(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2006-507236
(P2006-507236A)
(43)公表日　平成18年3月2日(2006.3.2)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	118Z	4C065
A61K 31/519	(2006.01)	C07D 471/04	CSP	4C086
A61P 1/02	(2006.01)	A61K 31/519		
A61P 1/04	(2006.01)	A61P 1/02		
A61P 1/16	(2006.01)	A61P 1/04		

審査請求 有　予備審査請求 有　（全 45 頁）　最終頁に続く

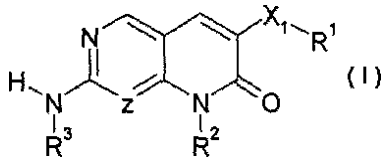
(21)出願番号　特願2004-526812 (P2004-526812)
(86)(22)出願日　平成15年7月29日 (2003.7.29)
(85)翻訳文提出日　平成17年3月31日 (2005.3.31)
(86)国際出願番号　PCT/EP2003/008357
(87)国際公開番号　WO2004/014907
(87)国際公開日　平成16年2月19日 (2004.2.19)
(31)優先権主張番号　60/401,491
(32)優先日　平成14年8月6日 (2002.8.6)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　591003013
エフ．ホフマン－ラ　ロシュ　アーゲー
F．　HOFFMANN－LA　ROCHE　AKTIENGESELLSCHAFT
スイス・シーエイチ－４０７０バーゼル・グレンツアーヘルストラツセ１２４
(74)代理人　100078662
弁理士　津国　肇
(74)代理人　100075225
弁理士　篠田　文雄
(72)発明者　ゴールドスタイン，デービッド・マイケル
アメリカ合衆国、カリフォルニア　９５１３８、サンノゼ、ロクスバラ・コート　５２８３

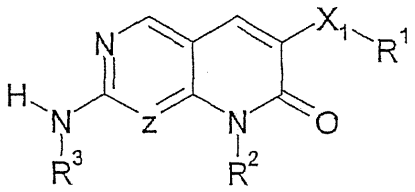
最終頁に続く

(54)【発明の名称】ｐ－３８ＭＡＰキナーゼインヒビターとしての６－アルコキシ－ピリド－ピリミジン類

(57)【要約】
本発明は、式（Ｉ）［式中、R^1は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、又は－CH_2－アルケニルであり、X^1は、Ｏ、ＮＨ、Ｎ（アルキル）、Ｓ又は－Ｃ（＝Ｏ）であり、Ｚは、Ｎ又はＣＨであり；そしてR^2及びR^3は、本明細書と同義である］の化合物、これらを含む薬剤組成物、及びこれらの使用方法を提供する。


(I)

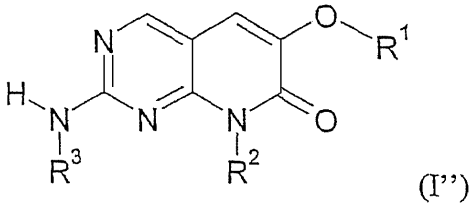
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】



式 I

［式中、
Ｚは、Ｎ又はＣＨであり；
X^1は、Ｏ、NR^4（ここで、R^4は、水素又はアルキルである）、Ｓ又はＣ＝Ｏであり；
R^1は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル又は－CH_2－アルケニルであり；
R^2は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルキレン－Ｃ（Ｏ）－R^{21}（ここで、R^{21}は、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである）、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシル、又はNR^{22}－Ｙ－R^{23}（ここで、Ｙは、－Ｃ（Ｏ）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）NR^{24}、Ｓ（Ｏ）$_2$又はＳ（Ｏ）$_2N R^{25}$であり；R^{22}、R^{24}及びR^{25}は、独立に水素又はアルキルであり；そしてR^{23}は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル又は場合により置換されているフェニルである）であり；そして
R^3は、アルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル置換シクロアルキル、ヘテロ置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、又は－ヘテロシクロアミノ－SO_2－R^{12}（ここで、R^{12}は、ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルである）である］で示される化合物、又はその薬剤学的に許容しうる塩、水和物若しくはプロドラッグ。
【請求項２】
R^1が、－CH_2－アルケニルの代わりにアルケニレンであり、そしてR^3も、加えるにＨである場合を除く、請求項１記載の式（Ｉ）の化合物、又はその薬剤学的に許容しうる塩、水和物若しくはプロドラッグ。
【請求項３】
Ｚが、Ｎであり、X^1が、Ｏであり、R^1が、アルキルであり、R^2が、Ｈ又はアルキルであり、そしてR^3が、ヘテロアルキル又はヘテロシクリルである、請求項１又は２記載の化合物。
【請求項４】
ヘテロアルキルが、アルコキシアルキルであり、そしてヘテロシクリルが、１個の環原子がＣでなくＯ又はＮのいずれかである、６個の環原子の飽和の非芳香環基（場合によりＮでアルキル－SO_2－又はアルコキシカルボニル－により置換されている）である、請求項３記載の化合物。
【請求項５】
X^1が、－Ｏ－である、請求項１又は２のいずれか１項記載の化合物。

【請求項６】
R^1が、アルキル又はシクロアルキルである、請求項１、２又は５のいずれか１項記載の化合物。
【請求項７】
R^3が、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル置換シクロアルキル、ヘテロ置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリルアルキルである、請求項１、２、５又は６のいずれか１項記載の化合物。
【請求項８】
R^3が、シクロアルキル、ヘテロアルキル置換シクロアルキル、ヘテロ置換シクロアルキル、ヘテロアルキル又はヘテロシクリルである、請求項１、２、５又は６～７のいずれか１項記載の化合物。
【請求項９】
R^3が、場合により置換されているヘテロシクリルである、請求項１、２、５又は６～８のいずれか１項記載の化合物。
【請求項１０】
R^3が、ヒドロキシアルキル又はアルコキシアルキルである、請求項１、２、５又は６～９のいずれか１項記載の化合物。
【請求項１１】
R^2が、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル又はヘテロアルキルである、請求項１、２、５又は６～１０のいずれか１項記載の化合物。
【請求項１２】
R^2が、アルキル又はヒドロキシアルキルである、請求項１、２、５又は６～１１のいずれか１項記載の化合物。
【請求項１３】
式（Ｉ″）：
【化２】



(I'')

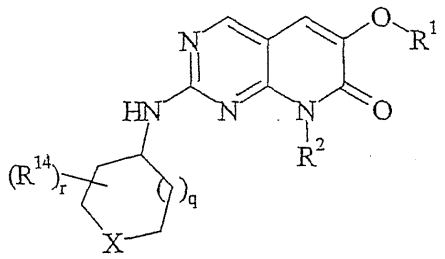
［式中、
R^1は、アルキルであり；
R^2は、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル及びヘテロアルキルから選択され；そして
R^3は、ヘテロアルキル又はヘテロシクリルである］で示される、請求項１又は２記載の化合物、又は薬剤学的に許容しうるその塩。
【請求項１４】
R^3が、（１－ヒドロキシ－２－メチル）－プロパ－２－イル、１－ヒドロキシ－ペンタン－２－イル、（Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジメチル－プロピル、（Ｒ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジメチル－プロピル、（Ｓ）－２－ヒドロキシ－１－メチル－エチル、１－ヒドロキシメチル－シクロペンタン－１－イル、２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル、３－メトキシ－１－（２－メトキシ－エチル）プロピル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル、１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル、１－（カルボキシエチル）ピペリジン－４－イル、１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル、及びモルホリニルから選択される、請求項１３記載の化合物。
【請求項１５】
R^1が、エチルであり；

R^2が、メチルであり；そして
R^3が、（１－ヒドロキシ－２－メチル）－プロパ－２－イル、１－ヒドロキシ－ペンタン－２－イル、（Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジメチル－プロピル、（Ｒ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジメチル－プロピル、（Ｓ）－２－ヒドロキシ－１－メチル－エチル、１－ヒドロキシメチル－シクロペンタン－１－イル、２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル、３－メトキシ－１－（２－メトキシ－エチル）プロピル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル、１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル、１－（カルボキシエチル）ピペリジン－４－イル、１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル、及びモルホリニルから選択される、請求項１４記載の化合物。

【請求項１６】

下記式：

【化３】



［式中、
Ｘは、－Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｎ（R^{12a}）－、又は－ＣＨ（R^{12b}）－であり；
R^{12a}は、水素、C_{1-4}アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）R^{15}、－Ｃ（Ｏ）$_2R^{15}$、及び－Ｓ（Ｏ）$_2$（C_{1-4}アルキル）から選択され；
R^{12b}は、水素、C_{1-4}アルキル、－ＯR^{15}、－Ｃ（＝Ｏ）R^{15}、－Ｃ（Ｏ）$_2R^{15}$、及び－Ｓ（Ｏ）$_2$（C_{1-4}アルキル）から選択され；
R^{14}は、C_{1-4}アルキル、オキソ（＝Ｏ）、－ＯR^{15}、－Ｃ（＝Ｏ）R^{15}、－Ｃ（Ｏ）$_2R^{15}$、及び－Ｓ（Ｏ）$_2$（C_{1-4}アルキル）から選択され；そして
R^{15}は、存在ごとに他のR^{15}からは互いに独立に、水素及びC_{1-4}アルキルから選択され；
ｑは、０又は１であり；そして
ｒは、０、１又は２である］で示される、請求項１３記載の化合物。

【請求項１７】

Ｘが、－Ｎ（R^{12a}）－であり、そしてR^{12a}が、－Ｓ（Ｏ）$_2$（C_{1-4}アルキル）である、請求項１６記載の化合物、又はその異性体、プロドラッグ、若しくは薬剤学的に許容しうる塩。

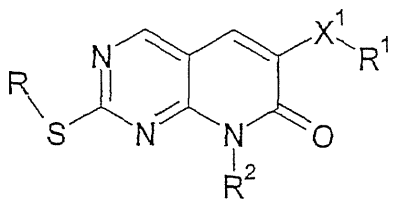
【請求項１８】

治療活性物質としての、請求項１～１７のいずれか１項記載の化合物。

【請求項１９】

請求項１～１７のいずれか１項記載の式（Ｉ）の化合物の製造方法であって、一般式（Ie）：

【化４】



［式中、R^1、X^1、R^2及びR^3は、請求項１と同義であり、そしてＲは、アルキルである

］で示される化合物又はその対応するスルホキシドをR^3-NH_2で処理すること、及び生じた生成物を場合によりR^2-L（ここで、R^2は、アルキルであり、そしてＬは、脱離基である）と反応させることを特徴とする方法。

【請求項２０】

薬剤学的に許容しうる賦形剤と請求項１～１７のいずれか１項記載の化合物とを含む、薬剤組成物。

【請求項２１】

ｐ３８介在疾患の処置用医薬の製造のための、請求項１～１７のいずれか１項記載の化合物の使用。

【請求項２２】

該ｐ３８介在疾患が、慢性関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、クローン病、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、乾癬、成人呼吸窮迫症候群、喘息、又は慢性閉塞性肺疾患である、請求項２１記載の使用。

【請求項２３】

該ｐ３８介在疾患が、アルツハイマー病である、請求項２１記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、ピリドピリミジン類及びその誘導体に関する。詳細には、本発明は、２，６－二置換７－オキソ－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン類、これを含む製剤、及びこれを使用する方法を提供する。

【０００２】

マイトジェン活性化プロテイン（ＭＡＰ）キナーゼは、二重リン酸化によりその基質を活性化するプロリン指向セリン／トレオニンキナーゼのファミリーである。このキナーゼは、栄養及び浸透圧ストレス、ＵＶ光、増殖因子、エンドトキシン、及び炎症性サイトカイン類を含む、色々なシグナルにより活性化される。ＭＡＰキナーゼの１つの群は、種々のアイソホーム（例えば、ｐ３８α、ｐ３９β、ｐ３８γ及びｐ３８δ）を含むｐ３８キナーゼ群である。ｐ３８キナーゼは、転写因子並びに他のキナーゼのリン酸化及び活性化を担当しており、そして物理及び化学ストレス、前炎症性サイトカイン類並びに細菌性リポ多糖により活性化される。

【０００３】

更に重要なことに、ｐ３８リン酸化の産物は、ＴＮＦ及びＩＬ－１を含む炎症性サイトカイン類、並びにシクロオキシゲナーゼ－２の産生に介在することが証明されている。これらのサイトカインのそれぞれは、多数の病状及び症状に関係している。例えば、ＴＮＦ－αは、活性化単球及びマクロファージにより主として産生されるサイトカインである。その過剰な又は無秩序な産生は、慢性関節リウマチの病理発生において原因となる役割を果たすことで関係している。更に最近になって、ＴＮＦ産生の阻害が、炎症、炎症性腸疾患、多発性硬化症及び喘息の治療に広く応用できることが証明されている。

【０００４】

ＴＮＦはまた、ＨＩＶ、インフルエンザウイルス、及びヘルペスウイルス［特に、１型単純ヘルペスウイルス（ＨＳＶ－１）、２型単純ヘルペスウイルス（ＨＳＶ－２）、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）、水痘帯状疱疹ウイルス（varicella-zoster virus）（ＶＺＶ）、エプスタインバーウイルス、６型ヒトヘルペスウイルス（ＨＨＶ－６）、７型ヒトヘルペスウイルス（ＨＨＶ－７）、８型ヒトヘルペスウイルス（ＨＨＶ－８）、仮性狂犬病及び鼻気管炎ウイルスを含む］のような、ウイルス感染症にも関係している。

【０００５】

同様に、ＩＬ－１は、活性化単球及びマクロファージにより産生され、そして慢性関節リウマチ、発熱及び骨吸収の減少を含む多くの病態生理学的応答において役割を果たしている。

【０００６】

更に、ｐ３８の関与は、卒中、アルツハイマー病、変形性関節症、肺外傷、敗血症ショック、血管形成、皮膚炎、乾癬、及びアトピー性皮膚炎に関わっている。J. Exp. Opin. Ther. Patents, (2000), Vol. 10(1)。

【０００７】

ｐ３８キナーゼの阻害によるこれらのサイトカインの阻害は、これらの病状の多くを制御し、緩和し、そして軽減することに役立つ。

【０００８】

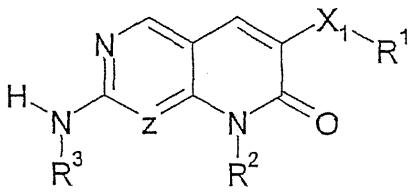
ある種の６－アリール－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－オン類、－７－イミン類及び－７－チオン類は、タンパク質チロシンキナーゼが介在する細胞増殖のインヒビターとしてWO 96/34867に開示されている。他の６－アリール－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン類及びナフチリジン類もまた、チロシンキナーゼのインヒビターとしてWO 96/15128に開示されている。６－アルキル－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－オン類は、サイクリン依存性キナーゼのインヒビターとしてWO 98/33798に開示されている。ある種の４－アミノ－ピリドピリミジン類は、ジヒドロ葉酸レダクターゼのインヒビターとしてEP 0,278,686に開示されている。ｐ３８キナーゼのインヒビターである化合物は、以下の特許及び特許出願：米国特許第6,316,464号、米国特許第6,451,804号、米国特許第6,506,749号、米国特許第6,518,276 B2号、米国出願第09/693,364号（WO 01/29042）、及び米国出願第10/073,845号（WO 02/64594）に開示されている。

【０００９】

本発明の１つの態様は、（ｉ）式（Ｉ）：

【００１０】

【化５】



式 I

【００１１】

［式中、

Ｚは、Ｎ又はＣＨであり；

X^1は、Ｏ、Ｓ、Ｃ（＝Ｏ）、又はNR^4（ここで、R^4は、水素又はアルキルである）であり；

R^1は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、又は－CH_2－アルケニルであり；

R^2は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルキレン－Ｃ（Ｏ）－R^{21}（ここで、R^{21}は、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである）、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシル、又はNR^{22}－Ｙ－R^{23}（ここで、Ｙは、－Ｃ（Ｏ）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）NR^{24}、Ｓ（Ｏ）$_2$又はＳ（Ｏ）$_2NR^{25}$であり；R^{22}、R^{24}及びR^{25}は、独立に水素又はアルキルであり；そしてR^{23}は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル又は場合により置換されているフェニルである）であり；そして

R^3は、アルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル置換シクロアルキル、ヘテロ置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、又は－ヘテロシクロアミノ－SO_2－R^{12}（ここで、R^{12}は、ハ

ロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルである）である］で表される化合物、及びその薬剤学的に許容しうる塩、水和物又はプロドラッグを提供する。

【００１２】

更に具体的には、本発明は以下を提供する：

（ii）R^1が、－CH_2－アルケニルの代わりにアルケニレンであり、そしてR^3も、加えるにHである場合を除く、（ｉ）に定義される式（Ｉ）の化合物、又はその薬剤学的に許容しうる塩、水和物若しくはプロドラッグ；あるいは

（iii）Ｚが、Ｎであり、X^1が、Ｏであり、R^1が、アルキルであり、R^2が、Ｈ又はアルキルであり、そしてR^3が、ヘテロアルキル又はヘテロシクリルである、化合物（ｉ）又は（ii）；

（iv）ヘテロアルキルが、アルコキシアルキルであり、そしてヘテロシクリルが、１個の環原子がＣでなくＯ又はＮのいずれかである、６個の環原子の飽和の非芳香環基（場合によりＮでアルキル－SO_2－又はアルコキシカルボニルにより置換されている）である（iii）の化合物；あるいは

（ｖ）X^1が、－Ｏ－である、（ｉ）又は（ii）の化合物；あるいは

（vi）R^1が、アルキル又はシクロアルキルである、（ｉ）、（ii）又は（ｖ）の化合物；あるいは

（vii）R^3が、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル置換シクロアルキル、ヘテロ置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリルアルキルである、（ｉ）、（ii）、（ｖ）、又は（vi）の化合物；あるいは

（viii）R^3が、シクロアルキル、ヘテロアルキル置換シクロアルキル、ヘテロ置換シクロアルキル、ヘテロアルキル又はヘテロシクリルである、（ｉ）、（ii）、（ｖ）又は（vi）～（vii）の化合物；あるいは

（ix）R^3が、場合により置換されているヘテロシクリルである、（ｉ）、（ii）、（ｖ）又は（vi）～（viii）の化合物；あるいは

（ｘ）R^3が、ヒドロキシアルキル又はアルコキシアルキルである、（ｉ）、（ii）、（ｖ）又は（vi）～（ix）の化合物；あるいは

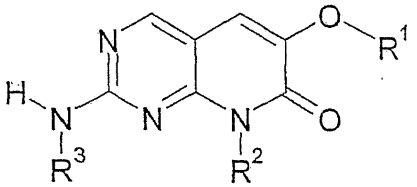
（xi）R^2が、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル又はヘテロアルキルである、（ｉ）、（ii）、（ｖ）又は（vi）～（ｘ）の化合物；あるいは

（xii）R^2が、アルキル又はヒドロキシアルキルである、（ｉ）、（ii）、（ｖ）又は（vi）～（xi）の化合物；あるいは

（xiii）式（Ｉ″）：

【００１３】

【化６】



【００１４】

［式中、

R^1は、アルキルであり；

R^2は、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル及びヘテロアルキルから選択され；そして

R^3は、ヘテロアルキル又はヘテロシクリルである］で示される、（ｉ）又は（ii）の化合物、又は薬剤学的に許容しうるその塩；あるいは

（xiv）R^3が、（１－ヒドロキシ－２－メチル）－プロパ－２－イル、１－ヒドロキシ－ペンタン－２－イル、（Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジメチル－プロピル、（Ｒ）

－２－ヒドロキシ－１，２－ジメチル－プロピル、（Ｓ）－２－ヒドロキシ－１－メチル－エチル、１－ヒドロキシメチル－シクロペンタン－１－イル、２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル、３－メトキシ－１－（２－メトキシ－エチル）プロピル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル、１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル、１－（カルボキシエチル）ピペリジン－４－イル、１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル、及びモルホリニルから選択される、（xiii）の化合物；あるいは

（xv）R^1が、エチルであり；

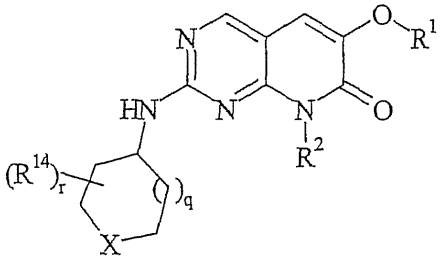
R^2が、メチルであり；そして

R^3が、（１－ヒドロキシ－２－メチル）－プロパ－２－イル、１－ヒドロキシ－ペンタン－２－イル、（Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジメチル－プロピル、（Ｒ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジメチル－プロピル、（Ｓ）－２－ヒドロキシ－１－メチル－エチル、１－ヒドロキシメチル－シクロペンタン－１－イル、２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル、３－メトキシ－１－（２－メトキシ－エチル）プロピル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル、１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル、１－（カルボキシエチル）ピペリジン－４－イル、１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル、及びモルホリニルから選択される、（xiv）の化合物；あるいは

（xvi）下記式：

【００１５】

【化７】



【００１６】

［式中、

Ｘは、－Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｎ（R^{12a}）－、又は－ＣＨ（R^{12b}）－であり；

R^{12a}は、水素、C_{1-4}アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）R^{15}、－Ｃ（Ｏ）$_2R^{15}$、及び－Ｓ（Ｏ）$_2$（C_{1-4}アルキル）から選択され；

R^{12b}は、水素、C_{1-4}アルキル、－ＯR^{15}、－Ｃ（＝Ｏ）R^{15}、－Ｃ（Ｏ）$_2R^{15}$、及び－Ｓ（Ｏ）$_2$（C_{1-4}アルキル）から選択され；

R^{14}は、C_{1-4}アルキル、オキソ（＝Ｏ）、－ＯR^{15}、－Ｃ（＝Ｏ）R^{15}、－Ｃ（Ｏ）$_2R^{15}$、及び－Ｓ（Ｏ）$_2$（C_{1-4}アルキル）から選択され；そして

R^{15}は、存在ごとに他のR^{15}からは互いに独立に、水素及びC_{1-4}アルキルから選択され；

ｑは、０又は１であり；そして

ｒは、０、１又は２である］で示される、（xiii）の化合物；あるいは

（xvii）Ｘが、－Ｎ（R^{12a}）－であり、そしてR^{12a}が、－Ｓ（Ｏ）$_2$（C_{1-4}アルキル）である、（xvi）の化合物。

【００１７】

本発明の別の態様は、式（Ｉ）の化合物と、薬剤学的に許容しうるその担体、希釈剤、又は賦形剤とを含む、薬剤処方を提供する。

【００１８】

式（Ｉ）の化合物及び上述のその塩は、プロテインキナーゼのインヒビターであり、そしてインビボでｐ３８に対する有効活性を示す。これらはまた、サイクリン依存性キナーゼやチロシンキナーゼに比較すると、ｐ３８キナーゼに対して選択的である。したがって本発明の化合物は、ＴＮＦやＩＬ－１のような前炎症性サイトカイン類が介在する疾患の処置に使用することができる。よって、本発明の別の態様は、ｐ３８介在疾患又は症状を

処置するための方法であって、治療有効量の式（Ｉ）の化合物をこのような処置を必要とする患者に投与する方法を提供する。

【００１９】

特に断りない限り、本明細書及び請求の範囲において使用される以下の用語は、後述の意味を有する：

【００２０】

H^1又は本明細書に具体的に例示されるもの。

【００２１】

「アシル」は、－Ｃ（Ｏ）Ｒ基［ここで、Ｒは、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニル又はフェニルアルキルである（ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、及びフェニルアルキルは、本明細書に定義される）］を意味する。代表例は、特に限定されないが、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又は本明細書に具体的に例示されるものを含む。

【００２２】

「アシルアミノ」は、－ＮＲ′Ｃ（Ｏ）Ｒ基［ここで、Ｒ′は、水素又はアルキルであり、そしてＲは、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニル又はフェニルアルキルである（ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、及びフェニルアルキルは、本明細書に定義される）］を意味する。代表例は、特に限定されないが、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又は本明細書に具体的に例示されるものを含む。

【００２３】

「アルケニル」は、少なくとも１個の二重結合を含む、２～６個の炭素原子の直鎖の一価炭化水素基又は３～６個の炭素原子の分岐の一価炭化水素基、例えば、エテニル、プロペニルなど又は本明細書に具体的に例示されるものを意味する。

【００２４】

よって、本明細書において$-CH_2-$Ｒ基［ここで、Ｒは、本明細書に定義されるアルケニル基である］について言及されるとき、これは、特に限定されないが、（$-CH_2-CH=CH_2$）、（$-CH_2-CH=CH-CH_3$）など又は本明細書に具体的に例示されるもののような基を含む。

【００２５】

「アルコキシ」は、－ＯＲ基［ここで、Ｒは、本明細書に定義されるアルキルである］、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど又は本明細書に具体的に例示されるものを意味する。

【００２６】

「アルキル」は、１～８個の炭素原子の直鎖の飽和一価炭化水素基又は３～８個の炭素原子の分岐の飽和一価炭化水素基、例えば、メチル、エチル、プロピル、２－プロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチルなど又は本明細書に具体的に例示されるものを意味する。好ましくは、アルキル基は、１～６個の炭素原子の直鎖アルキル又は３～６個の炭素原子の分岐アルキルであり、更に好ましくは１～４個の炭素原子の直鎖アルキル又は３若しくは４個の炭素原子の分岐アルキルである。

【００２７】

「アルキレン」は、１～６個の炭素原子の直鎖の飽和二価炭化水素基又は３～６個の炭素原子の分岐の飽和二価炭化水素基、例えば、メチレン、エチレン、２，２－ジメチルエチレン、プロピレン、２－メチルプロピレン、ブチレン、ペンチレンなど又は本明細書に具体的に例示されるものを意味する。

【００２８】

「アルキルチオ」は、－ＳＲ基［ここで、Ｒは、上記と同義のアルキルである］、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオなど又は本明細書に具体的に例

示されるものを意味する。

【００２９】

「アリール」は、場合により、好ましくはアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、－SO_2ＮＲ′Ｒ″（ここで、Ｒ′及びＲ″は、独立に水素又はアルキルである）、Ｙ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ（ここで、Ｙは、存在しないか、又はアルキレン基であり、そしてＲは、水素、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである）、ヘテロアルキル、ヘテロアルキルオキシ、ヘテロアルキルアミノ、ハロ、ニトロ、シアノ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、ヘテロアルキルスルホニルアミノ、スルホンアミド、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、ヘテロシクリル及び／又はヘテロシクリルアルキルよりなる群から選択される１個以上の置換基、好ましくは１個、２個、又は３個の置換基により独立に置換されている、一価の単環式又は二環式芳香族炭化水素基を意味する。更に具体的には、アリールという用語は、特に限定されないが、フェニル、クロロフェニル、メトキシフェニル、２－フルオロフェニル、２，４－ジフルオロフェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、及びその誘導体又は本明細書に具体的に例示されるものを含む。

【００３０】

「アリールオキシ」は、－ＯＲ基［ここで、Ｒは、本明細書に定義されるアリールである］、例えば、フェノキシ又は本明細書に具体的に例示されるものを意味する。

【００３１】

「アリールオキシカルボニル」は、Ｒ－Ｃ（＝Ｏ）－基［ここで、Ｒは、アリールオキシである］、例えば、フェノキシカルボニル又は本明細書に具体的に例示されるものを意味する。

【００３２】

「シクロアルキル」とは、３～７個の環炭素の飽和一価環状炭化水素基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、４－メチル－シクロヘキシルなど又は本明細書に具体的に例示されるものをいう。

【００３３】

「シクロアルキルアルキル」は、－R^aR^b基［ここで、R^aは、アルキレン基であり、そしてR^bは、本明細書に定義されるシクロアルキル基である］、例えば、シクロヘキシルメチルなど又は本明細書に具体的に例示されるものを意味する。

【００３４】

「置換シクロアルキル」は、１個、２個又は３個（好ましくは１個）の環水素原子が、シアノ又は－Ｙ－Ｃ（Ｏ）Ｒ（ここで、Ｙは、存在しないか、又はアルキレン基であり、そしてＲは、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、又は場合により置換されているフェニルである）により独立に置換されている、本明細書に定義されるシクロアルキル基又は本明細書に具体的に例示されるものを意味する。「ジアルキルアミノ」は、－ＮＲＲ′基［ここで、Ｒ及びＲ′は、独立に本明細書に定義されるアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、又はシクロアルキルアルキル基を表す］を意味する。代表例は、特に限定されないが、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジ（１－メチルエチル）アミノ、（メチル）（ヒドロキシメチル）アミノ、（シクロヘキシル）（メチル）アミノ、（シクロヘキシル）（エチル）アミノ、（シクロヘキシル）（プロピル）アミノ、（シクロヘキシルメチル）（メチル）アミノ、（シクロヘキシルメチル）（エチル）アミノなど又は本明細書に具体的に例示されるものを含む。

【００３５】

「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨード、好ましくはフルオロ及びクロロを意味する。

【００３６】

「ハロアルキル」は、１個以上の同じか又は異なるハロ原子により置換されているアルキル、例えば、－CH_2Cl、－CF_3、－CH_2CF_3、－CH_2CCl_3など又は本明細書に具体的に例示されるものを意味する。

【００３７】

「ヘテロアルキル」は、１個、２個又は３個の水素原子が、－OR^a、－$N(O)_mR^bR^c$（ここで、ｍは、０又は１である）、及び－$S(O)_nR^d$（ここで、ｎは、０～２の整数である）よりなる群［ここで、R^aは、水素、アシル、アルコキシカルボニル、アルキル、シクロアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり；R^b及びR^cは、相互に独立に、水素、アシル、アルコキシカルボニル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、モノ－若しくはジ－アルキルアミノスルホニル、アミノアルキル、モノ－若しくはジ－アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキルスルホニル又はアルコキシアルキルスルホニルであるが、ｍが１であるとき、R^b及びR^cは、両方ともアルキル、シクロアルキル及びシクロアルキルアルキルから独立に選択され；そしてｎが０であるとき、R^dは、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、又は場合により置換されているフェニルであり、そしてｎが１又は２であるとき、R^dは、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、場合により置換されているフェニル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、又はジアルキルアミノである］から独立に選択される置換基により、ヘテロアルキル基の結合点が炭素原子を介するという了解の下で置換されている、本明細書に定義されるアルキル基を意味する。好ましくはヘテロアルキルは、－OR^a（R^aは、アルキルである）により置換されている同義のアルキルである。代表例は、特に限定されないが、２－ヒドロキシエチル、３－ヒドロキシプロピル、２－ヒドロキシ－１－ヒドロキシメチルエチル、２，３－ジヒドロキシプロピル、１－ヒドロキシメチルエチル、３－ヒドロキシブチル、２，３－ジヒドロキシブチル、２－ヒドロキシ－１－メチルプロピル、２－アミノエチル、３－アミノプロピル、２－メチルスルホニルエチル、アミノスルホニルメチル、アミノスルホニルエチル、アミノスルホニルプロピル、メチルアミノスルホニルメチル、メチルアミノスルホニルエチル、メチルアミノスルホニルプロピルなど又は本明細書に具体的に例示されるものを含む。

【００３８】

「ヘテロアルキルカルボニル」は、R_a－Ｃ（＝Ｏ）－基［ここで、R_aは、ヘテロアルキル基である］を意味する。代表例は、アセチルオキシメチルカルボニル、アミノメチルカルボニル、４－アセチルオキシ－２，２－ジメチル－ブタン－２－オイル、２－アミノ－４－メチル－ペンタン－２－オイルなど又は本明細書に具体的に例示されるものを含む。

【００３９】

「ヘテロアルキルオキシ」は、R_a－Ｏ－基［ここで、R_aは、ヘテロアルキル基である］を意味する。代表例は、（Ｍｅ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－CH_2－Ｏ－など又は本明細書に具体的に例示されるものを含む。

【００４０】

「ヘテロアルキルオキシカルボニル」は、R_a－Ｃ（＝Ｏ）基［ここで、R_aは、ヘテロアルキルオキシ基である］を意味する。代表例は、１－アセチルオキシ－メトキシカルボニル（Ｍｅ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－CH_2－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－）など又は本明細書に具体的に例示されるものを含む。

【００４１】

「ヘテロアリール」は、このヘテロアリール基の結合点が、芳香環上にあるという了解の下で、Ｎ、Ｏ、又はＳから選択される１個、２個、又は３個の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子がＣである、少なくとも１個の芳香環を有する、５～１２個の環原子の一価の単環式又は二環式基を意味する。このヘテロアリール環は、場合により、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ニトロ又はシアノから選択される、１個以上の置換基、好ましくは１個又は２個の置換基により独立に置換されてい

る。更に具体的には、ヘテロアリールという用語は、特に限定されないが、ピリジル、フラニル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、ピラゾリル、ピリミジニル、ベンゾフラニル、テトラヒドロベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾオキサゾリル、キノリル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル又はベンゾチエニル、イミダゾ［１，２－ａ］－ピリジニル、イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾリル、及びこれらの誘導体又は本明細書に具体的に例示されるものを含む。

【００４２】

「ヘテロアラルキル」は、－R^aR^b基［ここで、R^aは、アルキレン基であり、そしてR^bは、本明細書に定義されるヘテロアリール基である］、例えば、ピリジン－３－イルメチル、イミダゾリルエチル、ピリジニルエチル、３－（ベンゾフラン－２－イル）プロピルなど又は本明細書に具体的に例示されるものを意味する。

【００４３】

「ヘテロアルキル置換シクロアルキル」は、このヘテロアルキル基が、炭素－炭素結合を介してシクロアルキル基に結合しているという了解の下で、このシクロアルキル基中の１個、２個又は３個の水素原子が、ヘテロアルキル基で置換されている、本明細書に定義されるシクロアルキル基を意味する。代表例は、特に限定されないが、１－ヒドロキシメチルシクロペンチル、２－ヒドロキシメチルシクロヘキシルなど又は本明細書に具体的に例示されるものを含む。

【００４４】

「ヘテロ置換シクロアルキル」は、このシクロアルキル基中の１個、２個又は３個の水素原子が、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、オキソ（Ｃ＝Ｏ）、イミノ、ヒドロキシイミノ（＝ＮＯＨ）、$NR'SO_2R^d$（ここで、Ｒ′は、水素又はアルキルであり、そしてR^dは、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである）、－Ｘ－Ｙ－Ｃ（Ｏ）Ｒ（ここで、Ｘは、Ｏ又はＮＲ′であり、Ｙは、アルキレンであるか又は存在せず、Ｒは、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、又は場合により置換されているフェニルであり、そしてＲ′は、Ｈ又はアルキルである）、又は$-S(O)_nR$（ここで、ｎは、０～２の整数であって、ｎが０であるとき、Ｒは、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、場合により置換されているフェニル又はチエニルであり、そしてｎが１又は２であるとき、Ｒは、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、場合により置換されているフェニル、チエニル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである）よりなる群から独立に選択される置換基により置換されている、本明細書に定義されるシクロアルキル基を意味する。代表例は、特に限定されないが、２－、３－、若しくは４－ヒドロキシシクロヘキシル、２－、３－、若しくは４－アミノシクロヘキシル、２－、３－、若しくは４－メタンスルホンアミド－シクロヘキシルなど、好ましくは４－ヒドロキシシクロヘキシル、３，５－ジヒドロキシ－シクロヘキシル、２－アミノシクロヘキシル又は４－メタンスルホンアミド－シクロヘキシルあるいは本明細書に具体的に例示されるものを含む。

【００４５】

「ヘテロ置換シクロアルキル－アルキル」は、R^aR^b－基［ここで、R^aは、ヘテロ置換シクロアルキル基であり、そしてR^bは、アルキレン基である］又は本明細書に具体的に例示されるものを意味する。

【００４６】

「ヘテロシクロアミノ」は、１個の環原子がＮであり、そして残りの環原子がＣである、４～８個の環原子の飽和一価環状基を意味する。代表例は、ピペリジン及びピロリジン又は本明細書に具体的に例示されるものを含む。

【００４７】

「ヘテロシクリル」は、１個又は２個、好ましくは１個の環原子が、Ｎ、Ｏ、又はＳ（Ｏ）$_n$（ここで、ｎは、０～２の整数である）、好ましくはＮ又はＯから選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子が、Ｃである（ここで、１個又は２個のＣ原子は、場合によりカルボニル基により置換されていてもよい）、３～８個、好ましくは６個の環原子の飽和又は不飽和の非芳香環式基を意味する。このヘテロシクリル環は、場合により、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、シアノアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アラルキル、－（Ｘ）$_n$－Ｃ（Ｏ）Ｒ（ここで、Ｘは、Ｏ又はＮＲ′であり、ｎは、０又は１であり、Ｒは、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ（ｎが０であるとき）、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、又は場合により置換されているフェニルであり、そしてＲ′は、Ｈ又はアルキルである）、－アルキレン－Ｃ（Ｏ）Ｒ^a（ここで、Ｒ^{a}は、アルキル、ＯＲ又はＮＲ′Ｒ″であり、そしてＲは、水素、アルキル又はハロアルキルであり、そしてＲ′及びＲ″は、独立に水素又はアルキルである）、又はＳ（Ｏ）$_n$Ｒ（ここで、ｎは、０～２の整数であって、ｎが０であるとき、Ｒは、水素、アルキル、シクロアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり、そしてｎが１又は２であるとき、Ｒは、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はヘテロアルキルである）、好ましくはアルキルスルホキシ又はアルコキシカルボニルから選択される、１個、２個、又は３個、好ましくは１個の置換基で独立に置換されていてもよい。更に具体的には、ヘテロシクリルという用語は、特に限定されないが、テトラヒドロピラニル、ピペリジノ、Ｎ－メチルピペリジン－３－イル、２－オキソ－ピペリジニル、ピペラジノ、Ｎ－メチルピロリジン－３－イル、３－ピロリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオモルホリノ－１－オキシド、チオモルホリノ－１，１－ジオキシド、４－（１，１－ジオキソ－テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラニル）、ピロリニル、イミダゾリニル、Ｎ－メタンスルホニル－ピペリジン－４－イル、及びこれらの誘導体又は本明細書に具体的に例示されるものを含む。

【００４８】

「ヘテロシクリルアルキル」は、－Ｒ^{a}Ｒ^{b}基［ここで、Ｒ^{a}は、アルキレン基であり、そしてＲ^{b}は、上記と同義のヘテロシクリル基である］、例えば、テトラヒドロピラン－２－イルメチル、２－若しくは３－ピペリジニルメチル、３－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）プロピルなど又は本明細書に具体的に例示されるものを意味する。

【００４９】

「ヒドロキシアルキル」は、同じ炭素原子が２個以上のヒドロキシ基と結合していないことを前提として、１個以上、好ましくは１個、２個又は３個のヒドロキシ基により置換されている、本明細書に定義されるアルキル基を意味する。代表例は、特に限定されないが、ヒドロキシメチル、２－ヒドロキシエチル、２－ヒドロキシプロピル、３－ヒドロキシプロピル、１－（ヒドロキシメチル）－２－メチルプロピル、２－ヒドロキシブチル、３－ヒドロキシブチル、４－ヒドロキシブチル、２，３－ジヒドロキシプロピル、２－ヒドロキシ－１－ヒドロキシメチルエチル、２，３－ジヒドロキシブチル、３，４－ジヒドロキシブチル、１，５－ジヒドロキシ－ペンター３－イル及び２－（ヒドロキシメチル）－３－ヒドロキシプロピル、好ましくは２－ヒドロキシエチル、２，３－ジヒドロキシプロピル及び１－（ヒドロキシメチル）－２－ヒドロキシエチルを含む。したがって、本明細書において使用されるとき、「ヒドロキシアルキル」という用語は、ヘテロアルキル基の部分集合又は本明細書に具体的に例示されるものを定義するために使用される。

【００５０】

「脱離基」は、従来から合成有機化学において結びついていた意味、即ち、求核試薬により置換することができる原子又は基であり、そしてハロ（クロロ、ブロモ、及びヨードなど）、アルカンスルホニルオキシ、アレーンスルホニルオキシ、アルキルカルボニルオキシ（例えば、アセトキシ）、アリールカルボニルオキシ、メシルオキシ、トシルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、アリールオキシ（例えば、２，４－ジニトロフェノキシ）、メトキシ、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミノなど又は本明細書に具体的

に例示されるものを含む。

【００５１】

「モノアルキルアミノ」は、－ＮＨＲ基［ここで、Ｒは、上記と同義のアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、又はシクロアルキルアルキル基である］、例えば、メチルアミノ、（１－メチルエチル）アミノ、ヒドロキシメチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、シクロヘキシルメチルアミノ、シクロヘキシルエチルアミノなど又は本明細書に具体的に例示されるものを意味する。

【００５２】

「場合により置換されているフェニル」は、場合により、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、アミノ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、及びアシル又は本明細書に具体的に例示されるものよりなる群から選択される、１個以上の置換基、好ましくは１個又は２個の置換基により独立に置換されているフェニル環を意味する。

【００５３】

「薬剤学的に許容しうる賦形剤」は、一般に安全で非毒性、かつ生物学的にも他の意味でも有害でない、薬剤組成物を調製するのに有用な賦形剤を意味し、そして獣医学的使用並びにヒトの薬剤としての使用に許容しうる賦形剤を含む。本明細書及び請求の範囲において使用される「薬剤学的に許容しうる賦形剤」とは、１種及び２種以上のこのような賦形剤の両者を含む。

【００５４】

化合物の「薬剤学的に許容しうる塩」は、薬剤学的に許容しうるものであり、かつ親化合物の望まれる薬理学的活性を持つ塩を意味する。このような塩は、以下を含む：（１）酸付加塩であって、無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など）と形成される塩；又は有機酸（酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、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、ケイ皮酸、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－メチルビシクロ［２．２．２］オクター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）と形成される塩；あるいは（２）親化合物中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、又はアルミニウムイオン）により置換されるか；又は有機塩基（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、トロメタミン、Ｎ－メチルグルカミンなど）と配位結合を形成するときに形成される塩。

【００５５】

「プロ－ドラッグ」及び「プロドラッグ」という用語は、本明細書では交換可能に使用され、そしてこのようなプロドラッグが哺乳動物対象に投与されると、式（Ｉ）の活性親薬物をインビボで放出する、任意の化合物のことをいう。式（Ｉ）の化合物のプロドラッグは、式（Ｉ）の化合物中に存在する１個以上の官能基を、その修飾がインビボで切断されて親化合物を放出するように修飾することにより調製される。プロドラッグは、式（Ｉ）の化合物中のヒドロキシ、アミノ、スルフヒドリル、カルボキシ又はカルボニル基が、インビボで切断されて、それぞれ遊離のヒドロキシル、アミノ、又はスルフヒドリル基が再生する任意の基に結合されている、式（Ｉ）の化合物を含む。プロドラッグの例は、特に限定されないが、式（Ｉ）の化合物中の、ヒドロキシ官能基のエステル類（例えば、酢酸、ジアルキルアミノ酢酸類、ギ酸類、リン酸類、硫酸類、及び安息香酸誘導体）及びカルバミン酸エステル類（例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノカルボニル）、カルボキシル官能基のエステル類（例えば、エチルエステル類、モルホリノエタノールエステル類）、ア

ミノ官能基のＮ－アシル誘導体（例えば、Ｎ－アセチル）、Ｎ－マンニッヒ塩基、シッフ塩基及びエナミノン類、ケトン及びアルデヒド官能基のオキシム類、アセタール類、ケタール類及びエノールエステル類などを含む（Bundegaard, H.「プロドラッグのデザイン（Design of Prodrugs）」 p1-92, Elesevier, New York-Oxford (1985)を参照のこと）。

【００５６】

「保護基」とは、分子中の反応性基に結合すると、その反応性をマスキングするか、減少させるか又は妨げる、原子の群をいう。保護基の例は、T.W. GreenとP.G. Futs,「有機化学における保護基（Protective Groups in Organic Chemistry）」（Wiley, 第2版 1991）及びHarrisonとHarrisonら,「有機合成法の概論（Compendium of Synthetic Organic Methods）」, 1-8巻（John Wiley and Sons, 1971-1996）に見い出すことができる。代表的アミノ保護基は、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル（ＣＢＺ）、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、２－トリメチルシリル－エタンスルホニル（ＳＥＳ）、トリチル及び置換トリチル基、アリルオキシカルボニル、９－フルオレニルメチルオキシカルボニル（ＦＭＯＣ）、ニトロ－ベラトリルオキシカルボニル（ＮＶＯＣ）などを含む。代表的ヒドロキシ保護基は、ヒドロキシ基が、アシル化されているか、あるいはベンジル、及びトリチルエーテル類並びにアルキルエーテル類、テトラヒドロピラニルエーテル類、トリアルキルシリルエーテル類及びアリルエーテル類のようにアルキル化されているものを含む。

【００５７】

疾患の「処置する（treating）」又は「治療（treatment）」は、以下を含む：（１）疾患を予防すること、即ち、疾患に曝露されているか、又は疾患の素因があるが、まだ疾患の症候に直面していないか、又は症候を示していない哺乳動物において、疾患の臨床症候を発現させないこと；（２）疾患を阻害すること、即ち、疾患又はその臨床症候の進展を止めるか、又は縮小すること；あるいは（３）疾患を緩和すること、即ち、疾患又はその臨床症候を緩解させること。

【００５８】

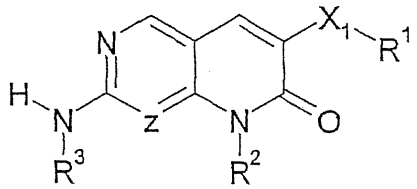
「処置有効量」は、疾患の処置のために哺乳動物に投与されるとき、このような疾患の処置を達成するのに充分な、化合物の量を意味する。「処置有効量」は、化合物、疾患及びその重篤度並びに処置される哺乳動物の年齢、体重などによって変化する。

【００５９】

本発明の１つの態様は、式（Ｉ）：

【００６０】

【化８】



式 Ｉ

【００６１】

［式中、R^1、R^2、Ｚ及びX^1は、上記と同義である］で示される化合物を提供する。

【００６２】

好ましくは、Ｚは、Ｎである。

【００６３】

好ましくは、X^1は、Ｏ、Ｓ又はＣ＝Ｏ、更に好ましくはＯである。

【００６４】

好ましくは、R^1は、アルキルである。更に好ましくは、R^1は、エチルである。

【００６５】

好ましくは、R^2は、アルキル、アリール、シクロアルキル又はヘテロアルキル、更に好ましくはメチル又はヒドロキシアルキルである。

【００６６】

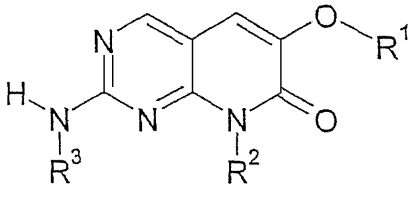
好ましくはR^3は、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル置換シクロアルキル、ヘテロ置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリルアルキルである。更に好ましくは、R^3は、シクロアルキル、ヘテロアルキル置換シクロアルキル、ヘテロ置換シクロアルキル、ヘテロアルキル又はヘテロシクリルである。R^3が、ヘテロアルキルであるとき、ヘテロアルキルR^3基の特に好ましい例は、ヒドロキシアルキル及び／又はアルコキシアルキル、例えば、（１－ヒドロキシ－２－メチル）－プロパ－２－イル、１－ヒドロキシ－ペンタン－２－イル、（Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジメチル－プロピル、（Ｒ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジメチル－プロピル、（Ｓ）－２－ヒドロキシ－１－メチル－エチル、１－ヒドロキシメチル－シクロペンタン－１－イル、２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル、及び３－メトキシ－１－（２－メトキシ－エチル）プロピルである。ヘテロシクリルR^3の特に好ましい例は、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル、１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル、１－（カルボキシエチル）ピペリジン－４－イル、１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル、及びモルホリニルを含む。本発明の別の態様では、本発明の好ましい化合物は、R^3が、４－ヒドロキシシクロヘキシル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル、１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル、シクロペンチル、（Ｓ）－（２－ヒドロキシ－１，２－ジメチル）プロピル、２，２－ジエトキシエチル、２，２－ジメトキシエチル、３－ヒドロキシピリジン－２－イル、（Ｓ）－（１－ヒドロキシメチル－２－メチル）プロピル、４－（２－（Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノ）エトキシ）フェニル、ベンジル、フェニル、ブチル、ドデシル、２－ヒドロキシエチル、３－メチルブチル、２－メチルプロピル、（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチル）エチル、２，３－ジヒドロキシプロピル、３－ヒドロキシプロピル、ヘキシル、ピリジン－２－イル、２－モルホリノエチル、２－（ピペリジン－１－イル）エチル、シクロヘキシルメチル、１－（ヒドロキシメチル）ブチル、４－フルオロフェニル、シクロプロピルメチル、２－メトキシエチル、３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）プロピル、イソプロピル、メチル、３－フリルメチル、１－オキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル、１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル、１－フェニルプロピル、フェネチル、４－（２－ヒドロキシエチル）フェニル、３－（４－メチルピペラジン－１－イル）プロピル、４－ヒドロキシブチル、３－モルホリノプロピル、３－（２－ピロリジノン－１－イル）プロピル、２－アセトアミドエチル、２－（ピリジン－２－イル）エチル、ペンチル、２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル、２－（ピロリジン－１－イル）エチル、３－（ピロリジン－１－イル）プロピル、エチル、５－メチルピリジン－２－イル、プロピル、メチル、シクロプロピル、（１－ヒドロキシメチル－３－メチルチオ）プロピル、（１－ヒドロキシメチル）シクロペンチル、１，１－ジメチルプロピル、３－エトキシ－３－オキソ－プロピル、３－メトキシプロピル、シクロブチル、１－（オキソ－エトキシメチル）ピペリジン－４－イル、４－メトキシシクロヘキシル、３，５－ジヒドロキシ－シクロヘキシル、２－シクロヘキシルエチル、（２－メチルチアゾール－５－イル）メチル、イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－６－イルメチル、４－フェニルブチル、２－（４－アミノフェニル）エチル、ピリジン－３－イル、テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル、及び（１－ヒドロキシメチル）ブチルから選択される、上記式（Ｉ）の化合物である。

【００６７】

別の群の好ましい化合物は、式（Ｉ″）：

【００６８】

【化９】



(I'')

【００６９】

［式中、

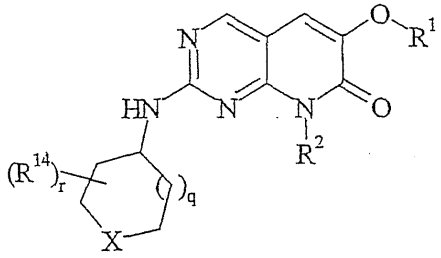
R^1は、アルキル、更に好ましくはエチルであり；R^2は、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル及びヘテロアルキル（更に好ましくはメチル又はヒドロキシアルキル）から選択され；そしてR^3は、ヘテロアルキル又はヘテロシクリルである］を有する化合物である。更に好ましいのは、R^1及びR^2が、直前に列挙された基から選択され、そしてR^3が、（１－ヒドロキシ－２－メチル）－プロパ－２－イル、１－ヒドロキシ－ペンタン－２－イル、（Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジメチル－プロピル、（Ｒ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジメチル－プロピル、（Ｓ）－２－ヒドロキシ－１－メチル－エチル、１－ヒドロキシメチル－シクロペンタン－１－イル、２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル、３－メトキシ－１－（２－メトキシ－エチル）プロピル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル、１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル、１－（カルボキシエチル）ピペリジン－４－イル、１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル、及びモルホリニルから選択される、直前に定義された式（Ｉ″）の化合物である。更に別の好ましいものは、R^1が、エチルであり、R^2が、メチルであり、そしてR^3が、（１－ヒドロキシ－２－メチル）－プロパ－２－イル、１－ヒドロキシ－ペンタン－２－イル、（Ｓ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジメチル－プロピル、（Ｒ）－２－ヒドロキシ－１，２－ジメチル－プロピル、（Ｓ）－２－ヒドロキシ－１－メチル－エチル、１－ヒドロキシメチル－シクロペンタン－１－イル、２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル、３－メトキシ－１－（２－メトキシ－エチル）プロピル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル、１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル、１－（カルボキシエチル）ピペリジン－４－イル、１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル、及びモルホリニルである化合物である。

【００７０】

好ましい化合物の更に別の群は、下記式：

【００７１】

【化１０】



【００７２】

［式中、R^1及びR^2は、上記と同義であり、Ｘは、－Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｎ（R^{12a}）－、又は－ＣＨ（R^{12b}）－であり；R^{12a}は、水素、C_{1-4}アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）R^{15}、－Ｃ（Ｏ）$_2R^{15}$、及び－Ｓ（Ｏ）$_2$（C_{1-4}アルキル）から選択され；R^{12b}は、水素、C_{1-4}アルキル、－ＯR^{15}、－Ｃ（＝Ｏ）R^{15}、－Ｃ（Ｏ）$_2R^{15}$、及び－Ｓ（Ｏ）$_2$（C_{1-4}アルキル）から選択され；R^{14}は、C_{1-4}アルキル、オキソ（＝Ｏ）、－ＯR^{15}、－Ｃ（＝Ｏ）R^{15}、－Ｃ（Ｏ）$_2R^{15}$、及び－Ｓ（Ｏ）$_2$（C_{1-4}アルキル）から選択され；R^{15}は、存在ごとに他のR^{15}からは互いに独立に、水素及びC_{1-4}アルキルから選択され；ｑは、０又は１であり；そしてｒは、０、１又は２である］を有する化合物である。

【００７３】
この好ましい化合物の群の中で、更に好ましいものは、Ｘが、－Ｎ（$Ｒ^{12a}$）－であり、そして$Ｒ^{12a}$が、－Ｓ（Ｏ）$_2$（$Ｃ_{1-4}$アルキル）である、化合物である。
【００７４】
本発明の化合物は、非溶媒和型、並びに水和型を含む溶媒和型で存在することができる。一般に、水和型を含む溶媒和型は、非溶媒和型と同等であり、本発明の範囲に包含されるものである。上述の化合物に加えて、本発明の化合物は、全ての互変異性型を含む。更に、本発明はまた、これらの化合物の全ての薬剤学的に許容しうる塩を、化合物のプロドラッグ型、及び純粋なキラル型であろうとラセミ混合物であろうと又は他の型の混合物であろうと全ての立体異性体と同様に含む。
【００７５】
式（Ｉ）の化合物は、更に薬剤学的に許容しうる酸付加塩を形成することができる。これらの全ての型は、本発明の範囲内である。
【００７６】
式（Ｉ）の化合物の薬剤学的に許容しうる酸付加塩は、無機酸（塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、亜リン酸など）から誘導される塩；並びに有機酸（脂肪族モノ－及びジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族及び芳香族スルホン酸など）から誘導される塩を含む。よってこのような塩は、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などを含む。また意図されるものは、アルギン酸などのようなアミノ酸及びグルコン酸、ガラクツロン酸の塩である（例えば、Berge S.M.ら，"Pharmaceutical Salts," J. of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19を参照のこと）。
【００７７】
塩基性化合物の酸付加塩は、遊離塩基型を充分量の所望の酸と接触させて従来法で塩を生成することにより調製することができる。遊離塩基型は、塩型を塩基と接触させ、遊離塩基を従来法で単離することにより再生することができる。遊離塩基型は、極性溶媒中での溶解度のようなある種の物性においてそれぞれの塩型と幾分異なるが、他の点で塩は、本発明の目的に対してそれぞれの遊離塩基と同等である。
【００７８】
本明細書における本発明の形式は、目下好ましい実施態様を構成するが、多くの他のものが可能である。本明細書では、本発明の全ての可能な同等な形式や派生したものに言及することはない。本明細書において使用される用語は、限定ではなく単に説明を目的としており、そして本発明の本質又は範囲を逸することなく種々の変更を加えうると理解される。
【００７９】
参照を簡略にするために本明細書の調製の方法及び実施例では、以下の略語が使用される：
ＥｔＯＨ＝エタノール
ＭｅＯＨ＝メタノール
ＤＣＥ＝ジクロロエタン
ＤＣＭ＝ジクロロメタン
ＥｔＯＡｃ＝酢酸エチル
Ｓａｔ’ｄ＝飽和
ＴＨＦ＝テトラヒドロフラン

ＭＰ又はＭｐ＝融点

【００８０】

本発明の化合物は、種々の方法により調製することができる。本発明の１つの態様において、ＺがＮである、式（Ｉ′）の化合物の調製方法は、以下のスキーム１及び４に示される。R^2がアミノ基である、式（Ｉ）の化合物の製造方法は、スキーム２に示される。ＺがＣＨである、式（Ｉ″）の化合物の製造方法は、スキーム３及び３Ａに示される。

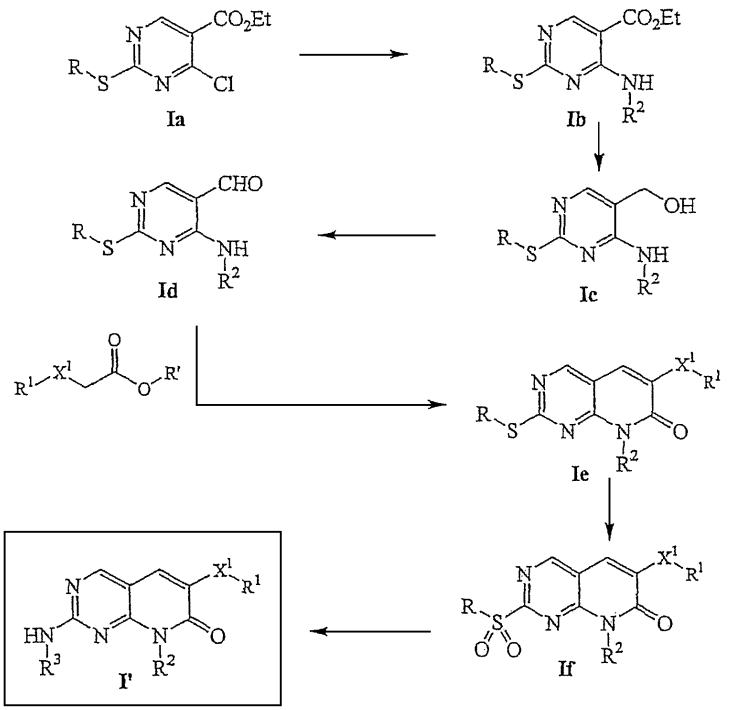
【００８１】

当然のことながら、スキームはしばしば厳密な構造を示すが、本発明の方法は、有機化学の技術に標準的な方法による反応性官能基の保護及び脱保護への適切な考慮を前提として、式（Ｉ）の類似化合物に広く適用される。例えば、望ましくない副反応を防止するために、ヒドロキシ基は、分子中の他の部位での化学反応中、時にエーテル又はエステルに変換する必要がある。次にヒドロキシ保護基を脱離することにより、遊離ヒドロキシ基が得られる。同様に、アミノ基及びカルボン酸基は、誘導体化することにより望ましくない副反応から保護することができる。典型的な保護基、並びにこれらを結合及び切断する方法は、T.W. GreeneとP.G.M. Wuts，「有機合成における保護基（Protective Groups in Organic Synthesis）」，第3版，John Wiley & Sons, New York, 1999、及びHarrisonとHarrisonら，「有機合成法の概論（Compendium of Synthetic Organic Methods）」，1-8巻（John Wiley and Sons, 1971-1996）による、上で取り込まれた参考文献に充分に記載されている。

【００８２】

【化１１】

スキーム１



【００８３】

第１級アミン（R^2-NH_2）での式（Ia）の化合物の処理により、式（Ib）の化合物が得られる。この反応は、好都合には反応条件下で不活性な溶媒、好ましくはハロゲン化脂肪族炭化水素（特にＤＣＭ）、場合によりハロゲン化されている芳香族炭化水素、又は開鎖若しくは環状エーテル（ＴＨＦなど）、ホルムアミド又は低級アルカノール中で行われる。適切には、本反応は、約－２０℃～約１２０℃で行われる。

【００８４】

式（Ib）の化合物の還元により、式（Ic）のアルコールが得られる。この還元は、典型的には水素化アルミニウムリチウムを用いて当業者には周知の方法で（例えば、この還元の条件下で不活性な溶媒、好ましくは開鎖又は環状エーテル（特にＴＨＦ）中で、約－２０℃～約７０℃で、好ましくは約０℃～約室温で）行われる。

【００８５】

式（Ic）のアルコールの酸化により、式（Id）のカルボキサルデヒドが得られる。この酸化は、典型的には二酸化マンガンにより行われるが、他の多くの方法も利用することができる（例えば、「高等有機化学（ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY）」，第4版，March，John Wiley & Sons，New York (1992)を参照のこと）。使用される酸化剤に応じて、本反応は、好都合には特定の酸化条件下で不活性な溶媒、好ましくはハロゲン化脂肪族炭化水素（特にＤＣＭ）、又は場合によりハロゲン化されている芳香族炭化水素中で行われる。適切には、この酸化は、約０℃～約６０℃で行われる。

【００８６】

式（Id）のカルボキサルデヒドとエステル：$R^1-X^1CH_2-CO_2R'$（ここで、Ｒ′は、アルキル基であり、そしてR^1及びX^1は、上記と同義である）との塩基の存在下での反応により、式（Ie）の化合物が得られる。炭酸塩（炭酸カリウム、炭酸リチウム、及び炭酸ナトリウムなど）；重炭酸塩（重炭酸カリウム、重炭酸リチウム、及び重炭酸ナトリウムなど）；カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、ナトリウムヘキサメチルジシラザン、カリウムヘキサメチルジシラザン、リチウムヘキサメチルジシラザン、ＬＤＡ、水素化ナトリウム、又は第２級及び第３級アミン類のようなアミン類；並びに１，３，４，６，７，８－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピリミド［１，２－ａ］ピリミジンのような樹脂結合アミン類を含む、任意の相対的に非求核性の塩基を使用することができる。好都合には、本反応は、相対的に極性であるが反応条件下で不活性な溶媒、好ましくはアミド（ジメチルホルムアミド、Ｎ－置換ピロリジノン、特に１－メチル－２－ピロリジノンなど）中で、そして約２５℃～約１５０℃の温度で行われる。

【００８７】

酸化剤、例えば、３－クロロ過安息香酸（即ち、ＭＣＰＢＡ）又はオキソン（Oxone）（登録商標）のような過酸での（Ie）の酸化により、スルホン（If）が得られるが、これは種々の標的化合物に変換することができる。典型的には、（Ie）の酸化は、この酸化の条件下で不活性な溶媒中で行われる。例えば、ＭＣＰＢＡが酸化剤として使用されるとき、溶媒は、好ましくはハロゲン化脂肪族炭化水素、特にクロロホルムである。オキソン（登録商標）が酸化剤として使用されるとき、溶媒は、好ましくはＭｅＯＨ、水性エタノール又は水性ＴＨＦである。反応温度は、使用される溶媒に依存する。有機溶媒では、反応温度は、一般に約－２０℃～約５０℃、好ましくは０℃～約室温である。水が溶媒として使用されるとき、反応温度は、一般に約０℃～約５０℃、好ましくは約０℃～約室温である。あるいは、この酸化は、レニウム／過酸化物に基づく試薬での接触条件下で行うことができる（"Oxidation of Sulfoxides by Hydrogen Peroxide, Catalyzed by Methyltrioxorhenium(VII)", Lahti, David W.; Espenson, James H, Inorg. Chem. (2000) 39(10) pp.2164-2167；"Rhenium oxo complexes in catalytic oxidations", Catal. Today (2000) 55(4), pp317-363及び"A Simple and Efficient Method for the Preparation of Pyridine N-Oxides", Coperet, Christophe; Adolfsson, Hans; Khuong, Tinh-Alfredo V.; Yudin, Andrei K.; Sharpless, K. Barry, J. Org. Chem. (1998) 63(5), pp1740-1741を参照のこと）。

【００８８】

化合物（If）とアミン（R^3-NH_2）とを反応させることにより、式（Ｉ′）の化合物が得られる。この反応は、溶媒の存在下で、又は非存在下で行うことができる。好都合には、この反応は、約０℃～約２００℃、更に好ましくは約室温～約１５０℃の温度で行われる。あるいは、ある場合にはスルホン（If）を使用するよりも、スルフィド（Ie）又は対応するスルホキシドを直接アミン（R^3-NH_2）と反応させて、式（Ｉ′）の化合物を得ることができる。

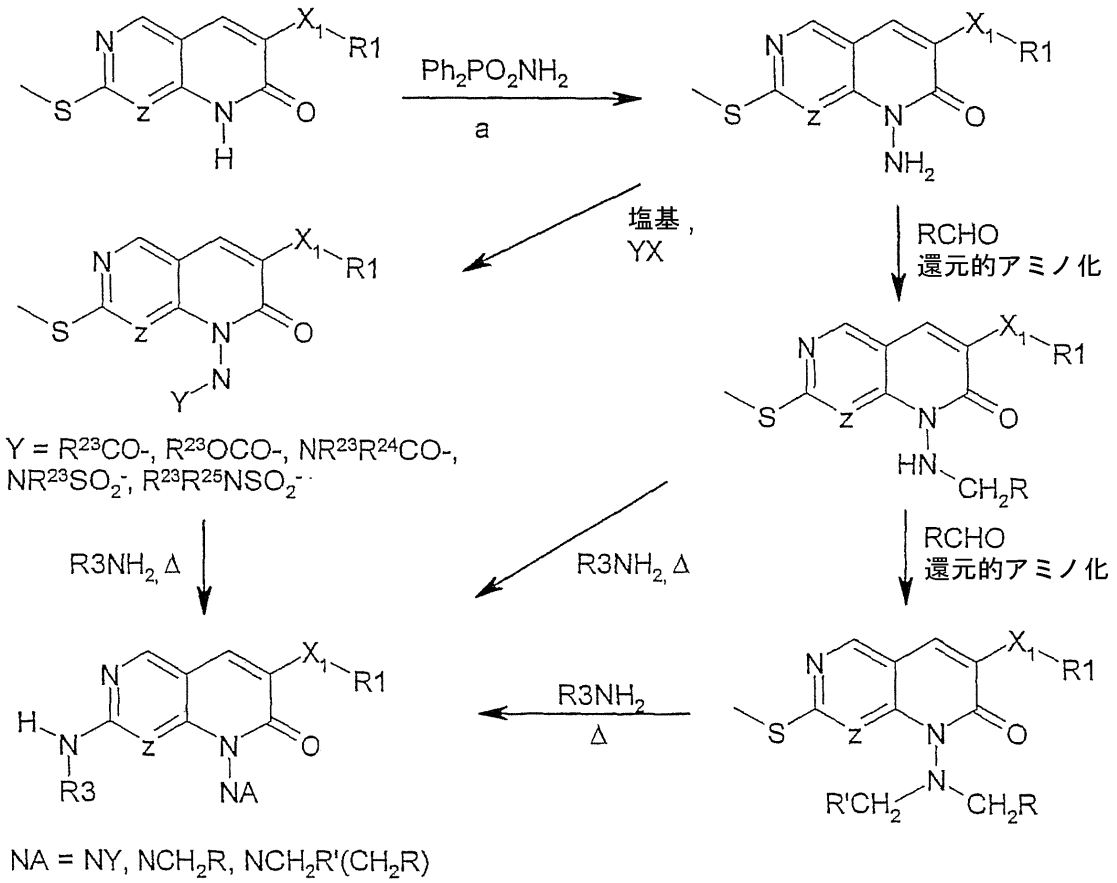
【００８９】

したがって、本発明は、一般式（Ie）、（If）又は対応するスルホキシドをアミン（R^3-NH_2）で処理し、そして場合により生じた生成物をR^2-L（ここで、R^2は、アルキルであり、そしてLは、脱離基である）と反応させることによる、式（Ｉ）の化合物を調製する方法を提供する。

【００９０】

【化１２】

スキーム２



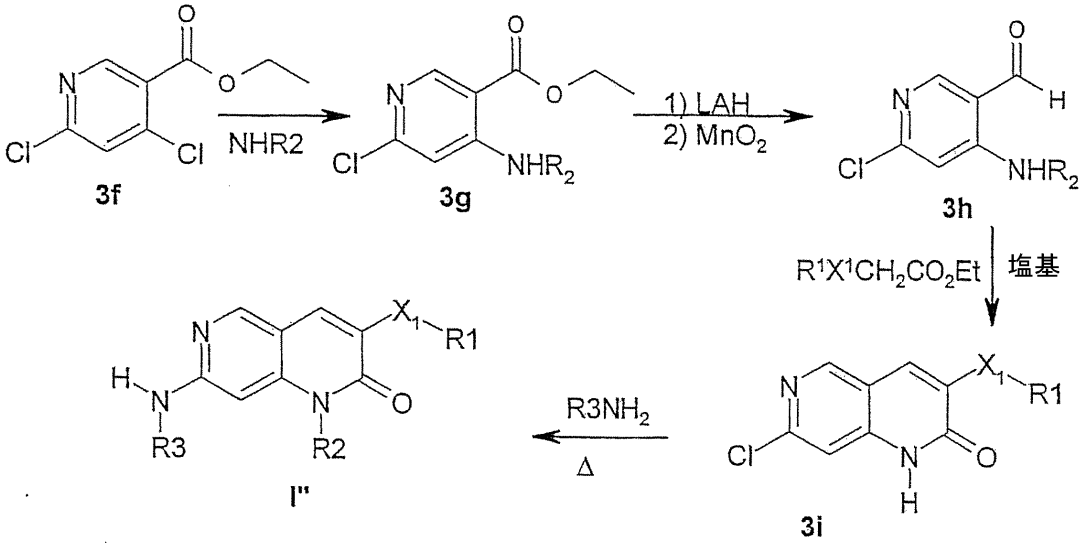
【００９１】

R^2が、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ又は$NR^{22}-Y-R^{23}$である、式（Ｉ）の化合物は、スキーム２に示されるように、対応する２－アルキルチオ－８－アミノ－［２，３－ｄ］ピリドピリミジン－７（８Ｈ）－オン（（IV）、Ｚ＝Ｎ）、又は７－アルキルチオ－１－アミノ－１，６－ナフチリジン－２－オン（（IV）、Ｚ＝ＣＨ）から、Ｏ－ジフェニルホスフィニルヒドロキシルアミンでのアミノ化（例えば、調製にはColvin, E.W.; Kirby, G.W.; Wilson, A.C. Tetrahedron Lett. (1982), 23, 3835及びKlottzer, W.; Stadlwieser, J.; Raneburger, J. Org. Synth. (1986), 64, p96-103を参照のこと）により、スキーム２に示されるように調製することができる。次に生じたアミンは、種々の異なる方法で置換することができる。段階的な還元的アルキル化（置換アルデヒドを用いる）を介してモノ又はジ－アルキル化が可能である。あるいは、このアミンをハロゲン化アシル、ハロギ酸塩又はハロ炭酸塩でアシル化してもよい。アミンはまた、ハロゲン化スルホニルでスルホニル化することができる。最後に、スキーム１の化合物（Ie）について前述されたように、アミン：R^3NH_2によるスルフィド（又は対応するスルホキシド若しくはスルホン）の置換により、式（Ｉ）の化合物（ＺがＣＨであり、そしてR^2＝ＮＡである、式（Ｉ）の化合物）が得られる。

【００９２】

【化１３】

スキーム３



【００９３】

２，４－ジクロロピリジン－５－カルボン酸エチルをアミン：R^2NH_2で処理することにより、エステル（3g）が得られる。この反応は、好都合にはこの反応条件下で不活性な溶媒、好ましくはアセトニトリル、場合によりハロゲン化されている芳香族炭化水素、又は開鎖若しくは環状エーテル（ＴＨＦなど）、ホルムアミド又は低級アルカノール中で行われる。適切には、この反応は、約－２０℃～約１２０℃で行われる。

【００９４】

式（3g）の化合物の還元により、アルコールが得られる。この還元は、典型的には水素化アルミニウムリチウムを用いて、当業者には周知の方法で（例えば、この還元の条件下で不活性な溶媒、好ましくは開鎖又は環状エーテル、特にＴＨＦ中で、約－２０℃～約７０℃で、好ましくは約０℃～約室温で）行われる。

【００９５】

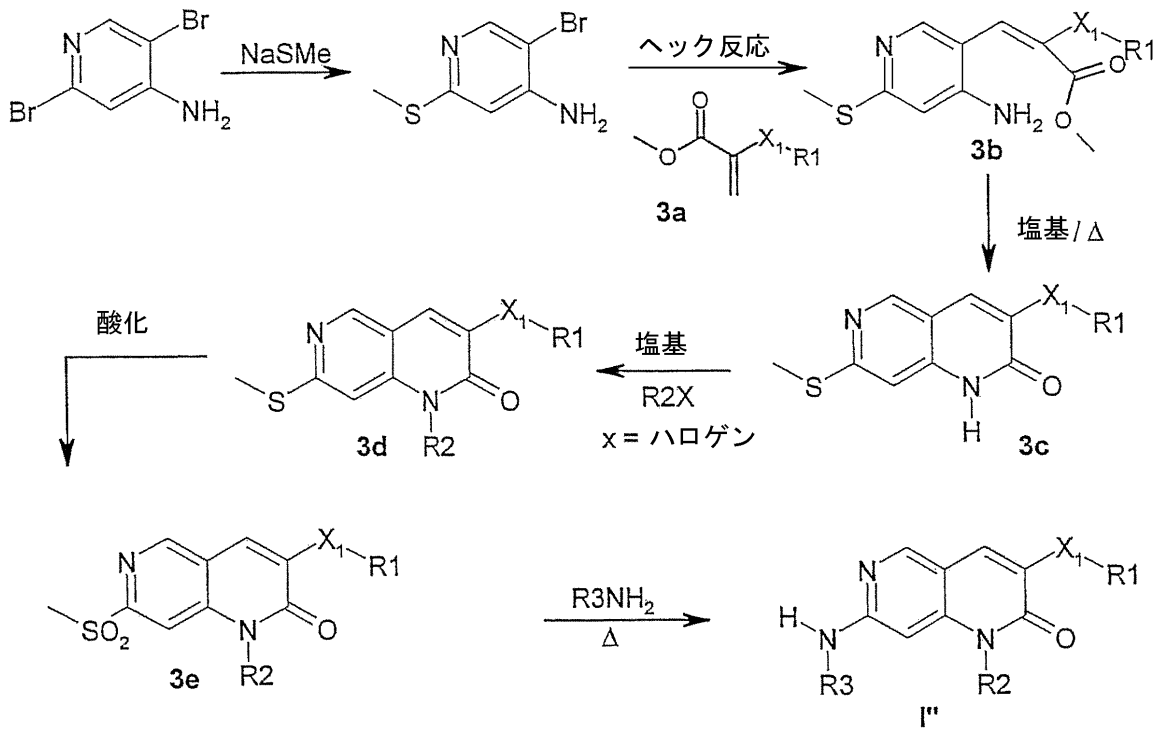
このアルコールの酸化により、式（3h）のカルボキサルデヒドが得られる。この酸化は、典型的には二酸化マンガンにより行われるが、他の多くの方法も利用することができる（例えば、「高等有機化学（ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY）」，第4版，March，John Wiley & Sons，New York (1992)を参照のこと）。使用される酸化剤に応じて、本反応は、好都合にはその特定の酸化条件下で不活性な溶媒、好ましくはハロゲン化脂肪族炭化水素（特にＤＣＭ）、又は場合によりハロゲン化されている芳香族炭化水素中で行われる。適切には、この酸化は、約０℃～約６０℃で行われる。

【００９６】

式（3h）のカルボキサルデヒドとエステル：$R^1-X^1CH_2-CO_2R'$（ここで、R′は、アルキル基であり、そしてR^1及びX^1は、上に定義されるものである）との塩基の存在下での反応により、式（3i）の化合物が得られる。炭酸塩（炭酸カリウム、炭酸リチウム、及び炭酸ナトリウムなど）；重炭酸塩（重炭酸カリウム、重炭酸リチウム、及び重炭酸ナトリウムなど）；カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、ナトリウムヘキサメチルジシラザン、カリウムヘキサメチルジシラザン、リチウムヘキサメチルジシラザン、ＬＤＡ、水素化ナトリウム、又は第２級及び第３級アミン類のようなアミン類；並びに１，３，４，６，７，８－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピリミド［１，２－ａ］ピリミジンのような樹脂結合アミン類を含む、任意の相対的に非求核性の塩基を使用することができる。好都合には、本反応は、相対的に極性であるが反応条件下で不活性な溶媒、好ましくはアミド（ジメチルホルムアミド、Ｎ－置換ピロリジノン、特に１－メチル－２－ピロリジノンなど）中で、そして約２５℃～約１５０℃の温度で行われる。

【００９７】
スキーム１の化合物（Ie）について前述されたように、アミン：R^3NH_2による塩化物の置換（好ましくは溶媒なしで１５０～１６０℃で）により、式（I″）の化合物（ＺがＣＨである、式（Ｉ）の化合物）が得られる。
【００９８】
【化１４】

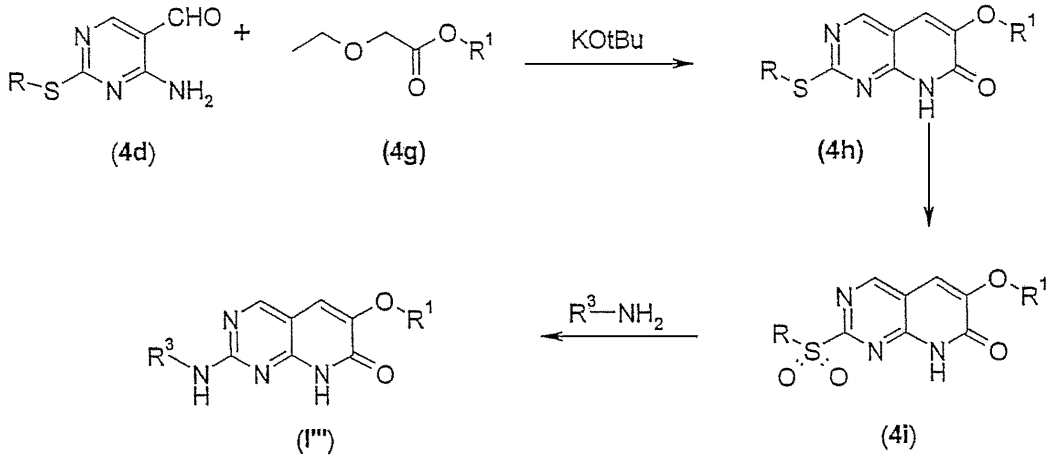
スキーム 3A



【００９９】
４－アミノ－３，６－ジブロモピリジン（Den Hertogら，Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 64, 85-100 (1945)）をナトリウムメチルチオラートで処理することにより、４－アミノ－３－ブロモ－６－メチルチオ－ピリジンが得られる（工程ａ、Windscheif, P; Voegtle, F.; Synthesis, 87092 (1994)を参照のこと）。このメチルチオピリジンを、パラジウム触媒（例えば、酢酸パラジウム）の下にヘック（Heck）反応で、塩基（例えば、酢酸カリウム又はトリブチルアミン）の存在下で、ビニルエステル（3a）とカップリングすることにより、式（3b）の化合物が得られる（Dong, Y.; Busacca, C.A. J. Org. Chem., 62, 6464-65 (1997)を参照のこと）。塩基性条件下の閉環により、式（3c）の１，６－ナフチリドンが得られる。
【０１００】
ハロゲン化アルキル（又は任意の他のアルキル化剤：R^3－Ｘ（ここで、Ｘは、脱離基である））による（3c）のアルキル化により、式（3d）の１－アルキル化ナフチリドンが得られる。（3d）の酸化、及びスキーム１の化合物（Ie）について前述されたようなアミン：R^3NH_2によるスルホンの置換により、式（I″）の化合物（ＺがＣＨである、式（Ｉ）の化合物）が得られる。代替経路は、スキーム３Ａに示される。
【０１０１】

【化１５】

スキーム４



【０１０２】

式（4d）の化合物は、エトキシ酢酸エチルと、適切な溶媒（トルエンなど）中、カリウムｔ－ブトキシドを加えて反応させることにより、式（4h）の化合物を得ることができる。化合物（4h）は、オキシダント又は過酸（クロロ過安息香酸など）とのＤＣＭのような溶媒中での反応により、対応するスルホニル化合物（4i）に変換することができる。化合物（4i）は、所望のアミン：R^3-NH_2とのＤＣＥのような溶媒中での反応により、式（I''）の化合物に変換することができる。

【０１０３】

当業者であれば、上記スキームへのある種の修飾が予期されるものであり、本発明の範囲内であることは理解しよう。例えば、ある工程には、個々の反応条件に適合しない官能基のための保護基の使用を伴うこともある。

【０１０４】

これらのプロセスもまた、本発明の目的である。

【０１０５】

式（Ｉ）の化合物及び酸との式（Ｉ）の塩基性化合物の薬剤学的に許容しうる塩は、例えば、製剤の形で、医薬として使用することができる。この製剤は、経腸的に、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の剤形で経口的に、例えば、鼻内スプレーの剤形で鼻内に、あるいは坐剤の剤形で直腸内に投与することができる。しかし、これらはまた、例えば、注射液の剤形で非経口的に投与してもよい。

【０１０６】

式（Ｉ）の化合物及びこれらの前述の薬剤学的に許容しうる塩は、製剤の製造のために薬剤学的に不活性な有機又は無機担体と共に加工することができる。例えば、乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩などは、錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤用のそのような担体として使用することができる。軟ゼラチンカプセル剤に適した担体は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固体及び液体ポリオールなどであるが、活性成分の性質に応じて、軟ゼラチンカプセル剤の場合には通常は担体を必要としない。液剤及びシロップ剤の製造に適した担体は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖、ブドウ糖などである。坐剤に適した担体は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、半液体又は液体ポリオールなどである。

【０１０７】

この製剤はまた、保存料、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、香味料、浸透圧の変化用の塩、緩衝剤、マスキング剤又は酸化防止剤を含むことができる。こ

れらはまた、式（Ｉ）の化合物及びこれらの前述の薬剤学的に許容しうる塩以外の治療上有用な物質を含むことができる。

【０１０８】

式（Ｉ）の化合物、又は式（Ｉ）の塩基性化合物の酸との薬剤学的に許容しうる塩を、適合性の製剤担体材料と共に含む医薬もまた、本発明の目的であり、１つ以上のこれらの化合物又は塩と、所望であれば、１つ以上の他の治療上有用な物質とを、適合性の製剤担体と共にガレヌス製剤の投与剤形にすることを特徴とする、このような医薬の製造方法も同様である。

【０１０９】

前述のように、式（Ｉ）の化合物及びこれらの前述の薬剤学的に許容しうる塩は、本発明により治療活性物質として、特に抗炎症剤として、又は移植手術後の移植片拒絶の予防のために使用することができる。用量は、広い限界内で変化させることができ、当然ながらそれぞれ個々の症例における個別の要求に適合させられる。一般に、成人への投与の場合、好都合な１日用量は、約０．１mg/kg～約１００mg/kg、好ましくは約０．５mg/kg～約５mg/kgであろう。１日用量は、単回用量として、又は分割用量として投与することができ、そして更に、前述の用量上限は、必要と認められれば超えてもかまわない。

【０１１０】

最後に、特に炎症性疾患、免疫性疾患、腫瘍学的疾患、気管支肺疾患、皮膚疾患及び心血管疾患の治療又は予防における、喘息、中枢神経系疾患又は糖尿病合併症の治療における、あるいは移植手術後の移植片拒絶の予防のための、医薬の製造のための式（Ｉ）の化合物及びこれらの前述の薬剤学的に許容しうる塩の使用もまた、本発明の目的である。

【０１１１】

式（Ｉ）の化合物は、特に限定されないが、ヒト、又は他の哺乳動物の任意の疾患又は病状であって、このような哺乳動物による過剰な又は無秩序なＴＮＦ又はｐ３８キナーゼの産生によって増悪するか、又は引き起こされるものの処置に有用であろう。したがって、本発明は、サイトカインの妨害に有効量の式（Ｉ）の化合物、又は薬剤学的に許容しうるその塩若しくは互変異性体を投与することを特徴とする、サイトカイン介在疾患を処置する方法を提供する。

【０１１２】

式（Ｉ）の化合物は、特に限定されないが、対象における炎症の処置に、及び発熱の処置用の解熱薬としての使用に有用であろう。本発明の化合物は、特に限定されないが、慢性関節リウマチ、脊椎関節症（例えば、強直性脊椎炎）、痛風性関節炎、乾癬性関節炎、変形性関節症、全身性エリテマトーデス、若年性関節炎、及び他の関節炎症状を含む関節炎を処置するために有用であろう。このような化合物は、成人呼吸窮迫症候群、肺サイコイドーシス、喘息、珪肺、及び慢性肺炎症性疾患を含む、肺疾患又は肺炎症の処置に有用であろう。本化合物はまた、敗血症、敗血症ショック、グラム陰性菌敗血、マラリア、髄膜炎、感染症又は悪性腫瘍に続発する悪液質、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）に続発する悪液質、ＡＩＤＳ、ＡＲＣ（ＡＩＤＳ関連症候群）、肺炎、及びヘルペスウイルスを含む、ウイルス性及び細菌性感染症の処置に有用である。本化合物はまた、骨粗鬆症のような骨吸収疾患、内毒素性ショック、毒素性ショック症候群、再灌流障害、自己免疫疾患（移植片対宿主反応及び同種移植拒絶反応を含む）、心血管疾患（アテローム動脈硬化、血栓症、鬱血性心不全、及び心性再灌流障害を含む）、腎性再灌流障害、肝臓病及び腎炎、並びに感染症による筋肉痛の処置に有用である。

【０１１３】

本化合物はまた、アルツハイマー病、インフルエンザ、多発性硬化症、癌、糖尿病、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、皮膚関連症状（乾癬、湿疹、火傷、皮膚炎、ケロイド形成、及び瘢痕組織形成など）の処置に有用である。更に、本発明の化合物は、炎症性腸疾患、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群及び潰瘍性大腸炎のような、胃腸症状を処置するのに有用である。本化合物はまた、網膜炎、網膜症、ブドウ膜炎、羞明のような、眼科疾患、並びに眼組織への急性傷害の処置に有用である。本化合物はまた、新生組織形成を

含む血管形成；転移；眼科症状（角膜移植片拒絶、眼内新血管形成、傷害又は感染症後の新血管形成を含む網膜新血管形成、糖尿病網膜症、水晶体後線維増殖症及び血管新生緑内障など）；胃潰瘍のような潰瘍性疾患；病的であるが悪性でない症状（幼児性血管腫を含む血管腫、鼻咽頭の線維性血管腫及び骨の無血管性壊死など）；糖尿病性腎症及び心筋症；並びに子宮内膜症のような女性生殖器系の疾患を処置するのに使用することができる。本化合物は更に、シクロオキシゲナーゼ－２の産生を妨げるために使用することができる。

【０１１４】

好ましくは、本発明の化合物は、慢性関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、クローン病、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、乾癬、成人呼吸窮迫症候群、喘息又は慢性閉塞性肺疾患、あるいはアルツハイマー病又は腫瘍学的疾患の処置に有用である。

【０１１５】

ヒトの処置に有用である上に、これらの化合物はまた、哺乳動物、齧歯類などを含む、ペット、珍しい動物及び家畜の獣医学的処置にも有用である。更に好ましい動物は、ウマ、イヌ及びネコを含む。

【０１１６】

本化合物はまた、部分的又は完全に他の従来の抗炎症薬の代わりに、ステロイド類、シクロオキシゲナーゼ－２インヒビター、ＮＳＡＩＤ、ＤＭＡＲＤＳ、免疫抑制剤、５－リポキシゲナーゼインヒビター、LTB_4アンタゴニスト及びLTA_4ヒドロラーゼインヒビターなどとの共同療法にも使用することができる。

【０１１７】

本明細書において使用されるとき、「ＴＮＦ介在疾患」という用語は、ＴＮＦ自体の制御により、又はＴＮＦが別のモノカイン（特に限定されないが、ＩＬ－１、ＩＬ－６又はＩＬ－８など）を放出させることにより、ＴＮＦがある役割を果たす、任意かつ全ての疾患及び病状のことをいう。よって、例えば、ＩＬ－１が主要な成分であり、かつその産生又は作用が、ＴＮＦに応じて増悪又は分泌される病状は、ＴＮＦが介在する疾患と考えられよう。

【０１１８】

本明細書において使用されるとき、「ｐ３８介在疾患」という用語は、ｐ３８自体の制御により、又はｐ３８が別の因子（特に限定されないが、ＩＬ－１、ＩＬ－６又はＩＬ－８など）を放出させることにより、ｐ３８がある役割を果たす、任意かつ全ての疾患及び病状のことをいう。よって、例えば、ＩＬ－１が主要な成分であり、かつその産生又は作用が、ｐ３８に応じて増悪又は分泌される病状は、ｐ３８が介在する疾患と考えられよう。

【０１１９】

ＴＮＦ－βは、ＴＮＦ－α（カケクチンとしても知られている）と近い構造相同性を持つため、そしてそれぞれが、同様の生物学的応答を誘導して、同じ細胞受容体に結合するため、ＴＮＦ－αとＴＮＦ－β両方の合成は、本発明の化合物により阻害され、よって本明細書では、特に断りない限りこれらを集合的に「ＴＮＦ」と呼ぶ。

【０１２０】

実施例

特に断りない限り、融点（即ち、Ｍｐｔ．）を含む全ての温度は、摂氏度（℃）で表す。

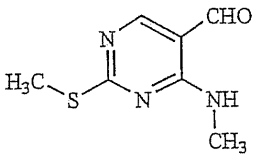
【０１２１】

調製１

４－メチルアミノ－２－メチルチオピリミジン－５－カルボキサルデヒド

【０１２２】

【化１６】



【０１２３】

工程Ａ：４－メチルアミノ－２－メチル－チオピリミジン－５－カルボン酸エチルの調製

【０１２４】

【化１７】



【０１２５】

ＤＣＭ　２５０mL中の４－クロロ－２－メチルチオピリミジン－５－カルボン酸エチル（アルドリッチ（Aldrich）、２０ｇ、８６mmol）の溶液に０℃でＥｔＯＨ中のメチルアミンの溶液（３３％、３５mL、２８１mmol）をゆっくり加えた。３０分間撹拌後、水（１５０mL）を加え、相を分離した。有機相を乾燥（$MgSO_4$）して濾過した。減圧下で濾液から溶媒を留去することにより、４－メチルアミノ－２－メチルチオピリミジン－５－カルボン酸エチル１９ｇを白色の固体として得た。

【０１２６】

工程Ｂ：４－メチルアミノ－２－メチルチオピリミジン－５－メタノールの調製

【０１２７】

【化１８】



【０１２８】

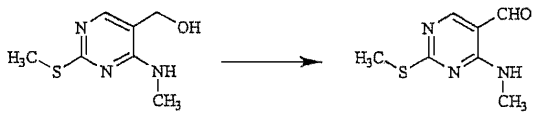
水素化アルミニウムリチウム（８．２ｇ、２１５mmol）を無水ＴＨＦ（３００mL）中で５℃で撹拌し、無水ＴＨＦ（４５０mL）中の４－メチルアミノ－２－メチルチオ－ピリミジン－５－カルボン酸エチル（４６ｇ、２１５mmol）の溶液を滴下して処理した。この反応混合物を１５分間撹拌し、次に水（１８mL）を滴下により慎重に加えた。この反応液を３０分間撹拌し、次に水酸化ナトリウムの水溶液（１５％、８．５mL）を滴下により加え、続いて水（２５．５mL）を加えた。生じた懸濁液を室温で１７時間撹拌し、次に濾過した。フィルター残渣をＴＨＦ（２×、１００mL）で洗浄して、合わせた濾液と洗浄液から減圧下で溶媒を留去した。残渣をＥｔＯＡｃ／ヘキサン（１／２）（２００mL）に懸濁して、固体を濾過して、乾燥することにより、４－メチルアミノ－２－メチルチオピリミジン－５－メタノール３２．７ｇを黄色の固体として得た。

【０１２９】

工程Ｃ：４－メチルアミノ－２－メチルチオピリミジン－５－カルボキサルデヒドの調製

【０１３０】

【化１９】



【０１３１】

４－メチルアミノ－２－メチルチオピリミジン－５－メタノール（２０ｇ、１０８mmol

）とＤＣＭ　１Ｌを撹拌しながら合わせて、二酸化マンガン（８７ｇ、１mol）で処理した。生じた懸濁液を２４時間撹拌し、次にセライトで濾過した。フィルター残渣をＤＣＭ（１００mL）で洗浄して、合わせた濾液と洗浄液から減圧下で溶媒を留去することにより、４－メチルアミノ－２－メチルチオピリミジン－５－カルボキサルデヒド１５．８ｇを白色の固体として得た。

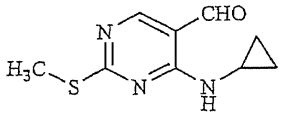
【０１３２】

調製２

４－（シクロプロピルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサルデヒド

【０１３３】

【化２０】



【０１３４】

４－シクロプロピルアミノ－２－メチルチオピリミジン－５－カルボキサルデヒドは、４－クロロ－２－メチルチオピリミジン－５－カルボン酸エチル（アルドリッチ化学（Aldrich Chemical Co.））とシクロプロピルアミン（アルドリッチ化学）から出発して、実施例１（工程Ａ～Ｃ）に記述されたように調製した。

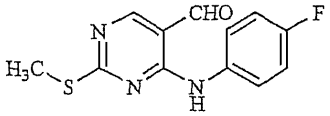
【０１３５】

調製３

４－［（４－フルオロフェニル）アミノ］－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサルデヒド

【０１３６】

【化２１】



【０１３７】

４－［（４－フルオロフェニル）アミノ］－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルバルデヒドは、４－クロロ－２－メチルチオピリミジン－５－カルボン酸エチル（アルドリッチ化学）と４－フルオロアニリン（アルドリッチ化学）から出発して、実施例１（工程Ａ～Ｃ）に記述されたように調製した。

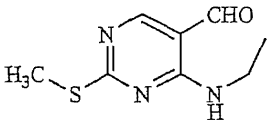
【０１３８】

調製４

４－（エチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサルデヒド

【０１３９】

【化２２】

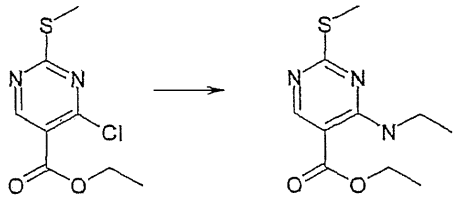


【０１４０】

工程Ａ：４－エチルアミノ－２－メチル－チオピリミジン－５－カルボン酸エチルの調製

【０１４１】

【化２３】



【０１４２】

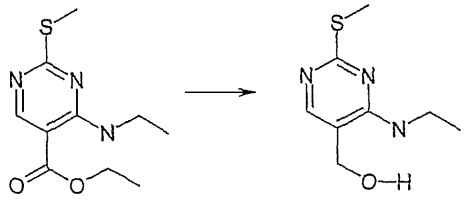
ＴＨＦ　２５０ｍｌ中の４－クロロ－２－メチルチオ－５－ピリミジンカルボン酸エチル２５ｇ（１０７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン４７ｍｌ（３３７ｍｍｏｌ）及び７０％エチルアミン溶液４３ｍｌ（６６８ｍｍｏｌ）を加えた。この混合物を室温で４時間撹拌して、蒸発乾固した。この物質をＥｔＯＡｃ／水の混合物に溶解し、１０％　$NaHCO_3$溶液で２回洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）して、蒸発乾固することにより、上記標題生成物を固体として得た。収量２４．１ｇ。

【０１４３】

工程Ｂ：４－エチルアミノ－２－メチルチオピリミジン－５－メタノールの調製

【０１４４】

【化２４】



【０１４５】

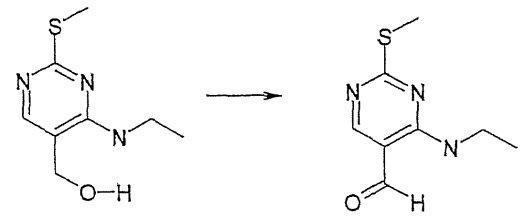
ＴＨＦ（２５０ｍｌ）中の４－エチルアミノ－２－メチルチオ－ピリミジンカルボン酸エチル（２４．１ｇ、１００ｍｍｏｌ）の溶液を氷浴中で０℃まで冷却した。この溶液に、水素化アルミニウムリチウム（４．３ｇ、１１３ｍｍｏｌ）を１時間かけて少量ずつ慎重に加えた。添加が終了して１時間後、水をゆっくり加え（４．３ｍｌ）、次にここに、ＮａＯＨの溶液（４．３ｍｌ、１５％）を、次いで更に水１３ｍｌを加え、次にこの混合物を１時間撹拌した。生じた懸濁液を濾過して、フィルター残渣をＴＨＦ　１００ｍｌで２回洗浄した。減圧下でこの溶液から溶媒を留去した。残渣をEt_2O　１５０ｍｌと一緒に撹拌し、濾過して乾燥した。収量１９．１ｇ。

【０１４６】

工程Ｃ：４－エチルアミノ－２－メチルチオピリミジン－５－カルボキサルデヒドの調製

【０１４７】

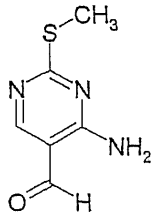
【化２５】



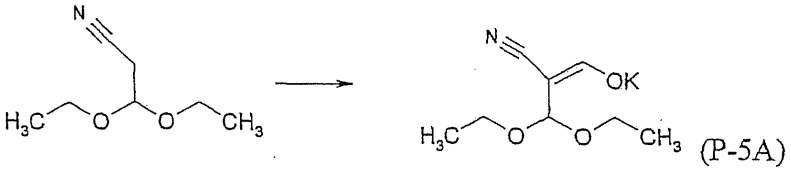
【０１４８】

ＤＣＭ　１０００ｍｌ中の４－エチルアミノ－２－メチルチオピリミジン－５－メタノール（１９．１ｇ、９６ｍｍｏｌ）の溶液に、二酸化マンガン８７ｇを加えた。生じた懸濁液を２０時間撹拌し、セライトで濾過した。残渣をＤＣＭ　１００ｍｌで２回洗浄して、合わせた濾液と洗浄液から減圧下で溶媒を留去することにより、生成物を固体として得た。収量１２．８ｇ。

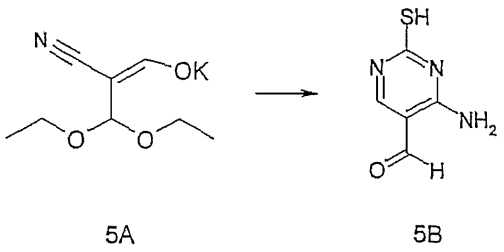
【０１４９】
調製５
４－アミノ－２－メチルチオピリミジン－５－カルバルデヒド
【０１５０】
【化２６】



【０１５１】
工程Ａ：３，３－ジエトキシ－２－ホルミルプロピオニトリルカリウム塩（P-5A）の調製
【０１５２】
【化２７】



【０１５３】
無水ＴＨＦ（１．１Ｌ）中の３，３－ジエトキシプロパン－ニトリル（２８３．８０ｇ、１．９８mol）及びギ酸メチル（１４８．８０ｇ、２．４８mol）の撹拌溶液に１０℃でＴＨＦ中の１．０Ｍカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２．２Ｌ、２．２mol）を加えた。４５分の添加の間中、温度を１０℃～１５℃の範囲に維持した。添加後、生じたスラリーを周囲温度で２時間撹拌した。次にヘキサン（４００mL）を加え、更に２０分間撹拌を続けた。このスラリーを濾過して、ケーキを１／１のヘキサン／ＴＨＦで洗浄して、真空オーブン中で６０℃で一晩乾燥することにより、上記化合物（P-5A）３０２．５グラム（７３．０％）を淡黄褐色の粉末として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）は、目的の構造に一致した。
【０１５４】
工程Ｂ：４－アミノ－２－スルファニルピリミジン－５－カルバルデヒド（P-5B）の調製
【０１５５】
【化２８】



5A　　5B

【０１５６】
ＥｔＯＨ（９０mL）中のチオ尿素（９２．８ｇ、１．２２mol）のスラリーを加熱還流して激しく撹拌した。このスラリーに、還流条件を維持しながら、２５％ナトリウムメトキシド／ＭｅＯＨ（８５．５mL、０．３７mol）及びＥｔＯＨ（２８５mL）中の３，３－ジエトキシ－２－ホルミルプロピオニトリルカリウム塩（P-5A）（２２２．２０ｇ、１．０６mol）の懸濁液を５等分にして１０分間かけて加えた（あるいは、後者のスラリーは、５０℃に加熱することにより、添加用の均質な溶液にしてもよい）。追加のＥｔＯＨ（

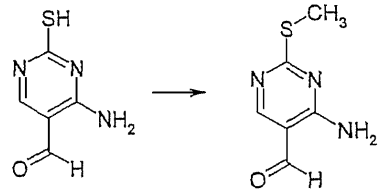
１５０mL）を加えることにより、撹拌を促進させた。この粘性のスラリーは、添加により明黄色になったが、更に１時間還流下で保持した。次にこの混合物を冷却して、ロータリーエバポレーターでほぼ乾固するまで蒸発させた。残渣を水（９４０mL）に溶解した。３０％酢酸（２８０mL）の添加により粗生成物を溶液から沈殿させて、中口径フリット焼結ガラスロートを用いる濾過により単離した。このケーキを水（８００mL）で洗浄した。熱水（１L）中で３０分間の粉砕により精製し、続いて冷却及び濾過することにより、真空オーブン中で６０℃で一晩乾燥後に、生成物１１８．９グラム（７２．３％）を明黄色の固体として得た（この後の調製により、この粉砕は不必要であることが証明されている）。ＨＰＬＣによると９８．６７％の純度が得られた。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）は、上記目的構造（P-5B）に一致した。

【０１５７】

工程Ｃ：４－アミノ－２－メチルチオピリミジン－５－カルバルデヒドの調製

【０１５８】

【化２９】



P-5B　　P-5C

【０１５９】

アセトン（１．５L）中の４－アミノ－２－スルファニル－ピリミジン－５－カルバルデヒド（P-5B）（１００．００g、６４４．４mmol）及び３２５メッシュ炭酸カリウム（１７８．１０g、１．２９mmol）の溶液に、穏やかに冷却しながらヨードメタン（１２８．１０g、９０２．２mmol）を２０分間かけて滴下により加えた。この混合物を周囲温度で週末にかけて撹拌した。ＴＬＣにより工程Ｂからの残留生成物（P-5B）が判明したため、更にヨードメタンのアリコートを加えて（８mL）、一晩撹拌を続けた。再度ＴＬＣにより工程Ｂからの少量の生成物（P-5B）の残留が判明したため、更にヨードメタンを加えて（８mL）、更に２４時間撹拌を続けた。ＨＰＬＣによると９５．９％のＳ－アルキル化生成物及び３．７％の化合物（P-5B）が得られた。この反応混合物をロータリーエバポレーターでほぼ乾固するまでストリッピングした。水（１L）を残渣に加え、濾過により生成物を回収して水（２００mL）で洗浄した。この生成物を真空オーブン中で６０℃で一晩乾燥した。収量は、１０３．３７グラム（９４．８％）であった。ＨＰＬＣによると９５．８％の調製５及び４．２％の化合物（P-5B）が得られた。

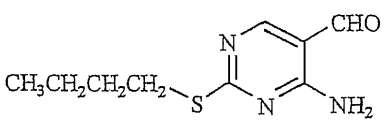
【０１６０】

調製６

４－アミノ－２－ｎ－ブチルチオピリミジン－５－カルバルデヒド

【０１６１】

【化３０】

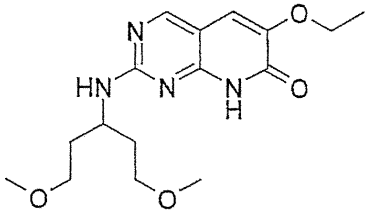


【０１６２】

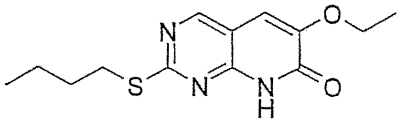
４－アミノ－２－（ｎ－ブチルチオ）ピリミジン－５－カルバルデヒドは、工程Ｃのヨードメタン（アルドリッチ化学）をヨードブタン（アルドリッチ化学）に置換して、調製５（工程Ａ～Ｃ）に記述されたように調製した。

【０１６３】

実施例１
６－エトキシ－２－［３－メトキシ－１－（２－メトキシ－エチル）－プロピルアミノ］－８，８ａ－ジヒドロ－４ａＨ－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－オン
【０１６４】
【化３１】

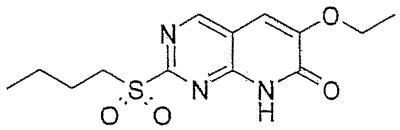


【０１６５】
工程Ａ：２－ブチルスルファニル－６－エトキシ－８，８ａ－ジヒドロ－４ａＨ－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－オン
【０１６６】
【化３２】



(1A)

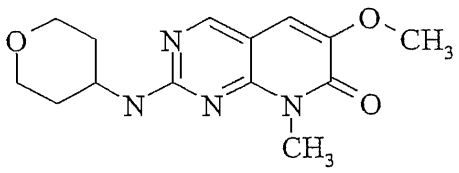
【０１６７】
４－アミノ－２－ブチルスルファニル－４，５－ジヒドロ－ピリミジン－５－カルバルデヒド（３ｇ、１４．２mmol、スケールアップにより供給）及びエトキシ酢酸エチル（２．３４ｇ、２．４ml、１７．７５mmol）を、トルエン８０ml中で窒素下０°～５℃で撹拌した。カリウムｔ－ブトキシド（１．７５ｇ、１５．６mmol）を徐々に加えた。この混合物を周囲温度になるまで撹拌し、次いで４８時間６５℃になるまで続けた。更にトルエン２０mlとエトキシ酢酸エチル２．４mlを加え、反応液を週末にかけて６５℃に維持した。反応混合物を真空で濃縮して、ＥｔＯＡｃで粉砕することにより、残留出発アルデヒドを除去した。残留固体は、更にクロロホルムで粉砕することにより、更に不純物を除去した。ＭＳ／ＨＰＬＣとＮＭＲにより判定した純度が８０％を超える２－ブチルスルファニル－６－エトキシ－８，８ａ－ジヒドロ－４ａＨ－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－オン（1A）３．６６ｇを回収した。
【０１６８】
工程Ｂ：２－（ブタン－１－スルホニル）－６－エトキシ－８Ｈ－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－オン
【０１６９】
【化３３】



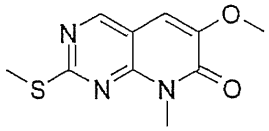
(1B)

【０１７０】
ＤＣＭ　４０mlに懸濁した化合物（1A）（３ｇ、１０．７mmol）の溶液を氷浴中で０°～５℃に冷却して、メタ－クロロ過安息香酸（５．５ｇ、３２．３mmol）を徐々に加えた。この混合物を、周囲温度になるまで一晩撹拌させておき、次に真空で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃで粉砕して、CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ：アセトン（９６：２：２）で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－（ブタン－１－スルホニル）－６－エトキ

シ－８Ｈ－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－オン（3B）１ｇを得た。
【０１７１】
工程Ｃ：６－エトキシ－２－［３－メトキシ－１－（２－メトキシ－エチル）－プロピルアミノ］－８，８ａ－ジヒドロ－４ａＨ－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－オン
ＤＣＥ　１ml中の化合物（3B）（５０mg、０．１６mmol）及び３－メトキシ－１－（２－メトキシ－エチル）－プロピルアミン（１４０mg、０．９６mmol）の溶液を８５℃に７２時間加熱した。この反応混合物を、CH_2Cl_2から最後のCH_2Cl_2：ＭｅＯＨ：アセトンの溶媒混合物（９４：３：３）までの勾配溶媒によりスペルコ（Supelco）（登録商標）２ｇ／１２mlシリカカラムのクロマトグラフィーに直接付した。更に２回のクロマトグラフィーを要して、６－エトキシ－２－［３－メトキシ－１－（２－メトキシ－エチル）－プロピルアミノ］－８，８ａ－ジヒドロ－４ａＨ－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－オン（実施例１）２４mgを、ＭＳ／ＨＰＬＣにより判定した純度８６％で得た。M^+＋３３７。
【０１７２】
実施例２
６－メトキシ－８－メチル－２－（テトラヒドロ－ピラン－４－イルアミノ）－８Ｈ－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－オン
【０１７３】
【化３４】



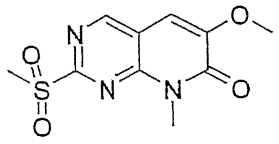
【０１７４】
工程Ａ：
【０１７５】
【化３５】



(2A)

【０１７６】
４－メチルアミノ－２－メチルチオ－５－ピリミジンカルボキサルデヒド（２ｇ、１０．９mmol）、メトキシ酢酸メチル（１．６mL、１６．４mmol）、炭酸カリウム（２．２６ｇ、１６．４mmol）、及びＮＭＰ（４０mL）を１２０℃で６６時間撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、水（３００mL）中に注ぎ入れ、そしてＥｔＯＡｃ（３×１００mL）で抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、真空で濃縮した。残渣を、２０～５０％アセトン／ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物（2A）５０２mgを得た。
【０１７７】
工程Ｂ：
【０１７８】

【化３６】



(2B)

【０１７９】

化合物（2A）（４５０mg、１．９０mmol）、７２％ ｍＣＰＢＡ（１．３６ｇ、５．６９mmol）、及び塩化メチレン（１００ml）の混合物を室温で３時間撹拌した。重亜硫酸ナトリウムの水溶液（１０％、１００ml）を反応混合物に加えて、室温で１時間撹拌し、次にＥｔＯＡｃ（２００ml）で抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水、及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、真空で濃縮した。残渣を０～３％ ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、上記標題化合物（2B）２３５mgを得た。

【０１８０】

工程Ｃ：実施例２

化合物（2B）（５０mg、０．１８６mmol）、４－アミノテトラヒドロピラン（３８mg、０．３７１mmol）、及びＮＭＰ（１ml）の混合物を８０℃で６６時間撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却して、フラッシュクロマトグラフィー（１～５％ ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、（4a）４７mgを得た。この遊離塩基をＭｅＯＨに溶解し、１Ｎ ＨＣｌ／Et_2O １当量で処理して、真空で濃縮することにより、上記標題の実施例２を塩酸塩として得た（４４mg）。

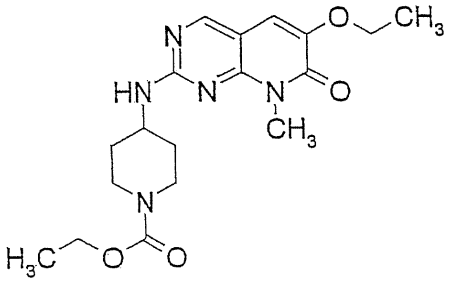
【０１８１】

実施例３

６－エトキシ－８－メチル－２－（テトラヒドロ－ピラン－４－イルアミノ）－８Ｈ－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－オン

【０１８２】

【化３７】

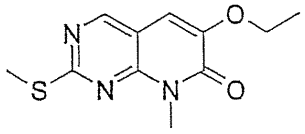


【０１８３】

工程Ａ：

【０１８４】

【化３８】



(3A)

【０１８５】

４－メチルアミノ－２－メチルチオ－５－ピリミジンカルボキサルデヒド（３ｇ、１６．４mmol）、エトキシ酢酸エチル（３．３mL、２４．６mmol）、炭酸カリウム（３．４ｇ、２４．６mmol）、及びＮＭＰ（５０mL）を１２０℃で１８時間撹拌した。反応温度を６６時間８０℃まで低下させ、次いで２回目のエトキシ酢酸エチルと炭酸カリウムとの上記

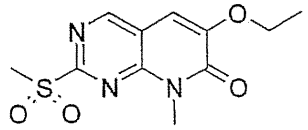
量での添加後、１８時間１２０℃に戻した。この反応混合物を水（３００mL）中に注ぎ入れ、室温で1時間撹拌した。沈殿物を濾過により回収し、水及びヘキサンで洗浄して、真空で乾燥することにより、化合物（3A）２．１４ｇを得た。

【０１８６】

工程Ｂ：

【０１８７】

【化３９】



(3B)

【０１８８】

化合物（3A）（２ｇ、７．９６mmol）、７２％ ｍＣＰＢＡ（５．７ｇ、２３．９mmol）、及び塩化メチレン（１００ml）の混合物を室温で1時間撹拌した。重亜硫酸ナトリウムの水溶液（１０％、１００ml）を反応混合物に加えて、室温で１５分間撹拌し、次にＥｔＯＡｃ（２００ml）で抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水、及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、真空で濃縮することにより、化合物（3B）１．４５ｇを得た。

【０１８９】

工程Ｃ：実施例３

（3B）（１００mg、０．３５３mmol）、４－アミノ－１－ピペリジンカルボン酸エチル（０．１２ml、０．７０６mmol）、及びＮＭＰ（３ml）の混合物を１２０℃で１８時間撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却して、水とＥｔＯＡｃとに分液した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、真空で濃縮した。残渣をＭｅＯＨ及びＤＣＭに溶解し、１Ｎ ＨＣｌ／Et_2O（０．３５mL）で処理して、真空で濃縮した。生じた固体をエチルエーテルで洗浄して、真空で乾燥することにより、実施例３の塩酸塩５６mgを得た。

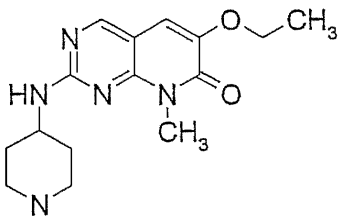
【０１９０】

実施例４

６－エトキシ－８－メチル－２－（ピペリジン－４－イルアミノ）－８Ｈ－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－オン

【０１９１】

【化４０】

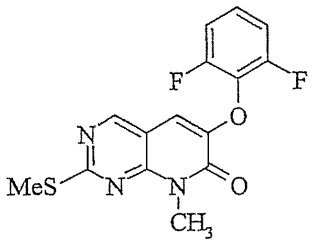


【０１９２】

工程Ａ：６－（２，６－ジフルオロフェノキシ）－８－メチル－２－（メチルチオ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－オンの調製

【０１９３】

【化４１】



(4A)

【０１９４】

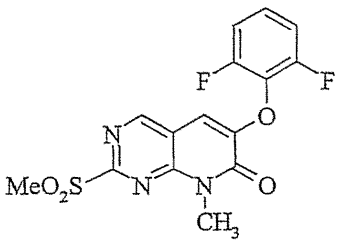
１－メチル－２－ピロリジノン５０mL中の４－メチルアミノ－２－メチルチオピリミジン－５－カルボキサルデヒド（調製１）（４．８ｇ、２６．２mmol）及び２，６－ジフルオロフェノキシ酢酸メチル（２，６－ジフルオロフェノールを用いて調製４と同様に調製、５．９ｇ、３２mmol）の混合物に、炭酸カリウム（６．０ｇ、４３．５mmol）を加えた。この反応混合物を１２０℃に加熱して、１２時間後、追加のフェノキシ酢酸エステル（２×、２．０ｇ、１０．８mmol）及び炭酸カリウム（２．０ｇ、１５mmol）を加えた。１２０℃で６時間撹拌後、反応液を室温まで冷却して、水（７０mL）を加えた。この溶液を３０分間撹拌して濾過した。生じた固体を水（２×）、ＥｔＯＡｃ、及びエーテルで洗浄した。次にこの固体を乾燥することにより、上記標題のスルフィド（質量分析　Ｍ＋１＝３３６、ＭＰ＝２４７～２５０．７℃）７．０ｇを得た。

【０１９５】

工程Ｂ：６－（２，６－ジフルオロフェノキシ）－８－メチル－２－（メチルスルホニル）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－オンの調製

【０１９６】

【化４２】



(4B)

【０１９７】

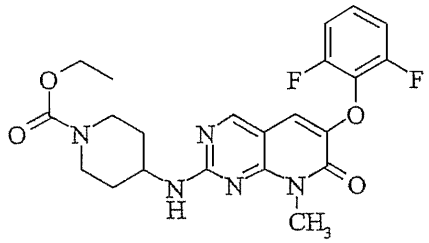
化合物（4A）（７．０ｇ、２０．８mmol）を塩化メチレン５０mLに溶解して、３－クロロ過安息香酸（７７％、１１．５ｇ、５１．５mmol）を加えた。この混合物を室温で１６時間撹拌し、濾過し、次に亜硫酸ナトリウム水溶液（２×、７５mL）で洗浄し、続いて飽和重炭酸ナトリウム水溶液（３×、７５mL）で洗浄した。次にこの有機溶液を乾燥（食塩水、Na_2SO_4）して溶媒を留去した。生じた固体をエーテルと共に１時間撹拌して、濾過することにより、上記標題のスルホン（4B）（質量分析　Ｍ＋１＝３６８、ＭＰ＝２１５．２～２１６．４℃）５．５ｇを得た。

【０１９８】

工程Ｃ：４－｛［６－（２，６－ジフルオロフェノキシ）－８－メチル－７－オキソ－７，８－ジヒドロピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル］アミノ｝ピペリジン－１－カルボン酸エチルの調製

【０１９９】

【化４３】



(4C)

【０２００】

１－メチル－２－ピロリジノン５mL中の化合物（4B）（１．０ｇ、２．７mmol）及び４－アミノ－１－ピペリジンカルボン酸エチル（０．９３ml、５．４mmol）の混合物を１００℃で１時間撹拌し、次いで室温まで冷却した。この反応スラリーを蒸留水２０mlに加えて、黄色の沈殿物を真空濾過により回収し、続いて真空で乾燥することにより、化合物（4C）１．２８ｇを得た。この生成物約８０mgをＭｅＯＨ（１～２mL）に溶解し、次にエーテル中の塩酸（１Ｍ）で処理した。有機層から溶媒を留去し、続いてエーテル（１～２mL）を加えることにより固体を得た。この固体を濾過により単離して乾燥することにより、化合物（4C）６６mgを塩酸塩（ＭＰ＝１９７～２０４℃）として得た。

【０２０１】

工程Ｄ：６－エトキシ－８－メチル－２－｛［（１－メタンスルホニル）ピペリジニル－４－イル］アミノ｝ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－オン（実施例４）

ＥｔＯＨ　２０mL中の工程Ｃからの４－｛［６－（２，６－ジフルオロフェノキシ）－８－メチル－７－オキソ－７，８－ジヒドロピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル］アミノ｝ピペリジン－１－カルボン酸エチル（１．２ｇ、２．５２mmol）及び水酸化カリウム（２．８３ｇ、５０．４mmol）の混合物を４８時間還流し、次に減圧下で反応溶媒を留去した。残渣を水１００mLにとり、氷浴中で冷やし、次いで濃ＨＣｌの滴下により酸性にした。この酸性水溶液を次にＤＣＭ（２×）で抽出した。この水溶液を次に氷浴中で冷却して、水酸化ナトリウムで再アルカリ化した。次いでこのアルカリ溶液をＤＣＭ（２×）で抽出した。このアルカリ性水溶液からの有機抽出液を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して真空で乾燥することにより、粗生成物９２mgを得た。

【０２０２】

あるいは、実施例４は、実施例３の遊離塩基（上述のように調製、３５８mg、０．９５４mmol）、水酸化カリウム（１．０７ｇ、１９．１mmol）、及びＥｔＯＨ（１０mL）の混合物から、これを５日間還流して調製した。この反応混合物を真空で濃縮した。残渣を水に溶解し、２Ｎ　ＨＣｌで酸性にして、ＤＣＭで抽出した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液で水層をアルカリ性にして、ＤＣＭ（２×１００mL）で再抽出した。アルカリ性溶液からの合わせた有機抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥して、真空で濃縮することにより、実施例４　２４mgを得た。少量の実施例４（３mg）をＭｅＯＨに溶解し、１Ｎ　ＨＣｌ／Et_2O　１当量で処理して、真空で濃縮することにより、実施例４の塩酸塩４mgを得た。

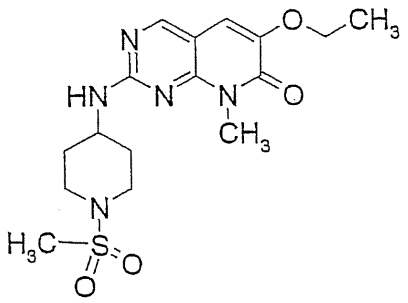
【０２０３】

実施例５

６－エトキシ－８－メチル－２－｛［（１－メタンスルホニル）ピペリジニル－４－イル］アミノ｝ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－オン

【０２０４】

【化４４】



【０２０５】

実施例４からの粗ピペリジン生成物（０．９２ｇ、０．２３７mmol）を、炭酸ナトリウム（０．０５０ｇ、０．４７５mmol）及びメタンスルホニルクロリド（０．０２２mL、０．２８５mmol）と一緒にＤＣＭ　５mLにとって、室温で１７時間撹拌した。更にメタンスルホニルクロリド（０．０４０mL）及び炭酸ナトリウム（５０mg）のアリコートを加えて、反応液を室温で２４時間撹拌した。メタンスルホニルクロリド（０．０８０mL）及び炭酸ナトリウム（１５０mg）の最後のアリコートを加えて、反応液を室温で４８時間撹拌した。全出発物質が消費されたら、有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、真空で濃縮して油状物を得た。この反応混合物は、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ、０．５／９９．５から３／９７の勾配）により精製した。カラム画分を合わせて、減圧下で濃縮することにより、目的生成物（２５mg）を得た。この生成物をＥｔＯＡｃ（１～２mL）に溶解し、次にエーテル中の塩酸（１Ｍ、１当量）で処理した。エーテルで濯ぐことにより固体を単離し、濾過して、真空で乾燥することにより、実施例５　１９mgを塩酸塩（ＭＰ＝２１９．５６～２２１．２℃）として得た。

【０２０６】

実施例４（２１mg、０．０６９mmol）、炭酸ナトリウム（１５mg、０．１３８mmol）、メタンスルホニルクロリド（０．０６mL）、及びＤＣＭ（１０ml）の混合物を室温で１８時間撹拌した。この反応混合物を水（１００mL）中に注ぎ入れ、ＤＣＭ（２×１００mL）で抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥して、真空で濃縮した。乾燥残渣をＭｅＯＨに溶解し、１Ｎ　ＨＣｌ／Et_2Oで処理して、真空で濃縮した。生じた固体をEt_2Oで洗浄して、真空で乾燥することにより、実施例５　１５mgを塩酸塩として得た。

【０２０７】

実施例６

本実施例は、本発明の化合物を評価するのに有用な、ｐ３８（ＭＡＰ）キナーゼのインビトロアッセイを説明する。

【０２０８】

本発明の化合物のインビトロのｐ－３８ＭＡＰキナーゼ阻害活性は、Ahnら，J. Biol. Chem., 266: 4220-4227 (1991)に報告された方法を少々修飾して利用して、ｐ－３８キナーゼによる、ミエリン塩基性タンパク質（ＭＢＰ）へのγ－^{33}Ｐ－ＡＴＰ由来のγ－リン酸の転移を測定することにより求めた。

【０２０９】

組換えｐ３８ＭＡＰキナーゼのリン酸化型は、大腸菌（E. coli）でＳＥＫ－１及びＭＥＫＫと同時発現させ（Khokhlatchevら，J. Biol. Chem. 272: 11057-11062 (1997)を参照のこと）、次にニッケルカラムを用いる親和性クロマトグラフィーにより精製した。

【０２１０】

リン酸化ｐ３８ＭＡＰキナーゼは、キナーゼ緩衝液（２０mM　３－（Ｎ－モルホリノ）プロパンスルホン酸、ｐＨ７．２、２５mM　β－グリセロールリン酸、５mMエチレングリコール－ビス（ベーター－アミノエチルエーテル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ′，Ｎ′－四酢酸、１mMオルト－バナジン酸ナトリウム、１mMジチオトレイトール、４０mM塩化マグネシウム）に希

釈した。ＤＭＳＯに溶解した試験化合物又はＤＭＳＯ単独（対照）を加えて、この試料を３０℃で１０分間インキュベートした。キナーゼ反応は、ＭＢＰとγ－^{33}Ｐ－ＡＴＰを含む基質カクテルの添加により開始した。３０℃で更に２０分間インキュベート後、０．７５％リン酸を加えることにより反応を停止させた。次にリン酸化ＭＢＰを、ホスホセルロース膜（ミリポア（Millipore）、ベッドフォード、マサチューセッツ州）を用いて残留γ－^{33}Ｐ－ＡＴＰから分離して、シンチレーションカウンター（パッカード（Packard）、メリデン、コネチカット州）を用いて定量した。

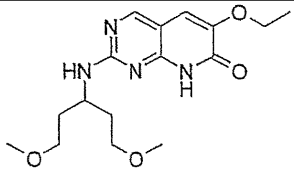
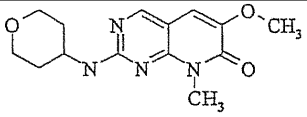
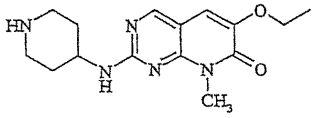
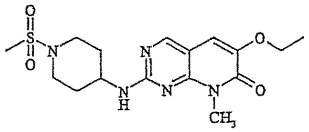
【０２１１】

IC_{50}値は、４５０nm吸光度の最大半減に対応する試験化合物の濃度として定義した。

【０２１２】

【表１】

表１．　式（Ｉ）の代表的化合物

化合物番号	構造	Mp.	IC50 (μM)	実施例
I-1			~7.7	1
I-2			~1.6	2
I-3			>10	4
I-4		219.5-221.2	~0.058	5

【０２１３】

実施例７

本実施例は、ＴＨＰ１細胞においてＬＰＳ誘導ＴＮＦ－α産生の阻害を評価するための

インビトロアッセイを説明する。
【０２１４】
ＴＮＦ－α放出を阻害する本発明の化合物の能力は、Blifeldら, Transplantation, 51: 498-503 (1991)に報告された方法を少々修飾して利用することで求めた。
【０２１５】
（ａ）ＴＮＦ生合成の誘導：
ＴＨＰ－１細胞を培地［１５％ウシ胎仔血清、０．０２mM ２－メルカプトエタノールを含むＲＰＭＩ（ギブコＢＲＬ（Gibco-BRL）、ゲーサーズバーグ、メリーランド州）］に２．５×１０^{6}細胞/mLの濃度で懸濁し、次に９６ウェルプレートに蒔いた（各ウェルに０．２mLアリコート）。試験化合物は、ＤＭＳＯに溶解し、次に最終ＤＭＳＯ濃度が５％になるように培地で希釈した。２５μLアリコートの試験溶液又はＤＭＳＯを含む培地単独（対照）を各ウェルに加えた。細胞は、３７℃で３０分間インキュベートした。ＬＰＳ（シグマ（Sigma）、セントルイス、ミズーリ州）を最終濃度０．５μg/mlでウェルに加え、細胞を更に２時間インキュベートした。インキュベート時間終了時に、培養上清を回収して、存在するＴＮＦ－αの量を、後述のとおりＥＬＩＳＡアッセイを用いて求めた。
【０２１６】
（ｂ）ＥＬＩＳＡアッセイ：
存在するヒトＴＮＦ－αの量は、Reimund, J.M.ら, GUT. Vol.39(5), 684-689 (1996)に報告された２種の抗ＴＮＦ－α抗体（２ＴＮＦ－Ｈ１２及び２ＴＮＦ－Ｈ３４）を用いる、特異的捕捉ＥＬＩＳＡアッセイにより求めた。
【０２１７】
ポリスチレンの９６ウェルプレートを、ＰＢＳ中の抗体２ＴＮＦ－Ｈ１２（１０μg/mL）５０μl/ウェルでコーティングして、加湿チャンバー中で４℃で一晩インキュベートした。プレートをＰＢＳで洗浄し、次にＰＢＳ中の５％脱脂粉乳で室温で１時間ブロックして、ＰＢＳ中の０．１％ ＢＳＡ（ウシ血清アルブミン）で洗浄した。
【０２１８】
ＴＮＦ標準液は、ヒト組換えＴＮＦ－α（Ｒ＆Ｄシステムズ、ミネアポリス、ミネソタ州）のストック溶液から調製した。このアッセイにおける標準液の濃度は、１０ng/mLから開始して、続けて６個の半対数連続希釈液とした。
【０２１９】
２５μLアリコートの上記培養上清又はＴＮＦ標準液又は培地単独（対照）を、２５μLアリコートのビオチン化モノクローナル抗体２ＴＮＦ－Ｈ３４（０．１％ ＢＳＡを含むＰＢＳ中２μg/mL）と混合して、次に各ウェルに加えた。試料は、穏やかに振盪しながら室温で２時間インキュベートし、次にＰＢＳ中の０．１％ ＢＳＡで３回洗浄した。０．４１６μg/mLのペルオキシダーゼ－ストレプトアビジン及びＰＢＳ中の０．１％ ＢＳＡを含む、ペルオキシダーゼ－ストレプトアビジン（ザイメド（Zymed）、サウスサンフランシスコ、カリフォルニア州）溶液５０μlを各ウェルに加えた。試料を室温で更に１時間インキュベートし、次にＰＢＳ中の０．１％ ＢＳＡで４回洗浄した。５０μLのＯ－フェニレンジアミン溶液（０．２Ｍクエン酸緩衝液（ｐＨ４．５）中の１μg/mL Ｏ－フェニレン－ジアミン及び０．０３％過酸化水素）を各ウェルに加え、試料を室温で３０分間暗所でインキュベートした。試料と標準の光学密度を、それぞれ４５０nmと６５０nmで読みとった。ＴＮＦ－αレベルは、使用した濃度に対する４５０nmの光学密度に関するグラフから求めた。
【０２２０】
IC_{50}値は、４５０nm吸光度の最大半減に対応する試験化合物の濃度として定義した。
【０２２１】
実施例８
本実施例は、マウス（又はラット）におけるＬＰＳ誘導ＴＮＦ－α産生の阻害を評価するためのインビボアッセイを説明する。
【０２２２】

インビボでＴＮＦ－α放出を阻害する本発明の化合物の能力は、Zanettiら，J. Immunol., 148: 1890 (1992)及びSekutら，J. Lab. Clin. Med., 124: 813 (1994)に報告された方法を少々修飾して利用することで求めた。

【０２２３】

体重１８～２１グラムのメスのＢＡＬＢ／ｃマウス（チャールズ・リバー（Charles River）、ホリスター、カリフォルニア州）を１週間順化させた。それぞれマウス８匹を含む群に、試験化合物（０．９％塩化ナトリウム、０．５％カルボキシメチル－セルロースナトリウム、０．４％ポリソルベート８０、０．９％ベンジルアルコールを含む水性ビヒクル（ＣＭＣビヒクル）に懸濁又は溶解したもの）、あるいはビヒクル単独（対照群）のいずれかを経口投与した。３０分後、マウスに、ＬＰＳ（シグマ、セントルイス、ミズーリ州）２０μgを腹腔内注射した。１．５時間後、マウスをCO_2吸入により殺処分して、心臓穿刺により血液を採取した。血液は、１５，６００×ｇで５分間の遠心分離により清澄化して、血清を清浄なチューブに移して、－２０℃で凍結しておき、製造業者のプロトコールにしたがうＥＬＩＳＡアッセイ（バイオソース・インターナショナル（Biosource International）、カマリロ、カリフォルニア州）により、ＴＮＦ－αに関して分析した。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/08357

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D471/04 A61K31/519 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 03 062236 A (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC, USA) 31 July 2003 (2003-07-31) examples 22,33	1-23
P,X	WO 02 064594 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, SWITZ.) 22 August 2002 (2002-08-22) cited in the application claims 1,41	1-23
A	US 2002/055513 A1 (ARZENO HUMBERTO BARTOLOME ET AL) 9 May 2002 (2002-05-09) claims 1,12	1-23
A	WO 01 29041 A (HOFFMANN LA ROCHE) 26 April 2001 (2001-04-26) claims 1,21	1-23

[ ] Further documents are listed in the continuation of box C.
[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 October 2003	03/11/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Seelmann, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/08357

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03062236 6 A		NONE	
WO 02064594 4 A		NONE	
US 2002055513 A1	09-05-2002	US 2003144307 A1	31-07-2003
		AU 9378401 A	13-03-2002
		BR 0113628 A	01-07-2003
		CA 2420286 A1	07-03-2002
		WO 0218380 A1	07-03-2002
		EP 1315726 A1	04-06-2003
		US 2002137756 A1	26-09-2002
		AU 1214702 A	13-03-2002
		BR 0113590 A	22-07-2003
		CA 2420122 A1	07-03-2002
		WO 0218379 A2	07-03-2002
		EP 1315727 A2	04-06-2003
WO 0129041 A	26-04-2001	AU 1137501 A	30-04-2001
		BR 0014973 A	16-07-2002
		CA 2388140 A1	26-04-2001
		CN 1382142 T	27-11-2002
		CZ 20021743 A3	14-08-2002
		WO 0129041 A1	26-04-2001
		EP 1226144 A1	31-07-2002
		HU 0203477 A2	28-01-2003
		JP 2003512377 T	02-04-2003
		NO 20021783 A	16-04-2002
		TR 200201058 T2	22-07-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 3/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16	
Ａ６１Ｐ 7/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10	
Ａ６１Ｐ 7/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/00	
Ａ６１Ｐ 9/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/02	
Ａ６１Ｐ 9/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00	
Ａ６１Ｐ 9/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/04	
Ａ６１Ｐ 9/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/08	
Ａ６１Ｐ 11/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10	
Ａ６１Ｐ 11/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	
Ａ６１Ｐ 13/12	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/06	
Ａ６１Ｐ 15/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12	
Ａ６１Ｐ 17/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	15/00	
Ａ６１Ｐ 17/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00	
Ａ６１Ｐ 17/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/02	
Ａ６１Ｐ 19/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/06	
Ａ６１Ｐ 19/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02	
Ａ６１Ｐ 19/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/06	
Ａ６１Ｐ 21/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/10	
Ａ６１Ｐ 25/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00	
Ａ６１Ｐ 25/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ 25/28	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00 １０１	
Ａ６１Ｐ 27/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/02 １０１	
Ａ６１Ｐ 27/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28	
Ａ６１Ｐ 27/16	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02	
Ａ６１Ｐ 29/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/06	
Ａ６１Ｐ 29/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/16	
Ａ６１Ｐ 31/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｐ 31/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/02	
Ａ６１Ｐ 31/12	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/00	
Ａ６１Ｐ 31/16	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04	
Ａ６１Ｐ 31/18	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/12	
Ａ６１Ｐ 31/22	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/16	
Ａ６１Ｐ 33/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/18	
Ａ６１Ｐ 35/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/22	
Ａ６１Ｐ 35/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	33/06	
Ａ６１Ｐ 37/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ 37/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/04	
Ａ６１Ｐ 37/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02	
Ａ６１Ｐ 39/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/04	
Ａ６１Ｐ 43/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06	
		Ａ６１Ｐ	39/02	
		Ａ６１Ｐ	43/00 １１１	
		Ａ６１Ｐ	43/00 １２３	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,

EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者　リム，ジュリー・アン
アメリカ合衆国、カリフォルニア　９４４０２、サン・マテオ、タイコンデロガ・ドライブ　２３８３

Ｆターム(参考) 4C065 AA04 BB11 CC01 DD03 EE02 HH01 HH09 JJ02 JJ03 KK01
LL07 PP01 PP07 PP08 QQ04 QQ05
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB09 GA13 GA20 MA01 MA04 NA14
NA15 ZA02 ZA07 ZA08 ZA16 ZA21 ZA33 ZA34 ZA36 ZA39
ZA45 ZA54 ZA59 ZA60 ZA66 ZA67 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94
ZA96 ZA97 ZB05 ZB07 ZB08 ZB09 ZB11 ZB15 ZB26 ZB32
ZB33 ZB35 ZB38 ZC02 ZC31 ZC35 ZC37 ZC54 ZC55