

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4510442号
(P4510442)

(45) 発行日 平成22年7月21日(2010.7.21)

(24) 登録日 平成22年5月14日(2010.5.14)

(51) Int. Cl. F I
CO7D 213/85 (2006.01) CO7D 213/85
CO7D 239/48 (2006.01) CO7D 239/48
CO7D 239/50 (2006.01) CO7D 239/50
CO7D 401/12 (2006.01) CO7D 401/12
CO7D 403/12 (2006.01) CO7D 403/12

請求項の数 3 (全 91 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-508925 (P2003-508925)
(86) (22) 出願日 平成14年6月26日(2002.6.26)
(65) 公表番号 特表2004-535447 (P2004-535447A)
(43) 公表日 平成16年11月25日(2004.11.25)
(86) 国際出願番号 PCT/US2002/020341
(87) 国際公開番号 W02003/002544
(87) 国際公開日 平成15年1月9日(2003.1.9)
審査請求日 平成17年6月13日(2005.6.13)
(31) 優先権主張番号 60/301,020
(32) 優先日 平成13年6月26日(2001.6.26)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 391015708
ブリistol-マイヤーズ スクイブ カン
パニー
BRISTOL-MYERS SQUIB
B COMPANY
アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015
4 ニューヨーク パーク アベニュー
345
(73) 特許権者 500204625
リガンド・ファーマシューティカルズ・イ
ンコーポレイテッド
アメリカ合衆国92121カリフォルニア
州サン・ディエゴ、サイエンス・センター
・ドライブ 10275番

最終頁に続く

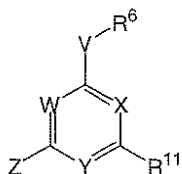
(54) 【発明の名称】 TNF- α 発現のN-ヘテロ環インヒビター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、および溶媒和物を含む、式(I)：

【化1】



(I)

[式中、

W、YおよびXのうちの1つは、=N-であり；そして

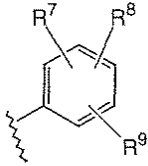
W、YおよびXの残りの2つは、=C-CNまたは=C-Fであり；

Vは、-NH-であり；

Zは、-N(R¹)(R²)であり；

R¹およびR²は同じかまたは異なり、そしてこれらは水素または炭素数が1~8個のアルキルから選ばれ；

R⁶ は、
【化 2】



であり；

R⁷ は、水素、メチル、メトキシ、Cl、Br または F であり；

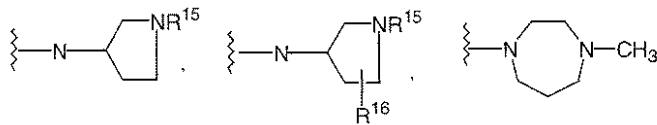
R⁸ は、水素であり；

R⁹ は、-C(O)R¹⁰ または無置換もしくは置換のトリアゾールであり；

R¹⁰ は、-NH₂、または無置換もしくは置換の -NH-CH₃、-NH-C₂H₅、
、-NH-OCH₃ もしくは -NH-OC₂H₅ であり；

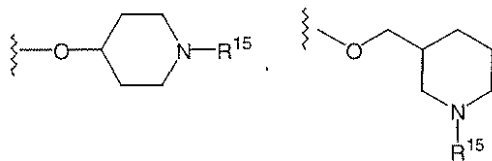
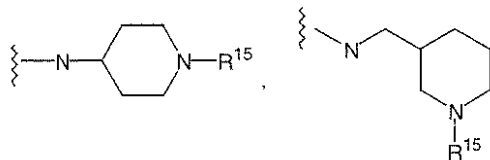
R¹¹ は、水素、ハロゲン、-O-(置換アルキル)、-NH-(置換アルキル) または式
：

【化 3】



10

20



30

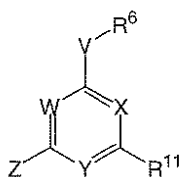
であり；そして、

R¹⁵ および R¹⁶ は独立して、水素またはメチルから選ばれる、
化合物。

【請求項 2】

その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩
、および溶媒和物を含む、式 (I)：

【化 4】



40

(I)

[式中、

W、Y および X のうちの 2 つは、=N- であり；

その残りの W、Y または X は、=C-CN、=C-F、=C-NO₂、=C-Br、=

50

C - NH₂、= C - NHC(O)CH₃ または = C - Cl から選ばれ；そして、

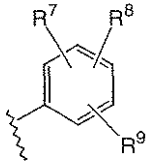
V は、- NH - であり；

Z は、- N(R¹)(R²) であり；

R¹ および R² は同じかまたは異なり、そしてこれらは水素または炭素数が 1 ~ 8 個のアルキルから選ばれ；

R⁶ は、

【化 5】



10

であり；

R⁷ は、水素、メチル、メトキシ、Cl、Br または F であり；

R⁸ は、水素であり；

R⁹ は、- C(O)R¹⁰ または無置換または置換のトリアゾールであり；

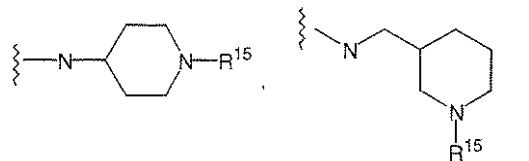
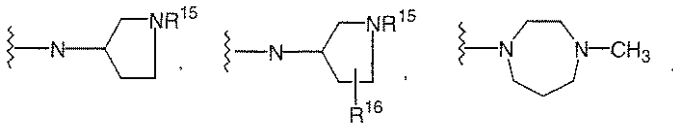
R¹⁰ は、- NH₂、または無置換もしくは置換の - NH - CH₃、- NH - C₂H₅、
、- NH - OCH₃ もしくは - NH - OC₂H₅ であり；

R¹¹ は、水素、ハロゲン、- O - (置換アルキル)、- NH - (置換アルキル) または式

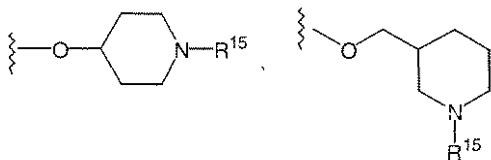
20

:

【化 6】



30



であり；そして、

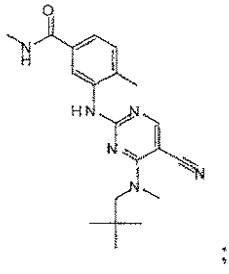
R¹⁵ および R¹⁶ は独立して、水素またはメチルから選ばれる、
化合物。

40

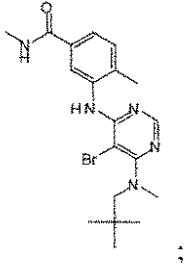
【請求項 3】

その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、
および溶媒和物を含む、式：

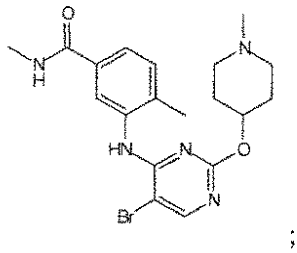
【化7】



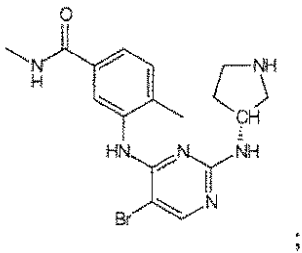
10



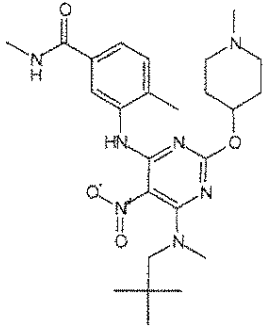
20



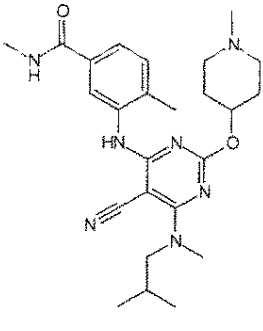
30



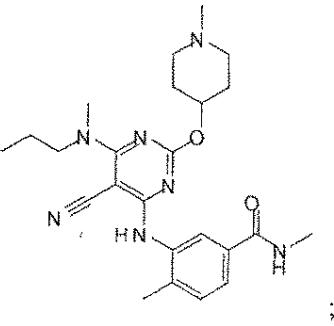
【化 8】



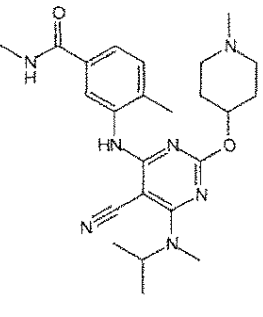
10



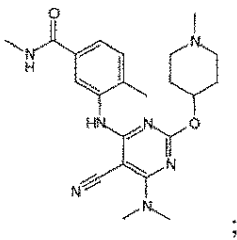
20



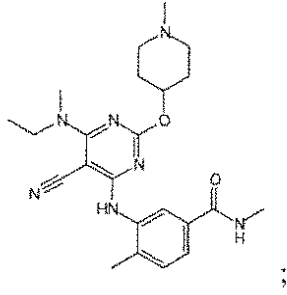
30



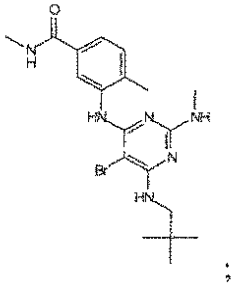
40



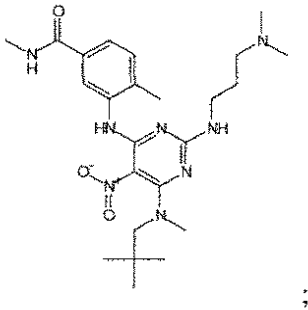
【化 9】



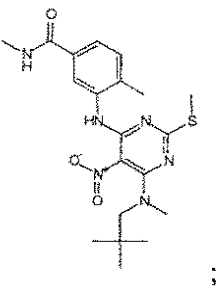
10



20

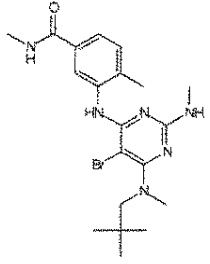


30

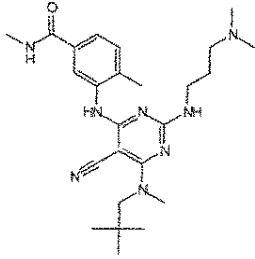


40

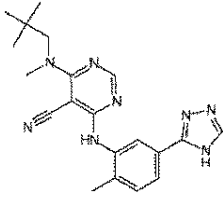
【化 10】



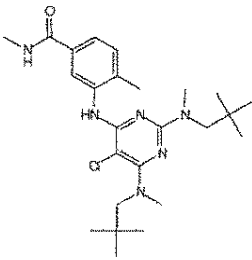
;



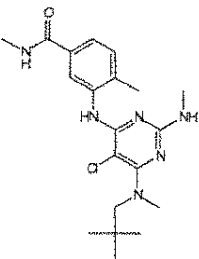
;



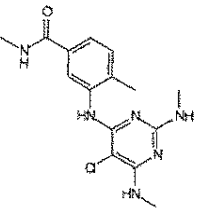
;



;



;



;

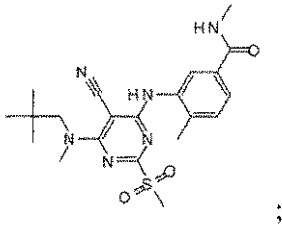
10

20

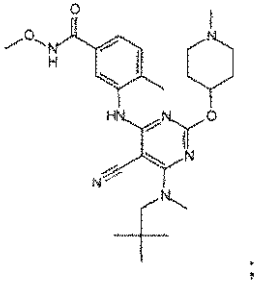
30

40

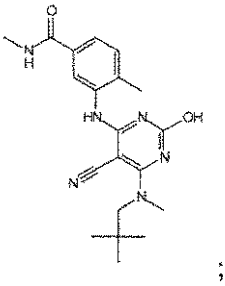
【化 1 1】



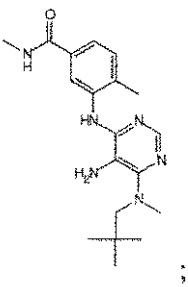
10



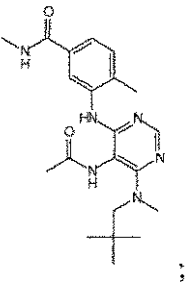
20



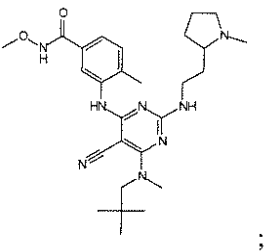
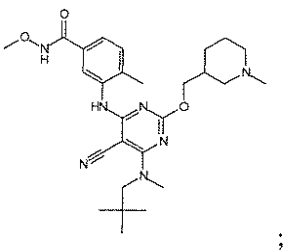
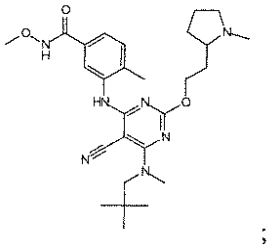
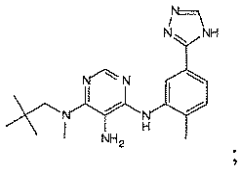
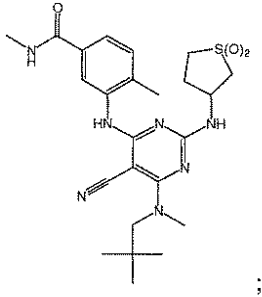
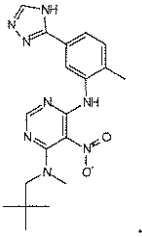
30



40



【化 1 2】



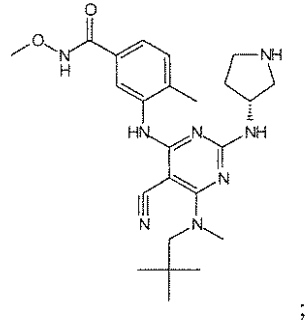
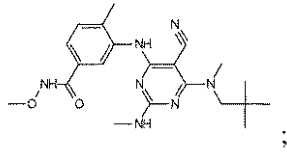
10

20

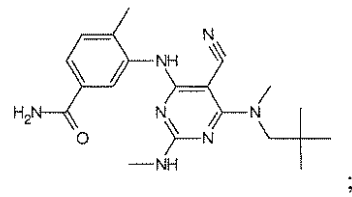
30

40

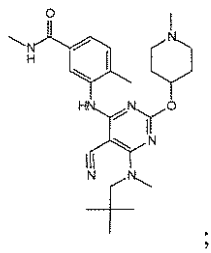
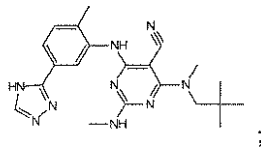
【化 1 3】



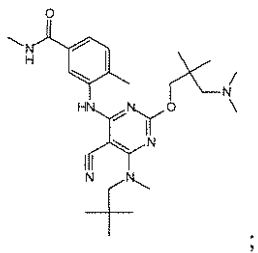
10



20

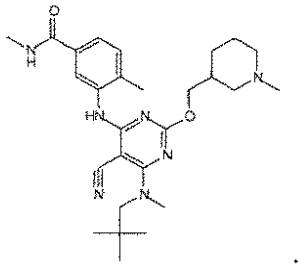


30

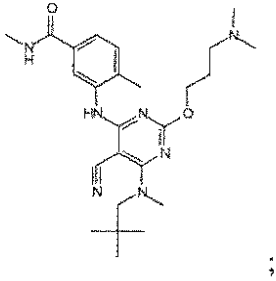


40

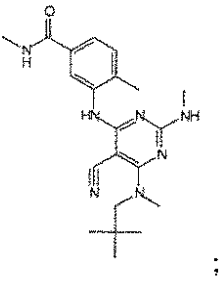
【化 1 4】



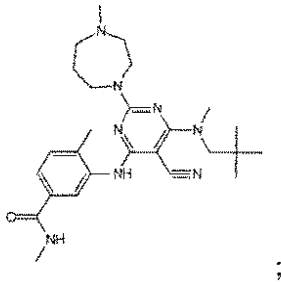
10



20

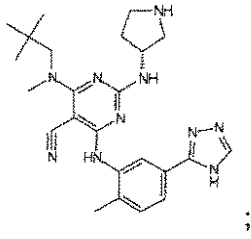


30

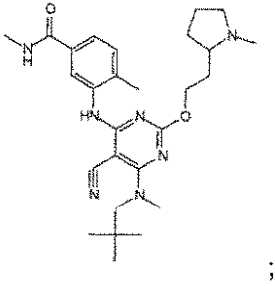


40

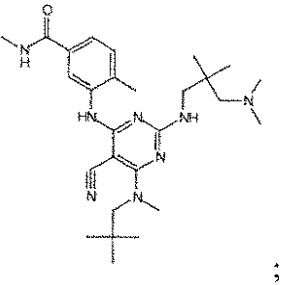
【化 1 5】



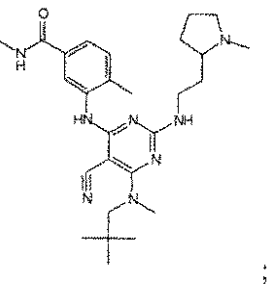
10



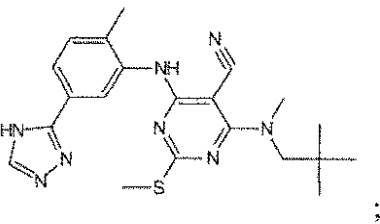
20



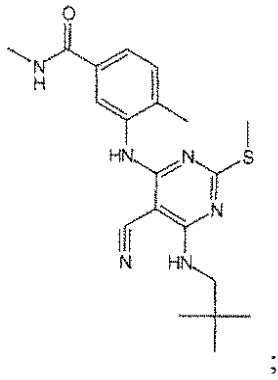
30



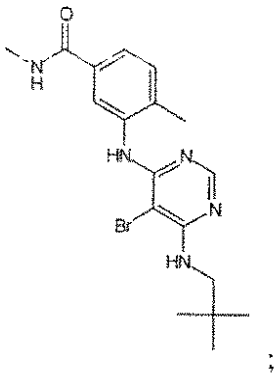
40



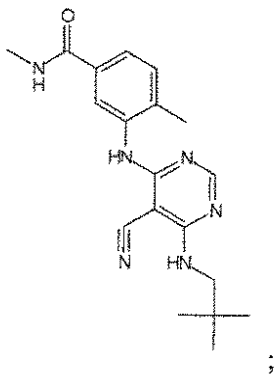
【化 1 6】



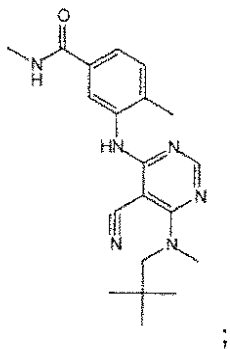
10



20

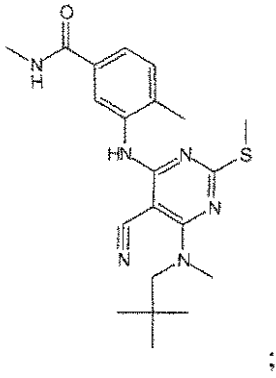


30

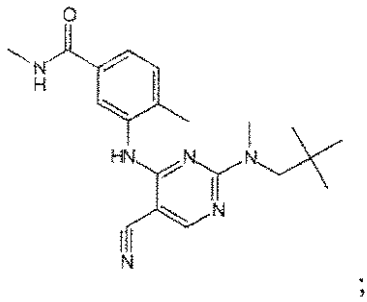


40

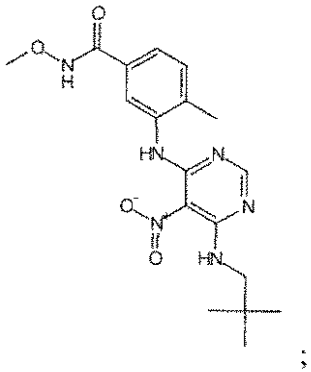
【化 17】



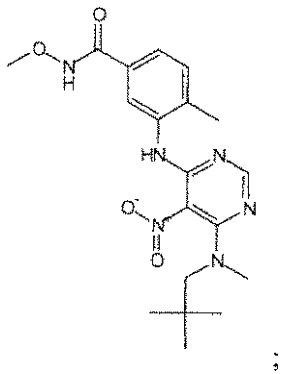
10



20

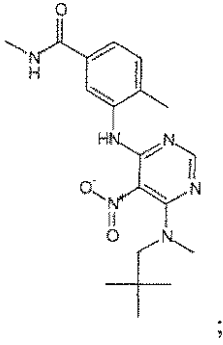


30

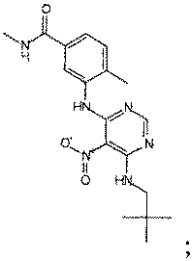


40

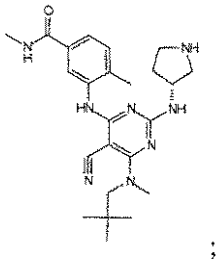
【化 1 8】



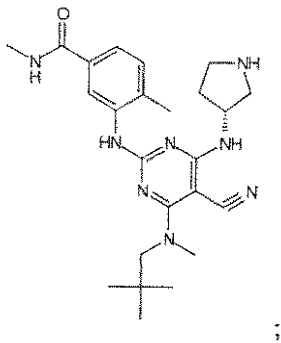
10



20

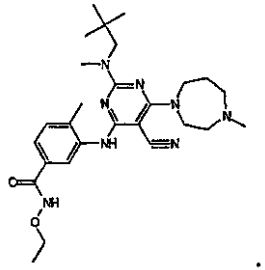


30

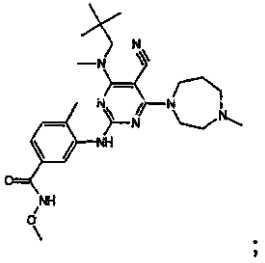


40

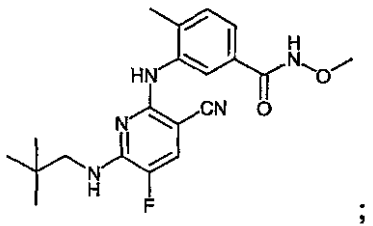
【化 1 9】



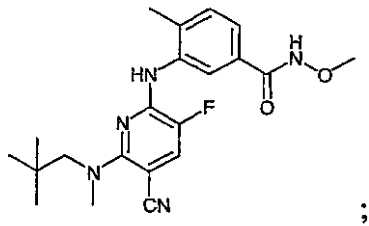
10



20

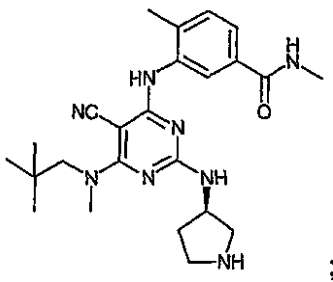


30

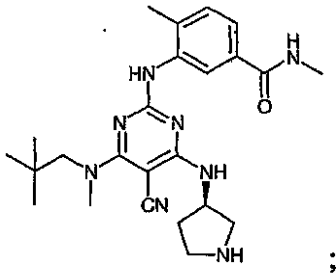


40

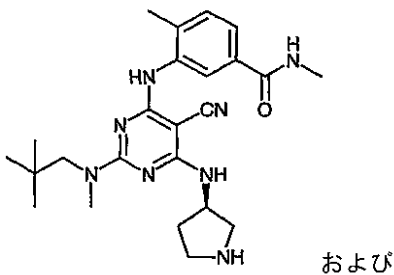
【化20】



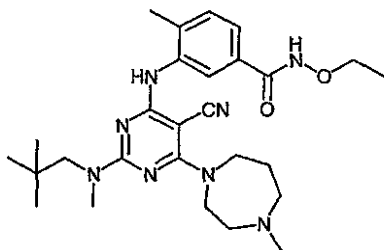
10



20



30



から選ばれる該化合物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

(関連技術)

40

本出願は、米国特許仮出願第60/301,0120号(2001年6月26日に出願)からの優先権を主張し、このものは本明細書の一部を構成する。

【0002】

(技術分野)

本発明は、p38キナーゼの抑制によって、サイトカイン産生、特にTNF-アルファ(TNF-)の発現を遮断する際に有効であるN-ヘテロ環化合物に関する。本発明の化合物は、炎症性疾患(例えば、慢性関節リウマチ)の処置に有用である。

【0003】

(背景技術)

サイトカイン(例えば、IL-1およびTNF-)の過剰産生は、広範囲の炎症性疾

50

患（これは、慢性関節リウマチ（RA）、乾癬、多発性硬化症、炎症性腸疾患、内毒素ショック、骨粗しょう症、アルツハイマー疾患、およびうつ血性心不全などを含む）に關与する [ヘンリー(Henry)らによる*Drugs Fut.*, 24: 1345-1354 (1999); サリツロ(Salituro)らによる, *Curr. Med. Chem.*, 6: 807-823 (1999)]。サイトカインのタンパク質拮抗薬（例えば、TNF- α に対するモノクローナル抗体(Enbrel) [ランキン(Rankin)らによる*Br. J. Rheumatol.*, 34: 334-342 (1995)]、可溶性TNF- α 受容体-Fc融合タンパク質(Etanercept) [モーランド(Moreland)らによる*Ann. Intern. Med.*, 130: 478-486 (1999)] および/またはIL-1受容体拮抗薬 [ブレスニハン(Bresnihan)らによる*Arthritis Rheum.*, 41: 2196-2204 (1998)] が慢性的炎症性疾患の有効な処置を与え得るとい、説得力のある証拠が存在する。炎症性疾患の現行の処置のいずれもが症状の完全な軽減を与えず、且つ最も最新の処置は様々な弱点（例えば、副作用）に關係するので、炎症性疾患を処置するための改善された方法が所望され得る。

10

【0004】

TNF- α は、合成が外部の刺激（例えば、マイトジェン、感染性生物または外傷）への応答の際に多数の細胞タイプにおいて生じる、タンパク質である。細胞表面から核へのシグナル伝達は、シグナル伝達カスケードにおけるタンパク質下流のホスホリル化を触媒するキナーゼを含むいくつかの細胞内メディエータによって進行する。TNF- α サイトカインの産生についての重要なメディエータは、マイトジェン活性化タンパク質(MAP)キナーゼ、特にp38キナーゼである。

【0005】

p38キナーゼは、様々なストレス刺激（このものは、例えば炎症誘発性サイトカイン、内毒素、紫外線および浸透圧ショックを含む）への応答の際に活性化される。p38の活性化は、p38イソ型の特徴であるThr-Gly-Tyrモチーフ内のトレオニンおよびチロシン上の上流MAPキナーゼキナーゼ(MKK3およびMKK6)による二重ホスホリル化を必要とする。

20

【0006】

p38の4つのイソ型が記載されている。該 および 型は炎症性細胞において発現し、そしてこのものはTNF- α 産生の重要なメディエータであると考えられる。細胞内での酵素p38 および の抑制は、TNF- α の発現レベルを低下させ、そしてそれらインヒビターは、炎症性疾患の動物モデルにおいて有効である。

30

【0007】

ヒトp38 の分子クローニングにより、2つのイソ型が同定されており、このものは単一遺伝子のスプライスパリアント産物である。引き続いて、3つの別の遺伝子産物、p38 α 、p38 β およびp38 γ が同定されている。p38キナーゼは、転写因子、ATF-2、MAX、CHOPおよびC/ERPBをホスホリル化し、また活性化し、このことは遺伝子制御におけるp38キナーゼの役割を示唆する。加えて、p38キナーゼは、他のタンパク質キナーゼ（例えば、MAPK活性化タンパク質キナーゼ-2/3(MAPKAP-K2/3)、またはMK2/3) およびMAPキナーゼ-相互作用性のキナーゼ1/2(MNK1/2)をホスホリル化する。最近、MK2の活性化がLPS誘発性のTNF- α 発現にとって必須であることが分かった [コトリアロブ(Kotlyaro)らによる*Nature Cell Biol.*, 1: 94-97 (1999)]。MK2を欠乏させたマウスは、TNF- α 産生の90%の低下を示し、そしてLPSによって誘発されるショックに対して耐性である。TNF- α 量の低下は、TNF- α mRNAの産生の低下よりもむしろ、TNF- α タンパク質の産生の低下によるものであり、このことは、MK2が転写後のレベルにおいてTNF- α の生合成を制御することを示唆する。

40

【0008】

豊富な証拠が、p38経路がIL-1およびTNF- α によって媒介される炎症性プロセスにおいて重要な役割を果たしていることを示している。

【0009】

p38の小分子インヒビターは、TNF- α またはIL-1のタンパク質インヒビター

50

を超えるいくつかの利点を有すると期待されている。p38インヒビターは、TNF-
およびIL-1の産生を遮断するだけでなく、それらの二次的な生物学的効果の多数を直
接的に妨害をもする。加えて、小分子インヒビターは、患者における免疫反応を誘発しな
いようであり、そしてこのものは経口投与後に活性であると考えられる。

【0010】

本発明は、p38 および の強力かつ選択的なインヒビターであり、例えばヒト細
胞におけるTNF- 発現の強力なインヒビターでもある、新規な化合物を提供する。本
発明の化合物は、p38-およびTNF- の発現媒介性の炎症性疾患および他の疾患（
これは、例えば骨吸収、移植片対宿主反応、アテローム硬化症、関節炎、骨関節炎、慢性
関節リウマチ、痛風、乾癬、局所的炎症性疾患状態、成人呼吸窮迫症候群、喘息、慢性肺
炎症性疾患、心臓再かん流損傷、腎臓再かん流損傷、血栓、糸球体腎炎、クローン病、潰
瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、多発性硬化症、内毒素ショック、骨粗しょう症、アルツハイ
マー疾患、うっ血性心不全またはカヘキシーを含むが、これらに限定されない）の処置に
おいて有用である。

10

【0011】

（発明の概要）

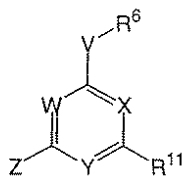
本発明の化合物は、不適当なp38活性、特にイソ型 および 、言い換えればサイト
カイン産生、特に細胞性TNF-アルファ（TNF- ）発現のインヒビターとして有効
である。従って、本発明の化合物は、それら活性に関係する様々な病因（例えば、炎症、
喘息、関節炎、アテローム硬化症、多発性硬化症、乾癬、自己免疫疾患、アルツハイマー
疾患およびうっ血性心不全など）の阻害、予防および抑制に有用である。

20

【0012】

1態様において、本発明の原理は、その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、
互変異性体、医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物を含む、式（I）：

【化1】



30

(I)

[式中、

W、YおよびXのうちの1つまたは2つは、=N-であり、

W、YおよびXのうちの1つは、=C-CN、=C-F、=C-NO₂、=C-Br、
=C-NH₂、=C-NHC(O)CH₃または=C-Clから選ばれ、そして

その残りのW、YおよびXは、=CH-であり；

Vは、-NR⁵-であり；

Zは、ハロゲンまたは-N(R¹)(R²)であり；

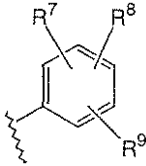
R¹およびR²は同じかまたは異なり、そしてこれらは水素、アルキル、置換アルキル
、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロサイクリルま
たは置換ヘテロサイクリルから選ばれ；

R⁵は、水素またはアルキルであり；

R⁶は、

40

【化2】



であり；

R^7 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシまたはハロゲンであり；

R^8 は、水素、アルキル、アルキルオキシまたはシアノであり；

R^9 は、 $-C(O)R^{10}$ または無置換もしくは置換のヘテロサイクリルであり；

R^{10} は、 $-N(R^{31})(R^{32})$ であり；

R^{31} および R^{32} は同じかまたは異なり、これらは水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロサイクリルまたは置換ヘテロサイクリルから選ばれ；

R^{11} は、水素、ハロゲン、 $-O-R^{35}$ 、あるいは $-N(R^{12})(R^{13})$ であって、

R^{12} は、水素、アルキルもしくは置換アルキルであり、

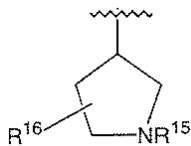
R^{13} は、 $-(CH_2)_m R^{14}$ であるか；または、

$-N(R^{12})(R^{13})$ は一緒になってヘテロサイクリルもしくは置換ヘテロサイクリルを形成し得て；

m は、0、1、2または3であり；

R^{14} は、水素、アルキル、置換アルキル、 $-C(O)N(R^{31})(R^{32})$ 、 $-N(R^{33})C(O)R^{34}$ 、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロサイクリル、置換ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、置換ヘテロサイクリル、または、

【化3】



(式中、

R^{15} は、水素、アルキルまたは置換アルキルであり；

R^{16} は、水素またはアルキルである)

であり；

R^{33} は、水素、アルキルまたは置換アルキルであり；

R^{34} は、アルキル、置換アルキル、アリールまたは置換アリールであり；あるいは、

R^{35} は、水素または $-(低級アルキル)-R^{36}$ であり；

R^{36} は、 $N(R^{37})(R^{38})$ であり；

R^{37} は、水素、アルキルもしくは置換アルキルであって；

R^{38} は、 $-(置換アルキル)-R^{14}$ であるか；または、

$N(R^{37})(R^{38})$ は一緒になってヘテロサイクリルもしくは置換ヘテロサイクリルを形成し得る]

によって示される化合物を提供する。

【0013】

本発明の好ましい化合物は、その医薬的に許容し得る塩を含む式(I)の化合物であって、ここで、

W、YおよびXのうちの1つまたは2つは、 $=N-$ であり；

W、YおよびXのうちの1つは、 $=C-CN$ 、 $=C-F$ 、 $=C-NO_2$ 、 $=C-Br$ 、 $=C-NH_2$ 、 $=C-NHC(O)CH_3$ または $=C-Cl$ から選ばれ；そして、

10

20

30

40

50

その残りのW、YおよびXは、 $=CH-$ であり；

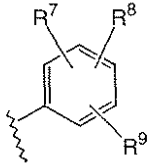
Vは、 $-NH-$ であり；

Zは、 $-N(R^1)(R^2)$ であり；

R^1 および R^2 は同じかまたは異なり、そしてこれらは水素、アルキルまたは置換アルキルから選ばれ、ここで該アルキルは炭素数が1～8個であり；

R^6 は、

【化4】



10

であり；

R^7 は、水素、炭素数が1～4のアルキル、炭素数が1～4個のアルコキシまたはハロゲンであり；

R^8 は、水素であり；

R^9 は、 $-C(O)R^{10}$ または無置換もしくは置換のヘテロサイクリルであり；

R^{10} は、 $-NH_2$ 、または無置換もしくは置換の $-NH-$ アルキル、 $-NH-$ アルコキシ、 $-NH-$ ヘテロサイクリル、 $-NH-$ フェニルもしくは $-NH-CH_2-$ フェニルであって、ここで該アルキルおよび該アルコキシは炭素数が1～6個であり；

20

R^{11} は、水素、ハロゲン、 $-O-R^{35}$ 、あるいは $-N(R^{12})(R^{13})$ であり；

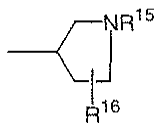
該 $N(R^{12})(R^{13})$ は一緒になって、1、2または3個の更なる窒素原子を含有する炭素数が5～7個の単環のヘテロサイクリルまたは置換ヘテロサイクリルを形成し得て；

ここで、

R^{12} は水素であり；

R^{13} は炭素数が1～4個のアルキルまたは式；

【化5】



30

(式中、

R^{15} および R^{16} は独立して、水素またはメチルから選ばれる)

であり；あるいは、

R^{35} は、水素または $-(低級アルキル)-R^{36}$ であり；

R^{36} は、 $N(R^{37})(R^{38})$ であり；

R^{37} は、水素、アルキルもしくは置換アルキルであって；

R^{38} は $-(置換アルキル)-R^{14}$ であるか；または、

$N(R^{37})(R^{38})$ は一緒になってヘテロサイクリルもしくは置換ヘテロサイクリルを形成し得る。

40

【0014】

本発明の原理はまた、哺乳動物におけるTNF-発現を抑制する方法をも提供し、該方法は該哺乳動物に式(I)によって示される化合物またはそのプロドラッグもしくは塩の有効な量を投与することを含む。本明細書において使用する「TNF-発現を抑制する」とは、不適当なTNF-発現に関係する疾患(これは例えば、炎症、喘息、関節炎、アテローム硬化症、多発性硬化症、乾癬、自己免疫疾患、アルツハイマー疾患およびうつ血性心不全などを含むが、これらに限定されない)を、阻害し、抑制しおよび予防することを含むことを意図する。

【0015】

50

本発明の原理は更に、哺乳動物における p 3 8 キナーゼおよび TNF - の媒介性疾患の処置方法を提供し、それらの処置の必要な哺乳動物に、式 (I) によって示される化合物またはそのプロドラッグもしくは塩の有効な量を投与することを含む。本明細書に使用する「 p 3 8 キナーゼ媒介性疾患」とは、不適当な p 3 8 キナーゼ活性に関係する疾患を意味し；「 TNF - 媒介性疾患」とは、不適当な TNF - 発現に関係する疾患を意味する。それらの疾患としては例えば、炎症、喘息、関節炎、アテローム硬化症、多発性硬化症、乾癬、自己免疫疾患、アルツハイマー疾患およびうつ血性心不全などを含むが、これらに限定されない。

【 0 0 1 6 】

従って、本発明の化合物、並びにそのプロドラッグまたは塩は、哺乳動物における疾患状態の予防学的な処置または治療学的な処置のための医薬的な組成物または薬物の製造において使用することができる。本発明の化合物は、単独療法として、または例えば、他の抗炎症性薬物（例えば、ステロイド性または NSAID（非ステロイド性の抗炎症性薬物））および/または免疫抑制薬と組み合わせて、投与することができる。それらの組み合わせ療法は、1 回投与形態としてまたは同時にもしくは連続的に投与する複数回投与形態として、様々な医薬の投与を含むことができる。

【 0 0 1 7 】

いずれかの適当な投与経路を、本発明の化合物の有効な量を患者に与えるために使用することができる。適当な投与経路としては例えば、経口、直腸、鼻腔、頬側、非経口（例えば、静脈内、くも膜下腔内、皮下、筋肉内、胸骨内、肝臓内、病巣内、頭蓋内、関節内、および滑膜内）、経皮（例えば、パッチ）などを含むことができる。それらの投与の容易さのために、経口投与形態（例えば、錠剤、トローチ剤、分散剤、懸濁剤、液剤、カプセル剤、軟ゼラチンカプセル剤など）が好ましいことがあり得る。制御性もしくは持続性の放出の手法および運搬装置によって投与することもできる。それらの投与形態（剤形）の製造法は、当該分野でよく知られる。

【 0 0 1 8 】

本発明の化合物を含有する医薬組成物は、賦形剤、医薬的に許容し得る担体、加えて他の治療学的な活性成分を含み得る。賦形剤（例えば、デンプン、糖類、微結晶性セルロース、希釈剤、滑沢剤、結合剤、着色剤、芳香剤、造粒剤、崩壊剤など）は、投与経路によって適当であり得る。それらの投与の容易さのために、錠剤およびカプセル剤は、最も有利な経口投与単位形態である。所望するならば、錠剤は標準的な水性または非水性の方法によってコーティングすることができる。

【 0 0 1 9 】

本発明の化合物は、無機または有機の塩基由来の医薬的に許容し得る塩、およびそれらの水和物の形態で使用することができる。それらの塩基の塩は、例えばアンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩およびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩およびマグネシウム塩）、有機塩基との塩（例えば、ジシクロヘキシルアミン塩、N - メチル - D - グルカミン塩）、およびアミノ酸（例えば、アルギニン、リシン）との塩などを含む。

【 0 0 2 0 】

（発明の詳細な記載）

[1] 従って、第 1 の態様において、本発明は、その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物を含む、式 (I) の新規な化合物を提供し、ここで、該化合物は式：

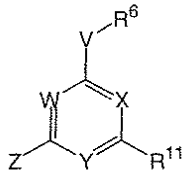
10

20

30

40

【化6】



(I)

[式中、

10

W、YおよびXのうちの1つまたは2つは、=N-であり、

W、YおよびXのうちの1つは、=C-CN、=C-F、=C-NO₂、=C-Br、
=C-NH₂、=C-NHC(O)CH₃または=C-Clから選ばれ、そして

その残りのW、YおよびXは、=CH-であり；

Vは、-NR⁵-であり；

Zは、ハロゲンまたは-N(R¹)(R²)であり；

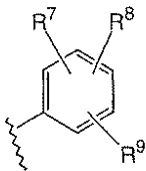
R¹およびR²は同じかまたは異なり、そしてこれらは水素、アルキル、置換アルキル、
アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロサイクリルま
たは置換ヘテロサイクリルから選ばれ；

R⁵は、水素またはアルキルであり；

20

R⁶は、

【化7】



であり；

R⁷は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシまたはハロゲンであり；

30

R⁸は、水素、アルキル、アルキルオキシまたはシアノであり；

R⁹は、-C(O)R¹⁰または無置換もしくは置換のヘテロサイクリルであり；

R¹⁰は、-N(R³¹)(R³²)であり；

R³¹およびR³²は同じかまたは異なり、これらは水素、アルキル、置換アルキル、
アルコキシ、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロサ
イクリルまたは置換ヘテロサイクリルから選ばれ；

R¹¹は、水素、ハロゲン、-O-R³⁵、あるいは-N(R¹²)(R¹³)であって、

R¹²は、水素、アルキルもしくは置換アルキルであり、

R¹³は、-(CH₂)_mR¹⁴であるか；または、

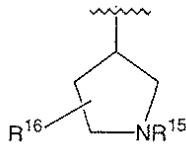
-N(R¹²)(R¹³)は一緒になってヘテロサイクリルもしくは置換ヘテロサイクリル
を形成し得て；

40

mは、0、1、2または3であり；

R¹⁴は、水素、アルキル、置換アルキル、-C(O)N(R³¹)(R³²)、-N(R<sup>3
3</sup>)C(O)R³⁴、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘ
テロサイクリル、置換ヘテロサイクリル、ヘテロアリール、置換ヘテロサイクリル、また
は、

【化 8】



(式中、

R^{15} は、水素、アルキルまたは置換アルキルであり；

R^{16} は、水素またはアルキルである)

であり；

R^{33} は、水素、アルキルまたは置換アルキルであり；

R^{34} は、アルキル、置換アルキル、アリアルまたは置換アリアルであり；あるいは、

R^{35} は、水素または - (低級アルキル) - R^{36} であり；

R^{36} は、 $N(R^{37})(R^{38})$ であり；

R^{37} は、水素、アルキルもしくは置換アルキルであって；

R^{38} は、 - (置換アルキル) - R^{14} であるか；または、

$N(R^{37})(R^{38})$ は一緒になってヘテロサイクリルもしくは置換ヘテロサイクリルを形成し得る]

を含む。

【0021】

[2] 好ましい態様において、本発明は、その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物を含む、式(I)の化合物を提供し、ここで、

W、YおよびXのうちの1つまたは2つは、=N-であり；

W、YおよびXのうちの1つは、=C-CN、=C-F、=C-NO₂、=C-Br、=C-NH₂、=C-NHC(O)CH₃または=C-Clから選ばれ；そして、その残りのW、YおよびXは、=CH-であり；

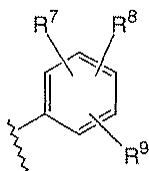
Vは、-NH-であり；

Zは、-N(R¹)(R²)であり；

R¹およびR²は同じかまたは異なり、そしてこれらは水素、アルキルまたは置換アルキルから選ばれ、ここで該アルキルは炭素数が1~8個であり；

R⁶は、

【化 9】



であり；

R⁷ は、水素、炭素数が1~4のアルキル、炭素数が1~4個のアルコキシまたはハロゲンであり；

R⁸ は、水素であり；

R⁹ は、-C(O)R¹⁰ または無置換もしくは置換のヘテロサイクリルであり；

R¹⁰ は、-NH₂、または無置換もしくは置換の-NH-アルキル、-NH-アルコキシ、-NH-ヘテロサイクリル、-NH-フェニルもしくは-NH-CH₂-フェニルであって、ここで該アルキルおよび該アルコキシは炭素数が1~6個であり；

R¹¹ は、水素、ハロゲン、-O-R³⁵、あるいは-N(R¹²)(R¹³)であり；

該N(R¹²)(R¹³)は一緒になって、1、2または3個の更なる窒素原子を含有する炭素数が5~7個の単環のヘテロサイクリルまたは置換ヘテロサイクリルを形成し得て；

10

20

30

40

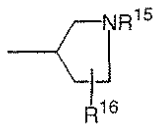
50

ここで、

$R^{1,2}$ は水素であり；

$R^{1,3}$ は炭素数が 1 ~ 4 個のアルキルまたは式：

【化 1 0】



(式中、

$R^{1,5}$ および $R^{1,6}$ は独立して、水素またはメチルから選ばれる)

であり；あるいは、

$R^{3,5}$ は、水素または - (低級アルキル) - $R^{3,6}$ であり；

$R^{3,6}$ は、 $N(R^{3,7})(R^{3,8})$ であり；

$R^{3,7}$ は、水素、アルキルもしくは置換アルキルであって；

$R^{3,8}$ は - (置換アルキル) - $R^{1,4}$ であるか；または、

$N(R^{3,7})(R^{3,8})$ は一緒になってヘテロサイクリルもしくは置換ヘテロサイクリルを形成し得る。

【0022】

[3] より好ましい態様において、本発明は、その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物を含む、式 (I) の化合物を提供し、ここで、

W、Y および X のうちの 1 つまたは 2 つは、= N - であり；

W、Y および X のうちの 1 つは、= C - CN、= C - F、= C - NO₂、= C - Br、= C - NH₂、= C - NHC(O)CH₃ または = C - Cl から選ばれ；

その残りの W、Y および X は、= CH であり；

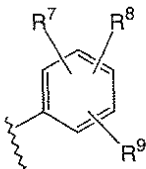
V は、- NH - であり；

Z は、- N(R¹)(R²) であり；

R^1 および R^2 は同じかまたは異なり、そしてこれらは水素または炭素数が 1 ~ 8 個のアルキルから選ばれ；

R^6 は、

【化 1 1】



であり；

R^7 は、水素、メチル、メトキシ、Cl、Br または F であり；

R^8 は、水素であり；

R^9 は、- C(O)R^{1,0} または無置換もしくは置換のヘテロサイクリルであり；

$R^{1,0}$ は、- NH₂、または無置換もしくは置換の - NH - アルキル、- NH - アルコキシ、- NH - フェニルもしくは - NH - CH₂ - フェニルであり、ここで、該アルキルまたはアルコキシは、炭素数が 1 ~ 6 個であり；

$R^{1,1}$ は、水素、ハロゲン、- O - R^{3,5} または - N(R^{1,2})(R^{1,3}) であり；ここで、

該 $N(R^{1,2})(R^{1,3})$ は一緒になって、1、2 または 3 個の更なる窒素原子を含有する炭素数が 5 ~ 7 個の単環のヘテロサイクリルまたは置換ヘテロサイクリルを形成する。

【0023】

10

20

30

40

50

[4] 別の好ましい態様において、本発明は、その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物を含む、式 (I) の化合物を提供し、ここで、

W、YおよびXのうちの1つは、= N - であり；

W、YおよびXのうちの1つは、= C - CN、= C - F、= C - NO₂、= C - Br、= C - NH₂、= C - NHC(O)CH₃または= C - Clから選ばれ；そして、

その残りのW、YおよびXは、= CH - であり；

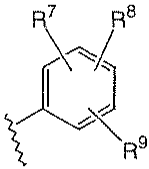
Vは、- NH - であり；

Zは、- N(R¹)(R²)であり；

R¹およびR²は同じかまたは異なり、そしてこれらは水素または炭素数が1～8個のアルキルから選ばれ；

R⁶は、

【化12】



であり；

R⁷は、水素、メチル、メトキシ、Cl、BrまたはFであり；

R⁸は、水素であり；

R⁹は、- C(O)R¹⁰または無置換もしくは置換のヘテロサイクリルであり；

R¹⁰は、- NH₂、または無置換もしくは置換の- NH - アルキル、- NH - アルコキシ、- NH - フェニルもしくは- NH - CH₂ - フェニルであって、ここで該アルキルおよび該アルコキシは炭素数が1～6個であり；

R¹¹は、水素、ハロゲン、- O - R³⁵、あるいは- N(R¹²)(R¹³)であり；ここで、

該N(R¹²)(R¹³)は一緒になって、1、2または3個の更なる窒素原子を含有する炭素数が5～7個の単環のヘテロサイクリルまたは置換ヘテロサイクリルを形成し；そして、

R¹⁵およびR¹⁶は独立して、水素またはメチルから選ばれる。

【0024】

[5] 別のより好ましい態様において、本発明は、その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物を含む、式 (I) の化合物を提供し、ここで、

R¹⁰は、- NH₂、または無置換もしくは置換の- NH - CH₃、- NH - C₂H₅、- NH - OCH₃もしくは- NH - OC₂H₅である。

【0025】

[6] 別のより好ましい態様において、本発明は、その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物を含む、式 (I) の化合物を提供し、ここで、

R⁹は、無置換または置換のトリアゾール、チアゾール、オキサジアゾールまたはイミダゾールである。

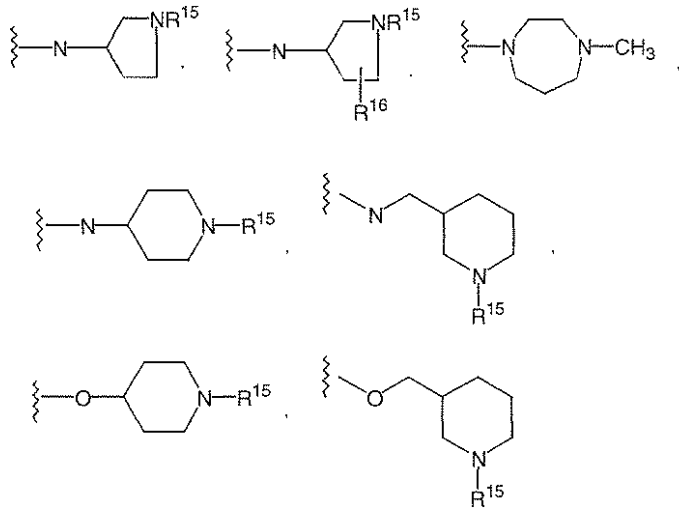
【0026】

[7] 別のより好ましい態様において、本発明は、その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物を含む、式 (I) の化合物を提供し、ここで、

R¹¹は、水素、ハロゲン、- O - (置換アルキル)、- NH - (置換アルキル)または式

:

【化 1 3】



10

である。

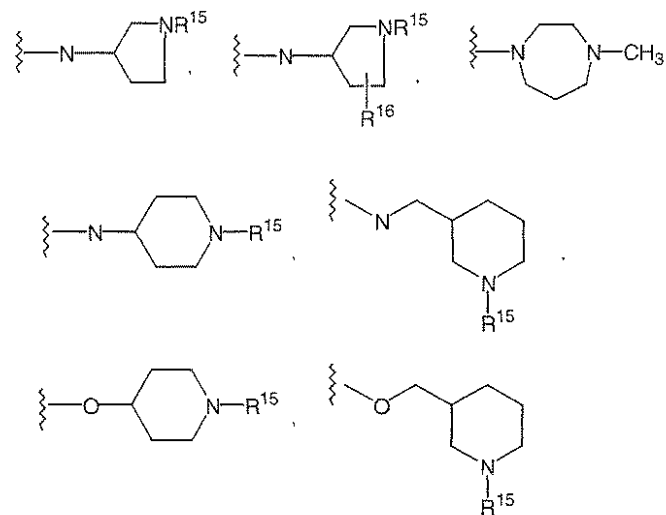
【 0 0 2 7】

[8] 別のより好ましい態様において、本発明は、その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物を含む、式 (I) の化合物を提供し、ここで、

20

R^{11} は、水素、ハロゲン、 $-O-$ (置換アルキル)、 $-NH-$ (置換アルキル) または式

【化 1 4】



30

である。

【 0 0 2 8】

[9] 別のより好ましい態様において、本発明は、その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物を含む、式 (I) の化合物を提供し、ここで、

40

W、Y および X のうちの 2 つは、 $=N-$ であり；

その残りの W、Y および X は、 $=C-CN$ 、 $=C-F$ 、 $=C-NO_2$ 、 $=C-Br$ 、 $=C-NH_2$ 、 $=C-NHC(O)CH_3$ または $=C-Cl$ から選ばれ；そして、

V は、 $-NH-$ であり；

Z は、 $-N(R^1)(R^2)$ であり；

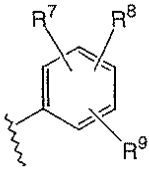
R^1 および R^2 は同じかまたは異なり、そしてこれらは水素および炭素数が 1 ~ 8 個の

50

アルキルから選ばれ；

R^6 は、

【化15】



であり；

R^7 は、水素、メチル、メトキシ、Cl、BrまたはFであり；

R^8 は、水素であり；

R^9 は、 $-C(O)R^{10}$ または無置換もしくは置換のヘテロサイクリルであり；

R^{10} は、 $-NH_2$ 、または無置換もしくは置換の $-NH-$ アルキル、 $-NH-$ アルコキシ、 $-NH-$ フェニル、もしくは $-NH-CH_2-$ フェニルであって、ここで該アルキルおよび該アルコキシは炭素数が1～6個であり；

R^{11} は、水素、ハロゲン、 $-O-R^{35}$ 、あるいは $-N(R^{12})(R^{13})$ であり；

該 $N(R^{12})(R^{13})$ は一緒になって、1、2または3個の更なる窒素原子を含有する炭素数が5～7個の単環のヘテロサイクリルまたは置換ヘテロサイクリルを形成し得て；

そして、

R^{15} および R^{16} は独立して、水素またはメチルから選ばれる。

【0029】

[10] 更に別のより好ましい態様において、本発明は、その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物を含む、式(I)の化合物を提供し、ここで、

R^{10} は、 $-NH_2$ 、または無置換もしくは置換の $-NH-CH_3$ 、 $-NH-C_2H_5$ 、 $-NH-OCH_3$ もしくは $-NH-OC_2H_5$ である。

【0030】

[11] 更に別のより好ましい態様において、本発明は、その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物を含む、式(I)の化合物を提供し、ここで、

R^9 は、無置換または置換のトリアゾール、チアゾール、オキサジアゾールまたはイミダゾールである。

【0031】

[12] 更に別のより好ましい態様において、本発明は、その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物を含む、式(I)の化合物を提供し、ここで、

R^{11} は、水素、ハロゲン、 $-O-$ (置換アルキル)、 $-NH-$ (置換アルキル)または式

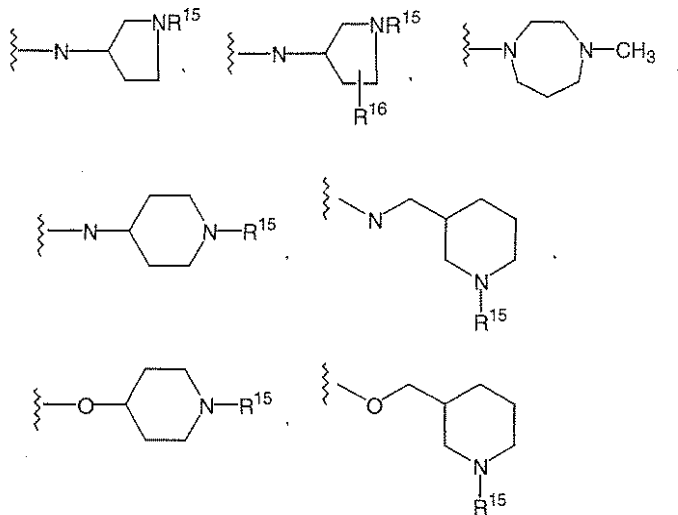
:

10

20

30

【化16】



10

である。

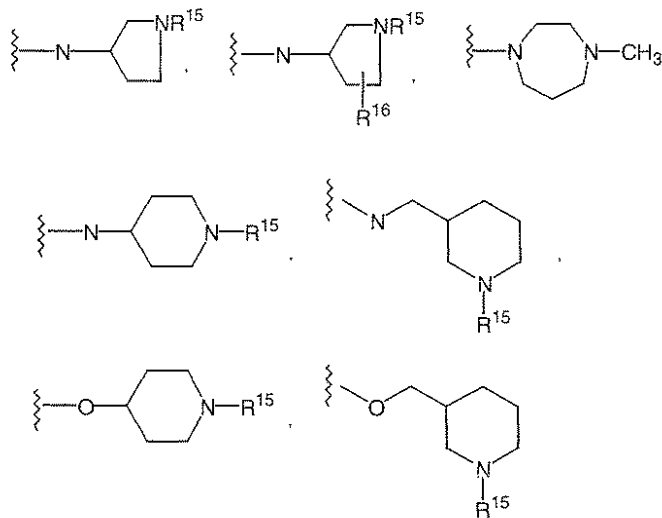
【0032】

[13] 更に別のより好ましい態様において、本発明は、その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物を含む、式(I)の化合物を提供し、ここで、

20

R¹¹ は、水素、ハロゲン、-O-(置換アルキル)、-NH-(置換アルキル)または式

【化17】



30

である。

40

【0033】

[14] 第2の好ましい態様において、本発明は、活性成分として本発明の化合物、またはそのプロドラッグもしくは塩、および医薬的に許容し得る担体を含有する、医薬組成物を提供する。

【0034】

[15] 好ましい態様において、本発明は、更に1つ以上の活性成分を含有する医薬組成物を提供する。

【0035】

[16] より好ましい態様において、本発明は、更なる活性成分が抗炎症性化合物または免疫抑制薬物である、医薬組成物を提供する。

50

【 0 0 3 6 】

[1 7] より好ましい態様において、本発明は、該更なる活性成分がステロイドまたは N S A I D から選ばれる、医薬組成物を提供する。

【 0 0 3 7 】

[1 8] 第 3 の態様において、本発明は、哺乳動物の T N F - 発現の抑制方法を提供し、該方法は該哺乳動物に有効な量の本発明の医薬組成物を投与することを含む。

【 0 0 3 8 】

[1 9] 好ましい態様において、本発明は、T N F - 媒介性疾患の処置方法を提供し、該方法は該処置が必要な哺乳動物に有効な量の本発明の医薬組成物を投与することを含む。

10

【 0 0 3 9 】

[2 0] より好ましい態様において、本発明は、T N F - 媒介性疾患の処置方法を提供し、該 T N F - 媒介性疾患は炎症性疾患である。

【 0 0 4 0 】

[2 1] より好ましい態様において、本発明は、T N F - 媒介性疾患の処置方法を提供し、該 T N F - 媒介性疾患は骨吸収、移植片対宿主反応、アテローム硬化症、関節炎、骨関節炎、慢性関節リウマチ、痛風、乾癬、局所的炎症性疾患状態、成人呼吸窮迫症候群、喘息、慢性肺炎症性疾患、心臓再かん流損傷、腎臓再かん流損傷、血栓、糸球体腎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、多発性硬化症、内毒素ショック、骨粗しょう症、アルツハイマー疾患、うっ血性心不全またはカヘキシーから選ばれる。

20

【 0 0 4 1 】

[2 2] より好ましい態様において、本発明は、本発明の組成物を 1 つ以上の抗炎症性薬物または免疫抑制薬物と一緒に 1 回投与形態または別個投与形態として投与する、T N F - 媒介性疾患の処置方法を提供する。

【 0 0 4 2 】

[2 3] 更により好ましい態様において、本発明は、哺乳動物における T N F - 発現に関係する疾患の処置方法を提供し、該方法は該処置に必要な哺乳動物に有効な量の本発明の医薬組成物を投与することを含む。

【 0 0 4 3 】

[2 4] 更により好ましい態様において、本発明は、T N F - 発現に関係する疾患が炎症性疾患である、哺乳動物における T N F - 発現に関係する疾患の処置方法を提供する。

30

【 0 0 4 4 】

[2 5] より好ましい態様において、本発明は、T N F - 発現に関係する疾患の処置方法を提供し、該 T N F - 発現に関係する疾患は、骨吸収、移植片対宿主反応、アテローム硬化症、関節炎、骨関節炎、慢性関節リウマチ、痛風、乾癬、局所的炎症性疾患状態、成人呼吸窮迫症候群、喘息、慢性肺炎症性疾患、心臓再かん流損傷、腎臓再かん流損傷、血栓、糸球体腎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、多発性硬化症、内毒素ショック、骨粗しょう症、アルツハイマー疾患、うっ血性心不全またはカヘキシーから選ばれる。

40

【 0 0 4 5 】

[2 6] より好ましい態様において、本発明は、本発明の医薬組成物を 1 つ以上の更なる抗炎症性薬物または免疫抑制薬物と一緒に 1 回投与形態または別個投与形態として投与する、T N F - 発現に関係する疾患の処置方法を提供する。

【 0 0 4 6 】

[2 7] 別のより好ましい態様において、本発明は、哺乳動物における p 3 8 キナーゼ活性に関係する疾患の処置方法を提供し、該方法は、該処置が必要な哺乳動物に有効な量の本発明の医薬組成物を投与することを含む。

【 0 0 4 7 】

[2 8] 別のより好ましい態様において、本発明は、p 3 8 キナーゼ活性に関係する疾患

50

は炎症性疾患である、p 3 8 キナーゼ活性に関係する疾患の処置方法を提供する。

【0048】

[29] より好ましい態様において、本発明は、p 3 8 キナーゼ活性に関係する疾患の処置方法を提供し、該疾患は骨吸収、移植片対宿主反応、アテローム硬化症、関節炎、骨関節炎、慢性関節リウマチ、痛風、乾癬、局所的炎症性疾患状態、成人呼吸窮迫症候群、喘息、慢性肺炎症性疾患、心臓再かん流損傷、腎臓再かん流損傷、血栓、糸球体腎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、多発性硬化症、内毒素ショック、骨粗しょう症、アルツハイマー疾患、うっ血性心不全またはカヘキシーから選ばれる。

【0049】

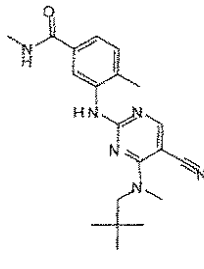
[30] より好ましい態様において、本発明は、本発明の医薬組成物を1つ以上の抗炎症性薬物または免疫抑制薬物と一緒に1回投与形態または別個投与形態として投与する、p 3 8 キナーゼ活性に関係する疾患の処置方法を提供する。

10

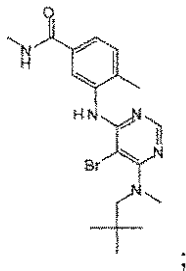
【0050】

[31] 第4の態様において、本発明は、その異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物を含む、化合物を提供し、該化合物は、式：

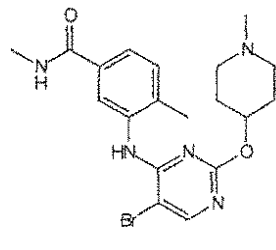
【化18】



20

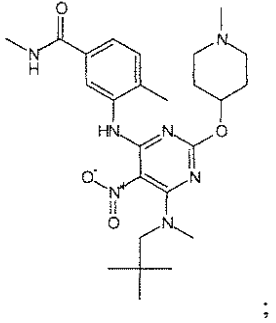
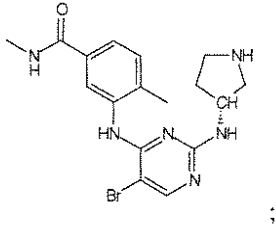


30

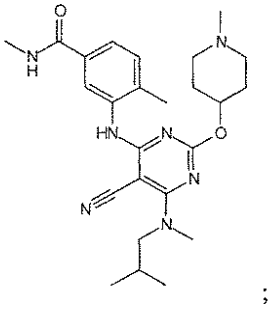


40

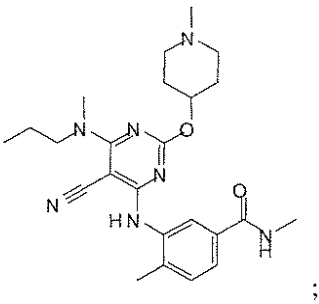
【化 19】



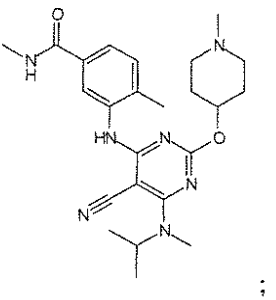
10



20

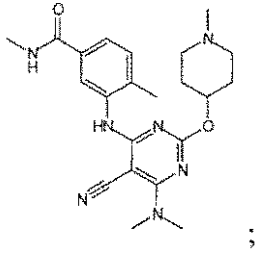


30

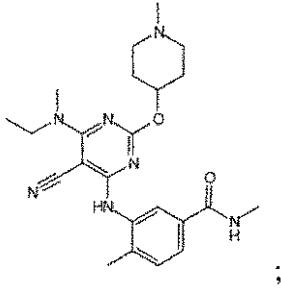


40

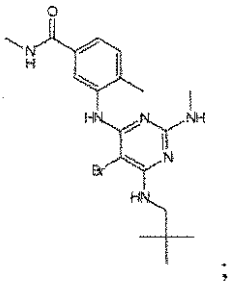
【化 20】



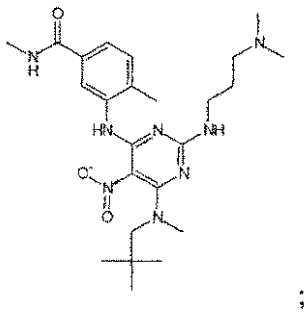
10



20

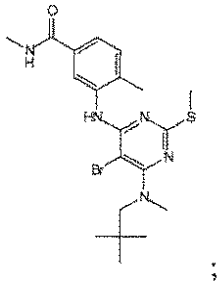


30

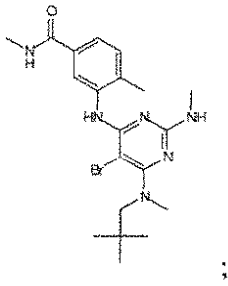


40

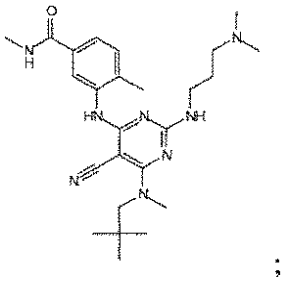
【化 2 1】



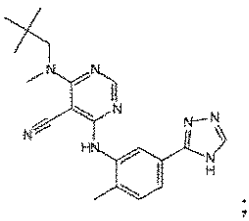
10



20

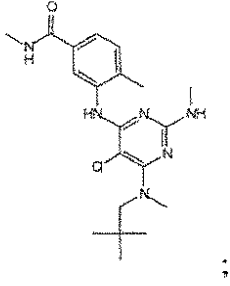


30

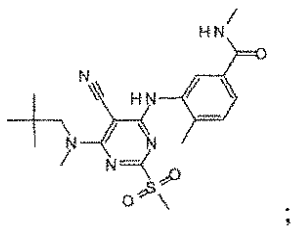
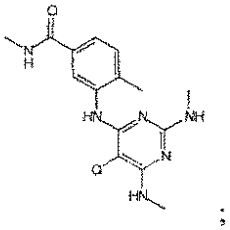


40

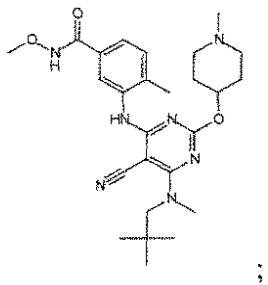
【化 2 2】



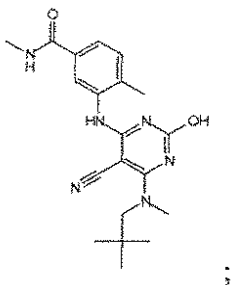
10



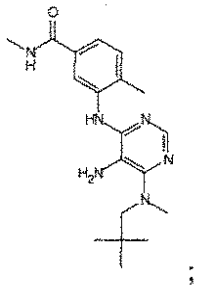
20



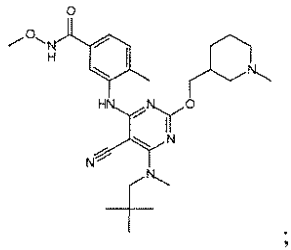
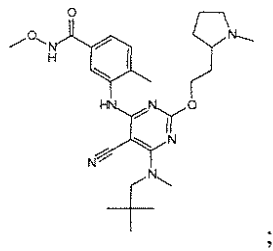
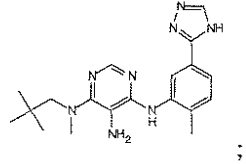
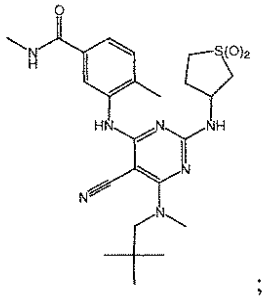
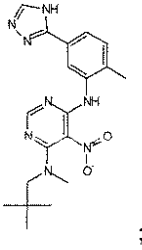
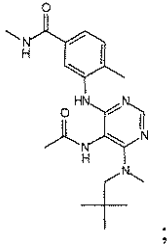
30



40



【化 2 3】



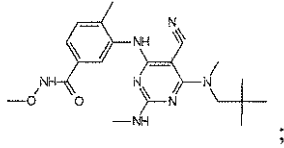
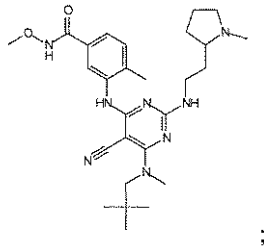
10

20

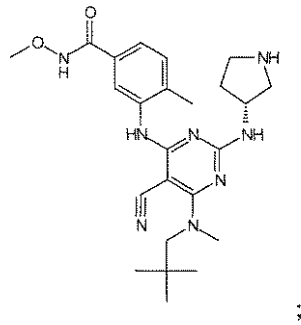
30

40

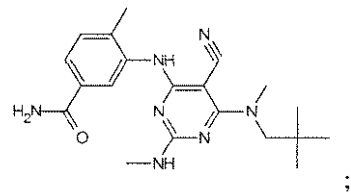
【化 2 4】



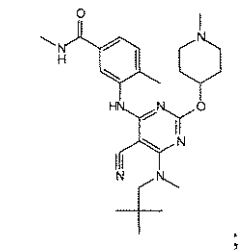
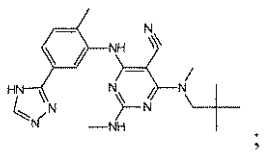
10



20

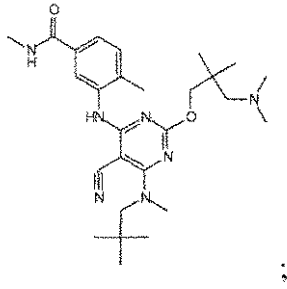


30

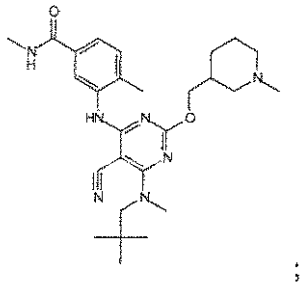


40

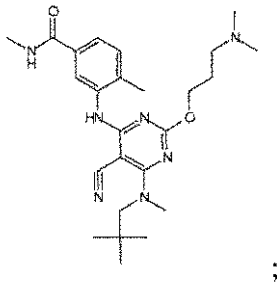
【化 2 5】



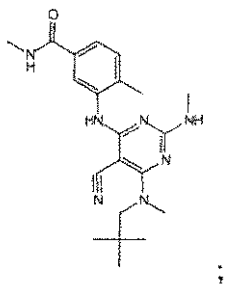
10



20

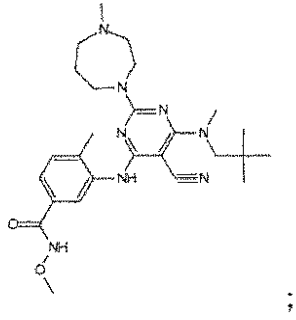


30

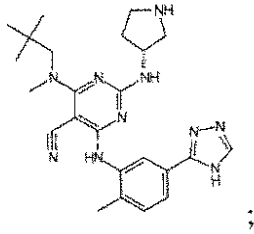


40

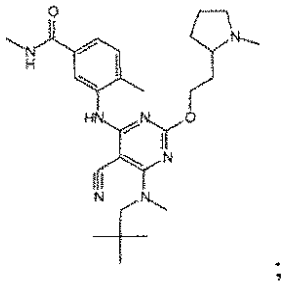
【化 2 6】



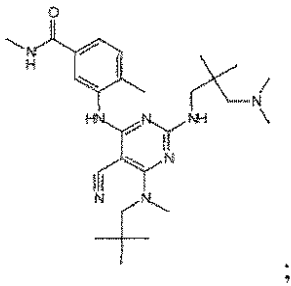
10



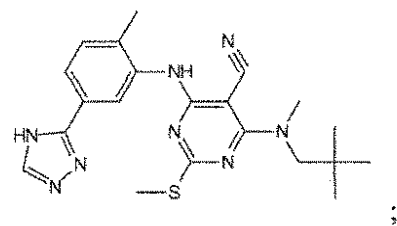
20



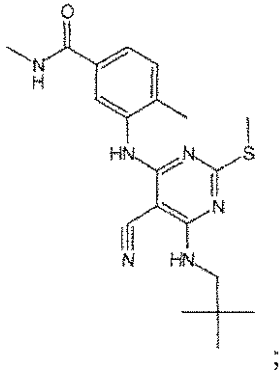
30



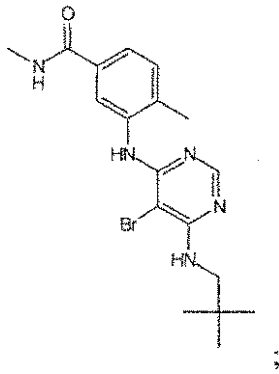
40



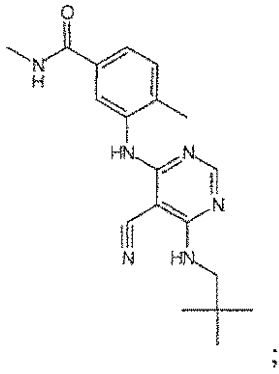
【化 27】



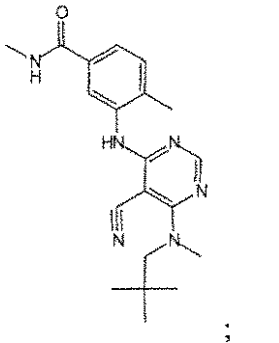
10



20

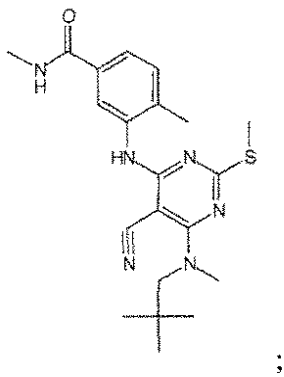


30

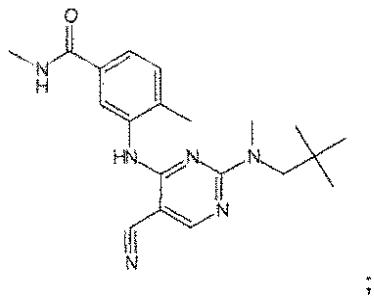


40

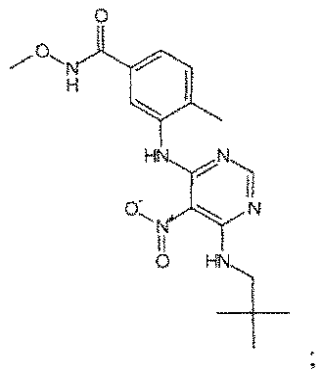
【化 2 8】



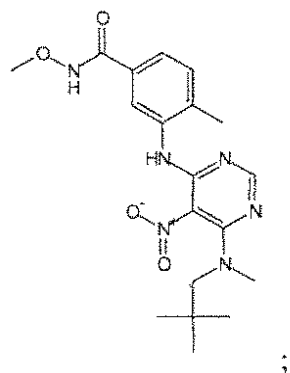
10



20

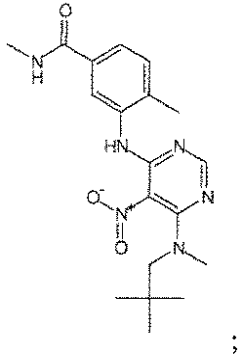


30

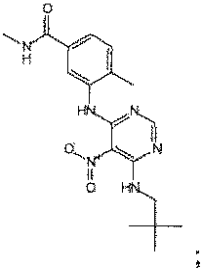


40

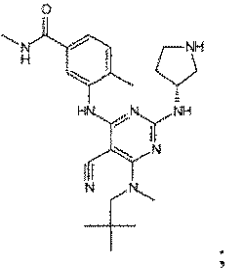
【化 2 9】



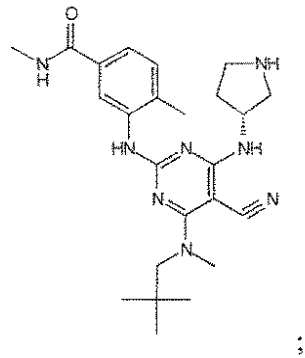
10



20

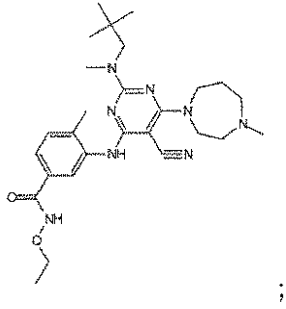


30

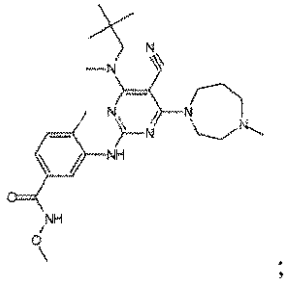


40

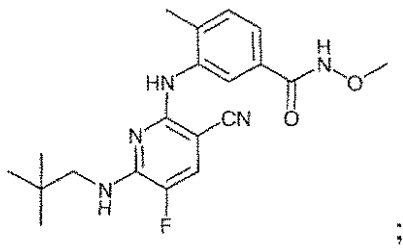
【化 3 0】



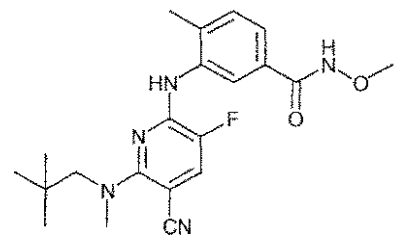
10



20

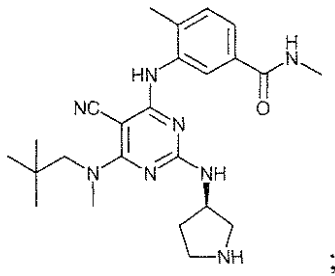


30



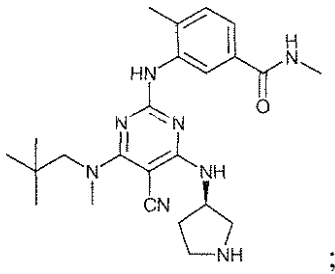
40

【化 3 1】



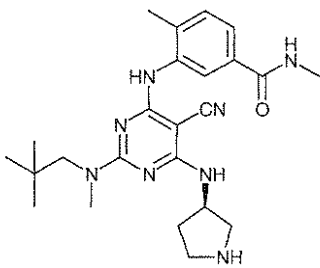
;

10

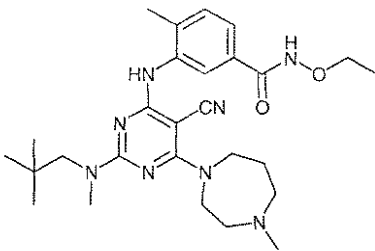


;

20



および



30

から選ばれる。

【 0 0 5 1】

(略語および定義)

以下の用語および略語は、本明細書中、示す意味を保持する。

40

A T P は、アデノシン三リン酸を意味する。

c D N A は、相補 D N A を意味する。

D C E は、ジクロロエチレンを意味する。

D C M は、ジクロロメタン、塩化メチレンまたは $C H_2 C l_2$ を意味する。

D I C は、ジイソプロピルカルボジイミドを意味する。

D I E A は、N, N - ジイソプロピルエチルアミンを意味する。

D M F は、N, N - ジメチルホルムアミドを意味する。

D M S O は、ジメチルスルホキシドを意味する。

D T T は、ジチオトレイトールを意味する。

E D T A は、エチレンジアミン四酢酸を意味する。

50

E I A は、酵素イムノアッセイを意味する。

E L I S A は、酵素結合免疫吸着検定法を意味する。

F m o c は、9 - フルオレニルメトキシカルボニルを意味する。

G S T は、グルタチオン S - トランスフェラーゼを意味する。

H O B t は、1 - ヒドロキシベンゾトリゾールを意味する。

L P S は、リポ多糖類を意味する。

M B P は、ミエリン塩基性タンパク質を意味する。

M E S は、2 - (N - モルホリノ)エタンスルホン酸を意味する。

m R N A は、メッセンジャー R N A を意味する。

P C R は、ポリメラーゼ連鎖反応を意味する。

P r ₂ N E t は、ジプロピルエチルアミンを意味する。

i - P r ₂ N E t は、ジイソプロピルエチルアミンを意味する。

R P M I は、ロズウェルパークメモリアル研究所(Roswell Park Memorial Institute)を意味する。

T B S は、t - ブチルジメチルシリルを意味する。

T F A は、トリフルオロ酢酸を意味する。

T H F は、テトラヒドロフランを意味する。

【0052】

「アルキル」は、炭素数が1～20個の直鎖または分枝の炭化水素構造またはその組み合わせを含むと意図する。「低級アルキル」とは、炭素数が1～約10個、好ましくは炭素数が1～約8個、より好ましくは炭素数が1～約6個のアルキル基を意味する。それらの基としては例えば、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、s - ブチル、t - ブチル、ペンチル、イソ - アミル、ヘキシルおよびオクチルなどを含む。

【0053】

「アリール」とは、炭素数が6～約16個、好ましくは炭素数が6～約12個、より好ましくは炭素数が6～約10個の芳香族性の炭化水素基を意味する。アリール基の例としては、フェニル(このものは好ましい)、1 - ナフチルおよび2 - ナフチルを挙げられる。

【0054】

「シクロアルキル」とは、炭素数が3～12個、好ましくは炭素数が3～6個の飽和炭化水素環構造を意味する。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニル(norbornyl)およびアダマンチルなどを含む。「低級シクロアルキル」とは、炭素数が3～6個のシクロアルキルを意味する。

【0055】

「ヘテロサイクリル」とは、O、NおよびSから選ばれるヘテロ原子の1～4個を含有する、炭素数が3～8個、好ましくは炭素数が5もしくは6個の飽和、部分的に飽和もしくは不飽和の単環構造、または炭素数が9もしくは10個の二環構造を意味する。該ヘテロサイクリル構造の結合位置は、利用可能な炭素原子または窒素原子上である。例えば、イミダゾール、ピリジン、インドール、チオフェン、ベンゾピラノン、チアゾール、フラン、ベンゾイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、ピリミジン、ピラジン、テトラゾール、ピラゾール、ピロリル、ピリジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、インドリル、チオフェニル、フラニル、テトラゾリル、2 - ピロリニル、3 - ピロリニル、ピロリンジニル、1,3 - ジオキサニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾロニル、ピラゾリジニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、1,2,3 - オキサジアゾリル、1,2,3 - トリアゾリル、1,2,4 - トリアゾリル、1,3,4 - チアジアゾリル、2H - ピラニル、4H - ピラニル、ピペリジニル、1,4 - ジチアニル、チオモルホリニル、ピラジニル、ピペラジニル、1,3,5 - トリアジニル、1,2,5 - トリチアニル、ベンゾ(b)チオフェニル、ベンゾイミダゾリルおよびキノリニルなどを含む。

10

20

30

40

50

【0056】

「アルコキシ」とは、炭素数が1～20個、好ましくは炭素数が1～8、より好ましくは炭素数が1～約4個で、且つ結合位置上に酸素原子を含む、直鎖、分枝または環状の炭化水素の立体配置、およびその組み合わせを意味する。適当なアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソ-ブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、シクロプロピルオキシおよびシクロヘキシルオキシなどを含む。

「低級アルコキシ」とは、炭素数が1～4個のアルコキシ基を意味する。同様に、「アルキルチオ」とは、結合位置上に硫黄原子を有するそれらの基を意味する。

【0057】

「アルケニル」とは、少なくとも1つの二重結合を含む、不飽和の非環状の炭化水素基を意味する。「低級アルケニル」とは、炭素数が約2～約10個、好ましくは炭素数が約2～約8個、より好ましくは炭素数が約2～約6個のそれらの基を意味する。適当なアルケニル基の例としては、プロペニル、ブテン-1-イル、イソブテニル、ペンテン-1-イル、2-メチルブテン-1-イル、3-メチルブテン-1-イル、ヘキセン-1-イル、ヘプテン-1-イルおよびオクテン-1-イルなどを含む。

【0058】

「アルキニル」とは、少なくとも1つの三重結合を含有する、不飽和の非環状の炭化水素基を意味する。例えば、エチニルおよびプロピニルなどを含む。

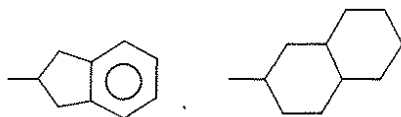
【0059】

「置換アルキル」とは、脂肪族炭素に結合した1つ以上の水素、好ましくは1、2もしくは3個の水素が、置換基（例えば、 $-N(R^{31})(R^{32})$ ）、アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、 $-SO_2$ -アルキル、 $-CO_2$ -アルキル、 $-C(O)$ -アルキル、ニトロ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリーール、置換アリーール、ヘテロサイクリル、置換ヘテロサイクリル、 $-C(O)-N(R^{31})(R^{32})$ または $-NH-C(O)$ -アルキル)で置き換えられたアルキルを意味する。それらの置換基の例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、フェニル、ナフチル、塩素およびフッ素などを含む。

【0060】

「置換シクロアルキル」とは、環内炭素に結合した1つ以上の水素、好ましくは1、2もしくは3個の水素が、置換基（例えば、アルキル、置換アルキル、 $-N(R^{31})(R^{32})$ ）、アルコキシ、アルキルチオ、アリーール、置換アリーール、ハロゲン、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、ニトロ、 $-SO_2$ -アルキル、 $-CO_2$ -アルキル、 $-C(O)$ -アルキル、 $-C(O)-N(R^{31})(R^{32})$ または $-NH-C(O)$ -アルキル)で置き換えられたシクロアルキルを意味する。それらの置換基の例としては、メチル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、フェニル、塩素およびフッ素などを含む。縮合したアリーールを有するシクロアルキル環をまた、本定義内に含み、フェニルまたはシクロアルキル（例えば、式：

【化32】



など)

が好ましい。

【0061】

「置換アリーール」とは、芳香族炭素に結合した1つ以上の水素、好ましくは1、2もしくは3個の水素が、置換基（例えば、アルキル、置換アルキル、 $-N(R^{31})(R^{32})$ ）、アルコキシ、アルキルチオ、アリーール、置換アリーール、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシル、ヒドロキシル、 $-SO_2$ -アルキル、 $-CO_2$ -アルキル、 $-C(O)$ -アルキル、 $-C(O)-N(R^{31})(R^{32})$ 、または $-NH-C(O)$ -アルキル)で置き換えられ

10

20

30

40

50

たアリアルを意味する。該置換基の例としては、メチル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、フェニル、塩素、フッ素、 $-CO_2CH_3$ および $-C(O)-NH_2$ などを含む。

【0062】

「置換ヘテロサイクリル」とは、1つ以上の利用可能な炭素原子または窒素原子、好ましくは1つもしくは2つの炭素原子および/または窒素原子上で置換基(例えば、アルキル、置換アルキル、 $-N(R^{31})(R^{32})$ 、アルコキシ、アルキルチオ、アリアル、置換アリアル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、オキソ、カルボキシル、ヒドロキシル、 $-SO_2$ -アルキル、 $-CO_2$ -アルキル、 $-C(O)$ -アルキル、 $-C(O)-N(R^{31})(R^{32})$ または $-NH-C(O)$ -アルキル)で置換された、ヘテロサイクリルを意味する。それら

10

【0063】

「ハロゲン」とは、例えば、F、Cl、BrおよびIを含むと意図する。

【0064】

用語「プロドラッグ」とは、インビボでの代謝プロセスによって活性薬物に変換される化学的な化合物を意味する[例えば、N. ボーダー(Boder)およびJ. J. カミンスキー(Kaminski)によるAnn. Rep. Med. Chem., 22: 303 (1987); およびH. ブンガード(Bundgaard)によるAdv. Drug. Delivery Rev., 3: 39 (1989)を参照)。本発明に関して、式Iの化合物のプロドラッグは、インビボでの代謝プロセスによって式Iの化合物に変換されるい

20

【0065】

「保護(された)(protected)」、「保護するための(protecting)」および/または「脱保護するための(deprotecting)」官能基に関する技術用語を、本出願中で使用する。これらの技術用語は、当該分野の当業者によってよく理解されており、そしてこのものは一連の試薬を用いる連続的な処理を含むプロセスの文脈中で使用する。この文脈中、保護基とは、プロセス工程(他の場合には反応するであろうが、ここでは反応が所望されない)の間、官能基をマスクするのに使用する基を意味する。該保護基は、その工程では反応を防止するが、続いて除去して最初の官能基を曝露することができる。除去または「脱保護」は、該官能基を干渉するであろう反応の完結後に行なう。従って、本発明のプロセスそのものにおいて試薬の順序が具体的に記載されている場合には、当該分野の当業者は、関与する該官能基についての「保護基」として適当であろう基を容易に想定することができる。

30

【0066】

本発明の場合に、保護しなければいけない典型的な官能基はアミンである。その目的のための適当な基は、化学の分野における標準的な教科書(例えば、T. W. グリーン(Greene)によるProtective Groups in Organic Synthesis, [John Wiley & Sons, New York, 1991](これは、本明細書の一部を構成する))に記載されている。標題「Protection for the Amino Group」の章(309~405頁)に、特に関心が持たれる。好ましい保護基としては、BOCおよびFmocを含む。これらの基を用いる保護および脱保護のための典型的な方法は、Greeneおよびワッツ(Wuts)の刊行物(318~327頁)において知られる。

40

【0067】

光学異性体 - ジアステレオマー - 幾何異性体

本明細書に記載するいくつかの化合物は1つ以上の不斉中心を含み、従って、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび他の立体異性形態を生じることができ、これらは絶対的な立体化学について(R)-もしくは(S)-として、またはアミノ酸の場合には(D)-もしくは(L)-として定義することができる。本発明は、それら可能なジアステレオマー、並びにそれらのラセミ形態および光学的に純粋な形態を含むと意味する。光学的に活性な(

50

R) - および(S) - 、または(D) - および(L) - 異性体は、キラルシントンまたはキラルな試薬を用いて製造することができたり、あるいは場合により通常の方法を用いて光学的に分割することができる。本明細書中に記載する化合物がオレフィン性二重結合または幾何的な不斉の他の中心を含み、そして特に断らなければ、(E) - および(Z) - 幾何異性体の両方を含むと意図する。同様に全ての互変異性体を含むと意図する。

【0068】

キラルなジアミンを包含する本発明の化合物は、公知の方法によってエナンチオマー対に分割することができる。出発物質の純粋なエナンチオマーが商業的に入手することができない場合には、それらは通常の分割（これは、例えばジアスレオマー塩の分別結晶化を使用することができる）によって得ることができる。本発明の化合物は、1つ以上のキラル中心を有し得て、例えばホモキラルな中間体の還元的アミノ化によりジアスレオマー混合物を生じる。本発明のラセミの中間体および化合物はまた、クロマトグラフィー分離法（例えば、ホモキラルな支持体を充填したカラムを使用するHPLC）によって分割することもできて、純粋な異性体化合物を得る。

10

【0069】

本明細書中で見られるいずれかの炭素 - 炭素二重結合の立体配置は、単に便宜のために選択するものであり、このものは特定の立体配置を示すことを意図するものではなく；したがって、本明細書中にトランスとして任意に示す炭素 - 炭素二重結合は、シス、トランスまたはいずれかの比率でのその2つの混合物であり得る。

【0070】

上記の定義について、本明細書中で使用する他の化学的な用語は、当該分野の当業者によって容易に理解することができる。用語は、単独でまたはそのいずれかの組み合わせで使用することができる。該基の好ましいおよびより好ましい鎖長を、全てのそれらの組み合わせに使用する。

20

【0071】

有用性

本発明の化合物は、不適当なp38キナーゼ活性、特にイソ型p38 およびp38の選択的なインヒビターとしての有用性を示した。例えば、本発明の化合物は、不適当なp38キナーゼ活性に関係する疾患の処置において有用性を有する。それらの疾患としては例えば、サイトカインレベルがp38による分子内シグナル伝達の結果として調節される疾患、および特にサイトカイン（例えば、IL-1、IL-4、IL-8、および特にTNF- α ）の過剰産生に関係する疾患を含む。

30

【0072】

p-38キナーゼ活性のインヒビターとして、本発明の化合物はp-38媒介性疾患の治療および予防において有用であって、該疾患としては例えば、炎症性疾患、自己免疫疾患、破壊性骨障害、増殖性障害、血管新生障害、感染性疾患、神経変性疾患、ウイルス性疾患、アレルギー、心筋性虚血、卒中における再かん流/虚血、心発作、臓器(organ)低酸素症、血管過形成、心臓肥大症、トロンビン誘発性血小板凝集およびプロスタグランジン・エンドペルオキシダーゼ・シンターゼ-2に関係する疾患を含むが、これらに限定されない。

40

【0073】

治療したりまたは予防することができる炎症性疾患としては、例えば急性膵炎、慢性膵炎、喘息、アレルギーおよび成人呼吸窮迫症候群を含むが、これらに限定されない。

【0074】

治療したりまたは予防することができる自己免疫疾患としては、例えば糸球体腎炎、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、糖尿病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、多発性硬化症、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬または移植片対宿主反応を含むが、これらに限定されない。

【0075】

50

治療したりまたは予防することができる破壊性骨障害としては、例えば骨粗しょう症、骨関節炎および多発性骨髄腫関連骨障害を含むが、これらに限定されない。

【0076】

治療したりまたは予防することができる増殖性疾患としては、例えば急性骨髄球性白血病、慢性骨髄球性白血病、転移性黒色腫、カボジ肉腫および多発性骨髄腫を含むが、これらに限定されない。

【0077】

治療したりまたは予防することができる感染性疾患としては、例えば敗血症、敗血症ショックおよび細菌性赤痢を含むが、これらに限定されない。

【0078】

本発明の化合物によって治療したりまたは予防することができる神経変性疾患としては、例えばアルツハイマー疾患、パーキンソン病、脳虚血、または外傷性損傷が原因の神経変性疾患を含むが、これらに限定されない。

【0079】

治療したりまたは予防することができる血管新生障害としては、例えば固形腫瘍、眼血管新生または血管腫を含むが、これらに限定されない。

【0080】

治療したりまたは予防することができるウイルス性疾患としては、例えば急性肝臓感染症（これは、A型肝炎、B型肝炎およびC型肝炎を含む）、HIV感染症およびCMV網膜炎を含むが、これらに限定されない。

【0081】

加えて、本発明のp38インヒビターはまた、炎症誘発性の(inducible pro-inflammatory)タンパク質（例えば、プロスタグランジン・エンドペルオキシゲナーゼ・シンターゼ-2；このものはまた、シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)とも呼ばれる）などの発現の抑制をも示す。従って、別のp38媒介性疾患としては例えば、浮腫、鎮痛、発熱および痛み（例えば、神経筋肉の(neuromuscular)痛み、頭痛、癌が原因の痛み、歯痛および関節の痛み）を含むが、これらに限定されない。

【0082】

それらのp38抑制活性の結果として、本発明の化合物は、サイトカイン産生に関係する疾患の治療および予防において有用性を有する。例えば、本発明の化合物は、以下の疾患の治療および予防において有用である。該疾患としては、

IL-1媒介性疾患（例えば、慢性関節リウマチ、骨関節炎、卒中、内毒血症および/または毒性ショック症候群、内毒素によって誘発される炎症性反応、炎症性腸疾患、結核、アテローム硬化症、筋変性、カヘキシー、乾癬性関節炎、ライター症候群、痛風、外傷性関節炎、風疹性関節炎、急性滑膜炎、糖尿病、脾臓 - 細胞疾患およびアルツハイマー疾患）；

IL-8媒介性の疾患または病気（例えば、大量の好中球浸潤を特徴とする疾患であり、例えば、乾癬、炎症性腸疾患、喘息、心臓および腎臓の再かい流損傷、成人呼吸窮迫症候群、血栓症および糸球体腎炎）；および

TNF-媒介性の疾患または病気（例えば、慢性関節リウマチ、リウマチ様脊椎炎、骨関節炎、痛風性関節炎および他の関節性疾患、敗血症、敗血症ショック症候群、成人呼吸窮迫症候群、脳性マラリア、慢性肺炎症性疾患、ケイ肺症、肺サルコイドーシス(sarcoidosis)、骨吸収疾患、再かい流損傷、移植片対宿主反応、同種移植片拒絶反応、感染が原因の発熱および筋肉痛、感染に二次的なカヘキシー、AIDS、ARCまたは悪性度、骨髄様(meloid)形成、癩痕組織形成、クローン病、潰瘍性大腸炎、ピレシス(pyresis)、ウイルス性感染症（例えば、HIV、CMV、インフルエンザおよびヘルペス）；および獣医学的なウイルス性感染症（例えば、レンチウイルス感染症）（これは、ウマ感染性貧血症ウイルスを含むが、これらに限定されない）；またはレトロウイルス感染症（これは、ネコ免疫欠損症ウイルス、ウシ免疫欠損症ウイルス、またはイヌ免疫欠損症ウイルスを含む）。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 3 】

式 I の化合物（これは、その医薬的に許容し得る塩または水和物を含む）は、上記の通りいずれかの適当な経路によって投与して、上記の疾患または病気を処置することができる。投与の方法は、当然に、処置する疾患の種類に応じて変わるであろう。投与する活性化化合物の量はまた、投与の方法および処置する疾患に応じて変わるであろう。有効な量は、1 回投与、またはその日中に適当な間隔で投与する複数回投与で、約 0.1 ~ 約 100 mg / kg、好ましくは約 0.2 ~ 約 50 mg / kg の用量範囲内であろう。

【 0 0 8 4 】

p 3 8 活性の抑制のための、本発明の化合物の IC_{50} 値（結合比の 50% を抑制するのに必要な濃度）は、5 μ M より低い。好ましい化合物は、 IC_{50} が 1 μ M よりも低い。

10

【 0 0 8 5 】

生物学的なアッセイp 3 8 キナーゼの生成

ヒト p 3 8、および イソ型の cDNA は、PCR によってクローニングした。これらの cDNA は、pGEX 発現ベクター（ファルマシア製）中でサブクローニングした。GST-p 3 8 融合タンパク質は大腸菌中で発現し、そしてこのものはグルタチオンアガロースを使用するアフィニティークロマトグラフィーによって細菌性ペレットから精製した。p 3 8 融合タンパク質を、常時活性型の MKK 6 と一緒にインキュベートすることによって活性化した。活性型 p 3 8 を、アフィニティークロマトグラフィーによって MKK 6 から分離した。常時活性型 MKK 6 は、ラインジェオード (Raigneaud) ら [Mol. Cell. Biol., 1247-1255 (1996)] に従って生成した。

20

【 0 0 8 6 】

LPS 刺激性の PBMCs による TNF- α 産生

ヘパリン処置のヒト全血を、健康なボランティアから入手した。末梢血単核細胞 (PBMCs) を、フィコール-ハイパック密度勾配遠心分離によってヒト全血から精製し、そしてこのものをアッセイ培地 (10% 胎児ウシ血清を含有する RPMI 培地) 中、濃度が 5×10^6 / mL で再懸濁した。細胞懸濁液 (50 μ L) を、室温で 5 分間、96 ウェル-組織培養プレート中で、被験化合物 (0.2% DMSO を含有するアッセイ培地中で 4 倍に濃縮) と一緒にインキュベートした。次いで、LPS (200 ng / mL のストック溶液) (100 μ L) を該細胞懸濁液に加え、そして該プレートを 37°C で 6 時間インキュベートした。インキュベート後に、該培地を集めて、-20°C で保存した。該培地中の TNF- α の濃度を、標準的な ELISA キット (ファルミンゲン-サンディエゴ (Pharmin gen-San Diego)、CA) を用いて定量化した。TNF- α の濃度および該被験化合物の IC_{50} 値 (これは、LPS 刺激性の TNF- α 産生を 50% だけ抑制する化合物の濃度である) を、直線回帰分析によって算出した。

30

【 0 0 8 7 】

THP-1 細胞中の LPS 誘発性の TNF- α 産生

ヒト単球 THP-1 細胞を、10% 胎児ウシ血清を用いて補足した RPMI 1640 培地中で保った。細胞 (80 μ L 中で 40,000 細胞) を、96 ウェル平底プレート (96 ウェル) のウェルに加えた。被験化合物 (10 μ L) またはピヒクル (3% DMSO) を、該プレートに加えた。引き続いて、LPS (シグマ製、L7261 番; 10 μ L / ウェル) を、該細胞に加えて、最終濃度を 1 μ g / mL とした。プレートを、37°C、5% CO₂ で終夜インキュベートした。上清 (50 μ L / ウェル) を、ELISA アッセイのために収集した。TNF- α を、抗-ヒト TNF- α 抗体 (R&D、MAB610 番) (これは、高い結合性 EIA プレート (コスター (Coster) 製、3590 番) 中に予め吸着させる) によって捕捉した。捕捉した TNF- α を、ピオチン化した抗ヒト TNF- α ポリクローナル抗体 (R&D、BAF210 番) によって認識させた。ペルオキシダーゼと接合させたストレプトアビジンを各ウェルに加え、そして該ペルオキシダーゼの活性を、ペルオキシド基質キット (ピース (Pierce) 製、34062 番および 34006 番) によって定量化した。

40

50

【 0 0 8 8 】

p 3 8 アッセイ

該アッセイを、V - 底 9 6 ウェルプレート中で実施した。最終的なアッセイ容量を、アッセイ緩衝液（5 0 m M トリス、p H 7 . 5、1 0 m M C a C l ₂、5 0 m M N a C l および 1 m M D T T）中の酵素（3 個の 2 0 μ L の追加）、基質（M B P および A T P）および被験化合物から調製して 6 0 μ L とした。細菌で発現した活性型 p 3 8 を、基質との反応の開始前に 1 0 分間、被験化合物と一緒に予めインキュベートした。該反応液を 2 5 ° C で 4 5 分間インキュベートし、そして各試料に E D T A（0 . 5 M、5 μ L）を加えることによって終結させた。該反応混合物を、スカトロンマイクロ (Skatron Micro) 9 6 細胞収集器（スカトロン社製）を用いて、予め湿らせたフィルターマット上に吸引し、次いで P B S で洗浄した。次いで、該フィルターマットを、マイクロ波オーブン中で 1 分間乾燥し、メルチルレックス (Meltillix) A シンチレーションワックス（ワラック (Wallac) 製）を用いて処理し、そしてマイクロベータ (Microbeta) シンチレーションカウンターモデル 1 4 5 0（ワラック製）を用いて計数した。抑制データを、プリズム (Prizm)（グラフパッド (GraphPad)・ソフトウェア製）を用いる非線形最小二乗回帰式によって分析した。該アッセイにおける試薬の最終濃度は、A T P が 1 μ M であり；[³²P] A T P が 3 n M であり；M B P（シグマ製、M1891番）が 2 μ g / ウェルであり；p 3 8 が 1 0 n M であり；そして、D M S O が 0 . 3 % であった。

10

【 0 0 8 9 】

製造法

本発明の化合物の製造についての一般的な方法を、以下の実施例によって例示する。本発明の化合物は、当該分野において知られる標準的な方法（これは、液相化学および固相化学の両方を含む）によって製造することができる。出発物質は、商業的に入手可能であり、あるいは公知の方法を用いてまたは本明細書に記載する方法によって当該分野の当業者によって容易に製造することができる。記載する具体的な実施態様は、単なる例示によって提示するものであって、本発明をそれらに限定されない。いずれかのある物質またはプロセス工程における修飾または改変は、当該分野の当業者によって容易に明白であり、そして全てを本発明の範囲内に含むと意図する。

20

【 0 0 9 0 】

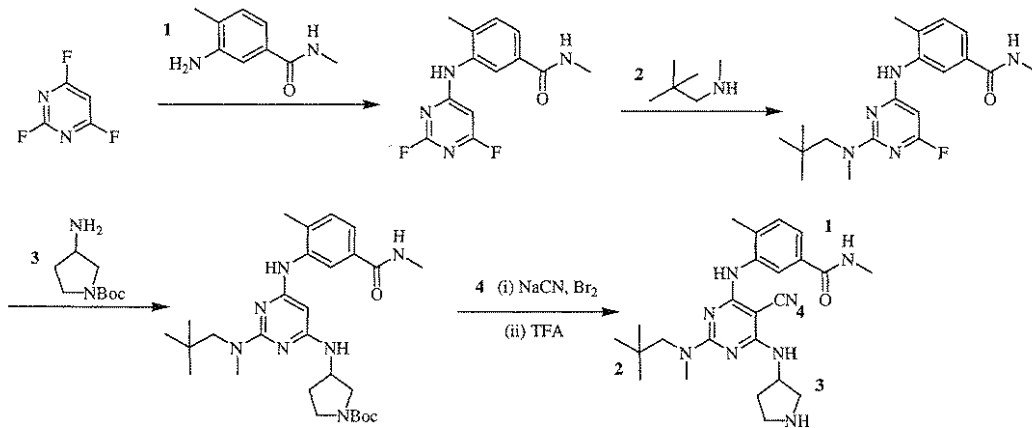
反応式 1 および反応式 2 において例示する通り、式 I（式中、V は - N R ⁵ - であり；W、X および Y のうちの 1 つもしくは 2 つは N であり；そして、Z および R ^{1 1} の各々は - N - または - O - によって骨格ピリミジンまたはピリジンと結合する）の化合物は、3 つの異なるアミン（1、2、3）または 2 つの異なるアミン（1、2）とアルコールとの連続的な反応、および該ピリミジン骨格上での更なる置換基の連続的な導入によって、トリハロピリミジンから製造することができる。製造の別方法は、ジハロシアノ - メチルスルファニル - ピリミジンから出発することができる（反応式 2）。好ましくは、該アミンの 1 つはアニリンであって、その他はその遠位の N 上で適当に保護されたジアミンである。当該分野の当業者は、該アミンそのもの、該 3 つの置換の順序、並びに該ニトリルの位置を変えることができ、そして反応式 1 または反応式 2 に示す特定の実施例によって限定されないことを認めるであろう。

30

40

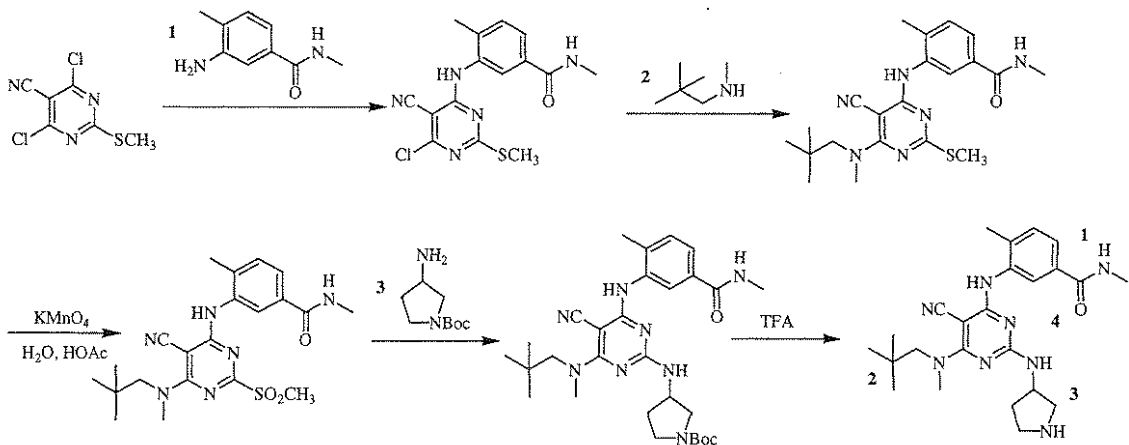
【化33】

反応式 1



10

反応式 2



20

30

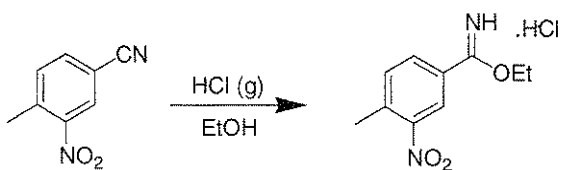
本発明の式 I に関して、アミン 1 は、 $-N(R^5)(R^6)$ に相当し；アミン 2 は、 $-Z$ に相当し；そして、アミン 3 は、 $-R^{11}$ に相当し、そしてそれらの表示は、以下の記載において相互に交換可能に使用する。

【0091】

アミンの製造

3-(4-メチル-3-ニトロ-フェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール

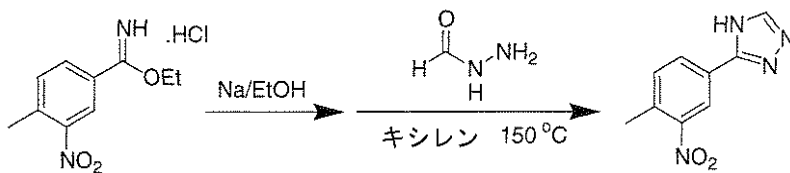
【化34】



40

塩化水素を、3-ニトロ-p-トルニトリル(0.49g、3mmol)のエタノール(40mL)溶液に、室温で10分間かけてパブルした。該溶液を室温で60分間攪拌を続け、次いで該溶媒を真空下で蒸発させて乾固して、白色固体を得た。

【化35】



【0092】

その結果得られた中間体をエタノール(20 mL)に溶解し、エトキシナトリウム溶液を用いて中和し、そして得られた沈降物をろ過によって除去した。該ろ液に、室温でギ酸ヒドラジド(0.2 g、3 mmol)を加え、そして該溶液を室温で2時間攪拌し続けた。揮発物を真空下で除去した後に、該残渣をm-キシレン(30 mL)に溶解し、150で16時間還流した。揮発物を真空下で除去し、そしてフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製することにより、最終生成物(0.26 g)(収率43%)を得た。MS(m/z)(C₉H₈N₄O₂として計算)(MH⁺)；計算値：205.2、実測値：205.1。

10

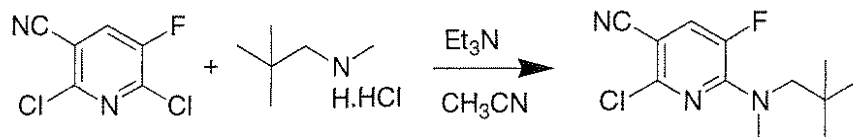
【0093】

置換ピリジンとアミンとのカップリング反応

2-クロロ-6-[(2,2-ジメチル-プロピル)-メチル-アミノ]-5-フルオロニコチノニトリル

20

【化36】



2,6-ジクロロ-3-シアノ-5-フルオロピリジン(1.0 g、5.23 mmol)、N-メチル-ネオペンチルアミン・塩酸塩(830 mg、6.0 mmol)およびトリエチルアミン(1.6 mL)のアセトニトリル(20 mL)溶液を、室温で4時間攪拌した。次いで、揮発物を真空下で除去し、そして該残渣を酢酸エチルおよび水の間で分配した。該有機相を乾燥し(硫酸ナトリウムを使用)、真空下で濃縮して、生成物(1.11 g、83%)を得た。C₁₂H₁₅ClF₁N₃ MS(m/e)256(M+H)。

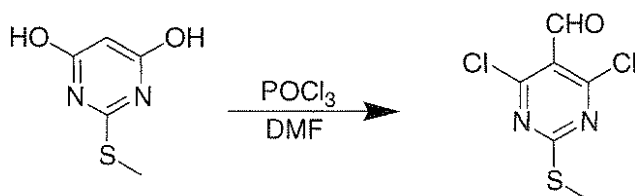
30

【0094】

置換ピリミジンの製造

4,6-ジクロロ-2-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルバルデヒド

【化37】



40

氷浴中で冷却したホスホリルクロリド(108 mL)に、ジメチルホルムアミド(35 mL)を加えた。該混合物を、20で1時間放置し、次いで2-メチルスルファニル-ピリミジン-4,6-ジオール(25 g)をゆっくりと加えた。30分後に、該反応混合物を100まで6時間加熱した。該反応混合物を砕いた氷中に注ぎ、そして該沈降物をろ過によって集めた。該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製して、4

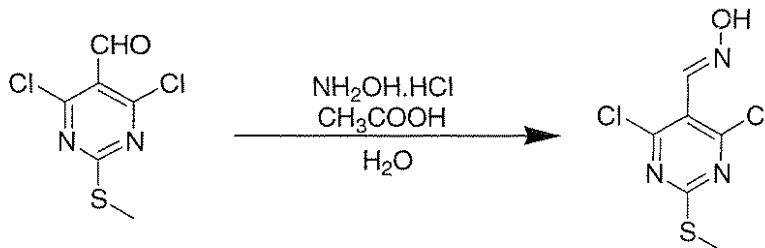
50

, 6 - ジクロロ - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 5 - カルバルデヒド (11 . 13 g) (収率は 32 %) を得た。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : 10.50 (s, 1H), 2.76 (s, 3H)。

【 0095 】

4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 5 - カルバルデヒドオキシ

Δ
【 化 38 】



10

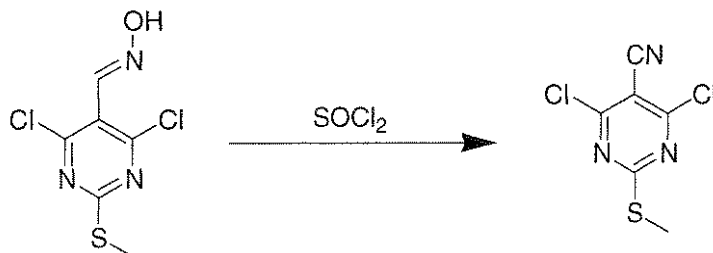
4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 5 - カルバルデヒド (7 . 34 g, 33 . 09 mmol)、ヒドロキシルアミン・塩酸塩 (2 . 31 g, 33 . 33 mmol)、酢酸 (49 . 6 mL) および水 (3 . 3 mL) を混合し、そして 60 まで 2 時間加熱した。該反応混合物を水を用いて希釈し、そして氷浴中で冷却した。該沈降物を集めて、そして乾燥した (収量は 6 . 41 g, 82 %)。MS (m / z) : 238 (M + H)。

20

【 0096 】

4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 5 - カルボニトリル

【 化 39 】



30

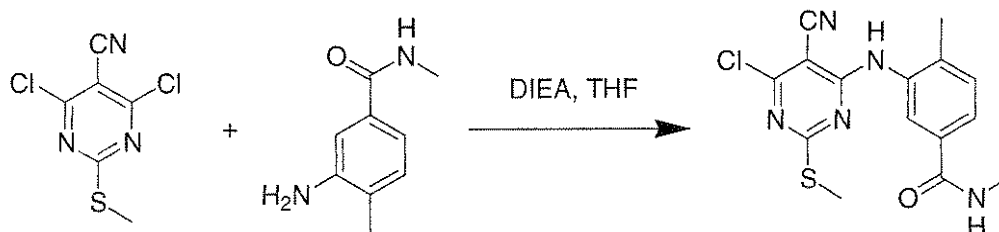
4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 5 - カルバルデヒドオキシ Δ (7 . 20 g, 30 . 38 mmol) を、ニートの塩化チオニル (29 . 63 g, 245 mmol) に加え、次いで該混合物を 4 時間加熱還流した。該反応混合物を氷水中に注いだ。4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 5 - カルボニトリルの沈降物を集めて、そして乾燥した (収量は 6 . 15 g, 92 %)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : 2.75 (s, 3H)。

【 0097 】

3 - (6 - クロロ - 5 - シアノ - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イルアミ
ノ) - 4, N - ジメチル - ベンズアミド

40

【 化 40 】



50

4,6-ジクロロ-2-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル(2.19 g、10 mmol)、3-アミノ-4,N-ジメチル-ベンズアミド(1.64 g、10 mmol)およびDIEA(1.40 g、18.8 mmol)をTHF(40 mL)中で混合した。該得られた混合物を室温で終夜撹拌した。該溶媒を蒸発させ、そして該残渣を酢酸エチルおよび水で分配した。該有機相を濃縮し、そして該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、3-(6-クロロ-5-シアノ-2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イルアミノ)-4,N-ジメチル-ベンズアミド(2.78 g、80%)を得た。MS(m/z): 348(M+H)。

【0098】

以下の実施例は、本発明の好ましい実施態様を例示するものであって、特許請求の範囲に定義する本発明の範囲を限定するものではない。

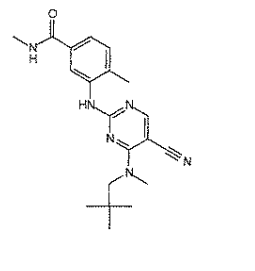
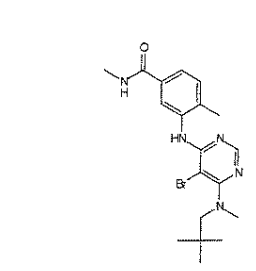
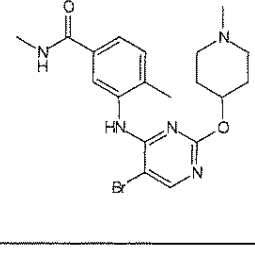
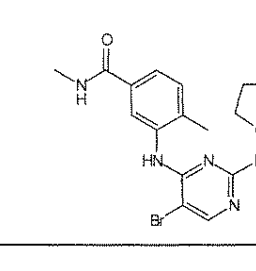
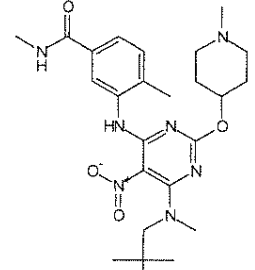
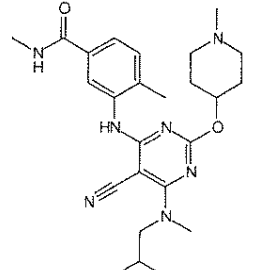
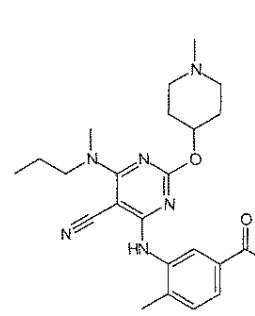
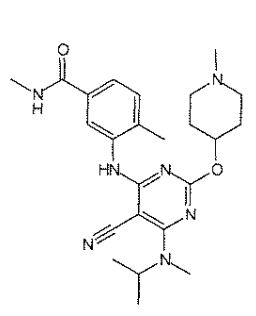
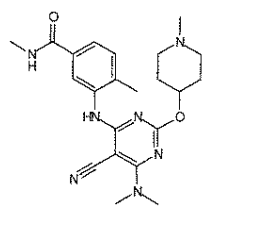
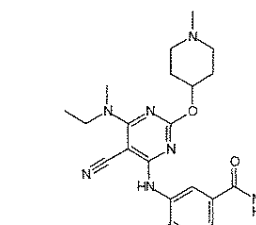
10

【0099】

表1および2に示す化合物は、本明細書に記載する方法に従って製造し、そして以下に記載するプロトコールに従って試験した。これらの化合物は、単に例示によって提示するものであって、本発明をそれらに限定することを意図するものではない。いくつかの化合物の典型的な製造法をまた、提示する。

【表 1】

表 1

Ex #		m/z	R _t	Ex #		mz	R _t
1		367	4.67	2		420, 422	
3		433	3.09	4		405	2.58
5		499		6		466	4.47
7		452	4.22	8		452	4.16
9		424	3.56	10		438	3.94

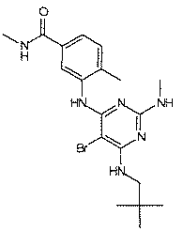
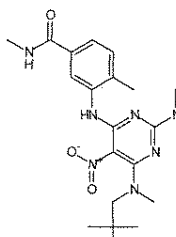
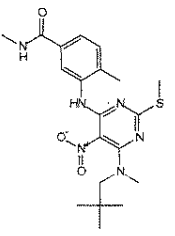
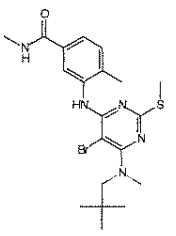
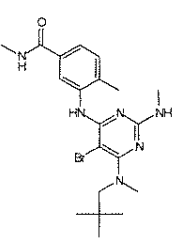
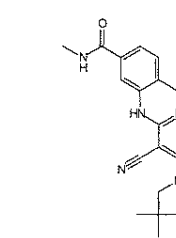
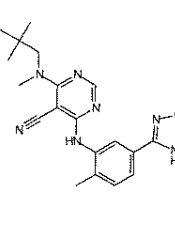
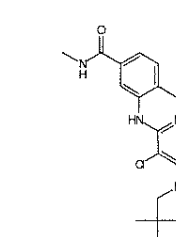
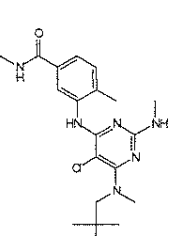
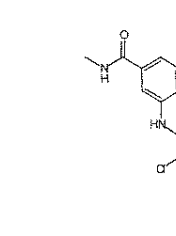
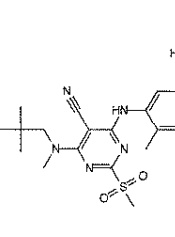
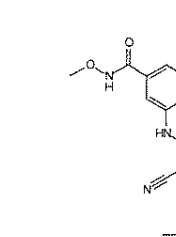
10

20

30

40

【表 2】

11		435		12		486	
13		432		14		466	
15		449		16		466	
17		376		18		475	7.3
19		405	6.2	20		335	4.6
21		445		22		496	4.64

10

20

30

40

【表 3】

23		383	10.3	24		357	
25		399		26		396	
27		500	11.0	28		366	
29		510	4.81	30		509	4.84
31		509	4.28	32		412	6.0
33		467		34			

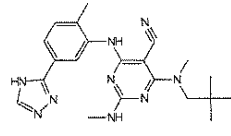
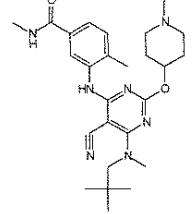
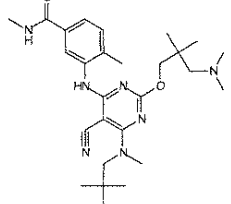
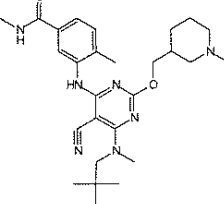
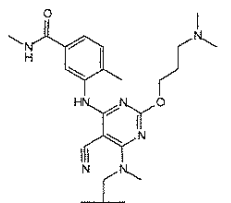
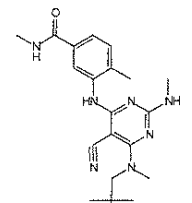
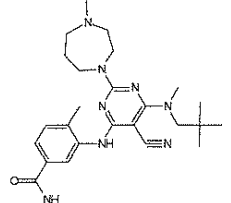
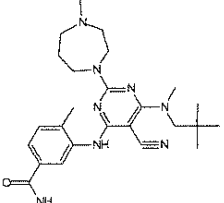
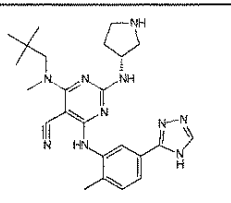
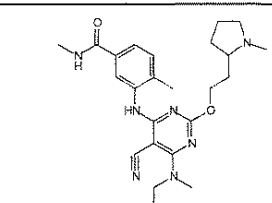
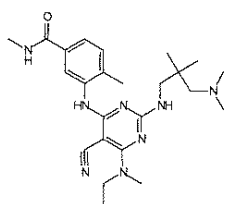
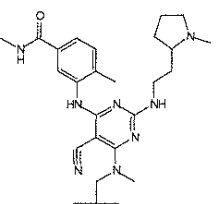
10

20

30

40

【表 4】

35		405	5.96	36		480	4.67
37		496	5.06	38		494	4.83
39		468	4.69	40		396	
41		479		42		495	
43		460	5.51	44		494	4.84
45		495	4.46	46		493	4.20

10

20

30

40

【表 5】

47		422		48		399	7.5
49		406, 409	5.7	50		353	6.0
51		367	6.4	52		413	7.7
53		367	4.53	54		389	
55		403		56		387	6.9

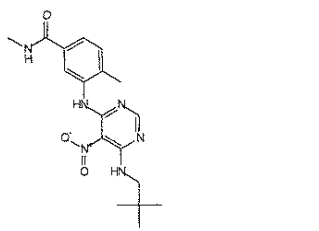
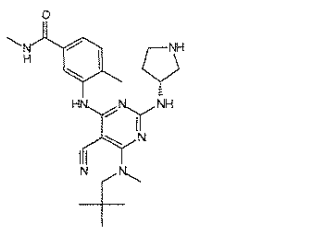
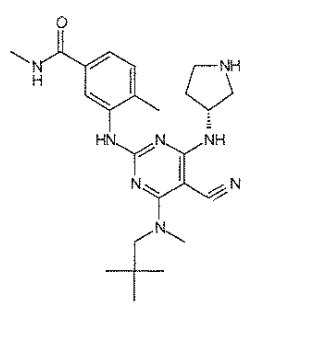
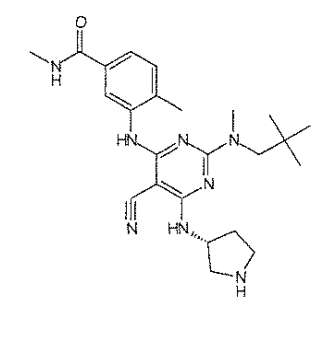
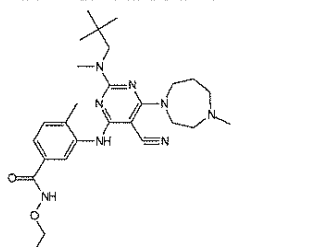
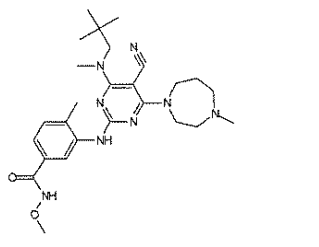
10

20

30

40

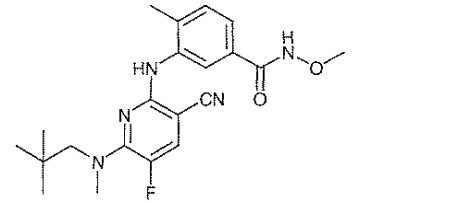
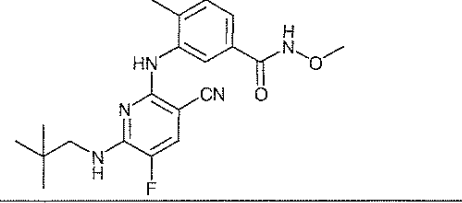
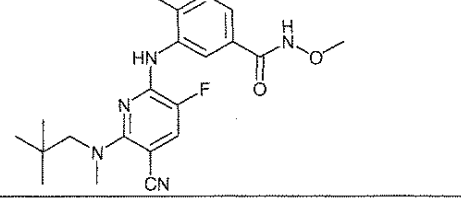
【表 6】

57		373	7.0	58		451	
59		451		60		451	
61		509	12.5	62		495	12.4

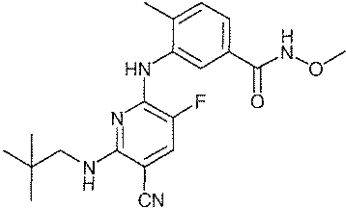
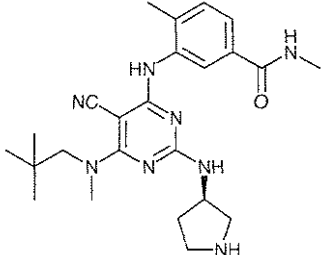
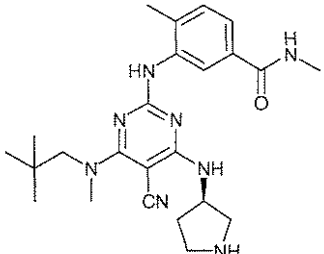
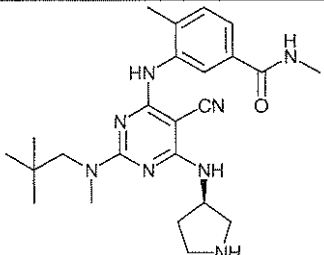
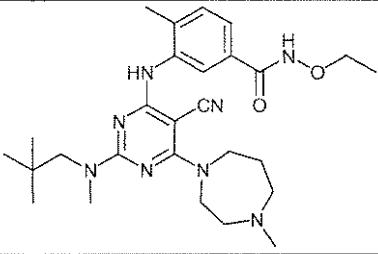
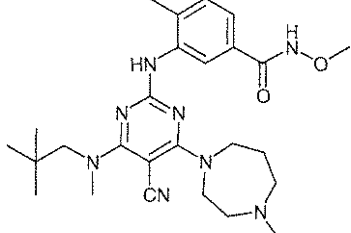
10

20

表 2

实施例番号 70		30
实施例番号 71		
实施例番号 72		40

【表 7】

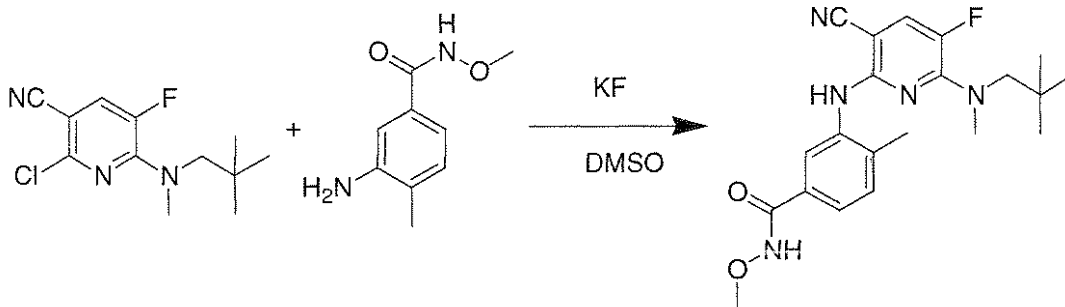
実施例番号 73		
実施例番号 74		10
実施例番号 75		20
実施例番号 76		
実施例番号 77		30
実施例番号 78		40

【0100】

実施例 70

3 - { 3 - シアノ - 6 - [(2,2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミノ] - 5 - フルオ
ロ - ピリジン - 2 - イルアミノ } - N - メトキシ - 4 - メチルベンズアミドの製造

【化41】



10

2-クロロ-6-[(2,2-ジメチル-プロピル)メチル-アミノ]-5-フルオロ-ニコチノニトリル(120mg、0.47mmol)、3-アミノ-N-メトキシ-4-メチル-ベンズアミド(120mg、0.66mmol)およびフッ化カリウム(30mg、0.51mmol)のDMSO(1mL)混合物を、150℃まで終夜加熱した。該反応混合物を室温まで冷却し、次いで水および酢酸エチル間で分配した。該有機相を乾燥し(硫酸ナトリウムを使用)、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液として、30%酢酸エチルのヘキサン溶液を使用)によって精製後に、生成物(7.5mg、4%)を得た。 $C_{21}H_{26}FN_5O_2$: MS $m/e = 400 (M+H)$ 。

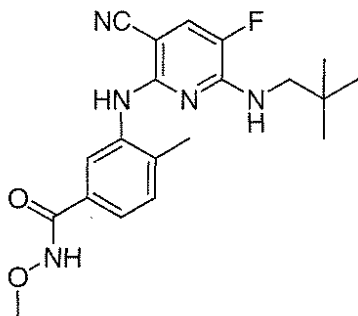
【0101】

実施例7.1

20

3-{3-シアノ-6-[(2,2-ジメチル-プロピル)-アミノ]-5-フルオロ-ピリジン-2-イルアミノ}-N-メトキシ-4-メチル-ベンズアミドの製造

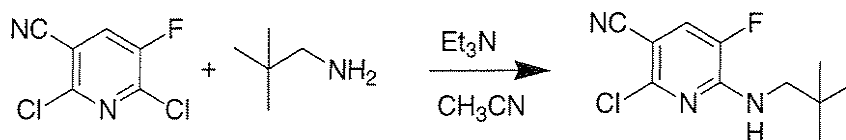
【化42】



30

(a) 2-クロロ-6-[(2,2-ジメチル-プロピル)-アミノ]-5-フルオロ-ニコチノニトリルの製造

【化43】



40

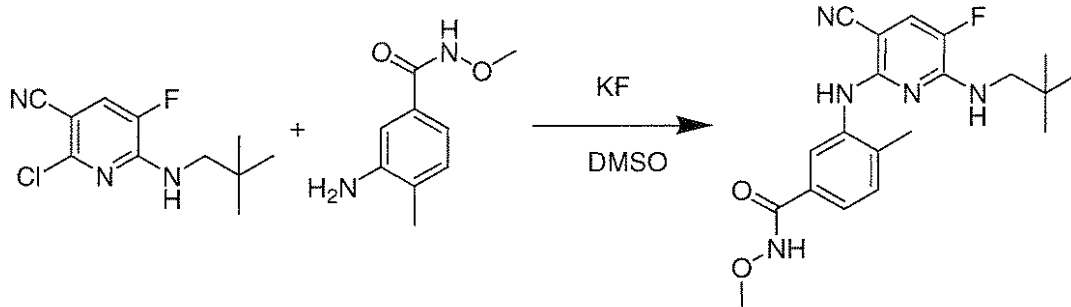
2,6-ジクロロ-3-シアノ-5-フルオロピリジン(1.0g、5.23mmol)、ネオペンチルアミン(530mg、6.0mmol)およびトリエチルアミン(1mL)のアセトニトリル(20mL)混合物を、室温で4時間攪拌した。該溶媒を減圧下で除去後に、該残渣を酢酸エチルおよび水間で分配した。該有機相を乾燥し(硫酸ナトリウムを使用)、減圧下で濃縮して、生成物(1.11g、87%)を得た。 $C_{11}H_{13}Cl_2FN_3$ MS $m/e = 242 (M+H)$ 。

【0102】

(b) 3-{3-シアノ-6-[(2,2-ジメチル-プロピル)-アミノ]-5-フルオロ

50

- ピリジン - 2 - イルアミノ } - N - メトキシ - 4 - メチル - ベンズアミドの製造
【化 4 4】



10

2 - クロロ - 6 - [(2,2 - ジメチル - プロピル)アミノ] - 5 - フルオロ - ニコチノニ
トリル (150 mg、0.62 mmol)、3 - アミノ - N - メトキシ - 4 - メチル - ベ
ンズアミド (150 mg、0.83 mmol) およびフッ化カリウム (30 mg、0.5
1 mmol) の DMSO (1 mL) 混合物を、150 °C まで終夜加熱した。該反応混合物
を室温まで冷却し、次いで水および酢酸エチルの間で分配した。該有機相を乾燥し (硫酸
ナトリウムを使用)、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (溶出液として
、30% EtAc のヘキサン溶液を使用) によって精製後に、生成物 (2.5 mg、1
%) を得た。C₂₀H₂₄FN₅O₂ MS m/e = 386 (M+H)。

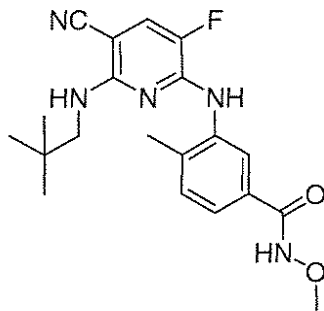
【0103】

20

実施例 7 3

3 - [5 - シアノ - 6 - (2,2 - ジメチル - プロピルアミノ) - 3 - フルオロ - ピリジン
- 2 - イルアミノ] - N - メトキシ - 4 - メチル - ベンズアミドの製造

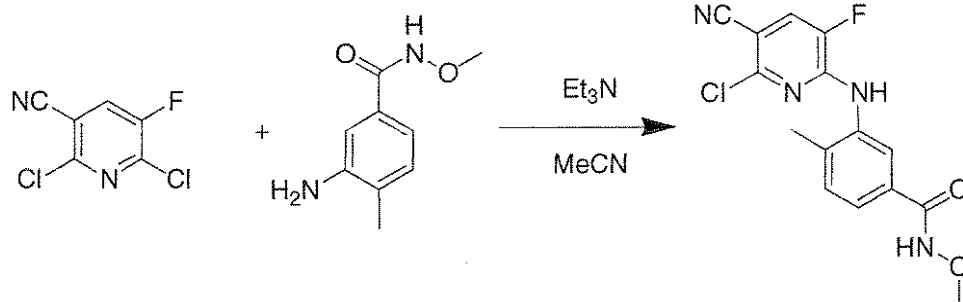
【化 4 5】



30

(a) 3 - (3 - シアノ - 6 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - N
- メトキシ - 4 - メチル - ベンズアミド

【化 4 6】



40

2,6 - ジクロロ - 5 - フルオロ - ニコチノニトリル (830 mg、4.34 mmol)
)、3 - アミノ - N - メトキシ - 4 - メチル - ベンズアミド (576 mg、3.2 mmol)
1) およびトリエチルアミン (0.5 mL) のアセトニトリル (10 mL) 混合物を、7
0 °C まで終夜加熱した。次いで、該溶媒を減圧下で除去し、そして該反応混合物を水およ

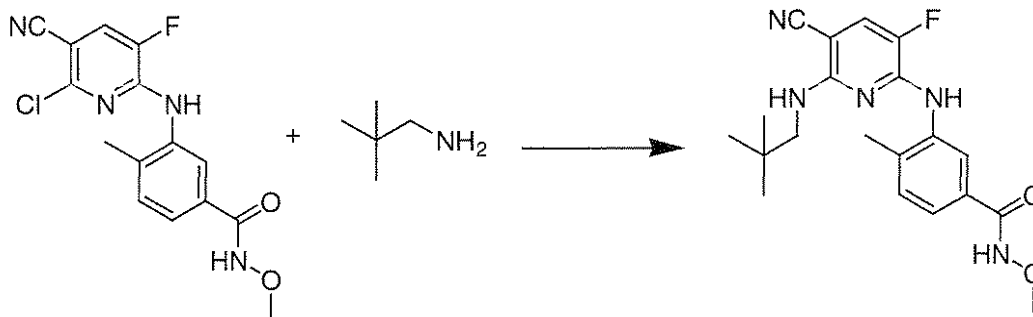
50

び酢酸エチルの中で分配した。該有機相を乾燥し（硫酸ナトリウムを使用）、そして減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって精製後に、生成物（220 mg、21%）を得た。 $C_{15}H_{12}ClFN_4O_2$ MS $m/e = 335 (M+H)$ 。

【0104】

(b) 3-[5-シアノ-6-(2,2-ジメチルプロピルアミノ)-3-フルオロ-ピリジン-2-イルアミノ]-N-メトキシ-4-メチル-ベンズアミド

【化47】



10

3-(6-クロロ-5-シアノ-3-フルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-N-メトキシ-4-メチルベンズアミド（52 mg、0.15 mmol）、ネオペンチルアミン（0.12 mL）およびフッ化カリウム（12 mg）のDMSO（1 mL）混合物を、150 まで終夜加熱した。HPLCによって精製後に、生成物（1.1 mg、1.8%）を単離した。 $C_{20}H_{24}FN_5O_2$: MS $m/e = 386 (M+H)$ 。

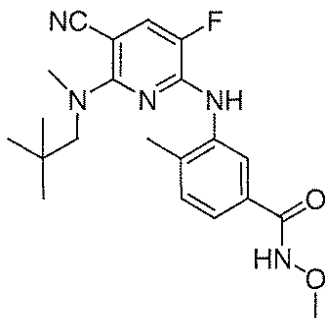
20

【0105】

実施例 7.2

3-{5-シアノ-6-[(2,2-ジメチル-プロピル)-メチル-アミノ]}-3-フルオロ-ピリジン-2-イルアミノ}-N-メトキシ-4-メチル-ベンズアミドの製造

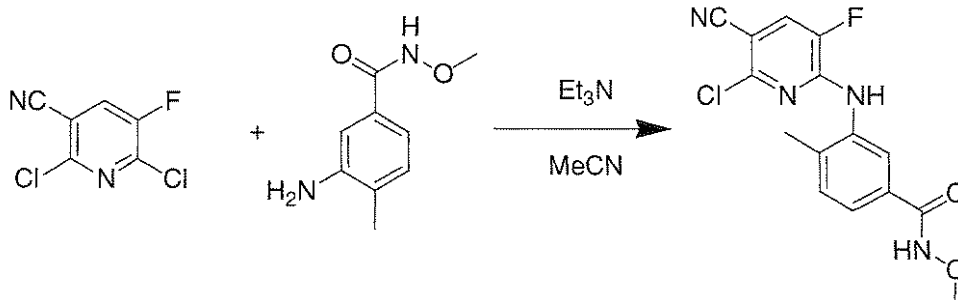
【化48】



30

(a) 3-(3-シアノ-6-クロロ-5-フルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-N-メトキシ-4-メチル-ベンズアミド

【化49】



40

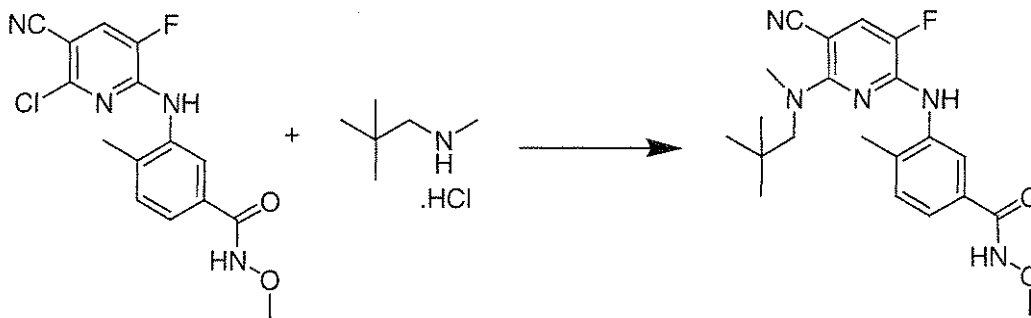
2,6-ジクロロ-5-フルオロ-ニコチロニトリル（830 mg、4.34 mmol）

50

)、3-アミノ-N-メトキシ-4-メチル-ベンズアミド(576 mg、3.2 mmol)およびトリエチルアミン(0.5 mL)のアセトニトリル(10 mL)混合物を、70℃まで終夜加熱した。次いで、該溶媒を減圧下で除去し、そして該反応混合物を水および酢酸エチルの間で分配した。該有機相を乾燥し(硫酸ナトリウムを使用)、そして減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって精製後に、生成物(220 mg、21%)を単離した。 $C_{15}H_{12}ClFN_4O_2$: MS $m/e = 335 (M+H)$ 。
【0106】

(b) 3-{5-シアノ-6-[(2,2-ジメチル-プロピル)-メチル-アミノ]}-3-フルオロ-ピリジン-2-イルアミノ}-N-メトキシ-4-メチル-ベンズアミドの製造

【化50】



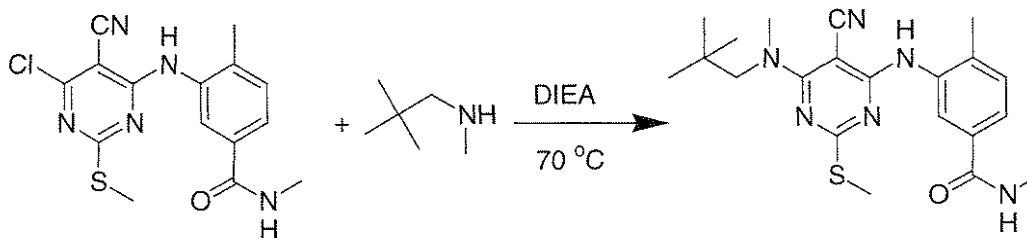
3-(6-クロロ-5-シアノ-3-フルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-N-メトキシ-4-メチル-ベンズアミド(55.6 mg、0.166 mmol)、N-メチルネオペンチルアミン(70 mg、0.511 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.1 mL)およびフッ化カリウム(12 mg)のDMSO(1 mL)混合物を、150℃まで終夜加熱した。HPLCによって精製後に、生成物(3.9 mg、5.9%)を単離した。 $C_{21}H_{26}FN_5O_2$: MS $m/e = 400 (M+H)$ 。

【0107】

実施例 52

3-{5-シアノ-6-[(2,2-ジメチル-プロピル)-メチル-アミノ]}-2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イルアミノ}-4,N-ジメチル-ベンズアミドの製造

【化51】



本化合物は、3-(6-クロロ-5-シアノ-2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イルアミノ)-4,N-ジメチルベンズアミドの製造についての方法に従って製造した。MS (m/z): 413 ($M+H$)。

【0108】

実施例 21

3-{5-シアノ-6-[(2,2-ジメチル-プロピル)-メチル-アミノ]}-2-メタン sulホニル-ピリミジン-4-イルアミノ}-4,N-ジメチル-ベンズアミドの製造

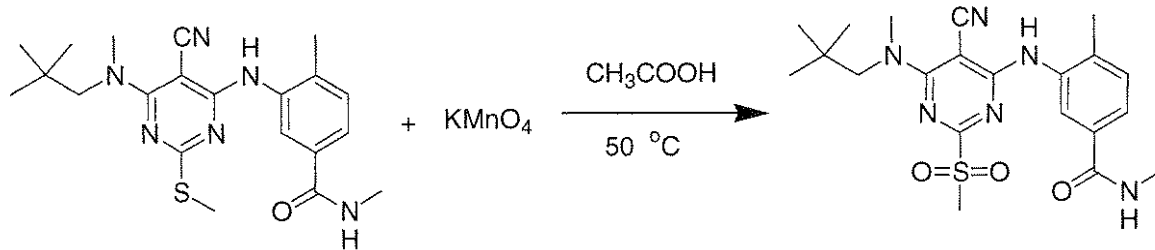
10

20

30

40

【化52】



3 - { 5 - シアノ - 6 - [(2 , 2 - ジメチルプロピル) - メチル - アミノ] - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 4 , N - ジメチル - ベンズアミド (0 . 2 0 g 、 0 . 4 8 m m o l) の酢酸 (8 m L) 溶液に、過マンガン酸カリウム (8 7 m g 、 0 . 5 5 m m o l) の水 (1 0 m L) 溶液を加えた。得られた混合物を 5 0 まで 1 0 分間加熱した。次いで、該反応混合物を水 (2 0 m L) を用いて希釈し、そして該生成物を酢酸エチルを用いて抽出した。乾燥しおよび溶媒を除去後に、生成物 (1 9 9 m g) を得た。MS (m / z) : 4 4 5 (M + H) 。

10

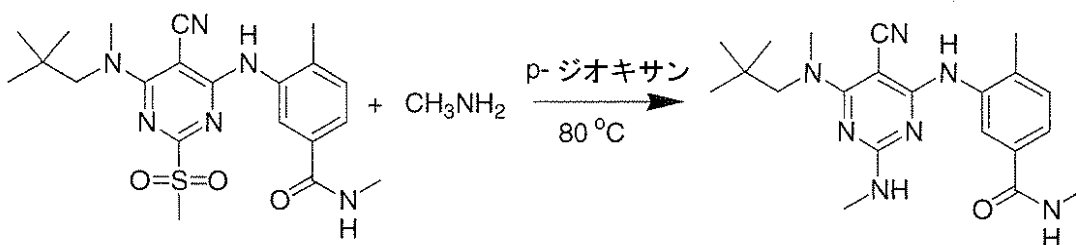
【0109】

実施例 4 0

3 - { 5 - シアノ - 6 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピル) メチル - アミノ] - 2 - メチルアミノ - ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 4 , N - ジメチル - ベンズアミドの製造

20

【化53】



3 - { 5 - シアノ - 6 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミノ] - 2 - メタンシルホニル - ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 4 , N - ジメチルベンズアミド (4 4 m g 、 0 . 1 m m o l) およびメチルアミン (1 m L 、 1 M の T H F 溶液) を、封管内の p - ジオキサン (1 m L) 中で混合した。該混合物を 8 0 まで終夜加熱した。該溶媒を真空下で除去し、そして生成物 (2 3 m g) をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。MS (m / z) : 3 9 6 (M + H) 。

30

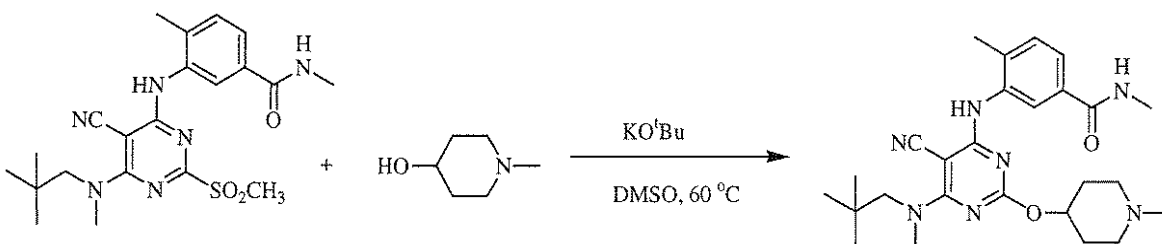
【0110】

実施例 3 6

3 - [3 - シアノ - 2 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミノ] - 6 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) ピリジン - 4 - イルアミノ] - 4 , N - ジメチル - ベンズアミドの製造

40

【化54】



1 - メチルピペリジン - 4 - オール (5 7 6 m g 部 、 5 m m o l) に、tert - ブト

50

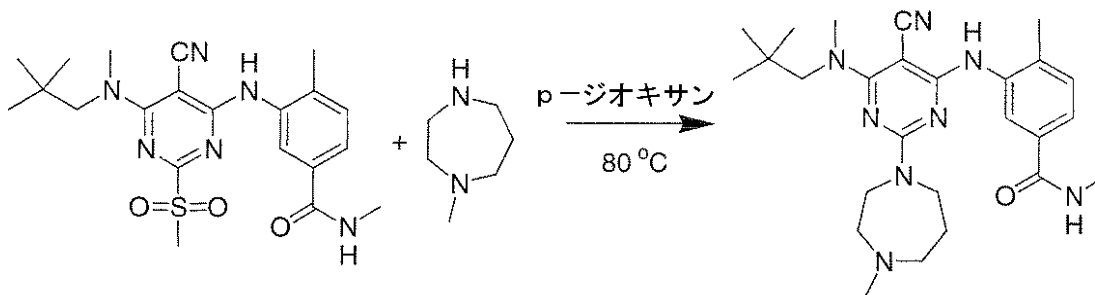
キシカリウム (616 mg、5.5 mmol)、続いてDMSO (4.0 mL)を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌後に、この混合物 (1.0 mL部) を3 - {5 - シアノ - 6 - [(2,2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミノ] - 2 - メタンスルホニルピリミジン - 4 - イルアミノ} - 4, N - ジメチル - ベンズアミド (19 mg、0.043 mmol) のDMSO (0.2 mL) 上に室温で加えた。該混合物を60 で3時間加熱した。室温で酢酸エチル (5 mL) を加え、そして該有機相をブライン (1 x 4 mL) で洗浄した。該有機相を乾燥し (MgSO₄ を使用)、揮発物を真空下で除去して、該生成物を逆相分取HPLCによって精製した (収量は18.6 mg; 0.026 mmol; 56%)。MS (m/z): 480 (M+H)。

【0111】

実施例 4 1

3 - [5 - シアノ - 6 - [(2,2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミノ] - 2 - (4 - メチル - [1,4]ジアゼピン - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 4, N - ジメチル - ベンズアミドの製造

【化55】



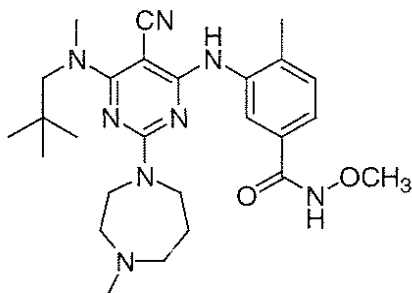
3 - [5 - シアノ - 6 - [(2,2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミノ] - 2 - (4 - メチル - [1,4]ジアゼピン - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 4, N - ジメチル - ベンズアミドを、3 - {5 - シアノ - 6 - [(2,2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミノ] - 2 - メチルアミノ - ピリミジン - 4 - イルアミノ} - 4, N - ジメチル - ベンズアミドの製造と同様に製造した。MS (m/z): 479 (M+H)。

【0112】

実施例 4 2

3 - [5 - シアノ - 6 - [(2,2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミノ] - 2 - (4 - メチル - [1,4]ジアゼピン - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - N - メトキシ - 4 - メチル - ベンズアミドの製造

【化56】



(a) 3 - (6 - クロロ - 5 - シアノ - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - N - メトキシ - 4 - メチル - ベンズアミド

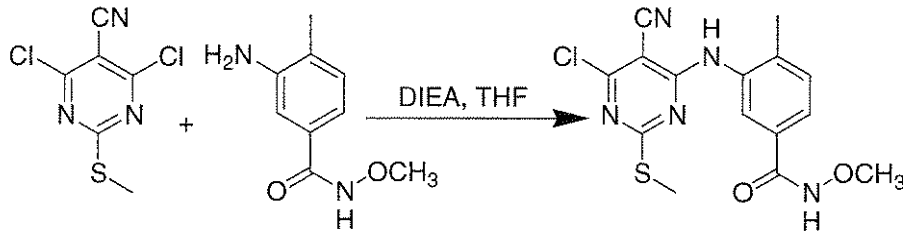
10

20

30

40

【化57】

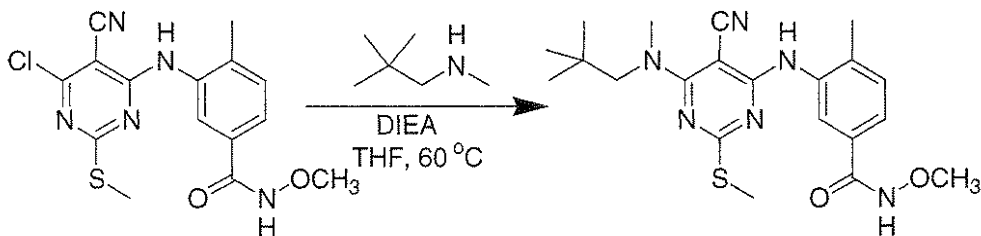


4,6-ジクロロ-2-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル(2.19 g、10 mmol)、3-アミノ-N-メトキシ-4-メチル-ベンズアミド(1.80 g、10 mmol)およびDIEA(1.9 mL)のTHF(80 mL)を、室温で終夜撹拌した。該溶媒を真空下で除去し、そして、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製後に、生成物(3.33 g、92%)を得た。

【0113】

(b) 3-{5-シアノ-6-[(2,2-ジメチル-プロピル)-メチル-アミノ]-2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イルアミノ}-N-メトキシ-4-メチル-ベンズアミドの製造

【化58】

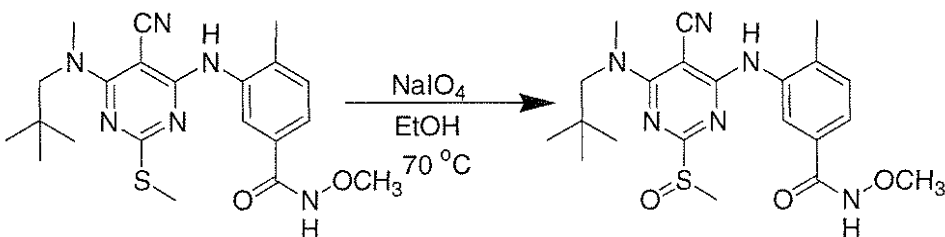


3-(6-クロロ-5-シアノ-2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イルアミノ)-N-メトキシ-4-メチル-ベンズアミド(3.33 g、9.2 mmol)、N-メトキシ-ネオペンチルアミン・塩酸塩(2.05 g、15 mmol)およびDIEA(3.87 g、30 mmol)のTHF(10 mL)を、60℃まで終夜加熱した。該溶媒を真空下で除去し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製後に、生成物(1.75 g)を得た。

【0114】

(c) 3-{5-シアノ-6-[(2,2-ジメチル-プロピル)-メチル-アミノ]-2-メチルスルホニル-ピリミジン-4-イルアミノ}-N-メトキシ-4-メチル-ベンズアミドの製造

【化59】



3-{5-シアノ-6-[(2,2-ジメチル-プロピル)-メチル-アミノ]-2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イルアミノ}-N-メトキシ-4-メチル-ベンズアミド(0.10 g)のエタノール(5 mL)溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム(0.2 g)の水(1 mL)溶液を加えた。得られた溶液を70℃まで終夜加熱した。該溶媒を蒸発させ

10

20

30

40

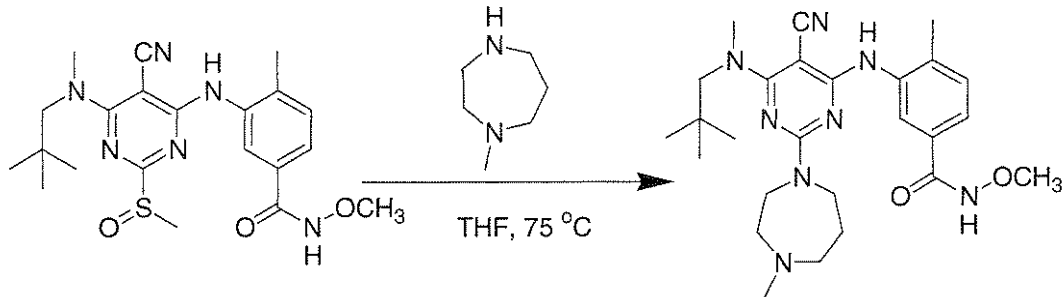
50

、そして該残渣を水および酢酸エチルの間で分配した。該有機層を分離し、濃縮し、そして該残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、該スルホキシド生成物(90mg)を得た。MS(m/z): 445(M+H)。

【0115】

(d) 3-[5-シアノ-6-[(2,2-ジメチル-プロピル)-メチル-アミノ]-2-(4-メチル-[1,4]ジアゼピン-1-イル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-N-メトキシ-4-メチル-ベンズアミドの製造

【化60】



10

3-{5-シアノ-6-[(2,2-ジメチル-プロピル)-メチル-アミノ]-2-メタン
スルフィニル-ピリミジン-4-イルアミノ}-N-メトキシ-4-メチル-ベンズアミ
ド(40mg)および1-メチル-ホモピペラジン(0.05mL)のTHF(0.5m
L)を、封管中、75 で終夜加熱した。該溶媒を真空下で除去後に、該残渣をシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物(6.8mg)を得た。MS(m
/z): 495(M+H)。

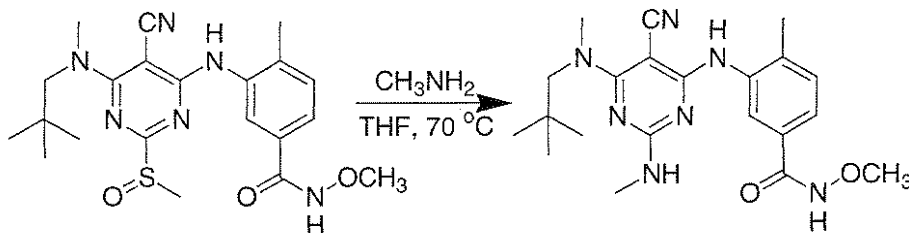
20

【0116】

実施例32

3-[5-シアノ-6-[(2,2-ジメチル-プロピル)-メチル-アミノ]-2-メチル
アミノ-ピリミジン-4-イルアミノ]-N-メトキシ-4-メチル-ベンズアミドの製
造

【化61】



30

3-{5-シアノ-6-[(2,2-ジメチル-プロピル)-メチル-アミノ]-2-メタン
スルフィニル-ピリミジン-4-イルアミノ}-N-メトキシ-4-メチル-ベンズアミ
ド(33mg)およびメチルアミン(2.5mL、2M THF溶液)を、封管中、75
で終夜加熱した。該溶媒を真空下で除去後に、該残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィーによって精製して、生成物(7.3mg)を得た。MS(m/z): 412(M+
H)。

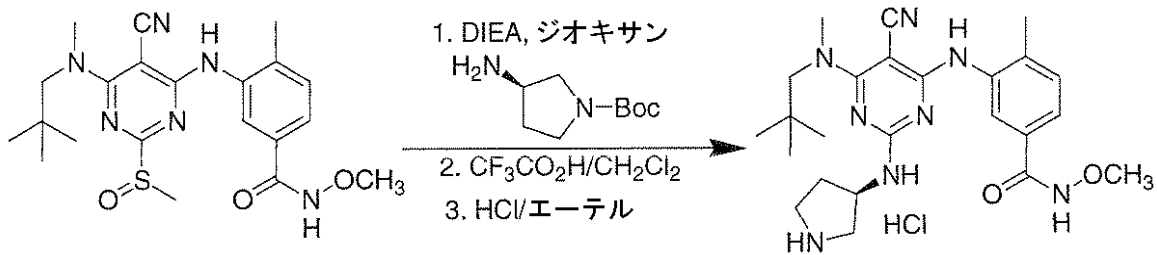
40

【0117】

実施例33

3-[5-シアノ-6-[(2,2-ジメチル-プロピル)-メチル-アミノ]-2-ピロリ
ジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルアミノ]-N-メトキシ-4-メチル-ペ
ンズアミドの製造

【化62】



3 - { 5 - シアノ - 6 - [(2, 2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミノ] - 2 - メタン
 スルフィニル - ピリミジン - 4 - イルアミノ } - N - メトキシ - 4 - メチル - ベンズアミ
 ド (33 mg) および 1 - N - Boc - 3 - (R) - アミノピロリジン (30 mg)、DIE
 EA (0.2 mL) および p - アニソール (2 mL) を、封管中、75 で終夜加熱した
 。該溶媒を真空下で除去後に、該生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによつて
 精製し、そして TFA / DCM (1 : 1) を用いて処理して、Boc - 基を除去した。次
 いで、該生成物を、塩酸 (1 M エーテル溶液) を用いて処理することによつて、塩酸塩に
 変換した (収量は 20 mg)。MS (m / z) : 567 (M + H)。

10

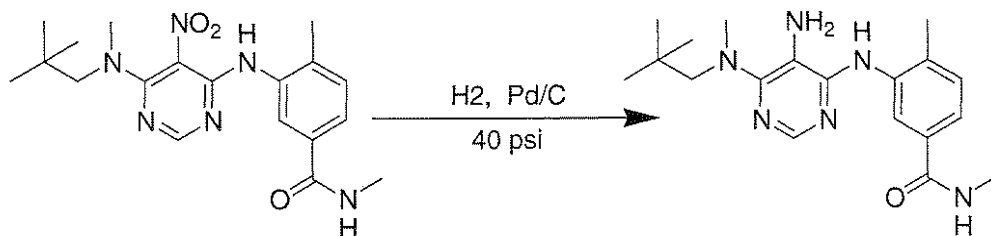
【0118】

実施例 24

3 - { 5 - アミノ - 6 - [(2, 2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミノ] - ピリミジン
 - 4 - イルアミノ } - 4, N - ジメチル - ベンズアミドの製造

20

【化63】



3 - { 6 - [(2, 2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミノ] - 5 - ニトロ - ピリミジン
 - 4 - イルアミノ } - 4, N - ジメチル - ベンズアミド (0.31 g、0.8 mmol) を
 、10% Pd / C の存在下で、パール装置中、水素圧 (40 psi) 下で 4 時間、水素添
 加した。該触媒をセライトを通してろ過して除き、そして該ろ液を濃縮して生成物 (0.
 24 g、収率 84%) を得た。MS (m / z) : 357 (M + H)。

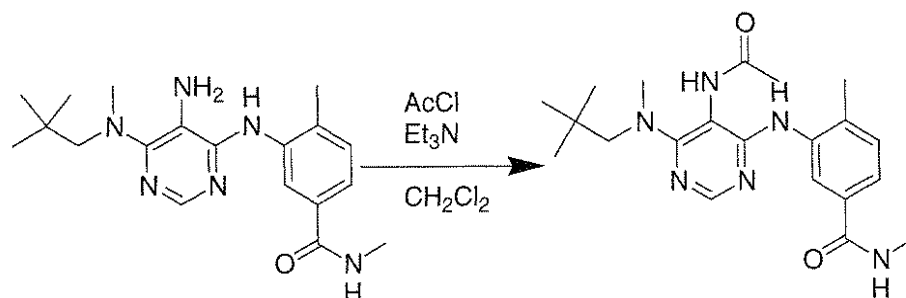
30

【0119】

実施例 25

3 - { 5 - (アセチルアミノ) - 6 - [(2, 2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミノ] -
 ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 4, N - ジメチル - 1 - ベンズアミドの製造

【化64】



3 - { 5 - アミノ - 6 - [(2, 2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミノ] - ピリミジン

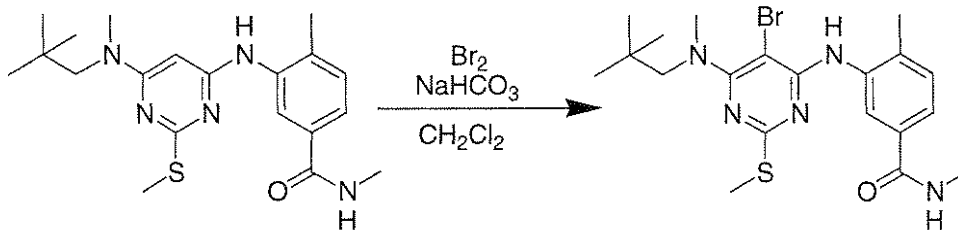
50

- 4 - イルアミノ } - 4, N - ジメチル - ベンズアミド (16 mg)、塩化アセチル (3 . 5 mg)、トリエチルアミン (0 . 02 mL) を、ジクロロメタン (0 . 2 mL) 中、室温で終夜撹拌した。該生成物 (2 . 8 mg) をプレパラティブ薄層クロマトグラフィーによって精製した。MS (m / z) : 399 (M + H)。

【 0120 】

実施例 14

3 - { 5 - ブロモ - 6 - [(2, 2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミノ] - 2 - メチル
スルファニル - ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 4, N - ジメチル - ベンズアミドの製造
【化 65】



10

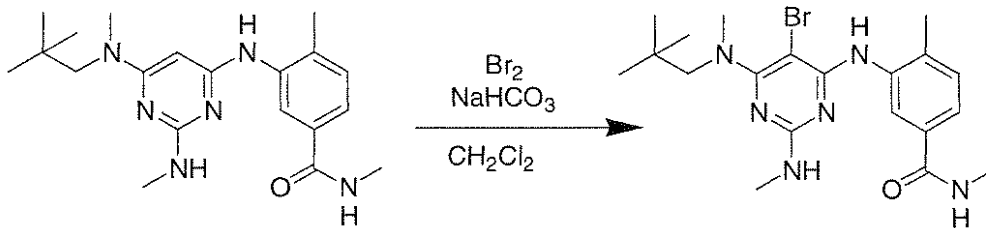
3 - { 6 - [(2, 2 - ジメチル - プロピル) - メチルアミノ] - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 4, N - ジメチル - ベンズアミド (0 . 10 g) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (0 . 05 mL) および臭素 (0 . 013 mL) を加えた。該得られた混合物を室温で 30 分間撹拌し、そして酢酸エチル (30 mL) および硫酸マグネシウム (1 g) を加えた。ろ過および濃縮後に、該残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物 (61 . 9 mg) を得た。MS (m / z) : 466 (M + H)。

20

【 0121 】

実施例 15

3 - { 5 - ブロモ - 6 - [(2, 2 - ジメチル - プロピル) - メチルアミノ] - 2 - メチルア
ミノ - ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 4, N - ジメチル - ベンズアミドの製造
【化 66】



30

3 - { 6 - [(2, 2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミノ] - 2 - メチルアミノ - ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 4, N - ジメチル - ベンズアミド (33 mg)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (0 . 05 mL) および臭素 (14 mg) を、ジクロロメタン (1 mL) 中、室温で 4 時間撹拌した。プレパラティブ薄層クロマトグラフィーを用いて、生成物 (14 mg) を精製した。MS (m / z) : 449 (M + 1)。

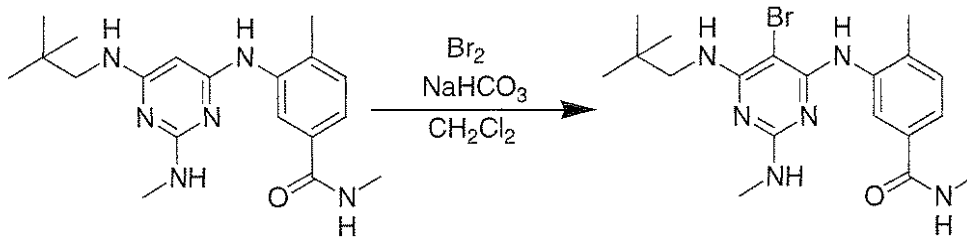
40

【 0122 】

実施例 11

3 - [5 - ブロモ - 6 - (2, 2 - ジメチル - プロピルアミノ) - 2 - メチルアミノ - ピリ
ミジン - 4 - イルアミノ] - 4, N - ジメチル - ベンズアミドの製造

【化67】



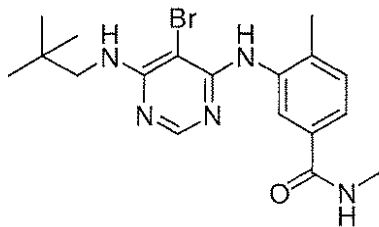
3-[6-(2,2-ジメチル-プロピルアミノ)-2-メチルアミノ-ピリミジン-4-イルアミノ]-4,N-ジメチル-ベンズアミド(35mg)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(0.05mL)および臭素(21mg)を、ジクロロエタン(1mL)中、室温で終夜撹拌した。該生成物(4mg)を、プレパラティブ薄層クロマトグラフィーを用いて精製した。MS(m/z):435(M+H)。

【0123】

実施例49

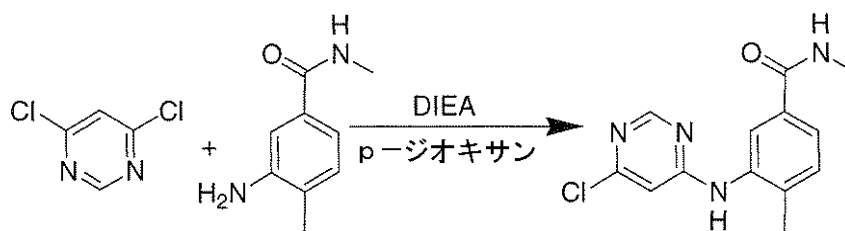
3-{5-ブロモ-6-[(2,2-ジメチル-プロピル)-アミノ]-ピリミジン-4-イルアミノ}-4,N-ジメチル-ベンズアミドの製造

【化68】



(a) 3-(6-クロロ-ピリミジン-4-イルアミノ)-4,N-ジメチルベンズアミドの製造

【化69】



4,6-ジクロロピリミジン(2.0g、13.4mmol)のp-ジオキサン(50mL)溶液に、3-アミノ-4,N-ジメチル-ベンズアミド(3.0g、18.3mmol)およびDIEA(2.3mL)を加えた。得られた混合物を4日間加熱還流した。該溶媒を真空下で除去し、該残渣を水および酢酸エチル中に溶かし、そして該酢酸エチル層を分離し、そして濃縮した。該生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液として酢酸エチル:ヘキサン(1:1)を使用)によって精製して、淡白色固体の生成物(1.6g、収率43%)を得た。MS(m/z):277(M+H)。

【0124】

(b) 3-[6-(2,2-ジメチル-プロピルアミノ)-ピリミジン-4-イルアミノ]-4,N-ジメチル-ベンズアミドの製造

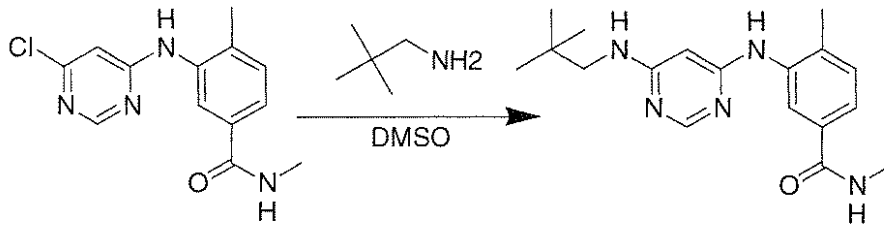
10

20

30

40

【化70】



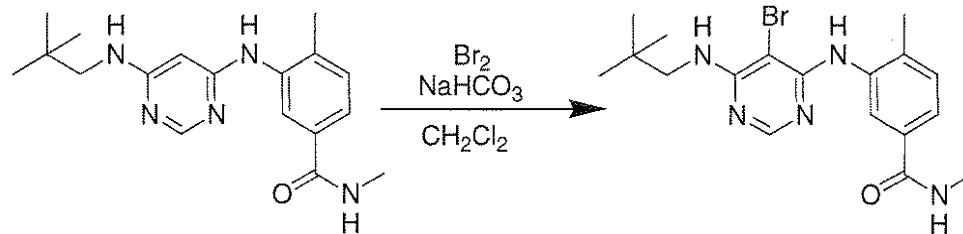
3-(6-クロロ-ピリミジン-4-イルアミノ)-4,N-ジメチル-ベンズアミド (0.4 g、1.44 mmol) の DMSO (3 mL) 溶液に、ネオペンチルアミン (0.4 mL、3.39 mmol) を加えた。得られた溶液を 110 °C で 4 日間加熱した。該生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液として酢酸エチルを使用) によって精製して、生成物 (0.45 g、収率 99%) を得た。MS (m/z) : 328 (M+H)。

10

【0125】

(c) 3-{5-ブロモ-6-[(2,2-ジメチル-プロピル)-アミノ]-ピリミジン-4-イルアミノ}-4,N-ジメチル-ベンズアミドの製造

【化71】



20

3-{6-[(2,2-ジメチル-プロピル)-アミノ]-ピリミジン-4-イルアミノ}-4,N-ジメチル-ベンズアミド (0.45 g、1.37 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 mL) および臭素 (0.07 mL、1.37 mmol) を加えた。該得られた混合物を室温で 18 時間攪拌し、次いで該反応液を水 (20 mL) を用いて希釈した。該有機相を分離し、そして該水相を DCM (10 mL) を用いて抽出した。該有機相を合わせて乾燥し (硫酸ナトリウムを使用)、ろ過し、そして濃縮した。該残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液として、2% メタノールの DCM 溶液を使用) によって精製して、生成物 (314 mg、収率 56%) を得た。MS (m/z) : 406 (M+H)。

30

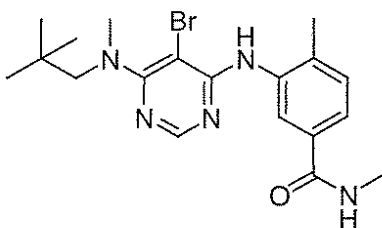
【0126】

実施例 2

3-{5-ブロモ-6-[(2,2-ジメチル-プロピル)-メチル-アミノ]-ピリミジン-4-イルアミノ}-4,N-ジメチル-ベンズアミドの製造

40

【化72】

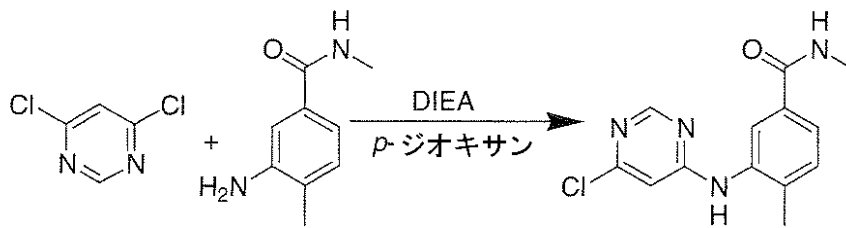


(a) 3-(6-クロロ-ピリミジン-4-イルアミノ)-4,N-ジメチル-ベンズア

50

ミド

【化73】

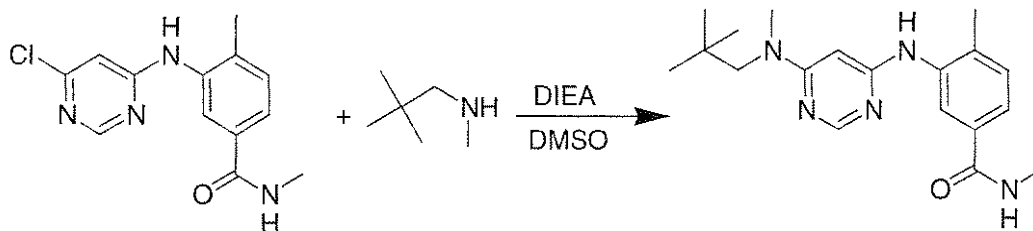


4,6-ジクロロ-ピリミジン(2.0g、13.4mmol)のp-ジオキサソ(50mL)溶液に、3-アミノ-4,N-ジメチル-ベンズアミド(3.0g、18.3mmol)およびDIEA(2.3mL)を加えた。該得られた混合物を4日間加熱還流した。該溶媒を真空下で除去し、該残渣を水および酢酸エチルに溶かし、そして該酢酸エチル層を分離し、濃縮した。該生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液として、酢酸エチル:ヘキサン(1:1)を使用)によって精製して、淡白色固体の生成物(1.6g、収率43%)を得た。MS(m/z):277(M+H)。

【0127】

(b) 3-{6-[(2,2-ジメチル-プロピル)-メチル-アミノ]-ピリミジン-4-イルアミノ}-4,N-ジメチル-ベンズアミドの製造

【化74】

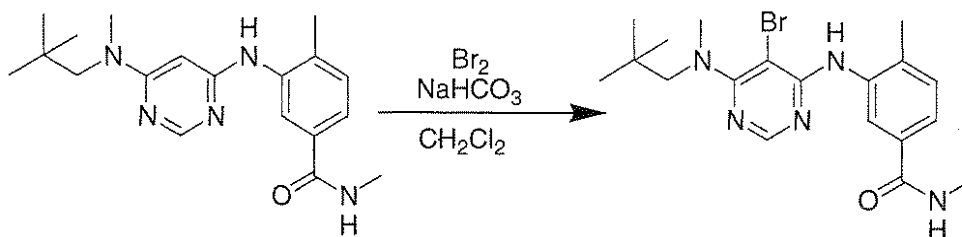


3-(6-クロロ-ピリミジン-4-イルアミノ)-4,N-ジメチル-ベンズアミド(0.4g、1.44mmol)のDMSO(3mL)溶液に、N-メチルネオペンチルアミン・塩酸塩(0.4g、2.9mmol)およびDIEA(0.5mL、2.9mmol)を加えた。該得られた溶液を110℃で4日間加熱した。該生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液として、酢酸エチルを使用)によって精製して、生成物(0.46g、収率99%)を得た。MS(m/z):342(M+H)。

【0128】

(c) 3-{5-ブromo-6-[(2,2-ジメチル-プロピル)-メチル-アミノ]-ピリミジン-4-イルアミノ}-4,N-ジメチル-ベンズアミドの製造

【化75】



3-{6-[(2,2-ジメチル-プロピル)-メチル-アミノ]-ピリミジン-4-イルアミノ}-4,N-ジメチル-ベンズアミド(0.46g、1.34mmol)のジクロロメタン(10mL)溶液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2mL)および臭素(0.07mL、1.37mmol)を加えた。該得られた混合物を室温で18時間攪拌し、そし

10

20

30

40

50

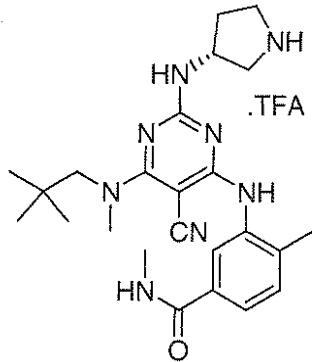
て該反応液を水(20 mL)を用いて希釈した。該有機相を分離し、そして該水相をDCM(10 mL)を用いて抽出した。該有機層を合わせて乾燥し(硫酸ナトリウムを使用)、ろ過し、そして濃縮した。該残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液として2%メタノールのDCM溶液を使用)によって精製して、生成物(250 mg、収率44%)を得た。MS(m/z): 420(M+H)。

【0129】

実施例74

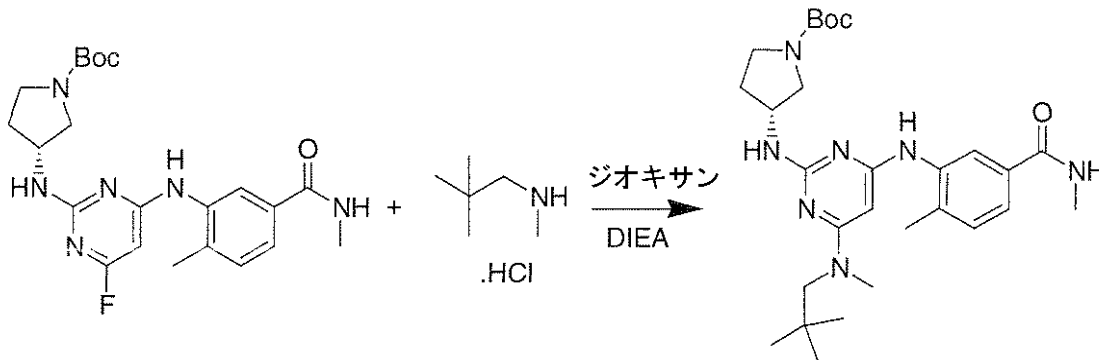
3-(R)-[5-シアノ-6-[(2,2-ジメチル-プロピル)-メチル-アミノ]-2-(ピロリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルアミノ]-4,N-ジメチル-ベンズアミドの製造

【化76】



(a) 3-(R)-[4-[(2,2-ジメチル-プロピル)-メチル-アミノ]-6-(2-メチル-5-メチルカルバモイル-フェニルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化77】



3-(R)-[4-フルオロ-6-(2-メチル-5-メチルカルバモイル-フェニルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.36 g、0.81 mmol)、N-メチル-ネオペンチルアミン・塩酸塩(411 mg、3 mmol)およびDIEA(0.4 mL)の1,4-ジオキサン(0.5 mL)混合物を、90 で終夜攪拌した。該溶媒を減圧下で除去後に、目的の生成物(81 mg)をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。C₂₈H₄₃N₇O₃: MS m/e = 526(M+H)。

【0130】

(b) 3-(R)-[5-シアノ-6-[(2,2-ジメチル-プロピル)-メチル-アミノ]-2-(ピロリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルアミノ]-4,N-ジメチル-ベンズアミド

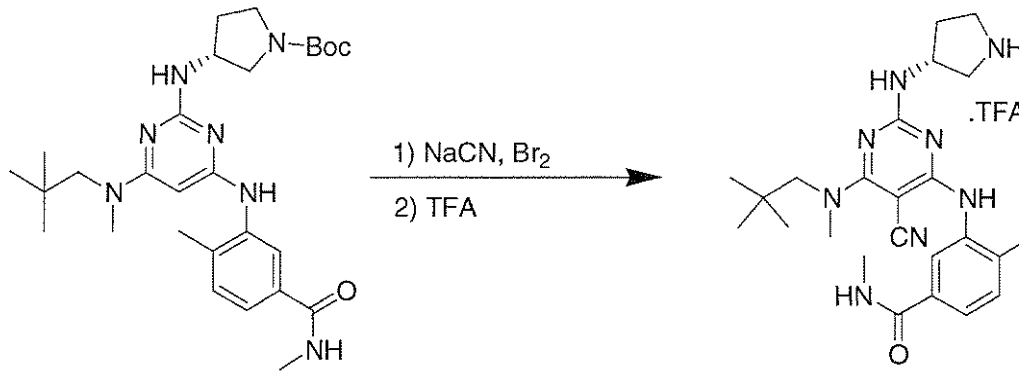
10

20

30

40

【化78】



10

3 - (R) - [4 - (2,2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミノ] - 6 - (2 - メチル - 5 - メチルカルバモイル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (70 mg, 0.0001 mmol) およびシアン化ナトリウム (0.044 g, 0.89 mmol) の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 mL) およびジクロロメタン (3 mL) の混合物に室温で、臭素 (0.045 mL, 0.87 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌し、次いで水を用いて希釈し、そしてジクロロメタン (2 × 15 mL) を用いて抽出した。該有機層を合わせて乾燥し (硫酸ナトリウムを使用)、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。次いで、この生成物をトリフルオロ酢酸およびジクロロメタンの混合物 (1 : 1 容量比、1 mL) を用いて処理した。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、次いで該溶媒を減圧下で除去し、そして生成物を HPLC によって精製した。C₂₄H₃₄N₈O として計算 : MS m/e = 451 (M + H)。

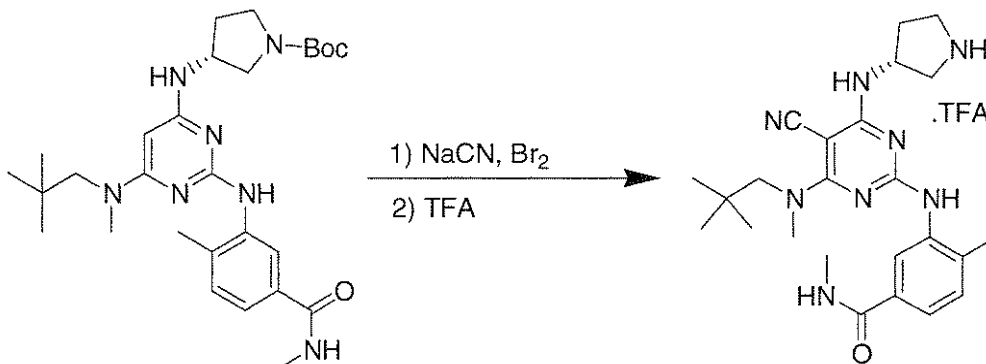
20

【0131】

実施例75

3 - (R) - [5 - シアノ - 4 - [(2,2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミノ] - 6 - (ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 4, N - ジメチル - ベンズアミドの製造

【化79】



30

40

3 - (R) - [6 - (2,2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミノ] - 2 - (2 - メチル - 5 - メチルカルバモイル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (128 mg, 0.0002 mmol) およびシアン化ナトリウム (0.044 g, 0.89 mmol) の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 mL) およびジクロロメタン (3 mL) の混合物に、臭素 (0.045 mL, 0.87 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌を続け、次いで水を用いて希釈し、そしてジクロロメタン (2 × 15 mL) を用いて抽出した。該有機相を合わせて乾燥し (硫酸ナトリウムを使用)、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。次いで、この生成物を、トリフルオロ酢酸およびジクロロメタンの混合物 (1 : 1 容量比、1 mL) を用いて処理した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。該溶媒を減圧下で除去し、そし

50

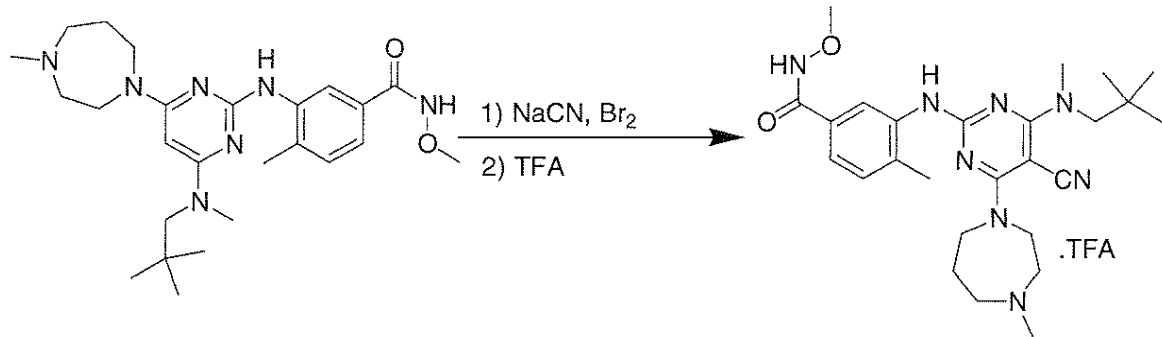
て生成物を HPLC によって精製した。C₂₄H₃₄N₈O として計算：MS m/e = 451 (M+H)。

【0132】

実施例 6 2

3-[5-シアノ-4-[(2,2-ジメチル-プロピル)-メチル-アミノ]-6-(4-メチル-[1,4]ジアゼピン-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-メトキシ-4-メチル-ベンズアミドの製造

【化80】



10

3-[4-[(2,2-ジメチル-プロピル)-メチル-アミノ]-6-(4-メチル-[1,4]ジアゼピン-1-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-N-メトキシ-4-メチル-ベンズアミド (140 mg、0.29 mmol) およびシアン化ナトリウム (0.044 g、0.89 mmol) の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 mL) およびジクロロメタン (3 mL) の攪拌混合物に、臭素 (0.045 mL、0.87 mmol) を加えた。該得られた混合物を室温で16時間攪拌し、次いで水を用いて希釈し、そしてジクロロメタン (2 x 15 mL) を用いて抽出した。該有機層を合わせて乾燥し (硫酸ナトリウムを使用)、ろ過し、減圧下で濃縮し、そして生成物を HPLC によって精製した。C₂₆H₃₈N₈O₂ として計算、MS : m/e = 495 (M+H)。脱保護は、実施例 75 に記載に通り実施した。

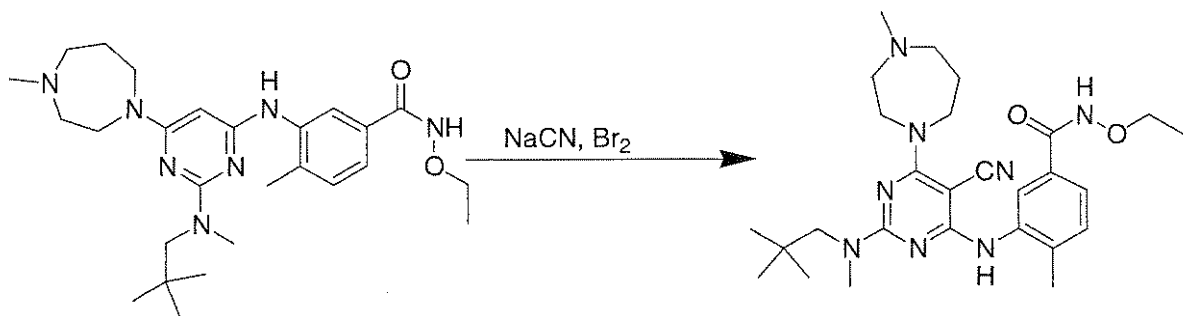
20

【0133】

実施例 6 2

3-[5-シアノ-2-[(2,2-ジメチル-プロピル)-メチル-アミノ]-6-(4-メチル-[1,4]ジアゼピン-1-イル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-N-エトキシ-4-メチル-ベンズアミドの製造

【化81】



40

3-[4-[(2,2-ジメチル-プロピル)-メチル-アミノ]-6-(4-メチル-[1,4]ジアゼピン-1-イル)-ピリミジン-4-イルアミノ]-N-エトキシ-4-メチル-ベンズアミド (50 mg、0.1 mmol) およびシアン化ナトリウム (0.044 g、0.89 mmol) の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 mL) およびジクロロメタン (3 mL) の攪拌混合物に、臭素 (0.045 mL、0.87 mmol) を加えた。該得られた混合物を室温で16時間攪拌し続けた。該反応混合物を水を用いて希釈し、そして

50

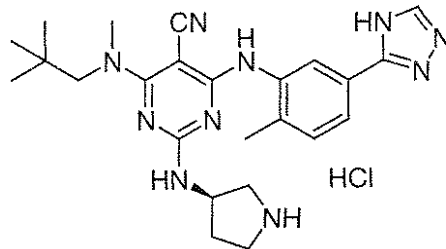
ジクロロメタン (2 × 15 mL) を用いて抽出した。該有機層を合わせて乾燥し (硫酸ナトリウムを使用)、ろ過し、減圧下で濃縮し、そして生成物を HPLC によって精製した。C₂₇H₄₀N₈O₂ として計算、MS : m/e = 509 (M + H)。

【0134】

実施例 43

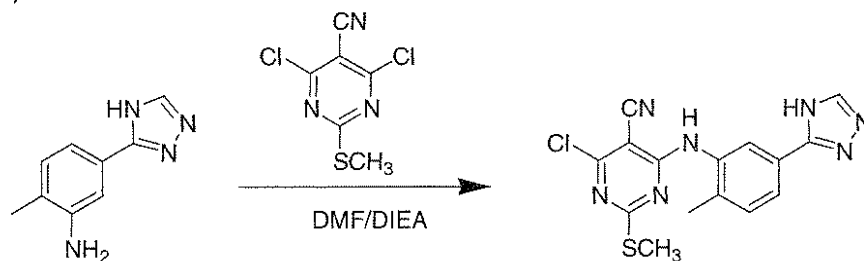
4 - [(2,2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミノ] - 6 - [2 - メチル - 5 - (4 H - [1,2,4] トリアゾール - 3 - イル) - フェニルアミノ] - 2 - (ピロリジン - 3 (R) - イルアミノ) - ピリミジン - 5 - カルボニトリルの製造

【化82】



10

(a)



20

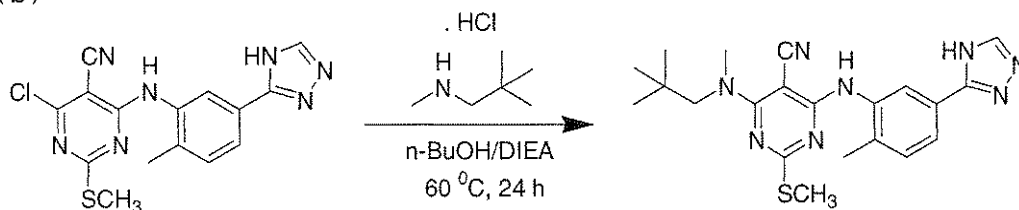
2 - メチル - 5 - (4 H - [1,2,4] トリアゾール - 3 - イル) - フェニルアミン (174 mg、1 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL、1 mmol) および 4,6 - ジクロロ - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 5 - カルボニトリル (219 mg、1 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で終夜攪拌し、次いで酢酸エチルおよび水の間で分配した。該有機層を水およびブラインで洗浄し、そして MgSO₄ を用いて乾燥した。揮発物を真空下で除去し、そしてフラッシュクロマトグラフィーによって精製することにより、生成物 (78 mg、収率は 22%) を得た。MS (m/z) (C₁₅H₁₂ClN₇S として計算) (MH⁺) 計算値 : 358.1、実測値 358.3。

30

【0135】

【化83】

(b)



40

4 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - 6 - [2 - メチル - 5 - (4 H - [1,2,4] トリアゾール - 3 - イル) - フェニルアミノ] - ピリミジン - 5 - カルボニトリル (71 mg、0.2 mmol) の n - BuOH (2 mL) 溶液に、N - (2,2 - ジメチルプロピル)メチルアミン・HCl 塩 (1 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (1 mmol) を加え、そして得られた溶液を 60 °C で 24 時間攪拌した。揮発物を真空下で除去し、そしてフラッシュクロマトグラフィーによって精製することにより、生成物 (68 mg、収

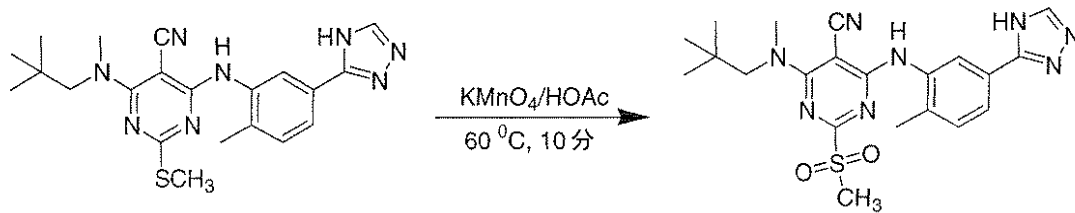
50

率 81%) を得た。MS (m/z) (C₂₁H₂₆N₈S として計算) (MH⁺) 計算値 : 423.2、実測値 : 423.3。

【0136】

【化84】

(c)



10

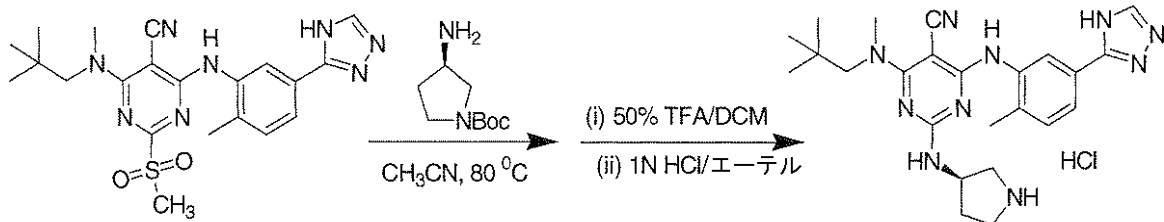
4 - [(2,2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミノ] - 2 - メチルスルファニル - 6 - [2 - メチル - 5 - (4H - [1,2,4]トリゾール - 3 - イル) - フェニルアミノ] - ピリミジン - 5 - カルボニトリル (76 mg、0.18 mmol) の酢酸 (3 mL) 溶液に、水 (0.5 mL)、続いて過マンガン酸カリウム (50 mg、0.36 mmol) を加えた。この溶液を 60 で 10 分間攪拌し、次いで水を用いて希釈し、そして酢酸エチルを用いて抽出した。該有機層を水およびブラインで洗浄して、MgSO₄ を用いて乾燥した。揮発物を真空下で除去することにより、該粗生成物 (58 mg) を得て、このものを更に精することなく次の工程に使用した (58 mg、収率は 71%)。MS (m/z) (C₂₁H₂₆N₈O₂S として計算) (MH⁺) 計算値 : 455.2、実測値 : 455.3。

20

【0137】

【化85】

(d)



30

4 - [(2,2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミノ] - 2 - メタンスルホニル - 6 - [2 - メチル - 5 - (4H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - イル) - フェニルアミノ] - ピリミジン - 5 - カルボニトリル (10 mg、0.022 mmol) および 1 - tert - プロキシカルボニル - 3(R) - アミノ - ピロリジン (0.08 g、0.4 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 溶液を、攪拌しながら 80 で 18 時間加熱した。揮発物を真空下で除去し、そして生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

【0138】

40

次いで、この精製した生成物を 50% (容量比) TFA の CH₂Cl₂ 溶液 (3 mL) 中に溶解し、そして室温で 30 分間攪拌した。揮発物を真空下で除去し、そして分取 HPLC によって精製することにより、TFA 塩の生成物を得た。次いで、該精製した生成物を 1N HCl (g) のジエチルエーテル溶液中に溶解し、そして蒸発させて、最終生成物 (0.8 mg、収率 8%) を得た。MS (m/z) (C₂₄H₃₂N₁₀ として計算) (MH⁺) 計算値 : 461.3、実測値 : 461.4。

【0139】

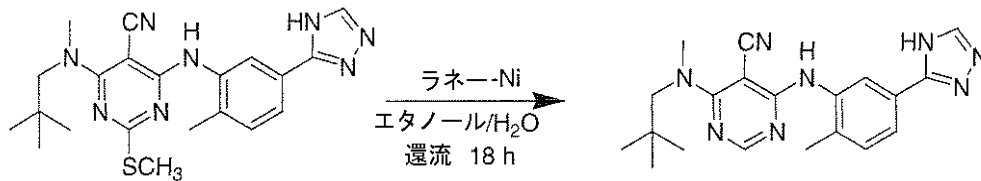
実施例 17

4 - [(2,2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミノ] - 6 - [2 - メチル - 5 - (4H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - イル) - フェニルアミノ] - ピリミジン - 5 - カルボニ

50

リルの製造

【化 8 6】



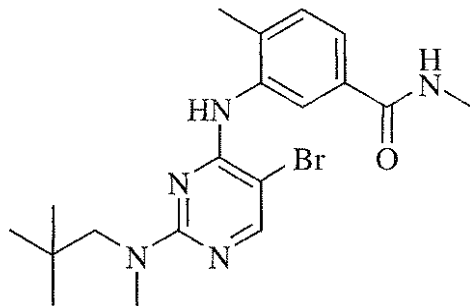
4 - [(2,2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミノ] - 2 - メチルスルファニル - 6 - [2 - メチル - 5 - (4H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - イル) - フェニルアミノ - ピリミジン - 5 - カルボニトリル (60 mg、0.142 mmol) の 50% (容量比) エタノール/水 (3 mL) 溶液に、50% ラネー Ni の水溶液 (0.4 mL) を加えた。該溶液をアルゴン下で 18 時間還流した。該溶液を真空下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、最終生成物 (5.6 mg、収率 10%) を得た。MS (m/z) (C₂₀H₂₄N₈ として計算) (MH⁺) 計算値: 377.2、実測値: 377.4。

【0140】

実施例 80

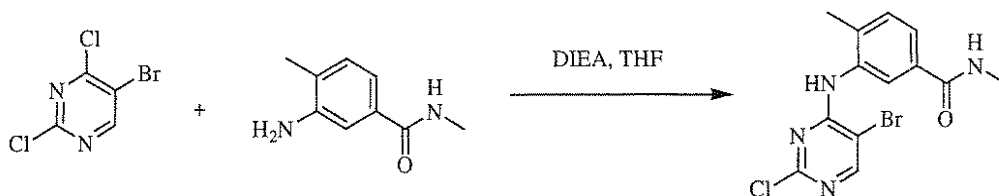
3 - {5 - ブロモ - 2 - [(2,2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミノ] - ピリミジン - 4 - イルアミノ} - 4, N - ジメチル - ベンズアミドの製造

【化 8 7】



(a) 3 - (5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 4, N - ジメチル - ベンズアミド

【化 8 8】



5 - ブロモ - 2,4 - ジクロロピリミジン (70 mg、3.1 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、0 で N,N - ジイソプロピルエチルアミン (478 mg、3.7 mmol) (0.644 mL) および 3 - アミノ - 4, N - ジメチル - ベンズアミド (506 mg、3.1 mmol) の THF (2 mL) 溶液を滴下した。この溶液を 0 で 1 時間、次いで 25 で 30 分間攪拌し続けた。真空下で揮発物の除去後に、該生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (20% 酢酸エチルのヘキサンを使用) によって精製して、白色粉末 (304 mg、0.85 mmol、収率 25%) を得た。MS (m/z): 355 (M + H)。

【0141】

10

20

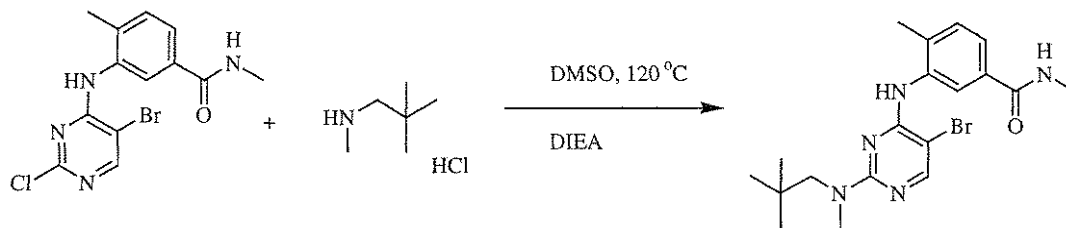
30

40

50

(b) 3 - {5 - ブロモ - 2 - [2,2 - ジメチル - プロピル)メチル - アミノ] - ピリミジン - 4 - イルアミノ} - 4, N - ジメチル - ベンズアミドの製造

【化 89】



10

3 - (5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 4, N - ジメチル - ベンズアミド (51 mg、0.143 mmol)、(2,2 - ジメチルプロピル) - メチルアミン・塩酸塩 (59 mg、0.430 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (83 mg、0.645 mmol) (0.112 mL) の混合物を、120 まで 18 時間加熱し、次いで室温まで冷却した。酢酸エチル (5 mL) を加え、そして該有機層をブライン (1 × 5 mL) で洗浄した。該水相を酢酸エチル (3 × 5 mL) を用いて抽出し、そして該抽出液を合わせて乾燥した (MgSO₄)。揮発物を真空下で除去後に、該生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (20% 酢酸エチルのヘキサンを使用) によって精製して、無色油状物 (41 mg、0.097 mmol、収率 68%) を得た。MS (m/z) : 420 (M + H)。

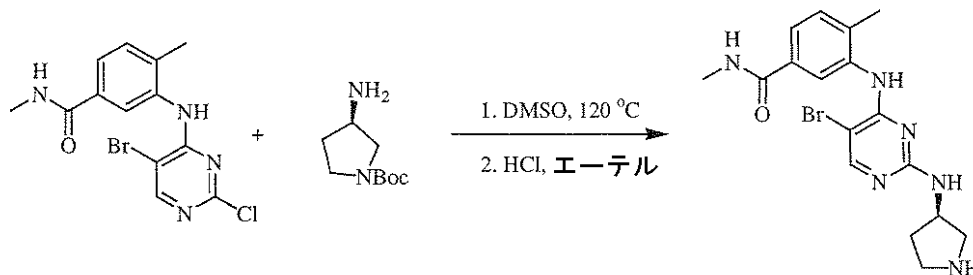
20

【0142】

実施例 4

3 - [5 - ブロモ - 2 - (ピロリジン - 3(R) - (イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 4, N - ジメチル - ベンズアミドの製造

【化 90】



30

3 - (5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 4, N - ジメチル - ベンズアミド (22 mg、0.06 mmol) および 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (46 mg、0.247 mmol) の溶液を、DMSO (0.3 mL) 中、120 で 3 日間加熱した。酢酸エチル (5 mL) を室温で添加後に、該有機相を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (3 × 4 mL) で洗浄した。該有機相を乾燥し (MgSO₄)、揮発物を真空下で除去し、そして該生成物を分取 HPLC によって精製した (収量は 5.7 mg、0.013 mmol、22%)。MS (m/z) : 444 (M+) : 455 (M + Na)。

40

【0143】

該精製した生成物を MeOH (1 mL) に溶解し、そして 1 N HCl のジエチルエーテル溶液 (3 mL) を加えた。該得られた溶液を室温で 30 分間攪拌し、次いで揮発物を真空下で除去し、そして生成物をプレパ HPLC によって精製した (収量は 4.3 mg ; 0.0002 mmol ; 0.4%)。MS (m/z) : 405 (M + H)。

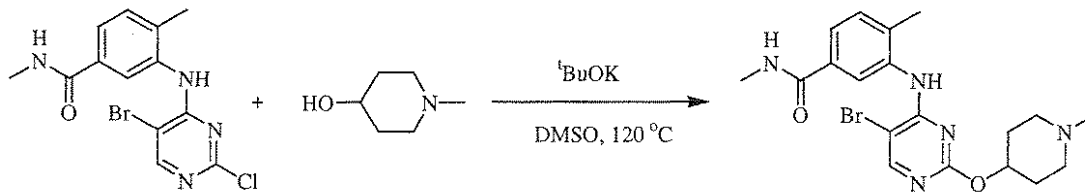
【0144】

実施例 3

3 - [5 - ブロモ - 2 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 4, N - ジメチル - ベンズアミドの製造

50

【化91】



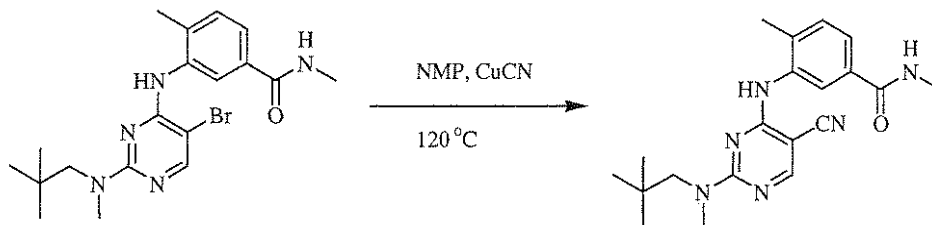
1-メチルピペリジン-4-オール(576mg部; 5mmol)に、tert-ブトキシカリウム(616mg、5.5mmol)、続いてDMSO(4.0mL)を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌後に、この混合物(1.0mL部)を室温で、3-(5-
10
プロモ-2-クロロ-ピリミジン-4-イルアミノ)-4,N-ジメチル-ベンズアミド(21mg、0.06mmol)に加えた。該得られた混合物を120で18時間加熱し、次いで室温まで冷却した。酢酸エチル(5mL部)を加え、そして得られた溶液を飽和NaHCO₃水溶液(3×4mL)で洗浄した。該有機層を乾燥し(MgSO₄)、揮発物を真空下で除去し、そして生成物を分取HPLCによって精製した(収量は5.7mg; 0.013mmol; 22%)。MS(m/z): 444(M⁺); 455(M+Na)。

【0145】

実施例53

3-{5-シアノ-2-[2,2-ジメチル-プロピル]-メチル-アミノ}-ピリミジン
-4-イルアミノ}-4,N-ジメチル-ベンズアミドの製造 20

【化92】



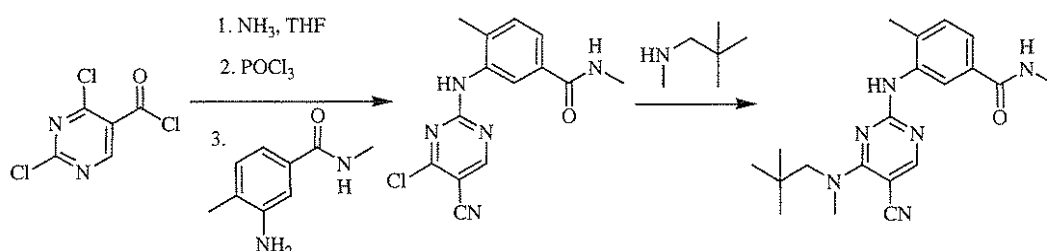
3-{5-プロモ-2-[2,2-ジメチルプロピル]-メチル-アミノ}-ピリミジン-
4-イルアミノ}-4,N-ジメチル-ベンズアミド(15mg、0.036mmol)およびCuCN(100mg、1.12mmol)の1-メチル-2-ピロリジノン(1.0mL)の混合物を、140まで18時間加熱した。該混合物を室温まで冷却し、そしてMeOH(2.0mL)を加えた。該沈降物をろ過によって除去後に、揮発物を蒸発させ、そして生成物を分取HPLCによって精製した。収量は1.7mg(0.005mmol; 13%)。MS(m/z): 367(M+H)。

【0146】

実施例1

3-{5-シアノ-4-[-(2,2-ジメチル)(-プロピル)-メチル-アミノ]-ピリミ
ジン-2-イルアミノ}-4,N-ジメチル-ベンズアミドの製造 40

【化93】



2,4-ジクロロピリミジン-5-カルボニルクロリド(1.0g、4.73mmol) 50

)のTHF(5 mL)溶液に、0 で0.5 M NH₃の1,4-ジオキサン溶液を滴下した。該アミド生成の進行はHPLCによって追跡し、そして該酸クロリドの全てが消費されるまで、該NH₃の1,4-ジオキサン溶液を加えた。次いで、揮発物を真空下で除去して、白色固体を得た。

【0147】

上記由来の粗生成物に、室温でPOCl₃(25 mL)を加え、そして得られた混合物を100 まで4時間加熱した。揮発物を真空下で除去し、そして該粗生成物をシリカゲル上に吸着させ、そして20%酢酸エチルのヘキサン溶液で洗い流して(washed off)、白色固体を得た。

【0148】

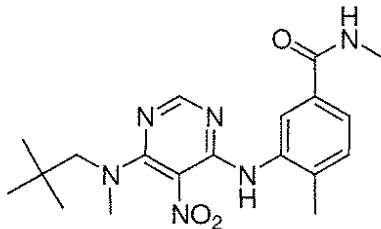
その結果得られた生成物(20 mg)のTHF(0.5 mL)に、室温でN,N-ジイソプロピルエチルアミン(16.3 mg; 0.126 mmol)、続いて3-アミノ-4,N-ジメチルベンズアミド(21 mg, 0.126 mmol)を加えた。該混合物を室温で2時間攪拌し、次いでTHF(0.5 mL)、続いて(2,2-ジメチル-プロピル)-メチル-アミン・塩酸塩(32 mg, 0.232 mmol)を加えた。該得られた混合物を60 で18時間加熱した。揮発物を真空下で除去し、そして2つの分離可能な位置異性体を含有する該粗混合物を分取HPLCによって精製した(収量は3.9 mg; 0.011 mmol; 8%)。MS(m/z): 367(M+H)。

【0149】

実施例 5 6

3-{6-[(2,2-ジメチル-プロピル)-メチル-アミノ]-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルアミノ}-4,N-ジメチル-ベンズアミドの製造

【化94】



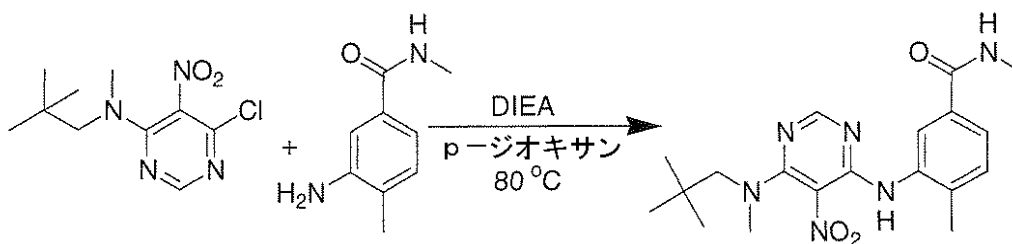
(a) (6-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-(2,2-ジメチルプロピル)-メチル-アミン

4,6-ジクロロ-5-ニトロ-ピリミジン(0.20 g, 1.0 mmol)、N-メチル-ネオペンチルアミン・塩酸塩(0.14 g)およびDIEA(0.2 mL)を、アセトン(5 mL)中、0 で4時間攪拌した。該溶媒を真空下で除去し、そして該粗生成物を更に精製することなく次の反応に使用した。

【0150】

(b) 3-{6-[(2,2-ジメチル-プロピル)-メチル-アミノ]-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルアミノ}-4,N-ジメチルベンズアミドの製造

【化95】



(6-クロロ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イル)-(2,2-ジメチル-プロピル)-メチル-アミン(1.0 mmol)をp-ジオキサン(2 mL)に溶解し、そして3-ア

10

20

30

40

50

ミノ - 4, N - ジメチル - ベンズアミド (0 . 2 g、 1 . 2 m m o l) および D I E A (0 . 3 m L) を加えた。該得られた混合物を 8 0 °C まで終夜加熱した。該生成物 (0 . 3 1 g、 収率は 8 0 %) を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。MS (m / z) : 3 8 7 (M + H) 。

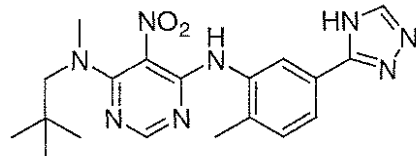
【 0 1 5 1 】

実施例 2 6

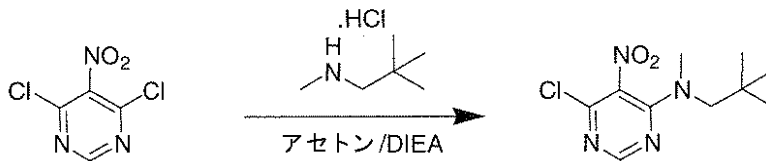
N - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - N - メチル - N' - [2 - メチル - 5 - (4 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4, 6 - ジアミンの製造

【化 9 6】

10



(a)



20

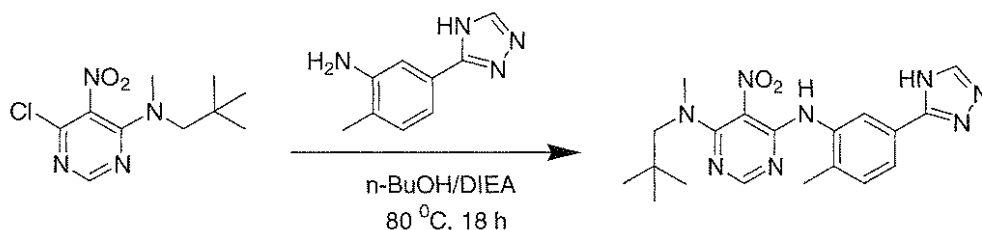
4, 6 - ジクロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン (1 9 3 m g、 1 m m o l) を、アセトン (4 m L) 中に、0 °C で溶解した。該溶液に、N - (2, 2 - ジメチルプロピル)メチルアミン・HCl 塩 (1 3 7 m g、 1 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 7 m L、 1 m m o l) を加えた。該溶液を 0 °C で 1 0 分間、次いで室温で 3 時間攪拌し、そして真空下で蒸発させた。該粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、生成物 (1 8 0 m g、 収率は 6 9 %) を得た。MS (m / z) (C ₁₀ H ₁₅ Cl N ₄ O ₂ として計算) (M H +) 計算値 : 2 5 9 . 1、実測値 : 2 5 9 . 3 。

30

【 0 1 5 2 】

【化 9 7】

(b)



40

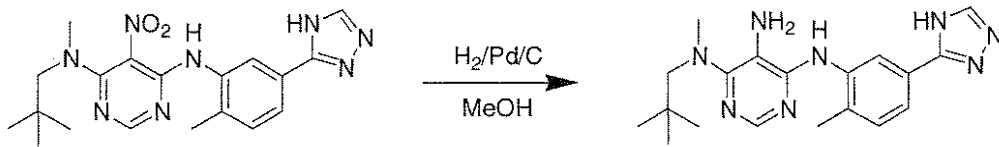
6 - (クロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イル) - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミン (1 8 5 m g、 0 . 7 2 m m o l)、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 3 m L、 0 . 7 2 m m o l) および 2 - メチル - 5 - (4 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - フェニルアミン (1 2 6 m g、 0 . 7 2 m m o l) の n - B u O H (3 m L) 溶液を、攪拌しながら 8 0 °C で 1 8 時間加熱した。次いで、該溶媒を真空下で蒸発させ、そして該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、生成物 (8 7 m g、 3 0 %) を得た。MS (m / z) (C ₁₉ H ₂₄ N ₈ O ₂ として計算) (M H +) 計算値 : 3 9 7 . 2、実測値 : 3 9 7 . 3 。

【 0 1 5 3 】

50

実施例 2 8

N - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - N - メチル - N ' - [2 - メチル - 5 - (4 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) フェニル] - ピリミジン - 4 , 5 , 6 - トリアミンの製造
【化 9 8】



10

N - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - N - メチル - N ' - [2 - メチル - 5 - (4 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) フェニル] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン (20 mg、0.05 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に、触媒量の 10 % Pd / C を加えた。該容器を室温で水素雰囲気 (20 psi) 下に置いた。該溶液をろ過し、そして該ろ液を真空下で蒸発させて、生成物 (4.6 mg、収率は 25 %) を得た。MS (m / z) (C₁₉H₂₆N₈として計算) (MH⁺) 計算値 : 367.2、実測値 : 367.4。

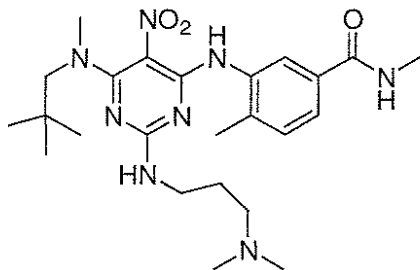
【 0 1 5 4 】

実施例 1 2

3 - { 2 - (3 - ジメチルアミノ - プロピルアミノ) - 6 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミノ] - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 4 , N - ジメチル - ベンズアミドの製造

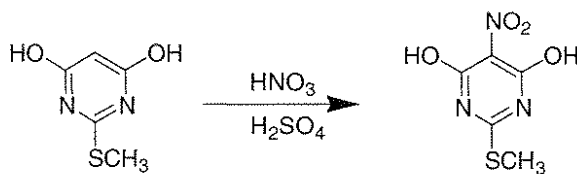
20

【化 9 9】



(a)

30



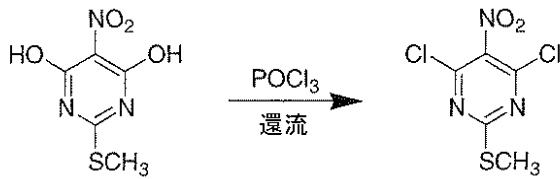
2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 , 6 - ジオール (1.58 g、10 mmol) を、濃 H₂SO₄ (10 mL) 中に 0 で溶解した。該溶液に、硝酸 (0.84 mL) を滴下した。該溶液を 0 で 30 分間、次いで室温で 2 時間攪拌した。該溶液を氷水中に注いだ。該溶液から沈降させた該黄色がかった固体を集め、冷水で洗浄し、そして乾燥して生成物 (収率は 20 %) を得た。

40

【 0 1 5 5 】

【化100】

(b)



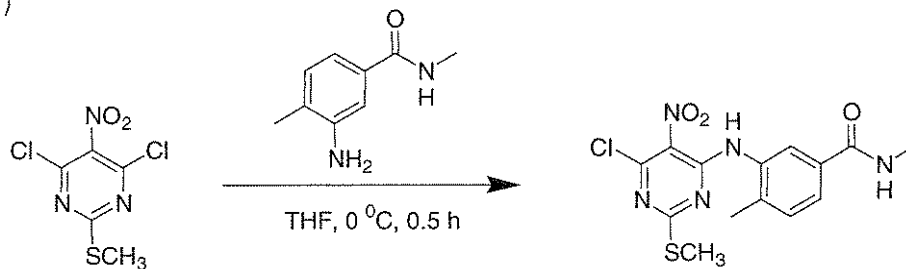
2 - メチルスルファニル - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4,6 - ジオール (203 mg、1 mmol) を、オキシ塩化リン (4 mL) 中に溶解した。該溶液を 120 で 2 時間還流した。該溶液を真空下で蒸発させた。該油状残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、生成物 (80 mg) (収率は 35%) を得た。

10

【0156】

【化101】

(c)



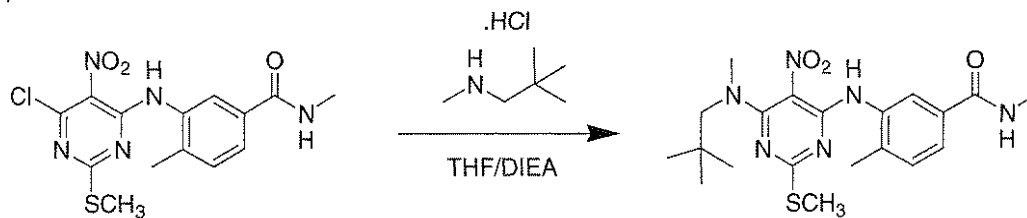
20

4,6 - ジクロロ - 2 - メチルスルファニル - 5 - ニトロ - ピリミジン (30 mg、0.13 mmol) および 3 - アミノ - 4,N - ジメチル - ベンズアミド (22 mg、0.13 mmol) を、THF (2 mL) に溶解した。該溶液を 0 で 30 分間攪拌し、そして真空下で蒸発させた。その結果得られた生成物を、更に精製することなく次の反応に直接使用した。

【0157】

【化102】

(d)



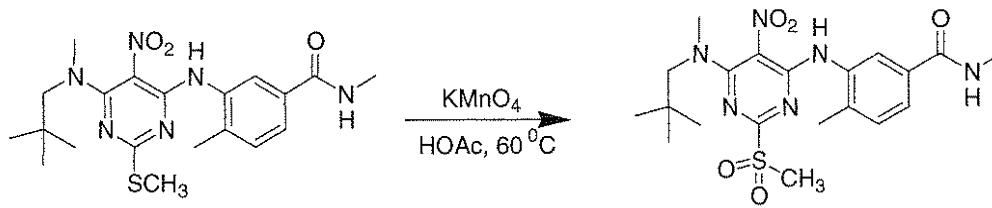
その結果得られた中間体を、THF (2 mL) に溶解した。該溶液に、N - (2,2 - ジメチルプロピル)メチルアミン・HCl 塩 (36 mg、0.26 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.05 mL、0.26 mmol) を加えた。該溶液を室温で 1 時間攪拌し、そして真空下で蒸発させた。該残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、生成物 (5.5 mg) を得た (収率は 10%、2 段階)。MS (m/z) (C₂₀H₂₈N₆O₃S として計算) (MH⁺) 計算値: 433.2、実測値: 433.2。

40

【0158】

【化103】

(e)

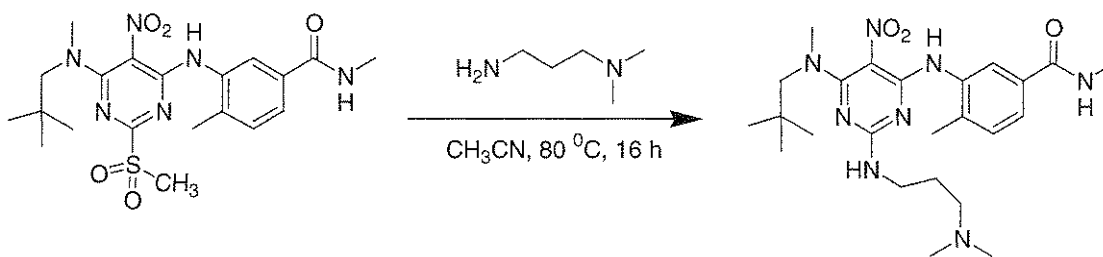


3 - { 6 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミノ] - 2 - メチルスルファニル - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 4 , N - ジメチル - ベンズアミド (2 4 m g 、 0 . 0 6 m m o l) を酢酸 (1 m L) に溶解した。該溶液に、水 (2 滴) および過マンガン酸カリウム (1 8 m g 、 0 . 1 2 m m o l) を加えた。該溶液を 6 0 ° C で 1 0 分間攪拌した。該溶液を水を用いて希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。該有機層を水およびブラインで洗浄し、MgSO₄を用いて乾燥し、そして真空下で蒸発させた。該残渣を更に、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、生成物 (4 . 2 m g 、 収率は 1 5 %) を得た。MS (m / z) (C₂₀H₂₈N₆O₅Sとして計算) (MH⁺) 計算値 : 4 6 5 . 2 、 実測値 : 4 6 5 . 2 。

【0159】

【化104】

(f)



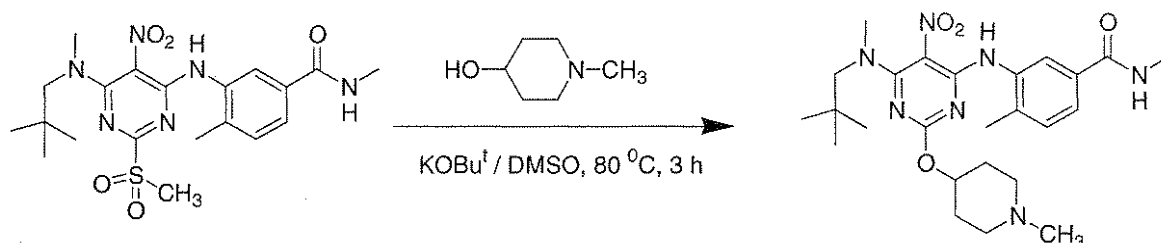
3 - { 6 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミノ] - 2 - メチルスルホニル - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 4 , N - ジメチル - ベンズアミド (4 . 2 m g 、 0 . 0 1 m m o l) および 3 - (ジメチルアミノ) プロピルアミン (0 . 2 m L) のアセトニトリル (2 m L) 溶液を、攪拌しながら 8 0 ° C で 1 6 時間加熱した。次いで、該溶媒を真空下で蒸発させて、そして該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、生成物 (2 . 8 m g 、 収率 6 4 %) を得た。MS (m / z) (C₂₄H₃₈N₈O₃として計算) (MH⁺) 計算値 : 4 8 7 . 3 、 実測値 : 4 8 7 . 3 。

【0160】

実施例 5

3 - [6 - [(2 , 2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミノ] - 2 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 4 , N - ジメチル - ベンズアミドの製造

【化105】



1 - メチル - ピペリジン - 4 - オール (56 mg、0.5 mmol) を、DMSO (2 mL) に溶解した。該溶液に、tert - ブトキシカリウム (56 mg、0.5 mmol) を加えた。該溶液を室温で1時間攪拌した。次いで、該溶液を、3 - { 6 - [(2, 2 - ジメチル - プロピル) - メチル - アミノ] - 2 - メタンスルホニル - 5 - ニトロ - ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 4, N - ジメチル - ベンズアミド (4 mg、0.01 mmol) のDMSO (0.5 mL) 溶液に加えた。該溶液を80 で3時間攪拌し、そして酢酸エチルおよび水を用いて抽出した。該有機層を水およびブラインで洗浄し、MgSO₄を用いて乾燥し、そして真空下で蒸発させた。該残渣を半プレパラティブHPLCカラムによって精製して、生成物 (0.7 mg、収率16%) を得た。MS (m/z) (C₂₅H₃₇N₇O₄として計算) (MH⁺) 計算値 : 500.2、実測値 : 500.1。

10

【 0 1 6 1 】

本発明を、明確さおよび理解の目的で、例示および実施例によってある程度詳細に記載するが、ある改変および修飾を特許請求の範囲内で実施することができることは明らかであろう。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 403/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/44 (2006.01)
 A 6 1 K 31/505 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/551 (2006.01)
 A 6 1 P 1/02 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 1/18 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 7/02 (2006.01)
 A 6 1 P 7/04 (2006.01)
 A 6 1 P 7/06 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/04 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/02 (2006.01)
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 19/06 (2006.01)
 A 6 1 P 19/08 (2006.01)
 A 6 1 P 19/10 (2006.01)
 A 6 1 P 21/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 29/02 (2006.01)
 A 6 1 P 31/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)
 A 6 1 P 31/18 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/04 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 37/04 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

C 0 7 D 403/14
 A 6 1 K 31/44
 A 6 1 K 31/505
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/551
 A 6 1 P 1/02
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 1/18
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 7/02
 A 6 1 P 7/04
 A 6 1 P 7/06
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/04
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 19/06
 A 6 1 P 19/08
 A 6 1 P 19/10
 A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/02
 A 6 1 P 25/02 1 0 1
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 29/02
 A 6 1 P 29/02
 A 6 1 P 31/00
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/04
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 37/04
 A 6 1 P 37/04
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 43/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

(74)代理人 100068526

- 弁理士 田村 恭生
 (74)代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74)代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74)代理人 100150500
 弁理士 森本 靖
 (74)代理人 100156111
 弁理士 山中 伸一郎
 (72)発明者 グルザール・アーメッド
 アメリカ合衆国19067ペンシルベニア州ヤードリー、ヤードリー・コモンズ507番
 (72)発明者 アクセル・メッツガー
 アメリカ合衆国08520ニュージャージー州イースト・ウィンザー、バクストン・ドライブ6番
 (72)発明者 スティーブン・ティ・ロブルスキー
 アメリカ合衆国08889ニュージャージー州ホワイトハウス・ステーション、サウス・ブランチ
 ・ドライブ1507番
 (72)発明者 イアン・ヘンダーソン
 アメリカ合衆国08525ニュージャージー州ホープウェル、マウンテン・ロード62番
 (72)発明者 ジェイムズ・ウェン
 アメリカ合衆国08810ニュージャージー州デイトン、シーニック・ドライブ12番
 (72)発明者 デイビッド・ジェイ・ディラー
 アメリカ合衆国08520ニュージャージー州イースト・ウィンザー、ヒッコリー・コーナー・ロ
 ード176番
 (72)発明者 カテリナ・レフセリス
 アメリカ合衆国08558ニュージャージー州スキルマン、リッチモンド・ドライブ92番

審査官 田村 聖子

- (56)参考文献 国際公開第00/039101(WO, A1)
 国際公開第01/019825(WO, A1)
 特開平10-219130(JP, A)
 特表2004-535414(JP, A)
 特表2003-525279(JP, A)
 特表2003-525278(JP, A)
 特表2003-528861(JP, A)
 特表2004-517925(JP, A)
 特表2003-519130(JP, A)
 国際公開第99/058502(WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C07D 213/00-213/90
 C07D 239/00-239/96
 CAplus/REGISTRY(STN)