

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-533803

(P2005-533803A)

(43) 公表日 平成17年11月10日(2005. 11. 10)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 239/48
A61K 31/53
A61K 31/5377
A61P 11/00
A61P 11/06

F I

C O 7 D 239/48
 A 6 1 K 31/53
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 11/06

テーマコード (参考)

4 C O 5 O
 4 C O 6 3
 4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-515328 (P2004-515328)
 (86) (22) 出願日 平成15年6月23日 (2003. 6. 23)
 (85) 翻訳文提出日 平成17年2月21日 (2005. 2. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/SE2003/001078
 (87) 国際公開番号 W02004/000819
 (87) 国際公開日 平成15年12月31日 (2003. 12. 31)
 (31) 優先権主張番号 0201976-8
 (32) 優先日 平成14年6月24日 (2002. 6. 24)
 (33) 優先権主張国 スウェーデン (SE)

(71) 出願人 391008951
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ
 ASTRAZENECA AKTIEBO
 LAG
 スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ
 ーデルティエ
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100064610
 弁理士 中嶋 正二
 (74) 代理人 100072730
 弁理士 小島 一晃

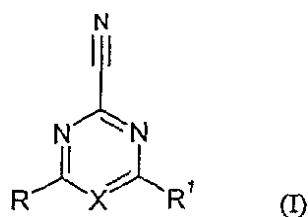
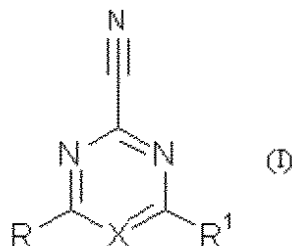
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 システインプロテアーゼ活性と関連する疾患の処置のためのピリミジンまたはトリアジン-2-カルボニトリルの新規使用および新規ピリミジン-2-カルボニトリル誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式(I)の化合物および組成物の、システインプロテアーゼ活性と関連する疾患の処置のための使用を提供する。本化合物は、システインプロテアーゼS、K、F、LおよびBの可逆性阻害剤である。特に興味深いのはカテプシンSと関連する疾患である。加えて、本発明はこのような阻害剤の製造法も記載する。

【化1】

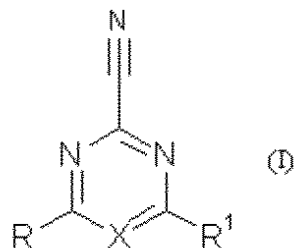


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)：

【化 1】



10

〔式中、

XはNまたはCA(ここで、Aは水素である)、ハロゲン、CHR²R³、OR²、NR²R³、SR²であり；

R²およびR³は独立して水素、C₁ - 6 アルキルまたはC₃ - 6 シクロアルキルであり、両方とも所望により1個またはそれ以上のO、SまたはNR⁴基(ここで、R⁴は水素またはC₁ - 6 アルキルである)を含んでいてもよく、所望によりアリール、ヘテロアリール、NR⁵R⁶(ここで、R⁵およびR⁶はそれらが結合している窒素原子と共に4 - 7員環を形成し、所望によりさらにO、S、NR⁴を含んでいてもよい)で置換されていてもよい；またはR²およびR³は、それらが結合している窒素原子と共に4 - 7員環を形成し、所望によりさらにO、S、NR⁴基を含んでいてもよい；またはR²およびR³はアリールまたはヘテロアリール基であり、該アリールおよびヘテロアリール基の両方とも所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、CONR⁷R⁸、SO₂NR⁷R⁸、SO₂R⁴、トリフルオロメチル、NH₂SO₂R⁴、NH₂COR⁴、エチレンジオキシ、メチレンジオキシ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ、NR⁷R⁸またはSR⁷(ここで、R⁷およびR⁸は独立して水素またはC₁ - 6 アルキルである)で置換されていてもよく；

20

RおよびR¹は独立して基Y(CH₂)_pR⁹{ここで、pは0、1、2または3であり、YはOまたはNR¹⁰であり、R¹⁰は水素、C₁ - 6 アルキルまたはC₃ - 6 シクロアルキルであり；そしてR⁹は水素、所望により1個またはそれ以上のO、SまたはNR⁴基(ここで、R⁴は水素またはC₁ - 6 アルキルである)を含むC₁ - 6 アルキル、または所望によりカルボニル基、1個またはそれ以上のO、SまたはN原子を含む3から7 - 員飽和環、アリール基、O、SまたはNから選択される1個から4個のヘテロ原子を含むヘテロアリール基であり、飽和環、アリールおよびヘテロアリール基はすべて所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、CONR⁷R⁸、SO₂NR⁷R⁸、SO₂R⁴、トリフルオロメチル、NH₂SO₂R⁴、NH₂COR⁴、エチレンジオキシ、メチレンジオキシ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ、SR⁵またはNR¹¹R¹²(ここで、R¹¹およびR¹²は独立して水素、C₁ - 6 アルキルであるかまたはそれらが結合している窒素原子と共に、さらにO、SまたはNR⁴基を含む5 - または6 - 員飽和環を形成する)で置換されていてもよい}であるか；

30

40

またはR/R¹は基NR¹⁰(CHR¹⁰)CONR²R³またはNR¹⁰(CH₂)_qCONR²R³(ここで、qは1、2または3である)であるか；

またはR/R¹は基NR¹³R¹⁴{ここで、R¹³およびR¹⁴はそれらが結合している窒素原子と共に4から7 - 員飽和環を形成し、該環は所望によりカルボニル基、O、SまたはN原子を含んでいてもよく、所望によりC₁ - 6 アルキル、アミノ、ヒドロキシ、CO₂C₁ - 6 アルキル、ハロゲン、NR⁵R⁶、NR⁷R⁸、C₁ - 6 アルキルNR¹⁷R¹⁸(ここで、R¹⁷およびR¹⁸は独立して水素またはC₁ - 6 アルキルである)、CONR¹⁵R¹⁶(ここで、R¹⁵およびR¹⁶は独立して水素またはC₁ - 6 アルキルである)で置換されていてもよく、または所望によりアリール、フェノキシ、COフェ

50

ニル、またはヘテロアリール基で置換されていてもよく、後者の4つの基は所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、 CONR^7R^8 、 $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 SO_2R^4 、トリフルオロメチル、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 NHCOR^4 、エチレンジオキシ、メチレンジオキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 SR^5 または $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ (ここで、 R^{11} および R^{12} は独立して水素、 C_{1-6} アルキルであるか、またはそれらが結合している窒素原子と共に、所望によりO、Sまたは NR^4 基を含む5-または6-員飽和環を形成する)で置換されていてもよい}である。]

の化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物の、ヒトのような哺乳類におけるカテプシンSの阻害に使用するための医薬の製造における使用。

【請求項2】

10

式中、XがCH、 NHR^2 、 OR^2 (ここで、 R^2 は水素または C_{1-6} アルキルである)である、請求項1記載の化合物の使用。

【請求項3】

式中、Rが基 $\text{Y}(\text{CH}_2)_p\text{R}^7$ (ここで、pは0または1であり、Yは NR^8 であり、ここで、 R^8 は水素であり、 R^7 は置換フェニルである)である、請求項1または2記載の化合物の使用。

【請求項4】

式中、 R^1 が基 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ (ここで、 R^{13} および R^{14} はそれらが結合している窒素原子と共に、所望により置換されていてもよいモルホリン環、ピペリジンまたはピラジン環を形成する)である、請求項1から3のいずれかに記載の化合物の使用。

20

【請求項5】

式中、 R^1 が基 NR^9R^{10} {ここで、 R^{10} はHまたは C_{1-6} アルキルであり、 R^9 は所望により1個またはそれ以上のO、Sまたは NR^4 (ここで、 R^4 は水素または C_{1-6} アルキルである)を含んでいてもよい C_{1-6} アルキルである}である、請求項1から3のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項6】

式(I)の化合物が：

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - (ジメチルアミノ) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、

4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (4 - フェノキシピペリジン - 1 - イル) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、

30

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - モルホリン - 4 - イル - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、

4 - (7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプト - 7 - イル) - 6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - ピロリジン - 1 - イル - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - ピペリジン - 1 - イル - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - (エチルアミノ) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、

40

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - [(2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - (4 - フェニルピペリジン - 1 - イル) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、

4 - [(3 - クロロベンジル)アミノ] - 6 - (ジメチルアミノ) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、

4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - [(4 - モルホリン - 4 - イルフェニル)アミノ] - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、

50

- 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、
 4 - (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルアミノ) - 6 - モルホリン -
 4 - イル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、
 4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (3 - フェニルピペリジン - 1 - イル) - 1, 3, 5 - トリ
 アジン - 2 - カルボニトリル、
 4 - (1, 4' - ピペリジン - 1' - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 1, 3, 5 - トリ
 アジン - 2 - カルボニトリル、
 4 - [4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)ピペリジン - 1 - イル] - 6 - モルホリン - 4
 - イル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、
 4 - [4 - (4 - クロロベンゾイル)ピペリジン - 1 - イル] - 6 - モルホリン - 4 - イル - 10
 - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、
 4 - [4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル)ピペラジン - 1 - イル] - 6 - モルホリン - 4
 - イル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、
 4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - {[3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル)プロピル]ア
 ミノ} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、
 1 - (4 - シアノ - 6 - モルホリン - 4 - イル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - N,
 N - ジエチルピペリジン - 3 - カルボキサミド、
 4 - [4 - (2 - メトキシフェニル)ピペラジン - 1 - イル] - 6 - モルホリン - 4 - イル -
 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、
 N ~ 2 ~ - (4 - シアノ - 6 - モルホリン - 4 - イル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) 20
 - N ~ 1 ~, N ~ 1 ~ - ビス{4 - [N - (4 - シアノ - 6 - モルホリン - 4 - イル - 1, 3,
 5 - トリアジン - 2 - イル) - N - イソブチルグリシル]モルホリン - 3 - イル} - N ~ 2
 ~ - イソブチルグリシンアミド、
 4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - [(2 - ピリジン - 3 - イルエチル)アミノ] - 1, 3, 5 -
 トリアジン - 2 - カルボニトリル、
 4 - {[2 - (2 - フリル)エチル]アミノ} - 6 - モルホリン - 4 - イル - 1, 3, 5 - トリア
 ジン - 2 - カルボニトリル、
 4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1, 3, 5
 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、
 4 - アゼチジン - 1 - イル - 6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 1, 3, 5 - トリアジン 30
 - 2 - カルボニトリル、
 4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 2 - カルボ
 ニトリル、
 4 - [(4 - メチルシクロヘキシル)アミノ] - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 2 -
 カルボニトリル、
 4 - (4 - クロロフェノキシ) - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 2 - カルボニトリ
 ル、
 4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - (ジメチルアミノ)ピリミジン - 2 - カルボニト
 リル、
 4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル)アミノ] - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジン 40
 - 2 - カルボニトリル、
 4 - (シクロヘキシルアミノ) - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 2 - カルボニトリ
 ル、
 4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - ピロリジン - 1 - イルピリミジン - 2 - カルボ
 ニトリル、
 4 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジン -
 2 - カルボニトリル、
 1 - {6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 2 - シアノピリミジン - 4 - イル} - L - プロ
 リンアミド、
 4 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ]ピリミジン 50

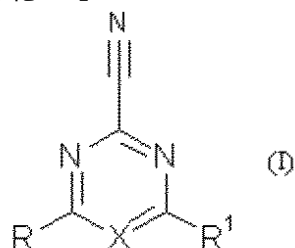
- 2 - カルボニトリル、
 4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - (4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル)ピリミジン - 2 - カルボニトリル、
 4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - [(3 - ピロリジン - 1 - イルプロピル)アミノ]ピリミジン - 2 - カルボニトリル、
 tert - ブチル 4 - {6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 2 - シアノピリミジン - 4 - イル}ピペラジン - 1 - カルボキシレート、
 4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - (シクロプロピルアミノ)ピリミジン - 2 - カルボニトリル、
 4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - ピペラジン - 1 - イルピリミジン - 2 - カルボニトリル、
 (2S) - N ~ 2 ~ - {6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 2 - シアノピリミジン - 4 - イル} - N ~ 1 ~ , N ~ 1 ~ - ビス[4 - (N - {6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 2 - シアノピリミジン - 4 - イル} - L - ロイシル)モルホリン - 3 - イル] - L - ロイシニアミド、
 5 - クロロ - 4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 2 - カルボニトリル、
 4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 5 - メトキシ - 6 - ピペラジン - 1 - イルピリミジン - 2 - カルボニトリル、
 4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 5 - メトキシ - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 2 - カルボニトリル、
 4 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 5 - メトキシピリミジン - 2 - カルボニトリル、
 4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - {4 - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]ピペラジン - 1 - イル} - 5 - メトキシピリミジン - 2 - カルボニトリル、
 4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - (ジメチルアミノ) - 5 - メトキシピリミジン - 2 - カルボニトリル、
 4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 5 - メトキシ - 6 - (3 - オキソピペラジン - 1 - イル)ピリミジン - 2 - カルボニトリル、
 1 - {6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 2 - シアノ - 5 - メトキシピリミジン - 4 - イル}ピペリジン - 3 - カルボキサミド、
 4 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 5 - メトキシピリミジン - 2 - カルボニトリル、
 5 - アミノ - 4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 2 - カルボニトリル、
 5 - アミノ - 4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - (エチルアミノ)ピリミジン - 2 - カルボニトリル、

およびその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 1 記載の使用。

【請求項 7】

式 (I) :

【化 2】



〔式中、

XはNまたはCA(ここで、Aは水素である)、ハロゲン、 CHR^2R^3 、 OR^2 、 NR^2 、 R^3 、 SR^2 であり；

R^2 および R^3 は独立して水素、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、両方とも所望により1個またはそれ以上のO、Sまたは NR^4 基(ここで、 R^4 は水素または C_{1-6} アルキルである)を含んでいてもよく、所望によりアリール、ヘテロアリール、 NR^5R^6 (ここで、 R^5 および R^6 はそれらが結合している窒素原子と共に4-7員環を形成し、所望によりさらにO、S、 NR^4 を含んでいてもよい)で置換されていてもよい；または R^2 および R^3 は、それらが結合している窒素原子と共に4-7員環を形成し、所望によりさらにO、S、 NR^4 基を含んでいてもよい；または R^2 および R^3 はアリールまたはヘテロアリール基であり、該アリールおよびヘテロアリール基の両方とも所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、 CONR^7R^8 、 $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 SO_2R^4 、トリフルオロメチル、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 NHCOR^4 、エチレンジオキシ、メチレンジオキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 NR^7R^8 または SR^7 (ここで、 R^7 および R^8 は独立して水素または C_{1-6} アルキルである)で置換されていてもよく；

R および R^1 は独立して基 $\text{Y}(\text{CH}_2)_p\text{R}^9$ {ここで、 p は0、1、2または3であり、 Y はOまたは NR^{10} であり、 R^{10} は水素、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；そして R^9 は水素、所望により1個またはそれ以上のO、Sまたは NR^4 基(ここで、 R^4 は水素または C_{1-6} アルキルである)を含む C_{1-6} アルキル、または所望によりカルボニル基、1個またはそれ以上のO、SまたはN原子を含む3から7-員飽和環、アリール基、O、SまたはNから選択される1個から4個のヘテロ原子を含むヘテロアリール基であり、飽和環、アリールおよびヘテロアリール基はすべて所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、 CONR^7R^8 、 $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 SO_2R^4 、トリフルオロメチル、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 NHCOR^4 、エチレンジオキシ、メチレンジオキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 SR^5 または $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ (ここで、 R^{11} および R^{12} は独立して水素、 C_{1-6} アルキルであるかまたはそれらが結合している窒素原子と共に、さらにO、Sまたは NR^4 基を含む5-または6-員飽和環を形成する)で置換されていてもよい}であるか；

または R/R^1 は基 $\text{NR}^{10}(\text{CHR}^{10})\text{CONR}^2\text{R}^3$ または $\text{NR}^{10}(\text{CH}_2)_q\text{CONR}^2\text{R}^3$ (ここで、 q は1、2または3である)であるか；

または R/R^1 は基 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ {ここで、 R^{13} および R^{14} はそれらが結合している窒素原子と共に4から7-員飽和環を形成し、該環は所望によりカルボニル基、O、SまたはN原子を含んでいてもよく、所望により C_{1-6} アルキル、アミノ、ヒドロキシ、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 NR^5R^6 、 NR^7R^8 、 C_{1-6} アルキル $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ (ここで、 R^{17} および R^{18} は独立して水素または C_{1-6} アルキルである)、 $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ (ここで、 R^{15} および R^{16} は独立して水素または C_{1-6} アルキルである)で置換されていてもよく、または所望によりアリール、フェノキシ、 CO フェニル、またはヘテロアリール基で置換されていてもよく、後者の4つの基は所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、 CONR^7R^8 、 $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 SO_2R^4 、トリフルオロメチル、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 NHCOR^4 、エチレンジオキシ、メチレンジオキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 SR^5 または $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ (ここで、 R^{11} および R^{12} は独立して水素、 C_{1-6} アルキルであるか、またはそれらが結合している窒素原子と共に、所望によりO、Sまたは NR^4 基を含む5-または6-員飽和環を形成する)で置換されていてもよい}である。}

の化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物。

【請求項8】

治療に使用するための、請求項7記載の式(I)の化合物。

【請求項9】

請求項7記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される希釈剤または担体を含む、医薬組成物。

【請求項 10】

哺乳類に、有効量の請求項 7 記載の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、治療を必要とするヒトのような哺乳類のシステインプロテアーゼの阻害を誘発する方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、システインプロテアーゼ活性と関連する疾患の処置のための化合物および組成物に関する。本化合物は、システインプロテアーゼ S、K、F、L および B の可逆性阻害剤である。特に興味深いのは、カテプシン S と関連する疾患である。加えて、本発明はまたこのような阻害剤の製造法を記載する。

10

【0002】

(背景技術)

カテプシン S は、システインプロテアーゼのパパインスーパーファミリーのメンバーであり、カテプシン B、H、L、O および K を含む。カテプシン S は MHC クラス II 複合体の不変鎖の加工において重要な役割を担い、複合体が抗原性ペプチドと結合できるようにする。MHC クラス II 複合体は、次いで T 細胞のようなエフェクター細胞に提示されるために細胞表面に移送される。抗原提示の過程は、免疫応答の開始の基本的段階である。これに関して、カテプシン S の阻害剤は、喘息、関節リウマチ、多発性硬化症およびクローン病を含むが、これらに限定されない炎症性および免疫性疾患の処置に有用な薬剤である

20

【0003】

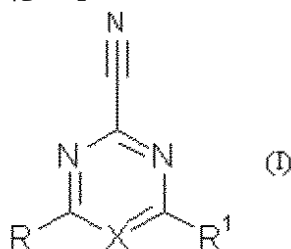
他のカテプシン、特に K および L は骨コラーゲンおよび他の骨マトリックスタンパク質を分解することが示されている。これらのシステインプロテアーゼの阻害剤は、骨粗鬆症のような骨再吸収が関与する疾患の処置に有用であることが期待される。

【0004】

本発明は、したがって式 (I) :

【化 1】

30



〔式中、

X は N または C A (ここで、A は水素である)、ハロゲン、 CHR^2R^3 、 OR^2 、 NR^2R^3 、 SR^2 であり；

40

R^2 および R^3 は独立して水素、 $\text{C}_1 - 6$ アルキルまたは $\text{C}_3 - 6$ シクロアルキルであり、両方とも所望により 1 個またはそれ以上の O、S または NR^4 基 (ここで、 R^4 は水素または $\text{C}_1 - 6$ アルキルである) を含んでもよく、所望によりアリール、ヘテロアリール、 NR^5R^6 (ここで、 R^5 および R^6 はそれらが結合している窒素原子と共に 4 - 7 員環を形成し、所望によりさらに O、S、 NR^4 を含んでもよい) で置換されていてもよい；または R^2 および R^3 は、それらが結合している窒素原子と共に 4 - 7 員環を形成し、所望によりさらに O、S、 NR^4 基を含んでもよい；または R^2 および R^3 はアリールまたはヘテロアリール基であり、該アリールおよびヘテロアリール基の両方とも所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、CON

50

$R^7 R^8$ 、 $SO_2 NR^7 R^8$ 、 $SO_2 R^4$ 、トリフルオロメチル、 $NHSO_2 R^4$ 、 $NHCO R^4$ 、エチレンジオキシ、メチレンジオキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $NR^7 R^8$ または SR^7 (ここで、 R^7 および R^8 は独立して水素または C_{1-6} アルキルである)で置換されていてもよく;

R および R^1 は独立して基 $Y(CH_2)_p R^9$ {ここで、 p は 0、1、2 または 3 であり、 Y は O または NR^{10} であり、 R^{10} は水素、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり;そして R^9 は水素、所望により 1 個またはそれ以上の O 、 S または NR^4 基 (ここで、 R^4 は水素または C_{1-6} アルキルである)を含む C_{1-6} アルキル、または所望によりカルボニル基、1 個またはそれ以上の O 、 S または N 原子を含む 3 から 7 - 員飽和環、アリール基、 O 、 S または N から選択される 1 個から 4 個のヘテロ原子を含むヘテロアリール基であり、飽和環、アリールおよびヘテロアリール基はすべて所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、 $CONR^7 R^8$ 、 $SO_2 NR^7 R^8$ 、 $SO_2 R^4$ 、トリフルオロメチル、 $NHSO_2 R^4$ 、 $NHCO R^4$ 、エチレンジオキシ、メチレンジオキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 SR^5 または $NR^{11} R^{12}$ (ここで、 R^{11} および R^{12} は独立して水素、 C_{1-6} アルキルであるかまたはそれらが結合している窒素原子と共に、さらに O 、 S または NR^4 基を含む 5 - または 6 - 員飽和環を形成する)で置換されていてもよい}であるか;

または R/R^1 は基 $NR^{10}(CHR^{10})CONR^2 R^3$ または $NR^{10}(CH_2)_q CONR^2 R^3$ (ここで、 q は 1、2 または 3 である)であるか;

または R/R^1 は基 $NR^{13} R^{14}$ {ここで、 R^{13} および R^{14} はそれらが結合している窒素原子と共に 4 から 7 - 員飽和環を形成し、該環は所望によりカルボニル基、 O 、 S または N 原子を含んでいてもよく、所望により C_{1-6} アルキル、アミノ、ヒドロキシ、 $CO_2 C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $NR^5 R^6$ 、 $NR^7 R^8$ 、 C_{1-6} アルキル $NR^{17} R^{18}$ (ここで、 R^{17} および R^{18} は独立して水素または C_{1-6} アルキルである)、 $CONR^{15} R^{16}$ (ここで、 R^{15} および R^{16} は独立して水素または C_{1-6} アルキルである)で置換されていてもよく、または所望によりアリール、フェノキシ、 CO フェニル、またはヘテロアリール基で置換されていてもよく、後者の 4 つの基は所望によりハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、 $CONR^7 R^8$ 、 $SO_2 NR^7 R^8$ 、 $SO_2 R^4$ 、トリフルオロメチル、 $NHSO_2 R^4$ 、 $NHCO R^4$ 、エチレンジオキシ、メチレンジオキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 SR^5 または $NR^{11} R^{12}$ (ここで、 R^{11} および R^{12} は独立して水素、 C_{1-6} アルキルであるか、またはそれらが結合している窒素原子と共に、所望により O 、 S または NR^4 基を含む 5 - または 6 - 員飽和環を形成する)で置換されていてもよい}である。}

の化合物およびその薬学的に許容される塩または溶媒和物の、ヒトのような哺乳類におけるカテプシン S の阻害に使用するための医薬の製造における使用を提供する。

【0005】

本明細書の内容において、特記しない限り、アルキルまたはアルケニル基または、置換基中のアルキルまたはアルケニル部分は直鎖または分枝鎖であり得る。アリール基はフェニルおよびナフチルを含む。ヘテロアリール基は、1 個またはそれ以上の N 、 S 、 O から選択されるヘテロ原子を含む、5 - または 6 - 員、5,6 - または 6,6 - 縮合複素環式環である。例はピリジン、ピリミジン、チアゾール、オキサゾール、ピラゾール、イミダゾール、フラン、チオフェン、キノリン、イソキノリン、ベンズイミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェンおよびインドールを含む。

【0006】

ある式 (I) の化合物は、立体異性形での存在が可能である。本発明は、式 (I) の化合物のすべての幾何学および光学異性体、ラセミ体を含むそれらの混合物を包含することは理解されよう。互換異性体およびその混合物もまた本発明の態様を形成する。

【0007】

好ましくは、式中、 X は CH 、 NHR^2 、 OR^2 (ここで、 R^2 は好ましくは H または C_{1-6} アルキルである)である。

10

20

30

40

50

好ましくは、式中、Rは基 $Y(CH_2)_pR^7$ （ここで、pは0または1であり、Yは NR^8 であり R^8 は水素および R^7 は置換フェニルである）である。好ましくは、 R^7 はハロゲン、特にクロロで置換されているフェニルである。より好ましくは、 R^7 は4位をクロロで置換されているフェニルである。

【0008】

好ましくは、式中、 R^1 は基 $NR^{13}R^{14}$ （ここで、 R^{13} および R^{14} はそれらが結合している窒素原子と共に、所望により置換されていてもよいモルホリン環、ピペリジンまたはピペラジン環を形成する）であるか、または R^1 は基 NR^9R^{10} （ここで、 R^{10} はHまたは C_{1-6} アルキルであり、 R^9 は1個またはそれ以上のO、Sまたは NR^4 基（ここで、 R^4 は水素または C_{1-6} アルキルである）を含んでいてもよい C_{1-6} アルキルである）である。

10

【0009】

式中、Rおよび R^1 のもっとも好ましい置換基は、本明細書に例示のものである。

【0010】

本発明の好ましい化合物は：

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - (ジメチルアミノ) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、

4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (4 - フェノキシピペリジン - 1 - イル) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - モルホリン - 4 - イル - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、

20

4 - (7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプト - 7 - イル) - 6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - ピロリジン - 1 - イル - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - ピペリジン - 1 - イル - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - (エチルアミノ) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、

30

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - [(2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - (4 - フェニルピペリジン - 1 - イル) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、

4 - [(3 - クロロベンジル)アミノ] - 6 - (ジメチルアミノ) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、

4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - [(4 - モルホリン - 4 - イルフェニル)アミノ] - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、

4 - (2,3 - ジヒドロ - 1,4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルアミノ) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、

40

4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (3 - フェニルピペリジン - 1 - イル) - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、

4 - (1,4' - ビピペリジン - 1' - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、

4 - [4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)ピペリジン - 1 - イル] - 6 - モルホリン - 4 - イル - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、

4 - [4 - (4 - クロロベンゾイル)ピペリジン - 1 - イル] - 6 - モルホリン - 4 - イル - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、

4 - [4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル)ピペラジン - 1 - イル] - 6 - モルホリン -

50

- 4 - イル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、
 4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - { [3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル]
 アミノ } - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、
 1 - (4 - シアノ - 6 - モルホリン - 4 - イル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - N ,
 N - ジエチルピペリジン - 3 - カルボキサミド、
 4 - [4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 - モルホリン - 4 - イル
 - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、
 N ~ 2 ~ - (4 - シアノ - 6 - モルホリン - 4 - イル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル
) - N ~ 1 ~ , N ~ 1 ~ - ビス { 4 - [N - (4 - シアノ - 6 - モルホリン - 4 - イル - 1 ,
 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) - N - イソブチルグリシル] モルホリン - 3 - イル } - N 10
 ~ 2 ~ - イソブチルグリシンアミド、
 4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - [(2 - ピリジン - 3 - イルエチル) アミノ] - 1, 3, 5
 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、
 4 - { [2 - (2 - フリル) エチル] アミノ } - 6 - モルホリン - 4 - イル - 1, 3, 5 - ト
 リアジン - 2 - カルボニトリル、
 4 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1, 3 ,
 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、
 4 - アゼチジン - 1 - イル - 6 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 1, 3, 5 - トリアジ
 ン - 2 - カルボニトリル、
 4 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 2 - カル 20
 ボニトリル、
 4 - [(4 - メチルシクロヘキシル) アミノ] - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 2
 - カルボニトリル、
 4 - (4 - クロロフェノキシ) - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 2 - カルボニト
 リル、
 4 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 6 - (ジメチルアミノ) ピリミジン - 2 - カルボニ
 トリル、
 4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジ
 ン - 2 - カルボニトリル、
 4 - (シクロヘキシルアミノ) - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 2 - カルボニト 30
 リル、
 4 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 6 - ピロリジン - 1 - イルピリミジン - 2 - カル
 ボニトリル、
 4 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) アミノ] - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジン
 - 2 - カルボニトリル、
 1 - { 6 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 2 - シアノピリミジン - 4 - イル } - L -
 プロリンアミド、
 4 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 6 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] ピリミジ
 ン - 2 - カルボニトリル、
 4 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 6 - (4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 40
 - イル) ピリミジン - 2 - カルボニトリル、
 4 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 6 - [(3 - ピロリジン - 1 - イルプロピル) アミ
 ノ] ピリミジン - 2 - カルボニトリル、
 tert - ブチル 4 - { 6 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 2 - シアノピリミジン - 4 -
 イル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート、
 4 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 6 - (シクロプロピルアミノ) ピリミジン - 2 - カ
 ルボニトリル、
 4 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 6 - ピペラジン - 1 - イルピリミジン - 2 - カル
 ボニトリル、
 (2 S) - N ~ 2 ~ - { 6 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 2 - シアノピリミジン - 4 50

-イル}-N~1~,N~1~-ビス[4-(N-{6-[(4-クロロフェニル)アミノ]-2-シアノピリミジン-4-イル}-L-ロイシル)モルホリン-3-イル]-L-ロイシンアミド、
 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-カルボニトリル、
 4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-5-メトキシ-6-ピペラジン-1-イルピリミジン-2-カルボニトリル、
 4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-5-メトキシ-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-カルボニトリル、
 4-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-[(4-クロロフェニル)アミノ]-5-メトキシピリミジン-2-カルボニトリル、
 4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6-{4-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]ピペラジン-1-イル}-5-メトキシピリミジン-2-カルボニトリル、
 4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6-(ジメチルアミノ)-5-メトキシピリミジン-2-カルボニトリル、
 4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-5-メトキシ-6-(3-オキソピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-カルボニトリル、
 1-{6-[(4-クロロフェニル)アミノ]-2-シアノ-5-メトキシピリミジン-4-イル}ピペリジン-3-カルボキサミド、
 4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-6-[(4-クロロフェニル)アミノ]-5-メトキシピリミジン-2-カルボニトリル、
 5-アミノ-4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-カルボニトリル、
 5-アミノ-4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6-(エチルアミノ)ピリミジン-2-カルボニトリル、
 およびそれらの薬学的に許容される塩を含む。

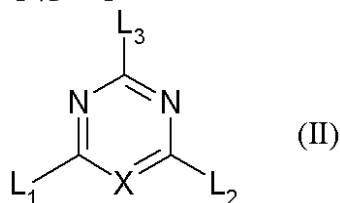
【0011】

さらなる態様において、本発明は、上記で定義の式(I)であるが、式中、XがCH、NH²、OR²(ここで、R²は好ましくはHまたはC₁₋₆アルキル)である化合物を提供する。本発明の新規化合物に関して、他の好ましい基および化合物は上記で定義の通りである。

【0012】

本発明は、
 (i)一般式(II)

【化2】



40

〔式中、
 L₁、L₂およびL₃は脱離基(例えばハライド、スルフィド、スルホキシドまたはスルホン基)であり、このましくはスルフィドは置換前にスルホキシドまたはスルホン基に酸化されているである〕

の化合物の反応を含む、式(I)の化合物の製造法を提供する。過酸、例えばメタ-クロロペル安息香酸のような酸化剤のジクロロメタン溶液を室温で用い得る。

【0013】

L₁およびL₂は、各々RおよびR¹(ここで、RおよびR¹は式(I)で定義の通りである)に置換され、L₃はシアニド塩により置換され得る。L₁、L₂およびL₃の置

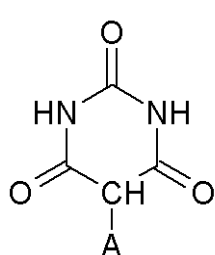
50

換の順序は変わり得る。

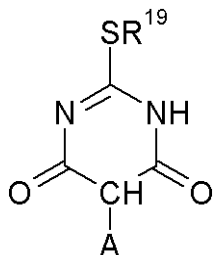
【 0 0 1 4 】

X = C A および A = O R²、S R² または C H R² R³ である、一般式 (II) の化合物は、一般式 (III) および (IV) の化合物と、オキシ塩化リンの還流温度での処理により形成し得る。R¹⁻⁹ は好ましくは C₁₋₆ アルキルまたはベンジルである。

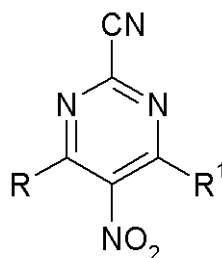
【 化 3 】



(III)



(IV)



(V)

10

(ii) X = C A および A = N H₂ である場合、一般式 (V) の化合物のパラジウム触媒下での室温での反応により形成する。

【 0 0 1 5 】

本発明のさらなる特性により、治療剤として使用するための、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

20

【 0 0 1 6 】

本発明のさらなる特性により、動物に有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、処置を必要とするヒトのような温血動物におけるシステインプロテアーゼの阻害を誘発するための方法を提供する。

【 0 0 1 7 】

本発明はまた医薬として使用するための式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩；および本発明の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の、ヒトのような温血動物におけるシステインプロテアーゼの阻害に使用するための医薬の製造における使用を提供する。特に、本発明の化合物は喘息、関節リウマチ、COPD、多発性硬化症、クローン病、アルツハイマー病および疼痛（神経因性疼痛のような）のような炎症性および免疫性疾患の処置に有用である。好ましくは、本発明の化合物は、疼痛、特に神経因性疼痛の処置に使用する。

30

【 0 0 1 8 】

特に、本発明は、ヒトのような温血動物におけるカテプシン S の阻害に使用するための医薬の製造における、本発明の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を、ヒトを含む哺乳類の治療的処置、特にシステインプロテアーゼの阻害に使用するために、通常、標準的な製剤実務にしたがって医薬組成物に製剤される。

【 0 0 1 9 】

したがって、他の態様において、本発明は式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される希釈剤または担体を含む、医薬組成物を提供する。

40

【 0 0 2 0 】

本発明の医薬組成物は、処置が望まれる疾患の状態に依存して標準法で、例えば、経口、経直腸または非直腸投与で投与し得る。これらの目的のために、本発明の化合物は当分野で既知の方法により、例えば、錠剤、カプセル、水性または油性溶液または懸濁液、（液体）エマルジョン、分散性粉末、座薬、軟膏、クリーム、ドロップおよび滅菌注射用水溶液または油状液または懸濁液の形に調剤し得る。

【 0 0 2 1 】

本発明の適当な医薬組成物は、単位投与形の経口投与に適したもの、例えば、本発明の

50

化合物を 100 mg から 1 g の間で含む単位投与形、錠剤またはカプセルである。

【0022】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、静脈内、皮下または筋肉内注射に適したものである。

【0023】

各患者は、例えば、 1 mgkg^{-1} から 100 mgkg^{-1} 好ましくは、 5 mgkg^{-1} から 20 mgkg^{-1} の本発明の化合物の静脈内、皮下または筋肉内投与量を摂取し得、本組成物は 1 日 1 回から 4 回投与し得る。静脈内、皮下および筋肉内投与は、ボラス注射の手段で投与し得る。あるいは、静脈内投与は、一定期間にわたる連続輸液で投与し得る。あるいは、各患者は、一日の経腸投与量とほぼ同量である一日の経口投与量を摂取し、本組成物は 1 日 1 回から 4 回投与し得る。

10

【0024】

以下は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩 (以後化合物 X と呼ぶ) を含む、ヒトにおける治療的または予防的使用のための代表的医薬投与形を説明する：

【0025】

【表 1】

(a)

錠剤 I	mg / 錠剤
化合物 X	100
欧州薬局方ラクトース	179
クロスカルメロースナトリウム	12.0
ポリビニルピロリドン	6
ステアリン酸マグネシウム	3.0

20

【表 2】

(b)

錠剤 II	mg / 錠剤
化合物 X	50
欧州薬局方ラクトース	229
クロスカルメロースナトリウム	12.0
ポリビニルピロリドン	6
ステアリン酸マグネシウム	3.0

30

【表 3】

(c)

錠剤 III	mg / 錠剤
化合物 X	1.0
欧州薬局方ラクトース	92
クロスカルメロースナトリウム	4.0
ポリビニルピロリドン	2.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0

40

【表 4】

(d)

カプセル	mg／カプセル
化合物 X	1 0
欧州薬局方ラクトース	3 8 9
クロスカルメロースナトリウム	1 0 0
ステアリン酸マグネシウム	1 .

【表 5】

(e)

注射 I	(5 0 mg／ml)
化合物 X	5 . 0 % w／v
等張性水溶液	1 0 0 % まで

10

【0 0 2 6】

ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリセロールまたはエタノールのような緩衝剤、薬学的に許容される共溶媒、またはヒドロキシプロピル シクロデキストリンのような錯化剤を、製剤を助けるために使用し得る。

20

【0 0 2 7】

注意

上記製剤は薬学の分野で既知の慣用法により得られ得る。錠剤 (a) - (c) は、慣用の手段で、例えば、酢酸フタル酸セルロースのコーティングを提供することにより、腸溶性としてもよい。

以下の実施例は本発明を説明する。

【0 0 2 8】

実施例 1

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル

30

(i) 4 , 6 - ジクロロ - N - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミン

4 - クロロアニリン (8 . 2 8 g) を、トリクロロトリアジン (6 g) のアセトン / 氷水 (1 : 1 、 6 0 ml) の混合物に添加し、1 時間撹拌した。固体を濾取し、乾燥させて明褐色固体、8 . 5 g を得た。

MS: APCI (+ve) 275 / 7 (M+1) .

【0 0 2 9】

(ii) 6 - クロロ - N ~ 2 ~ - (4 - クロロフェニル) - N ~ 4 ~ , N ~ 4 ~ - ジメチル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 , 4 - ジアミン

ジメチルアミンのテトラヒドロフラン (2 M 、 1 . 1 ml) 溶液に、ステップ (i) の生成物 (0 . 3 g) のアセトン (1 0 ml) および氷水 (1 0 ml) 中の混合物を添加した。1 時間撹拌後、固体を濾過し、水で洗浄して乾燥させた。収量 0 . 3 g 固体。

40

MS: APCI (+ve) 284 (M+1) .

【0 0 3 0】

(iii) 4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル

シアン化ナトリウム (0 . 1 3 8 g) を、ステップ (ii) の生成物 (0 . 4 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (2 0 ml) 溶液に添加し、9 0 ° で 1 6 時間加熱した。混合物を酢酸エチルと水に分配し、固体が形成され、それを濾取し、R P H P L C 1 5 - 8 5 % アセトニトリルの水性トリフルオロ酢酸溶液で精製した。収量 0 . 0 5 g 。

50

MS: APCI (+ve)275 (M+1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 10.30 (1H, bs), 7.72-7.37 (4H, 2xd), 3.14 (6H, s).

【0031】

実施例 2

4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (4 - フェノキシピペリジン - 1 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル

(i) 2, 4 - ジクロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - 1, 3, 5 - トリアジン

モルホリンを、トリクロロトリアジン (6.7 g)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (6.5 ml) のジクロロメタン (50 ml) 中の攪拌した溶液に、-78 で滴下した。形成した固体を濾取し、水で洗浄し、乾燥させて白色固体 (6.7 g) を得た。

10

MS: APCI (+ve)235 (M+1).

【0032】

(ii) 4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (4 - フェノキシピペリジン - 1 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル

4 - フェノキシピペリジン (0.15 g) をステップ (i) の生成物 (0.2 g)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.47 ml) のテトラヒドロフラン溶液に添加し、室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をエーテル/イソヘキサン (1:2) で溶出するシリカクロマトグラフィーで精製した。収量 0.3 g 白色固体。固体を N, N - ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、シアン化ナトリウム (0.1 g) 添加し、90 で 32 時間加熱した。混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を分離し、水、塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で蒸発させた。残渣を RP HPLC 35 - 95 % アセトニトリルの水性トリフルオロ酢酸溶液で精製した。収量 0.079 g。

20

MS: APCI (+ve)367 (+H).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 7.31-6.91 (5H, m), 4.66 (1H, m), 4.11-4.04 (2H, m), 3.70-3.57 (10H, m), 2.00-1.95 (2H, m), 1.63-1.60 (2H, m).

【0033】

実施例 3 - 26

実施例 3 - 26 は、適当なアミンを使用して、実施例 1 または 2 の方法に従い製造した。

実施例 3

30

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - モルホリン - 4 - イル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI (-ve)315 (M-1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 10.41 (1H, bs), 7.66-7.31 (4H, 2xd), 3.74-3.64 (8H, m).

【0034】

実施例 4

4 - (7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプト - 7 - イル) - 6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI (-ve)325 (M-1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 10.37 (1H, bs), 7.70-7.35 (4H, 2xd), 4.64-4.61 (2H, m), 1.74-1.52 (8H, m).

40

【0035】

実施例 5

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - ピロリジン - 1 - イル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI (-ve)299 (M-1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 10.29 (1H, bs), 7.75-7.36 (4H, 2xd), 3.54-3.49 (4H, m), 1.96-1.90 (4H, m).

【0036】

実施例 6

50

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - ピペリジン - 1 - イル - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI (-ve)313 (M-1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 10.29 (1H, bs), 7.66-7.38 (4H, 2xd), 3.74-3.73 (4H, m), 1.64-1.55 (6H, m).

【 0 0 3 7 】

実施例 7

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - (エチルアミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI (-ve)273 (M-1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 10.31 (1H, bs), 8.39-7.34 (5H, m), 3.36-3.27 (2H, q), 1.10 (3H, t).

【 0 0 3 8 】

実施例 8

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI (-ve)315 (M-1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 10.31 (1H, s), 7.76-7.38 (4H, m), 5.06 (1H, m), 4.38 (1H, m), 3.66-3.45 (4H, m), 2.04-1.95 (2H, m).

【 0 0 3 9 】

実施例 9

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - [(2 - ピペリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI (+ve)358 (M+1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 10.38 (1H, s), 8.35-7.34 (5H, m), 3.37 (2H, m), 2.43-2.34 (6H, m), 1.48-1.44 (6H, m).

【 0 0 4 0 】

実施例 10

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - (4 - フェニルピペリジン - 1 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI (-ve)389 (M-1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 10.33 (1H, bs), 7.68-7.16 (9H, m), 4.72-4.69 (2H, d), 3.09-2.85 (3H, m), 1.88-1.55 (4H, m).

【 0 0 4 1 】

実施例 11

4 - [(3 - クロロベンジル)アミノ] - 6 - (ジメチルアミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI (-ve)287 (M-1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 8.59-8.44 (1H, t), 7.37-7.22 (4H, m), 4.47-4.44 (2H, m), 3.07-3.03 (6H, m).

【 0 0 4 2 】

実施例 12

4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - [(4 - モルホリン - 4 - イルフェニル)アミノ] - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI (+ve)368 (M+1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 10.09 (1H, s), 7.57-7.48 (2H, d), 6.93-6.84 (2H, d), 3.72-3.55 (12H, m), 3.07-3.00 (4H, m).

【 0 0 4 3 】

実施例 13

4 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルアミノ) - 6 - モルホリン

10

20

30

40

50

- 4 - イル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI (-ve)339 (M-1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 10.13 (1H, s), 7.21-6.80 (3H, m), 4.23-3.64 (12H, m).

【0044】

実施例 14

4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (3 - フェニルピペリジン - 1 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI (+ve)351 (M+1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 7.35-7.22 (5H, m), 4.67-2.64 (13H, m), 1.93-1.48 (4H, m).

【0045】

10

実施例 15

4 - (1, 4' - ビペリジン - 1' - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、トリフルオロ酢酸塩

MS: APCI (+ve)358 (M+1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 9.23 (1H, bm), 4.75-4.64 (2H, m), 3.71-3.36 (11H, m), 2.93-2.87 (4H, m), 2.08-1.37 (10H, m).

【0046】

実施例 16

4 - [4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)ピペリジン - 1 - イル] - 6 - モルホリン - 4 - イル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル

20

MS: APCI (+ve)341 (M+1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 9.11 (1H, s), 7.89-7.88 (1H, s), 7.69-7.68 (1H, s), 4.79-4.62 (3H, m), 3.74-3.02 (10H, m), 2.17-1.88 (4H, m).

【0047】

実施例 17

4 - [4 - (4 - クロロベンゾイル)ピペリジン - 1 - イル] - 6 - モルホリン - 4 - イル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI (+ve)413 (M+1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 8.04-8.02 (2H, d), 7.64-7.60 (2H, d), 4.62-4.52 (2H, m), 3.80-3.69 (5H, m), 3.32-3.08 (6H, m), 1.87-1.43 (4H, m).

30

【0048】

実施例 18

4 - [4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル)ピペラジン - 1 - イル] - 6 - モルホリン - 4 - イル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI (+ve)387 (M+1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 8.14-8.13 (1H, s), 7.65-7.62 (1H, d), 6.91-6.89 (1H, d), 3.82-3.57 (16H, m).

【0049】

実施例 19

4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - {[3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル)プロピル]アミノ} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル

40

MS: APCI (+ve)332 (M+1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 8.10-8.07 (1H, t), 3.70-3.62 (8H, m), 3.39-3.17 (6H, m), 2.22-1.62 (6H, m).

【0050】

実施例 20

1 - (4 - シアノ - 6 - モルホリン - 4 - イル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - N, N - ジエチルピペリジン - 3 - カルボキサミド

MS: APCI (+ve)374 (M+1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 4.39 (2H, m), 3.78-3.60 (4H, m), 3.33-2.63 (11H, m), 1.80-

50

1.43 (4H, m), 1.16-0.92 (6H, m).

【0051】

実施例 2 1

4 - [4 - (2 - メトキシフェニル)ピペラジン - 1 - イル] - 6 - モルホリン - 4 - イル
- 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI (+ve)382 (M+1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 6.99-6.87 (4H, m), 3.86-3.63 (15H, m), 2.99 (4H, m).

【0052】

実施例 2 2

N ~ 2 ~ - (4 - シアノ - 6 - モルホリン - 4 - イル - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル
) - N ~ 1 ~ -, N ~ 1 ~ - ビス { 4 - [N - (4 - シアノ - 6 - モルホリン - 4 - イル - 1,
3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - N - イソブチルグリシル]モルホリン - 3 - イル } - N
~ 2 ~ - イソブチルグリシンアミド 10

MS: APCI (+ve)390 (M+1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 4.39-4.36 (2H, d), 3.62-3.31 (18H, m), 2.05-1.92 (1H, m),
0.87-0.85 (6H, d).

【0053】

実施例 2 3

4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - [(2 - ピリジン - 3 - イルエチル)アミノ] - 1, 3, 5
- トリアジン - 2 - カルボニトリル、トリフルオロ酢酸塩 20

MS: APCI (+ve)312 (M+1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 8.69-8.64 (2H, m), 8.22-8.04 (2H, m), 7.78-7.70 (1H, m), 3.
.66-3.53 (10H, m), 2.97-2.93 (2H, t).

【0054】

実施例 2 4

4 - { [2 - (2 - フリル)エチル]アミノ } - 6 - モルホリン - 4 - イル - 1, 3, 5 - ト
リアジン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI (-ve)299 (M+1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 8.21 (1H, t), 7.51 (1H, s), 6.34 (1H, s), 6.15 (1H, s), 3.
64-3.62 (8H, m), 3.52-3.46 (2H, m), 2.86-2.82 (2H, m). 30

【0055】

実施例 2 5

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1, 3,
5 - トリアジン - 2 - カルボニトリル、トリフルオロ酢酸塩

MS: APCI (+ve)330 (M+1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 10.56 (1H, bs), 10.05 (1H, brs), 7.66-7.40 (4H, m), 3.41-3.
.35 (8H, m), 2.81 (3H, s).

【0056】

実施例 2 6

4 - アゼチジン - 1 - イル - 6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 1, 3, 5 - トリアジ
ン - 2 - カルボニトリル 40

MS: APCI (-ve)285 (M-1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 10.32 (1H, s), 7.72-7.32 (4H, m), 4.15-4.10 (4H, m), 2.38-
2.30 (2H, q).

【0057】

実施例 2 7

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 2 - カル
ボニトリル

(i) N - (4 - クロロフェニル) - 2, 6 - ジフルオロピリミジン - 4 - アミン

4 - クロロアニリンを、2, 4, 6 - トリフルオロピリミジン (7.7 g)、炭酸カリウム 50

(7.86 g)のエタノール(80 ml)中の撹拌している溶液に添加した。混合物を室温で16時間撹拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ(MgSO₄)、減圧下蒸発した。残渣を、イソヘキサン/酢酸エチル(4:1)で溶出するシリカのクロマトグラフィーで精製した。収量8.3 g クリーム色固体。

¹H NMR: (DMSO-d₆) 10.47 (1H, s), 7.58 (2H, d), 7.45 (2H, d), 6.35 (1H, s).

【0058】

(ii) 4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - フルオロピリミジン - 2 - カルボニトリル

シアン化ナトリウム(0.046 g)を、ステップ(i)の生成物(0.113 g)のジメチルスルホキシド(3 ml)溶液に添加し、室温で1.5時間撹拌した。混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機物を水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、減圧下蒸発した。残渣を、イソヘキサン/酢酸エチル(4:1)で溶出するシリカのクロマトグラフィーで精製した。収量0.036 g。

¹H NMR: (DMSO-d₆) 10.56 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.47 (2H, d), 6.65 (1H, s).

【0059】

(iii) 4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 2 - カルボニトリル

モルホリン(0.16 g)をステップ(ii)の生成物(0.16 g)のイソプロピルアルコール(4 ml)溶液に添加し、2時間室温で撹拌した。混合物を酢酸エチルと水性炭酸水素ナトリウム溶液に分配し、有機物を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、減圧下蒸発した。残渣をイソヘキサン/酢酸エチル(1:1)で溶出するシリカのクロマトグラフィーで精製した。収量0.09 g。

MS: APCL (+ve)316 (M+1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 9.65 (1H, s), 7.52 (2H, d), 7.38 (2H, d), 6.08 (1H, s), 3.67 (4H, t), 3.48 (2H, t).

【0060】

実施例 28 - 42

実施例 28 - 42 を、適当なアミンまたはフェノールを使用して、実施例 27 の一般法に従い製造した。

実施例 28

4 - [(4 - メチルシクロヘキシル)アミノ] - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 2 - カルボニトリル

MS: APCL (+ve)302 (M+1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 7.21-7.18 (1H, d), 5.83 (1H, s), 3.89 (1H, bs), 3.88 (4H, m), 3.41 (4H, m), 1.63-1.28 (9H, m), 0.89 (3H, d).

【0061】

実施例 29

4 - (4 - クロロフェノキシ) - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 2 - カルボニトリル

MS: APCL (-ve)315 (M-1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 7.53-7.20 (4H, 2xd), 6.63 (1H, s), 3.65-3.63 (8H, m).

【0062】

実施例 30

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - (ジメチルアミノ)ピリミジン - 2 - カルボニトリル

MS: APCL (+ve)274 (M+1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 9.57 (1H, s), 7.55-7.34 (4H, 2xd), 5.93 (1H, s), 3.02 (6H, m).

【0063】

実施例 31

10

20

30

40

50

4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル)アミノ] - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 2 - カルボニトリル、トリフルオロ酢酸塩

MS: APCI (+ve) 303 (M+1) .

¹H NMR: (DMSO-d₆) 9.36 (1H, brs), 7.49-7.47 (1H, d), 5.76 (1H, s), 3.92 (1H, bm), 3.67-3.43 (8H, 2xm), 3.34-3.10 (4H, m), 2.75 (3H, s), 2.07-1.68 (4H, m) .

【 0 0 6 4 】

実施例 3 2

4 - (シクロヘキシルアミノ) - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI (+ve) 288 (M+1) .

¹H NMR: (DMSO-d₆) 7.23-7.21 (1H, d), 5.73 (1H, s), 3.62-3.42 (9H, m), 1.83-1.07 (10H, m) .

【 0 0 6 5 】

実施例 3 3

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - ピロリジン - 1 - イルピリミジン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI (+ve) 300 (M+1) .

¹H NMR: (DMSO-d₆) 9.55 (1H, s), 7.54-7.35 (4H, 2xd), 5.79 (1H, s), 3.38 (4H, m), 1.93 (4H, m) .

【 0 0 6 6 】

実施例 3 4

4 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル)アミノ] - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI (-ve) 315 (M-1) .

¹H NMR: (DMSO-d₆) 9.83 (1H, s), 8.55-8.49 (1H, s), 8.06-8.02 (1H, d), 7.49-7.46 (1H, d), 6.10 (1H, s), 3.69-3.66 (4H, m), 3.52-3.48 (4H, m) .

【 0 0 6 7 】

実施例 3 5

1 - { 6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 2 - シアノピリミジン - 4 - イル } - L - プロリンアミド

MS: APCI (+ve) 343 (M+1) .

¹H NMR: (DMSO-d₆) 9.33 (1H, s), 7.57-7.24 (4H, 2xd), 7.00 (2H, bm), 5.81 (1H, s), 4.31-3.38 (3H, m), 2.26-1.26 (4H, m) .

【 0 0 6 8 】

実施例 3 6

4 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ]ピリミジン - 2 - カルボニトリル、トリフルオロ酢酸塩

MS: APCI (+ve) 329 (M+1) .

¹H NMR: (DMSO-d₆) 9.66 (1H, s), 7.88-7.36 (7H, m), 6.15 (1H, s), 4.23-4.20 (2H, m), 3.17-2.96 (3H, m), 1.98-1.38 (4H, m) .

【 0 0 6 9 】

実施例 3 7

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - (4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル)ピリミジン - 2 - カルボニトリル、酢酸塩

MS: APCI (+ve) 383 (M+1) .

¹H NMR: (DMSO-d₆) 9.57 (1H, s), 7.53-7.35 (4H, 2xd), 6.09 (1H, s), 4.06-2.51 (9H, m), 1.92-1.90 (5H, m), 1.74-1.34 (6H, m) .

【 0 0 7 0 】

実施例 3 8

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - [(3 - ピロリジン - 1 - イルプロピル)アミ

10

20

30

40

50

ノ]ピリミジン - 2 - カルボニトリル、トリフルオロ酢酸塩

MS: APCI (+ve)357 (M+1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 9.52 (2H, m), 7.63-7.36 (5H, 2xd+m), 5.92 (1H, bs), 3.54-2.99 (8H, m), 2.00-1.84 (6H, m).

【0071】

実施例 39

tert - ブチル 4 - { 6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 2 - シアノピリミジン - 4 - イル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート

MS: APCI (+ve)415 (M+1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 9.66 (1H, s), 7.52 (2H, d), 7.37 (2H, d), 6.07 (1H, s), 3.54-3.51 (4H, m), 3.44-3.41 (4H, m), 1.42 (9H, s). 10

【0072】

実施例 40

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - (シクロプロピルアミノ)ピリミジン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI (+ve)286 (M+1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 9.65 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.53 (2H, d), 7.37 (2H, d), 6.08 (1H, s), 0.76-0.71 (2H, m), 0.50-0.46 (2H, m).

【0073】

実施例 41

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - ピペラジン - 1 - イルピリミジン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI (+ve)315 (M+1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 9.62 (1H, s), 7.53 (2H, d), 7.37 (2H, d), 6.07 (1H, s), 3.46 (4H, t), 2.79 (4H, t). 20

【0074】

実施例 42

(2S) - N ~ 2 ~ - { 6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 2 - シアノピリミジン - 4 - イル } - N ~ 1 ~ , N ~ 1 ~ - ビス[4 - (N - { 6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 2 - シアノピリミジン - 4 - イル } - L - ロイシル)モルホリン - 3 - イル] - L - ロイシンアミド 30

MS: APCI (+ve)429 (M+1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 9.51 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.46 (2H, d), 7.37 (2H, d), 6.09 (1H, s), 4.87 (1H, s), 3.67-3.47 (6H, m), 3.35-3.25 (2H, m), 1.66-1.53 (2H, m), 1.48-1.39 (1H, m), 0.92-0.89 (6H, m).

【0075】

実施例 43

5 - クロロ - 4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 2 - カルボニトリル

(i) 4 - (5 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロピリミジン - 4 - イル)モルホリン 40

モルホリン (0.774 mg)を、5 - クロロ - 2, 4, 6 - トリフルオロピリミジン (1.5 g)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.15 g)の1, 4 - ジオキサン (30 ml)溶液に添加し、室温で16時間撹拌した。混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を乾燥させ (MgSO₄)、減圧下蒸発した。残渣を8%酢酸エチルのイソヘキサン溶液で溶出するシリカのクロマトグラフィーで精製した。収量0.88 g。

【0076】

(ii) 5 - クロロ - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - フルオロ - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 4 - アミン

4 - クロロアニリン (1.44 g)をステップ (i)の生成物 (0.88 g)およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.484 g)の1, 4 - ジオキサン (15 ml)およびイソブ 50

ロピルアルコール (15 ml) 中の溶液に添加し、110 で6日間加熱した。混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機物を乾燥させ (MgSO_4)、減圧下蒸発した。固体を酢酸エチルでトリチュレートし、濾過し、濾液を3%酢酸エチルのトルエン溶液で溶出するシリカのクロマトグラフィーで精製した。収量0.28 g。

MS: APCI (+ve) 343/5 (M+1) .

【 0077 】

(iii) 5 - クロロ - 4 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 2 - カルボニトリル

シアン化ナトリウム (0.057 g) をステップ (ii) の生成物 (0.2 g) のジメチルスルホキシド (5 ml) 溶液に添加し、混合物を室温で撹拌した。18時間後、混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機物を分離し、水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、減圧下蒸発した。残渣を5%酢酸エチルのトルエン溶液で溶出するシリカのクロマトグラフィーで精製した。収量0.09 g。

MS: APCI (-ve) 348 (M-1) .

^1H NMR: (DMSO-d_6) 9.34 (1H, s), 7.53 (2H, d), 7.42 (2H, d), 3.71 (4H, t), 3.55 (4H, t) .

【 0078 】

実施例 44

4 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 5 - メトキシ - 6 - ピペラジン - 1 - イルピリミジン - 2 - カルボニトリル、トリフルオロ酢酸塩

(i) 5 - メトキシ - 2 - チオキソジヒドロピリミジン - 4,6 (1H, 5H) - ジオン

チオウレア (24 g) およびメトキシメチルマロネート (34 g) を、ナトリウム (12 g) のメタノール溶液に添加し、混合物を10時間加熱還流した。メタノールを減圧下蒸発させ、水 (500 ml) を添加し、エーテルで抽出した。水性層をpH1まで濃塩酸で酸性化し、~200 mlまで蒸発させ、沈殿を濾過し、乾燥させた。収量23 g。

^1H NMR: (DMSO-d_6) 11.31 (2H, s), 3.48 (3H, s) .

【 0079 】

(ii) 2 - (エチルチオ) - 5 - メトキシピリミジン - 4,6 (1H, 5H) - ジオン

ヨウ化エチル (11.2 ml) を、ステップ (i) の生成物 (23 g) および水酸化ナトリウム (6 g) の水 (400 ml) 中の混合物に滴下した。16時間後、混合物を濾過し、濾液をpH1まで酸性化して沈殿物を濾過し、水で洗浄して乾燥させた。収量17.8 g。

^1H NMR: (DMSO-d_6) 12.25 (1H, s), 3.59 (3H, s), 3.57 (1H, s), 3.06 (2H, q), 1.28 (3H, t) .

【 0080 】

(iii) 4,6 - ジクロロ - 2 - (エチルチオ) - 5 - メトキシピリミジン

ステップ (ii) の生成物 (17.8 g) およびN,N - ジエチルアニリン (20 ml) のオキシ塩化リン (400 ml) 中の混合物を100 で3時間加熱した。過剰の試薬を減圧下で除去し、残渣を氷に注ぎ、エーテルで抽出した。エーテル層を水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、減圧下蒸発した。残渣を、5%酢酸エチルのイソヘキサン溶液で溶出するシリカのクロマトグラフィーで精製した。収量12.8 g。

【 0081 】

(iv) 6 - クロロ - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (エチルチオ) - 5 - メトキシピリミジン - 4 - アミン

ステップ (iii) の生成物 (4 g) および4 - クロロアニリン (5.3 g) のエタノール (40 ml) 溶液を16時間加熱還流し、溶媒を減圧下除去した。残渣を酢酸エチルと2M塩酸に分配し、有機物を水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、減圧下蒸発した。残渣を10 - 15%酢酸エチルのイソヘキサン溶液で溶出する、シリカのクロマトグラフィーで精製した。収量4.99 g。

MS: APCI (+ve) 330/2 (M+1) .

【 0082 】

10

20

30

40

50

(v) 4 - クロロ - 6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 5 - メトキシピリミジン - 2 - カルボニトリル

ステップ (iv) の生成物 (4.9 g) および 3 - クロロペルオキシ安息香酸 (10 g、Aldrich 最大 77%) のジクロロメタン (150 ml) 中の混合物を、室温で 3 時間攪拌し、水性メタ重亜硫酸ナトリウム溶液、水、水性炭酸水素ナトリウム溶液、水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下蒸発した。固体をジメチルスルホキシド (40 ml) に溶解し、シアン化ナトリウム (1.1 g) を添加し、2 時間室温で攪拌した。混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機物を乾燥させ (MgSO₄)、減圧下蒸発した。残渣を 30% 酢酸エチルのイソヘキサン溶液で溶出する、シリカのクロマトグラフィーで精製した。収量 3.23 g。

10

MS: APCI (+ve) 295/7 (M+1).

【0083】

(vi) 4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 5 - メトキシ - 6 - ピペラジン - 1 - イルピリミジン - 2 - カルボニトリル

ステップ (v) の生成物 (0.25 g) および ピペラジン (0.366 g) のテトラヒドロフラン (8 ml) 溶液を、60 で 6 時間加熱し、次いで溶媒を減圧下で除去した。残渣を RPHPLC 15 - 75% アセトニトリルの水性トリフルオロ酢酸溶液で精製した。収量 0.139 g。

MS: APCI (+ve) 345 (M+1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 9.29 (1H, s), 8.92 (2H, s), 7.67 (2H, d), 7.40 (2H, d), 3.83-3.80 (4H, m), 3.69 (3H, s), 3.25-3.23 (4H, m).

20

Mpt 230 .

【0084】

実施例 45 - 51

実施例 45 - 51 は、実施例 44 の方法に従い、適当なアミンを使用して製造した。

実施例 45

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 5 - メトキシ - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI (+ve) 346 (M+1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 9.20 (1H, s), 7.67 (2H, d), 7.38 (2H, d), 3.73-3.70 (4H, m), 3.68 (3H, s), 3.63-3.61 (4H, m).

30

Mpt 176 .

【0085】

実施例 46

4 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 5 - メトキシピリミジン - 2 - カルボニトリル、トリフルオロ酢酸塩

MS: APCI (+ve) 345/7 (M+1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 9.12 (1H, s), 8.10 (3H, s), 7.66 (2H, d), 7.38 (2H, d), 3.91-3.69 (5H, m), 3.65 (3H, s), 2.33-2.22 (1H, m), 2.08-2.01 (1H, m).

Mpt 345-7 .

40

【0086】

実施例 47

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - {4 - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]ピペラジン - 1 - イル} - 5 - メトキシピリミジン - 2 - カルボニトリル、ビス - トリフルオロ酢酸塩

MS: APCI (+ve) 430/2 (M+1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 9.0 8.94 (1H, s), 7.64 (2H, d), 7.35 (2H, d), 3.81 (4H, br s), 3.70 (3H, s), 3.15-3.09 (2H, m), 3.00 (4H, brs), 2.86 (2H, brs), 2.81 (6H, s), 2.03-1.95 (2H, m).

Mpt 210-2 .

50

【 0 0 8 7 】

実施例 4 8

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - (ジメチルアミノ) - 5 - メトキシピリミジン
- 2 - カルボニトリル

MS: APCI (-ve)302/4 (M-1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 9.08 (1H, s), 7.66 (2H, d), 7.37 (2H, d), 3.62 (3H, s),
3.13 (6H, s).

Mpt 173 .

【 0 0 8 8 】

実施例 4 9

4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 5 - メトキシ - 6 - (3 - オキソピペラジン - 1
- イル)ピリミジン - 2 - カルボニトリル

MS: APCI (-ve)357/9 (M-1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 9.24 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.67 (2H, d), 7.39 (2H, d), 4.
17 (2H, s), 3.85-3.83 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.32-3.29 (2H, m).

Mpt 244 .

【 0 0 8 9 】

実施例 5 0

1 - { 6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 2 - シアノ - 5 - メトキシピリミジン - 4
- イル } ピペリジン - 3 - カルボキサミド

MS: APCI (+ve)387/9 (M+1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 9.16 (1H, s), 7.68 (2H, d), 7.40-7.35 (3H, m), 6.89 (1H, s),
4.34-4.25 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.07-2.92 (2H, m), 2.35-2.40 (1H, m), 1.90-1.
.51 (4H, m).

【 0 0 9 0 】

実施例 5 1

4 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 6 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 5 - メ
トキシピリミジン - 2 - カルボニトリル、トリフルオロ酢酸塩

MS: APCI (+ve)359/61 (M+1).

¹H NMR: (DMSO-d₆) 9.20 (1H, s), 7.93 (3H, s), 7.67 (2H, d), 7.39 (2H, d), 4.
36-4.32 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.08-3.01 (2H, m), 2.00-1.97 (2H, m), 1.57-1.54 (2H, m).

【 0 0 9 1 】

実施例 5 2

5 - アミノ - 4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジ
ン - 2 - カルボニトリル

(i) N - (4 - クロロフェニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 5 - ニトロ - 2 - (プロ
ピルチオ)ピリミジン - 4 - アミン

モルホリン (1.31 ml) を、 4, 6 - ジクロロ - 5 - ニトロ - 2 - チオプロピルピリミ
ジン (4 g)、 N, N - ジイソプロピルアミン (7 ml) のジクロロメタン (50 ml) 溶液に 0
で滴下した。 1 時間後、 4 - クロロアニリン (1.9 g) を添加し、次いで混合物を室温
で 24 時間攪拌し、次いで 24 時間加熱還流した。混合物をジクロロメタンと 2 M 塩酸に
分配し、有機物を水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下蒸発した。収量 5 g。

MS: APCI (+ve)410/2 (M+1).

【 0 0 9 2 】

(ii) 4 - [(4 - クロロフェニル)アミノ] - 6 - モルホリン - 4 - イル - 5 - ニトロピリ
ミジン - 2 - カルボニトリル

ステップ (i) の生成物 (5 g) および 3 - クロロペルオキシ安息香酸 (12 g、Aldrich
最大 77%) のジクロロメタン (200 ml) 中の混合物を室温で 2 時間攪拌し、水性メタ
重亜硫酸ナトリウム溶液、水、水性炭酸水素ナトリウム溶液、水で洗浄し、乾燥させ (M

10

20

30

40

50

g SO₄)、減圧下蒸発した。固体をジメチルスルホキシド (30 ml) に溶解し、シアン化ナトリウム (2 g) を添加し、1 時間室温で撹拌した。水 (500 ml) を添加し、固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて残渣をエーテルでトリチュレートした。収量 1.7 g。

MS: APCI (+ve) 361/3 (M+1) .

【 0093 】

(iii) 5 - アミノ - 4 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 6 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 2 - カルボニトリル

ステップ (ii) の生成物 (1.7 g) および 10 % パラジウム炭素 (0.2 g) の酢酸エチル (300 ml) 溶液を、2 パールで 8 時間水素化し、セライトで濾過し、溶媒を減圧下蒸発した。収量 1.05 g。

MS: APCI (+ve) 329/331 (M+1) .

¹H NMR: (DMSO-*d*₆) 8.66 (1H, s), 7.62 (2H, d), 7.39 (2H, d), 5.53 (2H, s), 3.78-3.76 (4H, m), 3.08-3.06 (4H, m) .

Mpt 253-4 .

【 0094 】

実施例 53

5 - アミノ - 4 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 6 - (エチルアミノ) ピリミジン - 2 - カルボニトリル

実施例 53 は、実施例 52 の一般法に従い、適当なアミンを使用して製造した。

MS: APCI (+ve) 289/91 (M+1) .

¹H NMR: (DMSO-*d*₆) 8.19 (1H, s), 7.50 (2H, d), 7.31 (2H, d), 6.52 (1H, t), 5.20 (2H, s), 3.41-3.35 (2H, m), 1.18 (3H, t) .

Mpt 211-2 .

【 0095 】

カテプシン S 活性の測定。

QFRET Technology (Quenched Fluorescent Resonance Energy Transfer) を使用して、合成ペプチド Z - Val - Val - Arg - AMC のカテプシン - S 介在開裂の試験化合物による阻害を測定した。化合物を 5 種の濃度で、デュプリケートでスクリーニングし、p I C₅₀ 値を報告した。

【 0096 】

リン酸緩衝液中の合成基質である 20 μ M [最終] Z - Val - Val - Arg - AMC を 96 ウェル黒色 Optiplate に添加した。アッセイプレートに、化合物について、Spectra Max Gemini で自己蛍光を 355 n M 励起および 460 n M 放出で予め読んだ。リン酸緩衝液中の 250 p M [最終] r Human カテプシン S を添加し、2 時間室温で Spectra Max Gemini 上でインキュベートし、20 分毎に 355 n M 励起および 460 n M 放出を読んだ。

【 0097 】

活動基準鑄型 (5 P T B - 8) を自己蛍光補正データに使用し、対応するプレートコントロールを使用して各化合物濃度に関する阻害パーセンテージを計算した。このデータを使用して阻害曲線を構築し、4 パラメーターロジスティックモデルを使用した非直線回帰により p I C₅₀ を概算した。

10

20

30

40

【 国際調査報告 】

WO 2004/000819

PCT/SE2003/001078

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 03/01078

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: C07D 239/24, C07D 251/14, C07D 401/06, C07D 401/12, C07D 403/06, C07D 405/06, A61K 31/506, A61K 31/53, A61P11/00, 9/00, 19/10, 25/28, 29/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC7: C07D, A61K, A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 03020278 A1 (NOVARTIS AGET AL), 13 March 2003 (13.03.03)	1-10
A	WO 0232879 A1 (NAEJA PHARMACEUTICAL INC.), 25 April 2002 (25.04.02)	1-10
A	WO 9709315 A1 (SIGNAL PHARMACEUTICALS, INC.), 13 March 1997 (13.03.97)	1-10
A	WO 0055125 A2 (AXYS PHARMACEUTICALS, INC.), 21 Sept 2000 (21.09.00)	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
25 Sept 2003		29-09-2003
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Eva Johansson/EÖ Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE03/01078

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interns	application No.
PCT/SE03/01078	

Claim 10 relates to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy or diagnostic methods practiced on the human or animal body (PCT Rule 39.1(iv)). Nevertheless, a search has been executed for these (this) claim(s). The search has been based on the alleged effects of the compounds or compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 03/01078

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO	03020278	A1	13/03/03	GB	0121026 D	00/00/00
				GB	0121024 D	00/00/00
WO	0232879	A1	25/04/02	AU	5057001 A	29/04/02
				CA	2426271 A	25/04/02
				EP	1326848 A	16/07/03
WO	9709315	A1	13/03/97	AU	726058 B	26/10/00
				AU	726522 B	09/11/00
				AU	7013096 A	27/03/97
				AU	7163196 A	27/03/97
				CA	2230894 A	13/03/97
				CA	2230896 A	13/03/97
				EP	0850228 A	01/07/98
				JP	11512390 T	26/10/99
				JP	11512399 T	26/10/99
				US	5935966 A	10/08/99
				WO	9709325 A	13/03/97
				US	5811428 A	22/09/98

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 03/01078

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0055125 A2	21/09/00	AU 3746100 A	04/10/00
		AU 3748600 A	04/10/00
		BG 106003 A	28/06/02
		BG 106013 A	31/05/02
		BR 0009042 A	26/12/01
		BR 0009043 A	08/01/02
		CA 2368122 A	21/09/00
		CA 2368148 A	21/09/00
		CN 1362947 T	07/08/02
		CN 1364155 T	14/08/02
		CZ 20013217 A	17/04/02
		CZ 20013248 A	17/04/02
		EE 200100485 A	17/02/03
		EE 200100487 A	17/02/03
		EP 1161415 A	12/12/01
		EP 1178958 A	13/02/02
		HR 20010737 A	31/10/02
		HR 20010738 A	31/12/02
		HU 0200347 A	29/06/02
		HU 0200503 A	29/06/02
		IL 145429 D	00/00/00
		IL 145430 D	00/00/00
		JP 2002539191 T	19/11/02
		JP 2002539192 T	19/11/02
		NO 20014484 A	26/10/01
		NO 20014485 A	05/11/01
		PL 350453 A	16/12/02
		PL 350456 A	16/12/02
		SK 12882001 A	04/04/02
		SK 12892001 A	04/06/02
		TR 200103337 T	00/00/00
		TR 200103390 T	00/00/00
		TR 200201874 T	00/00/00
		US 6455502 B	24/09/02
		US 6476026 B	05/11/02
		US 6593327 B	15/07/03
		US 2002086996 A	04/07/02
		US 2003096796 A	22/05/03
		US 2003119788 A	26/06/03
		WO 0055126 A	21/09/00

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/00	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 37/00	
C 0 7 D 251/18	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/04	C 0 7 D 251/18	C S P E
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 401/14	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 403/04	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 403/12	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 405/04	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 487/08	C 0 7 D 405/04	
	C 0 7 D 487/08	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 アンドリュー・ベイリー
英国エルイー 1 1 ・ 5 アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アスト
ラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

(72)発明者 ギャリー・パイローデュー
英国エルイー 1 1 ・ 5 アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アスト
ラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

(72)発明者 アニル・ペイテル
英国エルイー 1 1 ・ 5 アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アスト
ラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

(72)発明者 スティーブン・トム
英国エルイー 1 1 ・ 5 アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アスト
ラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

F ターム(参考) 4C050 AA03 BB04 CC04 EE01 FF01 GG01 HH04
4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 CC29 CC34 CC43 CC82 DD02 DD03
DD10 DD12 DD29 DD43 EE01
4C086 AA01 AA03 BC42 BC50 BC64 BC73 CB03 GA02 GA07 GA08
GA09 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA16 ZA59 ZA96 ZB02
ZB11 ZB15 ZC20