

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4860151号
(P4860151)

(45) 発行日 平成24年1月25日(2012.1.25)

(24) 登録日 平成23年11月11日(2011.11.11)

(51) Int. Cl.		F I	
C 0 7 D 239/30	(2006.01)	C O 7 D 239/30	C S P
A 6 1 K 31/505	(2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/513	(2006.01)	A 6 1 K 31/513	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/18	(2006.01)	A 6 1 P 1/18	

請求項の数 34 (全 53 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-522603 (P2004-522603)
(86) (22) 出願日	平成15年7月21日 (2003.7.21)
(65) 公表番号	特表2005-538088 (P2005-538088A)
(43) 公表日	平成17年12月15日 (2005.12.15)
(86) 国際出願番号	PCT/IB2003/002879
(87) 国際公開番号	W02004/009560
(87) 国際公開日	平成16年1月29日 (2004.1.29)
審査請求日	平成18年4月27日 (2006.4.27)
(31) 優先権主張番号	548/MAS/2002
(32) 優先日	平成14年7月22日 (2002.7.22)
(33) 優先権主張国	インド (IN)

(73) 特許権者	504380943
	オーキッド ケミカルズ アンド ファー マシューティカルズ リミテッド ORCHID CHEMICALS & PHARMACEUTICALS LIM I T E D インド国チェンナイ、ヌンガンバッカム、 バルバー、コッタム、ハイ、ロード、3 1 3、オーキッド、タワーズ
(74) 代理人	100075812 弁理士 吉武 賢次
(74) 代理人	100091487 弁理士 中村 行孝
(74) 代理人	100094640 弁理士 紺野 昭男

最終頁に続く

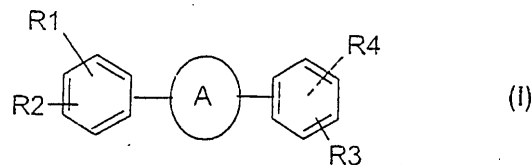
(54) 【発明の名称】 新規な生物活性分子

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】

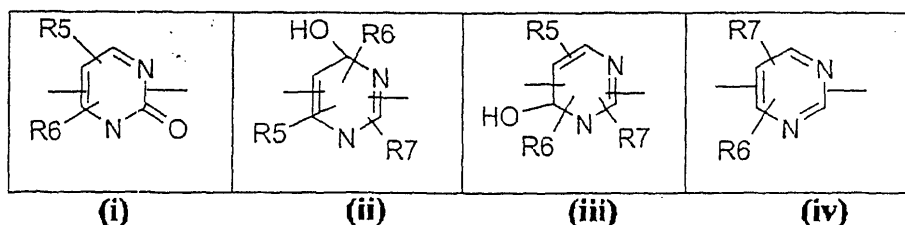


(上記式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は同一でもまたは異なってもよく、独立して水素、ヒドロキシ、ニトロ、ニトロソ、ホルミル、アジド、ハロであるか、またはアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、アリーロキシ、アラールキル、アラールコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アシル、アシルオキシ、シクロアルキル、アミノ、ヒドラジン、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルチオ、アリールチオ、アルコキシカルボニル、アリーロキシカルボニル、アルコキシアルキル、スルファモイルおよびカルボン酸から選択される置換または未置換基であり、

Aは式

【化2】



(上記式中、環Aに結合する二つのアリール環は常に互いに隣接しており、

R₅、R₆、R₇は同一でもまたは異なってもよく、水素、ニトロ、ニトロソ、ホルミル、アジド、ハロであるか、またはアルキル、アルコキシ、アシル、シクロアルキル、ハロアルキル、アミノ、ヒドラジン、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルホニル、アリールスルフィニル、アルキルチオ、アリールチオ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルコキシアルキル、スルファモイルおよびカルボン酸から選択される置換または未置換基である)のピリミジン誘導体であり、ピリミジン基は炭素または窒素原子を介してフェニルに結合していてもよく、ここで、Aが構造(iv)を表すとき、R₆およびR₇は水素またはアルキル以外のものであり、Aが構造(i)を表すとき、R₅およびR₆はアルキル以外のものである。) 10

の新規ピリミジン誘導体、それらの互変異性形態、それらの立体異性体、それらの多形体、それらの溶媒和物、およびそれらの薬学上許容可能な塩。 20

【請求項2】

- 4-クロロ-5,6-ジフェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン、
- 4-クロロ-6-(4-メチルフェニル)-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン、
- 4-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン、
- 4-クロロ-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン
- 4-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン、
- 4-クロロ-5-(4-フルオロフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン、 30
- 2,4-ジクロロ-5,6-ジフェニルピリミジン、
- 2,4-ジクロロ-6-(4-メチルフェニル)-5-フェニルピリミジン、
- 6-(4-クロロフェニル)-2,4-ジクロロ-5-フェニルピリミジン、
- 5-(4-クロロフェニル)-2,4-ジクロロ-6-フェニルピリミジン、
- 2,4-ジクロロ-5-(4-メトキシフェニル)-6-フェニルピリミジン、
- 2,4-ジクロロ-5-[4-(メチルチオ)フェニル]-6-フェニルピリミジン、
- 2,4-ジクロロ-6-(4-クロロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピリミジン、
- 2,4-ジクロロ-5-(4-クロロフェニル)-6-(4-メチルフェニル)ピリミジン、
- 4-アジド-5,6-ジフェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン、
- 4-アジド-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン、 40
- 4-アジド-5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン、
- 4-アジド-5-(4-フルオロフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン、
- 2,4-ジアジド-5,6-ジフェニルピリミジン、
- 2,4-ジアジド-5-(4-クロロフェニル)-6-フェニルピリミジン、
- 4-ヒドラジノ-5,6-ジフェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン、
- 4-ヒドラジノ-6-(4-メチルフェニル)-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン

- 4-ヒドラジノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン、
- 4-ヒドラジノ-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン、
- 5-(4-クロロフェニル)-4-ヒドラジノ-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン、
- 5-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドラジノ-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン、
- 2-クロロ-5,6-ジフェニル-4-ヒドラジノピリミジン、
- 2-クロロ-4-ヒドラジノ-5-[4-(メチルチオ)フェニル]-6-フェニルピリミジン、 10
- 2,4-ジヒドラジノ-5,6-ジフェニルピリミジン、
- 2,4-ジヒドラジノ-5-[4-(メチルチオ)フェニル]-6-フェニルピリミジン、
- N-[5,6-ジフェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アセトヒドラジド、
- N-[6-(4-メチルフェニル)-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アセトヒドラジド、
- N-[6-(4-フルオロフェニル)-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アセトヒドラジド、
- N'-[6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アセトヒドラジド、
- N-[5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アセトヒドラジド、 20
- N-[5-(6-フルオロフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アセトヒドラジド、
- N-[5-(4-クロロフェニル)-[6-(4-メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]トリフルオロアセトヒドラジド、
- 4-クロロ-1,6-ジフェニルピリミジン-2(1H)-オン、
- 4-アジド-6-[(4-メチルチオ)フェニル]-1-フェニルピリミジン-2(1H)-オン、
- 4-[3-(4-クロロフェニル)-2-オキソ-6-トリフルオロメチル-2,3-ジヒドロ-ピリミジン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド、
- 6-(4-メチルスルホニルフェニル)-1-p-トリル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2(1H)-オン、 30
- 4-アジド-6-(4-メチルスルホニルフェニル)-1-p-トリル-ピリミジン-2(1H)-オン、
- 4-(6-アジド-3-メトキシフェニル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド、
- 4-(6-アジド-4-メトキシフェニル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド、
- 2-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-4-メチルチオ-6-[(4-メチルチオ)フェニル]ピリミジン、
- 6-[(4-メチルチオ)フェニル]-1-フェニル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2(1H)-オン、 40
- 4-(2-オキソ-3-フェニル-6-トリフルオロメチル-2,3-ジヒドロピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド、
- 4-メチルチオ-5,6-ビス(p-トリル)ピリミジン、
- 4-メチルチオ-5,6-ジフェニル-ピリミジン-2-オール、
- 4-メチルスルホニル-5,6-ビス(p-トリル)ピリミジン、
- 1,6-ジフェニル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2(1H)-オン、
- 4-(2-ヒドロキシ-6-メチルチオ-5-フェニルピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド、
- 4-メチルチオ-6-[(4-メチルチオ)フェニル]-5-フェニルピリミジン、
- 2-クロロ-4-メチルチオ-5,6-ビス(p-トリル)ピリミジン、 50

2-クロロ-4-メチルチオ-6-[(4-メチルチオ)フェニル]-5-p-トリル-ピリミジン、
 5-(4-プロモフェニル)-2-クロロ-4-メチルチオ-6-[(4-メチルチオ)フェニル]ピリミジン、
 5-(2-プロモフェニル)-4-メチルチオ-6-[(4-メチルチオ)フェニル]ピリミジン-2-オール、
 4-(2-クロロ-6-メチルチオ-5-フェニルピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド、
 2-クロロ-4,5-ビス-(4-メトキシフェニル)-6-(メチルチオ)ピリミジン、
 2-クロロ-4-メチルチオ-6-[(4-メチルチオ)フェニル]-5-フェニルピリミジン、
 2,4-ジアジド-6-[(4-メチルチオ)フェニル]-5-フェニルピリミジン、
 2,4-ジアジド-5-(4-プロモフェニル)-6-(4-メチルチオフェニル)ピリミジン、
 4-クロロ-6-[(4-メチルスルホニル)フェニル]-1-フェニルピリミジン-2(1H)-オン、
 4-アジド-1-(2-フルオロフェニル)-6-[(4-メチルチオ)フェニル]-ピリミジン-2(1H)-オン、
 2-[(4-メチルスルホニル)フェニル]-6-トリフルオロメチル-3-[(4-トリフルオロメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オール、
 5-(3-フルオロフェニル)-4-メチルチオ-6-[(4-メチルチオ)フェニル]ピリミジン-2-オール、および
 4-(6-ヒドロキシ-6-メチル-2-p-トリル-4-トリフルオロメチル-6H-ピリミジン-1-イル)ベンゼンスルホンアミド

から選択される、請求項1に記載の新規なピリミジン誘導体。

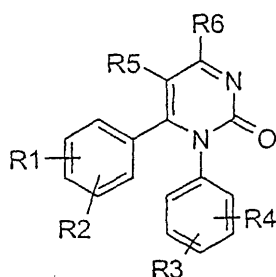
10

20

【請求項3】

式(1)

【化3】



30

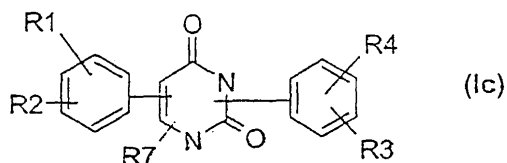
(上記式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は同一でもまたは異なってもよく、独立して水素、ヒドロキシ、ニトロ、ニトロソ、ホルミル、アジド、ハロであるか、またはアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラールキル、アラールコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アシル、アシルオキシ、シクロアルキル、アミノ、ヒドラジン、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルチオ、アリールチオ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルコキシアルキル、スルファモイルおよびカルボン酸から選択される置換または未置換基であり、 R_5 、 R_6 は同一でもまたは異なってもよく、水素、ニトロ、ニトロソ、ホルミル、アジド、ハロであるか、またはアルキル、アルコキシ、アシル、シクロアルキル、ハロアルキル、アミノ、ヒドラジン、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルホニル、アリールスルフィニル、アルキルチオ、アリールチオ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルコキシアルキル、スルファモイルおよびカルボン酸から選択される置換または未置換基である)

の新規なピリミジン誘導体、それらの互変異性形態、それらの立体異性体、それらの多形体、それらの溶媒和物、およびそれらの薬学上許容可能な塩の製造方法であって、式(1a)

40

ールオキシカルボニル、アルコキシアルキル、スルファモイルおよびカルボン酸から選択される置換または未置換基である)のピリミジン誘導体であり、ピリミジン基は炭素または窒素原子を介してフェニルに結合していてもよい)
 の新規ピリミジン誘導体、それらの互変異性形態、それらの立体異性体、それらの多形体、それらの溶媒和物、およびそれらの薬学上許容可能な塩の製造方法であって、式(1c)
 【化8】



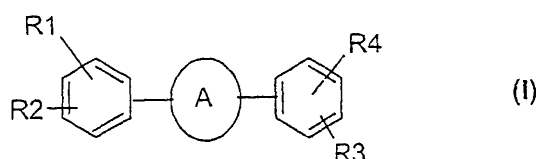
10

(上記式中、総ての記号は上記で定義した通りである)
 の化合物を転換させることを含んでなる、方法。

【請求項5】

式(1)

【化9】



20

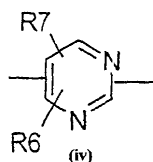
(上記式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は同一でもまたは異なってもよく、独立して水素、ヒドロキシ、ニトロ、ニトロソ、ホルミル、アジド、ハロであるか、またはアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリアル、アリアルオキシ、アラールキル、アラールコキシ、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、アシル、アシルオキシ、シクロアルキル、アミノ、ヒドラジン、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、アルキルスルフィニル、アリアルスルフィニル、アルキルチオ、アリアルチオ、アルコキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、アルコキシアルキル、スルファモイルおよびカルボン酸から選択される置換または未置換基であり、

30

Aは式

【化10】



(上記式中、環Aに結合する二つのアリアル環は常に互いに隣接しており、

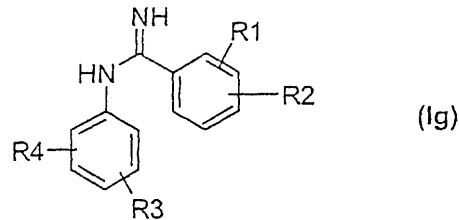
R_7 はハロゲン原子であり、 R_6 は水素、ニトロ、ニトロソ、ホルミル、アジド、ハロであるか、またはアルキル、アルコキシ、アシル、シクロアルキル、ハロアルキル、アミノ、ヒドラジン、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アリアルスルホニル、アリアルスルフィニル、アルキルチオ、アリアルチオ、アルコキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、アルコキシアルキル、スルファモイルおよびカルボン酸から選択される置換または未置換基である)

40

のピリミジン誘導体であり、ピリミジン基は炭素または窒素原子を介してフェニルに結合していてもよい)

の新規ピリミジン誘導体、それらの互変異性形態、それらの立体異性体、それらの多形体、それらの溶媒和物、およびそれらの薬学上許容可能な塩の製造方法であって、式(1d)

【化 1 8】



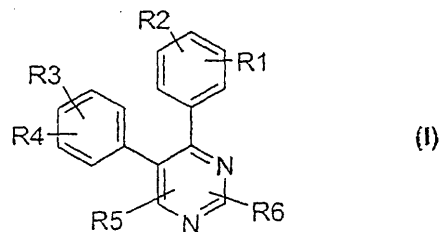
(上記式中、総ての記号は上記で定義した通りである)
の化合物と反応させることを含んでなる、方法。

10

【請求項 8】

式 (I)

【化 1 9】



20

(上記式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は同一でもまたは異なってもよく、独立して水素、ヒドロキシ、ニトロ、ニトロソ、ホルミル、アジド、ハロであるか、またはアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリアル、アリアルオキシ、アラールキル、アラールコキシ、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、アシル、アシルオキシ、シクロアルキル、アミノ、ヒドラジン、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、アルキルスルフィニル、アリアルスルフィニル、アルキルチオ、アリアルチオ、アルコキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、アルコキシアルキル、スルファモイルおよびカルボン酸から選択される置換または未置換基であり、

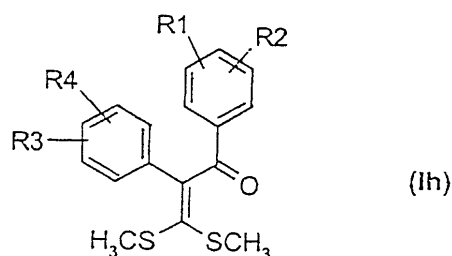
(上記式中、 R_5 、 R_6 は同一または異なっており、水素、ニトロ、ニトロソ、ホルミル、アジド、ハロであるか、またはアルキル、アルコキシ、アシル、シクロアルキル、ハロアルキル、アミノ、ヒドラジン、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アリアルスルホニル、アリアルスルフィニル、アルキルチオ、アリアルチオ、アルコキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、アルコキシアルキル、スルファモイルおよびカルボン酸から選択される置換または未置換基である)のピリミジン誘導体である)

30

の新規ピリミジン誘導体、それらの互変異性形態、それらの立体異性体、それらの多形体、それらの溶媒和物、およびそれらの薬学上許容可能な塩の製造方法であって、

i) 式 (Ih)

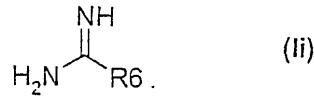
【化 2 1】



40

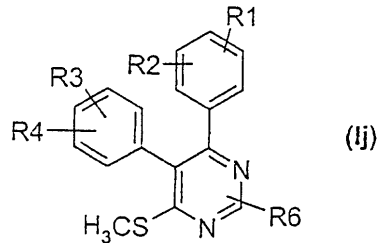
(上記式中、総ての記号は上記で定義した通りである)
の化合物を式 (Ii)

【化22】



(上記式中、 R_6 は上記で定義した通りである)
の化合物と反応させて、式(1j)

【化23】



10

の化合物を生成させ、

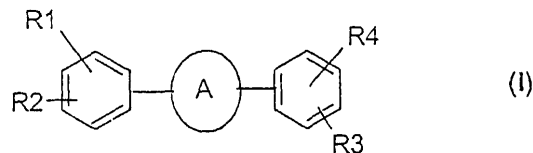
ii) 式(1j)の化合物を適当な親核試薬と反応させることによって転換させて、式(1)
(上記式中、総ての記号は上記で定義した通りである)
の化合物を生成させることを含んでなる、方法。

【請求項9】

20

式(1)

【化24】



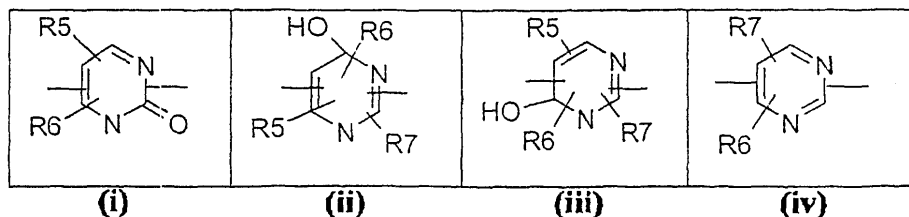
(上記式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は同一でもまたは異なってもよく、独立して水素、ヒドロキシ、ニトロ、ニトロソ、ホルミル、アジド、ハロであるか、またはアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラールキル、アラールコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アシル、アシルオキシ、シクロアルキル、アミノ、ヒドラジン、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルチオ、アリールチオ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルコキシアルキル、スルファモイルおよびカルボン酸から選択される置換または未置換基であり、

30

Aは式

【化25】



40

(上記式中、環Aに結合する二つのアリール環は常に互いに隣接しており、

R_5 、 R_6 、 R_7 のいずれか1つはヒドラジン誘導体であり、他の R_5 、 R_6 、 R_7 は同一または異なっており、水素、ニトロ、ニトロソ、ホルミル、アジド、ハロであるか、またはアルキル、アルコキシ、アシル、シクロアルキル、ハロアルキル、アミノ、ヒドラジン、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルホニル、アリールスルフィニル、アルキルチオ、アリールチオ、

50

アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルコキシアルキル、スルファモイルおよびカルボン酸から選択される置換または未置換基である)

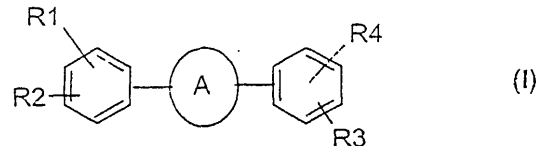
のピリミジン誘導体であり、ピリミジン基は炭素または窒素原子を介してフェニルに結合していてもよい)

の新規なピリミジン誘導体、それらの互変異性形態、それらの立体異性体、それらの多形体、それらの溶媒和物、およびそれらの薬学上許容可能な塩の製造方法であって、式(1)の化合物(上記式中、 R_5 、 R_6 、 R_7 のいずれか1つはヒドラジンである)を反応させることによって製造される、方法。

【請求項10】

式(1)

【化26】

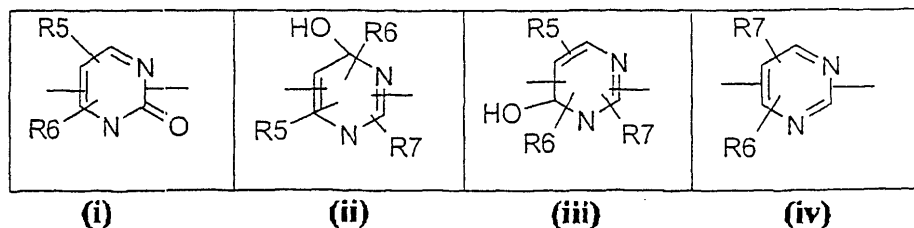


(上記式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 のいずれか1つはアルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、またはアリールスルホニルであり、他の R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は同一または異なっており、独立して水素、ヒドロキシ、ニトロ、ニトロソ、ホルミル、アジド、ハロであるか、またはアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラールキル、アラールコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アシル、アシルオキシ、シクロアルキル、アミノ、ヒドラジン、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルチオ、アリールチオ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルコキシアルキル、スルファモイルおよびカルボン酸から選択される置換または未置換基であり、

Aは式

【化27】



(上記式中、環Aに結合する二つのアリール環は常に互いに隣接しており、

R_5 、 R_6 、 R_7 のいずれか1つはアルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、またはアリールスルホニルであり、他の R_5 、 R_6 、 R_7 は同一または異なっており、水素、ニトロ、ニトロソ、ホルミル、アジド、ハロであるか、またはアルキル、アルコキシ、アシル、シクロアルキル、ハロアルキル、アミノ、ヒドラジン、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルホニル、アリールスルフィニル、アルキルチオ、アリールチオ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルコキシアルキル、スルファモイルおよびカルボン酸から選択される置換または未置換基であり、ピリミジン基は炭素または窒素原子を介してフェニルに結合していてもよい)

のピリミジン誘導体である)

の新規なピリミジン誘導体、それらの互変異性形態、それらの立体異性体、それらの多形体、それらの溶媒和物、およびそれらの薬学上許容可能な塩の製造方法であって、

式(1)の化合物(上記式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 のいずれかはアルキルチオまたはアリールチオであり、他の総ての記号は上記で定義した通りである)を反応させることによ

10

20

30

40

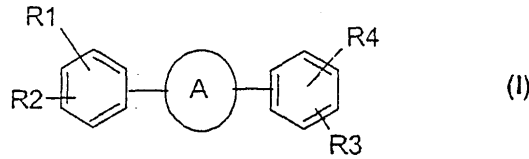
50

て製造される、方法。

【請求項 1 1】

式(I)

【化 2 8】

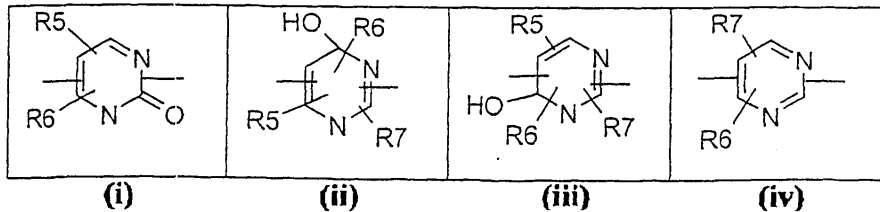


(上記式中、

R₁、R₂、R₃およびR₄のいずれか1つはスルファモイルであり、他のR₁、R₂、R₃およびR₄は同一または異なっており、独立して水素、ヒドロキシ、ニトロ、ニトロソ、ホルミル、アジド、ハロであるか、またはアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、アリーロキシ、アラールキル、アラールコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アシル、アシルオキシ、シクロアルキル、アミノ、ヒドラジン、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルチオ、アリールチオ、アルコキシカルボニル、アリーロキシカルボニル、アルコキシアルキル、スルファモイルおよびカルボン酸から選択される置換または未置換基であり、

Aは式

【化 2 9】



(上記式中、環Aに結合する二つのアリール環は常に互いに隣接しており、

R₅、R₆、R₇のいずれか1つはスルファモイルであり、他のR₅、R₆、R₇は同一または異なっており、水素、ニトロ、ニトロソ、ホルミル、アジド、ハロであるか、またはアルキル、アルコキシ、アシル、シクロアルキル、ハロアルキル、アミノ、ヒドラジン、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルホニル、アリールスルフィニル、アルキルチオ、アリールチオ、アルコキシカルボニル、アリーロキシカルボニル、アルコキシアルキル、スルファモイルおよびカルボン酸から選択される置換または未置換基であり、ピリミジン基は炭素または窒素原子を介してフェニルに結合していてもよい)

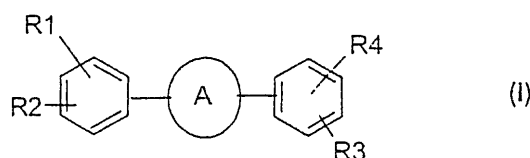
のピリミジン基である)

の新規なピリミジン誘導体、それらの互変異性形態、それらの立体異性体、それらの多形体、それらの溶媒和物、およびそれらの薬学上許容可能な塩の製造方法であって、式(I)の化合物(上記式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆のいずれかはアルキルスルホニルであり、他の総ての記号は上記で定義した通りである)を反応させることによって製造される、方法。

【請求項 1 2】

請求項1に記載の式(I)

【化 3 0】



10

20

30

40

50

の化合物と、薬学上許容可能なキャリアー、希釈剤、賦形剤または溶媒和物を含んでなる、医薬組成物。

【請求項13】

錠剤、カプセル、粉末、シロップ、溶液、エアゾールまたは懸濁液の形態の、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項14】

請求項2に記載の化合物と、薬学上許容可能なキャリアー、希釈剤、賦形剤または溶媒和物を含んでなる、医薬組成物。

【請求項15】

錠剤、カプセル、粉末、シロップ、溶液、エアゾールまたは懸濁液の形態の、請求項12に記載の医薬組成物。

10

【請求項16】

慢性関節リウマチ、骨粗鬆症、多発性骨髄腫、ブドウ膜炎、急性および慢性骨髄性白血病、虚血性心疾患、アテローム性動脈硬化症、癌、虚血によって誘発される細胞損傷、脾臓細胞破壊、変形性関節症、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎、炎症性腸疾患、成人呼吸促進症候群(ARDS)、乾癬、クローン病、アレルギー性鼻炎、潰瘍性大腸炎、アナフィラキシー、接触皮膚炎、喘息、筋肉変性、悪疫質、I型およびII型糖尿病、骨吸収疾患、虚血性再灌流障害、アテローム性動脈硬化症、脳障害、多発性硬化症、大脳マラリア、敗血症、敗血症性ショック、トキシックショック症候群、感染症による発熱および筋肉痛、HIV-1、HIV-2、HIV-3、サイトメガロウイルス(CMV)、インフルエンザ、アデノウイルス、ヘル

20

【請求項17】

慢性関節リウマチ、骨粗鬆症、多発性骨髄腫、ブドウ膜炎、急性および慢性骨髄性白血病、虚血性心疾患、アテローム性動脈硬化症、癌、虚血によって誘発される細胞損傷、脾臓細胞破壊、変形性関節症、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎、炎症性腸疾患、成人呼吸促進症候群(ARDS)、乾癬、クローン病、アレルギー性鼻炎、潰瘍性大腸炎、アナフィラキシー、接触皮膚炎、喘息、筋肉変性、悪疫質、I型およびII型糖尿病、骨吸収疾患、虚血性再灌流障害、アテローム性動脈硬化症、脳障害、多発性硬化症、大脳マラリア、敗血症、敗血症性ショック、トキシックショック症候群、感染症による発熱および筋肉痛、HIV-1、HIV-2、HIV-3、サイトメガロウイルス(CMV)、インフルエンザ、アデノウイルス、ヘル

30

【請求項18】

慢性関節リウマチ、ページェット病、骨粗鬆症、多発性骨髄腫、ブドウ膜炎、急性または慢性骨髄性白血病、脾臓細胞破壊、変形性関節症、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎、炎症性腸疾患、成人呼吸促進症候群(ARDS)、乾癬、クローン病、アレルギー性鼻炎、潰瘍性大腸炎、アナフィラキシー、接触皮膚炎、喘息、筋肉変性、悪疫質、ライター症候群、I型糖尿病、II型糖尿病、骨吸収疾患、移植片と宿主との反応、アルツハイマー病、発作、心筋梗塞、虚血性再灌流障害、アテローム性動脈硬化症、脳障害、多発性硬化症、大

40

【請求項19】

TNF- およびIL-1のいずれか一方または両方の血漿濃度を低下させるための医薬組成物の製造における、請求項1に記載の式(1)の化合物の使用。

【請求項20】

TNF- およびIL-1のいずれか一方または両方の血漿濃度を低下させるための医薬組成物の製造における、請求項2に記載の化合物の使用。

50

【請求項 2 1】

TNF- およびIL-1のいずれか一方または両方の血漿濃度を低下させるための、請求項12に記載の組成物。

【請求項 2 2】

IL-6およびIL-8のいずれか一方または両方の血漿濃度を低下させるための医薬組成物の製造における、請求項1に記載の式(1)の化合物の使用。

【請求項 2 3】

IL-6およびIL-8のいずれか一方または両方の血漿濃度を低下させるための医薬組成物の製造における、請求項2に記載の化合物の使用。

【請求項 2 4】

IL-6およびIL-8のいずれか一方または両方の血漿濃度を低下させるための、請求項12に記載の組成物。

【請求項 2 5】

苦痛性障害の予防または治療のための医薬組成物の製造における、請求項1に記載の式(1)の化合物の使用。

【請求項 2 6】

苦痛性障害の予防または治療のための医薬組成物の製造における、請求項2に記載の化合物の使用。

【請求項 2 7】

苦痛性障害の予防または治療のための、請求項12に記載の組成物。

【請求項 2 8】

プロスタグランジン産生を減少させるための医薬組成物の製造における、請求項1に記載の式(1)の化合物の使用。

【請求項 2 9】

プロスタグランジン産生を減少させるための医薬組成物の製造における、請求項2に記載の化合物の使用。

【請求項 3 0】

プロスタグランジン産生を減少させるための、請求項12に記載の組成物。

【請求項 3 1】

シクロオキシゲナーゼの酵素活性を減少させるための医薬組成物の製造における、請求項1に記載の式(1)の化合物の使用。

【請求項 3 2】

シクロオキシゲナーゼ酵素がCOX-2またはCOX-3である医薬組成物の製造における、請求項31に記載の化合物の使用。

【請求項 3 3】

シクロオキシゲナーゼ酵素活性を減少させるための医薬組成物の製造における、請求項2に記載の化合物の使用。

【請求項 3 4】

シクロオキシゲナーゼ酵素がCOX-2またはCOX-3である医薬組成物の製造における、請求項33に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、一般式(1)

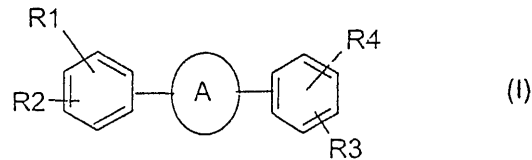
10

20

30

40

【化1】



の新規な化合物、それらの誘導体、それらの類似体、それらの互変異性形態、それらの立体異性体、それらの多形体、それらの水和物、それらの溶媒和物、それらの薬学上許容可能な塩、およびそれらを含む薬学上許容可能な組成物に関する。本発明は、更に具体的には、一般式(I)の新規なピリミジン誘導体を提供する。

10

【0002】

本発明は、上記の式(I)の新規な化合物の薬学上許容可能な塩、それらの誘導体、それらの類似体、それらの互変異性形態、それらの立体異性体、それらの多形体、それらの水和物、それらの溶媒和物、それらの薬学上許容可能な塩、およびそれらを含む薬学上許容可能な組成物の製造方法も提供する。

【0003】

本発明の新規化合物は、炎症や免疫疾患の治療に有用である。特に、本発明の化合物は、TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-1 β 、IL-8のようなサイトカインやCOX-1、COX-2およびCOX-3のようなシクロオキシゲナーゼによって伝達される炎症や免疫疾患の治療に有用である。本発明の化合物は、慢性関節リウマチ、骨粗鬆症、多発性骨髄腫、ブドウ膜炎(uveitis)、急性および慢性骨髄性白血病、虚血性心疾患、アテローム性動脈硬化症、癌、虚血によって誘発される細胞損傷、膵臓細胞破壊、変形性関節症、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎、炎症性腸疾患、成人呼吸促進症候群(ARDS)、乾癬、クローン病、アレルギー性鼻炎、潰瘍性大腸炎、アナフィラキシー、接触皮膚炎、喘息、筋肉変性、悪疫質、I型およびII型糖尿病、骨吸収疾患、虚血性再灌流障害、アテローム性動脈硬化症、脳障害、多発性硬化症、大脳マラリア、敗血症、敗血症性ショック、トキシックショック症候群、感染症による発熱および筋肉痛、およびHIV-1、HIV-2、HIV-3、サイトメガロウイルス(CMV)、インフルエンザ、アデノウイルス、ヘルペスウイルス(HSV-1、HSV-2など)、および帯状疱疹ウイルスによって媒介される疾患の治療にも有用である。

20

【背景技術】

30

【0004】

発明の背景

シクロオキシゲナーゼ酵素は3種類のアイソフォーム、すなわち、COX-1、COX-2およびCOX-3で存在することが報告されている。COX-1酵素は本質的なモノであり、主として胃液の調節に関与しており、COX-2酵素は規定レベルで存在し、炎症性応答についてのプロスタグランジン合成に主要な役割を有することが報告されている。これらのプロスタグランジンは、体内で炎症を引き起こすことが知られている。従って、これらのプロスタグランジンの合成をCOX-2酵素を阻害することによって停止すれば、炎症とその関連障害を治療することができる。COX-3は、グリコシル化依存性シクロオキシゲナーゼ活性を有する。イヌのCOX-3活性をネズミCOX-1およびCOX-2と比較したところ、この酵素はアセトアミノフェン、フェナセチン、アンチピリン、およびジピロンのような鎮痛/解熱薬によって選択的に阻害され、幾つかの非ステロイド性抗炎症薬によって潜在的に阻害される。従って、COX-3の阻害は、これらの薬剤が苦痛と化膿ならば熱を減少させる主要な中心的機構であると考えられた。最近の報告は、COX-1酵素の阻害薬が胃潰瘍を引き起こし、一方、選択的なCOX-2およびCOX-3酵素阻害薬はこの機能を欠いており、従って安全であることが分かっている。

40

【0005】

本発明は、免疫疾患または炎症、特にサイトカインまたはシクロオキシゲナーゼによって媒介される疾患の治療に関する。免疫系の主要要素は、マクロファージまたは抗原提示細胞、T細胞およびB細胞である。NK細胞、好塩基球、マスト細胞および樹状細胞のような

50

他の免疫細胞の役割は知られているが、原発性免疫障害におけるそれらの役割ははっきりしない。マクロファージは、炎症、およびT細胞の刺激および増殖に必要な「ヘルプ」の提供の重要なメディエーターである。最も重要なことは、マクロファージが、IL-1、IL-12およびTNF- α であって、潜在的な前炎症性分子(pro-inflammatory molecules)であり且つT細胞にヘルプも提供するものの総てを産生する。更に、マクロファージの活性化によって、シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)およびシクロオキシゲナーゼ-3(COX-3)、誘導的酸化窒素シンターゼ(iNOS)のような酵素、および正常細胞を損傷することができるフリーラジカルの産生が誘発される。細菌産物、スーパー抗原およびインターフェロン (IFN) などの多くの因子がマクロファージを活性化する。ホスホチロシンキナーゼ(PTK)および他の定義されていない細胞キナーゼが、この活性化工程に関与していると思われる。

10

【 0 0 0 6 】

サイトカインは、免疫応答の伝達に重要な免疫細胞によって分泌される分子である。サイトカイン産生によって、他のサイトカインの分泌、細胞機能の変更、細胞分割または分化が起こることがある。炎症は、創傷や感染に対する身体の正常な応答である。しかしながら、慢性関節リウマチのような炎症性疾患では、病理学的炎症工程によって病的状態や死に至らしめる可能性がある。サイトカイン腫瘍壊死因子(TNF- α)は炎症応答において中心的役割を果たしており、plays a central role in the炎症性応答 and has been targeted as a point of intervention in炎症性疾患における介入の点としてターゲティングされてきている。TNF- α は、活性化されたマクロファージや他の細胞によって放出されるポリペプチドホルモンである。低濃度では、TNF- α は、白血球を活性化して炎症の血管外部位へのそれらの移動を促進することによって防御的炎症応答に関与している(Moser et al., J. Clin. Invest., 83, 444-55, 1989)。高濃度では、TNF- α は強力な発熱物質として作用し、他の前炎症性サイトカインの産生を誘発する(Haworth et al., Eur. J. Immunol., 21, 2575-79, 1991; Brennan et al., Lancet, 2, 244-7, 1989)。TNF- α は、急性期タンパク質の合成も刺激する。米国の成人人口の約1%が罹患している慢性および進行性の炎症性疾患である慢性関節リウマチでは、TNF- α がサイトカインカスケードを伝達し、これが関節の損傷および破壊を生じる(Arend et al., Arthritis Rheum., 38, 151-60, 1995)。可溶性TNF受容体(エタネルセプト(etanercept))(Goldenberg, Clin Ther., 21, 75-87, 1999)および抗TNF- α 抗体(インフリキシマブ(infliximab))(Luong et al., Ann Pharmacother., 34, 743-60, 2000)などのTNF- α の阻害薬は、最近、慢性関節リウマチの治療薬として米国食品医薬品局(FDA)によって承認された。

20

30

【 0 0 0 7 】

高レベルのTNF- α は、悪疫質、敗血症性ショック症候群、変形性関節症、クローン病や潰瘍性大腸炎のような炎症性腸疾患などの他の多くの障害および疾患状態にも関与している。

【 0 0 0 8 】

規定レベルと比較して高レベルのTNF- α および/またはIL-1は、慢性関節リウマチ、骨粗鬆症、多発性骨髄腫、ブドウ膜炎(uveititis)、急性および慢性骨髄性白血病、脾臓細胞破壊、変形性関節症、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎、炎症性腸疾患、成人呼吸促進症候群(ARDS)、乾癬、クローン病、アレルギー性鼻炎、潰瘍性大腸炎、アナフィラキシー、接触皮膚炎、喘息、筋肉変性、悪疫質、I型およびII型糖尿病、骨吸収疾患、虚血性再灌流障害、アテローム性動脈硬化症、脳障害、多発性硬化症、大脳マラリア、敗血症、敗血症性ショック、トキシックショック症候群、感染症による発熱および筋肉痛など多数の疾患状態の伝達または悪化に関与していた。HIV-1、HIV-2、HIV-3、サイトメガロウイルス(CMV)、インフルエンザ、アデノウイルス、ヘルペスウイルス(HSV-1、HSV-2など)、および帯状疱疹も、TNF- α によって悪化する。

40

【 0 0 0 9 】

TNF- α の阻害薬は、多種多様な疾患の治療に潜在的に有用であることが分かる。TNF- α を阻害する化合物は、幾つかの特許明細書に記載されている。

【 0 0 1 0 】

50

IL-6の過剰産生は幾つかの疾患状態に関与しており、IL-6分泌を阻害する化合物を開発することが非常に望ましい。IL-6を阻害する化合物は、米国特許第6,004,813号明細書、第5,527,546号明細書、および第5,166,137号明細書に記載されている。

【0011】

サイトカインIL-1 も、炎症性応答に関与している。これは It stimulates 胸腺細胞増殖、繊維芽細胞増殖因子活性、および滑膜細胞からのプロスタグランジンの放出を刺激する。増加または無秩序なレベルのサイトカインIL-1 は多数の炎症性疾患、および成人呼吸促進症候群、アレルギー、アルツハイマー病などなどこれらに限定されない他の疾患状態と関係している。IL-1 の過剰産生は多数の疾患状態と関連しているので、IL-1 の産生または活性を阻害する化合物を開発することが望ましい。

10

【0012】

動物での慢性関節リウマチモデルでは、IL-1を複数回関節内に投与することによって急性且つ破壊的形態の関節炎を生じた(Chandrasekhar et al., Clinical Immunol Immunopathol., 55, 382, 1990)。培養したリウマチ様滑膜細胞を用いる研究では、IL-1はTNF-より強力なストロメライシンのインデューサーである(Firestein, Am. J. Pathol., 140, 1309, 1992)。局所投与の部位には、好中球、リンパ球、および単球移出が観察されている。この移出は、ケモカイン(例えば、IL-8)の誘導、および接着分子のアップレギュレーションによるものである(Dinarelli, Eur. Cytokine Net., 5, 517-531, 1994)。

【0013】

慢性関節リウマチでは、IL-1およびTNF- のいずれも滑膜細胞および軟骨細胞を誘発してコラゲナーゼおよび中性プロテアーゼを産生し、これにより関節炎関節内の組織が破壊される。関節炎(ラットおよびマウスにおけるコラーゲンによって誘導される関節炎(CIA))のモデルでは、CIAの誘導前または後にTNF- を関節内に投与することによって、関節炎の開始が促進され、疾患の経過が一層厳しくなる(Brahn et al., Lymphokine Cytokine Res., 11, 253, 1992、およびCooper, Clin. Exp. Immunol., 898, 244, 1992)。

20

【0014】

IL-8は、かなりの好中球の炎症または損傷(例えば、虚血)部位への浸潤がIL-8の走化性によって伝達される多くの疾患状態の悪化および/または生起に関与してきており、喘息、炎症性腸疾患、乾癬、成人呼吸促進症候群、心臓および腎臓再灌流障害、血栓症および糸球体腎炎などが挙げられるが、これらに限定されない。好中球に対する走化性効果の他に、IL-8は好中球を活性化する能力も有する。従って、IL-8レベルの減少によって、好中球の浸潤が少なくなることがある。

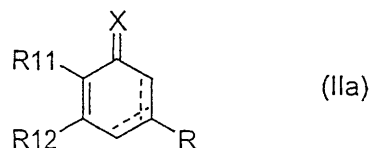
30

【0015】

最も近いピリミジン化合物を開示している少数の従来技術による参考文献を、下記に示す：

i) 米国特許第6,420,385号明細書には、式(IIa)

【化2】



40

(上記式中、

【化3】



は

【化4】



であり、

XはO、SまたはNR₅であり、

R₁およびR₂はそれぞれ独立して--Yまたは--Z--Yであり、

R₃およびR₄はそれぞれ独立して--Z--Yであるか、またはR₃は水素基であり、但し、R₄は置換-アリール、(置換-アリール)メチルまたは(置換-アリール)エチル基以外であり、

それぞれのZは独立して場合によっては置換したアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり、

Yは独立して水素、ハロ、シアノ、ニトロなどであり、

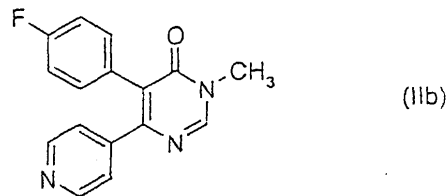
R₅は独立して水素、場合によっては置換したアルキル、アルケニル、アルキニルなどであり、R₁₁およびR₁₂はそれぞれ独立して場合によっては置換したアリールまたはヘテロアリールである)

の新規化合物が開示されている。

【0016】

これらの化合物の一例は、式(I1b)

【化5】

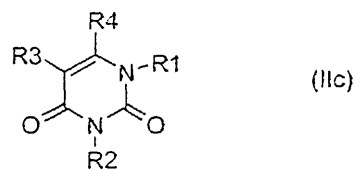


に示される。

【0017】

ii) 西ドイツ国特許第2142317号明細書には、式(I1c)

【化6】



(上記式中、

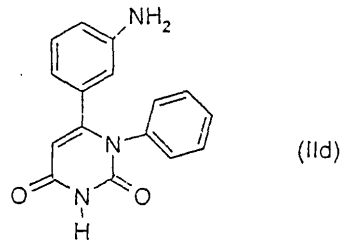
R₁はH、アルキル、アルケニル、ジアルキルアミノアルキル、またはアラールキルであり、R₂はH、アルキル、アリール、またはハロゲンであり、R₃はアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アラールキル、アラールケニル、またはアリールであり、R₄はアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アラールキル、アリールなどである)

の催眠性ウラシル誘導体が開示されている。

【0018】

これらの化合物の一例を、式(I1d)

【化7】

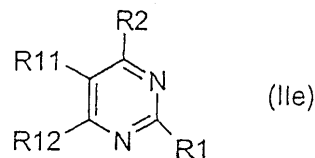


に示す。

【0019】

iii) 米国特許第6,420,385号明細書および第6,410,729号明細書には、式(Ile)

【化8】



(上記式中、

R_1 および R_2 はそれぞれ独立して-Z-Yであり、好ましくは、 R_2 は水素、 C_1 - C_4 アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノなどの基であり、Zは独立して結合、アルキル、アルケニルなどであり、Yは独立して水素基、ハロ、ニトロ基であり、 R_{20} は独立して(1)アルキル、アルケニル、ヘテロシクリル基、アリール、ヘテロアリールであり、 R_{21} は水素基、 R_{20} であり、 R_{22} は独立して水素、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである)の新規化合物が開示されている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0020】

発明の目的

本発明者らは、抗炎症薬と通常は関連している任意の副作用のない選択的COX-1、COX-2およびCOX-3阻害薬の同定を集中的に研究してきた。本発明者らの持続的努力の結果、式(I)の新規化合物が得られた。この誘導体は、炎症および免疫疾患の治療に用いることができる。特に、本発明の化合物は、TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-17、IL-8のようなサイトカイン、およびCOX-1、COX-2およびCOX-3のようなシクロオキシゲナーゼによって伝達される炎症および免疫疾患の治療に有用である。本発明の化合物は、慢性関節リウマチ、骨粗鬆症、多発性骨髄腫、ブドウ膜炎(uveititis)、急性および慢性骨髄性白血病、虚血性心疾患、アテローム性動脈硬化症、癌、虚血によって誘発される細胞損傷、脾臓細胞破壊、変形性関節症、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎、炎症性腸疾患、成人呼吸促進症候群(AARDS)、乾癬、クローン病、アレルギー性鼻炎、潰瘍性大腸炎、アナフィラキシー、接触皮膚炎、喘息、筋肉変性、悪疫質、I型およびII型糖尿病、骨吸収疾患、虚血性再灌流障害、アテローム性動脈硬化症、脳障害、多発性硬化症、大脳マラリア、敗血症、敗血症性ショック、トキシックショック症候群、感染症による発熱および筋肉痛、およびHIV-1、HIV-2、HIV-3、サイトメガロウイルス(CMV)、インフルエンザ、アデノウイルス、ヘルペスウイルス(HSV-1、HSV-2など)および帯状疱疹ウイルスによって伝達される疾患の治療にも有用である。

【課題を解決するための手段】

【0021】

発明の概要

本発明は、式(I)

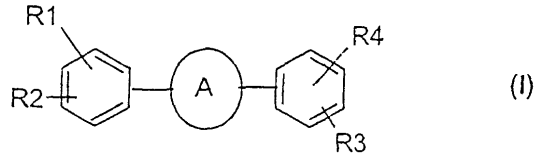
10

20

30

40

【化9】

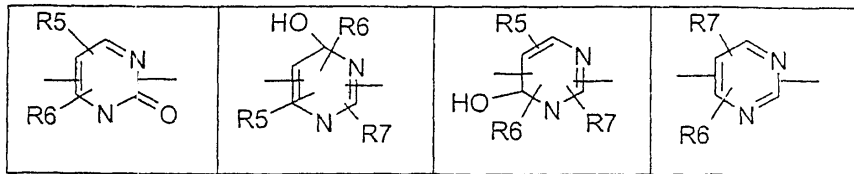


(上記式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は同一でもまたは異なってもよく、独立して水素、ヒドロキシ、ニトロ、ニトロソ、ホルミル、アジド、ハロであるか、またはアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラールキル、アラールコキシ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アシル、アシルオキシ、シクロアルキル、アミノ、ヒドラジン、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルチオ、アリールチオ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルコキシアルキル、スルファモイル、カルボン酸、またはその誘導体から選択される置換または未置換基であり、

Aは式

【化10】



(上記式中、

R_5 、 R_6 、 R_7 は同一でもまたは異なってもよく、水素、ニトロ、ニトロソ、ホルミル、アジド、ハロであるか、またはアルキル、アルコキシ、アシル、シクロアルキル、ハロアルキル、アミノ、ヒドラジン、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルホニル、アリールスルフィニル、アルキルチオ、アリールチオ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルコキシアルキル、スルファモイル、カルボン酸、またはその誘導体から選択される置換または未置換基である)のピリミジン誘導体であり、ピリミジン基は炭素または窒素原子を介してフェニルに結合していてもよい)

の新規ピリミジン誘導体、それらの誘導体、それらの類似体、それらの互変異性形態、それらの立体異性体、それらの多形体、それらの溶媒和物、それらの薬学上許容可能な塩、およびそれらの薬学上許容可能な組成物に関する。

【0022】

発明の詳細な説明

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 によって表される適当な基は、水素、ヒドロキシ、ニトロ、ニトロソ、ホルミル、アジド、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素のようなハロゲン原子であるか、または線状または分岐状の(C_1 - C_6)アルキル基、such as 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、第三ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ヘキシルなどのような置換または未置換の線状または分岐状の(C_1 - C_6)アルキル基、クロロメチル、クロロエチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジクロロメチル、ジクロロエチルなど置換していてもよいハロアルキル、フェニルまたはナフチルのようなアリール基であって、アリール基は置換していてもよく、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのようなシクロ(C_3 - C_6)アルキル基であって、シクロアルキル基は置換されていてもよく、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)C_2H_5$ 、 $-C(=O)C_3H_7$ 、 $-C(=O)C_6H_{13}$ 、 $-C(=S)CH_3$ 、 $-C(=S)C_2H_5$ 、 $-C(=S)C_3H_7$ 、 $-C(=S)C_6H_{13}$ 、ベンゾイルなど置換されていてもよいアシル基、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシなどのような線状または分岐状の(C_1 - C_6)アルコキシ基、フェノキシ、ナフトキシのようなアリールオキシ基であ

10

20

30

40

50

基は置換されていてもよく、フェニルスルホニルまたはナフチルスルホニルのようなアリーールスルホニル基であって、アリーールスルホニル基は置換されていてもよく、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n-プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニルなどのようなアルキルスルフィニル基であって、アルキルスルフィニル基は置換されていてもよく、フェニルスルフィニルまたはナフチルスルフィニルのようなアリーールスルフィニル基であって、アリーールスルフィニル基は置換されていてもよく、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオなどのようなアルキルチオ基であって、アルキルチオ基は置換されていてもよく、フェニルチオまたはナフチルチオのようなアリーールチオ基であって、アリーールチオ基は置換されていてもよく、フェノキシカルボニル、ナフトキシカルボニルのようなアリーールオキシカルボニル基であって、アリーールオキシカルボニル基は置換されていてもよく、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などのようなアルコキシカルボニル基であって、アルコキシカルボニル基は置換されていてもよく、スルファモイル、カルボン酸、またはエステル、アミドおよび酸ハロゲン化物のようなその誘導体から選択される。

10

【0024】

基 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 が置換されているときには、置換基はハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アジド、ニトロソ、アミノ、ヒドラジン、ホルミル、アルキル、アリーール、シクロアルキル、アルコキシ、アリーールオキシ、アシル、アシルオキシアシル、ヘテロシクリル、ヘテロアリーール、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アルコキシカルボニル、アリーールオキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリーールスルホニル、アルキルスルフィニル、アリーールスルフィニル、アルキルチオ、アリーールチオ、スルファモイル、アルコキシアルキル基、またはカルボン酸またはその誘導体から選択することができ、これらの置換基は上記で定義した通りである。

20

【0025】

本発明の薬学上許容可能な塩としては、Li、NaおよびKのようなアルカリ金属、CaおよびMgのようなアルカリ土類金属、ジエタノールアミン、N-フェニルエチルアミン、ベンジルアミン、ピペリジン、モルホリン、ピリジン、ヒドロキシエチルピロリジン、ヒドロキシエチルピペリジン、コリンなどのような有機塩基の塩、アンモニウムまたは置換アンモニウム塩、アルミニウム塩が挙げられる。塩としては、グリシン、アラニン、シスチン、システイン、リシン、アルギニン、フェニルアラニン、グアニジンなどのようなアミノ酸塩が挙げられる。塩としては、適当な場合には、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩、ホウ酸塩、ハロゲン化水素塩、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、パルモエート(palmoates)、メタンスルホン酸塩、トシレート、安息香酸塩、サリチル酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩、グリセロリン酸塩、ケトグルタル酸塩などのような酸付加塩が挙げられる。薬学上許容可能な溶媒和物は水和物でよく、またはアルコールのような他の結晶化の溶媒を含んでなることがある。

30

【0026】

本発明による典型的な化合物としては、

- 4-クロロ-5,6-ジフェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン、
- 4-クロロ-6-(4-メチルフェニル)-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン、
- 4-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン、
- 4-クロロ-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン、
- 4-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン、
- 4-クロロ-5-(4-フルオロフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン、
- 2,4-ジクロロ-5,6-ジフェニルピリミジン、
- 2,4-ジクロロ-6-(4-メチルフェニル)-5-フェニルピリミジン、

40

50

- 6-(4-クロロフェニル)-2,4-ジクロロ-5-フェニルピリミジン、
 5-(4-クロロフェニル)-2,4-ジクロロ-6-フェニルピリミジン、
 2,4-ジクロロ-5-(4-メトキシフェニル)-6-フェニルピリミジン、
 2,4-ジクロロ-5-[4-(メチルチオ)フェニル]-6-フェニルピリミジン、
 2,4-ジクロロ-6-(4-クロロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピリミジン、
 2,4-ジクロロ-5-(4-クロロフェニル)-6-(4-メチルフェニル)ピリミジン、
 4-アジド-5,6-ジフェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン、
 4-アジド-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン、
 4-アジド-5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン、
 4-アジド-5-(4-フルオロフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン、
 2,4-ジアジド-5,6-ジフェニルピリミジン、
 2,4-ジアジド-5-(4-クロロフェニル)-6-フェニルピリミジン、
 4-ヒドラジノ-5,6-ジフェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン、
 4-ヒドラジノ-6-(4-メチルフェニル)-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン、
 4-ヒドラジノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン、
 4-ヒドラジノ-6-[4-(inエチルスルホニル)フェニル]-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン
 5-(4-クロロフェニル)-4-ヒドラジノ-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン、
 5-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドラジノ-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン、
 2-クロロ-5,6-ジフェニル-4-ヒドラジノピリミジン、
 2-クロロ-4-ヒドラジノ-5-[4-(メチルチオ)フェニル]-6-フェニルピリミジン、
 2,4-ジヒドラジノ-5,6-ジフェニルピリミジン、
 2,4-ジヒドラジノ-5-[4-(メチルチオ)フェニル]-6-フェニルピリミジン、
 N'-[5,6-ジフェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アセトヒドラジド、
 N'-[6-(4-メチルフェニル)-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アセトヒドラジド、
 N'-[6-(4-フルオロフェニル)-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アセトヒドラジド、
 N'-[6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アセトヒドラジド、
 N'-[5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アセトヒドラジド、
 N'-[5-(6-フルオロフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アセトヒドラジド、
 N'-[5-(4-クロロフェニル)-[6-(4-メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]トリフルオロアセトヒドラジド、
 4-クロロ-1,6-ジフェニルピリミジン-2(1H)-オン、
 4-アジド-6-[(4-メチルチオ)フェニル]-1-フェニルピリミジン-2(1H)-オン、
 4-[3-(4-クロロフェニル)-2-オキソ-6-トリフルオロメチル-2,3-ジヒドロ-ピリミジン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド、
 6-[(4-メチルスルホニル)フェニル]-1-p-トリル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2(1H)-オン、
 4-アジド-6-[(4-メチルスルホニル)フェニル]-1-p-トリル-ピリミジン-2(1H)-オン、

4-(6-アジド-3-メトキシフェニル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4-イル)ベンゼン
スルホンアミド、

4-(6-アジド-4-メトキシフェニル-2-オキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4-イル)ベンゼン
スルホンアミド、

2-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-4-メチルチオ-6-[(4-メチルチオ)フェニル]ピリミジ
ン、

6-[(4-メチルチオ)フェニル]-1-フェニル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2 (1H)-
オン、

4-(2-オキソ-3-フェニル-6-トリフルオロメチル-2,3-ジヒドロピリミジン-4-イル)ベン
ゼンスルホンアミド、

4-メチルチオ-5,6-ビス(p-トリル)ピリミジン、

4-メチルチオ-5,6-ジフェニル-ピリミジン-2-オール、

4-メチルスルホニル-5,6-ビス(p-トリル)ピリミジン、1,6-ジフェニル-4-(トリフルオ
ロメチル)ピリミジン-2(1H)-オン、

4-(2-ヒドロキシ-6-メチルチオ-5-フェニルピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミ
ド、

4-メチルチオ-6-[(4-メチルチオ)フェニル]-5-フェニルピリミジン、

2-クロロ-4-メチルチオ-5,6-ビス(p-トリル)ピリミジン、

2-クロロ-4-メチルチオ-6-[(4-メチルチオ)フェニル]-5-p-トリル-ピリミジン、

5-(4-プロモフェニル)-2-クロロ-4-メチルチオ-6-[(4-メチルチオ)フェニル]ピリミジ
ン、

5-(2-プロモフェニル)-4-メチルチオ-6-[(4-メチルチオ)フェニル]ピリミジン-2-オー
ル、

4-(2-クロロ-6-メチルチオ-5-フェニルピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド、

2-クロロ-4,5-ビス-(4-メトキシフェニル)-6-(メチルチオ)ピリミジン、

2-クロロ-4-メチルチオ-6-[(4-メチルチオ)フェニル]-5-フェニルピリミジン、 2,4-
ジアジド-6[(4-メチルチオ)フェニル]-5-フェニルピリミジン、

2,4-ジアジド-5-(4-プロモフェニル)-6-(4-メチルチオフェニル)ピリミジン、

4-クロロ-6-[(4-メチルスルホニル)フェニル]-1-フェニルピリミジン-2(1H)-オン、

4-アジド-1-(2-フルオロフェニル)-6-[(4-メチルチオ)フェニル]-ピリミジン-2 (1H)-
オン、

2-[(4-メチルスルホニル)フェニル]-6-トリフルオロメチル-3-[(4-トリフルオロメチル
)フェニル]-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オール、

5-(3-フルオロフェニル)-4-メチルチオ-6-[(4-メチルチオ)フェニル]ピリミジン-2-オー
ール、および

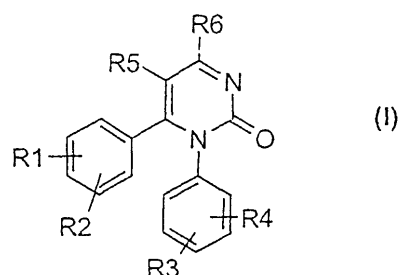
4-(6-ヒドロキシ-6-メチル-2-p-トリル-4-トリフルオロメチル-6H-ピリミジン-1-イル)
ベンゼンスルホンアミド

が挙げられる。

【 0 0 2 7 】

本発明のもう一つの態様によれば、式(I)

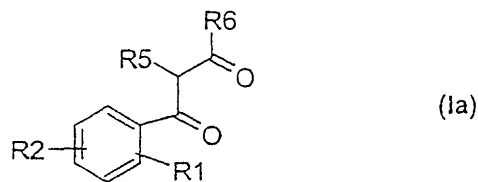
【化 1 1】



(上記式中、総ての記号は上記で定義した通りである)

の新規化合物の製造方法であって、式(1a)

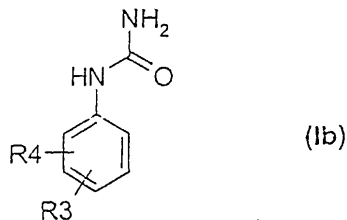
【化12】



(上記式中、総ての記号は上記で定義した通りである)

の化合物を、式(1b)

【化13】



(上記式中、総ての記号は上記で定義した通りである)

の化合物と縮合することを含んでなる方法によって調製できる方法を提供する。

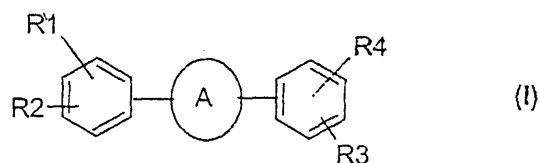
【0028】

式(1a)の化合物と式(1b)の化合物との反応は、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、o-ジクロロベンゼン、アセトン、酢酸エチル、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エタノール、メタノール、イソプロピルアルコール、第三ブチルアルコール、酢酸、プロピオン酸など、それらの混合物などのような適当な溶媒を用いて行うことができる。縮合反応は、酸性条件、すなわち無機または有機酸、または塩基性条件、すなわちアルカリ金属やアルカリ土類金属の炭酸塩、重炭酸塩、水素化物、水酸化物、アルキルおよびアルコキシドを用いて、またはニート反応によって行われる。反応は、相間移動触媒すなわち、塩化トリエチルベンジルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩、塩化トリカプリルメチルアンモニウム(aliquat 336)などを用いて行われる。反応は、通常は還流条件まで冷却して行う。最終生成物は、クロマトグラフィー法を用いることによってまたは再結晶によって精製する。

【0029】

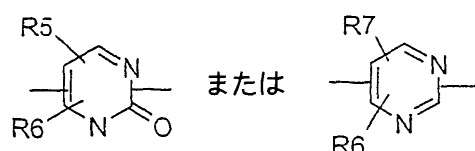
本発明のもう一つの態様によれば、式(1)

【化14】



(上記式中、Aは

【化15】



(上記式中、R₆はハロゲン原子であり、R₅およびR₇は上記で定義した通りである)である)

10

20

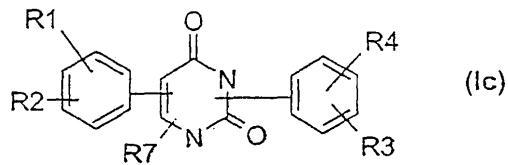
30

40

50

の新規化合物の製造方法であって、
式(Ic)

【化16】



(上記式中、総ての記号は上記で定義した通りである)
の化合物を転換することによって調製できる方法を提供する。

10

【0030】

式(Ic)の化合物は、本発明者らのPCT出願第PCT/IB03/01287号明細書および第PCT/IB03/01289号明細書に記載の手法に準じて調製する。

【0031】

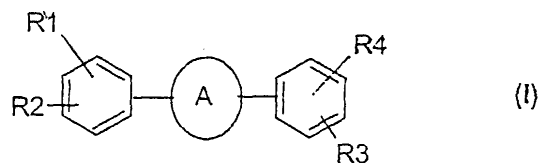
式(Ic)の化合物の転換は、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、o-ジクロロベンゼン、ジフェニルエーテルなど、またはそれらの混合物の存在または非存在下にて、ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリンなどの存在または非存在下にて、オキシ塩化リン、塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、塩化オキサリルなどのような試薬を用いて行う。反応は、20℃-還流温度の範囲の温度で2-12時間行う。

20

【0032】

本発明の更にもう一つの態様では、式(I)

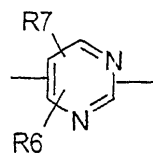
【化17】



(上記式中、Aは

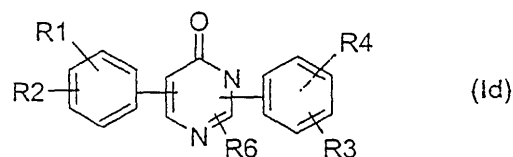
30

【化18】



(上記式中、R₇はハロゲン原子であり、R₆は上記で定義した通りである)である)
の新規化合物の製造方法であって、
式(Id)

【化19】



40

(上記式中、R₆は上記で定義した通りである)
の化合物を転換することによって調製できる方法を提供する。

【0033】

式(Id)の化合物は、本発明者らのPCT出願第PCT/IB03/01289号明細書に記載の手法に準じて調製される。

50

【0034】

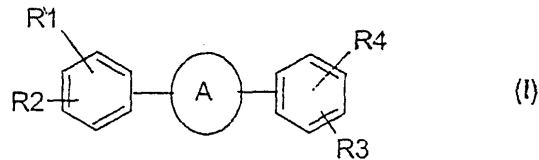
式(1d)の化合物の転換は、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、*o*-ジクロロベンゼン、ジフェニルエーテルなど、またはそれらの混合物の存在または非存在下にて、ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアニリン、*N,N*-ジエチルアニリンなどの存在または非存在下にて、オキシ塩化リン、塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、塩化オキサリルなどのような試薬を用いて行う。反応は、20℃-還流温度の範囲の温度で2-12時間行う。

【0035】

本発明の更にもう一つの態様では、式(1)

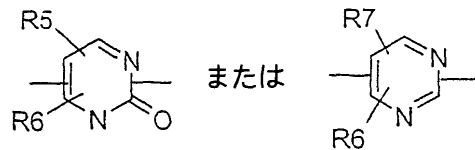
【化20】

10



(上記式中、Aは

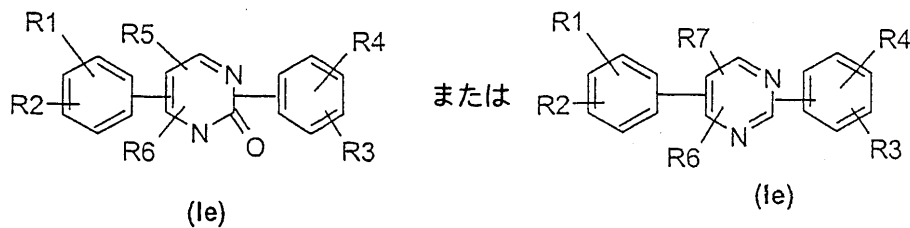
【化21】



(上記式中、 R_6 はアジド、ヒドラジンまたはヒドラジン誘導体であり、 R_5 および R_7 は上記で定義した通りである)である)

の新規化合物の製造方法であって、式(1e)

【化22】



(上記式中、 R_6 はハロゲン原子であり、他の総ての記号は上記で定義した通りである)の化合物を転換することによって調製することができる方法を提供する。

【0036】

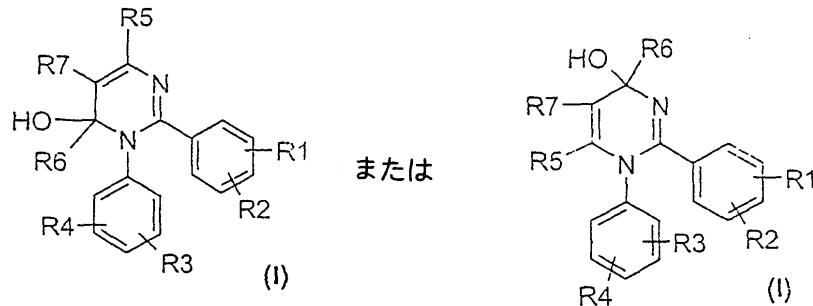
式(1e)の転換は、1当量以上の金属アジド、例えば、 LiN_3 、 NaN_3 、トリアルキルシリルアジドなど、またはヒドラジン水和物または置換ヒドラジンの存在下で行うことができる。この反応は、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、*o*-ジクロロベンゼン、アセトン、酢酸エチル、アセトニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エタノール、メタノール、イソプロピルアルコール、第三ブチルアルコール、ジフェニルエーテルなど、またはそれらの混合物のような溶媒の存在下にて行うことができる。反応は、周囲温度-溶媒の還流温度の範囲の温度で、好ましくは80℃-100℃の範囲の温度で行うことができる。反応時間は、0.5-18時間の範囲とすることができる。

40

【0037】

本発明の更にもう一つの態様では、式(1)

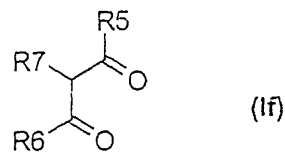
【化23】



10

(上記式中、総ての記号は上記で定義した通りである)
 の新規化合物の製造方法であって、
 式(I f)

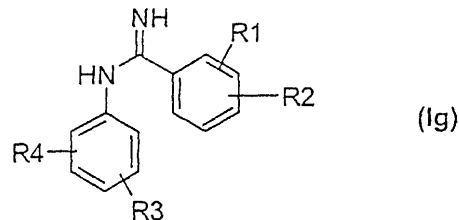
【化24】



(上記式中、総ての記号は上記で定義した通りである)
 の化合物を式(I g)

20

【化25】



(上記式中、総ての記号は上記で定義した通りである)
 の化合物と反応させることを含んでなる方法によって調製することができる方法を提供する。

30

【0038】

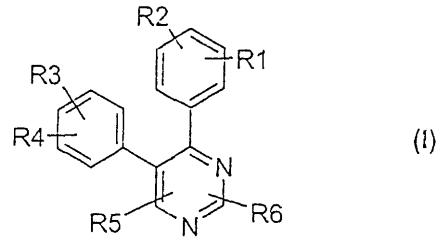
式(I f)の化合物と式(I g)の化合物との反応は、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサソラン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、o-ジクロロベンゼン、アセトン、酢酸エチル、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エタノール、メタノール、イソプロピルアルコール、第三ブチルアルコール、酢酸、プロピオン酸、ジフェニルエーテルなど、それらの混合物などのような適当な溶媒を用いて行うことができる。縮合反応は、酸性条件、すなわち無機または有機酸、または塩基性条件、すなわちアルカリ金属およびアルカリ土類金属の炭酸塩、重炭酸塩、水素化物、水酸化物、アルキルおよびアルコキシドを用いて、またはニート反応によって行う。反応は、相間移動触媒、すなわち、塩化トリエチルベンジルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩、塩化トリカプリルメチルアンモニウム(aliquat 336)などを用いて行われる。反応は、ポリリン酸五酸化リン、硫酸などを用いて行われる。反応は、通常は還流条件まで冷却して行う。最終生成物は、クロマトグラフィー法を用いることによってまたは再結晶によって精製する。

40

【0039】

本発明の更にもう一つの態様によれば、式(I)

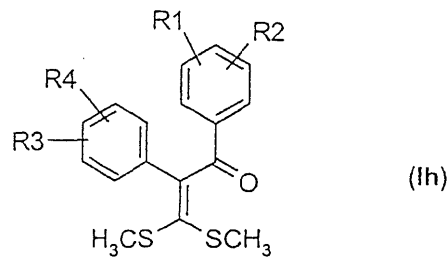
【化26】



(上記式中、総ての記号は上記で定義した通りである)
の新規化合物の製造方法であって、

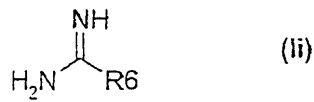
i) 式(Ih)

【化27】



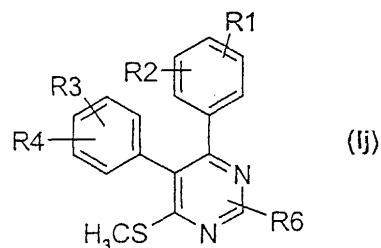
(上記式中、総ての記号は上記で定義した通りである)の化合物を式(Ii)

【化28】



(上記式中、R₆は上記で定義した通りである)
の化合物と反応させて、式(Ij)

【化29】



の化合物を生成させ、

ii) 式(Ij)の化合物を適当な親核試薬と反応させることによって転換させて、式(I)
(上記式中、総ての記号は上記で定義した通りである)

の化合物を生成させることを含んでなる、方法を提供する。

【0040】

式(Ii)の化合物と式(Ij)の化合物との反応は、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、o-ジクロロベンゼン、アセトン、酢酸エチル、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エタノール、メタノール、イソプロピルアルコール、第三ブチルアルコール、酢酸、プロピオン酸、ジフェニルエーテルなど、それらの混合物などのような適当な溶媒を用いて行うことができる。縮合反応は、酸性条件、すなわち無機または有機酸、または塩基性条件、すなわちアルカリ金属およびアルカリ土類金属の炭酸塩、重炭酸塩、水素化物、水酸化物、アルキルおよびアルコキシドを用いて、またはニート反応によって行う。

10

20

30

40

50

反応は、相間移動触媒、すなわち、塩化トリエチルベンジルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩、塩化トリカプリリルメチルアンモニウム(aliquat 336)などを用いて行われる。反応は、通常は還流条件まで冷却して行う。最終生成物は、クロマトグラフィー法を用いることによってまたは再結晶によって精製する。

【0041】

式(1j)の化合物の式(1)の化合物への転換は、従来の方法を用いて行うことができる。

【0042】

本発明の更にもう一つの態様では、式(1)の化合物であって、基 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 のいずれかはアシルヒドラジドのようなヒドラジン誘導体であるものは、式(1)の化合物であって、基 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 のいずれかがヒドラジンであるものを反応させることによって調製することができる。

10

【0043】

反応は、塩化アセチル、塩化ベンゾイル、無水酢酸、トリフルオロ無水酢酸、トリクロロ無水酢酸などのような試薬を用いて行う。反応は、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、*o*-ジクロロベンゼン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジフェニルエーテルなど、またはそれらの混合物のような溶媒の存在下にて、アルカリ金属やアルカリ土類金属の炭酸塩、重炭酸塩、水素化物、水酸化物、アルキルおよびアルコキシドのような塩基、ピリジン、トリエチルアミンなどのような有機塩基、過塩素酸などの酸の存在下にて行うことができる。反応は、周囲温度-溶媒の還流温度の範囲の温度で行うことができる。

20

【0044】

本発明の更にもう一つの態様によれば、式(1)の新規化合物であって、基 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 がアルキルチオまたはアリールチオであるものを式(1)の化合物であって、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 がアルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、またはアリールスルホニルであるものに適当な酸化試薬を用いて転換する方法を提供する。酸化試薬は、カリウムペルオキシモノスルフェート(オキシソ)、過酸化水素、第三ブチルペルオキシド、Jones試薬、過酸[例えば、過酢酸、過安息香酸、*m*-クロロ過安息香酸など]、クロム酸、過マンガン酸カリウム、過ヨウ素酸アルカリ金属塩、[例えば、過ヨウ素酸ナトリウムなど]、モノペルオキシフタル酸マグネシウム、四酸化オスミウム/*N*-メチルモルホリン-*N*-オキシド、タングステン酸ナトリウムなどから選択することができる。酸化は、通常は酢酸、ジクロロメタン、アセトン、酢酸エチル、クロロホルム、水、アルコール[例えば、メタノール、エタノールなど]、それらの混合物などのような反応に悪影響を与えない溶媒中で行う。反応は、通常は還流条件までの冷却下で行う。

30

【0045】

本発明の更にもう一つの態様によれば、文献(Huang et. al. Tetrahedron Lett. 1994, 39, 7201)に記載の手法を用いて、式(1)の新規化合物であって、基 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 がアルキルスルホニルであるものを式(1)の化合物であって、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 がスルファモイル基であるものに転換する方法が提供される。

【0046】

上記反応のいずれかにおいて、基質分子における任意の反応性基を、従来の化学的実施法に従って保護することができることが理解される。上記反応のいずれかにおける適当な保護基は、従来から当該技術分野用いられているものである。このような保護基の形成および除去の方法は、保護を行う分子に適する従来の方法である。

40

【0047】

薬学上許容可能な塩は、式(1)の化合物を、エーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、第三ブタノール、ジオキサン、イソプロパノール、エタノールなどの溶媒中で水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、水素化ナトリウム、カリウム第三ブトキシド、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムなどのような塩基1-4当量と反応させることによって調製される。溶媒の混合物を用いてもよい。ジエタノール

50

アミン、*p*-フェニルエチルアミン、ベンジルアミン、ピペリジン、モルホリン、ピリジン、ヒドロキシエチルピロリジン、ヒドロキシエチルピペリジン、グアニジン、コリンなどの有機塩基、アンモニウムまたは置換アンモニウム塩、アルミニウム塩を使用することができる。グリシン、アラニン、シスチン、システイン、リシン、アルギニン、フェニルアラニンのようなアミノ酸を用いて、アミノ酸塩を調製することができる。あるいは、酸付加塩は、適用可能な場合には、酢酸エチル、エーテル、アルコール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの溶媒中で塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、*p*-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸、クエン酸、マレイン酸、サリチル酸、ヒドロキシナフトエ酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、コハク酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、酒石酸のような酸で処理することによって調製される。溶媒の混合物を用いてもよい。

10

【0048】

本発明の一部を形成する化合物の立体異性体は、適用可能な場合には、この方法における単一鏡像異性体形態での反応体を用いることによって、または単一鏡像異性体形態において試薬または触媒の存在下で反応を行うことによって、または従来の方法によって立体異性体の混合物を分割することによって調製することができる。好ましい方法の幾つかとしては、適用可能な場合には、マンデル酸、カンファースルホン酸、酒石酸、乳酸などのキラル酸、またはブルシン、キンコナルカロイド、およびそれらの誘導体などのキラル塩基を用いて形成したジアステレオ異性体塩を分割する微生物分割の使用が挙げられる。一般に用いられる方法は、Jaques et al「鏡像異性体、ラセミ体、および分割(Enantiomers, Racemates and Resolution)」(Wiley Interscience, 1981)に編集されている。更に具体的には、式(1)の化合物を、キラルアミン、アミノ酸、アミノ酸から誘導したアミノアルコールで処理することによってジアステレオ異性体アミドの1:1混合物に転換することができ、通常反応条件を用いて酸をアミドに転換することができ、ジアステレオ異性体は分別結晶またはクロマトグラフィーによって分離することができ、式(1)の化合物の立体異性体は純粋なジアステレオ異性体アミドを加水分解することによって調製することができる。

20

【0049】

本発明の一部を形成する一般式(1)の化合物の様々な多形は、様々な条件下で式(1)の結晶化によって調製することができる。例えば、結晶化のための一般に用いられる様々な溶媒またはそれらの混合物を用い、様々な温度での結晶化であり、冷却の様式は様々であり、結晶化の際の極めて迅速から極めて遅いまでの範囲にわたっている。多形は、化合物を加熱または溶融した後、徐々にまたは速やかに冷却することによって得ることもできる。多形の存在は、固体プローブNMRスペクトル分析法、IRスペクトル分析法、示差走査熱量分析法、粉体X線回折、または他の類似手法によって決定することができる。

30

【0050】

本発明の一部を形成する式(1)の化合物の薬学上許容可能な溶媒和物は、式(1)の化合物を水、メタノール、エタノールのような溶媒、アセトン:水、ジオキサン:水、*N,N*-ジメチルホルムアミド:水などの溶媒の混合物、好ましくは水に溶解し、様々な結晶化手法を用いることによる再結晶のような従来の方法によって調製することができる。

40

【0051】

本発明の新規化合物は、炎症や免疫疾患の治療に有用である。特に、本発明の化合物は、TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-1 β 、IL-8のようなサイトカインやCOX-1、COX-2およびCOX-3のようなシクロオキシゲナーゼによって伝達される炎症や免疫疾患の治療に有用である。本発明の化合物は、慢性関節リウマチ、骨粗鬆症、多発性骨髄腫、ブドウ膜炎(uveitis)、急性および慢性骨髄性白血病、虚血性心疾患、アテローム性動脈硬化症、癌、虚血によって誘発される細胞損傷、膵臓細胞破壊、変形性関節症、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎、炎症性腸疾患、成人呼吸促進症候群(ARDS)、乾癬、クローン病、アレルギー性鼻炎、潰瘍性大腸炎、アナフィラキシー、接触皮膚炎、喘息、筋肉変性、悪疫質、I型およびII型糖尿病、骨吸収疾患、虚血性再灌流障害、アテローム性動脈硬化症、脳障害、多発性

50

硬化症、大脳マラリア、敗血症、敗血症性ショック、トキシックショック症候群、感染症による発熱および筋肉痛、HIV-1、HIV-2、HIV-3、サイトメガロウイルス(CMV)、インフルエンザ、アデノウイルス、ヘルペスウイルス(HSV-1、HSV-2など)および帯状疱疹ウイルスによって伝達される疾患の治療にも有用である。

【0052】

本発明の化合物は鎮痛特性を有することもあり、過剰のIL-1による痛覚過敏症のような苦痛性障害の治療に用いることができる。本発明の化合物は、シクロオキシゲナーゼなどのヒトアラキドン酸/プロスタグランジン経路における酵素の阻害によりプロスタグランジンの産生を防止することもできる。

【0053】

本発明の薬学上許容可能な活性化合物を、通常の薬学の方法によって加工して、ヒトおよび他の哺乳類などの患者に投与するための医薬を製造することができる。

【0054】

本発明は、関節炎、苦痛、熱病、乾癬、アレルギー疾患、喘息、炎症性腸症候群、消化器潰瘍、虚血性心疾患、アテローム性動脈硬化症、癌、虚血によって誘発される細胞損傷、特に発作によって引き起こされる脳損傷などの循環器障害、フリーラジカルに関連した他の病理学的障害の治療に有用な上記で定義した通りの一般式(1)の化合物、それらの誘導体、それらの類似体、それらの互変異性形態、それらの立体異性体、それらの多形体、それらの薬学上許容可能な水和物および溶媒和物を通常の医薬に用いられるキャリアー、希釈剤などと組み合わせて含む医薬組成物を提供する。本発明の医薬組成物は、炎症や免疫疾患特にTNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8のようなサイトカイン、およびCOX-1、COX-2およびCOX-3のようなシクロオキシゲナーゼによって伝達される疾患の治療に有効である。

【0055】

医薬組成物は、錠剤、カプセル、粉末、シロップ、溶液、エアゾール、懸濁液など通常用いられる形態であることができ、風味料、甘味料などを適当な固形または液体キャリアーまたは希釈剤中または注射用溶液または懸濁液を形成するのに適当な滅菌媒質中に含むことができる。このような組成物は、典型的には活性化合物1-20重量%、好ましくは1-10重量%を含み、組成物の残りは薬学上許容可能なキャリアー、希釈剤または溶媒である。

【0056】

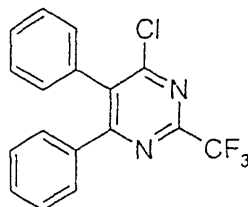
本発明を下記の例によって説明するが、これらの例は単に例示のためのモノであり、発明の範囲を制限するものと考えべきではない。

【実施例1】

【0057】

4-クロロ-5,6-ジフェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンの合成

【化30】



5,6-ジフェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4(3H)-オン(8.0g, 25ミリモル)(本発明者らのPCT出願第IB03/01289号明細書に準じて合成)をオキシ塩化リン(15ml)中で5時間還流し、室温まで冷却させた。反応混合物を氷水混合物に投入し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和した。このようにして分離した固形物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィーによって精製し、標題化合物(6.5g, 76.6%, HPLC純度99.8%)、融点:105-107 を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.19-7.41 (m, 10H). MS m/z: 335.1(M^+).

10

20

30

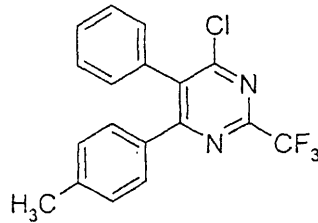
40

50

【実施例 2】

【0058】

4-クロロ-6-(4-メチルフェニル)-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンの合成
【化31】



10

標題化合物は、6-(4-メチルフェニル)-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4(3H)-オン(1.4g, 4.2ミリモル)から例1に記載の手續きに従って調製した(0.68g, 46%, HPLC純度99.6%)、融点: 97-100。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.30 (s, 3H), 7.03-7.05 (d, 2H), 7.22-7.30 (m, 4H), 7.41-7.42 (m, 3H). MS m/z: 349.2 (M^+).

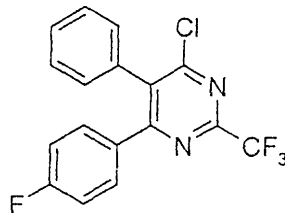
【実施例 3】

【0059】

4-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンの合成

20

【化32】



標題化合物は、6-(4-フルオロフェニル)-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4(3H)-オン(3.2g, 9.57ミリモル)から例1に記載の手續きに従って調製した(3.3g, 97.7%, HPLC純度99.5%)、融点: 67-68

30

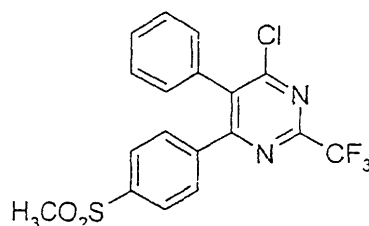
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 6.90-6.95 (m, 2H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 5H). MS m/z: 353.2 (M^+).

【実施例 4】

【0060】

4-クロロ-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンの合成

【化33】



40

標題化合物は、6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4(3H)-オン(3.3g, 8.3ミリモル)から例1に記載の手續きに従って調製した(2.6g, 76%, HPLC純度98.1%)、融点: 156-159

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.02 (s, 3H), 7.18-7.21 (d, 2H), 7.42-7.45 (m, 3H), 7.56-7.58 (d, 2H), 7.81-7.83 (d, 2H). MS m/z: 413.1 (M^+). IR(KBr) cm^{-1} : 1138 (-SO₂-).

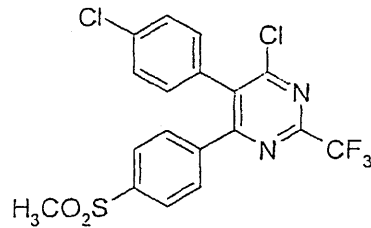
50

【実施例 5】

【0061】

4-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンの合成

【化34】



10

標題化合物は、5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4(3H)-オン(10.5g, 24.4ミリモル)から例1に記載の手續きに従って調製した(9.3g, 85.32%, HPLC純度98.92%)、融点:188-190

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.04 (s, 3H), 7.14-7.16 (d, 2H), 7.41-7.43 (d, 2H), 7.57-7.59 (d, 2H), 7.86-7.88 (d, 2H). IR (KBr) cm^{-1} : 1135(-SO₂-).

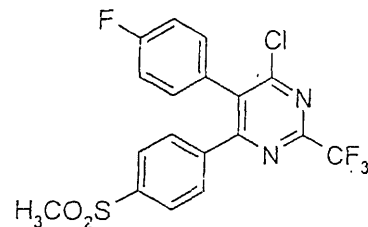
【実施例 6】

【0062】

4-クロロ-5-(4-フルオロフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンの合成

20

【化35】



標題化合物は、5-(4-フルオロフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4(3H)-オン(0.35g, 0.85ミリモル)から例1に記載の手續きに従って調製した(0.25g, 68.4%, HPLC純度99.6%)、融点:195-197

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.04 (s, 3H), 7.11-7.21 (m, 4H), 7.56-7.58 (d, 2H), 7.85-7.87 (d, 2H). MS m/z : 431.2 (M⁺). IR (KBr) cm^{-1} : 1136 (-SO₂-).

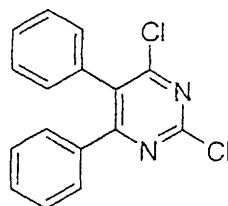
30

【実施例 7】

【0063】

2,4-ジクロロ-5,6-ジフェニルピリミジンの合成

【化36】



40

5,6-ジフェニル-ウラシル(0.21g, 0.8ミリモル)をオキシ塩化リン(3ml)中で3時間還流し、室温まで冷却させた。反応混合物を氷水混合物に投入し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和した。このようにして分離した固形物を、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下にて濃縮して、標題化合物(0.08g, 34%, HPLC純度96.9%)を得た、融点:144-146。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.16-7.39 (m, 10H). MS m/z : 301.1(M⁺).

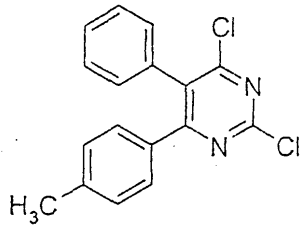
50

【実施例 8】

【0064】

2,4-ジクロロ-6-(4-メチルフェニル)-5-フェニルピリミジンの合成

【化37】



10

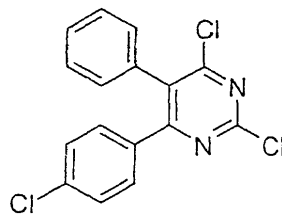
標題化合物は、6-(4-メチルフェニル)-5-フェニル-ウラシル(0.87g, 3.1ミリモル)から例7に記載の手續きに従って調製した(0.38g, 38.6%, HPLC純度100%)、融点:130-132。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.29 (s, 3H), 7.01-7.17 (d, 2H), 7.19-7.26 (m, 4H), 7.38-7.40 (d, 3H). MS m/z: 316.8 (M^+).

【実施例 9】

【0065】

6-(4-クロロフェニル)-2,4-ジクロロ-5-フェニルピリミジンの合成

【化38】



20

標題化合物は、6-(4-クロロフェニル)-5-フェニル-ウラシル (0.4g, 1.33ミリモル)から例7に記載の手續きに従って調製した(0.28g, 62.4%, HPLC純度98.4%)、融点:129-131。

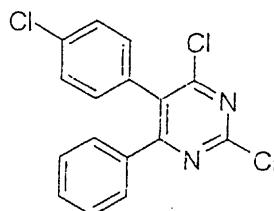
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.15-7.21 (m, 4H), 7.28-7.39 (m, 2H), 7.40-7.41 (m, 3H). MS m/z: 336.9 (M^+).

【実施例 10】

【0066】

5-(4-クロロフェニル)-2,4-ジクロロ-6-フェニルピリミジンの合成

【化39】



40

標題化合物は、5-(4-クロロフェニル)-6-フェニル-ウラシル(0.59g, 2ミリモル)から例7に記載の手續きに従って調製した(0.43g, 65.2%, HPLC純度100%)、融点:123-125。

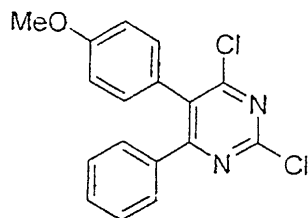
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.10-7.13 (d, 2H), 7.24-7.36 (m, 7H). MS m/z : 336.9 (M^+).

【実施例 11】

【0067】

2,4-ジクロロ-5-(4-メトキシフェニル)-6-フェニルピリミジンの合成

【化40】



標題化合物は、5-(4-メトキシフェニル)-6-フェニル-ウラシル(1.5g, 5.1ミリモル)から例7に記載の手続きに従って調製した(1g, 59.2%, HPLC純度99.4%)、融点:132-134。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.82 (s, 3H), 6.87-6.9 (d, 2H), 7.07-7.09 (d, 2H), 7.26-7.36 (m, 5H). MS m/z: 332.9(M^+).

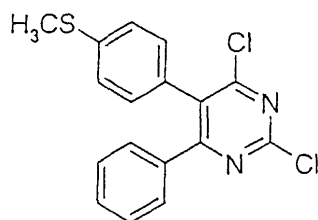
10

【実施例12】

【0068】

2,4-ジクロロ-5-[4-(メチルチオ)フェニル]-6-フェニルピリミジンの合成

【化41】



20

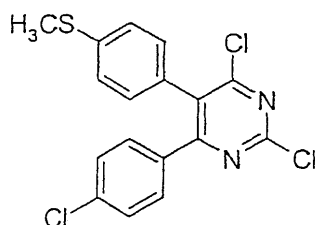
標題化合物は、5-[4-(メチルチオ)フェニル]-6-フェニル-ウラシル(0.28g, 2.6ミリモル)から例7に記載の手続きに従って調製した(0.22g, 68.6%, HPLC純度100%)、融点:88-90。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.49 (s, 3H), 7.06-7.08 (d, 2H), 7.2-7.36 (m, 7H). MS m/z: 349(M^+).

【実施例13】

【0069】

2,4-ジクロロ-6-(4-クロロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピリミジンの合成

【化42】



40

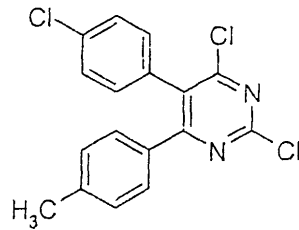
標題化合物は、6-(4-クロロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ウラシル(0.4g, 1.1ミリモル)から例7に記載の手続きに従って調製した(0.23g, 52%, HPLC純度99.7%)、融点:144-146。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.51 (s, 3H), 7.06-7.08 (d, 2H), 7.21-7.29 (m, 4H), 7.30-7.32 (d, 2H). MS m/z: 381.9 (M^+).

【実施例14】

【0070】

2,4-ジクロロ-5-(4-クロロフェニル)-6-(4-メチルフェニル)ピリミジンの合成

【化43】



標題化合物は、5-(4-クロロフェニル)-6-(4-メチルフェニル)ウラシル(0.34g, 1.1ミリモル)から例7に記載の手續きに従って調製した(0.25g, 65.8%, HPLC純度97.6%)、融点:223-225。

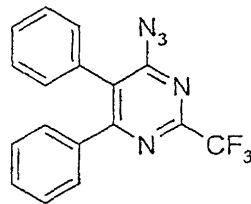
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.26 (s, 3H), 7.10-7.12 (d, 2H), 7.19-7.21 (d, 2H), 7.32-7.34 (d, 2H), 7.47-7.57 (d, 2H). MS m/z: 350.9 (M^+).

【実施例15】

【0071】

4-アジド-5,6-ジフェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンの合成

【化44】



4-クロロ-5,6-ジフェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(0.5g, 1.5ミリモル)(例1に記載の手續きに従って合成)を、ナトリウムアジド(0.1g, 1.5ミリモル)を含むエタノール(10ml)中で8時間還流し、室温まで冷却させた。反応混合物を氷水混合物に投入した。このようにして分離した固形物を、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下にて濃縮して、標題化合物(0.45g, 88.3%, HPLC純度98.5%)を得た、融点:126-128。

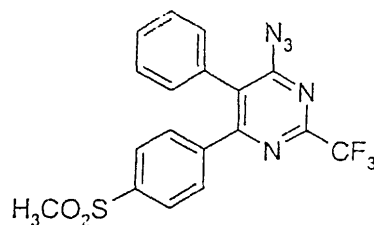
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.15-7.17 (d, 2H), 7.23-7.38 (m, 8H). MS m/z:342. 1(M^+).

【実施例16】

【0072】

4-アジド-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンの合成

【化45】



標題化合物は、4-クロロ-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(0.5g, 1.2ミリモル)(例4に記載の手續きに従って合成)から例15に記載の手續きに従って調製した(0.38g, 74.2%, HPLC purity98%)、融点:172-175。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 3.21 (s, 3H), 7.27-7.3 (d, 2H), 7.38-7.39 (d, 3H), 7.54-7.56 (d, 2H), 7.84-7.86 (d, 2H). MS m/z: 420.1(M^+). IR (KBr) cm^{-1} : 1151 (- SO_2 -).

【実施例17】

【0073】

10

20

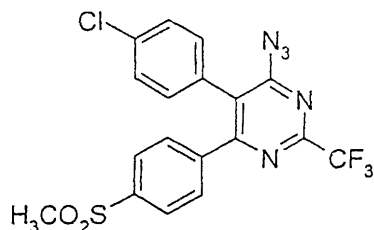
30

40

50

4-アジド-5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンの合成

【化46】



10

標題化合物は、4-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(0.75g, 1.68ミリモル)(例5に記載の手續きに従って合成)から例15に記載の手續きに従って調製した(0.6g, 79%, HPLC純度99%)、融点: 317-320。

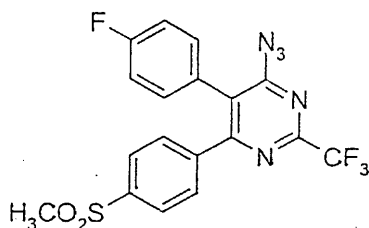
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.03 (s, 3H), 7.08-7.10 (d, 2H), 7.36-7.38 (d, 2H), 7.56-7.58 (d, 2H), 7.85-7.87 (d, 2H). MS m/z : 454(M^+). IR(KBr) cm^{-1} : 1148 ($-\text{SO}_2-$).

【実施例18】

【0074】

4-アジド-5-(4-フルオロフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンの合成

【化47】



20

標題化合物は、4-クロロ-5-(4-フルオロフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(0.75g, 1.74ミリモル)(例6に記載の手續きに従って合成)から例15に記載の手續きに従って調製した(0.53g, 70%, HPLC純度99.38%)、融点: 285-288。

30

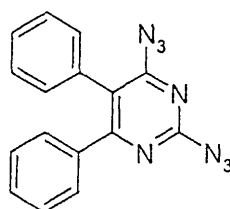
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.03 (s, 3H), 7.06-7.15 (m, 4H), 7.55-7.57 (d, 2H), 7.84-7.86 (d, 2H). MS m/z : 438.1(M^+). IR (KBr) cm^{-1} : 1149($-\text{SO}_2-$).

【実施例19】

【0075】

2,4-ジアジド-5,6-ジフェニルピリミジンの合成

【化48】



40

2,4-ジクロロ-5,6-ジフェニルピリミジン(0.5g, 1.7ミリモル)(例7に記載の手續きに従って合成)をエタノール(10ml)中でナトリウムアジド(0.24g, 3.65ミリモル)と共に攪拌下にて8時間還流した。反応混合物を氷水混合物に投入した。このようにして分離した固形物を、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下にて濃縮し、粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィーによって精製し、標題化合物(0.21g, 40.8%)、融点: 132-136 を得た。

50

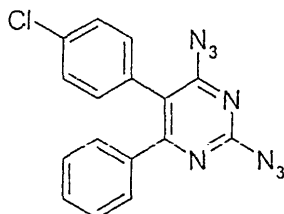
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.10-7.11 (m, 2H), 7.20-7.22 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 6H). MS m/z: 315.1 (M^+).

【実施例 20】

【0076】

2,4-ジアジド-5-(4-クロロフェニル)-6-フェニルピリミジンの合成

【化49】



10

標題化合物は、2,4-ジクロロ-5-(4-クロロフェニル)-6-フェニルピリミジン (0.3g, 0.89ミリモル)(例10に記載の手続きに従って得た)から例19に記載の手続きに従って調製した(0.15g, 48.2%)、融点:105-109。

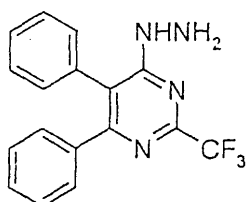
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.04-7.07 (d, 2H), 7.24-7.34 (m, 7H). MS m/z: 349.1 (M^+).

【実施例 21】

【0077】

4-ヒドラジノ-5,6-ジフェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンの合成

【化50】



20

4-クロロ-5,6-ジフェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(1.8g, 5.3ミリモル)(例1に記載の手続きに従って合成)を、ヒドラジン水和物(0.64g, 12.8ミリモル)を含むエタノール(10ml)中で35にて2時間攪拌した。反応混合物にこのようにして得られた結晶生成物を真空濾過し、エタノール(5ml)で洗浄し、乾燥して、標題化合物(1.7g, 95.7%, HPLC純度99.2%)、融点:182-186を得た。

30

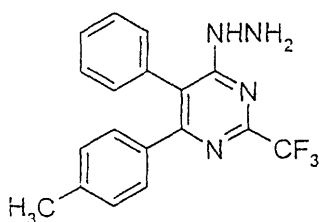
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 4.0 (bs, 2H, D_2O 交換可能), 6.20 (s, 1H, D_2O 交換可能), 7.15-7.41 (m, 10H). MS m/z: 331.2 (M^+). IR (KBr) cm^{-1} : 3328, 3271, 3029 (-NH-).

【実施例 22】

【0078】

4-ヒドラジノ-6-(4-メチルフェニル)-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンの合成

【化51】



40

標題化合物は、4-クロロ-6-(4-メチルフェニル)-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(0.55g, 1.6ミリモル)(例2に記載の手続きに従って合成)から例21に記載の手続きに従って調製した(0.54g, 99.4%, HPLC純度99.7%)、融点:188-191。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.27 (s, 3H), 4.0 (bs, 1H, D_2O 交換可能), 6.2 (s, 1H, D_2O 交換可能)

50

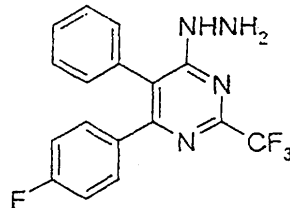
, 6.98-7.0 (d, 2H), 7.15-7.18 (d, 2H), 7.22-7.26(m, 3H), 7.4-7.42 (m, 3H). MS m/z: 345.2(M⁺). IR (KBr) cm⁻¹: 3313, 3203, 3046 (-NH-).

【実施例 2 3】

【 0 0 7 9 】

4-ヒドラジノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンの合成

【化 5 2】



10

標題化合物は、4-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(2.8g, 7.9ミリモル)(例3に記載の手續きに従って合成)から例21に記載の手續きに従って調製した(2.3g, 83.3%, HPLC純度99.4%)、融点:175-177 。

¹H-NMR(CDCl₃): 4.0 (bs, 2H, D₂O交換可能), 6.2 (s, 1H, D₂O交換可能), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.32-7.43 (m, 5H).

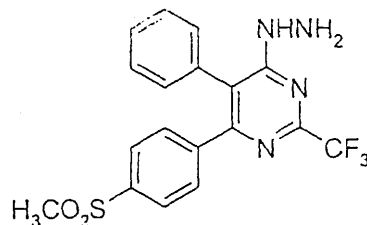
MS m/z: 349.2(M⁺). IR (KBr)cm⁻¹ : 3327,3270 (-NH-).

【実施例 2 4】

【 0 0 8 0 】

4-ヒドラジノ-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンの合成

【化 5 3】



30

標題化合物は、4-クロロ-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(0.41g, 1ミリモル)(例4に記載の手續きに従って合成)から例21に記載の手續きに従って調製した(0.37g, 91.1%, HPLC純度97.5%)、融点:272-275 。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.99 (s, 3H), 4.09 (bs, 2H, D₂O交換可能), 6.31 (s, 1H, D₂O交換可能), 7.14-7.16 (d, 2H), 7.42-7.43 (d, 3H), 7.52-7.54 (d, 2H), 7.76-7.78 (d, 2H).

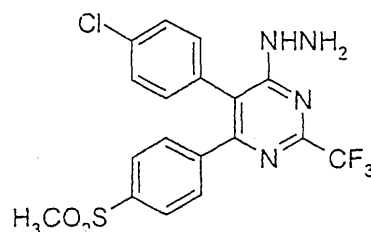
MS m/z: 408.41(M⁺). IR (KBr)cm⁻¹: 3330, 3246 (-NH-), 1149 (-SO₂-).

【実施例 2 5】

【 0 0 8 1 】

5-(4-クロロフェニル)-4-ヒドラジノ-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンの合成

【化 5 4】



40

標題化合物は、4-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-

50

-(トリフルオロメチル)ピリミジン(5.9g, 13.2ミリモル)(例5に記載の手続きに従って合成)から例21に記載の手続きに従って調製した(5.11g, 87.5%, HPLC純度99.51%)、融点:266-269。

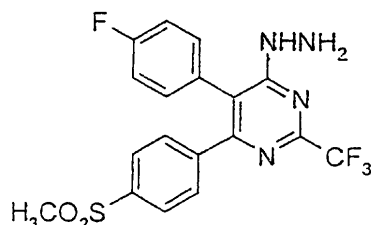
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.01 (s, 3H), 4.0 (bs, 2H, D_2O 交換可能), 6.25 (s, 1H, D_2O 交換可能), 7.09-7.11 (d, 2H), 7.42-7.44 (d, 2H), 7.50-7.53 (d, 2H), 7.80-7.82 (d, 2H). MS m/z : 443.1(M^+). IR (KBr) cm^{-1} : 3333, 3235 (-NH-), 1144 ($-\text{SO}_2-$).

【実施例 26】

【0082】

5-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドラジノ-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンの合成

【化55】



標題化合物は、4-クロロ-5-(4-フルオロフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(0.4g, 0.93ミリモル)(例6に記載の手続きに従って合成)から例21に記載の手続きに従って調製した(0.25g, 63%, HPLC純度97.7%)、融点:286-290。

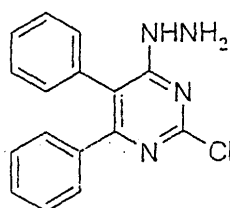
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 3.18 (s, 3H), 4.54 (bs, 2H, D_2O 交換可能), 7.21-7.25 (m, 4H), 7.45-7.47 (d, 2H), 7.78-7.80 (d, 2H), 8.2 (s, 1H, D_2O 交換可能). MS m/z : 427.1(M^+). IR (KBr) cm^{-1} : 3327, 3242 (-NH-), 1149 ($-\text{SO}_2-$).

【実施例 27】

【0083】

2-クロロ-5,6-ジフェニル-4-ヒドラジノピリミジンの合成

【化56】



2,4-ジクロロ-5,6-ジフェニルピリミジン(2.0g, 6.6ミリモル)(例7に記載の手続きに従って合成)を、エタノール(10ml)中でヒドラジン水和物(0.73g, 14.6ミリモル)で室温にて5時間攪拌下にて処理した。反応混合物を氷水混合物に投入した。このようにして分離した固形物をジエチルエーテルで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下にて濃縮して、標題化合物(0.64g, 32.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 4.0 (bs, 2H, D_2O 交換可能), 6.2 (s, 1H, D_2O 交換可能), 7.12-7.38 (m, 10H). MS m/z : 297.3(M^+).

【実施例 28】

【0084】

2-クロロ-4-ヒドラジノ-5-[4-(メチルチオ)フェニル]-6-フェニルピリミジンの合成

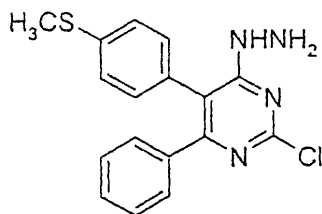
10

20

30

40

【化57】



標題化合物は、2,4-ジクロロ-5-[4-(メチルチオ)フェニル]-6-フェニルピリミジン(1.0 g, 2.9ミリモル)(例12に記載の手續きに従って得た)から例27に記載の手續きに従って調製した(0.33g, 33.4%, HPLC純度98.6%)、融点:272-274。

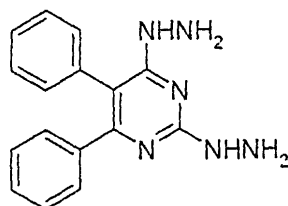
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.48 (s, 3H), 3.99 (bs, 2H, D_2O 交換可能), 6.15 (s, 1H, D_2O 交換可能), 7.02-7.04 (d, 2H), 7.19-7.31 (m, 7H). MS m/z: 343.1(M^+). IR (KBr) cm^{-1} : 3272 (-NH-).

【実施例29】

【0085】

2,4-ジヒドラジノ-5,6-ジフェニルピリミジンの合成

【化58】



2,4-ジクロロ-5,6-ジフェニルピリミジン(0.5g, 1.7ミリモル)(例7に記載の手續きに従って合成)を、エタノール(10ml)中ヒドラジン水和物(0.18g, 3.6ミリモル)と共に攪拌下にて6時間還流した。反応混合物を氷水混合物に投入した。このようにして分離した固形物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下にて濃縮して、標題化合物(0.12g, 25%)を得た。

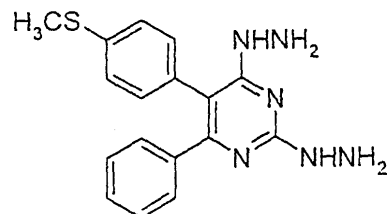
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.96 (bs, 3H, D_2O 交換可能), 5.93 (s, 1H, D_2O 交換可能), 6.34 (s, 1H, D_2O 交換可能), 7.08-7.18 (m, 5H), 7.28-7.32 (m, 5H). MS m/z: 293.2 (M^+).

【実施例30】

【0086】

2,4-ジヒドラジノ-5-[4-(メチルチオ)フェニル]-6-フェニルピリミジンの合成

【化59】



標題化合物は、2,4-ジクロロ-5-[4-(メチルチオ)フェニル]-6-フェニルピリミジン(0.32g, 0.93ミリモル)(例12に記載の手續きに従って合成)から例29に記載の手續きに従って調製した(0.26g, 81.2%, HPLC純度95.8%)、融点:207-210。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.46 (s, 3H), 4.0 (bs, 4H, D_2O 交換可能), 5.91 (s, 1H, D_2O 交換可能), 6.35 (s, 1H, D_2O 交換可能), 7.0-7.02 (d, 2H), 7.16-7.31 (m, 7H). MS m/z: 339.2 (M^+). IR (KBr) cm^{-1} : 3308, 3257(-NH-).

【実施例31】

【0087】

10

20

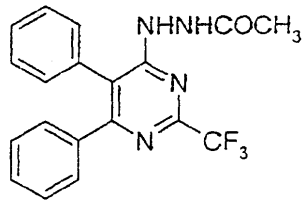
30

40

50

N'-[5,6-ジフェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アセトヒドラジドの合成

【化60】



4-ヒドラジノ-5,6-ジフェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(0.7g, 2.1ミリモル)(例21に記載の手続きに従って合成)をピリジン(10ml)に溶解したものに、塩化アセチル(0.17g, 2.2ミリモル)を20℃で10分間攪拌下にて滴加した。30分間攪拌した後、反応混合物を氷水混合物に投入し、塩酸を用いてpH4まで酸性にして、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下にて濃縮して、粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィーによって精製し、標題化合物(0.2g, 25.4%, HPLC純度99.4%)、融点:113-116℃を得た。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.12 (s, 3H), 7.19-7.22 (m, 3H, 1H, D₂O交換可能), 7.26-7.45 (m, 8H), 8.0-8.2 (s, 1H, D₂O交換可能). MS m/z: 373.2 (M⁺).

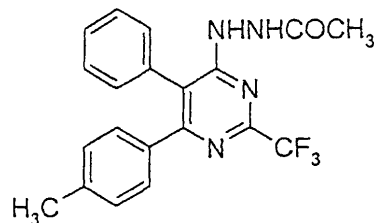
IR (KBr)cm⁻¹: 3330, 3268 (-NH-), 1686(-C=O).

【実施例32】

【0088】

N'-[6-(4-メチルフェニル)-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アセトヒドラジドの合成

【化61】



4-ヒドラジノ-6-(4-メチルフェニル)-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(0.23g, 0.66ミリモル)(例22に記載の手続きに従って合成)をジクロロメタン(5ml)およびピリジン(0.06g, 0.8ミリモル)に、塩化アセチル(0.6g, 0.7ミリモル)を攪拌下室温にて10分間かけて滴加した。攪拌を2時間継続し、生成する反応マス氷水混合物に投入し、塩酸で中和した。反応混合物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下にて濃縮して、標題化合物(0.2g, 77.9%, HPLC純度99.4%)、融点:147-152℃を得た。

¹H-NMR(CDCl₃): 2.11 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 6.99-7.01 (d, 2H), 7.22-7.28 (m, 5H, 1H, D₂O交換可能), 7.42-7.44 (m, 3H), 8.0 (d, 1H, D₂O交換可能). MS m/z: 387.2 (M⁺). IR (KBr) cm⁻¹: 3287 (-NH-), 1670 (-C=O).

【実施例33】

【0089】

N'-[6-(4-フルオロフェニル)-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アセトヒドラジドの合成

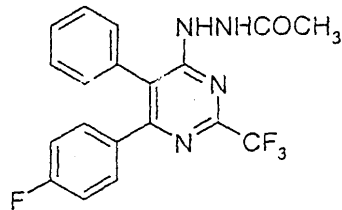
10

20

30

40

【化62】



標題化合物は、4-ヒドラジノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(0.8g, 2.3ミリモル)(例23に記載の手續きに従って合成)から例32に記載の手續きに従って調製した(0.84g, 93.5%, HPLC純度97.9%)、融点:149-153。

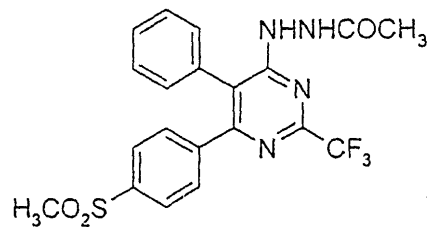
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.1 (s, 3H), 6.87-6.91 (m, 2H), 7.26-7.27 (m, 1H, D_2O 交換可能), 7.32-7.46 (m, 7H), 8.0 (d, 1H, D_2O 交換可能). MS m/z : 391.1 (M^+). IR (KBr) cm^{-1} : 3376, 3261(-NH-), 1669(-C=O).

【実施例34】

【0090】

N'-[6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アセトヒドラジドの合成

【化63】



標題化合物は、4-ヒドラジノ-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(0.45g, 1.1ミリモル)(例24に記載の手續きに従って合成)から例32に記載の手續きに従って調製した(0.29g, 58.5%, HPLC純度99.6%)、融点: 265 - 268。

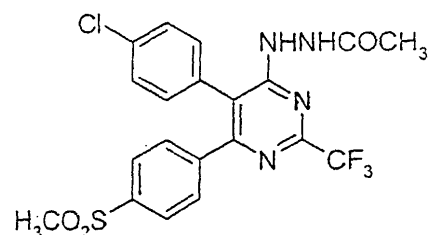
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.9 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 7.24-7.26 (d, 2H), 7.39-7.48 (m, 5H), 7.76-7.86 (d, 2H), 8.7 (s, 1H, D_2O 交換可能), 10 (s, 1H, D_2O 交換可能). MS m/z: 451.2 (M^+). IR (KBr) cm^{-1} : 3331(-NH-), 1693(-C=O), 1148(- SO_2 -).

【実施例35】

【0091】

N'-[5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アセトヒドラジドの合成

【化64】



標題化合物は、5-(4-クロロフェニル)-4-ヒドラジノ-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(1.0g, 2.2ミリモル)(例25に記載の手續きに従って合成)から例32に記載の手續きに従って調製した(0.8g, 73.2%, HPLC純度99.8%)、融点: 254-256。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 1.9 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 7.27-7.29 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 4H)

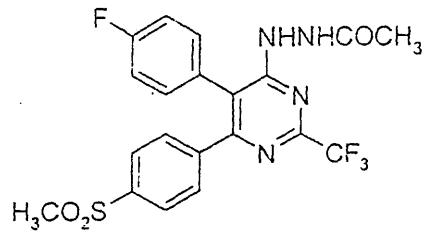
, 7.81-7.83 (d, 2H), 8.75 (s, 1H, D₂O交換可能), 10 (s, 1H, D₂O交換可能). MS m/z: 485.2 (M⁺). IR (KBr) cm⁻¹: 3317(-NH-), 1695(-C=O), 1152(-SO₂).

【実施例 3 6】

【0092】

N'-[5-(6-フルオロフェニル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アセトヒドラジドの合成

【化 6 5】



10

標題化合物は、5-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドラジノ-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(0.75g, 1.7ミリモル)(例26に記載の手続きに従って合成)から例32に記載の手続きに従って調製した(0.7g, 83.7%, HPLC純度98.4%)、融点:281-283。

¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.9 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.48-7.50 (m, 4H), 7.80-7.82 (d, 2H), 8.75 (s, 1H, D₂O交換可能), 10 (s, 1H, D₂O交換可能). MS m/z: 469.1(M⁺). IR (KBr) cm⁻¹: 3381, 3325 (-NH-), 1694 (-C=O), 1146 (-SO₂).

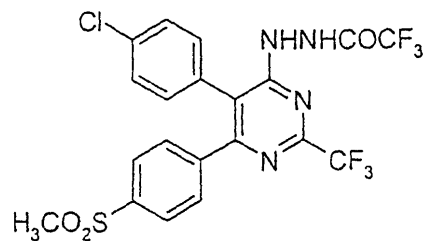
20

【実施例 3 7】

【0093】

N'-[5-(4-クロロフェニル)-[6-(4-メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]トリフルオロアセトヒドラジドの合成

【化 6 6】



30

5-(4-クロロフェニル)-4-ヒドラジノ-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(0.5g, 1.1ミリモル)(例25に記載の手続きに従って合成)をジクロロメタン(5ml)およびピリジン(0.1g, 1.2ミリモル)に溶解したものに、トリフルオロ無水酢酸(0.24g, 1.2ミリモル)0 -10 で攪拌下にて10分間かけて滴加した。攪拌を0.5時間継続し、生成する反応マスを氷水混合物に投入し、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下にて濃縮して、標題化合物(0.3g, 49.3%, HPLC純度97.6%)、融点:307-309 を得た。

40

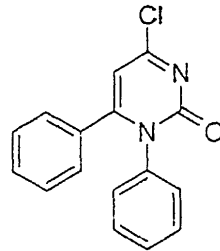
¹H-NMR(DMSO-d₆): 3.21 (s, 3H), 7.32-7.34 (d, 2H), 7.5-7.55 (m, 4H), 7.83-7.85 (d, 2H), 9.3 (s, 1H, D₂O交換可能), 11.75 (s, 1H, D₂O交換可能). MS m/z: 539.2 (M⁺). IR (KBr) cm⁻¹: 3404, 3255 (-NH-), 1762 (-C=O), 1153 (-SO₂).

【実施例 3 8】

【0094】

4-クロロ-1,6-ジフェニルピリミジン-2 (1H)-オンの合成

【化67】



塩化オキサリル(3.1 g, 24.4ミリモル)を、N,N-ジメチルホルムアミド(1.8g, 24.6ミリモル)とジクロロメタン(30ml)の混合物に-5 -0 で攪拌下にて加えた。添加を終了した 10
 後、反応温度を20 -25 にし、1,6-ジフェニルウラシル(4.0g, 15.2 ミリモル)を生成した懸濁液に2.5時間で少しずつ加えた。反応混合物を攪拌下にて4時間加熱還流し、室温で12時間継続した。反応マスを水酸化ナトリウム溶液(150ml, 0.25N)に投入し、ジクロロメタン層を集めた。ジクロロメタン層を塩酸(200ml, 0.025N)、水および飽和塩化ナトリウム溶液で連続して洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下にて濃縮して、標題化合物(1.5g, 35%, HPLC純度99.8%)、融点:141-143 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.09-7.11 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.50-7.53 (m, 3H), 7.68-7.7 (d, 2H), 8.03-8.06 (d, 2H). MS m/z : 283.9 (M^+). IR (KBr) cm^{-1} : 1596 ($-\text{C}=\text{O}$).

【0095】

本発明の化合物の効力を見出すのに用いた薬理分析法の例を下記に記載し、それらのプロトコールおよび結果を提供する。

【0096】

ラットカラゲナン脚水腫試験

カラゲナン脚水腫試験を、Winter et al (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544, 1962)に記載の方法で行った。雄ウィスターラットを選択し、体重をそれぞれの群で同等にした。ラットを18時間絶食させ、水は自由に摂取させた。ラットに、0.5% メチルセルロースを含むビヒクルに懸濁した試験化合物を経口投与した。コントロールラットには、ビヒクルのみを投与した。1時間後、ラットの右後脚の足底表面(sub plantar surface)に0.9%食塩水に1%カラゲナンを溶解したもの0.1mlを投与した。足の厚みを、0時間、2および3時間後にノギスを用いて測定した。薬剤投与動物の足の膨潤の平均値を、コントロール動物の平均値と比較した。抗炎症活性は、コントロール群と比較した水腫の阻止率として表した[Arzneim-Forsch/Drug Res., 43(1), 1, 44-50, 1993; Otterness and Bliven, 「NSAIDの試験の実験室モデル(Laboratory Models for Testing NSAIDs), 非ステロイド性抗炎症薬(In Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs), (J. Lombardino監修1985)」。本発明の選択された化合物のデータを、表Iに示す。潰瘍形成に対するそれらの役割を評価するため、動物を頸部脱臼により屠殺し、胃を取り出して、1%ホルマリン(10ml)で洗浄した。胃を、大弯に沿って開いた。出血点および溝は、巨視的に同定した。胃病変の存在または非存在を記録した。潰瘍形成の発生率を、少なくとも1個の胃潰瘍または出血性糜爛を示すラットの数から計算した。

【0097】

10

20

30

40

【表1】

表I

実施例番号	ラット脚水腫モデル阻止率 (10mg/kg体重)
6	64
7	60.9
9	42.8
13	47.8
20	39.4

10

【0098】

シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻止活性のイン・ビトロ評価

本発明の化合物は、イン・ビトロでのCOX-2の阻止を示した。例に示した化合物のCOX-2阻止活性を、下記の方法によって決定した。

20

【0099】

ヒト全血分析法

ヒト全血は、選択的なCOX-2阻害薬のような抗炎症性化合物の生化学的効力の研究に適切なタンパク質および細胞リッチな環境を提供する。検討では、正常なヒト血液はCOX-2酵素を含まないことを示している。これは、COX-2阻害薬が正常血液ではプロスタグランジンE2 (PGE2) 産生に効果がないという観察結果と関連している。これらの阻害薬は、ヒト血液を血中でCOX-2産生を誘発するリポ多糖類(LPS)とインキュベーションした後のみ活性となる。

【0100】

方法

30

新鮮血液を、男性志願者から静脈穿刺によってEDTAカリウムを含む試験管に集めた。被験者は見かけの炎症性症状を示さず、採血の少なくとも7日前まではNSAIDを投与されていないものとした。血液をイン・ビトロでアスピリン(10 µg/ml, 0時間)で処理してCOX-1を不活性化した後、試験薬剤またはビヒクルと共にLPS(10 µg/ml)を投与した。血液を37°Cで24時間インキュベーションした後、試験管を遠心分離して、血漿を分離して-80°Cで保管した(J. Pharmacol. Exp. Ther., 271, 1705, 1994; Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 96, 7563, 1999)。血漿を、製造業者が記載した手続き通りにCayman ELISAキット(Cayman Chemicals, Ann Arbor, 米国)を用いてPGE2について分析した。血漿は、製造業者が記載した手続き通りにCayman ELISAキット(Cayman Chemicals, Ann Arbor, 米国)を用いてTNF-α、IL-10およびIL-6についても試験した。COX-2阻止の典型的結果を表IIに示す。

40

【0101】

【表2】

表II

実施例番号	濃度(μM)	COX-2阻止率(%)
6	0.1	51.94
9	0.1	60.47
13	0.1	45.67

10

【0102】

腫瘍壊死因子 (TNF-)

この分析法は、ヒト単球からのTNF- の産生についての試験化合物の効果を決定する。化合物を、活性化単球におけるTNF- の産生をダウンレギュレーションする能力について試験した。試験化合物を、ヒト単球と3、6、および24時間インキュベーションした。リポ多糖類を用いて、単球を刺激した。TNF- のレベルは、96穴フォーマットで行った固相酵素免疫検定法を用いて定量した。TNF- 阻止の典型的結果を、表IIIに示す。

【0103】

20

【表3】

表III

実施例番号	濃度(μM)	TNF- α 阻止率(%)
4	10	55.41
6	1	51.48
11	1	29.2
19	10	69.43
20	1	26.34

30

【0104】

インターロイキン-6 (IL-6)

この分析法では、ヒト単球からのIL-6の産生に対する試験化合物の効果を決定する。化合物を、活性化単球におけるIL-6の産生をダウンレギュレーションする能力について試験した。試験化合物を、ヒト単球と3、6、および24時間インキュベーションした。リポ多糖類を用いて、単球を刺激した。インターロイキン-6のレベルは、96穴フォーマットで行った固相酵素免疫検定法を用いて定量した。IL-6阻止の典型的結果を、表IVに示す。

40

【0105】

【表4】

表IV

実施例番号	濃度(μM)	IL-6阻止率(%)
1	1	62.52
2	1	62.34
21	1	67.47
22	1	52.28
24	10	66.01
32	10	53.33

10

【0106】

アジュバント関節炎に対する阻止作用

化合物を、Theisen-Popp et al. に準じてラットアジュバント誘発関節炎に対するそれらの阻止作用について分析した(Agents Actions, 42, 50-55, 1994)。6-7週齢のウィスターラットを秤量し、印を付けて、群に振り分けた[関節炎が誘発されないネガティブコントロール群(非アジュバントコントロール)、ピヒクルを投与した関節炎コントロール群、試験物質を投与した関節炎群]。アジュバントによって誘発される関節炎を、*Mycobacterium butyricum*(Difco)を液体パラフィンに懸濁したものを右後脚の足底部(sub-plantar region)に投与することによって誘発した(J. Pharmacol. Exp. Ther., 284, 714, 1998)。体重、対側性脚容積を、総ての群について様々な日(0、4、14、21)に測定した。試験化合物またはピヒクルを、アジュバントの投与後に開始して経口投与し、21日間継続した。21日目に、体重および左右の両方の後肢の脚容積、脾臓および胸腺重量を測定した。更に、両後肢のX線写真を撮り、脛足根関節の完全性を評価した。後膝関節の下方の後肢を取り出し、1%ホルマリン食塩水で固定した。実験の終わりに、血漿試料を、サイトカイン、インターロイキンおよびプロスタグランジンについて分析した。胃における病変の存在または非存在も観察した。

20

30

【0107】

「時間」についての反復測定値を用いる二種類の因子(「投与」および「時間」)の分散分析を、体重および足容積についての变化率に応用した。post hoc Dunnett試験を行い、ピヒクルへの投与の効果と比較した。片側分散分析を胸腺および脾臓に応用した後、Dunnett試験を行ってピヒクルへの投与の効果と比較した。4、14および21日目の足容積における阻止率についての用量-応答曲線を、非線形最小二乗回帰を用いる4パラメーターロジスティック関数によって適合させた。ID₅₀は、ピヒクルから50%減少に相当する用量と定義し、適合させた4パラメーター方程式から内挿することによって誘導した。

40

【0108】

DTPヒト腫瘍細胞系スクリーニング

イン・ピトロでの癌スクリーニングの方法

3細胞系の1回投与による予備スクリーニングを行い、複数用量の60細胞系スクリーニングにおいて不活性な化合物大きな割合を同定した。この分析法では、384穴フォーマットと蛍光染色法を用い、合成試料の試験のためのスクリーニング能力を大きくする。

【0109】

細胞系

癌スクリーニングパネルの細胞系を、5%ウシ胎児血清および2mM L-グルタミンを含むRP

50

MI 1640培地で増殖させた。典型的なスクリーニング実験について、細胞を96穴マイクロタイタープレートに100 μ l接種する。細胞接種の後、マイクロタイタープレートを37 $^{\circ}$ Cで5% CO₂、95%空気および100%相対湿度で24時間インキュベーションした後、実験薬剤を添加する。細胞を5000個/ウェル(MCF7)、1000個/ウェル(NCI-H460)、および7500個/ウェル(SF-268)の密度で培養し、細胞系の倍加時間を変化させる。それぞれのプレートは3種類総ての細胞系、一連の希釈倍率の標準薬剤、トータル・キル・ウェル(total kill wells)および適当なコントロールを含む。プレートを標準的条件下で24時間インキュベーションした後、実験化合物または抽出物を加えた。

【 0 1 1 0 】

実験薬剤(純粋な化合物)の添加

10

実験化合物を、所望な最大試験濃度の400倍の濃度でジメチルスルホキシド(DMSO)中で可溶化し(最大最終DMSO濃度0.25%)、冷凍保存する。次に、化合物を、0.1%ゲンタマイシン硫酸塩を含む完全培地で希釈する(試験試料を100% DMSOに溶解したもの5 μ lを、完全培地565 μ lに加える)。次に、この溶液を、細胞懸濁液50 μ lを含む試験ウェルに分配し、1.00E-04Mの試験濃度を得る。

【 0 1 1 1 】

細胞系に対する活性が詳細に報告されていることを意味する2種類の標準薬剤を、それぞれの細胞系に対して試験する：NSC19893 (5-FU)およびNSC 123127 (アドリアマイシン)。

【 0 1 1 2 】

20

終点測定

化合物の添加後、プレートを標準的条件下で48時間インキュベーションし、10 μ l/ウェルのAlamar Blueを加え、プレートを更に4時間インキュベーションする。励起波長530nmと発光波長590nmを用いて、蛍光を測定する。

【 0 1 1 3 】

試験細胞増殖/コントロール(未処理)細胞増殖の比率(T/C)の計算

増殖率を、コントロールウェルに対する試験ウェルについてプレート毎に計算する。増殖率は、コントロールウェルの蛍光平均値に対する試験ウェルの蛍光の比に100を乗じたものとして表される。結果を表Vに示す。

【表 5】

表V

実施例番号	濃度(100 μ M)		
	増殖率		
	肺	胸部	CNS
	NCI-H460	MCF7	SF-268
4	0	0	3
6	0	0	12
8	1	5	6
9	0	1	1
10	0	0	0
11	0	5	2
12	0	-1	4

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 7/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 19/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 19/06	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 31/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 31/16	(2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/16	
A 6 1 P 31/22	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/22	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
C 0 7 D 239/34	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 239/42	(2006.01)	C 0 7 D 239/34	
C 0 7 D 239/48	(2006.01)	C 0 7 D 239/42	Z
		C 0 7 D 239/48	

(74)代理人 100107342

弁理士 横田 修孝

(72)発明者 シブ、クマール、アガルウォル

インド国チェンナイ、ベサント、ナガール、カラクシェトラ、コロニー、ビーチ、ロード、スミリティ、1エイ、ナンバー4

(72)発明者 ラビクマール、タディパルティ

インド国チェンナイ、ベルングディ、オーピーピー、ベルングディ、パンチャヤット、オフィス、ジャヤシュリー、フラッツ、エフ 3

(72)発明者 パワン、アガルウォル

インド国チェンナイ、ティルバンミユル、バルミキ、ナガール、ファースト、シーワード、ロード、ティー、エヌ、エイチ、ビー、フラッツ、エイチ 98/エス 2

(72)発明者 サビティリ、シバクマール

インド国チェンナイ、ベルグディ、ティルマライ、ナガール、アネックス、ファースト、メイン、ロード、プロック、ビー、プロット、55

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 国際公開第96/003385(WO, A1)
米国特許第03772288(US, A)
国際公開第01/062233(WO, A1)
国際公開第92/002513(WO, A1)
米国特許第04438117(US, A)
Takayuki Matsuda et al., Synthesis and Bioactivities of Novel Pyridazine Derivatives: Inhibitors of Interleukin-1 Beta(IL-1) Production, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2001年, Vol.11, p.2369-2372
Robert Olivera et al., A novel approach to phenanthro[9,10-d]pyrimidines via an intramolecular Stille-type biaryl coupling reaction, Tetrahedron Letters, 1998年, Vol.39, p.7155-7158
Roberto Olivera et al., The amine exchange/biaryl coupling sequence: a direct entry to the phenanthro[9,10-d]heterocyclic framework, Tetrahedron, 2002年 4月, Vol.58, No.15, p.3021-3037
J. O. Oluwadiya, The Reaction of Amines with Isoflavones. I. Formation of Phenolic Pyrimidines, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1983年, Vol.40, No.4, p.1111-1112
Walter Klose et al., Nichtsteroidale. Entzündungshemmer. 13(1). Bis-(4-methoxyphenyl)-2-arylthiopyrimidine, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1982年, Vol.19, No.5, p.1165-1167
Yoshinori Kondo et al., Studies on Pyrimidine Derivatives. XLI. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Halopyrimidines with Aryl- and Vinyltributylstannanes, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1989年, Vol.37, No.10, p.2814-2816
Akito Tanaka et al., Studies on Anti-platelet Agents. IV. A Series of 2-Substituted 4,5-Bis(4-methoxyphenyl)pyrimidines as Novel Anti-platelet Agents, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1994年, Vol.42, No.9, p.1828-1834
Takehiko Nishio et al., Novel Synthesis of 2,4-Diarylquinolines by Photochemical followed by Thermal Transformations of 1,4,6-Triarylpyrimidin-2(1H)-ones, Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1, 1983年, p.1773-1775

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 239/30
C07D 239/34
C07D 239/42
C07D 239/48
A61K 31/505
A61K 31/513
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)