

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5317980号
(P5317980)

(45) 発行日 平成25年10月16日 (2013. 10. 16)

(24) 登録日 平成25年7月19日 (2013. 7. 19)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 213/85 (2006. 01)

C O 7 D 213/85

C O 7 D 213/89 (2006. 01)

C O 7 D 213/89

C O 7 D 417/14 (2006. 01)

C O 7 D 417/14 C S P

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

C O 7 D 417/12

C O 7 D 413/12 (2006. 01)

C O 7 D 413/12

請求項の数 11 (全 61 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-538617 (P2009-538617)
(86) (22) 出願日 平成19年11月17日 (2007. 11. 17)
(65) 公表番号 特表2010-510999 (P2010-510999A)
(43) 公表日 平成22年4月8日 (2010. 4. 8)
(86) 国際出願番号 PCT/EP2007/009963
(87) 国際公開番号 W02008/064789
(87) 国際公開日 平成20年6月5日 (2008. 6. 5)
審査請求日 平成22年11月11日 (2010. 11. 11)
(31) 優先権主張番号 102006056739.0
(32) 優先日 平成18年12月1日 (2006. 12. 1)
(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

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

最終頁に続く

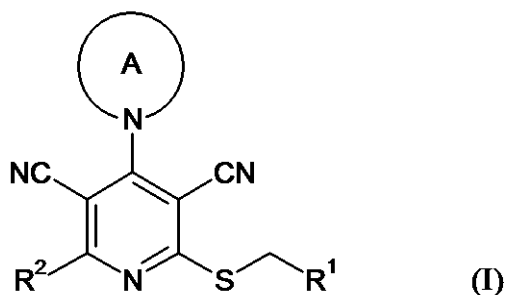
(54) 【発明の名称】 置換4-アミノ-3, 5-ジシアノ-2-チオピリジン類およびそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I)

【化1】



〔式中、

環Aは、窒素を介して結合しており、N、OおよびSからなる群からさらなる環内ヘテロ原子を含有してもよい4員ないし7員の飽和複素環を表し、そして、これは、

(i) (C₁ - C₄) -アルキル (これは、オキソ、ヒドロキシル、(C₁ - C₄) -アルコキシ、アミノ、モノ-(C₁ - C₄) -アルキルアミノ、ジ-(C₁ - C₄) -アルキルアミノおよび(C₃ - C₆) -シクロアルキルからなる群からの同一かまたは異なる置換基により一置換または二置換されていてもよい) からなる群からの5個までの同一か

または異なる置換基により置換されていてもよく、
かつ／または、

(i i) オキソ、チオキソ、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシ、アミノ、モノ
- $(C_1 - C_4)$ - アルキルアミノ、ジ- $(C_1 - C_4)$ - アルキルアミノおよび $(C_3$
- $C_6)$ - シクロアルキルからなる群からの同一かまたは異なる置換基により一置換また
は二置換されていてもよく、

R^1 は、フェニルまたはN、OおよびSからなる群から3個までの環内ヘテロ原子を有す
る5員または6員のヘテロアリアルを表し、これらのラジカルは、

(i) ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、トリフルオロメチル、ヒ
ドロキシル、 $(C_1 - C_6)$ - アルコキシ、アミノ、モノ- $(C_1 - C_6)$ - アルキルア
ミノ、ジ- $(C_1 - C_6)$ - アルキルアミノ、モノ- $(C_2 - C_6)$ - アルケニルアミノ
、カルボキシル、 $(C_1 - C_6)$ - アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ- $(C_1$
- $C_6)$ - アルキルアミノカルボニルおよびジ- $(C_1 - C_6)$ - アルキルアミノカルボ
ニルからなる群から選択される同一かまたは異なるラジカルにより一置換または二置換さ
れており、

かつ／または、

(i i) ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジノ、 $N' - (C_1 - C_4)$ - ア
ルキルピペラジノまたは式- $L - R^3$

{式中、

L は、結合、NHまたはOを表し、

そして、

R^3 は、フェニルまたはN、OおよびSからなる群から3個までの環内ヘテロ原子を有す
る5員または6員のヘテロアリアルを表し、これらのラジカルは、ハロゲン、ニト
ロ、シアノ、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 $(C_1 -$
 $C_6)$ - アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、モノ- $(C$
 $_1 - C_6)$ - アルキルアミノ、ジ- $(C_1 - C_6)$ - アルキルアミノ、 $(C_1 - C_6)$ -
アルコキシカルボニルおよびカルボキシルからなる群から選択される同一かまたは異なる
ラジカルにより一置換ないし三置換されていてもよい}

の基により置換されているか、

または、

R^1 は、N-オキシドピリジルを表し、

そして、

R^2 は、水素を表すか、または、 $(C_1 - C_6)$ - アルキルまたは $(C_1 - C_6)$ - アル
コキシを表し、これらのラジカルは、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシ
、カルボキシル、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシカルボニルまたは3個までのフッ素により
置換されていてもよい、

または、

R^2 は、式- $NR^4 R^5$

{式中、

R^4 および R^5 は、同一であるかまたは異なっており、相互に独立して、水素または $(C$
 $_1 - C_6)$ - アルキル (これは、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシ、アミノ、
モノ- $(C_1 - C_4)$ - アルキルアミノ、ジ- $(C_1 - C_4)$ - アルキルアミノ、カルボ
キシル、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシカルボニルおよび4員ないし7員の複素環からなる
群からの同一かまたは異なるラジカルにより一置換または二置換されていてもよく、ここ
で、言及した複素環は、N、OおよびSからなる群から1個または2個の環内ヘテロ原子
を含有し、 $(C_1 - C_4)$ - アルキル、ヒドロキシル、オキソおよび $(C_1 - C_4)$ - ア
ルコキシからなる群からの同一かまたは異なるラジカルにより一置換または二置換されて
いてもよい) を表すか、

または、

R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一体となって、4員ないし7員の複

10

20

30

40

50

素環を形成し、これは、N、OまたはSからなる群からさらなる環内ヘテロ原子を含有してもよく、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノおよびモルホリノからなる群からの同一かまたは異なるラジカルにより一置換または二置換されていてもよい}

の基を表す]

の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは塩の溶媒和物。

【請求項2】

式中、

環Aが、窒素を介して結合しており、NおよびOからなる群からさらなる環内ヘテロ原子を含有してもよい5員ないし7員の飽和複素環を表し、そして、これは、

(i) $(C_1 - C_3)$ -アルキル (これは、オキソ、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_3)$ -アルコキシ、アミノ、モノー $(C_1 - C_3)$ -アルキルアミノ、ジー $(C_1 - C_3)$ -アルキルアミノおよび $(C_3 - C_5)$ -シクロアルキルからなる群からの同一かまたは異なる置換基により一置換または二置換されていてもよい) からなる群からの5個までの同一かまたは異なる置換基により置換されていてもよく、

かつ/または、

(ii) オキソ、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_3)$ -アルコキシ、アミノ、モノー $(C_1 - C_3)$ -アルキルアミノ、ジー $(C_1 - C_3)$ -アルキルアミノおよび $(C_3 - C_5)$ -シクロアルキルからなる群から選択される同一かまたは異なるラジカルにより一置換または二置換されていてもよく、

R^1 が、フェニルまたはN、OおよびSからなる群から3個までの環内ヘテロ原子を有する5員または6員のヘテロアリアルを表し、これらのラジカルは、

(i) フッ素、塩素、シアノ、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、アミノ、モノー $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノおよびジー $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノからなる群から選択される同一かまたは異なるラジカルにより一置換または二置換されており、

かつ/または、

(ii) モルホリノ、 $N' - (C_1 - C_4)$ -アルキルピペラジノまたは式 $-L-R^3$

{式中、

Lは、結合またはNHを表し、

そして、

R^3 は、フェニルまたはN、OおよびSからなる群から3個までの環内ヘテロ原子を有する5員または6員のヘテロアリアルを表し、これらのラジカルは、フッ素、塩素、シアノ、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、トリフルオロメチル、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ、トリフルオロメトキシおよびカルボキシルからなる群から選択される同一かまたは異なるラジカルにより一置換ないし三置換されていてもよい}

の基により置換されているか、

または、

R^1 が、N-オキシドピリジルを表し、

そして、

R^2 が、水素を表すか、または、3個までのフッ素により置換されていてもよい $(C_1 - C_4)$ -アルコキシを表すか、

または、

R^2 が、式 $-NR^4R^5$

{式中、

R^4 は、水素または $(C_1 - C_4)$ -アルキル (これは、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ、アミノ、モノー $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノ、ジー $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノ、カルボキシル、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシカルボニルまたは5員または6員の複素環により置換されていてもよく、ここで、言及した複素環は、NおよびOからなる群から1個または2個の環内ヘテロ原子を含有し、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシおよびエトキシからなる群からの同一かまたは異なるラジカルにより一置換ま

10

20

30

40

50

たは二置換されていてもよい)を表し、

R^5 は、水素またはメチルを表すか、

または、

R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一体となって、5員または6員の複素環を形成し、これは、NまたはOからなる群からさらなる環内ヘテロ原子を含有してもよく、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシおよびエトキシからなる群からの同一かまたは異なるラジカルにより一置換または二置換されていてもよい}

の基を表す、

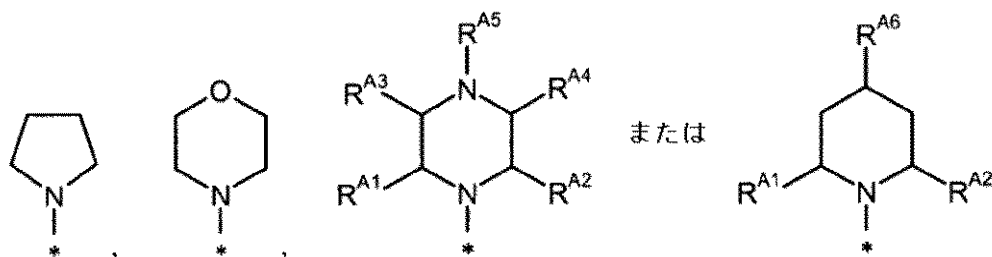
請求項1に記載の式(I)の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは塩の溶媒和物。

【請求項3】

式中、

環Aが、式

【化2】



{式中、

*は、ピリジン環への結合点を示し、

R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} および R^{A4} は、相互に独立して、水素またはメチルを表し、

R^{A5} は、水素、メチル、エチル、2-ヒドロキシエチルまたはシクロプロピルメチルを表し、

そして、

R^{A6} は、水素、メチル、エチル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、シクロプロピルメチル、ヒドロキシル、メトキシまたはエトキシを表す}

の基を表し、

R^1 が、フェニル、オキサゾリル、チアゾリルまたはピリジルを表し、これらのラジカル

の各々は、
(i) フッ素、塩素、メチルおよびアミノからなる群から選択される同一かまたは異なるラジカルにより一置換または二置換されているか、

または、

(ii) 式-L- R^3

{式中、

Lは、結合またはNHを表し、

そして、

R^3 は、フェニルまたはピリジルを表し、これらのラジカル

の各々は、フッ素、塩素、シアノ、メチルおよびメトキシからなる群から選択される同一かまたは異なるラジカルにより一置換または二置換されていてもよい}

の基により置換されているか、

または、

R^1 が、N-オキシドピリジルを表し、

そして、

R^2 が、水素、メトキシまたは式-N R^4 R^5

{式中、

R^4 は、水素または(C_1 - C_4)-アルキル(これは、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノまたはジエチルアミノにより置換されていてもよ

10

20

30

40

50

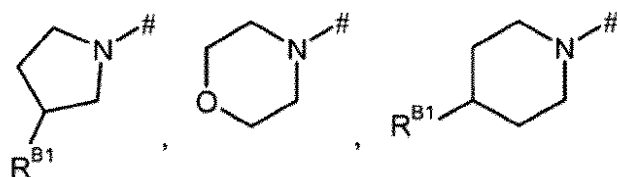
い)を表し、

R^5 は、水素を表すか、

または

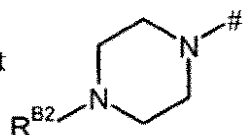
R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一体となって、式

【化3】



10

または



(式中、

は、ピリジン環への結合点を示し、

R^{B1} は、水素またはヒドロキシルを表し、

そして、

R^{B2} は、水素またはメチルを表す)

20

の基を形成している}

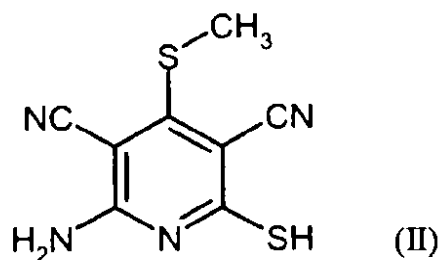
の基を表す、

請求項1または請求項2に記載の式(I)の化合物またはその塩、溶媒和物もしくは塩の溶媒和物。

【請求項4】

式中、 R^2 が NH_2 を表す請求項1ないし請求項3のいずれかに記載の式(I)の化合物の製造方法であって、式(II)

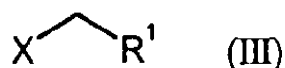
【化4】



30

の化合物を、先ず、不活性溶媒中、塩基の存在下、式(III)

【化5】



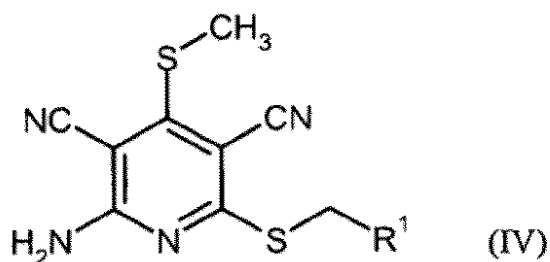
40

(式中、 R^1 は、請求項1ないし請求項3のいずれかに記載の意味を有し、そして、

Xは、ハロゲン、メシレート、トシレートまたはトリフレートなどの適する脱離基を表す)

の化合物と反応させ、式(IV)

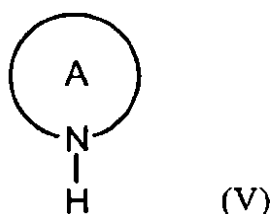
【化 6】

(式中、 R^1 は上記の意味を有する)

の化合物を得、次いで、この化合物を、不活性溶媒中、または、さらなる溶媒を用いずに、式 (V)

10

【化 7】

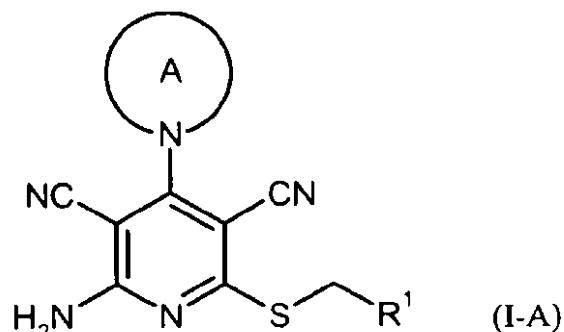


(式中、環 A は、請求項 1 ないし請求項 3 のいずれかに記載の意味を有する)

の化合物と反応させ、式 (I-A)

20

【化 8】



30

(式中、 R^1 および環 A は、上記の意味を有する)

の化合物を得、式 (I-A) の化合物を、必要に応じて、適当な (i) 溶媒および／または (i i) 塩基もしくは酸で、その溶媒和物、塩および／または塩の溶媒和物に変換することを特徴とする、方法。

【請求項 5】

疾患の処置および／または予防のための、請求項 1 ないし請求項 3 のいずれかに記載の式 (I) の化合物。

【請求項 6】

高血圧症、冠動脈心疾患、急性冠動脈症候群、狭心症、心不全、心筋梗塞または心房細動の処置および／または予防用の医薬を製造するための、請求項 1 ないし請求項 3 のいずれかに記載の式 (I) の化合物の使用。

40

【請求項 7】

糖尿病、代謝症候群または異脂肪血症の処置および／または予防用の医薬を製造するための、請求項 1 ないし請求項 3 のいずれかに記載の式 (I) の化合物の使用。

【請求項 8】

請求項 1 ないし請求項 3 のいずれかに記載の式 (I) の化合物を、不活性の非毒性の医薬的に適する補助剤と組み合わせて含む、医薬。

【請求項 9】

請求項 1 ないし請求項 3 のいずれかに記載の式 (I) の化合物を、脂質代謝を調節する活性化合物、抗糖尿病薬、抗高血圧薬および抗血栓薬からなる群から選択される 1 種また

50

はそれ以上のさらなる活性化化合物と組み合わせて含む、医薬。

【請求項10】

高血圧症、冠動脈心疾患、急性冠動脈症候群、狭心症、心不全、心筋梗塞または心房細動の処置および／または予防のための、請求項8または請求項9に記載の医薬。

【請求項11】

糖尿病、代謝症候群または異脂肪血症の処置および／または予防のための、請求項8または請求項9に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、新規置換4-アミノ-3,5-ジシアノ-2-チオピリジン誘導体、それらの製造方法、疾患の処置および／または予防のためのそれらの使用、並びに、疾患の処置および／または予防用の医薬を製造するためのそれらの使用、好ましくは高血圧症および他の心血管障害の処置および／または予防のためのものに関する。

【背景技術】

【0002】

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

【0003】

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

【0004】

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

【0005】

アデノシンの作用は、特異的受容体により媒介される。今日までに、サブタイプA1、A2a、A2bおよびA3が知られている。本発明によると、「アデノシン受容体選択的リガンド」は、アデノシン受容体の1つまたはそれ以上のサブタイプに選択的に結合し、かくしてアデノシンの作用を模倣する（アデノシンアゴニスト）か、または、その作用を遮断する（アデノシンアンタゴニスト）物質である。

【0006】

これらのアデノシン受容体の作用は、メッセンジャーcAMPにより細胞内で媒介される。アデノシンのA2aまたはA2b受容体への結合の場合、細胞内cAMPは膜結合アデニル酸シクラーゼの活性化を介して増加し、一方、アデノシンのA1またはA3受容体への結合は、アデニル酸シクラーゼの阻害を介して細胞内cAMP濃度の低下をもたらす。

【0007】

心血管系では、アデノシン受容体の活性化の主要な結果は：A1受容体を介する徐脈、負の変力作用および虚血に対する心臓の保護（「プレコンディショニング」）、A2aおよびA2b受容体を介する血管の拡張、およびA2b受容体を介する線維芽細胞および平滑筋細胞の増殖の阻害である。

【0008】

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

【0009】

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

10

【0010】

選択的A 1/A 2 bアゴニストの血管系および心拍数に対する作用の組合せは、かくして、関連する心拍数の増加を伴わずに、血圧の全身的低下をもたらす。このような薬学的プロファイルを有する双方のA 1/A 2 bアゴニストは、例えば、ヒトの高血圧症の処置に用い得る。

【0011】

脂肪細胞では、A 1およびA 2 b受容体の活性化は、脂肪分解の障害を導く。かくして、A 1/A 2 bアゴニストの脂肪代謝に対する作用の組合せは、遊離脂肪酸およびトリグリセリドの低下をもたらす。脂質の低下は、次いで、代謝症候群および糖尿病の患者において、脂質の低下は、インシュリン耐性の低下および症状の改善を導く。

20

【0012】

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

【0013】

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

30

【0014】

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

40

【0015】

WO 01/25210およびWO 02/070485は、障害の処置用のアデノシン受容体リガンドとして、置換2-チオ-3,5-ジシアノ-4-アリール-6-アミノピリジン類を記載している。WO 03/053441は、特異的に置換された2-チオ-3,5-ジシアノ-4-フェニル-6-アミノピリジン類を、アデノシンA 1受容体の選択的リガンドとして開示しており、WO 2006/027142は、高血圧および他の心血管障害の処置用の双方のアデノシンA 1/A 2 bアゴニストとして、置換フェニルアミノチ

50

アゾール誘導体の特許請求している。しかしながら、これらの化合物のいくつかは、それらの物理化学および／または薬物動態学的特性、例えば、それらの水および他の生理的媒体における溶解性またはそれらの体内での再吸収挙動に関して、欠点を有することが判明した。

【0016】

WO 01/62233は、様々なピリジンおよびピリミジン誘導体およびアデノシン受容体のモジュレーターとしてのそれらの使用を開示している。泌尿器系障害の処置用のカルシウム依存性カリウムチャネル開口固定薬としての置換3,5-ジシアノピリジン類の使用は、EP 1302463-A1に記載されている。様々なヘテロ環で置換されたピリジン誘導体および疾患の処置のためのそれらの使用は、WO 99/32117、WO 2004/054505、WO 2005/046603およびWO 2006/034446に記載されている。WO 02/50071は、癌並びに免疫性およびアレルギー性障害の処置用のチロシンキナーゼ阻害剤としてのアミノチアゾール誘導体を開示している。

【0017】

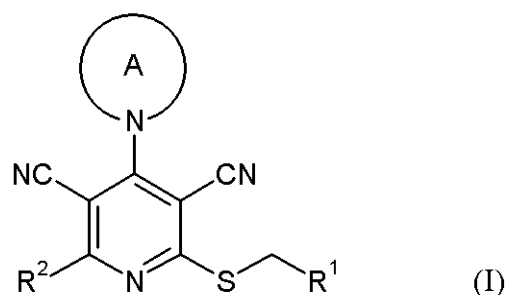
アデノシンA1受容体の選択的アゴニストとして、または、アデノシンA1およびA2b受容体の選択的双方アゴニストとして作用し、それ自体、特に、高血圧および他の心血管障害の、代謝症候群の、糖尿病および異脂肪血症の処置および／または予防に適し、そしてまた、移植および外科的介入中の器官の保護に適し、そして、さらに先行技術から知られている物質と比較して改善された物理化学的かつ／または薬物動態学的プロファイル

【発明の概要】

【0018】

本発明は、式(I)

【化1】



[式中、

環Aは、窒素を介して結合しており、N、OおよびSからなる群からさらなる環内ヘテロ原子を含有してもよい4員ないし7員の複素環を表し、そして、これは、

(i) (C₁ - C₄) - アルキル (これは、オキソ、ヒドロキシル、(C₁ - C₄) - アルコキシ、アミノ、モノ - (C₁ - C₄) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ - C₄) - アルキルアミノおよび(C₃ - C₆) - シクロアルキルからなる群からの同一かまたは異なる置換基により一置換または二置換されていてもよい) からなる群からの5個までの同一かまたは異なる置換基により置換されていてもよく、

かつ／または、

(ii) オキソ、チオキソ、ヒドロキシル、(C₁ - C₄) - アルコキシ、アミノ、モノ - (C₁ - C₄) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ - C₄) - アルキルアミノおよび(C₃ - C₆) - シクロアルキルからなる群からの同一かまたは異なる置換基により一置換または二置換されていてもよく、

R¹は、N、OおよびSからなる群から3個までの環内ヘテロ原子を有する(C₆ - C₁₀) - アリールまたは5員ないし10員のヘテロアリールを表し、これらのラジカルのは、

(i) ハロゲン、ニトロ、シアノ、(C₁ - C₆) - アルキル、トリフルオロメチル、ヒ

ドロキシル、 $(C_1 - C_6)$ - アルコキシ、アミノ、モノ - $(C_1 - C_6)$ - アルキルアミノ、ジ - $(C_1 - C_6)$ - アルキルアミノ、モノ - $(C_2 - C_6)$ - アルケニルアミノ、カルボキシル、 $(C_1 - C_6)$ - アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ - $(C_1 - C_6)$ - アルキルアミノカルボニルおよびジ - $(C_1 - C_6)$ - アルキルアミノカルボニルからなる群から選択される同一かまたは異なるラジカルにより一置換または二置換されていてもよく、

かつ/または、

(i i) ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジノ、 $N' - (C_1 - C_4)$ - アルキルピペラジノまたは式 $-L-R^3$

{式中、

L は、結合、NH または O を表し、

そして、

R^3 は、フェニルまたは N、O および S からなる群から 3 個までの環内ヘテロ原子を有する 5 員または 6 員のヘテロアリアルを表し、これらのラジカルは、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_6)$ - アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、モノ - $(C_1 - C_6)$ - アルキルアミノ、ジ - $(C_1 - C_6)$ - アルキルアミノ、 $(C_1 - C_6)$ - アルコキシカルボニルおよびカルボキシルからなる群から選択される同一かまたは異なるラジカルにより一置換ないし三置換されていてもよい}

の基により置換されていてもよく、

【0019】

そして、

R^2 は、水素を表すか、または、 $(C_1 - C_6)$ - アルキルまたは $(C_1 - C_6)$ - アルコキシを表し、これらのラジカルは、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシ、カルボキシル、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシカルボニルまたは 3 個までのフッ素により置換されていてもよい、

または、

R^2 は、式 $-NR^4R^5$

{式中、

R^4 および R^5 は、同一であるかまたは異なり、相互に独立して、水素または $(C_1 - C_6)$ - アルキル (これは、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシ、アミノ、モノ - $(C_1 - C_4)$ - アルキルアミノ、ジ - $(C_1 - C_4)$ - アルキルアミノ、カルボキシル、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシカルボニルおよび 4 員ないし 7 員の複素環からなる群からの同一かまたは異なるラジカルにより一置換または二置換されていてもよく、ここで、言及した複素環は、N、O および S からなる群から 1 個または 2 個の環内ヘテロ原子を含有し、 $(C_1 - C_4)$ - アルキル、ヒドロキシル、オキソおよび $(C_1 - C_4)$ - アルコキシからなる群からの同一かまたは異なるラジカルにより一置換または二置換されていてもよい) を表すか、

または、

R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一体となって、4 員ないし 7 員の複素環を形成し、これは、N、O または S からなる群からさらなる環内ヘテロ原子を含有してもよく、 $(C_1 - C_4)$ - アルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシ、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノおよびモルホリノからなる群からの同一かまたは異なるラジカルにより一置換または二置換されていてもよい}

の基を表す]

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

【0020】

本発明による化合物は、式 (I) の化合物並びにそれらの塩、溶媒和物および塩の溶媒和物、式 (I) に包含され、下記の式で言及される化合物並びにそれらの塩、溶媒和物お

10

20

30

40

50

よび塩の溶媒和物、並びに、式（I）に包含され、例示的实施態様として下記で言及される化合物並びにそれらの塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である（式（I）に包含され、下記で言及される化合物が、既に塩、溶媒和物および塩の溶媒和物ではない場合）。

【0021】

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

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

10

【0022】

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

【0023】

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

20

【0024】

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

30

【0025】

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

【0026】

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

【0027】

本発明の目的上、断りのない限り、置換基は以下の意味を有する：

本発明の目的上、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $(C_1 - C_4)$ -アルキルおよび $(C_1 - C_3)$ -アルキルは、各々1個ないし6個、1個ないし4個および1個ないし3個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキルラジカルを表す。好ましいのは、1個ないし4個、特に1個ないし3個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキルラジカルである。以下のラジカルは、例として、そして好ましいものとして言及し得る：メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、1-エチルプロピル、n-ペンチルおよびn-ヘキシル。

40

【0028】

本発明の目的上、 $(C_2 - C_6)$ -アルケニルは、2個ないし6個の炭素原子および1

50

個または2個の二重結合を有する直鎖または分枝鎖のアルケニルラジカルを表す。好ましいのは、2個ないし4個の炭素原子および1個の二重結合を有する直鎖または分枝鎖のアルケニルラジカルである。以下のラジカルは、例として、そして好ましいものとして言及し得る：ビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルプロプ-2-エン-1-イル、n-ブト-2-エン-1-イルおよびn-ブト-3-エン-1-イル。

【0029】

本発明の目的上、(C₃-C₆)-シクロアルキルおよび(C₃-C₅)-シクロアルキルは、3個ないし6個および3個ないし5個の環の環内炭素原子を各々有する単環式飽和炭素環を表す。以下のラジカルは、例として、そして好ましいものとして言及し得る：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル。

10

【0030】

本発明の目的上、(C₁-C₆)-アルコキシ、(C₁-C₄)-アルコキシおよび(C₁-C₃)-アルコキシは、各々1個ないし6個、1個ないし4個および1個ないし3個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルコキシラジカルを表す。好ましいのは、1個ないし4個、特に好ましくは1個ないし3個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルコキシラジカルである。以下のラジカルは、例として、そして好ましいものとして言及し得る：メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシおよびn-ヘキソキシ。

【0031】

本発明の目的上、(C₁-C₆)-アルコキシカルボニルおよび(C₁-C₄)-アルコキシカルボニルは、カルボニル基を介して結合している、各々1個ないし6個および1個ないし4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルコキシラジカルを表す。好ましいのは、アルコキシ基中に1個ないし4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルコキシカルボニルラジカルである。以下のラジカルは、例として、そして好ましいものとして言及し得る：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルおよびtert-ブトキシカルボニル。

20

【0032】

本発明の目的上、モノ-(C₁-C₆)-アルキルアミノ、モノ-(C₁-C₄)-アルキルアミノおよびモノ-(C₁-C₃)-アルキルアミノは、各々1個ないし6個、1個ないし4個および1個ないし3個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル置換基を有するアミノ基を表す。好ましいのは、1個ないし4個の、特に好ましくは1個ないし3個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のモノアルキルアミノラジカルである。以下のラジカルは、例として、そして好ましいものとして言及し得る：メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノおよびn-ヘキシルアミノ。

30

【0033】

本発明の目的上、モノ-(C₂-C₆)-アルケニルアミノは、2個ないし6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルケニル置換基を有するアミノ基を表す。好ましいのは、1個ないし4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のモノアルケニルアミノラジカルである。以下のラジカルは、例として、そして好ましいものとして言及し得る：アリルアミノ、1-メチルプロプ-2-エン-1-イルアミノ、2-メチルプロプ-2-エン-1-イルアミノ、ブト-2-エン-1-イルアミノおよびブト-3-エン-1-イルアミノ。

40

【0034】

本発明の目的上、ジ-(C₁-C₆)-アルキルアミノ、ジ-(C₁-C₄)-アルキルアミノおよびジ-(C₁-C₃)-アルキルアミノは、2個の同一かまたは異なる、各々1個ないし6個、1個ないし4個および1個ないし3個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル置換基を有するアミノ基を表す。好ましいのは、各場合で1個ないし4個の、特に好ましくは各場合で1個ないし3個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のジアルキルアミノラジカルである。以下のラジカルは、例として、そして好ましいものとし

50

て言及し得る：N,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N-メチル-N-n-プロピルアミノ、N-イソプロピル-N-n-プロピルアミノ、N,N-ジイソプロピルアミノ、N-n-ブチル-N-メチルアミノ、N-tert-ブチル-N-メチルアミノ、N-エチル-N-n-ペンチルアミノおよびN-n-ヘキシル-N-メチルアミノ。

【0035】

本発明の目的上、モノーおよびジ- (C_1-C_6) -アルキルアミノカルボニルは、カルボニル基を介して結合しており、1個の直鎖または分枝鎖の、または、2個の同一かまたは異なる直鎖または分子鎖の、各場合で1個ないし6個の炭素原子を有するアルキル置換基を有するアミノ基を表す。好ましいのは、アルキル基中に1個ないし4個の炭素原子を有するモノまたはジアルキルアミノカルボニルラジカルである。以下のラジカルは、例として、そして好ましいものとして言及し得る：メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、n-プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、n-ブチルアミノカルボニル、tert-ブチルアミノカルボニル、N,N-ジメチルアミノカルボニル、N,N-ジエチルアミノカルボニル、N-エチル-N-メチルアミノカルボニル、N-メチル-N-n-プロピルアミノカルボニル、N-n-ブチル-N-メチルアミノカルボニルおよびN-tert-ブチル-N-メチルアミノカルボニル。

【0036】

本発明の目的上、 (C_6-C_{10}) -アリールは、6個または10個の環内炭素原子を有する芳香族性炭素環を表す。好ましいアリールラジカルは、フェニルおよびナフチルである。

【0037】

本発明の目的上、4員ないし7員の複素環は、N、OおよびSからなる群から1個または2個の環内ヘテロ原子を含有し、環内炭素原子を介して、または、必要に応じて、環内窒素原子を介して結合している、全部で4個ないし7個の環内原子を有する飽和複素環を表す。好ましいのは、NおよびOからなる群から1個または2個の環内ヘテロ原子を有する5員または6員の複素環である。以下のラジカルは、例として言及し得る：アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ヘキサヒドロアゼピニル、および、ヘキサヒドロ-1,4-ジアゼピニル。好ましいのは、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニルおよびモルホリニルである。

【0038】

本発明の目的上、5員ないし10員のヘテロアリールは、N、OおよびSからなる群から3個までの同一かまたは異なる環内ヘテロ原子を含有し、環内炭素原子を介して、または、必要に応じて、環内窒素原子を介して結合している、全部で5個ないし10個の環内原子を有する単環式または必要に応じて二環式の芳香族性複素環（複素芳香族）を表す。以下のラジカルは、例として言及し得る：フリル、ピロリル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル。好ましいのは、N、OおよびSからなる群から3個までの環内ヘテロ原子を有する単環式の5員または6員のヘテロアリールラジカル、例えば、フリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニルである。

【0039】

本発明の目的上、ハロゲンには、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が含まれる。好まし

いのは、塩素およびフッ素である。

【0040】

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

【0041】

本発明に関して特に重要なのは、式中、

R^1 が、フェニルまたはN、OおよびSからなる群から3個までの環内ヘテロ原子を有する5員または6員のヘテロアリアルを表し、これらのラジカルは、

(i) ハロゲン、ニトロ、シアノ、 (C_1-C_6) -アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 (C_1-C_6) -アルコキシ、アミノ、モノ- (C_1-C_6) -アルキルアミノ、ジ- (C_1-C_6) -アルキルアミノ、モノ- (C_2-C_6) -アルケニルアミノ、カルボキシル、 (C_1-C_6) -アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ- (C_1-C_6) -アルキルアミノカルボニルおよびジ- (C_1-C_6) -アルキルアミノカルボニルからなる群から選択される同一かまたは異なるラジカルにより一置換または二置換されており、

かつ/または、

(ii) ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジノ、 $N'-(C_1-C_4)$ -アルキルピペラジノまたは式-L- R^3

{式中、

Lは、結合、NHまたはOを表し、

そして、

R^3 は、フェニルまたはN、OおよびSからなる群から3個までの環内ヘテロ原子を有する5員または6員のヘテロアリアルを表し、これらのラジカルは、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 (C_1-C_6) -アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 (C_1-C_6) -アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、モノ- (C_1-C_6) -アルキルアミノ、ジ- (C_1-C_6) -アルキルアミノ、 (C_1-C_6) -アルコキシカルボニルおよびカルボキシルからなる群から選択される同一かまたは異なるラジカルにより一置換ないし三置換されていてよい}

の基により置換されているか、

または、

R^1 が、N-オキシドピリジルを表す、

式(I)の化合物、並びにそれらの塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【0042】

本発明に関して、好ましいのは、式中、

環Aが、窒素を介して結合しており、NおよびOからなる群からさらなる環内ヘテロ原子を含有してもよい5員ないし7員の複素環を表し、そして、これは、

(i) (C_1-C_3) -アルキル(これは、オキソ、ヒドロキシル、 (C_1-C_3) -アルコキシ、アミノ、モノ- (C_1-C_3) -アルキルアミノ、ジ- (C_1-C_3) -アルキルアミノおよび (C_3-C_5) -シクロアルキルからなる群からの同一かまたは異なる置換基により一置換または二置換されていてよい) からなる群からの5個までの同一かまたは異なる置換基により置換されていてよく、

かつ/または、

(ii) オキソ、ヒドロキシル、 (C_1-C_3) -アルコキシ、アミノ、モノ- (C_1-C_3) -アルキルアミノ、ジ- (C_1-C_3) -アルキルアミノおよび (C_3-C_5) -シクロアルキルからなる群から選択される同一かまたは異なるラジカルにより一置換または二置換されていてよく、

R^1 が、フェニルまたはN、OおよびSからなる群から3個までの環内ヘテロ原子を有す

る5員または6員のヘテロアリールを表し、これらのラジカルの各々は、

(i) フッ素、塩素、シアノ、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、アミノ、モノ- $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノおよびジ- $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノからなる群から選択される同一かまたは異なるラジカルにより一置換または二置換されており、

かつ/または、

(ii) モルホリノ、 $N' - (C_1 - C_4)$ -アルキルピペラジノまたは式-L-R³

{式中、

Lは、結合またはNHを表し、

そして、

R³は、フェニルまたはN、OおよびSからなる群から3個までの環内ヘテロ原子を有する5員または6員のヘテロアリールを表し、これらのラジカルは、フッ素、塩素、シアノ、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、トリフルオロメチル、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ、トリフルオロメトキシおよびカルボキシルからなる群から選択される同一かまたは異なるラジカルにより一置換ないし三置換されていてもよい}

の基により置換されているか、

または、

R¹が、N-オキシドピリジルを表し、

そして、

R²が、水素を表すか、または、3個までのフッ素により置換されていてもよい $(C_1 - C_4)$ -アルコキシを表すか、

または、

R²が、式-NR⁴R⁵

{式中、

R⁴は、水素または $(C_1 - C_4)$ -アルキル(これは、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ、アミノ、モノ- $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノ、ジ- $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノ、カルボキシル、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシカルボニルまたは5員または6員の複素環により置換されていてもよく、ここで、言及した複素環は、NおよびOからなる群から1個または2個の環内ヘテロ原子を含有し、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシおよびエトキシからなる群からの同一かまたは異なるラジカルにより一置換または二置換されていてもよい)を表し、

R⁵は、水素またはメチルを表すか、

または、

R⁴およびR⁵は、それらが結合している窒素原子と一体となって、5員または6員の複素環を形成し、これは、NまたはOからなる群からさらなる環内ヘテロ原子を含有してもよく、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシおよびエトキシからなる群からの同一かまたは異なるラジカルにより一置換または二置換されていてもよい}

の基を表す、

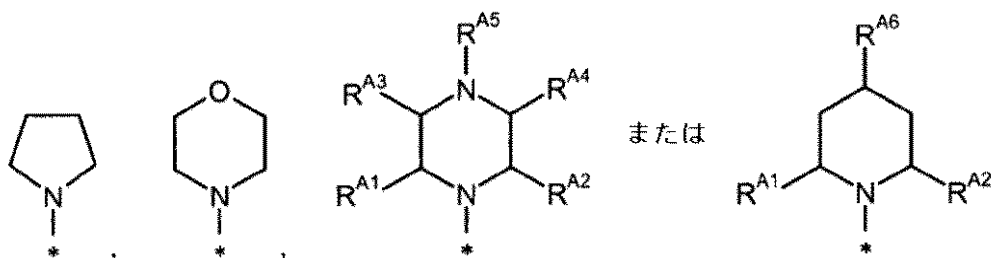
式(I)の化合物、並びにそれらの塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【0043】

本発明に関して、特に好ましいのは、式中、

環Aが、式

【化2】



10

20

30

40

50

{式中、

*は、ピリジン環への結合点を示し、

R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} および R^{A4} は、相互に独立して、水素またはメチルを表し、

R^{A5} は、水素、メチル、エチル、2-ヒドロキシエチルまたはシクロプロピルメチルを表し、

そして、

R^{A6} は、水素、メチル、エチル、シクロプロピルメチル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、ヒドロキシル、メトキシまたはエトキシを表す}

の基を表し、

R^1 が、フェニル、オキサゾリル、チアゾリルまたはピリジルを表し、これらのラジカル
10
の各々は、

(i) フッ素、塩素、メチルおよびアミノからなる群から選択される同一かまたは異なる
ラジカルにより一置換または二置換されているか、

または、

(ii) 式-L- R^3

{式中、

Lは、結合またはNHを表し、

そして、

R^3 は、フェニルまたはピリジルを表し、これらのラジカル
20
の各々は、フッ素、塩素、シアノ、メチルおよびメトキシからなる群から選択される同一かまたは異なるラジカルにより一置換または二置換されているか、

の基により置換されているか、

または、

R^1 が、N-オキシドピリジルを表し、

【0044】

そして、

R^2 が、水素、メトキシまたは式-N R^4R^5

{式中、

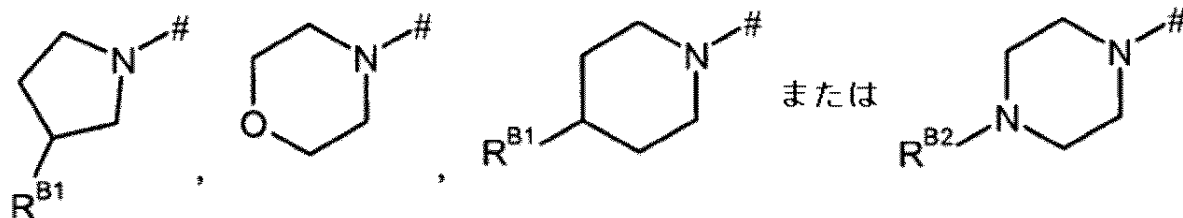
R^4 は、水素または(C_1-C_4)-アルキル(これは、ヒドロキシル、アミノ、メチル
30
アミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノまたはジエチルアミノにより置換されているか、

R^5 は、水素を表すか、

または

R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一体となって、式

【化3】



(式中、

#は、ピリジン環への結合点を示し、

R^{B1} は、水素またはヒドロキシルを表し、

そして、

R^{B2} は、水素またはメチルを表す)

の基を形成している}

の基を表す、

式(I)の化合物およびそれらの塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【0045】

10

20

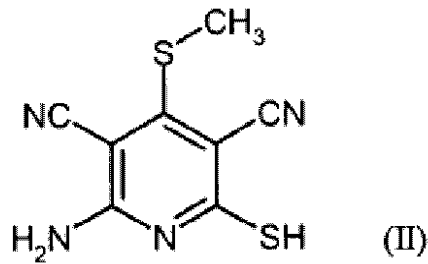
30

40

50

本発明は、さらに、式中、 R^2 が NH_2 を表す本発明による式 (I) の化合物の製造方法を提供し、それは、式 (I I)

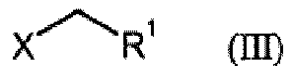
【化 4】



10

の化合物を、先ず、不活性溶媒中、塩基の存在下、式 (I I I)

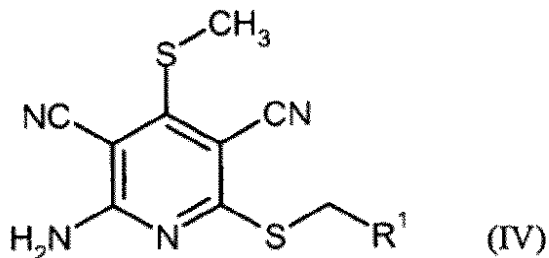
【化 5】



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

【化 6】

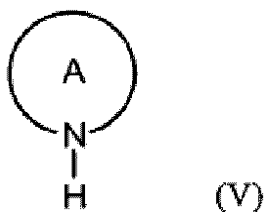
20



(式中、 R^1 は上記の意味を有する)
の化合物を得、次いで、この化合物を、不活性溶媒中、または、さらなる溶媒を用いずに、式 (V)

30

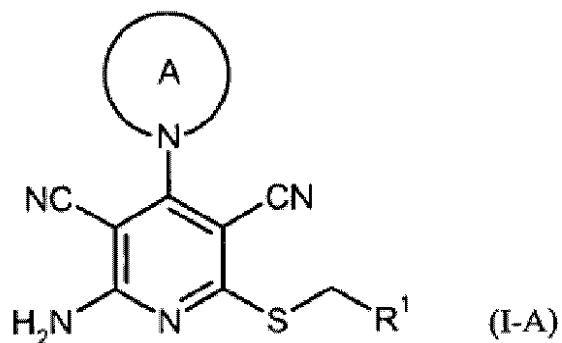
【化 7】



(式中、環 A は、上記の意味を有する)
の化合物と反応させ、式 (I - A)

【化 8】

40



50

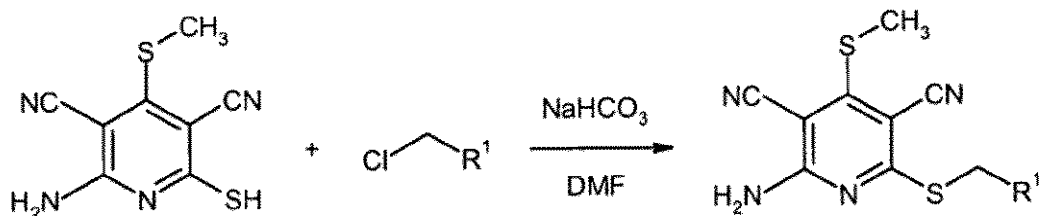
(式中、 R^1 および環Aは、上記の意味を有する)
 の化合物を得、式(I-A)の化合物を、必要に応じて、適当な(i)溶媒および／または(ii)塩基もしくは酸で、それらの溶媒和物、塩および／または塩の溶媒和物に変換することを特徴とする。

【0046】

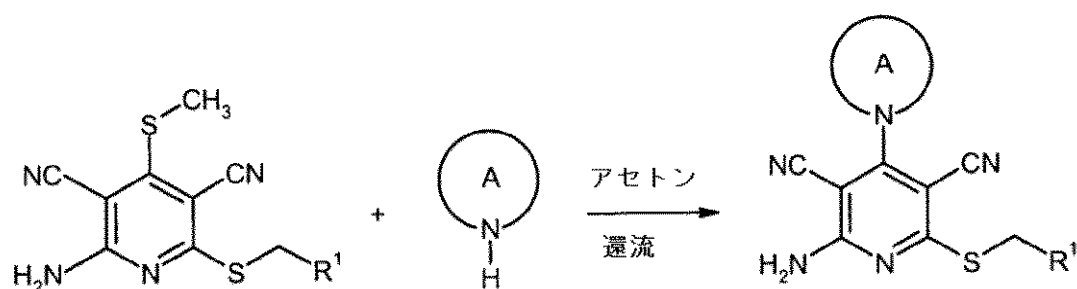
上記の方法は、以下の反応スキームにより例示説明できる：

スキーム1

【化9】



10



20

[第2の反応工程には、D. Briel et al., J. Chem. Res. Miniprint 7, 1841-1859 (1991) も参照]

【0047】

工程(I I) + (I I I) → (I V)に適する溶媒は、反応条件下で不活性である全ての有機溶媒である。これらには、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノールおよび*tert*-ブタノールなどのアルコール類、アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類、ジエチルエーテル、メチル*tert*-ブチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフランおよびジオキサンなどの非環式および環式エーテル類、酢酸エチルまたは酢酸ブチルなどのエステル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、トリクロロメタンおよびクロロベンゼンなどの塩素化炭化水素類、または、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、*N*-メチルピロリジノン(NMP)、アセトニトリルまたはピリジンなどの他の溶媒が含まれる。他の適する溶媒は、水である。上述の溶媒の混合物を使用することも可能である。溶媒としての使用に好ましいのは、ジメチルホルムアミドである。

30

【0048】

工程(I I) + (I I I) → (I V)に適する塩基は、常套の無機または有機塩基である。これらには、好ましくは、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムなどのアルカリ金属炭酸塩、重炭酸ナトリウムまたは重炭酸カリウムなどのアルカリ金属重炭酸塩、ナトリウムメトキシドまたはカリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドまたはカリウムエトキシド、または、カリウム*tert*-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド類、ナトリウムアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドまたはカリウムビス(トリメチルシリル)アミドまたはリチウムジイソプロピルアミドなどのアミド類、ブチルリチウムまたはフェニルリチウムなどの有機金属化合物、または、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DB

40

50

U) または 1,5-ジアザビシクロ [4.3.0] ノナ-5-エン (DBN) などの有機アミン類が含まれる。好ましいのは、アルカリ金属炭酸塩およびアルカリ金属重炭酸塩である。

【0049】

ここで、塩基は、式 (I I) の化合物 1 mol につき、1 ないし 10 mol、好ましくは 1 ないし 5 mol、特に 1 ないし 4 mol の量で用いることができる。

【0050】

一般に、この反応は、 -78°C ないし $+140^{\circ}\text{C}$ の温度範囲、好ましくは -20°C ないし $+80^{\circ}\text{C}$ の範囲で、特に 0°C ないし $+50^{\circ}\text{C}$ で実施する。この反応は、大気圧、加圧または減圧で実施できる (例えば 0.5 ないし 5 バールの範囲で)。一般に、この反応は大気圧で実施する。

【0051】

工程 (I V) + (V) $\rightarrow$ (I - A) に適する溶媒は、反応条件下で不活性である全ての有機溶媒である。これらには、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノールおよび *tert*-ブタノールなどのアルコール類、アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類、ジエチルエーテル、メチル *tert*-ブチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフランおよびジオキサンなどの非環式および環式エーテル類、酢酸エチルまたは酢酸ブチルなどのエステル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、クロロベンゼンなどの塩素化炭化水素類、または、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、*N*-メチルピロリジノン (NMP)、アセトニトリルまたはピリジンなどの他の溶媒が含まれる。他の適する溶媒は水である。上述の溶媒の混合物を使用することも可能である。好ましい溶媒は、ジメチルホルムアミドである。必要に応じて、この反応は、過剰の化合物 (V) の存在下、さらなる溶媒を添加せずに、有利に実施することもできる。好ましくは、この反応は、溶媒のアセトンまたは *N*-メチルピロリジノン中で実施する。

【0052】

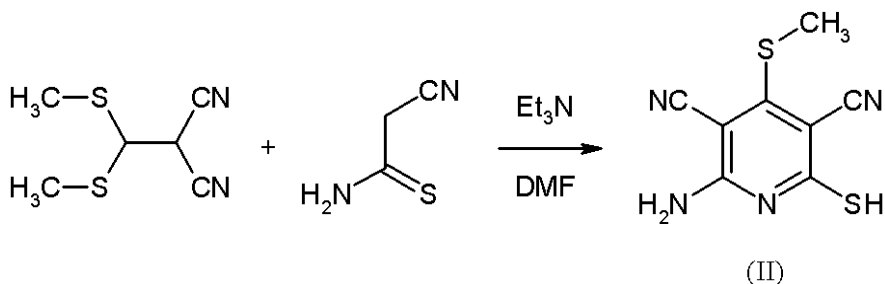
工程 (I V) + (V) $\rightarrow$ (I - A) は、一般的に、 0°C ないし $+180^{\circ}\text{C}$ の温度範囲、好ましくは $+20^{\circ}\text{C}$ ないし $+100^{\circ}\text{C}$ の範囲、特に $+60^{\circ}\text{C}$ ないし $+100^{\circ}\text{C}$ で実施する。この反応は、大気圧、加圧または減圧で実施できる (例えば 0.5 ないし 5 バールの範囲で)。一般に、この反応は大気圧で実施する。

【0053】

式 (I I) の化合物は、[ビス (メチルチオ) メチレン] マロノニトリルをシアノチオアセトアミドとトリエチルアミンなどの塩基の存在下で反応させることにより、簡潔な方法で得ることができる。この方法は、以下の反応スキームにより例示説明できる：

スキーム 2

【化 10】



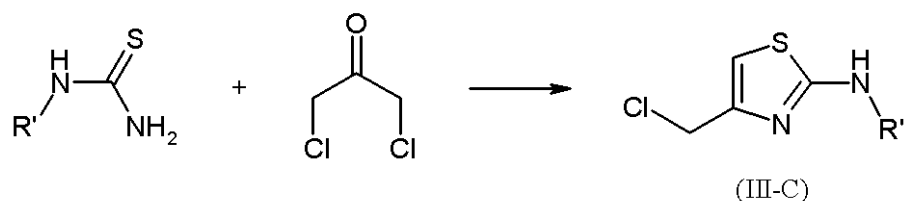
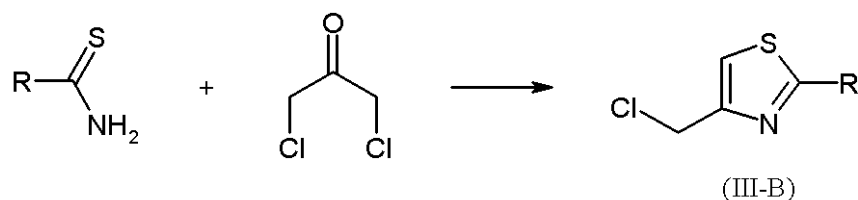
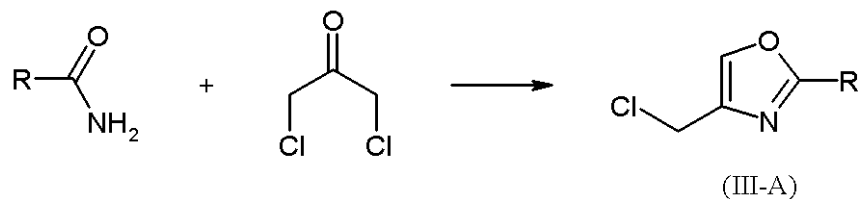
【0054】

式 (I I I) の化合物は、購入できるか、文献から知られているか、または、文献から知られている方法により製造できる。従って、例えば、式 (I I I - A)、(I I I - B) および (I I I - C) の置換オキサゾールおよびチアゾール誘導体は、各々アミド、チオアミドおよびチオウレア誘導体を、1,3-ジハロアセトンと反応させることにより得

る（スキーム 3 参照）：

スキーム 3

【化 1 1】



【0055】

化合物（I I I - C）の場合、これらは、文献と同様に製造し、単離できるか〔例えば、I. Simiti et al., Chem. Ber. 95, 2672-2679 (1962) 参照〕、または、それらは、その場で生成させ、式（I I）の化合物とさらに直接反応させることができる。好ましいのは、溶媒としてのジメチルホルムアミドまたはエタノール中で 1,3-ジクロロアセトンを使用する、その場での生成である。製造は、一般的に、0℃ないし+140℃の温度範囲で、好ましくは+20℃ないし+120℃の範囲で、特に、+60℃ないし+100℃で実施する。

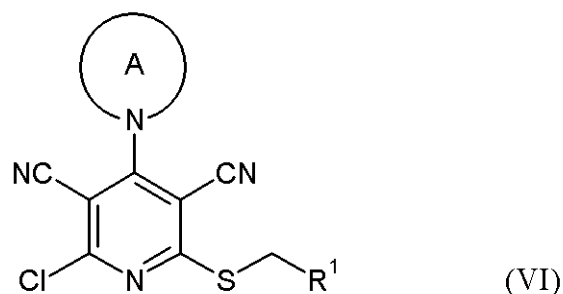
【0056】

式（V）の化合物は、同様に、購入できるか、文献に記載されてきたか、または、標準的な方法により製造できる〔例えば、A. Ladenburg, Justus Liebigs Ann. Chem. 247, 1-98 (1888); H. Nienburg, Chem. Ber. 70, 635-638 (1937); E. Koenigs, L. Neumann, Chem. Ber. 48, 956-963 (1915) 参照〕。

【0057】

R² が基-NR⁴R⁵を表し、2つのラジカルR⁴およびR⁵の少なくとも1つが水素ではない本発明による式（I）の化合物は、式（I-A）の化合物を、先ず塩化銅（I I）および亜硝酸イソamilで、適する溶媒中、式（V I）

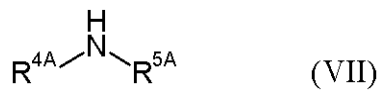
【化 1 2】



（式中、R¹ および環 A は、上記の意味を有する）

の化合物に変換し、次いで、これらを式 (V I I)

【化 1 3】



(式中、

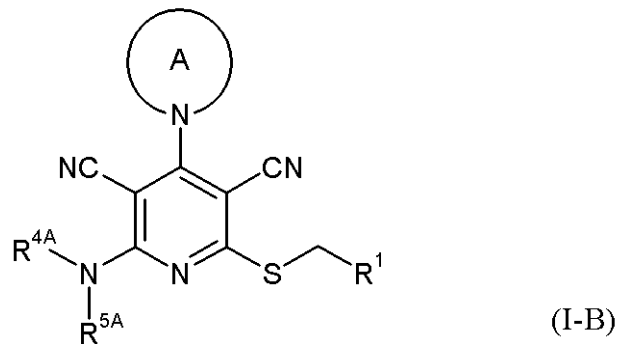
R^{4A} は、上記 R^4 の意味を有し、

R^{5A} は、上記 R^5 の意味を有し、

しかし、2つのラジカル R^{4A} および R^{5A} の少なくとも1つは、水素を表さない)

の化合物と反応させ、式 (I-B)

【化 1 4】



(式中、 R^1 、 R^{4A} 、 R^{5A} および環 A は、各々上記の意味を有する)

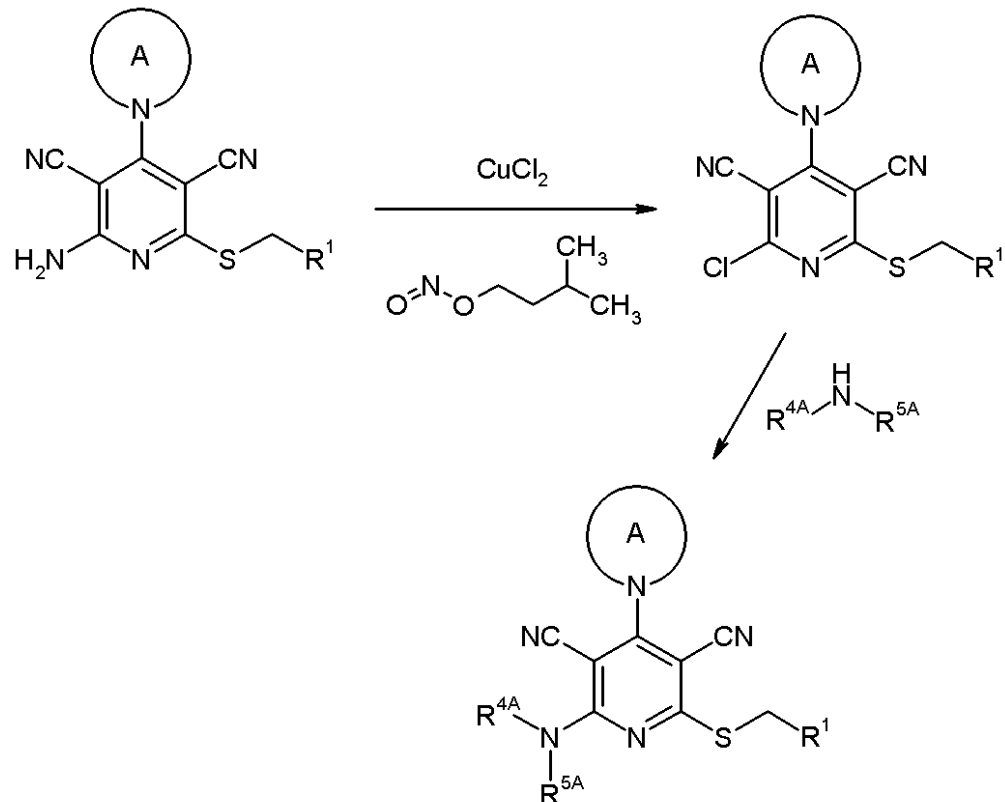
の化合物を得ることにより製造できる。

【0058】

上記の方法は、以下の反応スキームにより例示説明できる：

スキーム 4

【化 1 5】



【0059】

反応 (I-A) $\rightarrow$ (VI) は、一般的に、式 (I-A) の化合物 1 mol につき、塩化銅 (II) 2 ないし 12 mol および亜硝酸イソアミル 2 ないし 12 mol のモル比で実施する。

【0060】

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

10

【0061】

一般に、この反応は、 -78°C ないし $+180^{\circ}\text{C}$ の温度範囲、好ましくは 0°C ないし $+100^{\circ}\text{C}$ の範囲、特に $+20^{\circ}\text{C}$ ないし $+80^{\circ}\text{C}$ で実施する。この反応は、大気圧、加圧または減圧で実施できる（例えば 0.5 ないし 5 バールの範囲で）。一般に、この反応は大気圧で実施する。

【0062】

反応 (VI) + (VII) $\rightarrow$ (I-B) は、一般的に、式 (VI) の化合物 1 mol につき、式 (VII) の化合物 1 ないし 8 mol のモル比を使用して実施する。

20

【0063】

工程 (VI) + (VII) $\rightarrow$ (I-B) に適する溶媒は、反応条件下で不活性である全ての有機溶媒である。これらには、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノールおよび tert-ブタノールなどのアルコール類、アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフランおよびジオキサンなどの非環式および環式エーテル類、酢酸エチルまたは酢酸ブチルなどのエステル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンおよびクロロベンゼンなどの塩素化炭化水素類、または、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ピリジンまたはジメチルスルホキシドなどの他の溶媒が含まれる。他の適する溶媒は水である。上述の溶媒の混合物を使用することも可能である。好ましい溶媒は、ジメチルホルムアミドである。

30

【0064】

一般に、この反応は、 0°C ないし $+180^{\circ}\text{C}$ の温度範囲、好ましくは $+20^{\circ}\text{C}$ ないし $+150^{\circ}\text{C}$ の範囲、特に $+20^{\circ}\text{C}$ ないし $+100^{\circ}\text{C}$ で実施する。この反応は、大気圧、加圧または減圧で実施できる（例えば 0.5 ないし 5 バールの範囲で）。一般に、この反応は大気圧で実施する。

【0065】

式 (VII) の化合物は、購入できるか、当業者に知られているか、または、常套の方法により製造できる。

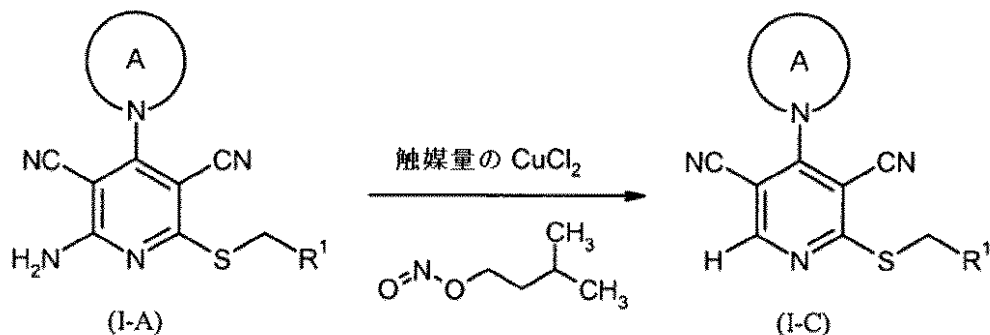
40

【0066】

R^2 が水素を表す本発明による式 (I) の化合物は、式 (I-A) の化合物を、適する溶媒中で、亜硝酸イソアミルと、触媒量の塩化銅 (II) の存在下で反応させることにより製造できる。この方法は、以下の反応スキームにより例示説明できる：

スキーム 5

【化 1 6】



10

【0067】

反応 (I-A) → (I-C) は、一般的に、式 (I-A) の化合物 1 mol につき、塩化銅 (II) 0.01 ないし 0.2 mol および亜硝酸イソアミル 2 ないし 12 mol のモル比で実施する。

【0068】

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

20

【0069】

この反応は、一般的に、 -78°C ないし $+150^{\circ}\text{C}$ の温度範囲、好ましくは 0°C ないし $+80^{\circ}\text{C}$ の範囲、特に $+10^{\circ}\text{C}$ ないし $+40^{\circ}\text{C}$ で実施する。この反応は、大気圧、加圧または減圧で実施できる（例えば 0.5 ないし 5 バールの範囲で）。一般に、この反応は大気圧で実施する。

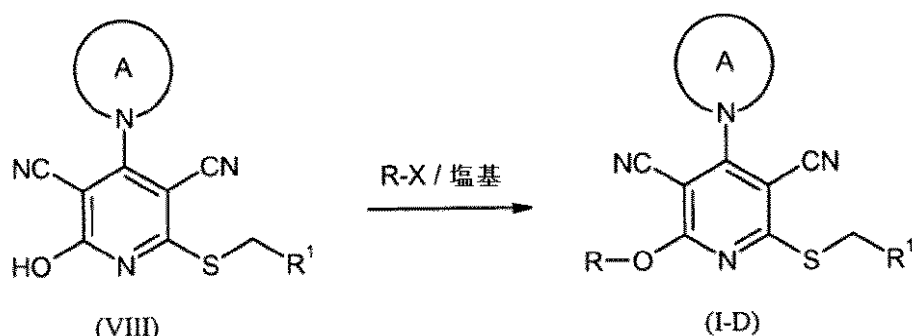
【0070】

R^2 が置換されていることもある $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -アルキルまたは $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -アルコキシを表す本発明による式 (I) の化合物は、文献に記載された方法と同様に、式 (VI) の化合物から製造できる [例えば、D. Mabire et al., J. Med. Chem. **48**, 2134-2153 (2005) 参照]。あるいは、 R^2 が置換されていることもある $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -アルコキシを表す式 (I) の化合物は、式 (VII) の化合物のアルキル化により得られることもできる (スキーム 6 参照)：

30

スキーム 6

【化 1 7】



40

【0071】

一方、式 (VII) の化合物は、文献から知られている方法により、式 (VI) または (I-A) の化合物から得ることができる [例えば、G. Lavecchia et al., Tetrahedr

50

on Lett. 45, 6633-6636 (2004) 参照]。

【0072】

驚くべき事に、本発明による化合物は、予見できない有用な薬学的活性スペクトルを有し、従って、障害の予防および／または処置に特に適する。加えて、本発明による物質は、先行技術の化合物と比較して、改善された体内での再吸収挙動、水および他の生理的媒体中での改善された溶解性を有し、それは、例えば、製剤化の容易さ、および／または、非経腸投与のために有利である。

【0073】

本発明による化合物の薬理活性は、アデノシン A 1 および／または A 2 b 受容体の強力な選択的リガンドとしてのそれらの作用により説明できる。ここで、それらは、選択的 A 1 アゴニストまたは選択的双方 A 1 / A 2 b アゴニストとして作用する。

10

【0074】

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

【0075】

式 (I) の化合物は、単独で、または 1 種もしくはそれ以上の他の活性化合物と組み合わせ、様々な障害、例えば、特に、高血圧症および他の心血管系の障害（心血管障害）の予防および／または処置、並びに心臓の保護に適する。

20

【0076】

本発明に関して、心血管系の障害または心血管障害は、高血圧症に加えて、例えば、特に、以下の障害を含むものと理解すべきである：末梢および心血管の障害、冠動脈心疾患、冠動脈再狭窄、例えば、末梢血管のバルーン拡張術後の再狭窄、急性冠動脈症候群、安定および不安定狭心症、心不全、頻拍症、不整脈、心房および心室細動、並びに、末梢循環の障害。

【0077】

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

30

【0078】

さらに、本発明による化合物は、心筋梗塞、卒中および一過性虚血発作などの血栓塞栓性障害および虚血の予防および／または処置に、また、例えば心臓での、移植および外科的介入中の器官の保護に、特に適する。

【0079】

本発明による化合物を使用し得るさらなる適応症は、例えば、過敏性膀胱 (irritable bladder)、勃起不全および女性の性機能不全などの泌尿生殖系の障害の予防および／または処置であるが、加えて、例えば喘息および炎症性皮膚疾患などの炎症性障害の、例えば卒中後の症状、アルツハイマー病などの中枢神経系の神経炎症性障害の、さらにまた、神経変性障害の、並びに、疼痛、新生物性疾患、および癌治療に伴う悪心および嘔吐の予防および／または処置でもある。

40

【0080】

さらなる適応症は、例えば、呼吸管の障害、例えば、喘息、慢性気管支炎、肺気腫、気管支拡張症、嚢胞性線維症（粘液粘稠症 (mucoviscidosis)）および肺高血圧症などの予防および／または処置である。

【0081】

最後に、本発明による化合物は、糖尿病、特に真性糖尿病の、糖尿病後遺症の、例えば、腎障害および神経障害の、代謝症候群の、そして異脂肪血症の予防および／または処置にも適する。

【0082】

50

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

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

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

【0083】

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

10

【0084】

組合せに適する活性化合物は、例えば、そして好ましくは、脂質代謝を調節する活性化合物、抗糖尿病薬、降圧剤、灌流増強および／または抗血栓剤、抗酸化剤、ケモカイン受容体アンタゴニスト、p38-キナーゼ阻害剤、NPYアゴニスト、オレキシンアゴニスト、食欲低下薬、PAF-AH阻害剤、消炎薬(COX阻害剤、LTB₄-受容体アンタゴニスト)、並びに、鎮痛薬、例えば、アスピリンである。

【0085】

本発明は、特に、少なくとも1種の本発明による化合物、および、少なくとも1種の脂質代謝を調節する活性化合物、抗糖尿病薬、降圧活性化合物および／または抗血栓剤を含む組合せを提供する。

20

【0086】

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

・脂質代謝を調節する活性化合物、例えば、そして好ましくは、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ発現阻害剤、スクアレン合成阻害剤、ACAT阻害剤、LDL受容体誘導剤、コレステロール吸収阻害剤、ポリマー性胆汁酸吸着剤(adsorber)、胆汁酸再吸収阻害剤、MTP阻害剤、リパーゼ阻害剤、LpL活性化剤、フィブラート類、ナイアシン、CETP阻害剤、PPAR- α 、PPAR- γ および／またはPPAR- δ アゴニスト、RXRモジュレーター、FXRモジュレーター、LXRモジュレーター、甲状腺ホルモンおよび／または甲状腺ホルモン模倣薬(thyroid mimetic)、ATPクエン酸塩リアーゼ阻害剤、Lp(a)アンタゴニスト、カンナビノイド受容体1アンタゴニスト、レプチン受容体アゴニスト、ボンベシン受容体アゴニスト、ヒスタミン受容体アゴニストおよび抗酸化剤／ラジカル捕捉剤の群からのもの；

30

【0087】

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

40

・降圧活性化合物、例えば、そして好ましくは、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシンAIIアンタゴニスト、ACE阻害剤、レニン阻害剤、ベータ受容体遮断薬、アルファ受容体遮断薬、利尿薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤、sGC刺激薬、cGMP濃度を高める物質、アルドステロンアンタゴニスト、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、ECE阻害剤およびバソペプチダーゼ阻害剤の群からのもの；および／または、

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

50

【0088】

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

【0089】

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

10

【0090】

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

【0091】

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

20

【0092】

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

【0093】

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

【0094】

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

30

【0095】

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

【0096】

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

40

【0097】

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

【0098】

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

【0099】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、

50

GW-501516またはBAY68-5042などのPPAR- δ アゴニストと組み合わせて投与される。

【0100】

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

【0101】

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

10

【0102】

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

【0103】

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

【0104】

20

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

【0105】

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

【0106】

30

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

【0107】

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

【0108】

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

【0109】

40

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

【0110】

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

【0111】

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

50

物を意味すると理解される。

【0112】

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

【0113】

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

10

【0114】

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

【0115】

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

20

【0116】

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

【0117】

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

30

【0118】

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

【0119】

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

40

【0120】

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

【0121】

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

50

【0122】

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

【0123】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、リバロキサバン（BAY 59-7939）、DU-176b、アピキサバン、オタミキサバン（otamixaban）、フィデキサバン（fidexaban）、ラザキサバン（razaxaban）、フォンダパリヌクス、イドラパリヌクス、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、MLN-1021、DX9065a、DPC 906、JTV803、SSR-126512またはSSR-128428などのXa因子阻害剤と組み合わせて投与される。

10

【0124】

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

【0125】

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

【0126】

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

20

【0127】

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

これらの投与経路のために、本発明による化合物を、適する投与形で投与できる。

【0128】

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

30

【0129】

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

40

【0130】

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

好ましいのは、経口または非経腸投与、特に経口および静脈内投与である。

【0131】

50

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

【0132】

一般に、非経腸投与の場合、約0.001ないし1mg／体重kg、好ましくは約0.01ないし0.5mg／体重kgの量を投与するのが、有効な結果を得るために有利であると判明した。経口投与の場合、投与量は、約0.01ないし100mg／体重kg、好ましくは約0.01ないし20mg／体重kg、ことさら特に好ましくは約0.1ないし10mg／体重kgである。

【0133】

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

【0134】

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

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

【実施例】

【0135】

A. 実施例

使用する略号：

10

20

【表 1】

Ex.	実施例
TLC	薄層クロマトグラフィー
DCI	直接化学イオン化法 (MS中)
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EA	酢酸エチル
EI	電子衝撃イオン化法 (MS中)
ESI	エレクトロスプレーイオン化法 (MS中)
Et	エチル
m.p.	融点
h	時間
HPLC	高圧高速液体クロマトグラフィー
cat.	触媒の
conc.	濃
LC-MS	液体クロマトグラフィー-質量分析の組合せ
lit.	文献(参照文献)
min	分
MS	質量分析
NMR	核磁気共鳴分光法
RP-HPLC	逆相 HPLC
RT	室温
R _t	保持時間 (HPLC中)
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
dil.	希
aq.	水性

10

20

【0136】

30

HPLCおよびLC-MSの方法:

方法1 (HPLC):

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

【0137】

方法2 (LC-MS):

MS装置タイプ: Micromass ZQ; HPLC装置タイプ: Waters Alliance 2795; カラム: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 mm x 4.6 mm; 移動相 A: 水 + 50% 強度ギ酸 500 μl/l、移動相 B: アセトニトリル + 50% 強度ギ酸 500 μl/l; グラジエント: 0.0分 10% B → 7.0分 95% B → 9.0分 95% B; オープン: 35°C; 流速: 0.0分 1.0 ml/分 → 7.0分 2.0 ml/分 → 9.0分 2.0 ml/分; UV検出: 210 nm。

40

【0138】

方法3 (LC-MS):

装置: HPLC Agilent Series 1100 を備えた Micromass Quattro LCZ; カラム: Phenomene x Gemini 3 μ 30 mm x 3.00 mm; 移動相 A: 水 1 l + 50% 強度ギ酸 0.5 ml、移動相 B: アセトニトリル 1 l + 50% 強度ギ酸 0.5 ml; グラジエント: 0.0分 90% A → 2.5分 30% A → 3.0分 5% A → 4.5分 5% A; 流速: 0.0分 1 ml/分 → 2.5分

50

／3.0分／4.5分2ml／分；オープン：50℃；UV検出：208－400nm。

【0139】

方法4（LC－MS）：

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

【0140】

方法5（LC－MS）：

10

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

【0141】

方法6（分取HPLC）：

HPLC装置タイプ：Abimed/Gilson Pump 305/306；Manometric Module 806；UV Knauer Variable Wavelength Monitor；カラム：Gromsil C18, 10 nm, 250 mm x 30 mm；移動相A：水1l＋99％TFA0.5ml、移動相B：アセトニトリル1l；グラジエント：0.0分2％B→10分2％B→50分90％B；流速：20ml／分；体積：A628mlおよびB372ml。

20

【0142】

方法7（LC－MS）：

MS装置タイプ：Waters ZQ；HPLC装置タイプ：Waters Alliance 2795；カラム：Merck Chromolith RP18e, 100 mm x 3 mm；移動相A：水1l＋50％強度ギ酸0.5ml、移動相B：アセトニトリル1l＋50％強度ギ酸0.5ml；グラジエント：0.0分90％A→2分65％A→4.5分5％A→6分5％A；流速：2ml／分；オープン：40℃；UV検出：210nm。

【0143】

30

方法8（LC－MS）：

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

【0144】

方法9（LC－MS）：

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

40

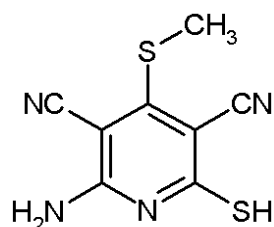
【0145】

出発物質および中間体：

実施例1A

2－アミノ－6－メルカプト－4－（メチルチオ）ピリジン－3，5－ジカルボニトリル

【化 18】



【ビス（メチルチオ）メチレン】マロノニトリル 10 g（58.74 mmol）およびシアノチオアセトアミド 6.5 g（64.61 mmol）を、先ず、DMF 20 ml に加え、トリエチルアミン 16.4 ml（117.5 mmol）を室温で滴下して添加する。混合物を室温で 8 時間攪拌し、さらに 2 日間静置する。次いで、混合物を 3 N 塩酸 250 ml に添加する。得られる沈殿を吸引濾過し、水およびアセトンで洗浄し、乾燥させる。これにより、黄色の粉末を得る。

収量：12.9 g（理論値の 99%）

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.98 (s, 1H), 2.72 (s, 3H).

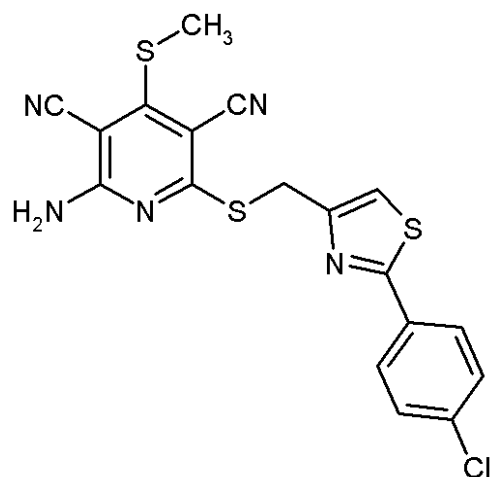
LC-MS（方法 3）: R_t = 1.43 分; MS (ESIpos): m/z = 222 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0146】

実施例 2 A

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

【化 19】



2-アミノ-6-メルカプト-4-（メチルチオ）ピリジン-3,5-ジカルボニトリル 250 mg（1.13 mmol）、4-（クロロメチル）-2-（4-クロロフェニル）-1,3-チアゾール 412 mg（1.69 mmol）および重炭酸ナトリウム 378 mg（4.50 mmol）を、DMF 5 ml 中で合わせ、室温で 12 時間攪拌する。多量の固体が沈殿し、ガラスフィルターを使用してその固体を濾過し、水で 3 回、ジエチルエーテルで 2 回洗浄し、乾燥させる。これにより、白色の粉末を得る。

収量：474 mg（理論値の 98%）

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.13 (br. s, 2H), 7.93 (d, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 4.59 (s, 2H), 2.72 (s, 3H).

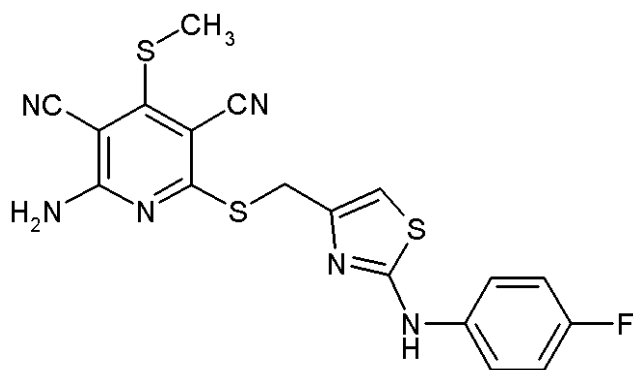
LC-MS（方法 2）: R_t = 2.72 分; MS (ESIpos): m/z = 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0147】

実施例 3 A

2-アミノ-6-〔（{ 2-〔（4-フルオロフェニル）アミノ〕-1,3-チアゾール-4-イル} メチル）チオ〕-4-（メチルチオ）ピリジン-3,5-ジカルボニトリル

【化 2 0】



10

実施例 3 A は、実施例 2 A と同様に、2-アミノ-6-メルカプト-4-(メチルチオ)ピリジン-3,5-ジカルボニトリルおよび4-(クロロメチル)-N-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-アミン塩酸塩(これは、4-フルオロフェニルチオウレアおよび1,3-ジクロロアセトンからその場で製造する(WO 2006/027142、実施例 5 A 参照))から、製造する。

収量: 理論値の95%

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 10.21 (s, 1H), 8.10 (br. s, 2H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.08-7.14 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).

LC-MS (方法 3): R_t = 2.54 分; MS (ESIpos): m/z = 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

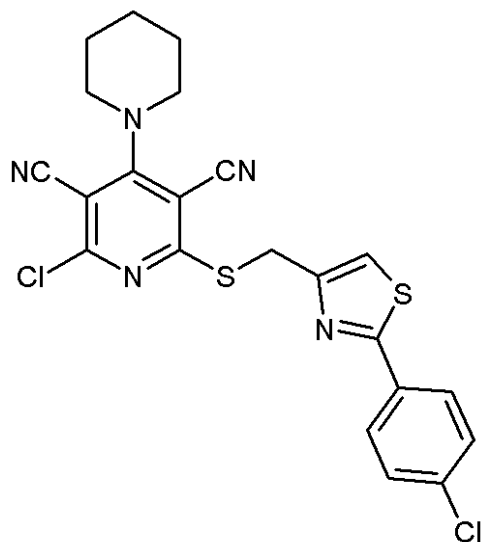
20

【0148】

実施例 4 A

2-クロロ-6-({ [2-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル } チオ)-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル

【化 2 1】



30

40

実施例 2 の化合物 2.30 g (4.93 mmol) を、乾燥アセトニトリル 40 ml 中の亜硝酸イソペンチル 3.85 g (29.55 mmol) および塩化銅 (II) 3.97 g (29.55 mmol) の懸濁液に添加し、混合物を +60°C で 3 時間攪拌する。次いで、1 N 塩酸 20 ml を反応溶液に添加する。水相を各場合で 30 ml の酢酸エチルで 2 回抽出する。合わせた有機相を飽和重炭酸ナトリウム溶液 10 ml で 1 回、そして、飽和塩化ナトリウム溶液 10 ml で 1 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒をロータリーエバポレーターで除去した後、粗生成物をシリカゲル 60 でクロマトグラフィー的に精製する(移動相: グラジエントシクロヘキサン/酢酸エチル 10:1 → 1:4)。

収量: 1.50 g (理論値の59%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.94 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 4.63 (

50

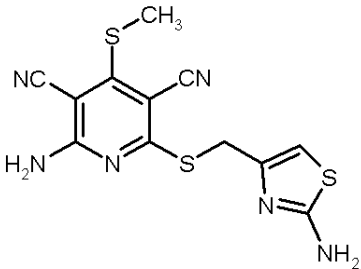
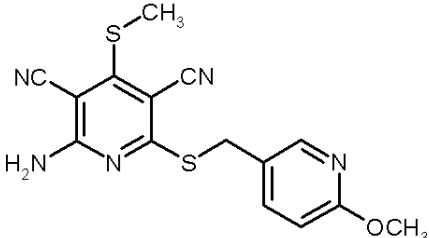
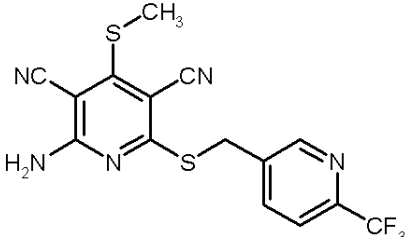
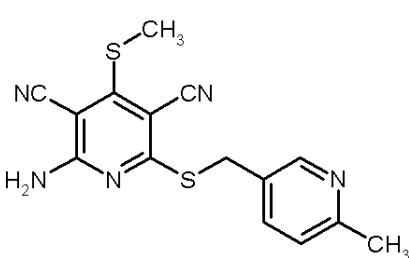
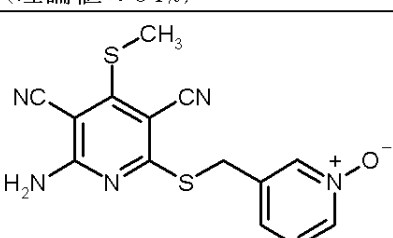
s, 2H), 3.68-3.58 (br. s, 4H), 1.72-1.58 (br. s, 6H).

LC-MS (方法 2): $R_t = 3.23$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 486$ $[M+H]^+$.

【0149】

下表に挙げる化合物は、実施例 2 A と同様に、適切な出発物質から製造する：

【表 2】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R_t [分] (方法); MS (ESI): m/z $[M+H]^+$	^1H -NMR (DMSO- d_6): δ =
5A	 (理論値の96%)	1.87 分 (7); $m/z = 335$	8.28-7.93 (br. s, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.73 (s, 3H).
6A	 (理論値の90%)	3.43 分 (5); $m/z = 344$	8.35 (d, 1H), 8.28-7.88 (br. s, 2H), 7.81 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.72 (s, 3H).
7A	 (理論値の90%)	3.63 分 (5); $m/z = 382$	8.97 (d, 1H), 8.48-7.99 (br. s, 2H), 8.22 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.72 (s, 3H).
8A	 (理論値の84%)	1.96 分 (5); $m/z = 328$	8.60 (d, 1H), 8.47-7.86 (br. s, 2H), 7.79 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).
9A	 (理論値の90%)	2.15 分 (7); $m/z = 330$	

10

20

30

40

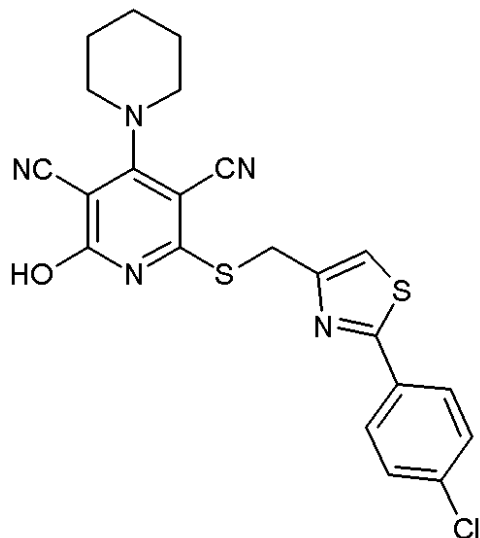
50

【0150】

実施例10A

2-（{[2-（4-クロロフェニル）-1,3-チアゾール-4-イル]メチル}チオ）-6-ヒドロキシ-4-（ピペリジン-1-イル）ピリジン-3,5-ジカルボニトリル

【化22】



10

20

実施例4Aの化合物400mg（0.82mmol）を、先ず、乾燥DMF 8mlに加える。カリウムtert-ブトキシド110mg（0.99mmol）を添加した後、混合物をRTで30分間攪拌する。次いで、乾燥DMF 1ml中のグリコール酸メチル74mg（0.82mmol）の溶液を滴下して添加し、反応混合物をRTで20時間攪拌する。次いで、溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残渣を分取HPLC（カラム：YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm；移動相グラジエント：アセトニトリル／水10：90→95：5）により直接精製する。

収量：45 mg（理論値の20%）

¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ = 7.97（d, 2H）, 7.72（s, 1H）, 7.57（d, 2H）, 4.64（s, 2H）, 3.54-3.44（br. s, 4H）, 1.68-1.56（br. s, 6H）.

LC-MS（方法5）：R_t = 4.18 分；MS（ESIpos）：m/z = 468 [M+H]⁺.

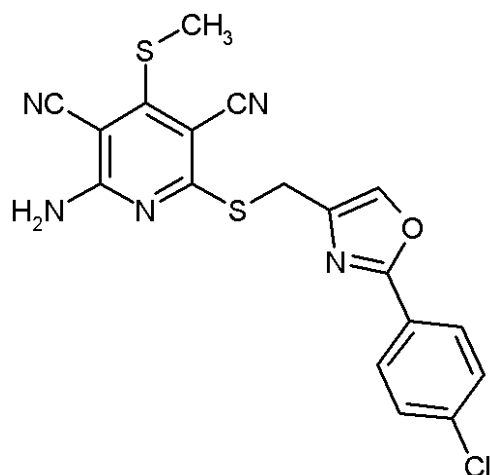
【0151】

実施例11A

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

30

【化 2 3】



10

表題化合物を、実施例 2 A と同様に、適当な出発物質から製造する。

収量：362 mg (理論値の88%)

LC-MS (方法 8): $R_t = 2.27$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 414$ $[M+H]^+$.

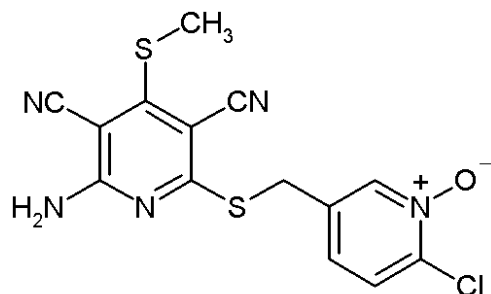
【0152】

実施例 1 2 A

2-アミノ-6- { [(6-クロロ-1-オキシドピリジン-3-イル) メチル] スルファニル } -4-(メチルスルファニル) ピリジン-3,5-ジカルボニトリル

20

【化 2 4】



30

表題化合物を、実施例 2 A と同様に、適当な出発物質から製造する。出発物質の 2-クロロ-5-(クロロメチル)ピリジン1-オキシドは、文献の方法に従って得ることができる [J.W. Tilley, P. Levitan, R.W. Kierstaed, J. Heterocycl. Chem. 1979, 16, 333-337]。

収量：267 mg (理論値の54%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.73$ (d, 1H), 8.12-7.85 (br. s, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.72 (s, 3H).

LC-MS (方法 5): $R_t = 2.67$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 364$ $[M+H]^+$.

【0153】

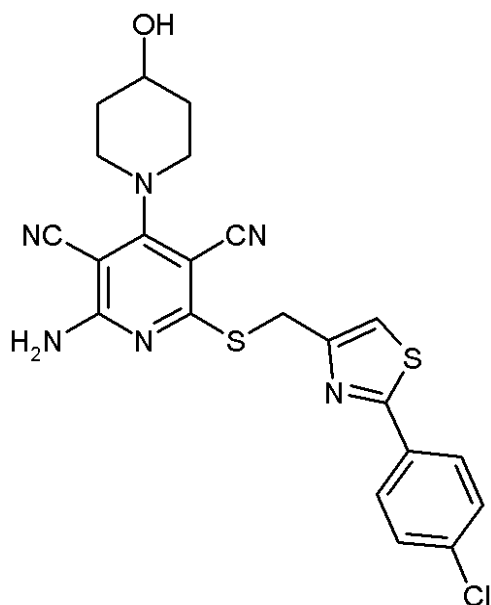
実施例：

40

実施例 1

2-アミノ-6-({ [2-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル] メチル } チオ) -4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリジン-3,5-ジカルボニトリル

【化 2 5】



10

2-アミノ-6-（{〔2-（4-クロロフェニル）-1,3-チアゾール-4-イル〕メチル}チオ）-4-（メチルチオ）ピリジン-3,5-ジカルボニトリル100mg（0.23mmol）および4-ヒドロキシピペリジン1000mg（9.89mmol）を、アセトン2ml中で合わせ、還流下で8時間攪拌する。次いで、混合物を、半濃縮塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルの混合物に添加する。激しく混合した後、有機相を分離し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ガラスフィルターを使用して濾過し、溶媒をロータリーエバポレーターで除去する。残渣を、先ずシリカゲル60のカラムクロマトグラフィー（移動相：グラジエントトルエン／酢酸エチル3：1→1：1）により、次いで、分取HPLC（カラム：YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm；移動相グラジエント：アセトニトリル／水10：90→95：5）により精製する。表題化合物を白色の粉末として得る。

20

収量：40 mg（理論値の36%）

¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ = 7.93（d, 2H）, 7.82（s, 1H）, 7.67（br. s, 2H）, 7.56（d, 2H）, 4.54（s, 2H）, 3.68-3.75（m, 3H）, 3.25-3.35（m, 2H）, 1.80-1.88（m, 2H）, 1.44-1.57（m, 2H）。

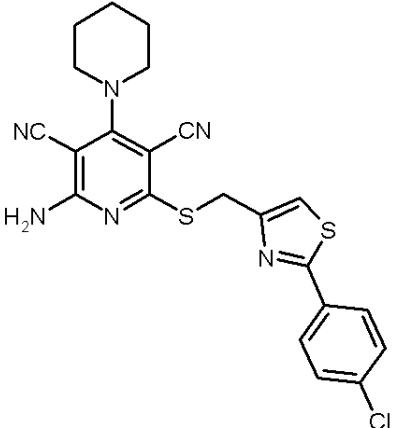
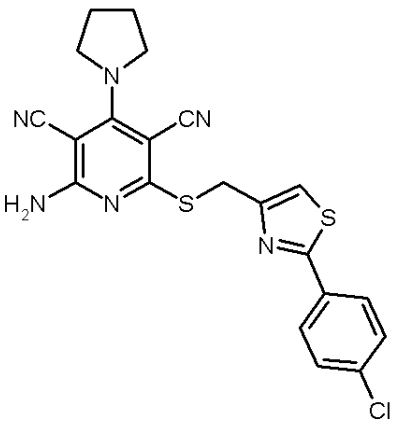
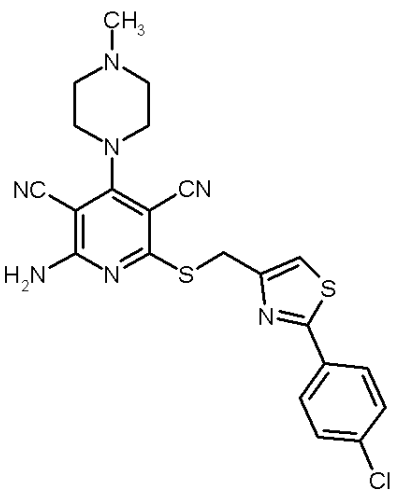
30

LC-MS（方法 2）：R_t = 2.38 分；MS（ESIpos）：m/z = 483 [M+H]⁺。

【0154】

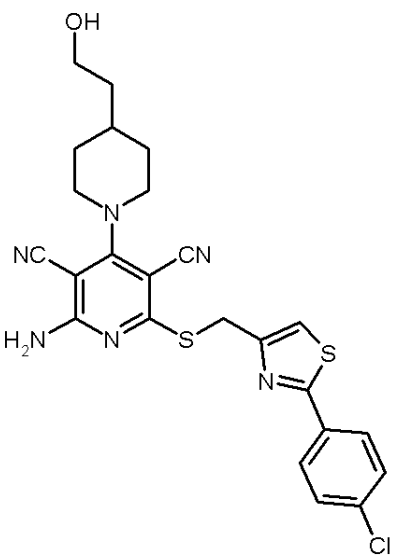
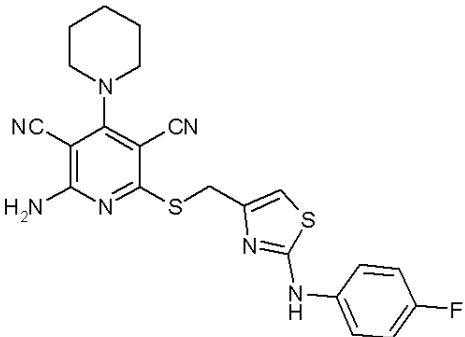
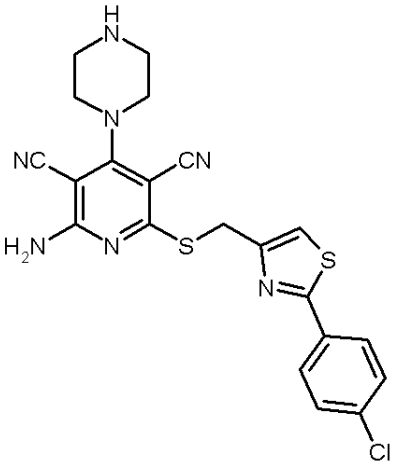
下表に挙げる化合物は、実施例1と同様に、適当な出発物質から製造する：

【表 3】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R_t [分] (方法); MS (ESI): m/z $[M+H]^+$	^1H -NMR (DMSO- d_6): δ =
2	 (理論値の53%)	2.95 分 (2); m/z = 467	
3	 (理論値の41%)	3.06 分 (4); m/z = 453	7.92 (d, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.39 (br. s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.80-3.88 (m, 4H), 1.84-1.88 (m, 4H).
4	 (理論値の40%)	1.64 分 (3); m/z = 482	7.92 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (br. s, 2H), 7.56 (d, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.49-3.56 (m, 4H), 2.38-2.48 (m, 4H), 2.20 (s, 3H).

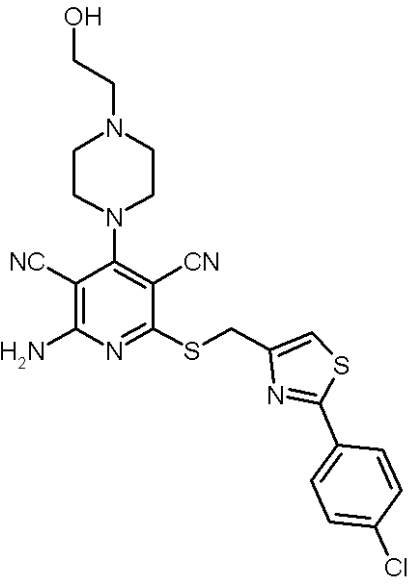
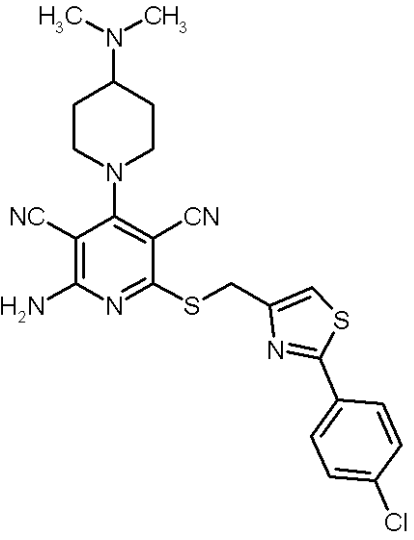
【 0 1 5 5 】

【表 4】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R_t [分] (方法); MS (ESI): m/z $[M+H]^+$	^1H -NMR (DMSO- d_6): δ =
5	 (理論値の37%)	2.54 分 (2); m/z = 511	
6	 (理論値の97%)	2.89 分 (4); m/z = 466	
7	 (理論値の18%)	1.67 分 (2); m/z = 468	7.92 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (br. s, 2H), 7.56 (d, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.40-3.46 (m, 4H), 2.74-2.80 (m, 4H).

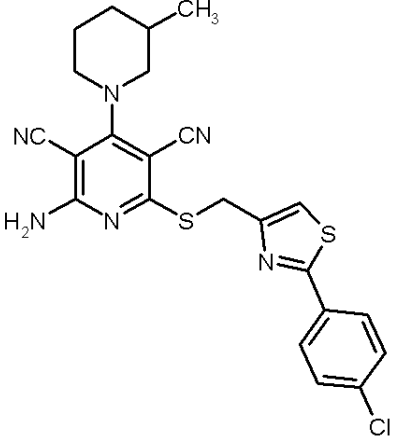
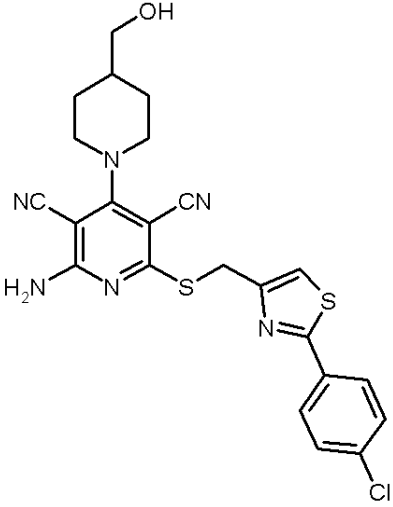
【 0 1 5 6 】

【表 5】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R_t [分] (方法); MS (ESI): m/z $[M+H]^+$	^1H -NMR (DMSO- d_6): δ =
8	 (理論値の43%)	1.63 分 (2); m/z = 512	
9	 (理論値の41%)	1.70 分 (3); m/z = 510	

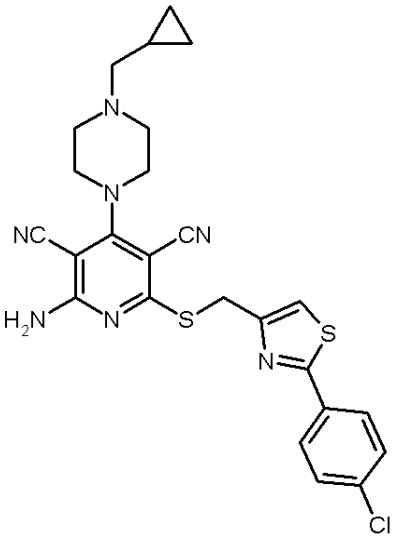
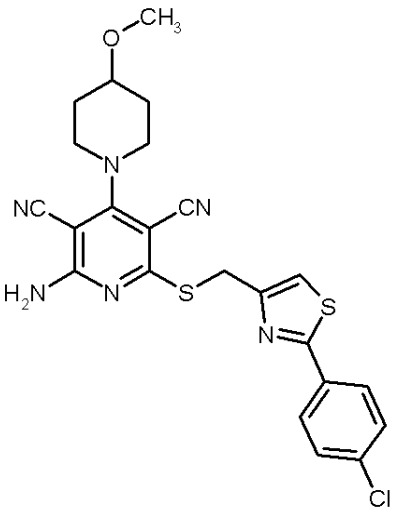
【 0 1 5 7 】

【表 6】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R_t [分] (方法); MS (ESI): m/z $[M+H]^+$	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ =
10	 (理論値の52%)	3.26 分 (4); m/z = 481	
11	 (理論値の15%)	2.45 分 (2); m/z = 497	

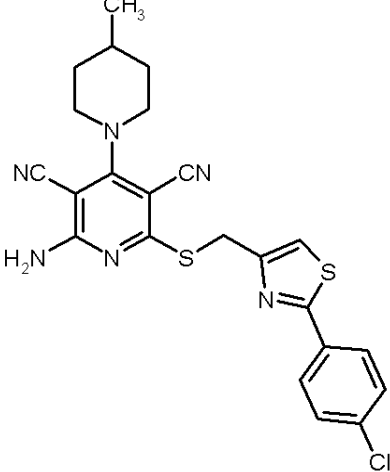
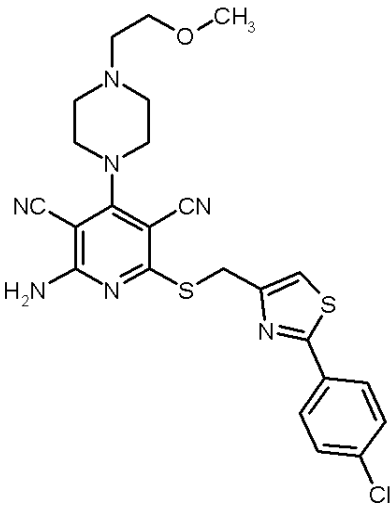
【 0 1 5 8 】

【表 7】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R_t [分] (方法); MS (ESI): m/z $[M+H]^+$	^1H -NMR (DMSO- d_6): δ =
12	 (理論値の17%)	1.78 分 (3); m/z = 522	
13	 (理論値の26%)	2.87 分 (3); m/z = 497	7.93 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.80-7.60 (br. s, 2H), 7.56 (d, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 1H), 3.38-3.29 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.62-1.51 (m, 2H).

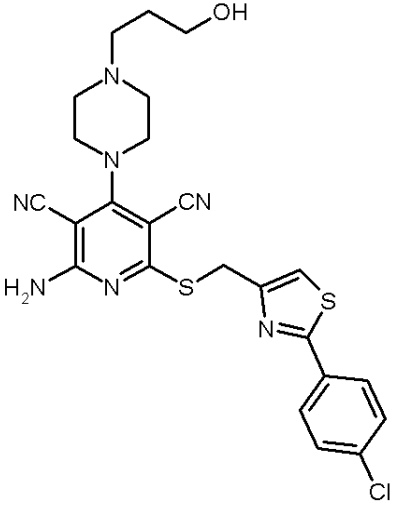
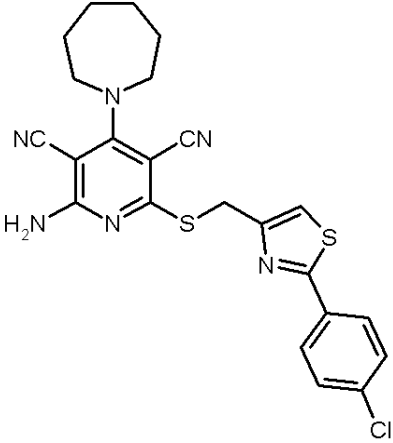
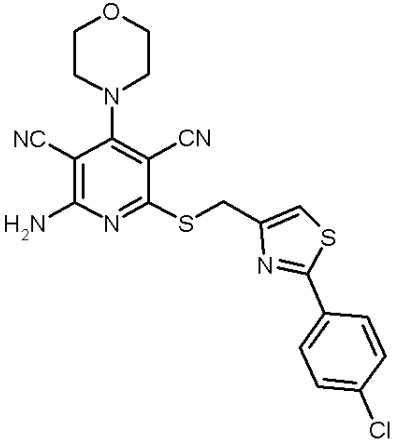
【 0 1 5 9 】

【表 8】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R_t [分] (方法); MS (ESI): m/z $[M+H]^+$	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ =
14	 (理論値の40%)	3.07 分 (2); m/z = 481	
15	 (理論値の35%)	1.72 分 (2); m/z = 526	

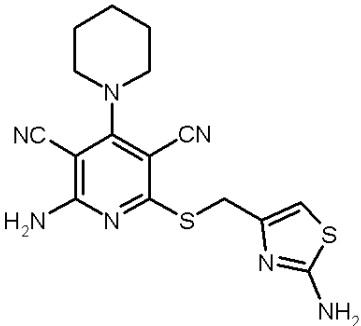
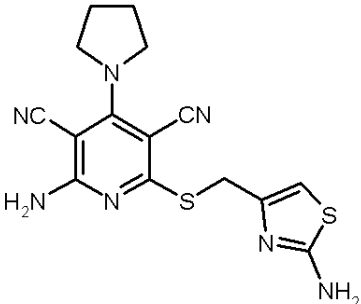
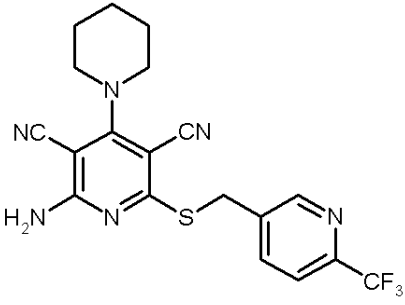
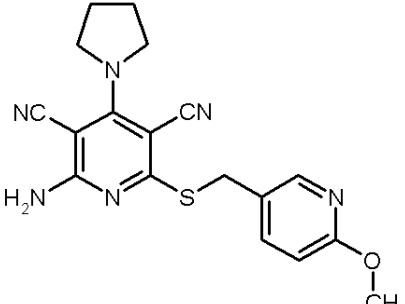
【 0 1 6 0 】

【表 9】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R_t [分] (方法); MS (ESI): m/z $[M+H]^+$	^1H -NMR (DMSO- d_6): δ =
16	 (理論値の30%)	1.80 分 (4); m/z = 526	
17	 (理論値の12%)	3.20 分 (4); m/z = 481	
18	 (理論値の31%)	3.96 分 (5); m/z = 469	7.93 (d, 2H), 7.89–7.63 (br. s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.73–3.66 (m, 4H), 3.58–3.51 (m, 4H).

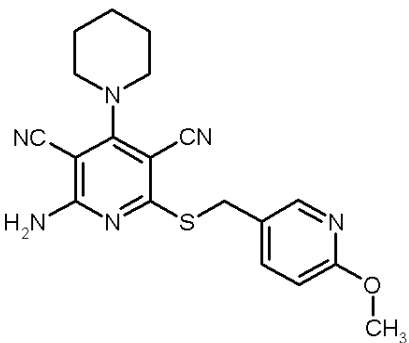
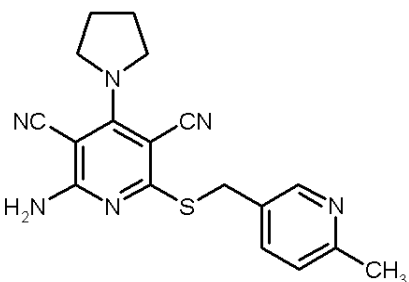
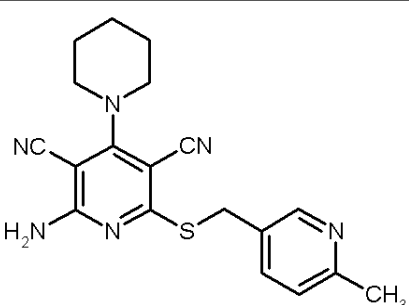
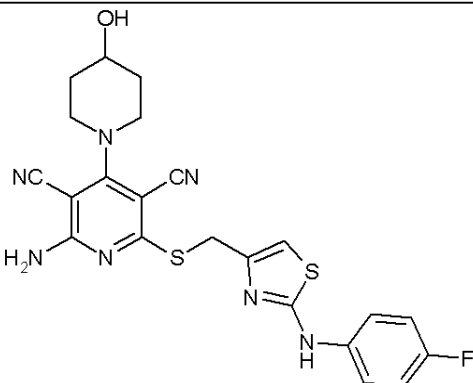
【 0 1 6 1 】

【表 10】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R_t [分] (方法); MS (ESI): m/z $[M+H]^+$	^1H -NMR (DMSO- d_6): δ =
19	 (理論値の69%)	2.27 分 (7); m/z = 372	7.75-7.48 (br. s, 2 H), 6.95 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.52-3.42 (br. s, 4H), 1.68-1.58 (br. s, 6H).
20	 (理論値の28%)	1.58 分 (4); m/z = 358	7.49-7.18 (br. s, 2 H), 6.94 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.93-3.76 (br. s, 4H), 1.97-1.80 (br. s, 4H).
21	 (理論値の42%)	3.91 分 (5); m/z = 419	8.95 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H), 7.88-7.59 (br. s, 2H), 7.83 (d, 1H), 4.48 (s, 2 H), 3.52-3.42 (br. s, 4H), 1.65-1.57 (br. s, 6H).
22	 (理論値の13%)	2.40 分 (4); m/z = 367	8.30 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.53-7.39 (br. s, 2H), 6.76 (d, 1H), 4.31 (s, 2 H), 3.87-3.79 (m, 4 H), 1.91-1.83 (m, 4 H).

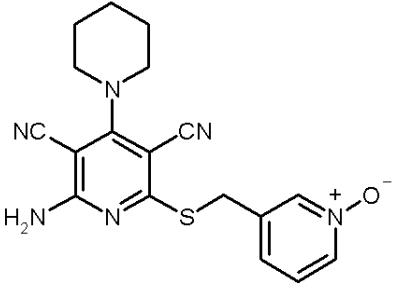
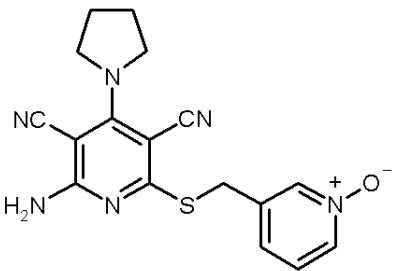
【0162】

【表 1 1】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R_t [分] (方法); MS (ESI): m/z $[M+H]^+$	^1H -NMR (DMSO- d_6): δ =
23	 (理論値の37%)	3.70 分 (5); m/z = 381	8.30 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.75-7.58 (br. s, 2H), 6.75 (d, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.50-3.43 (br. s, 4H), 1.67-1.58 (br. s, 6H).
24	 (理論値の26%)	2.01 分 (5); m/z = 351	8.57 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.58-7.29 (br. s, 2H), 7.16 (d, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.88-3.77 (br. s, 4H), 1.93-1.82 (br. s, 4H).
25	 (理論値の55%)	2.38 分 (5); m/z = 365	8.55 (d, 1H), 7.79-7.52 (br. s, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.51-3.42 (br. s, 4H), 1.67-1.54 (br. s, 6H).
26	 (理論値の11%)	2.05 分 (2); m/z = 482	

【 0 1 6 3 】

【表 1 2】

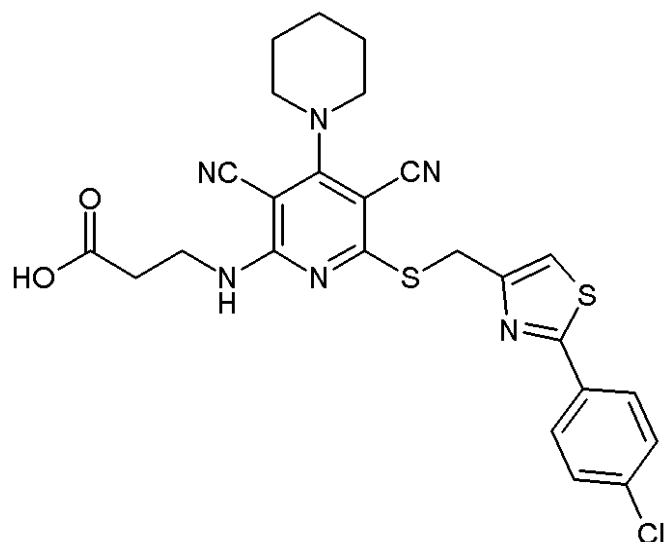
実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R_t [分] (方法); MS (ESI): m/z $[M+H]^+$	^1H -NMR (DMSO- d_6): δ =
27	 (理論値の30%)	2.00 分 (4); m/z = 367	8.46 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.99-7.53 (br. s, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.33 (偽-t, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.53-3.43 (br. s, 4H), 1.68-1.57 (br. s, 6H).
28	 (理論値の57%)	1.81 分 (4); m/z = 353	8.45 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.76-7.22 (br. s, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.33 (偽-t, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.87-3.80 (br. s, 4H), 1.92-1.83 (br. s, 4H).

【0164】

実施例 2 9

N-〔6-〔{〔2-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル〕メチル}チオ)-3,5-ジシアノ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル〕-ベータアラニン

【化 2 6】



DMF 2 ml 中の実施例 4 A の化合物 70 mg (0.14 mmol) およびベータアラニン 27 mg (0.30 mmol) の溶液を、RT で 8 時間攪拌する。次いで、混合物を +90 °C で 2 時間攪拌する。RT に冷却後、反応混合物を分取 HPLC (カラム: YMC GEL ODS-AQ S-5, 15 μ m; 移動相グラジエント: アセトニトリル/水 10:90 $\rightarrow$ 95:5) により直接精製する。

収量：42 mg (理論値の57%)

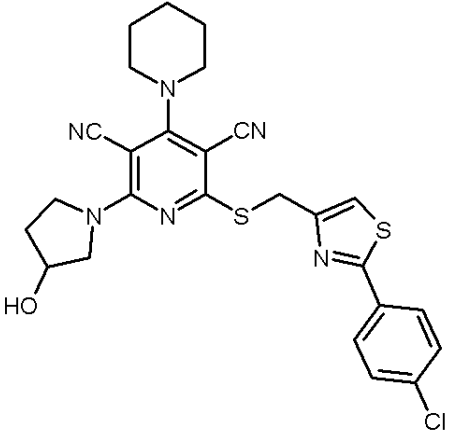
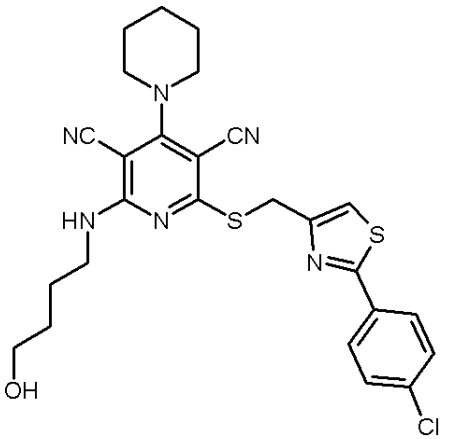
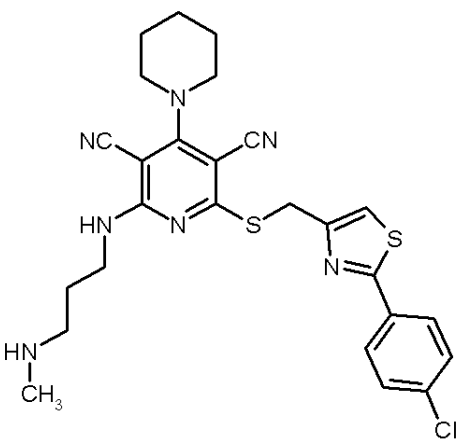
^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 12.26 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.53-3.43 (m, 4H), 3.36-3.25 (m, 2H), 1.68-1.57 (br. s, 6H).

LC-MS (方法 5): R_t = 4.28 分; MS (ESIpos): m/z = 539 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0165】

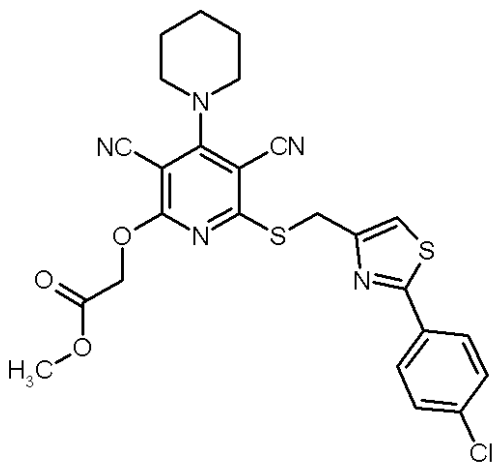
下表に挙げる化合物は、実施例29と同様に、適当な出発物質から製造する：

【表 1 3】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R_t [分] (方法); MS (ESI): m/z $[M+H]^+$	^1H -NMR (DMSO- d_6): δ =
30	 (理論値の78%)	2.89 分 (2); m/z = 537	10.25 (s, 1H), 8.19 (br. s, 2H), 8.35 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.19-7.08 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 4.89 (t, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.38-4.30 (m, 2H), 3.78-3.68 (m, 2H).
31	 (理論値の88%)	4.40 分 (5); m/z = 539	7.92 (d, 2H), 7.78 (t, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.37 (t, 1H), 3.53-3.43 (br. s, 4H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.33-3.27 (m, 2H), 1.70-1.57 (br. s, 6H), 1.53-1.43 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H).
32	 (理論値の27%)	2.00 分 (4); m/z = 538	

【0 1 6 6】

【表 1 4】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R_t [分] (方法); MS (ESI): m/z $[M+H]^+$	^1H -NMR (DMSO- d_6): δ =
33	 (理論値の9%)	3.29 分 (4); m/z = 540	

10

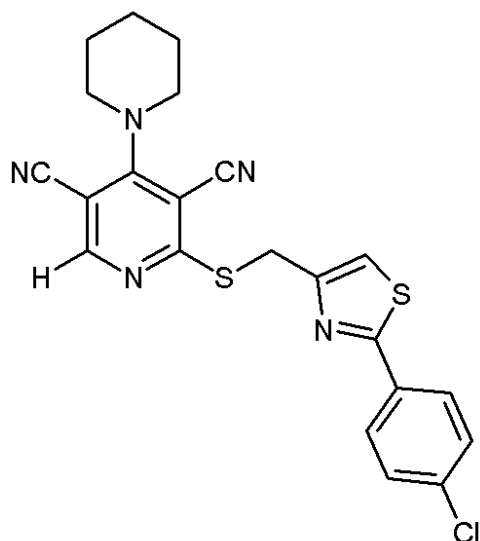
20

【0167】

実施例 3 4

2 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] メチル } チオ) - 4 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 , 5 - ジカルボニトリル

【化 2 7】



30

40

実施例 2 の化合物 83.0 mg (0.16 mmol) を、先ず、乾燥 THF 4 ml に加える。亜硝酸イソペンチル 130.7 mg (1.12 mmol) および塩化銅 (II) 2.21 mg (0.02 mmol) をこの溶液に添加し、混合物を RT で 20 時間攪拌する。次いで、反応混合物を分取 HPLC (カラム: YMC GEL ODS-AQ S-5, 15 μ m; 移動相グラジエント: アセトニトリル/水 10:90 $\rightarrow$ 95:5) により直接精製する。

収量: 20.0 mg (理論値の27%)

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.69 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.67-3.60 (br. s, 4H), 1.73-1.59 (br. s, 6H).

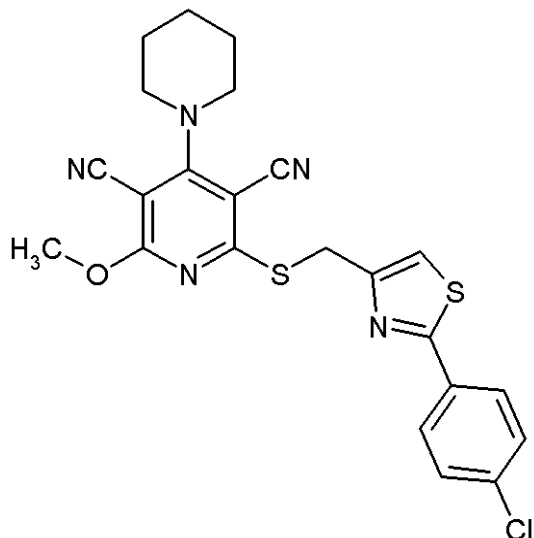
50

LC-MS (方法 2): $R_t = 3.14$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 452$ $[M+H]^+$.

【0168】

実施例 35

2-({[2-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル}チオ)-6-メトキシ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル
【化28】



10

20

実施例 4A の化合物 100.0 mg (0.21 mmol) を、先ず、乾燥メタノール 2 ml に加える。ナトリウムメトキシド 12.2 mg (0.23 mmol) をこの溶液に添加し、混合物を +65℃ で 20 時間攪拌する。室温に冷却後、反応混合物を水 2 ml 中に攪拌し、RT で 1 時間攪拌する。形成される沈殿を吸引濾過し、冷水 1 ml で洗浄する。分取 HPLC (カラム: YMC GEL ODS-AQ S-5, 15 μm; 移動相グラジエント: アセトニトリル/水 10:90 → 95:5) により精製を実施する。

収量: 14.0 mg (理論値の 14%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.96\text{--}7.91$ (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.62-3.53 (br. s, 4H), 1.68-1.48 (br. s, 6H).

30

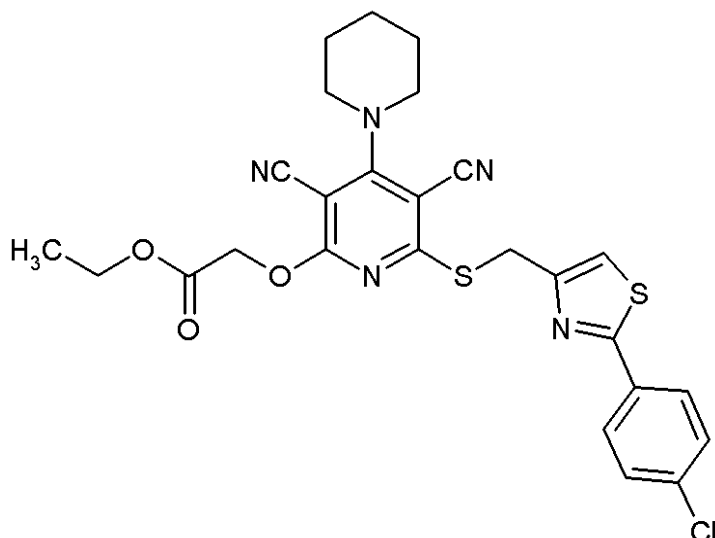
LC-MS (方法 7): $R_t = 4.58$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 482$ $[M+H]^+$.

【0169】

実施例 36

エチル {[6-({[2-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル}チオ)-3,5-ジシアノ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル]オキシ} アセテート

【化 2 9】



10

エチルヨードアセテート 43 mg を、先ず、乾燥トルエン 2.4 ml に加える。次いで、実施例 10A の化合物 47 mg (0.10 mmol) および炭酸銀 14 mg (0.05 mmol) を添加する。反応混合物を遮光して 24 時間攪拌する。次いで、混合物を酢酸エチル 1 ml で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 1 ml を添加する。相の分離後、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残渣を分取 HPLC (カラム: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μ m; 移動相グラジエント: アセトニトリル/水 10 : 90 $\rightarrow$ 95 : 5) により精製する。

20

収量: 35 mg (理論値の 63%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.93 (d, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.11 (q, 2H), 3.66-3.57 (br. s, 4H), 1.71-1.61 (br. s, 6H), 1.12 (t, 3H).

LC-MS (方法 7): R_t = 4.51 分; MS (ESIpos): m/z = 554 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

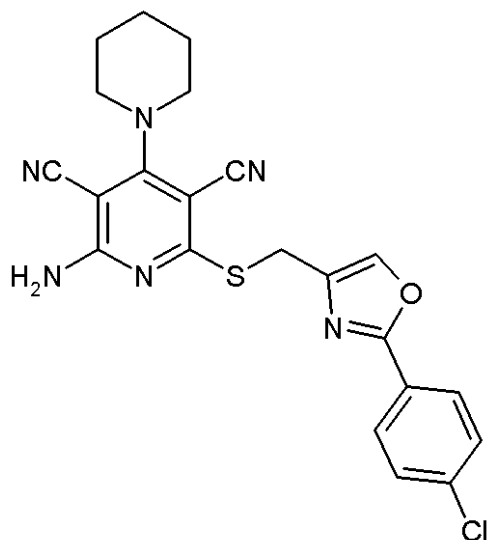
【0170】

実施例 37

30

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

【化 3 0】



40

表題化合物を、実施例 1 と同様に、適当な出発物質から製造する。

50

収量：26 mg (理論値の12%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.28 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.71-7.52 (br. s, 2H), 7.60 (d, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.48 (br. s, 4H), 1.61 (br. s, 6H).

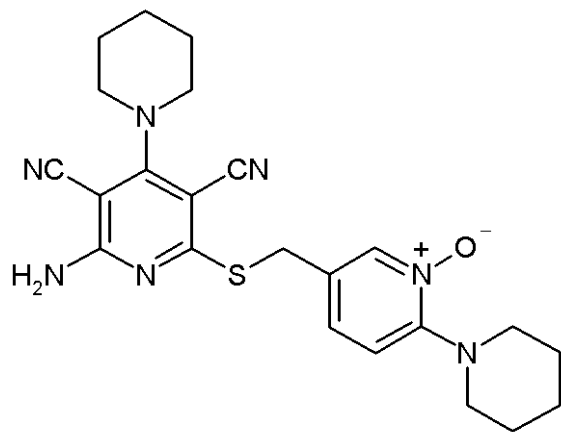
LC-MS (方法 9): R_t = 1.47 分; MS (ESIpos): m/z = 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0171】

実施例 38

2-アミノ-6- { [(1-オキシド-6-ピペリジン-1-イルピリジン-3-イル) メチル] スルファニル} -4-(ピペリジン-1-イル) ピリジン-3,5-ジカルボニトリル

【化31】



実施例 12A の化合物 80 mg (0.22 mmol) を、アセトン 1.9 ml に懸濁し、ピペリジン 1.1 ml (10.99 mmol) を添加する。反応混合物を RT で 12 時間攪拌する。溶媒をロータリーエバポレーターで除去した後、残渣を分取 HPLC (カラム: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm ; 移動相グラジエント: アセトニトリル/水 10:90 $\rightarrow$ 95:5) により精製する。

収量：27 mg (理論値の26%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.33 (d, 1H), 7.96-7.61 (br. s, 2H), 7.35 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.51-3.43 (br. s, 4H), 3.23-3.14 (br. s, 4H), 1.67-1.51 (br. s, 12H).

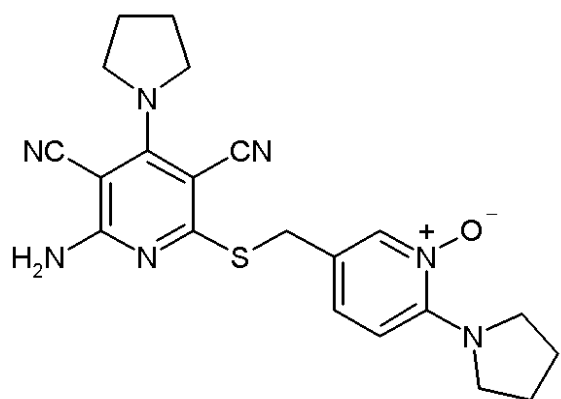
LC-MS (方法 5): R_t = 3.41 分; MS (ESIpos): m/z = 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0172】

実施例 39

2-アミノ-6- { [(1-オキシド-6-ピロリジン-1-イルピリジン-3-イル) メチル] スルファニル} -4-(ピロリジン-1-イル) ピリジン-3,5-ジカルボニトリル

【化32】



表題化合物を、実施例 38 と同様に、実施例 12A およびピロリジンから製造する。

収量：22 mg (理論値の23%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.21 (s, 1H), 7.70-7.32 (br. s, 2H), 7.27 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.89-3.78 (br. s, 4H), 3.54-3.43 (br. s, 4H), 1.93-1.83 (br. s, 4H), 1.83-1.76 (br. s, 4H).

LC-MS (方法 5): R_t = 2.67 分; MS (ESIpos): m/z = 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0173】

B. 薬理および生理活性の評価

本発明による化合物の薬理および生理活性は、以下のアッセイで立証できる：

B-1. 遺伝子発現によるアデノシンアゴニズムの間接的測定

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

【0174】

保存培養物を、 37°C で、 $5\% \text{CO}_2$ 下で、 $10\% \text{FCS}$ (ウシ胎児血清) を含有する DMEM/F12 培地中、各場合で 2、3 日後に 1:10 に分けて増殖させる。試験培養物を細胞 2000 個/ウェルで 384 ウェルのプレートに播き、 37°C で約 48 時間増殖させる。次いで、培地を、生理的塩化ナトリウム溶液 (130mM 塩化ナトリウム、 5mM 塩化カリウム、 2mM 塩化カルシウム、 20mM HEPES、 1mM 塩化マグネシウム六水和物、 5mM 重炭酸ナトリウム、 $\text{pH} 7.4$) で置き換える。DMSO に溶解した被験物質を、 $5 \times 10^{-11} \text{M}$ ないし $3 \times 10^{-6} \text{M}$ (最終濃度) の連続希釈で、試験培養物にピペットで加える (試験混合物中の DMSO の最大最終濃度： 0.5%)。10 分後、フォルスコリンを A1 細胞に添加し、その後、全ての培養物を 37°C で 4 時間インキュベートする。その後、溶解剤 (30mM リン酸水素二ナトリウム、 10% グリセロール、 $3\% \text{Triton X100}$ 、 25mM TrisHCl、 2mM ジチオスレイトール (DTT)、 $\text{pH} 7.8$) 50% およびルシフェラーゼ基質溶液 (2.5mM ATP、 0.5mM ルシフェリン、 0.1mM 補酵素 A、 10mM トリシン、 1.35mM 硫酸マグネシウム、 15mM DTT、 $\text{pH} 7.8$) 50% からなる溶液 $35 \mu\text{l}$ を試験培養物に添加し、それを約 1 分間振盪し、カメラシステムを使用してルシフェラーゼ活性を測定する。 EC_{50} 値、即ち、各々、A1 細胞の場合、ルシフェラーゼ応答の 50% が阻害され、A2b および A2a 細胞の場合、対応する物質による最大刺激の 50% が達成される濃度を決定する。全てのアデノシン受容体サブタイプに高い親和性で結合し、アゴニスト的效果を有するアデノシン類似化合物 NECA (5-N-エチルカルボキシアミドアデノシン) を、これらの実験において参照化合物として使用する [Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells", Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 357 (1998), 1-9]。

【0175】

下表 1 は、アデノシン A1、A2a および A2b 受容体サブタイプの受容体刺激について、代表的実施例の EC_{50} 値を列挙する：

表 1

【表 15】

実施例 番号	EC ₅₀ A1 [nM] (1 μM フォ ルスコリン)	EC ₅₀ A2a [nM]	EC ₅₀ A2b [nM]
1	1.3	686	116
2	0.5	385	44
4	12	>3000	>3000
6	45	1810	>3000
27	0.3	63	0.9
30	5.7	1030	56
34	46	>3000	>3000
35	8.6	>3000	>3000
37	2.2	357	403

10

【0176】

B-2. 単離した血管での研究

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

20

【0177】

B-3. 覚醒しているラットの血圧および心拍の測定

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

【0178】

B-4. 覚醒しているマーマセットの血圧および心拍の測定

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

30

【0179】

B-5. 溶解度の測定

必要な試薬：

・PBSバッファーpH7.4：NaCl 90.00g、p.a.（例えば、Merckより、Cat. No. 1.06404.1000）、KH₂PO₄ 13.61g p.a.（例えば、Merckより、Cat. No. 1.04873.1000）および1N NaOH 83.35g（例えば Bernd Kraft GmbH より、Cat. No. 01030.4000）を1lのメスフラスコ中に秤量し、所定量の水を満たし、約1時間攪拌する；

40

・酢酸バッファーpH4.6：酢酸ナトリウムx3H₂O 5.4g、分析用等級（例えば、Merckより、Cat. No. 1.06267.0500）を、100mlのメスフラスコ中に秤量し、水50mlに溶解し、氷酢酸2.4gを添加し、水で100mlとし、pHを確認し、必要であればpH4.6に調節する；

・ジメチルスルホキシド（例えば Baker より、Art. No. 7157.2500）；

・蒸留水。

【0180】

校正溶液の調製：

50

較正溶液用の出発溶液（原液）の製造：試験物質約 0.5 mg を、2 ml の Eppendorf セーフロックチューブ（Eppendorf より、Cat. No. 0030 120.094）に正確に秤量し、DMSO を 600 μ g/ml の濃度まで（例えば物質 0.5 mg + DMSO 833 μ l）添加し、溶解が完了するまで混合物をボルテックスで攪拌する。

較正溶液 1（20 μ g/ml）：原液 34.4 μ l を DMSO 1000 μ l と混合し、ホモジナイズする。

較正溶液 2（2.5 μ g/ml）：較正溶液 1 100 μ l を DMSO 700 μ l と混合し、ホモジナイズする。

【0181】

サンプル溶液の調製：

PBS バッファー pH 7.4 中、10 g/l までの溶解度のためのサンプル溶液：試験物質約 5 mg を、2 ml の Eppendorf セーフロックチューブ（Eppendorf より、Cat. No. 0030 120.094）に正確に秤量し、PBS バッファー pH 7.4 を 5 g/l の濃度まで添加する（例えば、物質 5 mg + PBS バッファー pH 7.4 500 μ l）。

【0182】

酢酸バッファー pH 4.6 中、10 g/l までの溶解度のためのサンプル溶液：試験物質約 5 mg を、2 ml の Eppendorf セーフロックチューブ（Eppendorf より、Cat. No. 0030 120.094）に正確に秤量し、酢酸バッファー pH 4.6 を 5 g/l の濃度まで添加する（例えば物質 5 mg + 酢酸バッファー pH 4.6 500 μ l）。

【0183】

水中、10 g/l までの溶解度のためのサンプル溶液：試験物質約 5 mg を、2 ml の Eppendorf セーフロックチューブ（Eppendorf より、Cat. No. 0030 120.094）に正確に秤量し、水を 5 g/l の濃度まで添加する（例えば物質 5 mg + 水 500 μ l）。

【0184】

実施：

かくして調製されたサンプル溶液を、1400 rpm で、温度制御振盪機（例えば、互換性ブロック Cat. No. 5362.000.019 を備えた Eppendorf サーモミキサー・コンフォート Cat. No. 5355 000.011）を使用して、20℃で 2 時間振盪する。これらの溶液の各々から 180 μ l を取り出し、Beckman ポリアロマー遠心管（Art. No. 343621）に移す。これらの溶液を約 223000 x g で 1 時間（例えば Beckman Optima L-90K 超遠心、タイプ 42.2 Ti ローターを用いて、42000 rpm で）遠心分離する。各サンプル溶液から、上清 100 μ l を取り出し、各場合で使用した溶媒（水、PBS バッファー 7.4 または酢酸バッファー pH 4.6）で、1:5、1:100 および 1:1000 に希釈する。各希釈物からの一部を HPLC 分析に適する容器に分配する。

【0185】

分析：

サンプルを RP-HPLC により分析する。DMSO 中の試験化合物の 2 点較正プロットを定量に使用する。溶解度を mg/l で表示する。分析順序：1) 較正溶液 2.5 mg/ml；2) 較正溶液 20 μ g/ml；3) サンプル溶液 1:5；4) サンプル溶液 1:100；5) サンプル溶液 1:1000。

【0186】

酸用の HPLC 方法：

DAD (G1315A)、定量ポンプ (G1311A)、オートサンプラー CTC HTS PAL、脱気装置 (G1322A) およびカラムサーモスタット (G1316A) を備えた Agilent 1100；カラム：Phenomenex Gemini C18, 50 mm x 2 mm, 5 μ ；温度：40℃；溶離剤 A：水/リン酸 pH 2；溶離剤 B：アセトニトリル；流速：0.7 ml/分；グラジエント：0-0.5 分 85% A、15% B；勾配：0.5-3 分 10% A、90% B；3-3.5 分 10% A、90% B；勾配：3.5-4 分 85% A、15% B；4-5 分 85% A、15% B。

【0187】

塩基用の HPLC 方法：

D A D (G1315A)、定量ポンプ (G1311A)、オートサンプラー CTC HTS PAL、脱気装置 (G1322A) およびカラムサーモスタット (G1316A) を備えた Agilent 1100; カラム: VDSop tilab Kromasil 100 C18, 60 mm x 2.1 mm, 3.5 μ ; 温度: 30°C; 溶離剤 A: 水 + 5 ml 過塩素酸 / l; 溶離剤 B: アセトニトリル; 流速: 0.75 ml / 分; グラジエント: 0 - 0.5 分 98% A、2% B; 勾配: 0.5 - 4.5 分 10% A、90% B; 4.5 - 6 分 10% A、90% B; 勾配: 6.5 - 6.7 分 98% A、2% B; 6.7 - 7.5 分 98% A、2% B。

【0188】

B-6. 静脈内および経口投与後の薬物動態学的パラメーターの測定

被験物質を液剤として動物 (例えば、マウス、ラット、イヌ) に静脈内投与し、経口投与は液剤または懸濁剤として胃管栄養法により行う。物質の投与後、定められた時間で血液を動物から取り、ヘパリン処理し、次いでそこから血漿を遠心分離により得る。血漿中の物質を LC / MS - MS により分析的に定量する。かくして判明した血漿濃度 / 時間経過を使用して、AUC、 C_{max} 、 $T_{1/2}$ (半減期) および CL (クリアランス) などの薬物動態学的パラメーターを、有効な薬物動態学のコンピュータプログラムを利用して算出する。

【0189】

C. 医薬組成物の実施例

本発明の化合物は、以下の方法で医薬製剤に変換できる：

錠剤：

組成：

本発明の化合物 100 mg、ラクトース (一水和物) 50 mg、トウモロコシデンプン (天然) 50 mg、ポリビニルピロリドン (PVP 25) 10 mg (BASF より、Ludwigshafen, Germany) およびステアリン酸マグネシウム 2 mg。

錠剤重量 212 mg、直径 8 mm、曲率半径 12 mm。

製造：

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

【0190】

経口投与できる懸濁剤：

組成：

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

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

製造：

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

【0191】

経口投与できる液剤：

組成：

本発明の化合物 500 mg、ポリソルベート 2.5 g およびポリエチレングリコール 400 97 g。経口液剤 20 g は、本発明の化合物 100 mg の単回用量に相当する。

製造：

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

【0192】

i.v. 液剤：

本発明の化合物を、生理的に耐容される溶媒 (例えば、等張塩水、5% グルコース溶液

10

20

30

40

50

および／または３０％ＰＥＧ４００溶液）に飽和溶解度より低い濃度で溶解する。溶液を濾過滅菌し、無菌のピロジェンを含まない注射容器に満たすのに使用する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00

(74)代理人 100067035

弁理士 岩崎 光隆

(74)代理人 100146259

弁理士 橋本 諭志

(72)発明者 ベーター・ネル

ドイツ連邦共和国デー 4 2 1 1 5 ヴッパータール、ブリラー・ヘーヘ 1 2 番

(72)発明者 ニコーレ・ディートリッヒス

ドイツ連邦共和国デー 4 2 5 5 3 フェルベルト、イン・デア・ハイデ 8 1 番

(72)発明者 バルバラ・アルブレヒト・キュッパ

ドイツ連邦共和国デー 4 2 2 8 9 ヴュルフラート、ハイデシュトラッセ 9 番

(72)発明者 アレクサンドロス・ヴァカロポウロス

ドイツ連邦共和国デー 4 0 7 2 1 ヒルデン、ハインリッヒ・ハイネーシュトラッセ 7 9 アー番

(72)発明者 フランク・ジュースマイヤー

ドイツ連邦共和国デー 4 2 2 7 7 ヴッパータール、アンドレアス・ホーファーシュトラッセ 2 0 番

(72)発明者 イェルク・ケルデニッヒ

ドイツ連邦共和国デー 4 2 1 1 3 ヴッパータール、ダマシュケヴェーク 4 9 番

審査官 井上 明子

(56)参考文献 特表 2004-531490 (JP, A)

特表 2003-511371 (JP, A)

特表 2004-523592 (JP, A)

特表 2003-523380 (JP, A)

国際公開第 02/006237 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 1 3 / 8 5

A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5

A 6 1 K 3 1 / 4 9 6

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

A 6 1 K 3 1 / 5 5

C 0 7 D 2 1 3 / 8 9

C 0 7 D 4 1 3 / 1 2

C07D 417/12

C07D 417/14

CAplus/REGISTRY (STN)