(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3588116号
(P3588116)
(45)発行日　平成16年11月10日(2004.11.10)　(24)登録日　平成16年8月20日(2004.8.20)

(51)Int.Cl.[7]	F I	
C07D 239/42	C07D 239/42	Z
A61K 31/505	A61K 31/505	
A61P 35/00	A61P 35/00	
C07D 401/04	C07D 401/04	
C07D 403/04	C07D 403/04	

請求項の数 7　(全 20 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願平7-510575
(86)(22)出願日	平成6年9月21日(1994.9.21)
(65)公表番号	特表平8-503970
(43)公表日	平成8年4月30日(1996.4.30)
(86)国際出願番号	PCT/EP1994/003148
(87)国際公開番号	WO1995/009851
(87)国際公開日	平成7年4月13日(1995.4.13)
審査請求日	平成13年8月14日(2001.8.14)
(31)優先権主張番号	2968/93-9
(32)優先日	平成5年10月1日(1993.10.1)
(33)優先権主張国	スイス(CH)
(31)優先権主張番号	2280/94-0
(32)優先日	平成6年7月18日(1994.7.18)
(33)優先権主張国	スイス(CH)

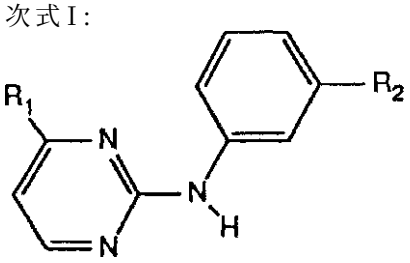
(73)特許権者
ノバルティス　アクチェンゲゼルシャフト
スイス国，４００２　バーゼル，シュバルツバルトアレー　２１５
(74)代理人
弁理士　石田　敬
(74)代理人
弁理士　吉田　維夫
(74)代理人
弁理士　西山　雅也
(72)発明者　ツィマーマン，ユルク
スイス国，ツェーハー―４３２３　バルバッハ，アホルンベーク　６２２

審査官　内藤　伸一

最終頁に続く

(54)【発明の名称】薬理活性のピリミジンアミン誘導体およびその製造方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
次式Ｉ:



(I)

（式中、R_1は置換環式基であり、この環式基は各々の場合において環炭素原子に結合しておりそしてフェニル、ピリジル、ピラジニル、チアゾリル、ピリミジニル、ピリダジニルおよびイミダゾリルから選ばれ、そして前記環式基の置換基は、基ハロゲン、シアノ、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）－OR_3,－Ｃ（＝Ｏ）－R_4,－SO_2－Ｎ（R_5）－R_6,－Ｎ（R_7）－R_8,－OR_9およびフッ素－置換低級アルキルの１個又はそれ以上から選ばれ、ここでR_3,R_4,R_5,R_6,R_7,R_8およびR_9は互いに独立に水素、あるいは未置換であるか又はモノ－もしくはジ－低級アルキルアミノにより置換された低級アルキルであり；そして
R_2はハロゲン、シアノ、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）－OR_{10},－Ｃ（＝Ｏ）－R_{11},－SO_2－Ｎ（R_{12}）－R_{13},－Ｎ（R_{14}）－R_{15},－OR_{16}およびフッ素－置換低級アルキルから選ばれ、ここでR_{10},R_{11},R_{12},R_{13},R_{14},R_{15}およびR_{16}は各々互いに独立に水素、あるいは未置換であるか又はモノ－もしくはジ－低級アルキルアミノにより置換された低級アルキルである）

で表わされるＮ－フェニル－２－ピリミジンアミン誘導体又は少なくとも１個の塩形成基を有するそのような化合物の塩。

【請求項２】

式Ｉ（式中、R_1は環炭素原子に結合した置換ピリジルであり、前記ピリジル基の置換基はハロゲン、シアノ、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）－OR_3,－Ｎ（R_7）－R_8および－OR_9から選ばれ、ここで、R_3,R_7,R_8およびR_9は互いに独立に水素、又は低級アルキルであり；そしてR_2はハロゲン、－Ｃ（＝Ｏ）－OR_{10}（式中、R_{10}は水素又は低級アルキルである）およびフッ素置換低級アルキルから選ばれる）の請求の範囲第１項記載の化合物又は少なくとも１個の塩形成基を有するそのような化合物の塩。

【請求項３】

式Ｉ（式中、R_1はハロゲン、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、ヒドロキシにより又はＮ－低級アルキル－アミノにより置換されたピリジル基であり、そしてR_2はハロゲン又はフッ素置換低級アルキルである）の請求の範囲第１項記載の化合物又はその塩。

【請求項４】

式Ｉ（式中、R_1はピリジン窒素に関し２位において塩素、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、ヒドロキシにより又はＮ－プロピル－アミノにより置換された４－ピリジル基でありそしてR_2は塩素又はトリフルオロメチルである）の請求の範囲第１項記載の化合物又はその塩。

【請求項５】

式Ｉ（式中、R_1はピリジン窒素に関して２位において塩素、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、ヒドロキシ、アミノ、Ｎ－プロピルアミノ、N,N－ジメチルアミノにより又はＮ－ブチルアミノにより置換された４－ピリジル基でありそしてR_2は塩素、トリフルオロメチル、カルボキシ又は低級アルコキシカルボニルである）の請求の範囲第１項記載の化合物又はその塩。

【請求項６】

Ｎ－（３－クロロ－フェニル）－４－（２－クロロ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミン、

Ｎ－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－４－（２－クロロ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミン、

Ｎ－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－４－（２－シアノ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミン、

Ｎ－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－４－（２－カルボキシ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミン、

Ｎ－（３－クロロ－フェニル）－４－（２－シアノ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミン、

Ｎ－（３－クロロ－フェニル）－４－（２－カルボキシ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミン、

Ｎ－（３－クロロ－フェニル）－４－（２－カルバモイル－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミン、

Ｎ－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－４－（２－カルバモイル－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミン、

Ｎ－（３－クロロ－フェニル）－４－（２－ｎ－プロピルアミノ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミン、

Ｎ－（３－クロロ－フェニル）－４－（２－アミノ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミン、

Ｎ－（３－クロロ－フェニル）－４－（２－ヒドロキシ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミン、

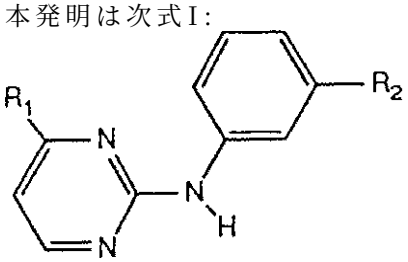
Ｎ－（３－クロロ－フェニル）－４－（２－メトキシ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミン、

Ｎ－（３－クロロ－フェニル）－４－（２－ジメチルアミノ－４－ピリジル）－２－ピリ

ミジンアミン、
Ｎ－〔３－エトキシカルボニル－フェニル〕－４－（２－クロロ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミン、
Ｎ－〔３－イソプロポキシカルボニル－フェニル〕－４－（２－クロロ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミン、
Ｎ－〔３－カルボキシ－フェニル〕－４－（２－クロロ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミンおよび
Ｎ－〔３－クロロ－フェニル〕－４－〔２－（ｎ－１－ブチルアミノ）－４－ピリジル〕－２－ピリミジンアミンからおよび少なくとも１個の塩形成基を有するそのような化合物の医薬として許容され得る塩から選ばれる、請求の範囲第１項記載の式Ｉの化合物又は少なくとも１個の塩形成基を有するそのような化合物の医薬として許容され得る塩。

【請求項７】
ヒト又は動物体の治療のための方法において使用するための請求の範囲第１～６項のいずれか１項に記載の式Ｉの化合物又は少なくとも１個の塩形成基を有するそのような化合物の医薬として許容し得る塩。

【発明の詳細な説明】
本発明は、Ｎ－フェニル－２－ピリミジンアミン誘導体、その製造方法、それらの化合物を含んでなる医薬、および温血動物の治療のための医薬組成物の製造におけるそれらの使用に関する。
本発明は次式Ｉ:



(I)

（式中、R_1は置換環式基であり、この環式基は各々の場合において環状炭素原子に結合しておりそしてフェニル、ピリジル、ピラジニル、チアゾリル、ピリミジニル、ピリダジニルおよびイミダゾリルから選ばれ、そして前記環式基の置換基は、基ハロゲン、シアノ、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）－OR_3,－Ｃ（＝Ｏ）－R_4,－SO_2－Ｎ（R_5）－R_6,－Ｎ（R_7）－R_8,－OR_9およびフッ素－置換低級アルキルの１個又はそれ以上から選ばれ、ここにおいてR_3,R_4,R_5,R_6,R_7,R_8およびR_9は互いに独立に水素又は未置換であるか又はモノ－もしくはジ－低級アルキルアミノにより置換された低級アルキルであり；そして
R_2はハロゲン、シアノ、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）－OR_{10},－Ｃ（＝Ｏ）－R_{11},－SO_2－Ｎ（R_{12}）－R_{13},－Ｎ（R_{14}）－R_{15},－OR_{16}およびフッ素－置換低級アルキルから選ばれ、ここにおいてR_{10},R_{11},R_{12},R_{13},R_{14},R_{15}およびR_{16}は各々互いに独立に水素、又は未置換であるか又はモノ－もしくはジ－低級アルキルアミノにより置換された低級アルキルである）
で表わされるＮ－フェニル－２－ピリミジンアミン誘導体および少なくとも１個の塩形成基を有するそのような化合物の塩に関する。
置換環式基R_1、例えば置換フェニル基R_1は、数個の置換基を、しかし特に３個以下そして、特に比較的大きな置換基の場合には、好ましくは１個の置換基を有することができ、これらの置換基は環式基R_1の結合部位に関して原則的にはｐ－位（又は４－位）および／又はｍ－位（又は３－位）に存在する。フェニル以外の前記置換環式基R_1は２個までそして好ましくは１個の置換基を有し、該置換基は環式基R_1の結合部位に関し特にｐ－位にありおよび／又は好ましくはｍ－位にある。
環状炭素に結合するピリジルは、２－又は好ましくは４－又は３－ピリジル、特に４－ピリジルである。モノ－置換ピリジル基R_1において、置換基はピリジン窒素に関して好ましくはｏ－位にある。
基R_1におけるハロゲンは好ましくは塩素又はフッ素である。

ハロゲン－置換フェニルR_1は、好ましくは２－,3－又は４－クロロ－フェニル、2,4－,3,4－又は2,5－ジクロロ－フェニル又は2,3,4－トリクロロ－フェニルである。
フッ素－置換低級アルキルR_2は、少なくとも１個、しかし好ましくは数個のフッ素置換基、特に1,1,2,2－テトラフルオロ－エチル又はより特にトリフルオロメチルを有する低級アルキルである。
モノ－又はジ－低級アルキルアミノは、例えば、メチルアミノ又はジメチルアミノである。
本発明の範囲内において、「低級」は７個まで、好ましくは４個までの炭素原子を有する基を示す。関係した文脈において他を示さない限り、低級アルキルは好ましくはメチル又はエチルである。R_3およびR_7は好ましくは水素である。R_8は好ましくは低級アルキル、例えば特にｎ－プロピルである。R_9は好ましくは水素又はメチルである。
式Ｉの化合物における塩形成基は塩基性又は酸性を有する原子団又は基である。少なくとも１個の塩基性原子団又は少なくとも１個の塩基性基、例えばモノ－低級アルキルアミノ基、ピラジニル基又はピリジル基を有する化合物は、例えば無機酸、例えば塩酸、硫酸又はリン酸を用い、又は適当な有機カルボン酸又はスルホン酸、例えば脂肪族モノ－又はジ－カルボン酸、例えば三フッ化酢酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、ヒドロキシマレイン酸、リンゴ酒石酸、クエン酸、蓚酸又はアミノ酸、例えばアルギニン又はリシン、芳香族カルボン酸、例えば安息香酸、２－フェノキシ－安息香酸、２－アセトキシ－安息香酸、サリチル酸、４－アミノサリチル酸、芳香－脂肪族カルボン酸、例えばマンデル酸又はケイ皮膜、複素芳香族カルボン酸、例えばニコチン酸又はイソニコチン酸、脂肪族スルホン酸、例えばベンゼン－,p－トルエン－又はナフタレン－２－スルホン酸を用いて酸付加塩を形成できる。
酸性基、例えば基R_1内に遊離カルボキシ基を有する式Ｉの化合物は、金属又はアンモニウム塩、例えばアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム又はセシウム塩、又はアンモニアとのアンモニウム塩、又は適当な有機アミン、例えば第三モノアミン、例えばトリエチルアミン又はトリ（２－ヒドロキシエチル）アミン又は複素環式塩基、例えばＮ－エチル－ピペリジン又はN,N′－ジメチルピペラジンを形成し得る。
式Ｉの化合物は、分子内塩を形成し得る酸性基および塩基性基の両方を有する。
単離又は精製の目的のためそして更に中間体として使用される化合物の場合において、医薬として許容し得ない塩を使用することも可能である。ただ、医薬として許容し得る非毒性の塩は、しかし治療的に使用されそして従ってそれらは好ましい。
遊離形態にある新規化合物と中間体として使用できる塩も含めてそれらの塩の形態にある新規化合物との密接な関係を考慮すると、例えば新規化合物の精製において又はこれらの化合物の同定のために、以前および以後において遊離化合物への言及は、適当かつ当を得た場合、対応する塩をも含めるものと理解されるべきである。
式Ｉの化合物は価値ある薬理特性を示し：例えば該化合物は酵素タンパク質キナーゼＣを高度の選択性をもって阻害する。リン脂質－およびカルシウム－依存性タンパク質キナーゼＣは多くの形態で細胞内に見出されそして種々の基本的過程、例えば信号伝達、増殖および分化および又ホルモンの放出および神経伝達物質に関与する。酵素の活性化は、細胞膜のリン脂質の受容体－介在加水分解により、又は一定の腫瘍－促進活性物質との直接の相互作用により行なわれる。受容体－介在信号伝達に対する細胞の感受性は、（信号伝達物として）タンパク質キナーゼＣの活性を修飾することにより実質的に影響され得る。タンパク質キナーゼＣの活性に影響し得る化合物は、腫瘍－阻害、抗炎症、免疫調節および抗菌活性成分として使用できそして更にアテローム硬化症並びに心臓血管系および中枢神経系の疾患に対する薬剤としての価値があろう。
以前は、T.内田およびC.R.フィルバーン、J.Biol.Chem.259,12311－４（1984）において記載された手順に従い精製された豚脳タンパク質キナーゼＣが、タンパク質キナーゼＣに関する阻害作用を測定するために用いられ、そしてタンパク質キナーゼＣに関する阻害作用が、D.ファブロ等、Arch.Biochem.Biophys.239,102－111（1985）に従って測定された

。
以前用いられた豚脳タンパク質キナーゼＣは、タンパク質キナーゼＣの種々のサブタイプ（イソタイプ）の混合物である。もしも、純粋な組換え体イソタイプが前記テストにおいて豚脳タンパク質キナーゼＣの代わりに用いられる場合、式Ｉの化合物は「通常」イソタイプαを優先的に阻害し、一方他の「通常のイソタイプβ－1,β－２およびγ並びに特に「非－通常の」イソタイプδ，εおよびη並びに「非定型」イソ型ζは、明確により少ない程度に一般に阻害されそして幾つかの場合において全然阻害されない。
組換え体PKCイソタイプは次の手順でクローン化され、発現されそして精製される。
バクロウイルスの助成により種々のタンパク質の生産、およびそれらのクローニングおよびSf9こん虫細胞からの単離は、M.D.ケマーおよびG.E.スミス、「A manual method for baculovirus vectors and insect cell culture procldure」,Texas Agricul.Exptl.Station Bull.（1987）,1555により記載される如く行なわれる。Sf9細胞内でPKC－α（ウシ），PKC－β１（ヒト）,PKC－β２（ヒト）およびPKC－γ（ヒト／ウシハイブリッド）の発現に対する組換え体ウィルスの構築および単離は、スタベル等〔S.スタベル,M.リヤナゲおよびD.フリス，「Expression of protein kinase C isozymes in insect cells and isolattion of recombinant proteins」,Meth.Neurosc（1993）」によって示された方法で行なわれる。Sf9細胞内でのPKCイソタイプの生産は、スタベル等（上記参照）により示された方法で行なわれ、そして酵素の精製はマクグリン等〔E.マクグリン,J.リーベタンズ,S.ルーテナー,J.ウッド,N.B.リンドン,H.ホフステル,M.バネク,T.メラーおよびD.ファブロ，「Expression and partial characterizaion of rat protein kinase C－δ and protein kinase C－ζ in insect cells using recombinant baculovirus」,J.Cell.Biochem.49,239－250（1992）〕。組換え体PKC－δ（ラット）,PKC－ε（ラット）,PKC－ζ（ラット）およびPKC－η（マウス）の生産並びにそれらの発現および精製に対し、リヤナガ等〔「protein kinase C group B members PKC－δ、－ε，－ζ and PKC－λ:Comparison of properties of recombinant proteins in vitro and in vivo」,Biochem.J.283,781－787（1992）〕およびマクグリン等（上記参照）により記載された手順がそれぞれ行なわれ、トラススファー　ベクターpAc366がPKC－ηの発現に対して用いられる〔V.ルコウおよびM.D.サマーズ、「Trends in the development of baculovirus expression」,Biotechnology 6,47－55（1988）〕。
前記方法によって得られる組換体PKCイソタイプの活性の測定は、脂質およびカルシウム（共－因子）の不存在下で行なわれる。共－因子の不存在下、リン酸化した硫酸プロタミンを基質として用いる。酵素活性は、γ－〔^{32}P〕－ATPから硫酸プロタミンへ^{32}Pの移行を反影する。硫酸プロタミンは、ポリペプチドの混合物であり、各々４個のＣ－末端アルギニン残基を含んでなる。ホスフェートの取込みは次の条件で測定される:100μｌの反応混合物は、最終濃度において20mMのTRIS－HCl pH7.4,10mMのMg［NO_3］$_2$,0.5mg/mlの硫酸プロタミン、10μＭのATP（0.1μCiγ－〔^{32}P〕－ATP;10Ci/mol;アマーシャム、リトルチャルフォント、英国）、種々の濃度の阻害化合物および0.5－2.5U（単位:1単位は分内でそしてタンパク質1mg当たり、前記γ－〔^{32}P〕－ATPからヒストンH1〔シグマ，タイプＶ－Ｓ〕に１ナノモルの^{32}Pを移動せしめる酵素の量である）の酵素を含んでなる。反応は、酵素の添加により開始しそして32℃で移行する。反応時間は20分である。次いで反応を、P81クロマトグラフィー紙（ワトマン、メイドストン、英国）上に50μｌのアリコートをしたたり落すことにより停止する。
J.J.ウィットおよびR.ロスコスキー，「Rapid protein kinase assay using phospho－cellulose－paper absorption」,Anal.Biochem.66,253－258（1975）によって記載される如く、洗浄操作により未結合γ－〔^{32}P〕－ATPおよびヌクレオチド断片を除去した後、基質のリン酸化をシンチレーション測定により測定する。該テストにおいて、式Ｉの化合物はほぼ１～75μmol/l、一般にほぼ１～10μmol/lの低い濃度のIC_{50}でタンパク質キナーゼＣ（PKC）のα－イソタイプを阻害する。対照的に、PKCの他のイソタイプは明確に高濃度（すなわち300倍以上までの高濃度）でのみ一般に阻害される。
タンパク質キナーゼＣに対する前記の抑制作用を基礎して純粋に期待される如く、式Ｉの

化合物は抗増殖作用を示しこの作用は次に示す別の試験において直接実証できる；すなわちヒトT24膀胱癌細胞の増殖に対する式Ｉの化合物の抑制作用を測定する。これらの細胞を、５％（v/v）の胎児の子牛血清が添加されている、イーグル（Eagle）の最小必須培地内で、37℃でかつ空気中５容量％のCO_2を有する加湿したインキュベーター内でインキュベートする。癌細胞（1000－1500個）を96－ウェルマイクロタイタープレート中に植え付け次いで前記条件下で一夜インキュベートする。試験化合物を１日に連続希釈で添加する。プレートを、前記条件下で５日間インキュベートする。該期間中、対照培養物は少なくとも４回の細胞分裂を受ける。インキュベーション後、細胞を3.3％（w/w）の水性グルタルアルデヒド溶液で固定し、水で洗いそして0.05％の（重量／容量）水性メチレンブルー溶液で染色する。洗浄後、染料を３％（w/v）水性塩酸で溶出する。次いで、細胞の数に直接比例する、ウェル当たりの光学密度（OD）を光学計（チタテーク　マルキスカン）を用い665nmで測定する。次式：

$$\frac{OD_{665}(試験) - OD_{665}(開始)}{OD_{665}(対照) - OD_{665}(開始)} \times 100$$

を用いコンピューターシステムでIC_{50}値を計算する。

IC_{50}値を、インキュベーション期間の終了時でのウェル当たりの細胞数が対照培養物中の細胞数の50％だけである場合の活性成分の濃度であると定義する。式Ｉの化合物の場合において、そのように確かめられたIC_{50}値は、一般に約１～20μmol/lである。

式Ｉの化合物の抗腫瘍作用は又、生体内で実証できる。

皮下内に移殖したヒト膀胱腫瘍T24を有する雌Balb/c無毛マウスを、抗腫瘍作用を測定するため用いる。０日に、経口のフォレネ（forene）ナルコーシス下の動物を用い、約25mgの固体腫瘍を動物の左脇腹の皮膚下に装入しそして小さな切り込み傷を縫合クリップを用いて閉じる。移植後６日目に、マウスを無策為に一群が６匹の複数群に分け次いで処置を開始する。処置は、ジメチルスルキシド／ツィーン80/塩化ナトリウム溶液中の式Ｉの化合物を種々の用量で１日に１回、15日間経口又は腹腔内投与することにより行なわれる。腫瘍を１週に２回スライドゲージを用いて測定しそして腫瘍の容積を計算する。該試験において、式Ｉの化合物の経口又は腹腔内投与は、未処理の対照動物と比較して平均腫瘍容積において著るしい減少をもたらす。

説明した性質を根拠に、式Ｉの化合物は、例えば膀胱および皮膚の腫瘍の治療において、特に腫瘍－抑制の活性成分として用いることができる。式Ｉの化合物が化学療法薬と組合せて癌の治療において用いられる場合、それらは耐性（多薬耐性）の発生を防止し、又は他の化学療法薬に対しすでに存在する耐性を除去する。それらは又、タンパク質キナーゼＣモジュレーターに対し前記の使用に適当でありそしてタンパク質キナーゼＣの阻害に応答する疾患の治療において特に使用できる。

式Ｉの化合物の幾つかは又、表皮増殖因子（EGF）に対する受容体のチロシンキナーゼ活性を阻害する。受容体－特異的酵素活性は、ヒト細胞、特に上皮細胞、免疫系の細胞ならびに中枢および末梢神経系の細胞を含めて、多くの哺乳動物細胞における信号伝達において重要な役割を演じる。種々のタイプの細胞の場合において、受容体－会合チロシンタンパク質キナーゼ（EGF－Ｒ－TPK）のEGF－誘発活性化は、細胞分割に対し予じめ必要でありそして従って細胞母集団の増殖に対し予じめ必要である。従って、EGF－受容体－特異的チロシンキナーゼ阻害剤の添加は、これらの細胞の複製を阻害する。

EGF－受容体－特異的チロシンタンパク質キナーゼ（EGF－Ｒ－TPK）の阻害は、例えばE.マグリン等の方法（Europ.J.Biochem.207,268－275（1992））を用いて実証できる。本発明に係る化合物は、例えば0.1～10μＭの濃度で、酵素活性を50％だけ（IC_{50}）阻害する。

表皮増殖因子（EGF）に対する受容体のチロシンキナーゼ活性を阻害する式Ｉの化合物は、従って良性又は悪性腫瘍の治療において使用できる。式Ｉの化合物は腫瘍の後退をもたらすことができそして転移性の拡がりおよび微小転移巣の増殖を防止できる。式Ｉの化合物は、特に表皮高増殖（乾癬）の場合において、上皮特性の新成形、例えば乳癌の治療に

おいて、そして白血病の場合において使用できる。該化合物は、もしもプロテインキナーゼが関与している場合、式Ｉの化合物は免疫系の疾患および炎症の治療において使用できる。更に、式Ｉのこれらの化合物はもしもタンパク質キナーゼにより信号伝達が関与している場合、中枢又は末梢神経系の疾患の治療において使用できる。

式Ｉの化合物および少なくとも１個の塩形成基を有するそのような化合物の塩は又、酵素$p34^{cdc2}$/サイクライン（cycline）B^{cdc13}キナーゼを示す。このキナーゼは、cdc2－関連キナーゼに加えて、細胞分割の特異的期、特にG_1－期からＳ－期への転位および更に特にG_2－期からＭ－期までの転位を制御する。

年代順において、真核細胞のサイクルは間期とＭ－期から成る。間期は細胞の大きさの増大を伴う。年代順において、間期はその部分に対しG_1－期、Ｓ－Ｓ期およびG_2－期から成る。G_1－期（Ｇ＝ギャプ）において、生合成プロセスが細胞内で起こる。Ｓ－期（合成期）において、DNAは倍加する次いで細胞はG_2－期に入り、この期は有系分裂の開始で終る。

年代順において、その部分に対するＭ－期は細胞核の分裂（核分裂）と細胞質の分裂（細胞質分裂）から成る。

酵素$p34^{cdc2}$/サイクリンB^{cdc13}キナーゼの前記阻害は次の試験によって実証できる：

10μＭの１－メチル－アデニンが、Ｍ－期に入るためヒトデの卵母細胞を誘発するため用いられる。次いで卵母細胞を液体窒素中で凍結させそして－80℃で保存する。必要により、D.アリオン等、Cell 55,371－378（1988）およびV.リアレットおよびL.メジャー、Anticancer Res.11,1581－1590（1991）に記載される如く、卵母細胞をホモジナイズし次いで遠心分離する。$p34^{cdc2}$/サイクリンB^{cdc13}キナーゼを精製するため、卵母細胞の上澄みを、L.アゼ等、Eur.J.Biochem.203,353－360（1992）に記載される如く、組換ヒトタンパク質$p9^{CKShs}$から作成した$p9^{CKShs}$セファロースグレインに添加する。一定に回転させながら、４℃で30分後、グレインを完全に洗いそして活性$p34^{cdc2}$/サイクリンB^{cdc13}キナーゼを遊離タンパク質$p9^{CKShs}$（3mg/ml）で溶出する。溶出されたキナーゼを、L.メジャー et al.,EMBO J.8,2275－2282（1989）およびEMBO J.10,1545－1554（1991）に記載される如く基質としてヒストンH1を用いて試験する。この試験において、式Ｉの化合物および少なくとも１個の塩形成基を有する該化合物の塩は、約0.01～２の抑制濃度IC_{50}〔μmol/l〕を示す。

この知見は、式Ｉの化合物および少なくとも１個の塩形成基を有する該化合物の塩は、高増殖性疾患、例えば腫瘍および乾癬の治療において使用できることの期待を導く。

式Ｉの化合物は又、以下の試練によって示される如くHIVウィルスの生産を阻害しそして従って免疫不疾患AIDSに対する薬剤として使用できる。HIV感染後に観察される初期症状が、数年継続し得る臨床的潜伏期に続いておこる。この期の後、AIDSとして知られている病期が発生しそして通常孔に到る。潜伏期は幾つかの因子に帰因する：免疫応答、リンパ節又は他の組織内におけるウイルスの閉塞そして分子の階段への移入並びにウイルスの潜伏（ここにおいて感染された細胞はウイルス性細胞サイクルを終らせず、これは感染ウイルスが生産されずそして感染が広がらない理由である）。分子の潜伏のこの期は細胞モデル、例えばACH－２細胞系〔K.クラウス等、J.Immunol.142,431（1989）〕およびUI細胞系〔T.フォルクス等、J.Immunol.140,117（1988）〕を用いて研究された。これらの細胞は、HIV－１ウイルスで感染されるが、しかし単に低含量の感染ウイルスを有する。しかし、もしもこれらの細胞がAIDS患者において添加することが知られている生理学的に関係がある因子、例えば腫瘍壊死因子、インターロイキン－６等により、又は化学誘導物質、例えばホルボール　ジエステル、例えば13－Ｏ－アセチル－12－Ｏ－ｎ－テトラデカノイル－ホルボールにより刺激されると、ウイルスの大量生産が起る。

ACH－２およびUI細胞は、HIV感染に対する標的、すなわちリンパ球および大食細胞である二種の異なる細胞群の代表である。

これまで、AIDSの発生に至るまでのHIV感染の進行に対する有効な予防は不可能であった。AIDSの発生、つまりウイルスが大規模で生産される病期においてウイルスの複製を防止するため多くの試みがなされた。これに反し、式Ｉの化合物は正常な細胞プロセス、例え

ば細胞分割を損うことなく、潜伏的に感染されたHIV細胞の活性化に至る細胞プロセスを妨害する。

もしも前記UI又はACH－２細胞が、ウイルス潜伏に対しモデルとして用いられる場合、次の内容が実証できる；すなわち、13－Ｏ－アセチル－12－Ｏ－ｎ－テトラデカノイル－ホルボール又は腫瘍壊死因子－αにより誘発されるHIVウイルス生産は、約0.001～１μmol/lの濃度で、例えば0.03μmol/l式Ｉの化合物により有効に阻止される。

式Ｉ（式中、R_1は環状炭素原子に結合した置換ピリジルであり、前記ピリジル基の置換基はハロゲン、シアノ、カルバモイル、－Ｃ（＝Ｏ）－OR_3,－Ｎ（R_7）－R_8および－OR_9から選ばれ、ここにおいて、R_3,R_7,R_8およびR_9は互いに独立に水素、又は低級アルキルであり；そしてR_2はハロゲン、－Ｃ（＝Ｏ）－OR_{10}（式中、R_{10}は水素又は低級アルキルである）およびフッ素置換低級アルキルから選ばれる）の化合物および少なくとも１個の塩形成基を有するそのような化合物の塩が好ましい。

式Ｉ（式中、R_1はハロゲン、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、ヒドロキシにより又はＮ－低級アルキル－アミノにより置換されたピリジル基であり、そしてR_2はハロゲン又はフッ素置換低級アルキルである）の化合物およびその塩が特に好ましい。

式Ｉ（式中、R_1は２位において塩素、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、ヒドロキシにより又はＮ－プロピルアミノにより置換された４－ピリジル基でありそしてR_2は塩素又はトリフルオロメチルである）の化合物およびその塩が特に好ましい。

式Ｉ（式中、R_1はピリジン窒素に関して２位において塩素、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、ヒドロキシ、アミノ、Ｎ－プロピルアミノ、N,N－ジメチルアミノにより又はＮ－ブチルアミノにより置換された４－ピリジル基でありそしてR_2は水素、トリフルオロメチル、カルボキシ又は低級アルコキシカルボニルである）の化合物およびその塩が極めて特に好ましい。

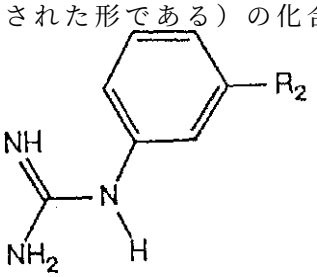
更に特に好ましい化合物は、実施例で記載される式Ｉの化合物である。

式Ｉの化合物および少なくとも１個の塩形成基を有するそのような化合物の塩は、自体公知方法に従って製造される。本発明に係る方法は次の如く行なわれる：

ａ）次式II:

R_1－Ｃ（＝Ｏ）－CH＝CH－Ｎ（R_{17}）－R_{18}　（II），

（式中、R_{17}およびR_{18}は互いに独立に低級アルキルでありそしてR_1は先に定義した意味であり、式IIの化合物内に存在する官能基は、反応に関与する基を除いて、必要により保護された形である）の化合物、又はそのような化合物の塩を、次式III:



(III),

（式中、R_2は先に定義した意味であり、式IIIの化合物内に存在する官能基は、反応に関与するグアニジノ基を除いて、必要により保護された形である）の化合物、又はそのような化合物の塩と反応させ、次いで存在する保護基を除去するか、又は

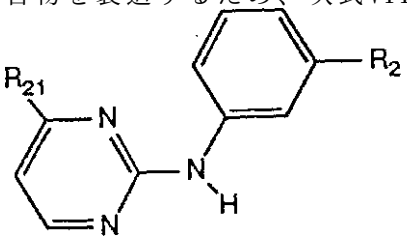
ｂ）式Ｉ（式中、R_1はピリジル、ピラジニル、チアゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル又はイミダゾリルであり、これらの各々は式－Ｎ（R_7）－R_8の基により置換され、そしてR_2は前記意味の任意の一つを有する）の化合物の製造に対し、式Ｉ（式中、R_1はピリジル、ピラジニル、チアゾリル、ピリミジル、ピリダジニル又はイミダゾリルであり、これらの各々は脱離基によって置換されている）の化合物を、次式IV:

HＮ（R_7）R_8　（IV）

（式中、置換基は先に定義された意味と同じであり、式IVの化合物中に存在する官能基は、反応に関与するアミノ基を除いて、必要により保護された形にある）のアミンと反応させ、次いで存在する保護基を除去するか、又は

ｃ）式Ｉ（式中、R_1はカルバモイルにより又は式－Ｃ（＝Ｏ）－OR_3（式中、R_3は水素である）の基により置換された前記環式基のいずれか一つであり、そしてR_2は前記意味のいずれか一つである）の化合物の製造に対し、式Ｉ（式中、R_1はシアノにより置換された前記環式基のいずれか一つである）を加水分解するか、又は

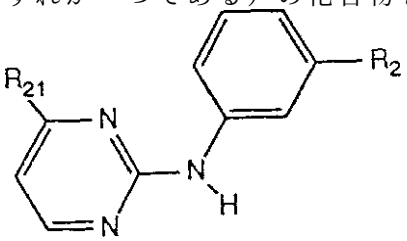
ｄ）式Ｉ（式中、R_1はシアノにより又は－OR_9（ここでR_9は水素又は低級アルキルである）により置換されたピリジル基であり、そしてR_2は前記意味のいずれか一つである）の化合物を製造するため、次式VIII:



(VIII),

（式中、R_{21}は環状炭素原子に結合したＮ－オキシド－ピリジルでありそしてR_2は前記意味のいずれか一つである）のＮ－オキシド－ピリジル化合物において、Ｎ－オキシド基を脱離基に変え次いで得られた脱離基を、ヒドロキシ、シアノ又は未置換もしくはハロゲン－置換低級アルコキシを導入する求核剤を用い、ピリジル窒素に関しｏ－位において求核置換することにより分子から除去するか、又は

ｅ）式Ｉ（式中、R_1は塩素によって置換されたピリジル基でありそしてR_2は前記意味のいずれか一つである）の化合物を製造するため、次式VIII:



(VIII),

（式中、R_{21}は環状炭素原子に結合したＮ－オキシド－ピリジルでありそしてR_2は前記意味のいずれか一つである）のＮ－オキシド－ピリジル化合物を、Ｎ－オキシド基に関してｏ－位において塩素を導入する試剤と反応させ、次いで所望により、プロセスａ－ｅのいずれか一つに従って得ることのできる式Ｉの化合物を、その塩に変換し、又は得られた式Ｉの化合物の塩を遊離化合物に変換する。前記プロセスの変法が行なわれる方法を以下に詳しく述べる。

総括：

式Ｉの目的生成物は、式Ｉの他の目的生成物の製造に対し出発物質において保護基として使用できる置換基を含んでいてもよい。従って、本発明の範囲内において文脈がもしも他の意味を示さない限り、式Ｉの特定の目的生成物の構成要素でない単に容易に除去可能な基は、「保護基」として言及される。

保護基およびそれが導入されそして除去される方法は、例えば「Protective Groups in Organic Chemistry」（プレナム社、ロンドン、ニューヨーク1973）および「Methoden der Organischen Chemie」（ハウベン－ベリー、４版、Vol.15/1、ゲオルク－チーム－フェルラーク、シュットガルト1974）およびテオドラW.グリーンにおける「Protective Groups in Organic Synthesis」（ジョーン　ビレーアンド　サンズ、ニューヨーク1981）に記載されている。保護基の特徴は、それらがつまり好ましくない二次反応を起こすことなく、例えば加溶媒分解、還元、光分解により又は生理学的条件のもとで容易に除去できることである。

ヒドロキシ－保護基は、例えばアシル基、例えば未置換もしくは置換、例えばハロゲン－置換の低級アルカノイル、例えば2,2－ジクロロアセチル又は炭酸半エステルのアシル基、特に第三ブトキシカルボニル、未置換もしくは置換ベンジルオキシカルボニル、例えば４－ニトロベンジルオキシカルボニル、又はジフェニルメトキシカルボニル、又は２－ハロ－低級アルコキシカルボニル、例えば2,2,2－トリクロロエトキシカルボニル、および

トリチル又はホルミル、又は有機シリルもしくはスタンニル基、および容易に除去可能なエーテル化基、例えば第三低級アルキル、例えば第三ブチル、２－オキサ－又は２－チア－脂肪族もしくは脂環式炭化水素基、特に１－低級アルコキシ－低級アルキルもしくは１－低級アルキルチオ－低級アルキル、例えばメトキシメチル、１－メトキシ－エチル、１－エトキシ－エチル、メチルチオメチル、１－メチルチオエチルもしくは１－エチルチオエチル、又は５もしくは６員原子を有する２－オキサ－もしくは２－チア－シクロアルキル、例えばテトラヒドロフリルもしくは２－テトラヒドロピラニルもしくは対応するチア類似体、および未置換もしくは置換１－フェニル－低級アルキル、例えば未置換もしくは置換ベンジルもしくはジフェニルメチルであり、フェニル基の適当な置換基は、例えばハロゲン、例えば塩素、低級アルコキシ、例えばメトキシおよび／又はニトロである。

保護されたアミノ基は、例えば容易に開裂可能なアシルアミノ、アリールメチルアミノ、エーテル化メルカプトアミノ、２－アシル－低級アルク－１－エン－イル－アミノ、シリルアミノもしくはスタンニルアミノ基の形であってよく又はアジド基の形であってよい。

対応するアシルアミノ基において、アシルは例えば18個までの炭素原子を有する、例えば有機カルボン酸のアシル基、特に未置換であるか又は例えばハロゲン又はアリールにより置換されたアルカン－カルボン酸のアシル基、又は未置換であるかもしくは例えばハロゲン、低級アルコキシ又はニトロにより置換された安息香酸のアシル基、又は炭酸半エステルのアシル基である。そのようなアシル基は、例えば低級アルカノイル、例えばホルミル、アセチル又はプロピオニル、ハロ－低級アルカノイル、例えば２－ハロ－アセチル、特に２－クロロ－,2－ブロモ－,2－ヨード－,2,2,2－トリフルオロ－もしくは2,2,2－トリクロロ－アセチル、未置換であるかもしくは例えばハロゲン、低級アルコキシ又はニトロにより置換されたベンゾイル、例えばベンゾイル、４－クロロベンゾイル、４－メトキシベンゾイルもしくは４－ニトロベンゾイル、又は低級アルキル基の１位において枝分れしているかもしくは１位もしくは２位において適当に置換されている低級アルコキシカルボニル、特に第三低級アルコキシカルボニル、例えば第三ブトキシカルボニル、未置換であるか又は例えば低級アルキル、特に第三低級アルキル、例えば第三ブチル、低級アルコキシ、例えばメトキシ、ヒドロキシ、ハロゲン例えば塩素によりおよび／又はニトロによりモノ置換もしくは多置換された好ましくはフェニルである１個又は２個のアリール基を有するアリールメトキシカルボニル、例えば未置換もしくは置換ベンジルオキシカルボニル、例えばベンズヒドリルオキシカルボニルもしくはジ（４－メトキシカルボニルフェニル）メトキシカルボニル、アロイルメトキシカルボニル（ここにおいてアロイル基は好ましくは、未置換であるかもしくは例えばハロゲン、例えば臭素により置換されたベンゾイルである）、例えばフェナシルオキシカルボニル、２－ハロ－低級アルコキシカルボニル、例えば2,2,2－トリクロロエトキシカルボニル、２－ブロモエトキシカルボニルもしくは２－ヨードエトキシカルボニル、又は２－（トリ置換シリル）エトキシカルボニル（ここにおいて置換基は互いに独立に未置換であるかもしくは例えば低級アルキル、低級アルコキシ、アリール、ハロゲンにより又はニトロにより置換されそして15個までの炭素原子を有する脂肪族、芳香脂肪族、脂環式もしくは芳香族炭化水素基であり、例えば対応する未置換もしくは置換低級アルキル、フェニル－低級アルキル、シクロアルキルもしくはフェニルである）、例えば２－トリ－低級アルキルシリルエトキシカルボニル、例えば２－トリメチルシリルエトキシカルボニルもしくは２－（ジ－ｎ－ブチル－メチル－シリル）－エトキシカルボニル、又は２－トリアリールエトキシカルボニル、例えば２－トリフェニルシリルエトキシカルボニルである。

アミノ－保護基として適当な他のアシル基は、有機リン酸、有機ホン酸又は有機ホスフィン酸の対応する基、例えばジ－低級アルキルホスホリル、例えばジメチルホスホリル、ジエチルホスホリル、ジ－ｎ－プロピルホスホリル又はジイソプロピルホスホリル、ジシクロアルキルホスホリル、例えばジシクロヘキシルホスホリル、未置換又は置換ジフェニルホスホリル、例えばジフェニルホスホリル、未置換又は置換、例えばニトロ置換、ジ（フェニル－低級アルキル）ホスホリル、例えばジベンジルホスホリル、又はジ（４－ニトロ－ベンジル）ホスホリル、未置換又は置換フェノキシフェニルホスホリル、例えばボフェ

ニルオキシフェニルホスホリル、ジ－低級アルキルホスフィニル－、例えばジエチルホスフィニル、又は未置換又は置換ジフェニルホスフィニル、例えばジフェニルホスフィニルである。

モノ－、ジ－、又は特にトリ－置換アリールメチルアミノ基であるアリールメチル基において、ラリール基は特に未置換又は置換フェニル基である。そのような基は、例えばベンジル－、ジフェニルメチル－およびトリチル－アミノである。

そのような基によって保護されるアミノ基におけるエーテル化メトカプトは特にアリールチオ又はアリール低級アルキルチオであり、ここにおいてアリールは特に未置換であるか又は、例えば低級アルキル、例えばメチル又は第三ブチル、低級アルコキシ、例えばメトキシ、ハロゲン例えば酸素によりおよび又はニトロにより置換されたフェニルである。

対応するアミノ保護基は、例えば４－ニトロフェニチルチオである。

アミノ保護としての２－アシル－低級アルク－１－エン－１－イル基は、例えば低級アルカンカルボン酸、未置換であるか、又は例えば低級アルキル、例えばメチル又は第三ブチル、低級アルコキシ、例えばメトキシ、ハロゲン、例えば塩素により、および／又はニトロにより置換された安息香酸、又は特にカルボン酸半エステル、例えばカルボン酸低級アルキル半エステルの対応する基である。対応する保護基は、特に１－低級アルカノイル－プロプ－１－エン－２イル、例えば１－アセチル－プロプ－１－２－イル、又は１－低級アルコキシカルボニル－プロプ－１－エン－２－イル、例えば１－エトキシカルボニル－プロプ－１－エン－２－イルである。

好ましいアミノ保護基は未置換であるか、又は置換されている、例えば前記の如く、例えば４－ニトロ－ベンジルオキシカルボニル又はジフェニルメトキシカルボニル、又は２－ハロ－低級アルコキシカルボニル、例えば2,2,2－トリクロロエトキシカルボニル、および又トリル又はホルミルであるカルボン酸半エステル、特に第三ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルのアシル基である。

式Ｉの所望の目的生成物構成要素でない保護の除去は、自体公自の方法により、例えば加溶媒分解、特に加水分解、アルコーリシマ、又はアシトツシスにより又は還元手段、特に水素添加又は化学的還元により適当な段階として又は同時に行なわれる。

保護されたアミノ基は、自体公知の方法で、保護している基の性質に応じ、種々の方法で好ましくは加溶媒分解又は還元により遊離化される。

２－ハロ－低級アルコキシカルボニルアミノ（適当な場合、２－ブロモアルコキシカルボニルアミノ基を２－ヨード－低級アルコキシカルボニルアミノ基に変換した後）、アロイルメトキシカルボニルアミノ又は４－ニトロベンジルオキシカルボニルアミノは、例えば適当な化学還元薬品、例えば適当なカルボン酸、水性酢酸の存在下、亜塩を用いて処理することにより開裂できる。アロイルメトキシカルボニルアミノは、求核性の、好ましくは塩形成性薬品、例えばナトリウムチオフェノラート、および４－ニトロ－ベンジルオキシカルボニルアミノを用いた処理によりそして又亜二チオン酸アルカリ金属塩、例えば亜ニチオン酸ナトリウムを用いて処理することにより開裂することもできる。未置換又は置換ジフェニルメトキシカルボニルアミノ、第三低級アルコキシカルボニルアミノ又は２－トソ－置換シリルエトキシカルボニルアミノは、適当な酸、例えばギ酸又はトリフルオロ酢酸、未置換又は置換ベンジルオキシカルボニルアミノを、例えば水素分解により処理することにより、つまり適当な水素化触媒、例えばパラジウム触媒の存在下、未置換もしくは置換トリアリールメチルアミノ又はホルミルアミノを水素を用いて処理することにより、例えば酸、例えば鉱酸、例えば塩酸、又は有機酸、例えばギ酸、酢酸又はトリフルオロ酢酸、適当な場合水の存在下で開裂でき、そして有機シリル基により保護されたアミノ基は、例えば加水分解又はアルコーリシスにより遊離化できる。２－ハロアセチル、例えば２－クロロアセチルにより保護された、塩基の存在下でチオ尿素を用い、又はチオ尿素のチオラート塩、例えばアルカリ金属チオラートを用いて処理することに遊離化できる。２－置換シリルエトキシカルボニルにより保護されたアミノ基は又、フッ化物を生成するフッ化水素酸を用いて処理することにより遊離アミノ基に変換できる。

適当なアシル基、有機シリル基により又は未置換又は置換１－フェニル－低級アルキルに

より置換されたヒドロキシ基は、対応する保護されたアミノ基に類似して保護される。未置換であるか又は置換１－フェニル－低級アルキル、例えばベンジルにより保護されたヒドロキシは、例えば炭素上に担持したパラジウムの存在下、接触水素添化により好ましく遊離化される。2,2－ジクロロアセチルにより保護されたヒドロキシ基は、例えば塩基性加水分解により遊離化されそして第三低級アルキルにより又は２－オキサ－又は２－チア－脂肪族もしくは－脂環式炭化水素基によりエーテル化されたヒドロキシ基は、アシドリシスにより、例えば鉱酸又は強カルボン酸、例えばトリフルオロ酢酸で処理することにより遊離化される。有機シリル基、例えばトリメチルシリルによりエーテル化されたヒドロキシは、フッ化物アニオン、例えばフッ化テトラブチルアンモニウムを生じるフッ化水素酸により遊離化される。

プロセスa:

好ましくはR_{17}およびR_{18}は各々メチルである。

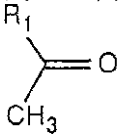
容易除去できる保護基により好都合に保護されている、式IIの化合物中の遊離官能基は、基R_1における特にアミノ基である。

容易除去できる保護基により好都合に保護されている、式IIIの化合物中の遊離官能基は、特にアミノ基であり、ヒドロキシおよびカルボキシ基でもある。

式II又は式IIIの化合物の塩は、好ましくは酸付加塩、例えばニトラート又は式Ｉの目的生成物に対し言及された酸付加塩の一つである。

反応は適当な溶剤又は分散剤、例えば適当なアルコール、例えば２－メトキシ－エタノール中又は適当な低級アルカノール、例えばイソプロパノール又はイソブタノール中、室温（約20℃）～150℃の温度で還流下で行なわれる。特に式IIの化合物が塩の形で行なわれるとき、該塩は好ましくは同一反応系中で、適当な塩基、例えばアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウムの添加により遊離化合物に変換される。

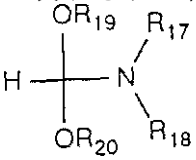
式IIの出発物質は次式V:



(V),

（式中、R_1は先に定義した意味である）

で表わされる化合物を次式VI:



(VI)

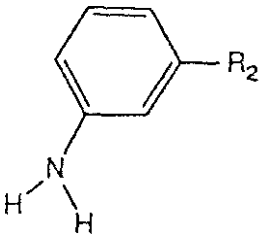
（式中、R_{19}およびR_{20}は各々低級アルキルでありおよび他の置換基は先に定義した意味である）

で表わされる化合物と、ヨーロッパ公開特許出願第233461号に記載される方法に準じて反応させることにより得られる。

式VIの化合物の典型的代表例は、N,N－ジメチルホルムアミドジメチルアセタールおよびN,N－ジメチルホルミアミド　ジエチルアセタールである。反応は、反応物を溶剤の不存在下、又は必要により溶剤の存在下約50℃～約150℃の温度で加熱しながら行う。

択一的には、式IIの出発物質は、式Ｖの化合物を式Ｈ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－CH_2－CH_3のギ酸エチルエステルと反応させ次いで得られた生成物を式Ｈ－Ｎ（R_{17}）－R_{18}（式中、置換基は先に定義されたものである）のアミンを反応させることによって得ることもできる。

式IIIの出発物は、次式VII:



(VII)

（式中、R_2は先に定義した意味である）
で表わされるアミンを、シアミナド（NC－NH_2）と反応させることによって酸付加塩の形で得られる。反応は、適当な溶剤又は沈殿防止剤、例えば適当なアルコール、例えば適当な低級アルカノール、例えばエタノール中、例えば
α）当モル量の塩形成酸、例えば硝酸の存在下、又は
β）明らかに、例えば60％過剰の鉱酸、例えば塩酸の存在下、室温～150℃の温度で、例えば還流下で行なわれ、反応が完結したら所望の塩形成酸のアンモニウム塩、例えばアンモニウム　ニトラートを加える。
プロセスb:
脱離基は、強無機又は有機酸により、例えば鉱酸、例えばハロゲン化水素酸、例えば塩酸、臭化水素酸又はヨウ化水素酸、又は硫酸又はハロゲン化スルフリル、例えばフッ化スルフリルにより、又は強有機スルホン酸、例えば低級アルカンスルホン酸（これは未置換であるか又は、例えばハロゲン、例えばフッ素により置換される）、又は芳香族スルホン酸、例えばベルゼンスルホン酸（該芳香族スルホン酸は未置換であるか、又は低級アルキル、例えばメチル、ハロゲン、例えば臭素によりおよび／又はニトロにより置換される、例えばメタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸又はｐ－トルエンスルホン酸により例えばエステル化されたヒドロキシである反応性エステル化ヒドロキシである。
反応は、好ましくは式IVのアミン（これは適当な場合溶媒として使用できる）の過剰量の存在下そして必要により不活性溶剤、例えば必要により不活性溶剤、例えばジメチルスルホキシドの存在下、室温～＋150℃の温度で、例えば100℃の温度で行わわれる。
プロセスc:
シアノのカルバモイルへの加水分解は、適当な弱塩基、例えばアルカリ金属カーボネート、例えば炭酸ナトリウムの存在下で行うことができる。部分的にカルボキシへ続くことから加水分解を防止するため、適当なオレフィン、例えば好ましくは低級アルキレン、例えば１－ヘキセン中、アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸ナトリウム中、適当な溶剤、例えばアルコール、例えば好ましくはエタノール中、室温で過酸化水素を用いた加水分解を行うことが推賞できる。シアノのカルボキシへの加水分解は、適当な溶剤、例えばアルコール、例えばエタノール中、室温～＋150℃の温度で、例えば60℃で行なわれる。
プロセスd:
Ｎ－オキシド基の脱離基への変換は、例えば適当な反応性カルボン酸もしくはスルホン酸誘導体を、例えば適当な低級アルカン酸塩化物、低級アルカン酸無水物、例えば無水酢酸、塩化N,N－ジメチル－カルボニル、塩化トルエンスルホニル、塩化メタンスルホニル又は塩化トリフルオロメタンスルホニルと反応させることによって行なわれる。シアノを導入する求核剤は、例えば、適当なシアン化シリル、例えばシアン化トリ－低級アルキル－シリル、例えばシアン化トリメチルシリルである。低級アルコキシ又はハロゲン－置換低級アルコキシを導入する求核剤は、例えば対応する低級アルカノール、又は適当な金属塩、例えばそのアルカリ金属塩、すなわち対応する低級アルカノレートである。ヒドロキシは、例えば式VIIIの化合物を適当な酸無水物と反応させ次いで得られた中間体を加水分解することにより導入できる。
プロセスｄは適当な溶剤、例えばアセトニトリル中、約０℃～150℃の温度で、好ましくは室温～100℃の温度で行なわれる。
式VIIIの出発物質は、例えば式VIII（式中、R_{21}は環状炭素原子に結合したピリジル基である）に類似の対応するピリジル化合物を、不活性溶剤、例えば塩化メチレン中、室温で、適当な酸化剤、例えば適酸化水素又は適当な過酸、例えば適当な過安息香酸、例えば特

にｍ－クロロ過安息香酸を用いて酸化させることにより得られる。
択一的に式VIIIの出発物質は、式VIIIの化合物を得るため、例えば最初にアセチル－ピリジン、例えば４－アセチル－ピリジンを、適当な溶剤、例えば塩化メチレン中、例えば還流下で酸化してアセチル－ピリジンＮ－オキシド、例えば４－アセチル－ピリジンＮ－オキシドとし、次いで得られたアセチル－ピリジンＮ－オキシド、例えば４－アセチル－ピリジンＮ－オキシドを、ジメチルホルムアミド　ジエチルアセタール（これは、例えば同時に溶剤として役立つ）を用い、例えば約110℃で３－ジメチルアミノ－１－（Ｎ－オキシド－ピリジル）－２－プロペン－１－オン、例えば３－ジメチルアミノ－１－〔Ｎ－オキシド－４－ピリジル）－２－プロペン－１－オンに変換し、次いで後者をR_2－フェニル－グアニジン（ここでR_2は先に定義された意味である）と、又は好ましくは適当な塩、例えばそのニトラートと、適当な溶剤、例えばイソプロパノール中、そして適当な塩基、例えば水酸化ナトリウムの存在下、例えば還流下で反応させることによって得られる。
式VIIIの出発物質を製造する他の方法において前記アセチル－ピリジン－Ｎ－オキシド、例えば４－アセチル－ピリジン－Ｎ－オキシドを適当な不活性溶剤、例えばトルエン中、例えば約100℃でオキシ塩化リンを用いてアセチル－２－クロロ－ピリジン、例えば４－アセチル－２－クロロ－ピリジンに変換する。得られたアセチル－２－クロロ－ピリジン、例えば４－アセチル－２－クロロ－ピリジンを、次いでジメチルホルムアミド　ジエチルアセタール（これは、例えば同時に溶剤として役立つ）を用い、例えば約110℃で、３－ジメチルアミノ－１－（２－クロロ－ピリジル）－２－プロペン－１－オン、例えば３－ジメチルアミノ－１－（２－クロロ－４－ピリジル）－２－プロペン－１－オンに変換し、次いでこれを適当な塩、R_2－フェニル－グアニジンの適当な塩と、適当な溶剤例えばイソプロパノール中、そして適当な塩基、例えば水酸化ナトリウムの存在下、例えば還流下で反応させ式VIIIの化合物を形成する。
プロセスe:
Ｎ－オキシド基に関してｏ－位において塩素を導入する試剤は、例えば五塩化リン、塩化トリフルオロメチルスルホニル/HClガス又は好ましくはオキシ塩化リンである。式VIIIの化合物（製造に対し下記プロセスｄ）参照）を、そのような試剤、例えば特にオキシ塩化リンと反応させることにより、式Ｉの化合物を得、ここにおいてR_1はもはやＮ－オキシド基を含有しない塩素－置換ピリジル基である。オキシ塩化リンとの反応は、例えば溶剤の不存在下約100℃で行うことができる。択一的に、適当な溶剤、例えば塩素化炭化水素、例えばクロロホルム中、約室温で、適当なアミン、例えばジイソプロピルアミンと共に五塩化リンを用いることが可能である。別の可能性は適当な溶剤中、例えばクロロホルム、トルエン又はキシレン中、高温度で、例えば還流下でオキシ塩化リンを用いることである。
式Ｉの化合物の酸付加塩は常法で、例えば適当なアニオン交換剤で処理することにより得られる。
酸付加塩は常法により、例えば適当な塩基性試剤を用いて遊離化合物に変換できる。
異姓体混合物は自体公知の方法例えば分別結晶は、クロマトグラフィー法等で個々の異性体に分離できる。
保護基の除去のためのプロセスを含めた、前記プロセスおよび追加のプロセス方法は、特に他を言及しない限り、自体公知の方法で、例えば好ましくは不活性溶剤又は希釈剤の存在又は不存在下、必要により縮合剤又は触媒の存在下、低温又は高温で、例えば約－20℃～約150℃の範囲温度内で、特に約０℃～約＋70℃、好ましくは約＋10℃～約＋50℃での範囲温度で内で、原則的には室温で適当な容器中そして必要により、不活性ガス雰囲気、例えば窒素雰囲気中で行われる。
分子内の全ての置換基を考慮すると、必要により、例えばもしも容易に加水分解可能な基が存在する場合、特に温和な反応条件を用いるべきであり、例えば短い反応条件、化学量論的割合低濃度の温和な酸性もしくは塩基性試剤の使用、および適当な触媒、溶剤、温度条件および／又は圧力条件の選定である。
本発明は又、プロセスの任意の工程で中間体として得ることのできる化合物を出発物質と

して用いそして残りの工程を行うプロセス、又はプロセスを任意の工程で中断するか又は出発明物質を反応条件下で形成するか又は反応性誘導体又は塩の形で用いるこれらの形態にも関する。用いられる出発物質は、好ましくはプロセスに従い、特に価値あるものとして記載した化合物を生成する物質である。

本発明は新規出発物質および／又は中間体並びにそれらの製法にも関する。用いられる出発物質および選定された反応条件は、特に好ましいものとして本明細書で記載される化合物の如き物質および条件が好ましい。

本発明はまた腫瘍疾患を煩う温血動物の治療方法に関し、この方法はそのような治療を必要とする温血動物に対し、腫瘍の抑制に有効な量の式Ｉの化合物又はその医薬として許容し得る塩を投与することを含んでなる。本発明は又、温血動物においてタンパク質キナーゼＣの阻害において又はヒトもしくは動物体の治療において使用するための医薬組成物の製造において式Ｉの化合物又はその医薬として許容し得る塩にも関する。種、年令、個々の条件、投与方法、および特定の臨床の容体に応じて、有効用量、例えば約１－1000mg、特に50－500mgの日用量が体重約70kgの温血動物に投与される。

本発明は、有効量の、特に前記疾患の予防又は治療において有効な量の活性成分並びに局所、経腸、例えば経口もしくは直腸、又は非経口投与に適しそして無機又は有機の固体もしくは液体であってよい医薬として許容し得る担体を含んでなる医薬組成物に関する。経口投与に対しては特に錠剤又はゼラチンカプセル剤が用いられ、これらは活性成分と共に希釈剤、例えばラクトース、デキストロース、スクロース、マニトール、ソルビトール、セルロースおよび／又はグリセロール、および／又は潤滑剤、例えばシリカ、タルク、ステアリン酸又はその塩、例えばステアリン酸マグネシウム又はカルシウムおよび／又はポリユチレングリコールを含んでなる。

錠剤はまた、結合剤、例えばケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプン、例えばトウモロコシ、小麦もしくは米デンプン、ゼラチン、メチルセルソース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、および／又はポリビニルピロリドンおよび所望により崩壊剤、例えばデンプン、寒天、アルギン酸又はその塩、例えばアルギナート、および／又は発泡性混合物又は吸着剤、染料、香味剤および甘味剤を含んでいてもよい。また、本発明の薬理的に活性な化合物を非経口投与形で又は注入溶液の形で用いることもできる。このような溶液は好ましくは等張水性溶液又は懸濁液であり、これは、例えば凍結乾燥された組成物（活性成分のみ又は担体を基に含んでなる）においては使用する前に調製できる。医薬組成物は、殺菌できおよび／又は賦形剤、例えば保存剤、安定剤、湿潤剤および／又は乳化剤、可溶化剤、浸透圧調節用塩および／又は緩衝剤を含んでてもよい。本発明の医薬組成物（これは、所望により、他の医薬的に活性な物質、例えば抗生物質を含んでもよい）は、自体公知の方法で、例えば通常の混合、造粒、糖皮かけ、溶解、又は凍結乾燥方法により製造でき、そして約１％～100％、特に約１％～約20％の活性成分を含んでなる。

次の実施例により本発明を説明するがいかなる場合も本発明を制限するものでない。R_f値はシリカゲル薄層プレート（メルク、ジュセルドルフ、ドイツ）で測定されたものである。用いられた溶離液混合物中の溶離液の割合は容量部（v/v）によって示されそして温度は摂氏度で示される。

略記号：

HV:高真空

RT:室温

例１

31mg（0.78mmol）の水酸化ナトリウムを、1.5mlの２－プロパノールに懸濁させた150mg（0.7mmol）の３－ジメチルアミノ－１－（２－クロロ－４－ピリジル）－２－プロペン－１－オンおよび165mg（0.71mmol）の３－クロロ－フェニル－グアニジン　ニトラートの懸濁液に添加する。18時間還流下で撹拌した後、反応混合物を冷却し次いで濾過し次いでフィルター上に保持された物質を水で完全に洗う。乾燥（60°,HV）後、Ｎ－（３－クロロ－フェニル）－４－（２－クロロ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミンを得る;m.p.196－198°,R_f＝（塩化メチレン：メタノール＝95:5）,FAB－MS:317（M^+＋１）。

工程1.1
4.12ml（39.12mmol）の３－クロロ－アニリンを、25mlのエタノールに装入し、次いで3.3g（78.4mmol）のシアナミドを添加する。5.3ml（62.7mmol）の濃塩酸を褐色溶液に滴下する。次いで、反応を78℃で２時間撹拌する。減圧下で濃縮後、残留物を25mlの水に溶解し、次いで6.3g（78.4mmol）の硝酸アンモニウムを加える。沈殿物質を濾過により単離し、水で洗いそして60°でHVのもとで乾燥する。３－クロローフェニル－グアニジン　ニトラートを得る:^{1}H－NMR（ジメチル　スルホキシド）:7.2－7.8（7H,m）,9.9（1H,広い,s）。
工程1.2
24.61g（177.62mmol）の２－クロロ－４－シアノ－ピリジンを1.25lのジエチルエーテル中に窒素下で加え、次いで120ml（テトラヒドロフラン中22%,353mmol）の塩化メチルマグネシウムを加える。赤色沈殿物をRTで40時間撹拌し、1.25lの氷／水および250mlの6N塩酸上に注ぎ次いでRTで14時間撹拌する。ジエチルエーテルおよび塩化メチレンで抽出し、$MgSO_4$で乾燥し次いで濃縮し４－アセチル－２－クロロ－ピリジンを得る;R_f＝0.5（塩化メチレン；メタノール＝9:1）。
工程1.3
16.2g（104.2mmol）を116mlのジメチルホルムアルデヒド　ジエチルアセタールと共に110°で１時間撹拌する。０°に冷却後、濾過しそしてHVのもと60°で乾燥し、３－ジメチルアミノ－１－（２－クロロ－４－ピリジル）－２－プロペン－１を得る;^{1}H－NMR（ジメチル　スルホキシド）:2.98（3H,s）,3.2（3H,s）,5.9（1H,d）,7.8（3H,m）,8.5（1H,d）。
例２
例１に準じて、150mg（0.7mm）の３－ジメチルアミノ－１－（３－クロロ－４－ピリジル）－２－プロペン－１－オンおよび190mg（0.71mmol）の３－トリフルオロメチル－フェニル－グアニジンニトラートから、Ｎ－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－４－（２－クロロ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミンを得る;m.p.168－171°,R_f＝0.67（塩化メチレン；メタノール＝95:5）。
出発物質を次の方法で得る：
工程2.1
工程1.1に準じ16.1g（0.1モル）の３－トリフルオロメチル－アニリンおよび6.3g（0.15モル）のシアミド－３－トリフルオロメチル－フェニル－グアニジン　ニトラートを得る;^{1}H－NMR（DMSO）:7.6（7H,m）,9.9（1H,幅広い,s）。
例３
0.8g（2.41mmol）のＮ－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－４－（Ｎ－オキシド－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミンを、40mlのアセトニトリルに懸濁させる。0.834ml（6.65mmol）のトリメチルシリル　シアニドおよび0.611（6.665mmol）を塩化ジメチルカルバモイルを加え次いで反応混合物を60℃で120時間撹拌する。減圧下で濃縮後、結晶化をテトラヒドロフラン／ジエチルエーテルから行う。Ｎ－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－４－（２－シアノ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミンを得る;m.p.164－166°,R_f＝0.40（ｎ－ヘキサン、酢酸エチル＝1:1）。
出発物質を次の方法で得る。
工程3.1
15.1g（0.0567mmol）の３－トリフルオロメチル－フェニル－グアニジン　ニトラートおよび2.84g（70.9mmol）の水酸化ナトリウムを、300mlのイソプロパノールに懸濁させた10g（56.7mmol）の３－ジメチルアミノ－１－（４－ピリジル）－２－プロペン－１－オン（EP－A 0233461に記載）の懸濁液に添加した。冷却後、生成物を濾過により単離し、水で洗い次いでHVのもと60°で乾燥した。Ｎ－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－４－ピリジル－２－ピリミジンアミンを得る;m.p.197－198°,R_f＝0.58（酢酸エチル）。
工程3.2
10.57g（33.4mmol）のＮ－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－４－ピリジル－２－ピリミジン－アミンを、200mlの塩化メチレンに懸濁させ、次いで10.49g（33.42mmol,55

％強度）のｍ－クロロ過安息香酸を加える。２時間後、200mlの水を加える反応生成物を濾過して単離し、炭酸ナトリウム溶液および水で洗い次いで乾燥後、Ｎ－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－４－（Ｎ－オキシド－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミンを得る。より多くの生成物が母液のクロマトグラフィー法（塩化メチレン：メタノール＝9:1）より得る;R_f＝0.16（塩化メチレン：メタノール＝9:1）。

例４

100mg（0.293mmol）のＮ－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－４－（シアノ－４－ピリジル）－２ピリミジンアミンを、15mlのエタノールおよび15mlの2N水酸化ナトリウム溶液中で60°で３時間撹拌する。4N塩酸で酸性化後、Ｎ－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－４－（２－カルボキシ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミンを得る;m.p.241－245°,FAB－MS:361（M^+＋Ｈ）。

例５

500mg（1.67mmol）のＮ－（３－クロロ－フェニル）－４－（Ｎ－オキシド－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミンを5mlのアセトニトリル中に懸濁させ、次いで0.42ml（4.5ml）塩化のジメチル　カルバモイルおよび0.56ml（4.5mmol）のシアン化トリメチルシリルを加える。60°で14時間撹拌後、反応混合物をRTに冷却し次いで反応生成物を濾過して単離し次いでジエチルエーテルで洗う。テトラヒドロフランから晶出により、Ｎ－（３－クロロ－フェニル）－４－（２－シアノ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミンを黄色結晶の形で得る;m.p.221－222°,R_f＝0.6（ヘキサン：酢酸エチル＝1:1）。

出発物質を次の方法で得る：

工程5.1

2.8g（12mmol）の３－クロロ－フェニル－グアニジン　ニトラートおよび0.5g（12mmol）の水酸化ナトリウムを、100mlのイソプロパノール中に懸濁させた2.0g（11.7mmol）の３－ジメチルアミノ－１－（４－ピリジル）－２－プロペン－１－オン（EP－Ａ－0233461に記載）の懸濁液に添加し次いで反応混合物を５時間煮沸還流する。冷却後、反応生成物を濾過して単離し、水で洗い次いでクロマトグラフィー処理した（テロラヒドロフラン）。晶出（テトラヒドロフラン／ジエチルエーテル）後、Ｎ－（３－クロロ－フェニル）－４－ピリジル－２－ピリミジンアミンを得る;m.p.167－168°,R_f＝0.38（塩化メチレン：メタノール）。

工程5.2

1.0g（3.54mmol）のＮ－（３－クロロ－フェニル）－４－（ピリジル）－２ピリミジンアミンを、50mlの塩化メチレン中に懸濁させ、次いで1.1gのｍ－クロロ過安息香酸（50％強度）を加える。RTで18時間撹拌後、反応混合物を濾過し、残留物を酢酸エチル／テトラヒドロフラン（1:1）中に溶解し次いで1N水酸化ナトリウム溶液および水で抽出する。乾燥有機相を濃縮し次いで残留物をジエチルエーテル／テトラヒドロフランから晶出しＮ－（３－クロロ－フェニル）－４－（Ｎ－オキシド－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミンを得る;m.p.268－270°,R_f＝0.6（塩化メチレン：メタノール＝9:1）。

例６

50mg（0.16mmol）のＮ－（３－クロロ－フェニル）－４－（２－シアノ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミンを、5mlのエタノールおよび5mlの2N水酸化ナトリウム溶液中60°で２時間撹拌する。RTに冷却後、生成物を濾過により単離し次いでエタノール／水（9:1）で洗い次いでHVのもとで50°で乾燥する。Ｎ－（３－クロロ－フェニル）－４－（２－カルボキシ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミンのNa塩を得る;m.p.＞250°,R_f＝＜0.1（塩化メチレン：メタノール＝9:1）。

例７

50mg（0.16mmol）のＮ－（３－クロロ－フェニル）－４－（２－シアノ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミンを、2mlのメタノール中に懸濁させる。0.58mlの過酸化水素（30％強度）、0.16mlの１－ヘキサンおよび11mgの炭酸ナトリウムを加え次いで反応混合物をRTで14時間撹拌する。生成物を濾過により単離し、洗い（メタノール：水＝1:1）次いでHVのもと50°で乾燥する。Ｎ－（３－クロロ－フェニル）－４－（２－カルバモイル－４

－ピリジル）－２－ピリミジンアミンを黄色粉末の形で得る;m.p.245－247°,R_f＝0.23（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝1:1）。

例８

100mg（0.293mmol）のＮ－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－４－（２－シアノ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミンを、4mlのメタノールに懸濁させる。1.1mlの過酸化水素（30%）、0.32mlの１－ヘキセンおよび22mgの炭酸ナトリウムを加え次いで反応混合物をRTで16時間撹拌する。生成物を濾過により単離し次いで洗い（メタノール／水）Ｎ－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－４－（２－カルバモイル－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミンを得る;m.p.240－242°,FAB－MS:360（M^+＋H^+）。

例９

前記の方法と類似の方法でそして生成物の自体公知の簡易な変換反応により、次の化合物を調製する：

ａ）Ｎ－（３－クロロ－フェニル）－４－（２－ｎ－プロピルアミノ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミン、

ｂ）Ｎ－（３－クロロ－フェニル）－４－（２－アミノ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミン、

ｃ）Ｎ－（３－クロロ－フェニル）－４－（２－ヒドロキシ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミンおよび

ｄ）Ｎ－（３－クロロ－フェニル）－４－（２－メトキシ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミン。

例10

300mg（0.95mmol）のＮ－（３－クロロ－フェニル）－４－（２－クロロ－４－Ｎ－ピリジル）－２－ピリミジンアミン（例１参照）、5.3mlの1,3－プロパノールおよび3.0mlのジメチルホルムアミドを105℃で43時間撹拌する。濃縮し次いで繰り返しクロマトグラフィー法（塩化メチレン：メタノール＝98:2）の後、Ｎ－（３－クロロ－フェニル）－４－（２－ジメチルアミノ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミンを得る;m.p.176－178°,FAB－MS:326（M^+＋Ｈ）。

例11

14.5g（53.7mmol）の３－エトキシカルボニル－フェニル－グアニジン　ニトラート、11.3g（53.7mmol）の３－ジメチルアミノ－１－（２－クロロ－４－ピリミジル）－２－プロペン－１－オンおよび2.4g（60mmol）の水酸化ナトリウムを、150mlのイソブタノール中110℃で14時間撹拌する。冷却後、各々100mlのエタノールで２回洗いそして晶出（テトラヒドロフラン／エタノール）後、Ｎ－〔３－エトキシカルボニル－フェニル〕－４－（２－クロロ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミンを得る;m.p.149－150°,FAB－MS:355（M^+＋Ｈ。

例12

Ｎ－〔３－イソプロポキシ－フェニル〕－４－（２－クロロ－４－ピリミジンアミンを例11の副生成物として単離する;m.p.130－131°,FAB－MS:383（M^+＋Ｈ）。

例13

9.4g（26.5mmol）のＮ－〔３－エトキシカルボニル－フェニル〕－４－（２－クロロ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミン（例11参照）および50mlの2N水酸化ナトリウム溶液を、300mlのエタノール中１時間煮沸還流する。RTに冷却後、反応混合物を酸性化し（4N塩酸）次いで反応生成物を濾過して単離する。HVのもと50°で乾燥後、レモン－黄色結晶のＮ－〔３－カルボキシ－フェニル〕－４－（２－クロロ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミンを得る;m.p.267－268°,FAB－MS:327（M^+＋Ｈ）。

例14

例１に準じて、100mg（0.32mmol）のＮ－〔３－クロロ－フェニル〕－４－（２－クロロ－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミンおよび3ml（29.9mmol）のｎ－１－ブチルアミンから、Ｎ－〔３－クロロ－フェニル〕－４－（２－（ｎ－１－ブチルアミノ）－４－ピリジル）－２－ピリミジンアミンを得る;m.p.151－158°,FAB－MS:354（M^+＋Ｈ）。

例15
各々が、20mgの活性成分、例えば例１－14で記載した式Ｉの化合物の一つを含んでなる錠剤を、常法で次の組成をもって製造する：
組成：

活性成分	20mg
小麦デンプン	60mg
ラクトース	50mg
コロイドシリカ	5mg
タルク	9mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
	145mg

調製
活性成分を小麦デンプンの部分、ラクトース、およびコロイドシリカを混合し、次いで混合物を強制的に篩を通す。更に小麦のデンプン部分を水浴上で５倍量の水でペーストにし次いで粉末混合物を、わずかに塑性素材が形成されるまでペーストと共に混練する。
塑性素材を約3mmメッシュサイズの篩を加圧通過させそして乾燥し、次いで得られた乾燥顆粒を再び篩を強制的に通す。残りの小麦デンプン、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを混合し次いで混合物を加圧し、各々重量145mgを有しそして切断刻み目を有する錠剤を形成する。
例16
10mgの活性成分、例えば例１－14で記載した式Ｉの化合物の一種を各々含んでなるカプセル剤を次の如く常法により製造する：
組成：

活性成分	2500mg
タルク	200mg
コロイドシリカ	50mg

調製
活性成分をタルクおよびコロイドシリカと密に混合し、次いで混合物を0.5mmのメッシュサイズの篩を強制的に通し次いで11mg部分を適当な寸法の硬ゼラチンカプセル内に導入する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI
C07D 417/04	C07D 417/04

(58)調査した分野(Int.Cl.[7], DB名)

C07D239/42
A61K 31/505
C07D401/04
C07D403/04
C07D417/04
CA(STN)
REGISTRY(STN)