

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5230050号
(P5230050)

(45) 発行日 平成25年7月10日 (2013. 7. 10)

(24) 登録日 平成25年3月29日 (2013. 3. 29)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/47 (2006. 01)

C O 7 D 239/47 C S P Z

A 6 1 K 31/505 (2006. 01)

A 6 1 K 31/505

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/53 (2006. 01)

A 6 1 K 31/53

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 20 (全 71 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-582301 (P2001-582301)
 (86) (22) 出願日 平成13年5月3日 (2001. 5. 3)
 (65) 公表番号 特表2003-535828 (P2003-535828A)
 (43) 公表日 平成15年12月2日 (2003. 12. 2)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2001/004991
 (87) 国際公開番号 W02001/085700
 (87) 国際公開日 平成13年11月15日 (2001. 11. 15)
 審査請求日 平成20年4月28日 (2008. 4. 28)
 (31) 優先権主張番号 60/202, 472
 (32) 優先日 平成12年5月8日 (2000. 5. 8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 390033008
 ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム
 ローゼ・フエンノートシャツプ
 JANSSEN PHARMACEUTI
 CA NAAMLOZE VENNOOT
 SCHAP
 ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト
 ウルンホウトセベーク30
 (74) 代理人 110000741
 特許業務法人小田島特許事務所
 (72) 発明者 ククラ、マイケル・ジョゼフ
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州1900
 2メイプルグレン・オークホールドライブ
 1551

最終頁に続く

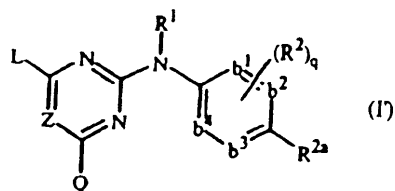
(54) 【発明の名称】 HIV複製阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式

【化5】



10

を有する化合物、その製薬学的に許容できる付加塩、第四級アミンおよび立体化学的異性体形態であって、

式中、

- $b^1 = b^2 - C(R^{2a}) = b^3 - b^4 =$ が式- $CH = CH - C(R^{2a}) = CH - CH =$ ($b - 1$)、- $N = CH - C(R^{2a}) = CH - CH =$ ($b - 2$)、

の2価の基を表わし、

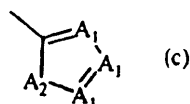
 R^1 は水素であり、 q は0、1、2であるか、または可能な場合は q は3もしくは4であり、 R^{2a} はシアノ、アミノカルボニル、モノ-もしくはジ(メチル)アミノカルボニル、シ

20

アノ、アミノカルボニルまたはモノ - もしくはジ (メチル) アミノカルボニルで置換された C_{1-6} アルキル、シアノで置換された C_{2-6} アルケニル、またはシアノで置換された C_{2-6} アルキニルであり、

R^2 はそれぞれ独立にヒドロキシ、ハロ、場合によってはシアノもしくは $-C(=O)$ R^6 で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、場合によっては 1 個以上のハロゲン原子もしくはシアノで置換された C_{2-6} アルケニル、場合によっては 1 個以上のハロゲン原子もしくはシアノで置換された C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、ポリハロメチル、ポリハロメチルオキシ、ポリハロメチルチオ、 $-S(=O)_p R^6$ 、 $-NH-S(=O)_p R^6$ 、 $-C(=O) R^6$ 、 $-NHC(=O) H$ 、 $-C(=O) NHNH_2$ 、 $-NHC(=O) R^6$ 、 $-C(=NH) R^6$ もしくは式

【化 6】



[ここで A_1 はそれぞれ独立に N、CH もしくは CR^6 であり、 A_2 は NH、O、S もしくは NR^6 である] の基であり、

p は 1 もしくは 2 であり、

R^6 はメチル、アミノ、モノ - もしくはジメチルアミノまたはポリハロメチルであり、

L は場合によって R^2 に定義された置換基からそれぞれ独立に選択された 1、2、3、4 もしくは 5 置換基で置換されたフェニルで置換された C_{1-10} アルキルであるか、または

L は $-X^1-R^3$ であり、 R^3 は 2、4、6 - 三置換フェニルであり、各置換基は R^2 に定義された置換基から独立に選択され、 X^1 は $-NH-$ または $-O-$ であり、

Q はシアノ、ヒドロキシ、メルカプト、カルボキシル、ホルミル、シアノ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、メルカプト C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、モノ - もしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、アミノカルボニル、モノ - もしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキル $S(=O)_p$ 、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、ポリハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシポリハロ C_{1-6} アルキル、式 (c) の基または、水素原子がそれぞれ場合によっては C_{1-6} アルキルオキシで置換されることができる C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルを表わし、

Z は C - Y もしくは N であり、

Y はハロまたは水素であり、

p は 1 もしくは 2 であり、

ただし、Q がポリハロ C_{1-6} アルキルである時は Y が水素である。

【請求項 2】

Q がシアノ、ヒドロキシ、メルカプト、カルボキシル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、モノ - もしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、アミノカルボニル、各水素原子が場合によっては C_{1-6} アルキルオキシで置換されることができる C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキル $S(=O)$ 、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、ポリハロ C_{1-6} アルキル、式 (c) の基である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

L が $-X^1-R^3$ であり、そこで R^3 が 2、4、6 - 三置換フェニルである、請求項 1 または 2 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 4】

ピリミジン環の 2 - 位の基が 4 - シアノ - アニリノ基であり、L が $-X^1-R^3$ であり、そこで R^3 が 2、4、6 - 三置換フェニルであり、Z が N もしくは C -

10

20

30

40

50

Yであり、ここでYがハロもしくは水素であり、QがヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、ポリハロC₁₋₆アルキル、アミノカルボニル、モノ - もしくはジ (C₁₋₄アルキル) アミノカルボニル、シアノまたは式 (c) の基である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

ZがC - Yである、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

ZがNである、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

ZがC - Yであり、QがヒドロキシC₁₋₆アルキル、モノ - もしくはジ (C₁₋₄アルキル) アミノC₁₋₆アルキル、カルボキシル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、ポリハロC₁₋₆アルキル、アミノカルボニル、イミダゾリル、各水素原子は場合によってはC₁₋₆アルキルオキシで置換されることができるC₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキルである、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8】

QがヒドロキシC₁₋₆アルキル、モノ - もしくはジ (C₁₋₄アルキル) アミノC₁₋₆アルキル、カルボキシル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、イミダゾリル、各水素原子は場合によってはC₁₋₆アルキルオキシで置換されることができるC₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキルである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

化合物が

4 - [[[5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 6 - ヒドロキシメチル] - 2 - ピリミジニル] アミノ] ベンゾニトリル、

4 - [[[6 - トリフルオロメチル - 2 - (4 - シアノフェニルアミノ)] - 4 - ピリミジニル] アミノ] - 3 , 5 - ジメチルベンゾニトリル、

6 - [(4 - シアノフェニル) アミノ] - 4 - [(2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル) アミノ] - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - カルボキサミド、

4 - [[[5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 6 - メトキシメチル] - 2 - ピリミジニル] アミノ] ベンゾニトリル、

4 - [[[5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジブロモフェノキシ) - 6 - ヒドロキシメチル] - 2 - ピリミジニル] アミノ] ベンゾニトリル、

2 - [(4 - シアノフェニル) アミノ] - 6 - [(2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル) アミノ] - 4 - ピリミジンカルボキサミド、

5 - ブロモ - 2 - [(4 - シアノフェニル) アミノ] - 6 - [(2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル) アミノ] - 4 - ピリミジンカルボキサミド、

そのN - オキシド、製薬学的に許容できる付加塩、第四級アミンおよび立体化学的異性体形態である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

医薬としての使用のための請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

HIV (ヒト免疫不全ウイルス) 感染症の予防もしくは処置のための医薬の製造のための請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 12】

多剤耐性HIV感染症の予防もしくは処置のための医薬製造のための請求項 11 記載の化合物の使用。

【請求項 13】

製薬学的に許容できる担体および、有効成分として、治療的に有効量の請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物を含んで成る製薬学的組成物。

【請求項 14】

HIV感染症の処置における同時の、別個のもしくは連続的な使用のための配合調製物

として、(a) 請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物および (b) もう 1 種の抗レトロウイルス化合物、を含有する製品。

【請求項 15】

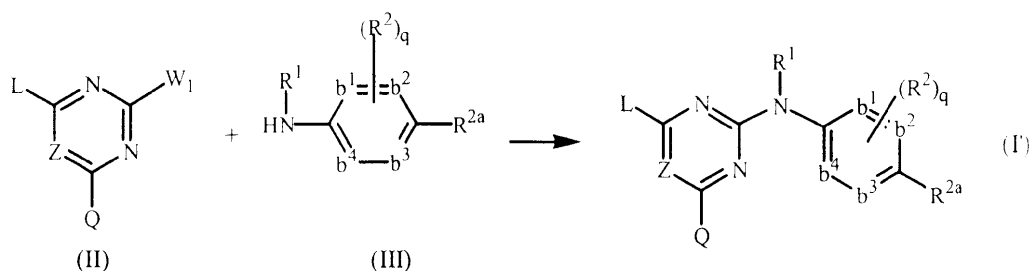
製薬学的に許容できる担体および、有効成分として (a) 請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物および (b) もう 1 種の抗レトロウイルス化合物を含んで成る製薬学的組成物。

【請求項 16】

請求項 1 記載の化合物の製法であって、
式 (II) の中間体を式 (III) のアミノ誘導体と、場合によっては溶媒を含まない条件下でもしくは反応 - 不活性雰囲気下の反応 - 不活性溶媒中で反応させること

10

【化 7】



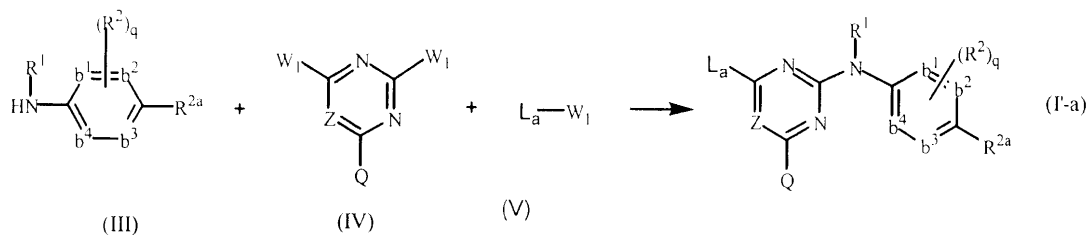
20

[ここで W_1 は適当な離脱基であり、 L 、 Q 、 Z 、 R^1 、 R^2 、 q および $-b^1 = b^2 - c(R^{2a}) = b^3 - b^4 =$ は請求項 1 に定義のとおりである]、を特徴とする上記製法。

【請求項 17】

L が以下に定義されている L_a を表す請求項 1 記載の化合物の製法であって、
式 (III) の中間体を式 (IV) の中間体および式 (V) の中間体と、適当な溶媒の存在下で反応させること

【化 8】



30

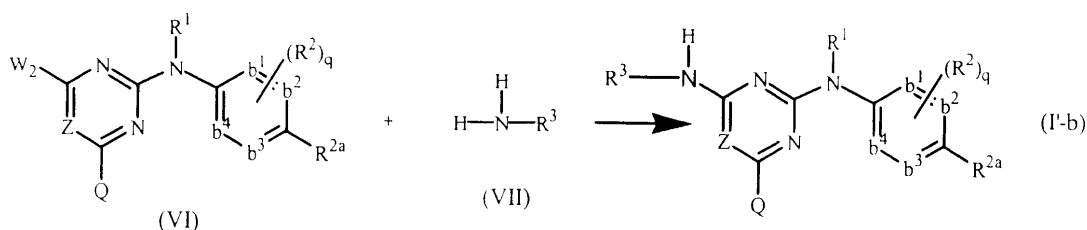
[ここで W_1 は適当な離脱基であり、 Q 、 Z 、 R^1 、 R^2 、 q および $-b^1 = b^2 - c(R^{2a}) = b^3 - b^4 =$ は請求項 1 に定義のとおりであり、 L_a は場合によって R^2 に定義された置換基からそれぞれ独立に選択された 1、2、3、4 もしくは 5 置換基で置換されたフェニルで置換された C_{1-10} アルキルである]、を特徴とする上記製法。

【請求項 18】

L が $-NH-R^3$ を表す請求項 1 記載の化合物の製法であって、
式 (VI) の中間体を式 (VII) の中間体と溶媒を含まない条件下でもしくは反応 - 不活性雰囲気下で適当な溶媒中で反応させること

40

【化 9】



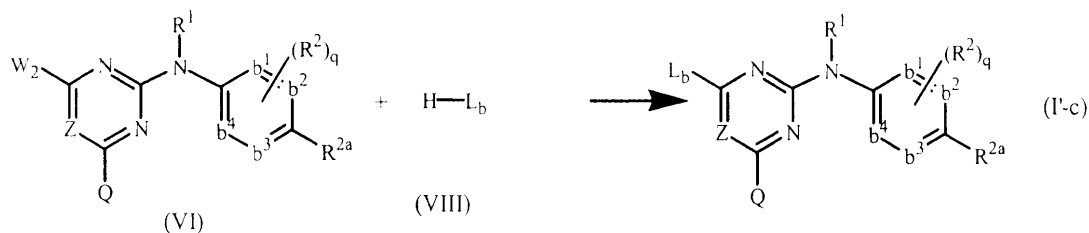
50

[ここで W_2 は適当な離脱基であり、 Q 、 Z 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 q および $-b^1 = b^2 - c(R^{2a}) = b^3 - b^4 =$ は請求項 1 に定義のとおりである]、を特徴とする上記製法。

【請求項 19】

請求項 1 記載の化合物の製法であって、
式 (VI) の中間体を式 (VIII) の中間体と適当な塩基の存在下で反応 - 不活性雰囲気下で適当な溶媒中で反応させること

【化 10】



10

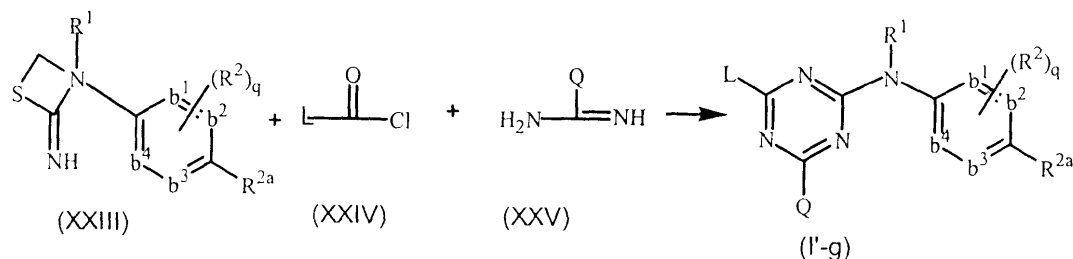
[ここで W_2 は適当な離脱基であり、 Q 、 Z 、 R^1 、 R^2 、 q および $-b^1 = b^2 - c(R^{2a}) = b^3 - b^4 =$ は請求項 1 に定義のとおりであり、 L_b は式 $-X^1 - R^3$ の基であり、ここで X^1 および R^3 は請求項 1 に定義のとおりである]、を特徴とする上記製法。

【請求項 20】

請求項 1 記載の化合物の製法であって、
式 (XXIII) の中間体を式 (XXIV) および (XXV) の中間体と適当な塩基および適当な溶媒の存在下で反応させること

20

【化 15】



30

[ここで L 、 Q 、 R^1 、 R^2 、 q および $-b^1 = b^2 - c(R^{2a}) = b^3 - b^4 =$ は請求項 1 に定義のとおりである]、

および、所望の場合には式 (I) の化合物を当該技術分野で知られた変換法に従って相互に転化させること、および更に、所望の場合には、式 (I) の化合物を酸との処理により治療的に有効な無毒の酸付加塩に、もしくはその反対にアルカリとの処理により酸付加塩形態を遊離塩基に転化させること、および、所望の場合にはそれらの立体化学的異性体形態を調製すること、
を特徴とする上記製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

40

[発明の分野]

本発明はヒト免疫不全ウイルス (HIV) の複製阻害特性を有する置換アミノピリミジンもしくはトリアジン誘導体に関する。それはまた、医薬としてのそれらの使用、それらの製法およびそれらを含んで成る製薬学的組成物に関する。

【0002】

[発明の背景]

国際公開第 99/50250 号および第 00/27825 号パンフレットは HIV 複製阻害特性を有する置換アミノピリミジン誘導体を開示している。欧州特許第 0,834,507 号明細書、国際公開第 99/50256 号および第 00/27828 号パンフレットは HIV 複製阻害特性を有する置換アミノトリアジン誘導体を開示している。国際公開

50

第 95 / 10506 号パンフレットは CRF [Corticotropin Releasing Factor (コルチコトロピン放出因子)] 受容体において拮抗作用を有する N - アルキル - N - アリール - ピリミジンアミンに関する。前記化合物は精神障害および神経学的疾患に治療的效果を有することが請求されている。欧州特許第 0, 270, 111 号明細書は殺カビ作用を有するピリミジン誘導体につき記載している。本発明の化合物はそれらの構造およびそれらの改善された HIV 複製阻害特性により先行技術の化合物と異なる。

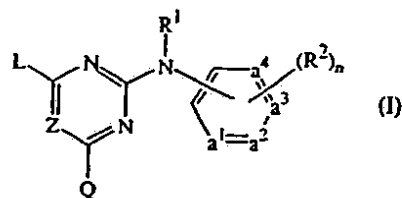
【 0003 】

本発明は HIV (ヒト免疫不全ウイルス) 感染症の予防もしくは処置のための医薬製造のための化合物の使用に関し、当該化合物が式

10

【 0004 】

【 化 16 】



【 0005 】

20

の化合物、その N - オキシド、製薬学的に許容できる付加塩、第四級アミンおよび立体化学的異性体形態に関し、

式中、

- $a^1 = a^2 - a^3 = a^4$ - は式
- $CH = CH - CH = CH -$ (a - 1)、
- $N = CH - CH = CH -$ (a - 2)、
- $N = CH - N = CH -$ (a - 3)、
- $N = CH - CH = N -$ (a - 4)、
- $N = N - CH = CH -$ (a - 5)、

の 2 価の基を表わし、

30

n は 0、1、2、3 もしくは 4 であり、そして - $a^1 = a^2 - a^3 = a^4$ - が (a - 1) である場合は、n はまた 5 であることができ、

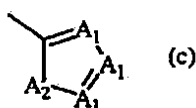
R^1 は水素；アリール；ホルミル； C_{1-6} アルキルカルボニル； C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルキルオキシカルボニル；ホルミル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシで置換された C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルキルオキシカルボニルで置換された C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルカルボニルであり、

R^2 はそれぞれ独立にヒドロキシ、ハロ、場合によってはシアノもしくは - $C(=O)$ R^6 で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、場合によっては 1 個以上のハロゲン原子もしくはシアノで置換された C_{2-6} アルケニル、場合によっては 1 個以上のハロゲン原子もしくはシアノで置換された C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、ポリハロメチル、ポリハロメチルオキシ、ポリハロメチルチオ、- $S(=O)_p R^6$ 、- $NH - S(=O)_p R^6$ 、- $C(=O) R^6$ 、- $NHC(=O) H$ 、- $C(=O) NHNH_2$ 、- $NHC(=O) R^6$ 、- $C(=NH) R^6$ または式

40

【 0006 】

【 化 17 】



50

【 0 0 0 7 】

[ここで A_1 はそれぞれ独立に N、C H もしくは CR^6 であり、 A_2 は NH、O、S もしくは NR^6 である]

の基であり、

L は C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキルであり、ここで前記の基はそれぞれ

- ・ C_{3-7} シクロアルキル、
 - ・ それぞれ、場合によっては、ハロ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ、シアノ、アミノカルボニル、ニトロ、アミノ、ポリハロメチル、ポリハロメチルオキシおよび C_{1-6} アルキルカルボニルからそれぞれ独立に選択された 1、2、3 もしくは 4 置換基で置換されたインドリルもしくはイソインドリル、
 - ・ フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニルもしくはピリダジニル [ここで、前記芳香環はそれぞれ、場合によっては、 R^2 に定義された置換基からそれぞれ独立に選択された 1、2、3、4 もしくは 5 置換基で置換されることができる]、
- から独立に選別された 1 もしくは 2 置換基で置換されることができるか、または L が $-X^1-R^3$ もしくは $-X^2-A1K-R^4$ であり、ここで

A 1 K は C_{1-4} アルカンジイルであり

R^3 もしくは R^4 はそれぞれ独立にフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニルもしくはピリダジニルであり、ここで前記の芳香環はそれぞれ、場合によっては、 R^2 に定義された置換基からそれぞれ独立に選択された 1、2、3、4 もしくは 5 置換基で置換されることができ、そして

X^1 もしくは X^2 はそれぞれ独立に $-NR^7-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CHOH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_p-$ であり、

Q はシアノ、ヒドロキシ、メルカプト、カルボキシル、ホルミル、ハロ、ジアノ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、メルカプト C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、モノ - もしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、アミノカルボニル、モノ - もしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキル $S(=O)_p$ 、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルケニルオキシアミノ、 $R^5-C(=O)-C_{1-6}$ アルキルオキシアミノ、 C_{2-6} アルキニル、ポリハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシポリハロ C_{1-6} アルキル、H e t または、水素原子がそれぞれ場合によっては C_{1-6} アルキルオキシで置換されることができる C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、を表わし、

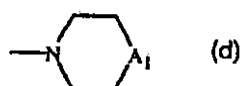
Z は C - Y もしくは N であり、ここで

Y は水素、ヒドロキシ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、場合によっては 1 個以上のハロゲン原子で置換された C_{2-6} アルケニル、場合によっては 1 個以上のハロゲン原子で置換された C_{2-6} アルキニル、シアノもしくは $-C(=O)R^8$ で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、ポリハロメチル、ポリハロメチルオキシ、ポリハロメチルチオ、 $-S(=O)_pR^8$ 、 $-NH-S(=O)_pR^8$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-C(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)R^8$ 、 $-C(=NH)R^8$ またはアリールを表わし、

R^5 は水素もしくは式

【 0 0 0 8 】

【 化 1 8 】



【 0 0 0 9 】

10

20

30

40

50

[ここで A_1 は CH_2 もしくは O である]
 の基であり、

R^6 はメチル、アミノ、モノ - もしくはジメチルアミノまたはポリハロメチルであり、

R^7 は水素；アリール；ホルミル； C_{1-6} アルキルカルボニル； C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルキルオキシカルボニル；ホルミル、 C_{1-6} アミノカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシで置換された C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルキルオキシカルボニルで置換された C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルカルボニル；であり、

R^8 はメチル、アミノ、モノ - もしくはジメチルアミノまたはポリハロメチルであり、

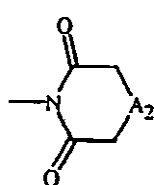
p は 1 もしくは 2 であり、

アリールはフェニルもしくは、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、シアノ、ニトロ、ポリハロ C_{1-6} アルキル、ポリハロ C_{1-6} アルキルオキシ、アミノカルボニル、テトラゾリルからそれぞれ独立に選択された 1、2、3、4 もしくは 5 置換基で置換されたフェニルであり、

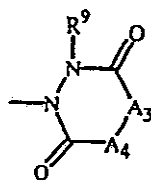
Het はイミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、場合によってはイミノで置換されたテトラゾリル、前記の式 (c) の基、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、場合によってはヒドロキシで置換されたイソオキサゾリジニル、イソオキサゾリジノンまたは式

【 0 0 1 0 】

【 化 1 9 】



(e-1)



(e-2)

【 0 0 1 1 】

[ここで

A_2 は O 、 CH_2 もしくは直接結合であり、

A_3 は CH_2 もしくは NH であり、

A_4 は CH_2 もしくは直接結合であるか、または

$A_3 - A_4$ が $CH = CH$ を表わし、

R^9 は水素もしくは C_{1-4} アミノカルボニルである]

の基である、

ただし、 Q がハロである時は Z が N であるか、または Q がポリハロ C_{1-6} アルキルである時は Y が水素もしくは C_{1-6} アルキルであると仮定される。

【 0 0 1 2 】

以上もしくは以下で使用される、基もしくは基の一部としての C_{1-4} アルキルは、メチル、エチル、プロピル、1 - メチルエチル、ブチル等のような 1 ~ 4 炭素原子を有する直鎖もしくは分枝鎖の飽和炭化水素基を表わし、基もしくは基の一部としての C_{1-6} アルキルは、 C_{1-4} アルキルに対して定義された基およびペンチル、ヘキシル、2 - メチルブチル等のような 1 ~ 6 炭素原子を有する直鎖もしくは分枝鎖飽和炭化水素基を表わし、基もしくは基の一部としての C_{1-10} アルキルは、 C_{1-6} アルキルに対して定義された基およびヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、2 - メチル - ヘプチル、3 - エチル - ヘプチル等のような 1 ~ 10 炭素原子を有する直鎖もしくは分枝鎖の飽和炭化水素基を表わし、 C_{1-4} アルカンジイルはメチレン、1, 2 - エタンジイルもしくは 1, 2 - エチリデン、1, 3 - プロパンジイルもしくは 1, 3 - プロピリデン、1, 4 - ブタンジイルもしくは 1, 4 - ブチリデン等のような 1 ~ 4 炭素原子を有する直鎖もしくは分枝鎖の飽和 2 価炭化水素基を表わし、 C_{3-7} シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルの総称であり、 C_{2-6} アルケニルはエテニル、プロ

ペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等のような二重結合を含む 2 ~ 6 炭素原子を有する直鎖および分枝鎖炭化水素基を表わし、 C_{2-10} アルケニルは C_{2-6} アルケニルに対して定義された基およびヘブテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル等のような二重結合を含む 2 ~ 10 炭素原子を有する直鎖および分枝鎖炭化水素基を表わし、 C_{2-6} アルキニルはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル等のような 3 重結合を含む 2 ~ 6 炭素原子を有する直鎖および分枝鎖炭化水素基を表わし、 C_{2-10} アルキニルは C_{2-6} アルキニルに対して定義された基およびヘブチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等のような 3 重結合を含む 2 ~ 10 炭素原子を有する直鎖および分枝鎖炭化水素基を表わす。

【 0 0 1 3 】

10

本明細書で前記に使用された用語 (= O) は炭素原子に結合されるとカルボニル基を形成し、イオウ原子に結合されるとスルホキシド基を形成し、そして前記用語の 2 個がイオウ原子に結合されると、スルホニル基を形成する。

【 0 0 1 4 】

ハロの用語はフルオロ、クロロ、ブromoおよびヨードの総称である。以上および以下に使用される、基もしくは基の一部としてのポリハロメチルは、モノ - もしくはポリハロ置換メチル、とりわけ 1 個以上のフルオロ原子をもつメチル、例えば、ジフルオロメチルもしくはトリフルオロメチルを表わし、基もしくは基の一部としてのポリハロ C_{1-6} アルキルは、モノ - もしくはポリハロ置換 C_{1-6} アルキル、例えば、ハロメチル、1, 1 - ジフルオロ - エチル等に定義された基を表わす。2 個以上のハロゲン原子がポリハロメチルもしくはポリハロ C_{1-6} アルキルの定義内のアルキル基に結合されている場合には、それらは同一であるかもしくは異なることができる。

20

【 0 0 1 5 】

H e t は H e t の定義内に言及された複素環の可能な異性体形態すべてを含むことを意味し、例えば、イミダゾリルはまた 2 H - イミダゾリルをも含む。

【 0 0 1 6 】

H e t 基は別記されていない限り、適当な場合には、あらゆる環炭素もしくはヘテロ原子により式 (I) の分子の残り部分に結合させることができる。従って、例えば、複素環がイミダゾリルである時は、それは 1 - イミダゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル等であることができる。

30

【 0 0 1 7 】

ある可変体 (例えば、アリール、 R^2 、等) がある成分中に二度以上起こる時は各定義は独立している。

【 0 0 1 8 】

置換基から環系中に引かれた線は結合が適当な環原子のいずれかに結合されることができることを意味する。

【 0 0 1 9 】

治療的使用のための、式 (I) の化合物の塩は対イオンが製薬学的に許容できるものである。しかし、製薬学的に許容できない酸および塩基の塩もまた、例えば、製薬学的に許容できる化合物の調製もしくは精製における使用を見いだすことができる。製薬学的に許容できてもできなくても、すべての塩が本発明の範囲内に含まれる。

40

【 0 0 2 0 】

前記の製薬学的に許容できる付加塩は、式 (I) の化合物が形成することができる治療的に有効な無毒の酸付加塩形態を含んで成ることを意味する。後者は塩基形態を、無機酸、例えばハロゲン化水素酸、例えば塩酸、臭化水素酸等、硫酸、硝酸、リン酸等；もしくは有機酸、例えば、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、2 - ヒドロキシプロパン酸、2 - オキソプロパン酸、蔞酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、2 - ヒドロキシ - 1, 2, 3 - プロパントリカルボン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4 - メチルベンゼンスルホン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、2 - ヒドロキシ安息香酸、4 - アミノ - 2 - ヒドロキシ安息香酸等の酸、

50

のような適当な酸と処理することにより便利に得ることができる。反対に、塩形態はアルカリとの処理により遊離塩基形態に転化させることができる。

【0021】

酸性プロトンを含む式(I)の化合物は適当な有機および無機塩基との処理により、それらの治療的に有効な無毒の金属もしくはアミン付加塩形態に転化させることができる。適当な塩基塩形態は例えば、アンモニウム塩、アルカリおよびアルカリ土類金属塩、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム塩等、有機塩基との塩、例えば、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、4種のブチルアミン異性体、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、ジ-n-ブチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、キヌクリジン、ピリジン、キノリンおよびイソキノリン、ベンザチン、N-メチル-D-グルカミン、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール、ヒドラバミン塩のような第一級、第二級および第三級脂肪族および芳香族アミン、並びに例えば、アルギニン、リシン等のようなアミノ酸との塩を含んで成る。反対に、塩形態を酸との処理により遊離酸形態に転化させることができる。付加塩の用語はまた、式(I)の化合物が形成することができる水和物および溶媒付加形態を含んで成る。これらの形態の例は例えば、水和物、アルコラート等である。

10

【0022】

前記に使用された「第四級アミン」の用語は、式(I)の化合物が式(I)の化合物の塩基性窒素と、例えば、場合によっては置換されたアルキルハロゲン化物、アリールハロゲン化物もしくはアリールアルキルハロゲン化物、例えば、ヨウ化メチルもしくはヨウ化ベンジル、のような適当な四級化剤との間の反応により形成することができる。トリフルオロメタンスルホン酸アルキル、メタンスルホン酸アルキルおよびp-トルエンスルホン酸アルキルのような良好な離脱基をもつその他の反応物もまた使用することができる。第四級アミンは正に帯電した窒素を有する。製薬学的に許容できる対イオンはクロロ、プロモ、ヨード、トリフルオロ酢酸および酢酸を含む。選択すべき対イオンはイオン交換樹脂を使用して導入することができる。

20

【0023】

幾つかの式(I)の化合物およびそれらのN-オキシド、付加塩、第四級アミンおよび立体化学的異性体形態は1種以上のキラル中心を含み、立体化学的異性体形態として存在することができることは認められるであろう。

30

【0024】

前記に使用された用語の「立体化学的異性体形態」は式(I)の化合物およびそれらのN-オキシド、付加塩、第四級アミンもしくは生理学的に機能性の誘導体が有することができるすべての可能な立体異性体形態を表わす。別に言及もしくは記載されない限り、化合物の化学名はすべての可能な立体化学的異性体形態の混合物を表わし、前記混合物は基礎的分子構造のすべてのジアステレオマーおよびエナンチオマー並びに式(I)の個別の各異性体形態およびそれらのN-オキシド、塩、溶媒和もしくは実質的に遊離の、すなわち10%未満、好ましくは、5%未満、とりわけ2%未満そしてもっとも好ましくは、1%未満のその他の異性体を含む、第四級アミン、を含む。とりわけ、ステレオジェン中心はR-もしくはS-配置をもつことができ、すなわち2価の環式(部分的)飽和基上の置換基はシス-もしくはトランス-配置のいずれかをもつことができる。二重結合を包含する化合物は前記二重結合にEもしくはZ-立体化学をもつことができる。式(I)の化合物の立体化学的異性体形態は明らかに、本発明の範囲内に包含されることが意図される。

40

【0025】

本発明のN-オキシド形態は1個もしくは数個の窒素原子がいわゆるN-オキシドに酸化されている式(I)の化合物を含んで成ることを意味する。

【0026】

幾つかの式(I)の化合物はそれらの互変異性体形態で存在することもできる。これら

50

の形態は前記の式中に明白には記載されてはいないが、本発明の範囲内に包含されることを意図する。

【 0 0 2 7 】

用語「式 (I) の化合物」は以下に使用されるときは常に、それらの N - オキシド形態、それらの塩、それらの第四級アミンおよびそれらの立体化学的異性体形態をも含むことを意味する。特に興味深いものは、立体化学的に純粋な式 (I) の化合物である。

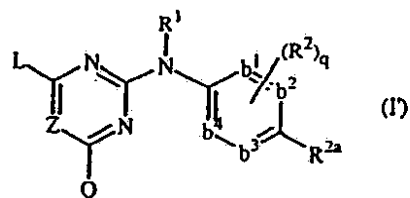
【 0 0 2 8 】

本発明はまた式 (I ')

【 0 0 2 9 】

【 化 2 0 】

10



【 0 0 3 0 】

の化合物、その N - オキシド、製薬学的に許容できる付加塩、第四級アミンおよび立体化学的異性体形態に関し、

20

式中、

- $b^1 = b^2 - C(R^{2a}) = b^3 - b^4$ は式
- $CH = CH - C(R^{2a}) = CH - CH = (b - 1)$ 、
- $N = CH - C(R^{2a}) = CH - CH = (b - 2)$ 、
- $CH = N - C(R^{2a}) = CH - CH = (b - 3)$ 、
- $N = CH - C(R^{2a}) = N - CH = (b - 4)$ 、
- $N = CH - C(R^{2a}) = CH - N = (b - 5)$ 、
- $CH = N - C(R^{2a}) = N - CH = (b - 6)$ 、
- $N = N - C(R^{2a}) = CH - CH = (b - 7)$ 、

の 2 価の基を表わし、

30

q は 0、1、2 であるか、または可能な場合は q は 3 もしくは 4 であり、

R^1 は水素；アリール；ホルミル； C_{1-6} アルキルカルボニル； C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルキルオキシカルボニル；ホルミル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシで置換された C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルキルオキシカルボニルで置換された C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルカルボニルであり、

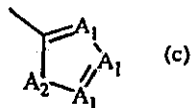
R^{2a} はシアノ、アミノカルボニル、モノ - もしくはジ (メチル) アミノカルボニル、シアノ、アミノカルボニルまたはモノ - もしくはジ (メチル) アミノカルボニルで置換された C_{1-6} アルキル、シアノで置換された C_{2-6} アルケニル、またはシアノで置換された C_{2-6} アルキニルであり、

40

R^2 はそれぞれ独立にヒドロキシ、ハロ、場合によってはシアノもしくは $-C(=O)$ R^6 で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、場合によっては 1 個以上のハロゲン原子もしくはシアノで置換された C_{2-6} アルケニル、場合によっては 1 個以上のハロゲン原子もしくはシアノで置換された C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、ポリハロメチル、ポリハロメチルオキシ、ポリハロメチルチオ、 $-S(=O)_p R^6$ 、 $-NH-S(=O)_p R^6$ 、 $-C(=O) R^6$ 、 $-NHC(=O) H$ 、 $-C(=O) NHNH_2$ 、 $-NHC(=O) R^6$ 、 $-C(=NH) R^6$ または式

【 0 0 3 1 】

【化 2 1】



【 0 0 3 2 】

[ここで A_1 はそれぞれ独立に N 、 CH もしくは CR^6 であり、 A_2 は NH 、 O 、 S もしくは NR^6 である]

の基であり、

L は C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキルであり、ここで前記の基はそれぞれ

- ・ C_{3-7} シクロアルキル、
- ・ それぞれ、場合によっては、ハロ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ、シアノ、アミノカルボニル、ニトロ、アミノ、ポリハロメチル、ポリハロメチルオキシおよび C_{1-6} アルキルカルボニルからそれぞれ独立に選択された 1、2、3 もしくは 4 置換基で置換されたインドリルもしくはイソインドリル、
- ・ フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニルもしくはピリダジニル [ここで、前記芳香環がそれぞれ、場合によっては、 R^2 に定義された置換基からそれぞれ独立に選択された 1、2、3、4 もしくは 5 置換基で置換されることができる]、

から独立に選択された 1 もしくは 2 置換基で置換されており、または

L が $-X^1-R^3$ もしくは $-X^2-Alk-R^4$ であり、ここで Alk は C_{1-4} アルカンジイルであり

R^3 もしくは R^4 はそれぞれ独立にフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニルもしくはピリダジニルであり、ここで前記の芳香環がそれぞれ、場合によっては、 R^2 に定義された置換基からそれぞれ独立に選択された 1、2、3、4 もしくは 5 置換基で置換されることができ、そして

X^1 もしくは X^2 はそれぞれ独立に $-NR^7-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CHOH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_p-$ であり、

Q はシアノ、ヒドロキシ、メルカプト、カルボキシル、ホルミル、ハロ、シアノ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、メルカプト C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、モノ - もしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、アミノカルボニル、モノ - もしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキル $S(=O)_p$ 、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルケニルオキシアミノ、 $R^5-C(=O)-C_{1-6}$ アルキルオキシアミノ、 C_{2-6} アルキニル、ポリハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシポリハロ C_{1-6} アルキル、 Het または、水素原子がそれぞれ場合によっては C_{1-6} アルキルオキシで置換されることができる C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、を表わし、

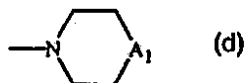
Z は $C-Y$ もしくは N であり、ここで

Y は水素、ヒドロキシ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、場合によっては 1 個以上のハロゲン原子で置換された C_{2-6} アルケニル、場合によっては 1 個以上のハロゲン原子で置換された C_{2-6} アルキニル、シアノもしくは $-C(=O)R^8$ で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、ポリハロメチル、ポリハロメチルオキシ、ポリハロメチルチオ、 $-S(=O)_pR^8$ 、 $-NH-S(=O)_pR^8$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-C(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)R^8$ 、 $-C(=NH)R^8$ またはアリールを表わし、

R^5 は水素もしくは式

【 0 0 3 3 】

【化 2 2】



【 0 0 3 4】

[ここで A_1 は CH_2 もしくは O である]
 の基であり、

R^6 はメチル、アミノ、モノ - もしくはジメチルアミノまたはポリハロメチルであり、

R^7 は水素；アリール；ホルミル； C_{1-6} アルキルカルボニル； C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルキルオキシカルボニル；ホルミル、 C_{1-6} アミノカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシで置換された C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルキルオキシカルボニルで置換された C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルカルボニルであり、

R^8 はメチル、アミノ、モノ - もしくはジメチルアミノまたはポリハロメチルであり、

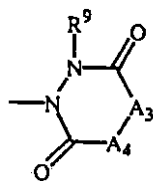
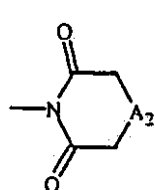
p は 1 もしくは 2 であり、

アリールはフェニルもしくは、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、シアノ、ニトロ、ポリハロ C_{1-6} アルキル、ポリハロ C_{1-6} アルキルオキシ、アミノカルボニル、テトラゾリルからそれぞれ独立に選択された 1、2、3、4 もしくは 5 置換基で置換されたフェニルであり、

Het はイミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、場合によってはイミノで置換されたテトラゾリル、前記の式 (c) の基、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、場合によってはヒドロキシで置換されたイソオキサゾリジニル、イソオキサゾリジノンもしくは式

【 0 0 3 5】

【化 2 3】



【 0 0 3 6】

[ここで

A_2 は O 、 CH_2 もしくは直接結合であり、

A_3 は CH_2 もしくは NH であり、

A_4 は CH_2 もしくは直接結合であるか、または R^9 は水素もしくは C_{1-4} アミノカルボニルである]

の基、である、

ただし、 Q がハロである時は Z が N であるか、または Q がポリハロ C_{1-6} アルキルである時は Y が水素もしくは C_{1-6} アルキルであると仮定される。

【 0 0 3 7】

もう 1 種の興味深い化合物の群は、 Q がシアノ、ヒドロキシ、メルカプト、カルボキシル、ホルミル、シアノ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、メルカプト C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、モノ - もしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、アミノカルボニル、モノ - もしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノカルボニル、水素原子がそれぞれ場合によっては C_{1-6} アルキルオキシで置換されることが出来る C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキル $S (=O)_p$ 、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6}

アルケニルオキシアミノ、 $R^5 - C(=O) - C_{1-6}$ アルキルオキシアミノ、 C_{2-6} アルキニル、ヒドロキシポリハロ C_{1-6} アルキル、またはHetである、式(I)もしくは(I')

【0038】

更に興味深い化合物の群は、Qがシアノ、ヒドロキシ、メルカプト、カルボキシル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、モノ-もしくはジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、アミノカルボニル、水素原子がそれぞれ場合によっては C_{1-6} アルキルオキシで置換されることができる C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキル $S(=O)$ 、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、ハロ、ポリハロ C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルオキシアミノ、 $R^5 - C(=O) - C_{1-6}$ アルキルオキシアミノ、式(c)もしくは(e-1)もしくは(e-2)の基、イミダゾリル、トリアゾリル、場合によってはイミノで置換されたテトラゾリル、場合によってはヒドロキシで置換されたイソオキサゾリジニル、イソオキサゾリジノンである、式(I)もしくは(I')

10

【0039】

更に興味深い化合物の群は、Qがシアノ、ヒドロキシ、メルカプト、カルボキシル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、モノ-もしくはジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、アミノカルボニル、水素原子がそれぞれ場合によっては C_{1-6} アルキルオキシで置換されることができる C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキル $S(=O)$ 、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{2-6} アルケニルオキシアミノ、 $R^5 - C(=O) - C_{1-6}$ アルキルオキシアミノ、式(c)もしくは(e-1)もしくは(e-2)の基、イミダゾリル、トリアゾリル、場合によってはイミノで置換されたテトラゾリル、場合によってはヒドロキシで置換されたイソオキサゾリジニル、イソオキサゾリジノンである、式(I)もしくは(I')

20

【0040】

また更に興味深い化合物の群は、ZがC-Yである式(I)もしくは式(I')の化合物である。

【0041】

更にもう1つの興味深い化合物の群は、ZがNである式(I)もしくは式(I')の化合物である。

30

【0042】

更に興味深い化合物の群は、ZがC-Yであり、Qがヒドロキシ C_{1-6} アルキル、モノ-もしくはジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、各水素原子は場合によっては C_{1-6} アルキルオキシで置換されることができる C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、カルボキシル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、ポリハロ C_{1-6} アルキル、アミノカルボニル、イミダゾリルである、式(I)もしくは式(I')の化合物である。

【0043】

更に興味深い化合物の群は、ZがC-Yであり、Qがヒドロキシ C_{1-6} アルキル、モノ-もしくはジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、各水素原子が場合によっては C_{1-6} アルキルオキシで置換されることができる C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、カルボキシル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、イミダゾリルである、式(I)もしくは式(I')の化合物である。

40

【0044】

またもう一つの興味深い化合物の群は、ZがNであり、Qがシアノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、スルフヒドリル、 C_{1-6} アルキル $S(=O)$ 、アミノカルボニル、ハロ、 C_{2-6} アルケニルオキシアミノ、 $R^5 - C(=O) - C_{1-6}$ アルキルオキシアミノ、式(c)もしくは(e-1)もしくは(e-2)の基、イミダゾリル、トリアゾリル、場合によってはイミノで置換されたテトラゾリル、場合によってはヒドロキシで置換されたイソオキサゾリジニル、イソオキサゾリジノンである、式(I)もしくは式(I')の化合物である。

50

【 0 0 4 5 】

更に興味深い化合物の群は、ZがNであり、Qがシアノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、スルフヒドリル、 C_{1-6} アルキルS(=O)、アミノカルボニル、 C_{2-6} アルケニルオキシアミノ、 $R^5-C(=O)-C_{1-6}$ アルキルオキシアミノ、式(c)もしくは(e-1)もしくは(e-2)の基、イミダゾリル、トリアゾリル、場合によってはイミノで置換されたテトラゾリル、場合によってはヒドロキシで置換されたイソオキサゾリジニル、イソオキサゾリジノンである、式(I)もしくは式(I')の化合物である。

【 0 0 4 6 】

またもう1種の興味深い化合物の群は、Lが C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキルであり、ここで前記の基がそれぞれ、 C_{3-7} シクロアルキル；それぞれ、場合によっては、ハロ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ、シアノ、アミノカルボニル、ニトロ、アミノ、ポリハロメチル、ポリハロメチルオキシおよび C_{1-6} アルキルカルボニルからそれぞれ独立に選択された1、2、3もしくは4置換基で置換されたインドリルもしくはイソインドリル；以下の芳香環がそれぞれ、場合によっては、 R^2 に定義された置換基からそれぞれ独立に選択された1、2、3、4もしくは5置換基で置換されることが出来るフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニルもしくはピリダジニル；から独立に選択された1もしくは2置換基で置換されているか、またはLが $-X^1-R^3$ である、式(I)もしくは式(I')の化合物である。

【 0 0 4 7 】

更にもう一つの興味深い化合物の群は、Yがヒドロキシ、ハロ、 C_{3-7} シクロアルキル、場合によっては1個以上のハロゲン原子で置換された C_{2-6} アルケニル、場合によっては1個以上のハロゲン原子で置換された C_{2-6} アルキニル、シアノもしくは $-C(=O)R^8$ で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、ポリハロメチル、ポリハロメチルオキシ、ポリハロメチルチオ、 $-S(=O)_pR^8$ 、 $-NH-S(=O)_pR^8$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-C(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)R^8$ 、 $-C(=NH)R^8$ またはアリアルである、式(I)もしくは式(I')の化合物である。

【 0 0 4 8 】

更に興味深い化合物の群は、 $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ が式 $-CH=CH-CH=CH-(a-1)$ もしくは $-N=CH-CH=CH-(a-2)$ を表わす式(I)の化合物である。

【 0 0 4 9 】

更に興味深い化合物の群は、 $-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4-$ が式 $-CH=CH-C(R^{2a})=CH-CH=(b-1)$ もしくは $-CH=N-C(R^{2a})=CH-CH=(b-3)$ を表わす式(I')の化合物である。

【 0 0 5 0 】

更にもう一つの興味深い化合物の群は、Lが $-X^1-R^3$ であり、ここで R^3 が、その置換基がそれぞれ独立にクロロ、ブromo、フルオロ、シアノもしくは C_{1-4} アルキルから選択される2、4、6-三置換フェニルである、式(I)もしくは式(I')の化合物である。

【 0 0 5 1 】

具体的な化合物はピリミジン環の2-位の基が4-シアノ-アニリノ基もしくは4-アミノカルボニル-アニリノ基である式(I)もしくは式(I')の化合物である。

【 0 0 5 2 】

好ましい化合物は、ピリミジン環の2-位の基が4-シアノ-アニリノ基であり、Lが $-X-R^3$ であり、そこで R^3 が2、4、6-三置換フェニルであり、ZがNもしくはC-Yであり、そこでYがハロもしくは水素であり、Qがヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、ハロ、ポリハロ C_{1-6} アルキル、アミノカルボニル、モノ-

10

20

30

40

50

もしくはジ(C₁₋₄アルキル)アミノカルボニル、シアノまたはH e tである、式(I)
もしくは(I')の化合物である。

【0053】

式(I)もしくは(I')の好ましい化合物は

4 - [[[5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 6 - ヒドロキシメチル] - 2 - ピリミジニル] アミノ] ベンゾニトリル、

4 - [[[6 - クロロ - 4 - (2 , 4 , 6 - トリメチルフェニルアミノ)] - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル] アミノ] ベンゾニトリル、

4 - [[[6 - トリフルオロメチル - 2 - (4 - シアノフェニルアミノ)] - 4 - ピリミジニル] アミノ] - 3 , 5 - ジメチルベンゾニトリル、

6 - [(4 - シアノフェニル) アミノ] - 4 - [(2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル) アミノ] - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - カルボキサミド、

4 - [[[5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 6 - メトキシメチル] - 2 - ピリミジニル] アミノ] ベンゾニトリル、

4 - [[[5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジブロモフェノキシ) - 6 - ヒドロキシメチル] - 2 - ピリミジニル] アミノ] ベンゾニトリル、

2 - [(4 - シアノフェニル) アミノ] - 6 - [(2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル) アミノ] - 4 - ピリミジンカルボキサミド、

5 - ブロモ - 2 - [(4 - シアノフェニル) アミノ] - 6 - [(2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル) アミノ] - 4 - ピリミジンカルボキサミド、

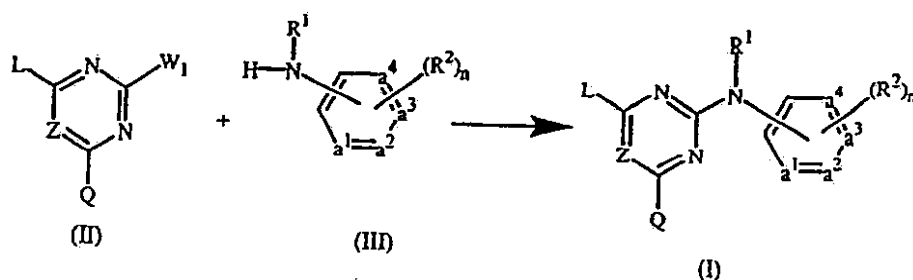
それらのN - オキシド、製薬学的に許容できる付加塩、第四級アミンおよび立体化学的異性体形態から選択される。

【0054】

概括的に、式(I)の化合物は、そのW₁が例えば、ハロゲン、ヒドロシキ、トリフラート、トシレート、チオメチル、メチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル等のような適当な離脱基である式(II)の中間体を、式(III)のアミノ誘導体と、溶媒を含まない条件下で、もしくは例えば、水、エタノール、1 - メチル - 2 - ピロリジノン、N , N , - ジメチルホルムアミド、1 , 4 - ジオキサン、1 , 2 - ジメトキシ - エタン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、テトラリン、スルホラン、アセトニトリル、トルエン等のような適当な溶媒中で、場合によっては例えば、酸素を含まないアルゴンもしくは窒素のような反応 - 不活性雰囲気下で、場合によっては例えば、ジエチルエーテル中1 Nの塩酸等のような適当な酸もしくはN , N , - ジイソプロピルエタンアミン、Na I、BuOHのような適当な塩基の存在下で、そして場合によっては例えば、テトラキス(トリフェニルボスフィン)パラジウムのような適当な触媒の存在下で、反応させることにより調製することができる。この反応は50 と250 の範囲の温度で実施することができる。

【0055】

【化24】



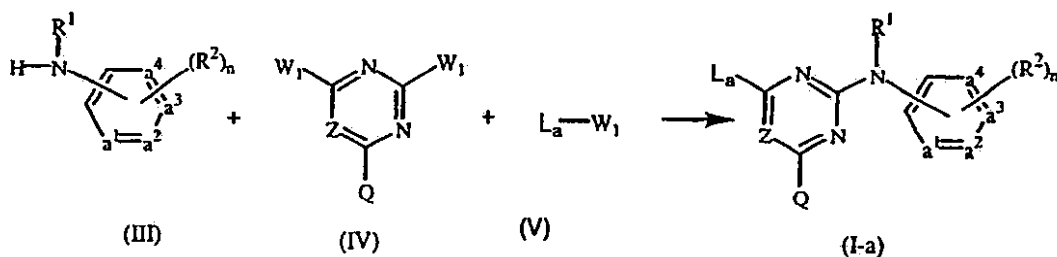
【0056】

あるいはまた、式(1)の化合物[ここで、LがC₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、C₃₋₇シクロアルキルを表わし、ここで前記の基がC₃₋₇シクロアルキル；それぞれ場合によっては、ハロ、C₁₋₆アルキル、ヒドロシキ、C₁₋₆アルキルオキシ

、シアノ、アミノカルボニル、ニトロ、アミノ、ポリハロメチル、ポリハロメチルオキシおよび C_{1-6} アルキルカルボニルからそれぞれ独立に選択された 1、2、3 もしくは 4 置換基で置換されたインドリルもしくはイソインドリル；後記の芳香環がそれぞれ場合によっては R^2 に定義された置換基からそれぞれ独立に選択された 1、2、3、4 もしくは 5 置換基で置換されることが出来るフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニルもしくはピリダジニルから独立に選択された 1 もしくは 2 置換基で置換されることができ、前記の L が L_a により表わされ 1 前記の化合物が式 (I - a) により表わされる] はまた、式 (I I I) の中間体を式 (I V) の中間体および式 (V) の中間体と、マグネシウムの存在下で、ジエチルエーテル、ベンゼン、1, 4 - ジオキサン、N, N, - ジエチルエタンアミンのような適当な溶媒の存在下で反応させることにより調製することができる。

【 0 0 5 7 】

【 化 2 5 】



【 0 0 5 8 】

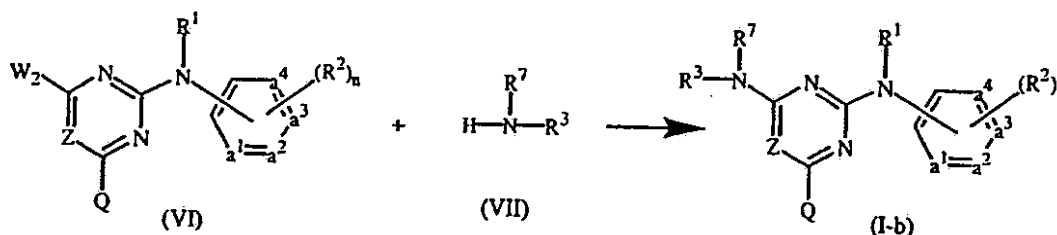
以上および以下の調製において、反応生成物は反応溶媒から単離し、必要な場合は、例えば、抽出、結晶化、蒸留、摩砕およびクロマトグラフィーのような当該技術分野で一般に知られた方法に従い更に精製することができる。

【 0 0 5 9 】

L が式 - NR^7 - R^3 の基である式 (I) の化合物 [前記化合物は式 (I - b) により表わされる] は W_2 が例えばハロゲンもしくはトリフラートのような適当な離脱基である式 (V I) の中間体を式 (V I I) の中間体と、溶媒を含まない条件下もしくは、例えば、エタノール、1 - メチル - 2 - ピロリジノン、N, N, - ジメチルホルムアミド、1, 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、テトラリン、スルホラン、アセトニトリル等のような適当な溶媒中で、例えば、酸素を含まないアルゴンもしくは窒素のような反応 - 不活性雰囲気下で、そして場合によっては例えば、ジエチルエーテル中の 1 N 塩酸等のような適当な酸もしくは、N, N, - ジイソプロピルエタンアミンのような適当な塩基の存在下で反応させることにより調製することができる。この反応は 50 と 250 の範囲の温度で実施することができる。

【 0 0 6 0 】

【 化 2 6 】



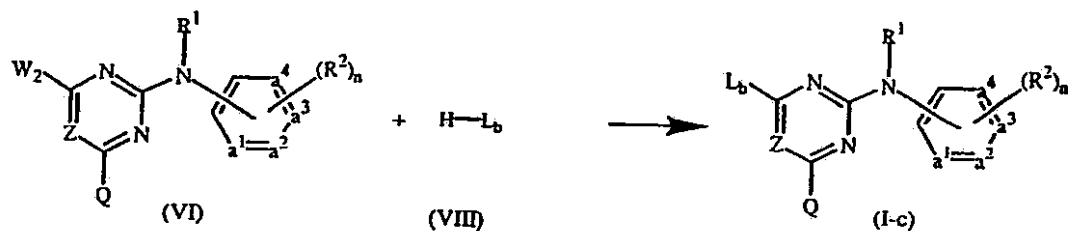
【 0 0 6 1 】

L が式 X^7 - R^7 もしくは - X^2 - Alk - R^4 である式 (I) の化合物 [前記 L は L_b により表わされ、前記化合物は式 (I - c) により表わされる] は W_2 が例えば、ハロゲンもしくはトリフラートのような適当な離脱基である式 (V I) の中間体を式 (V I I I) の中間体と、例えば、1 - メチル - 2 - ピロリジノン、1, 4 - ジオキサン、ジメチルスルホキシド、テトラリン、スルホラン、テトラヒドロフラン、アセトン、アセトン / 水等

のような適当な溶媒中で、例えば、酸素を含まないアルゴンもしくは窒素のような反応 - 不活性雰囲気下で、そして例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、N, N, - ジイソプロピルエタンアミン等のような適当な塩基の存在下で反応させることにより調製することができる。この反応は 50 と 250 の範囲の温度で実施することができる。

【 0 0 6 2 】

【 化 2 7 】



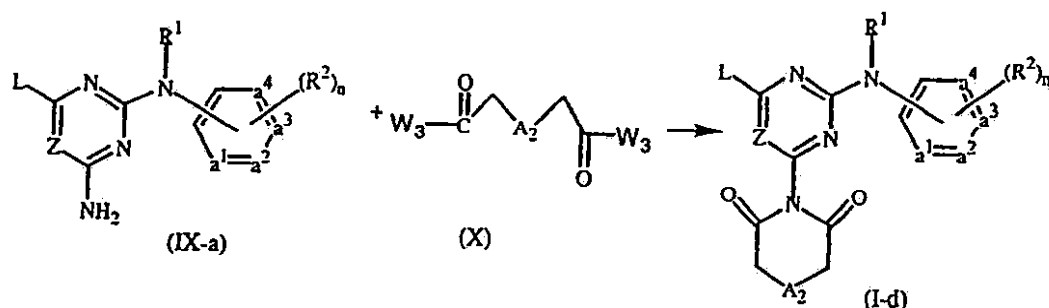
10

【 0 0 6 3 】

Q が式 (e - 1) の基である式 (I) の化合物 [前記化合物は式 (I - d) により表わされる] は式 (I X - a) の中間体を, W₃ がハロゲン、例えば、クロロ、ブromo等のような適当な離脱基を表わす式 (X) の中間体と反応させることにより調製することができる。

【 0 0 6 4 】

【 化 2 8 】



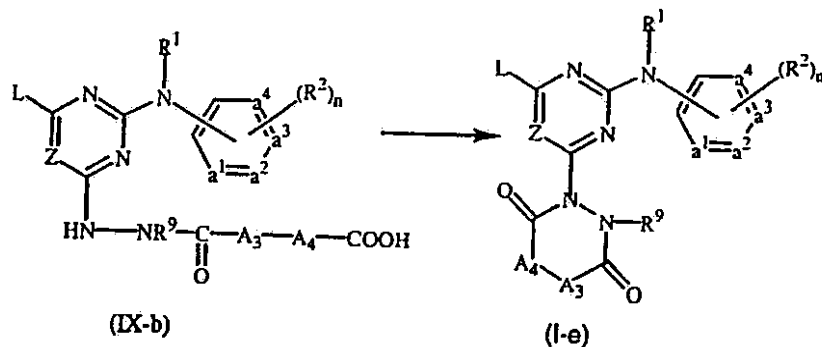
30

【 0 0 6 5 】

Q が式 (e - 2) の基である式 (I) の化合物 [前記化合物は式 (I - e) により表わされる] は式 (I X - b) の中間体を例えば、酢酸無水物のような適当な炭酸誘導体 (c a r b o n i c d e r i v a t i v e) の存在下で、酢酸ナトリウムのような適当な塩基の存在下で環化させることにより調製することができる。

【 0 0 6 6 】

【 化 2 9 】



40

【 0 0 6 7 】

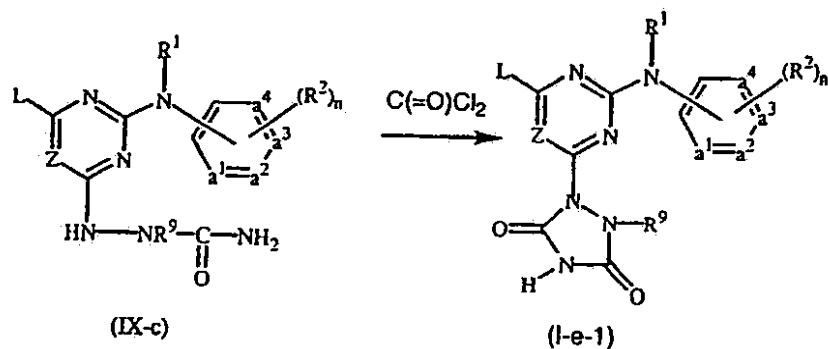
A₃ が NH であり、A₄ が直接結合である式 (I - e) の化合物 [前記化合物は式 (I - e - 1) により表わされる] は式 (I X - c) の中間体を例えば、二塩化カルボニルのよ

50

うな炭酸誘導体 (carbonic derivatives) と、例えば、ジオキサン
のような適当な溶媒の存在下で反応させることにより調製することができる。

【 0 0 6 8 】

【 化 3 0 】



10

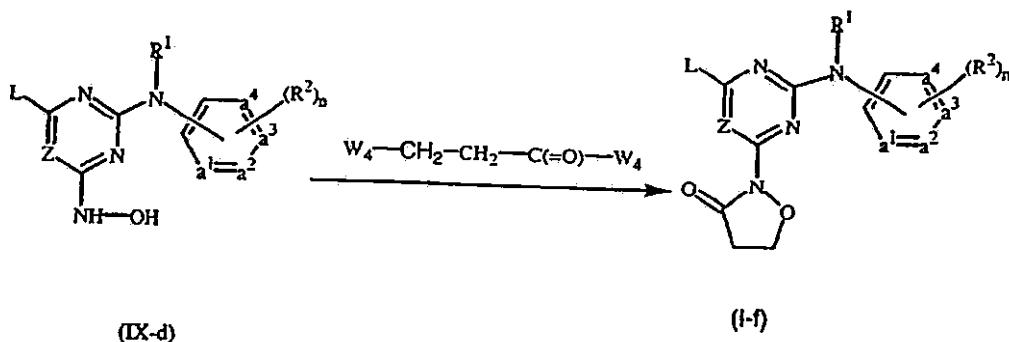
【 0 0 6 9 】

Q がイソオキサゾリジノンである式 (I) の化合物 [前記化合物は式 (I - f) により
表わされる] は式 (I X - d) の中間体を、W₄₃ がハロゲン、例えば、クロロ、プロモ等
のような適当な離脱基を表わす W₄ - C H₂ - C H₂ - C (= O) - W₄ と、例えば、N , N
, - ジエチルエタンアミンのような適当な塩基、およびテトラヒドロフランのような適当
な溶媒の存在下で反応させることにより調製することができる。

20

【 0 0 7 0 】

【 化 3 1 】



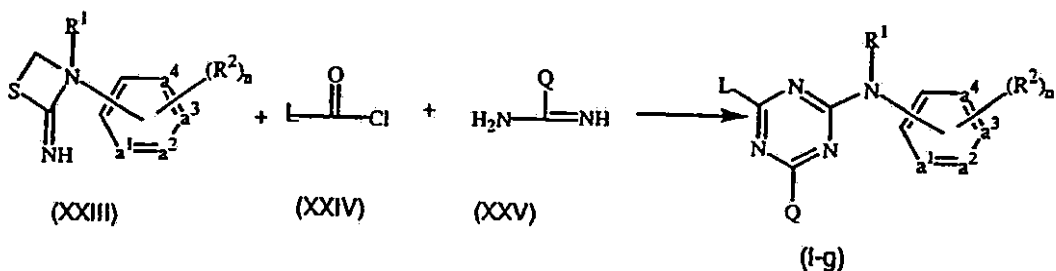
30

【 0 0 7 1 】

Z が N である式 (I) の化合物 [前記化合物は式 (I - g) により表わされる] は式 (
X X I I I) の中間体を式 (X X I V) の中間体および式 (X X V) の中間体と、例えば酢
酸ナトリウムもしくは N a₂ C O₃ のような適当な塩基、およびアセトニトリルのような適
当な溶媒の存在下で反応させることにより調製することができる。

【 0 0 7 2 】

【 化 3 2 】



40

【 0 0 7 3 】

式 (I) の化合物は更に、式 (I) の化合物を当該技術分野で知られた基の転化反応に

50

従って相互に転化させることにより調製することができる。

【0074】

式(I)の化合物は3価窒素をそのN-オキシド形態に転化するための当該技術分野で知られた手法に従って対応するN-オキシド形態に転化させることができる。前記N-酸化反応は概括的に、式(I)の出発材料を適当な有機もしくは無機過酸化物と反応させることにより実施することができる。適当な無機過酸化物は例えば、過酸化水素、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属過酸化物、例えば、過酸化ナトリウム、過酸化カリウムを含んで成り、適当な有機過酸化物は例えば、ベンゼンカルボペルオキシ酸もしくはハロ置換ベンゼンカルボペルオキシ酸、例えば、3-クロロベンゼンカルボペルオキシ酸、ペルオキシアルカン酸、例えば、ペルオキシ酢酸、アルキルヒドロペルオキシド、例えば、*tert*-ブチルヒドロペルオキシドのようなペルオキシ酸を含んで成ることができる。適当な溶媒は例えば、水、低級アルコール、例えば、エタノール等、炭化水素、例えば、トルエン、ケトン、例えば、2-ブタノン、水素化炭化水素、例えば、ジクロロメタン、およびこれらの溶媒の混合物である。

【0075】

例えば、Qがハロである式(I)の化合物は、Qがシアノである式(I)の化合物に、場合によっては例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムのような適当な触媒の存在下で、N,N-ジメチル-ニリンもしくは1-メチル-2-ピロリジノンのような適当な溶媒の存在下で、シアン化ナトリウムもしくはシアン化銅(I)のような適当なシアノ導入剤との反応により転化させることができる。Qがシアノである式(I)の化合物は更に、塩酸のような適当な酸の存在下でのHCOOHとの反応によりQがアミノカルボニルである式(I)の化合物に転化させることができる。QおよびR²が双方ともシアノである式(I)の化合物は、塩酸のような適当な酸の存在下でHCOOHとの反応によりQおよびR²が双方ともアミノカルボニルである式(I)の化合物に転化させることができる。Qがシアノである式(I)の化合物はまた更に、塩化アンモニウムおよびN,N-ジメチルアセトアセタミドの存在下でアジ化ナトリウムとの反応によりQがテトラゾリルである式(I)の化合物に転化させることができる。

【0076】

Qがハロである式(I)の化合物はまた、例えば、1,4-ジオキサンのような適当な溶媒の存在下で硫化二ナトリウムとの反応によりQがメルカプトである式(I)の化合物に転化させることができる。

【0077】

Qがハロである式(I)の化合物はまた、N,N-ジメチルスルホキシドのような適当な溶媒の存在下でアルカリ金属-S-C₁₋₆アルキル、例えばナトリウム-S-C₁₋₆アルキルのような適当な試薬との反応によりQがC₁₋₆アルキルチオである式(I)の化合物に転化させることができる。式(I)の後者の化合物は更に、アルコール、例えば、エタノールのような適当な溶媒の存在下で、過酸化物、例えば、3-クロロベンゼンカルボペルオキシ酸のような適当な酸化剤との反応によりQがC₁₋₆アルキル-S(=O)-である式(I)の化合物に転化させることができる。

【0078】

Qがハロである式(I)の化合物はまた、アルコール、例えば、メタノールのような適当な溶媒の存在下で、例えば、LiOC₁₋₆アルキルとの反応によりQがC₁₋₆アルキルオキシである式(I)の化合物に転化させることができる。

【0079】

Qがハロである式(I)の化合物はまた、例えば、N,N-ジメチルスルホキシド、のような適当な反応-不活性溶媒中で、適当なカルボン酸エステル、例えば、酢酸ナトリウムとの反応により、次いで得られた反応生成物をピリジンのような適当な塩基および塩化アセチルと処理することにより、Qがヒドロキシである式(I)の化合物に転化させることができる。

【0080】

Qがハロである式(I)の化合物はまた、Qがイミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、場合によってはイミノで置換されたテトラゾリル、式(c)の基、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、場合によってはヒドロシキで置換されたイソオキサゾリジニル、イソオキサゾリジニルを表わす式(I)の化合物に、例えば水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムのような適当な塩基の存在下で、例えば、1,4-ジオキサン、N, N, -ジメチルアセトアミド、N, N, -ジメチルホルムアミドのような適当な溶媒の存在下で、 $H - Q_b$ との反応により転化させることができ、ここで前記Qは $-Q_b$ により表わされる。

【0081】

10

Qがクロロである式(I)の化合物は適当な溶媒、例えば、スルホランの存在下で、例えばフッ化カリウムのような適当なフッ化物塩との反応によりQがフルオロである式(I)の化合物に転化させることができる。

【0082】

Qが C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルを表わす式(I)の化合物は、例えば、トリプロモボランのような適当な薬剤、および塩化メチレンのような適当な溶媒の存在下でエーテルを還元することにより、Qがヒドロキシ C_{1-6} アルキルを表わす式(I)の化合物に転化させることができる。Qがヒドロシキ C_{1-6} アルキルを表わす式(I)の化合物は、テトラヒドロフランのような適当な溶媒および例えば、N, N, -ジエチルエタンアミンのような適当な塩基の存在下で、例えば、 $SOCl_2$ のような適当なハロ導入剤との反応により、Qがハロ C_{1-6} アルキルを表わす式(I)の化合物に転化させることができる。Qがハロ C_{1-6} アルキルを表わす式(I)の化合物は、モノ-もしくはジ(C_{1-4} アルキル)アミンのような適当なアミンとの反応により、Qがモノ-もしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキルを表わす式(I)の化合物に転化させることができる。

20

【0083】

Qが C_{1-6} アルキルオキシカルボニルを表わす式(I)の化合物は、場合によっては例えば、塩酸のような適当な酸の存在下で、アルコール、例えば、メタノール、テトラヒドロフラン、N, N, -ジイソプロピルエタンアミンのような適当な溶媒の存在下でアンモニア、 $NH_2(C_{1-44}$ アルキル)、 $AlCH_3[N(C_{1-4}$ アルキル) $_2]Cl$ のような適当な薬剤との反応により、Qがアミノカルボニルまたはモノ-もしくはジ(C_{1-4} アルキル)アミノカルボニルを表わす式(I)の化合物に転化させることができる。Qが C_{1-6} アルキルオキシカルボニルを表わす式(I)の化合物はまた、例えばアルコール、例えばメタノール、および水のような適当な溶媒の存在下で、例えば $LiOH$ 等のような適当な塩基との反応により、Qがカルボキシルを表わす式(I)の化合物に転化させることができる。

30

【0084】

Qがカルボキシルを表わす式(I)の化合物は、 $SOCl_2$ および例えばN, N, -ジメチルホルムアミドおよび水のような適当な溶媒の存在下で、アンモニア、塩化アンモニウム、 $NH_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $AlCH_3[N(C_{1-4}$ アルキル) $_2]Cl$ のような適当な薬剤との反応により、Qがアミノカルボニルまたはモノ-もしくはジ(C_{1-4} アルキル)アミノカルボニルを表わす式(I)の化合物に転化させることができる。

40

【0085】

Qが式(e-2)の基であり、 R^9 が C_{1-4} アルキルカルボニルである式(I)の化合物は、アルコール、例えばメタノールのような適当な溶媒の存在下で、Qが式(e-2)の基であり、 R^9 が水素である式(I)の化合物に転化させることができる。

【0086】

Yが水素である式(I)の化合物は、テトラヒドロフラン、水、アセトニトリル、クロロホルムのような適当な溶媒の存在下で、場合によってはN, N, -ジエチルエタンアミンのような適当な塩基もしくは、例えば酢酸のような適当な酸の存在下で、例えば、 Br_2 もしくは1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2,2

50

、2]オクタンビス[テトラフルオロボレート]のような適当なハロゲン化剤との反応により、Yがハロである化合物に転化させることができる。同様なタイプの反応を R^2 としてハロ原子を導入するために使用することができる。

【0087】

本発明の幾つかの式(I)の化合物および幾つかの中間体は非対称炭素原子を含むことができる。前記化合物および前記中間体の純粋な立体化学異性体形態は当該技術分野で知られた手法の適用により得ることができる。例えば、ジアステレオ異性体は選択的結晶化もしくはクロマトグラフィー法、例えば、向流分配、液体クロマトグラフィー等の方法のような物理的方法により分離することができる。エナンチオマーは最初に例えば、キラル酸のような適当な分離剤で前記ラセミ混合物をジアステレオマーの塩もしくは化合物の混合物に転化させ、次にジアステレオマー塩もしくは化合物の前記混合物を例えば、選択的結晶化もしくはクロマトグラフィー法、例えば、液体クロマトグラフィー等の方法により物理的に分離し、最後に前記の分離されたジアステレオマー塩もしくは化合物を対応するエナンチオマーに転化させることにより、ラセミ混合物から得ることができる。純粋に立体化学的異性体形態はまた、介入する反応が立体特異的に起こると仮定すると、適当な中間体および出発材料の純粋に立体化学的異性体形態から得ることができる。

【0088】

式(I)の化合物および中間体のエナンチオマー形態を分離する代替法は液体クロマトグラフィー、とりわけキラル固定相を使用する液体クロマトグラフィーに関する。

【0089】

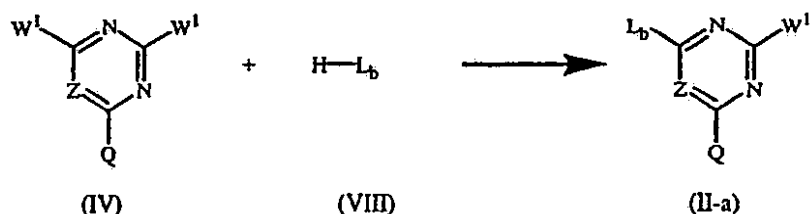
幾つかの中間体および出発材料は既知の化合物であり、購入することができるかまたは当該技術分野で知られた手法に従い調製することができるかまたは幾つかの式(I)の化合物もしくは前記の中間体は欧州特許第0834507号明細書、国際公開第99/50250号、第99/50256号、第00/27825号および第00/27828号パンフレットに記載の手法に従い調製することができる。

【0090】

Lが $-X^1-R^3$ もしくは $-X^2-Alk-R^4$ であり、前記のLが $-L_b$ により表わされ、前記の中間体が式(II-a)により表わされる式(II)の中間体は例えば、1,4-ジオキサン、2-プロパノール、アセトン等のような適当な溶媒の存在下で、例えば、 N,N' -ジエチルエタンアミンもしくは N,N' -ジイソプロピルエタンアミン、 K_2CO_3 、 NaI 等のような適当な塩基の存在下で、各 W^1 が前記に定義のとおりである式(IV)の中間体を式(VIII)の中間体と反応させることにより調製することができる。

【0091】

【化33】

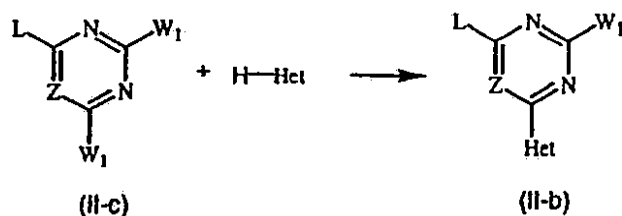


【0092】

QがHetである式(II)の中間体[前記中間体は式(II-b)により表わされる]は、例えば N,N' -ジメチルアセトアミドのような適当な溶媒および、例えば炭酸二カリウムのような適当な塩基の存在下で、 W^1 が前記に定義のとおりである式(II-c)の中間体を $H-Het$ と反応させることにより調製することができる。

【0093】

【化 3 4】

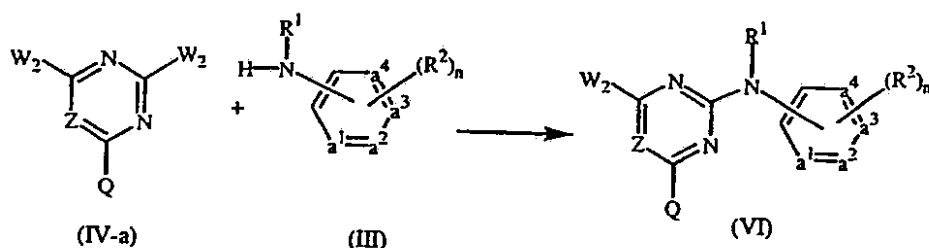


【0094】

式(VI)の中間体は、例えば1-メチル-2-ピロリジノン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等のような適当な溶媒の存在下で、例えば、ジエチルエーテル中1N塩酸のような適当な酸もしくは例えば、N,N'-ジエチルエタンアミンのような適当な塩基の存在下で、W₂が例えば、ハロゲンのような適当な離脱基である式(IV-a)の中間体を式(III)の中間体と反応させることにより調製することができる。この反応は50と250の範囲の温度で実施することができる。

【0095】

【化 3 5】

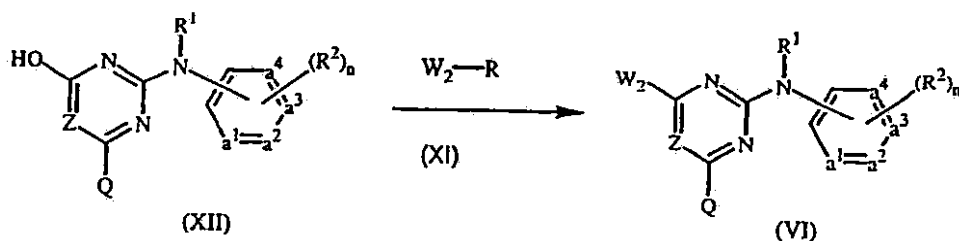


【0096】

あるいはまた、式(VI)の中間体は、W₂が離脱基を表わし、Rが離脱基導入剤の残り部分を表わす式(XI)の離脱基導入剤と式(XII)の中間体を反応させることにより調製することができ、ここで式(XI)の適当な離脱基導入剤の例はオキシ塩化リンである。反応は例えば、酸素を含まないアルゴンもしくは窒素のような反応-不活性雰囲気下で、20と150の範囲の温度で実施することができる。

【0097】

【化 3 6】



【0098】

式(XII)の中間体は式(XIII)の中間体もしくはその官能性誘導体を式(III)の中間体と反応させることにより調製することができる。この反応は溶媒を含まない条件下、または例えば酸素を含まないアルゴンもしくは窒素のような反応-不活性雰囲気下で、例えばジグリム、テトラリン等のような適当な溶媒中で、そして場合によっては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等のような塩基の存在下で実施することができる。この反応は100と250の範囲の温度で実施することができる。

【0099】

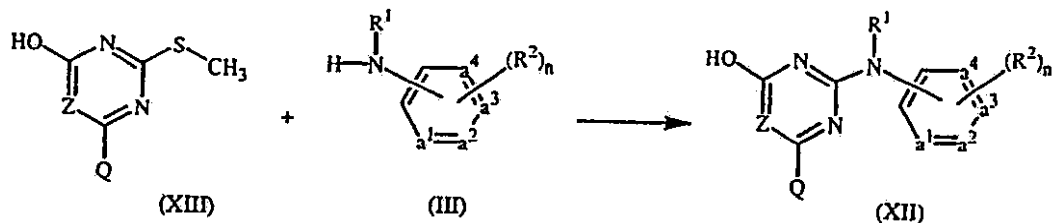
10

20

30

40

【化 3 7】



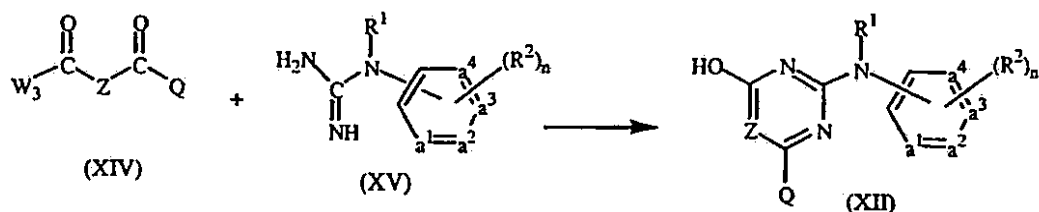
【 0 1 0 0】

式 (XII) の中間体はまた、アルコール、例えばエタノール等のような適当な溶媒中で、例えばエトキシド等のような適当な塩基の存在下で、例えば、酸素を含まないアルゴンもしくは窒素のような反応 - 不活性雰囲気下で、W₃が例えばC₁₋₆アルキルオキシのような適当な離脱基であり、ZおよびQが式 (I) の化合物に対して定義されたとおりである式 (XIV) の中間体を、式 (XV) の中間体と反応させることにより調製することができる。この反応は 20 と 125 の範囲の温度で実施することができる。

10

【 0 1 0 1】

【化 3 8】



20

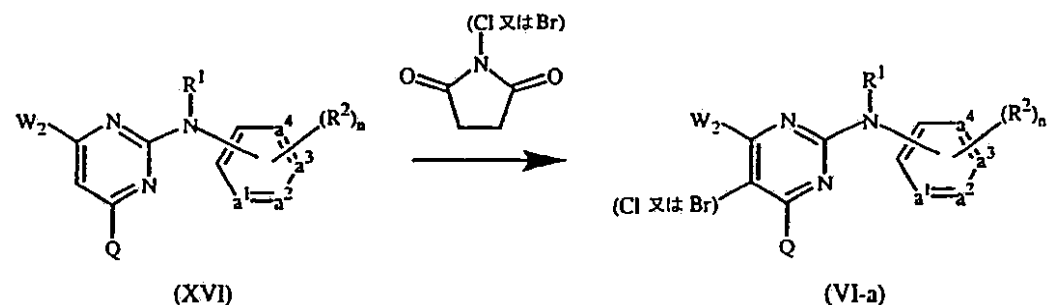
【 0 1 0 2】

ZがC-Yであり、Yが臭素もしくはクロロ原子である式 (VI) の中間体 [前記中間体は式 (VI-a) により表わされる] の調製の便利な方法は、例えば、クロロホルム、四塩化炭素等のような反応 - 不活性溶媒中でN-プロモスクシンイミドもしくはN-クロロスクシンイミドを使用して、W₂が前記に定義のとおりである式 (XVI) の中間体への臭素もしくはクロロ原子の導入を伴う。この反応は 20 と 125 の範囲の温度で実施することができる。

30

【 0 1 0 3】

【化 3 9】



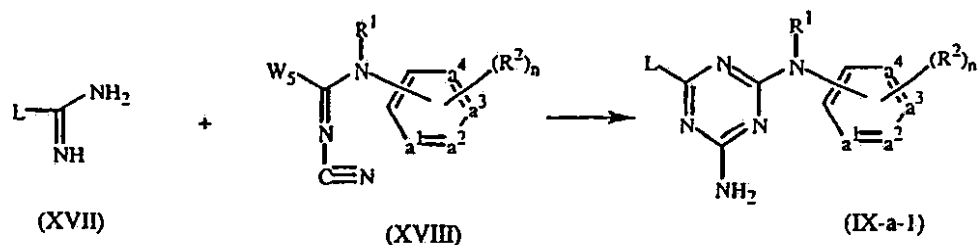
40

【 0 1 0 4】

ZがNである式 (IX-a) の中間体 [前記中間体は式 (IX-a-1) により表わされる] は、例えばN,N'-ジメチルホルムアミドのような適当な溶媒中で、式 (XVII) の中間体を、W₅が例えば、フェノキシのような適当な離脱基である式 (XVIII) の中間体と反応させることにより、調製することができる。

【 0 1 0 5】

【化 4 0】



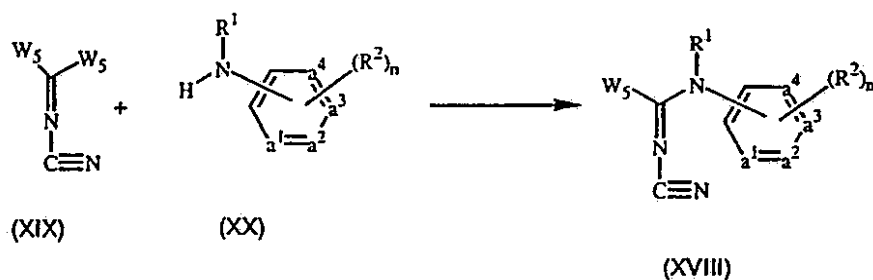
【 0 1 0 6】

10

式 (XVIII) の中間体は、例えば N, N - ジメチルホルムアミドのような適当な溶媒の存在下で、例えば酸素を含まないアルゴンもしくは窒素のような反応 - 不活性雰囲気下で、好ましくは高温で、式 (XIX) の中間体を式 (XX) の中間体と反応させることにより調製することができる。

【 0 1 0 7】

【化 4 1】



20

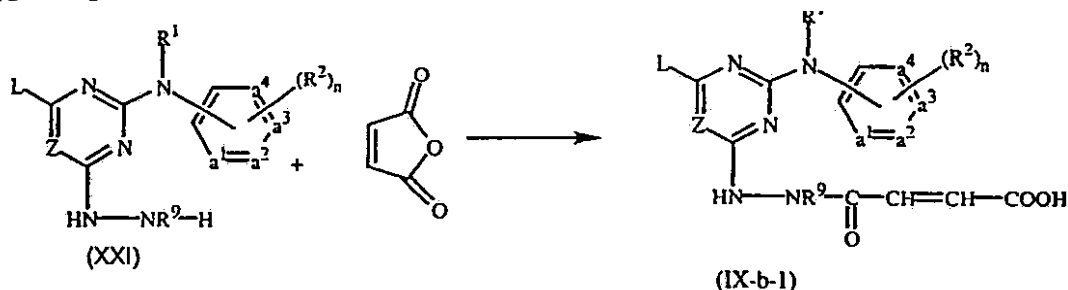
【 0 1 0 8】

- A₃ - A₄ - が - CH = CH - を表わす式 (IX - b) の中間体 [前記中間体は式 (IX - b - 1) により表わされる] は、例えばテトラヒドロフランのような適当な溶媒の存在下で、式 (XXI) の中間体を 2, 5 - フランジオンと反応させることにより調製することができる。

【 0 1 0 9】

30

【化 4 2】



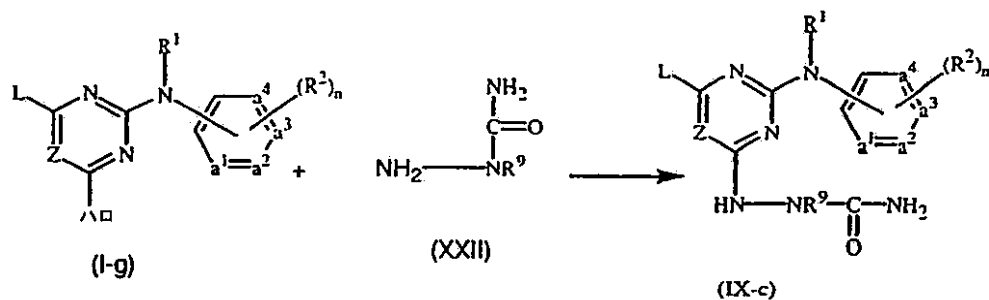
【 0 1 1 0】

40

式 (IX - c) の中間体は例えば、ピリジンもしくはアルコール、例えばエタノール等のような適当な溶媒、および例えば水酸化ナトリウムのような適当な塩基の存在下で式 (I - g) の化合物を式 (XXII) の中間体と反応させることにより調製することができる。

【 0 1 1 1】

【化 4 3】



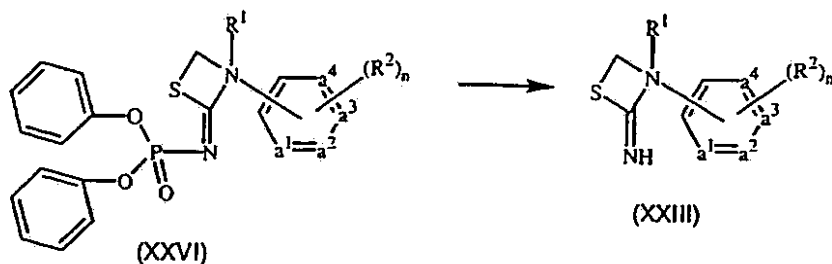
10

【 0 1 1 2】

式 (X X I I I) の中間体は、塩酸等のような適当な酸および例えばジオキサンのような適当な溶媒の存在下で、式 (X X V I) の中間体を加水分解することにより調製することができる。

【 0 1 1 3】

【化 4 4】



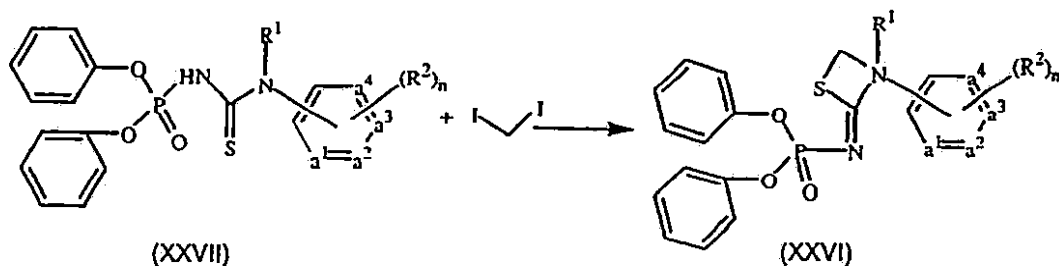
20

【 0 1 1 4】

式 (X X V I) の中間体はジヨード - メタンの存在下で、K₂C O₃ のような適当な塩基および例えば 2 - プロパノンのような適当な溶媒の存在下で式 (X X V I I) の中間体を環化することにより調製することができる。

【 0 1 1 5】

【化 4 5】



30

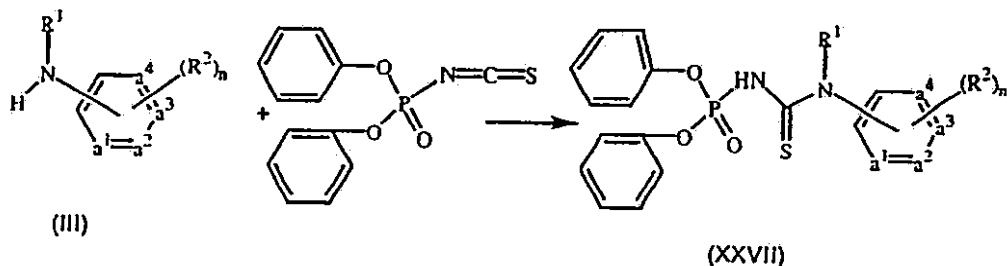
【 0 1 1 6】

式 (X X V I I) の中間体は、例えば塩化メチレンのような適当な溶媒の存在下で式 (I I I) の中間体をホスホル (イソチオシアナチジン) 酸、ジフェニルエステルと反応させることにより調製することができる。

【 0 1 1 7】

40

【化 4 6】



【 0 1 1 8 】

前記の方法で調製された式 (I) の化合物は、立体異性体形態の混合物として、とりわけエナンチオマーのラセミ混合物の形態で合成することができ、それを当該技術分野で知られた分離法に従って相互から分離することができる。式 (I) のラセミ化合物は適当なキラル酸との反応により、対応するジアステレオマーの塩形態に転化させることができる。前記のジアステレオマー塩形態を次に、例えば選択的もしくは分別晶出により分離され、エナンチオマーはアルカリによりそこから放出される。式 (I) の化合物のエナンチオマー形態の分離の代替法はキラル固定相を使用する液体クロマトグラフィーを伴なう。前記の純粋な立体化学的異性体形態はまた、反応が立体特異的に起こると仮定すると、適当な出発材料の相当する純粋な立体化学的異性体形態から誘導することができる。好ましくは、特異的立体異性体を所望する場合は、前記の化合物は立体特異的調製法により合成されるであろう。これらの方法は有利には、エナンチオマーとして純粋な出発材料を使用するであろう。

【 0 1 1 9 】

前記の方法において中間体化合物の官能基を保護基によりブロックする必要があるかも知れないことが当業者により認められるであろう。

【 0 1 2 0 】

保護することが所望される官能基はヒドロシキ、アミノおよびカルボン酸を含む。ヒドロシキに適する保護基はトリアルキルシリル基（例えば、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリルもしくはトリメチルシリル）、ベンジルおよびテトラヒドロピラニルを含む。アミノに適した保護基はtert-ブチルオキシカルボニルもしくはベンジルオキシカルボニルを含む。カルボン酸に適した保護基はC₁₋₆アルキルもしくはベンジルエステルを含む。

【 0 1 2 1 】

官能基の保護および脱保護は反応段階の前もしくは後に実施することができる。

【 0 1 2 2 】

保護基の使用は J W F McOmie, Plenum Press (1973) により編集された 'Protective Groups in Organic Chemistry' および 'Protective Groups in Organic Synthesis' 2nd edition, T W Greene & P G M Wutz, Wiley Interscience (1991) に完全に説明されている。

【 0 1 2 3 】

式 (I) および (I') の化合物は、とりわけヒトにおける後天性免疫不全症候群 (AIDS) の原因物質であるヒト免疫不全ウイルス (HIV) に対して、抗レトロウイルス特性 (逆転写酵素阻害特性) を示す。HIVウイルスはヒトT-4細胞に選択的に感染し、それらを破壊もしくはそれらの正常機能、特に免疫系の調整を変化させる。その結果、感染患者はT-4細胞数の継続的減少をもたらし、それが更に異常な動態を示す。従って、免疫学的防御系は感染症および新生物と戦うことができず、HIV感染患者は通常、肺炎のような日和見感染症によりもしくは癌により死亡する。HIV感染と関連する他の症状は血小板減少症、カポジ肉腫並びに、痴呆および、進行性構語障害、運動失調および見当識障害のような症状をもたらす進行性痴呆を特徴とする中枢神経系の感染を含む。H I

10

20

30

40

50

V 感染は更にまた、末梢神経障害、進行性全身リンパ節症（PGL）およびAIDS - 関連症候群（ARC）と関連付けられてきた。

【0124】

本化合物はまた、多剤耐性HIV株、とりわけ多剤耐性HIV - 1株に対する活性を示し、更にとりわけ本化合物は当該技術分野で知られた非 - ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤に獲得耐性を有するHIV株、特にHIV - 1株に対して活性を示す。当該技術分野で知られた非 - ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤は本発明の化合物以外の非 - ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤である。本発明の化合物はまた、ヒト - 1 酸性糖タンパク質にほとんどもしくは全く結合親和性をもたない。

【0125】

それらの抗レトロウイルス特性、特にそれらの抗 - HIV特性、特にそれらの抗 - HIV - 1 活性により、式（I）もしくは（I'）の化合物、それらのN - オキシド、製薬学的に許容できる付加塩、第四級アミンおよびそれらの立体化学的異性体形態は、HIVに感染された個体の処置にそしてこれらの感染症の予防に有用である。概して、本発明の化合物は、その存在が酵素の逆転写酵素により媒介されるかもしくはそれに依存するウィルスに感染した温血動物の処置に有用であることができる。本発明の化合物で予防もしくは処置することができる症状、特にHIVおよび他の病原性レトロウイルスと関連した症状は、AIDS、AIDS - 関連症候群（ARC）、進行性全身リンパ節症（PGL）、並びに、例えば、HIV媒介の痴呆および多発性硬化症のような、レトロウイルスにより惹起される慢性CNS疾患を含む。

【0126】

従って、本発明の化合物もしくはあらゆるそれらのサブグループを前記の症状に対する医薬として使用することができる。医薬としての前記の使用もしくは処置法は、HIVおよび他の病原性レトロウイルス、特にHIV - 1と関連する症状を抑制するための有効量のHIV感染被検者に対する全身投与を含んで成る。とりわけ、式（I）もしくは（I'）の化合物はHIV感染症の処置もしくは予防のための医薬の製造に使用することができる。

【0127】

式（I）もしくは（I'）の化合物の有用性を考察すると、ウィルス感染症、特にHIV感染症を罹患している、ヒトを含む温血動物を処置する方法もしくはそれらを罹患することから、ヒトを含む温血動物を予防する方法が提供される。前記の方法は、ヒトを含む温血動物に有効量の式（I）もしくは（I'）の化合物、それらのN - オキシド形態、製薬学的に許容できる付加塩、第四級アミンおよびそれらの可能な立体異性体形態の投与、好ましくは経口投与を含んで成る。

【0128】

本発明はまた、治療的に有効量の式（I）もしくは（I'）の化合物および製薬学的に許容できる担体もしくは希釈剤を含んで成る、ウィルス感染症を処置するための組成物を提供する。

【0129】

本発明の化合物およびそれらのあらゆるサブグループは投与の目的のための様々な製薬学的形態に調製することができる。適当な組成物として、全身投与剤に通常使用されるすべての組成物を引用することができる。本発明の製薬学的組成物を調製するために、有効成分として、場合によっては付加塩形態の有効量の具体的な化合物を製薬学的に許容できる担体と均一な混合物に混合し、その担体は投与に所望される調製形態に応じて広範な形態を採ることができる。これらの製薬学的組成物は特に経口、直腸内、皮下もしくは非経口注射による投与に適した単位投与形態にあることが望ましい。例えば、経口投与形態の組成物を調製する場合に、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤および液剤のような経口液体調製物の場合に、例えば、水、グリコール、油、アルコール等のような通常の製薬学的媒質のいずれか、もしくは末剤、ピル、カプセル剤および錠剤の場合には、デンプン、糖、カオリン、希釈剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤等のような固形担体を使用すること

10

20

30

40

50

ができる。それらの投与の容易なために、錠剤およびカプセル剤がもっとも有利な経口投与単位形態を表わし、その場合は明らかに固形の製薬学的担体を使用する。非経口組成物に対しては、担体は、例えば溶解度を補助するための他の成分を含むことができるが、通常、少なくとも大部分は滅菌水を含んで成るであろう。例えば、担体が生理食塩水溶液、グルコース溶液もしくは生理食塩水とグルコース溶液の混合物を含んで成る注射液を調製することができる。その場合、適当な液体の担体、懸濁剤等を使用することができる注射液もまた調製することができる。使用直前に液体形態の調製物に転化させることを意図された固体形態の調製物も含まれる。皮下投与に適した組成物中では、担体は、場合によってはその添加剤が皮膚に有意な有害効果をもたらさない少量の割合のあらゆる性状に適した添加剤と組み合わせた浸透促進剤および／もしくは適した湿潤剤を含んで成る。前記添加剤は皮膚に対する投与を容易にし、そして／もしくは所望の組成物調製の補助をすることができる。これらの組成物は様々な方法で、例えば、経皮的パッチとして、スポット・オンとして、軟膏として投与することができる。本発明の化合物はまた、この方法による投与のために当該技術分野で使用された方法および調製物により吸入もしくはガス注入により投与することができる。従って、概括的に本発明の化合物は溶液、懸濁液もしくは乾燥粉末の形態で肺に投与することができる。液剤、懸濁液もしくは乾燥末剤の経口もしくは鼻からの吸入もしくはガス注入による配達のために開発されたあらゆるシステムが本発明の化合物の投与に適する。

10

【0130】

式(I)もしくは(I')の化合物の溶解度を補助するために、適当な成分、例えば、シクロデキストリンを組成物中に含むことができる。適したシクロデキストリンは、
 -、
 -シクロデキストリンまたは、シクロデキストリンのアンヒドログルコース単位の1個以上のヒドロキシ基がC₁₋₆アルキル、特にメチル、エチルもしくはイソプロピルで置換された、例えば、ランダムにメチル化された - C D；ヒドロキシC₁₋₆アルキル、特にヒドロキシエチル、ヒドロキシ-プロピルもしくはヒドロキシブチル；カルボキシC₁₋₆アルキル、特にカルボキシメチルもしくはカルボキシ-エチル；C₁₋₆アルキルカルボニル、特にアセチル；で置換された、それらのエーテルおよび混合エーテルである。錯体形成剤および／もしくは可溶化剤として特に注目に値するものは、
 - C D、ランダムにメチル化された - C D、2,6-ジメチル- - C D、2-ヒドロキシエチル- - C D、2-ヒドロキシエチル- - C D、2-ヒドロキシプロピル- - C Dおよび(2
 -カルボキシメトキシ)プロピル- - C Dおよびとりわけ2-ヒドロキシプロピル-
 - C D(2-H P - - C D)である。

20

30

【0131】

混合エーテルの用語は、少なくとも2種のシクロデキストリンのヒドロキシ基が、例えばヒドロキシ-プロピルおよびヒドロキシエチルのような、異なる基でエーテル化しているシクロデキストリン誘導体を意味する。

【0132】

平均分子置換(M.S.)はアンヒドログルコース1モル当たりのアルコキシ単位の平均モル数の指標として使用される。平均置換度(D.S.)はアンヒドログルコース単位当たりの置換ヒドロキシルの平均数を表わす。M.S.およびD.S.値は核磁気共鳴(NMR)、質量分光分析(MS)および赤外線分光分析(IR)のような様々な分析法により決定することができる。使用される方法に応じて、1つの与えられたシクロデキストリン誘導体に対して僅かに異なる値を得る可能性がある。好ましくは、質量分光分析により測定されたM.S.は0.125~1.0の範囲にあり、D.S.は0.125~3の範囲にある。

40

【0133】

経口もしくは直腸内投与に適した他の組成物は式(I)もしくは(I')の化合物および1種以上の適当な製薬学的に許容できる水溶性ポリマーを含んで成る固体の分散物より成る粒子を含んで成る。

【0134】

50

以下に使用される「固体の分散物」の用語は、1種の成分が他の1種もしくは複数の成分（可塑化剤、保存剤等のような、当該技術分野で一般に知られた追加的製薬学的に許容できる調製剤が含まれる場合）中に多少とも均一に分散されている、式（Ⅰ）もしくは（Ⅰ'）の化合物および水溶性ポリマーの場合には少なくとも2成分を含んで成る固体状態（液体もしくは気体状態に対して）の系を意味する。成分の前記分散物が、系が全体に化学的および物理的に均一もしくは均質であるかまたは熱・力学に定義されたような1相より成るものである時には、これらの固体分散物は「固溶体」と呼ばれるであろう。固溶体は、その中の成分が通常それらが投与される生物に容易に生物学的に利用可能であるために好ましい物理系である。この利点は恐らく、前記固溶体が胃腸液のような液体媒質と接触する時に、液体溶液を形成することができる容易さにより説明することができる。溶解の容易さは少なくとも一部は固溶体からの成分の溶解に要するエネルギーが結晶もしくは微細結晶の固相からの成分の溶解に要するものより小さい事実に起因させることができる。

10

【0135】

「固体分散物」の用語はまた、固溶体より全体に均質でない分散物を含んで成る。これらの分散物は全体に、化学的および物理的に均質でなく、2相以上を含んで成る。例えば、「固体分散物」の用語はまた、非晶質、微細結晶もしくは晶質の式（Ⅰ）もしくは（Ⅰ'）の化合物、または非晶質、微細結晶もしくは晶質の水溶性ポリマー、または双方が水溶性ポリマー、あるいは式（Ⅰ）もしくは（Ⅰ'）の化合物を含んで成るもう1種の相、または式（Ⅰ）もしくは（Ⅰ'）の化合物および水溶性ポリマーを含んで成る固溶体中に多少とも均一に分散されているドメインもしくは小領域を有する系に関する。前記ドメインは何か物理的特徴により明白に表わされた、サイズの小さいそして固体分散物中に均一に、ランダムに分布された固体分散物内の領域である。

20

【0136】

固体分散物の調製のためには、溶融・押し出し、噴霧・乾燥および溶液・蒸発を含む様々な方法が存在する。

【0137】

溶液・蒸発法は以下の段階を含んで成る、

- a) 場合によっては高温で、適当な溶媒中に式（Ⅰ）もしくは（Ⅰ'）の化合物および水溶性ポリマーを溶解すること、
- b) 点a)下で生成された溶液を、場合によっては真空下で、溶媒が蒸発するまで加熱すること。溶液はまた、薄膜を形成して、それから溶媒を蒸発させるように大きい表面積上に注入することもできる。

30

【0138】

噴霧・乾燥法においては、2成分をまた、適当な溶媒に溶解し、次に生成され溶液を噴霧乾燥機のノズルをとおして噴霧し、次に生成された液滴から高温で溶媒を蒸発させる。

【0139】

固体分散物を調製するための好ましい方法は、以下の段階を含んで成る溶融・押し出し法である。

- a) 式（Ⅰ）もしくは（Ⅰ'）の化合物および適当な水溶性ポリマーを混食する、
- b) 場合によってはこのように得た混合物と添加剤を混合する、
- c) 均質な溶融物を得るまでこのように得た混合物を加熱および配合する、
- d) このように得た溶融物を1個以上のノズルをとおして押し出し、そして
- e) それが固化するまで溶融物を冷却する。

40

【0140】

「溶融物」および「溶融」の用語は広範に解釈すべきである。これらの用語は固体状態から液体状態への変化を意味するのみならずまた、ガラス状もしくはゴム状への変換をも意味し、そこでは混合物の1成分が他方中に多少とも均一に埋封されることが可能である。具体的な場合には、1成分が溶融して、1種もしくは複数の他方の成分が溶融物中に溶解して、溶液を形成し、それが冷却時に、有利な溶解特性を有する固溶体を形成するこ

50

とができる。

【0141】

前記のように固体分散物を調製後に、得られた生成物を場合によっては微粉碎し、ふるうことができる。

【0142】

固体分散生成物は600 μm 未満、好ましくは400 μm 未満、そしてもっとも好ましくは125 μm 未満の粉末度をもう粒子に微粉碎もしくは摩砕することができる。

【0143】

次に前記のように調製した粒子を通常の方法により錠剤およびカプセル剤のような製薬学的投与形態に調製することができる。

【0144】

当業者はもっとも適した溶媒、作業温度、使用する装置の種類、噴霧乾燥の速度、溶融-押し出し機中の処理速度のような前記の固体分散物め調製法のパラメーターを最適化することができることは認められよう。

【0145】

粒子中の水溶性ポリマーは20 で2% (w/v) の水溶液に溶解した時に、1~5000 mPa・s、より好ましくは、1~700 mPa・s、そしてもっとも好ましくは、1~100 mPa・sの見かけの粘度をもつポリマーである。例えば、適した水溶性ポリマーはアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース、カルボキシアルキルセルロース、カルボキシアルキルセルロースのアルカリ金属塩、カルボキシアルキルアルキルセルロース、カルボキシアルキルセルロースエステル、デンプン、ペクチン、キチン誘導体、ジー、オリゴーおよび、トレハロースのような多糖類、アルギン酸もしくはそれらのアルカリ金属およびアンモニウム塩、カラゲナン、ガラクトマンナン、トラガカンズ、アガーアガ、アラビアゴム、グアゴムおよびキサンタンゴム、ポリアクリル酸およびそれらの塩、ポリメタクリル酸およびそれらの塩、メタクリレートコポリマー、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、酢酸ビニルとのポリビニルピロリドンのコポリマー、ポリビニルアルコールおよびポリビニルピロリドンの組み合わせ物、ポリアルキレン酸化柳およびエチレン酸化物とプロピレン酸化物のコポリマーを含む。好ましい水溶性ポリマーはヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

【0146】

更に、国際公開第97/18839号パンフレットに開示のように、前記の粒子の調製における水溶性ポリマーとして1種以上のシクロデキストリンを使用することができる。前記シクロデキストリンは当該技術分野で知られた製薬学的に許容できる未置換および置換シクロデキストリン、より具体的には、もしくは シクロデキストリンまたはそれらの製薬学的に許容できる誘導体を含む。

【0147】

前記の粒子を調製するために使用することができる置換シクロデキストリンは米国特許第3,459,731号明細書に記載のポリエーテルを含む。更なる置換シクロデキストリンは、1個以上のシクロデキストリンのヒドロシキ基の水素が C_{1-6} アルキル、ヒドロシキ C_{1-6} アルキル、カルボキシ- C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルキルオキシカルボニル C_{1-6} アルキルにより置換されたエーテルまたはそれらの混合エーテルである。とりわけこのような置換シクロデキストリンは、1個以上のシクロデキストリンのヒドロシキ基の水素が C_{1-3} アルキル、ヒドロシキ C_{2-4} アルキルまたはカルボキシ C_{1-2} アルキルまたは更にとりわけメチル、エチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、カルボキシ-メチルもしくはカルボキシエチルにより置き換えられたエーテルである。

【0148】

特に有用なものは、例えば、M. Nagradi (1984) により Drugs of the Future, Vol. 9, No. 8, p. 577-578 中に記載のような

10

20

30

40

50

- シクロデキストリンエーテル、例えば、ジメチル - シクロデキストリンおよび、
ポリエーテル、例えば、ヒドロキシプロピル - シクロデキストリンおよびヒドロシキエ
チル - シクロデキストリンである。これらのアルキルエーテルは約 0.125 ~ 3、例
えば、約 0.3 ~ 2 の置換度をもうメチルエーテルであることができる。このようなヒド
ロキシプロピルシクロデキストリンは例えば、 - シクロデキストリンおよび酸化プロピ
レン間の反応から形成することができ、約 0.125 ~ 10、例えば、約 0.3 ~ 3 の M
S 値をもつことができる。

【0149】

もう 1 種のタイプの置換シクロデキストリンはスルホブチルシクロデキストリンである。

10

【0150】

水溶性ポリマーに対する式 (I) もしくは (I') の化合物の比率は広範に変動させる
ことができる。例えば、1/100 ~ 100/1 の比率を適用することができる。シクロ
デキストリンに対する式 (I) もしくは (I') の化合物の興味深い比率は約 1/10 ~
10/1 の範囲内にある。より興味深い比率は約 1/5 ~ 5/1 の範囲内にある。

【0151】

式 (I) もしくは (I') の化合物を、1000 nm 未満の有効平均粉末度を維持する
のに十分な量でその表面上に吸着された表面修飾剤を有するナノ粒子の形態に調製するこ
とは更に好都合であることができる。有用な表面修飾剤は、式 (I) もしくは (I') の
化合物の表面に物理的に付着するが前記化合物に化学的には結合しないものを含むと考え
られる。

20

【0152】

適した表面修飾剤は好ましくは、既知の有機および無機の製薬学的賦形剤から選択する
ことができる。これらの賦形剤は様々なポリマー、低分子量のオリゴマー、天然の製品お
よび界面活性剤を含む。好ましい表面修飾剤は非イオンおよびアニオンの界面活性剤を含
む。

【0153】

式 (I) もしくは (I') の化合物を調製するための更にもう 1 種の興味深い方法は式
(I) もしくは (I') の化合物が親水性ポリマー中に取り込まれ、この混合物を多数の
小ビーズ上の被膜として適用し、それにより好都合に製造することができ、経口投与のた
めの製薬学的投与形態を調製するのに適した組成物を与える、製薬学的組成物に関与する
。

30

【0154】

前記ビーズは中心の、丸いもしくは球形の芯、親水性ポリマーの被膜および式 (I) も
しくは (I') の化合物および場合によってはシール - 被膜層を含んで成る。

【0155】

ビーズの芯としての使用に適した材料は、前記材料が製薬学的に許容でき、適当なディ
メンションおよび堅さを有すると仮定すると、多様である。これらの材料の例はポリマー
、無機物質、有機物質および糖類およびそれらの誘導体である。

【0156】

投与の容易性および投与量の均一性のために、前記の製薬学的組成物を単位投与量形態
に調製することは特に有利である。本明細書で使用される単位投与形態は単位投与量とし
て適した物理的に分離された単位を意味し、各単位は要求される製薬学的担体と一緒に所
望の治療効果をもたらすように計算された、前以て決められた量の有効成分を含有する。
これらの単位投与形態の例は錠剤 (刻み目付きもしくはコート錠を含む)、カプセル剤、
ピル、末剤分包、ウェファー剤、座薬、注射液もしくは懸濁液等、およびそれらの分割さ
れた複数物である。

40

【0157】

HIV - 感染症の処置における当業者は本明細書に提示された試験結果から有効な 1 日
量を決定することができるであろう。概括的に、有効 1 日量は 0.01 mg/kg ~ 50

50

mg / g 体重、より好ましくは、0.1 mg / kg ~ 10 mg / kg 体重であろうことが推定される。必要量を1日に適当な間隔をおいて2、3、4もしくは5以上の分服量として投与することが適当であるかも知れない。前記の分服量を、例えば、1単位投与形態当たり1 ~ 1000 mg、そしてとりわけ5 ~ 200 mgの有効成分を含む単位投与形態として処方することができる。

【0158】

正確な投与量および投与回数は、当業者に周知のように、使用される具体的な式(I)もしくは(I')の化合物、処置される具体的な症状、処置される症状の重篤度、具体的な患者の年齢、体重および全身の身体症状並びに個体が摂取しているかも知れない他の投薬に依存する。更に、前記の有効1日量は処置される被検者の反応に応じ、そして/もしくは本発明の化合物を処方する医師の評価に応じて、減少もしくは増加することができる。従って、前記の有効1日量の範囲は指針のみであって、どんな程度にも本発明の使用範囲を制約する意図はない。

【0159】

式(I)もしくは(I')の本発明の化合物はウイルス感染症の処置のために、単独で、もしくは抗ウイルス剤、抗生物質、免疫モジュレーターもしくはワクチンのような他の治療剤との併用で使用する事ができる。それらはまた、ウイルス感染症の予防のために、単独でもしくは他の予防剤との併用で使用する事ができる。本発明の化合物はワクチン中に、そして長期間にわたりウイルス感染症に対して個体を防護するための方法に使用することができる。ワクチン中の逆転写酵素阻害剤の通常の使用と同様な方法で、プロドラッグを単独でもしくは本発明の他の化合物と併用してもしくは他の抗ウイルス剤と併用して、これらのワクチン中に使用することができる。従って、本発明の化合物は、ワクチン中に通常使用される製薬学的に許容できる補助剤と組み合わせ、HIV感染症に対して長期間にわたり個体を防護するための予防的有効量で投与することができる。

【0160】

更に、抗レトロウイルス化合物と式(I)もしくは(I')の化合物の組み合わせ物も医薬として使用することができる。従って、本発明はまた、抗-HIV処置における同時の、個別のもしくは連続的使用のための組み合わせ調製物として、(a)式(I)もしくは(I')の化合物および(b)もう1種の抗レトロウイルス化合物を含む製品に関する。異なる薬剤を製薬学的に許容できる担体と一緒に単一の調製物中に合わせることができる。前記の他の抗レトロウイルス化合物はスラミン、ペンタミジン、チモペンチン、カスタノスペルミン、デキストラン(硫酸デキストラン)、ボスカーネット-ナトリウム(ホスホノギ酸三ナトリウム)のような既知の抗レトロウイルス化合物；ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、例えば、ジドブジン(3'-アジド-3'-デオキシチミジン、AZT)、ジダノシン(2', 3'-ジデオキシイノシン、ddI)、ザルシタビン(ジデオキシシチジン、ddC)、もしくはラミブジン(2', 3'-ジデオキシ-3'-チアシチジン、3TC)、スタブジン(2', 3'-ジデヒドロ-3'-デオキシチミジン、d4T)、アバカビル等；ネビラピン(11-シクロプロピル-5, 11-ジヒドロ-4-メチル-6H-ジピリド[3, 2-b:2', 3'-e][1, 4]ジアセピン-6-オン)、エファビレンズ、デラビルジン、TMC-120、TMC-125等のような非-ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤；TIBO(テトラヒドロ-イミダゾ[4, 5, 1-jk][1, 4]-ベンゾジアゼピン-2(1H)-オンおよびチオン)-タイプの化合物、例えば、(S)-8-クロロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5-メチル-6-(3-メチル-2-ブテニル)イミダゾ-[4, 5, 1-jk][1, 4]ベンゾジアゼピン-2(1H)-チオン；-APA(-アニリノフェニルアセトアミド)タイプの化合物、例えば、-(2-ニトロフェニル)アミノ]-2, 6-ジクロロベンゼン-アセトアミド等；TAT-阻害剤、例えば、RO-5-3335、もしくはREV阻害剤等のようなトランス-作用因子阻害剤；プロテアーゼ阻害剤、例えば、インジナビル、リトナビル、サクイナビル、ロピナビル(ABT-378)、ネルフィナビル、アンブレナビル、TMC-126、BMS-232632、VX-175等；融合阻害剤、例えば、T-20、T

10

20

30

40

50

- 1249、AMD-3100等；ウィルスインヒビターゼの阻害剤；ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤、例えば、テノホビル等；リボヌクレオチド還元酵素阻害剤、例えば、ヒドロキシ尿素等；であることができる。ウィルスの生命周期における異なる事象を標的とする他の抗ウィルス剤とともに本発明の化合物を投与することにより、これらの化合物の治療的効果を増強することができる。前記のような併用治療は、組み合わせ物の各成分がHIV複製の異なるサイトに作用するので、HIV複製の阻害に相乗的効果を与える。これらの組み合わせ物の使用は、所望の治療的もしくは予防的効果に対して要するであろう与えられた通常の抗レトロウィルス剤の用量を、その薬剤が単独治療として投与される時に比較して、減少することができる。これらの組み合わせ物は薬剤の抗ウィルス作用を妨げずに、通常の単一の抗レトロウィルス治療の副作用を減少もしくは排除することができる。これらの組み合わせ物はあらゆる関連の毒性を最少にしなが、単剤治療に対する耐性の可能性を減少する。これらの組み合わせ物はまた、関連の毒性を増加することなしに、通常の薬剤の効果を増加させることができる。本発明の化合物はまた、AIDSおよびARCのような、HIV感染症と関連した感染症および疾患もしくは疾患の症状、例えば、痴呆を予防もしくは抑制するために、免疫修飾剤、例えば、レバミソール、プロピリミン、抗-ヒトアルファインターフェロン抗体、インターフェロンアルファ、インターロイキン2、メチオニンエンケファリン、ジエチルジチオカルバメート、腫瘍壊死因子、ナルトレキソン等；抗生物質、例えば、ペンタミジンイセチオレート等；もしくはコリン作用剤、例えば、タクリン、リバスチグミン、ドネベジル、ガランタミン等；と併用して投与することができる。式(I)もしくは(I')の化合物はまた、もう1種の式(I)もしくは(I')の化合物と組み合わせることもできる。

【0161】

本発明はHIV感染症を予防もしくは処置するための本発明の化合物の使用に焦点を当てているが、本発明の化合物はまたそれらの生活環中の必須の事象に対する類似の逆転写酵素に依存する他のウィルスの阻害剤としても使用することができる。

【0162】

以下の実施例は本発明を具体的に示すことを意図される。以下において、THFはテトラヒドロフランを意味し、DMFはN,N'-ジメチルホルムアミドを意味する。

【実施例】

【0163】

下記に使用される、DMFはN,N'-ジメチルホルムアミドを表わし、THFはテトラヒドロフランを表わし、HPLCは高速液体クロマトグラフィーを表わす。

中間体化合物の調製

(実施例A1)

a) アルゴン流下の反応。4-アミノベンゾニトリル(0.0210モル)およびジフェニルN'-シアノ-カルボイミデート(0.0210モル)の混合物(25mlのDMF中)を110℃で20時間撹拌した。水を添加し、生成された沈殿物を濾取すると褐色がかった固体を与えた。この画分をCH₃CNから再結晶した。沈殿物を濾取し、乾燥した。

収量：フェニルN'-シアノ-N-(4-シアノフェニル)-カルバムイミデート(中間体1) 1.67g(30%)。

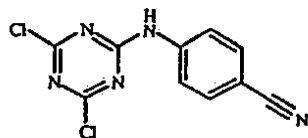
b) アルゴン流下の反応。中間体(1)(0.00634モル)を2,6-ジクロロベンゼンエタンイミダミド(0.00634モル)の溶液(13mlのDMF中)に添加した。反応混合物を室温で3日間、次に60℃で2日間撹拌した。水を添加し、生成された沈殿物を濾取すると、純粋な白色固体を与えた。この画分をCH₃CN(500ml)中で還流し、冷却し、沈殿物を濾取、乾燥した。収量：4-[[4-アミノ-6-[(2,6-ジクロロフェニル)メチル]-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ]ベンゾニトリル(中間体2) 1.58g(67%)(mp. 278~279℃)。

(実施例A2)

a) 中間体(3)の調製

【0164】

【化 4 7】



【 0 1 6 5】

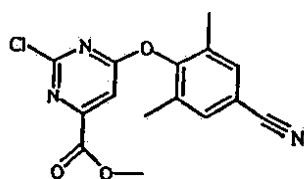
アルゴン雰囲気下の反応。2, 4, 6 - トリクロロ - 1, 3, 5 - トリアジン (0.07440 モル) および THF (100 ml) を合わせ、-75 に冷却した。次に、4-アミノベンゾニトリル (0.07440 モル) を添加し、溶液を 4 時間撹拌した。次に、N, N, - ジエチルエタンアミン (0.07440 モル) を滴下し、反応混合物を放置して徐々に室温に暖め、3 日間撹拌した。1, 4 - ジオキサン (100 ml) 添加後、生成された沈殿物を濾取し、THF で洗浄し、乾燥した。収量：中間体 (3) 12.74 g。

10

b) 中間体 (9) の調製

【 0 1 6 6】

【化 4 8】



20

【 0 1 6 7】

2 - クロロ - 4 - クロロ - ピリミジン - 6 - カルボキシメチルエステル 1.6 g (7.73 ミリモル) および 4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメチルベンゾニトリル 1.19 g (1.05 当量) をアセトン 20 ml に溶解し、 K_2CO_3 1.28 g (1.2 当量) および NaI 58 mg (5 モル%) を添加した。反応物を 20 で 1 晩撹拌した。その後、反応混合物を 0 に冷却し、濾取した。アセトンを蒸発させ、残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和 $NaHCO_3 / H_2O$ の 1 / 1 水溶液で洗浄した。有機層を生理食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、蒸発させた。残留物をジイソプロピルエーテル中に撹拌し、生成物を濾取し、ジイソプロピルエーテル溶液を 0 に冷却し、更なる生成物を濾取し、乾燥した。収量：中間体 (9) 2.16 g (88%)。

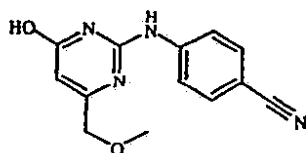
30

(実施例 A 3)

中間体 (4) の調製

【 0 1 6 8】

【化 4 9】



40

【 0 1 6 9】

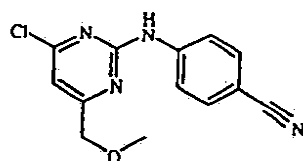
a) エタノール (140 ml) をナトリウム上で乾燥し、蒸留した。エタノールおよびナトリウム (0.0611 モル) を合わせ、均質になるまで撹拌した。N - (4 - シアノフェニル) - グアニジン塩酸塩 (0.05995 モル) および 4 - メトキシ - 3 - オキソブタン酸メチル (0.05995 モル) を添加した。混合物を 5 時間撹拌、還流し、室温に冷却した。混合物を水 (450 ml) および HOAc (50 ml) の混合物中に注入した。混合物を 3 時間撹拌し、濾過し、水で洗浄し、空気乾燥すると、白色固体 10.95 g を与えた。固体を 95 で 0.2 mmHg で 1 晩乾燥した。収量：中間体 (4) 10.19 g (66.4%) (264 ~ 265)。

50

b) 中間体 (5) の調製

【 0 1 7 0 】

【 化 5 0 】



【 0 1 7 1 】

10

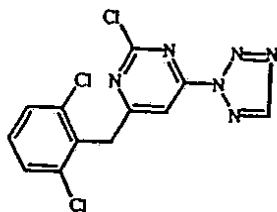
中間体 (4) (0 . 0 2 3 4 モル) を POCl_3 (3 0 m l) 中で 2 0 分間攪拌、還流した。混合物を氷上に注入し、濾取すると、オフホワイト固体 1 0 . 0 9 g を与えた。サンプルを 0 . 2 m m H g で 8 0 ° で 1 6 時間乾燥した。収量：中間体 (5) 6 . 2 7 g (9 7 . 6 %) (1 7 4 ~ 1 7 6 °)。

(実施例 A 4)

中間体 (6) の調製

【 0 1 7 2 】

【 化 5 1 】



20

【 0 1 7 3 】

2 , 4 - ジクロロロ - 6 - [(2 , 6 - ジクロロフェニル) メチル] ピリミジン (2 ミリモル) 、 1 H - テトラゾール (2 ミリモル) 、 N , N , - ジメチルアセトアミド (2 0 m l) および K_2CO_3 (3 . 6 モル) を合わせた。反応混合物を 5 ° で 5 日間攪拌した。混合物を 5 % HCl (5 0 m l) に、次に酢酸エチル (5 0 m l) に注入した。層を分離した。有機層を生理食塩水 (5 0 m l) で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した。生成物をシリカゲル 6 0 カラム (0 ~ 2 0 % ヘキサン中酢酸エチル) からの勾配溶離により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を蒸発させた。白色固体をエタノールから再結晶した。収量：中間体 (6) 0 . 1 5 g (m p . : 1 6 7 ~ 1 6 9 °)。

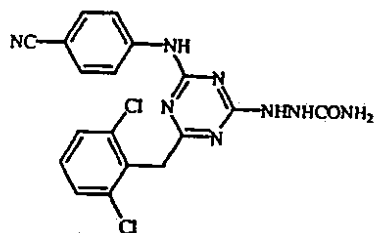
30

(実施例 A 5)

中間体 (7) の調製

【 0 1 7 4 】

【 化 5 2 】



40

【 0 1 7 5 】

ヒドラジンカルボキサミド塩酸塩 (0 . 0 0 1 3 モル) を沸騰 EtOH (5 0 m l) 中に溶解し、次に、 NaOH (0 . 0 0 1 3 モル) 、 ピリジン (0 . 0 0 1 3 モル) および化合物 (1) (0 . 0 0 1 3 モル) を添加した。混合物を 6 時間還流した。得られた白色固体を吸引分離し、沸騰メタノールおよびジオキサン中に入れ、乾燥した。収量：中間体 (7) 0 . 4 8 g (m p . : 1 4 9 . 5 ~ 2 5 2 °)。

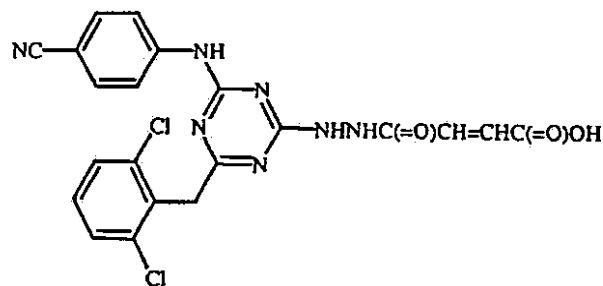
50

(実施例 A 6)

中間体 (8) の調製

【 0 1 7 6 】

【 化 5 3 】



10

【 0 1 7 7 】

2, 5 - フランジオン、(3 ミリモル) を 4 - [[4 - [(2, 6 - ジクロロフェニル) メチル] - 6 - ヒドラジノ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル] アミノ] ベンゾニトリル (A) (2 ミリモル) の溶液 (4 0 m l の T H F 中) に添加した。T H F 溶液を室温で約 2 時間撹拌した。(A) の、中間体 (8) への 1 0 0 % 転化が H P L C により証明された。次に T H F を真空除去した。粗生成物を無水エタノール (3 0 m l) に添加し、この不均質混合物を約 5 分間還流した。固体を濾取し、熱クロロホルム (約 2 0 m l) で洗浄し、乾燥した。収量 : 中間体 (8) 0 . 6 g (m p . : 2 2 9 ~ 2 3 1)

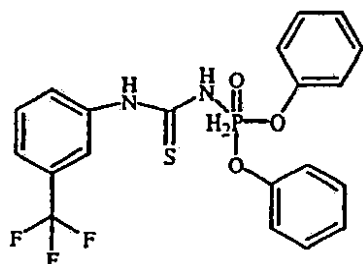
20

(実施例 A 7)

a) 中間体 (1 0) の調製

【 0 1 7 8 】

【 化 5 4 】



30

【 0 1 7 9 】

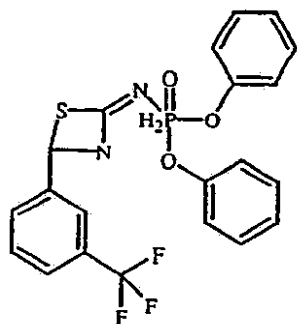
ホスホル (イソチオシアナチジン) 酸、ジフェニルエステル (0 . 1 5 5 モル) を CH_2Cl_2 (3 0 0 m l) 中に撹拌した。3 - (トリフルオロメチル) - ベンゼンアミン (0 . 1 5 5 モル) を滴下し、反応混合物を室温で 1 晩撹拌した。混合物を水中に注入し、この混合物を 1 5 分間撹拌した。層を分離した。有機層を水で洗浄し、乾燥し、濾取し、溶媒を蒸発させた。残留物をジイソプロピルエーテル下で摩砕し、濾取し、乾燥した。収量 : 中間体 (1 0) 4 5 g (6 4 %) 。

b) 中間体 (1 1) の調製

40

【 0 1 8 0 】

【化 5 5】



10

【 0 1 8 1】

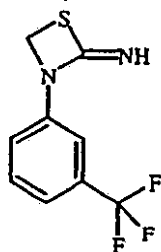
中間体 (1 0) (0 . 0 9 9 5 モル) および K_2CO_3 (0 . 4 モル) の混合物 (5 0 0 m l の 2 - プロパノン中) を室温で撹拌した。ジヨード - メタン (0 . 2 モル) を添加し、反応混合物を 1 晩撹拌した。混合物を濾取し、濾液を蒸発させた。残留物をシリカゲル (溶離液 : CH_2Cl_2 / CH_3OH 9 9 / 1 0) 上カラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を回収し、溶媒を蒸発させた。収量 : 中間体 (1 1) 4 2 . 3 g (9 1 . 6 %)。

c) 中間体 (1 2) の調製

【 0 1 8 2】

【化 5 6】

20



【 0 1 8 3】

中間体 (1 1) (0 . 0 6 9 モル) の混合物 (3 0 0 m l の HCl 3 6 % および 3 0 0 m l のジオキサン中) を 4 0 で 1 晩撹拌し、溶媒を蒸発させた。残留物を CH_3CN 下で摩砕し、濾取し、乾燥した。収量 : 中間体 (1 2) 1 3 . 8 g (8 6 . 2 %)。

30

最終化合物の調製

(実施例 B 1)

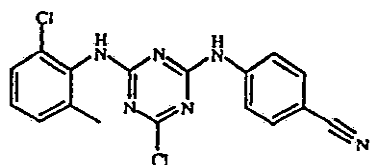
a - 1) 2 , 4 - ジクロロ - 6 - [(2 , 6 - ジクロロフェニル) メチル] - 1 , 3 , 5 - トリアジン (0 . 7 1 モル) をトルエン (2 2 0 0 m l) 中に撹拌すると白色懸濁液 (I) を得た。 N - エチル - N - (1 - メチルエチル) - 2 - プロパンアミン (1 2 4 m l) を 4 - アミノベンゾニトリル (0 . 7 1 モル) の懸濁液 (2 2 0 0 m l の THF 中) に添加すると、溶液 (II) を与えた。溶液 (II) を 2 4 ~ 2 8 (水浴) で 1 0 5 分間にわたり (I) に滴下した。生成された反応混合物を室温で 1 晩撹拌した。水 (2 リッター) を添加した。分離した有機層を水 (1 . 5 リッター) で 2 回洗浄し、溶媒の一部を蒸発させた。生成物を晶出させ、濾取し、乾燥した (真空、 4 0 、 2 0 時間)。収量 : 4 - [[4 - クロロ - 6 - [(2 , 6 - ジクロロフェニル) メチル] - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル] アミノ] ベンゾニトリル 2 3 5 . 4 g (8 5 %) (化合物 1) (2 4 3 ~ 2 4 4)。

40

a - 2) 化合物 6 9 の調製

【 0 1 8 4】

【化57】



【0185】

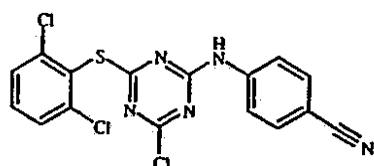
アルゴン流下の反応。N-エチル-N-(1-メチルエチル)-2-プロパンアミン(0.00714モル)を2-クロロ-6-メチルベンゼンアミン(0.00714モル)の溶液(20mlの1,4-ジオキサン中)に添加した。中間体(3)(0.00714モル)の溶液(5mlの1,4-ジオキサン中)を添加した。反応混合物を24時間攪拌、還流した。溶媒を蒸発させた。 CH_2Cl_2 を添加した。有機層を NaHCO_3 飽和水溶液で洗浄し、生成された沈殿物を濾取した。収量: 0.56gの化合物69(21.1%、白色固体)。

10

a-3) 化合物70の調製

【0186】

【化58】



20

【0187】

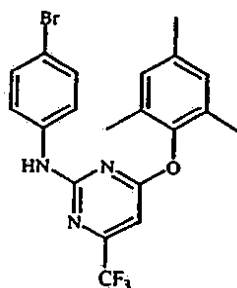
N-エチル-N-(1-メチルエチル)-2-プロパンアミン(0.00752モル)を中間体(3)(0.00752モル)(150mlの1,4-ジオキサン中)にアルゴン下で添加した。2,6-ジクロロベンゼンチオール(0.00752モル)をこの混合物に添加し、次に、室温で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチルに溶解し、 NaHCO_3 および生理食塩水で洗浄し、次に Na_2SO_4 上で乾燥し、濾取し、濾液を蒸発させた。この画分を CH_3CN (250ml)から再結晶した。再結晶からの濾液を約50mlに濃縮し、冷却し、濾取した。収量: 0.85gの化合物70(28%、白色固体、更なる精製なしに次の反応段階に使用された)(268~269)。

30

a-4) 化合物24の調製

【0188】

【化59】



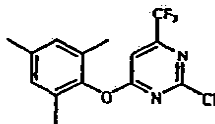
40

【0189】

磁気攪拌および冷却を伴う25mlフラスコ中の

【0190】

【化60】



【0191】

(1.9ミリモル)およびプロモアニリン(4.74ミリモル)(2.5当量)にエタノール(5ml)を添加した。混合物を24時間還流した。溶媒を蒸発させた。残留物をエーテル5mlおよびH₂O 5mlに溶解した。層を分離した。水層をエーテルで3回洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥した。収量: 1.2gの化合物24。

10

b) アルゴン雰囲気下での反応。少量の2-(プロモメチル)-1,3-ジクロロ-ベンゼン(40mlのジエチルエーテル中)をMg(0.0813モル)(80mlのジエチルエーテル中)に添加した。グリニヤールが形成し始めると、2-(プロモメチル)-1,3-ジクロロ-ベンゼン(0.0813モル)の溶液(40mlのジエチルエーテル中)を溶液の還流を維持する速度で添加した。溶液を室温で2時間攪拌し、次に0℃で2,4,6-トリクロロ-1,3,5-トリアジン(0.0531モル)の溶液(80mlのベンゼン中)に添加した。生成された溶液を0℃で1時間、次に室温で2時間攪拌し、次に4-アミノベンゾニトリル(0.0542モル)(100mlの1,4-ジオキサン中)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。次に、N,N'-ジエチルエタナミン(0.0542モル)を添加し、反応混合物を室温で更に攪拌した。反応混合物をH₂Oでクエンチし、酢酸エチルで抽出し、生理食塩水で洗浄し(3×)、K₂CO₃上で乾燥し、濾取し、溶媒を蒸発させた。残留物をCH₂Cl₂で処理し、生成された沈殿物を濾取した。収量: 画分1を6.99g(オフホワイトの固体)。その後の濾過からの沈殿物の回収は: 1.80gの画分2および1.30gの画分3を与えた。画分3をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離剤: CH₂Cl₂)により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を蒸発させた。残留物をCH₂Cl₂で処理し、濾取し、乾燥した。収量: 画分4の1.47g。

20

【0192】

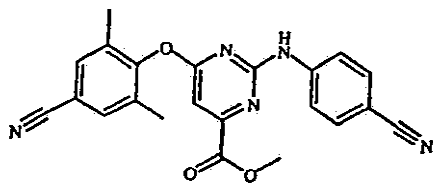
画分1、2および4を合わせ、CH₃CN(600ml)で処理した。溶媒を蒸発させ、残留物を80℃で2.0mmHgで16時間真空乾燥した。残留物をCH₃CN(300ml)で処理し、濾取し、乾燥した(2×)。生成物を100℃で0.2mmHgで16時間真空乾燥した。収量: 4-[4-クロロ-6-[(2,6-ジクロロフェニル)メチル]-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ]ベンゾニトリル2.87g(14.3%); (化合物1)(mp.: 243~244℃)。

30

c) 化合物71の調製

【0193】

【化61】



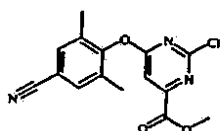
40

【0194】

中間体(9)

【0195】

【化 6 2】



【 0 1 9 6 】

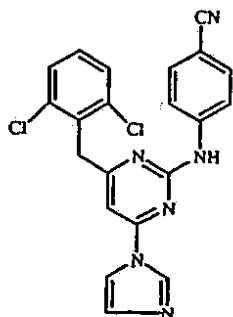
((A 2 b) に従って調製) (0 . 0 0 7 3 7 モル) 、
4 - アミノベンゾニトリル (0 . 0 1 5 1 1 モル) および 1 - メチル - 2 - ピロリジノン
(5 m l) をアルゴン下の圧力容器中に添加した。混合物を 1 2 5 ~ 1 3 0 で 7 時間加
熱し、熱を除去した。水、次にエーテルを添加した。混合物を攪拌し、濾過した。濾液を
6 時間攪拌し、濾過した。濾液を再濾過した。この濾液を蒸発させ、次に CH_2Cl_2 で抽
出した。このサンプルを分取 H P L C (水中 0 . 1 % のトリフルオロ酢酸および CH_3CN 中 0 . 1 % トリフルオロ酢酸の勾配) により精製した。収量 : 化合物 7 1 を 0 . 2 0 g
(白色粉末) (m p . : 2 5 8 ~ 2 5 9) 。

10

d) 化合物 3 9 の調製

【 0 1 9 7 】

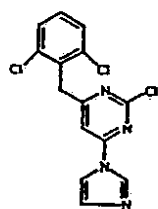
【化 6 3】



20

【 0 1 9 8 】

【化 6 4】



30

【 0 1 9 9 】

、 4 - アミノベンゾニトリルおよび 2 - メチル - 2 - プロパノールの溶液 (無水ジオキサ
ン中) に触媒 (c a t a l y s a t o r) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を添加した。2 - クロロ - 4
- [(2 , 6 - ジクロロフェニル) メチル] - 6 - (1 - イミダゾリル) - ピリミジンが
完全に消費されるまで、溶液を攪拌しながら 1 0 0 に加熱した。次に溶液を室温に冷却
し、エーテル (3 0 m l) 中に取り込み、生理食塩水 (1 5 m l) で洗浄した。有機層を
無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮した。次に粗生成物を 1 5 % HCl 中に懸
濁させ、固体を濾取した。粗生成物をシリカゲル 6 0 カラム (0 ~ 2 5 % ヘキサン中アセ
トン) からの勾配溶離により精製した。収量 : 化合物 3 9 (m p . : 2 7 5 ~ 2 8 5)
。

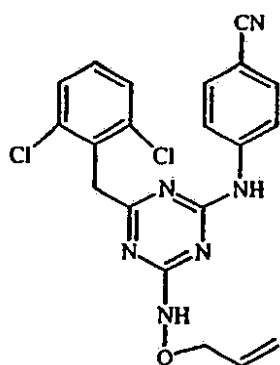
40

e) 化合物 4 3 の調製

50

【 0 2 0 0 】

【 化 6 5 】



10

【 0 2 0 1 】

化合物 1 (0 . 0 0 1 モル) および O - 2 - プロペニル - ヒドロキシルアミン (0 . 0 0 2 2 モル) を封入可能な試験管中の 1 , 4 - ジオキサン (3 m l) に溶解し、3 M の NaOH (0 . 0 0 2 モル) を添加した。試験管をアルゴンでフラッシュし、封印し、95 に 2 時間加熱し、室温に冷却した。溶媒を強い窒素流下で 60 で蒸発させ、残留物を逆相 HPLC により精製した。生成物画分を回収し、溶媒を蒸発させた。収量：化合物 43 の 0 . 3 3 0 g (7 7 . 3 % 、白色固体) (mp . : 2 2 5 ~ 2 2 7) 。

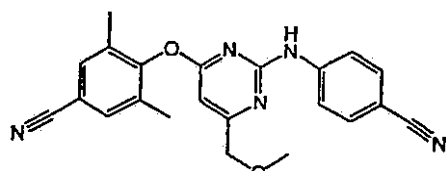
(実施例 B 2)

20

a) 化合物 2 の調製

【 0 2 0 2 】

【 化 6 6 】



【 0 2 0 3 】

NaH (0 . 0 0 1 2 0 モル) を、アルゴン下のフラスコ中で中間体 (5) (0 . 0 0 1 0 9 モル) 、4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルベンズニトリル (0 . 0 0 1 2 0 モル) 、1 , 4 - ジオキサン (1 5 m l) および 1 - メチル - 2 - ピロリジノン (1 5 m l) の溶液に添加した。気体発生終結後、反応物を 1 3 5 ~ 1 4 0 の油浴中で 1 6 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、アセトニトリルを添加し、沈殿物を濾取し、冷却 CH₃CN で洗浄すると 3 . 9 5 g の画分 1 を与えた。濾液を濾過すると、0 . 4 6 g の画分 2 を与えた。固体を合わせ、0 と 1 % のメタノール：塩化メチレンで溶離するシリカゲル上クロマトグラフィーにかけると、白色固体 3 . 2 5 g を与えた。この固体を還流 CH₃CN 中で攪拌し、濾取すると、化合物 (2) 2 . 5 6 g (mp . : 2 0 3 ~ 2 0 4) を与えた。

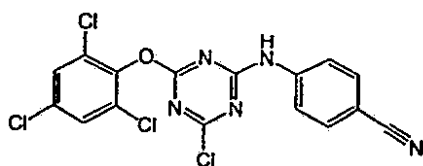
30

b) 化合物 7 2 の調製

【 0 2 0 4 】

40

【 化 6 7 】



【 0 2 0 5 】

2 , 4 , 6 - トリクロロフェノール (0 . 0 0 7 5 モル) の溶液 (3 5 m l の無水 THF 中) を透明な NaH (0 . 0 0 7 5 モル) の懸濁液 (5 m l の無水 THF 中) に 3 0 分間にわたり滴下した。30 分間の攪拌 (いくらかの泡立ち) 後、混合物は透明な溶液にな

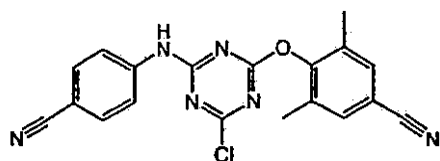
50

り、中間体(3)(0.0076モル)を一度に添加し、次に異なるTHF(40ml)を添加した。不均質な混合物を週末中撹拌した。更なるNaH(0.09g)を一度に添加し、反応混合物を18時間撹拌した。反応物を250mlの氷中に注入することにより、クエンチした。沈殿物が形成した。試料および濾液を酢酸エチルで処理し、層を分離した。水溶液のpHを1MのNaOHで調整し、再抽出を実施した。次に塩基性水面分を更に酢酸エチルで抽出し、合わせた有機画分を乾燥し(MgSO₄)、濾取し、溶媒を真空蒸発させた。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離剤: 100%CH₂Cl₂)により精製した。純粋な2画分群を回収した。適当な2-追加画分を合わせるとオフホワイトの固体0.28gを与え、それをジエチルエーテル下で摩砕し、次に乾燥した。適当な1-追加画分を合わせ、必要な場合には酢酸エチルから再結晶した。得られた残留物をクロマトグラフィーにより精製した。収量: 1.28gの化合物72(mp.: 238~239)。

c) 化合物60の調製

【0206】

【化68】

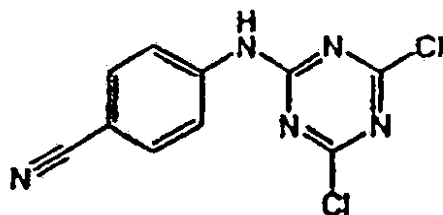


【0207】

NaOH(0.0036モル)を4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルベンゾニトリルの溶液(3.6mlのアセトン中)に添加した。生成物

【0208】

【化69】



【0209】

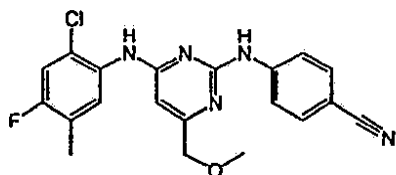
をアセトン/H₂O(50ml)に懸濁させた。4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルベンゾニトリルの溶液を懸濁液に添加し、実験室温度で1晩混合した。反応混合物を水で100mlに希釈し、酢酸により中和した。粗生成物を濾過分離し、空気乾燥し、クロロホルムから結晶化させた。収量: 1.04gの化合物60(92%)(mp.: 260~265)。

(実施例B3)

化合物3の調製

【0210】

【化70】



【0211】

アルゴン下での圧力フラスコ中の反応。中間体(5)(0.00364モル)、2-クロロ-4-フルオロ-5-メチルベンゼンアミン(0.00401モル)、N-エチル-

10

20

30

40

50

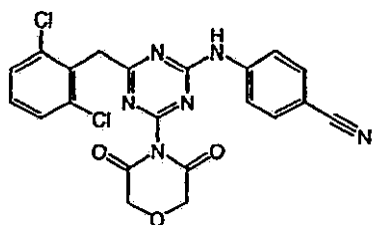
N - (1 - メチルエチル) - 2 - プロパンアミン (0 . 0 0 4 0 1 モル) および 1 - メチル - 2 - ピロリジノン (2 m l) の混合物 (3 m l の 1 , 4 - ジオキサン中) を 1 4 0 の油浴中で 3 日間加熱した。熱を 1 6 0 ~ 1 6 5 に上昇させ、混合物を 2 日間加熱した。熱を 1 8 0 ~ 1 8 5 に上昇させ、混合物を 4 日間加熱した。混合物を H₂O 中に注入し、抽出し (E t₂O)、生理食塩水で洗浄し、乾燥し (N a₂S O₄)、蒸発させると、淡黄色の固体 1 . 5 5 g を生成した。固体を C H₂C l₂ 中で音波処理し、濾過し、C H₃C N から再結晶すると、化合物 (3) 0 . 3 2 g (2 2 . 1 %) (m p . : 2 1 3 ~ 2 1 4) を与えた。

(実施例 B 4)

化合物 4 の調製

【 0 2 1 2 】

【 化 7 1 】



【 0 2 1 3 】

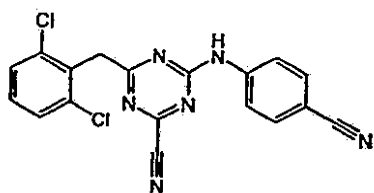
1 , 4 - ジオキサン - 2 , 6 - ジオン (0 . 0 6 7 モル) および 4 - [[4 - アミノ - 6 - [(2 , 6 - ジクロロフェニル) メチル] - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル] アミノ] ベンゾニトリル (0 . 0 0 1 3 5 モル) をフラスコに添加し、攪拌しながら油浴中で加熱すると透明な溶液を与えた。反応物は 1 5 分で 1 6 5 に達し、3 5 分間 1 6 5 で維持した。次に反応混合物を油浴から取り出し、室温に冷却し、次にすべての固体物質を破壊するための音波処理を使用して、冷水とジエチルエーテルの間で処理した。混合物を分離漏斗に移し、かなりの不溶性物質を与えた。混合物を吸引濾過し (白色粉末 0 . 3 3 g を回収)、濾液を漏斗に返した。p H を約 3 . 0 から中性にもたすまで、E t₂O を蒸留水で洗浄した。混合物を N a₂S O₄ 上で乾燥すると、抽出によりふわふわした白色ワックス 0 . 2 4 g を与えた。すべての物質を再度合わせて、C H₂C l₂ / C H₃C N および C H₂C l₂ 2 5 0 m l の前駆実施を使用するシリカゲル上にコートされた溶媒によるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。溶媒を 9 5 : 5 の C H₂C l₂ / E t₂O、次に 9 0 : 1 0 に変更した。所望の画分を回収し、溶媒を蒸発させた。残留物をもう 1 度再結晶した。収量 : 化合物 (4) 0 . 0 9 0 g (1 4 . 2 %) (m p . : 2 6 8 ~ 2 6 9)。

(実施例 B 5)

a) 化合物 5 の調製

【 0 2 1 4 】

【 化 7 2 】



【 0 2 1 5 】

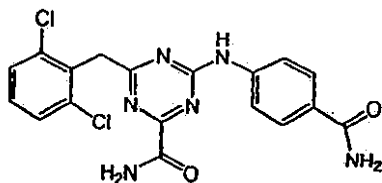
化合物 (1) (0 . 0 0 7 6 8 モル)、N a C N (0 . 0 0 9 7 1 モル) および P d (P P h₃)₄ (0 . 0 2 4 7 モル) の混合物 (蒸留したの 2 0 0 m l の N . N , - ジメチルアセトアミド中) を 1 2 0 で 4 0 分間攪拌した。反応混合物を冷却し、氷 - 冷水中に

注入し、生成された沈殿物を濾取し、水で洗浄し、乾燥（真空）した。次に幾らかの不純物をジエチルエーテルによる2回の抽出により除去した。この画分（2.70 g）をシリカゲル上カラムクロマトグラフィー（溶離剤：100/0～90/10の CH_2Cl_2 / (CH_3OH / 飽和 NH_3)）により精製した。所望の画分を回収し、溶媒を蒸発させた。収量：化合物（5）1.7 g（mp. : 221～230）。

b) 化合物40の調製

【0216】

【化73】



10

【0217】

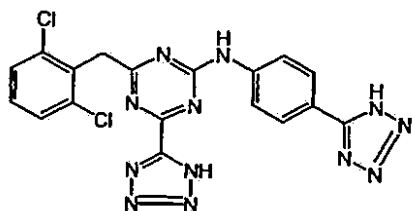
化合物5（B5a）に従って調製）を磁気攪拌機上で攪拌しながら HCOOH （25 ml）中に懸濁させた。次に HCl ガス流を反応混合物に1時間通気した。混合物を20時間攪拌した。生成物を水中に反応混合物を注入することにより沈殿させた。次に沈殿固体を濾取し、水で洗浄し、真空乾燥機中で乾燥した。収量：4.10 gの化合物40（89.3%）（mp. : 287～295）。

20

c) 化合物42の調製

【0218】

【化74】



30

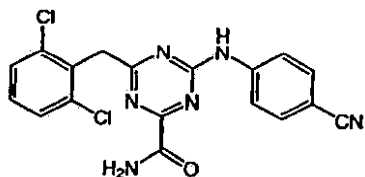
【0219】

化合物5（B5a）に従って調製）（0.0015モル）、 NaN_3 （0.030モル）、 NH_4Cl （0.030モル）およびN,N'-ジメチルアセトアセトアミド（15 ml）を合わせた。反応混合物を140℃で2時間攪拌した。混合物を5% HCl 150 ml中に注入した。粗生成物を濾取し、冷水で洗浄し、乾燥した。生成物を氷酢酸から再結晶した。収量：0.67 gの化合物42（96%）（mp. : 249～252）。

d) 化合物38の調製

【0220】

【化75】



40

【0221】

化合物5（B5a）に従って調製）（5.24ミリモル）を磁気攪拌機上で攪拌しながら HCOOH （15 ml）中に懸濁させた。次に HCl ガス流を反応混合物中に通気した。45分後に混合物を水中に注入した。次に沈殿固体を濾取し、水で洗浄し、真空乾燥機

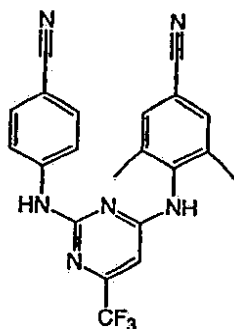
50

中で乾燥した。粗生成物 (1 . 9 1 g) をアセトニトリルから再結晶した。収量 : 1 . 5 3 g の化合物 3 8 (7 3 . 1 %) (m p . : 2 6 2 ~ 2 6 3) 。

e) 化合物 3 3 の調製

【 0 2 2 2 】

【 化 7 6 】



10

【 0 2 2 3 】

磁気攪拌および冷却装置の付いた 2 5 m l のフラスコ中で、化合物 3 2 (B 1 c) に従って調製 (0 . 4 7 ミリモル) および C u C N (2 当量) を 1 - メチル - 2 - ピロリジノン (1 m l) 中に注入した。反応混合物を 1 5 0 に 1 晩 (1 8 時間) 加熱した。冷却後に、混合物を冷 H₂O (8 m l) で希釈し、3 0 分間氷浴中に入れた。沈殿物を濾取し、エーテルで洗浄し、注意して摩砕し、再度濾取した。収量 : 2 0 8 m g の化合物 3 3 (m p . : 2 4 9 ~ 2 5 1) 。

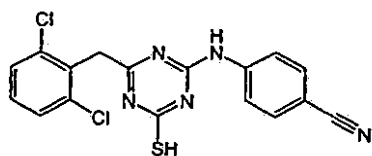
20

(実施例 B 6)

化合物 6 の調製

【 0 2 2 4 】

【 化 7 7 】



30

【 0 2 2 5 】

アルゴン雰囲気下の反応。硫化ナトリウム (0 . 0 1 0 2 4 モル) を化合物 (1) (0 . 0 0 5 1 2 モル) (1 0 0 m l の 1 , 4 - ジオキサン中) に添加した。反応混合物を室温で 3 日間攪拌し、溶媒を蒸発させた。残留物を酢酸エチルに溶解し、1 N の H C l (3 0 m l) 、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および生理食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾取し、溶媒を蒸発させると、白色固体 2 . 4 9 g を与えた。この画分をアセトニトリルから 1 度再結晶すると 0 . 5 8 g の画分 1 を与えた。濾液を濃縮した。濃縮物を冷却し、濾取すると、0 . 5 9 g の画分 2 を与えた。画分 1 および 2 を合わせ、シリカゲル上カラムクロマトグラフィー (溶離剤 : C H₂ C l₂ / C H₃ O H 1 0 0 / 0 、 9 9 / 1 そして 9 8 / 2) により精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を蒸発させた。残留物をアセトニトリルから再結晶した。沈殿物を濾取し、乾燥した (0 . 2 m m H g 、 8 0 、 1 6 時間) 。収量 : 化合物 (6) 0 . 7 6 g (3 8 . 3 %) (m p . : 2 5 4 ~ 2 5 5) 。

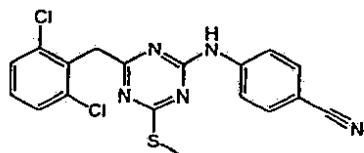
40

(実施例 B 7)

a) 化合物 7 の調製

【 0 2 2 6 】

【化 7 8】



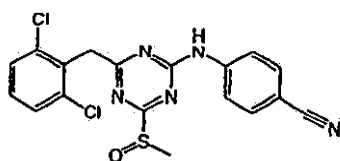
【 0 2 2 7】

アルゴン雰囲気下の反応。化合物 (1) (0 . 0 0 2 5 6 モル) および NaSCH_3 (0 . 0 0 2 6 9 モル) の混合物 (1 0 m l のジメチルスルホキシド中) を室温で 1 6 時間 10
 攪拌した。水を添加し、この混合物を酢酸エチルで抽出した。分離された有機層を生理食
 塩水で洗浄し、炭酸カリウムとともに乾燥し、濾取し、溶媒を蒸発させた。残留物をメタ
 ノールから晶出し、次にアセトニトリルから再結晶した。サンプルを 8 0 で、0 . 2 m
 m H g で、1 6 時間乾燥した。収量：化合物 (7) 0 . 7 0 g (6 8 . 0 %) (m p . :
 1 8 4 ~ 1 8 5)。

b) 化合物 8 の調製

【 0 2 2 8】

【化 7 9】



【 0 2 2 9】

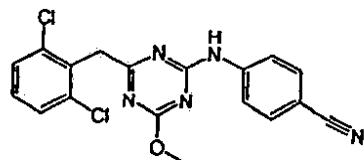
アルゴン雰囲気下の反応。3 - クロロベンゼンカルボペルオキシ酸 (0 . 0 0 3 7 3 モル) を化合物 (7) (0 . 0 0 2 4 9 モル) の溶液 (1 5 0 m l のエタノール中) に添加し
 た。反応混合物を室温で 4 0 分間攪拌し、氷水 6 0 0 m l 中に注入し、酢酸エチルで 2 回
 抽出し、生理食塩水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥し、濾取し、溶媒を蒸発させると、オ
 フホワイト固体を与えた。固体を 2 % メタノール：塩化メチレン (5 0 m l) 中で攪拌し
 、濾取した。濾液をシリカゲル上カラムクロマトグラフィー (溶離剤： $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$ 1 0 0 / 0、9 9 / 1 そして 9 8 / 2) により精製した。所望の画分を回収し、
 溶媒を蒸発させると、生成物 0 . 3 9 g を与えた。この画分をメタノールから再結晶した。 30
 沈殿物を濾取し、乾燥した。サンプルを 8 0 で、0 . 2 m m H g で、1 6 時間乾燥し
 た。収量：化合物 (8) 0 . 2 0 g (1 9 . 2 %) (m p . : 2 1 9 ~ 2 2 1)。

(実施例 B 8)

化合物 9 の調製

【 0 2 3 0】

【化 8 0】



【 0 2 3 1】

化合物 (1) (0 . 0 2 0 5 モル) の懸濁液 (2 0 m l のメタノール中) を LiOCH_3 (0 . 0 0 2 1 モル) で 1 度に処理し、不均質な反応混合物を 2 8 時間室温で激しく攪
 拌した。反応混合物をエーテルで希釈し、氷冷 1 M の HCl で処理した。層を分離し、酸
 性の水相をエーテルで更に 4 回抽出した。合わせたエーテル層を $\text{MgSO}_4 / \text{Na}_2\text{SO}_4$
 上で乾燥し、濾取し、濾液を蒸発させた。残留物をアセトニトリルから 2 回再結晶した。
 沈殿物を濾取し、乾燥した。収量：化合物 (9) 0 . 4 3 g (5 4 . 3 %) (m p . : 1
 9 8 ~ 1 9 9)。

10

20

30

40

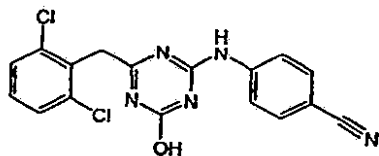
50

(実施例 B 9)

化合物 10 の調製

【0232】

【化81】



【0233】

10

酢酸ナトリウム (0.00463 モル) を化合物 (1) (0.00153 モル) の溶液 (15 ml のジメチルスルボキシド中) に添加し、混合物を室温で 72 時間撹拌した。反応混合物を氷水のスラリー 100 ml 中に注入し、それが膨大な沈殿物を形成させ、混合物を冷蔵庫内に 1 晩置いた。沈殿物を濾取し、冷水で洗い、次に乾燥すると白色固体 1.17 g を与えた。この物質を粉砕し、次にエーテルで摩砕すると白色粉末 0.53 g を与えた。この物質の半量 (0.26 g) をピリジン (5 ml) に溶解し、塩化アセチル (0.07 ml、0.00098 モル) で 1 度に処理した。反応混合物を室温で 72 時間撹拌し、次に真空濃縮し、 CH_2Cl_2 と NaHCO_3 飽和水溶液間で抽出した。膨大な固体はどちらの画分にも不溶性であった。3 相混合物を吸引濾取し、回収固体を水で洗い、次に空気乾燥した。収量：化合物 (10) 0.19 g (mp. > 300)。

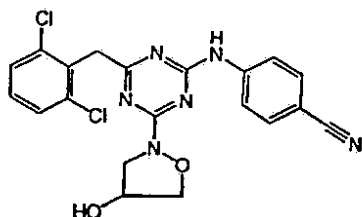
20

(実施例 B 10)

a) 化合物 11 の調製

【0234】

【化82】



30

【0235】

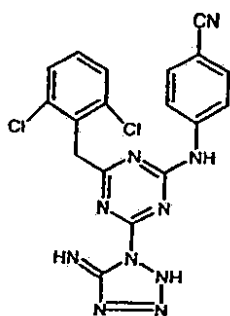
化合物 (1) (0.00075 モル) および 4-イソオキサゾリジノール HCl (0.0008 モル) を封管中の 1,4-ジオキサン中 (3 ml) に溶解し、3 M の NaOH (0.0018 モル) を添加した。管を窒素でフラッシュし、シールし、90 で 3 時間加熱し、室温に冷却した。塩化メチレン (5 ml) およびメタノール (2 ml) を添加し、管を激しく震盪し、底の層 (水層) をピペットで除去した。有機層を炭酸カリウム上で乾燥し、管を遠心分離した。上澄み液を分離し、50 で一定の窒素流下で蒸発させた。残留物を逆相 HPLC により精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を蒸発させた。収量：化合物 (11) 0.160 g (49.7%) (mp. 175)。

40

b) 化合物 46 の調製

【0236】

【化 8 3】



10

【 0 2 3 7】

化合物 1 (0 . 0 0 2 モル)、1 H - テトラゾール - 5 - アミン (0 . 0 0 4 モル)、N, N , - ジメチルアセトアミド (6 m l) および K_2CO_3 (0 . 0 0 4 モル) を合わせた。反応混合物を 1 2 0 で 6 0 分間攪拌した。混合物を冷水中に注入した。生成物を濾取し、熱水で洗浄し、乾燥した。生成物をテトラヒドロフラン / n - ヘプタン混合物から晶出した。収量 : 0 . 7 9 g の化合物 4 6 (9 0 %) (m p . : 3 0 2 ~ 3 0 4)。

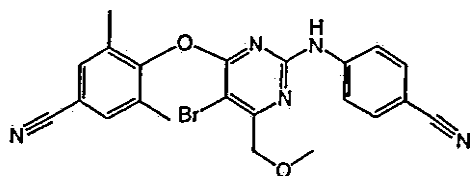
(実施例 B 1 1)

a) 化合物 1 2 の調製

【 0 2 3 8】

【化 8 4】

20



【 0 2 3 9】

Br_2 (0 . 1 2 5 2 3 モル) を化合物 (2) (0 . 0 0 4 7 5 モル) および THF (5 5 m l) の溶液に添加した。9 時間後、N, N , - ジエチルエタンアミン (1 . 3 2 m l)、 Br_2 (0 . 2 2 m l)、THF (1 0 m l) および水 (1 0 m l) を添加し、均質な透明な溶液を 1 晩攪拌した。水 (1 0 0 m l) を添加し、混合物を抽出し (エーテル)、洗浄し (水、生理食塩水)、乾燥した (K_2CO_3)。水相を洗浄した (エーテル)。エーテル相を洗浄した (生理食塩水)。有機相を合わせ、蒸発させると白色固体 3 . 7 5 g を生成した。固体を CH_3CN 中で再結晶し、8 0 で 1 6 時間、0 . 2 m m H g で乾燥すると化合物 (1 2) 2 . 1 9 g (8 9 %) (m p . 1 9 8 ~ 1 9 9) を生成した。

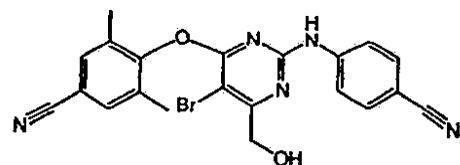
30

b) 化合物 1 3 の調製

【 0 2 4 0】

【化 8 5】

40



【 0 2 4 1】

CH_2Cl_2 中 BBr_3 (0 . 0 1 8 2 5 モル) をアルゴン下で、- 7 8 でドライアイス / 2 - プロパノール溶中の化合物 (1 2) (0 . 0 0 3 3 2 モル) (1 6 m l の CH_2Cl_2 中) に 5 分間にわたり滴下した。混合物を - 7 8 で 2 0 分間攪拌した。浴を氷水浴に取り替え、混合物を 0 で 5 0 分間攪拌した。水および CH_2Cl_2 を溶液が均質

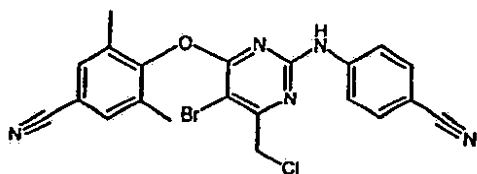
50

になるまで添加した。有機相を分離し、乾燥した (K_2CO_3)。短路シリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (溶離剤 5% メタノール : CH_2Cl_2) によりオフホワイト固体 1.71 g を生成した。固体を CH_2Cl_2 中に取り、洗浄し ($NaHCO_3$)、乾燥し (Na_2SO_4)、蒸発させた。残留物を 2-プロパノール (250 ml) 中で再結晶すると化合物 (13) 1.14 g (71.7%) (279 ~ 281) を与えた。固体を 80 で 0.2 mmHg で 4 時間乾燥した。

c) 化合物 73 の調製

【0242】

【化86】



10

【0243】

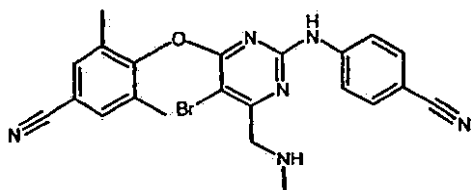
$SOCl_2$ (0.00157 mol) を THF (7 ml) に添加し、アルゴン下の氷浴中で冷却した。化合物 13 (B11b) に従って調製 (0.0013 mol) および N, N, -ジエチルエタンアミン (0.0013 mol) を THF (10 ml) に添加した。氷が融解して、反応物が室温に復帰するまで反応物を撹拌した。 $SOCl_2$ (0.100 ml) を室温で添加し、反応物を 2 時間撹拌した。更に $SOCl_2$ (0.05 ml) を添加し、反応物を 1.5 時間撹拌した。混合物を濾取し、白色固体を THF で濯いだ。濾液を蒸発した。収量: 0.600 g 化合物 73 (97.9%、淡黄色固体) (mp: 238 ~ 240)。

20

d) 化合物 74 の調製

【0244】

【化87】



30

【0245】

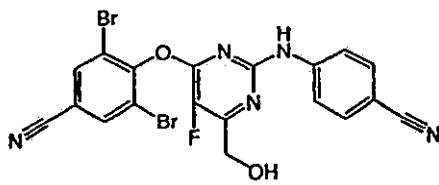
化合物 73 (B11c) に従って調製 (0.000416 mol) を密閉フラスコ中のメチルアミン (0.008 mol) に溶解し、室温で 40 時間撹拌した。溶媒および過剰アミンを蒸発させた。生成された固体を酢酸エチル中に取り、 $NaHCO_3$ 水溶液および生理食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、蒸発すると黄色固体 0.1238 g を与えた。その物質をエタノールから再結晶した (3x)。固体を還流トルエンとともに 1 晩真空乾燥した。収量: 0.025 g 化合物 74 (13%、黄橙色固体) (mp: 223 ~ 224)。

40

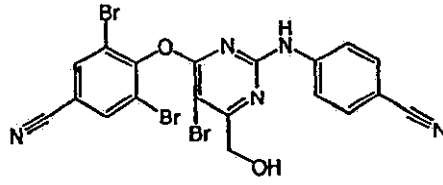
(実施例 B12)

【0246】

【化 8 8】



化合物 15



化合物 16

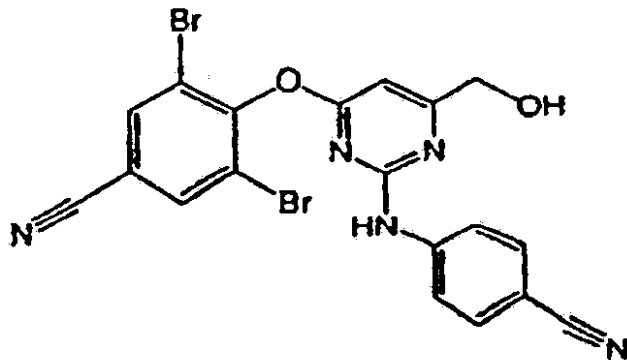
【 0 2 4 7】

の調製

10

【 0 2 4 8】

【化 8 9】



20

【 0 2 4 9】

(0.000639モル)(化合物14)(実施例B11b)に従って調製)、アセトニトリル(10ml)および CHCl_3 (10ml)を含有する、アルゴン下のフラスコに、1,4-ジアゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン、1-(クロロメチル)-4-フルオロ-、ビス[テトラフルオロボレート(1-)](0.000639モル)を添加した。反応混合物を15.5時間還流し、蒸発させ、塩化メチレン中に溶解し、水で洗浄し、濾取し、炭酸カリウムで乾燥し、蒸発させた。Gilson Prep LC上でのクロマトグラフィーにより化合物(15)0.00178(0.5%)(240~241)および化合物(16)0.00978(2.6%)(mp.: 250~251)を与えた。

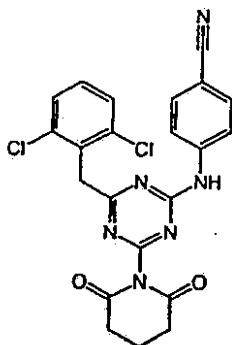
30

(実施例B13)

化合物37の調製

【 0 2 5 0】

【化 9 0】



40

【 0 2 5 1】

二塩化ペンタンジオイル(24ミリモル)を中間体(2)(6.4ミリモル)の攪拌、還流溶液(100mlのジオキサン中)に添加した(分割して)。中間体(2)の化合物

50

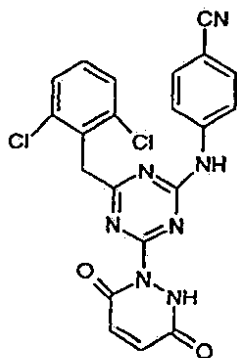
(37)への転化はHPLCによりモニターされた。反応混合物を濾過し、ジオキサンを真空除去した。得られた残留物をメタノール(50ml)で洗浄し、吸引回収した。この固体をメタノール(1000ml)からの緩徐な結晶化により精製した。収量：化合物(37) 1.09g (36.5%) (mp.: 278~282)。

(実施例B14)

化合物36の調製

【0252】

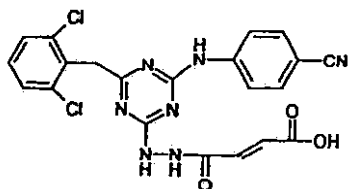
【化91】



10

【0253】

【化92】



20

【0254】

(中間体8)(2.5ミリモル)を酢酸ナトリウム(0.3g)の懸濁液(12mlの無水酢酸中)に添加した。混合物を55℃で30分間撹拌した。反応物をHPLCによりモニターした。反応混合物をメタノール溶液(8ml)中に注入し、20分間撹拌した。沈殿固体を吸引回収し、メタノール(3ml)で洗浄し、乾燥した。粗生成物をCHCl₃(70ml)で抽出した。CHCl₃溶液を濾過し、蒸留により濃縮した。ヘプタン(30ml)を濃縮CHCl₃溶液(20ml)に添加した。沈殿固体を吸引回収し、乾燥した。この固体を最後に熱メタノール(2×10ml)および熱アセトン(1×3ml)で洗浄することにより精製した。固体を吸引回収し、乾燥した。収量：0.18gの化合物36(16%)。

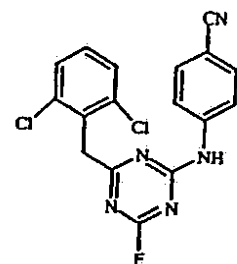
30

(実施例B15)

化合物49の調製

【0255】

【化93】



40

【0256】

50

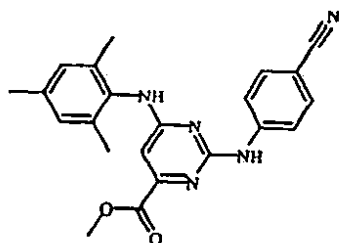
化合物 1 (0 . 0 0 5 1 2 モル) をスルホラン (9 0 m l) (乾燥、蒸留) に溶解した。KF (0 . 0 1 4 5 5 モル) (燃焼したて) を 9 0 で添加した。反応を H P L C 分析によりモニターした。8 . 5 時間後、混合物を実験室温度に冷却し、蒸留水 5 0 0 m l 中に十分混合しながら注入した。沈殿物を濾取し、水 5 0 0 m l と混合し、懸濁液を音波処理し、濾取した。この手順をもう 1 度繰り返した。最後に固体を水 1 5 0 m l で洗浄し、7 0 の真空乾燥機中で乾燥した。収量 : 1 . 8 7 g の化合物 4 9 (白色固体) (m p . : 1 9 9 ~ 2 0 1) 。

(実施例 B 1 6)

a) 化合物 6 2 の調製

【 0 2 5 7 】

【 化 9 4 】



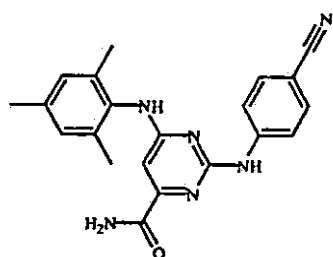
【 0 2 5 8 】

2 - N - (4 - シアノアニリン) - 4 - N - (2 , 4 , 6 - トリメチルアニリン) ピリミジン - 6 - カルボン酸 1 . 0 0 グラム (2 . 6 7 ミリモル) を Me OH 1 0 m l に溶解し、炭酸ジメチル 1 . 1 3 m l (5 当量) および濃 H ₂ S O ₄ 4 0 滴を添加した。反応混合物を 6 5 で 1 週間攪拌した。その後、反応物を N a H C O ₃ 飽和水溶液でクエンチし Me OH を蒸発させた。生成物を酢酸エチルで抽出し、抽出物を生理食塩水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィー (S i O ₂ / 酢酸エチル) により精製すると、5 7 9 m g の化合物 6 2 (5 6 %) を与えた。

b) 化合物 6 1 の調製

【 0 2 5 9 】

【 化 9 5 】



【 0 2 6 0 】

化合物 6 2 の 8 0 m g (0 . 2 0 6 ミリモル) (B 1 6 a) に従って調製) を無水 T H F 1 . 5 m l に溶解し、N H ₃ の 7 N メタノール溶液 1 . 5 m l を添加した。混合物を 2 0 で 1 晩攪拌した。その後、生成物を濾取し、T H F で洗浄し、乾燥すると、7 4 m g の化合物 6 1 (9 6 %) を与えた。

c) 化合物 6 3 の調製

【 0 2 6 1 】

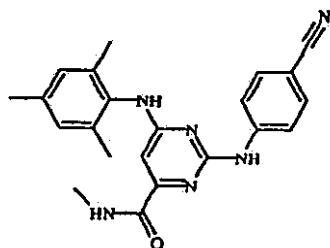
10

20

30

40

【化 9 6】



10

【 0 2 6 2】

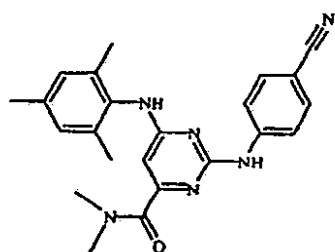
80 mg の化合物 62 (0.197 ミリモル) (B 1 6 a) に従って調製) を 4 ml の THF / MeOH 1 / 1 に溶解し、133 mg (10 当量) の $\text{H}_2\text{NMe} \cdot \text{HCl}$ および N,N - ジイソプロピルエタンアミン 0.5 ml (15 当量) を添加した。反応物を 20 で 1 晩撹拌し、その後、溶媒を蒸発させた。残留物を酢酸エチル中に取り、0.5 N の KHSO_4 水溶液 (2 ×) および生理食塩水で継続して洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、蒸発させた。残留物を n - ヘプタン / ジイソプロピルエーテル 1 / 1 中に撹拌し、生成物を濾取し、乾燥すると、60 mg の化合物 63 (75 %) を与えた。

d) 化合物 66 の調製

【 0 2 6 3】

20

【化 9 7】



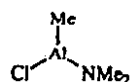
【 0 2 6 4】

30

50 mg (0.123 ミリモル) の化合物 62 ((B 1 6 a) に従って調製) を無水 THF 3 ml 中に溶解し、

【 0 2 6 5】

【化 9 8】



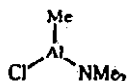
【 0 2 6 6】

0.200 ml (1.25 当量) (ヘキサン / トルエン中 0.76 M) を添加した。混合物を 20 で 1 晩撹拌し、

40

【 0 2 6 7】

【化 9 9】



【 0 2 6 8】

0.050 ml を添加し、混合物をもう 1 晩撹拌した。その後、THF を蒸発させ、残留物を酢酸エチル中に取り、 NaHCO_3 飽和水溶液および生理食塩水で連続して洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、蒸発させた。残留物を n - ヘプタン / ジ

50

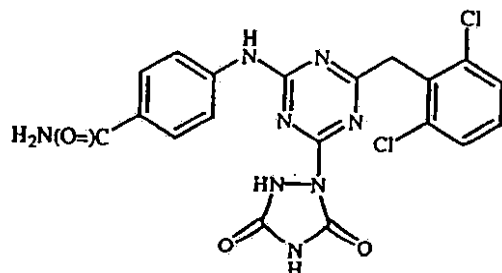
イソプロピルエーテル 1 / 1 中で攪拌し、生成物を濾取し、乾燥すると、44 mg の化合物 66 (85%) を与えた。

(実施例 B 17)

化合物 41 の調製

【0269】

【化100】



10

【0270】

C(=O)Cl₂ の溶液 (約 20% のジオキサン中) 20 ml を 75 °C に暖めた。中間体 7 (A5 に従って調製) を 4.5 時間にわたり、少量ずつ添加した。反応混合物中の C(=O)Cl₂ 含量をチェックし (アニリン)、C(=O)Cl₂ 溶液の添加により過剰を維持した。ジオキサンを蒸発乾燥し、黄色固体をアセトンで処理した。得られた白色固体を濾取し、メタノールから再結晶した。収量: 0.87 g の化合物 41 (39.3%) (mp.: 192 ~ 195 °C)。

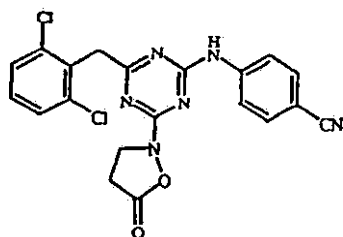
20

(実施例 B 18)

化合物 35 の調製

【0271】

【化101】



30

【0272】

4 - [[4 - [(2,6-ジクロロフェニル)メチル] - 6 - (ヒドロキシアミノ) - 1,3,5-トリアジン - 2-イル] アミノ] ベンゾニトリル (9 mmol) および THF (50 ml) の混合物を攪拌し、冷却した (-12 °C)。ClCH₂CH₂C(=O)Cl (10.5 mmol) (15 ml の THF 中) を前に調製した混合物中に約 15 分間にわたり滴下した。溶媒を減圧下蒸留により除去した。粗生成物の一部をシリカゲル上クロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / アセトン 95 : 5) にかけた。得られた固体をクロロホルム - ヘプタン混合物 (25% クロロホルム) から再結晶した。収量: 0.1 g の化合物 35 (2.5%、白色固体) (mp.: 168 ~ 173 °C)。

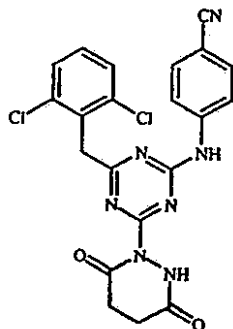
40

(実施例 B 19)

化合物 34 の調製

【0273】

【化 1 0 2】



10

【 0 2 7 4】

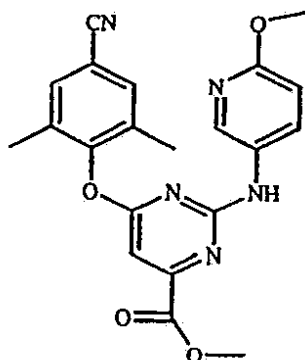
化合物 4 7 (B 1 4 に従って調製) (0 . 4 ミリモル) の混合物 (5 0 m l のメタノール中) を 5 . 5 時間還流、撹拌した。化合物 4 7 の化合物 3 4 への転化は H P L C によりモニターした。反応混合物を蒸留、濃縮した。沈殿固体を吸引回収し、乾燥した。収量 : 1 0 2 m g の化合物 3 4 (5 5 %、白色固体) (m p . : 1 5 5 ~ 1 5 7)。

(実施例 B 2 0)

a) 化合物 5 2 の調製

【 0 2 7 5】

【化 1 0 3】



20

【 0 2 7 6】

中間体 (9) 5 0 0 m g (1 . 5 7 ミリモル)、5 - アミノ - 2 - メトキシ - ピリジン 5 8 6 m g (3 当量) および N a I 4 7 m g (0 . 2 モル %) を 1 , 2 - ジメトキシ - エタン 1 0 m l に溶解し、6 0 で 3 日間撹拌した。次に混合物を酢酸エチルで希釈し、0 . 5 N の K H S O ₄ 水溶液 (2 x) および生理食塩水で連続して洗浄した。有機層を N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、蒸発させた。残留物を溶離剤として酢酸エチル / n - ヘプタン 1 / 1 を使用するシリカのカラムクロマトグラフィーにより精製すると、3 0 6 m g の化合物 5 2 (4 8 %) を得た。

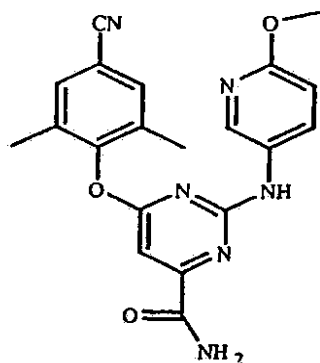
b) 化合物 5 6 の調製

【 0 2 7 7】

30

40

【化 1 0 4】



10

【 0 2 7 8】

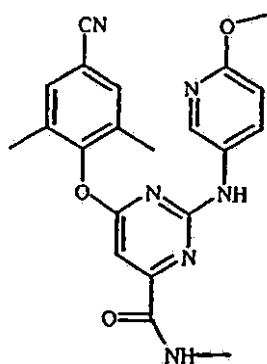
100 mg (0.247ミリモル)の化合物52をTHF 2.5 mlに溶解し、0 に冷却した。7 NのメタノールNH₃溶液 2.5 mlを添加した。混合物を±4 のクーラー中で1晩撹拌した。反応混合物をジイソプロピルエーテルで希釈し、蒸発させた。更にジイソプロピルエーテルを添加し、混合物を冷却した。生成物を濾取すると、93 mg (96%)の化合物56を与えた。

c) 化合物54の調製

【 0 2 7 9】

20

【化 1 0 5】



30

【 0 2 8 0】

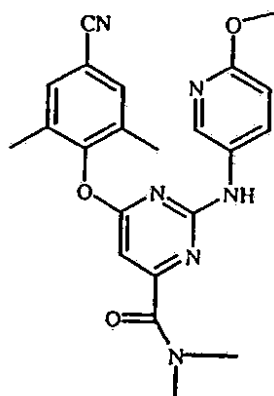
80 mg (0.197ミリモル)の化合物52、H₂NMe・HCl 133 mg (10当量)およびN,N'-ジイソプロピルエタンアミン 0.5 ml (15当量)を4 mlのTHF/MeOH 1/1に溶解し、20 で1晩撹拌した。その後、溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチルに溶解し、0.5 NのKHSO₄ (2×)および生理食塩水で連続して洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、蒸発させた。残留物をn-ヘプタン/ジイソプロピルエーテル 1/1中に撹拌し、生成物を濾取し、乾燥すると、60 mg (75%)の化合物54を与えた。

d) 化合物65の調製

40

【 0 2 8 1】

【化 1 0 6】



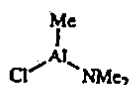
10

【 0 2 8 2】

50 mg (0.123 ミリモル) の化合物 52 を無水 T H F 3 m l に溶解し、

【 0 2 8 3】

【化 1 0 7】



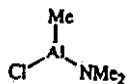
20

【 0 2 8 4】

200 μ l (1.25 当量) (ヘキサン/トルエン中 0.76 M) を添加した。混合物を 20 で 1 晩攪拌した。

【 0 2 8 5】

【化 1 0 8】



【 0 2 8 6】

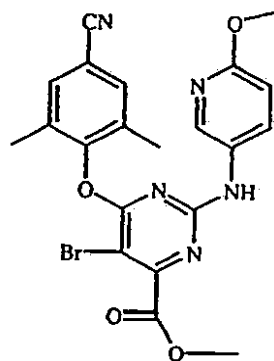
50 μ l を添加し、もう 1 晩攪拌を継続した。次に T H F を蒸発させ、残留物を酢酸エチルに取り、N a H C O₃ 飽和水溶液および生理食塩水で連続して洗浄し、N a₂ S O₄ 上で乾燥し、蒸発させた。残留物を n - ヘプタン/ジイソプロピルエーテル 1 / 1 中に攪拌し、生成物を濾取し、乾燥すると、44 mg (85%) の化合物 65 を与えた。

30

e) 化合物 95 の調製

【 0 2 8 7】

【化 1 0 9】



40

【 0 2 8 8】

31 mg (0.0765 ミリモル) の化合物 52 を B r₂ の 0.1 N 溶液 (酢酸中) 0.73 ml (0.95 当量) 中に溶解した。20 で 1 晩攪拌後、溶媒を蒸発させ、気体

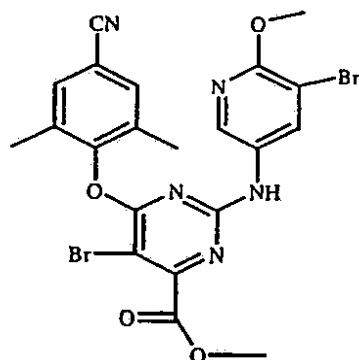
50

発生が終結するまで、残留物を酢酸エチル / NaHCO_3 飽和水溶液中に撹拌した。有機層を生理食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、蒸発させた。残留物を溶離剤として酢酸エチル / n -ヘプタン 1 / 4 を使用するシリカ分取薄層クロマトグラフィーにより精製した。主要バンドを薄層クロマトグラフィープレートから剥離し、抽出した。抽出物を蒸発させ、乾燥すると 21 mg (58%) の化合物 95 を与えた。

f) 化合物 55 の調製

【0289】

【化110】



10

【0290】

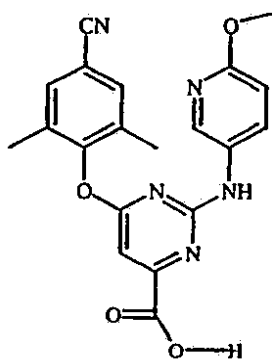
20 mg (0.0494 ミリモル) の化合物 52 を H_2O 2 ml 中に懸濁させ、 Br_2 23 mg (3 当量) を添加した。混合物を 60 で 1 晩撹拌した。次に混合物を 20 に冷却し、濾去した。残留物を溶離剤として酢酸エチル / n -ヘプタン 1 / 2 を使用するシリカ分取薄層クロマトグラフィーにより精製した。主バンドを薄層クロマトグラフィープレートから剥離し、抽出した。抽出物を蒸発させ、乾燥すると、10 mg の化合物 55 (36%) を与えた。

20

g) 化合物 53 の調製

【0291】

【化111】



30

【0292】

100 mg (0.247 ミリモル) の化合物 52 を MeOH 7.5 ml 中に溶解し、 LiOH の 0.4 N 水溶液 1.75 ml を添加した。混合物を 20 で 4 時間撹拌した。次にアンバーライトのイオン交換物質 (H^+ -形) を添加し、 MeOH 2 ml を添加した。溶液が中性になった時に、アンバーライトを濾去し、 MeOH を蒸発させ、残留物をジイソプロピルエーテル中に撹拌し、濾取、乾燥すると、80 mg (83%) の化合物 53 を与えた。

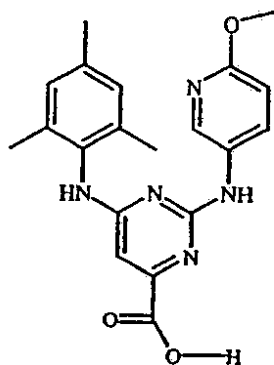
40

(実施例 B21)

a) 化合物 50 の調製

【0293】

【化 1 1 2】



10

【 0 2 9 4】

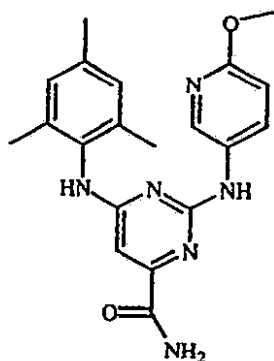
2 - クロロ - 4 - N - (2 , 4 , 6 - トリメチルアニリニル) - ピリミジン - 6 - カルボキシメチルエステル 2 0 0 m g (0 . 6 5 4 ミリモル) (A 2 a) に従って調製) および 5 - アミノ - 2 - メトキシ - ピリジン 2 4 4 m g (3 当量) を n - B u O H 2 m l に溶解し、H₂O 2 m l および 3 7 % H C l 水溶液 3 滴を添加した。反応混合物を 8 5 ° で 2 日間撹拌した。次に溶媒を蒸発させ、残留物を 1 5 m l の H₂O / 1 5 m l の C H₂C l₂ 中に撹拌し、固体物質を濾取した。残留物を H₂O、ジエチルエーテルおよび C H₂C l₂ で洗浄すると、1 2 7 m g (5 1 %) の化合物 5 0 を与えた。

20

b) 化合物 5 1 の調製

【 0 2 9 5】

【化 1 1 3】



30

【 0 2 9 6】

6 0 m g (0 . 1 5 8 ミリモル) の化合物 5 0 を無水 D M F 中に懸濁させ、S O C l₂ 5 8 μ L (5 当量) を添加した。反応混合物を 6 0 ° で 1 晩撹拌し、過剰な S O C l₂ を蒸発により除去した。D M F 溶液を 0 ° に冷却し、3 7 % の N H₄O H 2 m l を添加した。反応混合物を 0 ° 1 時間撹拌した。次に溶媒を蒸発させ、残留物を M e O H 中で 2 時間撹拌し、濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄しすると、3 0 m g (5 0 %) の化合物 5 1 を与えた。

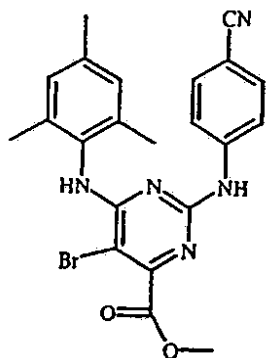
40

(実施例 B 2 2)

a) 化合物 9 6 の調製

【 0 2 9 7】

【化 1 1 4】



10

【 0 2 9 8】

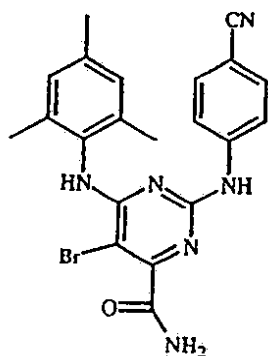
B 1 6 a) に従って調製された 6 0 m g (0 . 1 5 5 ミリモル) の化合物 6 2 を 0 . 1 N の Br_2 溶液 (酢酸中) 1 . 7 m l (1 . 1 当量) 中に溶解した。1 時間後、溶媒を蒸発させ、気体発生が終結するまで残留物を酢酸エチル / NaHCO_3 飽和水溶液中に撹拌した。有機層を生理食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、蒸発させた。残留物を n - ヘプタンでストリップし、n - ヘプタン / ジイソプロピルエーテル 1 / 1 中に撹拌し、生成物を濾取し、乾燥すると、7 2 m g (1 0 0 %) の化合物 9 6 を与えた。

b) 化合物 9 8 の調製

【 0 2 9 9】

20

【化 1 1 5】



30

【 0 3 0 0】

1 0 5 m g (0 . 2 2 5 ミリモル) の化合物 9 6 を MeOH 2 m l および NH_3 の 7 N 溶液 (MeOH 中) に添加した。反応物を 2 0 で週末中撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を CH_2Cl_2 でストリップし、ジイソプロピルエーテル中に撹拌し、濾取すると、6 4 m g (6 3 %) の化合物 9 8 を与えた。

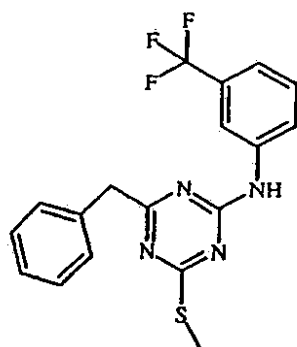
(実施例 B 2 3)

化合物 9 3 の調製

【 0 3 0 1】

【化 1 1 6】

40



50

【 0 3 0 2 】

中間体 1 2 (0 . 0 0 0 2 8 モル) および塩化ベンゼンアセチル (0 . 0 0 0 2 8 モル) の混合物 (1 0 m l のアセトニトリル中) を氷浴上で冷却しながら撹拌した。酢酸ナトリウム (0 . 0 0 0 8 4 モル) を添加し、混合物を氷浴上で 3 0 分間撹拌し、次に室温で 1 晩撹拌した。メチルカルバムイミドチオエート (0 . 0 0 0 5 6 モル) を添加した。N a₂ C O₃ (0 . 0 0 1 1 モル) を添加し、混合物を 8 0 で 1 晩撹拌し、次に室温に冷却した。C H₂ C L₂ (1 0 m l) を添加した。水 (2 m l) を添加し、混合物を 3 0 分間撹拌した。混合物を E x t r e l u t をととして濾取し、濾液を蒸発させた。残留物をシリカゲル上 H P L C (溶離剤 : C H₂ C l₂ / C H₃ O H 9 0 / 1 0) により精製した。生成物画分を回収し、溶媒を蒸発させると、化合物 9 3 を与えた。

10

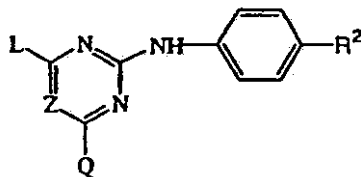
【 0 3 0 3 】

以下の表は前記の実施例の 1 つ (実施例番号) に従って調製された式 (I) の化合物を挙げる。

【 0 3 0 4 】

【 表 1 】

表1



20

化合物番号	実施例番号	Z	R ²	L	Q	物理的データ/mp.
17	B1a-2	CH	Br	(2,4,6-トリメチルフェニル)アミノ	CF ₃	198-201°C
18	B5a	N	CN	(2,4,6-トリメチルフェニル)アミノ	CN	309-313°C
19	B5d	N	CN	(2,4,6-トリメチルフェニル)アミノ	C(=O)-NH ₂	
20	B7	N	CN	(2,4,6-トリメチルフェニル)アミノ	SCH ₃	108-109°C
21	B5e	CH	CN	(2,4,6-トリメチルフェニル)アミノ	CF ₃	179-182°C
22	B21a	CH	CN	(2,4,6-トリメチルフェニル)アミノ	COOH	

30

【 0 3 0 5 】

【表 2】

化合物 番号	実施 例 番号	Z	R ²	L	Q	物理的 データ/mp.
23	B5a	N	CN	(2,4,6-トリメチルフェニル)オキシ	CN	
24	B1a-4	CH	Br	(2,4,6-トリメチルフェニル)オキシ	CF ₃	129°C
25	B5c	CH	CN	(2,4,6-トリメチルフェニル)オキシ	CF ₃	202°C
26	B5d	N	CN	(2,4,6-トリメチルフェニル)オキシ	C(=O)-NH ₂	280-286°C
27	B2	CH	CN	(2,6-ジブプロモ-4-シアノフェニル)オキシ	CH ₂ -O-CH ₃	218-220°C
14	B12	CH	CN	(2,6-ジブプロモ-4-シアノフェニル)オキシ	CH ₂ -OH	277-278°C
15	B12	C-F	CN	(2,6-ジブプロモ-4-シアノフェニル)オキシ	CH ₂ -OH	240-241°C
16	B12	C-Br	CN	(2,6-ジブプロモ-4-シアノフェニル)オキシ	CH ₂ -OH	250-251°C
28	B5	N	CN	(4-シアノ-2,6-ジメチルフェニル)オキシ	CN	288-291.5°
29	B5c	CH	CN	(2,6-ジメチルフェニル)アミノ	CF ₃	
30	B5e	CH	CN	(2,6-ジメチルフェニル)オキシ	CF ₃	
31	B1a-4	CH	Br	(2,6-ジメチルフェニル)オキシ	CF ₃	
3	B3	CH	CN	(2-クロロ-4-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ	CH ₂ -O-CH ₃	213-214°C
32	B1c	CH	CN	(4-ブプロモ-2,6-ジメチルフェニル)アミノ	CF ₃	209-211°C
33	B5e	CH	CN	(4-シアノ-2,6-ジメチルフェニル)アミノ	CF ₃	249-251°C
2	B2	CH	CN	(4-シアノ-2,6-ジメチルフェニル)オキシ	CH ₂ -O-CH ₃	203-204°C
12	B11a	C-Br	CN	(4-シアノ-2,6-ジメチルフェニル)オキシ	CH ₂ -O-CH ₃	198-199°C
13	B11b	C-Br	CN	(4-シアノ-2,6-ジメチルフェニル)オキシ	CH ₂ -OH	279-281°C
57	B2b	N	CN	(2,4,6-トリメチルフェニル)オキシ	Cl	234-236°C
60	B2c	N	CN	(4-シアノ-2,6-ジメチルフェニル)オキシ	Cl	260-265°C
61	B16b	CH	CN	(2,4,6-トリメチルフェニル)アミノ	C(=O)-NH ₂	
62	B16a	CH	CN	(2,4,6-トリメチルフェニル)アミノ	C(=O)-OCH ₃	
63	B16c	CH	CN	(2,4,6-トリメチルフェニル)アミノ	C(=O)-NHCH ₃	
66	B16d	CH	CN	(2,4,6-トリメチルフェニル)アミノ	C(=O)-N(CH ₃) ₂	
67	B1a-2	N	CN	(2,4,6-トリメチルフェニル)アミノ	Cl	275-276°C
79	B1a-2	N	CN	(2,6-エチルフェニル)アミノ	Cl	

【 0 3 0 6 】

【表 3】

化合物 番号	実施 例 番号	Z	R ²	L	Q	物理的 データ/mp.
80	B1a-2	N	CN	(2-オキソメチル-5-メチルフェニル)アミノ	Cl	
81	B1a-2	N	CN	(4-フロモ-2,6-ジメチルフェニル)アミノ	Cl	
82	B1a-2	N	CN	(5-フロモ-2,4,6-トリメチル フェニル)アミノ	Cl	
83	B1a-2	N	CN	(2-エチル-6-メチルフェニル)アミノ	Cl	
84	B1a-2	N	CN	(2-フロモ-4,6-ジフルオロフェニル)アミノ	Cl	
85	B1a-2	N	CN	(2,4,6-トリクロロフェニル)アミノ	Cl	295-296°C
70	B1a-3	N	CN	(2,6-ジクロロフェニル)アミノ	Cl	268-269°C
86	B1a-2	N	CN	(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチル フェニル)アミノ	Cl	247-248°C
87	B1a-2	N	CN	(2,4-ジクロロ-6-トリフルオロメチル フェニル)アミノ	Cl	275-276°C
88	B1a-2	N	CN	(2,4,6-トリフロモフェニル)アミノ	Cl	292-294°C
89	B1a-2	N	CN	(2,6-ジフロモ-4-メチルフェニル)アミノ	Cl	283-284°C
90	B1a-2	N	CN	(2,6-ジフロモ-4-イソプロピルフェニル) アミノ	Cl	263-264°C
91	B1a-2	N	OCH ₃	(4-メキシフェニル)アミノ	Cl	
96	B22a	C-Br	CN	(2,4,6-トリメチルフェニル)アミノ	COOCH ₃	
71	B1c	CH	CN	(4-シアノ-2,6-ジメチルフェニル)アミノ	COOCH ₃	258-259°C
97	B1c	CH	CN	(4-シアノ-2,6-ジメチルフェニル)アミノ	COOH	258-259°C
98	B22b	C-Br	CN	(2,4,6-トリメチルフェニル)アミノ	CONH ₂	
73	B11c	C-Br	CN	(4-シアノ-2,6-ジメチルフェニル)アミノ	CH ₂ Cl	238-240°C
74	B11d	C-Br	CN	(4-シアノ-2,6-ジメチルフェニル)オキシ	CH ₂ NHCH ₃	223-224°C
100	B11d	C-Br	CN	(4-シアノ-2,6-ジメチルフェニル)オキシ	CH ₂ N(CH ₃) ₂	189-191°C
101	B11d	C-Br	CN	(4-シアノ-2,6-ジメチルフェニル)オキシ	CH ₂ NHCH ₂ CH ₃	202-203°C

【 0 3 0 7 】

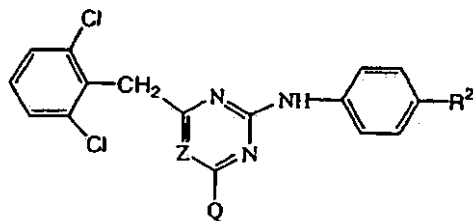
【表 4】

化合物番号	実施例番号	Z	R ²	L	Q	物理的データ/mp.
103	B2a	N	CN	(2,6-ジクロロフェニル)オキシ	Cl	201-202°C
104	B1b	N	CN	(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル	Cl	
105	B1b	N	CN	(2,4-ジクロロフェニル)メチル	Cl	
106	B1a	N	CN	(2,6-ジクロロフェニル)アミノ	Cl	
107	B1a-1	N	CN	(2,6-ジメチルフェニル)アミノ	Cl	
69	B1a-2	N	CN	(2-クロロ-6-メチルフェニル)アミノ	Cl	191-192°C
108	B1a-2	N	CN	(2-イプロピル-6-メチルフェニル)アミノ	Cl	
109	B1a-2	N	CN	(2,4-ジクロロ-6-メチルフェニル)アミノ	Cl	
110	B1a-2	N	CN	(3-クロロ-2,6-ジメチルフェニル)アミノ	Cl	
72	B2b	N	CN	(2,4,6-トリクロロフェニル)オキシ	Cl	238-239°C

【 0 3 0 8 】

【表 5】

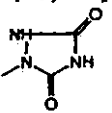
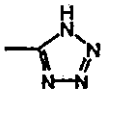
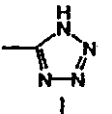
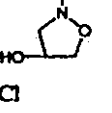
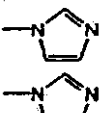
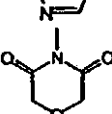
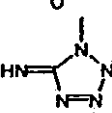
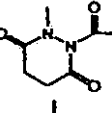
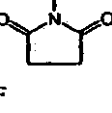
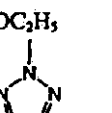
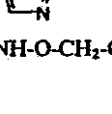
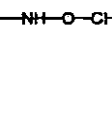
表2



化合物番号	実施例番号	Z	R ²	Q	物理的データ/mp.
34	B19	N	CN		155-157°C
35	B18	N	CN		168-173°C
36	B14	N	CN		278-282°C
37	B13	N	CN		
38	B5d	N	CN	C(=O)-NH ₂	262-263°C
39	B1d	CH	CN		275-285°C
5	B5	N	CN	CN	221-230°C

【 0 3 0 9 】

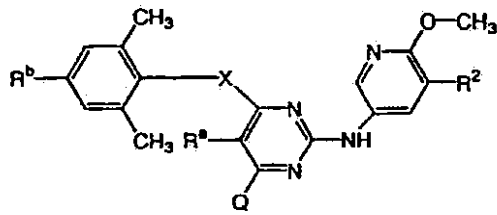
【表 6】

化合物 番号	実施 例 番号	Z	R ²	Q	物理的 データ/ mp.
40	B5b	N	C(=O)-NH ₂	C(=O)-NH ₂	287-295°C
41	B17	N	C(=O)-NH ₂		192-195°C
42	B5c	N			249-252°C
11	B10a	N	CN		トリフルオロ酢酸塩(1:1): 175°C
1	B1	N	CN	Cl	243-244°C
7	B7a	N	CN	S-CH ₃	184-185°C
8	B7b	N	CN	S(=O)-CH ₃	219-221°C
9	B8	N	CN	OCH ₃	198-199°C
6	B6	N	CN	SH	254-255°C
10	B9	N	CN	OH	>300°C
44	B10b	N	CN		
45	B10b	N	CN		267-270°C
4	B4	N	CN		268-269°C
46	B10b	N	CN		302-304°C
47	B14	N	CN		213-215°C
48	B13	N	CN		223-226°C
49	B15	N	CN	F	196°C
58	B8	N	CN	OC ₂ H ₅	302-304°C
59	B10a	N	CN		196-197°C
43	B1c	N	CN	NH-O-CH ₂ -C=CH	トリフルオロ酢酸塩(1:1): 225-227°C
68	B1c	N	CN		トリフルオロ酢酸塩(1:1): >80°C

【 0 3 1 0 】

【表 7】

表3

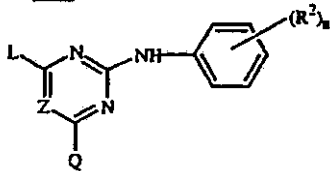


化合物 番号	実施 例 番号	X	R ¹	R ^b	R ²	Q	物理的 データ
50	B21a	NH	H	CH ₃	H	COOH	
51	B21b	NH	H	CH ₃	H	C(=O)-NH ₂	
52	B20a	O	H	CN	H	COOCH ₃	
53	B20g	O	H	CN	H	COOH	
54	B20c	O	H	CN	H	C(=O)-NH-CH ₃	
55	B20f	O	Br	CN	Br	COOCH ₃	
56	B20b	O	H	CN	H	C(=O)-NH ₂	
65	B20d	O	H	CN	H	C(=O)-N(CH ₃) ₂	
95	B20e	O	Br	CN	H	COOCH ₃	

【 0 3 1 1 】

【表 8】

表4



化合物 番号	実施 例 番号	Z	R ²	L	Q	物理的 データ/ mp.
92	B23	N	2,3-ジクロロ	ベンジル	SCH ₃	
93	B23	N	3-トリフルオロメチル	ベンジル	SCH ₃	
94	B23	N	3-トリフルオロメチル	ベンジル	OCH ₃	

【 0 3 1 2 】

C. 薬理学的実施例

本発明の化合物の薬理学的活性を以下の試験を使用して試験した。

【 0 3 1 3 】

抗HIV剤のインビトロの評価のために早急な、感受性の自動化測定法を使用した。HIV感染症に著しく感受性で、許容できることが以前に示された (Koyanagi et al., Int. J. Cancer, 36, 445-451, 1985) HIV-1 形質転換 T4 - 細胞ライン、MT-4 が標的細胞ラインとして役割を果たした。HIV-1 読動の細胞変性効果の阻害を終結点として使用した。HIV- および疑似感染症細胞の双方の生存率を 3 - (4, 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 2, 5 - ジフェニルテトラゾリウムプロミド (MTT) のインサイチューの減少により分光分析法により測定した。50%細胞毒性濃度 (μMにおけるCC₅₀) を疑似感染の対照試料の吸収を50%だけ

減少させた化合物濃度として定義した。H I V - 感染細胞において化合物により達成された抑制百分率を以下の式により計算した、

【 0 3 1 4 】

【 数 1 】

$$\frac{(OD_T)_{HIV} - (OD_C)_{HIV}}{(OD_C)_{MOCK} - (OD_C)_{HIV}}$$

【 0 3 1 5 】

%で表わす、

[ここで、 $(OD_T)_{HIV}$ はH I V - 感染細胞中の試験化合物の与えられた濃度で測定された光学濃度であり、 $(OD_C)_{HIV}$ は対照の未処置H I V - 感染細胞に測定された光学濃度であり、 $(OD_C)_{MOCK}$ は対照の未処置の疑似感染細胞に測定された光学濃度であり、すべての光学濃度の値は540nmで測定した。前記の式に従って50%抑制を達成する用量は50%抑制濃度(μM における IC_{50})と定義した。 CC_{50} 対 IC_{50} の比率は選択性インデックス(SI)と定義された。表5は式(I)の化合物の IC_{50} 、 CC_{50} およびSI値を挙げる。

【 0 3 1 6 】

【表 9】

表5

化合物 番号	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
7	0.02	39.81	1990
9	0.01	>100	>10000
67	0.001995	>10	>5012
4	0.00158	39.81	25197
48	0.0079	>200	>12658
25	0.079	>100	>1266
20	0.002	3.981	1990
58	0.0251	50.12	1997
35	0.0631	50.12	794
33	0.00316	5.012	1586
38	0.00251	>100	>39841
5	0.01995	10	501
43	0.01585	63.096	3981
11	0.00251	63.096	25138
68	0.01585	19.95	1259
19	0.001259	3.981	3162
2	0.001585	50.12	31621
12	0.0040	>100	>25000
13	0.0040	>100	>25000
26	0.001	1.995	1995
3	0.0501	>100	>1996
27	0.01	>10	>1000
14	0.0040	>10	2500
56	0.0631	>100	1585
16	0.0251	>100	>39841
65	0.07943	79.43	1000
62	0.0063	7.943	1261
61	0.00251	50.12	19968
63	0.00501	39.81	7946
66	0.001585	31.62	19950
71	0.0251	>100	>3984
109	0.00398	12.59	3163
85	0.02	50.12	2506
89	0.00501	10	1996
98	0.00316	50.12	15861

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
C 0 7 D 239/48	(2006.01)	C 0 7 D 239/48	
C 0 7 D 251/16	(2006.01)	C 0 7 D 251/16	A
C 0 7 D 251/18	(2006.01)	C 0 7 D 251/16	B
C 0 7 D 251/22	(2006.01)	C 0 7 D 251/18	C
C 0 7 D 251/46	(2006.01)	C 0 7 D 251/18	D
C 0 7 D 251/50	(2006.01)	C 0 7 D 251/22	A
C 0 7 D 251/52	(2006.01)	C 0 7 D 251/22	B
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 D 251/22	C
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 251/22	Z
C 0 7 D 403/04	(2006.01)	C 0 7 D 251/46	C
C 0 7 D 403/14	(2006.01)	C 0 7 D 251/50	D
C 0 7 D 413/04	(2006.01)	C 0 7 D 251/52	E
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/04	
		C 0 7 D 401/12	
		C 0 7 D 403/04	
		C 0 7 D 403/14	
		C 0 7 D 413/04	
		C 0 7 D 413/12	

- (72)発明者 ルドビチ, ドナルド・ウィリアム
アメリカ合衆国ニュージャージー州08560テイタスビル・トレントン - ハーバートンロード1
125・ジャンセン・ファーマシユーチカ・インコーポレーテッド
- (72)発明者 カバシユ, ロバート・ダブリユ
アメリカ合衆国ニュージャージー州08560テイタスビル・トレントン - ハーバートンロード1
125・ジャンセン・ファーマシユーチカ・インコーポレーテッド
- (72)発明者 ド・コルト, パール・リーベン・ダニエル
アメリカ合衆国ニュージャージー州08560テイタスビル・トレントン - ハーバートンロード1
125・ジャンセン・ファーマシユーチカ・インコーポレーテッド
- (72)発明者 ヘーレス, ジャン
ベルギー・ビー - 2340ビールセ・トウルンホウトセベーク30・ジャンセン・ファーマシユー
チカ・ナムローゼ・フエンノートシャツプ
- (72)発明者 ジャンセン, ポール・アドリアーン・ジャン
ベルギー・ビー - 2340ビールセ・トウルンホウトセベーク30・ジャンセン・ファーマシユー
チカ・ナムローゼ・フエンノートシャツプ
- (72)発明者 コイマンス, ルシエン・マリア・ヘンリクス
ベルギー・ビー - 2340ビールセ・トウルンホウトセベーク30・ジャンセン・ファーマシユー
チカ・ナムローゼ・フエンノートシャツプ
- (72)発明者 ド・ジヨン, マルク・ルネ
ベルギー・ビー - 2340ビールセ・トウルンホウトセベーク30・ジャンセン・ファーマシユー
チカ・ナムローゼ・フエンノートシャツプ
- (72)発明者 バン・アケン, コーン・ジャンヌ・アルフォン
ベルギー・ビー - 2340ビールセ・トウルンホウトセベーク30・ジャンセン・ファーマシユー
チカ・ナムローゼ・フエンノートシャツプ
- (72)発明者 クリーフ, アラン
ベルギー・ビー - 5000ナムール・リュドブリユツセル61・ユニベルシテノートル - ダムドラ

ペ

(72)発明者 レーンドース, ルーベン・ゲラルドウス・ゲオルゲ
オランダ・エヌエル - 6 5 0 3 シービー ニーメゲン・テルノーイベルト 1 0 0 ・メルカシエム

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 米国特許第 0 2 4 3 3 4 3 9 (U S , A)
特開平 1 0 - 1 1 4 7 5 9 (J P , A)
国際公開第 9 9 / 0 5 0 2 5 0 (W O , A 1)
国際公開第 9 9 / 0 4 1 2 5 3 (W O , A 1)
特開昭 6 3 - 1 4 1 9 7 1 (J P , A)
特表 2 0 0 2 - 5 3 3 4 4 6 (J P , A)
Journal of Chemical Society , 1 9 6 0 年 , 4525-32

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

CAPLUS / REGISTRY / MEDLINE / BIOSIS / EMBASE (STN)