

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第5406215号
(P5406215)

(45) 発行日 平成26年2月5日 (2014. 2. 5)

(24) 登録日 平成25年11月8日 (2013. 11. 8)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 43/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 1/16

(2006. 01)

(2006. 01)

(2006. 01)

(2006. 01)

(2006. 01)

C O 7 D 471/04

C O 7 D 471/04

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 43/00

A 6 1 P 29/00

1 1 7 Z

C S P

1 1 1

請求項の数 20 (全 101 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-544436 (P2010-544436)	(73) 特許権者	508269525
(86) (22) 出願日	平成21年1月23日 (2009. 1. 23)		ハイ ポイント ファーマシューティカル
(65) 公表番号	特表2011-510929 (P2011-510929A)		ズ, リミティド ライアビリティ カンパ
(43) 公表日	平成23年4月7日 (2011. 4. 7)		ニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/031819		アメリカ合衆国, ノースカロライナ 2 7
(87) 国際公開番号	W02009/094528		2 6 5, ハイ ポイント, メンデンホール
(87) 国際公開日	平成21年7月30日 (2009. 7. 30)		オークス パークウェイ 4 1 7 0
審査請求日	平成24年1月23日 (2012. 1. 23)	(74) 代理人	100140109
(31) 優先権主張番号	61/023, 617		弁理士 小野 新次郎
(32) 優先日	平成20年1月25日 (2008. 1. 25)	(74) 代理人	100089705
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 社本 一夫
		(74) 代理人	100075270
			弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男

最終頁に続く

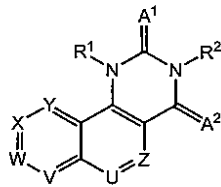
(54) 【発明の名称】 T N F - α 合成の調節因子及び P D E 4 阻害剤としての三環系化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】



(I)

又は医薬的に許容可能なその塩、

式中：

A¹はOであり；

A²はOであり；

UはNであり；

VはC - O - C H₃であり；

WはC - Hであり

XはC - R^Xであり、ここでR^Xは水素又はハロゲンであり；

YはC - Hであり；

ZはC - Hであり；

R^1 はシクロペンチル又はシクロヘキシルであり、それぞれ - C (O) - O - R^9 又は - N H - S O₂ - R^{10} で置換されていてもよく；あるいは R^1 はピペリジン - 4 - イル又はピロリジン - 3 - イルであり、それぞれ - C (O) - O - R^9 又は - S (O)₂ - R^{10} で置換されていてもよく；

R^2 はハロ又はアルキルで置換されていてもよいフェニルであり；あるいは R^2 はフリル又はチエニルであり、それぞれアルキル又はハロアルキルで置換されていてもよく；

R^9 は水素又はアルキルであり；そして

R^{10} はアルキルである。

【請求項 2】

XがC - Hである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 がシクロペンチル又はシクロヘキシルであり、それぞれ - C (O) - O - R^9 で置換されていてもよい、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 がシクロペンチルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 が - C (O) - O - R^9 で置換されたシクロヘキシルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^9 が水素である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^1 がピペリジン - 4 - イル又はピロリジン - 3 - イルであり、それぞれ - C (O) - O - R^9 又は - S (O)₂ - R^{10} で置換されていてもよい、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^1 が、 - S (O)₂ - R^{10} で 1 位が置換されたピペリジン - 4 - イル又はピロリジン - 3 - イルである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^{10} がメチル又はエチルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^2 がm - トリル又はm - クロロフェニルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

以下の：

1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - チオフェン - 2 - イル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン；

1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン；

1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン；

1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - (4 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン；

1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - m - トリル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン；

1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - p - トリル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン；

1 - シクロペンチル - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン；

1 - シクロペンチル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1

10

20

30

40

50

<u>H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン ;</u>	
<u>1 - シクロペンチル - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン ;</u>	
<u>1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - (5 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - フラン - 3 - イル) - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン ;</u>	
<u>3 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン ;</u>	
<u>1 - シクロペンチル - 3 - (3 , 5 - ジメチル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン ;</u>	
<u>1 - シクロペンチル - 3 - (3 - エチル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン ;</u>	
<u>1 - シクロペンチル - 3 - (2 , 3 - ジメチル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン ;</u>	
<u>1 - シクロペンチル - 3 - (2 , 5 - ジメチル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン ;</u>	
<u>1 - シクロペンチル - 3 - (3 , 4 - ジメチル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン ;</u>	
<u>1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - o - トリル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン ;</u>	
<u>4 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;</u>	
<u>3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン ;</u>	
<u>3 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン ;</u>	
<u>3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - [1 - (プロパン - 2 - スルホニル) - ピペリジン - 4 - イル] - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン ;</u>	
<u>;</u>	
<u>4 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ;</u>	
<u>トランス - 4 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 1 - イル] - シクロヘキサン - カルボン酸エチルエステル ;</u>	
<u>トランス - 4 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 1 - イル] - シクロヘキサン - カルボン酸 ;</u>	
<u>シス - 4 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 1 - イル] - シクロヘキサン - カルボン酸エチルエステル ;</u>	
<u>シス - 4 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 1 - イル] - シクロヘキサン - カルボン酸 ;</u>	
<u>3 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - シクロヘキシル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン ;</u>	
<u>3 - [(R) - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 1 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;</u>	
<u>(R) - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - ピロリジン - 3 - イル - 1</u>	

H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン ;
3 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - ((R) - 1 - メタンスルホニル - ピロリジン - 3
- イル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン ;
3 - [(S) - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 3 ,
4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 1 - イル] - ピロリジン - 1 -
カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
(S) - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - ピロリジン - 3 - イル - 1
H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン ;
3 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - ((S) - 1 - メタンスルホニル - ピロリジン - 3
- イル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン ;
3 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - (1 - エタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル)
- 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン ;
4 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒド
ロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸
メチルエステル ;
3 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル)
- 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン ; 及び
N - { 4 - [(S) - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ
- 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 1 - イル] - トランス -
シクロヘキシル } - メタンスルホンアミド ;
 又は医薬的に許容可能なそれらの塩、
 から成る群より選択される化合物である、請求項1に記載の化合物。

10

20

【請求項 1 2】

1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - (4 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - 1
H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン又は医薬的に許容可能なその塩で
ある、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - m - トリル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c]
キノリン - 2 , 4 - ジオン又は医薬的に許容可能なその塩である、請求項 1 に記載の化
合物。

30

【請求項 1 4】

3 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル
) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン又は医薬的
に許容可能なその塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

トランス - 4 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ -
3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 1 - イル] - シクロヘキサ
ン - カルボン酸又は医薬的に許容可能なその塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

3 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - ((R) - 1 - メタンスルホニル - ピロリジン -
3 - イル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン又
は医薬的に許容可能なその塩である、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 1 7】

3 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - ((S) - 1 - メタンスルホニル - ピロリジン -
3 - イル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン又
は医薬的に許容可能なその塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

3 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - (1 - エタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル
) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン又は医薬的
に許容可能なその塩である、請求項 1 に記載の化合物。

50

【請求項 19】

N - { 4 - [(S) - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 1 - イル] - トランス - シクロヘキシル } - メタンスルホンアミド又は医薬的に許容可能なその塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物、及び医薬的に許容可能な担体、希釈剤、又は賦形剤を含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

技術分野

本発明は、腫瘍壊死因子 (TNF -) の活性阻害剤として、及びホスホジエステラーゼ IV (PDE4) の阻害剤として有用な化学化合物、それらを製造するための合成方法、並びにそのような化合物の使用方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

腫瘍壊死因子 - (TNF -) は、TNF、DIF、TNF - アルファ、TNFA、及び TNFSF2 とも称する細胞結合性サイトカインであり、26kd の前駆体型から 17kd の可溶性型へプロセシングされる。TNF - は、ヒト及び動物における炎症、発熱、及び急性感染及びショック時に観察されるものと類似の急性期反応の 1 次メディエーターであることが示されている。過剰な TNF - は致死的事であることが示されている。現在、可溶性 TNF 受容体又は特異的中和抗体の使用により、TNF - の効果をブロックすることは、関節リウマチ (RA)、非インスリン依存性糖尿病 (NIDDM 又は II 型糖尿病)、及びクローン病のような自己免疫疾患を含めた各種の状況に有益であり得るという考慮すべき証拠が存在する。

20

【0003】

腫瘍壊死因子 (TNF) は、カルメット・ゲラン菌を感染させたか又はエンドトキシンを注射したマウス及びウサギの血清において最初に発見され、その細胞毒性、抗腫瘍性、及び代謝特性に基づいて認識された。多くの細胞及び組織が TNF を産生することができるが、その産生の多くはマクロファージ及び単球によって達成される。

30

【0004】

TNF は、好中球及び単球を刺激し、ウイルスの複製を阻害することによって、宿主生物に対し正の効果を有することができる。更に、TNF - は寄生生物に対する免疫防御を活性化し、それが作用するメカニズムは多くの場合未だ明らかにされていないが、免疫応答、炎症プロセス、及び体内の他のプロセスにおいてメディエーターとして直接的又は間接的に作用する。TNF - の投与はショックや組織障害のような有害な現象も伴い得るが、TNF - に対する抗体によって治療することができる。

【0005】

40

TNF - は、慢性的に侵襲的な、例えば寄生性の疾患において生じ得る悪液質のメディエーターであると考えられる。TNF - は、グラム陰性菌によって引き起こされるショック、例えばエンドトキシンショックの病因において主要な役割を果たすとも考えられる；また、TNF - は、全部ではないがリポ多糖の効果にかかわっているようである。また、TNF - は、関節や他の組織で炎症プロセスを引き起こす組織障害において、並びに移植片対宿主反応 (GVHR、移植拒絶反応) の死亡率及び罹患率において機能を有すると想定されている。血清 TNF 濃度と髄膜炎菌性疾患の致死的な結果とのあいだに相関関係も報告されている。

【0006】

長期にわたる TNF - の投与は、腫瘍性疾患及び慢性感染症に伴って起こる悪液質と

50

類似の症状を有する食欲不振や栄養不良の状態を引き起こす。

発熱患者の尿由来タンパク質はTNF阻害活性を有する；このタンパク質の効果は、受容体レベルでの競合的メカニズムによるものである（インターロイキン1阻害剤の効果と類似する）と推定される。

【0007】

抗TNF-抗体(cA2)は関節リウマチ(RA)患者の治療に有効であり、この発見は、RAに対する強力な薬物の有力候補としての新規TNF-阻害剤発見への関心を増大させた。関節リウマチは、関節の不可逆的病的变化を特徴とする自己免疫性慢性炎症性疾患である。TNF-アンタゴニストは、RAに加えて数多くの病状や疾患にも用いることができる。TNF-の生物学的重要性を示すいくつかの証明は、TNF-又はその受容体のマウス遺伝子が不活性化されたマウスにおける*in vivo*実験によって得られた。そのような動物は、コラーゲン誘発性関節炎やエンドトキシンに起因するショックに耐性である。TNF-レベルを増加させた動物アッセイでは、慢性炎症性多発性関節炎が生じ、その病的実態は、TNF-産生阻害剤によって緩和された。そのような炎症性の病状の治療には、通常、非ステロイド抗炎症薬(NSAID)の適用が含まれ、より重篤な症例では、金塩、D-ペニシリンアミン、又はメトトレキサートが投与される。これらの薬物は症状に作用するが、病的プロセスを止めるものではない。

【0008】

関節リウマチ治療における新規アプローチは、テニダップ、レフルノミド、シクロスポリン、FK-506のような薬物、及びTNF-作用を中和する生体分子に基づいている。商業的に利用可能な療法には、可溶性TNF-受容体の融合タンパク質であるエタネルセプト(エンブレル(登録商標)、Immunex)、及びキメラモノクローナルヒト-マウス抗体であるインフリキシマブ(レミケード(登録商標)、Centocor)が含まれる。更に、エタネルセプト及びインフリキシマブは、クローン病治療にも登録されている。

【0009】

TNF-産生を阻害する化合物は、作用機序に基づいた治療的介入を通して様々な疾患及び障害に有用であると考えられる。TNF-阻害剤は、限定されるものではないが、ウイルス性、アルコール性、薬剤誘発性の急性肝炎及び劇症肝炎、肝脂肪変性、アルコール性及び非アルコール性、ウイルス性及び非ウイルス性の肝炎、肝硬変、自己免疫性肝炎、慢性活動性肝炎、ウィルソン病、重症筋無力症、特発性スプルー、自己免疫性炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患、内分泌性眼症、バセドウ病、サルコイドーシス、原発性胆汁性肝硬変、膵炎、腎炎、エンドトキシンショック、敗血性ショック、血行動態ショック、敗血症候群、虚血後再灌流障害、マラリア、マイコバクテリア感染、髄膜炎、乾癬、ぜんそく、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、好酸球増加症、鬱血性心不全、線維症、嚢胞性線維症、肺線維症、肝線維症、腎線維症、悪液質、移植片拒絶、移植による拒絶、がん、血管新生を含む疾患、自己免疫疾患、強直性脊椎炎、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性血液疾患、溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球性貧血、特発性血小板減少症、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性軟骨炎、強皮症、ヴェグナー肉芽腫、皮膚筋炎、ライター症候群、非感染性ブドウ膜炎、自己免疫性角膜炎、乾性角結膜炎、春季カタル、間質性肺線維症、乾癬性関節炎、乾癬及び他の良性又は悪性増殖性皮膚疾患、アトピー性皮膚炎、じんましん、神経変性疾患、パーキンソン病、アルツハイマー病、急性及び慢性多発性硬化症、がん、ウイルス感染、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、悪液質、血栓症、皮膚炎症性疾患、変形性関節炎(OA)、骨粗鬆症、RA、気腫、慢性細気管支炎、アレルギー性鼻炎、放射線障害、高酸素肺胞障害、歯周病、非インスリン依存性糖尿病(II型糖尿病)、及びインスリン依存性糖尿病(若年性又はI型糖尿病)を含めた疾患に有用であると考えられる。

【0010】

ホスホジエステラーゼ(PDE)は、セカンドメッセンジャーである環状アデノシンリン酸(cAMP)及び環状グアノシンリン酸(cGMP)の加水分解及び不活性化に

10

20

30

40

50

関与する酵素のスーパーファミリーを構成する。これまで、基質選択性、触媒活性、内在アクチベータ及び阻害因子に対する感受性、並びにコード遺伝子の異なる、11種の異なるPDEファミリーが同定されている(PDE1～PDE11)。

【0011】

PDE4アイソザイムファミリーは環状AMPに高親和性を示すが、環状GMPには低親和性である。PDE4阻害によって生ずる環状AMPレベルの増加は、リンパ球、マクロファージ、好塩基球、好中球、及び好酸球を含めた広範な炎症細胞及び免疫細胞における細胞活性化の抑制に関連している。更に、PDE4阻害はサイトカイン腫瘍壊死因子-(TNF-)の放出を減少させる。

【0012】

これらの生理学的効果に鑑み、慢性及び急性の炎症性疾患、並びにPDE4阻害により改善しやすいことが知られている他の病状、疾患及び障害を治療又は予防するために、多様な化学構造のPDE4阻害剤が近年開示されている。

【0013】

PDE4は、ヒトのような哺乳動物における各種の疾患/病状、特に炎症性疾患及び/又はアレルギー疾患、例えば：ぜんそく、慢性閉塞性肺疾患(COPD)(例えば慢性気管支炎及び/又は気腫)、アトピー性皮膚炎、じんましん、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、春季カタル、好酸球性肉芽腫、乾癬、関節リウマチ、敗血性ショック、潰瘍性大腸炎、クローン病、心筋及び脳の再灌流障害、慢性糸球体腎炎、エンドトキシンショック、成人呼吸窮迫症候群、多発性硬化症、認識機能障害(例えばアルツハイマー病のような神経障害における)、うつ病、又は疼痛の治療及び/又は予防に有効であると考えられる。潰瘍性大腸炎及び/又はクローン病はまとめて炎症性腸疾患と称することも多い。

【発明の概要】

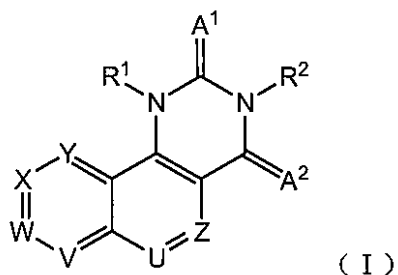
【0014】

発明の概要

本発明は、式(I)の化合物：

【0015】

【化1】



【0016】

又はその塩を含むものであり、
式中：

A¹はO又はSであり；

A²はO又はSであり；

UはN又はC-(CH₂)_uR^Uであり；

VはN又はC-(CH₂)_vR^Vであり；

WはN又はC-(CH₂)_wR^Wであり；

XはN又はC-(CH₂)_xR^Xであり；

YはN又はC-(CH₂)_yR^Yであり；

ZはN又はC-(CH₂)_zR^Zであり；

R¹は-(CH₂)_qR^Qであり；

R²は-(CH₂)_sR^Sであり；

式中、

10

20

30

40

50

q、s、u、v、w、x、y、及びzはそれぞれ別個に0、1、2、3、又は4であり；
 R^Q 、 R^S 、 R^U 、 R^V 、 R^W 、 R^X 、 R^Y 、及び R^Z はそれぞれ独立して以下から成る群より選択される：

アルキル；

1以上の R^a で置換されたアルキル；

アルケニル；

アルキニル；

アリール；

1以上の R^a で置換されたアリール；

アジド；

10

シアノ；

シクロアルキル；

1以上の R^c で置換されたシクロアルキル；

1以上の R^f で置換された融合シクロアルキルアリール；

1以上の R^f で置換された融合アリールシクロアルキル；

1以上の R^f で置換された融合ヘテロシクリルアリール；

1以上の R^f で置換された融合アリールヘテロシクリル；

1以上の R^f で置換された融合シクロアルキルヘテロアリール；

1以上の R^f で置換された融合ヘテロアリールシクロアルキル；

1以上の R^f で置換された融合ヘテロシクリルヘテロアリール；

20

1以上の R^f で置換された融合ヘテロアリールヘテロシクリル；

ハロゲン；

ハロアルキル；

ヘテロシクリル；

1以上の R^h で置換されたヘテロシクリル；

ヘテロアリール；

1以上の R^h で置換されたヘテロアリール；

水素；

- NR^3R^4 ；

- $C(O)NR^3R^4$ ；

30

- $C(O)R^5$ ；

- $C(O)_2R^6$ ；

- $S(O)_jR^7$ ；

- OR^8 ；及び

ニトロ；

式中、

R^3 及び R^4 はそれぞれ独立して：H、アシル、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキルスルホニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから成る群より選択され；

jは0、1、又は2であり；

40

R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 はそれぞれ独立して以下から成る群より選択される：

水素；

アルキル；

1以上の R^a で置換されたアルキル；

アルケニル；

アルキニル；

アルコキシ；

アリール；

1以上の R^a で置換されたアリール；

シクロアルキル；

50

1 以上の R^c で置換されたシクロアルキル ;
 ハロゲン ;
 ハロアルキル ;
 ヘテロシクリル ;
 1 以上の R^{hc} で置換されたヘテロシクリル ;
 ヘテロアリール ;
 1 以上の R^{ha} で置換されたヘテロアリール ;
 ここで、 R^a 、 R^c 、 R^{f1} 、 R^{f2} 、 R^{f3} 、 R^{f4} 、 R^{f5} 、 R^{f6} 、 R^{f7} 、 R^{hc} 、及び R^{ha} はそれぞれ独立して：アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アル
 コキシ、アミド、アミノ、アリール、シアノ、シクロアルキル、ハロゲン、ハロアルキル
 、ハロアルコキシ、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ニトロ、 $-C(O)OR^9$ 、 $-SO_2$
 R^{10} 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{13}$ 、 $-NH-SO_2-R^{14}$
 、 $-SO_2-NR^{15}R^{16}$ 、及び $-SO_2-CH_2-SO_2-CH_3$ から成る群より選
 択され ; そして
 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} はそれぞれ独立し
 て：水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシク
 リル、及びヘテロアリールから成る群より選択される、
 但し、 R^1 が水素である場合、 R^5 は以下から成る群より選択される :

10

アルキル ;
 1 以上の R^{ak} で置換されたアルキル ;

20

アルケニル ;
 アルキニル ;
 アリール ;
 1 以上の R^a で置換されたアリール ;
 アジド ;
 シアノ ;
 シクロアルキル ;

1 以上の R^c で置換されたシクロアルキル ;
 1 以上の R^{f1} で置換された融合シクロアルキルアリール ;
 1 以上の R^{f2} で置換された融合アリールシクロアルキル ;
 1 以上の R^{f3} で置換された融合ヘテロシクリルアリール ;
 1 以上の R^{f4} で置換された融合アリールヘテロシクリル ;
 1 以上の R^{f5} で置換された融合シクロアルキルヘテロアリール ;
 1 以上の R^{f6} で置換された融合ヘテロアリールシクロアルキル ;
 1 以上の R^{f7} で置換された融合ヘテロシクリルヘテロアリール ;
 1 以上の R^{f8} で置換された融合ヘテロアリールヘテロシクリル ;

30

ヘテロシクリル ;
 1 以上の R^{hc} で置換されたヘテロシクリル ;
 ヘテロアリール ;

1 以上の R^{ha} で置換されたヘテロアリール ;

40

$-NR^3R^4$;
 $-C(O)NR^3R^4$;
 $-C(O)R^5$;
 $-C(O)_2R^6$;
 $-S(O)_jR^7$;
 $-OR^8$; 及び

ニトロ。

【0017】

また、本発明は、式 (I) の化合物又はその塩を含む医薬組成物を提供するものである

。

50

他の態様では、本発明は、式 (I) の化合物又はその塩を含む医薬組成物の調製方法を提供する。医薬組成物は、医薬的に許容可能な担体、賦形剤、希釈剤、又はそれらの混合物を更に含んでいてもよい。

【0018】

他の態様では、本発明は、式 (I) の化合物又はその塩の使用法、及び式 (I) の化合物又はその塩を含む医薬組成物の使用法を提供するものである。本発明の化合物及び医薬組成物は、ヒト又は動物の障害の治療に用いることができる。

【0019】

本発明の更なる特徴を以下に記載する。本発明は、その適用において先の又は以下の説明に記載された詳細に限定されるものではなく、他の態様も可能であり、さまざまな様式で実践又は実施可能であると理解されるべきである。

【発明を実施するための形態】

【0020】

発明の詳細な説明

以下の定義は、規定された用語を明らかにすることを意図するものであり、限定されることを意図するものではない。本明細書で用いる特定の用語が具体的に定義されていない場合に、そうした用語は不明瞭であると考えべきではない。むしろ、受容された意味の範囲内で用語は用いられている。

【0021】

本明細書において、「アルキル」という用語は、1 ~ 12 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の炭化水素を表し、本明細書において更に記載するように置換されていてもよく、多置換度も許容される。本明細書において、「アルキル」の例としては、限定されるものではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、n - ブチル、tert - ブチル、イソペンチル、及び n - ペンチルが挙げられる。

【0022】

本明細書全体で使用されるように、アルキル基における炭素原子のような原子の数は、例えば「C_x - C_y アルキル」という語句で表されるが、x 以上 y 以下の炭素原子を含有する、本明細書で規定するようなアルキル基を表す。類似の専門用語を他の用語及び範囲にも同様に適用する。本発明の1つの態様は、いわゆる1 ~ 6 個の炭素原子の「低級」アルキル鎖を含む。したがって、C₁ - C₆ アルキルは、上記のような低級アルキル鎖を表す。

【0023】

本明細書において、「アルケニル」という用語は、2 ~ 12 個の炭素原子を有し且つ1以上の炭素 - 炭素2重結合を含有する直鎖又は分岐鎖の脂肪族炭化水素を表し、本明細書において更に記載するように置換されていてもよく、多置換度も許容される。本明細書において、「アルケニル」の例としては、限定されるものではないが、ビニル及びアリルが挙げられる。

【0024】

本明細書において、「アルキニル」という用語は、2 ~ 12 個の炭素原子を有し且つ1以上の炭素 - 炭素3重結合を含有する直鎖又は分岐鎖の脂肪族炭化水素を表し、本明細書において更に記載するように置換されていてもよく、多置換度も許容される。本明細書において、「アルキニル」の例としては、限定されるものではないが、エチニルが挙げられる。

【0025】

本明細書において、「アルキレン」という用語は、1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の2価の炭化水素基を表し、本明細書において更に記載するように置換されていてもよく、多置換度も許容される。本明細書において、「アルキレン」の例としては、限定されるものではないが、メチレン、エチレン、n - プロピレン、及び n - ブチレンが挙げられる。

【0026】

本明細書において、「アルケニレン」という用語は、2～10個の炭素原子を有し且つ1以上の炭素-炭素2重結合を含有する直鎖又は分岐鎖の2価の炭化水素基を表し、本明細書において更に記載するように置換されていてもよく、多置換度も許容される。本明細書において、「アルケニレン」の例としては、限定されるものではないが、ビニレン、アリレン、及び2-プロベニレンが挙げられる。

【0027】

本明細書において、「アルキニレン」という用語は、2～10個の炭素原子を有し且つ1以上の炭素-炭素3重結合を含有する直鎖又は分岐鎖の2価の炭化水素基を表し、本明細書において更に記載するように置換されていてもよく、多置換度も許容される。本明細書において、「アルキニレン」の例としては、限定されるものではないが、エチニレンが

10

【0028】

本明細書において、「シクロアルキル」という用語は、置換されていてもよい非芳香族3～12員環状炭化水素環を表し、1以上の不飽和度を有していてもよく、本明細書において更に記載するように置換されていてもよく、多置換度も許容される。本明細書において、典型的な「シクロアルキル」基としては、限定されるものではないが、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、及びシクロヘプチル、並びに1以上の不飽和度を有するが芳香族ではないシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、及びシクロヘプテニルのような環が挙げられる。

【0029】

20

本明細書において、「シクロアルキレン」という用語は、2価の非芳香族環状炭化水素環を表し、本明細書において更に記載するように置換されていてもよく、多置換度も許容される。典型的な「シクロアルキレン」基としては、限定されるものではないが、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、シクロヘプチレン、及びそれらの置換型が挙げられる。用語は、共通の結合点に加えて異なる結合点を有する2価の環を包含することを意図しており、接続している原子は「スピロ原子」と称することもできる。

【0030】

本明細書において、「複素環」又は「ヘテロシクリル」という用語は、置換されていてもよい単環式又は多環式環系を表し、1以上の不飽和度を有していてもよく、1以上のヘテロ原子も含有し、本明細書において更に記載するように置換されていてもよく、多置換度も許容される。典型的なヘテロ原子としては、窒素、酸素、又は硫黄原子が挙げられ、N-酸化物、硫黄酸化物、及び硫黄二酸化物が含まれる。典型的には、環は3～12員環であり、完全に飽和しているか又は1以上の不飽和度を有する。そのような環は、他の複素環の環、シクロアルキル環、アリール基（以下に定義）、又はヘテロアリール基（以下に定義）の1以上と融合していてもよい。本明細書において、「複素環」基の例としては、限定されるものではないが、テトラヒドロフラン、ピラン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、テトラヒドロチオピラン、及びテトラヒドロチオフェンが挙げられる。

30

【0031】

40

本明細書において、「アリール」という用語は、1価の芳香環又は融合環系を表し、本明細書において更に記載するように置換されていてもよく、多置換度も許容される。本明細書において、「アリール」基の例としては、限定されるものではないが、フェニル、2-ナフチル、1-ナフチル、アントラセン、及びフェナントレンが挙げられる。

【0032】

本明細書において、「ヘテロアリール」という用語は、単環式5～7員芳香環、又はそのような芳香環のうち2つを含む融合二環式芳香環系を表し、本明細書において更に記載するように置換されていてもよく、多置換度も許容される。これらのヘテロアリール環は、1以上の窒素、硫黄、及び/又は酸素原子を含有し、ここで、N-酸化物、硫黄酸化物、及び二酸化物が許容されるヘテロ原子置換である。本明細書において、「ヘテロアリー

50

ル」基の例としては、限定されるべきではないが、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾジオキソリル、ベンゾチオフェン、インドール、インダゾール、ベンズイミジゾリル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル、及びピラゾロピリミジニルが挙げられる。

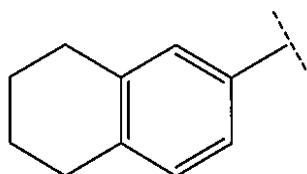
【 0 0 3 3 】

本明細書において、「融合シクロアルキルアリール」という用語は、アリール基に融合した1つ又は2つのシクロアルキル基を表し、アリール基及びシクロアルキル基は2原子を共有し、アリール基が置換点である。本明細書において、「融合シクロアルキルアリール」の例としては、5 - インダニル、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル、

10

【 0 0 3 4 】

【 化 2 】



【 0 0 3 5 】

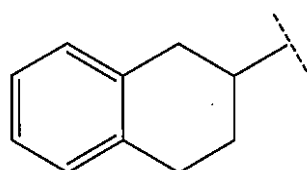
などが挙げられる。

20

本明細書において、「融合アリールシクロアルキル」という用語は、シクロアルキル基に融合した1つ又は2つのアリール基を表し、シクロアルキル基及びアリール基は2原子を共有し、シクロアルキル基が置換点である。本明細書において、「融合アリールシクロアルキル」の例としては、1 - インダニル、2 - インダニル、9 - フルオレニル、1 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフチル)、

【 0 0 3 6 】

【 化 3 】



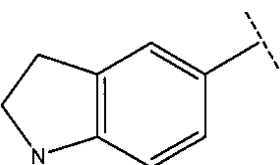
【 0 0 3 7 】

などが挙げられる。

本明細書において、「融合ヘテロシクリルアリール」という用語は、アリール基に融合した1つ又は2つのヘテロシクリル基を表し、アリール基及びヘテロシクリル基は2原子を共有し、アリール基が置換点である。本明細書において、「融合ヘテロシクリルアリール」の例としては、3 , 4 - メチレンジオキシ - 1 - フェニル、

【 0 0 3 8 】

【 化 4 】



【 0 0 3 9 】

などが挙げられる。

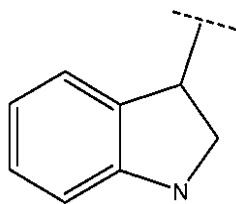
本明細書において、「融合アリールヘテロシクリル」という用語は、ヘテロシクリル基に融合した1つ又は2つのアリール基を表し、ヘテロシクリル基及びアリール基は2原子を共有し、ヘテロシクリル基が置換点である。本明細書において、「融合アリールヘテロ

50

シクリル」の例としては、2 - (1 , 3 - ベンゾジオキサリル)、

【 0 0 4 0 】

【 化 5 】



【 0 0 4 1 】

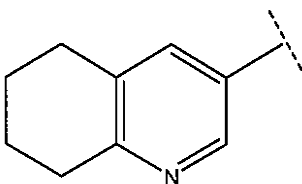
10

などが挙げられる。

本明細書において、「融合シクロアルキルヘテロアリール」という用語は、ヘテロアリール基に融合した1つ又は2つのシクロアルキル基を表し、ヘテロアリール基及びシクロアルキル基は2原子を共有し、ヘテロアリール基が置換点である。本明細書において、「融合シクロアルキルヘテロアリール」の例としては、5 - アザ - 6 - インダニル、

【 0 0 4 2 】

【 化 6 】



20

【 0 0 4 3 】

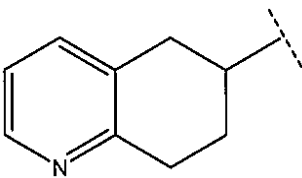
などが挙げられる。

本明細書において、「融合ヘテロアリールシクロアルキル」という用語は、シクロアルキル基に融合した1つ又は2つのヘテロアリール基を表し、シクロアルキル基及びヘテロアリール基は2原子を共有し、シクロアルキル基が置換点である。本明細書において、「融合ヘテロアリールシクロアルキル」の例としては、5 - アザ - 1 - インダニル、

【 0 0 4 4 】

30

【 化 7 】



【 0 0 4 5 】

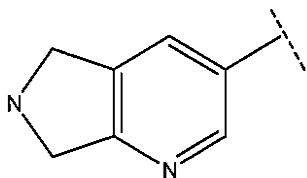
などが挙げられる。

本明細書において、「融合ヘテロシクリルヘテロアリール」という用語は、ヘテロアリール基に融合した1つ又は2つのヘテロシクリル基を表し、ヘテロアリール基及びヘテロシクリル基は2原子を共有し、ヘテロアリール基が置換点である。本明細書において、「融合ヘテロシクリルヘテロアリール」の例としては、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - カルボリン - 8 - イル、

40

【 0 0 4 6 】

【化 8】



【 0 0 4 7 】

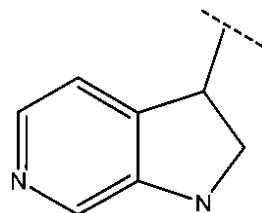
などが挙げられる。

本明細書において、「融合ヘテロアリールヘテロシクリル」という用語は、ヘテロシクリル基に融合した1つ又は2つのヘテロアリール基を表し、ヘテロシクリル基及びヘテロアリール基は2原子を共有し、ヘテロシクリル基が置換点である。本明細書において、「融合ヘテロアリールヘテロシクリル」の例としては、- 5 - アザ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル、

10

【 0 0 4 8 】

【化 9】



20

【 0 0 4 9 】

などが挙げられる。

本明細書において、「アルコキシ」という用語は - O R^a 基を表し、ここで R^a は先に定義したようなアルキルである。

【 0 0 5 0 】

本明細書において、「ハロゲン」という用語はフッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を表す。

本明細書において、「ハロアルキル」という用語は、少なくとも1つのハロゲンで置換された、先に定義したようなアルキル基を表す。本明細書において、分岐鎖又は直鎖「ハロアルキル」基の例としては、限定されるものではないが、独立して1以上のハロゲン、例えばフルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードで置換された、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、及びt - ブチルが挙げられる。「ハロアルキル」という用語は、- C F₃ などのペルフルオロアルキル基のような置換基を含むと解釈されるべきである。

30

【 0 0 5 1 】

本明細書において、「ハロアルキレン」という用語は、少なくとも1つのハロゲンで置換された、直鎖又は分岐鎖の2価の炭化水素基を表す。用語は、- C F₂ - のようなペルフルオロアルキレン基を含むと解釈されるべきである。

40

【 0 0 5 2 】

本明細書において、「ハロアルコキシ」という用語は - O R^a 基を表し、ここで R^a は本明細書において定義したようなハロアルキル基である。非限定的な例として、ハロアルコキシ基には、- O (C H₂) F、- O (C H) F₂、及び - O C F₃ が含まれる。

【 0 0 5 3 】

本明細書において、「ニトロ」という用語は - N O₂ 基を表す。

本明細書において、「シアノ」という用語は - C N 基を表す。

本明細書において、「アジド」という用語は - N₃ 基を表す。

【 0 0 5 4 】

本明細書において、「アミド」という用語は - C (O) N R^a R^b 基又は - N R³ C (

50

O) - 基を表し、ここで R^a 及び R^b はそれぞれ別個に水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールである。

【0055】

本明細書において、「アミノ」は $-NR^aR^b$ 基を表し、ここで R^a 及び R^b はそれぞれ別個に水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールである。本明細書において、 R^a 又は R^b が水素以外である場合、そのような基は、「置換アミノ」と称することができ、例えば R^a が H であり、 R^b がアルキルである場合、「アルキルアミノ」と称することができる。

【0056】

本明細書において、「アシル」という用語は、 $-C(O)R^a$ 基を表し、ここで R^a は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールである。

【0057】

本明細書において、「ヒドロキシル」という用語は $-OH$ 基を表す。

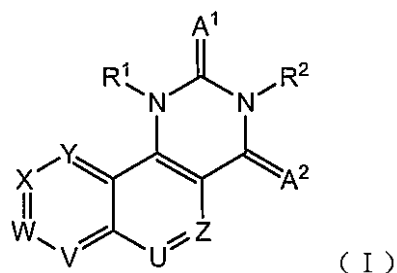
本明細書において、「置換された」という用語は、指定部位の 1 以上の水素を指名の置換基で置換することを表し、特に明記しない限り多置換度が許容されるが、置換が安定な又は化学的に実現可能な化合物を生ずることを条件とする。安定な化合物又は化学的に実現可能な化合物とは、水分若しくは他の化学的に反応性の条件の非存在下、約 $-80 \sim$ 約 $+40$ の温度で維持したときに少なくとも 1 週間化学構造が実質的に変わらないもの、又は患者への治療的若しくは予防的な投与に有用であるために十分長くその完全性を維持する化合物である。本明細書において、「1 以上の...で置換された」という語句は、利用可能な結合部位数に基づいて可能な 1 ~ 最大数の置換基に等しい多くの置換基を表すが、上記の安定性及び化学的実現可能性の条件を満たすことを条件とする。

【0058】

本発明は、式 (I) の化合物：

【0059】

【化 10】



【0060】

又はその塩を含むものであり、

式中：

A^1 は O 又は S であり；

A^2 は O 又は S であり；

U は N 又は $C - (CH_2)_u R^U$ であり；

V は N 又は $C - (CH_2)_v R^V$ であり；

W は N 又は $C - (CH_2)_w R^W$ であり；

X は N 又は $C - (CH_2)_x R^X$ であり；

Y は N 又は $C - (CH_2)_y R^Y$ であり；

Z は N 又は $C - (CH_2)_z R^Z$ であり；

R^1 は $-(CH_2)_q R^Q$ であり；

R^2 は $-(CH_2)_s R^S$ であり；

式中、

q、s、u、v、w、x、y、及び z はそれぞれ別個に 0、1、2、3、又は 4 であり；

R^Q 、 R^S 、 R^U 、 R^V 、 R^W 、 R^X 、 R^Y 、及び R^Z はそれぞれ独立して以下から成る群より選択される：

アルキル；

1以上の R^a で置換されたアルキル；

アルケニル；

アルキニル；

アリール；

1以上の R^a で置換されたアリール；

アジド；

シアノ；

シクロアルキル；

1以上の R^c で置換されたシクロアルキル；

1以上の R^f で置換された融合シクロアルキルアリール；

1以上の R^f で置換された融合アリールシクロアルキル；

1以上の R^f で置換された融合ヘテロシクリルアリール；

1以上の R^f で置換された融合アリールヘテロシクリル；

1以上の R^f で置換された融合シクロアルキルヘテロアリール；

1以上の R^f で置換された融合ヘテロアリールシクロアルキル；

1以上の R^f で置換された融合ヘテロシクリルヘテロアリール；

1以上の R^f で置換された融合ヘテロアリールヘテロシクリル；

ハロゲン；

ハロアルキル；

ヘテロシクリル；

1以上の R^h で置換されたヘテロシクリル；

ヘテロアリール；

1以上の R^h で置換されたヘテロアリール；

水素；

- NR^3R^4 ；

- $C(O)NR^3R^4$ ；

- $C(O)R^5$ ；

- $C(O)_2R^6$ ；

- $S(O)_jR^7$ ；

- OR^8 ；及び

ニトロ；

式中、

R^3 及び R^4 はそれぞれ独立して：H、アシル、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキルスルホニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから成る群より選択され；

j は0、1、又は2であり；

R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 はそれぞれ独立して以下から成る群より選択される：

水素；

アルキル；

1以上の R^a で置換されたアルキル；

アルケニル；

アルキニル；

アルコキシ；

アリール；

1以上の R^a で置換されたアリール；

シクロアルキル；

1以上の R^c で置換されたシクロアルキル；

10

20

30

40

50

ハロゲン；

ハロアルキル；

ヘテロシクリル；

1以上の $R^{h\ c}$ で置換されたヘテロシクリル；

ヘテロアリール；

1以上の $R^{h\ a}$ で置換されたヘテロアリール；

ここで、 R^a 、 R^c 、 $R^{f\ 1}$ 、 $R^{f\ 2}$ 、 $R^{f\ 3}$ 、 $R^{f\ 4}$ 、 $R^{f\ 5}$ 、 $R^{f\ 6}$ 、 $R^{f\ 7}$ 、 $R^{h\ c}$ 、及び $R^{h\ a}$ はそれぞれ独立して：アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、シアノ、シクロアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ニトロ、 $-C(O)OR^9$ 、 $-SO_2R^{1\ 0}$ 、 $-SR^{1\ 1}$ 、 $-C(O)R^{1\ 2}$ 、 $-C(O)NR^{1\ 3}$ 、 $-NH-SO_2-R^{1\ 4}$ 、 $-SO_2-NR^{1\ 5}R^{1\ 6}$ 、及び $-SO_2-CH_2-SO_2-CH_3$ から成る群より選択され；そして

R^9 、 $R^{1\ 0}$ 、 $R^{1\ 1}$ 、 $R^{1\ 2}$ 、 $R^{1\ 3}$ 、 $R^{1\ 4}$ 、 $R^{1\ 5}$ 、及び $R^{1\ 6}$ はそれぞれ独立して：水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから成る群より選択される、

但し、 R^1 が水素である場合、 R^5 は以下から成る群より選択される：

アルキル；

1以上の $R^{a\ k}$ で置換されたアルキル；

アルケニル；

アルキニル；

アリール；

1以上の R^a で置換されたアリール；

アジド；

シアノ；

シクロアルキル；

1以上の R^c で置換されたシクロアルキル；

1以上の $R^{f\ 1}$ で置換された融合シクロアルキルアリール；

1以上の $R^{f\ 2}$ で置換された融合アリールシクロアルキル；

1以上の $R^{f\ 3}$ で置換された融合ヘテロシクリルアリール；

1以上の $R^{f\ 4}$ で置換された融合アリールヘテロシクリル；

1以上の $R^{f\ 5}$ で置換された融合シクロアルキルヘテロアリール；

1以上の $R^{f\ 6}$ で置換された融合ヘテロアリールシクロアルキル；

1以上の $R^{f\ 7}$ で置換された融合ヘテロシクリルヘテロアリール；

1以上の $R^{f\ 8}$ で置換された融合ヘテロアリールヘテロシクリル；

ヘテロシクリル；

1以上の $R^{h\ c}$ で置換されたヘテロシクリル；

ヘテロアリール；

1以上の $R^{h\ a}$ で置換されたヘテロアリール；

$-NR^3R^4$ ；

$-C(O)NR^3R^4$ ；

$-C(O)R^5$ ；

$-C(O)_2R^6$ ；

$-S(O)_jR^7$ ；

$-OR^8$ ；及び

ニトロ。

【0061】

1つの態様では、UはNである。

他の態様では、 A^1 はOである。

他の態様では、 A^2 はOである。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 2 】

他の態様では、 A^1 及び A^2 は O である。

他の態様では、 x はゼロである。

他の態様では、 y はゼロである。

【 0 0 6 3 】

他の態様では、 V は $C - (CH_2)_v R^V$ であり； W は $C - (CH_2)_w R^W$ であり； X は $C - (CH_2)_x R^X$ であり； Y は $C - (CH_2)_y R^Y$ であり；そして Z は $C - (CH_2)_z R^Z$ である。

【 0 0 6 4 】

他の態様では、 V は $C - (CH_2)_v R^V$ であり、 R^V はハロゲン又は $-O-CH_3$ であり、そして v はゼロである。 10

他の態様では、 X は $C - (CH_2)_x R^X$ であり、 R^X はハロゲン又は水素であり、そして x はゼロである。

【 0 0 6 5 】

他の態様では、 v 、 w 及び z のうち少なくとも 1 つは 1 である。他の態様では、 R^W 、 R^X 、及び R^Y のうち少なくとも 1 つはハロゲンである。他の態様では、 w はゼロであり、そして R^W はクロロ又はフルオロである。他の態様では、 x はゼロであり、そして R^X はクロロ又はフルオロである。

【 0 0 6 6 】

他の態様では、 R^1 は $-(CH_2)_q R^Q$ であり、式中、 q は 0 であり、 R^Q はアルキル；アリール；1 以上のアルコキシで置換されたアリール；シクロアルキル；1 以上のアルキル、ハロゲン、又は $-C(O)OR^9$ で置換されたシクロアルキルであり、ここで R^9 は水素；アルキル；ハロアルキル；ヘテロシクリル；又は 1 以上のアシル、 $-C(O)OR^9$ 、若しくは $-S(O)_2 R^{10}$ で置換されたヘテロシクリルであり、ここで R^9 及び R^{10} はそれぞれ独立してアルキル又はアリールである。1 つの態様では、 q は 1 であり、 R^Q はアリール、アルコキシで置換されたアリール、又はヘテロシクリルである。1 つの態様では、 q は 3 であり、 R^Q は $-OR^8$ で置換されたヘテロシクリルであり、そして R^8 はアルキルである。 20

【 0 0 6 7 】

他の態様では、 R^2 は $-(CH_2)_s R^S$ であり、式中、 s は 0 であり、 R^S はアルキル；アリール；1 以上のアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、若しくはニトロで置換されたアリール；シクロアルキル；ヘテロアリール；又は 1 以上のアルキル若しくはハロアルキルで置換されたヘテロアリールである。1 つの態様では、 s は 1 であり、 R^S はアリール、1 以上のアルキルで置換されたアリール、又はヘテロアリールである。1 つの態様では、 s は 1 又は 2 であり、 R^S は $-C(O)OR^6$ であり、ここで R^6 はアルキルである。1 つの態様では、 s は 2 であり、 R^S はアリールである。 30

【 0 0 6 8 】

他の態様では、 U は $-C-OR^8$ である。他の態様では、 R^8 はアルキルである。更に他の態様では、 R^8 はメチルである。1 つの態様では、 R^U は H、アルキル、又はハロアルコキシである。 40

【 0 0 6 9 】

他の態様では、 R^S はアリールである。他の態様では、 R^S は置換又は非置換フェニル基である。更に他の態様では、 R^S はクロロ-置換フェニル基である。

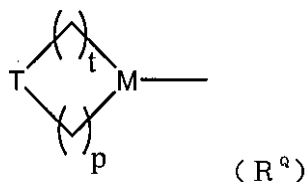
他の態様では、 R^S はベンゾジオキソイル基である。他の態様では、 R^S はベンゾ[1, 3]ジオキソリル基である。1 つの態様では、 R^S はベンゾジオキシニル基である。他の態様では、 R^S はベンゾ[1, 4]ジオキシニル基である。

【 0 0 7 0 】

他の態様では、 R^Q は式 (R^Q) の構造を有する置換基である

【 0 0 7 1 】

【化 1 1】



【 0 0 7 2 】

式中、Mは窒素又は炭素であり、Tは窒素、炭素、酸素、硫黄、又はSO₂であり、pは1～3であり、tは1～3であり、ここでR^Qは上記のように置換されていても置換されていなくてもよい。他の態様では、R^Qはピペリジニル基であり、ここでMは窒素であり、Tは-N(H)-であり、t及びpは2である。

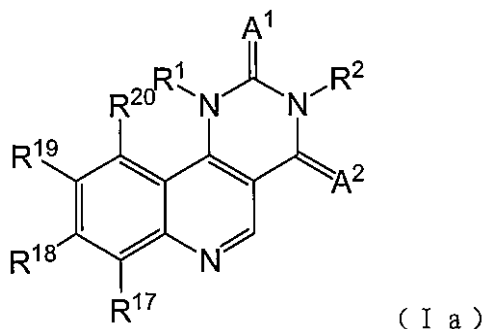
10

【 0 0 7 3 】

また、本発明は式(I a)の化合物：

【 0 0 7 4 】

【化 1 2】



20

【 0 0 7 5 】

又はその塩を含むものであり、

式中：

A¹はO又はSであり；

A²はO又はSであり；

R¹は水素又は-(CH₂)_qR^Qであり；

R²は水素又は-(CH₂)_sR^Sであり；

R¹⁷は水素又は-(CH₂)_vR^Vであり；

R¹⁸は水素又は-(CH₂)_wR^Wであり；

R¹⁹は水素又は-(CH₂)_xR^Xであり；

R²⁰は水素又は-(CH₂)_yR^Yであり；

式中、

q、s、v、w、x、及びyはそれぞれ別個に0、1、2、3、又は4であり；

R^Q、R^S、R^V、R^W、R^X、及びR^Yはそれぞれ独立して以下から成る群より選択される：

30

40

アルキル；

1以上のR^aで置換されたアルキル；

アルケニル；

アルキニル；

アリール；

1以上のR^aで置換されたアリール；

アジド；

シアノ；

シクロアルキル；

1以上のR^cで置換されたシクロアルキル；

50

融合シクロアルキルアリール ;	
1 以上の R^{f1} で置換された融合シクロアルキルアリール ;	
融合アリールシクロアルキル ;	
1 以上の R^{f2} で置換された融合アリールシクロアルキル ;	
融合ヘテロシクリルアリール ;	
1 以上の R^{f3} で置換された融合ヘテロシクリルアリール ;	
融合アリールヘテロシクリル ;	
1 以上の R^{f4} で置換された融合アリールヘテロシクリル ;	
融合シクロアルキルヘテロアリール ;	
1 以上の R^{f5} で置換された融合シクロアルキルヘテロアリール ;	10
融合ヘテロアリールシクロアルキル ;	
1 以上の R^{f6} で置換された融合ヘテロアリールシクロアルキル ;	
融合ヘテロシクリルヘテロアリール ;	
1 以上の R^{f7} で置換された融合ヘテロシクリルヘテロアリール ;	
融合ヘテロアリールヘテロシクリル ;	
1 以上の R^{f8} で置換された融合ヘテロアリールヘテロシクリル ;	
ハロゲン ;	
ハロアルキル ;	
ヘテロシクリル ;	
1 以上の R^{hc} で置換されたヘテロシクリル ;	20
ヘテロアリール ;	
1 以上の R^{ha} で置換されたヘテロアリール ;	
- NR^3R^4 ;	
- $C(O)NR^3R^4$;	
- $C(O)R^5$;	
- $C(O)_2R^6$;	
- $S(O)_jR^7$;	
- OR^8 ; 及び	
ニトロ ;	
式中、	30
R^3 及び R^4 はそれぞれ独立して : H、アシル、アルキル、アルコキシ、アルコシアルキル、アルキルスルホニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから成る群より選択され ;	
j は 0、1、又は 2 であり ;	
R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 はそれぞれ独立して以下から成る群より選択される :	
水素 ;	
アルキル ;	
1 以上の R^{ak} で置換されたアルキル ;	
アルケニル ;	
アルキニル ;	40
アルコキシ ;	
アリール ;	
1 以上の R^a で置換されたアリール ;	
シクロアルキル ;	
1 以上の R^c で置換されたシクロアルキル ;	
ハロゲン ;	
ハロアルキル ;	
ヘテロシクリル ;	
1 以上の R^{hc} で置換されたヘテロシクリル ;	
ヘテロアリール ;	50

1以上の $R^{h a}$ で置換されたヘテロアリール；
 ここで、 R^a 、 R^c 、 $R^{f 1}$ 、 $R^{f 2}$ 、 $R^{f 3}$ 、 $R^{f 4}$ 、 $R^{f 5}$ 、 $R^{f 6}$ 、 $R^{f 7}$ 、 R^h 、 R^c 、及び $R^{h a}$ はそれぞれ独立して：アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、シアノ、シクロアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ニトロ、 $-C(O)OR^9$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)NR^{13}$ 、 $-NH-SO_2-R^{14}$ 、 $-SO_2-NR^{15}R^{16}$ 、及び $-SO_2-CH_2-SO_2-CH_3$ から成る群より選択され；そして

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} はそれぞれ独立して：水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから成る群より選択される、

10

但し、 R^1 が水素である場合、 R^5 は以下から成る群より選択される：

アルキル；

1以上の $R^{a k}$ で置換されたアルキル；

アルケニル；

アルキニル；

アリール；

1以上の R^a で置換されたアリール；

アジド；

シアノ；

20

シクロアルキル；

1以上の R^c で置換されたシクロアルキル；

1以上の $R^{f 1}$ で置換された融合シクロアルキルアリール；

1以上の $R^{f 2}$ で置換された融合アリールシクロアルキル；

1以上の $R^{f 3}$ で置換された融合ヘテロシクリルアリール；

1以上の $R^{f 4}$ で置換された融合アリールヘテロシクリル；

1以上の $R^{f 5}$ で置換された融合シクロアルキルヘテロアリール；

1以上の $R^{f 6}$ で置換された融合ヘテロアリールシクロアルキル；

1以上の $R^{f 7}$ で置換された融合ヘテロシクリルヘテロアリール；

1以上の $R^{f 8}$ で置換された融合ヘテロアリールヘテロシクリル；

30

ヘテロシクリル；

1以上の $R^{h c}$ で置換されたヘテロシクリル；

ヘテロアリール；

1以上の $R^{h a}$ で置換されたヘテロアリール；

$-NR^3R^4$ ；

$-C(O)NR^3R^4$ ；

$-C(O)R^5$ ；

$-C(O)_2R^6$ ；

$-S(O)_jR^7$ ；

$-OR^8$ ；及び

40

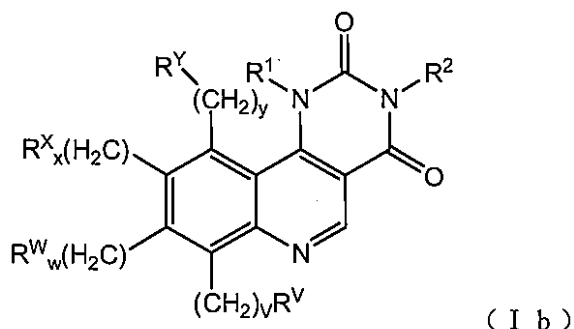
ニトロ。

【0076】

また、本発明は、式(I b)の化合物：

【0077】

【化 13】



10

【 0 0 7 8 】

又はその塩を含むものであり、式中、 R^1 、 R^2 、 R^V 、 R^W 、 R^X 、 R^Y 、 v 、 w 、 x 、及び y は式(I)について定義した通りである。

式(I b)の1つの態様では、 R^Y 、 R^X 、及び R^W は水素又はハロゲンであり、 y 、 x 、及び w はそれぞれゼロである。

【 0 0 7 9 】

式(I b)の他の態様では、 R^Y 、 R^X 、及び R^W は水素又はハロゲンであり、 y 、 x 、及び w はそれぞれゼロであり、 v はゼロであり、そして R^V はアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ハロゲン、又は $-OR^{12}$ であり、ここで R^{12} は水素、アルキル、又はハロアルキルである。

20

【 0 0 8 0 】

式(I b)の他の態様では、 R^1 は水素、アルキル、シクロアルキル、フェニル、ベンジル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、又はピペリジニルであり、ここでアルキル、シクロアルキル、ピペリジニル、ピロリジニル、フェニル、及びベンジルは、それぞれ独立して式(I)について記載したような1以上の R^a で置換されていてもよい。

【 0 0 8 1 】

式(I b)の他の態様では、 R^2 は水素、アルキル、シクロアルキル、フェニル、ベンジル、フランニル、チオフェニル、イソオキサゾリル、チオフェニル、フランニル、ベンゾジオキサソリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、インダニルであり、ここでアルキル、シクロアルキル、フェニル、ベンジル、チオフェニル、及びフランニルは、それぞれ独立して式(I)について記載したような1以上の R^a で置換されていてもよい。

30

【 0 0 8 2 】

式(I b)の他の態様では、 R^Y 、 R^X 、及び R^W は水素又はハロゲンであり、 y 、 x 、及び w はそれぞれゼロであり、 v はゼロであり、 R^V はアルキル、ハロアルキル、ハロゲン、又は $-OR^{12}$ であり、ここで R^{12} は水素、アルキル、又はハロアルキルであり、 R^1 は $-(CH_2)_q-R^Q$ であり、ここで q はゼロであり、 R^Q は以下から成る群より選択される：水素； C_3-C_6 シクロアルキル；1以上の C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、 $-C(O)OR^9$ （ここで R^9 は水素又は C_1-C_3 アルキルである）、又は $-NH-SO_2-R^{14}$ （ここで R^{14} は C_1-C_3 アルキルである）で置換された C_3-C_6 シクロアルキル； C_1-C_6 アルキル；1以上のハロゲン、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、ピロリジン-1-イル、又は $-SO_2-R^{10}$ （ここで R^{10} は C_1-C_3 アルキルである）で置換された C_1-C_6 アルキル；フェニル；1以上のハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 アルコキシで置換されたフェニル； $-C(O)-R^5$ （ここで R^5 はフェニルである）； $-C(O)-R^5$ （ここで R^5 は1以上のハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 アルコキシで置換されたフェニルである）；テトラヒドロ-フラン-3-イル；ピペリジン-4-イル；1位にて $-C(O)O-R^9$ （ここで R^9 は C_1-C_6 アルキルである）、 $-C(O)-R^{12}$ （ここで R^{12} は C_1-C_6 アルキル又はフェニルである）、 $-SO_2-R^{10}$ （ここで R^{10} は C_1-C_6 アルキルである）、フェニル、1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1,4-チオフェン

40

50

、又は $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ （ここで R^{15} 及び R^{16} は独立して水素及び C_1-C_6 アルキルから成る群より選択される）、又は $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}$ （ここで R^{13} は C_1-C_6 アルキルである）で置換されたピペリジン-4-イル；ピロリジン-3-イル；及び1位にて $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^9$ （ここで R^9 は C_1-C_6 アルキルである）又は $-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$ （ここで R^{10} は C_1-C_6 アルキル又はフェニルである）で置換されたピロリジン-3-イル；あるいは R^1 は $-(\text{CH}_2)_q-\text{R}^Q$ であり、ここで q は1であり、 R^Q は以下から成る群より選択される：フェニル；1以上のハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 アルコキシで置換されたフェニル；テトラヒドロ-フラン-2-イル；ピペリジン-4-イル；1位にて $-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$ （ここで R^{10} は C_1-C_6 アルキルである）で置換されたピペリジン-4-イル；及びテトラヒドロ-ピラン-4-イル；そして R^2 は $-(\text{CH}_2)_s-\text{R}^S$ であり、ここで s はゼロであり、 R^S は以下から成る群より選択される：水素； C_3-C_6 シクロアルキル； C_1-C_6 アルキル；フェニル又は $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ （ここで R^9 は C_1-C_3 アルキルである）で置換された C_1-C_6 アルキル；フェニル；1以上のハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシで置換されたフェニル； C_1-C_6 ハロアルコキシ、ニトリル、 $-\text{S}-\text{R}^{11}$ （ここで R^{11} は C_1-C_6 アルキルである）、又は $-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$ （ここで R^{10} は C_1-C_6 アルキルである）；フラン-3-イル；1以上の C_1-C_6 アルキル又は C_1-C_6 ハロアルキルで置換されたフラン-3-イル；チオフェン-2-イル；1以上の C_1-C_6 アルキルで置換されたチオフェン-2-イル；チオフェン-3-イル；3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル；3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル；3-インダン-5-イル；及び2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル；あるいは R^2 は $-(\text{CH}_2)_s-\text{R}^S$ であり、ここで s は1であり、 R^S は以下から成る群より選択される：フェニル；1以上のハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、又は C_1-C_6 ハロアルコキシで置換されたフェニル； $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ （ここで R^9 は C_1-C_3 アルキルである）；及びフラン-2-イル。更なる態様では、 R^1 又は R^2 のうち少なくとも1つは水素ではない。更なる態様では、 R^1 も R^2 も水素ではない。

【0083】

式(Ib)の他の態様では、 R^Y 、 R^X 、及び R^W は水素又はハロゲンであり、 y 、 x 、及び w はそれぞれゼロであり、 v はゼロであり、 R^V はアルキル、ハロアルキル、ハロゲン、又は $-\text{OR}^{12}$ であり、ここで R^{12} は水素、アルキル、又はハロアルキルであり、 R^1 は $-(\text{CH}_2)_q-\text{R}^Q$ であり、ここで q はゼロであり、 R^Q は以下から成る群より選択される：シクロヘキシル；1以上の C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ （ここで R^9 は水素又は C_1-C_3 アルキルである）、又は $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^{14}$ （ここで R^{14} は C_1-C_3 アルキルである）で置換されたシクロヘキシル； C_1-C_6 アルキル；1以上のハロゲン、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$ （ここで R^{10} は C_1-C_3 アルキルである）で置換された C_1-C_6 アルキル；フェニル；1以上のハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 アルコキシで置換されたフェニル； $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ （ここで R^5 はフェニルである）； $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ （ここで R^5 は1以上のハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 アルコキシで置換されたフェニルである）；ピペリジン-4-イル；1位にて $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^9$ （ここで R^9 は C_1-C_6 アルキルである）、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{12}$ （ここで R^{12} は C_1-C_6 アルキルである）、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$ （ここで R^{10} は C_1-C_6 アルキル又はフェニルである）、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ （ここで R^{15} 及び R^{16} は独立して水素及び C_1-C_6 アルキルから成る群より選択される）、又は $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}$ （ここで R^{13} は C_1-C_6 アルキルである）で置換されたピペリジン-4-イル；あるいは R^1 は $-(\text{CH}_2)_q-\text{R}^Q$ であり、ここで q は1であり、 R^Q は以下から成る群より選択される：フェニル；1以上のハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 アルコキシで置換されたフェニル；ピペリジン-4-イル；1位にて $-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$ （ここで R^{10} は C_1-C_6 アルキルである）で置換されたピペリジン-4-イル；そして R^2 は $-(\text{CH}_2)_s-\text{R}^S$ であり、ここで s はゼロであり、 R^S は以

10

20

30

40

50

下から成る群より選択される： $C_3 - C_6$ シクロアルキル； $C_1 - C_6$ アルキル；フェニル；1以上のハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシで置換されたフェニル； $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、ニトリル、 $-S-R^{11}$ （ここで R^{11} は $C_1 - C_6$ アルキルである）、又は $-SO_2-R^{10}$ （ここで R^{10} は $C_1 - C_6$ アルキルである）；あるいは R^2 は $-(CH_2)_s-R^5$ であり、ここで s は1であり、 R^5 は以下から成る群より選択される：フェニル；及び1以上のハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシで置換されたフェニル；又は $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ。

【0084】

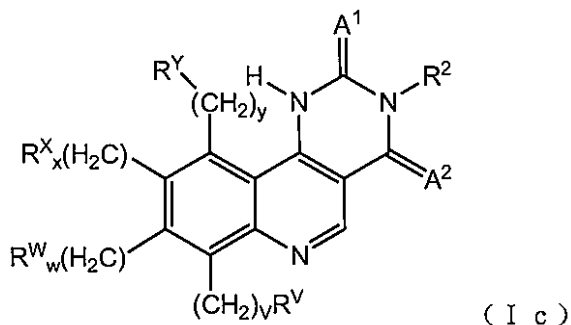
式(Ib)の他の態様では、 R^y 、 R^x 、及び R^w は水素又はハロゲンであり、 y 、 x 、及び w はそれぞれゼロであり、 v はゼロであり、 R^v はアルキル、ハロアルキル、ハロゲン、又は $-OR^{12}$ であり、ここで R^{12} は水素、アルキル、又はハロアルキルであり、 R^1 は $-(CH_2)_q-R^9$ であり、ここで q はゼロであり、 R^9 は以下から成る群より選択される：シクロヘキシル；1以上の $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、 $-C(O)OR^9$ で置換されたシクロヘキシル（ここで R^9 は水素又は $C_1 - C_3$ アルキルである）； $C_1 - C_6$ アルキル；1以上のハロゲンで置換された $C_1 - C_6$ アルキル；フェニル；1以上のハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は $C_1 - C_6$ アルコキシで置換されたフェニル；そして R^2 は $-(CH_2)_s-R^5$ であり、ここで s はゼロであり、 R^5 は以下から成る群より選択される： $C_1 - C_6$ アルキル；フェニル；1以上のハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシで置換されたフェニル； $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ；あるいは R^2 は $-(CH_2)_s-R^5$ であり、ここで s は1であり、 R^5 は以下から成る群より選択される：フェニル；1以上のハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシで置換されたフェニル；又は $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ。

【0085】

また、本発明は、式(Ic)の化合物：

【0086】

【化14】



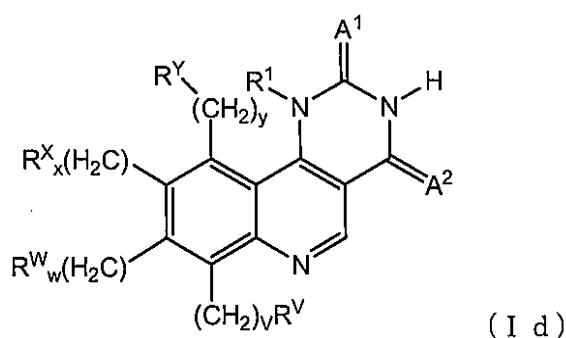
【0087】

又はその塩を含むものであり、式中、 A^1 、 A^2 、 R^2 、 R^v 、 R^w 、 R^x 、 R^y 、 v 、 w 、 x 、及び y は式(I)について定義した通りである。

また、本発明は、式(Id)の化合物：

【0088】

【化15】



【 0 0 8 9 】

又はその塩を含むものであり、式中、 A^1 、 A^2 、 R^1 、 R^V 、 R^W 、 R^X 、 R^Y 、 v 、 w 、 x 、及び y は、式(I)について定義した通りである。

本発明の他の態様には、以下に特定する実施例のいずれか 1 つに関連した前記化合物、又はその塩が含まれる。

【 0 0 9 0 】

本発明の他の態様には、本発明の化合物を含む医薬組成物が含まれる。本発明の他の態様には、1 以上の医薬的に許容可能な担体を更に含む医薬組成物が含まれる。本発明の他の態様には、1 以上の追加の治療剤を更に含む医薬組成物が含まれ、更に他の態様では、1 以上の追加の治療剤は、ステロイド、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、非ステロイド抗炎症薬、又は TNF - 抗体、例えばアセチルサリチル酸、ブフェキサマク、ジクロフェナクカリウム、スリンダク、ジクロフェナクナトリウム、ケトロラク トロメタモール、トルメチン、イブプロフェン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、チアプロフェン酸、フルルビプロフェン、メフェナム酸、ニフルミン酸、メクロフェナメート、インドメタシン、プログルメタシン、ケトプロフェン、ナブメトン、パラセタモール、ピロキシカム、テノキシカム、ニメスリド、フェニルブタゾン、トラマドール、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ベクラメタゾン、ブデソニド、フルチカゾン、モメタゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、インフリキシマブ、レフルノミド、エタネルセプト、CPH 8 2、メトトレキサート、スルファサラジン、抗リンパ球免疫グロブリン、抗胸腺細胞免疫グロブリン、アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス薬物、アスコマイシン、ラパマイシン、又はムロモナブ - CD 3 などから選択される。

10

20

【 0 0 9 1 】

本発明の他の態様は、活性治療物質として使用するための本発明の化合物を包含する。

本発明の他の態様は、それを必要とする被験者において TNF - 活性の阻害に使用するための本発明の化合物を包含する。

【 0 0 9 2 】

本発明の他の態様は、それを必要とする被験者において PDE 4 の阻害に使用するための本発明の化合物を包含する。

30

本発明の他の態様は、TNF - 活性に介在される病状又は障害の治療又は予防に使用するための本発明の化合物を包含する。

【 0 0 9 3 】

本発明の他の態様は、PDE 4 に介在される病状又は障害の治療又は予防に使用するための本発明の化合物を包含する。

本発明の他の態様は、それを必要とする被験者において TNF - 活性の阻害に使用するための医薬の製造における本発明の化合物の使用を包含する。

【 0 0 9 4 】

本発明の他の態様は、それを必要とする被験者において PDE 4 の阻害に使用するための医薬の製造における本発明の化合物の使用を包含する。

40

本発明の他の態様は、TNF - 活性に介在される病状又は障害の治療又は予防に使用するための医薬の製造における本発明の化合物の使用を包含する。

【 0 0 9 5 】

本発明の他の態様は、PDE 4 に介在される病状又は障害の治療又は予防に使用するための医薬の製造における本発明の化合物の使用を包含する。

本発明の他の態様は、それを必要とする被験者において、本発明の化合物の投与により TNF - 活性を阻害する方法を包含する。

【 0 0 9 6 】

本発明の他の態様は、それを必要とする被験者において、本発明の化合物の投与により PDE 4 を阻害する方法を包含する。

50

本発明の他の態様は、TNF - 活性に介在される病状又は障害を本発明の化合物の投与により治療又は予防する方法を包含する。

【0097】

本発明の他の態様は、PDE 4 に介在される病状又は障害を本発明の化合物の投与により治療又は予防する方法を包含する。

本発明の他の態様は、本発明の化合物の投与の投与により炎症性疾患を治療する方法を包含する。炎症性疾患としては、非限定的な例として以下を挙げることができる：ウイルス性、アルコール性、又は薬物誘発性の急性及び劇症肝炎、肝脂肪変性、アルコール性及び非アルコール性、ウイルス性及び非ウイルス性の肝炎、肝硬変、自己免疫肝炎、慢性活動性肝炎、ウィルソン病、重症筋無力症、特発性スブルー、自己免疫炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患、内分泌性眼症、バセドウ病、サルコイドーシス、原発性胆汁性肝硬変、膵炎、腎炎、エンドトキシンショック、敗血性ショック、血行動態ショック、敗血症候群、虚血後再灌流障害、マラリア、マイコバクテリア感染、髄膜炎、乾癬、ぜんそく、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、好酸球増加症、鬱血性心不全、線維症、嚢胞性線維症、肺線維症、肝線維症、腎線維症、悪液質、移植片拒絶、移植片対宿主病、移植による拒絶、がん、血管新生を含む疾患、自己免疫疾患、強直性脊椎炎、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性血液疾患、溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球性貧血、特発性血小板減少症、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性軟骨炎、強皮症、ヴェグナー肉芽腫、皮膚筋炎、ライター症候群、非感染性ブドウ膜炎、自己免疫性角膜炎、乾性角結膜炎、春季カタル、間質性肺線維症、乾癬性関節炎、乾癬及び他の良性又は悪性の増殖性皮膚疾患、アトピー性皮膚炎、じんましん、神経変性疾患、パーキンソン病、アルツハイマー病、急性及び慢性の多発性硬化症、がん、ウイルス感染、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、悪液質、血栓症、皮膚炎症性疾患、変形性関節炎（OA）、骨粗鬆症、RA、気腫、慢性細気管支炎、アレルギー性鼻炎、放射線障害、高酸素肺胞障害、歯周病、非インスリン依存性糖尿病（I 1 型糖尿病）、並びにインスリン依存性糖尿病（若年性又はI 型糖尿病）。

【0098】

他の態様では、そのような治療又は予防は、PDE 4 の阻害に介在される病状に関連するものである。そのような病状には、各種病状、特に炎症性及び／又はアレルギー性疾患、ヒトのような哺乳動物では、例えば：ぜんそく、慢性閉塞性肺疾患（COPD）（例えば慢性気管支炎及び／又は気腫）、アトピー性皮膚炎、じんましん、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、春季カタル、好酸球性肉芽腫、乾癬、関節リウマチ、敗血性ショック、潰瘍性大腸炎、クローン病、心筋及び脳の再灌流障害、慢性糸球体腎炎、エンドトキシンショック、成人呼吸窮迫症候群、多発性硬化症、認識機能障害（例えばアルツハイマー病のような神経障害における）、うつ病、又は疼痛が含まれる。潰瘍性大腸炎及び／又はクローン病はまとめて炎症性腸疾患と称することも多い。

【0099】

本発明の1つの態様では、炎症性疾患及び／又はアレルギー性疾患は、哺乳動物（例えばヒト）における慢性閉塞性肺疾患（COPD）、ぜんそく、関節リウマチ、又はアレルギー性鼻炎である。

【0100】

本発明の範囲には、上記態様の組み合わせが含まれる。

特に明記しない限り、本明細書に表す構造は、1以上の同位体濃縮原子の存在下でのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素原子の重水素若しくはトリチウムによる置換、又は炭素原子の ^{13}C - 若しくは R^{14}C - 濃縮炭素による置換を除いた本発明の構造を有する化合物は本発明の範囲である。

【0101】

本明細書に記載の化合物のいくつかは、1以上のキラル中心を含有し、さもなければ複数の立体異性体として存在可能であり得る。本発明の範囲には、立体異性体の混合物、及び精製エナンチオマー又はエナンチオマー的に／ジアステレオマー的に濃縮された混合物

が含まれる。また、本発明の範囲に含まれるのは、本発明の式で表される化合物の個々の異性体、及びそれらの全体的又は部分的に平衡化された混合物である。また、本発明には、上記式で表される化合物の個々の異性体も、1以上のキラル中心が反転したその異性体との混合物として含まれる。

【0102】

本発明には、本明細書に記載の化合物の塩が含まれる。

「塩」又は「医薬的に許容可能な塩」という用語は、式Iの化合物の生物学的有効性及び特性を保持し、生物学的その他で望ましくないものではない塩を表す。医薬的に許容可能な塩基付加塩は、無機及び有機塩基から調製することができる。無機塩基由来の塩には、ほんの一例として、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、及びマグネシウムの塩が含まれる。有機塩基由来の塩には、限定されるものではないが、以下のような第1級、第2級、及び第3級アミンの塩が含まれる。アルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換アルキルアミン、ジ(置換アルキル)アミン、トリ(置換アルキル)アミン、アルケニルアミン、ジアルケニルアミン、トリアルケニルアミン、置換アルケニルアミン、ジ(置換アルケニル)アミン、トリ(置換アルケニル)アミン、シクロアルキルアミン、ジ(シクロアルキル)アミン、トリ(シクロアルキル)アミン、置換シクロアルキルアミン、ジ置換シクロアルキルアミン、トリ置換シクロアルキルアミン、シクロアルケニルアミン、ジ(シクロアルケニル)アミン、トリ(シクロアルケニル)アミン、置換シクロアルケニルアミン、ジ置換シクロアルケニルアミン、トリ置換シクロアルケニルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、トリアリールアミン、ヘテロアリールアミン、ジヘテロアリールアミン、トリヘテロアリールアミン、複素環アミン、ジ複素環アミン、トリ複素環アミン、混合ジ-及びトリ-アミン、ここでアミン上の置換基のうち少なくとも2つは異なっており、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環などから成る群より選択される。2つ又は3つの置換基がアミノ窒素と一緒になって複素環基又はヘテロアリール基を形成するアミンも含まれる。

【0103】

好適なアミンの特定の例としては、ほんの一例として、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ(イソ-プロピル)アミン、トリ(n-プロピル)アミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、トロメタミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、N-アルキルグルコサアミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、N-エチルピペリジンなどが挙げられる。

【0104】

本発明の化合物の塩は、酸付加塩を更に含むことができる。代表的な塩としては、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、エドト酸カルシウム塩、カンシル酸塩、炭酸塩、クラブラン酸塩、クエン酸塩、ジ塩酸塩、エジシル酸塩、estolate、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、glycyllysarsanilate、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトピオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、マレイン酸-カリウム塩、mucate、ナブシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミン、シュウ酸塩、パモ酸塩(エンボン酸)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、カリウム塩、サリチル酸塩、ナトリウム塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、teocate、トシル酸塩、triethiodide、トリメチルアンモニウム、及び吉草酸塩が挙げられる。

【0105】

本明細書において、「有効量」という語句は、例えば研究者又は臨床医によって探索さ

10

20

30

40

50

れる、組織、システム、動物、又はヒトの生物学的又は医学的な反応を引き出す薬物又は医薬品の量を意味する。「治療的有效量」という語句は、そのような量を受けたことがない対応する被験者と比較して、疾患、障害、又は副作用の治療、治癒、予防、又は改善の向上、あるいは疾患又は障害の進行速度の低下をもたらす量を意味する。この語句は、正常な生理的機能の促進に有効な量もその範囲に含む。治療に使用する場合、治療的有效量の本発明の式の化合物及びその塩を原料化学物質として投与することができる。更に、活性成分は医薬組成物として提供することができる。

【0106】

本発明の化合物の治療的有效量は多くの要因に依存する。例えばレシピエントの種、年齢、及び体重、治療を必要とする正確な状態及びその重篤度、製剤の性質及び投与経路は、全て考慮すべき要因である。治療的有效量は最終的に付き添い人又は獣医の裁量であるべきである。とにかく、ヒトを治療するための本発明の化合物の有効量は、一般に、レシピエント（哺乳動物）の体重 1 kg あたり $0.01 \sim 100 \text{ mg}$ / 日の範囲であるべきである。より通常には、有効量は、 $1 \sim 10 \text{ mg} / \text{kg}$ 体重 / 日の範囲であるべきである。したがって、 70 kg の成体哺乳動物の場合、1日あたりの実際の量は通常 $70 \sim 700 \text{ mg}$ である。この量は、1日あたり単回用量で投与しても、1日あたりサブ用量を複数回（例えば2回、3回、4回、5回、又はそれより多く）投与してもよく、合計日用量は同一である。塩の有効量は、本発明の式の化合物それ自体の有効量の一部として決定することができる。類似の用量は、本明細書において言及される他の病状の治療に適当であるはずである。

【0107】

本発明の化合物は、TNF- 活性の阻害剤としての有用性を立証する。1つの態様では、本発明は、TNF- の阻害が望まれる細胞を本発明のTNF- 阻害剤と接触させることを含む、TNF- 活性を阻害する方法を提供する。1つの態様では、TNF- 阻害剤は、細胞においてTNF- と相互作用し、その活性を低下させる。

【0108】

本明細書において、TNF- によって介在されるか又はTNF- によって増幅される1以上の障害、病状、又は疾患について言及し、それらには、TNF- 活性、例えばTNF- の過活性が関連するか又は関与する疾患、及び1) 通常TNF- を発現しない細胞におけるTNF- の発現；2) 活性TNF- を通常有さない細胞によるTNF- 活性；3) 望ましくない細胞増殖をもたらすTNF- の発現増加；又は4) TNF- の構成的活性化をもたらす突然変異に関連してこれらの疾患に付随する病状が含まれる。

【0109】

本発明は、有効量の本発明の式の化合物及びその塩、並びに1以上の医薬的に許容可能な担体、希釈剤、又は賦形剤を含む医薬組成物を更に提供する。本発明の式の化合物はその塩を含めて本明細書に記載するものである。担体、希釈剤、又は賦形剤は、製剤の他の成分と適合性であり、医薬組成物のレシピエントに有害ではないという意味で、許容可能でなければならない。

【0110】

本発明の他の側面によれば、その塩を含む本発明の式の化合物を、1以上の医薬的に許容可能な担体、希釈剤、又は賦形剤と混合することを含む、医薬製剤の調製プロセスも提供される。

【0111】

医薬製剤は、単位用量あたりの活性成分の所定量を含有する単位剤形で提供することができる。そのような単位は、非限定的な例としては、処置される病状、投与経路、患者の年齢、体重、及び状態に応じて $0.5 \text{ mg} \sim 1 \text{ g}$ の本発明の化合物を含有することができる。典型的な単位剤形製剤は、本明細書において先に記載したように、活性成分の日用量又はサブ用量を含有するものであり、あるいはその適当な分画を含有するものである。そのような医薬製剤は、調剤分野において周知の方法によって調製することができる。

【0112】

医薬製剤は、適当な経路、例えば経口（口腔内又は舌下を含む）、直腸、鼻腔、局所（口腔内、舌下、経皮を含む）、腔内、又は非経口（皮下、筋肉内、静脈内、又は皮内を含む）経路による投与に適合させることができる。そのような製剤は、調剤分野において公知の方法によって、例えば活性成分を担体又は賦形剤と組み合わせることによって調製することができる。例として、発明を限定することを意味するものではないが、本発明の化合物が有用であると考えられるいくつかの病状及び障害に関し、いくつかの経路が他よりも好ましいであろう。

【0113】

経口投与に適合させた医薬製剤は、カプセル又は錠剤；粉末又は顆粒；溶液又は懸濁液のような別個の単位として、それぞれ水性液若しくは非水性液；食用の泡若しくはホイップ；又は水中油液体エマルジョン若しくは油中水液体エマルジョンとともに提供することができる。例えば、錠剤又はカプセルの形態での経口投与の場合、活性薬物成分は、経口用で非毒性の医薬的に許容可能なエタノール、グリセロール、水などの不活性担体と組み合わせることができる。一般に、粉末は、化合物を好適な微粒子径の粉末状にし、例えばデンプン又はマンニトールのような食用炭水化物などの適当な医薬担体と混合することによって調製される。香料、保存料、分散剤、及び着色料が存在してもよい。

【0114】

カプセルは、粉末、液体、又は懸濁液の混合物を準備し、ゼラチン又は他の適当な殻物質とともに封入することによって作製される。コロイド状シリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、又は固体ポリエチレングリコールなどの流動促進剤及び潤滑剤を封入前に混合物へ加えることができる。カプセルを摂取するときの医薬の利用可能性を改善するために、アガー-アガー、炭酸カルシウム、又は炭酸ナトリウムなどの崩壊剤又は可溶化剤を加えることもできる。更に、所望の又は必要な場合、好適な結合剤、潤滑剤、崩壊剤、及び着色料を混合物へ組み込むこともできる。好適な結合剤の例としては、デンプン、ゼラチン、グルコース又は - ラクトースなどの天然糖、コーンシロップ、アカシア、トラガカントなどの天然及び合成ゴム、又はアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが挙げられる。

【0115】

これらの剤形に有用な潤滑剤には、例えばオレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが含まれる。崩壊剤には、限定されるものではないが、デンプン、メチルセルロース、アガー、ベントナイト、キサンタンゴムなどが含まれる。

【0116】

錠剤は、例えば粉末混合物を準備し、粒状又はスラグにし、潤滑剤及び崩壊剤を加え、そして錠剤に圧迫することによって処方される。粉末混合物は、好適に粉碎された化合物を希釈剤又は上記塩基と混合することによって調製することができる。任意成分には、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、又はポリビニルピロリドンなどの結合剤、パラフィンなどの溶解抑制剤、第四級塩などの再吸収促進剤、及び/又はベントナイト、カオリン、又はリン酸二カルシウムなどの吸収剤が含まれる。粉末混合物は、シロップ、デンプンペースト、アラビアゴム粘液、又はセルロース性若しくはポリマー性物質の溶液のような結合剤とともに湿潤粒状にし、スクリーンを通して押し付けることができる。粒状化に代わるものとして、粉末混合物は、錠剤機を通すことができ、結果物は不完全に形成されるスラグであり、顆粒に分解される。顆粒は、錠剤形成ダイスへの粘着を妨げるために、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、又はミネラルオイルの添加によって滑らかにすることができる。次に、滑らかにした混合物を錠剤へ圧縮する。本発明の化合物は、自由流動不活性担体と組み合わせ、粒状化又はスラグ化工程を行うことなく直接錠剤へ圧縮することもできる。セラックのシーリングコート、糖又はポリマー性物質のコーティング、及びワックスの光沢コーティングから成る透明な又は不透明な保護コーティングを提供することができる。異なる単位用量を区別するために、これらのコーティン

10

20

30

40

50

グに色素を加えることができる。

【0117】

必要に応じて、経口投与用単位用量製剤をマイクロカプセル化することができる。製剤は、例えば微粒子物質をポリマー、ワックスなどにコーティング又は包埋することによって処方し、放出を延長又は持続させることもできる。

【0118】

溶液、シロップ、及びエリキシルなどの経口輸液は、与えられた分量が所定量の化合物を含有する単位用量剤形に調製することができる。シロップは、例えば好適に風味付けされた水溶液中に化合物を溶解することによって調製することができ、一方、エリキシルは、非毒性アルコール性ビヒクルの使用により調製される。懸濁液は、一般に、化合物を非毒性ビヒクル中に分散させることによって調製することができる。エトキシ化イソステアリルアルコール及びポリオキシエチレンソルビトールエーテルなどの可溶化剤及び乳化剤、保存料、ペパーミントオイルなどの香味用添加物、又は天然甘味料、サッカリン、又は他の人口甘味料などを加えることもできる。

【0119】

医薬溶液製剤に好適な包装は、プラスチック及びガラス容器、用時調製注射器などの非経口用途を意図した全ての認可容器であり得る。1つの態様では、容器はバイアル又はアンプルのような密閉ガラス容器である。密閉ガラスバイアルは密閉ガラス容器の一例である。本発明の態様によれば、本発明の化合物を生理的に許容可能な溶媒中に含み、安定のために適当なpHを有する滅菌注射溶液が密閉ガラス容器中に提供される。本発明の化合物の酸性塩は、それらの遊離塩基カウターパートよりも水溶液に可溶性であり得るが、酸性塩が水溶液に加えられる場合、溶液のpHは投与に好適であるには低すぎるかもしれない。したがって、pHが4.5より上の溶液製剤は、投与前にpHが7より大きい希釈剤溶液と組み合わせることができ、投与される組み合わせ製剤のpHは4.5以上である。1つの態様では、希釈剤溶液は、医薬的に許容可能な水酸化ナトリウムなどの塩基を含み、投与される組み合わせ製剤のpHは5.0～7.0である。溶液を滅菌フィルターに通す前に、例えば先に特定した種類のうち共溶剤、等張剤、安定剤及び保存料などの1以上の追加成分を溶液に加えることができる。

【0120】

局所投与に適合された医薬製剤は、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、粉末、溶液、ペースト、ジェル、スプレー、エアロゾル、又はオイルとして処方することができる。

眼又は他の外部組織、例えば口及び皮膚を治療する場合、製剤は局所用軟膏又はクリームとして適用することができる。軟膏に処方する場合、活性成分はパラフィン系又は水混和性の軟膏基剤とともに使用することができる。あるいは、活性成分は、水中油クリーム基剤又は油中水基剤とともにクリームに処方することができる。眼への局所投与に適合された医薬製剤には、活性成分が好適な担体、特に水性溶媒に溶解又は懸濁している点眼薬が含まれる。

【0121】

口内への局所投与に適合された医薬製剤には、ロゼンジ、トローチ、及び口内洗浄液が含まれる。

担体が固体である鼻腔投与に適合された医薬製剤には、粒径が例えば20～500μmの範囲の粗粉末が含まれる。粉末は、嗅ぎ薬を吸う方法で、即ち鼻に密接させて維持した粉末容器から鼻腔を通した急速な吸入によって投与される。担体が液体である鼻腔用スプレーとして又は点鼻薬としての投与に好適な製剤には、活性成分の水溶液又は油性溶液が含まれる。

【0122】

吸入による投与に適合された医薬製剤には微粒子の粉塵又は霧が含まれ、これらは各種タイプの定量加圧型のエアロゾル、噴霧器、又は吸入器によって作製することができる。

更に、本発明の組成物は、本発明の化合物を直腸投与するための坐薬の形態でもあり得る。これらの組成物は、通常温度では固体であるが直腸温度では液体であるため直腸で融

10

20

30

40

50

解して薬物を放出する好適な非刺激性賦形剤と薬物を混合することによって調製することができる。そのような物質には、例えばココアバター及びポリエチレングリコールが含まれる。直腸投与に適合された医薬製剤は、坐薬又は浣腸剤として提供することができる。

【 0 1 2 3 】

膣内投与に適合された医薬製剤は、ペッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、泡、又はスプレー製剤として提供することができる。

非経口投与に適合された医薬製剤には、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、及び製剤を意図するレシipientの血液と等張にする溶質を含有することができる水性及び非水性滅菌注射液；並びに懸濁剤及び増粘剤を含むことができる水性及び非水性滅菌懸濁液が含まれる。製剤は、単位用量又は複数用量の容器、例えば密閉アンプル及びバイアルで提供することができ、使用直前に滅菌液性担体、例えば注射用滅菌水の添加のみを必要とする凍結乾燥状態で保存することができる。

10

【 0 1 2 4 】

即時調製注射液及び懸濁液は、滅菌粉末、顆粒、及び錠剤から調製することができる。

先に具体的に記載した成分に加えて、製剤は、問題の製剤のタイプを考慮して、当該技術分野において慣用の他の薬剤を含むことができる。例えば経口投与に好適な製剤は、香料又は着色料を含むことができる。

【 0 1 2 5 】

この側面及び以下に更に詳細に記載される更なる態様では、本発明は、被験者において T N F - に介在される障害を治療又は予防するための組み合わせ療法を包含する。組み合わせ療法は、被験者に治療的又は予防的に有効量の本発明の化合物を投与すること、並びに化学療法、放射線療法、遺伝子治療、及び免疫療法を含めた 1 以上の他の療法を含む。

20

【 0 1 2 6 】

本発明の態様では、本発明の化合物を他の治療用化合物と組み合わせて投与してもよい。より詳細には、本発明の化合物は、i) ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、ii) ロイコトリエン生合成阻害剤、iii) COX - 2 選択的阻害剤、iv) スタチン、v) NSAID、vi) M2 / M3 アンタゴニスト、vii) 副腎皮質ステロイド、viii) Hi (ヒスタミン) 受容体アンタゴニスト、ix) 2 - アドレナリン受容体アゴニスト、x) インターフェロン、xi) プロテアーゼ阻害剤、ヘリカーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤、ラムブジンなどのような抗ウイルス薬、xii) ウルソデスオキシコール酸、xiii) グリシルリジン、xiv) ヒト成長因子 (HGF)、又はxv) サラゾスルファピリジン、メサラジンなどのようなアミノサリチル酸と組み合わせて有利に用いることができる。

30

【 0 1 2 7 】

本発明の化合物は、ステロイド、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、非ステロイド抗炎症薬、T N F - 抗体又は他の T N F - 結合タンパク質のような他の慣用の抗炎症剤又は免疫抑制剤、例えばアセチルサリチル酸、ブフェキサマク、ジクロフェナクカリウム、スリンダク、ジクロフェナクナトリウム、ケトロラク トロメタモール、トルメチン、イブプロフェン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、チアプロフェン酸、フルルピプロフェン、メフェナム酸、ニフルミン酸、メクロフェナメート、インドメタシン、プログルメタシン、ケトプロフェン、ナブメトン、パラセタモール、ピロキシカム、テノキシカム、ニメスリド、フェニルブタゾン、トラマドール、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ベクラメタゾン、ブデソニド、フルチカゾン、モメタゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、インフリキシマブ、レフルノミド、エタネルセプト、C P H 8 2、メトトレキサート、スルファサラジン、抗リンパ球免疫グロブリン、抗胸腺細胞免疫グロブリン、アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス薬物、アスコマイシン、ラパマイシン、アダリムマブ、ムロモナブ - C D 3 又は T 細胞機能を調整するアバタセプト、アレファセプト、及びエファリズマブのような他の抗体又は融合タンパク質

40

50

などと組み合わせて使用することもできる。加えて、更に明らかなことは、薬剤は本発明の化合物と組み合わせて有用であるように意図される。

【0128】

上記のように、本発明の化合物は、単独で、又は本発明の他の化合物を含めた他の治療剤と組み合わせて使用することができる。医薬的に活性な薬剤のそのような組み合わせは、一緒に又は別個に投与することができ、別々に投与する場合、投与は、同時に、又はいずれかの順序で連続して行うことができる。化合物又は薬剤の量並びに関連する投与のタイミングは、所望の治療効果を達成するために選択される。その塩を含めた本発明の式の化合物と他の治療剤との組み合わせ投与は：(1)両者の化合物を含む単一医薬組成物；又は(2)それぞれ1つの化合物を含む別個の医薬組成物に付随した投与による組み合わせであり得る。あるいは、組み合わせは別個に連続して投与することができ、その際、1つの治療剤を最初に投与して次に他を投与するか又はその逆である。そのような連続投与は、短時間であっても時間をあけてもよい。本発明の化合物は、各種の障害及び病状の治療に使用することができ、そのようなものとして、本発明の化合物は、それらの障害又は病状の治療又は予防に有用な各種の他の好適な治療剤と組み合わせて使用することができる。

10

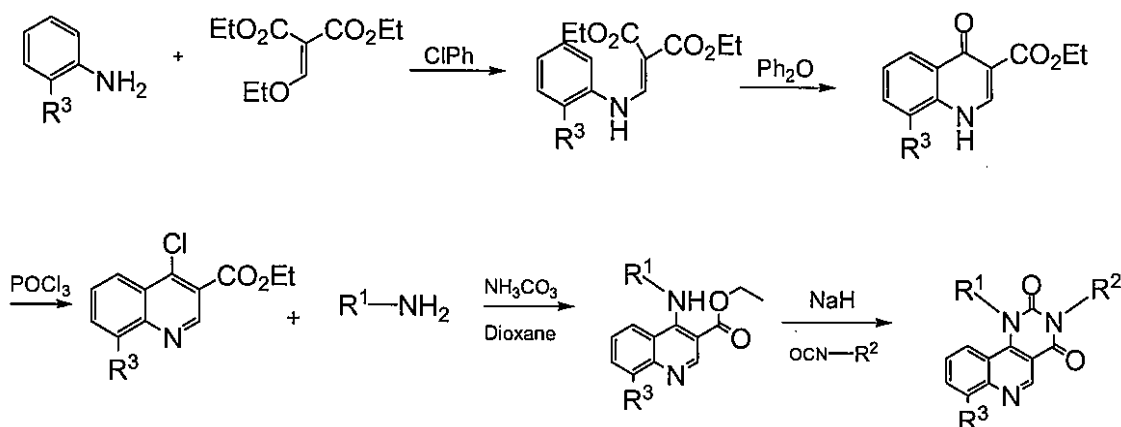
【0129】

本発明の化合物は、周知の標準合成法を含めた各種の方法によって作製することができる。説明に役立つ一般的合成法を、容易に入手可能な出発材料及び試薬を用いる以下の反応スキームに記載する(可変記号は、先に定義した通りであるか定義されている)。これらの反応では、それ自体当業者に公知のものであるが詳細に記載されていない変異体を使用することも可能である。本発明の特定の化合物は実施例で調製される。

20

【0130】

【化16】



30

【0131】

以下に記載の全ての実施例では、合成化学の一般原理にしたがい必要とされる感受性基又は反応性基のための保護基を使用する。保護基は、有機合成の標準法にしたがって取り扱うことができる。これらの基は、化合物合成の便利な段階で、当業者に容易に明らかとなる方法を用いて取り除くことができる。プロセス並びに反応条件及びそれらの実行順序の選択は、本発明の化合物の調製と調和すべきであろう。

40

【0132】

当業者は、立体中心が存在するかどうかを認識するであろう。上記のように、本発明には全ての可能な立体異性体が含まれ、ラセミ化合物だけでなく個々のエナンチオマーも同様に含まれる。化合物が単一エナンチオマーとして望まれる場合、それは、最終産物若しくは便利な中間体の分割又は当該技術分野において公知のキラルクロマトグラフィ法による立体特異的合成によって得ることができる。最終産物、中間体、又は出発材料の分割は、当該技術分野において公知の好適な方法によって影響され得る。

【0133】

50

本発明は、本発明の化合物の調製において中間体として有用な化合物の合成方法も、それらの調製方法とともに提供する。

化合物は、以下の一般的手順に従って調製することができる。これらの反応では、それ自体当業者に公知であるが詳細に記載されていない変異体を使用することができる。当業者に明らかなように、以下の手順における可変置換基の形式及び記号は、本発明の式に使用されるものとは異なるものであり得る。

【 0 1 3 4 】

一般的合成法の記載

一般的手順 A： 4 - クロロ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル類似体の調製

クロロベンゼン (1 5 m L) 中の置換アニリン (5 ミリモル) にジエチルエトキシメチレン - マロネート (5 ミリモル) を加え、 1 4 0 にて 1 2 ~ 1 6 時間攪拌する。反応質量をロータリーエバポレーター上で濃縮乾固し、 POCl_3 (1 5 m L) を加え、反応質量を 1 2 0 にて 1 2 時間攪拌するか、又は 1 5 0 にて電子レンジに 3 0 分間かける。ロータリーエバポレーター上で POCl_3 の大部分を除去した後、重炭酸ナトリウム溶液中の氷のスラリーをゆっくり加え、得られた反応産物を酢酸エチル (2 × 5 0 m L) 中に抽出する。併せた酢酸エチル抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、カラム上で濃縮及び精製し、所望のキノリン誘導体を得る。

【 0 1 3 5 】

以下の 4 - クロロ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル類似体を、上記手順を用いて調製した：

- 4 , 6 - ジクロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル；
- 4 , 7 - ジクロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル；
- 4 - クロロ - 6 - フルオロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル；
- 4 - クロロ - 8 - エチル - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル；
- 4 - クロロ - 8 - プロピル - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル；
- 4 - クロロ - 8 - イソプロピル - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル；及び
- 4 - クロロ - 8 - トリフルオロメトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル。

【 0 1 3 6 】

一般的手順 B： 4 - アルキルアミノ - 又は 4 - アリールアミノ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル類似体の調製

4 - クロロ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル類似体 (1 0 . 0 ミリモル) の無水 THF (5 0 m L) 溶液に、炭酸セシウム (2 0 . 0 ミリモル) 及びアミン (1 . 2 当量、 1 2 . 0 ミリモル) を加える。次に反応混合物を加熱して還流し、 7 0 で 4 時間攪拌する。反応終了後、混合物を水 (1 0 0 m L) に注ぎ、酢酸エチル (2 × 5 0 m L) で抽出し、有機抽出物を併せ、ブライン溶液 (2 × 5 0 m L) で洗浄し、真空で濃縮し、粗生成物を得る。次に濃縮した残渣をヘキサン - 酢酸エチルを用いたシリカゲルクロマトグラフィで精製し、4 - アミノ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル誘導体を得る。

【 0 1 3 7 】

一般的手順 C： 置換 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン及び置換 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - チオン - ケトン誘導体の調製

4 - アミノ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル誘導体 (0 . 5 0 ミリモル) の無水 DMF 溶液 (1 0 m L) に、水素化ナトリウム (4 当量、 2 . 0 ミリモル) を加え、室温で 3 0 分間攪拌する。この溶液に、イソシアネート又はイソチオシアネート (1 . 5 ~ 4 当量、 2 . 0 ミリモル) を加える。得られた反応混合物を室温又は 1 0 0 で 1 8 時間攪拌する。反応終了後、混合物を水 (2 0 m L) に注ぎ、酢酸エチル (2 × 2 5 m L) で抽出する。有機抽出物を併せ、水 (2 × 2 5 m L) 、ブライン (2 × 2 5 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空で濃縮し、粗生成物を得る。次に残渣をジクロロメタン - 酢酸エチルを用いたシリカゲルクロマトグラフィで精製し、所望の 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン又はチオ - ケトン誘導体を得る。

【 0 1 3 8 】

一般的手順 D : エステル加水分解

4 - アルキルアミノ - 又は 4 - アリールアミノ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 5 0 ミリモル) を、 T H F / M e O H (3 m L 、 2 : 1) に溶解し、 1 0 N N a O H 水溶液 (0 . 1 5 m L 、 1 . 5 ミリモル) を加える。 6 0 ° で 1 時間攪拌後、反応質量を濃縮乾固し、ジオキサン中の 4 N H C l で酸化し、そして濃縮乾固する。この固体にジクロロメタン及び硫酸ナトリウム中の 1 0 % メタノールを加える。溶液を室温で攪拌し、ろ紙でろ過し、ジクロロメタン中の 1 0 % メタノールで洗浄する。併せたる液を濃縮乾固して酸を得る。

【 0 1 3 9 】

一般的手順 E : アミドの調製

4 - アルキルアミノ - 又は 4 - アリールアミノ - キノリン - 3 - カルボン酸類似体 (0 . 5 ミリモル) 及びジイソプロピルエチルアミン (2 . 5 ミリモル) を D M F (1 m L) に溶解し、 H B T U (0 . 6 ミリモル) をその溶液に加える。 1 5 ~ 3 0 分攪拌後、アミン (0 . 6 5 ミリモル) を加えて 3 0 分間攪拌する。反応混合物を水で希釈し、生成物を酢酸エチル (2 x 1 0 m L) 中に抽出する。併せた酢酸エチル抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、アミドを得る。

【 0 1 4 0 】

一般的手順 F : 置換 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオンの調製

無水 T H F (又は無水 D M F) 中のアミド (0 . 5 ミリモル) に N a H (2 . 0 ミリモル) を加え、 6 0 ° にて 3 0 分間攪拌する。クロロギ酸メチル (1 . 0 ミリモル) をゆっくり加え、 6 0 ° にて 2 4 時間攪拌を続ける。反応質量を室温まで冷却し、水とともに過剰の N a H で急冷し、水で希釈し、酢酸エチル (2 x 2 0 m L) 中に抽出する。併せた酢酸エチル抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、シリカゲルカラムで濃縮及び精製し、所望の置換 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオンを得る。

【 0 1 4 1 】

一般的手順 G : カルバミン酸 t e r t - ブチルの除去

D C M - M e O H (4 : 1 、 1 m L) 中のカルバミン酸 (1 ミリモル) 攪拌溶液に、ジオキサン (5 m L) 中の 4 N H C l を加える。反応物を室温で 3 0 分間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を真空下で乾燥させて生成物を得る。

【 0 1 4 2 】

一般的手順 H : アミド、スルホンアミド、スルファミド、尿素、及びカルバミン酸塩の調製

D C M (1 m L) 中のアミン (1 ミリモル) 攪拌溶液に 0 ° にてトリエチルアミン (3 ミリモル) を加え、その後、酸塩化物又は塩化スルホニル又は塩化スルファミル又はクロロギ酸塩又はイソシアネート (1 . 2 ~ 1 . 5 ミリモル) を N₂ 雰囲気下で加える。得られた反応物を室温で 2 時間攪拌する。反応混合物を D C M (1 0 m L) で希釈し、水 (2 x 5 m L) で洗浄し、 N a₂ S O₄ で乾燥し、減圧下で濃縮する。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで精製する。

【 0 1 4 3 】

一般的手順 I : エステルの酸触媒加水分解

エステル (1 ミリモル) にジオキサン (2 m L) 及び水 (0 . 5 m L) 中の 4 N H C l を加え、 6 0 ° にて 1 2 時間攪拌する。反応混合物を濃縮し、トルエンと 3 回共沸させる。得られた粗生成物を小さなシリカゲル床でろ過し、所望の酸を得る。

【 0 1 4 4 】

一般的手順 J : スルフィドからスルホンへの酸化

スルフィド (0 . 1 ミリモル) のジクロロメタン (D C M) (5 m L) 溶液に、 0 ° にて過酢酸 (1 5 μ l 、 0 . 2 ミリモル、 2 . 0 当量) を加え、反応混合物を 3 0 分間攪拌しながら室温までゆっくり温める。反応が完了次第、混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶

10

20

30

40

50

液 (1 0 m L) へ注ぎ、D C M (2 × 2 5 m L) で抽出する。有機抽出物を併せ、ブライン (1 × 2 5 m L) で洗浄し、減圧下で濃縮する。次に残渣を D C M : E t O A c を用いたシリカゲルクロマトグラフィで精製し、所望のスルホンを得る。

【 0 1 4 5 】

一般的手順 K : 環化

D M S O (5 m L) 中のアミノ - エステル (1 ミリモル) にイソシアネート (2 ミリモル) を加え、内容物を 1 0 0 にて 4 時間加熱した。室温まで冷却し、メタノール (1 0 m L) を加え、濃縮した。残渣に D B U (1 ミリモル) を加え、6 0 にて 1 0 分間加熱した。反応質量を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチル (2 × 2 0 m L) 中に抽出した。併せた酢酸エチル抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルカラムで濃縮及び精製し、所望の置換 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオンを得た。

10

実施例

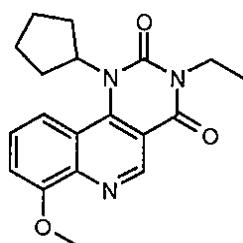
【実施例 1】

【 0 1 4 6 】

1 - シクロペンチル - 3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 1 4 7 】

【化 1 7】



20

【 0 1 4 8 】

4 - クロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 . 6 5 g 、 1 0 . 0 ミリモル) を、一般的手順 B に類似の方法の後で、シクロペンチルアミン (1 . 0 6 g 、 1 . 2 当量、 1 2 . 0 ミリモル) で処理し、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 . 9 g) を得た。得られたアミノ - エステル (0 . 5 ミリモル) を、一般的手順 C に従い、イソシアン酸エチル (2 . 0 ミリモル) との反応に付し、1 - シクロペンチル - 3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (8 3 m g) を得た。L C M S : m / z 3 4 0 [M + 1] ⁺ . ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 9 . 4 3 (s , 1 H) , 7 . 7 8 (d , 1 H) , 7 . 5 5 (t , 1 H) , 7 . 2 0 (d , 1 H) , 4 . 9 9 (p , 1 H) , 4 . 1 3 (s , 3 H) , 4 . 1 1 (q , 2 H) , 2 . 4 2 (m , 2 H) , 2 . 0 6 (m , 4 H) , 1 . 6 2 (m , 2 H) , 及び 1 . 3 2 (t , 3 H) p p m .

30

【実施例 2】

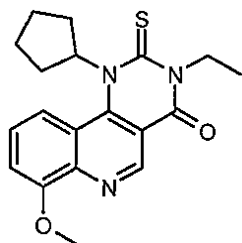
【 0 1 4 9 】

1 - シクロペンチル - 3 - エチル - 7 - メトキシ - 2 - チオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 4 - オン

40

【 0 1 5 0 】

【化 18】



【0151】

一般的手順Cと類似の手順の後で、4-シクロペンチルアミノ-8-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル(0.10ミリモル)(実施例1に記載のように調製)及びイソチオシアン酸エチル(0.4ミリモル)から、1-シクロペンチル-3-エチル-7-メトキシ-2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-4-オン(12mg)を調製した。LCMS: m/z 356 $[M+1]^+$ 。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): 9.50(s, 1H), 7.74(d, 1H), 7.53(t, 1H), 7.21(d, 1H), 5.03(p, 1H), 4.09(s, 3H), 4.07(q, 2H), 2.42(m, 2H), 2.08(m, 4H), 1.64(m, 2H), 及び1.34(t, 3H)。

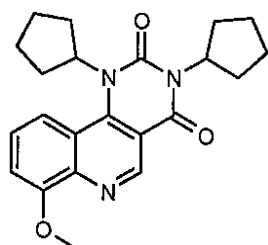
【実施例3】

【0152】

1,3-ジシクロペンチル-7-メトキシ-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン

【0153】

【化19】



【0154】

一般的手順Cの後で、4-シクロペンチルアミノ-8-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル(0.10ミリモル)及びイソシアン酸シクロペンチル(0.4ミリモル)から、1,3-ジシクロペンチル-7-メトキシ-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン(17mg)を調製した。LCMS: m/z 380 $[M+1]^+$ 。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): 9.51(s, 1H), 7.82(d, 1H), 7.62(t, 1H), 7.28(d, 1H), 5.34(m, 1H), 4.98(m, 1H), 4.15(s, 3H), 3.95(m, 4H), 2.38(m, 2H), 2.12(m, 2H), 1.93-1.98(m, 2H), 1.58-1.69(m, 4H), 及び1.38(m, 2H) ppm。

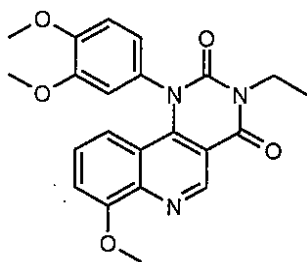
【実施例4】

【0155】

1-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-エチル-7-メトキシ-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン

【0156】

【化 20】



【0157】

一般的手順Bの後で、4-クロロ-8-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル(89mg、0.3ミリモル)を、3,4-ジメトキシ-アニリンで処理し、4-(3,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)-8-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル(103mg)を得た。こうして得られたアミノ-エステル(38mg、0.1ミリモル)を、一般的手順Cに従い、イソシアン酸エチル(0.5ミリモル)との反応に付し、1-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-エチル-7-メトキシ-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン(23mg)を得た。LCMS:m/z 408[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 9.64(s, 1H), 7.11(m, 2H), 7.00(s, 1H), 6.91(m, 2H), 6.60(s, 1H), 4.20(q, 2H), 4.09(s, 3H), 3.99(s, 3H), 3.86(s, 3H), 及び1.37(t, 3H)ppm.

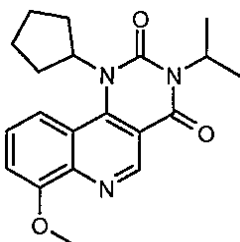
【実施例5】

【0158】

1-シクロペンチル-3-イソプロピル-7-メトキシ-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン

【0159】

【化 21】



【0160】

一般的手順Cの後で、4-シクロペンチルアミノ-8-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル(0.10ミリモル)及びイソシアン酸イソプロピル(0.4ミリモル)から、1-シクロペンチル-3-イソプロピル-7-メトキシ-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン(19mg)を調製した。LCMS:m/z 354[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 9.45(s, 1H), 7.78(d, 1H), 7.57(t, 1H), 7.24(d, 1H), 5.21(p, 1H), 4.93(m, 1H), 4.14(s, 3H), 3.83(m, 2H), 2.38(m, 2H), 2.08(m, 4H), 及び1.15(d, 6H)ppm.

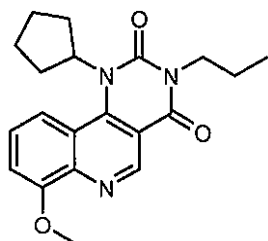
【実施例6】

【0161】

1-シクロペンチル-7-メトキシ-3-プロピル-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン

【0162】

【化 2 2】



【0163】

一般的手順Cの後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0.10ミリモル) 及びイソシアン酸プロピル (0.4ミリモル) から、1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - プロピル - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (14mg) を調製した。LCMS: m/z 354 [M+1]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 9.49 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.03 (t, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.09 (m, 4H), 1.76 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 及び 1.16 (t, 3H) ppm.

10

【実施例 7】

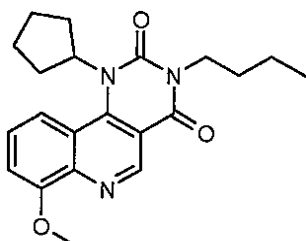
【0164】

3 - ブチル - 1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン

20

【0165】

【化 2 3】



30

【0166】

一般的手順Cの後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0.10ミリモル) 及びイソシアン酸ブチル (0.4ミリモル) から、3 - ブチル - 1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (26mg) を調製した。LCMS: m/z 368 [M+1]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 9.47 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.99 (p, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.06 (t, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.08 (m, 4H), 1.69 (m, 4H), 1.44 (q, 2H), 0.97 (t, 3H) ppm.

40

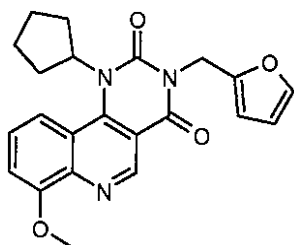
【実施例 8】

【0167】

1 - シクロペンチル - 3 - フラン - 2 - イルメチル - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン

【0168】

【化 2 4】



【 0 1 6 9】

一般的手順 C の後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 1 0 ミリモル) 及びイソシアン酸 (2 - フリル) メチル (0 . 4 ミリモル) から、1 - シクロペンチル - 3 - フラン - 2 - イルメチル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (2 1 m g) を調製した。LCMS : m/z 392 [$M+1$]⁺。¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) : 9 . 45 (s , 1 H) , 7 . 78 (d , 1 H) , 7 . 57 (t , 1 H) , 7 . 32 (d , 1 H) , 7 . 24 (d , 1 H) , 6 . 30 (d , 1 H) , 6 . 18 (d , 1 H) , 5 . 04 (p , 1 H) , 4 . 33 (s , 2 H) , 4 . 12 (s , 3 H) , 2 . 40 (m , 2 H) , 2 . 11 (m , 4 H) , 及び 1 . 16 (m , 2 H) ppm .

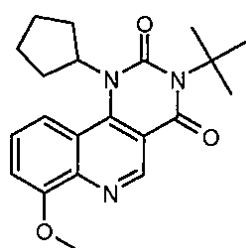
【実施例 9】

【 0 1 7 0】

3 - tert - ブチル - 1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 1 7 1】

【化 2 5】



【 0 1 7 2】

一般的手順 C の後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 1 0 ミリモル) 及びイソシアン酸 tert - ブチル (0 . 4 ミリモル) から、3 - tert - ブチル - 1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (1 8 m g) を調製した。LCMS : m/z 368 [$M+1$]⁺。

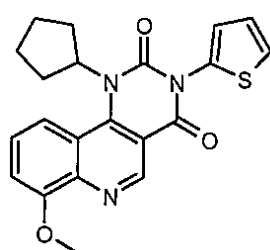
【実施例 10】

【 0 1 7 3】

1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - チオフェン - 2 - イル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 1 7 4】

【化 2 6】



10

20

30

40

50

【 0 1 7 5 】

一般的手順Cの後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 1 0 ミリモル) 及び 2 - イソシアナトチオフェン (0 . 4 ミリモル) から、1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - チオフェン - 2 - イル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (1 9 m g) を調製した。LCMS : m/z 394 [M + 1] ⁺。

【実施例 1 1】

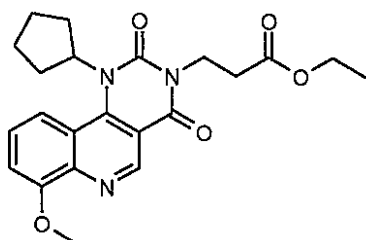
【 0 1 7 6 】

3 - (1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 3 - イル) - プロピオン酸エチルエステル

10

【 0 1 7 7 】

【化 2 7】



【 0 1 7 8 】

20

一般的手順Cの後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 1 0 ミリモル) 及び 3 - イソシアナト - プロピオン酸エチルエステル (0 . 4 ミリモル) から、4 - (1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 3 - イル) - プロピオン酸エチルエステル (2 4 m g) を調製した。LCMS : m/z 412 [M + 1] ⁺。

【実施例 1 2】

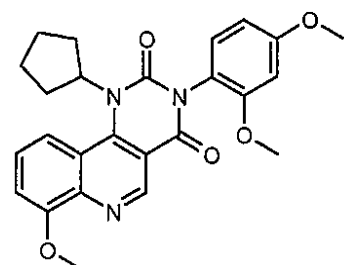
【 0 1 7 9 】

1 - シクロペンチル - 3 - (2 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

30

【 0 1 8 0 】

【化 2 8】



40

【 0 1 8 1 】

一般的手順Cの後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 1 0 ミリモル) 及びイソシアン酸 2 , 4 - ジメトキシフェニル (0 . 4 ミリモル) から、1 - シクロペンチル - 3 - (2 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (2 5 m g) を調製した。LCMS : m/z 448 [M + 1] ⁺。

【実施例 1 3】

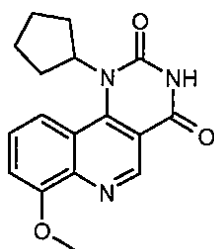
【 0 1 8 2 】

1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

50

【 0 1 8 3 】

【 化 2 9 】



【 0 1 8 4 】

10

3 - tert - ブチル - 1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (18 mg、0 . 05 ミリモル) から、DCM (1 mL) 中のトリフルオロ酢酸 (20 μ L) の処理により、1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (8 mg) を調製した。LCMS : m / z 312 [M + 1] ⁺。

【 実施例 1 4 】

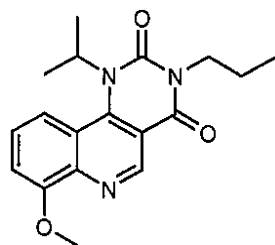
【 0 1 8 5 】

1 - イソプロピル - 7 - メトキシ - 3 - プロピル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 1 8 6 】

20

【 化 3 0 】



【 0 1 8 7 】

一般的手順Cの後で、4 - イソプロピルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (60 mg、0 . 20 ミリモル) 及びイソシアン酸 n - プロピル (1 . 0 ミリモル) から、1 - イソプロピル - 7 - メトキシ - 3 - プロピル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (23 mg) を調製した。LCMS : m / z 328 [M + 1] ⁺。

30

【 実施例 1 5 】

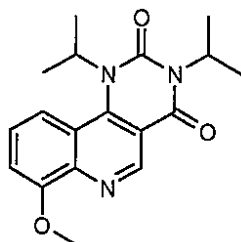
【 0 1 8 8 】

1 , 3 - ジイソプロピル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 1 8 9 】

【 化 3 1 】

40



【 0 1 9 0 】

一般的手順Cの後で、4 - イソプロピルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (59 . 6 mg、0 . 20 ミリモル) 及びイソシアン酸イソプロピル

50

(1 . 0 ミリモル) から、 1 , 3 - ジイソプロピル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (2 1 m g) を調製した。 L C M S : m / z 3 2 8 [M + 1] ⁺。

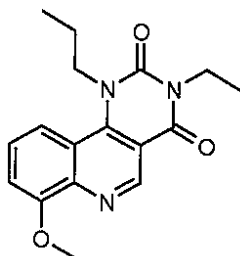
【実施例 1 6】

【 0 1 9 1】

3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 - プロピル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 1 9 2】

【化 3 2】



【 0 1 9 3】

一般的手順 B の後で、 4 - クロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 5 0 m g 、 0 . 9 4 ミリモル) を、 1 - アミノプロパンで処理し、 8 - メトキシ - 4 - プロピルアミノ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 6 0 m g) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般的手順 D を用いて、定量的収率で対応する酸に加水分解し、次に一般的手順 E の後で、 8 - メトキシ - 4 - プロピルアミノ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルアミド (2 0 0 m g) に転換した。上記エチルアミド (0 . 7 0 ミリモル) を、一般的手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、 3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 - プロピル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (2 6 m g) を得た。 L C M S : m / z 3 1 4 [M + 1] ⁺。

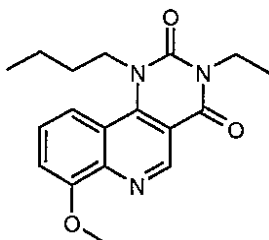
【実施例 1 7】

【 0 1 9 4】

1 - ブチル - 3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 1 9 5】

【化 3 3】



【 0 1 9 6】

一般的手順 B の後で、 4 - クロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (3 0 0 m g 、 1 . 1 3 ミリモル) を、 1 - アミノブタンで処理し、 4 - ブチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 9 5 m g) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般的手順 D を用いて、定量的収率で対応する酸に加水分解し、次に一般的手順 E の後で、対応するエチルアミド (2 2 0 m g) へ転換した。上記エチルアミド (0 . 7 3 ミリモル) を、一般的手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、 1 - ブチル - 3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (7 0 m g) を得た。 L C M S : m / z 3 2 8 [M + 1] ⁺。

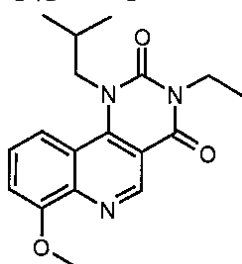
【実施例 1 8】

【 0 1 9 7 】

3 - エチル - 1 - イソブチル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン
- 2 , 4 - ジオン

【 0 1 9 8 】

【 化 3 4 】



10

【 0 1 9 9 】

一般的手順 B の後で、4 - クロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (3 0 0 m g 、 1 . 1 3 ミリモル) を、イソブチルアミンで処理し、4 - イソブチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 8 0 m g) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般的手順 D を用いて、定量的収率で対応する酸に加水分解し、次に一般的手順 E の後で、対応するエチルアミド (1 8 0 m g) へ転換した。上記エチルアミド (0 . 6 ミリモル) を、一般的手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、3 - エチル - 1 - イソブチル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (2 2 m g) を得た。LCMS : m / z 3 2 8 [M + 1] ⁺。

20

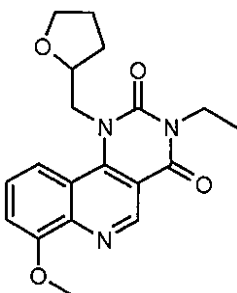
【 実施例 1 9 】

【 0 2 0 0 】

3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - 1 H -
ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 2 0 1 】

【 化 3 5 】



30

【 0 2 0 2 】

一般的手順 B の後で、4 - クロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (3 0 0 m g 、 1 . 1 3 ミリモル) を、フルフリルアミンで処理し、8 - メトキシ - 4 - [(テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - アミノ] - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 8 0 m g) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般的手順 D を用いて、定量的収率で対応する酸へ加水分解し、次に一般的手順 E の後で、対応するエチルアミド (2 2 0 m g) へ転換した。上記エチルアミド (0 . 6 7 ミリモル) を、一般的手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (3 0 m g) を得た。LCMS : m / z 3 5 6 [M + 1] ⁺。

40

【 実施例 2 0 】

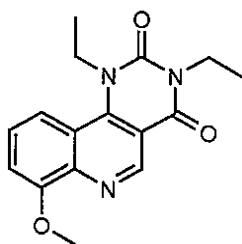
【 0 2 0 3 】

1 , 3 - ジエチル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 -
ジオン

50

【 0 2 0 4 】

【 化 3 6 】



【 0 2 0 5 】

一般的手順 B の後で、4 - クロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (3 0 0 m g 、 1 . 1 3 ミリモル) を、エチルアミンで処理し、4 - エチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 2 0 m g) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般的手順 D を用いて、定量的収率で対応する酸へ加水分解し、次に一般的手順 E の後で、対応するエチルアミド (1 8 0 m g) へ転換した。上記エチルアミド (0 . 6 5 ミリモル) を、一般的手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、1 , 3 - ジエチル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (2 0 m g) を得た。LCMS : m/z 300 [$M+1$]⁺。LCMS : m/z 300 [$M+1$]⁺。¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) : 9 . 4 8 (s , 1 H) , 7 . 8 7 (d , 1 H) , 7 . 5 6 (t , 1 H) , 7 . 2 2 (d , 1 H) , 4 . 4 2 (q , 2 H) , 4 . 1 6 (q , 2 H) , 4 . 1 2 (s , 3 H) , 1 . 7 3 (t , 3 H) , 及び 1 . 3 3 (t , 3 H) ppm .

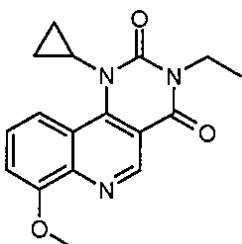
【 実施例 2 1 】

【 0 2 0 6 】

1 - シクロプロピル - 3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 2 0 7 】

【 化 3 7 】



【 0 2 0 8 】

一般的手順 B の後で、4 - クロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (3 0 0 m g 、 1 . 1 3 ミリモル) を、シクロプロピルアミンで処理し、4 - シクロプロピルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 0 0 m g) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般的手順 D を用いて、定量的収率で対応する酸へ加水分解し、次に一般的手順 E の後で、対応するエチルアミド (1 7 0 m g) へ転換した。上記エチルアミド (0 . 6 ミリモル) を、一般的手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、1 - シクロプロピル - 3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (1 5 m g) を得た。LCMS : m/z 312 [$M+1$]⁺。

【 実施例 2 2 】

【 0 2 0 9 】

1 - シクロブチル - 3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 2 1 0 】

10

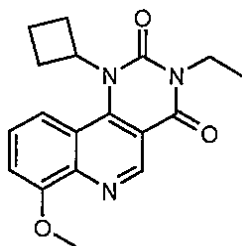
20

30

40

50

【化 38】



【0211】

一般的手順 B の後で、4 - クロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (300 mg、1.13 ミリモル) を、シクロブチルアミンで処理し、4 - シクロブチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (240 mg) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般的手順 D を用いて、対応する酸へ加水分解し、次に一般的手順 E の後で、対応するエチルアミド (170 mg) へ転換した。

10

【0212】

上記エチルアミド (0.60 ミリモル) を、一般的手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、1 - シクロブチル - 3 - エチル - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (20 mg) を得た。LCMS: m/z 312 $[M+1]^+$ 。

【実施例 23】

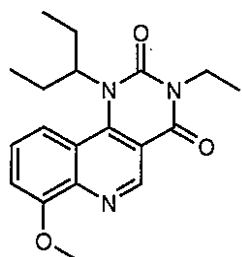
20

【0213】

3 - エチル - 1 - (1 - エチル - プロピル) - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン

【0214】

【化 39】



30

【0215】

一般的手順 B の後で、4 - クロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (250 mg、0.94 ミリモル) を、1 - エチル - プロピルアミンで処理し、4 - (1 - エチル - プロピルアミノ) - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (240 mg) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般的手順 D を用いて、定量的収率で対応する酸に加水分解し、次に一般的手順 E の後で、対応するエチルアミド (160 mg) に転換した。

【0216】

40

上記エチルアミド (0.51 ミリモル) を、一般的手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、3 - エチル - 1 - (1 - エチル - プロピル) - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (15 mg) を得た。LCMS: m/z 342 $[M+1]^+$ 。

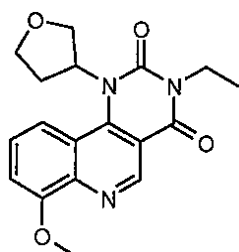
【実施例 24】

【0217】

3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン

【0218】

【化 4 0】



【 0 2 1 9】

一般的手順 B の後で、4 - クロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (3 0 0 m g 、 1 . 1 3 ミリモル) を、テトラヒドロ - フラン - 3 - イルアミンで処理し、8 - メトキシ - 4 - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イルアミノ) - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 7 5 m g) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般の手順 D を用いて、定量的収率で対応する酸へ加水分解し、次に一般の手順 E の後で、対応するエチルアミド (1 9 0 m g) へ転換した。上記エチルアミド (0 . 6 ミリモル) を、一般の手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (1 0 m g) を得た。LCMS : m/z 342 [$M + 1$]⁺。

10

【実施例 2 5】

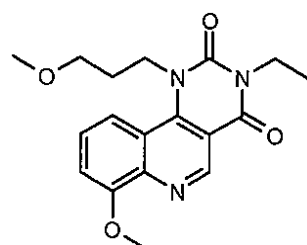
【 0 2 2 0】

3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 - (3 - メトキシ - プロピル) - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

20

【 0 2 2 1】

【化 4 1】



30

【 0 2 2 2】

一般的手順 B の後で、4 - クロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 5 0 m g 、 0 . 9 4 ミリモル) を、3 - メトキシ - プロピルアミンで処理し、8 - メトキシ - 4 - (3 - メトキシ - プロピル - アミノ) - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 6 0 m g) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般の手順 D を用いて、定量的収率で対応する酸へ加水分解し、次に一般の手順 E の後で、対応するエチルアミド (1 8 0 m g) へ転換した。上記エチルアミド (0 . 5 7 ミリモル) を、一般の手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 - (3 - メトキシ - プロピル) - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (3 5 m g) を得た。LCMS : m/z 344 [$M + 1$]⁺。

40

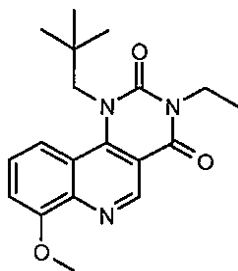
【実施例 2 6】

【 0 2 2 3】

1 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - 3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 2 2 4】

【化 4 2】



【 0 2 2 5】

10

一般的手順 B の後で、4 - クロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (250 mg、0.94 ミリモル) を、2, 2 - ジメチル - プロピルアミンで処理し、4 - (2, 2 - ジメチル - プロピルアミノ) - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (220 mg) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般的手順 D を用いて、定量的収率で対応する酸へ加水分解し、次に一般的手順 E の後で、対応するエチルアミド (160 mg) へ転換した。上記エチルアミド (0.50 ミリモル) を、一般的手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、1 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - 3 - エチル - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (5 mg) を得た。LCMS: m/z 342 [M + 1]⁺。

【実施例 27】

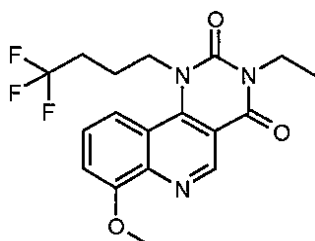
20

【 0 2 2 6】

3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチル) - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン

【 0 2 2 7】

【化 4 3】



30

【 0 2 2 8】

一般的手順 B の後で、4 - クロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (250 mg、0.94 ミリモル) を、4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチルアミンで処理し、8 - メトキシ - 4 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチルアミノ) - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (210 mg) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般的手順 D を用いて、定量的手順で対応する酸へ加水分解し、次に一般的手順 E の後で、対応するエチルアミド (170 mg) に転換した。上記エチルアミド (0.48 ミリモル) を、一般的手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチル) - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (70 mg) を得た。LCMS: m/z 382 [M + 1]⁺。

40

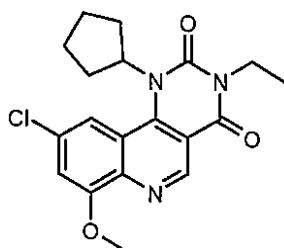
【実施例 28】

【 0 2 2 9】

9 - クロロ - 1 - シクロペンチル - 3 - エチル - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン

【 0 2 3 0】

【化 4 4】



【 0 2 3 1】

一般的手順 B の後で、4, 6 - ジクロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (250 mg、0.83 ミリモル) を、シクロペンチルアミンで処理し、6 - クロロ - 4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (240 mg) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般的手順 D を用いて、定量的収率で対応する酸へ加水分解し、次に一般的手順 E の後で、対応するエチルアミド (170 mg) へ転換した。

10

【 0 2 3 2】

上記エチルアミド (0.49 ミリモル) を、一般的手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、9 - クロロ - 1 - シクロペンチル - 3 - エチル - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (15 mg) を得た。LCMS: m/z 374 [M + 1]⁺。

20

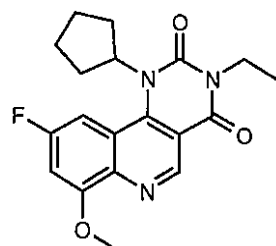
【実施例 29】

【 0 2 3 3】

1 - シクロペンチル - 3 - エチル - 9 - フルオロ - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン

【 0 2 3 4】

【化 4 5】



30

【 0 2 3 5】

一般的手順 B の後で、4 - クロロ - 6 - フルオロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (250 mg、0.89 ミリモル) を、シクロペンチルアミンで処理し、4 - シクロペンチルアミノ - 6 - フルオロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (200 mg) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般的手順 D を用いて、定量的収率で対応する酸へ加水分解し、次に一般的手順 E の後で、対応するエチルアミド (140 mg) へ転換した。上記エチルアミド (0.42 ミリモル) を、一般的手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、1 - シクロペンチル - 3 - エチル - 9 - フルオロ - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (13 mg) を得た。LCMS: m/z 358 [M + 1]⁺。

40

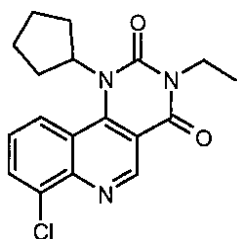
【実施例 30】

【 0 2 3 6】

7 - クロロ - 1 - シクロペンチル - 3 - エチル - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン

【 0 2 3 7】

【化 4 6】



【 0 2 3 8】

一般的手順 B の後で、4, 8 - ジクロロ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (250 mg、0.93 ミリモル) を、シクロペンチルアミンで処理し、8 - クロロ - 4 - シクロペンチルアミノ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (220 mg) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般的手順 D を用いて、定量的収率で対応する酸へ加水分解し、次に一般的手順 E の後で、対応するエチルアミド (165 mg) へ転換した。

10

【 0 2 3 9】

上記エチルアミド (0.52 ミリモル) を、一般的手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、7 - クロロ - 1 - シクロペンチル - 3 - エチル - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (15 mg) を得た。LCMS : m/z 344 [M + 1]⁺。

20

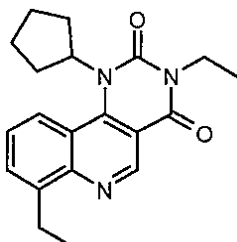
【実施例 3 1】

【 0 2 4 0】

1 - シクロペンチル - 3, 7 - ジエチル - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン

【 0 2 4 1】

【化 4 7】



30

【 0 2 4 2】

一般的手順 B の後で、4 - クロロ - 8 - エチル - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (250 mg、0.95 ミリモル) を、シクロペンチルアミンで処理し、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - エチル - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (250 mg) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般的手順 D を用いて、定量的収率で対応する酸へ加水分解し、次に一般的手順 E の後で、対応するエチルアミド (180 mg) へ転換した。

40

【 0 2 4 3】

上記エチルアミド (0.58 ミリモル) を、一般的手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、1 - シクロペンチル - 3, 7 - ジエチル - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (20 mg) を得た。LCMS : m/z 338 [M + 1]⁺。

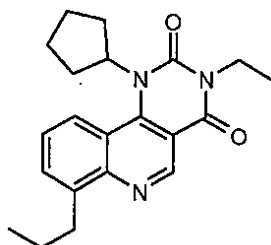
【実施例 3 2】

【 0 2 4 4】

1 - シクロペンチル - 3 - エチル - 7 - プロピル - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン

【 0 2 4 5】

【化 4 8】



【0 2 4 6】

一般的手順 B の後で、4 - クロロ - 8 - プロピル - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 5 0 m g , 0 . 9 ミリモル) を、シクロペンチルアミンで処理し、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - プロピル - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 6 0 m g) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般的手順 D を用いて、対応する酸へ加水分解し、次に一般的手順 E の後で、対応するエチルアミド (1 7 0 m g) へ転換した。

10

【0 2 4 7】

上記エチルアミド (0 . 5 2 ミリモル) を、一般的手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、1 - シクロペンチル - 3 - エチル - 7 - プロピル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (2 5 m g) を得た。LCMS : m / z 3 5 2 [M + 1] ⁺。

20

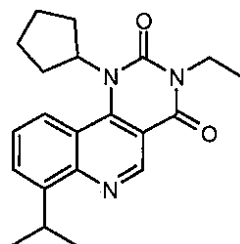
【実施例 3 3】

【0 2 4 8】

1 - シクロペンチル - 3 - エチル - 7 - イソプロピル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c]
キノリン - 2 , 4 - ジオン

【0 2 4 9】

【化 4 9】



30

【0 2 5 0】

一般的手順 B の後で、4 - クロロ - 8 - イソプロピル - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 5 0 m g , 0 . 9 ミリモル) を、シクロペンチルアミンで処理し、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - イソプロピル - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 4 0 m g) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般的手順 D を用いて、対応する酸へ加水分解し、次に一般的手順 E の後で、対応するエチルアミド (1 6 5 m g) へ転換した。

40

【0 2 5 1】

上記エチルアミド (0 . 5 2 ミリモル) を、一般的手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、1 - シクロペンチル - 3 - エチル - 7 - イソプロピル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (3 0 m g) を得た。LCMS : m / z 3 5 2 [M + 1] ⁺。

【実施例 3 4】

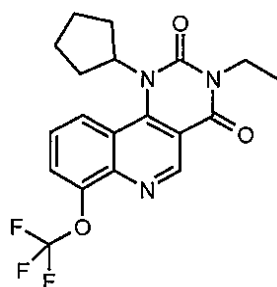
【0 2 5 2】

1 - シクロペンチル - 3 - エチル - 7 - トリフルオロメトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c]
キノリン - 2 , 4 - ジオン

【0 2 5 3】

50

【化 5 0】



【 0 2 5 4】

10

一般的手順 B の後で、4 - クロロ - 8 - トリフルオロメトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 5 0 m g 、 0 . 9 4 ミリモル) を、シクロペンチルアミンで処理し、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - トリフルオロメトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 2 0 m g) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般的手順 D を用いて、対応する酸へ加水分解し、次に一般的手順 E の後で、対応するエチルアミド (1 8 0 m g) に転換した。上記エチルアミド (0 . 5 4 ミリモル) を、一般的手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、1 - シクロペンチル - 3 - エチル - 7 - トリフルオロメトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (6 0 m g) を得た。LCMS : m / z 3 9 4 [M + 1] ⁺。

【実施例 3 5】

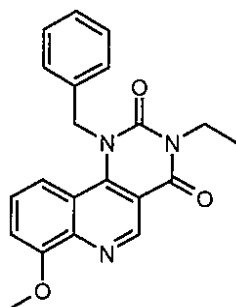
20

【 0 2 5 5】

1 - ベンジル - 3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 2 5 6】

【化 5 1】



30

【 0 2 5 7】

一般的手順 B の後で、4 - クロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 5 0 m g 、 0 . 9 4 ミリモル) を、ベンジルアミンで処理し、4 - ベンジルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 2 0 m g) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般的手順 D を用いて、対応する酸へ加水分解し、次に一般的手順 E の後で、対応するエチルアミド (1 8 0 m g) へ転換した。上記エチルアミド (0 . 5 4 ミリモル) を、一般的手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、1 - ベンジル - 3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (6 0 m g) を得た。LCMS : m / z 3 6 2 [M + 1] ⁺。

40

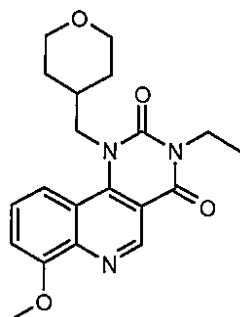
【実施例 3 6】

【 0 2 5 8】

3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 2 5 9】

【化 5 2】



10

【0 2 6 0】

一般的手順 B の後で、4 - クロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (265 mg、1.0 ミリモル) を、C - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - メチルアミン (1.5 ミリモル) で処理し、8 - メトキシ - 4 - [(テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - アミノ] - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (324 mg) を得た。一般的手順 C の後で、8 - メトキシ - 4 - [(テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - アミノ] - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0.10 ミリモル) 及びイソシアン酸エチル (0.4 ミリモル) から、3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (19 mg) を調製した。LCMS: m/z 370 $[M+1]^+$ 。

20

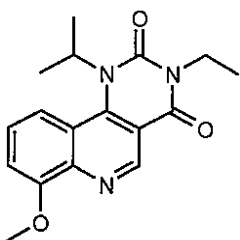
【実施例 3 7】

【0 2 6 1】

3 - エチル - 1 - イソプロピル - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン

【0 2 6 2】

【化 5 3】



30

【0 2 6 3】

一般的手順 B の後で、4 - クロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (267 mg、1.0 ミリモル) を、イソプロピルアミン (1.5 ミリモル) で処理し、4 - イソプロピルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (256 mg) を得た。一般的手順 C の後で、4 - イソプロピルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0.10 ミリモル) 及びイソシアン酸エチル (0.4 ミリモル) から、3 - エチル - 1 - イソプロピル - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (14 mg) を調製した。LCMS: m/z 314 $[M+1]^+$ 。

40

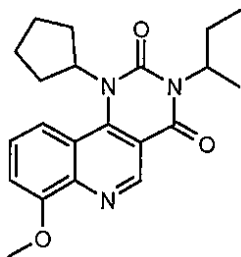
【実施例 3 8】

【0 2 6 4】

3 - sec - ブチル - 1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン

【0 2 6 5】

【化 5 4】



【0 2 6 6】

一般的手順Cの後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 1 0 ミリモル) 及びイソシアン酸 2 - ブチル (0 . 4 ミリモル) から、3 - sec - ブチル - 1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (2 5 m g) を調製した。LCMS : m / z 3 6 8 [M + 1]⁺。

10

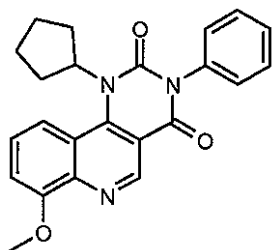
【実施例 3 9】

【0 2 6 7】

1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【0 2 6 8】

【化 5 5】



20

【0 2 6 9】

一般的手順Cの後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 1 0 ミリモル) 及びイソシアン酸フェニル (0 . 4 ミリモル) から、1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (2 9 m g) を調製した。LCMS : m / z 3 8 8 [M + 1]⁺。

30

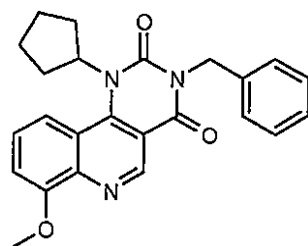
【実施例 4 0】

【0 2 7 0】

3 - ベンジル - 1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【0 2 7 1】

【化 5 6】



40

【0 2 7 2】

一般的手順Cの後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 1 0 ミリモル) 及びイソシアン酸ベンジル (0 . 4 ミリモル) から、3 - ベンジル - 1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 -

50

c]キノリン-2,4-ジオン(28mg)を調製した。LCMS: m/z 402 $[M+1]^+$ 。

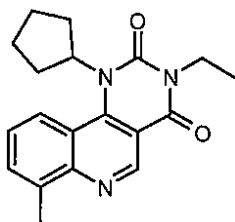
【実施例41】

【0273】

1-シクロペンチル-3-エチル-7-メチル-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン

【0274】

【化57】



【0275】

一般的手順Bの後で、4-クロロ-8-メチル-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル(125mg、0.5ミリモル)を、シクロペンチルアミンで処理し、4-シクロペンチルアミノ-8-メチル-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル(120mg)を得た。こうして得られたアミノ-エステルを、一般的手順Dを用いて、対応する酸へ加水分解し、次に一般的手順Eの後で、対応するエチルアミド(90mg)へ転換した。

【0276】

上記エチルアミド(0.3ミリモル)を、一般的手順Fに従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、1-シクロペンチル-3-エチル-7-メチル-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン(10mg)を得た。LCMS: m/z 324 $[M+1]^+$ 。

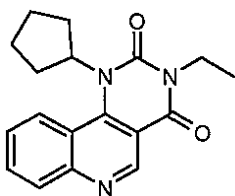
【実施例42】

【0277】

1-シクロペンチル-3-エチル-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン

【0278】

【化58】



【0279】

一般的手順Bの後で、4-クロロ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル(125mg、0.53ミリモル)を、シクロペンチルアミンで処理し、4-シクロペンチルアミノ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル(110mg)を得た。こうして得られたアミノ-エステルを、一般的手順Dを用いて、対応する酸へ加水分解し、次に一般的手順Eの後で、対応するエチルアミド(80mg)へ転換した。上記エチルアミド(0.28ミリモル)を、一般的手順Fに従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、1-シクロペンチル-3-エチル-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン(15mg)を得た。LCMS: m/z 310 $[M+1]^+$ 。

【実施例43】

【0280】

3-エチル-7-メトキシ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン

10

20

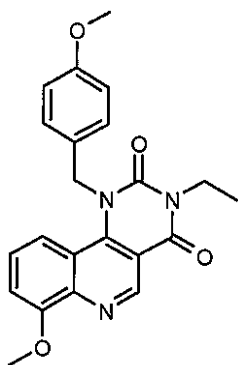
30

40

50

【 0 2 8 1 】

【 化 5 9 】



10

【 0 2 8 2 】

一般的手順 B の後で、4 - クロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 5 0 m g 、 0 . 9 4 ミリモル) を、4 - メトキシベンジルアミンで処理し、8 - メトキシ - 4 - (4 - メトキシ - ベンジルアミノ) - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 9 0 m g) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般的手順 D を用いて、対応する酸へ加水分解し、次に一般的手順 E の後で、対応するエチルアミド (1 9 0 m g) へ転換した。上記エチルアミド (0 . 4 1 ミリモル) を、一般的手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (1 1 0 m g) を得た。LCMS : m / z 4 2 2 [M + 1] ⁺。

20

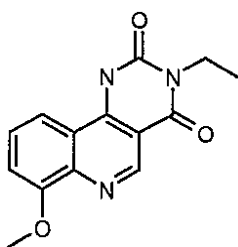
【 実施例 4 4 】

【 0 2 8 3 】

3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 2 8 4 】

【 化 6 0 】



30

【 0 2 8 5 】

3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (5 0 m g 、 0 . 1 1 ミリモル) から、DCM (1 m L) 中のトリフルオロ酢酸の処理により、3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (2 5 m g) を調製した。LCMS : m / z 2 7 2 [M + 1] ⁺。

40

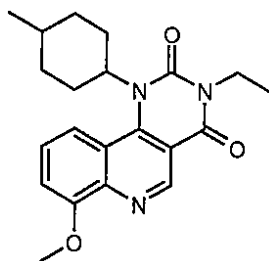
【 実施例 4 5 】

【 0 2 8 6 】

3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 - (4 - メチル - シクロヘキシル) - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 2 8 7 】

【化 6 1】



【 0 2 8 8 】

一般的手順 B の後で、4 - クロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 5 0 m g 、 0 . 9 4 ミリモル) を、4 - メチル - シクロヘキシルアミンで処理し、8 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - シクロヘキシルアミノ) - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 9 0 m g) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般的手順 D を用いて、対応する酸へ加水分解し、次に一般的手順 E の後で、対応するエチルアミド (2 0 0 m g) へ転換した。上記エチルアミド (0 . 4 1 ミリモル) を、一般的手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 - (4 - メチル - シクロヘキシル) - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (2 2 m g) を得た。LCMS : m/z 368 [$M + 1$] $^{+}$ 。

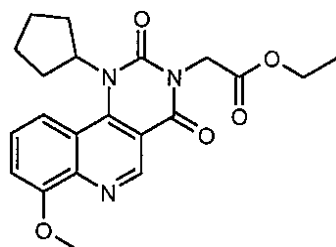
【実施例 4 6】

【 0 2 8 9 】

(1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 3 - イル) - 酢酸エチルエステル

【 0 2 9 0 】

【化 6 2】



【 0 2 9 1 】

一般的手順 C の後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 1 ミリモル) 及びイソシアナト - 酢酸エチルエステル (0 . 5 ミリモル) から、(1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 3 - イル) - 酢酸エチルエステル (2 4 m g) を調製した。LCMS : m/z 398 [$M + 1$] $^{+}$ 。

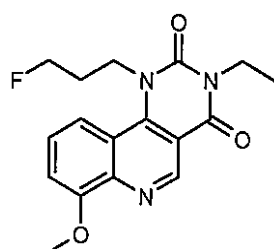
【実施例 4 7】

【 0 2 9 2 】

3 - エチル - 1 - (3 - フルオロ - プロピル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 2 9 3 】

【化 6 3】



10

20

30

40

50

【 0 2 9 4 】

一般的手順 B の後で、4 - クロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 5 0 m g 、 0 . 9 4 ミリモル) を、3 - フルオロ - プロピルアミンで処理し、4 - (3 - フルオロ - プロピルアミノ) - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 6 2 m g) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般的手順 D を用いて、対応する酸へ加水分解し、次に一般的手順 E の後で、対応するエチルアミド (1 9 6 m g) へ転換した。上記エチルアミド (0 . 6 4 ミリモル) を、一般的手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、3 - エチル - 1 - (3 - フルオロ - プロピル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (1 3 8 m g) を得た。LCMS : m/z 332 [$M+1$] $^{+}$ 。

10

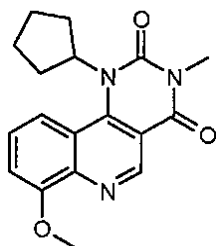
【実施例 4 8】

【 0 2 9 5 】

1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - メチル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 2 9 6 】

【化 6 4】



20

【 0 2 9 7 】

一般的手順 C に従い、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 1 ミリモル) 及びイソシアナ酸メチル (0 . 5 ミリモル) から、1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - メチル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (1 8 m g) を調製した。LCMS : m/z 326 [$M+1$] $^{+}$ 。

【実施例 4 9】

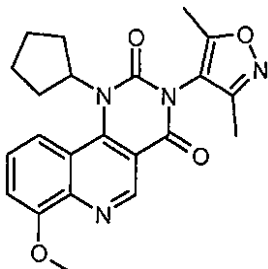
30

【 0 2 9 8 】

1 - シクロペンチル - 3 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 2 9 9 】

【化 6 5】



40

【 0 3 0 0 】

一般的手順 C の後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 1 ミリモル) 及び 4 - イソシアナト - 3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール (0 . 0 5 ミリモル) から、1 - シクロペンチル - 3 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (1 7 m g) を調製した。LCMS : m/z 407 [$M+1$] $^{+}$ 。

【実施例 5 0】

50

【 0 3 0 1 】

1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 3 0 2 】

【 化 6 6 】



10

【 0 3 0 3 】

一般的手順Cの後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 1 ミリモル) 及び 3 - イソシアナト - チオフェン (0 . 5 ミリモル) から、1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - チオフェン - 3 - イル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (2 1 m g) を調製した。LCMS : m/z 394 [$M+1$] $^{+}$ 。

【 実施例 5 1 】

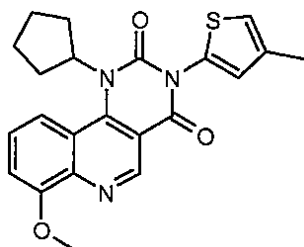
【 0 3 0 4 】

1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - (4 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

20

【 0 3 0 5 】

【 化 6 7 】



30

【 0 3 0 6 】

一般的手順Cの後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 1 ミリモル) 及び 2 - イソシアナト - 4 - メチル - チオフェン (0 . 5 ミリモル) から、1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - (4 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (2 6 m g) を調製した。LCMS : m/z 408 [$M+1$] $^{+}$ 。 ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) : 9 . 44 (s , 1 H) , 8 . 32 (s , 1 H) , 7 . 80 (d , 1 H) , 7 . 63 (t , 1 H) , 7 . 28 (d , 1 H) , 6 . 89 (s , 1 H) , 5 . 05 (p , 1 H) , 4 . 10 (s , 3 H) , 3 . 02 (s , 3 H) , 2 . 29 (m , 2 H) , 2 . 11 - 2 . 19 (m , 4 H) , 1 . 25 (m , 2 H) ppm .

40

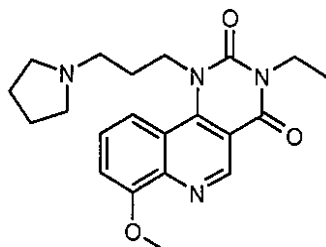
【 実施例 5 2 】

【 0 3 0 7 】

3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 - (3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピル) - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 3 0 8 】

【化 6 8】



【 0 3 0 9】

一般的手順 B の後で、4 - クロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 6 6 m g , 1 . 0 ミリモル) を、3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピルアミンで処理し、8 - メトキシ - 4 - (3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピルアミノ) - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (3 1 5 m g) を得た。こうして得られたアミノ - エステル (3 6 m g , 0 . 1 ミリモル) を、一般的手順 C に従い、イソシアン酸エチルとの反応に付し、3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 - (3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピル) - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (1 9 m g) を得た。L C M S : m / z 3 8 3 [M + 1] ⁺。

10

【実施例 5 3】

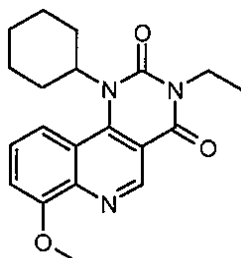
【 0 3 1 0】

1 - シクロヘキシル - 3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

20

【 0 3 1 1】

【化 6 9】



30

【 0 3 1 2】

一般的手順 B の後で、4 - クロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 6 6 m g , 1 . 0 ミリモル) を、シクロヘキシルアミンで処理し、4 - シクロヘキシルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 8 6 m g) を得た。こうして得られたアミノ - エステル (3 3 m g , 0 . 1 ミリモル) を、一般的手順 C に従い、イソシアン酸エチルとの反応に付し、3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 - (3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピル) - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (1 5 m g) を得た。L C M S : m / z 3 5 4 [M + 1] ⁺。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 9 . 5 8 (s , 1 H) , 7 . 5 8 (m , 1 H) , 7 . 5 0 (m , 1 H) , 7 . 4 1 (m , 1 H) , 7 . 2 4 (m , 1 H) , 7 . 0 6 - 7 . 1 4 (m , 2 H) , 6 . 4 8 (m , 1 H) , 4 . 9 2 (m , 1 H) , 4 . 0 8 (s , 3 H) , 2 . 4 6 (m , 2 H) , 1 . 6 4 - 1 . 9 2 (m , 5 H) , 1 . 4 2 (m , 2 H) , 1 . 2 8 (m , 1 H) p p m .

40

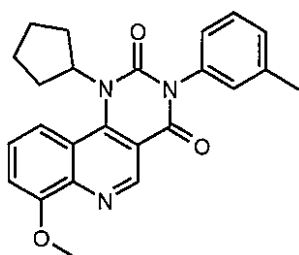
【実施例 5 4】

【 0 3 1 3】

1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - m - トリル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 3 1 4】

【化 70】



【0315】

一般的手順Cの後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0.1ミリモル) 及び 1 - イソシアナト - 3 - メチル - ベンゼン (0.5ミリモル) から、1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - m - トリル - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (29mg) を調製した。LCMS: m/z 402 [M+1]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 9.46 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.06 (p, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.41 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.98 (m, 4H), 1.32 (m, 2H) ppm.

10

【実施例 55】

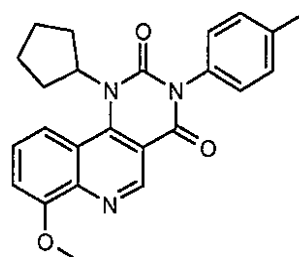
【0316】

1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - p - トリル - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン

20

【0317】

【化 71】



30

【0318】

一般的手順Cの後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0.1ミリモル) 及び 1 - イソシアナト - 4 - メチル - ベンゼン (0.5ミリモル) から、1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - p - トリル - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (26mg) を調製した。LCMS: m/z 402 [M+1]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 9.49 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.03 (p, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.08 (m, 4H), 及び 1.24 (m, 2H) ppm.

40

【実施例 56】

【0319】

8 - クロロ - 3 - エチル - 1 - (4 - フルオロ - ブチル) - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン

【0320】

CCN1C(=O)N(CCCF)c2nc3cc(Cl)cc(OC)c3cc21=O

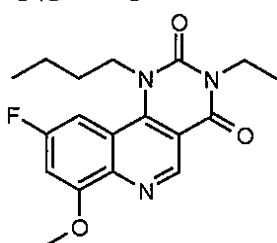
一般的手順 B の後で、4, 7 - ジクロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (250 mg、84 ミリモル) を、4 - フルオロ - ブチルアミンで処理し、7 - クロロ - 4 - (4 - フルオロ - ブチルアミノ) - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (240 mg) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般的手順 D を用いて、対応する酸へ加水分解し、次に一般的手順 E に従い、対応するエチルアミド (175 mg) へ転換した。上記エチルアミド (0.52 ミリモル) を、一般的手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、8 - クロロ - 3 - エチル - 1 - (4 - フルオロ - ブチル) - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (117 mg) を得た。LCMS: m/z 380 [M+1]⁺。

10

1 - ブチル - 3 - エチル - 9 - フルオロ - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c]
キノリン - 2 , 4 - ジオン

20

【化 7 3】



30

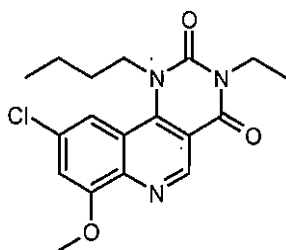
一般的手順 B の後で、4 - クロロ - 6 - フルオロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 5 0 m g 、 0 . 8 8 ミリモル) を、ブチルアミンで処理し、4 - ブチルアミノ - 6 - フルオロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 8 2 m g) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般的手順 D を用いて、対応する酸へ加水分解し、次に一般的手順 E の後で、対応するエチルアミド (1 7 0 m g) へ転換した。上記エチルアミド (0 . 1 7 0 ミリモル) を、一般的手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、1 - ブチル - 3 - エチル - 9 - フルオロ - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (1 0 5 m g) を得た。LCMS : m/z 346 [M + 1] $^{+}$ 。

40

1 - ブチル - 9 - クロロ - 3 - エチル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c]
キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 3 2 6 】

【化 7 4】



【0327】

一般的手順 B の後で、4, 6 - ジクロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (250 mg、0.84 ミリモル) を、ブチルアミンで処理し、4 - ブチルアミノ - 6 - クロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (230 mg) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般的手順 D を用いて、対応する酸へ加水分解し、次に一般的手順 E の後で、対応するエチルアミド (155 mg) へ転換した。上記エチルアミド (155 mg、0.45 ミリモル) を、一般的手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、1 - ブチル - 9 - クロロ - 3 - エチル - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (87 mg) を得た。LCMS: m/z 362 $[M+1]^+$ 。

10

【実施例 59】

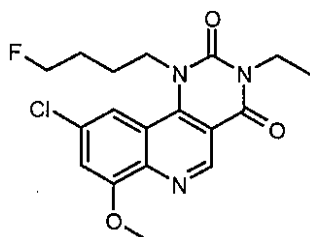
【0328】

9 - クロロ - 3 - エチル - 1 - (4 - フルオロ - ブチル) - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン

20

【0329】

【化 7 5】



30

【0330】

一般的手順 B の後で、4, 6 - ジクロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (250 mg、0.836 ミリモル) を、4 - フルオロブチルアミンで処理し、6 - クロロ - 4 - (4 - フルオロ - ブチルアミノ) - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (185 mg) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般的手順 D を用いて、対応する酸へ加水分解し、次に一般的手順 E の後で、対応するエチルアミド (105 mg) へ転換した。上記エチルアミド (100 mg、0.28 ミリモル) を、一般的手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、9 - クロロ - 3 - エチル - 1 - (4 - フルオロ - ブチル) - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (54 mg) を得た。LCMS: m/z 380 $[M+1]^+$ 。

40

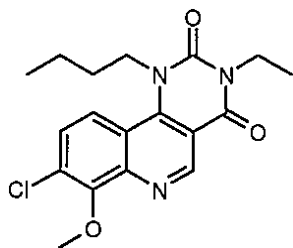
【実施例 60】

【0331】

1 - ブチル - 8 - クロロ - 3 - エチル - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン

【0332】

【化 7 6】



【0333】

一般的手順 B の後で、4, 7 - ジクロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (250 mg、0.84 ミリモル) を、ブチルアミンで処理し、7 - クロロ - 4 - ブチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (210 mg) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般的手順 D を用いて、対応する酸へ加水分解し、次に一般的手順 E の後で、対応するエチルアミド (125 mg) へ転換した。上記エチルアミド (0.37 ミリモル) を、一般的手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、8 - クロロ - 3 - エチル - 1 - ブチル - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (75 mg) を得た。LCMS: m/z 380 $[M+1]^+$ 。

10

【実施例 6 1】

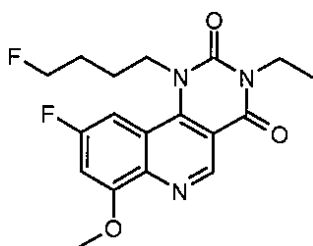
【0334】

3 - エチル - 9 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロ - ブチル) - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン

20

【0335】

【化 7 7】



30

【0336】

一般的手順 B の後で、4 - クロロ - 6 - フルオロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (250 mg、0.88 ミリモル) を、4 - フルオロ - ブチルアミンで処理し、6 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - ブチルアミノ) - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (175 mg) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般的手順 D を用いて、対応する酸へ加水分解し、次に一般的手順 E の後で、対応するエチルアミド (95 mg) へ転換した。上記エチルアミド (95 mg、0.28 ミリモル) を、一般的手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、3 - エチル - 9 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロ - ブチル) - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (52 mg) を得た。LCMS: m/z 364 $[M+1]^+$ 。

40

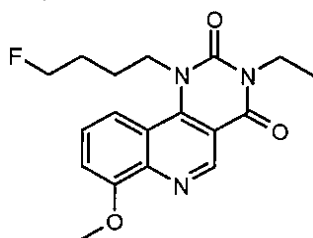
【実施例 6 2】

【0337】

3 - エチル - 1 - (4 - フルオロ - ブチル) - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン

【0338】

【化 78】



【0339】

一般的手順 B の後で、4 - クロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (250 mg、0.94 ミリモル) を、4 - フルオロ - ブチルアミンで処理し、4 - (4 - フルオロ - ブチルアミノ) - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (244 mg) を得た。こうして得られたアミノ - エステルを、一般的手順 D を用いて、対応する酸へ加水分解し、次に一般的手順 E の後で、対応するエチルアミド (150 mg) へ転換した。上記エチルアミド (145 mg、0.45 ミリモル) を、一般的手順 F に従い、クロロギ酸メチルとの反応に付し、3 - エチル - 1 - (4 - フルオロ - ブチル) - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (95 mg) を得た。LCMS: m/z 346 [M + 1]⁺。

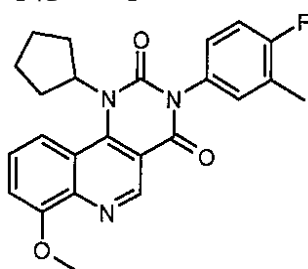
【実施例 63】

【0340】

1 - シクロペンチル - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン

【0341】

【化 79】



【0342】

一般的手順 C の後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0.1 ミリモル) 及び 1 - フルオロ - 4 - イソシアナト - 2 - メチル - ベンゼン (0.5 ミリモル) から、1 - シクロペンチル - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (25 mg) を調製した。LCMS: m/z 420 [M + 1]⁺。

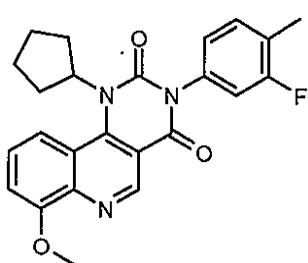
【実施例 64】

【0343】

1 - シクロペンチル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン

【0344】

【化 80】



【 0 3 4 5 】

一般的手順Cの後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 1 ミリモル) 及び 1 - フルオロ - 5 - イソシアナト - 2 - メチル - ベンゼン (0 . 5 ミリモル) から、1 - シクロペンチル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (2 8 m g) を調製した。LCMS : m/z 420 [$M+1$]⁺。

【実施例 6 5】

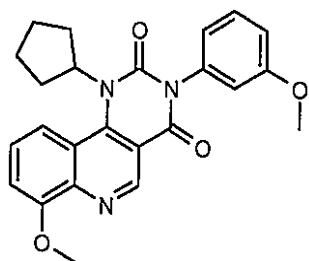
【 0 3 4 6 】

1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

10

【 0 3 4 7 】

【化 8 1】



【 0 3 4 8 】

20

一般的手順Cの後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 1 ミリモル) 及び 1 - イソシアナト - 3 - メトキシ - ベンゼン (0 . 5 ミリモル) から、1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (3 2 m g) を調製した。LCMS : m/z 418 [$M+1$]⁺。¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) : 9 . 5 0 (s , 1 H) , 7 . 8 6 (d , 1 H) , 7 . 6 4 (t , 1 H) , 7 . 4 4 (t , 1 H) , 7 . 3 0 (d , 1 H) , 6 . 8 2 (dd , 1 H) , 6 . 6 0 (d , 1 H) , 6 . 2 8 (s , 1 H) , 5 . 0 4 (p , 1 H) , 4 . 1 7 (s , 3 H) , 3 . 8 0 (s , 3 H) , 2 . 4 0 (m , 2 H) , 2 . 0 4 - 2 . 2 0 (m , 4 H) , 1 . 2 4 (m , 2 H) ppm .

30

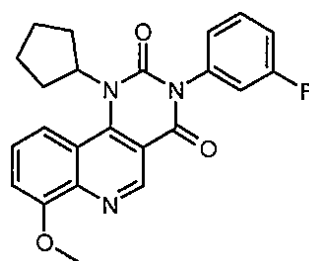
【実施例 6 6】

【 0 3 4 9 】

1 - シクロペンチル - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 3 5 0 】

【化 8 2】



40

【 0 3 5 1 】

一般的手順Cの後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 1 ミリモル) 及び 1 - フルオロ - 3 - イソシアナト - ベンゼン (0 . 5 ミリモル) から、1 - シクロペンチル - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (2 3 m g) を調製した。LCMS : m/z 406 [$M+1$]⁺。¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) : 9 . 4 5 (s , 1 H) , 7 . 8 4 (d , 1 H) , 7 . 6 2 (d , 1 H) , 7 . 5

50

1 (t , 1 H) , 7 . 2 0 (m , 1 H) , 7 . 1 8 (m , 1 H) , 7 . 1 2 (m , 1 H) , 7 . 0 9 (s , 1 H) , 5 . 0 6 (p , 1 H) , 4 . 1 5 (s , 3 H) , 2 . 4 2 (m , 2 H) , 2 . 0 6 - 2 . 1 8 (m , 4 H) , 1 . 2 6 (m , 2 H) p p m .

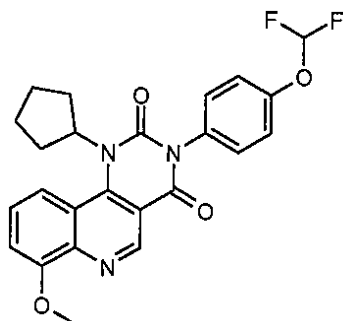
【実施例 6 7】

【 0 3 5 2 】

1 - シクロペンチル - 3 - (4 - ジフルオロメトキシ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 3 5 3 】

【化 8 3】



10

【 0 3 5 4 】

一般的手順 C の後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 1 ミリモル) 及び 1 - ジフルオロメトキシ - 4 - イソシアナト - ベンゼン (0 . 5 ミリモル) から、1 - シクロペンチル - 3 - (4 - ジフルオロメトキシ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (1 9 m g) を調製した。LCMS : m / z 4 5 4 [M + 1] ⁺。

20

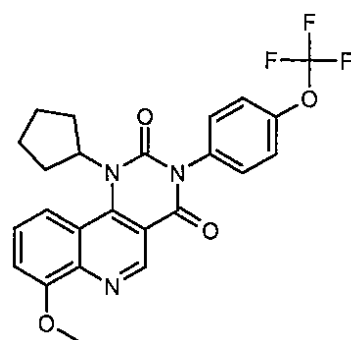
【実施例 6 8】

【 0 3 5 5 】

1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 3 5 6 】

【化 8 4】



30

【 0 3 5 7 】

一般的手順 C の後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 1 ミリモル) 及び 1 - イソシアナト - 4 - トリフルオロメトキシ - ベンゼン (0 . 5 ミリモル) から、1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (2 4 m g) を調製した。LCMS : m / z 4 7 2 [M + 1] ⁺。

40

【実施例 6 9】

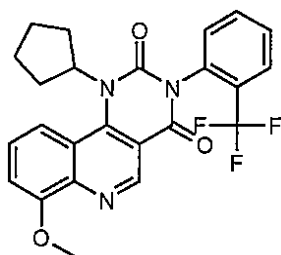
【 0 3 5 8 】

1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 3 5 9 】

50

【化 8 5】



【0360】

一般的手順Cの後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0.1ミリモル) 及び 1 - イソシアナト - 2 - トリフルオロメチル - ベンゼン (0.5ミリモル) から、1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (21mg) を調製した。LCMS: m/z 456 $[M+1]^+$ 。

10

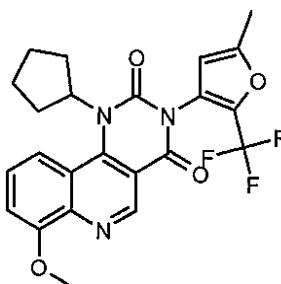
【実施例 70】

【0361】

1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - (5 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - フラン - 3 - イル) - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン

【0362】

【化 8 6】



20

【0363】

一般的手順Cの後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0.1ミリモル) 及び 3 - イソシアナト - 5 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - フラン (0.5ミリモル) から、1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - (5 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - フラン - 3 - イル) - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (25mg) を調製した。LCMS: m/z 460 $[M+1]^+$ 。

30

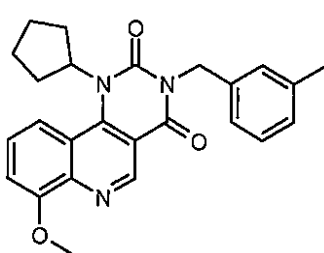
【実施例 71】

【0364】

1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - (3 - メチル - ベンジル) - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン

【0365】

【化 8 7】



40

【0366】

一般的手順Cの後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カル

50

ボン酸エチルエステル (0.1ミリモル) 及び 1-イソシアナトメチル-3-メチル-ベンゼン (0.5ミリモル) から、1-シクロペンチル-7-メトキシ-3-(3-メチル-ベンジル)-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン (18mg) を調製した。LCMS: m/z 416 $[M+1]^+$ 。

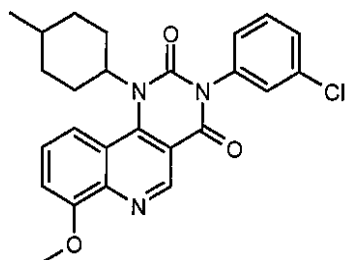
【実施例 72】

【0367】

3-(3-クロロ-フェニル)-7-メトキシ-1-(4-メチル-シクロヘキシル)-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン

【0368】

【化 88】



【0369】

一般的手順 C の後で、8-メトキシ-4-(4-メチル-シクロヘキシルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル (150mg, 0.44ミリモル) 及び 1-クロロ-3-イソシアナト-ベンゼン (0.66ミリモル) から、3-(3-クロロ-フェニル)-7-メトキシ-1-(4-メチル-シクロヘキシル)-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン (115mg) を調製した。LCMS: m/z 450 $[M+1]^+$ 。

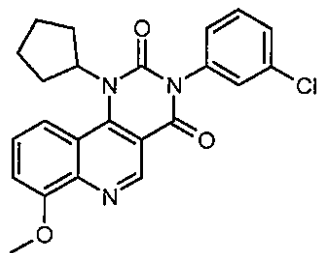
【実施例 73】

【0370】

3-(3-クロロ-フェニル)-1-シクロペンチル-7-メトキシ-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン

【0371】

【化 89】



【0372】

一般的手順 C の後で、4-シクロペンチルアミノ-8-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル (0.48ミリモル) 及び 1-クロロ-3-イソシアナト-ベンゼン (0.72ミリモル) から、3-(3-クロロ-フェニル)-1-シクロペンチル-7-メトキシ-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン (55mg) を調製した。LCMS: m/z 422 $[M+1]^+$ 。

【実施例 74】

【0373】

1-シクロペンチル-3-(3,5-ジメチル-フェニル)-7-メトキシ-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン

【0374】

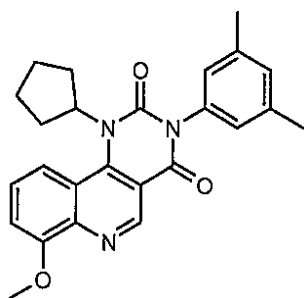
10

20

30

40

【化 9 0】



【 0 3 7 5 】

10

一般的手順Cの後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 3 2 ミリモル) 及び 1 - イソシアナト - 3 , 5 - ジメチル - ベンゼン (0 . 4 8 ミリモル) から、1 - シクロペンチル - 3 - (3 , 5 - ジメチル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (3 3 m g) を調製した。LCMS : m/z 416 [$M+1$]⁺。

【実施例 7 5】

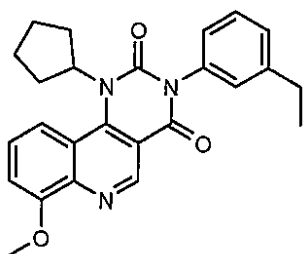
【 0 3 7 6 】

1 - シクロペンチル - 3 - (3 - エチル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 3 7 7 】

20

【化 9 1】



【 0 3 7 8 】

30

一般的手順Cの後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 3 2 ミリモル) 及び 1 - エチル - 3 - イソシアナト - ベンゼン (0 . 4 8 ミリモル) から、1 - シクロペンチル - 3 - (3 - エチル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (8 9 m g) を調製した。LCMS : m/z 416 [$M+1$]⁺。

【実施例 7 6】

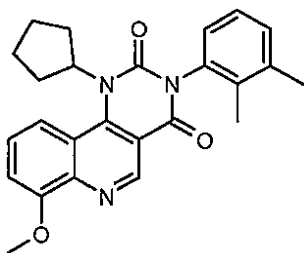
【 0 3 7 9 】

1 - シクロペンチル - 3 - (2 , 3 - ジメチル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 3 8 0 】

【化 9 2】

40



【 0 3 8 1 】

一般的手順Cの後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 3 2 ミリモル) 及び 1 - イソシアナト - 2 , 3 - ジメチル -

50

ベンゼン (0 . 4 8 ミリモル) から、 1 - シクロペンチル - 3 - (2 , 3 - ジメチル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (2 2 m g) を調製した。 L C M S : m / z 4 1 6 [M + 1] ⁺。

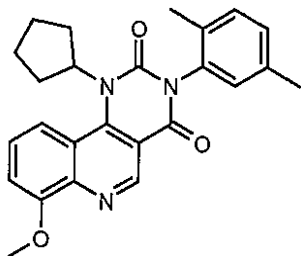
【実施例 7 7】

【 0 3 8 2】

1 - シクロペンチル - 3 - (2 , 5 - ジメチル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 3 8 3】

【化 9 3】



10

【 0 3 8 4】

一般的手順 C の後で、 4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 3 2 ミリモル) 及び 1 - イソシアナト - 2 , 5 - ジメチル - ベンゼン (0 . 4 8 ミリモル) から、 1 - シクロペンチル - 3 - (2 , 5 - ジメチル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (4 6 m g) を調製した。 L C M S : m / z 4 1 6 [M + 1] ⁺。

20

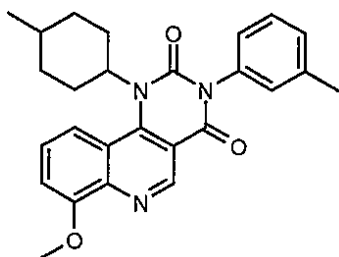
【実施例 7 8】

【 0 3 8 5】

7 - メトキシ - 1 - (4 - メチル - シクロヘキシル) - 3 - m - トリル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 3 8 6】

【化 9 4】



30

【 0 3 8 7】

一般的手順 C の後で、 8 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - シクロヘキシルアミノ) - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 2 9 ミリモル) 及び 1 - イソシアナト - 3 - メチル - ベンゼン (0 . 4 4 ミリモル) から、 7 - メトキシ - 1 - (4 - メチル - シクロヘキシル) - 3 - m - トリル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (1 3 5 m g) を調製した。 L C M S : m / z 4 3 0 [M + 1] ⁺。

40

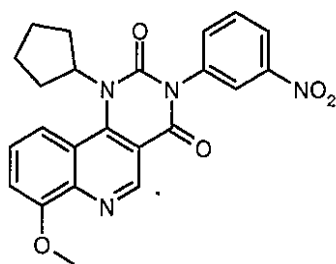
【実施例 7 9】

【 0 3 8 8】

1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - (3 - ニトロ - フェニル) - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 3 8 9】

【化 9 5】



【0390】

10

一般的手順Cの後で、4-シクロペンチルアミノ-8-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル(0.1ミリモル)及び1-イソシアナト-3-ニトロ-ベンゼン(0.5ミリモル)から、1-シクロペンチル-7-メトキシ-3-(3-ニトロ-フェニル)-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン(19mg)を調製した。LCMS: m/z 433 $[M+1]^+$ 。

【実施例80】

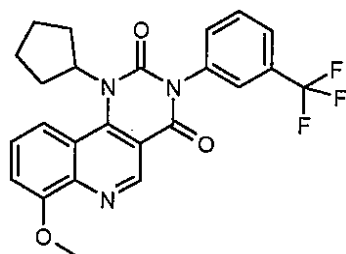
【0391】

1-シクロペンチル-7-メトキシ-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン

【0392】

20

【化 9 6】



【0393】

一般的手順Cの後で、4-シクロペンチルアミノ-8-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル(0.1ミリモル)及び1-イソシアナト-3-ニトロ-ベンゼン(0.5ミリモル)から、1-シクロペンチル-7-メトキシ-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン(27mg)を調製した。LCMS: m/z 456 $[M+1]^+$ 。

30

【実施例81】

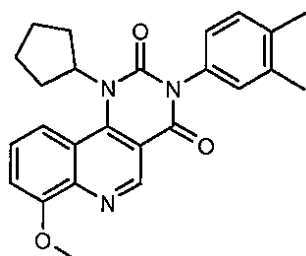
【0394】

1-シクロペンチル-3-(3,4-ジメチル-フェニル)-7-メトキシ-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン

【0395】

【化 9 7】

40



【0396】

一般的手順Cの後で、4-シクロペンチルアミノ-8-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル(0.32ミリモル)及び1-イソシアナト-3,4-ジメチル-

50

ベンゼン (0 . 4 8 ミリモル) から、 1 - シクロペンチル - 3 - (3 , 4 - ジメチル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (1 0 6 m g) を調製した。 L C M S : m/z 4 1 6 [$M + 1$] $^{+}$ 。

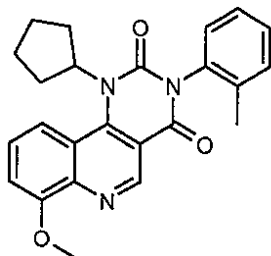
【実施例 8 2】

【 0 3 9 7 】

1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - o - トリル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c]
キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 3 9 8 】

【化 9 8】



10

【 0 3 9 9 】

一般的手順 C の後で、 4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 1 ミリモル) 及び 1 - イソシアナト - 2 - メチル - ベンゼン (0 . 5 ミリモル) から、 1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - o - トリル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (2 4 m g) を調製した。 L C M S : m/z 4 0 2 [$M + 1$] $^{+}$ 。

20

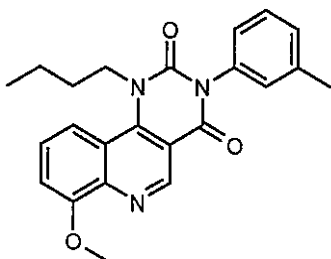
【実施例 8 3】

【 0 4 0 0 】

1 - ブチル - 7 - メトキシ - 3 - m - トリル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン
- 2 , 4 - ジオン

【 0 4 0 1 】

【化 9 9】



30

【 0 4 0 2 】

一般的手順 C の後で、 4 - ブチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 1 ミリモル) 及び 1 - イソシアナト - 3 - メチル - ベンゼン (0 . 5 ミリモル) から、 1 - ブチル - 7 - メトキシ - 3 - m - トリル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (1 7 m g) を調製した。 L C M S : m/z 3 9 0 [$M + 1$] $^{+}$ 。

40

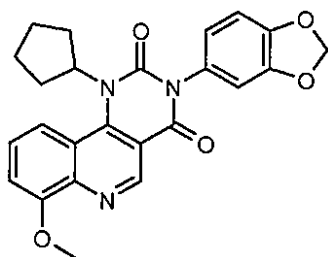
【実施例 8 4】

【 0 4 0 3 】

3 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - 1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ -
1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 4 0 4 】

【化 1 0 0】



【 0 4 0 5】

一般的手順Cの後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 1 ミリモル) 及び 5 - イソシアナト - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール (0 . 5 ミリモル) から、3 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - 1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (3 3 m g) を調製した。LCMS : m/z 432 [$M + 1$] $^{+}$ 。

10

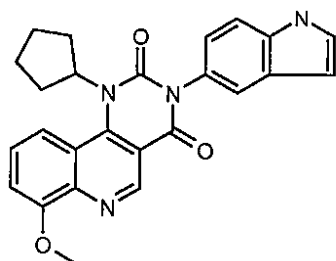
【実施例 8 5】

【 0 4 0 6】

1 - シクロペンチル - 3 - インダン - 5 - イル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 4 0 7】

【化 1 0 1】



20

【 0 4 0 8】

一般的手順Cの後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 1 ミリモル) 及び 5 - イソシアナト - インダン (0 . 5 ミリモル) から、1 - シクロペンチル - 3 - インダン - 5 - イル - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (2 1 m g) を調製した。LCMS : m/z 428 [$M + 1$] $^{+}$ 。

30

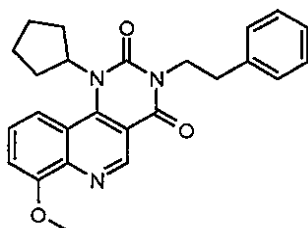
【実施例 8 6】

【 0 4 0 9】

1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - フェネチル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 4 1 0】

【化 1 0 2】



40

【 0 4 1 1】

一般的手順Cの後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 1 ミリモル) 及びイソシアン酸 (2 - フェニル) エチル (0

50

．5ミリモル)から、1-シクロペンチル-7-メトキシ-3-フェネチル-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン(20mg)を調製した。LCMS: m/z 416 $[M+1]^+$ 。

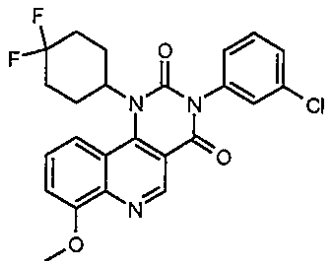
【実施例87】

【0412】

3-(3-クロロ-フェニル)-1-(4,4-ジフルオロ-シクロヘキシル)-7-メトキシ-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン

【0413】

【化103】



【0414】

一般的手順Bの後で4-クロロ-8-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル(250mg、0.94ミリモル)を、4,4-ジフルオロ-シクロヘキシルアミンで処理し、4-(4,4-ジフルオロ-シクロヘキシルアミノ)-8-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル(192mg)を得た。こうして得られたアミノ-エステル(92mg、0.25ミリモル)を、一般的手順Cに従い、1-クロロ-3-イソシアナト-ベンゼンとの反応に付し、3-(3-クロロ-フェニル)-1-(4,4-ジフルオロ-シクロヘキシル)-7-メトキシ-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン(69mg)を得た。LCMS: m/z 472 $[M+1]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 9.56 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 6.48 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H) ppm.

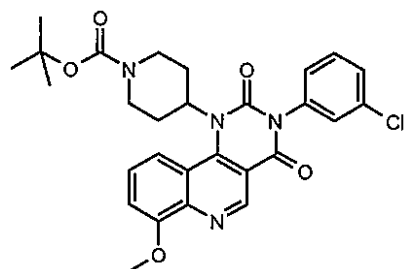
【実施例88】

【0415】

4-[3-(3-クロロ-フェニル)-7-メトキシ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[5,4-c]キノリン-1-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0416】

【化104】



【0417】

一般的手順Bの後で、4-クロロ-8-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル(1.0g、3.77ミリモル)を、4-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルで処理し、4-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-イルアミノ)-8-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル(1

10

20

30

40

50

、48 g)を得た。こうして得られたアミノ - エステル (500 mg、1.17ミリモル)を、一般の手順Cに従い、1 - クロロ - 3 - イソシアナト - ベンゼンとの反応に付し、4 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリミド[5, 4 - c]キノリン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (500 mg)を得た。LCMS: m/z 537 [M + 1]⁺。

【実施例 89】

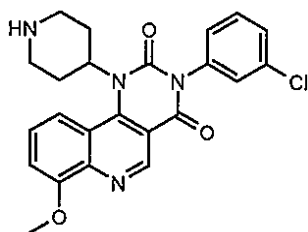
【0418】

3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - ピリミド[5, 4 - c]キノリン - 2, 4 - ジオン二塩酸塩

10

【0419】

【化105】



【0420】

20

4 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリミド[5, 4 - c]キノリン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (475 mg、0.89ミリモル) から、一般の手順Gに従い、3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - ピリミド[5, 4 - c]キノリン - 2, 4 - ジオン二塩酸塩 (415 mg)を調製した。LCMS: m/z 437 [M + 1]⁺。

【実施例 90】

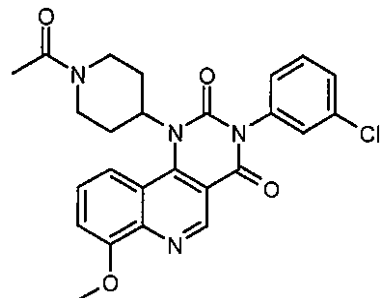
【0421】

1 - (1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イル) - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド[5, 4 - c]キノリン - 2, 4 - ジオン

30

【0422】

【化106】



40

【0423】

3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - ピリミド[5, 4 - c]キノリン - 2, 4 - ジオン二塩酸塩 (50 mg、0.1ミリモル) 及び塩化アセチルから、一般の手順Hに従い、1 - (1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イル) - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド[5, 4 - c]キノリン - 2, 4 - ジオン (45 mg)を調製した。LCMS: m/z 479 [M + 1]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.59 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.10 - 7.18 (m, 2H), 6.48 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 3.20 (m, 1H),

50

3.58 - 3.78 (m, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.78 (m, 2H) ppm.

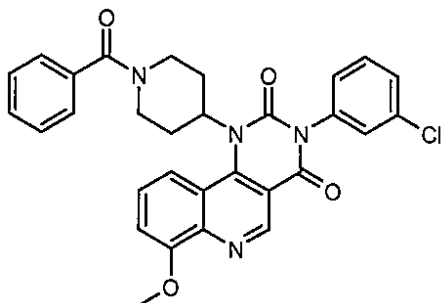
【実施例 91】

【0424】

1 - (1 - ベンゾイル - ピペリジン - 4 - イル) - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 -
- メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン

【0425】

【化107】



10

【0426】

3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - ピ
 リミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン二塩酸塩 (50 mg、0.1ミリモル)
 及び塩化ベンゾイルから、一般的手順Hに従い、1 - (1 - ベンゾイル - ピペリジン - 4
 - イル) - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (51 mg) を調製した。LCMS: m/z 541 [M+1]⁺。

20

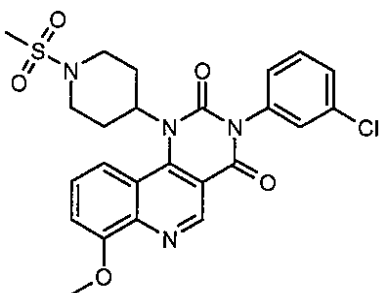
【実施例 92】

【0427】

3 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル)
- 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン

【0428】

【化108】



30

【0429】

3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - ピ
 リミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン二塩酸塩 (50 mg、0.1ミリモル)
 及び塩化メタンスルホニルから、一般的手順Hに従い、3 - (3 - クロロ - フェニル) -
 1 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド
 [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (47 mg) を調製した。LCMS: m/z 5
 15 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.56 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.09 - 7.18 (m, 2H), 6.48 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 3.80 - 3.92 (m, 7H), 1.84 (m, 2H) ppm.

40

【実施例 93】

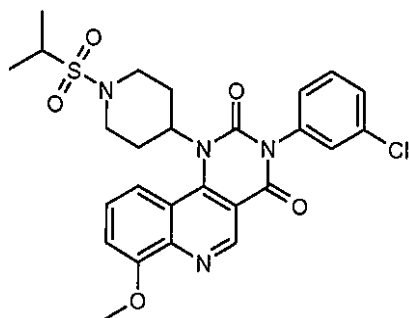
【0430】

50

3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - [1 - (プロパン - 2 - スルホニル) - ピペリジン - 4 - イル] - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 4 3 1 】

【 化 1 0 9 】



10

【 0 4 3 2 】

3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン二塩酸塩 (5 0 m g 、 0 . 1 ミリモル) 及び塩化メタンスルホニルから、一般的手順 H に従い、3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - [1 - (プロパン - 2 - スルホニル) - ピペリジン - 4 - イル] - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (5 1 m g) を調製した。LCMS : m/z 543 [$M+1$]⁺。

20

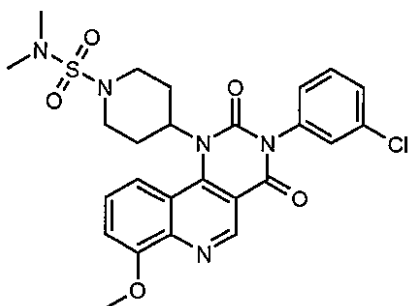
【 実施例 9 4 】

【 0 4 3 3 】

4 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - スルホン酸ジメチルアミド

【 0 4 3 4 】

【 化 1 1 0 】



30

【 0 4 3 5 】

3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン二塩酸塩 (5 0 m g 、 0 . 1 ミリモル) 及び N , N - ジメチルスルファモイルクロリドから、一般的手順 H に従い、4 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - スルホン酸ジメチルアミド (4 8 m g) を調製した。LCMS : m/z 544 [$M+1$]⁺。

40

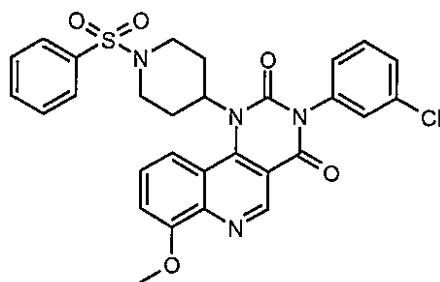
【 実施例 9 5 】

【 0 4 3 6 】

1 - (1 - ベンゼンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 4 3 7 】

【化 1 1 1】



【0 4 3 8】

10

3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン二塩酸塩 (50 mg、0.1 ミリモル) 及び塩化ベンゼンスルホニルから、一般的手順 H に従い、1 - (1 - ベンゼンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (51 mg) を調製した。LCMS: m/z 577 $[M + 1]^+$ 。

【実施例 9 6】

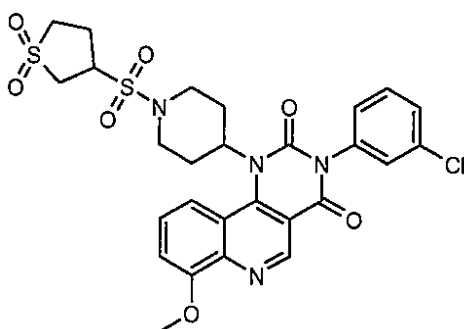
【0 4 3 9】

3 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - [1 - (1, 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 1, 6 - チオフェン - 3 - スルホニル) - ピペリジン - 4 - イル] - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン

20

【0 4 4 0】

【化 1 1 2】



30

【0 4 4 1】

3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン二塩酸塩 (50 mg、0.1 ミリモル) 及び 1, 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - チオフェン - 3 - スルホニルクロリドから、一般的手順 H に従い、3 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - [1 - (1, 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - チオフェン - 3 - スルホニル) - ピペリジン - 4 - イル] - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (51 mg) を調製した。LCMS: m/z 619 $[M + 1]^+$ 。

40

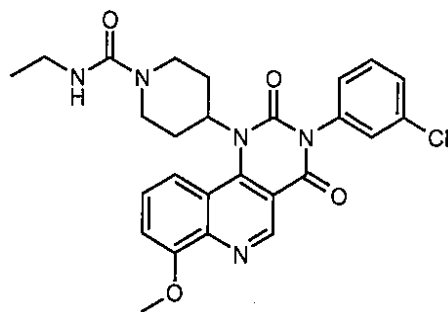
【実施例 9 7】

【0 4 4 2】

4 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルアミド

【0 4 4 3】

【化 1 1 3】



10

【0 4 4 4】

3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン二塩酸塩 (5 0 m g 、 0 . 1 ミリモル) 及びイソシアン酸エチルから、一般の手順 H に従い、4 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルアミド (4 0 m g) を調製した。LCMS : m/z 508 [$M+1$] $^{+}$ 。

【実施例 9 8】

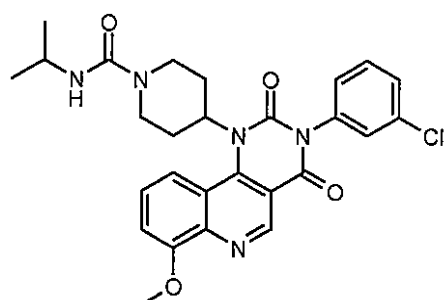
【0 4 4 5】

4 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルアミド

20

【0 4 4 6】

【化 1 1 4】



30

【0 4 4 7】

3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン二塩酸塩 (5 0 m g 、 0 . 1 0 ミリモル) 及びイソシアン酸イソプロピルから、一般の手順 H に従い、4 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルアミド (3 9 m g) を調製した。LCMS : m/z 508 [$M+1$] $^{+}$ 。

【実施例 9 9】

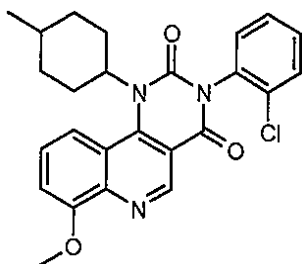
40

【0 4 4 8】

3 - (2 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - (4 - メチル - シクロヘキシル) - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【0 4 4 9】

【化 1 1 5】



【0 4 5 0】

一般的手順Cの後で、8 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - シクロヘキシルアミノ) - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 1 6 4 ミリモル) 及び 1 - クロロ - 2 - イソシアナト - ベンゼン (0 . 2 5 ミリモル) から、3 - (2 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - (4 - メチル - シクロヘキシル) - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (5 0 m g) を調製した。LCMS : m/z 450 [$M+1$]⁺。 ¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 9 . 5 8 (s , 1 H) , 7 . 6 2 (m , 1 H) , 7 . 5 4 - 7 . 5 9 (m , 1 H) , 7 . 5 2 (m , 2 H) , 7 . 0 6 (m , 2 H) , 6 . 4 2 (m , 1 H) , 4 . 9 1 (m , 1 H) , 4 . 0 6 (s , 3 H) , 2 . 7 1 (m , 1 H) , 1 . 9 8 (m , 1 H) , 1 . 6 5 (m , 4 H) , 1 . 5 6 (m , 1 H) , 1 . 0 8 (d , 3 H) p p m .

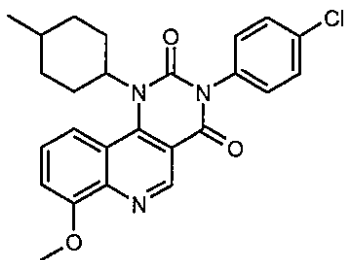
【実施例 1 0 0】

【0 4 5 1】

3 - (4 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - (4 - メチル - シクロヘキシル) - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【0 4 5 2】

【化 1 1 6】



【0 4 5 3】

一般的手順Cの後で、8 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - シクロヘキシルアミノ) - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 1 6 4 ミリモル) 及び 1 - クロロ - 4 - イソシアナト - ベンゼン (0 . 2 5 ミリモル) から、3 - (4 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - (4 - メチル - シクロヘキシル) - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (5 5 m g) を調製した。LCMS : m/z 450 [$M+1$]⁺。

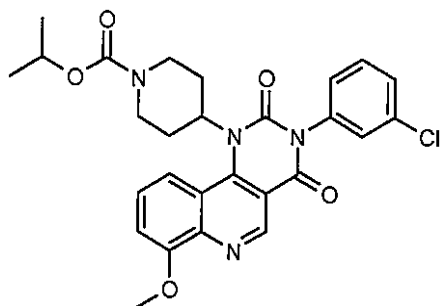
【実施例 1 0 1】

【0 4 5 4】

4 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル

【0 4 5 5】

【化 1 1 7】



【0 4 5 6】

一般的手順Hに従い、3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン二塩酸塩 (50 mg、0.105ミリモル) 及びクロロギ酸イソプロピルから、4 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル (47 mg) を調製した。LCMS: m/z 523 $[M+1]^+$ 。

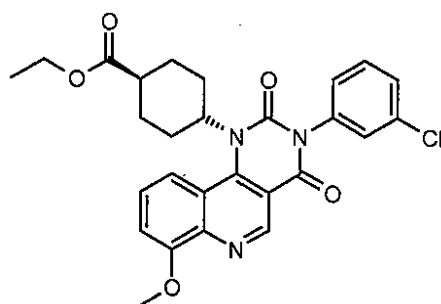
【実施例 1 0 2】

【0 4 5 7】

trans - 4 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 1 - イル] - シクロヘキサン - カルボン酸メチルエステル

【0 4 5 8】

【化 1 1 8】



【0 4 5 9】

一般的手順Bの後で、4 - クロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (250 mg、0.94ミリモル) を、trans - 4 - アミノ - シクロヘキサンカルボン酸エチルエステルで処理し、8 - メトキシ - 4 - (trans - 4 - エトキシカルボニル - シクロヘキシルアミノ) - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (207 mg) を得た。こうして得られたアミノ - エステル (200 mg、0.50ミリモル) を、一般的手順Cに従い、1 - クロロ - 3 - イソシアナト - ベンゼンとの反応に付し、trans - 4 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 1 - イル] - シクロヘキサン - カルボン酸エチルエステル (175 mg) を得た。LCMS: m/z 508 $[M+1]^+$ 。

【実施例 1 0 3】

【0 4 6 0】

trans - 4 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 1 - イル] - シクロヘキサンカルボン酸塩酸塩

【0 4 6 1】

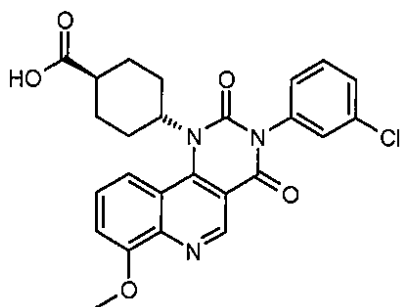
10

20

30

40

【化 1 1 9】



【0 4 6 2】

一般的手順 I に従い、*trans*-4-[3-(3-クロロ-フェニル)-7-メトキシ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[5,4-c]キノリン-1-イル]-シクロヘキサン-カルボン酸エチルエステル(75mg、0.15ミリモル)から、*trans*-4-[3-(3-クロロ-フェニル)-7-メトキシ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[5,4-c]キノリン-1-イル]-シクロヘキサンカルボン酸塩酸塩(31mg)を調製した。LCMS: m/z 480 $[M+1]^+$ 。

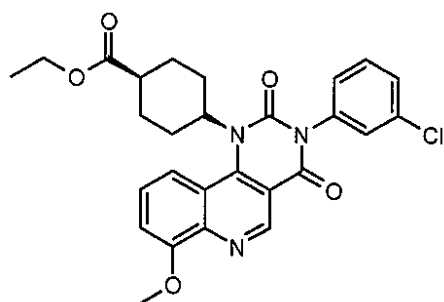
【実施例 1 0 4】

【0 4 6 3】

cis-4-[3-(3-クロロ-フェニル)-7-メトキシ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[5,4-c]キノリン-1-イル]-シクロヘキサン-カルボン酸エチルエステル

【0 4 6 4】

【化 1 2 0】



【0 4 6 5】

一般的手順 B の後で、4-クロロ-8-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル(250mg、0.94ミリモル)を、*cis*-4-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸エチルエステルで処理し、8-メトキシ-4-(*cis*-4-エトキシカルボニル-シクロヘキシルアミノ)-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル(198mg)を得た。こうして得られたアミノ-エステル(175mg、0.44ミリモル)を、一般的手順 C に従い、1-クロロ-3-イソシアナト-ベンゼンとの反応に付し、*cis*-4-[3-(3-クロロ-フェニル)-7-メトキシ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[5,4-c]キノリン-1-イル]-シクロヘキサン-カルボン酸エチルエステル(138mg)を得た。LCMS: m/z 508 $[M+1]^+$ 。

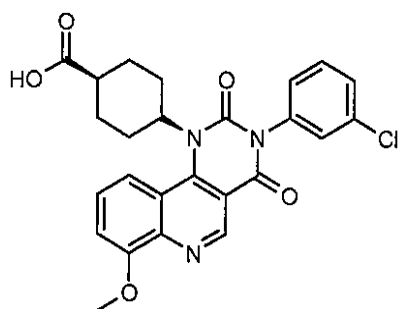
【実施例 1 0 5】

【0 4 6 6】

: *cis*-4-[3-(3-クロロ-フェニル)-7-メトキシ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[5,4-c]キノリン-1-イル]-シクロヘキサン-カルボン酸塩酸塩

【0 4 6 7】

【化 1 2 1】



【 0 4 6 8】

一般的手順 I に従い、cis-4-[3-(3-クロロ-フェニル)-7-メトキシ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[5,4-c]キノリン-1-イル]-シクロヘキサン-カルボン酸エチルエステル(75mg、0.15ミリモル)から、cis-4-[3-(3-クロロ-フェニル)-7-メトキシ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[5,4-c]キノリン-1-イル]-シクロヘキサンカルボン酸塩酸塩(35mg)を調製した。LCMS: m/z 480 [M+1]⁺。

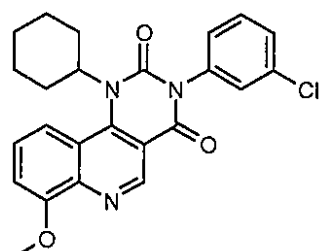
【実施例 106】

【 0 4 6 9】

3-(3-クロロ-フェニル)-1-シクロヘキシル-7-メトキシ-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン

【 0 4 7 0】

【化 1 2 2】



【 0 4 7 1】

一般的手順 C の後で、4-シクロヘキシルアミノ-8-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル(0.1ミリモル)及び1-クロロ-3-イソシアナト-ベンゼン(0.15ミリモル)から、3-(3-クロロ-フェニル)-1-シクロヘキシル-7-メトキシ-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン(30mg)を調製した。LCMS: m/z 436 [M+1]⁺。

【実施例 107】

【 0 4 7 2】

4-(3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-7-メトキシ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[5,4-c]キノリン-1-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【 0 4 7 3】

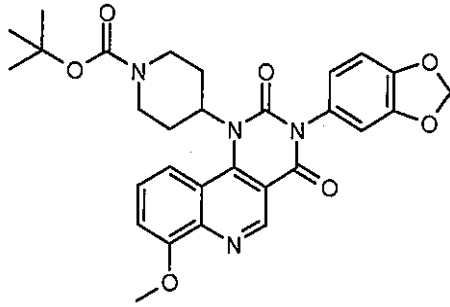
10

20

30

40

【化 1 2 3】



10

【 0 4 7 4】

一般的手順 C の後で、4 - (1 - t e r t - ブトキシカルボニル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0 . 3 1 ミリモル) 及び 5 - イソシアナト - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール (0 . 4 6 5 ミリモル) から、4 - (3 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 1 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (1 1 0 m g) を調製した。L C M S : m / z 5 4 7 [M + 1] ⁺。

【実施例 1 0 8】

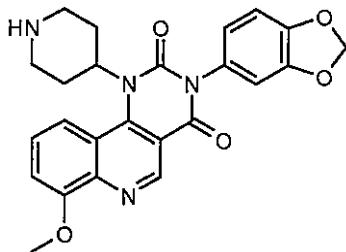
【 0 4 7 5】

20

3 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - 7 - メトキシ - 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン二塩酸塩

【 0 4 7 6】

【化 1 2 4】



30

【 0 4 7 7】

一般的手順 G に従い、4 - (3 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 1 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (1 0 0 m g 、 1 8 3 ミリモル) から、3 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - 7 - メトキシ - 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン二塩酸塩 (8 8 m g) を調製した。L C M S : m / z 4 4 7 [M + 1] ⁺。

【実施例 1 0 9】

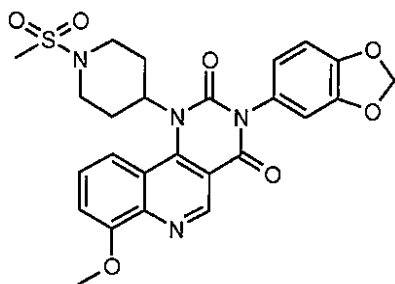
【 0 4 7 8】

40

3 - ベンゾ [1 , 3] ジオキール - 5 - イル - 1 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【 0 4 7 9】

【化 1 2 5】



【0 4 8 0】

一般的手順Hに従い、3 - ベンゾ[1, 3]ジオキソール - 5 - イル - 7 - メトキシ - 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - ピリミド[5, 4 - c]キノリン - 2, 4 - ジオン二塩酸塩(50 mg、0.1ミリモル)及び塩化メタンスルホニルから、3 - ベンゾ[1, 3]ジオキソール - 5 - イル - 1 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド[5, 4 - c]キノリン - 2, 4 - ジオン(45 mg)を調製した。LCMS: m/z 525 $[M+1]^+$ 。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): 9.52(s, 1H), 7.15(m, 1H), 7.08(m, 1H), 6.92(m, 1H), 6.86(m, 1H), 6.70-6.76(m, 2H), 6.19(s, 1H), 6.12(s, 1H), 5.09(m, 1H), 4.38(m, 1H), 4.18(m, 2H), 4.07(s, 3H), 3.26(m, 2H), 2.91(m, 2H), 2.68(m, 2H), 1.78(m, 2H), 1.14(t, 3H) ppm.

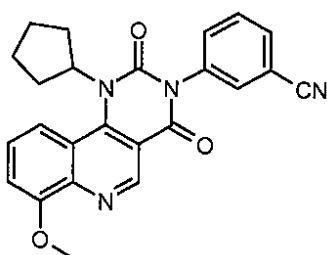
【実施例 1 1 0】

【0 4 8 1】

3 - (1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 2, 4 - ジオキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド[5, 4 - c]キノリン - 3 - イル) - ベンゾニトリル

【0 4 8 2】

【化 1 2 6】



【0 4 8 3】

一般的手順Cの後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル(0.1ミリモル)及び3 - イソシアナト - ベンゾニトリル(0.5ミリモル)から、3 - (1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 2, 4 - ジオキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド[5, 4 - c]キノリン - 3 - イル) - ベンゾニトリル(19 mg)を調製した。LCMS: m/z 413 $[M+1]^+$ 。

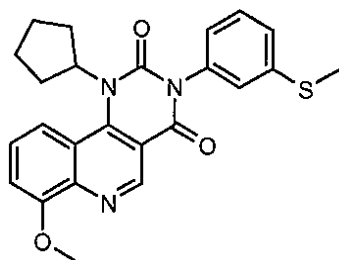
【実施例 1 1 1】

【0 4 8 4】

1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - (3 - メチルスルファニル - フェニル) - 1 H - ピリミド[5, 4 - c]キノリン - 2, 4 - ジオン

【0 4 8 5】

【化 1 2 7】



【0 4 8 6】

一般的手順 C の後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0.1 ミリモル) 及び 1 - イソシアナト - 3 - メチルスルファニル - ベンゼン (0.5 ミリモル) から、1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - (3 - メチルスルファニル - フェニル) - 1 H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (28 mg) を調製した。LCMS: m/z 434 $[M+1]^+$ 。

10

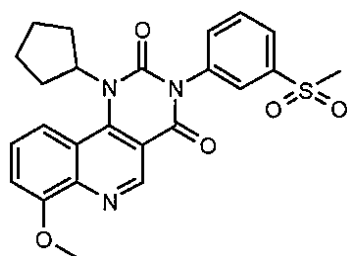
【実施例 1 1 2】

【0 4 8 7】

1 - シクロペンチル - 3 - (3 - メタンスルホニル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン

【0 4 8 8】

【化 1 2 8】



20

【0 4 8 9】

一般的手順 J に従い、1 - シクロペンチル - 7 - メトキシ - 3 - (3 - メチルスルファニル - フェニル) - 1 H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (21 mg、0.5 ミリモル) から、1 - シクロペンチル - 3 - (3 - メタンスルホニル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (21 mg) を調製した。LCMS: m/z 466 $[M+1]^+$ 。

30

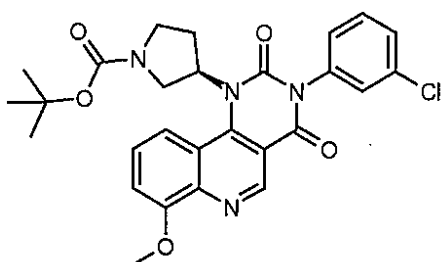
【実施例 1 1 3】

【0 4 9 0】

3 - [(R) - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 1 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【0 4 9 1】

【化 1 2 9】



40

【0 4 9 2】

一般的手順 B の後で、4 - クロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエ

50

ステル (266 mg、1.0 ミリモル) を、(R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルで処理し、4 - ((R) - 1 - *tert* - ブトキシカルボニル - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (381 mg) を得た。こうして得られたアミノ - エステル (208 mg、0.5 ミリモル) を、一般的手順 C に従い、1 - クロロ - 3 - イソシアナト - ベンゼンとの反応に付し、3 - [(R) - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 1 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (194 mg) を得た。LCMS: m/z 523 [M + 1]⁺。

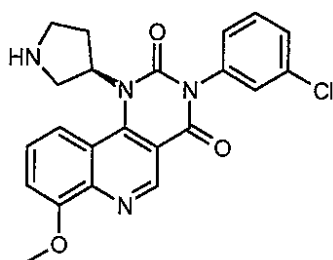
【実施例 114】

【0493】

(R) - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - ピロリジン - 3 - イル - 1 H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン二塩酸塩

【0494】

【化 130】



【0495】

一般的手順 G に従い、3 - [(R) - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 1 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (105 mg、0.2 ミリモル) から、(R) - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - ピロリジン - 3 - イル - 1 H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン二塩酸塩 (59 mg) を調製した。LCMS: m/z 423 [M + 1]⁺。

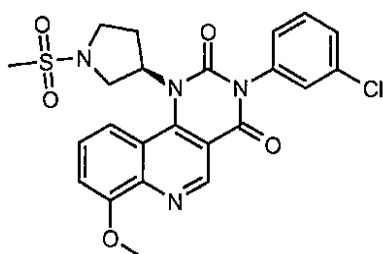
【実施例 115】

【0496】

3 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - ((R) - 1 - メタンスルホニル - ピロリジン - 3 - イル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン

【0497】

【化 131】



【0498】

一般的手順 H に従い、(R) - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - ピロリジン - 3 - イル - 1 H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン二塩酸塩 (42 mg、0.1 ミリモル) 及び塩化メタンスルホニルから、3 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - ((R) - 1 - メタンスルホニル - ピロリジン - 3 - イル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (29 mg) を調製した。LCMS: m/z 501 [M + 1]⁺。

【実施例 116】

10

20

30

40

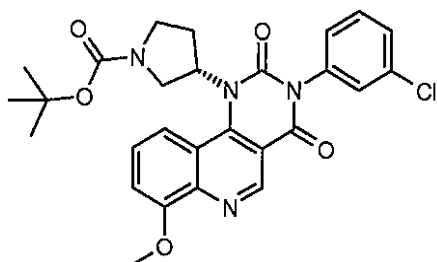
50

【 0 4 9 9 】

3 - [(S) - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 1 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

【 0 5 0 0 】

【 化 1 3 2 】



10

【 0 5 0 1 】

一般的手順 B の後で、4 - クロロ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2 6 6 m g 、 1 . 0 ミリモル) を、(S) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルで処理し、4 - ((S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (3 4 5 m g) を得た。こうして得られたアミノ - エステル (2 0 8 m g 、 0 . 5 ミリモル) を、一般的手順 C に従い、1 - クロロ - 3 - イソシアナト - ベンゼンとの反応に付し、3 - [(S) - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 1 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (1 7 7 m g) を得た。L C M S : m / z 5 2 3 [M + 1] ⁺。

20

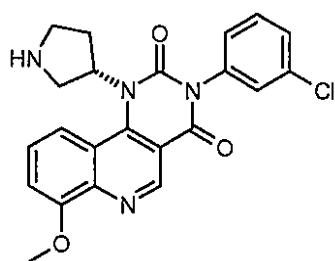
【 実施例 1 1 7 】

【 0 5 0 2 】

(S) - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - ピロリジン - 3 - イル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン二塩酸塩

【 0 5 0 3 】

【 化 1 3 3 】



30

【 0 5 0 4 】

一般的手順 G に従い、3 - [(S) - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 1 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (1 0 5 m g 、 0 . 2 ミリモル) から、(S) - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - ピロリジン - 3 - イル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン二塩酸塩 (5 3 m g) を調製した。L C M S : m / z 4 2 3 [M + 1] ⁺。

40

【 実施例 1 1 8 】

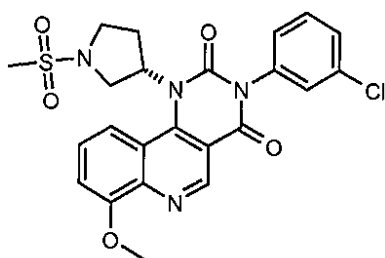
【 0 5 0 5 】

3 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - ((S) - 1 - メタンスルホニル - ピロリジン - 3 - イル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

50

【 0 5 0 6 】

【 化 1 3 4 】



【 0 5 0 7 】

10

一般的手順Hに従い、(S)-3-(3-クロロ-フェニル)-7-メトキシ-1-ピロリジン-3-イル-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン二塩酸塩(42mg、0.1ミリモル)及び塩化メタンスルホニルから、3-(3-クロロ-フェニル)-1-((S)-1-メタンスルホニル-ピロリジン-3-イル)-7-メトキシ-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン(27mg)を調製した。LCMS: m/z 501 $[M+1]^+$ 。

【 実施例 1 1 9 】

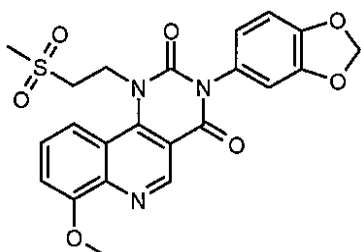
【 0 5 0 8 】

3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-1-((2-メタンスルホニル-エチル)-7-メトキシ-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン

20

【 0 5 0 9 】

【 化 1 3 5 】



【 0 5 1 0 】

30

一般的手順Bの後で、4-クロロ-8-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル(266mg、1.0ミリモル)を、2-メタンスルホニル-エチルアミンで処理し、4-((2-メタンスルホニル-エチルアミノ)-8-メトキシ-キノリン-3-カルボン酸エチルエステル(305mg)を得た。こうして得られたアミノ-エステル(70mg、0.2ミリモル)を、一般的手順Cに従い、5-イソシアナト-ベンゾ[1,3]ジオキソールとの反応に付し、3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-1-((2-メタンスルホニル-エチル)-7-メトキシ-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン(43mg)を得た。LCMS: m/z 471 $[M+1]^+$ 。

【 実施例 1 2 0 】

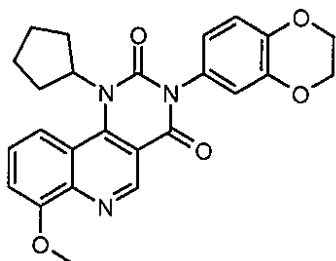
【 0 5 1 1 】

40

1-シクロペンチル-3-((2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-7-メトキシ-1H-ピリミド[5,4-c]キノリン-2,4-ジオン

【 0 5 1 2 】

【化 1 3 6】



【0 5 1 3】

一般的手順Cの後で、4 - シクロペンチルアミノ - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0.1ミリモル) 及び 6 - イソシアナト - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン (0.5ミリモル) から、1 - シクロペンチル - 3 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (18 mg) を調製した。LCMS: m/z 446 $[M+1]^+$ 。

10

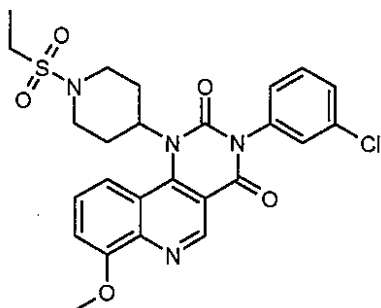
【実施例 1 2 1】

【0 5 1 4】

3 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - (1 - エタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン

【0 5 1 5】

【化 1 3 7】



20

【0 5 1 6】

一般的手順Hに従い、3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン二塩酸塩 (40 mg) 及び塩化エタンスルホニルから、3 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - (1 - エタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン (32 mg) を調製した。LCMS: m/z 529 $[M+1]^+$ 。

30

【実施例 1 2 2】

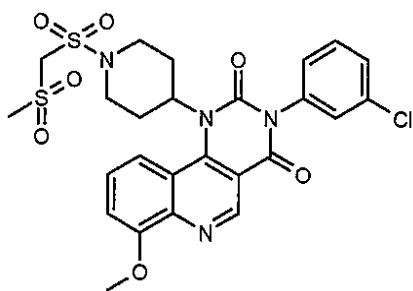
【0 5 1 7】

3 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - (1 - メタンスルホニルメタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 1H - ピリミド [5, 4 - c] キノリン - 2, 4 - ジオン

40

【0 5 1 8】

【化 1 3 8】



【 0 5 1 9】

10

一般的手順Hに従い、3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン二塩酸塩 (4 0 m g) 及び塩化メタンスルホニルメタンスルホニルから、3 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - (1 - エタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (4 2 m g) を調製した。LCMS : m/z 594 [$M+1$] $^{+}$ 。

【実施例 1 2 3】

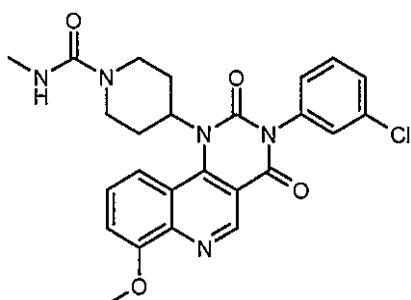
【 0 5 2 0】

4 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルアミド

20

【 0 5 2 1】

【化 1 3 9】



30

【 0 5 2 2】

3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン二塩酸塩 (7 5 m g) を、カルボニルジイミダゾール及びメチルアミンと反応させることによって、3 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - (1 - エタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン (3 0 m g) を調製した。LCMS : m/z 494 [$M+1$] $^{+}$ 。

【実施例 1 2 4】

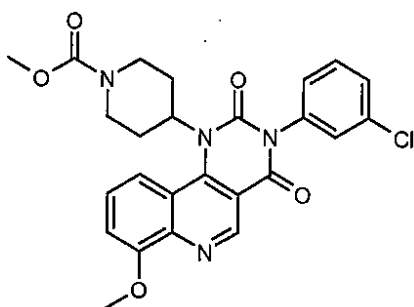
40

【 0 5 2 3】

4 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル

【 0 5 2 4】

【化 1 4 0】



【0 5 2 5】

3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン二塩酸塩 (4 0 m g) を、カルボニルジイミダゾール及びメチルアミンと反応させることによって、4 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル (3 5 m g) を調製した。LCMS : m/z 495 [$M+1$]⁺。

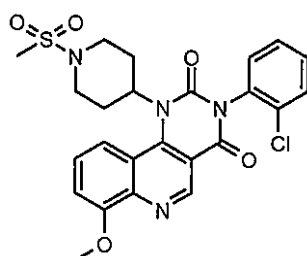
【実施例 1 2 5】

【0 5 2 6】

3 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【0 5 2 7】

【化 1 4 1】



【0 5 2 8】

表題化合物を、3 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオンの調製に関する記載と同一の手順により調製した。LCMS : m/z 515 [$M+1$]⁺。

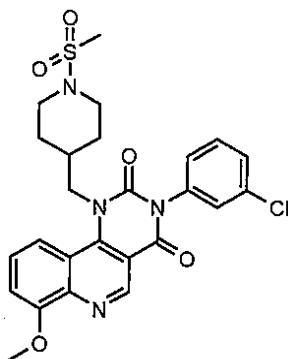
【実施例 1 2 6】

【0 5 2 9】

3 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオン

【0 5 3 0】

【化 1 4 2】



10

20

30

40

50

【 0 5 3 1 】

表題化合物を、3 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオンの調製に関する記載と同一の手順により、4 - アミノメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルを用いて調製した。LCMS : m/z 529 [$M+1$]⁺。

【実施例 1 2 7】

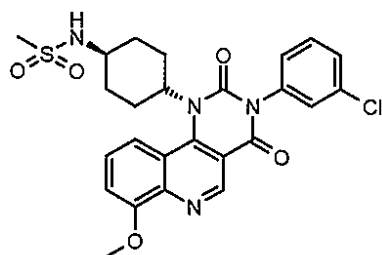
【 0 5 3 2 】

N - { 4 - [(S) - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 1 - イル] - *trans* - シクロヘキシル } - メタンスルホンアミド

10

【 0 5 3 3 】

【化 1 4 3】



20

【 0 5 3 4 】

表題化合物を、環化を一般的手順 K の後で実施した以外は、3 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオンの調製に関する記載と同一の手順により、*trans* - (4 - アミノ - シクロヘキシル) - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルを用いて調製した。LCMS : m/z 529 [$M+1$]⁺。

【実施例 1 2 8】

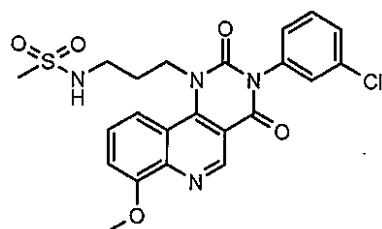
【 0 5 3 5 】

N - { 3 - [3 - (3 - クロロ - フェニル) - 7 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 1 - イル] - プロピル } - メタンスルホンアミド

30

【 0 5 3 6 】

【化 1 4 4】



40

【 0 5 3 7 】

表題化合物を、アミン - エステルの環化を一般的手順 K の後で実施した以外は、3 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 1 H - ピリミド [5 , 4 - c] キノリン - 2 , 4 - ジオンの調製に関する記載と同一の手順により調製した。LCMS : m/z 489 [$M+1$]⁺。

【 0 5 3 8 】

生物学的実施例

本発明の化合物には、TNF - 合成の阻害剤が含まれる。化合物は、細胞培養物における TNF - 蓄積阻害能について *in vitro* でアッセイすることができる。阻害剤の結合は、結合前に阻害剤を放射性標識し、阻害剤又は複合体を単離し、そして結合し

50

た放射性標識量を決定することによって測定することもできる。あるいは、阻害剤の結合は、競合実験を行うことによって決定することができ、その際、新規阻害剤を公知の放射性リガンドとともにインキュベートする。化合物は、活性によって介在される細胞内機能又は生理的機能への影響能についてアッセイすることもできる。これらの活性のそれぞれについてのアッセイは、本明細書に記載されているか又は当該技術分野において公知である。

【0539】

一般に、医薬的適用に有用な本発明の態様は、目的の阻害効力 (IC_{50}) が約 $100 \mu M$ 以下であり得る。1つの態様では、医薬的適用に有用な本発明の態様は、目的タンパク質に対する IC_{50} が約 $50 \mu M$ 以下であり得る。特定の適用の場合、より低い阻害効力が有用であり得る。したがって、他の態様では、本発明の化合物は、 IC_{50} が $10 \mu M$ 未満の範囲で TNF を阻害し得る。

10

【0540】

本発明の化合物は、重要で測定可能な薬理反応を引き出す。

ヒト全血アッセイ

血液は健常ヒトドナーから静脈穿刺によって得られる。全てのドナーは、性感染症及び HIV についてあらかじめスクリーニングされ、医師に診察されていることが好ましい。血液は、 $0.5 mL$ のヘパリンナトリウム (BD 、 $5000 U/mL$) を含有する $50 cc$ 注射器に採取される。典型的には、それぞれのドナーは $100 \sim 150 mL$ のヘパリン化血液を与えるであろう。

20

【0541】

3本目の $50 cc$ 注射器はヘパリンなしで採取する。非ヘパリン化血液は、ジェルプラグを含有する $5 \sim 6 \sim 8 mL$ の凝固チューブ (赤-グレーキャップ) へ即座に入れられる (ベクトン・ディッキンソン)。

【0542】

凝固した血液は、 $1200 \times g$ にて 15 分間遠心分離する。血清を取り、滅菌チューブに入れ、保存する。

化合物は $DMSO$ ストックとして調製する。全ての化合物は $20 mM$ 溶液として調製し、次に $DMSO$ で段階希釈する。最終 $DMSO$ 濃度はアッセイにおいて 0.5% 未満である。

30

【0543】

化合物を滅菌深底ポリプロピレンブロック (コーニング) に加え、その後 $360 \mu L$ のヘパリン化血液を加える。ブロックを接着性ホイル片で覆い、次に反転させて混合する。

化合物及び血液を含有するブロックを $37^\circ C$ のインキュベーターに 30 分間入れる。

【0544】

LPS ストックは保存ヒト血清を用いて調製する。ストックを調製するために、 $1 \mu L$ の LPS ($5 mg/mL$; シグマ カタログ番号 $L3024$) を $5 mL$ のヒト血清へ加える。各ウェルへ、 $40 \mu L$ の LPS 含有血清を加える。ホイルで覆い、ブロックを反転することにより混合する。血液が凝固しないか又は多量の溶血を示す場合、ヒト AB 型血清 ($Cambrex$) を用いて同様に LPS を調製することができる。

40

【0545】

$37^\circ C$ にて 4 時間インキュベーション後、ブロックを $1000 \times g$ にて遠心分離し、 RBC を完全に沈殿させる。

血漿を回収し、ポリプロピレン 96 ウェルプレートに入れ、その後 $4^\circ C$ で保存する。

【0546】

サンプルを、 TNF 又は他のサイトカインについて製造者の指示にしたがい ($TNFE LISA$; $R\&D$ システムズ、カタログ番号 $DY210$) 試験する。 TNF の場合、サンプルを $PBS + 1\% BSA$ で $1:20$ に希釈する。

【0547】

ヒト $PBMC$ TNF 合成アッセイ

50

ヒトPBM Cは、健常ヒトドナーのleukopakから得た：典型的には、全てのドナーは、STD、HIVについてあらかじめスクリーニングされ、医師によって診断されている。1～2本のアンプルを37℃で融解し、次に45～85mLのRPMI+10%FBSに再懸濁し、最終濃度 2.5×10^6 細胞/mLとした。再懸濁した細胞をろ過して大きな塊を除去した(BDファルコン 細胞ストレーナー、70μM。カタログ番号352350)。0.0μLの細胞を、96ウェル組織培養プレート(コーニング・コースター、番号3595)の各ウェルに加え、加湿5%CO₂インキュベーター内で37℃にて30分間平衡化した。

【0548】

細胞へ添加するための化合物を調製する：全ての化合物は20mM DMSOストックであった。細胞試験のための作業用ストックをRPMI+10%FBS中の4倍濃縮物質として調製した。化合物をポリプロピレンブロックへ加え、次に適当量のRPMI+10%FBSで希釈した。典型的には、2.6μLの20mMストックを最終容量650μLに希釈し、ストック中の80μM 開始濃度を得た。チューブ又はブロックへピペティングすることによってRPMIをDMSOストックへ加えた。次に化合物をRPMI+10%FBSで段階希釈した。最終DMSO濃度はアッセイにおいて0.5%以下であった。

10

【0549】

化合物を、4倍の作業用ストックとして細胞へ加えた。先に調製した50μLの化合物を細胞へ加え、加湿5%CO₂インキュベーター中で37℃にて30分間再平衡化した。

20

LPSのストックをRPMI+10%FBSを用いて調製した。ストックを調製するために、2.8μLのLPS(5mg/mL；シグマカタログ番号L3024)を35mLの培地へ加えた。50μLの培地中LPSを細胞へ加えた。LPSのない対照培養物は、RPMI+10%FBSのみを加えた。37℃にて一晩インキュベーション後、細胞培養上清を回収し、ポリプロピレン製96ウェルプレートに保存した。

【0550】

サンプルを、製造者の指示にしたがって(TNF ELISA；R&Dシステムズ、カタログ番号DY210)TNFについて試験した。サンプルを、細胞調製のための適当な希釈状態、典型的には1：4又は1：6希釈までPBS+1%BSAで段階希釈した。

【0551】

30

選択された本発明の化合物に関するTNF阻害を以下の表に示す。

【0552】

【表 1】

実施例 番号	TNF阻害剤 (μ M)	実施例 番号	TNF阻害剤 (μ M)	実施例 番号	TNF阻害剤 (μ M)
1	0.18	4	14.2	5	0.27
10	0.41	16	0.68	17	0.39
18	1.1	28	3.5	29	0.92
30	2.5	32	2.6	33	20
34	3.6	37	20	38	0.45
39	1.3	41	0.5	45	0.2
46	1	47	0.9	48	1.4
51	0.03	54	0.006	55	0.163
72	0.004	73	0.009	75	0.006
78	0.001	83	0.001	84	0.002
87	0.002	88	0.001	89	0.005
90	0.002	91	0.001	92	0.0024
93	0.0004	94	0.0004	95	0.001
96	0.0004	97	0.0006	98	0.0003
99	0.02	100	0.0009	103	0.001
106	0.004	107	0.001	108	0.45
109	0.008	110	0.123	111	0.074
112	0.28	113	0.0003	114	0.031
115	0.029	116	0.002	117	1.0
118	0.029	120	0.24	124	50
126	0.002	127	0.006		

【0553】

ドナーのleukopakからのヒト末梢血単核細胞の調製

ヒトドナーのleukopakは、正常な健常ヒトドナーから得られる (Analytical Biological Services)。ドナーのleukopaksを翌日配達によって受け取る。全ての血液パックは、冷却パック及び吸収充填材料中に出荷包装されている。

【0554】

ドナーのleukopakを、外科用メス又はアルコール洗浄した新しいカミソリの刃を用いてフード内で無菌開封する。

ドナー細胞をデカントで180mL円錐ポリプロピレンチューブ (ナルゲン・ヌンク番号CS48; VWR番号21020-500又はBDチューブ (VWR番号21008-943)へ移す。典型的には、ドナーのleukopakから70~90mLの細胞が得られる。

【0555】

献血バッグを50mLの滅菌ハanks緩衝塩類溶液 (HBSS; インビトロジェン、フェノールレッドなし)で逆洗する。デカントで細胞に移す。

室温にて細胞懸濁液をHBSSで最終容量180mLにする。

【0556】

30mLの細胞懸濁液を、6本の50mLの円錐チューブ (コーニング) それぞれに加

える。

細胞懸濁液の下に15 mLのHistopaque (Histopaque 1.077 g/mL; シグマ10771)を入れ、室温にする。50 mL注射器及び18 GAの6インチ脊髄針(BD番号408360; 1.2 mM × 152 mm; 18 GA)を用いて、接触面を邪魔しないように注意しながらHistopaqueを下に入れる。

【0557】

チューブを室温にて30分間、400 × gで遠心分離する。遠心分離の際、ブレーキは切っておくべきである。

接触面における細胞を邪魔しないように注意しながら、培地をチューブから吸引する。残存赤血球の沈殿を邪魔しないように注意しながら、PBMCを接触面で吸引除去する。

10

【0558】

細胞をプールし、200 mLに再懸濁する。4本の50 mLのポリプロピレンチューブに分割し、400 × gにて10分間遠心分離する。上清を吸引し、細胞を100 mLのHBSS中に再懸濁する。遠心分離洗浄工程を2回繰り返す。最終沈殿物を50 mLのHBSSに再懸濁し、ろ過して大きな塊を除去する(BDファルコン細胞ストレイナー、70 μM。カタログ番号352350)。

【0559】

血球計を用いて細胞を計数する。0.5 mLの細胞を9.5 mLのHBSSで希釈し、計数する。細胞数を評価する。

細胞を400 × gで10分間沈殿させる。細胞を6% DMSO含有ウシ胎仔血清(加熱不活性化; インビトロジェン)中に再懸濁し、最終濃度 1×10^8 細胞/mLとする。

20

【0560】

細胞を冷凍バイアルへ1 mL / バイアルに等分する。

細胞を細胞冷凍ブロック中に置き、-80 冷凍庫に一晩置く。

冷凍庫から細胞を取り出し、細胞を液体窒素保存する。

【0561】

細胞を化合物プロファイリングアッセイに使用する前に、LPS(大腸菌0111:B4由来リポ多糖; シグマ カatalog番号L3024、5 mgを1 mLのRPMIに再懸濁)及びS100b(ウシ S100b; Calbiochem、カタログ番号559290、1 mLのRPMI + 10% FBSに再懸濁)への細胞の応答能を決定する。

30

【0562】

1本の細胞アンプルを融解し、40 mLのRPMI(ATCC; カatalog番号30-2001) + 10% ウシ胎仔血清に再懸濁して最終濃度 2.5×10^6 細胞/mLとする。

100 μLの細胞を96ウェル組織培養プレート(コーニング・コースター番号3595)の各ウェルへ加え、加湿5% CO₂ インキュベーター中で37 にて30分間平衡化する。

【0563】

100 μLのRPMI + 10% FBSを、LPS(100 ng/mL)又はS100(20 μg/mL)とともに又はなしで加える。

37 にて一晩インキュベーション後、細胞培養上清を回収し、ポリプロピレン製96ウェルプレート中に4 にて保存する。

40

【0564】

サンプルをTNF又は他のサイトカインについて製造者の指示にしたがって(TNFE LISA; R&Dシステムズ、カタログ番号DY210)試験する。サンプルをPBS + 1% BSAで段階希釈し、細胞調製のための適正な希釈条件を見い出す。

【0565】

PDE4阻害アッセイ

TR-FRETに基づいた「Molecular Devices」製ホスホジエステラーゼアッセイキットを用いて、これらの化合物が実際にPDE4酵素の直接の阻害剤であるかどうか試験した。ロフルミラストを陽性対照として用いて、本発明の化合物をフル

50

オレセイン標識 cAMP 基質に対して試験した。アッセイの原理は、「IMAP 結合試薬」に対する PDE による cAMP から 5'AMP への変換によって作製されるヌクレオチドリン酸の結合に基づいており、これは次にテルビウム (Tb) - ドナー分子を有する別個の複合体にも連結する。フルオレセイン化 5'AMP と Tb ドナーとの近接性は、蛍光共鳴エネルギー移動を生ずる。PDE 阻害剤は、cAMP から 5'AMP への変換を減少させ、したがって IMAP 結合試薬に結合し、得られる FRET シグナルを低下させることができるーリン酸を減少させるであろう。

【0566】

以下の手順で下記実験データを得た。

アッセイバッファーは、5 倍の供給された Tween ベースバッファーを水で 1 : 5 に希釈し、1 倍バッファーを作製することによって準備した。所望の添加物をバッファーに加えた (DTT 又は $MnCl_2$)。別の 96 ウェルポリプロピレン製プレートでは、アッセイバッファーで化合物の希釈を準備した。別のマイクロ遠心チューブは、アッセイテンプレートにしたがい、アッセイバッファー中に PDE 4B 及び PDE 4D を準備した。チューブを氷上に維持した。テンプレートに示される酵素濃度は 1 : 4 に希釈した。FAM - cAMP 基質溶液をアッセイテンプレートにしたがって準備した。5 μ L の化合物をポリプロピレン製プレートから黒い 384 ウェルプレートへ移した。このプレートを短く遠心分離し、5 μ L 全てが底にあることを確実にした。最大 80 μ L の準備した PDE 4B 酵素溶液を、セル N1 から始まる 384 ウェルプレートの「N」行の別のウェルへ移した。最大 80 μ L の準備した PDE 4D 酵素溶液を、セル O2 から始まる 384 ウェルプレートの「O」行の別のウェルへ移した。cAMP 基質溶液を、別の 96 ウェルプレートの最終行へ移した。「リザーバー」行 (N 又は O) からの 5 μ L の酵素溶液を、配置マップにしたがって、化合物を含有するそれぞれのウェルへ移した。次に、10 μ L の cAMP 基質をこれらのウェルに移した。基質が先か酵素が先かの順序は、何が最適かに依存して切り替えることができる。最終 cAMP 濃度は反応中 100 nM であった。20 μ L のアッセイバッファーをピペットで 4 つの別個のウェルに入れた - これらはブランクである。プレートをアルミニウム片で密封し、30 で 90 分間インキュベートした。TR - FRET 溶液を準備した。4 mL の 1 倍 IMAP バッファー A を 6 mL の IMAP バッファー B へ加えた。25 μ L (20 mL の 1 / 800) の結合ピーズをこれに加え、反転により混合した。60 μ L のこの混合物を、「ブランク」アッセイバッファーを含有する 2 つのウェルへピペットで入れた。次に 49.7 μ L (残存容量の 1 / 400) の Tb ドナー溶液を、残存 TR - FRET 溶液へ加え、反転により混合した。60 μ L のこの溶液を残し 2 つの「ブランク」アッセイバッファー含有ウェルへピペットで入れた。TR - FRET 溶液をピペットポートへ注ぎ、マルチチャンネルピペットを用いて 60 μ の溶液を全てのアッセイウェルへ滴下した。ウェルをホイル片で覆い、遮光して (例えば引き出しの中で) 室温にて少なくとも 3 時間又は一晩インキュベートした。Envision Reader でプレートを読んだ：放射 1 : 520 / 放射 2 : 486 / 励起 : 340。ミラー：ウンベリフェロン (UV)。

【0567】

以下のデータは上記手順によって得られたものである。

【0568】

10

20

30

40

【表 2】

実施例 番号	P D E 4 B 2 I C ₅₀ (nM)	P D E 4 D I C ₅₀ (nM)	実施例 番号	P D E 4 B 2 I C ₅₀ (nM)	P D E 4 D I C ₅₀ (nM)
30	17000	25000	32	25000	25000
33	12400	25000	51	126	616
54	78	338	84	513	827
92	68	151	103	17	55
115	49	163	118	80	206
121	26	59	122	39	80
127	25	73			

10

【 0 5 6 9 】

観察される特異的薬理反応は、選択される特定の活性化合物、又は医薬担体が存在するかどうか、並びに採用する製剤の種類及び投与様式にしたがって及び依存して変化し得るものであり、結果におけるそのような予想される変動又は相違は、本発明の実施にしたがい意図される。

【 0 5 7 0 】

20

本発明の特定の態様が本明細書において例証され、詳細に説明されているが、本発明はそれらに限定されるものではない。上記の詳細な説明は本発明の例示として提供されるものであり、本発明の限界を構成するものとして解釈されるべきではない。改変は当業者に明らかであり、本発明の精神を逸脱しない改変は全て添付の特許請求の範囲に包含されることを意図するものである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	1/10	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	33/06	(2006.01)	A 6 1 P	1/10	
A 6 1 P	31/06	(2006.01)	A 6 1 P	33/06	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	31/06	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	1/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/02	
			A 6 1 P	37/08	
			A 6 1 P	3/10	

(74)代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(74)代理人 100091638

弁理士 江尻 ひろ子

(72)発明者 ムジャリ, アドナン・エム・エム

アメリカ合衆国ノース・カロライナ州27310, オーク・リッジ, アシュトン・パーク・ドライブ 6421

(72)発明者 ガッダム, バブ

アメリカ合衆国ノース・カロライナ州27265, ハイ・ポイント, シングル・リーフ・サークル 3749

(72)発明者 ポリセッティ, ダーマ・ラオ

アメリカ合衆国ノース・カロライナ州27265, ハイ・ポイント, ディーアフィールド・ストリート 3741

(72)発明者 コストゥラ, マシュー

アメリカ合衆国ノース・カロライナ州27278, ヒルズボロ, ニュー・ホープ・スプリングス・ドライブ 4201

(72)発明者 グゼル, ムスタファ

アメリカ合衆国ノース・カロライナ州27282, ジェームズタウン, ガンスミス・コート 4058

審査官 小川 由美

- (56)参考文献 特表2003-520768(JP, A)
米国特許第5834485(US, A)
ポーランド国特許発明第193012(PL, B1)
国際公開第2007/004958(WO, A1)
特開平07-041479(JP, A)
NARGUND, SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITIES 以下備考, J. PHARM. SCI., 1992年, V81 N4, P365-366, OF SUBSTITUTED 2-MERCAPTO-3-(N-ARYL)PYRIMIDO[5, 4-C]CINNOLIN-4-(3H)-ONES
GEIS, TRICYCLIC THEOPHYLLINE DERIVATIVES WITH HIGH WATER-SOLUBILITY: STRUCTURE-ACTIVITY 以下備考, PHARMAZIE, 1995年, V50 N5, P333-336, RELATIONSHIPS AT ADENOSINE RECEPTORS, PHOSPHODIESTERASES, AND BENZODIAZEPINE BINDING SITES
Journal of Organic Chemistry, 2000年, 65(23), 8069-8073
- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D, A61K
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)