

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5020089号
(P5020089)

(45) 発行日 平成24年9月5日 (2012.9.5)

(24) 登録日 平成24年6月22日 (2012.6.22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/47 (2006.01)

C O 7 D 239/47 C S P Z

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 1 O 1

請求項の数 12 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-540808 (P2007-540808)
 (86) (22) 出願日 平成17年11月11日 (2005.11.11)
 (65) 公表番号 特表2008-519826 (P2008-519826A)
 (43) 公表日 平成20年6月12日 (2008.6.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2005/053716
 (87) 国際公開番号 W02006/051502
 (87) 国際公開日 平成18年5月18日 (2006.5.18)
 審査請求日 平成20年10月31日 (2008.10.31)
 (31) 優先権主張番号 PCT/EP2004/012774
 (32) 優先日 平成16年11月11日 (2004.11.11)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 500226786
 アクテリオン ファーマシューティカルズ
 リミテッド
 Actelion Pharmaceuticals Ltd
 スイス連邦共和国 シーエッチー 4 1 2 3
 アルシュビル ゲベルビーストラッセ
 1 6
 Gewerbestrass 16, CH
 -4123 Allschwil, Swi
 tzerland
 (74) 代理人 100090398
 弁理士 大淵 美千栄
 (74) 代理人 100090387
 弁理士 布施 行夫

最終頁に続く

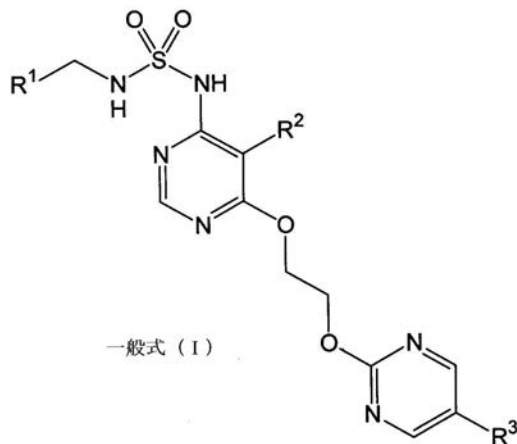
(54) 【発明の名称】 心臓血管疾患の治療のためのエンドセリン受容体アンタゴニストとしてのスルファミド類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) の化合物、並びにこれらの光学的に純粋な鏡像異性体、鏡像異性体の混合物および薬学的に許容される塩：

【化 1】



10

式中、

20

R^1 は、 $-CH(OH)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2OH$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2OH$ 、又は $-CH_2-CH_2-COOH$ を表し；

R^2 は、4-プロモフェニル、4-クロロフェニル、4-メチルフェニル、2-メトキシフェノキシ、3-メトキシフェノキシ、又は 2-クロロ-5-メトキシ-フェノキシを表し；

R^3 は、臭素または塩素を表す。

【請求項 2】

R^1 が $-CH_2-CH_2OH$ を表し、かつ R^2 および R^3 が請求項 1 に記載の一般式 (I) で定義されたとおりである、請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物、並びにこれらの光学的に純粋な鏡像異性体、鏡像異性体の混合物および薬学的に許容される塩。

10

【請求項 3】

R^1 が $-CH_2-COOH$ を表し、かつ R^2 および R^3 が請求項 1 に記載の一般式 (I) で定義されたとおりである、請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物、並びにこれらの光学的に純粋な鏡像異性体、鏡像異性体の混合物および薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R^2 が 4-プロモフェニルを表し、かつ R^1 および R^3 が請求項 1 に記載の一般式 (I) で定義されたとおりである、請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物、並びにこれらの光学的に純粋な鏡像異性体、鏡像異性体の混合物および薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R^3 が臭素を表し、かつ R^1 および R^2 が請求項 1 に記載の一般式 (I) で定義されたとおりである、請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物、並びにこれらの光学的に純粋な鏡像異性体、鏡像異性体の混合物および薬学的に許容される塩。

20

【請求項 6】

R^1 が $-CH_2-CH_2OH$ または $-CH_2-COOH$ を表し、 R^2 が 4 位においてハロゲンで置換されたフェニルを表し、かつ R^3 が上記一般式 (I) で定義されたとおりである、請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物、並びにこれらの光学的に純粋な鏡像異性体、鏡像異性体の混合物および薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R^1 が $-CH_2-CH_2OH$ を表し、かつ R^2 が 4-プロモフェニルを表し、かつ R^3 が請求項 1 に記載の一般式 (I) で定義されたとおりである、請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物、並びにこれらの光学的に純粋な鏡像異性体、鏡像異性体の混合物および薬学的に許容される塩。

30

【請求項 8】

R^1 が $-CH_2-COOH$ を表し、かつ R^2 が 4-プロモフェニルを表し、かつ R^3 が上記一般式 (I) で定義されたとおりである、請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物、並びにこれらの光学的に純粋な鏡像異性体、鏡像異性体の混合物および薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

3-ヒドロキシプロピルスルファミン酸 { 5 - (4 - プロモフェニル) - 6 - [2 - (5 - プロモピリミジン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル } - アミド、

40

2-ヒドロキシカルボニルエチルスルファミン酸 { 5 - (4 - プロモフェニル) - 6 - [2 - (5 - プロモピリミジン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - ピリミジン - 4 - イル } アミドからなる群より選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、並びにこれらの光学的に純粋な鏡像異性体、鏡像異性体の混合物および薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はこれらの光学的に純粋な鏡像異性体、鏡像異性体の混合物若しくは薬学的に許容される塩を、含む、高血圧症、冠状動脈疾患、心不全、腎不全、門脈圧亢進症、肺性高血圧、アテローム性動脈硬化症、バルーン若し

50

くはステント血管形成術後の再狭窄防止、又は指潰瘍の治療用の、医薬組成物。

【請求項 1 1】

高血圧症、冠状動脈疾患、心不全、腎不全、門脈圧亢進症、肺性高血圧、アテローム性動脈硬化症、バルーン若しくはステント血管形成術後の再狭窄防止、又は指潰瘍の治療のための医薬組成物の製造のための活性成分としての、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の 1 つまたは複数の化合物、若しくはこれらの光学的に純粋な鏡像異性体、鏡像異性体の混合物若しくは薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 1 2】

請求項 1 0 又は 1 1 において請求した疾患治療のための、請求項 1 ~ 9 に記載のいずれか 1 項において請求した少なくとも 1 つの化合物、又はこれらの光学的に純粋な鏡像異性体、鏡像異性体の混合物若しくは薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般式 I の新規ピリミジン-スルファミドおよび医薬組成物の製造における活性成分としてのこれらの使用に関する。また、本発明は、化合物を製造するための方法を含む関連した側面、一般式 I の 1 つまたは複数の化合物を含む医薬組成物、および特にエンドセリン受容体アンタゴニストとしてのこれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

エンドセリン(ET-1、ET-2およびET-3)は、21アミノ酸で産生され、ほとんど全ての組織において活性なペプチドである(非特許文献1)。エンドセリンは、強力な血管収縮薬および心臓、腎臓、内分泌および免疫機能の重要なメディエーターである(非特許文献2)。これらは、気管支収縮に関与し、神経伝達物質放出、炎症細胞の活性化、線維症、細胞増殖および細胞分化を調節する(非特許文献3)。

【0003】

2つのエンドセリン受容体がクローニングされ、哺乳類において特徴づけられている(ET_A、ET_B)(非特許文献4)。ET_A受容体は、ET-3に対するよりも、ET-1およびET-2に対して親和性が高いことによって特徴づけられる。これは、血管平滑筋細胞において際立っており、血管狭窄および増殖応答を媒介する(非特許文献5)。対照的に、ET_B受容体は、3つのエンドセリンイソペプチドに対して同等の親和性を有し、エンドセリンの直鎖状形態、テトラ-ala-エンドセリンおよびサラフトキシンス6Cに結合する(非特許文献6)。この受容体は、血管内皮および平滑筋に位置し、特に肺および脳においても豊富である。内皮細胞由来のET_B受容体は、一酸化窒素および/またはプロスタサイクリンの放出を介してET-1およびET-3に対する一過性血管拡張反応を媒介するが、一方、平滑筋細胞由来のET_B受容体は、血管狭窄作用を発揮する(非特許文献7)。ET_AおよびET_B受容体は、構造が高度に類似しており、Gタンパク質結合受容体のスーパーファミリーに属する。

【0004】

ET-1に関して、高血圧症、肺性高血圧、敗血症、アテローム性動脈硬化症、急性心筋梗塞症、鬱血性心不全、腎不全、片頭痛および喘息などのいくつかの疾病状態においてその血漿および組織レベルが増大されている点から、病態生理学的役割が示唆されている。結果として、エンドセリン受容体アンタゴニストは、潜在的治療薬として広範に研究されてきた。エンドセリン受容体アンタゴニストは、脳血管攣縮後のクモ膜下出血、心不全、肺性および全身性高血圧症、神経原性炎症、腎不全、並びに心筋梗塞などの種々の疾患における前臨床的および/または臨床的有効性が証明されている。

【0005】

今日、ただ1つのエンドセリン受容体アンタゴニスト(トラクリア(Tracleer)(登録商標))だけが市販されており、いくつかは、臨床試験中である。しかし、これらの分子は、複雑な合成、難溶性、高分子量、乏しい薬物動態または安全性の問題(たとえば、肝酵素増

10

20

30

40

50

大)などの多数の欠点を有する。さらにまた、臨床結果に対する様々なET_A/ET_B受容体封鎖の寄与はわかっていない。したがって、所与の臨床的指標に対して、それぞれのアンタゴニストの物理化学的および薬物動態学的特性、並びに選択性プロフィールをテイライングすることが必須である。以前の特許出願において、本発明者らは、スルファミド単位を含むピリミジンコア構造をもつエンドセリン受容体アンタゴニストを開示した(特許文献1；特許文献2)。本発明者らは、下記の構造の置換されたピリミジンの新たなクラスを発見し、これらにより、上記した特異的テイライングが可能なことを見いだした。特に、本発明の化合物は、特許文献3および特許文献4に開示された化合物と比較したときに、広いpH範囲にわたって少なくとも1桁優れた水溶性を示す。

【0006】

10

【特許文献1】国際公開公報第02/0533557 A1号

【特許文献2】国際公開公報第04/050640号

【特許文献3】国際公開公報第02 /0533557 A1号

【特許文献4】国際公開公報第04/050640号

【非特許文献1】Yanagisawa M et al. : Nature (1988) 332 : 411

【非特許文献2】McMillen MA et al. : J Am Coll Surg (1995) 180 : 621

【非特許文献3】Rubanyi GM et al. : Pharmacol Rev (1994) 46 : 328

【非特許文献4】Arai H et al. : Nature (1990) 348 : 730 ; Sakurai T et al. : Nature (1990) 348 : 732

【非特許文献5】Ohlstein EH et al. : Drug Dev Res (1993) 29 : 108

20

【非特許文献6】Ogawa Y et al. : BBRC (1991) 178 : 248

【非特許文献7】Sumner MJ et al. : Brit J Pharmacol (1992) 107 : 858

【発明の開示】

【0007】

エンドセリン受容体に対する一般式Iの化合物の阻害活性は、以下に記述した試験手順を使用して証明することができる：一般式Iの化合物の能力および有効性の評価のために、以下の試験を使用した：

1) ヒトET受容体を有するCHO細胞由来の膜に対するエンドセリン結合の阻害：

競合結合研究のために、ヒト組換えET_AまたはET_B受容体を発現するCHO細胞の膜を使用した。組換えCHO細胞由来のミクロソーム膜を調製し、結合アッセイを前述したように行った(Breu V., et al, FEBS Lett 1993; 334:210)。

30

【0008】

アッセイは、ポリプロピレンマイクロタイタープレートにおいて、25mM MnCl₂、1mM EDTAおよび0.5%(w/v)BSAを含む200 μL の50mM Tris / HCl緩衝液(pH 7.4)中で行う。0.5 μg タンパク質を含む膜を8pM [¹²⁵I]ET-1(4000cpm)と共に、非標識アンタゴニストの濃度を増大させて、20 にて2時間インキュベートした。最大および最小結合を、それぞれ100nM ET-1の有無における試料にて見積もった。2時間後、GF/Cフィルターを含む濾板で膜を濾過した(Canberra Packard S.A. Zürich, Switzerlandからの単濾板(Unifilterplates))で濾過した。それぞれのウェルに対して、50 μLのシンチレーションカクテル(MicroScint 20, Canberra Packard S.A. Zürich, Switzerland)を添加し、濾板をマイクロプレート・

40

カウンター(TopCount, Canberra Packard S.A. Zürich, Switzerland)にてカウントした。

【0009】

全ての試験化合物は、DMSOに溶解し、希釈し、および添加した。アッセイは、有意に結合を妨害しないことが見いだされている2.5%のDMSOの存在下において行う。IC₅₀は、ET-1の特異的結合の50%を阻害するアンタゴニストの濃度として算出される。参照化合物については、以下のIC₅₀値が見いだされた：ET_A細胞：ET-1について0.075 nM(n=8)および ET-3について118nM(n=8)；ET_B細胞：ET-1について0.067 nM(n=8)および ET-3について0.092nM(n=3)。

【0010】

50

一般式Iの化合物で得られた IC_{50} 値を表1に示してある。

【0011】

【表1】

実施例の化合物	$IC_{50}[nM]$	
	ET_A	ET_B
実施例 1	0.603	322
実施例 2	0.656	330

10

【0012】

2)単離されたラット大動脈環(ET_A 受容体)およびラット気管環(ET_B 受容体)におけるエンドセリンで誘導される収縮の阻害:

エンドセリンアンタゴニストの機能的阻害能をラット大動脈環(ET_A 受容体)においてエンドセリン-1によって誘導される収縮の、およびラット気管環(ET_B 受容体)においてサラフトキシシンS6cによって誘導される収縮のこれらの阻害によって評価した。成体ウィスターラットを麻酔して、失血させた。胸大動脈または気管を切除して、切開し、3~5mmの環に切断した。内膜の表面を穏やかに擦ることによって内皮/上皮を除去した。それぞれの環を、37℃に保持したクレブスヘンゼライト液(mMで; NaCl 115、KCl 4.7、 $MgSO_4$ 1.2、 KH_2PO_4 1.5、 $NaHCO_3$ 25、 $CaCl_2$ 2.5、グルコース10)を満たした10mLの単離された器官浴中に懸濁し、95% O_2 および5% CO_2 でガス処理した。環をフォーストランスデューサーに接続し、等尺性張力(isometric tension)を記録した(EMKA Technologies SA, Paris, France)。環は、3g(大動脈)または2g(気管)の静止張力まで伸びた。累積用量のET-1(大動脈)またはサラフトキシシンS6c(気管)を試験化合物またはその媒体と共に10分インキュベーションした後に添加した。試験化合物の機能的阻害能は、濃度比(すなわち、異なる試験化合物濃度によって誘導される EC_{50} の右への移動)を算出することによって評価した。 EC_{50} は、最大半減収縮を得るために必要なエンドセリンの濃度であり、 pA_2 は、 EC_{50} 値の二倍の変化を誘導するアンタゴニスト濃度の負対数である。

20

30

【0013】

式Iの化合物で得られた pA_2 値を表2に示してある。

【0014】

【表2】

実施例の化合物	pA_2 値	
	大動脈	気管
実施例 1	7.0	5.5
実施例 2	8.2	6.1

40

【0015】

これらがエンドセリン結合を阻害する能力により、記述した化合物は、エンドセリンによる血管狭窄、増殖または炎症の増大と関連した疾患治療のために使用することができる

50

。このような疾患の例は、高血圧症、肺性高血圧、冠状動脈疾患、心不全、腎臓および心筋虚血、腎不全、脳虚血、痴呆、片頭痛、クモ膜下出血、レイノー症候群、指潰瘍および門脈圧亢進症である。これらは、アテローム性動脈硬化症、バルーンまたはステント血管形成術後の再狭窄、炎症、胃および十二指腸潰瘍、癌、黒色腫、前立腺癌、前立腺肥大症、勃起障害、聴覚損失、黒内障、慢性気管支炎、喘息、肺線維症、グラム陰性敗血症、ショック、鎌状赤血球貧血、糸球体腎炎、腎疝痛、緑内障、結合組織病、糖尿病合併症の治療および予防、血管もしくは心臓外科手術の、または臓器移植後の合併症、シクロスポリン治療の合併症、疼痛、高脂血症、並びに現在エンドセリンに関連があることが既知のその他の疾患の治療または予防にも使用することができる。

【0016】

化合物は、経口的に、直腸に、非経口的に、たとえば経静脈、筋肉内、皮下、髄腔内もしくは経皮投与または舌下によって、または眼製剤として投与すること、またはエアロゾルとして投与することができる。適用の例は、カプセル、錠剤、経口的に投与される懸濁液もしくは溶液、坐薬、注射、点眼、軟膏またはエアロゾル/噴霧器である。

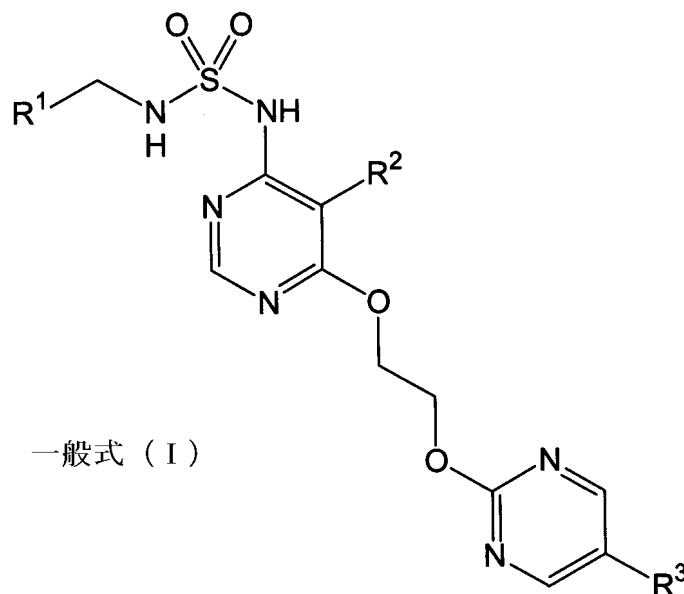
【0017】

好ましい適用は、経静脈、筋肉内または経口投与、並びに点眼である。使用する投薬量は、特異的活性成分の型、患者の年齢および要求、並びに適用の種類に依存する。一般に、1日あたり0.1～50mg/kg体重の投薬量であると考えられる。化合物を含む製剤には、不活性な、または同様に薬力学的に活性な賦形剤を含むことができる。錠剤または顆粒には、たとえば多くの結合剤、充填賦形剤、キャリア物質または希釈剤を含むことができる。

【0018】

本発明は、一般式Iのピリミジン-スルファミド、並びにこれらの光学的に純粋な鏡像異性体、ラセミ化合物などの鏡像異性体の混合物および薬学的に許容される塩に関する：

【化1】



式中、

R¹は、-CH(OH)-CH₃、-CH₂-CH₂OH、-CH₂COOH、-CH₂-CH₂-CH₂OH、-CH₂-CH₂-COOHを表し；

R²は、4-ブロモフェニル、4-クロロフェニル、4-メチルフェニル、2-メトキシフェノキシ、3-メトキシフェノキシ、2-クロロ-5-メトキシ-フェノキシを表し；

R³は、臭素または塩素を表す。

【0019】

薬学的に許容される塩という表現には、ヒドロハロゲン酸、たとえば塩酸もしくは臭化水素酸；硫酸、リン酸、硝酸、クエン酸、ギ酸、酢酸、マレイン酸、酒石酸、メチルスルホン酸、p-トルオールスルホン酸などのような無機酸もしくは有機酸のいずれかとの塩を

包含し、または式Iの化合物の場合には、アルカリまたはアルカリ土類塩基のような無機塩基、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムなどと共に性質が酸性である。

【0020】

一般式Iの化合物は、1つの不斉炭素原子を有していてもよく、光学的に純粋な鏡像異性体、鏡像異性体の混合物およびラセミ化合物の形態で製造されてもよい。本発明は、全てのこれらの形態を包含する。混合物は、それ自体既知の様式で、すなわちカラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、HPLCまたは結晶化によって分離してもよい。

【0021】

これらがエンドセリン結合を阻害する能力により、記述した一般式Iの化合物およびこれらの薬学的に許容される塩は、エンドセリンによる血管狭窄、増殖または炎症の増大と関連した疾患治療のために使用してもよい。このような疾患の例は、高血圧症、冠状動脈疾患、心不全、腎臓および心筋虚血、腎不全、脳虚血、痴呆、片頭痛、クモ膜下出血、レイノー症候群、門脈圧亢進症、並びに肺性高血圧である。これらは、アテローム性動脈硬化症、バルーンまたはステント血管形成術後の再狭窄、炎症、胃および十二指腸潰瘍、癌、前立腺肥大症、勃起障害、聴覚損失、黒内障、慢性気管支炎、喘息、グラム陰性敗血症、ショック、鎌状赤血球貧血、糸球体腎炎、腎臓痛、緑内障、糖尿病合併症の治療および予防、血管もしくは心臓外科手術の、または臓器移植後の合併症、シクロスポリン治療の合併症、疼痛、高脂血症、並びに現在エンドセリンに関連があることが既知のその他の疾患の治療または予防にも使用することができる。

【0022】

これらの組成物は、経腸または経口形態で、たとえば錠剤、糖衣錠、ゼラチンカプセル、乳剤、溶液または懸濁液として、スプレーのような経鼻形態で、または坐薬の形態で直腸に投与してもよい。また、これらの化合物は、筋肉内に、非経口的に、または静脈内に、たとえば注射用溶液の形態で投与してもよい。

【0023】

これらの医薬組成物は、式Iの化合物、並びにこれらの薬学的に許容される塩を、乳糖、トウモロコシもしくはこれらの誘導体、滑石、ステアリン酸またはこれらの材料の塩のような医薬品工業において通常の無機および/または有機賦形剤と組み合わせて含んでいてもよい。

【0024】

ゼラチンカプセルのためには、植物油、蠟、脂肪、液体または半液体のポリオールを使用してもよい。溶液およびシロップ剤の製造のためには、たとえば水、ポリオール、ショ糖、グルコースを使用することができる。注射剤は、たとえば水、ポリオール、アルコール、グリセリン、植物油、レシチンまたはリポソームを使用することによって製造することができる。坐薬は、天然または水素化された油、蠟、脂肪酸(脂肪)、液体または半液体のポリオールを使用することによって製造してもよい。

【0025】

組成物には、加えて防腐剤、安定性改善物質、粘性改善または調節物質、溶解度改善物質、甘味料、色素、味覚改善化合物、浸透圧変化のための塩、緩衝液または抗酸化剤を含んでいてもよい。

【0026】

また、一般式Iの化合物は、1つまたは複数のその他の治療的に有用な物質、たとえばフェントラミン、フェノキシベンザミン、アテノロール、プロプラノロール、チモロール、メトプロロール、カルテオロールなどのような α -および β -遮断薬；ヒドララジン、ミノキシジル、ジアゾキシドまたはフロセキナンのような血管拡張薬；ジルチアゼム、ニカルジピン、ニモジピン、ベラパミルまたはニフェジピンのようなカルシウム-アンタゴニスト；シラザプリル、カプトプリル、エナラプリル、リシノプリルなどのようなACE阻害剤；ピナシジルのようなカリウムチャネル活性化因子；ロサルタン、バルサルタン、イルベサルタンなどのようなアンジオテンシンII受容体アンタゴニスト；ヒドロクロロチアジド

、クロロチアジド、アセトールアミド、ブメタニド、フロセミド、メトラゾンまたはクロルタリドンのような利尿薬；メチルドパ、クロニジン、グアナベンズまたはレセルピンのような交感神経抑制薬；フローランのようなプロスタサイクリン誘導体；抗コリン作動性物質および高血圧または任意の心臓障害を治療するのに役に立つその他の治療薬と組み合わせて使用してもよい。

【 0 0 2 7 】

投薬量は、広範な限度内で変更してもよいが、具体的状況に適応されるべきである。一般に、経口形態で毎日投与される投薬量は、約70kgの体重である成人あたり約1mg～約1gの間、好ましくは約3mg～約500mgの間、特に好ましくは5mg～300mgの間であるべきである。投薬量は、好ましくは1日あたり同重量の1～3回用量で投与されるべきである。通常、
10

【 0 0 2 8 】

本発明の好ましい態様において、 R^1 は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$ を表し、かつ R^2 および R^3 は、上記の一般式(1)において定義したとおりであり；

並びにこれらの光学的に純粋な鏡像異性体、ラセミ化合物などの鏡像異性体の混合物および薬学的に許容される塩である。

【 0 0 2 9 】

本発明のもう一つの好ましい態様において、 R^1 は、 $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ を表し、かつ R^2 および R^3 は、上記の一般式(1)において定義したとおりであり；

並びにこれらの光学的に純粋な鏡像異性体、ラセミ化合物などの鏡像異性体の混合物および薬学的に許容される塩である。
20

【 0 0 3 0 】

さらにもう一つの本発明の好ましい態様において、 R^2 は、4-プロモフェニルを表し、かつ R^1 および R^3 は、上記の一般式(1)において定義したとおりであり；

並びにこれらの光学的に純粋な鏡像異性体、ラセミ化合物などの鏡像異性体の混合物および薬学的に許容される塩である。

【 0 0 3 1 】

さらなる本発明の好ましい態様において、 R^3 は、臭素を表し、かつ R^1 および R^2 は、上記の一般式(1)において定義したとおりであり；

並びにこれらの光学的に純粋な鏡像異性体、ラセミ化合物などの鏡像異性体の混合物および薬学的に許容される塩である。
30

【 0 0 3 2 】

本発明の特に好ましい態様において、 R^1 は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ を表し、 R^2 は、4-位がハロゲンによって置換されたフェニルを表し、かつ R^3 は、上記の一般式(1)において定義したとおりであり；

並びにこれらの光学的に純粋な鏡像異性体、ラセミ化合物などの鏡像異性体の混合物および薬学的に許容される塩である。

【 0 0 3 3 】

本発明のさらなる特に好ましい態様において、 R^1 は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$ を表し、 R^2 は、4-プロモフェニルを表し、かつ R^3 は、上記の一般式(1)において定義したとおりであり；
40

並びにこれらの光学的に純粋な鏡像異性体、ラセミ化合物などの鏡像異性体の混合物および薬学的に許容される塩である。

【 0 0 3 4 】

本発明のもう一つの特に好ましい態様において、 R^1 は、 $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ を表し、 R^2 は、4-プロモフェニルを表し、かつ R^3 は、上記の一般式(1)において定義したとおりであり；

並びにこれらの光学的に純粋な鏡像異性体、ラセミ化合物などの鏡像異性体の混合物および薬学的に許容される塩である。

【 0 0 3 5 】

特に好ましい化合物は、以下のとおりである：
50

3-ヒドロキシプロピルスルファミン酸 {5-(4-プロモフェニル)-6-[2-(5-プロモピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル}-アミド、

2-ヒドロキシカルボニルエチルファミン酸 {5-(4-プロモフェニル)-6-[2-(5-プロモピリミジン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピリミジン-4-イル}アミド。

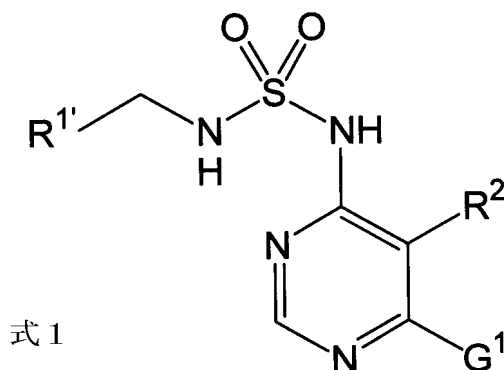
【0036】

本発明の一般式(1)の化合物は、下記に概説した反応の一般的順序に従って製造することができる。簡単かつ明快にするための理由で、ときには、一般式(1)の化合物を生じる合成可能性の部分のみを記述してある。

【0037】

可能性A：一般式Iの所望の化合物は、式1の化合物

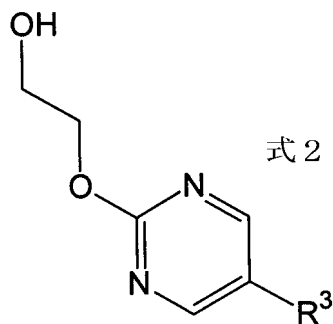
【化2】



(式中、G¹は、反応残渣、好ましくは塩素原子である)

を、式2の化合物

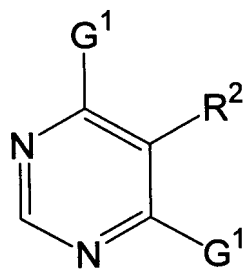
【化3】



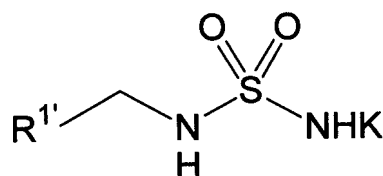
(式中、R³は、上記の一般式(1)において定義したとおりである)

またはこれらの塩と反応することによって製造することができる。式1において、記号R¹は、一般式(1)のR¹について定義したとおりであってもよく、または好ましくは、残渣R¹の適切に保護された前駆体を表す。この後者の場合、一般式(1)の化合物を生成するために、最終工程として脱保護が必要になる。R²は、一般式(1)において定義したとおりである。

【化4】



式3



式4

10

【0038】

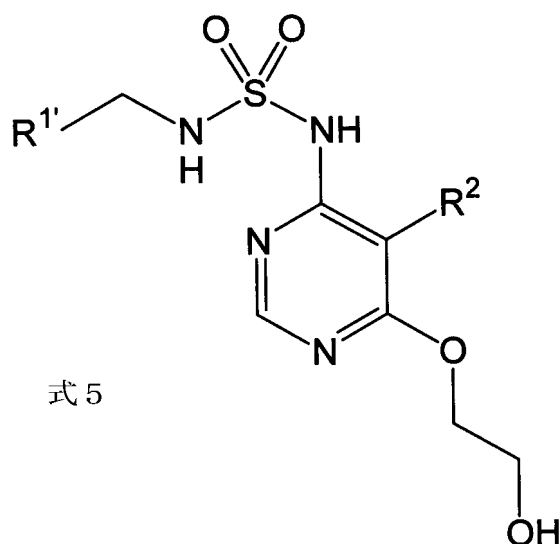
式1の化合物は、式3の化合物を、DMF、DMSO、THFまたはこれらの混合物などの溶媒中のさらなる塩基の有無において、式4の化合物と反応することによって製造することができる。式3の化合物の製造は、文献手順に従ってもよい(たとえば、W. Neidhart, V. Breu, D. Bur, K. Burri, M. Clozel, G. Hirth, M. Müller, H. P. Wessel, H. Ramuz; *Chimia*, 1996, 50, 519 - 524 および references cited there; W. Neidhart, V. Breu, K. Burri, M. Clozel, G. Hirth, U. Klinkhammer, T. Giller, H. Ramuz; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1997, 7, 2223 - 2228. R. A. Nugent, S. T. Schlachter, M. J. Murphy, G. J. Cleek, T. J. Poel, D. G. Whishka, D. R. Graber, Y. Yagi, B. J. Keiser, R. A. Olmsted, L. A. Kopta, S. M. Swaney, S. M. Poppe, J. Morris, W. G. Tarpley, R. C. Thomas; *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 3793 - 3803.)。式4の化合物の製造は、下記に概説してある。

20

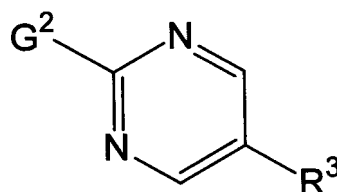
【0039】

可能性B: また、一般式(1)の化合物は、式5の化合物

【化5】



式5



式6

30

40

を式6の化合物と反応することによって製造してもよく、式中、G²は、反応残渣、たとえばハロゲン原子、メタンスルホニル基などであり、かつR³は、上記の一般式(1)において定義したとおりである。式5において、記号R¹'は、一般式(1)のR¹について定義したとおりであってもよく、または好ましくは、残渣R¹の適切に保護された前駆体を表す。可能性Aと同様に、次いで、一般式(1)の化合物を精製するために、最終工程として脱保護が必要とされる。式6の化合物は、市販されており、または文献手順に従って製造することができる(たとえば、D: G. Crosby, R. V. Berthold; *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 25, 1916; D. J. Brown, J. M. Lyall, *Aus. J. Chem.* 1964, 17, 803; L. A. Paquette, W. C. Farley, *J. Org. Chem.* 1967, 32, 2725; 米国特許第4,233,294号)。式5の化合物は、式

50

1の化合物を、カリウムtert-酪酸エステル、NaHなどの塩基の存在下において、1,2-ジメトキシエタン、DMSO、DMF、THF、その他などのさらなる溶媒の有無において、室温～110の間の温度にて、エチレングリコールまたはこれらの適切に一保護された前駆体と反応することによって製造される。

【0040】

一般式(1)の化合物の製造のための合成系は、本発明の実施例1および2の合成を編集しているスキーム1にさらに図示してある。その他の実施例では、置換基および反応条件を適応させて、同じ合成系を経て製造することができる。

【0041】

以下の化合物/誘導体の番号付けは、スキーム1のみに適用する。

10

【0042】

2置換されたマロン酸エステル2は、メチル4-プロモフェニルアセテート3を、NaHのTHF溶液の存在下においてジメチルカルボナート4と反応することによって製造した。マロン酸エステル誘導体2をメタノールに溶解し、ナトリウムメチラートを添加して、攪拌を約30分間続け、続いてホルムアミジンハイドロクロライド1を添加した。外界温度での攪拌をさらに8時間続けた。酸でのワークアップ後、4,6-ジヒドロキシピリミジン5を良好～優れた収率で単離することができる。化合物5またはこれらの互変異性型をN,N-ジメチルアニリンの存在下において、高温(60～120)にて、60～80%の収率で、オキシ塩化リンでジクロロ誘導体6に変換した。ジクロライド6を過剰のスルファミドカリウム塩9のDMSO溶液と室温または40～60のいずれかにて反応させ、再結晶またはクロマトグラフィーの後に83～93%の収率でモノクロロ-ピリミジン10を形成させた。スルファミドビルディングブロック9は、スルファミド(7)を1当量のNaHの存在下において3-ベンジルオキシ-1-クロロプロパンのDMF溶液と50～60にて反応させ、続いてカリウムtert-酪酸エステルで処置することによって製造される。次いで、ピリミジン誘導体10をカリウムtertブチラート、水素化ナトリウムまたはナトリウムのような塩基の存在下において、エチレングリコールと80～110にて16～48時間反応させて、高収率で化合物11を得る。次いで、アルコール11を2-クロロ-5-プロモピリミジン12のTHF溶液と室温～約60のいずれかにて反応することにより、82～92%の収率で化合物13にさらに変換させる。13溶液中でのベンジル保護基の切断は、 BBr_3 のジクロロメタン溶液で処置することによって行う。これにより、優れた収率(90%)で所望のアルコール14が生成される。アルコール14は、Jones試薬のアセトン溶液で処置することにより、対応する酸15に容易に酸化される。

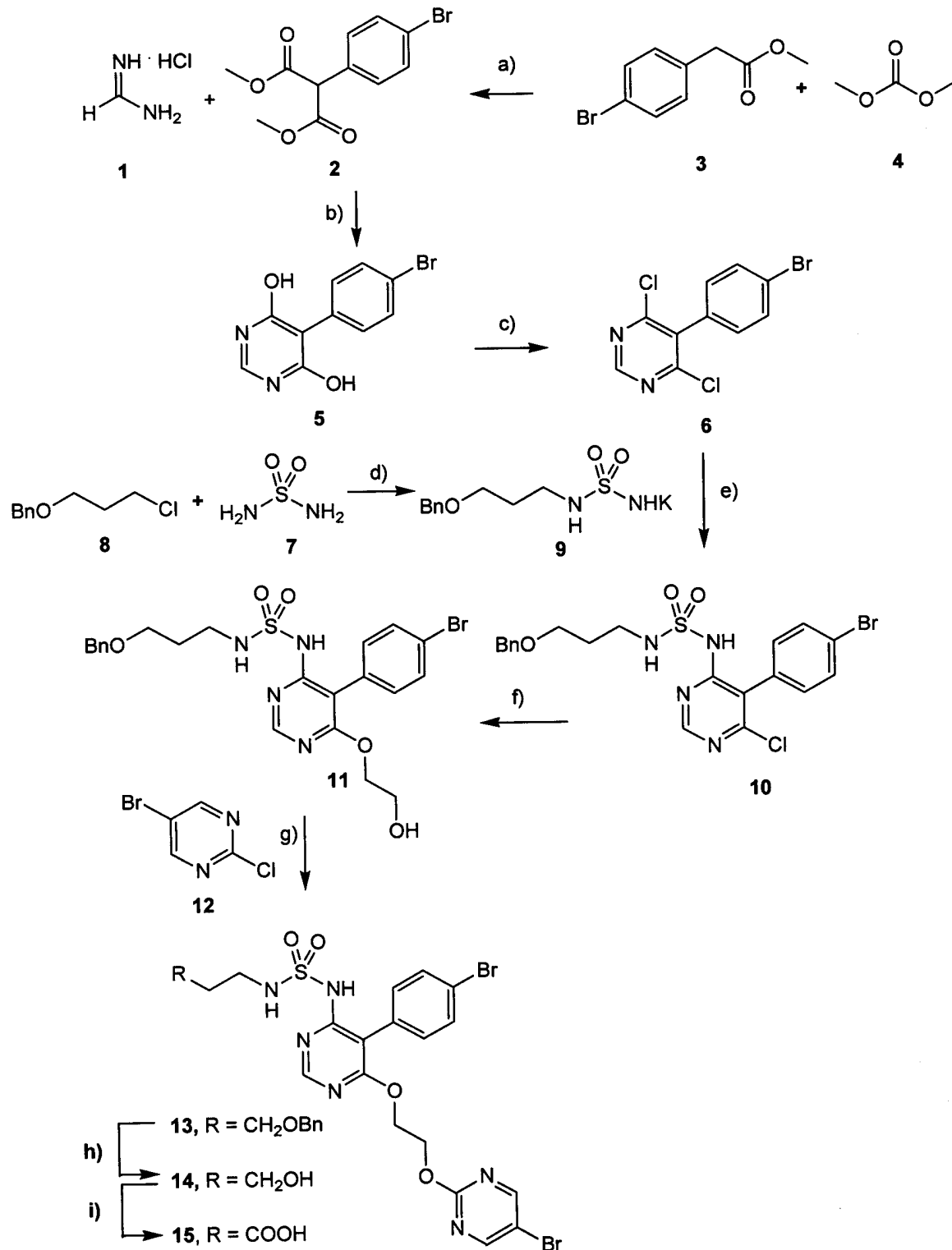
20

30

【0043】

スキーム1：実施例1(14)および2(15)の例示的合成。

【化6】



a) NaH(THF) ; 室温 b) NaOMe、MeOH、室温 ; c) POCl₃、N,N ,N ジメチルアニリン、70 ~ 130 ; d) NaH、DMF、50 ; e) 9、DMSO、室温 ; f) K-tert-ブチラート、エチレングリコール、80 ~ 100 ; g) NaH、THF、10、60 ; h) BBR³、DMC、0 ~ 室温 ; i) Jones試薬(CrO₃、H₂SO₄、H₂O)、アセトン、0 。

【0044】

スルファミドビルディングブロックの代わりの経路をスキーム2に示してある(M.J. Tozer, I. M. Buck et al. ; Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9, 3103. G. Dewynter et al. ; Tetrahedron, 1993, 49, 65)。

【0045】

10

20

30

40

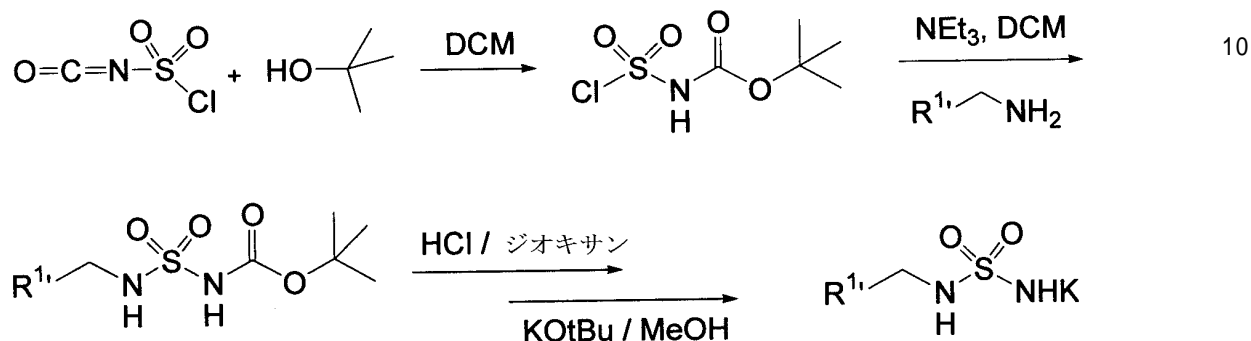
50

また、さらなる実験の記述については、欧州特許第0 743 307 A1号；欧州特許第0 658 548 B1号；欧州特許第0 959 072 A1号(田辺製薬)；欧州特許第0 633 259 B1号；欧州特許第0 526 708 A1号；国際公開公報第96/19459号(F. Hoffmann-LaRoche)；欧州特許第0 882 719 A1号(山之内製薬株式会社)；国際公開公報第02 53557号(Actelion Pharmaceuticals Ltd.)を参照されたい。

【0046】

スキーム2：スルファミドビルディングブロックの代替の経路。

【化7】



【0047】

以下の例は、本発明を例証する。全ての温度は、 $^{\circ}\text{C}$ で述べてある。

【0048】

略語の一覧：

AC₂O 酢酸無水物

aq. 水性の

CyHex シクロヘキサン

DBU 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデス-7-エン(1,5-5)

DCM ジクロロメタン

DMAP 4-ジメチルアミノピリジン

DMF ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

EA 酢酸エチル

Et₃N トリエチルアミン

Hex ヘキサン

HV 高真空状態

KOtBu カリウムtertブチレート

MCPBA m-クロロ過安息香酸

min 分

reflux 還流

rt 室温

THF テトラヒドロフラン

t_R 保持時間

【0049】

以下の化合物は、上記した手順およびスキーム1～3に示した手順に従って製造した。全ての化合物は、¹H-NMR(300MHz)によって、および時折¹³C-NMR(75MHz)によって(Varian Oxford(300MHz)；化学シフトは、使用する溶媒と比較して、ppmで与えてある；多重度：s=一重項、d=二重項、t=三重項；m=多重項)、LC-MS¹によって(HP 1100 Binary PumpおよびDADを伴ったFinnigan Navigator、カラム：Zorbax SB-AQ 5 μm、4.6×50mm、溶出剤：1分

10

20

30

40

50

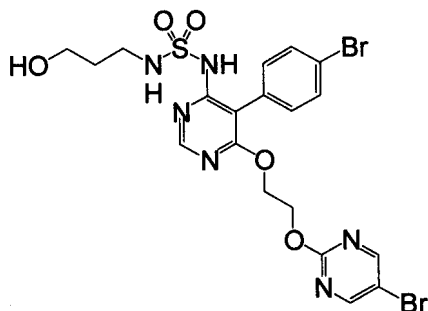
で5～95% アセトニトリルの水溶液(+0.04% TFA)、0.5分95%アセトニトリル / 5%水(+0.04% TFA)、 t_R は分で与えてある)、TLCによって(MerckからのTLC-プレート、シリカゲル60 F254)、および時折融点によって特徴づけた。

【実施例】

【0050】

実施例1

【化8】



10

a) 4-ブロモフェニル酢酸(50g)のメタノール(250mL)溶液に塩化チオニル(34.2mL)を滴状に添加し、一方で反応混合物の温度を0～5℃に保持した。添加が完了したら、冷却を除去し、混合物を室温に温める。75分間攪拌を続けた後、溶媒を真空中で除去する。黄色の油をベンゼンに溶解し、蒸発させる。残渣をEAに溶解させ、水、鹼水、2N Na₂CO₃水溶液および鹼水で洗浄する。有機相を、MgSO₄を通して乾燥させ、蒸発させて、高真空下で85℃にて30分間乾燥させて、黄色の油として4-ブロモフェニル酢酸メチルエステル(52.4g)を得る。¹H-NMR(D₆-DMSO) : 3.60(s, 3H), 3.67(s, 2H), 7.22(d, 8.5, 2H), 7.50(d, 8.5, 2H)。

20

【0051】

b) 40℃にて、4-ブロモフェニル酢酸メチルエステル(52g)のTHF(100mL)溶液をNaH(15.6g)の乾燥THF(450mL)中の懸濁液に40分の期間にわたって慎重に添加する。70分間攪拌を加熱することなく続け、温度を27℃に下げる。ガスの発生が止まった後、ジメチルカルボナート(76.42mL)を滴下して添加しつつ、一方で混合物の温度を29～31℃に維持する。攪拌を室温にて22時間続ける。混合物を-10℃に冷却し、次いで、HCl水溶液でpH 6～7に慎重に中和した後、大量のTHFを真空中で除去する。残渣をEA(700mL)に溶解し、1N HCl水溶液で3回、鹼水で1回洗浄し、MgSO₄を通して乾燥させる。大部分のEAを蒸発させた後、ヘキサンを添加する。生成物を4℃にて一晩結晶化する。結晶を収集し、ヘキサンで洗浄して、乾燥させ、淡黄色の結晶として2-(4-ブロモフェニル)マロン酸ジメチルエステル(45.9g)を得る。¹H-NMR(D₆-DMSO) : 3.66(s, 6H), 5.07(s, 1H), 7.30-7.34(m, 2H), 7.55-7.59(m, 2H)。

30

【0052】

c) 2-(4-ブロモフェニル)マロン酸ジメチルエステル(11.73g)のメタノール(100mL)溶液をナトリウム(2.83g)のメタノール(100mL)溶液に0℃にて添加する。混合物を室温にて18時間攪拌した後、ホルムアミジンハイドロクロライド(4.10g)を添加する。懸濁液を室温にて4時間攪拌する。溶媒を除去し、残渣を10%の水クエン酸(100mL)に懸濁して、10分間攪拌する。白い沈殿を収集して、10%の水クエン酸、水で洗浄し、CyHexから3回蒸発させ、40℃にて高真空下で乾燥させて、薄いベージュ粉末として5-(4-ブロモフェニル)-ピリミジン-4,6-ジオール(9.90g)を得る。LC-MS : t_R = 0.61 min, [M+H]⁺ = 267.07 ; ¹H-NMR(D₆-DMSO) : 7.43-7.48(m, 2H), 7.50-7.55(m, 2H), 8.13(s, 1H), 12.1(s br, 2H)。

40

【0053】

d) 5-(4-ブロモフェニル)-ピリミジン-4,6-ジオール(9.90g)の懸濁液に、N,N-ジメチルアニリン(13.5mL)のPOCl₃(130mL)溶液を慎重に添加する。混合物を130℃まで2時間加熱する。濃褐色の溶液を蒸発させて、残渣を氷/水に注ぐ。懸濁液を2N HClおよび水で希釈し、20分間攪拌する。沈殿物を収集し、水で洗浄する。固体物質をEAに溶解して、1N HCl水

50

溶液および鹹水で洗浄する。有機相を、 MgSO_4 を通して乾燥させて、蒸発させる。材料をヘキサン：EA 95：5～1：1で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって、続いて-20℃にてヘキサン／EAから結晶化することによってさらに精製し、淡黄色の結晶として4,6-ジクロロ-5-(4-プロモフェニル)-ピリミジン(8.3g)を得る。 $^1\text{H-NMR}(\text{D}_6\text{-DMSO})$ ：7.39-7.44(m, 2H), 7.72-7.76(m, 2H), 8.94(s, 1H)。

【0054】

e)スルファミド(1.0g、10.4mmol)の乾燥DMF(50ml)溶液に、NaH(416mg 鉱油中の60%分散、10.4mmol)を一部分に添加する。ガスの発生が止まった後、(3-プロモ-プロポキシメチル)-ベンゼン(2.38g、10.4mmol)を添加し、反応混合物を50℃にて18時間撹拌する。懸濁液を室温に冷却して1N HCl(5mL)水溶液で中和して濃縮する。固体残渣をアセトンに懸濁し、濾過する。濾液を蒸発させて、残渣をヘキサン／EAで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、無色の油として3-ベンジルオキシプロピルスルファミド(651mg)を得る。LC-MS： $t_R = 0.73 \text{ min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 245.18$; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ ：7.39-7.27 (m, 5H), 4.94 (t br, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.53 (s br, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.60 (t, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H), 3.26 (q, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H), 1.89 (p, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H)。

【0055】

上記3-ベンジルオキシプロピルスルファミドをメタノール(25mL)に溶解し、カリウムtertブチレート(300mg、2.66mmol)で処置する。溶媒を真空中で除去し、残渣を高真空下で乾燥させ、無色の固体として3-ベンジルオキシプロピルスルファミドカリウム塩を得る。

【0056】

f)4,6-ジクロロ-5-(4-プロモフェニル)-ピリミジン(405mg、1.33mmol)および3-ベンジルオキシプロピルスルファミドカリウム(752mg、2.66mmol)のDMSO溶液をアルゴン下で室温にて18時間撹拌する。透明溶液を10%のクエン酸水溶液(50mL)に注いで、EA(2×75mL)で2回抽出する。有機抽出物を水(50mL)で洗浄し、溶媒を蒸発させる。残渣をヘキサン／EA 3：2で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、無色の泡として1-ベンジルオキシプロパンスルファミン酸[6-クロロ-5-(4-プロモフェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミド(524mg)を得る。LC-MS： $t_R = 1.05 \text{ min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 510.96$; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ ：8.44 (s, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.40-7.28 (m, 5H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.05 (t, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.57 (t, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H), 3.18 (q, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H), 1.88 (p, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H)。

【0057】

g)1-ベンジルオキシプロパンスルファミン酸[6-クロロ-5-(4-プロモフェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミド(524mg、1.02mmol)のエチレングリコール(10mL)中の懸濁液に、カリウムtertブチレート(1.15g、10.2mmol)を添加する。生じる透明溶液を85～90℃にて48時間撹拌した後、これを室温に冷却し、10%のクエン酸水溶液(75mL)で希釈して、EA(2×75mL)で抽出する。有機抽出物を水(2×75mL)で洗浄し、溶媒を真空中で除去する。残りの残渣をヘプタン／EA 1：1で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製し、無色の泡として1-ベンジルオキシプロパンスルファミン酸[6-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-(4-プロモフェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミド(517mg)を得る。LC-MS： $t_R = 0.97 \text{ min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 536.99$; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ ：8.34 (s, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 5H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.86 (s br, 1H), 5.98 (t br, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.51-4.45 (m, 4H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.56 (t, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H), 3.17 (q, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.54 (s br, 1H), 1.93-1.84 (m, 2H)。

【0058】

h)1-ベンジルオキシプロパンスルファミン酸[6-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-(4-プロモフェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミド(237mg、0.441mmol)のTHF(10mL)溶液にNaH(58mg、鉱油中の60%分散、1.32mmol)を添加する。混合物を5分間撹拌した後、2-クロロ-5-プロモピリミジン(128mg、0.662mmol)を添加する。反応混合物を60℃にて2時間撹拌し、10%のクエン酸水溶液(75mL)で希釈して、EA(75mL)で抽出する。有機抽出物を水(2×50mL)で2回洗浄して、濃縮する。残りの残渣を調製用tlcプレート(1：1シリカゲル、ヘプタン／EA)で精

【 0 0 5 9 】

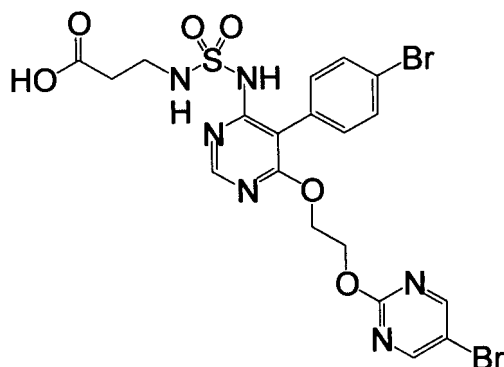
10

20

【 0 0 6 0 】

实施例2

【化 9】



30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
	A 6 1 P 17/02	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(72)発明者 マーチン ボリィ
 スイス連邦共和国 C H - 4 1 2 3 アルシュヴィル, バッハグラ - ベンヴィック 2 1

(72)発明者 クリストフ ボス
 スイス連邦共和国 C H - 4 1 2 3 アルシュヴィル, ミューズマツウェグ 9 8

(72)発明者 マーチン クローゼル
 スイス連邦共和国 C H - 4 1 0 2 ビンニンゲン, ウインターホールド 3 b

(72)発明者 ウォルター フィシュリ
 スイス連邦共和国 C H - 4 1 2 3 アルシュヴィル, オバートヴェッグ 6 4

(72)発明者 トーマス ウィラー
 スイス連邦共和国 C H - 4 1 0 2 ビンニンゲン, ホールツライストラッセ 5 8

審査官 春日 淳一

(56)参考文献 国際公開第2004/050640(WO, A1)
 特表2004-517855(JP, A)
 特開平10-226649(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C07D, A61K, A61P
 CAplus, REGISTRY, MARPAT(STN)