

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5396379号
(P5396379)

(45) 発行日 平成26年1月22日 (2014. 1. 22)

(24) 登録日 平成25年10月25日 (2013. 10. 25)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 1 7 A

A 6 1 P 25/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 P 29/00 (2006. 01)

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 25/06 (2006. 01)

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 25/16 (2006. 01)

A 6 1 P 25/06

請求項の数 30 (全 104 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-502114 (P2010-502114)
 (86) (22) 出願日 平成20年3月31日 (2008. 3. 31)
 (65) 公表番号 特表2010-523562 (P2010-523562A)
 (43) 公表日 平成22年7月15日 (2010. 7. 15)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/004202
 (87) 国際公開番号 W02008/123963
 (87) 国際公開日 平成20年10月16日 (2008. 10. 16)
 審査請求日 平成23年2月16日 (2011. 2. 16)
 (31) 優先権主張番号 60/921, 604
 (32) 優先日 平成19年4月2日 (2007. 4. 2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/921, 603
 (32) 優先日 平成19年4月2日 (2007. 4. 2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500538564
 エボテック・アーゲー
 ドイツ連邦共和国、デー-22525 ハ
 ンブルグ、シュナッケンブルグアレー 1
 14 番地
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

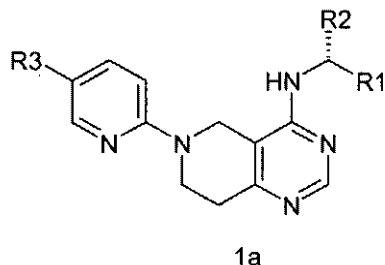
(54) 【発明の名称】 ピリド-2-イル縮合複素環式化合物ならびにその組成物および使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I a :

【化 5 8】



10

の化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩、溶媒和物、互変異性体または同位体変異体：

(式中、

R¹ は、非置換または 1 個以上の R⁴ 基で置換された ピリジルまたはピリミジニル であり；

R² は、Me、Et、n-Pr、t-Bu、CF₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、CH₂CH₂OAc、CH₂(CH₂)₂OH、CH₂CH₂NHMe、CH₂NMe₂

20

、CH₂CH₂NMe₂、CH₂CONH₂、CH₂CONMe₂、CH₂COOH、CH₂CH₂COOH、CH₂(CH₂)₂COOH、CH₂OMe、CH₂CH₂OMe、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロヘキシルから選択され；

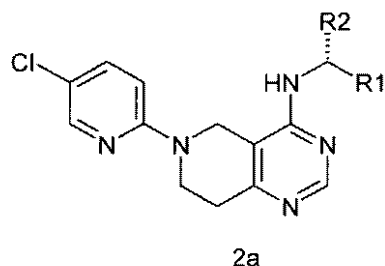
R³ は、Cl、F、Me、Et、i-Pr、またはシクロプロピルであり；

各 R⁴ は、独立して、H、アルキル、CHF₂、アルコキシ、ハロ、およびトリフルオロメチルからなる群から選択される。)。

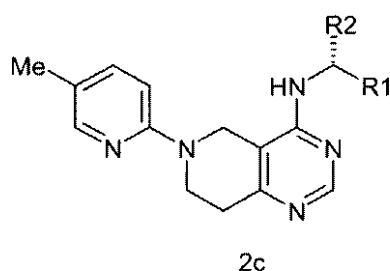
【請求項 2】

式 2 a または 2 c ；

【化 5 9】



、または



(式中、R¹、R² および R⁴ は、請求項 1 の通りである) の鏡像異性体的に純粋な化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩、溶媒和物、互変異性体または同位体変異体。

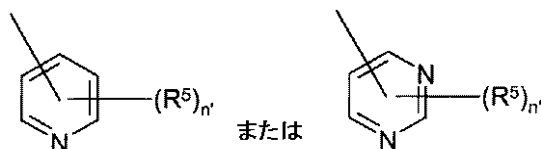
【請求項 3】

R¹ は、非置換ピリジルまたは非置換ピリミジニルである請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4】

R¹ は、

【化 6 0】



であり、ここで、添え字 n' は、1 ~ 5 から選択され、各 R⁵ は、独立して、CHF₂、水素、非置換アルキル、非置換アルコキシ、ハロ、およびトリフルオロメチルから選択される請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

添え字 n' は、1、2 または 3 である請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

添え字 n' は、1 または 2 である請求項 4 に記載の化合物。

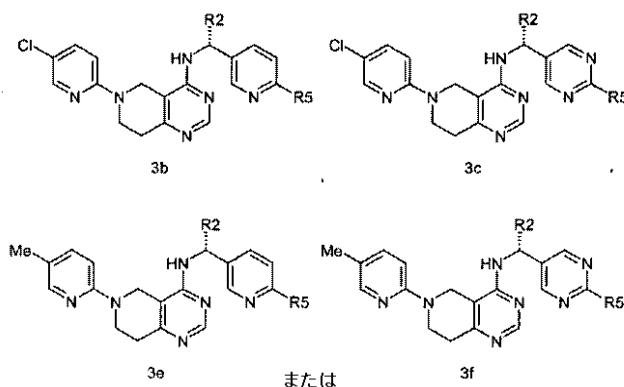
【請求項 7】

各 R⁵ は、独立して、H、Me、Et、Pr、イソ-Pr、Cl、F、Br、OMe、OEt、CF₃、CHF₂、および t-Buから選択される請求項 4 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

前記化合物が、式 3 b、3 c、3 e、または 3 f :

【化 6 1】



10

であり、ここで R^2 は請求項 1 に記載の通りであり、 R^5 は請求項 4 に記載の通りである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

各 R^5 は、独立して、H、Me、Et、Pr、イソ-Pr、Cl、F、OMe、OEt、 CF_3 、および CHF_2 から選択される請求項 4 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

R^5 は、H、Cl、F、Me、 CF_3 、または OMe である請求項 4 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 11】

R^2 は、Me である請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

R^2 は、 CH_2OH または CH_2CH_2OH である請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [(R) - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - エチル] - アミン ;

30

[6 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [(R) - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - エチル] - アミン ;

[6 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [(R) - シクロプロピル - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - メチル] - アミン ;

(R) - 3 - [6 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - プロパン - 1 - オール ;

(R) - 3 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - プロパン - 1 - オール ;

40

(S) - 2 - [6 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 2 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - エタノール ;

(S) - 2 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - エタノール ;

(R) - 3 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4

50

- イルアミノ] - プロパン - 1 - オール ;

(R) - 3 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - プロパン - 1 - オール ; および

[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチル] - アミン ;

からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩、溶媒和物、立体異性体、互変異性体または同位体変異体。

【請求項 1 4】

10

医薬的に許容しうる担体と、治療有効量の請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 つに記載の化合物とを含む医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記担体が、非経口投与に適切である請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記担体が、経口投与に適切である請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記担体が、局所投与に適切である請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

哺乳類において、インピボでの P 2 X ₇ 受容体の異常な活性に因果関係がある疾患または状態を、予防、治療または改善するための組成物であって、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

20

【請求項 1 9】

哺乳類において、インピボでの P 2 X ₃ 受容体の異常な活性に因果関係がある疾患または状態を、予防、治療または改善するための組成物であって、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 2 0】

前記疾患または状態は、疼痛状態である請求項 1 9 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記疾患または状態は、炎症性疾患または状態である請求項 1 9 に記載の組成物。

30

【請求項 2 2】

疼痛、たとえば、急性疼痛、炎症性疼痛および神経因性疼痛、慢性疼痛、歯痛および偏頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛を始めとする頭痛、パーキンソン病、多発性硬化症；神経炎症、外傷性脳損傷、脳炎が媒介する疾患および傷害、またはこれらをもたらす疾患および傷害；中枢性神経精神疾患および障害、躁うつ病、双極性疾患、不安症、統合失調症、摂食障害、睡眠障害および認知障害；てんかんおよび発作性障害；前立腺、膀胱および腸管機能不全、尿失禁、排尿躊躇、直腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大症および炎症性腸疾患；呼吸器および気道の疾患および障害、アレルギー性鼻炎、喘息および反応性気道の疾患および慢性閉塞性肺疾患；炎症、関節炎、リウマチ性関節炎および骨関節炎が媒介する疾患および傷害、またはこれらをもたらす疾患および障害、心筋梗塞、種々の自己免疫性疾患および障害、ブドウ膜炎およびアテローム性硬化症；かゆみ／そう痒、乾せん；肥満症；脂質障害；癌；血圧；脊髄損傷；および腎臓の障害から選択される疾患または状態を治療または予防するための組成物であって、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

40

【請求項 2 3】

前記疾患または状態は、リウマチ性関節炎である請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記疾患または状態は、外傷性脳損傷である請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記疾患または状態は、骨関節炎である請求項 2 2 に記載の組成物。

50

【請求項 2 6】

前記疾患または状態は、疼痛である請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記疾患または状態は、神経因性疼痛である請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記疼痛は、乳房切除術後疼痛症候群、断端痛、幻肢痛、口腔内神経因性疼痛、シャルコー痛、歯痛、有毒ヘビ咬傷、クモ咬傷、虫刺され、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経障害、反射性交感神経性ジストロフィ、三叉神経痛、骨関節炎、リウマチ性関節炎、線維筋痛症、ギラン・バレー症候群、感覚異常性大腿神経痛、口腔内灼熱感症候群、両側性末梢神経疾患、灼熱痛、坐骨神経炎、末梢神経炎、多発性神経炎、分節性神経炎、ゴンボール神経炎、ニューロン炎、頸腕神経痛、頭部神経痛、膝神経痛、舌咽神経痛、偏頭痛性神経痛、突発性神経痛、肋間神経痛、乳房神経痛、顎関節神経痛、モートン神経痛、鼻毛様体神経痛、後頭神経痛、紅神経痛、スルーダー神経痛、スプレノパラチン神経痛、眼窩上神経痛、ヴィディアン神経痛、副鼻腔性頭痛、緊張性頭痛、分娩、出産、腸内ガス、月経、癌、および外傷からなる群から選択される状態に関連する請求項 2 2 に記載の組成物。

10

【請求項 2 9】

前記疾患または状態が内臓疼痛である請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 3 0】

前記内臓疼痛が、胃食道逆流症、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、膵臓炎、または種々の婦人科および泌尿器科の障害からなる群より選択される状態に随伴している請求項 2 9 に記載の組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(分野)

本明細書では、テトラヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン類のクラスの縮合ヘテロ環化合物、および該化合物を含む医薬組成物が提供される。また、哺乳類において、関節炎、パーキンソン病、アルツハイマー病、喘息、心筋梗塞、疼痛症候群（急性および慢性または神経因性）、神経変性障害、統合失調症、認知障害、不安症、うつ状態、炎症性腸疾患および自己免疫性障害のような（これらに限定されない）状態を予防するおよび/または治療する方法、およびここで提供される縮合ヘテロ環化合物および医薬組成物を使用して、神経保護を促進する方法も提供される。

30

【背景技術】

【0 0 0 2】

(背景)

疼痛および中枢神経系障害の疾患の効果的な管理に関する治療方針が求められている。

【0 0 0 3】

国際特許出願、特許文献 1 は、ジアリールピペラジンおよび関連化合物を開示し、これらは、慢性および急性疼痛状態、かゆみおよび尿失禁の治療において有用であると言われている。

40

【0 0 0 4】

特許文献 2 は、アルファ 1 A / B アドレナリン作動性受容体拮抗剤として、ある種のキナゾロン誘導体を記載し、特許文献 3 および特許文献 4 は、両公報とも、女性性機能不全の治療で使用されるものと同じクラスの化合物を記載する。特許文献 5 は、受容体調節剤として適用可能性のある、ある種の置換ビフェニル - 4 - カルボン酸アリールアミド類縁体を記載する。また特許文献 6 は、ある種の二環式ピリミジン誘導体を記載し、特許文献 7 および特許文献 8 は、縮合ヘテロ環式 P D E 7 阻害剤を記載する。

【0 0 0 5】

特許文献 9 および特許文献 1 0 は、両公報とも、一連の 3 - ウレイドピロリジンを記載し、これらは、鎮痛、中枢神経系、および精神薬理学的活性を発揮すると言われている。

50

これらの特許は、具体的に、化合物、1 - (1 - フェニル - 3 - ピロリジニル) - 3 - フェニル尿素および1 - (1 - フェニル - 3 - ピロリジニル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) 尿素をそれぞれ開示する。特許文献11および特許文献12は、一連のピラゾール誘導体を開示し、これらは、NPY受容体サブタイプY5、たとえば肥満症と関連する障害および疾患の治療に有用であると記載されている。特許文献13は、具体的に、化合物5 - アミノ - N - イソキノリン - 5 - イル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドを開示する。特許文献14は、具体的に、化合物5 - メチル - N - キノリン - 8 - イル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、5 - メチル - N - キノリン - 7 - イル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、5 - 10
メチル - N - キノリン - 3 - イル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、N - イソキノリン - 5 - イル - 5 - メチル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、5 - メチル - N - キノリン - 5 - イル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、1 - (3 - クロロフェニル) - N - イソキノリン - 5 - イル - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、N - イソキノリン - 5 - イル - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、1 - (3 - フルオロフェニル) - N - イソキノリン - 5 - イル - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、1 - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - N - イソキノリン - 5 - イル - 5 - メチル - 1N - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、5 - メチル - N - (3 - メチルイソキノリン - 5 - イル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1N - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、5 - メチル - N - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドを開示する

特許文献15は、一連のピペラジン誘導体を記載する。この出願は、具体的に、化合物N - [3 - [2 - (ジエチルアミノ) エチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 4 - メチル - 2 - オキソ - 7 - キノリニル] - 4 - フェニル - 1 - ピペラジンカルボキサミドを開示する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】国際公開第02/08221号パンフレット

【特許文献2】国際公開第02/053558号パンフレット

【特許文献3】国際公開第03/076427号パンフレット

【特許文献4】国際公開第04/041259号パンフレット

【特許文献5】国際公開第04/56774号パンフレット

【特許文献6】国際公開第03/104230号パンフレット

【特許文献7】米国特許出願公開第2003/0092908号

【特許文献8】国際公開第02/087513号パンフレット

【特許文献9】米国特許第3,424,760号明細書

【特許文献10】米国特許第3,424,761号明細書

【特許文献11】国際公開第01/62737号パンフレット

【特許文献12】国際公開第00/69849号パンフレット

【特許文献13】国際公開第01/62737号パンフレット

【特許文献14】国際公開第00/69849号パンフレット

【特許文献15】独国特許出願公開第2502588号明細書

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

(要旨)

本明細書では、神経性および炎症性障害および機能障害に関連する状態の予防および治

10

20

30

40

50

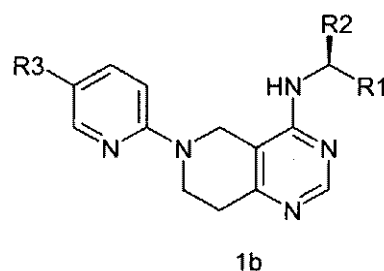
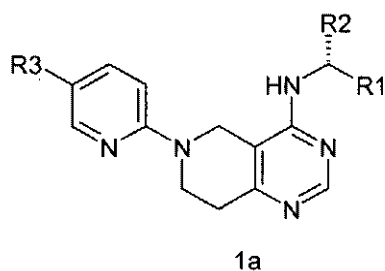
療に効力及び選択性のある縮合ヘテロ環化合物、およびその医薬組成物が提供される。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

式 I a または I b :

【化58】



10

の化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩、溶媒和物、プロドラッグ、互変異性体または同位体変異体：

(式中、

R^1 は、非置換または1個以上の R^4 基で置換されたシクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

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

R^3 は、ハロ、置換または非置換 $C_1 - C_6$ アルキルまたはシクロアルキルであり；

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

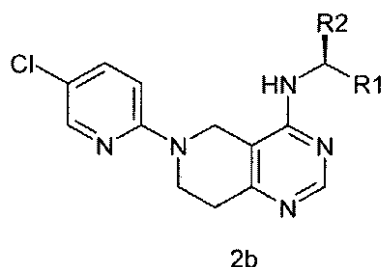
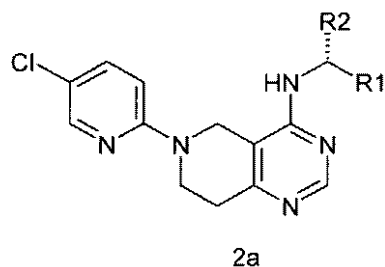
(項目2)

R^3 は、Cl、F、Me、Et、i-Pr、またはシクロプロピルである項目1に記載の化合物。

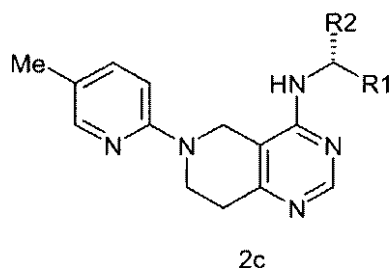
(項目3)

式 2 a、2 b、2 c または 2 d :

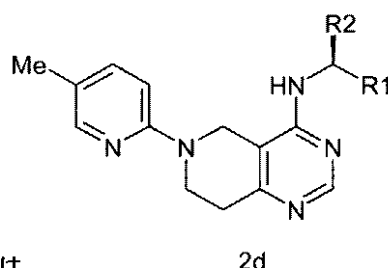
【化59】



40



または



50

(式中、 R^1 、 R^2 および R^4 は、項目 1 の通りである) の鏡像異性体的に純粋な化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩、溶媒和物、プロドラッグ、互変異性体または同位体変異体。

(項目 4)

R^1 は、置換または非置換アリールまたはヘテロアリールである項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5)

R^1 は、置換または非置換ビスクロアリール、ビスクロアルキル、またはビスクロヘテロアリールである項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

(項目 6)

R^1 は、非置換フェニルである項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7)

R^1 は、非置換ピリジルまたは非置換ピリミジニルである項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 8)

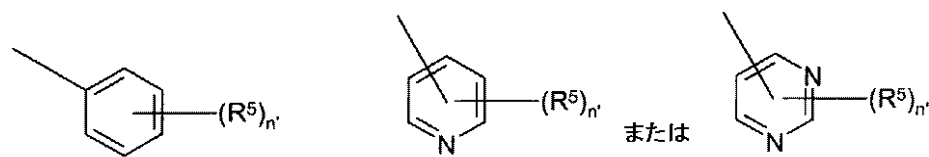
R^1 は、置換または非置換キノリニル、イソキノリニル、メチレンジオキシフェニル、イミダゾピリジル、ベンゾオキサゾリル、およびインドリルから選択される項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 9)

20

R^1 は、

【化 6 0】



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

30

(項目 10)

40

添え字 n' は、1、2 または 3 である項目 9 に記載の化合物。

(項目 11)

添え字 n' は、1 または 2 である項目 9 に記載の化合物。

(項目 12)

各 R^5 は、独立して、H、Me、Et、Pr、イソ-Pr、Ph、Cl、F、Br、CN、OH、OMe、OEt、OPh、COPh、CO₂Me、CH₂-N-モルホリノ、CH₂-N-(4-Me-ピペリジノ)、NH₂、CONH₂、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂、t-Bu、SMe、CH=CH-CO₂H、SOMe、SO₂Me、SO₂CF₃、SO₂NH₂、SO₃H、SO₃Me、シクロプロピル、トリアゾリル、モルホリニル、およびピリジルから選択される項目 9 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物

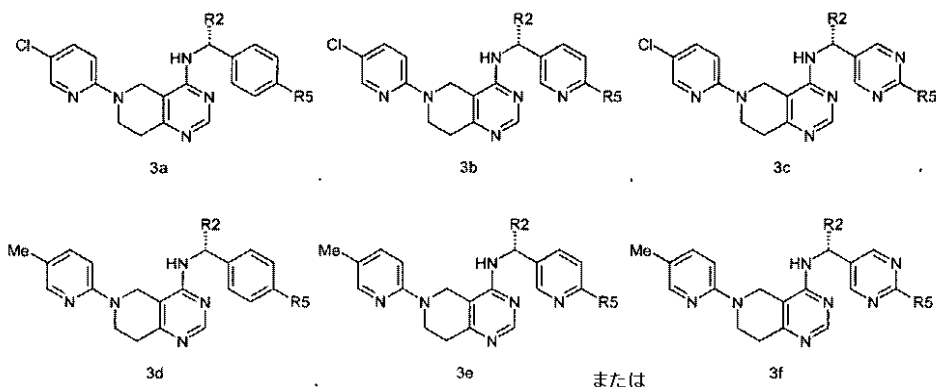
50

°

(項目13)

前記化合物が、式3a、3b、3c、3d、3e、または3f：

【化61】



10

であり、ここでR²は項目1に記載の通りであり、R⁵は項目9に記載の通りである、項目1に記載の化合物。

(項目14)

各R⁵は、独立して、H、Me、Et、Pr、イソ-Pr、Ph、Cl、F、CN、OH、OMe、OEt、OPh、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂、t-Bu、SO₂Me、SO₂CF₃、およびSO₃Meから選択される項目9～13のいずれか1項に記載の化合物。

20

(項目15)

R⁵は、H、Cl、F、Me、CF₃、SO₂Me、またはOMeである項目9～13のいずれか1項に記載の化合物。

(項目16)

R²は、Me、Et、n-Pr、t-Bu、CF₃、CH₂OH、CH₂CH₂OH、CH₂CH₂OAc、CH₂(CH₂)₂OH、CH₂CH₂NHMe、CH₂NMe₂、CH₂CH₂NMe₂、CH₂CONH₂、CH₂CONMe₂、CH₂COOH、CH₂CH₂COOH、CH₂(CH₂)₂COOH、CH₂OMe、およびCH₂CH₂OMeから選択される項目1～15のいずれか1項に記載の化合物。

30

(項目17)

R²は、CH₂NR^{2'}R^{2''}、CH₂CH₂NR^{2'}R^{2''}、およびCH₂CH₂CH₂NR^{2'}R^{2''}から選択され、ここで、R^{2'}およびR^{2''}は、一緒になって、ヘテロ環式環を形成しうる項目1～15のいずれか1項に記載の化合物。

(項目18)

R²は、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロヘキシルから選択される項目1～15のいずれか1項に記載の化合物。

(項目19)

R²は、Meである項目1～15のいずれか1項に記載の化合物。

40

(項目20)

R²は、CH₂OHまたはCH₂CH₂OHである項目1～15のいずれか1項に記載の化合物。

(項目21)

[1-(3-フルオロ-フェニル)-エチル]-[6-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン；

[1-(4-クロロ-フェニル)-エチル]-[6-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミ

50

[1 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

50

- 4 - イル] - アミン ;
 [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニル - エチル) - アミン ;
 [1 - (4 - イソブチル - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;
 [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [1 - (4 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - フェニル) - エチル] - アミン ;
 [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [1 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - アミン ;
 [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [1 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - アミン ;
 [1 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;
 [1 - (4 - ブロモ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;
 4 - { 1 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - エチル } - ベンゼンスルホンアミド ;
 [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [1 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - エチル] - アミン ;
 [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;
 3 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - フェニル - プロパン - 1 - オール ;
 ;
 [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (1 - ナフタレン - 1 - イル - エチル) - アミン ;
 ;
 [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ((R) - 1 - p - トリル - エチル) - アミン ;
 [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ((S) - 1 - p - トリル - エチル) - アミン ;
 [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (1 - フェニル - プロピル) - アミン ;
 (S) - 2 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 2 - フェニル - エタノール ;
 N , N - ジメチル - N - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - フェニル - エタン - 1 , 2 - ジアミン ;
 [1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン -

10

20

30

40

50

4 - イル] - アミン ;

[(R) - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

(R) - 2 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 2 - フェニル - エタノール ;

[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ((R) - 1 - フェニル - プロピル) - アミン ;

[(R) - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

10

[(S) - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ((S) - 1 - フェニル - プロピル) - アミン ;

[(S) - 1 - (3 - メトキシ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

[(R) - 1 - (3 - メトキシ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

20

[(S) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

[(R) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [(R) - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - エチル] - アミン ;

30

[6 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [(S) - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - エチル] - アミン ;

[6 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [(R) - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - エチル] - アミン ;

[6 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [(R) - シクロプロピル - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - メチル] - アミン ;

40

[6 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [(S) - シクロプロピル - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - メチル] - アミン ;

(S) - 2 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エタノール ;

3 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - プロパン - 1 - オール ;

(R) - 3 - [6 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒド

50

ロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - プロパン - 1 - オール ;

(R) - 3 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - プロパン - 1 - オール ;

(S) - 2 - [6 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 2 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - エタノール ;

(S) - 2 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - エタノール ;

(R) - 3 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - プロパン - 1 - オール ;

2 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 2 - ピリジン - 3 - イル - エタノール ;

(R) - 3 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - プロパン - 1 - オール ; および

[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチル] - アミン ;

からなる群から選択される項目 1 に記載の化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体または同位体変異体。

(項目 2 2)

医薬的に許容しうる担体と、治療有効量の項目 1 ~ 2 1 のいずれか 1 つの化合物とを含む医薬組成物。

(項目 2 3)

前記担体が、非経口投与に適切である項目 2 2 の医薬組成物。

(項目 2 4)

前記担体が、経口投与に適切である項目 2 2 の医薬組成物。

(項目 2 5)

前記担体が、局所投与に適切である項目 2 2 の医薬組成物。

(項目 2 6)

疾患または状態を予防または治療する必要がある哺乳類において、該疾患または状態を予防または治療する方法であって、

該哺乳類に、該疾患の治療または状態の治療に有効な量の項目 2 2 ~ 2 5 のいずれかに記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

(項目 2 7)

前記疾患または状態は、疼痛、たとえば、急性疼痛、炎症性疼痛および神経因性疼痛疼痛、慢性疼痛、歯痛および偏頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛を始めとする頭痛、パーキンソン病、アルツハイマー病および多発性硬化症；神経炎症、脳炎が媒介する疾患および障害、または神経炎症、脳炎をもたらす疾患および障害；中枢性神経精神疾患および障害、躁うつ病、双極性疾患、不安症、統合失調症、摂食障害、睡眠障害および認知障害；神経性および神経変性の疾患および障害；てんかんおよび発作性障害；前立腺、膀胱および腸管機能不全、尿失禁、排尿躊躇、直腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大症および炎症性腸疾患；呼吸器および気道の疾患および障害、アレルギー性鼻炎、喘息および反応性気道疾患および慢性閉塞性肺疾患；炎症、関節炎、リウマチ性関節炎および骨関節炎が媒介する疾患および障害、またはこれらをもたらす疾患および障害、心筋梗塞、自己免疫性疾患

10

20

30

40

50

および障害、かゆみ / そう痒、乾せん；肥満症；脂質障害；癌；および腎臓の障害から選択される項目 26 の方法。

(項目 28)

前記疾患または状態は、パーキンソン病である項目 27 の方法。

(項目 29)

前記疾患または状態は、アルツハイマー病である項目 27 の方法。

(項目 30)

前記疾患または状態は、疼痛である項目 27 の方法。

(項目 31)

前記疼痛は、乳房切除術後疼痛症候群、断端痛、幻肢痛、口腔内神経因性疼痛、シャルコー痛、歯痛、有毒ヘビ咬傷、クモ咬傷、虫刺され、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経障害、反射性交感神経性ジストロフィ、三叉神経痛、骨関節炎、リウマチ性関節炎、線維筋痛症、ギラン・バレー症候群、感覚異常性大腿神経痛、口腔内灼熱感症候群、両側性末梢神経疾患、灼熱痛、坐骨神経炎、末梢神経炎、多発性神経炎、分節性神経炎、ゴンボール神経炎、ニューロン炎、頸腕神経痛、頭部神経痛、膝神経痛 (e g n i c u l a t e n e u r a l g i a)、舌咽神経痛、偏頭痛性神経痛、突発性神経痛、肋間神経痛、乳房神経痛、顎関節神経痛、モートン神経痛、鼻毛様体神経痛、後頭神経痛、紅神経痛、スルーダー神経痛、スプレノパラチン (s p l e n o p a l a t i n e) 神経痛、眼窩上神経痛、ヴィディアン神経痛、副鼻腔性頭痛、緊張性頭痛、分娩、出産、腸内ガス、月経、癌、および外傷からなる群から選択される状態に関連する項目 30 の方法。

10

(項目 32)

前記疾患または状態は、神経因性疼痛である項目 31 の方法。

(項目 33)

前記疾患または状態は、炎症性疾患または状態である項目 31 の方法。

(項目 34)

前記疾患または状態は、神経性または神経変性疾患または状態である項目 31 の方法。

(項目 35)

哺乳類において、インピボでの P2X₇ 受容体の異常な活性に因果関係がある疾患または状態を、予防、治療または改善するための項目 1 に記載の化合物、または項目 33 に記載の組成物。

30

(項目 36)

哺乳類において、インピボでの P2X₃ 受容体の異常な活性に因果関係がある疾患または状態を、予防、治療または改善するための項目 1 ~ 21 のいずれかに記載の化合物、または項目 22 ~ 25 のいずれかに記載の組成物。

(項目 37)

前記疾患または状態は、疼痛状態である項目 35 に記載の化合物または組成物。

(項目 38)

前記疾患または状態は、炎症性疾患または状態である項目 35 に記載の化合物または組成物。

(項目 39)

医薬品としての使用のための項目 1 ~ 21 のいずれかに記載の化合物。

40

(項目 40)

疼痛、たとえば、急性疼痛、炎症性疼痛および神経因性疼痛、慢性疼痛、歯痛および偏頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛を始めとする頭痛、パーキンソン病、多発性硬化症；神経炎症、外傷性脳損傷、脳炎が媒介する疾患および傷害、またはこれらをもたらす疾患および傷害；中枢性神経精神疾患および障害、躁うつ病、双極性疾患、不安症、統合失調症、摂食障害、睡眠障害および認知障害；てんかんおよび発作性障害；前立腺、膀胱および腸管機能不全、尿失禁、排尿躊躇、直腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大症および炎症性腸疾患；呼吸器および気道の疾患および障害、アレルギー性鼻炎、喘息および反応性気道の疾患および慢性閉塞性肺疾患；炎症、関節炎、リウマチ性関節炎および骨関節炎が媒介

50

する疾患および傷害、またはこれらをもたらす疾患および障害、心筋梗塞、種々の自己免疫性疾患および障害、ブドウ膜炎およびアテローム性硬化症；かゆみ／そう痒、乾せん；肥満症；脂質障害；癌；血圧；脊髄損傷；および腎臓の障害から選択される疾患または状態を治療または予防する医薬品としての使用のための項目 1 ～ 2 1 のいずれかに記載の化合物。

(項目 4 1)

前記疾患または状態は、リウマチ性関節炎である項目 3 9 の化合物。

(項目 4 2)

前記疾患または状態は、外傷性脳損傷である項目 3 9 の化合物。

(項目 4 3)

前記疾患または状態は、骨関節炎である項目 3 9 の化合物。

(項目 4 4)

前記疾患または状態は、疼痛である項目 3 9 の化合物。

(項目 4 5)

前記疾患または状態は、神経因性疼痛である項目 3 9 の化合物。

(項目 4 6)

前記疼痛は、乳房切除術後疼痛症候群、断端痛、幻肢痛、口腔内神経因性疼痛、シャルコー痛、歯痛、有毒ヘビ咬傷、クモ咬傷、虫刺され、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経障害、反射性交感神経性ジストロフィ、三叉神経痛、骨関節炎、リウマチ性関節炎、線維筋痛症、ギラン・バレー症候群、感覚異常性大腿神経痛、口腔内灼熱感症候群、両側性末梢神経疾患、灼熱痛、坐骨神経炎、末梢神経炎、多発性神経炎、分節性神経炎、ゴンボール神経炎、ニューロン炎、頸腕神経痛、頭部神経痛、膝神経痛、舌咽神経痛、偏頭痛性神経痛、突発性神経痛、肋間神経痛、乳房神経痛、顎関節神経痛、モートン神経痛、鼻毛様体神経痛、後頭神経痛、紅神経痛、スルーダー神経痛、スプレノパラチン神経痛、眼窩上神経痛、ヴィディアン神経痛、副鼻腔性頭痛、緊張性頭痛、分娩、出産、腸内ガス、月経、癌、および外傷からなる群から選択される状態に関連する項目 3 9 の化合物。

(項目 4 7)

疼痛、たとえば、急性疼痛、炎症性疼痛および神経因性疼痛、慢性疼痛、歯痛および偏頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛を始めとする頭痛、パーキンソン病、多発性硬化症；神経炎症、外傷性脳損傷、および脳炎が媒介する疾患および傷害、またはこれらをもたらす疾患および障害；中枢性神経精神性疾患および障害、躁うつ病、双極性疾患、不安症、統合失調症、摂食障害、睡眠障害および認知障害；前立腺、膀胱および腸管機能不全、尿失禁、排尿躊躇、直腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大症および炎症性腸疾患；呼吸器および気道の疾患および障害、アレルギー性鼻炎、喘息および反応性気道の疾患および慢性閉塞性肺疾患；炎症、関節炎、リウマチ性関節炎および骨関節炎が媒介する疾患および傷害、またはこれらをもたらす疾患および障害、心筋梗塞、種々の自己免疫性疾患および障害、ブドウ膜炎およびアテローム性硬化症；かゆみ／そう痒、乾せん；肥満症；脂質障害；癌；血圧；免疫機能不全に起因する脊髄損傷状態または免疫機能不全に関連する脊髄損傷状態；および腎臓の障害から選択される疾患または状態の治療または予防のための薬剤の製造における、項目 1 ～ 2 1 のいずれかに記載の化合物の使用。

【 0 0 0 8 】

特に、提供される化合物、医薬組成物および方法は、哺乳類において、さまざまな状態、たとえば、種々の成因または病因の疼痛、たとえば、急性、慢性、炎症性および神経因性疼痛、歯痛および頭痛（たとえば、偏頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛）（これらに限定されない）を治療する、予防するまたは改善するのに有用である。いくつかの実施形態では、提供される化合物、医薬組成物および方法は、炎症性疼痛、および関連する痛覚過敏症および異痛症の治療に有用である。いくつかの実施形態では、提供される化合物、医薬組成物および方法は、神経因性疼痛、および関連する痛覚過敏症および異痛症（たとえば、三叉神経またはヘルペス性神経痛、糖尿病性神経障害、灼熱痛、交感神経依存性疼

10

20

30

40

50

痛および腕神経そう短絡のような求心路遮断症候群)の治療に有用である。いくつかの実施形態では、提供される化合物、医薬組成物および方法は、関節炎の治療用の抗炎症剤、およびパーキンソン病、アルツハイマー病、喘息、心筋梗塞、神経変性障害、炎症性腸疾患および自己免疫性障害、腎臓の障害、肥満症、摂食障害、癌、統合失調症、てんかん、睡眠障害、認知障害、うつ状態、不安症、血圧、および脂質障害の治療剤として有用である。

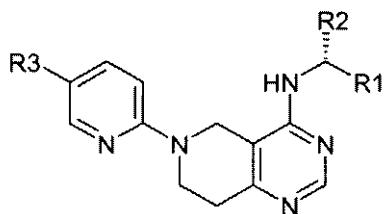
【0009】

したがって、一態様では、式1aまたは1b:

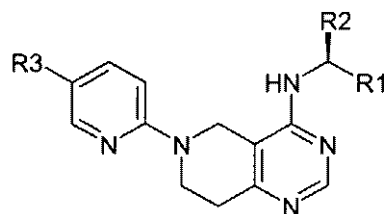
【0010】

【化1】

10



1a



1b

で表わされる縮合ヘテロ環化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩、溶媒和物、プロドラッグ、互変異性体または同位体変異体が提供される。

20

(式中、

R^1 は、非置換または1個以上の R^4 基で置換されたシクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

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

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

30

ある実施形態では、式2に関し、 R^3 は、ハロ、置換または非置換 $C_1 - C_6$ アルキルまたはシクロアルキルである。さらなる実施形態では、 R^3 は、Cl、F、Meまたは CF_3 である。

【0011】

別の態様では、式2a、2b、2cまたは2d:

【0012】

10



【 0 0 1 3 】

【 0 0 1 4 】

【 0 0 1 5 】

30



【 0 0 1 6 】

50

【 0 0 1 7 】

別の態様では、本明細書で提供される縮合ヘテロ環化合物と、医薬担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物が提供される。該医薬組成物は、ここで記載する縮合ヘテロ環化合物を1種以上含むことができる。

【 0 0 1 8 】

本明細書で開示する医薬組成物および治療方法において有用な、ここで提供する縮合ヘテロ環化合物は、製造および使用に、医薬的に許容しうることは理解されるであろう。

【 0 0 1 9 】

別の態様では、本明細書で列挙するものの中からの状態、特に、たとえば、関節炎、喘息、心筋梗塞、脂質障害、認知障害、不安症、統合失調症、うつ状態、アルツハイマー病のような記憶機能障害、炎症性腸疾患および自己免疫性障害に関連するかもしれないような状態を予防する、治療するまたは改善する方法であって、それが必要な哺乳類に、本明細書で提供される化合物の1種以上、またはその医薬組成物を、前記状態を予防する、治療するまたは改善するのに有効な量投与することを含む方法を提供する。

10

【 0 0 2 0 】

さらに別の態様では、哺乳類において、疼痛応答を引き起こす、または感覚神経の基礎活性の維持における不均衡に関連する状態を、予防する、治療するまたは改善する方法を提供する。本明細書で提供される縮合ヘテロ環化合物は、種々の成因または病因、たとえば、急性炎症性疼痛（たとえば、骨関節炎およびリウマチ性関節炎に随伴する疼痛）；種々の神経因性疼痛症候群（たとえば、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、反射性交感神経性ジストロフィ、糖尿病性神経障害、ギラン・バレー症候群、線維筋痛症、幻肢痛、乳房切断後疼痛、末梢神経障害、HIV神経障害、および化学療法により誘発された、および他の医原性神経障害）；内臓疼痛（たとえば、胃食道逆流症、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、膵臓炎、および種々の婦人科および泌尿器障害に随伴するもの）、歯痛および頭痛（たとえば、偏頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛）の疼痛の治療用の鎮痛剤としての用途がある。

20

【 0 0 2 1 】

一態様では、哺乳類における神経変性疾患または障害を予防する、治療するまたは改善する方法を提供する。神経変性疾患または障害として、たとえば、パーキンソン病、アルツハイマー病および多発性硬化症；たとえば脳炎のような神経炎症が媒介する疾患および障害、またはこれをもたらす疾患および障害；たとえば、躁うつ病、双極性疾患、不安症、統合失調症、摂食障害、睡眠障害および認知障害のような中枢性神経精神医学的疾患および障害；てんかんおよび発作性障害；たとえば、尿失禁、排尿躊躇、直腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大症および炎症性腸疾患のような前立腺、膀胱および腸管機能不全；たとえば、アレルギー性鼻炎、喘息および反応性気道の疾患および慢性閉塞性肺疾患のような呼吸器および気道の疾患および障害；たとえば、リウマチ性関節炎および骨関節炎のような炎症が媒介する、またはこれらをもたらす疾患および障害、心筋梗塞、種々の自己免疫性疾患および障害；たとえば乾せんのようなかゆみ/そう痒；肥満症；脂質障害；癌；および腎臓の障害がありうる。典型的には、該方法は、本明細書で提供する化合物の1種以上、またはその医薬組成物を、状態を治療するまたは状態を予防するのに有効な量で、それを必要とする哺乳類に投与することを含む。

30

40

【 0 0 2 2 】

先に記載した治療方法に加えて、本発明は、そのような治療のために投与することのできる薬剤、および開示され特定された治療のための化合物の製造のために、本発明の任意の化合物を使用することにも及ぶ。

【 0 0 2 3 】

追加の態様では、以下に記載する代表的な合成プロトコルおよび経路とともに、本明細書で記載する縮合ヘテロ環化合物を合成する方法を提供する。ある実施形態では、式1 aまたは1 bの鏡像異性体的に純粋な化合物を、不斉合成によって製造する方法を提供する。ある実施形態では、式1 aまたは1 bの鏡像異性体的に純粋な化合物を、キラル分割に

50

よって製造する方法を提供する。

【0024】

他の目的および利点は、以下の詳細な説明を考慮することにより、当業者には明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0025】

(好ましい実施形態の詳細な説明)

以下の用語は、ここで以下に記載するような意味も持つものであり、説明および本発明の意図する範囲を理解するのに有用である。

【0026】

化合物、該化合物を含む医薬組成物、および該化合物および組成物の使用方法が記載されている場合、以下の用語は、他に記載がない限り、以下の意味を持つ。さらに、「基」および「ラジカル」は、本明細書で使用されている場合、相互変換可能であると理解すべきである。

【0027】

冠詞「a」および「an」は、本明細書では、該冠詞の文法的目的語が1または複数(すなわち、少なくとも1)であることを言うために使用されている。たとえば、「1個の類縁体」は、1個の類縁体または複数の類縁体を意味する。

【0028】

「アシル」は、ラジカル： $-C(O)R^{20}$ (式中、 R^{20} は、ここで定義するように、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルである)を言う。代表的な例として、ホルミル、アセチル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル、ベンジルカルボニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0029】

「アシルアミノ」は、ラジカル： $-NR^{21}C(O)R^{22}$ (式中、 R^{21} は、ここで定義するように、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルであり、 R^{22} は、水素、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである)を言う。代表的な例として、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ、シクロヘキシルメチルカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ベンジルカルボニルアミノなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0030】

「アシルオキシ」は、基： $-OC(O)R^{23}$ (式中、 R^{23} は、水素、アルキル、アリールまたはシクロアルキルである)を言う。

【0031】

「置換アルケニル」は、本明細書の「置換」の定義で列挙した基を言い、特に、1個または複数の置換基、たとえば、1～5個の置換基、特に1～3個の置換基を持つアルケニル基を言い、置換基は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリール-S(O)-、アルキル-S(O)₂-およびアリール-S(O)₂-からなる群から選択される。

【0032】

「アルコキシ」は、基： $-OR^{24}$ (式中、 R^{24} はアルキルである)を言う。例示的なアルコキシとして、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブト

10

20

30

40

50

キシ、およびヘプトキシが挙げられる。特定のアルコキシ基は、低級アルコキシ、すなわち、1個と6個の間の炭素原子を持つものである。

【0033】

「置換アルコキシ」は、本明細書の「置換」の定義で列挙した基を言い、特に、1個または複数の置換基、たとえば、1～5個の置換基、特に1～3個の置換基を有するアルコキシ基を言い、置換基は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリーール、アリーールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリーール、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリーールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリーール-S(O)-、アルキル-S(O)₂-およびアリーール-S(O)₂-からなる群から選択される。

10

【0034】

「アルコキシカルボニルアミノ」は、基： $-NR^{25}C(O)OR^{26}$ （式中、 R^{25} は、水素、アルキル、アリーールまたはシクロアルキルであり、 R^{26} は、アルキルまたはシクロアルキルである）を言う。

【0035】

「アルキル」は、1価の飽和アルカンラジカル基であって、特に、約11個までの炭素原子、さらに1～8個の炭素原子、とりわけ1～6個の炭素原子を有する基を言う。炭化水素鎖は、直鎖状でも分岐状でもよい。この用語により、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、tert-ブチル、n-ヘキシル、n-オクチル、tert-オクチルなどのような基が例示される。用語「低級アルキル」は、1～6個の炭素原子を持つアルキル基をいう。

20

【0036】

「置換アルキル」は、本明細書の「置換」の定義で列挙した基を言い、特に、1個または複数の置換基、たとえば、1～5個の置換基、特に1～3個の置換基を有するアルキル基を言い、置換基は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリーール、アリーールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ヘテロアリーール、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリーールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリーール-S(O)-、アルキル-S(O)₂-、およびアリーール-S(O)₂-からなる群から選択される。

30

【0037】

「アルキレン」は、1～11個の炭素原子、特に1～6個の炭素原子を持ち、該炭素原子は直鎖または分岐状でもよい、2価の飽和アルケンラジカル基を言う。この用語によって、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、プロピレン異性体（たとえば、-CH₂CH₂CH₂-および-CH(CH₃)CH₂-）などのような基が例示される。

40

【0038】

「置換アルキレン」は、本明細書の「置換」の定義で列挙した基を言い、特に、1個または複数の置換基、たとえば、1～5個の置換基、特に1～3個の置換基を有する、アルキレン基を言い、置換基は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノ-カルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリーール、アリーールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリーールオキシ、チオケト、チオール、アルキル-S(O)-、アリーール-S(O)-、アルキル-S(O)₂-およびアリーール-

50

$S(O)_2$ - からなる群から選択される。

【0039】

「アルケニル」は、好ましくは2～11個の炭素原子、特に2～8個の炭素原子、とりわけ2～6個の炭素原子を有し、該炭素原子は直鎖または分岐状でもよく、少なくとも1個の、特に1～2個の部位にオレフィン性不飽和を有する1価のオレフィン性の不飽和ヒドロカルビル基を言う。特定のアルケニル基として、エテニル ($-CH=CH_2$)、*n*-プロペニル ($-CH_2CH=CH_2$)、イソプロペニル ($-C(CH_3)=CH_2$)、ビニルおよび置換ビニルなどが挙げられる。

【0040】

「アルケニレン」は、特に約11個までの炭素原子、さらに2～6個の炭素原子を有し、該炭素原子は直鎖または分岐状でもよく、少なくとも1個の、特に1～2個の部位にオレフィン性不飽和を有する2価のオレフィン性不飽和ヒドロカルビル基を言う。この用語によって、エテニレン ($-CH=CH-$)、プロペニレン異性体 (たとえば、 $-CH=CHCH_2-$ および $-C(CH_3)=CH-$ および $-CH=C(CH_3)-$) などのような基が例示される。

【0041】

「アルキニル」は、特に2～11個の炭素原子、とりわけ2～6個の炭素原子を有し、該炭素原子は直鎖または分岐状でもよく、少なくとも1個、特に1～2個の部位にアルキニル不飽和を有するアセチレン性またはアルキン性不飽和ヒドロカルビル基を言う。アルキニル基の特定の限定ではない例として、アセチレン性エチニル ($-C\equiv CH$)、プロパルギル ($-CH_2C\equiv CH$) などが挙げられる。

【0042】

「置換アルキニル」は、本明細書の「置換」の定義で列挙した基を言い、特に、1個または複数の置換基、たとえば、1～5個の置換基、特に1～3個の置換基を有する、アルキニル基を言い、置換基は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル- $S(O)-$ 、アリール- $S(O)-$ 、アルキル- $S(O)_2-$ およびアリール- $S(O)_2-$ からなる群から選択される。

【0043】

本明細書で使用される「アルカノイル」または「アシル」は、基： $R^{2,7}-C(O)-$ (式中、 $R^{2,7}$ は、先に定義したように、水素またはアルキルである) である。

【0044】

「アリール」は、親の芳香族環構造の1個の炭素原子から、1個の水素原子が脱離することによって誘導された1価の芳香族炭化水素基を言う。アリール基は、単環式または二環式の縮合環構造であって、環の少なくとも1個は、特に6個の炭素を含む芳香族環構造である縮合環構造である。典型的なアリール基として、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、*a*s-インダセン、*s*-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オバレン、ペンタ2,4ジエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナンスレン、ピセン、プレリアデン、ピレン、ピラントレン、ルピセン、トリフェニレン、トリナフタレンなどから誘導される基が挙げられるが、これらに限定されない。特に、アリール基は、6～14個の炭素原子を含む。特にアリール基は、6個の炭素原子を含んでもよい。例示的なアリール基として、フェニルおよびインダン-1-オンが挙げられる。

【0045】

「置換アリール」としては、本明細書の「置換」の定義で列挙した基が挙げられ、特に

、場合によっては、1個または複数の置換基、たとえば、1～5個の置換基、特に1～3個の置換基で置換されてもよいアリール基を言い、置換基は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、置換アルキル、アルキニル、置換アルキニル、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオール、アルキル - S (O) - 、アリール - S (O) - 、アルキル - S (O)₂ - およびアリール - S (O)₂ - からなる群から選択される。

【0046】

10

「縮合アリール」は、その環炭素の2個が第2のアリール環あるいは脂肪族環と共有しているアリール基を言う。

【0047】

「アルカリル」は、先に定義したアリール基であって、1個または複数の先に定義したアルキル基で置換されたアリール基を言う。

【0048】

「アラルキル」または「アリールアルキル」は、先に定義したアルキル基であって、1個または複数の先に定義したアリール基で置換されたアルキル基を言う。

【0049】

「アリールオキシ」は、- O - アリール基であって、ここで「アリール」は、先に定義した通りである基を言う。

20

【0050】

「アルキルアミノ」は、基：アルキル - N R^{2 8} R^{2 9}（式中、R^{2 8}およびR^{2 9}は、それぞれ独立して、水素およびアルキルから選択される）を言う。

【0051】

「アリールアミノ」は、基：アリール - N R^{3 0} R^{3 1}（式中、R^{3 0}およびR^{3 1}は、それぞれ独立して、水素、アリールおよびヘテロアリールから選択される）を言う。

【0052】

「アルコキシアミノ」は、ラジカル：- N (H) O R^{3 2}（式中、R^{3 2}は、ここで定義するアルキルまたはシクロアルキル基を示す）を言う。

30

【0053】

「アルコキシカルボニル」は、ラジカル：- C (O) - アルコキシを言い、ここでアルコキシは、ここで定義する通りである。

【0054】

「アルキルアリールアミノ」は、ラジカル：- N R^{3 3} R^{3 4}（式中、R^{3 3}は、ここで定義するアルキルまたはシクロアルキル基を示し、R^{3 4}は、ここで定義するアリールを示す）を言う。

【0055】

「アルキルスルホニル」は、ラジカル：- S (O)₂ R^{3 5}（式中、R^{3 5}は、ここで定義するアルキルまたはシクロアルキル基である）を言う。代表的な例として、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0056】

「アルキルスルフィニル」は、ラジカル：- S (O) R^{3 5}（式中、R^{3 5}は、ここで定義するアルキルまたはシクロアルキル基である）を言う。代表的な例として、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0057】

「アルキルチオ」は、ラジカル：- S R^{3 5}（式中、R^{3 5}は、ここで定義するアルキルまたはシクロアルキル基である）を言い、これは、場合によっては、ここで定義するよ

50

うに置換されてもよい。代表的な例として、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0058】

「アミノ」は、ラジカル： $-NH_2$ を言う。

【0059】

「置換アミノ」は、本明細書の「置換」の定義で列挙した基を言い、特に、基： $-N(R^{36})_2$ （式中、各 R^{36} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキルからなる群から選択され、および両R基は結合してアルキレン基を形成する）を言う。両R基が水素の場合、 $-N(R^{36})_2$ はアミノ基である。

10

【0060】

「アミノカルボニル」は、基： $-C(O)NR^{37}R^{37}$ （式中、各 R^{37} は、独立して、水素、アルキル、アリールおよびシクロアルキルであり、あるいは R^{37} 基は結合してアルキレン基を形成する）を言う。

【0061】

「アミノカルボニルアミノ」は、基： $-NR^{38}C(O)NR^{38}R^{38}$ （式中、各 R^{38} は、独立して、水素、アルキル、アリールまたはシクロアルキルであり、あるいは2個のR基は結合してアルキレン基を形成する）を言う。

【0062】

「アミノカルボニルオキシ」は、基： $-OC(O)NR^{39}R^{39}$ （式中、各 R^{39} は、独立して、水素、アルキル、アリールまたはシクロアルキルであり、あるいはR基は結合してアルキレン基を形成する）を言う。

20

【0063】

「アリールアルキルオキシ」は、 $-O-$ アリールアルキルラジカルをいい、ここで、アリールアルキルは、ここで定義する通りである。

【0064】

「アリールアミノ」は、ラジカル： $-NHR^{40}$ （式中、 R^{40} は、ここで定義するアリール基を示す）を意味する。

【0065】

「アリールオキシカルボニル」は、ラジカル： $-C(O)-O-$ アリールを言い、ここで、アリールはここで定義する通りである。

30

【0066】

「アリールスルホニル」は、ラジカル： $-S(O)_2R^{41}$ （式中、 R^{41} は、ここで定義するアリールまたはヘテロアリール基である）を言う。

【0067】

「アジド」は、ラジカル： $-N_3$ を言う。

【0068】

「ビシクロアリール」は、親のビシクロ芳香族環構造の1個の炭素原子から1個の水素原子が脱離することによって誘導された1価の芳香族炭化水素基を言う。典型的なビシクロアリール基として、インダン、インデン、ナフタレン、テトラヒドロナフタレンなどから誘導される基が挙げられるが、これらに限定されない。特に、アリール基は、8～11個の炭素原子を含む。

40

【0069】

「ビシクロヘテロアリール」は、親のビシクロヘテロ芳香族環構造の1個の原子から1個の水素原子が脱離することにより誘導される1価のビシクロヘテロ芳香族基を言う。典型的なビシクロヘテロアリール基として、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズインダゾール、ベンズジオキサン、クロメン、クロマン、シンノリン、フタラジン、インドール、インドリン、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロメン、イソインドール、イソインドリン、イソキノリン、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ナフチリジン、ベンゾオキサジアゾール、プテリジン、プリン、ベンゾピラン、ベンズピラジン、ピリ

50

ドピリミジン、キナゾリン、キノリン、キノリジン、キノキサリン、ベンゾモルファン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリンなどから誘導される基が挙げられるが、これらに限定されない。ビシクロヘテロアリアル基としては、9～11員ビシクロヘテロアリアルが好ましく、5～10員ヘテロアリアルが特に好ましい。特定のビシクロヘテロアリアル基は、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、インドール、キノリン、イソキノリン、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾールおよびベンズジオキサンから誘導される基である。

【0070】

「カルバモイル」は、ラジカル： $-C(O)N(R^{42})_2$ （式中、各 R^{42} 基は、独立して、水素、ここで定義するアルキル、シクロアルキルまたはアリアルである）を言い、これは、場合によっては、ここで定義するように置換されてもよい。特定の実施形態では、用語「カルバモイル」は、 $-C(O)-NH_2$ を言う。代替の実施形態では、「カルバモイル低級アルキル」は、ラジカル： NH_2CO- 低級アルキル-を言う。特定のカルバモイル低級アルキル基として、カルバモイルエチルおよびカルバモイルメチルが挙げられる。

10

【0071】

「カルボキシ」は、ラジカル： $-C(O)OH$ を言う。

【0072】

「カルボキシアミノ」は、ラジカル： $-N(H)C(O)OH$ を言う。

【0073】

「本発明の化合物」および等価の表現は、本明細書で先に記載した化合物、特に、ここで列挙しおよび/または記載した式で表わされるいかなる化合物も包含することを意味し、この表現は、可能であれば、プロドラッグ、医薬的に許容しうる塩、および溶媒和物、たとえば、水和物も含む。同様に、中間体に関する記載も、それら自体が請求されていると、請求されていまいと、可能であれば、それらの塩および溶媒和物も包含することを意味する。

20

【0074】

「シクロアルキルアルキル」は、シクロアルキル基が、アルキル基の水素原子に置換されているラジカルを言う。典型的なシクロアルキルアルキル基として、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルエチル、およびシクロオクチルエチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0075】

「ヘテロシクロアルキルアルキル」は、ヘテロシクロアルキル基が、アルキル基の水素原子で置換されているラジカルを言う。典型的なヘテロシクロアルキルアルキル基として、ピロリジニルメチル、ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、モルホリニルメチル、ピロリジニルエチル、ピペリジニルエチル、ピペラジニルエチル、モルホリニルエチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0076】

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

40

【0077】

「水素」は、置換基との関連で、 $-H$ が化合物位置で存在することを意味し、その同位体、重水素も含む。

【0078】

「低級アルカノイルアミノ」は、有機官能基： $R-CO-$ （式中、Rは低級アルキル基を示す）を持つアミノ基を意味する。

【0079】

「低級アルコキシ」は、直鎖または分岐状であってもよく、酸素原子で結合されている

50

、 1 ～ 6 個の炭素原子線状アルキル鎖を意味する。

【 0 0 8 0 】

「低級アルキルスルホンアミド」は、式： $-SO_2NR^*R^*$ （式中、 R^* は、水素または低級アルキルであり、少なくとも 1 個の R^* は低級アルキルである）のスルホンアミドの低級アルキルアミドを言う。

【 0 0 8 1 】

「シクロアルキル」は、3 ～ 約 10 個の炭素原子を有し、単環式環または縮合および架橋環構造を含む複数の縮合環を有する環式ヒドロカルビル基を言い、これは、場合によっては、1 ～ 3 個のアルキル基で置換されうる。そのようなシクロアルキル基として、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチル、1 - メチルシクロプロピル、2 - メチルシクロペンチル、2 - メチルシクロオクチルなどのような単環構造、アダマンタニルなどのような多環構造が挙げられる。特定のシクロアルキル基は、4 個と 7 個との間の炭素環原子を有し、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルがある。

【 0 0 8 2 】

「置換シクロアルキル」として、本明細書の「置換」の定義で列挙した基が挙げられ、特に、1 個または複数の置換基、たとえば、1 ～ 5 個の置換基、特に 1 ～ 3 個の置換基を有するシクロアルキル基を言い、置換基は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル - $S(O)$ - 、アリール - $S(O)$ - 、アルキル - $S(O)_2$ - およびアリール - $S(O)_2$ - からなる群から選択される。

【 0 0 8 3 】

「シクロアルコキシ」は、基： $-OR^{43}$ （式中、 R^{43} は、シクロアルキルである）を言う。そのようなシクロアルコキシ基として、たとえば、シクロペントキシ、シクロヘキソキシなどが挙げられる。

【 0 0 8 4 】

「シクロアルケニル」は、3 ～ 10 個の炭素原子を有し、単環式環または縮合および架橋環構造を含む複数の縮合環を有し、少なくとも 1 個の、特に 1 ～ 2 個の部位にオレフィン不飽和を有する環式ヒドロカルビル基を言う。そのようなシクロアルケニル基として、たとえば、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロプロペニルなどのような単環構造が挙げられる。

【 0 0 8 5 】

「置換シクロアルケニル」は、本明細書の「置換」の定義で列挙した基を言い、特に、1 個または複数の置換基、たとえば、1 ～ 5 個の置換基、特に 1 ～ 3 個の置換基を有するシクロアルケニル基を言い、置換基は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル - $S(O)$ - 、アリール - $S(O)$ - 、アルキル - $S(O)_2$ - およびアリール - $S(O)_2$ - からなる群から選択される。

【 0 0 8 6 】

「縮合シクロアルケニル」は、その環炭素原子の 2 個を、第 2 の脂肪族または芳香族環と共有し、シクロアルケニル環に芳香族性を与えるように配置されているオレフィン性不飽和を有するシクロアルケニルを言う。

【 0 0 8 7 】

「シアナト」は、ラジカル： - O C N を言う。

【 0 0 8 8 】

「シアノ」は、ラジカル： - C N を言う。

【 0 0 8 9 】

「ジアルキルアミノ」は、ラジカル： - N R^{4 4} R^{4 5}（式中、R^{4 4}およびR^{4 5}は、独立して、ここで定義する、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール基を示す）を意味する。

【 0 0 9 0 】

「エテニル」は、置換または非置換 - (C = C) - を言う。

【 0 0 9 1 】

「エチレン」は、置換または非置換 - (C - C) - を言う。

【 0 0 9 2 】

「エチニル」は、 - (C C) - を言う。

【 0 0 9 3 】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを言う。好ましいハロ基は、フルオロあるいはクロロである。

【 0 0 9 4 】

「ヒドロキシ」は、ラジカル： - O H を言う。

【 0 0 9 5 】

「ニトロ」は、ラジカル： - N O₂ を言う。

【 0 0 9 6 】

「置換された」は、1個以上の水素原子が、それぞれ独立して、同じまたは異なる置換基（複数を含む）で置き換えられた基を言う。典型的な置換基として、- X、- R^{4 6}、- O⁻、= O、- O R^{4 6}、- S R^{4 6}、- S⁻、= S、- N R^{4 6} R^{4 7}、= N R^{4 6}、- C X₃、- C F₃、- C N、- O C N、- S C N、- N O、- N O₂、= N₂、- N₃、- S (O)₂ O⁻、- S (O)₂ O H、- S (O)₂ R^{4 6}、- O S (O₂) O⁻、- O S (O)₂ R^{4 6}、- P (O) (O⁻)₂、- P (O) (O R^{4 6}) (O⁻)、- O P (O) (O R^{4 6}) (O R^{4 7})、- C (O) R^{4 6}、- C (S) R^{4 6}、- C (O) O R^{4 6}、- C (O) N R^{4 6} R^{4 7}、- C (O) O⁻、- C (S) O R^{4 6}、- N R^{4 8} C (O) N R^{4 6} R^{4 7}、- N R^{4 8} C (S) N R^{4 6} R^{4 7}、- N R^{4 9} C (N R^{4 8}) N R^{4 6} R^{4 7} および - C (N R^{4 8}) N R^{4 6} R^{4 7}（式中、各Xは、独立して、ハロゲンであり；各R^{4 6}、R^{4 7}、R^{4 8}およびR^{4 9}は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換アルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、- N R^{5 0} R^{5 1}、- C (O) R^{5 0}または- S (O)₂ R^{5 0}であり、あるいは場合によっては、R^{5 0}およびR^{5 1}は、これらが両方結合している原子と互いに一緒になって、シクロヘテロアルキルまたは置換シクロヘテロアルキル環を形成し；およびR^{5 0}およびR^{5 1}は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アルキル、アリールアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換アルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは置換ヘテロアリールアルキルである）が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 9 7 】

代表的な置換アリールの例として、以下が挙げられる。

【 0 0 9 8 】

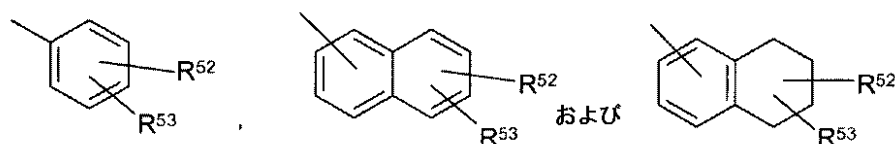
10

20

30

40

【化 4】



これらの式において、 R^{52} および R^{53} の 1 つは水素でもよく、 R^{52} および R^{53} の少なくとも 1 つは、それぞれ独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロヘテロアルキル、アルカノイル、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、アルキルアミノ、アリーールアミノ、ヘテロアリーールアミノ、 $NR^{54}COR^{55}$ 、 $NR^{54}SOR^{55}$ 、 $NR^{54}SO_2R^{57}$ 、 COO -アルキル、 COO -アリーール、 $CONR^{54}R^{55}$ 、 $CONR^{54}OR^{55}$ 、 $NR^{54}R^{55}$ 、 $SO_2NR^{54}R^{55}$ 、 S -アルキル、 S -アリーール、 SO -アルキル、 SO_2 -アルキル、 S -アリーール、 SO -アリーール、 SO_2 -アリーールから選択され、あるいは R^{52} および R^{53} は、結合して、場合によっては、 N 、 O または S の群から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含む 5 ~ 8 個の原子の環式環（飽和または不飽和）を形成する。 R^{54} 、 R^{55} 、および R^{56} は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、パーフルオロアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリーール、置換アリーール、ヘテロアリーール、置換またはヘテロアルキルなどである。

【0099】

「ヘテロ」は、化合物、または化合物に存在する基を記載するために使用される場合、化合物または基中の 1 個以上の炭素原子が、窒素、酸素またはイオウヘテロ原子と置き換わっていることを意味する。ヘテロは、先に記載したヒドロカルビル基の任意のもの、1 ~ 5 個、とりわけ 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する、アルキルたとえばヘテロアルキル、シクロアルキルたとえばヘテロシクロアルキル、アリーールたとえばヘテロアリーール、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルケニルなどに適用される。

【0100】

「ヘテロアリーール」は、親のヘテロ芳香族環構造の 1 個の原子から 1 個の水素原子を脱離することにより誘導された 1 価のヘテロ芳香族基を言う。ヘテロアリーール基は、単環式基（この場合、通常 5 ~ 7 員環、より一般的には、5 または 6 員環）でもよく、あるいはヘテロアリーール基は、ビシクロヘテロアリーール基、特に 2 個の縮合 5 員環を含む縮合環構造、縮合 5 および 6 員環、または 2 個の縮合 6 員環であって、ここで、ヘテロアリーール基は縮合環を含み、前記環の少なくとも 1 つは、ヘテロ原子を含むべきで、少なくとも 1 個の前記環は、芳香族（両要件は、同じ環で満たされてもよく、同じ環では満たされていなくてもよい）を含むべきである。該ヘテロアリーール基は、たとえば、一般的に、窒素、イオウおよび酸素から選択される約 4 個までのヘテロ原子を含んでもよい、5 員または 6 員単環式環が可能である。一般的には、ヘテロアリーール環は、4 個までのヘテロ原子、より一般的には 3 個までのヘテロ原子、さらに通常では 2 個まで、たとえば、1 個のヘテロ原子を含む。一実施形態では、ヘテロアリーール環は、少なくとも 1 個の環窒素原子を含む。ヘテロアリーール環中の窒素原子は、イミダゾールまたはピリジンの場合のように、塩基性である可能性があり、またはインドールまたはピロール窒素の場合のように本質的に非塩基性である可能性もある。一般的に、環の任意のアミノ置換基を含むヘテロアリーール基に存在する塩基性窒素原子の数は、5 未満であろう。典型的なヘテロアリーール基として、アクリジン、アルシンドール、カルバゾール、 β -カルボリン、クロマン、クロメン、シンノリン、フラン、イミダゾール、インダゾール、インドール、インドリン、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロメン、イソインドール、イソインドリン、イソキノリン、イソチアゾール、イソキサゾール、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾール、ペリミジン、フェナントリジン、フェナントロリン、フェナジン、フタラジン、プテリジン、プリン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キナゾリン、キノリン、キノリジン、キノキサリン、テトラゾール、チ

アジアゾール、チアゾール、チオフエン、トリアゾール、キサンテンなどから誘導される基が挙げられるが、これらに限定されない。特に、ヘテロアリール基は、5員から15員の間でヘテロアリールであり、5～10員ヘテロアリールが特定の基である。特定のヘテロアリール基は、チオフエン、ピロール、ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、インドール、ピリジン、キノリン、イミダゾール、オキサゾールおよびピラジンから誘導される基である。特に、5員ヘテロアリール基の例として、ピロール、フラン、チオフエン、イミダゾール、フラザン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサトリアゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピラゾール、トリアゾールおよびテトラゾール基が挙げられるが、これらに限定されない。特に、6員ヘテロアリール基の例として、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンおよびトリアジンが挙げられるが、これらに限定

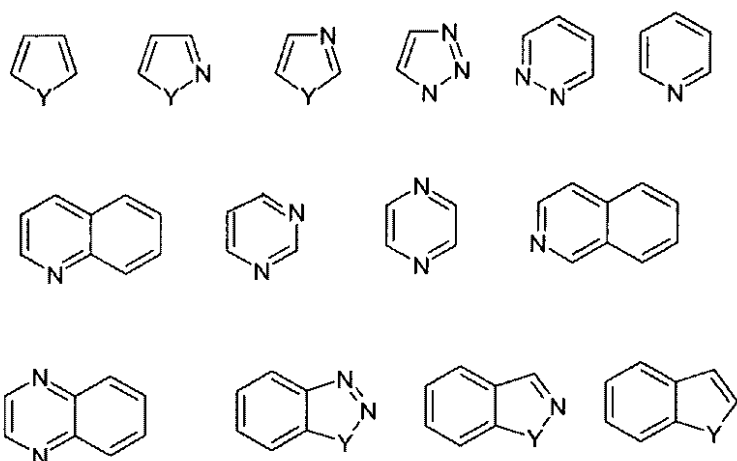
10

【0101】

代表的なヘテロアリールの例として、以下が挙げられる。

【0102】

【化5】



20

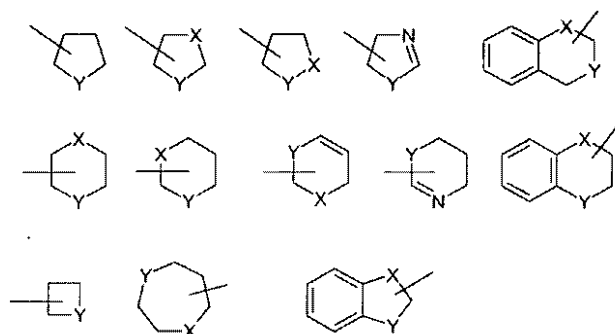
(式中、各Yは、カルボニル、N、 $\text{NR}^{5,8}$ 、O、およびSから選択され；および $\text{R}^{5,8}$ は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキルなどである。)

30

本明細書で使用される用語「シクロヘテロアルキル」は、N、OおよびSから独立して選択される1個以上のヘテロ原子を含む、安定なヘテロ環式非芳香族環および縮合環を言う。縮合ヘテロ環式環構造は、炭素環式環を含んでもよく、1個のヘテロ環式環を含むだけであることが必要である。ヘテロ環式環の例として、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペリジニルおよびモルホリニルが挙げられるが、これらに限定されない。以下に具体的な例を示す。

【0103】

【化6】



40

(式中、各Xは、 $\text{CR}^{5,8}$ 、 $\text{CR}^{5,8}_2$ 、 $\text{NR}^{5,8}$ 、OおよびSから選択され；各Yは、 $\text{NR}^{5,8}$ 、OおよびSから選択され； $\text{R}^{5,8}$ は、独立して、水素、アルキル、シクロアル

50

キル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキルなどである。
) これらのシクロヘテロアルキル環は、場合によっては、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル - S (O) - 、アリール - S (O) - 、アルキル - S (O) ₂ - およびアリール - S (O) ₂ - からなる群から選択される 1 個以上の基で置換されてもよい。置換基として、たとえば、ラクタムおよび尿素誘導体を提供するカルボニルまたはチオカルボニルが挙げられる。

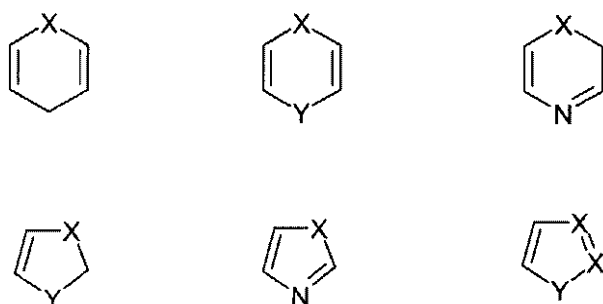
10

【 0 1 0 4 】

代表的なシクロヘテロアルケニルの例として、以下が挙げられる。

【 0 1 0 5 】

【 化 7 】



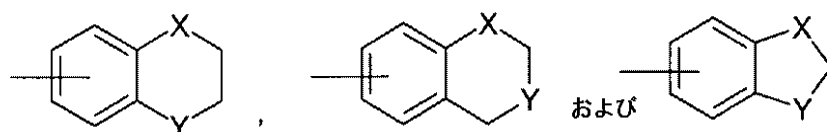
20

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

置換を含むヘテロ原子を有する代表的なアリールの例として、以下が挙げられる。

【 0 1 0 6 】

【 化 8 】



30

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

「ヘテロ置換基」は、ハロ、O、S または N 原子含有官能基を言い、これは、本明細書で提供される化合物の環原子上で置換基として直接存在する R^4C 基の R^4 として存在してもよいし、化合物中に存在する「置換」アリールおよび脂肪族基中の置換基として存在してもよい。ヘテロ置換基の例として、以下が挙げられる。

40

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

50

- S (O) R ^{5 9}、- S (O) ₂ R ^{5 9}

(式中、各 R ^{5 9} は、独立して、アリールまたは脂肪族基であって、場合によっては、置換されてもよい。) R ^{5 9} 基を含むヘテロ置換基の中でも、ここで定義するアリールおよびアルキル R ^{5 9} 基を有する基が好ましい。好ましいヘテロ置換基は、先に列挙したものである。

【 0 1 0 7 】

「水素結合供与体」基は、O - Hを含む基、またはN - H官能基を言う。「水素結合供与体」基の例として、- O H、- N H ₂、および- N H - R ^{5 9 a} が挙げられる、ここで、R ^{5 9 a} は、アルキル、アシル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである。

10

【 0 1 0 8 】

「ジヒドロキシホスホリル」は、ラジカル：- P O (O H) ₂ を言う。

【 0 1 0 9 】

「置換ジヒドロキシホスホリル」は、本明細書の「置換」の定義で列挙した基を言い、特に、ジヒドロキシホスホリルラジカルであって、ヒドロキシル基の1個または両方が置換されているものを言う。適切な置換基は、以下に詳細に記載する。

【 0 1 1 0 】

「アミノヒドロキシホスホリル」は、ラジカル：- P O (O H) N H ₂ を言う。

【 0 1 1 1 】

「置換アミノヒドロキシホスホリル」は、本明細書の「置換」の定義で列挙した基を言い、特にアミノヒドロキシホスホリルであって、アミノ基が、1個または2個の置換基で置換されたものを言う。適切な置換基は、以下に詳細に記載する。ある実施形態では、ヒドロキシル基も置換されうる。

20

【 0 1 1 2 】

「窒素含有ヘテロシクロアルキル」基は、少なくとも1個の窒素原子を含む4～7員非芳香族環式基を意味し、たとえば、モルホリン、ピペリジン(たとえば、2 - ピペリジニル、3 - ピペリジニルおよび4 - ピペリジニル)、ピロリジン(たとえば、2 - ピロリジニルおよび3 - ピロリジニル)、アゼチジン、ピロリドン、イミダゾリン、イミダゾリジノン、2 - ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペラジン、およびN - メチルピペラジンのようなN - アルキルピペラジンが挙げられるが、これらに限定されない。特定の例として、アゼチジン、ピペリドンおよびピペラゾンがある。

30

【 0 1 1 3 】

「チオアルコキシ」は、基：- S R ^{6 0} (式中、R ^{6 0} はアルキルである) を言う。

【 0 1 1 4 】

「置換チオアルコキシ」は、本明細書の「置換」の定義で列挙した基を言い、特に1個または複数の置換基、たとえば、1～5個の置換基、特に1～3個の置換基を有するチオアルコキシ基を言い、置換基は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、ニトロ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオケト、チオール、アルキル - S (O) - 、アリール - S (O) - 、アルキル - S (O) ₂ - およびアリール - S (O) ₂ - からなる群から選択される。

40

【 0 1 1 5 】

「スルファニル」は、ラジカル：H S - を言う。「置換スルファニル」は、R S - (式中、R は、本明細書で記載する任意の置換基である) のようなラジカルを言う。特に、R は、置換または非置換アルキル、置換または非置換アリール、あるいは置換または非置換ヘテロアリールである。

【 0 1 1 6 】

「スルフィニル」は、2価のラジカル：- S (O) - を言う。「置換スルフィニル」は

50

、 $-S O R^{61a}$ (式中、 R^{61a} は、本明細書で記載する任意の置換基である) のようなラジカルを言う。特に、 R^{61a} は、置換または非置換アルキル、置換または非置換アリール、あるいは置換または非置換ヘテロアリールである。

【0117】

「アミノスルホニル」または「スルホンアミド」は、ラジカル： $H_2 N (O_2) S -$ を言い、「置換アミノスルホニル」「置換スルホンアミド」は、 $R^{62}_2 N (O_2) S -$ (式中、各 R^{62} は、独立して、本明細書で記載する任意の置換基である) のようなラジカルを言う。

【0118】

「スルホニル」は、2 価のラジカル： $-S (O_2) -$ を言う。「置換スルホニル」は、 $-S (O_2) R^{61}$ (式中、 R^{61} は、本明細書で記載する任意の置換基である) のようなラジカルを言う。特に、 R^{61} は、置換または非置換アルキル、あるいは置換または非置換アリールである。

10

【0119】

「アミノスルホニル」または「スルホンアミド」は、ラジカル： $H_2 N (O_2) S -$ を言い、「置換アミノスルホニル」「置換スルホンアミド」は、 $R^{62}_2 N (O_2) S -$ (式中、各 R^{62} は、独立して、本明細書で記載する任意の置換基である) のようなラジカルを言う。

【0120】

「スルホンアミド」は、化学基： $-S O_2 N H_2$ を含む化合物群を言う。

20

【0121】

「スルホン」は、基： $-S O_2 R^{63}$ を言う。特定の実施例では、 R^{63} は、低級アルキル、アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択される。

【0122】

「スルホ」または「スルホン酸」は、 $-S O_3 H$ のようなラジカルを言う。

【0123】

「置換スルホ」または「スルホン酸エステル」は、 $-S O_3 R^{61b}$ (式中、 R^{61b} は、置換または非置換アルキル、あるいは置換または非置換アリールである) のようなラジカルを言う。

【0124】

「チオアリールオキシ」は、基： $-S R^{64}$ (式中、 R^{64} はアリールである) を言う。

30

【0125】

「チオケト」は、基： $=S$ を言う。

【0126】

「チオール」は、基： $-S H$ を言う。

【0127】

有機合成の当業者であれば、安定で、化学的に実現可能なヘテロ環式環におけるヘテロ原子の最大の数は、該環が芳香族であろうと非芳香族であろうと、環のサイズ、不飽和度およびヘテロ原子の原子価によって決定されることは理解するであろう。一般的に、ヘテロ芳香族環が化学的に実現可能で安定である限り、該ヘテロ環式環は、1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する。

40

【0128】

「医薬的に許容しうる」は、連邦または州政府の規制当局によって認められている、あるいは米国薬局方または他の動物、特にヒトでの使用に関して一般的に認められている薬局方に挙げられていることを意味する。

【0129】

「医薬的に許容しうるビヒクル」は、これを用いて本発明の化合物が投与される、希釈剤、アジュバント、賦形剤または担体を言う。

【0130】

50

「医薬的に許容しうる塩」は、本発明の化合物の非毒性の無機および有機酸付加塩、および塩基付加塩を言い、特にそれらは医薬的に許容しうるものであり、目的とする親化合物の医薬活性を有する。これらの塩類は、本発明において有用な化合物の最終的な単離および精製の間に、その場で製造することができる。

そのような塩類として、

(1) 塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などのような無機酸で形成される；または酢酸、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、ショウノウスルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクト-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三ブチル酢酸、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、ムコン酸などのような有機酸で形成される酸付加塩；あるいは(2)親化合物に酸性プロトンが存在する場合、金属イオン、たとえばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、またはアルミニウムイオンによって置き換えられる；あるいはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミンのような有機塩基と配位することによって、形成される塩類などが挙げられる。塩類には、さらに、単なる例示であるが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなども挙げられる；化合物が塩基性官能基を含む場合、非毒性の有機または無機酸の塩、たとえば、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシレート塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩なども含まれる。用語「医薬的に許容しうるカチオン」は、酸性官能基の非毒性の許容しうるカチオン性対イオンを言う。そのようなカチオンとして、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムカチオンなどが例示される。

【0131】

「プロドラッグ」は、本発明の化合物の誘導体であって、切断可能な基を有し、加溶媒分解によってまたは生理的条件下で、インビボで医薬的に活性な本発明の化合物になる誘導体を含む化合物を言う。そのような例として、コリンエステル誘導体など、N-アルキルモルホリンエステル類などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0132】

「溶媒和物」は、本発明において有用な化合物と、1個以上の溶剤分子との物理的な会合を意味する。この物理的な会合には、水素結合が含まれる。場合によっては、溶媒和物は、たとえば、1個以上の溶剤分子が、結晶性固体の結晶格子内に取り入れられた場合、単離することができるであろう。「溶媒和物」は、溶液相および単離可能な溶媒和物の両方を包含する。本発明の化合物は、たとえば、結晶性形態で製造してもよく、溶媒和型であっても、水和型であってもよい。適切な溶媒和物として、水和物のような医薬的に許容しうる溶媒和物が挙げられる、さらに、化学量論的な溶媒和物および非化学量論的な溶媒和物の両方を含む。通常の溶剤として、水、エタノール、酢酸などが挙げられ、したがって、代表的な溶媒和物として、水和物、エタノレートおよびメタノレートが挙げられる。

【0133】

「対象」は、ヒトおよび非ヒト哺乳類を言う。ある実施形態では、対象はヒトである。用語「ヒト」、「患者」および「対象」は、本明細書では、相互互換的に使用される。

【0134】

「治療有効量」は、化合物を、疾患を治療する対象に投与した場合、疾患の治療に効果の出るのに十分な化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、疾患およびその重症度、治療すべき対象の年齢、体重その他により、変化しうる。

【0135】

本発明の化合物の他の誘導体には、それらの酸および酸誘導体形態のどちらでも活性があるが、酸感受性形態は、哺乳類生体において、溶解性、組織相溶性、または遅延放出に関して利点を提供することが多い (Bundgaard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985 参照)。プロドラッグとして、当業者に周知の酸誘導体、たとえば、親の酸を、適切なアルコールで反応させて生成されるエステル類、または親の酸化合物を、置換または非置換アミンで反応させて生成されるアミド類、酸無水物、あるいは混合無水物が挙げられる。本発明の化合物の側鎖にある酸性基から誘導される、単純な脂肪族または芳香族エステル類、アミド類および無水物は、好ましいプロドラッグである。ある場合は、(アシルオキシ)アルキルエステル類または((アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステル類のようなダブルエステルタイプのプロドラッグを製造することが望ましい。特に、本発明の化合物の $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、アリール、 $C_7 - C_{12}$ 置換アリール、および $C_7 - C_{12}$ アリールアルキルエステル類である。

【0136】

「同位体変異体」は、化合物を構成する原子の1個以上で、自然界にはない比率の同位体を含む化合物を言う。たとえば、化合物の「同位体変異体」は、たとえば、重水素 (2H または D)、炭素 13 (^{13}C)、窒素 -15 (^{15}N) などのような非放射性同位体を1個以上含む可能性がある。そのような同位体置換がなされた化合物では、存在する場合、以下の原子が変化し、たとえば、任意の水素は $2H / D$ に、任意の炭素は ^{13}C に、あるいは任意の窒素は ^{15}N になるかもしれない、そのような原子の存在および置き換えは、当該技術の範囲内で決定されることは理解されるであろう。同様に、本発明は、たとえば、得られた化合物を薬物および/または基質組織分布研究のために使用する場合、放射性同位体を持つ同位体変異体を製造することを含んでもよい。放射活性同位体トリチウム、すなわち 3H 、および炭素 -14 、すなわち ^{14}C は、導入の容易さおよび検出の簡単な方法を鑑み、この目的に特に有用である。さらに、化合物は、同位体を放出するポジトロン、たとえば、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N で置換された化合物を製造してもよく、これらは、基質受容体の占有率を調べるポジトロン・エミッション・トポグラフィ (PET) 研究に有用である。本明細書で提供される化合物の同位体変異体は、放射活性であってもなくても、全て、本発明の範囲内に包含されるものである。

【0137】

また、同じ分子式を持つが、それらの原子の結合の性質または配列、あるいはそれらの原子の空間における配置が異なる化合物も、「異性体」と呼ばれることも理解されるべきである。それらの原子の空間における配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。

【0138】

もう1つの鏡像ではない立体異性体は、「ジアステレオマ」と呼ばれ、他のそれぞれと重なり合わない鏡像の異性体は、「鏡像異性体」と呼ばれる。化合物が不斉中心を持つ場合、たとえば、4つの異なる基が結合する場合、一組の鏡像異性体が可能である。鏡像異性体は、不斉中心の絶対配置を特徴とすることができ、Cahn および Prelog の R - および S - 配列規則によって、または分子が偏光面を回転し、右旋性または左旋性として(すなわち、それぞれ (+) または (-) - 異性体として) 指定する方法によって、記載される。キラル化合物は、個々の鏡像異性体あるいはその混合物として存在することができる。同率の鏡像異性体を含む混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

【0139】

本明細書で使用される純粋な鏡像異性体化合物は、実質的に、化合物の他の鏡像異性体または立体異性体を含まない(すなわち、鏡像異性体過剰にある)。換言すれば、化合物の「S」形態は、実質的に化合物の「R」形態を含まず、したがって「R」形態の鏡像異性体過剰にある。用語「鏡像異性体的に純粋」または「純粋な鏡像異性体」は、化合物が、75重量%を超える、80重量%を超える、85重量%を超える、90重量%を超える、91重量%を超える、92重量%を超える、93重量%を超える、94重量%を超える

、 95 重量%を超える、 96 重量%を超える、 97 重量%を超える、 98 重量%を超える、 98.5 重量%を超える、 99 重量%を超える、 99.2 重量%を超える、 99.5 重量%を超える、 99.6 重量%を超える、 99.7 重量%を超える、 99.8 重量%を超える、あるいは 99.9 重量%を超える鏡像異性体を含むことを示す。ある実施形態では、重量は、化合物の全ての鏡像異性体または立体異性体の総重量に基づく。

【0140】

本明細書で使用され、他に示唆がない限り、用語「鏡像異性体的に純粋な R - 化合物」は、少なくとも約 80 重量%の R - 化合物および多くとも約 20 重量%の S - 化合物、少なくとも約 90 重量%の R - 化合物および多くとも約 10 重量%の S - 化合物、少なくとも約 95 重量%の R - 化合物および多くとも約 5 重量%の S - 化合物、少なくとも約 99 重量%の R - 化合物および多くとも約 1 重量%の S - 化合物、少なくとも約 99.9 重量%の R - 化合物または多くとも約 0.1 重量%の S - 化合物を言う。ある実施形態では、重量は、化合物の総重量に基づく。

10

【0141】

本明細書で使用され、他に示唆がない限り、用語「鏡像異性体的に純粋な S - 化合物」または「S - 化合物」は、少なくとも約 80 重量%の S - 化合物および多くとも約 20 重量%の R - 化合物、少なくとも約 90 重量%の S - 化合物および多くとも約 10 重量%の R - 化合物、少なくとも約 95 重量%の S - 化合物および多くとも約 5 重量%の R - 化合物、少なくとも約 99 重量%の S - 化合物および多くとも約 1 重量%の R - 化合物、または少なくとも約 99.9 重量%の S - 化合物および多くとも約 0.1 重量%の R - 化合物を言う。ある実施形態では、重量は、化合物の総重量に基づく。

20

【0142】

本明細書で提供する組成物では、鏡像異性体的に純粋な化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩、溶媒和物、水和物またはプロドラッグは、他の活性成分または非活性成分と共に存在しうる。たとえば、鏡像異性体的に純粋な R - 化合物を含む医薬組成物は、たとえば、約 90%の賦形剤と、約 10%の鏡像異性体的に純粋な R - 化合物とを含むことができる。ある実施形態では、そのような組成物中の鏡像異性体的に純粋な R - 化合物は、たとえば、少なくとも約 95 重量%の R - 化合物と、多くとも約 5 重量%の S - 化合物とを化合物の総重量まで含むことができる。たとえば、鏡像異性体的に純粋な S - 化合物を含む医薬組成物は、たとえば、約 90%の賦形剤と、約 10%の鏡像異性体的に純粋な S - 化合物とを含むことができる。ある実施形態では、そのような組成物中の鏡像異性体的に純粋な S - 化合物は、たとえば、少なくとも約 95 重量%の S - 化合物と、多くとも約 5 重量%の R - 化合物とを、化合物の総重量まで含むことができる。ある実施形態では、活性成分は、賦形剤または担体を殆ど含まずまたは含まずに処方されうる。

30

【0143】

「互変異性体」は、特定の化合物構造の互換性のある形態であり、水素原子および電子の置き換えにより変化する化合物を言う。したがって、2つの構造は、電子と原子（通常 H）の動きによって、均衡状態にある。たとえば、エノールとケトンとは、酸または塩基での処理により迅速に相互変換するので、互変異性体である。互変異性の他の例は、酸または塩基での処理により同様に形成されるフェニルニトロメタンの aci - およびニトロ - 形態である。

40

【0144】

互変異性体形態は、興味のある化合物の最適化学反応性および生物学的活性の達成に関連があるかもしれない。

【0145】

本発明の化合物は、1個以上の不斉中心を持つ場合もあり、したがって、そのような化合物は、別個に(R) - または(S) - 立体異性体として、あるいはこれらの混合物として製造されうる。他に示唆がない限り、明細書および請求項の特定の化合物の記載または命名には、個々の鏡像異性体も、またはその混合物、ラセミ体も両方包含されるものである。立体異性体の立体化学の決定および分離の方法は、当該分野で周知である。

50

【 0 1 4 6 】

「予防治療法」は、疾患の予防のために取られる対応策を意味する。

【 0 1 4 7 】

「予防する」または「予防」は、疾患または障害になる危険性の減少（すなわち、疾患に曝されるまたは疾患が予測されるが、まだ疾患の症状を経験していないまたは示していない対象において、疾患の臨床症状の少なくとも1つの発症が起きないようにすること）を言う。

【 0 1 4 8 】

任意の疾患または障害の「治療する」または「治療」は、一実施形態では、疾患または障害を改善すること（すなわち、疾患またはその臨床的症状の少なくとも1つの発症を、止めるまたは軽減すること）を言う。他の実施形態では、「治療する」または「治療」は、対象には識別できないかもしれない身体的パラメータの少なくとも1つを改善すること（たとえば、識別可能な症状の安定化）、あるいは生理的に（たとえば、身体的パラメータの安定化）、またはその両方で、疾患または障害を調節することを言う。さらに他の実施形態では、「治療する」または「治療」は、疾患または障害の発病を遅らせることを言う。

【 0 1 4 9 】

本明細書で提供される化合物の他の誘導体は、それらの酸および酸誘導体形態のどちらでも活性があるが、酸感受性形態は、哺乳類生体において、溶解性、組織相溶性、または遅延放出に関して利点を提供することが多い（Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7 - 9, 21 - 24, Elsevier, Amsterdam 1985 参照）。プロドラッグとして、当業者に周知の酸誘導体、たとえば、親の酸を、適切なアルコールで反応させて生成されるエステル類、または親の酸化合物を、置換または非置換アミンで反応させて生成されるアミド類、酸無水物、あるいは混合無水物が挙げられる。本明細書で提供される化合物の側鎖にある酸性基から誘導される、単純な脂肪族または芳香族エステル類、アミド類および無水物は、好ましいプロドラッグである。ある場合は、（アシルオキシ）アルキルエステル類または（（アルコキシカルボニル）オキシ）アルキルエステル類のようなダブルエステルタイプのプロドラッグを製造することが望ましい。本明細書で提供される化合物の $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、アリール、 $C_7 \sim C_{12}$ 置換アリール、および $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキルエステル類が好ましい。

【 0 1 5 0 】

化合物

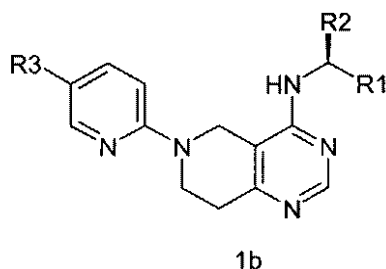
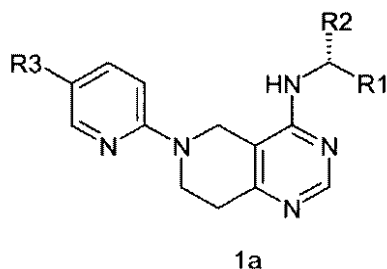
ある態様では、本明細書で、哺乳類における、広い範囲の状態、中でも、関節炎、パーキンソン病、アルツハイマー病、卒中、ブドウ膜炎、喘息、心筋梗塞、疼痛症候群（急性および慢性または神経因性）の治療および予防、外傷性脳損傷、急性脊髄損傷、神経変性障害、脱毛（抜け毛）、炎症性腸疾患および自己免疫性障害または状態を、予防するおよび/または治療するために有用な縮合ヘテロ環化合物が提供される。

【 0 1 5 1 】

一態様では、本明細書で、式 1 a、または 1 b：

【 0 1 5 2 】

【 化 9 】



10

20

30

40

50

の縮合ヘテロ環化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体または同位体変異体が提供される。

(式中、

R^1 は、非置換または1個以上の R^4 基で置換されたシクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

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

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

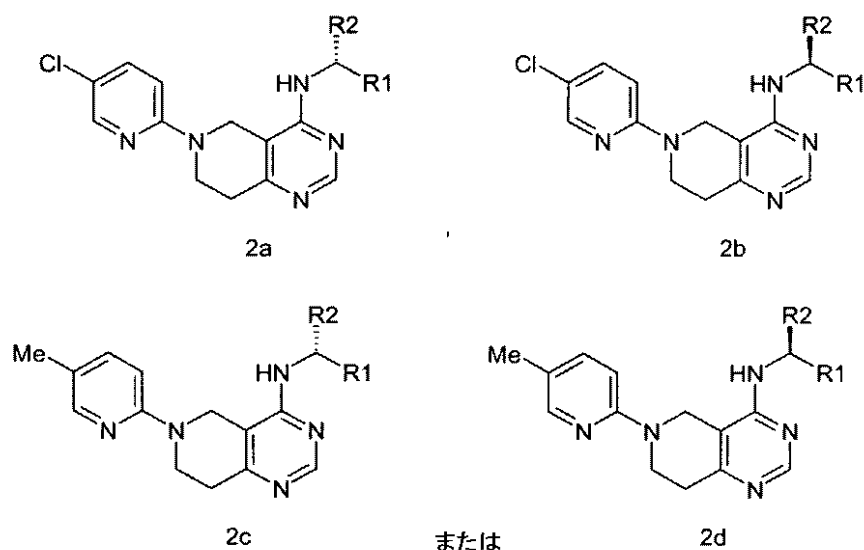
ある実施形態では、 R^3 は、ハロ、置換または非置換 $C_1 - C_6$ アルキル、あるいはシクロアルキルである。

【0153】

別の態様では、本明細書で、式2a、2b、2cまたは2d：

【0154】

【化10】



の縮合ヘテロ環化合物、あるいはその医薬的に許容しうる塩、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、互変異性体または同位体変異体が提供される。

(式中、

R^1 は、非置換または1個以上の R^4 基で置換されたシクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

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

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

ある実施形態では、化合物は、式1a、1b、2a、2b、2cまたは2dで表わされる。

【0155】

ある実施形態では、式 1 a、1 b、2 a、2 b、2 c または 2 d に関して、 R^2 は、置換または非置換 $C_1 - C_6$ アルキルまたはシクロアルキルであり；および該化合物は、鏡像異性体的に純粋である。ある実施形態では、式 1 a、1 b、2 a、2 b、2 c または 2 d の鏡像異性体的に純粋な化合物を含む医薬組成物が提供される。ある実施形態では、式 1 a、1 b、2 a、2 b、2 c または 2 d の鏡像異性体的に純粋な化合物、あるいは式 1 a、1 b、2 a、2 b、2 c または 2 d の鏡像異性体的に純粋な化合物を含む医薬組成物を投与することを含む治療方法が提供される。

【0156】

いくつかの実施形態では、式 1 ~ 2 d に関して、 R^1 は、アリールまたはヘテロアリール基である。

10

【0157】

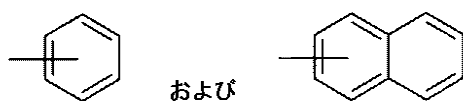
いくつかの実施形態では、式 1 ~ 2 d に関して、 R^1 は、シクロアルキルまたはシクロヘテロアルキル基である。

【0158】

いくつかの実施形態では、式 1 ~ 2 d に関して、 R^1 は、置換されたまたは非置換の

【0159】

【化11】



20

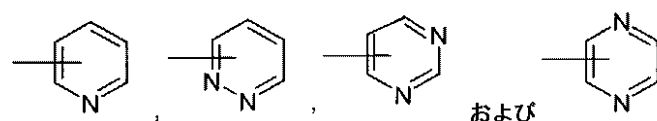
から選択される。

【0160】

いくつかの実施形態では、式 1 ~ 2 d に関し、 R^1 は、置換されたまたは非置換の

【0161】

【化12】



30

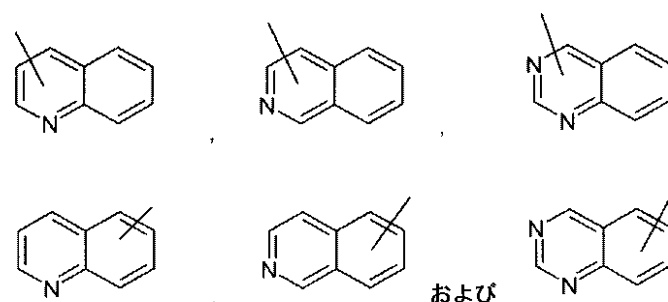
から選択される。

【0162】

いくつかの実施形態では、式 1 ~ 2 d に関し、 R^1 は、置換されたまたは非置換の

【0163】

【化13】



40

から選択される。

【0164】

いくつかの実施形態では、式 1 ~ 2 d に関し、 R^1 は、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロヘテロアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換シクロヘテロアルケニル、置換または非置換ビスシクロアルキル、置換または非置換ビスシクロヘテロア

50

ルキル、置換または非置換ビシクロアルケニル、置換または非置換ビシクロヘテロアルケニル、置換または非置換ビシクロアリール、および置換または非置換ビシクロヘテロアリールから選択される。

【0165】

いくつかの実施形態では、式1～2dに関して、 R^1 は、置換または非置換キノリニル、イソキノリニル、メチレンジオキシフェニル、イミダゾピリジル、ベンゾオキサゾリル、およびインドリルから選択される。

【0166】

いくつかの実施形態では、式1～2dに関して、 R^1 は、フェニルである。ある実施形態では、 R^1 は置換フェニルである。

10

【0167】

いくつかの実施形態では、式1～2dに関して、 R^1 は、一置換フェニルである。

【0168】

他の実施形態では、 R^1 は、二置換フェニルである。

【0169】

ある実施形態では、 R^1 は、置換フェニルであって、ここでフェニル上の置換基は、ハロ、アミド、アルキル、アルコキシ、スルホニル、スルホンアミジル、ハロアルキルおよびトリハロアルキルから選択される。好ましい実施形態では、 R^1 フェニル上の置換は、 Cl 、 F 、 CF_3 、 Me 、 OMe 、 $SO_2R^{2'}$ 、 $NR^{2'}R^{2'}$ 、および $SO_2NR^{2'}R^{2'}$ から選択される。より好ましい実施形態では、 R^1 フェニル上の置換は、 H 、 Cl 、 Me および SO_2Me から選択される。

20

【0170】

R^1 が置換フェニルである実施形態では、1個以上の置換基は、式1a、1b、2a、2b、2cまたは2dの縮合ヘテロ環式骨格中の窒素原子に結合する炭素に対して、フェニル上の2位（オルソ）、3位（メタ）および/または4位（パラ）にある。

【0171】

いくつかの実施形態では、式1～2dに関して、 R^1 はヘテロアリールである。

【0172】

ある実施形態では、 R^1 は、置換ピリジルまたはピリミジン基である。

【0173】

いくつかの実施形態では、式1～2dに関して、 R^1 は、置換ピリジルである。

30

【0174】

いくつかの実施形態では、式1～2dに関して、 R^1 は、置換ピリジ-3-イルである。ある実施形態では、 R^1 ピリジ-2-イルは、二置換である。好ましい実施形態では、 R^1 ピリジ-3-イルは、一置換である。

【0175】

いくつかの実施形態では、式1～2dに関して、 R^1 ピリジ-3-イル上の置換基は、ハロ、アミド、アルキル、アルコキシ、スルホニル、スルホンアミジル、ハロアルキルおよびトリハロアルキルから選択される。

【0176】

好ましい実施形態では、 R^1 ピリジ-3-イル上の置換は、 Cl 、 F 、 CF_3 、 Me 、 OMe 、 $SO_2R^{2'}$ 、 $NR^{2'}R^{2'}$ 、および $SO_2NR^{2'}R^{2'}$ から選択される。より好ましい実施形態では、 R^1 ピリジ-3-イル上の置換は、 Cl 、 Me および SO_2Me から選択される。

40

【0177】

いくつかの実施形態では、式1～2dに関して、 R^1 は、置換ピリミジン-5-イルである。ある実施形態では、 R^1 ピリミジン-5-イルは、二置換である。好ましい実施形態では、 R^1 ピリミジン-5-イルは、一置換である。

【0178】

いくつかの実施形態では、式1～2dに関して、 R^1 ピリミジン-5-イル上の置換基

50

は、ハロ、アミド、アルキル、アルコキシ、スルホニル、スルホンアミジル、ハロアルキルおよびトリハロアルキルから選択される。

【0179】

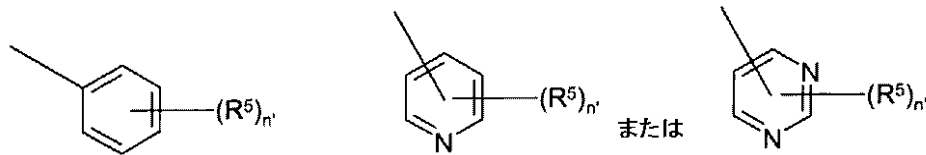
好ましい実施形態では、 R^1 ピリミジン - 5 - イル上の置換は、Cl、F、 CF_3 、Me、OMe、 $SO_2 R^{2'}$ 、 $NR^{2'} R^{2'}$ 、および $SO_2 NR^{2'} R^{2'}$ から選択される。より好ましい実施形態では、 R^1 ピリミジン - 5 - イル上の置換は、Cl、Me および $SO_2 Me$ から選択される。

【0180】

いくつかの実施形態では、式 1 ~ 2 d に関して、 R^1 は、

【0181】

【化14】



から選択され、式中、添え字 n' は、1 ~ 5 から選択され、各 R^5 は、独立して、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アシル、置換または非置換アシルアミノ、置換または非置換アルキルアミノ、置換または非置換アルキルチオ、置換または非置換アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、置換または非置換アルキルアリールアミノ、アリールアルキルオキシ、置換アリールアルキルオキシ、アミノ、アリール、置換アリール、アリールアルキル、スルホ、置換スルホ、置換スルホニル、置換スルフィニル、置換スルファニル、アジド、置換または非置換カルバモイル、カルボキシル、シアノ、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロヘテロアルキル、置換または非置換ジアルキルアミノ、ハロ、ヘテロアリールオキシ、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、およびチオールから選択される。

【0182】

ある実施形態では、添え字 n' は、1、2 または 3 である。

【0183】

さらなる実施形態では、添え字 n' は、1 または 2 である。

【0184】

ある実施形態では、各 R^5 は H である。

【0185】

ある実施形態では、各 R^5 は、独立して、アルキルまたは置換アルキルである。

【0186】

ある実施形態では、各 R^5 は、独立して、Cl または F である。

【0187】

ある実施形態では、各 R^5 は、独立して、アルコキシまたは置換アルコキシである。

【0188】

ある実施形態では、各 R^5 は、独立して、アミノまたは置換アミノである。

【0189】

ある実施形態では、各 R^5 は、独立して、カルバモイルである。

【0190】

ある実施形態では、各 R^5 は、独立して、スルホまたは置換スルホである。

【0191】

ある実施形態では、各 R^5 は、独立して、スルホニルまたは置換スルホニルである。

【0192】

ある実施形態では、各 R^5 は、独立して、アミノスルホニルまたは置換アミノスルホニルである。

10

20

30

40

50

【0193】

ある実施形態では、各 R^5 は、独立して、 SO_2NH_2 である。

【0194】

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

【0195】

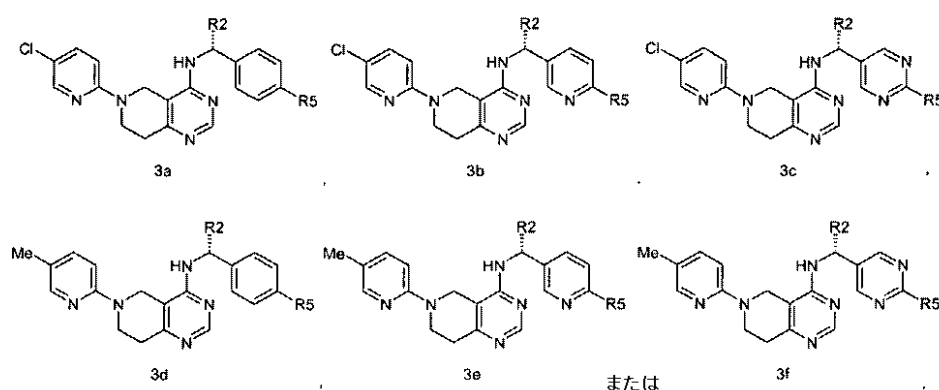
ある実施形態では、添え字 n' は1であり、 R^5 は、Me、Cl、F、OMe、および CF_3 から選択される。

【0196】

式1a-bに関し、ある実施形態では、式3a、3b、3c、3d、3e、または3f
:

【0197】

【化15】



(式中、 R^2 は、式1a~1bに記載する通りであり、 R^5 は、先に記載する通りである)の化合物である。ある実施形態では、式3a、3b、3c、3d、3e、または3fの化合物は、鏡像異性体的に純粋である。ある実施形態では、式3a、3b、3c、3d、3e、または3fの鏡像異性体的に純粋な化合物を含む医薬組成物を提供する。ある実施形態では、式3a、3b、3c、3d、3e、または3fの鏡像異性体的に純粋な化合物、または式3a、3b、3c、3d、3e、または3fの鏡像異性体的に純粋な化合物を含む組成物を投与することを含む治療方法を提供する。

【0198】

ある実施形態では、式3a~3fに関して、 R^5 はHである。

【0199】

ある実施形態では、式3a~3fに関して、 R^5 は、Me、Et、Pr、イソ-Pr、Ph、Cl、F、CN、OH、OMe、OEt、OPh、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、t-Bu、 SO_2Me 、 SO_2CF_3 、および SO_3Me である。

【0200】

ある実施形態では、式3a~3fに関して、 R^5 は、Cl、F、Me、 CF_3 、またはOMeである。

【0201】

ある実施形態では、式1a~3fに関し、 R^2 は、Me、Et、n-Pr、t-Bu、 CF_3 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2CH_2OAc 、 $CH_2(CH_2)_2OH$ 、 CH_2CH_2NHMe 、 CH_2NMe_2 、 $CH_2CH_2NMe_2$ 、 CH_2CONH_2 、 CH_2CONMe_2 、 CH_2COOH 、 CH_2CH_2COOH 、 $CH_2(CH_2)_2COOH$ 、 CH_2OMe 、および CH_2CH_2OMe から選択される。

【0202】

さらなる実施形態では、式1a～3fに関し、 R^2 は、 $CH_2NR^{2'}R^{2''}$ 、 $CH_2CH_2NR^{2'}R^{2''}$ 、 $CH_2CH_2CH_2NR^{2'}R^{2''}$ （式中、 $R^{2'}$ および $R^{2''}$ は、一緒に結合して、ヘテロ環式環を形成しうる）から選択される。

【0203】

ある実施形態では、式1a～3fに関し、 R^2 は、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロヘキシルから選択される。

【0204】

特定の実施形態では、式1a～3fに関し、 R^2 は、MeまたはEtである。

【0205】

さらに特定の実施形態では、式1a～3fに関し、 R^2 は、 CH_2OH 、または CH_2CH_2OH である。

【0206】

ある実施形態では、式1a～3fに関し、 R^3 は、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロヘキシルから選択される。

【0207】

ある実施形態では、式1a～3fに関し、 R^3 はHである。

【0208】

特定の実施形態では、式1a～3fに関し、 R^3 は、Me、Cl、F、または CF_3 である。

【0209】

さらに特定の実施形態では、式1a～3fに関し、 R^3 はClである。

【0210】

ある実施形態では、式1～3fに関し、 R^2 はMeである。

【0211】

ある実施形態では、式1～3fに関し、 R^2 はEtである。

【0212】

ある実施形態では、式1～3fに関し、 R^2 は CH_2OH である。

【0213】

ある実施形態では、式1～3fに関し、 R^2 は CH_2CH_2OH である。

【0214】

ある実施形態では、式1～3fに関し、 R^5 はHである。

【0215】

ある実施形態では、式1～3fに関し、 R^5 はClである。

【0216】

ある実施形態では、式1～3fに関し、 R^5 は CF_3 である。

【0217】

ある実施形態では、 R^3 、 R^4 または R^5 がアルキルの場合、該アルキル基は、 $C_1 - C_8$ アルキルである。別の実施形態では、アルキル基は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。さらなる実施形態では、アルキル基は $C_1 - C_4$ アルキルである。

【0218】

一実施形態では、アルキル基は、場合によっては、1個以上の基（たとえば、1～3個の置換基、特に1個の置換基で置換され、該置換基は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アジド、 $-NR^{10}SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-(CR^{10}R^{11})_mOR^{10}$ （式中、mは1～5の整数）から選択されていもよい。

【0219】

一実施形態では、各 R^9 は、独立して、H、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $-(CH_2)_t(C_6 - C_{10}$ アリール)、 $-(CH_2)_t(C_5 - C_{10}$ ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_t$

10

20

30

40

50

t (C₃ - C₁₀ シクロアルキル)、および - (CH₂)_t (C₅ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル) (式中、 t は 0 ~ 4 の整数) から選択される。

【0220】

一実施形態では、各 R⁹ は、先に記載する通りであり、存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基は、C₁ - C₄ アルキル、ハロ、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ ハロアルキル、C₁ - C₄ ヒドロキシアルキル、または C₁ - C₄ ハロアルコキシまたはヒドロキシによって置換されてもよい。

【0221】

一実施形態では、各 R⁹ は、先に記載する通りであり、R¹⁰ および R¹¹ は、それぞれ独立して、H または C₁ - C₆ アルキルを示す。

10

【0222】

一実施形態では、各 R⁹ は、先に記載する通りであり、R¹² および R¹³ は、それぞれ独立して、H または C₁ - C₄ アルキルを示す。

【0223】

一実施形態では、R¹⁰ および R¹¹ は、それぞれ独立して、H または C₁ - C₆ アルキルを示す。

【0224】

一実施形態では、各 R⁹ は、H 以外である。

【0225】

ある実施形態では、R⁴ または R⁵ がアルコキシの場合、該アルコキシ基は -OR⁹ であり、ここで R⁹ は、先の実施形態で記載する通りであるが、R⁹ は、H 以外である。

20

【0226】

ある実施形態では、R⁴ または R⁵ がアシルである場合；該アシル基は、-C(O)R⁹ であり、ここで、R⁹ は、先の実施形態で記載する通りである。

【0227】

ある実施形態では、R⁴ または R⁵ がアルコシカルボニルである場合、該アルコシカルボニル基は -C(O)OR⁹ であり、ここで、R⁹ は、先の実施形態で記載する通りであるが、R⁹ は、H 以外である。

【0228】

ある実施形態では、R⁴ または R⁵ がアシルアミノである場合、該アシルアミノ基は、-NR¹⁰C(O)R⁹ であり、ここで、R⁹ および R¹⁰ は、先の実施形態で記載する通りであるが、R⁹ は H 以外である。

30

【0229】

ある実施形態では、R⁴ または R⁵ がアシルオキシである場合、該アシルオキシ基は、-OC(O)R⁹ であり、ここで、R⁹ は、先の実施形態で記載する通りであるが、R⁹ は、H 以外である。

【0230】

ある実施形態では、R⁴ または R⁵ がスルホである場合、該スルホ基は -SO₃R⁹ であり、ここで、R⁹ は、先の実施形態で記載する通りである。

【0231】

ある実施形態では、R⁴ または R⁵ がスルホニルである場合、該スルホニル基は、-SO₂R⁹ であり、ここで、R⁹ は、先の実施形態で記載する通りであるが、R⁹ は、H 以外である。

40

【0232】

ある実施形態では、R⁴ または R⁵ がスルフィニルである場合、該スルフィニル基は、-SOR⁹ であり、ここで、R⁹ は、先の実施形態で記載する通りであるが、R⁹ は、H 以外である。

【0233】

ある実施形態では、R⁴ または R⁵ がアミノスルホニルである場合、該アミノスルホニル基は、-SO₂NR⁹R¹⁰ であり、ここで、R⁹ および R¹⁰ は、先の実施形態で記

50

載する通りである。

【 0 2 3 4 】

ある実施形態では、 R^4 または R^5 がアミノである場合、該アミノ基は、 $-NR^9R^{10}$ であり、ここで、 R^9 および R^{10} は、先の実施形態で記載する通りである。

【 0 2 3 5 】

ある実施形態では、 R^4 または R^5 がカルバモイルである場合、該カルバモイル基は、 $-CO_2NR^9R^{10}$ であり、 R^9 および R^{10} は、先の実施形態で記載する通りである。

【 0 2 3 6 】

ある実施形態では、 R^4 または R^5 がアルキルチオである場合、該アルキルチオ基は、 $-SR^9$ であり、 R^9 は、先の実施形態で記載する通りであるが、 R^9 は、H 以外である。

【 0 2 3 7 】

式 1 a ~ 1 b に関し、ある実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される。

[1 - (3 - フルオロ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

[1 - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - アミン ;

[1 - (4 - メタンシルホニル - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

[(S) - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

[(R) - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ((R) - 1 - フェニル - エチル) - アミン ;

[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (1 - ピリジン - 4 - イル - エチル) - アミン ;

[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (1 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - アミン ;

[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (1 - ピリジン - 3 - イル - エチル) - アミン ;

[1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

[1 - (4 - エチル - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

[1 - (2 - メトキシフェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

[1 - (2 - クロロ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル

10

20

30

40

50

) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

[1 - (3 - クロロ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

[1 - (3, 5 - ジフルオロ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

[1 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

[1 - (2 - メトキシ - 5 - メチル - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

[1 - (4 - エトキシ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

[1 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニル - エチル) - アミン ;

[1 - (4 - イソブチル - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [1 - (4 - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イル - フェニル) - エチル] - アミン ;

[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [1 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - アミン ;

[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [1 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - アミン ;

[1 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

[1 - (4 - ブロモ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

4 - { 1 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - エチル } - ベンゼンスルホンアミド ;

[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [1 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - エチル] - アミン ;

[1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

10

20

30

40

50

3 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリ
 ド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - フェニル - プロパン - 1 - オール
 ;
 [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d]
 ピリミジン - 4 - イル] - (1 - ナフタレン - 1 - イル - エチル) - アミン
 ;
 [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d]
 ピリミジン - 4 - イル] - ((R) - 1 - p - トリル - エチル) - アミン ;
 [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d]
 ピリミジン - 4 - イル] - ((S) - 1 - p - トリル - エチル) - アミン ;
 [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d]
 ピリミジン - 4 - イル] - (1 - フェニル - プロピル) - アミン ;
 (S) - 2 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド
 [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 2 - フェニル - エタノール ;
 N , N - ジメチル - N - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 -
 テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - フェニル - エタン -
 1 , 2 - ジアミン ;
 [1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリ
 ジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン -
 4 - イル] - アミン ;
 [(R) - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - クロロ - ピリジン -
 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イ
 ル] - アミン ;
 (R) - 2 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ
 ロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 2 - フェニル - エタノール ;
 [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d]
 ピリミジン - 4 - イル] - ((R) - 1 - フェニル - プロピル) - アミン ;
 [(R) - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン
 - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 -
 イル] - アミン ;
 [(S) - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン
 - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 -
 イル] - アミン ;
 [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d]
 ピリミジン - 4 - イル] - ((S) - 1 - フェニル - プロピル) - アミン ;
 [(S) - 1 - (3 - メトキシ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン
 - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 -
 イル] - アミン ;
 [(R) - 1 - (3 - メトキシ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン
 - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 -
 イル] - アミン ;
 [(S) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン
 - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 -
 イル] - アミン ;
 [(R) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - エチル] - [6 - (5 - メチル - ピリジン
 - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 -
 イル] - アミン ;
 [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d]
 ピリミジン - 4 - イル] - [(R) - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリ
 ジン - 3 - イル) - エチル] - アミン ;

10

20

30

40

50

[6 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [(S) - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - エチル] - アミン ;

[6 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [(R) - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - エチル] - アミン ;

[6 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [(R) - シクロプロピル - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - メチル] - アミン ;

[6 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [(S) - シクロプロピル - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - メチル] - アミン ;

(S) - 2 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エタノール ;

3 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - プロパン - 1 - オール ;

(R) - 3 - [6 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - プロパン - 1 - オール ;

(R) - 3 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - プロパン - 1 - オール ;

(S) - 2 - [6 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - エタノール ;

(S) - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - エタノール ;

(R) - 3 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - プロパン - 1 - オール ;

2 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 2 - ピリジン - 3 - イル - エタノール ;

(R) - 3 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - プロパン - 1 - オール ; および

[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチル] - アミン。

【 0 2 3 8 】

本明細書で提供される範囲内の追加の実施形態を、本明細書の他の場所および例示中に、限定ではない形で記載する。これらの例示は、説明の目的のためだけのものであり、どのような方法でも限定を構成するものではないことを理解すべきである。

【 0 2 3 9 】

ある態様では、前記式の化合物のプロドラッグおよび誘導体が、本明細書で提供される。プロドラッグは、本明細書で提供される化合物の誘導体であって、代謝的に切断しうる基を有し、加溶媒分解によってまたは生理的条件下で、インビボで医薬的に活性な本発明

10

20

30

40

50

の化合物になる誘導体である。いくつかの例として、コリンエステル誘導体など、N - アルキルモルホリンエステル類などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0240】

本明細書で提供されるある化合物は、それらの酸および酸誘導体の形態の両方で活性を有するが、酸感受性形態は、哺乳類生体において、溶解性、組織相溶性、または遅延放出に関して利点を提供することが多い (Bundgaard, H., Design of Prodrugs, pp. 7 - 9, 21 - 24, Elsevier, Amsterdam 1985 参照)。プロドラッグとして、当業者に周知の酸誘導体、たとえば、親の酸を、適切なアルコールで反応させて生成されるエステル類、または親の酸化合物を、置換または非置換アミンで反応させて生成されるアミド類、酸無水物、あるいは混合無水物が挙げられる。本明細書で提供される化合物の側鎖にある酸性基から誘導される、単純な脂肪族または芳香族エステル類、アミド類および無水物は、好ましいプロドラッグである。ある場合は、(アシルオキシ)アルキルエステル類または((アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステル類のようなダブルエステルタイプのプロドラッグを製造することが望ましい。本明細書で提供される化合物の $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、アリール、 $C_7 \sim C_{12}$ 置換アリール、および $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキルエステル類が好ましい。

10

【0241】

医薬組成物

医薬品として使用する場合、本明細書で提供される縮合ヘテロ環化合物は、通常、医薬組成物の形態で投与される。そのような組成物は、医薬品分野で周知の方法で製造することができ、少なくとも 1 種の活性化合物を含む。

20

【0242】

一般的に、本明細書で提供される化合物は、治療有効量で投与される。実際に投与される化合物の量は、通常、治療すべき状態、選択された投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重および反応、患者の症状の重症度など、関連する状況に照らして、担当医によって決定されるであろう。

【0243】

本明細書で提供される医薬組成物は、たとえば、経口、経直腸、経皮、皮下的、経静脈、筋肉内、および鼻腔内のような種々の経路で投与することができる。意図する供給経路に依り、本明細書で提供される化合物は、注射可能または経口組成物として、または軟膏剤として、ローションとして、または経皮投与のためのパッチのいずれかとして処方するのが好ましい。

30

【0244】

経口投与用の組成物は、バルク液状溶液、または懸濁液、またはバルク粉末の形態を取ることができる。しかし、より一般的には、正確な投薬を容易にするため、組成物を単位用量形態で存在させる。用語「単位用量形態」は、ヒト対象または他の哺乳類に対して単位投与量として適切な物理的な分離単位を言い、各単位は、適切な医薬賦形剤とともに、所望の治療効果を生み出すように計算された所定量の活性物質を含む。固体組成物の場合、典型的な単位用量形態は、液体組成物の充填済みの予測定されたアンプルまたはシリンジ、またはピル、錠剤、カプセルなどが挙げられる。そのような組成物では、通常、フランズルホン酸化合物は、通常、少量成分(約 0.1 ~ 約 50 重量%、または好ましくは約 1 ~ 約 40 重量%)であり、残りは、種々のビヒクルまたは担体、および所望の投薬形態を形成するのを助ける加工助剤である。

40

【0245】

経口投与に適切な液体形態として、適切な水性または非水性ビヒクルと緩衝液、懸濁剤、分散剤、着色剤、風味剤などが挙げられる。固体形態として、たとえば、以下の成分、または類似の性質の化合物が挙げられる。結合剤、たとえば、微結晶性セルロース、トラガントガムまたはゼラチン；賦形剤、たとえば、デンプンまたはラクトース、崩解剤、たとえば、アルギン酸、プリモゲル、またはトウモロコシデンプン；潤滑剤、たとえば、ス

50

テアリン酸マグネシウム；滑走剤、たとえば、コロイド状二酸化ケイ素；甘味剤、たとえば、スクロースまたはサッカリン；あるいは風味剤、たとえば、ペパーミント、サリチル酸メチル、またはオレンジフレーバー。

【0246】

注射用組成物は、通常、注射用無菌生理食塩水またはリン酸緩衝生理食塩水、または他の業界で公知の注射用担体を基にする。先に述べたように、そのような組成物の活性化化合物は、通常、少量成分であり、約0.05～10重量%であることが多く、残りは、注射用担体などである。

【0247】

経皮組成物は、普通、活性成分（複数を含む）を、一般的に、約0.01～約20重量%、好ましくは約0.1～約20重量%、好ましくは約0.1～約10重量%、より好ましくは約0.5～約15重量%の量を含む局所軟膏剤またはクリームとして処方される。軟膏剤として処方される場合、活性成分は、通常、パラフィン基剤または水混和性軟膏基剤と組合わされるであろう。あるいは、活性成分を、たとえば、水中油型のクリーム基剤とともにクリーム中に処方してもよい。そのような経皮処方物は、当該分野で周知であり、一般的に、活性成分または処方物の安定的な皮膚的浸透を助長するための、追加の成分を含む。そのような公知の経皮処方物および成分は、全て、本明細書で提供される範囲内に含まれる。

【0248】

また、本明細書で提供される化合物は、経皮器具によって投与することもできる。したがって、経皮投与は、貯蔵部、多孔性膜タイプ、あるいは固体マトリックス種のどのパッチを使用しても行うことができる。

【0249】

前記の経口的に投与可能な、注射可能な、または局所投与可能な組成物の成分は、単なる例示である。他の物質および加工技術などが、Remington's Pharmaceutical SciencesのPart 8, 第17編, 1985, Mack Publishing社, Easton, Pennsylvaniaに記載され、これは参照により本明細書に組み込まれる。

【0250】

前記の経口的に投与可能な、注射可能な、または局所投与可能な組成物の成分は、単なる例示である。他の物質および加工技術などが、Remington's The Science and Practice of PharmacyのPart 8, 第21編, 2005, Publisher: Lippincott Williams & Wilkinsに記載され、これは参照により本明細書に組み込まれる。

【0251】

また、本発明の化合物は、持続放出形態または持続放出薬剤輸送システムで投与することもできる。代表的な持続放出物質の記載は、Remington's Pharmaceutical Sciencesに見出すことができる。

【0252】

以下の処方例で、本発明の代表的な医薬組成物を説明する。しかし、本発明は、以下の医薬組成物に限定されるものではない。

【0253】

処方物1 - 錠剤

本発明の化合物を乾燥粉末として、乾燥ゼラチン結合剤と、約1:2重量比で配合する。少量のステアリン酸マグネシウムを、潤滑剤として加える。混合物から錠剤プレスで240～270mgの錠剤（1錠剤当たり80～90mgの活性アミド化合物）を形成する。

【0254】

処方物2 - カプセル

本発明の化合物を乾燥粉末として、デンプン希釈剤と、約1:1重量比で配合する。

10

20

30

40

50

混合物を250mgのカプセルに充填する(1カプセル当たり125mgの活性アミド化合物)。

【0255】

処方物3 - 液剤

本発明の化合物(125mg)、スクロース(1.75g)およびキサンタンガム(4mg)を混合し、No.10メッシュU.S.シープに通し、次いで、予め製造した微結晶性セルロースおよびナトリウムカルボキシメチルセルロース(11:89、50mg)の水溶液と混合する。安息香酸ナトリウム(10mg)、芳香剤、および着色剤を水で希釈し、混合しながら加える。ついで、十分な量の水を加え、総体積を5mLとする。

【0256】

処方物4 - 錠剤

本発明の化合物を乾燥粉末として、乾燥ゼラチン結合剤と、約1:2重量比で配合する。少量のステアリン酸マグネシウムを潤滑剤として加える。混合物から錠剤プレスで、450~900mg錠剤(150~300mgの活性アミド化合物)を形成する。

【0257】

処方物5 - 注射剤

本発明の化合物を、緩衝化無菌生理食塩水の注射用水性媒体に溶解または懸濁し、濃度を約5mg/mLとする。

【0258】

処方物6 - 局所

ステアリルアルコール(250g)および白色ワセリン(250g)を、約75℃で溶融し、次いで本発明の化合物(50g)、メチルパラベン(0.25g)、プロピルパラベン(0.15g)、ナトリウムラウリルスルフェート(10g)、およびプロピレングリコール(120g)を水(約370g)に溶解した混合物を加え、得られた混合物を凝固するまで攪拌する。

【0259】

治療方法

本発明の縮合ヘテロ環化合物は、哺乳類における状態の治療のための治療剤として使用される。したがって、本発明の化合物および医薬組成物には、ヒトを含む哺乳類における神経変性、自己免疫性および炎症性状態を予防するおよび/または治療するための治療としての用途が見出される。したがって、前に記載したように、本発明は、列挙した治療方法、ならびにそのような方法のための、およびそのような方法に有用な薬剤の製造のための化合物を範囲内に含みおよびそれらに及ぶ。

【0260】

治療方法の面では、本明細書において、関節炎、喘息、心筋梗塞、炎症性腸疾患および自己免疫性障害に随伴する状態になりやすいまたはそのような状態を患う哺乳類を治療する方法であって、有効量の1種以上のここで記載した医薬組成物を投与することを含む方法が提供される。

【0261】

治療方法のさらに他の面では、本明細書において、疼痛応答を引き起こす、または感覚神経の基礎活性の維持における不均衡に関連する状態になりやすいまたはそのような状態を患う哺乳類を治療する方法が提供される。本発明の化合物は、種々の成因または病因、たとえば、急性、炎症性疼痛(たとえば、骨関節炎およびリウマチ性関節炎に随伴する疼痛);種々の神経因性疼痛症候群(たとえば、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、反射性交感神経性ジストロフィ、糖尿病性神経障害、ギラン・バレー症候群、線維筋痛症、幻肢痛、乳房切断後疼痛、末梢神経障害、HIV神経障害、および化学療法が誘発するおよび他の医原性神経障害);内臓疼痛(たとえば、胃食道逆流症、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、膵臓炎、および種々の婦人科および泌尿器障害に随伴するもの)、歯痛および頭痛(たとえば、偏頭痛、群発性頭痛および緊張性頭痛)の疼痛治療のための鎮痛剤としての用途がある。

【0262】

治療方法のさらなる面では、本明細書において、たとえば、パーキンソン病、アルツハイマー病および多発性硬化症；たとえば脳炎のような神経炎症が媒介する、またはこれをもたらす疾患および障害；たとえば、躁うつ病、双極性疾患、不安症、統合失調症、摂食障害、睡眠障害および認知障害のような中枢性神経精神医学的疾患および障害；てんかんおよび発作性障害；たとえば、尿失禁、排尿躊躇、直腸過敏症、便失禁、良性前立腺肥大症および炎症性腸疾患のような前立腺、膀胱および腸管機能不全；たとえば、アレルギー性鼻炎、喘息および反応性気道の疾患および慢性閉塞性肺疾患のような呼吸器および気道の疾患および障害；たとえば、リウマチ性関節炎および骨関節炎のような炎症が媒介する、またはこれらをもたらす疾患および障害、心筋梗塞、種々の自己免疫性疾患および障害；たとえば乾せんのようなかゆみ/そう痒；肥満症；脂質障害；癌；および腎臓の障害のような神経変性疾患および障害になりやすいまたはそのような疾患および障害を患う哺乳類を治療する方法であって、1種以上のここで記載する医薬組成物を、該状態を治療するまたは該状態を予防するのに有効な量で投与することを含む方法が提供される。

10

【0263】

さらなる面として、とりわけ先に記載した状態および疾患の治療または予防において医薬品として使用するために、本発明の縮合ヘテロ環化合物が提供される。また、先に記載した状態および疾患の1つの治療または予防のための薬剤の製造における、本発明の化合物使用も提供される。

【0264】

注射用量レベルは、約0.1mg/kg/時間～少なくとも10mg/kg/時間の範囲であり、これらは全てを約1～約120時間、とりわけ24～96時間の間で与える。適切な安定した状態レベルを達成するために、約0.1mg/kg～約10mg/kgまたはこれ以上の前投与ボラスを投与してもよい。最大総投与量として、40～80kgのヒト患者に関して、約2g/日を超えることはない。

20

【0265】

長期間状態、たとえば、神経変性および自己免疫性状態の予防および/または治療については、経口投薬が患者の便宜および寛容にとって好ましくなるように、治療のための投与計画は、普通、数ヶ月から数年に延びる。経口投薬は、1日につき1～5回、とりわけ2～4回、通常3回の経口用量が代表的な投与計画である。これらの投薬パターンを使用して、各用量として、約0.01～約20mg/kgの本明細書で提供される化合物が投与され、好ましい用量は、約0.1～約10mg/kgであり、とりわけ約1～約5mg/kgである。

30

【0266】

経皮用量は、一般的に、注射用量を使用して達成される血中濃度と同じまたはそれより低い濃度を与えるように選択される。

【0267】

神経変性、自己免疫性または炎症性状態の発病を予防するために使用する場合、本明細書で提供される化合物は、該状態を発症する危険性のある患者に、通常、医者のアドバイスを受けおよび監督下で、先に記載した用量レベルで投与されるであろう。特定の状態を発症する危険性のある患者として、該状態の家族歴を持つ患者、あるいは遺伝子テストまたはスクリーニングにより、特に該状態を発症しやすいと確認された患者が挙げられる。

40

【0268】

本明細書で提供される化合物は、単独の活性剤として投与することができ、あるいは他の活性アミン類および誘導体を始めとする他の薬剤と組合わせて投与することもできる。組合せ投与は、当業者に明らかな任意の技術、たとえば、別々の投与、連続投与、同時投与および交互投与によって行うことができる。

【0269】

一般的合成手順

本明細書で提供される縮合ヘテロ環化合物は、容易に入手しうる出発物質から、以下の

50

一般的方法および手順を使用して製造することができる。たとえば、図1および下記合成スキーム1～10を参照。典型的なまたは好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶剤、圧力など）がある場合、他に記載がない限り、他のプロセス条件も使用することができることは理解されるであろう。最適反応条件は、使用する特定の反応物および溶剤によって異なるが、そのような条件は、当業者により、通常の最適手順により決定することができる。

【0270】

さらに、当業者には明らかであるように、ある官能基が望ましくない反応を受けるのを阻止するために、慣用の保護基が必要である場合がある。特定の官能基に対する適切な保護基の選択、および保護および脱保護の適切な条件は、当該分野で周知である。たとえば、数多くの保護基およびそれらの導入および除去は、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第二編, Wiley, New York, 1991およびそこに挙げられた参考文献に記載されている。

【0271】

本明細書で提供される化合物は、たとえば、クロロ誘導体を、適正に置換されたアミンと反応させ、生成物を単離し、公知の標準手順で精製することによって製造してもよい。前記手順として、再結晶、カラムクロマトグラフィまたはHPLCが挙げられるが、これらに限定されない。以下のスキームには、先に挙げた代表的な縮合ヘテロ環の製造に関して、詳細に記載している。本明細書で提供される化合物は、公知のまたは市販の出発物質および試薬から、有機合成の当業者によって製造することができる。

【0272】

鏡像異性体的に純粋な本明細書で提供される化合物は、当業者に公知の任意の技術に従って製造してもよい。たとえば、それらは、適切な光学的に純粋な前駆体からキラルまたは不斉合成によって製造してもよく、またはラセミ体から、任意の従来の技術、たとえば、キラルカラムを使用するクロマトグラフ分割、TLC、またはジアステレオマの製造、その分離、および目的の鏡像異性体の再生成によって得てもよい。たとえば、「*Enantiomers, Racemates and Resolutions*,」 J. Jacques, A. Collet, および S. H. Wilen による (Wiley-Interscience, New York, 1981); S. H. Wilen, A. Collet および J. Jacques, *Tetrahedron*, 2725 (1977); E. L. Eliel *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); および S. H. Wilen *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 268 (E. L. Eliel ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen および Lewis N. Manda (1994 John Wiley & Sons 社), および *Stereoselective Synthesis A Practical Approach*, Mihaly Nozgradi (1995 VCH Publishers 社, NY, NY) を参照のこと。ある実施形態では、式Iの鏡像異性体的に純粋な化合物は、ラセミ体を、適切な光学的に活性な酸または塩基と反応させることによって得てもよい。適切な酸または塩基として、Bighleyら、1995, *Salt Forms of Drugs and Adsorption*, in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 第13巻, Swarbrick & Boylan, eds., Marcel Dekker, New York; ten Hoeve & H. Wynberg, 1985, *Journal of Organic Chemistry* 50: 4508-4514; Dale & Mosher, 1973, *J. Am. Chem. Soc.* 95: 512; および CRC *Handbook of Optica*

10

20

30

40

50

Resolution via Diastereomeric Salt Formationに記載され、これらの内容は、その全体を参照によって本明細書に組み込む。

【0273】

また、鏡像異性体的に純粋な化合物は、使用した特定の酸分割試薬および使用した特定の酸鏡像異性体の溶解特性に依って、結晶化ジアステレオマあるいは母液から回収することもできる。そのように回収された特定の化合物の同定および光学純度は、旋光分析または当該分野で公知の他の分析方法によって測定することができる。次いで、ジアステレオ異性体を、たとえば、クロマトグラフィまたは分別結晶によって分離することができ、適切な塩基または酸で処理することによって、目的の鏡像異性体を再生成する。他の鏡像異性体を、ラセミ体から類似する方法により得てもよく、あるいは最初の分離の溶剤から得てもよい。

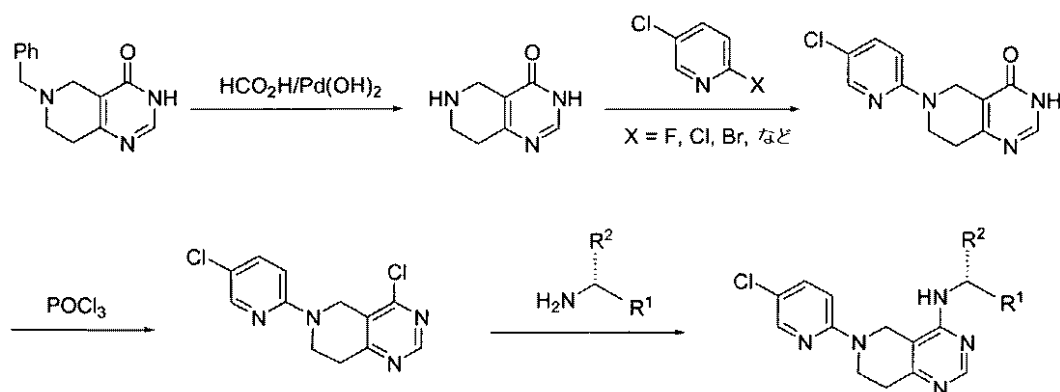
【0274】

ある実施形態では、鏡像異性体的に純粋な化合物は、ラセミ化合物からキラルクロマトグラフィにより分離することができる。鏡像異性体の分離において使用される、種々のキラルカラムおよび溶離液が入手可能であり、および分離に適切な条件は、当業者に公知の方法によって、経験的に決定することができる。本明細書で提供される鏡像異性体の分離に使用可能な例示的なキラルカラムとして、CHIRALCEL（登録商標）OB、CHIRALCEL（登録商標）OB-H、CHIRALCEL（登録商標）OD、CHIRALCEL（登録商標）OD-H、CHIRALCEL（登録商標）OF、CHIRALCEL（登録商標）OG、CHIRALCEL（登録商標）OJおよびCHIRALCEL（登録商標）OKが挙げられるが、これらに限定されない。

合成スキーム1：4-アルキルアミノ-6-(5-クロロピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ジピリミジンの一般的合成

【0275】

【化16】

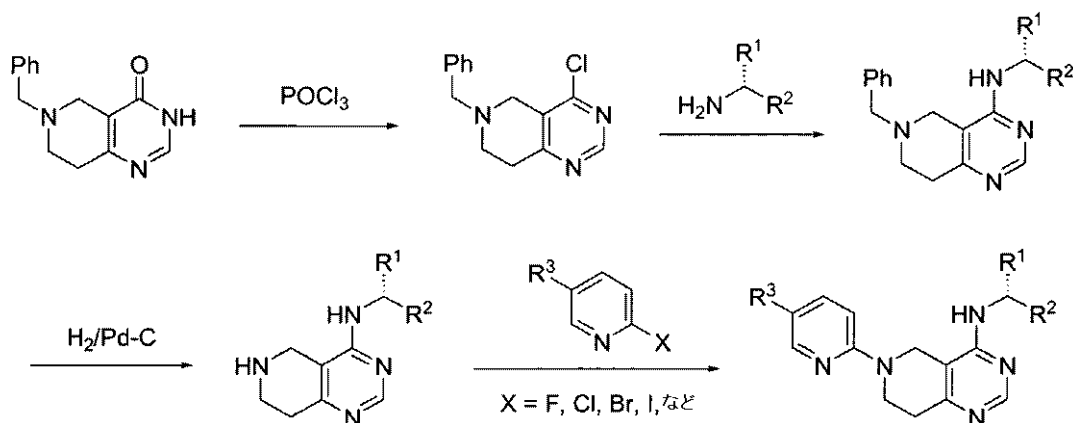


N-アルキル置換-6-(ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-アミン誘導体を、先ず、6-ベンジル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(4aH)-オンを脱保護し、該生成物に適正な2-ハロ-ピリジンを反応させ、6-(ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(4aH)-オンを得、これをPOCl₃と反応させ、次いで適切なアルキルアミンと縮合し、適正な4-アルキルアミノ-6-(ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジンを得ることによって製造する。代表的な例として、N-(アルキル)-6-(5-クロロピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-アミンの合成をスキーム1に示す。

合成スキーム2：4-アルキルアミノ-6-(ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジンの一般的合成

【0276】

【化 17】



10

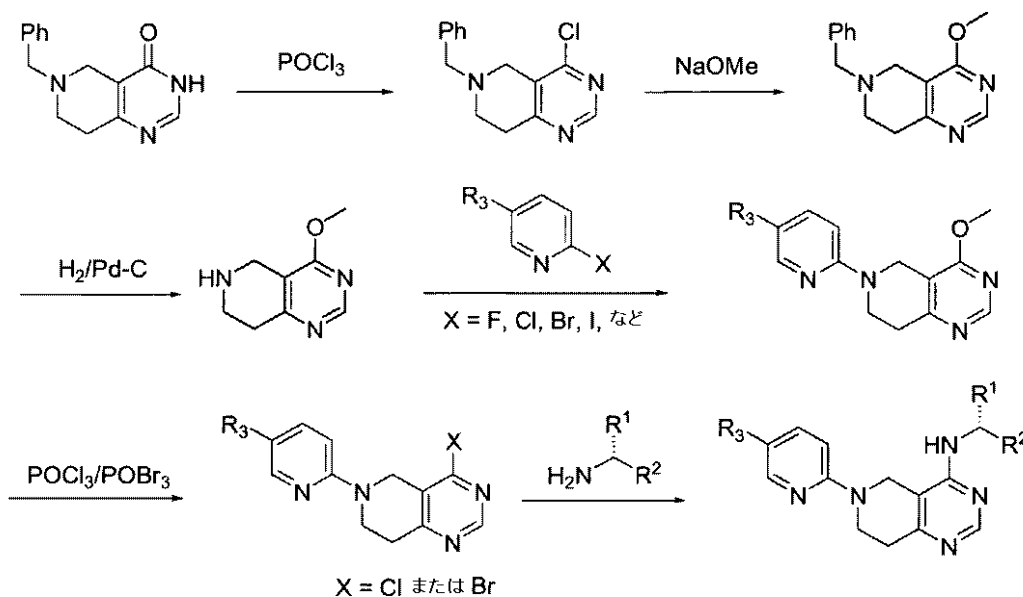
4 - アルキルアミノ - 6 - (ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン を、先ず 6 - ベンジル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 3 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オン を、 POCl_3 と反応させ、4 - クロロ誘導体を得ることによって製造する。クロロ誘導体を、適正なアルキルアミンと反応させ、対応する N - 置換 - 6 - ベンジル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミンを得る。N - ベンジル基の脱保護、次いで $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ を用いて、または Buchwald カップリング反応で、適正な 2 - 置換ピリジンと縮合させることにより、適正な 4 - アルキルアミノ - 6 - (ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン誘導体を得る。(スキーム 2)

20

合成スキーム 3 : 4 - アルキルアミノ - 6 - (ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジンの代替合成

【 0 2 7 7 】

【化 18】



30

40

種々の 4 - アルキルアミノ - 6 - (ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン を、スキーム 3 で示す一般的な手順を用いて製造する。6 - ベンジル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン を、 POCl_3 で処理し、6 - ベンジル - 4 - クロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジンを得、これをナトリウムメトキシドで処理し、6 - ベンジル - 4 - メトキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d]

50

ピリミジンを得る。脱ベンジル化を行い、得られた生成物を、 S_NAr 下、またはBuchwaldカップリング反応条件下で、適正な2-ハロ-ピリジンと反応させ、4-メトキシ-6-(ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジンを得、これを $POCl_3/POBr_3$ と反応させる。得られた4-ハロ基の置換を、種々のアルキルアミンを使用し、 S_NAr 置換によって行い、種々の4-アルキルアミノ-6-(ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン類を得る。

【0278】

以下の合成例および生物実施例は、本明細書で提供される化合物、医薬組成物および方法を説明するために提供されるものであり、いかなる方法でも、本明細書で提供される範囲を限定するように解釈されるものではない。以下の実施例では、全ての温度は、摂氏（他に示唆がない限り）である。これらの代表的な化合物の合成は、先に記載した方法に従って、および当業者に公知の適正な試薬、出発物質、および精製方法を使用して行う。

本明細書で提供される例示的な化合物

以下の化合物は、本明細書で提供される方法に従って製造することができる。他の示唆がない限り、マイクロウェーブ中での反応は、Biotage AB社製造のBiotage Initiatorマイクロ波合成装置、またはPersonal Chemistry社製造のEmrys Optimizerマイクロ波モデル中で行った。

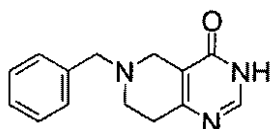
中間体の合成

中間体 1

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

【0279】

【化19】



エチル 1-ベンジル-4-オキソピペリジン-3-カルボキシレート塩酸塩 (50.0 g, 0.168 mol)、酢酸ホルムアミジン (16.2 g, 0.201 mol)、メタノール (190 mL) 中の 4.37 M のナトリウムメトキシドおよびメタノール (200 mL) の混合物を、350 mL の密封反応容器中、85 °C で 16 時間加熱した。混合物を冷却し、真空濃縮した。残渣を 1 N の NaOH (150 mL) に溶解し、氷に注ぎ込んだ。混合物の pH が 7 になり、褐色固体が沈殿するまで氷酢酸を混合物に加えた。固体をろ過し、水および冷エーテルで洗浄し、高真空で乾燥し、標題化合物を、褐色固体 (26.2 g, 61.4 %) として得た。

MS: 242.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.29 (t, 2H, J = 5.8 Hz), 2.61 (t, 2H, J = 5.8 Hz), 3.26 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 7.21-7.36 (m, 6H), 7.96 (s, 1H)。

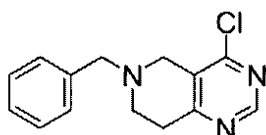
【0280】

中間体 2

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

【0281】

【化20】



10

20

30

40

50

6 - ベンジル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン (5 . 0 g , 0 . 0 2 m o l)、塩化ホスホリル (3 . 3 0 m L , 0 . 0 3 5 m o l) およびアセトニトリル (8 0 m L)、DMF (触媒量) の混合物を 7 0 で 1 時間加熱した。混合物を真空濃縮し、残った黑色残渣をジクロロメタン (2 5 0 m L) に採り、これを氷に注ぎ込んだ。固体の炭酸水素ナトリウムを加えて、混合物を注意深く中性とした。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮した。混合物を、EtOAc / ヘキサン (0 - 1 0 0 %) を用いるシリカゲルカラムによって精製し、標題化合物を黄色油状物 (3 g , 5 7 . 8 %) として得た。MS : 2 6 0 [M + 1] ⁺ ; ¹HNMR (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) : 8 . 8 0 (s , 1 H) , 7 . 4 0 - 7 . 2 4 (m , 5 H) , 3 . 7 6 (s , 2 H) , 3 . 5 7 (s , 2 H) , 2 . 9 2 (t , 2 H) , 2 . 8 0 (t , 2 H)。

10

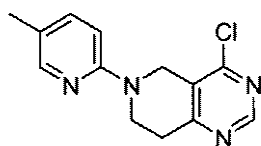
【 0 2 8 2 】

中間体 3

4 - クロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 6 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 2 8 3 】

【 化 2 1 】

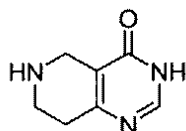


20

A . 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 3 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オン

【 0 2 8 4 】

【 化 2 2 】



30

メタノール (2 4 2 m L) 中の 6 - ベンジル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン (中間体 1 , 1 8 . 0 g , 0 . 0 7 3 8 m o l)、トリエチルアミン (4 8 m L , 0 . 3 4 m o l)、水酸化パラジウム (1 0 g , 0 . 0 7 m o l) の混合物を、6 0 に加熱した。ギ酸 (7 . 6 m L , 0 . 2 0 m o l) を混合物に 1 5 分かけて滴下した。混合物を 6 5 で 3 時間加熱し、冷却し、セライトでろ過した。ろ液を真空濃縮し、標題化合物を黄色固体として得、これをそのまま次のステップに使用した。 (9 . 6 2 g , 7 7 . 6 %)。MS : 1 5 2 . 2 [M + 1] ⁺。

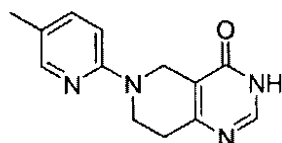
【 0 2 8 5 】

B . 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 6 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン

40

【 0 2 8 6 】

【 化 2 3 】



2 0 m L マイクロ波管で、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 3 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オン (0 . 2 8 0 g , 1 . 8 3 m m o l)、2 - クロロ - 5 - メチルピリジン (0 . 4 7 g , 3 . 7 m m o l)、1 , 4 - ジオキサン (2 . 5 m L)、N , N

50

- ジイソプロピルエチルアミン (0 . 6 4 m L , 3 . 7 m m o l) および N , N - ジメチルアセトアミド (0 . 5 m L) を混合した。混合物をマイクロ波により 1 5 0 で 4 時間加熱した。混合物を真空下で減量し、クロロホルム : I P A (3 : 1) (5 0 m L) に採った。有機相を炭酸水素ナトリウムおよびブライン (1 × 5 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で減量した。残渣を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ (0 - 1 0 % メタノール / 塩化メチレン) によって精製し、明黄色固体 (0 . 2 1 5 g , 4 7 . 9 %) を得た。MS : 2 4 3 . 3 [M + 1] ⁺。

¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) : 1 2 . 5 0 (b r s , 1 H) , 8 , 0 5 (s , 1 H) 7 . 9 8 (d , 1 H) , 7 . 4 1 (d d , 1 H) , 6 . 8 4 (d , 1 H) , 4 . 2 4 , (s , 2 H) , 3 . 7 7 (t , 2 H) , 2 . 6 7 (t , 2 H) , 2 . 1 5 (s 3 H) 。

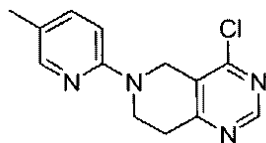
10

【 0 2 8 7 】

C . 4 - クロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 6 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【 0 2 8 8 】

【 化 2 4 】



20

2 5 0 m L 丸底フラスコで、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 6 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 2 5 0 g , 1 . 0 3 m m o l) 、塩化ホスホリル (0 . 8 m L , 8 m m o l) および 1 , 2 - ジクロロエタン (1 0 m L) を混合した。N , N - ジメチルアニリン (0 . 0 1 g , 0 . 1 m m o l) を滴下し、混合物を還流温度で 2 時間加熱した。混合物を真空下で減量し、黒褐色油状物を得た。該油状物を塩化メチレン (5 0 m L) に採り、氷に注ぎ込んだ。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を使用して、混合物を注意深く中性とした。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で減量した。残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ (0 - 1 0 % メタノール / 塩化メチレン) によって精製し、明黄色固体 (0 . 1 4 1 g , 5 2 . 4 %) を得た。MS : 2 6 0 . 8 [M + H] ⁺。

30

¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) : 8 . 8 3 (s , 1 H) , 8 . 0 0 (d , 1 H) , 7 . 5 0 (d , 1 H) , 6 . 9 9 (d , 1 H) , 4 . 6 7 (s , 2 H) , 3 . 8 9 (t , 2 H) , 2 . 9 8 (t , 2 H) , 2 . 1 6 (s , 3 H) 。

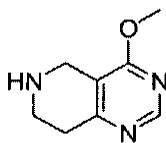
【 0 2 8 9 】

中間体 4

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

【 0 2 9 0 】

【 化 2 5 】

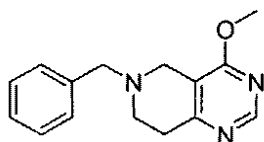


40

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

【 0 2 9 1 】

【化 26】



1 L のフラスコに、6 - ベンジル - 4 - クロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (39 . 6 g , 0 . 152 mol) およびメタノール (300 mL) を充填し、混合物を加熱してクロロピリミジンを溶解した。メタノール (105 mL) 中の 4 . 37 M のナトリウムメトキシドを、温めた混合物にゆっくり加え、混合物を攪拌すると、急速に混濁した。得られた懸濁液を還流下 2 時間加熱した。冷却下後、混合物を真空濃縮し、約 100 mL とした。残渣を水 (600 mL) に注ぎ入れ、CH₂Cl₂ (200 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (400 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、ろ過し、真空濃縮し、淡褐色油状物 (38 . 9 g , 100 %) とした。MS : 256 . 1 [M + 1]⁺。

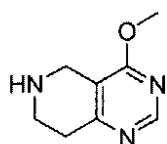
10

【0292】

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

【0293】

【化 27】



20

250 mL のフラスコに、6 - ベンジル - 4 - メトキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (4 . 08 g , 16 . 0 mmol)、木炭上の 10 % パラジウム (400 mg) およびメタノール (100 mL) を充填した。反応系を排気し、水素で 3 回パージし、一晚水素化 (1 気圧) した。混合物を「Dry disk」膜フィルタでろ過し、真空濃縮し、オレンジ色の油状物 (2 . 56 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) : 8 . 57 (s , 1 H) , 3 . 99 (s , 3 H) , 3 . 87 (s , 2 H) , 3 . 18 (t , 2 H , J = 6 . 9 Hz) , 2 . 82 (t , 2 H , J = 6 . 9 Hz) 。

30

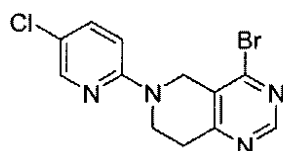
【0294】

中間体 5

4 - ブロモ - 6 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

【0295】

【化 28】



40

A) 6 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン

2 - ブロモ - 5 - クロロピリジン (13 . 42 g , 0 . 067 mol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) - ジパラジウム (0) (1 . 32 g , 1 . 43 mmol)、ナトリウム tert - ブトキシド (8 . 55 g , 0 . 088 mol) を、隔膜でキャップし、N₂ でパージした。乾燥窒素を散布したトルエン中の 4 - メトキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (9 . 55 g , 0 . 0549 mol) 混合物を加え、反応混合物に窒素をさらに 30 分間分散した。次いで、反応混合物を 100 の油

50

浴中に置き、一晚加熱した。冷却した後、混合物を酢酸エチル（180 mL）で希釈し、ろ過し、真空濃縮した。残渣を43 gのシリカに吸収させ、シリカゲルカラム（0 - 60 %のEtOAc / ヘキサン）で精製し、薄オレンジ色の固体を得た。

【0296】

B) 4 - ブロモ - 6 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン

250 mL フラスコ中で、オキシ臭化リン（14 g, 49 mmol）を、6 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン（3.36 g, 12.1 mmol）、アニソール（50 mL）およびアセトニトリル（50 mL）の攪拌した懸濁液に、2分間で少量ずつ加えた。攪拌した混合物はほぼ透明になり、次いで還流温度で加熱した。4.5時間後、混合物の加熱を止めた。冷却した混合物をCH₂Cl₂（100 mL）で希釈し、砕いた氷（250 g）および50 % KOH水溶液（20 mL; 0.18 mol）の混合物に注ぎ入れた。次いで、2 MのKOH水溶液で混合物のpHを12に調整し、CH₂Cl₂（300 mL）で抽出した。水相をブライン（200 mL）で希釈し、CH₂Cl₂（2 × 100 mL）で抽出した。合わせたCH₂Cl₂層を飽和NaHCO₃（200 mL）で洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）し、ろ過し、濃縮して、褐色油状物を得、これをシリカゲルカラム（0 - 50 % 酢酸エチル / ヘキサン）によって精製し、黄色固体（1.48 g）を得た。

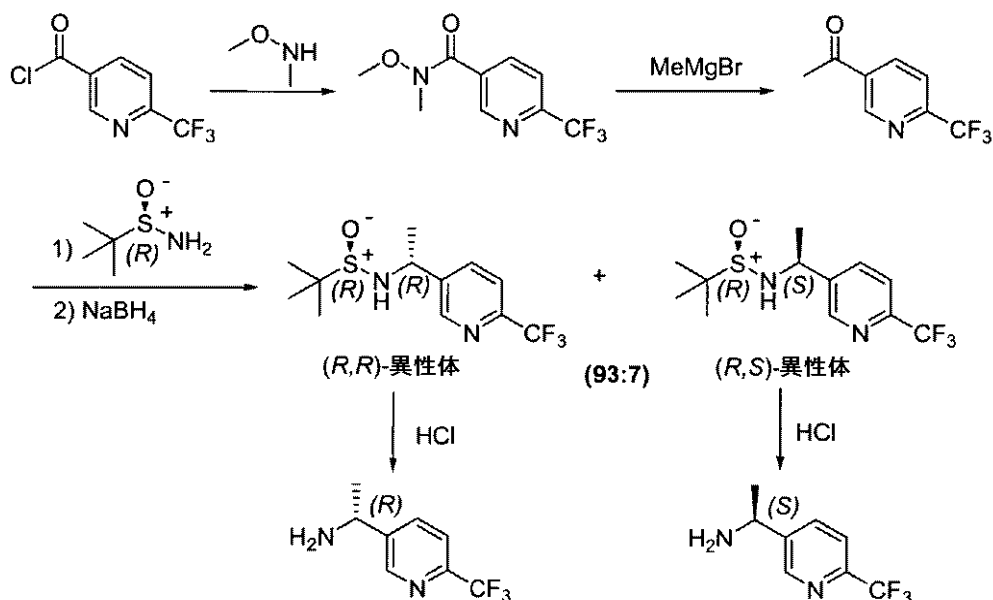
【0297】

中間体6および7

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

【0298】

【化29】



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

攪拌したCH₂Cl₂（100 mL）中のN, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（9.47 g, 97.1 mmol）およびピリジン（18.6 mL, 230 mmol）の混合物に、6 - (トリフルオロメチル)ニコチノイルクロリド（18.50 g, 88.2 mmol）のCH₂Cl₂（250 mL）溶液を3 ~ 5分で加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで150 mLの飽和NaHCO₃水溶液で注意深くクエンチし、一時間攪拌した。混合物をCH₂Cl₂（50 mL）で希釈し、有機相を分離し、NaHCO₃水溶液（100 mL）およびブライン（50 mL）で洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）し、ろ過し、蒸発させた。残渣をトルエン（約50 mL）に再溶解させ、再び蒸発させ、ピ

リジンを共沸で除去した。トルエン（約 50 mL）を用いてこれを繰り返した。生成物を透明油状物（少量の結晶性物質を含む）（19.1 g, 92%）として単離した。MS: 235.4 [M+1]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.05 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.22 (dd, 1H, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.76 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 3.57 (s, 3H), 3.42 (s, 3H)。

【0299】

B) 1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エタノン

N-メトキシ-N-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド（19.1 g, 81.6 mmol）をテトラヒドロフラン（410 mL）に溶解した。系を N₂ でパージし、ついで 0 に冷却した。トルエン/THF（75:25）（87.4 mL, 122.4 mmol）中の 1.4 M のメチルマグネシウムブロミドを、添加ポートを使用して滴下した。添加の最後では、混合物は、濁ったオフホワイトであった。混合物を 0 で 1 時間攪拌し、1 M の HCl 水溶液（150 mL）を滴下して注意深くクエンチし、エチルエーテル（300 mL）および EtOAc（100 mL）で希釈した。有機層を分離し、0.1 M の NaOH 水溶液（200 mL）およびブライン（2 × 50 mL）で希釈し、乾燥（Na₂SO₄）し、濃縮し、薄黄色固体（15.04 g, 98%）を得た。

MS: 190.2 [M+1]⁺;

¹H NMR (CDCl₃): 9.25 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.42 (dd, 1H, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 2.70 (s, 3H)。

【0300】

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

1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エタノン（15.0 g, 79.3 mmol）のテトラヒドロフラン（450 mL）溶液に、N₂ 下、テトラエトキシチタニウム（28.8 mL, 132 mmol）を加えた。次いで、固体の (R)-(+)-2-メチルプロパン-2-スルフィアミド（8.01 g, 66.1 mmol）を加え、反応系を還流下一晩加熱した。得られたイミン溶液を -45 ~ -50 に冷却し、これを、-45 ~ -50 に冷却した、ナトリウムテトラヒドロボラート（12.5 g, 330 mmol）およびテトラヒドロフラン（100 mL）を入れたフラスコにカニューレで加えた。得られた混濁したオレンジ色の溶液を、-40 で 4 時間攪拌し、次いでゆっくり室温に温め、室温で 2 日間攪拌した。0 に冷却した後、反応混合物を MeOH（100 mL）の滴下、次いで水（40 mL）の滴下によって注意深くクエンチした。混合物を約 20 分攪拌し、次いでロータリーエバポレータで蒸発乾固した。EtOAc（500 mL）を加え、混合物を約 1 時間攪拌し、次いでブライン（50 mL）を少量ずつ加えた。混合物をセライトでろ過し、フィルタケーキを EtOAc（3 × 100 mL）で洗浄した。ろ液を、飽和 NaHCO₃ 水溶液、水、およびブラインで洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）し、濃縮し、薄黄色ワックス状固体（22.40 g, 96%）を得た。粗生成物の ¹H NMR により、2 種類のジアステレオマの比が約 93:7 であることが示された。該生成物を EtOAc（150 mL）から再結晶し、冷 EtOAc（3 × 20 mL）で洗浄し、(R,R)-異性体として、白色結晶性固体（12.22 g, 52.5%）を得た。母液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し、追加の (R,R) 異性体（5 g, 21%）および (R,S)-異性体（1.1 g）を得、後者をメチルシクロヘキサンから再結晶し、オフホワイトの固体を得た。各再結晶画分 (R,R) および (R,S) の ¹H NMR (CDCl₃ および DMSO-d₆) により、他の異性体は 1% 未満であることが示され、全てのケースで良好な純度であった。

(R,R)-異性体: MS: 295.4 [M+1]⁺;

10

20

30

40

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.73 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 7.90 (dd, 1H, $J = 8.0, 2.4$ Hz), 7.69 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.68 (m, 1H), 3.53 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 1.59 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 1.25 (s, 9H). ^1H NMR (d6-DMSO): 8.80 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 8.11 (dd, 1H, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.90 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 5.94 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 4.57 (p, 1H, $J = 7.2$ Hz), 1.46 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.13 (s, 9H).

(R, S) - 異性体: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.73 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 7.84 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.67 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.72 (m, 1H), 3.42 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 1.60 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 1.23 (s, 9H). ^1H NMR (d6-DMSO): 8.77 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 8.06 (dd, 1H, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.90 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 5.67 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 4.62 (p, 1H, $J = 6.4$ Hz), 1.52 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 1.12 (s, 9H).

【0301】

D) (R) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)エタンアミン (R) - 2 - メチル - N - ((R) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)エチル)プロパン - 2 - スルフィンアミド (12.75 g, 43.32 mmol) を、200 mL フラスコに加え、次いで 1, 4 - ジオキサン (58 mL) を加えた。6.0 M の HCl 水溶液 (28.9 mL) を加え、反応系を室温で 1.5 時間攪拌して、全ての塩化スルフィニルが消滅したことを確認した。溶剤を蒸発させ、残渣を CH_2Cl_2 (200 mL) および 1 M の NaOH 水溶液 (200 mL) で処理した。有機層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (2 × 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、無色透明の液体 (8.30 g) を得た。キラル HPLC 分析 (キラル Pac AD - H カラム 250 × 4.6 mm, ヘキサン / $i\text{-PrOH}$ / Et_2NH : 95 / 5 / 0.05): 97.8% R - 異性体 (10.69 分), 0.63% S - 異性体 (9.63 分). MS: 191.2 [M + 1]⁺;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.72 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 7.92 (dd, 1H, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.66 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.30 (q, 1H, $J = 6.8$ Hz), 1.62 (s, 2H), 1.43 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz).

【0302】

E) (S) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)エタンアミン 20 mL シンチレーションバイアル中の (R) - 2 - メチル - N - ((S) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)エチル)プロパン - 2 - スルフィンアミド (355 mg, 1.21 mmol) に、1, 4 - ジオキサン (1.6 mL) および 6.0 M の HCl 水溶液 (0.80 mL) を加えた。反応系を室温で約 2 時間攪拌し、次いでジオキサンを蒸発させた。水 (3 mL) を加え、pH > 12 になるまで、1 M の NaOH 水溶液を加えた。塩基性水溶液を CH_2Cl_2 (5 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、蒸発させ、透明な薄黄色液体 (123 mg, 54%) を得た。キラル HPLC 分析 (キラル Pac AD - H カラム 250 × 4.6 mm, ヘキサン / $i\text{-PrOH}$ / Et_2NH : 95 / 5 / 0.05): 97% S - 異性体 (9.61 分), 10.7 分で R - 異性体の優位な証拠はなし

MS: 191.2 [M + 1]⁺;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.72 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 7.92 (dd, 1H, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.66 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.30 (q, 1H, $J = 6.8$ Hz), 1.55 (s, 2H), 1.43 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz).

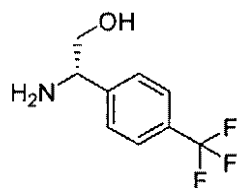
【 0 3 0 3 】

中間体 8

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

【 0 3 0 4 】

【化 3 0】



10

テトラヒドロアルミン酸リチウム (0 . 6 2 g , 0 . 0 1 6 m o l) を、テトラヒドロフラン (6 0 m L) 中の 4 - (トリフルオロメチル) - L - フェニルグリシン (1 . 8 g , 8 . 2 m m o l) の氷冷した混合物に、少量ずつ加えた。該混合物を室温に 1 時間でゆっくり温め、次いで一晩還流加熱した。溶液を 0 に冷却し、2 . 0 M の N a O H 水溶液でクエンチした。析出物をろ取り、フィルタケーキを T H F で洗浄した。ろ液を濃縮し、C H ₂ C l ₂ (5 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) し、真空濃縮し、薄黄色固体 (0 . 9 g , 5 9 %) を得た。L C - M S : 2 0 6 . 2 [M + 1] ⁺。

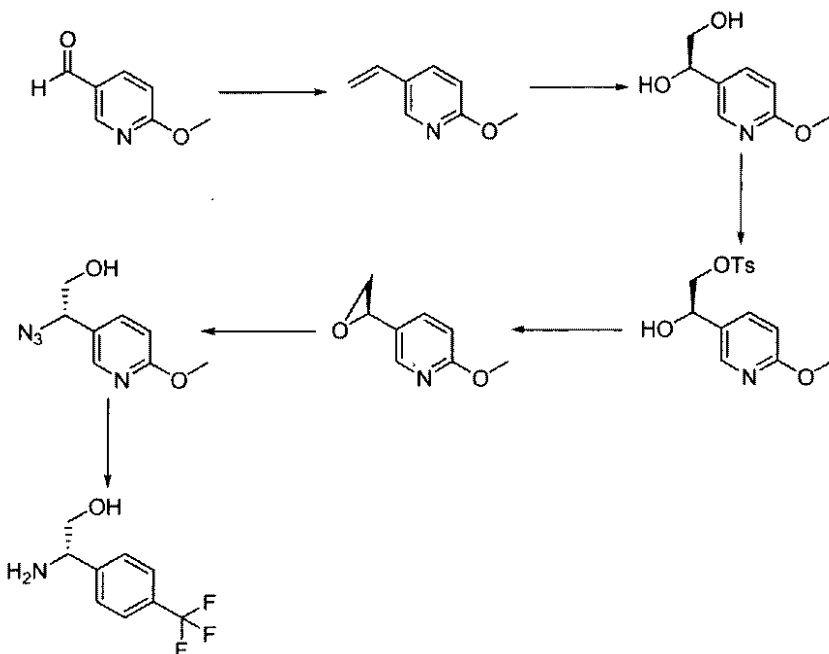
【 0 3 0 5 】

中間体 9

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

【 0 3 0 6 】

【化 3 1】



30

40

A) 2 - メトキシ - 5 - ビニルピリジン

トリフェニルメチルホスホニウムブロミド (3 1 . 2 g , 0 . 0 8 7 5 m o l) の T H F (1 5 0 m L) 懸濁液を、窒素の雰囲気下、- 7 8 で、ヘキサン中の 2 . 5 M の n - B u L i (3 8 . 0 m L , 0 . 0 9 4 8 m o l) に 3 0 分 で 加 えた。反応系を室温に温め、深紅色のイリド溶液を得た。氷で冷却したイリド溶液に、T H F (3 0 m L) 中の 6 - メトキシニコチンアルデヒド (1 0 . 0 g , 0 . 0 7 2 9 m o l) を導入した。反応系を室温になるまで放置し、室温で 3 時間攪拌した。次いで、得られた懸濁液を 3 0 分 で 6 0 に加熱し、6 0 で 1 時間過熱した。冷却した後、反応系を水 (5 0 0 m L) で希釈し

50

た。生成物をエチルエーテルで抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (0 - 40% EtOAc / ヘキサン) で精製し、薄黄色油状物を得た。LC - MS: 136.0 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.12 (d, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.70 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.4 \text{ Hz}$), 6.72 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 6.65 (dd, 1H, $J = 17.6, 11.2 \text{ Hz}$), 5.64 (d, 1H, $J = 17.6 \text{ Hz}$), 5.22 (d, 1H, $J = 11.2 \text{ Hz}$), 3.94 (s, 3H)。

【0307】

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

500 mL フラスコに、tert - ブチルアルコール (130 mL)、水 (130 mL)、および AD - ミックス - (36.5 g) を充填した。室温で攪拌すると2つの透明な相ができ、下の水相は明黄色を呈した。混合物を0 に冷却すると、溶解した塩類がいくらか析出した。2 - メトキシ - 5 - ビニルピリジン (3.5 g, 26 mmol) を一度に加え、不均質なスラリーを0 で6時間激しく攪拌した。LC - MSにより、反応の完了が示された。混合物を0 で攪拌しながら、固体の亜硫酸ナトリウム (39 g) を加え、混合物を室温まで温め、1時間攪拌した。EtOAc (250 mL) を反応混合物に加え、層を分離した後、さらに水相をEtOAc (3 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 MgSO_4 で乾燥し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (0 - 100% EtOAc / ヘキサン) で精製し、ジオールを白色固体 (2.76 g, 63%) として得た。LC - MS: 170.2 $[M+1]^+$ 。

【0308】

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

攪拌した (R) - 1 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) エタン - 1, 2 - ジオール (2.7 g, 0.016 mol) およびピリジン (10 mL) の CH_2Cl_2 (100 mL) 溶液に、0 で p - トルエンスルホニルクロリド (3.6 g, 0.019 mol) を少量ずつ加えた。混合物をゆっくり室温に温め、24時間攪拌し、次いで CH_2Cl_2 (100 mL) で希釈した。有機相を NaHCO_3 水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮し、固体 (6.0 g) を得た。LC - MS: 324.0 $[M+H]^+$ 。

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

攪拌した (R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネートの MeOH (150 mL) 溶液に、0 で、炭酸カリウム (4.4 g, 0.032 mol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をセライトでろ過し、フィルタケーキを MeOH で洗浄した。ろ液を濃縮し、残渣を EtOAc (150 mL) および Na_2CO_3 水溶液で処理した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製し、目的のエキスポキッド (expose) を無色油状物 (1.02 g, 42%) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.14 (d, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.40 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.4 \text{ Hz}$), 6.73 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 3.93 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.83 (m, 1H)。

【0309】

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

攪拌した (R) - 2 - メトキシ - 5 - (オキシラン - 2 - イル) ピリジン (1.02 g, 6.75 mmol) のアセトニトリル (100 mL) 溶液に、ナトリウムアジド (1.8 g, 27 mmol) および過塩素酸リチウム (11 g, 0.10 mol) を加え、該混合物を60 で4時間攪拌した。TLCにより、反応の完了が示された。冷却後、混合物をセライトでろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を水で処理し、EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を NaHCO_3 水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na

Na_2SO_4) し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (0 - 50% EtOAc / ヘキサン) によって精製し、明黄色油状物 (0.9 g, 69%) を得た。

LC-MS: 195.2 (M+H)

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

【0310】

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

(S) - 2 - アジド - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) エタノール (0.90 g, 4.6 mmol)、EtOAc (50 mL) および 10% Pd-C (100 mg) の混合物を、 H_2 (1 気圧) 下 1 時間攪拌した。触媒をろ取り、ろ液を真空濃縮し、粘稠な油状物 (0.78 g, 100%) を得た。

LC-MS: 169.2 [M+1]⁺;

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

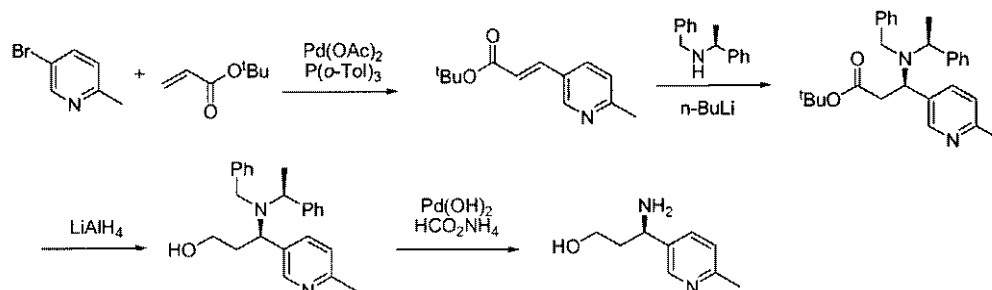
【0311】

中間体 10

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

【0312】

【化32】



A) (E) - tert - ブチル 3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) アクリレート

5 - ブロモ - 2 - メチルピリジン (5 g, 29.06 mmol) の NMP (60 mL) 溶液に、Pd(OAc)₂ (0.325 g, 1.45 mmol) および P(o-Tol)₃ (0.883 g, 2.9 mmol) を加えた。続けて、tert - ブチルアクリレート (13.02 g, 101.7 mmol) の Et₃N (16.1 mL, 116.2 mmol) 溶液を N_2 下で前記混合物に加え、90 で攪拌した。16 時間後、水を反応混合物に加え、Et₂O (3×) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、真空濃縮し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィ (SiO₂, 100 - 200 メッシュ, Et₂O / Pet エーテル 1 : 9) により精製し、標題化合物を得た。MS: 220 [M+H]⁺;

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

【0313】

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

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

10

20

30

40

50

1) を 30 分かけて滴下し、さらに攪拌した。1 時間後、(E) - tert - ブチル 3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) アクリレート (2.7 g, 12.3 mmol) の THF 溶液を前記混合物にゆっくり加え、さらに攪拌した。2 時間後、飽和 NH₄Cl 溶液を反応混合物に加え、EtOAc (3 ×) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、真空濃縮し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィ (中性 Al₂O₃, Et₂O / Pet エーテル 5 : 95) により精製し、標題化合物を得た。MS : 431.6 [M + H]⁺;

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

【0314】

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

LiAlH₄ (1.24 g, 32.79 mmol) の THF (80 mL) 溶液に、0 で、(R) - tert - ブチル 3 - (ベンジル((S) - 1 - フェニルエチル)アミノ) - 3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) プロパノエート (4.7 g, 10.93 mmol) の THF 溶液を滴下し、75 に加熱した。4 時間後、反応混合物を EtOAc でクエンチし、ろ過した。ろ液を過剰の EtOAc で洗浄し、高真空下で乾燥し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィ (中性 Al₂O₃, Et₂O / Pet エーテル 15 : 85) により精製し、標題化合物を得た。MS : 361.5 ([M - H]⁺);

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

【0315】

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

(R) - 3 - (ベンジル((S) - 1 - フェニルエチル)アミノ) - 3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) プロパン - 1 - オール (2.1 g, 5.83 mmol) の HPLC

MeOH (40 mL) 溶液に、AcOH (0.34 mL, 5.8 mmol)、Pd(OH)₂ (0.42 g) および HCOONH₄ (1.8 g, 29.16 mmol) を加え、還流加熱した。1 時間後、反応混合物をセライトパッドでろ過し、ろ液を真空濃縮し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィ (中性 Al₂O₃, NH₃ 水溶液 / MeOH / CH₂Cl₂, 1 : 20 : 80) により精製し、標題化合物を得た。

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

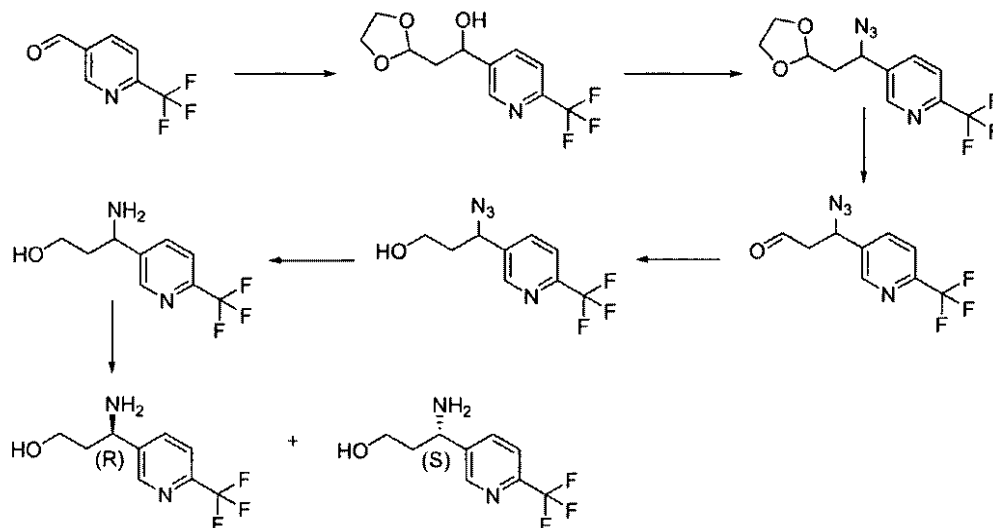
【0316】

中間体 11 および 12

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

【0317】

【化 3 3】



10

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

6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアルデヒド (23.5 g , 0.134 mol) のテトラヒドロフラン (500 mL) 懸濁液に、0 で、窒素の雰囲気下、テトラヒドロフラン (400 mL , 0.20 mol) 中の 0.5 M (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イルメチル) - マグネシウムブロマイド溶液を加え、反応系を室温に温め、次いで一晩還流した。反応混合物を室温に冷却し、水でクエンチした。水層を EtOAc で抽出し、有機層を合わせ、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (0 - 50 % EtOAc / ヘキサン) によって精製し、黄色油状物を得た。

20

【 0 3 1 8 】

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

トルエン (40 mL) 中の 2 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エタノール (18.54 g , 0.070 mol) およびジフェニルホスホン酸アジド (36 mL , 0.17 mol) の混合物を 0 に冷却し、純 1 , 8 - ジアザピシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (25 mL , 0.17 mol) を加えた。反応混合物を 0 で 2 時間、次いで 20 で一晩攪拌した。混合物を水および 5 % HCl で洗浄した。水相を CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機層を真空濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (0 - 100 % EtOAc / ヘキサン) によって精製し、無色油状物を得た。

30

【 0 3 1 9 】

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

5 - (1 - アジド - 2 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) エチル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン (7.44 g , 25.8 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液を、0 で、20 % HCl 水溶液 (60 mL) を用いて処理した。混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。反応が完了した後、エチルエーテルを加え、有機層を分離し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、粗油状物を得、さらに精製しなかった。

40

【 0 3 2 0 】

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

攪拌した粗 3 - アジド - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) プロパノール (5.0 g , 20.5 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に、0 で、ナトリウムテトラヒドロボレート (1.52 g , 40.1 mmol) を加えた。

50

混合物を室温で10分攪拌した。反応が完了した後ブラインを加え、混合物をエーテルで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮し、粗油状物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、明黄色油状物を得た。

【0321】

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

3 - アジド - 3 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)プロパン - 1 - オール (7 . 29 g , 29 . 6 mmol)、酢酸エチル (320 mL) および 10 % Pd - C (3 . 2 g) の混合物を H_2 (1 気圧) 下で一晩攪拌した。触媒をろ取り、ろ液を濃縮し、標題生成物を得た。

10

【0322】

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

3 - アミノ - 3 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)プロパン - 1 - オールラセミ体 (1 . 10 g , 5 . 00 mmol) を、キラル HPLC (条件 : キラル PAK AD - H カラム , 20 × 250 mm , ヘキサン / EtOH [88 : 12] : 20 mL / 分で , UV : 230 nm で) により分割し、(S) - 3 - アミノ - 3 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)プロパン - 1 - オールと (R) - 3 - アミノ - 3 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)プロパン - 1 - オールとを得た。分析用キラル HPLC : キラル PAK AD - H カラム , 250 × 4 . 6 mm , ヘキサン / EtOH [90 : 10] : 1 . 0 mL / 分で , UV : 230 nm で ; (S) - 異性体の保持時間 : 18 . 68 分 (> 99 % ee) ; (R) - 異性体の保持時間 : 23 . 56 分 (> 99 % ee) 。

20

【0323】

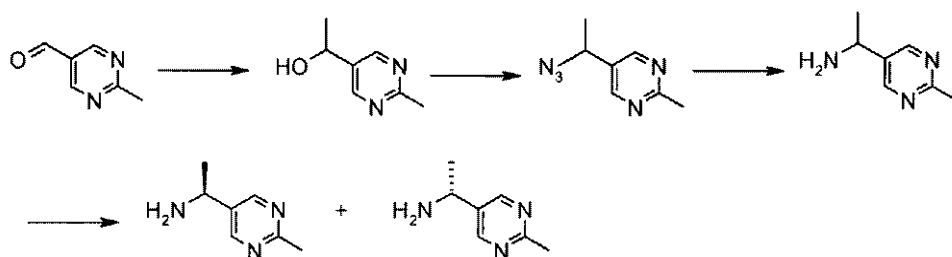
中間体 13 および 14

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

【0324】

【化34】

30



A) 2 - メチルピリミジン - 5 - カルバルデヒド

攪拌したアセトアミジン塩酸塩 (19 . 4 g , 0 . 20 mol) およびピナミニウム塩 (48 . 91 g , 0 . 183 mol) のアセトニトリル (240 mL) スラリーに、40 重量 % の NaOH 水溶液 (27 . 4 g , 0 . 274 mol) を 30 分かけて加えた。添加が完了した後得られた反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を真空濃縮し、水 (250 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 250 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (0 - 100 % EtOAc / ヘキサン) によって精製し、白色固体を得た。

40

B) 1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル)エタノール

攪拌した 2 - メチルピリミジン - 5 - カルバルデヒド (5 . 00 g , 38 . 9 mmol) のテトラヒドロフラン (85 mL) 溶液に、33 mL の 1 . 4 M メチルマグネシウムブロマイドのテトラヒドロフラン溶液を、0 でゆっくり加えた。混合物を室温で 1 時間攪

50

拌し、次いで水 (5 0 m L) でクエンチし、E t O A c (3 × 2 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (0 - 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製し、無色油状物を得た。

C) 5 - (1 - アジドエチル) - 2 - メチルピリミジン

攪拌したトルエン (5 4 . 5 m L) 中の 1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) エタノール (2 . 4 8 g , 1 7 m m o l) およびジフェニルホスホン酸アジド (9 . 3 m L , 4 1 m m o l) の混合物に、0 で、純粋 1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (6 . 2 m L , 4 1 m m o l) を加えた。反応混合物を 0 で 3 0 分攪拌し、次いで室温で一晩攪拌した。混合物を E t O A c (1 0 0 m L) で希釈し、水 (1 0 0 m L × 2) で洗浄した。有機層を真空濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (0 - 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製し、無色油状物を得た。

10

D) 1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) エタンアミン

5 - (1 - アジドエチル) - 2 - メチルピリミジン (2 . 2 0 g , 1 2 . 8 m m o l) 、酢酸エチル (1 7 0 m L) および炭素 (1 . 3 2 g) 上の 1 0 % パラジウムの混合物を、水素 (1 気圧) 下で一晩攪拌した。混合物をろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (0 - 5 0 % M e O H / E t O A c 、 1 0 % E t ₃ N を含む) によって精製し、無色油状物を得た。 ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D ₃ O D) : 8 . 7 1 (s , 2 H) , 4 . 1 2 (q , 1 H , J = 6 . 6 H z) , 2 . 6 7 (s , 3 H) , 1 . 4 4 (d , J = 6 . 6 H z , 3 H) 。

【 0 3 2 5 】

20

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

1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) エタンアミンラセミ体 (2 . 7 8 g , 2 0 . 3 m m o l) を、キラル H P L C (サンプル調製 : サンプルを 4 m L の E t O H に溶解 (加熱) し、8 m L のヘキサンを加えた) によって分割した。H P L C 条件 : キラル P A K A D - H カラム 0 で [氷浴] , 2 0 × 2 5 0 m m , ヘキサン / E t O H / E t ₂ N H [8 5 : 1 5 : 0 . 0 3] : 2 0 m L / 分で , U V 検出 : 2 3 0 n m で) (S) - 1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) エタンアミン (1 . 1 9 g , > 9 9 % e e) および (R) - 1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) エタンアミン (1 . 1 6 g , > 9 9 % e e) を得た。

30

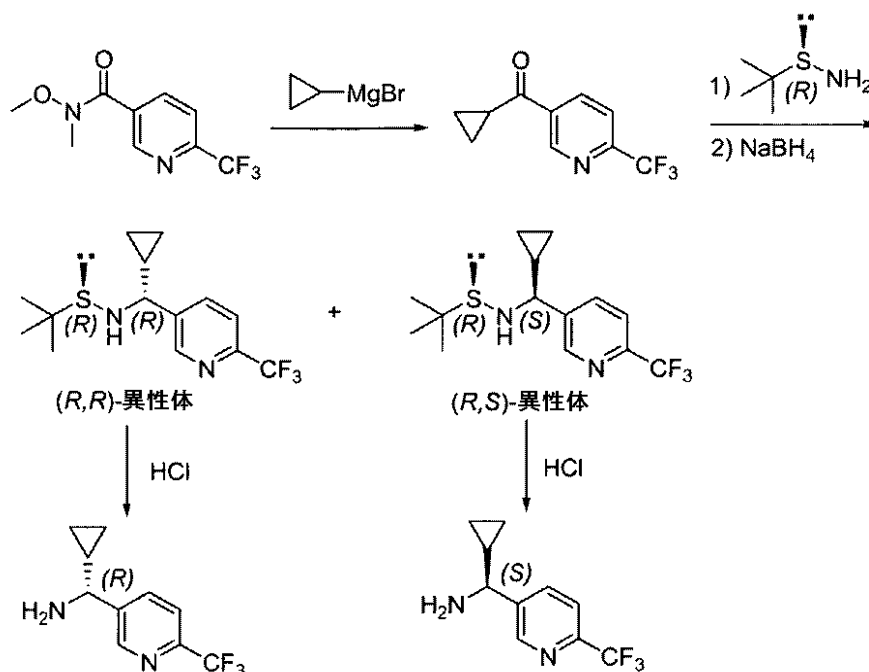
【 0 3 2 6 】

中間体 1 5 および 1 6

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

【 0 3 2 7 】

【化 3 5】



10

A) シクロプロピル(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メタノン

20

攪拌したN-メトキシ-N-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(1.00g, 4.27mmol)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液に、0℃で、テトラヒドロフラン(20mL, 0.01mol)中の0.5Mのシクロプロピルマグネシウムプロマイドを、15分で滴下した。混合物を0℃で30分、次いで室温で一晩攪拌した。反応を1NのHClでクエンチした。溶剤をポンプで除去し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機物を合わせ、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮し、粗褐色油状物を得た。粗生成物をシリカゲルカラム(0-60%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、淡黄色固体を得た。

【0328】

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

30

攪拌したTi(OEt)₄(1.1mL, 5.5mmol)およびシクロプロピル(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メタノン(0.84g, 3.9mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、N₂下、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(0.57g, 4.7mmol)を加えた。混合物を70℃に加熱し、一晩加熱した。混合物を室温に、次いで-78℃に冷却し、-78℃のナトリウムテトラヒドロボレート(0.49g, 13mmol)の20mLのTHF溶液をゆっくりカニキュレで加えた。反応系をゆっくり室温に温め、一晩攪拌し、次いでメタノールでクエンチした。溶液をセライトでろ過し、フィルタケーキを酢酸エチルで洗浄した。ろ液をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、ろ過し、濃縮した。NMRにより、粗物質(0.77g, 62%)約10%のS-異性体が見られた。ジアステレオマをシリカゲルカラム(0-80%酢酸エチル/ヘキサン)により分離した。R,R-異性体(主要)は極性が小さく、一方R,S-異性体はより極性がある。

40

【0329】

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

ジオキサン(2.7mL)中の(R)-N-((R)-シクロプロピル(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニア

50

ミド (0.245 g, 0.765 mmol)、エタノール (2.7 mL) および 4.0 M の塩酸を混合し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応系を油状物になるまで濃縮し、次いで再溶解し、エタノールで 3 回洗浄し、濃縮した。残渣を高真空で一晩乾燥し、白色固体を得た。

【0330】

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

ジオキササン (2.7 mL, 0.011 mol) 中の (S) - N - ((R) - シクロプロピル (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニアミド (0.245 g, 0.000765 mol)、エタノール (2.7 g, 0.059 mol) および 4.0 M の塩酸を混合し、30 分攪拌した。混合物を一晩攪拌した。溶剤を除去し、残渣をエタノールに再溶解した。エタノールでさらに 3 回洗浄した後、混合物を濃縮し、残渣を高真空下で一晩乾燥し、固体を得た。

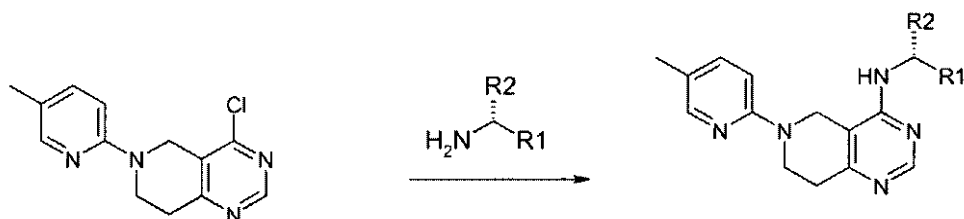
代表的な化合物の合成

方法 A

(ライブラリ合成のための一般的方法)

【0331】

【化36】



N - (CH(R²)R¹) - 置換 [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン誘導体

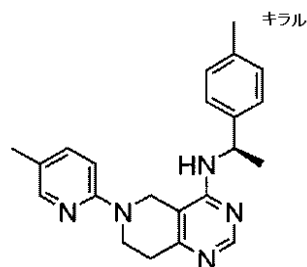
一連の 60 個の標識した 0.5 ~ 2 mL マイクロ波バイアルに、N - (CH(R²)R¹) 置換アミン (0.4 mmol, 5 当量)、攪拌棒および 4 - クロロ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 6 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (20 mg, 0.08 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (40 μL, 0.2 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 溶液を充填した。HCl 塩として供給されたアミン類または側鎖カルボン酸を含むアミン類に、追加のジイソプロピルエチルアミン (5 当量, 65 μL) を加えた。キャップしたバイアルを、電子レンジ中、200 で適正な時間加熱、つまり、立体障害または電子吸引性基のないアミン類は 1.5 時間加熱し、立体障害または電子吸引性基を持つアミン類は 2 時間加熱した。反応バイアルからアリコートを取ることによって反応をモニターし、それらを LC - MS によって分析した。反応 (LC - MS 分析) の終了後、溶剤を遠心分離蒸発により除去し、固体の残渣を DMSO (0.5 ~ 1.0 mL) に溶解した。DMSO 溶液または懸濁液を精製 (水 / アセトニトリル中の 50 mM のジエチルアミンを用いた質量誘発 (mass - trigger) 逆相 HPLC) した。LC - MS および ¹H NMR (DMSO - d₆) を、同定および純度を確認するために記録した。

化合物 34

[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ((R) - 1 - p - トリル - エチル) - アミン

【0332】

【化 3 7】



該化合物を方法 A に従って製造した。

10

LC-MS : 360.4 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.20 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (app d, J = 8.0 Hz, 3H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.41 (明白な五重線, J = 7.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.92 - 3.78 (m, 2H), 2.69 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.51 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0333】

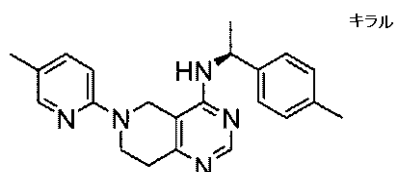
化合物 35

20

[6-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル]-(S)-1-p-トリル-エチル)-アミン

【0334】

【化 3 8】



該化合物を方法 A に従って製造した。

30

LC-MS : 360.1 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.20 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (app d, J = 8.0 Hz, 3H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.41 (明白な五重線, J = 7.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.92 - 3.78 (m, 2H), 2.69 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.51 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0335】

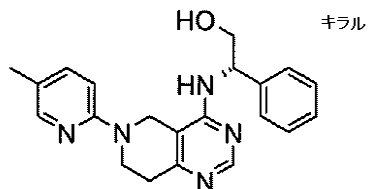
化合物 37

40

(S)-2-[6-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-2-フェニル-エタノール

【0336】

【化 3 9】



該化合物を方法 A に従って製造した。

LC-MS: 362.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.19 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.41 (app d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (app t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.21 (tt, J = 2.0, 7.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 5.4, 8.0 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.91-3.365 (m, 4H), 2.70 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 1H)。

10

【0337】

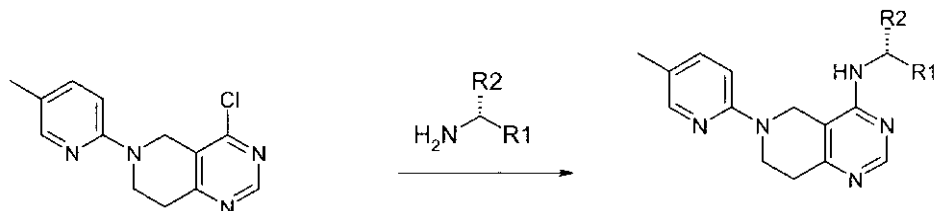
方法 B

(ライブラリ合成のための一般的方法) (代替法)

【0338】

20

【化 4 0】



N - (C(R²)R¹) 置換 [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン誘導体

一連の 50 個の標識した 0.5 ~ 2 mL マイクロ波バイアルに、N - (C(R²)R¹) 置換アミン (0.38 mmol, 5.0 当量)、攪拌棒および 4 - クロロ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 6 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (20 mg, 0.08 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (40 μL, 0.2 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 溶液を充填した。追加の DIEA (65 μL, 5 当量) を、フェノール基を持つアミン類に加えた。キャップしたバイアルを、電子レンジ中、200 で適正な時間加熱し、つまり、立体障害または電子吸引性基のないアミン類は 1.5 時間加熱し、立体障害または電子吸引性基を持つアミン類は 2 時間加熱した。溶剤を遠心分離蒸発により除去し、残渣を DMSO (0.5 ~ 1 mL) に溶解した。DMSO 溶液または懸濁液を精製 (水 / MeCN 中の 50 mM のジエチルアミンを用いた逆相 HPLC) した。LC-MS および ¹H NMR (DMSO-d₆) を、同定および純度を確認するために記録した。

30

40

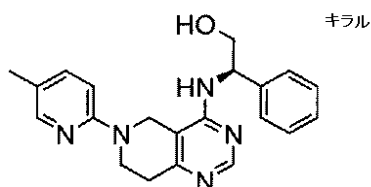
【0339】

化合物 4 1

(R) - 2 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 2 - フェニル - エタノール

【0340】

【化 4 1】



該化合物を方法 B に従って製造した。

LC-MS: 362.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.19 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.41 (app d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (app t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.21 (tt, J = 2.0, 7.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 5.4, 8.0 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.91 - 3.365 (m, 4H), 2.70 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 1H)。

10

【0341】

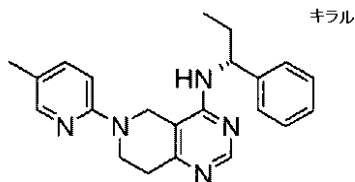
化合物 42

[6-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル]-(R)-1-フェニル-プロピル-アミン

20

【0342】

【化 4 2】



該化合物を方法 B に従って製造した。

LC-MS: 360.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.20 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.42 (app d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 7.19 (tt, J = 2.2, 7.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.21 (app q, J = 8.7 Hz, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 2H), 2.75 - 2.63 (m, 2H), 3.91 - 3.78 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.00 - 1.81 (m, 2H), 0.94 (t, 3H)。

30

【0343】

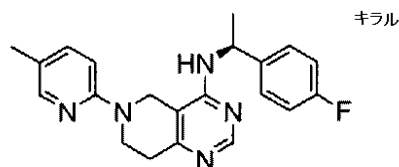
化合物 48

[(S)-1-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-[6-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン

40

【0344】

【化 4 3】



該化合物を方法 B に従って製造した。

LC-MS: 364.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.21 (s, 1H), 8.01 (微細な線を有する s, 1H), 7.48 (dd, J = 2.2, 8.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 3H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.44 (明白な五重線, J = 7.3 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.91 - 3.78 (m, 2H), 2.70 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.53 (d, J = 5.1 Hz, 3H)。

10

【0345】

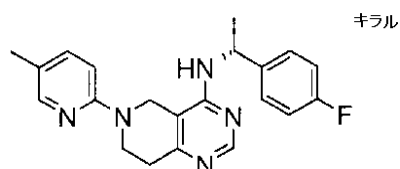
化合物 49

[(R)-1-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-[6-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン

20

【0346】

【化 4 4】



該化合物を方法 B に従って製造した。

LC-MS: 364.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.21 (s, 1H), 8.01 (微細な線を有する s, 1H), 7.48 (dd, J = 2.2, 8.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 3H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.44 (明白な五重線, J = 7.3 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.91 - 3.78 (m, 2H), 2.70 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.53 (d, J = 5.1 Hz, 3H)。

30

【0347】

方法 C

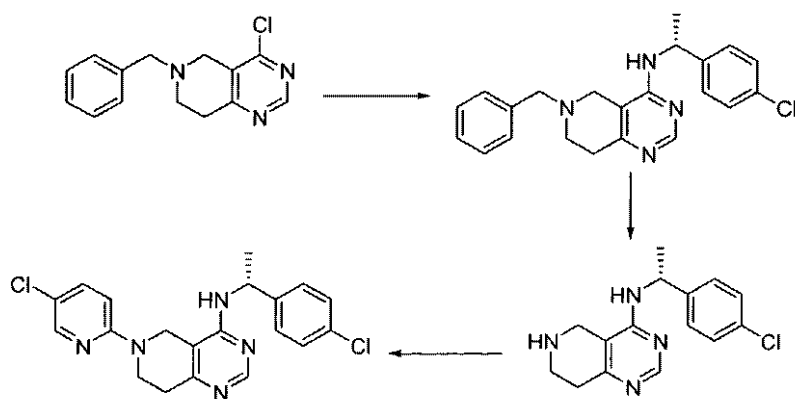
化合物 40

[(R)-1-(4-クロロ-フェニル)-エチル]-[6-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン

40

【0348】

【化 4 5】



10

A) (R) - 6 - ベンジル - N - (1 - (4 - クロロフェニル) エチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン

2 本の 20 mL マイクロ波バイアルに、6 - ベンジル - 4 - クロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (3 . 50 g , 13 . 5 mmol)、(R) - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - エチルアミン (4 . 20 g , 27 . 0 mmol)、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (4 . 7 mL , 27 mmol) およびアセトニトリル (20 mL) の半分を充填し、混合物を電子レンジ中、200 で 2 . 5 時間加熱した。混合物を真空濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 (100 mL) および酢酸エチル (20 mL) に採り、0 . 5 M の NaH_2PO_4 水溶液 (pH 4 , 100 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (0 - 5 % $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$) で精製し、淡黄色泡状物 (4 . 46 g) を得た。LC - MS : , 379 . 5 [M + H] ⁺ ;

20

¹ H NMR (400 MHz , CDCl_3) : 8 . 41 (s , 1 H) , 7 . 40 - 7 . 24 (m , 9 H) , 5 . 40 (p , 1 H , J = 7 . 0 Hz) , 4 . 38 (d , 1 H , J = 7 . 2 Hz) , 3 . 78 および 3 . 73 (AB , 2 H , J = 13 . 2 Hz) , 3 . 36 および 3 . 32 (AB , 2 H , J = 14 . 8 Hz) , 2 . 85 - 2 . 75 (m , 4 H) , 1 . 54 (d , 3 H , J = 6 . 9 Hz) .

【 0 3 4 9 】

30

B) (R) - N - (1 - (4 - クロロフェニル) エチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン

冷却管を付けた 250 mL フラスコに、(R) - 6 - ベンジル - N - (1 - (4 - クロロフェニル) エチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (4 . 43 g , 11 . 7 mmol)、1 , 2 - ジクロロエタン (50 mL)、- クロロエチルクロロホルメート (1 . 5 mL , 14 mmol) および最後に N , N - ジイソプロピルエチルアミン (2 . 4 mL , 14 mmol) を充填し、得られた赤 - 褐色溶液を 60 の油浴に置いた。2 . 5 時間後、追加の - クロロエチルクロロホルメート (2 . 0 mL , 18 . 4 mmol , 1 . 6 当量) を加えた。4 時間後、混合物を褐色油状物に濃縮し、残渣をメタノール (50 mL) に溶解し、還流温度で 1 時間加熱した。冷却後、混合物を真空濃縮し、残渣を 4 / 1 酢酸エチル / CH_2Cl_2 (100 mL) と 0 . 5 M の NaH_2PO_4 水溶液 (100 mL) との間で分配した。有機層を 1 M のクエン酸 (2 x 25 mL) で抽出し、合わせた水層を 50 % KOH 水溶液 (50 mL) で pH > 12 の塩基性とし、 CH_2Cl_2 (250 mL , 50 mL) で抽出した。合わせた CH_2Cl_2 抽出物を乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮し、オレンジ色の固体状泡状物 (4 . 0 g) を得、これを塩基性アルミナカラム (0 - 5 % $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$) で精製し、薄黄色泡状物 (1 . 48 g) を得た。

40

LC - MS : 289 . 4 [M + H] ⁺ ;

¹ H NMR (400 MHz , CDCl_3) : 8 . 42 (s , 1 H) , 7 . 29 (s , 4 H) , 5 . 41 (p , 1 H , J = 7 . 0 Hz) , 4 . 42 (d , 1 H , J = 7 . 1 Hz)

50

, 3.71 および 3.67 (AB, 2H, J = 16.0 Hz), 3.16 (t, 2H, J = 5.8 Hz), 2.74 (t, 2H, J = 5.8 Hz), 1.56 (d, 3H, J = 6.9 Hz)。

【0350】

C) (R) - N - (1 - (4 - クロロフェニル)エチル) - 6 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 4 - アミン

(R) - N - (1 - (4 - クロロフェニル)エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 4 - アミン (80.0 mg, 0.277 mmol)、2 - ブロモ - 5 - クロロピリジン (69 mg, 0.36 mmol)、乾燥トルエン (5 mL)、キサントホス (10 mg, 0.02 mmol)、ナトリウム *tert* - ブトキシド (40 mg, 0.42 mmol)、およびトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (6.3 mg, 0.0069 mmol) の混合物を、N₂ 下、油浴中、100 で 1.5 時間加熱した。混合物をシリカゲルに吸収させ、カラム (0 - 5% MeOH / CH₂Cl₂) で精製し、薄褐色の粉末を得た。

LC - MS : 400.1 [M + H]⁺ ;

¹H NMR (400 MHz, d6 - DMSO) : 8.21 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.73 (dd, 1H, J = 9.1, 2.7 Hz), 7.44 - 7.34 (m, 4H), 7.19 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 5.41 (p, 1H, J = 7.1 Hz), 4.41 および 4.34 (AB, 2H, J = 17.0 Hz), 3.97 - 3.83 (m, 2H), 2.72 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 1.52 (d, 3H, J = 7.0 Hz)。

【0351】

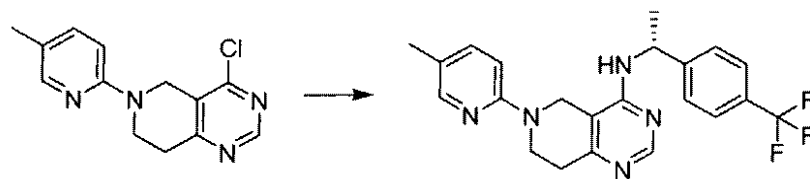
方法 D

化合物 50

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

【0352】

【化 46】



攪拌した (R) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)エタンアミンジヒドロクロリド (44 mg, 0.17 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (73 μL, 0.42 mmol) のアセトニトリル (1.1 mL) 溶液に、4 - クロロ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 6 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル)ピリド[4, 3 - d]ピリミジン (30 mg, 0.1 mmol) を加えた。反応系をキャップし、電子レンジ中、180 で 10 時間加熱した。反応混合物を過剰の水でクエンチし、10 ~ 15 分攪拌した。析出した生成物をろ過し、水洗し、真空オーブンで乾燥し、標題化合物を薄褐色固体として得た。

LC - MS : 415.2 [M + H]⁺ ;

¹H NMR (400 MHz, d6 - CDCl₃) : 8.83 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.54 - 5.47 (m, 1H), 4.37 (q, 2H), 4.06 - 3.76 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.61 (d, 3H)。

【 0 3 5 3 】

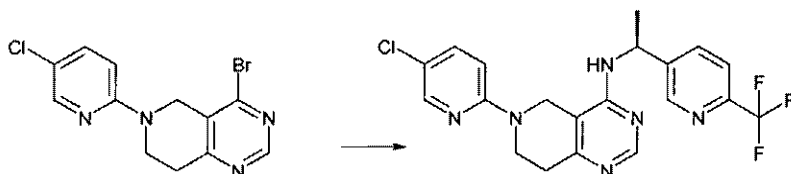
方法 E

化合物 5 1

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

【 0 3 5 4 】

【 化 4 7 】



4 - ブロモ - 6 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 5 m g , 0 . 0 7 7 m m o l) 、 (S) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エタンアミン (7 3 . 0 m g , 0 . 3 8 4 m m o l) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (4 0 . 1 μ L , 0 . 2 3 0 m m o l) およびアセトニトリル (1 . 0 m L) を、 0 . 5 ~ 2 m L マイクロ波バイアルに加えた。混合物を、マイクロ波反応器中、 2 0 0 で 2 . 5 時間反応させた。得られた混合物を C H ₂ C l ₂ で処理し、 1 M の N a H ₂ P O ₄ で洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) し、蒸発させた。

残渣をシリカゲルカラムで精製し、明黄色固体 (1 8 . 6 m g) を得た。

L C - M S : 4 3 5 . 4 [M + H] ⁺ ;

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 7 8 (d , 1 H , J = 2 . 0 H z) , 8 . 4 0 (s , 1 H) , 8 . 1 6 (d , 1 H , J = 2 . 8 H z) , 7 . 8 7 (d d , 1 H , J = 8 . 0 , 2 . 0 H z) , 7 . 6 4 (d , 1 H , J = 8 . 0 H z) , 7 . 5 1 (d d , 1 H , J = 8 . 8 , 2 . 4 H z) , 6 . 7 6 (d , 1 H , J = 8 . 8 H z) , 5 . 5 4 (m , 1 H) , 4 . 8 7 (d , 1 H , J = 6 . 4 H z) , 4 . 4 9 および 4 . 4 4 (A B , 2 H , J = 1 6 . 0 H z) , 3 . 7 9 (t , 2 H , J = 5 . 6 H z) , 2 . 9 4 (t , 2 H , J = 5 . 6 H z) , 1 . 7 0 (d , 3 H , J = 6 . 8 H z) 。

【 0 3 5 5 】

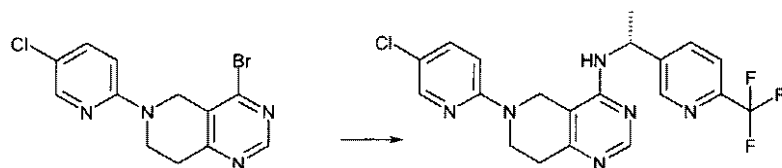
方法 F

化合物 5 2

[6 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [(R) - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - エチル] - アミン

【 0 3 5 6 】

【 化 4 8 】



4 - ブロモ - 6 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (2 5 0 m g , 0 . 7 6 8 m m o l) 、 (R) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エタンアミン (2 1 9 m g , 1 . 1 5 m m o l) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (4 0 1 μ L , 2 . 3 0 m m o l) およびアセトニトリル (0 . 7 5 m L) を、 0 . 5 ~ 2 m L マイクロ波バイアルに加えた。反応系をマイクロ波反応器中、 2 0 0 で 2 . 5 時間加熱した。固体を溶液からろ過し、ア

セトニトリル (2 × 0.5 mL) およびエーテル (2 × 3 mL) で洗浄した (219 mg の明黄色固体)。ろ液を蒸発させ、残渣を CH_2Cl_2 (10 mL) に再溶解し、1 M の NaH_2PO_4 (2 × 8 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、蒸発させ、オレンジ色の固体を得た。粗生成物をカラムで精製し、67 mg の明黄色固体を得た。得られた2つの生成物を合わせた (219 mg + 67 mg)。黄色に着色した不純物のいくらかを除去するため、エチルエーテル (3 mL) を加え、混合物を約1時間攪拌し、次いで溶液を固体からデカントした。固体をエチルエーテル (2 × 2 mL) で洗浄し、薄いベージュの固体 (264 mg, 79% の収率) を得た。

LC-MS: 435.3 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.78 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.40 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.87 (dd, 1H, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.51 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.76 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 5.53 (m, 1H), 4.93 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 4.49 および 4.44 (AB, 2H, J = 16.4 Hz), 3.79 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.94 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 1.70 (d, 3H, J = 7.2 Hz)。

【0357】

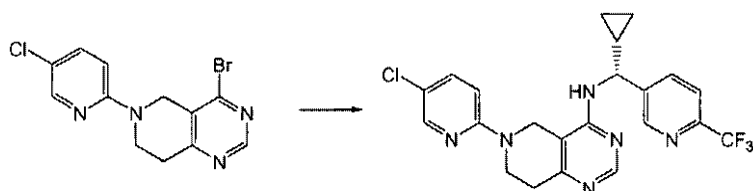
方法 G

化合物 5 3

[6 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [(R) - シクロプロピル - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - メチル] - アミン

【0358】

【化49】



攪拌した (R) - シクロプロピル (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メタンアミンジヒドロクロリド (53 mg, 0.184 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (60 μ L, 0.4 mmol) のアセトニトリル (1.2 mL) 溶液に、4 - ブロモ - 6 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン (30 mg, 0.092 mmol) を加えた。反応混合物をマイクロ波反応器中、180 °C で8時間加熱した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、乾燥 (MgSO_4) し、濃縮し、褐色油状物を得、これを HPLC (セミ分取、30 - 80% 水 / アセトニトリル) を用いて精製し、淡褐色固体 (13 mg) として得た。

LC-MS: 461.0 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.81 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.62 (q, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.86 - 3.69 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 1.33 - 1.28 (m, 1H), 0.77 (d, 2H), 0.55 (q, 2H)。

【0359】

方法 H

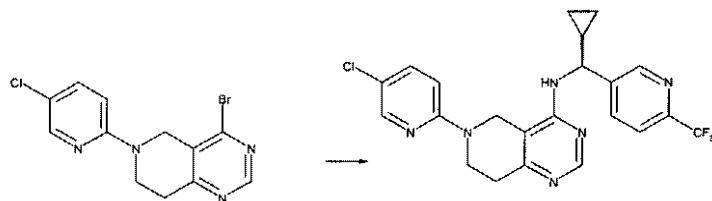
化合物 5 4

[6 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [(S) - シクロプロピル - (6 - トリフルオロ

メチル - ピリジン - 3 - イル) - メチル] - アミン

【 0 3 6 0 】

【 化 5 0 】



攪拌した (S) - シクロプロピル (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) 10
メタンアミンジヒドロクロリド (0.048 g, 0.17 mmol) および N, N - ジイ
ソプロピルエチルアミン (96 μ L, 0.55 mmol) のアセトニトリル (1.8 mL
) 溶液に、4 - ブロモ - 6 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テト
ラヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン (0.045 g, 0.14 mmol) を加えた
。反応系を、電子レンジ中、180 で7時間加熱した。混合物を濃縮し、残渣をシリカ
ゲルカラム、次いでセミ分取 HPLC で精製し、7.8 mg の白色固体を得た。

LC - MS : 459.0 [M + H]⁺ ;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.84 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.5
7 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.81 - 4.63 (m, 3H), 3.83 20
(m, 2H), 3.13 (m, 2H), 1.25 (s, 2H), 0.80 (t, 2H),
0.53 (m, 2H)。

【 0 3 6 1 】

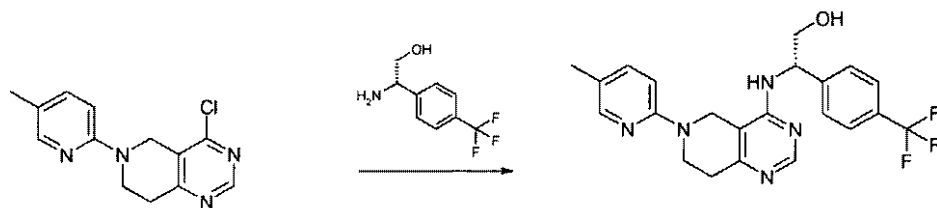
方法 I

化合物 5 5

(S) - 2 - (6 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ
ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル
)フェニル)エタノール

【 0 3 6 2 】

【 化 5 1 】



アセトニトリル (3 mL) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.20 mL
, 1.2 mmol) 中の 4 - クロロ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 6 - (5 - メチル
ピリジン - 2 - イル)ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (150 mg, 0.58 mmol)
および (S) - 2 - アミノ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)エタノール 40
(180 mg, 0.86 mmol) の反応混合物を、マイクロ波反応器中、180 で2
時間加熱した。LC - MS により、アミノアルコールが消費され、塩化物の転換率は約5
0%であることが示された。さらに、(S) - 2 - アミノ - 2 - (4 - (トリフルオロメ
チル)フェニル)エタノール (100 mg) を加え、混合物を160 でさらに2時間マ
イクロ波反応させた。反応混合物を、Na₂CO₃ 水溶液および EtOAc (150 mL
) で処置した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した
。残渣をセミ分取 HPLC によって精製し、白色粉末を得た。

LC - MS : 430.2 [M + H]⁺ ;

¹H NMR (400 MHz, d6 - DMSO) : 8.19 (s, 1H), 8.03 (d
, 1H, J = 2.4 Hz), 7.67 および 7.63 (AB, 4H, J = 8.4 Hz), 50

7.49 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.00 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.39 (m, 1H), 5.08 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 4.40 (s, 2H), 3.90 - 3.71 (m, 4H), 2.71 (m, 2H), 2.18 (s, 3H)。

【0363】

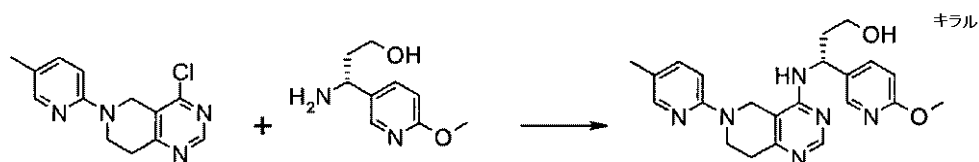
方法O

化合物58

(R)-3-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-[6-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-プロパン-1-オール

【0364】

【化52】



アセトニトリル(2 mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(60 μL, 0.34 mmol)中の4-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロ-6-(5-メチルピリジン-2-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン(45 mg, 0.17 mmol)および(R)-3-アミノ-3-(6-メトキシピリジン-3-イル)プロパン-1-オール(31 mg, 0.17 mmol)(中間体10に関する方法に類似して製造した)の反応混合物を、180 °Cで1時間、マイクロ波照射に供した。反応混合物を濃縮し、セミ分取HPLCで精製し、明黄色泡状物を得た。

LC-MS: 407.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.21 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.75 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.47 (dd, 1H, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.77 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.40 (m, 1H), 4.61 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 4.31 (s, 2H), 3.90 - 3.75 (m, 5H), 3.53 - 3.37 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 4H), 1.99 - 1.89 (m, 1H)。

【0365】

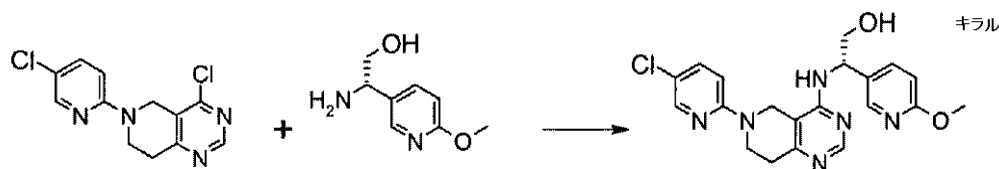
方法P

化合物59

(S)-2-[6-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-2-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-エタノール

【0366】

【化53】



アセトニトリル(2 mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(68 μL, 0.39 mmol)中の4-クロロ-6-(5-クロロピリジン-2-イル)-5,6,7

10

20

30

40

50

, 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (55 mg , 0.20 mmol) および (S) - 2 - アミノ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) エタノール (33 mg , 0.20 mmol) の反応混合物を、180 で2時間、マイクロ波照射に供した。反応混合物を濃縮し、セミ分取HPLC (100 × 20.2 mm , C18カラム ; 25 - 50 % CH₃C - 水 [10 mM の Et₂NH]) で精製し、オフホワイト固体を得た。LC - MS : 413.3 [M + H]⁺ ;

¹H NMR (400 MHz , d6 - DMSO) : 8.24 (s , 1H) , 8.18 (m , 2H) , 7.76 - 7.70 (m , 2H) , 7.08 (d , 1H , J = 9.2 Hz) , 7.03 (d , 1H , J = 7.6 Hz) , 6.77 (d , 1H , J = 8.8 Hz) , 5.31 (m , 1H) , 5.01 (t , 1H , J = 5.6 Hz) , 4.39 (s , 2H) , 3.95 - 3.65 (m , 7H) , 2.72 (m , 2H) 。

10

【 0367 】

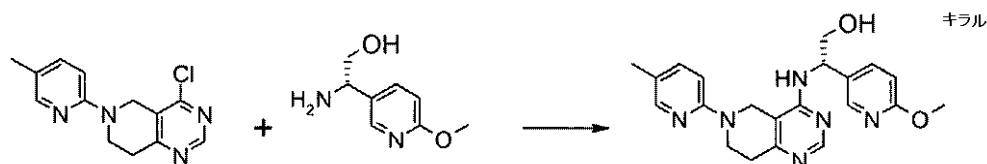
方法 Q

化合物 60

(S) - 2 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - エタノール

【 0368 】

【 化 54 】



20

アセトニトリル (2 mL) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (73 μL , 0.42 mmol) 中の 4 - クロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 6 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (55 mg , 0.21 mmol) および (S) - 2 - アミノ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) エタノール (35 mg , 0.21 mmol) 反応混合物を、180 で2時間、マイクロ波照射に供した。反応混合物を濃縮し、セミ分取HPLC (100 × 20.2 mm , C18カラム ; 25 - 50 % CH₃C - 水 [10 mM の Et₂NH]) により精製し、明黄色固体を得た。

30

LC - MS : 393.3 [M + H]⁺ ;

¹H NMR (400 MHz , d6 - DMSO) : 8.22 (s , 1H) , 8.18 (d , 1H , J = 2.4 Hz) , 8.02 (d , 1H , J = 2.4 Hz) , 7.75 (dd , 1H , J = 8.4 , 2.4 Hz) , 7.47 (dd , 1H , J = 8.8 , 2.4 Hz) , 7.00 (t , 2H , J = 8.8 Hz) , 6.76 (d , 1H , J = 8.4 Hz) , 5.31 (m , 1H) , 5.01 (t , 1H , J = 5.6 Hz) , 4.35 (s , 2H) , 3.90 - 3.65 (m , 7H) , 2.71 (m , 2H) , 2.17 (s , 3H) 。

【 0369 】

方法 R

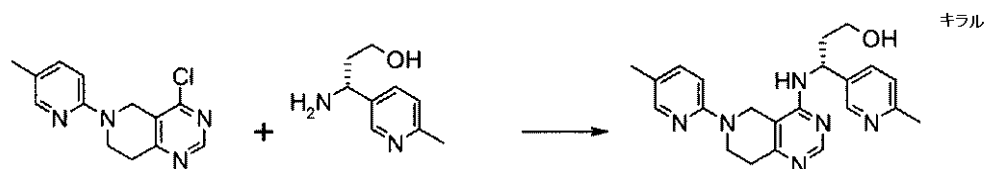
化合物 61

(R) - 3 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - プロパン - 1 - オール

【 0370 】

40

【化 5 5】



アセトニトリル (1 . 5 m L) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (3 1 μ L , 0 . 1 8 m m o l) 中の 4 - クロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 6 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (3 5 m g , 0 . 1 4 m m o l) および (R) - 3 - アミノ - 3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) プロパン - 1 - オール (1 5 m g , 0 . 0 9 0 m m o l) の反応混合物を、180 で2時間、マイクロ波照射に供した。反応混合物を濃縮し、セミ分取 H P L C ((1 0 0 × 2 0 . 2 m m , C 1 8 カラム ; 3 0 - 6 0 % C H ₃ C - 水 [1 0 m M の E t ₂ N H])) により精製し、明黄色泡状物を得た。

L C - M S : 3 9 1 . 4 [M + H] ⁺ .

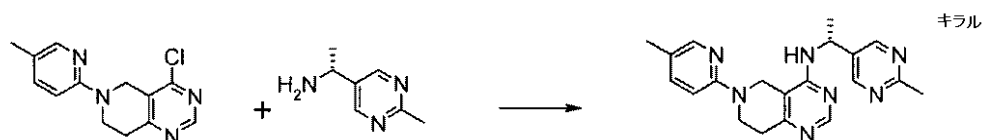
方法 S

化合物 6 4

[6 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - [(R) - 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - エチル] - アミン

【 0 3 7 1 】

【化 5 6】



アセトニトリル (1 m L) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (5 0 0 μ L , 3 m m o l) 中の 4 - クロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 6 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン (1 2 0 m g , 0 . 4 6 m m o l) および (R) - 1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) エタンアミン (1 2 0 m g , 0 . 8 7 m m o l) の反応混合物を、185 で3.5時間、マイクロ波照射に供した。反応混合物を濃縮し、残渣をセミ分取 H P L C (1 0 0 × 2 0 . 2 m m , C 1 8 カラム ; 3 0 - 5 5 % C H ₃ C - 水 [1 0 m M の E t ₂ N H]) により精製し、薄い色のついた固体を得た。

L C - M S : 3 6 2 . 4 [M + H] ⁺ ;

¹ H N M R (4 0 0 M H z , d 6 - D M S O) : 8 . 7 2 (s , 2 H) , 8 . 2 3 (s , 1 H) , 8 . 0 1 (d , 1 H , J = 2 . 4 H z) , 7 . 4 7 (d d , 1 H , J = 8 . 4 , 2 . 4 H z) , 7 . 2 2 (d , 1 H , J = 7 . 6 H z) , 6 . 9 6 (d , 1 H , J = 8 . 4 H z) , 5 . 4 0 (m , 1 H) , 4 . 3 7 および 4 . 3 1 (A B , 2 H , J = 1 6 . 8 H z) , 3 . 8 4 (m , 2 H) , 2 . 7 1 (t , 2 H , J = 5 . 6 H z) , 2 . 5 7 (s , 3 H) , 2 . 1 7 (s , 3 H) , 1 . 5 9 (d , 3 H , J = 7 . 2 H z) .

【 0 3 7 2 】

アッセイ

本明細書で提供される化合物は、カルシウム流入のような細胞ベースのアッセイまたは電気生理学的アッセイを使用して、P2X2およびP2X3受容体に対する結合アッセイのような生化学的アッセイを使用して、評価することができ、あるいは疼痛または泌尿器機能の動物モデルにおいても評価することができる。アッセイの例を、以下に記載する。

【 0 3 7 3 】

プリン受容体 P 2 X 2 および P 2 X 3 は、種々の感覚神経節および交感神経節を含む種

10

20

30

40

50

々の組織、たとえば、後根(DRG)、結節(ND)、三叉神経(TG)および上頤神経節(SCG)で発現し、また平滑筋細胞でも発現する(Burnstock, Trends Pharmacol. Sci. 27:166-76, 2006)。数種の部分では、P2X2およびP2X3受容体は同時発現し、機能的測定により、どちらのホモマー受容体の特性とも異なる特性を持つ、異なる化学構造を持つP2X2/3受容体の存在が実証されている。さらに、P2X3の第一経膜ドメインに縮合するP2X2のN-末端細胞質ドメインを含むキメラ型P2X2/3受容体は、これらのキメラチャネルは、ホモマーP2X2受容体の非減感表現型を増加させながら、ホモマーP2X3受容体の薬理学的プロフィルを保持すると記載されている(Neelandsら、Br. J. Pharmacol. 140:202-10, 2003)。キメラ受容体の非減感表現型挙動は、とりわけ、スクリーニングに有用である。

10

【0374】

P2Xファミリのメンバーは、その活性が、電気生理学的方法を使用すること、またはカルシウム感受性蛍光色素を使用してカルシウムイオン流入を測定することの特徴とすることができるリガンド作動性非選択性カチオンチャネルである。ATPのようなアゴニスト、または、 γ -メチレンアデノシン5'-三リン酸(γ -MeATP, Sigma-Aldrich)のようなATP類縁体の適用により、チャネルが開き、電流およびカルシウム流入が起こる(Bianchiら、Eur. J. Pharmacol. 376:127-38, 1999)。

【0375】

20

本明細書で提供される化合物は、ATP、 γ -MeATPまたは他のアゴニストによるチャネル開口に影響する能力を測定することにより、P2X3およびP2X2/3受容体での拮抗剤活性を試験することができる。受容体活性の機能試験として、(i)カルシウム感受性色素の蛍光強度によって測定されるカルシウムイオン流入および(ii)電気生理学的方法により測定されるチャネル開口に起因するイオン流出が挙げられるが、これらに限定されない。これらの方法は、関連する受容体が、哺乳類のまたは両性類の細胞において非相同的に発現する場合、チャネル機能を評価するために使用することができる。また、これらの方法は、ゲッ歯類の原発性神経細胞、他の哺乳類の原発性細胞、および興味のある受容体を正常に発現する細胞株において、本明細書で提供される化合物を評価するために使用することもできる。

30

【0376】

さらに、化合物は、生化学的アプローチを用いて、P2X3およびP2X2/3受容体を結合する能力を評価することもできる。

【0377】

また、化合物は、受容体がある役割(たとえば、膀胱求心シグナリング(afferent signaling)、感覚神経疼痛感覚)を持つことが公知である場合、感覚および自律神経系シグナリングを調整する能力を評価することもできる。最後に、本明細書で提供される化合物は、神経因性、炎症性または内臓疼痛モデル、尿失禁モデルのような、当業者に公知の関連のある動物モデルを用い、インビボで試験することができる。

【0378】

40

以下の生物学的実施例は、本明細書で提供された化合物、医薬組成物および方法を説明するために提供されるものであり、どのような方法でも、その範囲を限定するように解釈すべきでない。

【0379】

カルシウム取り込みアッセイ

クローンおよび細胞株：

ヒトP2X3(受託番号NM__002559)、P2X2(受託番号NM__170682)、Rat P2X3(受託番号NM__031075)およびP2X2(受託番号NM__053656)を、哺乳類の発現ベクター(たとえば、pcDNA5/TOまたはpcDNA3 Invitrogen)にクローン化する。ヒトP2X2/3キメラクローンは

50

、Neelandsらが記載するように製造し、次いで先のように、発現ベクターにクローン化する。受容体は、標準脂質媒介トランスフェクションを使用する一過性のトランスフェクションを介して、または各受容体の安定な形質転換体を製造することによって、細胞内（たとえば、HEK293または1321N1（ECCCから入手））で発現する。P2X2/3ヘテロマー受容体の発現に関し、P2X3発現ベクターは、先に安定にP2X2を発現している細胞株に、安定にトランスフェクトされる。P2X2/3ヘテロマー機能は、薬理学的方法を使用して単離する。細胞株は、DMEM+5%Glutamax、選択的抗生物質は適正な濃度、および10%熱不活性FBS中に保持する。

【0380】

P2X拮抗剤アッセイ：

10

P2X受容体での化合物の機能的活性は、アゴニスト誘発カルシウム流入を阻止する能力を測定することにより決定する。化合物のP2X2/3キメラ、P2X3ホモマーまたはP2X2/3ヘテロマーに対する拮抗剤活性を試験する。各スクリーニングの初日、アゴニストEC₅₀を測定する。引き続き、刺激剤として所定のアゴニスト濃度（細胞株に依りEC₅₀₋₉₀）を使用して、化合物%阻害またはIC₅₀を測定する。使用するアゴニストは、MeATP、ATPまたは他のATP類縁体である。化合物を、1pM~10μMの範囲の濃度で試験してもよい。

【0381】

拮抗剤活性を試験するため、適正な受容体を発現する細胞を、96または384ウェルプレートに、アッセイの18~24時間前に、播種する。アッセイの第一日目、10mMまでのサブメントCaCl₂を含むハンス緩衝塩溶液（HBSS）中で、細胞に、カルシウム感受性蛍光色素（たとえば、Fluo-4洗浄試薬なし-Invitrogen cat#F36206、またはBD（商標）PBXカルシウムアッセイキット-BD cat#640175）を負荷する。プレートを37℃で培養し、次いで室温で平衡にした。アゴニスト誘発カルシウム流入の拮抗作用は、蛍光イメージプレートリーダー（たとえば、FLIPRETETRA, Molecular Devices, Sunnyvale, CA）を使用して測定する。アッセイは、2つのステージ、前処理フェーズ、次いで処理フェーズを含む。化合物は、以下のように試験することができる。前処理フェーズでは、1X試験化合物の最終濃度を達成するために、HBSS中の50μLの3X濃度の試験化合物を、100μLの色素負荷媒体を含む細胞に加える。処理フェーズでは、前処理後の設定されたインターバル（1~30分）で、50μLの1X試験化合物+4Xアゴニスト溶液を加え、1X化合物および1Xアゴニストの最終濃度とする。0.1~3秒インターバルで、494nmの励起波長および515nmの発光波長を用い、蛍光強度を測定する。応答は、（アゴニスト添加後の蛍光ピーク）-（処理前のベースライン蛍光強度）として測定した。阻害率を以下のように計算する。

20

30

【0382】

【化57】

$$\text{阻害率} = 1 - \frac{(\text{化合物の応答} - \text{コントロールの応答})}{(\text{アゴニスト応答} - \text{コントロール応答})} \times 100$$

40

IC₅₀値は、GraphPad Prismを使用する4パラメータ・ロジスティック・フィットで用量応答データを分析して求める。

【0383】

電気生理学的実験

ホールセルパッチクランプ：

ホールセル記録を、Multiclamp700AパッチクランプアンプおよびClampex収集プログラム（Molecular Devices社）を使用して行う。ホールセル記録を、P2X3および/またはP2X2発現ベクターで、安定にまたは一過的にトランスフェクト1321N1またはHEK細胞から得る。溶液は、1~3秒間、重力

50

流動 8 - バルブデリバリーシステムによって、またはミリ秒の間、高速交換 Dynaflo 灌流システム (Cell electric on 社) を使用して与える。内部ピペット溶液は、140 mM の塩化セシウム、10 mM の EGTA および 5 mM の pH 7.2 の Hepes を含んでもよく、通常外部溶液は、140 mM の NaCl、5 mM の KCl、1 mM の CaCl_2 、2 mM の MgCl_2 、25 mM の Hepes および 10 mM のグルコースである。濃度 - 応答曲線は、1 ~ 3 分インターバルでのアゴニストの短い適用に応答して電流を記録することによって得、ここで、正則外部溶液をインターバルの間灌流させる。阻害曲線を得るため、アゴニスト + 拮抗剤の短い適用の前に、規定した時間、拮抗剤を細胞に事前に適用する。拮抗剤の事前適用およびアゴニスト + 拮抗剤適用時間は、全試験濃度シリーズに関し一定である。アゴニストが誘発された電流を、電圧を -60 または -80 ミリボルトに固定した細胞で測定する。IC₅₀ 値は、GraphPad Prism または Origin を使用する 4 パラメータ・ロジスティック・フィットで用量応答データを分析して求める。

10

【0384】

自動二極電極電位クランプ記録：

ゼノブス卵母細胞 (Nasco) を、コラゲナーゼ (Worthington, 2 mg/ml) を使用して酵素解離によって単離する。次いで、卵母細胞に、P2X3、P2X2、または P2X2 および P2X3 mRNA の混合物を個別に注射する。各卵母細胞は、約 0.01 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ の濃度の約 64 nM の RNA 水溶液を受ける。注射された卵母細胞は、96 (単位は mM) の NaCl、2 の KCl、1 の MgCl_2 、1 ~ 5 の CaCl_2 および 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のゲンタマイシンを含む 16 の標準的卵母細胞培養溶液、ND96 に保存される。P2X チャンネル開口により起こるアゴニスト誘発電流は、卵母細胞で、注射後 1 ~ 5 日で観察される。自動記録のために、8 個の卵母細胞を記録チャンバに置く。3 M の KCl 溶液を満たした時、各卵母細胞を 0.5 ~ 1 M の抵抗を持つ 2 個のガラス電極で刺入する。電極向上および卵母細胞の刺入は、ソフトウェアコントロール (OPUSXPRESS 1.1, Molecular devices 社) 下にある。溶液を、96 ウェルプレートで調製し、卵母細胞記録チェンバーに、8 チャンネルピペッターにより、ロボットでピペットする。拮抗剤による阻害を、アゴニストだけが存在する場合におけるピーク電流と比較して、試験化合物の存在下で卵母細胞をアゴニストで刺激した場合に残る電流の % を計算して求める。卵母細胞に対する溶液適用のシーケンスは、以下の通りである。まず、特定の濃度 (たとえば、EC₅₀、EC₈₀ または EC₉₀) のアゴニストを加え、最大応答を引き出す。パルスの後、卵母細胞を ND96 で数分間洗浄する。次いで、試験化合物を特定の濃度で加え、次いで該化合物をアゴニストとともに同じ濃度で加える。化合物の濃度は、0.3 ~ 10,000 nM の範囲である。IC₅₀ 値は、GraphPad Prism または Origin ソフトウェアを使用する 4 パラメータ・ロジスティック・フィットを使用して、用量 - 応答データを分析することによって求める。

20

30

【0385】

手動二極電極電位クランプ：

個々の卵母細胞を、2 個の電極を用い手動で刺入し、アゴニスト誘発電流を、卵母細胞 クランプアンプ (Warner Instrument 社) および Clampex (Molecular Devices 社) 収集ソフトウェアを使用して測定する。溶液を重力流れを使用して送達し、先のように適用する。アゴニスト誘発電流を、拮抗剤の不存在下および存在下で測定する。拮抗剤を連続濃度で試験し、先に記載するように阻害曲線を得る。

40

【0386】

選択性スクリーン：

P2X3 および / または P2X2 / 3 活性を阻害する化合物に関し、特異的な P2X ファミリーメンバーの選択性を求めるために、他の P2X 受容体に対する活性を試験する。アッセイされるべき受容体のリストとして、P2X1、P2X2、P2X4、P2X5、

50

P 2 X 6 および P 2 X 7 が挙げられるが、これらに限定されない。選択性決定に使用されるアッセイの種類として、1) 関連受容体を非相同的に発現する細胞におけるアゴニスト誘発カルシウム流入、2) 関心のある受容体を非相同的に発現する哺乳類細胞またはゼノプス卵母細胞における受容体阻害の電気生理学的測定が挙げられる。方法およびデータ分析は、P 2 X 3 および P 2 X 2 / 3 に関してさきに記載したものに類似する。

【0387】

放射性リガンド結合：

放射性リガンド実験は、P 2 X 3 ホモマーおよび P 2 X 2 / 3 ヘテロマー受容体に関する試験化合物の親和性を測定するために行う。また、これらの測定は、拮抗作用のメカニズムに対する貴重な洞察も提供する。P 2 X 3 および P 2 X 2 / 3 受容体に関する放射性リガンド結合実験のために使用される一般的方法論は、Jarvisら、J. Pharm. Exp. Ther. 10: 407-16, 2004に記載されている。

【0388】

簡単に言うと、細胞膜を P 2 X 3 または P 2 X 2 / 3 受容体を一過的にまたは安定的に発現する細胞から調製する。細胞を密集状態で成長させ、洗浄し、分離し、ペレットとして - 80 で使用するまで保存する。ある測定では、膜調整中の ATP 媒介受容体感度低下を最小限にするため、膜調整中に、アピラーゼまたはヘキソキナーゼ (Sigma-Aldrich) の添加が必要な場合もある。膜は、細胞ペレットを均質化緩衝液に再懸濁し、均質化し、遠心分離し、膜ペレットを得る。総タンパク濃度は、標準的な方法を使用して測定する。

【0389】

置き換え結合測定は、Jarvisら出典の手順を使用して行う。最適条件下、リガンド競合実験を、放射性リガンド ([3H] A - 317491, Abbott)、または他の高親和性放射性リガンド、および結合緩衝液中の試験化合物の種々の異なる濃度を使用して行う。リガンド飽和測定は、種々の濃度の放射性リガンドを使用して行う。全ての結合反応は、ガラスファイバーフィルタを通す急速ろ過によって停止する。膜を洗浄し、シンチラントで培養し、シンチレーションカウンタで計測する。IC50値は、4パラメータロジスティック Hill 式を使用して求める。

【0390】

薬物代謝および薬物動態

Caco-2 透過性：

Caco-2 透過性は、Yee, Pharm. Res. 14: 763-6, 1997に記載する方法に従って測定する。Caco-2細胞を、フィルタ支持体 (Falcon HTS 複数ウェル挿入システム) 上で14日間成長させる。培養培地を頂端区画および基底区画の両方から取除き、単層を、前もって温めた 0.3 ml の頂端の緩衝液および 1.0 ml の基底の緩衝液を用い、50 サイクル/分で振盪する水浴中、37 で 0.75 時間予備培養する。頂端の緩衝液は、ハンクスバランス塩溶液、25 mM の D - グルコース一水和物、20 mM の MES 生物学的緩衝液、1.25 mM の CaCl₂ および 0.5 mM の MgCl₂ (pH 6.5) で構成される。基底の緩衝液は、ハンクスバランス塩溶液、25 mM の D - グルコース一水和物、20 mM の HEPES 生物学的緩衝液、1.25 mM の CaCl₂ および 0.5 mM の MgCl₂ (pH 7.4) で構成されている。予備培養の最後で、培養液を取除き、緩衝液中の試験化合物溶液 (10 μM) を、頂端区画に加える。挿入片を新しい基底の緩衝液を含むウェルに移し、1時間培養する。緩衝液中の薬物濃度を、LC/MS 分析によって測定する。

【0391】

流出速度 (F, 質量/時間) は、受け取り側の基質の見かけの累積量 (cumulative appearance) の勾配から計算し、見かけの透過性係数 (Papp) は、以下の等式から計算する

$$Papp (cm / 秒) = (F * VD) / (SA * MD)$$

(式中、SA は、トランスポートの表面積 (0.3 cm²) であり、VD は、ドナー体積

(0.3 ml)であり、MDは、 $t = 0$ でのドナー側の薬物の総量である。)全てのデータは、2個の挿入片の平均で表わす。単層整合性(monolayer integrity)は、Luciferイエロートランスポートにより測定した。

【0392】

ヒトドフェチリド結合:

HERG生成物を発現するHEK-293細胞の細胞ペーストは、25で、pH7.5に調整された10倍容量の50 mMのトリス緩衝液に、1 mMの $MgCl_2$ 、10 mMのKClを含む2 MのHClとともに、懸濁することができる。細胞は、ポリトロンホモジナイザ(最大出力で20秒間)を使用し均質化し、4、48、000 gで20分間遠心する。ペレットを、同じ方法でもう一度、再懸濁し、均質化し、遠心する。得られた上澄みを廃棄し、最終ペレットを再懸濁(10倍容量の50 mMのトリス緩衝液)し、最大出力で20秒間均質化する。膜均質化物を小分けし、-80で使用するまで保存する。アリコートをし、タンパク質アッセイ迅速キットおよびARVO SXプレートリーダー(Wallac)を使用するタンパク質濃度測定に使用する。操作の対象、ストック溶液および装置は全て、いつも氷上に保つ。飽和アッセイに関し、実験は、総容量200 μ lで行う。飽和は、20 μ lの[3H]-ドフェチリドおよび160 μ lの膜均質化物(1ウェル当たり20~30 μ gのタンパク質)を、室温で60分間、ドフェチリドの不存在下、または10 μ Mのドフェチリドを最終濃度(20 μ l)の存在下で培養し、それぞれ、総結合または非特異的結合に関し測定する。培養は全て、スカトロン細胞回収機を使用し、ポリエーテルイミド(PEI)に浸漬したガラスファイバーフィルタ紙上で急速真空ろ過し、次いで50 mMのトリス緩衝液(pH7.5、25で)で2回洗浄することにより、停止する。受容体結合放射活性を、Packard LS計測器を使用する液体シンチレーションカウントによって定量化する。

【0393】

競合アッセイに関して、化合物は、96ウェルポリプロピレンプレート中で、4点希釈として、セミログフォーマットを用いて希釈する。全ての希釈は、先ずDMSOで、次いで1 mMの $MgCl_2$ 、10 mMのKClを含む50 mMのトリス緩衝液(pH7.5、25で)に移して、最終DMSO濃度が1%となるように行う。化合物は、アッセイプレート(4 μ l)3組に分取する。総結合および非特異性結合ウェルを、それぞれ、6ウェルに、最終濃度で、ビヒクルおよび10 μ Mのドフェチリドとして準備する。放射性リガンドを、5.6 \times 最終濃度で調製し、この溶液を各ウェル(36 μ l)に加える。アッセイを、YSiポリ-L-リシンシンチレーション近接アッセイ(SPA)ビーズ(50 μ l, 1 mg/ウェル)および膜(110 μ l, 20 μ g/ウェル)を添加することにより、開始する。培養を室温で60分続ける。ビーズを沈降させるために、プレートを室温でさらに3時間培養する。受容体結合放射活性を、WALLAC MICROBETAプレートカウンタを計測することによって定量化する。

【0394】

HERGアッセイ:

HERGカリウムチャネルを安定的に発現するHEK293細胞を、電気生理的測定のために使用する。HEK細胞におけるこのチャネルの安定なトランスフェクションに関する方法論は、他(Zhouら, Biophys. J. 74: 230-41, 1998)で見出すことができる。実験の日の前、細胞を培養フラスコから採取し、10%ウシ胎児血清(FCS)を含む標準最小必須培地(MEM)培養液中のカバーガラスの上に置く。置かれた細胞を、95% O_2 /5% CO_2 の雰囲気中で37に保たれた培養器中に保存する。細胞は、採取から15~28時間の間で測定する。

【0395】

HERG電流を、ホールセルモードで、標準的なパッチクランプ技術を使用して測定する。実験の間、細胞を、以下の組成(mM); $NaCl$, 130; KCl , 4; $CaCl_2$, 2; $MgCl_2$, 1; グルコース, 10; HEPES, 5; NaOHでpH7.4の標準外部溶液で表面灌流する。ホールセル記録は、以下の組成物(mM); KCl , 13

0 ; M g A T P , 5 ; M g C l ₂ , 1 . 0 ; H E P E S , 1 0 ; E G T A 5 , K O H で p H 7 . 2 の標準内部溶液を満たした時、パッチクランプアンプおよび 1 ~ 3 M の抵抗を持つパッチピペットを使用して行う。アクセス抵抗が 1 5 M 未満で、シール抵抗が > 1 G の細胞のみを、さらなる実験に使用することを認める。直列抵抗競合は、最大 8 0 % まで適用した。リークサブトラクション (l e a k s u b t r a c t i o n) は行わない。しかし、許容しうるアクセス抵抗は、記録された電流の大きさおよび安全に使用することができる直列抵抗競合のレベルに依存する。ホールセル構成の達成およびピペット溶液を含む細胞透析に十分な時間 (> 5 分) の後、標準的な電圧プロトコルを細胞に加え、膜電流を誘発する。電圧プロトコルは、以下の通りである。膜を、1 0 0 0 m s 間、- 8 0 m V ~ + 4 0 m V の保持電位から脱分極する。この後、電圧ランプ (速度 : 0 . 5 m V / m s e c) を下げ、保持電位に戻した。電圧プロトコルを、実験中、連続して 4 秒毎 (0 . 2 5 H z) に、細胞に加えた。ランプの間、- 4 0 m V 付近で引き出されるピーク電流の振幅を測定する。安定な誘発電流応答が、外部溶液で得られれば、ビヒクル (標準外部溶液中 0 . 5 % の D M S O) をぜん動ポンプにより 1 0 ~ 2 0 分間加える。ビヒクルコントロール条件で誘発電流応答の振幅において最小変化がある場合、0 . 3 、 1 、 3 、 1 0 m M のいずれかの試験化合物を、1 0 分間加える。該 1 0 分間には、溶液が溶液貯蔵部から管を通りポンプを介し記録チャンバに供給される時間を含む。細胞を化合物溶液に曝露する時間は、チャンバウエル中の薬物濃度が実行しようとする濃度に達した後、5 分を超える。回復性を判断するために、1 0 ~ 2 0 分間の後続洗浄がある。最後に、非感受性内在電流を評価するために、細胞をドフェチリド (5 m M) 、特異的 I k r 遮断剤の高用量に曝露する。

【 0 3 9 6 】

実験は全て、室温 (2 3 ± 1) で行う。誘発された膜電流を、コンピュータ上のオンラインで記録し、5 0 0 ~ 1 K H z (ベッセル : - 3 d B) でフィルタにかけ、パッチクランプアンプおよび特定のデータ分析ソフトウェアを使用して 1 ~ 2 K H z でサンプルする。- 4 0 m V 付近で起こるピーク電流振幅を、コンピュータ上のオフラインで測定する。

【 0 3 9 7 】

振幅 1 0 個の値の相加平均を、ビヒクルコントロール条件下および薬物の存在下で計算する。各実験における I N の低下率を、以下の式 : $I N = (1 - I D / I C) \times 1 0 0$ (式中、I D は、薬物存在下での平均電流値であり、I C は、コントロール条件下での平均電流値である) を使用した正規化電流値によって得た。別の実験を、各薬物濃度、または時間を合わせたコントロールに関して行い、各実験の相加平均を測定の結果として規定する。

【 0 3 9 8 】

ヒト肝臓ミクロソーム (H L M) における半減期 :

試験化合物 (1 μ M) を、9 6 - 深ウェルプレート上で、1 0 0 m M のカリウムリン酸緩衝液 (p H 7 . 4) 中の 3 . 3 m M の M g C l ₂ および 0 . 7 8 m g / m L の H L M (H L 1 0 1) を用い、3 7 °C で培養する。反応混合物を 2 つの群、非 P 4 5 0 群および P 4 5 0 群に分ける。N A D P H は、P 4 5 0 群の反応混合物にのみ加える。P 4 5 0 群のサンプルのアリコートは、0、1 0、3 0 および 6 0 分の時点で集め、ここで、0 分時点は、N A D P H が P 4 5 0 群の反応混合物に加えられた時点と言う。非 P 4 5 0 群のサンプルのアリコートは、- 1 0 および 6 5 分の時点で集める。集めたアリコートを、内部標準を含むアセトニトリル溶液で抽出する。析出したタンパク質を、遠心分離 (2 0 0 0 r p m、1 5 分) で沈降させる。上澄み中の化合物濃度を、L C / M S / M S システムにより測定する。半減期の値を、化合物 / 内部標準のピーク面積の自然対数対時間をプロットすることにより得る。点を通る最良適合の線の勾配から、代謝の速度 (k) が得られる。これを、以下の式 :

$$\text{半減期} = \ln 2 / k$$

を使用して、半減期値に変換する。

【0399】

インビボ効力アッセイ

P2X3、P2X2/3拮抗剤は、神経因性、炎症性および内臓疼痛モデル、および膀胱機能モデルを始めとするヒト疾患の種々の動物モデルで試験してもよい。P2X3拮抗剤は、特定のモデルおよび化合物のPK特徴に依り、モデルの誘発の前または後に投与してもよい。投与経路としては、腹腔内(i.p.)、皮下的(s.c.)、経口(p.o.)、経静脈内(i.v.)、クモ膜下(i.t.)、または足底内を挙げるができる。これらの測定の終点としては、以下の記載するモデルに見合った、機械的な異痛症、熱的な痛覚過敏症、冷異痛症、ホルマリン誘発疼痛応答の減少、苦悶および収縮の減少、または膀胱圧感覚の変化を挙げるができる。

10

【0400】

ホルマリンモデル：

ホルマリンの足底内投与の前の種々の時間で試験化合物を投与する。ホルマリンの希釈溶液(25~50μLの1~2.5%ホルムアルデヒド/生理食塩水)を、軽く拘束した状態で、左の後足の足底表面にs.c.投与する。注射直後、観測の間動物が自由に動くことができるのに十分な広さの透明な観測チャンバ内のメッシュスタンドに、動物を置く。手動スコア化または自動スコア化を使用して挙動を採点する。

【0401】

手動スコア化：観察者が、3チャンネルタイマーを使用して、荷重負荷の減少(t_1)、足の引き上げ(t_2)およびなめる/かむ/震える(t_3)の時間(t ：単位は秒)を記録する。結果を、式： $t_1 + 2t_2 + 3t_3 / 180$ (式中、180は、各増加に関する評価時間である)を使用して、DubuissisonおよびDennis, Pain, 4: 161-174, 1977の方法に従って操作する。挙動は、時間=0分で開始し3分増加を交互に行い(すなわち、0~3分、6~9分、その他)60分で収量することにより得る。

20

【0402】

自動スコア化：0.5gの重さの小さい金属バンドを左足に置く。ホルマリンを投与し、置かれた動物を、電磁検出器システム(自動Nociception分析器, University of California, San Diego)上の観察チャンバ内で拘束を解く。足のひるみの数を電子的に記録する。

30

【0403】

ATPおよびメチレンATP(meATP)誘発炎症性疼痛：

ラットの後足の背面に、1μmolまでのmeATP、ATP、アデノシンまたはPBSを、100μLまでの容積で皮下的に投与する。注射直後、動物が自由に動くことができるのに十分な広さの透明な観測チャンバ内のスタンドに動物を置く。侵害防御機構の挙動を評価するために、しりごみするおよびなめる持続時間を、20分のインターバルで記録する。応答はホルマリン試験に関して先に記載した手動または自動方法のいずれかを使用して測定する。追加の挙動試験として、機械的な異痛症および熱的痛覚過敏症の評価を挙げるができる。試験に関して、化合物を、アゴニスト注射前に投与する。

【0404】

Freundの完全アジュバントモデル(CFA)：

イソフルラン麻酔下で、100μgのヒト型結核菌株(Mycobacterium tuberculosis strain)H37Raを含む100μLのFreundの完全アジュバントのs.c.注射を、動物の後足の足底表面に与える。投与から1時間以内に膨張および炎症が目に見える。侵害受容性の試験を、CFA投与後、24時間で開始してもよい。化合物は一般的に、試験前0.5~12時間投与する。

40

【0405】

カラギーナン誘発急性疼痛：

イソフルラン麻酔下で、100μLの2%カラギーナンの皮下注射を、動物の右後足の足底表面に与える。投与から1時間以内に膨張および炎症が目に見える。侵害受容性の試

50

験をカラギーナン投与後3～24時間で開始してもよい(Hargreavesら、Pain, 32: 77-88, 1988)。化合物は、一般的に、試験前0.5～12時間投与する。

【0406】

慢性絞扼傷モデル(CCIまたはBennettモデル)：

CCIモデルを、BennettおよびXie, Pain, 33: 87-107, 1988によって記載された方法に従って行う。簡単に言うと、イソフルラン麻酔下、鈍的切開により、大腿二頭筋を介して右坐骨神経を中央の大腿レベルで露出させる。坐骨神経の枝分かれの近位の約7mmの神経を接着組織から解放し、4.0クロムガット(chromic gut)の4本の緩い結さつ糸を神経の回りで縛る。結さつ糸間の隙間は、約1mmである。傷を層内で閉じ、皮膚をステープルまたは絹ではない縫合糸で留める。偽手術された動物を、坐骨神経が結紮しない場合を除き、同様に処置する。侵害受容性試験は、術後7～21日間行うことができる。化合物は、一般的に、試験前0.5～12時間投与する。

10

【0407】

脊髄神経離断(SNTまたはChungモデル)：

ペントバルビタール麻酔(60mg/kg, i.p.)下、平らで無菌の面にラットを腹臥位で置く。L4-S2から正中切開を行い、左傍脊柱筋群を棘状突起から分離する。L5およびL6脊髄神経を、4.0シリコンで処理された絹縫合糸を用い、KimおよびChung, Pain, 50: 355-363, 1992に記載される方法に従い、きつく結紮する。L4脊髄神経を、外科的に損傷させた状態から注意深く保存する。皮膚を傷クリップで閉じ、動物をそれらのホームケージに戻す。持続性の術後神経性欠損を示すまたは毛づくろいの少ないラットは実験から除外する。動物の手術前の侵害受容性の応答(ベースライン)を評価し、次いで試験化合物投与後の種々の時点での応答を評価する。侵害受容性試験は、術後7～21日間行うことができる。化合物は、一般的に、試験前0.5～12時間投与する。

20

【0408】

化学療法で誘発される疼痛性神経障害：

化学療法神経障害は、1mg/kgのタキソールを1回/日、4隔日(総用量=4mg/kg)をi.p.投与する(Polomanoら、Pain, 94: 293-304, 2001)ことによって誘発する。侵害受容性試験は、タキソール投与を始めた後、9～30日間行うことができる。化合物は、一般的に試験前0.5～12時間投与する。

30

【0409】

侵害受容性の試験：

機械的異痛症：機械的異痛症試験は、Dixon, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 20: 441-462, 1980のアップーダウン法を使用し、Chaplanら、J. Neurosci. Methods 53: 55-63, 1994による機械的閾値用に修正して行う。触覚異痛症を評価するため、ラットを、ワイヤメッシュ床の透明なプレキシガラスの区画に置き、少なくとも15分の間、順応させるために放置する。順応後、各ラットの左(操作)足の足底表面に一連のvon Freyモノフィラメントを付け、各提示は、4～8秒の間、または侵害受容性の撤回挙動が観察されるまで続く。しりごみ、足の引き込み、または足をなめるは、侵害受容性の挙動応答と考える。50%引込み閾値を、Chaplanら、J. Neurosci. Methods 53: 55-63, 1994に記載される方法を使用して計算する。

40

【0410】

熱的痛覚過敏症：有害な熱刺激に対する後足引込み潜伏を、Hargreavesら、Pain 32: 77-88, 1988に記載される技術に倣い、足底試験装置(Ugo Basile)を使用して測定する。放射熱源の焦点を、同側足の足底表面にあて、足引込み潜伏時間を測定する。足引込みの潜伏時間の増大は、痛覚過敏の逆転を示す。

機械的痛覚過敏症：機械的痛覚過敏症を評価するために、足圧アッセイを使用することが

50

できる。このアッセイでは、有害機械的刺激に対する後足引込み閾値 (PWT) を、Steinら、Pharmacol. Biochem. Behav. 31: 451 - 455, 1988に記載される、アナルゲジメータ (Ugo Basile) を使用して測定する。

【0411】

機械的痛覚過敏症：機械的痛覚過敏症を評価するために、足圧アッセイを行うことができる。このアッセイでは、有害機械的刺激に対する後足引込み閾値 (PWT) を、Steinら、Pharmacol. Biochem. Behav. 31: 451 - 455, 1988に記載されるようなアナルゲジメータ (Ugo Basile) を使用して測定する。後足にかけることができる最大重量を250gに設定し、終点は足の完全な引込み時を採用する。PWTを各ラットにつき各時点で測定し、影響された (同側の) 足だけを試験する。

10

【0412】

冷異痛症：冷異痛症を測定するために、動物が立っている格子の下面から、50 μ LのHamiltonシリンジを使用して、1滴のアセトン足を足の足底面に塗布する。該手順を、3分間の時間間隔をあげ、5回行う。激しい震えを陽の応答として記録し、および震えていた時間を記録する。あるいは、1.5 ~ 2.0 cmの深さで3 ~ 4 の温度の水の入った冷水浴中に動物を置き、足を上げた数を計測する冷水浴方法を使用して、冷異痛症を試験してもよい。

【0413】

直腸 - 経肛門拡張 (CRD) :

20

モデルを誘発する前は、モデルの誘発前16時間、動物を絶食させ、しかし水へは自由にアクセスすることを可能にする。5 cmのラテックスバルーンを、流量計およびチューブ長による圧力コントロールプログラムで構成される圧調整器システムに取り付ける。イソフルラン麻酔下、肛門から5 cmの距離で、肛門を介して、バルーンを遠位結腸に挿入し、尾の底に穿刺する。麻酔後、動物を透明ポリプロピレンケージに無拘束で置き、30分間雰囲気順応させる。バルーンを0 ~ 75 mmHgで徐々に膨らまし、30秒毎に5 mm大きくする。結腸反応閾値を、最初の腹部収縮を引き起こす圧力と規定する。内臓疼痛を示す腹部収縮は、ハンチング (hunching)、背中を曲げた姿勢 (hump-backed position)、下腹部をなめる、同側下肢の内部回転を伴う同側斜め筋系の収縮の繰り返される波、伸張、床に対する下腹部の押し付けと相関する (Wesselman, Neurosci. Lett., 246: 73 - 76, 1998)。あるいは、腹部収縮の筋電図記録のために、電極を外腹斜筋肉組織に置いてよい。この場合、EMG活性を、直腸にあるバルーンが膨張している間定量化する。化合物は、一般的に、試験前0.5 ~ 12時間投与する。

30

【0414】

酢酸苦悶試験：

0.6%の酢酸 (10 ml/kg) の溶液をラットにi.p.投与し、30分以内の腹部収縮の数を計測する。化合物は、一般的に、試験前0.5 ~ 12時間投与する。

【0415】

40

膀胱求心神経記録：

排尿機能応答におけるP2X3およびP2X2/3受容体の障害の正確な役割を測定するため、膀胱からの求心神経シグナリングを調節する能力に関して、試験化合物を調べる。化合物を、Vlaskovskaら、J. Neuroscience, 21: 5670 - 7, 2001およびCockayneら、J. Physiol. 567: 621 - 39, 2005に記載の膀胱/骨盤神経調製物において評価する。簡単に言うと、脊椎下部およびその回りの組織に付いている全尿管を、一括で切り離し、酸素化 (5% CO₂ および95% O₂) Krebs溶液の入った記録チャンバ内で灌流する。腔内注入のため、膀胱に尿道を介してカテーテルを挿入する。腔内圧を測定し、膀胱から排出するため、第二の二重ルーメンカテーテルを膀胱に挿入する。膀胱を調製した後、椎骨から出る骨盤神経

50

を切開し、吸引ガラス電極で刺入する。神経活性を、標準的な電気生理学的方法を使用して測定する。60分の安定化時間後、繰り返しランプ膨張(repeated ramp distensions)を、求心神経応答が安定化するまで行う。この安定化した求心神経応答を、異なる治療群の間で、膀胱求心神経の機械的感受性を比べるために使用した。

【0416】

等容膀胱収縮アッセイ：

雌のスプレーグ・ドーレーラットに麻酔をかけ、気管を切開し、頸動脈および大腿静脈にカニユーレを挿入する。腹部切開によって膀胱にたどり着き、尿管を結紮し、切除する。輸液および圧力測定のため、膀胱にカニユーレを挿入する。

10

【0417】

術後、安定な容量誘発膀胱収縮が起こるまで、膀胱に生理食塩水を注入する。安定な容量閾値および収縮頻度が得られたら、動物に化合物を投薬し、収縮頻度を測定する。

膀胱機能の補充および膀胱炎モデル：

動物に麻酔をかけ、経尿道を閉じた膀胱内圧測定を、先に記載したように行う(Dmitrievaら、Neuroscience 78: 449-59, 1997; Cockayneら、Nature 407: 1011-5, 2000)。膀胱に経尿道を介してPE-10ポリプロピレンカテーテルを挿入する。各膀胱内圧測定は、経尿道カテーテルを介して膀胱に正常生理食塩水をゆっくり満たし、次いで満ちるのに伴う圧力を圧力変換器によって記録する。予め定められた閾値を越える収縮を、排尿収縮と解釈する。各膀胱内圧測定に関し、活性収縮が起こる容量(排尿閾値)および1回の膀胱内圧測定あたりの収縮の数を記録する。次いで、化合物の効果を求める。

20

【0418】

また、膀胱内圧測定は、膀胱内圧測定の24時間前にシクロホスファミド(150 mg/kg, i.p.)の注射により、または膀胱内圧測定の間、1%までの酢酸を注入することにより膀胱を刺激する、動物膀胱炎モデルによって得てもよい。

【0419】

本願で記載する合成および生物学的実施例は、本明細書で提供される化合物、医薬組成物および方法を説明するために掲載されたもので、いかなる方法でも発明の範囲を限定するように解釈されるものではない。実施例では、全ての温度は摂氏(他に示唆がない限り)である。本明細書で提供される方法に従って製造することができる化合物およびそれらの生物学的活性データは、以下の表に示す。これらの代表的な化合物の合成は、先に記載した方法に従って行われる。

30

【0420】

本明細書で提供される例示的な化合物

以下の化合物は、本明細書で記載する合成方法に従って製造することができる。カルシウム取り込みアッセイは、先に記載するように行なった。結果を表1に示す。各化合物の活性も表1に以下のように示す。

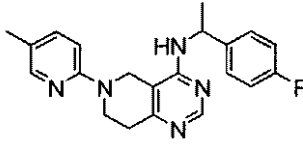
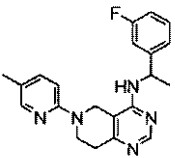
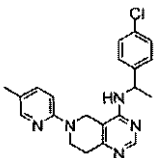
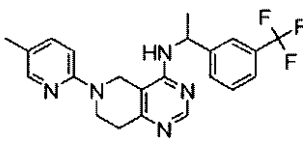
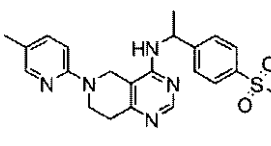
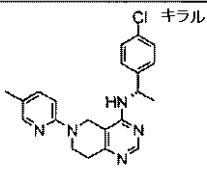
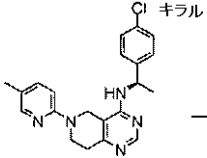
【0421】

表1：例示的な縮合ヘテロ環化合物

40

【0422】

【表 1 - 1】

ID	構造	MW	MS (実測値)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
1		363.44			
2		363.44	364.2	56	2432
3		379.89			
4		413.44	414.4	301	
5		423.54	424.1	128	4250
6		379.89	380.1	>7200	
7		379.89	380.4	48	1912

【 0 4 2 3 】

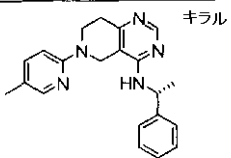
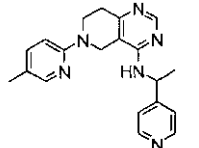
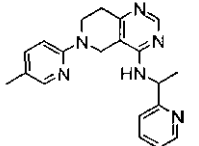
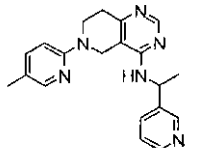
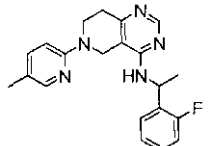
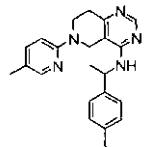
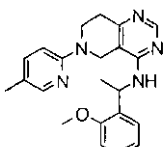
10

20

30

40

【表 1 - 2】

ID	構造	MW	MS (実測値)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
8		345.45		73	2539
9		346.44		212	
10		346.44	347.1	123	3970
11		346.44	347.1	63	2739
12		363.44	364.3	88	4620
13		373.5	374.3	603	
14		375.47	376.1	137	

【 0 4 2 4 】

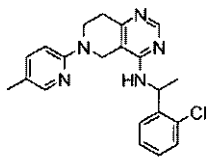
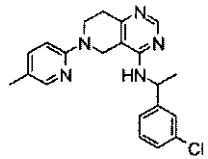
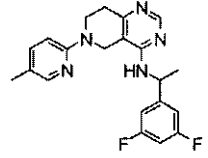
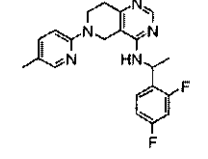
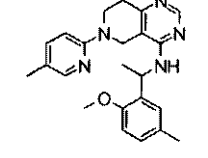
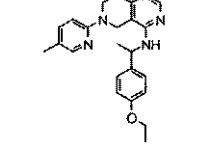
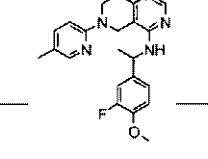
10

20

30

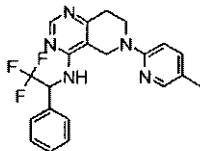
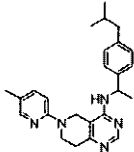
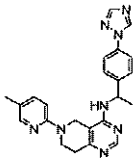
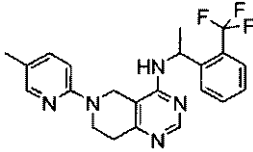
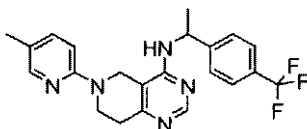
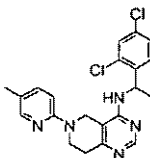
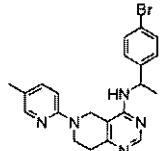
40

【表 1 - 3】

ID	構造	MW	MS (実測値)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
15		379.89	380	125	
16		379.89	379.9	119	
17		381.43	382.2	52	803
18		381.43	382.1	50	3074
19		389.5	390.2		
20		389.5	390.3		
21		393.46	394.3	80	1058

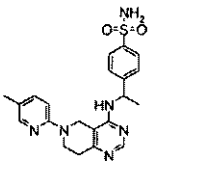
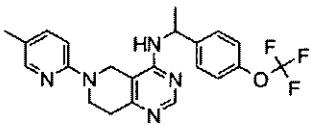
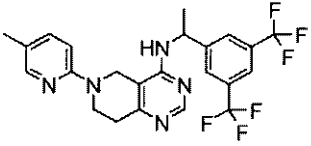
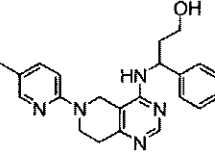
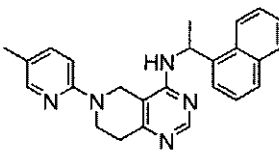
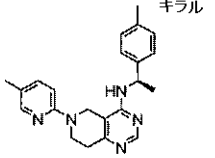
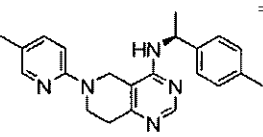
【 0 4 2 5 】

【表 1 - 4】

ID	構造	MW	MS (実測値)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
22		399.42	400.2		
23		401.55	402.3		
24		412.5	413.3		
25		413.44	414.4		
26		413.44	414.4	245	
27		414.34	414.4	415	
28		424.34	424.2	212	

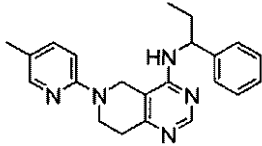
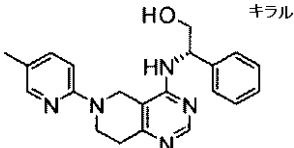
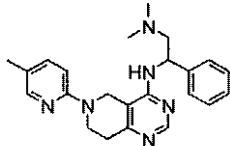
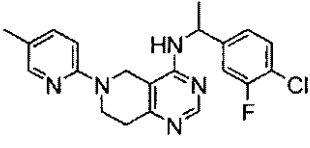
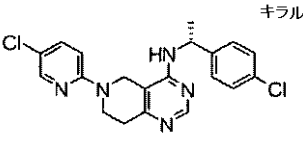
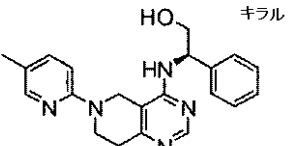
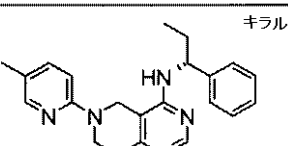
【 0 4 2 6 】

【表 1 - 5】

ID	構造	MW	MS (実測値)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
29		424.53			
30		429.44	430.2		
31		481.44	481.9		
32		375.47	376.2	143	3881
33		395.51	396.2		
34		359.47	360.4	47	1463
35		359.47	360.1		

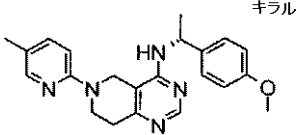
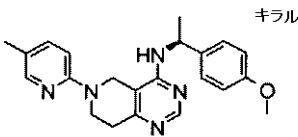
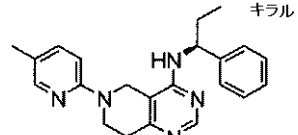
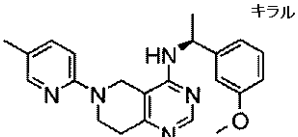
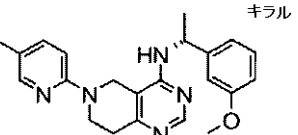
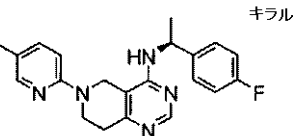
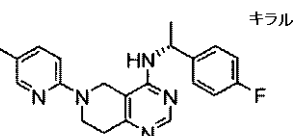
【 0 4 2 7 】

【表 1 - 6】

ID	構造	MW	MS (実測値)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
36		359.47	360.1	397	
37		361.45	362.2	161	
38		388.52	389.2		
39		397.88	398.2	43	1419
40		400.31	400.1	344	
41		361.45	362.3		
42		359.47	360.4	408	

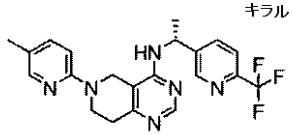
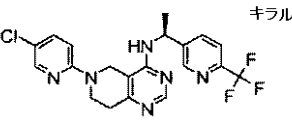
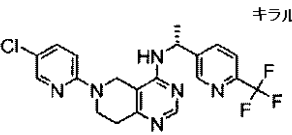
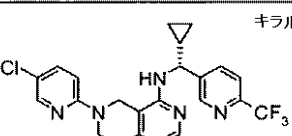
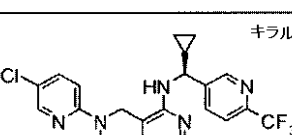
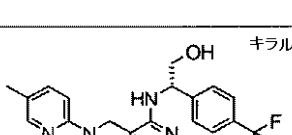
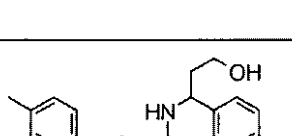
【 0 4 2 8 】

【表 1 - 7】

ID	構造	MW	MS (実測値)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
43		375.47	376.2	181	
44		375.47	376		
45		359.47	360.4	>10000	
46		375.47	376		
47		375.47	376.1	21	705
48		363.44	364.2		
49		363.44	364.3	19	1222

【 0 4 2 9 】

【表 1 - 8】

ID	構造	MW	MS (実測値)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
50		414.43	415.2	15	279
51		434.85	435.4	>10000	
52		434.85	435.3	33	
53		460.89	461	3555	
54		460.89	460	>10000	>10000
55		429.44	430.2	158	3974
56		444.46	445.4	67	522

【 0 4 3 0 】

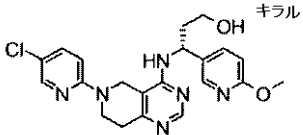
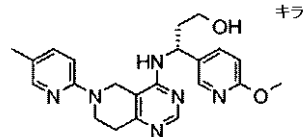
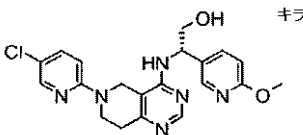
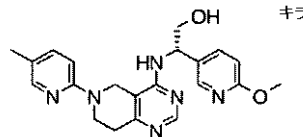
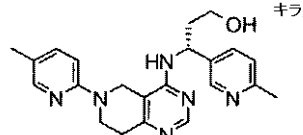
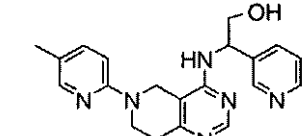
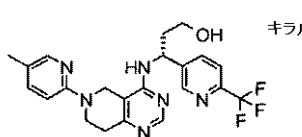
10

20

30

40

【表 1 - 9】

ID	構造	MW	MS (実測値)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
57		426.91	427.2	103	318
58		406.49	407.1	29	83
59		412.88	413.3	90	276
60		392.46	393.3	27	97
61		390.49	391.4	28	133
62		362.43	363.4	272	3092
63		444.46	445.6	24	335

【 0 4 3 1 】

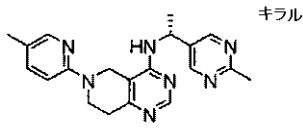
10

20

30

40

【表 1 - 10】

ID	構造	MW	MS (実測値)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
64		361.45	362.4	17	260

10

ラットの経静脈および経口投与後の化合物の薬物動態評価

雄のスプレーグ・ドーレーラットを、実験を始める前に、少なくとも24時間雰囲気順応させる。順応時間中、全ての動物は、食物及び水を自由に受ける。しかし、水以外の食物は、実験の始める少なくとも12時間前には、動物のケージから取除く。実験の最初の3時間の間、動物は、水だけを自由に受ける。少なくとも3匹の動物はそれぞれ、経静脈および経口投薬のために試験する。経静脈処方物に関し、化合物を、水(w/v量)中の3%のジメチルスルホキシド、40%のPEG400および残りの割合の40%のキャプティソールの混合物に溶解(0.25~1mg/mL)する。動物の体重を投薬前に計る。各動物に関する投薬用量を計算するために測定した体重を使用する

20

投薬容量(mL/kg) = 1mg/kg / 処方物濃度(mg/mL)

処方物濃度が0.5mg/mL未満の場合、投薬容量は約2mL/kgとする。

【0432】

経口処方物に関して、本発明の化合物を、水(v/v)中5%の10%ツウィーン80および水(w/v)中95%の0.5%メチルセルロースの混合物に懸濁(0.5~0.75mg/mL)する。1~5mg/kgの用量レベルを達成するために、IVと同じ投薬容量式に倣い、通常、POラットに経口胃管栄養により投薬する。IV投薬に関して、投薬から2、5、15、30、60、120、180、300、480および1440後に、頸静脈カテーテルを介して血液サンプルを集める(プレ-ヘパリン化シリンジを用いて)。PO投薬に関して、投薬前、および投薬から5、15、30、60、120、180、300、480および1440後に、頸静脈カテーテルを介して血液サンプルを集める(プレ-ヘパリン化シリンジを用いて)。各時点で、約250μLの血液を動物から得る。脱水を予防するために、等容量の0.9%正常生理食塩水と置き換える。全血サンプルを、遠心分離するまで氷上で保つ。次いで、血液サンプルを4、14,000rpmで10分間遠心分離し、上の血漿層を、清潔なバイアルに移し、-80で保存する。次いで、得られた血漿サンプルを、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析によって分析する。血漿サンプルおよび投薬溶液の測定の前に、血漿濃度-時間曲線をプロットする。血漿曝露(plasma exposure)を、時間無限に外挿した濃度-時間曲線の下面積(AUC_{inf})として計算する。AUC_{inf}の平均値を取り、個々の動物に関し、経口生体内利用性(%F)を、以下のようにして計算する。

30

40

【0433】

AUC_{inf}(PO) / AUC_{inf}(IV)、それらのそれぞれの用量レベルに正規化

%Fは、本発明の化合物を特定の濃度で経口投薬された全動物の平均%Fとして報告することができる。

【0434】

50

血漿タンパク質結合

本発明の化合物の血漿タンパク質結合を、ヒト血漿およびラット血漿でそれぞれ測定する。試験化合物のストック溶液を、DMSO溶液中、1 mg/mLで調製する。ストック溶液をブランク血漿に入れ、試験用の1 μg/mLの最終化合物濃度を得る。平衡透析（平衡透析器 - 96 TM MWCO 5 K Daltons, Harvard Apparatus）方法を、試験目的で使用する。

【0435】

血漿に入れた化合物（1 μg/mLで）およびリン酸緩衝液（0.1 M, pH 7.4）、それぞれ、200 μlを、96ウェル平衡透析器中の膜の反対側にそれぞれ加える。透析器プレートを覆い、8 - プレート回転培養器（Big Shot III 8 - プレートロータ, Harvard Apparatus）内、37 °Cで一晩（16時間）培養する。アリコート（100 μL）を、血漿および緩衝液区画からそれぞれ採取する。同容量のブランク血漿を緩衝液区画からのサンプルに加え、および同容量のリン酸緩衝液を血漿区画からのサンプルに加えることによって、母体効果を消す。正規の（3:1）タンパク質析出抽出手順（内部標準を含むアセトニトリル）を使用することによって、サンプルを抽出する。上澄みをLC/MS/MS分析用に採る。血漿 - タンパク質結合の割合は、以下の方法を使用して計算することができる

$$\text{遊離\%} = [\text{遊離薬物} / \text{総薬物}] * 100 = [(\text{ピーク面積})_{\text{緩衝液}} / (\text{ピーク面積})_{\text{血漿}}] * 100$$

$$\text{結合\%} = 100 - \text{遊離\%}.$$

【0436】

先の記載から、本明細書で提供される組成物および方法において、種々の修正および変更が当業者によってなされるであろう。添付の請求項の範囲内からくるそのような修正は、全て本発明に含まれるものである。

【0437】

本明細書で列挙された特許および特許出願を始めとする（これらに限定されない）全ての刊行物は、たとえば、全て記載されるとしても、それぞれ個々の刊行物が、参照によって組み込まれると特別におよび個々に示すように、参照によって、本明細書に組み込まれる。

【0438】

本願で提示されおよび記載された本発明の化合物の化学名の少なくともいくつかは、市販の化学命名ソフトウェアプログラムを使用することによって、自動化原理に基づいて一般化されているかもしれず、独立して確認していない。この機能を行う代表的なプログラムとして、Open Eye Software社により販売されているLexichem命名ツール、およびMDL社によって販売されているAutonom Softwareツールが挙げられる。示された化学名と示された構造式とが異なる場合、示された構造式に優先する。

【0439】

本明細書で示した化学構造式は、ISIS（登録商標）/DRAWを使用して作成した。本明細書における構造式中の炭素、酸素または窒素原子上に示される開いた原子価（open valency）は、どれも、水素原子が存在していることを示す。構造式中にキラル中心が存在するが、キラル中心に関して特定の立体化学が示されていない場合、キラル構造に伴う2つの鏡像異性体は、両方、該構造式に包含される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	13/00	(2006.01)	A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	13/00	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/519	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
			A 6 1 P	9/10	1 0 1
			A 6 1 P	9/12	
			A 6 1 K	31/519	

(72)発明者 ウェイ, チー - リャン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティー, フォスター シティー
ブルバード 8 8 8, ナンバーイー4

(72)発明者 キンケイド, ジョン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 1 4, サンフランシスコ, 24ティーエイチ ストリート
4 4 5 1 - エー

(72)発明者 ケリー, マイケル ジー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3 6 0, サウザンド オークス, サン ドーバル プレイス
7 9 0

(72)発明者 オーマホニー, ドノーク

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 1, サン マテオ, ノース デラウエア ストリート
8 2 0 ナンバー3 0 4

(72)発明者 カウブ, カール

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, サン マテオ, ウェスト サード アベニュー
1 2 0

審査官 前田 恵彦

- (56)参考文献 国際公開第2006/119504(WO,A1)
国際公開第2003/104230(WO,A1)
国際公開第2001/051490(WO,A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)
C07D 471/00
A61K 31/00
CAplus/REGISTRY(STN)