

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5498374号
(P5498374)

(45) 発行日 平成26年5月21日(2014.5.21)

(24) 登録日 平成26年3月14日(2014.3.14)

(51) Int. Cl.

F 1

C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	116
C07D 519/00	(2006.01)	C07D 471/04	CSP
A61K 31/519	(2006.01)	C07D 519/00	311
A61K 31/5377	(2006.01)	A61K 31/519	
A61P 1/04	(2006.01)	A61K 31/5377	

請求項の数 35 (全 143 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-504040 (P2010-504040)
(86) (22) 出願日	平成20年3月31日(2008.3.31)
(65) 公表番号	特表2010-524930 (P2010-524930A)
(43) 公表日	平成22年7月22日(2010.7.22)
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/004208
(87) 国際公開番号	W02008/130481
(87) 国際公開日	平成20年10月30日(2008.10.30)
審査請求日	平成23年2月16日(2011.2.16)
(31) 優先権主張番号	60/925,109
(32) 優先日	平成19年4月17日(2007.4.17)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	61/010,512
(32) 優先日	平成20年1月8日(2008.1.8)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	500538564
	エボテック・アーゲー
	ドイツ連邦共和国、デー-22525 ハンブルグ、シュナッケンブルグアレー 114番地
(74) 代理人	100078282
	弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100062409
	弁理士 安村 高明
(74) 代理人	100113413
	弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

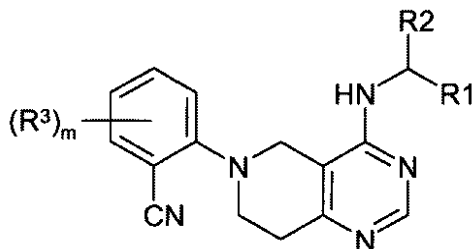
(54) 【発明の名称】 2-シアノフェニル縮合複素環式化合物および組成物、ならびにその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式1に記載の化合物：

【化92】

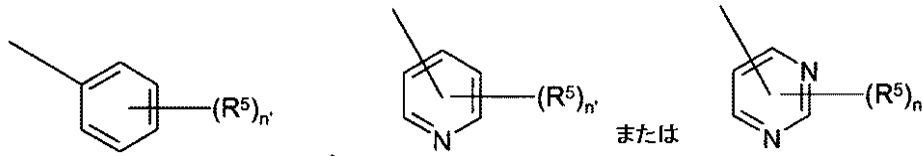


1

またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体もしくは同位体改変体であって、ここで、

R¹ は、非置換の、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリン、メチレンジオキシフェニル、イミダゾピリジル、ベンゾオキサゾリルまたはインドリルであるか、あるいは R¹ は、

【化95】



であり、ここで、下付き文字 n' は、1 ~ 5 から選択され、各 R^5 は、独立して、水素、非置換のアルキル、非置換のアルキルアミノ、非置換のアルコキシ、非置換のアルキルで置換されたスルホニル、シアノ、非置換のシクロアルキル、非置換のジアルキルアミノ、ハロ、 CHF_2 、トリフルオロメチル、トリアゾリル、非置換のアルキルチオ、およびモルホリニルから選択され；

R^2 は、H、Me、Et、 n -Pr、 t -Bu、 CF_3 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2CH_2OAc 、 $CH_2(CH_2)_2OH$ 、 CH_2CH_2NHMe 、 CH_2NMe_2 、 $CH_2CH_2NMe_2$ 、 CH_2CONH_2 、 CH_2CONMe_2 、 CH_2COOH 、 CH_2CH_2COOH 、 $CH_2(CH_2)_2COOH$ 、 CH_2OMe および CH_2CH_2OMe から選択され；

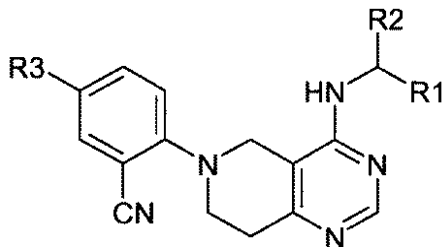
各 R^3 は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ハロ、およびハロアルキルからなる群から選択され； m は、1、2、3 または 4 である；

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体もしくは同位体改変体。

【請求項2】

式2に記載の化合物：

【化93】



2

またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体もしくは同位体改変体であって、

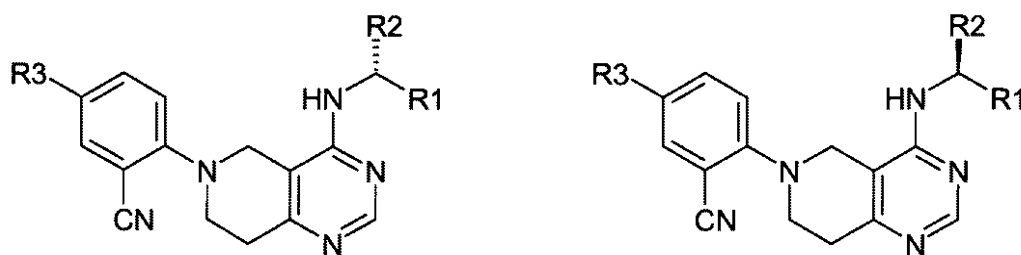
ここで、 R^1 および R^2 は、請求項1に記載の通りであり； R^3 は、ハロ、非置換の、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはシクロアルキルである；

化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体もしくは同位体改変体。

【請求項3】

式3aまたは3bに記載の鏡像異性的に純粋な化合物：

【化94】



3a

3b

またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体もしくは同位体改変体であって

ここで、 R^1 および R^2 は、請求項 1 に記載の通りであり； R^3 は、ハロ、非置換の、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはシクロアルキルである；
鏡像異性的に純粋な化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体もしくは同位体改変体。

【請求項 4】

R^1 が、非置換の、フェニル、ピリジルまたはピリミジニルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

下付き文字 n' が、1、2 または 3 である、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 6】

下付き文字 n' が、1 または 2 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

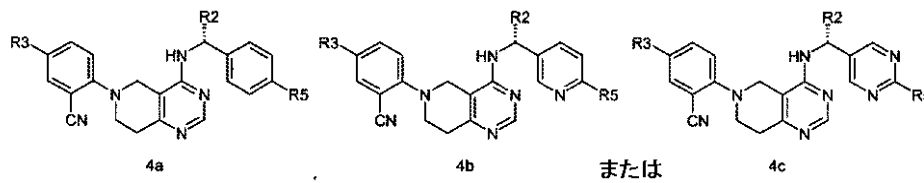
各 R^5 が、独立して、H、Me、Et、Pr、イソ-Pr、Cl、F、Br、CN、OH、OMe、OEt、 CF_3 、 CHF_2 、t-Bu、SMe、 SO_2Me 、シクロプロピル、トリアゾリル、およびモルホリニルから選択される、請求項 1、5 および 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

前記化合物が、式 4 a、4 b または 4 c：

【化 9 6】

20



に記載の通りであり、ここで、 R^2 は、請求項 1 に記載の通りであり； R^3 は、請求項 2 に記載の通りであり； R^5 は、請求項 1 に記載の通りである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^5 が、H、Cl、F、Me、 CF_3 または OMe である、請求項 1 および 5 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 10】

R^2 が、Me である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

R^2 が、 CH_2OH または CH_2CH_2OH である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

R^3 が、非置換のアルキルである、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

R^3 が、Me または CF_3 である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 14】

R^3 が、ハロである、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

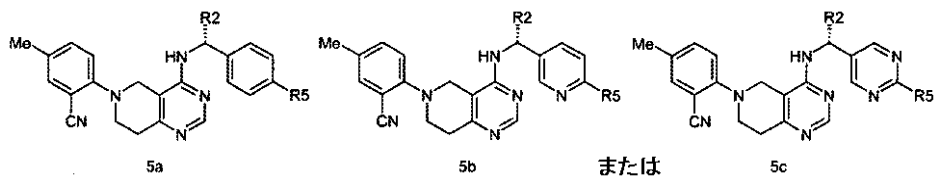
【請求項 15】

R^3 が、Cl である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 16】

前記化合物が、式 5 a、5 b または 5 c：

【化 9 7】



に記載の通りであり、ここで、 R^2 は、請求項 1 に記載の通りであり； R^5 は、請求項 1 に記載の通りである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

R^2 が、H、Me、Et、 CH_2OH または CH_2CH_2OH である、請求項 1 6 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

R^5 が、H、Cl、F、Me、 CF_3 または OMe である、請求項 1 6 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

以下：

5 - メチル - 2 - { 4 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル；

5 - プロモ - 2 - { 4 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル；

5 - シクロプロピル - 2 - { 4 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル；

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル；

5 - トリフルオロメチル - 2 - { 4 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル；

5 - プロモ - 2 - { 4 - [(R) - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル；

5 - メチル - 2 - { 4 - [(R) - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル；

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(R) - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル；

5 - フルオロ - 2 - { 4 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル；

2 - { 4 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル；

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(2 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル；

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(6 - ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ]

10

20

30

40

50

-] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;
- 5 - クロロ - 2 - { 4 - [(6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;
- 5 - プロモ - 2 - { 4 - [(6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 5 - クロロ - 2 - { 4 - [(3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;
- 5 - クロロ - 2 - { 4 - [(5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;
- (R) - 3 - [6 - (4 - クロロ - 2 - シアノ - フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - プロピオン酸 tert - ブチルエステル ;
- (R) - 3 - [6 - (4 - クロロ - 2 - シアノ - フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - プロピオン酸 ;
- 5 - クロロ - 2 - { 4 - [(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - プロピルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - プロピルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(R) - 1 - (6 - ジフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシ - プロピルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - エチルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - プロピルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [3 - ヒドロキシ - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - プロピルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(S) - 2 - メトキシ - 1 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - エチルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 5 - メチル - 2 - { 4 - [(ピリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

- 2 - { 4 - [(5 - シクロプロピル - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(4 - アミノ - 2 - メチル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(3 , 5 - ジクロロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(6 - エチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ; 10
- 5 - クロロ - 2 - { 4 - [(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - プロピルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;
- 5 - クロロ - 2 - { 4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;
- 2 - [4 - (3 - シアノ - ベンジルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ; 20
- 2 - { 4 - [(ベンゾオキサゾール - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 5 - メチル - 2 - { 4 - [(2 - メチル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;
- 5 - メチル - 2 - [4 - (4 - メチル - 3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - ベンジルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンゾニトリル ; 30
- (R) - 3 - [6 - (2 - シアノ - 4 - メチル - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - プロピオン酸 ;
- (R) - 3 - [6 - (2 - シアノ - 4 - メチル - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;
- (R) - 3 - [6 - (2 - シアノ - 4 - メチル - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - N , N - ジメチル - プロピオンアミド ;
- 5 - クロロ - 2 - { 4 - [(イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ; 40
- 5 - クロロ - 2 - { 4 - [(2 - メチル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 5 - クロロ - 2 - { 4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] 50

- プリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;
 2 - [4 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - ベンジルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H -
 ピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
 5 - メチル - 2 - [4 - (4 - メチル - 3 - メチルスルファニル - ベンジルアミノ) - 7
 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 6 - イル] - ベンゾニトリル
 ;
 2 - [4 - (4 - クロロ - 3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 4 - イル - ベンジルアミノ
) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 6 - イル] - 5 - メチ
 ル - ベンゾニトリル ;
 5 - クロロ - 2 - [4 - (3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 4 - イル - ベンジルアミノ
) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 6 - イル] - ベンゾニ
 トリル ;
 5 - クロロ - 2 - [4 - (4 - クロロ - 3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 4 - イル - ベ
 ンジルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 6 - イル
] - ベンゾニトリル ;
 5 - メチル - 2 - [4 - (3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 4 - イル - ベンジルアミノ
) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 6 - イル] - ベンゾニ
 トリル ;
 2 - { 4 - [(4 - アミノ - 2 - メトキシ - プリミジン - 5 - イルメチル) - アミノ] -
 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル -
 ベンゾニトリル ;
 2 - [4 - (3 - ヨード - 4 - メチル - ベンジルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピ
 リド [4 , 3 - d] プリミジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
 5 - クロロ - 2 - { 4 - [(R) - 1 - (2 - メトキシ - プリミジン - 5 - イル) - エチ
 ルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 6 - イル } -
 ベンゾニトリル ;
 2 - { 4 - [(R) - 1 - (2 - メトキシ - プリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] -
 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル -
 ベンゾニトリル ;
 2 - [4 - (3 - メタンスルホニル - 4 - メチル - ベンジルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ
 - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
 2 - { 4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - メトキシ - プリミジン - 5 - イル) -
 エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 6 - イル
 } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
 2 - { 4 - [(2 - イソプロピル - プリミジン - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 -
 ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニ
 トリル ;
 5 - クロロ - 2 - { 4 - [(R) - 1 - (6 - ジフルオロメチル - プリジン - 3 - イル)
 - 3 - ヒドロキシ - プロピルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]
 プリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;
 5 - メチル - 2 - [4 - (4 - メチル - 3 - モルホリン - 4 - イル - ベンジルアミノ) -
 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 6 - イル] - ベンゾニトリ
 ル ;
 2 - { 4 - [(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (6 - トリフルオロメチル - プリジン - 3 -
 イル) - プロピルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン
 - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
 2 - { 4 - [(S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (6 - トリフルオロメチル - プリジン - 3 -
 イル) - プロピルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] プリミジン
 - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
 5 - メチル - 2 - { 4 - [(R) - 1 - (2 - メチル - プリミジン - 5 - イル) - エチル

- アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;
- 5 - メチル - 2 - { 4 - [(S) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 5 - クロロ - 2 - { 4 - [(2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ; 10
- 2 - { 4 - [(S) - 1 - (6 - ジフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 2 - [4 - (4 - クロロ - 3 - メタンスルホニル - ベンジルアミノ) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 5 - クロロ - 2 - { 4 - [(S) - 1 - (6 - ジフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;
- 5 - クロロ - 2 - { 4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ; 20
- 2 - { 4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 5 - クロロ - 2 - { 4 - [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;
- 5 - クロロ - 2 - [4 - (3 - メタンスルホニル - 4 - メチル - ベンジルアミノ) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンゾニトリル ; 30
- 酢酸 (R) - 3 - [6 - (2 - シアノ - 4 - メチル - フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - プロピルエステル ;
- 5 - クロロ - 2 - { 4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;
- 5 - メチル - 2 - { 4 - [(キノキサリン - 6 - イルメチル) - アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;
- 5 - メチル - 2 - { 4 - [(キノリン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ; 40
- 2 - { 4 - [(1 H - インドール - 6 - イルメチル) - アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 2 - [4 - (1 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル - エチルアミノ) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 5 - クロロ - 2 - { 4 - [(キノキサリン - 6 - イルメチル) - アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ; 50

5 - メチル - 2 - [4 - (1 - ピラジン - 2 - イル - エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンゾニトリル ;

5 - メチル - 2 - [4 - (1 - キノキサリン - 6 - イル - エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [(S) - 1 - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [1 - (4 - クロロ - 3 - メタンシルホニル - フェニル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

2 - [4 - ((R) - 1 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

2 - [4 - ((S) - 1 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [1 - (3 - メタンシルホニル - 4 - メチル - フェニル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

5 - メチル - 2 - { 4 - [(キノリン - 7 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メタンシルホニル - フェニル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [(S) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メタンシルホニル - フェニル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

5 - メチル - 2 - [4 - ((R) - 1 - キノキサリン - 6 - イル - エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンゾニトリル ;
および

5 - メチル - 2 - [4 - ((S) - 1 - キノキサリン - 6 - イル - エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンゾニトリル ;
からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、互変異性体もしくは同位体改変体。

【請求項 20】

薬学的に許容可能なキャリア、および薬学的に有効量の請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、薬学的組成物。

【請求項 21】

前記キャリアが、非経口投与に適したものである、請求項 20 に記載の薬学的組成物。

【請求項 22】

前記キャリアが、経口投与に適したものである、請求項 20 に記載の薬学的組成物。

【請求項 23】

前記キャリアが、局所的投与に適したものである、請求項 20 に記載の薬学的組成物。

【請求項 24】

インビボでの P2X₇ レセプターの異常な活性に因果関係がある疾患または状態を哺乳動物において予防するか、処置するかまたは改善するための組成物であって、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 25】

インビボにおける P2X₃ レセプターの異常な活性に因果関係がある疾患または状態を哺乳動物において予防するか、処置するかまたは改善するための組成物であって、請求項

10

20

30

40

50

1 ~ 19 のいずれかに記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 26】

前記疾患または状態が、疼痛状態である、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記疾患または状態が、炎症性の疾患または状態である、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 28】

急性疼痛、炎症性疼痛および神経因性疼痛を含む疼痛、慢性疼痛、内臓痛、歯痛、ならびに片頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛を含む頭痛、パーキンソン病、多発性硬化症；神経炎症、外傷性脳損傷、脳炎によって媒介されるかまたはそれらをもたらす疾患および障害；中枢的に媒介される神経精神医学的な疾患および障害、躁鬱病、双極性疾患、不安、統合失調症、摂食障害、睡眠障害、ならびに認知障害；癲癇および発作性障害；前立腺、膀胱および腸の機能不全、尿失禁、排尿躊躇、直腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大、ならびに炎症性腸疾患；呼吸器および気道の疾患および障害、アレルギー性鼻炎、喘息、ならびに反応性気道疾患および慢性閉塞性肺疾患；炎症、関節炎、関節リウマチおよび変形性関節症によって媒介されるかまたはそれらをもたらす疾患および障害、心筋梗塞、様々な自己免疫疾患および自己免疫障害、ブドウ膜炎、ならびにアテローム性動脈硬化症；そう痒/そう痒症、乾癬；肥満症；脂質障害；癌；血圧；脊髄損傷；および腎障害から選択される疾患または状態の処置または予防のための組成物であって、請求項 1 ~ 19 のいずれかに記載の化合物を含む、組成物。

10

【請求項 29】

前記疾患または状態が、関節リウマチである、請求項 28 に記載の組成物。

20

【請求項 30】

前記疾患または状態が、外傷性脳損傷である、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 31】

前記疾患または状態が、変形性関節症である、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 32】

前記疾患または状態が、疼痛である、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 33】

前記疾患または状態が、神経因性疼痛である、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 34】

前記疼痛が、乳房切除後疼痛症候群、断端痛、幻肢痛、口腔神経因性疼痛、内臓痛、シヤルコー疼痛、歯痛、毒ヘビ咬傷、クモ咬傷、昆虫刺傷、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパシー、反射性交感神経性ジストロフィ、三叉神経痛、変形性関節症、関節リウマチ、線維筋痛症、ギランバレー症候群、知覚異常性大腿神経痛、口腔灼熱症候群、両側末梢神経障害、灼熱痛、坐骨神経炎、末梢神経炎、多発性神経炎、分節性神経炎、ゴンボール神経炎、ニューロン炎、頸腕神経痛、頭部神経痛、膝神経痛、舌咽神経痛、片頭痛性神経痛、特発性神経痛、肋間神経痛、乳房神経痛、顎関節神経痛、モートン神経痛、鼻毛様体神経痛、後頭神経痛、紅神経痛、スラダー神経痛、蝶形口蓋神経痛、眼窩上神経痛、ピディアン神経痛、副鼻腔炎性頭痛、緊張性頭痛、分娩、出産、腸内ガス、月経、癌および外傷からなる群から選択される状態に関連している、請求項 28 に記載の組成物。

30

40

【請求項 35】

前記内臓痛が、胃食道逆流性疾患、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、膵炎、様々な婦人科学的または泌尿器科学的な障害に関連する、請求項 28 または 34 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

分野

テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジンなるクラスの縮合複素環式化合物およびそのような化合物を含む薬学的組成物が、本明細書中に提供される。本明細書中に提供さ

50

れる縮合複素環式化合物および薬学的組成物を用いて、哺乳動物における状態、例えば、関節炎、パーキンソン病、アルツハイマー病、喘息、心筋梗塞、疼痛症候群（急性および慢性または神経因性）、神経変性障害、統合失調症、認知障害、不安、鬱病、炎症性腸疾患および自己免疫障害（これらに限定されない）を予防および/または処置するため、ならびに神経保護を促進するための方法もまた提供される。

【背景技術】

【0002】

背景

疼痛および中枢神経系の障害または疾患を効果的に管理するための治療戦略が探し求められている。

10

【0003】

国際特許出願公開番号特許文献1では、慢性および急性の疼痛状態、そう痒ならびに尿失禁の処置に有用であると言われているジアリールピペラジンおよび関連化合物が開示されている。

【0004】

特許文献2には、アルファ1A/Bアドレナリンレセプターアンタゴニストのような、ある特定のキナゾロン誘導体が記載されており、特許文献3と特許文献4の両方には、女性の性機能障害の処置に使用するための同じクラスの化合物が記載されている。特許文献5には、レセプター調節因子(modulators)として適用される可能性を有する、ある特定の置換ビフェニル-4-カルボン酸アリールアミドアナログが記載されている。また、特許文献6には、ある特定の二環式ピリミジン誘導体が記載されており、特許文献7および特許文献8には、縮合複素環式PDE7インヒビターが記載されている。

20

【0005】

特許文献9と特許文献10の両方には、鎮痛活性、中枢神経系活性および精神薬理(psychopharmacologic)活性を示すと言われている一連の3-ウレイドピロリジンが記載されている。これらの特許では、特に、それぞれ1-(1-フェニル-3-ピロリジニル)-3-フェニル尿素および1-(1-フェニル-3-ピロリジニル)-3-(4-メトキシフェニル)尿素なる化合物が開示されている。特許文献11および特許文献12では、NPYレセプターサブタイプY5に関連する障害および疾患(例えば、肥満症)の処置に有用であると述べられている一連のピラゾール誘導体が開示されている。特許文献11では、特に、5-アミノ-N-イソキノリン-5-イル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドなる化合物が開示されている。特許文献12では、特に、5-メチル-N-キノリン-8-イル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、5-メチル-N-キノリン-7-イル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、5-メチル-N-キノリン-3-イル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、N-イソキノリン-5-イル-5-メチル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、5-メチル-N-キノリン-5-イル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、1-(3-クロロフェニル)-N-イソキノリン-5-イル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、N-イソキノリン-5-イル-1-(3-メトキシフェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、1-(3-フルオロフェニル(fuorophenyl))-N-イソキノリン-5-イル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、1-(2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-N-イソキノリン-5-イル-5-メチル-1N-ピラゾール-3-カルボキサミド、5-メチル-N-(3-メチルイソキノリン-5-イル)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1N-ピラゾール-3-カルボキサミド、5-メチル-N-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドなる化合物が開示されている。

30

40

50

【 0 0 0 6 】

独国特許出願番号 2 5 0 2 5 8 8 には、一連のピペラジン誘導体が記載されている。この出願では、特に、N - [3 - [2 - (ジエチルアミノ) エチル] - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 7 - キノリニル] - 4 - フェニル - 1 - ピペラジンカルボキサミドなる化合物が開示されている。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 7 】

【 特許文献 1 】 国際公開第 0 2 / 0 8 2 2 1 号パンフレット

【 特許文献 2 】 国際公開第 0 2 / 0 5 3 5 5 8 号パンフレット

10

【 特許文献 3 】 国際公開第 0 3 / 0 7 6 4 2 7 号パンフレット

【 特許文献 4 】 国際公開第 0 4 / 0 4 1 2 5 9 号パンフレット

【 特許文献 5 】 国際公開第 0 4 / 5 6 7 7 4 号パンフレット

【 特許文献 6 】 国際公開第 0 3 / 1 0 4 2 3 0 号パンフレット

【 特許文献 7 】 米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 0 9 2 9 0 8 号明細書

【 特許文献 8 】 国際公開第 0 2 / 0 8 7 5 1 3 号パンフレット

【 特許文献 9 】 米国特許第 3 , 4 2 4 , 7 6 0 号明細書

【 特許文献 1 0 】 米国特許第 3 , 4 2 4 , 7 6 1 号明細書

【 特許文献 1 1 】 国際公開第 0 1 / 6 2 7 3 7 号パンフレット

【 特許文献 1 2 】 国際公開第 0 0 / 6 9 8 4 9 号パンフレット

20

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 8 】

要旨

神経性および炎症性の障害および機能不全に関連している状態の予防および処置において有効性および選択性を有する、縮合複素環式 (heterocyclic) 化合物およびその薬学的組成物が、本明細書中に提供される。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 9 】

特に、提供される化合物、薬学的組成物および方法は、哺乳動物における一連の状態 (例えば、様々な起源または病因の疼痛、例えば、急性、慢性、炎症性および神経因性の疼痛、歯痛および頭痛 (例えば、片頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛) であるがこれらに限定されない) を処置、予防または改善するために有用である。いくつかの実施形態において、提供される化合物、薬学的組成物および方法は、炎症性疼痛ならびに関連する痛覚過敏および異痛症の処置に有用である。いくつかの実施形態において、提供される化合物、薬学的組成物および方法は、神経因性疼痛および関連する痛覚過敏症および異痛症 (例えば、三叉神経痛またはヘルペス神経痛、糖尿病性ニューロパシー、灼熱痛、交感神経依存性疼痛および腕神経叢裂離などの求心路遮断症候群) の処置に有用である。いくつかの実施形態において、提供される化合物、薬学的組成物および方法は、関節炎を処置するための抗炎症性剤、ならびにパーキンソン病、アルツハイマー病、喘息、心筋梗塞、神経変性障害、炎症性腸疾患および自己免疫障害、腎障害、肥満症、摂食障害、癌、統合失調症、癩癩、睡眠障害、認知障害、鬱病、不安、血圧および脂質障害を処置するための薬剤として有用である。

30

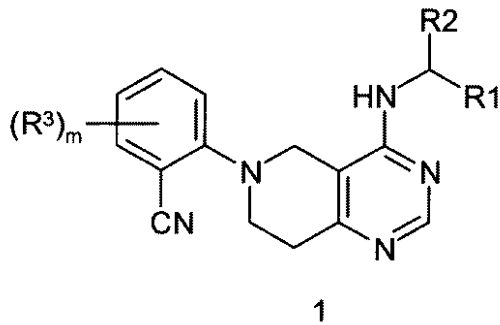
40

【 0 0 1 0 】

したがって、1つの局面において、式 1 :

【 0 0 1 1 】

【化1】



10

を有する縮合複素環式化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、互変異性体もしくは同位体改変体が提供され、ここで、

R¹は、置換されていないか、または1つ以上のR⁴基で置換された、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R²は、H、置換または非置換の、C₁-C₆アルキルまたはシクロアルキルであり；

R³およびR⁴の各々は、独立して、H、アルキル、アシル、アシルアミノ、アルキルアミノ、アルキルチオ(alkythio)、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、アリールアルキル、スルホ、置換スルホ、置換スルホニル、置換スルフィニル、置換スルファニル、アジド、カルバモイル、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロおよびチオールからなる群から選択され；mは、1、2、3または4である。

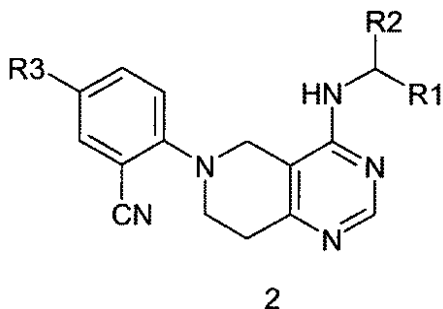
20

【0012】

1つの局面において、式2：

【0013】

【化2】



30

を有する縮合複素環式化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、互変異性体もしくは同位体改変体が提供され、ここで、R¹、R²、R³およびR⁴は、式1について記載したとおりである。

【0014】

ある特定の実施形態において、式2に関して、R³は、ハロ、置換または非置換の、C₁-C₆アルキルまたはシクロアルキルである。さらなる実施形態において、R³は、Cl、F、MeまたはCF₃である。

40

【0015】

ある特定の実施形態において、式1~2に記載の化合物は、鏡像異性的に純粋である。ある特定の実施形態において、式1~2に記載の鏡像異性的に純粋な化合物を含む薬学的組成物が提供される。ある特定の実施形態において、式1~2に記載の鏡像異性的に純粋な化合物または式1~2に記載の鏡像異性的に純粋な化合物を含む薬学的組成物を投与する工程を包含する処置方法が提供される。

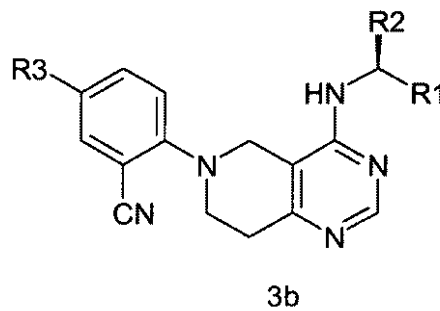
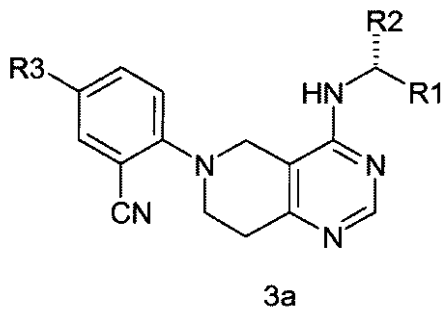
【0016】

50

したがって、1つの局面において、式3 aまたは3 b：

【0017】

【化3】



10

を有する縮合複素環式化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、互変異性体もしくは同位体改変体が提供され、ここで、 R^1 、 R^2 および R^4 は、式1について記載したとおりであり； R^3 は、ハロ、置換または非置換の、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはシクロアルキルである。

【0018】

ある特定の実施形態において、式3 aまたは3 bに記載の化合物は、鏡像異性的に純粋である。ある特定の実施形態において、式3 aまたは3 bに記載の鏡像異性的に純粋な化合物を含む薬学的組成物が提供される。ある特定の実施形態において、式3 aもしくは3 bに記載の鏡像異性的に純粋な化合物、または式3 aもしくは3 bに記載の鏡像異性的に純粋な化合物を含む薬学的組成物を投与する工程を包含する処置方法が提供される。

20

【0019】

1つの局面において、本明細書中に提供される縮合複素環式化合物、および薬学的キャリア、賦形剤または希釈剤を含む薬学的組成物が提供される。その薬学的組成物は、本明細書中で開示される縮合複素環式化合物のうちの1つ以上を含み得る。

【0020】

本明細書中で開示される薬学的組成物および処置方法において有用な本明細書中に提供される縮合複素環式化合物は、調製され、使用されるときに、薬学的に許容可能であり得ることが理解されるだろう。

30

【0021】

1つの局面において、本明細書中に列挙される状態の中のもの、特に、例えば、関節炎、喘息、心筋梗塞、脂質障害、認知障害、不安、統合失調症、鬱病、アルツハイマー病などの記憶障害、炎症性腸疾患および自己免疫障害に関連し得るような状態を予防、処置または改善するための方法が提供され、その方法は、上記状態を予防、処置または改善するのに有効な量の、本明細書中に提供されるような1つ以上の化合物またはそれらの薬学的組成物を、そのような予防、処置または改善の必要がある哺乳動物に投与する工程を包含する。

【0022】

なおも別の局面において、疼痛反応を生じるか、または哺乳動物における感覚神経の基礎活性の維持の不均衡に関係する、状態を予防、処置または改善するための方法が提供される。本明細書中に提供される縮合複素環式化合物は、様々な起源または病因の疼痛、例えば、急性、炎症性の疼痛（例えば、変形性関節症および関節リウマチに関連する疼痛）；様々な神経因性疼痛症候群（例えば、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、反射性交感神経性ジストロフィ、糖尿病性ニューロパシー、ギラン（Guillain）バレー症候群、線維筋痛症、幻肢痛、乳房切除後（post-mastectomy）疼痛、末梢神経障害、HIVニューロパシー、ならびに化学療法誘発性および他の医原性のニューロパシー）；内臓痛（例えば、胃食道逆流性疾患、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、膵炎、ならびに様々な婦人科学および泌尿器科学的な障害に関連するもの）、歯痛および頭痛（例えば、片頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛）を処置するための鎮痛薬としての用途を有する

40

50

【0023】

1つの局面において、哺乳動物において神経変性の疾患または障害を予防、処置または改善するための方法が提供される。神経変性の疾患または障害は、例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病および多発性硬化症；例えば脳炎などの神経炎症によって媒介されるかまたはそれをもたらす疾患および障害；中枢的に媒介される神経精神医学的な疾患および障害、例えば、躁鬱病、双極性疾患、不安、統合失調症、摂食障害、睡眠障害および認知障害；癲癇および発作性障害；前立腺、膀胱および腸の機能不全、例えば、尿失禁、排尿躊躇、直腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大および炎症性腸疾患；呼吸器および気道の疾患および障害、例えば、アレルギー性鼻炎、喘息および反応性気道疾患および慢性閉塞性肺疾患；炎症、例えば、関節リウマチおよび変形性関節症によって媒介されるかまたはそれらをもたらす疾患および障害、心筋梗塞、様々な自己免疫疾患および自己免疫障害；そう痒/そう痒症、例えば、乾癬；肥満症；脂質障害；癌；および腎障害であり得る。代表的には、その方法は、状態を処置するかまたは状態を予防するのに有効な量の本明細書中に提供されるような化合物のうちの1つ以上、またはそれらの薬学的組成物を、そのような処置または予防の必要がある哺乳動物に投与する工程を包含する。

10

【0024】

上に示した処置方法に加えて、本発明は、上記のような処置のために投与され得る薬物を調製するための、本発明の化合物のいずれかの使用、ならびに、開示および明示される処置のためのそのような化合物にまで及ぶ。

20

【0025】

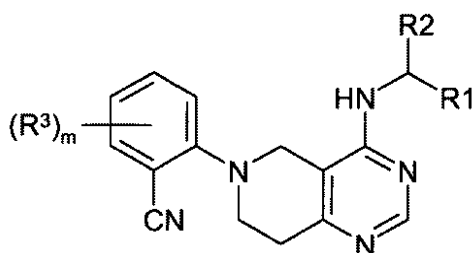
さらなる局面において、本明細書中に記載される縮合複素環式化合物を合成するための方法が提供され、代表的な合成プロトコルおよび合成経路が以下に記載される。ある特定の実施形態において、不斉合成によって式1に記載の鏡像異性的に純粋な化合物を作製する方法が提供される。ある特定の実施形態において、キラル分割によって、式1に記載の鏡像異性的に純粋な化合物を作製する方法が提供される。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

式1に記載の化合物：

【化92】



1

30

またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、互変異性体もしくは同位体改変体であって、ここで、

R^1 は、置換されていないか、または1つ以上の R^4 基で置換された、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R^2 は、H、置換または非置換の、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはシクロアルキルであり；

R^3 および R^4 の各々は、独立して、H、アルキル、アシル、アシルアミノ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、アリールアルキル、スルホ、置換スルホ、置換スルホニル、置換スルフィニル、置換スルファニル、アジド、カルバモイル、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ジア

40

50

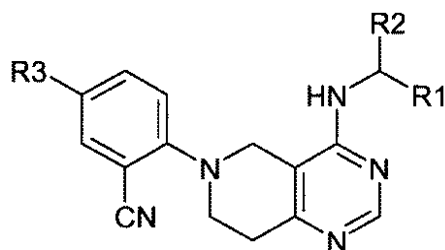
ルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリーールオキシ、ヘテロアリーール、ヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロおよびチオールからなる群から選択され；mは、1、2、3または4である；

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、互変異性体もしくは同位体改変体。

(項目2)

式2に記載の化合物：

【化93】



2

10

またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、互変異性体もしくは同位体改変体であって、

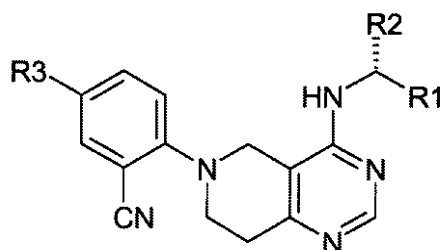
ここで、R¹、R²およびR⁴は、項目1に記載の通りであり；R³は、ハロ、置換または非置換の、C₁-C₆アルキルまたはシクロアルキルである；

化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、互変異性体もしくは同位体改変体。

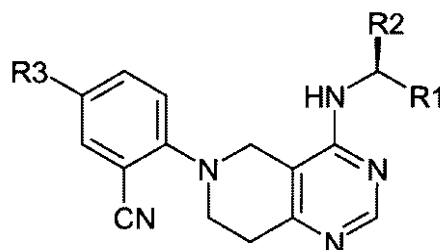
(項目3)

式3aまたは3bに記載の鏡像異性的に純粋な化合物：

【化94】



3a



3b

30

またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、互変異性体もしくは同位体改変体であって、

ここで、R¹、R²およびR⁴は、項目1に記載の通りであり；R³は、ハロ、置換または非置換の、C₁-C₆アルキルまたはシクロアルキルである；

鏡像異性的に純粋な化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、互変異性体もしくは同位体改変体。

(項目4)

R¹が、置換または非置換の、アリーールまたはヘテロアリーールである、項目1~3のいずれか1項に記載の化合物。

(項目5)

R¹が、置換または非置換の、ビスアリーール、ビスアルキルまたはビスヘテロアリーールである、項目1~3のいずれか1項に記載の化合物。

(項目6)

40

50

R¹ が、非置換の、フェニル、ピリジルまたはピリミジニルである、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7)

R¹ が、非置換の、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリン、メチレンジオキシフェニル、イミダゾピリジル、ベンゾオキサゾリルおよびインドリルから選択される、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

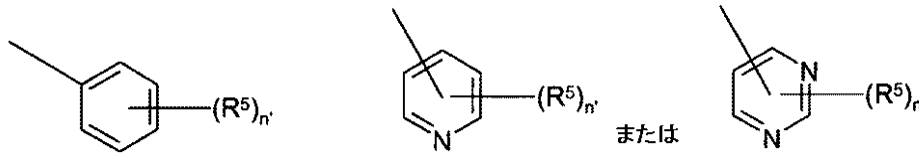
(項目 8)

R¹ が、Me、Et、Pr、イソ-Pr、Ph、Cl、F、Br、CN、OH、OMe、OEt、OPh、COPh、CO₂Me、CH₂-N-モルホリノ、CH₂-N-(4-Me-ピペリジノ)、NH₂、CONH₂、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂、t-Bu、SMe、CH=CH-CO₂H、SOMe、SO₂Me、SO₂CF₃、SO₂NH₂、SO₃H、SO₃Me、シクロプロピルで置換された、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリン、メチレンジオキシフェニル、イミダゾピリジル、ベンゾオキサゾリルおよびインドリルから選択される、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 9)

R¹ が、

【化 9 5】



であり、ここで、下付き文字 n' は、1 ~ 5 から選択され、各 R⁵ は、独立して、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアシル、置換または非置換のアシルアミノ、置換または非置換のアルキルアミノ、置換または非置換のアルキルチオ、置換または非置換のアルコキシ、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、置換または非置換のアルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換アリール、アリールアルキル、スルホ、置換スルホ、置換スルホニル、置換スルフィニル、置換スルファニル、アジド、置換または非置換のカルバモイル、カルボキシル、シアノ、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のシクロヘテロアルキル、置換または非置換のジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロおよびチオールから選択される、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 10)

下付き文字 n' が、1、2 または 3 である、項目 9 に記載の化合物。

(項目 11)

下付き文字 n' が、1 または 2 である、項目 9 に記載の化合物。

(項目 12)

各 R⁵ が、独立して、H、Me、Et、Pr、イソ-Pr、Ph、Cl、F、Br、CN、OH、OMe、OEt、OPh、COPh、CO₂Me、CH₂-N-モルホリノ、CH₂-N-(4-Me-ピペリジノ)、NH₂、CONH₂、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂、t-Bu、SMe、CH=CH-CO₂H、SOMe、SO₂Me、SO₂CF₃、SO₂NH₂、SO₃H、SO₃Me、シクロプロピル、トリアゾリル、モルホリニルおよびピリジルから選択される、項目 9 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 13)

前記化合物が、式 4 a、4 b または 4 c :

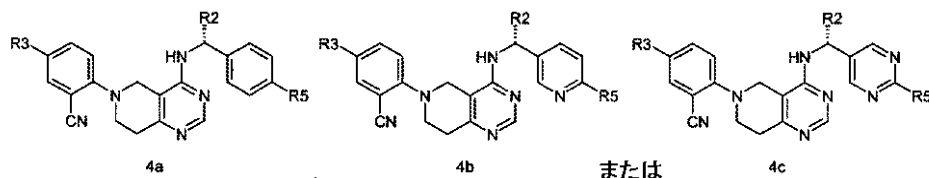
10

20

30

40

【化96】



に記載の通りであり、ここで、 R^2 は、項目1に記載の通りであり； R^3 は、項目2に記載の通りであり； R^5 は、項目9に記載の通りである、項目1に記載の化合物。

10

(項目14)

各 R^5 が、独立して、H、Me、Et、Pr、イソ-Pr、Ph、Cl、F、CN、OH、OMe、OEt、OPh、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂、t-Bu、SO₂Me、SO₂CF₃およびSO₃Meから選択される、項目9~13のいずれか1項に記載の化合物。

(項目15)

R^5 が、H、Cl、F、Me、CF₃またはOMeである、項目9~13のいずれか1項に記載の化合物。

(項目16)

R^2 が、H、Me、Et、n-Pr、t-Bu、CF₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、CH₂CH₂OAc、CH₂(CH₂)₂OH、CH₂CH₂NHMe、CH₂NMe₂、CH₂CH₂NMe₂、CH₂CONH₂、CH₂CONMe₂、CH₂COOH、CH₂CH₂COOH、CH₂(CH₂)₂COOH、CH₂OMeおよびCH₂CH₂OMeから選択される、項目1~15のいずれか1項に記載の化合物。

20

(項目17)

R^2 が、CH₂NR^{2'}R^{2''}、CH₂CH₂NR^{2'}R^{2''}およびCH₂CH₂CH₂NR^{2'}R^{2''}から選択され；ここで、 $R^{2'}$ および $R^{2''}$ は、一緒に結合して、複素環式環を形成し得る、項目1~15のいずれか1項に記載の化合物。

(項目18)

R^2 が、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロヘキシルから選択される、項目1~15のいずれか1項に記載の化合物。

30

(項目19)

R^2 が、Meである、項目1~15のいずれか1項に記載の化合物。

(項目20)

R^2 が、CH₂OHまたはCH₂CH₂OHである、項目1~15のいずれか1項に記載の化合物。

(項目21)

R^3 が、置換または非置換のアルキルである、項目1~20のいずれか1項に記載の化合物。

(項目22)

R^3 が、MeまたはCF₃である、項目1~20のいずれか1項に記載の化合物。

40

(項目23)

R^3 が、ハロゲンである、項目1~20のいずれか1項に記載の化合物。

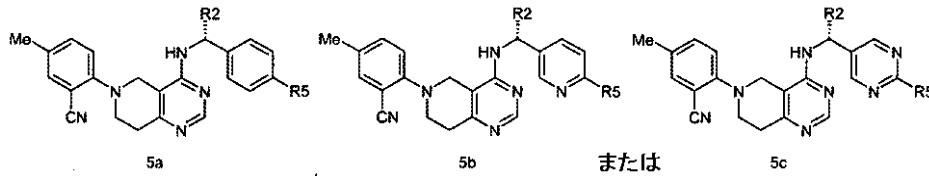
(項目24)

R^3 が、Clである、項目1~20のいずれか1項に記載の化合物。

(項目25)

前記化合物が、式5a、5bまたは5c：

【化 97】



に記載の通りであり、ここで、 R^2 は、項目 1 に記載の通りであり； R^5 は、項目 9 に記載の通りである、項目 1 に記載の化合物。

10

(項目 26)

R^2 が、H、Me、Et、 CH_2OH または CH_2CH_2OH である、項目 25 に記載の化合物。

(項目 27)

R^5 が、H、Cl、F、Me、 CF_3 または OMe である、項目 25 に記載の化合物。

(項目 28)

以下：

5 - メチル - 2 - { 4 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル；

20

5 - プロモ - 2 - { 4 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル；

5 - シクロプロピル - 2 - { 4 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル；

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル；

5 - トリフルオロメチル - 2 - { 4 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル；

30

5 - プロモ - 2 - { 4 - [(R) - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル；

5 - メチル - 2 - { 4 - [(R) - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル；

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(R) - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル；

40

5 - フルオロ - 2 - { 4 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル；

2 - { 4 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル；

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(2 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル；

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(6 - ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ

50

] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニ
トリル ;

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7
, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル
;

5 - プロモ - 2 - { 4 - [(6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7
, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル
;

2 - { 4 - [(6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7, 8 - ジヒド
ロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル
;

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル
メチル) - アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 -
イル } - ベンゾニトリル ;

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - ア
ミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベン
ゾニトリル ;

(R) - 3 - [6 - (4 - クロロ - 2 - シアノ - フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒ
ドロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - (6 - メトキシ - ピリ
ジン - 3 - イル) - プロピオン酸 tert - ブチルエステル ;

(R) - 3 - [6 - (4 - クロロ - 2 - シアノ - フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒ
ドロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - (6 - メトキシ - ピリ
ジン - 3 - イル) - プロピオン酸 ;

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピ
リジン - 3 - イル) - プロピルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d
] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - プロ
ピルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } -
5 - メチル - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [(R) - 1 - (6 - ジフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロ
キシ - プロピルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン -
6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - エ
チルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } -
5 - メチル - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - プ
ロピルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル
} - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [3 - ヒドロキシ - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) -
プロピルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イ
ル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [(S) - 2 - メトキシ - 1 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - エ
チルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } -
5 - メチル - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [(6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ
- 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ
- 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

5 - メチル - 2 - { 4 - [(ピリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ
- 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

10

20

30

40

50

2 - { 4 - [(5 - シクロプロピル - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [(4 - アミノ - 2 - メチル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [(3 , 5 - ジクロロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [(6 - エチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

10

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - プロピルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

2 - [4 - (3 - シアノ - ベンジルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [(イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

20

2 - { 4 - [(ベンゾオキサゾール - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

5 - メチル - 2 - { 4 - [(2 - メチル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

5 - メチル - 2 - [4 - (4 - メチル - 3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - ベンジルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンゾニトリル ;

30

(R) - 3 - [6 - (2 - シアノ - 4 - メチル - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - プロピオン酸 ;

(R) - 3 - [6 - (2 - シアノ - 4 - メチル - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;

(R) - 3 - [6 - (2 - シアノ - 4 - メチル - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - N , N - ジメチル - プロピオンアミド ;

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

40

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(2 - メチル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]

50

- ピリミジン - 6 - イル} - ベンゾニトリル ;
2 - [4 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - ベンジルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H -
ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
5 - メチル - 2 - [4 - (4 - メチル - 3 - メチルスルファニル - ベンジルアミノ) - 7
, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンゾニトリル
;
2 - [4 - (4 - クロロ - 3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 4 - イル - ベンジルアミノ
) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 5 - メチ
ル - ベンゾニトリル ;
5 - クロロ - 2 - [4 - (3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 4 - イル - ベンジルアミノ
) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンゾニ
トリル ;
5 - クロロ - 2 - [4 - (4 - クロロ - 3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 4 - イル - ベ
ンジルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル
] - ベンゾニトリル ;
5 - メチル - 2 - [4 - (3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 4 - イル - ベンジルアミノ
) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンゾニ
トリル ;
2 - { 4 - [(4 - アミノ - 2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミノ] -
7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル -
ベンゾニトリル ;
2 - [4 - (3 - ヨード - 4 - メチル - ベンジルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピ
リド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
5 - クロロ - 2 - { 4 - [(R) - 1 - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - エチ
ルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } -
ベンゾニトリル ;
2 - { 4 - [(R) - 1 - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] -
7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル -
ベンゾニトリル ;
2 - [4 - (3 - メタンスルホニル - 4 - メチル - ベンジルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ
- 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
2 - { 4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) -
エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル
} - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
2 - { 4 - [(2 - イソプロピル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 -
ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニ
トリル ;
5 - クロロ - 2 - { 4 - [(R) - 1 - (6 - ジフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル)
- 3 - ヒドロキシ - プロピルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d]
ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;
5 - メチル - 2 - [4 - (4 - メチル - 3 - モルホリン - 4 - イル - ベンジルアミノ) -
7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンゾニトリ
ル ;
2 - { 4 - [(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 -
イル) - プロピルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン
- 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
2 - { 4 - [(S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 -
イル) - プロピルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン
- 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
5 - メチル - 2 - { 4 - [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチル

アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル} - ベンゾニトリル;

5 - メチル - 2 - { 4 - [(S) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル} - ベンゾニトリル;

2 - { 4 - [(2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル} - 5 - メチル - ベンゾニトリル;

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル} - ベンゾニトリル;

10

2 - { 4 - [(S) - 1 - (6 - ジフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル} - 5 - メチル - ベンゾニトリル;

2 - [4 - (4 - クロロ - 3 - メタンシルホニル - ベンジルアミノ) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ベンゾニトリル;

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(S) - 1 - (6 - ジフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル} - ベンゾニトリル;

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル} - ベンゾニトリル;

20

2 - { 4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル} - 5 - メチル - ベンゾニトリル;

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル} - ベンゾニトリル;

5 - クロロ - 2 - [4 - (3 - メタンシルホニル - 4 - メチル - ベンジルアミノ) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンゾニトリル;

30

酢酸 (R) - 3 - [6 - (2 - シアノ - 4 - メチル - フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - プロピルエステル;

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル} - ベンゾニトリル;

5 - メチル - 2 - { 4 - [(キノキサリン - 6 - イルメチル) - アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル} - ベンゾニトリル;

5 - メチル - 2 - { 4 - [(キノリン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル} - ベンゾニトリル;

40

2 - { 4 - [(1 H - インドール - 6 - イルメチル) - アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル} - 5 - メチル - ベンゾニトリル;

2 - { 4 - [(ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル} - 5 - メチル - ベンゾニトリル;

2 - [4 - (1 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル - エチルアミノ) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ベンゾニトリル;

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(キノキサリン - 6 - イルメチル) - アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル} - ベンゾニトリル;

50

5 - メチル - 2 - [4 - (1 - ピラジン - 2 - イル - エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンゾニトリル ;

5 - メチル - 2 - [4 - (1 - キノキサリン - 6 - イル - エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [(S) - 1 - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [1 - (4 - クロロ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

2 - [4 - ((R) - 1 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

2 - [4 - ((S) - 1 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [1 - (3 - メタンスルホニル - 4 - メチル - フェニル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

5 - メチル - 2 - { 4 - [(キノリン - 7 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [(S) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

5 - メチル - 2 - [4 - ((R) - 1 - キノキサリン - 6 - イル - エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンゾニトリル ;
および

5 - メチル - 2 - [4 - ((S) - 1 - キノキサリン - 6 - イル - エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンゾニトリル ;

からなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体改変体。

(項目 2 9)

薬学的に許容可能なキャリア、および薬学的に有効量の項目 1 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、薬学的組成物。

(項目 3 0)

前記キャリアが、非経口投与に適したものである、項目 2 9 に記載の薬学的組成物。

(項目 3 1)

前記キャリアが、経口投与に適したものである、項目 2 9 に記載の薬学的組成物。

(項目 3 2)

前記キャリアが、局所的投与に適したものである、項目 2 9 に記載の薬学的組成物。

(項目 3 3)

疾患または状態を予防するかまたは処置する必要のある哺乳動物において、そのような予防または処置を行うための方法であって、該方法は、該哺乳動物に、疾患を処置するかまたは状態を処置するのに有効な量の項目 2 9 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目 3 4)

前記疾患または状態が：急性疼痛、炎症性疼痛および神経因性疼痛を含む疼痛、慢性疼

10

20

30

40

50

痛、歯痛、ならびに片頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛を含む頭痛、パーキンソン病、アルツハイマー病および多発性硬化症；神経炎症、脳炎によって媒介されるか、またはそれらをもたらす、疾患および障害；中枢的に媒介される神経精神医学的な疾患および障害、躁鬱病、双極性疾患、不安、統合失調症、摂食障害、睡眠障害、ならびに認知障害；神経性および神経変性の疾患および障害；癲癇および発作性障害；前立腺、膀胱および腸の機能不全、尿失禁、排尿躊躇、直腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大、ならびに炎症性腸疾患；呼吸器および気道の疾患および障害、アレルギー性鼻炎、喘息、ならびに反応性気道疾患および慢性閉塞性肺疾患；炎症、関節炎、関節リウマチおよび変形性関節症によって媒介されるかまたはそれらをもたらす疾患および障害、心筋梗塞、自己免疫疾患および自己免疫障害、そう痒／そう痒症、乾癬；肥満症；脂質障害；癌；および腎障害から選択される、項目 3 3 に記載の方法。

10

(項目 3 5)

前記疾患または状態が、パーキンソン病である、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記疾患または状態が、アルツハイマー病である、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 7)

前記疾患または状態が、疼痛である、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 8)

前記疼痛が、乳房切除後疼痛症候群、断端痛、幻肢痛、口腔神経因性疼痛、シャルコー疼痛、歯痛、毒ヘビ咬傷、クモ咬傷、昆虫刺傷、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパシー、反射性交感神経性ジストロフィ、三叉神経痛、変形性関節症、関節リウマチ、線維筋痛症、ギランバレー症候群、知覚異常性大腿神経痛、口腔灼熱症候群、両側末梢神経障害、灼熱痛、坐骨神経炎、末梢神経炎、多発性神経炎、分節性神経炎、ゴンボール神経炎 (Gombault's neuritis)、ニューロン炎、頸腕神経痛、頭部神経痛、膝神経痛 (egniculate neuralgia)、舌咽神経痛、片頭痛性神経痛、特発性神経痛、肋間神経痛、乳房神経痛、顎関節神経痛、モートン神経痛、鼻毛様体神経痛、後頭神経痛、紅神経痛、スラダー神経痛、蝶形口蓋 (splenopalatine) 神経痛、眼窩上神経痛、ビディアン (vidian) 神経痛、副鼻腔炎性頭痛、緊張性頭痛、分娩、出産、腸内ガス、月経、癌および外傷からなる群から選択される状態に関連している、項目 3 7 に記載の方法。

20

30

(項目 3 9)

前記疾患または状態が、神経因性疼痛である、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記疾患または状態が、自己免疫疾患である、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記疾患または状態が、炎症性の疾患または状態である、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 2)

前記疾患または状態が、神経性または神経変性の疾患または状態である、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 3)

インビボでの P 2 X ₇ レセプターの異常な活性に因果関係がある疾患または状態を哺乳動物において予防するか、処置するかまたは改善するための、項目 1 に記載の化合物または項目 2 9 に記載の組成物。

40

(項目 4 4)

インビボにおける P 2 X ₃ レセプターの異常な活性に因果関係がある疾患または状態を哺乳動物において予防するか、処置するかまたは改善するための、項目 1 ~ 2 8 のいずれかに記載の化合物、または項目 2 9 ~ 3 2 のいずれかに記載の組成物。

(項目 4 5)

前記疾患または状態が、疼痛状態である、項目 4 3 に記載の化合物または組成物。

(項目 4 6)

50

前記疾患または状態が、炎症性の疾患または状態である、項目 4 3 に記載の化合物または組成物。

(項目 4 7)

医薬として使用するための、項目 1 ~ 2 8 のいずれかに記載の化合物。

(項目 4 8)

急性疼痛、炎症性疼痛および神経因性疼痛を含む疼痛、慢性疼痛、歯痛、ならびに片頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛を含む頭痛、パーキンソン病、多発性硬化症；神経炎症、外傷性脳損傷、脳炎によって媒介されるかまたはそれらをもたらす疾患および障害；中枢的に媒介される神経精神医学的な疾患および障害、躁鬱病、双極性疾患、不安、統合失調症、摂食障害、睡眠障害、ならびに認知障害；癲癇および発作性障害；前立腺、膀胱および腸の機能不全、尿失禁、排尿躊躇、直腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大、ならびに炎症性腸疾患；呼吸器および気道の疾患および障害、アレルギー性鼻炎、喘息、ならびに反応性気道疾患および慢性閉塞性肺疾患；炎症、関節炎、関節リウマチおよび変形性関節症によって媒介されるかまたはそれらをもたらす疾患および障害、心筋梗塞、様々な自己免疫疾患および自己免疫障害、ブドウ膜炎、ならびにアテローム性動脈硬化症；そう痒/そう痒症、乾癬；肥満症；脂質障害；癌；血圧；脊髄損傷；および腎障害から選択される疾患または状態の処置または予防において医薬として使用するための、項目 1 ~ 2 8 のいずれかに記載の化合物。

10

(項目 4 9)

前記疾患または状態が、関節リウマチである、項目 4 8 に記載の化合物。

20

(項目 5 0)

前記疾患または状態が、外傷性脳損傷である、項目 4 8 に記載の化合物。

(項目 5 1)

前記疾患または状態が、変形性関節症である、項目 4 8 に記載の化合物。

(項目 5 2)

前記疾患または状態が、疼痛である、項目 4 8 に記載の化合物。

(項目 5 3)

前記疾患または状態が、神経因性疼痛である、項目 4 8 に記載の化合物。

(項目 5 4)

前記疼痛が、乳房切除後疼痛症候群、断端痛、幻肢痛、口腔神経因性疼痛、シャルコー疼痛、歯痛、毒ヘビ咬傷、クモ咬傷、昆虫刺傷、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパシー、反射性交感神経性ジストロフィ、三叉神経痛、変形性関節症、関節リウマチ、線維筋痛症、ギランバレー症候群、知覚異常性大腿神経痛、口腔灼熱症候群、両側末梢神経障害、灼熱痛、坐骨神経炎、末梢神経炎、多発性神経炎、分節性神経炎、ゴンボール神経炎、ニューロン炎、頸腕神経痛、頭部神経痛、膝神経痛、舌咽神経痛、片頭痛性神経痛、特発性神経痛、肋間神経痛、乳房神経痛、顎関節神経痛、モートン神経痛、鼻毛様体神経痛、後頭神経痛、紅神経痛、スラダー神経痛、蝶形口蓋神経痛、眼窩上神経痛、ピディアン神経痛、副鼻腔炎性頭痛、緊張性頭痛、分娩、出産、腸内ガス、月経、癌および外傷からなる群から選択される状態に関連している、項目 4 8 に記載の化合物。

30

(項目 5 5)

急性疼痛、炎症性疼痛および神経因性疼痛を含む疼痛、慢性疼痛、歯痛、ならびに片頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛を含む頭痛、パーキンソン病、および多発性硬化症；神経炎症、外傷性脳損傷および脳炎によって媒介されるかまたはそれらをもたらす疾患および障害；中枢的に媒介される神経精神医学的な疾患および障害、躁鬱病、双極性疾患、不安、統合失調症、摂食障害、睡眠障害、ならびに認知障害；前立腺、膀胱および腸の機能不全、尿失禁、排尿躊躇、直腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大ならびに炎症性腸疾患；呼吸器および気道の疾患および障害、アレルギー性鼻炎、喘息、ならびに反応性気道疾患および慢性閉塞性肺疾患；炎症、関節炎、関節リウマチおよび変形性関節症によって媒介されるかまたはそれらをもたらす疾患および障害、心筋梗塞、様々な自己免疫疾患および自己免疫障害、ブドウ膜炎、ならびにアテローム性動脈硬化症；そう痒/そう痒症、乾癬

40

50

；肥満症；脂質障害；癌；血圧；免疫機能不全から生じるかまたは免疫機能不全に係る脊髄損傷状態；および腎障害から選択される疾患または状態を処置するかまたは予防するための薬物の製造における、項目1～28のいずれかに記載の化合物の使用。

【0026】

他の目的および利点は、後の詳細な説明を考慮することによって、当業者には明らかになるだろう。

【発明を実施するための形態】

【0027】

好ましい実施形態の詳細な説明

以下の用語は、それと共に以下で示される意味を有すると意図され、本発明の説明および意図される範囲を理解する際に有用である。

【0028】

本化合物、そのような化合物を含む薬学的組成物、ならびにそのような化合物および組成物の使用方法を説明するとき、以下の用語は、別段示されない限り、以下の意味を有する。用語「基」と「ラジカル」は、本明細書中で使用されるとき、交換可能であると考えられ得ることもさらに理解されるべきである。

【0029】

冠詞「a」および「an」は、1つまたは2つ以上（すなわち少なくとも1つ）の、その冠詞に対する文法上の物のことを指すために本明細書中で使用され得る。例としては、「アナログ(analog)」は、1つのアナログまたは2つ以上のアナログを意味する。

【0030】

「アシル」とは、ラジカル - C(O)R²⁰ のことを指し、ここで、R²⁰ は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルであり、それらは、本明細書中に定義されるとおりのものである。代表的な例としては、ホルミル、アセチル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル、ベンジルカルボニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0031】

「アシルアミノ」とは、ラジカル - NR²¹C(O)R²² のことを指し、ここで、R²¹ は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルであり、R²² は、水素、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、それらは、本明細書中に定義されるとおりのものである。代表的な例としては、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ、シクロヘキシルメチルカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ベンジルカルボニルアミノなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0032】

「アシルオキシ」とは、基 - OC(O)R²³ のことを指し、ここで、R²³ は、水素、アルキル、アリールまたはシクロアルキルである。

【0033】

「置換アルケニル」とは、本明細書中で「置換」の定義に列挙される基のことを指し、特に、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト

10

20

30

40

50

、チオール、アルキル - S (O) - 、アリール - S (O) - 、アルキル - S (O)₂ - およびアリール - S (O)₂ - からなる群から選択される、1つまたはそれ以上の置換基、例えば、1～5個の置換基、特に1～3個の置換基を有するアルケニル基のことを指す。

【0034】

「アルコキシ」とは、基 - OR^{2 4} のことを指し、ここで、R^{2 4} は、アルキルである。例示的なアルコキシとしては、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、i - プロポキシ、n - ブトキシおよびヘプトキシが挙げられる。特定のアルコキシ基は、低級アルコキシ、すなわち、1～6個の炭素原子を有するものである。

【0035】

「置換アルコキシ」とは、本明細書中で「置換」の定義に列挙される基のことを指し、特に、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル - S (O) - 、アリール - S (O) - 、アルキル - S (O)₂ - およびアリール - S (O)₂ - からなる群から選択される、1つまたはそれ以上の置換基、例えば、1～5個の置換基、特に1～3個の置換基を有するアルコキシ基のことを指す。

10

【0036】

「アルコシカルボニルアミノ」とは、基 - NR^{2 5} C (O) OR^{2 6} のことを指し、ここで、R^{2 5} は、水素、アルキル、アリールまたはシクロアルキルであり、R^{2 6} は、アルキルまたはシクロアルキルである。

20

【0037】

「アルキル」とは、特に、最大約11個の炭素原子、より詳細には、1～8個の炭素原子、なおもより詳細には、1～6個の炭素原子を有する一価の飽和アルカンラジカル基のことを指す。その炭化水素鎖は、直鎖状であってもよいし、分枝状であってもよい。この用語は、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、tert - ブチル、n - ヘキシル、n - オクチル、tert - オクチルなどの基によって例示される。用語「低級アルキル」とは、1～6個の炭素原子を有するアルキル基のことを指す。

30

【0038】

「置換アルキル」とは、本明細書中で「置換」の定義に列挙される基のことを指し、特に、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ヘテロアリール、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル - S (O) - 、アリール - S (O) - 、アルキル - S (O)₂ - およびアリール - S (O)₂ - からなる群から選択される、1つまたはそれ以上の置換基、例えば、1～5個の置換基、特に1～3個の置換基を有するアルキル基のことを指す。

40

【0039】

「アルキレン」とは、直鎖状または分枝状であり得る、1～11個の炭素原子、より詳細には、1～6個の炭素原子を有する二価の飽和アルケンラジカル基のことを指す。この用語は、メチレン (- CH₂ -)、エチレン (- CH₂CH₂ -)、プロピレン異性体 (例えば、- CH₂CH₂CH₂ - および - CH (CH₃) CH₂ -) などの基によって例示される。

【0040】

「置換アルキレン」とは、本明細書中で「置換」の定義に列挙される基のことを指し、

50

特に、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル - S (O) - 、アリール - S (O) - 、アルキル - S (O)₂ - およびアリール - S (O)₂ - からなる群から選択される、1つまたはそれ以上の置換基、例えば、1～5個の置換基、特に1～3個の置換基を有するアルキレン基のことを指す。

【0041】

「アルケニル」とは、好ましくは、2～11個の炭素原子、特に、2～8個の炭素原子、より詳細には、2～6個の炭素原子を有する一価のオレフィンの(olefinically)不飽和なヒドロカルビル基のことを指し、それは、直鎖状または分枝状であり得、少なくとも1個の、特に1～2個の部位のオレフィンの不飽和を有する。特定のアルケニル基としては、エテニル(- CH = CH₂)、n-プロペニル(- CH₂CH = CH₂)、イソプロペニル(- C (CH₃) = CH₂)、ビニルおよび置換ビニルなどが挙げられる。

10

【0042】

「アルケニレン」とは、特に、最大約11個の炭素原子、より詳細には、2～6個の炭素原子を有する二価のオレフィンの不飽和なヒドロカルビル基のことを指し、それは、直鎖状または分枝状であり得、少なくとも1個の、特に1～2個の部位のオレフィンの不飽和を有する。この用語は、エテニレン(- CH = CH -)、プロペニレン異性体(例えば、 - CH = CHCH₂ - および - C (CH₃) = CH - および - CH = C (CH₃) -)などの基によって例示される。

20

【0043】

「アルキニル」とは、特に、2～11個の炭素原子、より詳細には2～6個の炭素原子を有する、アセチレン的(acetylenically)またはアルキンの(alkynically)に不飽和なヒドロカルビル基のことを指し、それは、直鎖状または分枝状であり得、少なくとも1個の、特に1～2個の部位のアルキニル不飽和を有する。アルキニル基の特定の非限定的な例としては、アセチレン、エチニル(- C ≡ CH)、プロパルギル(- CH₂C ≡ CH)などが挙げられる。

30

【0044】

「置換アルキニル」とは、本明細書中で「置換」の定義に列挙される基のことを指し、特に、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル - S (O) - 、アリール - S (O) - 、アルキル - S (O)₂ - およびアリール - S (O)₂ - からなる群から選択される、1つまたはそれ以上の置換基、例えば、1～5個の置換基、特に1～3個の置換基を有するアルキニル基のことを指す。

40

【0045】

「アルカノイル」または「アシル」とは、本明細書中で使用されるとき、基 R^{2,7} - C (O) - のことを指し、ここで、R^{2,7} は、水素または上で定義されたようなアルキルである。

【0046】

「アリール」とは、親芳香族環系の単一の炭素原子から1つの水素原子を除去することによって得られた一価の芳香族炭化水素基のことを指す。アリール基は、単環式または二環式の縮合環構造であり得、ここで、それらの環の少なくとも1つは、特に6個の炭素を含む芳香族環構造である。代表的なアリール基としては、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン

50

、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、 α -インダセン、 s -インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オバレン、ペンタ2,4ジエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、プレリアデン、ピレン、ピラントレン、ルピセン、トリフェニレン、トリナフタレンなどから得られた基が挙げられるが、これらに限定されない。特に、アリール基は、6～14個の炭素原子を含む。特に、アリール基は、6個の炭素原子を含み得る。例示的なアリール基としては、フェニルおよびインダン-1-オンが挙げられる。

【0047】

「置換アリール」とは、本明細書中で「置換」の定義に列挙される基のことを指し、特に、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、置換アルキル、アルキニル、置換アルキニル、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)₂-およびアリール-S(O)₂-からなる群から選択される、1つまたはそれ以上の置換基、例えば、1～5個の置換基、特に1～3個の置換基で必要に応じて置換されていてもよいアリール基のことを指す。

【0048】

「縮合アリール」とは、第2のアリール環または脂肪族環と共通の、2つの環炭素を有するアリールのことを指す。

【0049】

「アルカリール(Alkaryl)」とは、上で定義されたような1つ以上のアルキル基で置換された、上で定義されたようなアリール基のことを指す。

【0050】

「アラルキル」または「アリールアルキル」とは、上で定義されたような1つ以上のアリール基で置換された、上で定義されたようなアルキル基のことを指す。

【0051】

「アリールオキシ」とは、-O-アリール基のことを指し、ここで、「アリール」は、上で定義されたとおりのものである。

【0052】

「アルキルアミノ」とは、基アルキル-NR²⁸R²⁹のことを指し、ここで、R²⁸およびR²⁹の各々は、独立して、水素およびアルキルから選択される。

【0053】

「アリールアミノ」とは、基アリール-NR³⁰R³¹のことを指し、ここで、R³⁰およびR³¹の各々は、独立して、水素、アリールおよびヘテロアリールから選択される。

【0054】

「アルコキシアミノ」とは、ラジカル-N(H)OR³²のことを指し、ここで、R³²は、本明細書中に定義されるようなアルキル基またはシクロアルキル基を表す。

【0055】

「アルコキシカルボニル」とは、ラジカル-C(O)-アルコキシのことを指し、ここで、アルコキシは、本明細書中に定義されるとおりのものである。

【0056】

「アルキルアリールアミノ」とは、ラジカル-NR³³R³⁴のことを指し、ここで、R³³は、アルキル基またはシクロアルキル基を表し、R³⁴は、本明細書中に定義されるようなアリールである。

【0057】

「アルキルスルホニル」とは、ラジカル-S(O)₂R³⁵のことを指し、ここで、R

10

20

30

40

50

^{3 5} は、本明細書中に定義されるようなアルキル基またはシクロアルキル基である。代表的な例としては、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0058】

「アルキルスルフィニル」とは、ラジカル - S (O) R ^{3 5} のことを指し、ここで、R ^{3 5} は、本明細書中に定義されるようなアルキル基またはシクロアルキル基である。代表的な例としては、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0059】

「アルキルチオ」とは、ラジカル - S R ^{3 5} のことを指し、ここで、R ^{3 5} は、本明細書中に定義されるように必要に応じて置換されていてもよい、本明細書中に定義されるようなアルキル基またはシクロアルキル基である。代表的な例としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオなどが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0060】

「アミノ」とは、ラジカル - N H ₂ のことを指す。

【0061】

「置換アミノ」とは、本明細書中で「置換」の定義に列挙される基のことを指し、特に、基 - N (R ^{3 6}) ₂ のことを指し、ここで、各 R ^{3 6} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキルからなる群から選択され、両方の R 基が結合して、アルキレン基を形成する。両方の R 基が、水素であるとき、- N (R ^{3 6}) ₂ は、アミノ基である。

20

【0062】

「アミノカルボニル」とは、基 - C (O) N R ^{3 7} R ^{3 7} のことを指し、ここで、各 R ^{3 7} は、独立して、水素、アルキル、アリールおよびシクロアルキルであるか、または R ^{3 7} 基は、結合して、アルキレン基を形成する。

【0063】

「アミノカルボニルアミノ」とは、基 - N R ^{3 8} C (O) N R ^{3 8} R ^{3 8} のことを指し、ここで、各 R ^{3 8} は、独立して、水素、アルキル、アリールまたはシクロアルキルであるか、または2つの R 基は、結合してアルキレン基を形成する。

30

【0064】

「アミノカルボニルオキシ」とは、基 - O C (O) N R ^{3 9} R ^{3 9} のことを指し、ここで、各 R ^{3 9} は、独立して、水素、アルキル、アリールまたはシクロアルキル (c y c l o a l k y) であるか、または R 基は、結合してアルキレン基を形成する。

【0065】

「アリールアルキルオキシ」とは、- O - アリールアルキルラジカルのことを指し、ここで、アリールアルキルは、本明細書中に定義されるとおりものである。

【0066】

「アリールアミノ」とは、ラジカル - N H R ^{4 0} のことを意味し、ここで、R ^{4 0} は、本明細書中に定義されるようなアリール基を表す。

40

【0067】

「アリールオキシカルボニル」とは、ラジカル - C (O) - O - アリールのことを指し、ここで、アリールは、本明細書中に定義されるとおりものである。

【0068】

「アリールスルホニル」とは、ラジカル - S (O) ₂ R ^{4 1} のことを指し、ここで、R ^{4 1} は、本明細書中に定義されるようなアリール基またはヘテロアリール基である。

【0069】

「アジド」とは、ラジカル - N ₃ のことを指す。

【0070】

「ビスクロアリール」とは、親ビスクロ芳香族環系の単一炭素原子から1つの水素原子

50

を除去することによって得られた一価の芳香族炭化水素基のことを指す。代表的なビシクロアリール基としては、インダン、インデン、ナフタレン、テトラヒドロナフタレンなどから得られた基が挙げられるが、これらに限定されない。特に、アリール基は、8～11個の炭素原子を含む。

【0071】

「ビシクロヘテロアリール」とは、親ビシクロ芳香族複素環系の単一原子から1つの水素原子を除去することによって得られた一価のビシクロ複素環式芳香族基のことを指す。代表的なビシクロヘテロアリール基としては、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズインダゾール、ベンズジオキサン、クロメン、クロマン、シンノリン、フタラジン、インドール、インドリン、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロメン、イソインドール、イソインドリン、イソキノリン、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ナフチリジン、ベンゾオキサジアゾール、プテリジン、プリン、ベンゾピラン、ベンズピラジン、ピリドピリミジン、キナゾリン、キノリン、キノリジン、キノキサリン、ベンゾモルファン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリンなどから得られた基が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、ビシクロヘテロアリール基は、9～11員のビシクロヘテロアリールであり、5～10員のヘテロアリールが、特に好ましい。特定のビシクロヘテロアリール基は、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、インドール、キノリン、イソキノリン、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾールおよびベンズジオキサンから得られたものである。

【0072】

「カルバモイル」とは、ラジカル - C(O)N(R⁴)₂ のことを指し、ここで、各 R⁴ 基は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはアリールであり、それらは、本明細書中に定義されるとおりのものであり、本明細書中に定義されるように必要に応じて置換されていてよい。特定の実施形態において、用語「カルバモイル」とは、-C(O)-NH₂ のことを指す。代替の実施形態において、「カルバモイル低級アルキル」とは、ラジカル NH₂CO-低級アルキル- のことを意味する。特定のカルバモイル低級アルキル基としては、カルバモイルエチルおよびカルバモイルメチルが挙げられる。

【0073】

「カルボキシ」とは、ラジカル - C(O)OH のことを指す。

【0074】

「カルボキシアミノ」とは、ラジカル - N(H)C(O)OH のことを指す。

【0075】

「本発明の化合物」および等価な表現は、本明細書中の前に記載されたような化合物、特に、本明細書中に列挙および/または記載される式のいずれかに記載の化合物を包含すると意味され、その表現は、その内容が以下のものを認める場合、プロドラッグ、薬学的に許容可能な塩および溶媒和物、例えば、水和物を包含する。同様に、中間体に対する言及は、それら自体が特許請求されているか否かに関係なく、その内容が以下のものを認める場合、それらの塩および溶媒和物を包含すると意味される。

【0076】

「シクロアルキルアルキル」とは、アルキル基の水素原子がシクロアルキル基で置換されているラジカルのことを指す。代表的なシクロアルキルアルキル基としては、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘブチルメチル、シクロオクチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘブチルエチルおよびシクロオクチルエチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0077】

「ヘテロシクロアルキルアルキル」とは、アルキル基の水素原子がヘテロシクロアルキル基で置換されているラジカルのことを指す。代表的なヘテロシクロアルキルアルキル基としては、ピロリジニルメチル、ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、モルホリニルメチル、ピロリジニルエチル、ピペリジニルエチル、ピペラジニルエチル、モルホリニ

10

20

30

40

50

ルエチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0078】

「ハロ」または「ハロゲン」とは、フルオロ(F)、クロロ(Cl)、ブロモ(Br)またはヨード(I)のことを意味する。

【0079】

「水素」とは、置換基という状況において、化合物の位置に-Hが存在することを意味し、水素には、その同位体であるジユウテリウムも包含される。

【0080】

「低級アルカノイルアミノ」とは、有機官能基R-CO-を有するアミノ基のことを意味し、ここで、Rは、低級アルキル基を表す。

10

【0081】

「低級アルコキシ」とは、線状アルキル鎖における1~6個の炭素原子のことを意味し、それは、直鎖状であっても分枝状であってもよく、酸素原子によって結合されるものである。

【0082】

「低級アルキルスルホンアミド」とは、式-SO₂NR^{*}R^{*}のスルホンアミドの低級アルキルアミドのことを指し、ここで、R^{*}は、水素または低級アルキルであり、少なくとも1つのR^{*}が、低級アルキルである。

【0083】

「シクロアルキル」とは、3~約10個の炭素原子を有し、単一の環式環または複数の縮合環(縮合環系および架橋環系を含む)を有する、環状ヒドロカルビル基のことを指し、それらは、必要に応じて1~3個のアルキル基で置換され得る。そのようなシクロアルキル基としては、例えば、単一の環構造(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチル、1-メチルシクロプロピル、2-メチルシクロペンチル、2-メチルシクロオクチルなど)および複数の環構造(例えば、アダマンタニルなど)が挙げられる。特定のシクロアルキル基は、4~7個の炭素環メンバーを有し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルである。

20

【0084】

「置換シクロアルキル」は、本明細書中で「置換」の定義に列挙される基を包含し、特に、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)₂-およびアリール-S(O)₂-からなる群から選択される、1つまたはそれ以上の置換基、例えば、1~5個の置換基、特に1~3個の置換基を有するシクロアルキル基のことを指す。

30

【0085】

「シクロアルコキシ」とは、基-OR⁴³のことを指し、ここで、R⁴³は、シクロアルキルである。そのようなシクロアルコキシ基としては、例えば、シクロペントキシ、シクロヘキソキシなどが挙げられる。

40

【0086】

「シクロアルケニル」とは、3~10個の炭素原子を有し、単一の環式環または複数の縮合環(縮合環系および架橋環系を含む)を有し、そして少なくとも1個、特に1~2個の部位のオレフィンの不飽和を有する、環状ヒドロカルビル基のことを指す。そのようなシクロアルケニル基としては、例えば、単一の環構造(例えば、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロプロペニルなど)が挙げられる。

【0087】

50

「置換シクロアルケニル」とは、本明細書中で「置換」の定義に列挙される基のことを指し、特に、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル - S (O) - 、アリール - S (O) - 、アルキル - S (O)₂ - およびアリール - S (O)₂ - からなる群から選択される、1つまたはそれ以上の置換基、例えば、1 ~ 5 個の置換基、特に 1 ~ 3 個の置換基を有するシクロアルケニル基のことを指す。

10

【 0 0 8 8 】

「縮合シクロアルケニル」とは、第 2 の脂肪族環または芳香族環と共通の、2 つの環炭素原子を有し、そのシクロアルケニル環に芳香族性を与えるように位置するオレフィ的な不飽和を有する、シクロアルケニルのことを指す。

【 0 0 8 9 】

「シアナト」とは、ラジカル - O C N のことを指す。

【 0 0 9 0 】

「シアノ」とは、ラジカル - C N のことを指す。

【 0 0 9 1 】

「ジアルキルアミノ」とは、ラジカル - N R^{4 4} R^{4 5} のことを意味し、ここで、R^{4 4} および R^{4 5} は、独立して、本明細書中に定義されるような、アルキル基、置換アルキル基、アリール基、置換アリール基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、シクロヘテロアルキル基、置換シクロヘテロアルキル基、ヘテロアリール基または置換ヘテロアリール基を表す。

20

【 0 0 9 2 】

「エテニル」とは、置換または非置換の、- (C = C) - のことを指す。

【 0 0 9 3 】

「エチレン」とは、置換または非置換の、- (C - C) - のことを指す。

【 0 0 9 4 】

「エチニル」とは、- (C C) - のことを指す。

30

【 0 0 9 5 】

「ハロ」または「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードのことを指す。好ましいハロ基は、フルオロまたはクロロのいずれかである。

【 0 0 9 6 】

「ヒドロキシ」とは、ラジカル - O H のことを指す。

【 0 0 9 7 】

「ニトロ」とは、ラジカル - N O₂ のことを指す。

【 0 0 9 8 】

「置換」とは、1つ以上の水素原子が、各々独立して、同じかまたは異なる置換基で置換されている基のことを指す。代表的な置換基としては、- X、- R^{4 6}、- O⁻、= O、- O R^{4 6}、- S R^{4 6}、- S⁻、= S、- N R^{4 6} R^{4 7}、= N R^{4 6}、- C X₃、- C F₃、- C N、- O C N、- S C N、- N O、- N O₂、= N₂、- N₃、- S (O)₂ O⁻、- S (O)₂ O H、- S (O)₂ R^{4 6}、- O S (O₂) O⁻、- O S (O)₂ R^{4 6}、- P (O) (O⁻)₂、- P (O) (O R^{4 6}) (O⁻)、- O P (O) (O R^{4 6}) (O R^{4 7})、- C (O) R^{4 6}、- C (S) R^{4 6}、- C (O) O R^{4 6}、- C (O) N R^{4 6} R^{4 7}、- C (O) O⁻、- C (S) O R^{4 6}、- N R^{4 8} C (O) N R^{4 6} R^{4 7}、- N R^{4 8} C (S) N R^{4 6} R^{4 7}、- N R^{4 9} C (N R^{4 8}) N R^{4 6} R^{4 7} および - C (N R^{4 8}) N R^{4 6} R^{4 7} が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、各 X は、独立して、ハロゲンであり；R^{4 6}、R^{4 7}、R^{4 8} および R^{4 9} の各々は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアル

40

50

キル、置換アルキル、シクロアルキル、置換アルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、 $-NR^{50}R^{51}$ 、 $-C(O)R^{50}$ もしくは $-S(O)_2R^{50}$ であるか、または必要に応じて、 R^{50} および R^{51} は、それらの両方が結合している原子と一緒に、シクロヘテロアルキル環または置換シクロヘテロアルキル環を形成し；そして R^{50} および R^{51} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アルキル、アリールアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換アルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは置換ヘテロアリールアルキルである。

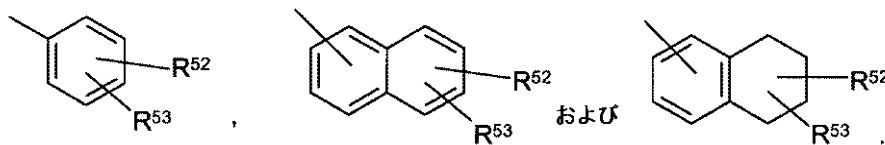
10

【0099】

代表的な置換アリールの例としては、以下のもの

【0100】

【化4】



が挙げられる。

20

【0101】

これらの式において、 R^{52} および R^{53} のうちの1つは、水素であり得、 R^{52} および R^{53} のうちの少なくとも1つは、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロヘテロアルキル、アルカノイル、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、 $NR^{54}COR^{55}$ 、 $NR^{54}SOR^{55}$ 、 $NR^{54}SO_2R^{57}$ 、 COO -アルキル、 COO -アリール、 $CONR^{54}R^{55}$ 、 $CONR^{54}OR^{55}$ 、 $NR^{54}R^{55}$ 、 $SO_2NR^{54}R^{55}$ 、 S -アルキル、 S -アリール、 SO -アルキル、 SO_2 -アルキル、 S -アリール、 SO -アリール、 SO_2 -アリールから選択されるか；または R^{52} および R^{53} は、結合して、 N 、 O または S の群から選択される1つ以上のヘテロ原子を必要に応じて含む、5~8個の原子の環式環（飽和または不飽和）を形成し得る。 R^{54} 、 R^{55} および R^{56} は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオロアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換またはヘテロアルキルなどである。

30

【0102】

「ヘテロ」は、化合物または化合物上に存在する基を説明するために使用されるとき、その化合物または基における1つ以上の炭素原子が、窒素、酸素または硫黄ヘテロ原子で置換されていることを意味する。ヘテロは、1~5個、特に1~3個のヘテロ原子を有する、上に記載したヒドロカルビル基（例えば、アルキル、例えば、ヘテロアルキル、シクロアルキル、例えば、ヘテロシクロアルキル、アリール、例えば、ヘテロアリール、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニルなど）のいずれかに対して適用され得る。

40

【0103】

「ヘテロアリール」とは、親芳香族複素環系の単一原子から1つの水素原子を除去することによって得られた一価の複素環式芳香族基のことを指す。ヘテロアリール基は、単環式基（代表的には5~7員環、より代表的には5または6員環である場合）であり得るか、あるいは、ヘテロアリール基は、ビスシクロヘテロアリール基、特に、縮合環系（2つの縮合した5員環、縮合した5および6員環、または2つの縮合した6員環を含む）であり得、ここで、そのヘテロアリール基は、縮合環を含み、前記環の少なくとも1つは、ヘテロ原子を含むべきであり、少なくとも1つの前記環は、芳香族であるべきである（これらの両方の要求が、同じ環において満たされてもよいし、満たされなくてもよい）。ヘテロ

50

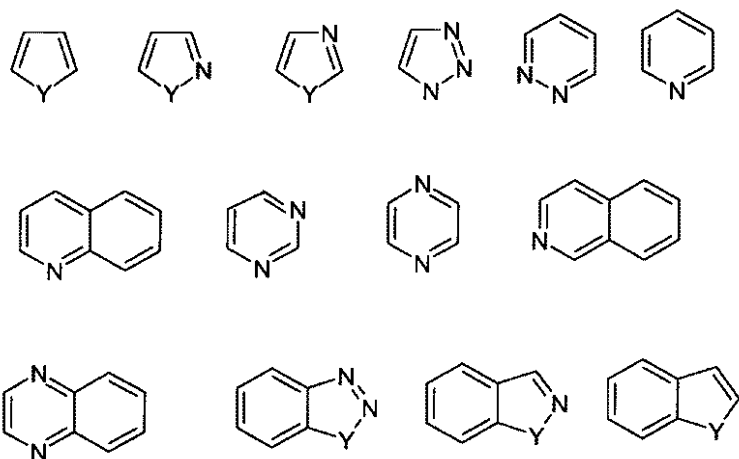
アリアル基は、代表的には窒素、硫黄および酸素から選択される最大約4個のヘテロ原子を含み得る、例えば、5員または6員の単環式環であり得る。代表的には、ヘテロアリアル環は、最大4個のヘテロ原子、より代表的には、最大3個のヘテロ原子、より通常は、最大2個、例えば、1個のヘテロ原子を含む。1つの実施形態において、ヘテロアリアル環は、少なくとも1つの環窒素原子を含む。ヘテロアリアル環における窒素原子は、イミダゾールもしくはピリジンの場合のように塩基性であり得るか、またはインドール窒素もしくはピロール窒素の場合のように本質的に非塩基性であり得る。通常は、ヘテロアリアル基に存在する塩基性窒素原子の数（その環のすべてのアミノ基置換基を含む）は、5個未満である。代表的なヘテロアリアル基としては、アクリジン、アルシンドール、カルバゾール、 β -カルボリン、クロマン、クロメン、シンノリン、フラン、イミダゾール、インダゾール、インドール、インドリン、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロメン、イソインドール、イソインドリン、イソキノリン、イソチアゾール、イソオキサゾール、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾール、ペリミジン、フェナントリジン、フェナントロリン、フェナジン、フタラジン、プテリジン、プリン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キナゾリン、キノリン、キノリジン、キノキサリン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオフェン、トリアゾール、キサントレンなどから得られる基が挙げられるが、これらに限定されない。特に、ヘテロアリアル基は、5～15員のヘテロアリアルであり、5～10員のヘテロアリアルが、特定の基である。特定のヘテロアリアル基は、チオフェン、ピロール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、インドール、ピリジン、キノリン、イミダゾール、オキサゾールおよびピラジンから得られる基である。特に、5員のヘテロアリアル基の例としては、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、フラザン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサトリアゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピラゾール、トリアゾールおよびテトラゾール基が挙げられるがこれらに限定されない。特に、6員のヘテロアリアル基の例としては、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンおよびトリアジンが挙げられるがこれらに限定されない。

【0104】

代表的なヘテロアリアル例としては、以下のもの：

【0105】

【化5】



が挙げられ、ここで、各Yは、カルボニル、N、NR^{5 8}、OおよびSから選択され；R^{5 8}は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロアルキルなどである。

【0106】

本明細書中で使用されるとき、用語「シクロヘテロアルキル」とは、N、OおよびSから独立して選択される1つ以上のヘテロ原子を含む、安定した複素環式の非芳香族の環および縮合環のことを指す。縮合複素環式環系には、環状炭素が含まれ得、1つの複素環式

10

20

30

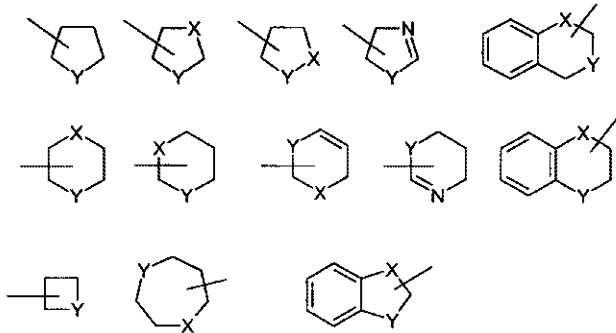
40

50

環を含むことだけが必要である。複素環式環の例としては、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペリジニルおよびモルホリニルが挙げられるが、これらに限定されず、複素環式環は、以下の例示的な例：

【0107】

【化6】



10

として示され、ここで、各Xは、 $CR^{5,8}$ 、 $CR^{5,8}_2$ 、 $NR^{5,8}$ 、OおよびSから選択され；各Yは、 $NR^{5,8}$ 、OおよびSから選択され； $R^{5,8}$ は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキルなどである。これらのシクロヘテロアルキル環は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)₂-およびアリール-S(O)₂-からなる群から選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されてもよい。置換している基には、例えば、ラクタム誘導体および尿素誘導体を提供するカルボニルまたはチオカルボニルが含まれる。

20

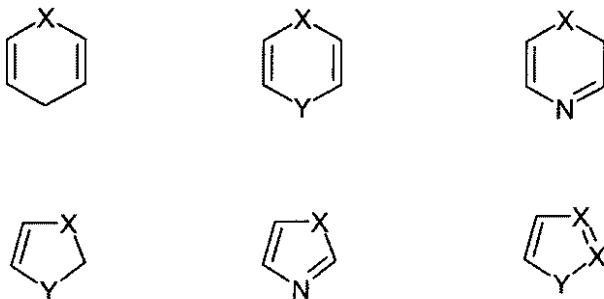
【0108】

代表的なシクロヘテロアルケニルの例としては、以下のもの：

30

【0109】

【化7】



40

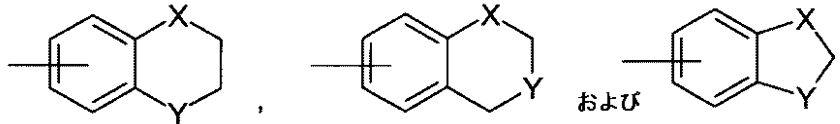
が挙げられ、ここで、各Xは、 $CR^{5,8}$ 、 $CR^{5,8}_2$ 、 $NR^{5,8}$ 、OおよびSから選択され；各Yは、カルボニル、N、 $NR^{5,8}$ 、OおよびSから選択され； $R^{5,8}$ は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキルなどである。

【0110】

置換を含むヘテロ原子を有する代表的なアリールの例としては、以下のもの：

【0111】

【化 8】



が挙げられ、ここで、各 X は、 $CR^{5,8}$ 、 $CR^{5,8}_2$ 、 $NR^{5,8}$ 、O および S から選択され；各 Y は、カルボニル、 $NR^{5,8}$ 、O および S から選択され； $R^{5,8}$ は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキルなどである。

【0112】

「ヘテロ置換基」とは、 R^4C 基における R^4 のように本明細書中に提供される化合物の環原子上に直接存在する置換基として存在し得るか、または本化合物に存在する「置換された」アリール基および脂肪族基における置換基として存在し得る、ハロ、O、S または N 原子を含んでいる官能基のことを指す。ヘテロ置換基の例としては：

- ハロ、
- NO_2 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{5,9}$ 、 $-N(R^{5,9})_2$ 、
- $NRCOR$ 、 $-NR^{5,9}SOR^{5,9}$ 、 $-NR^{5,9}SO_2R^{5,9}$ 、OH、CN、
- CO_2H 、
- $R^{5,9}-OH$ 、 $-O-R^{5,9}$ 、 $-COOR^{5,9}$ 、
- $CON(R^{5,9})_2$ 、 $-CONROR^{5,9}$ 、
- SO_3H 、 $-R^{5,9}-S$ 、 $-SO_2N(R^{5,9})_2$ 、
- $S(O)R^{5,9}$ 、 $-S(O)_2R^{5,9}$

が挙げられ、ここで、各 $R^{5,9}$ は、独立して、置換を必要に応じて有するアリールまたは脂肪族である。 $R^{5,9}$ 基を含んでいるヘテロ置換基のうち、本明細書中に定義されるようなアリールおよびアルキルの $R^{5,9}$ 基を有するものが好ましい。好ましいヘテロ置換基は、上に列挙したものである。

【0113】

「水素結合供与体」基とは、O-H または N-H の官能基を含む基のことを指す。「水素結合供与体」基の例としては、 $-OH$ 、 $-NH_2$ および $-NH-R^{5,9a}$ が挙げられ、ここで、 $R^{5,9a}$ は、アルキル、アシル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリー

【0114】

「ジヒドロキシホスホリル」とは、ラジカル $-PO(OH)_2$ のことを指す。

【0115】

「置換ジヒドロキシホスホリル」とは、本明細書中で「置換」の定義に列挙される基のことを指し、特に、ヒドロキシル基の一方または両方が置換されているジヒドロキシホスホリルラジカルのことを指す。適当な置換基は、以下で詳細に記載される。

【0116】

「アミノヒドロキシホスホリル」とは、ラジカル $-PO(OH)NH_2$ のことを指す。

【0117】

「置換アミノヒドロキシホスホリル」とは、本明細書中で「置換」の定義に列挙される基のことを指し、特に、アミノ基が 1 つまたは 2 つの置換基で置換されているアミノヒドロキシホスホリルのことを指す。適当な置換基は、以下で詳細に記載される。ある特定の実施形態において、そのヒドロキシル基もまた置換されていてもよい。

【0118】

「窒素含有ヘテロシクロアルキル」基とは、少なくとも 1 つの窒素原子を含む 4 ~ 7 員の非芳香族の環状の基のことを意味し、例えば、モルホリン、ピペリジン（例えば、2 - ピペリジニル、3 - ピペリジニルおよび 4 - ピペリジニル）、ピロリジン（例えば、2 - ピロリジニルおよび 3 - ピロリジニル）、アゼチジン、ピロリドン、イミダゾリン、イミダゾリジノン、2 - ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペラジンおよび N - メチルピペラジン

10

20

30

40

50

などのN-アルキルピペラジンであるが、これらに限定されない。特定の例としては、アゼチジン、ピペリドンおよびピペラゾンが挙げられる。

【0119】

「チオアルコキシ」とは、基 -SR⁶⁰ のことを指し、ここで、R⁶⁰ は、アルキルである。

【0120】

「置換チオアルコキシ」とは、本明細書中で「置換」の定義に列挙される基のことを指し、特に、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリーール、アリーールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリーールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリーール-S(O)-、アルキル-S(O)₂-およびアリーール-S(O)₂-からなる群から選択される、1つまたはそれ以上の置換基、例えば、1~5個の置換基、特に、1~3個の置換基を有するチオアルコキシ基のことを指す。

10

【0121】

「スルファニル」とは、ラジカルHS-のことを指す。「置換スルファニル」とは、RS-などのラジカルのことを指し、ここで、Rは、本明細書中に記載される任意の置換基である。特に、Rは、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリーール、または置換もしくは非置換のヘテロアリーールである。

20

【0122】

「スルフィニル」とは、二価のラジカル-S(O)-のことを指す。「置換スルフィニル」とは、-SOR^{61a}などのラジカルのことを指し、ここで、R^{61a}は、本明細書中に記載されている任意の置換基である。特に、R^{61a}は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリーール、または置換もしくは非置換のヘテロアリーールである。

【0123】

「アミノスルホニル」または「スルホンアミド」とは、ラジカルH₂N(O₂)S-のことを指し、「置換アミノスルホニル」「置換スルホンアミド」とは、R⁶²₂N(O₂)S-などのラジカルのことを指し、ここで、各R⁶²は、独立して、本明細書中に記載されている任意の置換基である。

30

【0124】

「スルホニル」とは、二価のラジカル-S(O₂)-のことを指す。「置換スルホニル」とは、-S(O₂)R⁶¹などのラジカルのことを指し、ここで、R⁶¹は、本明細書中に記載されている任意の置換基である。特に、R⁶¹は、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリーールである。

【0125】

「アミノスルホニル」または「スルホンアミド」とは、ラジカルH₂N(O₂)S-のことを指し、「置換アミノスルホニル」「置換スルホンアミド」とは、R⁶²₂N(O₂)S-などのラジカルのことを指し、ここで、各R⁶²は、独立して、本明細書中に記載されている任意の置換基である。

40

【0126】

「スルホンアミド」とは、化学基-SO₂NH₂を含んでいる化合物の群のことを指す。

【0127】

「スルホン」とは、基-SO₂R⁶³のことを指す。特定の実施形態において、R⁶³は、低級アルキル、アルキル、アリーールおよびヘテロアリーールから選択される。

【0128】

「スルホ」または「スルホン酸」とは、-SO₃Hなどのラジカルのことを指す。

50

【 0 1 2 9 】

「置換スルホ」または「スルホン酸エステル」とは、 $-SO_3R^{61b}$ などのラジカルのことを指し、ここで、 R^{61b} は、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールである。

【 0 1 3 0 】

「チオアリールオキシ」とは、基 $-SR^{64}$ のことを指し、ここで、 R^{64} は、アリールである。

【 0 1 3 1 】

「チオケト」とは、基 $=S$ のことを指す。

【 0 1 3 2 】

「チオール」とは、基 $-SH$ のことを指す。

【 0 1 3 3 】

有機合成の分野の当業者は、化学的にありうる安定した複素環式環（芳香族であるか非芳香族であるかは関係ない）におけるヘテロ原子の最大数が、その環のサイズ、不飽和の程度、およびヘテロ原子の原子価によって決定されることを認識する。通常、複素環式環は、その芳香族複素環が、化学的にありうるものであり、かつ化学的に安定である限り、1～4個のヘテロ原子を有してもよい。

【 0 1 3 4 】

「薬学的に許容可能な」とは、動物、より詳細には、ヒトにおいて使用するために、連邦政府もしくは州政府の規制当局によって承認されていること、または米国薬局方もしくは他の一般に認識されている薬局方に列挙されていることを意味する。

【 0 1 3 5 】

「薬学的に許容可能なビヒクル」とは、本発明の化合物とともに投与される、希釈剤、佐剤、賦形剤またはキャリアのことを指す。

【 0 1 3 6 】

「薬学的に許容可能な塩」とは、本発明の化合物の無毒性の、無機および有機の酸付加塩ならびに塩基付加塩のことを指し、特に、それらは、薬学的に許容可能であり、その親化合物の所望の薬理学的活性を有する。これらの塩は、本発明において有用な化合物の最終的な単離中および精製中に原位置で調製され得る。そのような塩としては：(1)無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など）を用いて形成される酸付加塩；もしくは有機酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクト-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第3級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などを用いて形成される酸付加塩；または(2)親化合物に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオンもしくはアルミニウムイオンで置換されているか；または有機塩基（例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミンなど）と配位しているときに形成される塩が挙げられる。塩は、単なる例として、さらに、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなどが挙げられ；その化合物が塩基性の官能基を含むときは、無毒性の有機酸または無機酸の塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩など）が挙げられる。用語「薬学的に許容可能な陽イオン」とは、酸性の官能基の無毒性で許容可能な陽イオン性の対イオンのことを指す。そのような陽イオンは、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムの陽イオンなど

10

20

30

40

50

によって例示される。

【0137】

「プロドラッグ」とは、切断可能な基を有し、溶媒分解によって、または生理学的条件下において、インビボにおいて薬学的に活性な本発明の化合物になる、本発明の化合物の誘導体を含む化合物のことを指す。そのような例としては、コリンエステル誘導体など、N-アルキルモルホリンエステルなどが挙げられるが、これらに限定されない。「溶媒和物」とは、本発明において有用な化合物と1つ以上の溶媒分子との物理的会合のことを意味する。この物理的会合は、水素結合を含む。ある特定の場合において、溶媒和物は、例えば、1つ以上の溶媒分子が、結晶性固体の結晶格子内に組み込まれているとき、単離することができる。「溶媒和物」には、溶相の溶媒和物と単離可能な溶媒和物との両方が包含される。本発明の化合物は、例えば、結晶性の形態で調製され得、そして溶媒和されてもよいし、水和されてもよい。適当な溶媒和物には、薬学的に許容可能な溶媒和物（例えば、水和物）が含まれ、さらに、化学量論的溶媒和物と非化学量論的溶媒和物との両方が含まれる。従来の溶媒としては、水、エタノール、酢酸などが挙げられ、ゆえに、代表的な溶媒和物としては、水和物、エタノラートおよびメタノラートが挙げられる。

10

【0138】

「被験体」とは、ヒトおよび非ヒト哺乳動物のことを指す。ある特定の実施形態において、被験体は、ヒトである。

【0139】

「治療有効量」とは、疾患を処置するために被験体に投与されたときに、その疾患に対するそのような処置を達成するのに十分な化合物の量のことを意味する。「治療有効量」は、化合物、疾患およびその重症度、ならびに処置される被験体の年齢、体重などに応じて変動し得る。

20

【0140】

本発明の化合物の他の誘導体は、それらの酸の形態と酸誘導体の形態の両方において活性を有するが、その酸感受性型は、哺乳動物の生物において、溶解性、組織適合性または遅延放出といった利点を提供することが多い(Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985を参照のこと)。プロドラッグには、当業者に周知の酸誘導体（例えば、親酸と適当なアルコールとの反応によって調製されるエステル、または親酸化合物と置換または非置換のアミンとの反応によって調製されるアミド）または酸無水物もしくは混合された無水物が包含される。本発明の化合物に付いている酸性基から得られる、単純な脂肪族または芳香族のエステル、アミドおよび無水物が特定のプロドラッグである。いくつかの場合において、二重エステル型のプロドラッグ、例えば、(アシルオキシ)アルキルエステルまたは((アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステルを調製することが望ましい。特に、本発明の化合物のC₁-C₈アルキルエステル、C₂-C₈アルケニルエステル、アリールエステル、C₇-C₁₂置換アリールエステルおよびC₇-C₁₂アリールアルキルエステル。

30

【0141】

「同位体改変体」とは、そのような化合物を構成する原子の1つ以上において天然でない割合の同位体を含む化合物のことを指す。例えば、ある化合物の「同位体改変体」は、1つ以上の非放射性同位体（例えば、ジウテリウム(²HまたはD)、炭素13(¹³C)、窒素-15(¹⁵N)など)を含み得る。そのような同位体的置換が行われている化合物において、以下の原子が存在する場合、その原子は、例えば、任意の水素が、2H/Dであり得るか、任意の炭素が、¹³Cであり得るか、または任意の窒素が、¹⁵Nであり得るように変化し得ること、ならびにそのような原子の存在および配置は当該分野の技術の範囲内で測定され得ること、が理解されるだろう。同様に、本発明は、例えば、得られる化合物が、薬物および/または基質組織分布の研究に使用され得る場合、放射性同位体を含む同位体改変体の調製方法を包含し得る。組み込みが容易であることおよび検出手段が整っていることを考慮すると、この目的では、放射性同位体のトリチウム、すなわ

40

50

ち³Hおよび炭素-14、すなわち¹⁴Cが、特に有用である。さらに、陽電子放出同位体(例えば、¹¹C、¹⁸F、¹⁵Oおよび¹³N)で置換された化合物が調製され得、その化合物は、基質レセプター占有を調べるための陽電子放出断層撮影法(PET)研究において有用であり得る。放射性であるかまたはそうでない、本明細書中に提供される化合物のすべての同位体改変体が、本発明の範囲内に包含されると意図される。

【0142】

同じ分子式を有するが、それらの原子の結合の性質もしくは配列、または空間におけるそれらの原子の配置が異なる化合物のことを「異性体」と呼ぶことも理解されるべきである。空間におけるそれらの原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。

【0143】

互いに鏡像でない立体異性体は、「ジアステレオマー」と呼ばれ、互いに重ねることが出来ない鏡像である立体異性体は、「エナンチオマー」と呼ばれる。ある化合物が、不斉中心を有するとき、例えば、その不斉中心が4つの異なる基に結合しているとき、1対のエナンチオマーが存在し得る。エナンチオマーは、その不斉中心の絶対配置によって特徴付けられ得、CahnおよびPrelogのR-およびS-順序付け規則によって記載されるか、またはその分子が偏光面を回転する様式で記載され、右旋性または左旋性(すなわち、それぞれ(+)-異性体または(-)-異性体)として明示される。キラル化合物は、個別のエナンチオマーまたはそれらの混合物のいずれかとして存在し得る。等しい割合のエナンチオマーを含む混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

【0144】

本明細書中で使用されるとき、純粋な鏡像異性の化合物は、その化合物の他のエナンチオマーまたは立体異性体を実質的に含んでいない(すなわち、鏡像異性過剰である)。換言すれば、その化合物の「S」型は、その化合物の「R」型を実質的に含んでおらず、ゆえに、「R」型の鏡像異性過剰である。用語「鏡像異性的に純粋」または「純粋なエナンチオマー」とは、その化合物が、75重量%超、80重量%超、85重量%超、90重量%超、91重量%超、92重量%超、93重量%超、94重量%超、95重量%超、96重量%超、97重量%超、98重量%超、98.5重量%超、99重量%超、99.2重量%超、99.5重量%超、99.6重量%超、99.7重量%超、99.8重量%超または99.9重量%超のエナンチオマーを含んでいることを表す。ある特定の実施形態において、その重量は、その化合物のすべてのエナンチオマーまたは立体異性体の総重量に基づくものである。

【0145】

本明細書中で使用されるとき、かつ別段示されない限り、用語「鏡像異性的に純粋なR-化合物」とは、少なくとも約80重量%のR-化合物および多くとも約20重量%のS-化合物、少なくとも約90重量%のR-化合物および多くとも約10重量%のS-化合物、少なくとも約95重量%のR-化合物および多くとも約5重量%のS-化合物、少なくとも約99重量%のR-化合物および多くとも約1重量%のS-化合物、少なくとも約99.9重量%のR-化合物または多くとも約0.1重量%のS-化合物のことを指す。ある特定の実施形態において、その重量は、化合物の総重量に基づくものである。

【0146】

本明細書中で使用されるとき、かつ別段示されない限り、用語「鏡像異性的に純粋なS-化合物」または「S-化合物」とは、少なくとも約80重量%のS-化合物および多くとも約20重量%のR-化合物、少なくとも約90重量%のS-化合物および多くとも約10重量%のR-化合物、少なくとも約95重量%のS-化合物および多くとも約5重量%のR-化合物、少なくとも約99重量%のS-化合物および多くとも約1重量%のR-化合物または少なくとも約99.9重量%のS-化合物および多くとも約0.1重量%のR-化合物のことを指す。ある特定の実施形態において、その重量は、化合物の総重量に基づくものである。

【0147】

本明細書中に提供される組成物において、鏡像異性的に純粋な化合物、またはその薬学

10

20

30

40

50

的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグは、他の活性な成分または不活性な成分とともに存在し得る。例えば、鏡像異性的に純粋な R - 化合物を含む薬学的組成物は、例えば、約 90% の賦形剤および約 10% の鏡像異性的に純粋な R - 化合物を含み得る。ある特定の実施形態において、そのような組成物中の鏡像異性的に純粋な R - 化合物は、例えば、その化合物の総重量に対して少なくとも約 95 重量% の R - 化合物および多くとも約 5 重量% の S - 化合物を含み得る。例えば、鏡像異性的に純粋な S - 化合物を含む薬学的組成物は、例えば、約 90% の賦形剤および約 10% の鏡像異性的に純粋な S - 化合物を含み得る。ある特定の実施形態において、そのような組成物中の鏡像異性的に純粋な S - 化合物は、例えば、その化合物の総重量に対して少なくとも約 95 重量% の S - 化合物および多くとも約 5 重量% の R - 化合物を含み得る。ある特定の実施形態において、活性成分は、賦形剤またはキャリアをほとんどまたはまったく含まずに製剤化され得る。

10

【0148】

「互変異性体」とは、特定の化合物構造の交換可能な形態であり、かつ水素原子および電子の置換の点で異なる、化合物のことを指す。したがって、2つの構造が、電子および原子（通常 H）の移動を介する平衡状態で存在し得る。例えば、エノールとケトン、酸または塩基のいずれかを用いた処理によって急速に相互変換されるので、互変異性体である。互変異性の別の例は、酸または塩基を用いた処理によって同様に形成される、アシ（*acii*-）型およびニトロ型のフェニルニトロメタンである。

【0149】

互変異性の型は、目的の化合物の最適な化学反応性および生物学的活性の達成と関連し得る。

20

【0150】

本発明の化合物は、1つ以上の不斉中心を有し得る；ゆえに、そのような化合物は、個別の（R）- 立体異性体もしくは（S）- 立体異性体またはそれらの混合物として生成され得る。別段示されない限り、本明細書および請求項における特定の化合物の記載または呼称は、個別のエナンチオマーと混合物の両方、ラセミ体またはその他のものを包含すると意図される。立体化学の決定および立体異性体の分離についての方法は、当該分野で周知である。

【0151】

「被験体」には、ヒトが含まれる。用語「ヒト」、「患者」および「被験体」は、本明細書中で交換可能に使用される。

30

【0152】

「予防」とは、疾患の予防のためにとられる措置のことを意味する。

【0153】

「予防する」または「予防」とは、疾患または障害を獲得するリスクの低下のこと（すなわち、その疾患に曝露されている可能性があるか、または罹患しやすい可能性があるか、その疾患の症状をまだ経験していないか、または示していない被験体において、その疾患の臨床上的症状の少なくとも1つを発症させないこと）を指す。

【0154】

任意の疾患または障害を「処置する」または「処置」とは、1つの実施形態において、その疾患または障害を改善すること（すなわち、その疾患の発症、またはその臨床上的症状の少なくとも1つを抑止すること、または減少させること）を指す。別の実施形態では、「処置する」または「処置」とは、少なくとも1つの物理的パラメータの改善（被験体が認識できないこともある）のことを指す。なおも別の実施形態では、「処置する」または「処置」とは、物理的に（例えば、認識可能な症状の安定化）、生理的に（例えば、物理的パラメータの安定化）、またはその両方で疾患または障害を調節することを指す。なおも別の実施形態では、「処置する」または「処置」とは、疾患または障害の発生の遅延のことを指す。

40

【0155】

50

「治療有効量」とは、医師または他の臨床医が探し求めている、被験体の生物学的または医学的な反応を誘発する薬物または医薬品の量のことを意味する。「治療有効量」は、化合物、疾患およびその重症度、ならびに処置される被験体の年齢、体重などに応じて変動し得る。

【0156】

本明細書中に提供される化合物の他の誘導体は、その酸の形態と酸誘導体の形態の両方で活性を有し得るが、酸感受性の形態では、哺乳動物の生物において溶解性、組織適合性または遅延放出といった利点を提供することが多い (Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985を参照のこと)。プロドラッグとしては、当業者に周知の酸誘導体 (例えば、親酸と適当なアルコールとの反応によって調製されるエステル、または親酸化合物と置換もしくは非置換のアミンとの反応によって調製されるアミド、または酸無水物もしくは混合された無水物) が挙げられる。本明細書中に提供される化合物に付いている酸性基から得られる、単純な脂肪族または芳香族のエステル、アミドおよび無水物が、好ましいプロドラッグである。いくつかの場合において、二重エステル型のプロドラッグ (例えば、(アシルオキシ)アルキルエステルまたは((アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステル) を調製することが望ましい。好ましいのは、本明細書中に提供される化合物の $C_1 - C_8$ アルキルエステル、 $C_2 - C_8$ アルケニルエステル、アリールエステル、 $C_7 - C_{12}$ 置換アリールエステルおよび $C_7 - C_{12}$ アリールアルキルエステルである。

【0157】

化合物

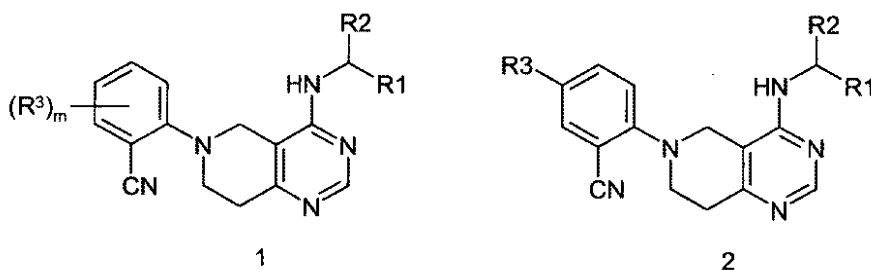
ある特定の局面において、哺乳動物における、広い範囲の状態、中でも、関節炎、パーキンソン病、アルツハイマー病、脳卒中、ブドウ膜炎、喘息、心筋梗塞、疼痛症候群 (急性および慢性または神経因性) の処置および予防、外傷性脳損傷、急性脊髄損傷、神経変性障害、脱毛症 (抜け毛)、炎症性腸疾患ならびに自己免疫障害または自己免疫状態の予防および/または処置に有用な縮合複素環式化合物が提供される。

【0158】

1つの局面において、式1または2:

【0159】

【化9】



に記載の縮合複素環式化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体改変体が本明細書中に提供され、ここで、 R^1 は、置換されていないか、または1つ以上の R^4 基で置換された、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり;

R^2 は、H、置換または非置換の、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはシクロアルキルであり;
 R^3 および R^4 の各々は、独立して、H、アルキル、アシル、アシルアミノ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、アリールアルキル、スルホ、置換スルホ、置換スルホニル、置換スルフィニル、置換スルファニル、アジド、カルバモイル、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヒドロ

キシ、ニトロおよびチオールからなる群から選択され； m は、1、2、3または4である。

【0160】

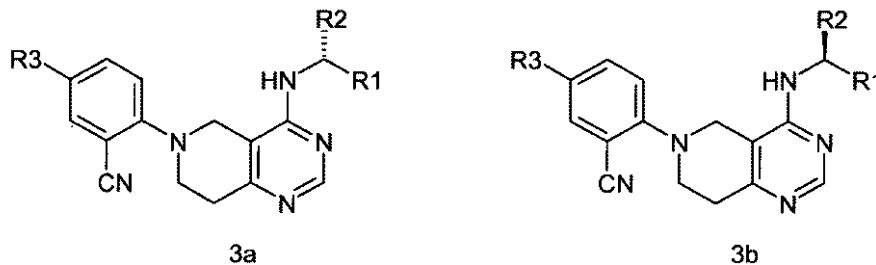
ある特定の実施形態において、 R^3 は、ハロ、置換または非置換の、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはシクロアルキルである。

【0161】

1つの局面において、式3aまたは3b：

【0162】

【化10】



10

に記載の縮合複素環式化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体もしくは同位体改変体が本明細書中に提供され、ここで、 R^1 は、置換されていないか、または1つ以上の R^4 基で置換された、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

20

R^2 は、H、置換または非置換の、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはシクロアルキルであり；

R^3 および R^4 の各々は、独立して、H、アルキル、アシル、アシルアミノ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、アリールアルキル、スルホ、置換スルホ、置換スルホニル、置換スルフィニル、置換スルファニル、アジド、カルバモイル、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロおよびチオールからなる群から選択され； m は、1、2、3または4である。

30

【0163】

ある特定の実施形態において、本化合物は、式1、2、3aまたは3bに記載のものである。

【0164】

1つの実施形態において、式1～3bに関して、 R^2 は、Hである。

【0165】

別の実施形態において、式1～3bに関して、 R^2 は、H以外である。

【0166】

ある特定の実施形態において、式1～3bに関して、 R^2 は、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルまたはシクロアルキルであり；本化合物は、鏡像異性的に純粋である。ある特定の実施形態において、式1、2、3aまたは3bに記載の鏡像異性的に純粋な化合物を含む薬学的組成物が提供される。ある特定の実施形態において、式1、2、3aもしくは3bに記載の鏡像異性的に純粋な化合物、または式1、2、3aもしくは3bに記載の鏡像異性的に純粋な化合物を含む薬学的組成物を投与する工程を包含する処置方法が提供される。

40

【0167】

いくつかの実施形態において、式1～3bに関して、 R^1 は、アリール基またはヘテロアリール基である。

【0168】

50

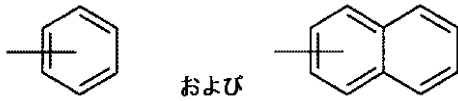
いくつかの実施形態において、式 1 ~ 3 b に関して、 R^1 は、シクロアルキル基またはシクロヘテロアルキル基である。

【0169】

いくつかの実施形態において、式 1 ~ 3 b に関して、 R^1 は、置換または非置換の、

【0170】

【化11】



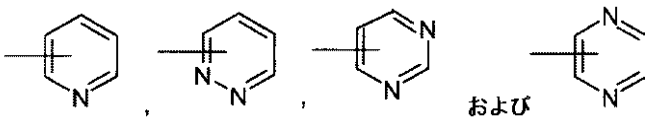
から選択される。

【0171】

いくつかの実施形態において、式 1 ~ 3 b に関して、 R^1 は、置換または非置換の、

【0172】

【化12】



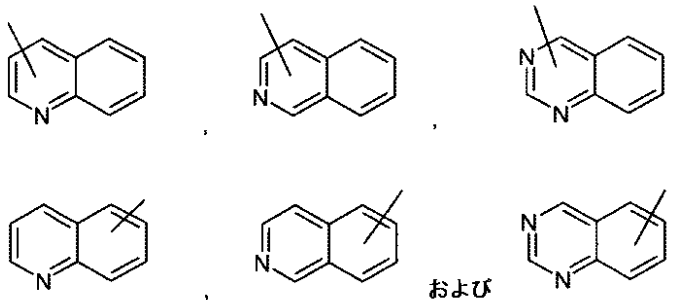
から選択される。

【0173】

ある特定の実施形態において、式 1 ~ 3 b に関して、 R^1 は、置換または非置換の、

【0174】

【化13】



から選択される。

【0175】

いくつかの実施形態において、式 1 ~ 3 b に関して、 R^1 は、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のシクロヘテロアルキル、置換または非置換のシクロアルケニル、置換または非置換のシクロヘテロアルケニル、置換または非置換のビスシクロアルキル、置換または非置換のビスシクロヘテロアルキル、置換または非置換のビスシクロアルケニル、置換または非置換のビスシクロヘテロアルケニル、置換または非置換のビスシクロアリールおよび置換または非置換のビスシクロヘテロアリールから選択される。

【0176】

いくつかの実施形態において、式 1 ~ 3 b に関して、 R^1 は、置換または非置換の、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリン、メチレンジオキシフェニル、イミダゾピリジル、ベンゾオキサゾリルおよびインドリルから選択される。

【0177】

いくつかの実施形態において、式 1 ~ 3 b に関して、 R^1 は、非置換の、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリン、メチレンジオキシフェニル、イミダゾピリジル、ベンゾオキサゾリルおよびインドリルから選択される。

10

20

30

40

50

【0178】

いくつかの実施形態において、式1～3bに関して、 R^1 は、非置換の、キノリニル、イソキノリニルおよびキノキサリンから選択される。

【0179】

いくつかの実施形態において、式1～3bに関して、 R^1 は、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、シアノ、アミノ、スルホ、置換スルホ、置換スルホニル、スルホンアミドおよびシクロアルキルで置換された、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリン、メチレンジオキシフェニル、イミダゾピリジル、ベンゾオキサゾリルおよびインドリルから選択される。

【0180】

いくつかの実施形態において、式1～3bに関して、 R^1 は、Me、Et、Pr、イソ-Pr、Ph、Cl、F、Br、CN、OH、OMe、OEt、OPh、COPh、CO₂Me、CH₂-N-モルホリノ、CH₂-N-(4-Me-ピペリジノ)、NH₂、CONH₂、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂、t-Bu、SMe、CH=CH-CO₂H、SOMe、SO₂Me、SO₂CF₃、SO₂NH₂、SO₃H、SO₃Me、シクロプロピルで置換された、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリン、メチレンジオキシフェニル、イミダゾピリジル、ベンゾオキサゾリルおよびインドリルから選択される。

10

【0181】

いくつかの実施形態において、式1～3bに関して、 R^1 は、フェニルである。ある特定の
実施形態において、 R^1 は、置換フェニルである。

20

【0182】

いくつかの実施形態において、式1～3bに関して、 R^1 は、一置換フェニルである。

【0183】

他の実施形態において、式1～3bに関して、 R^1 は、二置換フェニルである。

【0184】

ある特定の
実施形態において、式1～3bに関して、 R^1 は、置換フェニルであり、ここで、そのフェニル上の置換基は、ハロ、アミド、アルキル、アルコキシ、スルホニル、スルホンアミジル、ハロアルキルおよびトリハロアルキルから選択される。好ましい実施形態において、 R^1 フェニル上の置換は、Cl、F、CF₃、Me、OMe、SO₂R²、NR²、R²およびSO₂NR²、R²から選択される。より好ましい実施形態において、 R^1 フェニル上の置換は、H、Cl、MeおよびSO₂Meから選択される。

30

【0185】

ある特定の
実施形態において、式1～3bに関して、 R^1 は、二置換フェニルであり、その2つの置換は、置換スルホニル、ハロおよびアルキルから選択される。

【0186】

ある特定の
実施形態において、式1～3bに関して、 R^1 は、二置換フェニルであり、一方の置換は、SO₂Meであり、他方の置換は、Cl、MeまたはCF₃である。

【0187】

式1～3bに関して、 R^1 が、置換フェニルである実施形態において、1つ以上の置換基(substituents)は、式1、1aまたは1bの縮合複素環式骨格における窒素原子に結合している炭素に対して、フェニル上の2(オルト)位、3(メタ)位および/または4(パラ)位に存在する。

40

【0188】

いくつかの実施形態において、式1～3bに関して、 R^1 は、ヘテロアリアルである。

【0189】

ある特定の
実施形態において、式1～3bに関して、 R^1 は、置換ピリジル基または置換ピリミジン基である。

【0190】

いくつかの実施形態において、式1～3bに関して、 R^1 は、置換ピリジルである。

50

【0191】

いくつかの実施形態において、式1~3bに関して、 R^1 は、置換ピリド-3-イルである。ある特定の実施形態において、その R^1 ピリド-2-イルは、二置換である。好ましい実施形態において、その R^1 ピリド-3-イルは、一置換である。

【0192】

いくつかの実施形態において、式1~3bに関して、 R^1 は、置換ピリド-3-イルであり、その R^1 ピリド-3-イル上の置換基は、ハロ、アミド、アルキル、アルコキシ、スルホニル、スルホンアミジル、ハロアルキルおよびトリハロアルキルから選択される。

【0193】

好ましい実施形態において、式1~3bに関して、 R^1 ピリド-3-イル上の置換は、Cl、F、 CF_3 、Me、OMe、 $SO_2R^{2'}$ 、 $NR^{2'}R^{2'}$ および $SO_2NR^{2'}R^{2'}$ から選択される。より好ましい実施形態において、 R^1 ピリド-3-イル上の置換は、Cl、Meおよび SO_2Me から選択される。

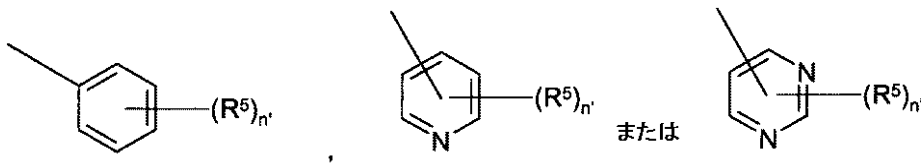
10

【0194】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【0195】

【化14】



20

から選択され、ここで、下付き文字 n' は、1~5から選択され、 R^5 の各々は、独立して、水素、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアシル、置換または非置換のアシルアミノ、置換または非置換のアルキルアミノ、置換または非置換のアルキルチオ、置換または非置換のアルコキシ、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、置換または非置換のアルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換アリール、アリールアルキル、スルホ、置換スルホ、置換スルホニル、置換スルフィニル、置換スルファニル、アジド、置換または非置換のカルバモイル、カルボキシル、シアノ、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のシクロヘテロアルキル、置換または非置換のジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロおよびチオールから選択される。

30

【0196】

ある特定の実施形態において、下付き文字 n' は、1、2または3である。

【0197】

さらなる実施形態において、下付き文字 n' は、1または2である。

【0198】

ある特定の実施形態において、各 R^5 は、Hである。

【0199】

ある特定の実施形態において、各 R^5 は、独立して、アルキルまたは置換アルキルである。

40

【0200】

ある特定の実施形態において、各 R^5 は、独立して、ClまたはFである。

【0201】

ある特定の実施形態において、各 R^5 は、独立して、アルコキシまたは置換アルコキシである。

【0202】

ある特定の実施形態において、各 R^5 は、独立して、アミノまたは置換アミノである。

【0203】

50

ある特定の実施形態において、各 R^5 は、独立して、カルバモイルである。

【0204】

ある特定の実施形態において、各 R^5 は、独立して、スルホまたは置換スルホである。

【0205】

ある特定の実施形態において、各 R^5 は、独立して、スルホニルまたは置換スルホニルである。

【0206】

ある特定の実施形態において、各 R^5 は、独立して、アミノスルホニルまたは置換アミノスルホニルである。

【0207】

ある特定の実施形態において、各 R^5 は、独立して、 SO_2NH_2 である。

【0208】

ある特定の実施形態において、各 R^5 は、独立して、Me、Et、Pr、イソ-Pr、Ph、Cl、F、Br、CN、OH、OMe、OEt、OPh、COPh、 CO_2Me 、 CH_2-N -モルホリノ、 CH_2-N -(4-Me-ピペリジノ)、 NH_2 、 $CONH_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、t-Bu、SMe、 $CH=CH-CO_2H$ 、SOMe、 SO_2Me 、 SO_2CF_3 、 SO_2NH_2 、 SO_3H 、 SO_3Me 、シクロプロピル、トリアゾリル、モルホリニルおよびピリジルから選択される。

【0209】

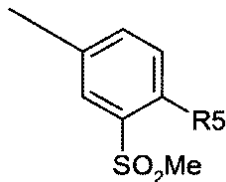
ある特定の実施形態において、下付き文字 n' は、1であり、 R^5 は、Me、Cl、F、OMeおよび CF_3 から選択される。

【0210】

いくつかの実施形態において、式1~3bに関して、 R^1 は、

【0211】

【化15】



30

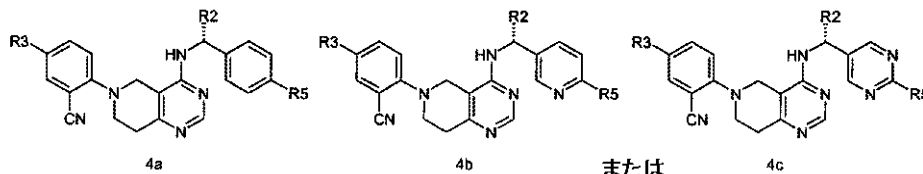
であり、 R^5 は、ハロまたはアルキルである。1つの実施形態において、 R^5 は、ClまたはMeである。

【0212】

式1に関しては、ある特定の実施形態において、化合物は、式4a、4bまたは4c:

【0213】

【化16】



40

に記載のものであり、ここで、 R^2 は、式3a~3bについて記載したとおりであり、 R^5 は、上に記載したとおりである。ある特定の実施形態において、 R^2 は、H以外であるとき、式4a、4bまたは4cに記載の化合物は、鏡像異性的に純粋である。ある特定の実施形態において、式4a、4bまたは4cに記載の鏡像異性的に純粋な化合物を含む薬学的組成物が提供される。ある特定の実施形態において、式4a、4bもしくは4cに記載の鏡像異性的に純粋な化合物または式4a、4bもしくは4cに記載の鏡像異性的に純粋な化合物を含む薬学的組成物を投与する工程を包含する処置方法が提供される。

50

【0214】

ある特定の実施形態において、式4a~4cに関して、R⁵は、Hである。

【0215】

ある特定の実施形態において、式4a~4cに関して、R⁵は、Me、Et、Pr、イソ-Pr、Ph、Cl、F、CN、OH、OMe、OEt、OPh、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂、t-Bu、SO₂Me、SO₂CF₃およびSO₃Meである。

【0216】

ある特定の実施形態において、式4a~4cに関して、R⁵は、Cl、F、Me、CF₃またはOMeである。

【0217】

ある特定の実施形態において、式1~4cに関して、R²は、H、Me、Et、n-Pr、t-Bu、CF₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、CH₂CH₂OAc、CH₂(CH₂)₂OH、CH₂CH₂NHMe、CH₂NMe₂、CH₂CH₂NMe₂、CH₂CONH₂、CH₂CONMe₂、CH₂COOH、CH₂CH₂COOH、CH₂(CH₂)₂COOH、CH₂OMeおよびCH₂CH₂OMeから選択される。

【0218】

さらなる実施形態において、式1~4cに関して、R²は、CH₂NR^{2'}R^{2''}、CH₂CH₂NR^{2'}R^{2''}、CH₂CH₂CH₂NR^{2'}R^{2''}から選択され、ここで、R^{2'}およびR^{2''}は、一緒に結合して、複素環式環を形成し得る。

【0219】

ある特定の実施形態において、式1~4cに関して、R²は、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロヘキシルから選択される。

【0220】

特定の実施形態において、式1~4cに関して、R²は、MeまたはEtである。

【0221】

より特定の実施形態において、式1~4cに関して、R²は、CH₂OHまたはCH₂CH₂OHである。

【0222】

ある特定の実施形態において、式1~4cに関して、R³は、Hである。

【0223】

ある特定の実施形態において、式1~4cに関して、R³は、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロヘキシルから選択される。

【0224】

特定の実施形態において、式1~4cに関して、R³は、Me、Cl、FまたはCF₃である。

【0225】

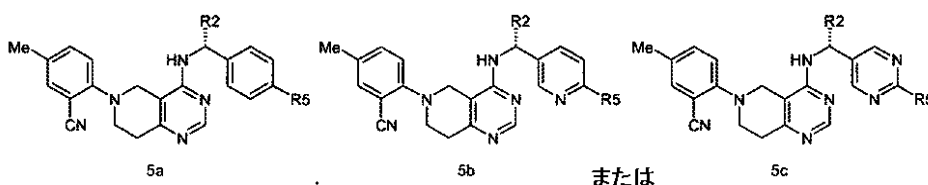
より特定の実施形態において、式1~4cに関して、R³は、Clである。

【0226】

より特定の実施形態において、式1に関して、本化合物は、式5a、5bまたは5c:

【0227】

【化17】



に記載されるものであり、ここで、R²は、式1について記載したとおりであり；R⁵は、上に記載したとおりである。

【0228】

10

20

30

40

50

ある特定の実施形態において、式 5 a、5 b または 5 c に関して、 R^2 は、H である。

【0229】

ある特定の実施形態において、式 5 a、5 b または 5 c に関して、 R^2 は、Me、Et または CH_2OH である。特定の実施形態において、 R^2 は、Me、 CH_2OH または CH_2CH_2OH である。

【0230】

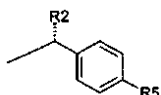
ある特定の実施形態において、式 5 a、5 b または 5 c に関して、 R^5 は、H、Cl、F、Me、 CF_3 または OMe である。特定の実施形態において、 R^5 は、Cl、F または CF_3 または OMe である。

【0231】

ある特定の実施形態において、式 4 a または 5 a に関して、

【0232】

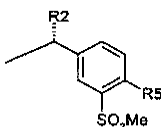
【化18】



基は、

【0233】

【化19】



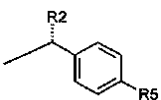
で置換され、ここで、 R^5 は、H、Cl、Me または CF_3 である。

【0234】

ある特定の実施形態において、式 4 a または 5 a に関して、

【0235】

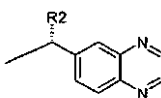
【化20】



基は、

【0236】

【化21】



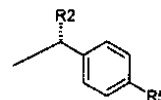
で置換される。

【0237】

ある特定の実施形態において、式 4 a または 5 a に関して、

【0238】

【化22】



基は、

【0239】

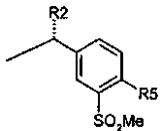
10

20

30

40

【化23】



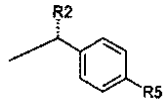
で置換され、ここで、 R^5 は、H、Cl、Me、OMeまたは CF_3 である。

【0240】

ある特定の実施形態において、式4aまたは5aに関して、

【0241】

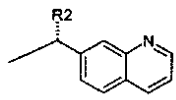
【化24】



基は、

【0242】

【化25】



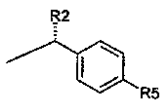
で置換される。

【0243】

ある特定の実施形態において、式4aまたは5aに関して、

【0244】

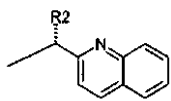
【化26】



基は、

【0245】

【化27】



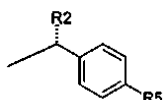
で置換される。

【0246】

ある特定の実施形態において、式4aまたは5aに関して、

【0247】

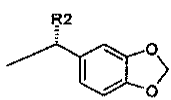
【化28】



基は、

【0248】

【化29】



で置換される。

【0249】

ある特定の実施形態において、式4aまたは5aに関して、

10

20

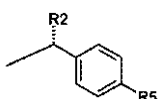
30

40

50

【0250】

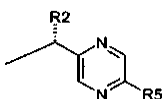
【化30】



基は、

【0251】

【化31】



10

で置換され、ここで、 R^5 は、H、Cl、Me、OMeまたは CF_3 である。

【0252】

ある特定の実施形態において、式1~5cに関して、 R^2 は、Meである。

【0253】

ある特定の実施形態において、式1~5cに関して、 R^2 は、Etである。

【0254】

ある特定の実施形態において、式1~5cに関して、 R^2 は、 CH_2OH である。

【0255】

ある特定の実施形態において、式1~5cに関して、 R^2 は、 CH_2CH_2OH である 20

【0256】

ある特定の実施形態において、式1~5cに関して、 R^5 は、Hである。

【0257】

ある特定の実施形態において、式1~5cに関して、 R^5 は、Clである。

【0258】

ある特定の実施形態において、式1~5cに関して、 R^5 は、 CF_3 である。

【0259】

ある特定の実施形態において、式1~5cに関して、 R^5 は、Meである。

【0260】

ある特定の実施形態において、式1~5cに関して、 R^5 は、OMeである。 30

【0261】

ある特定の実施形態において、 R^3 、 R^4 または R^5 が、アルキルであるとき；そのアルキル基は、 $C_1 - C_8$ アルキルである。別の実施形態において、そのアルキル基は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。さらなる実施形態において、そのアルキル基は、 $C_1 - C_4$ アルキルである。

【0262】

1つの実施形態において、上記アルキル基は、1つ以上の基（例えば、1~3個の置換基、特に1つの置換基）によって必要に応じて置換され、その置換基は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR^{10}S$ 、 O_2R^9 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_mOR^{10}$ から選択され得、ここで、mは、1~5の整数である。 40

【0263】

1つの実施形態において、各 R^9 は、独立して、H、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $-(CH_2)_t(C_6 - C_{10}$ アリール)、 $-(CH_2)_t(C_5 - C_{10}$ ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_t(C_3 - C_{10}$ シクロアルキル) および $-(CH_2)_t(C_5 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル) から選択され、ここで、tは、0~4の整数である。

【0264】

1つの実施形態において、各 R^9 は、上に記載したとおりであり、存在する任意のアリ 50

ール、ヘテロアリーール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基自体は、 $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキルまたは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシまたはヒドロキシによって置換され得る。

【0265】

1つの実施形態において、各 R^9 は、上に記載したとおりであり、 R^{10} および R^{11} の各々は、独立して、Hまたは $C_1 - C_6$ アルキルを表す。

【0266】

1つの実施形態において、各 R^9 は、上に記載したとおりであり、 R^{12} および R^{13} の各々は、独立して、Hまたは $C_1 - C_4$ アルキルを表す。

【0267】

1つの実施形態において、 R^{10} および R^{11} の各々は、独立して、Hまたは $C_1 - C_6$ アルキルを表す。

【0268】

1つの実施形態において、各 R^9 は、H以外である。

【0269】

ある特定の実施形態において、 R^3 、 R^4 または R^5 が、アルコキシであるとき；そのアルコキシ基は、 $-OR^9$ であり； R^9 は、上の実施形態において記載したとおりであるが；ただし、 R^9 は、H以外である。

【0270】

ある特定の実施形態において、 R^3 、 R^4 または R^5 が、アシルであるとき；そのアシル基は、 $-C(O)R^9$ であり； R^9 は、上の実施形態において記載したとおりである。

【0271】

ある特定の実施形態において、 R^3 、 R^4 または R^5 が、アルコキシカルボニルであるとき；そのアルコキシカルボニル基は、 $-C(O)OR^9$ であり； R^9 は、上の実施形態において記載したとおりであるが；ただし、 R^9 は、H以外である。

【0272】

ある特定の実施形態において、 R^3 、 R^4 または R^5 が、アシルアミノであるとき；そのアシルアミノ基は、 $-NR^{10}C(O)R^9$ であり； R^9 および R^{10} は、上の実施形態において記載したとおりであるが；ただし、 R^9 は、H以外である。

【0273】

ある特定の実施形態において、 R^3 、 R^4 または R^5 が、アシルオキシであるとき；そのアシルオキシ基は、 $-OC(O)R^9$ であり； R^9 は、上の実施形態において記載したとおりであるが；ただし、 R^9 は、H以外である。

【0274】

ある特定の実施形態において、 R^3 、 R^4 または R^5 が、スルホであるとき；そのスルホ基は、 $-SO_3R^9$ であり； R^9 は、上の実施形態において記載したとおりである。

【0275】

ある特定の実施形態において、 R^3 、 R^4 または R^5 が、スルホニルであるとき；そのスルホニル基は、 $-SO_2R^9$ であり； R^9 は、上の実施形態において記載したとおりであるが；ただし、 R^9 は、H以外である。

【0276】

ある特定の実施形態において、 R^3 、 R^4 または R^5 が、スルフィニルであるとき；そのスルフィニル基は、 $-SOR^9$ であり； R^9 は、上の実施形態において記載したとおりであるが；ただし、 R^9 は、H以外である。

【0277】

ある特定の実施形態において、 R^3 、 R^4 または R^5 が、アミノスルホニルであるとき；そのアミノスルホニル基は、 $-SO_2NR^9R^{10}$ であり； R^9 および R^{10} は、上の実施形態において記載したとおりである。

【0278】

ある特定の実施形態において、 R^3 、 R^4 または R^5 が、アミノであるとき；そのアミ

10

20

30

40

50

ノ基は、 $-NR^9R^{10}$ であり； R^9 および R^{10} は、上の実施形態において記載したとおりである。

【0279】

ある特定の実施形態において、 R^3 、 R^4 または R^5 が、カルバモイルであるとき；そのカルバモイル基は、 $-CO_2NR^9R^{10}$ であり； R^9 および R^{10} は、上の実施形態において記載したとおりである。

【0280】

ある特定の実施形態において、 R^3 、 R^4 または R^5 が、アルキルチオであるとき；そのアルキルチオ基は、 $-SR^9$ であり； R^9 は、上の実施形態において記載したとおりであるが；ただし、 R^9 は、H以外である。

【0281】

式1に関して、ある特定の実施形態において、その化合物は、

5 - メチル - 2 - { 4 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

5 - プロモ - 2 - { 4 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

5 - シクロプロピル - 2 - { 4 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

5 - トリフルオロメチル - 2 - { 4 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

5 - プロモ - 2 - { 4 - [(R) - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

5 - メチル - 2 - { 4 - [(R) - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(R) - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

5 - フルオロ - 2 - { 4 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(2 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(6 - ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

10

20

30

40

50

- 5 - ブロモ - 2 - { 4 - [(6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 5 - クロロ - 2 - { 4 - [(3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;
- 5 - クロロ - 2 - { 4 - [(5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;
- (R) - 3 - [6 - (4 - クロロ - 2 - シアノ - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - プロピオン酸 tert - ブチルエステル ;
- (R) - 3 - [6 - (4 - クロロ - 2 - シアノ - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - プロピオン酸 ;
- 5 - クロロ - 2 - { 4 - [(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - プロピルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - プロピルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(R) - 1 - (6 - ジフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシ - プロピルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - プロピルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [3 - ヒドロキシ - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - プロピルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(S) - 2 - メトキシ - 1 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 5 - メチル - 2 - { 4 - [(ピリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(5 - シクロプロピル - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(4 - アミノ - 2 - メチル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベ

ンゾニトリル；

2 - { 4 - [(3 , 5 - ジクロロ - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル；

2 - { 4 - [(6 - エチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル；

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - プロピルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル；

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル；

2 - [4 - (3 - シアノ - ベンジルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ベンゾニトリル；

2 - { 4 - [(イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル；

2 - { 4 - [(ベンゾオキサゾール - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル；

5 - メチル - 2 - { 4 - [(2 - メチル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル；

5 - メチル - 2 - [4 - (4 - メチル - 3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - ベンジルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンゾニトリル；

(R) - 3 - [6 - (2 - シアノ - 4 - メチル - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - プロピオン酸；

(R) - 3 - [6 - (2 - シアノ - 4 - メチル - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - プロピオンアミド；

(R) - 3 - [6 - (2 - シアノ - 4 - メチル - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - N , N - ジメチル - プロピオンアミド；

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル；

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(2 - メチル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル；

2 - { 4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル；

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル；

2 - [4 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - ベンジルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ベンゾニトリル；

5 - メチル - 2 - [4 - (4 - メチル - 3 - メチルスルファニル - ベンジルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンゾニトリル

10

20

30

40

50

- ;
- 2 - [4 - (4 - クロロ - 3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 4 - イル - ベンジルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 5 - クロロ - 2 - [4 - (3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 4 - イル - ベンジルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンゾニトリル ;
- 5 - クロロ - 2 - [4 - (4 - クロロ - 3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 4 - イル - ベンジルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンゾニトリル ;
- 5 - メチル - 2 - [4 - (3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 4 - イル - ベンジルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(4 - アミノ - 2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 2 - [4 - (3 - ヨード - 4 - メチル - ベンジルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 5 - クロロ - 2 - { 4 - [(R) - 1 - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(R) - 1 - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 2 - [4 - (3 - メタンスルホニル - 4 - メチル - ベンジルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(2 - イソプロピル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 5 - クロロ - 2 - { 4 - [(R) - 1 - (6 - ジフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシ - プロピルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;
- 5 - メチル - 2 - [4 - (4 - メチル - 3 - モルホリン - 4 - イル - ベンジルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - プロピルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 2 - { 4 - [(S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - プロピルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;
- 5 - メチル - 2 - { 4 - [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;
- 5 - メチル - 2 - { 4 - [(S) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [(2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [(S) - 1 - (6 - ジフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

2 - [4 - (4 - クロロ - 3 - メタンスルホニル - ベンジルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

10

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(S) - 1 - (6 - ジフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

20

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

5 - クロロ - 2 - [4 - (3 - メタンスルホニル - 4 - メチル - ベンジルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンゾニトリル ;

酢酸 (R) - 3 - [6 - (2 - シアノ - 4 - メチルフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - プロピルエステル ;

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

30

5 - メチル - 2 - { 4 - [(キノキサリン - 6 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

5 - メチル - 2 - { 4 - [(キノリン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [(1 H - インドール - 6 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [(ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

40

2 - [4 - (1 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(キノキサリン - 6 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

5 - メチル - 2 - [4 - (1 - ピラジン - 2 - イル - エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンゾニトリル ;

5 - メチル - 2 - [4 - (1 - キノキサリン - 6 - イル - エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [(S) - 1 - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] -

50

7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [1 - (4 - クロロ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

2 - [4 - ((R) - 1 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

2 - [4 - ((S) - 1 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

10

2 - { 4 - [1 - (3 - メタンスルホニル - 4 - メチル - フェニル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

5 - メチル - 2 - { 4 - [(キノリン - 7 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

2 - { 4 - [(S) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メタンスルホニル - フェニル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル ;

20

5 - メチル - 2 - [4 - ((R) - 1 - キノキサリン - 6 - イル - エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンゾニトリル ;
および

5 - メチル - 2 - [4 - ((S) - 1 - キノキサリン - 6 - イル - エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンゾニトリル ;
からなる群から選択される。

【 0 2 8 2 】

本明細書中に提供される範囲内のさらなる実施形態が、本明細書中の他の箇所および実施例において非限定的な様式で示される。これらの実施例は、単なる例示目的であり、いかなる様式でも限定として解釈されるべきでないことが理解されなければならない。

30

【 0 2 8 3 】

ある特定の局面において、上記の式に記載の化合物のプロドラッグおよび誘導体が本明細書中に提供される。プロドラッグは、本明細書中に提供される化合物の誘導体であり、プロドラッグは、代謝的に切断可能な基を有し、加溶媒分解によって、または生理学的条件下において、インピボにおいて薬学的に活性な本明細書中に提供される化合物になる。そのような例としては、コリンエステル誘導体など、N - アルキルモルホリンエステルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 2 8 4 】

40

本明細書中に提供されるある特定の化合物は、それらの酸の形態と酸誘導体の形態の両方において活性を有するが、その酸感受性型は、哺乳動物の生物において、溶解性、組織適合性または遅延放出といった利点を提供することが多い (Bundgard , H . , Design of Prodrugs , pp . 7 - 9 , 21 - 24 , Elsevier , Amsterdam 1985 を参照のこと) 。プロドラッグには、当業者に周知の酸誘導体 (例えば、親酸と適当なアルコールとの反応によって調製されるエステル、または親酸化合物と置換または非置換のアミンとの反応によって調製されるアミド) または酸無水物もしくは混合された無水物が包含される。本明細書中に提供される化合物に付いている酸性基から得られる、単純な脂肪族または芳香族のエステル、アミドおよび無水物が好ましいプロドラッグである。いくつかの場合において、二重エステル型のプロドラッグ、例

50

えば、(アシルオキシ)アルキルエステルまたは((アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステルを調製することが望ましい。本明細書中に提供される化合物の $C_1 - C_8$ アルキルエステル、 $C_2 - C_8$ アルケニルエステル、アリールエステル、 $C_7 - C_{12}$ 置換アリールエステルおよび $C_7 - C_{12}$ アリールアルキルエステルが、好ましい。

【0285】

薬学的組成物

本明細書中に提供される縮合複素環式化合物は、医薬として使用するとき、代表的には、薬学的組成物の形態で投与される。そのような組成物は、医薬分野において周知の様式で調製され得、少なくとも1つの活性な化合物を含み得る。

【0286】

通常、本明細書中に提供される化合物は、治療有効量で投与される。実際に投与される化合物の量は、代表的には、処置される状態、選択される投与経路、投与される実際の化合物、個別の患者の年齢、体重および反応、その患者の症状の重症度などをはじめとした関連する状況を考慮して医師が決定する。

【0287】

本明細書中に提供される薬学的組成物は、経口、直腸、経皮的、皮下、静脈内、筋肉内および鼻腔内をはじめとした種々の経路によって投与され得る。意図される送達経路に応じて、本明細書中に提供される化合物は、好ましくは、注射可能な組成物もしくは経口用の組成物のいずれかとして、または膏薬、ローションもしくはパッチ(すべて経皮的投与用)として製剤化される。

【0288】

経口投与用の組成物は、大量の液体溶液もしくは懸濁液または大量の粉末の形態をとり得る。しかしながら、より一般的には、その組成物は、正確な投薬を容易にするために単位剤形で提供される。用語「単位剤形」とは、ヒト被験体および他の哺乳動物に対する単位投薬量として適当な物理的に別個の単位のことを指し、各々の単位は、所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性な材料を適当な薬学的賦形剤と合わせて含んでいる。代表的な単位剤形としては、液体組成物の予め満たされ、予め計量されたアンブルもしくは注射器、または固体組成物の場合、丸剤、錠剤、カプセルなどが挙げられる。そのような組成物において、フランスルホン酸化合物は、通常、少量の成分(約0.1~約50重量%、または好ましくは約1~約40重量%)であり、残りが、様々なビヒクルまたはキャリアおよび所望の投薬形態を形成するのに役立つ加工助剤である。

【0289】

経口投与に適した液体の形態は、緩衝剤、懸濁剤および分散剤、着色料、香料などを含む適当な水性または非水性のビヒクルを含む。固体の形態は、例えば、以下の成分のいずれかまたは類似の性質の化合物：結合剤(例えば、微結晶性セルロース、トラガカントゴムまたはゼラチン)；賦形剤(例えば、デンプンまたはラクトース)、崩壊剤(例えば、アルギン酸、Primogelまたはトウモロコシデンプン)；潤滑剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム)；滑沢剤(例えば、コロイド状二酸化ケイ素)；甘味剤(例えば、スクロースまたはサッカリン)；または着香料(例えば、ペパーミント、サリチル酸メチルまたはオレンジ香料)を含んでもよい。

【0290】

注射可能な組成物は、代表的には、注射可能な滅菌食塩水もしくはリン酸緩衝食塩水または当該分野で公知の他の注射可能なキャリアに基づく。従来どおり、そのような組成物中の活性な化合物は、代表的には、少量の成分であり、その成分が約0.05~10重量%で、残りが、注射可能なキャリアなどであることが多い。

【0291】

経皮的組成物は、代表的には、通常、約0.01~約20重量%、好ましくは、約0.1~約20重量%、好ましくは、約0.1~約10重量%、より好ましくは、約0.5~約15重量%の範囲の量で活性成分を含む局所用の軟膏またはクリーム剤として製剤化される。軟膏として製剤化されるとき、活性成分は、代表的には、パラフィン混和性または

10

20

30

40

50

水混和性のいずれかの軟膏基剤と混合される。あるいは、活性成分は、例えば、水中油型クリーム基剤を用いてクリーム剤として製剤化され得る。そのような経皮的処方物は、当該分野で周知であり、一般に、活性成分または処方物の安定性の皮膚浸透性を増大させるさらなる成分も含む。そのような公知の経皮的な処方物および成分のすべてが、本明細書中に提供される範囲内に包含される。

【0292】

本明細書中に提供される化合物はまた、経皮的デバイスによっても投与され得る。したがって、経皮的投与は、レザタイプもしくは多孔性膜タイプのパッチ、または様々な固体マトリックスのいずれかを用いて達成され得る。

【0293】

経口的に投与可能か、注射可能か、または局所的に投与可能な組成物に対する上記の成分は、単なる代表例である。他の材料ならびに処理の手法などは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvaniaの第8部(本明細書中で参考として援用される)に示されている。

【0294】

経口的に投与可能か、注射可能か、または局所的に投与可能な組成物に対する上記の成分は、単なる代表例である。他の材料ならびに処理の手法などは、Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, Publisher: Lippincott Williams & Wilkinsの第8部(本明細書中で参考として援用される)に示されている。

【0295】

本発明の化合物はまた、徐放形態または徐放薬物送達系でも投与され得る。代表的な徐放材料の説明は、Remington's Pharmaceutical Sciencesに見られる。

【0296】

以下の処方物の例は、本発明の代表的な薬学的組成物を説明する。しかしながら、本発明は、以下の薬学的組成物に限定されない。

【0297】

処方物1 - 錠剤

本発明の化合物は、乾燥粉末として、およそ1:2の重量比で乾燥ゼラチン結合剤と混合される。少量のステアリン酸マグネシウムが、潤滑剤として加えられる。その混合物は、1つの錠剤プレスにおいて240~270mgの錠剤に形成される(1つの錠剤あたり80~90mgの活性なアミド化合物)。

【0298】

処方物2 - カプセル

本発明の化合物は、乾燥粉末として、およそ1:1の重量比でデンプン希釈剤と混合される。その混合物は、250mgのカプセルに充填されている(1つのカプセルあたり125mgの活性なアミド化合物)。

【0299】

処方物3 - 液体

本発明の化合物(125mg)、スクロース(1.75g)およびキサンタンガム(4mg)を混合し、No.10メッシュU.S.ふるいに通し、次いで、事前に作製しておいた溶液を微結晶性セルロースおよびカルボキシルメチルセルロースナトリウム(11:89, 50mg)の水溶液と混合する。安息香酸ナトリウム(10mg)、香料および着色剤を水で希釈し、混合しながら加える。次いで、十分な水を加えることにより、総容積を5mLにする。

【0300】

処方物4 - 錠剤

10

20

30

40

50

本発明の化合物は、乾燥粉末として、およそ 1 : 2 の重量比で乾燥ゼラチン結合剤と混合される。少量のステアリン酸マグネシウムを潤滑剤として加える。その混合物は、1 つの錠剤プレスにおいて 450 ~ 900 mg の錠剤に形成される (150 ~ 300 mg の活性なアミド化合物)。

【0301】

処方物 5 - 注射

本発明の化合物を、約 5 mg / ml の濃度になるように、滅菌緩衝食塩水の注射可能な水媒体に溶解するか、または懸濁する。

【0302】

処方物 6 - 局所用

ステアリルアルコール (250 g) および白色ワセリン (250 g) を約 75 で融解し、次いで、水 (約 370 g) に溶解された、本発明の化合物 (50 g)、メチルパラベン (0.25 g)、プロピルパラベン (0.15 g)、ラウリル硫酸ナトリウム (10 g) およびプロピレングリコール (120 g) の混合物を加え、そして得られた混合物をそれが凝固するまで攪拌する。

【0303】

処置方法

本縮合複素環式化合物は、哺乳動物において状態を処置するための治療薬として使用される。したがって、本発明の化合物および薬学的組成物は、ヒトをはじめとした哺乳動物において神経変性、自己免疫性および炎症の状態を予防および / または処置するための治療薬としての用途が見出される。それゆえ、先に述べたように、本発明は、列挙される処置方法をその範囲内に含み、そのような処置方法ならびにそのような方法のための化合物およびそのような方法に有用な薬物の調製のための化合物にまで及ぶ。

【0304】

処置の局面の方法において、関節炎、喘息、心筋梗塞、炎症性腸疾患および自己免疫障害に関連する状態に罹患しやすいかまたはそれらで苦しんでいる哺乳動物を処置する方法が本明細書中に提供され、その方法は、有効量のまさに記載された薬学的組成物の 1 つ以上を投与する工程を包含する。

【0305】

処置の局面のなおも別の方法において、疼痛応答を生じるか、または感覚神経の基礎活性の維持の不均衡に関係する状態に罹患しやすいかまたはそれらで苦しんでいる哺乳動物を処置する方法が本明細書中に提供される。本化合物は、様々な起源または病因の疼痛、例えば、急性、炎症性の疼痛 (例えば、変形性関節症および関節リウマチに関連する疼痛) ; 様々な神経因性疼痛症候群 (例えば、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、反射性交感神経性ジストロフィ、糖尿病性ニューロパシー、ギランバレー症候群、線維筋痛症、幻肢痛、乳房切除後疼痛、末梢神経障害、HIVニューロパシー、ならびに化学療法誘発性および他の医原性のニューロパシー) ; 内臓痛 (例えば胃食道逆流性疾患、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、膵炎、ならびに様々な婦人科学および泌尿器科学的な障害に関連するもの)、歯痛および頭痛 (例えば、片頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛) を処置するための鎮痛薬としての用途を有する。

【0306】

処置の局面のさらなる方法において、神経変性の疾患および障害 (例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病および多発性硬化症) ; 神経炎症 (neuroinflammation) によって媒介されるかまたはそれをもたらす疾患および障害 (例えば、脳炎) ; 中枢的に媒介される神経精神医学的な疾患および障害 (例えば、躁鬱病、双極性疾患、不安、統合失調症、摂食障害、睡眠障害および認知障害) ; 癲癇および発作性障害 ; 前立腺、膀胱および腸の機能不全 (例えば、尿失禁、排尿躊躇、直腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大および炎症性腸疾患) ; 呼吸器および気道の疾患および障害 (例えば、アレルギー性鼻炎、喘息および反応性気道疾患および慢性閉塞性肺疾患) ; 炎症によって媒介されるかまたはそれをもたらす疾患および障害 (例えば、関節リウマチおよび変形性関節症、

10

20

30

40

50

心筋梗塞、様々な自己免疫疾患および自己免疫障害)；そう痒/そう痒症(例えば、乾癬)；肥満症；脂質障害；癌；および腎障害に罹患しやすいかまたはそれらで苦しんでいる哺乳動物を処置する方法が本明細書中に提供され、その方法は、状態を処置するかまたは状態を予防するのに有効な量の、まさに記載された薬学的組成物の1つ以上を投与する工程を包含する。

【0307】

さらなる局面として、医薬として、特に、上述の状態および疾患の処置または予防において使用するための本発明の縮合複素環式化合物が提供される。本発明者らはまた、上述の状態および疾患のうちの1つを処置または予防するための薬物を調製する際に本化合物を使用することも提供する。

10

【0308】

注射用量レベルは、約0.1mg/kg/時~少なくとも10mg/kg/時の範囲であり、これらすべてが、約1~約120時間、特に24~96時間にわたる。約0.1mg/kg~約10mg/kgまたはそれ以上の前負荷ボーナスもまた、適切な定常状態レベルを達成するために投与され得る。最高総用量は、40~80kgのヒト患者に対して、約2g/日を超えないと予想される。

【0309】

長期間の状態(例えば、神経変性および自己免疫性)の状態を予防および/または処置するための処置レジメンは、患者の利便性および許容のためには経口投薬が好ましいので、通常、何ヶ月間かまたは何年間にわたる。経口投薬を用いるとき、1日あたり1~5回、特に2~4回、代表的には3回の経口投薬が、代表的なレジメンである。これらの投薬パターンを用いるとき、各用量は、約0.01~約20mg/kgの本明細書中に提供される化合物を提供し、好ましい用量は、各々、約0.1~約10mg/kg、特に約1~約5mg/kgを提供する。

20

【0310】

経皮的な用量は、通常、注射の用量を用いて達成されるのと類似の血中濃度、またはそれよりも低い血中濃度をもたらすように選択される。

【0311】

本明細書中に提供される化合物が、神経変性、自己免疫性または炎症の状態の発生を予防するために使用されるとき、本化合物は、代表的には、上に記載した投薬レベルで、医師の助言に基づき医師の管理の下で、その状態を発症するリスクのある患者に投与される。特定の状態を発症するリスクのある患者としては、通常、その状態の家族歴を有する者、または遺伝子検査もしくは遺伝子スクリーニングによってその状態を特に発症しやすいと特定された者が挙げられる。

30

【0312】

本明細書中に提供される化合物は、唯一の活性な薬剤として投与されてもよいし、他の活性なアミンおよび誘導体をはじめとした他の薬剤と併用して投与されてもよい。併用投与は、当業者に明らかな任意の手法(例えば、別個の投与、連続的な投与、同時の投与および交互の投与が挙げられる)によって進められ得る。

【0313】

一般的な合成手順

本明細書中に提供される縮合複素環式化合物は、以下の一般的な方法および手順を用いて、容易に入手可能な出発物質から調製され得る。例えば、図1ならびに下記の合成スキーム1および2を参照のこと。代表的なプロセス条件または好ましいプロセス条件(すなわち、反応温度、反応時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など)が与えられている場合、別段述べられない限り、他のプロセス条件もまた、用いることができることが認識されるだろう。最適な反応条件は、用いられる特定の反応物または溶媒に応じて変化し得るが、そのような条件は、日常的な最適化手順によって当業者によって決定され得る。

40

【0314】

さらに、当業者に明らかであるように、ある特定の官能基が望まれない反応を起こすの

50

を防ぐために、従来の保護基が必要な場合がある。特定の官能基に適した保護基の選択、ならびに保護および脱保護に適した条件は、当該分野で周知である。例えば、数多くの保護基ならびにそれらの導入および除去は、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991およびこれに引用されている参考文献に記載されている。

【0315】

本明細書中に提供される化合物は、例えば、クロロ誘導体と、適切に置換されたアミンとの反応によって調製され得、その生成物は、公知の標準的な手順によって単離され、精製され得る。そのような手順としては、再結晶、カラムクロマトグラフィまたはHPLCが挙げられる（がこれらに限定されない）。以下のスキームは、本明細書中の上に列挙された代表的な縮合複素環の調製に関して詳細に提供される。本明細書中に提供される化合物は、有機合成の分野の当業者によって、公知または市販の出発物質および試薬から調製され得る。

10

【0316】

本明細書中に提供される鏡像異性的に純粋な化合物は、当業者に公知の任意の手法に従って調製され得る。例えば、それらは、適当な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成もしくは不斉合成によって調製されてもよいし、任意の従来の手法によって、例えば、キラルカラムを用いるクロマトグラフィ的分割、TLCによって、もしくはジアステレオ異性体の調製、その分離および所望のエナンチオマーの再生によって、ラセミ体から得てもよい。例えば、“*Enantiomers, Racemates and Resolutions*” J. Jacques, A. Collet, and S. H. Wilen, (Wiley-Interscience, New York, 1981); S. H. Wilen, A. Collet, and J. Jacques, *Tetrahedron*, 2725 (1977); E. L. Eliel *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); および S. H. Wilen *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 268 (E. L. Eliel ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen and Lewis N. Manda (1994 John Wiley & Sons, Inc.) および *Stereoselective Synthesis A Practical Approach*, Mihaly Nogradi (1995 VCH Publishers, Inc., NY, NY) を参照のこと。

20

30

【0317】

ある特定の実施形態において、式1の鏡像異性的に純粋な化合物は、ラセミ体と適当な光学活性な酸または塩基との反応によって得てもよい。適当な酸または塩基としては、Bighleyら、1995, *Salt Forms of Drugs and Adsorption, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol. 13, Swarbrick & Boylan, eds., Marcel Dekker, New York; ten Hoeve & H. Wynberg, 1985, *Journal of Organic Chemistry* 50: 4508 - 4514; Dale & Mosher, 1973, *J. Am. Chem. Soc.* 95: 512; および CRC *Handbook of Optical Resolution via Diastereomeric Salt Formation* (これらの内容の全体が、本明細書によって参考として援用される)に記載されているものが挙げられる。

40

【0318】

鏡像異性的に純粋な化合物はまた、使用される特定の酸分割剤および用いられる特定の

50

酸エナンチオマーの溶解特性に応じて、結晶化したジアステレオマーまたはその母液のいずれかから回収することもできる。そのように回収された特定の化合物の正体および光学的な純度は、旋光分析法または当該分野で公知の他の分析方法によって特定され得る。そして、ジアステレオ異性体 (diastereoisomers) は、例えば、クロマトグラフィまたは分別結晶法によって分離され得、所望のエナンチオマーは、適切な塩基または酸を用いた処理によって再生され得る。他のエナンチオマーは、同様の様式でラセミ体から得てもよいし、最初の分離のリカーからワークアップされてもよい。

【0319】

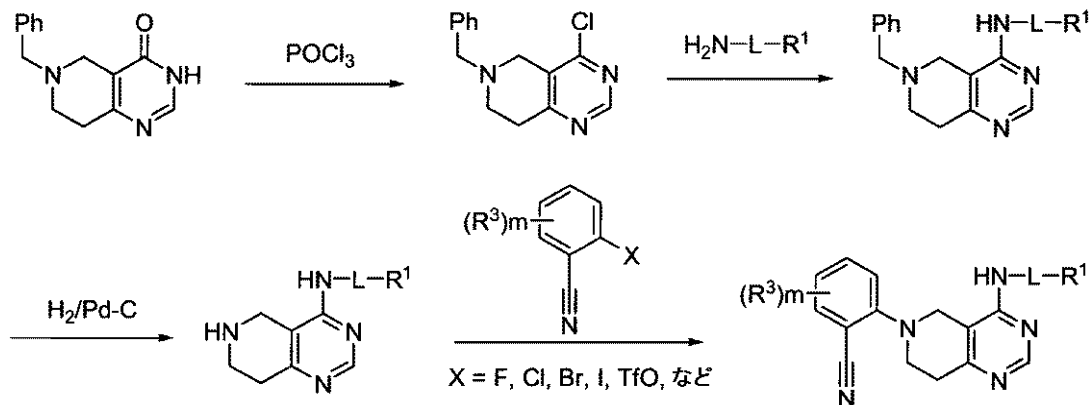
ある特定の実施形態において、鏡像異性的に純粋な化合物は、キラルクロマトグラフィによってラセミ化合物から分離され得る。エナンチオマーを分離するために使用するための様々なキラルカラムおよび溶出剤が入手可能であり、その分離に適した条件は、当業者に公知の方法によって経験的に決定され得る。本明細書中に提供されるエナンチオマーの分離において使用するために利用可能な例示的なキラルカラムとしては、CHIRALCEL (登録商標) OB、CHIRALCEL (登録商標) OB-H、CHIRALCEL (登録商標) OD、CHIRALCEL (登録商標) OD-H、CHIRALCEL (登録商標) OF、CHIRALCEL (登録商標) OG、CHIRALCEL (登録商標) OJ および CHIRALCEL (登録商標) OK が挙げられるが、これらに限定されない。

【0320】

合成スキーム1: N-置換2-(4-(アミノ)-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)ベンゾニトリルの一般的な合成

【0321】

【化32】



L = R² 置換メチレン、および R¹ = 置換または非置換の、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基。

【0322】

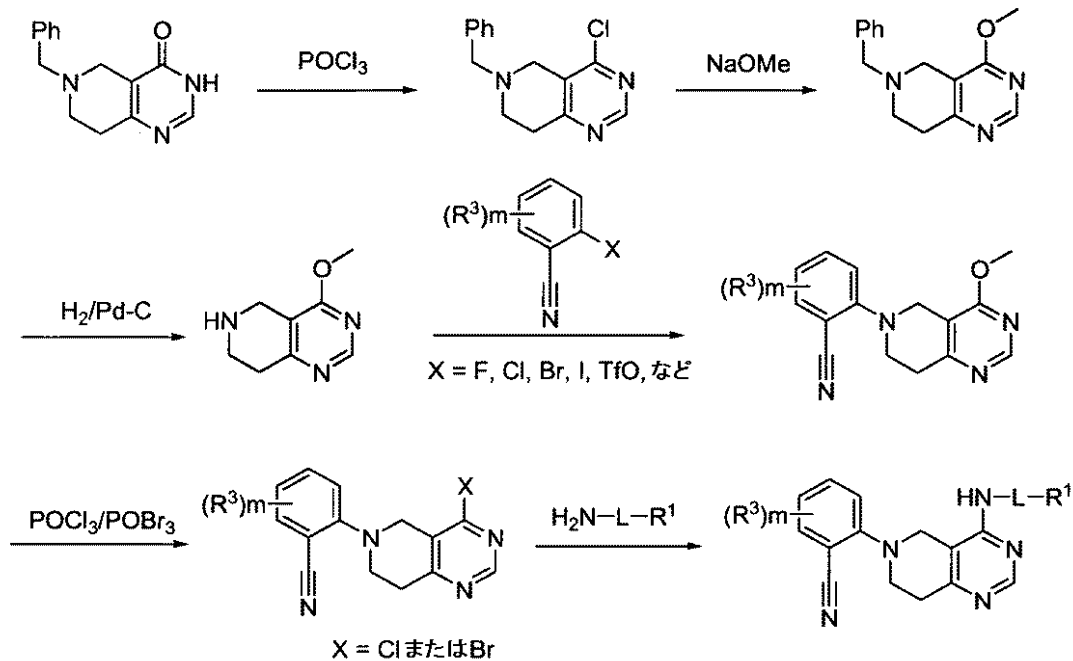
まず、6-ベンジル-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンを POCl₃ と反応させ、そしてその生成物を適切に置換されたアミンと反応させることによって、置換2-(4-(アルキルアミノ)-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)ベンゾニトリル誘導体を調製し、それにより、N-置換6-ベンジル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-アミンが得られ、それをベンジル基の除去に供した後、S_NAr または Buchwald カップリング反応を用いて適切な2-ハロ-ベンゾニトリルと縮合することにより、適切なN-置換2-(4-アミノ-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)-ベンゾニトリルを得る。この一般的な合成方法をスキーム1に示す。

【0323】

合成スキーム 2 : N - 置換 2 - (4 - アミノ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d]
ピリミジン - 6 (5 H) - イル) ベンゾニトリルの代替の合成

【 0 3 2 4 】

【 化 3 3 】



10

20

L = R² 置換メチレン、および R¹ = 置換または非置換の、シクロアルキル、シクロヘト
ロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基

上 (スキーム 2) に示した一般的な手順を用いて、様々な N - 置換 2 - (4 - アミノ -
7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) ベンゾニトリル
を調製する。6 - ベンジル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミ
ジン - 4 (3 H) - オンを P O C l₃ で処理することにより、6 - ベンジル - 4 - クロ
- 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジンを得て、それをナトリ
ウムメトキシドで処理することにより、6 - ベンジル - 4 - メトキシ - 5 , 6 , 7 , 8 -
テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジンを得る。脱ベンジル化し、そしてその生成
物を S_NAr または B u c h w a l d カップリング反応条件下で適切な 2 - ハロ - ベン
ゾニトリルと反応させることにより、2 - (4 - メトキシ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 ,
3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) ベンゾニトリルを得て、それを P O C l₃ また
は P O B r₃ と反応させる。生じた 4 - クロロ基または 4 - プロモ基を、適切に置換され
たアミンを用いて S_NAr 置換を介して置換することにより、様々な N - 置換 2 - (4 -
アミノ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) ベン
ゾニトリルを得る。

30

【 0 3 2 5 】

40

以下の合成実施例および生物学的実施例は、本明細書中に提供される化合物、薬学的組
成物および方法を説明するために提供されるものであり、本明細書中に提供される範囲を
限定すると決して解釈されるべきでない。以下の実施例において、すべての温度は、摂氏
温度である (別段示されない限り) 。これらの代表的な化合物の合成は、上に示した方法
に従って、そして当業者に公知の適切な試薬、出発物質および精製方法を用いて行われる
。

【 0 3 2 6 】

本明細書中に提供される例示的な化合物

本明細書中に提供される方法に従って、以下の化合物を調製することができる。別段示
されない限り、マイクロ波における反応は、Biotage AB, Inc. によって製

50

造された Biotage Initiator マイクロ波合成装置または Personal Chemistry, Inc. によって製造された Emrys Optimizer マイクロ波モデルにおいて行われた。

【0327】

中間体の合成

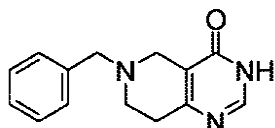
中間体 1

6 - ベンジル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン

【0328】

【化34-1】

10



1 - ベンジル - 4 - オキソピペリジン - 3 - カルボン酸エチル塩酸塩 (50 . 0 g , 0 . 168 mol) と、酢酸ホルムアミジン (16 . 2 g , 0 . 201 mol) と、メタノール中の 4 . 37 M のナトリウムメトキシド (190 mL) と、メタノール (200 mL) との混合物を、350 mL 密閉反応容器内において 85 で 16 時間加熱した。その混合物を冷却し、真空中で濃縮した。残渣を 1 N NaOH (150 mL) に溶解し、氷に注ぎ込んだ。その混合物の pH が 7 になるまで氷酢酸をその混合物に加えたところ、黄褐色固体が沈殿した。その固体を濾過し、水および冷エーテルで洗浄し、高真空において乾燥させることにより、表題化合物を黄褐色固体として得た (26 . 2 g , 61 . 4 %) 。

20

LC - MS : 242 . 2 [M + 1] ⁺ ;

【0329】

【化34-2】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.29 (t, 2H, J = 5.8 Hz), 2.61 (t, 2H, J =

5.8 Hz), 3.26 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 7.21–7.36 (m, 6H), 7.96 (s, 1H).

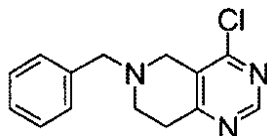
中間体 2

6 - ベンジル - 4 - クロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

30

【0330】

【化35-1】



6 - ベンジル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン (5 . 0 g , 0 . 02 mol) と、塩化ホスホリル (3 . 30 mL , 0 . 035 mol) と、アセトニトリル (80 mL) と、DMF (触媒量) との混合物を 70 で 1 時間加熱した。その混合物を真空中で濃縮し、残りの黒色残渣をジクロロメタン (250 mL) に溶解し、氷に注ぎ込んだ。固体の炭酸水素ナトリウムを加えることによって、その混合物を慎重に中和した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。その混合物を、EtOAc / ヘキサン (0 ~ 100 %) を用いるシリカゲルカラムで精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (3 g , 57 . 8 %) 。

40

LC - MS : 260 [M + 1] ⁺ ;

【0331】

【化35-2】

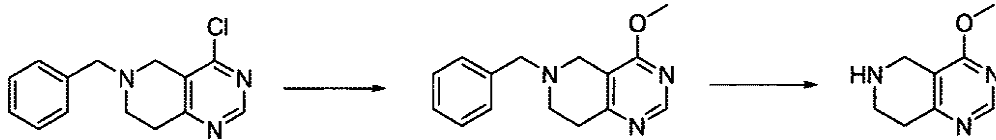
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.80 (s, 1H), 7.40-7.24 (m, 5H), 3.76 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.80 (t, 2H).

中間体3

4-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン

【0332】

【化36-1】



10

A) 6-ベンジル-4-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン

1 L フラスコに6-ベンジル-4-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン(39.6 g, 0.152 mol)およびメタノール(300 mL)を投入し、その混合物を加熱することにより、そのクロロピリミジンを溶解した。その温かい混合物に、メタノール中の4.37 Mのナトリウムメトキシド(105 mL)をゆっくり加えたところ、攪拌混合物は、すぐに濁った。生じた懸濁液を2時間、加熱還流した。冷却した後、およそ100 mLになるまで、その混合物を真空中で濃縮した。残渣を水(600 mL)に注ぎ込み、 CH_2Cl_2 で抽出した(200 mL \times 2)。併せた有機層をブライン(400 mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮することにより、淡茶色油状物を得た(38.9 g, 100%)。

20

LC-MS: 256.1 [M+H] $^+$

B) 4-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン

250 mL フラスコに6-ベンジル-4-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン(4.08 g, 16.0 mmol)、10%木炭担持パラジウム(400 mg)およびメタノール(100 mL)を投入した。その反応物を脱気し、水素で3回パージし、一晚水素化した(1 atm)。その混合物を「ドライディスク」メンブランフィルターで濾過し、真空中で濃縮することにより、橙色油状物を得た(2.56 g)。

30

【0333】

【化36-2】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.57 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.18 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 2.82 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz).

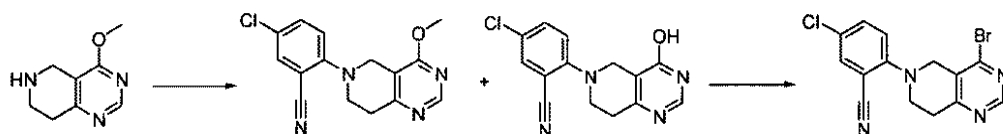
中間体4

2-(4-ブromo-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)-5-クロロベンゾニトリル

40

【0334】

【化37-1】



A) 5-クロロ-2-(4-メトキシ-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)ベンゾニトリルおよび5-クロロ-2-(4-ヒドロキシ-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)ベンゾニトリル

20 mL マイクロ波バイアルに4-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[

50

4, 3 - d]ピリミジン (1 . 8 8 g , 1 1 . 4 m m o l)、5 - クロロ - 2 - フルオロベンゾニトリル (2 . 8 g , 1 8 m m o l)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (3 . 0 m L) およびアセトニトリル (5 m L) を投入した。その混合物を 2 0 0 で 3 . 5 時間、マイクロ波照射に供した。その混合物をクロロホルム (5 0 m L) で希釈し、0 . 3 M NaH_2PO_4 水溶液 (7 5 m L) で洗浄し、次いで、2 M KOH で抽出した (2 0 m L \times 2)。そのメトキシ - ピリミジンを含む有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、赤茶色固体に濃縮し、それをシリカゲルカラム (0 - 4 % $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$) で精製することにより、茶色油状物を得た (0 . 4 3 g)。併せた水性 KOH 抽出物を 1 M H_2SO_4 水溶液で酸性化し、クロロホルムで抽出し (3 0 m L \times 2)、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮することにより、粗ヒドロキシ - ピリミジンを茶色固体として得た (0 . 8 4 g)。

10

LC - MS : 2 8 7 . 3 [M + H] $^+$

B) 2 - (4 - ブロモ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - クロロベンゾニトリル

アセトニトリル (1 0 m L) およびアニソール (1 0 m L) 中の、5 - クロロ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) ベンゾニトリル (0 . 8 2 g , 2 . 8 m m o l) と、N, N - ジメチルアニリン (0 . 7 m L) と、N, N - ジメチルホルムアミド (0 . 0 2 m L) との混合物に、 POBr_3 (1 . 6 1 g , 5 . 6 m m o l) を 2 分間にわたって滴下した。その混合物を 2 . 5 時間、加熱還流したところ、LC - MS は、反応が完了したことを示した。冷却後、その混合物をクロロホルム (2 0 m L) で希釈し、氷 (5 0 g) と、5 0 % KOH (8 m L) と、クロロホルム (1 0 0 m L) との攪拌混合物に注ぎ込んだ。有機層を分離し、水層をクロロホルムで抽出した (2 5 m L \times 2)。併せた有機層をブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、乾燥し (d r e d) (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムで精製することにより、茶色固体を得た (0 . 3 5 g)。

20

【 0 3 3 5 】

【 化 3 7 - 2 】

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) : δ 8.85 (s , 1 H) , 7.61 (d , 1 H , $J = 2.4$ H z) , 7.52 (dd , 1 H , $J = 8.8, 2.4$ H z) ,

7.11 (d , 1 H , $J = 8.8$ H z) , 4.34 (s , 2 H) , 3.68 (t , 2 H , $J = 5.6$ H z) , 3.27 (t , 2 H , $J = 5.6$ H z) .

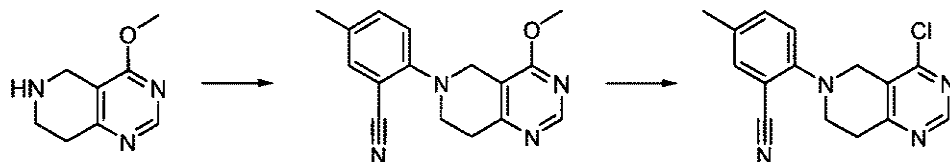
30

中間体 5

2 - (4 - クロロ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル

【 0 3 3 6 】

【 化 3 8 - 1 】



40

A) 2 - (4 - メトキシ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル

1 0 0 m L フラスコに 4 - メトキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 . 7 8 g , 1 6 m m o l)、2 - ブロモ - 5 - メチルベンゾニトリル (4 . 1 8 g , 1 9 . 2 m m o l)、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) (3 7 2 m g , 0 . 6 4 m m o l)、キサントホス (x a n t p h o s) (5 2 9 m g , 0 . 8 9 6 m m o l) およびナトリウム t e r t - ブトキシド (2 . 3 3 g , 2 4 m m o l) を投入し、隔壁をかぶせ、窒素でパージした。乾燥アルゴンを噴霧したトルエン (5 0 m L) を加えた。不均一な (h e t e r g e n e o u s) 混合物を 1 0 0 の油浴内に

50

置き、アルゴン下で一晩加熱した。14時間後、TLCは、反応が完了したことを示した。その混合物をその熱源から取り出し、酢酸エチル(50 mL)で希釈し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣をシリカゲルカラム(0-100% EtOAc/ヘキサン)で精製することにより、薄橙色固体を得た。

【0337】

B) 2-(4-クロロ-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)-5-メチルベンゾニトリル

2-(4-メトキシ-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)-5-メチルベンゾニトリル(4.15 g, 14.1 mmol)と、N,N-ジメチルアニリン(0.18 mL, 1.4 mmol)と、N,N-ジメチルホルムアミド(0.21 mL, 2.7 mmol)と、アセトニトリル(35 mL)との混合物を加熱することにより、105 で溶解した。塩化ホスホリル(5.3 mL, 56 mmol)を3分間にわたって滴下し、その反応物を110 で加熱還流した。40分間後、さらなる塩化ホスホリル(5.3 mL, 0.056 mol)を3分間にわたって滴下した。さらに20時間後、¹H NMRは、その反応がおよそ70%完了したことを示し、その反応混合物を冷却し、氷(200 g)に注ぎ込み、45% NaOH水溶液(75 mL)を加えた。混合物をCH₂Cl₂で抽出した(3×200 mL)。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(0-100% EtOAc/ヘキサン)で精製することにより、茶色油状物を得て、それは、冷凍庫内で固体になった。

LC-MS: 285.5 [M+H]⁺

【0338】

【化38-2】

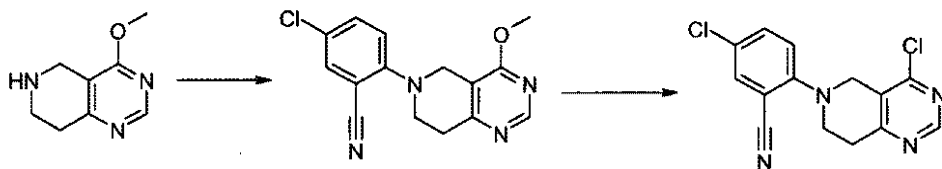
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.81 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.34 (dd, 1H, J=8.4, 2.1 Hz), 7.04 (d, 1H, J=8.4 Hz), 4.29 (s, 2H), 3.60 (t, 2H, J=5.7 Hz), 3.23 (t, 2H, J=5.7 Hz), 2.32 (s, 3H).

中間体6

5-クロロ-2-(4-クロロ-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)ベンゾニトリル

【0339】

【化39-1】



A) 5-クロロ-2-(4-メトキシ-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)ベンゾニトリル

4-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン(12.88 g, 0.078 mol)と、5-クロロ-2-フルオロベンゾニトリル(40 g, 0.2 mol)と、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(60 mL, 0.4 mol)との混合物を80 で3時間加熱した。冷却後、その混合物をCH₂Cl₂(300 mL)で希釈し、水で洗浄し、乾燥し、濃縮することにより、茶色固体を得て、それをシリカゲルクロマトグラフィ(0~50% EtOAc/ヘキサン)で精製することにより、固体を得た(19.33 g, 78.3%)。

【0340】

B) 5-クロロ-2-(4-クロロ-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)ベンゾニトリル

5-クロロ-2-(4-メトキシ-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン

10

20

30

40

50

- 6 (5H) - イル) ベンゾニトリル (4.15 g, 13.1 mmol) と、N, N - ジメチルアニリン (0.18 mL, 1.4 mmol) と、N, N - ジメチルホルムアミド (0.21 mL, 2.7 mmol) と、アセトニトリル (35 mL) との混合物を加熱することにより、105 で溶解した。塩化ホスホリル (5.3 mL, 56 mmol) を3分間にわたって滴下し、その混合物を110 で加熱還流した。さらに20時間還流した後、その反応混合物を冷却し、氷 (200 g) に注ぎ込み、次いで、45% NaOH (75 mL) を加えた。その混合物をCH₂Cl₂で抽出した (3 × 200 mL)。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (0 ~ 100% EtOAc / ヘキサン) で精製することにより、黄色油状物を得て、それは、冷凍庫内で固体になった。

10

【0341】

【化39-2】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.83 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.50 (dd, 1H, J=8.7, 2.4 Hz), 7.09 (d, 1H, J=8.7 Hz), 4.32 (s, 2H), 3.66 (t, 2H, J=5.7 Hz), 3.25 (t, 2H, J=5.7 Hz).

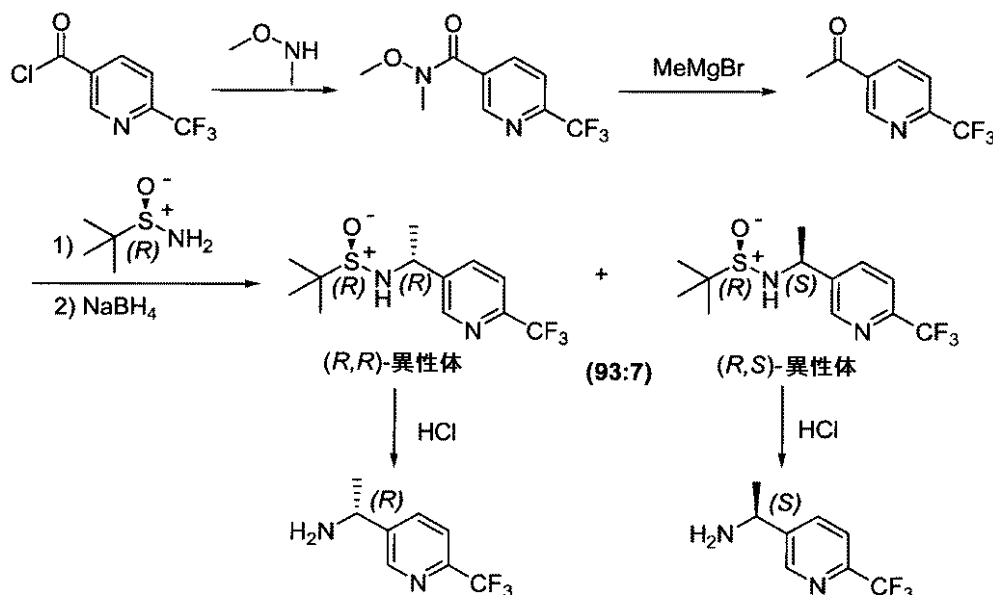
中間体7および8

(R) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)エタンアミンおよび (S) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)エタンアミン

【0342】

【化40-1】

20



30

A) N - メトキシ - N - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ニコチンアミド

CH₂Cl₂ (100 mL) 中の、N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (9.47 g, 97.1 mmol) と、ピリジン (18.6 mL, 230 mmol) との攪拌混合物に、CH₂Cl₂ (250 mL) 中の6 - (トリフルオロメチル)ニコチノイルクロリド (18.50 g, 88.28 mmol) の溶液を3 ~ 5分間にわたって加えた。その反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、慎重に150 mLの飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、約1時間攪拌した。その混合物をCH₂Cl₂ (50 mL) で希釈し、有機相を分離し、NaHCO₃水溶液 (100 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させた。その残渣をトルエン (約50 mL) に再溶解し、再度蒸発させることにより、上記ピリジンを共沸して除去した。これを、トルエン (約50 mL) を用いて繰り返した。生成物を無色油状物 (少量の結晶性 (crystalline) 材料を含む) として単離した (19.1 g, 92%)。

40

LC - MS : 235.4 [M + 1]⁺ ;

50

【 0 3 4 3 】

【 化 4 0 - 2 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.05 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 8.22 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.76 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 3.57 (s, 3H), 3.42 (s, 3H).

B) 1 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)エタノン

N - メトキシ - N - メチル 6 - (トリフルオロメチル)ニコチンアミド (19 . 1 g , 81 . 6 mmol) をテトラヒドロフラン (410 mL) に溶解した。その系を N_2 でバージし、次いで、0 に冷却した。トルエン / THF (75 : 25) 中の 1 . 4 M の臭化メチルマグネシウム (87 . 4 mL , 122 . 4 mmol) を、さらなる漏斗を用いて滴下した。滴下の終了時に、その混合物は、濁ったオフホワイトだった。その混合物を 0 で 1 時間攪拌し、1 M HCl 水溶液 (150 mL) を滴下することによって慎重にクエンチし、エチルエーテル (300 mL) および EtOAc (100 mL) で希釈した。有機層を分離し、0 . 1 M NaOH 水溶液 (200 mL) およびブライン (2 x 50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮することにより、淡黄色固体を得た (15 . 04 g , 98%)。

LC - MS : 190 . 2 [M + 1]⁺ ;

【 0 3 4 4 】

【 化 4 0 - 3 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.25 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 8.42 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.82 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 2.70 (s, 3H).

C) (R) - 2 - メチル - N - ((R) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)エチル)プロパン - 2 - スルフィンアミドおよび (R) - 2 - メチル - N - ((S) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)エチル)プロパン - 2 - スルフィンアミド

N_2 下のテトラヒドロフラン (450 mL) 中の 1 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)エタノン (15 . 0 g , 79 . 3 mmol) の溶液に、テトラエトキシチタン (28 . 8 mL , 132 mmol) を加えた。次いで、固体の (R) - (+) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (8 . 01 g , 66 . 1 mmol) を加え、その反応物を一晩加熱還流した。得られたイミン溶液を - 45 ~ - 50 に冷却し、- 45 ~ - 50 に冷却したテトラヒドロホウ酸ナトリウム (12 . 5 g , 330 mmol) およびテトラヒドロフラン (100 mL) が入ったフラスコにカニユーレ挿入した。得られた濁った橙色溶液を - 40 で 4 時間攪拌し、次いで、室温にゆっくり温め、室温で 2 日間攪拌した。0 に冷却後、MeOH (100 mL) を滴下した後、水 (40 mL) を滴下することによって、その反応混合物を慎重にクエンチした。その混合物を約 20 分間攪拌し、次いで、乾燥するまで回転濃縮機で濃縮した (rotovapped to dryness)。EtOAc (500 mL) を加え、その混合物を約 1 時間攪拌し、次いで、ブライン (50 mL) を分けて加えた。その混合物を Celite で濾過し、その濾過ケーキを EtOAc で洗浄した (3 x 100 mL)。その濾液を飽和 NaHCO_3 水溶液、水およびブラインで洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮することにより、淡黄色蠟質固体を得た (22 . 40 g , 96%)。粗生成物の $^1\text{H NMR}$ から、約 93 : 7 比の 2 つのジアステレオマーが示される。その生成物を EtOAc (150 mL) から再結晶させ、冷 EtOAc (3 x 20 mL) で洗浄することにより、白色結晶性固体 (12 . 22 g , 52 . 5%) を (R , R) - 異性体として得た。その母液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することにより、さらなる (R , R) - 異性体 (5 g , 21%) および (R , S) - 異性体 (1 . 1 g) を得て、それをメチルシクロヘキサンから再結晶させることにより、オフホワイトの固体を得た。各再結晶画分 (R , R および R , S) の $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 および $\text{DMSO}-d_6$) から、すべての場合において 1% 未満の他の異性体および良好な純度が示された。

(R , R) - 異性体 : LC - MS : 295 . 4 [M + 1] ⁺ ;

【 0 3 4 5 】

【 化 4 0 - 4 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.90 (dd, 1H, J = 8.0, 2.4 Hz), 7.69 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 4.68 (m, 1H), 3.53 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 1.59 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.25 (s, 9H). ¹H NMR (d6-

【 0 3 4 6 】

【 化 4 0 - 5 】

DMSO): 8.80 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.11 (dd, 1H, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.94 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 4.57 (p, 1H, J = 7.2 Hz), 1.46 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.13 (s, 9H).

10

(R , S) - 異性体 :

【 0 3 4 7 】

【 化 4 0 - 6 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.73 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.84 (dd, 1H, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 4.72 (m, 1H), 3.42 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 1.60 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.23 (s, 9H).

¹H NMR (d6-DMSO): 8.77 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.06 (dd, 1H, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.67 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 4.62 (p, 1H, J = 6.4 Hz), 1.52 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.12 (s, 9H).

20

D) (R) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エタンアミン (R) - 2 - メチル - N - ((R) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エチル) プロパン - 2 - スルフィンアミド (12 . 75 g , 43 . 32 mmol) を 200 mL フラスコに加えた後、1, 4 - ジオキサン (58 mL) を加えた。6 . 0 M の HCl 水溶液 (28 . 9 mL) を加え、その反応物を室温で1 . 5 時間攪拌することにより、すべての塩化スルフィニルを確実に破壊した。溶媒を蒸発させ、残渣を CH₂Cl₂ (200 mL) および 1 M NaOH 水溶液 (200 mL) で処理した。有機層を分離し、水層を CH₂Cl₂ で抽出した (2 × 50 mL) 。有機層を併せ、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮することにより、無色透明液体 (8 . 30 g) を得た。キラル HPLC 解析 (Chiral Pac AD - H カラム 250 × 4 . 6 mm , ヘキサン / ⁱPrOH / Et₂NH : 95 / 5 / 0 . 05) : 97 . 8 % R - 異性体 (10 . 69 分) , 0 . 63 % S - 異性体 (9 . 63 分) 。

30

LC - MS : 191 . 2 [M + 1] ⁺ ;

【 0 3 4 8 】

【 化 4 0 - 7 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.72 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.92 (dd, 1H, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.66 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 4.30 (q, 1H, J = 6.8 Hz), 1.62 (s, 2H), 1.43 (d, 3H, J = 6.8 Hz).

E) (S) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エタンアミン 20 mL シンチレーション (scintillation) バイアル中の (R) - 2 - メチル - N - ((S) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エチル) プロパン - 2 - スルフィンアミド (355 mg , 1 . 21 mmol) に、1, 4 - ジオキサン (1 . 6 mL) および 6 . 0 M の HCl 水溶液 (0 . 80 mL) を加えた。その反応物を室温で約 2 時間攪拌し、次いで、ジオキサンを蒸発させた。水 (3 mL) を加え、pH > 12 に達するまで 1 M NaOH 水溶液を加えた。その塩基性の水溶液を CH₂Cl₂ で抽出した (5 mL × 2) 。併せた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発させることにより、淡黄色透明液体を得た (123 mg , 54 %) 。キラル HPLC 解析 (Chiral Pac AD - H カラム 250 × 4 . 6 mm , ヘキサン / ⁱPrOH / Et₂NH : 95 / 5 / 0 . 05) : 97 % S - 異性体 (9 . 61 分) 、10 . 7 分における R - 異性体の有意な証拠はない。

40

50

LC - MS : 191.2 [M + 1]⁺ ;

【0349】

【化40-8】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.72 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.92 (dd, 1H, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.66 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 4.30 (q, 1H, J = 6.8 Hz), 1.55 (s, 2H), 1.43 (d, 3H, J = 6.8 Hz).

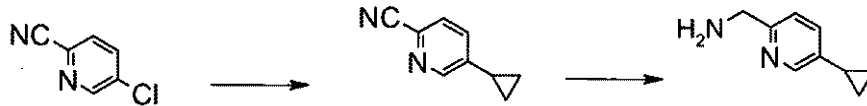
中間体 9

(5 - シクロプロピルピリジン - 2 - イル)メタンアミン

【0350】

【化41-1】

10



A) 2 - シアノ - 5 - シクロプロピルピリジン

アルゴン下の、5 - クロロ - 2 - シアノピリジン (1.25 g, 9.02 mmol) と、シクロプロピルボロン酸 (1.00 g, 11.7 mmol)、リン酸カリウム (6.70 g, 31.6 mmol) と、トリシクロヘキシルホスフィン (380 mg, 1.4 mmol) と、トルエン (200 mL) と、水 (2 mL) との混合物に、酢酸パラジウム (150 mg, 0.68 mmol) を加えた。その混合物を一晩 100 °C で加熱し、次いで、室温に冷却した。その混合物を Celite で濾過し、その濾過ケーキを EtOAc で洗浄した。その濾液を水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (EtOAc / ヘキサン : 0 ~ 50%) で精製することにより、淡黄色油状物を得て、それは、室温で静置している間は固体になる。

20

LC - MS : 145.3 [M + H]⁺

【0351】

【化41-2】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.49 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.37 (dd, 1H, J = 8.0, 2.4 Hz), 1.97 (m, 1H), 1.18 (m, 2H), 0.83 (m, 2H).

30

B) (5 - シクロプロピルピリジン - 2 - イル)メタンアミン

MeOH中の20 mLの7.0 Mアンモニア中の、2 - シアノ - 5 - シクロプロピルピリジン (210 mg, 1.4 mmol) の溶液に、小さじ1杯分のラネーNiスラリーを加えた。その混合物を50 psiで一晩水素化した。触媒を濾過して除去し、その濾液を濃縮することにより、薄黒色油状物を得て、それをさらに精製することなく次の工程の反応に使用した。

LC - MS : 149.2 [M + H]⁺

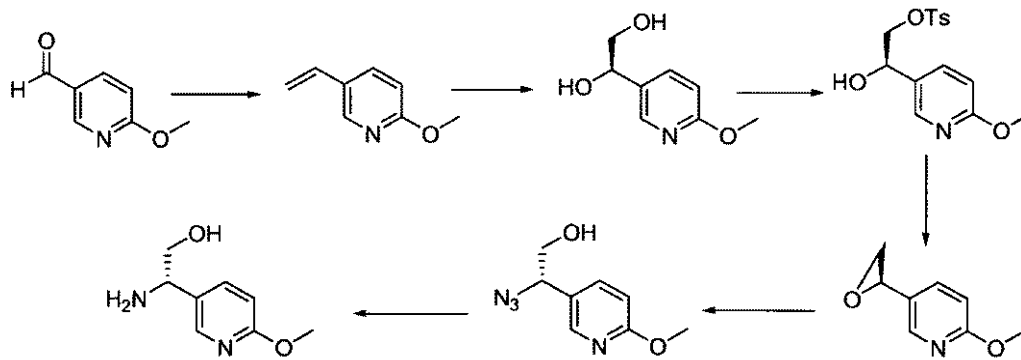
中間体 10

(S) - 2 - アミノ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル)エタノール

【0352】

40

【化42-1】



10

A) 2-メトキシ-5-ビニルピリジン

窒素雰囲気下、 -78°C の THF (150 mL) 中の臭化トリフェニルメチルホスホニウム (31.2 g, 0.0875 mol) の懸濁液を 30 分間、ヘキサン中の 2.5 M $n\text{-BuLi}$ (38.0 mL, 0.0948 mol) に加えた。その反応物を室温に温めることにより、深紅色イリド溶液を得た。氷冷したそのイリド溶液に、THF (30 mL) 中の 6-メトキシニコチンアルデヒド (10.0 g, 0.0729 mol) を導入した。その反応物を室温まで上げ、室温で 3 時間攪拌した。次いで、得られた懸濁液を 30 分間にわたって 60°C に加熱し、 60°C で 1 時間加熱した。冷却した後、その反応物を水 (500 mL) で希釈した。その生成物をエチルエーテルに抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濃縮した。その残渣をシリカゲルカラム (0~40% EtOAc / ヘキサン) で精製することにより、淡黄色油状物を得た。LC-MS: 136.0 [M+1]⁺;

20

【0353】

【化42-2】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.12 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 7.70 (dd, 1H, $J=8.4, 2.4$ Hz), 6.72 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.65 (dd, 1H, $J=17.6, 11.2$ Hz), 5.64 (d, 1H, $J=17.6$ Hz), 5.22 (d, 1H, $J=11.2$ Hz), 3.94 (s, 3H).

B) (R)-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)エタン-1,2-ジオール

30

500 mL フラスコに *tert*-ブチルアルコール (130 mL)、水 (130 mL) および AD-ミックス (36.5 g) を投入した。室温で攪拌したところ、2つの透明な相が生成した; 下の水相は、鮮黄色として現れる。その混合物を 0°C に冷却すると、溶解していた塩の一部が沈殿した。2-メトキシ-5-ビニルピリジン (3.5 g, 26 mmol) を一度に加え、不均一なスラリーを 0°C で 6 時間激しく攪拌した。LC-MS は、反応が完了したことを示した。その混合物を 0°C で攪拌しながら、固体の亜硫酸ナトリウム (39 g) を加え、その混合物を室温に温め、1 時間攪拌した。その反応混合物に EtOAc (250 mL) を加え、層を分離させた後、水相をさらに EtOAc で抽出した (3×100 mL)。併せた有機層を無水 MgSO_4 で乾燥し、真空中で濃縮した。その残渣をシリカゲルカラム (0~100% EtOAc / ヘキサン) で精製することにより、そのジオールを白色固体として得た (2.76 g, 63%)。LC-MS: 170.2 [M+1]⁺

40

C) (R)-2-ヒドロキシ-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)エチル 4-メチルベンゼンスルホネート

0°C の CH_2Cl_2 (100 mL) 中の、(R)-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)エタン-1,2-ジオール (2.7 g, 0.016 mol) およびピリジン (10 mL) の攪拌溶液に、*p*-塩化トルエンシルホニル (3.6 g, 0.019 mol) を少しずつ加えた。その混合物をゆっくりと室温に温め、24 時間攪拌し、次いで、 CH_2Cl_2 (100 mL) で希釈した。その有機相を NaHCO_3 水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮することにより、固体を得た (6.0 g)。LC-MS:

50

324.0 [M + H]⁺

D) (R) - 2 - メトキシ - 5 - (オキシラン - 2 - イル) ピリジン

0 の MeOH (150 mL) 中の (R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネートの攪拌溶液に、炭酸カリウム (4.4 g, 0.032 mol) を加え、その混合物を室温で一晩攪拌した。その混合物を Celite で濾過し、その濾過ケーキを MeOH で洗浄した。その濾液を濃縮し、残渣を EtOAc (150 mL) および Na₂CO₃ 水溶液で処理した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製することにより、所望のエポキシド (epoxide) を無色油状物として得た (1.02 g, 42%)。

【0354】

【化42-3】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.14 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.40 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.73 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 3.93 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.83 (m, 1H).

10

E) (S) - 2 - アジド - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) エタノール

アセトニトリル (100 mL) 中の (R) - 2 - メトキシ - 5 - (オキシラン - 2 - イル) ピリジン (1.02 g, 6.75 mmol) の攪拌溶液に、アジ化ナトリウム (1.8 g, 27 mmol) および過塩素酸リチウム (11 g, 0.10 mol) を加え、その混合物を 60 °C で 4 時間攪拌した。TLC は、その反応が完了したことを示した。冷却した後、その混合物を Celite で濾過し、その濾液を濃縮した。残渣を水で処理し、EtOAc で抽出した (3 × 50 mL)。併せた有機層を NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (0 ~ 50% EtOAc / ヘキサン) で精製することにより、淡黄色油状物を得た (0.9 g, 69%)。

20

LC - MS : 195.2 [M + H]⁺ ;

【0355】

【化42-4】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.14 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.58 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.79 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.64 (t, 1H, J = 6.4 Hz), 3.95 (s, 3H), 3.75 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 1.90 (bs, 1H).

30

F) (S) - 2 - アミノ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) エタノール

(S) - 2 - アジド - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) エタノール (0.90 g, 4.6 mmol) と、EtOAc (50 mL) と、10% Pd - C (100 mg) との混合物を H₂ (1 atm) 下で 1 時間攪拌した。触媒を濾過して除去し、その濾液を真空中で濃縮することにより、粘稠性の油状物を得た (0.78 g, 100%)。

LC - MS : 169.2 [M + 1]⁺ ;

【0356】

【化42-5】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8.08 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.68 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.78 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 3.85-3.80 (m, 4H), 3.38 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 1.83 (bs, 2H).

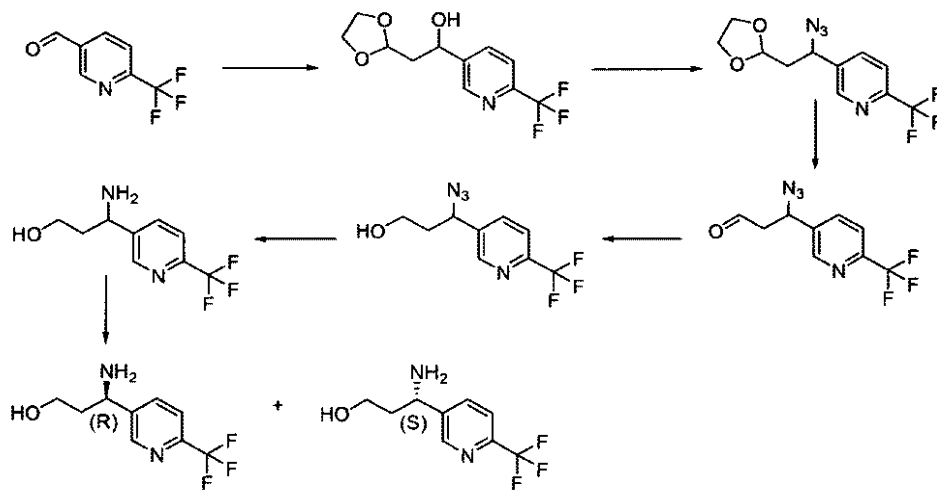
40

中間体 11 および 12

(R) - 3 - アミノ - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) プロパン - 1 - オール および (S) - 3 - アミノ - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) プロパン - 1 - オール

【0357】

【化 4 3】



10

A) 2 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エタノール

窒素雰囲気下、0 のテトラヒドロフラン (5 0 0 m L) 中の 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアルデヒド (2 3 . 5 g , 0 . 1 3 4 m o l) の懸濁液を、テトラヒドロフラン中の 0 . 5 M の (1 , 3 - ジオキソラン (d i o x x l a n) - 2 - イルメチル) - マグネシウムブロミド溶液 (4 0 0 m L , 0 . 2 0 m o l) に加え、その反応物を室温に温め、次いで、一晚還流した。その反応混合物を室温に冷却し、水でクエンチした。その水層を E t O A c で抽出し、有機層を併せ、M g S O ₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (0 ~ 5 0 % E t O A c / ヘキサン) で精製することにより、黄色油状物を得た。

20

【 0 3 5 8 】

B) 5 - (1 - アジド - 2 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) エチル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン

トルエン (4 0 m L) 中の、2 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エタノール (1 8 . 5 4 g , 0 . 0 7 0 m o l) と、ジフェニルホスホン酸アジド (3 6 m L , 0 . 1 7 m o l) との混合物を 0 に冷却し、そのままの (n e a t) 1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (2 5 m L , 0 . 1 7 m o l) を加えた。その反応混合物を 0 で 2 時間攪拌し、次いで、2 0 で一晚攪拌した。その混合物を水および 5 % H C l で洗浄した。その水相を C H ₂ C l ₂ で抽出した。併せた有機 (o r a n g i c) 層を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (0 ~ 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) で精製することにより、無色油状物を得た。

30

【 0 3 5 9 】

C) 3 - アジド - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) プロパノール (p r o p a n a l)

テトラヒドロフラン (6 0 m L) 中の 5 - (1 - アジド - 2 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) エチル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン (7 . 4 4 g , 2 5 . 8 m m o l) の溶液を 0 の 2 0 % H C l 水溶液 (6 0 m L) で処理した。その混合物を室温で 1 . 5 時間攪拌した。反応が完了した後、エチルエーテルを加え、有機層を分離し、M g S O ₄ で乾燥し、濃縮することにより、さらに精製せずに粗油状物を得た。

40

【 0 3 6 0 】

D) 3 - アジド - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) プロパン - 1 - オール

0 のテトラヒドロフラン (1 0 0 m L) 中の粗 3 - アジド - 3 - (6 - (トリフルオ

50

ロメチル)ピリジン-3-イル)プロパノール(5.0g, 20.5mmol)の攪拌溶液に、テトラヒドロホウ酸ナトリウム(1.52g, 40.1mmol)を加えた。その混合物を室温で10分間攪拌した。反応が完了した後、ブラインを加え、その混合物をエーテルで抽出した。その有機層を乾燥し、濃縮することにより、粗油状物を得て、それをシリカゲルクロマトグラフィで精製することにより、淡黄色油状物を得た。

【0361】

E) 3-アミノ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)プロパン-1-オール

3-アジド-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)プロパン-1-オール(7.29g, 29.6mmol)と、酢酸エチル(320mL)と、10%Pd-C(3.2g)との混合物をH₂(1atm)下で一晩攪拌した。触媒を濾過して除去し、その濾液を真空中で濃縮することにより、表題生成物を得た。

【0362】

F) (S)-3-アミノ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)プロパン-1-オールおよび(R)-3-アミノ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)プロパン-1-オール

ラセミの3-アミノ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)プロパン-1-オール(1.10g, 5.00mmol)をキラルHPLC(条件: CHIRALPAK AD-Hカラム, 20×250mm, ヘキサン/EtOH[88:12], 20mL/分, 230nmのUV)で分割することにより、(S)-3-アミノ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)プロパン-1-オールおよび(R)-3-アミノ-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)プロパン-1-オールを得た。分析用キラルHPLC: CHIRALPAK AD-Hカラム, 250×4.6mm, ヘキサン/EtOH[90:10], 1.0mL/分, 230nmのUV); (S)-異性体に対する保持時間: 18.68分(>99% ee); (R)-異性体に対する保持時間: 23.56分(>99% ee)。

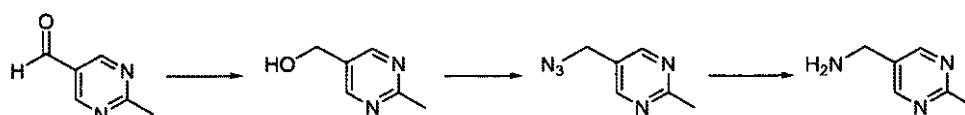
【0363】

中間体13

(2-メチルピリミジン-5-イル)メタンアミン

【0364】

【化44-1】



A) 2-メチルピリミジン-5-カルバルデヒド

アセトニトリル(240mL)中の、アセトアミジン塩酸塩(19.4g, 0.20mol)およびピナミジニウム(vinamidinium)塩(48.91g, 0.183mol)の攪拌スラリーに、40重量%NaOHの水溶液(27.4g, 0.274mol)を30分間にわたって加えた。加えるのが完了した後、得られた反応混合物を室温で一晩攪拌した。その混合物を真空中で濃縮し、水(250mL)で希釈し、EtOAcで抽出した(3×250mL)。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(0~100%EtOAc/ヘキサン類)で精製することにより、白色固体を得た。

【0365】

B) (2-メチルピリミジン-5-イル)メタノール

メタノール(320mL)中の2-メチルピリミジン-5-カルバルデヒド(6.48g, 53.1mmol)の溶液を0℃に冷却し、テトラヒドロホウ酸ナトリウム(2.9g, 77mmol)で処理した。30分後、その反応物をH₂O(50mL)で処理し、EtOAcで抽出した(250mL×15)。有機層を併せ、MgSO₄で乾燥し、濃縮

10

20

30

40

50

することにより、白色固体を得た。

【0366】

C) 5 - (アジドメチル) - 2 - メチルピリミジン

0 のトルエン (30 mL) および塩化メチレン (40 mL) 中の (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メタノール (0.82 g, 6.6 mmol) の溶液をジフェニルホスホン酸アジド (2.8 mL, 13 mmol) で処理した後、1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン (2.0 mL, 13 mmol) で処理し、0 で2時間撹拌した。さらに室温で16時間撹拌した後、その反応混合物を水 (50 mL) および塩化メチレン (50 mL) で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し (Mg₂SO₄)、濾過し、濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムで精製することにより、無色油状物を得た。

10

【0367】

D) (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メタンアミン

酢酸エチル (100 mL) 中の 5 - (アジドメチル) - 2 - メチルピリミジン (2.0, 13.4 mmol) と 10% Pd - C (4.0 g) との混合物を H₂ (1 atm) 下で 1.5 時間撹拌した。触媒を濾過して除去し、濾液を真空中で濃縮することにより、白色固体を得た。

【0368】

【化44 - 2】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.67 (s, 2 H), 3.81 (s, 2 H), 2.66 (s, 3 H).

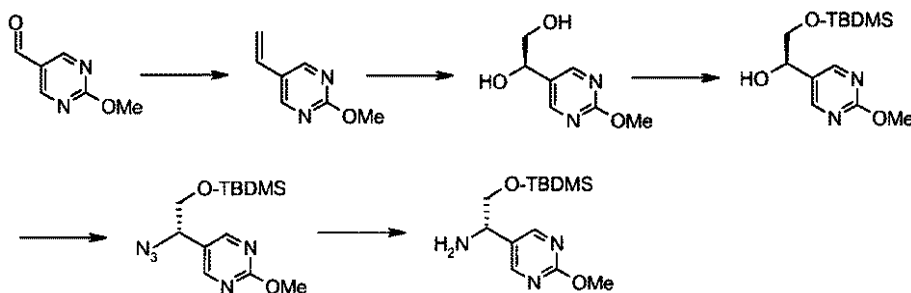
20

中間体 14

(S) - 2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) エタンアミン

【0369】

【化45 - 1】



30

A) 2 - メトキシピリミジン - 5 - カルバルデヒド

O - メチルイソ尿素ヘミスルフェート (1.08 g, 4.13 mmol)、ピンアミジニウム塩 (3.00 g, 8.26 mmol)、1 - メチルエチルアセテート (16.0 mL, 137 mmol) の撹拌スラリーに、重炭酸カリウム (1.17 g, 11.6 mmol) の水溶液 (5.0 mL) を 10 分間にわたって加えた。加えるのが完了した後、得られた反応混合物を室温で 40 時間撹拌した。その混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (2 x 25 mL)。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮することにより、白色固体を得た。

40

【0370】

【化45 - 2】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 4.11 (s, 3 H), 8.97 (s, 2 H), 10.00 (s, 1 H).

B) 2 - メトキシ - 5 - ビニルピリミジン

窒素雰囲気下、-78 の THF (150 mL) 中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド (24.8 g, 69.4 mmol) の懸濁液を、ヘキサン (28 mL, 70 mm

50

o 1) 中の 2.5 M の n - ブチルリチウムに 12 分間にわたって加えた。その反応物を室温に温めることにより、深紅色のイリド溶液を得た。氷上で冷却したそのイリド溶液に、THF (50 mL) 中の 2 - メトキシピリミジン - 5 - カルバルデヒド (8 g, 65.6 mmol) を導入した。その反応物を室温まで上げ、3 時間攪拌した。得られた懸濁液を 30 分間にわたって 60 °C に加熱し、次いで、60 °C で 1 時間加熱した。冷却した後、その反応混合物を水 (400 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (2 × 150 mL)。併せた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン 0 ~ 30 %) で精製することにより、標題化合物を得た。

【0371】

C) (R) - 1 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) エタン - 1, 2 - ジオール
100 mL フラスコに tert - ブチルアルコール (39 mL)、水 (39 mL) および AD - ミックス - (11.0 g) を投入した。室温で攪拌したところ、2 つの透明な相が生成した; 下の水相は、鮮黄色として現れる。その混合物を 0 °C に冷却すると、溶解していた塩の一部が沈殿した。2 - メトキシ - 5 - ビニルピリミジン (1.07 g, 7.86 mmol) を一度に加え、不均一なスラリーを -20 °C で一晩激しく攪拌した。TLC は、その反応が完了したことを示した。その混合物を 0 °C で攪拌しながら、固体の亜硫酸ナトリウム (12 g, 94 mmol) を加え、その混合物を室温に温め、1 時間攪拌した。その反応混合物に EtOAc (100 mL) を加え、層を分離させた後、水相をさらに EtOAc で抽出した (2 × 100 mL)。併せた有機層を無水 MgSO₄ で乾燥し、真空中で濃縮した。その残渣をシリカゲルカラム (EtOAc / ヘキサン: 50 ~ 100 %) で精製することにより、そのジオールを白色固体として得た。

【0372】

D) (R) - 2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) エタノール
(R) - 1 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) エタン - 1, 2 - ジオール (3.46 g, 20.3 mmol) とイミダゾール (3.08 g, 44.7 mmol) との混合物を塩化メチレン (40 mL) に溶解した。その混合物を 0 °C に冷却し、塩化メチレン (40 mL) に溶解した tert - ブチルジメチルシリルクロリド (3.48 g, 22.4 mmol) を加えた。その反応物を 0 °C で 30 分間攪拌し、次いで、室温で一晩反応させた。その混合物を水 (200 mL) で処理し、塩化メチレンで抽出した (2 × 200 mL)。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (0 ~ 50 % EtOAc / ヘキサン) で精製することにより、無色油状物を得た。

【0373】

E) (S) - 5 - (1 - アジド - 2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) エチル) - 2 - メトキシピリミジン
(R) - 2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) エタノール (4.4 g, 15 mmol) とジフェニルホスホン酸アジド (16.7 mL, 77.3 mmol) との混合物をトルエン (53 mL) に溶解した。その混合物を 0 °C に冷却し、そのままの 1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン (11.8 mL, 77.3 mmol) を加えた。その反応物を 0 °C で 30 分間攪拌し、次いで、60 °C で一晩反応させた。その混合物を水 (50 mL) および 5 % HCl (50 mL) で洗浄した。その有機層を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (0 ~ 25 % EtOAc / ヘキサン) で精製することにより、無色油状物を得た。

【0374】

F) (S) - 2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) エタンアミン
酢酸エチル (300 mL) 中の (S) - 5 - (1 - アジド - 2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) エチル) - 2 - メトキシピリミジン (11.7 g, 37.7 mmol) と 10 % Pd - C (70 mg) との混合物を H₂ (1 atm) 下で一晩攪拌した。触

10

20

30

40

50

媒を濾過して除去し、その濾液を濃縮することにより、淡い油状物を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(0~50% MeOH/EtOAc)で精製することにより、無色油状物を得た。

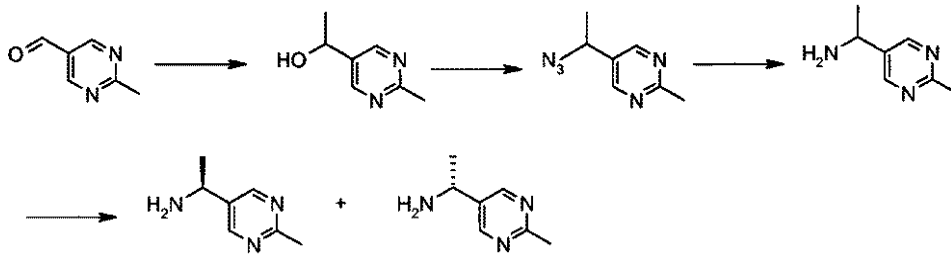
【0375】

中間体15および16

(S)-1-(2-メチルピリミジン-5-イル)エタンアミンおよび(R)-1-(2-メチルピリミジン-5-イル)エタンアミン

【0376】

【化46-1】



10

A) 2-メチルピリミジン-5-カルバルデヒド

アセトニトリル(240 mL)中のアセトアミジン塩酸塩(19.4 g, 0.20 mol)およびピニアミジニウム塩(48.91 g, 0.183 mol)の攪拌スラリーに、40重量%のNaOH水溶液(27.4 g, 0.274 mol)を30分間にわたって加えた。加えるのが完了した後、得られた反応混合物を室温で一晩攪拌した。その混合物を真空中で濃縮し、水(250 mL)で希釈し、EtOAcで抽出した(3×250 mL)。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(0~100% EtOAc/ヘキサン類)で精製することにより、白色固体を得た。

20

【0377】

B) 1-(2-メチルピリミジン-5-イル)エタノール

テトラヒドロフラン(85 mL)中の2-メチルピリミジン-5-カルバルデヒド(5.00 g, 38.9 mmol)の攪拌溶液に、0 のテトラヒドロフラン中の33 mLの1.4 M臭化メチルマグネシウム溶液をゆっくりと加えた。その混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、水(50 mL)でクエンチし、EtOAcで抽出した(3×200 mL)。併せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(0~100% EtOAc/ヘキサン)で精製することにより、無色油状物を得た。

30

【0378】

C) 5-(1-アジドエチル)-2-メチルピリミジン

0 のトルエン(54.5 mL)中の、1-(2-メチルピリミジン-5-イル)エタノール(2.48 g, 17 mmol)と、ジフェニルホスホン酸アジド(9.3 mL, 41 mmol)との攪拌混合物に、そのままの1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(6.2 mL, 41 mmol)を加えた。その反応混合物を0 で30分間攪拌し、次いで、室温で一晩攪拌した。その混合物をEtOAc(100 mL)で希釈し、水で洗浄した(100 mL×2)。有機層を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ(0~100% EtOAc/ヘキサン)で精製することにより、無色油状物を得た。

40

【0379】

D) 1-(2-メチルピリミジン-5-イル)エタンアミン

5-(1-アジドエチル)-2-メチルピリミジン(2.20 g, 12.8 mmol)と、酢酸エチル(170 mL)と、10%炭素担持パラジウム(1.32 g)との混合物を水素下(1 atm)で一晩攪拌した。その混合物を濾過し、濃縮した。その残渣をシリ

50

カゲルカラム (10% Et₃N を含む 0 ~ 50% MeOH / EtOAc) で精製することにより、無色油状物を得た。

【0380】

【化46-2】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.71 (s, 2 H), 4.12 (q, 1H, *J* = 6.6 Hz), 2.67 (s, 3 H), 1.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

E) (S) - 1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) エタンアミンおよび (R) - 1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) エタンアミン

ラセミの 1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) エタンアミン (2.78 g, 20.3 mmol) をキラル HPLC (サンプル調製: サンプルを 4 mL の EtOH (加熱したもの) に溶解し、8 mL のヘキサンを加えた) HPLC 条件: 0 [氷浴] の CHIRALPAK AD-H カラム, 20 × 250 mm, ヘキサン / EtOH / Et₂NH [85 : 15 : 0.03], 20 mL / 分, 230 nm で UV 検出) で分割することにより、(S) - 1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) エタンアミン (1.19 g, > 99% ee) および (R) - 1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) エタンアミン (1.16 g, > 99% ee) を得た。

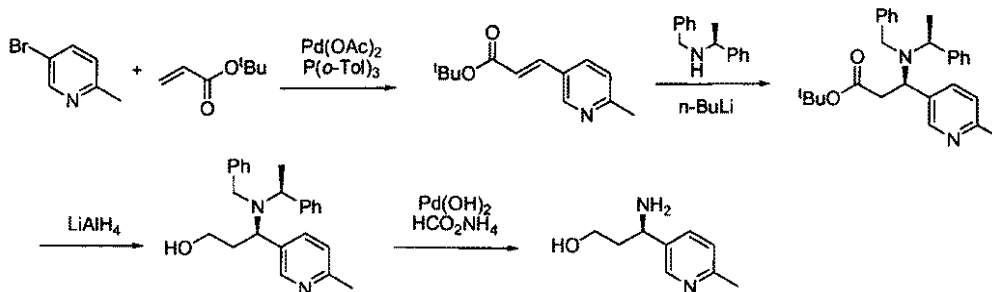
【0381】

中間体 17

(R) - 3 - アミノ - 3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) プロパン - 1 - オール

【0382】

【化47-1】



30

A) (E) - tert - ブチル 3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) アクリレート NMP (60 mL) 中の 5 - ブロモ - 2 - メチルピリジン (5 g, 29.06 mmol) の溶液に Pd(OAc)₂ (0.325 g, 1.45 mmol) および P(o-Tol)₃ (0.883 g, 2.9 mmol) を加えた。続いて、Et₃N (16.1 mL, 116.2 mmol) 中の tert - ブチルアクリレート (13.02 g, 101.7 mmol) の溶液を N₂ 下で上記混合物に加え、90 °C で攪拌した。16 時間後、その反応混合物に水を加え、Et₂O で抽出した (3 ×)。併せた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、真空中で濃縮することにより、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィ (SiO₂, 100 ~ 200 メッシュ, Et₂O / Pet エーテル 1 : 9) で精製することにより、表題化合物を得た。MS : 220 [M + H]⁺ ;

【0383】

【化47-2】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.6 (s, 1 H), 7.7 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 7.5 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 7.1 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.4 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 2.6 (s, 3 H) および 1.5 (s, 9 H).

B) (R) - tert - ブチル 3 - (ベンジル ((S) - 1 - フェニルエチル) アミノ) - 3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) プロパノエート

70 の THF (40 mL) 中の (S) - N - ベンジル - 1 - フェニルエタンアミン (3.64 g, 17.26 mmol) の溶液に、n - BuLi (1.6 M, 14.7 mmol)

50

o 1) を 30 分間にわたって滴下し、そしてさらに攪拌した。1 時間後、THF 中の (E) - tert - ブチル 3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) アクリレート (2.7 g, 12.3 mmol) の溶液を上記混合物にゆっくり加え、さらに攪拌した。2 時間後、飽和 NH₄Cl 溶液をその反応混合物に加え、EtOAc で抽出した (3 x)。併せた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、真空中で濃縮することにより、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィ (中性 Al₂O₃, Et₂O / Pet エーテル 5 : 95) で精製することにより、表題化合物を得た。

MS : 431.6 [M + H]⁺ ;

【0384】

【化47-3】

10

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.5 (dd, J = 2 Hz, 1 H), 7.2–8.7 (m, 13 H), 6.4 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 3.96 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.9 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.6 (s, 2 H), 2.4–2.6 (m, 5 H), 1.6 (s, 2 H) および 1.2 (s, 9 H).

C) (R) - 3 - (ベンジル ((S) - 1 - フェニルエチル) アミノ) - 3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) プロパン - 1 - オール

0 の THF (80 mL) 中の LiAlH₄ (1.24 g, 32.79 mmol) の溶液に、THF 中の (R) - tert - ブチル 3 - (ベンジル ((S) - 1 - フェニルエチル) アミノ) - 3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) プロパノエート (4.7 g, 10.93 mmol) の溶液を滴下し、75 に加熱した。4 時間後、その反応混合物を EtOAc でクエンチし、濾過した。その濾液を過剰量の EtOAc で洗浄し、高真空下で乾燥させることにより、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィ (中性 Al₂O₃, Et₂O / Pet エーテル 15 : 85) で精製することにより、表題化合物を得た。

20

MS : 361.5 ([M - H]⁺) ;

【0385】

【化47-4】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.2–8.5 (m, 13 H), 4.0–4.1 (m, 2 H), 3.4–3.6 (m, 3 H), 3.3–3.4 (m, 1 H), 2.6–2.7 (m, 3 H), 2.0–2.2 (m, 3 H) および 1.1 (d, J = 5.6 Hz, 3 H).

D) (R) - 3 - アミノ - 3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) プロパン - 1 - オール

30

HPLC MeOH (40 mL) 中の (R) - 3 - (ベンジル ((S) - 1 - フェニルエチル) アミノ) - 3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) プロパン - 1 - オール (2.1 g, 5.83 mmol) の溶液に、AcOH (0.34 mL, 5.8 mmol)、Pd(OH)₂ (0.42 g) および HCOONH₄ (1.8 g, 29.16 mmol) を加え、加熱還流した。1 時間後、その反応混合物を Celite パッドで濾過し、その濾液を真空中で濃縮することにより、残渣を得た。その残渣をカラムクロマトグラフィ (中性 Al₂O₃, NH₃ / MeOH / CH₂Cl₂ 水溶液, 1 : 20 : 80) で精製することにより、表題化合物を得た。

【0386】

【化47-5】

40

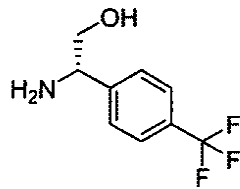
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.2–8.4 (m, 3 H), 4.2 (t, J = 3.6 Hz, 1 H), 3.8 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 2.6 (s, 3 H), 2.2 (br, 3 H) および 1.7–1.8 (m, 2 H).

中間体 18

(S) - 2 - アミノ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エタノール

【0387】

【化 4 8】



テトラヒドロアルミン酸リチウム (0.62 g, 0.016 mol) を、テトラヒドロフラン (60 mL) 中の 4 - (トリフルオロメチル) - L - フェニルグリシン (1.8 g, 8.2 mmol) の氷冷混合物に少しずつゆっくり加えた。その混合物を 1 時間にわたってゆっくりと室温に温め、次いで、一晚加熱還流した。その溶液を 0 に冷却し、2.0 M NaOH 水溶液でクエンチした。沈殿物を濾過して除去し、その濾過ケーキを THF で洗浄した。その濾液を濃縮し、CH₂Cl₂ で抽出した (50 mL × 3)。併せた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、真空中で濃縮することにより、淡黄色固体を得た (0.9 g, 59%)。LC-MS: 206.2 [M+1]⁺

10

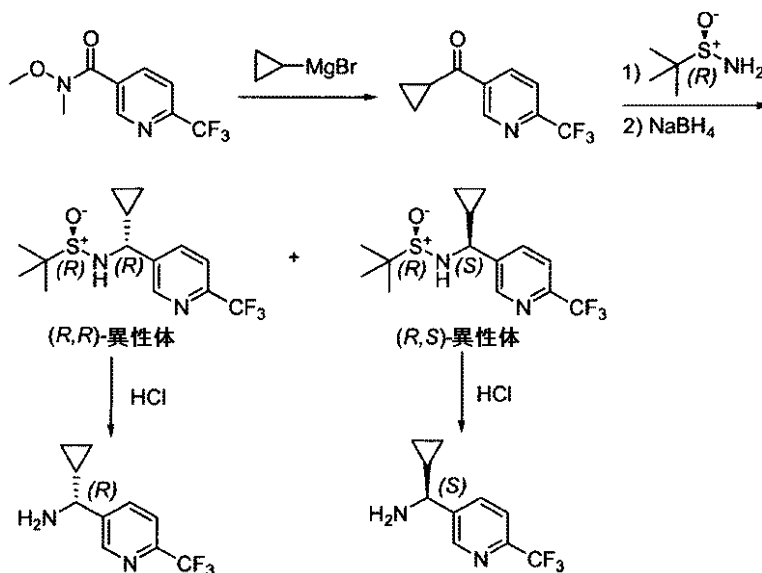
中間体 19 および 20

(R) - シクロプロピル (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メタンアミンおよび (S) - シクロプロピル (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メタンアミン

【 0 3 8 8】

20

【化 4 9】



30

A) シクロプロピル (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メタノン
0 のテトラヒドロフラン (30 mL) 中の N - メトキシ - N - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) - ニコチンアミド (1.00 g, 4.27 mmol) の攪拌溶液 (solution) に、テトラヒドロフラン中の 0.5 M のシクロプロピルマグネシウムブロミド (20 mL, 0.01 mol) を 15 分間にわたって滴下した。その混合物を 0 で 30 分間攪拌し、次いで、室温で一晩一晩攪拌した。その反応物を 1 N HCl でクエンチした。溶媒を除去し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を併せ、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。その粗生成物をシリカゲルカラム (0 ~ 60% 酢酸エチル / ヘキサン) で精製することにより、淡黄色固体を得た。

40

【 0 3 8 9】

B) (R) - N - ((R) - シクロプロピル (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドおよび (R) - N - ((S) - シクロプロピル (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) -

50

2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

N_2 下のテトラヒドロフラン (20 mL) 中の、 $Ti(OEt)_4$ (1.1 mL, 5.5 mmol) およびシクロプロピル (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メタノン (0.84 g, 3.9 mmol) の攪拌溶液に、(R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (0.57 g, 4.7 mmol) を加えた。その混合物 (mixture) を 70 に加熱し、一晩加熱した。その混合物を室温に冷却し、次いで -78 に冷却し、20 mL の THF 中のテトラヒドロホウ酸ナトリウム (0.49 g, 13 mmol) の -78 の溶液にゆっくりとカニユレ挿入した。その反応物をゆっくりと室温に温め、一晩攪拌し、次いで、メタノールでクエンチした。その溶液を Celite で濾過し、その濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。その濾液をブラインで洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。NMR は、その粗材料 (0.77 g, 62%) 中の約 10% の S - 異性体を示した。それらのジアステレオマーをシリカゲルカラム (0 ~ 80% 酢酸エチル / ヘキサン) で分離した。R, R - 異性体 (多数) は、極性が小さく、R, S - 異性体は、極性が大きい。

【0390】

C) (R) - シクロプロピル (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メタンアミン

(R) - N - ((R) - シクロプロピル (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (0.245 g, 0.000765 mol)、エタノール (2.7 g, 0.059 mol) およびジオキサン中の 4.0 M の塩化水素 (2.7 mL, 0.011 mol) を併せ、一晩攪拌した。反応物を油状物に濃縮し、次いで再溶解し、エタノールで 3 回洗浄し、そして濃縮した。残渣を高真空下で一晩乾燥することにより、表題化合物を得た。

【0391】

D) (S) - シクロプロピル (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メタンアミン

(S) - N - ((R) - シクロプロピル (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (0.245 g, 0.000765 mol)、エタノール (2.7 g, 0.059 mol) およびジオキサン中の 4.0 M の塩化水素 (2.7 mL, 0.011 mol) を併せ、30 分間攪拌する。その混合物を一晩攪拌する。溶媒を除去し、その残渣をエタノールに溶解する。エタノールで 3 回洗浄した後、その混合物を濃縮し、残渣を高真空下で一晩乾燥することにより、表題化合物を得る。

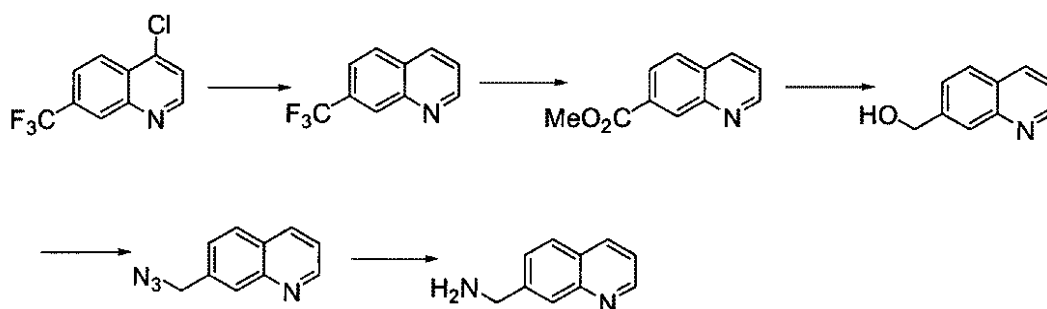
【0392】

中間体 21

キノリン - 7 - イルメタンアミン

【0393】

【化50-1】



A) 7 - (トリフルオロメチル)キノリン

4 - クロロ - 7 - (トリフルオロメチル)キノリン (9.35 g, 0.0404 mol) を、トリエチルアミン (6 mL) の存在下のメタノール (180 mL) 中の 5% 炭素担

10

20

30

40

50

持パラジウム (4 g) の存在下で水素化した。その溶液を 3 . 5 時間攪拌し、次いで、C e l i t e で濾過した。その濾液を減圧下で濃縮し、その残渣を酢酸エチルおよび水で処理した。有機層を分離し、水で洗浄し (2 × 7 5 m L)、M g S O ₄ で乾燥し、濾過し、黄色固体になるまで減圧下で濃縮した。

【 0 3 9 4 】

B) キノリン - 7 - カルボン酸メチル

7 - (トリフルオロメチル)キノリン (1 g , 5 m m o l) を 8 0 % 発煙硫酸 (8 0 : 2 0 , 硫酸 : 水 , 5 0 m L) に溶解し、その混合物を 1 5 0 に一晩加熱した。その溶液を 0 に冷却し、メタノール (5 0 m L) をゆっくりに加え、その混合物を一晩還流した。冷却した後、その混合物を油状物になるまで減圧下で濃縮し、飽和 N a ₂ C O ₃ 水溶液で中和し、E t O A c で抽出した (3 0 m L × 3)。併せた有機層を M g S O ₄ で乾燥し、濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムで精製することにより、表題化合物を得た。

10

【 0 3 9 5 】

C) キノリン - 7 - イルメタノール

キノリン - 7 - カルボン酸メチル (5 g , 0 . 0 1 m o l) を、窒素雰囲気下、- 2 0 のテトラヒドロフラン (4 0 m L) に溶解した。6 0 % R E D A L (6 0 : 4 0 , R e d - A l (R) : トルエン , 6 . 5 3 m L , 0 . 0 2 0 1 m o l) を加え、- 2 0 で 4 時間攪拌した。室温に温めた後、その反応物をゆっくりと水でクエンチし、減圧下で濃縮し、E t O A c と水とに分離し、C e l i t e で濾過した。その水相を E t O A c で抽出した。併せた有機層を M g S O ₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムで精製することにより、表題化合物を得た。

20

【 0 3 9 6 】

D) 7 - (アジドメチル)キノリン

キノリン - 7 - イルメタノール (1 . 2 g , 7 . 2 m m o l) と、ジフェニルホスホン酸アジド (3 . 8 m L , 1 7 m m o l) との混合物をトルエン (2 0 m L) および塩化メチレン (6 m L) に溶解した。その混合物を 0 に冷却し、そのままの 1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (2 . 6 m L , 1 7 m m o l) を加えた。その反応物を 0 で 3 0 分間攪拌し、次いで、室温で 2 時間反応させた。その混合物を C H ₂ C l ₂ (1 0 0 m L) で希釈し、水で洗浄した (1 0 0 m L × 2)。有機層を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (0 ~ 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) で精製することにより、無色油状物を得た。

30

【 0 3 9 7 】

E) キノリン - 7 - イルメタンアミン

7 - (アジドメチル)キノリン (1 . 1 g , 5 . 7 m m o l) をメタノール (3 0 m L) 中のラネーニッケル (1 . 5 g , 2 6 m m o l) の存在下で、反応が完了するまで水素化した (1 a t m)。触媒を濾過して除去し、濾液を減圧下で濃縮することにより、黄色油状物を得て、それを E t O A c (3 2 m L) に溶解し、1 N 塩酸で抽出した (3 × 3 2 m L)。併せた酸性の水相を 1 N 水酸化ナトリウム溶液で p H 約 1 0 に調整し、E t O A c で抽出した (3 × 3 5 m L)。併せた有機層を M g S O ₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することにより、白色固体を得た (0 . 8 9 g , 9 4 %)。

40

【 0 3 9 8 】

【 化 5 0 - 2 】

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) 8.83 (d, J = 4.2Hz, 1H), 8.36 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.8, 4.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H).

代表的な方法

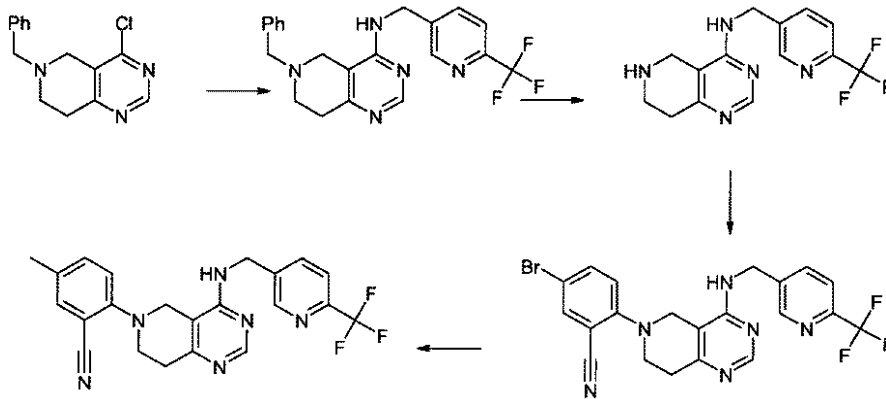
方法 A (化合物 1)

5 - メチル - 2 - { 4 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル

50

【 0 3 9 9 】

【 化 5 1 - 1 】



10

A) 6 - ベンジル - N - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン

2つの20 mLマイクロ波バイアルにそれぞれ、6 - ベンジル - 4 - クロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (5 . 6 2 g , 2 1 . 6 m m o l)、(6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メタンアミン (5 . 0 g , 2 8 m m o l)、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (7 . 6 m L , 4 4 m m o l) およびアセトニトリル (1 0 m L) の半分を投入し、その混合物を200 で3 . 5時間マイクロ波照射に供した。LC - MS解析から、両方のサンプルについて反応が完了していたことが示された。それらのサンプルを併せ、CH₂Cl₂ (1 5 0 m L) と0 . 5 M NaH₂PO₄ (pH 4 ; 1 2 0 m L) とに分離した。その有機層を2 M HCl (6 0 m L , 3 0 m L) で抽出した。併せた酸抽出物を5 0 % KOH (2 5 m L) で塩基性化し、CH₂Cl₂で抽出し (2 × 1 0 0 m L)、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮することにより、淡茶色油状物を得て、それをシリカ (4 0 g) 上に吸収させ、カラム (1 2 0 g シリカゲル , 0 ~ 7 . 5 % MeOH / CH₂Cl₂) で精製することにより、淡黄色泡沫状物を得た (7 . 4 2 g , 8 6 %)。

20

LC - MS : 4 0 0 . 4 [M + H] ⁺

30

【 0 4 0 0 】

【 化 5 1 - 2 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.67 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.45 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.39-7.27 (m, 5H), 4.79 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.90-2.80 (m, 4H).

B) N - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン

6 - ベンジル - N - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (7 . 4 1 g , 1 8 . 6 m m o l) と、メタノール (3 0 0 m L) と、1 0 % 木炭担持パラジウム (1 . 0 g) との混合物を脱気し、水素で3回パージし、次いで、室温で2日間水素化した (1 a t m)。その混合物をCeliteのパッドで濾過し、その濾過ケーキをMeOHで洗浄した。その濾液を真空中で濃縮することにより、淡黄色泡沫状物を得た (4 . 8 g)。LC - MS : 3 1 0 . 4 [M + H] ⁺

40

C) 5 - プロモ - 2 - (4 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) ベンゾニトリル

N - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (1 . 0 g , 3 . 2 m m o

50

1) と、5 - ブロモ - 2 - フルオロベンゾニトリル (0 . 9 7 g , 4 . 8 m m o l) と、
N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 . 7 m L , 9 . 7 m m o l) と、アセトニトリ
ル (1 0 m L) との混合物を 1 8 0 で 2 時間マイクロ波照射に供した。さらに 5 - ブロ
モ - 2 - フルオロベンゾニトリル (1 . 0 g) を加え、その混合物を 1 8 0 でさらに 2
時間マイクロ波照射に供した。次いで、さらなる 5 - ブロモ - 2 - フルオロベンゾニトリ
ル (1 . 0 g) を加え、その反応混合物を 1 8 0 でさらに 2 時間マイクロ波照射に供し
た。冷却した後、その混合物を E t O A c (1 0 0 m L) で希釈し、Na₂CO₃ 水溶液
およびブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄) 、濃縮した。その残渣をシリカゲルカ
ラム (1 0 0 % E t O A c) で精製することにより、淡黄色固体を得た (0 . 9 0 g , 5
7 %) 。

10

LC - MS : 4 9 1 . 1 [M + H] ⁺

【 0 4 0 1 】

【 化 5 1 - 3 】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8.76 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.99 (d, 1H, J
= 8.8 Hz), 7.88 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.64 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 7.25 (d,
1H, J = 8.8 Hz), 4.76 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 4.08 (s, 2H), 3.59 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.87 (t, 2H, J = 5.6
Hz).

D) 5 - メチル - 2 - (4 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メ
チルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル)
ベンゾニトリル

20

アルゴン下の、5 - ブロモ - 2 - (4 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3
- イル) メチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H
- イル) ベンゾニトリル (1 2 0 m g , 0 . 2 4 m m o l) と、メチルボロン酸 (1 9
m g , 0 . 3 2 m m o l) と、リン酸カリウム (1 8 2 m g , 0 . 8 6 m m o l) と、ト
リシクロヘキシルホスフィン (6 . 9 m g , 0 . 0 2 4 m m o l) と、トルエン (5 m L
) と、水 (0 . 5 m L) との混合物に、酢酸パラジウム (2 . 8 m g , 0 . 0 1 2 m m o
l) を加えた。その混合物を 1 0 0 で 2 0 時間加熱し、次いで、室温に冷却した。その
混合物を濾過し、濃縮した。残渣を半分取 (semi - preparative) HPL
C で精製することにより、オフホワイトの固体を得た (7 5 m g , 7 1 %) 。

30

LC - MS : 4 2 5 . 1 [M + H] ⁺

【 0 4 0 2 】

【 化 5 1 - 4 】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8.75 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.84 (d, 1H, J
= 8.0 Hz), 7.61 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.50 (dd, 1H, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.24 (d,
1H, J = 8.4 Hz), 4.75 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 4.04 (s, 2H), 3.50 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.85 (t, 2H, J = 5.6
Hz), 2.29 (s, 3H).

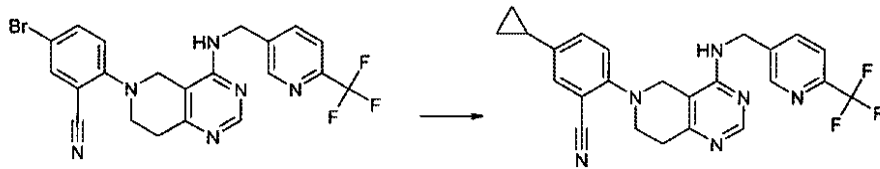
方法 B (化合物 3)

40

5 - シクロプロピル - 2 - { 4 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメ
チル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イ
ル } - ベンゾニトリル

【 0 4 0 3 】

【化52-1】



アルゴン下の、5 - ブロモ - 2 - (4 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) ベンゾニトリル (13 mg , 0 . 026 mmol) と、シクロプロピルボロン酸 (3 . 0 mg , 0 . 034 mmol) と、リン酸カリウム (20 mg , 0 . 093 mmol) と、トリシクロヘキシルホスフィン (2 . 5 mg , 0 . 0090 mmol) と、トルエン (2 . 0 mL) と、水 (0 . 04 mL) との混合物に、酢酸パラジウム (1 . 0 mg , 0 . 0044 mmol) を加えた。その混合物を 100 で 3 時間加熱し、次いで、室温に冷却した。水 (10 mL) および EtOAc (100 mL) を加えた。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を半分取 HPLC で精製することにより、白色固体を得た (7 mg , 58%)。

LC - MS : 451 . 0 [M + H]⁺

【0404】

【化52-2】

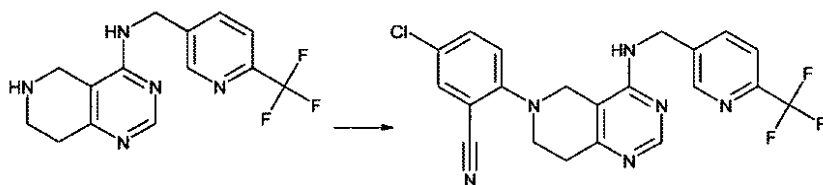
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8.75 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.61 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.40 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.75 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 4.03 (s, 2H), 3.49 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.85 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 1.94 (m, 1H), 0.94 (m, 2H), 0.70 (m, 2H)。

方法 C (化合物 4)

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル

【0405】

【化53-1】



2 mL マイクロ波バイアルに N - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (50 mg , 0 . 16 mmol)、5 - クロロ - 2 - フルオロベンゾニトリル (150 mg , 0 . 97 mmol)、アセトニトリル (0 . 4 mL) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (84 μL , 0 . 48 mmol) を投入した。その混合物を 200 で 2 時間マイクロ波照射に供した。その混合物をクロロホルム (7 mL) で希釈し、0 . 1 M NaH₂PO₄ (10 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製することにより、淡黄色固体を得た (32 mg)。

LC - MS : 445 . 3 [M + H]⁺

【0406】

【化53-2】

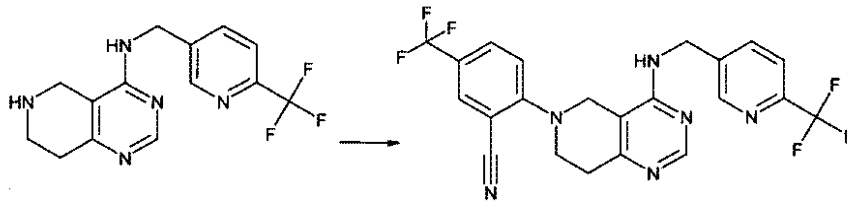
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 8.76 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 7.84 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.77 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.8$ Hz), 7.63 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz), 7.31 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 4.76 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz), 4.09 (s, 2H), 3.59 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 2.87 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz).

方法D (化合物5)

5 - トリフルオロメチル - 2 - { 4 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル

【0407】

【化54-1】



2 mL マイクロ波バイアルに N - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (40 mg , 0.13 mmol)、2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル (150 mg , 0.78 mmol)、アセトニトリル (0.4 mL) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (68 μL , 0.39 mmol) を投入した。その混合物を 200 で 2 時間マイクロ波照射に供した。その混合物をクロロホルム (7 mL) で希釈し、0.1 M NaH_2PO_4 (10 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製することにより、薄茶色固体を得た。

LC-MS: 479.3 [M+H]⁺

【0408】

【化54-2】

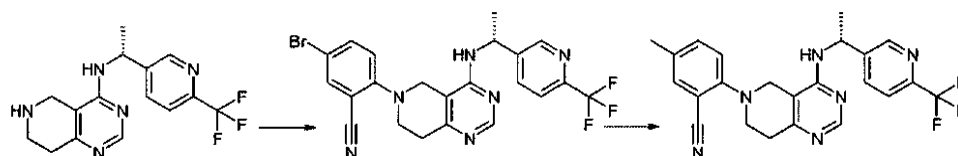
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.72 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.86 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.76 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.40 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 4.86 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.80 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.02 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz).

方法E (化合物7)

5 - メチル - 2 - { 4 - [(R) - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル

【0409】

【化55-1】



A) (R) - 5 - ブロモ - 2 - (4 - (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) ベンゾニトリル

(R) - N - (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エチル) - 5

, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (300 mg, 0.93 mmol) と、5 - ブロモ - 2 - フルオロベンゾニトリル (560 mg, 2.8 mmol) と、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (480 μ L, 2.8 mmol) と、アセトニトリル (4 mL) との混合物を 180 で 2 時間マイクロ波照射に供した。さらに 5 - ブロモ - 2 - フルオロベンゾニトリル (500 mg) を加え、その混合物を 180 でさらに 2 時間マイクロ波照射に供した。さらなる 5 - ブロモ - 2 - フルオロベンゾニトリル (500 mg) を加え、その混合物を 180 でさらに 2 時間マイクロ波照射に供した。LC - MS は、そのアミンが、ほぼ完全に消費されたことを示した。冷却後、その混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (100 % EtOAc) で精製することにより、淡黄色固体を得た (255 mg, 54%)。

10

LC - MS : 505.0 [M + H] ⁺

【 0410 】

【 化 55 - 2 】

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.82 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07-8.04 (m, 2H), 7.89 (dd, 1H, J =

【 0411 】

【 化 55 - 3 】

8.8, 2.4 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 5.50 (m, 1H),

4.17 および 4.07 (AB, 2H, J = 15.6 Hz), 3.56 (m, 2H), 2.86 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 1.58 (d, 3H, J = 7.2 Hz).

20

B) (R) - 5 - メチル - 2 - (4 - (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エチルアミノ) - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) ベンゾニトリル

アルゴン下の、(R) - 5 - ブロモ - 2 - (4 - (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エチルアミノ) - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) ベンゾニトリル (240 mg, 0.48 mmol) と、メチルボロン酸 (37.0 mg, 0.619 mmol) と、リン酸カリウム (354 mg, 1.67 mmol) と、トリシクロヘキシルホスフィン (25 mg, 0.089 mmol) と、トルエン (10 mL) と、水 (0.6 mL) との混合物に、酢酸パラジウム (10 mg, 0.04 mmol) を加えた。その混合物を 100 で 3 時間加熱し、次いで、室温に冷却した。その混合物を濾過し、濃縮した。残渣を半分取 HPLC で精製することにより、淡黄色固体を得た (145 mg, 69%)。

30

LC - MS : 439.2 [M + H] ⁺

【 0412 】

【 化 55 - 4 】

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.81 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.24 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H, J = 8.0, 2.0

Hz), 7.84 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.52 (dd, 1H, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.31 (d, 1H, J =

8.4 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 5.50 (m, 1H), 4.13 および 4.03 (AB, 2H, J = 15.6 Hz), 3.48 (m, 2H),

2.84 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.30 (s, 3H), 1.58 (d, 3H, J = 7.2 Hz).

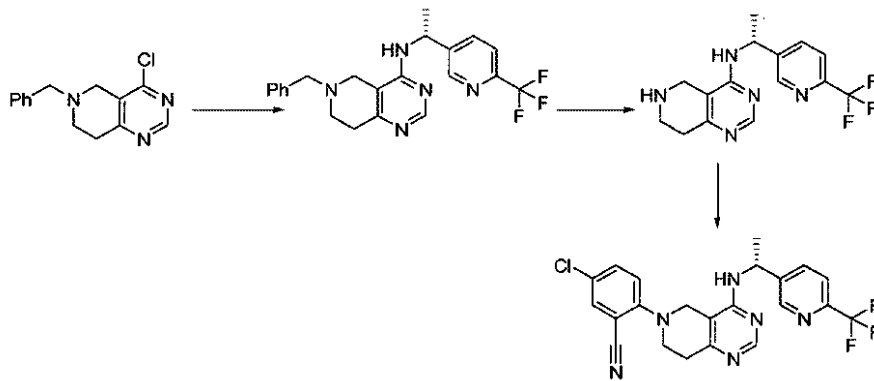
40

方法 F (化合物 8)

(R) - 5 - クロロ - 2 - (4 - (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エチルアミノ) - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) ベンゾニトリル

【 0413 】

【化56-1】



10

A) (R) - 6 - ベンジル - N - (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン

6 - ベンジル - 4 - クロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (5 . 0 0 g , 1 9 . 2 m m o l)、(R) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エタンアミン (4 . 7 6 g , 2 5 . 0 m m o l)、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (6 . 7 1 m L , 3 8 . 5 m m o l) およびアセトニトリル (1 5 m L) を 2 本 の 2 0 m L マイクロ波バイアルに均等に分けた。その反応物を 2 0 0 で 3 . 5 時間マイクロ波照射に供した。その 2 つの反応物を一緒に混合し、蒸発させてアセトニトリルを除去した。その残渣を CH_2Cl_2 (1 5 0 m L) に再溶解し、1 M NaH_2PO_4 で洗浄した (2 x 5 0 m L)。生成物を 1 M HCl で抽出した (2 x 5 0 m L)。その水性抽出物を pH 1 4 に塩基性化し、 CH_2Cl_2 で抽出した (2 x 5 0 m L)。併せた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、蒸発させることにより、黄色から橙色の固体が生成された (7 . 2 1 g)。その固体を約 3 0 分間攪拌することによって、その粗生成物をエーテル (2 5 m L) で洗浄した。その固体をエーテルから濾過し、エーテルで洗浄する (2 x 5 m L) ことにより、淡黄色粉末が得られた (3 . 5 5 g , 4 5 % 収率)。そのエーテル濾液をシリカ上に吸収させ、 $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0 ~ 1 0 %) を用いてカラムで精製することにより、より多くの生成物が得られた (2 . 3 8 g , 3 0 % 収率 ; 合計 7 5 % の収率)。

20

30

LC - MS : 4 1 4 . 5 [M + H] ⁺

【0414】

【化56-2】

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.72 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.37 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.42-7.28 (m, 5H), 5.47 (m, 1H), 4.43 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 3.79 および 3.75 (AB, 2H, J = 13.2 Hz), 3.37 (t, 2H, J = 14.8 Hz), 2.88-2.76 (m, 4H), 1.62 (d, 3H, J = 6.8 Hz).

B) (R) - N - (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン

40

(R) - 6 - ベンジル - N - (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (3 . 5 5 g , 8 . 5 9 m m o l) と、1 0 % 木炭担持パラジウム (7 4 0 m g) と、メタノール (6 0 m L) との混合物を水素下 (1 a t m) で 1 5 時間攪拌した。触媒を CeLiTe で濾過して除去し、その濾過ケーキを MeOH で洗浄した (3 x 3 0 m L)。その濾液を濃縮することにより、オフホワイト泡沫状物を得た (2 . 7 4 g , 9 8 % 収率)。

LC - MS : 3 2 4 . 5 [M + H] ⁺ ;

【0415】

【化56-3】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.74 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 8.37 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.63 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 5.48 (m, 1H), 4.55 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 3.74 (s, 2H), 3.17 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 2.75 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 1.64 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz).

C) (R) - 5 - クロロ - 2 - (4 - (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) ベンゾニトリル

(R) - N - (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (5 0 0 m g , 1 . 5 5 m m o l) と、 5 - クロロ - 2 - フルオロベンゾニトリル (3 6 0 m g , 2 . 3 m m o l) と、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (5 4 0 μ L , 3 . 1 m m o l) と、 アセトニトリル (3 . 0 m L) との混合物を 1 8 0 で 2 時間マイクロ波照射に供した。次いで、さらに 5 - クロロ - 2 - フルオロベンゾニトリル (3 6 0 m g) を加え、その混合物を 1 8 0 でさらに 2 時間マイクロ波照射に供した。さらなる 5 - クロロ - 2 - フルオロベンゾニトリル (3 6 0 m g) を加えた後、その混合物を 1 8 0 でさらに 2 時間マイクロ波照射に供した。冷却後、その混合物を真空中で濃縮し、その残渣をシリカゲルカラム (0 ~ 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) で精製し、得られた固体をエーテルで洗浄することにより、オフホワイトの固体を得た (3 7 0 m g , 5 1 %) 。

LC - MS : 4 5 9 . 1 [M + H] $^+$

【0416】

【化56-4】

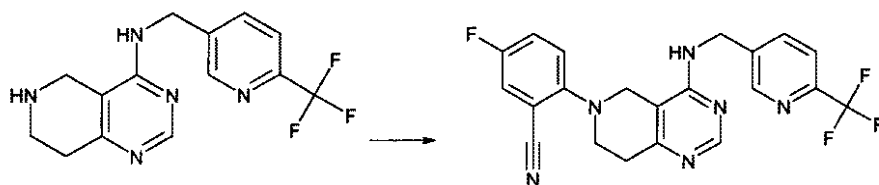
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 8.82 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.25 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.84 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.79 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.40 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 5.50 (m, 1H), 4.18 および 4.08 (AB, 2H, $J = 15.6$ Hz), 3.57 (m, 2H), 2.86 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 1.58 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz).

方法 G (化合物 9)

5 - フルオロ - 2 - { 4 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) メチル] - アミノ} - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル

【0417】

【化57-1】



2 mL マイクロ波バイアルに N - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (5 0 m g , 0 . 1 6 m m o l)、 2 , 5 - ジフルオロベンゾニトリル (1 3 0 m g , 0 . 9 7 m m o l)、 アセトニトリル (0 . 4 m L) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (8 4 μ L , 0 . 4 8 m m o l) を投入した。その混合物を 2 0 0 で 4 時間マイクロ波照射に供した。冷却後、その混合物をクロロホルム (7 m L) で希釈し、 0 . 1 M NaH_2PO_4 (1 0 m L) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。残渣を半分取 HPLC (1 0 0 \times 2 0 . 2 m m , C 1 8 カラム ; 2 0 ~ 9 0 % MeCN / H_2O [1 0 m M ジエチルアミン]) で精製することにより、オフホワイトの固体 (8 m g) を得た。

LC - MS : 429.6 [M + H]⁺

【0418】

【化57-2】

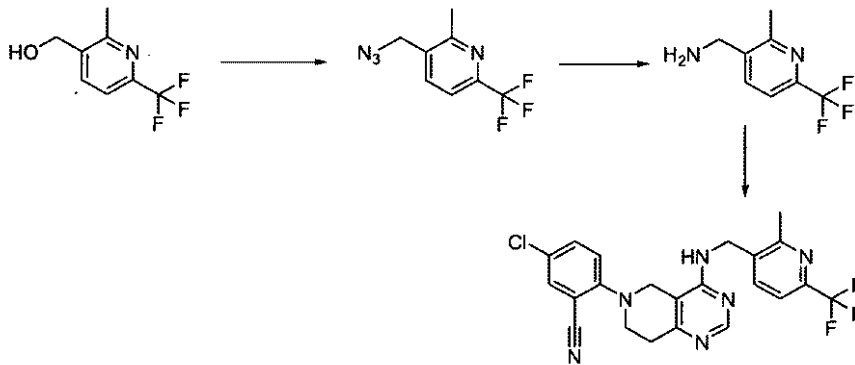
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.870 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.00 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.75 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.51 (dd, 1H, J = 8.0, 2.8 Hz), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.34 (dd, 1H, J = 9.2, 4.8 Hz), 4.84 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.56 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.98 (t, 2H, J = 5.6 Hz).

方法 H (化合物 11)

5 - クロロ - 2 - (4 - ((2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチルアミノ) - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 6 (5H) - イル)ベンゾニトリル

【0419】

【化58-1】



A) 3 - (アジドメチル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン

25 mL フラスコに (2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メタノール (287 mg, 1.50 mmol)、テトラヒドロフラン (5 mL) およびジフェニルホスホン酸 (diphenyl phosphonic) アジド (356 μL, 1.65 mmol) を投入し、窒素でパージし、氷上で冷却した。THF (1 mL) 中の 1, 8 - ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデカ - 7 - エン (236 μL, 1.57 mmol) の溶液を生じた混合物に滴下し、1.5 時間後、その混合物を室温に温め、一晚攪拌した。さらなるジフェニルホスホン酸アジド (100 μL, 0.3 当量) を加えた後、さらなる 1, 8 - ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデカ - 7 - エン (90 μL, 0.4 当量) を加え、その混合物を再度一晚攪拌した。その反応物を 1 M NaOH (20 mL) でクエンチし、クロロホルム (20 mL) に注ぎ込んだ。その有機層を 1 M Na₂HPO₄ (pH 8, 2 × 15 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮することにより、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラム (0 ~ 25% 酢酸エチル / ヘキサン) で精製することにより、無色油状物を得た (301 mg, 93%)。

【0420】

B) (2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メタンアミン

テトラヒドロフラン (5 mL) 中の 3 - (アジドメチル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン (292 mg, 1.35 mmol) の攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン (710 mg, 2.7 mmol) を加え、その混合物を攪拌して溶解させた。5 分後、その混合物を 50 の油浴内に置き、一晚攪拌した。その混合物を、2 M HCl (3 mL) を用いて 0.5 時間加水分解し、次いで、酢酸エチル (30 mL) と 0.5 M NaH₂PO₄ (30 mL) とに分離した。その有機相を 0.5 M NaH₂PO₄ (10 mL) で抽出し、併せた酸性の水性抽出物を 50% KOH で塩基性化し、CH₂Cl₂ で抽出した (2 × 30 mL)。併せた CH₂Cl₂ 層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮することにより、かすかに黄色の半固体を得た (0.53 g)。NMR および LC - MS は、その材料が、部分的にだけ遊離アミンに切断されており (40%)、残り

の60%は、ホスフィンイミン(phosphinimine)であることを示した。その混合物をMeOH(10mL)に溶解し、2時間加熱還流した。その混合物を真空中で濃縮し、残渣を水(10mL)および6N HClでpH<1に処理し、そしてエーテル(20mL)で処理した。その水相を分離し、エーテル(20mL)で抽出した。水層を、2N KOH水溶液を用いてpH>13に調整し、CH₂Cl₂で抽出した(3×50mL)。併せた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮することにより、油状物を得て、それをさらに精製することなく次の工程の反応に使用した。

【0421】

【化58-2】

LC-MS: 191.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.01 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 3.80 (s, 2H), 2.5 (s, 3H), 1.95 (bs, 2H).

10

C) 5-クロロ-2-(4-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチルアミノ)-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)ベンゾニトリル

アセトニトリル(2.2mL)中の、2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メタンアミン(39.2mg, 0.206mmol)と、2-(4-ブromo-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)-5-クロロベンゾニトリル(60mg, 0.17mmol)と、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(60μL, 0.34mmol)との混合物を180℃で6時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を油状物に濃縮し、半分取HPLC(100×20.2mm, C18カラム; 20~80%CH₃CN-水[10mM Et₂NH])で精製することにより、白色固体(35mg)を得た。

20

LC-MS: 459.0 [M+H]⁺

【0422】

【化58-3】

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.29 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.77 (dd, 1H, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.54 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 8.8

【0423】

【化58-4】

Hz), 4.70 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 4.11 (s, 2H), 3.60 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.88 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.61 (s, 3H).

30

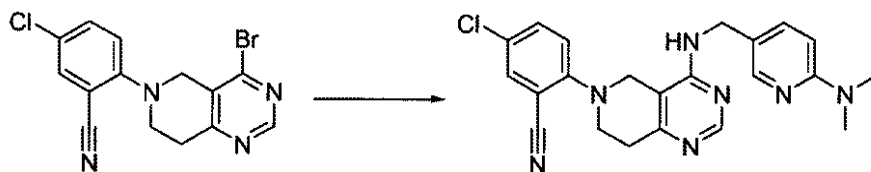
方法I(化合物12)

5-クロロ-2-(4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)メチルアミノ)-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)ベンゾニトリル

【0424】

【化59-1】

40



アセトニトリル(1.9mL)中の、5-(アミノメチル)-N,N-ジメチルピリジン-2-アミン(24mg, 0.16mmol)と、2-(4-ブromo-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)-5-クロロベンゾニトリル(50mg, 0.14mmol)と、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(62μL, 0

50

. 36 mmol)との混合物を180 で6時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を油状物に濃縮し、それをシリカゲルカラム(0~15% MeOH / CH₂Cl₂)で精製することにより、淡黄色固体を得た。

LC-MS: 420.5 [M+H]⁺

【0425】

【化59-2】

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.33 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.93 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.75 (dd, 1H, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.49 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.35 (br, 1H), 7.31 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.58 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 4.49 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 3.99 (s, 2H), 3.56 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.97 (s, 6H), 2.84 (t, 2H, J = 5.6 Hz).

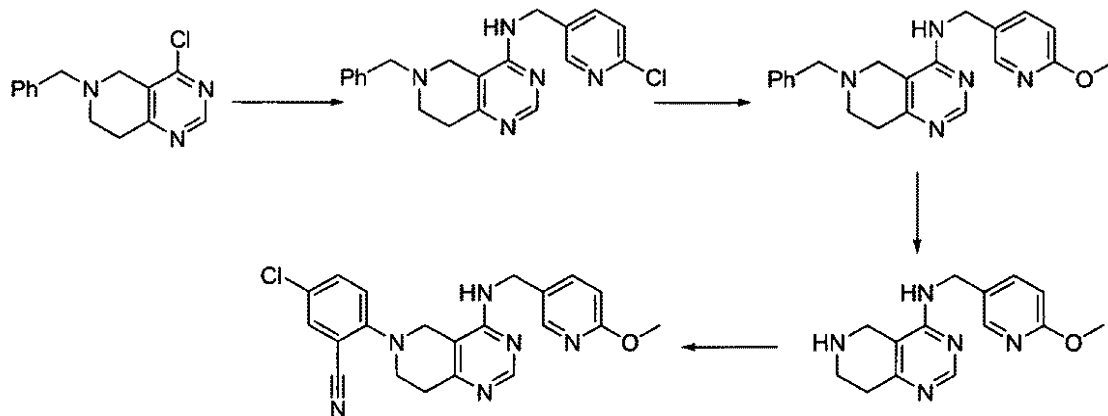
10

方法J(化合物13)

5-クロロ-2-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチルアミノ)-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)ベンゾニトリル

【0426】

【化60-1】



20

A) 6-ベンジル-N-(6-クロロピリジン-3-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-アミン

30

6-ベンジル-4-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン(2.5g, 9.6 mmol)と、2-クロロ-5-アミノメチルピリジン(2.7g, 19 mmol)と、アセトニトリル(10 mL)と、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.4 mL, 19 mmol)との混合物を180 で2時間マイクロ波照射に供した。室温で一晩静置した後、沈殿した固体を濾過により回収し、冷アセトニトリルで洗浄し(5 mL x 2)、乾燥することにより、黄色粉末を得た(2.8g, 77%)。

LC-MS: 366.3 [M+H]⁺

【0427】

【化60-2】

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.34 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 8.23 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H, J = 8.4, 2.8 Hz), 7.45-7.25 (m, 7H), 4.56 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.72 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.72-2.62 (m, 4H).

40

B) 6-ベンジル-N-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-アミン

MeOH中の、6-ベンジル-N-(6-クロロピリジン-3-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-アミン(2.5g, 6.8 mmol)と、MeOH(5 mL)と、15重量%ナトリウムメトキシド溶液(10g, 48 mmol)との混合物を150 で60分間マイクロ波照射に供した。その混合物を真空中で濃縮し、残渣を水(50 mL)で処理し、CH₂Cl₂で抽出した(3 x 50 mL)。併せた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。そ

50

の残渣をシリカゲルカラム (MeOH / CH₂Cl₂ : 0 ~ 15%) で精製することにより、黄色固体を得た (2.0 g, 79%)。

LC-MS : 362.3 [M+H]⁺

【0428】

【化60-3】

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ .24 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.62 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.40-7.19 (m, 6H), 6.74 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.48 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.70-2.60 (m, 4H).

C) N - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン 10

6 - ベンジル - N - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (1 . 9 0 g , 5 . 2 6 m m o l) と、MeOH (1 0 0 m L) と、10% Pd - C (6 0 0 m g) との混合物を 1 a t m で 3 日 間 水 素 化 し た。LC-MS は、完全な変換を示した。触媒を濾過して除去し、その濾液を真空中で濃縮することにより、淡黄色泡沫状物を得た。

LC-MS : 272.1 [M+H]⁺

D) 5 - クロロ - 2 - (4 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) ベンゾニトリル N - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ 20

ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (4 4 0 m g , 1 . 6 m m o l) と、5 - クロロ - 2 - フルオロベンゾニトリル (6 3 0 m g , 4 . 0 m m o l) と、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (5 6 0 μ L , 3 . 2 m m o l) と、アセトニトリル (4 . 0 m L) との混合物を 1 8 0 ° で 4 時 間 マイクロ波照射に供した。さらなる 5 - クロロ - 2 - フルオロベンゾニトリル (4 0 0 m g) を加えた後、その混合物を 1 8 0 ° でさらに 2 時 間 マイクロ波照射に供した。冷却した後、その混合物を NaHCO₃ 水溶液および EtOAc (1 0 0 m L) で処理した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (EtOAc : 1 0 0 %) で精製し、得られた固体をエーテルで洗浄することにより、オフホワイトの固体が得られた (2 9 0 m g , 4 4 %)。 30

LC-MS : 407.1 [M+H]⁺

【0429】

【化60-4】

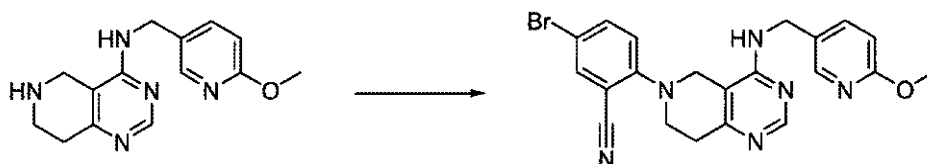
¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.32 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.93 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.75 (dd, 1H, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.67 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.44 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 6.76 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.57 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 4.02 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.57 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.85 (t, 2H, J = 5.6 Hz).

方法 K (化合物 14)

5 - ブロモ - 2 - (4 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) ベンゾニトリル 40

【0430】

【化61-1】



N - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (3 5 0 m g , 1 . 3 m m o l) と、5 - 50

ブromo - 2 - フルオロベンゾニトリル (6 4 0 m g , 3 . 2 m m o l) と、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 6 7 m L , 3 . 9 m m o l) と、アセトニトリル (4 m L) との混合物を 1 8 0 ° で 3 時間マイクロ波照射に供した。さらなる 5 - ブromo - 2 - フルオロベンゾニトリル (4 5 0 m g) を加えた後、その混合物を 1 8 0 ° でさらに 2 時間マイクロ波照射に供した。冷却した後、その混合物を E t O A c (1 0 0 m L) で希釈し、Na₂CO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (E t O A c : 1 0 0 %) で精製することにより、淡黄色固体を得た。

LC - MS : 4 5 3 . 1 [M + H]⁺

【 0 4 3 1 】

【 化 6 1 - 2 】

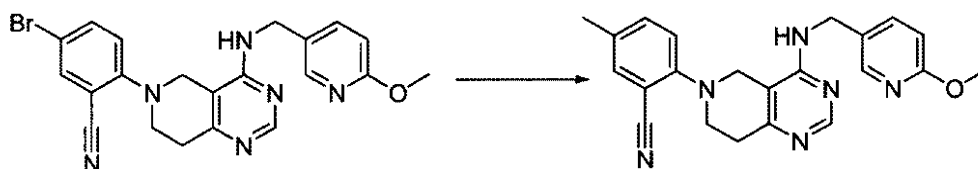
¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.32 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.86 (dd, 1H, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.67 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.44 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.76 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.57 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 4.01 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.57 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.85 (t, 2H, J = 5.6 Hz).

方法 L (化合物 1 5)

2 - (4 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル

【 0 4 3 2 】

【 化 6 2 - 1 】



アルゴン下の、5 - ブromo - 2 - (4 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) ベンゾニトリル (5 5 m g , 0 . 1 2 m m o l) と、メチルボロン酸 (1 8 m g , 0 . 3 0 m m o l) と、リン酸カリウム (9 0 . 6 m g , 0 . 4 2 7 m m o l) と、トリシクロヘキシルホスフィン (6 . 8 m g , 0 . 0 2 4 m m o l) と、トルエン (3 m L) と、水 (0 . 2 m L) との混合物に、酢酸パラジウム (2 . 7 m g , 0 . 0 1 2 m m o l) を加えた。その混合物を 1 0 0 ° で 3 時間加熱し、次いで、室温に冷却した。その混合物を C e l i t e で濾過し、その濾過ケーキを E t O A c で洗浄した。その濾液を濃縮し、残渣を分取 H P L C で精製することにより、オフホワイトの固体が得られた。

LC - MS : 3 8 7 . 1 [M + H]⁺

【 0 4 3 3 】

【 化 6 2 - 2 】

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.31 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.67 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.49 (dd, 1H, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.42 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.76 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 4.57 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 3.97 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.48 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.83 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.28 (s, 3H).

方法 M (化合物 2 0)

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - プロピルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル

【 0 4 3 4 】

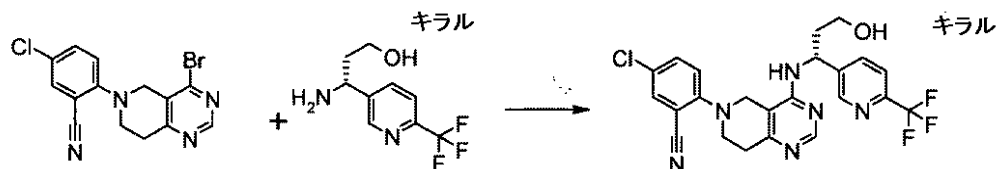
10

20

30

40

【化63-1】



アセトニトリル (1 mL) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.035 mL, 0.20 mmol) 中の、2 - (4 - プロモ - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5H) - イル) - 5 - クロロベンゾニトリル (35 mg, 0.10 mmol) と、(R) - 3 - アミノ - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) プロパン - 1 - オール (22 mg, 0.10 mmol) との反応混合物を 200 で 2 時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を濃縮し、残渣を分取 HPLC (100 × 20.2 mm, C18 カラム; 30 ~ 70% CH₃CN - 水 [10 mM Et₂NH]) で精製することにより、オフホワイトの固体が得られた。

LC - MS : 489.2 [M + H]⁺

【0435】

【化63-2】

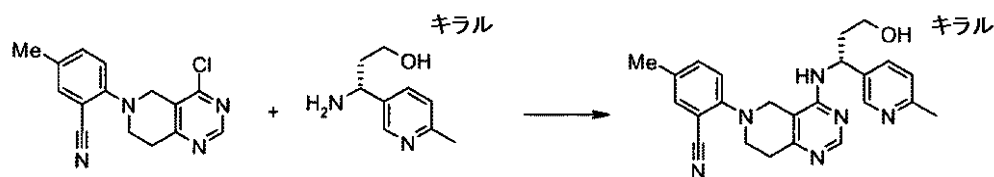
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8.80 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.79 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 5.52 (m, 1H), 4.68 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 4.18 および 4.07 (AB, 2H, J = 15.6 Hz), 3.60 - 3.40 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.97 (m, 1H).

方法 N (化合物 21)

2 - {4 - [(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - プロピルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル} - 5 - メチル - ベンゾニトリル

【0436】

【化64-1】



アセトニトリル (2 mL) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (73 μL, 0.42 mmol) 中の、2 - (4 - クロロ - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル (60 mg, 0.21 mmol) と、(R) - 3 - アミノ - 3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) プロパン - 1 - オール (35 mg, 0.21 mmol) との反応混合物を 180 で 3 時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (0 ~ 30% MeOH / CH₂Cl₂) で精製した後、分取 HPLC (100 × 20.2 mm, C18 カラム; 20 ~ 50% CH₃CN - 水 [10 mM Et₂NH]) で精製することにより、オフホワイトの固体が得られた (29 mg)。

LC - MS : 415.5 [M + H]⁺

【0437】

【化64-2】

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.45 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.23 (s, 1H), 7.65 (dd, 1H, J = 8.0, 2.4 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.52 (dd, 1H, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.16 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.40 (m, 1H), 4.61 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 4.07 および 3.99 (AB, 2H, J = 15.6 Hz), 3.53-3.38 (m, 4H), 2.82 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.91 (m, 1H).

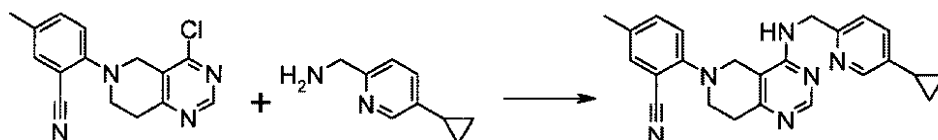
方法 O (化合物 30)

2 - { 4 - [(5 - シクロプロピル - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾ

ニトリル

【0438】

【化65-1】



アセトニトリル (2 mL) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 4 mL , 0 . 7 8 mmol) 中の、2 - (4 - クロロ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d]

ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル (1 5 0 mg , 0 . 5 3 mmol) と、(5 - シクロプロピルピリジン - 2 - イル) メタンアミン (1 1 5 mg , 0 . 7 8 mmol) との反応混合物を 1 8 0 °C で 2 時間マイクロ波照射に供した。その混合物を濃縮し、残渣を分取 HPLC (1 0 0 × 2 0 . 2 mm , C 1 8 カラム ; 5 0 ~ 7 0 % CH₃CN - 水 [1 0 mM Et₂NH]) で精製することにより、オフホワイトの泡沫状物が得られた。

LC - MS : 3 9 7 . 3 [M + H] ⁺

【0439】

【化65-2】

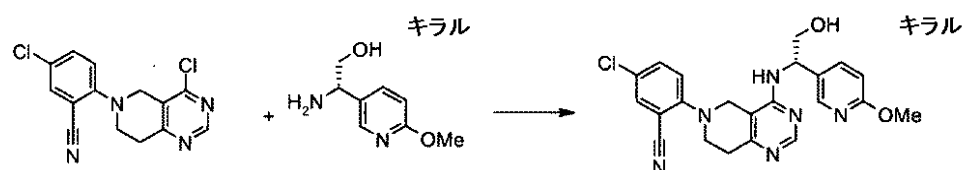
¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.32 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.25 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.32 (dd, 1H, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.25 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.16 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 4.67 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 4.03 (s, 2H), 3.51 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.85 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.29 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 0.99-0.93 (m, 2H), 0.70-0.65 (m, 2H).

方法 P (化合物 35)

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル

【0440】

【化66-1】



アセトニトリル (3 mL) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (2 4 0 μL , 1 . 4 mmol) 中の、5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d]

ピリミジン - 6 (5 H) - イル) ベンゾニトリル (2 5 0 mg , 0 . 8 2 mmol) と、(S) - 2 - アミノ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) エタノール (1

10 mg, 0.68 mmol) との反応混合物を 180 で 4 時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を濃縮し、その残渣をシリカゲルカラム (0 ~ 15 % MeOH / CH₂Cl₂) で精製することにより、粗生成物を得て、それを MeOH から再結晶させることにより、無色結晶を得た。

LC-MS: 437.4 [M+H]⁺

【0441】

【化66-2】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8.27 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.78 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.72 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.76 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.32 (m, 1H), 4.99 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 4.13 および 4.06 (AB, 2H, J = 15.6 Hz), 3.81 (s, 3H), 3.80-3.63 (m, 2H), 3.56 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.84 (m, 2H).

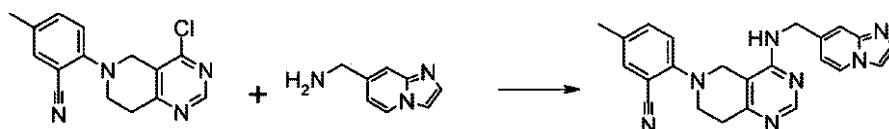
10

方法 Q (化合物 37)

2 - { 4 - [(イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル

【0442】

【化67-1】



20

アセトニトリル (10 mL) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.0 mL, 5.7 mmol) 中の、2 - (4 - クロロ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル (300 mg, 1.05 mmol) と、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イルメタンアミン (400 mg, 2.31 mmol) との反応混合物を 185 で 2.5 時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を濃縮し、半分取 HPLC (100 × 20.2 mm, C18 カラム; 30 ~ 60 % CH₃CN - 水 [10 mM Et₂NH]) で精製することにより、淡黄色固体を得た。

30

LC-MS: 396.4 [M+H]⁺

【0443】

【化67-2】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8.46 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 8.30 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, J = 1.4 Hz), 7.54 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.48 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 7.38 (s, 1H), 7.25 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.86 (dd, 1H, J = 7.0, 1.5 Hz), 4.67 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 4.05 (s, 2H), 3.52 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 2.86 (t, 2H, J = 5.3 Hz), 2.29 (s, 3H).

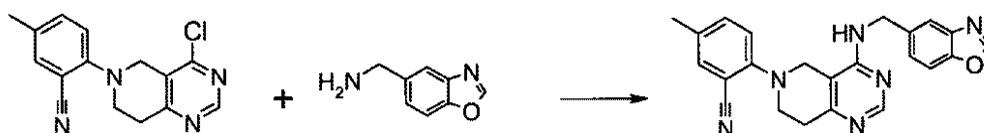
40

方法 R (化合物 38)

2 - { 4 - [(ベンゾオキサゾール - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル

【0444】

【化68-1】



アセトニトリル (3 mL) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.37 mL, 2.1 mmol) 中の、2 - (4 - クロロ - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル (100 mg, 0.35 mmol) と、ベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イルメタンアミン (150 mg, 0.41 mmol) との反応混合物を 185 で 2.5 時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を濃縮し、分取 HPLC (100 × 20.2 mm, C18 カラム; 30 ~ 60% CH₃CN - 水 [10 mM Et₂NH]) で精製することにより、淡黄色固体を得た。
LC - MS : 397.4 [M + H]⁺

10

【0445】

【化68-2】

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.71 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J = 0.9 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.55 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 7.49 (dd, 1H, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.42 (dd, 1H, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.25 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 4.77 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 4.02 (s, 2H), 3.51 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.85 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 2.29 (s, 3H).

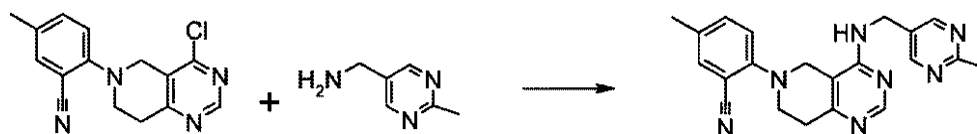
20

方法 S (化合物 39)

5 - メチル - 2 - { 4 - [(2 - メチル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル

【0446】

【化69-1】



30

アセトニトリル (3 mL) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.5 mL, 8.6 mmol) 中の、2 - (4 - クロロ - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル (400 mg, 1.41 mmol) と、(2 - メチルピリミジン - 5 - イル)メタンアミン (400 mg, 3.25 mmol) との反応混合物を 185 で 2.5 時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を濃縮し、分取 HPLC (100 × 20.2 mm, C18 カラム; 40 ~ 60% CH₃CN - 水 [10 mM Et₂NH]) で精製することにより、淡茶色固体を得た。
LC - MS : 372.2 [M + H]⁺

40

【0447】

【化69-2】

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.66 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 1.3 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 4.60 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 4.00 (s, 2H), 3.49 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.85 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 2.57 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

方法 T (化合物 44)

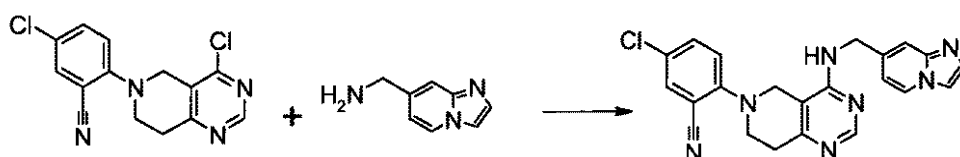
5 - クロロ - 2 - { 4 - [(イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 7 - イルメチル) - ア

50

ミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 6 - イル} - ベン
ゾニトリル

【0448】

【化70 - 1】



アセトニトリル (10 mL) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.0 mL
, 5.7 mmol) 中の、5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 7, 8 - ジヒドロピリド[4
, 3 - d]ピリミジン - 6 (5H) - イル) ベンゾニトリル (250 mg, 0.82 mm
ol) と、イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 7 - イルメタンアミン (270 mg, 1.
83 mmol) との反応混合物を 185 で 4 時間マイクロ波照射に供した。その反応混
合物を濃縮し、半分取 HPLC (100 × 20.2 mm, C18 カラム; 40 ~ 60% C
H₃CN - 水 [10 mM Et₂NH]) で精製することにより、淡黄色固体を得た。

LC - MS : 416.4 [M + H]⁺

【0449】

【化70 - 2】

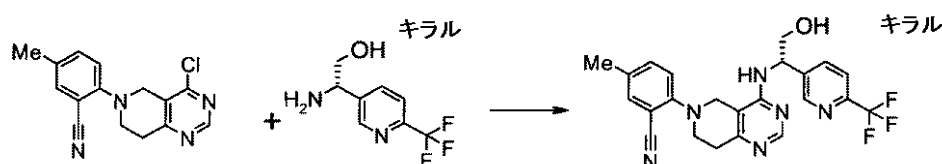
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8.47 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 8.30 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, J = 2.6 Hz),
7.87 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, J = 8.9, 2.6 Hz), 7.56 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (d,
1H, J = 9.0 Hz), 6.87 (dd, 1H, J = 7.0, 1.4 Hz), 4.68 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 4.10 (s, 2H), 3.60 (t, 2H, J =
5.5 Hz), 2.88 (t, 2H, J = 5.4 Hz).

方法 U (化合物 46)

2 - {4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3
- イル) - エチルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド[4, 3 - d]ピリミジン
- 6 - イル} - 5 - メチル - ベンゾニトリル

【0450】

【化71 - 1】



アセトニトリル (2 mL) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.4 mL)
中の、2 - (4 - クロロ - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 6 (5H)
- イル) - 5 - メチルベンゾニトリル (160 mg, 0.56 mmol) と、(S) -
2 - アミノ - 2 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)エタノール (11
8 mg, 0.57 mmol) (中間体 10 に対する方法に従って同様に調製したもの) と
の反応混合物を 185 で 3.5 時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を濃縮し
、残渣を半分取 HPLC (100 × 20.2 mm, C18 カラム; 40 ~ 60% アセトニ
トリル - 水 [10 mM ジエチルアミン]) で精製することにより、淡茶色固体を得た。

LC - MS : 455.2 [M + H]⁺

【0451】

10

20

30

40

【化71-2】

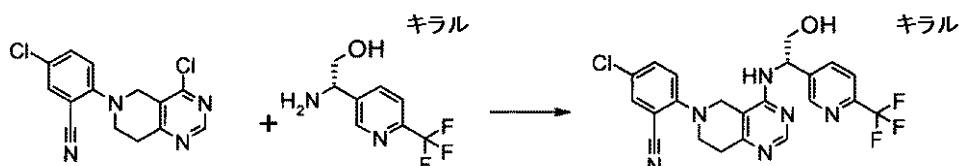
¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.81(d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.25 (s, 1H), 8.07 (dd, 1H J = 8.1, 1.7 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.53 (dd, 1H, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 5.43 (q, 1H, J = 6.8 Hz), 5.14 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 4.15および4.06 (AB, 2H, J = 15.5 Hz), 3.88-3.70 (m, 2H), 3.49 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 2.85 (m, 2H), 2.30 (s, 3H).

方法V (化合物47)

5-クロロ-2-(4-[(S)-2-ヒドロキシ-1-(6-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-エチルアミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)-ベンゾニトリル

【0452】

【化72-1】



アセトニトリル (3 mL) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (170 μL, 0.98 mmol) 中の、5-クロロ-2-(4-クロロ-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)ベンゾニトリル (150 mg, 0.49 mmol) と、(S)-2-アミノ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エタノール (150 mg, 0.74 mmol) (中間体10に対する方法に従って同様に調製したもの) との反応混合物を 180 °C で4時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (100% EtOAc、次いで、0~20% MeOH/CH₂Cl₂) で精製した後、半分取 HPLC (100 × 20.2 mm, C18カラム; 30~70% アセトニトリル - 水 [10 mM Et₂NH]) で精製することにより、淡黄色泡沫状物を得た (44 mg)。

LC-MS: 475.4 [M+H]⁺

【0453】

【化72-2】

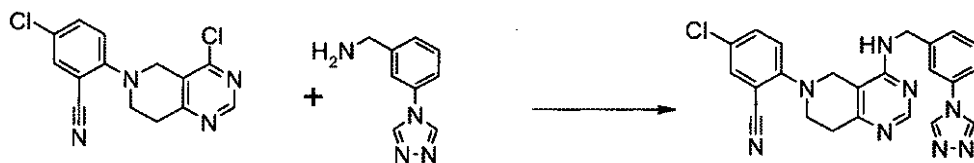
¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.81 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.26 (s, 1H), 8.08 (dd, 1H, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.79 (dd, 1H, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 5.44 (q, 1H, J = 6.8 Hz), 5.15 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 4.20および4.10 (AB, 2H, J = 15.6 Hz), 3.87-3.74 (m, 2H), 3.57 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.86 (t, 2H, J = 5.6 Hz).

方法W (化合物51)

5-クロロ-2-[4-(3-[1,2,4]トリアゾール-4-イル)-ベンジルアミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル)-ベンゾニトリル

【0454】

【化73-1】



アセトニトリル (1 mL) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.6 mL, 4 mmol) 中の、5-クロロ-2-(4-クロロ-7,8-ジヒドロピリド[4,3-

10

20

30

40

50

d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) ベンゾニトリル (8 0 m g , 0 . 2 6 m m o l) と、 (3 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) フェニル) メタンアミン (1 2 0 m g , 0 . 4 0 m m o l) との反応混合物を 1 8 5 で 2 . 5 時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を濃縮し、半分取 H P L C (1 0 0 × 2 0 . 2 m m , C 1 8 カラム ; 3 0 ~ 5 0 % C H ₃ C N - 水 [1 0 m M E t ₂ N H]) で精製することにより、淡黄色固体を得た。

L C - M S : 4 4 3 . 5 [M + H] ⁺

【 0 4 5 5 】

【 化 7 3 - 2 】

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 9.10 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.76 (dd, 1H, J = 8.9, 2.6 Hz), 7.66 (s, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.50 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 4.73 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 4.09 (s, 2H), 3.59 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 2.87 (t, 2H, J = 5.4 Hz).

10

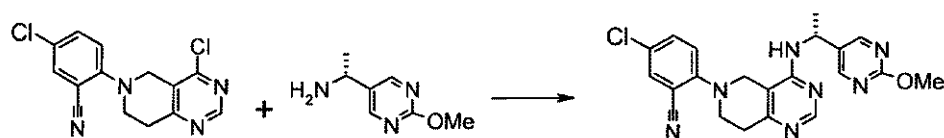
方法 X (化合物 5 7)

5 - クロロ - 2 - { 4 - [(R) - 1 - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル

【 0 4 5 6 】

【 化 7 4 - 1 】

20



アセトニトリル (3 m L) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 4 0 μ L , 0 . 8 3 m m o l) 中の、 5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) ベンゾニトリル (1 3 0 m g , 0 . 4 1 m m o l) と、 (R) - 1 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) エタンアミン (8 5 m g , 0 . 5 5 m m o l) (中間体 1 6 に対する方法に従って同様に調製したもの) との反応混合物を 1 8 0 で 3 時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を濃縮し、残渣を半分取 H P L C (1 0 0 × 2 0 . 2 m m , C 1 8 カラム ; 3 0 ~ 6 0 % アセトニトリル - 水 [1 0 m M E t ₂ N H]) で精製することにより、白色固体を得た。

30

L C - M S : 4 2 2 . 4 [M + H] ⁺

【 0 4 5 7 】

【 化 7 4 - 2 】

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.62 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.77 (dd, 1H, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 5.39 (p, 1H, J = 7.2 Hz), 4.12 および 4.02 (AB, 2H, J = 15.6 Hz), 3.88 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 2.85 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 1.55 (d, 3H, J = 7.2 Hz).

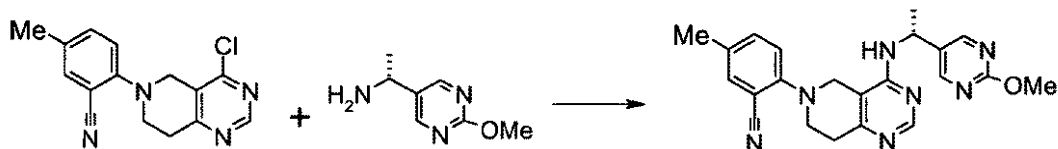
40

方法 Y (化合物 5 8)

2 - { 4 - [(R) - 1 - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル

【 0 4 5 8 】

【化75-1】



アセトニトリル (6 mL) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (2 mL, 9 mmol) 中の、2 - (4 - クロロ - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル (430 mg, 1.51 mmol) と、

(R) - 1 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) エタンアミン (238 mg, 1.56 mmol) (中間体 16 に対する方法に従って同様に調製したもの) との反応混合物を 185 で 3.5 時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を濃縮し、残渣を半分取

HPLC (100 × 2.0 mm, C18 カラム; 30 ~ 60% アセトニトリル - 水 [10 mM Et₂NH]) で精製することにより、淡黄色固体を得た。

LC - MS : 402.0 [M + H]⁺

【0459】

【化75-2】

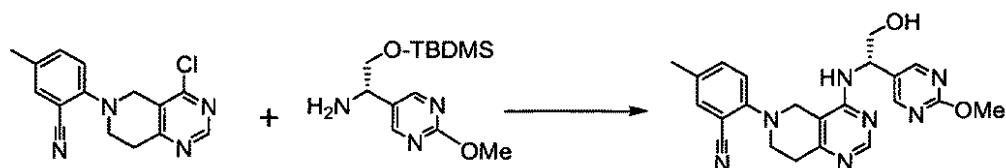
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8.62 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.51 (dd, 1H, J = 8.5, 1.6 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 5.39 (p, 1H, J = 7.2 Hz), 4.07 および 3.98 (AB, 2H, J = 15.5 Hz), 3.88 (s, 3H), 3.55-3.40 (m, 2H), 2.84 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 2.29 (s, 3H), 1.55 (d, 3H, J = 7.1 Hz).

方法 Z (化合物 60)

2 - {4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル} - 5 - メチル - ベンゾニトリル

【0460】

【化76-1】



A) (S) - 2 - (4 - (2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) エチルアミノ) - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル

アセトニトリル (10 mL) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1 mL) 中の、2 - (4 - クロロ - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル (500 mg, 1.76 mmol) と、(S) - 2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) エタンアミン (800 mg, 2.82 mmol) との反応混合物を 185 で 3 時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムで精製することにより、淡黄色固体を得た。

LC - MS : 532.5 [M + H]⁺

B) 2 - {4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル} - 5 - メチル - ベンゾニトリル

THF (10 mL) 中の、(S) - 2 - (4 - (2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (メトキシピリミジン 5 - イル) エチルアミノ) - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル (74

0 mg, 1.39 mmol) の溶液に、THF (5 mL) 中の 1 M TBAF を加えた。その反応混合物を室温で 10 分間攪拌し、次いで、水および EtOAc で処理した。その有機層を NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮した。残渣を半分取 HPLC で精製することにより、白色固体を得た。

LC-MS: 418.4 [M+H]⁺

【0461】

【化76-2】

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.62 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.51 (dd, 1H, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 5.31 (q, 1H, J = 6.7 Hz), 5.08 (t, 1H,

10

【0462】

【化76-3】

J = 5.9 Hz), 4.11 および 4.01 (AB, 2H, J = 15.5 Hz), 3.88 (s, 3H), 3.85-3.67 (m, 2H), 3.48 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 2.91-2.78 (m, 2H), 2.30 (s, 3H).

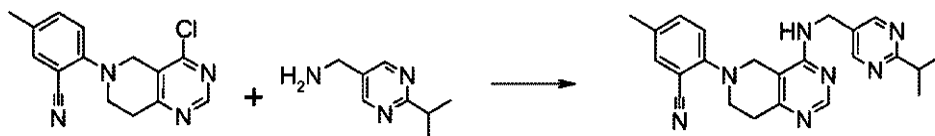
方法 AA (化合物 61)

2 - { 4 - [(2 - イソプロピル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル

【0463】

【化77-1】

20



アセトニトリル (1 mL) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.3 mL, 2 mmol) 中の、2 - (4 - クロロ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル (80 mg, 0.28 mmol) と、(2 - イソプロピルピリミジン - 5 - イル) メタンアミン (60 mg, 0.40 mmol) (中間体 13 に対する方法に従って同様に調製したもの) との反応混合物を 185 で 3 時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を濃縮し、半分取 HPLC (100 × 20.2 mm, C18 カラム; 40 ~ 60 % CH₃CN - 水 [10 mM Et₂NH]) で精製することにより、淡黄色固体を得た。

30

LC-MS: 400.4 [M+H]⁺

【0464】

【化77-2】

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.70 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.23 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 4.60 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 4.00 (s, 2H), 3.49 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 3.18-3.03 (m, 1H), 2.84 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 2.29 (s, 3H), 1.24 (d, 6H, J = 6.8 Hz).

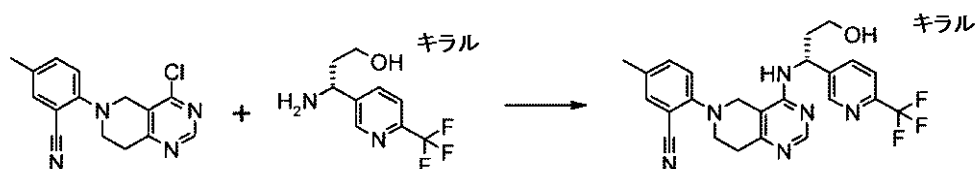
40

方法 AB (化合物 64)

2 - { 4 - [(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - プロピルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル

【0465】

【化78-1】



アセトニトリル (2 mL) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.7 mL, 4 mmol) 中の、2 - (4 - クロロ - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル (200 mg, 0.70 mmol) と、(R) - 3 - アミノ - 3 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)プロパン - 1 - オール (180 mg, 0.82 mmol) との反応混合物を 185 で 2.5 時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を濃縮し、残渣を半分取 HPLC (100 × 20.2 mm, C18 カラム; 40 ~ 60 % アセトニトリル - 水 [10 mM Et₂NH]) で精製することにより、オフホワイトの固体が得られた。

10

LC - MS : 469.4 [M + H]⁺

【0466】

【化78-2】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8.80 (d, 1H, J = 0.9 Hz), 8.23 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H, J = 8.1, 1.4 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 1.4 Hz), 7.53 (dd, 1H, J = 8.5, 1.6 Hz), 7.31 (d, 1H, J =

20

【0467】

【化78-3】

8.4 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 5.52 (q, 1H, J = 5.7 Hz), 4.69 (t, 1H, J = 4.7 Hz), 4.13 および 4.03 (AB, 2H, J = 15.5 Hz), 3.60-3.40 (m, 4H), 2.83 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.23-2.08 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 1H).

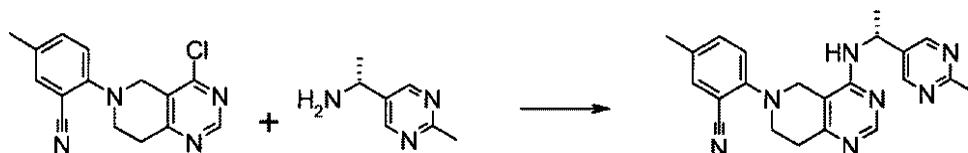
方法 AC (化合物 66)

5 - メチル - 2 - {4 - [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル} - ベンゾニトリル

30

【0468】

【化79-1】



アセトニトリル (3 mL) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.86 mL, 4.9 mmol) 中の、2 - (4 - クロロ - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル (350 mg, 1.23 mmol) と、(R) - 1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル)エタンアミン (300 mg, 2.19 mmol) との反応混合物を 185 で 3.5 時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を濃縮し、残渣を半分取 HPLC (100 × 20.2 mm, C18 カラム; 30 ~ 55 % アセトニトリル - 水 [10 mM Et₂NH]) で精製することにより、オフホワイトの固体が得られた。

40

LC - MS : 386.1 [M + H]⁺

【0469】

【化79-2】

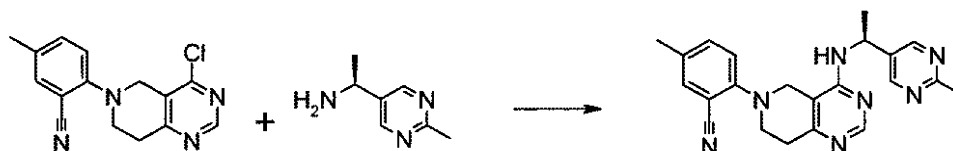
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8.70 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.51 (dd, 1H, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 5.39 (m, 1H), 4.09および3.99 (AB, 2H, J = 15.5 Hz), 3.55-3.20 (m, 2H), 2.84 (t, 2H, J = 5.3 Hz), 2.57 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.56 (d, 3H, J = 7.1 Hz).

方法AD (化合物67)

5-メチル-2-{4-[(S)-1-(2-メチルピリミジン-5-イル)-エチルアミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル}-ベンゾニトリル

【0470】

【化80-1】



アセトニトリル (2 mL) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (74 μL, 0.42 mmol) 中の、2-(4-クロロ-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)-5-メチルベンゾニトリル (60 mg, 0.21 mmol) と、(S)-1-(2-メチルピリミジン-5-イル)エタンアミン (29 mg, 0.21 mmol) との反応混合物を 180 °C で 1 時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を濃縮し、残渣を半分取 HPLC (100 × 20.2 mm, C18 カラム; 30 ~ 60% アセトニトリル - 水 [10 mM Et₂NH]) で精製することにより、オフホワイトの固体が得られた。

LC-MS: 385.9 [M+H]⁺

【0471】

【化80-2】

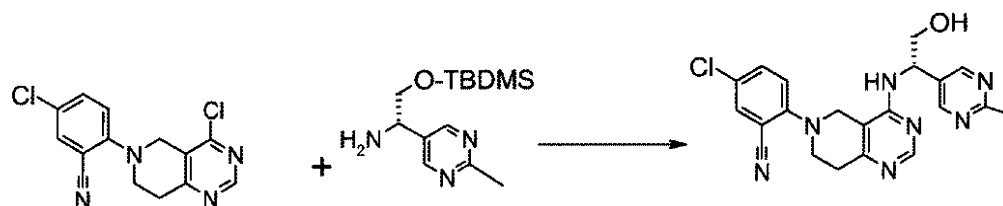
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8.70 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.51 (dd, 1H, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 5.39 (p, 1H, J = 7.2 Hz), 4.09および3.99 (AB, 2H, J = 15.6 Hz), 3.48 (m, 2H), 2.84 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 2.57 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.55 (d, 3H, J = 7.2 Hz).

方法AE (化合物73)

5-クロロ-2-{4-[(S)-2-ヒドロキシ-1-(2-メチルピリミジン-5-イル)-エチルアミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-イル}-ベンゾニトリル

【0472】

【化81-1】



A) (S)-2-(4-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(2-メチルピリミジン-5-イル)エチルアミノ)-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)-5-クロロベンゾニトリル

アセトニトリル (2 mL) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL,

10

20

30

40

50

3 mmol) 中の、5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) ベンゾニトリル (150 mg , 0 . 49 mmol) と、(S) - 2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) エタンアミン (144 mg , 0 . 54 mmol) との反応混合物を 185 で 3 . 5 時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を濃縮し、残渣を半分取 HPLC で精製することにより、生成物を黄色固体として得た。

LC - MS : 536 . 7 [M + H] ⁺

B) 5 - クロロ - 2 - { 4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンゾニトリル

10

THF (10 mL) 中の (S) - 2 - (4 - (2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - クロロベンゾニトリル (60 mg , 0 . 11 mmol) の溶液に、THF 中の 1 M TBAF (5 mL) を加えた。その反応混合物を室温で 10 分間攪拌し、次いで、水および EtOAc で処理した。有機層を NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濃縮した。その残渣をエチルエーテルおよび水で洗浄し (完全に TBAF を除去するために)、乾燥することにより、最終生成物を色の薄い固体として得た。

LC - MS : 422 . 5 [M + H] ⁺

【 0473 】

20

【 化 81 - 2 】

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.70 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.77 (dd, 1H, J = 8.9, 2.6 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.04 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.32 (q, 1H, J = 6.8 Hz), 5.12 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 4.18 および 4.08 (AB, 2H, J = 15.5 Hz), 3.88 - 3.68 (m, 2H), 3.57 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.86 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.57 (s, 3H).

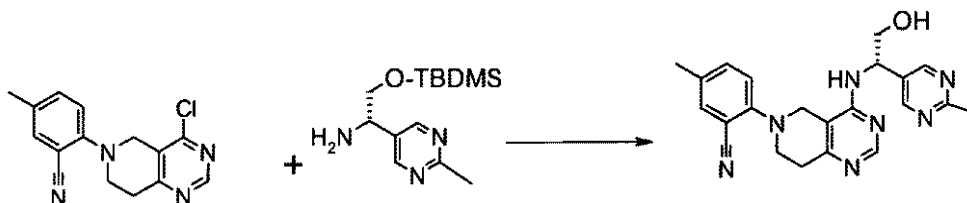
方法 A F (化合物 74)

2 - { 4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル

30

【 0474 】

【 化 82 - 1 】



A) (S) - 2 - (4 - (2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル

40

アセトニトリル (8 mL) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 mL) 中の、2 - (4 - クロロ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル (420 mg , 1 . 48 mmol) と、(S) - 2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) エタンアミン (742 mg , 2 . 78 mmol) との反応混合物を 185 で 3 時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムで精製することにより、生成物を淡黄色固体として得た。

LC - MS : 516 . 5 [M + H] ⁺

50

B) 2 - { 4 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチルアミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - 5 - メチル - ベンゾニトリル

THF (10 mL) 中の (S) - 2 - (4 - (2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル (630 mg , 1.22 mmol) の溶液に、THF 中の 1 M TBAF (5 mL) を加えた。その反応混合物を室温で 10 分間攪拌し、次いで、水および EtOAc で処理した。有機層を NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄) 、濃縮した。残渣をエチルエーテルで洗浄することにより、色の薄い固体を得た。

10

LC - MS : 402.3 [M + H]⁺

【 0475 】

【 化 82 - 2 】

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.70 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, J = 1.4 Hz), 7.51 (dd, 1H, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.02 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 5.32 (q, 1H, J = 6.8 Hz), 5.11 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 4.13 および 4.02 (AB, 2H, J = 15.5 Hz), 3.88-3.68 (m, 2H), 3.48 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.92-2.75 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

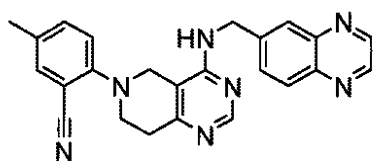
方法 AG (化合物 79)

5 - メチル - 2 - (4 - (キノキサリン - 6 - イルメチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) ベンゾニトリル

20

【 0476 】

【 化 83 - 1 】



アセトニトリル (1 mL) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (500 μL , 3 mmol) 中の、2 - (4 - クロロ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル (100 mg , 0.35 mmol) と、キノキサリン - 6 - イルメタンアミン (150 mg , 0.94 mmol) との反応混合物を 185 °C で 3.5 時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を濃縮し、残渣を分取 HPLC (30 ~ 60 % アセトニトリル - 水 [10 mM DEA]) で精製することにより、淡黄色固体を得た。

30

LC - MS : 408.2 [M + H]⁺

【 0477 】

【 化 83 - 2 】

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.91 および 8.90 (AB, 2H, J = 1.8 Hz), 8.29 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.85 (dd, 1H, J = 8.6, 1.9 Hz), 7.71 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.50 (dd, 1H, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.26 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 4.91 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 4.08 (s, 2H), 3.53 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.87 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 2.29 (s, 3H).

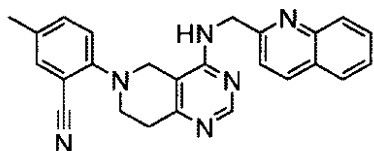
40

方法 AH (化合物 80)

5 - メチル - 2 - (4 - (キノリン - 2 - イルメチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) ベンゾニトリル

【 0478 】

【化84-1】



アセトニトリル (1 mL) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1 mL, 6 mmol) 中の、2 - (4 - クロロ - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル (150 mg, 0.52 mmol) と、キノリン - 2 - イルメタンアミン塩酸塩 (206.0 mg, 1.058 mmol) との反応混合物を 185 °C で 3.5 時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を濃縮し、残渣を分取 HPLC (30 ~ 60 % アセトニトリル - 水 [10 mM DEA]) で精製することにより、淡黄色固体を得た。

10

LC - MS : 407.3 [M + H]⁺

【0479】

【化84-2】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.55 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.74 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.56 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.44 (s, 1H), 7.41 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.35 (dd, 1H, J = 8.4, 0.94 Hz), 7.05 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.72-6.65 (m, 1H), 4.97 (d, 2H, J = 4.0 Hz), 4.24 (s, 2H), 3.65 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 3.03 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 2.34 (s, 3H).

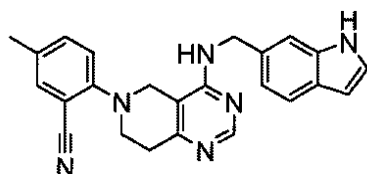
20

方法 A I (化合物 81)

2 - (4 - ((1H - インドール - 6 - イル)メチルアミノ) - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル

【0480】

【化85-1】



30

アセトニトリル (1 mL) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.4 mL, 2 mmol) 中の、2 - (4 - クロロ - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル (100 mg, 0.35 mmol) および 1 - (1H - インドール - 5 - イル) - メチルアミン (139 mg, 0.95 mmol) との反応混合物を 185 °C で 3 時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を濃縮し、残渣を分取 HPLC (30 ~ 60 % アセトニトリル - 水 [10 mM DEA]) で精製することにより、淡黄色固体を得た。

LC - MS : 395.3 [M + H]⁺

40

【0481】

【化85-2】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.56 (s, 1H), 8.48 (bs, 1H), 7.61 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.39 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.28 (dd, 1H, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.21 (t, 1H, J = 2.8 Hz), 7.10 (dd, 1H, J = 8.1, 1.4 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.57-6.50 (m, 1H), 4.82 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 4.69 (t, 1H, J = 5.1 Hz), 3.96 (s, 2H), 3.53 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 3.04 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.29 (s, 3H).

方法 A J (化合物 82)

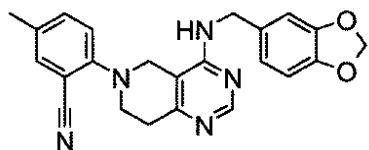
2 - (4 - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチルアミノ) - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5H) - イル) - 5 - メチルベンゾニ

50

トリル

【 0 4 8 2 】

【 化 8 6 - 1 】



アセトニトリル (1 m L) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (4 0 0 μ L)
 中の、 2 - (4 - クロロ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H)
) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル (1 0 0 m g , 0 . 3 5 m m o l) と、ピペロニ
 ルアミン (1 2 0 m g , 0 . 7 9 m m o l) との反応混合物を 1 8 5 で 3 時間マイクロ
 波照射に供した。その反応混合物を濃縮し、残渣を分取 H P L C (1 0 0 × 2 0 . 2 m m
 , C 1 8 カラム ; 3 0 ~ 6 0 % アセトニトリル - 水 [1 0 m M E t ₂ N H]) で精製す
 ることにより、淡黄色固体を得た。

L C - M S : 4 0 0 . 2 [M + H] ⁺

【 0 4 8 3 】

【 化 8 6 - 2 】

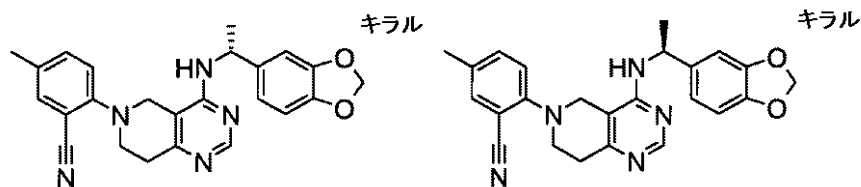
¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.30 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.49 (dd, 1H, J = 8.6, 1.6
 Hz), 7.40 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.89 (d, 1H, J = 1.3 Hz), 6.88-6.75 (m, 2H),
 5.96 (s, 2H), 4.55 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 3.98 (s, 2H), 3.49 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.84 (t, 2H, J = 5.5 Hz),
 2.29 (s, 3H).

方法 A K (化合物 8 9 および 9 0)

(R) - 2 - (4 - (1 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) エチル
 アミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5
 - メチルベンゾニトリルおよび (S) - 2 - (4 - (1 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオ
 キソール - 5 - イル) エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジ
 ン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル

【 0 4 8 4 】

【 化 8 7 - 1 】



A) 2 - (4 - (1 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) エチルアミ
 ノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メ
 チルベンゾニトリル

アセトニトリル (1 m L) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (4 0 0 μ L)
 中の、 2 - (4 - クロロ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H)
) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル (1 0 0 m g , 0 . 3 5 m m o l) と、 1 - (ベ
 ンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) エタンアミン (1 5 0 m g , 0 . 9 1 m
 m o l) との反応混合物を 1 8 5 で 3 時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を
 濃縮し、その残渣を分取 H P L C (1 0 0 × 2 0 . 2 m m , C 1 8 カラム ; 3 0 ~ 6 0 %
 アセトニトリル - 水 [1 0 m M E t ₂ N H]) で精製することにより、淡黄色固体を得
 た。

10

20

30

40

50

LC - MS : 413.9 [M + H]⁺ ;

【0485】

【化87-2】

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.25 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.51 (dd, 1H, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.00-6.77 (m, 4H), 5.95 (d, 2H, J = 6.6 Hz), 5.40-5.30 (m, 1H), 4.05 および 3.98 (AB, 2H, J = 15.6 Hz), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.83 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 2.30 (s, 3H), 1.47 (d, 3H, J = 7.0 Hz).

B) (R) - 2 - (4 - (1 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリルおよび (S) - 2 - (4 - (1 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル

ラセミの 2 - (4 - (1 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル (70 mg , 0.17 mmol) を、キラル HPLC (0 [氷浴] の CHIRALPAK AD - H カラム , 20 × 250 mm , ヘキサン / EtOH / Et₂NH [85 : 15 : 0.085] , 20 mL / 分 , 240 nm の UV) で分割することにより、表題化合物を得た。

(R) - 異性体 :

LC - MS : 414.4 [M + H]⁺ ;

【0486】

【化87-3】

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.25 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.51 (dd, 1H, J = 8.6, 1.7 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.00-6.77 (m, 4H), 5.95 (d, 2H, J = 6.6 Hz), 5.40-5.30 (m, 1H), 4.05 および 3.98 (AB, 2H, J = 15.6 Hz), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.83 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 2.30 (s, 3H), 1.46 (d, 3H, J = 7.0 Hz).

(S) - 異性体 :

LC - MS : 414.4 [M + H]⁺ ;

【0487】

【化87-4】

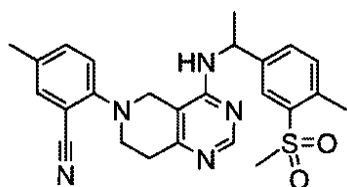
¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.25 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.51 (dd, 1H, J = 8.6, 1.7 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.00-6.77 (m, 4H), 5.95 (d, 2H, J = 6.6 Hz), 5.40-5.30 (m, 1H), 4.05 および 3.98 (AB, 2H, J = 15.6 Hz), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.83 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 2.30 (s, 3H), 1.46 (d, 3H, J = 7.0 Hz).

方法 AL (化合物 91)

5 - メチル - 2 - (4 - (1 - (4 - メチル - 3 - (メチルスルホニル) フェニル) エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル

【0488】

【化88-1】



アセトニトリル (3 mL) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 mL) 中の

、2-(4-クロロ-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)-5-メチルベンゾニトリル(360mg, 1.26mmol)と、1-(4-メチル-3-(メチルスルホニル)フェニル)エタンアミン(400mg, 1.88mmol)との反応混合物を185℃で3.5時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を濃縮し、残渣を分取HPLC(100×20.2mm, C18カラム; 30~60%アセトニトリル-水[10mM Et₂NH])で精製することにより、淡黄色固体を得た(290mg)。

LC-MS: 462.3 [M+H]⁺

【0489】

【化88-2】

10

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8.25 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.51 (dd, 1H, J = 8.7, 1.8 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 5.52-5.42 (m, 1H), 4.06および4.01 (AB, 2H, J = 15.5 Hz), 3.57-3.42 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.83 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 2.59 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.52 (d, 3H, J = 7.0 Hz).

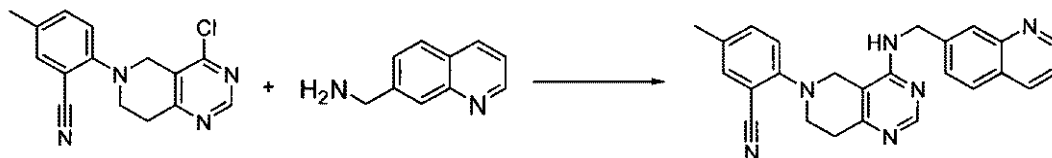
方法AM(化合物92)

5-メチル-2-(4-(キノリン-7-イルメチルアミノ)-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)ベンゾニトリル

【0490】

【化89-1】

20



アセトニトリル(5mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.5mL, 8.6mmol)中の、2-(4-クロロ-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)-5-メチルベンゾニトリル(480mg, 1.69mmol)と、キノリン-7-イルメタンアミン(400mg, 2.53mmol)との反応混合物を185℃で3.5時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を濃縮し、残渣を半分取HPLC(100×20.2mm, C18カラム; 30~60%アセトニトリル-水[10mMジエチルアミン])で精製することにより、オフホワイトの固体を得た。

30

LC-MS: 407.3 [M+H]⁺

【0491】

【化89-2】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8.85 (dd, 1H, J = 4.0, 1.6 Hz), 8.33 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.29 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.89 (s, 1H), 7.65 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.26 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.87 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 4.07 (s, 2H), 3.53 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.86 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.29 (s, 3H).

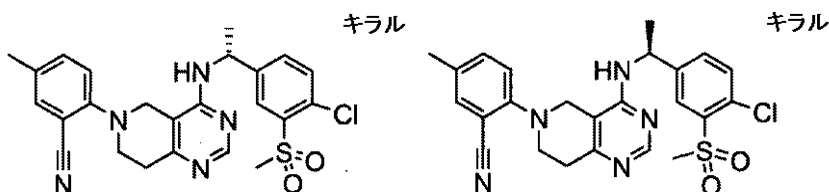
40

方法AN(化合物93および94)

(R)-2-(4-(1-(4-クロロ-3-(メチルスルホニル)フェニル)エチルアミノ)-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)-5-メチルベンゾニトリルおよび(S)-2-(4-(1-(4-クロロ-3-(メチルスルホニル)フェニル)エチルアミノ)-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)-5-メチルベンゾニトリル

【0492】

【化90-1】



A) 2 - (4 - (1 - (4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル) フェニル) エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル

10

アセトニトリル (2 mL) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (700 μ L) 中の、2 - (4 - クロロ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル (250 mg , 0.88 mmol) と、1 - (4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル) フェニル) エタンアミン (300 mg , 1.28 mmol) との反応混合物を 185 $^{\circ}$ C で 3.5 時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を濃縮し、残渣を分取 HPLC (100 \times 20.2 mm , C18 カラム ; 30 ~ 60 % アセトニトリル - 水 [10 mM Et₂NH]) で精製することにより、淡黄色固体を得た。

LC - MS : 482.2 [M + H]⁺

【0493】

20

【化90-2】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8.25 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.75 (dd, 1H, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.52 (dd, 1H, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 5.52-5.42 (m, 1H), 4.07 および 4.03 (AB, 2H, J = 15.5 Hz), 3.57-3.42 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.83 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 2.30 (s, 3H), 1.53 (d, 3H, J = 7.1 Hz).

B) (R) - 2 - (4 - (1 - (4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル) フェニル) エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル および (S) - 2 - (4 - (1 - (4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル) フェニル) エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル

30

ラセミの 2 - (4 - (1 - (4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル) フェニル) エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル (100 mg , 0.21 mmol) をキラル HPLC (周囲温度の CHIRALPAK AD - H カラム、20 \times 250 mm , ヘキサン / EtOH / Et₂NH [75 : 25 : 0.05] , 20 mL / 分 , 240 nm の UV ; 100 mg のサンプルを 3 mL の EtOH および 3 mL の ヘキサン に溶解した ; 最大注入量 3 mL) で分割することにより、表題化合物を得た。

(R) - 異性体 :

40

LC - MS : 482.3 [M + H]⁺ ;

【0494】

【化90-3】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8.25 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.75 (dd, 1H, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.52 (dd, 1H, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 5.52-5.42 (m, 1H), 4.07 および 4.03 (AB, 2H, J = 15.5 Hz), 3.57-3.42 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.83 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 2.30 (s, 3H), 1.53 (d, 3H, J = 7.1 Hz).

(S) - 異性体 :

50

LC - MS : 482.3 [M + H]⁺ ;

【0495】

【化90-4】

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.25 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.75 (dd, 1H, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.52 (dd, 1H, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 5.52-5.42 (m, 1H), 4.07および4.03 (AB, 2H, J = 15.5 Hz), 3.57-3.42 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.83 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 2.30 (s, 3H), 1.53 (d, 3H, J = 7.1 Hz).

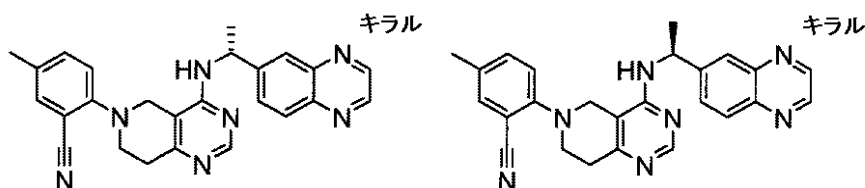
方法A0 (化合物95および96)

(R) - 5 - メチル - 2 - (4 - (1 - (キノキサリン - 6 - イル) エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) ベンゾニトリル
および (S) - 5 - メチル - 2 - (4 - (1 - (キノキサリン - 6 - イル) エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) ベンゾニトリル

10

【0496】

【化91-1】



20

A) 5 - メチル - 2 - (4 - (1 - (キノキサリン - 6 - イル) エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) ベンゾニトリル
アセトニトリル (2 mL) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (734 μL , 4.2 mmol) 中の、2 - (4 - クロロ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) - 5 - メチルベンゾニトリル (200 mg , 0.70 mmol) と、1 - (キノキサリン - 6 - イル) エタンアミン (150 mg , 0.87 mmol) との反応混合物を 185 °C で 3.5 時間マイクロ波照射に供した。その反応混合物を濃縮し、残渣を分取 HPLC (100 × 20 × 2 mm , C18 カラム ; 30 ~ 60 % アセトニトリル - 水 [10 mM Et₂NH]) で精製することにより、淡茶色固体を得た (45 mg) 。

30

LC - MS : 421.9 [M + H]⁺ ;

【0497】

【化91-2】

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.91および8.89 (AB, 2H, J = 1.8 Hz), 8.23 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.94 (dd, 1H, J = 8.7, 1.9 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.53 (dd, 1H, J = 8.6, 1.7 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 5.80-5.55 (m, 1H), 4.16および4.07 (AB, 2H, J = 15.5 Hz), 3.57-3.42 (m, 2H), 2.86 (t, 2H, J = 4.8 Hz), 2.31 (s, 3H), 1.64 (d, 3H, J = 7.1 Hz).

40

B) (R) - 5 - メチル - 2 - (4 - (1 - (キノキサリン - 6 - イル) エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) ベンゾニトリル
および (S) - 5 - メチル - 2 - (4 - (1 - (キノキサリン - 6 - イル) エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) ベンゾニトリル

ラセミの 5 - メチル - 2 - (4 - (1 - (キノキサリン - 6 - イル) エチルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) ベンゾニトリル (40 mg , 0.095 mmol) をキラル HPLC (周囲温度の CHIRALPAK

50

A D - Hカラム , 20 × 250 mm , ヘキサン / E t O H / M e O H [80 : 10 : 10] , 20 mL / 分 , 254 nm の UV ; 40 mg のサンプルを 2 mL の E t O H および 2 mL のヘキサンに溶解した ; 最大注入量 1 . 8 mL) で分割することにより、表題化合物を得た。

(R) - 異性体 :

L C - M S : 422 . 5 [M + H] ⁺ ;

【 0498 】

【 化 9 1 - 3 】

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.91 および 8.89 (AB, 2H, J = 1.8 Hz), 8.23 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 7.93 (dd, 1H, J = 8.7, 2.0 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.53 (dd, 1H, J = 8.6, 1.7 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 5.75-5.55 (m, 1H), 4.16 および 4.07 (AB, 2H, J = 15.6 Hz), 3.57-3.42 (m, 2H), 2.86 (t, 2H, J = 5.0 Hz), 2.31 (s, 3H), 1.64 (d, 3H, J = 7.1 Hz).

10

(S) - 異性体 :

L C - M S : 422 . 5 [M + H] ⁺ ;

【 0499 】

【 化 9 1 - 4 】

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8.91 および 8.89 (AB, 2H, J = 1.8 Hz), 8.23 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.94 (dd, 1H, J = 8.7, 1.9 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.53 (dd, 1H, J = 8.6, 1.7 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 5.72-5.55 (m, 1H), 4.16 および 4.07 (AB, 2H, J = 15.5 Hz), 3.57-3.42 (m, 2H), 2.86 (t, 2H, J = 4.6 Hz), 2.31 (s, 3H), 1.64 (d, 3H, J = 7.1 Hz).

20

アッセイ

本明細書中に提供される化合物は、細胞ベースのアッセイ（例えば、カルシウム流入アッセイまたは電気生理学的アッセイ）、生化学的なアッセイ（例えば、P2X2レセプターおよびP2X3レセプターに対する結合アッセイ）を用いて評価され得るか、または疼痛もしくは泌尿器機能の動物モデルにおいて評価され得る。アッセイの例を以下で説明する。

30

【 0500 】

プリンレセプターであるP2X2およびP2X3は、様々な知覚神経節および交感神経節（例えば、後根神経節（DRG）、下神経節（ND）、三叉神経節（TG）および上頸神経節（SCG））をはじめとした種々の組織において発現され、また平滑筋細胞においても発現される（Burnstock, Trends Pharmacol. Sci. 27: 166-76, 2006）。いくつかの領域では、P2X2レセプターとP2X3レセプターとが同時発現しており、機能の研究から、いずれかのホモメリックレセプターの特性とは異なる特性を有するヘテロメリックP2X2/3レセプターが存在することが証明されている。さらに、P2X3の第1膜貫通ドメインに融合されたP2X2のN末端の細胞質ドメインを含んでいるキメラのP2X2/3レセプターが報告されている；これらのキメラのチャネルは、ホモメリックP2X3レセプターの薬理的プロファイルを保持しながら、ホモメリックP2X2レセプターの非脱感作（non-desensitizing）表現型を獲得している（Neelandsら、Br. J. Pharmacol. 140: 202-10, 2003）。キメラのレセプターの非脱感作挙動は、スクリーニングに特に有用である。

40

【 0501 】

P2Xファミリーのメンバーは、電気生理学的方法を用いることによって、またはカルシウム感受性蛍光色素を用いてカルシウムイオン流入を測定することによって、特徴付け

50

ることができる活性を有するリガンド開口型 (l i g a n d - g a t e d) 非選択的陽イオンチャンネルである。ATPまたはATPアナログ(例えば、 α -メチレンアデノシン5'-三リン酸 (α -MeATP, Sigma-Aldrich)) などのアゴニストを適用することによってチャンネルは開口し、その結果、電流が流れ、カルシウムが流入する (Bianchiら、Eur. J. Pharmacol. 376:127-38, 1999)。

【0502】

本明細書中に提供される化合物がATP、 α -MeATPまたは他のアゴニストによるチャンネルの開口に影響を及ぼす能力を測定することによって、P2X3およびP2X2/3レセプターにおけるアンタゴニスト活性について本化合物を試験することができる。レセプター活性の機能試験としては、(i) カルシウム感受性色素の蛍光によって測定されるカルシウムイオン流入、および; (i i) 電気生理学的方法によって測定される、チャンネルの開口によって生じるイオン流動が挙げられるがこれらに限定されない。関連するレセプターが哺乳動物細胞または両生類細胞において異種性に発現するとき、これらの方法を用いることによりチャンネルの機能を評価することができる。また、これらの方法を用いることによって、目的のレセプターを通常発現する、げっ歯類の一次ニューロンならびに他の哺乳動物の初代細胞および細胞株において本明細書中に提供される化合物を評価することもできる。

10

【0503】

生化学的なアプローチを用いて、P2X3およびP2X2/3レセプターに結合する能力について化合物をさらに評価することができる。

20

【0504】

それらのレセプターが、ある役割(例えば、膀胱求心性シグナル伝達、感覚神経の痛覚)を有すると知られている、感覚神経系および自律神経系のシグナル伝達を改変する能力についてもまた化合物を評価することができる。最終的には、本明細書中に提供される化合物は、当業者に公知の関連する動物モデル(例えば、神経因性疼痛、炎症性疼痛もしくは内臓痛のモデル、または尿失禁のモデル)においてインビボで試験され得る。

【0505】

以下の生物学的実施例は、本明細書中に提供される化合物、薬学的組成物および方法を説明するために提供されるものであり、それらの範囲を限定すると決して解釈されるべきでない。

30

【0506】

カルシウム取り込みアッセイ

クローンおよび細胞株:

ヒトP2X3(アクセッション番号NM_002559)、P2X2(アクセッション番号NM_170682)ならびにラットP2X3(アクセッション番号NM_031075)およびP2X2(アクセッション番号NM_053656)を、哺乳動物発現ベクター(例えば、pcDNA5/TOまたはpcDNA3 In vitro gen)にクローニングする。Neelandsらが報告しているとおりにヒトP2X2/3キメラクローンを作製し、次いで、上記のような発現ベクターにクローニングする。標準的な脂質媒介性トランスフェクションを用いる一過性のトランスフェクションによって、または各レセプターに対する安定なトランスフェクタントを作製することによって、レセプターを細胞(例えば、HEK293または1321N1(EGACCから入手))において発現させる。P2X2/3ヘテロメリックレセプターを発現させる場合は、すでに安定的にP2X2を発現している細胞株に、P2X3発現ベクターを安定的にトランスフェクトする。P2X2/3ヘテロマーの機能を、薬理学的方法を用いて単離する。DMEM+5% Glutamax、適切なレベルの選択的抗生物質および10%熱失活FBS中で細胞株を維持する。

40

【0507】

P2Xアンタゴニストアッセイ:

50

アゴニスト誘導性のカルシウム流入を阻害する能力を測定することによって、P2Xレセプターにおける化合物の機能活性を測定する。P2X2/3キメラ、P2X3ホモマーまたはP2X2/3ヘテロマーに対するアンタゴニスト活性について化合物を試験する。各スクリーニングの開始日に、アゴニストEC₅₀を測定する。続いて、刺激として所定のアゴニスト濃度（細胞株に応じてEC₅₀₋₉₀）を用いて、化合物%阻害またはIC₅₀を測定する。用いるアゴニストは、MeATP、ATPまたは他のATPアナログである。化合物は、1 pM ~ 10 μMの範囲の濃度で試験され得る。

【0508】

アンタゴニスト活性について試験するために、アッセイの18~24時間前に、適切なレセプターを発現している細胞を96または384ウェルプレートに播種する。アッセイの日に、最大10 mMの追加CaCl₂を含むハンス緩衝塩溶液(HBSS)中のカルシウム感受性蛍光色素（例えば、Fluo-4 no wash reagent - In vitro gen cat # F36206またはBD^{商標} PBX Calcium Assay Kit - BD cat # 640175）を細胞に負荷する。プレートを37°Cでインキュベートし、次いで、室温で平衡化する。蛍光イメージングプレートリーダー（例えば、FLIPR^{TETRA}, Molecular Devices, Sunnyvale, CA）を用いて、アゴニスト誘導性のカルシウム流入の拮抗作用を測定する。このアッセイは、2つの段階：前処理段階、その後の処理段階から構成される。化合物は、以下のとおり試験され得る：前処理の段階では、1×被験化合物という最終濃度が達成されるように、HBSS中の50 μLの3×濃度の被験化合物を、100 μLの色素負荷媒質を含む細胞に加える。処理段階では、前処理（1~30分）後のある間隔セットにおいて、50 μLの1×被験化合物+4×アゴニスト溶液を加えて、1×化合物および1×アゴニストという最終濃度をもたらす。494 nmの励起波長および515 nmの発光波長を用いて、0.1~3秒間隔で蛍光を測定する。反応を、（アゴニスト添加後のピーク蛍光）-（処理前のベースライン蛍光）として測定する。パーセント阻害を以下のとおり計算する：

【0509】

【数1】

$$\text{パーセンテージ阻害} = 1 - \frac{(\text{化合物反応} - \text{コントロール反応})}{(\text{アゴニスト反応} - \text{コントロール反応})} \times 100$$

GraphPad Prismを用いて、4パラメータロジスティックフィットにおいて用量反応データを解析することによって、IC₅₀値を決定する。

【0510】

電気生理学的実験

ホールセルパッチクランプ：

ホールセル記録は、Multiclamp 700Aパッチクランプ増幅器およびClampex取得プログラム（Molecular Devices Corporation）を用いて行われる。ホールセル記録は、P2X3および/またはP2X2発現ベクターで安定的または一過性にトランスフェクトされた1321N1細胞またはHEK細胞から得られる。重力流（gravity flow）8バルブ送達系による1~3秒、または高速変更（quick-change）Dynaflow灌流システム（Cell electricon Inc.）を用いるミリ秒のいずれかの間、溶液を適用する。ピペットの内液は、140 mM塩化セシウム、10 mM EGTAおよび5 mM Hepes pH 7.2を含み得る；通常の内液は、140 mM NaCl、5 mM KCl、1 mM CaCl₂、2 mM MgCl₂、25 mM Hepesおよび10 mM グルコースである。1~3分間隔でのアゴニストの短時間適用に回答した電流を記録する（ここで、その1~3分間隔の間は通例の外液を灌流する）ことによって、濃度反応曲線を得る。阻害曲線を得るために、アゴニスト+アンタゴニストを短時間適用する前に、規定された時間に

わたってアンタゴニストをその細胞に予め適用しておく。アンタゴニストの事前適用およびアゴニスト+アンタゴニストの適用の時間の長さは、一連の試験濃度全体において一定である。アゴニストによって誘起された電流を、-60または-80ミリボルトに電圧固定された細胞において測定する。GraphPad PrismまたはOriginを用いて、4パラメータロジスティックフィットにおいて用量反応データを解析することによって IC_{50} 値を決定する。

【0511】

自動2電極電圧固定記録：

コラゲナーゼ(Worthington, 2mg/ml)を用いる酵素的解離によって、Xenopus卵母細胞(Nasco)を分離する。次いで、卵母細胞に、個別にP2X3mRNA、P2X2mRNAまたはP2X2mRNAとP2X3mRNAとの組み合わせを注射する。各卵母細胞に、約 $0.01\mu\text{g}/\mu\text{L}$ の濃度の約64nLのRNA水溶液を与える。注射された卵母細胞を、96NaCl、2KCl、 1MgCl_2 、 $1\sim 5\text{CaCl}_2$ (単位: mM)および $50\mu\text{g}/\text{mL}$ のゲンタマイシンを含む標準的な卵母細胞インキュベーション溶液であるND96中において16で保存する。注射の1~5日後に、P2Xチャンネルの開口によって引き起こされたアゴニスト誘導電流が、卵母細胞において観察される。自動記録のために、8個の卵母細胞を記録チャンバー内に置く。3MKCl溶液で満たされたとき $0.5\sim 1\text{M}\Omega$ の抵抗を有する2本のガラス電極を各卵母細胞に刺入する。電極の前進および卵母細胞への刺入は、ソフトウェア(OPUSXPRESS 1.1, Molecular Devices Corporation)によって制御される。上記溶液を96ウェルプレート内に調製し、ロボット制御によって8チャンネルピペッター(pipettor)で卵母細胞記録チャンバーに移す。アンタゴニストによる障害は、アゴニストのみの存在下におけるピーク電流に対する、卵母細胞が被験化合物の存在下においてアゴニストで刺激されたときに残存する電流の%を計算することによって決定される。卵母細胞への溶液適用の順序は、以下のとおりである：特定の濃度(例えば、 EC_{50} 、 EC_{80} または EC_{90})のアゴニストをまず加えることにより、最大の反応を誘発する。パルスの後、卵母細胞をND96で数分間洗浄する。次いで、特定の濃度の被験化合物を加えた後、アゴニストとともに同じ濃度の化合物を加える。上記化合物に対する濃度は、 $0.3\sim 10,000\text{nM}$ の範囲であり得る。GraphPad PrismまたはOriginソフトウェアを用いる4パラメータロジスティックフィットに用いて用量反応データを解析することによって IC_{50} 値を決定する。

【0512】

手動2電極電圧固定法：

個別の卵母細胞に2本の電極を手作業で刺入し、卵母細胞クランプ増幅器(Warner Instrument Corp.)およびClampex(Molecular Devices Corporation)取得ソフトウェアを用いてアゴニスト誘起電流を測定する。重力流を用いて溶液を送達し、上記のように適用する。アゴニスト誘導電流を、アンタゴニストの非存在下および存在下において測定する。上に記載したように障害曲線を得るために一連の濃度においてアンタゴニストを試験する。

【0513】

選択性スクリーニング：

特定のP2Xファミリーメンバーに対する特異性を測定するために、P2X3および/またはP2X2/3の活性化を障害する化合物を、他のP2Xレセプターに対する活性について試験する。アッセイされるレセプターのリストとしては、P2X1、P2X2、P2X4、P2X5、P2X6およびP2X7が挙げられるがこれらに限定されない。選択性の測定に用いられるアッセイのタイプとしては：1)関連するレセプターを異種発現している細胞におけるアゴニスト誘導性カルシウム流入、2)目的のレセプターを異種発現している哺乳動物細胞またはXenopus卵母細胞のいずれかにおけるレセプター障害の電気生理学的測定が挙げられ得る。方法およびデータ解析は、P2X3およびP2X2/3について上に記載したものと同様のものである。

10

20

30

40

50

【0514】

放射性リガンド結合：

P2X3ホモメリックレセプターおよびP2X2/3ヘテロメリックレセプターに対する被験化合物の親和性を測定するために、放射性リガンド実験を行う。本研究は、拮抗作用のメカニズムに貴重な見識も提供する。P2X3およびP2X2/3レセプターに対する放射性リガンド結合実験に用いられる通常の方法は、Jarvisら、J. Pharm. Exp. Ther.: 10: 407-16, 2004によって報告されている。

【0515】

簡潔には、P2X3またはP2X2/3レセプターを一過性または安定的に発現している細胞から細胞膜を調製する。細胞をコンフルエンスになるまで生育し、洗浄し、分離し、そして使用するまでペレットとして-80で保存する。いくつかの研究では、膜の調製中のATP媒介性レセプター脱感作を最小にするために、膜の調製中にアピラーゼまたはヘキソキナーゼ(Sigma-Aldrich)の添加を必要とすることがある。均質化緩衝液に細胞ペレットを再懸濁し、ホモジナイズし、遠心することにより、膜ペレットを得ることによって、膜を調製する。標準的な方法を用いて全タンパク質濃度を測定する。

10

【0516】

Jarvisらの手順から適合させた手順を用いて、置換結合研究を行う。最適化された条件下で、放射性リガンド($[^3\text{H}]A-317491$, Abbott)または他の高親和性の放射性リガンド、および結合緩衝液中の一連の様々な濃度の被験化合物を用いてリガンド競合実験を行う。一連の濃度の放射性リガンドを用いてリガンド飽和研究を行う。すべての結合反応は、ガラス繊維フィルターでの迅速な濾過によって終結させる。膜を洗浄し、シンチラント(scintillant)中でインキュベートし、そしてシンチレーションカウンターにおいてカウントする。4パラメータロジスティックHill方程式を用いてIC₅₀値を決定する。

20

【0517】

薬物代謝および薬物動態

Caco-2透過性：

Yee, Pharm. Res. 14: 763-6, 1997に記載されている方法に従って、Caco-2透過性を測定する。フィルター支持体(Falcon HTSマルチウェルインサートシステム)上で14日間、Caco-2細胞を生育する。頂端区画と基底区画の両方から培養液を除去し、単層を、50サイクル/分の振盪水浴において37で0.75時間、予め温めておいた0.3mLの頂端緩衝液および1.0mLの基底緩衝液とともにブレインキュベートする。頂端緩衝液は、Hanks平衡塩類溶液、25mM D-グルコース-水和物、20mM MES生物学的緩衝液、1.25mM CaCl₂および0.5mM MgCl₂(pH6.5)からなる。基底緩衝液は、Hanks平衡塩類溶液、25mM D-グルコース-水和物、20mM HEPES生物学的緩衝液、1.25mM CaCl₂および0.5mM MgCl₂(pH7.4)からなる。ブレインキュベートの最後に、培地を除去し、緩衝液中の被験化合物溶液(10μM)を頂端区画に加える。インサートを、新鮮な基底緩衝液を含むウェルに移し、1時間インキュベートする。緩衝液中の薬物濃度をLC/MS解析により測定する。

30

40

【0518】

レシーバー側における基質の累積的な出現の傾きから流動速度(F, 質量/時間)を計算し、そして見かけの透過係数(P_{app})を以下の方程式：

$$P_{app}(\text{cm}/\text{秒}) = (F * VD) / (SA * MD)$$

から計算する(ここで、SAは、輸送に対する表面積(0.3cm²)であり、VDは、ドナー容積(0.3mL)であり、MDは、t=0のときのドナー側における薬物の総量である)。すべてのデータは、2つのインサートの平均である。単層の完全性は、ルシファアーイエロー輸送によって測定される。

【0519】

50

ヒトドフェチリド結合：

HERG産物を発現しているHEK-293細胞の細胞ペーストを、1 mM MgCl₂、10 mM KClを含む2 M HClを用いて25 でpH7.5に調整された10倍体積の50 mM Tris緩衝液に懸濁する。その細胞を、Polytronホモジナイザーを用いて(最大速度で20秒間)ホモジナイズし、4 において20分間48,000 gで遠心する。そのペレットを、同じ様式でもう1回、再懸濁し、ホモジナイズし、遠心する。生じた上清を捨て、最終的なペレットを再懸濁し(10倍体積の50 mM Tris緩衝液)、最大速度で20秒間ホモジナイズする。その膜のホモジネートを分注し、使用するまで-80 で保存する。そのアリコート、Protein Assay Rapid KitおよびARVO SXプレートリーダー(Wallac)を用いるタンパク質濃度の測定に用いる。上記の操作、原液および装置をすべて常に氷上で維持する。飽和アッセイでは、総体積200 μLで実験を行う。全体的な結合または非特異的な結合に対して、それぞれ最終濃度10 μMのドフェチリド(20 μL)の非存在下または存在下において、20 μLの[³H]-ドフェチリドおよび160 μLの膜ホモジネート(1ウェルあたり20~30 μgのタンパク質)を室温で60分間インキュベートすることによって飽和を測定する。Skatron細胞ハーベスターを用いる、ポリエーテルイミド(PEI)に浸漬したガラス繊維濾紙に対する迅速な真空濾過によってすべてのインキュベートを終結させた後、50 mM Tris緩衝液(25 でpH7.5)で2回洗浄する。Packard LSカウンターを用いる液体シンチレーション測定法によって、レセプターに結合した放射能を定量化する。

10

20

【0520】

競合アッセイにむけて、片対数形式で4点希釈として化合物を96ウェルポリプロピレンプレート内で希釈する。すべての希釈を、最初にDMSOにおいて行い、次いで、最終的なDMSO濃度が1%に等しくなるように、1 mM MgCl₂、10 mM KClを含む1 mM MgCl₂、10 mM KClを含む50 mM Tris緩衝液(25 でpH7.5)に移す。化合物を3つ組でアッセイプレートに分配する(4 μL)。全体的な結合および非特異的な結合のウェルを、それぞれビヒクルおよび最終濃度10 μMのドフェチリドとして6つのウェルに設定する。放射性リガンドを5.6×最終濃度で調製し、この溶液を各ウェルに加える(36 μL)。YSiポリ-L-リシンシンチレーション近接アッセイ(SPA)ビーズ(50 μL, 1 mg/ウェル)および膜(110 μL, 20 μg/ウェル)を加えることによって、アッセイを開始する。インキュベートを室温で60分間続ける。ビーズを定着させるために、プレートを室温でさらに3時間インキュベートする。WALLAC MICROBETAプレートカウンターでカウントすることによって、レセプターに結合した放射能を定量化する。

30

【0521】

HERGアッセイ：

HERGカリウムチャンネルを安定的に発現するHEK293細胞を電気生理学的研究に用いる。HEK細胞におけるこのチャンネルの安定的なトランスフェクションの方法は、別の文献に見られる(Zhouら、Biophys. J. 74: 230-41, 1998)。実験の前日に、細胞を培養フラスコから回収し、10%ウシ胎仔血清(FCS)を含む標準的な最小必須培地(MEM)中のカバーガラス上にプレーティングする。そのプレーティングされた細胞を、95%O₂/5%CO₂の雰囲気中で37 に維持された恒温器内で保存する。回収した15~28時間後に細胞を調査する。

40

【0522】

ホールセル様式の標準的なパッチクランプ手法を用いて、HERG電流を調査する。実験中、以下の組成物(mM)；NaCl, 130；KCl, 4；CaCl₂, 2；MgCl₂, 1；グルコース, 10；HEPES, 5；NaOHを用いてpH7.4の標準的な外液で細胞を灌流する。パッチクランプ増幅器、および以下の組成物(mM)；KCl, 130；MgATP, 5；MgCl₂, 1.0；HEPES, 10；EGTA 5, KOHを用いてpH7.2の標準的な内液で満たされているとき1~3 Mohmの抵抗を有す

50

るパッチピペットを用いてホールセル記録を行う。15 MΩ未満のアクセス抵抗および > 1 GΩ のシール抵抗を有する細胞だけがさらなる実験に進むことができる。最大80%まで直列抵抗補償を適用した。リークサブトラクション (leak subtraction) は行わない。しかしながら、許容可能なアクセス抵抗は、記録される電流の大きさおよび安全に用いることができる直列抵抗補償のレベルに依存する。ホールセルの配置を行い、十分な時間にわたってピペット溶液での細胞透析 (> 5 分間) を行った後、膜電流を誘起するためにその細胞に標準的な電圧プロトコルを適用する。その電圧プロトコルは以下のとおりである。1000ミリ秒間、-80 mV の保持電位から +40 mV に膜を脱分極させる。これに続いて、保持電位まで電圧を徐々に下げた (速度 0.5 mV msec⁻¹)。この電圧プロトコルを、この実験の間中、4 秒毎に継続的に細胞に適用する (0.25 Hz)。電圧を徐々に下げている間におよそ -40 mV を誘起するピーク電流の振幅を測定する。いったん、外液において安定的な誘起電流反応が得られたら、蠕動 (peristaltic) ポンプによって、ビヒクル (標準的な外液中の 0.5% DMSO) を 10 ~ 20 分間適用する。そのビヒクルコントロール条件において誘起電流反応の振幅の変化が最小になっているときに、0.3、1、3、10 mM のいずれかの被験化合物を 10 分間適用する。その 10 分間には、供給溶液がポンプを介して溶液レザバから記録チャンバーに向かってチューブを通過する時間が含まれる。その化合物溶液に細胞を曝露する時間は、チャンバーウェル内の薬物濃度が実施濃度に達した後の 5 分超える長さである。その後、10 ~ 20 分間洗浄することにより、可逆性を評価する。最後に、それらの細胞を高用量のドフェチリド (特異的な I_{Kr} 遮断薬) (5 mM) に曝露することにより、非感受性の内因性電流を評価する。

【0523】

すべての実験は、室温 (23 ± 1) で行う。誘起された膜電流は、オンラインでコンピュータ上に記録され、500 - 1 KHz (Bessel - 3 dB) で選別され、そしてパッチクランプ増幅器および特定のデータ解析ソフトウェアを用いて 1 ~ 2 KHz でサンプリングされる。およそ -40 mV において生じるピーク電流振幅は、オフラインでコンピュータ上で測定される。

【0524】

振幅の 10 個の値の算術平均を、ビヒクルコントロール条件下および薬物の存在下において計算する。以下の式： $I_N = (1 - I_D / I_C) \times 100$ (ここで、 I_D は、薬物の存在下における電流の平均値であり、 I_C は、コントロール条件下における電流の平均値である) を用いて、各実験における I_N の低下率を正規化された電流の値によって得た。各薬物濃度または時間が同一のコントロールに対して、別個の実験を行い、各実験における算術平均をその研究の結果と定義する。

【0525】

ヒト肝臓ミクロソーム (HLM) における半減期：

被験化合物 (1 μM) を、100 mM リン酸カリウム緩衝液 (pH 7.4) 中の 3.3 mM MgCl₂ および 0.78 mg/mL の HLM (HL101) とともに 37 °C において 96 深ウェルプレート上でインキュベートする。その反応混合物を 2 つの群、非 P450 群および P450 群に分ける。P450 群の反応混合物には、NADPH だけを加える。P450 群のサンプルのアリコートは 0、10、30 および 60 分の時点で回収する (ここで、0 分という時点は、NADPH が P450 群の反応混合物に加えられた時点を示す)。非 P450 群のサンプルのアリコートは、-10 および 65 分の時点で回収する。回収したアリコートを、内標準を含むアセトニトリル溶液で抽出する。沈殿したタンパク質を遠心で (2000 rpm, 15 分間) 沈降させる。上清中の化合物濃度を LC/MS/MS システムで測定する。時間に対する化合物/内標準のピーク面積比の自然対数をプロットすることによって半減期の値を得る。それらの点の間の最適の線の傾きから、代謝速度 (k) が得られる。これは、以下の方程式：

$$\text{半減期} = \ln 2 / k$$

を用いて半減期の値に変換される。

10

20

30

40

50

【0526】

インビボ有効性アッセイ

P2X3、P2X2/3アンタゴニストは、ヒト疾患の様々な動物モデルにおいて試験され得、そのモデルとしては、神経因性疼痛、炎症性疼痛および内臓痛のモデル、ならびに膀胱機能のモデルが挙げられる。P2X3アンタゴニストは、特定のモデルおよびその化合物のPK特性に応じて、そのモデルの誘導前に投与されてもよいし、誘導後に投与されてもよい。投与経路としては、腹腔内(i.p.)、皮下(s.c.)、経口(p.o.)、静脈内(i.v.)、髄腔内(i.t.)または足底内(intraplantar)が挙げられ得る。本研究に対するエンドポイントとしては、以下で説明されるようなモデルに対して適切な、機械的アロディニア、熱痛覚過敏、冷感異痛、ホルマリン誘発性疼痛応答の減少、苦悶(writhing)および収縮の減少、または膀胱圧感覚の変化が挙げられ得る。

10

【0527】

ホルマリンモデル：

ホルマリンを足底内投与する前の様々な時点で被験化合物を投与する。ホルマリンの希釈溶液(25~50 μ Lの1~2.5%ホルムアルデヒド/食塩水)を、軽く拘束した状態で左後足の足底表面にs.c.投与する。注射の直後に、研究中に動物が自由に動くことができる程度に大きい透明の観察チャンバー内の網目状の台の上に動物を置く。手動スコアリングまたは自動スコアリングを用いて、行動を評価する。

【0528】

手動スコアリング：観察者は、3チャンネルタイマーを用いて、体重負荷の減少(t_1)、足を上げる(t_2)および舐める/噛む/身震い(t_3)の時間(t 、単位は秒)を記録する。式 $t_1 + 2t_2 + 3t_3 / 180$ (ここで、180sは、各増分に対する評価時間である)を用いて、Dubuissou and Dennis, Pain, 4:161-174, 1977の方法に従って、結果の重み付けを行う。開始時間=0分間から3分間ずつ交互に(すなわち0~3分間、6~9分間など)および60分における最後に行動を得る。

20

【0529】

自動スコアリング：0.5gの重さの小さい金属バンドを左足に設置する。ホルマリンを投与し、その動物を拘束せずに、電磁検出器システム(Automated Nociception Analyzer, University of California, San Diego)の下の観察チャンバーの中に入れる。足を引き込む回数を電子的に記録する。

30

【0530】

ATPおよびメチレンATP(meATP)誘発性炎症性疼痛：

ラットに、最大100 μ Lの体積中、最大1 μ MolのmeATP、ATP、アデノシンまたはPBSを後足の背側表面に皮下投与する。注射の直後に、動物が自由に動くことができる程度に大きい透明の観察チャンバー内の台の上に動物を置く。引き込んでいる時間および舐めている時間を20分間隔で記録することにより、侵害防御機構の行動を評価する。ホルマリン試験について上に記載した手動の方法または自動の方法のいずれかを用いて、反応を測定する。追加の行動試験としては、機械的アロディニアおよび熱痛覚過敏の評価が挙げられ得る。試験するために、アゴニスト注射の前に化合物を投与する。

40

【0531】

フロイント完全アジュバントモデル(CFA)：

動物に、100 μ gのMycobacterium tuberculosisのH37Ra株を含む100 μ Lのフロイント完全アジュバントをイソフルラン麻酔下で右後足の足底表面にs.c.注射する。腫脹および炎症が、投与後の1時間以内に見られる。侵害受容性試験をCFA投与の24時間後に始めることができる。通常、試験の0.5~12時間前に化合物を投与する。

【0532】

50

カラギナン (Carageenan) 誘発性急性疼痛 :

動物に 100 μ L の 2%カラギナンをイソフルラン麻酔下で右後足の足底表面に皮下注射する。腫脹および炎症が、投与後の 1 時間以内に見られる。侵害受容性試験をカラギナン投与の 3 ~ 24 時間後に開始することができる (Hargreavesら、Pain, 32 : 77 - 88, 1988)。通常、試験の 0.5 ~ 12 時間前に化合物を投与する。

【0533】

慢性絞窄損傷モデル (CCIまたはBennettモデル) :

CCIモデルを、Bennett and Xie, Pain, 33 : 87 - 107, 1988によって報告された方法に従って行う。簡潔には、イソフルラン麻酔下で、鈍的切開によって大腿二頭筋を通して大腿の中間の位置で右坐骨神経を露出させる。坐骨神経の分岐点に近位の約 7 mm の神経を接着組織から離し、4.0 chromic gut でその神経の周りを 4 力所緩く結紮する。結紮の間隔は、約 1 mm である。層を成して創傷を閉じ、皮膚を止め金または絹でない縫合糸で閉じる。偽手術動物を、坐骨神経を結紮しないことを除いて全く同じに処置する。外科術の 7 ~ 21 日後に侵害受容性試験を行うことができる。通常、試験の 0.5 ~ 12 時間前に化合物を投与する。

10

【0534】

脊髄神経離断 (SNTまたはChungモデル) :

ペントバルビタール麻酔下で (60 mg / kg, i.p.)、ラットを平らな滅菌された面の上に腹臥位にする。L4 - S2 から正中切開を行い、棘状突起から左傍脊椎筋を離す。Kim and Chung, Pain, 50 : 355 - 363, 1992によって報告された方法に従って、L5およびL6脊髄神経を 4 - 0 ケイ素処理絹縫合糸できつく結紮する。L4脊髄神経を外科的な損傷から慎重に保護する。皮膚を創クリップで閉じ、動物をホームケージに戻す。手術後の長期間の神経障害または不十分なグルーミングを示すラットは実験から除外する。外科術の前 (ベースライン)、次いで、被験化合物の投与後の様々な時点において、侵害受容性応答について動物を評価する。外科術の 7 ~ 21 日後に侵害受容性試験を行うことができる。通常、試験の 0.5 ~ 12 時間前に化合物を投与する。

20

【0535】

化学療法誘発性有痛性ニューロパシー :

1日1回で1日おきを4回、1 mg / kg のタキソール (総用量 = 4 mg / kg) を i.p. 投与することによって、化学療法ニューロパシーを誘発する (Polomanoら、Pain, 94 : 293 - 304, 2001)。タキソール投与開始の 9 ~ 30 日後に侵害受容性試験を行うことができる。通常、試験の 0.5 ~ 12 時間前に化合物を投与する。

30

【0536】

侵害受容性試験 :

機械的アロディニア : Chaplanら、J. Neurosci. Methods 53 : 55 - 63, 1994によって機械的閾値のために改変された、Dixon, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 20 : 441 - 462, 1980の上げ下げ法を用いて機械的アロディニア試験を行う。接触性アロディニアを評価するために、ラットを、床が金網の透明のプレキシガラス区画内に入れ、少なくとも 15 分間慣らす。慣らした後、一連の von Frey モノフィラメントを、各ラットの左 (手術された) 足の足底表面に当てる。その当てることを、4 ~ 8 秒間、または侵害受容性離脱行動が観察されるまで、続ける。足を引き込む、足を引き揚げる、または足を舐める行動は、侵害受容性行動応答と考えられる。50%の引き揚げの閾値を、Chaplanら、J. Neurosci. Methods 53 : 55 - 63, 1994によって報告された方法を用いて計算する。

40

【0537】

熱痛覚過敏 : 侵害性熱刺激に対する後足の引き揚げ潜時を、Hargreavesら、Pain 32 : 77 - 88, 1988によって報告された手法に従って足底試験装置 (U

50

g o B a s i l e) を用いて測定する。放射熱源を同側の足の足底表面上に集中させ、足の引き揚げ潜時を測定する。足の引き揚げの潜時が長くなることは、痛覚過敏の逆転を証明する。機械的痛覚過敏：足圧迫アッセイを用いることにより、機械的痛覚過敏を評価することができる。このアッセイのために、侵害性機械的刺激に対する後足の引き揚げ閾値 (P W T) を、 S t e i n ら、 P h a r m a c o l . B i o c h e m . B e h a v . 3 1 : 4 5 1 - 4 5 5 , 1 9 8 8 に記載されているように痛覚メータ (a n a l g e s y m e t e r) (U g o B a s i l e) を用いて測定する。

【 0 5 3 8 】

機械的痛覚過敏：足圧迫アッセイを用いることにより、機械的痛覚過敏を評価することができる。このアッセイのために、侵害性機械的刺激に対する後足の引き揚げ閾値 (P W T) を、 S t e i n ら、 P h a r m a c o l . B i o c h e m . B e h a v . 3 1 : 4 5 1 - 4 5 5 , 1 9 8 8 に記載されているように痛覚メータ (U g o B a s i l e) を用いて測定する。後足に適用することができる最大重量を 2 5 0 g に設定し、エンドポイントを、完全な足の引き揚げとする。各ラットについて各時点において 1 回 P W T を測定し、影響を受けた (同側の) 足だけを試験する。

10

【 0 5 3 9 】

冷感異痛：冷感異痛を測定するために、 5 0 μ L の H a m i l t o n 注射器を用いて、動物が静置している格子の底面から 1 滴のアセトンを足底表面に適用する。そのプロセスを各 3 分間隔で 5 回行う。激しい身震いを陽性の応答として記録し、身震いしている時間を記録する。あるいは、動物を 1 . 5 ~ 2 . 0 c m の深さの摂氏 3 ~ 4 度の温度の水が入った冷水浴中に入れて、足を上げる回数を数える冷水浴法を用いて、冷感異痛を試験してもよい。

20

【 0 5 4 0 】

結腸直腸の膨満 (C R D) :

このモデルを誘導する前に、モデル誘導前の 1 6 時間にわたって、動物に食料を与えないが、水は自由に摂取できるようにした。 5 c m のラテックスバルーンを、流量計および圧調節プログラムから構成されるバロスタットシステムに、ある長さの管状物を用いて取り付け。イソフルラン麻酔下で、そのバルーンを、肛門を介して肛門から 5 c m の距離の遠位結腸に挿入し、尾の基部にテープで貼り留める。その動物を麻酔した後、清浄なポリプロピレンケージ内に拘束せずに入れ、 3 0 分間順化させる。そのバルーンを 0 ~ 7 5 m m H g で、 3 0 秒毎に 5 m m ずつ徐々に膨らませる。結腸の反応閾値を初めて腹部収縮を誘導する圧力と規定する。内臓痛を示す腹部収縮は、体を丸めること、猫背の体位をとること、下腹部を舐めること、同側の後肢を内向きに曲げながら同側の斜筋の筋系の収縮の波が繰り返されること、伸ばすこと、下腹部を床に押し付けることと相関する (W e s s e l m a n , N e u r o s c i . L e t t . , 2 4 6 : 7 3 - 7 6 , 1 9 9 8) 。あるいは、腹部収縮の電気筋運動記録 (e l e t r o m y o g r a p h i c r e c o r d i n g s) のために電極を外腹斜筋の筋系に置いてよい。この場合、 E M G 活性は、結腸のバルーン膨張中に定量化される。通常、試験の 0 . 5 ~ 1 2 時間前に化合物を投与する。

30

【 0 5 4 1 】

酢酸苦悶試験：

酢酸の 0 . 6 % 溶液 (1 0 m L / k g) をラットに i . p . 投与し、 3 0 分間の腹部収縮の回数を数える。通常、試験の 0 . 5 ~ 1 2 時間前に化合物を投与する。

40

【 0 5 4 2 】

膀胱求心性神経記録：

排尿反応における P 2 X 3 および P 2 X 2 / 3 レセプターの阻害の正確な役割を特定するために、被験化合物を、膀胱からの求心性シグナル伝達を調節する能力について調べる。 V l a s k o v s k a ら、 J . N e u r o s c i e n c e , 2 1 : 5 6 7 0 - 7 , 2 0 0 1 および C o c k a y n e ら、 J . P h y s i o l . 5 6 7 : 6 2 1 - 3 9 , 2 0 0 5 によって報告された膀胱 / 骨盤の神経調製物において化合物を評価する。簡潔には、下部

50

椎骨および周囲組織に付着している全尿路をひとまとめで単離し、酸素を含ませた（5% CO₂ および 95% O₂）Krebs 溶液で記録チャンパー内において表面灌流する。腔内注入のために、尿道を通して膀胱にカテーテルを挿入する。2つ目の二重管カテーテルを膀胱に挿入することにより、腔内圧を測定し、膀胱から排出させる。膀胱の準備が整った後、椎骨に存在する骨盤の神経を切開し、吸引ガラス電極を刺入する。標準的な電気生理学的方法を用いて、神経活性を測定する。60分間安定化させた後、求心性応答が安定化するまで、傾斜をかけた膨満を繰り返し行う。異なる処置群間の膀胱求心性神経の機械的感受性を比較するために、この安定化された求心性応答を用いた。

【0543】

等容性膀胱収縮アッセイ：

雌 Sprague-Dawley ラットを麻酔し、気管切開し（tracheotomized）、頸動脈および大腿静脈にカニューレを挿入する。腹部切開によって膀胱に接近し、尿管を結紮し、離断する。輸液および圧力測定のために、膀胱にカニューレを挿入する。

【0544】

外科術後、安定した容積誘導性の膀胱収縮が誘発されるまで、膀胱に食塩水を注入する。いったん、安定な閾値容積および収縮頻度が得られたら、動物に化合物を投与し、収縮頻度を測定する。

【0545】

膀胱機能の再充填および膀胱炎モデル：

動物を麻酔し、以前に報告されているように（Dmitrievaら、Neuroscience 78：449-59，1997；Cockayneら、Nature 407：1011-5，2000）、経尿道の閉鎖系の（closed）膀胱内圧測定を行った。PE-10 ポリプロピレンカテーテルを経尿道的に膀胱に挿入する。各膀胱内圧測定は、経尿道カテーテルを介して規定食塩水でゆっくりと膀胱を満たすこと、次いで、充填に関連する圧力を、圧力変換器を介して記録することからなる。所定の閾値よりも大きい収縮は、排尿収縮と解釈される。各膀胱内圧測定では、能動的収縮が生じた容積（排尿閾値）および膀胱内圧測定1回あたりの収縮の回数を記録する。次いで、化合物の効果を測定する。

【0546】

膀胱内圧測定図は、膀胱内圧測定の24時間前のシクロホスファミド（150 mg/kg，i.p.）の注射によって、または膀胱内圧測定中に最大1%酢酸の注入によって、膀胱を刺激する動物膀胱炎モデルにおいて得てもよい。

【0547】

本願に記載した合成実施例および生物学的実施例は、本明細書中に提供される化合物、薬学的組成物および方法を説明するために提供されるものであり、それらの範囲を限定すると決して解釈されるべきでない。実施例において、すべての温度は、摂氏温度である（別段示されない限り）。本明細書中に提供される方法に従って調製され得る化合物を、生物学的活性データとともに以下の表に示す。これらの代表的な化合物の合成は、上に示した方法に従って行われる。

【0548】

本明細書中に提供される例示的な化合物

以下の化合物は、本明細書中に記載した合成方法に従って調製され得る。上に記載したようにカルシウム取り込みアッセイを行い、その結果を表1に示すが、ここで、各化合物の活性は、以下のとおり表1に表される：

【0549】

10

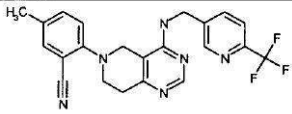
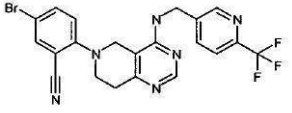
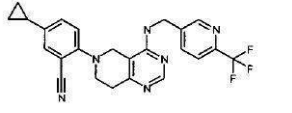
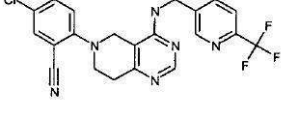
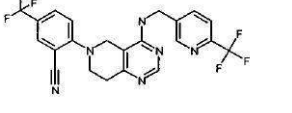
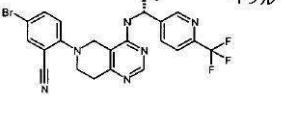
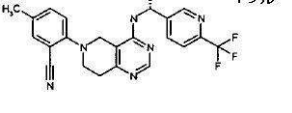
20

30

40

【表 1 - 1】

表 1: 例示的な2-シアノフェニル縮合複素環式化合物

ID	構造	MW	MS (実測値)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
1		424.43	425.2	19	92
2		489.3	491.1	80	
3		450.47	451	870	
4		444.85	444.7	37	842
5		478.4	479.3	1840	
6		503.32	505	42	455
7		438.45	439.2	22	42

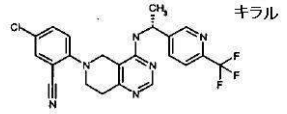
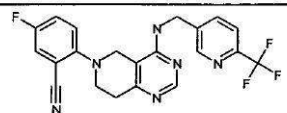
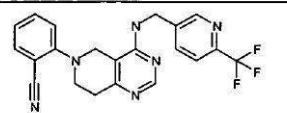
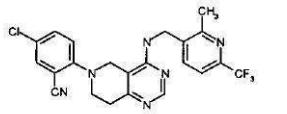
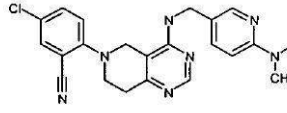
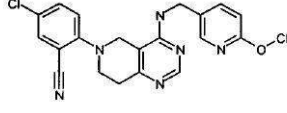
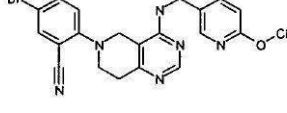
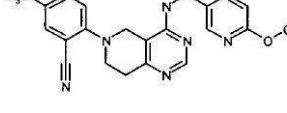
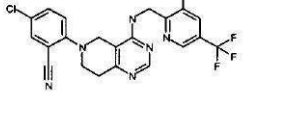
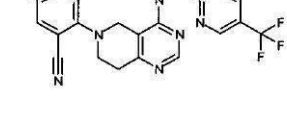
10

20

30

【 0 5 5 0 】

【表 1 - 2】

ID	構造	MW	MS (実測値)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
8	 キラル	458.87	459.1	25	383
9		428.39	429.6	85	11432
10		410.4	411.2	63	1814
11		458.87	459	187	>10000
12		419.92	420.5	628	1190
13		406.88	407.1	59	169
14		451.33	453.1	78	325
15		386.46	387.4	9	27
16		479.29	481.1	91	1128
17		444.85	445.3	118	4886

10

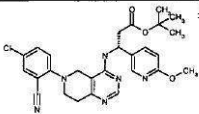
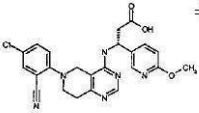
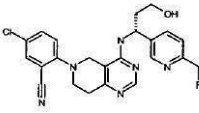
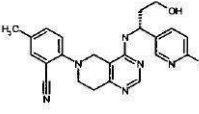
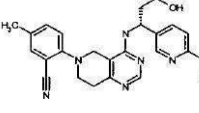
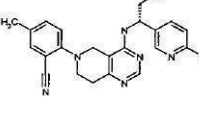
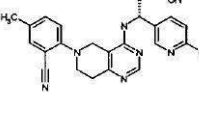
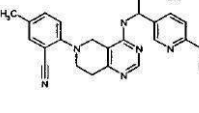
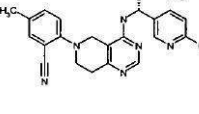
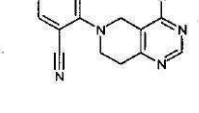
20

30

40

【 0 5 5 1 】

【表 1 - 3】

ID	構造	MW	MS (実測値)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
18	 キラル	521.02	521.4	>10000	>10000
19	 キラル	464.91		1379	>10000
20	 キラル	488.9	489.2	90	903
21	 キラル	414.51	415.5	12	31
22	 キラル	450.49	451.2	13	43
23	 キラル	416.48	417.5	6	28
24	 キラル	430.51	431.3	14	20
25	 キラル	468.48	469.4	55	136
26	 キラル	430.51	431.2	43	397
27	 キラル	390.88	391.4	11	25

10

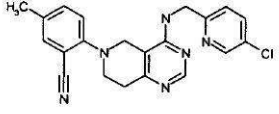
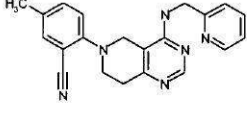
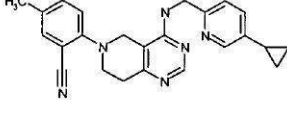
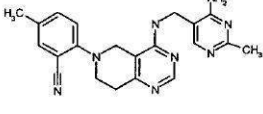
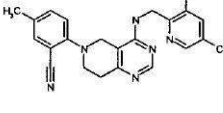
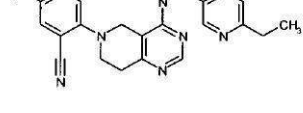
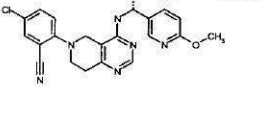
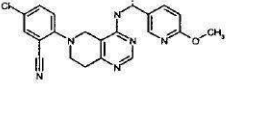
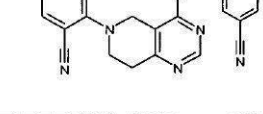
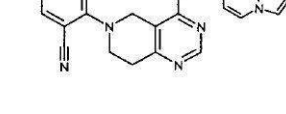
20

30

40

【 0 5 5 2 】

【表 1 - 4】

ID	構造	MW	MS (実測値)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
28		390.88	391.4	29	152
29		356.43	357.3	196	1674
30		396.5	397.3	236	377
31		386.46	387.5	16	92
32		425.32	425.3	41	50
33		384.48	385.3	38	127
34		450.93	451.3	33	105
35		436.9	437.4	23	200
36		380.45	381.3	183	1093
37		395.47	396.4	18	33

【 0 5 5 3 】

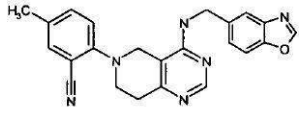
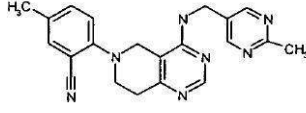
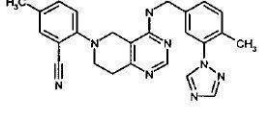
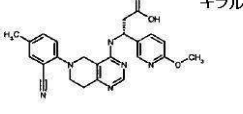
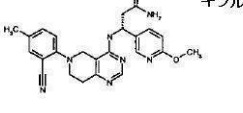
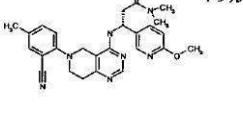
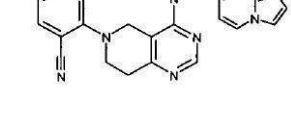
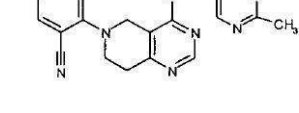
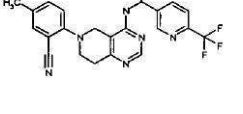
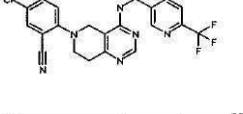
10

20

30

40

【表 1 - 5】

ID	構造	MW	MS (実測値)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
38		396.45	397.4	15	45
39		371.45	372.2	12	82
40		436.52	437.4	21	92
41		444.49		207	1676
42		443.51	444.4	26	174
43		471.56	472.5	302	2211
44		415.89	416.4	122	753
45		391.86	392.4	28	246
46		454.45	455.2	21	71
47		474.87	475.4	54	671

10

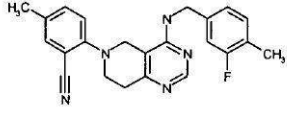
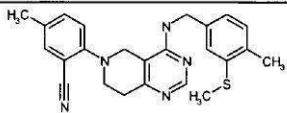
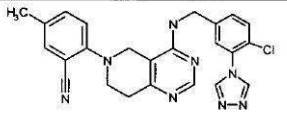
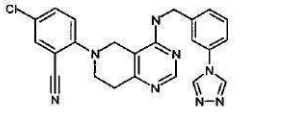
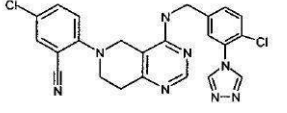
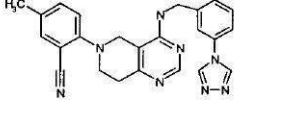
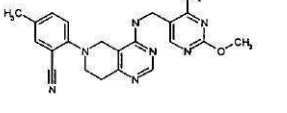
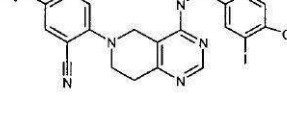
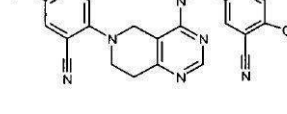
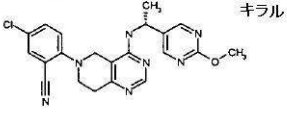
20

30

40

【 0 5 5 4 】

【表 1 - 6】

ID	構造	MW	MS (実測値)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
48		387.46	388.1	89	124
49		415.56	416.3	474	925
50		456.94	457.1	31	63
51		442.91	443.5	284	1015
52		477.36	476.8	41	286
53		422.49	423.4	65	324
54		402.46	403	32	62
55		495.36	496.4	512	1296
56		394.48	395	63	82
57		421.89	422.4	34	1724

10

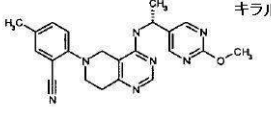
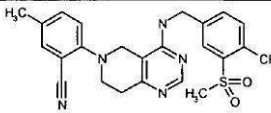
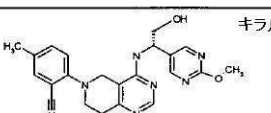
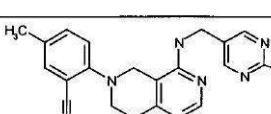
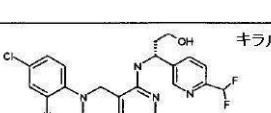
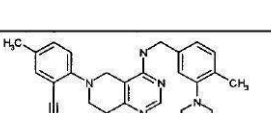
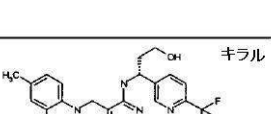
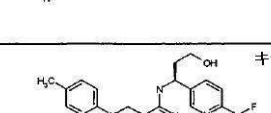
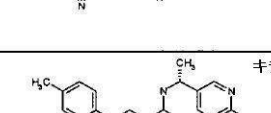
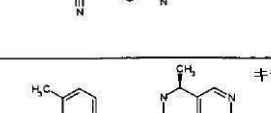
20

30

40

【 0 5 5 5 】

【表 1 - 7】

ID	構造	MW	MS (実測値)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
58	 キラル	401.47	402	10	164
59		447.56	448.6	16	55
60	 キラル	417.47	418.4	14	130
61		399.5	400.4	101	1346
62	 キラル	470.91	471.3	32	273
63		454.58	455.4	96	1121
64	 キラル	468.48	469.4	23	59
65	 キラル	468.48	469.3	806	5419
66	 キラル	385.47	386.1	14	30
67	 キラル	385.47	385.9	486	3797

10

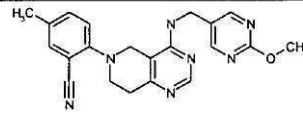
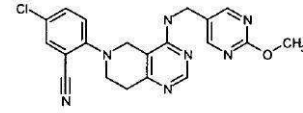
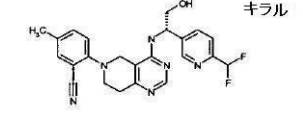
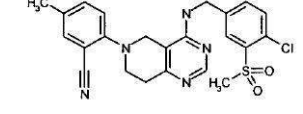
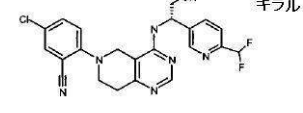
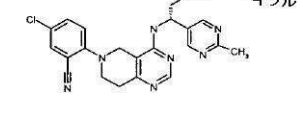
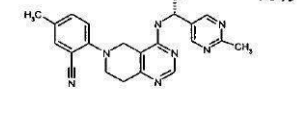
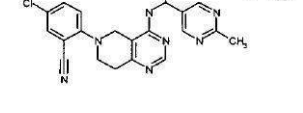
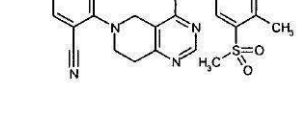
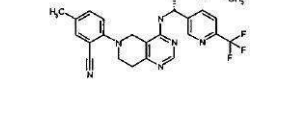
20

30

40

【 0 5 5 6 】

【表 1 - 8】

ID	構造	MW	MS (実測値)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
68		387.44	388.3	13	42
69		407.86	407.8	42	224
70		436.46	437.3	7	33
71		467.98	468.4	37	120
72		456.88	457.2	16	404
73		421.89	422.5	15	225
74		401.47	402.3	7	61
75		405.89	406.3	15	180
76		467.98	468.4	40	241
77		510.52	511.2	130	536

10

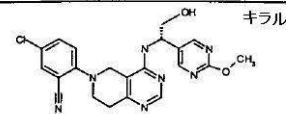
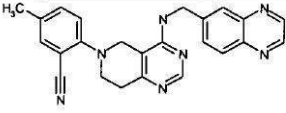
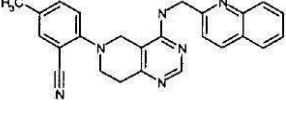
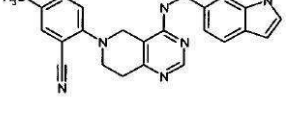
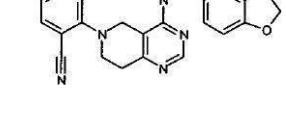
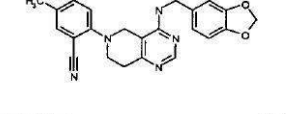
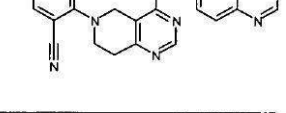
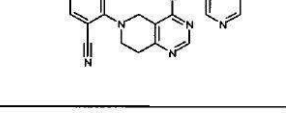
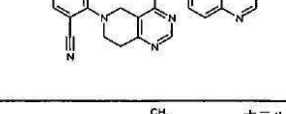
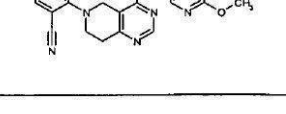
20

30

40

【 0 5 5 7 】

【表 1 - 9】

ID	構造	MW	MS (実測値)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
78	 キラル	437.89	438.2	42	854
79		407.48	408.2	34	67
80		406.49	407.3	156	263
81		394.48	395.3	423	2163
82		399.45	400.3	56	310
83		413.48	413.9	54	125
84		427.9	428.2	125	478
85		371.45	372.2	37	663
86		421.51	421.9	75	276
87	 キラル	401.47	401.8	481	5363

10

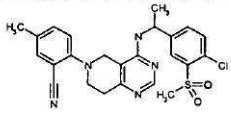
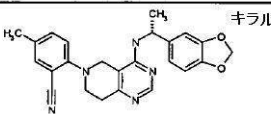
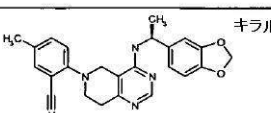
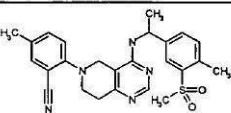
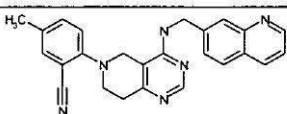
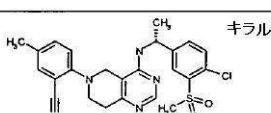
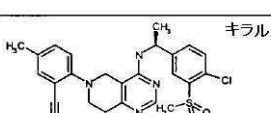
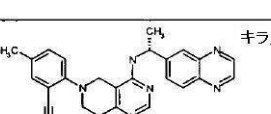
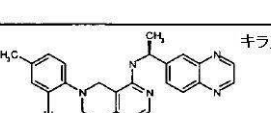
20

30

40

【 0 5 5 8 】

【表 1 - 10】

ID	構造	MW	MS (実測値)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
88		482.01	482.2	36	19
89		413.48	414.4	15	19
90		413.48	414.4	2206	7074
91		461.59	462.3	23	45
92		406.49	407.3	20	24
93		482.01	482.3	17	12
94		482.01	482.3	430	4546
95		421.51	422.5	15	45
96		421.51	422.5	570	>10000

ラットにおける静脈内投与後および経口投与後の化合物の薬物動態学的評価

実験開始の前に少なくとも24時間、雄Sprague-Dawleyラットを順化する。順化中、すべての動物に自由に食物および水を与える。しかしながら、実験開始の少なくとも12時間前に、動物のケージから食物を除去するが、水は除去しない。実験の最初の3時間は、動物に水だけを自由に与える。静脈内投薬および経口投薬についてそれぞれ少なくとも3匹の動物を試験する。静脈内用の処方物については、水(w/v)中の3%ジメチルスルホキシドと40%PEG400と残りのパーセンテージの40%Captisolとの混合物に化合物を溶解する(0.25~1mg/mL)。投薬の前に動物を計量する。測定された体重を用いて、各動物に対する用量を計算する。

用量(mL/kg) = 1mg/kg / 処方物濃度(mg/mL)

10

20

30

40

50

処方物濃度が 0.5 mg/mL 未満である場合、投薬体積は、約 2 mL/kg である。

【0559】

経口用の処方物については、水 (v/v) 中の 10% Tween 80 の 5% と、水 (w/v) 中の 0.5% メチルセルロースの 95% との混合物に本発明の化合物を懸濁する (0.5 ~ 0.75 mg/mL)。PO ラットは、代表的には、1 ~ 5 mg/kg の用量レベルに達するように IV と同じ用量の処方物 (formula) の後に経口胃管栄養を介して投薬される。IV 投薬については、投薬の 2、5、15、30、60、120、180、300、480 および 1440 分後に頸静脈カテーテルを介して血液サンプルを回収する (予めヘパリン処理された注射器を用いて)。PO 投薬については、投薬前ならびに投薬の 5、15、30、60、120、180、300、480 および 1440 分後に頸静脈カテーテルを介して血液サンプルを回収する (予めヘパリン処理された注射器を用いて)。動物から各時点において約 250 μ L の血液を得る。脱水状態を防ぐために、等体積の 0.9% 規定食塩水で置き換える。遠心分離するまで全血サンプルを氷上で維持する。次いで、4 において 14,000 rpm で 10 分間、血液サンプルを遠心し、血漿の上層を清浄なバイアルに移し、-80 で保存する。次いで、得られた血漿サンプルを液体クロマトグラフィ-タンデム質量分析によって解析する。血漿サンプルおよび投薬溶液の測定後に、血漿濃度-時間曲線をプロットする。時間無限大に外挿された濃度-時間曲線下面積 (AUC_{inf}) として血漿曝露を計算する。その AUC_{inf} を平均し、個別の動物に対する経口バイオアベイラビリティ (%F) を以下のように計算する：

$AUC_{inf}(PO) / AUC_{inf}(IV)$ 、それぞれの用量レベルに対して正規化。

【0560】

%F は、特定のレベルで本発明の化合物を経口的に投薬されたすべての動物の平均 %F として報告され得る。

【0561】

血漿タンパク質結合

本発明の化合物と血漿タンパク質との結合を、それぞれヒト血漿およびラット血漿において測定する。被験化合物の原液を、DMSO 溶液に 1 mg/mL で調製する。その原液を、試験用に 1 μ g/mL の最終的な化合物濃度が得られるようにブランク血漿に加える。平衡透析 (平衡透析装置 - 96 TM MWCO 5K Daltons, Harvard Apparatus) 法を試験目的で用いる。

【0562】

その化合物添加血漿 (1 μ g/mL) およびリン酸緩衝液 (0.1 M, pH 7.4) の各々 200 μ L をそれぞれ 96 ウェル平衡透析装置内の膜の反対側に加える。その透析装置プレートを覆い、8 プレートローター恒温器 (Big Shot III 8 プレートローター, Harvard Apparatus) において一晩 (16 時間) 37 でインキュベートする。血漿および緩衝液の区画からそれぞれアリコート (100 μ L) を採取する。緩衝液の区画からのサンプルに同じ体積のブランク血漿を加え、そして血漿の区画からのサンプルに同じ体積のリン酸緩衝液を加えることによって、マトリックス効果を排除する。通例の (3:1) タンパク質沈殿抽出手順 (内標準を含むアセトニトリル) を用いることによって、それらのサンプルを抽出する。その上清を LC/MS/MS 解析のために採取する。血漿とタンパク質との結合のパーセンテージは、以下の方法：

$\%遊離 = [遊離薬物 / 全薬物] * 100 = [(ピーク面積)_{緩衝液} / (ピーク面積)_{血漿}] * 100$

$\%結合 = 100 - \%遊離$

を用いることによって計算され得る。

【0563】

前述の記載から、本明細書中に提供される組成物および方法において様々な改変および変更が当業者には思い浮かぶだろう。添付の請求項の範囲内に入るそのようなすべての改変が、それらの中に入れられると意図される。

【0564】

10

20

30

40

50

本明細書中で引用されたすべての刊行物（例えば、特許および特許出願が挙げられるがこれらに限定されない）は、各刊行物が、その全体が示されたかのように本明細書中で参考として援用されると明示的かつ個別に示されたかのように本明細書中で参考として援用される。

【0565】

本願において与えられ、示されたような本発明の化合物の化学名の少なくともいくつかは、市販の化学物質命名ソフトウェアプログラムを用いて自動的に生成されたものであり、独立して確認されていない。この機能を実行する代表的なプログラムとしては、Open Eye Software, Inc. が販売する Lexichem 命名ツールおよび MDL, Inc. が販売する Autonom Software ツールが挙げられる。記載された化学名と示された構造とが異なる場合は、示された構造が支配する。

10

【0566】

本明細書中に示される化学構造は、ISIS（登録商標）/DRAWを用いて作成された。本明細書中の構造における炭素、酸素または窒素原子上のすべての空いている結合価（open valency）は、水素原子の存在を示す。構造内にキラル中心が存在するが、そのキラル中心について特定の立体化学が示されていない場合、そのキラル構造に関連する両方のエナンチオマーがその構造によって包含される。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P	11/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 3
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	13/10 (2006.01)	A 6 1 P 11/02
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	17/04 (2006.01)	A 6 1 P 13/08
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P 13/10
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/04
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
		A 6 1 P 37/06
		A 6 1 P 37/02
		A 6 1 P 37/08
		A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 ウェイ, チー-リャン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティー, フォスター シティ
 - ブールバード 888, ナンバーイー4
- (72)発明者 ダンクトン, マシュー アレクサンダー ジェームス
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94107, サンフランシスコ, セント フランシス ブ
 レイス ワン, アパートメント 3502
- (72)発明者 キンケード, ジョン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94114, サンフランシスコ, 24ティーエイチ スト
 リート 4451-エー
- (72)発明者 ケリー, マイケル ジー.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 91360, サウザンド オークス, サン ドーバル ブ
 レイス 790
- (72)発明者 オマホニー, ドノフ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94401, サン マテオ, ノース デラウェア ストリ
 ート 820 ナンバー304
- (72)発明者 ワン, チャン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94306, パロ アルト, アラストラデロ ロード 5
80 ナンバー204

審査官 前田 恵彦

- (56)参考文献 国際公開第2006/119504(WO, A1)
国際公開第2003/104230(WO, A1)
国際公開第2001/051490(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 471/00

A61K 31/00

C07D 519/00

CAplus/REGISTRY(STN)