

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
【部門区分】第3部門第2区分  
【発行日】平成17年6月9日(2005.6.9)

【公表番号】特表2004-525896(P2004-525896A)  
【公表日】平成16年8月26日(2004.8.26)  
【年通号数】公開・登録公報2004-033  
【出願番号】特願2002-564525(P2002-564525)  
【国際特許分類第7版】

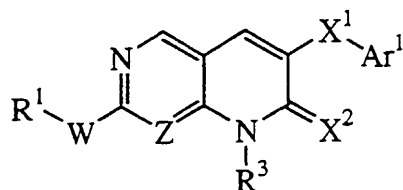
C 0 7 D 471/04  
A 6 1 K 31/519  
A 6 1 K 31/5377  
A 6 1 P 1/04  
A 6 1 P 9/00  
A 6 1 P 11/00  
A 6 1 P 17/00  
A 6 1 P 17/06  
A 6 1 P 19/02  
A 6 1 P 25/28  
A 6 1 P 37/00  
C 0 7 D 519/00

【F I】

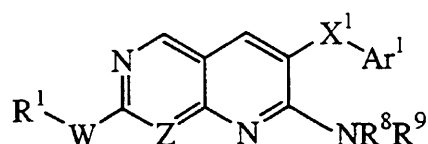
C 0 7 D 471/04 1 1 8 Z  
A 6 1 K 31/519  
A 6 1 K 31/5377  
A 6 1 P 1/04  
A 6 1 P 9/00  
A 6 1 P 11/00  
A 6 1 P 17/00  
A 6 1 P 17/06  
A 6 1 P 19/02  
A 6 1 P 25/28  
A 6 1 P 37/00  
C 0 7 D 519/00 3 0 1  
C 0 7 D 519/00 3 1 1

【手続補正書】  
【提出日】平成15年10月3日(2003.10.3)  
【手続補正1】  
【補正対象書類名】特許請求の範囲  
【補正対象項目名】全文  
【補正方法】変更  
【補正の内容】  
【特許請求の範囲】  
【請求項1】  
式(I)若しくは(II)：

## 【化 1】



式 I



式 II

〔式中、

Z は、N 又は CH であり；

W は、NR<sup>2</sup> であり；X<sup>1</sup> は、O、NR<sup>4</sup>（ここで、R<sup>4</sup> は、水素又はアルキルである）、S、又は CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>（ここで、R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は、独立に水素又はアルキルである）又は C=O であり；X<sup>2</sup> は、O 又は NR<sup>7</sup> であり；Ar<sup>1</sup> は、アリーール又はヘテロアリーールであり；R<sup>2</sup> は、水素、アルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリーールオキシカルボニル、ヘテロアルキルカルボニル、ヘテロアルキルオキシカルボニル又は -R<sup>21</sup>-R<sup>22</sup>（ここで、R<sup>21</sup> は、アルキレン又は -C(=O)- であり、そして R<sup>22</sup> は、アルキル又はアルコキシである）であり；R<sup>1</sup> は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリーール、アラルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル置換シクロアルキル、ヘテロ置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、R<sup>12</sup>-SO<sub>2</sub>-ヘテロシクロアミノ（ここで、R<sup>12</sup> は、ハロアルキル、アリーール、アラルキル、ヘテロアリーール又はヘテロアラルキルである）、-Y<sup>1</sup>-C(O)-Y<sup>2</sup>-R<sup>11</sup>（ここで、Y<sup>1</sup> 及び Y<sup>2</sup> は、独立に、存在しないか、又はアルキレン基であり、そして R<sup>11</sup> は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである）、（ヘテロシクリル）（シクロアルキル）アルキル又は（ヘテロシクリル）（ヘテロアリーール）アルキルであり；R<sup>3</sup> は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリーール、アラルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルキレン-C(O)-R<sup>31</sup>（ここで、R<sup>31</sup> は、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである）、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ又は NR<sup>32</sup>-Y<sup>3</sup>-R<sup>33</sup>（ここで、Y<sup>3</sup> は、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR<sup>34</sup>、S(O)<sub>2</sub> 又は S(O)<sub>2</sub>NR<sup>35</sup> であり；R<sup>32</sup>、R<sup>34</sup> 及び R<sup>35</sup> は、独立に水素又はアルキルであり；そして R<sup>33</sup> は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル又は場合により置換されているフェニルである）又はアシルであり；R<sup>7</sup> は、水素又はアルキルであり；そしてR<sup>8</sup> 及び R<sup>9</sup> は、独立に水素、アルキル、アリーール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、アルキルスルホニル、アリーールスルホニル、-C(O)-R<sup>81</sup>（ここで、R<sup>81</sup> は、アルキル、アリーール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、アリーールオキシ、アミノ、モノ-

若しくはジ - アルキルアミノ、アリールアミノ又はアリール (アルキル) アミノである) であるか、あるいは  $R^8$  及び  $R^9$  は、一緒に  $=CR^{82}R^{83}$  (ここで、 $R^{82}$  及び  $R^{83}$  は、独立に水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル又は場合により置換されているフェニルである) を形成する) で示される化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項 2】

Z が、N 又は CH であり；

W が、 $NR^2$  又は O であり；

$X^1$  が、O、 $NR^4$  (ここで、 $R^4$  は、水素又はアルキルである)、S、又は  $CR^5R^6$  (ここで、 $R^5$  及び  $R^6$  は、独立に水素又はアルキルである) 又は  $C=O$  であり；

$X^2$  が、O 又は  $NR^7$  であり；

$Ar^1$  が、アリール又はヘテロアリールであり；

$R^2$  が、水素又はアルキルであり；

$R^1$  が、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル置換シクロアルキル、ヘテロ置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、 $-Y^1$ 、 $-C(O)-Y^2-R^{11}$  (ここで、 $Y^1$  及び  $Y^2$  は、独立に、存在しないか、又はアルキレン基であり、そして  $R^{11}$  は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである)、(ヘテロシクリル)(シクロアルキル)アルキル又は(ヘテロシクリル)(ヘテロアリール)アルキルであり；

$R^3$  が、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルキレン  $-C(O)-R^{31}$  (ここで、 $R^{31}$  は、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである)、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ又は  $NR^{32}-Y^3-R^{33}$  (ここで、 $Y^3$  は、 $-C(O)$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR^{34}$ 、 $S(O)_2$  又は  $S(O)_2NR^{35}$  であり； $R^{32}$ 、 $R^{34}$  及び  $R^{35}$  は、独立に水素又はアルキルであり；そして  $R^{33}$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル又は場合により置換されているフェニルである) 又はアシルであり；

$R^7$  が、水素又はアルキルであり；そして

$R^8$  及び  $R^9$  が、独立に水素、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $-C(O)-R^{81}$  (ここで、 $R^{81}$  は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、モノ - 及びジ - アルキルアミノ、アリールアミノ又はアリール (アルキル) アミノである) であるか、あるいは  $R^8$  及び  $R^9$  が、一緒に  $=CR^{82}R^{83}$  (ここで、 $R^{82}$  及び  $R^{83}$  は、独立に水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル又は場合により置換されているフェニルである) を形成する、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

Z が、N である、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 4】

W が、NH である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5】

$Ar^1$  が、場合により置換されているフェニルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 6】

$X^1$  が、O 又は  $CH_2$  である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7】

$X^1$  が、O である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 8】

$R^1$  が、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル置換シクロアルキル、ヘテロ置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル

ル又はヘテロシクリルアルキルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

$R^1$  が、ヘテロアルキル置換シクロアルキル、ヘテロ置換シクロアルキル、ヘテロアルキル又はヘテロシクリルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 10】

$R^1$  が、ヘテロシクリルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 11】

$R^1$  が、ヘテロアルキルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 12】

$R^1$  が、ヒドロキシアルキルである、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 13】

$Ar^1$  が、2 - 置換フェニル、4 - 置換フェニル又は 2, 4 - ジ置換フェニルである、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 14】

$Ar^1$  が、2 - クロロフェニル、2 - フルオロフェニル、2 - メチルフェニル、2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル又は 2, 4 - ジフルオロフェニルである、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 15】

$X^2$  が、O であり、そして  $R^3$  が、メチル、プロピル又はシクロプロピル、好ましくはメチルである、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物。

【請求項 16】

$X^2$  が、 $NR^7$  であり、そして  $R^3$  が、メチル、プロピル又はシクロプロピル、好ましくはメチルである、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物。

【請求項 17】

$R^8$  が、水素であり、そして  $R^9$  が、アルキル、アルキルスルホニル又は  $-C(O)-R^{81}$  (ここで、 $R^{81}$  は、アルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである) である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載の式 (II) の化合物。

【請求項 18】

$Ar^1$  が、2, 4 - ジフルオロ - フェニルであり、そして  $R^1$  が、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルである、請求項 15 記載の化合物、即ち、6 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミノ) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8H) - オン。

【請求項 19】

$Ar^1$  が、2, 4 - ジフルオロ - フェニルであり、そして  $R^1$  が、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルである、請求項 15 記載の化合物、即ち、6 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 8 - プロピル - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミノ) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8H) - オン。

【請求項 20】

$Ar^1$  が、2, 4 - ジフルオロ - フェニルであり、そして  $R^1$  が、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルである、請求項 15 記載の化合物、即ち、6 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 8 - シクロプロピル - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミノ) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8H) - オン。

【請求項 21】

$Ar^1$  が、2, 4 - ジフルオロフェニルであり、そして  $R^1$  が、1, 3 - ジメチル - 3 - ヒドロキシ - プチルである、請求項 15 記載の化合物、即ち、6 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 2 - (3 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジメチル - プチルアミノ) - 8 - メチル - 8H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン。

【請求項 22】

6 - (2, 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - (3 - ヒドロキシ - 1 (S), 3 - ジ

メチル - ブチルアミノ) - 8 - メチル - 8 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オンである、請求項 2 1 記載の化合物。

【請求項 2 3】

6 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシ - 1 ( R ) , 3 - ジメチル - ブチルアミノ) - 8 - メチル - 8 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オンである、請求項 2 1 記載の化合物。

【請求項 2 4】

$R^2$  が、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアルキルカルボニル、ヘテロアルキルオキシカルボニル又は  $-R^{21} - R^{22}$  (ここで、 $R^{21}$  は、アルキレン又は  $-C(=O)-$  であり、そして  $R^{22}$  は、アルキル又はアルコキシである) である、請求項 1 記載の式 ( I ) の化合物。

【請求項 2 5】

$R^1$  が、ヘテロアルキル又はヘテロシクリルである、請求項 2 4 記載の化合物。

【請求項 2 6】

$R^1$  が、ヘテロシクリルである、請求項 2 5 記載の化合物。

【請求項 2 7】

$X^1$  が、O であり、 $X^2$  が、O であり、そして  $R^3$  が、メチルである、請求項 2 4 ~ 2 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 2 8】

$R^2$  が、アシルである、請求項 2 5 ~ 2 7 のいずれか 1 項記載の化合物。

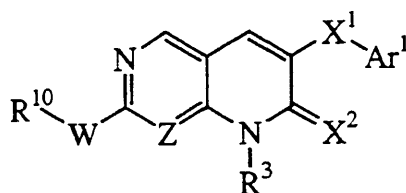
【請求項 2 9】

$Ar^1$  が、2 , 4 - ジフルオロ - フェニルであり、 $R^1$  が、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルであり、そして  $R^2$  が、アセチルである、請求項 2 4 ~ 2 8 のいずれか 1 項記載の化合物。

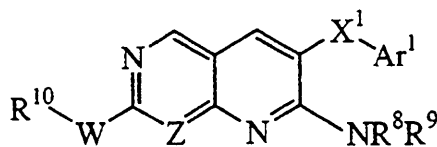
【請求項 3 0】

式 ( I ) 又は ( II ) :

【化 2】



式 I'



式 II'

〔式中、

Z は、N 又は CH であり；

W は、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub> 又は O であり；

$X^1$  は、O、 $NR^4$  (ここで、 $R^4$  は、水素又はアルキルである)、S、又は  $CR^5R^6$  (ここで、 $R^5$  及び  $R^6$  は、独立に水素又はアルキルである) 又は  $C=O$  であり；

$X^2$  は、O 又は  $NR^7$  であり；

$Ar^1$  は、アリール又はヘテロアリールであり；

$R^{10}$  は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルであるか、あるいは  $R^{10}W$  は、一緒に脱離基又はヒドロキシを形成し；

$R^3$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラ  
ルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルキレン - C(O) -  $R^{31}$   
(ここで、 $R^{31}$  は、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルア  
ミノ又はジアルキルアミノである)、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ又  
は  $NR^{32} - Y^3 - R^{33}$  (ここで、 $Y^3$  は、-C(O)、-C(O)O-、-C(O)NR<sup>34</sup>  
、S(O)<sub>2</sub>、又はS(O)<sub>2</sub>NR<sup>35</sup>であり； $R^{32}$ 、 $R^{34}$ 及び $R^{35}$ は、独立に水素又はアル  
キルであり；そして $R^{33}$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル  
、ヘテロアルキル又は場合により置換されているフェニルである)又はアシルであり；

$R^7$  は、水素又はアルキルであり；そして

$R^8$ 及び $R^9$ は、独立に水素、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シク  
ロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、-C  
(O) -  $R^{81}$  (ここで、 $R^{81}$ は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シ  
クロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、モノ  
若しくはジ - アルキルアミノ、アリールアミノ又はアリール(アルキル)アミノである)  
であるか、あるいは $R^8$ 及び $R^9$ は、一緒に=C $R^{82}R^{83}$  (ここで、 $R^{82}$ 及び $R^{83}$ は、独立  
に水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル又は場合により置換されて  
いるフェニルである)を形成する]で示される化合物。

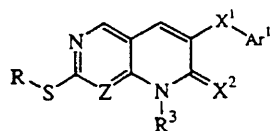
【請求項 3 1】

必要であれば、薬学的に許容しうる賦形剤、及び 1 つ以上の請求項 1 ~ 2 9 のいずれか  
1 項記載の化合物又は薬学的に許容しうるその塩を含む組成物。

【請求項 3 2】

下記式：

【化 3】



[式中、

Z は、N 又は CH であり；

$X^1$  は、O、 $NR^4$  (ここで、 $R^4$  は、水素又はアルキルである)、S、 $CR^5R^6$  (ここ  
で、 $R^5$ 及び $R^6$ は、独立に水素又はアルキルである)又はC=Oであり；

$X^2$  は、O であり；

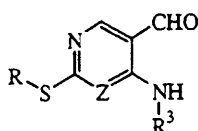
$Ar^1$  は、アリール又はヘテロアリールであり；

R は、アルキル又はアリールであり；

$R^3$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラ  
ルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アシル、アルキレン - C(O)  
(ここで、 $R^{31}$  は、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノア  
ルキルアミノ又はジアルキルアミノである)、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキル  
アミノ又は  $NR^{32} - Y^3 - R^{33}$  (ここで、 $Y^3$  は、-C(O)、-C(O)O-、-C(O)  
)NR<sup>34</sup>、S(O)<sub>2</sub>又はS(O)<sub>2</sub>NR<sup>35</sup>であり； $R^{32}$ 、 $R^{34}$ 及び $R^{35}$ は、独立に水素又  
はアルキルであり；そして $R^{33}$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルア  
ルキル、ヘテロアルキル又は場合により置換されているフェニルである)である]で示さ  
れるスルフィド化合物の製造方法であって、

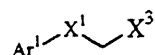
下記式：

【化 4】



で示されるアルデヒドを下記式：

【化5】



〔式中、 $\text{X}^3$ は、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$  であり、そしてR は、アルキルである〕で示されるアリール化合物と、該スルフィド化合物を生成させるのに十分な条件下で接触させる工程を特徴とする方法。

【請求項33】

Z、 $\text{X}^1$ 、 $\text{Ar}^1$ 又は $\text{R}^3$ が、請求項1～29のいずれか1項と同義である、請求項32記載の方法。

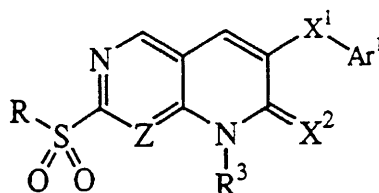
【請求項34】

$\text{R}^3$ が、水素である、請求項33記載の方法。

【請求項35】

更に、下記式：

【化6】



〔式中、R、Z、 $\text{R}^3$ 、 $\text{X}^1$ 、 $\text{X}^2$ 及び $\text{Ar}^1$ は、請求項32～34と同義である〕で示されるスルホニル化合物を生成させることを特徴とする、請求項32～34のいずれか1項記載の方法であって、

該スルフィド化合物を、酸化条件に曝露することにより、該スルホニル化合物を生成させることを特徴とする方法。

【請求項36】

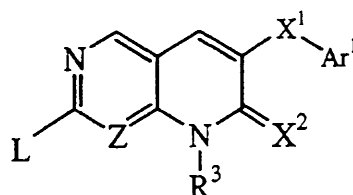
該酸化条件が、MCPBA、オキソン（登録商標）、過ヨウ素酸又は過酸化レニウム種を含む、請求項35記載の方法。

【請求項37】

請求項1～29のいずれか1項記載の式(I)の化合物の製造方法であって、

式(IV)：

【化7】



〔式中、Z、 $\text{R}^3$ 、 $\text{X}^1$ 、 $\text{X}^2$ 及び $\text{Ar}^1$ は、請求項1～29のいずれか1項と同義であり；そしてLは、脱離基である〕で示される化合物を、アミン： $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ （ $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は、請求項1～29のいずれか1項の $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ と同義である）と、求核置換条件下で接触させる工程を特徴とする方法。

【請求項38】

Lが、 $\text{RS}(\text{O})_n$ -基（ここで、Rは、アルキル又はフェニル基であり、そしてnは、0～2の整数である）である、請求項37記載の方法。

## 【請求項 39】

請求項 37 記載の方法により製造される、請求項 1 ~ 29 のいずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 40】

請求項 32 ~ 36 のいずれか 1 項記載の方法により製造される、請求項 30 記載の化合物。

## 【請求項 41】

p 38 介在性障害（具体的には、該 p 38 介在性障害は、関節炎、クローン病、過敏性腸症候群、成人呼吸窮迫症候群又は慢性閉塞性肺疾患、あるいは該 p 38 介在性障害は、アルツハイマー病である）の処置用医薬の製造のための、請求項 1 ~ 29 又は 39 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

## 【請求項 42】

p 38 介在性障害（具体的には、該 p 38 介在性障害は、関節炎、クローン病、過敏性腸症候群、成人呼吸窮迫症候群又は慢性閉塞性肺疾患、あるいは該 p 38 介在性障害は、アルツハイマー病である）の処置のための、請求項 31 記載の組成物。