

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4064818号
(P4064818)

(45) 発行日 平成20年3月19日 (2008. 3. 19)

(24) 登録日 平成20年1月11日 (2008. 1. 11)

(51) Int. Cl.

F I

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

C O 7 D 471/04 1 1 8 Z

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

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 1/04 (2006. 01)

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 11/00 (2006. 01)

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 19/02 (2006. 01)

A 6 1 P 19/02

請求項の数 42 (全 156 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-564525 (P2002-564525)
 (86) (22) 出願日 平成14年2月4日 (2002. 2. 4)
 (65) 公表番号 特表2004-525896 (P2004-525896A)
 (43) 公表日 平成16年8月26日 (2004. 8. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/001106
 (87) 国際公開番号 W02002/064594
 (87) 国際公開日 平成14年8月22日 (2002. 8. 22)
 審査請求日 平成15年10月3日 (2003. 10. 3)
 (31) 優先権主張番号 60/268, 375
 (32) 優先日 平成13年2月12日 (2001. 2. 12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/334, 654
 (32) 優先日 平成13年11月30日 (2001. 11. 30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチー４０７０バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ１２４
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100075225
 弁理士 篠田 文雄
 (72) 発明者 チェン, チエン・ジェフリー
 アメリカ合衆国、カリフォルニア 950
 51、サンタ・クララ、ジュネーブ・ドラ
 イブ 3323

最終頁に続く

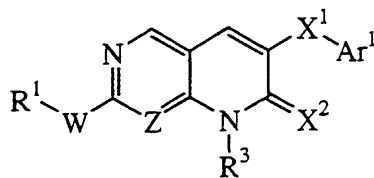
(54) 【発明の名称】 6-置換ピリド-ピリミジン類

(57) 【特許請求の範囲】

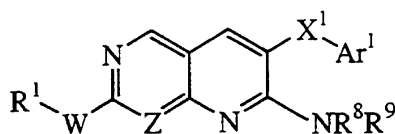
【請求項 1】

式 (I) 若しくは (II) :

【化 1】



式 I



式 II

〔式中、

Z は、N 又は C H であり；

Wは、 NR^2 であり；

X^1 は、O、 NR^4 （ここで、 R^4 は、水素又はアルキルである）、S、又は CR^5R^6 （ここで、 R^5 及び R^6 は、独立に水素又はアルキルである）であり；

X^2 は、Oであり；

Ar^1 は、アリール又はヘテロアリールであり；

R^2 は、水素、アルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアルキルカルボニル、ヘテロアルキルオキシカルボニル又は $-R^{21}-R^{22}$ （ここで、 R^{21} は、アルキレン又は $-C(=O)-$ であり、そして R^{22} は、アルキル又はアルコキシである）であり；

R^1 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル置換シクロアルキル、ヘテロ置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、 $R^{12}-SO_2-$ ヘテロシクロアミノ（ここで、 R^{12} は、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルである）、 $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ （ここで、 Y^1 及び Y^2 は、独立に、存在しないか、又はアルキレン基であり、そして R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである）、（ヘテロシクリル）（シクロアルキル）アルキル又は（ヘテロシクリル）（ヘテロアリール）アルキルであり；

R^3 は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルキレン $-C(O)-R^{31}$ （ここで、 R^{31} は、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである）、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ又は $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ （ここで、 Y^3 は、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR^{34}$ 、 $S(O)_2$ 又は $S(O)_2NR^{35}$ であり； R^{32} 、 R^{34} 及び R^{35} は、独立に水素又はアルキルであり；そして R^{33} は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル又は場合により置換されているフェニルである）又はアシルであり；そして

R^8 及び R^9 は、独立に水素、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $-C(O)-R^{81}$ （ここで、 R^{81} は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、モノ-若しくはジ-アルキルアミノ、アリールアミノ又はアリール（アルキル）アミノである）であるか、あるいは R^8 及び R^9 は、一緒に $=CR^{82}R^{83}$ （ここで、 R^{82} 及び R^{83} は、独立に水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル又は場合により置換されているフェニルである）を形成する）で示される化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項2】

Zが、N又はCHであり；

Wが、 NR^2 であり；

X^1 が、O、 NR^4 （ここで、 R^4 は、水素又はアルキルである）、S、又は CR^5R^6 （ここで、 R^5 及び R^6 は、独立に水素又はアルキルである）であり；

X^2 が、Oであり；

Ar^1 が、アリール又はヘテロアリールであり；

R^2 が、水素又はアルキルであり；

R^1 が、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル置換シクロアルキル、ヘテロ置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、 $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ （ここで、 Y^1 及び Y^2 は、独立に、存在しないか、又はアルキレン基であり、そして R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである）、（ヘテロシクリル）（シクロアルキル）アルキル又は（ヘテロシクリル）（ヘテロアリール）アルキルであり；

R^3 が、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラ
ルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルキレン - $C(O) - R^{31}$
(ここで、 R^{31} は、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルア
ミノ又はジアルキルアミノである)、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ又
は $NR^{32} - Y^3 - R^{33}$ (ここで、 Y^3 は、 $-C(O)$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR^{34}$
、 $S(O)_2$ 又は $S(O)_2NR^{35}$ であり; R^{32} 、 R^{34} 及び R^{35} は、独立に水素又はアルキ
ルであり;そして R^{33} は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、
ヘテロアルキル又は場合により置換されているフェニルである)又はアシルであり;そし
て

R^8 及び R^9 が、独立に水素、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シク
ロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $-C$
(O) - R^{81} (ここで、 R^{81} は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シ
クロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、モノ
及びジ - アルキルアミノ、アリールアミノ又はアリール(アルキル)アミノである)であ
るか、あるいは R^8 及び R^9 が、一緒に $=CR^{82}R^{83}$ (ここで、 R^{82} 及び R^{83} は、独立に水
素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル又は場合により置換されている
フェニルである)を形成する、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

Zが、Nである、請求項1又は2記載の化合物。

【請求項4】

Wが、NHである、請求項1～3のいずれか1項記載の化合物。

【請求項5】

Ar^1 が、場合により置換されているフェニルである、請求項1～4のいずれか1項記
載の化合物。

【請求項6】

X^1 が、O又は CH_2 である、請求項1～5のいずれか1項記載の化合物。

【請求項7】

X^1 が、Oである、請求項1～6のいずれか1項記載の化合物。

【請求項8】

R^1 が、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロア
ルキル置換シクロアルキル、ヘテロ置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリ
ル又はヘテロシクリルアルキルである、請求項1～7のいずれか1項記載の化合物。

【請求項9】

R^1 が、ヘテロアルキル置換シクロアルキル、ヘテロ置換シクロアルキル、ヘテロアル
キル又はヘテロシクリルである、請求項1～8のいずれか1項記載の化合物。

【請求項10】

R^1 が、ヘテロシクリルである、請求項1～9のいずれか1項記載の化合物。

【請求項11】

R^1 が、ヘテロアルキルである、請求項1～9のいずれか1項記載の化合物。

【請求項12】

R^1 が、ヒドロキシアルキルである、請求項1～11のいずれか1項記載の化合物。

【請求項13】

Ar^1 が、2 - 置換フェニル、4 - 置換フェニル又は2, 4 - ジ置換フェニルである、
請求項1～12のいずれか1項記載の化合物。

【請求項14】

Ar^1 が、2 - クロロフェニル、2 - フルオロフェニル、2 - メチルフェニル、2 - フ
ルオロ - 4 - メチルフェニル又は2, 4 - ジフルオロフェニルである、請求項1～13の
いずれか1項記載の化合物。

【請求項15】

X^2 が、Oであり、そして R^3 が、メチル、プロピル又はシクロプロピルである、請求項

10

20

30

40

50

1 ~ 14 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物。

【請求項 16】

X^2 が、O であり、そして R^3 が、メチル である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物。

【請求項 17】

R^8 が、水素であり、そして R^9 が、アルキル、アルキルスルホニル又は $-C(O)-R^{81}$ (ここで、 R^{81} は、アルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである) である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載の式 (II) の化合物。

【請求項 18】

Ar^1 が、2, 4 - ジフルオロ - フェニルであり、そして R^1 が、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルである、請求項 15 記載の化合物、即ち、6 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミノ) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8H) - オン。

【請求項 19】

Ar^1 が、2, 4 - ジフルオロ - フェニルであり、そして R^1 が、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルである、請求項 15 記載の化合物、即ち、6 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 8 - プロピル - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミノ) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8H) - オン。

【請求項 20】

Ar^1 が、2, 4 - ジフルオロ - フェニルであり、そして R^1 が、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルである、請求項 15 記載の化合物、即ち、6 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 8 - シクロプロピル - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミノ) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8H) - オン。

【請求項 21】

Ar^1 が、2, 4 - ジフルオロフェニルであり、そして R^1 が、1, 3 - ジメチル - 3 - ヒドロキシ - ブチルである、請求項 15 記載の化合物、即ち、6 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 2 - (3 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジメチル - ブチルアミノ) - 8 - メチル - 8H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン。

【請求項 22】

6 - (2, 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - (3 - ヒドロキシ - 1 (S), 3 - ジメチル - ブチルアミノ) - 8 - メチル - 8H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - オンである、請求項 21 記載の化合物。

【請求項 23】

6 - (2, 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - (3 - ヒドロキシ - 1 (R), 3 - ジメチル - ブチルアミノ) - 8 - メチル - 8H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - オンである、請求項 21 記載の化合物。

【請求項 24】

R^2 が、アシル、アルコシカルボニル、アリールオシカルボニル、ヘテロアルキルカルボニル、ヘテロアルキルオシカルボニル又は $-R^{21}-R^{22}$ (ここで、 R^{21} は、アルキレン又は $-C(=O)-$ であり、そして R^{22} は、アルキル又はアルコキシである) である、請求項 1 記載の式 (I) の化合物。

【請求項 25】

R^1 が、ヘテロアルキル又はヘテロシクリルである、請求項 24 記載の化合物。

【請求項 26】

R^1 が、ヘテロシクリルである、請求項 25 記載の化合物。

【請求項 27】

X^1 が、O であり、 X^2 が、O であり、そして R^3 が、メチルである、請求項 24 ~ 26 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 28】

10

20

30

40

50

R^2 が、アシルである、請求項25～27のいずれか1項記載の化合物。

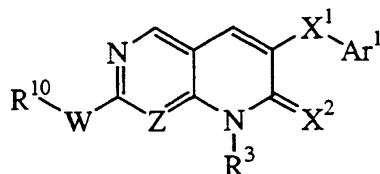
【請求項29】

Ar^1 が、2,4-ジフルオロ-フェニルであり、 R^1 が、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルであり、そして R^2 が、アセチルである、請求項24～28のいずれか1項記載の化合物。

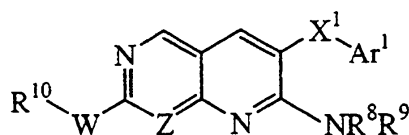
【請求項30】

式(I)又は(II)：

【化2】



式 I'



式 II'

〔式中、

Zは、N又はCHであり；

Wは、S、S(O)、S(O)₂又はOであり；

X¹は、O、NR⁴(ここで、R⁴は、水素又はアルキルである)、S、又はCR⁵R⁶(ここで、R⁵及びR⁶は、独立に水素又はアルキルである)であり；

X²は、Oであり；

Ar¹は、アリール又はヘテロアリールであり；

R¹⁰は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルであるか、あるいはR¹⁰Wは、一緒に脱離基又はヒドロキシを形成し；

R³は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルキレン-C(O)-R³¹(ここで、R³¹は、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである)、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はNR³²-Y³-R³³(ここで、Y³は、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR³⁴、S(O)₂、又はS(O)₂NR³⁵であり；R³²、R³⁴及びR³⁵は、独立に水素又はアルキルであり；そしてR³³は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル又は場合により置換されているフェニルである)又はアシルであり；そして

R⁸及びR⁹は、独立に水素、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、-C(O)-R⁸¹(ここで、R⁸¹は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、モノ-若しくはジ-アルキルアミノ、アリールアミノ又はアリール(アルキル)アミノである)であるか、あるいはR⁸及びR⁹は、一緒に=C(R⁸²)(R⁸³)(ここで、R⁸²及びR⁸³は、独立に水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル又は場合により置換されているフェニルである)を形成する)で示される化合物。

【請求項31】

必要であれば、薬学的に許容しうる賦形剤、及び1つ以上の請求項1～29のいずれか1項記載の化合物又は薬学的に許容しうるその塩を含む医薬組成物。

【請求項32】

10

20

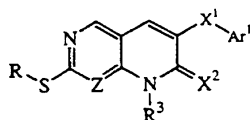
30

40

50

下記式：

【化 3】



〔式中、

Z は、N 又は CH であり；

X¹ は、O、NR⁴（ここで、R⁴ は、水素又はアルキルである）、S、又は CR⁵R⁶（ここで、R⁵ 及び R⁶ は、独立に水素又はアルキルである）であり；

X² は、O であり；

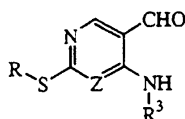
Ar¹ は、アリール又はヘテロアリールであり；

R は、アルキル又はアリールであり；

R³ は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラ
ルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アシル、アルキレン-C(O)
-R³¹（ここで、R³¹ は、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノア
ルキルアミノ又はジアルキルアミノである）、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキル
アミノ又は NR³²-Y³-R³³（ここで、Y³ は、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)
NR³⁴、S(O)₂ 又は S(O)₂NR³⁵ であり；R³²、R³⁴ 及び R³⁵ は、独立に水素又
はアルキルであり；そして R³³ は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルア
ルキル、ヘテロアルキル又は場合により置換されているフェニルである）である〕で示さ
れるスルフィド化合物の製造方法であって、

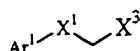
下記式：

【化 4】



で示されるアルデヒドを下記式：

【化 5】



〔式中、X³ は、-C(=O)-OR であり、そして R は、アルキルである〕で示さ
れるアリール化合物と、塩基の存在下で反応させる工程を特徴とする方法。

【請求項 33】

Z、X¹、Ar¹ 又は R³ が、請求項 1 ~ 29 のいずれか 1 項と同義である、請求項 32
記載の方法。

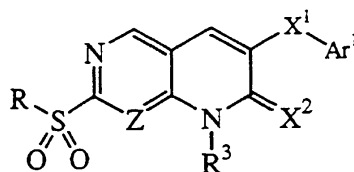
【請求項 34】

R³ が、水素である、請求項 33 記載の方法。

【請求項 35】

更に、下記式：

【化 6】



〔式中、R、Z、R³、X¹、X² 及び Ar¹ は、請求項 32 ~ 34 と同義である〕で示され
るスルホン化合物を生成させることを特徴とする、請求項 32 ~ 34 のいずれか 1 項記

10

20

30

40

50

載の方法であって、

該スルフィド化合物を、酸化条件に曝露することにより、該スルホニル化合物を生成させることを特徴とする方法。

【請求項 36】

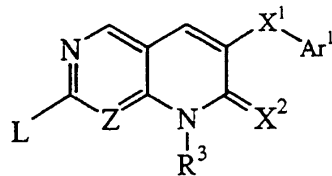
該酸化条件が、MCPBA、オキシソ（登録商標）、過ヨウ素酸又は過酸化レニウム種を含む、請求項 35 記載の方法。

【請求項 37】

請求項 1～29 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物の製造方法であって、

式 (IV)：

【化 7】



〔式中、Z、R³、X¹、X²及びAr¹は、請求項 1～29 のいずれか 1 項と同義であり；そしてLは、脱離基である〕で示される化合物を、アミン：R¹R²NH（R¹及びR²は、請求項 1～29 のいずれか 1 項のR¹及びR²と同義である）と、求核置換させる工程を特徴とする方法。

【請求項 38】

Lが、RS(O)_n-基（ここで、Rは、アルキル又はフェニル基であり、そしてnは、0～2の整数である）である、請求項 37 記載の方法。

【請求項 39】

請求項 37 記載の方法により製造される、請求項 1～29 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 40】

請求項 32～36 のいずれか 1 項記載の方法により製造される、請求項 30 記載の化合物。

【請求項 41】

p38 介在性障害（具体的には、該 p38 介在性障害は、関節炎、クローン病、過敏性腸症候群、成人呼吸窮迫症候群又は慢性閉塞性肺疾患、あるいは該 p38 介在性障害は、アルツハイマー病である）の処置用医薬の製造のための、請求項 1～29 又は 39 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 42】

p38 介在性障害（具体的には、該 p38 介在性障害は、関節炎、クローン病、過敏性腸症候群、成人呼吸窮迫症候群又は慢性閉塞性肺疾患、あるいは該 p38 介在性障害は、アルツハイマー病である）の処置のための、請求項 31 記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ピリドピリミジン類及びその誘導体に関する。詳細には、本発明は、2,6-ジ置換7-オキシ-ピリド〔2,3-d〕ピリミジン、その製造方法、これらを含む医薬製剤、及びこれらの使用方法を提供する。

【0002】

マイトジェン活性化プロテイン（MAP）キナーゼは、その基質を二重リン酸化（dual phosphorylation）によって活性化する、プロリン特異的セリン/トレオニンキナーゼの一員である。このキナーゼは、栄養及び浸透圧ストレス、UV光、増殖因子、エンドトキシン及び炎症性サイトカインを含む、種々のシグナルによって活性化される。MAPキナーゼの1つの群は、種々のアイソホーム（例えば、p38、p39、p38及びp

10

20

30

40

50

38)を含むp38キナーゼ群である。p38キナーゼは、転写因子、更には他のキナーゼのリン酸化及び活性化を担当し、そして物理及び化学ストレス、前炎症性サイトカイン並びに細菌のリポ多糖によって活性化される。

【0003】

更に重要なことに、p38リン酸化の生成物は、TNF及びIL-1を含む炎症性サイトカイン、並びにシクロオキシゲナーゼ-2の産生に介在することが証明されている。これらのサイトカインのそれぞれは、多くの病状及び症状に関係している。例えば、TNF- α は、活性化単球及びマクロファージにより主として産生されるサイトカインである。この過剰又は無秩序な産生は、慢性関節リウマチの病理発生の原因的役割を演じるものとして関わっている。更に最近、TNF産生の阻害が、炎症、炎症性腸疾患、多発性硬化症及び喘息の処置において広範な応用を持つことが証明されている。

10

【0004】

TNFはまた、HIV、インフルエンザウイルス、及びヘルペスウイルス（特に、1型単純ヘルペスウイルス(HSV-1)、2型単純ヘルペスウイルス(HSV-2)、サイトメガロウイルス(CMV)、水痘-帯状疱疹ウイルス(VZV)、エプスタイン-バーウイルス、ヒトヘルペスウイルス-6(HHV-6)、ヒトヘルペスウイルス-7(HHV-7)、ヒトヘルペスウイルス-8(HHV-8)、仮性狂犬病及び鼻気管炎ウイルスを含む)のようなウイルス感染症にも関係している。

【0005】

同様に、IL-1は、活性化単球及びマクロファージにより産生され、そして慢性関節リウマチ、発熱及び骨吸収の減少を含む、多くの病理生理学的応答において役割を演じている。

20

【0006】

更に、p38の関与は、脳卒中、アルツハイマー病、変形性関節症、肺損傷、敗血症ショック、脈管形成、皮膚炎、乾癬及びアトピー性皮膚炎に関係している（例えば、J. Exp. Opin. Ther. Patents, (2000) 10(1)を参照のこと）。

【0007】

p38キナーゼの阻害による、これらのサイトカインの阻害は、これらの病状の多くを制御、縮小及び軽減するのに有用である。

【0008】

幾つかの6-アリール-ピリド〔2,3-d〕ピリミジン-7-オン、-7-イミン及び-7-チオンは、タンパク質チロシンキナーゼ介在性細胞増殖のインヒビターとして、WO 96/34867に開示されている。他の6-アリール-ピリド〔2,3-d〕ピリミジン及びナフチリジンもまた、チロシンキナーゼのインヒビターとして、WO 96/15128に開示されている。6-アルキル-ピリド〔2,3-d〕ピリミジン-7-オンは、サイクリン依存性キナーゼのインヒビターとして、WO 98/33798に開示されている。ある種の4-アミノ-ピリドピリミジンは、ジヒドロ葉酸レダクターゼのインヒビターとして、EP 0,278,686 A1に開示されている。

30

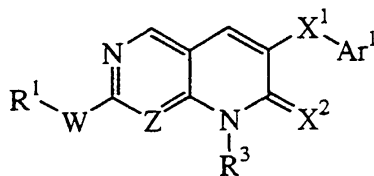
【0009】

本発明の1つの側面は、式(I)及び(II)：

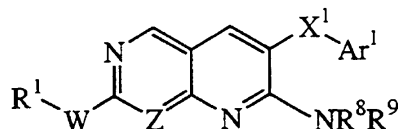
40

【0010】

【化 8】



式 I



式 II

10

【 0 0 1 1 】

〔 式中、

Z は、N 又は C H であり；

W は、N R² であり；

X¹ は、O、N R⁴（ここで、R⁴ は、水素又はアルキルである）、S、又は C R⁵ R⁶（
ここで、R⁵ 及び R⁶ は、独立に水素又はアルキルである）又は C = O であり；

20

X² は、O 又は N R⁷ であり；A r¹ は、アリール又はヘテロアリールであり；

R² は、水素、アルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、
ヘテロアルキルカルボニル、ヘテロアルキルオキシカルボニル又は - R²¹ - R²²（こ
こで、R²¹ は、アルキレン又は - C (= O) - であり、そして R²² は、アルキル又はアルコ
キシである）であり；

R¹ は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘ
テロアラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル置換シクロ
アルキル、ヘテロ置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、ヘテロシクリ
ル、ヘテロシクリルアルキル、R¹² - S O₂ - ヘテロシクロアミノ（ここで、R¹² は、ハ
ロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルである）、
- Y¹ - C (O) - Y² - R¹¹（ここで、Y¹ 及び Y² は、独立に、存在しないか、又はアルキ
レン基であり、そして R¹¹ は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ
、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである）、（ヘテロシクリル）（シ
クロアルキル）アルキル又は（ヘテロシクリル）（ヘテロアリール）アルキルであり；

30

R³ は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラ
ルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルキレン - C (O) - R³¹
（ここで、R³¹ は、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルア
ミノ又はジアルキルアミノである）、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ又
は N R³² - Y³ - R³³（ここで、Y³ は、- C (O)、- C (O) O -、- C (O) N R³⁴
、S (O)₂ 又は S (O)₂ N R³⁵ であり；R³²、R³⁴ 及び R³⁵ は、独立に水素又はアルキ
ルであり；そして R³³ は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、
ヘテロアルキル又は場合により置換されているフェニルである）又はアシルであり；

40

R⁷ は、水素又はアルキルであり；そして

R⁸ 及び R⁹ は、独立に水素、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シク
ロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、- C
(O) - R⁸¹（ここで、R⁸¹ は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シ
クロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、モノ
若しくはジ - アルキルアミノ、アリールアミノ又はアリール（アルキル）アミノである）

50

であるか、あるいは R^8 及び R^9 は、一緒に $=CR^{82}R^{83}$ （ここで、 R^{82} 及び R^{83} は、独立に水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル又は場合により置換されているフェニルである）を形成する）で示される化合物、又は薬学的に許容しうるその塩を提供する（本発明の要約）。

【0012】

本発明の別の側面は、式（I）又は（II）の化合物、及び薬学的に許容しうるその担体、希釈剤、又は賦形剤を含む、医薬処方物を提供する。

【0013】

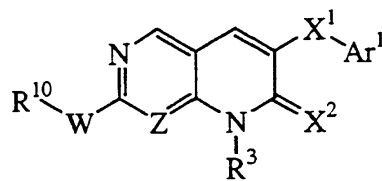
式（I）及び（II）の化合物並びにその上述の塩は、プロテインキナーゼのインヒビターであり、そしてインビボでp38に対して有効な活性を示す。これらはまた、驚くべきことに、サイクリン依存性キナーゼやチロシンキナーゼよりもp38キナーゼに対して選択的である。したがって、本発明の化合物は、TNF及びIL-1のような前炎症性サイトカインが介在する疾患の処置に使用することができる。即ち、本発明の別の側面は、p38介在性疾患又は症状の処置方法を提供するものであり、そしてこの方法では、治療上有効量の式（I）又は（II）の化合物を、このような処置を必要とする患者に投与する。

【0014】

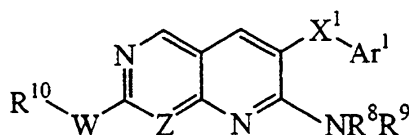
本発明の更に別の側面は、上述の化合物の製造方法、並びにそのために有用な式（I）及び（II）の中間体を提供する。

【0015】

【化9】



式 I'



式 II''

【0016】

式中、

Zは、N又はCHであり；

Wは、S、S(O)、S(O)₂又はOであり；

X¹は、O、NR⁴（ここで、R⁴は、水素又はアルキルである）、S、又はCR⁵R⁶（ここで、R⁵及びR⁶は、独立に水素又はアルキルである）又はC=Oであり；

X²は、O又はNR⁷であり；

Ar¹は、アリール又はヘテロアリールであり；

R¹⁰は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルであるか、あるいはR¹⁰Wは、一緒に脱離基又はヒドロキシを形成し；

R³は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルキレン-C(O)-R³¹（ここで、R³¹は、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである）、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はNR³²-Y³-R³³（ここで、Y³は、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR³⁴、S(O)₂、又はS(O)₂NR³⁵であり；R³²、R³⁴及びR³⁵は、独立に水素又はアルキルであり；そしてR³³は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル又は場合により置換されているフェニルである）又はアシルであり；

R^7 は、水素又はアルキルであり；そして

R^8 及び R^9 は、独立に水素、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $-C(O)-R^{81}$ （ここで、 R^{81} は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、モノ-及びジ-アルキルアミノ、アリールアミノ又はアリール（アルキル）アミノである）であるか、あるいは R^8 及び R^9 は、一緒に $=C R^{82} R^{83}$ （ここで、 R^{82} 及び R^{83} は、独立に水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル又は場合により置換されているフェニルである）を形成する。

【0017】

他に記載がなければ、明細書及び請求の範囲に使用される以下の用語は、後述の意味を有する：

「アシル」は、 $-C(O)R$ 基（ここで、 R は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニル又はフェニルアルキルである（ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、及びフェニルアルキルは、本明細書に定義されるものと同義である））、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもない。代表例は、ホルミル、アセチル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル、ベンジルカルボニルなどを含むが、これらに限定

【0018】

「アシルアミノ」は、 $-NR-C(O)R$ 基（ここで、 R は、水素又はアルキルであり、そして R は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニル又はフェニルアルキルである（ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、及びフェニルアルキルは、本明細書に定義されるものと同義である））、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもない。代表例は、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ、シクロヘキシルメチル

【0019】

「アルコキシ」は、 $-OR$ 基（ここで、 R は、本明細書に定義されるアルキルである）、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもなく、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなどであってよい。

【0020】

「アルキル」は、1～6個の炭素原子の直鎖の飽和一価炭化水素基、又は3～6個の炭素原子の分岐鎖の飽和一価炭化水素基、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもなく、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、tert-ブチル、ペンチルなどであってよい。

【0021】

「アルキレン」は、1～6個の炭素原子の直鎖の飽和二価炭化水素基、又は3～6個の炭素原子の分岐鎖の飽和二価炭化水素基、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも

10

20

30

40

50

分類できることは言うまでもなく、例えば、メチレン、エチレン、2,2-ジメチルエチレン、プロピレン、2-メチルプロピレン、ブチレン、ペンチレンなどであってよい。

【0022】

「アルキルチオ」は、-SR基（ここで、Rは、上記と同義のアルキルである）、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもなく、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオなどであってよい。

【0023】

「アリール」は、一価の単環式又は二環式芳香族炭化水素基、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもなく、そしてこれは、場合により、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、Y-C(O)-R（ここで、Yは、存在しないか、又はアルキレン基であり、そしてRは、水素、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである）、ヘテロアルキル、ヘテロアルキルオキシ、ヘテロアルキルアミノ、ハロ、ニトロ、シアノ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、ヘテロアルキルスルホニルアミノ、スルホンアミド、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、ヘテロシクリル又はヘテロシクリルアルキル、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの置換基よりなる群から選択される、1つ以上の置換基（好ましくは1個、2個又は3個の置換基）で独立に置換されている。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもない。更に具体的には、アリールという用語は、フェニル、クロロフェニル、メトキシフェニル、2-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、及びその誘導体を含むが、これらに限定されない。

【0024】

「アリールオキシ」は、-OR基（ここで、Rは、本明細書に定義されるアリールである）、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもなく、例えば、フェノキシであってよい。

【0025】

「アリールオキシカルボニル」は、R-C(=O)-基（ここで、Rは、アリールオキシである）、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもなく、例えば、フェノキシカルボニルであってよい。

【0026】

「シクロアルキル」は、3～7個の環炭素の飽和の一価環状炭化水素基、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもなく、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、4-メチル-シクロヘキシルなどであってよい。

【0027】

「シクロアルキルアルキル」は、-R^aR^b基（ここで、R^aは、アルキレン基であり、そしてR^bは、本明細書に定義されるシクロアルキル基である）、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような

10

20

30

40

50

基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもなく、例えば、シクロヘキシルメチルなどであってよい。

【0028】

「置換シクロアルキル」は、1個、2個又は3個（好ましくは1個）の環水素原子が、シアノ又は $-Y-C(O)R$ （ここで、Yは、存在しないか、又はアルキレン基であり、そしてRは、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、又は場合により置換されているフェニルである）で独立に置換されている、本明細書に定義されるシクロアルキル基、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもない。

10

【0029】

「ジアルキルアミノ」は、 $-NRR$ 基（ここで、R及びRは、独立に、本明細書に定義される、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、又はシクロアルキルアルキル基を表す）、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもない。代表例は、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジ(1-メチルエチル)アミノ、(メチル)(ヒドロキシメチル)アミノ、(シクロヘキシル)(メチル)アミノ、(シクロヘキシル)(エチル)アミノ、(シクロヘキシル)(プロピル)アミノ、(シクロヘキシルメチル)(メチル)アミノ、(シクロヘキシルメチル)(エチル)アミノなどを含むが、これらに限定されない。

20

【0030】

「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨード、好ましくはフルオロ及びクロロを意味する。

【0031】

「ハロアルキル」は、1つ以上の同一又は異なるハロ原子で置換されているアルキル、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもなく、例えば、 $-CH_2Cl$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CCl_3$ などであってよい。

30

【0032】

「ヘテロアルキル」は、ヘテロアルキル基の結合の点が、炭素原子を介することを条件として、1個、2個又は3個の水素原子が、 $-OR^a$ 、 $-N(O)_nR^bR^c$ （ここで、nは、 R^b 及び R^c が、両方とも独立にアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルであるならば、0又は1であり、そうでないならば0である）及び $-S(O)_nR^d$ （ここで、nは、0～2の整数である）よりなる群から独立に選択される置換基で置換されている、本明細書に定義されるアルキル基（ここで、 R^a は、水素、アシル、アルコキシカルボニル、アルキル、シクロアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり； R^b 及び R^c は、相互に独立に、水素、アシル、アルコキシカルボニル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、モノ-若しくはジ-アルキルアミノスルホニル、アミノアルキル、モノ-若しくはジ-アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキルスルホニル又はアルコキシアルキルスルホニルであり；そしてnが、0であるとき、 R^d は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル又は場合により置換されているフェニルであり、そしてnが、1又は2であるとき、 R^d は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、場合により置換されているフェニル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、又はジアルキルアミノである）、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも

40

50

分類できることは言うまでもない。代表例は、2 - ヒドロキシエチル、3 - ヒドロキシプロピル、2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチルエチル、2 , 3 - ジヒドロキシプロピル、1 - ヒドロキシメチルエチル、3 - ヒドロキシブチル、2 , 3 - ジヒドロキシブチル、2 - ヒドロキシ - 1 - メチルプロピル、2 - アミノエチル、3 - アミノプロピル、2 - メチルスルホニルエチル、アミノスルホニルメチル、アミノスルホニルエチル、アミノスルホニルプロピル、メチルアミノスルホニルメチル、メチルアミノスルホニルエチル、メチルアミノスルホニルプロピルなどを含むが、これらに限定されない。

【 0 0 3 3 】

「ヘテロアルキルカルボニル」は、 $R_a - C(=O)$ 基（ここで、 R_a は、ヘテロアルキル基である）、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第 1 若しくは第 2 の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもない。代表例は、アセチルオキシメチルカルボニル、アミノメチルカルボニル、4 - アセチルオキシ - 2 , 2 - ジメチル - ブタン - 2 - オイル、2 - アミノ - 4 - メチル - ペンタン - 2 - オイルなどを含むが、これらに限定されない。

【 0 0 3 4 】

「ヘテロアルキルオキシ」は、 $R_a - O -$ 基（ここで、 R_a は、ヘテロアルキル基である）、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第 1 若しくは第 2 の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもない。代表例は、 $Me - C(=O) - O - CH_2 - O -$ などを含む。

【 0 0 3 5 】

「ヘテロアルキルオキシカルボニル」は、 $R_a - C(=O)$ 基（ここで、 R_a は、ヘテロアルキルオキシ基である）、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第 1 若しくは第 2 の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもない。代表例は、1 - アセチルオキシ - メトキシカルボニル ($Me - C(=O) - O - CH_2 - O - C(=O) -$) などを含む。

【 0 0 3 6 】

「ヘテロアリール」は、ヘテロアリール基の結合点が、芳香環上にあることを条件として、N、O、又は S から選択される 1 個、2 個、又は 3 個の環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子が C である、少なくとも 1 個の芳香環を有する、5 ~ 12 個の環原子の一価の単環式又は二環式基、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第 1 若しくは第 2 の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもない。このヘテロアリール環は、場合により、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ニトロ又はシアノ、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの置換基から選択される、1 個以上の置換基、好ましくは 1 個又は 2 個の置換基で独立に置換されている。これらの基は、第 1 若しくは第 2 の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもない。更に具体的には、ヘテロアリールという用語は、ピリジル、フラニル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、ピラゾリル、ピリミジニル、ベンゾフラニル、テトラヒドロベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾオキサゾリル、キノリル、テトラヒドロキノリル、イソキノリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル又はベンゾチエニル、イミダゾ〔1 , 2 - a〕 - ピリジニル、イミダゾ〔2 , 1 - b〕チアゾリル、及びこれらの誘導体を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 3 7 】

「ヘテロアラルキル」は、 $- R^a R^b$ 基（ここで、 R^a は、アルキレン基であり、そして

10

20

30

40

50

R^b は、本明細書に定義されるヘテロアリール基である)、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもなく、例えば、ピリジン-3-イルメチル、イミダゾリルエチル、ピリジニルエチル、3-(ベンゾフラン-2-イル)プロピルなどであってよい。

【0038】

「ヘテロアルキル置換シクロアルキル」は、ヘテロアルキル基が、炭素-炭素結合を介してシクロアルキル基に結合していることを条件として、シクロアルキル基中の1個、2個又は3個の水素原子が、ヘテロアルキル基で置換されている、本明細書に定義されるシクロアルキル基、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもない。代表例は、1-ヒドロキシメチルシクロペンチル、2-ヒドロキシメチルシクロヘキシルなどを含むが、これらに限定されない。

【0039】

「ヘテロ置換シクロアルキル」は、シクロアルキル基中の1個、2個又は3個の水素原子が、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、オキソ($C=O$)、イミノ、ヒドロキシイミノ($=NOH$)、 $NR^dSO_2R^d$ (ここで、 R は、水素又はアルキルであり、そして R^d は、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである)、 $-X-Y-C(O)R$ (ここで、 X は、 O 又は NR であり、 Y は、アルキレンであるか又は存在せず、 R は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、又は場合により置換されているフェニルであり、そして R は、 H 又はアルキルである)、又は $-S(O)_nR$ (ここで、 n は、0~2の整数である)(ただし、 n が、0であるとき、 R は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、場合により置換されているフェニル又はチエニルであり、そして n が、1又は2であるとき、 R は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、場合により置換されているフェニル、チエニル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである)よりなる群から独立に選択される置換基で置換されている、本明細書に定義されるシクロアルキル基、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもない。代表例は、2-、3-、又は4-ヒドロキシシクロヘキシル、2-、3-、又は4-アミノシクロヘキシル、2-、3-、又は4-メタンスルホンアミド-シクロヘキシルなど(好ましくは4-ヒドロキシシクロヘキシル、2-アミノシクロヘキシル又は4-メタンスルホンアミド-シクロヘキシル)を含むが、これらに限定されない。

【0040】

「ヘテロ置換シクロアルキル-アルキル」は、 R^aR^b -基(ここで、 R^a は、ヘテロ置換シクロアルキル基であり、そして R^b は、アルキレン基である)、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもない。

【0041】

「ヘテロシクロアミノ」は、1個の環原子が、 N であり、そして残りの環原子が、 C である、4~8個の環原子の飽和の一価環状基、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもない。代表例は、ピペリジン及びピロリジンを含む。

【 0 0 4 2 】

「ヘテロシクリル」は、1個又は2個の環原子が、N、O、又は $S(O)_n$ （ここで、 n は、0～2の整数である）から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子が、Cである（ここで、1個又は2個のC原子は、場合によりカルボニル基により置換されていてもよい）、3～8個の環原子の飽和又は不飽和の非芳香環基、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもない。このヘテロシクリル環は、場合により、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、シアノアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アラキル、 $-(X)_n-C(O)R$ （ここで、 X は、O又はNRであり、 n は、0又は1であり、 R は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ（ n が、0であるとき）、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、又は場合により置換されているフェニルであり、そして R は、H又はアルキルである）、 $-アルキレン-C(O)R^a$ （ここで、 R^a は、アルキル、OR又はNRであり、そして R は、水素、アルキル又はハロアルキルであり、そして R 及び R は、独立に水素又はアルキルである）、又は $-S(O)_nR$ （ここで、 n は、0～2の整数である）（ただし、 n が、0であるとき、 R は、水素、アルキル、シクロアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり、そして n が、1又は2であるとき、 R は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はヘテロアルキルである）、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの置換基から選択される、1個、2個、又は3個の置換基で独立に置換されていてもよい。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもない。更に具体的には、ヘテロシクリルという用語は、テトラヒドロピラニル、ピペリジノ、N-メチルピペリジン-3-イル、ピペラジノ、N-メチルピロリジン-3-イル、3-ピロリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオモルホリノ-1-オキシド、チオモルホリノ-1,1-ジオキシド、4-(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-2H-チオピラニル)、ピロリニル、イミダゾリニル、N-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル、及びこれらの誘導体、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を含むが、これらに限定されない。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもない。

【 0 0 4 3 】

「ヘテロシクリルアルキル」は、 $-R^aR^b$ 基（ここで、 R^a は、アルキレン基であり、そして R^b は、上記と同義のヘテロシクリル基である）、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもなく、例えば、テトラヒドロピラン-2-イルメチル、2-又は3-ピペリジニルメチル、3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)プロピルなどであってよい。

【 0 0 4 4 】

「(ヘテロシクリル)(シクロアルキル)アルキル」は、2個の水素原子が、ヘテロシクリル基及びシクロアルキル基で置換されている、アルキル基、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもない。

【 0 0 4 5 】

「(ヘテロシクリル)(ヘテロアリール)アルキル」は、2個の水素原子が、ヘテロシクリル基及びヘテロアリール基で置換されているアルキル基、あるいは更に具体的には、

添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもない。「ヘテロシクリルスピロシクロアルキル」は、ヘテロシクリルスピロシクロアルキル基の結合の点が、シクロアルキル環を介することを条件として、各環が5～8個の環原子を有し、2つの環が1個の炭素原子だけを共有している、シクロアルキル環とヘテロ環よりなる、スピロ基を意味する。このスピロ基は、シクロアルキル基の同じ炭素原子からの2個の水素原子が、本明細書に定義されるヘテロシクリル基、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基で置換されるときに、形成される。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもなく、そして場合により、アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、又はオキソ、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基で置換されていてもよい。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもない。例は、例えば、1,4-ジオキサスピロ〔4.5〕デカン-8-イル、1,3-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-8-イル、2,4-ジオン-1,3-ジアザ-スピロ〔4.5〕デカン-8-イル、1,5-ジオキサ-スピロ〔5.5〕ウンデカン-9-イル、(3-ヒドロキシメチル-3-メチル)-1,5-ジオキサ-スピロ〔5.5〕ウンデカン-9-イルなどを含むが、これらに限定されない。

【0046】

「ヒドロキシアルキル」は、1個以上、好ましくは、1個、2個又は3個のヒドロキシ基で置換されている(ただし、同じ炭素原子は、2個以上のヒドロキシ基を持たない)、本明細書に定義されるアルキル基、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもない。代表例は、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル、2,3-ジヒドロキシブチル、3,4-ジヒドロキシブチル及び2-(ヒドロキシメチル)-3-ヒドロキシ-プロピル(好ましくは、2-ヒドロキシエチル、2,3-ジヒドロキシプロピル及び1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル)を含むが、これらに限定されない。したがって、本明細書において使用されるとき、「ヒドロキシアルキル」という用語は、ヘテロアルキル基の部分集合を定義するために使用される。

【0047】

「脱離基」は、有機合成化学において従来からこれに関連している意味、即ち、求核試薬により置換することができる原子又は基であり、ハロ(クロロ、ブロモ、及びヨードなど)、アルカンスルホニルオキシ、アレーンスルホニルオキシ、アルキルカルボニルオキシ(例えば、アセトキシ)、アリアルカルボニルオキシ、メシルオキシ、トシルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、アリアルオキシ(例えば、2,4-ジニトロフェノキシ)、メトキシ、N,O-ジメチルヒドロキシアミノなど(好ましくは、本明細書に具体的に例示される、このような基)を含む。

【0048】

「モノアルキルアミノ」は、-NHR基(ここで、Rは、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、又は上記と同義のシクロアルキルアルキル基である)、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもなく、例えば、メチルアミノ、(1-メチルエチル)アミノ、ヒドロキシメチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、シクロヘキシルメチルアミノ、シクロヘキシルエチルアミノなどであってよい。

【 0 0 4 9 】

「場合により置換されているフェニル」は、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、アミノ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、及びアシルよりなる群から選択される、1個以上の置換基、好ましくは1個又は2個の置換基で独立に場合により置換されているフェニル環、あるいは更に具体的には、添付の表に列挙されるか、又は実施例に記載される特定の化合物のこれらの基を意味する。これらの基は、第1若しくは第2の優先権出願又は両方の優先権出願のこのような基だけを包含する群にも分類できることは言うまでもない。

【 0 0 5 0 】

「薬学的に許容しうる賦形剤」は、一般に安全で、非毒性かつ生物学的にも他の意味でも有害でない、医薬組成物を調製するのに有用である賦形剤を意味し、そして獣医学的使用、更にはヒトにおける医薬としての使用に耐えられる賦形剤を含む。本明細書及び請求の範囲において使用されるとき「薬学的に許容しうる賦形剤」は、1つの、及び2つ以上のこのような賦形剤を含む。

【 0 0 5 1 】

化合物の「薬学的に許容しうる塩」は、薬学的に許容しうるものであり、かつ親化合物の望ましい薬理学的活性を有する塩を意味する。このような塩は、(1)塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などのような無機酸と共に形成されるか；又は酢酸、プロピオン酸、ヘキサノ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、ショウノウスルホン酸、4-メチルピシクロ〔2.2.2〕-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第3級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などのような有機酸と共に形成される、酸付加塩；あるいは(2)親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン、若しくはアルミニウムイオンにより置換されるか；又はエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどのような有機塩基と配位結合するときに形成される塩を含む。

【 0 0 5 2 】

「プロ-ドラッグ」及び「プロドラッグ」という用語は、本明細書では互換的に使用され、そしてこのようなプロドラッグが哺乳動物対象に投与されると、インビボで式(I)又は(II)の活性な親薬物を放出する、任意の化合物を意味する。式(I)又は(II)の化合物のプロドラッグは、式(I)又は(II)の化合物中に存在する1個以上の官能基を(その修飾が、インビボで開裂して親化合物を放出できるように)修飾することにより調製される。プロドラッグは、式(I)又は(II)の化合物中のヒドロキシ、アミノ、スルフヒドリル、カルボキシ又はカルボニル基が、任意の基(インビボで開裂して、それぞれ遊離のヒドロキシル、アミノ、又はスルフヒドリル基を再生させる)に結合されている、式(I)又は(II)の化合物を含む。プロドラッグの例は、特に限定されないが、式(I)又は(II)の化合物中の、ヒドロキシ官能基のエステル類(例えば、酢酸、ジアルキルアミノ酢酸、ギ酸、リン酸、硫酸、及び安息香酸誘導体)、及びカルバマート類(例えば、N,N-ジメチルアミノカルボニル)；カルボキシル官能基のエステル群(例えば、エチルエステル類、モルホリノエタノールエステル類)；アミノ官能基のN-アシル誘導体(例えば、N-アセチル)、N-マンニヒ(Mannich)塩基、シッフ(Schiff)塩基及びエナミノン類；ケトン及びアルデヒド官能基のオキシム類、アセタール類、ケタール類及びエノールエステル類などを含む(Bundegaard, H. "Design of Prodrugs", p1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985)を参照のこと)。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 3 】

「保護基」は、分子中の反応基に結合すると、その反応性をマスキングするか、減少させるか又は妨げる、原子の群を意味する。保護基の例は、T.W. Green and P.G. Futs, Protective Groups in Organic Chemistry, (Wiley, 2nd ed., 1991)及びHarrison and Harrison et al., Compendium of Synthetic Methods, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996)に見い出すことができる。代表的アミノ保護基は、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジロキシカルボニル (CBZ)、tert - ブトキシカルボニル (Boc)、トリメチルシリル (TMS)、2 - トリメチルシリル - エタンスルホニル (SESS)、トリチル及び置換トリチル基、アリロキシカルボニル、9 - フルオレニルメチロキシカルボニル (FMOC)、ニトロ - ベラトリロキシカルボニル (NVOC) などを含む。代表的ヒドロキシ保護基は、ベンジルのような、ヒドロキシ基が、アシル化又はアルキル化されているもの、及びトリチルエーテル類、更には、アルキルエーテル類、テトラヒドロピラニルエーテル類、トリアルキルシリルエーテル類及びアリルエーテル類を含む。

10

【 0 0 5 4 】

疾患の「処置をする」又は「処置」は、(1) 疾患を防ぐこと、即ち、疾患に曝露されているか、又は疾患の素因を与えられているが、未だ罹患していないか、又は疾患の症候を示していない哺乳動物において、疾患の臨床症候を発症させないこと；(2) 疾患を阻害すること、即ち、疾患又はその臨床症候の発症を阻止又は縮小すること；あるいは(3) 疾患を軽減すること、即ち、疾患又はその臨床症候を緩解させることを含む。

20

【 0 0 5 5 】

「治療上有効量」は、疾患を処置するために哺乳動物に投与するとき、このような疾患の処置を果たすのに充分である、化合物の量を意味する。「治療上有効量」は、化合物、疾患とその重篤度、及び処置すべき哺乳動物の年齢、体重などに応じて変化する。

【 0 0 5 6 】

本説明中の構造式の図面において、「N」が、構造の残りの部分への1つ又は2つの結合と共に示されるのみであり、あるいは「O」が、構造の残りの部分への1つの結合と共に示されるのみである場合、当業者であれば、「N」の場合にはそれぞれ2個又は1個の「H」原子、そして「O」の場合には1個の「H」原子が式中に存在するが、構造を描写するために使用されるコンピュータプログラム、例えば、ISISドローでは示されていないことを理解できよう。したがって「-N」は、「-NH₂」を表し、「-N-」は、「-NH-」を表し、そして「-O」は、「-OH」を表す。

30

【 0 0 5 7 】

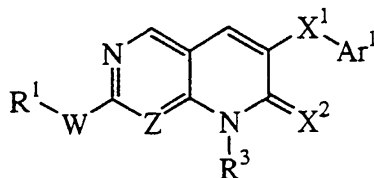
最も広範な本発明の説明が発明の要約に記述されているが、特定の側面は、以下に記述される。

【 0 0 5 8 】

本発明の1つの側面は、式(I)：

【 0 0 5 9 】

【 化 1 0 】



式 I

40

【 0 0 6 0 】

〔式中、R¹、R³、W、Z、X¹及びAr¹は、発明の要約における上記と同義である〕で示される化合物を提供する。

【 0 0 6 1 】

50

好ましくは、Wは、 NR^2 、更に好ましくはNHである。

【0062】

好ましくは、Zは、Nである。

【0063】

好ましくは、 X^1 は、O又は CH_2 、更に好ましくはOである。

【0064】

好ましくは、 Ar^1 は、場合により置換されているフェニル、場合により置換されているフリル又は場合により置換されているチエニルである。更に好ましくは、 Ar^1 は、場合により置換されているフェニル、特に2-置換、4-置換又は2, 4-ジ置換フェニルである。更になお好ましくは、 Ar^1 は、モノハロ置換フェニル（例えば、2-クロロフェニル、2-フルオロフェニル又は4-フルオロフェニル）、モノアルキルフェニル（例えば、2-メチルフェニル）、ジハロ置換フェニル（例えば、2, 4-ジフルオロフェニル）、ジアルキルフェニル（例えば、2, 4-ジメチルフェニル又は2, 6-ジメチルフェニル）、2, 4-ジ置換フェニル（例えば、4-フルオロ-2-メチルフェニル、2-フルオロ-4-メチルフェニル）、即ち、好ましくはまたモノハロ-及びモノアルキル置換フェニルである。

【0065】

好ましくは、 R^1 は、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル置換シクロアルキル、ヘテロ置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリルアルキルである。更に好ましくは、 R^1 は、ヘテロアルキル置換シクロアルキル、ヘテロ置換シクロアルキル、ヘテロアルキル又はヘテロシクリルである。ヘテロアルキル R^1 の特に好ましい例は、ヒドロキシアルキル、例えば、（1-ヒドロキシ-2-メチル）-プロパ-2-イル、1-ヒドロキシ-ペンタン-2-イル、（S）-2-ヒドロキシ-1, 2-ジメチル-プロピル、（R）-2-ヒドロキシ-1, 2-ジメチル-プロピル、（S）-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル、1-ヒドロキシメチル-シクロペンタン-1-イル及び2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル又は1, 3-ジメチル-3-ヒドロキシ-ブチル、そして更に特定すると、3-ヒドロキシ-1（R）-3-ジメチルブチル又は3-ヒドロキシ-1（S）-3-ジメチルブチル、あるいは添付の表又は特定の実施例に列挙される特定の実施例のこれらの基である。ヘテロシクリル R^1 の特に好ましい例は、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル及び1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル、あるいは添付の表又は特定の実施例に列挙される特定の実施例のこれらの基である。 R^1 の特定の例は、4-ヒドロキシシクロヘキシル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、1-（メチルスルホニル）ピペリジン-4-イル、シクロペンチル、（S）-（2-ヒドロキシ-1, 2-ジメチル）プロピル、2, 2-ジエトキシエチル、2, 2-ジメトキシエチル、3-ヒドロキシピリジン-2-イル、（S）-（1-ヒドロキシメチル-2-メチル）プロピル、4-（2-（N, N-ジエチルアミノ）エトキシ）フェニル、ベンジル、フェニル、ブチル、ドデシル、2-ヒドロキシエチル、3-メチルブチル、2-メチルプロピル、（2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル）エチル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、ヘキシル、ピリジン-2-イル、2-モルホリノエチル、2-（ピペリジン-1-イル）エチル、シクロヘキシルメチル、1-（ヒドロキシメチル）ブチル、4-フルオロフェニル、シクロプロピルメチル、2-メトキシエチル、3-（N, N-ジメチルアミノ）プロピル、イソプロピル、メチル、2-モルホリノ-2-（ピリジン-4-イル）エチル、3-フリルメチル、1-オキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル、1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル、1-フェニルプロピル、フェネチル、4-（2-ヒドロキシエチル）フェニル、3-（4-メチルピペラジン-1-イル）プロピル、4-ヒドロキシブチル、3-モルホリノプロピル、3-（2-ピロリジノン-1-イル）プロピル、2-アセトアミドエチル、2-（ピリジン-2-イル）エチル、ペンチル、2-（N, N-ジメチルアミノ）エチル、2-（ピロリジン-1-イル）エチル、3-（ピロリジン-1-イル）

10

20

30

40

50

プロピル、エチル、5 - メチルピリジン - 2 - イル、プロピル、メチル、シクロプロピル、(1 - ヒドロキシメチル - 3 - メチルチオ) プロピル、(1 - ヒドロキシメチル) シクロペンチル、1 , 1 - ジメチルプロピル、3 - エトキシ - 3 - オキソ - プロピル、(1 - (ピペリジン - 1 - イル) シクロヘキシル) メチル、3 - メトキシプロピル、シクロブチル、1 - (オキソ - エトキシメチル) ピペリジン - 4 - イル、4 - メトキシシクロヘキシル、2 - シクロヘキシルエチル、(2 - メチルチアゾール - 5 - イル) メチル、イミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール - 6 - イルメチル、水素、4 - フェニルブチル、2 - (4 - アミノフェニル) エチル、ピリジン - 3 - イル、テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル及び (1 - ヒドロキシメチル) ブチル、あるいは添付の表又は特定の実施例に列挙される特定の実施例のこれらの基を含む。

10

【 0 0 6 6 】

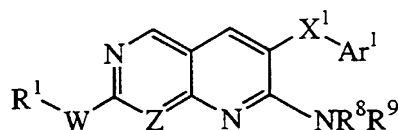
好ましくは、 R^3 は、アルキル、アリール、シクロアルキル又はヘテロアルキル、更に好ましくはアルキル又はシクロアルキル、そしていっそう好ましくはメチル若しくは更にプロピル又はシクロプロピルである。

【 0 0 6 7 】

本発明の別の側面は、式 (II) :

【 0 0 6 8 】

【 化 1 1 】



式 II

20

【 0 0 6 9 】

[式中、

Z は、N 又は C H であり ;

W は、 NR^2 であり ;

X^1 は、O、 NR^4 (ここで、 R^4 は、水素又はアルキルである)、S、又は CR^5R^6 (ここで、 R^5 及び R^6 は、独立に水素又はアルキルである) 又は $C=O$ であり ;

30

Ar^1 は、アリール又はヘテロアリールであり ;

R^1 は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル置換シクロアルキル、ヘテロ置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、 $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (ここで、 Y^1 及び Y^2 は、独立に、存在しないか、又はアルキレン基であり、そして R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである)、(ヘテロシクリル) (シクロアルキル) アルキル又は (ヘテロシクリル) (ヘテロアリール) アルキルであり ;

R^2 は、水素又はアルキルであり ;

R^7 は、水素又はアルキルであり ; そして

40

R^8 及び R^9 は、独立に水素、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $-C(O)-R^{81}$ (ここで、 R^{81} は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、モノ - 及びジ - アルキルアミノ、アリールアミノ又はアリール (アルキル) アミノである) である) で示される化合物又は薬学的に許容しうるその塩を提供する。ここで、 R^1 、 R^3 、W、Z、 X^1 及び Ar^1 は、上記と同義である。

【 0 0 7 0 】

好ましくは、W は、 NR^2 、更に好ましくは NH である。

【 0 0 7 1 】

50

好ましくは、Zは、Nである。

【0072】

好ましくは、X¹は、O又はCH₂、更に好ましくはOである。

【0073】

好ましくは、Ar¹は、場合により置換されているフェニル、場合により置換されているフリル又は場合により置換されているチエニルである。更に好ましくは、Ar¹は、場合により置換されているフェニル、特に2-置換、4-置換又は2,4-ジ置換フェニルである。更になお好ましくは、Ar¹は、モノハロ置換フェニル（例えば、2-クロロフェニル、2-フルオロフェニル又は4-フルオロフェニル）、モノアルキルフェニル（例えば、2-メチルフェニル）、ジハロ置換フェニル（例えば、2,4-ジフルオロフェニル）、ジアルキルフェニル（例えば、2,4-ジメチルフェニル又は2,6-ジメチルフェニル）、2,4-ジ置換フェニル（例えば、4-フルオロ-2-メチルフェニル、2-フルオロ-4-メチルフェニル）、即ち、好ましくはまたモノハロ-及びモノアルキル置換フェニルである。

【0074】

好ましくは、R¹は、アリアル、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル置換シクロアルキル、ヘテロ置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリルアルキルである。更に好ましくは、R¹は、ヘテロアルキル置換シクロアルキル、ヘテロ置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、又はヘテロシクリルである。R¹の特定の例は、4-ヒドロキシシクロヘキシル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル、シクロペンチル、(S)-(2-ヒドロキシ-1,2-ジメチル)プロピル、2,2-ジエトキシエチル、2,2-ジメトキシエチル、3-ヒドロキシピリジン-2-イル、(S)-(1-ヒドロキシメチル-2-メチル)プロピル、4-(2-(N,N-ジエチルアミノ)エトキシ)フェニル、ベンジル、フェニル、ブチル、ドデシル、2-ヒドロキシエチル、3-メチルブチル、2-メチルプロピル、(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル)エチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、ヘキシル、ピリジン-2-イル、2-モルホリノエチル、2-(ピペリジン-1-イル)エチル、シクロヘキシルメチル、1-(ヒドロキシメチル)ブチル、4-フルオロフェニル、シクロプロピルメチル、2-メトキシエチル、3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル、イソプロピル、メチル、2-モルホリノ-2-(ピリジン-4-イル)エチル、3-フリルメチル、1-オキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル、1-フェニルプロピル、1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル、フェネチル、4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル、4-ヒドロキシブチル、3-モルホリノプロピル、3-(2-ピロリジノン-1-イル)プロピル、2-アセトアミドエチル、2-(ピリジン-2-イル)エチル、ペンチル、2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル、2-(ピロリジン-1-イル)エチル、3-(ピロリジン-1-イル)プロピル、エチル、5-メチルピリジン-2-イル、プロピル、メチル、シクロプロピル、(1-ヒドロキシメチル-3-メチルチオ)プロピル、(1-ヒドロキシメチル)シクロペンチル、1,1-ジメチルプロピル、3-エトキシ-3-オキソ-プロピル、(1-(ピペリジン-1-イル)シクロヘキシル)メチル、3-メトキシプロピル、シクロブチル、1-(オキソ-エトキシメチル)ピペリジン-4-イル、4-メトキシシクロヘキシル、2-シクロヘキシルエチル、(2-メチルチアゾール-5-イル)メチル、イミダゾ〔2,1-b〕チアゾール-6-イルメチル、水素、4-フェニルブチル、2-(4-アミノフェニル)エチル、ピリジン-3-イル、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル及び(1-ヒドロキシメチル)ブチルを含む。

【0075】

好ましくは、R⁸及びR⁹は、独立に水素、アルキルスルホニル又は-C(O)-R⁸¹（ここで、R⁸¹は、モノアルキルアミノである）である。

【0076】

10

20

30

40

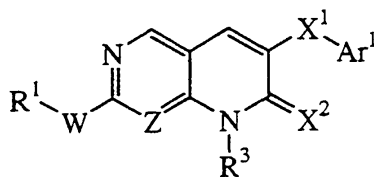
50

本発明の更に別の好ましい実施態様は、以下のとおりである：

(i) 式 (I) 若しくは (II) ；

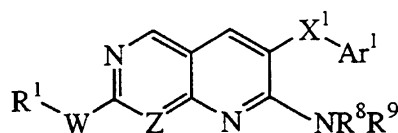
【 0 0 7 7 】

【 化 1 2 】



式 I

10



式 II

【 0 0 7 8 】

〔 式中、

Z は、N 又は CH であり；

W は、NR² であり；

X¹ は、O、NR⁴ (ここで、R⁴ は、水素又はアルキルである)、S、又は CR⁵R⁶ (ここで、R⁵ 及び R⁶ は、独立に水素又はアルキルである) 又は C=O であり；

X² は、O 又は NR⁷ であり；

Ar¹ は、アリール又はヘテロアリールであり；

R² は、水素、アルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアルキルカルボニル、ヘテロアルキルオキシカルボニル又は -R²¹-R²² (ここで、R²¹ は、アルキレン又は -C(=O)- であり、そして R²² は、アルキル又はアルコキシである) であり；

R¹ は、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル置換シクロアルキル、ヘテロ置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、R¹²-SO₂-ヘテロシクロアミノ (ここで、R¹² は、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキルである)、-Y¹-C(O)-Y²-R¹¹ (ここで、Y¹ 及び Y² は、独立に、存在しないか、又はアルキレン基であり、そして R¹¹ は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである)、(ヘテロシクリル) (シクロアルキル) アルキル又は (ヘテロシクリル) (ヘテロアリール) アルキルであり；

R³ は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルキレン-C(O)-R³¹ (ここで、R³¹ は、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである)、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ又は NR³²-Y³-R³³ (ここで、Y³ は、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR³⁴、S(O)₂ 又は S(O)₂NR³⁵ であり；R³²、R³⁴ 及び R³⁵ は、独立に水素又はアルキルであり；そして R³³ は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル又は場合により置換されているフェニルである) 又はアシルであり；

R⁷ は、水素又はアルキルであり；そして

R⁸ 及び R⁹ は、独立に水素、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、-C

20

30

40

50

(O) - R⁸¹ (ここで、R⁸¹は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、モノ - 若しくはジ - アルキルアミノ、アリールアミノ又はアリール(アルキル)アミノである) であるか、あるいはR⁸及びR⁹は、一緒に = C R⁸² R⁸³ (ここで、R⁸²及びR⁸³は、独立に水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル又は場合により置換されているフェニルである) を形成する) で示される化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

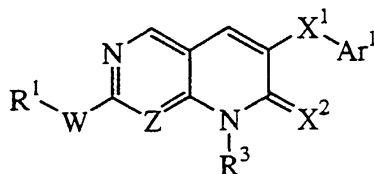
【0079】

(ii) 式(I) 若しくは(II) :

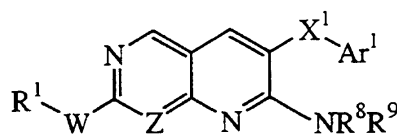
【0080】

【化13】

10



式 I



式 II

20

【0081】

[式中、

Z は、N 又は CH であり ;

W は、NR² であり ;

X¹ は、O、NR⁴ (ここで、R⁴ は、水素又はアルキルである)、S、又は CR⁵ R⁶ (ここで、R⁵ 及び R⁶ は、独立に水素である) であり ;

30

X² は、O であり ;

Ar¹ は、アリールであり ;

R² は、水素、アルキル、アシルであり ;

R¹ は、水素、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル置換シクロアルキル、ヘテロ置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、R¹² - SO₂ - ヘテロシクロアミノ (ここで、R¹² は、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールである)、- Y¹ - C(O) - Y² - R¹¹ (ここで、Y¹ 及び Y² は、独立に、存在しないか、又はアルキレン基であり、そして R¹¹ は、アルコキシである)、(ヘテロシクリル) (シクロアルキル) アルキル又は (ヘテロシクリル) (ヘテロアリール) アルキルであり ;

40

R³ は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノであり ; そして

R⁸ 及び R⁹ は、独立に水素、アルキルスルホニル、- C(O) - R⁸¹ (ここで、R⁸¹ は、モノ - アルキルアミノである) である) で示される、(i) に特定された化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

【0082】

(iii) Z が、N 又は CH であり ;

W が、NR² 又は O であり ;

X¹ が、O、NR⁴ (ここで、R⁴ は、水素又はアルキルである)、S、又は CR⁵ R⁶ (

50

ここで、 R^5 及び R^6 は、独立に水素又はアルキルである)又は $C=O$ であり;

X^2 が、 O 又は NR^7 であり;

Ar^1 が、アリール又はヘテロアリールであり;

R^2 が、水素又はアルキルであり;

R^1 が、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル置換シクロアルキル、ヘテロ置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、 $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (ここで、 Y^1 及び Y^2 は、独立に、存在しないか、又はアルキレン基であり、そして R^{11} は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである)、(ヘテロシクリル)(シクロアルキル)アルキル又は(ヘテロシクリル)(ヘテロアリール)アルキルであり;

R^3 が、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルキレン $-C(O)-R^{31}$ (ここで、 R^{31} は、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである)、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ又は $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (ここで、 Y^3 は、 $-C(O)$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR^{34}$ 、 $S(O)_2$ 又は $S(O)_2NR^{35}$ であり; R^{32} 、 R^{34} 及び R^{35} は、独立に水素又はアルキルであり;そして R^{33} は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル又は場合により置換されているフェニルである)又はアシルであり;

R^7 が、水素又はアルキルであり;そして

R^8 及び R^9 が、独立に水素、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $-C(O)-R^{81}$ (ここで、 R^{81} は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、モノ-若しくはジ-アルキルアミノ、アリールアミノ又はアリール(アルキル)アミノである)であるか、あるいは R^8 及び R^9 が、一緒に $=C(R^{82})R^{83}$ (ここで、 R^{82} 及び R^{83} は、独立に水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル又は場合により置換されているフェニルである)を形成する、(i)に特定された化合物。

【0083】

(iv) Ar^1 が、アリールではなく、ヘテロアリールである、(ii)に特定された化合物。

【0084】

(v) Z が、 N であり;

W は、 NR^2 であり;

X^1 が、 O 、 S 、又は $C(R^5)R^6$ (ここで、 R^5 及び R^6 は、独立に水素である)であり;

X^2 が、 O であり;

Ar^1 が、アリールであり;

R^2 が、水素又はアルキルであり;

R^1 が、水素、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル置換シクロアルキル、ヘテロ置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、 $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (ここで、 Y^1 及び Y^2 は、独立に、存在しないか、又はアルキレン基であり、そして R^{11} は、アルコキシ、(ヘテロシクリル)(シクロアルキル)アルキル又は(ヘテロシクリル)(ヘテロアリール)アルキルであり;

R^3 が、アルキル、シクロアルキル又はアリールである、式(I)の(iii)に特定された化合物。

【0085】

(vi) 式(I)又は式(II)、好ましくは式(I)の(i)~(v)のいずれか1つに特定された化合物。

【0086】

10

20

30

40

50

(vii) Z が、N である、(i) ~ (vi) のいずれか 1 つに特定された化合物。

【0087】

(viii) W が、NH である、(i) ~ (vii) のいずれか 1 つに特定された化合物。

【0088】

(ix) Ar¹ が、場合により置換されているフェニルである、(i) ~ (viii) のいずれか 1 つに特定された化合物。

【0089】

(x) X¹ が、O 又は CH₂ である、(i) ~ (ix) のいずれか 1 つに特定された化合物。

【0090】

(xi) X¹ が、O である、(i) ~ (x) のいずれか 1 つに特定された化合物。

【0091】

(xii) R¹ が、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル置換シクロアルキル、ヘテロ置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリルアルキルである、(i) ~ (x) のいずれか 1 つに特定された化合物。

【0092】

(xiii) R¹ が、ヘテロアルキル置換シクロアルキル、ヘテロ置換シクロアルキル、ヘテロアルキル又はヘテロシクリルである、(i) ~ (xii) のいずれか 1 つに特定された化合物。

【0093】

(xiv) R¹ が、ヘテロシクリルである、(i) ~ (xiii) のいずれか 1 つに特定された化合物。

【0094】

(xv) R¹ が、ヘテロアルキルである、(i) ~ (xiii) のいずれか 1 つに特定された化合物。

【0095】

(xvi) R¹ が、ヒドロキシアルキルである、(i) ~ (xv) のいずれか 1 つに特定された化合物。

【0096】

(xvii) Ar¹ が、2 - 置換フェニル、4 - 置換フェニル又は 2, 4 - ジ置換フェニルである、(i) ~ (xvi) のいずれか 1 つに特定された化合物。

【0097】

(xviii) Ar¹ が、2 - クロロフェニル、2 - フルオロフェニル、2 - メチルフェニル、4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル又は 2, 4 - ジフルオロフェニルである、(i) ~ (xvii) のいずれか 1 つに特定された化合物。

【0098】

(xix) X² が、O である、(i) ~ (xviii) のいずれか 1 つに特定された化合物。

【0099】

(xx) X² が、NR⁷ である、(i) ~ (xviii) のいずれか 1 つに特定された化合物。

【0100】

(xxi) R³ が、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、アミノ、ジメチルアミノ、メチル - イソブチルアミノ、プロピルアミノ、ハロゲン置換フェニル (例えばフルオロフェニル)、好ましくはメチル、プロピル又はシクロプロピル、最も好ましくはメチルである、(i) ~ (xx) のいずれか 1 つに特定された化合物。

【0101】

(xxii) R⁸ が、水素であり、そして R⁹ が、アルキル、アルキルスルホニル又は - C(O) - R⁸¹ (ここで、R⁸¹ は、アルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである) であり、好ましくは R⁹ が、水素、アルキルスルホニル、- C(O) - R⁸¹ (ここで、R⁸¹ は、モノアルキルアミノである) である、

10

20

30

40

50

式(II)の(i)~(xxi)のいずれか1つに特定された化合物。

【0102】

(xxiii) Ar¹が、2,4-ジフルオロ-フェニルであり、そしてR¹が、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルである、(xxi)に特定された化合物、即ち、6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリド〔2,3-d〕ピリミジン-7(8H)-オン。

【0103】

(xxiv) Ar¹が、2,4-ジフルオロ-フェニルであり、そしてR¹が、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルである、(xxi)に特定された化合物、即ち、6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8-プロピル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリド〔2,3-d〕ピリミジン-7(8H)-オン。

10

【0104】

(xxv) Ar¹が、2,4-ジフルオロ-フェニルであり、そしてR¹が、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルである、(xxi)に特定された化合物、即ち、6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8-シクロプロピル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリド〔2,3-d〕ピリミジン-7(8H)-オン。

【0105】

(xxvi) Ar¹が、2,4-ジフルオロフェニルであり、そしてR¹が、1,3-ジメチル-3-ヒドロキシ-ブチルである、(xxi)に特定された化合物、即ち、6-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-(3-ヒドロキシ-1,3-ジメチル-ブチルアミノ)-8-メチル-8H-ピリド〔2,3-d〕ピリミジン-7-オン。

20

【0106】

(xxvii) 6-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-(3-ヒドロキシ-1(S),3-ジメチル-ブチルアミノ)-8-メチル-8H-ピリド〔2,3-d〕ピリミジン-7-オンである、(xxvi)に特定された化合物。

【0107】

(xxviii) 6-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-(3-ヒドロキシ-1(R),3-ジメチル-ブチルアミノ)-8-メチル-8H-ピリド〔2,3-d〕ピリミジン-7-オンである、(xxvi)に特定された化合物。

【0108】

30

(xxix) R²が、アシル、アルコキシカルボニル、アリーロキシカルボニル、ヘテロアルキルカルボニル、ヘテロアルキルオキシカルボニル又は-R²¹-R²²(ここで、R²¹は、アルキレン又は-C(=O)-であり、そしてR²²は、アルキル又はアルコキシである)である、式(I)の(i)又は(ii)に特定された化合物。

【0109】

(xxx) R¹が、ヘテロアルキル又はヘテロシクリルである、(xxix)に特定された化合物。

【0110】

(xxxi) R¹が、ヘテロシクリルである、(xxx)に特定された化合物。

【0111】

40

(xxxii) X¹が、Oであり、X²が、Oであり、そしてR³が、メチルである、(xxix)~(xxxi)のいずれか1つに特定された化合物。

【0112】

(xxxiii) R²が、アシルである、(xxx)~(xxxii)のいずれか1つに特定された化合物。

【0113】

(xxxiv) Ar¹が、2,4-ジフルオロ-フェニルであり、R¹が、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルであり、そしてR²が、アセチルである、(xxix)~(xxxiii)のいずれか1項に特定された化合物。

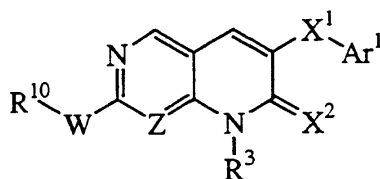
【0114】

50

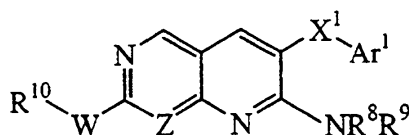
(xxxv) 式 (I) 又は (II) :

【 0 1 1 5 】

【 化 1 4 】



式 I'



式 II''

10

【 0 1 1 6 】

〔 式中、

Z は、N 又は C H であり ;

W は、S、S (O)、S (O)₂ 又は O であり ;

X¹ は、O、N R⁴ (ここで、R⁴ は、水素又はアルキルである)、S、又は C R⁵ R⁶ (ここで、R⁵ 及び R⁶ は、独立に水素又はアルキルである) 又は C = O であり ;

20

X² は、O 又は N R⁷ であり ;

A r¹ は、アリール又はヘテロアリールであり ;

R¹⁰ は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルであるか、あるいは R¹⁰ W は、一緒に脱離基又はヒドロキシを形成し ;

R³ は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルキレン - C (O) - R³¹ (ここで、R³¹ は、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである)、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ又は N R³² - Y³ - R³³ (ここで、Y³ は、- C (O)、- C (O) O -、- C (O) N R³⁴、S (O)₂、又は S (O)₂ N R³⁵ であり ; R³²、R³⁴ 及び R³⁵ は、独立に水素又はアルキルであり ; そして R³³ は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル又は場合により置換されているフェニルである) 又はアシルであり ;

30

R⁷ は、水素又はアルキルであり ; そして

R⁸ 及び R⁹ は、独立に水素、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、- C (O) - R⁸¹ (ここで、R⁸¹ は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、モノ - 及びジ - アルキルアミノ、アリールアミノ又はアリール (アルキル) アミノである) であるか、あるいは R⁸ 及び R⁹ は、一緒に = C R⁸² R⁸³ (ここで、R⁸² 及び R⁸³ は、独立に水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル又は場合により置換されているフェニルである) を形成する) で示される化合物。

40

【 0 1 1 7 】

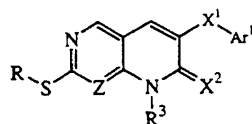
(xxxvi) 必要であれば、薬学的に許容しうる賦形剤、及び 1 つ以上の (i) ~ (xxxiv) に特定された化合物又は薬学的に許容しうるその塩を含む組成物。

【 0 1 1 8 】

(xxxvii) 下記式 :

【 0 1 1 9 】

【化 1 5】



【 0 1 2 0】

〔式中、

Z は、N 又は C H であり；

X¹ は、O、N R⁴（ここで、R⁴ は、水素又はアルキルである）、S、C R⁵ R⁶（ここで、R⁵ 及び R⁶ は、独立に水素又はアルキルである）又は C = O であり；

X² は、O であり；A r¹ は、アリール又はヘテロアリールであり；

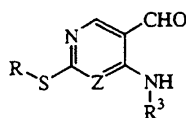
R は、アルキル又はアリールであり；

R³ は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラ
ルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アシル、アルキレン - C (O) - R³¹（ここで、R³¹ は、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノア
ルキルアミノ又はジアルキルアミノである）、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキル
アミノ又は N R³² - Y³ - R³³（ここで、Y³ は、- C (O)、- C (O) O -、- C (O)
N R³⁴、S (O)₂ 又は S (O)₂ N R³⁵ であり；R³²、R³⁴ 及び R³⁵ は、独立に水素又
はアルキルであり；そして R³³ は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアル
キル、ヘテロアルキル又は場合により置換されているフェニルである）である〕で示さ
れるスルフィド化合物の製造方法であって、

下記式：

【 0 1 2 1】

【化 1 6】

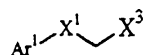


【 0 1 2 2】

で示されるアルデヒドを下記式：

【 0 1 2 3】

【化 1 7】



【 0 1 2 4】

〔式中、X³ は、- C (= O) - O R であり、そして R は、アルキルである〕で示さ
れるアリール化合物と、該スルフィド化合物を生成させるのに十分な条件下で接触させる
工程を特徴とする、方法。

【 0 1 2 5】

(xxxviii) Z、X¹、A r¹ 又は R³ が、(i) ~ (xxxiv) のいずれか 1 つに特定され
たものである、(xxxvii) に特定された方法。

【 0 1 2 6】

(xxxix) R³ が、水素である、(xxxviii) に特定された方法。

【 0 1 2 7】

(xxxx) 更に、下記式：

【 0 1 2 8】

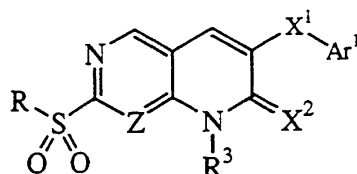
10

20

30

40

【化 18】



【0129】

〔式中、R、Z、R³、X¹、X²及びAr¹は、(xxxvii)～(xxxix)のいずれか1つに特定されたものである〕で示されるスルホニル化合物を生成させることによる、(xxxvii)～(xxxix)のいずれか1つに特定された方法であって、

10

該スルフィド化合物を酸化条件に曝露することにより、該スルホニル化合物を生成させることを特徴とする、方法。

【0130】

(xxxxi) 該酸化条件が、MCPBA、オキソン(Oxone)(登録商標)、過ヨウ素酸塩(エステル)又は過酸化レニウム種を含むことを特徴とする、(xxxx)に特定された方法。

【0131】

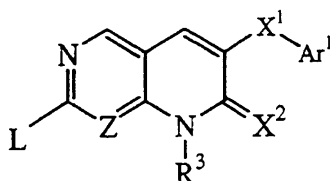
(xxxixii)(i)～(xxxiv)のいずれか1つに特定された式(I)の化合物の製造方法であって、

20

式(IV)：

【0132】

【化 19】



【0133】

〔式中、Z、R³、X¹、X²及びAr¹は、(i)～(xxxiv)のいずれか1項に特定されたものであり；そしてLは、脱離基である〕で示される化合物を、アミン：R¹R²NH(R¹及びR²は、(i)～(xxxiv)のいずれか1つのR¹及びR²と同義である)と、求核置換条件下で接触させる工程を特徴とする、方法。

30

【0134】

(xxxixiii) Lが、RS(O)_n-基(ここで、Rは、アルキル又はフェニル基であり、そしてnは、0～2の整数である)である、(xxxixii)の方法。

【0135】

(xxxixiv)(xxxixii)に特定された方法により製造される、(i)～(xxxiv)のいずれか1項に特定された化合物。

40

【0136】

(xxxixv)(xxxvii)～(xxxix)のいずれか1つに特定された方法により製造される、(xxxv)に特定された化合物。

【0137】

(xxxixvi) p38介在性障害(具体的には、該p38介在性障害は、関節炎、クローン病、過敏性腸症候群、成人呼吸窮迫症候群又は慢性閉塞性肺疾患、あるいは該p38介在性障害は、アルツハイマー病である)の処置用医薬の製造のための、(i)～(xxxiv)又は(xxxxiv)のいずれか1つに特定された化合物の使用。

【0138】

(xxxixvii) p38介在性障害(具体的には、該p38介在性障害は、関節炎、クロー

50

ン病、過敏性腸症候群、成人呼吸窮迫症候群又は慢性閉塞性肺疾患、あるいは該 p 38 介在性障害は、アルツハイマー病である)の処置方法であって、このような処置を必要とする患者に、有効量の (i) ~ (xxxiv) 又は (xxxxiv) のいずれか 1 つに特定された化合物を投与することを特徴とする、方法。

【0139】

本発明の化合物は、非溶媒和型、更には溶媒和型(水和型を含む)で存在することができる。一般に、溶媒和型(水和型を含む)は、非溶媒和型と同等であり、そして本発明の範囲に包含されるものである。上述の化合物に加えて、本発明の化合物は、全ての互変異性型を含む。更に、本発明はまた、これらの化合物の全ての薬学的に許容しうる塩、更には化合物のプロドラッグ型及び全ての立体異性体(純粋なキラル型であれ、ラセミ混合物であれ、又は他の型の混合物であれ)を含む。

10

【0140】

式(I)及び(II)の化合物は、更に薬学的に許容しうる酸付加塩を形成することができる。全てのこれらの型は、本発明の範囲に含まれる。

【0141】

式(I)及び(II)の化合物の薬学的に許容しうる酸付加塩は、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、亜リン酸などのような無機酸から誘導される塩;更には脂肪族モノ-及びジカルボン酸、フェニル-置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族及び芳香族スルホン酸などのような有機酸から誘導される塩を含む。よってこのような塩は、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などを含む。また、アルギニンなどのようなアミノ酸の塩並びにグルコン酸塩、ガラクトuron酸塩も予想される(例えば、Berge S. M., et al., "Pharmaceutical Salts", J. of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19を参照のこと)。

20

【0142】

塩基性化合物の酸付加塩は、遊離塩基型を、従来法で塩を生成させるのに十分な量の所望の酸と接触させることにより調製することができる。遊離塩基型は、この塩型を塩基と接触させ、そして従来法で遊離塩基を単離することにより再生することができる。遊離塩基型は、その各塩型とは、極性溶媒への溶解度のようなある種の物性において幾分異なるかもしれないが、他の点では、本発明の目的については、塩は、その各遊離塩基と同等である。

30

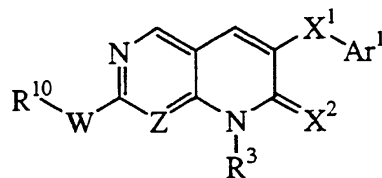
【0143】

本発明の別の側面は、式(I)及び(II)の化合物を製造するのに有用な、式(I)及び(II)の中間体を提供する。

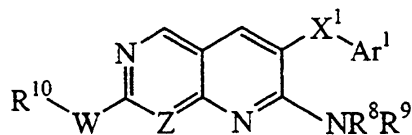
【0144】

40

【化 20】



式 I'



式 II''

【0145】

式中、

Z は、N 又は CH であり；

W は、S、S(O)、S(O)₂ 又は O であり；

X¹ は、O、NR⁴（ここで、R⁴ は、水素又はアルキルである）、S、又は CR⁵R⁶（ここで、R⁵ 及び R⁶ は、独立に水素又はアルキルである）又は C=O であり；

X² は、O 又は NR⁷ であり；

Ar¹ は、アリール又はヘテロアリールであり；

R¹⁰ は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルであるか、あるいは R¹⁰W は、一緒に脱離基又はヒドロキシを形成し；

R³ は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シアノアルキル、アルキレン-C(O)-R³¹（ここで、R³¹ は、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである）、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ又は NR³²-Y³-R³³（ここで、Y³ は、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR³⁴、S(O)₂、又は S(O)₂NR³⁵ であり；R³²、R³⁴ 及び R³⁵ は、独立に水素又はアルキルであり；そして R³³ は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル又は場合により置換されているフェニルである）又はアシルであり；

R⁷ は、水素又はアルキルであり；そして

R⁸ 及び R⁹ は、独立に水素、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、-C(O)-R⁸¹（ここで、R⁸¹ は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、モノ-及びジ-アルキルアミノ、アリールアミノ又はアリール（アルキル）アミノである）であるか、あるいは R⁸ 及び R⁹ は、一緒に =CR⁸²R⁸³（ここで、R⁸² 及び R⁸³ は、独立に水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル又は場合により置換されているフェニルである）を形成する。

【0146】

W が、O である、式 (I) 及び (II) の化合物は、下記のスキーム 1 ~ 4 に示される (If)、(2e)、(IIlg) のような前駆体スルホンを、還流酢酸水溶液又は水酸化物水溶液中で加水分解することにより製造することができ、ヒドロキシル化合物（即ち、R¹⁰W が、ヒドロキシである、化合物 (I) 及び (II)）が得られる。生じたヒドロキシル化合物は、R¹⁰-L（ここで、L は、脱離基である）でアルキル化することができ、W が、O であり、そして R¹⁰ が、前記と同義の、式 (I) 及び (II) の化合物が得られる。あるいは、前駆体スルホン中のスルホン基は、WO 96/33798 に記載されているように、アルコール：R¹⁰-OH で直接置換することにより、W が、O であり、そして R¹⁰ が、前記と同義の、式 (I) 及び (II) の化合物が得られる。R¹⁰W が、ハロのような脱離

10

20

30

40

50

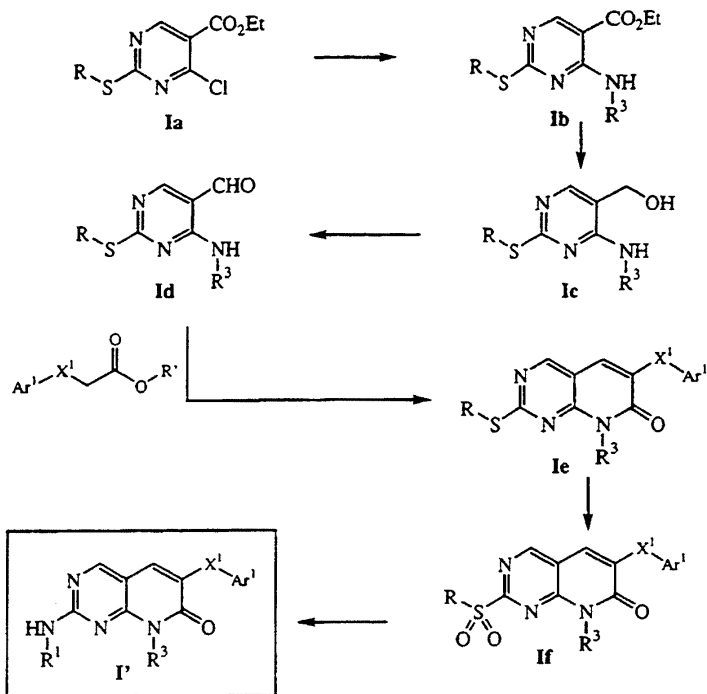
基を形成する、式 (I) 及び (II) の化合物は、 $R^{10}W$ が、ヒドロキシである、前駆体化合物を、オキシ塩化リン又はオキシ臭化リンのようなハロゲン化剤で処理することにより製造される。 $R^{10}W$ が、アセトキシ、トシルオキシなどのような脱離基を形成する、式 (I) 及び (II) の化合物は、 $R^{10}W$ が、ヒドロキシである前駆体化合物を、それぞれアシル化剤又はスルホニル化剤で処理することにより製造される。

【0147】

本発明の化合物は、種々の方法により調製することができる。本発明の1つの側面において、Zが、Nである、式 (I) の化合物の調製方法は、以下のスキーム1に示される。スキームではしばしば厳密な構造を示しているが、本発明の方法は、有機化学の分野に標準的な方法による反応性官能基の保護及び脱保護に関して適切に配慮すれば、式 (I) 又は (II) の類似の化合物にも広く適用される。例えば、不要な副反応を防止するために、ヒドロキシ基は、分子の他の部位での化学反応の間、時にエーテル又はエステルに変換する必要がある。次にヒドロキシ保護基を脱離することにより、遊離ヒドロキシ基が得られる。同様に、アミノ基及びカルボン酸基は、これらを不要な副反応から保護するために誘導体化することができる。典型的な保護基、並びにその結合及び開裂の方法は、T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York, 1999、及び Harrison and Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996) による上記の引用文献に十分に説明されている。

【0148】

【化21】



スキーム1

【0149】

第1級アミン ($R^3 - NH_2$) での式 (Ia) の化合物の処理により、式 (Ib) の化合物が得られる。この反応は、便利には反応条件下で不活性な溶媒、好ましくはハロゲン化脂肪族炭化水素、特にジクロロメタン、場合によりハロゲン化されている芳香族炭化水素、又は開鎖エーテル若しくはテトラヒドロフランのような環状エーテル、ホルムアミド又は低級アルカノール中で行われる。適切には、本反応は、約 - 20 ~ 約 120 で行われる。

【0150】

式 (I b) の化合物の還元により、式 (I c) のアルコールが得られる。この還元は、典型的には、水素化アルミニウムリチウムを用いて、当業者には周知の手法で (例えば、還元条件下で不活性な溶媒、好ましくは開鎖又は環状エーテル、特にテトラヒドロフラン中で、約 - 20 ~ 約 70 で、好ましくは約 0 ~ 約室温で) 行われる。

【 0 1 5 1 】

式 (I c) のアルコールの酸化により、式 (I d) のカルボキサルデヒドが得られる。この酸化は、典型的には、二酸化マンガンをより行われるが、他の多くの方法も利用することができる (例えば、Advanced Organic Chemistry, 4th Ed., March, John Wiley & Sons, New York (1992)を参照のこと)。使用される酸化剤に応じて、本反応は、便利には、特定の酸化条件下で不活性な溶媒、好ましくはハロゲン化脂肪族炭化水素、特にジクロロメタン、又は場合によりハロゲン化されている芳香族炭化水素中で行われる。適切には、この酸化は、約 0 ~ 約 60 で行われる。

10

【 0 1 5 2 】

式 (I d) のカルボキサルデヒドとエステル: $Ar^1 - X^1CH_2 - CO_2R$ (ここで、R は、アルキル基であり、そして Ar^1 及び X^1 は、上記と同義である) との、塩基の存在下での反応により、式 (I e) の化合物が得られる。炭酸カリウム、炭酸リチウム、及び炭酸ナトリウムのような炭酸塩; 重炭酸カリウム、重炭酸リチウム、及び重炭酸ナトリウムのような重炭酸塩; 第 2 級及び第 3 級アミンのようなアミン類; 並びに 1, 3, 4, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピリミド [1, 2 - a] ピリミジンのような樹脂結合アミン類を含む、任意の比較的求核性の塩基を使用することができる。便利には、本反応は、比較的極性であるが、反応条件下で不活性である溶媒、好ましくはジメチルホルムアミドのようなアミド、N - 置換ピロリジノン、特に 1 - メチル - 2 - ピロリジノン中で、そして約 25 ~ 約 150 の温度で行われる。

20

【 0 1 5 3 】

酸化剤、例えば、3 - クロロ過安息香酸 (即ち、MCPBA) のような過酸又はオキソン (Oxone) (登録商標) での (I e) の酸化により、スルホン (I f) が得られるが、これは、種々の目的化合物に変換することができる。典型的には、(I e) の酸化は、酸化の条件下で不活性な溶媒中で行われる。例えば、酸化剤として MCPBA が使用されるとき、溶媒は、好ましくはハロゲン化脂肪族炭化水素、特にクロロホルムである。酸化剤としてオキソン (登録商標) が使用されるとき、溶媒は、好ましくはメタノール、水性エタノール又は水性テトラヒドロフランである。反応温度は、使用される溶媒に依存する。有機溶媒には、反応温度は、一般に約 - 20 ~ 約 50 、好ましくは約 0 ~ 約室温である。溶媒として水が使用されるとき、反応温度は、一般に約 0 ~ 約 50 、好ましくは約 0 ~ 約室温である。あるいは、この酸化は、レニウム / 過酸化物に基づく試薬による接触反応条件下で行われてもよい ("Oxidation of Sulfoxides by Hydrogen Peroxide, Catalyzed by Methyltrioxorhenium (VII)", Lahti, David W.; Espenson, James H, Inorg. Chem. (2000) 39(10) pp.2164-2167; "Rhenium oxo complexes in catalytic oxidations", Catal. Today (2000) 55(4), pp317-363及び "A Simple and Efficient Method for the Preparation of Pyridine N-Oxides", Coperet, Christophe; Adolfsson, Hans; Khuong, Tinh-Alfredo V.; Yudin, Andrei K.; Sharpless, K. Barry, J. Org. Chem. (1998) 63(5), pp1740-1741を参照のこと)。

30

40

【 0 1 5 4 】

化合物 (I f) とアミン ($R^1 - NH_2$) とを反応させると、式 (I) の化合物 (即ち、W が、NH である、化合物 (I)) が得られる。次に (I) を更にアルキル化すると、W が、 NR^2 (ここで、 R^2 は、アルキルである) である、式 (I) の化合物が得られる。この反応は、溶媒の存在下又は非存在下で行うことができる。便利には、本反応は、約 0 ~ 約 200 、更に好ましくは約室温 ~ 約 150 の温度で行われる。あるいは、ある場合にはスルホン (I f) を用いるよりも、スルフィド (I e) 又は対応するスルホキシドを直接アミン ($R^1 - NH_2$) と反応させることにより、式 (I) の化合物を得ることができる。

50

【 0 1 5 5 】

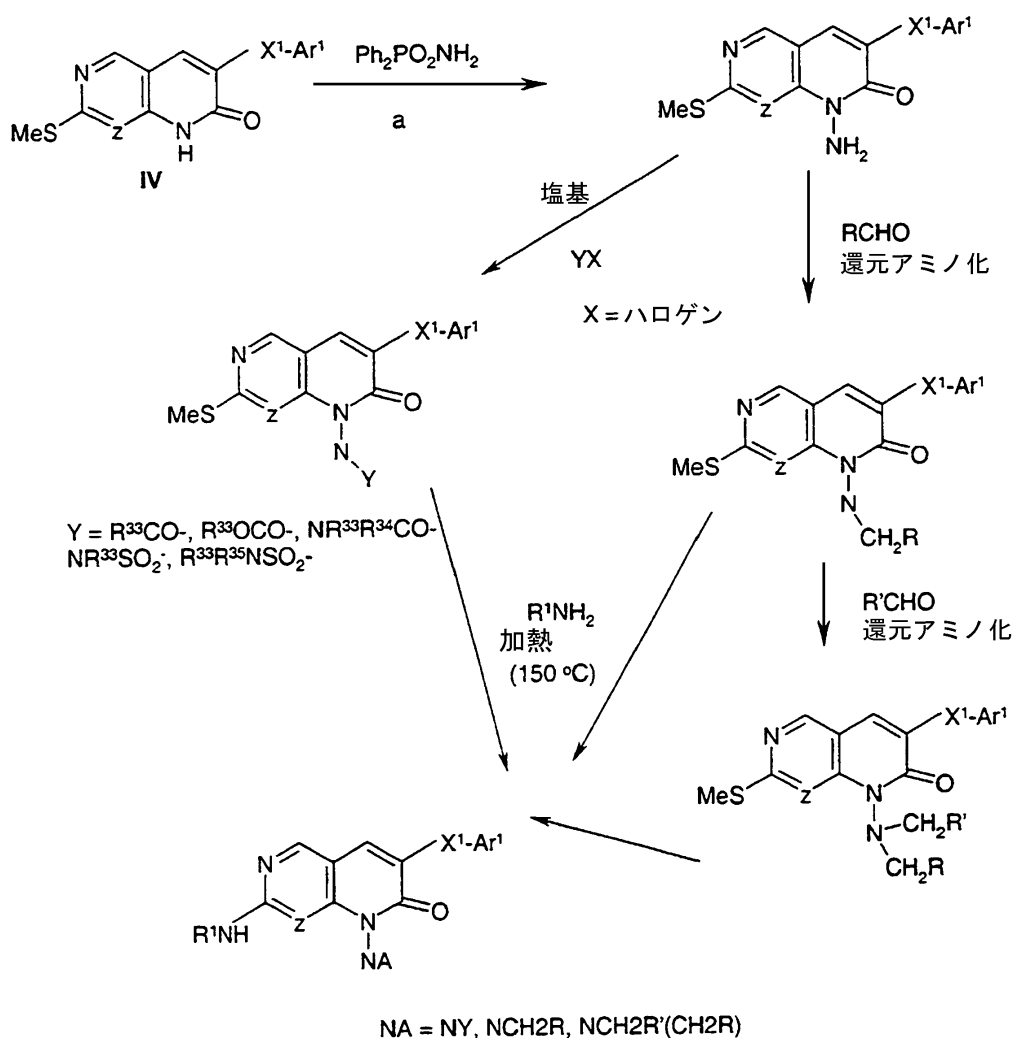
したがって、本発明は、一般式 (I e)、 (I f) の化合物又は対応するスルホキシドをアミン ($R^1 - NH_2$) で処理し、場合により生じた生成物を $R^2 - L$ (ここで、 R^2 は、アルキルであり、そして L は、脱離基である) と反応させることによる、式 (I) の化合物の製造方法を提供する。

【 0 1 5 6 】

R^3 が、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ又は $NR^{32} - Y^3 - R^{33}$ である、式 (I) の化合物は、スキーム 2 に示される対応する 2 - アルキルチオ - 8 - アミノ - [2 , 3 - d] ピリドピリミジン - 7 (8 H) - オン ((IV)、 $Z = N$) 又は 7 - アルキルチオ - 1 - アミノ - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - オン ((IV)、 $Z = CH$) から、スキーム 2 に示されるように、O - ジフェニルホスフィニルヒドロキシルアミンでのアミノ化によって、調製することができる。

【 0 1 5 7 】

【 化 2 2 】



a. アミノ化剤 (O - ジフェニルホスフィニルヒドロキシルアミン) は、文献記載の操作法により調製することができた (Colvin, E.W.; Kirby, G.W.; Wilson, A.C. Tetrahedron Lett. 1982, 23, 3835)。その使用については Klottzer, W.; Stadlwieser, J.; Raneburger, J. Org. Synth. 1986, 64, 96-103 を参照のこと。

スキーム 2

10

20

30

40

50

【 0 1 5 8 】

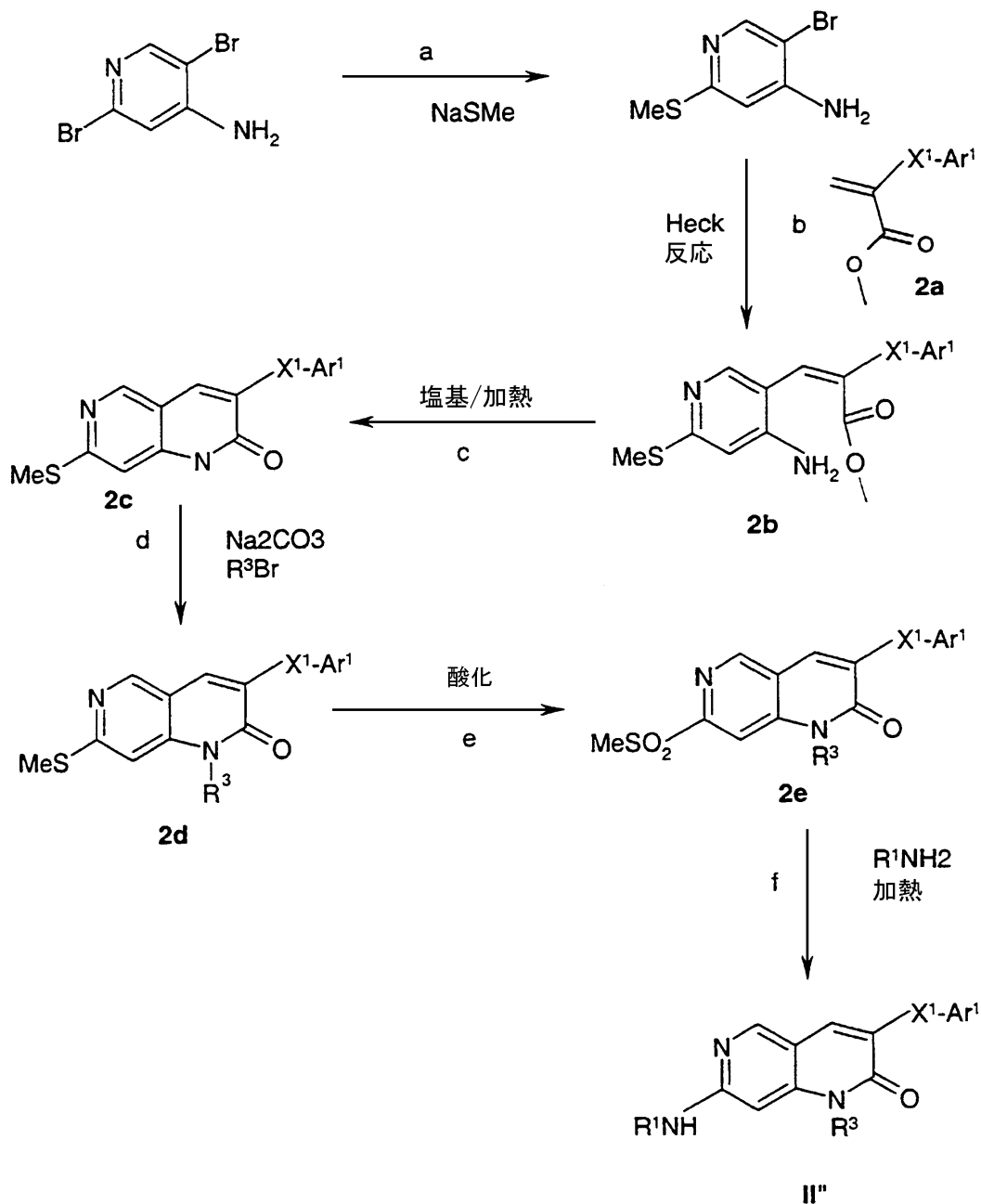
スキーム 1 において化合物 (Ie) に関して前述されたのと同様の、アミン (R^1NH_2) でのスルフィド (又は対応するスルホキシド若しくはスルホン) の置換により、式 (I) の化合物 (Z が、CH であり、そして R^2 が、H である、式 (I) の化合物) が得られる。生じた生成物を R^2-L (ここで、 R^2 は、アルキルであり、そして L は、脱離基である) と反応させると、 R^2 が、アルキルである、式 (I) の化合物が得られる。

【 0 1 5 9 】

Z が、CH である、式 (I) の化合物は、スキーム 3 に示されるように調製することができる。

【 0 1 6 0 】

【 化 2 3 】



【 0 1 6 1 】

4 - アミノ - 3 , 6 - ジブロモ - ピリジン (Den Hertog et al., Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 64, 85-100 (1945)) をナトリウムメチルチオラートで処理することにより、4

10

20

30

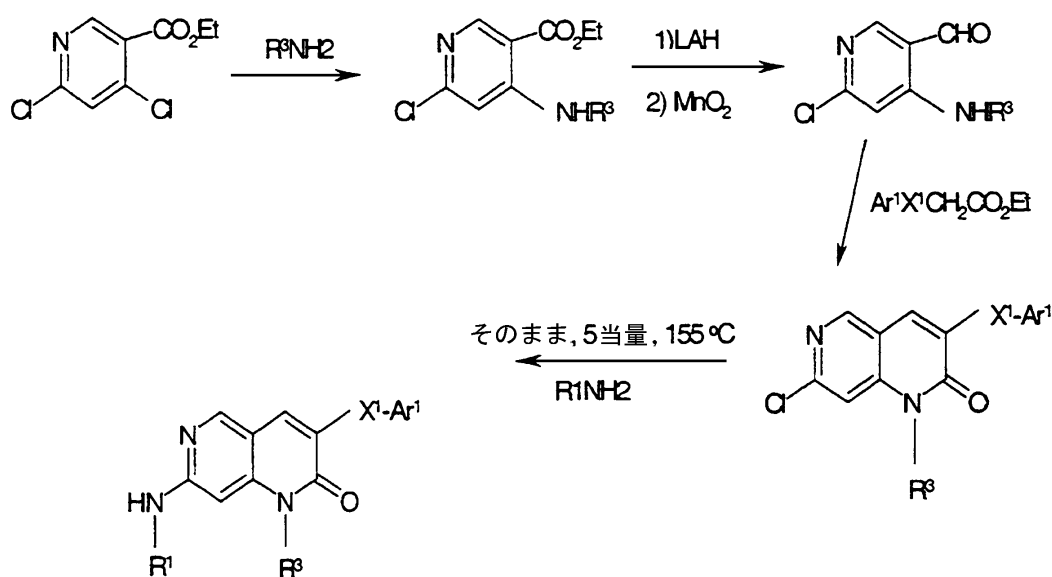
40

50

- アミノ - 3 - ブロモ - 6 - メチルチオ - ピリジンが得られる (工程 a、Windscheif, P; Voegtli, F.; Synthesis, 87092 (1994)を参照のこと)。このメチルチオピリジンを、パラジウム触媒 (例えば、酢酸パラジウム) 下のヘック (Heck) 反応で、塩基 (例えば、酢酸カリウム又はトリブチルアミン) の存在下でビニルエステル (2a) とカップリングさせることにより、式 (2b) の化合物が得られる (Dong, Y.; Busacca, C.A., J. Org. Chem., 62, 6464-65 (1997)を参照のこと)。塩基性条件下の閉環により、式 (2c) の 1, 6 - ナフチリドンが得られる。(2c) をハロゲン化アルキル (又は任意の他のアルキル化剤: $R^3 - X$ (ここで、 X は、脱離基である)) でアルキル化することにより、式 (2d) の 1 - アルキル化ナフチリドンが得られる。(2d) の酸化、及びスキーム 1 に化合物 (Ie) に関して前述されたのと同様のアミン: R^1NH_2 でのスルホンの置換により、式 (I) の化合物 (Z が、 CH であり、そして R^2 が、 H である、式 (I) の化合物) が得られる。生じた生成物を $R^2 - L$ (ここで、 R^2 は、アルキルであり、そして L は、脱離基である) と反応させると、 R^2 が、アルキルである、式 (I) の化合物が得られる。代替経路は、スキーム 3A に示される。

【0162】

【化24】



【0163】

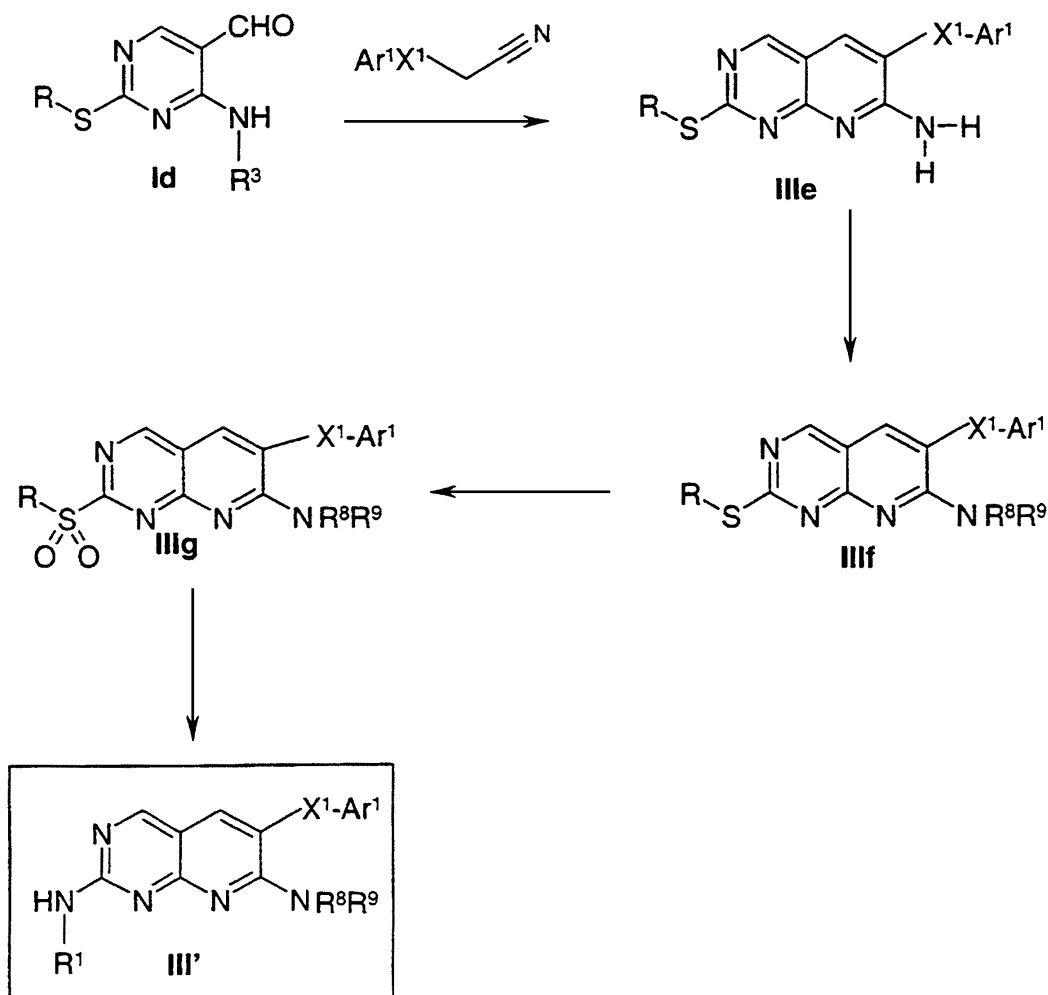
この経路の一例は、実施例 88 に示される。

【0164】

式 (II) の化合物は、スキーム 4 に示されるように調製することができる。

【0165】

【化 2 5】



スキーム 4

【0166】

式 (Id) (R^3 は、H である) のカルボキサルデヒドとニトリル: $\text{Ar}^1 - \text{X}^1\text{CH}_2 - \text{CN}$ (ここで、 Ar^1 及び X^1 は、上記と同義である) とを、塩基の存在下で、スキーム 1 における (Id) の (Ie) への変換に関して記述されたのと同様な条件下で反応させると、式 (IIIe) の化合物が得られる。式 (IIIe) の化合物は、順に、アルキル化剤、ハロゲン化アシル、イソシアナート、無水物及びハロゲン化スルホニルで、アルキル化、アシル化又はスルホニル化することにより、式 (IIIf) (ここで、 R^8 及び R^9 は、発明の要約と同義である) の化合物が得られる。連続の (IIIf) の酸化、及びスキーム 1 に化合物 (Ie) に関して前述されたのと同様のアミン: $R^1\text{NH}_2$ でのスルホンの置換により、式 (III') の化合物が得られる。生じた生成物を更に $R^2 - \text{L}$ (ここで、 R^2 は、アルキルであり、そして L は、脱離基である) と反応させると、式 (II) (ここで、 R^2 は、アルキルである) の化合物が得られる。

【0167】

当業者であれば、上記スキームのある程度の変更が、予想されるものであり、そして本発明の範囲に含まれることを理解するであろう。例えば、ある工程は、特定の反応条件と適合しない官能基のための保護基の使用を伴うであろう。

【0168】

式 (I) 及び (II) の化合物並びに式 (I) 及び (II) の塩基性化合物の薬学的に許容しうる酸との塩は、医薬として、例えば、製剤の形態で使用することができる。この製剤は、経腸的に、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル

剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の剤形で経口的に、例えば、鼻用スプレーの剤形で鼻内に、あるいは、例えば坐剤の剤形で直腸内に投与することができる。しかしこれらはまた、非経腸的に、例えば、注射液の剤形で投与してもよい。

【0169】

式(I)及び(II)の化合物並びにこれらの上述の薬学的に許容しうる塩は、製剤の製造のための薬学的に不活性な有機又は無機の担体と共に加工することができる。乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩などは、例えば、そのまま錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤の担体として使用することができる。軟ゼラチンカプセル剤の適切な担体は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固体及び液体ポリオールなどである；しかし、活性成分の性質に応じて、軟ゼラチンカ
10
プセル剤の場合、通常は担体を必要としない。液剤及びシロップ剤の製造のための適切な担体は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖、ブドウ糖などである。坐剤のための適切な担体は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、半液体又は液体ポリオールなどである。

【0170】

この製剤はまた、保存料、可溶化剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、着香剤、浸透圧を変化させる塩、緩衝剤、マスキング剤又は酸化防止剤を含んでもよい。これらはまた、式(I)及び(II)の化合物並びにこれらの上述の薬学的に許容しうる塩
20
以外の治療上有用な物質を含むこともできる。

【0171】

式(I)若しくは(II)の化合物又は式(I)若しくは(II)の塩基性化合物の薬学的に許容しうる酸との塩を、適合性の薬学的担体物質と一緒に含む医薬もまた、本発明の1つの目的であり、1つ以上のこれらの化合物又は塩、及び所望であれば1つ以上の他の治療上有用な物質を、適合性の薬学的担体と一緒に製剤の投与剤形にすることを特徴とする、このような医薬の製造方法も同様である。

【0172】

前述のように、式(I)及び(II)の化合物並びにこれらの上述の薬学的に許容しうる塩は、本発明により治療上活性な物質として、特に抗炎症剤として、又は移植手術後の移植片拒絶の予防のために使用することができる。用量は、広い範囲内で変化してよく、当然ながら各特定の症例における個々の要求に適合させられる。一般に、成人への投与
30
の場合、便利な1日用量は、約0.1mg/kg～約100mg/kg、好ましくは約0.5mg/kg～約5mg/kgであろう。この1日用量は、単回用量として、又は分割した用量で投与することができ、そして更に、前記の用量上限は、適用すべきであったときはこれを超えてもよい。

【0173】

最後に、特に炎症性、免疫性、腫瘍性、気管支肺性、皮膚性及び心血管性障害の治療又は予防における；喘息、中枢神経系障害又は糖尿病合併症の治療における；あるいは移植手術後の移植片拒絶の予防のための医薬の製造のための式(I)及び(II)の化合物並びにこれらの上述の薬学的に許容しうる塩の使用もまた、本発明の1つの目的である。

【0174】

式(I)及び(II)の化合物は、特に限定されないが、ヒト又は他の哺乳動物による過剰又は無秩序なTNF又はp38キナーゼ産生により増悪するか、又は引き起こされる、このようなヒト又は哺乳動物における障害又は病状の処置に有用であろう。したがって、本発明は、有効なサイトカイン妨害量の式(I)の化合物、又は薬学的に許容しうるその塩若しくは互変体を投与することを特徴とする、サイトカイン介在性疾患の処置方法を提供する。

【0175】

式(I)及び(II)の化合物は、特に限定されないが、対象における炎症の処置に、及び発熱の処置のための解熱薬としての使用に有用であろう。本発明の化合物は、特に限定されないが、慢性関節リウマチ、脊椎関節症、痛風性関節炎、変形性関節症、全身性工
50

リテマトーデス、並びに若年性関節炎、変形性関節症、痛風性関節炎及び他の関節炎症状を含む関節炎を処置するために有用であろう。このような化合物は、成人呼吸窮迫症候群、肺サルコイドーシス、喘息、珪肺、及び慢性肺炎症性疾患を含む、肺の障害又は肺の炎症の処置に有用であろう。本化合物はまた、敗血症、敗血症ショック、グラム陰性敗血症、マラリア、髄膜炎、感染症又は悪性腫瘍に続発する悪液質、後天性免疫不全症候群（AIDS）に続発する悪液質、AIDS、ARC（AIDS関連症候群）、肺炎、及びヘルペスウイルスを含む、ウイルス性及び細菌性感染症の処置にも有用である。本化合物はまた、骨粗鬆症のような骨吸収疾患、エンドトキシンショック、毒素ショック症候群、再灌流障害、移植片対宿主反応及び同種移植片拒絶を含む自己免疫疾患、アテローム動脈硬化、血栓症、鬱血性心不全、及び心血管再灌流障害を含む心血管疾患、腎再灌流障害、肝臓疾患及び腎炎、並びに感染症による筋肉痛の処置にも有用である。

10

【0176】

本化合物はまた、アルツハイマー病、インフルエンザ、多発性硬化症、癌、糖尿病、全身性エリテマトーデス（SLE）、皮膚関連症状（乾癬、湿疹、火傷、皮膚炎、ケロイド形成、及び瘢痕組織形成など）の処置にも有用である。加えて、本発明の化合物は、炎症性腸疾患、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群及び潰瘍性大腸炎のような胃腸症状を処置するためにも有用である。本化合物はまた、網膜炎、網膜症、ブドウ膜炎、羞明のような眼科疾患、及び眼組織に対する急性損傷の処置にも有用である。本化合物はまた、新生組織形成を含む脈管形成；腫瘍の転移；角膜移植片拒絶、眼内新血管新生、損傷又は感染症後の新血管新生を含む網膜新血管新生、糖尿病性網膜症、水晶体後線維増殖症及び血管新生緑内障のような眼科症状；胃潰瘍のような潰瘍性疾患；幼児性血管腫を含む血管腫、鼻咽頭の線維性血管腫及び無血管性骨壊死のような病的ではあるが、悪性ではない症状；糖尿病性腎症及び心筋症；並びに子宮内膜症のような女性生殖器系の障害の処置に使用することができる。本化合物は、更に、シクロオキシゲナーゼ - 2 の産生を防止するのに使用することができる。

20

【0177】

これらの化合物はまた、ヒトの処置に有用である他に、哺乳動物、齧歯類などを含む、愛玩動物、外来動物及び家畜の獣医学的処置にも有用である。更に好ましい動物は、ウマ、イヌ、及びネコを含む。

【0178】

本発明の化合物はまた、ステロイド、シクロオキシゲナーゼ - 2 インヒビター、NSAID、DMARDS、免疫抑制剤、5 - リポキシゲナーゼインヒビター、LTB₄アンタゴニスト及びLTA₄ヒドロラーゼインヒビターと一緒にような共同療法において、部分的又は全面的に、他の従来の抗炎症薬の代わりに使用してもよい。

30

【0179】

本明細書において使用されるとき、「TNF介在性障害」という用語は、TNF自体の制御により、又はTNFが別のモノカイン（特に限定されないが、IL - 1、IL - 6又はIL - 8など）を放出させることにより、TNFがある役割を演じる、任意及び全部の障害及び病状を意味する。例えば、IL - 1が主要な成因であり、そしてその産生又は作用が、TNFに応答して増悪又は分泌される病状は、よってTNFが介在する障害と考えられよう。

40

【0180】

本明細書において使用されるとき、「p38介在性障害」という用語は、p38自体の制御により、又はp38が別の因子（特に限定されないが、IL - 1、IL - 6又はIL - 8など）を放出させることにより、p38がある役割を演じる、任意及び全部の障害及び病状を意味する。例えば、IL - 1が主要な成因であり、そしてその産生又は作用が、p38に応答して増悪又は分泌される病状は、よってp38が介在する障害と考えられよう。

【0181】

TNF - は、TNF - （カケクチンとしても知られている）と近い構造相同性を有

50

するため、そしてそれぞれが、類似した生物学的応答を誘導し、かつ同一の細胞受容体に結合するため、TNF- α とTNF- β 両方の合成は、本発明の化合物により阻害されるが、このため他に特定の記載がなければ、本明細書では集合的に「TNF」と記載される。

【0182】

実施例

特記のない限り、融点（すなわちMpt.）を含む温度は、すべて摂氏（ $^{\circ}\text{C}$ ）である。

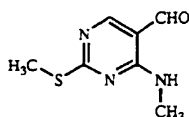
【0183】

実施例1：4-メチルアミノ-2-メチルチオピリミジン-5-カルボキサルデヒドの調製

10

【0184】

【化26】



【0185】

工程A：エチル4-メチルアミノ-2-メチル-チオピリミジン-5-カルボキシラートの調製

【0186】

20

【化27】



【0187】

ジクロロメタン250 mL中のエチル4-クロロ-2-メチルチオピリミジン-5-カルボキシラート（Aldrich、20 g、86 mmol）の溶液に、エタノール（33%、35 mL、281 mmol）中のメチルアミンの溶液を0 $^{\circ}\text{C}$ でゆっくりと加えた。30分間攪拌した後、水（150 mL）を加え、相を分離した。有機相を乾燥させ（ MgSO_4 ）、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させて、エチル4-メチルアミノ-2-メチルチオピリミジン-5-カルボキシラート19 gを白色の固体として得た。

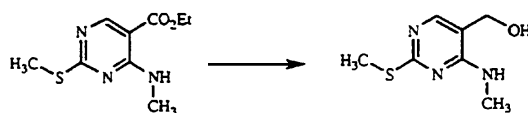
30

【0188】

工程B：4-メチルアミノ-2-メチルチオピリミジン-5-メタノールの調製

【0189】

【化28】



40

【0190】

水素化アルミニウムリチウム（8.2 g、215 mmol）を無水テトラヒドロフラン（300 mL）中、5 $^{\circ}\text{C}$ で攪拌し、無水テトラヒドロフラン（450 mL）中のエチル4-メチルアミノ-2-メチルチオ-ピリミジン-5-カルボキシラート（46 g、215 mmol）の溶液で滴下により処理した。反応混合物を15分間攪拌し、次に水（18 mL）を注意しながら滴加した。反応を30分間攪拌し、次に水酸化ナトリウムの水溶液（15%、8.5 mL）、続いて水（25.5 mL）を滴加した。得られた懸濁液を室温で17時間攪拌し、次に濾過した。フィルター残渣をテトラヒドロフラン（2 \times 、100 mL）で洗浄し、合わせた濾液及び洗浄液を減圧下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル/ヘキサン1/2（200 mL）に懸濁し、固体を濾過し、乾燥させて、4-メチルアミノ-2-メチルチオピリミジン

50

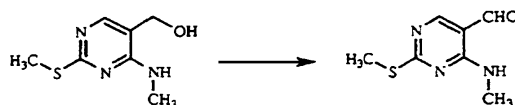
- 5 - メタノール 32.7 g を黄色の固体として得た。

【0191】

工程 C : 4 - メチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボキサルデヒドの調製

【0192】

【化29】



【0193】

10

4 - メチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - メタノール (20 g、108 mmol) 及びジクロロメタン 1 L を攪拌しながら合わせ、二酸化マンガン (87 g、1 mol) で処理した。得られた懸濁液を 24 時間攪拌し、次にセライトで濾過した。フィルター残渣をジクロロメタン (100 mL) で洗浄し、合わせた濾液及び洗浄液を減圧下で蒸発させて、4 - メチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボキサルデヒド 15.8 g を白色の固体として得た。

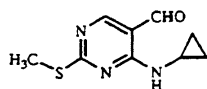
【0194】

実施例 2 : 4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (メチルチオ)ピリミジン - 5 - カルボキサルデヒドの調製

【0195】

20

【化30】



【0196】

エチル 4 - クロロ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボキシラート (Aldrich Chemical Co.) 及びシクロプロピルアミン (Aldrich Chemical Co.) から出発して、実施例 1 (工程 A ~ C) の記載と同様に 4 - シクロプロピルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボキサルデヒドを調製した。

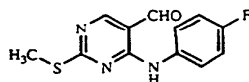
【0197】

30

実施例 3 : 4 - [(4 - フルオロフェニル)アミノ] - 2 - (メチルチオ)ピリミジン - 5 - カルボキサルデヒドの調製

【0198】

【化31】



【0199】

エチル 4 - クロロ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボキシラート (Aldrich Chemical Co.) 及び 4 - フルオロアニリン (Aldrich Chemical Co.) から出発して、実施例 1 (工程 A ~ C) の記載と同様に 4 - [(4 - フルオロフェニル)アミノ] - 2 - (メチルチオ)ピリミジン - 5 - カルボキサルデヒドを調製した。

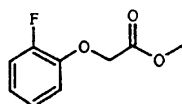
40

【0200】

実施例 4 : メチル 2 - フルオロフェノキシアセタートの調製

【0201】

【化32】



50

【 0 2 0 2 】

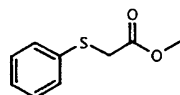
1 - メチル - 2 - ピロリジノン 50 mL 中の 2 - フルオロフェノール (6 . 7 2 g、60 mmol) の溶液に、プロモ酢酸メチル (6 . 2 4 mL、65 . 9 2 mmol) 及び炭酸カリウム (9 . 9 g、72 mmol) を加えた。反応を室温で 12 時間攪拌し、次に水に注いだ。水溶液を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、乾燥させた (ブライン、 Na_2SO_4)。有機溶媒を蒸発させて、対応する酢酸塩 10 . 5 g を得た (スペクトルデータは、文献で既知の化合物と一致した)。

【 0 2 0 3 】

実施例 5 : メチル (フェニルチオ) アセタートの調製

【 0 2 0 4 】

【 化 3 3 】



【 0 2 0 5 】

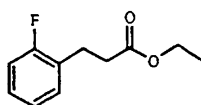
1 - メチル - 2 - ピロリジノン 25 mL 中のチオフェノール (1 . 09 g、9 . 9 mmol) の溶液に、プロモ酢酸メチル (1 . 1 mL、12 mmol) 及び炭酸カリウム (2 . 0 g、14 . 5 mmol) を加えた。反応を室温で 12 時間攪拌し、次に水に注いだ。水溶液を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、乾燥させた (ブライン、 Na_2SO_4)。有機溶媒を蒸発させて、対応する酢酸塩 1 . 2 g を得た (スペクトルデータは、文献で既知の化合物と一致した)。

【 0 2 0 6 】

実施例 6 : エチル 3 - (2 - フルオロフェニル) プロパノアートの調製

【 0 2 0 7 】

【 化 3 4 】



【 0 2 0 8 】

工程 A :

EtOH 100 mL 中の (2 E) - 3 - (2 - フルオロフェニル) プロパ - 2 - エン酸 (10 . 0 g、9 . 9 mmol) の溶液に、硫酸 (0 . 2 mL) を加えた。反応を 5 時間還流し、次に室温に冷却した。反応溶液を原体積の 1 / 4 に蒸発させ、水に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出し、続いて乾燥させ (ブライン、 Na_2SO_4)、完全に蒸発させてエステルを得て、それを工程 B で使用した。

【 0 2 0 9 】

工程 B :

エステル (工程 A) をエタノール 50 mL に溶解し、触媒量のパラジウム担持炭を加えた。反応を Parr 水素化装置により室温で 6 時間水素化した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、続いて溶媒を減圧下で蒸発させて、フルオロプロパノアート 9 . 8 g を得た (スペクトルデータは文献で既知の化合物と一致した)。

【 0 2 1 0 】

実施例 7 : 6 - フェノキシ - 8 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン (スルホン 1) の調製

【 0 2 1 1 】

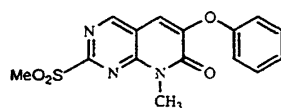
10

20

30

40

【化 3 5】



スルホン I

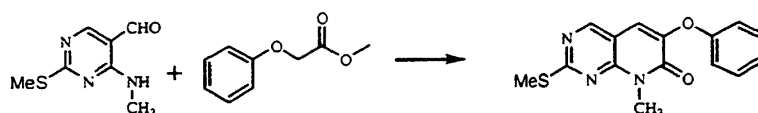
【 0 2 1 2 】

工程 A : 6 - フェノキシ - 8 - メチル - 2 - (チオメチル)ピリド〔2, 3 - d〕ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

10

【 0 2 1 3 】

【化 3 6】



【 0 2 1 4 】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 150 mL 中の 4 - メチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボキサリドヒド (10 g、54.6 mmol) 及びメチルフェノキシアセター (Aldrich、11.4 g、68.6 mmol) の混合物に、炭酸カリウム (14 g、101.4 mmol) を加えた。反応混合物を 120 に加熱し、12 時間後、追加のフェノキシアセター (3 x、6.0 g、36.1 mmol) 及び炭酸カリウム (6.0 g、44 mmol) を加えた。120 で 6 時間撹拌した後、反応を室温に冷却し、水 (300 mL) を加えた。溶液を 1 時間撹拌し、濾過した。得られた固体をクロマトグラフィー (Si O₂、Et O A C / ヘキサン 50 / 50 ~ Et O A c 100 %) に付し、溶媒の蒸発により単離して、硫化物 5 g (質量スペクトル M + 1 = 300) を得た。

20

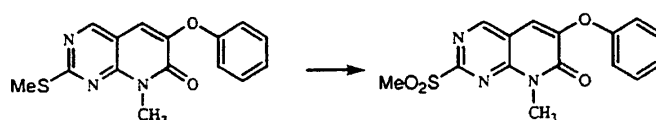
【 0 2 1 5 】

工程 B : 6 - フェノキシ - 8 - メチル - 2 - (メチルスルホニル)ピリド〔2, 3 - d〕ピリミジン - 7 (8 H) - オン (スルホン 1) の調製

【 0 2 1 6 】

30

【化 3 7】



【 0 2 1 7 】

硫化物 (5.07 g、17.8 mmol) を塩化メチレン 100 mL に溶解し、3 - クロロ安息香酸 (77%、5.9 g、24 mmol) を加えた。混合物を室温で 12 ~ 16 時間撹拌し、濾過し、次に亜硫酸ナトリウム水溶液 (2 x、75 mL)、続いて飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 x、75 mL) で洗浄した。次に有機溶液を乾燥させ (ブライン、Na₂SO₄)、減圧下で蒸発させた。得られた固体をクロマトグラフィー (Si O₂、Et O A C / ヘキサン 80 / 20) に付し、溶媒の蒸発により単離して、スルホン 3.0 g (質量スペクトル M + 1 = 332) を得た。

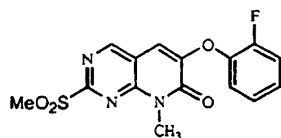
40

【 0 2 1 8 】

実施例 8 : 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (メチルスルホニル)ピリド〔2, 3 - d〕ピリミジン - 7 (8 H) - オン (スルホン 2) の調製

【 0 2 1 9 】

【化 3 8】



スルホン 2

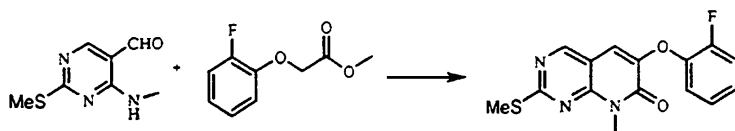
【 0 2 2 0】

工程 A : 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (メチルチオ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン の 調 製

10

【 0 2 2 1】

【化 3 9】



【 0 2 2 2】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 50 mL 中の 4 - メチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボキサリド (4 . 8 g 、 26 . 2 mmol) 及びメチル 2 - フルオロフェノキシアセタート (5 . 9 g 、 32 mmol) の混合物に、炭酸カリウム (6 . 0 g 、 43 . 5 mmol) を加えた。反応混合物を 120 に加熱し、12 時間後、追加のフェノキシアセタート (2 . 0 g 、 10 . 8 mmol) 及び炭酸カリウム (2 . 0 g 、 15 mmol) を加えた。120 で 6 時間撹拌した後、反応を室温に冷却し、水 (700 mL) を加えた。溶液を 45 分間撹拌し、濾過した。得られた固体を水 (2 x 、 100 mL) で洗浄し、酢酸エチル (100 mL) に加え、1 時間撹拌した。次に固体を濾過により単離し、乾燥させて、硫化物 6 . 4 g (質量スペクトル $M + 1 = 318$ 、 $MP = 234 \sim 236$) を得た。

20

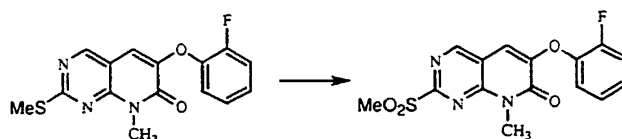
【 0 2 2 3】

工程 B : 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン (スルホン 2) の 調 製

30

【 0 2 2 4】

【化 4 0】



【 0 2 2 5】

硫化物 (6 . 3 g 、 20 . 5 mmol) を塩化メチレン 50 mL に溶解し、3 - クロロ過安息香酸 (77 % 、 9 . 9 g 、 44 . 2 mmol) を加えた。混合物を室温で 12 ~ 16 時間撹拌し、次に亜硫酸ナトリウム水溶液 (2 x 、 75 mL)、続いて飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (3 x 、 75 mL) で洗浄した。次に有機溶液を乾燥させ (ブライン、 Na_2SO_4)、蒸発させた。得られた固体をエーテルで 1 時間撹拌し、濾過して、スルホン (質量スペクトル $M + 1 = 350$ 、 $MP = 158 \sim 162$) を得た。

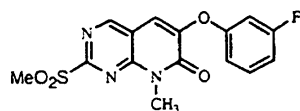
40

【 0 2 2 6】

実施例 9 : 6 - (3 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン (スルホン 3) の 調 製

【 0 2 2 7】

【化 4 1】



スルホン 3

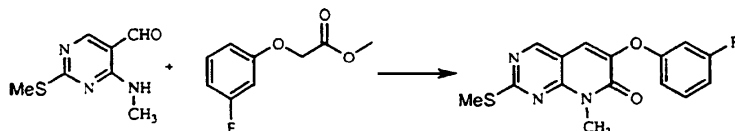
【 0 2 2 8】

工程 A : 6 - (3 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (メチルチオ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン の 調 製

【 0 2 2 9】

10

【化 4 2】



【 0 2 3 0】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 5 mL 中の 4 - メチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボキサルデヒド (0 . 5 5 g 、 2 . 6 mmol) 及びメチル 3 - フルオロフェノキシアセタート (0 . 6 1 g 、 3 . 3 mmol) の混合物に、炭酸カリウム (0 . 6 g 、 4 . 3 mmol) を加えた。反応混合物を 120 に加熱し、12 時間後、追加のフェノキシアセタート (0 . 3 g 、 1 . 5 mmol) 及び炭酸カリウム (0 . 4 g 、 2 . 9 mmol) を加えた。120 で 6 時間撹拌した後、反応を室温に冷却し、水 (100 mL) を加えた。反応混合物を酢酸エチル (2 x 、 75 mL) で抽出し、得られた有機溶液を水 (5 x 、 50 mL) で洗浄し、乾燥させた (ブライン、MgSO₄) 。溶媒の蒸発により固体を得て、それを再結晶させて (EtOAc / ヘキサン) 、硫化物 1 . 0 g (質量スペクトル M + 1 = 317) を得た。

20

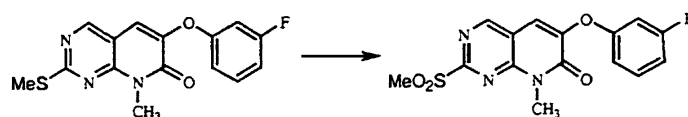
【 0 2 3 1】

工程 B : 6 - (3 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 3 - (メチルスルホニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン (スルホン 3) の 調 製

【 0 2 3 2】

30

【化 4 3】



【 0 2 3 3】

硫化物 (1 . 0 2 g 、 3 . 2 mmol) を塩化メチレン 25 mL に溶解し、3 - クロロ過安息香酸 (77 % 、 1 . 7 g 、 9 . 6 mmol) を加えた。混合物を室温で 16 時間撹拌し、塩化メチレン (25 mL) で希釈し、次に亜硫酸ナトリウム水溶液 (3 x 、 50 mL) 、続いて飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (3 x 、 50 mL) で洗浄した。次に有機溶液を乾燥させ (ブライン、MgSO₄) 、蒸発させて、スルホン 0 . 6 4 g (質量スペクトル M + 1 = 349) を得た。

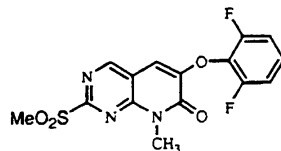
40

【 0 2 3 4】

実施例 10 : 6 - (2 , 6 - ジフルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン (スルホン 4) の 調 製

【 0 2 3 5】

【化 4 4】



スルホン 4

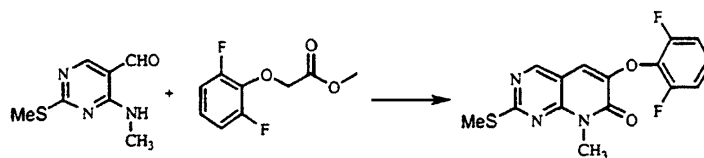
【 0 2 3 6】

工程 A : 6 - (2 , 6 - ジフルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (メチルチオ) ピリ
ド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン の 調 製

10

【 0 2 3 7】

【化 4 5】



【 0 2 3 8】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 50 mL 中の 4 - メチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボキサルデヒド (4 . 8 g 、 26 . 2 mmol) 及びメチル 2 , 6 - ジフルオ
フェノキシアセタート (2 , 6 - ジフルオロフェノールを使用して、実施例 4 と同様に調
製、5 . 9 g 、 32 mmol) の混合物に、炭酸カリウム (6 . 0 g 、 43 . 5 mmol) を加え
た。反応混合物を 120 に加熱し、12 時間後、追加のフェノキシアセタート (2 × 、
2 . 0 g 、 10 . 8 mmol) 及び炭酸カリウム (2 . 0 g 、 15 mmol) を加えた。120
で 6 時間撹拌した後、反応を室温に冷却し、水 (70 mL) を加えた。溶液を 30 分間撹拌
し、濾過した。得られた固体を、水 (2 ×) 、酢酸エチル及びエーテルで洗浄した。次に
固体を乾燥させて、硫化物 7 . 0 g (質量スペクトル M + 1 = 336 、 MP = 247 ~ 2
50 . 7) を得た。

20

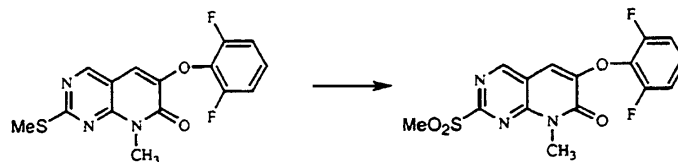
【 0 2 3 9】

工程 B : 6 - (2 , 6 - ジフルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (メチルスルホニル
)ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン (スルホン 4) の調製

30

【 0 2 4 0】

【化 4 6】



【 0 2 4 1】

硫化物 (7 . 0 g 、 20 . 8 mmol) を塩化メチレン 50 mL に溶解し、3 - クロロ過安息
香酸 (77 % 、 11 . 5 g 、 51 . 5 mmol) を加えた。混合物を室温で 16 時間撹拌し、
濾過し、次に亜硫酸ナトリウム水溶液 (2 × 、 75 mL) 、続いて飽和重炭酸ナトリウム水
溶液 (3 × 、 75 mL) で洗浄した。次に有機溶液を乾燥させ (ブライン、Na₂SO₄) 、
蒸発させた。得られた固体をエーテルで 1 時間撹拌し、濾過して、スルホン 5 . 5 g (質
量スペクトル M + 1 = 368 、 MP = 215 . 2 ~ 216 . 4) を得た。

40

【 0 2 4 2】

実施例 11 : 6 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (メチルスルホ
ニル)ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン (スルホン 5) の調製

【 0 2 4 3】

【化 4 7】



スルホン 5

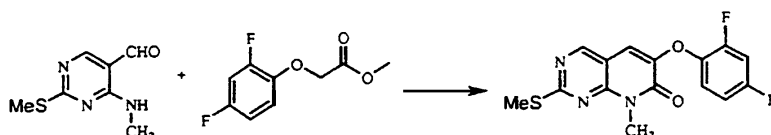
【 0 2 4 4】

工程 A : 6 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (メチルチオ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン の 調 製

10

【 0 2 4 5】

【化 4 8】



【 0 2 4 6】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 50 mL 中の 4 - メチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボキサリデヒド (4 . 8 g 、 26 . 2 mmol) 及びメチル 2 , 4 - ジフルオロフェノキシアセタート (2 , 4 - ジフルオロフェノールを使用して、実施例 4 と同様に調製、5 . 4 g 、 29 mmol) の混合物に、炭酸カリウム (6 . 0 g 、 43 . 5 mmol) を加えた。反応混合物を 120 に加熱し、12 時間後、追加のフェノキシアセタート (2 . 5 g 、 13 . 4 mmol) 及び炭酸カリウム (2 . 5 g 、 18 mmol) を加えた。120 で 6 時間撹拌した後、反応物を室温に冷却し、水 (100 mL) を加えた。溶液を 45 分間撹拌し、濾過した。得られた固体を水 (3 ×) で洗浄し、酢酸エチル (75 mL) に加え、1 時間撹拌した。次に固体を濾過により単離し、乾燥させて、硫化物 6 . 1 g (質量スペクトル $M + 1 = 336$ 、 $MP = 175.2 \sim 176.9$) を得た。

20

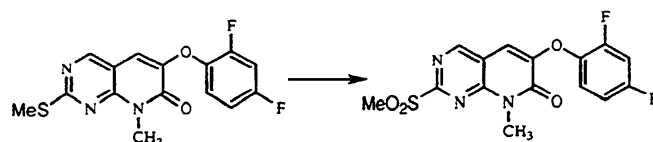
【 0 2 4 7】

工程 B : 6 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン (スルホン 5) の 調 製

30

【 0 2 4 8】

【化 4 9】



【 0 2 4 9】

硫化物 (6 . 0 g 、 20 . 5 mmol) を塩化メチレン 50 mL に溶解し、3 - クロロ過安息香酸 (77 % 、 9 . 3 g 、 41 . 5 mmol) を加えた。混合物を室温で 16 時間撹拌し、次に亜硫酸ナトリウム水溶液 (2 × 、 75 mL)、続いて飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (3 × 、 75 mL) で洗浄した。次に有機溶液を乾燥させ (ブライン、 Na_2SO_4)、蒸発させた。得られた固体をエーテルで 1 時間撹拌し、濾過して、スルホン (質量スペクトル $M + 1 = 368$ 、 $MP = 177.2 \sim 178.5$) を得た。

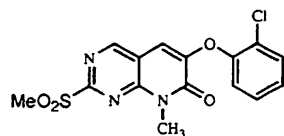
40

【 0 2 5 0】

実施例 12 : 6 - (2 - クロロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン (スルホン 6) の 調 製

【 0 2 5 1】

【化50】



スルホン 6

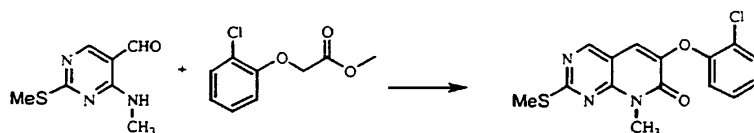
【0252】

工程 A : 6 - (2 - クロロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (メチルチオ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン の 調 製

10

【0253】

【化51】



【0254】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 80 mL 中の 4 - メチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボキサリデヒド (5.5 g、30 mmol) 及びメチル 2 - クロロフェノキシアセタート (2 - クロロフェノールを使用して、実施例 4 と同様に調製、7.0 g、35 mmol) の混合物に、炭酸カリウム (9.0 g、65.2 mmol) を加えた。反応混合物を 120 °C に加熱し、12 時間後、追加のフェノキシアセタート (2 ×、0.5 g、2.5 mmol) 及び炭酸カリウム (2 ×、2.0 g、15 mmol) を加えた。120 °C で 6 時間撹拌した後、反応物を室温に冷却し、水 (100 mL) を加えた。溶液を 45 分間撹拌し、濾過した。得られた固体を濾過し、水 (2 ×) 及びエーテル (2 ×) で洗浄した。真空オーブンにより生成物を乾燥して、硫化物 9.0 g (質量スペクトル $M + 1 = 334$) を得た。

20

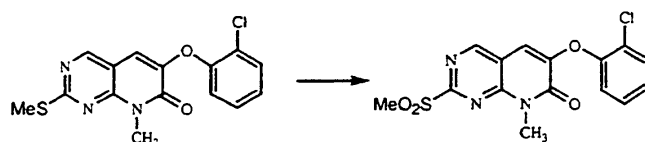
【0255】

工程 B : 6 - (2 - クロロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン (スルホン 6) の 調 製

【0256】

30

【化52】



【0257】

硫化物 (8.9 g、26.7 mmol) を塩化メチレン 70 mL に溶解し、3 - クロロ過安息香酸 (77%、13 g、58 mmol) を加えた。混合物を室温で 16 時間撹拌し、濾過し、次に亜硫酸ナトリウム水溶液 (2 ×、75 mL)、続いて飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (3 ×、75 mL) で洗浄した。次に有機溶液を乾燥させ (ブライン、 Na_2SO_4)、蒸発させた。得られた固体をエーテルで 18 時間撹拌し、濾過して、スルホン 8.5 g (質量スペクトル $M + 1 = 366$) を得た。

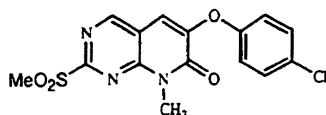
40

【0258】

実施例 13 : 6 - (4 - クロロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン (スルホン 7) の 調 製

【0259】

【化 5 3】



スルホン 7

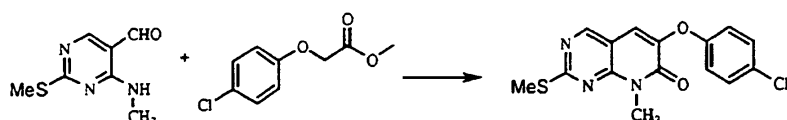
【 0 2 6 0】

工程 A : 6 - (4 - クロロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (メチルチオ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

10

【 0 2 6 1】

【化 5 4】



【 0 2 6 2】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 5 mL 中の 4 - メチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボキサリデヒド (0 . 5 5 g 、 3 . 0 mmol) 及びメチル 4 - クロロフェノキシアセタート (4 - クロロフェノールを使用して、実施例 4 と同様に調製、0 . 6 6 g 、 3 . 3 mmol) の混合物に、炭酸カリウム (0 . 5 g 、 3 . 6 mmol) を加えた。反応混合物を 1 2 0 に加熱し、1 2 時間後、追加のフェノキシアセタート (0 . 3 g 、 1 . 5 mmol) 及び炭酸カリウム (0 . 4 g 、 2 . 9 mmol) を加えた。1 2 0 で 6 時間撹拌した後、反応物を室温に冷却し、水 (1 0 0 mL) に注いだ。反応混合物を酢酸エチル (2 x 、 7 5 mL) で抽出し、得られた有機溶液を水 (5 x 、 5 0 mL) で洗浄し、乾燥させた (ブライン、M g S O ₄) 。溶媒の蒸発により固体を得て、それを再結晶させて (E t O A c / ヘキサン) 、硫化物 0 . 5 5 g (質量スペクトル M + 1 = 3 3 4) を得た。

20

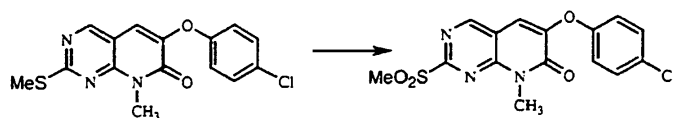
【 0 2 6 3】

工程 B : 6 - (4 - クロロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン (スルホン 7) の調製

30

【 0 2 6 4】

【化 5 5】



【 0 2 6 5】

硫化物 (1 . 4 4 g 、 4 . 3 mmol) を塩化メチレン 5 0 mL に溶解し、3 - クロロ過安息香酸 (7 7 % 、 2 . 2 g 、 1 2 . 8 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 6 時間撹拌し、濾過し、次に亜硫酸ナトリウム水溶液 (3 x 、 7 5 mL) 、続いて飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (3 x 、 5 0 mL) で洗浄した。次に有機溶液を乾燥させ (ブライン、M g S O ₄) 、蒸発させた。得られた固体をエーテルで 1 8 時間撹拌し、濾過して、スルホン 0 . 7 g (質量スペクトル M + 1 = 3 6 6) を得た。

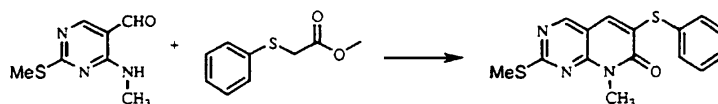
40

【 0 2 6 6】

実施例 1 4 : 8 - メチル - 2 - (メチルチオ) - 6 - (フェニルチオ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン (硫化物 1) の調製

【 0 2 6 7】

【化 5 6】



スルフィド 1

【 0 2 6 8】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 2.5 mL 中の 4 - メチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボキサルデヒド (549 mg、3 mmol) 及びメチル (フェニルチオ) アセタート (600 mg、3.3 mmol) の混合物に、炭酸カリウム (750 mg、5.4 mmol) を加えた。反応混合物を 120 に加熱し、12 時間後、室温に冷却し、水 (50 mL) を加えた。水性混合物を酢酸エチル (75 mL) で抽出し、有機溶液を得て、それを水 (2 ×、50 mL) で洗浄し、乾燥させた (ブライン、 Na_2SO_4)。溶媒の蒸発により固体を得て、それをエーテル及びヘキサンで 1 時間撹拌した。固体を濾過して、硫化物 0.67 g (質量スペクトル $M + 1 = 316$) を得た。

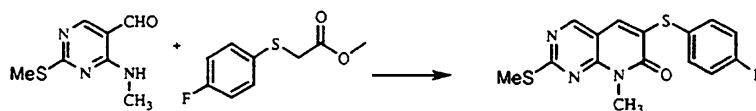
10

【 0 2 6 9】

実施例 15: 6 - [(4 - フルオロフェニル)チオ] - 8 - メチル - 2 - (メチルチオ)ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8H) - オン (硫化物 2) の調製

【 0 2 7 0】

【化 5 7】



スルフィド 2

20

【 0 2 7 1】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 2.5 mL 中の 4 - メチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボキサルデヒド (0.55 g、3 mmol) 及びメチル (4 - フルオロフェニルチオ) アセタート (4 - フルオロチオフェノールを使用して、実施例 5 と同様に調製、0.65 g、3.3 mmol) の混合物に、1, 3, 4, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 2H - ピリミド (1, 2 - a) ピリミジンポリマー結合樹脂ベース (Aldrich、200 mg) を加えた。反応混合物を 120 に加熱した。12 時間後、室温に冷却し、水 (50 mL) に加えた。水性混合物を酢酸エチル (75 mL) で抽出し、有機溶液を得て、それを水 (2 ×、50 mL) で洗浄し、乾燥させた (ブライン、 Na_2SO_4)。溶媒を蒸発させて、硫化物 0.95 g (質量スペクトル $M + 1 = 334$) を得た。

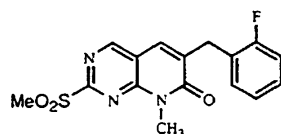
30

【 0 2 7 2】

実施例 16: 6 - (2 - フルオロベンジル) - 8 - メチル - 2 - (メチルスルホニル)ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8H) - オン (スルホン 8) の調製

【 0 2 7 3】

【化 5 8】



スルホン 8

40

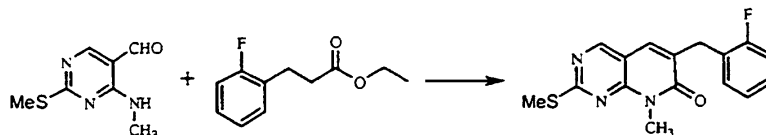
【 0 2 7 4】

工程 A: 6 - (2 - フルオロベンジル) - 8 - メチル - 2 - (メチルチオ)ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8H) - オンの調製

【 0 2 7 5】

50

【化 5 9】



【 0 2 7 6 】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 50 mL 中の 4 - メチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボキサリデヒド (4.8 g、26.2 mmol) 及びエチル 3 - (2 - フルオロフェニル) プロパノアート (5.7 g、29 mmol) の混合物に、炭酸カリウム (6.0 g、43.5 mmol) を加えた。反応混合物を 120 に加熱し、12 時間後、追加のプロパノアート (1.5 g、7.6 mmol) 及び炭酸カリウム (3.0 g、22 mmol) を加えた。120 で 6 時間撹拌した後、反応物を室温に冷却し、水 (700 mL) を加えた。溶液を 45 分間撹拌し、濾過した。得られた固体を水 (3 x、50 mL) で洗浄し、酢酸エチル (75 mL) に加え、1 時間撹拌した。次に固体を濾過により単離し、乾燥させて、硫化物 7.5 g (質量スペクトル $M + 1 = 316$ 、 $MP = 156 \sim 159$) を得た。

10

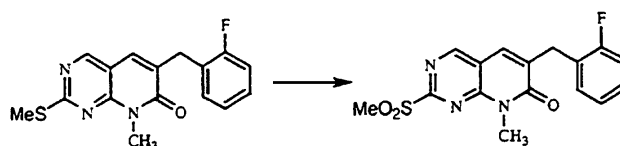
【 0 2 7 7 】

工程 B : 6 - (2 - フルオロベンジル) - 8 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン (スルホン 8) の調製

【 0 2 7 8 】

20

【化 6 0】



【 0 2 7 9 】

硫化物 (7.4 g、23.5 mmol) を塩化メチレン 50 mL に溶解し、3 - クロロ過安息香酸 (77%、11.5 g、51 mmol) を加えた。混合物を室温で 16 時間撹拌し、濾過し、次に亜硫酸ナトリウム水溶液 (2 x、75 mL)、続いて飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (3 x、75 mL) で洗浄した。次に有機溶液を乾燥させ (ブライン、 Na_2SO_4)、蒸発させた。得られた固体をエーテルで 1 時間撹拌し、濾過して、スルホン (質量スペクトル $M + 1 = 348$ 、 $MP = 153.8 \sim 154.4$) を得た。

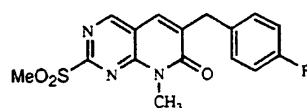
30

【 0 2 8 0 】

実施例 17 : 6 - (4 - フルオロベンジル) - 8 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン (スルホン 9) の調製

【 0 2 8 1 】

【化 6 1】



スルホン 9

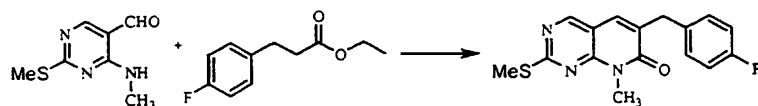
40

【 0 2 8 2 】

工程 A : 6 - (4 - フルオロベンジル) - 8 - メチル - 2 - (メチルチオ) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【 0 2 8 3 】

【化 6 2】



【0 2 8 4】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 50 mL 中の 4 - メチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボキサルデヒド (4.8 g、26.2 mmol) 及びエチル 3 - (4 - フルオロフェニル) プロパノアート (実施例 6 と同様に調製、5.7 g、29 mmol) の混合物に、炭酸カリウム (6.0 g、43.5 mmol) を加えた。反応混合物を 120 に加熱し、12 時間後、追加のプロパノアート (1.5 g、7.6 mmol) 及び炭酸カリウム (3.0 g、22 mmol) を加えた。120 で 6 時間撹拌した後、反応を室温に冷却し、水 (100 mL) を加えた。溶液を 45 分間撹拌し、濾過した。得られた固体を水 (2 ×) で洗浄し、次に濾過により単離し、乾燥させて、硫化物 6.5 g (質量スペクトル M + 1 = 316) を得た。

10

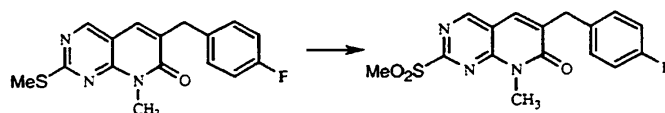
【0 2 8 5】

工程 B : 6 - (4 - フルオロベンジル) - 8 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン (スルホン 9) の調製

【0 2 8 6】

【化 6 3】

20



【0 2 8 7】

硫化物 (6.5 g、20.6 mmol) を塩化メチレン 50 mL に溶解し、3 - クロロ過安息香酸 (77%、10.1 g、45 mmol) を加えた。混合物を室温で 16 時間撹拌し、濾過し、次に亜硫酸ナトリウム水溶液 (2 ×、75 mL)、続いて飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (3 ×、75 mL) で洗浄した。次に有機溶液を乾燥させ (ブライン、Na₂SO₄)、蒸発させた。得られた固体をエーテルで 1 時間撹拌し、濾過して、スルホン 6.7 g (質量スペクトル M + 1 = 348) を得た。

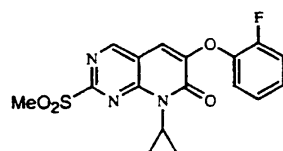
30

【0 2 8 8】

実施例 18 : 8 - シクロプロピル - 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 2 - (メチルスルホニル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン (スルホン 10) の調製

【0 2 8 9】

【化 6 4】



スルホン 10

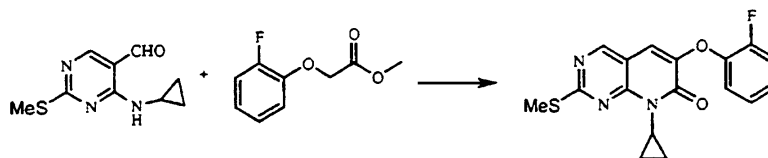
40

【0 2 9 0】

工程 A : 8 - シクロプロピル - 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 2 - (メチルチオ) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【0 2 9 1】

【化 6 5】



【 0 2 9 2 】

4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - (メチルチオ)ピリミジン - 5 - カルボキサリデヒド (実施例 2、1.814 g、8.67 mmol) 及びメチル 2 - フルオロフェノキシアセタート (実施例 4、1.756 g、9.53 mmol) から出発して、実施例 8 (工程 A) に記載の手順を使用して、シクロプロピルスルフィドを調製した。それを工程 B に直接使用した。

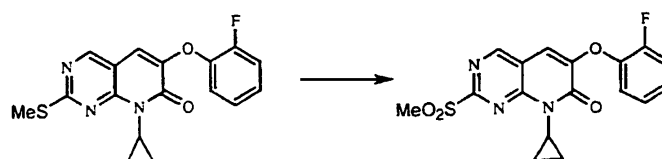
10

【 0 2 9 3 】

工程 B : 8 - シクロプロピル - 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 2 - (メチルスルホニル)ピリド [2, 3 - d]ピリミジン - 7 (8 H) - オン (スルホン 10) の調製

【 0 2 9 4 】

【化 6 6】



20

【 0 2 9 5 】

硫化物 (3.02 g、8.8 mmol) をテトラヒドロフラン 50 mL に溶解し、0 に冷却し、水 50 mL 中のオキソン (Aldrich、10.8 g、17.6 mmol) を、温度を一定に保持しながら滴加した。添加が完了した後、反応混合物を室温に温め、4 時間攪拌した。次に水 (50 mL) 及び酢酸エチル (75 mL) を加え、反応を 2 相に分けた。有機層を乾燥させ (ブライン、 $MgSO_4$)、溶媒を蒸発させて、スルホン 2.26 g (質量スペクトル $M + 1 = 376$) を得た。

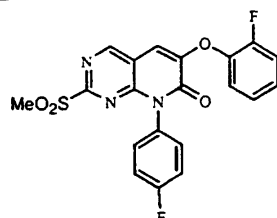
【 0 2 9 6 】

実施例 19 : 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (メチルスルホニル)ピリド [2, 3 - d]ピリミジン - 7 (8 H) - オン (スルホン 11) の調製

30

【 0 2 9 7 】

【化 6 7】



スルホン 11

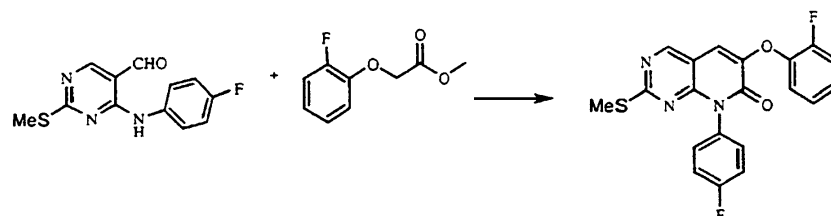
40

【 0 2 9 8 】

工程 A : 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (メチルチオ)ピリド [2, 3 - d]ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【 0 2 9 9 】

【化 6 8】



【0300】

4 - { (4 - フルオロフェニル) アミノ } - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - カル
バルデヒド (実施例 3、1.22 g、4.6 mmol) 及びメチル 2 - フルオロフェノキシア
セタート (実施例 4、0.93 g、5.7 mmol) から出発して、実施例 8 (工程 A) に記
載の手順を使用して、フルオロフェニルスルフィドを調製した。それを工程 B に直接使用
した。

10

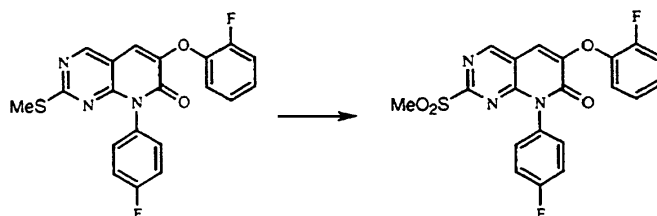
【0301】

工程 B : 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (メチ
ルスルホニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン (スルホン 11) の
調製

【0302】

【化 6 9】

20



【0303】

硫化物 (0.75 g、1.88 mmol) をテトラヒドロフラン 20 mL に溶解し、0 に冷
却し、水 20 mL 中のオキシソ (Aldrich、2.38 g、3.88 mmol) を、温度を一定に
保持しながら滴加した。添加が完了した後、反応混合物を室温に温め、4 時間攪拌した。
次に水 (100 mL) 及び酢酸エチル (100 mL) を加え、反応を 2 相に分けた。有機層を
乾燥させ (ブライン、MgSO₄)、溶媒を蒸発させて、スルホン 0.77 g (質量スペ
クトル M + 1 = 414、MP = 82.3 ~ 91.5) を得た。

30

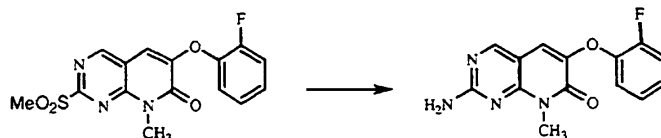
【0304】

実施例 20 : 2 - アミノ - 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチル - ピリド [2 ,
3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【0305】

【化 7 0】

40



【0306】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 1 mL 中のスルホン 2 (0.315 g、0.9 mmol) 及び
アンモニア (1, 4 - ジオキサン中 0.5 M、2 mL、1 mmol) の混合物を窒素雰囲気下、
80 で 4 時間加熱した。反応混合物を冷却し、減圧下で蒸発させ、カラムクロマトグラ
フィー (SiO₂、CH₂Cl₂ / MeOH 99 / 1) により精製した。溶媒の蒸発によ
り生成物を単離し、乾燥させて、アミン 0.33 g (質量スペクトル M + 1 = 287、M

50

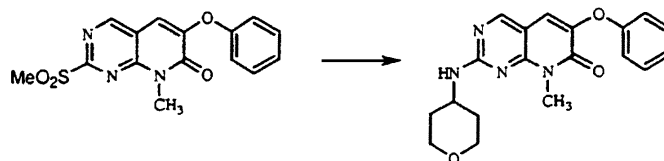
P = 240.8 ~ 242.6) を得た。

【0307】

実施例 21 : 6 - (フェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【0308】

【化 71】



10

【0309】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0.2 mL 中のスルホン 1 (0.20 g、0.6 mmol) 及び 4 - アミノテトラヒドロピラン (Combi-Blocks-vendor、0.183 g、1.81 mmol) の混合物を 80 °C で 3 時間加熱した。反応混合物を冷却し、水に注ぎ、酢酸エチル (2 x、50 mL) で抽出した。有機溶液を水 (5 x、50 mL) で洗浄し、乾燥させた (ブライン、MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、メタノールを加え、続いて酸性化して (1M、HCl / Et₂O、1.5 当量)、塩酸塩を得て、それを濾過することにより、固体 (0.166 g、質量スペクトル M + 1 = 353) として単離した。

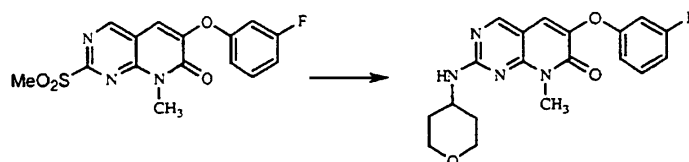
【0310】

20

実施例 22 : 6 - (3 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【0311】

【化 72】



【0312】

30

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0.2 mL 中のスルホン 3 (0.20 g、0.57 mmol) 及び 4 - アミノテトラヒドロピラン (Combi-Blocks-vendor、0.173 g、1.72 mmol) の混合物を 80 °C で 3 時間加熱した。反応混合物を冷却し、メタノール (0.2 ~ 0.5 mL) を加えた。生成物を沈殿させ、濾過することにより単離した。黄色の固体をメタノール (5 mL) の入っているフラスコに移した。エーテル中の塩酸 (1M、1.5 当量) を滴加し、続いて 15 時間攪拌して、塩酸塩を得て、それを固体 (0.129 g、質量スペクトル M + 1 = 371) として単離した。

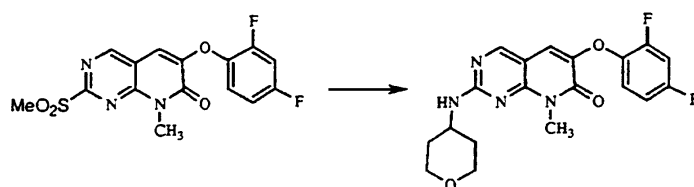
【0313】

実施例 23 : 6 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

40

【0314】

【化 73】



【0315】

50

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0.3 mL 中のスルホン 5 (0.20 g、0.54 mmol) 及び 4 - アミノテトラヒドロピラン (Combi-Blocks-vendor、0.165 g、1.63 mmol) の混合物を 80 で 3 時間加熱した。反応混合物を冷却し、水に注ぎ、酢酸エチル (2 x、50 mL) で抽出した。有機溶液を水 (5 x、25 mL) で洗浄し、乾燥させた (ブライン、 $MgSO_4$)。溶媒を蒸発させ、メタノール、続いてエーテル中の塩酸 (1M、1.5 当量) を加え、塩酸塩を得て、それを濾過することにより、固体 (0.180 g、質量スペクトル $M + 1 = 389$) として単離した。

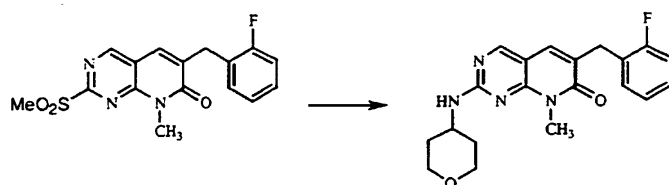
【0316】

実施例 24: 6 - (2 - フルオロベンジル) - 8 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

10

【0317】

【化 74】



【0318】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0.3 mL 中のスルホン 8 (0.35 g、1.01 mmol) 及び 4 - アミノテトラヒドロピラン (Combi-Blocks-vendor、0.35 g、3.47 mmol) の混合物を 80 で 3 時間加熱した。反応混合物を冷却し、水に注ぎ、酢酸エチル (2 x、50 mL) で抽出した。有機溶液を水 (5 x、25 mL) で洗浄し、乾燥させた (ブライン、 $MgSO_4$)。溶媒を蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、 CH_2Cl_2 / $MeOH$ 95 / 5) に付すことにより生成物を得て、それをメタノール (5 mL) の入っているフラスコに移した。エーテル中の塩酸 (1M、1.5 当量) を滴加し、続いて 1 時間攪拌して塩酸塩を得て、それを濾過することにより、固体 (0.299 g、質量スペクトル $M + 1 = 369$ 、 $MP = 198.4 \sim 201.6$) として単離した。

20

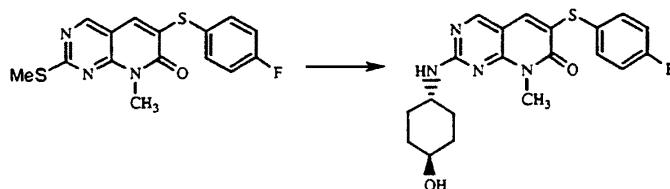
【0319】

実施例 25: 6 - [(4 - フルオロフェニル)チオ] - 2 - [(4 - ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ] - 8 - メチルピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

30

【0320】

【化 75】



40

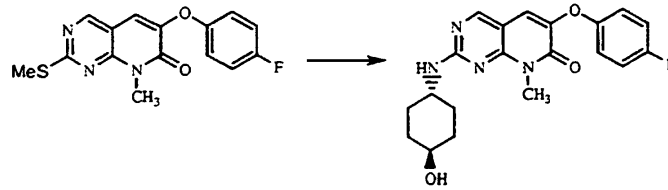
【0321】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0.3 mL 中の硫化物 2 (0.333 g、1.0 mmol) 及び トランス - 4 - アミノシクロヘキサノール (0.345 g、3.0 mmol) の混合物を 120 で 24 時間加熱した。反応混合物を冷却し、水に注ぎ、2 時間攪拌した。得られた固体を濾過し、水 (2 x) ですすぎ、乾燥させた。生成物をメタノール (5 mL) の入っているフラスコに移し、エーテル中の塩酸 (1M、1.5 当量) を滴加した。有機溶媒を減圧下で蒸発させ、エーテル/メタノールを加えた。2 時間攪拌し、続いて濾過し、乾燥させて塩酸塩を得て、それを固体 (0.286 g、質量スペクトル $M + 1 = 401$ 、 $MP = 246.2 \sim 247.5$) として単離した。

【0322】

50

実施例 26 : 6 - (4 - フルオロフェノキシ) - 2 - [(4 - ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ] - 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製
 【 0 3 2 3 】
 【 化 7 6 】



10

【 0 3 2 4 】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0 . 5 mL 中の 4 - フルオロフェノキシスルフィド (実施例 8、工程 A 参照、0 . 4 g、1 . 26 mmol) 及びトランス - 4 - アミノシクロヘキサノール (0 . 7 g、6 . 0 mmol) の混合物を 120 で 24 時間加熱した。反応混合物を冷却し、水に注ぎ、酢酸エチル (2 x、50 mL) で抽出した。有機溶液を水 (5 x、25 mL) で洗浄し、乾燥させた (ブライン、MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、クロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂ / MeOH 95 / 5) に付すことにより生成物を得て、それをメタノール (5 mL) の入っているフラスコに移した。エーテル中の塩酸 (1M、1 . 5 当量) を滴加し、続いて 1 時間攪拌して塩酸塩を得て、それを濾過することにより、固体 (0 . 286 g、質量スペクトル M + 1 = 385、MP = 253 . 2 ~ 253 . 9) と

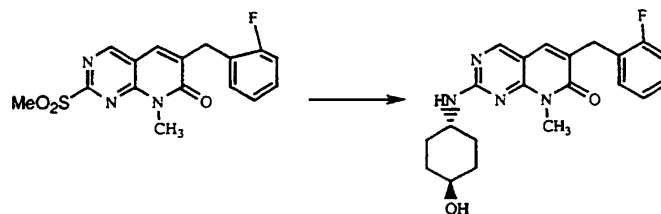
20

【 0 3 2 5 】

実施例 27 : 6 - (2 - フルオロベンジル) - 2 - [(4 - ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ] - 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【 0 3 2 6 】

【 化 7 7 】



30

【 0 3 2 7 】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0 . 35 mL 中のスルホン 8 (0 . 348 g、1 . 0 mmol) 及びトランス - 4 - アミノシクロヘキサノール (0 . 35 g、3 . 0 mmol) の混合物を 80 で 30 分間加熱した。反応混合物を冷却し、メタノール (0 . 2 ~ 0 . 5 mL) を攪拌しながら加えた。生成物を沈殿させ、濾過することにより単離した。固体をメタノール (5 mL) の入っているフラスコに移した。エーテル中の塩酸 (1M、1 . 5 当量) を滴加し、続いて 30 分間攪拌して、塩酸塩を得て、それを固体 (0 . 233 g、質量スペクトル M + 1 = 383、MP = 229 . 5 ~ 230 . 2) として単離した。

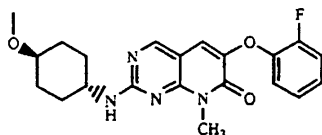
40

【 0 3 2 8 】

実施例 28 : 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 2 - [(4 - メトキシシクロヘキシル) アミノ] - 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【 0 3 2 9 】

【化 7 8】



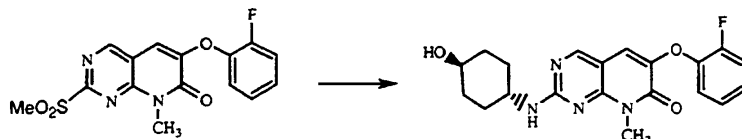
【0330】

工程 A：6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 2 - [(4 - ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ] - 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【0331】

10

【化 7 9】



【0332】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 2 mL 中のスルホン 2 (0 . 2 0 g 、 1 . 1 5 mmol) 及びトランス - 4 - アミノシクロヘキサノール (0 . 1 2 3 g 、 1 . 1 5 mmol) の混合物を 120 で 17 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂ / MeOH 95 / 5) により精製した。生成物を含有する画分を合わせ、蒸発させて、生成物 0 . 2 0 g を得た。それを工程 B に直接使用した。

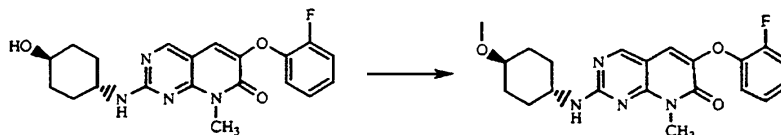
20

【0333】

工程 B：6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 2 - [(4 - メトキシシクロヘキシル) アミノ] - 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【0334】

【化 8 0】



30

【0335】

テトラヒドロフラン 2 mL 中の新たに調製した酸化銀 (硝酸銀の水性混合物を濾過 / 乾燥させる、0 . 4 4 g 、 2 . 7 0 mmol) 及び水酸化ナトリウム (0 . 2 1 g 、 5 . 2 0 mmol) のスラリーに、ピリミジン - 7 (8 H) - オン (工程 A 、 0 . 2 0 g 、 0 . 5 2 mmol) 及びヨウ化メチル (0 . 0 6 5 mL 、 1 . 0 4 mmol) を加えた。50 で 3 日間攪拌した後、追加の酸化銀及びヨウ化メチル (0 . 9 8 mL 、 1 5 . 7 mmol) を加え、還流するまで温度を上昇させ、反応を 2 週間続けた。この期間の後、混合物を室温に冷却し、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 90 / 9 / 1) により精製した。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で蒸発させて、遊離アミンを得た。それをメタノール (1 ~ 2 mL) に溶解し、エーテル中の塩酸 (1 M 、 1 . 0 当量) を加えた。濾過により固体を単離し、エーテルですすぎ、乾燥させて、塩酸塩 0 . 0 3 0 g (質量スペクトル M + 1 = 3 9 9 、 MP = 1 3 5 . 0 ~ 1 4 5 . 0) を得た。

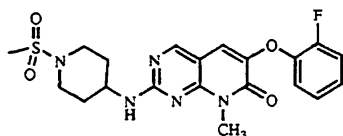
40

【0336】

実施例 29：6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - { [1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ } ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【0337】

【化 8 1】

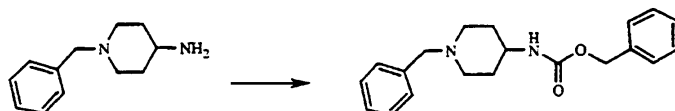


【 0 3 3 8 】

工程 A : ベンジル 1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルカルバマートの調製

【 0 3 3 9 】

【化 8 2】



10

【 0 3 4 0 】

テトラヒドロフラン 600 mL 中の 4 - アミノ - 1 - ベンジルピペリジン (41.2 g、216.5 mmol) 及びトリエチルアミン (51.3 mL、369 mmol) の 0 の溶液に、クロロギ酸ベンジル (31 mL、217 mmol) を、反応温度が 5 ~ 10 に保持されるような速度で 30 ~ 45 分間かけて滴加した。添加が完了した後、反応混合物を室温に温め、12 時間撹拌した。溶媒及び揮発物を減圧下で除去した。次に水 (500 mL) 及び酢酸エチル (1.2 L) を加え、反応を 2 相に分けた。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 x、150 mL) で洗浄し、次に乾燥させた (ブライン、MgSO₄)。溶媒の蒸発により黄褐色の液体を得て、それをカラムクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc / ヘキサン 30 / 70 ~ EtOAc - 100) により精製して、アミン 27.8 g を白色の固体 (質量スペクトル M + = 324、MP = 79.1 ~ 79.6) を得た。

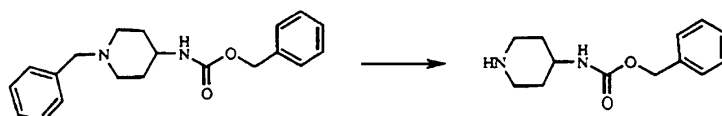
20

【 0 3 4 1 】

工程 B : ベンジルピペリジン - 4 - イルカルバマートの調製

【 0 3 4 2 】

【化 8 3】



30

【 0 3 4 3 】

ベンジルアミン (27.8 g、85.7 mmol) を塩化メチレン 400 mL に室温で溶解し、塩化メチレン 50 mL 中の 1 - クロロ - エチルクロロホルマート (25.4 g、178 mmol) を添加漏斗により滴加した。添加が完了した後、反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。溶媒及び揮発物を減圧下で除去し、メタノール (500 mL) を加えた。反応を撹拌しながら 1 時間加熱還流し、次に室温に冷却した。蒸発により反応溶液を除去して、ピペリジン 26.3 g をオフホワイトの固体 (質量スペクトル M + 1 = 235、MP = 190.7 ~ 192.2) を得た。

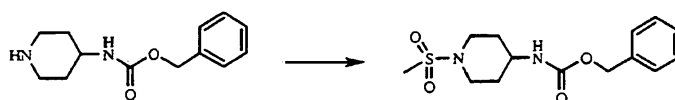
40

【 0 3 4 4 】

工程 C : ベンジル 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イルカルバマートの調製

【 0 3 4 5 】

【化 8 4】



【 0 3 4 6 】

保護ピペリジン (10 g、42.7 mmol) 及びトリエチルアミン (12 mL、86.7 mmol)

50

ol) を塩化メチレン 500 mL に室温で溶解した。塩化メチレン 20 mL 中のメタンスルホンクロリド (4.3 mL、55.5 mmol) を添加漏斗により滴加した。添加が完了した後、反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。溶媒及び揮発物を減圧下で除去した。酢酸エチル (500 mL) 及び塩酸水溶液 (0.5 M、350 mL) を加えた。反応物を 2 相に分け、水層を除去した。有機層を再び塩酸水溶液 (0.5 M、2 ×、100 mL)、次に飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (3 ×、100 mL) で洗浄した。次に反応溶媒を乾燥させ (ブライン、MgSO₄)、減圧下で蒸発させて、メタンスルホンアミド 9.2 g (MP = 148.6 ~ 152.8) を得た。

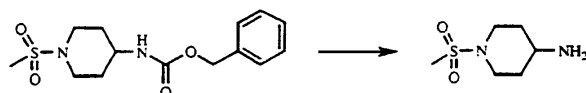
【0347】

工程 D: 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - アミンの調製

10

【0348】

【化85】



【0349】

メタンスルホンアミド (9.2 g、29.5 mmol) を、500 mL 丸底フラスコ中で、窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン 200 mL に室温で溶解した、次にパラジウム担持炭 (10%、2 ~ 3 g) を加え、反応容器を水素ガス (3 ×) でフラッシュした。水素ガスの風船を反応フラスコに取り付け、溶液を 15 時間撹拌した (必要であれば更に触媒を添加し、水素風船を充填した)。塩化メチレン (100 mL) を反応に加え、セライトパッドで濾過した。溶媒を減圧下で蒸発させて、目的のアミン 4.63 g (質量スペクトル M + 1 = 179、MP = 65.3 ~ 65.7) を得た。

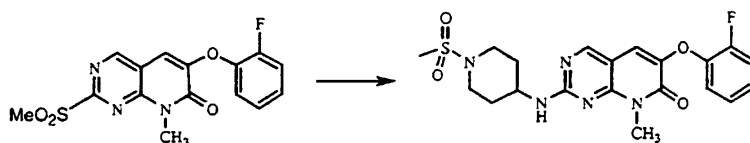
20

【0350】

工程 E: 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - { [1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ } ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【0351】

【化86】



30

【0352】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0.45 mL 中のスルホン 2 (0.2 g、0.57 mmol) 及び 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - アミン (実施例 29、工程 A ~ D、0.243 g、1.36 mmol) の混合物を 80 で 3 時間加熱した。反応混合物を冷却し、メタノール (0.2 ~ 0.5 mL) を加えた。生成物を沈殿させ、濾過することにより単離した。固体をメタノール (5 mL) の入っているフラスコに移した。エーテル中の塩酸 (1 M、1.5 当量) を滴加し、続いて撹拌して、塩酸塩を得て、それを固体 (0.143 g、質量スペクトル M + 1 = 448) として単離した。

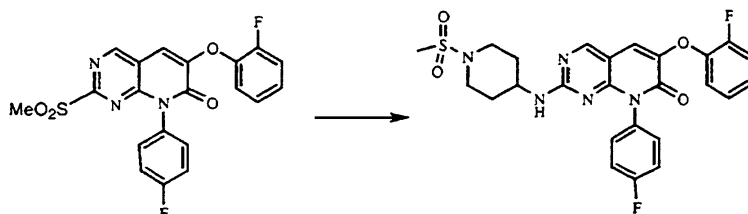
40

【0353】

実施例 30: 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - { [1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ } ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【0354】

【化 8 7】



【 0 3 5 5 】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0.2 mL 中のスルホン 11 (0.2 g、0.46 mmol) 及び 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - アミン (実施例 29、工程 A ~ D、0.112 g、0.62 mmol) の混合物を 110 で 1 時間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル (40 mL) を加えた。反応を移し、乾燥させ (ブライン、 MgSO_4)、蒸発させて、粗生成物を得た。それをクロマトグラフィー (SiO_2 、分取薄層クロマトグラフィープレート、EtOAc / ヘキサン 80 / 20) により精製し、続いて単離し、減圧下で蒸発させて、遊離アミンを得た。この生成物を塩化メチレンに溶解し、エーテル中の塩酸 (1M、0.4 mL) を加え、続いて攪拌した。濾過及び乾燥により塩酸塩を固体 (0.13 g、質量スペクトル $M + 1 = 528$ 、 $MP = 223.4 \sim 225$) として単離した。

10

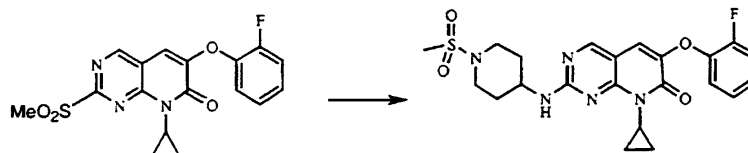
【 0 3 5 6 】

実施例 31：8 - シクロプロピル - 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 2 - { [1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ } ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8H) - オンの調製

20

【 0 3 5 7 】

【化 8 8】



30

【 0 3 5 8 】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0.4 mL 中のスルホン 10 (0.361 g、0.97 mmol) 及び 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - アミン (実施例 29、工程 A ~ D、0.262 g、1.47 mmol) の混合物を 110 で 2 時間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル (40 mL) 及び水 (40 mL) を加えた。反応混合物を 2 層に分け、水層を廃棄した。次に有機層を乾燥させ (ブライン、 MgSO_4)、蒸発させて、粗生成物を得た。それをクロマトグラフィー (SiO_2 、分取薄層クロマトグラフィープレート、EtOAc / ヘキサン 80 / 20) により精製し、続いて単離し、減圧下で蒸発させて、遊離アミンを得た。この生成物を塩化メチレンに溶解し、エーテル中の塩酸 (1M、1.5 当量) を加え、続いて攪拌した。濾過及び乾燥により塩酸塩を固体 (0.27 g、質量スペクトル $M + 1 = 474$) として単離した。

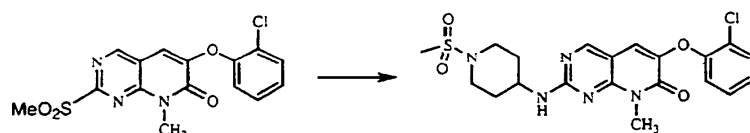
40

【 0 3 5 9 】

実施例 32：6 - (2 - クロロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - { [1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ } ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8H) - オンの調製

【 0 3 6 0 】

【化 89】



【0361】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0.2 mL 中のスルホン 6 (0.2 g、0.55 mmol) 及び 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - アミン (実施例 29、工程 A ~ D、0.195 g、1.09 mmol) の混合物を 80 で 3 時間加熱した。反応混合物を冷却し、メタノール (1 mL) を加えた。生成物を沈殿させ、濾過することにより単離した。固体をメタノール (5 mL) の入っているフラスコに移した。エーテル中の塩酸 (1M、1.5 当量) を滴加し、続いて攪拌して、塩酸塩を得て、それを固体 (0.145 g、質量スペクトル $M + 1 = 465$) として単離した。

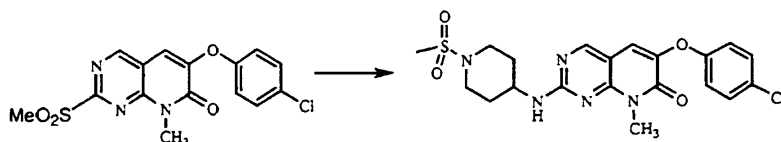
10

【0362】

実施例 33: 6 - (4 - クロロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - { [1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ } ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8H) - オンの調製

【0363】

【化 90】



20

【0364】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0.2 mL 中のスルホン 7 (0.17 g、0.46 mmol) 及び 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - アミン (実施例 29、工程 A ~ D、0.164 g、0.92 mmol) の混合物を 80 で 3 時間加熱した。反応混合物を冷却し、メタノール (1 mL) を加えた。生成物を沈殿させ (3 日間)、濾過することにより単離した。固体をメタノール (5 mL) の入っているフラスコに移した。エーテル中の塩酸 (1M、1.5 当量) を滴加し、続いて攪拌して、塩酸塩 (0.2 g、質量スペクトル $M + 1 = 465$) を得た。

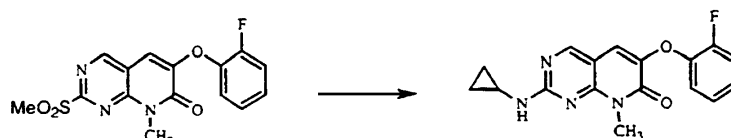
30

【0365】

実施例 34: 2 - (シクロプロピルアミノ) - 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチルピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8H) - オンの調製

【0366】

【化 91】



40

【0367】

スルホン 2 (0.35 g、1.0 mmol) 及びシクロプロピルアミン (1 mL、14 mmol) の混合物を窒素雰囲気下、60 で 8 時間加熱した。反応混合物を冷却し、減圧下で蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン / EtOAc 3 / 2) により精製した。生成物をメタノールに懸濁し、エーテル中の塩酸 (1M、1.5 当量) を加え、反応を 30 分間攪拌した。濾過及び乾燥により固体を単離して、塩酸塩 (質量スペクトル $M + 1 = 327$ 、 $MP = 178.2 \sim 179.6$) を得た。

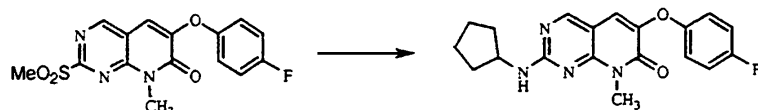
【0368】

50

実施例 35 : 2 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (4 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチルピリド〔2, 3 - d〕ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【0369】

【化92】



【0370】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0.3 mL 中の 4 - フルオロフェノキシスルホン (実施例 8 参照、工程 A ~ B でメチル 4 - フルオロフェノキシアセタートに代えた、0.4 g、1.26 mmol) 及びシクロペンチルアミン (Aldrich、0.146 g、1.71 mmol) の混合物を 80 で 3 時間加熱した。反応混合物を冷却し、メタノール (1 mL) を加えた。生成物を沈殿させ、濾過することにより単離した。固体をメタノール (5 mL) の入っているフラスコに移した。エーテル中の塩酸 (1 M、1.5 当量) を滴加し、続いて攪拌して、塩酸塩 (0.165 g、質量スペクトル $M + 1 = 355$) を得た。

10

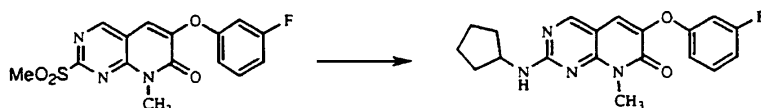
【0371】

実施例 36 : 2 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (3 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチルピリド〔2, 3 - d〕ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

20

【0372】

【化93】



【0373】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0.3 mL 中のスルホン 3 (0.2 g、0.57 mmol) 及びシクロペンチルアミン (0.146 g、1.71 mmol) の混合物を窒素雰囲気下、80 で 4 時間加熱した。反応混合物を冷却し、メタノール (1 mL) を加えた。生成物を沈殿させ、濾過することにより単離した。固体をメタノール (5 mL) の入っているフラスコに移した。エーテル中の塩酸 (1 M、1.5 当量) を滴加し、続いて攪拌して、塩酸塩 (0.105 g、質量スペクトル $M + 1 = 355$) を得た。

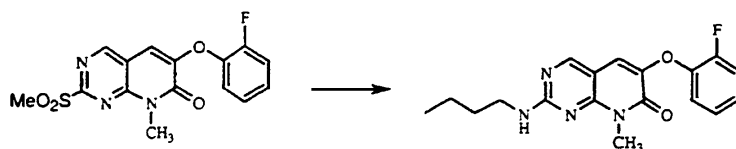
30

【0374】

実施例 37 : 2 - (ブチルアミノ) - 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチルピリド〔2, 3 - d〕ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【0375】

【化94】



40

【0376】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0.2 mL 中のスルホン 2 (0.05 g、0.143 mmol) 及びブチルアミン (0.017 g、0.17 mmol) の混合物を 65 で 12 時間加熱した。反応混合物を冷却し、メタノール / 水 (90 / 10、1 mL) を加えると、沈殿物が形成された。生成物を水で洗浄し、塩化メチレンに溶解し、減圧下で蒸発させて、アミン (0.019 g、質量スペクトル $M + 1 = 343$) を得た。

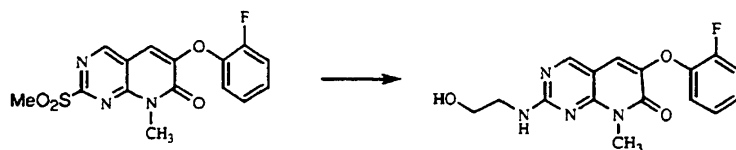
【0377】

50

実施例 38 : 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 2 - { (2 - ヒドロキエチル) アミノ }
- 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【 0 3 7 8 】

【 化 9 5 】



【 0 3 7 9 】

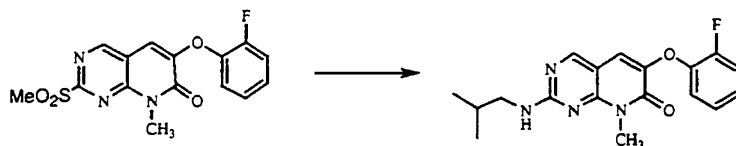
クロロホルム 0 . 2 mL 中のスルホン 2 (0 . 0 5 g 、 0 . 1 4 3 mmol) 及び 2 - アミノエタノール (0 . 0 1 5 g 、 0 . 2 mmol) の混合物を 6 5 で 1 2 時間加熱した。反応混合物を冷却し、クロロホルムを蒸発により除去した。メタノール / 水 (9 0 / 1 0 、 1 mL) を加えると、沈殿物が形成された。生成物を水で洗浄し、塩化メチレンに溶解し、減圧下で蒸発させて、アミン (0 . 0 2 7 g 、 質量スペクトル $M + 1 = 331$) を得た。

【 0 3 8 0 】

実施例 39 : 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 2 - (イソブチルアミノ) - 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【 0 3 8 1 】

【 化 9 6 】



【 0 3 8 2 】

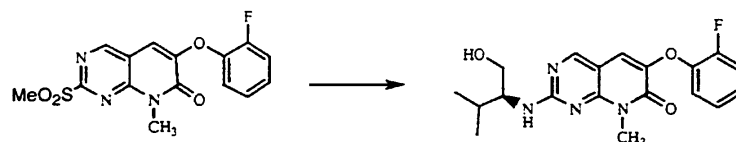
クロロホルム 0 . 2 mL 中のスルホン 2 (0 . 0 5 g 、 0 . 1 4 3 mmol) 及びイソブチルアミン (0 . 0 1 3 g 、 0 . 1 8 mmol) の混合物を 6 5 で 1 2 時間加熱した。反応混合物を冷却し、クロロホルムを蒸発により除去した。メタノール / 水 (9 0 / 1 0 、 1 mL) を加えると、沈殿物が形成された。生成物を水で洗浄し、塩化メチレンに溶解し、減圧下で蒸発させて、アミン (0 . 0 3 8 g 、 質量スペクトル $M + 1 = 343$) を得た。

【 0 3 8 3 】

実施例 40 : 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 2 - { [(1 S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルプロピル] アミノ } - 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【 0 3 8 4 】

【 化 9 7 】



【 0 3 8 5 】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0 . 1 mL 中のスルホン 2 (0 . 0 5 g 、 0 . 1 4 3 mmol) 及び (2 S) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタン - 1 - オール (0 . 0 4 4 g 、 0 . 4 3 mmol) の混合物を 8 0 で 3 時間加熱した。反応混合物を冷却し、メタノール / 水 (9 0 / 1 0 、 1 mL) を加えると、沈殿物が形成された。生成物を水で洗浄し、塩化メチレンに溶解し、乾燥剤 ($MgSO_4$) で濾過し、減圧下で蒸発させて、アミン (0 . 0 4 7 g 、 質量スペクトル $M + 1 = 373$) を得た。

【 0 3 8 6 】

10

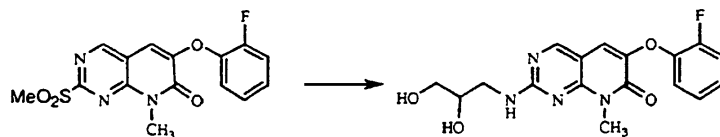
20

30

40

50

実施例 41 : 2 - [(2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) アミノ] - 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製
 【 0 3 8 7 】
 【 化 9 8 】

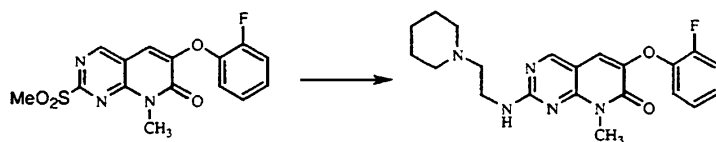


【 0 3 8 8 】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0 . 1 mL 中のスルホン 2 (0 . 0 5 g 、 0 . 1 4 3 mmol) 及び 3 - アミノプロパン - 1 , 2 - ジオール (0 . 0 1 6 g 、 0 . 1 8 mmol) の混合物を 6 5 で 3 時間加熱した。反応混合物を冷却し、メタノール / 水 (9 0 / 1 0 、 1 mL) を加えたが、沈殿物は形成されなかった。そのため、減圧下で蒸発させて、全ての溶媒を除去し、水 (1 mL) 及び酢酸エチル (1 mL) を加え、生成物を有機層に分けた。水層を除去し、酢酸エチルを乾燥させ ($MgSO_4$) 、蒸発させて、アミン (0 . 0 3 4 g 、 質量スペクトル $M + 1 = 361$) を得た。

【 0 3 8 9 】

実施例 42 : 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - [(2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) アミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製
 【 0 3 9 0 】
 【 化 9 9 】

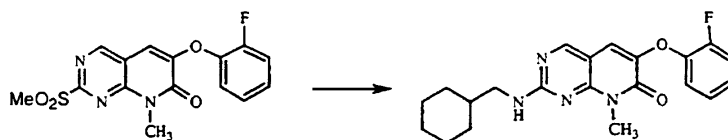


【 0 3 9 1 】

クロロホルム 0 . 2 mL 中のスルホン 2 (0 . 0 5 g 、 0 . 1 4 3 mmol) 及び 2 - ピペリジン - 1 - イルエチルアミン (0 . 0 2 2 g 、 0 . 1 7 mmol) の混合物を 6 5 で 1 2 時間加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を蒸発により除去した。メタノール / 水 (9 0 / 1 0 、 1 mL) を加えると、沈殿物が形成された。生成物を水で洗浄し、塩化メチレンに溶解し、蒸発させて、アミン (0 . 0 4 1 g 、 質量スペクトル $M + 1 = 398$) を得た。

【 0 3 9 2 】

実施例 43 : 2 - [(シクロヘキシルメチル) アミノ] - 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチル - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製
 【 0 3 9 3 】
 【 化 1 0 0 】



【 0 3 9 4 】

クロロホルム 0 . 2 mL 中のスルホン 2 (0 . 0 5 g 、 0 . 1 4 3 mmol) 及びシクロヘキシルメチルアミン (0 . 0 1 9 g 、 0 . 1 7 mmol) の混合物を 6 5 で 1 2 時間加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を蒸発により除去した。メタノール / 水 (9 0 / 1 0 、 1 mL) を加えると、沈殿物が形成された。生成物を水で洗浄し、塩化メチレンに溶解し、蒸発させて、アミン (0 . 0 4 5 g 、 質量スペクトル $M + 1 = 383$) を得た。

【 0 3 9 5 】

実施例 44 : 2 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 6 - (2 - フルオロフェノキシ)

10

20

30

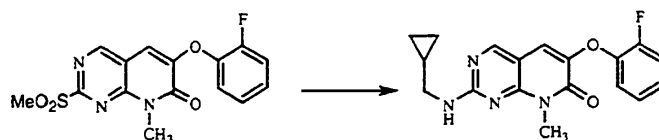
40

50

) - 8 - メチルピリド〔2, 3 - d〕ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【0396】

【化101】



【0397】

クロロホルム 0.2 mL 中のスルホン 2 (0.05 g、0.143 mmol) 及びシクロプロピルメチルアミン (0.02 g、0.28 mmol) の混合物を 65 で 12 時間加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を蒸発により除去した。メタノール / 水 (90 / 10、1 mL) を加えると、沈殿物が形成された。生成物を水で洗浄し、塩化メチレンに溶解し、減圧下で蒸発させて、アミン (0.03 g、質量スペクトル M + 1 = 341) を得た。

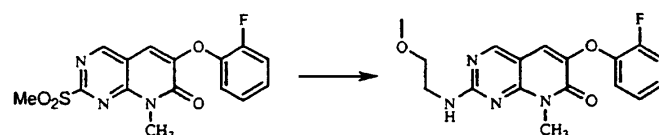
10

【0398】

実施例 45 : 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 2 - { (2 - メトキシエチル) アミノ } - 8 - メチルピリド〔2, 3 - d〕ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【0399】

【化102】



20

【0400】

クロロホルム 0.2 mL 中のスルホン 2 (0.05 g、0.143 mmol) 及び 2 - メトキシエチルアミン (0.02 g、0.27 mmol) の混合物を 65 で 12 時間加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を蒸発により除去した。メタノール / 水 (90 / 10、1 mL) を加えると、沈殿物が形成された。生成物を水で洗浄し、塩化メチレンに溶解し、減圧下で蒸発させて、アミン (0.04 g、質量スペクトル M + 1 = 345) を得た。

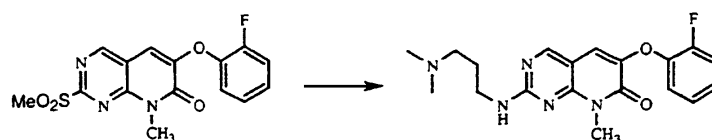
【0401】

実施例 46 : 2 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチルピリド〔2, 3 - d〕ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

30

【0402】

【化103】



【0403】

クロロホルム 0.2 mL 中のスルホン 2 (0.05 g、0.143 mmol) 及び N, N - ジメチルプロパン - 1, 3 - ジアミン (0.018 g、0.18 mmol) の混合物を 65 で 12 時間加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を蒸発により除去した。メタノール / 水 (90 / 10、1 mL) を加えると、沈殿物が形成された。生成物を水で洗浄し、塩化メチレンに溶解し、蒸発させて、アミン (0.045 g、質量スペクトル M + 1 = 372) を得た。

40

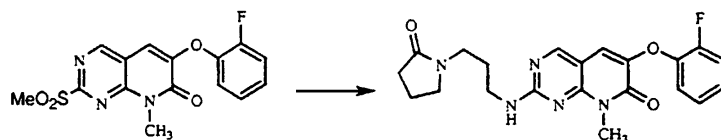
【0404】

実施例 47 : 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - { [3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル] アミノ } ピリド〔2, 3 - d〕ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【0405】

50

【化 1 0 4】



【 0 4 0 6】

クロロホルム 0.2 mL 中のスルホン 2 (0.05 g、0.143 mmol) 及び 1-(3-アミノプロピル)ピロリジン-2-オン (0.024 g、0.17 mmol) の混合物を 65 で 12 時間加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を蒸発により除去した。メタノール/水 (90/10、1 mL) を加えると、沈殿物が形成された。生成物を水で洗浄し、塩化メチレンに溶解し、蒸発させて、アミン (0.033 g、質量スペクトル $M + 1 = 412$) を得た。

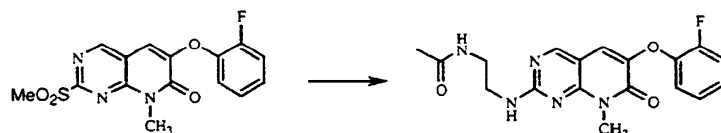
10

【 0 4 0 7】

実施例 48: N-(2-{[6-(2-フルオロフェノキシ)-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル]アミノ}エチル)アセトアミドの調製

【 0 4 0 8】

【化 1 0 5】



20

【 0 4 0 9】

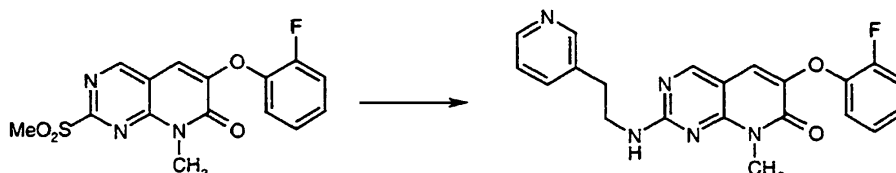
クロロホルム 0.2 mL 中のスルホン 2 (0.05 g、0.143 mmol) 及び N-(2-アミノエチル)アセトアミド (0.024 g、0.18 mmol) の混合物を 65 で 12 時間加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を蒸発により除去した。メタノール/水 (90/10、1 mL) を加えると、沈殿物が形成された。生成物を水で洗浄し、塩化メチレンに溶解し、蒸発させて、アミン (0.035 g、質量スペクトル $M + 1 = 373$) を得た。

【 0 4 1 0】

実施例 49: 6-(2-フルオロフェノキシ)-8-メチル-2-{(2-ピリジン-3-イルエチル)アミノ}ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンの調製

【 0 4 1 1】

【化 1 0 6】



30

40

【 0 4 1 2】

クロロホルム 0.2 mL 中のスルホン 2 (0.05 g、0.143 mmol) 及び 2-ピリジン-3-イルエチルアミン (0.021 g、0.17 mmol) の混合物を 65 で 12 時間加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を蒸発により除去した。メタノール/水 (90/10、1 mL) を加えると、沈殿物が形成された。生成物を水で洗浄し、塩化メチレンに溶解し、蒸発させて、アミン (0.039 g、質量スペクトル $M + 1 = 392$) を得た。

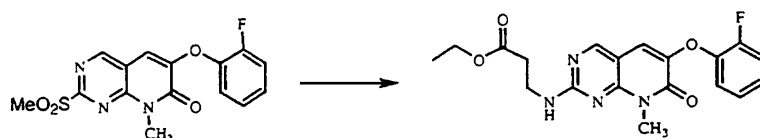
【 0 4 1 3】

実施例 50: エチル N-[6-(2-フルオロフェノキシ)-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル]-アラニナートの調製

50

【 0 4 1 4 】

【 化 1 0 7 】



【 0 4 1 5 】

クロロホルム 3 mL 中のエチル - アラニナート塩酸塩 (0 . 0 5 3 g 、 0 . 3 4 mmol) の溶液に、M P 炭酸樹脂 (MP Carbonate Resin) (Argonaut Technologies Inc. ; Foster City, CA ; USA 、 0 . 4 5 g) を、室温で加えた。それを 1 時間攪拌し、次にスルホン 2 (0 . 0 5 g 、 0 . 1 4 3 mmol) を加えた。反応を 6 5 にし、2 4 時間攪拌した。次に混合物を冷却し、樹脂を濾過により除去した。溶媒を蒸発させ、クロマトグラフィー (S i O₂ 、 C H₂ C l₂ / M e O H 9 5 / 5) に付し、続いて適切な画分を蒸発させて、アミン (0 . 0 2 7 g 、 質量スペクトル M + 1 = 3 8 7) を得た。

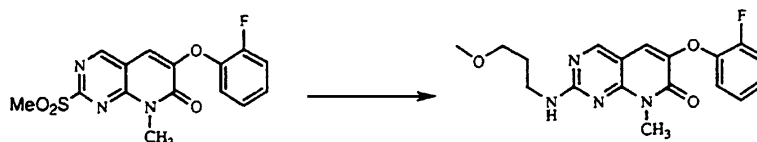
10

【 0 4 1 6 】

実施例 5 1 : 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 2 - { (3 - メトキシプロピル) アミノ } - 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【 0 4 1 7 】

【 化 1 0 8 】



20

【 0 4 1 8 】

クロロホルム 1 . 5 mL 中のスルホン 2 (0 . 0 5 g 、 0 . 1 4 3 mmol) 及び 3 - メトキシプロピルアミン (0 . 0 1 5 g 、 0 . 1 7 mmol) の混合物を 6 5 で 1 2 時間加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を蒸発により除去した。粗反応混合物を、カラムクロマトグラフィー (Supelco (Sigma Aldrich, St. Louis, Missouri, USA) 3 mL プラグ、S i O₂ 、 C H₂ C l₂ / M e O H 9 5 / 5) により精製し、続いて蒸発させて、アミン (0 . 0 2 7 g 、 質量スペクトル M + 1 = 3 5 9) を得た。

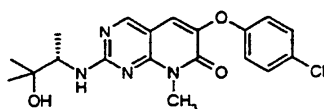
30

【 0 4 1 9 】

実施例 5 2 : 6 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - { [(1 S) - 2 - ヒドロキシ - 1 , 2 - ジメチルプロピル] アミノ } - 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【 0 4 2 0 】

【 化 1 0 9 】



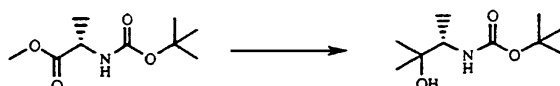
40

【 0 4 2 1 】

工程 A : tert - ブチル (1 S) - 2 - ヒドロキシ - 1 , 2 - ジメチルプロピルカルバマートの調製

【 0 4 2 2 】

【 化 1 1 0 】



【 0 4 2 3 】

50

テトラヒドロフラン 70 mL 中のメチル N - (tert - ブトキシカルボニル) - L - アラニナート (10 . 0 g、49 . 3 mmol) の 0 に溶液に、塩化メチルマグネシウム (THF 中 3 . 0 M、70 mL、210 mmol) を窒素雰囲気下、30 ~ 45 分間かけて滴加した。添加が完了した後、反応混合物を室温に温め、2 時間撹拌した。溶媒及び揮発物を減圧下で除去した。次に水 (500 mL) 及び酢酸エチル (1 . 2 L) を加え、反応物を 2 相に分けた。有機層を乾燥させ (ブライン、MgSO₄)、溶媒の蒸発により液体を得て、それをクロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂ / MeOH 90 / 10) に付して、保護アミン 9 . 6 g を液体 (質量スペクトル M + 1 = 204) として得た。

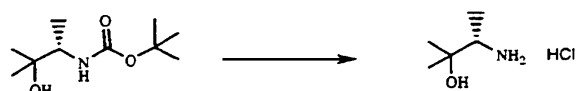
【 0 4 2 4 】

工程 B : (3 S) - 3 - アミノ - 2 - メチルブタン - 2 - オールの調製

10

【 0 4 2 5 】

【 化 1 1 1 】



【 0 4 2 6 】

塩化メチレン 96 mL 中のカルバマート (9 . 6 g、47 . 3 mmol) の 0 の溶液に、トリフルオロ酢酸 (4 mL、51 . 9 mmol) を窒素雰囲気下、滴加した。添加が完了した後、反応混合物を室温に温め、2 時間撹拌した。t - ブタノール (2 ~ 3 mL) を反応に加え、溶媒 / 揮発物を減圧下で除去した。トルエン (3 x、75 mL) を加えて蒸発させ、続いて真空オーブンで乾燥させて、固体の粗アミンを得た。この材料をフラスコに移し、次にメタノール (10 mL) 及び塩酸 (12 M、5 ~ 7 mL) を撹拌しながら加えた。30 分後、沈殿物としてアミンの塩酸塩が形成され、それをトルエン (50 mL) 及び Et₂O (2 x、150 mL) ですすぎ、次に減圧下で乾燥させた (質量スペクトル M + 1 = 104、MP = 128 . 1 ~ 130 . 1)。注：このアミンは、吸湿性であり、単離する間、空気 / 水に長時間曝露しないように注意した。

20

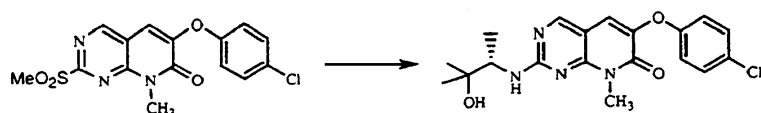
【 0 4 2 7 】

工程 C : 6 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - { [(1 S) - 2 - ヒドロキシ - 1 , 2 - ジメチルプロピル] アミノ } - 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

30

【 0 4 2 8 】

【 化 1 1 2 】



【 0 4 2 9 】

クロロホルム 3 mL 中の (3 S) - 3 - アミノ - 2 - メチルブタン - 2 - オール塩酸塩 (0 . 077 g、0 . 55 mmol) の溶液に、MP 炭酸塩樹脂 (Argonaut Technologies Inc.、0 . 75 g) を室温に加えた。それを 1 時間撹拌し、次にスルホン 7 (0 . 1 g、0 . 28 mmol) を加えた。反応を 60 にし、24 時間撹拌した。次に混合物を冷却し、樹脂を濾過により除去した。溶媒を蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂) に付して、粗生成物を得て、それを二回目のクロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂ / ヘキサン 1 / 1 ~ CH₂Cl₂ / MeOH 99 / 1 の勾配) に付した。適切な画分を単離し、続いて溶媒を減圧下で蒸発させて、アミン (0 . 032 g、質量スペクトル M + 1 = 389) を得た。

40

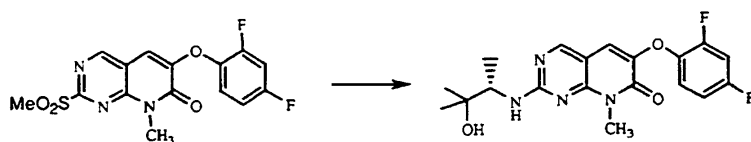
【 0 4 3 0 】

実施例 53 : 6 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 2 - { [(1 S) - 2 - ヒドロキシ - 1 , 2 - ジメチルプロピル] アミノ } - 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

50

【 0 4 3 1 】

【 化 1 1 3 】



【 0 4 3 2 】

アセトニトリル 3 mL 中の (3S) - 3 - アミノ - 2 - メチルブタン - 2 - オール塩酸塩 (0.24 g, 1.77 mmol) の溶液に、トリメチルシリルシアニド (Aldrich、0.7 mL, 5.2 mmol) を室温で加えた。それを 30 分間還流し、室温に冷却し、次にスルホン 5 (0.367 g, 1.0 mmol) を加えた。反応物を 2 時間還流し、室温に冷却した。メタノール (2 mL) 及び水酸化ナトリウム水溶液 (2N、1 ~ 3 mL) を加え、混合物を 30 分間還流した。反応を蒸発させ、酢酸エチル (25 mL) を加えた。有機溶液を乾燥させ (ブライン、3 x)、続いて減圧下で蒸発させ、クロマトグラフィー (SiO₂、分取薄層クロマトグラフィープレート、EtOAc / ヘキサン 75 / 25) に付して、粗生成物を得た。それを塩化メチレン (1 ~ 2 mL) に溶解し、エーテル中の塩酸 (1M、X s) を加えた。濾過及び乾燥により固体を単離して、塩酸塩 0.16 g (質量スペクトル M + 1 = 391、MP = 104.3 ~ 107.5) を得た。

10

【 0 4 3 3 】

実施例 54 : 6 - (2 - フルオロベンジル) - 2 - {[(1S) - 2 - ヒドロキシ - 1, 2 - ジメチルプロピル] アミノ} - 8 - メチルピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

20

【 0 4 3 4 】

【 化 1 1 4 】



【 0 4 3 5 】

アセトニトリル 3 mL 中の (3S) - 3 - アミノ - 2 - メチルブタン - 2 - オール塩酸塩 (0.31 g, 2.21 mmol) の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.7 mL, 4 mmol) を室温で加えた。それを 30 分間還流し、室温に冷却し、次にスルホン 8 (0.4 g, 1.15 mmol) を加えた。反応物を 2 時間還流し、室温に冷却した。酢酸エチル (25 mL) を加え、この溶液を乾燥させた (ブライン 3 x, MgSO₄)。減圧下で蒸発させ、クロマトグラフィー (SiO₂、分取薄層クロマトグラフィープレート、EtOAc / ヘキサン 75 / 25) に付して、粗生成物を得た。それを塩化メチレン (1 ~ 2 mL) に溶解し、エーテル中の塩酸 (1M、X s) を加えた。濾過及び乾燥により固体を単離して、塩酸塩 0.25 g (質量スペクトル M + 1 = 371、MP = 162.9 ~ 170.5) を得た。

30

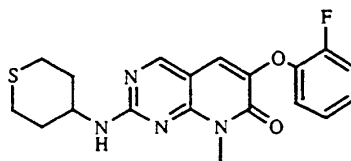
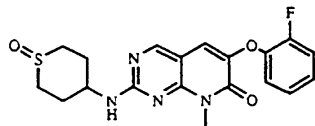
【 0 4 3 6 】

実施例 55 : 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - [(1 - オキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) アミノ] ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

40

【 0 4 3 7 】

【化 1 1 5】



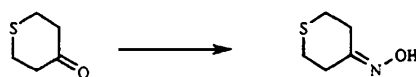
10

【 0 4 3 8】

工程 A：テトラヒドロ - 4 H - チオピラン - 4 - オンオキシムの調製

【 0 4 3 9】

【化 1 1 6】



【 0 4 4 0】

エタノール 200 mL 中のテトラヒドロチオピラン - 4 - オン (5 g、43 mmol)、酢酸ナトリウム三水和物 (29.26 g、215 mmol) 及びヒドロキシアミン塩酸塩 (14.9 g、215 mmol) の懸濁混合物を 6 時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、溶媒 / 揮発物を減圧下で除去した。残渣を氷水 (400 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 ×、150 mL) で抽出した。有機溶液を乾燥させ (ブライン、 $MgSO_4$)、蒸発させて、チアノンオキシム 5.6 g を白色の固体 (質量スペクトル $M + 1 = 131$) として得た。

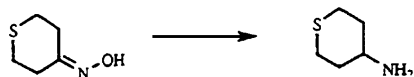
20

【 0 4 4 1】

工程 B：4 - アミノテトラヒドロチオピランの調製

【 0 4 4 2】

【化 1 1 7】



30

【 0 4 4 3】

テトラヒドロフラン中の水素化アルミニウムリチウム (1 M、76 mL、76 mmol) の溶液に、テトラヒドロフラン 30 mL 中のチアノンオキシム (2 g、15 mmol) を、窒素雰囲気下、室温で滴加した。添加が完了した後、混合物を還流下、7 時間攪拌し、次に室温で 12 時間攪拌した。水 (2.9 mL) を懸濁液にゆっくりと加え (滴加)、続いて水酸化ナトリウム水溶液 (15%、2.9 mL) をゆっくりと加えた。次に追加の水 (8.7 mL) を加え、反応混合物を 30 分間攪拌し、セライトパッドで濾過し、酢酸エチル (200 mL) ですすいだ。濾液を乾燥させ (ブライン、 $MgSO_4$)、減圧下で蒸発させて、4 - アミノテトラヒドロチオピラン 1.62 g (質量スペクトル $M + 1 = 118$) を得た。

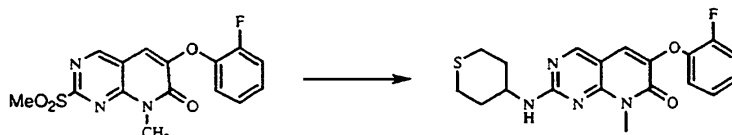
40

【 0 4 4 4】

工程 C：6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イルアミノ) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【 0 4 4 5】

【化 1 1 8】



【 0 4 4 6】

50

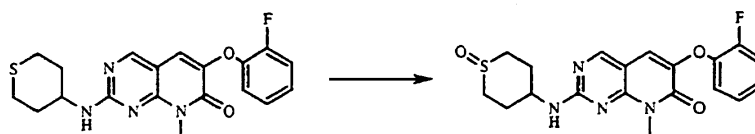
1 - メチル - 2 - ピロリジノン 1 mL 中のスルホン 2 (1 . 0 g、2 . 9 mmol) 及び 4 - アミノテトラヒドロチオピラン (0 . 6 7 g、5 . 8 mmol) の混合物を 8 0 で 1 時間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル (1 0 0 mL) を加え、有機溶液を水 (3 x、7 5 mL) で洗浄し、乾燥させた (ブライン、M g S O₄)。溶媒を減圧下で蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (S i O₂、E t O A c / ヘキサン 4 0 / 6 0) に付して、硫化物 0 . 8 4 g を白色の固体として得て、それを工程 D で使用した。

【 0 4 4 7 】

工程 D : 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - [(1 - オキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) アミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【 0 4 4 8 】

【 化 1 1 9 】



【 0 4 4 9 】

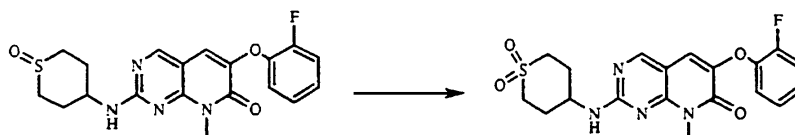
硫化物 (0 . 8 4 g、2 . 2 mmol) をジクロロメタン 8 0 mL に溶解し、5 に冷却し、3 - クロロ過安息香酸 (7 7 %、0 . 5 g、2 . 2 mmol) を 3 0 分の間に 3 回に分けて加えた。反応を 3 0 分間で完了させ、混合物を亜硫酸ナトリウム水溶液 (1 0 %、1 0 0 mL)、続いて冷飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。溶液を乾燥させ (ブライン、N a₂ S O₄)、減圧下で蒸発させた。生成物をカラムクロマトグラフィー (S i O₂、C H₂ C l₂ / M e O H 9 5 / 5) により精製して、アミンスルホキシドを得た。この生成物 (0 . 4 g) を酢酸エチル / ジクロロメタン (1 / 1、1 mL) に溶解し、エーテル中の塩酸 (1 M、1 . 2 mL、1 . 2 当量) を加えた。白色の懸濁液が形成され、これを 1 5 分間攪拌した。固体を濾過し、エーテルですすいで、塩酸塩 3 8 5 mg (質量スペクトル M + 1 = 4 0 3、M P = 1 8 8 . 8 ~ 1 8 9 . 7) を得た。

【 0 4 5 0 】

実施例 5 6 : 2 - [(1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) アミノ] - 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【 0 4 5 1 】

【 化 1 2 0 】



【 0 4 5 2 】

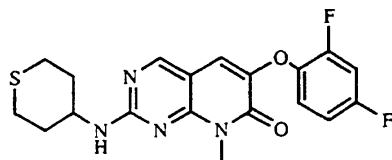
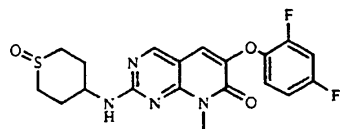
ジクロロメタン 5 0 mL 中のスルホキシド (0 . 4 7 g、1 . 2 mmol) 及び 3 - クロロ過安息香酸 (0 . 2 6 g、1 . 2 mmol) の混合物を窒素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。次に反応を亜硫酸ナトリウム水溶液 (1 0 %、1 0 0 mL) でクエンチし、次に冷飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 0 0 mL) で洗浄した。有機溶液を乾燥させ (ブライン、N a₂ S O₄)、減圧下で蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (S i O₂、C H₂ C l₂ / M e O H 9 7 / 3) により精製して、スルホン 0 . 4 5 g を得た。それをメタノール / ジクロロメタン (5 / 9 5、1 mL) に溶解し、エーテル中の塩酸 (1 M、1 . 3 mL) を加えた。懸濁液が形成され、これを 3 0 分間攪拌した。固体を濾過し、エーテルですすいで、塩酸塩 4 1 3 mg (質量スペクトル M + 1 = 4 1 9、M P = 1 8 6 . 2 ~ 2 3 0 . 7、サンプルはこの範囲を通して部分的に溶融していた) を得た。

【 0 4 5 3 】

実施例 57 : 6 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - [(1 - オキシ
ドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) アミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン
- 7 (8 H) - オンの調製

【 0 4 5 4 】

【 化 1 2 1 】



10

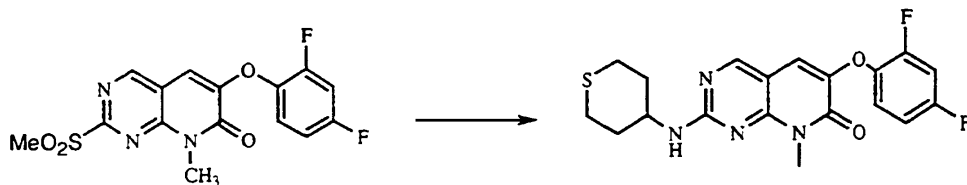
【 0 4 5 5 】

工程 A : 6 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - 2
H - チオピラン - 4 - イルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの
調製

【 0 4 5 6 】

【 化 1 2 2 】

20



【 0 4 5 7 】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 2 mL 中のスルホン 5 (1 . 1 4 g 、 3 . 1 mmol) 及び 4
- アミノテトラヒドロチオピラン (0 . 7 3 g 、 6 . 2 mmol) の混合物を 7 0 ° で 1 5 分
間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル (1 0 0 mL) を加えた。次に有機溶液を水
(3 x 、 7 5 mL) で洗浄し、乾燥させた (ブライン、MgSO₄) 。溶媒を蒸発させ、カ
ラムクロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂ / EtOAc 90 / 10) に付して、
硫化物 (mpt . 2 3 0 . 7 ~ 2 3 2 . 8 、MS (M + H) = 4 0 5) を得て、それを工程
B で使用した。

30

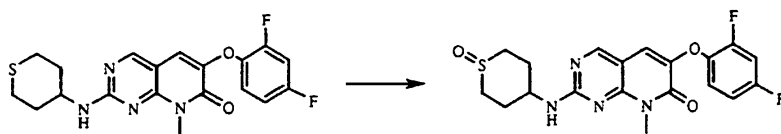
【 0 4 5 8 】

工程 B : 6 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - [(1 - オキシドテ
トラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) アミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン -
7 (8 H) - オンの調製

【 0 4 5 9 】

【 化 1 2 3 】

40



【 0 4 6 0 】

硫化物 (0 . 9 g 、 2 . 2 mmol) をジクロロメタン 8 0 mL に溶解し、5 ° に冷却し、3
- クロロ過安息香酸 (7 7 % 、 0 . 5 g 、 2 . 2 mmol) を 3 0 分の間に 3 回に分けて加え
た。反応を 2 0 分間で完了させ、混合物を亜硫酸ナトリウム水溶液 (1 0 % 、 1 0 0 mL)
、続いて冷飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチした。溶液を乾燥させ (ブライン、M

50

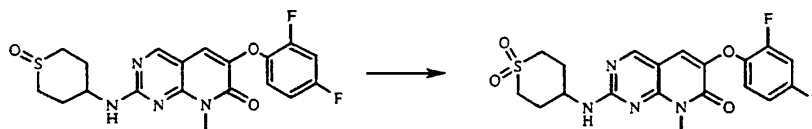
g S O₄)、減圧下で蒸発させた。生成物をカラムクロマトグラフィー (S i O₂、C H₂ C l₂ / M e O H 9 5 / 5) により精製して、アミンスルホキシドを得た。この生成物 (0 . 3 5 g、0 . 8 m m o l) をジクロロメタン 1 m l に溶解し、エーテル中の塩酸 (1 M、1 . 0 m l) を加えた。懸濁液が形成され、これを 1 5 分間攪拌した。固体をエーテル (1 0 m l) で希釈し、濾過し、エーテルですすいで、塩酸塩 3 4 4 m g (質量スペクトル M + 1 = 4 2 1、M P = 2 0 1 . 8 ~ 2 0 2 . 5) を得た。

【 0 4 6 1 】

実施例 5 8 : 2 - { (1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) アミノ } - 6 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【 0 4 6 2 】

【 化 1 2 4 】



【 0 4 6 3 】

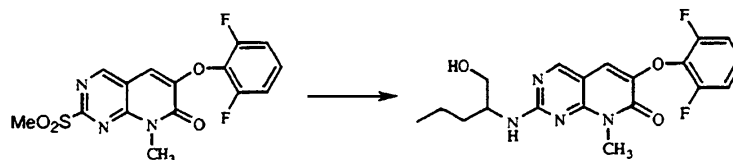
ジクロロメタン 5 0 m l 中のスルホキシド (0 . 6 g、1 . 4 m m o l) 及び 3 - クロロ過安息香酸 (0 . 4 8 g、1 . 5 m m o l) の混合物を窒素雰囲気下、室温で 1 2 時間攪拌した。次に反応を亜硫酸ナトリウム水溶液 (1 0 %、1 0 0 m l) でクエンチし、次に冷飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 0 0 m l) で洗浄した。有機溶液を乾燥させ (ブライン、N a₂ S O₄)、減圧下で蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (S i O₂、C H₂ C l₂ / M e O H 9 5 / 5) により精製して、スルホン 0 . 4 1 g を得た。それをメタノール / ジクロロメタン (5 / 9 5、1 m l) に溶解し、エーテル中の塩酸 (1 M、1 . 1 m l) を加え、溶液を 1 5 分間攪拌した。減圧下で蒸発させ、続いてエーテル (1 0 m l) を加え、攪拌して、固体を得た。沈殿物を濾過し、エーテルですすいで、塩酸塩 3 8 2 m g (質量スペクトル M + 1 = 4 3 7、M P = 2 5 1 . 7 ~ 2 5 4 . 9) を得た。

【 0 4 6 4 】

実施例 5 9 : 6 - (2 , 6 - ジフルオロフェノキシ) - 2 - { [1 - (ヒドロキシメチル) プチル] アミノ } - 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【 0 4 6 5 】

【 化 1 2 5 】



【 0 4 6 6 】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0 . 5 m l 中のスルホン 4 (0 . 3 8 g、1 m m o l) 及び 2 - アミノペンタン - 1 - オール (0 . 3 5 g、3 . 4 m m o l) の混合物を 8 0 °C で 1 時間攪拌し、次に室温に冷却した。メタノール / 水 (9 / 1、1 ~ 2 m l) を加え、懸濁液を 3 0 分間攪拌した。沈殿物を濾過し、エーテル、次に水で十分に洗浄し、続いて乾燥させて遊離アミンを得た。それをメタノール (1 ~ 2 m l) に溶解し、エーテル中の塩酸 (1 M、X s) を加え、反応を 3 0 分間攪拌した。有機物を蒸発させ、エーテル / メタノール (1 ~ 2 m l) を加えて、沈殿物を得た。濾過及び乾燥によりこの固体を単離して、塩酸塩 0 . 2 8 g (質量スペクトル M + 1 = 3 9 1、M P = 1 7 6 . 7 ~ 1 7 7 . 7) を得た。

【 0 4 6 7 】

実施例 6 0 : 6 - (2 , 6 - ジフルオロフェノキシ) - 2 - { (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル) アミノ } - 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H)

10

20

30

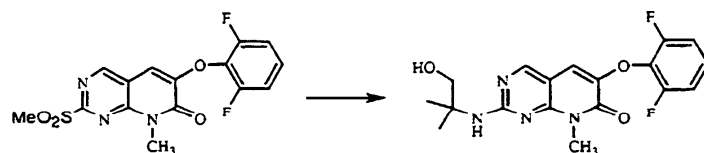
40

50

- オンの調製

【 0 4 6 8 】

【 化 1 2 6 】



【 0 4 6 9 】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0.4 mL 中のスルホン 4 (0.38 g、1 mmol) 及び 2 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 1 - オール (0.35 g、3.4 mmol) の混合物を 80 で 1 時間攪拌し、次に室温に冷却した。メタノール / 水 (9 / 1、1 ~ 2 mL) を加え、懸濁液を 30 分間攪拌した。沈殿物を濾過し、エーテル、次に水で十分に洗浄し、続いて乾燥させて遊離アミンを得た。それをメタノール (1 ~ 2 mL) に溶解し、エーテル中の塩酸 (1 M) を加え、反応を 30 分間攪拌した。有機物を蒸発させ、エーテル / メタノール (1 ~ 2 mL) を加えて、沈殿物を得た。濾過及び乾燥により固体を単離して、塩酸塩 0.212 g (質量スペクトル $M + 1 = 377$ 、 $MP = 212.8 \sim 213.5$) を得た。

10

【 0 4 7 0 】

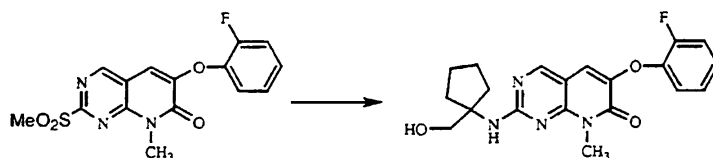
実施例 61 : 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 2 - { [1 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル] アミノ } - 8 - メチルピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン

20

の調製

【 0 4 7 1 】

【 化 1 2 7 】



【 0 4 7 2 】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0.4 mL 中のスルホン 2 (0.353 g、1 mmol) 及び (1 - アミノシクロペンチル) メタノール (0.154 g、1.42 mmol) の混合物を 80 で 1 時間加熱した。反応混合物を冷却し、次に水 (50 mL) 及び酢酸エチル (50 mL) を加え、反応を 2 相に分けた。有機層を乾燥させ (ブライン、 $MgSO_4$)、溶媒の蒸発により残渣を得て、それをカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、 $CH_2Cl_2 / MeOH$ 90 / 10) により精製した。カラムの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、遊離アミンを得た。それをメタノール (1 ~ 2 mL) に懸濁し、エーテル中の塩酸 (1 M、 X^-) を加え、反応を 30 分間攪拌した。有機物を蒸発させ、エーテル / メタノール (1 ~ 2 mL) を加えて、沈殿物を得た。濾過及び乾燥によりこの固体を単離して、塩酸塩 0.279 g (質量スペクトル $M + 1 = 385$ 、 $MP = 198.6 \sim 200.3$) を得た。

30

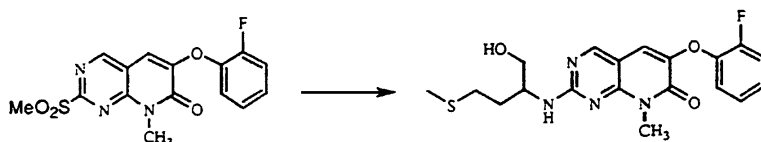
【 0 4 7 3 】

実施例 62 : 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 2 - { [1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (メチルチオ) プロピル] アミノ } - 8 - メチルピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

40

【 0 4 7 4 】

【 化 1 2 8 】



【 0 4 7 5 】

50

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 1.0 mL 中のスルホン 2 (1.04 g、2.94 mmol) 及び 2 - アミノ - 4 - (メチルチオ) プタン - 1 - オール (1.0 g、9.7 mmol) の混合物を 80 で 1 時間加熱した。反応混合物を冷却し、メタノール / 水 (9 / 1、5 ~ 7 mL) を加えたが、沈殿物は形成されなかった。そのため溶媒を全て減圧下で蒸発により除去し、水 (2.5 mL) 及び酢酸エチル (2.5 mL) を加えた。反応混合物を 2 層に分け、水層を除去した。酢酸エチル溶液を乾燥させ (ブライン、MgSO₄)、減圧下で蒸発させた。粗反応混合物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂ / MeOH 95 / 5) により精製し、カラムの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、遊離アミン 0.8 g を得た。この生成物 (0.2 g) をメタノール (1 ~ 3 mL) に懸濁し、エーテル中の塩酸 (1 M、X s) を加え、反応を 30 分間撹拌した。有機物を蒸発させ、エーテル / メタノール (1 ~ 2 mL) を加えて、沈殿物を得た。濾過及び乾燥によりこの固体を単離して、塩酸塩 0.125 g (質量スペクトル M + 1 = 405、MP = 130.6 ~ 132.2) を得た。

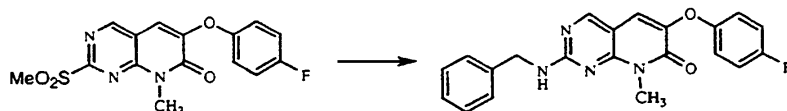
10

【0476】

実施例 63 : 2 - (ベンジルアミノ) - 6 - (4 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチルピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8H) - オンの調製

【0477】

【化129】



20

【0478】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0.5 mL 中の 6 - (4 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8H) - オン (実施例 8 を参照、工程 A 及び B でメチル 2 - フルオロフェノキシアセタートに代える、0.35 g、1.0 mmol) 及びベンジルアミン (0.33 mL、3 mmol) の混合物を 110 で 12 時間撹拌し、次に室温に冷却した。メタノール (2 mL) を加え、懸濁液を 30 分間撹拌した。沈殿物を濾過し、メタノールで十分に洗浄し、続いて乾燥させて遊離アミンを得た。それを酢酸エチル (1 ~ 2 mL) に溶解し、エーテル中の塩酸 (1 M、1.5 当量) を加えた。濾過及び乾燥により固体を単離して、塩酸塩 0.317 g (質量スペクトル M + 1 = 377、MP = 203.2 ~ 204) を得た。

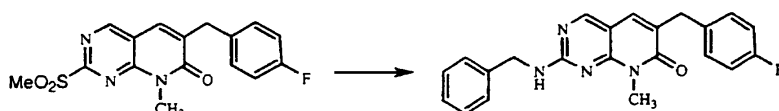
30

【0479】

実施例 64 : 2 - (ベンジルアミノ) - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 8 - メチルピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8H) - オンの調製

【0480】

【化130】



40

【0481】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0.3 mL 中のスルホン 9 (0.36 g、1.03 mmol) 及びベンジルアミン (0.35 mL、3 mmol) の混合物を 80 で 1 時間撹拌し、次に室温に冷却した。エーテル (2 mL) を加え、懸濁液を 30 分間撹拌した。沈殿物を濾過し、エーテルで十分に洗浄し、続いて乾燥させて遊離アミンを得た。それをメタノール (1 ~ 2 mL) に溶解し、エーテル中の塩酸 (1 M、X s) を加えた。減圧下で蒸発させ、エーテル / メタノール (1 ~ 3 mL) で撹拌して、沈殿物を得た。濾過及び乾燥により固体を単離して、塩酸塩 0.193 g (質量スペクトル M + 1 = 375) を得た。

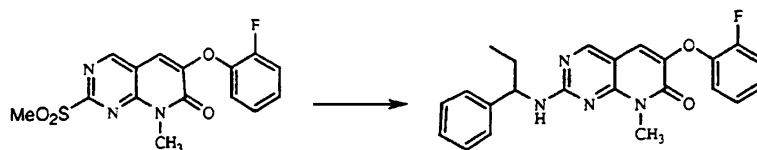
50

【 0 4 8 2 】

実施例 65 : 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - [(1 - フェニルプロピル) アミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【 0 4 8 3 】

【 化 1 3 1 】



10

【 0 4 8 4 】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 2 mL 中のスルホン 2 (0 . 1 g 、 0 . 2 8 6 mmol) 及び - エチルベンジルアミン (0 . 0 8 8 mL 、 0 . 5 7 3 mmol) の混合物を 1 2 0 で 1 2 時間加熱した。反応混合物を冷却し、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン / アセトン 8 0 / 2 0) により精製した。カラムの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、遊離アミンを得た。この生成物をメタノール (1 ~ 3 mL) に取り、エーテル中の塩酸 (1 M 、 1 当量) を加え、反応を 3 0 分間撹拌した。濾過により固体を単離し、エーテルですすぎ、乾燥させて、塩酸塩 0 . 0 8 4 g (質量スペクトル $M + 1 = 4 0 5$ 、 $MP = 1 0 9 . 4 \sim 1 1 1 . 3$) を得た。

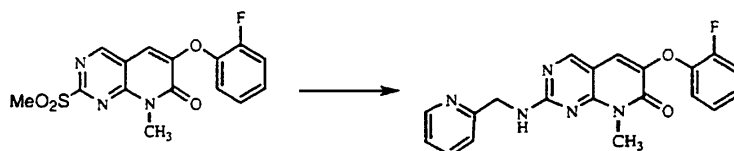
【 0 4 8 5 】

20

実施例 66 : 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - [(ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【 0 4 8 6 】

【 化 1 3 2 】



【 0 4 8 7 】

30

クロロホルム 0 . 2 mL 中のスルホン 2 (0 . 0 5 g 、 0 . 1 4 3 mmol) 及びピリジン - 2 - イルメチルアミン (0 . 1 5 4 g 、 1 . 4 2 mmol) の混合物を 6 5 で 1 2 時間加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を蒸発により除去した。メタノール / 水 (9 0 / 1 0 、 1 mL) を加えると、沈殿物が形成された。生成物を水で洗浄し、塩化メチレンに溶解し、蒸発させて、アミン (0 . 0 3 5 g 、 質量スペクトル $M + 1 = 3 7 8$) を得た。

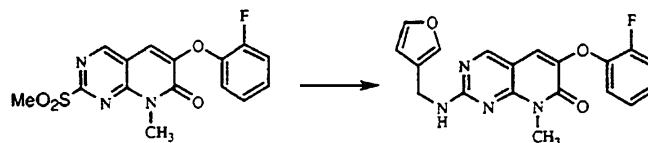
【 0 4 8 8 】

実施例 67 : 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 2 - [(3 - フリルメチル) アミノ] - 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【 0 4 8 9 】

【 化 1 3 3 】

40



【 0 4 9 0 】

クロロホルム 0 . 2 mL 中のスルホン 2 (0 . 0 5 g 、 0 . 1 4 3 mmol) 及び 3 - フリルメチルアミン (0 . 0 2 3 g 、 0 . 2 3 mmol) の混合物を 6 5 で 1 2 時間加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を蒸発により除去した。メタノール / 水 (9 0 / 1 0 、 1 mL) を加えると、沈殿物が形成された。生成物を水で洗浄し、塩化メチレンに溶解し、蒸発させ

50

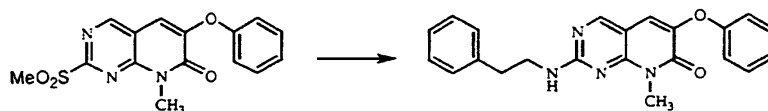
て、アミン (0 . 0 4 2 g、質量スペクトル $M + 1 = 367$) を得た。

【 0 4 9 1 】

実施例 68 : 8 - メチル - 6 - フェノキシ - 2 - [(2 - フェニルエチル) アミノ] ピリ
ド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【 0 4 9 2 】

【 化 1 3 4 】



10

【 0 4 9 3 】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0 . 5 mL 中のスルホン 1 (0 . 3 3 g、1 mmol) 及び
フェネチルアミン (0 . 3 8 0 mL、3 mmol) の混合物を 110 で 12 時間攪拌し、次に室
温に冷却した。メタノール (2 mL) を加え、懸濁液を 30 分間攪拌した。沈殿物を濾過し
、メタノールで十分に洗浄し、続いて乾燥させて遊離アミンを得た。それをメタノール (1 ~ 2 mL) に懸濁し、エーテル中の塩酸 (1 M、2 mL) を加えた。濾過及び乾燥により固
体を単離して、塩酸塩 0 . 1 2 7 g (質量スペクトル $M + 1 = 373$ 、 $MP = 211 . 8$
~ 213) を得た。

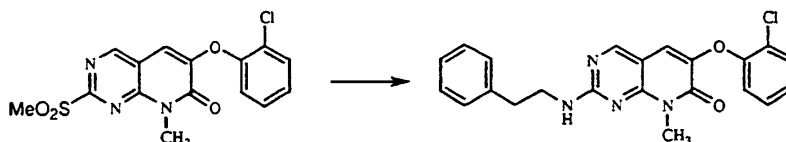
【 0 4 9 4 】

実施例 69 : 6 - (2 - クロロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - [(2 - フェニルエチル)
アミノ] ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

20

【 0 4 9 5 】

【 化 1 3 5 】



【 0 4 9 6 】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0 . 4 mL 中のスルホン 6 (0 . 3 6 5 g、1 mmol) 及び
フェネチルアミン (0 . 4 mL、3 . 3 mmol) の混合物を 80 で 1 時間攪拌し、次に室温
に冷却した。エーテル (2 ~ 3 mL) を加えたが、沈殿物は形成されなかった。そのため溶
媒を減圧下で蒸発により除去し、水 (5 mL) 及び酢酸エチル (5 mL) を加えた。反応物を
2 層に分け、水層を除去した。酢酸エチル溶液を乾燥させ (ブライン、 $MgSO_4$)、蒸
発させて残渣を得た。エーテル (2 ~ 3 mL) をこれに加え、沈殿物が形成された。濾過し
、すすぎ洗いをし、さらにエーテルを加え、乾燥させて、遊離アミンを得た。この固体を
メタノール (1 ~ 3 mL) に懸濁し、エーテル中の塩酸 (1 M、X s) を加え、反応を 30
分間攪拌した。濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥させて、塩酸塩 0 . 3 2 1 g (質量ス
ペクトル $M + 1 = 407$ 、 $MP = 210 \sim 211$) を得た。

30

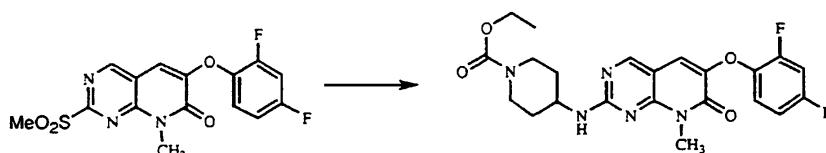
【 0 4 9 7 】

実施例 70 : エチル 4 - { [6 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 7 -
オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル] アミノ } ピペリ
ジン - 1 - カルボキシラートの調製

40

【 0 4 9 8 】

【 化 1 3 6 】



50

【 0 4 9 9 】

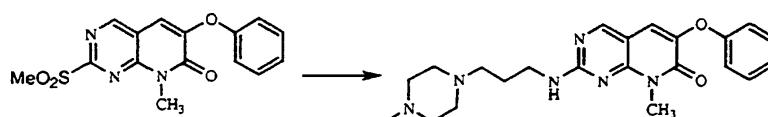
1 - メチル - 2 - ピロリジノン 5 mL 中のスルホン 5 (1 . 0 g、2 . 7 2 mmol) 及びエチル 4 - アミノ - 1 - ピペリジンカルボキシレート (0 . 9 3 mL、5 . 4 4 mmol) の混合物を 8 0 ° で 1 7 時間攪拌し、次に室温に冷却した。水 (2 0 0 mL) を加え、懸濁液を一晩攪拌した。沈殿物を濾過し、メタノールで十分に洗浄し、続いて乾燥させて遊離アミンを得た。この生成物の一部 (0 . 1 0 0 g、0 . 2 1 6 mmol) をメタノール (1 ~ 2 mL) に溶解し、エーテル中の塩酸 (1M、1 当量) を加えた。濾過により固体を単離し、エーテルですすぎ、乾燥させて、塩酸塩 0 . 3 1 7 g (質量スペクトル $M + 1 = 4 6 2$ 、 $MP = 1 9 7 . 0 \sim 2 0 4 . 0$) を得た。

【 0 5 0 0 】

実施例 7 1 : 8 - メチル - 2 - { [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピル] アミノ } - 6 - フェノキシピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【 0 5 0 1 】

【 化 1 3 7 】



【 0 5 0 2 】

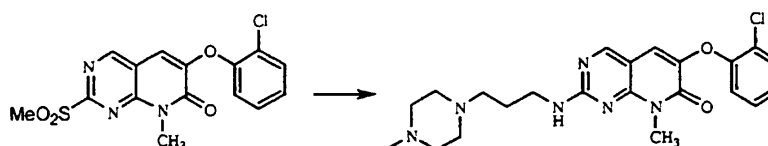
1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0 . 5 mL 中のスルホン 1 (0 . 3 3 g、1 mmol) 及び 1 - (3 - アミノプロピル) - 4 - メチルピペラジン (0 . 5 1 mL、3 mmol) の混合物を 1 1 0 ° で 1 2 時間攪拌し、次に室温に冷却した。メタノール (2 mL) を加え、懸濁液を 3 0 分間攪拌した。沈殿物を濾過し、メタノールで十分に洗浄し、続いて乾燥させて遊離アミンを得た。それをメタノール (1 ~ 2 mL) に懸濁し、エーテル中の塩酸 (1M、2 mL) を加えた。濾過及び乾燥により固体を単離して、塩酸塩 0 . 1 8 3 g (質量スペクトル $M + 1 = 4 0 9$ 、 $MP = 1 8 0 . 2 \sim 1 8 2 . 2$) を得た。

【 0 5 0 3 】

実施例 7 2 : 6 - (2 - クロロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - { [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピル] アミノ } ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【 0 5 0 4 】

【 化 1 3 8 】



【 0 5 0 5 】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0 . 4 mL 中のスルホン 6 (0 . 3 8 g、1 mmol) 及び 1 - (3 - アミノプロピル) - 4 - メチルピペラジン (0 . 4 6 mL、2 . 9 mmol) の混合物を 8 0 ° で 1 時間攪拌し、次に室温に冷却した。エーテル (2 mL) を加え、懸濁液を 2 時間攪拌した。沈殿物を濾過し、エーテルで十分に洗浄し、続いて乾燥させて遊離アミンを得た。それをメタノール (1 ~ 2 mL) に懸濁し、エーテル中の塩酸 (1M、X s) を加え、反応を 3 0 分間攪拌した。有機物を蒸発させ、エーテル / メタノール (1 ~ 2 mL) を加えて、沈殿物を得た。濾過及び乾燥により固体を単離して、塩酸塩 0 . 4 4 g (質量スペクトル $M + 1 = 4 4 3$ 、 $MP = 2 3 3 . 9 \sim 2 3 5 . 5$) を得た。

【 0 5 0 6 】

実施例 7 3 : 2 - アニリノ - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【 0 5 0 7 】

10

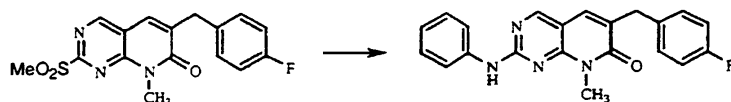
20

30

40

50

【化 1 3 9】



【0 5 0 8】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0.4 mL 中のスルホン 9 (0.4 g、1.15 mmol) 及びアニリン (0.4 mL、4.3 mmol) の混合物を 110 で 12 時間攪拌し、次に室温に冷却した。メタノール (2 mL) を加え、懸濁液を 30 分間攪拌した。沈殿物を濾過し、メタノールで十分に洗浄し、続いて乾燥させて遊離アミンを得た。それをメタノール (1 ~ 2 mL) に懸濁し、エーテル中の塩酸 (1M、X s) を加え、反応を 30 分間攪拌した。濾過により固体を単離し、エーテルですすぎ、乾燥させて、塩酸塩 0.167 g (質量スペクトル $M + 1 = 361$ 、 $MP = 243.1 \sim 246.3$) を得た。

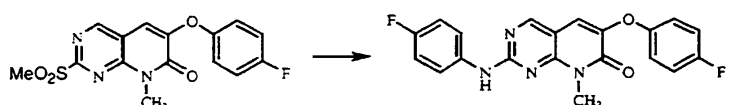
10

【0 5 0 9】

実施例 74: 6 - (4 - フルオロフェノキシ) - 2 - [(4 - フルオロフェニル) アミノ] - 8 - メチルピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【0 5 1 0】

【化 1 4 0】



20

【0 5 1 1】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0.5 mL 中の 6 - (4 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン (実施例 8 を参照、工程 A 及び B でメチル 2 - フルオロフェノキシアセタートをメチル 4 - フルオロフェノキシアセタートに代える、0.35 g、1 mmol) 及び 4 - フルオロアニリン (0.284 mL、3 mmol) の混合物を 110 で 12 時間攪拌し、次に室温に冷却した。メタノール (2 mL) を加え、懸濁液を 30 分間攪拌した。沈殿物を濾過し、メタノールで十分に洗浄し、続いて乾燥させて粗生成物を得て、それをカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、 $CH_2Cl_2 / MeOH$ 95 / 5) により精製した。カラムの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、遊離アミンを得た。それを酢酸エチル (1 ~ 2 mL) に懸濁し、エーテル中の塩酸 (1M、1.2 当量) を加えた。濾過及び乾燥により固体を単離して、塩酸塩 0.101 g (質量スペクトル $M + 1 = 381$ 、 $MP = 242.3 \sim 242.6$) を得た。

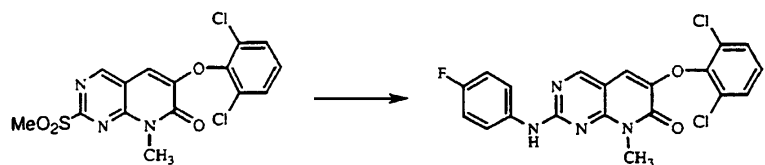
30

【0 5 1 2】

実施例 75: 6 - (2, 6 - ジクロロフェノキシ) - 2 - [(4 - フルオロフェニル) アミノ] - 8 - メチルピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【0 5 1 3】

【化 1 4 1】



40

【0 5 1 4】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0.5 mL 中の 6 - (2, 6 - ジクロロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン (実施例 12、工程 A 及び B を参照、(メチル 2 - フルオロフェノキシアセタートをメチル 2, 6 - ジクロロフェノキシアセタートに代え)、0.35 g、1 mmol) 及び 4 - フルオロアニリン (0.284 mL、3 mmol) の混合物を 110 で 12 時間攪拌し、次に室

50

温に冷却した。メタノール（2 mL）を加え、懸濁液を30分間撹拌した。沈殿物を濾過し、メタノールで十分に洗浄し、続いて乾燥させて粗生成物を得て、それをカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5）により精製した。カラムの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、遊離アミンを得た。それを酢酸エチル（1～2 mL）に懸濁し、エーテル中の塩酸（1M、1.2当量）を加えた。濾過及び乾燥により固体を単離して、塩酸塩0.131 g（質量スペクトル $M+1=430$ 、 $MP=248.2\sim 249.1$ ）を得た。

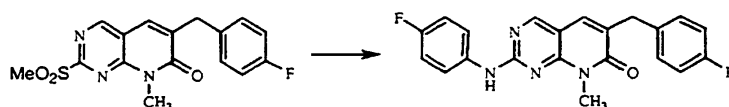
【0515】

実施例76：6-（4-フルオロベンジル）-2-〔（4-フルオロフェニル）アミノ〕-8-メチルピリド〔2,3-d〕ピリミジン-7（8H）-オンの調製

10

【0516】

【化142】



【0517】

1-メチル-2-ピロリジノン0.4 mL中のスルホン9（0.36 g、1 mmol）及び4-フルオロアニリン（0.8 mL、7.2 mmol）の混合物を110 で12時間撹拌し、次に室温に冷却した。メタノール（2 mL）を加え、懸濁液を30分間撹拌した。沈殿物を濾過し、メタノールで十分に洗浄し、続いて乾燥させて粗生成物を得た。それをメタノール（1～2 mL）に懸濁し、エーテル中の塩酸（1M、X s）を加え、反応を1時間撹拌した。濾過により固体を単離し、エーテルですすぎ、乾燥させて、塩酸塩0.207 g（質量スペクトル $M+1=379$ 、 $MP=246\sim 250$ ）を得た。

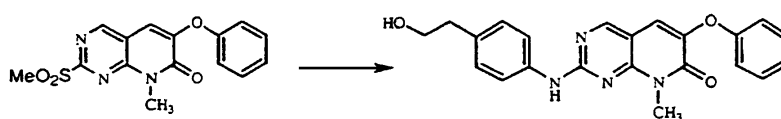
20

【0518】

実施例77：2-〔〔4-（2-ヒドロキシエチル）フェニル〕アミノ〕-8-メチル-6-フェノキシピリド〔2,3-d〕ピリミジン-7（8H）-オンの調製

【0519】

【化143】



30

【0520】

1-メチル-2-ピロリジノン0.5 mL中のスルホン1（0.331 g、1 mmol）及び2-（4-アミノフェニル）エタノール（0.411 g、3 mmol）の混合物を110 で12時間撹拌し、次に室温に冷却した。メタノール（2 mL）を加え、懸濁液を30分間撹拌した。沈殿物を濾過し、メタノールで十分に洗浄し、続いて乾燥させて遊離アミンを得た。それをメタノール（1～2 mL）に懸濁し、エーテル中の塩酸（1M、1.5 mL）を加え、反応を30分間撹拌した。濾過及び乾燥により固体を単離して、塩酸塩0.127 g（質量スペクトル $M+1=389$ ）を得た。

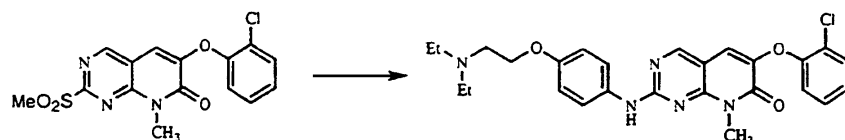
40

【0521】

実施例78：6-（2-クロロフェノキシ）-2-〔〔4-〔2-（ジエチルアミノ）エトキシ〕フェニル〕アミノ〕-8-メチルピリド〔2,3-d〕ピリミジン-7（8H）-オンの調製

【0522】

【化 1 4 4】



【0 5 2 3】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0.5 mL 中のスルホン 6 (0.4 g、1.1 mmol) 及び 4 - (2 - ジエチルアミノエトキシ) アニリン (0.8 g、3.8 mmol) の混合物を 110 で 12 時間撹拌し、次に室温に冷却した。メタノール / 水 (9 / 1、1 ~ 2 mL) を加え、懸濁液を 30 分間撹拌した。沈殿物を濾過し、水で十分に洗浄し、続いて乾燥させて粗生成物を得て、それをカラムクロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂ / MeOH 95 / 5) により精製した。カラムの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、遊離アミンを得た。それをメタノール (1 ~ 2 mL) に懸濁し、エーテル中の塩酸 (1M、X s) を加え、反応を 30 分間撹拌した。有機物を蒸発させ、エーテル / メタノール (1 ~ 2 mL) を加えて、沈殿物を得た。濾過及び乾燥によりこの固体を単離して、塩酸塩 0.16 g (質量スペクトル M + 1 = 494、MP = 255.5 ~ 261.4) を得た。

10

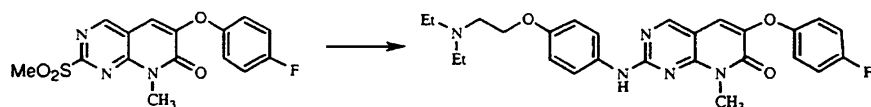
【0 5 2 4】

実施例 79 : 2 - { [4 - { 2 - (ジエチルアミノ) エトキシ } フェニル] アミノ } - 6 - (4 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

20

【0 5 2 5】

【化 1 4 5】



【0 5 2 6】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0.5 mL 中の 6 - (4 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (メチルスルホニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン (実施例 8、工程 A 及び B 参照、0.35 g、1 mmol) 及び 4 - (2 - ジエチルアミノエトキシ) アニリン (0.625 g、3 mmol) の混合物を 110 で 12 時間撹拌し、次に室温に冷却した。メタノール (2 mL) を加え、懸濁液を 30 分間撹拌した。沈殿物を濾過し、メタノールで十分に洗浄し、続いて乾燥させて遊離アミンを得た。それを酢酸エチル (1 ~ 2 mL) に懸濁し、エーテル中の塩酸 (1M、1.2 当量) を加え、反応を 30 分間撹拌した。濾過及び乾燥により固体を単離して、塩酸塩 0.085 g (質量スペクトル M + 1 = 478、MP = 245.2 ~ 246.1) を得た。

30

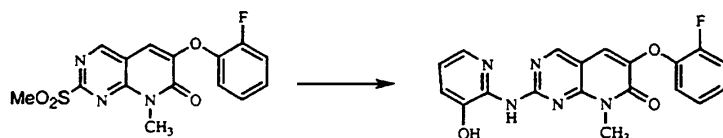
【0 5 2 7】

実施例 80 : 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 2 - { (3 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) アミノ } - 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

40

【0 5 2 8】

【化 1 4 6】



【0 5 2 9】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 0.1 mL 中のスルホン 2 (0.05 g、0.143 mmol) 及び 2 - アミノピリジン - 3 - オール (0.047 g、0.43 mmol) の混合物を 80

50

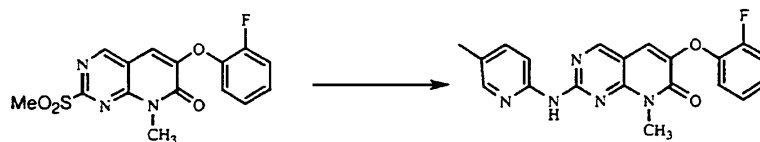
で3時間加熱した。反応混合物を冷却し、メタノール/水(90/10、1 mL)を加えると、沈殿物が形成された。生成物を水で洗浄し、塩化メチレンに溶解し、乾燥剤(MgSO₄)で濾過し、蒸発させて、アミン(0.040 g、質量スペクトルM + 1 = 380)を得た。

【0530】

実施例81: 6-(2-フルオロフェノキシ)-8-メチル-2-[(5-メチルピリジン-2-イル)アミノ]ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンの調製

【0531】

【化147】



10

【0532】

クロロホルム2 mL中の5-メチルピリジン-2-アミン塩酸塩(0.025 g、0.17 mmol)の溶液に、水酸化バリウム水和物(0.16 g、0.86 mmol)を室温に加えた。これを1時間攪拌し、濾過し、減圧下で蒸発させた。クロロホルム1 mL中のスルホン2(0.05 g、0.143 mmol)を残渣に加え、反応を65 にし、24時間攪拌した。混合物を冷却し、溶媒を蒸発により除去した。メタノール/水(90/10、1 mL)を加えると、沈殿物が形成された。生成物をメタノール/水で洗浄し、塩化メチレンに溶解し、蒸発させて、アミン(0.034 g、質量スペクトルM + 1 = 378)を得た。

20

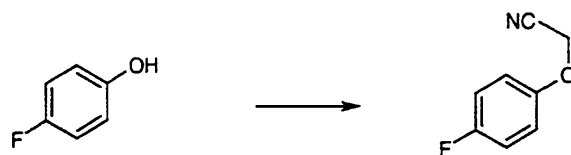
【0533】

実施例82: 2-(ベンジルチオ)-6-(4-フルオロフェノキシ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-アミンの調製

工程A: 4-フルオロフェノキシアセトニトリルの調製

【0534】

【化148】



30

【0535】

ヨードアセトニトリル(2.14 mL、29 mmol)を、DMF 10 mL中の4-フルオロフェノール(3.0 g、27 mmol)及びK₂CO₃(4.85 g、35 mmol)の懸濁液に加えた。反応を60 で15時間加熱し、次に混合物を冷却し、水で希釈し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1、150 mL、3×)で抽出した。有機溶液を合わせ、水(200 mL、2×)で洗浄し、乾燥させた(ブライン、MgSO₄)。溶媒を減圧下で除去して、生成物4.1 gを得た。

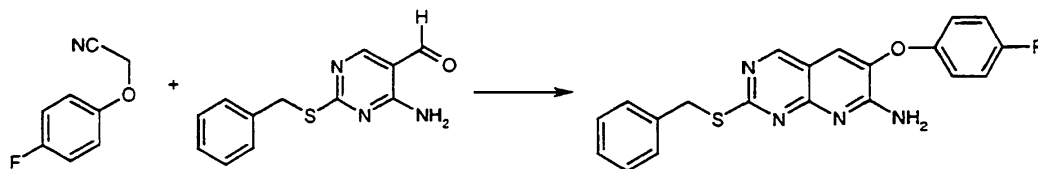
40

【0536】

工程B: 2-(ベンジルチオ)-6-(4-フルオロフェノキシ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-アミンの調製

【0537】

【化 1 4 9】



【 0 5 3 8】

ジメチルホルムアミド 30 mL 中のニトリル（工程 A で調製、1.83 g、12 mmol）、アミノピリミジンアルデヒド（2.48 g、10 mmol）及び K_2CO_3 （7.0 g、50 mmol）の混合物を油浴中、120 で 4 時間加熱した。混合物を冷却し、水で希釈し、酢酸エチル（125 mL、3 ×）で抽出した。有機溶液を合わせ、水（120 mL、3 ×）で洗浄し、乾燥させ（ブライン、 $MgSO_4$ ）、シリカを充填した短いカラムで濾過した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、 $MeOH/CH_2Cl_2$ 80/20 ~ 95/5）により精製して、生成物 1.3 g（質量スペクトル $M + 1 = 379$ 、 $MP = 186.2 \sim 192.2$ ）を得た。

【 0 5 3 9】

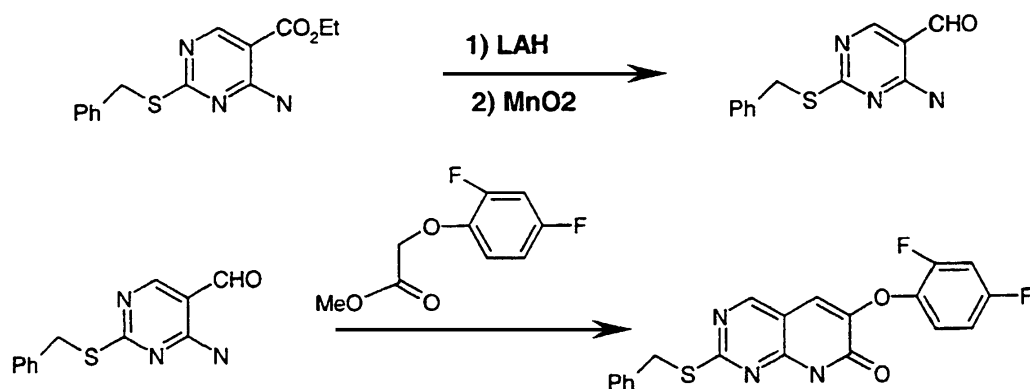
前記のようにベンジルチオ基（又は対応するスルホキシド又はスルホン）をアミン R^1NH_2 で置換して、 R^8 及び R^9 が両方とも水素である式 I I の化合物を得た。更に、アルキル化、アシル化、スルホニル化、還元アミノ化等に付して、 R^8 及び R^9 が発明の概要の記載と同様である式 I I の化合物を得た。

【 0 5 4 0】

実施例 83：6 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 2 - (ベンジルチオ)ピリド〔2, 3 - d〕ピリミジン - 7 (8H) - オンの調製

【 0 5 4 1】

【化 1 5 0】



【 0 5 4 2】

工程 A：4 - アミノ - 2 - ベンジルチオピリミジン - 5 - カルバルデヒドの調製

ジエチルエーテル中の水素化アルミニウムリチウム（185 mL、185 mmol）の 1 M 溶液に、無水テトラヒドロフラン 500 mL 中の 4 - アミノ - 2 - ベンジルチオピリミジン - 5 - カルボキシレート（46 g、159 mmol）の溶液を 0 で 1.5 時間かけて滴加した。反応混合物を周囲温度にゆっくりと温め、次にまた 0 に冷却し、その後、水 7 mL、2 M 水酸化ナトリウム溶液 7 mL、続いて水 14 mL で注意深くクエンチした。得られた懸濁液を濾過し、フィルター残渣を酢酸エチル 2 × 300 mL で洗浄した。収集した画分を濃縮して、4 - アミノ - 2 - ベンジルチオピリミジン - 5 - メタノール 45.7 g を白色の固体として得た。

【 0 5 4 3】

塩化メチレン 800 mL 中の上記で得られた 4 - アミノ - 2 - ベンジルチオピリミジン - 5 - メタノール（45.7 g）の懸濁液を、活性酸化マンガン粉末（87 g）で処理した

。反応混合物を18時間攪拌し、次にセライトパッドで濾過した。フィルター残渣を高温塩化メチレンとメタノールの溶液で繰り返し洗浄した。合わせた画分を濃縮して、4-アミノ-2-ベンジルチオピリミジン-5-カルボキシアルデヒド25gを白色の固体として得た。

【0544】

工程B：6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(ベンジルチオ)ピリド〔2,3-d〕ピリミジン-7(8H)-オンの調製

NMP(50mL)中の4-アミノ-2-ベンジルチオピリミジン-5-カルボキサルデヒド(19.5g、80mmol)及びメチル2,4-ジフルオロフェノキシアセタート(25.6g、119mmol)の混合物に、炭酸カリウム(16.5g、119mmol)を加えた。混合物を80~90℃で2日間加熱し、室温に冷却した。それに氷水(1000g)を加え、1時間攪拌した。固体を濾過し、水及びエーテルで洗浄し、乾燥させて、硫化物27g(質量スペクトルM+1=398、MP=240~244℃)を得た。

【0545】

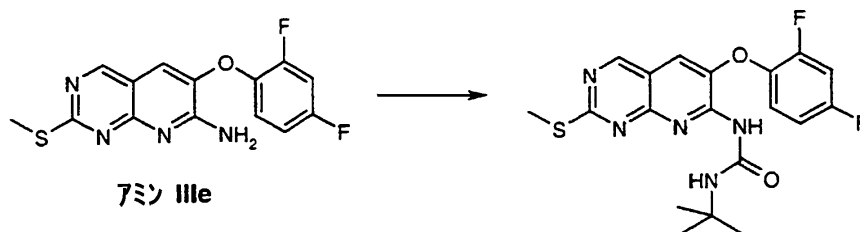
実施例84：

1-tert-ブチル-3-〔6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)ピリド〔2,3-d〕ピリミジン-7-イル〕-尿素の調製

工程A：1-tert-ブチル-3-〔6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-メチルスルファニル-ピリド〔2,3-d〕ピリミジン-7-イル〕-尿素の調製

【0546】

【化151】



【0547】

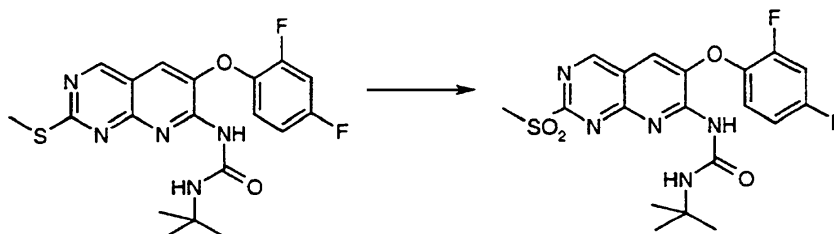
1-メチル-2-ピロリジノン5mL中のアミンIIIe(実施例82の記載と同様に調製)(0.32g、1.0mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(60%、0.04g、1.0mmol)を室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。t-ブチルイソシアナート(0.01g、0.11mL、1.0mmol)を3分間かけて滴加した。次に暗褐色の溶液を更に2時間攪拌し、1M HCl 50mLに注ぎ、酢酸エチル(2x、50mL)で抽出した。合わせた酢酸エチル溶液を水(3x、75mL)で洗浄し、乾燥させた(ブライン、MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、ジクロロメタン中の10%酢酸エチルで溶離する、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにより生成物を精製して、目的の硫化物0.164gを得た。

【0548】

工程B：1-tert-ブチル-3-〔6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2-メタンスルホニル-ピリド〔2,3-d〕ピリミジン-7-イル〕-尿素の調製

【0549】

【化 1 5 2】



【0 5 5 0】

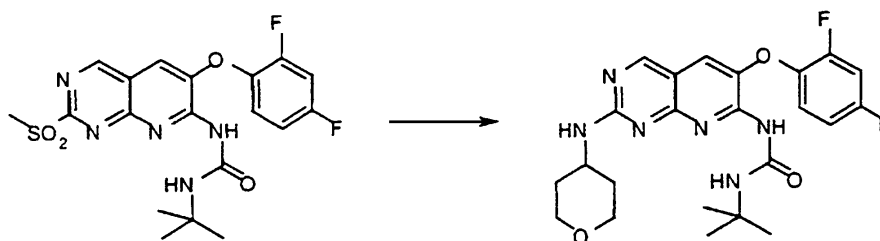
ジクロロメタン (50 mL) 中の硫化物 (0.164 g、0.4 mmol) の溶液に、メタクロロ過安息香酸 (最大 77%、0.19 g、0.88 mmol) を 5 で加えた。次に混合物を室温で 15 時間攪拌し、10% NaHSO₃ 水溶液に注いだ。次に有機溶液を 10% NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、乾燥させた (ブライン、MgSO₄)。溶媒を蒸発させて、スルホン 0.176 g (質量スペクトル M + 1 = 452) を得た。

【0 5 5 1】

工程 C: 1-tert-ブチル-3-[6-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-尿素の調製

【0 5 5 2】

【化 1 5 3】



【0 5 5 3】

1-メチル-2-ピロリジノン 2 mL 中のスルホン (0.17 g、0.4 mmol) 及び 4-アミノテトラヒドロピラン (0.24 g、2.3 mmol) の溶液を 80 で 3 時間加熱した。反応混合物を冷却し、水に注ぎ、酢酸エチル (2 x、50 mL) で抽出した。有機溶液を水 (5 x、50 mL) で洗浄し、乾燥させた (ブライン、MgSO₄)。溶媒を減圧下で蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂/酢酸エチル 50/50) により精製して、目的生成物 0.123 g (質量スペクトル M + 1 = 473、MP = 195 ~ 201) を得た。

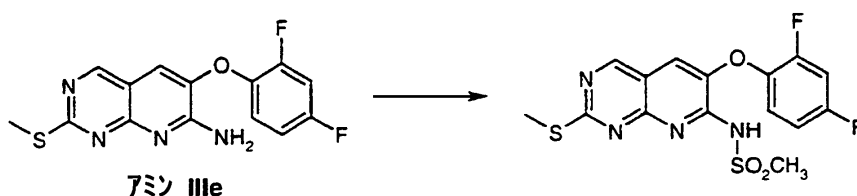
【0 5 5 4】

実施例 85:

N-[6-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-メタンスルホンアミドの調製
工程 A: N-[6-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メチルスルファニル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-メタンスルホンアミドの調製

【0 5 5 5】

【化 1 5 4】



10

20

30

40

50

【0556】

ジクロロメタン 10 mL 中のアミン III e (実施例 82 の記載と同様に調製) (0.32 g、1.0 mmol) の懸濁液に、トリメチルアルミニウム試薬 (トルエン中 2M、0.5 mL、1.0 mmol) を 5 で滴加した。暗色の溶液を周囲温度で 30 分間撹拌した。メタン
スルホン酸無水物 (0.174 g、1.0 mmol) を加え、溶液を加熱還流した。反応の
後に TLC に付し、反応が完了するまで更なるメタンスルホン酸無水物の添加が必要であ
った。合計 3.6 当量の無水物を加え、5 時間還流させた後、反応混合物を 1M HCl 水溶
液 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (2 x、50 mL) で抽出した。溶媒を乾燥させ (ブライ
ン、MgSO₄)、蒸発させた後、化合物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、CH₂
Cl₂/MeOH 97/3) により精製して、スルホンアミド - スルフィド 0.164 g (質量スペクトル M + 1 = 399) を得た。

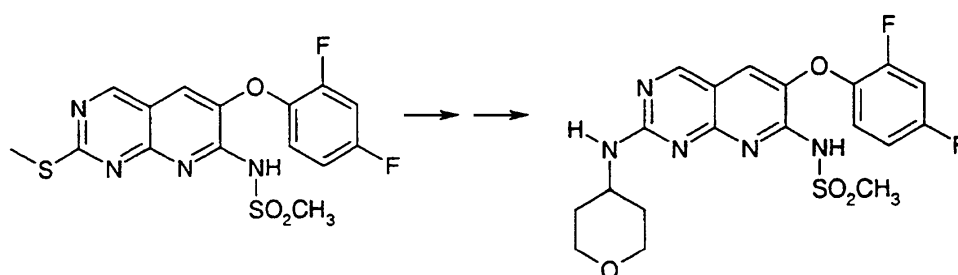
10

【0557】

工程 B: N - { 6 - (2, 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン
- 4 - イルアミノ) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル } - メタンスルホンアミ
ド

【0558】

【化155】



20

【0559】

ジクロロメタン 20 mL 中のスルホンアミド - スルフィド (0.164 g、0.4 mmol) の溶液に、メタクロロ過安息香酸 (0.2 g、0.9 mmol) を加えた。反応混合物を室温
で 15 時間撹拌し、10% NaHSO₃ 水溶液で洗浄し、乾燥させた (ブライン、MgSO₄)。 (注: NaHCO₃ で洗浄しないこと。スルホン塩基に感受性がある)。溶媒を
減圧下で蒸発させ、この 1 - メチル - 2 - ピロリジノン 1.0 mL 中のスルホンアミド - ス
ルホン (0.4 mmol) 及び 4 - アミノテトラヒドロピラン (0.5 g) を 100 で 12
時間加熱し、その後、溶媒を高真空下で蒸発させ、化合物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂/MeOH 97/3) により精製して、目的生成物 90 mg (質量
スペクトル M + H = 452、MP = 199 ~ 204) を得た。

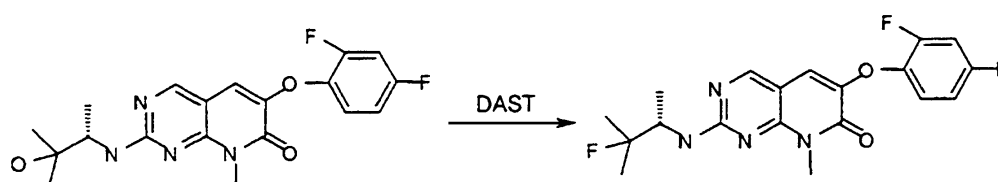
30

【0560】

実施例 86: 6 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 2 - { [(1S) - 2 - フルオロ
- 1, 2 - ジメチルプロピル] アミノ } - 8 - メチルピリド [2, 3 - d] ピリミジン -
7 (8H) - オンの調製

【0561】

【化156】



40

【0562】

塩化メチレン (5 mL) 中の実施例 53 で得られた化合物 (遊離塩基、0.28 g) に D
AST (Aldrich、0.14 mL) を -78 で加えた。反応混合物を室温にゆっくりと温

50

めた。それを塩化メチレンと水に分配した。有機層を分離し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。分取TLC（シリカゲル、45% EtOAc / ヘキサン）に付して、純粋な生成物（0.16 g）を得た。それをエーテル中の1M HClで処理することにより塩酸塩に変換して、R03310297-001（質量スペクトルM+1=393、MP=196~197.2）を得た。

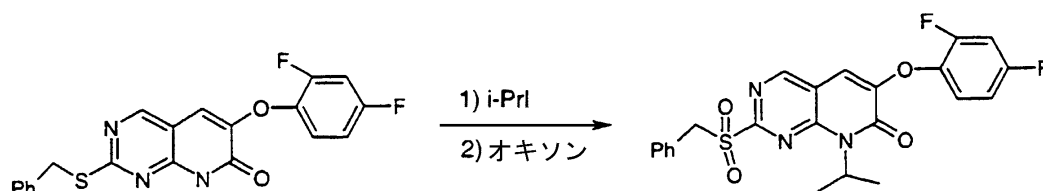
【0563】

実施例87：6-（2，4-ジフルオロ-フェノキシ）-2-｛〔（1S）-2-ヒドロキシ-1，2-ジメチルプロピル〕アミノ｝-8-イソプロピルピリド〔2，3-d〕ピリミジン-7（8H）-オンの調製

工程A：6-（2，4-ジフルオロ-フェノキシ）-8-イソプロピル-2-フェニルメタンスルホニル-8H-ピリド〔2，3-d〕ピリミジン-7-オンの調製

【0564】

【化157】



【0565】

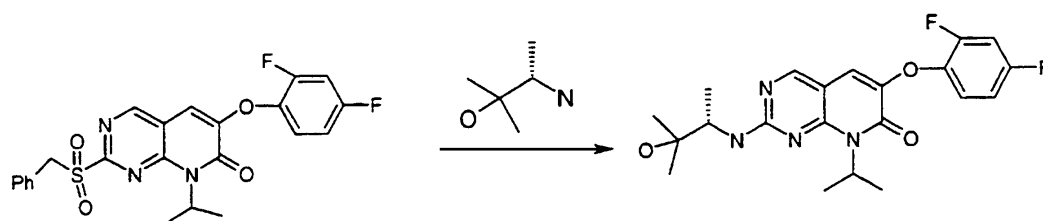
無水DMF（5 mL）中の上記の硫化物（2.2 g、5.5 mmol）、炭酸カリウム（0.84 g、6.1 mmol）及び2-ヨードプロパン（0.58 mL、5.8 mmol）を室温で一晩撹拌した。水溶液で処理して粗硫化物を得た。それをTHF（50 mL）に溶解し、水（50 mL）中のオキシソ（登録商標）（8 g）により0~5 で処理した。次に混合物を室温にゆっくりと温め、更に5時間撹拌した。水溶液で処理して粗スルホンを得た。

【0566】

工程B：6-（2，4-ジフルオロ-フェノキシ）-2-｛〔（1S）-2-ヒドロキシ-1，2-ジメチルプロピル〕アミノ｝-8-イソプロピルピリド〔2，3-d〕ピリミジン-7（8H）-オンの調製

【0567】

【化158】



【0568】

イソプロピルアルコール（10 mL）中の上記のスルホン（0.93 g、2.05 mmol）、（3S）-3-アミノ-2-メチルブタン-2-オール塩酸塩（0.54 g、4 mmol）及びトリエチルアミン（1 mL）を10時間還流した。水溶液で処理して粗生成物を得た。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、35%~45% EtOAc / ヘキサン）に付して、純粋な生成物（0.386 g）を得た。それを1M HCl（エーテル中）で処理して塩酸塩に変化し、イソプロピルアルコールから再結晶させて、R03310294-001（0.29 g）（質量スペクトルM+1=419、MP=200~202）を得た。

【0569】

実施例88：6-（2，4-ジフルオロフェノキシ）-8-メチル-2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ）ピリド〔2，3-d〕ピリジン-7（8H）-オンの調製

10

20

30

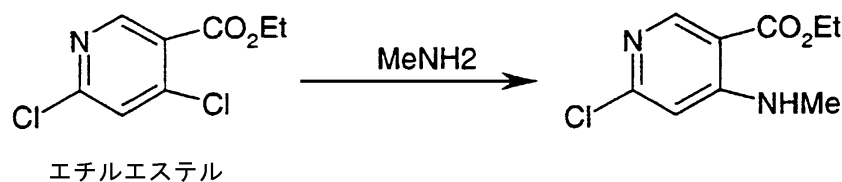
40

50

工程 A : 6 - クロロ - 4 - メチルアミノ - ニコチン酸の調製

【 0 5 7 0 】

【 化 1 5 9 】



【 0 5 7 1 】

10

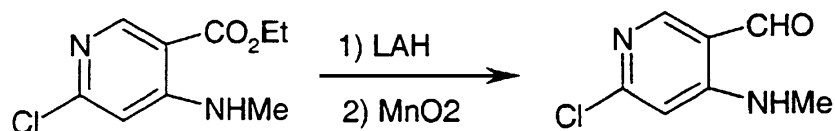
4, 6 - ジクロロ - 3 - ニコチン酸エチルエステル (Specs、7.37 g、33.5 mmol) を、アセトニトリル (50 mL) 中のメチルアミン水溶液 (40%、14.5 mL) で 0 ~ 5、次に室温で 6 時間撹拌した。混合物を濃縮し、EtOAc を加えた。有機層をブライン (2 x) で洗浄し、乾燥させ、蒸発させて、目的生成物 (7.12 g、MP = 61.4 ~ 63.1) を得た。

【 0 5 7 2 】

工程 B : 6 - クロロ - 4 - メチルアミノ - ピリジン - 3 - カルバルデヒドの調製

【 0 5 7 3 】

【 化 1 6 0 】



20

【 0 5 7 4 】

工程 b : THF (100 mL) 中の上記エステル (7.1 g、33.2 mmol) に LAH (THF 中 1.0 M、70 mL) を -78 でゆっくりと加え、3 時間撹拌した。温度を -10 にゆっくりと上昇させ、TLC はエステルが消費されたことを示した。MeOH / EtOAc (各 5 mL) を加えて過剰 LAH を破壊し、混合物を室温に温めた。水 (50 mL) 及び EtOAc (500 mL) を加え、セライトパッドで濾過した。濾液を分離し、乾燥させた。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 ~ 75% EtOAc / ヘキサン、次に 5% MeOH / CH2Cl2) により更に精製して、固体 3.3 g (質量スペクトル M + 1 = 173.1、MP = 168.8 ~ 169.6) を得た。

30

【 0 5 7 5 】

得られたアルコール (3.2 g) を、塩化メチレン (800 mL) 中の MnO2 (16.2 g) により室温で 2 時間撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を濃縮して、アルデヒド (2.8 g、MP = 77.2 ~ 80.8) を得た。

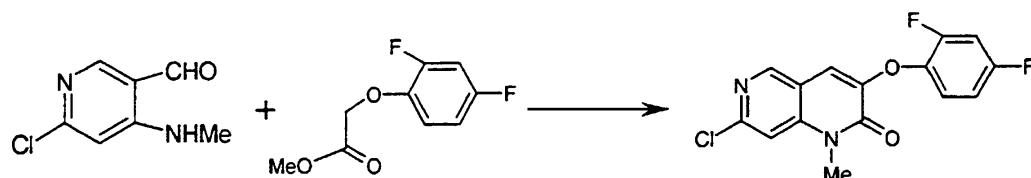
【 0 5 7 6 】

工程 C : 7 - クロロ - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 1 - メチル - 1H - [1, 6] ナフチリジン - 2 - オンの調製

40

【 0 5 7 7 】

【 化 1 6 1 】



【 0 5 7 8 】

50

上記で得られたアルデヒド (1.8 g) を、NMP (20 mL) 中のメチル 2, 4 - ジフルオロフェノキシアセタート (4.1 g) 及び炭酸カリウム (4.1 g) と共に 70 で 2 日間加熱した。EtOAc (200 mL) を加え、ブライン (3 x) で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。ヘキサンで粉砕して、白色の固体 3.07 g (質量スペクトル $M + 1 = 323$ 、 $MP = 168 \sim 170.5$) を得た。

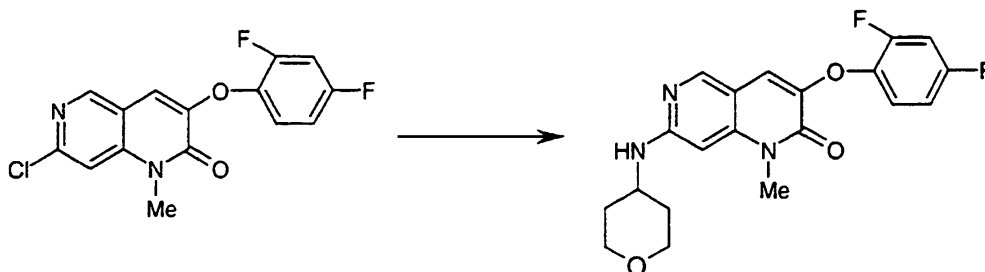
【0579】

工程 D: 6 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) ピリド [2, 3 - d] ピリジン - 7 (8 H) - オンの調製

【0580】

【化162】

10



【0581】

上記で得られた生成物 (2.06 g、6.4 mmol) を 4 - アミノテトラヒドロピラン (3.4 g、33.6 mmol) と共に 150 ~ 160 で 3 日間加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAc (200 mL) 及びブライン (50 mL) で撹拌した。有機層を分離し、乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (40 ~ 60 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、固体 1.65 g を得た。それを CH_2Cl_2 / MeOH (各 5 mL) に溶解し、エーテル中の 1M HCl 4.5 mL で処理した。溶媒を除去し、得られた固体をイソプロピルアルコールから再結晶させて、白色の結晶 1.3 g (質量スペクトル $M + 1 = 388.2$ 、 $MP = 237.5 \sim 239$) を得た。

20

【0582】

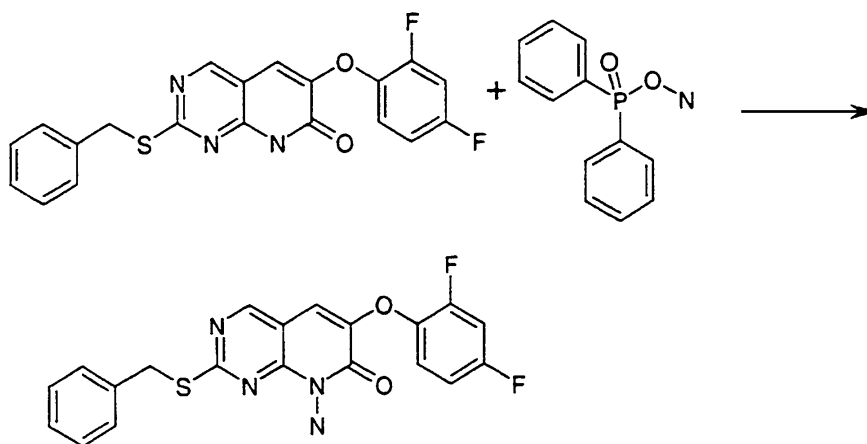
実施例 89: 8 - アミノ - 6 - (2, 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 8 H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - オンの調製

30

工程 A: 8 - アミノ - 2 - ベンジルスルファニル - 6 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 8 H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - オンの調製

【0583】

【化163】



40

【0584】

DMF (120 mL) 中の硫化物 (調製は実施例 83 を参照すること) (2.67 g、6

50

、72 mmol) の溶液に、60% NaH (375 mg、1.4 当量) を 0 で攪拌しながら一度に加えた。得られた混合物を 0 で 30 分間攪拌した。次にジフェニルホスフィニル - O - ヒドロキシルアミン (Tet. Let., vol. 23, No. 37, 3835-3836, 1982) (2.34 g、1.5 当量) を一度に加えた。約 1 分後、混合物は非常に濃密になり、攪拌することが困難になった。TLC 分析は、全ての出発 NH 硫化物が消費されたことを示した。酢酸エチル (650 mL) 及び水 (250 mL) を反応物に加え、層に分けて、分離した。酢酸エチル層を水 (4 × 200 mL) で更に洗浄し、最後にブライン (1 × 200 mL) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。高真空下で排水して、ヒドラジドスルフィドを暗褐色の粉末 (2.683 g、(M + H)⁺ = 413、m.p. = 179.3 ~ 182.3) として得た。

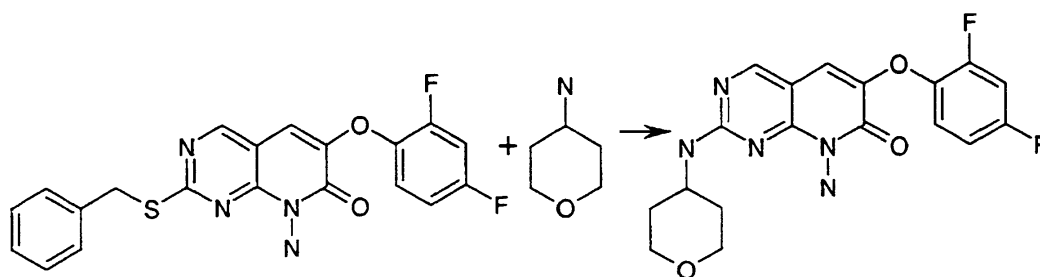
10

【0585】

工程 B: 8 - アミノ - 6 - (2, 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 8 H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - オンの調製

【0586】

【化164】



20

【0587】

硫化物 (820 mg、1.99 mmol) 及び 4 - アミノテトラヒドロピラン (500 mg、2.5 当量) に、NMP (0.8 mL) を加え、得られた混合物を攪拌しながら 150 で 24 時間加熱した。TLC によると、出発ヒドラジト硫化物は消費されていた。酢酸エチル (175 mL) 及び水 (50 mL) を加え、層を分け、次に分離した。水層を更に酢酸エチル (100 mL) で抽出し、合わせた酢酸エチル層を水 (2 × 200 mL) で洗浄した。最後に有機層をブライン (1 × 150 mL) で洗浄し、次に酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物 882 mg を得た。ジクロロメタン中の 6% メタノールで溶離する分取薄層クロマトグラフィーにより精製して、遊離アミンを暗褐色の粉末 (44 mg) として得た。遊離アミンをジクロロメタン (15 mL) に取り、次にジエチルエーテル (0.17 mL、1.5 当量) 中の 1M HCl を攪拌しながら加えた。5 分間攪拌し、次に溶媒を減圧下、50 で除去した。高真空下、56 で 24 時間乾燥させて、目的生成物 (43 mg、(M + H)⁺ = 390) を褐色の粉末として得た。

30

【0588】

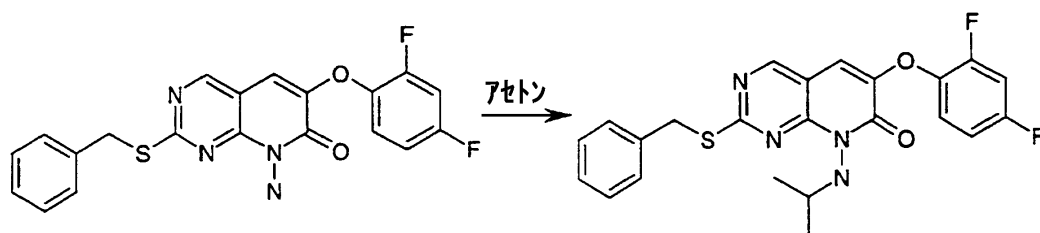
実施例 90: 6 - (2, 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 8 - イソプロピルアミノ - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 8 H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - オンの調製

40

工程 A: 2 - ベンジルスルファニル - 6 - (2, 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 8 - イソプロピルアミノ - 8 H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - オンの調製

【0589】

【化 1 6 5】



【0 5 9 0】

10

メタノール（70 mL）中のヒドラジドスルフィド（300 mg、0.73 mmol）及び酢酸（16 mL）にアセトン（0.16 mL）、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム（55 mg、1.2 当量）を加えた。得られた混合物を室温で24時間撹拌した。翌日に反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム（100 mL）に注ぎ、次に酢酸エチル（2 × 100 mL）で抽出した。酢酸エチル抽出物をブライン（1 × 50 mL）で洗浄し、次に硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物323 mgを得た。ヘキサン中の30%酢酸エチルで溶離する分取薄層クロマトグラフィーにより精製して、目的化合物（64 mg、 $(M + H)^+ = 455$ ）を得た。

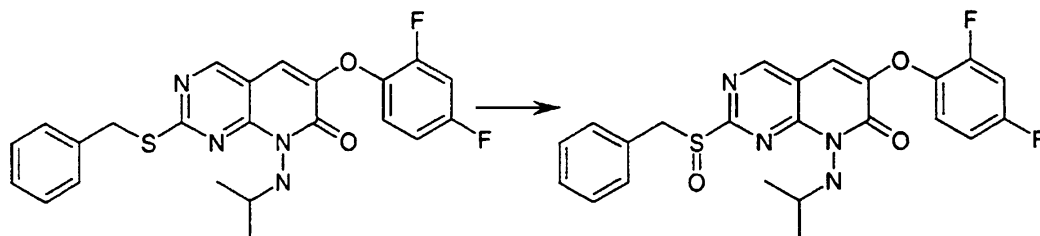
【0 5 9 1】

工程B：2 - ベンジルスルフィニル - 6 - (2, 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 8 - イソプロピルアミノ - 8 H - ピリド〔2, 3 - d〕ピリミジン - 7 - オンの調製

20

【0 5 9 2】

【化 1 6 6】



30

【0 5 9 3】

THF（10 mL）中のN - イソプロピルヒドラジドスルフィド（64 mg、0.141 mmol）に、水（10 mL）中のオキソン（130 mg、1.5 当量）の溶液を0 で撹拌しながら滴加した。添加が完了した後、得られた混合物を0 から室温で一晩撹拌した。翌日、TLCによると反応は完了していた。酢酸エチル（75 mL）及び水（25 mL）を加え、次に層を分け、分離した。水（2 × 25 mL）で更に洗浄し、最後にブライン（1 × 75 mL）で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、吸水して、N - イソプロピルヒドラジドスルホキシド（74 mg、 $(M + H)^+ = 471$ ）を得た。

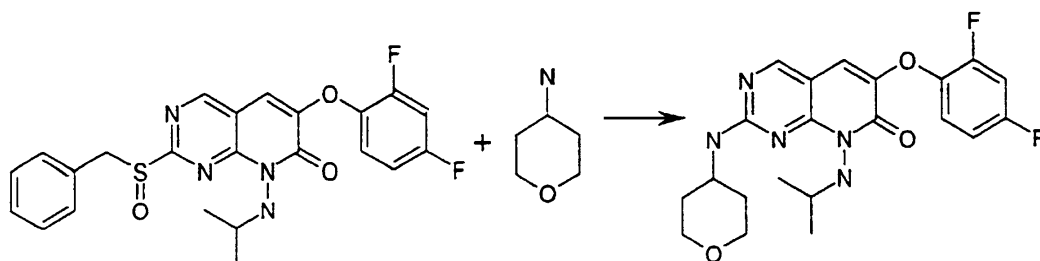
【0 5 9 4】

40

工程C：6 - (2, 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 8 - イソプロピルアミノ - 2 - (テトラヒドロ - プラン - 4 - イルアミノ) - 8 H - ピリド〔2, 3 - d〕ピリミジン - 7 - オンの調製

【0 5 9 5】

【化 1 6 7】



【 0 5 9 6】

10

スルホキシド (74 mg、0.157 mmol)、4-アミノテトラヒドロピラン (80 mg、5 当量) 及び NMP (0.1 mL) を一緒に混合し、80 で加熱し、30 分間撹拌した。TLC によると反応は完了しており、それを室温に冷却した。酢酸エチル (35 mL) 及び水 (25 mL) を加え、次に層を分け、分離した。有機層を水 (2 × 25 mL) で更に洗浄し、最後にブライン (1 × 25 mL) で洗浄した。次に酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。高真空下で吸水して、粗生成物 75 mg を得た。ヘキサン中の 75% 酢酸エチルで溶離する分取薄層クロマトグラフィーにより精製して、目的化合物を遊離アミン (39 mg) として得た。遊離アミンをジクロロメタン (5 mL) に取り、ジエチルエーテル (0.14 mL、1.2 当量) 中の 1M HCl を撹拌しながら加えた。得られた混合物を 5 分間撹拌した。次に溶媒を減圧下、50 で除去した。高真空下、56 で 24 時間乾燥させて、標記化合物をオフホワイトの粉末 (39 mg、(M + H)⁺ = 432) として得た。

20

【 0 5 9 7】

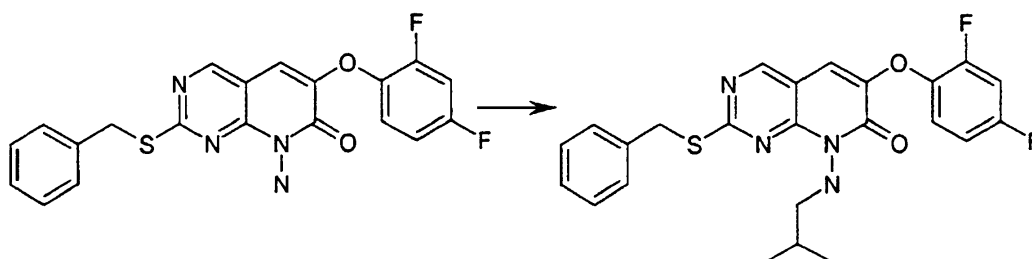
実施例 91: 6-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-8-[N-メチル-(N-3-メチル-ブチル)アミノ]-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オンの調製

工程 A: 2-ベンジルスルファニル-6-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-8-N-イソブチルアミノ-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オンの調製

【 0 5 9 8】

【化 1 6 8】

30



【 0 5 9 9】

40

メタノール (200 mL) と酢酸中のヒドラジドスルフィド (1 g、2.52 mmol) の混合物に、イソブチルアルデヒド (0.3 mL、1.3 当量)、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム (159 mg、1 当量) を加えた。得られた混合物を室温で 3.5 時間撹拌した。次に酢酸エチル (500 mL) を加え、僅かに塩基性になるまで飽和重炭酸ナトリウム (5 × 200 mL) で洗浄した。最後にブライン (1 × 150 mL) で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、吸水して粗生成物 (1.083 g) を褐色の固体として得た。ヘキサン中の 15% 酢酸エチルで溶離するシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を泡状の固体 (487 mg、(M + H)⁺ = 469、m.p. = 132.1 ~ 133.9) として得た。

【 0 6 0 0】

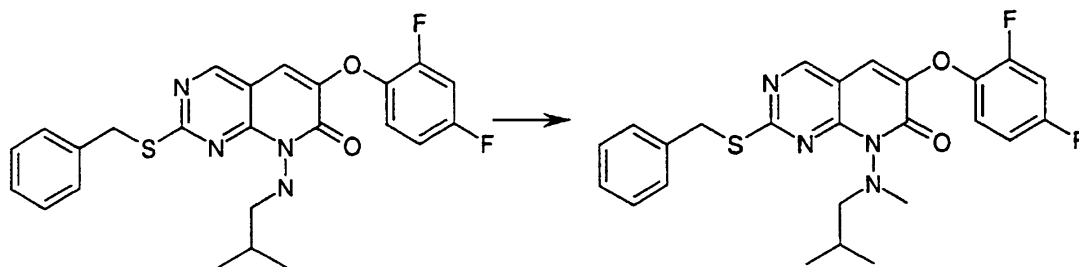
工程 B: 2-ベンジルスルファニル-6-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-8-(

50

N - イソブチル - N - メチル - アミノ) - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オンの調製

【 0 6 0 1 】

【 化 1 6 9 】



10

【 0 6 0 2 】

メタノール (1 0 . 5 mL) 中の N - イソブチルヒドラジドスルフィド (1 0 0 mg、 0 . 2 1 3 mmol) に、酢酸 (3 mL)、続いて 3 7 % ホルムアルデヒド (水溶液) (2 5 μ L、 1 . 6 当量)、次にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (2 0 mg、 1 . 4 当量) を 0 $^{\circ}$ で加えた。得られた混合物を 0 $^{\circ}$ から室温で一晩撹拌した。翌日、T L C によるとごく微量の出発材料が存在した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム (1 5 0 mL) に注ぎ、次に酢酸エチル (3 \times 7 5 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル層をブライン (1 \times 5 0 mL) で洗浄し、次に硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗材料を、ヘキサン中の 2 0 % 酢酸エチルで溶離する分取薄層クロマトグラフィーにより精製して、目的化合物を白色の泡状固体 (9 6 mg、 (M + H) $^{+}$ = 4 8 3) として得た。

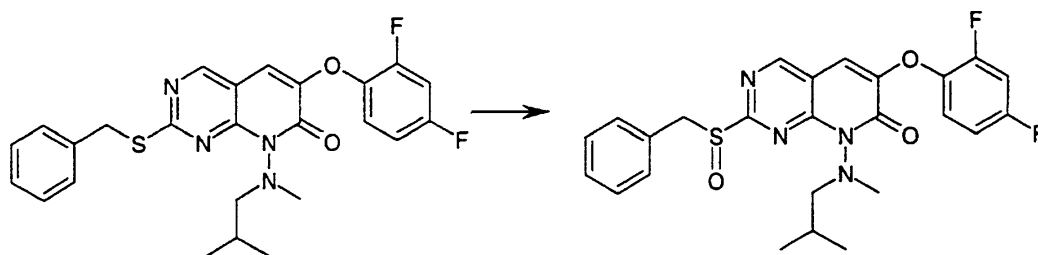
20

【 0 6 0 3 】

工程 C : 2 - ベンジルスルフィニル - 6 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 8 - (N - イソブチル - N - メチル - アミノ) - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オンの調製

【 0 6 0 4 】

【 化 1 7 0 】



30

【 0 6 0 5 】

T H F (1 0 mL) 中の硫化物 (9 6 mg、 0 . 1 9 9 mmol) に、水 (1 0 mL) 中のオキソン (1 8 5 mg、 1 . 5 当量) の溶液を 0 $^{\circ}$ で撹拌しながら滴加した。添加が完了した後、得られた混合物を 0 $^{\circ}$ から室温で一晩撹拌した。T L C によると、反応は翌日に完了していた。酢酸エチル (7 5 mL) を加え、水 (4 \times 3 0 mL) で洗浄し、最後にブライン (1 \times 3 0 mL) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、目的化合物を白色の泡状固体 (9 5 mg、 (M + H) $^{+}$ = 4 9 9) として得た。

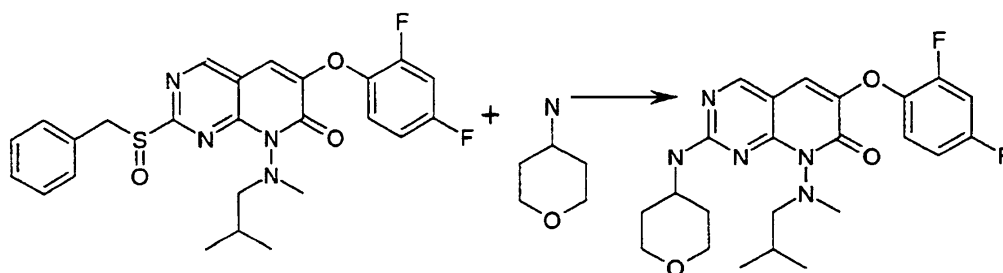
40

【 0 6 0 6 】

工程 D : 6 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 8 - [N - メチル - (N - 3 - メチル - ブチル) アミノ] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オンの調製

【 0 6 0 7 】

【化 171】



【0608】

N - イソブチル、N - メチルヒドラジドスルホキシド (95 mg、0.191 mmol)、4 - アミノテトラヒドロピラン (97 mg、5 当量) 及び NMP (0.1 mL) を一緒に混合し、80 で加熱し、30 分間撹拌した。TLC によると、全ての出発スルホキシドが消費されていた。室温に冷却し、酢酸エチル (35 mL) 及び水 (25 mL) を加えた。層を分け、分離し、その後、水 (2 × 25 mL)、続いてブライン (1 × 25 mL) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、吸水した。ヘキサン中の 40 % 酢酸エチルで溶離する分取薄層クロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を遊離アミン (82 mg) として得た。遊離アミン (82 mg) をジクロロメタン (5 mL) に取り、ジエチルエーテル (0.2 mL、1.2 当量) 中の 1M HCl を加えた。得られた混合物を 5 分間撹拌し、次に溶媒を減圧下、50 で除去した。高真空下、56 で 24 時間乾燥させて、標記化合物 (60 mg、(M + H)⁺ = 460) をオフホワイトの粉末として得た。

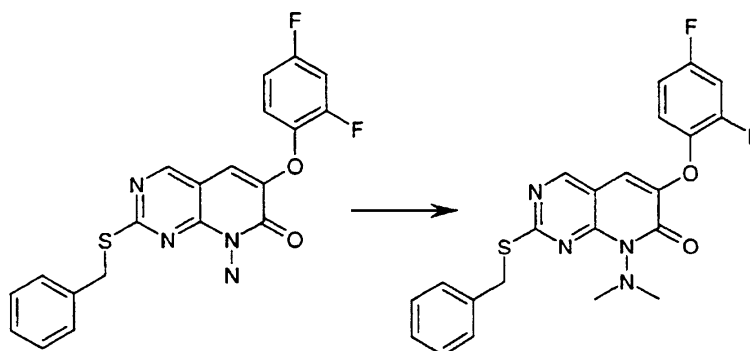
【0609】

実施例 92 : 6 - (2, 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 8 - N, N - ジメチルアミノ - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 8 H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - オンの調製

工程 A : 2 - ベンジルスルファニル - 6 - (2, 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 8 - N, N - ジメチルアミノ - 8 H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - オンの調製

【0610】

【化 172】



【0611】

ヒドラジドスルフィド (1.5 g、3.64 mmol) をメタノール (200 mL) 及び酢酸 (60 mL) に取り、次に 37 % ホルムアルデヒド (水溶液) (0.5 mL、4 当量)、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム (458 mg、2 当量) を加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。翌日、依然としていくらかの出発スルフィドが残留しており、追加の 37 % ホルムアミド (水溶液) (0.5 mL、4 当量) を加え、反応を室温で更に 1 日間撹拌した。二日目、TLC によると反応は完了していた。酢酸エチル (300 mL) 及び飽和重炭酸ナトリウム (150 mL) を加え、それを分けた。次に層を分離し、僅かに塩基性になるまで更なる飽和重炭酸ナトリウム (3 × 150 mL) で洗浄した。最後にブライン (1 × 150 mL) で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、吸水して粗生成物 (1.93 g) を得た。ヘキサン中の 15 % 酢酸エチルで溶離するシリカゲルの

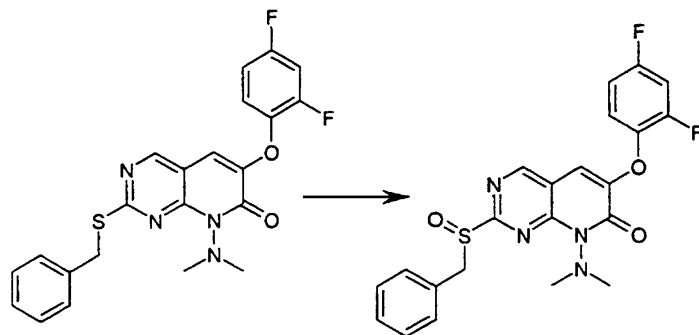
フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物をオフホワイトの泡状固体 (740 mg、 $(M+H)^+ = 441$ 、 $m.p. = 63.0 \sim 66.0$) として得た。

【0612】

工程B：2-ベンジルスルフィニル-6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8-N,N-ジメチルアミノ-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オンの調製

【0613】

【化173】



10

【0614】

THF (30 mL) 中の硫化物 (725 mg、1.65 mmol) に、水 (20 mL) 中のオキシソ (1.01 g、1 当量) の溶液を 0 で攪拌しながら滴加した。添加が完了した後、得られた混合物を 0 から室温で 6 時間攪拌した。次に酢酸エチル (100 mL) を加え、水 (3 × 50 mL)、続いてブライン (1 × 50 mL) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、吸水して、目的化合物を白色の泡状固体 (727 mg、 $(M+H)^+ = 457$ 、 $m.p. = 80.5 \sim 89.9$) として得た。

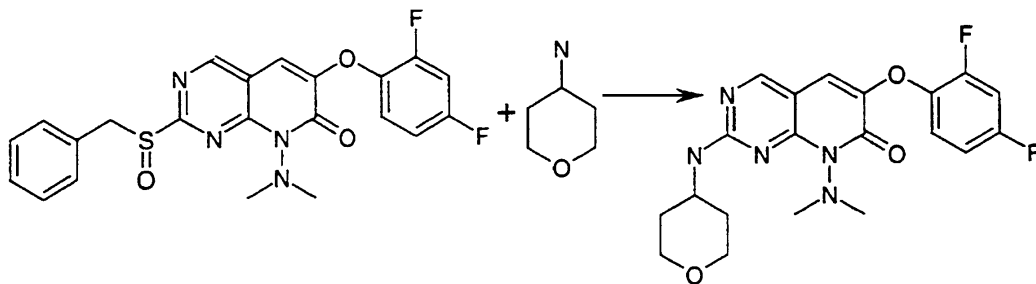
20

【0615】

工程C：6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8-N,N-ジメチルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オンの調製

【0616】

【化174】



30

【0617】

スルホキシド (308 mg、0.675 mmol)、4-アミノテトラヒドロピラン (205 mg、3 当量) 及び NMP (0.3 mL) を一緒に混合し、80 で加熱し、30 分間攪拌した。TLC によると、反応は完了していた。酢酸エチル (35 mL) 及び水 (25 mL) を加え、層を分け、分離した。有機層を水 (2 × 25 mL) で洗浄し、最後にブライン (1 × 25 mL) で洗浄した。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、吸水して、粗生成物 (571 mg) を得た。ヘキサン中の 70% 酢酸エチルで溶離する分取薄層クロマトグラフィーにより精製して、生成物を遊離アミン (185 mg) として得た。遊離アミンをジクロロメタン (20 mL) に取り、次にジエチルエーテル (1.2 当量、0.5 mL) 中の 1M HCl を加えた。得られた混合物を 5 分間攪拌し、次に溶媒を減圧下、50 で除去した。高真空下、56 で 24 時間乾燥させて、標記化合物をオフホワイトの粉末 (195 mg、 $(M+H)^+ = 418$ 、 $m.p. = 126.4 \sim 131.0$) として得た。

40

50

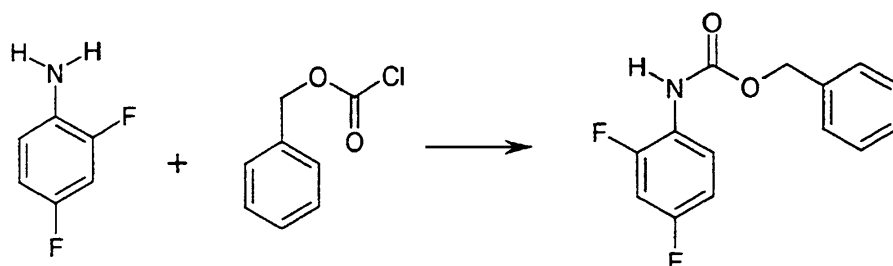
【 0 6 1 8 】

実施例 93：6 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - 2 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ) - 8 - メチル - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オンの調製

工程 A：(2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) カルバミン酸ベンジルエステルの調製

【 0 6 1 9 】

【 化 1 7 5 】



10

【 0 6 2 0 】

2 , 4 - ジフルオロアニリン (5 . 0 6 mL、4 9 . 6 mmol) を 1 0 % N a O H (7 6 mL) の溶液に入れた。氷浴で冷却し、クロロギ酸ベンジル (7 . 8 5 mL、5 5 mmol) を加えた。2 時間撹拌した後、生成物を濾過し、ヘキサンで撹拌し、乾燥させた。収量 9 . 4 g

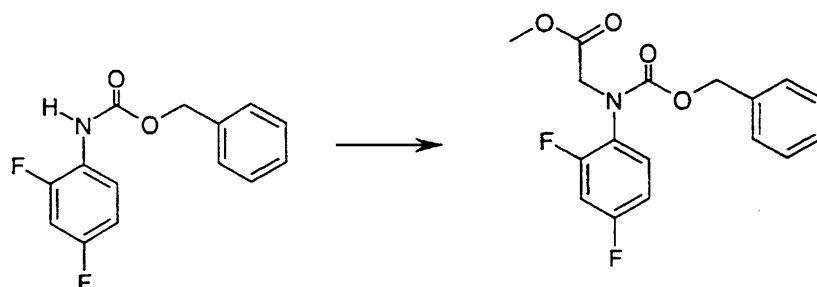
20

【 0 6 2 1 】

工程 B：〔ベンジルオキシカルボニル - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) アミノ〕酢酸メチルエステルの調製

【 0 6 2 2 】

【 化 1 7 6 】



30

【 0 6 2 3 】

C B Z 保護アニリン (7 . 8 9 g、3 0 mmol) を 1 - メチル - 2 - ピロリジノン (N M P) に溶解し、氷浴で 0 に冷却した。この溶液に水素化ナトリウム (1 . 3 g、6 0 % 油中分散、3 2 . 5 mmol) を加え、これを 3 0 分間撹拌した。この溶液に、プロモ酢酸メチル (3 . 0 mL、3 1 mmol) を加え、この溶液を室温に温め、1 2 時間撹拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で 5 回洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、蒸発乾固した。生成物をカラムクロマトグラフィー (8 0 : 2 0 ヘキサン : 酢酸エチル) により精製

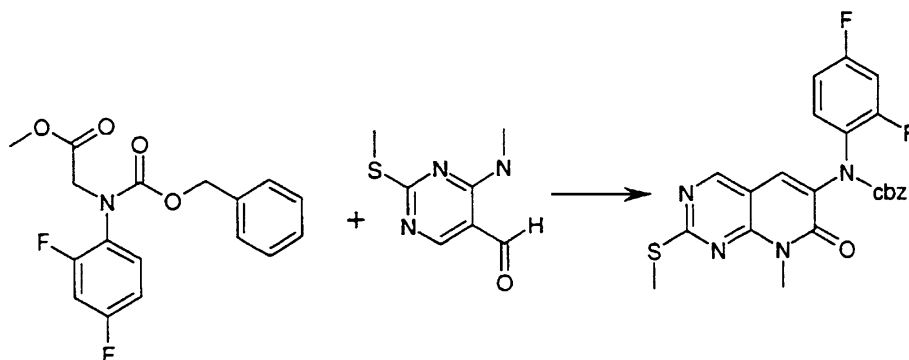
40

【 0 6 2 4 】

工程 C：(2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - (8 - メチル - 2 - メチルスルファニル - 7 - オキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) カルバミン酸ベンジルエステルの調製

【 0 6 2 5 】

【化 1 7 7】



10

【 0 6 2 6】

NMP及びCBZ保護アニリン(3.5g、10.5mmol)中のアルデヒド(1.69g、10mmol)の溶液に、炭酸カリウム(2.0g、14.5mmol)を加え、120℃で12時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水に加えた。酢酸エチルで抽出し、水で5回洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発乾固した。生成物をカラムクロマトグラフィー(75:25 EtOAc:ヘキサン)により精製した。収量1.9g (M+H)⁺469

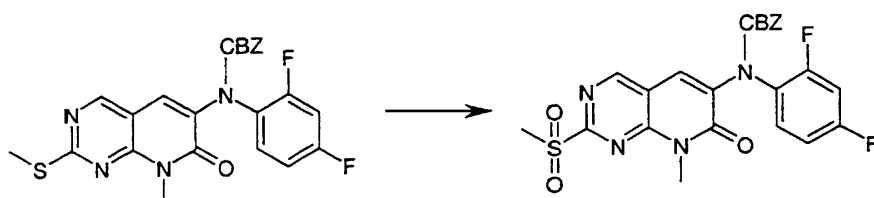
【 0 6 2 7】

工程D:(2,4-ジフルオロ-フェニル)-(8-メチル-2-メチルスルホニル-7-オキソ-7,8-ジヒドロ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)カルバミン酸ベンジルエステルの調製

20

【 0 6 2 8】

【化 1 7 8】



30

【 0 6 2 9】

CH₂Cl₂(100mL)中の硫化物(8.5g、18mmol)の溶液に、メタクロロ過安息香酸(9.0g、約75%、39mmol)を加え室温で12時間撹拌した。反応溶液をNaSO₃の10%溶液で洗浄し、次にNaHCO₃の10%溶液で3回洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発乾固した。粗生成物を酢酸エチル(100mL)で1時間撹拌し、濾過し、乾燥させた。収量7.9g。

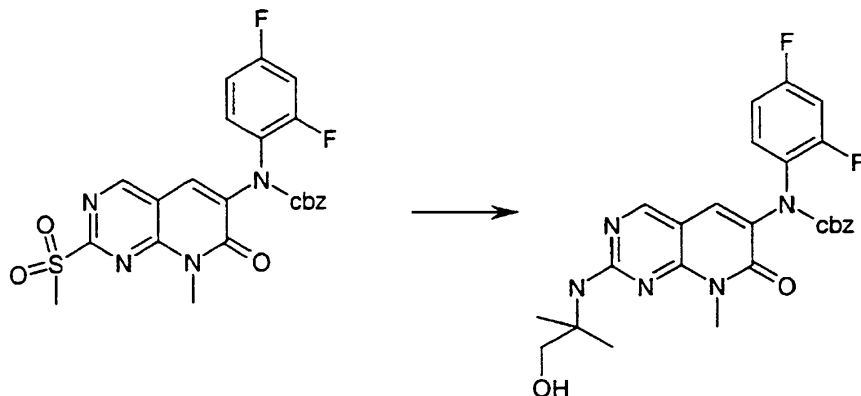
【 0 6 3 0】

工程E:(2,4-ジフルオロ-フェニル)-[2-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチルアミノ)-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル]カルバミン酸ベンジルエステルの調製

40

【 0 6 3 1】

【化 1 7 9】



10

【 0 6 3 2】

スルホン (0 . 5 g、1 mmol) を 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノール (0 . 5 g、5 . 5 mmol) 及び NMP 0 . 5 mL と合わせ、この溶液を 80 で 1 時間加熱した。室温に冷却し、MeOH (2 mL) 及び水 (4 mL) を加え、1 時間攪拌し、濾過して、生成物を固体として得た。収量 4 5 0 mg (M + H) ⁺ 5 1 0

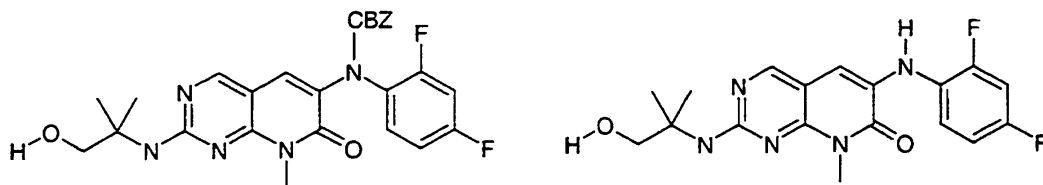
【 0 6 3 3】

工程 F : 6 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - 2 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ) - 8 - メチル - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オンの調製

20

【 0 6 3 4】

【化 1 8 0】



【 0 6 3 5】

CBZ 保護アミン (4 5 0 mg、0 . 8 mmol) を EtOH (2 0 mL) に溶解し、これに 5 % Pd / 炭素 (5 0 mg) を加え、大気圧下で水素化した。1 2 時間後、セライトで濾過し、蒸発乾固した。この材料を MeOH に懸濁し、塩酸 (1 . 0 M / Et₂O、1 当量) で酸性化し、2 0 分間攪拌し、減圧下で蒸発させ、Et₂O / MeOH の混合物で 2 時間攪拌し、濾過して、塩酸塩を得た。収量 1 4 0 mg、MP = 2 1 6 ~ 2 1 7 . 9 、MS (M + H) ⁺ 3 7 6。

30

【 0 6 3 6】

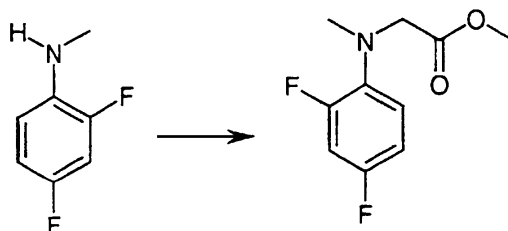
実施例 9 4 : 6 - [(2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - メチル - アミノ] - 8 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オンの調製

40

工程 A : [(2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - メチル - アミノ] - 酢酸メチルエステルの調製

【 0 6 3 7】

【化 1 8 1】



【0 6 3 8】

NMP及び K_2CO_3 中の2,4-ジフルオロ-N-メチルアニリン (Avacado Research Chemical, Heysham UK) (1.43 g, 10 mmol) の混合物に、プロモ酢酸メチル (0.945 mL, 10 mmol) を加え、室温で24時間撹拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出し、有機抽出物を水で6回洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、蒸発させて、生成物を油状物として得た。

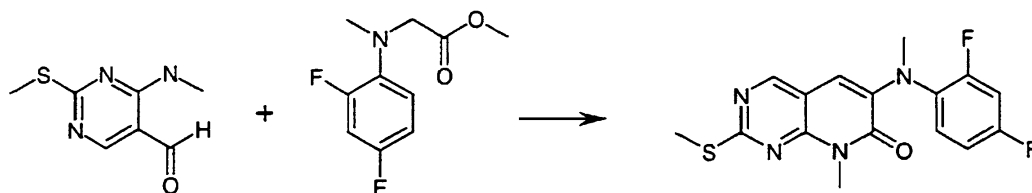
収量 2.0 g。

【0 6 3 9】

工程B: 6-[(2,4-ジフルオロ-フェニル)-メチル-アミノ]-8-メチル-2-メチルスルファニル-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オンの調製

【0 6 4 0】

【化 1 8 2】



【0 6 4 1】

NMP 10 mL中の4-メチルアミノ-2メチルチピリミジン-5-カルボキサルデヒド (915 mg, 5 mmol)、アニリン (1.1 g, 5.1 mmol) 及び K_2CO_3 (1.5 g, 10.8 mmol) の混合物を120℃で加熱した。12時間後、反応混合物を室温に冷却し、水100 mLに加えた。得られた混合物をEtOAc (3 ×, 100 mL) で抽出し、有機層を水で6 × し、乾燥させ ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させた。生成物残渣をエーテル (50 mL) で1時間撹拌し、濾過して、生成物を固体として得た。収量 1.07 g、MS ($M+H$)⁺ 349

【0 6 4 2】

工程C: 6-[(2,4-ジフルオロ-フェニル)-メチル-アミノ]-8-メチル-2-メチルスルホニル-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オンの調製

【0 6 4 3】

【化 1 8 3】



【0 6 4 4】

硫化物 (1.0 g, 2.8 mmol) をジクロロメタン 25 mLに溶解し、この溶液に3-クロロ過安息香酸 (77%, 1.4 g, 6.2 mmol) を加えた。この溶液を室温で6時間撹拌し、次に亜硫酸ナトリウム水溶液 (2 ×, 10 mL) 及び重炭酸ナトリウム飽和溶液 (3 ×, 10 mL) で洗浄した。次に有機溶液を乾燥させ ($MgSO_4$)、蒸発させて、固体残

10

20

30

40

50

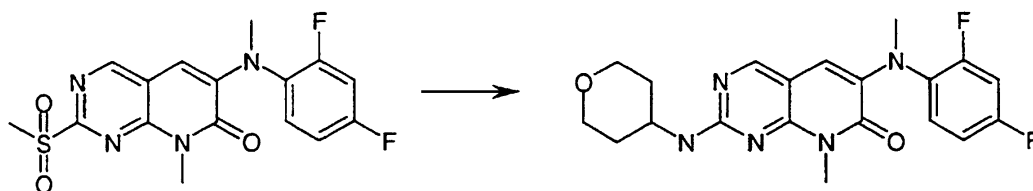
渣を得た。この残渣をエーテル (25 mL) で攪拌し、濾過し、乾燥させて、スルホンを固体として得た。収量 870 mg、MS (M + H)⁺ 381

【0645】

工程 D: 6 - [(2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - メチル - アミノ] - 8 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 8H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - オンの調製

【0646】

【化184】



10

【0647】

スルホン (0.4 g、1.05 mmol)、4 - アミノ - テトラヒドロピラン (0.35 g、3.47 mmol) 及び NMP 0.3 mL の混合物を 80 で 1 時間加熱した。室温に冷却し、MeOH 1.0 mL 及び水 2.0 mL を加え、室温で 1 時間攪拌し、濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、生成物を固体として得た。生成物を MeOH に懸濁し、塩酸 (1.0 M / Et₂O、1 当量) で酸性化し、1 時間攪拌した。有機溶媒を蒸発させ、残渣を MeOH / Et₂O の混合物で 1 時間攪拌し、濾過して、生成物を塩酸塩として得た。収量 0.358 g、MP = 197 ~ 198.5、MS (M + H)⁺ 402。

20

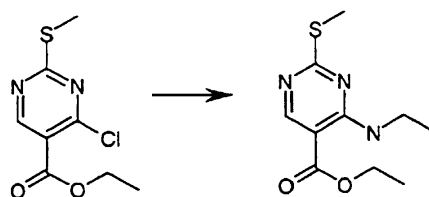
【0648】

実施例 95: 6 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 8 - エチル - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミノ) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8H) - オンの調製

工程 A: エチル 4 - エチルアミノ - 2 - メチル - チオピリミジン - 5 - カルボキシラートの調製

【0649】

【化185】



30

【0650】

テトラヒドロフラン 250 mL 中のエチル 4 - クロロ - 2 - メチルチオ - 5 - プリミインカルボキシレート 25 g (107 mmol) の溶液に、47 mL (337 mmol) 及び 70 % エチルアミン溶液 43 mL (668 mmol) を加えた。混合物を室温で 4 時間攪拌した。蒸発乾固し、この材料を酢酸エチル / 水の混合物に溶解し、10 % NaHCO₃ 溶液で 2 回洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発乾固して、生成物を固体として得た。収量 24.1 g。

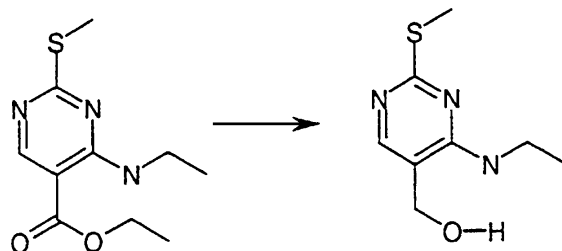
40

【0651】

工程 B: 4 - エチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - メタノールの調製

【0652】

【化 1 8 6】



【 0 6 5 3】

10

テトラヒドロフラン (250 mL) 中のエチル 4 - エチルアミノ - 2 - メチルチオ - ピリミジンカルボキシレート (24.1 g、100 mmol) の溶液を氷浴で 0 に冷却した。この溶液に水素化アルミニウムリチウム (4.3 g、113 mmol) を 1 時間かけて少しずつ注意深く加え、添加が完了した 1 時間後、水 (4.3 mL) をゆっくりと加え、次に、NaOH (4.3 mL、15%)、次に追加の水 13 mL を加え、1 時間撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、フィルター残渣をテトラヒドロフラン 100 mL で 2 回洗浄した。この溶液を減圧下で蒸発させた。残渣を Et₂O 150 mL で撹拌し、濾過し、乾燥させた。収量 9.1 g。

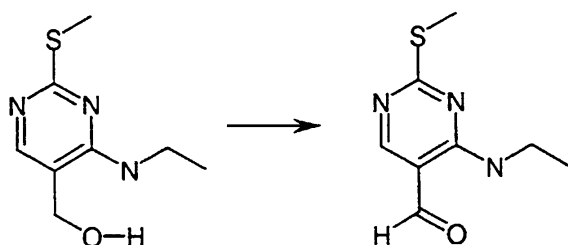
【 0 6 5 4】

工程 C : 4 - エチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルボキサルデヒドの調製

20

【 0 6 5 5】

【化 1 8 7】



30

【 0 6 5 6】

ジクロロメタン 1000 mL 中の 4 - エチルアミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - メタノール (19.1 g、96 mmol) の溶液に、二酸化マンガン 87 g を加えた。得られた懸濁液を 20 時間撹拌し、セライトで濾過した。残渣をジクロロメタン 100 mL で 2 回洗浄し、合わせた濾液と洗浄液を減圧下で蒸発させて、生成物を固体として得た。収量 12.8 g。

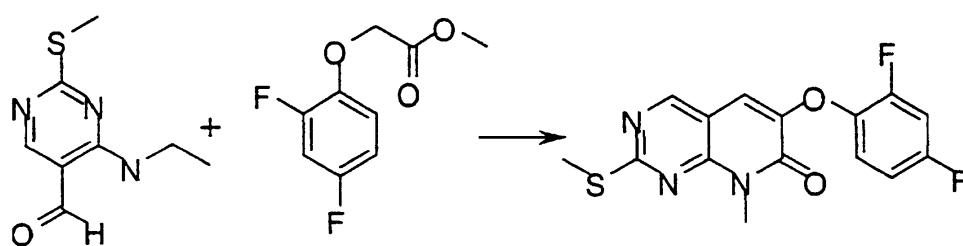
【 0 6 5 7】

工程 D : 6 - (2,4-ジフルオロフェノキシ) - 8 - エチル - 2 - (メチルチオ) ピリド [2,3-d] ピリミジン - 7 (8H) - オンの調製

【 0 6 5 8】

40

【化 1 8 8】



【 0 6 5 9】

50

NMP 50 mL中の4-エチルアミノ-2-メチルチオピリミジン-5-カルボキサリ
デヒド(5.0 g、25.5 mmol)及びフェノキシアセート(6.0 g、29.7 mmol)
の混合物に、 K_2CO_3 (6.0 g、43.4 mmol)を加え、120 で加熱した。2時
間後、追加のエステル1.5 gを加え、更に2時間加熱した。この時点で、追加のエステ
ル1.5 g及び K_2CO_3 2.0 gを反応に加え、更に2時間後、反応を室温に冷却した
。反応混合物を水(300 mL)に加え、2時間撹拌した。濾過し、酢酸エチルで洗浄し、
乾燥させた。

収量8.7 g、MP = 122 ~ 127.9、MS (M + H)⁺ 350。

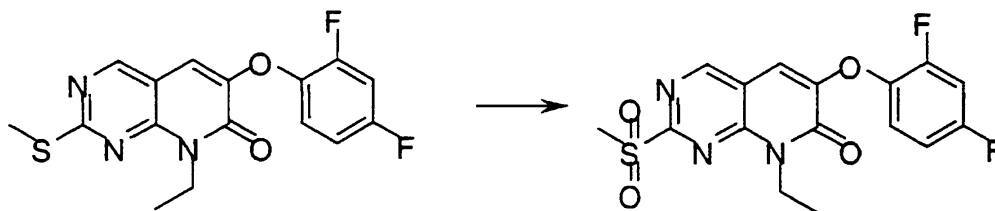
【0660】

工程E：6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8-エチル-2-(メチルスルホニル)
ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンの調製

10

【0661】

【化189】



20

【0662】

硫化物(8.7 g、24.9 mmol)をジクロロメタン100 mLに溶解し、3-クロロ過
安息香酸(77%、11.5 g、50 mmol)を加えた。混合物を室温で8時間撹拌し、次
に亜硫酸ナトリウム水溶液(2x、75 mL)、続いて飽和重炭酸ナトリウム水溶液(3x
、75 mL)で洗浄した。次に有機溶液を乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させた。得られた
固体をエーテルで1時間撹拌し、濾過して、スルホンを白色の固体として得た。

収量6.9 g、MP = 128 ~ 129.1、MS (M + H)⁺ 381。

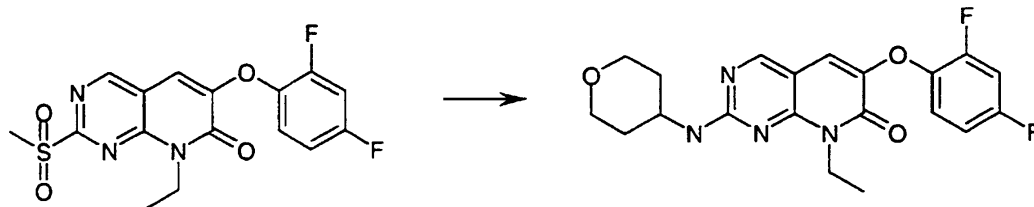
【0663】

工程F：6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8-エチル-2-(テトラヒドロ-2
H-ピラン-4-イルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンの調
製

30

【0664】

【化190】



40

【0665】

スルホン(6.0 g、15.7 mmol)、4-アミノ-テトラヒドロピラン(5.0 g、
49.5 mmol)及びNMP 6.0 mLの混合物を80 で加熱した。1時間後、室温に冷
却し、MeOH 12 mL及び水24 mLを加え、1時間撹拌した。懸濁液を濾過し、水で洗
浄し、乾燥させた。固体残渣をMeOH(60 mL)に懸濁し、塩酸(1.0 M/Et₂O、
1当量)を加え、混合物を1時間撹拌し、蒸発させた。固体残渣をMeOH/Et₂Oの
混合物で1時間撹拌し、濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥させた。

収量5.9 g、MP = 199.1 ~ 205.9、MS (M + H)⁺ 403。

【0666】

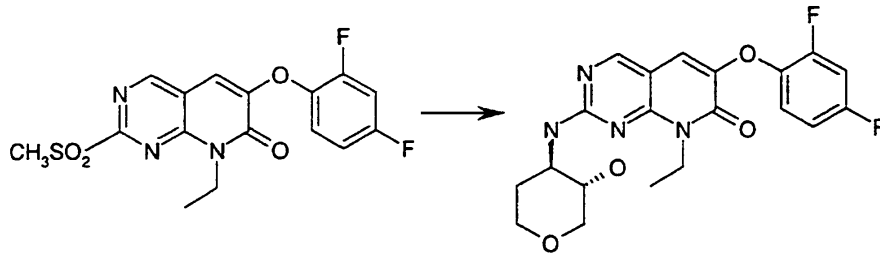
実施例96：6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8-エチル-2-(3-ヒドロキ

50

シテトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【 0 6 6 7 】

【 化 1 9 1 】



10

【 0 6 6 8 】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 2 mL 中のスルホン (調製は実施例 9 5 を参照すること) (0 . 5 0 g 、 1 . 3 1 mmol) 及びトランス - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - テトラヒドロピラン (0 . 2 3 g 、 1 . 9 7 mmol) (調製は次の参考文献を参照すること : (a) Marquis, Robert W et al J. Med. Chem. (2001), 44 (5), 725-736. (b) Gribble, Andrew D et al PCT Int. Appl. (1998), 74 pp. (c) Mochalin, V. B et al Zh. Org. Khim. (1971), 7 (4), 825-8) の混合物を 1 0 0 で 1 2 時間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル (1 5 mL) を加え、有機溶液を水 (3 x 、 1 5 mL) 、ブラインで洗浄し、次に乾燥させた ($MgSO_4$) 。溶媒を減圧下で蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / メタノール 9 7 / 3) に付して、生成物 1 2 0 mg (mpt . 1 7 4 . 9 ~ 1 7 6 . 3 、 $MS (M + H) = 4 1 9$) を得た。

20

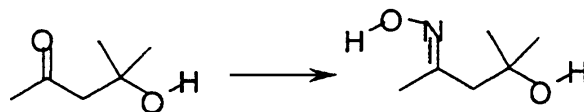
【 0 6 6 9 】

実施例 9 7 : 6 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - (3 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジメチル - ブチルアミノ) - 8 - メチル - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オンの調製

工程 A : 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - ペンタン - 2 - オンオキシムの調製

【 0 6 7 0 】

【 化 1 9 2 】



30

【 0 6 7 1 】

水 9 0 mL 中の 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 2 - ペンタノン (1 0 . 0 g 、 8 5 . 7 mmol) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 (2 2 . 1 7 g 、 3 4 3 mmol) の混合物を室温で激しく攪拌した。この溶液に、固体の重炭酸ナトリウム (2 6 . 8 g 、 3 4 3 mmol) を 1 時間かけてゆっくりと加えた。3 時間後、反応混合物を酢酸エチル (3 x 、 1 0 0 mL) で抽出し、乾燥させ ($MgSO_4$) 、減圧下で蒸発させて、生成物を油状物として得た。収量 1 1 . 2 g 。

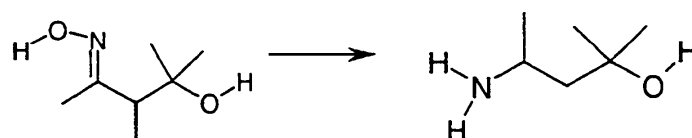
40

【 0 6 7 2 】

工程 B : 4 - アミノ - 2 - メチル - ペンタン - 2 - オールの調製

【 0 6 7 3 】

【 化 1 9 3 】



50

【 0 6 7 4 】

オキシム (1 1 . 2 g、8 5 mmol) をエタノール 1 5 0 mL に溶解し、これに 5 0 % ラネーニッケル / 水 2 0 mL のスラリーを加え、5 0 psi で Parr hydrogenator にかけた。6 時間後、反応混合物をセライトで濾過し、蒸発させて、アミンを油状物として得た。収量 9 . 9 g。

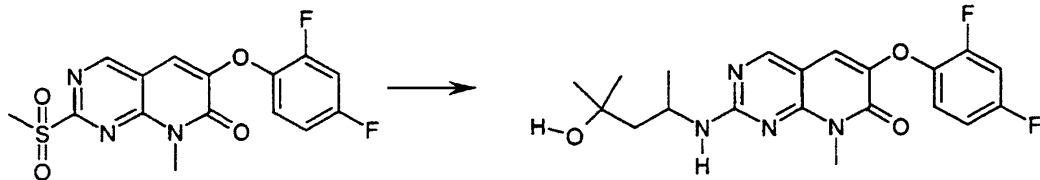
【 0 6 7 5 】

工程 C : 6 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - (3 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ジメチル - ブチルアミノ) - 8 - メチル - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オンの調製

【 0 6 7 6 】

10

【 化 1 9 4 】



【 0 6 7 7 】

スルホン (1 . 0 g、2 . 7 mmol)、4 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 2 メチルペンタン (1 . 0 g、8 . 5 mmol) 及び NMP 1 . 0 mL の混合物を 8 0 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を冷却し、水に加え、酢酸エチル (3 x、7 5 mL) で抽出し、水 (6 x、7 5 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させた。残渣物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂ / MeOH 9 5 / 5) により精製して、純粋な生成物を得た。残渣を MeOH に懸濁し、塩酸 (Et₂O / HCl、1 . 0 M、1 当量) で酸性化し、3 0 分間攪拌し、次に蒸発させた。残渣をメタノール / エーテルの混合物で 1 時間攪拌し、濾過し、乾燥させて、生成物を白色の固体として得た。収量 8 1 8 mg、MP = 1 5 8 . 9 ~ 1 6 1 °C、MS (M + H)⁺ 4 0 5。

20

【 0 6 7 8 】

上記の手順に従い、アミンアルコールを、工程 C で使用する前に工程 B で分解して、下記を調製することもできる：

30

6 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - (3 - ヒドロキシ - 1 (S) , 3 - ジメチル - ブチルアミノ) - 8 - メチル - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、及び

6 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - (3 - ヒドロキシ - 1 (R) , 3 - ジメチル - ブチルアミノ) - 8 - メチル - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン。

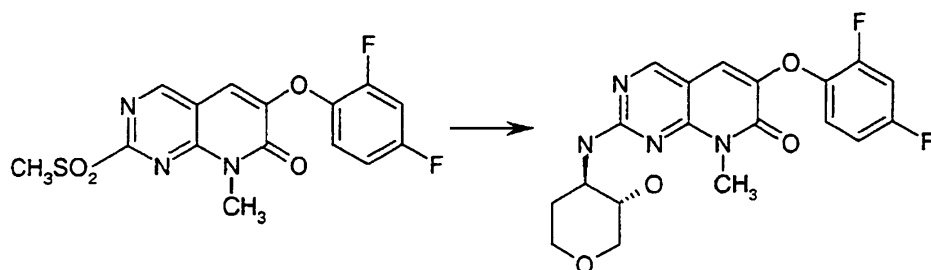
【 0 6 7 9 】

実施例 9 8 : 6 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (3 - ヒドロキシテトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

40

【 0 6 8 0 】

【 化 1 9 5 】



50

【 0 6 8 1 】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 2 mL 中のスルホン (0 . 7 0 g 、 1 . 4 mmol) 及びトランス - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - テトラヒドロピラン (0 . 3 3 g 、 2 . 8 5 mmol) (調製は次の参考文献を参照すること : (a) Marquis, Robert W et al J. Med. Chem. (2001), 44 (5), 725-736. (b) Gribble, Andrew D et al PCT Int. Appl. (1998), 74 pp. (c) Mochalin, V. B et al Zh. Org. Khim. (1971), 7 (4), 825-8) の混合物を 1 0 0 で 1 2 時間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル (2 0 mL) を加えた。次に有機溶液を水 (3 ×、3 0 mL) で洗浄し、乾燥させた ($MgSO_4$)。溶媒を蒸発させ、薄層クロマトグラフィー ($CH_2Cl_2 / EtOAc$ 9 5 / 5) に付して、生成物 0 . 2 5 g を得た。塩酸 (1 . 0 M / Et_2O 、1 . 2 当量) の添加により塩を得て、それを濾過し、乾燥させて目的生成物 1 8 5 mg (mpt. 2 2 6 . 4 ~ 2 2 7 . 7 、 $MS (M + H) = 4 0 5$) を得た。

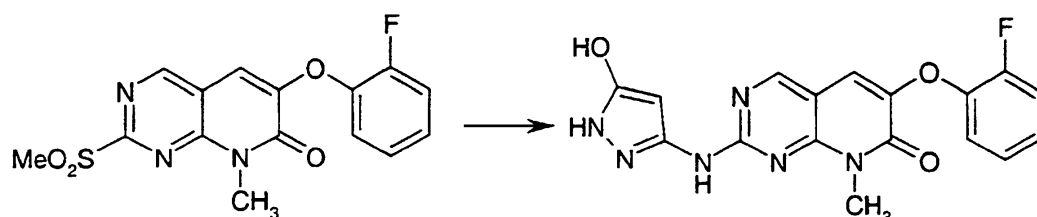
10

【 0 6 8 2 】

実施例 9 9 : 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 2 - [(5 - ヒドロキシピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【 0 6 8 3 】

【 化 1 9 6 】



20

【 0 6 8 4 】

DMF 1 . 0 mL 中のスルホン 2 (0 . 0 5 g 、 0 . 1 4 2 mmol) 及び 3 - アミノ - 5 - ヒドロキシピラゾール (0 . 0 1 7 g 、 0 . 0 1 7 2 mmol) の混合物を 6 5 で 4 2 時間加熱し、冷却した。溶媒の除去により残渣を得て、それをクロマトグラフィー (Supelco Supelclean (登録商標) LC-Si SPE管、6 mL / 1 g、 CH_2Cl_2 ~ 4 % MeOH / CH_2Cl_2 及び MS / HPLC) により精製した (0 . 0 0 1 3 g、質量スペクトル $M + 1 = 3 6 9$)。

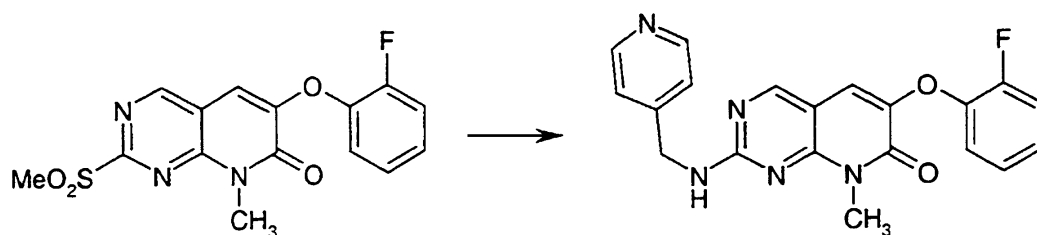
30

【 0 6 8 5 】

実施例 1 0 0 : 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 2 - [(ピリジン - 2 - イル - メチル) アミノ] - 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【 0 6 8 6 】

【 化 1 9 7 】



40

【 0 6 8 7 】

DMF 1 mL 中のスルホン 2 (0 . 0 5 g 、 0 . 1 4 2 mmol) 及び 4 - (アミノメチル) ピリジン (0 . 0 1 9 g 、 0 . 0 1 7 2 mmol) の混合物を 6 5 で 1 8 時間加熱した。冷却した反応混合物を H_2O 及び $EtOAc$ それぞれ 2 mL で希釈し、2 相に分けた。 $EtOAc$ を $MgSO_4$ 0 . 5 g のプラグで濾過し、蒸発させ、Supelco Supelclean (登録商標) LC-Si SPE管、6 mL (1 g) (CH_2Cl_2 ~ 2 % MeOH / CH_2Cl_2) 及び MS

50

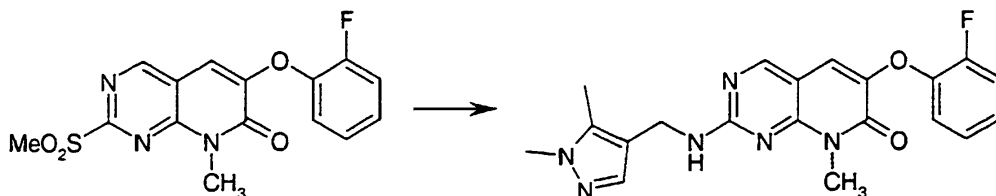
/ H P L C により精製した (0 . 0 0 6 8 g 、 質量スペクトル $M + 1 = 378$) 。

【 0 6 8 8 】

実施例 1 0 1 : 2 - { [(1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] アミノ } - 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【 0 6 8 9 】

【 化 1 9 8 】



10

【 0 6 9 0 】

(1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチルアミン $HCl \cdot H_2O$ (0 . 0 3 1 g 、 0 . 1 7 2 mmol) を 1 M $KOH / MeOH$ 0 . 0 1 7 2 mL で処理し、蒸発させた。アミンを、 DMF 1 mL 中のスルホン 2 (0 . 0 5 g 、 0 . 1 4 2 mmol) と 6 5 で 1 8 時間混合した。冷却した反応混合物を H_2O 及び $EtOAc$ それぞれ 2 mL で希釈し、2 相に分けた。 $EtOAc$ を $MgSO_4$ 0 . 5 g のプラグで濾過し、蒸発させ、得られた混合物を Supelco Supelclean (登録商標) LC-Si SPE 管、6 mL (1 g) ($CH_2Cl_2 \sim 2\% MeOH / CH_2Cl_2$) によりクロマトグラフィーに付した (0 . 0 0 5 g 、 質量スペクトル $M + 1 = 395$) 。

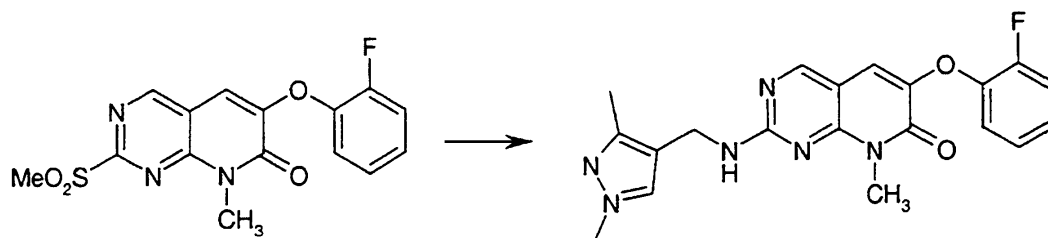
20

【 0 6 9 1 】

実施例 1 0 2 : 2 - { [(1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] アミノ } - 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【 0 6 9 2 】

【 化 1 9 9 】



30

【 0 6 9 3 】

(1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチルアミン 1 . 8 $HCl \cdot 1 . 5 H_2O$ (0 . 0 3 7 g 、 0 . 1 7 2 mmol) を 1 M $KOH / MeOH$ 0 . 0 1 7 2 mL で処理し、蒸発させた。遊離アミンを、 DMF 1 mL 中のスルホン 2 (0 . 0 5 g 、 0 . 1 4 2 mmol) と 6 5 で 1 8 時間混合した。冷却した反応混合物を H_2O 及び $EtOAc$ それぞれ 2 mL で希釈し、2 相に分けた。有機層を $MgSO_4$ 0 . 5 g のプラグで濾過し、蒸発させた。得られた混合物を、Supelco Supelclean (登録商標) LC-Si SPE 管、6 mL (1 g) ($CH_2Cl_2 \sim 2\% MeOH / CH_2Cl_2$) によりクロマトグラフィーに付した (0 . 0 2 6 6 g 、 質量スペクトル $M + 1 = 395$) 。

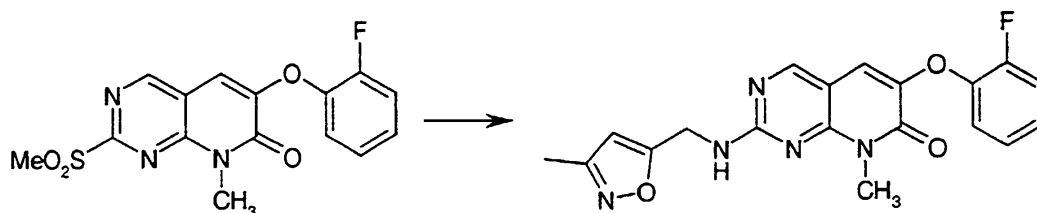
40

【 0 6 9 4 】

実施例 1 0 3 : 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 2 - { [(3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル) メチル] アミノ } - 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【 0 6 9 5 】

【化 2 0 0】



【 0 6 9 6】

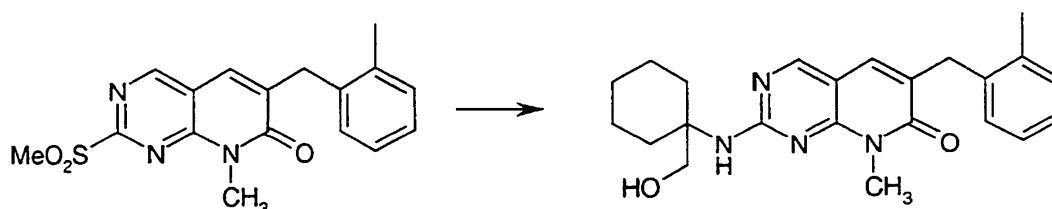
(3-メチル-イソオキサゾール-5-イル)メチルアミンHCl (0.026 g、0.172 mmol) を 1M KOH / MeOH 0.0172 mL で処理し、蒸発させた。遊離アミンを、DMF 1 mL 中のスルホン 2 (0.05 g、0.142 mmol) と 65 で 18 時間混合した。冷却した反応混合物を H₂O 及び EtOAc それぞれ 2 mL で希釈し、2 相に分けた。EtOAc を蒸発させ、得られた混合物を、Supelco Supelclean (登録商標) LC-Si SPE 管、6 mL (1 g) (CH₂Cl₂ ~ 2% MeOH / CH₂Cl₂) によりクロマトグラフィーに付した (0.0094 g、質量スペクトル M + 1 = 382)。

【 0 6 9 7】

実施例 104 : 2 - { [1 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル] アミノ } - 6 - (2 - メチルベンジル) - 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン

【 0 6 9 8】

【化 2 0 1】



【 0 6 9 9】

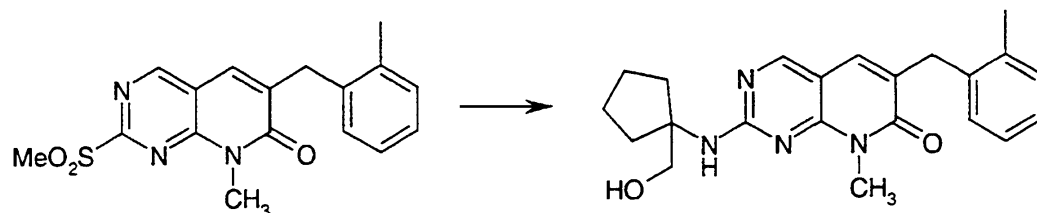
CHCl₃ 2 mL 中のスルホン (スルホン 8 と同様の方法により調製) (0.05 g、0.146 mmol) 及び (1-アミノシクロヘキシル)メタノール (0.038 g、0.291 mmol) の混合物を 65 で 18 時間加熱した。冷却した反応混合物を蒸発させ、続いて塚の MeOH 1 mL を加えた。得られた沈殿物を収集し、Supelco Supelclean (登録商標) LC-Si SPE 管、6 mL (1 g) (CH₂Cl₂ ~ 4% MeOH / CH₂Cl₂) 及び MS / HPLC により精製した (0.0249 g、質量スペクトル M + 1 = 393)。

【 0 7 0 0】

実施例 105 : 2 - { [1 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル] アミノ } - 6 - (2 - メチルベンジル) - 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン

【 0 7 0 1】

【化 2 0 2】



【 0 7 0 2】

CHCl₃ 2 mL 中のスルホン (スルホン 8 と同様の方法により調製) (0.05 g、0.146 mmol) 及び (1-アミノシクロペンチル)メタノール (0.033 g、0.2

10

20

30

40

50

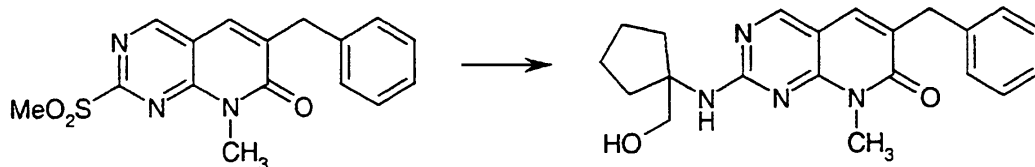
9.1 mmol) の混合物を 65 で 18 時間加熱した。冷却した反応混合物を蒸発させ、続いて MeOH 1 mL を加えた。得られた沈殿物を収集し、Supelco Supelclean (登録商標) LC-Si SPE 管、6 mL (1 g) (CH₂Cl₂ ~ 4% MeOH / CH₂Cl₂) 及び MS / HPLC により精製した (0.0155 g、質量スペクトル M + 1 = 379)。

【0703】

実施例 106: 6 - ベンジル - 2 - { [1 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル] アミノ } - 8 - メチルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン

【0704】

【化203】



【0705】

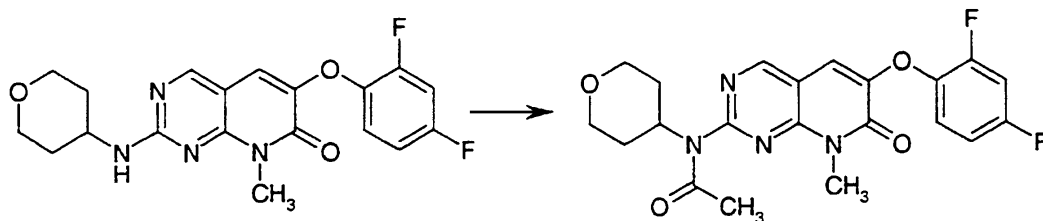
CHCl₃ 1 mL 中のスルホン (スルホン 8 と同様の方法により調製) (0.05 g、0.152 mmol) 及び (1 - アミノシクロペンチル) メタノール (0.033 g、0.291 mmol) の混合物を 65 で 18 時間加熱した。別の (1 - アミノシクロペンチル) メタノール 0.020 g を加え、混合物を 65 で 18 時間加熱した。冷却した反応混合物を蒸発させ、続いて MeOH 1 mL を加えた。得られた沈殿物を収集し、Supelco Supelclean (登録商標) LC-Si SPE 管、6 mL (1 g) (CH₂Cl₂ ~ 1% MeOH / CH₂Cl₂) 及び MS / HPLC により精製した (0.0345 g、質量スペクトル M + 1 = 365)。

【0706】

実施例 107: N - [6 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - 8 - メチル - 7 - オキソ - 4 a , 7 , 8 , 8 a - テトラヒドロ - ピリド [2 , 3 d] ピリミジン - 2 - イル] - N - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) アセトアミド

【0707】

【化204】



【0708】

無水酢酸 (1.42 g、1.02 mL、13.9 mmol) 中の 6 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン (実施例 23) (1.0 g、2.57 mmol) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0.498 g、0.67 mL、3.86 mmol) の混合物を 123 ~ 127 で 2 時間加熱した。揮発物を 60 で蒸発させて、濃密な残渣を得て、それを酢酸 4 mL に 67 ~ 70 で溶解した。温度を 53 ~ 55 に維持しながら、得られた溶液にヘキサン 5 mL を加えた。この混合物を周囲温度に 18 時間かけて冷却した。得られた固体を濾過し、1 : 2 アセトン : ヘキサン 3 x 3 mL で洗浄した。すすいだ固体をヘキサン 5 mL に懸濁し、45 分間加熱還流した。周囲温度に冷却した後、スラリーを濾過し、固体をヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させた (0.903 g、質量スペクトル M + 1 = 431、MP = 185.3 ~ 186.9)。

【0709】

10

20

30

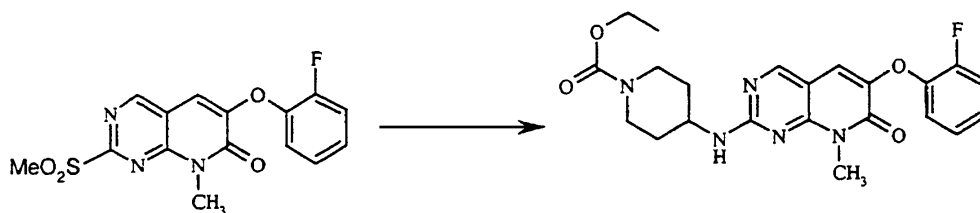
40

50

実施例 108 : エチル 4 - { [6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル] アミノ } ピペリジン - 1 - カルボキシラートの調製

【 0 7 1 0 】

【 化 2 0 5 】



10

【 0 7 1 1 】

1 - メチル - 2 - ピロリジノン 5 mL 中のスルホン 2 (1 . 0 g 、 2 . 8 6 mmol) 及びエチル 4 - アミノ - 1 - ピペリジンカルボキシラート (0 . 9 8 mL 、 5 . 7 3 mmol) の混合物を 120 で 2 時間攪拌し、次に水 (200 mL) に注ぎ、室温で 1 時間攪拌した。濾過し、続いて乾燥させて、遊離アミンを得た。この生成物の一部 (0 . 0 5 0 g 、 0 . 1 1 3 mmol) をメタノール (1 ~ 2 mL) に溶解し、エーテル中の塩酸 (1M 、 1 当量) を加えた。濾過により固体を単離し、続いてエーテルですすぎ、乾燥させて、目的生成物 0 . 0 3 8 g を塩酸塩 (MP = 171 . 2 ~ 183 . 5) として得た。

20

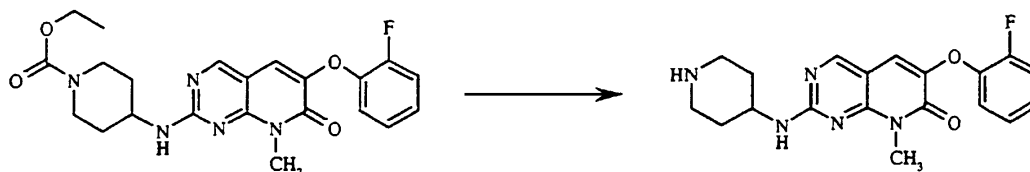
【 0 7 1 2 】

実施例 109 : 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - { [(1 - ベンジルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ } ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

工程 A : 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (4 - ピペリジルアミノ) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【 0 7 1 3 】

【 化 2 0 6 】



30

【 0 7 1 4 】

ジクロロメタン 5 mL 中のエチル 4 - { [6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル] アミノ } ピペリジン - 1 - カルボキシラートの遊離塩基 (0 . 5 0 0 g 、 1 . 1 3 mmol) 及びヨードトリメチルシラン (0 . 3 2 mL 、 2 . 2 7 mmol) の混合物を還流した。4 時間後、追加のヨードトリメチルシラン (0 . 3 2 mL 、 2 . 2 7 mmol) を加え、反応を室温で 3 日間攪拌した。反応をメタノールで希釈し、蒸発させ、残渣をナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (0 . 5 M 、 9 . 1 mL) に取り、再蒸発させた。得られた固体をジクロロメタンで洗浄し、真空中で乾燥させて、目的の遊離アミノピペリジン 540 mg を得た。

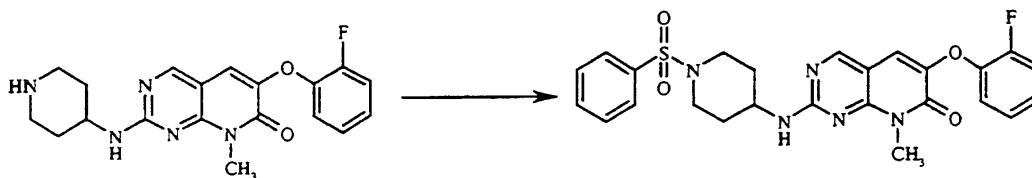
40

【 0 7 1 5 】

工程 B : 6 - (2 - フルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - { [(1 - ベンジルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ } ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オンの調製

【 0 7 1 6 】

【化 2 0 7】



【 0 7 1 7】

ジクロロメタン 4 mL 中のアミノピペリジン (0.125 g、0.338 mmol)、炭酸ナトリウム (0.072 g、0.677 mmol) 及び塩化ベンゼンスルホニル (0.052 mL、0.406 mmol) の混合物を、室温で 4 日間撹拌した。反応混合物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂/MeOH/NH₃OH 95/4/1) により精製した。カラムの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、遊離アミンを得た。この遊離アミン (0.040 g、0.078 mmol) を酢酸エチル (1~2 mL) に溶解し、エーテル中の塩酸 (1 M、1 当量) を加えた。濾過により固体を単離し、続いてエーテルですすぎ、乾燥させて、目的生成物 0.032 g を塩酸塩 (MP = 130.0 ~ 135.0) として得た。

10

【 0 7 1 8】

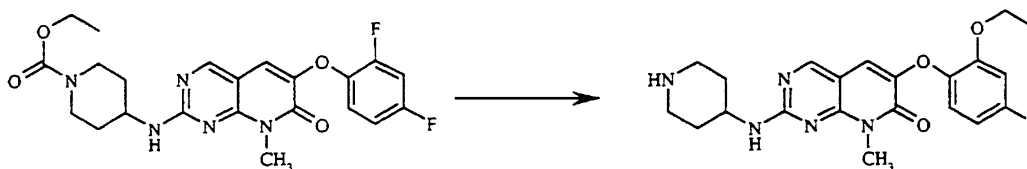
実施例 110: 6-(2-エトキシ-4-フルオロフェノキシ)-8-メチル-2-{[(1-ベンジルスルホニル)ピペリジン-4-イル]アミノ}ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンの調製

20

工程 A: 6-(2-エトキシ-4-フルオロフェノキシ)-8-メチル-2-(4-ピペリジルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンの調製

【 0 7 1 9】

【化 2 0 8】



30

【 0 7 2 0】

エタノール 20 mL 中のエチル 4-{[6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート (実施例 70、1.0 g、2.16 mmol) 及び水酸化カリウム (2.43 g、43.2 mmol) の混合物を 17 時間還流し、その後、水 0.5 mL を加え、還流を更に 20 時間続け、その後、反応容量を減圧下で蒸発させた。残渣を水 100 mL に取り、氷浴で冷やし、その後、濃 HCl を滴下して酸性化した。酸性水溶液をジクロロメタン (2x) で抽出し、その後、水酸化ナトリウムで再アルカリ化し、ジクロロメタン (2x) で再抽出した。アルカリ化水溶液の有機抽出物を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で乾燥させて、アミノピペリジン (M + 1 = 414.1) を得た。

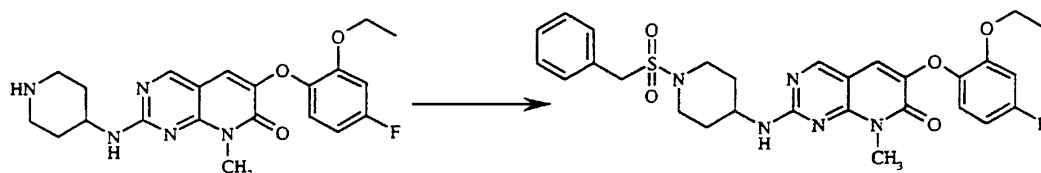
40

【 0 7 2 1】

工程 B: 6-(2-エトキシ-4-フルオロフェノキシ)-8-メチル-2-{[(1-ベンジルスルホニル)ピペリジン-4-イル]アミノ}ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンの調製

【 0 7 2 2】

【化 2 0 9】



【 0 7 2 3】

上記ピペリジンの一部（0.150 g、0.387 mmol）を、炭酸ナトリウム（0.082 g、0.774 mmol）及び p-トルエンスルホニルクロリド（0.085 mL、0.465 mmol）を有するジクロロメタン 1 mL に取り、室温で 17 時間撹拌した。反応混合物をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、CH₂Cl₂/MeOH 95/5）により精製した。カラムの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、遊離アミンを得た。この遊離アミン（0.076 g、0.140 mmol）をメタノール（1～2 mL）に溶解し、エーテル中の塩酸（1 M、1 当量）を加え、その後、減圧下で蒸発させた。エーテルですすいで固体を単離し、濾過し、真空下で乾燥させて、目的生成物 0.031 g を塩酸塩（MP = 134.6～187.3）として得た。

10

【 0 7 2 4】

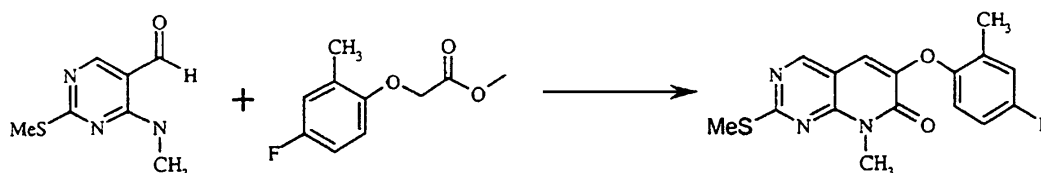
実施例 111：6-（2-メチル-4-フルオロフェノキシ）-8-メチル-2-｛〔（1-ベンジルスルホニル）ピペリジン-4-イル｝アミノ｝ピリド〔2,3-d〕ピリミジン-7（8H）-オンの調製

20

工程 A：6-（2-メチル-4-フルオロフェノキシ）-8-メチル-2-（メチルチオ）ピリド〔2,3-d〕ピリミジン-7（8H）-オンの調製

【 0 7 2 5】

【化 2 1 0】



30

【 0 7 2 6】

1-メチル-2-ピロリジノン 80 mL 中の 4-メチルアミノ-2-メチルチオピリミジン-5-カルボキサリデヒド（調製は実施例 1 に記載されている）（7.3 g、39.6 mmol）及びメチル 2-メチル-4-フルオロフェノキシアセタート（2-メチル-4-フルオロフェノールを 2-フルオロフェノールに代えて実施例 4 と同様に調製した）（11.8 g、59.4 mmol）の混合物に、炭酸カリウム（11.0 g、79.3 mmol）を加えた。反応混合物を 120 に加熱し、3 日後、追加のフェノキシアセタート（15.0 g、75.7 mmol）を加えた。120 で 18 時間撹拌した後、反応を室温に冷却し、水（1 L）を加えた。懸濁液を 2 時間撹拌し、次に酢酸エチル（2 ×）で抽出した。合わせた抽出物を水（3 ×）及び飽和ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗固体（10.1 g）をエチルエーテル及び酢酸エチルで洗浄し、次に真空下で乾燥させて、純粋な硫化物 2.3 g（質量スペクトル M + 1 = 332）を得た。

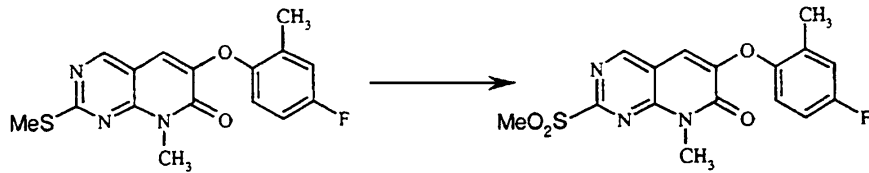
40

【 0 7 2 7】

工程 B：6-（2-メチル-4-フルオロフェノキシ）-8-メチル-2-（メチルスルホニル）ピリド〔2,3-d〕ピリミジン-7（8H）-オンの調製

【 0 7 2 8】

【化 2 1 1】



【0 7 2 9】

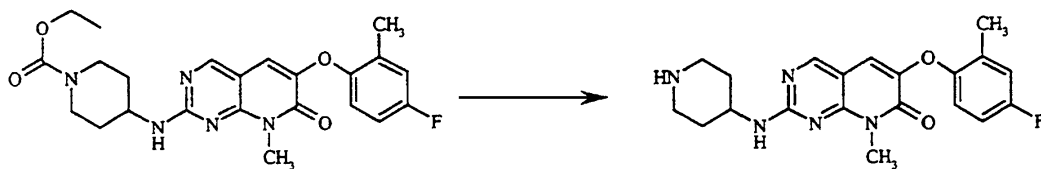
硫化物 (2.3 g、6.9 mmol) を塩化メチレン 100 mL に溶解し、3-クロロ過安息香酸 (77%、3.6 g、20.6 mmol) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、次に
 10 亜硫酸ナトリウム水溶液 (10%、100 mL) に注ぎ、室温で2時間攪拌し、その後、分けた。有機層を半飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (3 ×、100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させた。得られた固体をエーテルで1時間攪拌し、濾過して、スルホンを得た。

【0 7 3 0】

工程 C: 6-(2-メチル-4-フルオロフェノキシ)-8-メチル-2-(4-ピペリジルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンの調製

【0 7 3 1】

【化 2 1 2】



【0 7 3 2】

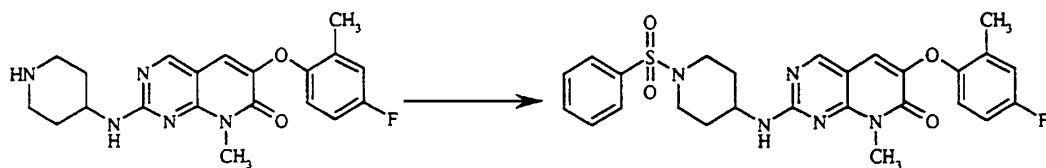
ピペリジンエチルカルボキシラート (工程 B に記載のスルホンと、エチル 4-アミノ-1-ピペリジナルカルボキシラートから実施例 70 に記載の方法と同様にして調製) を、塩酸塩 (mp 184.0 ~ 210.3) として単離した。エタノール 60 mL 中のこのカルバミン酸エチル 1.03 g (2.26 mmol) 及び水酸化カリウム (4.81 g、85.7 mmol) を3日間還流し、真空下で蒸発させた。残渣を塩酸水溶液 (2M) に溶解し、ジクロロメタン (2 ×) で抽出し、次に氷浴で冷やし、固体水酸化ナトリウムで再アルカリ化した。得られた油状沈殿物をデカントし、メタノール及びジクロロメタンで洗浄し、炭酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、目的のピペリジン 0.550 g を得た。

【0 7 3 3】

工程 D: 6-(2-メチル-4-フルオロフェノキシ)-8-メチル-2-{[(1-ベンジルスルホニル)ピペリジン-4-イル]アミノ}ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンの調製

【0 7 3 4】

【化 2 1 3】



【0 7 3 5】

ジクロロメタン 2 mL 中のピペリジン (0.125 g、0.326 mmol)、炭酸ナトリウム (0.069 g、0.652 mmol) 及び塩化ベンゼンスルホニル (0.050 mL、0.391 mmol) の混合物を室温で5日間攪拌し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、C
 50

H₂C1₂/MeOH 95/5)により精製した。カラムの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、遊離アミンを得た。この遊離アミン(0.185g、0.353mmol)を酢酸エチル(1~2mL)に溶解し、エーテル中の塩酸(1M、1当量)を加えた。濾過により固体を単離し、エーテルですすぎ、真空下で乾燥させて、塩酸塩0.156g(MP=115.2~122.9)を得た。

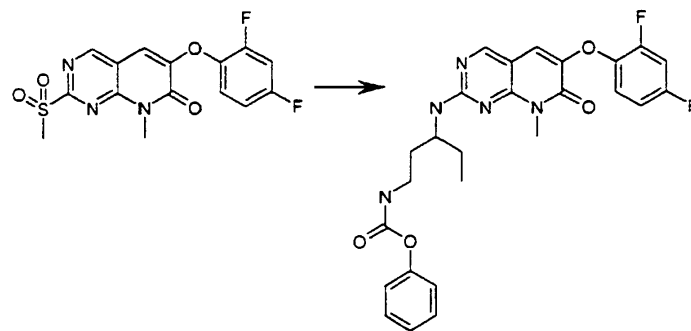
【0736】

実施例112: 6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8-メチル-2-(N¹-(メチルスルホニル)-1,3-ジアミノペンタン)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンの調製

工程A: 6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8-メチル-2-(N¹-(カルボベンジルオキシ)-1,3-ジアミノペンタン)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンの調製

【0737】

【化214】



【0738】

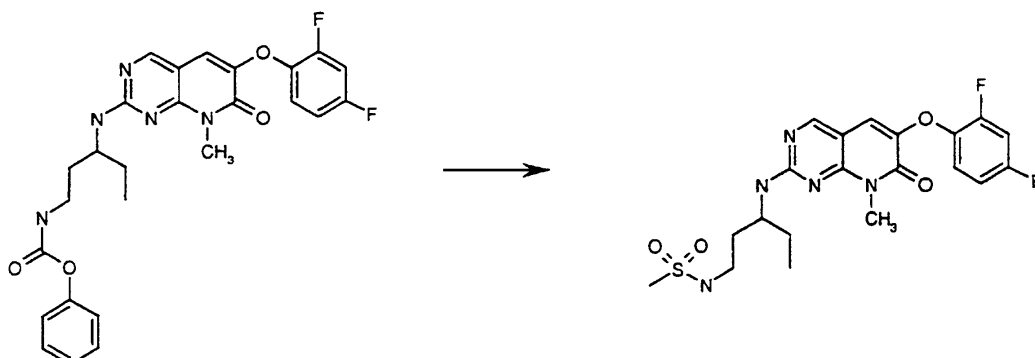
スルホン5(0.47g、6.4mmol)を無水THFに溶解し、それにN¹-(カルボベンジルオキシ)-1,3-ジアミノペンタン(Org. Prep. and Proceed. Int., 30(3), 339-348(1998))(1.52g、6.4mmol)を加え、窒素下、23℃で一晩撹拌した。真空下で濃縮して、粗油状物を得て、それをジクロロメタンに溶解し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥させた(MgSO₄)。濾過し、濃縮して、粗油状物を得て、それをジクロロメタン中の2%メタノールで溶離するシリカゲルのクロマトグラフィーに付して、6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8-メチル-2-(N¹-(カルボベンジルオキシ)-1,3-ジアミノペンタン)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン0.657g(質量スペクトルM+1=524)を得た。

【0739】

工程B: 6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-8-メチル-2-(N¹-(メチルスルホニル)-1,3-ジアミノペンタン)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンの調製

【0740】

【化215】



【0741】

10

20

30

40

50

6 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (N¹ - (カルボベンジル
オキシ) - 1 , 3 - ジアミノペンタン) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) -
オン (0 . 6 5 g , 1 . 2 mmol) の T H F 溶液に、 1 0 % P d - C (0 . 1 3 g) を加え、
水素ガス下、 2 3 で 4 時間撹拌した。濾過し、真空下で濃縮した。残渣をジクロロメ
タン 1 0 mL に溶解し、 - 1 0 に冷却し、ピリジン (5 mL , 6 2 mmol) 及び塩化メタンス
ルホニル (0 . 0 7 0 mL , 0 . 8 6 mmol) を加え、撹拌した。真空下で濃縮し、ジクロロ
メタン中の 1 % メタノールで溶離するシリカゲルのクロマトグラフィーに付して、 6 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 8 - メチル - 2 - (N¹ - (メチルスルホニル) - 1 , 3 - ジアミノペンタン) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン 0 . 1 2 1 g を得て、それを無水エーテルに溶解し、塩酸塩 (質量スペクトル M + 1 = 4 8 6 , m . p . 1 7 8 . 6 ~ 1 8 1 . 2) に変換した。

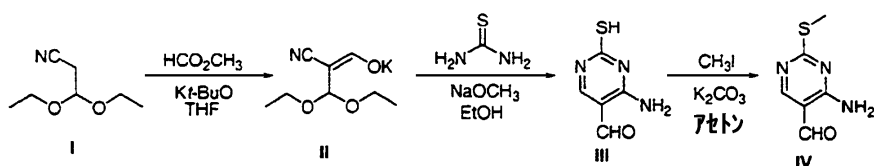
10

【 0 7 4 2 】

実施例 1 1 3 : 4 - アミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルバルデヒドの調製

【 0 7 4 3 】

【 化 2 1 6 】



20

【 0 7 4 4 】

3 , 3 - ジエトキシ - 2 - ホルミルプロピオニトリルカリウム塩 (I I) の調製

無水 T H F (1 . 1 L) 中の 3 , 3 - ジエトキシプロパン - ニトリル ((I) 、 2 8 3 . 8 0 g , 1 . 9 8 mol) 及びギ酸メチル (1 4 8 . 8 0 g , 2 . 4 8 mol) の撹拌溶液に 1 0 で、 T H F 中の 1 . 0 M カリウム tert - ブトキシド (2 . 2 L , 2 . 2 mol) を加えた。 4 5 分間の添加の間、温度を 1 0 から 1 5 の範囲に維持した。添加後、生じたスラリーを周囲の室温で 2 時間撹拌した。次にヘキサン (4 0 0 mL) を加え、撹拌を更に 2 0 分間続けた。スラリーを濾過して、ケーキを 1 / 1 のヘキサン / T H F で洗浄し、そして真空オーブンで 6 0 で一晩乾燥した。淡黄褐色の粉末の収量は、 3 0 2 . 5 グラム (7 3 . 0 %) であった。¹H - N M R (C D ₃ O D) は、目的の構造 (I I) と一致した。

30

【 0 7 4 5 】

4 - アミノ - 2 - スルファニルピリミジン - 5 - カルバルデヒド (I I I) の調製

エタノール (9 0 mL) 中のチオ尿素 (9 2 . 8 g , 1 . 2 2 mol) のスラリーを加熱還流して、激しく撹拌した。このスラリーに、 2 5 % ナトリウムメトキシド / メタノール (8 5 . 5 mL , 0 . 3 7 mol) 及びエタノール (2 8 5 mL) 中の 3 , 3 - ジエトキシ - 2 - ホルミルプロピオニトリルカリウム塩 (I I) (2 2 2 . 2 0 g , 1 . 0 6 mol) の懸濁液を、還流条件を維持しながら 5 回に分けて 1 0 分間で加えた (あるいは、後者のスラリーは、 5 0 に加熱することにより、添加のための均質な溶液にしてもよい)。追加のエタノール (1 5 0 mL) を撹拌の促進のために加えた。この濃密なスラリーは、添加後に鮮黄色になったが、更に 1 時間還流した。次にこの混合物を冷却して、ロトエバポレーターで、ほぼ乾燥するまで溶媒を留去した。残渣を水 (9 4 0 mL) に溶解した。 3 0 % 酢酸 (2 8 0 mL) の添加により粗生成物を溶液から沈殿させて、中間フリットの焼結ガラスロートを用いて濾過により単離した。ケーキを水 (8 0 0 mL) で洗浄した。 3 0 分間熱水 (1 L) 中で粉砕し、次に冷却及び濾過することにより精製して、真空オーブン中で 6 0 で一晩乾燥後、生成物 1 1 8 . 9 グラム (7 2 . 3 %) を鮮黄色の固体として得た (後の調製では、この粉砕は不必要であることが証明されている)。 H P L C によると純度 9 8 . 6 7 % であった。¹H - N M R (D M S O - d ₆) は、目的の構造 (I I I) と一致した。

40

【 0 7 4 6 】

4 - アミノ - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - カルバルデヒド (I V) の調製

アセトン (1 . 5 L) 中の 4 - アミノ - 2 - スルファニル - ピリミジン - 5 - カルバル

50

デヒド (I I I) (1 0 0 . 0 0 g、6 4 4 . 4 mmol) 及び 3 2 5 メッシュの炭酸カリウム (1 7 8 . 1 0 g、1 . 2 9 mol) の溶液に、ヨードメタン (1 2 8 . 1 0 g、9 0 2 . 2 mmol) を穏やかに冷却しながら 2 0 分かけて滴加した。この混合物を周囲の室温で週末の間、撹拌した。T L C によると (I I I) が残存したため、追加のヨードメタンのアリコート (8 mL) を加え、撹拌を一晩続けた。再度 T L C かけると、(I I I) が幾分残存したため、追加分のヨードメタンを加え (8 mL)、撹拌を更に 2 4 時間続けた。H P L C により、9 5 . 9 % の S - アルキル化生成物及び 3 . 7 % の化合物 (I I I) が示された。この反応混合物を、ほぼ乾燥するまでロトエバポレーターでストリップした。水 (1 L) を残渣に加えて、生成物を濾過により回収して、水 (2 0 0 mL) で洗浄した。生成物を真空オーブン中、6 0 ° で一晩乾燥した。収量は、1 0 3 . 3 7 グラム (9 4 . 8 %) であった。H P L C により 9 5 . 8 % の (I V) 及び 4 . 2 % の (I I I) が示された。

【 0 7 4 7 】

実施例 1 1 4

本発明実施例は、本発明の化合物の評価に有用な p 3 8 (M A P) キナーゼのインビトロアッセイを説明する。

【 0 7 4 8 】

本発明の化合物のインビトロでの p - 3 8 M A P キナーゼ阻害活性を、Ahn, et al., J. Biol. Chem. 266: 4220-4227 (1991) に記載の方法を少し変更して用いて、p - 3 8 キナーゼによる、 γ -³³P - A T P からミエリン塩基性タンパク質 (Myelin Basic Protein) (M B P) へのリン酸の移動を測定することにより決定した。

【 0 7 4 9 】

組換え p 3 8 M A P キナーゼのリン酸化型は、E. Coli 中で S E K - 1 及び M E K K と共に発現させ (Khokhlatchev, et al., J. Biol. Chem. 272: 11057-11062 (1997) 参照)、次にニッケルカラムを用いたアフィニティークロマトグラフィーにより精製した。

【 0 7 5 0 】

リン酸化 p 3 8 M A P キナーゼは、キナーゼ緩衝液 (2 0 mM 3 - (N - モルホリノ) プロパンスルホン酸、p H 7 . 2、2 5 mM グリセロールリン酸、5 mM エチレングリコール - ビス (ベータ - アミノエチルエーテル) - N , N , N , N - 四酢酸、1 mM 正バナジン酸ナトリウム、1 mM ジチオトレイトール、4 0 mM 塩化マグネシウム) 中に希釈した。D M S O に溶解した試験化合物又は D M S O のみ (対照) を加え、試料を 3 0 ° で 1 0 分間インキュベートした。M B P 及び γ -³³P - A T P を含む基質カクテルの添加により、キナーゼ反応を開始させた。3 0 ° で更に 2 0 分間インキュベートした後、0 . 7 5 % リン酸を加えることにより、反応を終了させた。次にホスホセルロース膜 (Millipore, Bedford, MA, USA) を用いて、リン酸化 M B P を残留 γ -³³P - A T P から分離して、シンチレーションカウンター (Packard, Meriden, CT, USA) を用いて定量した。

【 0 7 5 1 】

実施例 1 1 5

本実施例は、T H P 1 細胞における L P S 誘導 T N F - α 産生の阻害を評価するためのインビトロアッセイを説明する。

【 0 7 5 2 】

T N F - α 放出を阻害する本発明の化合物の能力を、Blifeld, et al. Transplantation, 51: 498-503 (1991) に記載の方法を少し変更して用いて測定した。

【 0 7 5 3 】

(a) T N F 生合成の誘導 :

T H P - 1 細胞を培地 [1 5 % ウシ胎仔血清、0 . 0 2 mM 2 - メルカプトエタノールを含む R P M I (Gibco BRL, Gaithersburg, MD, USA)] に、 2.5×10^6 細胞/mL の濃度で懸濁し、次に 9 6 ウェルプレートに入れた (各ウェルに 0 . 2 mL アリコート)。試験化合物は、D M S O に溶解し、次いで最終 D M S O 濃度が 5 % になるように培地で希釈した。試験溶液又は D M S O を含む培地のみ (対照) の 2 5 μ L アリコートを各ウェルに

10

20

30

40

50

加えた。細胞を37℃で30分間インキュベートした。LPS (Sigma, St. Louis, MO, USA) をウェルに0.5 µg/mLの最終濃度で加え、細胞を更に2時間インキュベートした。インキュベーションの最後に、培養上清を回収して、存在するTNF-αの量を、後述のようにELISAアッセイを用いて決定した。

【0754】

(b) ELISAアッセイ:

存在するヒトTNF-αの量を、Reimund, J. M., et al. GUT. Vol. 39 (5), 684-689 (1996)に記載される2つの抗TNF-α抗体(2TNF-α-H12及び2TNF-α-H34)を用いる特異的捕捉ELISAアッセイにより決定した。

【0755】

ポリスチレン96ウェルプレートは、PBS中の抗体2TNF-α-H12(10 µg/mL) 1ウェル当たり50 µlでコーティングして、加湿チャンバー中、4℃で一晩インキュベートした。プレートをPBSで洗浄し、次にPBS中の5%脱脂粉乳で室温で1時間ブロックして、PBS中の0.1% BSA(ウシ血清アルブミン)で洗浄した。

【0756】

TNF標準品は、ヒト組換えTNF-αのストック溶液(R & D Systems, Minneapolis, MN)から調製した。測定法における標準品の濃度は、10 ng/mLから始めて6回の半対数の段階希釈法で設定した。

【0757】

上記培養上清又はTNF標準品又は培地のみ(対照)の25 µlアリコートをし、ビオチン化モノクローナル抗体2TNF-α-H34(0.1% BSAを含むPBS中2 µg/mL) 25 µlアリコートと混合し、次に各ウェルに加えた。試料は、室温で穏やかに振盪しながら2時間インキュベートし、次いでPBS中の0.1% BSAで3回洗浄した。PBS中に0.416 µg/mLペルオキシダーゼ-ストレプトアビジン及び0.1% BSAを含む、ペルオキシダーゼ-ストレプトアビジン(Zymed, S. San Francisco, CA, USA)溶液50 µlを各ウェルに加えた。試料は、室温で更に1時間インキュベートし、次にPBS中の0.1% BSAで4回洗浄した。O-フェニレンジアミン溶液(0.2 Mクエン酸緩衝液、pH 4.5中の1 µg/mL O-フェニレンジアミン及び0.03%過酸化水素) 50 µlを各ウェルに加え、試料を室温で暗所で30分間インキュベートした。試料及び基準の光学密度をそれぞれ450 nm及び650 nmで読んだ。TNF-α濃度は、使用した濃度に対する450 nmの光学密度に関するグラフから決定した。

【0758】

IC₅₀値は、450 nm吸光度の最大の半分減少に対応する試験化合物の濃度として定義した。

【0759】

実施例 116

本実施例は、マウス(又はラット)におけるLPS誘導TNF-α産生の阻害を評価するためのインビボアッセイを説明する。

【0760】

インビボでTNF-α放出を阻害する本発明の化合物の能力を、Zanetti, et. al., J. Immunol., 148: 1890 (1992) and Sekut, et. al., J. Lab. Clin. Med., 124: 813 (1994)に記載の方法を少し変更して用いて測定した。

【0761】

18~21グラムの重量のメスのBALB/cマウス(Charles River, Hollister, CA, USA)を1週間順化させた。それぞれマウス8匹を含む群に、0.9%塩化ナトリウム、0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム、0.4%ポリソルベート80、0.9%ベンジルアルコールを含む水性ビヒクル(CMCビヒクル)に懸濁若しくは溶解した試験化合物、又はビヒクルのみ(対照群)のいずれかを経口投与した。30分後、マウスにLPS (Sigma, St. Louis, MO) 20 µgを腹腔内注射した。1.5時間後、マウスをCO₂吸入により屠殺して、心臓穿刺術により血液を回収した。血液は、15, 600 ×

10

20

30

40

50

g で 5 分間遠心分離することにより清澄化し、血清を清浄なチューブに移して、製造業者のプロトコールにより E L I S A アッセイ (Biosource International, Camarillo, CA, USA) により T N F - α の分析を行うまで、 -20°C で凍結した。

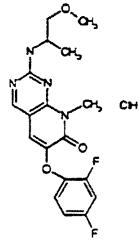
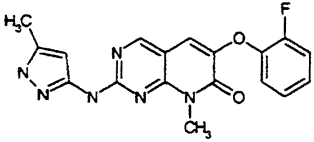
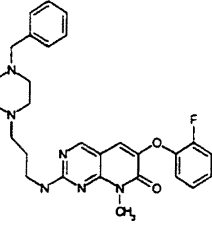
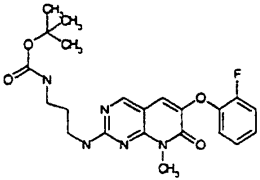
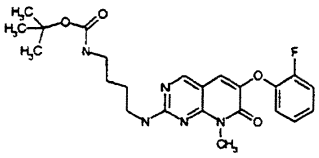
【 0 7 6 2 】

本発明の代表的な化合物を下記の表 1 及び表 2 に示す。表 1 及び 2 の化合物は、p 3 8 キナーゼに対する IC_{50} 活性を約 $0.1 \sim 5000 \text{ nM}$ の範囲で有し、大多数は、 $1 \sim 1000 \text{ nM}$ の間であり、サイクリン依存性キナーゼ及びチロシンキナーゼと比べて p 3 8 に対して驚くほど選択的である。特定の化合物の IC_{50} のデータはユニットで示されているが、表中のユニット (マイクロモル) “ 0.01 ” は 10 nM に対応する。

【 0 7 6 3 】

【表 1】

表 1. 式 I の代表的な化合物

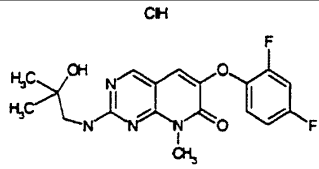
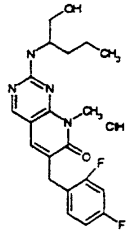
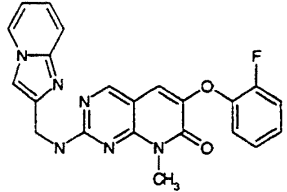
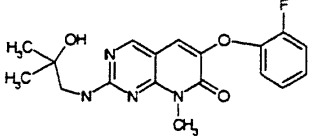
	分子構造	融点	質量 スペクトル	実施例	IC50
I-1		182.1-183.8			0.014
I-2					> 10
I-3					0.163
I-4					0.175
I-5					0.053

10

20

30

40

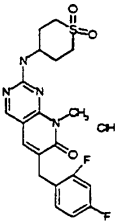
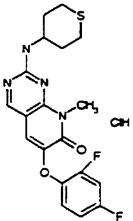
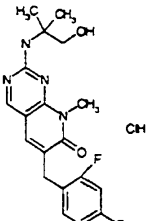
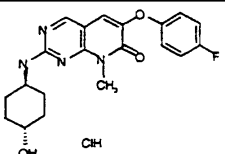
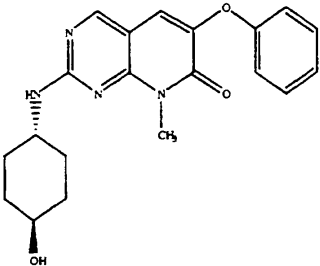
	分子構造	融点	質量 スペクトル	実施例	IC50
I-6	<p>CH</p> 	200.9 to 201.6			0.074
I-7		197-197.4			
I-8					
I-9					0.321
I-10	<p>CH</p> 	210.4-231.5			0.149

10

20

30

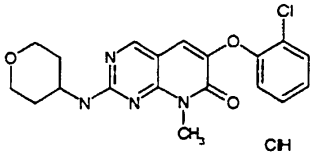
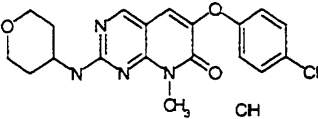
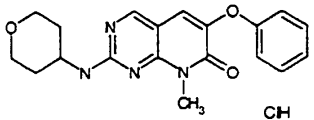
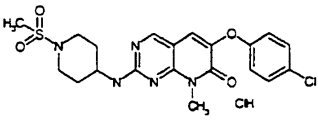
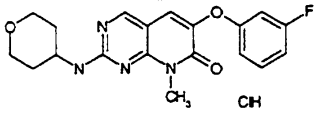
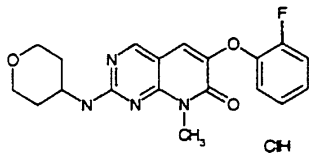
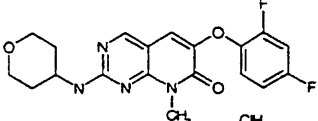
40

	分子構造	融点	質量 スペクトル	実施例	IC50
I-11		235-253			0.121
I-12		230.7-232.8		57	0.008
I-13		224.2-225			0.145
I-14		253.2-253.9	M+1=385	26	0.003
I-15		253.8-254.7			0.393

10

20

30

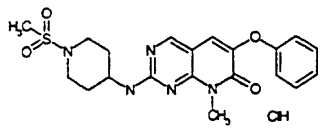
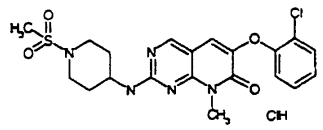
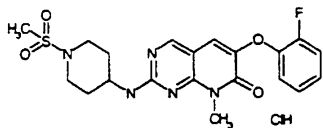
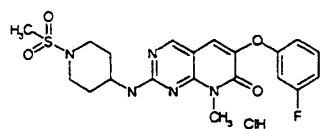
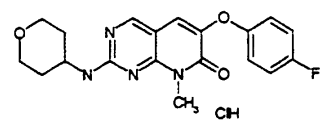
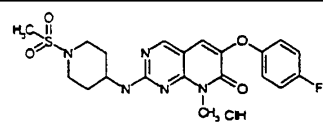
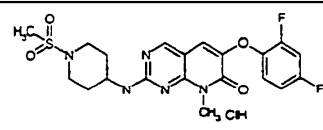
	分子構造	融点	質量 スペクトル	実施例	IC50
I-16			M+1=387		
I-17			M+1=387		
I-18			M+1=353	21	0.232
I-19			M+1=465	33	0.224
I-20			M+1=371	22	
I-21		183-191	M+1=370		0.024
I-22		208-211	M+1=389	23	0.010

10

20

30

40

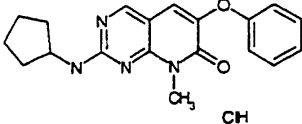
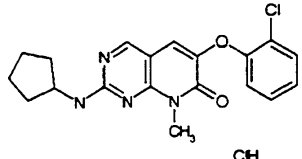
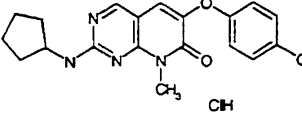
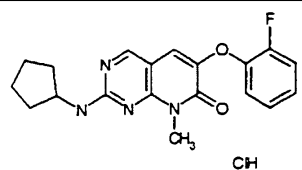
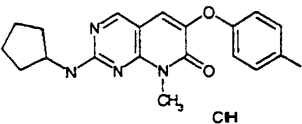
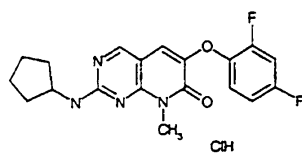
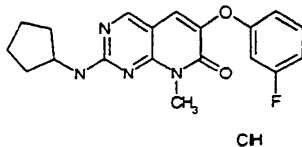
	分子構造	融点	質量 スペクトル	実施例	IC50
I-23			M+1=430		0.011
I-24			M+1=465	32	0.006
I-25			M+1=448	29	0.001
I-26			M+1=448		0.028
I-27			M+1=371		0.003
I-28			M+1=448		0.01
I-29			M+1=466		0.001

10

20

30

40

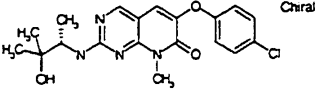
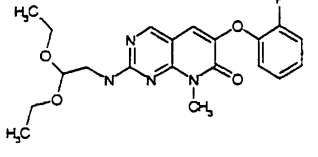
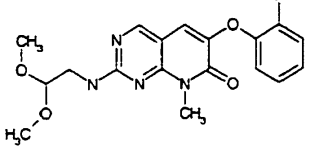
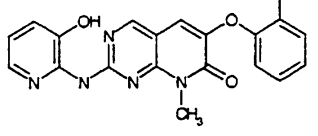
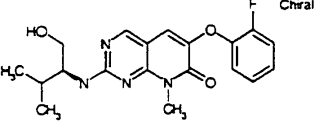
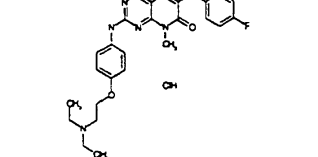
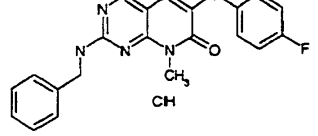
	分子構造	融点	質量 スペクトル	実施例	IC50
I-30			M+1=337		0.039
I-31			M+1=371		0.129
I-32			M+1=371		0.119
I-33			M+1=355		0.018
I-34			M+1=355	35	0.080
I-35			M+1=373		0.002
I-36			M+1=355	36	0.958

10

20

30

40

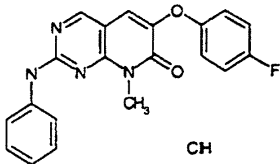
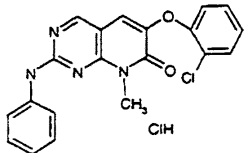
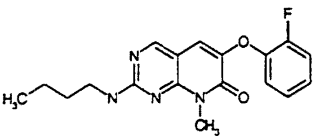
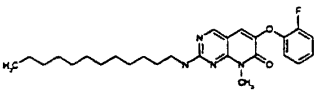
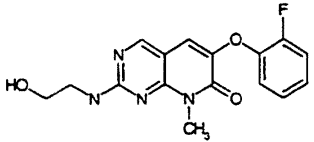
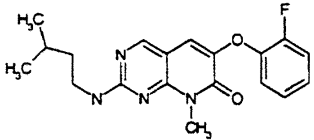
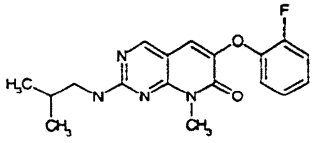
	分子構造	融点	質量 スペクトル	実施例	IC50
I-37			M+1=389	52	3.93
I-38			M+1=403		0.621
I-39			M+1=375		1.07
I-40			M+1=380	80	10.77
I-41			M+1=373	40	0.220
I-42		245.2-246.1	M+1=478	79	0.254
I-43		203.2-204	M+1=377	63	0.356

10

20

30

40

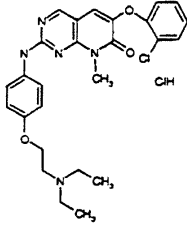
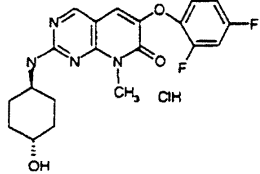
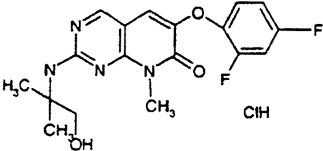
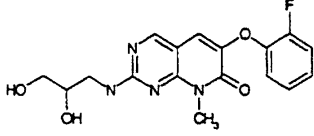
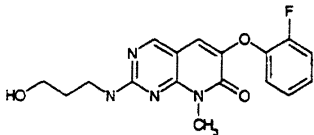
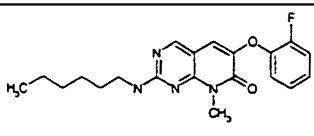
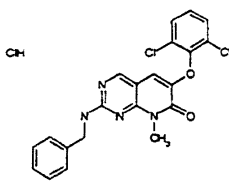
	分子構造	融点	質量 スペクトル	実施例	IC50
I-44	 CH	245.2-246.1			
I-45	 ClH	214.7-226.8			0.273
I-46			M+1=343	37	0.066
I-47			M+1=456		0.648
I-48			M+1=331	38	0.372
I-49			M+1=356		0.066
I-50			M+1=343	39	0.028

10

20

30

40

	分子構造	融点	質量 スペクトル	実施例	IC50
I-51		255.5-261.4	M+1=494	78	0.246
I-52		249-.4- 251.2			0.011
I-53		215.2-218.1			0.073
I-54			M+1=361	41	1.09
I-55			M+1=345		0.263
I-56			M+1=371		0.038
I-57		122.1-161.2			0.181

10

20

30

40

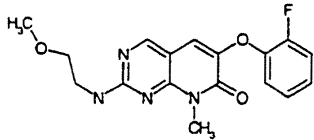
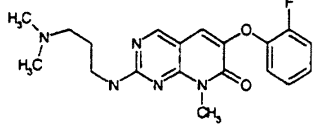
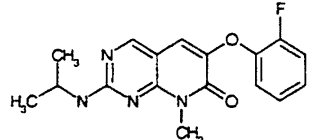
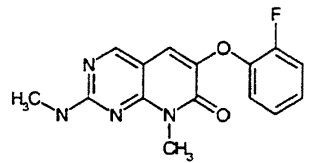
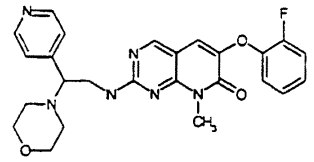
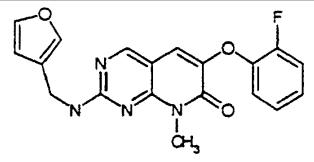
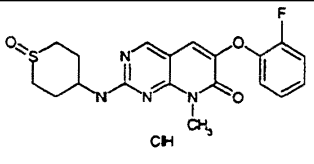
	分子構造	融点	質量 スペクトル	実施例	IC50
I-58			M+1=378	66	0.309
I-59			M+1=400		2.42
I-60			M+1=398	42	5.45
I-61			M+1=383	43	0.171
I-62		210.4-211.2			0.017
I-63		207.2-207.5			0.203
I-64			M+1=341	44	0.113

10

20

30

40

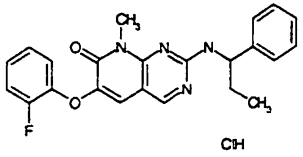
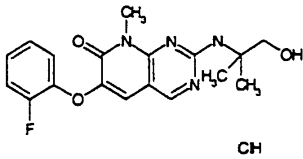
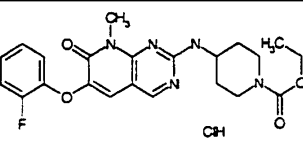
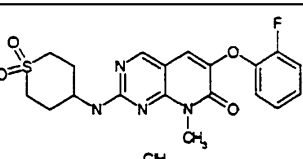
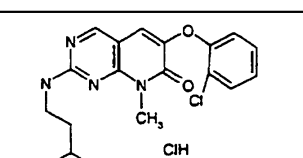
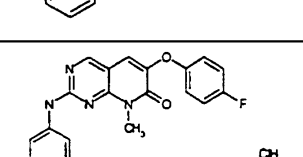
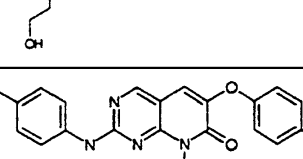
	分子構造	融点	質量 スペクトル	実施例	IC50
I-65			M+1=345	45	0.475
I-66			M+1=372	46	1.14
I-67			M+1=329		0.018
I-68			M+1=301		1.13
I-69			M+1=477		0.410
I-70			M+1=367	67	0.095
I-71		188.8-189.7	M+1=403	55	0.130

10

20

30

40

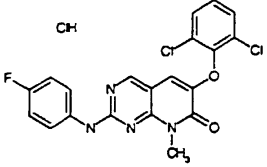
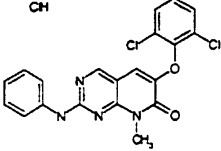
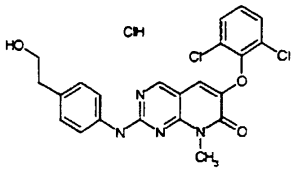
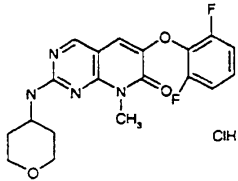
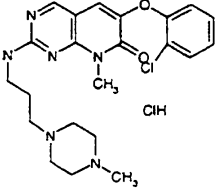
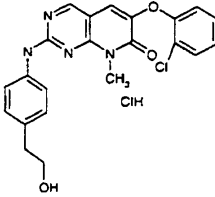
	分子構造	融点	質量 スペクトル	実施例	IC50
I-72		109.4-111.3	M+1=405	65	0.014
I-73		180.2-183.9	M+1=359		0.060
I-74			M+1=442		0.002
I-75			M+1=419	56	0.095
I-76		210-211	M+1=407	69	0.410
I-77		222.7-224.8	M+ =407		0.019
I-78		242.3-242.6	M+1=381	74	0.017

10

20

30

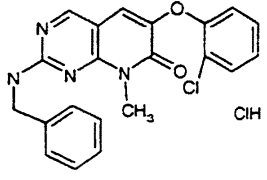
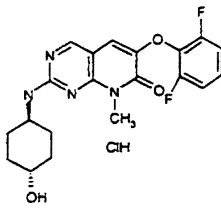
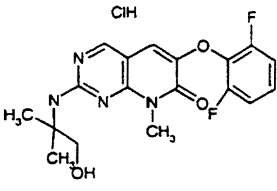
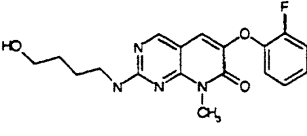
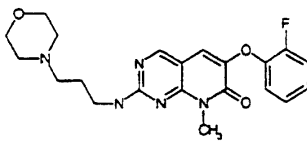
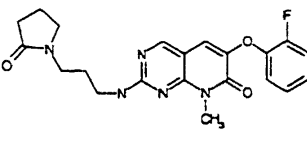
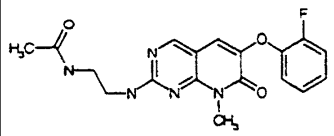
40

	分子構造	融点	質量 スペクトル	実施例	IC50
I-79		248.2-249.1	M+1=430	75	0.029
I-80		239.3-240.5			0.135
I-81		266-268	M+ =457		0.724
I-82		234.9-236.1			0.029
I-83		233.9-235.5	M+1=443	72	0.341
I-84		239.7-240.4			0.054

10

20

30

	分子構造	融点	質量 スペクトル	実施例	IC50
I-85		188-196			0.085
I-86		243.6-244.7			0.051
I-87		212.8-213.5	M+1=377	60	0.162
I-88			M+1=359		0.113
I-89			M+1=414		1.81
I-90			M+1=412	47	0.045
I-91			M+1=373	48	0.613

10

20

30

40

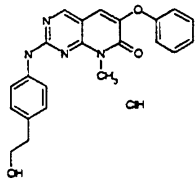
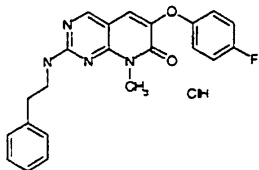
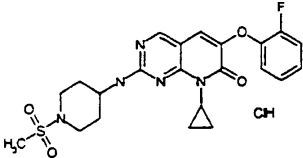
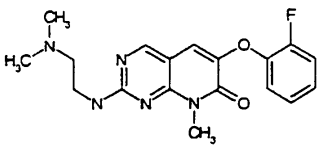
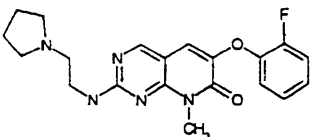
	分子構造	融点	質量 スペクトル	実施例	IC50
I-92			M+1=392		0.003
I-93			M+1=392	49	0.006
I-94			M+1=357		0.006
I-95		201.8-202.5	M+1=421	57	0.027
I-96		251.7-254.9	M+1=437	58	0.031
I-97		216.3-218.1	M+ =441		0.056
I-98		253.4-257.8	M+ =363		0.113

10

20

30

40

	分子構造	融点	質量 スペクトル	実施例	IC50
I-99					
I-100		227.9-228.8	M+1=389	77	0.030
I-101					
I-102		210.8-211.8	M+1=391		0.025
I-103			M+1=474	31	0.001
I-104			M+1=358		>10
I-105			M+1=384		>10

10

20

30

40

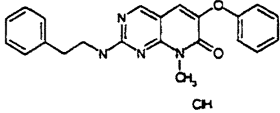
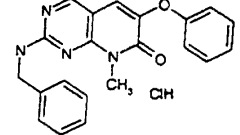
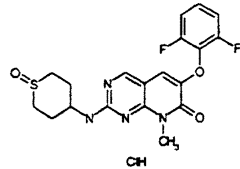
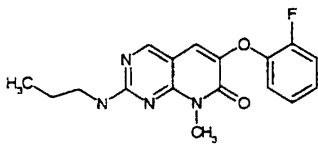
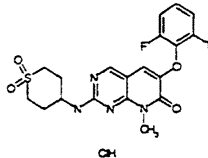
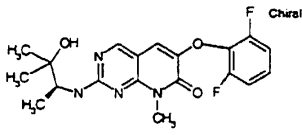
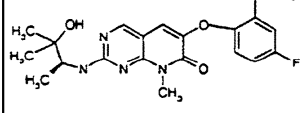
	分子構造	融点	質量 スペクトル	実施例	IC50
I-106			M+1=398		0.345
I-107			M+1=315		0.074
I-108			M+1=378	81	1.07
I-109		180.2-182.2	M+1=409	71	0.368
I-110		176.7-177.7	M+1=391	59	0.121
I-111		208.7-212.4			4.88
I-112		242.7-243.1			0.993

10

20

30

40

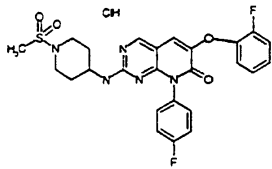
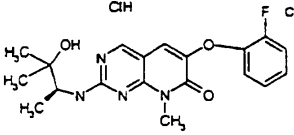
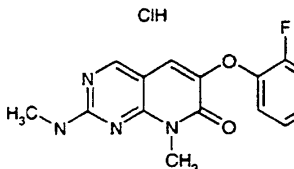
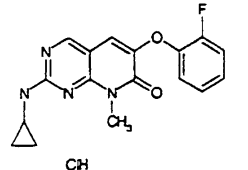
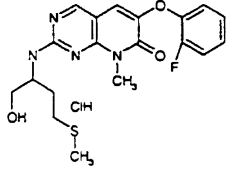
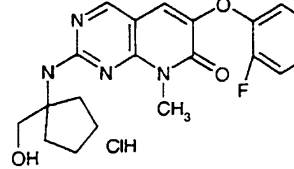
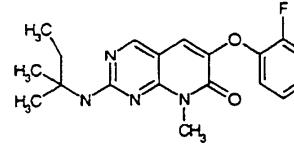
	分子構造	融点	質量 スペクトル	実施例	IC50
I-113		211.8-213	M+1=373	68	0.020
I-114		193.7-194.3			0.147
I-115		207.3-207.6	M+1=421		0.699
I-116			M+1=329		0.145
I-117		222.1-222.8	M+1=437		0.823
I-118		174.6-175.2	M+1=391		0.643
I-119		104.3-107.5	M+1=391	53	0.045

10

20

30

40

	分子構造	融点	質量 スペクトル	実施例	IC50
I-120		223.4-225	M+1=528	30	0.001
I-121		107.2-111.4	M+1=373		0.107
I-122		250.5-253.7			1.13
I-123		178.2-179.6	M+1=327	34	0.092
I-124		130.6-132.2	M+1=405	62	0.031
I-125		198.6-200.3	M+1=385	61	0.110
I-126			M+1=357		0.008

10

20

30

40

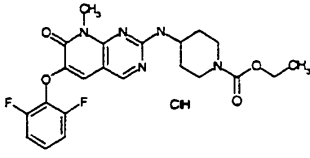
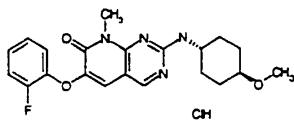
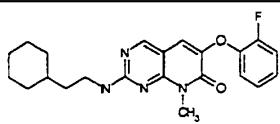
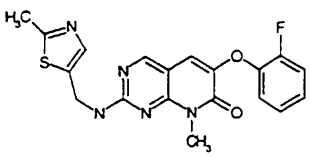
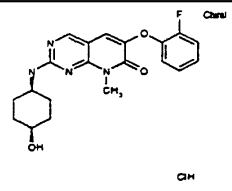
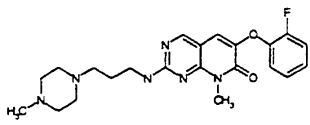
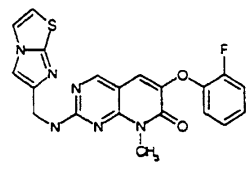
	分子構造	融点	質量 スペクトル	実施例	IC50
I-127			M+1=387	50	0.080
I-128			M+1=466		2.54
I-129			M+1=359	51	0.046
I-130		203.6-207.5			0.035
I-131		224-224.9			0.073
I-132		232.4-233.7			0.260
I-133		197-204	M+1=462	70	0.002

10

20

30

40

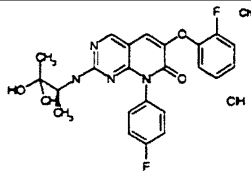
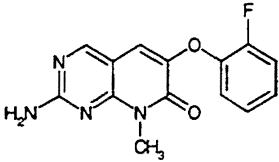
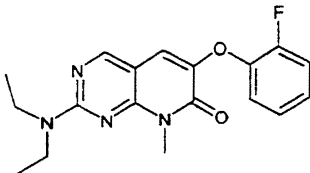
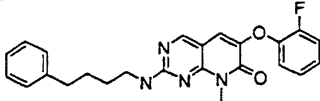
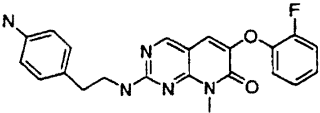
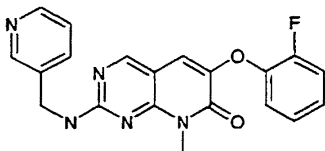
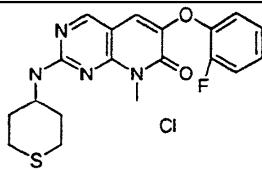
	分子構造	融点	質量 スペクトル	実施例	IC50
I-134		197.0-204.0			0.034
I-135		mp=135- 145	M+1=399	28	2.0
I-136			M+1=397		0.101
I-137			M+1=398		0.567
I-138		205.0-207.0			0.099
I-139			M+1=427		0.200
I-140			M+1=423		1.41

10

20

30

40

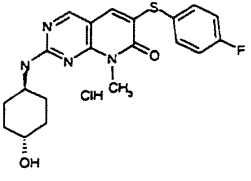
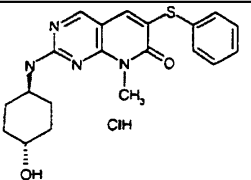
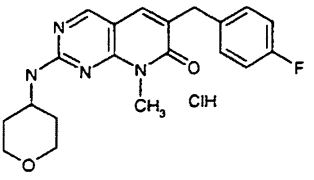
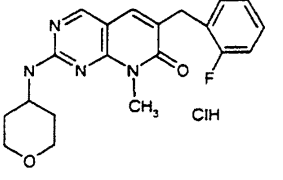
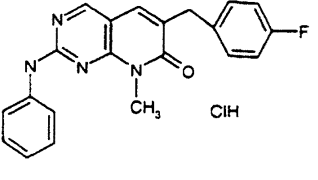
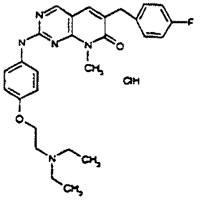
	分子構造	融点	質量 スペクトル	実施例	IC50
I-141		149-180	M+1=453		0.073
I-142		240.8-242.6	M+1=287	20	1.83
I-143					> 10
I-144					0.066
I-145					0.026
I-146					0.266
I-147		60.3-61.4	(M+H)+=387	55	0.008

10

20

30

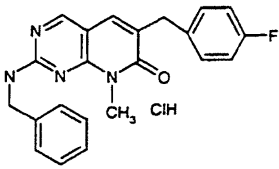
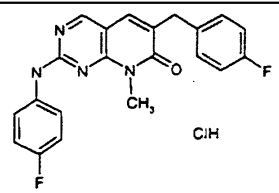
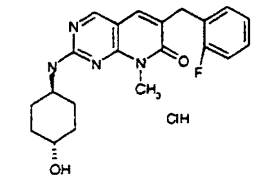
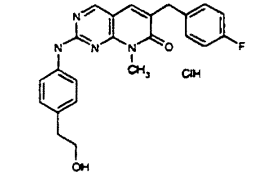
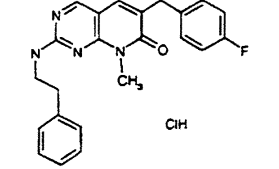
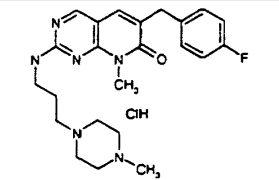
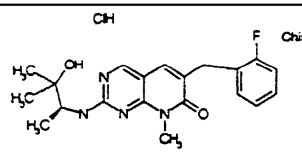
40

	分子構造	融点	質量 スペクトル	実施例	IC50
I-148		246-247.5	M+1=401	25	0.489
I-149		233-235.7			1.22
I-150		209-211.2			0.219
I-151		198.4-201.6	M+1=369	24	0.057
I-152		243.1-246.3	M+1=361	73	0.189
I-153		254.5-256.1			0.958

10

20

30

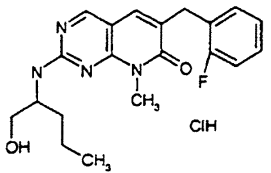
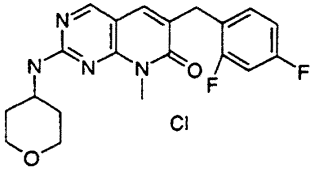
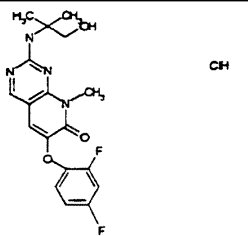
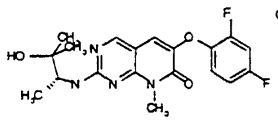
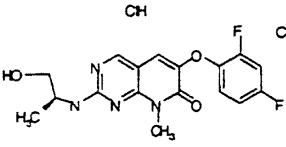
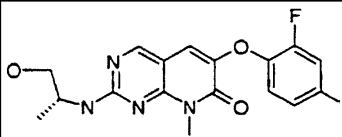
	分子構造	融点	質量 スペクトル	実施例	IC50
I-154		154-175	M+1=375	64	0.621
I-155		246-250	M+1=379	76	0.410
I-156		229.5-230.2	M+1=383	27	0.054
I-157		243.2-243.8			0.163
I-158		179.6-182.7			0.060
I-159		254.4-255.7			0.364
I-160		162.9-170.5	M+1=371	54	0.448

10

20

30

40

	分子構造	融点	質量 スペクトル	実施例	IC50
I-161	 ClH	178.3-179.3			0.118
I-162	 Cl	233.8-234.6			0.054
I-163	 CH	215.2-218.1			0.073
I-164	 Chiral	85.0-89.0			0.009
I-165	 Chiral	201.5-203.0			0.055
I-166			363		0.011

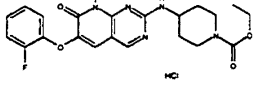
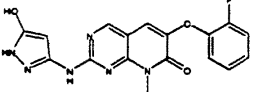
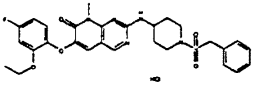
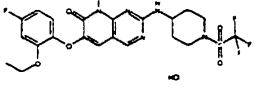
10

20

30

40

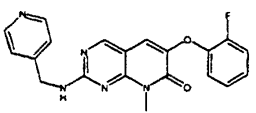
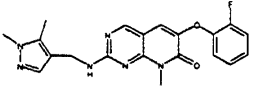
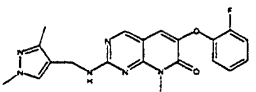
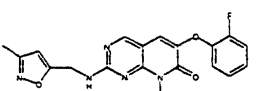
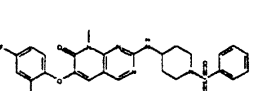
表 2. 更に式 I の代表的な化合物、及び式 II の代表的な化合物

	構造	質量スペクトル	融点	実施例	IC50
2-1			171.2 – 183.5	108	0.016
2-2		M+1=369		99	> 10
2-3			134.6- 187.3	110	0.081
2-4			155.0- 185.8		1.15

10

20

30

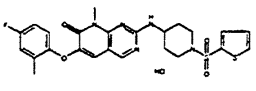
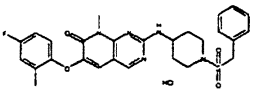
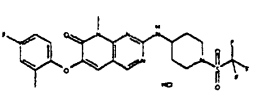
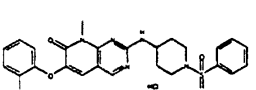
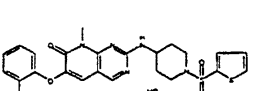
	構造	質量スペクトル	融点	実施例	IC50
2-5		M+1=378		100	0.246
2-6		M+1=395		101	0.719
2-7		M+1=395		102	0.213
2-8		M+1=382		103	0.571
2-9			115.2- 122.9	111	0.008

10

20

30

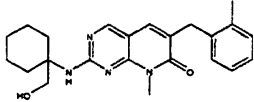
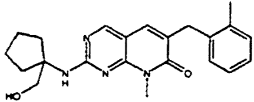
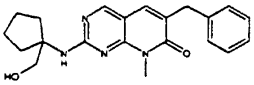
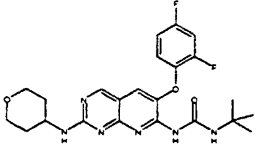
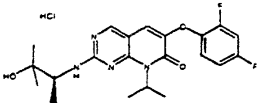
40

	構造	質量スペクトル	融点	実施例	IC50
2-10			136.0- 140.0		0.004
2-11			194.0- 197.0		0.001
2-12			150.5- 153.0		0.034
2-13			130.0- 135.0	109	> 0.001
2-14			130.0- 135.0		> 0.001

10

20

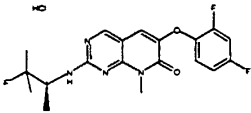
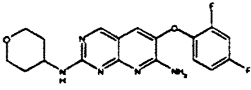
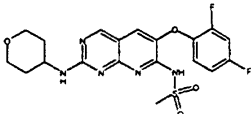
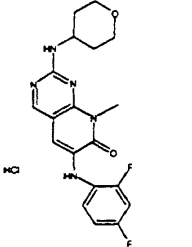
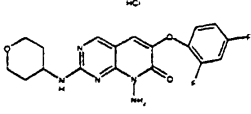
30

	構造	質量スペクトル	実施例	実施例	IC50
2-15		M+1=393		104	3.74
2-16		M+1=379		105	> 10
2-17		M+1=365		106	7.19
2-18		(M+H)+416	195-201	84	0.005
2-19		419.1MH+	200-202	87	

10

20

30

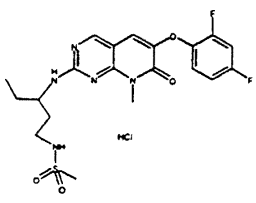
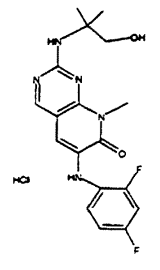
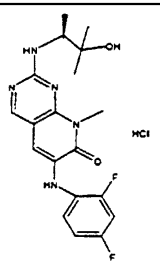
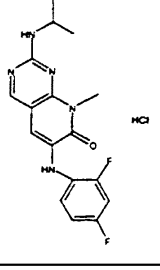
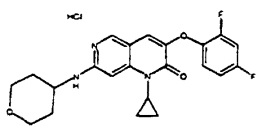
	構造	質量スペクトル	融点	実施例	IC50
2-20		393MH+	196-197.2	86	0.005
2-21		(M+H)+374			0.073
2-22		(M+H)+452	199-204		0.037
2-23		(M+H)+388	257.1- 257.8		0.002
2-24		(M+H)=390		89	0.116

10

20

30

40

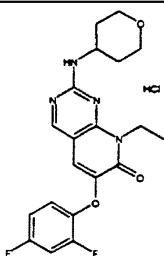
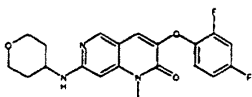
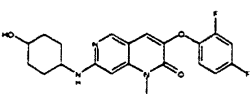
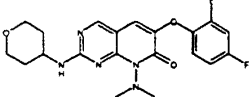
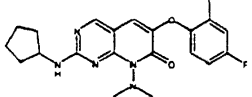
	構造	質量スペクトル	融点	実施例	IC50
2-25		467	178.6-181.2	112	0.002
2-26		(M+H)+376	216-217.9	93	0.051
2-27		(M+H)+389	200.9-206.7		0.092
2-28		(M+H)+346	222-230.6		0.003
2-29		414.43MH	239-244		0.004

10

20

30

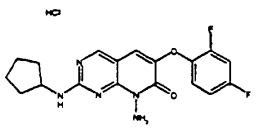
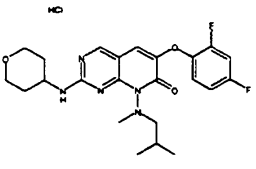
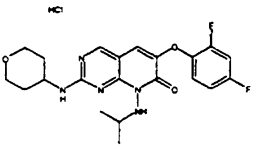
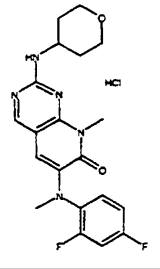
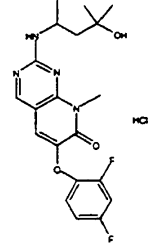
40

	構造	質量スペクトル	融点	実施例	IC50
2-30		(M+H)+403	199.1-205.9	95	0.001
2-31		388MH	237.5-239	88	0.006
2-32		402MH	151-164.8		0.043
2-33		(M+H)=418	136.4-131.0	92	0.004
2-34		(M+H)=402	198.1-199.7		0.002

10

20

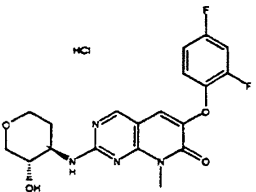
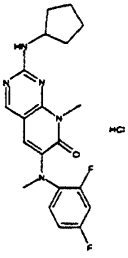
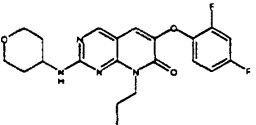
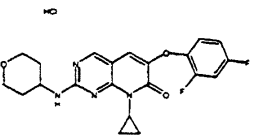
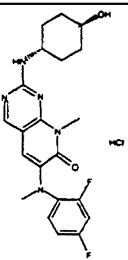
30

	構造	質量スペクトル	融点	実施例	IC50
2-35		(M+H)=374	212.2- 214.0		0.507
2-36		(M+H)=460		91	0.008
2-37		(M+H)=432		90	0.003
2-38		(M+H)+402	197-198.5	94	0.125
2-39		(M+H)+405	154.5- 156.0	97	0.003

10

20

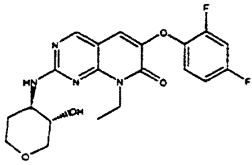
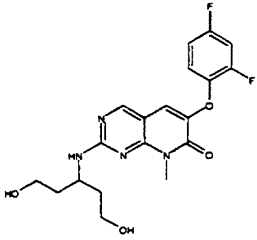
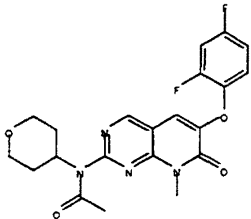
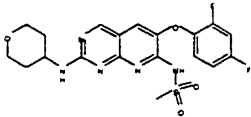
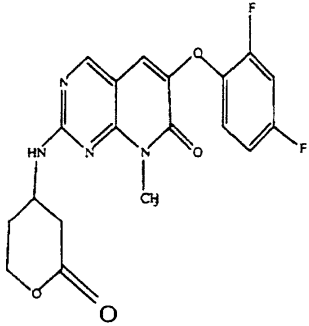
30

	構造	質量スペクトル	融点	実施例	IC50
2-40		M+H=405	226.4- 227.7	98	0.014
2-41		(M+H)+386	210.3- 219.8		0.227
2-42		M+1=417	175.3°- 176.9°		< 0.001
2-43					0.001
2-44			239.5 to 249.7		0.052

10

20

30

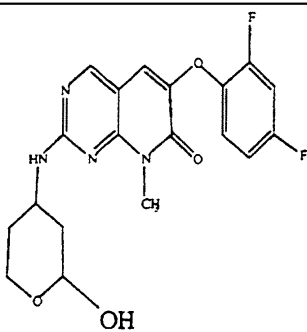
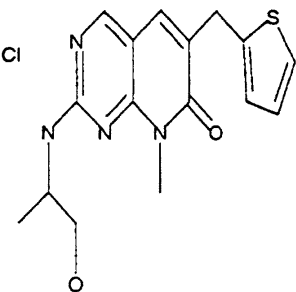
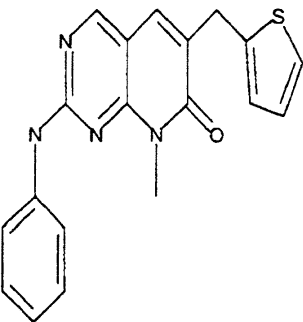
	構造	質量スペクトル	融点	実施例	IC50
2-45		(M+H) = 419	174.9- 176.3	96	0.010
2-46			148-152		0.006
2-47			185.3- 186.9	107	0.001
2-48		(M+H)=452	199-204	85	0.037
2-49					

10

20

30

40

	構造	質量スペクトル	融点	実施例	IC50
2-50					
2-51					6.93
2-52					1.29

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 37/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/00	
C 0 7 D 519/00	(2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 0 1
		C 0 7 D 519/00	3 1 1

(72)発明者 ダン, ジェームズ・パトリック
 アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 0 2 2、ロス・アルトス、ポートーラ・コート 2 7 0

(72)発明者 ゴールドスタイン, デービッド・マイケル
 アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 5 1 3 8、サンノゼ、ロクスバラ・コート 5 2 8 3

(72)発明者 シュタール, クリストフ・マルティン
 ドイツ国、7 9 1 0 4 フライブルク、レルヒェンシュトラッセ 2 8

審査官 大野 晃

(56)参考文献 国際公開第9 6 / 0 1 5 1 2 8 (W O , A 1)
 国際公開第9 6 / 0 3 4 8 6 7 (W O , A 1)
 特開昭6 3 - 2 1 6 8 8 4 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 471/04
 C07D 519/00
 A61K 31/519
 CAplus(STN)
 REGISTRY(STN)