

(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. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C O 5 O
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	4 C O 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
C O 7 D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 O	

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) (86) (22) 出願日 平成15年11月17日 (2003.11.17) (85) 翻訳文提出日 平成17年7月5日 (2005.7.5) (86) 国際出願番号 PCT/IB2003/005229 (87) 国際公開番号 W02004/047843 (87) 国際公開日 平成16年6月10日 (2004.6.10) (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)	(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 (74) 代理人 100089705 弁理士 社本 一夫 (74) 代理人 100076691 弁理士 増井 忠式 (74) 代理人 100075270 弁理士 小林 泰 (74) 代理人 100080137 弁理士 千葉 昭男 (74) 代理人 100096013 弁理士 富田 博行
--	--

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】

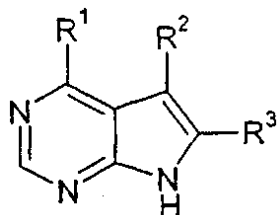
式 (I) (式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は先に記載のとおりである) の化合物を投与することを含む、慢性臓器移植片拒絶反応を処置または予防する方法。

【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って、式：

【化 1】

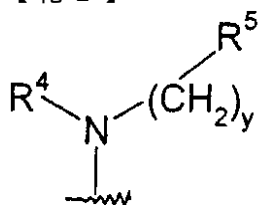


10

[式中：

R¹ は式：

【化 2】



20

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；

30

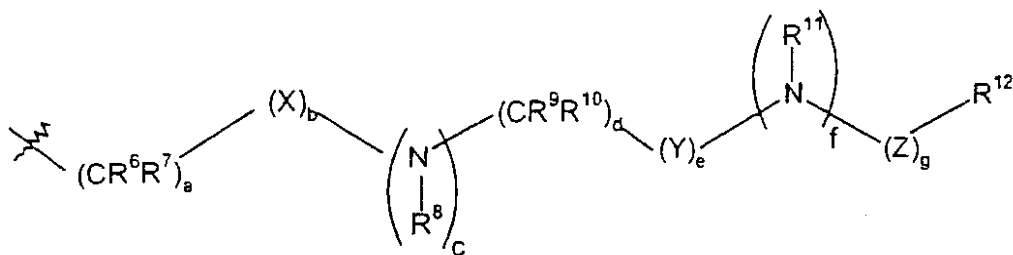
R⁵ は(C₂ ~ C₉) ヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキル基は 1 ~ 5 のカルボキシ、シアノ、アミノ、重水素、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、ハロ、(C₁ ~ C₆) アシル、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、アミノ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ - CO - NH、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ - CO - 、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₂ ~ C₆) アルキニル、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、アミノ(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ 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) アシル、R¹⁵ R¹⁶ N - CO - O - 、R¹⁵ R¹⁶ N - CO - (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルキル - S(O)_m、R¹⁵ R¹⁶ NS(O)_m、R¹⁵ R¹⁶ NS(O)_m (C₁ ~ C₆) アルキル、R¹⁵ S(O)_m R¹⁶ N、R¹⁵ S

40

50

(O)_m R^{1 6} N (C₁ ~ C₆) アルキル (ここで m は 0、1 または 2 であり、そして R^{1 5} および R^{1 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) により置換されなければならない) ; または式 :

【化 3】



10

II

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 ;

20

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) N R - または S (O)_n (n は 0、1 または 2 である) であり ;

R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{1 0} および R^{1 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、(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 ;

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、R^{1 5} R^{1 6} N - CO - O -、R^{1 5} R^{1 6} N - CO - (C₁ ~ C₆) アルキル、R^{1 5} C (O) NH、R^{1 5} OC (O) NH、R^{1 5} NHC (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、R^{1 5} R^{1 6} NS (O)_m、R^{1 5} R^{1 6} NS (O)_m (C₁ ~ C₆) アルキル、R^{1 5} S (O)_m R^{1 6} N、R^{1 5} S (O)_m R^{1 6} N (C₁ ~ C₆) アルキル (ここで m は 0、1 または 2 であり、そして R^{1 5} および R^{1 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 ;

50

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

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) からの
 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 ~ C₁
 0) アリールスルホニル、(C₁ ~ C₆) アルキルスルホニル、(C₆ ~ C₁
 0) アリールスルホニル、(C₁ ~ C₆) アシル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ - CO - N
 H -、(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 - C
 O - 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 ~ C₁
 0) 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 - C
 O - 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、(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]

の化合物または薬剂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)₂ 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 - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミン；

40

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

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 ; 10

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 } 20
- 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 30
- 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 - 40
1 - オン ;

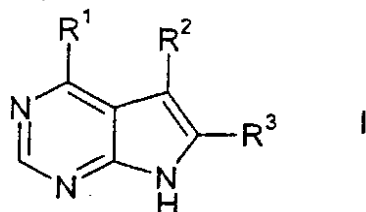
(3R, 4R) - N - シアノ - 4 - メチル - 3 - [メチル - (7H - ピロロ [2, 3 -
d] ピリミジン - 4 - イル) - アミノ] - N - プロピル - ピペリジン - 1 - カルボキサ
ミジン ; および

(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っ
て、式：

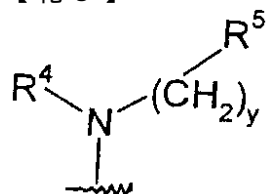
【化 4】



[式中 :

R¹ は式 :

【化 5】



10

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 ;

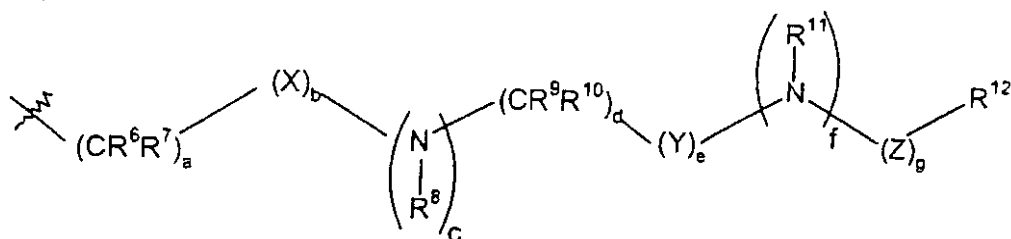
20

30

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) アシル、R¹⁵ R¹⁶ N - CO - O - 、R¹⁵ R¹⁶ N - CO - (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルキル - S(O)_m、R¹⁵ R¹⁶ N S(O)_m、R¹⁵ R¹⁶ N S(O)_m (C₁ ~ C₆) アルキル、R¹⁵ S(O)_m R¹⁶ N、R¹⁵ S(O)_{m R¹⁶ N (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 :}

40

【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

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^{12} はカルボキシ、シアノ、アミノ、オキシ、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、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、 $R^{15}C(O)NH$ 、 $R^{15}OC(O)NH$ 、 $R^{15}NH C(O)N$ 、 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、 $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ 、 $R^{15}R^{16}NS(O)_m(C_1 \sim C_6)$ 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；

30

40

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

50

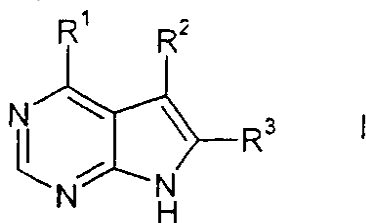
基は場合により、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、 ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、 ($(C_1 \sim C_6)$ アルキル)₂ アミノ、 ($C_5 \sim C_9$) ヘテロアリール、 ($C_2 \sim C_9$) ヘテロシクロアルキル、 ($C_3 \sim C_9$) シクロアルキルまたは ($C_6 \sim C_{10}$) アリールから選択される 1 ~ 3 の基により置換される) からなる群から選択されるか；または R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、 ($C_3 \sim C_{10}$) 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 -、 ($C_5 \sim C_9$) 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 -、 ($C_5 \sim C_9$) 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]

の化合物または薬剂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：

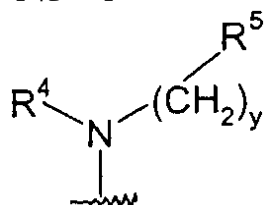
【化 7】



[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、R¹⁵ R¹⁶ N - CO - O - 、R¹⁵ R¹⁶ N - CO - (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルキル - S(O)_m、R¹⁵ R¹⁶ N S(O)_m、R¹⁵ R¹⁶ N S(O)_m (C₁ ~ C₆) アルキル、R¹⁵ S(O)_m R¹⁶ N、R¹⁵ S(O)_m R¹⁶ N (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 :

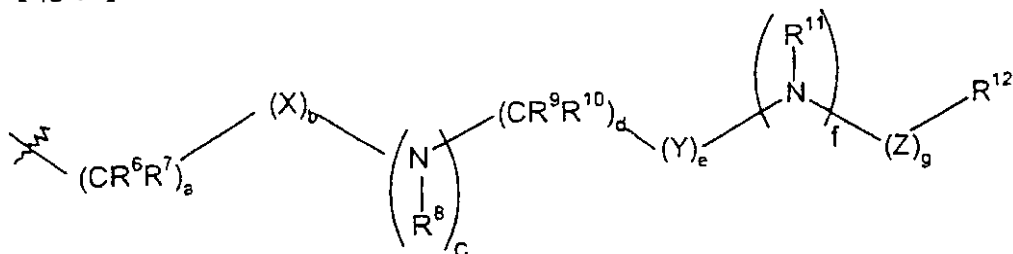
10

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；

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^{12} はカルボキシ、シアノ、アミノ、オキシ、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、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、 $R^{15}C(O)NH$ 、 $R^{15}OC(O)NH$ 、 $R^{15}NHC(O)N$ 、 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、 $R^{15}R^{16}NS(O)_m$ 、 $R^{15}R^{16}NS(O)_m(C_1 \sim C_6)$ 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、

50

($C_1 \sim C_6$) 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の八口、($C_1 \sim C_6$) 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-、($C_5 \sim C_9$) 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。

【 0 0 0 2 】

J A K 3 はタンパク質キナーゼ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、J A K 3 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 J A K 3 との非共有結合的結合による、I L - 2、I L - 4、I L - 7、I L - 9 および I L - 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。X S C I D 患者集団は J A K 3 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、J A K 3 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、J A K 3 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、J A K 3 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

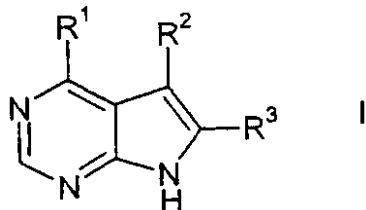
【 0 0 0 3 】

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：

【 0 0 0 4 】

【 化 1 】



20

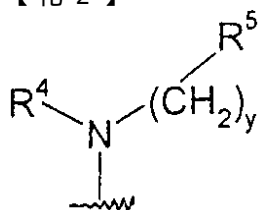
【 0 0 0 5 】

[式中：

R¹ は式：

【 0 0 0 6 】

【 化 2 】



30

【 0 0 0 7 】

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

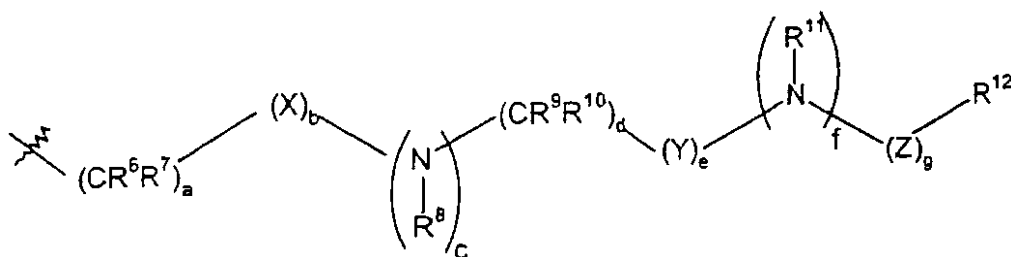
R^5 は ($C_2 \sim C_9$) ヘテロシクロアルキル (ここで、ヘテロシクロアルキル基は 1 ~ 5 のカルボキシ、シアノ、アミノ、重水素、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ハロ、($C_1 \sim C_6$) アシル、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、アミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ - CO - NH、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ - CO -、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) 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、($C_1 \sim C_6$) アルキル - S(O)_m、 $R^{15} R^{16} N S(O)_m$ 、 $R^{15} R^{16} N S(O)_m (C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $R^{15} S(O)_m R^{16} N$ 、 $R^{15} S(O)_m R^{16} N (C_1 \sim C_6)$ 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) により置換されなければならない) ; または式 :

10

【0008】

20

【化3】



II

30

【0009】

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 ;

40

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^{12} 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、($C_1 \sim C_6$) アシル、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、(

50

$C_1 \sim C_6$) 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、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) 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、 $R^{15} C(O)NH$ 、 $R^{15} OC(O)NH$ 、 $R^{15} NH C(O)N$
 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、 $R^{15} R^{16} NS(O)_m$ 、 $R^{15} R^{16} NS(O)_m (C_1 \sim C$
 $6)$ アルキル、 $R^{15} S(O)_m R^{16} N$ 、 $R^{15} S(O)_m R^{16} N (C_1 \sim C_6)$ 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、($C_6 \sim C_1$
 0) 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 - N
 $H -$ 、($C_1 \sim C_6$) 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 - ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ - C
 O - 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、($C_6 \sim C_1$
 0) 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 -、(

C₅ ~ C₉) ヘテロアリーールアミノ - 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、(C₆ ~ C₁₀) アリーールアミノ - CO - NH - (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₅ ~ C₉) ヘテロアリーールアミノ - 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) アリーールスルホニル、(C₆ ~ C₁₀) アリーールスルホニルアミノ、(C₆ ~ C₁₀) アリー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] 10

の化合物または薬剂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 の化合物の薬剂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剂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、薬剂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、サッカレート (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 の化合物の薬剂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：薬剂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、ならびに薬剂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romoまたはヨードを包含する。 40

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。

【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ヘプチル) 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、ハロゲンハロはフッ素、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ものであ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-オキサジアゾリル、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、プテリジニル、プリニル、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ものであ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：シクロスポリン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、デオキシスベルグアリン、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

40

【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。

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

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。

【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。

30

【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。

【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。

40

【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。

20

【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、(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)₂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(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：

40

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

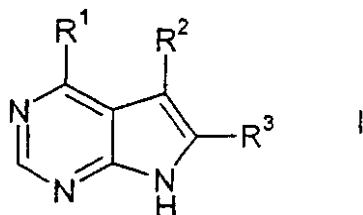
50

-) - 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 ; 10
- 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 - [(3 R , 4 R) - 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 ;
- (3 R , 4 R) -) - 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 ; 20
- 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - { (3 R , 4 R) - 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 ;
- (3 R , 4 R) - 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 ;
- { (3 R , 4 R) - 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 - { (3 R , 4 R) - 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 30
リル ;
- 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - { (3 R , 4 R) - 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 - { (3 R , 4 R) - 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 R , 4 R) - 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 ; 40
- 1 - { (3 R , 4 R) - 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 ;
- (3 R , 4 R) - 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
- (3 R , 4 R) - 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 】 50

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：

【 0 0 3 9 】

【 化 4 】



10

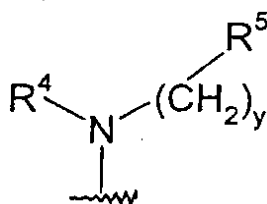
【 0 0 4 0 】

[式中：

R¹ は式：

【 0 0 4 1 】

【 化 5 】



20

【 0 0 4 2 】

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；

30

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、R¹⁵ R¹⁶ N - CO - O - 、R¹⁵ R¹⁶ N - CO - (C₁ ~ C

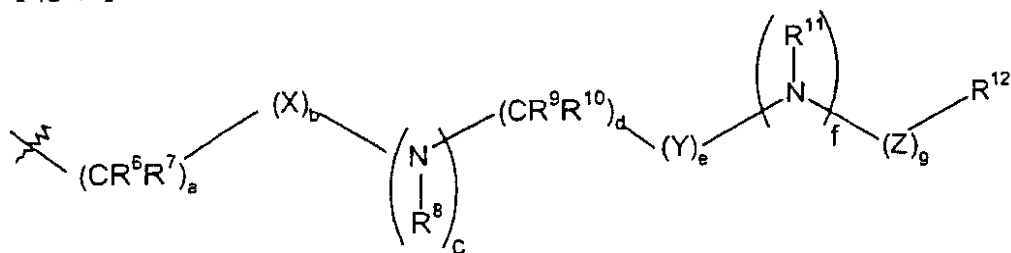
40

50

⁶) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルキル - S (O)_m、R^{1 5} R^{1 6} N S (O)_m、R^{1 5} R^{1 6} N S (O)_m (C₁ ~ C₆) アルキル、R^{1 5} S (O)_m R^{1 6} N、R^{1 5} S (O)_m R^{1 6} N (C₁ ~ C₆) アルキル (ここで m は 0、1 または 2 であり、そして R^{1 5} および R^{1 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) により置換されなければならない) ; または式 :

【 0 0 4 3 】

【 化 6 】



10

II

【 0 0 4 4 】

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 ;

20

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) N R - または S (O)_n (n は 0、1 または 2 である) であり ;

R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{1 0} および R^{1 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、(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 ;

30

R^{1 2} はカルボキシ、シアノ、アミノ、オキシ、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 - C O - N H、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ - C O -、(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、R^{1 5} R^{1 6} N - C O - O -、R^{1 5} R^{1 6} N - C O - (C₁ ~ C₆) アルキル、R^{1 5} C (O) N H、R^{1 5} O C (O) N H、R^{1 5} N H C (O) N H、(C₁ ~ C₆) アルキル - S (O)_m、(C₁ ~ C₆) アルキル - S (O)_m - (C₁ ~ C₆) アルキル、R^{1 5} R^{1 6} N S (O)_m、R^{1 5} R^{1 6} N S (O)_m (C₁ ~ C₆) アルキル、R^{1 5} S (O)_m R^{1 6} N、R^{1 5} S (O)_m R^{1 6} N (C₁ ~ C₆) ア

40

50

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、（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロシクリルアルキルまたは（ $C_6 \sim C_{10}$ ）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、（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシ-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-、（ $C_5 \sim C_9$ ）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

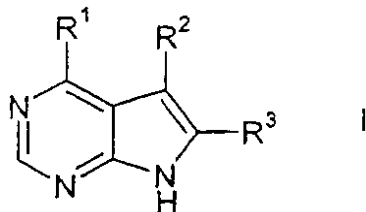
40

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】



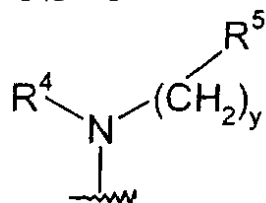
【0047】

[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、R¹⁵ R¹⁶ N - CO - O - 、R¹⁵ R¹⁶ N - CO - (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルキル - S(O)ₘ、R¹⁵ R¹⁶ N S(O)ₘ、R¹

10

20

30

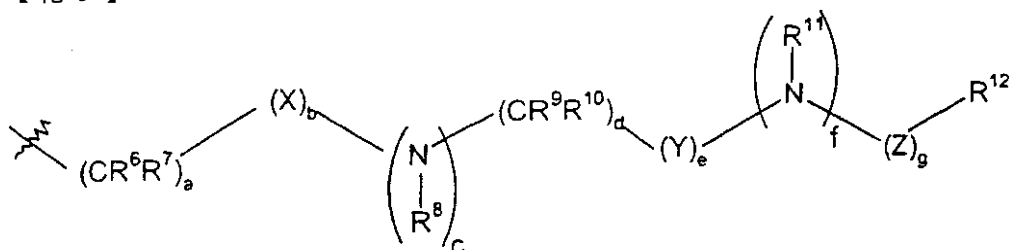
40

50

$R^{16}NS(O)_m(C_1 \sim C_6)$ 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) 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 ;

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^{12} 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、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

20

30

40

50

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、($C_2 \sim C_9$) ヘテロシクリルアルキルまたは ($C_6 \sim C_{10}$) 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-、($C_5 \sim C_9$) 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]、

の化合物または薬剂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剂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

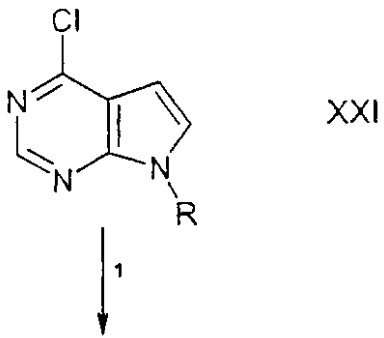
50

ームおよびその後の説明中の R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は先に記載のとおりである。

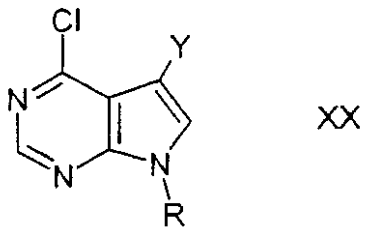
【 0 0 5 3 】

【 化 1 0 】

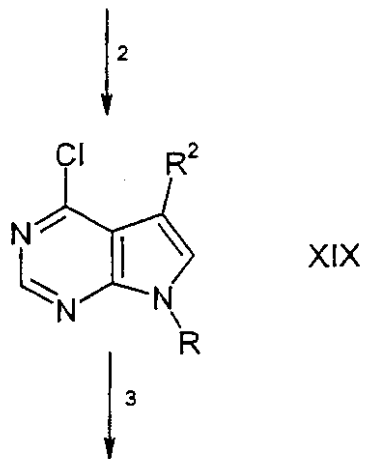
製造法A



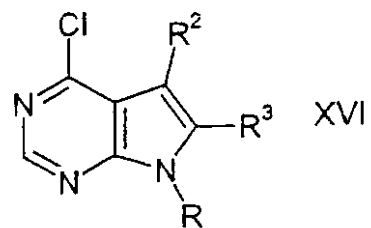
10



20



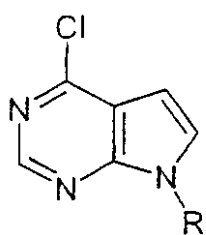
30



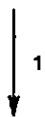
40

【 0 0 5 4 】

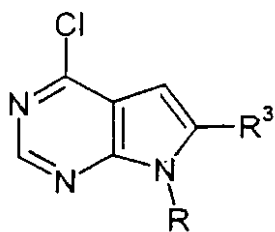
【化 1 1】

製造法 B

XXI

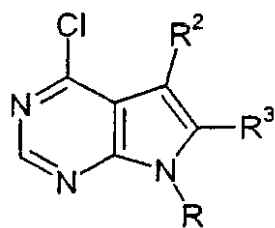
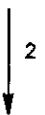


10



XXII

20

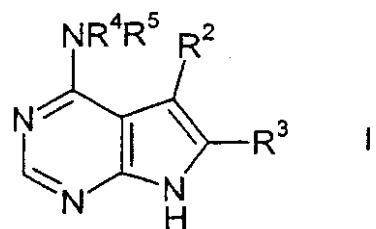
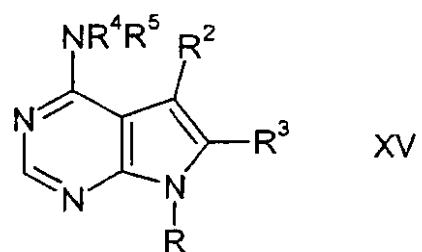
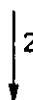
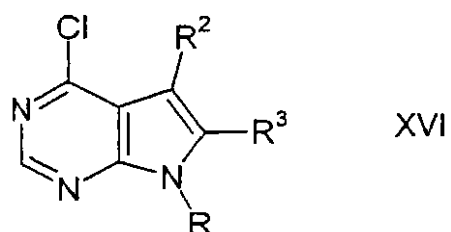
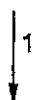
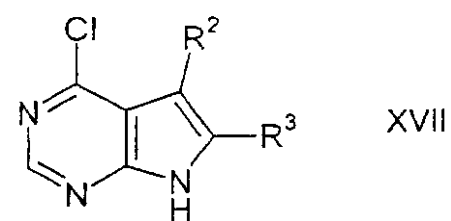


XVI

30

【 0 0 5 5 】

【化 1 2】

スキーム 1

【 0 0 5 6 】

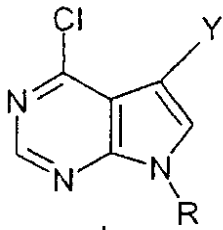
10

20

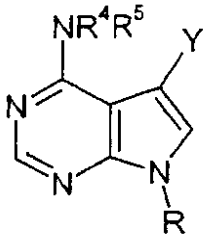
30

40

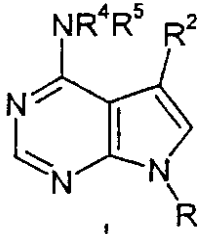
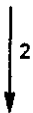
【化 1 3】

スキーム 2

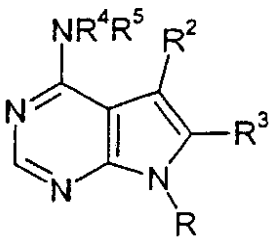
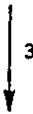
XX



XXIV



XXIII

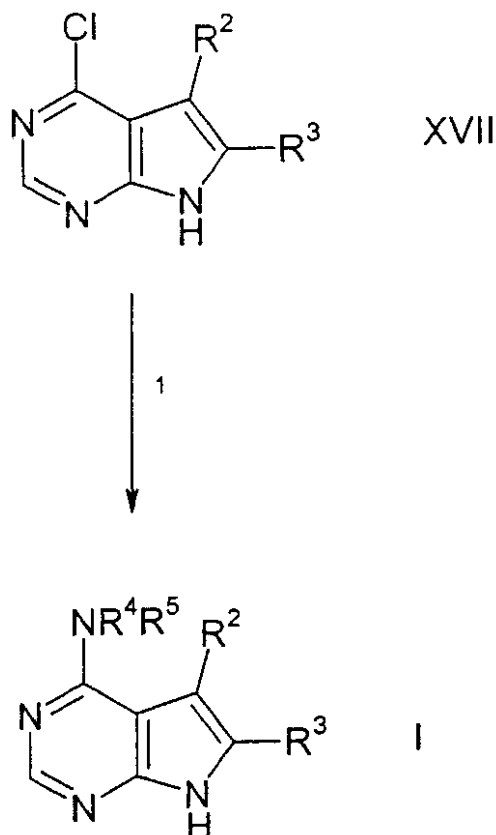


XV

【 0 0 5 7 】

【化 1 4】

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romo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 XI 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 で N - ブチルリチウムと反応させ、その後、約 - 78 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ドまたはビニルヨードと反応させる。反応混合物は、約 50 ~ 約 80 、好ましくは約 70 で、約 1 時間 ~ 約 3 時間、好ましくは約 1 時間攪拌する。

10

【 0 0 6 0 】

製造法 A の反応 3 では、式 XIX の化合物を約 - 78 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 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 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 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、アリールヨードまたはビニルヨードと反応させる。得られた反応混合物は約 50 ~ 約 80 、好ましくは約 70 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

【 0 0 6 1 】

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。

【 0 0 6 2 】

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 $XVII$ 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ンクロリド、ベンジルクロリドまたはベンジルブロミドで処理することにより、 $XVII$ を対応する式 XVI の化合物 (R はベンゼンスルホンイ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 、好ましくは約 30 で、約 1 時間 ~ 約 3 時間、好ましくは約 2 時間攪拌する。

【 0 0 6 3 】

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 、好ましくは約 80 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

【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 で、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。

20

【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 で、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 で、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剂的に受容可能でなければならないが、実際には初めに薬剂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剂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鉱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、溶液に適切な鉱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】

本質的に酸性の本発明の化合物は、種々の薬剂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。本発明の薬剂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剂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、所望する薬剂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。

【0070】

本発明の組成物は1以上の薬剂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。

【0071】

経口投与の場合、医薬組成物は以下のような薬剂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ってよい：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）；増量剤（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）；潤沢剤（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プ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薬剂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）。

【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ってよい。

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

10

20

30

40

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、加圧容器またはネブ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もよい。加圧容器またはネブ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。

10

【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0.1～1000mgであり、それをたとえば1日に1～4回投与することができる。

20

【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20μg～1000μg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0.1mg～1000mg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ポリン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、デオキシスベルグアリン、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。

30

40

【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0.10～0.15mg/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】

シクロスポリン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5mg/kg体重で経口投与される。投与量は血中シクロスポリンAトラフレベルによりモ

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剂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 で一晩、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 µM 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、 $1 \sim 2 \times 10^6$ /ml で培養し、10 µg/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 で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 $1 \sim 2 \times 10^6$ 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タープレート (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 µM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

m l の I L - 2 をそれぞれのウェルに添加する。その後プレートを 5 % C O ₂ 中、37 で 72 時間インキュベーションする。次にプレートを ³ H - チミジン (0 . 5 u C i / ウェル) (N E N C a t # N E T - 0 2 7 A) 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 ³ H - チミジンの量を P a c k a r d T o p C o u n t 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。I C ₅₀ 値 (u M) 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 p p m () 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。T H F はテトラヒドロフランを表す。D M F 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 (L R M S) は、化学イオン化 (アンモニウム) を使用した H e w l e t t P a c k a r d 5989 (登録商標)、または F i s o n s (または M i c r o M a s s) A t m o s p h e r i c P r e s s u r e C h e m i c a l I o n i z a t i o n (A P C I) 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 - (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 } - 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、2 M メチルアミン 23 m L 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 . 5 m m o l) (I o r i o , M . A . and D a m i a , G . , T e t r a h e d r o n , 26 , 5519 (1970) および G r i e c o e t a l . , J o u r n a l o f t h e A m e r i c a n C h e m i c a l S o c i e t y , 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) の攪拌溶液に、1 . 4 m L (23 m m o l) 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、室温で攪拌した。トリアセトキシナトリウムボロヒドリド (4 . 9 グラム、23 m m o l) を添加し、新規混合物を密封試験管中で 24 時間、室温で攪拌し、その時点で 1 N 水酸化ナトリウム (50 m L) の添加により反応を停止した。次に反応混合物を 3 x 80 m L 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 (N a ₂ S O ₄) 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。L R M S : 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 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミン

D a v o l l , J . A m . C h e m . S o c . , 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 . 9 m m o l) 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 . 95 m m o l) を密封試験管中、100 で 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。L R M S : 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) - (7 H - 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 2 N 塩酸 1 . 5 mL を添加し、反応混合物は窒素パ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 50 psi 水素雰囲気下、室温で 2 日間振とう (Parr - Shaker) した。Celite 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) 。

10

【0089】

方法D

1 - { 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 } - エタノン

10 : 1 のジクロロメタン / ピリジン 5 mL 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 . 005 mg (15 %) を得た。LRMS : 288 . 1 (M + 1) 。

20

【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 - (7 H - 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 。

30

【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 - (7 H - 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 - (7 H - 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 。

40

【0093】

実施例 5

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 - 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】

50

実施例 6

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 - 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。LRMS : 409。

【0095】

実施例 7

(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 - 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。LRMS : 411。

【0096】

実施例 8

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 - 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。LRMS : 423。

【0097】

実施例 9

(1 - メタンスルホニル - 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 - メタンスルホニル - ピペリジン - 3 - イル) - メチル - アミン。LRMS : 310。

【0098】

実施例 10

(1 - エタンスルホニル - 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 - ピペリジン - 3 - イル) - メチル - アミン。LRMS : 324。

【0099】

実施例 11

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
(1 - プロピルスルホニル - ピペリジン - 3 - イル) - メチル - アミン。LRMS : 338。

【0100】

実施例 12

[1 - (ブタン - 1 - スルホニル) - 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 - ブチルスルホニル - ピペリジン - 3 - イル) - メチル - アミン。LRMS : 352。

【0101】

実施例 13

2, 2 - ジメチル - 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 - 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。LRMS : 437。

【0102】

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。LRMS : 313。

【0103】

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

10

[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。LRMS : 417。

【0104】

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。LRMS : 352。

【0105】

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

20

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。LRMS : 317。

【0106】

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。LRMS : 318。

30

【0107】

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。LRMS : 331。

【0108】

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

40

[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。LRMS : 417。

【0109】

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。

50

【 0 1 1 0 】

実施例 2 2

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。LRMS : 3 4 5。

【 0 1 1 1 】

実施例 2 3

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。LRMS : 3 4 6。

10

【 0 1 1 2 】

実施例 2 4

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。LRMS : 3 0 3。

【 0 1 1 3 】

実施例 2 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。LRMS : 3 4 5。

20

【 0 1 1 4 】

実施例 2 6

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。LRMS : 3 6 7。

30

【 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		
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.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone ** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 February 2004		Date of mailing of the international search report 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	13-11-2003
			AP 1021 A	09-11-2001
			AU 3951899 A	05-01-2000
			BG 105129 A	30-11-2001
			BR 9911365 A	13-03-2001
			CA 2335492 A1	23-12-1999
			CN 1128800 B	26-11-2003
			CZ 20004727 A3	13-03-2002
			EP 1087970 A1	04-04-2001
			HR 20000885 A1	31-10-2001
			HU 0102574 A2	28-11-2001
			WO 9965908 A1	23-12-1999
			ID 26698 A	01-02-2001
			JP 2002518393 T	25-06-2002
			NO 20006453 A	05-02-2001
			PL 345123 A1	03-12-2001
			SK 18982000 A3	06-08-2002
			TR 200003719 T2	21-03-2001
			TW 505646 B	11-10-2002
			ZA 9904004 A	18-12-2000
US 2001053782	A1	20-12-2001	AT 257157 T	15-01-2004
			AU 1295001 A	18-06-2001
			BG 106855 A	29-12-2002
			BR 0016263 A	13-08-2002
			CA 2393640 A1	14-06-2001
			CN 1409712 T	09-04-2003
			CZ 20021846 A3	18-06-2003
			DE 60007552 D1	05-02-2004
			EE 200200304 A	16-06-2003
			EP 1235830 A2	04-09-2002
			EP 1382339 A1	21-01-2004
			HU 0203503 A2	28-02-2003
			WO 0142246 A2	14-06-2001
			JP 2003516405 T	13-05-2003
			NO 20022738 A	07-06-2002
			SK 7562002 A3	05-08-2003
			TR 200201498 T2	21-01-2003
US 2002068746	A1	06-06-2002	US 2003220353 A1	27-11-2003
			AU 6053801 A	08-01-2002
			BG 107236 A	30-09-2003
			BR 0111561 A	09-09-2003
			CA 2412560 A1	03-01-2002
			CN 1439010 T	27-08-2003
			EP 1294724 A1	26-03-2003
			HU 0301114 A2	28-08-2003
			WO 0200661 A1	03-01-2002
			NO 20026030 A	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 0 6 3 4 0, 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・ディベロプメント

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