

(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2007-518767
(P2007-518767A)

(43) 公表日 平成19年7月12日(2007.7.12)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) | |
|------------------------------|-------------|-------------|-------|
| C07D 417/04 (2006.01) | C07D 417/04 | 4C063 | |
| C07D 417/14 (2006.01) | C07D 417/14 | C S P | 4C084 |
| A61K 31/506 (2006.01) | A61K 31/506 | 4C086 | |
| A61P 29/00 (2006.01) | A61P 29/00 | | |
| A61P 11/00 (2006.01) | A61P 11/00 | | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願2006-550041 (P2006-550041) | (71) 出願人 | 597011463 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ ュトラーセ 35 |
| (86) (22) 出願日 | 平成17年1月20日 (2005.1.20) | | |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成18年9月19日 (2006.9.19) | | |
| (86) 國際出願番号 | PCT/EP2005/000542 | (74) 代理人 | 100062144 弁理士 青山 葵 |
| (87) 國際公開番号 | W02005/070926 | (74) 代理人 | 100067035 弁理士 岩崎 光隆 |
| (87) 國際公開日 | 平成17年8月4日 (2005.8.4) | (72) 発明者 | ニール・ジョン・プレス 英国アールエイチ12・5エイビー、ウエ スト・サセックス、ホーリー・ウイング ルハースト・ロード、ノバルティス・ホー リーリサーチ・センター |
| (31) 優先権主張番号 | 0401336.3 | | |
| (32) 優先日 | 平成16年1月21日 (2004.1.21) | | |
| (33) 優先権主張国 | 英國 (GB) | | |

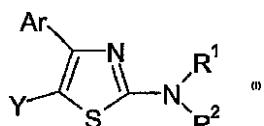
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 A2Bアンタゴニストとしてのチアゾール誘導体

(57) 【要約】

遊離形または塩形の、式

【化1】



(式中、

Ar はハロゲン、シアノおよび $C_1 - C_8$ - ハロアルキルから選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されたフェニル、またはナフチルであり。

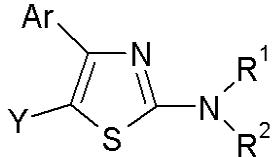
R^1 は水素、所望によりハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_8$ - アルキル、 $C_1 - C_8$ - ハロアルキル、 $C_1 - C_8$ - アルコキシ、 $C_1 - C_8$ - アルコキシ - $C_1 - C_8$ - アルキル、カルボキシ、 $C_1 - C_8$ - アルコキシカルボニルおよびアシリオキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されていてよいフェニルであるか、または R^1 は5-または6-員一価ヘテロ環

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

遊離形または塩形の、式

【化 1】



I

[式中、

10

Arは、ハロゲン、シアノおよびC₁ - C₈ - ハロアルキルから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されたフェニル、またはナフチルであり、

R¹は、水素、所望によりハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C₁ - C₈ - アルキル、C₁ - C₈ - ハロアルキル、C₁ - C₈ - アルコキシ、C₁ - C₈ - アルコキシ-C₁ - C₈ - アルキル、カルボキシ、C₁ - C₈ - アルコキシカルボニルおよびアシルオキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されていてよいフェニルであるか、またはR¹は、5 - または6 - 員一価ヘテロ環式基であり、

R²は水素、C₁ - C₈ - アルキル、アシルまたは-CO(N(R³))R⁴であり、

R³およびR⁴は、互いに独立して水素またはC₁ - C₈ - 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体となって5 - または6 - 員ヘテロ環式基を意味し、そして

Yは、所望により少なくとも1個のC₁ - C₈ - アルキル、C₁ - C₈ - アルコキシ、C₁ - C₈ - アルキルチオ、C₁ - C₈ - アルキルアミノ、ジ(C₁ - C₈ - アルキル)アミノまたはアシルアミノ基で置換されていてよいピリミジニルまたはピリダジニル基である。]

20

の化合物。

【請求項 2】

Arが、所望によりハロゲンまたはシアノで置換されていてよいフェニルである、請求項1記載の化合物。

30

【請求項 3】

R¹が、所望によりシアノ、カルボキシまたはC₁ - C₄ - アルコキシで置換されていてよいフェニルであるか、またはR¹が一価6 - 員N - ヘテロ環式基である、請求項1または2記載の化合物。

【請求項 4】

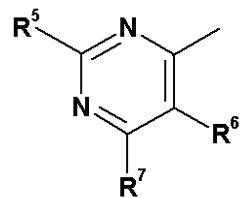
R²が、水素、C₁ - C₄ - アルキルカルボニル、5 - 員ヘテロシクリルカルボニル、またはフェニルカルボニル(ここで、該フェニル部分は所望によりC₁ - C₈ - アルコキシで置換されていてよい)である、請求項1、2または3記載の化合物。

40

【請求項 5】

Yが式

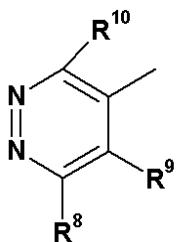
【化 2】



IV

[式中、R⁵およびR⁶は各々水素であり、そしてR⁷は水素、C₁ - C₄ - アルキルまたはC₁ - C₄ - アルキルチオである。] の基であるか、またはYが

【化3】



[式中、R⁹およびR¹⁰は各々水素であり、そしてR⁸は水素またはジ(C₁-C₄-アルキル)アミノである。]

10

の基である、請求項1から4のいずれかに記載の化合物。

【請求項6】

A_rがハロゲンまたはシアノで置換されたフェニルであり、R¹が水素、所望によりシアノ、ハロゲン、カルボキシまたはC₁-C₄-アルコキシで置換されていてよいフェニルであるか、またはR¹が一価6-員N-ヘテロ環式基であり、R²が水素、C₁-C₄-アルキルカルボニル、5-員ヘテロシクリルカルボニルまたはフェニルカルボニル(ここで、該フェニル部分は所望によりC₁-C₈-アルコキシで置換されていてよい)であり、そしてYが所望によりC₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄-アルキルチオ、C₁-C₄-アルキルアミノ、ジ(C₁-C₄-アルキル)アミノまたはC₁-C₄-アルキルカルボニルアミノで置換されていてよいピリミジニルまたはピリダジニルである。

20

請求項1記載の化合物。

【請求項7】

A_rが記載のチアゾール環に対してメタ位をシアノで置換されたフェニルであり、R¹が水素であるか、シアノ、フッ素、カルボキシもしくはC₁-C₄-アルコキシで置換されたフェニルであるか、またはR¹が所望によりC₁-C₄-アルキルまたはC₁-C₄-アルコキシで置換されていてよい、1個または2個の環窒素原子を有する6-員N-ヘテロシクリルであり、

30

R²が水素、C₁-C₄-アルキルカルボニル、フリルカルボニルまたはC₁-C₄-アルコキシフェニルカルボニルであり、そして

Yが請求項5で定義の式IVまたはVの基である、

請求項1記載の化合物。

【請求項8】

実質的に実施例1-16のいずれかに記載されている、請求項1記載の化合物。

【請求項9】

抗炎症性、気管支拡張性、抗ヒスタミン性または抗鎮咳性医薬物質と組み合わせた、請求項1から8のいずれかに記載の化合物(ここで、該化合物および該医薬物質は同じまたは異なる医薬組成物中にある)。

40

【請求項10】

医薬として使用するための、請求項1から9のいずれかに記載の化合物。

【請求項11】

請求項1から9のいずれかに記載の化合物を、所望により薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む、医薬組成物。

【請求項12】

アデノシンA2b受容体の活性化が介在する状態の処置用医薬の製造のための、請求項1から9のいずれかに記載の化合物。

【請求項13】

炎症性または閉塞性気道疾患の処置用医薬の製造のための、請求項1から9のいずれか

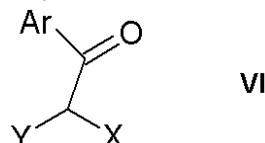
50

に記載の化合物。

【請求項 1 4】

遊離または塩形態で式 I の化合物を製造する方法であって
(i) (A) R¹ が所望により置換されていてよいフェニルまたは 5 - または 6 - 員ヘテロ環式基である式 I の化合物の製造のために、塩の形の式

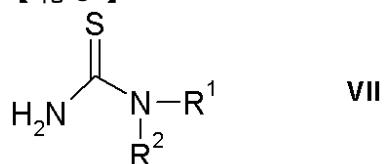
【化 4】



10

[式中、Ar および Y は請求項 1 で定義の通りであり、そして X はハロゲンである。] の化合物と、式

【化 5】



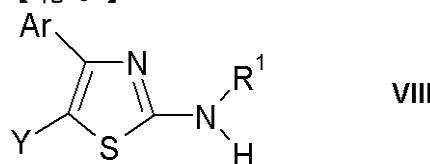
20

[式中、R¹ は所望によりハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C₁ - C₈ - アルキル、C₁ - C₈ - ハロアルキル、C₁ - C₈ - アルコキシ、C₁ - C₈ - アルコキシ - C₁ - C₈ - アルキルおよびアシリルオキシから選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されていてよいフェニルであるかまたは R¹ は 5 - または 6 - 員一価ヘテロ環式基であり、そして R² は H または C₁ - C₈ - アルキルである。]

の化合物を反応させるか、または

(B) R² がアシリルまたは - CON(R³)R⁴ である式 I の化合物の製造のために、式

【化 6】



30

[式中、Ar、R¹ および Y は上記で定義の通りである。]

の化合物と、カルボン酸のアシリル化誘導体または式 C₁ - CON(R³)R⁴ (式中、R³

および R⁴ は請求項 1 で定義の通りである)の化合物の各々と反応させ、そして

(ii) 得られた式 I の化合物を遊離形または塩形で回収することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

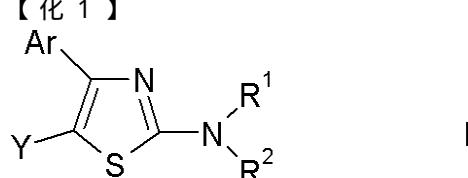
40

本発明は、有機化合物、それらの製造および医薬としてのそれらの使用に関する。

【0002】

一つの局面において、本発明は、遊離形または塩形の、式

【化 1】



[式中、

50

A_rはハロゲン、シアノおよびC₁-C₈-ハロアルキルから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されたフェニル、またはナフチルであり、

R¹は水素、所望によりハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C₁-C₈-アルキル、C₁-C₈-ハロアルキル、C₁-C₈-アルコキシ、C₁-C₈-アルコキシ-C₁-C₈-アルキル、カルボキシ、C₁-C₈-アルコキシカルボニルおよびアシルオキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されていてよいフェニルであるか、またはR¹は5-または6-員一価ヘテロ環式基であり、

R²は水素、C₁-C₈-アルキル、アシルまたは-CO(N(R³))R⁴であり、

R³およびR⁴は、各々独立して水素またはC₁-C₈-アルキル、またはそれらが結合している窒素原子と一体となって5-または6-員ヘテロ環式基を意味し、そして

Yは、所望により少なくとも1個のC₁-C₈-アルキル、C₁-C₈-アルコキシ、C₁-C₈-アルキルチオ、C₁-C₈-アルキルアミノ、ジ(C₁-C₈-アルキル)アミノまたはアシルアミノ基で置換されていてよいピリミジニルまたはピリダジニル基である。]

の化合物を提供する。

【0003】

本明細書で使用する用語は、下記の意味を有する：

本明細書で使用する“C₁-C₈-アルキル”は、直鎖または分枝鎖C₁-C₈-アルキルを意味し、これは、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、直鎖または分枝鎖ペンチル、直鎖または分枝鎖ヘキシリル、直鎖または分枝鎖ヘプチル、または直鎖または分枝鎖オクチルであり得る。好ましくは、C₁-C₈-アルキルはC₁-C₄-アルキルである。

【0004】

本明細書で使用する“C₁-C₈-アルコキシ”は、直鎖または分枝鎖C₁-C₈-アルコキシを意味し、これは、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、直鎖または分枝鎖ペントキシ、直鎖または分枝鎖ヘキシリオキシ、直鎖または分枝鎖ヘプチルオキシ、または直鎖または分枝鎖オクチルオキシであり得る。好ましくは、C₁-C₈-アルコキシはC₁-C₄-アルコキシである。

【0005】

本明細書で使用する“C₁-C₈-アルキルチオ”は、直鎖または分枝鎖C₁-C₈-アルキルチオを意味し、これは、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、直鎖または分枝鎖ペンチルチオ、直鎖または分枝鎖ヘキシリチオ、直鎖または分枝鎖ヘプチルチオ、または直鎖または分枝鎖オクチルチオであり得る。好ましくは、C₁-C₈-アルキルチオはC₁-C₄-アルキルチオである。

【0006】

本明細書で使用する“ジ(C₁-C₈-アルキル)アミノ”は、同一または異なり得る2個の前記で定義した通りのC₁-C₈-アルキル基で置換されたアミノを意味する。好ましくは、ジ(C₁-C₈-アルキル)アミノはジ(C₁-C₄-アルキル)アミノである。

【0007】

本明細書で使用する“C₁-C₈-ハロアルキル”は、1個またはそれ以上のハロゲン原子、好ましくは1個、1個または3個のハロゲン原子、好ましくはフッ素または塩素原子で置換された、前記で定義した通りのC₁-C₈-アルキルを意味する。好ましくはC₁-C₈-ハロアルキルは、1個、2個または3個のフッ素または塩素原子で置換されたC₁-C₄-アルキルである。

【0008】

本明細書で使用する“C₁-C₈-アルコキシ-C₁-C₈-アルキル”は、前記で定義した通りのC₁-C₈-アルコキシで置換された、前記で定義した通りのC₁-C₈-アルキルを意味する。

10

20

30

40

50

【0009】

本明細書で使用する“C₁ - C₈ - アルキルカルボニル”、“C₁ - C₈ - ハロアルキルカルボニル”および“C₁ - C₈ - アルコキシカルボニル”は、炭素原子でカルボニル基に結合している、前記で定義した通りのC₁ - C₈ - アルキル、C₁ - C₈ - ハロアルキルまたはC₁ - C₈ - アルコキシを各々意味する。

【0010】

本明細書で使用する“アシル”は、所望により1個またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてよい、アルキルカルボニル、例えばC₁ - C₈ - アルキルが前記のC₁ - C₈ - アルキル基の一つであり得る、C₁ - C₈ - アルキルカルボニル；シクロアルキルカルボニル、例えばC₃ - C₈ - シクロアルキルが、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチルまたはシクロオクチルであり得るC₃ - C₈ - シクロアルキルカルボニル；フリルカルボニルまたはピリジルカルボニルのような、環中に1個またはそれ以上、好ましくは1個または2個の、窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を有する、5 - または6 - 員ヘテロシクリルカルボニル；アリールカルボニル、例えばベンゾイルのようなC₆ - C₁₀ - アリールカルボニル；またはアラルキルカルボニル、例えばベンジルカルボニルまたはフェニルエチルカルボニルのようなC₆ ~ C₁₀ - アリール - C₁ - C₄ - アルキルカルボニルを意味する。

10

【0011】

本明細書で使用する“アシルオキシ”は、所望により1個またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてよい、アルキルカルボニルオキシ、例えばC₁ - C₈ - アルキルが前記のC₁ - C₈ - アルキル基の一つであり得るC₁ - C₈ - アルキルカルボニルオキシ；シクロアルキルカルボニルオキシ、例えばC₃ - C₈ - シクロアルキルが、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチルまたはシクロオクチルであり得るC₃ - C₈ - シクロアルキルカルボニルオキシ；フリルカルボニルオキシまたはピリジルカルボニルオキシのような、環中に窒素、酸素および硫黄から選択される1個または2個のヘテロ原子を有する5 - または6 - 員ヘテロシクリルカルボニルオキシ；アリールカルボニルオキシ、例えばベンゾイルオキシのようなC₆ - C₁₀ - アリールカルボニルオキシ；またはアラルキルカルボニルオキシ、例えばベンジルカルボニルオキシまたはフェニルエチルカルボニルオキシのようなC₆ ~ C₁₀ - アリール - C₁ - C₄ - アルキルカルボニルオキシを意味する。好ましくはアシルオキシはC₁ - C₄ - アルキルカルボニルオキシである。

20

【0012】

本明細書で使用する“アシルアミノ”は、前記で定義の通りのアシルで置換されたアミノを意味する。好ましくはそれはC₁ - C₄ - アルキルカルボニルアミノである。

【0013】

本明細書で使用する“ハロゲン”は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり得る；好ましくはそれはフッ素または塩素である。

【0014】

A_rは、例えば、ハロゲン、シアノおよびC₁ - C₈ - ハロアルキルから選択される1個またはそれ以上の置換基、例えば、1個、2個または3個の置換基で置換されているフェニル、またはナフチルであり得る。A_rは、好ましくは記載のチアゾール環に対してメタまたはパラ位を、好ましくはハロゲンまたはシアノで置換されたフェニルである。

40

【0015】

R¹は、例えば、水素、所望によりハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C₁ - C₈ - アルキル、C₁ - C₈ - ハロアルキル、C₁ - C₈ - アルコキシ、C₁ - C₈ - アルコキシ - C₁ - C₈ - アルキル、カルボキシ、C₁ - C₈ - アルコキシカルボニルまたはC₁ - C₈ - アルキルカルボニルオキシで置換されていてよいフェニルであるか、または、所望により、C₁ - C₈ - アルキル、ヒドロキシまたはC₁ - C₈ - アルコキシから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されているピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジル、オキソピリジル、ペリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピ

50

ラゾリル、ピラゾリニル、ピペラジニル、モルホリニル、フリル、ピラニル、チエニルまたはチアゾリルのような、1個、2個または3個の窒素、酸素および硫黄から選択される環ヘテロ原子を有する一価5-または6-員ヘテロ環式基であり得る。好ましくはR¹は、所望によりシアノ、カルボキシまたはC₁-C₄-アルコキシで置換されているフェニル、または一価6-員N-ヘテロ環式基、とりわけピリジル、C₁-C₄-アルキルピリジル、C₁-C₄-アルコキシピリジルまたはピラジニルである。

【0016】

R²は、例えば、水素、C₁-C₈-アルキル、ホルミル、C₁-C₈-アルキルカルボニル、C₁-C₈-ハロアルキルカルボニル、C₃-C₈-シクロアルキルカルボニル、フェニルカルボニル(ここで、該フェニル部分は、所望によりハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C₁-C₈-アルキルまたはC₁-C₈-アルコキシで置換されている)、ヘテロシクリルカルボニル(ここで、該ヘテロシクリル基は5-または6-員であり、1個またはそれ以上、好ましくは1個または2個の、窒素、酸素および硫黄から選択される環ヘテロ原子を有する)、または基-CO-N(R³)R⁴であり得る。好ましくはR²は水素、C₁-C₄-アルキルカルボニル、5-員ヘテロシクリルカルボニル、とりわけフリルカルボニル、またはフェニルカルボニル(ここで、該フェニル部分は所望によりC₁-C₈-アルコキシで置換されていてよい)、とりわけC₁-C₄-アルコキシフェニルカルボニルである。

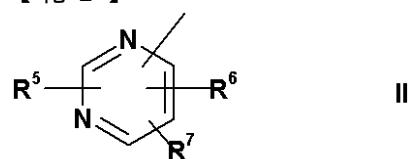
【0017】

存在するとき、R³およびR⁴は、各々独立して、例えば、水素またはC₁-C₄-アルキルであり得るか、またはそれらが結合している窒素原子と一体となって、ピロリルもしくはピロリジニルのような5-員ヘテロシクリル基、またはピリジル、ピペリジル、ピペラジニルもしくはモルホリニルのような6-員ヘテロシクリル基を意味し得る。好ましくはR³およびR⁴は、存在するとき、各々C₁-C₈-アルキル、とりわけメチルであるか、またはそれらが結合している窒素原子と一体となって、6-員ヘテロシクリル基、とりわけピリジルを意味する。

【0018】

Yは、例えば、式

【化2】

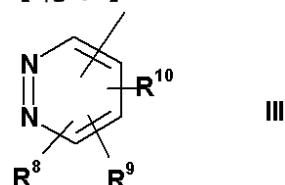


[式中、

R⁵、R⁶およびR⁷は各々独立して水素、C₁-C₈-アルキル、C₁-C₈-アルコキシ、C₁-C₈-アルキルチオ、C₁-C₈-アルキルアミノ、ジ(C₁-C₈-アルキルアミノまたはアシリルアミノである。]

のピリミジニル基であってよく、またはYは式

【化3】



[式中、

R⁸、R⁹およびR¹⁰は各々独立して水素、C₁-C₈-アルキル、C₁-C₈-アルコキシ、C₁-C₈-アルキルチオ、C₁-C₈-アルキルアミノ、ジ(C₁-C₈-アルキル)アミノまたはアシリルアミノである。]

10

20

30

40

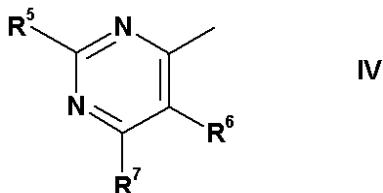
50

の基であつてよい。

【0019】

好みしくはYは、式

【化4】



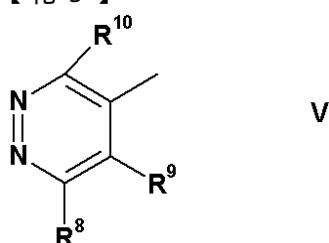
10

[式中、

R^5 および R^6 は各々水素であり、そして R^7 は水素、 $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - アルキルチオである。]

の基であるか、またはYは式

【化5】



20

[式中、

R^9 および R^{10} は各々水素であり、そして R^8 は水素またはジ($C_1 - C_4$ - アルキル)アミノである。]

の基である。

【0020】

好みしい遊離形または塩形の式Iの化合物は、

A_r がハロゲンまたはシアノで置換されたフェニルであり、

R^1 が水素、所望によりシアノ、ハロゲン、カルボキシまたは $C_1 - C_4$ - アルコキシで置換されていてよいフェニルであるか、または R^1 が一価 $6 - \text{員} N - \text{ヘテロ環式基}$ あり、

R^2 が水素、 $C_1 - C_4$ - アルキルカルボニル、5 - 員ヘテロシクリルカルボニルまたはフェニルカルボニル(ここで、該フェニル部分は所望により $C_1 - C_8$ - アルコキシで置換されていてよい)であり、そして

Yが所望により $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、 $C_1 - C_4$ - アルキルチオ、 $C_1 - C_4$ - アルキルアミノ、ジ($C_1 - C_4$ - アルキル)アミノまたは $C_1 - C_4$ - アルキルカルボニルアミノで置換されていてよいピリミジニルまたはピリダジニルであるものである。

【0021】

さらに好みしい遊離形または塩形の式Iの化合物は、

A_r が記載のチアゾール環に対してメタ位をシアノで置換されたフェニルであり、

R^1 が水素、シアノ、フッ素、カルボキシもしくは $C_1 - C_4$ - アルコキシで置換されたフェニルであるか、または R^1 が所望により $C_1 - C_4$ - アルキルまたは $C_1 - C_4$ - アルコキシで置換されていてよい、1個または2個の環窒素原子を有する $6 - \text{員} N - \text{ヘテロシクリル}$ であり、

R^2 が水素、 $C_1 - C_4$ - アルキルカルボニル、フリルカルボニルまたは $C_1 - C_4$ - アルコキシフェニルカルボニルであり、そして

Yが上記で定義の式IVまたはVの基であるものである。

【0022】

40

50

とりわけ好ましい具体的式 I の化合物は、実施例に後記である。

【0023】

式 I で示される化合物の多くは、酸付加塩、特に薬学的に許容される酸付加塩を形成できる。式 I の化合物の薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸、例えば、フッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸またはヨウ化水素酸のようなハロゲン化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸；および有機酸、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸および酪酸のような脂肪族モノカルボン酸、乳酸、クエン酸、酒石酸またはリンゴ酸のような脂肪族ヒドロキシ酸、マレイン酸またはコハク酸のようなジカルボン酸、安息香酸、p - クロロ安息香酸、ジフェニル酢酸またはトリフェニル酢酸のような芳香族性カルボン酸、o - ヒドロキシ安息香酸、p - ヒドロキシ安息香酸、1 - ヒドロキシナフタレン - 2 - カルボン酸または3 - ヒドロキシナフタレン - 2 - カルボン酸のような芳香族性ヒドロキシ酸、ならびにメタンスルホン酸またはベンゼンスルホン酸のようなスルホン酸のものを含む。これらの塩は、式 I の化合物から既知の塩形成法により製造できる。

10

【0024】

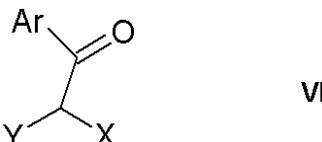
酸性基、例えばカルボキシル基を含む、式 I の化合物はまた、塩基と、特に当分野で既知のもののような薬学的に許容される塩基と塩を形成できる；適当なこのようない塩は、金属塩、特にナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、またはアンモニアもしくは薬学的に許容される有機アミンまたはエタノールアミン、ベンジルアミンもしくはピリジンのようなヘテロ環式塩基との塩を含む。これらの塩は、式 I の化合物から、既知の塩形成法により製造できる。

20

【0025】

本発明は、他の局面において、遊離形または塩形の式 I の化合物の製造法であって (i) (A) R¹ が所望により置換されていてよいフェニルまたは 5 - または 6 - 員ヘテロ環式基である式 I の化合物の製造のために、塩の形、例えば、ハロゲン化水素酸の式

【化6】

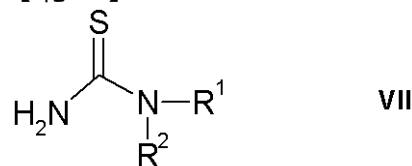


30

[式中、Ar および Y は上記で定義の通りであり、そして X はハロゲン、好ましくは臭素である。]

の化合物と、式

【化7】



40

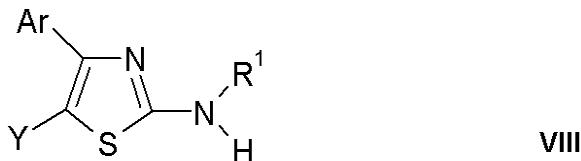
[式中、R¹ は所望によりハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C₁ - C₈ - アルキル、C₁ - C₈ - ハロアルキル、C₁ - C₈ - アルコキシ、C₁ - C₈ - アルコキシ - C₁ - C₈ - アルキルおよびアシルオキシから選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されていてよいフェニルであるかまたは R¹ は 5 - または 6 - 員一価ヘテロ環式基であり、そして R² は H または C₁ - C₈ - アルキルである。]

の化合物を反応させるか、または

【0026】

(B) R² がアシルまたは - CON(R³)R⁴ である式 I の化合物の製造のために、式

【化8】



[式中、Ar、R¹およびYは上記で定義の通りである。]

の化合物と、カルボン酸のアシル化誘導体、例えばその無水物もしくは酸塩化物、または式C1-COON(R³)R⁴(式中、R³およびR⁴は上記で定義の通りである)の化合物の各々と反応させ、そして

10

(ii)得られた式Iの化合物を遊離形または塩形で回収することを含む、方法を提供する。

【0027】

方法(A)は、有機溶媒、例えばエタノールのようなアルコール中で行い得る。適当な反応温度は、高温、例えば50℃から溶媒の還流温度である。

【0028】

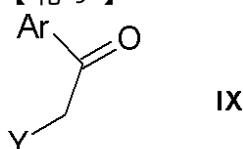
方法(B)は、アミンとアシル化剤の反応の既知の方法を使用して行い得る。

【0029】

式VIの化合物は、式

20

【化9】



[式中、ArおよびYは前記で定義の通りである。]

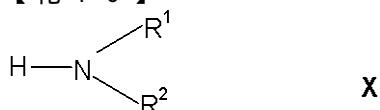
の化合物と、ハロゲンX₂、好ましくは臭素の反応により製造し得る。このハロゲン化は、ケトンのアルファハロゲン化について既知の方法を使用して行い得る。簡便には、式VIの化合物を単離せずに、式VIIの化合物と直接反応させて、式Iの化合物を得る。

30

【0030】

式VIIの化合物は、既知であるか、または既知の方法により得ることができるチオウレアである。例えばそれらは、式

【化10】



[式中、R¹およびR²は上記で定義の通りである。]

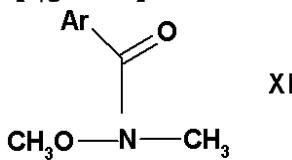
の化合物と、ベンゾイルイソチオシアネートを反応させ、得られた生成物を、例えば水性NaOHと加水分解し、ベンゾイル基をハロゲンで置換することにより製造できる。ベンゾイルイソチオシアネートとの反応は、有機溶媒、例えばエタノールのようなアルコール中で行い得る。適当な反応温度は室温から溶媒の還流温度であり、簡便には35-45℃である。加水分解は高温、例えば70℃から還流温度で、簡便には還流温度で行い得る。

40

【0031】

ピリミジン、ピリダジンならびにアルキル置換ピリミジンおよびピリダジンは、市販されているか、または既知の方法により製造できる既知化合物である。式VIIの化合物は、上記方法(A)により製造できる。式IXの化合物は、式

【化11】



の化合物と、式 MCH_2Y (式中、Mはアルカリ金属、好ましくはリチウムまたはナトリウムであり、そしてYは上記で定義の通りであり、 CH_2M 基は、好ましくはピリミジルまたはピリダジル基の4位に結合している)で示されるピリミジンまたはピリダジンのアルカリ金属誘導体を、例えば下記実施例に記載の通りの既知の方法を使用して反応させることにより製造できる。式XおよびXIの化合物は、既知であるか、または既知の方法により得ることができる。例えば、式XIの化合物は、下記実施例に記載のような方法により製造できる。

【0032】

式Iの化合物およびその薬学的に許容される塩は医薬として有用である。特に、それらはアデノシンA2b受容体活性化の阻害を示し、すなわちそれらはA2b受容体アンタゴニストとして作用する。さらに、一般にそれらは、アデノシンA1およびA2a受容体と比較して、A2b受容体を選択的に阻害する。それらの阻害特性は、下記試験法で証明できる:

【0033】

アデノシンA2b受容体レポーター遺伝子アッセイa) チャイニーズハムスター卵巣(CHO)A2b細胞系

ルシフェラーゼ-発現レポータープラスミド(pCRE-LUCI)およびヒトアデノシンA2b受容体構造遺伝子(pA2bRCV)を担持するプラスミドでトランスフェクトされたCHO細胞を - 10% v/v ウシ胎児血清(FCS)、2 mM L-グルタミン、0.4 mg/ml L-プロリン、1 nM 亜セレン酸ナトリウム、0.5 mg/ml ハイグロマイシンBおよび1 mg/ml ジェネテシン添加 - ダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)中、37、5% CO₂ および100% 湿度で日常的に培養する。本細胞を放置し、4-5日間コンフルエントまで増殖させる。得られた細胞をトリプシン/EDTAを使用して継代させ、5分の1の比率で分ける。

【0034】

b) アッセイ用の細胞の調製

アッセイ前に、CHO-A2b細胞を白色96ウェルView Plate組織培養プレート(Packard)に50 μlのDMEM中50,000細胞/ウェルの密度で播種し、該プレートを37、5% CO₂ および100% 湿度でインキュベートする。

【0035】

c) 参考および試験化合物の調製

ジメチルスルホキシド(DMSO)中、参考化合物、キサンチン・アミン・コジエナー(Cogener)(XAC)、および試験化合物の10 mM溶液を調製する。本溶液をさらにDMSOで100 μMまで希釈し、次いで10 μMに希釈し、最後にアッセイ緩衝液(10 μM 口リラムおよび10 U/ml アデノシンデアミナーゼ(ADA)で添加したDMEMフェノールレット-フリー組織培養培地)で250 nMまたは2.5 μMまで希釈する。得られた溶液(40 μl)を、適当なウェル中の細胞に添加し、ウェルあたりの最終濃度は100 nMまたは1 μMであり、そして該プレートを37、5% CO₂ および100% 湿度でインキュベートする。

【0036】

d) ルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイ

5'-N-エチルカルボキサミドアデノシン(Neca)、アデノシンA2bアゴニストを、DMSO中10 nM溶液として調製し、100 μMまでアッセイ緩衝液で希釈する。この溶液を、アッセイ緩衝液で連続的に希釈し、100から0.01 μMの10個のNECA

10

20

30

40

50

濃度のシリーズを得る。得られたNECA溶液の10μl分を、上記の通り調製した、CHO-A2b細胞と、参照または試験化合物溶液の混合物(30分前インキュベート)に添加し、最終濃度は10から0.0005μM/ウェルの範囲である。本細胞を37、5%CO₂および100%湿度で3時間インキュベートしてcAMPの放出を誘発させ、これが次いでcAMP結合タンパク質(CBP)と結合し、得られた複合体がレポータープラスミドと相互作用してルシフェラーゼを発現させる。100μlのSteady-Glo(Promegaからのルシフェラーゼアッセイ基質)を全ウェルに添加して細胞を溶解させ、產生されたルシフェラーゼの量に比例した発光を产生する。本プレートを最低5分放置し、その後Topcount NXTマイクロプレートシンチレーションカウンター(販売Packard)の発光プログラムで読む。濃度-反応曲線を、Activitybaseソフトウェアを使用して発光データからプロットし、本試験条件下でのアンタゴニストのK_B値を、特定濃度での曲線のシフトから計算する(K_B=[アンタゴニスト]/(濃度比-1))

10

【0037】

下記実施例の化合物は、本レポーター遺伝子アッセイで100nMより低いK_B値を有する。例えば、実施例4、6、9、12および16の化合物は、各々38、29、6、2および50nMのK_B値を有する。

20

【0038】

そのアデノシンA2b受容体活性化の阻害を考慮して、遊離形または薬学的に許容される塩形の式Iの化合物(以後、代替的に本発明の薬剤と呼ぶ)は、アデノシンA2b受容体の活性化が介在する状態、特に炎症またはアレルギー状態の処置に有用である。本発明に従った処置は対症的または予防的であり得る。

20

【0039】

従って、本発明の薬剤炎症性または閉塞性気道疾患の処置に有用であり、例えば、組織傷害、気管支過敏症、リモデリングまたは疾患の進行の低下をもたらす。本発明を適できる炎症性または閉塞性気道疾患は内因性(非-アレルギー性)喘息および外因性(アレルギー性)喘息の両方、軽度の喘息、中程度の喘息、重度の喘息、気管支喘息、運動誘発喘息、職業性喘息および細菌もしくはウイルス感染後に誘発される喘息を含む、どんなタイプまたは原因であれ喘息を含む。喘息の処置は、また、主要な医学的関心事の確立された患者範疇であり、現在、初期喘息患者または早期喘息患者としてしばしば同定されている“ゼーゼー言葉の幼児”と診断されたまたは診断可能な、喘鳴症状を示す、例えば、4歳または5歳より小さい対象の処置を包含すると理解されるべきである。(簡便のために、この特定の喘息状態を、“ゼーゼー言葉の幼児症候群”と呼ぶ。)

30

【0040】

喘息の処置における予防的效果は、例えば、急性喘息用発作または気管支収縮を伴う発作のような症候的発作の頻度または重症度の低下、肺機能の改善または気道過敏性の改善により明らかである。これは、さらに他の対症的治療、すなわち、発作が起きた場合に症候的発作を限定するまたは途中で止めるためのまたはこれを意図した、例えば抗炎症性(例えば、副腎皮質ステロイド)または気管支拡張性治療の必要性の減少により明らかとなり得る。喘息における予防的利点は、特に、“早朝悪化(morning dipping)”の傾向のある対象で明らかであり得る。“早朝悪化”は喘息患者のかなりの割合に共通し、午前4時から6時の間、すなわち、通常対症的喘息治療の前回の投与から一番遠い時間の喘息の発作により特徴付けられる認識されている喘息の症候群である。

40

【0041】

本発明が適用できる他の炎症性または閉塞性気道疾患および状態は、急性肺損傷(ALI)、急性/成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、慢性気管支炎またはそれに伴う呼吸困難を含む慢性閉塞性肺、気道または肺囊疾患(COPD、COADまたはCOLD)、気腫、ならびに薬剤処置、特に他の吸入剤処置後の気道過敏症の悪化を含む。本発明はまた、例えば急性、アラキジン性(arachidic)、カタル性、クループ性、慢性または結核様(phthinosid)気管支炎を含む、どんなタイプまたは原因であれ気管支炎の処置にも適用できる。本発明を適用できるさらなる炎症性または閉塞性気道疾患は、例えば、アルミニウム肺症、炭

50

粉沈着症、石綿肺症、石肺症、ダチョウ塵肺症、鉄沈着症、珪肺症、タバコ症および綿肺症を含む、どんなタイプまたは原因であれ塵肺(しばしば気道の閉塞を伴い、慢性または急性であり、しばしば粉塵の繰り返し吸引により起こる、肺の炎症性の、一般に職業的な疾患)を含む。

【0042】

それらの、特に好酸球活性化の阻害に関連した、抗炎症活性を考慮して、本発明の薬剤はまた好酸球関連疾患、例えば好酸球増加症、特に過好酸球増加症(それが気道および/または肺に影響するため)を含む気道の好酸球関連疾患(例えば肺組織の病的好酸球性浸潤を含む)、ならびに、例えば、レフラー症候群、好酸球性肺炎、寄生虫(特に後生動物)侵襲(熱帯好酸球増加症を含む)、気管支肺アスペルギルス症、結節性多発性動脈炎(チャーチ・ストラウス症候群を含む)、好酸球性肉芽腫および薬物反応により誘発される気道に影響する好酸球-関連疾患の結果の、またはそれに附隨する気道の好酸球-関連疾患の処置に有用である。10

【0043】

本発明の薬剤はまた皮膚の炎症またはアレルギー状態、例えば乾癬、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多形性紅斑、疱疹状皮膚炎、強皮症、白斑症、過敏性血管炎、蕁麻疹、類天疱瘡、エリテマトーデス、天疱瘡、後天性表皮水疱症、および他の皮膚の炎症またはアレルギー状態の処置に有用である。

【0044】

本発明の薬剤はまた、他の疾患または状態、特に炎症要素を有する疾患または状態、例えば、結膜炎、乾性角結膜炎、および春季結膜炎のような眼の疾患および状態、アレルギー性鼻炎を含む鼻に影響する疾患、ならびに、自己免疫性血液学的障害(例えば溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球癆(pure red cell anaemia)および特発性血小板減少症)、全身性エリテマトーデス、多発性軟骨炎、強皮症(sclerodoma)、ウェゲナー肉芽腫、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、スティーブン-ジョンソン症候群、特発性スブルー、自己免疫性炎症性腸疾患(例えば潰瘍性大腸炎およびクローン病)、内分泌性眼症、グレーブス疾患、サルコイドーシス、肺胞炎、慢性過敏性肺炎、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、糖尿病、若年性糖尿病(I型糖尿病)、ブドウ膜炎(前部および後部)、乾性角結膜炎および春季角結膜炎、間質性肺線維症、乾癬性関節炎および糸球体腎炎(例えば特発性ネフローゼ症候群または微小変化ネフローゼを含む、ネフローゼ症候群を伴うまたは伴わない)を含む、自己免疫反応が関与しているか、または自己免疫性要素もしくは病因を有する炎症疾患の処置に利用し得る。2030

【0045】

本発明の薬剤で処置し得る、アデノシンA₂b受容体が介在する他の疾患または状態は、下痢性疾患、虚血/再灌流傷害または糖尿病性網膜症もしくは高圧酸素誘発網膜症のような網膜症を含む。

【0046】

炎症状態、例えば炎症性気道疾患の阻害における本発明の薬剤の有効性は、例えば気道炎症または他の炎症性状態の動物モデル、例えばSzarka et al, J. Immunol. Methods (1997)202:49-57;Renzi et al, Am. Rev. Respir. Dis. (1993)148:932-939;Tsuyuki et al., J. Clin. Invest. (1995)96:2924-2931;Cernadas et al (1999)Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8;およびFozard et al (2002)European Journal of Pharmacological 438, 183-188に記載の通りの、例えば、マウスまたはラットモデルで証明し得る。40

【0047】

本発明の薬剤はまた抗炎症性、気管支拡張性、抗ヒスタミン性または抗鎮咳性医薬物質のような他の薬剤と組み合わせて使用するための共治療剤として、特に前記の通りの閉塞性または炎症性気道疾患の処置に、例えばこのような薬剤の治療活性の増強剤として、またはこのような薬剤の必要な用量または副作用の可能性を減らすための手段として、有用である。本発明の薬剤は、他の薬剤物質と、固定された組成物として混合でき、または、別々に、他の医薬物質の前に、同時にまたは後に投与し得る。50

【0048】

従って本発明は、前記の通りの本発明の薬剤と、抗炎症性、気管支拡張性、抗ヒスタミン性または抗鎮咳性医薬物質の組み合わせ剤を含み、該本発明の薬剤および該医薬物質は同じまたは異なる医薬組成物中に存在する。

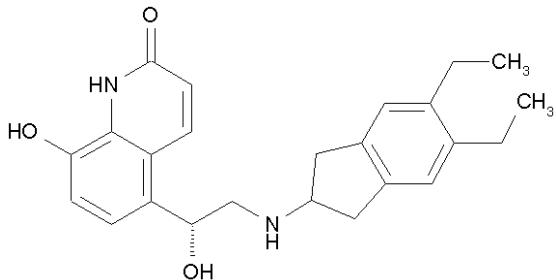
【0049】

適当な抗炎症剤は、ステロイド、特にブデソニド、ベクロメタゾン(beclamethasone)ジプロピオネートフルチカゾンプロピオネート、シクレソニドまたはモメタゾンフロエートのようなグルココルチコステロイド、またはWO02/88167、WO02/12266、WO02/100879、WO02/00679(とりわけ実施例3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99および101のもの)、WO03/35668、WO03/48181、WO03/62259、WO03/64445、WO03/72592、WO04/39827およびWO04/66920に記載のステロイド；DE10261874、WO00/00531、WO02/10143、WO03/82280、WO03/82787、WO03/86294、WO03/104195、WO03/101932、WO04/05229、WO04/18429、WO04/19935およびWO04/26248に記載のもののような非ステロイド性グルココルチコイド受容体アゴニスト；モンテルカストおよびザフィルカストのようなLTD4アンタゴニスト；シロミラスト(Ariflo(登録商標)GlaxoSmithKline)、ロフルミラスト(Byk Gulden)、V-11294A(Napp)、BAY19-8004(Bayer)、SCH-351591(Schering-Plough)、Arofylline(Almirall Prodesfarm)、PD189659/PD168787(Parke-Davis)、AWD-12-281(Asta Medica)、CDC-801(Celgene)、SelCID(TM)CC-10004(Celgene)、VM554/UM565(Vernalis)、T-440(田辺)、KW-4490(協和発酵工業)、ならびにWO92/19594、WO93/19749、WO93/19750、WO93/19751、WO98/18796、WO99/16766、WO01/13953、WO03/104204、WO03/104205、WO03/39544、WO04/000814、WO04/000839、WO04/005258、WO04/018450、WO04/018451、WO04/018457、WO04/018465、WO04/018431、WO04/018449、WO04/018450、WO04/018451、WO04/018457、WO04/018465、WO04/019944、WO04/019945、WO04/045607およびWO04/037805に記載のもののようなPDE4阻害剤；およびWO98/28319、WO99/67265およびWO01/094368に記載のもののようなアデノシンA_{2A}受容体アゴニストを含む。

【0050】

適当な気管支拡張剤は、a)抗コリン剤または抗ムスカリノン剤、特にイプラトロピウムプロマイド、オキシトロピウムプロマイド、チオトロピウム塩およびCHF4226(Chiesi)およびグリコピロレートだけでなく、EP424021、US3714357、US5171744、WO01/04118、WO02/00652、WO02/51841、WO02/53564、WO03/00840、WO03/33495、WO03/53966、WO03/87094、WO04/018422およびWO04/05285に記載のもの；およびb)アルブテロール(サルブタモール)、メタプロテレノール、テルブタリン、サルメテロールフェノテロール、プロカテロール、ならびにとりわけ、フォルモテロール、カルモテロールおよびそれらの薬学的に許容される塩、および引用して本明細書に包含するWO0075114の式Iの化合物(遊離形または塩もしくは溶媒和物形)、好ましくはその実施例の化合物、とりわけ式

【化12】



の化合物およびその薬学的に許容される塩、ならびにWO04/16601の式Iの化合物(遊離形または塩もしくは溶媒和物形)、およびまたEP1440966、JP05025045、WO93/18007、WO99/64035、US2002/0055651、WO01/42193、WO01/83462、WO02/66422、WO02/70490、WO02/76933、WO03/24439、WO03/42160、WO03/42164、WO03/72539、WO03/91204、WO03/99764、WO04/16578、WO04/22547、WO04/32921、WO04/33412、WO04/37768、WO04/37773、WO04/37807、WO04/39762、WO04/39766、WO04/45618、WO04/46083およびWO04/80964の化合物のようなベータ-2アドレナリン受容体アゴニストを含む。

10

20

【0051】

適当な気管支拡張剤は、US2004/0167167、WO04/74246およびWO04/74812に記載のもののような二機能性ベータ-2アドレナリン受容体アゴニスト/ムスカリンアンタゴニストを含む。

30

【0052】

適当な抗ヒスタミン剤は、セチリジンヒドロクロライド、アセトアミノフェン、フマル酸クレマスチン、プロメタジン、ロラチジン、デスロラチジン、ジフェンヒドラミンおよびフェキソフェナジンヒドロクロライド、アクチバスチン(activastine)、アステミゾール、アゼラスチン、エバスチン、エピナスチン、ミゾラスチンおよびテルフェナジンならびにJP2004107299、WO03/099807およびWO04/026841に記載のものを含む。

40

【0053】

本発明の薬剤と抗炎症性剤の他の有用な組み合わせは、ケモカイン受容体、例えばCCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9およびCCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5のアンタゴニスト、特にSchering-PloughアンタゴニストSC-351125、SCH-55700およびSCH-D、N-[4-[[[6,7-ジヒドロ-2-(4-メチルフェニル)-5H-ベンゾ-シクロヘプテン-8-イル]カルボニル]アミノ]フェニル]-メチル]テトラヒドロ-N,N-ジメチル-2H-ピラン-4-アミニウムクロライド(TAK-770)のような武田アンタゴニスト、およびUS6166037(特に請求項18および19)、WO00/66558(特に請求項8)、WO00/66559(特に請求項9)、WO04/018425およびWO04/026873に記載のCCR-5アンタゴニストのようなCCR-5アンタゴニストとのものである。

40

【0054】

前記によって、本発明はまたアデノシンA_{2b}受容体の活性化が介在する状態、例えば炎症またはアレルギー状態、特に炎症性または閉塞性気道疾患の処置法であって、それを必要とする対象、特にヒト対象に、有効量の遊離形または薬学的に許容される塩形の式Iの化合物を投与することを含む、方法を提供する。他の局面において、本発明は、アデノシンA_{2b}受容体の活性化が介在する状態、特に炎症性または閉塞性気道疾患の処置用医薬の製造に使用するための、遊離形または薬学的に許容される塩形の式Iの化合物の使用

50

を提供する。

【0055】

本発明の薬剤は、任意の適当な経路で、例えば炎症性または閉塞性気道疾患の処置に、例えば経口で、例えば錠剤またはカプセルの形で；例えば静脈内に、非経腸的に；例えば炎症性または閉塞性気道疾患の処置に、吸入により；例えばアレルギー性鼻炎の処置に、鼻腔内に；例えばアトピー性皮膚炎の処置に、皮膚に局所的に；または例えば炎症性腸疾患の処置に、直腸に投与し得る。

【0056】

さらなる局面において、本発明はまた、遊離形または薬学的に許容される塩形の式Iの化合物を、所望により薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む、医薬組成物を提供する。本組成物は、前記の通りの抗炎症性、気管支拡張性、抗ヒスタミン性または抗鎮咳性医薬物質のような併用剤を含んでよい。このような組成物は、製剤分野で既知の希釈剤または賦形剤ならびに技術を使用して製造できる。故に、経口投与形態は、錠剤およびカプセルを含む。局所投与用製剤は、クリーム、軟膏、ゲルまたは経皮送達系、例えばパッチの形を取り得る。吸入用組成物は、エアロゾルまたは他の噴霧可能製剤もしくは乾燥粉末製剤を含み得る。

【0057】

本発明の実施に際し使用する本発明の薬剤の投与量は、もちろん、例えば、処置すべき特定の状態、所望の効果および投与形態に依存して変化するであろう。一般に、経口投与の適当な1日投与量は、0.1から10mg/kgの程度である。

【0058】

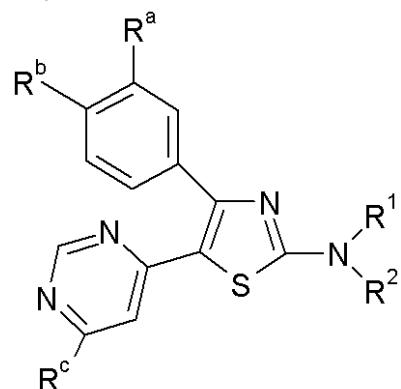
本発明を、下記実施例により説明する。

【0059】

実施例1-12

式

【化13】



でもある式Iの化合物を、下記表に示し、製造法は下記である。表はまたマススペクトルデータを示す。これらの実施例化合物は遊離形である。

【0060】

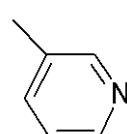
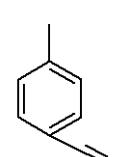
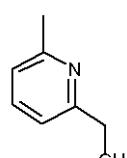
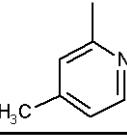
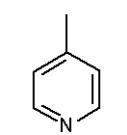
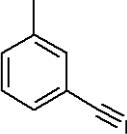
10

20

30

40

【表1】

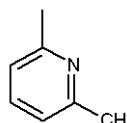
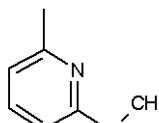
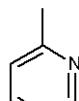
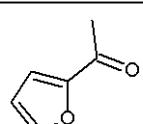
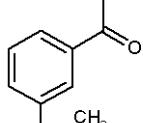
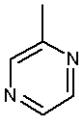
| 実施例 番号 | R ^a | R ^b | R ^c | R ¹ | R ² | m/s (MH ⁺) |
|-----------|----------------|----------------|-----------------|---|----------------|---------------------------|
| 1 | CN | H | CH ₃ |  | H | 371.2 |
| 2 | CN | H | H |  | H | 381 |
| 3 | CN | H | H |  | H | 385.5 |
| 4 | CN | H | H |  | H | 371.4 |
| 5 | CN | H | CH ₃ |  | H | 371.2 |
| 6 | CN | H | H |  | H | 381 |

10

20

30

【表2】

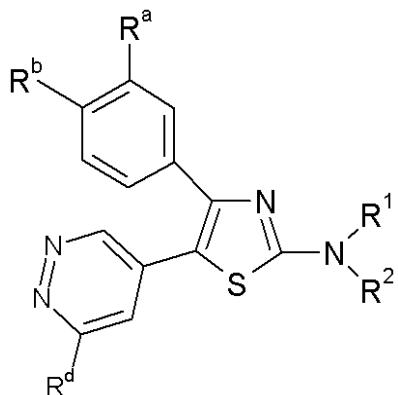
| | | | | | | |
|----|----|---|-----------------|---|---|-------|
| 7 | CN | H | H |  | H | 371 |
| 8 | CN | H | H |  | H | 387.5 |
| 9 | CN | H | H |  | H | 357.1 |
| 10 | CN | H | H | H |  | 374.1 |
| 11 | CN | H | CH ₃ | H |  | 414 |
| 12 | CN | H | H |  | H | 358 |

【0061】

実施例13-16

式

【化14】



でもある式Iの化合物を、下記表に示し、製造法は下記である。表はまたマススペクトルデータを示す。これらの実施例化合物は、トリフルオロ酢酸塩の形である実施例16以外、遊離形である。

【0062】

40

【表3】

| 実施例 | R ^a | R ^b | R ^d | R ¹ | R ² | M/s MH ⁺ |
|-----|----------------|----------------|----------------------------------|----------------|-------------------|------------------------|
| 13 | CN | H | H | H | COCH ₃ | 322.4 |
| 14 | CN | H | H | | H | 357.4 |
| 15 | CN | H | H | | H | 400.4 |
| 16 | CN | H | N(CH ₃) ₂ | | H | 417.5 |

10

20

30

40

【0063】

3 - シアノ - N - メトキシ - N - メチルベンズアミドの製造

3 - シアノ安息香酸(7.00 g、47.6 mmol)をT H F(50 ml)に窒素下溶解し、N,N' - カルボニルビスイミダゾール(7.95 g、49.0 mmol)を添加する。混合物を還流下で25分攪拌し、次いで冷却し、ジメチルヒドロキシリアルアミンヒドロクロライド(4.78 g、49.0 mmol)を添加する。混合物を還流下で5時間加熱し、次いで室温で18時間放置する。反応混合物を水(200 ml)に添加する。水性混合物をエーテルで2回抽出し、合わせたエーテル相を飽和水性炭酸ナトリウムで洗浄する。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して無色流動性油状物を得る。MS : (APCI)MH⁺、191で

【0064】

式IXの化合物の製造

3 - (ピリダジン - 4 - イル - アセチル) - ベンゾニトリル

ジイソプロピルアミン(4.08 ml、29.0 mmol)の乾燥T H F(35 ml)溶液を-70に冷却し、1.6 M BuLiのヘキサン溶液(18.1 ml、29.0 mmol)を滴下する。次いで、冷却浴を除去し、混合物を0に温める。溶液を-70に再冷却し、4 - メチルピリダジン(2.5 g、26.6 mmol)を滴下し、溶液を-70で1.75時間攪拌する。得られた褐色溶液に3 - シアノ - N - メトキシ - N - メチル - ベンズアミド(5.06 g、26.6 mmol)の乾燥テトラヒドロフラン(10 ml)を滴下する。溶液を-70で1時間攪拌し、次いで-30に温める。1時間後、混合物を室温に温める。飽和水性塩化アンモニウム(20 ml)を本反応物に添加し、溶媒を蒸発により除去して黄色固体を得て、それを水性重炭酸ナトリウム、水および次いで酢酸エチルで洗浄する。生成物を黄色固体として得る、m.p. 142 - 144。MS (MH⁺) 224

【0065】

3 - (ピリミジン - 4 - イル - アセチル) - ベンゾニトリル

ジイソプロピルアミン(4.1 ml、29.3 mmol)の乾燥T H F(40 ml)溶液を-60に冷却し、1.6 M BuLiのヘキサン溶液(16.6 ml、26.6 mmol)を滴下する。混合物を次いで20に温める。溶液を-60に再冷却し、4 - メチルピリミジン(2.5 g、26.6 mmol)を滴下し、溶液を-60で1時間攪拌する。得られた溶液に、3 - シア

50

ノ - N - メトキシ - N - メチル - ベンズアミド(5.05 g、26.6 mmol)の乾燥テトラヒドロフラン(10 ml)溶液を滴下する。溶液を-60で1時間攪拌し、次いで室温に温める。18時間後、水を本反応混合物に添加し、溶媒を蒸発により除去して、固体を得る。水を塊に添加し、得られた固体を濾取し、水で洗浄する。生成物を固体として得る、MS(APCI、MH⁺)224。

【0066】

下記化合物を類似の方法で製造する：

3 - [(6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル) - アセチル] - ベンゾニトリル、MS(MH⁺)238.1

3 - [(6 - ジメチルアミノ - ピリダジン - 4 - イル) - アセチル] - ベンゾニトリル、MS(MH⁺)267.3 10

【0067】

式VIIIの化合物の製造

3 - (2 - アミノ - 5 - ピリミジン - 4 - イル - チアゾル - 4 - イル) - ベンゾニトリル

3 - (ピリミジン - 4 - イル - アセチル) - ベンゾニトリル(1.00 g、4.48 mmol)を乾燥ジオキサン(20 ml)に溶解し、臭素(0.23 ml、4.48 mmol)を滴下する。混合物を30分攪拌し、次いで溶媒を真空下30で蒸発させて、ゴム状物を得る。この残渣を無水エタノール(11.5 ml)に溶解する。この溶液の7 mlに、チオウレア(0.188 g、2.17 mmol)を添加し、混合物を穏やかな還流で6時間加熱する。反応混合物の冷却後、固体を濾取し、エタノールで洗浄する。固体を次いで水に懸濁し、水性アンモニアを滴下する。得られた固体を濾取し、水で洗浄し、乾燥させる。MS(MH⁺)280.1 20

【0068】

下記化合物を類似の方法で製造する：

3 - [2 - アミノ - 5 - (6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル) - チアゾル - 4 - イル] - ベンゾニトリル、MS(MH⁺)294.4

3 - (2 - アミノ - 5 - ピリダジン - 4 - イル - チアゾル - 4 - イル) - ベンゾニトリル、MS(MH⁺)280.3

【0069】

具体的実施例化合物の製造

N - [4 - (3 - シアノ - フェニル) - 5 - ピリミジン - 4 - イル - チアゾル - 2 - イル] - 30
3 - メトキシ - ベンズアミド(実施例11)

3 - (2 - アミノ - 5 - ピリミジン - 4 - イル - チアゾル - 4 - イル) - ベンゾニトリル(90 mg、0.32 mmol)をピリジン(0.75 ml)に懸濁し、3 - メトキシベンゾイルクロライド(165 mg、0.96 mmol)を添加する。沈殿が形成する。反応混合物を室温で18時間攪拌する。過剰の水を本反応混合物に添加し、得られた固体を回収し、水で洗浄し、乾燥させる。乾燥した固体を熱エタノールでトリチュレートし、青白い粉末として生成物を得る。m.p. 255 - 256、MS(APCI MH⁺)414。実施例10および13の化合物を同様に製造する。

【0070】

3 - [2 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) - 5 - ピリミジン - 4 - イル - チアゾル - 4 - イル] - ベンゾニトリル(実施例12) 40

3 - (ピリミジン - 4 - イル - アセチル) - ベンゾニトリル(1.00 g、4.48 mmol)を乾燥ジオキサン(11 ml)に溶解し、臭素(0.23 ml、4.48 mmol)を滴下する。混合物を30分攪拌し、次いで溶媒を真空下30で蒸発させて、固体を得る。この残渣を無水エタノール(10.5 ml)に溶解する。1.5 mlのこの溶液に、ピラジン - 2 - イル - チオウレア(108 mg、0.70 mmol)を次いで添加し、混合物を70で16時間加熱する。粗反応混合物を水で希釈し、得られた固体を回収し、エタノールで洗浄する。この固体を水に懸濁し、水性アンモニアをpH 9まで添加する。10分後、得られた固体を濾過により回収し、エタノール / 酢酸エチル混合物で洗浄する。固体を、真空下70で乾燥させ、粉末を得る。m.p. > 280 MS(APCI)MH⁺ および MH⁻ 各々 358 および 3 50

56。実施例1から9の化合物を同様に製造する。

【0071】

4-[4-(3-シアノフェニル)-5-ピリダジン-4-イル-チアゾル-2-イルアミノ]-安息香酸(実施例15)

3-(ピリダジン-4-イル-アセチル)-ベンゾニトリル(1.55g、6.94mmol)を乾燥ジオキサン(20ml)に10-15で溶解し、臭素(0.35ml、6.9mmol)を滴下する。混合物を45分攪拌し、得られた固体をメタノールに溶解し、溶液を真空下、室温でゴム状になるまで蒸発させる。この残渣を乾燥ジメチルホルムアミド(12ml)に溶解する。この溶液の4mlに、4-カルボキシフェニルチオウレア(0.496g, 2.5mmol)を次いで添加し、混合物を70で20時間加熱する。反応混合物を冷却し、溶媒を真空下で蒸発させる。残渣を酢酸エチルでトリチュレートし、次いでアンモニア溶液を添加する。得られた固体を濾取し、水で洗浄し、固体を得る、m.p.>275。MS(MH⁺)400.4。実施例14および16の化合物を同様に製造する。10

【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International Application No PCT/EP2005/000542 |
|--|---|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D417/04 C07D417/14 A61K31/501 A61K31/506 A61P11/00 | | |
| 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 A61K A61P | | |
| 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) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | WO 99/64418 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT MBH; HENG, R) 16 December 1999 (1999-12-16) page 9, line 12 - page 10, line 11; claim 1 ----- | 1-14 |
| A | WO 03/039451 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD; TSUTSUMI, HIDEO; TABUCHI, SEIICHIRO;) 15 May 2003 (2003-05-15) page 36, line 10 - page 36, line 24; claim 1; table 2 ----- | 1-14 |
| A | WO 02/42298 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT MBH; PRESS,) 30 May 2002 (2002-05-30) page 10, line 28 - page 11, line 4; claim 1 ----- | 1-14 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. | | <input checked="" type="checkbox"/> 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 | |
| 27 April 2005 | 04/05/2005 | |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016 | Authorized officer Usuelli, A | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/000542

| Patent document cited in search report | Publication date | | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|--|---|--|
| WO 9964418 | A 16-12-1999 | AU WO | 4506399 A 9964418 A1 | 30-12-1999 16-12-1999 |
| WO 03039451 | A 15-05-2003 | WO US | 03039451 A2 2005004134 A1 | 15-05-2003 06-01-2005 |
| WO 0242298 | A 30-05-2002 | AU BR CA CN CZ WO EP HU JP MX NO NZ PL SK US ZA | 3722102 A 0115478 A 2429442 A1 1476447 A 20031393 A3 0242298 A1 1339711 A1 0302079 A2 2004521871 T PA03004439 A 20032277 A 525875 A 361842 A1 6032003 A3 2004053982 A1 200303721 A | 03-06-2002 17-02-2004 30-05-2002 18-02-2004 13-08-2003 30-05-2002 03-09-2003 29-09-2003 22-07-2004 19-08-2003 21-07-2003 26-11-2004 04-10-2004 08-01-2004 18-03-2004 10-05-2004 |

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | F I | テーマコード(参考) |
|--------------------------------|---------------|------------|
| A 6 1 P 11/08 (2006.01) | A 6 1 P 11/08 | |
| A 6 1 P 37/08 (2006.01) | A 6 1 P 37/08 | |
| A 6 1 P 1/04 (2006.01) | A 6 1 P 1/04 | |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01) | A 6 1 K 45/00 | |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 | 1 2 1 |

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,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,IS,IT,LT,LU,MC,NL,PL,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,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,L,U,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ロジャー・ジョン・テイラー

英国アールエイチ12・5エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィンブルハースト・ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC62 CC75 DD12 DD28 DD29 DD62
EE01
4C084 AA24 NA05 ZA612 ZB112 ZB132 ZC751
4C086 AA01 AA03 AA04 BC84 GA07 GA08 GA10 NA14 ZA59 ZA61
ZA66 ZA68 ZB11 ZB13 ZC75

【要約の続き】

式基であり、

R^2 は水素、 $C_1 - C_8$ - アルキル、アシルまたは $-CON(R^3)R^4$ であり、

R^3 および R^4 は各々独立して水素または $C_1 - C_8$ - アルキル、またはそれらが結合している窒素原子と一体となって5 - または6 - 員ヘテロ環式基を意味し、そして

Yは所望により少なくとも1個の $C_1 - C_8$ - アルキル、 $C_1 - C_8$ - アルコキシ、 $C_1 - C_8$ - アルキルチオ、 $C_1 - C_8$ - アルキルアミノ、ジ($C_1 - C_8$ - アルキル)アミノまたはアシルアミノ基で置換されていてよいピリミジニルまたはピリダジニル基である。】

の化合物。本化合物は医薬として有用である。