

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-509000
(P2006-509000A)

(43) 公表日 平成18年3月16日(2006.3.16)

(51) Int.C1.

F 1

テーマコード(参考)

A61K 31/519	(2006.01)	A 61 K 31/519
A61P 37/06	(2006.01)	A 61 P 37/06
A61P 43/00	(2006.01)	A 61 P 43/00 1 1 1
C07D 487/04	(2006.01)	C 07 D 487/04 1 4 O

4 C 05 O

4 C 08 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 46 頁)

(21) 出願番号	特願2004-554807 (P2004-554807)	(71) 出願人	397067152 ファイザー・プロダクツ・インク アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市 イースタン・ポイント・ロード
(86) (22) 出願日	平成15年11月17日 (2003.11.17)	(74) 代理人	100089705 弁理士 社本 一夫
(85) 翻訳文提出日	平成17年7月5日 (2005.7.5)	(74) 代理人	100076691 弁理士 増井 忠式
(86) 國際出願番号	PCT/IB2003/005229	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(87) 國際公開番号	W02004/047843	(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男
(87) 國際公開日	平成16年6月10日 (2004.6.10)	(74) 代理人	100096013 弁理士 富田 博行
(31) 優先権主張番号	60/429,784		
(32) 優先日	平成14年11月26日 (2002.11.26)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】移植片拒絶反応の処置の方法

(57) 【要約】

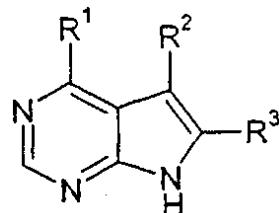
式(I)(式中、R¹、R²およびR³は先に記載のとおりである)の化合物を投与することを含む、慢性臓器移植片拒絶反応を処置または予防する方法。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒトを含む哺乳動物において、慢性臓器移植片拒絶反応を処置または予防する方法であつて、式：

【化 1】

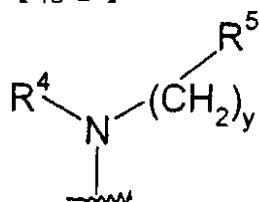


10

[式中：

 R^1 は式：

【化 2】



20

の基であり；

式中 y は 0、1 または 2 であり；

R^4 は水素、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルキルスルホニル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₂ ~ C₆) アルキニル（ここで、アルキル、アルケニルおよびアルキニル基は場合により重水素、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、(C₁ ~ C₄) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) アシルオキシ、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、((C₁ ~ C₆) アルキル)₂ アミノ、シアノ、ニトロ、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₂ ~ C₆) アルキニルまたは(C₁ ~ C₆) アシルアミノにより置換される）からなる群から選択されるか；または R^4 は(C₃ ~ C₁₀) シクロアルキル（ここで、シクロアルキル基は場合により重水素、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、(C₁ ~ C₆) アシルオキシ、(C₁ ~ C₆) アシルアミノ、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、((C₁ ~ C₆) アルキル)₂ アミノ、シアノ、シアノ(C₁ ~ C₆) アルキル、トリフルオロメチル(C₁ ~ C₆) アルキル、ニトロ、ニトロ(C₁ ~ C₆) アルキルまたは(C₁ ~ C₆) アシルアミノにより置換される）であり；

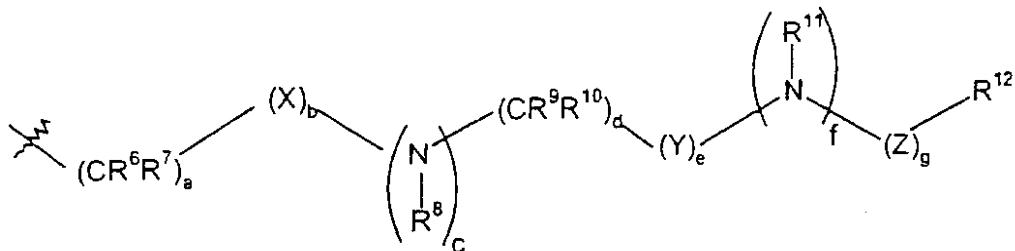
R^5 は(C₂ ~ C₉) ヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキル基は 1 ~ 5 のカルボキシ、シアノ、アミノ、重水素、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、ハロ、(C₁ ~ C₆) アシル、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、アミノ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ-CO-NH、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ-CO-、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₂ ~ C₆) アルキニル、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、アミノ(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アシルオキシ(C₁ ~ C₆) アルキル、ニトロ、シアノ(C₁ ~ C₆) アルキル、ハロ(C₁ ~ C₆) アルキル、ニトロ(C₁ ~ C₆) アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチル(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アシルアミノ、(C₁ ~ C₆) アシルアミノ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ(C₁ ~ C₆) アシルアミノ、アミノ(C₁ ~ C₆) アシル、アミノ(C₁ ~ C₆) アシル(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ(C₁ ~ C₆) アシル、((C₁ ~ C₆) アルキル)₂ アミノ(C₁ ~ C₆) アシル、(C₁ ~ C₆) アルキル、R¹⁵R¹⁶N-CO-O-、R¹⁵R¹⁶N-CO-(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルキル-S(O)_m、R¹⁵R¹⁶NS(O)_m、R¹⁵R¹⁶NS(O)_m(C₁ ~ C₆) アルキル、R¹⁵S(O)_mR¹⁶N、R¹⁵S

40

50

(O)_mR¹₅⁶N(C₁~C₆)アルキル(ここでmは0、1または2であり、そしてR¹₅およびR¹₆はそれぞれ独立して水素または(C₁~C₆)アルキルから選択される)により置換されなければならない);または式:

【化 3】



10

の基であり：

式中、 a は 0、1、2、3 または 4 であり；

b、c、e、f および g はそれぞれ独立して 0 または 1 であり；

d は 0、1、2、または 3 であり；

X は S (O)_n (n は 0、1 または 2 である) ; 酸素、カルボニルまたは - C (= N - シアノ) - であり;

YはS(O)_n(nは0、1または2である)；またはカルボニルであり；そして
Zはカルボニル、C(O)O-、C(O)NR-またはS(O)_n(nは0、1または
2である)であり；

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ独立して水素、または場合により重水素、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、($C_1 \sim C_6$)アシルオキシ、($C_1 \sim C_6$)アシルアミノ、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ、(($C_1 \sim C_6$)アルキル)₂アミノ、シアノ、シアノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、トリフルオロメチル($C_1 \sim C_6$)アルキル、ニトロ、ニトロ($C_1 \sim C_6$)アルキルまたは($C_1 \sim C_6$)アシルアミノにより置換される($C_1 \sim C_6$)アルキルからなる群から選択され；

R^{1-2} はカルボキシ、シアノ、アミノ、オキソ、重水素、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、(C₁ ~ C₆)アルキル、トリフルオロメチル(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、ハロ、(C₁ ~ C₆)アシリ、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、((C₁ ~ C₆)アルキル)₂アミノ、アミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ-CO-NH、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ-CO-、(C₂ ~ C₆)アルケニル、(C₂ ~ C₆)アルキニル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アシリオキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、ニトロ、シアノ(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルキル、ニトロ(C₁ ~ C₆)アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチル(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アシリルアミノ、(C₁ ~ C₆)アシリルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アシリルアミノ、アミノ(C₁ ~ C₆)アシリル、アミノ(C₁ ~ C₆)アシリル(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₁ ~ C₆)アシリル、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキル、R¹⁻⁵R¹⁻⁶N-CO-O-、R¹⁻⁵R¹⁻⁶N-CO-(C₁ ~ C₆)アルキル、R¹⁻⁵C(O)NH、R¹⁻⁵OC(O)NH、R¹⁻⁵NHC(O)NH、(C₁ ~ C₆)アルキル-S(O)_m、(C₁ ~ C₆)アルキル-S(O)_m-(C₁ ~ C₆)アルキル、R¹⁻⁵R¹⁻⁶NS(O)_m、R¹⁻⁵R¹⁻⁶NS(O)_m(C₁ ~ C₆)アルキル、R¹⁻⁵S(O)_mR¹⁻⁶N、R¹⁻⁵S(O)_mR¹⁻⁶N(C₁ ~ C₆)アルキル(ここでmは0、1または2であり、そしてR¹⁻⁵およびR¹⁻⁶はそれぞれ独立して水素または(C₁ ~ C₆)アルキルから選択される)であり；

トキシックアミノ酸の構造と性質

口、カルボキシ、(C₂ ~ C₆)アルケニル、(C₂ ~ C₆)アルキニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₃ ~ C₁₀)シクロアルキル(ここで、アルキル、アルコキシまたはシクロアルキル基は場合により、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、((C₁ ~ C₆)アルキル)₂アミノ、(C₅ ~ C₉)ヘテロアリール、(C₂ ~ C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₃ ~ C₉)シクロアルキルまたは(C₆ ~ C₁₀)アリールから選択される1 ~ 3の基により置換される)からなる群から選択されるか;またはR²およびR³はそれぞれ独立して、(C₃ ~ C₁₀)シクロアルキル、(C₃ ~ C₁₀)シクロアルコキシ、C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、((C₁ ~ C₆)アルキル)₂アミノ、(C₆ ~ C₁₀)アリールアミノ、(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、(C₆ ~ C₁₀)アリールチオ、(C₁ ~ C₆)アルキルスルフィニル、(C₆ ~ C₁₀)アリールスルフィニル、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニル、(C₆ ~ C₁₀)アリールスルホニル、(C₁ ~ C₆)アシル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ-CO-NH-、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ-CO-、(C₅ ~ C₉)ヘテロアリール、(C₂ ~ C₉)ヘテロシクロアルキルまたは(C₆ ~ C₁₀)アリール(ここで、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルおよびアリール基は場合により、1 ~ 3のハロ、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキル-CO-NH-、(C₁ ~ C₆)アルコキシ-CO-NH-、(C₁ ~ C₆)アルキル-CO-NH-(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ-CO-NH-(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ-CO-NH-(C₁ ~ C₆)アルコキシ、カルボキシ、カルボキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、カルボキシ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、ベンジルオキシカルボニル(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニルアミノ、(C₆ ~ C₁₀)アリール、アミノ、アミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニルアミノ、(C₆ ~ C₁₀)アリール(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、((C₁ ~ C₆)アルキル)₂アミノ、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、((C₁ ~ C₆)アルキル)₂アミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、カルボキシ、カルボキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ-CO-NH-、(C₁ ~ C₆)アルキル-CO-NH-、シアノ、(C₅ ~ C₉)ヘテロシクロアルキル、アミノ-CO-NH-、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ-CO-NH-、((C₁ ~ C₆)アルキル)₂アミノ-CO-NH-、(C₆ ~ C₁₀)アリールアミノ-CO-NH-、(C₅ ~ C₉)ヘテロアリールアミノ-CO-NH-、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ-CO-NH-(C₁ ~ C₆)アルキル、((C₁ ~ C₆)アルキル)₂アミノ-CO-NH-(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₅ ~ C₉)ヘテロアリールアミノ-CO-NH-(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニル、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₆ ~ C₁₀)アリールスルホニル、(C₆ ~ C₁₀)アリールスルホニルアミノ、(C₆ ~ C₁₀)アリールスルホニルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₅ ~ C₉)ヘテロアリールまたは(C₂ ~ C₉)ヘテロシクロアルキルにより置換される)である]、

の化合物または薬剤的に受容できるその塩の、そのような状態の処置に有効な量を前記哺乳動物に投与することを含む、前記方法。

【請求項2】

aが0であり；bが1であり；Xがカルボニルであり；cが0であり；dが0であり；eが0であり；fが0であり；そしてgが0である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

aが0であり；bが1であり；Xがカルボニルであり；cが0であり；dが1であり；e

10

20

30

40

50

が0であり；fが0であり；そしてgが0である、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

aが0であり；bが1であり；Xがカルボニルであり；cが1であり；dが0であり；eが0であり；fが0であり；そしてgが0である、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

aが0であり；bが1であり；Xが-C(=N=シアノ)-であり；cが1であり；dが0であり；eが0であり；fが0であり；そしてgが0である、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

aが0であり；bが0であり；cが0であり；dが0であり；eが0であり；fが0であり；gが1であり；Zが-C(O)-O-である、請求項1に記載の方法。

10

【請求項7】

aが0であり；bが1であり；XがS(O)_nであり；nが2であり；cが0であり；dが0であり；eが0であり；fが0であり；そしてgが0である、請求項1に記載の方法。

【請求項8】

aが0であり；bが1であり；XがS(O)_nであり；nが2であり；cが0であり；dが2であり；eが0であり；fが1であり；gが1であり；そしてzがカルボニルである、請求項1に記載の方法。

【請求項9】

aが0であり；bが1であり；XがS(O)_nであり；nが2であり；cが0であり；dが2であり；eが0であり；fが1であり；そしてgが0である、請求項1に記載の方法。

20

【請求項10】

aが0であり；bが1であり；Xがカルボニルであり；cが1であり；dが0であり；eが1であり；YがS(O)_nであり；nが2であり；fが0であり；そしてgが0である、請求項1に記載の方法。

【請求項11】

aが0であり；bが1であり；XがS(O)_nであり；nが2であり；cが1であり；dが0であり；eが0であり；fが0であり；そしてgが0である、請求項1に記載の方法。

30

【請求項12】

R^{1,2}がシアノ、トリフルオロメチル、(C₁~C₆)アルキル、トリフルオロメチル(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキルアミノ、((C₁~C₆)アルキル)アミノ、(C₂~C₆)アルキニル、シアノ(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキル-S(O)_m(式中、mは0、1または2である)である、請求項1に記載の方法。

【請求項13】

前記化合物が：

メチル-[4-メチル-1-(プロパン-1-スルホニル)-ピペリジン-3-イル]-[7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン；

4-メチル-3-[メチル-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル；

3,3,3-トリフルオロ-1-{4-メチル-3-[メチル-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-プロパン-1-オン；

4-メチル-3-[メチル-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸ジメチルアミド；

{4-メチル-3-[メチル-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボニル}-アミノ)酢酸エチルエステル；

3-{4-メチル-3-[メチル-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボニル}-アミノ)酢酸エチルエステル；

40

3-{4-メチル-3-[メチル-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボニル}-アミノ)酢酸エチルエステル；

50

ル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - イル} - 3 - オキソ - プロピオニトリル ;
 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - { 4 - メチル - 3 - [メチル - (5 - メチル - 7H -
 ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - プ
 ロパン - 1 - オン ;
 1 - { 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イ
 ル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - ブト - 3 - イン - 1 - オン ;
 1 - { 3 - [(5 - クロロ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - メ
 チル - アミノ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル } - プロパン - 1 - オン ;
 1 - { 3 - [(5 - フルオロ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) -
 メチル - アミノ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル } - プロパン - 1 - オン ;
 N - シアノ - 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン -
 4 - イル) - アミノ] - N - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボキサミジン ;
 N - シアノ - 4 , N , N - トリメチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 -
 d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボキサミジン ;
 メチル - [(3R , 4R) - 4 - メチル - 1 - (プロパン - 1 - スルホニル) - ピペリ
 ジン - 3 - イル] - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミン ;
 (3R , 4R) -) - 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
 ミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル ;
 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - { (3R , 4R) - 4 - メチル - 3 - [メチル - (7
 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - イル }
 - プロパン - 1 - オン ;
 (3R , 4R) - 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
 ン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ジメチルアミド ;
 { (3R , 4R) - 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミ
 ジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボニル } - アミノ) - 酢酸エチルエ
 ステル ;
 3 - { (3R , 4R) - 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピ
 リミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - 3 - オキソ - プロピオニト
 リル ;
 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - { (3R , 4R) - 4 - メチル - 3 - [メチル - (5
 - メチル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン
 - 1 - イル } - プロパン - 1 - オン ;
 1 - { (3R , 4R) - 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピ
 リミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - ブト - 3 - イン - 1 - オン
 ;
 1 - { (3R , 4R) - 3 - [(5 - クロロ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン -
 4 - イル) - メチル - アミノ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル } - プロパン - 1
 - オン ;
 1 - { (3R , 4R) - 3 - [(5 - フルオロ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
 ン - 4 - イル) - メチル - アミノ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル } - プロパン -
 1 - オン ;
 (3R , 4R) - N - シアノ - 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 -
 d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - N - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボキサ
 ミジン ; および
 (3R , 4R) - N - シアノ - 4 , N , N - トリメチル - 3 - [メチル - (7H -
 ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボキサ
 ミジンからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

ヒトを含む哺乳動物において、急性臓器移植片拒絶反応を処置または予防する方法であつて、式 :

10

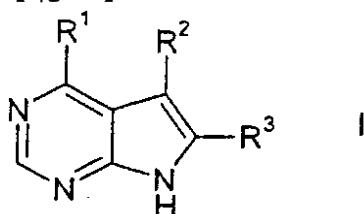
20

30

40

50

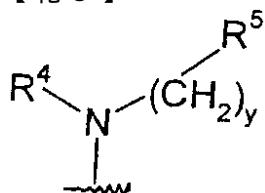
【化4】



[式中：

R¹は式：

【化5】



10

20

30

40

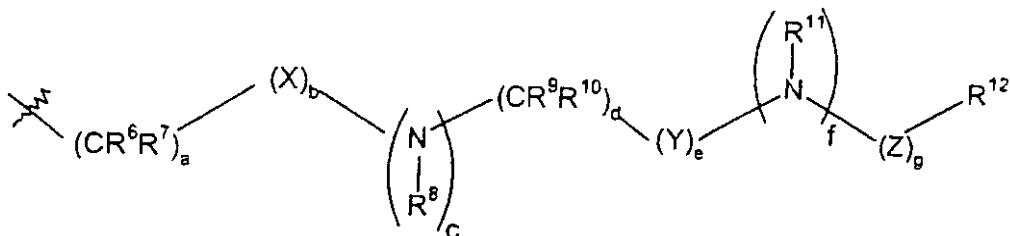
の基であり；

式中yは0、1または2であり；

R⁴は水素、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルキルスルホニル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル(ここで、アルキル、アルケニルおよびアルキニル基は場合により重水素、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、(C₁～C₄)アルコキシ、(C₁～C₆)アシルオキシ、(C₁～C₆)アルキルアミノ、((C₁～C₆)アルキル)₂アミノ、シアノ、ニトロ、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニルまたは(C₁～C₆)アシルアミノにより置換される)からなる群から選択されるか；またはR⁴は(C₃～C₁₀)シクロアルキル(ここで、シクロアルキル基は場合により重水素、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、(C₁～C₆)アシルオキシ、(C₁～C₆)アシルアミノ、(C₁～C₆)アルキルアミノ、((C₁～C₆)アルキル)₂アミノ、シアノ、シアノ(C₁～C₆)アルキル、トリフルオロメチル(C₁～C₆)アルキル、ニトロ、ニトロ(C₁～C₆)アルキルまたは(C₁～C₆)アシルアミノにより置換される)であり；

R⁵は(C₂～C₉)ヘテロシクロアルキル(ここで、ヘテロシクロアルキル基は1～5のカルボキシ、シアノ、アミノ、重水素、ヒドロキシ、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、ハロ、(C₁～C₆)アシル、(C₁～C₆)アルキルアミノ、アミノ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ-CO-NH、(C₁～C₆)アルキルアミノ-CO-、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、(C₁～C₆)アルキルアミノ、アミノ(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アシルオキシ(C₁～C₆)アルキル、ニトロ、シアノ(C₁～C₆)アルキル、ハロ(C₁～C₆)アルキル、ニトロ(C₁～C₆)アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチル(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アシルアミノ、(C₁～C₆)アシルアミノ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アシルアミノ、アミノ(C₁～C₆)アシル、アミノ(C₁～C₆)アシル(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルキルアミノ(C₁～C₆)アシル、((C₁～C₆)アルキル)₂アミノ(C₁～C₆)アルキル、R¹₅R¹₆N-CO-O-、R¹₅R¹₆N-CO-(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルキル-S(O)_m、R¹₅R¹₆NS(O)_m、R¹₅R¹₆NS(O)_m(C₁～C₆)アルキル、R¹₅S(O)_mR¹₆N、R¹₅S(O)_mR¹₆N(C₁～C₆)アルキル(ここでmは0、1または2であり、そしてR¹₅およびR¹₆はそれぞれ独立して水素または(C₁～C₆)アルキルから選択される)により置換されなければならない)；または式：

【化6】



II

10

の基であり；

式中、aは0、1、2、3または4であり；

b、c、e、fおよびgはそれぞれ独立して0または1であり；

dは0、1、2、または3であり；

XはS(O)_n(nは0、1または2である)；酸素、カルボニルまたは-C(=N-シアノ)-であり；YはS(O)_n(nは0、1または2である)；またはカルボニルであり；そしてZはカルボニル、C(O)O-、C(O)NR-またはS(O)_n(nは0、1または2である)であり；

20

R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹はそれぞれ独立して水素、または場合により重水素、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、(C₁~C₆)アシルオキシ、(C₁~C₆)アシルアミノ、(C₁~C₆)アルキルアミノ、((C₁~C₆)アルキル)₂アミノ、シアノ、シアノ(C₁~C₆)アルキル、トリフルオロメチル(C₁~C₆)アルキル、ニトロ、ニトロ(C₁~C₆)アルキルまたは(C₁~C₆)アシルアミノにより置換される(C₁~C₆)アルキルからなる群から選択され；

R¹²はカルボキシ、シアノ、アミノ、オキソ、重水素、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、(C₁~C₆)アルキル、トリフルオロメチル(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、ハロ、(C₁~C₆)アシル、(C₁~C₆)アルキルアミノ、((C₁~C₆)アルキル)₂アミノ、アミノ(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ-CO-NH、(C₁~C₆)アルキルアミノ-CO-、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₁~C₆)アルキルアミノ、ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アシルオキシ(C₁~C₆)アルキル、ニトロ、シアノ(C₁~C₆)アルキル、ハロ(C₁~C₆)アルキル、ニトロ(C₁~C₆)アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチル(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アシルアミノ、(C₁~C₆)アシルアミノ(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アシルアミノ、アミノ(C₁~C₆)アシル、アミノ(C₁~C₆)アシル(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキルアミノ(C₁~C₆)アシル、((C₁~C₆)アルキル)₂アミノ(C₁~C₆)アシル、R¹⁵R¹⁶N-CO-O-、R¹⁵R¹⁶N-CO-(C₁~C₆)アルキル、R¹⁵C(O)NH、R¹⁵OOC(O)NH、R¹⁵NHC(O)NH、(C₁~C₆)アルキル-S(O)_m、(C₁~C₆)アルキル-S(O)_m-(C₁~C₆)アルキル、R¹⁵R¹⁶NS(O)_m、R¹⁵R¹⁶NS(O)_m(C₁~C₆)アルキル、R¹⁵S(O)_mR¹⁶N、R¹⁵S(O)_mR¹⁶N(C₁~C₆)アルキル(ここでmは0、1または2であり、そしてR¹⁵およびR¹⁶はそれぞれ独立して水素または(C₁~C₆)アルキルから選択される)であり；

30

R²およびR³はそれぞれ独立して、水素、重水素、アミノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、カルボキシ、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₃~C₁₀)シクロアルキル(ここで、アルキル、アルコキシまたはシクロアルキル

40

50

基は場合により、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ($C_1 \sim C_6$)アルキルチオ、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ、(($C_1 \sim C_6$)アルキル)₂アミノ、($C_5 \sim C_9$)ヘテロアリール、($C_2 \sim C_9$)ヘテロシクロアルキル、($C_3 \sim C_9$)シクロアルキルまたは($C_6 \sim C_{10}$)アリールから選択される1～3の基により置換される)からなる群から選択されるか;またはR²およびR³はそれぞれ独立して、($C_3 \sim C_{10}$)シクロアルキル、($C_3 \sim C_{10}$)シクロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ、(($C_1 \sim C_6$)アルキル)₂アミノ、($C_6 \sim C_{10}$)アリールアミノ、($C_1 \sim C_6$)アルキルチオ、($C_6 \sim C_{10}$)アリールチオ、($C_1 \sim C_6$)アルキルスルフィニル、($C_6 \sim C_{10}$)アリールスルフィニル、($C_1 \sim C_6$)アルキルスルホニル、($C_6 \sim C_1$)アリールスルホニル、($C_1 \sim C_6$)アシル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ-CO-NH-、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ-CO-、($C_5 \sim C_9$)ヘテロアリール、($C_2 \sim C_9$)ヘテロシクロアルキルまたは($C_6 \sim C_{10}$)アリール(ここで、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルおよびアリール基は場合により、1～3のハロ、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルキル-CO-NH-、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ-CO-NH-、($C_1 \sim C_6$)アルキル-CO-NH-($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ-CO-NH-($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、カルボキシ、カルボキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、カルボキシ($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、ベンジルオキシカルボニル($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_1 \sim C_6$)アルコキシカルボニル($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_6 \sim C_1$)アリール、アミノ、アミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシカルボニルアミノ、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ、(($C_1 \sim C_6$)アルキル)₂アミノ、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、(($C_1 \sim C_6$)アルキル)₂アミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、カルボキシ、カルボキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシカルボニル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシカルボニル($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ-CO-NH-、($C_1 \sim C_6$)アルキル-CO-NH-、シアノ、($C_5 \sim C_9$)ヘテロシクロアルキル、アミノ-CO-NH-、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ-CO-NH-、(($C_1 \sim C_6$)アルキル)₂アミノ-CO-NH-、($C_6 \sim C_{10}$)アリールアミノ-CO-NH-、($C_5 \sim C_9$)ヘテロアリールアミノ-CO-NH-、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ-CO-NH-、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルキルスルホニル、($C_1 \sim C_6$)アルキルスルホニルアミノ、($C_1 \sim C_6$)アルキルスルホニルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_6 \sim C_{10}$)アリールスルホニル、($C_6 \sim C_{10}$)アリールスルホニルアミノ、($C_6 \sim C_{10}$)アリールスルホニルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_5 \sim C_9$)ヘテロアリールまたは($C_2 \sim C_9$)ヘテロシクロアルキルにより置換される)である]、

の化合物または薬剤的に受容できるその塩の、そのような状態の処置に有効な量を前記哺乳動物に投与することを含む、前記方法。

【請求項 15】

ヒトを含む哺乳動物において、慢性臓器移植片拒絶反応を処置または予防するための医薬組成物であって、式:

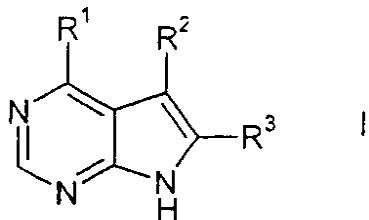
10

20

30

40

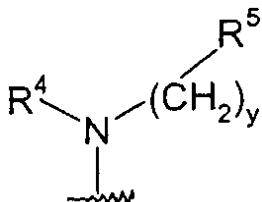
【化7】



[式中：

R¹は式：

【化8】



の基であり；

式中yは0、1または2であり；

R⁴は水素、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルキルスルホニル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル(ここで、アルキル、アルケニルおよびアルキニル基は場合により重水素、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、(C₁～C₄)アルコキシ、(C₁～C₆)アシルオキシ、(C₁～C₆)アルキルアミノ、((C₁～C₆)アルキル)₂アミノ、シアノ、ニトロ、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニルまたは(C₁～C₆)アシルアミノにより置換される)からなる群から選択されるか；またはR⁴は(C₃～C₁₀)シクロアルキル(ここで、シクロアルキル基は場合により重水素、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、(C₁～C₆)アシルオキシ、(C₁～C₆)アシルアミノ、(C₁～C₆)アルキルアミノ、((C₁～C₆)アルキル)₂アミノ、シアノ、シアノ(C₁～C₆)アルキル、トリフルオロメチル(C₁～C₆)アルキル、ニトロ、ニトロ(C₁～C₆)アルキルまたは(C₁～C₆)アシルアミノにより置換される)であり；

R⁵は(C₂～C₉)ヘテロシクロアルキル(式中、ヘテロシクロアルキル基は1～5のカルボキシ、シアノ、アミノ、重水素、ヒドロキシ、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、ハロ、(C₁～C₆)アシル、(C₁～C₆)アルキルアミノ、アミノ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ-CO-NH、(C₁～C₆)アルキルアミノ-CO-、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、(C₁～C₆)アルキルアミノ、アミノ(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アシルオキシ(C₁～C₆)アルキル、ニトロ、シアノ(C₁～C₆)アルキル、ハロ(C₁～C₆)アルキル、ニトロ(C₁～C₆)アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチル(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アシルアミノ、(C₁～C₆)アシルアミノ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アシルアミノ、アミノ(C₁～C₆)アシル、アミノ(C₁～C₆)アシル(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルキルアミノ(C₁～C₆)アシル、((C₁～C₆)アルキル)₂アミノ(C₁～C₆)アシル、R¹⁵R¹⁶N-CO-O-、R¹⁵R¹⁶N-CO-(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルキル-S(O)_m、R¹⁵R¹⁶NS(O)_m、R¹⁵R¹⁶NS(O)_m(C₁～C₆)アルキル、R¹⁵S(O)_mR¹⁶N、R¹⁵S(O)_mR¹⁶N(C₁～C₆)アルキル(ここでmは0、1または2であり、そしてR¹およびR¹⁶はそれぞれ独立して水素または(C₁～C₆)アルキルから選択される)により置換されなければならない)；または式：

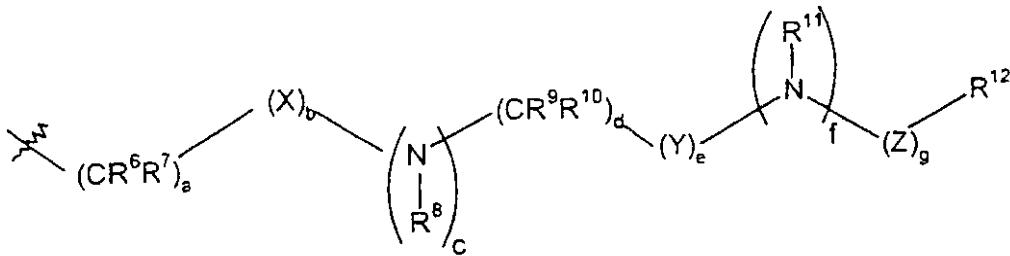
10

20

30

40

【化9】



II

10

の基であり；

式中、aは0、1、2、3または4であり；

b、c、e、fおよびgはそれぞれ独立して0または1であり；

dは0、1、2、または3であり；

XはS(O)_n(nは0、1または2である)；酸素、カルボニルまたは-C(=N-シアノ)-であり；YはS(O)_n(nは0、1または2である)；またはカルボニルであり；そしてZはカルボニル、C(O)O-、C(O)NR-またはS(O)_n(nは0、1または2である)であり；

R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹はそれぞれ独立して水素、または場合により重水素、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、(C₁~C₆)アシルオキシ、(C₁~C₆)アシルアミノ、(C₁~C₆)アルキルアミノ、((C₁~C₆)アルキル)₂アミノ、シアノ、シアノ(C₁~C₆)アルキル、トリフルオロメチル(C₁~C₆)アルキル、ニトロ、ニトロ(C₁~C₆)アルキルまたは(C₁~C₆)アシルアミノにより置換される(C₁~C₆)アルキルからなる群から選択され；

R¹²はカルボキシ、シアノ、アミノ、オキソ、重水素、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、(C₁~C₆)アルキル、トリフルオロメチル(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、ハロ、(C₁~C₆)アシル、(C₁~C₆)アルキルアミノ、((C₁~C₆)アルキル)₂アミノ、アミノ(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ-CO-NH、(C₁~C₆)アルキルアミノ-CO-、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₁~C₆)アルキルアミノ、ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アシルオキシ(C₁~C₆)アルキル、ニトロ、シアノ(C₁~C₆)アルキル、ハロ(C₁~C₆)アルキル、ニトロ(C₁~C₆)アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチル(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アシルアミノ、(C₁~C₆)アシルアミノ(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アシルアミノ、アミノ(C₁~C₆)アシル、アミノ(C₁~C₆)アシル(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキルアミノ(C₁~C₆)アシル、((C₁~C₆)アルキル)₂アミノ(C₁~C₆)アシル、R¹⁵R¹⁶N-CO-O-、R¹⁵R¹⁶N-CO-(C₁~C₆)アルキル、R¹⁵C(O)NH、R¹⁵OCC(O)NH、R¹⁵NHC(O)NH、(C₁~C₆)アルキル-S(O)_m、(C₁~C₆)アルキル-S(O)_m-(C₁~C₆)アルキル、R¹⁵R¹⁶NS(O)_m、R¹⁵R¹⁶NS(O)_m(C₁~C₆)アルキル、R¹⁵S(O)_mR¹⁶N、R¹⁵S(O)_mR¹⁶N(C₁~C₆)アルキル(ここでmは0、1または2であり、そしてR¹⁵およびR¹⁶はそれぞれ独立して水素または(C₁~C₆)アルキルから選択される)であり；

R²およびR³はそれぞれ独立して、水素、重水素、アミノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、カルボキシ、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₃~C₁₀)シクロアルキル(ここで、アルキル、アルコキシまたはシクロアルキル基は場合により、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ(C₁~C₆)アルキルチオ、

20

30

40

50

(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、((C₁ ~ C₆) アルキル)₂ アミノ、(C₅ ~ C₉) ヘテロアリール、(C₂ ~ C₉) ヘテロシクロアルキル、(C₃ ~ C₉) シクロアルキルまたは(C₆ ~ C₁₀) アリールから選択される1~3の基により置換される)からなる群から選択されるか; またはR²およびR³はそれぞれ独立して、(C₃ ~ C₁₀) シクロアルキル、(C₃ ~ C₁₀) シクロアルコキシ、C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、((C₁ ~ C₆) アルキル)₂ アミノ、(C₆ ~ C₁₀) アリールアミノ、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、(C₆ ~ C₁₀) アリールチオ、(C₁ ~ C₆) アルキルスルフィニル、(C₆ ~ C₁₀) アリールスルフィニル、(C₁ ~ C₆) アルキルスルホニル、(C₆ ~ C₁₀) アリールスルホニル、(C₁ ~ C₆) アシル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ-CO-NH-、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ-CO-、(C₅ ~ C₉) ヘテロアリール、(C₂ ~ C₉) ヘテロシクロアルキルまたは(C₆ ~ C₁₀) アリール(ここで、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルおよびアリール基は場合により、1~3のハロ、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルキル-CO-NH-、(C₁ ~ C₆) アルコキシ-CO-NH-、(C₁ ~ C₆) アルキル-CO-NH-(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ-CO-NH-(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ-CO-NH-(C₁ ~ C₆) アルコキシ、カルボキシ、カルボキシ(C₁ ~ C₆) アルキル、カルボキシ(C₁ ~ C₆) アルコキシ、ベンジルオキシカルボニル(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルコキシカルボニル(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₆ ~ C₁₀) アリール、アミノ、アミノ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシカルボニルアミノ、(C₆ ~ C₁₀) アリール(C₁ ~ C₆) アルコキシカルボニルアミノ、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、((C₁ ~ C₆) アルキル)₂ アミノ、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ(C₁ ~ C₆) アルキル、((C₁ ~ C₆) アルキル)₂ アミノ(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、カルボキシ、カルボキシ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆) アルコキシカルボニル(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ-CO-NH-、(C₁ ~ C₆) アルキル-CO-NH-、シアノ、(C₅ ~ C₉) ヘテロシクロアルキル、アミノ-CO-NH-、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ-CO-NH-、((C₁ ~ C₆) アルキル)₂ アミノ-CO-NH-、(C₆ ~ C₁₀) アリールアミノ-CO-NH-、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ-CO-NH-(C₁ ~ C₆) アルキル、((C₁ ~ C₆) アルキル)₂ アミノ-CO-NH-、(C₆ ~ C₁₀) アリールアミノ-CO-NH-(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₅ ~ C₉) ヘテロアリールアミノ-CO-NH-(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルキルスルホニル、(C₁ ~ C₆) アルキルスルホニルアミノ、(C₁ ~ C₆) アリールスルホニルアミノ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルキルスルホニルアミノ、(C₁ ~ C₆) アルキルスルホニルアミノ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₅ ~ C₉) ヘテロアリールまたは(C₂ ~ C₉) ヘテロシクロアルキルにより置換される)である]、

の化合物もしくは薬剤的に受容できるその塩の、そのような障害または状態に有効な量および薬剤的に受容できるキャリアを含む、前記医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

発明の背景

本発明は、哺乳動物、とりわけヒトの慢性または急性臓器移植片拒絶反応の処置における、酵素ヤヌスキナーゼ3(Janus kinase 3)(以後JAK3とも呼ぶ)のようなタンパク質キナーゼの阻害剤であるピロロ[2,3-d]ピリミジン化合物を使用した、上記適応症の処置または予防の方法およびそれに対して有用な医薬組成物に関する。

10

20

30

40

50

【0002】

JAK3はタンパク質キナーゼヤヌスファミリーのメンバーである。このファミリーの他のメンバーは本質的にすべての組織に発現されるが、JAK3発現は造血細胞に限定される。このことは、これらの多鎖受容体に一般的なガンマ鎖とJAK3との非共有結合的結合による、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9およびIL-5の受容体を介したシグナリングにおけるその本質的な役割と一致する。XSCID患者集団はJAK3タンパク質レベルが著しく低下しているか、または共通ガンマ鎖に遺伝的欠陥があることが確認されていて、JAK3経路を介したシグナリングを遮断した結果免疫抑制が起こる可能性があることを暗示している。動物での研究から、JAK3はBおよびTリンパ球成熟に重要な役割を果たすだけでなく、JAK3はT細胞機能の維持に構成的に必要とされる。この新規機序を介した免疫活性の調節が、移植片拒絶反応および自己免疫疾患のようなT細胞増殖障害の処置に有用なことを証明することができる。

10

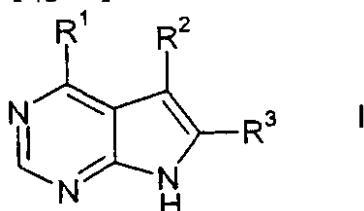
【0003】

発明の概要

本発明は、ヒトを含む哺乳動物において、慢性臓器移植片（同種移植片、異種移植片）拒絶反応を処置または予防する方法に関し、該方法は式：

【0004】

【化1】



20

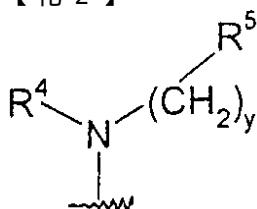
【0005】

[式中：

R¹は式：

【0006】

【化2】



30

【0007】

の基であり；

式中yは0、1または2であり；

R⁴は水素、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルキルスルホニル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル（ここで、アルキル、アルケニルおよびアルキニル基は場合により重水素、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、(C₁～C₄)アルコキシ、(C₁～C₆)アシルオキシ、(C₁～C₆)アルキルアミノ、((C₁～C₆)アルキル)₂アミノ、シアノ、ニトロ、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニルまたは(C₁～C₆)アシルアミノにより置換される）からなる群から選択されるか；またはR⁴は(C₃～C₁₀)シクロアルキル（ここで、シクロアルキル基は場合により重水素、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、(C₁～C₆)アシルオキシ、(C₁～C₆)アシルアミノ、(C₁～C₆)アルキルアミノ、((C₁～C₆)アルキル)₂アミノ、シアノ、シアノ(C₁～C₆)アルキル、トリフルオロメチル(C₁～C₆)アルキル、ニトロ、ニトロ(C₁～C₆)アルキルまたは(C₁～C₆)アシルアミノにより置換される）であり；

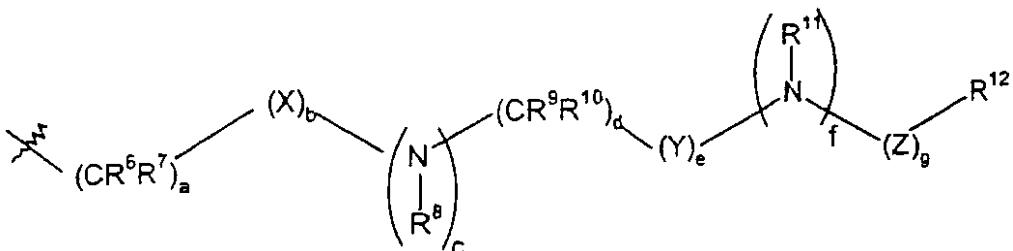
40

50

R^5 は ($C_2 \sim C_9$) ヘテロシクロアルキル (ここで、ヘテロシクロアルキル基は 1~5 のカルボキシ、シアノ、アミノ、重水素、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ハロ、($C_1 \sim C_6$) アシリル、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、アミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ-CO-NH、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ-CO-、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、アミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アシリルオキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ニトロ、シアノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ニトロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アシリルアミノ、($C_1 \sim C_6$) アシリルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アシリルアミノ、アミノ ($C_1 \sim C_6$) アシリル、アミノ ($C_1 \sim C_6$) アシリル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アシリル、(($C_1 \sim C_6$) アルキル)₂ アミノ ($C_1 \sim C_6$) アシリル、 $R^{1\sim 5}R^{1\sim 6}N-CO-O-$ 、 $R^{1\sim 5}R^{1\sim 6}N-CO-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルキル-S(O)_m、 $R^{1\sim 5}R^{1\sim 6}NS(O)_m$ 、 $R^{1\sim 5}R^{1\sim 6}NS(O)_m(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $R^{1\sim 5}S(O)_mR^{1\sim 6}N$ 、 $R^{1\sim 5}S(O)_mR^{1\sim 6}N(C_1 \sim C_6)$ アルキル (ここで m は 0、1 または 2 であり、そして $R^{1\sim 5}$ および $R^{1\sim 6}$ はそれぞれ独立して水素または ($C_1 \sim C_6$) アルキルから選択される) により置換されなければならない) ; または式 :

[0 0 0 8]

【化 3】



[0 0 0 9]

の基であり；

式中、 a は 0、1、2、3 または 4 であり；

b、c、e、f および g はそれぞれ独立して 0 または 1 であり；

d は 0、1、2、または 3 であり；

X は S (O)_n (n は 0、1 または 2 である) ; 酸素、カルボニルまたは - C (= N - シアノ) - であり;

Y は S (O)_n (n は 0, 1 または 2 である) ; またはカルボニルであり ; そして

Z はカルボニル、C(=O)O-、C(=O)NR- または S(=O)n (n は 0、1 または 2 である) であり；

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ独立して水素、または場合により重水素、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、($C_1 \sim C_6$)アシルオキシ、($C_1 \sim C_6$)アシルアミノ、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ、(($C_1 \sim C_6$)アルキル)₂アミノ、シアノ、シアノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、トリフルオロメチル($C_1 \sim C_6$)アルキル、ニトロ、ニトロ($C_1 \sim C_6$)アルキルまたは($C_1 \sim C_6$)アシルアミノにより置換される($C_1 \sim C_6$)アルキルからなる群から選択され；

R^{1-2} はカルボキシ、シアノ、アミノ、オキソ、重水素、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、(C₁ ~ C₆)アルキル、トリフルオロメチル(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、ハロ、(C₁ ~ C₆)アシリル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、((

$C_1 \sim C_6$) アルキル) $_2$ アミノ、アミノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ- $CO-NH$ 、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ- $CO-$ 、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アシルオキシ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ニトロ、シアノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ハロ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ニトロ($C_1 \sim C_6$) アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチル($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アシルアミノ、($C_1 \sim C_6$) アシルアミノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ($C_1 \sim C_6$) アシルアミノ、アミノ($C_1 \sim C_6$) アシル、アミノ($C_1 \sim C_6$) アシル($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$) アシル、(($C_1 \sim C_6$) アルキル) $_2$ アミノ($C_1 \sim C_6$) アシル、 $R^{15}R^{16}N-CO-O-$ 、 $R^{15}R^{16}N-CO-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $R^{15}C(O)NH$ 、 $R^{15}OC(O)NH$ 、 $R^{15}NHC(O)NH$ 、($C_1 \sim C_6$) アルキル-S(O) $_m$ 、($C_1 \sim C_6$) アルキル-S(O) $_m$ -($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ 、 $R^{15}R^{16}NS(O)_m(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $R^{15}S(O)_mR^{16}N$ 、 $R^{15}S(O)_mR^{16}N(C_1 \sim C_6)$ アルキル(ここで m は0、1または2であり、そして R^{15} および R^{16} はそれぞれ独立して水素または($C_1 \sim C_6$) アルキルから選択される)であり;

R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素、重水素、アミノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、カルボキシ、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキル(ここで、アルキル、アルコキシまたはシクロアルキル基は場合により、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、(($C_1 \sim C_6$) アルキル) $_2$ アミノ、($C_5 \sim C_9$) ヘテロアリール、($C_2 \sim C_9$) ヘテロシクロアルキル、($C_3 \sim C_9$) シクロアルキルまたは($C_6 \sim C_{10}$) アリールから選択される1~3の基により置換される)からなる群から選択されるか; または R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキル、($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、(($C_1 \sim C_6$) アルキル) $_2$ アミノ、($C_6 \sim C_{10}$) アリールアミノ、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、($C_6 \sim C_{10}$) アリールチオ、($C_1 \sim C_6$) アルキルスルフィニル、($C_6 \sim C_{10}$) アリールスルフィニル、($C_1 \sim C_6$) アルキルスルホニル、($C_6 \sim C_10$) アリールスルホニル、($C_1 \sim C_6$) アシル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ- $CO-NH-$ 、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ- $CO-$ 、($C_5 \sim C_9$) ヘテロアリール、($C_2 \sim C_9$) ヘテロシクロアルキルまたは($C_6 \sim C_{10}$) アリール(ここで、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルおよびアリール基は場合により、1~3のハロ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルキル- $CO-NH-$ 、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ- $CO-NH-$ 、($C_1 \sim C_6$) アルキル- $CO-NH-$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ- $CO-NH-$ ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、カルボキシ、カルボキシ($C_1 \sim C_6$) アルキル、カルボキシ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ベンジルオキシカルボニル($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニル($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_6 \sim C_{10}$) アリール、アミノ、アミノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニルアミノ、($C_6 \sim C_{10}$) アリール($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニルアミノ、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、(($C_1 \sim C_6$) アルキル) $_2$ アミノ、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、(($C_1 \sim C_6$) アルキル) $_2$ アミノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、カルボキシ、カルボキシ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニル($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ- $CO-NH-$ 、($C_1 \sim C_6$) アルキル- $CO-NH-$ 、シアノ、($C_5 \sim C_9$) ヘテロシクロアルキル、アミノ- $CO-NH-$ 、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ- $CO-NH-$ 、(($C_1 \sim C_6$) アルキル) $_2$ アミノ- $CO-NH-$ 、($C_6 \sim C_{10}$) アリールアミノ- $CO-NH-$ 、(

10

20

30

40

50

$C_5 \sim C_9$) ヘテロアリールアミノ - CO - NH - 、 ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ - CO - NH - ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 (($C_1 \sim C_6$) アルキル)₂ アミノ - CO - NH - ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 ($C_6 \sim C_{10}$) アリールアミノ - CO - NH - ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 ($C_5 \sim C_9$) ヘテロアリールアミノ - CO - NH - ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 ($C_1 \sim C_6$) アルキルスルホニル、 ($C_1 \sim C_6$) アルキルスルホニルアミノ、 ($C_1 \sim C_6$) アルキルスルホニルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 ($C_6 \sim C_{10}$) アリールスルホニル、 ($C_6 \sim C_{10}$) アリールスルホニルアミノ、 ($C_6 \sim C_{10}$) アリールスルホニルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 ($C_1 \sim C_6$) アルキルスルホニルアミノ、 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 ($C_5 \sim C_9$) ヘテロアリールまたは ($C_2 \sim C_9$) ヘテロシクロアルキルにより置換される) である] 10

、の化合物または薬剤的に受容できるその塩の、そのような状態の処置に有効な量を上記動物に投与することを含む。

【0010】

また、本発明は式Iの化合物の薬剤的に受容できる酸付加塩に関する。上記の本発明の塩基化合物の薬剤的に受容できる酸付加塩を製造するために使用される酸は、非毒性酸付加塩、すなわち、薬剤的に受容できるアニオンを含有する塩、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、過リン酸塩 (acid phosphate)、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酸クエン酸塩 (acid citrate)、酒石酸塩、重酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカラート (糖酸塩)、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩 [すなわち、1,1 - メチレン - ビス - (2 - ヒドロキシ - 3 - ナフトエート)] を形成するものである。 20

【0011】

また、本発明は式Iの塩基付加塩に関する。本質的に酸性である式Iの化合物の薬剤的に受容できる塩基塩を製造するための試薬として使用することができる化学塩基は、そのような化合物と非毒性塩基塩を形成するものである。そのような非毒性塩基塩には、以下のような塩が挙げられるが、それらに限定されない：薬剤的に受容できるカチオン、たとえばアルカリ金属カチオン (たとえば、カリウムおよびナトリウム) およびアルカリ土類金属カチオン (たとえばカルシウムおよびマグネシウム) に由来する塩、N - メチルグルカミン - (メグルミン) のようなアンモニウムまたは水溶性アミン付加塩、ならびに薬剤的に受容できる有機アミンの低級アルカノールアンモニウムおよび他の塩基塩。 30

【0012】

本明細書で使用する“アルキル”という用語は、特記しない限り、直鎖もしくは分枝鎖部分またはそれらの組み合わせを有する飽和一価炭化水素基を包含する。

本明細書で使用する“アルコキシ”という用語は、O - アルキル基を包含し、ここで“アルキル”は先に記載のとおりである。

【0013】

本明細書で使用する“ハロ”という用語は、特記しない限り、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを包含する。

本明細書の化合物は二重結合を含んでいてもよい。そのような結合が存在する場合、本発明の化合物は、cis および trans 配置ならびにそれらの混合物として存在する。 40

【0014】

特記しない限り、本明細書に記載のアルキルおよびアルケニル基、ならびに本明細書に記載の別の基のアルキル部分 (たとえばアルコキシ) は、線状または分枝状であってもよく、そしてそれらはまた環状 (たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロペプチル) であるか、または線状もしくは分枝状で、環状部分を含んでいてもよい。特記しない限り、ハロゲンはフッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を包含する。

【0015】

本明細書で使用する場合、(C₂ ~ C₉)ヘテロシクロアルキルはピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、チオピラニル、アジリジニル、オキシラニル、メチレンジオキシル、クロメニル、イソキサゾリジニル、1,3-オキサゾリジン-3-イル、イソチアゾリジニル、1,3-チアゾリジン-3-イル、1,2-ピラゾリジン-2-イル、1,3-ピラゾリジン-1-イル、ピペリジニル、チオモルホリニル、1,2-テトラヒドロチアジン-2-イル、1,3-テトラヒドロチアジン-3-イル、テトラヒドロチアジアジニル、モルホリニル、1,2-テトラヒドロジアジン-2-イル、1,3-テトラヒドロジアジン-1-イル、テトラヒドロアゼピニル、ピペラジニル、クロマニルなどを表す。当業者は上記(C₂ ~ C₉)ヘテロシクロアルキル環の結合は炭素またはs p³混成窒素ヘテロ原子を介することを理解するであろう。

10

【0016】

本明細書で使用する(C₂ ~ C₉)ヘテロアリールは、フリル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、1,3,5-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,3,5-チアジアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジル、1,2,4-トリアジニル、1,2,3-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、シノリニル、ブテリジニル、ブリニル、6,7-ジヒドロ-5H-[1]ピリンジニル、ベンゾ[b]チオフェニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-3-イル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイミダゾリル、チアナフテニル、イソチアナフテニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、インドリル、インドリジニル、インダゾリル、イソキノリニル、キノリニル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ベンゾキサジニルなどを表す。当業者は上記(C₂ ~ C₉)ヘテロシクロアルキル環の結合は炭素原子またはs p³混成窒素ヘテロ原子を介することを理解するであろう。

20

【0017】

本明細書で使用する(C₆ ~ C₁₀)アリールはフェニルまたはナフチルを表す。式(I)の化合物は、単独で、または哺乳動物免疫系を調節する1以上の付加的な物質、もしくは抗炎症剤との組み合わせのいずれかで、薬剤的に受容できる形状において投与することができる。これらの物質には以下のものが挙げられるがそれらに限定されない:シクロスボリンA(たとえばSandimmune(登録商標)またはNeoral(登録商標)、ラバマイシン、FK-506(タクロリムス)、レフルノミド、デオキシスペルグアリン、ミコフェノレート(たとえばCellcept(登録商標))、アザチオプリン(たとえばImuran(登録商標)、ダクリズマブ(たとえばZenapax(登録商標)、OKT3(たとえばOrthoclone(登録商標))、AtGam、アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカム、および抗炎症ステロイド(たとえば、プレドニソロンまたはデキサメタゾン)。これらの物質は同じ、または別々の剤形の一部として、同じ、または異なる投与経路を介し、そして標準医薬業務に従った同じ、または異なる投与計画で投与することができる。

30

【0018】

本発明の化合物はすべての配座異性体(たとえばcisおよびtrans異性体)を包含する。本発明の化合物は不斉中心を有し、したがって異なるエナンチオマーおよびジアステレオマー型で存在する。本発明は、本発明の化合物のすべての光学異性体および立体異性体ならびにそれらの混合物の使用、およびそれらを使用するか、または含んでいてよいすべての医薬組成物および処置の方法に関する。この点に関して、本発明はEおよびZ配置を共に包含する。式Iの化合物はまた、互変異性体として存在してもよい。本発明はすべてのそのような互変異性体およびそれらの混合物の使用に関する。

40

また、本発明は式Iの化合物のプロドラッグを含有する医薬組成物を包含する。本発明は

50

また、式 I の化合物のプロドラッグを投与することを含む、タンパク質キナーゼ、たとえば酵素ヤヌスキナーゼ 3 の阻害により処置または予防することができる障害の処置または予防の方法を包含する。遊離アミノ、アミド、ヒドロキシまたはカルボキシリル基を有する式 I の化合物は、プロドラッグに変換することができる。プロドラッグには、アミノ酸残基、または 2 以上（たとえば 2、3 または 4）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が、式 I の化合物の遊離アミノ、ヒドロキシまたはカルボン酸基にペプチド結合を介して共有結合する化合物が挙げられる。アミノ酸残基には、通常 3 文字記号により示される 20 種の天然に存在するアミノ酸が挙げられ、そしてまた、4 - ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリシン、デモシン、イソデモシン、3 - メチルヒスチジン、ノルブリン、ベータ - アラニン、ガンマ - アミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチンおよびメチオニンスルホンが挙げられる。さらに、プロドラッグにはカルボニル炭素プロドラッグ側鎖を介して式 I の上記置換基にカルボネート、カルバメート、アミドおよびアルキルエステルが共有結合している化合物が挙げられる。

10

【0019】

本発明の好ましい方法は、a が 0 であり； b が 1 であり； X がカルボニルであり； c が 0 であり； d が 0 であり； e が 0 であり； f が 0 であり；そして g が 0 である、式 I の化合物を包含する。

【0020】

本発明の別の好ましい方法は、a が 0 であり； b が 1 であり； X がカルボニルであり； c が 0 であり； d が 1 であり； e が 0 であり； f が 0 であり；そして g が 0 である、式 I の化合物を包含する。

20

【0021】

本発明の別の好ましい方法は、a が 0 であり； b が 1 であり； X がカルボニルであり； c が 1 であり； d が 0 であり； e が 0 であり； f が 0 であり；そして g が 0 である、式 I の化合物を包含する。

【0022】

本発明の別の好ましい方法は、a が 0 であり； b が 1 であり； X が - C (= N = シアノ) - であり； c が 1 であり； d が 0 であり； e が 0 であり； f が 0 であり；そして g が 0 である、式 I の化合物を包含する。

30

【0023】

本発明の別の好ましい方法は、a が 0 であり； b が 0 であり； c が 0 であり； d が 0 であり； e が 0 であり； f が 0 であり； g が 1 であり； Z が - C (O) - O - である、式 I の化合物を包含する。

【0024】

本発明の別の好ましい方法は、a が 0 であり； b が 1 であり； X が S (O)_n であり； n が 2 であり； c が 0 であり； d が 0 であり； e が 0 であり； f が 0 であり；そして g が 0 である、式 I の化合物を包含する。

40

【0025】

本発明の別の好ましい方法は、a が 0 であり； b が 1 であり； X が S (O)_n であり； n が 2 であり； c が 0 であり； d が 2 であり； e が 0 であり； f が 1 であり；そして g が 1 である、式 I の化合物を包含する。

【0026】

本発明の別の好ましい方法は、a が 0 であり； b が 1 であり； X が S (O)_n であり； n が 2 であり； c が 0 であり； d が 2 であり； e が 0 であり； f が 1 であり；そして g が 0 である、式 I の化合物を包含する。

【0027】

本発明の別の好ましい方法は、a が 0 であり； b が 1 であり； X がカルボニルであり； c が 1 であり； d が 0 であり； e が 1 であり； Y が S (O)_n であり； n が 2 であり； f が 0 であり；そして g が 0 である式 I の化合物を包含する。

【0028】

50

本発明の別の好ましい方法は、 a が0であり； b が1であり； X が $S(O)_n$ であり； n が2であり； c が1であり； d が0であり； e が0であり； f が0であり；そして g が0である、式Iの化合物を包含する。

【0029】

本発明の別の好ましい方法は、 a が1であり； b が1であり； X がカルボニルであり； c が1であり； d が0であり； e が0であり； f が0であり；そして g が0である、式Iの化合物を包含する。

【0030】

本発明の別の好ましい方法は、 a が0であり； b が1であり； X が $S(O)_n$ であり； c が0であり； d が1であり； e が1であり； Y が $S(O)_n$ であり； n が2であり； f が0であり；そして g が0である、式Iの化合物を包含する。
10

【0031】

本発明の別の好ましい方法は、 a が0であり； b が1であり； X が $S(O)_n$ であり； c が0であり； d が1であり； e が1であり； Y が $S(O)_n$ であり； n が2であり； f が1であり；そして g が0である、式Iの化合物を包含する。

【0032】

本発明の別の好ましい方法は、 a が0であり； b が1であり； X が酸素であり； c が0であり； d が1であり； e が1であり； Y が $S(O)_n$ であり； n が2であり； f が1であり；そして g が0である、式Iの化合物を包含する。

【0033】

本発明の別の好ましい方法は、 a が0であり； b が1であり； X が酸素であり； c が0であり； d が1であり； e が1であり； Y が $S(O)_n$ であり； n が2であり； f が0であり；そして g が0である、式Iの化合物を包含する。

【0034】

本発明の別の好ましい方法は、 a が0であり； b が1であり； X がカルボニルであり； c が1であり； d が1であり； e が1であり； Y が $S(O)_n$ であり； f が0であり；そして g が0である、式Iの化合物を包含する。

【0035】

本発明の別の好ましい方法は、 a が0であり； b が1であり； X がカルボニルであり； c が1であり； d が1であり； e が1であり； Y が $S(O)_n$ であり； n が2であり； f が1であり；そして g が0である、式Iの化合物を包含する。
30

【0036】

本発明の別の好ましい方法は、 $R^{1,2}$ がシアノ、トリフルオロメチル、($C_1 \sim C_6$)アルキル、トリフルオロメチル($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ、(($C_1 \sim C_6$)アルキル)₂アミノ、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、シアノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルキル-S(O)_m(m は0、1または2である)である、式Iの化合物を包含する。

【0037】

本発明の具体的な好ましい方法は式Iの化合物を包含し、ここで上記化合物は以下のものからなる群から選択される：

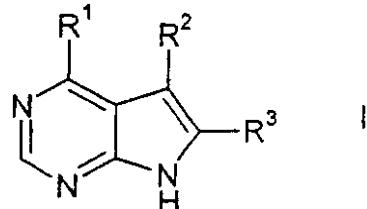
メチル-[4-メチル-1-(プロパン-1-スルホニル)-ピペリジン-3-イル]-
-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-アミン；
4-メチル-3-[メチル-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-
アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル；
3,3,3-トリフルオロ-1-{4-メチル-3-[メチル-(7H-ピロロ[2,
3-d]ピリミジン-4-イル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル}-プロパン-1-
オン；
4-メチル-3-[メチル-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-
アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸ジメチルアミド；
({4-メチル-3-[メチル-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-
アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸ジメチルアミド}-
50

) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボニル} - アミノ) 酢酸エチルエステル ;
 3 - { 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - 3 - オキソ - プロピオニトリル ;
 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - { 4 - メチル - 3 - [メチル - (5 - メチル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - プロパン - 1 - オン ;
 1 - { 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - ブト - 3 - イン - 1 - オン ;
 1 - { 3 - [(5 - クロロ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - メチル - アミノ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル } - プロパン - 1 - オン ;
 1 - { 3 - [(5 - フルオロ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - メチル - アミノ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル } - プロパン - 1 - オン ;
 N - シアノ - 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - N - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボキサミジン ;
 N - シアノ - 4 , N , N - トリメチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボキサミジン ;
 メチル - [(3R , 4R) - 4 - メチル - 1 - (プロパン - 1 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イル] - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミン ;
 (3R , 4R) -) - 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル ;
 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - { (3R , 4R) - 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - プロパン - 1 - オン ;
 (3R , 4R) - 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ジメチルアミド ;
 { (3R , 4R) - 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボニル } - アミノ) - 酢酸エチルエステル ;
 3 - { (3R , 4R) - 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - 3 - オキソ - プロピオニトリル ;
 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - { (3R , 4R) - 4 - メチル - 3 - [メチル - (5 - メチル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - プロパン - 1 - オン ;
 1 - { (3R , 4R) - 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - ブト - 3 - イン - 1 - オン ;
 1 - { (3R , 4R) - 3 - [(5 - クロロ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - メチル - アミノ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル } - プロパン - 1 - オン ;
 1 - { (3R , 4R) - 3 - [(5 - フルオロ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - メチル - アミノ] - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル } - プロパン - 1 - オン ;
 (3R , 4R) - N - シアノ - 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - N - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボキサミジン ; および
 (3R , 4R) - N - シアノ - 4 , N , N - トリメチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボキサミジン 。
 【 0 0 3 8 】

本発明は、ヒトを含む哺乳動物において、急性臓器移植片（同種移植片、異種移植片）拒絶反応を処置または予防する方法に関し、該方法は式：

【0039】

【化4】



10

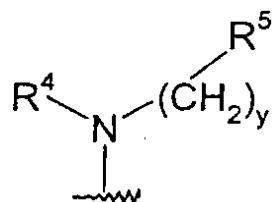
【0040】

【式中：

R¹ は式：

【0041】

【化5】



20

【0042】

の基であり；

式中yは0、1または2であり；

R⁴ は水素、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニル、(C₂ ~ C₆)アルケニル、(C₂ ~ C₆)アルキニル（ここで、アルキル、アルケニルおよびアルキニル基は場合により重水素、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、(C₁ ~ C₄)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アシルオキシ、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、((C₁ ~ C₆)アルキル)₂アミノ、シアノ、ニトロ、(C₂ ~ C₆)アルケニル、(C₂ ~ C₆)アルキニルまたは(C₁ ~ C₆)アシルアミノにより置換される）からなる群から選択されるか；またはR⁴は(C₃ ~ C₁₀)シクロアルキル（ここで、シクロアルキル基は場合により重水素、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、(C₁ ~ C₆)アシルオキシ、(C₁ ~ C₆)アシルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、((C₁ ~ C₆)アルキル)₂アミノ、シアノ、シアノ(C₁ ~ C₆)アルキル、トリフルオロメチル(C₁ ~ C₆)アルキル、ニトロ、ニトロ(C₁ ~ C₆)アルキルまたは(C₁ ~ C₆)アシルアミノにより置換される）であり；

R⁵ は(C₂ ~ C₉)ヘテロシクロアルキル（式中、ヘテロシクロアルキル基は1 ~ 5のカルボキシ、シアノ、アミノ、重水素、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、ハロ、(C₁ ~ C₆)アシル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、アミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ-CO-NH、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ-CO-、(C₂ ~ C₆)アルケニル、(C₂ ~ C₆)アルキニル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、アミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アシルオキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、ニトロ、シアノ(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルキル、ニトロ(C₁ ~ C₆)アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチル(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アシルアミノ、(C₁ ~ C₆)アシルアミノ、アミノ(C₁ ~ C₆)アシル、アミノ(C₁ ~ C₆)アシル、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₁ ~ C₆)アシル、((C₁ ~ C₆)アルキル)₂アミノ(C₁ ~ C₆)アシル、R¹⁵R¹⁶N-CO-O-、R¹⁵R¹⁶N-CO-(C₁ ~ C₆)アシル、R¹⁵R¹⁶N-CO-O-

30

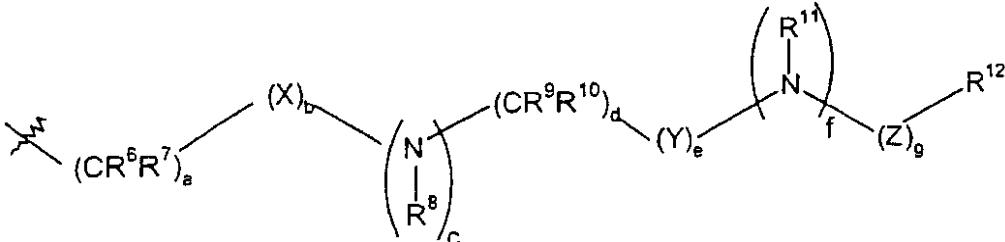
40

50

⁶) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルキル-S(O)_m、R¹⁵R¹⁶N S(O)_m、R¹
⁵R¹⁶N S(O)_m(C₁ ~ C₆) アルキル、R¹⁵S(O)_mR¹⁶N、R¹⁵S(O)_mR¹⁶N(C₁ ~ C₆) アルキル(ここでmは0、1または2であり、そしてR¹
⁵およびR¹⁶はそれぞれ独立して水素または(C₁ ~ C₆) アルキルから選択される)により置換されなければならない); または式:

【0043】

【化6】



10

II

【0044】

の基であり;

式中、aは0、1、2、3または4であり;

b、c、e、fおよびgはそれぞれ独立して0または1であり;

dは0、1、2、または3であり;

XはS(O)_n(nは0、1または2である); 酸素、カルボニルまたは-C(=N-シアノ)-であり;YはS(O)_n(nは0、1または2である); またはカルボニルであり; そしてZはカルボニル、C(O)O-、C(O)NR-またはS(O)_n(nは0、1または2である)であり;

R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹はそれぞれ独立して水素、または場合により重水素、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、(C₁ ~ C₆) アシルオキシ、(C₁ ~ C₆) アシルアミノ、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、((C₁ ~ C₆) アルキル)₂アミノ、シアノ、シアノ(C₁ ~ C₆) アルキル、トリフルオロメチル(C₁ ~ C₆) アルキル、ニトロ、ニトロ(C₁ ~ C₆) アルキルまたは(C₁ ~ C₆) アシルアミノにより置換される(C₁ ~ C₆) アルキルからなる群から選択され;

R¹²はカルボキシ、シアノ、アミノ、オキソ、重水素、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、(C₁ ~ C₆) アルキル、トリフルオロメチル(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、ハロ、(C₁ ~ C₆) アシル、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、((C₁ ~ C₆) アルキル)₂アミノ、アミノ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ-CO-NH、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ-CO-、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₂ ~ C₆) アルキニル、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アシルオキシ(C₁ ~ C₆) アルキル、ニトロ(C₁ ~ C₆) アルキル、ハロ(C₁ ~ C₆) アルキル、ニトロ(C₁ ~ C₆) アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチル(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アシルアミノ、(C₁ ~ C₆) アシルアミノ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ(C₁ ~ C₆) アシルアミノ、アミノ(C₁ ~ C₆) アシル、アミノ(C₁ ~ C₆) アシル(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ(C₁ ~ C₆) アシル、((C₁ ~ C₆) アルキル)₂アミノ、アミノ(C₁ ~ C₆) アシル、R¹⁵R¹⁶N-CO-O-、R¹⁵R¹⁶N-CO-(C₁ ~ C₆) アルキル、R¹⁵C(O)NH、R¹⁵OCC(O)NH、R¹⁵NHC(O)N、(C₁ ~ C₆) アルキル-S(O)_m、(C₁ ~ C₆) アルキル-S(O)_m-、(C₁ ~ C₆) アルキル、R¹⁵R¹⁶NS(O)_m、R¹⁵R¹⁶NS(O)_m(C₁ ~ C₆) アルキル、R¹⁵S(O)_mR¹⁶N、R¹⁵S(O)_mR¹⁶N(C₁ ~ C₆) ア

30

40

50

ルキル(ここでmは0、1または2であり、そしてR¹⁵およびR¹⁶はそれぞれ独立して水素または(C₁~C₆)アルキルから選択される)であり;

R²およびR³はそれぞれ独立して、水素、重水素、アミノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、カルボキシ、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₃~C₁₀)シクロアルキル(ここで、アルキル、アルコキシまたはシクロアルキル基は場合により、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ(C₁~C₆)アルキルチオ、(C₁~C₆)アルキルアミノ、((C₁~C₆)アルキル)₂アミノ、(C₅~C₉)ヘテロアリール、(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₃~C₉)シクロアルキルまたは(C₆~C₁₀)アリールから選択される1~3の基により置換される)からなる群から選択されるか;またはR²およびR³はそれぞれ独立して、(C₃~C₁₀)シクロアルキル、(C₃~C₁₀)シクロアルコキシ、C₁~C₆)アルキルアミノ、((C₁~C₆)アルキル)₂アミノ、(C₆~C₁₀)アリールアミノ、(C₁~C₆)アルキルチオ、(C₆~C₁₀)アリールチオ、(C₁~C₆)アルキルスルフィニル、(C₆~C₁₀)アリールスルフィニル、(C₁~C₆)アルキルスルホニル、(C₆~C₁₀)アリールスルホニル、(C₁~C₆)アシル、(C₁~C₆)アルコキシ-CO-NH-、(C₁~C₆)アルキルアミノ-CO-、(C₅~C₉)ヘテロアリール、(C₂~C₉)ヘテロシクリルアルキルまたは(C₆~C₁₀)アリール(ここで、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルおよびアリール基は場合により、1~3のハロ、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキル-CO-NH-、(C₁~C₆)アルコキシ-CO-NH-、(C₁~C₆)アルキル-CO-NH-(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ-CO-NH-(C₁~C₆)アルコキシ、カルボキシ、カルボキシ(C₁~C₆)アルキル、カルボキシ(C₁~C₆)アルコキシ、ベンジルオキシカルボニル(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)アルコキシカルボニル(C₁~C₆)アルコキシ、(C₆~C₁₀)アリール、アミノ、アミノ(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシカルボニルアミノ、(C₆~C₁₀)アリール(C₁~C₆)アルコキシカルボニルアミノ、(C₁~C₆)アルキルアミノ、((C₁~C₆)アルキル)₂アミノ、(C₁~C₆)アルキルアミノ(C₁~C₆)アルキル、((C₁~C₆)アルキル)₂アミノ(C₁~C₆)アルキル、ヒドロキシ、(C₁~C₆)アルコキシ、カルボキシ、カルボキシ(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシカルボニル、(C₁~C₆)アルコキシカルボニル(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ-CO-NH-、(C₁~C₆)アルキル-CO-NH-、シアノ、(C₅~C₉)ヘテロシクロアルキル、アミノ-CO-NH-、(C₁~C₆)アルキルアミノ-CO-NH-、((C₁~C₆)アルキル)₂アミノ-CO-NH-、(C₆~C₁₀)アリールアミノ-CO-NH-、(C₁~C₆)アルキルアミノ-CO-NH-(C₁~C₆)アルキル、(C₅~C₉)ヘテロアリールアミノ-CO-NH-、(C₁~C₆)アルキルアミノ-CO-NH-(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキルスルホニル、(C₁~C₆)アルキルスルホニルアミノ、(C₁~C₆)アルキルスルホニルアミノ(C₁~C₆)アルキル、(C₆~C₁₀)アリールスルホニル、(C₆~C₁₀)アリールスルホニルアミノ、(C₆~C₁₀)アリールスルホニルアミノ(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキルスルホニルアミノ(C₁~C₆)アルキル、(C₅~C₉)ヘテロアリールまたは(C₂~C₉)ヘテロシクリルアルキルにより置換される)である]、

の化合物または薬剤的に受容できるその塩の、そのような状態の処置に有効な量を上記哺乳動物に投与することを含む。

【0045】

また、本発明はヒトを含む哺乳動物において、慢性臓器移植片拒絶反応を処置または予

10

20

30

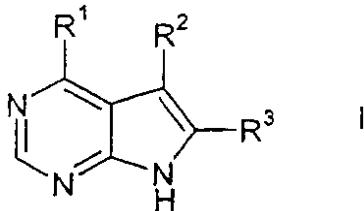
40

50

防するための医薬組成物に関し、該医薬組成物は式：

【0046】

【化7】



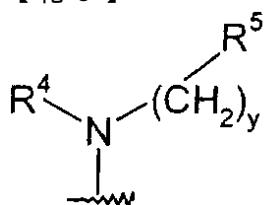
【0047】

【式中：

R¹ は式：

【0048】

【化8】



【0049】

の基であり；

式中 y は 0、1 または 2 であり；

R⁴ は水素、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルキルスルホニル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₂ ~ C₆) アルキニル（ここで、アルキル、アルケニルおよびアルキニル基は場合により重水素、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、(C₁ ~ C₄) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) アシルオキシ、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、((C₁ ~ C₆) アルキル)₂ アミノ、シアノ、ニトロ、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₂ ~ C₆) アルキニルまたは(C₁ ~ C₆) アシルアミノにより置換される）からなる群から選択されるか；またはR⁴ は(C₃ ~ C₁₀) シクロアルキル（ここで、シクロアルキル基は場合により重水素、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、(C₁ ~ C₆) アシルオキシ、(C₁ ~ C₆) アシルアミノ、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、((C₁ ~ C₆) アルキル)₂ アミノ、シアノ、シアノ(C₁ ~ C₆) アルキル、トリフルオロメチル(C₁ ~ C₆) アルキル、ニトロ、ニトロ(C₁ ~ C₆) アルキルまたは(C₁ ~ C₆) アシルアミノにより置換される）であり；

R⁵ は(C₂ ~ C₉) ヘテロシクロアルキル（式中、ヘテロシクロアルキル基は1 ~ 5 のカルボキシ、シアノ、アミノ、重水素、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、ハロ、(C₁ ~ C₆) アシル、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、アミノ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ-CO-NH、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ-CO-、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₂ ~ C₆) アルキニル、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、アミノ(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アシルオキシ(C₁ ~ C₆) アルキル、ニトロ、シアノ(C₁ ~ C₆) アルキル、ハロ(C₁ ~ C₆) アルキル、ニトロ(C₁ ~ C₆) アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチル(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アシルアミノ、(C₁ ~ C₆) アシルアミノ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ(C₁ ~ C₆) アシルアミノ、アミノ(C₁ ~ C₆) アシル、アミノ(C₁ ~ C₆) アシル(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ(C₁ ~ C₆) アシル、((C₁ ~ C₆) アルキル)₂ アミノ(C₁ ~ C₆) アシル、(C₁ ~ C₆) アルキル-S(O)_m、R¹⁵R¹⁶N-CO-O-、R¹⁵R¹⁶N-CO-(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルキル-S(O)_m、R¹⁵R¹⁶NS(O)_m、R¹

10

20

30

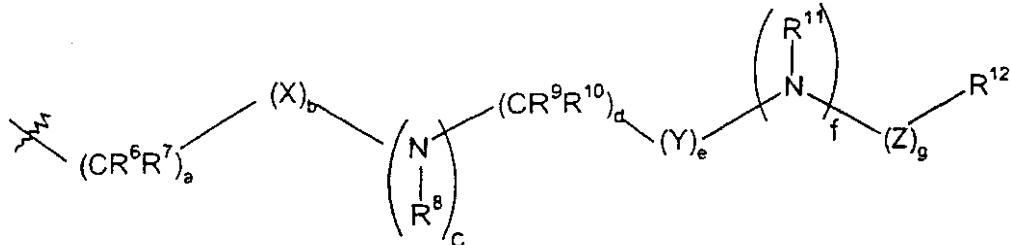
40

50

$R^{1 \sim 6} N S(O)_m (C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $R^{1 \sim 5} S(O)_m R^{1 \sim 6} N$ 、 $R^{1 \sim 5} S(O)_m R^{1 \sim 6} N (C_1 \sim C_6)$ アルキル(ここで m は 0、1 または 2 であり、そして R^1 および $R^{1 \sim 6}$ はそれぞれ独立して水素または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルから選択される)により置換されなければならない); または式:

【0050】

【化9】



10

II

【0051】

の基であり;

式中、a は 0、1、2、3 または 4 であり;

b、c、e、f および g はそれぞれ独立して 0 または 1 であり;

d は 0、1、2、または 3 であり;

20

X は $S(O)_n$ (n は 0、1 または 2 である); 酸素、カルボニルまたは $-C(=N-$ シアノ) - であり;Y は $S(O)_n$ (n は 0、1 または 2 である); またはカルボニルであり; そしてZ はカルボニル、 $C(O)O-$ 、 $C(O)NR-$ または $S(O)_n$ (n は 0、1 または 2 である) であり;

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 $R^{1 \sim 0}$ および $R^{1 \sim 1}$ はそれぞれ独立して水素、または場合により重水素、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、 $(C_1 \sim C_6)$ アシリルオキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アシリルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、 $((C_1 \sim C_6) \sim C_6)$ アルキル) $_2$ アミノ、シアノ、シアノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、トリフルオロメチル($C_1 \sim C_6$) アルキル、ニトロ、ニトロ($C_1 \sim C_6$) アルキルまたは $(C_1 \sim C_6)$ アシリルアミノにより置換される($C_1 \sim C_6$) アルキルからなる群から選択され;

$R^{1 \sim 2}$ はカルボキシ、シアノ、アミノ、オキソ、重水素、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、トリフルオロメチル($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アシリル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、 $((C_1 \sim C_6) \sim C_6)$ アルキル) $_2$ アミノ、アミノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ-CO-NH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ-CO-、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アシリルオキシ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ニトロ、シアノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ハロ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ニトロ($C_1 \sim C_6$) アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチル($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アシリルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アシリルアミノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ($C_1 \sim C_6$) アシリルアミノ、アミノ($C_1 \sim C_6$) アシリル、アミノ($C_1 \sim C_6$) アシリル($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$) アシリル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$) アシリル、 $((C_1 \sim C_6) \sim C_6)$ アルキル) $_2$ アミノ($C_1 \sim C_6$) アシリル、 $R^{1 \sim 5} R^{1 \sim 6} N-CO-O-$ 、 $R^{1 \sim 5} R^{1 \sim 6} N-CO-$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $R^{1 \sim 5} C(O)NH$ 、 $R^{1 \sim 5} OC(O)NH$ 、 $R^{1 \sim 5} NH C(O)N$ H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-S(O) $_m$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-S(O) $_m$ - ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $R^{1 \sim 5} R^{1 \sim 6} NS(O)_m$ 、 $R^{1 \sim 5} R^{1 \sim 6} NS(O)_m$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $R^{1 \sim 5} S(O)_m R^{1 \sim 6} N$ 、 $R^{1 \sim 5} S(O)_m R^{1 \sim 6} N (C_1 \sim C_6)$ アルキル(ここで m は 0、1 または 2 であり、そして $R^{1 \sim 5}$ および $R^{1 \sim 6}$ はそれぞれ独立し

30

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

て水素または(C₁ ~ C₆)アルキルから選択される)であり;

R²およびR³はそれぞれ独立して、水素、重水素、アミノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、カルボキシ、(C₂ ~ C₆)アルケニル、(C₂ ~ C₆)アルキニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₃ ~ C₁₀)シクロアルキル(ここで、アルキル、アルコキシまたはシクロアルキル基は場合により、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、((C₁ ~ C₆)アルキル)₂アミノ、(C₅ ~ C₉)ヘテロアリール、(C₂ ~ C₉)ヘテロシクロアルキル、(C₃ ~ C₉)シクロアルキルまたは(C₆ ~ C₁₀)アリールから選択される1~3の基により置換される)からなる群から選択されるか;またはR²およびR³はそれぞれ独立して、(C₃ ~ C₁₀)シクロアルキル、(C₃ ~ C₁₀)シクロアルコキシ、C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、((C₁ ~ C₆)アルキル)₂アミノ、(C₆ ~ C₁₀)アリールアミノ、(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、(C₆ ~ C₁₀)アリールチオ、(C₁ ~ C₆)アルキルスルフィニル、(C₆ ~ C₁₀)アリールスルフィニル、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニル、(C₆ ~ C₁₀)アリールスルホニル、(C₁ ~ C₆)アシル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ-CO-NH-、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ-CO-、(C₅ ~ C₉)ヘテロアリール、(C₂ ~ C₉)ヘテロシクリルアルキルまたは(C₆ ~ C₁₀)アリール(ここで、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルおよびアリール基は場合により、1~3のハロ、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキル-CO-NH-、(C₁ ~ C₆)アルコキシ-CO-NH-、(C₁ ~ C₆)アルコキシ-CO-NH-(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ-CO-NH-(C₁ ~ C₆)アルコキシ、カルボキシ、カルボキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、カルボキシ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、ベンジルオキシカルボニル(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₆ ~ C₁₀)アリール、アミノ、アミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニルアミノ、(C₆ ~ C₁₀)アリール(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、((C₁ ~ C₆)アルキル)₂アミノ、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、((C₁ ~ C₆)アルキル)₂アミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、カルボキシ、カルボキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ-CO-NH-、(C₁ ~ C₆)アルキル-CO-NH-、シアノ、(C₅ ~ C₉)ヘテロシクロアルキル、アミノ-CO-NH-、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ-CO-NH-、((C₁ ~ C₆)アルキル)₂アミノ-CO-NH-、(C₆ ~ C₁₀)アリールアミノ-CO-NH-、(C₅ ~ C₉)ヘテロアリールアミノ-CO-NH-、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ-CO-NH-、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₅ ~ C₉)ヘテロアリールアミノ-CO-NH-、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニル、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₆ ~ C₁₀)アリールスルホニル、(C₆ ~ C₁₀)アリールスルホニルアミノ、(C₆ ~ C₁₀)アリールスルホニルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₅ ~ C₉)ヘテロアリールまたは(C₂ ~ C₉)ヘテロシクリルアルキルにより置換される)である]、

の化合物または薬剤的に受容できるその塩の、そのような障害または状態に有効な量および薬剤的に受容できるキャリアを含む。

【0052】

発明の詳細な説明

以下の反応スキームは本発明の化合物の製造法を説明する。特記しない限り、反応スキ

10

20

30

40

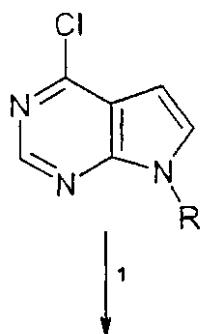
50

一ムおよびその後の説明中の R²、R³、R⁴ および R⁵ は先に記載のとおりである。

【0053】

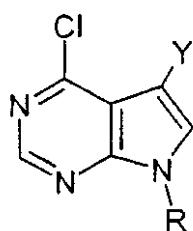
【化10】

製造法A



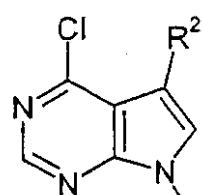
XXI

10



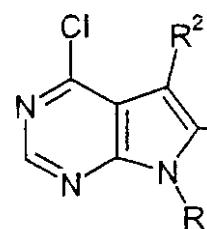
XX

20



XIX

30

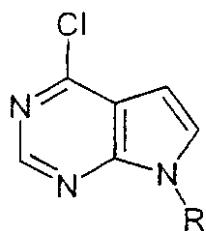


XVI

40

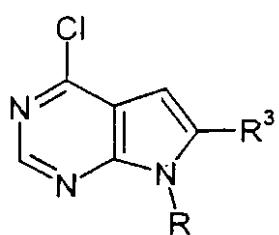
【0054】

【化11】
製造法B



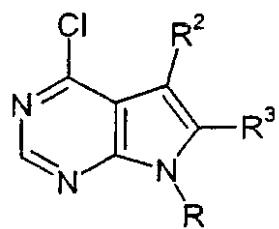
XXI

10



XXII

20

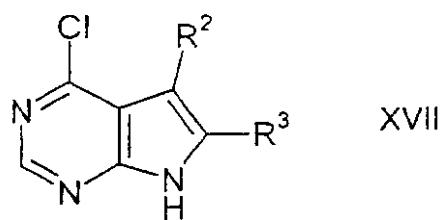


XVI

30

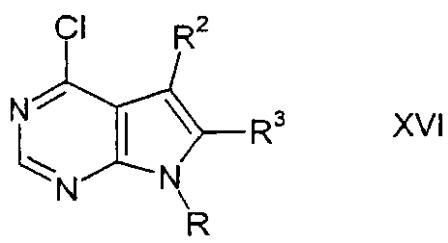
【0055】

【化12】

スキーム1

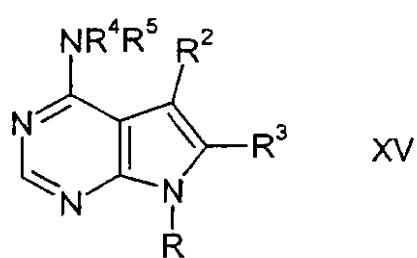
XVII

10



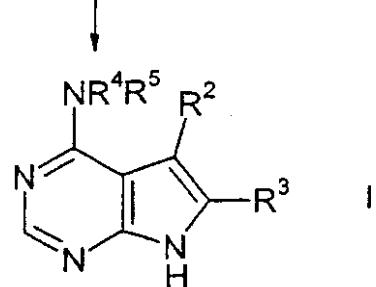
XVI

20



XV

30

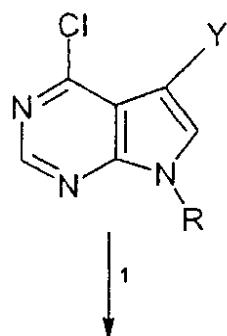


I

40

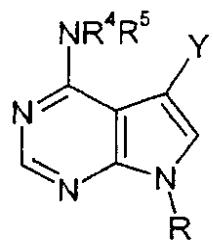
【0056】

【化13】

スキーム2

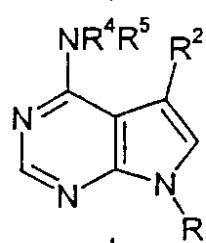
XX

10



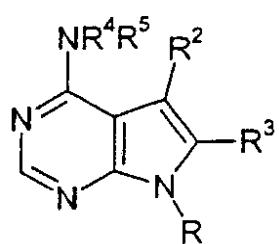
XXIV

20



XXIII

30

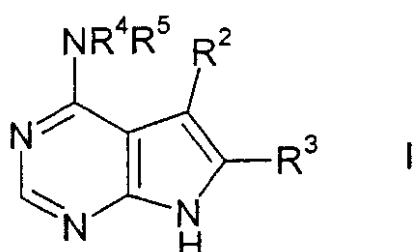
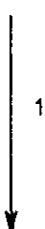
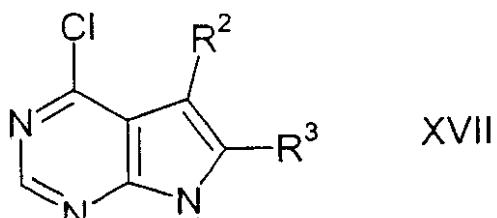


XV

40

【0 0 5 7】

【化14】

スキーム3

10

20

30

【0058】

製造法Aの反応1では、式XXIの4-クロロピロロ[2,3-d]ピリミジン化合物（Rは水素またはベンゼンスルホニルまたはベンジルのような保護基である）とN-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミドまたはN-ヨードスクシンイミドを反応させることにより、XXIを式XXの4-クロロ-5-ハロピロロ[2,3-d]ピリミジン化合物（Yはクロロ、ブロモまたはヨードである）に変換する。反応混合物は約1時間～約3時間、好ましくは約1時間、クロロホルム中で加熱還流する。あるいは、製造法Aの反応1では、式XXIの4-クロロピロロ[2,3-d]ピリミジン（Rは水素である）と硝酸を硫酸中で、約-10～約10、好ましくは約0の温度で、約5分間～約15分間、好ましくは約10分間、反応させることにより、XXIを対応する式XXの4-クロロ-5-ニトロピロロ[2,3-d]ピリミジン化合物（Yはニトロである）に変換する。式XXIの化合物（Yはニトロである）を当業者に公知の種々の条件、たとえばパラジウム水素化分解または塩化スズ（IV）および塩酸下で反応させることにより、XXIは対応する式XXの4-クロロ-5-アミノピロロ[2,3-d]ピリミジン（Yはアミノである）に変換する。

40

【0059】

製造法Aの反応2では、式XXの4-クロロ-5-ハロピロロ[2,3-d]ピリミジン化合物（Rは水素である）を約-78でN-ブチルリチウムにより処理し、そのようにして形成されたジアニオン中間体を、約-78～室温、好ましくは室温でアルキルハライドまたはベンジルハライドと反応させることにより、XXを対応する式IXの化合

50

物（ R^2 は（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキルまたはベンジルである）に変換する。あるいは、そのようにして形成されたジアニオンを分子酸素と反応させ、対応する式 XIX の4-クロロ-5-ヒドロキシピロロ[2,3-d]ピリミジン化合物（ R^2 はヒドロキシである）に変換する。式 XX の化合物（Yは臭素またはヨードであり、そしてRはベンゼンスルホネートである）を約-78度でN-ブチルリチウムと反応させ、その後、約-78度で、塩化亜鉛を添加することにより、式 XIX の化合物（ R^2 は（ $C_1 \sim C_6$ ）アリールまたはビニルである）に変換する。そのようにして形成された、対応する有機亜鉛中間体は次に触媒量のパラジウムの存在下でアリールヨージドまたはビニルヨージドと反応させる。反応混合物は、約50～約80、好ましくは約70度で、約1時間～約3時間、好ましくは約1時間攪拌する。

10

【0060】

製造法Aの反応3では、式 XIX の化合物を約-78度で、極性非プロトン性溶媒、たとえばテトラヒドロフランの存在下、N-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミンまたは水素化ナトリウムで処理することにより、対応する式 XVI の化合物に変換する。そのようにして形成されたアニオン中間体を、（a） R^3 がアルキルまたはベンジルの場合、約-78～室温、好ましくは約-78度でアルキルハライドまたはベンジルハライドと；（b） R^3 がアルコキシの場合、約-78～室温、好ましくは約-78度でアルデヒドまたはケトンと；および（c）約-78～室温、好ましくは約-78度で塩化亜鉛とさらに反応させ、そしてそのようにして形成された、対応する有機亜鉛中間体を次に、触媒量のパラジウムの存在下、アリールヨージドまたはビニルヨージドと反応させる。得られた反応混合物は約50～約80、好ましくは約70度で、約1時間～約3時間、好ましくは約1時間攪拌する。あるいは、そのようにして形成されたアニオンを分子酸素と反応させて対応する式 XVI の4-クロロ-6-ヒドロキシピロロ[2,3-d]ピリミジン化合物（ R^3 はヒドロキシである）を形成する。

20

【0061】

製造法Bの反応1では、式 XXI の4-クロロピロロ[2,3-d]ピリミジン化合物を先に記載の製造法Aの反応3の手順に従って、対応する式 $XXII$ の化合物に変換する。

【0062】

製造法Bの反応2では、式 $XXII$ の化合物を先に記載の製造法Aの反応1および2の手順に従って、対応する式 XVI の化合物に変換する

30

スキーム1の反応1では、塩基、たとえば水素化ナトリウムまたは炭酸カリウム、および極性非プロトン性溶媒、たとえばジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフランの存在下で、式 XVI の4-クロロピロロ[2,3-d]ピリミジン化合物をベンゼンスルホニルクロリド、ベンジルクロリドまたはベンジルプロミドで処理することにより、 XVI を対応する式 XVI の化合物（Rはベンゼンスルホニルまたはベンジルである）に変換する。反応混合物は約0～約70度、好ましくは約30度で、約1時間～約3時間、好ましくは約2時間攪拌する。

【0063】

スキーム1の反応2では、式 XVI の4-クロロピロロ[2,3-d]ピリミジン化合物を式 HNR^4R^5 のアミンとカップリングさせることにより、 XVI を対応する式 XV の4-アミノピロロ[2,3-d]ピリミジン化合物に変換する。反応は、約60～約120度、好ましくは約80度で、アルコール溶媒、たとえばtert-ブタノール、メタノールもしくはエタノール、または他の高温沸騰有機溶媒、たとえばジメチルホルムアミド、トリエチルアミン、1,4-ジオキサンまたは1,2-ジクロロエタン中で行う。一般的な反応時間は、約2時間～約48時間、好ましくは16時間である。 R^5 が窒素含有ヘテロシクロアルキル基である場合、それぞれの窒素は保護基、たとえばベンジルにより保護される必要がある。 R^5 保護基の除去は、使用されている具体的な保護基に適切で、ピロロ[2,3-d]ピリミジン環上のR保護基に影響を与えない条件下で行われる。ベンジルの場合、 R^5 保護基の除去はアルコール溶媒、たとえばエタノール中、水素およ

40

50

び触媒、たとえば水酸化パラジウム 炭素の存在下で行われる。そのようにして形成された R⁵ 窒素含有ヘテロシクロアルキル基は、式 I I の種々の異なる求電子試薬とさらに反応してもよい。尿素形成の場合、溶媒、たとえばアセトニトリルまたはジメチルホルムアミド中、塩基、たとえば炭酸ナトリウムまたはカリウムの存在下、約 20 ~ 約 100 の温度で、約 24 時間 ~ 約 72 時間、イソシアネート、カーバメートおよびカルバモイルクロリドのような式 I I の求電子試薬をヘテロアルキル基の R⁵ 窒素と反応させる。アミドまたはスルホンアミド形成の場合、溶媒、たとえばメチレンクロリド中、塩基、たとえばピリジンの存在下、周囲温度で、約 12 時間 ~ 約 24 時間、アシルクロリドおよびスルホニルクロリドのような式 I I の求電子試薬をヘテロアルキル基の R⁵ 窒素と反応させる。また、アミド形成は溶媒、たとえばメチレンクロリド中、周囲温度で、12 ~ 24 時間、カルボジイミド、たとえば 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドの存在下、カルボン酸とヘテロアルキル基を反応させることにより行ってもよい。アルキル形成の場合、溶媒、たとえばメタノール中、周囲温度で、約 12 時間 ~ 約 18 時間、式 I I の求電子試薬、たとえば、 - 不飽和アミド、酸、ニトリル、エステル、および - ハロアミドをヘテロアルキル基の R⁵ 窒素と反応させる。または、アルキル形成は還元剤、たとえばシアノボロヒドリドナトリウムの存在下、溶媒、たとえばメタノール中、周囲温度で約 12 時間 ~ 約 18 時間、アルデヒドとヘテロアルキル基を反応させることにより行ってもよい。

10

20

30

40

【0064】

スキーム 1 の反応 3 では、アルコール溶媒、たとえばメタノールまたはエタノール、または混合溶媒、たとえばアルコール / テトラヒドロフランまたはアルコール / 水中、アルカリ塩基、たとえば水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムで式 X V の化合物 (R はベンゼンスルホニルである) を処理することにより、X V から保護基を除去し、対応する式 I の化合物を得る。反応は、室温で、約 15 分間 ~ 約 1 時間、好ましくは 30 分間行う。アンモニア中、約 -78 度、約 15 分間 ~ 約 1 時間、ナトリウムで式 X V の化合物 (R はベンジルである) を処理することにより X V から保護基を除去する。

【0065】

スキーム 2 の反応 1 では、式 X X の 4 - クロロピロロ [2,3-d] ピリミジン化合物を先に記載のスキーム 1 の反応 2 の手順に従って、対応する式 X X I V の 4 - アミノピロロ [2,3-d] ピリミジン化合物に変換する。

30

【0066】

スキーム 2 の反応 2 では、式 X X I V の 4 - アミノ - 5 - ハロピロロ [2,3-d] ピリミジン化合物 (R はベンゼンスルホネートであり、Z は臭素またはヨードである) を (a) R² がアリールの場合、非プロトン性溶媒、たとえばテトラヒドロフランまたはジオキサン中、触媒量のパラジウム (0) の存在下、約 50 ~ 約 100 の間の温度で、好ましくは 70 度、約 2 時間 ~ 約 48 時間、好ましくは約 12 時間、アリールボロン酸とともに；(b) R² がアルキニルの場合、触媒量のヨウ化第 1 銅 (I) およびパラジウム (0)、および極性溶媒、たとえばジメチルホルムアミドの存在下、約 1 時間 ~ 約 5 時間、好ましくは約 3 時間、室温で、アルキンとともに；および (c) R² がビニルまたはスチレニルの場合、ジメチルホルムアミド、ジオキサンまたはテトラヒドロフラン中、触媒量のパラジウムの存在下、約 80 ~ 約 100 の間の温度、好ましくは約 100 度、約 2 時間 ~ 約 48 時間、好ましくは約 48 時間、アルケンまたはスチレンとともに反応させることにより、X X I V を対応する式 X X I I I の化合物に変換する。

40

【0067】

スキーム 2 の反応 3 では、式 X X I I I の化合物を先に記載の製造法 A の反応 3 の手順に従って、対応する式 X V の化合物に変換する。

スキーム 3 の反応 1 では、式 X V I I の化合物を先に記載のスキーム 1 の反応 2 の手順に従って、対応する式 I の化合物に変換する。

【0068】

本質的に塩基性である本発明の化合物は、種々の無機および有機酸と多様な塩を形成す

50

ることができる。そのような塩は動物への投与のために薬剤的に受容可能でなければならないが、実際には初めに薬剤的に受容できない塩として反応混合物から本発明の化合物を分離し、次にアルカリ性試薬による処理により、単に後者を遊離塩基化合物に戻し、その後後者の遊離塩基を薬剤的に受容できる酸付加塩に変換することがしばしば所望される。本発明の塩基化合物の酸付加塩は、水性溶媒中、または適切な有機溶媒、たとえばメタノールまたはエタノール中で、実質的に等価量の選択された鉛酸または有機酸で塩基化合物を処理することにより容易に製造することができる。溶媒を注意深く留去後、所望する固体塩が容易に得られる。所望する酸塩は、溶液に適切な鉛酸または有機酸を添加することにより、有機溶媒中の遊離塩基溶液から沈殿させることもできる。

【0069】

10

本質的に酸性の本発明の化合物は、種々の薬剤的に受容できるカチオンと塩基塩を形成することができる。そのような塩の例としては、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩およびとりわけ、ナトリウムおよびカリウム塩が挙げられる。これらの塩はすべて慣用の技術により製造される。本発明の薬剤的に受容できる塩基塩を製造するための試薬として使用される化学塩基は、本発明の酸性化合物と非毒性塩基塩を形成するものである。そのような非毒性塩基塩には、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムなどのような薬剤的に受容できるカチオンに由来するものが挙げられる。これらの塩は、所望する薬剤的に受容できるカチオンを含む水溶液で対応する酸性化合物を処理し、その後得られた溶液を、好ましくは減圧下で、蒸発乾固させることにより容易に製造することができる。あるいは、それらはまた、酸性化合物の低級アルカノール溶液と所望するアルカリ金属アルコキシドと一緒に混合し、その後得られた溶液を上記と同様の方法で蒸発乾固させることにより製造してもよい。いずれの場合も、好ましくは化学量論的な試薬の量を使用して反応の完全性と所望する最終生成物の最大収率を確実にする。

20

【0070】

本発明の組成物は1以上の薬剤的に受容できるキャリアを使用して慣用の方法で製剤することができる。したがって、本発明の活性化合物は、経口、口腔内、鼻腔内、非経口（たとえば、静脈内、筋肉内または皮下）もしくは直腸内投与のために、または吸入または通気による投与に適切な形状において製剤することができる。本発明の活性化合物はまた、徐放性送達のために製剤してもよい。

30

【0071】

経口投与の場合、医薬組成物は以下のような薬剤的に受容できる添加剤と共に慣用の手段により製造された、たとえば錠剤またはカプセル剤の形状をとつてよい：たとえば、結合剤（たとえば、予めゼラチン状にしたトウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；增量剤（たとえばラクトース、微結晶セルロースまたはリン酸カルシウム）；潤滑剤（たとえば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ）；崩壊剤（たとえばジャガイモデンプンまたはデンブングリコレートナトリウム）；または湿潤剤（たとえば、ラウリル硫酸ナトリウム）。錠剤は当該技術分野で周知の方法によりコーティングされてもよい。経口投与のための液体製剤は、たとえば溶液、シロップ剤または懸濁剤の形状をとるか、またはそれらは使用前に水または他の適切なベヒクルにより構成する乾燥製品として提供されてもよい。そのような液体製剤は以下のようない薬剤的に受容できる添加剤と共に慣用の手段により製造することができる：たとえば懸濁化剤（たとえばソルビトールシロップ、メチルセルロースまたは水素添加した食用脂）；乳化剤（たとえばレシチンまたはアラビアゴム）；非水性ベヒクル（たとえばアーモンド油、油性エステルまたはエチルアルコール）；および保存剤（たとえばメチルまたはプロピルp-ヒドロキシベンゾエートまたはソルビン酸）。

40

【0072】

口腔内投与の場合、組成物は慣用の方法で製剤された錠剤またはトローチ剤の形状をとつてよい。

本発明の活性化合物は、慣用のカテーテル法または注入を使用することを含む、注射による非経口投与のために製剤することができる。注射のための製剤は、添加された保存剤

50

と共に単位剤形、たとえばアンプル剤または複数投与量容器中に提供されてよい。組成物は油性または水性ベヒクル中の懸濁液、溶液または乳液のような形状をとってよく、そして懸濁化、安定化および／または分散化剤のような調合剤を含んでいてよい。あるいは活性成分は、使用前は、適切なベヒクル、たとえば滅菌発熱性物質除去水で再構成するための粉剤の形状であってもよい。

【0073】

また、本発明の活性化合物は、たとえばココアバターまたは他のグリセリドのような慣用の坐剤基剤を含む、坐剤または保持浣腸のような直腸組成物に製剤してもよい。

鼻腔内投与または吸入による投与の場合、本発明の活性化合物は好都合には患者によって押し出されるか、またはくみ出されるポンプスプレー容器から溶液または懸濁液の形状で、または適切な噴射剤、たとえばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切な気体の使用により、加圧容器またはネプライザーからエアゾールスプレー体裁として送達される。加圧エアゾールの場合、投与量単位は計測した量を送達するための弁を備えることによって定めてよい。加圧容器またはネプライザーは活性化合物の溶液または懸濁液を含んでいてよい。吸入器または通気器における使用のためのカプセル剤およびカートリッジ（たとえば、ゼラチンから作られる）は、本発明の化合物および適切な粉末基剤、たとえばラクトースまたはデンプンの粉末混合物を含有するように製剤してよい。

【0074】

先に記載の状態（たとえば、慢性関節リウマチ）の処置のために平均的な成人に経口、非経口または口腔内投与するための本発明の活性化合物の提案量は、単位投与量につき活性成分 $0.1 \sim 100\text{ mg}$ であり、それをたとえば1日に $1 \sim 4$ 回投与することができる。

【0075】

平均的な成人における記載の状態（たとえば、喘息）の処置のためのエアゾール製剤は、好ましくは、エアゾールの計測量または“パフ”が本発明の化合物の $20\text{ }\mu\text{g} \sim 1000\text{ }\mu\text{g}$ を含有するように用意される。エアゾールによる全1日投与量は $0.1\text{ mg} \sim 1000\text{ mg}$ の範囲内である。投与は1日に数回、たとえば2、3、4または8回で、それぞれの回に1、2または3投与量を与えてよい。

【0076】

式（I）の化合物は、単独、または哺乳動物免疫系を調節する1以上の付加的な物質もしくは抗炎症剤との組み合わせのいずれかで、薬剤的に受容できる形状において投与され、そのような物質としてはシクロスボリンA（たとえばSandimmune（登録商標）またはNeoral（登録商標）、ラパマイシン、FK-506（タクロリムス）、レフルノミド、デオキシスペルグアリン、ミコフェノレート（たとえばCyclosporine（登録商標））、アザチオプリン（たとえばImuran（登録商標））、ダクリズマブ（たとえばZenapax（登録商標））、OKT3（たとえばOrthoclone（登録商標））、AtGam，アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカム、および抗炎症剤ステロイド（たとえばプレドニソロンまたはデキサメタゾン）を挙げることができるがそれらに限定されず；そしてそのような物質は標準薬剤業務に従って、同じ、または別々の剤形の一部として、同じ、または異なる投与経路を介し、そして同じ、または異なる投与スケジュールで投与されてよい。

【0077】

FK506（タクロリムス）は術後の初めの48時間以内に、12時間毎に $0.10 \sim 0.15\text{ mg/kg}$ 体重で経口投与される。投与量は血清中タクロリムストラフレベルによりモニターされる。

【0078】

シクロスボリンA（Sandimmune経口または静脈内用製剤、またはNeoral（登録商標）、経口溶液またはカプセル剤）は、術後48時間以内に、12時間毎に 5 mg/kg 体重で経口投与される。投与量は血中シクロスボリンAトラフレベルによりモ

10

20

30

40

50

ニターされる。

【0079】

活性物質は当業者に周知の方法に従って、徐放送達用に製剤することができる。そのような製剤の例は、米国特許第3,538,214号、第4,060,598号、第4,173,626号、第3,119,742号、および第3,492,397号に見出すことができる。

【0080】

ヤヌスキナーゼ3を阻害し、結果としてヤヌスキナーゼ3により特徴付けられる障害または状態の処置に対する有効性を証明する式Iの化合物またはそれらの薬剤的に受容できる塩の能力は、以下のin vitroアッセイ試験により示される。

10

【0081】

生物学的アッセイ

JAK3 (JH1 : GST) 酵素アッセイ

JAK3キナーゼアッセイは、グルタチオン セファロース上のアフィニティークロマトグラフィーにより精製された、バキュロウイルス 感染SF9細胞に発現されたタンパク質 (GSTとヒトJAK3の触媒ドメインの融合タンパク質) を利用する。反応のための基質はポリ グルタミン酸 チロシン (PGT(4:1)、Sigma カタログ# P0275) で、37度一晩、100 μg/mlで、Nunc Maxi Sorpプレートを被覆する。被覆後の朝、プレートを3回洗浄し、JAK3を100 μlのキナーゼバッファー (50 mM HEPES、pH 7.3、125 mM NaCl、24 mM MgCl₂) + 0.2 uM ATP + 1 mM Naオルトバナデート) を含有するウェルに添加する。反応は室温で30分間行い、プレートをさらに3回洗浄する。一定のウェルにおいてリン酸化されたチロシンのレベルは、抗ホスホチロシン抗体 (ICN PY20、cat. # 69-151-1) を利用する標準ELISAアッセイにより定量される。

20

【0082】

ヒトIL-2依存的T-細胞芽細胞増殖の阻害

このスクリーニングはIL-2依存的T-細胞芽細胞増殖に対する化合物の阻害効果をin vitroで測定する。IL-2受容体を介したシグナリングはJAK3を必要とするため、JAK3の細胞活性阻害剤はIL-2依存的T-細胞芽細胞増殖を阻害すべきである。

30

【0083】

このアッセイのための細胞は新鮮なヒト血液から分離される。Accuspin System-Histopaque-1077 (Sigma #A7054) を使用した単核細胞の分離後、初代ヒトT-細胞はLympho-Kwik T (One Lambda, Inc., Cat # LK-50T) を使用したネガティブ選択により分離される。T-細胞は培地 (RPMI + 10% 熱不活性化ウシ胎児血清 (Hyclone Cat # A-1111-L) + 1% ペニシリン/ストレプトマイシン (Gibco)) 中、1~2 × 10⁶/mlで培養し、10 ug/ml PHA (Murex Diagnostics, Cat # HA16) の添加により増殖を誘発する。細胞を5% CO₂ 中、37度3日間培養し、培地で3回洗浄し、培地 + 100 ユニット/mlのヒト組換えIL-2 (R&D Systems, Cat # 202-IL) 中に1~2 × 10⁶ 細胞/mlの密度で再び懸濁する。1週間後、細胞はIL-2依存的であり、1週間に2回、等しい容積の培地 + 100 ユニット/mlのIL-2を供給することにより3週間まで維持することができる。

40

【0084】

IL-2依存的T-細胞増殖を阻害する試験化合物の能力をアッセイするために、IL-2依存的細胞を3回洗浄し、培地に再懸濁し、その後平底96ウェルマイクロタイラプレート (Falcon # 353075) 中に播種する (50,000細胞 / ウェル / 0.1 ml)。DMSO中の試験化合物10 mMの保存溶液から系列2倍希釈した化合物を、10 uMから出発してトリプリケートでウェルに添加する。1時間後、10 ユニット /

50

mLのIL-2をそれぞれのウェルに添加する。その後プレートを5%CO₂中、37度で72時間インキュベーションする。次にプレートを³H-チミジン(0.5uCi/ウェル)(NEN Cat#NET-027A)でパルスし、さらに18時間インキュベーションする。その後培養プレートを96ウェルプレートハーベスターで採取し、増殖細胞に取り込まれた³H-チミジンの量をPackard Top Countシンチレーションカウンターで計数することにより測定する。データは増殖の%阻害対試験化合物の濃度をプロットすることにより解析する。IC₅₀値(uM)はこのプロットから決定する。

【実施例】

【0085】

以下の実施例は本発明の化合物の製造法を説明するが、その詳細に限定されない。融点は補正されていない。NMRデータはppm()で報告し、試料溶媒(特記しない限り、重水素クロロホルム)からの重水素ロックシグナルを基準とする。市販の試薬はそれ以上精製せずに使用した。THFはテトラヒドロフランを表す。DMFはN,N-ジメチルホルムアミドを表す。低分解能質量スペクトル(LRMS)は、化学イオン化(アンモニウム)を使用したHewlett Packard 5989(登録商標)、またはFisons(またはMicro Mass) Atmospheric Pressure Chemical Ionization(APCI)プラットフォーム(イオン化剤としてアセトニトリル/水と0.1%ギ酸の混合物を使用する)のいずれかで記録した。室温または周囲温度は20~25を表す。

【0086】

実施例1

1-(4-メチル-3-[メチル-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-アミノ]-ピペリジン-1-イル)-エタノン

方法A

(1-ベンジル-4-メチル-ピペリジン-3-イル)-メチル-アミン

テトラヒドロフラン中、2Mメチルアミン23mLに溶解した1-ベンジル-4-メチル-ピペリジン-3-オン(2.3グラム、11.5mmol)(Iorio, M. A. and Damia, G., Tetrahedron, 26, 5519 (1970)およびGrieco et al., Journal of the American Chemical Society, 107, 1768 (1985)(両参考文献はそのまま参照として援用する)の方法(5%メタノールを共溶媒として用いて修飾した)により調製)の搅拌溶液に、1.4mL(23mmol)の酢酸を添加し、得られた混合物を密封試験管中で16時間、室温で搅拌した。トリアセトキシナトリウムボロヒドリド(4.9グラム、23mmol)を添加し、新規混合物を密封試験管中で24時間、室温で搅拌し、その時点で1N水酸化ナトリウム(50mL)の添加により反応を停止した。次に反応混合物を3×80mLのエーテルで抽出し、合わせたエーテル相を硫酸ナトリウム(Na₂SO₄)で乾燥させ、真空下で濃縮乾固させ、標題化合物を1.7グラム(69%)の白色固体として得た。LRMS: 219.1(M+1)。

【0087】

方法B

(1-ベンジル-4-メチル-ピペリジン-3-イル)-メチル-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-アミン

Davoll, J. Am. Chem. Soc., 82, 131 (1960)(これをそのまま参照として援用する)の方法により調製した、4-クロロピロロ[2,3-d]ピリミジン(2.4グラム、15.9mmol)の溶液、および2当量のトリエチルアミンに溶解した方法Aの生成物(1.7グラム、7.95mmol)を密封試験管中、100度3日間加熱した。室温に戻し、減圧下で濃縮後、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ;ジクロロメタン中3%メタノール)により精製し、標題化合物1.3グラム(50%)を無色オイルとして得た。LRMS: 336.1(M+1)。

10

20

30

40

50

【0088】

方法C

メチル - (4 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - (7H - ピロロ [2,3-d] ピリミジン - 4 - イル) - アミン

15 mL のエタノールに溶解した方法Bの生成物(0.7グラム、2.19 mmol)に2N 塩酸1.5mLを添加し、反応混合物は窒素バージにより脱気した。次に、反応混合物に0.5グラムの20% 水酸化パラジウム 炭素(50% 水)(Aldrich)を添加し、得られた混合物を50psi水素雰囲気下、室温で2日間振とう(Parr-Shaker)した。Celliteで濾過した反応混合物を減圧下で濃縮乾固させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ；ジクロロメタン中5% メタノール)により精製し、標題化合物0.48グラム(90%)を得た。LRMS: 246.1(M+1)。

【0089】

方法D

[1 - {4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2,3-d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - イル} - エタノン]

10:1のジクロロメタン/ピリジン 5mLに溶解した方法Cの生成物(0.03グラム、0.114 mmol)の攪拌溶液にアセチルクロリド(0.018グラム、0.228 mmol)を添加し、得られた反応混合物を室温で18時間攪拌した。次に、反応混合物をジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウム(NaHCO₃)に分配した。有機相をNaHCO₃で再び洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮乾固させた。残渣はプレパラティブ薄層クロマトグラフィー(PTLC)(シリカ；ジクロロメタン中4% メタノール)により精製し、無色オイルとして標題化合物0.005mg(15%)を得た。LRMS: 288.1(M+1)。

【0090】

実施例2～26の標題化合物は実施例1に記載のものと類似の方法により製造した。

実施例2

[1 - (2 - アミノ - エタンスルホニル) - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - メチル - (7H - ピロロ [2,3-d] ピリミジン - 4 - イル) - アミン

[1 - (2 - アミノ - エタンスルホニル) - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - メチル - アミン。LRMS: 353。

【0091】

実施例3

(1 - エタンスルホニル - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - メチル - (7H - ピロロ [2,3-d] ピリミジン - 4 - イル) - アミン

(1 - エタンスルホニル - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - メチル - アミン。LRMS: 338。

【0092】

実施例4

[1 - (ブタン - 1 - スルホニル) - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - メチル - (7H - ピロロ [2,3-d] ピリミジン - 4 - イル) - アミン

[1 - (ブタン - 1 - スルホニル) - 4 - メチル - ピペリジン - 3 - イル] - メチル - アミン。LRMS: 366。

【0093】

実施例5

4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2,3-d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソブチルエステル

4 - メチル - 3 - メチルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソブチルエステル。LRMS: 346。

【0094】

10

20

30

40

50

実施例 6

N - (2 - { 4 - メチル - 3 - [メチル - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - スルホニル } - エチル) - プロピオンアミド
N - [2 - (4 - メチル - 3 - メチルアミノ - ピペリジン - 1 - スルホニル) - エチル] - プロピオンアミド。 L R M S : 4 0 9 。

【 0 0 9 5 】実施例 7

(2 - { 4 - メチル - 3 - [メチル - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - スルホニル } - エチル) - カルバミン酸メチルエス
テル

[2 - (4 - メチル - 3 - メチルアミノ - ピペリジン - 1 - スルホニル) - エチル] - カルバミン酸メチルエステル。 L R M S : 4 1 1 。

【 0 0 9 6 】実施例 8

N - (2 - { 4 - メチル - 3 - [メチル - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - スルホニル } - エチル) - イソブチルアミド
N - (2 - { 4 - メチル - 3 - メチルアミノ - ピペリジン - 1 - スルホニル } - エチル] - イソブチルアミド。 L R M S : 4 2 3 。

【 0 0 9 7 】実施例 9

(1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 3 - イル) - メチル - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミン

(1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 3 - イル) - メチル - アミン。 L R M S : 3 1 0 。

【 0 0 9 8 】実施例 1 0

(1 - エタンスルホニル - ピペリジン - 3 - イル) - メチル - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミン

(1 - エタンスルホニル - ピペリジン - 3 - イル) - メチル - アミン。 L R M S : 3 2 4 。

【 0 0 9 9 】実施例 1 1

メチル - [1 - (プロパン - 1 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イル] - (7 H - ピ
ロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミン

(1 - プロピルスルホニル - ピペリジン - 3 - イル) - メチル - アミン。 L R M S : 3 3 8 。

【 0 1 0 0 】実施例 1 2

[1 - (ブタン - 1 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イル] - メチル - (7 H - ピ
ロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミン

(1 - ブチルスルホニル - ピペリジン - 3 - イル) - メチル - アミン。 L R M S : 3 5 2 。

【 0 1 0 1 】実施例 1 3

2 , 2 - ジメチル - N - (2 - { 4 - メチル - 3 - [メチル - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - スルホニル } - エチル) -
プロピオンアミド

2 , 2 - ジメチル - N - [2 - (4 - メチル - 3 - メチルアミノ - ピペリジン - 1 - スルホニル) - エチル] - プロピオンアミド。 L R M S : 4 3 7 。

【 0 1 0 2 】

10

20

30

40

50

実施例 1 4

3 - { 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - 3 - オキソ - プロピオニトリル

3 - (4 - メチル - 3 - メチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソ - プロピオニトリル。 L R M S : 3 1 3 。

【 0 1 0 3 】

実施例 1 5

(3 - { 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - 3 - オキソ - プロピル) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

[3 - (4 - メチル - 3 - メチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソ - プロピル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル。 L R M S : 4 1 7 。

【 0 1 0 4 】

実施例 1 6

メチル - [4 - メチル - 1 - (プロパン - 1 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イル] - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミン

メチル - [4 - メチル - 1 - (プロパン - 1 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イル] - アミン。 L R M S : 3 5 2 。

【 0 1 0 5 】

実施例 1 7

3 - アミノ - 1 - { 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - プロパン - 1 - オン

3 - アミノ - 1 - (4 - メチル - 3 - メチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) - プロパン - 1 - オン。 L R M S : 3 1 7 。

【 0 1 0 6 】

実施例 1 8

2 - メトキシ - 1 - { 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - エタノン

2 - メトキシ - 1 - (4 - メチル - 3 - メチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) - エタノン。 L R M S : 3 1 8 。

【 0 1 0 7 】

実施例 1 9

2 - ジメチルアミノ - 1 - { 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - エタノン

2 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - メチル - 3 - メチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) - エタノン。 L R M S : 3 3 1 。

【 0 1 0 8 】

実施例 2 0

(3 - { 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - 3 - オキソ - プロピル) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

[3 - (4 - メチル - 3 - メチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソ - プロピル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル。 L R M S : 4 1 7 。

【 0 1 0 9 】

実施例 2 1

3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - { 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - プロパン - 1 - オン

3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - (4 - メチル - 3 - メチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) - プロパン - 1 - オン。

10

20

30

40

50

【0110】

実施例22

N - (2 - { 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - エチル) - アセタミド
N - [2 - (4 - メチル - 3 - メチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - アセタミド。 L R M S : 345。

【0111】

実施例23

3 - エトキシ - 1 - { 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - プロパン - 1 - オン
3 - エトキシ - 1 - (4 - メチル - 3 - メチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) - プロパン - 1 - オン。 L R M S : 346。

10

【0112】

実施例24

4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルアミド
4 - メチル - 3 - メチルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルアミド。 L R M S : 303。

20

【0113】

実施例25

4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ジエチルアミド
4 - メチル - 3 - メチルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ジエチルアミド。 L R M S : 345。

30

【0114】

実施例26

メチル - [4 - メチル - 1 - (2 - メチルアミノ - エタンスルホニル) - ピペリジン - 3 - イル] - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミン
メチル - [4 - メチル - 1 - (2 - メチルアミノ - エタンスルホニル) - ピペリジン - 3 - イル] - アミン。 L R M S : 367。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		PCT/IB 03/05229												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/519														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) WPI Data, PAJ, EPO-Internal														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 2002/019526 A1 (BLUMENKOPF TODD A ET AL) 14 February 2002 (2002-02-14) claims 1,7,8,10,12</td> <td style="padding: 2px;">1-12,14, 15</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 2001/053782 A1 (BLUMENKOPF TODD A ET AL) 20 December 2001 (2001-12-20) claims</td> <td style="padding: 2px;">1-15</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 2002/068746 A1 (BLUMENKOPF TODD A ET AL) 6 June 2002 (2002-06-06) claims 1,22-27</td> <td style="padding: 2px;">1-12,14, 15</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 2002/019526 A1 (BLUMENKOPF TODD A ET AL) 14 February 2002 (2002-02-14) claims 1,7,8,10,12	1-12,14, 15	X	US 2001/053782 A1 (BLUMENKOPF TODD A ET AL) 20 December 2001 (2001-12-20) claims	1-15	X	US 2002/068746 A1 (BLUMENKOPF TODD A ET AL) 6 June 2002 (2002-06-06) claims 1,22-27	1-12,14, 15
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	US 2002/019526 A1 (BLUMENKOPF TODD A ET AL) 14 February 2002 (2002-02-14) claims 1,7,8,10,12	1-12,14, 15												
X	US 2001/053782 A1 (BLUMENKOPF TODD A ET AL) 20 December 2001 (2001-12-20) claims	1-15												
X	US 2002/068746 A1 (BLUMENKOPF TODD A ET AL) 6 June 2002 (2002-06-06) claims 1,22-27	1-12,14, 15												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.												
<small>* Special categories of cited documents :</small> <ul style="list-style-type: none"> *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 														
<small>*T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</small>														
<small>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</small>														
<small>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</small>														
<small>*&* document member of the same patent family</small>														
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report													
11 February 2004	23/02/2004													
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Beyss, E													

International Application No. PCT/IB 03 05229

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1-12, 14, 15 relate to an extremely large number of possible compoundss. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compoundss claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds disclosed in claim 13.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/05229

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

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-14 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/05229

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002019526	A1	14-02-2002	US 2003212273 A1 AP 1021 A AU 3951899 A BG 105129 A BR 9911365 A CA 2335492 A1 CN 1128800 B CZ 20004727 A3 EP 1087970 A1 HR 20000885 A1 HU 0102574 A2 WO 9965908 A1 ID 26698 A JP 2002518393 T NO 20006453 A PL 345123 A1 SK 18982000 A3 TR 200003719 T2 TW 505646 B ZA 9904004 A	13-11-2003 09-11-2001 05-01-2000 30-11-2001 13-03-2001 23-12-1999 26-11-2003 13-03-2002 04-04-2001 31-10-2001 28-11-2001 23-12-1999 01-02-2001 25-06-2002 05-02-2001 03-12-2001 06-08-2002 21-03-2001 11-10-2002 18-12-2000
US 2001053782	A1	20-12-2001	AT 257157 T AU 1295001 A BG 106855 A BR 0016263 A CA 2393640 A1 CN 1409712 T CZ 20021846 A3 DE 60007552 D1 EE 200200304 A EP 1235830 A2 EP 1382339 A1 HU 0203503 A2 WO 0142246 A2 JP 2003516405 T NO 20022738 A SK 7562002 A3 TR 200201498 T2	15-01-2004 18-06-2001 29-12-2002 13-08-2002 14-06-2001 09-04-2003 18-06-2003 05-02-2004 16-06-2003 04-09-2002 21-01-2004 28-02-2003 14-06-2001 13-05-2003 07-06-2002 05-08-2003 21-01-2003
US 2002068746	A1	06-06-2002	US 2003220353 A1 AU 6053801 A BG 107236 A BR 0111561 A CA 2412560 A1 CN 1439010 T EP 1294724 A1 HU 0301114 A2 WO 0200661 A1 NO 20026030 A	27-11-2003 08-01-2002 30-09-2003 09-09-2003 03-01-2002 27-08-2003 26-03-2003 28-08-2003 03-01-2002 16-12-2002

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100128750

弁理士 福所 しのぶ

(72)発明者 チェンジリアン, ポール・スティーヴン

アメリカ合衆国コネチカット州 06340, グロトン, イースタン・ポイント・ロード, ファイザ
ー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロブメント

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 CC08 EE03 FF01 GG04 HH04

4C086 AA01 AA02 CB05 MA01 MA04 NA14 ZB08 ZB21 ZC20 ZC41