

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5599720号
(P5599720)

(45) 発行日 平成26年10月1日 (2014. 10. 1)

(24) 登録日 平成26年8月22日 (2014. 8. 22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 417/12 (2006. 01)

C O 7 D 417/12 C S P

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 1 7 Z

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 1 3

A 6 1 K 31/4709 (2006. 01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/4375 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4709

請求項の数 8 (全 89 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-538406 (P2010-538406)
 (86) (22) 出願日 平成20年12月9日 (2008. 12. 9)
 (65) 公表番号 特表2011-506502 (P2011-506502A)
 (43) 公表日 平成23年3月3日 (2011. 3. 3)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2008/010410
 (87) 国際公開番号 W02009/080198
 (87) 国際公開日 平成21年7月2日 (2009. 7. 2)
 審査請求日 平成23年12月7日 (2011. 12. 7)
 (31) 優先権主張番号 102007061764. 1
 (32) 優先日 平成19年12月20日 (2007. 12. 20)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 512137348
 バイエル・インテレクチュアル・プロパテ
 イ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレン
 クテル・ハフツング
 Bayer Intellectual
 Property GmbH
 ドイツ40789モンハイム・アム・ライ
 ン、アルフレート・ノーベル・シュトラ
 セ10番
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子

最終頁に続く

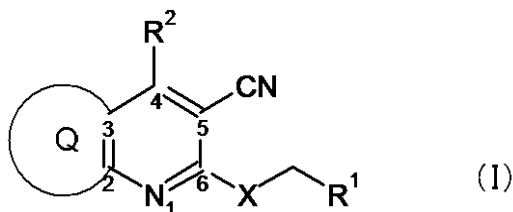
(54) 【発明の名称】 縮合シアノピリジン類およびそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

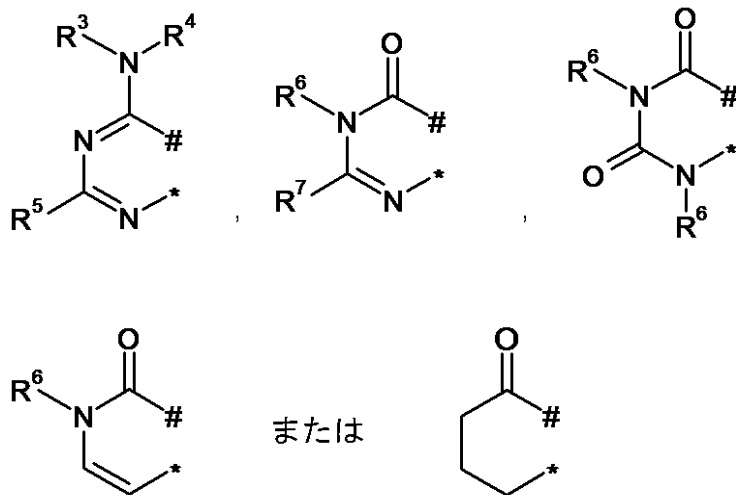
式 (I)

【化 1】



[式中、
 環 Q は、式

【化 2】



10

の基を表し

{ ここで、

* は、各場合で C 2 原子への結合点を表し、

は、各場合で C 3 原子への結合点を表し、

R³ は、水素を表し、

R⁴ は、水素を表し、

R⁵ は、メチルを表し、

R⁶ は、水素を表し、

そして、R⁷ は、水素またはメチルを表す }、

X は、S または O を表し、

R¹ は、チアゾリルまたはオキサゾリルを表し

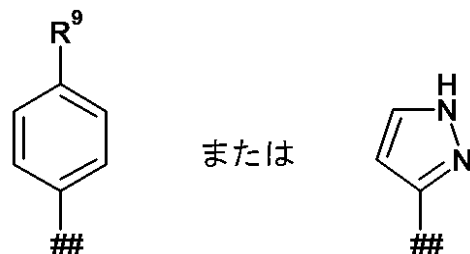
{ ここで、チアゾリルおよびオキサゾリルは、フェニル置換基により置換されており

(ここで、フェニルは、フッ素、塩素、シアノ、メチル、メトキシ、ヒドロキシカルボニルおよびメトキシカルボニルからなる群から選択される置換基により置換されていてもよい)、

そして、チアゾリルおよびオキサゾリルは、フッ素、塩素、シアノ、メチル、エチル、メトキシ、アミノ、ヒドロキシカルボニルおよびメトキシカルボニルからなる群から選択される置換基により置換されていてもよい }、

R² は、式

【化 3】



40

の基を表す

{ ここで、## は、二環への結合点を表し、

R⁹ は、水素または (C₁ - C₄) - アルコキシを表す

(ここで、(C₂ - C₄) - アルコキシは、1 個または 2 個のヒドロキシル置換基により置換されていてもよい) }、

の化合物、または、その塩、溶媒和物もしくは塩の溶媒和物。

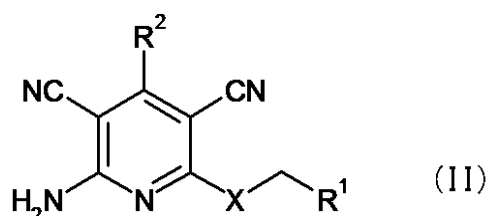
【請求項 2】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の製造方法であって、

50

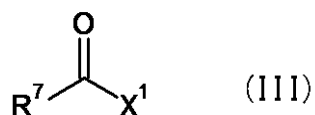
[A] 式 (I I)

【化 4】



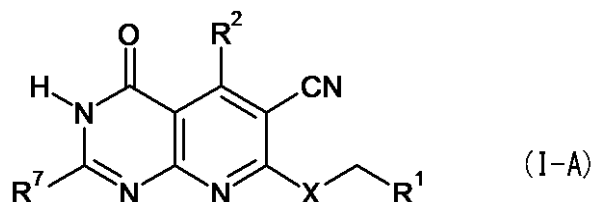
(式中、X、R¹およびR²は、各々、請求項1に記載の意味を有する)
 の化合物を、不活性溶媒中、または、溶媒の非存在下で、式 (I I I)

【化 5】



(式中、R⁷は、請求項1に記載の意味を有し、そして、
 X¹は、ヒドロキシルまたは - O C (O) R⁷を表し、
 ここで、R⁷は、上記の意味を有する)
 の化合物と反応させ、式 (I - A)

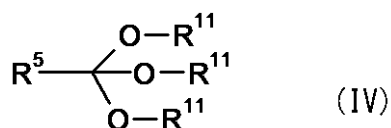
【化 6】



(式中、X、R¹、R²およびR⁷は、各々上記の意味を有する)
 の化合物を得るか、
 または、

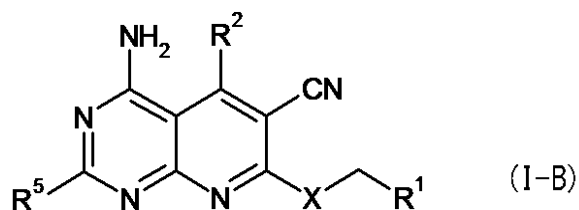
[B] 式 (I I) の化合物を、不活性溶媒中、または、溶媒の非存在下で、酢酸アンモニ
 ウム存在下で、式 (I V)

【化 7】



(式中、R⁵は、請求項1に記載の意味を有し、そして、
 R¹¹は、(C₁ - C₄) - アルキルを表す)
 の化合物と反応させ、式 (I - B)

【化 8】



(式中、X、R¹、R²およびR⁵は、各々、請求項1に記載の意味を有する)
 の化合物を得るか、
 または、

[C] 式 (V)

10

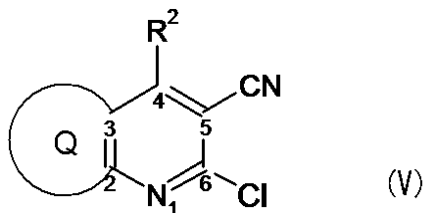
20

30

40

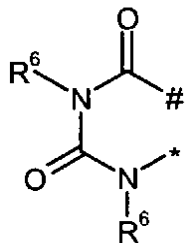
50

【化 9】



〔式中、 R^2 は、請求項 1 に記載の意味を有し、そして、
環 Q は、式

【化 10】



の基を表す

{ここで、

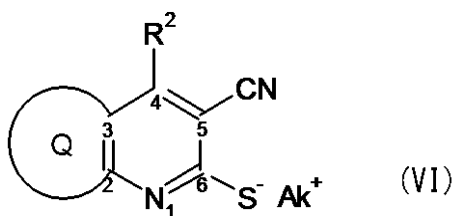
* は、各場合で C 2 原子への結合点を表し、

は、各場合で C 3 原子への結合点を表し、

R^6 は、水素を表す}

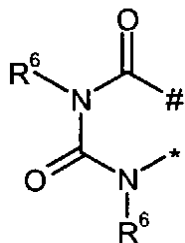
の化合物を、不活性溶媒中で、まず、硫化ナトリウムと反応させ、式 (VI)

【化 11】



〔式中、 R^2 は、上記の意味を有し、
 Ak^+ はナトリウム塩を表し、そして、
環 Q は、式

【化 12】



の基を表す

{ここで、

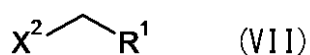
* は、各場合で C 2 原子への結合点を表し、

は、各場合で C 3 原子への結合点を表し、

R^6 は、各場合で、水素を表す}

の化合物を得、次いで、これを、適する塩基の存在下で、式 (VII)

【化 13】



10

20

30

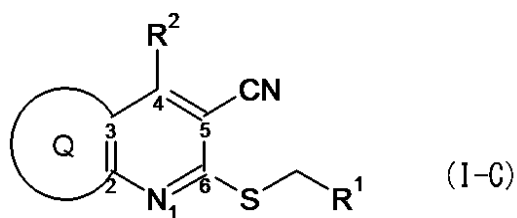
40

50

(式中、 R^1 は、請求項 1 に記載の意味を有し、そして、 X^2 は、塩素、臭素またはヨウ素を表すか、または、メシレート、トシレートまたはトリフレートを表す)

の化合物と反応させ、式 (I - C)

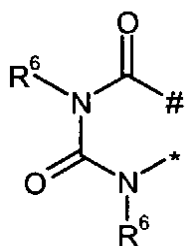
【化 1 4】



10

〔式中、 R^1 および R^2 は、各々上記の意味を有し、環 Q は、式

【化 1 5】



20

の基を表す

{ここで、

* は、各場合で C 2 原子への結合点を表し、

は、各場合で C 3 原子への結合点を表し、

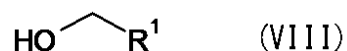
R^6 は、水素を表す} }

の化合物を得るか、

または、

〔D〕式 (V) の化合物を、不活性溶媒中、塩基の存在下で、式 (V I I I)

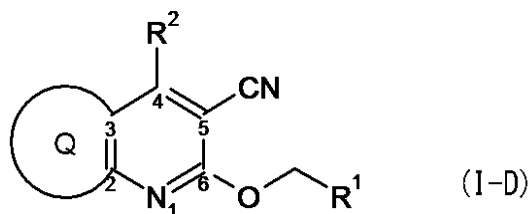
【化 1 6】



(式中、 R^1 は、請求項 1 に記載の意味を有する)

の化合物と反応させ、式 (I - D)

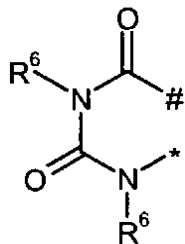
【化 1 7】



40

〔式中、 R^1 および R^2 は、各々、請求項 1 に記載の意味を有し、そして、環 Q は、式

【化 18】



の基を表す

{ ここで、

* は、各場合で C 2 原子への結合点を表し、

は、各場合で C 3 原子への結合点を表し、

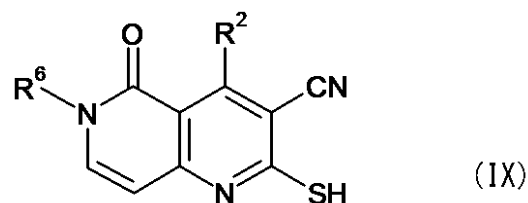
R⁶ は、水素を表す } }

の化合物を得るか、

または、

[E] 式 (I X)

【化 19】

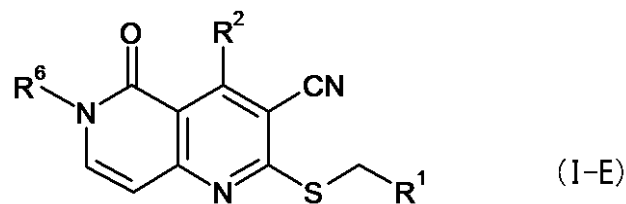


(式中、R² および R⁶ は、各々、請求項 1 に記載の意味を有する)

の化合物を、不活性溶媒中、適する塩基の存在下、式 (V I I) の化合物と反応させ、式

(I - E)

【化 20】



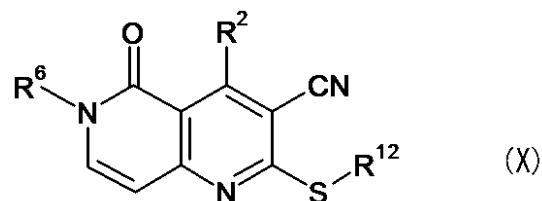
(式中、R¹、R² および R⁶ は、各々、請求項 1 に記載の意味を有する)

の化合物を得るか、

または、

[F] 式 (I X) の化合物を、不活性溶媒中、適する塩基の存在下、ヨウ化メチルを用いて、式 (X)

【化 21】

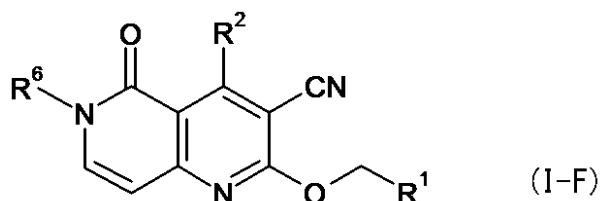


(式中、R² および R⁶ は、各々、請求項 1 に記載の意味を有し、

そして、R¹² は、(C₁ - C₄) - アルキルを表す)

の化合物に変換し、次いで、これを、不活性溶媒中、適する塩基の存在下、式 (V I I I) の化合物と反応させ、式 (I - F)

【化 2 2】



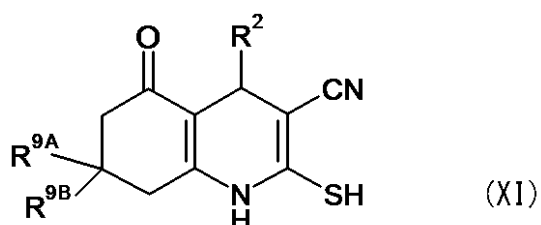
(式中、 R^1 、 R^2 および R^6 は、各々、請求項 1 に記載の意味を有する)

の化合物を得るか、

または、

[G] 式 (X I)

【化 2 3】

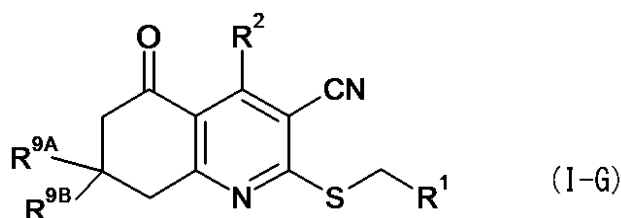


(式中、 R^2 は、請求項 1 に記載の意味を有し、

R^{9A} および R^{9B} は、各々、水素を表す)

の化合物を、不活性溶媒中、適する塩基の存在下、式 (V I I) の化合物と、そして、必要に応じて、2,3 - ジクロロ - 5,6 - ジシアノ - 1,4 - ベンゾキノンを添加して反応させ、式 (I - G)

【化 2 4】



(式中、 R^1 および R^2 は、各々、請求項 1 に記載の意味を有し、

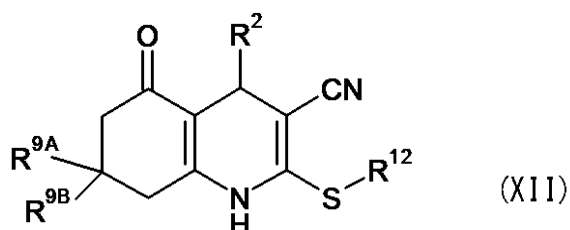
R^{9A} および R^{9B} は、各々、水素を表す)

の化合物を得るか、

または、

[H] 式 (X I) の化合物を、不活性溶媒中、適する塩基の存在下、ヨウ化メチルを用いて、式 (X I I)

【化 2 5】



(式中、 R^2 は、請求項 1 に記載の意味を有し、

R^{9A} および R^{9B} は、各々、水素を表し、

そして、 R^{12} は、($C_1 - C_4$) - アルキルを表す)

の化合物に変換し、次いで、これを、不活性溶媒中、適する塩基の存在下、式 (V I I I) の化合物と、必要に応じて、2,3 - ジクロロ - 5,6 - ジシアノ - 1,4 - ベンゾキノ

10

20

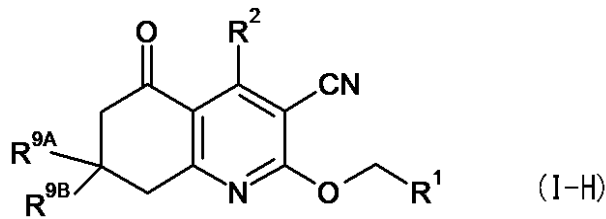
30

40

50

ンを添加して反応させ、式 (I - H)

【化 2 6】



(式中、 R^1 および R^2 は、各々、請求項 1 に記載の意味を有し、 R^{9A} および R^{9B} は、各々、水素を表す)

10

の化合物を得、

次いで、存在する保護基を除去し、得られる式 (I - A)、(I - B)、(I - C)、(I - D)、(I - E)、(I - F)、(I - G) および (I - H) の化合物を、必要に応じて、適当な (i) 溶媒および / または (ii) 塩基もしくは酸で、それらの溶媒和物、塩および / または塩の溶媒和物に変換することを特徴とする、方法。

【請求項 3】

冠動脈心疾患、急性冠動脈症候群、狭心症、心不全、心筋梗塞または心房細動の処置および / または予防用の医薬を製造するための、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の使用。

【請求項 4】

20

冠動脈心疾患、急性冠動脈症候群、狭心症、心不全、心筋梗塞、心房細動または高血圧症の処置および / または予防用の医薬を製造するための、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の使用。

【請求項 5】

糖尿病、メタボリックシンドロームまたは脂質異常症の処置および / または予防用の医薬を製造するための、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の使用。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物を、脂質代謝を変更する有効成分、抗糖尿病薬、降圧剤および抗血栓剤からなる群から選択される 1 種またはそれ以上のさらなる有効成分と組み合わせて含む、医薬。

30

【請求項 7】

冠動脈心疾患、急性冠動脈症候群、狭心症、心不全、心筋梗塞、心房細動または高血圧症の処置および / または予防のための、請求項 6 に記載の医薬。

【請求項 8】

糖尿病、メタボリックシンドロームまたは脂質異常症の処置および / または予防のための、請求項 6 に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、新規置換縮合シアノピリジン誘導体、それらの製造方法、疾患の処置および / または予防のためのそれらの使用、並びに、疾患の処置および / または予防用、好ましくは心血管障害の処置および / または予防用の医薬を製造するためのそれらの使用に関する。

40

【背景技術】

【0002】

プリンヌクレオシドのアデノシンは、全ての細胞に存在し、多数の生理的および病態生理的刺激により放出される。アデノシンは、アデノシン - 5' - ーリン酸 (AMP) および S - アデノシルホモシステインの分解における中間体として細胞内で形成されるが、細胞から放出され得、その場合、それは、特異的受容体に結合することにより、ホルモン様物質または神経伝達物質として作用する。

50

【0003】

正常酸素圧条件下では、細胞外空間の遊離アデノシンの濃度は非常に低い。しかしながら、虚血または低酸素条件下では、冒された器官におけるアデノシンの細胞外濃度は劇的に上昇する。かくして、例えば、アデノシンが血小板凝集を阻害し、冠動脈への血液供給を増加させることが知られている。さらに、それは、血圧に、心拍数に、神経伝達物質の放出に、そしてリンパ球の分化に作用する。脂肪細胞では、アデノシンは、脂肪分解を阻害でき、かくして血中の遊離脂肪酸およびトリグリセリドの濃度を低下させる。

【0004】

これらのアデノシンの作用の目的は、冒された器官の酸素供給を増加させること、および/または、器官の代謝を虚血または低酸素条件下の器官の血液供給に適合させるために、これらの器官の代謝を低下させることである。

10

【0005】

アデノシンの作用は、特異的受容体により媒介される。今日までに、サブタイプ A 1、A 2 a、A 2 b および A 3 が知られている。本発明によると、「アデノシン受容体選択的リガンド」は、アデノシン受容体の 1 つまたはそれ以上のサブタイプに選択的に結合し、かくしてアデノシンの作用を模倣する（アデノシンアゴニスト）か、または、その作用を遮断する（アデノシンアンタゴニスト）物質である。

【0006】

これらのアデノシン受容体の作用は、メッセンジャー c A M P により細胞内で媒介される。アデノシンの A 2 a または A 2 b 受容体への結合の場合、細胞内 c A M P は膜に結合したアデニル酸シクラーゼの活性化を介して増加し、一方、アデノシンの A 1 または A 3 受容体への結合は、アデニル酸シクラーゼの阻害を介して細胞内 c A M P 濃度の低下をもたらす。

20

【0007】

心血管系では、アデノシン受容体の活性化の主要な結果は：A 1 受容体を介する徐脈、負の変力作用および虚血に対する心臓の保護（「プレコンディショニング」）、A 2 a および A 2 b 受容体を介する血管の拡張、並びに、A 2 b 受容体を介する線維芽細胞および平滑筋細胞の増殖の阻害である。

【0008】

A 1 アゴニスト（好ましくは G_i タンパク質を介して共役する）の場合、細胞内 c A M P 濃度の低下が観察される（好ましくは、フォルスコリンによるアデニル酸シクラーゼの直接的予刺激の後）。対応して、A 2 a および A 2 b アゴニスト（好ましくは G_s タンパク質を介して共役する）は、細胞における c A M P 濃度の増加を導き、A 2 a および A 2 b アンタゴニストはその低下を導く。A 2 受容体の場合、フォルスコリンによるアデニル酸シクラーゼの直接的予刺激には利益がない。

30

【0009】

ヒトでは、特異的 A 1 アゴニストによる A 1 受容体の活性化は、血圧に影響を与えずに、頻度依存性の心拍数の低下を導く。従って、選択的 A 1 アゴニストは、とりわけ、狭心症および心房細動の処置に適当であり得る。

【0010】

心臓における A 1 受容体の心臓保護作用は、とりわけ、これらの A 1 受容体を特異的 A 1 アゴニストで活性化することにより、急性心筋梗塞、急性冠症候群、心不全、バイパス術、心臓カテーテル検査および臓器移植の場合に、処置および器官の保護に利用され得る。

40

【0011】

アデノシンまたは特異的 A 2 b アゴニストによる A 2 b 受容体の活性化は、血管の拡張を介して、血圧の低下を導く。血圧の低下は、心拍数の反映的增加を伴う。心拍数の増加は、特異的 A 1 アゴニストを使用する A 1 受容体の活性化により低減することができる。

【0012】

選択的 A 1 / A 2 b アゴニストの血管系および心拍数に対する作用の組合せは、かくし

50

て、関連する心拍数の増加を伴わずに、血圧の全体的低下をもたらす。このような薬学的プロフィールを有するデュアルの A 1 / A 2 b アゴニストは、例えば、ヒトの高血圧症の処置に用い得る。

【 0 0 1 3 】

ヒトでは、特異的 A 1 アンタゴニストによる A 1 受容体の阻害は、糸球体濾過率に影響を与えずに、尿酸排泄作用、ナトリウム排泄増加作用およびカリウム保持性利尿作用を有し、従って、腎臓保護性である。従って、選択的 A 1 アンタゴニストは、とりわけ、急性心不全および慢性心不全の処置に適当であり得る。さらに、それらは、腎症および他の腎障害の場合に、腎臓保護のために使用できる。

【 0 0 1 4 】

脂肪細胞では、A 1 および A 2 b 受容体の活性化は、脂肪分解の阻害を導く。かくして、A 1 / A 2 b アゴニストの脂肪代謝に対する複合的作用は、遊離脂肪酸およびトリグリセリドの低下をもたらす。次いで、メタボリックシンドロームおよび糖尿病の患者において、脂質の低下は、インシュリン耐性の低下および症状の改善を導く。

【 0 0 1 5 】

上述の受容体選択性は、対応する c D N A の安定的形質移入後に問題の受容体サブタイプを発現する細胞株に対する物質の効果により判定できる [刊行物 M. E. Olah, H. Ren, J. Ostrowski, K. A. Jacobson, G. L. Stiles, "Cloning, expression, and characterization of the unique bovine A1 adenosine receptor. Studies on the ligand binding site by site-directed mutagenesis" in J. Biol. Chem. 267 (1992), pages 10764-10770 を参照、その開示を出典明示により完全に本明細書の一部とする]。

【 0 0 1 6 】

かかる細胞株に対する物質の効果は、細胞内メッセンジャー c A M P の生化学的測定により研究できる (刊行物 K. N. Klotz, J. Hessling, J. Hegler, C. Owman, B. Kull, B. B. Fredholm, M. J. Lohse, "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells" in Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 357 (1998), pages 1-9 を参照、その開示を出典明示により完全に本明細書の一部とする)。

【 0 0 1 7 】

先行技術から知られている「アデノシン受容体特異的」リガンドは、主に、天然アデノシンを基礎とする誘導体である [S.-A. Poulsen and R. J. Quinn, "Adenosine receptors: New opportunities for future drugs" in Bioorganic and Medicinal Chemistry 6 (1998), pages 619-641]。しかしながら、先行技術から知られているこれらのアデノシンリガンドには、それらの作用が真に受容体特異的ではなく、それらの活性が天然アデノシンのものより低いか、または経口投与後に非常に弱い活性しか有さないという不利益がある。従って、それらは主に実験目的でのみ使用される。依然として臨床開発中であるこのタイプの化合物は、今までのところ、静脈内投与にのみ適するものである。

【 0 0 1 8 】

様々なテトラヒドロキノリン誘導体の合成が、Synthesis 2006, 14: 2357-2370, Chemistry of Heterocyclic Compounds 1997, 33 (10): 1203-1208 and Phosphorus, Sulfur and Silicon 1991, 57: 293-301 に記載されている。6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン類は、Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal (Russian Edition) 2006, 72 (1-2): 116-120 に、合成中間体として記載されている。W O 2 0 0 4 / 0 1 4 3 7 2 は、ヘテロアリアルで縮合したシクロアルケニルアミン類を、心血管障害の処置用の e N O - シンターゼ刺激剤として開示している。W O 0 2 / 4 8 1 1 5 は、ピリジニルピリミドン類およびキナゾリノン類を、寄生性障害の処置用に記載している。E P 0 6 0 8 5 6 5 は、様々な置換されたピリド [2, 3 - d] ピリミジン類を、とりわけ、急性腎不全、高血圧症および心筋梗塞の処置用のエンドセリン受容体アンタゴニストとして特許請求している。E P 0 5 3 7 4 6 3 は、置換ピリド [2, 3 - d] ピリミジン類を、除草剤として記載している。U S 2 0 0 7 / 0 0 6 6 6 3 0 は、様々な縮合複素環を、メタボリック

10

20

30

40

50

シンドローム、異脂肪血症、心血管障害および末梢および中枢神経系の障害の処置用のニコチン酸受容体アゴニストとして開示している。

【 0 0 1 9 】

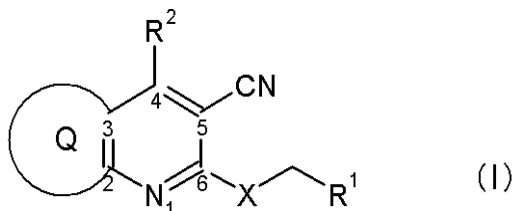
アデノシン A 1 および / またはアデノシン A 2 b 受容体の選択的リガンドとして作用し、それ自体、疾患の処置および / または予防に、特に、心血管疾患の処置および / または予防に適する新規化合物を提供することが、本発明の目的である。

【発明の概要】

【 0 0 2 0 】

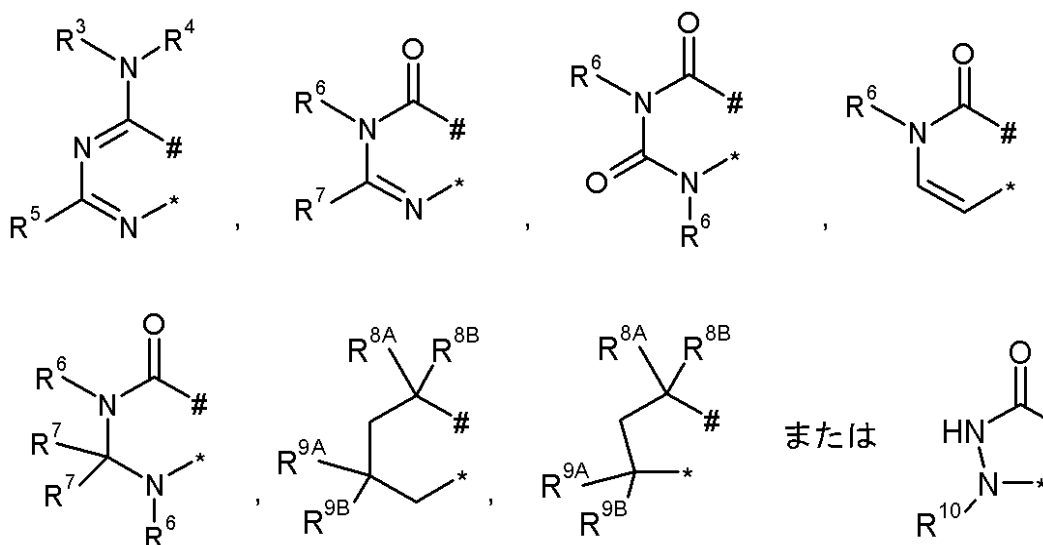
本発明は、式 (I)

【化 1】



[式中、
環 Q は、式

【化 2】



の基を表し

{ ここで、

* は、各場合で C 2 原子への結合点を表し、

は、各場合で C 3 原子への結合点を表し、

R³ は、水素または (C₁ - C₄) - アルキルを表し、

R⁴ は、水素または (C₁ - C₄) - アルキルを表し、

R⁵ は、水素、(C₁ - C₄) - アルキルまたはアミノを表し、

R⁶ は、各場合で、水素、(C₁ - C₄) - アルキルまたはアリルを表し

(ここで、(C₁ - C₄) - アルキルは、ヒドロキシカルボニル、(C₁ - C₄) - アルコキシカルボニルおよびアミノからなる群から選択される置換基により置換されていてもよい)、

R⁷ は、各場合で、水素、(C₁ - C₄) - アルキル、トリフルオロメチル、アミノ、モノ - (C₁ - C₄) - アルキルアミノまたはジ - (C₁ - C₄) - アルキルアミノを表し (ここで、(C₁ - C₄) - アルキルは、ヒドロキシル、メトキシおよびアミノからなる群から相互に独立して選択される 1 個または 2 個の置換基により置換されていてもよい)

、

そして、

i) $R^8 A$ は、各場合で、水素、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシまたはモノ - $(C_1 - C_4)$ - アルキルアミノを表し
(ここで、 $(C_2 - C_4)$ - アルコキシおよびモノ - $(C_2 - C_4)$ - アルキルアミノは、ヒドロキシル置換基により置換されていてもよい)、
かつ、 $R^8 B$ は水素を表す、

または、

ii) $R^8 A$ は、 $R^8 B$ と一体となって、オキソ、N - $(C_1 - C_4)$ - アルキルイミノ、N - $(C_1 - C_4)$ - アルコキシイミノまたは $(C_1 - C_4)$ - アルコキシカルボニルメチリデン基を形成する、

10

そして、

$R^9 A$ および $R^9 B$ は、相互に独立して、各場合で水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルを表すか、または、それらが結合している炭素原子と一体となって、スピロ結合した3員ないし5員のシクロアルキル環を形成し、

そして、

R^{10} は、水素、 $(C_1 - C_4)$ - アルキルまたはフェニルを表す

(ここで、 $(C_1 - C_4)$ - アルキルは、ヒドロキシルおよびアミノからなる群から相互に独立して選択される1個または2個の置換基により置換されていてもよい)、

X は、S または O を表し、

R^1 は、 $(C_6 - C_{10})$ - アリールまたは5員ないし10員のヘテロアリールを表し
{ここで、 $(C_6 - C_{10})$ - アリールおよび5員ないし10員のヘテロアリールは、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_6)$ - アルコキシ、アミノ、モノ - $(C_1 - C_6)$ - アルキルアミノ、ジ - $(C_1 - C_6)$ - アルキルアミノ、ヒドロキシカルボニル、 $(C_1 - C_6)$ - アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ - $(C_1 - C_6)$ - アルキルアミノカルボニル、ジ - $(C_1 - C_6)$ - アルキルアミノカルボニル、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジノおよびN' - $(C_1 - C_4)$ - アルキルピペラジノ、フェニルおよび5員または6員のヘテロアリールからなる群から相互に独立して選択される1個または2個の置換基により置換されていてもよい

20

(ここで、フェニルおよび5員または6員のヘテロアリールは、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_6)$ - アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、モノ - $(C_1 - C_6)$ - アルキルアミノ、ジ - $(C_1 - C_6)$ - アルキルアミノ、ヒドロキシカルボニルおよび $(C_1 - C_6)$ - アルコキシカルボニルからなる群から相互に独立して選択される1個ないし3個の置換基により置換されていてもよい)、

30

【0021】

R^2 は、 $(C_5 - C_6)$ - シクロアルキル、5員または6員の複素環、フェニルまたは5員または6員のヘテロアリールを表す

{ここで、 $(C_5 - C_6)$ - シクロアルキルは、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $(C_1 - C_6)$ - アルコキシ、アミノ、モノ - $(C_1 - C_6)$ - アルキルアミノおよびジ - $(C_1 - C_6)$ - アルキルアミノからなる群から相互に独立して選択される1個または2個の置換基により置換されていてもよく

40

{ここで、 $(C_1 - C_6)$ - アルキルおよび $(C_1 - C_6)$ - アルコキシは、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシおよび $(C_3 - C_7)$ - シクロアルキルからなる群から相互に独立して選択される1個または2個の置換基により置換されていてもよい

(ここで、 $(C_3 - C_7)$ - シクロアルキルは、 $(C_1 - C_4)$ - アルキル、ヒドロキシル、オキソおよび $(C_1 - C_4)$ - アルコキシからなる群から相互に独立して選択される1個または2個の置換基により置換されていてもよい)、

そして、5員または6員の複素環は、オキソ、チオキソ、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_1 - C_6)$ - アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ - アルキルカルボニル、アミ

50

ノ、モノ - (C₁ - C₆) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ - C₆) - アルキルアミノおよび (C₃ - C₇) - シクロアルキルからなる群から相互に独立して選択される 1 個ないし 3 個の置換基により置換されていてもよい

{ここで、(C₁ - C₆) - アルキルは、フッ素、オキソ、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、(C₁ - C₄) - アルコキシ、(C₁ - C₄) - アルキルカルボニルオキシ、アミノ、モノ - (C₁ - C₄) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ - C₄) - アルキルアミノおよび (C₃ - C₇) - シクロアルキルからなる群から相互に独立して選択される 1 個ないし 3 個の置換基により置換されていてもよく

(ここで、(C₃ - C₇) - シクロアルキルは、(C₁ - C₄) - アルキル、ヒドロキシル、オキソおよび (C₁ - C₄) - アルコキシからなる群から相互に独立して選択される 1 個または 2 個の置換基により置換されていてもよい)、

そして、(C₁ - C₆) - アルキルカルボニルは、ヒドロキシルおよび (C₁ - C₄) - アルコキシからなる群から選択される置換基により置換されていてもよく、

そして、(C₃ - C₇) - シクロアルキルは、(C₁ - C₄) - アルキル、ヒドロキシル、オキソおよび (C₁ - C₄) - アルコキシからなる群から相互に独立して選択される 1 個または 2 個の置換基により置換されていてもよい}

そして、

フェニルおよび 5 員または 6 員のヘテロアリールは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルコキシ、(C₃ - C₇) - シクロアルコキシおよび -NR^AR^B からなる群から相互に独立して選択される 1 個ないし 3 個の置換基により置換されていてもよい

{ここで、(C₁ - C₆) - アルキルは、1 個ないし 3 個のフッ素置換基により置換されていてもよく、

そして、(C₁ - C₆) - アルコキシは、フッ素、トリフルオロメチル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル、オキソ、ヒドロキシル、(C₁ - C₄) - アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、アミノ、モノ - (C₁ - C₄) - アルキルアミノおよびジ - (C₁ - C₄) - アルキルアミノからなる群から相互に独立して選択される 1 個ないし 3 個の置換基により置換されていてもよく、

そして、(C₃ - C₇) - シクロアルコキシは、(C₁ - C₄) - アルキル、ヒドロキシル、オキソおよび (C₁ - C₄) - アルコキシからなる群から相互に独立して選択される 1 個または 2 個の置換基により置換されていてもよく、

そして、R^A は、水素または (C₁ - C₆) - アルキルを表し

(ここで、(C₁ - C₆) - アルキルは、ヒドロキシルおよび (C₁ - C₄) - アルコキシからなる群から選択される置換基により置換されていてもよい)、

R^B は、水素、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル、(C₁ - C₄) - アルキルスルホニルまたは (C₃ - C₇) - シクロアルキルスルホニルを表し

(ここで、(C₁ - C₆) - アルキルは、(C₃ - C₇) - シクロアルキル、オキソ、ヒドロキシル、(C₁ - C₄) - アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、アミノ、モノ - (C₁ - C₄) - アルキルアミノおよびジ - (C₁ - C₄) - アルキルアミノからなる群から相互に独立して選択される 1 個または 2 個の置換基により置換されていてもよく、

そして、(C₃ - C₇) - シクロアルキルは、(C₁ - C₄) - アルキル、ヒドロキシル、オキソおよび (C₁ - C₄) - アルコキシからなる群から相互に独立して選択される 1 個または 2 個の置換基により置換されていてもよい)、

または、フェニル上の 2 個の隣接する置換基は、それらが結合している炭素原子と一体となって、1,3 - ジオキソランまたは 2,2 - ジフルオロ - 1,3 - ジオキソランを形成していてもよい}]]、

の化合物、並びに、それらの N - オキシド、塩、溶媒和物、N - オキシドの塩および N - オキシドおよび塩の溶媒和物を提供し、

但し、化合物 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - [[(2 - メチルフェニル) メチル] チオ] - 4 - (2 - チエニル) - 3 - キノリンカルボニトリル、5, 6, 7, 8 - テトラヒド

10

20

30

40

50

ロ - 2 - [(2 - フェニルメチル) チオ] - 4 - (2 - チエニル) - 3 - キノリンカルボニトリル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - [[(2 - メチルフェニル) メチル] チオ] - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - キノリンカルボニトリル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - [(フェニルメチル) チオ] - 4 - フェニル - 3 - キノリンカルボニトリル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - [(フェニルメチル) チオ] - 4 - (4 - クロロフェニル) - 3 - キノリンカルボニトリル、6, 7 - ジヒドロ - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - [(フェニルメチル) チオ] - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - カルボニトリルを除く。

【 0 0 2 2 】

本発明による化合物は、式 (I) の化合物並びにそれらの塩、溶媒和物および塩の溶媒和物、式 (I) に包含される、下記の式の化合物並びにそれらの塩、溶媒和物および塩の溶媒和物、並びに、式 (I) に包含され、例示的实施態様として後述される化合物並びにそれらの塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である (式 (I) に包含され、後述される化合物が、既に塩、溶媒和物および塩の溶媒和物ではない場合) 。

【 0 0 2 3 】

本発明による化合物は、それらの構造に依存して、立体異性体 (エナンチオマー、ジアステレオマー) で存在し得る。従って、本発明は、エナンチオマーまたはジアステレオマーおよびそれらの各々の混合物を包含する。立体異性体的に純粋な構成成分は、かかるエナンチオマーおよび / またはジアステレオマーの混合物から、既知方法で単離できる。

本発明による化合物が互変異性体で存在できる場合、本発明は全ての互変異性体を包含する。

【 0 0 2 4 】

本発明の目的上、好ましい塩は、本発明による化合物の生理的に許容し得る塩である。また、それら自体は医薬適用に適さないが、例えば、本発明による化合物の単離または精製に使用できる塩も含まれる。

【 0 0 2 5 】

本発明による化合物の生理的に許容し得る塩には、鉱酸、カルボン酸およびスルホン酸の酸付加塩、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸および安息香酸の塩が含まれる。

【 0 0 2 6 】

本発明による化合物の生理的に許容し得る塩には、また、常套の塩基の塩、例えば、そして好ましくは、アルカリ金属塩 (例えばナトリウムおよびカリウム塩) 、アルカリ土類金属塩 (例えばカルシウムおよびマグネシウム塩) およびアンモニウムまたは 1 個ないし 16 個の炭素原子を有する有機アミン類 (例えば、そして好ましくは、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン、ジベンジルアミン、N - メチルモルホリン、アルギニン、リジン、エチレンジアミンおよび N - メチルピペリジン) から誘導されるアンモニウム塩が含まれる。

【 0 0 2 7 】

溶媒和物は、本発明の目的上、固体または液体状態で溶媒分子との配位により錯体を形成している本発明による化合物の形態を表す。水和物は、配位が水と起こる、溶媒和物の特別な形態である。本発明の目的上、好ましい溶媒和物は水和物である。

【 0 0 2 8 】

加えて、本発明はまた、本発明による化合物のプロドラッグも包含する。用語「プロドラッグ」は、それら自体は生物学的に活性であっても不活性であってもよいが、それらの体内残存時間中に、本発明による化合物に (例えば代謝的または加水分解的に) 変換される化合物を包含する。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 9 】

本発明の目的上、断りのない限り、置換基は以下の意味を有する：

アルキルは、本発明に関して、1個ないし6個または1個ないし4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキルラジカルである。1個ないし4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキルラジカルが好ましい。以下のラジカルは、例として、そして好ましいものとして言及し得る：メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、1 - エチルプロピル、n - ペンチルおよびn - ヘキシル。

【 0 0 3 0 】

シクロアルキルは、本発明に関して、3個ないし7個または5個もしくは6個の環内炭素原子を有する単環式飽和炭素環である。以下のラジカルは、例として、そして好ましいものとして言及し得る：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル。

【 0 0 3 1 】

アルキルカルボニルは、本発明に関して、1個ないし6個または1個ないし4個の炭素原子および1位に結合したカルボニル基を有する直鎖または分枝鎖のアルキルラジカルである。以下のラジカルは、例として、そして好ましいものとして言及し得る：メチルカルボニル、エチルカルボニル、n - プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、n - ブチルカルボニル、イソブチルカルボニルおよびtert - ブチルカルボニル。

【 0 0 3 2 】

アルキルカルボニルオキシは、本発明に関して、1個ないし4個の炭素原子、および、1位に結合した、酸素原子を介して結合しているカルボニル基を有する直鎖または分枝鎖のアルキルラジカルである。以下のラジカルは、例として、そして好ましいものとして言及し得る：メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、n - プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシおよびtert - ブチルカルボニルオキシ。

【 0 0 3 3 】

アルコキシは、本発明に関して、1個ないし6個または1個ないし4個または2個ないし4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルコキシラジカルである。1個ないし4個または2個ないし4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルコキシラジカルが好ましい。以下のラジカルは、例として、そして好ましいものとして言及し得る：メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、tert - ブトキシ、n - ペントキシおよびn - ヘキソキシ。

【 0 0 3 4 】

シクロアルコキシは、本発明に関して、3個ないし7個の炭素原子を有する単環式飽和アルコキシラジカルである。以下のラジカルは、例として、そして好ましいものとして言及し得る：シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシおよびシクロヘプチルオキシ。

【 0 0 3 5 】

アルコキシカルボニルは、本発明に関して、1個ないし6個または1個ないし4個の炭素原子および酸素で結合したカルボニル基を有する直鎖または分枝鎖のアルコキシラジカルである。1個ないし4個の炭素原子をアルコキシ基中に有する直鎖または分枝鎖のアルコキシカルボニルラジカルが好ましい。以下のラジカルは、例として、そして好ましいものとして言及し得る：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n - プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルおよびtert - ブトキシカルボニル。

【 0 0 3 6 】

モノアルキルアミノは、本発明に関して、1個ないし6個または1個ないし4個または2個ないし4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル置換基を有するアミノ基である。1個ないし4個または2個ないし4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のモノアルキルアミノラジカルが好ましい。以下のラジカルは、例として、そして好ましいものとして言及し得る：メチルアミノ、エチルアミノ、n - プロピルアミノ、イソプロピル

アミノ、*n*-ブチルアミノ、*tert*-ブチルアミノ、*n*-ペンチルアミノおよび*n*-ヘキシルアミノ。

【0037】

ジアルキルアミノは、本発明に関して、2個の同一であるかまたは異なる、1個ないし6個または1個ないし4個の炭素原子を各々有する直鎖または分枝鎖のアルキル置換基を有するアミノ基である。1個ないし4個の炭素原子を各々有する直鎖または分枝鎖のジアルキルアミノラジカルが好ましい。以下のラジカルは、例として、そして好ましいものとして言及し得る：*N,N*-ジメチルアミノ、*N,N*-ジエチルアミノ、*N*-エチル-*N*-メチルアミノ、*N*-メチル-*N*-*n*-プロピルアミノ、*N*-イソプロピル-*N*-*n*-プロピルアミノ、*N,N*-ジイソプロピルアミノ、*N*-*n*-ブチル-*N*-メチルアミノ、*N*-*tert*-ブチル-*N*-メチルアミノ、*N*-エチル-*N*-*n*-ペンチルアミノおよび*N*-*n*-ヘキシル-*N*-メチルアミノ。

10

【0038】

モノアルキルアミノカルボニルは、本発明に関して、カルボニル基を介して結合しており、1個ないし6個または1個ないし4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル置換基を有するアミノ基である。1個ないし4個の炭素原子をアルキル基中に有するモノアルキルアミノカルボニルラジカルが好ましい。以下のラジカルは、例として、そして好ましいものとして言及し得る：メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、*n*-プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、*n*-ブチルアミノカルボニルおよび*tert*-ブチルアミノカルボニル。

20

【0039】

ジアルキルアミノカルボニルは、本発明に関して、カルボニル基を介して結合しており、2個の同一であるかまたは異なる、1個ないし6個または1個ないし4個の炭素原子を各々有する直鎖または分枝鎖のアルキル置換基を有するアミノ基である。各場合で1個ないし4個の炭素原子をアルキル基毎に有するジアルキルアミノカルボニルラジカルが好ましい。以下のラジカルは、例として、そして好ましいものとして言及し得る：*N,N*-ジメチルアミノカルボニル、*N,N*-ジエチルアミノカルボニル、*N*-エチル-*N*-メチルアミノカルボニル、*N*-メチル-*N*-*n*-プロピルアミノカルボニル、*N*-*n*-ブチル-*N*-メチルアミノカルボニルおよび*N*-*tert*-ブチル-*N*-メチルアミノカルボニル。

30

【0040】

アルキルイミノは、本発明に関して、1個ないし4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル置換基を有するイミノ基である。以下のラジカルは、例として、そして好ましいものとして言及し得る：メチルイミノ、エチルイミノ、*n*-プロピルイミノ、イソプロピルイミノ、*n*-ブチルイミノおよび*tert*-ブチルイミノ。

【0041】

アルコキシイミノは、本発明に関して、1個ないし4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルコキシ置換基を有するイミノ基である。以下のラジカルは、例として、そして好ましいものとして言及し得る：メトキシイミノ、エトキシイミノ、*n*-プロポキシイミノ、イソプロポキシイミノ、*n*-ブトキシイミノおよび*tert*-ブトキシイミノ。

40

【0042】

アルキルスルホニルは、本発明に関して、1個ないし4個の炭素原子を有し、スルホン基を介して結合している、直鎖または分枝鎖のアルキルラジカルである。以下のラジカルは、例として、そして好ましいものとして言及し得る：メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニルおよび*tert*-ブチルスルホニル。

【0043】

シクロアルキルスルホニルは、本発明に関して、3個ないし7個の炭素原子を有し、スルホン基を介して結合している単環式飽和アルキルラジカルである。以下のラジカルは、例として、そして好ましいものとして言及し得る：シクロプロピルスルホニル、シクロブ

50

チルスルホニル、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニルおよびシクロヘプチルスルホニル。

【0044】

複素環は、本発明に関して、全部で5個または6個の環内原子を有し、N、OおよびSからなる群から1個または2個の環内ヘテロ原子を含有し、環内炭素原子を介して、または、適するならば、環内窒素原子を介して結合している、飽和複素環である。以下のラジカルは、例として言及し得る：ピロリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ヘキサヒドロアゼピニルおよびヘキサヒドロ-1,4-ジアゼピニル。ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニルおよびモルホリニルが好ましい。

10

【0045】

(C₆-C₁₀)-アリールは、本発明に関して、6個または10個の環内炭素原子を有する芳香族性炭素環である。好ましいアリールラジカルは、フェニルおよびナフチルである。

【0046】

ヘテロアリールは、本発明に関して、全部で5個ないし10個の環内原子を有し、N、OおよびSからなる群から3個までの同一であるかまたは異なる環内ヘテロ原子を含み、環内炭素原子を介して、または、適するならば、環内窒素原子を介して結合している、単環式または場合により二環式の芳香族性複素環（複素芳香族）である。以下のラジカルは、例として言及し得る：フリル、ピロリル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル。N、OおよびSからなる群から3個までの環内ヘテロ原子を有する単環式5員または6員のヘテロアリールラジカル、例えば、フリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニルが好ましい。

20

30

【0047】

ハロゲンには、本発明に関して、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が含まれる。好ましいのは、塩素またはフッ素である。

【0048】

Qを表し得る基の式中、*または#の印しのある線の末端は、炭素原子またはCH₂基を表さず、Qが結合している原子への結合の一部である。

【0049】

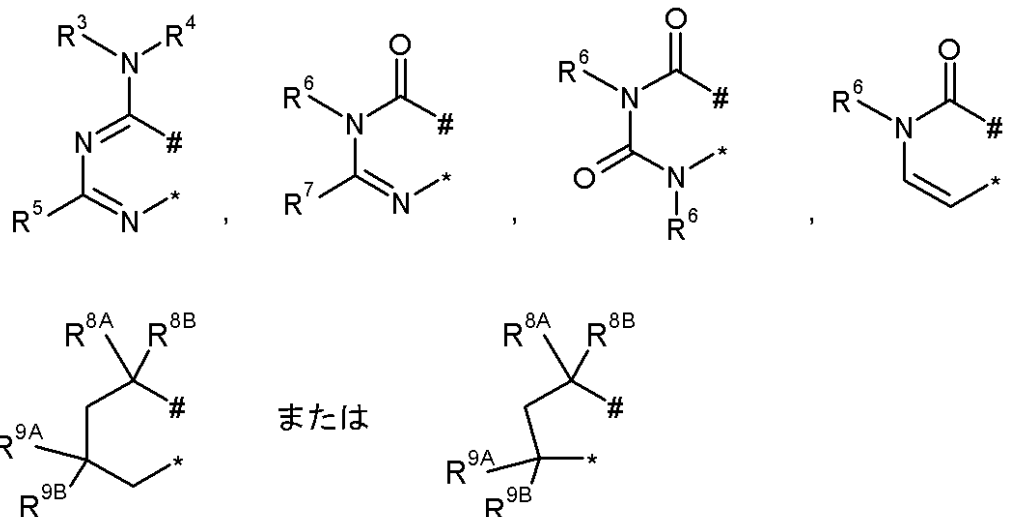
本発明による化合物中のラジカルが置換されているとき、そのラジカルは、断りのない限り、一置換または多置換されていてよい。本発明の目的上、1個より多く存在する全てのラジカルの意味は、相互に独立している。好ましいのは、1個、2個または3個の同一かまたは異なる置換基による置換である。ことさら特に好ましいのは、1個または2個の同一かまたは異なる置換基による置換である。

40

【0050】

本発明に関して、好ましいのは、式中、
環Qが、式

【化 3】



10

の基を表し

{ ここで、

* は、各場合で C 2 原子への結合点を表し、

は、各場合で C 3 原子への結合点を表し、

R³ は、水素またはメチルを表し、

R⁴ は、水素またはメチルを表し、

R⁵ は、水素またはメチルを表し、

R⁶ は、各場合で水素またはメチルを表し、

R⁷ は、各場合で水素またはメチルを表し、

そして、

i) R^{8A} は、各場合で、水素またはヒドロキシルを表し、

かつ、R^{8B} は水素を表す、

または、

ii) R^{8A} は、R^{8B} と一体となって、オキソ基を形成する、

そして、

R^{9A} および R^{9B} は、相互に独立して、各場合で水素またはメチルを表す }、

X が、S または O を表し、

R¹ が、フェニルまたは 5 員または 6 員のヘテロアリアルを表し

{ ここで、フェニルおよび 5 員または 6 員のヘテロアリアルは、フッ素、塩素、シアノ、(C₁ - C₄) - アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、(C₁ - C₄) - アルコキシ、アミノ、ヒドロキシカルボニル、(C₁ - C₄) - アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、フェニルおよび 5 員または 6 員のヘテロアリアルからなる群から相互に独立して選択される 1 個または 2 個の置換基により置換されている

(ここで、フェニルおよび 5 員または 6 員のヘテロアリアルは、フッ素、塩素、ニトロ、シアノ、(C₁ - C₄) - アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、(C₁ - C₄) - アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、ヒドロキシカルボニルおよび (C₁ - C₄) - アルコキシカルボニルからなる群から相互に独立して選択される 1 個ないし 3 個の置換基により置換されていてもよい) }、

【0051】

R² が、シクロヘキシル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、フェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリルまたはピリジニルを表す

{ ここで、シクロヘキシルは、ヒドロキシルおよび (C₁ - C₄) - アルコキシからなる群から選択される置換基により置換されていてもよく

{ ここで、(C₂ - C₄) - アルコキシは、ヒドロキシルおよびメトキシからなる群から

20

30

40

50

相互に独立して選択される 1 個または 2 個の置換基により置換されていてもよい}、
 そして、ピペリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルは、(C₁ - C₄) - アルキル、
 ヒドロキシル、(C₁ - C₄) - アルコキシおよび (C₁ - C₄) - アルキルカルボニル
 からなる群から選択される置換基により置換されていてもよく

{ここで、(C₁ - C₄) - アルキルは、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、メチルカル
 ボニルオキシおよびエチルカルボニルオキシからなる群から相互に独立して選択される
 1 個または 2 個の置換基により置換されていてもよく、

そして、(C₁ - C₄) - アルキルカルボニルは、ヒドロキシル、メトキシおよびエトキシ
 からなる群から選択される置換基により置換されていてもよい}、

そして、フェニルおよびピリジルは、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシル、(C₁ - C₄) -
 アルキルおよび (C₁ - C₄) - アルコキシからなる群から相互に独立して選択され
 る 1 個ないし 3 個の置換基により置換されていてもよく

{ここで、(C₂ - C₄) - アルコキシは、オキソ、ヒドロキシル、(C₁ - C₄) - アル
 コキシ、ヒドロキシカルボニルおよびアミノからなる群から相互に独立して選択される
 1 個または 2 個の置換基により置換されていてもよい}、

そして、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリルおよびチアゾリルは、フッ素、塩素、
 シアノ、ヒドロキシル、(C₁ - C₄) - アルキルおよび (C₁ - C₄) - アルコキシか
 らなる群から相互に独立して選択される 1 個または 2 個の置換基により置換されていても
 よい

{ここで、(C₂ - C₄) - アルコキシは、オキソ、ヒドロキシル、(C₁ - C₄) - アル
 コキシ、ヒドロキシカルボニルおよびアミノからなる群から相互に独立して選択される
 1 個または 2 個の置換基により置換されていてもよい} }、

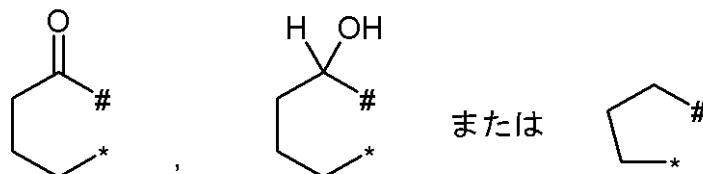
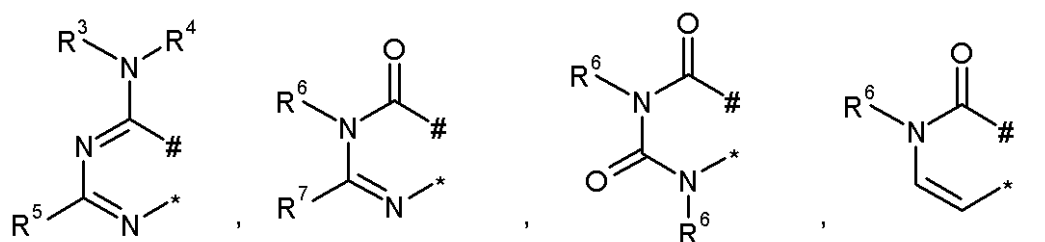
式 (I) の化合物およびそれらの塩、溶媒和物および塩の溶媒和物であり、

化合物 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - [[(2 - メチルフェニル) メチル] チオ] -
 4 - (4 - ピリジル) - 3 - キノリンカルボニトリルは除く。

【0052】

本発明に関して、特に好ましいのは、式中、
 環 Q が、式

【化 4】



の基を表し

{ここで、

* は、各場合で C 2 原子への結合点を表し、

は、各場合で C 3 原子への結合点を表し、

R³ は、水素を表し、

R⁴ は、水素を表し、

R⁵ は、水素またはメチルを表し、

R^6 は、各場合で水素またはメチルを表し、
 そして、 R^7 は、水素またはメチルを表す }、
 X が、 S または O を表し、

R^1 が、フェニルまたは 5 員または 6 員のヘテロアリアルを表し

{ ここで、フェニルおよび 5 員または 6 員のヘテロアリアルは、フッ素、塩素、シアノ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、アミノ、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノカルボニル、フェニルおよび 5 員または 6 員のヘテロアリアルからなる群から相互に独立して選択される 1 個または 2 個の置換基により置換されている

(ここで、フェニルおよび 5 員または 6 員のヘテロアリアルは、フッ素、塩素、メチル、エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、アミノ、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニルおよびエトキシカルボニルからなる群から相互に独立して選択される 1 個ないし 3 個の置換基により置換されていてもよい) }、

R^2 が、フェニル、ピラゾリルまたはピリジルを表す

{ ここで、フェニルおよびピリジルは、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシル、($C_1 - C_4$) - アルキルおよび ($C_1 - C_4$) - アルコキシからなる群から相互に独立して選択される 1 個または 2 個の置換基により置換されていてもよく

(ここで、($C_2 - C_4$) - アルコキシは、オキソ、ヒドロキシル、($C_1 - C_4$) - アルコキシ、ヒドロキシカルボニルおよびアミノからなる群から相互に独立して選択される 1 個または 2 個の置換基により置換されていてもよい)、

そして、ピラゾリルは、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシル、($C_1 - C_4$) - アルキルおよび ($C_1 - C_4$) - アルコキシからなる群から選択される置換基により置換されていてもよい

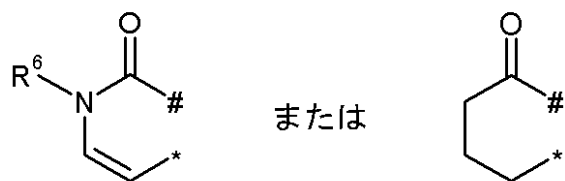
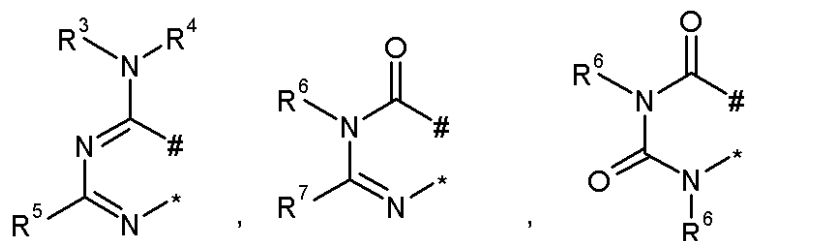
(ここで、($C_2 - C_4$) - アルコキシは、オキソ、ヒドロキシル、($C_1 - C_4$) - アルコキシ、ヒドロキシカルボニルおよびアミノからなる群から相互に独立して選択される 1 個または 2 個の置換基により置換されていてもよい) }、

式 (I) の化合物およびそれらの塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【0053】

本発明に関して、ことさら特に好ましいのは、式中、
 環 Q が、式

【化 5】



の基を表し

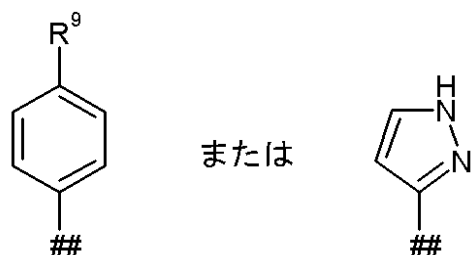
{ ここで、

* は、各場合で C_2 原子への結合点を表し、

は、各場合で C_3 原子への結合点を表し、

R^3 は、水素を表し、
 R^4 は、水素を表し、
 R^5 は、メチルを表し、
 R^6 は、水素を表し、
 そして、 R^7 は、水素またはメチルを表す }、
 X が、S または O を表し、
 R^1 が、チアゾリルまたはオキサゾリルを表し
 { ここで、チアゾリルおよびオキサゾリルは、フェニル置換基により置換されており
 (ここで、フェニルは、フッ素、塩素、シアノ、メチル、メトキシ、ヒドロキシカルボニル
 およびメトキシカルボニルからなる群から選択される置換基により置換されていてもよい)、
 そして、チアゾリルおよびオキサゾリルは、フッ素、塩素、シアノ、メチル、エチル、メ
 トキシ、アミノ、ヒドロキシカルボニルおよびメトキシカルボニルからなる群から選択さ
 れる置換基により置換されていてもよい }、
 R^2 が、式

【化 6】



の基を表す

{ ここで、## は、二環への結合点を表し、
 R^9 は、水素または ($C_1 - C_4$) - アルコキシを表す
 (ここで、($C_2 - C_4$) - アルコキシは、1 個または 2 個のヒドロキシル置換基により
 置換されていてもよい) }、
 式 (I) の化合物およびそれらの塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

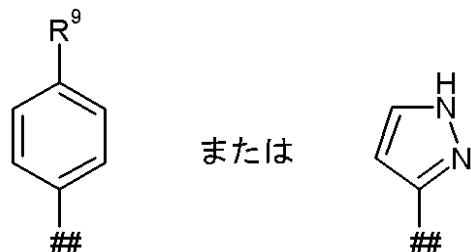
【0054】

本発明に関して、好ましいのは、また、式中、
 R^1 が、チアゾリルまたはオキサゾリルを表す
 { ここで、チアゾリルおよびオキサゾリルは、フェニル置換基により置換されており
 (ここで、フェニルは、フッ素、塩素、シアノ、メチル、メトキシ、ヒドロキシカルボニル
 およびメトキシカルボニルからなる群から選択される置換基により置換されていてもよい)、
 そして、チアゾリルおよびオキサゾリルは、フッ素、塩素、シアノ、メチル、エチル、メ
 トキシ、アミノ、ヒドロキシカルボニルおよびメトキシカルボニルからなる群から選択さ
 れる置換基により置換されていてもよい }、
 式 (I) の化合物である。

【0055】

本発明に関して、好ましいのは、また、式中、
 置換されていてもよく、
 R^2 が、式

【化 7】



の基を表す

{ ここで、## は、二環への結合点を表し、

R^9 は、水素または ($C_1 - C_4$) - アルコキシを表す

(ここで、($C_2 - C_4$) - アルコキシは、1 個または 2 個のヒドロキシル置換基により置換されていてもよい) }、

式 (I) の化合物である。

【0056】

本発明は、さらに、心血管障害の予防および / または処置用の化合物 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - [[(2 - メチルフェニル) メチル] チオ] - 4 - (2 - チエニル) - 3 - キノリンカルボニトリル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - [(2 - フェニルメチル) チオ] - 4 - (2 - チエニル) - 3 - キノリンカルボニトリル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - [[(2 - メチルフェニル) メチル] チオ] - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - キノリンカルボニトリル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - [(フェニルメチル) チオ] - 4 - フェニル - 3 - キノリンカルボニトリル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - [(フェニルメチル) チオ] - 4 - (4 - クロロフェニル) - 3 - キノリンカルボニトリルまたは 6, 7 - ジヒドロ - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - [(フェニルメチル) チオ] - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - カルボニトリルを提供する。

【0057】

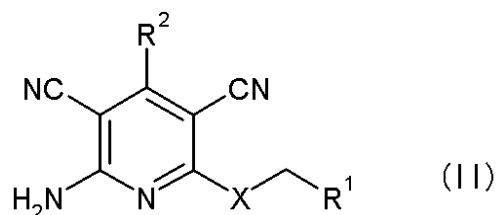
本発明は、さらに、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - [[(2 - メチルフェニル) メチル] チオ] - 4 - (2 - チエニル) - 3 - キノリンカルボニトリル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - [(2 - フェニルメチル) チオ] - 4 - (2 - チエニル) - 3 - キノリンカルボニトリル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - [[(2 - メチルフェニル) メチル] チオ] - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - キノリンカルボニトリル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - [(フェニルメチル) チオ] - 4 - フェニル - 3 - キノリンカルボニトリル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - [(フェニルメチル) チオ] - 4 - (4 - クロロフェニル) - 3 - キノリンカルボニトリルおよび 6, 7 - ジヒドロ - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - [(フェニルメチル) チオ] - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - カルボニトリルからなる群から選択される化合物の、心血管障害の予防および / または処置用の医薬または医薬組成物を製造するための使用を提供する。

【0058】

本発明は、さらに、以下を特徴とする、本発明による式 (I) の化合物の製造方法を提供する；

[A] 式 (II)

【化 8】



(式中、X、 R^1 および R^2 は、各々上記の意味を有する)

の化合物を、不活性溶媒中、または、溶媒の非存在下で、式 (III)

10

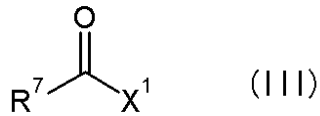
20

30

40

50

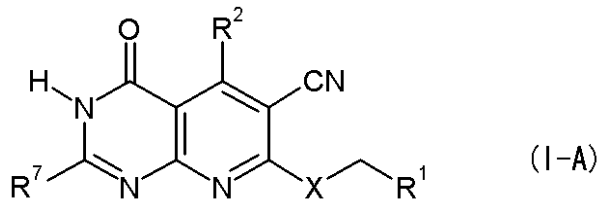
【化 9】



(式中、 R^7 は、上記の意味を有し、そして、 X^1 は、ヒドロキシルまたは $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$ を表し、ここで、 R^7 は、上記の意味を有する) の化合物と反応させ、式 (I - A)

【化 10】

10



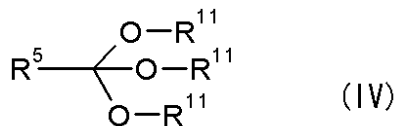
(式中、 X 、 R^1 、 R^2 および R^7 は、各々上記の意味を有する) の化合物を得るか、または、

【0059】

20

[B] 式 (II) の化合物を、不活性溶媒中、または、溶媒の非存在下で、適するアンモニア供給源、例えば、酢酸アンモニウムの存在下で、式 (IV)

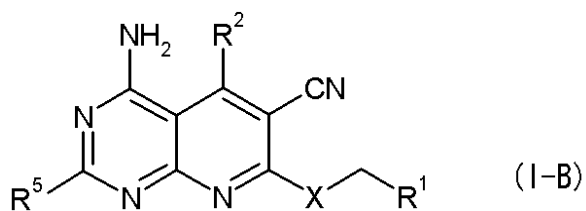
【化 11】



(式中、 R^5 は、上記の意味を有し、そして、 R^{11} は、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキルを表す) の化合物と反応させ、式 (I - B)

30

【化 12】



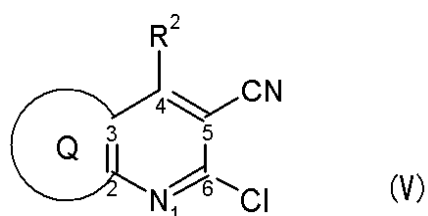
(式中、 X 、 R^1 、 R^2 および R^5 は、各々上記の意味を有する) の化合物を得るか、または、

40

【0060】

[C] 式 (V)

【化 13】

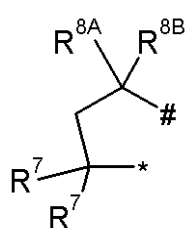


(式中、 R^2 は、上記の意味を有し、そして、

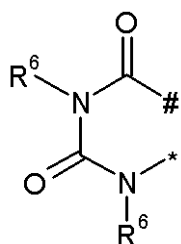
50

環 Q は、式

【化 1 4】



または



の基を表す

{ ここで、

* は、各場合で C 2 原子への結合点を表し、

は、各場合で C 3 原子への結合点を表し、

R⁶ は、各場合で、水素、(C₁ - C₄) - アルキルまたはアリルを表し

(ここで、(C₁ - C₄) - アルキルは、ヒドロキシカルボニル、(C₁ - C₄) - アルコキシカルボニルおよびアミノからなる群から選択される置換基により置換されていてもよい)、

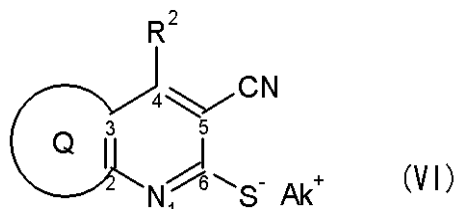
R⁷ は、各場合で、水素または (C₁ - C₄) - アルキルを表し、

そして、i) R^{8A} および R^{8B} は、水素を表すか、

または、ii) R^{8A} は、R^{8B} と一体となってオキソ基を形成する })

の化合物を、不活性溶媒中で、まず、アルカリ金属硫化物、例えば、硫化ナトリウムと反応させ、式 (V I)

【化 1 5】

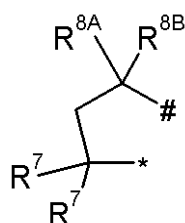


{ 式中、R² は、上記の意味を有し、

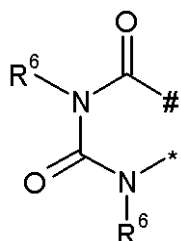
Ak⁺ は、アルカリ金属塩、好ましくはナトリウム塩を表し、そして、

環 Q は、式

【化 1 6】



または



の基を表す

{ ここで、

* は、各場合で C 2 原子への結合点を表し、

は、各場合で C 3 原子への結合点を表し、

R⁶ は、各場合で、水素、(C₁ - C₄) - アルキルまたはアリルを表し

(ここで、(C₁ - C₄) - アルキルは、ヒドロキシカルボニル、(C₁ - C₄) - アルコキシカルボニルおよびアミノからなる群から選択される置換基により置換されていてもよい)、

R⁷ は、各場合で、水素または (C₁ - C₄) - アルキルを表し、

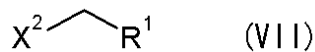
そして、i) R^{8A} および R^{8B} は、水素を表すか、

または、i i i) R^{8A} は、 R^{8B} と一体となってオキソ基を形成する } }
 の化合物を得、

【0061】

次いで、これを、適する塩基の存在下で、式(VII)

【化17】

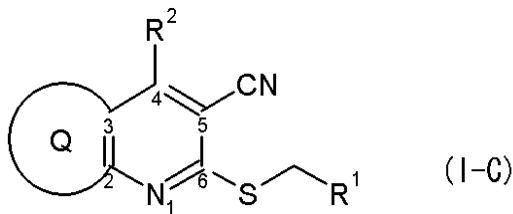


(式中、 R^1 は、上記の意味を有し、そして、
 X^2 は、適する脱離基、好ましくはハロゲン、特に塩素、臭素またはヨウ素を表すか、ま
 たは、メシレート、トシレートまたはトリフレートを表す)

10

の化合物と反応させ、式(I-C)

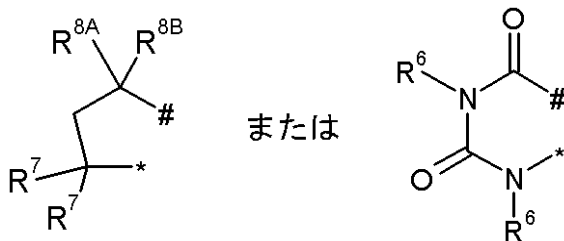
【化18】



(式中、 R^1 および R^2 は、各々上記の意味を有し、
 環Qは、式

20

【化19】



の基を表す

{ここで、

30

* は、各場合でC2原子への結合点を表し、

は、各場合でC3原子への結合点を表し、

R^6 は、水素、($C_1 - C_4$)-アルキルまたはアリルを表し

(ここで、($C_1 - C_4$)-アルキルは、ヒドロキシカルボニル、($C_1 - C_4$)-アル
 コキシカルボニルおよびアミノからなる群から選択される置換基により置換されていても
 よい)、

R^7 は、水素または($C_1 - C_4$)-アルキルを表し、

そして、i) R^{8A} および R^{8B} は、水素を表すか、

または、ii) R^{8A} は、 R^{8B} と一体となってオキソ基を形成する } }

の化合物を得るか、

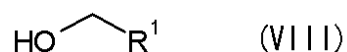
40

または、

【0062】

[D] 式(V)の化合物を、不活性溶媒中、塩基の存在下で、式(VIII)

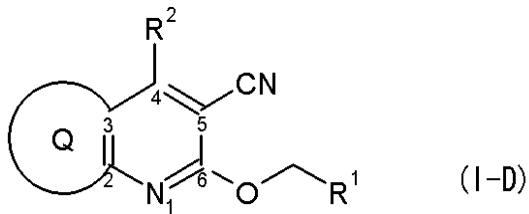
【化20】



(式中、 R^1 は、上記の意味を有する)

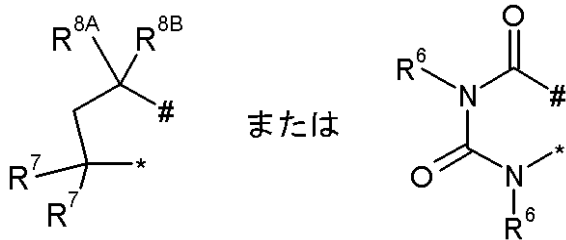
の化合物と反応させ、式(I-D)

【化 2 1】



〔式中、 R^1 および R^2 は、各々上記の意味を有し、そして、
環 Q は、式

【化 2 2】



の基を表す

{ ここで、

* は、各場合で C 2 原子への結合点を表し、

は、各場合で C 3 原子への結合点を表し、

R^6 は、水素、($C_1 - C_4$) - アルキルまたはアリルを表し

(ここで、($C_1 - C_4$) - アルキルは、ヒドロキシカルボニル、($C_1 - C_4$) - アルコキシカルボニルおよびアミノからなる群から選択される置換基により置換されていてもよい)、

R^7 は、水素または ($C_1 - C_4$) - アルキルを表し、

そして、i) R^{8A} および R^{8B} は、水素を表すか、

または、iv) R^{8A} は、 R^{8B} と一体となってオキソ基を形成する }

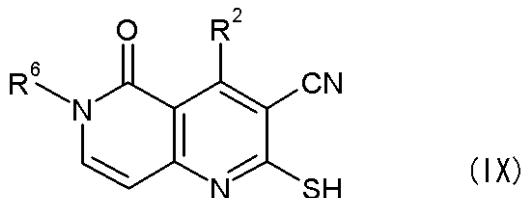
の化合物を得るか、

または、

【0063】

[E] 式 (IX)

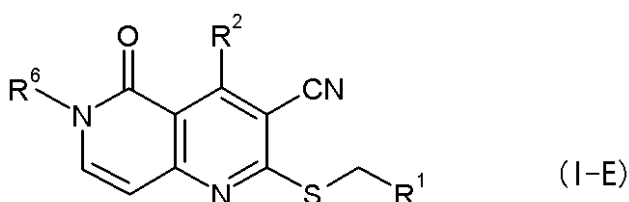
【化 2 3】



(式中、 R^2 および R^6 は、各々上記の意味を有する)

の化合物を、不活性溶媒中、適する塩基の存在下、式 (VII) の化合物と反応させ、式 (I-E)

【化 2 4】



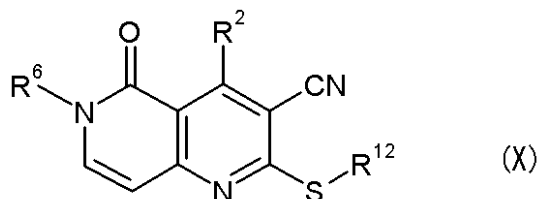
(式中、 R^1 、 R^2 および R^6 は、各々上記の意味を有する)

の化合物を得るか、
または、

【 0 0 6 4 】

[F] 式 (I X) の化合物を、不活性溶媒中、適する塩基の存在下、アルキルハロゲン化合物、例えば、ヨウ化メチルを用いて、式 (X)

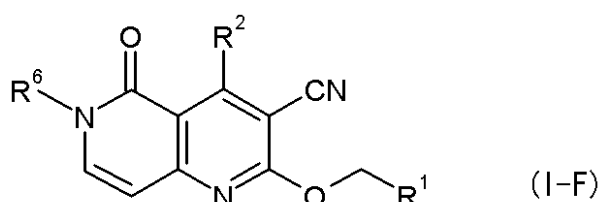
【 化 2 5 】



10

(式中、 R^2 および R^6 は、各々上記の意味を有し、
そして、 R^{12} は、($C_1 - C_4$) - アルキルを表す)
の化合物に変換し、次いで、これを、不活性溶媒中、適する塩基の存在下、式 (V I I I)
の化合物と反応させ、式 (I - F)

【 化 2 6 】



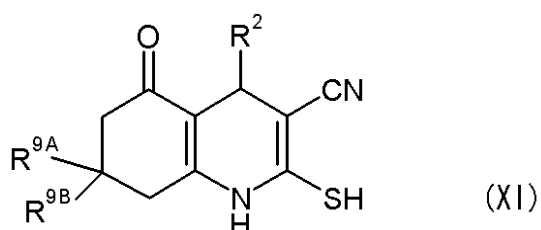
20

(式中、 R^1 、 R^2 および R^6 は、各々上記の意味を有する)
の化合物を得るか、
または、

【 0 0 6 5 】

[G] 式 (X I)

【 化 2 7 】

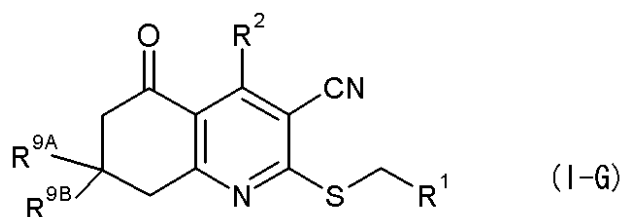


30

(式中、 R^2 、 R^{9A} および R^{9B} は、各々上記の意味を有する)
の化合物を、不活性溶媒中、適する塩基の存在下、式 (V I I) の化合物と、そして、必要に応じて、適する酸化剤、例えば、2,3 - ジクロロ - 5,6 - ジシアノ - 1,4 - ベンゾキノンを追加して反応させ、式 (I - G)

40

【 化 2 8 】



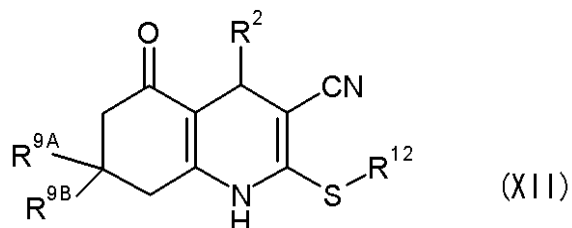
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^{9A} および R^{9B} は、各々上記の意味を有する)
の化合物を得る、
または、

50

【 0 0 6 6 】

[H] 式 (X I) の化合物を、不活性溶媒中、適する塩基の存在下、アルキルハロゲン化物、例えば、ヨウ化メチルを用いて、式 (X I I)

【 化 2 9 】



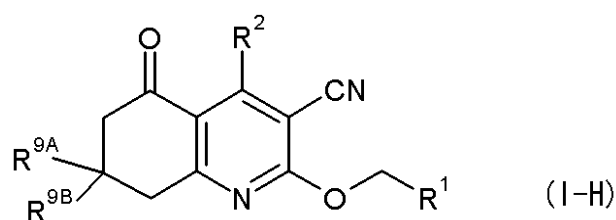
10

(式中、 R^2 、 R^{9A} および R^{9B} は、各々上記の意味を有し、

そして、 R^{12} は、 $(C_1 - C_4)$ - アルキルを表す)

の化合物に変換し、次いで、これを、不活性溶媒中、適する塩基の存在下、式 (V I I I) の化合物と、必要に応じて、適する酸化剤、例えば、2,3 - ジクロロ - 5,6 - ジシアノ - 1,4 - ベンゾキノンを追加して反応させ、式 (I - H)

【 化 3 0 】



20

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^{9A} および R^{9B} は、各々上記の意味を有する)

の化合物を得、

次いで、存在する保護基を除去し、得られる式 (I - A)、(I - B)、(I - C)、(I - D)、(I - E)、(I - F)、(I - G) および (I - H) の化合物を、必要に応じて、適当な (i) 溶媒および / または (i i) 塩基もしくは酸で、それらの溶媒和物、塩および / または塩の溶媒和物に変換する。

【 0 0 6 7 】

式 (I I)、(V)、(I X)、(X)、(X I) および (X I I) の化合物またはラジカル R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および / または R^{8A} 中に存在し得る任意の官能基 (例えば、特に、アミノ、ヒドロキシルおよびカルボキシル基) は、この方法において、好都合または必要であれば、一時的な保護形態でも存在し得る。そのような保護基の導入および除去は、これに関して、当業者に知られている常套の方法により行う [例えば、T. W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999; M. Bodanszky and A. Bodanszky, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlin, 1984 参照]。複数の保護基が存在するならば、除去は、ワンポット反応で同時に、または、別の反応工程で、場合により実施し得る。

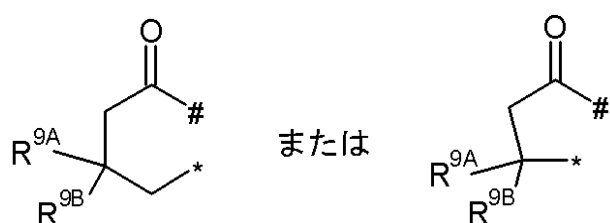
30

【 0 0 6 8 】

他の本発明による化合物は、上記の方法で得られる、式中

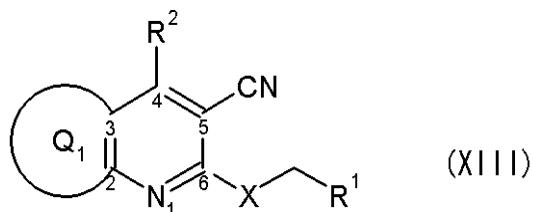
Q が、式

【 化 3 1 】



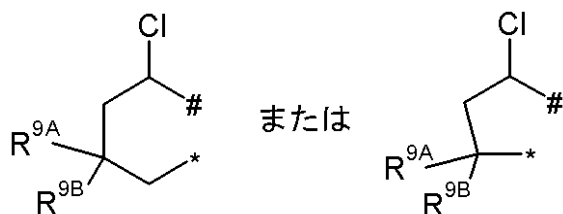
50

(式中、#、*、 R^{9A} および R^{9B} は、各々上記の意味を有する)
 の基を表す式 (I) の化合物から、これらを、Hayakawa M. et al., Bioorg. Med. Chem.
 2006, 14 (20), 6847-6858 に記載の方法と同様に、式 (XIII)
 【化 3 2】



{ 式中、X、 R^1 および R^2 は、上記の意味を有し、
 そして、 Q_1 は、式

【化 3 3】



(式中、#、*、 R^{9A} および R^{9B} は、上記の意味を有する)
 の基を表す}

の化合物に変換し、次いで、これらの化合物を、文献から知られている方法と同様にさらに反応させることにより、製造できる。

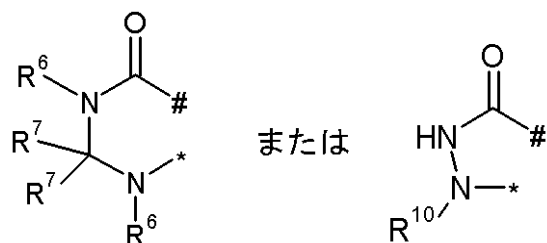
【0069】

他の本発明による化合物は、必要に応じて、上記の方法により得られる化合物 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G) および (I-H) から、個々の置換基の官能基、特に R^2 および Q で列挙したものを、変換することにより製造することもできる。これらの変換は、当業者に知られている常套の方法により実施し、例えば、求核性および求電子性置換、酸化、還元、水素化、遷移金属に触媒されるカップリング反応、脱離、アルキル化、アミノ化、エステル化、エステル開裂、エーテル化、エーテル開裂、カルボキサミドの形成、並びに、一時的な保護基の導入および除去などの反応が含まれる。

【0070】

Q が式

【化 3 4】



(式中、 R^6 、 R^7 および R^{10} は、上記の意味を有する)

の基を表す他の本発明による式 (I) の化合物は、文献から知られている方法と同様に製造できる [例えば、Ghattas A.-B. A. G. et al., Phosphorus, Sulfur, and Silicon 2003, 178, 1781-1794 and Monge A. et al., J. Heterocycl. Chem. 1992, 29, 1545-1549 参照]。

【0071】

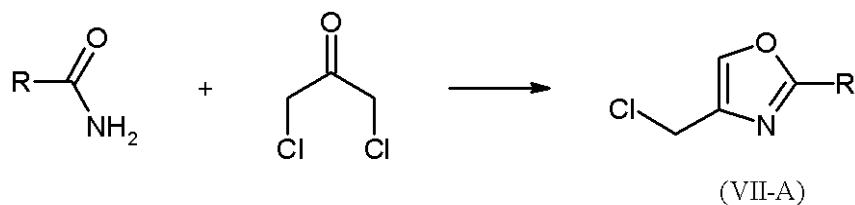
式 (III) および (IV) の化合物は、購入できるか、または、文献から知られているか、または、それらは、文献から知られている方法と同様に製造できる。

【 0 0 7 2 】

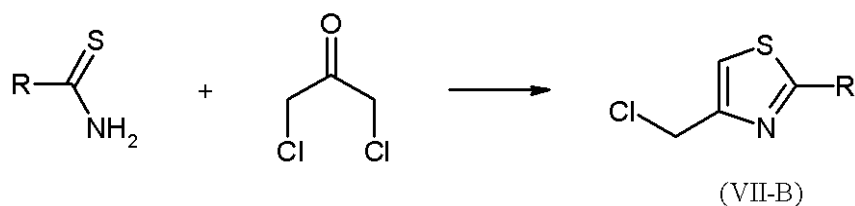
式 (V I I) の化合物は、購入できるか、または、文献から知られているか、または、それらは、文献から知られている方法により製造できる。従って、式 (V I I - A) および (V I I - B) の置換オキサゾールおよびチアゾール誘導体を、例えば、アミド、チオアミドまたはチオウレア誘導体と、1,3-ジハロアセトンとの反応により得ることができる (スキーム 1 参照) :

スキーム 1

【 化 3 5 】



10



20

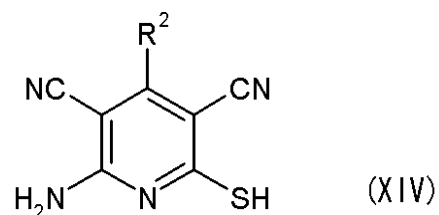
【 0 0 7 3 】

式 (V I I I) の化合物は、購入できるか、または、文献から知られているか、または、それらは、文献から知られている方法により製造できる [例えば、M. Suzuki et al., J. Org. Chem. 1973, 38, 3571-3575; E.A. Krasnokutskaya et al., Synthesis 2007, 1, 81-84; J. Hassan et al., Chem. Rev. 2002, 102, 1359-1469 参照]。

【 0 0 7 4 】

X が S を表す式 (I I) の化合物は、式 (X I V)

【 化 3 6 】

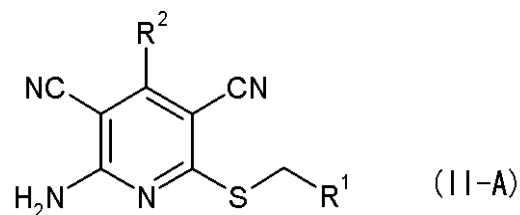


30

(式中、 R^2 は、上記の意味を有する)

の化合物を、不活性溶媒中、塩基の存在下、式 (V I I) の化合物と反応させ、式 (I I - A)

【 化 3 7 】



40

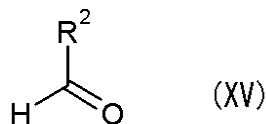
(式中、 R^1 および R^2 は、各々上記の意味を有する)

の化合物を得ることにより製造できる。

【 0 0 7 5 】

式 (X I V) の化合物は、文献から知られている方法と同様に、例えば、式 (X V)

【化 3 8】



(式中、 R^2 は、上記の意味を有する)

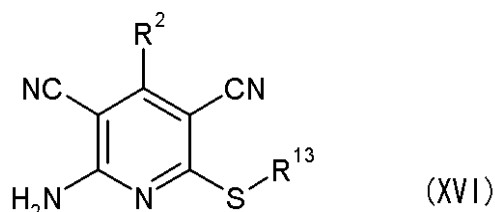
のアルデヒドを、塩基の存在下、2当量のシアノチオアセトアミドと反応させることにより製造できる [例えば、Dyachenko et al., Russ. J. Chem. 1997, 33 (7), 1014-1017, 1998, 34 (4), 557-563; Dyachenko et al., Chemistry of Heterocyclic Compounds 1998, 34 (2), 188-194; Quintela et al., Eur. J. Med. Chem. 1998, 33, 887-897; Kandee 10
I et al., Z. Naturforsch. 1987, 42b, 107-111; Reddy et al., J. Med. Chem. 2006, 49, 607-615; Evdokimov et al., Org. Lett. 2006, 8, 899-902 参照]。

式(XV)の化合物は、購入できるか、または、文献から知られているか、または、それらは、文献から知られている方法と同様に製造できる。

【0076】

XがOを表す式(II)の化合物は、式(XVI)

【化 3 9】

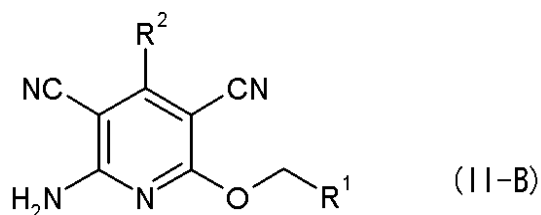


(式中、 R^2 は、上記の意味を有し、

そして、 R^{13} は、($C_1 - C_4$) - アルキルまたはフェニルを表す)

の化合物を、不活性溶媒中、塩基の存在下、式(VII)の化合物と反応させ、式(II-B)

【化 4 0】



(式中、 R^1 および R^2 は、各々上記の意味を有する)

の化合物を得ることにより製造できる。

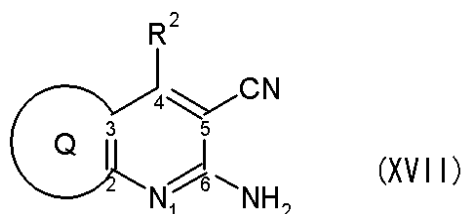
【0077】

式(XVI)の化合物は、文献に記載の方法と同様に製造できる [例えば、Kambe et al., Synthesis 1981, 531-533; Elnagdi et al., Z. Naturforsch. 1991, 47b, 572-578; Reddy et al., J. Med. Chem. 2006, 49, 607-615; Evdokimov et al., Org. Lett. 2006, 8, 899-902; Su et al., J. Med Chem. 1988, 31, 1209-1215].

【0078】

式(V)の化合物は、式(XVII)

【化 4 1】



10

20

30

40

50

(式中、QおよびR²は、上記の意味を有する)
の化合物を、不活性溶媒中、塩化銅(II)および亜硝酸イソペンチルと反応させることにより製造できる。

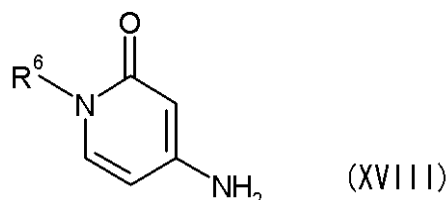
【0079】

化合物(XVII)は、文献から知られているか、または、文献から知られている方法と同様に製造できる[例えば、Assy et al., J. Indian. Chem. Soc. 1996, 73(11), 623-624 and Kambe et al., Synthesis 1980, 5, 366-368 参照]。

【0080】

式(IX)の化合物は、式(XVIII)

【化42】



(式中、R⁶は、上記の意味を有する)
の化合物を、不活性溶媒中、式(XV)の化合物およびシアノチオアセトアミドと、適する酸の存在下で反応させることにより製造できる[例えば、Dyachenko et al., Russ. J. Chem. 1997, 33 (7), 1014-1017, 1998, 34 (4), 557-563; Dyachenko et al., Chemistry of Heterocyclic Compounds 1998, 34 (2), 188-194; Quintela et al., Eur. J. Med. Chem. 1998, 33, 887-897; Kandeel et al., Z. Naturforsch. 1987, 42b, 107-111; Reddy et al., J. Med. Chem. 2006, 49, 607-615; Evdokimov et al., Org. Lett. 2006, 8, 899-902 参照]。

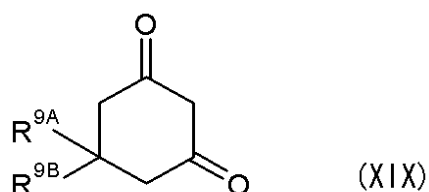
【0081】

式(XVIII)の化合物は、購入できるか、または、文献から知られているか、または、それらは、文献から知られている方法と同様に製造できる。

【0082】

式(XI)の化合物は、式(XIX)

【化43】



(式中、R^{9A}およびR^{9B}は、上記の意味を有する)
の化合物を、不活性溶媒中、式(XV)の化合物およびシアノチオアセトアミドと、適する塩基の存在下で反応させることにより製造できる[例えば、Dyachenko et al., Russ. J. Chem. 1997, 33 (7), 1014-1017, 1998, 34 (4), 557-563; Dyachenko et al., Chemistry of Heterocyclic Compounds 1998, 34 (2), 188-194; Quintela et al., Eur. J. Med. Chem. 1998, 33, 887-897; Kandeel et al., Z. Naturforsch. 1987, 42b, 107-111; Reddy et al., J. Med. Chem. 2006, 49, 607-615; Evdokimov et al., Org. Lett. 2006, 8, 899-902参照]。

【0083】

式(XIX)の化合物は、購入できるか、または、文献から知られているか、または、それらは、文献から知られている方法と同様に製造できる。

【0084】

化合物5,6,7,8-テトラヒドロ-2-[[(2-メチルフェニル)メチル]チオ]-4-(2-チエニル)-3-キノリンカルボニトリル、5,6,7,8-テトラヒドロ-

10

20

30

40

50

2 - [(2 - フェニルメチル) チオ] - 4 - (2 - チエニル) - 3 - キノリンカルボニトリル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - [[(2 - メチルフェニル) メチル] チオ] - 4 - (4 - ピリジル) - 3 - キノリンカルボニトリル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - [(フェニルメチル) チオ] - 4 - フェニル - 3 - キノリンカルボニトリル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - [(フェニルメチル) チオ] - 4 - (4 - クロロフェニル) - 3 - キノリンカルボニトリルおよび 6, 7 - ジヒドロ - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - [(フェニルメチル) チオ] - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - カルボニトリルは、上記の製造方法または文献から知られている方法と同様に製造できる [例えば、Rodinovskaya et al., Synthesis 2006, 14, 2357-2370; Dyachenko et al., Chemistry of Heterocyclic Compounds 1997, 33 (10), 1203-1208; Awad et al., Phosphorus, Sulfur and Silicon 1991, 57, 293-301; Dyachenko V. D., Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal (Russian Edition) 2006, 72 (1-2), 116-120 参照]。

10

【 0 0 8 5 】

反応 (I I) + (I I I) (I - A) および (I I) + (I V) (I - B) のための不活性溶媒は、例えば、1, 2 - ジメトキシエタン、テトラヒドロフランおよびジオキサンなどの非環式および環式エーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの炭化水素類、または、ジメチルホルムアミド (D M F)、ジメチルスルホキシド (D M S O)、N - メチルピロリジノン (N M P)、アセトニトリルまたはピリジンなどの他の溶媒である。上述の溶媒の混合物を使用することも可能である。好ましいのは、溶媒テトラヒドロフランを使用することである。

20

【 0 0 8 6 】

この反応は、一般的に、0 ないし + 1 6 0 の温度範囲で、好ましくは + 2 0 ないし + 1 4 0 の範囲で、特に + 5 0 ないし + 1 4 0 で、必要に応じてマイクロ波中で実施する。この反応は、大気圧、加圧または減圧下で実施できる (例えば、0.5 ないし 5 b a r)。この反応は、一般的に、大気圧で実施する。

【 0 0 8 7 】

反応 (V I) + (V I I) (I - C)、(I X) + (V I I) (I - E)、(X I) + (V I I) (I - G) および (X I I I) + (V I I) (I I - A) のための不活性溶媒は、例えば、メタノール、エタノール、n - プロパノール、イソプロパノール、n - ブタノールおよび t e r t - ブタノールなどのアルコール類、アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類、ジエチルエーテル、メチル t e r t - ブチルエーテル、1, 2 - ジメトキシエタン、テトラヒドロフランおよびジオキサンなどの非環式および環式エーテル類、酢酸エチルまたは酢酸ブチルなどのエステル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、トリクロロメタンおよびクロロベンゼンなどの塩化炭化水素類、または、ジメチルホルムアミド (D M F)、ジメチルスルホキシド (D M S O)、N - メチルピロリジノン (N M P)、アセトニトリルまたはピリジンなどの他の溶媒である。水も溶媒として適する。上述の溶媒の混合物を使用することも可能である。好ましいのは、溶媒ジメチルホルムアミドを使用することである。

30

【 0 0 8 8 】

反応 (V I) + (V I I) (I - C)、(I X) + (V I I) (I - E) および (X I) + (V I I) (I - G) に適する塩基は、常套の無機または有機塩基である。これらには、好ましくは、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムなどのアルカリ金属炭酸塩、重炭酸ナトリウムまたは重炭酸カリウムなどのアルカリ金属重炭酸塩、ナトリウムメトキシドまたはカリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドまたはカリウムエトキシドまたはカリウム t e r t - ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、ナトリウムアミド、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド、ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミドまたはカリウムビス (トリメチルシリル) アミドまたはリチウムジイソプロピルアミドなどのアミド、ブチルリチウムまたはフェニルリチウムなどの

40

50

有機金属化合物、または、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8 - ジアザビスクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (D B U) または 1,5 - ジアザビスクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 5 - エン (D B N) などの有機アミンが含まれる。好ましいのは、アルカリ金属炭酸塩およびアルカリ金属重炭酸塩である。

【 0 0 8 9 】

ここで、塩基は、式 (V I I) の化合物 1 m o l を基準として、1 ないし 1 0 m o l 、好ましくは 1 ないし 5 m o l 、特に 1 ないし 4 m o l の量で用いることができる。

【 0 0 9 0 】

この反応は、一般的に、 - 7 8 ないし + 1 4 0 の温度範囲で、好ましくは - 2 0 ないし + 8 0 の範囲で、特に 0 ないし + 5 0 で、必要に応じてマイクロ波中で実施する。この反応は、大気圧、加圧または減圧下で実施できる (例えば、0.5 ないし 5 b a r) 。この反応は、一般的に、大気圧で実施する。

【 0 0 9 1 】

反応 (V) + (V I I I) (I - D) 、 (X) + (V I I I) (I - F) および (X I I) + (V I I I) (I - H) に適する不活性溶媒は、特に、ジエチルエーテル、メチル t e r t - ブチルエーテル、1,2 - ジメトキシエタン、テトラヒドロフランおよびジオキサンなどの非環式および環式エーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの炭化水素類、または、ジメチルホルムアミド (D M F) 、ジメチルスルホキシド (D M S O) 、 N - メチルピロリジノン (N M P) およびピリジンなどの他の溶媒である。これらの溶媒の混合物を使用することも可能である。好ましいのは、1,2 - ジメトキシエタンの使用である。

【 0 0 9 2 】

反応 (V) + (V I I I) (I - D) 、 (X) + (V I I I) (I - F) および (X I I) + (V I I I) (I - H) に適する塩基は、特に、ナトリウムメトキシドまたはカリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドまたはカリウムエトキシドまたはナトリウム t e r t - ブトキシドまたはカリウム t e r t - ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、ナトリウムアミド、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド、ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミドまたはカリウムビス (トリメチルシリル) アミドまたはリチウムジイソプロピルアミドなどのアミド、または、ブチルリチウムまたはフェニルリチウムなどの有機金属化合物である。好ましいのは、カリウム t e r t - ブトキシドの使用である。

【 0 0 9 3 】

ここで、塩基は、一般的に、式 (V I I I) の化合物 1 m o l を基準として、1 ないし 1.25 m o l の量で、好ましくは等モル量で用いる。

【 0 0 9 4 】

反応 (V) + (V I I I) (I - D) 、 (X) + (V I I I) (I - F) および (X I I) + (V I I I) (I - H) は、一般的に、 - 2 0 ないし + 1 2 0 の温度範囲で、好ましくは + 2 0 ないし + 1 0 0 で、必要に応じてマイクロ波中で実施する。これらの反応は、大気圧、加圧または減圧下で実施できる (例えば、0.5 ないし 5 b a r) 。これらの反応は、一般的に、大気圧で実施する。

【 0 0 9 5 】

反応 (V) (V I) に使用されるアルカリ金属硫化物は、好ましくは、式 (V) の化合物 1 m o l を基準として、1 ないし 1 0 m o l 、好ましくは 1 ないし 5 m o l 、特に 1 ないし 4 m o l の量の硫化ナトリウムである。

【 0 0 9 6 】

反応 (V) (V I) に適する溶媒は、反応条件下で不活性である全ての有機溶媒である。これらには、好ましくは、ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリジノン、ピリジンおよびアセトニトリルが含まれる。上述の溶媒の混合物を使用することも可能である。特に好ましいのは、ジメチルホルムアミドである。

【 0 0 9 7 】

10

20

30

40

50

反応(V) (VI)は、一般的に、+20 ないし+140 の温度範囲で、好ましくは+20 ないし+120 の範囲で、特に+60 ないし+100 で実施する。この反応は、大気圧、加圧または減圧下で実施できる(例えば、0.5 ないし5 bar)。この反応は、一般的に、大気圧で実施する。

【0098】

反応(XVI) (V)は、一般的に、式(I-A)の化合物1 molを基準として、2 ないし12 molの塩化銅(II)および2 ないし12 molの亜硝酸イソペンチルのモル比で実施する。

【0099】

工程(XVI) (V)に適する溶媒は、反応条件下で不活性である全ての有機溶媒である。これらには、ジエチルエーテルおよびテトラヒドロフランなどの非環式および環式エーテル類、酢酸エチルまたは酢酸ブチルなどのエステル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンおよびクロロベンゼンなどの塩化炭化水素類、または、ジメチルホルムアミド、アセトニトリルまたはピリジンなどの他の溶媒が含まれる。上述の溶媒の混合物を使用することも可能である。好ましい溶媒は、アセトニトリルおよびジメチルホルムアミドである。

【0100】

この反応は、一般的に、-78 ないし+180 の温度範囲で、好ましくは0 ないし+100 の範囲で、特に+20 ないし+80 で、必要に応じてマイクロ波中で実施する。この反応は、大気圧、加圧または減圧下で実施できる(例えば、0.5 ないし5 bar)。この反応は、一般的に、大気圧で実施する。

【0101】

反応(IX) (X)および(XI) (XII)に使用するアルキル金属ハロゲン化物は、好ましくは、式(V)の化合物1 molを基準として、1 ないし10 mol、好ましくは1 ないし5 mol、特に1 ないし4 molの量のヨウ化メチルである。

【0102】

反応(IX) (X)および(XI) (XII)のための不活性溶媒は、例えば、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフランおよびジオキサンなどの非環式および環式エーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、トリクロロメタンおよびクロロベンゼンなどの塩化炭化水素類、または、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N-メチルピロリジノン(NMP)、アセトニトリルまたはピリジンなどの他の溶媒である。上述の溶媒の混合物を使用することも可能である。好ましいのは、溶媒ジメチルホルムアミドの使用である。

【0103】

反応(IX) (X)および(XI) (XII)に適する塩基は、常套の無機または有機塩基である。これらには、好ましくは、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムなどのアルカリ金属炭酸塩、重炭酸ナトリウムまたは重炭酸カリウムなどのアルカリ金属重炭酸塩、アルカリ金属アルコキシド、ナトリウムアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドまたはカリウムビス(トリメチルシリル)アミドまたはリチウムジイソプロピルアミドなどのアミド、ブチルリチウムまたはフェニルリチウムなどの有機金属化合物、または、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)または1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)などの有機アミンが含まれる。好ましいのは、アルカリ金属炭酸塩およびアルカリ金属重炭酸塩である。

【0104】

ここで、塩基は、式(IX)または(XI)の化合物1 molを基準として、1 ないし10 mol、好ましくは1 ないし5 mol、特に1 ないし4 molの量で用いることがで

10

20

30

40

50

きる。

【 0 1 0 5 】

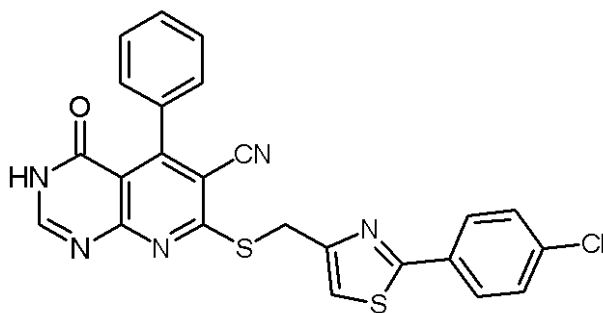
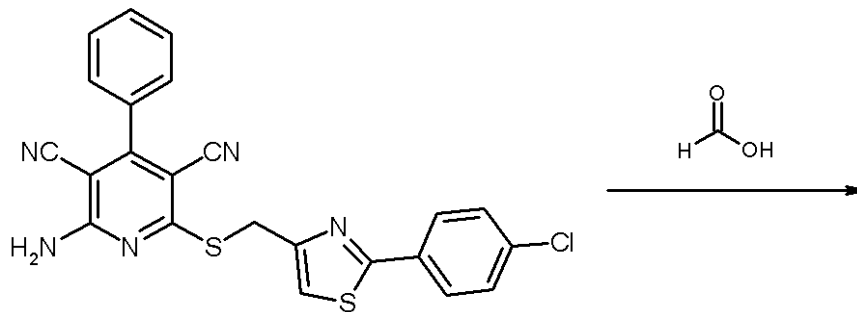
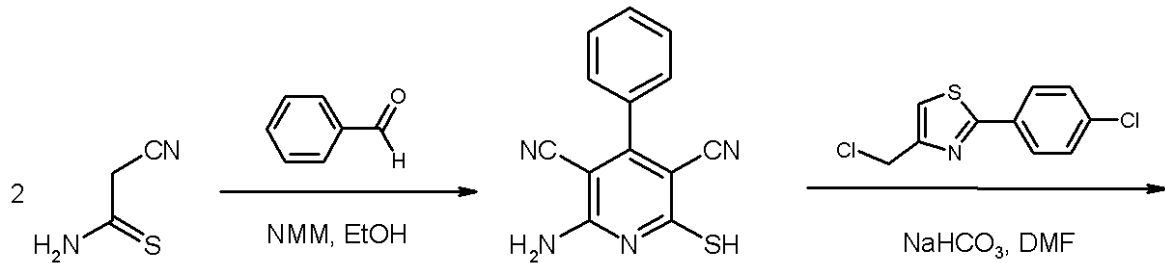
この反応は、一般的に、 -78 ないし $+140$ の温度範囲で、好ましくは -20 ないし $+80$ の範囲で、特に 0 ないし $+50$ で、必要に応じてマイクロ波中で実施する。この反応は、大気圧、加圧または減圧下で実施できる（例えば、 0.5 ないし 5 bar）。この反応は、一般的に、大気圧で実施する。

【 0 1 0 6 】

上記の方法は、下記の反応スキーム 2 ないし 13 により例示説明できる：

スキーム 2

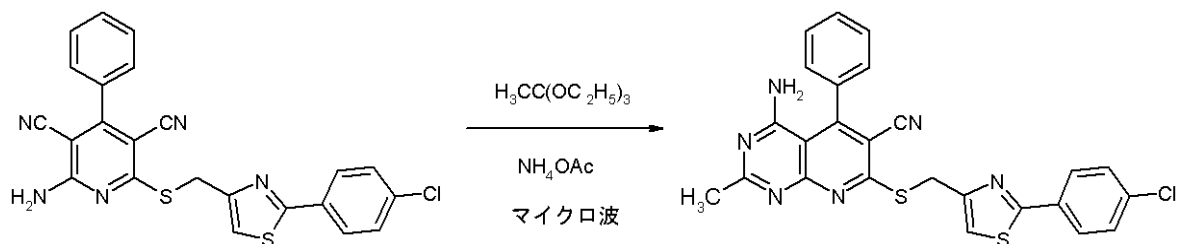
【 化 4 4 】



【 0 1 0 7 】

スキーム 3

【 化 4 5 】



【 0 1 0 8 】

スキーム 4

10

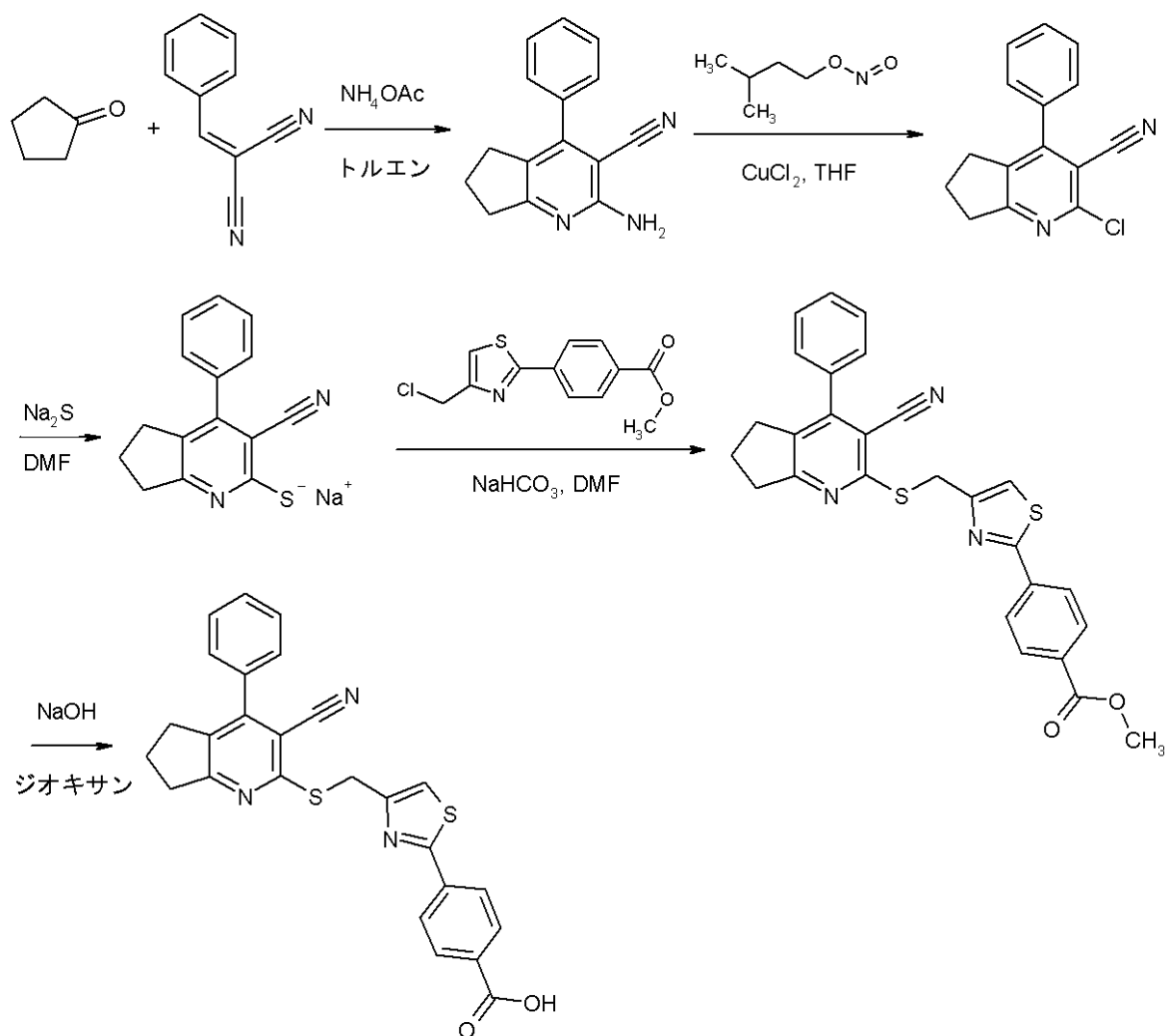
20

30

40

50

【化 4 6】



10

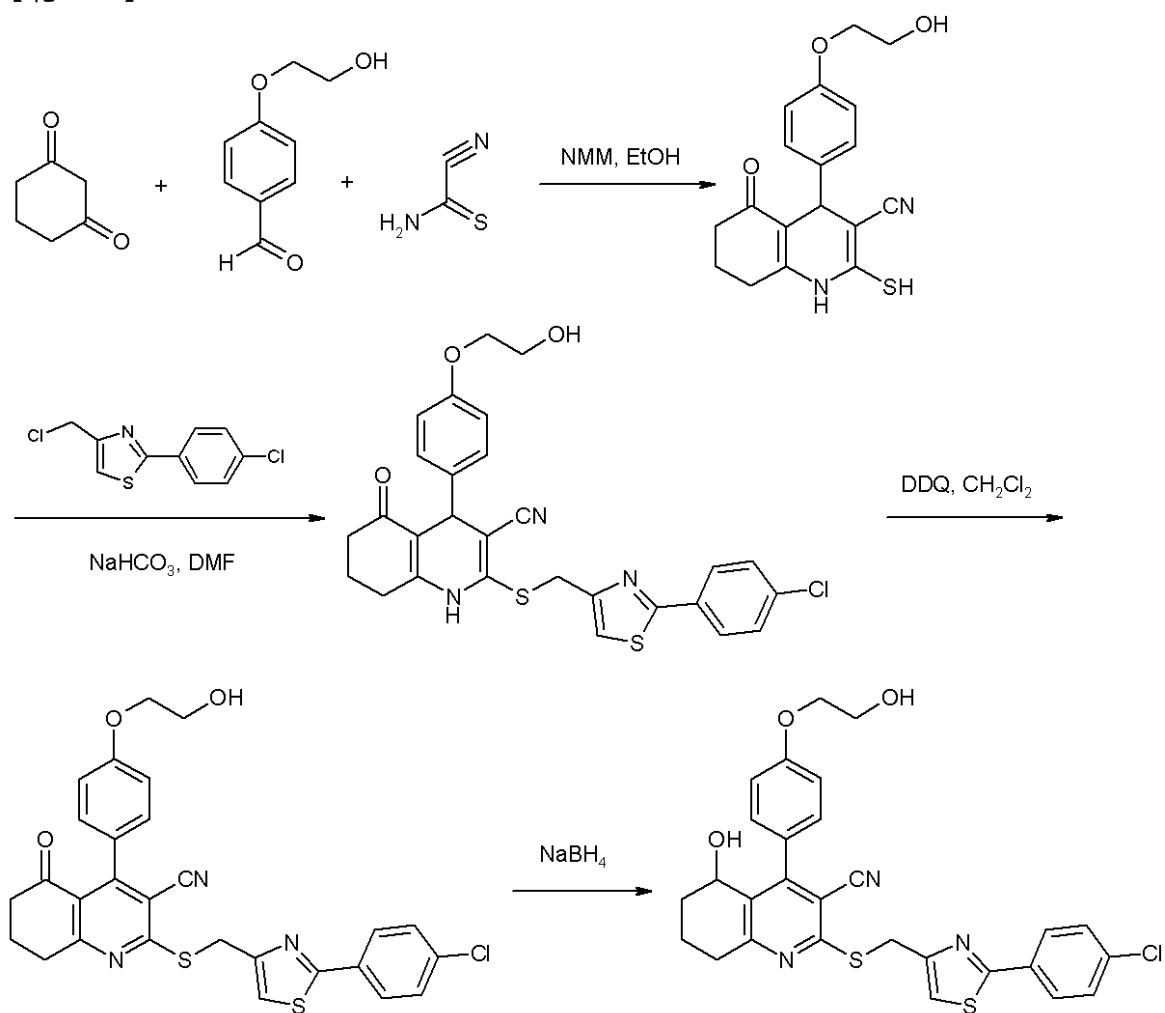
20

【 0 1 0 9 】

スキーム 5

30

【化 4 7】



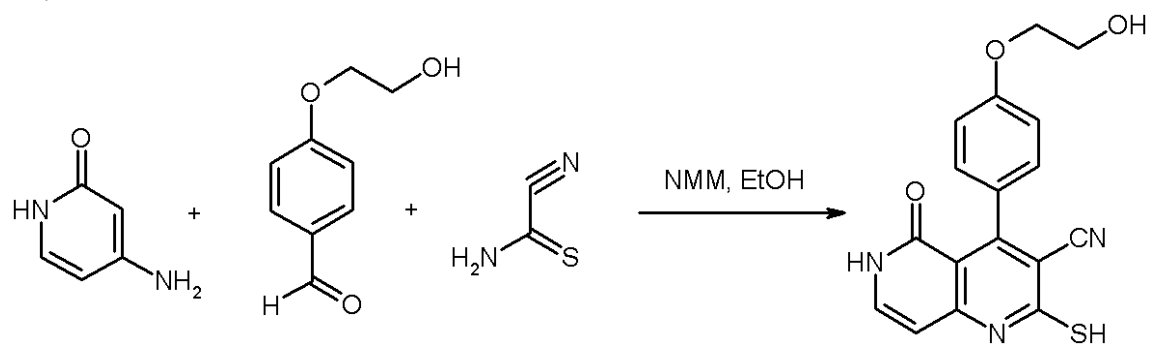
10

20

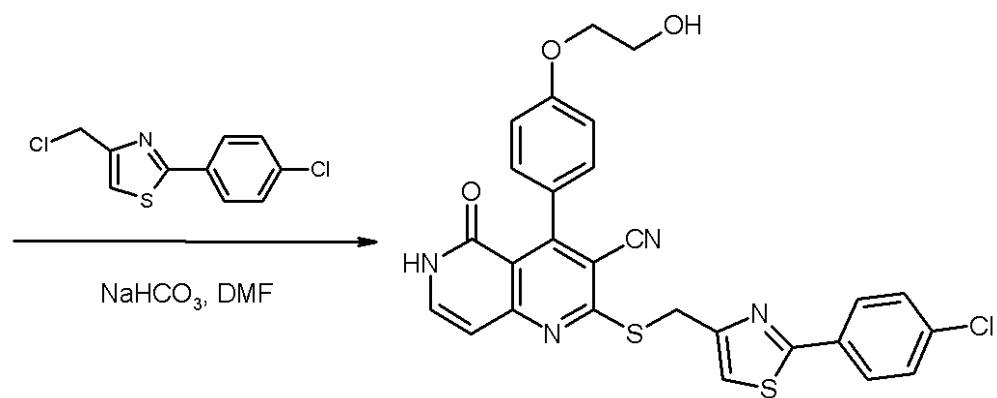
【 0 1 1 0 】
スキーム 6

30

【化 4 8】



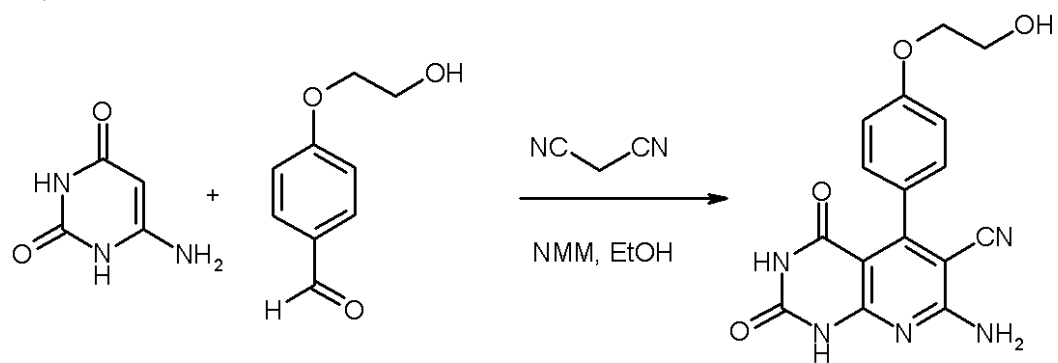
10



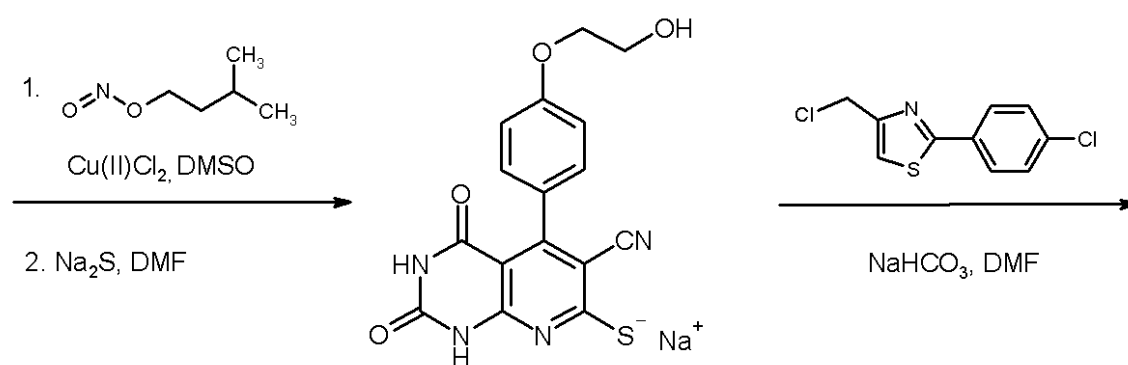
20

【 0 1 1 1 】
 スキーム 7

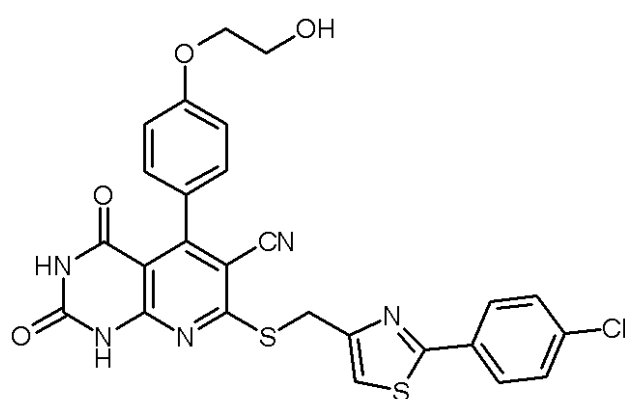
【化 4 9】



10



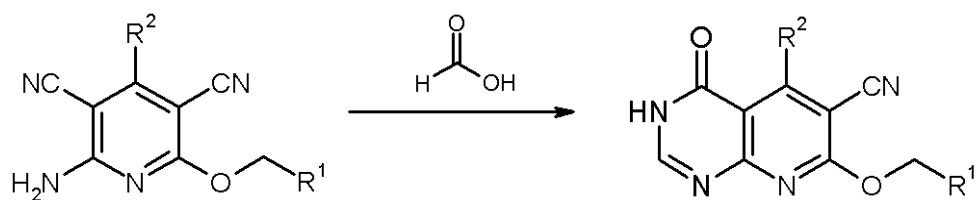
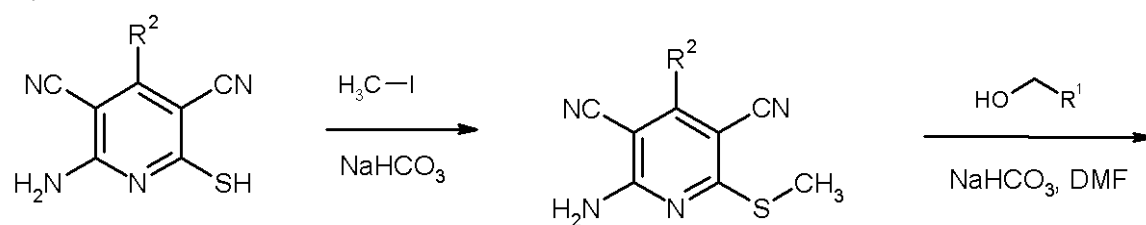
20



30

【 0 1 1 2 】
スキーム 8

【化50】

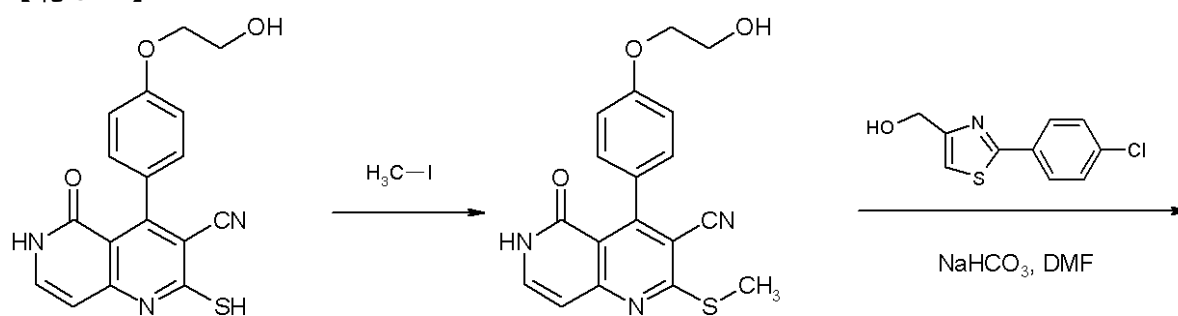


10

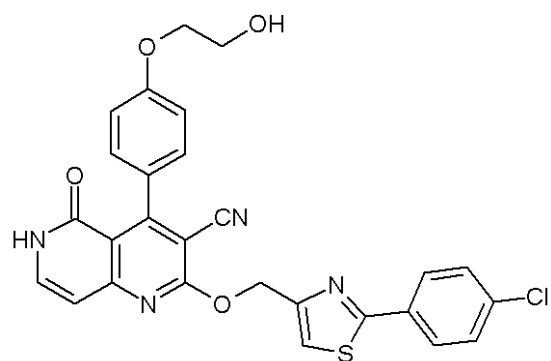
【0113】

スキーム9

【化51】



20



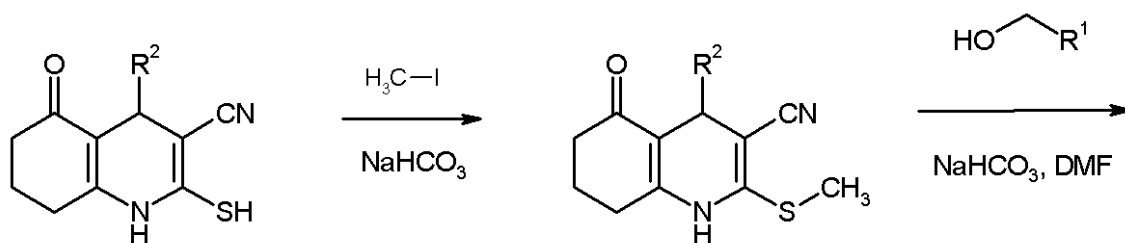
30

【0114】

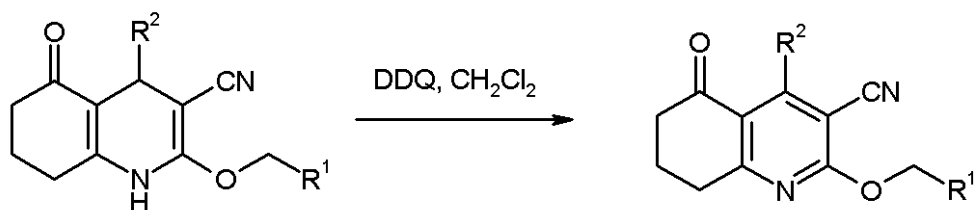
スキーム10

40

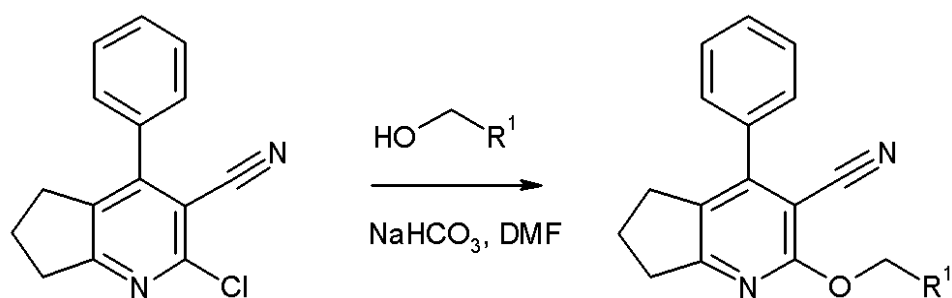
【化52】



10

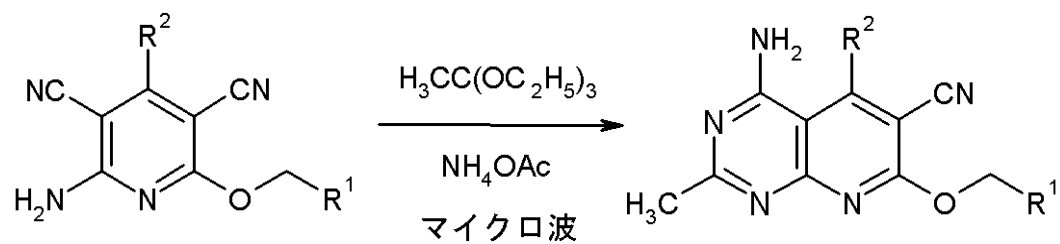


【0115】
スキーム 11
【化53】



20

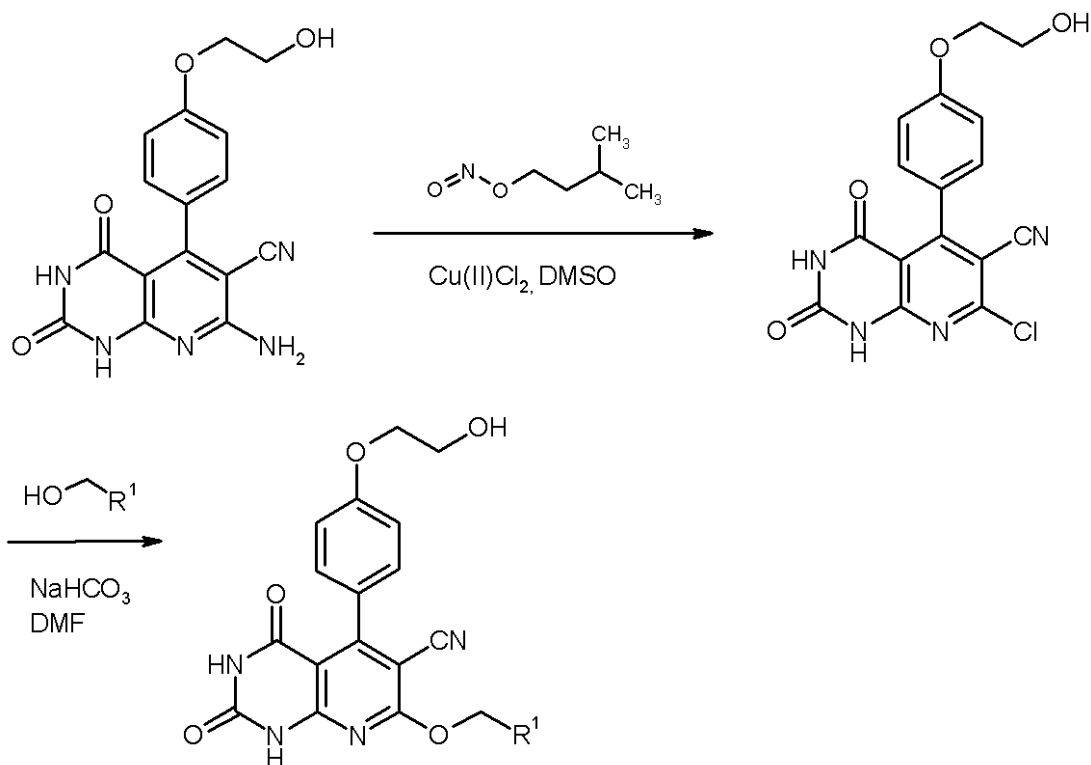
【0116】
スキーム 12
【化54】



30

【0117】
スキーム 13

【化 5 5】



10

20

【 0 1 1 8 】

驚くべき事に、本発明による化合物は、予見できない有用な薬理活性スペクトルを有し、従って、障害の予防および／または処置に特に適する。

【 0 1 1 9 】

本発明による化合物の薬理活性は、アデノシン受容体の個々のサブタイプまたは複数のサブタイプでの強力な選択的リガンドとしての、特にアデノシン A 1 および／または A 2 b 受容体の選択的リガンドとしての、それらの作用により説明できる。ここで、それらは、選択的 A 1 アゴニストとして、選択的 A 1 アンタゴニストとして、または選択的デュアル A 1 / A 2 b アゴニストとして作用する。

30

本発明による化合物は、主に選択的アデノシン A 1 アゴニストとして作用する。

【 0 1 2 0 】

本発明に関して、「アデノシン A 1 および／または A 2 b 受容体の選択的リガンド」は、第一に A 1 および／または A 2 b アデノシン受容体サブタイプで顕著な活性が、第 2 に A 2 a および A 3 アデノシン受容体サブタイプで、全くないか、またはかなり弱い活性（10 倍またはそれ以上）が観察できるアデノシン受容体リガンドであり、ここで、活性／選択性の試験方法に関して、セクション B - 1 に記載の試験を参照する。

【 0 1 2 1 】

それらの特定の構造次第で、本発明による化合物は、完全または部分アデノシン受容体アゴニストまたはアデノシン受容体アンタゴニストとして作用できる。ここで、部分アデノシン受容体アゴニストは、完全アゴニスト（例えば、アデノシン自体）のものよりも弱いアデノシン受容体での機能的応答を引き起こす受容体リガンドとして定義される。従って、部分アゴニストは、受容体の活性化に関して、完全アゴニストよりも低い活性を有する。

40

【 0 1 2 2 】

式 (I) の化合物は、単独で、または、1 種またはそれ以上の他の活性成分と組み合わせて、様々な障害、例えば、特に、高血圧症および他の心血管系の障害（心血管障害）の予防および／または処置に、心臓の病変後の心臓の保護に、そして、代謝障害および腎障害に適する。

【 0 1 2 3 】

50

本発明に関して、心血管系の障害または心血管障害は、高血圧症に加えて、例えば、以下の障害を含むものと理解すべきである：末梢および心血管の障害、冠動脈心疾患、冠動脈再狭窄、例えば、末梢血管のバルーン拡張術後の再狭窄、心筋梗塞、急性冠動脈症候群、安定および不安定狭心症、心不全、頻拍症、不整脈、心房および心室細動、末梢循環の障害、フィブリノーゲンおよび低密度ＬＤＬのレベルの上昇、並びに、プラスミノーゲン活性化因子阻害因子１（ＰＡＩ－１）濃度の上昇、特に、冠動脈心疾患、急性冠動脈症候群、狭心症、心不全、心筋梗塞、心房細動および高血圧症。

【０１２４】

本発明に関して、心不全の用語には、急性および慢性の両方の心不全の顕在化、並びに、この疾患のより特異的な、または関連するタイプ、例えば、急性非代償性心不全、右心不全、左心不全、全体的不全、虚血性心筋症、拡張型心筋症、先天性心疾患、心臓弁疾患、心臓弁疾患に関連する心不全、僧帽弁狭窄症、僧帽弁閉鎖不全症、大動脈弁狭窄症、大動脈弁閉鎖不全症、三尖弁狭窄症、三尖弁閉鎖不全症、肺動脈弁狭窄症、肺動脈弁閉鎖不全症、複合心臓弁疾患、心筋の炎症（心筋炎）、慢性心筋炎、急性心筋炎、ウイルス性心筋炎、糖尿病性心不全、アルコール性心筋症、心臓の蓄積症、並びに、拡張期および収縮期心不全が含まれる。

【０１２５】

本発明による化合物は、さらに、梗塞により冒された心筋領域の縮小、および、二次梗塞の予防にも適する。

【０１２６】

本発明による化合物は、さらに、血栓塞栓性障害、虚血後の再灌流障害、微小血管性および大血管性の病変（血管炎）、浮腫、虚血、例えば、心筋梗塞、卒中および一過性虚血発作の予防および／または処置に、また、移植、バイパス術、カテーテル心臓検査および他の外科的手法に関する器官の保護に適する。

【０１２７】

さらに、本発明による化合物は、腎臓病、特に腎不全の処置および／または予防に適する。本発明に関して、腎不全の用語には、急性および慢性の形態の腎不全の両方、並びに、腎臓の低灌流、閉塞性尿路疾患、糸球体腎炎、急性糸球体腎炎、尿細管間質性疾患、原発性および先天性腎臓病などの腎症の疾患、腎炎、毒性物質に誘導される腎症、糖尿病性腎症、腎盂腎炎、腎嚢胞および腎硬化症などの、根底にあるか、または関連する腎臓病が含まれ、それは、例えば、異常に減少したクレアチニンおよび／または水排出、異常に上昇した尿素、窒素、カリウムおよび／またはクレアチニンの血液濃度、例えばグルタミルシンセターゼなどの腎臓の酵素の活性の変化、尿のモル浸透圧濃度または尿量の変化、微量アルブミン尿の増加、マクロアルブミン尿、糸球体および細動脈の病変、尿細管の拡大、高リン血症および／または透析の必要により、診断的に特徴付けることができる。本発明は、また、腎不全の続発症、例えば、高血圧症、肺水腫、心不全、尿毒症、貧血、電解質異常（例えば高カリウム血症、低ナトリウム血症）および骨および炭水化物代謝の障害の処置および／または予防のための本発明による化合物の使用も含む。

【０１２８】

本発明による化合物を使用し得るさらなる適応症は、例えば、過敏性膀胱（irritable bladder）、勃起不全および女性の性機能不全などにおける泌尿生殖系の障害の予防および／または処置であるが、加えて、炎症性皮膚疾患（乾癬、ざ瘡、湿疹、神経皮膚炎、皮膚炎、角膜炎、瘢痕の形成、疣贅の形成、凍傷）などの炎症性障害の、中枢神経系の障害および神経変性障害（卒中、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知症、てんかん、うつ病、多発性硬化症）の、疼痛状態、癌性疾患（皮膚癌、脂肪肉腫、胃腸管、肝臓、膵臓、肺、腎臓、尿管、前立腺および生殖器の癌腫）、並びに、癌治療に伴う悪心および嘔吐の予防および／または処置でもある。

【０１２９】

他の適応症の領域は、例えば、炎症性および免疫性の障害（クローン病、潰瘍性大腸炎、エリテマトーデス、関節リウマチ）、例えば、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、ＣＯ

10

20

30

40

50

P D)、喘息、肺気腫、気管支拡張症、嚢胞性線維症(粘液粘稠症(mucoviscidosis))および肺高血圧症、特に肺動脈高血圧などの呼吸器の障害の予防および/または処置である。

【0130】

最後に、本発明による化合物は、糖尿病、特に、真性糖尿病、妊娠糖尿病、インスリン依存型糖尿病およびインスリン非依存型糖尿病、糖尿病の続発症、例えば、網膜症、腎症および神経障害、代謝障害(メタボリックシンドローム、高血糖症、高インスリン血症、インスリン抵抗性、グルコース不耐性および肥満症(脂肪過多症))、並びに、動脈硬化症および脂質異常症(高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、食後の血漿トリグリセリド濃度の上昇、低アルファリポ蛋白血症、複合型高脂血症)、特に、糖尿病、メタボリックシンドロームおよび脂質異常症の予防および/または処置にも適する。

10

【0131】

加えて、本発明による化合物は、甲状腺の障害(甲状腺機能亢進症(hyperthyreosis))、脾臓の障害(脾炎)、肝臓の線維症、ウイルス性疾患(HPV、HCMV、HIV)、悪液質、骨粗鬆症、痛風、失禁の処置および/または予防、また、創傷治癒および血管新生にも使用できる。

【0132】

本発明は、さらに、障害、特に上述の障害の処置および/または予防のための、本発明による化合物の使用を提供する。

本発明は、さらに、障害、特に上述の障害の処置および/または予防用の医薬を製造するための、本発明による化合物の使用を提供する。

20

本発明は、さらに、冠動脈心疾患、急性冠症候群、狭心症、心不全、心筋梗塞および心房細動の処置および/または予防方法において使用するための本発明による化合物を提供する。

本発明は、さらに、糖尿病、メタボリックシンドロームおよび異脂肪血症の処置および/または予防方法のための本発明による化合物を提供する。

本発明は、さらに、本発明による化合物の少なくとも1種の有効量を使用する、障害、特に上述の障害の処置および/または予防方法を提供する。

【0133】

本発明による化合物は、単独で、または、必要であれば、他の有効成分と組み合わせて使用できる。本発明は、さらに、特に上述の障害の処置および/または予防のための、少なくとも1種の本発明による化合物および1種またはそれ以上のさらなる有効成分を含む医薬を提供する。

30

【0134】

組み合わせに適する有効成分は、例えば、そして好ましくは、脂質代謝を調節する有効成分、抗糖尿病薬、降圧剤、灌流増強および/または抗血栓剤、抗酸化剤、ケモカイン受容体アンタゴニスト、p38-キナーゼ阻害剤、NPYアゴニスト、オレキシンアゴニスト、食欲低下薬、PAF-AH阻害剤、消炎薬(COX阻害剤、LTB₄-受容体アンタゴニスト)、鎮痛薬、例えば、アスピリン、抗うつ剤および他の向精神薬(psychopharmaceutical)である。

40

【0135】

本発明は、特に、少なくとも1種の本発明による化合物の、少なくとも1種の脂質代謝を変更する有効成分、抗糖尿病薬、血圧を下げる有効成分および/または抗血栓作用を有する物質との組合せに関する。

【0136】

本発明による化合物を、好ましくは以下の1種またはそれ以上と組み合わせることができる；

・脂質代謝を変更する有効成分、例えば、そして好ましくは、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ発現阻害剤、スクアレン合成阻害剤、ACAT阻害剤、LDL受容体誘導剤、コレステロール吸収阻害剤、ポリマー性胆汁酸吸着剤(adsor

50

erber)、胆汁酸再吸収阻害剤、MTP阻害剤、リパーゼ阻害剤、LpL活性化剤、フィブラート類、ナイアシン、CETP阻害剤、PPAR-、PPAR- および/またはPPAR- アゴニスト、RXRモジュレーター、FXRモジュレーター、LXRモジュレーター、甲状腺ホルモンおよび/または甲状腺ホルモン模倣薬(thyroid mimetic)、ATPクエン酸塩リアーゼ阻害剤、Lp(a)アンタゴニスト、カンナビノイド受容体1アンタゴニスト、レプチン受容体アゴニスト、ボンベシン受容体アゴニスト、ヒスタミン受容体アゴニストおよび抗酸化剤/ラジカル捕捉剤の群からのもの;

【0137】

・Roten Liste 2004/II、第12章に記載の抗糖尿病薬、並びに、例えば、そして好ましくは、スルホニルウレア類、ピグアナイド類、メグリチニド(meglitinide)誘導体、グルコシダーゼ阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼIVの阻害剤(DPP-IV阻害剤)、オキサジアゾリジノン類、チアゾリジンジオン類、GLP1受容体アゴニスト、グルカゴンアンタゴニスト、インシュリン増感剤、CKK1受容体アゴニスト、レプチン受容体アゴニスト、糖新生および/またはグリコーゲン分解の刺激に関与する肝臓の酵素の阻害剤、グルコース取り込みのモジュレーターおよびカリウムチャネル開口固定薬、例えばWO97/26265およびWO99/03861に開示のものの群からのもの;

【0138】

・降圧性有効成分、例えば、そして好ましくは、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシンAIIアンタゴニスト、ACE阻害剤、レニン阻害剤、ベータ受容体遮断薬、アルファ受容体遮断薬、アルドステロンアンタゴニスト、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、ECE阻害剤、ACE/NEP阻害剤およびバソペプチダーゼ阻害剤の群からのもの;

および/または

・抗血栓剤、例えば、そして好ましくは、血小板凝集阻害剤または抗凝血剤の群からのもの;

・利尿剤;

・バソプレシン受容体アンタゴニスト;

・有機硝酸塩およびNO供与源;

・陽性変力活性を有する化合物;

・環状グアノシンーリン酸(cGMP)および/または環状アデノシンーリン酸(cAMP)の分解を阻害する化合物、例えば、ホスホジエステラーゼ(PDE)1、2、3、4および/または5の阻害剤、特にPDE5阻害剤、例えば、シルденаフィル、バルденаフィルおよびタダラフィル、および、PDE3阻害剤、例えばミルリノン;

・ナトリウム利尿ペプチド、例えば、「心房性ナトリウム利尿ペプチド」(ANP、アナリチド(anaritide))、「B型ナトリウム利尿ペプチド」または「脳性ナトリウム利尿ペプチド」(BNP、ネシリチド)、「C型ナトリウム利尿ペプチド」(CNP)およびウロジラチン(urodilatin);

【0139】

・プロスタサイクリン受容体(IP受容体)のアゴニスト、例えば、イロプロスト、ベラプロスト、シカプロスト;

・I_f(ファニーチャネル(funny channel))チャネルの阻害剤、例えば、イバブラジン;

・カルシウム感受性増強薬、例えば、そして好ましくは、レボシメンダン;

・カリウム・サプリメント;

・NOに依存しないが、ヘムに依存するグアニル酸シクラーゼの刺激剤、例えば、特に、WO00/06568、WO00/06569、WO02/42301およびWO03/095451に記載の化合物;

・NOおよびヘムに依存しないグアニル酸シクラーゼの活性化剤、例えば、特に、WO01/19355、WO01/19776、WO01/19778、WO01/19780、WO02/070462およびWO02/070510に記載の化合物;

・ヒト好中球エラスターゼ(HNE)の阻害剤、例えば、シベレスタットおよびDX-8

10

20

30

40

50

90 (レルトラン (Reltran)) ;

・シグナル伝達カスケードを阻害する化合物、例えば、チロシンキナーゼ阻害剤、特に、ソラフェニブ、イマチニブ、ゲフィチニブおよびエルロチニブ ; および / または、
・心臓のエネルギー代謝に影響を与える化合物、例えば、エトモキシル、ジクロロ酢酸、ラノラジンおよびトリメタジジン。

【0140】

脂質代謝を変更する有効成分は、好ましくは、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、スクアレン合成阻害剤、ACAT阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、MTP阻害剤、リパーゼ阻害剤、甲状腺ホルモンおよび / または甲状腺ホルモン模倣薬、ナイアシン受容体アゴニスト、CETP阻害剤、PPAR- α アゴニスト、PPAR- γ アゴニスト、PPAR- δ アゴニスト、ポリマー性胆汁酸吸着剤、胆汁酸再吸収阻害剤、抗酸化剤 / ラジカル捕捉剤、並びに、カンナビノイド受容体1アンタゴニストの群からの化合物を意味すると理解される。

10

【0141】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、セリバスタチンまたはピタバスタチンなどのスタチン類のクラスからのHMG-CoAレダクターゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

【0142】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、BMS-188494またはTAK-475などのスクアレン合成阻害剤と組み合わせて投与される。

20

【0143】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、アバシミブ (avasimibe)、メリナミド、パクチミブ (pactimibe)、エフルシミブ (eflucimibe) または SMP-797 などの ACAT 阻害剤と組み合わせて投与される。

【0144】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、エゼチミブ、チクエシド (tiqueside) またはパマクエシドなどのコレステロール吸収阻害剤と組み合わせて投与される。

30

【0145】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、イムプリタピド (implitapide)、BMS-201038、R-103757 または JTT-130 などの MTP 阻害剤と組み合わせて投与される。

【0146】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、オーリストットなどのリパーゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

【0147】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、D-サイロキシシンまたは 3,5,3'-トリヨードサイロニン (T3) などの甲状腺ホルモンおよび / または甲状腺ホルモン模倣薬と組み合わせて投与される。

40

【0148】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、ナイアシン、アシピモックス、アシフラン (acifran) またはラデコール (radecol) などのナイアシン受容体のアゴニストと組み合わせて投与される。

【0149】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、トルセトラピブ、JTT-705、BAY60-5521、BAY78-7499 または CETP ワクチン (Avant) などの CETP 阻害剤と組み合わせて投与される。

【0150】

50

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、ピオグリタゾンまたはロシグリタゾンなどのPPAR- アゴニストと組み合わせて投与される。

【0151】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、GW-501516またはBAY68-5042などのPPAR- アゴニストと組み合わせて投与される。

【0152】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、コレスチラミン、コレスチポール、コレソルバム (colesolvam)、CholestaGel またはコレステミドなどのポリマー性胆汁酸吸着剤と組み合わせて投与される。

10

【0153】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、ASBT (= IBAT) 阻害剤、例えば、AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435またはSC-635などの胆汁酸再吸収阻害剤と組み合わせて投与される。

【0154】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、プロブコール、AGI-1067、BO-653またはAEOL-10150などの抗酸化剤/ラジカル捕捉剤と組み合わせて投与される。

20

【0155】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、リモナバンまたはSR-147778などのカンナビノイド受容体1アンタゴニストと組み合わせて投与される。

【0156】

抗糖尿病薬は、好ましくは、インシュリンおよびインシュリン誘導体並びに経口で有効な低血糖有効成分を意味すると理解される。ここで、インシュリンおよびインシュリン誘導体には、動物、ヒトまたは生物工学的起源のインシュリンおよびそれらの混合物の両方が含まれる。経口で有効な低血糖有効成分には、好ましくは、スルホニルウレア類、ピグアナイド類、メグリチニド誘導体、グルコシダーゼ阻害剤およびPPAR-ガンマアゴニストが含まれる。

30

【0157】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、インシュリンと組み合わせて投与される。

【0158】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、トルブタミド、グリベンクラミド、グリメピリド、グリピジドまたはグリクラジドなどのスルホニルウレアと組み合わせて投与される。

【0159】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、メトホルミンなどのピグアナイドと組み合わせて投与される。

40

【0160】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、レパグリニドまたはナテグリニドなどのメグリチニド誘導体と組み合わせて投与される。

【0161】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、ミグリトールまたはアカルボースなどのグルコシダーゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

【0162】

50

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、シタグリブチンおよびビルダグリブチンなどのDPP-IV阻害剤と組み合わせて投与される。

【0163】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、ピオグリタゾンまたはロシグリタゾンなどの、チアゾリンジオン類のクラスからのPPAR-ガンマアゴニストと組み合わせて投与される。

【0164】

降圧剤は、好ましくは、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシンAIIアンタゴニスト、ACE阻害剤、ベータ受容体遮断剤、アルファ受容体遮断剤および利尿剤の群からの化合物を意味すると理解される。

10

【0165】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、ニフェジピン、アムロジピン、ベラパミルまたはジルチアゼムなどのカルシウム拮抗薬と組み合わせて投与される。

【0166】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、ロサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、エンブサルタン(embusartan)、オルメサルタンまたはテルミサルタンなどのアンジオテンシンAIIアンタゴニストと組み合わせて投与される。

20

【0167】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、エナラプリル、カプトプリル、リシノプリル、ラミプリル、デラプリル、ホシノプリル、キノプリル(quinopril)、ペリンドプリルまたはトランドプリル(trandopril)などのACE阻害剤と組み合わせて投与される。

【0168】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、プロプラノロール、アテノロール、チモロール、ピンドロール、アルブレノロール、オクスプレノロール、ペンブトロール、ブプラノロール、メチプラノロール、ナドロール、メピンドロール、カラザロール(carazalol)、ソタロール、メトプロロール、ベタキソロール、セリプロロール、ビソプロロール、カルテオロール、エスモロール、ラベタロール、カルベジロール、アダプロロール、ランジオロール、ネビボロール、エパノロールまたはブシンドロールなどのベータ受容体遮断薬と組み合わせて投与される。

30

【0169】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、プラゾシンなどのアルファ受容体遮断薬と組み合わせて投与される。

【0170】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、フロセミド、ブメタニド、トルセミド、ベンドロフルメチアジド、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メチクロチアジド、ポリチアジド、トリクロロメチアジド、クロルタリドン、インダパミド、メトラゾン、キネタゾン、アセタゾラミド、ジクロフェナミド、メタゾラミド、グリセロール、イソソルビド、マンニトール、アミロライドまたはトリアムテレンなどの利尿剤と組み合わせて投与される。

40

【0171】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、スピロラクトンまたはエプレレノンなどのアルドステロンまたは鉱質コルチコイド受容体アンタゴニストと組み合わせて投与される。

【0172】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、コニバプタン、トルバプタン、リキシバプタン(lixivaptan)またはSR-121463

50

などのバソプレシン受容体アンタゴニストと組み合わせて投与される。

【0173】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、ニトロプルシドナトリウム、ニトログリセロール、一硝酸イソソルビド、二硝酸イソソルビド、モルシドミンまたはS I N - 1などの有機硝酸塩またはNO供給源と組み合わせて、または、吸入NOと組み合わせて、投与される。

【0174】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、強心配糖体（ジゴキシン）、ベータ - アドレナリン作動性およびドーパミン作動性アゴニスト、例えば、イソプロテレノール、アドレナリン、ノルアドレナリン、ドーパミンおよびドブタミンなどの陽性の変力性化合物と組み合わせて投与される。

10

【0175】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、レセルピン、クロニジンもしくはアルファ - メチルドーパなどの交感神経抑制薬（antisympathotonic）と組み合わせて、または、ミノキシジル、ジアゾキシド、ジヒドララジンもしくはヒドララジンなどのカリウムチャネルアゴニストと組み合わせて、または、一酸化窒素を放出する物質、例えば、ニトログリセロールまたはニトロプルシドナトリウムと共に、投与される。

【0176】

抗血栓剤は、好ましくは、血小板凝集阻害剤または抗凝血剤の群からの化合物を意味するものと理解される。

20

【0177】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、アスピリン、クロピドグレル、チクロピジンまたはジピリダモールなどの血小板凝集阻害剤と組み合わせて投与される。

【0178】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、キシメラガトラン、メラガトラン、ダビガトラン、ビバリルジンまたはクレキサンのトロンビン阻害剤と組み合わせて投与される。

【0179】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、チロフィバンまたはアブシキシマブなどのG P I I b / I I I aアンタゴニストと組み合わせて投与される。

30

【0180】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、リバロキサバン（B A Y 5 9 - 7 9 3 9）、D U - 1 7 6 b、アピキサバン、オタミキサバン（otamixaban）、フィデキサバン（fidexaban）、ラザキサバン（razaxaban）、フォンダパリヌクス、イドラパリヌクス、P M D - 3 1 1 2、Y M - 1 5 0、K F A - 1 9 8 2、E M D - 5 0 3 9 8 2、M C M - 1 7、M L N - 1 0 2 1、D X 9 0 6 5 a、D P C 9 0 6、J T V 8 0 3、S S R - 1 2 6 5 1 2またはS S R - 1 2 8 4 2 8などのX a因子阻害剤と組み合わせて投与される。

40

【0181】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、ヘパリンまたは低分子量（L M W）ヘパリン誘導体と組み合わせて投与される。

【0182】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、クマリンなどのビタミンKアンタゴニストと組み合わせて投与される。

【0183】

本発明に関して、特に好ましいのは、少なくとも1種の本発明による化合物、並びに、H M G - C o Aレダクターゼ阻害剤（スタチン類）、利尿剤、ベータ受容体遮断薬、有機硝酸塩およびNO供与源、A C E阻害剤、アンジオテンシンA I Iアンタゴニスト、アル

50

ドステロンおよび鉱質コルチコイド受容体アンタゴニスト、バソプレシン受容体アンタゴニスト、血小板凝集阻害剤および抗凝血剤からなる群から選択される１種またはそれ以上のさらなる有効成分を含む組み合わせ、並びに、上述の障害の処置および／または予防のためのそれらの使用である。

【０１８４】

本発明は、さらに、少なくとも１種の本発明による化合物を、通常、１種またはそれ以上の不活性、非毒性の医薬的に適する補助剤と共に含む医薬、および、上述の目的のためのそれらの使用を提供する。

【０１８５】

本発明による化合物は、全身のおよび／または局所的に作用できる。この目的で、それらを、例えば、経口で、非経腸で、肺に、鼻腔に、舌下に、舌に、頬側に、直腸に、皮膚に、経皮で、結膜に、耳に、または、インプラントもしくはステントとしてなど、適する方法で投与できる。

これらの投与経路のために、本発明による化合物を、適する投与形で投与できる。

【０１８６】

経口投与に適するのは、先行技術に準じて働き、本発明による化合物を迅速に、かつ／または、改変された形態で放出し、本発明による化合物を結晶形および／または不定形および／または溶解形で含む投与形、例えば、錠剤（非被覆または被覆錠剤、例えば、腸溶性被覆、または、遅れて溶解するか、または不溶であり、本発明による化合物の放出を制御する被覆を有する錠剤）、口腔中で迅速に溶解するフィルム／オブラートまたは錠剤、フィルム／凍結乾燥剤、カプセル剤（例えば、ハードまたはソフトゼラチンカプセル剤）、糖衣錠、顆粒剤、ペレット剤、粉末剤、乳剤、懸濁剤、エアゾル剤または液剤である。

【０１８７】

非経腸投与は、生体吸収段階を回避して（例えば、静脈内、動脈内、心臓内、脊髄内または腰椎内に）、または、生体吸収を含めて（例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮または腹腔内に）、行い得る。非経腸投与に適する投与形は、とりわけ、液剤、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥剤または滅菌粉末剤の形態の注射または点滴用製剤である。

【０１８８】

他の投与経路に適するのは、例えば、吸入に適する医薬（とりわけ、粉末吸入器、噴霧器）、点鼻薬、液またはスプレー、舌に、舌下にまたは頬側に投与するための錠剤、フィルム／オブラートまたはカプセル剤、坐剤、耳または眼に投与するための製剤、腔用カプセル剤、水性懸濁剤（ローション、振盪混合物）、親油性懸濁剤、軟膏、クリーム、経皮治療システム（例えば、プラスター）、ミルク、ペースト、フォーム、散布用粉末剤（powders for pouring）、インプラントまたはステントである。

好ましいのは、経口または非経腸投与、特に経口および静脈内投与である。

【０１８９】

本発明による化合物は、上述の投与形に変換できる。これは、不活性、非毒性、医薬的に適する補助剤と混合することにより、それ自体既知の方法で実施できる。これらの補助剤には、とりわけ、担体（例えば、微結晶セルロース、ラクトース、マンニトール）、溶媒（例えば、液体ポリエチレングリコール類）、乳化剤および分散剤または湿潤剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、ポリオキシソルビタンオレエート）、結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン）、合成および天然ポリマー（例えば、アルブミン）、安定化剤（例えば、アスコルビン酸などの抗酸化剤）、着色料（例えば、酸化鉄などの無機色素）および香味および／または臭気の矯正剤が含まれる。

【０１９０】

一般に、非経腸投与の場合、約０．００１ないし１ｍｇ／体重ｋｇ、好ましくは約０．０１ないし０．５ｍｇ／体重ｋｇの量を投与するのが、有効な結果を得るために有利であると判明した。経口投与の場合、投与量は、約０．０１ないし１００ｍｇ／体重ｋｇ、好ましくは約０．０１ないし２０ｍｇ／体重ｋｇ、ことさら特に好ましくは約０．１ないし１０ｍｇ／体重ｋｇである。

【 0 1 9 1 】

それにも拘わらず、体重、投与経路、有効成分に対する個体の応答、製剤のタイプおよび投与を行う時間または間隔に応じて、上述の量から逸脱することが必要であり得る。従って、上述の最小量より少なく投与しても十分な場合があり得、一方、上述の上限を超えなければならない場合もある。比較的大量に投与する場合、これらを1日に亘って投与される複数の個別投与量に分割するのが好都合であり得る。

【 0 1 9 2 】

下記の実施例は、本発明を例示説明する。本発明は、これらの実施例に限定されない。

下記の試験および実施例における百分率は、断りの無い限り、重量パーセントである；部は、重量部である。液体 / 液体溶液の溶媒比、希釈比および濃度は、各場合で体積を基準とする。

【 実施例 】

【 0 1 9 3 】

A. 実施例

使用する略号：

【表 1】

aq.	水性	
br s	幅広い一重線 (NMR中)	
Ex.	実施例	
c	濃度	
d	二重線 (NMR中)	
dd	二重線の二重線 (NMR中)	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
DCI	直接化学イオン化法 (MS中)	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	10
DMSO	ジメチルスルホキシド	
ee	エナンチオマー過剰	
EI	電子衝撃イオン化法 (MS中)	
ent	エナンチオマー / エナンチオマー的に純粋な	
ESI	エレクトロスプレーイオン化法 (MS中)	
Et	エチル	
m.p.	融点	
GC-MS	ガスクロマトグラフィー-質量分析の組合せ	
h	時間	
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	20
HPLC	高圧高速液体クロマトグラフィー	
cat.	触媒の	
conc.	濃	
LC-MS	液体クロマトグラフィー-質量分析の組合せ	
lit.	文献 (参考文献)	
MeCN	アセトニトリル	
min	分	
MS	質量分析	
NMP	N-メチルピロリドン	30
NMR	核磁気共鳴分光法	
q	四重線 (NMR中)	
rac.	ラセミの	
RP-HPLC	逆相HPLC	
RT	室温	
R _t	保持時間 (HPLC中)	
s	一重線 (NMR中)	
t	三重線 (NMR中)	
t-Bu	tert-ブチル	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	40
dil.	希	

【 0 1 9 4 】

HPLC、LC-MSおよびGC-MSの方法：

方法 1 (HPLC)：装置：Hewlett Packard Series 1050；カラム：Symmetry TM C18 3.9 x 150 mm；流速：1.5 ml / 分；移動相 A：水、移動相 B：アセトニトリル；グラジエント：0.6分10% B 3.8分100% B 5.0分100% B 5.5分10% B；停止時間：6.0分；注入量：10 μl；ダイオードアレイ検出器のシグナル：214および254 nm。

【 0 1 9 5 】

方法2 (LC-MS) : MS装置タイプ : Micromass ZQ ; HPLC装置タイプ : Waters Alliance 2795 ; カラム : Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 mm x 4.6 mm ; 移動相A : 水 1 l + 50 % 濃度ギ酸 0.5 ml、移動相B : アセトニトリル 1 l + 50 % 濃度ギ酸 0.5 ml ; グラジエント : 0.0分 10 % B 7.0分 95 % B 9.0分 95 % B ; オープン : 35 ; 流速 : 0.0分 1.0 ml / 分 7.0分 2.0 ml / 分 9.0分 2.0 ml / 分 ; UV検出 : 210 nm。

【0196】

方法3 (LC-MS) : MS装置タイプ : Micromass ZQ ; HPLC装置タイプ : HP 1100 series ; UV DAD ; カラム : Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm x 3.00 mm ; 移動相A : 水 1 l + 50 % 濃度ギ酸 0.5 ml、移動相B : アセトニトリル 1 l + 50 % 濃度ギ酸 0.5 ml ; グラジエント : 0.0分 90 % A 2.5分 30 % A 3.0分 5 % A 4.5分 5 % A ; 流速 : 0.0分 1 ml / 分、2.5分 / 3.0分 / 4.5分。2 ml / 分 ; オープン : 50 ; UV検出 : 210 nm。

10

【0197】

方法4 (LC-MS) : 装置 : HPLC Agilent series 1100 を備えた Micromass Quattro LCZ ; カラム : Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm。移動相A : 水 1 l + 50 % 濃度ギ酸 0.5 ml、移動相B : アセトニトリル 1 l + 50 % 濃度ギ酸 0.5 ml ; グラジエント : 0.0分 90 % A 2分 65 % A 4.5分 5 % A 6分 5 % A ; 流速 : 2 ml / 分 ; オープン : 40 ; UV検出 : 208 - 400 nm。

【0198】

20

方法5 (LC-MS) : MS装置タイプ : Micromass ZQ ; HPLC装置タイプ : Waters Alliance 2795 ; カラム : Phenomenex Synergi 2.5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm ; 移動相A : 水 1 l + 50 % 濃度ギ酸 0.5 ml、移動相B : アセトニトリル 1 l + 50 % 濃度ギ酸 0.5 ml ; グラジエント : 0.0分 90 % A 0.1分 90 % A 3.0分 5 % A 4.0分 5 % A 4.01分 90 % A ; 流速 : 2 ml / 分 ; オープン : 50 ; UV検出 : 210 nm。

【0199】

方法6 (LC-MS) : 装置 : Waters UPLC Acquity を備えた Micromass QuattroPremier ; カラム : Thermo Hypersil GOLD 1.9 μ 50 x 1 mm ; 移動相A : 水 1 l + 50 % 濃度ギ酸 0.5 ml、移動相B : アセトニトリル 1 l + 50 % 濃度ギ酸 0.5 ml ; グラジエント : 0.0分 90 % A 0.1分 90 % A 1.5分 10 % A 2.2分 10 % A ; オープン : 50 ; 流速 : 0.33 ml / 分 ; UV検出 : 210 nm。

30

【0200】

方法7 (LC-MS) : MS装置タイプ : Waters ZQ ; HPLC装置タイプ : Waters Alliance 2795 ; カラム : Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm ; 移動相A : 水 1 l + 50 % 濃度ギ酸 0.5 ml、移動相B : アセトニトリル 1 l + 50 % 濃度ギ酸 0.5 ml ; グラジエント : 0.0分 90 % A 2分 65 % A 4.5分 5 % A 6分 5 % A ; 流速 : 2 ml / 分 ; オープン : 40 ; UV検出 : 210 nm。

【0201】

方法8 (LC-MS) : 装置 : HPLC Agilent series 1100 を備えた Micromass Quattro LCZ ; カラム : Phenomenex Synergi 2.5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm ; 移動相A : 水 1 l + 50 % 濃度ギ酸 0.5 ml、移動相B : アセトニトリル 1 l + 50 % 濃度ギ酸 0.5 ml ; グラジエント : 0.0分 90 % A 0.1分 90 % A 3.0分 5 % A 4.0分 5 % A 4.1分 90 % A ; 流速 : 2 ml / 分 ; オープン : 50 ; UV検出 : 208 - 400 nm。

40

【0202】

方法9 (LC-MS) : 装置 : HPLC Agilent series 1100 を備えた Micromass Quattro LCZ ; カラム : Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm ; 移動相A : 水 1 l + 50 % 濃度ギ酸 0.5 ml、移動相B : アセトニトリル 1 l + 50 % 濃度ギ酸 0.5 ml ; グラジエント : 0.0分 90 % A 2.5分 30 % A 3.0分 5 % A 4.5分 5 %

50

A ; 流速 : 0.0 分 1 ml / 分、2.5 分 / 3.0 分 / 4.5 分 2 ml / 分 ; オープン : 50
; UV 検出 : 208 - 400 nm。

【0203】

方法 10 (LC-MS) : MS 装置タイプ : Micromass ZQ ; HPLC 装置タイプ : Waters Alliance 2795 ; カラム : Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 x 4.6 mm ; 移動相 A : 水 1 l + 50 % 濃度ギ酸 0.5 ml ; 移動相 B : アセトニトリル 1 l + 50 % 濃度ギ酸 0.5 ml ; グラジエント : 0.0 分 10 % B 7.0 分 95 % B 9.0 分 95 % B ; オープン : 35 ; 流速 : 0.0 分 1.0 ml / 分 7.0 分 2.0 ml / 分 9.0 分 2.0 ml / 分 ; UV 検出 : 210 nm。

【0204】

方法 11 (LC-MS) : 装置 : HPLC Agilent series 1100 を備えた Micromass Platform LCZ ; カラム : Thermo Hypersil GOLD 3μ 20 x 4 mm ; 移動相 A : 水 1 l + 50 % 濃度ギ酸 0.5 ml、移動相 B : アセトニトリル 1 l + 50 % 濃度ギ酸 0.5 ml ; グラジエント : 0.0 分 100 % A 0.2 分 100 % A 2.9 分 30 % A 3.1 分 10 % A 5.5 分 10 % A ; オープン : 50 ; 流速 : 0.8 ml / 分 ; UV 検出 : 210 nm。

【0205】

方法 12 (LC-MS) : MS 装置タイプ : M-40 DCI (NH₃) ; HPLC 装置タイプ : DAD 検出を備えた HP 1100 ; カラム : Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2.1 mm, 3.5 μm ; 移動相 A : 5 ml HClO₄ (70 % 濃度) / 水 1 l、移動相 B : アセトニトリル ; グラジエント : 0 分 2 % B 0.5 分 2 % B 4.5 分 90 % B 6.5 分 90 % B 6.7 分 2 % B 7.5 分 2 % B ; 流速 : 0.75 ml / 分 ; カラム温度 : 30 ; UV 検出 : 210 nm。

【0206】

方法 13 (LC-MS) : 装置 : Micromass Quattro Micro MS with HPLC Agilent series 1100 ; カラム : Thermo Hypersil GOLD 3μ 20 x 4 mm ; 移動相 A : 水 1 l + 50 % 濃度ギ酸 0.5 ml、移動相 B : アセトニトリル 1 l + 50 % 濃度ギ酸 0.5 ml ; グラジエント : 0.0 分 100 % A 3.0 分 10 % A 4.0 分 10 % A 4.01 分 100 % A (流速 2.5 ml) 5.00 分 100 % A ; オープン : 50 ; 流速 : 2 ml / 分 ; UV 検出 : 210 nm

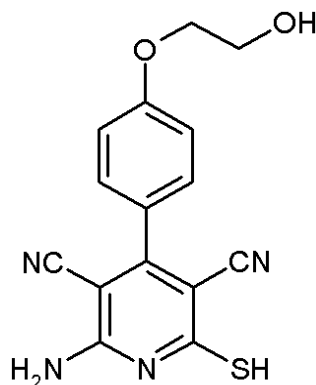
【0207】

出発物質および中間体 :

実施例 1 A

2 - アミノ - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 6 - スルファニルピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル

【化 56】



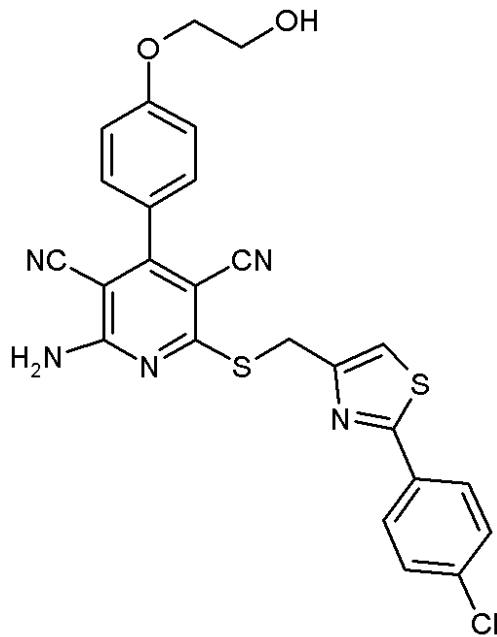
この製造は、WO 03 / 053441 に実施例 6 (工程 1) について記載された通りに実施した。

LC-MS (方法 4): R_t = 1.73 分 ; MS (ESIpos): m/z = 313 [M+H]⁺.

【0208】

実施例 2 A

2 - アミノ - 6 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル]
メチル } スルファニル) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] ピリジン -
3 , 5 - ジカルボニトリル
【化 5 7】



10

20

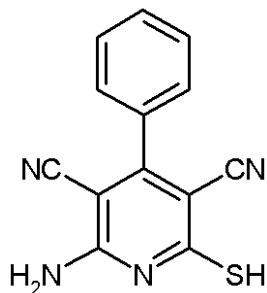
この製造は、W O 0 3 / 0 5 3 4 4 1 に実施例 6 (工程 2) について記載された通りに実施した。

LC-MS (方法 10): $R_t = 5.69$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 520$ $[M+H]^+$.

【 0 2 0 9 】

実施例 3 A

2 - アミノ - 4 - フェニル - 6 - スルファニルピリジン - 3 , 5 - ジカルボニトリル
【化 5 8】



30

この製造は、W O 0 3 / 0 5 3 4 4 1 に実施例 6 (工程 1) について記載された通りに実施した。

MS (ESIpos): $m/z = 253$ $(M+H)^+$

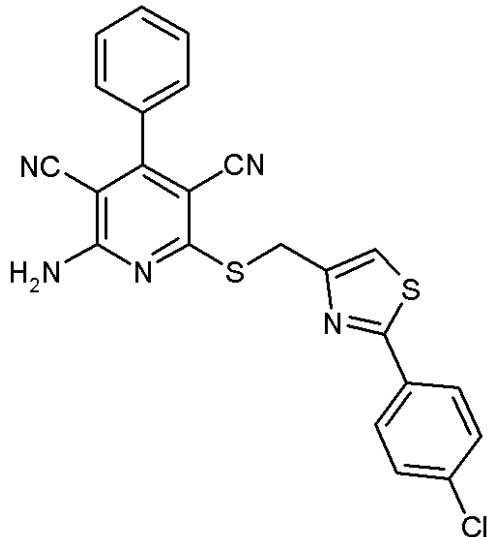
【 0 2 1 0 】

40

実施例 4 A

2 - アミノ - 6 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル]
メチル } スルファニル) - 4 - フェニルピリジン - 3 , 5 - ジカルボニトリル

【化 5 9】



10

実施例 3 A の化合物 5.0 g (19.82 mmol)、重炭酸ナトリウム 5.0 g (59.45 mmol) および 4 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール 5.32 g (21.80 mmol) を、無水 DMF 100 ml 中で合わせ、室温で終夜撹拌した。反応混合物を水 700 ml に注いだ。形成された沈殿をガラスフリットで

20

濾過し、水で洗浄した。残渣を減圧下で乾燥させた。

収量：9.25 g (理論値の 93%、純度 92%)

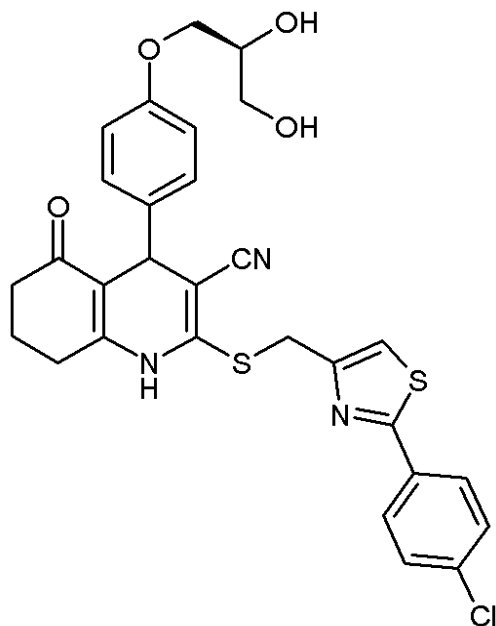
LC-MS (方法 4): $R_t = 4.26$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 460$ $[M+H]^+$.

【0211】

実施例 5 A

2 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル] メチル } チオ) - 4 - (4 - { [(2 S) - 2,3 - ジヒドロキシプロピル] オキシ } フェニル) - 5 - オキソ - 1,4,5,6,7,8 - ヘキサヒドロキノリン - 3 - カルボニトリル

【化 6 0】



30

40

1,3 - シクロヘキサジオン 150 mg (1.31 mmol)、4 - { [(4 R) - 2,2 - ジメチル - 1,3 - ジオキソラン - 4 - イル] メトキシ } ベンズアルデヒド [WO 2006 / 027142 の実施例 11 A と同様に製造した] 315 mg (1.31 mmol) および 2 - シアノエタンチオアミド 138 mg を、先ず、エタノール 4.3 ml に加え

50

、4 - メチルモルホリン 0.29 ml (2.62 mmol) を添加し、混合物を室温で終夜撹拌した。

この時間の後、4 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール 320 mg (1.31 mmol) を添加し、反応溶液を室温で終夜撹拌した。

水約 2 ml を添加し、反応溶液を分取 HPLC (Chromasil、水 / アセトニトリル + 0.1 % TFA) により精製した。

収量 : 214 mg (理論値の 26%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.91 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.41-4.35 (m, 2H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.41 (d, 2H), 2.67-2.49 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 2H), 1.98-1.74 (m, 2H).

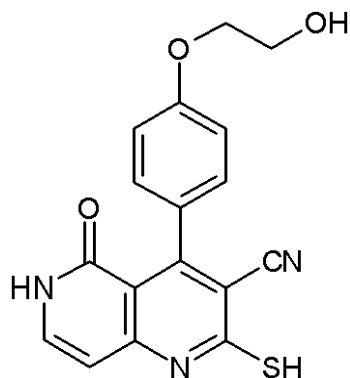
LC-MS (方法 5): R_t = 1.75 分; MS (ESIpos): m/z = 580 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0212】

実施例 6 A

4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ)フェニル] - 2 -メルカプト - 5 - オキソ - 5,6 - ジヒドロ - 1,6 - ナフチリジン - 3 - カルボニトリル

【化 6 1】



4 - アミノピリジン - 2 (1H) - オン [Searls, T., McLaughlin, L.W., Tetrahedron 55, 11985-11996 (1999)] 1 g (9.08 mmol)、4 - (2 - ヒドロキシエトキシ)ベンズアルデヒド 1.509 g (9.08 mmol) および 2 - シアノエタンチオアミド 0.909 g (9.08 mmol) を、先ず、2 - プロパノール 50 ml に加え、酢酸 0.78 ml (13.62 mmol) を添加し、混合物を還流で終夜撹拌した。

反応混合物を濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィーの精製に付した: Chromasil 100 C 18, 7 μm , 250 x 20 mm; 移動相: 水 / アセトニトリル / 1 % トリフルオロ酢酸グラジエント; 流速: 25 ml / 分; 40 ; 検出: 210 nm。

収量 : 374 mg (理論値の 12%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 14.10 (s, 1H), 11.59 (d, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.21 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 6.42 (d, 1H), 4.88 (br s, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.75 (t, 2H).

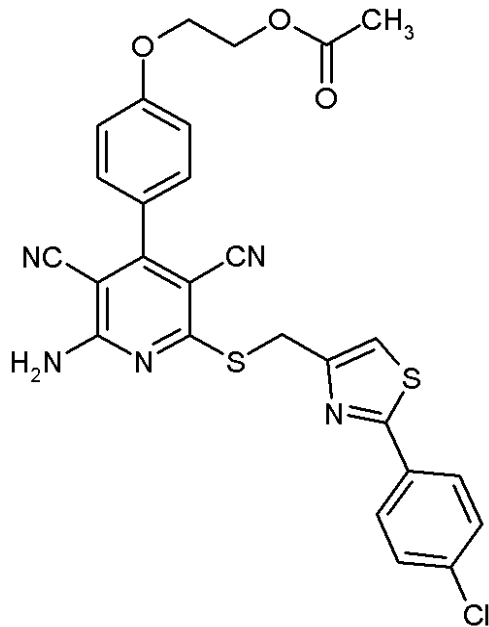
LC-MS (方法 6): R_t = 0.65 分; MS (ESIpos): m/z = 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$. (purity about 81%)

【0213】

実施例 7 A

酢酸 2 - {4 - [2 - アミノ - 6 - ({[2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル]メチル}スルファニル) - 3,5 - ジシアノピリジン - 4 - イル]フェノキシ}エチル

【化 6 2】



10

実施例 2 A の化合物 500 mg (0.96 mmol) を無水酢酸 1.9 ml に溶解し、還流下で 1 時間加熱した。1 N 塩酸約 1 ml を添加し、混合物を 10 分間撹拌した。得られる沈殿を濾過し、エタノール 8 ml に取り、短時間撹拌し、再度濾過した。沈殿を減圧下で乾燥させた。

20

収量：422 mg (理論値の 77%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.96 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.38-4.35 (m, 2H), 4.29-4.25 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).

LC-MS (方法 7): R_t = 4.08 分; MS (ESIpos): m/z = 562 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

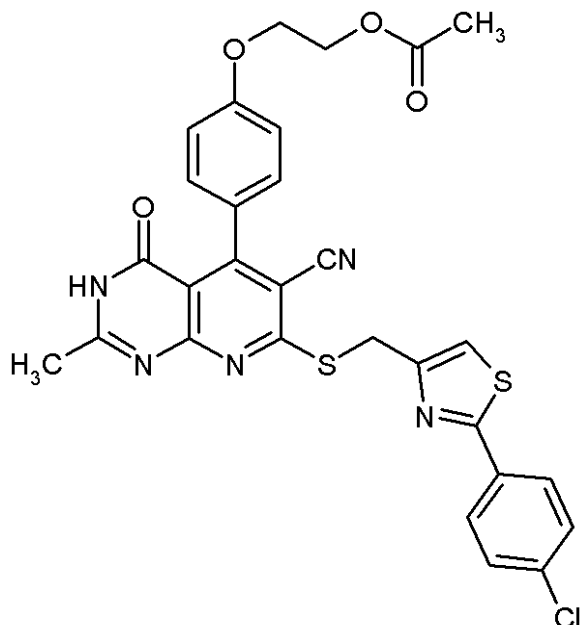
【0214】

実施例 8 A

酢酸 2 - { 4 - [7 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル] メチル } チオ) - 6 - シアノ - 2 - メチル - 4 - オキシ - 3,4 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェノキシ } エチル

30

【化 6 3】



40

50

実施例 7 A の化合物 200 mg (0.36 mmol) を、無水酢酸 0.7 ml に溶解し、還流で 1 時間加熱した。1 N 塩酸約 1 ml を添加し、混合物をさらに 10 分間撹拌した。形成された沈殿を濾過し、エタノール 8 ml に取り、短時間撹拌し、再度濾過した。沈殿を減圧下で乾燥させ、次いで分取 HPLC (カラム: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μ m; 移動相グラジエント: アセトニトリル / 水 10 : 90 95 : 5) により精製した。

収量: 24 mg (理論値の 11%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.28-8.00 (br s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.39-4.33 (m, 2H), 4.32-4.23 (m, 2H), 2.04 (s, 3H).

LC-MS (方法 7): R_t = 2.39 分; MS (ESIpos): m/z = 604 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

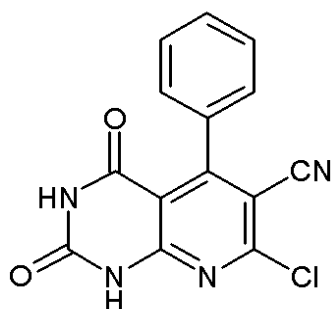
10

【0215】

実施例 9 A

7 - クロロ - 2,4 - ジオキソ - 5 - フェニル - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル

【化 64】



20

7 - アミノ - 2,4 - ジオキソ - 5 - フェニル - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル [Assy, M. G. et al., J. Indian Chem. Soc. 1996, 73 (11), 623-624] 1.0 g (3.04 mmol) を、DMSO 8 ml に溶解し、亜硝酸イソペンチル 0.82 ml (713 mg、6.09 mmol) および塩化銅 (II) 818 mg (6.09 mmol) を添加し、混合物を 80 で終夜撹拌した。反応混合物を冷却し、次いで 1 N 塩酸溶液 6 ml、続いて水 100 ml を添加した。形成された沈殿を濾過し、高真空下で乾燥させた。生成物をこれ以上精製しなかった (LC-MS による純度: 約 82%)。

30

収量: 729 mg (理論値の 64%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 12.45 (br s, 1H), 11.59 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 3H), 7.36-7.29 (m, 2H).

LC-MS (方法 3): R_t = 1.94 分; MS (ESIpos): m/z = 299 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

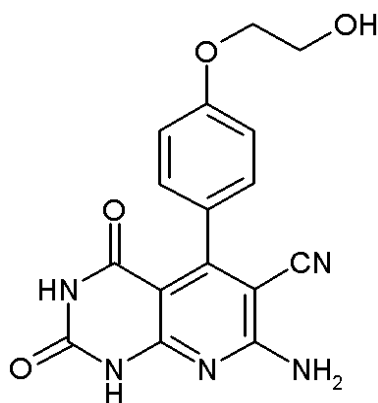
【0216】

実施例 10 A

7 - アミノ - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 2,4 - ジオキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル

40

【化 6 5】



10

4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ベンズアルデヒド 1 0 0 m g (0 . 6 0 2 m m o l) 、 6 - アミノ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン 7 6 m g (0 . 6 0 2 m m o l) およびマロノニトリル 4 0 m g (0 . 6 0 2 m m o l) を、 先ず、 エタノール 2 m l に加え、 4 - メチルモルホリン 0 . 1 3 m l (1 2 2 m g 、 1 . 2 0 4 m m o l) を添加し、混合物を還流で終夜撹拌した。反応混合物を冷却し、次いで、水約 2 0 m l を添加した。形成された沈殿を濾過し、乾燥させた。粗生成物をさらに精製せずに後続の反応に使用した。収量： 1 2 8 m g (純度約 5 0 %)

LC-MS (方法 5): $R_t = 0.74$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 340$ $[M+H]^+$.

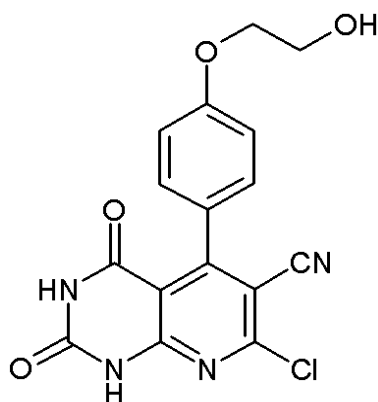
20

【 0 2 1 7 】

実施例 1 1 A

7 - クロロ - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル

【化 6 6】



30

実施例 1 0 A 8 6 3 m g (約 1 . 2 7 2 m m o l) を、 先ず、 DMSO / アセトニトリル (1 : 1) 1 2 m l に加え、 亜硝酸イソペンチル 0 . 3 4 m l (2 9 8 m g 、 2 . 5 4 m m o l) および塩化銅 (I I) 3 4 2 m g (2 . 5 4 m m o l) を添加し、混合物を 8 0 °C で 4 時間撹拌した。反応混合物を冷却し、次いで、 1 N 塩酸溶液 2 . 5 m l 、続いて水約 5 0 m l を添加した。形成された沈殿を濾過し、濾液を蒸発させた。粗生成物を分取 HPLC (Chromasil、水 / アセトニトリル + 0 . 1 % TFA) により精製した。

40

収量： 1 4 3 m g (理論値の 3 1 %)

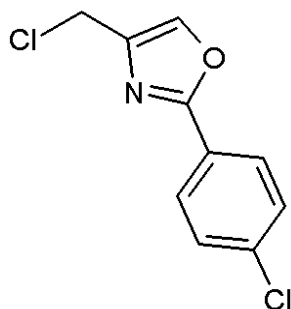
LC-MS (方法 3): $R_t = 1.54$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 359$ $[M+H]^+$.

【 0 2 1 8 】

実施例 1 2 A

4 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール

【化 6 7】



10

1,3 - ジクロロアセトン 408 mg (3.21 mmol) および 4 - クロロベンズアミド 500 mg (3.21 mmol) を合わせ、135 で1時間撹拌した。次いで、混合物を室温に冷却し、濃硫酸 1.1 ml を注意深く添加し、混合物をさらに5分間撹拌した。注意深く、混合物を氷に注いだ。沈殿を濾過し、水で洗浄した。乾燥後、粗生成物をさらに精製せずに後続の反応に使用した。

収量：426 mg (理論値の49%、純度85%)

LC-MS (方法 11): $R_t = 3.78$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 228$ [M].

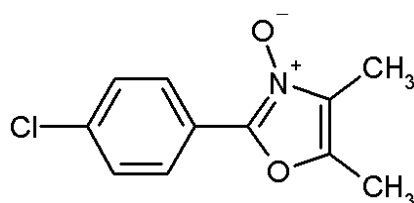
【0219】

実施例 13A

2 - (4 - クロロフェニル) - 4,5 - ジメチル - 1,3 - オキサゾール 3 - オキシド

20

【化 6 8】



ジアセチルモノオキシム 1.00 g (9.89 mmol) および 4 - クロロベンズアルデヒド 1.53 g (10.88 mmol) を、先ず、氷酢酸 2 ml (34.94 mmol) に加えた。次いで、反応混合物を氷で冷却しながら、塩化水素ガスを30分導入した。次いで、ジエチルエーテル 10 ml を反応混合物に添加した。沈殿が形成され、それを濾過し、各回 2 ml のジエチルエーテルで2回洗浄した。沈殿を水約 5 ml に再懸濁し、25%濃度アンモニア水溶液で懸濁液を塩基性にした。混合物を各回 10 ml のジクロロメタンで4回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。さらに精製せずに、残渣を次の反応に使用した。

30

収量：1.85 g (理論値の84%)

LC-MS (方法 5): $R_t = 2.29$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 224$ [M+H]⁺.

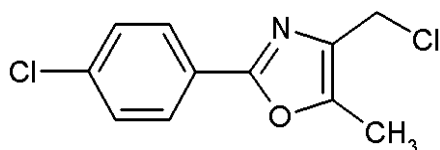
【0220】

実施例 14A

4 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 1,3 - オキサゾール

40

【化 6 9】



実施例 13A の化合物 1.00 g (4.47 mmol) を、先ず、クロロホルム 15 ml に加え、オキシ塩化リン 1.5 ml (16.10 mmol) を注意深く添加した。撹拌しながら、反応混合物を還流下で30分間加熱した。次いで、反応を0 に冷却し、25%濃

50

度アンモニア水溶液の添加によりわずかに塩基性にした。混合物を各回 20 ml の酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相を各回 5 ml の水で 2 回洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。さらに精製せずに、残渣を後続の工程に使用した。

収量：1.33 g (理論値の 96%、純度 78%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.95 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 4.77 (s, 2H), 2.44 (s, 3H).

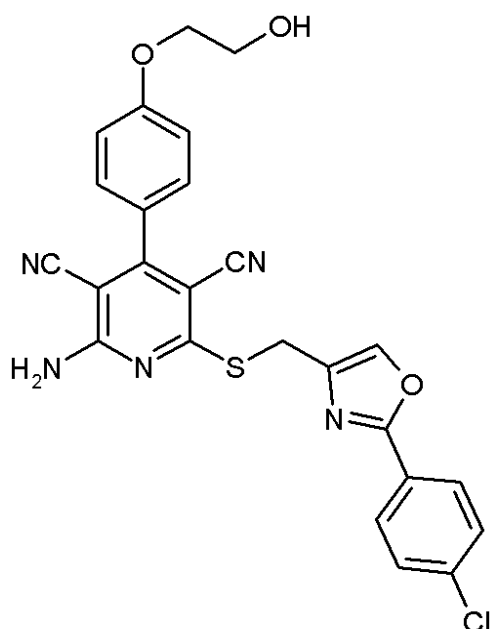
LC-MS (方法 3): R_t = 2.80 分; MS (ESIpos): m/z = 242 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0221】

実施例 15A

2 - アミノ - 6 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] ピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル

【化 70】



実施例 1A 500 mg (1.60 mmol)、実施例 12A 365 mg (1.60 mmol) および重炭酸ナトリウム 403 mg (4.80 mmol) を、乾燥 DMF 11 ml に溶解した。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応を水約 5 ml で希釈し、さらに 1 時間撹拌した。形成された沈殿を濾過し、乾燥キャビネット中、40℃ で乾燥させた。分取 HPLC (カラム: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm ; 移動相グラジエント: アセトニトリル / 水 10 : 90 → 95 : 5) によりさらなる精製が可能である。

収量：665 mg (理論値の 77%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.37 (s, 1H), 8.31-7.89 (br. s, 2H), 7.97 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.91 (t, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.74 (q, 2H).

LC-MS (方法 3): R_t = 2.53 分; MS (ESIpos): m/z = 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0222】

実施例 16A

2 - アミノ - 4 - フェニル - 6,7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - カルボニトリル

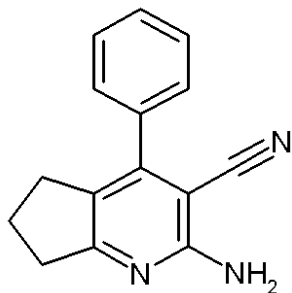
10

20

30

40

【化 7 1】



トルエン 12 ml 中、シクロペンタノン 500 mg (5.94 mmol)、ベンジリデンマロノニトリル 916 mg (5.94 mmol) および酢酸アンモニウム 1.00 g (13.1 mmol) を、還流下で 2 時間加熱した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 10 ml、次いで水 10 ml で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。残渣を分取 HPLC (カラム: YMC GEL ODS-AQ S-5, 15 μ m; 移動相グラジエント: アセトニトリル/水 10 : 90 95 : 5) により精製した。

収量: 250 mg (理論値の 18%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.53-7.43 (m, 5H), 6.68 (s, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 1.95 (m, 2H).

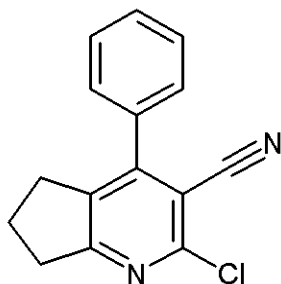
LC-MS (方法 6): R_t = 1.08 分; MS (ESIpos): m/z = 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0223】

実施例 17A

2-クロロ-4-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル

【化 7 2】



アルゴン下、テトラヒドロフラン 21 ml 中の実施例 16A の化合物 500 mg (2.12 mmol)、亜硝酸イソペンチル 0.57 ml (4.25 mmol) および塩化銅 (I) 571 mg (4.25 mmol) を、還流下で 6 時間加熱した。冷却後、1 N 塩酸を添加し、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。残渣を分取 HPLC (カラム: YMC GEL ODS-AQ S-5, 15 μ m; 移動相グラジエント: アセトニトリル/水 10 : 90 95 : 5) により精製した。

収量: 158 mg (理論値の 29%)

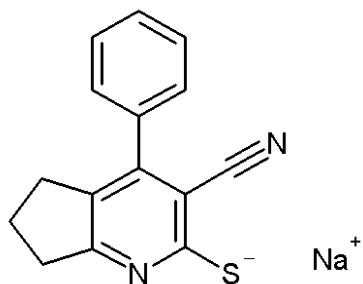
LC-MS (方法 3): R_t = 2.63 分; MS (ESIpos): m/z = 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0224】

実施例 18A

ナトリウム [3-シアノ-4-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-チオラート]

【化 7 3】



硫化ナトリウム 147 mg (1.89 mmol) を、DMF 4.8 ml 中の実施例 17 A の化合物 400 mg (1.57 mmol) の溶液に添加し、混合物を 30 で 5 時間撹拌した。さらに後処理せずに、反応混合物をさらに直接反応させた。

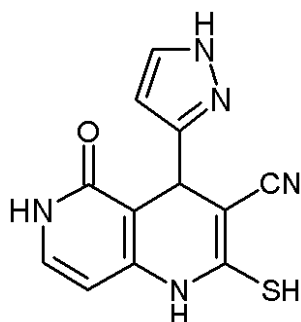
LC-MS (方法 4): $R_t = 4.68$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 483$ $[M+H]^+$.

【0225】

実施例 19 A

5 - オキソ - 4 - (1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - スルファニル - 5,6 - ジヒドロ - 1,6 - ナフチリジン - 3 - カルボニトリル

【化 7 4】



4 - アミノピリジン - 2 (1H) - オン 573 mg (5.20 mmol)、ピラゾール - 3 - カルボアルデヒド 500 mg (5.02 mmol) および 2 - シアノエタンチオアミド 521 mg (5.20 mmol) を、先ず、2 - プロパノール 25 ml に加え、酢酸 0.45 ml (7.81 mmol) を添加し、混合物を還流で 48 時間撹拌した。沈殿を濾過により除去し、濾液を蒸発させ、さらに精製せずに反応させた。

収量: 608 mg (理論値の 4%、純度約 9%)

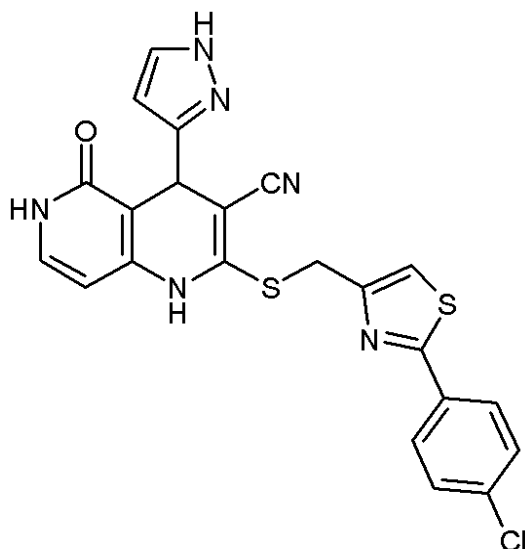
LC-MS (方法 13): $R_t = 1.09$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 272$ $[M+H]^+$.

【0226】

実施例 20 A

2 - ({[2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 5 - オキソ - 4 - (1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1,4,5,6 - テトラヒドロ - 1,6 - ナフチリジン - 3 - カルボニトリル

【化 7 5】



10

実施例 19A 608 mg (約 0.20 mmol) を、DMF 2 ml に溶解し、4 - クロロメチル - 2 - (4 - クロロフェニル) チアゾール 55 mg (0.22 mmol) および重炭酸ナトリウム 68 mg (0.81 mmol) を添加し、混合物を室温で 4 時間撹拌した。澄んだ溶液が形成されるように、少量の水を反応混合物に添加した。この溶液を分取

20

HPLC (Chromasil、水 / アセトニトリル + 0.1% TFA) により精製した。

収量: 31 mg (理論値の 32%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.25 (br s, 1H), 9.99 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.53-7.42 (m, 4H), 7.22 (d, 1H), 6.03 (d, 1H), 5.92 (d, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.29 (d, 1H).

LC-MS (方法 5): R_t = 1.54 分; MS (ESIpos): m/z = 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

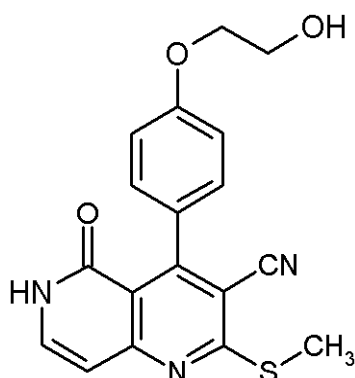
【0227】

実施例 21A

4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ)フェニル] - 2 - (メチルスルファニル) - 5 - オキソ - 5,6 - ジヒドロ - 1,6 - ナフチリジン - 3 - カルボニトリル

30

【化 7 6】



40

実施例 6A 283 mg (0.83 mmol) を、先ず、DMF 5.7 ml に加え、0 に冷却した。ヨードメタン 118 mg (0.83 mmol) および重炭酸ナトリウム 140 mg (1.67 mmol) を添加し、混合物を 0 で 1 時間撹拌した。水を反応混合物に添加し、沈殿を濾過した。沈殿を乾燥キャビネット中、50 で終夜乾燥させ、さらに精製せずに反応させた。

収量: 198 mg (理論値の 67%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.49 (br s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.22 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.58 (d, 1H), 4.90 (br s, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.80-3.70 (m, 2H), 2.69 (s, 3H).

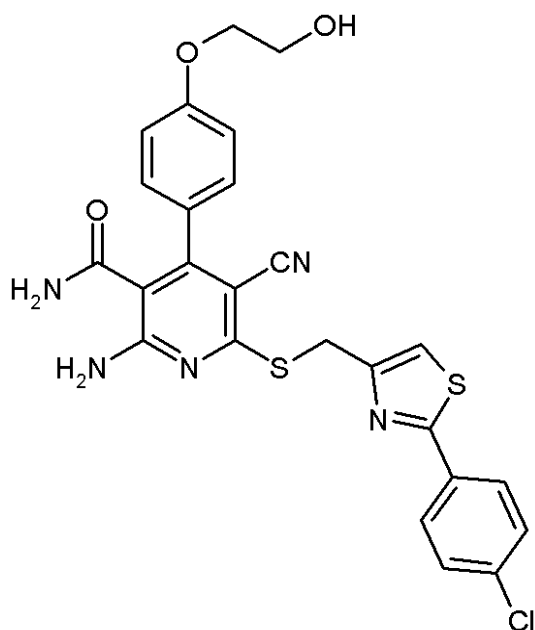
50

LC-MS (方法 5): $R_t = 1.43$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 354$ $[M+H]^+$.

【 0 2 2 8 】

実施例 2 2 A

2 - アミノ - 6 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル]
メチル } スルファニル) - 5 - シアノ - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル
] ピリジン - 3 - カルボキサミド
【 化 7 7 】



10

20

実施例 2 A の化合物 500 mg (0.961 mmol) を、50%濃度硫酸 24 ml に懸濁し、100 で終夜撹拌した。冷却後、形成された反応溶液を氷に注いだ。形成された沈殿を吸引濾過し、DMF / THF に溶解し、次いで分取 HPLC (Chromasil、水 / アセトニトリル + 0.1% TFA) により精製した。

収量: 81 mg (理論値の 16%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.93 (d, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.18 (br s, 2H), 6.98 (d, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.71 (t, 2H).

30

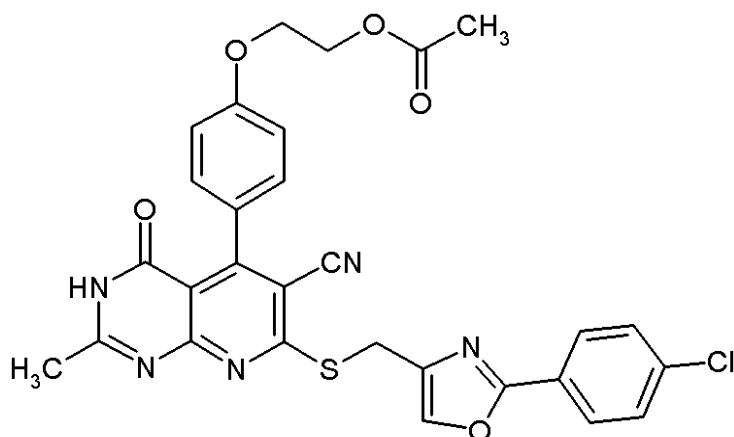
LC-MS (方法 5): $R_t = 1.93$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 538$ $[M+H]^+$.

【 0 2 2 9 】

実施例 2 3 A

酢酸 2 - { 4 - [7 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 6 - シアノ - 2 - メチル - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェノキシ } エチル

【化 78】



10

1 時間、2 - アミノ - 6 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] ピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル 770 mg (1.528 mmol) を、還流下で無水酢酸 2.883 ml (30.557 mmol) 中で加熱した。次いで、1 N 塩酸を冷却した反応混合物に添加し、沈殿した固体を濾過し、水およびジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥させた。粗生成物を分取 HPLC (移動相グラジエント : アセトニトリル / 水 10 : 90 95 : 5、0.1 % TFA を添加したもの) により精製した。これにより、

20

標的化合物 102 mg (理論値の 11 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.15 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.38-4.35 (m, 2H), 4.31-4.29 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

LC-MS (方法 5): R_t = 2.29 分; MS (ESIpos): m/z = 588 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

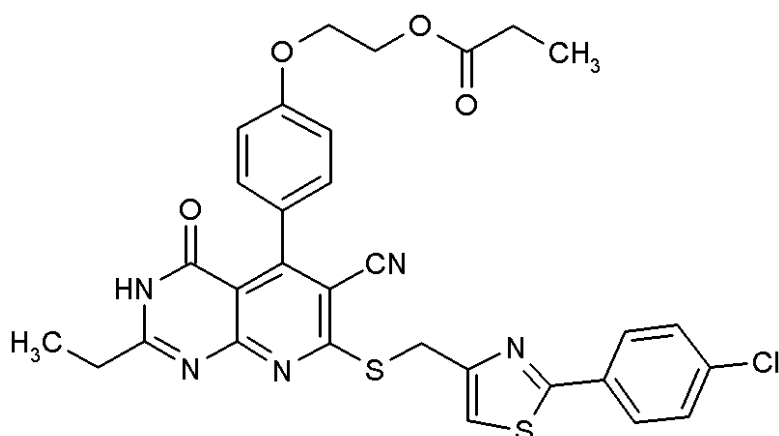
【 0230 】

実施例 24A

2 - { 4 - [7 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 6 - シアノ - 2 - エチル - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェノキシ } エチルプロパノエート

30

【化 79】



40

1 時間、2 - アミノ - 6 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] ピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル 100 mg (0.192 mmol) を還流下で無水プロパン酸 0.493 ml (3.846 mmol) 中で加熱した。次いで、冷却した反応混合物を分取 HPLC (移動相グラジエント : アセトニトリル / 水 10 : 90 95 : 5、0.1 % TFA を添加したもの) により精製した。これにより、標的化合物 44 mg (理論値の 36 %) を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.13 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 4H), 7.18 (d, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.40-4.37 (m, 2H), 4.31-4.29 (m, 2H), 2.56-2.53 (m, 2H), 2.35 (q, 2H), 1.14 (t, 3H), 1.03 (t, 3H).

LC-MS (方法 5): R_t = 2.61 分; MS (ESIpos): m/z = 632 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

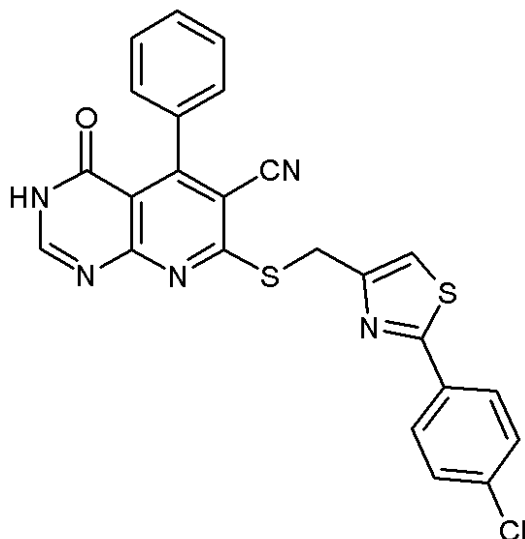
【 0 2 3 1 】

実施例 :

実施例 1

7 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル] メチル } チオ) - 4 - オキソ - 5 - フェニル - 3,4 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル

【 化 8 0 】



以下のサイズの 7 つのパッチを製造した :

実施例 4 A 50 mg (0.11 mmol) を、THF 200 μ l に溶解し、ギ酸 0.6 ml (16.3 mmol) を添加し、混合物をマイクロ波中、180 で 30 分間照射した。

7 個の反応溶液を合わせ、半濃縮 (semiconcentrated) 重炭酸ナトリウム溶液および酢酸エチルの混合物に注意深く注いだ (激しいガスの放出) 。 2 つの相を分離し、水相を酢酸エチルで 1 回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取 HPLC [Chromasil、水 / アセトニトリル + 0.3 % ギ酸] により精製した。これにより 32 mg を得、これを分取 HPLC [Waters Symmetry C18, 7 μ m, 300 x 19 mm ; 移動相 : アセトニトリル + 0.2 % トリフルオロ酢酸 ; 流速 : 25 ml / 分 ; 室温 ; 検出 : 210 nm] によりもう一度分離した。

収量 : 4 mg (理論値の 1 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 12.61 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.48-7.40 (m, 3H), 7.38-7.31 (m, 2H), 4.80 (s, 2H).

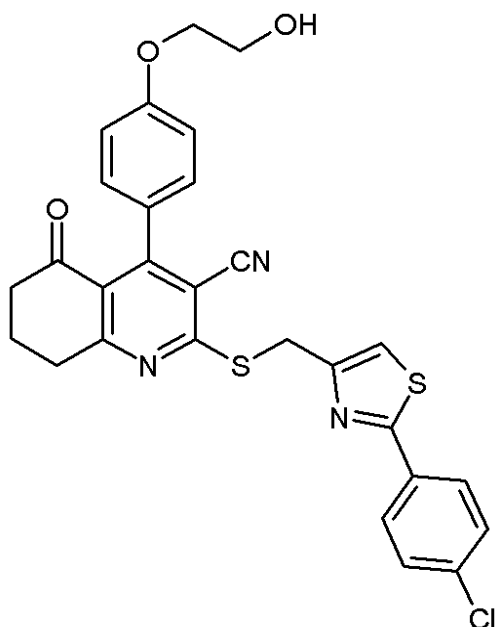
LC-MS (方法 10): R_t = 5.39 分; MS (ESIpos): m/z = 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 2 3 2 】

実施例 2

2 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル] メチル } チオ) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 5 - オキソ - 5,6,7,8 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボニトリル

【化 8 1】



10

1,3-シクロヘキサジオン 100 mg (0.874 mmol)、4-(ヒドロキシエトキシ)ベンズアルデヒド 150 mg (0.874 mmol) および 2-シアノエタンチ
 オアミド 92 mg (0.874 mmol) を、先ず、エタノール 2.9 ml に加え、N-メ
 チルモルホリン 179 mg (1.748 mmol) と、室温で終夜撹拌した。次いで、4-
 (クロロメチル)-2-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール 213 mg (0.
 874 mmol) を添加し、混合物を室温でさらに 2.5 時間撹拌した。反応混合物を水
 およびジクロロメタンで希釈し、2つの相を分離し、水相をジクロロメタンで 4 回抽出し
 た。合わせた有機相を、0.5 N 塩酸および飽和塩化ナトリウム水溶液で 1 回ずつ洗浄し
 、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取 HPLC [Chromasil
 、水/アセトニトリル + 0.15% 塩酸] により精製した。

20

収量：27 mg (理論値の 6%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.97 (d, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 4.90 (br s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.11 (Quintett, 2H).

30

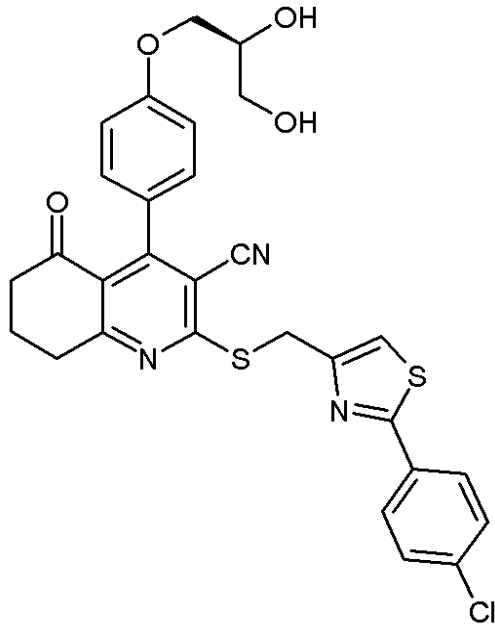
LC-MS (方法 4): R_t = 4.26 分; MS (ESIpos): m/z = 548 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0233】

実施例 3

2-({ [2-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル] メチル } チオ) - 4-(4-{ [(2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル] オキシ } フェニル) - 5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル

【化 8 2】



10

室温で、実施例 5 A の化合物 100 mg (0.172 mmol) および 2,3 - ジクロロ - 5,6 - ジシアノ - 1,4 - ベンゾキノ 40 mg (0.174 mmol) を、ジクロロメタン 6 ml 中で終夜撹拌した。反応溶液をジクロロメタンおよび水で希釈し、2つの相を分離した。水相をジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機相を濃縮し、分取 HPLC (Chromasil、水 / アセトニトリル + 0.1% TFA) により精製した。

20

収量：78 mg (理論値の 78%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.97 (d, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 4.99 (br s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.70 (br s, 1H), 4.08 (dd, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.24 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.10 (quintet, 2H).

LC-MS (方法 8): R_t = 2.45 分; MS (ESIpos): m/z = 578 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

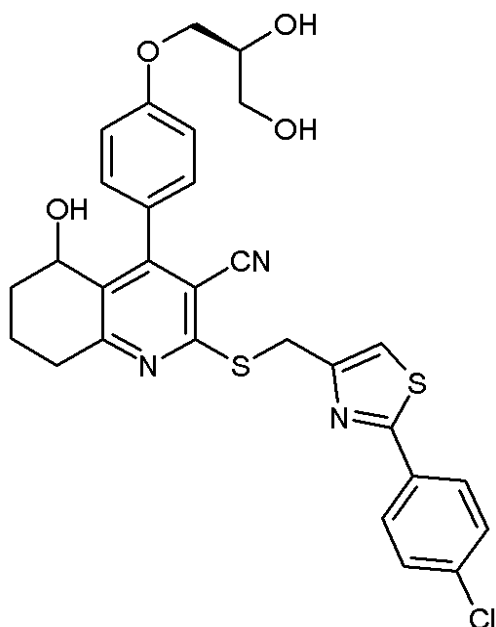
【 0 2 3 4 】

30

実施例 4

2 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル] メチル } チオ) - 4 - (4 - { [(2 S) - 2,3 - ジヒドロキシプロピル] オキシ } フェニル) - 5 - ヒドロキシ - 5,6,7,8 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボニトリル

【化 8 3】



10

実施例 3 の化合物 25 mg (0.043 mmol) を、先ず、THF 1 ml およびメタノール 0.1 ml に加え、撹拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 0.8 mg (0.022 mmol) を添加し、混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応溶液を水約 2 ml で希釈し、分取 HPLC (Chromasil、水 / アセトニトリル + 0.1 % TFA) により精製した。

20

収量：15.8 mg (理論値の 63 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.97-7.90 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.59-7.42 (m, 3H), 7.26 (br s, 1H), 7.03 (d, 2H), 4.88 (br s, 1H), 4.70 (dd, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.45 (d, 2H), 3.12 (dd, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.86-1.72 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 1H).

LC-MS (方法 5): R_t = 2.23 分; MS (ESIpos): m/z = 580 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

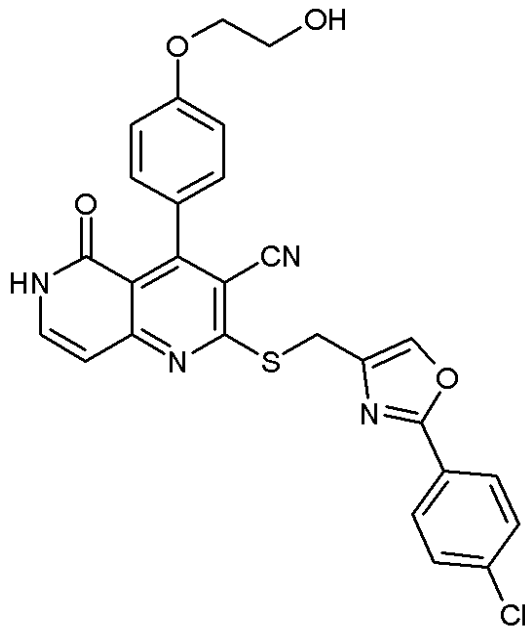
【 0 2 3 5 】

30

実施例 5

2 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } チオ) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 5 - オキソ - 5,6 - ジヒドロ - 1,6 - ナフチリジン - 3 - カルボニトリル

【化 8 4】



10

実施例 6 A の化合物 75 mg (約 0.179 mmol) および 12 A の化合物 66 mg (0.197 mmol) を、先ず、DMF 3.5 ml に加え、重炭酸ナトリウム 45 mg (0.537 mmol) を添加し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応溶液を水約 2 ml で希釈し、分取 HPLC (Chromasil、水 / アセトニトリル + 0.1 % TFA) により精製した。

20

収量 : 37 mg (理論値の 39 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.49 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.63-7.58 (m, 3H), 7.22 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.77 (d, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.04 (t, 2H), 3.74 (q, 2H).

LC-MS (方法 6): R_t = 1.27 分; MS (ESIpos): m/z = 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

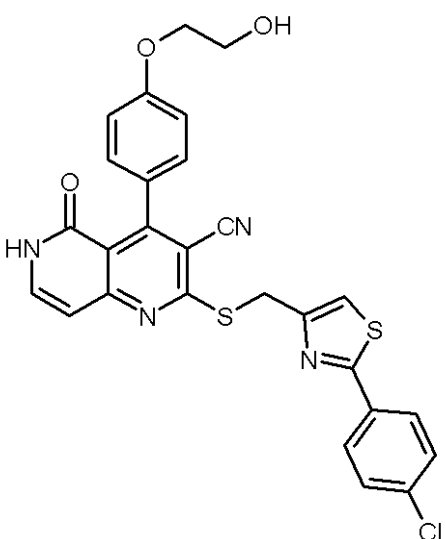
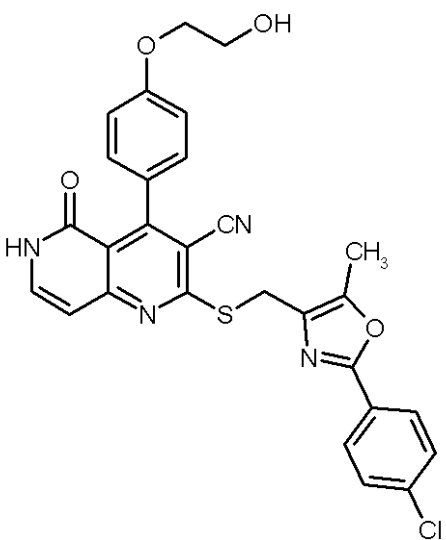
【 0 2 3 6】

表 1 に挙げる実施例は、適当な出発物質から、実施例 5 と同様に、続いて精製 [分取 HPLC (Chromasil、水 / アセトニトリル + 0.1 % TFA)] して、製造した :

30

表 1

【表 2】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R_t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆):
6	 <p>(理論値の12%)</p>	2.15分(方法5); m/z = 547	δ (400 MHz) = 11.50 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.22 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.75 (t, 2H).
7	 <p>(理論値の4%)</p>	2.71分(方法3); m/z = 545	δ (400 MHz) = 11.49 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.22 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.67 (d, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.74 (q, 2H), (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

【0237】

実施例 8

4 - アミノ - 7 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } チオ) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 2 - メチルピリド [2,3 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル

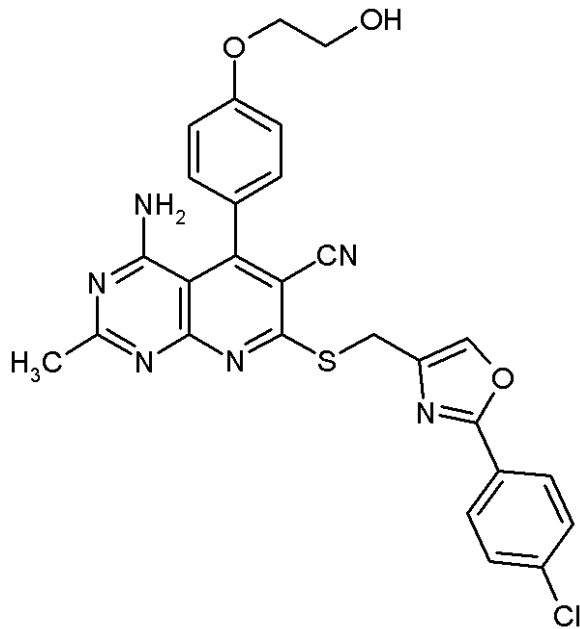
10

20

30

40

【化 8 5】



10

実施例 15 A の化合物 50 mg (0.10 mmol)、トリエチルオルトホルメート 113 mg (0.69 mmol) および酢酸アンモニウム 38 mg (0.50 mmol) を含
 わせ、マイクロ波中、160 で10分間反応させた。室温に冷却後、反応を分取HPLC (カラム: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm; 移動相グラジエント: アセトニトリル/水 10:90 95:5) により精製した。

20

収量: 20 mg (理論値の36%)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 8.21 (s, 1H), 8.17 (br. s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 4.92 (t, 1H), 4.88 (br. s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.75 (q, 2H), (s, 3H 隠されている)。

LC-MS (方法 3): R_t = 1.98 分; MS (ESIpos): m/z = 545 [M+H]⁺。

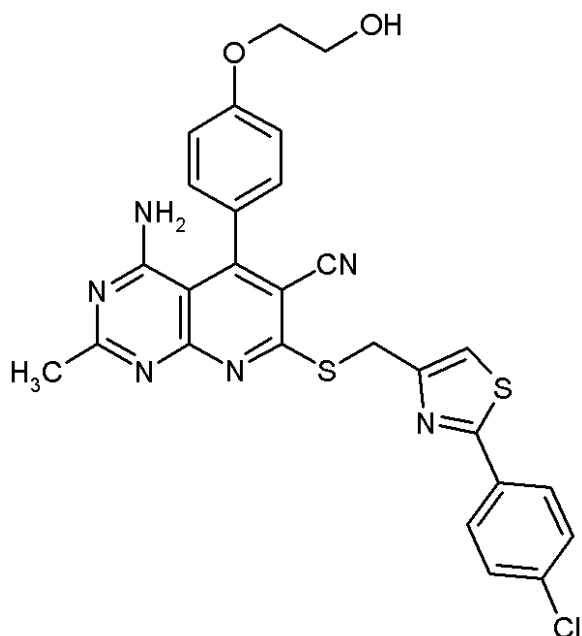
【0238】

実施例 9

30

4 - アミノ - 7 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル]
 メチル } スルファニル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 2 - メチ
 ルピリド [2,3 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル

【化 8 6】



10

実施例 5 と同様に、実施例 2 A から化合物を製造した。

収量：32 mg (理論値の 14%)

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.27-8.03 (br s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.39-4.34 (m, 2H), 4.31-4.26 (m, 2H), 2.03 (s, 3H).

LC-MS (方法 5): R_t = 2.42 分; MS (ESIpos): m/z = 562 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

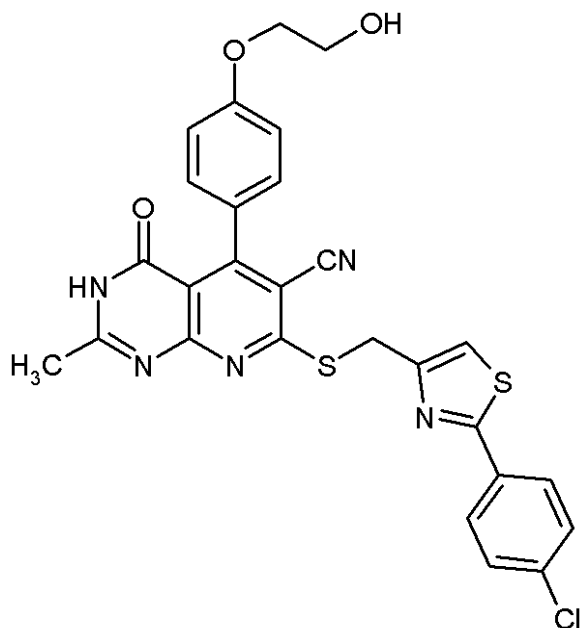
【0239】

実施例 10

7 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル] メチル } チオ) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 2 - メチル - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル

【化 8 7】

30



40

実施例 8 A の化合物 24 mg (0.04 mmol) を、先ず、ジオキサンと水の 2 : 1 混合物 2.3 ml に加え、水酸化リチウム 1.9 mg (0.08 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 4 時間撹拌した。さらに水酸化リチウム 1.9 mg (0.08 mmol)

50

を添加し、混合物をさらに4時間撹拌した。水2mLを反応に添加した。混合物を全部で3回、各回4mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。残渣を分取HPLC(カラム:YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μ m; 移動相グラジエント:アセトニトリル/水10:90 95:5)により精製した。

収量: 15mg (理論値の68%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.14 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 4.89 (t, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.12-4.08 (m, 2H), 3.78-3.73 (m, 2H), 2.23 (s, 3H).

LC-MS (方法 3): R_t = 2.74 分; MS (ESIpos): m/z = 562 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

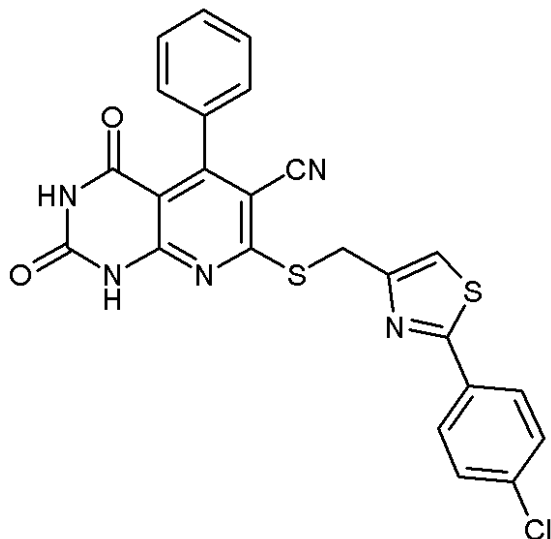
10

【0240】

実施例 11

7 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル] メチル } チオ) - 2,4 - ジオキソ - 5 - フェニル - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル

【化 88】



20

30

実施例 9A の化合物 100mg (0.275mmol) を、DMF 0.55mL に溶解し、硫化ナトリウム 25mg (0.329mmol) を添加し、混合物を室温で終夜撹拌した。次いで、反応溶液を DMF 1mL で希釈し、4 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール 74mg (0.302mmol) および重炭酸ナトリウム 69mg (0.825mmol) を添加し、混合物を室温で45分間撹拌した。水を反応混合物に添加した。形成された沈殿を THF / メタノール (5mL / 2mL) でトリチュレートし、次いで濾過した。これにより、生成物 21mg (理論値の15%) を固体として得た。さらなる精製のために、濾液を分取HPLC (Chromasil、水 / アセトニトリル + 0.1% TFA) により精製した。これにより、さらに生成物 70mg (理論値の50%) を得た。

40

総収量: 91mg (理論値の65%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 12.23 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.46-7.38 (m, 3H), 7.30-7.27 (m, 2H), 4.72 (s, 2H).

LC-MS (方法 3): R_t = 2.80 分; MS (ESIpos): m/z = 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

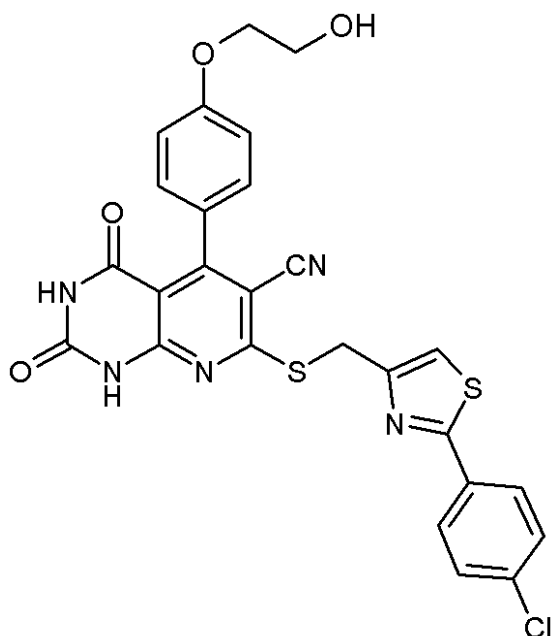
【0241】

実施例 12

7 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 2,4 - ジオキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル

50

【化 8 9】



10

実施例 11 A の化合物 100 mg (0.229 mmol) を、DMF 0.46 ml に溶解し、硫化ナトリウム 21 mg (0.274 mmol) を添加し、混合物を室温で終夜撹拌した。次いで、4-(クロロメチル)-2-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール 33 mg (0.137 mmol) および重炭酸ナトリウム 23 mg (0.275 mmol) を添加し、反応溶液を室温で 2 時間撹拌した。分取 HPLC (Chromasil、水/アセトニトリル + 0.1% TFA) によるさらなる精製のために水を反応混合物に添加し、精製した。

20

収量: 39 mg (理論値の 75%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 12.20 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 4.89 (t, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.73 (q, 2H).

LC-MS (方法 6): R_t = 1.21 分; MS (ESIpos): m/z = 564 $[M+H]^+$.

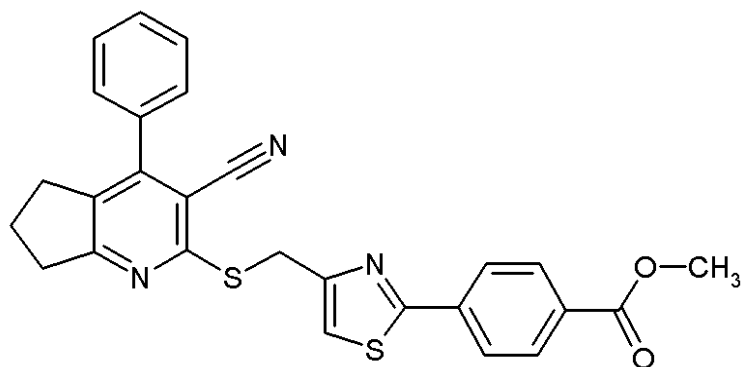
30

【0242】

実施例 13

メチル 4-(4-{[(3-シアノ-4-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)スルファニル]メチル}-1,3-チアゾール-2-イル)ベンゾエート

【化 90】



40

メチル 4-[4-(クロロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンゾエート (WO 2005/011685 に記載の通りに製造) 315 mg (1.18 mmol) および重炭酸ナトリウム 329 mg (3.92 mmol) を、実施例 18 A からの反応混合物に添加し、混合物を室温で 16 時間撹拌した。水 50 ml を添加し、反応を酢酸エチルで

50

抽出した。有機相を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。残渣を分取HPLC（カラム：YMC GEL ODS-AQ S-5, 15 μ m; 移動相グラジエント：アセトニトリル/水10:90 95:5）により精製した。

収量：100mg（理論値の21%）

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.08 (s, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (m, 5H), 4.74 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.12 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.07 (m, 2H).

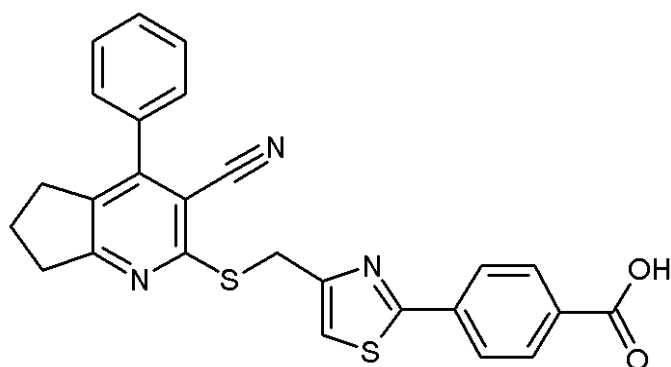
LC-MS (方法 4): R_t = 4.68 分; MS (ESIpos): m/z = 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0243】

実施例 14

4 - (4 - { [(3 - シアノ - 4 - フェニル - 6,7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [b] ピリジン - 2 - イル) スルファニル] メチル} - 1,3 - チアゾール - 2 - イル) 安息香酸

【化91】



実施例 13 の化合物 80mg (0.17mmol) を、ジオキサン 1.7ml に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 0.33ml を添加した。反応混合物を 50℃ で 3 時間撹拌した。次いで、1N 塩酸 0.36ml を混合物に添加し、得られた沈殿を濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。

収量：58mg（理論値の72%）

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 13.19 (s, 1H), 8.06 (s, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (m, 5H), 4.73 (s, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.07 (m, 2H).

LC-MS (方法 4): R_t = 4.16 分; MS (ESIpos): m/z = 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0244】

実施例 15

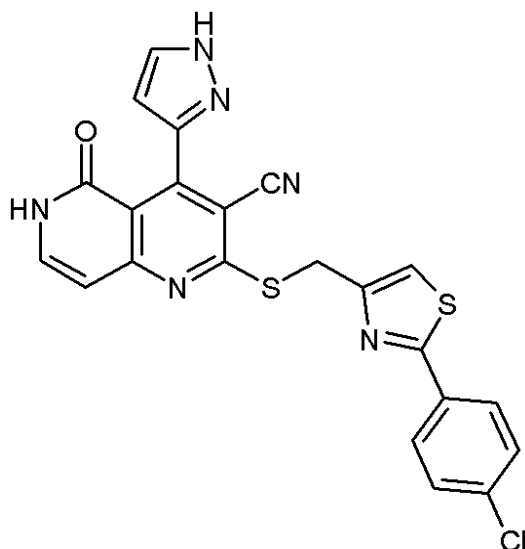
2 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル] メチル} スルファニル) - 5 - オキソ - 4 - (1H - ピラゾール - 3 - イル) - 5,6 - ジヒドロ - 1,6 - ナフチリジン - 3 - カルボニトリル

10

20

30

【化 9 2】



10

40 で、DMSO 1 ml 中の実施例 20 A 28 mg (0.06 mmol) および 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン 14 mg (0.06 mmol) を終夜撹拌した。反応混合物を分取 HPLC (Chromasil、水/アセトニトリル + 0.1% TFA) により精製した。

20

収量: 10 mg (理論値の 36%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 13.08 (br s, 1H), 11.58 (br s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.82-7.70 (m, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.58 (d, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.39 (br s, 1H), 4.79 (d, 2H).

LC-MS (方法 3): R_t = 2.44 分; MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$.

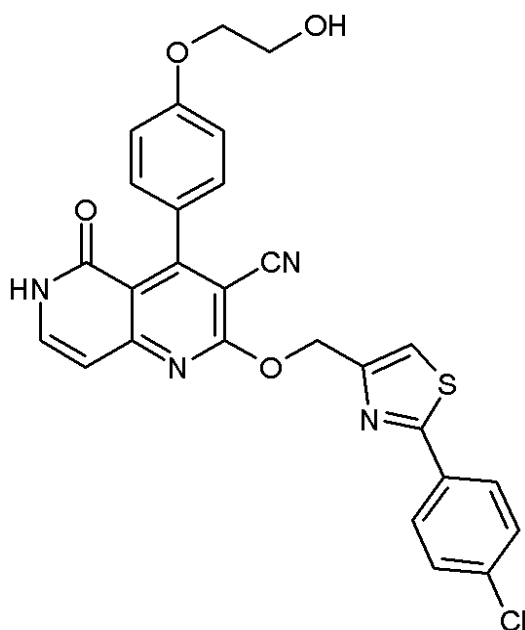
【0245】

実施例 16

2- { [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル] メトキシ } - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 5 - オキソ - 5,6 - ジヒドロ - 1,6 - ナフチリジン - 3 - カルボニトリル

30

【化 9 3】



40

カリウム tert - ブトキシド 64 mg (0.57 mmol) を、DMF 3.5 ml に懸濁し、[2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル] メタノール [Sim

50

iti, I. et al. Arch. Pharm. 1972, 305, 509-515] 96 mg (0.42 mmol)、および、次いで実施例 21A の化合物 100 mg (0.28 mmol) を添加し、混合物を 60 で 16 時間撹拌した。さらにカリウム *tert*-ブトキシド 64 mg (0.57 mmol) を添加し、反応を 80 で終夜もう一度撹拌した。水を添加し、反応溶液を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、粗生成物を分取 HPLC (Chromasil、水 / アセトニトリル) により精製した。

収量: 7 mg (理論値の 5%)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.47 (br s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.23 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.56 (d, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.90 (t, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.76 (q, 2H).

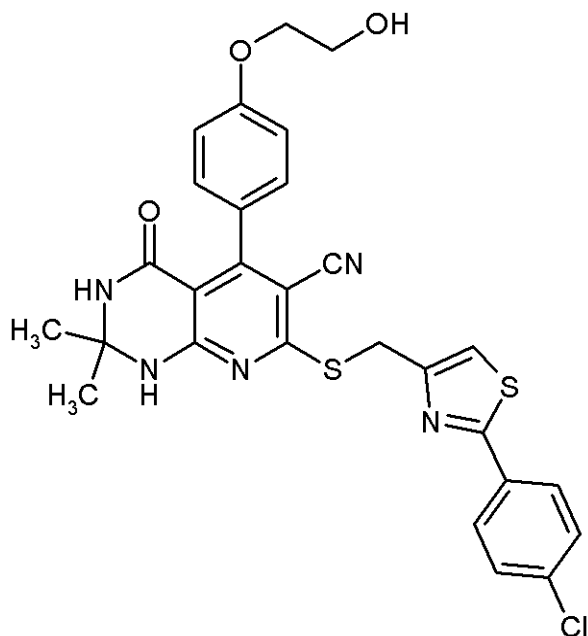
LC-MS (方法 3): *R*_t = 2.52 分; MS (ESIpos): *m/z* = 531 [M+H]⁺.

【0246】

実施例 17

7 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 2,2 - ジメチル - 4 - オキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル

【化 94】



実施例 22A の化合物 50 mg (0.093 mmol) を、先ず、アセトン 2 ml に加え、スパチュラ先端量の 4 - トルエンスルホン酸一水和物を添加し、混合物を還流で 1 時間撹拌した。冷却後、反応溶液を濃縮し、残渣を分取 HPLC (Chromasil、水 / アセトニトリル + 0.1% TFA) により直接精製した。

収量: 30 mg (理論値の 56%)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.80 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 4.89 (t, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.73 (q, 2H), 1.50 (s, 6H).

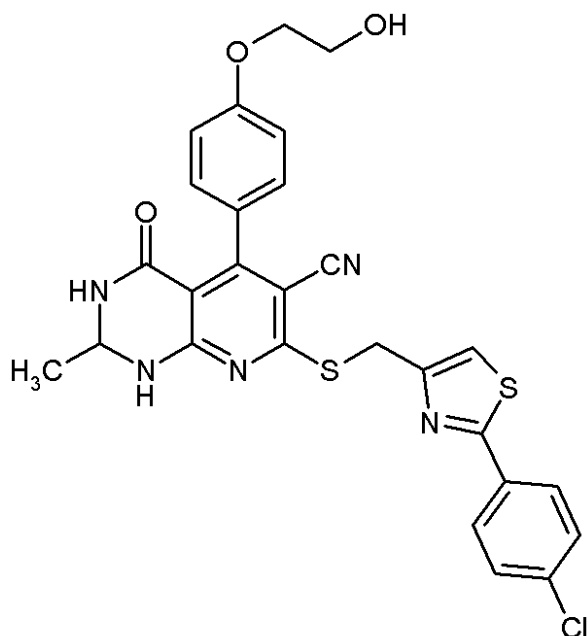
LC-MS (方法 6): *R*_t = 1.29 分; MS (ESIpos): *m/z* = 578 [M+H]⁺.

【0247】

実施例 18

7 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル

【化 9 5】



10

アルゴン下、実施例 22A の化合物 138 mg (0.256 mmol) を、先ず、アセトアルデヒド 3 ml に加え、スパチュラ先端量の 4 - トルエンスルホン酸一水和物を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、メタノール 2.5 ml を反応溶液に添加し、2 時間後、混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、トルエン / アセトニトリル 2 : 1) により精製した。

20

収量 : 14 mg (理論値の 10%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.74 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 5.02 (q, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.73 (q, 2H), 1.41 (d, 3H).

LC-MS (方法 3): R_t = 2.41 分; MS (ESIpos): m/z = 564 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

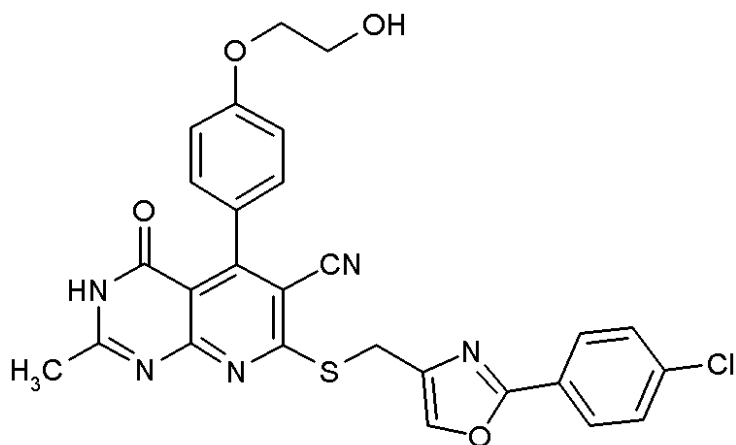
【0248】

実施例 19

30

7 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 2 - メチル - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル

【化 9 6】



40

酢酸 2 - { 4 - [7 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 6 - シアノ - 2 - メチル - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェノキシ } エチル 95 mg (0.162 mmol) を、先ず、10 ml のジオキサン / 水混合物 2 : 1 に加え、水酸化リチウム

50

7.7 mg (0.323 mmol) を添加し、混合物を室温で5時間撹拌した。次いで、反応混合物を水で希釈し、1 N 塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取HPLC (移動相グラジエント: アセトニトリル/水 10:90 → 95:5、0.1% TFA を添加したもの) により精製した。これにより、標的化合物 88 mg (理論値の99%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.15 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 2.25 (s, 3H).

LC-MS (方法 6): R_t = 1.27 分; MS (ESIpos): m/z = 546 [M+H]⁺.

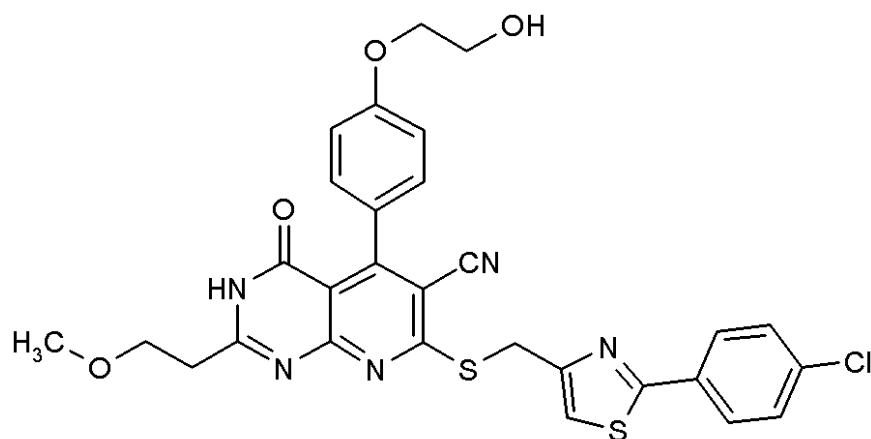
【0249】

10

実施例 20

7 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 2 - (2 - メトキシエチル) - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル

【化97】



20

3 - メトキシプロパン酸無水物 731 mg (3.846 mmol) を、2 - アミノ - 6 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] ピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル 100 mg (0.192 mmol) に添加し、混合物を 140 °C で1時間撹拌した。次いで、反応混合物を分取HPLC (移動相グラジエント: アセトニトリル/水 10:90 → 95:5、0.1% TFA を添加したもの) により精製した。これにより、標的化合物 51 mg (理論値の44%) を得た。

30

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.41-8.02 (m, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.40-4.38 (m, 2H), 4.29-4.27 (m, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.57 (t, 2H).

LC-MS (方法 6): R_t = 1.48 分; MS (ESIpos): m/z = 606 [M+H]⁺.

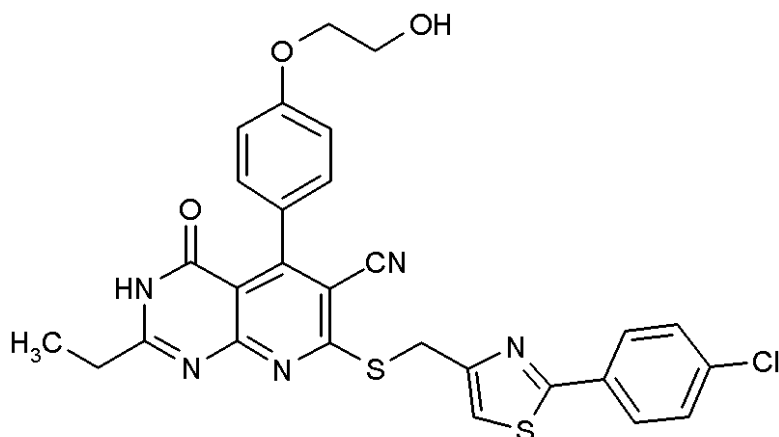
【0250】

40

実施例 21

7 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 2 - エチル - 5 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル

【化 9 8】



10

2 - { 4 - [7 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 6 - シアノ - 2 - エチル - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 5 - イル] フェノキシ } エチルプロパノエート 40 mg (0.063 mmol) を、先ず、4 ml のジオキサン / 水混合物 2 : 1 に加え、水酸化リチウム 3 mg (0.127 mmol) を添加し、混合物を室温で撹拌した。3 時間後、反応混合物を分取 HPLC (移動相グラジエント : アセトニトリル / 水 10 : 90 95 : 5、0.1 % TFA を添加したもの) により精製した。これにより、標的化合物 27 mg (理論値の 70 %) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.13 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 2.55-2.52 (m, 2H), 1.12 (t, 3H).

LC-MS (方法 6): R_t = 1.39 分; MS (ESIpos): m/z = 576 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0251】

B. 薬理および生理活性の評価

本発明による化合物の薬理および生理活性は、以下のアッセイで立証できる：

B - 1. 遺伝子発現によるアデノシンアゴニズムの間接的測定

CHO (チャイニーズハムスター卵巣 (Chinese Hamster Ovary)) 永久株の細胞を、アデノシン受容体サブタイプ A1、A2a および A2b の cDNA で安定に形質移入する。アデノシン A1 受容体は、 G_i タンパク質によりアデニル酸シクラーゼと共役し、一方、アデノシン A2a および A2b 受容体は、 G_s タンパク質により共役する。これに対応して、細胞における cAMP の形成は、各々、阻害または刺激される。その後、ルシフェラーゼの発現は、cAMP 依存性プロモーターにより調節される。高い感度および再現性、低い変動性およびロボットシステムでの実施に対する良好な適合性を目的として、細胞密度、増殖期および試験のインキュベーションの期間、フォルスコリン濃度および培地組成などのいくつかの試験パラメーターを変更することにより、ルシフェラーゼ試験を最適化する。以下の試験プロトコルを、細胞を薬理的に特徴解析するために、そして、ロボットに補助される物質のスクリーニングのために使用する：

30

40

【0252】

保存培養物を、37 °C で、5% CO_2 下で、10% FCS (ウシ胎児血清) を含有する DMEM / F12 培地中、各場合で 2、3 日後に 1 : 10 に分けて増殖させる。試験培養物を細胞 2000 個 / ウェルで 384 ウェルのプレートに播き、37 °C で約 48 時間増殖させる。次いで、培地を、生理的塩化ナトリウム溶液 (130 mM 塩化ナトリウム、5 mM 塩化カリウム、2 mM 塩化カルシウム、20 mM HEPES、1 mM 塩化マグネシウム六水和物、5 mM 重炭酸ナトリウム、pH 7.4) で置き換える。DMSO に溶解した被験物質を、 5×10^{-11} M ないし 3×10^{-6} M (最終濃度) の連続希釈で、試験培養物にピペットで加える (試験混合物中の DMSO の最大最終濃度 : 0.5%)。10 分後、フォルスコリンを A1 の細胞に添加し、その後、全ての培養物を 37 °C で 4 時間イン

50

キュベートする。その後、溶解剤（30 mMリン酸水素二ナトリウム、10 %グリセロール、3 % Triton X 100、25 mM Tris HCl、2 mMジチオスレイトール（DTT）、pH 7.8）50 %およびルシフェラーゼ基質溶液（2.5 mM ATP、0.5 mMルシフェリン、0.1 mM補酵素A、10 mMトリシン、1.35 mM硫酸マグネシウム、15 mM DTT、pH 7.8）50 %からなる溶液35 μ lを試験培養物に添加し、それを約1分間振盪し、カメラシステムを使用してルシフェラーゼ活性を測定する。EC₅₀値、即ち、各々、A1細胞の場合、ルシフェラーゼ応答の50 %が阻害され、A2bおよびA2a細胞の場合、対応する物質による最大刺激の50 %が達成される濃度を決定する。全てのアデノシン受容体サブタイプに高い親和性で結合し、アゴニスト的效果を有するアデノシン類似化合物NECA（5 - N - エチルカルボキシアミドアデノシン）を、これらの実験において参照化合物として使用する [Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells", Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 357 (1998), 1-9)。

10

【0253】

下表1は、アデノシンA1、A2aおよびA2b受容体サブタイプの受容体刺激について、代表的実施例のEC₅₀値を列挙する：

表1

【表3】

20

実施例 番号	EC50 A1 [nM] (1 μ M フオルスコリン)	EC50 A2a [nM]	EC50 A2b [nM]
2	7.9	> 3000	207
3	2.6	> 3000	66
9	< 0.04	68	38
10	0.4	1370	213
12	2	2000	880
13	21	3000	1250

30

【0254】

B - 2. 単離した血管での研究

麻酔したラットの尾動脈を切り取り、単離された血管を測定するための常套の器具に載せる。加熱浴中で血管を灌流し、フェニレフリンを使用して収縮させる。収縮の程度を、収縮測定装置を使用して測定する。予め収縮させた血管に試験物質を添加し、血管の収縮の減少を測定する。収縮の減少は、血管の拡張に対応する。血管の収縮が50 %まで減少する濃度を、その弛緩特性に関する試験物質のEC₅₀値として示す。

【0255】

40

B - 3. 覚醒しているラットの血圧および心拍数の測定

様々な投与量の試験物質を、血圧および心拍数の両方を持続的に測定できる内部の伝達装置（血行動態パラメーターの遠隔測定モニタリング）を保有する、覚醒しているSHRラット（自然発症高血圧ラット）に経口投与する。次いで、血圧、心拍数およびそれらの変化を24時間にわたり記録する。

【0256】

B - 4. 覚醒しているマーマセットの血圧および心拍数の測定

様々な濃度の試験物質を、血圧および心拍数の両方を永続的に測定できる内部の伝達装置（血行動態パラメーターの遠隔測定モニタリング）を保有する、覚醒しているマーマセットに経口投与する。次いで、血圧、心拍数およびそれらの変化を6 - 24時間にわたり

50

記録する。

【0257】

B - 5. 遺伝子発現によるアデノシン拮抗作用の間接的測定

永久株CHO K1 (チャイニーズハムスター卵巣)の細胞を、レポーターコンストラクト (CREルシフェラーゼ) およびアデノシン受容体サブタイプA2aまたはA2bのcDNAで安定に形質移入する。A2aまたはA2b受容体は、Gsタンパク質を介してアデニル酸シクラーゼと共役する。受容体活性化を介して、アデニル酸シクラーゼが活性化され、かくして細胞内のcAMPレベルが上昇する。レポーターコンストラクト (cAMP依存的プロモーター) を介して、cAMPレベルの変化はルシフェラーゼ発現と連動する。

10

【0258】

アデノシン受容体サブタイプA1に対するアデノシン拮抗作用の測定のために、もう一度CHO K1細胞に安定に形質移入するが、今回は、Ca²⁺-感受性レポーターコンストラクト (NFAT-TA-Luc; Clontech) およびA1-G16融合コンストラクトで形質移入する。この受容体キメラは、天然のA1受容体 (Gi共役) と対照的に、ホスホリパーゼCと共役する。ここで、ルシフェラーゼは、細胞質Ca²⁺濃度に応じて発現される。

【0259】

この永久細胞株を、DMEM/F12 (Cat.No. BE04-687Q; BioWhittaker) 中、10% FCS (ウシ胎児血清) および様々な添加物 (20 ml/l 1 M HEPES (Cat.No. 15630; Gibco)、20 ml/l GlutaMAX (Cat.No. 35050-038, Gibco)、14 ml/l MEMピルビン酸ナトリウム (Cat.No. 11360-039; Gibco) 10 ml/l PenStrep (Cat.No. 15070-063; Gibco)) と共に、37℃で、5%二酸化炭素下でインキュベートし、週に2回植え継ぐ。

20

【0260】

384ウェルプレート形式で試験するために、細胞2000個/ウェルで、25/ウェルの播種培地中に細胞を播き、37℃で、5%二酸化炭素下で、物質を試験するまで培養する。A2aおよびA2b細胞を物質の試験の24時間前に、添加物と5% FCSを含む培地に播き、A2a細胞に使用するベースの培地はDMEM/F12であり、A2b細胞に使用するベースの培地は、OptiMEM (Cat.No. 31985-047; Gibco) である。A1-G16細胞を、物質の試験の48時間前に、2.5%透析FCSおよび添加物を含むOptiMEM中に播く。試験当日に、物質の添加に先立ち、培地を2 mM塩化カルシウムおよび0.1% BSA (ウシ血清アルブミン) を含むCa²⁺バッファー (Cat. No. T21-154; PAA) 25 μlで置き換える。2 mM塩化カルシウムおよび0.1% BSA (ウシ血清アルブミン) を含むCa²⁺バッファー中の希釈系列および適するアゴニスト濃度を、DMSOに溶解した試験物質から調製する。物質を最終濃度5 × 10⁻⁵ Mないし2.56 × 10⁻¹¹ Mで試験培養物にピペットで加え、細胞上のDMSO含有量が0.5%を超えないようにする。EC₅₀濃度にほぼ相当する最終濃度30 nMのNECA (5-N-エチルカルボキサミド-アデノシン) を、A2aおよびA2b細胞のアゴニストとして使用する。EC₇₅濃度にほぼ相当する25 nM CPA (N6-シクロペンチルアデノシン) を、A1-G16細胞のアゴニストとして使用する。物質の添加後、細胞のプレートを3-4時間37℃で5%二酸化炭素下でインキュベートする。次いで、50%溶解剤 (30 nMリン酸水素二ナトリウム、10%グリセロール、3% Triton X-100、25 mM Tris HCl、2 mMジチオスレイトール (DTT)、pH 7.8) および50%のルシフェラーゼ基質溶液 (2.5 mM ATP、0.5 mMルシフェリン、0.1 mM補酵素A、10 mMトリシン、1.35 mM硫酸マグネシウム、15 mM DTT、pH 7.8) からなる溶液25 μlを測定前に直接細胞に添加する。ルシフェラーゼ活性を発光リーダーで検出する。IC₅₀値、即ち、各アゴニストによりもたらされるルシフェラーゼ応答が50%まで阻害される濃度を決定する。A2aおよびA2b細胞にはZM241385を、そして、A1-G16細胞にはDPCPX (1,3-ジプロピル-8-シクロ

30

40

50

ペンチルキサンチン)を、参照アンタゴニストとして使用する。

【0261】

C. 医薬組成物の実施例

本発明の化合物は、以下の方法で医薬製剤に変換できる：

錠剤：

組成：

本発明の化合物 100 mg、ラクトース（一水和物）50 mg、トウモロコシデンプン（天然）50 mg、ポリビニルピロリドン（PVP25）10 mg（BASF より、Ludwigs hafen, Germany）およびステアリン酸マグネシウム 2 mg。

錠剤重量 212 mg、直径 8 mm、曲率半径 12 mm。

10

製造：

本発明の化合物、ラクトースおよびスターチの混合物を、5%強度PVP水溶液（m/m）で造粒する。顆粒を乾燥させ、ステアリン酸マグネシウムと5分間混合する。この混合物を常套の打錠機で打錠する（錠剤の形状について、上記参照）。打錠のためのガイドラインの打錠力は、15 kNである。

【0262】

経口投与できる懸濁剤：

組成：

本発明の化合物 1000 mg、エタノール（96%）1000 mg、Rhodigel（登録商標）（FMCのキサンタンガム、Pennsylvania, USA）400 mg および水 99 g。

20

経口懸濁剤 10 ml は、本発明の化合物 100 mg の単回用量に相当する。

製造：

Rhodigel をエタノールに懸濁し、本発明の化合物を懸濁液に添加する。攪拌しながら水を添加する。Rhodigel の膨潤が完了するまで、混合物を約 6 時間攪拌する。

【0263】

経口投与できる液剤：

組成：

本発明の化合物 500 mg、ポリソルベート 2.5 g およびポリエチレングリコール 40097 g。経口液剤 20 g は、本発明の化合物 100 mg の単回用量に相当する。

製造：

30

本発明の化合物を、ポリエチレングリコールおよびポリソルベートの混合物に攪拌しながら懸濁する。本発明の化合物が完全に溶解するまで、混合工程を継続する。

【0264】

i.v. 液剤：

本発明の化合物を、生理的に耐容される溶媒（例えば、等張塩水、5%グルコース溶液および/または30%PEG400溶液）に飽和溶解度より低い濃度で溶解する。溶液を濾過滅菌し、無菌のパイロジェンを含まない注射容器に満たすのに使用する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 3/04 (2006.01)		A 6 1 K 31/4375
A 6 1 P 3/06 (2006.01)		A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 3/10 (2006.01)		A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 9/10 (2006.01)		A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 9/12 (2006.01)		A 6 1 P 9/10
		A 6 1 P 9/10 1 0 1
		A 6 1 P 9/10 1 0 3
		A 6 1 P 9/12

(74)代理人 100067035
弁理士 岩崎 光隆

(74)代理人 100146259
弁理士 橋本 諭志

(72)発明者 ペーター・ネル
ドイツ4 2 1 1 5 ヴッパータール、ブリラー・ヘーヘ1 2 番

(72)発明者 アレクサンドロス・ヴァカロポウロス
ドイツ4 0 7 2 1 ヒルデン、ハインリッヒ・ハイネ・シュトラッセ7 9 アー番

(72)発明者 フランク・ジュスマイヤー
ドイツ4 2 2 7 7 ヴッパータール、アンドレアス・ホーファー・シュトラッセ2 0 番

(72)発明者 バルバラ・アルブレヒト・キュッパ
ドイツ4 2 2 8 9 ヴュルフラート、ハイデシュトラッセ9 番

(72)発明者 カトヤ・ツィンマーマン
ドイツ4 0 4 7 0 デュッセルドルフ、フローベンシュトラッセ8 番

(72)発明者 イェルク・ケルデニツヒ
ドイツ4 2 1 1 3 ヴッパータール、ダマシュケヴェーク4 9 番

(72)発明者 ダニエル・マイボム
ドイツ5 1 3 7 3 レーフエルクーゼン、デンホーフシュトラッセ8 0 番

審査官 小川 由美

- (56)参考文献 特表2 0 0 7 - 5 0 6 6 8 0 (J P , A)
国際公開第2 0 0 6 / 1 2 4 4 9 0 (WO , A 1)
特表2 0 0 6 - 5 1 7 9 7 7 (J P , A)
特表2 0 0 3 - 5 2 3 3 8 0 (J P , A)
特表2 0 0 3 - 5 1 1 3 7 1 (J P , A)
特表2 0 0 1 - 5 2 0 6 5 5 (J P , A)
国際公開第2 0 0 7 / 1 2 4 5 4 6 (WO , A 1)
KARL-NORBERT KLOTZ , ADENOSINE RECEPTORS AND THEIR LIGANDS , NAUNYN-SCHMIEDEBERGS ARCHIV
ES OF PHARMACOLOGY , 2 0 0 0 年1 0 月2 1 日 , V362 N4-5 , P382-391
Dyachenko, V. D. ; Litvinov, V. P. , Single stage synthesis of 2-alkylthio(seleno)-4-het
eroaryl-3-cyano-5,6,7,8- tetrahydroquinolines , Chemistry of Heterocyclic Compounds (Ne
w York)(Translation of Khimiya Geterotsiklicheskich Soedinenii) , 1 9 9 8 年 , Volume D
ate 1997, 33(10) , 1203-1208
Awad, Ibrahim M. A. ; Abdel-Rahman, Abdu E. ; Bakhite, Etify A. , Synthesis and biologica
l activity of some new heterocyclic quinoline derivatives , Phosphorus, Sulfur and Sili
con and the Related Elements , 1 9 9 1 年 , 57(3-4) , , 293-301
Dyachenko, V. D. , Synthesis and alkylations of 3-cyano-4-[4-hydroxy(methoxy)phenyl]-6,

7- dihydro-5H-pyridine-2(1H)-thiones , Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal (Russian Editio
n) , 2 0 0 6 年 , 72(1-2) , 116-120

Dyachenko, V. D. , Three-component condensation in the synthesis of 4-aryl-3-cyano-5,6,
7,8-tetrahydroquinoline-2(1H)-thiones , Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal (Russian Editio
n) , 2 0 0 8 年 , 74(11-12) , 51-57

EISSA A M F , SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EVALUATION OF PYRIDO[2,3-D]PYRIMIDINE AS ANTITUM
OR EFFECTS , EGYPTIAN JOURNAL OF CHEMISTRY , EG , 2 0 0 6 年 1 月 1 日 , V49 N6 , P761-77
4

REGISTRY[STN] , 2 0 0 7 年 1 0 月 1 0 日 , RN:949980-90-9

REGISTRY[STN] , 2 0 0 7 年 8 月 1 6 日 , RN:944778-27-2

REGISTRY[STN] , 2 0 0 7 年 5 月 2 日 , RN:934144-14-6

REGISTRY[STN] , 2 0 0 7 年 5 月 2 日 , RN:934143-99-4

REGISTRY[STN] , 2 0 0 7 年 5 月 2 日 , RN:934143-90-5

REGISTRY[STN] , 2 0 0 7 年 5 月 2 日 , RN:934143-81-4

REGISTRY[STN] , 2 0 0 7 年 5 月 2 日 , RN:934140-00-8

REGISTRY[STN] , 2 0 0 7 年 5 月 2 日 , RN:934139-82-9

REGISTRY[STN] , 2 0 0 7 年 5 月 2 日 , RN:934139-76-1

REGISTRY[STN] , 2 0 0 7 年 5 月 2 日 , RN:934139-73-8

REGISTRY[STN] , 2 0 0 1 年 3 月 1 3 日 , RN:326868-10-4

REGISTRY[STN] , 2 0 0 1 年 1 月 1 0 日 , RN:313379-84-9

REGISTRY[STN] , 2 0 0 1 年 1 1 月 1 0 日 , RN:313379-82-7

REGISTRY[STN] , 2 0 0 0 年 1 2 月 2 0 日 , RN:309927-17-1

REGISTRY[STN] , 2 0 0 0 年 1 2 月 4 日 , RN:306290-94-8

REGISTRY[STN] , 2 0 0 0 年 1 1 月 2 日 , RN:300861-95-4

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D , A 6 1 K

C A p l u s (S T N)

R E G I S T R Y (S T N