

(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2005-533804

(P2005-533804A)

(43) 公表日 平成17年11月10日(2005. 11. 10)

(51) Int. Cl.⁷

C07D 473/34
A61K 31/519
A61K 31/52
A61K 31/5377
A61P 29/00

F I

C O 7 D 473/34 C S P
 C O 7 D 473/34 3 6 1
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 K 31/52
 A 6 1 K 31/5377

テーマコード (参考)

4 C O 5 0
 4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-515329 (P2004-515329)
 (86) (22) 出願日 平成15年6月23日 (2003. 6. 23)
 (85) 翻訳文提出日 平成17年2月18日 (2005. 2. 18)
 (86) 国際出願番号 PCT/SE2003/001079
 (87) 国際公開番号 W02004/000843
 (87) 国際公開日 平成15年12月31日 (2003. 12. 31)
 (31) 優先権主張番号 0201980-0
 (32) 優先日 平成14年6月24日 (2002. 6. 24)
 (33) 優先権主張国 スウェーデン (SE)

(71) 出願人 391008951
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ
 ASTRAZENECA AKTIEBO
 LAG
 スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ
 ーデルティエ
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100064610
 弁理士 中嶋 正二
 (74) 代理人 100072730
 弁理士 小島 一晃

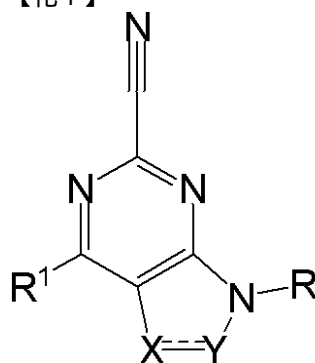
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 システイン・プロテアーゼ活性に関係する疾患を処置するための新規プリンもしくはピロール
 - [2, 3-d] ピリミジン-2-カルボニトリル

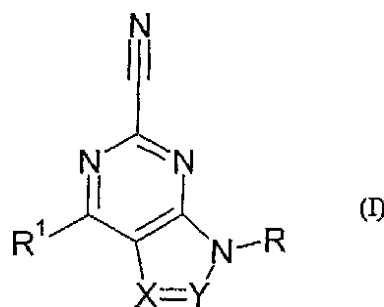
(57) 【要約】

本発明は、システイン・プロテアーゼ活性に関係する疾患を処置するための式(I)：

【化1】



(I)



(I)

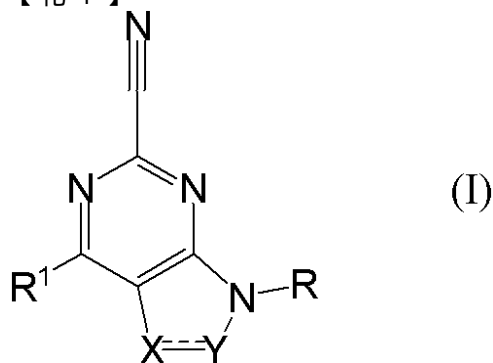
の化合物および組成物を提供する。本化合物は、システイン・プロテアーゼ S、K、F、L、およびBの可逆な阻害剤である。カテプシン Sに関連する疾患が特に興味深い。さらに、本発明はまた、該阻害剤の製造方法を開示している。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

[式中、

X は、N、NH、 :CH 、または CH_2 であり；Y は、N、 :CH 、CO、 CH_2 、または CNR^2R^3 {ここで、 R^2 と R^3 は、独立して、水素、 $\text{C}_1\text{--}6$ アルキル、または $\text{C}_3\text{--}6$ シクロアルキルである} であり；R は、アリールまたはヘテロアリール { 所望により、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、カルボキシ、 CONR^5R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 SO_2R^4 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 NHCOR^4 、エチレンジオキシ、メチレンジオキシ、 $\text{C}_1\text{--}6$ アルキル、 $\text{C}_1\text{--}6$ アルコキシ、 SR^4 、または NR^5R^6 によって置換されてお

20

り、ここで、 R^4 は、水素、 $\text{C}_1\text{--}6$ アルキル、または $\text{C}_3\text{--}6$ シクロアルキルであり、 R^5 と R^6 は、独立して、水素、 $\text{C}_1\text{--}6$ アルキルであるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、5 員環もしくは 6 員環の飽和環を形成し、該環は、所望により、さらに O、S、または NR^4 を含む} であるか、またはR は、水素、 $\text{C}_1\text{--}6$ アルキル、または $\text{C}_3\text{--}6$ シクロアルキルであり、それらは共に、所望により、1 個以上の O、S、または NR^4 を含み得； R^1 は、 $\text{Y}(\text{CH}_2)_p\text{R}^7$

30

{ここで、p は、0、1、または 2 であり、そして Y は、O または NR^8 (ここで R^8 は水素、 $\text{C}_1\text{--}6$ アルキル、または $\text{C}_3\text{--}6$ シクロアルキルである) であり；そして R^7 は、1 個以上の O、S、または N 原子を含む 5 員環もしくは 6 員環の飽和環、アリール、または O、S、または N から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含むヘテロアリール、飽和環、アリールおよびヘテロアリールであって、これらは全て、所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、カルボキシ、 CONR^5R^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 SO_2R^4 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 NHCOR^4 、 $\text{C}_1\text{--}6$ アルキル、 $\text{C}_1\text{--}6$ アルコキシ、 SR^4 、または NR^5R^6 (ここで、 R^4 は、水素、 $\text{C}_1\text{--}6$ アルキル、または $\text{C}_3\text{--}6$ シクロアルキルであり、 R^5 と R^6 は、独立して、水素、 $\text{C}_1\text{--}6$ アルキルであるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、所望により O、S、または NR^4 をさらに含む 5 員環もしくは 6 員環の飽和環を形成する) によって置換されている} であるか、

40

または

 R^1 は、 NR^9R^{10} {ここで、 R^9 と R^{10} は、独立して、水素、または所望により 1 個以上の O、S、または NR^4 を含む $\text{C}_1\text{--}6$ アルキルであるか、または R^9 と R^{10} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、所望により O、S、または N 原子をさらに含み、かつ所望により NR^9R^{10} 、 $\text{CO}_2\text{C}_1\text{--}6$ アルキル、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ (ここで、 R^{11} と R^{12} は、独立して、水素または $\text{C}_1\text{--}6$ アルキル、所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、カルボキシ、 CONR^5R^6 、 SO_2NR

50

R^5 、 $SO_2 R^4$ 、 $NHSO_2 R^4$ 、 $NHCOR^4$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 SR^4 、または $NR^5 R^6$ (ここで、 R^4 は、水素、 C_{1-6} アルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであり、 R^5 と R^6 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキルであるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、所望により O、S、または NR^4 をさらに含む 5 員環もしくは 6 員環の飽和環を形成する) によって置換されているアリールまたはヘテロアリールである) によって置換されている 5 員環もしくは 6 員環の飽和環を形成する } である] の化合物、およびその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

X は N であり、かつ Y は : CH であるか、X と Y は : CH であるか、または X と Y は CH₂ である、請求項 1 に記載の化合物。 10

【請求項 3】

R は、 C_{1-4} アルキル、またはフェニル { ハロゲン、 $SO_2 Me$ 、 C_{1-6} アルコキシ、または C_{1-4} アルキルによって置換されている } である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 は、 $Y(CH_2)_p R^7$ { ここで、p は 0 であり、そして Y は NR^8 (ここで、 R^8 は水素であり、そして R^7 は置換フェニルである) である } である、請求項 1 から 3 の何れか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 は、 $NR^9 R^{10}$ { ここで、 R^9 と R^{10} は、水素もしくは C_{1-3} アルキルであるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、所望により O、S、または NR^4 を含む 5 員環もしくは 6 員環の飽和環を形成する } である、請求項 1 から 3 の何れか 1 項に記載の化合物。 20

【請求項 6】

1 - [9 - (4 - クロロフェニル) - 2 - シアノ - 9 H - プリン - 6 - イル] - L - プロリンアミド ;

9 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ;

9 - (4 - クロロフェニル) - 6 - [(3 - ピロリジン - 1 - イルプロピル)アミノ] - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ; 30

6 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 9 - (4 - クロロフェニル) - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ;

6 - [(2 - アミノエチル)アミノ] - 9 - (4 - クロロフェニル) - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ;

9 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (ジメチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ;

9 - (4 - メチルフェニル) - 6 - ピロリジン - 1 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ;

9 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - ピロリジン - 1 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ; 40

9 - (4 - クロロフェニル) - 6 - ピロリジン - 1 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ;

9 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ;
tert - ブチル 4 - [9 - (4 - クロロフェニル) - 2 - シアノ - 9 H - プリン - 6 - イル]ピペラジン - 1 - カルボン酸エステル ;

9 - (4 - クロロフェニル) - 6 - ピペラジン - 1 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ;

9 - (2 - クロロフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ; 50

- 9 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ;
- 9 - (4 - イソプロピルフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ;
- 9 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ;
- 9 - (3 - クロロフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ;
- 9 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ; 10
- 6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 9 - エチル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ;
- 9 - (4 - クロロフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ;
- 8 - アミノ - 6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 9 - エチル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ;
- 8 - アミノ - 9 - (4 - クロロフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ;
- 9 - (4 - クロロフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 8 - オキソ - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 2 - カルボニトリル ;
- 9 - (4 - クロロフェニル) - 8 - (ジメチルアミノ) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ; 20
- 7 - (4 - クロロフェニル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - カルボニトリル ;
- 7 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (エチルアミノ) - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - カルボニトリル ;
- 4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 7 - エチル - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - カルボニトリル ;
- 1 - [7 - (4 - クロロフェニル) - 2 - シアノ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル] - L - プロリンアミド ;
- 1 - [2 - シアノ - 7 - (4 - メトキシフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル] - L - プロリンアミド ; 30
- 7 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - カルボニトリル ;
- 7 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - カルボニトリル ;
- 1 - (4 - メチルフェニル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - カルボニトリル ;
- から選択される、式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩。
- 【請求項 7】
- 治療に使用するための、請求項 1 から 6 の何れか 1 項に定義した通りの式(I)の化合物。 40
- 【請求項 8】
- 疼痛の処置に使用するための、請求項 1 から 6 の何れか 1 項に定義した通りの式(I)の化合物。
- 【請求項 9】
- 神経因性疼痛の処置に使用するための、請求項 1 から 6 の何れか 1 項に定義した通りの式(I)の化合物。
- 【請求項 10】
- 請求項 1 から 6 の何れか 1 項に定義した通りの式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される希釈剤もしくは担体を含む医薬組成物。
- 【請求項 11】

システイン・プロテアーゼを阻害する処置が必要な哺乳動物(例えばヒト)において、システイン・プロテアーゼの阻害を起こす方法であって、該動物に、請求項 1 から 6 の何れか 1 項に定義した通りの化合物もしくはその薬学的に許容される塩を、有効量投与することを含む方法。

【請求項 1 2】

疼痛の処置が必要な哺乳動物(例えばヒト)において、疼痛、例えば神経因性疼痛を処置する方法であって、該哺乳動物に、請求項 1 から 6 の何れか 1 項に定義した通りの式 (I) の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を有効量投与することを含む方法。

【請求項 1 3】

温血動物(例えばヒト)において、カテプシン S の阻害に使用するための医薬の製造における、請求項 1 から 6 の何れか 1 項に定義した通りの式 (I) の化合物もしくはその薬学的に許容される塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、システイン・プロテアーゼ活性に関連する疾患を処置するための化合物および組成物に関する。該化合物は、システイン・プロテアーゼ S、K、F、L、および B の可逆な阻害剤である。カテプシン S に関連する疾患が、特に興味深い。さらに、本発明はまた、該阻害剤の製造方法を開示している。

【0002】

本発明の背景

カテプシン S は、カテプシン B、H、L、O、および K を含むシステイン・プロテアーゼのパパイン・スーパーファミリーのメンバーである。カテプシン S は、抗原ペプチドに複合体が会合することが可能な MHC クラス II 複合体中の不変鎖のプロセッシングにキーとなる役割を果たす。MHC クラス II 複合体は、次に、例えば T 細胞などのエフェクター細胞に対する提示のために、細胞表面に輸送される。抗原提示のプロセスは、免疫応答の開始における基本的な段階である。この態様において、カテプシン S の阻害剤は、炎症疾患および免疫疾患の、例えば喘息、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、およびクローン病(これらに制限されない)の処置に有用な薬剤であり得る。カテプシン S はまた、例えばエラスチンの分解を介した COPD における肺気腫の進行に伴う、およびアルツハイマー病における、細胞外蛋白質分解を含む様々な他の疾患に関与している。

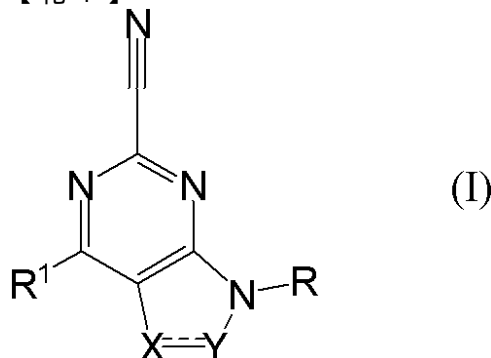
【0003】

別のカテプシン、特に K および L は、骨コラーゲンおよび他の骨マトリックス蛋白質を分解することが示されている。これらのシステイン・プロテアーゼの阻害剤は、骨再吸収、例えば骨粗鬆症に関する疾患の処置に有用であることが期待される。

【0004】

本発明は、従って、式 (I) :

【化 1】



[式中、

X は、N、NH、CH、または CH₂ であり；

10

20

30

40

50

Y は、N、:CH、CO、CH₂、または:CN R² R³ {ここで、R² と R³ は、独立して、水素、C₁ - 6 アルキル、または C₃ - 6 シクロアルキルである} であり；

R は、アリールまたはヘテロアリール { 所望により、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、カルボキシ、CONR⁵ R⁶、SO₂ NR⁵ R⁶、SO₂ R⁴、NH SO₂ R⁴、NH COR⁴、エチレンジオキシ、メチレンジオキシ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ、SR⁴、または NR⁵ R⁶ によって置換されており、

ここで、R⁴ は、水素、C₁ - 6 アルキル、または C₃ - 6 シクロアルキルであり、R⁵ と R⁶ は、独立して、水素、C₁ - 6 アルキルであるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、5 員環もしくは 6 員環の飽和環を形成し、該環は、所望により、さらに O、S、または NR⁴ を含む} であるか、または

R は、水素、C₁ - 6 アルキル、または C₃ - 6 シクロアルキルであり、それらは共に、所望により、1 個以上の O、S、または NR⁴ を含み得；

R¹ は、Y(CH₂)_p R⁷

{ここで、p は、0、1、または 2 であり、そして Y は、O または NR⁸ (ここで R⁸ は水素、C₁ - 6 アルキル、または C₃ - 6 シクロアルキルである) であり；そして

R⁷ は、1 個以上の O、S、または N 原子を含む 5 員環もしくは 6 員環の飽和環、アリール、または O、S、または N から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含むヘテロアリール、飽和環、アリールおよびヘテロアリールであって、

これらは全て、所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、カルボキシ、CONR⁵ R⁶、SO₂ NR⁵ R⁶、SO₂ R⁴、NH SO₂ R⁴、NH COR⁴、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ、SR⁴、または NR⁵ R⁶ (ここで、R⁴ は、水素、C₁ - 6 アルキル、または C₃ - 6 シクロアルキルであり、R⁵ と R⁶ は、独立して、水素、C₁ - 6 アルキルであるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、所望により O、S、または NR⁴ をさらに含む 5 員環もしくは 6 員環の飽和環を形成する) によって置換されている} であるか、

または

R¹ は、NR⁹ R¹⁰

{ここで、R⁹ と R¹⁰ は、独立して、水素、または所望により 1 個以上の O、S、または NR⁴ を含む C₁ - 6 アルキルであるか、または R⁹ と R¹⁰ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、所望により O、S、または N 原子をさらに含み、かつ所望により NR⁹ R¹⁰、CO₂ C₁ - 6 アルキル、CONR¹¹ R¹² (ここで、R¹¹ と R¹² は、独立して、水素または C₁ - 6 アルキル、所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、カルボキシ、CONR⁵ R⁶、SO₂ NR⁵ R⁶、SO₂ R⁴、NH SO₂ R⁴、NH COR⁴、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ、SR⁴、または NR⁵ R⁶ (ここで、R⁴ は、水素、C₁ - 6 アルキル、または C₃ - 6 シクロアルキルであり、R⁵ と R⁶ は、独立して、水素、C₁ - 6 アルキルであるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、所望により O、S、または NR⁴ をさらに含む 5 員環もしくは 6 員環の飽和環を形成する) によって置換されているアリールまたはヘテロアリールである) によって置換されている 5 員環もしくは 6 員環の飽和環を形成する} である] の化合物、およびその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0005】

本明細書の記載において、別記しない限り、アルキル基もしくはアルケニル基、または置換基中のアルキル部分もしくはアルケニル部分は、直鎖であっても分枝であってもよい。アリールは、フェニルおよびナフチルを含む。ヘテロアリールは、N、S、O から選択される、1 個以上のヘテロ原子を含む、5 員環もしくは 6 員環の、5, 6 - もしくは 6, 6 - 縮合芳香環を含む。例は、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、チアゾール、オキサゾール、ピラゾール、イミダゾール、フラン、およびチオフェン、キノリン、イソキノリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドールを含む

10

20

30

40

50

。

【 0 0 0 6 】

式 (I) の特定の化合物は、立体異性体の形態で存在し得る。本発明は、式 (I) の化合物の全ての幾何および光学異性体、ラセミ体を含むその混合物を含むと解される。互変異体およびその混合物もまた本発明の態様を形成する。

【 0 0 0 7 】

好ましくは、X が N であって、かつ Y が : C H であるか、X と Y が : C H であるか、または X と Y が C H₂ である。

好ましくは、R が、C₁ - 4 アルキル、またはフェニル { ハロゲン (特にクロロ)、S O₂ Me、C₁ - 6 アルコキシ (特にメトキシ)、C₁ - 4 アルキル (特にメチルもしくはプロピル) によって置換されている } である。

10

【 0 0 0 8 】

好ましくは、R¹ は、Y (C H₂)_p R⁷ { ここで、p は 0 であり、そして Y は N R⁸ (ここで、R⁸ は水素であり、そして R⁷ は置換フェニルである) である } である。好ましくは、R⁷ は、ハロゲン、特にクロロによって置換されているフェニルであるか、

または

R¹ は、N R⁹ R¹⁰

{ ここで、R⁹ と R¹⁰ は水素または C₁ - 3 アルキルであるか、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、所望により O、S、または N R⁴ を含む 5 員環もしくは 6 員環の飽和環を形成する } である。

20

【 0 0 0 9 】

本発明の望ましい化合物は、

1 - [9 - (4 - クロロフェニル) - 2 - シアノ - 9 H - プリン - 6 - イル] - L - プロリンアミド ;

9 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ;

9 - (4 - クロロフェニル) - 6 - [(3 - ピロリジン - 1 - イルプロピル) アミノ] - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ;

6 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 9 - (4 - クロロフェニル) - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ;

30

6 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 9 - (4 - クロロフェニル) - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ;

9 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (ジメチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ;

9 - (4 - メチルフェニル) - 6 - ピロリジン - 1 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ;

9 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - ピロリジン - 1 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ;

9 - (4 - クロロフェニル) - 6 - ピロリジン - 1 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ;

40

9 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ;
tert - ブチル 4 - [9 - (4 - クロロフェニル) - 2 - シアノ - 9 H - プリン - 6 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸エステル ;

【 0 0 1 0 】

9 - (4 - クロロフェニル) - 6 - ピペラジン - 1 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ;

9 - (2 - クロロフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル ;

9 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - カ

50

ルボニトリル；

9 - (4 - イソプロピルフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル；

9 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル；

9 - (3 - クロロフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル；

9 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル；

6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 9 - エチル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル；

9 - (4 - クロロフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル；

8 - アミノ - 6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 9 - エチル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル；

8 - アミノ - 9 - (4 - クロロフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル；

9 - (4 - クロロフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 8 - オキソ - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 2 - カルボニトリル；

9 - (4 - クロロフェニル) - 8 - (ジメチルアミノ) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル；

7 - (4 - クロロフェニル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - カルボニトリル；

7 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (エチルアミノ) - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - カルボニトリル；

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 7 - エチル - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - カルボニトリル；

1 - [7 - (4 - クロロフェニル) - 2 - シアノ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル] - L - プロリンアミド；

1 - [2 - シアノ - 7 - (4 - メトキシフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル] - L - プロリンアミド；

7 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - カルボニトリル；

7 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - カルボニトリル；

1 - (4 - メチルフェニル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - カルボニトリル；

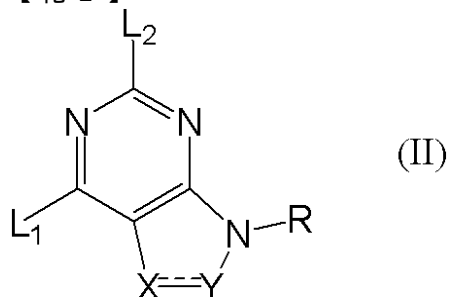
およびそれらの薬学的に許容される塩を含む。

【0011】

本発明は、さらに、式(I)の化合物を製造する方法であって、以下の反応を含む。

(i) 一般式(II)の化合物の反応

【化2】



式中、 L_1 と L_2 は、脱離基 (例えばハライド、スルフィド、スルホキシド、またはス

10

20

30

40

50

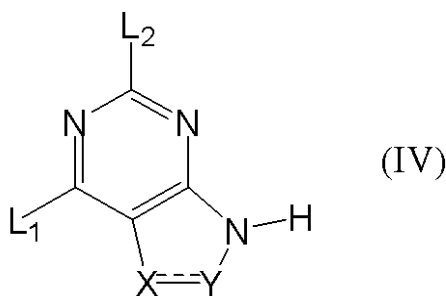
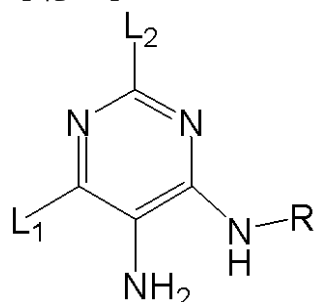
ルホン)を表し、好ましくはスルフィドは、置換前にスルホキシドもしくはスルホンに酸化される。過酸などの酸化剤を用い得、例えばジクロロメタン中、室温でメタ-クロロ過安息香酸を用い得る。

L_1 は、 R^1 {ここで、 R^1 は式(I)で定義されている}によって置換され得、そして L_2 は、シアニド、好ましくは塩(例えばシアニ化リチウム、シアニ化ナトリウム、もしくはシアニ化カリウム)によって置換され得る。 L_1 と L_2 の置換の順序を変え得る。

【0012】

式(II)[式中、 $X = N$ 、そして $Y = :CH$ または $:CNR^2R^3$]の化合物を、式(III)の化合物から、例えばジエトキシ酢酸メチル、 $FMO C - NC S$ 、または R^3R^2NCSCl を用いて環化することによって製造し得る。式(II)[式中、 $X = NH$ 、そして $Y = C$ 10
 O]の化合物はまた、式(III)の化合物から、ホスゲンまたはホスゲン均等物と反応させることによって、製造され得る。反応の順序も変え得る。例えば、式(III)の化合物を、環化段階の前に、始めに L_1 および/または L_2 置換し得る。

【化3】



10

20

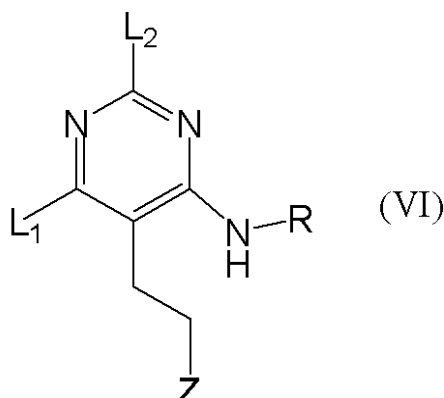
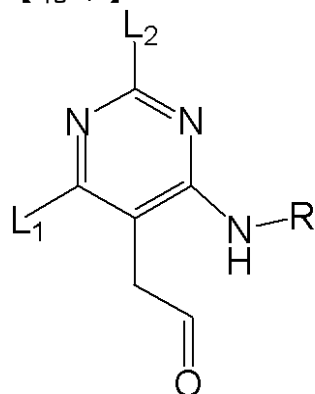
【0013】

式(II)の化合物も、式(IV)の化合物から、 $R - Z$ {ここで、 R は式(I)で定義した通りであり、そして Z は、脱離基(例えばハライド、活性化アルコール)である}と反応させることによって製造し得る。

【0014】

式(II)[式中、 X と $Y = :CH$]も式(V)の化合物から製造し得、そして式(II)[式中、 X と $Y = CH_2$]の化合物も、式(VI)の化合物から形成し得る。

【化4】



30

40

【0015】

本発明のさらなる特徴に従って、治療薬として使用するための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

本発明のさらなる特徴に従って、システイン・プロテアーゼを阻害する処置が必要な温血動物(例えばヒト)において、システイン・プロテアーゼを阻害する方法であって、該動物に、有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む方法を提供する。

【0016】

本発明はまた、医薬として使用するための式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩；および温血動物(例えばヒト)において、システイン・プロテアーゼの阻害に使用

50

するための医薬の製造における、本発明の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。特に、本発明の化合物は、炎症疾患および免疫疾患、例えば喘息、リウマチ性関節炎、COPD、多発性硬化症、クローン病、アルツハイマー病、および疼痛(例えば神経因性疼痛)(これらに制限されない)の処置に有用である。

【0017】

特に、本発明は、温血動物(例えばヒト)において、カテプシン S の阻害に使用するための医薬の製造における、本発明の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。ヒトを含む哺乳動物の治療的処置のための、特にシステイン・プロテアーゼの阻害における、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を使用するために、通常医薬組成物として標準的な製薬上の常法に従って製剤化される。

10

【0018】

従って、別の態様において、本発明は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される希釈剤もしくは担体を含む医薬組成物を提供する。

本発明の医薬組成物は、処置が望まれる疾病状態に標準的な方法で、例えば経口投与、直腸投与、または非経腸投与によって投与され得る。これらの目的のために、本発明の化合物は、当業界で既知の方法によって、例えば錠剤、カプセル剤、水性もしくは油性溶液もしくは懸濁液、(脂質)乳液、分散可能な粉剤、座剤、軟膏、クリーム、滴剤、および滅菌処理された注射可能な水性もしくは油性溶液もしくは懸濁液の形態で製剤化され得る。

【0019】

本発明の適切な医薬組成物は、100 mgから1 g の間の本発明の化合物を含む単位投与形で、例えば錠剤もしくはカプセル剤で、経口投与に適切な医薬組成物である。

20

別の態様において、本発明の医薬組成物は、静脈内、皮下、もしくは筋肉内注射に適切な医薬組成物である。

【0020】

それぞれの患者は、例えば1 mg/kgから100 mg/kgの間の化合物の、好ましくは5 mg/kgから20 mg/kgの範囲の本発明の化合物の、静脈内、皮下、もしくは筋肉内投与を行い得る(ここで、該組成物を1日に1から4回投与する)。静脈内、皮下、および筋肉内投与を、ボラス注射によって行い得る。あるいは、静脈内投与を、ある時間連続注入することによって行い得る。あるいは、それぞれの患者は、1日の非経腸投与とほぼ当量の1日の経口投与を行い得る(ここで、該組成物を1日に1から4回投与する)。

30

【0021】

下記に、ヒトにおける治療的もしくは予防的使用のための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(以下化合物Xとする)を含む、代表的な医薬投与形を例示している。

【0022】

【表1】

(a)

錠剤 I	mg/錠剤
化合物 X	100
ラクトース Ph. Eur.	179
クロスカルメロース ナトリウム	12.0
ポリビニルピロリドン	6
ステアリン酸マグネシウム	3.0

40

【0023】

【表 2】

(b)

錠剤 II	mg/錠剤
化合物 X	50
ラクトース Ph. Eur.	229
クロスカルメロース ナトリウム	12.0
ポリビニルピロリドン	6
ステアリン酸マグネシウム	3.0

【0024】

10

【表 3】

(c)

錠剤 III	mg/錠剤
化合物 X	1.0
ラクトース Ph. Eur.	92
クロスカルメロース ナトリウム	4.0
ポリビニルピロリドン	2.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0

【0025】

20

【表 4】

(d)

カプセル	mg/カプセル
化合物 X	10
ラクトース Ph. Eur.	389
クロスカルメロース ナトリウム	100
ステアリン酸マグネシウム	1

【0026】

30

【表 5】

(e)

輸液 I	(50 mg/ml)
化合物 X	5.0% w/v
等張性水溶液	100%まで

【0027】

40

緩衝液、薬学的に許容される共溶媒(例えばポリエチレン グリコール、ポリプロピレン グリコール、グリセロール、またはエタノール)、または複合体形成剤(例えばヒドロキシ プロピル - シクロデキストリン)を、製剤化を助けるために用い得る。

【0028】

注

上記の製剤は、当業界で周知の慣用の方法によって得られる。錠剤(a)~(c)は、慣用の方法によって、例えば酢酸 フタル酸 セルロースのコーティングを提供することによって、腸溶性コートされ得る。

下記の実施例は、本発明を説明している。

【実施例】

【0029】

実施例 1

50

1 - [9 - (4 - クロロフェニル) - 2 - シアノ - 9 H - プリン - 6 - イル] - L - プロリンアミド

(i) 6 - クロロ - N ~ 4 ~ - (4 - クロロフェニル) - 2 - (プロピルチオ)ピリミジン - 4, 5 - ジアミン

4 - クロロアニリン (5.33 g) と、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (7.3 ml) と、5 - アミノ - 4, 6 - ジクロロ - 2 - プロピルチオピリミジン (10 g) の混合物を、100 で 48 時間加熱した。混合物を酢酸エチルと水の層間に分配し、有機層を乾燥し (MgSO₄)、減圧下で蒸発させた。残さをシリカのクロマトグラフィーによって精製し、イソヘキサン中 50 % 酢酸エチルで溶出した。収量 4.6 g。

MS: APCI(+ve) 329(M+1).

10

【0030】

(ii) 6 - クロロ - 9 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (プロピルチオ) - 9 H - プリン

ジエトキシ酢酸メチル (25 ml) 中の段階 (i) の生成物 (4.6 g) の溶液を、80 で 8 時間加熱した。混合物を水とイソヘキサンの混合物 (400 ml, 1 : 1) に、勢いよく攪拌しながら滴下し、固体を濾過した。固体をシリカのクロマトグラフィーによって精製し、イソヘキサン中 25 % 酢酸エチルで溶出した。収量 2.8 g。

MS: APCI(+ve) 339(M+1).

【0031】

(iii) 6 - クロロ - 9 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (プロピルスルホニル) - 9 H - プリン

20

ジクロロエタン (40 ml) 中の段階 (ii) の生成物 (2.8 g) と、3 - クロロ過安息香酸 (3.6 g, Aldrich, 最大 77 %) の混合物を、室温で 2 時間攪拌し、メタ重亜硫酸ナトリウム水溶液で、水で、炭酸水素ナトリウム水溶液で、そして水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、減圧下で蒸発させた。収量 2.5 g。

MS: APCI(+ve) 371 (M+1).

【0032】

(iv) 1 - [9 - (4 - クロロフェニル) - 2 - シアノ - 9 H - プリン - 6 - イル] - L - プロリンアミド

テトラヒドロフラン (10 ml) 中の、段階 (iii) の生成物 (0.2 g) と、L - プロリンアミド (0.062 g) と、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.19 ml) の溶液を、室温で 24 時間攪拌した。溶媒を除去し、残さを N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、シアン化ナトリウム (0.05 g) を加え、90 で 10 時間加熱した。混合物を酢酸エチルと水の層間で分配し、有機層を乾燥し (MgSO₄)、減圧下で蒸発させた。残さを RP HPLC によって精製した。収量 0.062 g。

30

MS: APCI(+ve) 368(M+1).

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 8.67(1H, s), 7.87-7.65(4H, 2xd), 6.95(2H, m), 4.08(2H, m), 2.97(1H, m), 2.33-1.96(4H, m).

【0033】

実施例 2 ~ 12

実施例 2 ~ 12 を、実施例 1 の一般的な方法によって、適切なアミンを用いて製造した。

40

実施例 2

9 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル) - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI(+ve) 408(M+1).

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 8.79-8.77(1H, s), 7.87-7.70(4H, 2xd), 2.52-2.49(8H, m), 2.38-2.32(1H, m), 2.01-1.43(8H, m).

【0034】

実施例 3

9 - (4 - クロロフェニル) - 6 - [(3 - ピロリジン - 1 - イルプロピル)アミノ] - 9 H -

50

プリン - 2 - カルボニトリル, トリフルオロ酢酸塩

MS: APCI(+ve) 382(M+1).

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 9.46(1H, bs), 8.85-8.58(2H, 2xm), 7.89-7.71(4H, 2xd), 3.59-3.01(8H, m), 2.03-1.84(6H, m).

【 0 0 3 5 】

実施例 4

6 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 9 - (4 - クロロフェニル) - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル, トリフルオロ酢酸塩

MS: APCI(+ve) 354(M+1).

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 8.86-8.84(1H, s), 7.98-7.71(6H, 2xd+m), 3.49-3.30(5H, m), 2.12-1.50(4H, m).

【 0 0 3 6 】

実施例 5

6 - [(2 - アミノエチル)アミノ] - 9 - (4 - クロロフェニル) - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル, 酢酸塩

MS: APCI(+ve) 314(M+1).

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 8.82(1H, s), 8.59(1H, m), 7.89-7.70(4H, 2xd), 3.94(2H, brm), 3.55-3.51(2H, t), 2.83-2.80(2H, t), 1.88(3H, s).

【 0 0 3 7 】

実施例 6

9 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (ジメチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI(+ve) 299(M+1).

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 8.80-8.79(1H, s), 7.88-7.69(4H, 2xd), 3.77(3H, m), 3.12(3H, m).

【 0 0 3 8 】

実施例 7

9 - (4 - メチルフェニル) - 6 - ピロリジン - 1 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI(+ve) 305(M+1).

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 8.71(1H, s), 7.68-7.42(4H, 2xd), 4.15-4.12(2H, t), 3.69-3.65(2H, t), 2.40(3H, s), 2.08-1.93(4H, m).

【 0 0 3 9 】

実施例 8

9 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - ピロリジン - 1 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI(+ve) 321(M+1).

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 8.66(1H, s), 7.69-7.15(4H, 2xd), 4.15-4.12(2H, t), 3.84(3H, s), 3.68-3.65(2H, t), 2.06-1.93(4H, m).

【 0 0 4 0 】

実施例 9

9 - (4 - クロロフェニル) - 6 - ピロリジン - 1 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI(+ve) 325(M+1).

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 8.08(1H, s), 7.65(2H, d), 7.54(2H, d), 4.21(2H, t), 3.79(2H, t), 2.16-2.09(2H, m), 2.05-1.99(2H, m).

【 0 0 4 1 】

実施例 10

9 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (エチルアミノ) - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI(-ve) 297(M-1).

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 8.80(1H, s), 8.63(1H, t), 7.88(2H, d), 7.72(2H, d), 3.57-3.45(4H, m), 1.15-1.10(2H, m).

50(2H, m), 1.21(3H, t).

【 0 0 4 2 】

実施例 1 1

t e r t - ブチル 4 - [9 - (4 - クロロフェニル) - 2 - シアノ - 9 H - プリン - 6 - イ
ル] ピペラジン - 1 - カルボン酸エステル

MS: APCI(+ve) 440(M+1).

¹H-NMR: (CDCl₃) 8.10(1H, s), 7.63(2H, d), 7.55(2H, d), 4.50-4.40(4H, brs), 3.
62-3.59(4H, m), 1.51(9H, s).

【 0 0 4 3 】

実施例 1 2

9 - (4 - クロロフェニル) - 6 - ピペラジン - 1 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニト
リル

ジクロロメタン (1 0 ml) とトリフルオロ酢酸 (5 ml) 中の実施例 1 1 の生成物 (0 . 2 7 g) の溶液を、室温で 0 . 5 時間攪拌し、減圧下で蒸発させた。残さをシリカのクロマトグラ
フィーによって精製し、ジクロロメタン中 0 . 4 % トリエチルアミン / 6 % メタノールで
溶出した。収量 0 . 0 6 g 。

MS: APCI(+ve) 340(M+1).

¹H-NMR: (CDCl₃) 8.08(1H, s), 7.63(2H, d), 7.54(2H, d), 4.60-4.00(4H, brs), 3.
03(4H, t).

【 0 0 4 4 】

実施例 1 3

9 - (2 - クロロフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニト
リル

(i) 4 - [6 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - (プロピルチオ) ピリミジン - 4 - イル] モルホリ
ン

モルホリン (2 . 6 g) を、アセトニトリル (7 0 ml) 中の 4 , 6 - ジクロロ - 5 - ニトロ -
2 - プロピルチオピリミジン (8 g) と N , N - ジイソプロピルエチルアミン (3 . 8 5 g) の
溶液に、攪拌しながら、0 で滴下した。1 時間後、溶媒を蒸発させ、残さを酢酸エチル
と水の層間に分配し、有機層を乾燥し (M g S O ₄) 、減圧下で蒸発させた。残さをシリカ
のクロマトグラフィーによって精製し、イソヘキサン中 2 5 % 酢酸エチルで溶出した。収
量 7 . 1 g 。

MS: APCI(+ve) 319(M+1).

【 0 0 4 5 】

(ii) N - (2 - クロロフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 5 - ニトロ - 2 - (プロピ
ルチオ) ピリミジン - 4 - アミン

イソプロピルアルコール (1 2 ml) 中の、段階 (i) の生成物 (1 g) と、2 - クロロアニリ
ン (0 . 4 g) と、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 4 0 4 g) の混合物を 5 5 で
1 4 時間加熱した。混合物を冷却し、イソプロピルアルコールをデカンテーションで除い
た。収量 0 . 8 2 g 。

MS: APCI(+ve) 410(M+1).

【 0 0 4 6 】

(iii) N - 4 - (2 - クロロフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 2 - (プロピルチ
オ) ピリミジン - 4 , 5 - ジアミン

氷酢酸 (4 0 ml) 中の、段階 (ii) の生成物 (0 . 8 2 g) と、鉄粉 (1 . 2 g) の混合物を、出
発物質を消費するまで室温で攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残さを酢酸エチルと炭酸
水素ナトリウム水溶液の層間に分配した。有機層を乾燥し (M g S O ₄) 、減圧下で蒸発さ
せた。粗生成物の収量 0 . 8 2 g 。

MS: APCI(+ve) 380/2(M+1).

【 0 0 4 7 】

(iv) 9 - (2 - クロロフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 2 - (プロピルチオ) - 9

10

20

30

40

50

H - プリン

ジエトキシ酢酸メチル(8 ml)中の段階(i)の生成物(0.82 g)の溶液を、80 で16時間加熱した。混合物を、水とイソヘキサンの混合物(300 ml, 1:1)に、勢いよく撹拌しながら滴下し、酢酸エチルを加え、有機層を乾燥し(MgSO₄)、減圧下で蒸発させた。残さをシリカのクロマトグラフィーによって精製し、イソヘキサン中25%酢酸エチルで溶出した。収量0.42 g。

MS: APCI(+ve) 390/2(M+1).

【0048】

(v) 9 - (2 - クロロフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 2 - (プロピルスルホニル) - 9 H - プリン

10

ジクロロメタン(15 ml)中の、段階(iv)の生成物(2.8 g)と、3 - クロロ過安息香酸(0.63 g, Aldrich, 最大77%)の混合物を、室温で5時間撹拌し、メタ重亜硫酸ナトリウム水溶液で、水で、炭酸水素ナトリウム水溶液で、水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、減圧下で蒸発させた。粗生成物の収量0.74 g。

MS: APCI(+ve) 422/4 (M+1).

【0049】

(vi) 9 - (2 - クロロフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル

シアン化ナトリウム(0.086 g)を、ジメチルスルホキシド(10 ml)中の段階(v)の生成物(0.74 g)の溶液に加え、60 で36時間加熱した。混合物を酢酸エチルと塩水の層間に分配し、有機層を塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、減圧下で蒸発させた。残さをシリカのクロマトグラフィーによって精製し、トルエン中16%酢酸エチルで溶出した。収量0.152 g。

20

MS: APCI(+ve) 341(M+1).

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 8.69(1H, s), 7.80(1H, d), 7.73-7.60(3H, m), 3.78(4H, t).

【0050】

実施例 14 ~ 18

実施例 14 - 18 を、実施例 13 の一般的な方法によって、適切なアミンを用いて製造した。

【0051】

30

実施例 14

9 - (3,4 - ジフルオロフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI(+ve) 343(M+1).

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 8.83(1H, s), 8.06-8.01(1H, m), 7.79-7.71(2H, m), 3.77(4H, t).

【0052】

実施例 15

9 - (4 - イソプロピルフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル

40

MS: APCI(+ve) 349(M+1).

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 8.77(1H, s), 7.68(2H, d), 7.50(2H, d), 3.76(4H, t), 3.04-2.97(1H, m), 1.26(6H, d).

【0053】

実施例 16

9 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI(+ve) 337(M+1).

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 8.73(1H, s), 7.67(2H, d), 7.16(2H, d), 4.20(4H, broad S), 3.85(3H, s), 3.76(4H, t).

50

【 0 0 5 4 】

実施例 1 7

9 - (3 - クロロフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI(+ve) 341(M+1).

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 8.87(1H, s), 7.98(1H, s), 7.85-7.82(1H, m), 7.68(1H, t), 7.62-7.59(1H, m), 4.25(4H, broad S), 3.77(4H, t).

【 0 0 5 5 】

実施例 1 8

9 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル 10

MS: APCI(+ve) 385(M+1).

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 8.95(1H, s), 8.20(2H, d), 8.13(2H, d), 4.80-3.90(4H, brs), 3.77(4H, t).

【 0 0 5 6 】

実施例 1 9

6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 9 - エチル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル
(i) 2 - クロロ - N - (4 - クロロフェニル) - 9 H - プリン - 6 - アミン

n - ブタノール (1 5 ml) 中の、 4 - クロロアニリン (1 . 3 5 g) と、 2 , 6 - ジクロロプリン (1 g) の混合物を、 1 0 0 で 3 時間加熱した。沈殿物を濾過して取り、酢酸エチルと水酸化ナトリウム水溶液の層間に分配し、有機層を乾燥し (M g S O ₄)、減圧下で蒸発させた。残さを酢酸エチルでトリチュレートし、濾過した。収量 1 . 0 4 g 。 20

MS: APCI(+ve) 280/2(M+1).

【 0 0 5 7 】

(ii) 2 - クロロ - N - (4 - クロロフェニル) - 9 - エチル - 9 H - プリン - 6 - アミン

N , N - ジメチルホルムアミド (1 5 ml) 中の、段階 (i) の生成物 (1 . 0 4 g) と、炭酸カリウム (1 . 0 2 5 g) と、ヨウ化エチル (0 . 6 3 7 g) の混合物を、室温で 2 時間、勢いよく攪拌した。混合物を酢酸エチルと水の層間に分配し、有機層を水で洗浄し、乾燥し (M g S O ₄)、減圧下で蒸発させた。残さをシリカのクロマトグラフィーによって精製し、イソヘキサン中酢酸エチル (2 : 1) で溶出した。収量 0 . 6 3 g 。 30

MS: APCI(+ve) 308/310(M+1).

【 0 0 5 8 】

(iii) N - (4 - クロロフェニル) - 9 - エチル - 2 - (メチルチオ) - 9 H - プリン - 6 - アミン

ジメチルスルホキシド (1 5 ml) 中の、段階 (ii) の生成物 (0 . 6 g) と、ナトリウム チオメトキシド (0 . 4 5 g) の混合物を、 1 1 0 で 4 時間加熱した。混合物を酢酸エチルと水の層間に分配し、有機層を水で洗浄し、乾燥し (M g S O ₄)、減圧下で蒸発させた。収量 0 . 4 5 g 。

MS: APCI(+ve) 320/322(M+1).

【 0 0 5 9 】

(iv) N - (4 - クロロフェニル) - 9 - エチル - 2 - (メチルスルホニル) - 9 H - プリン - 6 - アミン 40

エタノール (2 0 ml) 中の、段階 (iii) の生成物 (0 . 4 5 g) と、 3 - クロロ過安息香酸 (1 . 2 g , Aldrich, 最大 7 7 %) の混合物を、室温で 4 時間攪拌し、酢酸エチルを加え、混合物を、メタ重亜硫酸ナトリウム水溶液で、水で、炭酸水素ナトリウム水溶液で、水で洗浄し、乾燥し (M g S O ₄)、減圧下で蒸発させた。残さをシリカのクロマトグラフィーによって精製し、イソヘキサン中酢酸エチル (4 : 1) で溶出した。収量 0 . 3 9 g 。

MS: APCI(+ve) 352/4 (M+1).

【 0 0 6 0 】

(v) 6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 9 - エチル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル 50

ル

ジメチルスルホキシド(3 ml)中の、段階(iv)の生成物(0.13 g)と、シアン化ナトリウム(0.054 g)の混合物を、室温で72時間攪拌し、酢酸エチルと水の層間に分配した。有機層を水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、減圧下で蒸発させ、残さをシリカのクロマトグラフィーによって精製し、イソヘキサン中酢酸エチル(2:1)で溶出した。収量0.035 g。

MS: APCI(-ve) 297(M-1).

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 10.54(1H, s), 8.62(1H, s), 7.90(2H, d), 7.44(2H, d), 4.28(2H, q), 1.46(3H, t).

【0061】

10

実施例 20

9 - (4 - クロロフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル

(i) N - (4 - クロロフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 5 - ニトロ - 2 - (プロピルチオ)ピリミジン - 4 - アミン

モルホリン(1.31 ml)を、ジクロロメタン(50 ml)中の、4,6 - ジクロロ - 5 - ニトロ - 2 - チオプロピルピリミジン(4 g)と、N,N - ジイソプロピルエチルアミン(7 ml)の溶液に、攪拌しながら、0 で滴下した。1時間後、4 - クロロアニリン(1.9 g)を加え、混合物を室温で24時間攪拌し、24時間還流した。混合物をジクロロメタンと2 M 塩酸の層間に分配し、有機層を水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、減圧下で蒸発させ

20

た。収量5 g。

MS: APCI(+ve) 410/2 (M+1).

【0062】

(ii) 4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - モルホリン - 4 - イル - 5 - ニトロピリミジン - 2 - カルボニトリル

ジクロロメタン(200 ml)中の、段階(i)の生成物(5 g)と、3 - クロロ過安息香酸(12 g, Aldrich, 最大77%)の混合物を、室温で2時間攪拌し、メタ重亜硫酸ナトリウム水溶液で、水で、炭酸水素ナトリウム水溶液で、水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、減圧下で蒸発させた。固体をジメチルスルホキシド(30 ml)に溶解し、シアン化ナトリウム(2 g)を加え、室温で1時間攪拌した。水(500 ml)を加え、固体を濾過し、水で洗浄し

30

、乾燥し、残さをエーテルでトリチュレートした。収量1.7 g。

MS: APCI(+ve) 361/3 (M+1).

【0063】

(iii) 5 - アミノ - 4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 2 - カルボニトリル

酢酸エチル(300 ml)中の、段階(ii)の生成物(1.7 g)と、10% パラジウム/炭素(0.2 g)を、2 barで、8時間水素化し、セライトで濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。収量1.05 g。

MS: APCI(+ve) 329/331 (M+1).

【0064】

40

(iv) 9 - (4 - クロロフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル

ジエトキシ酢酸メチル(10 ml)中の段階(iii)の生成物(0.35 g)の溶液を、80 で12時間加熱し、水を加え、沈殿物を濾過した。固体をシリカのクロマトグラフィーによって精製し、イソヘキサン中30~40%酢酸エチルで溶出した。収量0.26 g。

MS: ESI 341 (M+1).

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 8.84(1H, s), 7.86(2H, d), 7.72(2H, d), 3.78-3.75(4H, m), 4.3(4H, brs).

【0065】

実施例 21

50

8 - アミノ - 6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 9 - エチル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル

アセトニトリル(5 ml)中の5 - アミノ - 4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - (エチルアミノ)ピリミジン - 2 - カルボニトリル(0.41 g, 実施例20の方法を用いて製造)の溶液を、アセトニトリル(10 ml)中のFMOC - NCS(0.44 g)の溶液に、攪拌しながら、0 で加えた。1時間後、ジソプロピルカルボジイミド(0.252 g)を加え、混合物を4時間還流し、冷却し、ピペラジン(0.1 g)を加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残さを酢酸エチルと塩水の層間に分配し、有機層を乾燥し(MgSO₄)、減圧下で蒸発させた。固体をシリカのクロマトグラフィーによって精製し、ジクロロメタン中2 ~ 4 %メタノールで溶出した。収量0.12 g。

MS: APCI(+ve) 314(M+1).

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 9.62(1H, s), 7.83(2H, d), 7.37(2H, d), 7.14(2H, s), 4.08(2H, q), 1.26(3H, t).

【0066】

実施例22

8 - アミノ - 9 - (4 - クロロフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル

ジクロロメタン中の実施例20の段階(iii)の生成物(0.6 g)と、FMOC - NCS(0.613 g)の混合物を、40 で10時間加熱した。混合物を冷却し、1,4 - ジソプロピルカルボジイミド(0.422 ml)を加え、5時間加熱し、ピペリジン(1 ml)を加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残さをエーテルでトリチュレートし、水とジメチルスルホキシドから再結晶した。収量0.344 g。

MS: APCI(+ve) 356/8(M+1).

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 7.68(2H, d), 7.52(2H, d), 6.97(2H, s), 4.15-4.08(4H, m), 3.73-3.71(4H, m).

【0067】

実施例23

9 - (4 - クロロフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 8 - オキソ - 8,9 - ジヒドロ - 7 H - プリン - 2 - カルボニトリル

トリホスゲン(0.09 g)を、ジクロロメタン(30 ml)中の実施例20の段階(iii)の生成物(0.4 g)とピリジン(0.4 ml)の混合物に加え、混合物を室温で攪拌した。1時間後、さらにトリホスゲン(0.02 g)を加え、さらに1時間攪拌し、水を加え、固体を濾過した。固体を、水で、そしてジエチルエーテルで洗浄し、乾燥した。収量0.14 g。

MS: APCI(-ve) 355/7(M-1).

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 11.90(1H, s), 7.66-7.61(4H, m), 3.73-3.71(4H, m), 3.62-3.59(4H, m).

【0068】

実施例24

9 - (4 - クロロフェニル) - 8 - (ジメチルアミノ) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - カルボニトリル

アセトニトリル(15 ml)中の、実施例20の段階(iii)の生成物(0.2 g)と塩化ジメチルチオカルバモイル(0.1 g)の混合物を、60 で6時間加熱した。沈殿物を濾過し、ろ液を減圧下で蒸発させ、残さをシリカのクロマトグラフィーによって精製し、イソヘキサン中40 %酢酸エチルで溶出した。収量0.034 g。

MS: APCI(+ve) 384(M+1).

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 7.68(2H, d), 7.58(2H, d), 4.15(4H, brs), 3.75-3.72(4H, m), 2.76(6H, s).

【0069】

実施例25

7 - (4 - クロロフェニル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 7 H - ピロロ[2,3-d]ピリ

10

20

30

40

50

ミジン - 2 - カルボニトリル

(i) 5 - アリル - 2, 6 - ジクロロ - N - (4 - クロロフェニル)ピリミジン - 4 - アミン
エタノール(100 ml)中の、5 - アリル - 2, 4, 6 - トリクロロピリミジン(7 g)と、
4 - クロロアニリン(4 g)と、炭酸カリウム(4.27 g)の混合物を、室温で24時間攪
拌した。混合物を酢酸エチルと水の層間で分配し、有機層を乾燥し(MgSO₄)、減圧下
で蒸発させた。残さをシリカのクロマトグラフィーによって精製し、イソヘキサン/ジエ
チルエーテル(2 : 1)で溶出した。収量 5 g。

MS: APCI(+ve) 314 (M+1).

【0070】

(ii) { 2, 4 - ジクロロ - 6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ]ピリミジン - 5 - イル } ア
セトアルデヒド 10

ジクロロメタン(40 ml)中の段階(i)の生成物(2 g)の溶液を、ジクロロメタン(1 ml)
中の、四酸化オスミウム(1 ml, イソプロピルアルコール中2.5% (wt))と、4 - メチル
ホルリン N - オキシド(1.12 g)の溶液に加えた。室温で24時間攪拌した後、混合
物を、水で、そして亜硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、減圧下で蒸
発させた。残さをメタノール(40 ml)に溶解し、0 に冷却し、四酢酸鉛(3.85 g)を
加えた。1時間後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥し(MgSO₄)、減圧下で蒸発させた。収量 2 g。

MS: APCI(+ve) 316 (M+1).

【0071】

(iii) 2, 4 - ジクロロ - 7 - (4 - クロロフェニル) - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジ
ン 20

メタノール(30 ml)中の段階(ii)の生成物(2 g)と p - トルエンスルホン酸(触媒量)の
溶液を、室温で2時間攪拌し、減圧下で蒸発させた。残さをシリカのクロマトグラフィー
によって精製し、イソヘキサン/ジエチルエーテル(2 : 1)で溶出した。収量 0.5 g。

MS: APCI(+ve) 298/300 (M+1).

【0072】

(iv) 7 - (4 - クロロフェニル) - 2, 4 - ビス(エチルスルホニル) - 7 H - ピロロ[2, 3
- d]ピリミジン

ナトリウム エタンチオラート (0.437 g)を、ジメチルスルホキシド(20 ml)中の
段階(iii)の生成物(0.5 g)の溶液に加え、室温で30分間攪拌し、酢酸エチルと水の層
間に分配した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、減圧下で蒸発させた。残さをジクロロメタ
ン(20 ml)に溶解し、3 - クロロ過安息香酸(1.5 g, Aldrich, 最大77%)を加え、混
合物を室温で2時間攪拌し、メタ重亜硫酸ナトリウム水溶液で、水で、炭酸水素ナトリウ
ム水溶液で、水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、減圧下で蒸発させた。粗生成物の収量 1
g。 30

MS: APCI(+ve) 414 (M+1).

【0073】

(v) 7 - (4 - クロロフェニル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]
ピリミジン - 2 - カルボニトリル 40

テトラヒドロフラン(10 ml)中の、段階(iv)の生成物(0.35 g)と、モルホリン(0.
11 ml)と、N, N - ジイソプロピルエチルアミン(0.22 ml)の混合物を、室温で24時
間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水の層間に分配し、有機層を乾燥し(MgSO₄)、減
圧下で蒸発させた。残さをN, N - ジメチルホルムアミド(10 ml)に溶解し、シアン化ナ
トリウム(0.083 g)を加え、混合物を90 で10時間加熱した。水を加え、固体を
濾過して取り、次にRPHPLC(水性トリフルオロ酢酸中25 ~ 95% アセトニトリル)
によって精製した。収量 0.075 g。

MS: APCI(+ve) 340 (M+1).

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 7.94-7.64(5H, m), 7.11(1H, m), 3.94-3.74(8H, m).

【0074】

実施例 26

7 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (エチルアミノ) - 7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン
- 2 - カルボニトリル

上記の例示の化合物を、実施例 25 の一般的な方法に従って、適切なアミンを用いて製造した。

MS: APCI(+ve) 298 (M+1).

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 8.26(1H, t), 7.81-7.63(5H, m), 6.95-6.94(1H, m), 3.55-3.49(2H, q), 1.25-1.21(3H, t).

【0075】

実施例 27

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 7 - エチル - 7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン
- 2 - カルボニトリル

(i) 4 - クロロ - 7 - エチル - 2 - (メチルチオ) - 7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン

水素化ナトリウム(0.44 g, 油中 60% 分散)を、N,N - ジメチルホルムアミド(30 ml)中の 4 - クロロ - 2 - (メチルチオ) - 7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン(2 g)の溶液に、攪拌しながら、0 で少しずつ加えた。0.75 時間後、ヨウ化エチル(0.88 ml)を加え、混合物を 2 時間攪拌し、水でクエンチし、酢酸エチルと塩水の層間に分配した。有機層を水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、減圧下で蒸発させ、残さをシリカのクロマトグラフィーによって精製し、イソヘキサン中 15% 酢酸エチルで溶出した。収量 1.98 g。

MS: APCI(+ve) 228/230 (M+1).

【0076】

(ii) N - (4 - クロロフェニル) - 7 - エチル - 2 - (メチルチオ) - 7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - アミン

エタノール(10 ml)中の、段階(i)の生成物(0.5 g)と、4 - クロロアニリン(0.84 g)の溶液を、24 時間還流し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残さを酢酸エチルと 2 M 塩酸の層間に分配し、有機層を水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、減圧下で蒸発させた。収量 0.7 g。

MS: APCI(+ve) 319/321 (M+1).

【0077】

(iii) N - (4 - クロロフェニル) - 7 - エチル - 2 - (メチルスルホニル) - 7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - アミン

ジクロロメタン(30 ml)中の、段階(ii)の生成物(0.7 g)と、3 - クロロ過安息香酸(1.38 g, Aldrich, 最大 77%)の混合物を、室温で、1 時間攪拌し、メタ重亜硫酸ナトリウム水溶液で、水で、炭酸水素ナトリウム水溶液で、そして水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、減圧下で蒸発させた。残さをシリカのクロマトグラフィーによって精製し、イソヘキサン中 50% 酢酸エチルで溶出した。収量 0.37 g。

MS: APCI(+ve) 351/3 (M+1).

【0078】

(iv) 4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 7 - エチル - 7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 2 - カルボニトリル

シアン化ナトリウム(0.103 g)を、ジメチルスルホキシド(10 ml)中の段階(iii)の生成物(0.37 g)の溶液に加え、90 で 48 時間加熱した。混合物を酢酸エチルと水の層間に分配し、有機層を乾燥し(MgSO₄)、減圧下で蒸発させた。残さを RPHPLC によって精製し、水性トリフルオロ酢酸中 29 ~ 95% アセトニトリルで溶出した。収量 0.14 g。

MS: APCI(+ve) 298/300(M+1).

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 9.94(1H, s), 7.83(2H, d), 7.67(1H, d), 7.46(2H, d), 6.93(1H, d), 4.26(2H, q), 1.38(3H, t).

Mpt 183 .

10

20

30

40

50

【 0 0 7 9 】

実施例 2 8

1 - [7 - (4 - クロロフェニル) - 2 - シアノ - 6,7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル] - L - プロリンアミド

(i) 2 - オキシテトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸メチル

アセトニトリル(200 ml)中のシクロプロパン - 1,1 - ジカルボン酸(10 g)を、トリエチルアミン(43 ml)とヨードメタン(19 ml)で、室温で処理し、溶液を2時間攪拌し、75 で16時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残さを水に溶解し、酢酸エチルで抽出し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させ、褐色の油状物を得た(6.70 g)。

¹H-NMR: (CDCl₃) 4.55-4.30(2H, m), 3.82(3H, s), 3.59-3.55(1H, m), 2.73-2.47(2H, m). 10

【 0 0 8 0 】

(ii) 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - チオキソジヒドロピリミジン - 4,6 (1 H, 5 H) - ジオン

無水エタノール(70 ml)中の段階(i)の生成物(6.70 g)の溶液を、チオ尿素(3.53 g)とトリエチルアミン(12.80 ml)で処理した。混合物を16時間還流し、溶媒を減圧下で除去し、固体を水(100 ml)に溶解した。溶液を濃塩酸でpH 2まで酸性にし、酢酸エチルで抽出した。水層をジクロロメタンで80時間連続抽出し、褐色の固体を得た(2.20 g)。

MS: APCI(+ve) 189(M+1). 20

【 0 0 8 1 】

(iii) 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - (メチルチオ)ピリミジン - 4,6 (1 H, 5 H) - ジオン

メタノール(10 ml)中の段階(ii)の生成物(2.2 g)の溶液を、メタノール(90 ml)中のナトリウム(0.27 g)の溶液に加えた。ヨードメタン(0.73 ml)を加え、混合物を1時間還流した。溶媒を減圧下で除去し、固体を得た。

MS: APCI(+ve) 203(M+1).

【 0 0 8 2 】

(iv) 4,6 - ジクロロ - 5 - (2 - クロロエチル) - 2 - (メチルチオ)ピリミジン

段階(iii)の生成物と、オキシ塩化リン(30 ml)を、100 で3時間加熱した。過剰の試薬を減圧下で除去し、残さを氷 - 水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、乾燥し(MgSO₄)、油状物を蒸発させた。油状物を、シリカのクロマトグラフィーによって精製し、イソヘキサン: ジエチルエーテル(4:1)で溶出し、褐色の油状物を得た(0.36 g)。

MS: APCI(+ve) 257/259(M+1). 30

【 0 0 8 3 】

(v) 4 - クロロ - 7 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (メチルチオ) - 6,7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン

アセトニトリル(10 ml)中の段階(iv)の生成物(0.36 g)の溶液を、4 - クロロアニリン(0.18 g)とN,N - ジイソプロピルエチルアミン(0.25 ml)で処理した。混合物を150 で加熱し、溶媒を蒸発させ、熔融物(melt)を形成し、それを90分間加熱した後固化させた。固体をカラムクロマトグラフィーにかけ、イソヘキサン: ジクロロメタン(1:1)で溶出し、黄色の固体を得た(0.110 g)。

MS: APCI(+ve) 312(M+1). 40

【 0 0 8 4 】

(vi) 4 - クロロ - 7 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) - 6,7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン

ジクロロメタン(20 ml)中の、段階(v)の生成物(0.11 g)と、3 - クロロ過安息香酸(0.15 g)の混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物をジクロロメタン(100 ml)で希釈し、メタ重亜硫酸ナトリウム溶液で、次に炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥 50

し (M g S O₄)、蒸発させ、橙色の固体を得た (0.1 g)。

MS: APCI(+ve) 344(M+1).

【0085】

(vii) 4 - クロロ - 7 - (4 - クロロフェニル) - 6,7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 2 - カルボニトリル

ジメチルスルホキシド (10 ml) 中の、段階 (vi) の生成物 (0.1 g) と、シアン化ナトリウム (0.022 g) の混合物を、室温で 2 時間撹拌した。混合物を酢酸エチルと水の層間に分配し、有機層を分離し、乾燥し (M g S O₄)、蒸発させ、黄色の固体を得た (0.1 g)。

MS: APCI(+ve) 291(M+1).

10

【0086】

(viii) 1 - [7 - (4 - クロロフェニル) - 2 - シアノ - 6,7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル] - L - プロリンアミド

ジメチルスルホキシド (10 ml) 中の、段階 (vii) の生成物 (0.1 g) と、L - プロリンアミド (0.039 g) と、N,N - ジイソプロピルエチルアミン (0.09 ml) の混合物を、100 で 8 時間加熱した。混合物を酢酸エチルと水の層間に分配し、有機層を分離し、乾燥し (M g S O₄)、減圧下で蒸発させた。残さを、逆相 HPLC によって、0.1% 酢酸アンモニウム緩衝液中 50 から 95% アセトニトリルを用いて精製し、白色の固体を得た (0.03 g)。

MS: APCI(+ve) 369(M+1).

20

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 7.72-7.02 (6H, m), 4.52-3.36 (7H, m), 2.14-1.90 (4H, m).

【0087】

実施例 29 ~ 32

実施例 29 ~ 32 を、実施例 28 の段階 (vi) ~ (viii) の方法によって製造した。

実施例 29

1 - [2 - シアノ - 7 - (4 - メトキシフェニル) - 6,7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル] - L - プロリンアミド

MS: APCI(+ve) 365(M+1).

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 7.55-6.95 (6H, m), 4.51-3.67 (8H, m), 3.49-3.40 (2H, m), 2.13-1.89 (4H, m).

30

【0088】

実施例 30

7 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 6,7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI(+ve) 322(M+1).

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 7.55-6.94 (4H, m), 3.99-3.38 (11H, m), 1.89-1.85 (4H, m).

【0089】

実施例 31

7 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 6,7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI(+ve) 338(M+1).

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 7.55-7.51 (2H, d), 6.99-6.96 (2H, d), 4.04-3.60 (13H, m), 3.33-3.28 (2H, m).

40

【0090】

実施例 32

1 - (4 - メチルフェニル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - ピラゾロ[3,4 - d]ピリミジン - 6 - カルボニトリル

MS: APCI(+ve) 321(M+1).

¹H-NMR: (DMSO-d₆) 8.71 (1H, s), 7.89-7.87 (2H, d), 7.42-7.39 (2H, d), 4.04-3.97 (4H, m), 3.80-3.77 (4H, m), 2.39 (3H, s).

50

【 0 0 9 1 】

カテプシン S 活性の測定

QFRET Technology (Quenched Fluorescent Resonance Energy Transfer)を、合成ペプチド：Z-Val-Val-Arg-AMC のカテプシン S 介在切断の試験化合物による阻害を測定するために用いた。化合物を5つの濃度で2回スクリーニングし、 pIC_{50} 値を記録した。

【 0 0 9 2 】

リン酸緩衝液中 $20 \mu M$ [最終濃度]の合成基質：Z-Val-Val-Arg-AMC を、96 well black Optiplate に加えた。アッセイ・プレートを、化合物の自己蛍光(auto fluorescence)について、SpectraMax Gemini (励起：355 nm, 放出：460 nm)で前もって測定した。リン酸緩衝液中 $250 pM$ [最終濃度]のヒト組換え カテプシン S を加え、室温で2時間 the SpectraMax Gemini でインキュベートし、20分毎に、励起：355 nm、放出：460 nmで測定した。

10

【 0 0 9 3 】

活性をベースとしたテンプレート(5 PTB - 8)は、自動蛍光補正データを用いて、対応プレート対照により、それぞれの化合物の濃度における%阻害を計算した。このデータを用いて阻害曲線を作成し、 pIC_{50} を4パラメーター・ロジスティック・モデルを用いて非線形曲線によって推計した。

【 国際調査報告 】

WO 2004/000843

PCT/SE2003/001079

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 03/01079

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: C07D 473/00, C07D 487/04, A61K 31/52, A61K 31/519, A61P 11/00, A61P 19/00, A61P 19/10, A61P 25/28, A61P 29/00		
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)		
IPC7: C07D, A61K, A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 03020721 A1 (NOVARTIS AG ET AL), 13 March 2003 (13.03.03) --	1-13
A	WO 0232879 A1 (NAEJA PHARMACEUTICAL INC.), 25 April 2002 (25.04.02) --	1-13
A	WO 0055125 A2 (AXYS PHARMACEUTICALS, INC.), 21 Sept 2000 (21.09.00) --	1-13
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family 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 application or patent 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
24 Sept 2003		29-09-2003
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Eva Johansson/EÖ Telephone No. +46 8 782 25 00

WO 2004/000843

PCT/SE2003/001079

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 03/01079

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE WPI Week 200136 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 2001-337719 & JP 20 01011037 A (KISSEI YAKUHI KOGYO KK), 16 January 2001 (2001-01-16) abstract --	1-13
P,A	US 2002132819 A1 (CHESTER A. METCALF, III ET AL), 19 Sept 2002 (19.09.02) -- -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. application No.
PCT/SE03/01079

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **11-12**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati	pplication No.
PCT/SE03/01079	

Claims 11-12 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy or diagnostic methods practiced on the human or animal body (PCT Rule 39.1(iv)). Nevertheless, a search has been executed for these (this) claim(s). The search has been based on the alleged effects of the compounds or compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.:

PCT/SE 03/01079

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO	03020721	A1	13/03/03	GB	0121033 D	00/00/00
WO	0232879	A1	25/04/02	AU	5057001 A	29/04/02
				CA	2426271 A	25/04/02
				EP	1326848 A	16/07/03
WO	0055125	A2	21/09/00	AU	3746100 A	04/10/00
				AU	3748600 A	04/10/00
				BG	106003 A	28/06/02
				BG	106013 A	31/05/02
				BR	0009042 A	26/12/01
				BR	0009043 A	08/01/02
				CA	2368122 A	21/09/00
				CA	2368148 A	21/09/00
				CN	1362947 T	07/08/02
				CN	1364155 T	14/08/02
				CZ	20013217 A	17/04/02
				CZ	20013248 A	17/04/02
				EE	200100485 A	17/02/03
				EE	200100487 A	17/02/03
				EP	1161415 A	12/12/01
				EP	1178958 A	13/02/02
				HR	20010737 A	31/10/02
				HR	20010738 A	31/12/02
				HU	0200347 A	29/06/02
				HU	0200503 A	29/06/02
				IL	145429 D	00/00/00
				IL	145430 D	00/00/00
				JP	2002539191 T	19/11/02
				JP	2002539192 T	19/11/02
				NO	20014484 A	26/10/01
				NO	20014485 A	05/11/01
				PL	350453 A	16/12/02
				PL	350456 A	16/12/02
				SK	12882001 A	04/04/02
				SK	12892001 A	04/06/02
				TR	200103337 T	00/00/00
				TR	200103390 T	00/00/00
				TR	200201874 T	00/00/00
				US	6455502 B	24/09/02
				US	6476026 B	05/11/02
				US	6593327 B	15/07/03
				US	2002086996 A	04/07/02
				US	2003096796 A	22/05/03
				US	2003119788 A	26/06/03
				WO	0055126 A	21/09/00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 03/01079

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002132819 A1	19/09/02	AU 2439701 A	25/06/01
		CA 2394650 A	21/06/01
		CA 2394654 A	21/06/01
		EP 1246829 A	09/10/02
		US 2002068721 A	06/06/02
		WO 0144258 A	21/06/01
		AU 2277201 A	25/06/01
		AU 2441701 A	25/06/01
		AU 2583901 A	25/06/01
		CA 2394573 A	21/06/01
		CA 2394646 A	21/06/01
		EP 1244679 A	02/10/02
		EP 1248790 A	16/10/02
		EP 1259520 A	27/11/02
		JP 2003516998 T	20/05/03
		US 6420384 B	16/07/02
		US 2002010159 A	24/01/02
		US 2002103161 A	01/08/02
		WO 0144257 A	21/06/01
		WO 0144259 A	21/06/01
		WO 0144260 A	21/06/01

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 487/04	A 6 1 P 29/00	
	C 0 7 D 487/04	1 4 0
	C 0 7 D 487/04	1 4 3

(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,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM ,ZW

(72)発明者 アンドリュー・ベイリー
英国エルイー 1 1 ・ 5 アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アスト
ラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

(72)発明者 ギャリー・パイローデュー
英国エルイー 1 1 ・ 5 アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アスト
ラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

(72)発明者 アニル・ペイテル
英国エルイー 1 1 ・ 5 アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アスト
ラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

(72)発明者 スティーブン・トム
英国エルイー 1 1 ・ 5 アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アスト
ラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 BB05 CC08 EE03 EE04 FF03 FF05 GG04 GG05
HH04
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB06 CB07 MA01 MA04 ZA08