

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成17年3月17日(2005.3.17)

【公表番号】特表2004-507540(P2004-507540A)

【公表日】平成16年3月11日(2004.3.11)

【年通号数】公開・登録公報2004-010

【出願番号】特願2002-523894(P2002-523894)

【国際特許分類第7版】

C 0 7 D 471/04

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 7/02

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 15/08

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 19/06

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 27/16

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 31/16

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 31/22

A 6 1 P 33/06

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/04

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 37/06

【F I】

C 0 7 D 471/04 1 1 7 Z

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 7/02

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 15/08

A	6	1	P	19/02
A	6	1	P	19/06
A	6	1	P	19/10
A	6	1	P	25/28
A	6	1	P	27/02
A	6	1	P	27/16
A	6	1	P	29/00
A	6	1	P	31/04
A	6	1	P	31/16
A	6	1	P	31/18
A	6	1	P	31/22
A	6	1	P	33/06
A	6	1	P	35/00
A	6	1	P	35/04
A	6	1	P	37/02
A	6	1	P	37/06

## 【手續補正書】

【提出日】平成15年4月21日(2003.4.21)

## 【手続補正1】

### 【補正対象書類名】明細書

### 【補正対象項目名】特許請求の範囲

### 【補正方法】変更

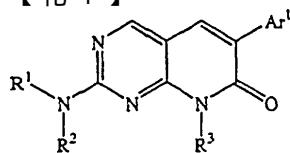
## 【補正の内容】

## 【特許請求の範囲】

### 【請求項1】

下記式：

【化 1】



[式中、

$R'$  は、水素又はアルキルであり；

$R^2$  は、 - C R R -  $R^a$  (ここで、 R 及び  $R^a$  は、水素、ヒドロキシアルキル又はアルキルであるが、ただし少なくとも一方は、アルキル又はヒドロキシアルキルであり、そして  $R^a$  は、ヒドロキシアルキルである)、  $R^x - S(O)_2 - R^y$  (ここで、  $R^x$  は、アルキルであり、そして  $R^y$  は、アルケニルである)、アルコキシ置換アルキル、ヘテロシクリカルアルキル又は  $C_4 - C_5$  シクロアルキルである (ここで、  $R^2$  中に存在するヒドロキシ基のそれぞれは、独立に、エステル、カルバマート、カルボナート、又はスルホナート誘導体の形態であることができる) か；あるいは

$R^1$  及び  $R^2$  は、これらが結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリルを形成します。

R<sup>3</sup>は、水素、アルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルキレン-C(=O)-R(ここで、Rは、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノモノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである)又はアシルであり;そして

Ar<sup>1</sup>は、アリールである]で示される化合物、若しくはそのプロドラッグ又は薬学的に許容しうるその塩。

### 【請求項2】

A-1'が、揚販により賣換されているフェニルである、請求項1記載の化食物。

## 【請求項3】

$A r^1$ が、1個又は2個のハロ、アルキル又はメトキシ基で独立に置換されたフェニル基である、請求項2記載の化合物。

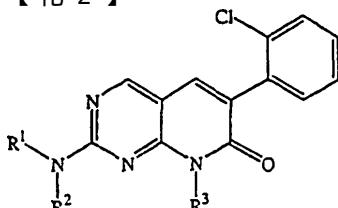
## 【請求項4】

$A r^1$ が、2-クロロフェニル、2-メチルフェニル又は2-メトキシフェニルである、請求項3記載の化合物。

## 【請求項5】

下記式：

## 【化2】



で示される、請求項4記載の化合物。

## 【請求項6】

$R^1$ が、水素又はメチルである、請求項2～5のいずれか1項記載の化合物。

## 【請求項7】

$R^2$ が、(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシ)エチル、(1,2-ジメチル-2-ヒドロキシ)プロピル、又は(1-置換ピペリジン-4-イル)メチルである(ここで、 $R^2$ 中に存在するヒドロキシ基のそれぞれは、独立に、エステル、カルバマート、カルボナート、又はスルホナート誘導体の形態であることができる)、請求項6記載の化合物。

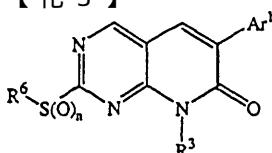
## 【請求項8】

薬学的に許容しうる賦形剤及び請求項1～7のいずれか1項記載の化合物を含む医薬組成物。

## 【請求項9】

請求項1記載の化合物の製造方法であって、式(Ig)：

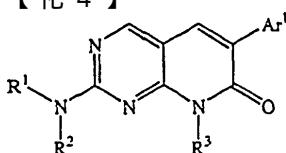
## 【化3】



Ig

で示される化合物を、式： $R^1 R^2 N H$ のアミンと、式(I)：

## 【化4】



[式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $A r^1$ は、請求項1と同義であり；

$n$ は、0～2の整数であり；そして

$R^6$ は、アルキル基である]で示される化合物を生成させるのに充分な条件下で接触させる工程を特徴とする方法。

## 【請求項10】

$n$ が、1である、請求項9記載の方法。

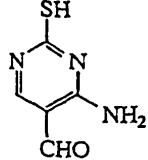
## 【請求項11】

$n$ が、2である、請求項9記載の方法。

## 【請求項 1 2】

式 (II-c) :

## 【化 5】



II-c

で示されるピリミジンの製造方法であって、

(a) 式 :  $N C - C H_2 - C H ( O R^a )_2$  のアセタールを式 :  $H C O_2 R$  のギ酸アルキルと、縮合塩基の存在下で、縮合生成物を生成させるのに充分な条件下で接触させること、及び(b) 該縮合生成物をチオ尿素と、環化塩基の存在下で、式 (II-c) の該ピリミジンを生成させるのに充分な条件下で接触させること [式中、R 及び  $R^a$  のそれぞれは、独立にアルキルである] を特徴とする方法。

## 【請求項 1 3】

縮合塩基が、tert-ブトキシドである、請求項 1 2 記載の方法。

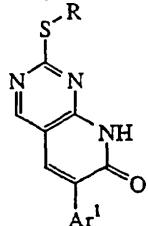
## 【請求項 1 4】

環化塩基が、アルコキシドである、請求項 1 2 記載の方法。

## 【請求項 1 5】

式 (II-e) :

## 【化 6】

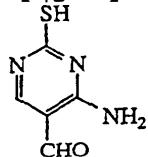


II-e

で示されるピリドピリミジンの製造方法であって、

(a) 式 (II-c) :

## 【化 7】

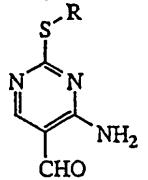


II-c

で示されるピリミジンを式 :  $R - X^1$  のアルキル化剤と、アルキル化塩基の存在下で、式

(II-d) :

## 【化 8】



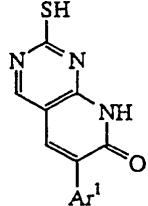
II-d

で示されるアルキル化ピリミジンを生成させるのに充分な条件下で接触させること、及び

(b) 式 (II-d) の該アルキル化ピリミジンを式 :  $\text{Ar}^1 - \text{CH}_2 - \text{CO}_2\text{R}$  の酢酸アリールと、環化塩基の存在下で、式 (II-e) の該ピリドピリミジンを生成させるのに充分な条件下で接触させること；あるいは

(a) 式 (II-c) の該ピリミジンを式 :  $\text{Ar}^1 - \text{CH}_2 - \text{CO}_2\text{R}$  の該酢酸アリールと、環化塩基の存在下で、式 (III) :

【化9】



III

で示されるチオールピリドピリミジンを生成させるのに充分な条件下で接触させること、及び

(b) 式 (III) の該チオールピリドピリミジンを式 :  $\text{R} - \text{X}^1$  の該アルキル化剤と、アルキル化塩基の存在下で、式 (II) の該ピリドピリミジンを生成させるのに充分な条件下で接触させること [式中、

$\text{X}^1$  は、脱離基であり；

各  $\text{R}$  は、独立にアルキルであり；

$\text{Ar}^1$  は、アリールである] を特徴とする方法。

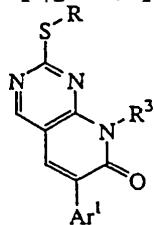
【請求項 16】

$\text{X}^1$  が、ハライドである、請求項 15 記載の方法。

【請求項 17】

更に、式 (II) のピリドピリミジンを式 :  $\text{R}^3 - \text{X}^2$  の窒素アルキル化剤と、式 (Ie) :

【化10】



Ie

[式中、

$\text{R}^3$  は、アルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、アラルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルキレン -  $\text{C}(\text{O}) - \text{R}$  (ここで、 $\text{R}$  は、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである) 又はアシルであり；

$\text{X}^2$  は、脱離基であり；そして

$\text{Ar}^1$  及び  $\text{R}$  は、請求項 15 と同義である] で示される  $\text{N}$  - 置換ピリドピリミジンを生成させるのに充分な条件下で接触させることを特徴とする、請求項 15 記載の方法。

【請求項 18】

$\text{X}^2$  が、ハライドである、請求項 17 記載の方法。

【請求項 19】

請求項 9 ~ 18 のいずれか 1 項記載の方法により製造される、化合物。

【請求項 20】

治療活性物質としての、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 21】

p 38 介在性障害の予防又は治療用医薬の製造のための、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記

載の 1 つ以上の化合物の使用。

【請求項 2 2】

p 3 8 介在性障害の処置のための請求項 8 記載の医薬組成物であって、該 p 3 8 介在性障害が、関節炎、クローン病、アルツハイマー病、過敏性腸症候群、成人呼吸窮迫症候群又は慢性閉塞性肺疾患である医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 7 5

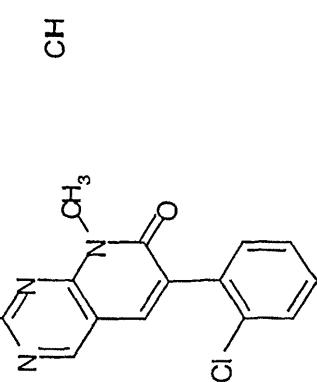
【補正方法】変更

【補正の内容】

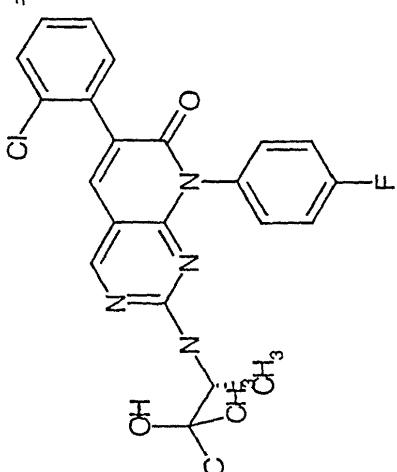
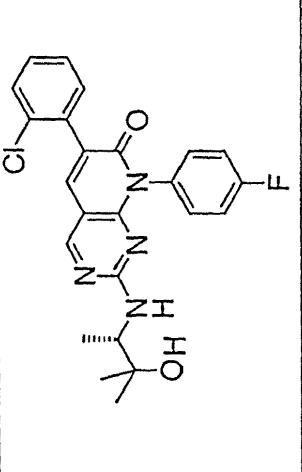
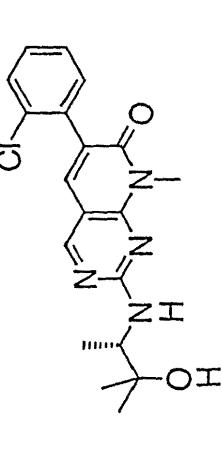
【0 0 7 5】

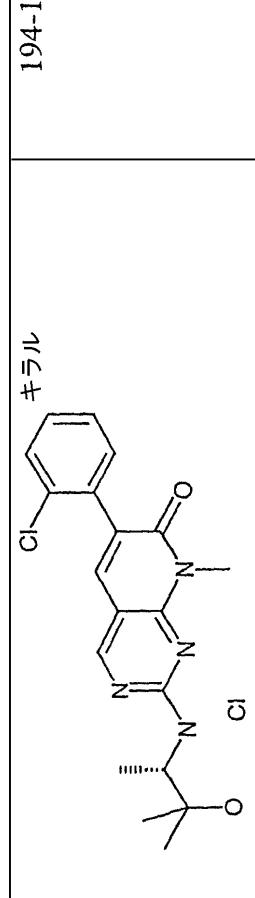
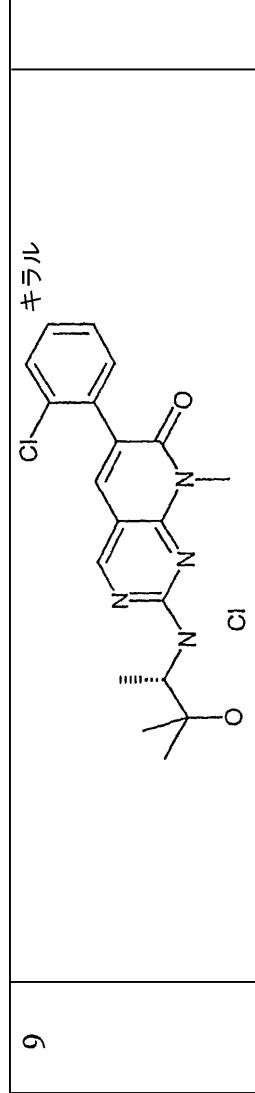
【表 1】

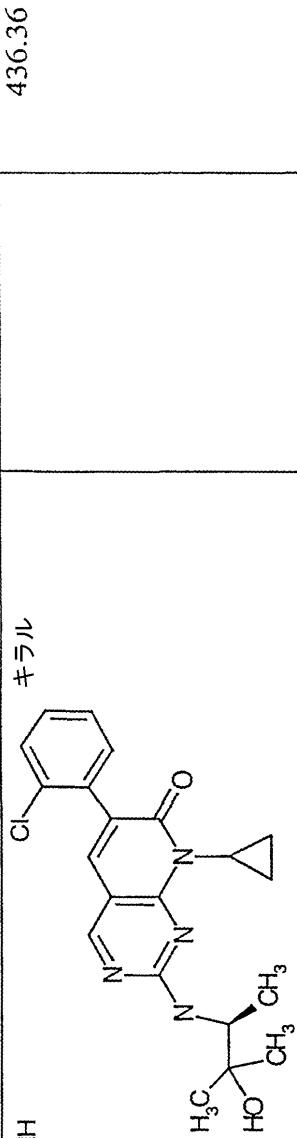
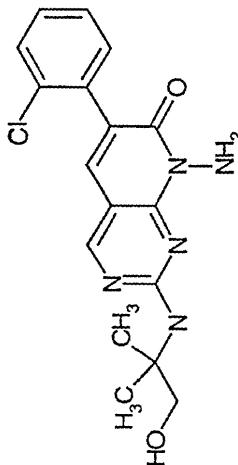
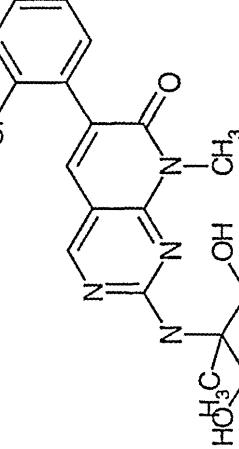
表1. 式Iの代表的な化合物

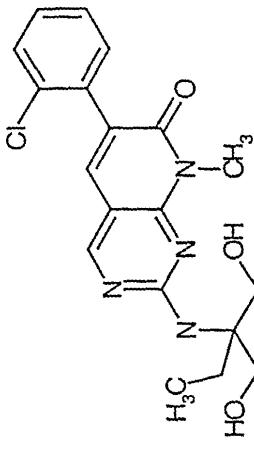
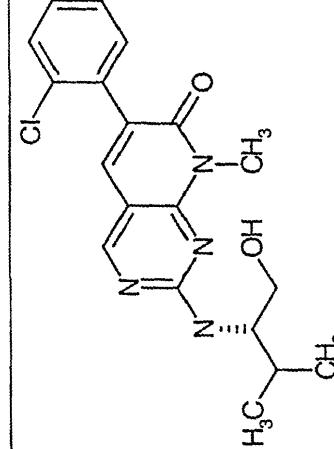
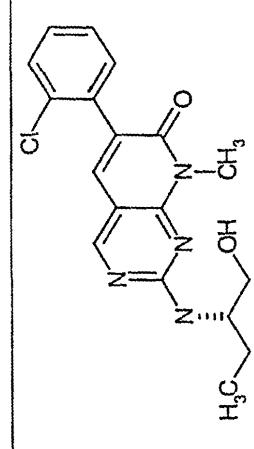
化合物#	構造	融点(°C)	質量スペクトル(MH <sup>+</sup> )
1	 <chem>CC1(C)CC(O)C(O)C2=C1N=C3N=C(C=C3C=C(Cl)C=C2)C(=O)C1</chem>	228.6-228.9 (塩)	358
2	 <chem>CC(=O)OC1CCN2C(C(=O)C3=C4C=C(Cl)C=C4C=C3)C=C2CC1</chem>	220-221.1 (塩)	442

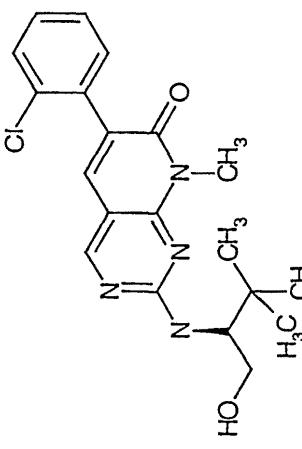
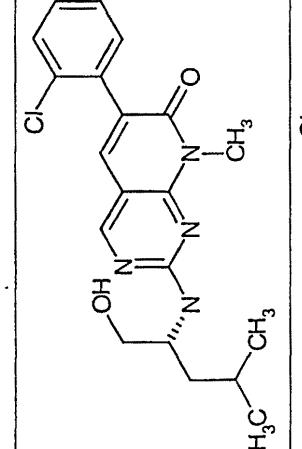
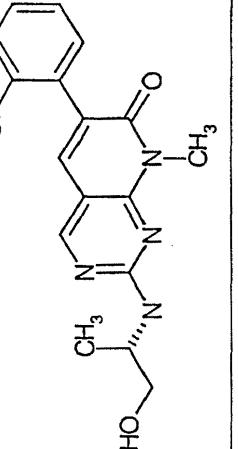
3		235.3-237.9 (塩)	428
4		211.8-212.8 (塩)	455
5		213-220 (塩)	383

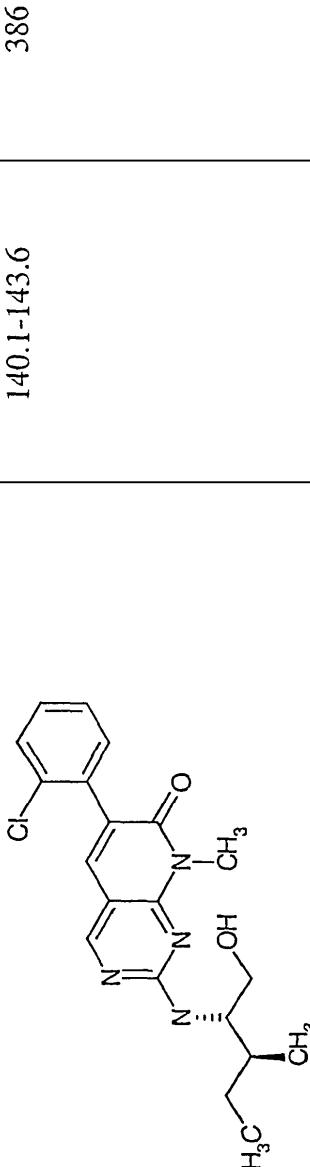
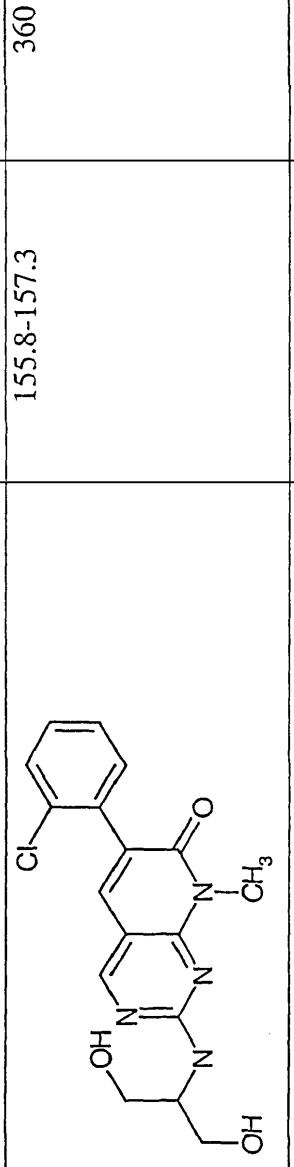
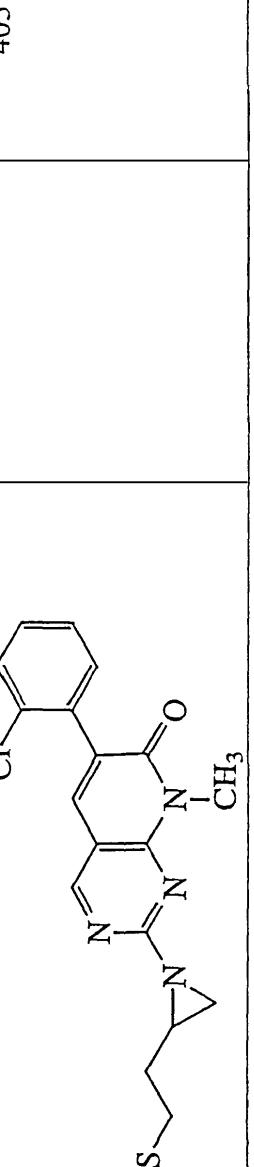
 <p>キラル 206.8-207.5 453</p>	 <p>142.0-149.0 453</p>	 <p>178.0-181.5 373</p>
<p>6</p>	<p>7</p>	<p>8</p>

9 	194-195.3 373	
10 	205.3-210.9 CH <sub>3</sub>	147-154 CH <sub>3</sub>

12	C≡H		436.36 ナラル
13	C≡H		145.0-163.0
14			200.0-210.0 374

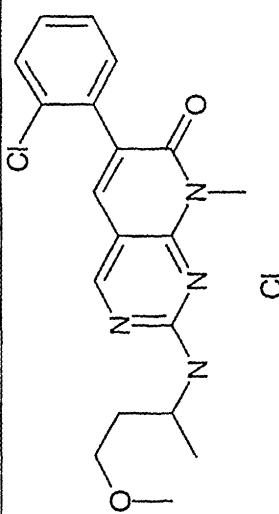
15		98.1-102.0	388
16		167.1-169.1	372
17		170.5-172.1	358

18		171.2-174.0	386
19		173.1-176.2	386
20		131.1-132.2	344

21		140.1-143.6	386
22		155.8-157.3	360
23			403

24		180.7-189.2
25		>300
26		142.1-144.3

156.4-160.2



27