

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4409935号
(P4409935)

(45) 発行日 平成22年2月3日 (2010.2.3)

(24) 登録日 平成21年11月20日 (2009.11.20)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 215/54	(2006.01)	C O 7 D 215/54
C O 7 D 401/12	(2006.01)	C O 7 D 401/12
C O 7 D 405/12	(2006.01)	C O 7 D 405/12
C O 7 D 405/14	(2006.01)	C O 7 D 405/14
C O 7 D 409/12	(2006.01)	C O 7 D 409/12

請求項の数 7 (全 40 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-500059 (P2003-500059)
(86) (22) 出願日	平成14年5月29日 (2002.5.29)
(65) 公表番号	特表2004-536074 (P2004-536074A)
(43) 公表日	平成16年12月2日 (2004.12.2)
(86) 国際出願番号	PCT/HU2002/000048
(87) 国際公開番号	W02002/096879
(87) 国際公開日	平成14年12月5日 (2002.12.5)
審査請求日	平成17年1月11日 (2005.1.11)
(31) 優先権主張番号	P01 02279
(32) 優先日	平成13年5月31日 (2001.5.31)
(33) 優先権主張国	ハンガリー (HU)
(31) 優先権主張番号	P02 00774
(32) 優先日	平成14年3月1日 (2002.3.1)
(33) 優先権主張国	ハンガリー (HU)

(73) 特許権者	399050909 サノフィー・アベンティス フランス75013パリ、アヴニュ・ドゥ ・フランス 174番
(74) 代理人	100062007 弁理士 川口 義雄
(74) 代理人	100114188 弁理士 小野 誠
(74) 代理人	100140523 弁理士 渡邊 千尋
(74) 代理人	100119253 弁理士 金山 賢教
(74) 代理人	100103920 弁理士 大崎 勝真

前置審査

最終頁に続く

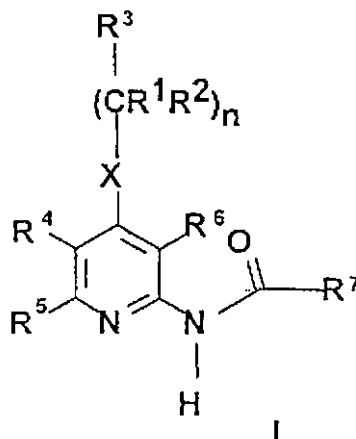
(54) 【発明の名称】 アミノキノリンおよびアミノピリジン誘導体およびそのアデノシンA3リガンドとしての使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 (I) の化合物

【化1】



(式中、

R¹ は、水素原子、または直鎖状もしくは分枝状 C₁ - 4 アルキル基を表し、R² は、水素原子、または直鎖状もしくは分枝状 C₁ - 4 アルキル基を表し、

R^3 は、水素原子、または直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基、あるいは1種または複数の直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルコキシ基、またはハロゲン原子により場合によっては置換されたフェニル基、チエニル基、またはフリル基を表し、あるいは1種または複数の直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルコキシ基、またはハロゲン原子により場合によっては置換された、1、2もしくは3個の窒素原子または1個の窒素原子と1個の酸素原子または1個の窒素原子と1個の硫黄原子を含む芳香族複素5員環または6員環を表し、

R^4 および R^5 は、一緒になってメチレンジオキシ基、1種または複数の直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ基またはハロゲン原子により場合によっては置換された1,3-ブタジエニル基を形成し、

R^6 は、水素原子、またはシアノ基、アミノカルボニル基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、またはカルボキシ基を表し、

R^7 は、水素原子、または直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基、あるいはメチレンジオキシ基、1種または複数の直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、シアノ基またはハロゲン原子により場合によっては置換されたフェニル基、ベンジル基、チエニル基またはフリル基を表し、あるいは1種または複数の直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルコキシ基、またはハロゲン原子により場合によっては置換された、1、2もしくは3個の窒素原子または1個の窒素原子と1個の酸素原子または1個の窒素原子と1個の硫黄原子を含む芳香族複素5員環または6員環を表し、

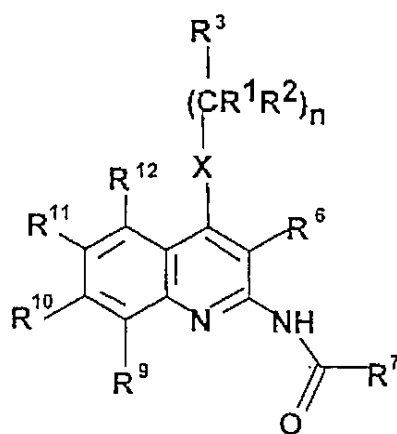
X は、 $-CH_2-$ 基、 $-NH-$ 基、 $-NR^8-$ 基（式中、 R^8 は、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基または C_{3-6} シクロアルキル基を表す）、または硫黄原子または酸素原子またはスルホ基またはスルホキシ基を表し、

n は、0、1または2を表す。）

またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項2】

【化2】



IA

R^1 は、水素原子、または直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基を表し、

R^2 は、水素原子、または直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基を表し、

R^3 は、水素原子、または直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基、あるいは1種または複数の直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルコキシ基、またはハロゲン原子により場合によっては置換されたフェニル基、チエニル基、またはフリル基を表し、あるいは1種または複数の直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} ア

ルキル基、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルコキシ基、またはハロゲン原子により場合によっては置換された、1、2もしくは3個の窒素原子または1個の窒素原子と1個の酸素原子または1個の窒素原子と1個の硫黄原子を含む芳香族複素5員環または6員環を表し、

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} または R^{12} は互いにそれぞれ独立に、水素原子、または直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ基またはハロゲン原子を表し、あるいは

R^9 および R^{12} は水素原子を表し、 R^{10} および R^{11} は一緒になってメチレンジオキシ基を形成し、

R^6 は、水素原子、またはシアノ基、アミノカルボニル基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、またはカルボキシ基を表し、

R^7 は、水素原子、または直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基、あるいはメチレンジオキシ基、1種または複数の直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、シアノ基またはハロゲン原子により場合によっては置換されたフェニル基、ベンジル基、チエニル基またはフリル基を表し、あるいは1種または複数の直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルコキシ基、またはハロゲン原子により場合によっては置換された、1、2もしくは3個の窒素原子または1個の窒素原子と1個の酸素原子または1個の窒素原子と1個の硫黄原子を含む芳香族複素5員環または6員環を表し、

Xは、 $-CH_2-$ 基、 $-NH-$ 基、 $-NR^8-$ 基（式中、 R^8 は、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基または C_{3-6} シクロアルキル基を表す）、または硫黄原子または酸素原子またはスルホ基またはスルホキシ基を表し、

nは、0、1または2を表す、

一般式 (IA) の、請求項1に記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項3】

R^1 は、水素原子、またはメチル基を表し、

R^2 は、水素原子、またはメチル基を表し、

R^3 は、フェニル基、チエニル基またはフリル基を表し、

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} または R^{12} は互いにそれぞれ独立に、水素原子、または直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ基またはハロゲン原子を表し、あるいは

R^9 および R^{12} は水素原子を表し、 R^{10} および R^{11} は一緒になってメチレンジオキシ基を形成し、

R^6 は、水素原子またはシアノ基を表し、

R^7 は、4-メトキシフェニル基、3-メチルフェニル基、3-チエニル基または3-フリル基を表し、

Xは、 $-NH-$ 基または酸素原子を表し、また

nは1を表す、

一般式 (IA) の、請求項2に記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項4】

3-メチル-N-(4-ベンジルアミノ-3-シアノ-キノリン-2-イル)ベンズアミド、

4-メトキシ-N-(4-ベンジルアミノ-3-シアノ-キノリン-2-イル)ベンズアミド、

3-メトキシ-N-(4-ベンジルアミノ-3-シアノ-キノリン-2-イル)ベンズアミド、

3,4-メチレンジオキシ-N-(4-ベンジルアミノ-3-シアノ-キノリン-2-イル)ベンズアミド、

N-(4-ベンジルアミノ-3-シアノ-キノリン-2-イル)チオフェン-3-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

N - (4 - [2 - チエニルメチルアミノ] - 3 - シアノ - キノリン - 2 - イル) チオフェン - 3 - カルボキサミド、

4 - メトキシ - N - (4 - [2 - チエニルメチルアミノ] - 3 - シアノ - キノリン - 2 - イル) ベンズアミド、

3 , 4 - メチレンジオキシ - N - (4 - [2 - チエニルメチルアミノ] - 3 - シアノ - キノリン - 2 - イル) ベンズアミド、

N - (4 - [2 - フリルメチルアミノ] - 3 - シアノ - キノリン - 2 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド、

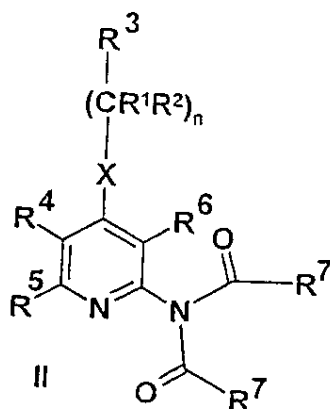
N - (4 - [2 - フリルメチルアミノ] - 3 - シアノ - キノリン - 2 - イル) チオフェン - 3 - カルボキサミド、

である請求項 1 から 3 のいずれかに記載の下記の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 5】

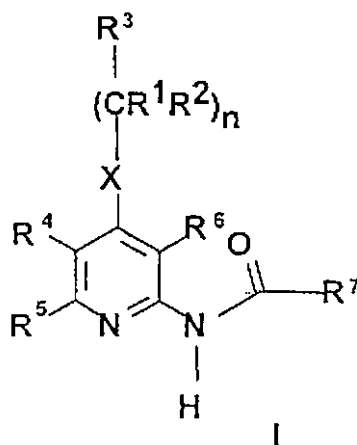
一般式 (I I) のビス酸アミド

【化 3】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、X および n は請求項 1 で定義したものと同一の意味である) を選択的加水分解すること、また望むなら、このようにして得られた一般式 (I) の化合物

【化 4】



の置換基を、それ自体知られている方法によって互に変換し、および / またはこのようにして得られた一般式 (I) の化合物を、その塩、もしくは溶媒和物に変換し、またはその塩もしくは溶媒和物から遊離させ、および / またはその異性体に分離または光学活性体をラセミ体に変換することを特徴とする、一般式 (I) の化合物 (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、X および n は請求項 1 で定義したものと同一の意味である) またはその塩もしくは溶媒和物の調製方法。

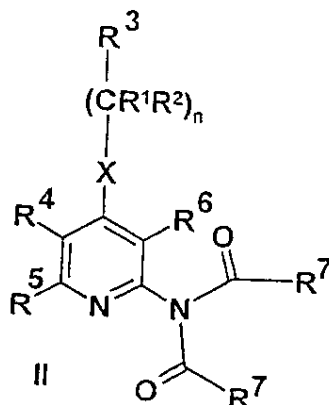
【請求項 6】

アルコール性媒体中で、水酸化アルカリの存在下で選択的加水分解を行うことを特徴とする請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

一般式 (I I) の化合物

【化 5】



10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 X および n は請求項 1 で定義したものと同じ意味である)。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、好ましくは拮抗薬である一般式 (I) のアデノシン A_3 受容体リガンド、およびその塩、溶媒和物および異性体、ならびにそれらを含む医薬組成物、一般式 (I) の化合物ならびにその塩、溶媒和物および異性体の使用、一般式 (I) の化合物ならびにその塩、溶媒和物および異性体の調製、さらに一般式 (I I) (I I I) および (I V) の新規な中間体、ならびにその調製に関する。

【背景技術】

【0002】

アデノシンは、いくつかの内因性分子 (ATP、 NAD^+ 、核酸) のよく知られている成分である。さらに、多くの生理的なプロセスにおいて重要な調節の役割を演じている。心臓機能に対するアデノシンの作用は、1929年にすでに発見されている (Drury and Szentgyorgyi, J Physiol 68:213, 1929)。ますます数が増加する、アデノシンによって媒介される生理的機能の特定、および新規なアデノシン受容体のサブタイプの発見により、特定のリガンドを治療に適用できる可能性が出てきている (Poulse, S. A. and Quinn, R. J. Bioorganic and Medicinal Chemistry 6:619, 1998)。

30

【0003】

これまでに、アデノシンの受容体は、主要な3つのクラス、 A_1 、 A_2 および A_3 に分類されている。 A_1 サブタイプは、 G_i 膜タンパク質に結合することによってアデニル酸シクラーゼの阻害を部分的に引き起こし、他の二次メッセンジャー系に部分的に影響を与える。 A_2 受容体サブタイプは、2つのさらなるサブタイプ、 A_{2a} および A_{2b} にさらに分けることができ、これらの受容体はアデニル酸シクラーゼ活性を刺激する。アデノシン A_3 受容体の配列は、ラット精巢のcDNAライブラリから最近特定された。後にそれが新規な機能的アデノシン受容体に相当することが証明された。 A_3 受容体の活性化も、いくつかの二次メッセンジャー系、すなわちアデニル酸シクラーゼの阻害、ホスホリパーゼCおよびDの刺激と関係がある。

40

【0004】

50

アデノシン受容体はいくつかの臓器で見られ、その機能を調節する。A₁ および A_{2a} のどちらの受容体も、中枢神経系および心血管系で重要な役割を演じる。中枢神経系では、アデノシンは、A₁ 受容体によってその作用が媒介されるシナプス伝達物質の放出を阻害する。心臓では、A₁ 受容体はアデノシンの陰性変力、変時および変導作用も媒介する。線条体中に比較的高い量で存在するアデノシン A_{2a} 受容体は、シナプス伝達物質を調節する上でドーパミン受容体と機能的相互作用を示す。内皮細胞および平滑筋細胞上の A_{2a} アデノシン受容体は、アデノシン誘発血管拡張を引き起こす。

【0005】

mRNA の同定に基づけば、A_{2b} アデノシン受容体は異なる組織に広く分布している。これは、ほぼすべての細胞型で同定されているが、腸および膀胱中でその発現が最も高い。このサブタイプはおそらく血管緊張の調節においても重要な調節機能を有しており、肥満細胞の機能においてある役割を果たす。

【0006】

タンパク質レベルで組織分布が検出された A₁ および A_{2a} 受容体とは反対に、A_{2b} および A₃ 受容体の存在はその mRNA レベルに基づいて検出されている。A₃ アデノシン受容体の発現レベルは、他のサブタイプに比べてかなり低く、種依存性が高い。A₃ アデノシン受容体は、主に中枢神経系、精巣、免疫系で発現され、即時過敏症反応において肥満細胞からの媒介物の放出の調節に関与するように思われる。

【0007】

これまでに文献に発表された A₃ 拮抗薬は、フラボノイド、1, 4 - ジヒドロピリジン誘導体、トリアゾロキナゾリン、チアゾロナフチリジンおよびチアゾロピリミジンの群に属する。本発明は、新規なタイプの有効な、アミノキノリン構造を有する A₃ 拮抗薬に関する。

【0008】

治療に使用する場合、この分子が確実に、アデノシン受容体の A₁、A_{2a} および A_{2b} サブタイプとは結合しない、または非常に高濃度の場合にしか結合しないことが必須である。本発明は、アデノシン受容体の A₃ サブタイプに対する選択性が高い、一般式 (I) の化合物、ならびにその塩、溶媒和物および異性体に関する。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明者らの目的は、第一にキノリン構造を有する A₃ リガンド、中でも好ましくは、強い拮抗作用をもち、A₃ 受容体に対して高い選択性を示す、すなわち、A₁、A_{2a} および A_{2b} 受容体を阻害する濃度よりもはるかに低い濃度で A₃ 受容体を阻害する拮抗薬を調製することである。さらなる目的は、薬物物質のための新規な化合物の開発を可能にする安定性、生物学的利用能、治療指数および毒性のデータを得ることであり、また腸内吸収性が有利であるため、この化合物を経口投与できるようにすることである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、一般式 (I) の化合物
(式中、

R¹ は、水素原子または直鎖状もしくは分枝状 C₁₋₄ アルキル基を表し、

R² は、水素原子または直鎖状もしくは分枝状 C₁₋₄ アルキル基を表し、

R³ は、水素原子または直鎖状もしくは分枝状 C₁₋₄ アルキル基、あるいは 1 種または複数の直鎖状もしくは分枝状 C₁₋₄ アルキル基、直鎖状もしくは分枝状 C₁₋₄ アルコキシ基、またはハロゲン原子により場合によっては置換されたフェニル基、チエニル基、またはフリル基を表し、あるいは 1 種または複数の直鎖状もしくは分枝状 C₁₋₄ アルキル基、直鎖状もしくは分枝状 C₁₋₄ アルコキシ基、またはハロゲン原子により場合によっては置換された、1、2 もしくは 3 個の窒素原子または 1 個の窒素原子と 1 個の酸素原子または 1 個の窒素原子と 1 個の硫黄原子を含む芳香族複素 5 員環または 6 員環を表し

10

20

30

40

50

、
 R^4 および R^5 は、一緒になってメチレンジオキシ基、1 種または複数の直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ基またはハロゲン原子により場合によっては置換された 1, 3 - ブタジエニル基を形成し

、
 R^6 は、水素原子またはシアノ基、アミノカルボニル基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、またはカルボキシ基を表し、

R^7 は、水素原子または直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基、あるいはメチレンジオキシ基、1 種または複数の直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、シアノ基またはハロゲン原子により場合によっては置換されたフェニル基、ベンジル基、チエニル基またはフリル基を表し、あるいは 1 種または複数の直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルコキシ基、またはハロゲン原子により場合によっては置換された、1、2 もしくは 3 個の窒素原子または 1 個の窒素原子と 1 個の酸素原子または 1 個の窒素原子と 1 個の硫黄原子を含む芳香族複素 5 員環または 6 員環を表し、

X は、 $-CH_2-$ 基、 $-NH-$ 基、 $-NR^8-$ 基（式中、 R^8 は、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基または C_{3-6} シクロアルキル基を表す）、または硫黄原子または酸素原子またはスルホ基またはスルホキシ基を表し、

n は、0、1 または 2 を表す。）およびその塩、溶媒和物、ならびに異性体およびその塩、溶媒和物が上記の基準を満たすことを発見した。

【0011】

上記の置換基の詳細な意味は下記の通りである。

【0012】

直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二ブチル、第三ブチル、好ましくはエチルまたはメチル基を意味する。

【0013】

直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第二ブトキシ、第三ブトキシ、好ましくはエトキシまたはメトキシ基を意味する。

【0014】

C_{3-6} シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル基を意味する。

【0015】

1, 3 - ブタジエニル基とは、 $(-CH=CH-CH=CH-)$ 基を意味し、すなわち R^4 および R^5 置換基により置換されたピリジン環は、ベンゾピリジン環またはその慣用名であるキノリン環を意味する。

【0016】

1 または 2 または 3 個の窒素原子を含む芳香族複素環とは、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 2, 4 - トリアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジンおよび 1, 3, 4 - トリアジン環を意味する。この環は、 C_{1-4} アルキル基、またはアルコキシ基あるいはハロゲン原子により場合によっては置換されている。

【0017】

1 個の窒素原子と 1 個の酸素原子または硫黄原子を含む芳香族複素環とは、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール環を意味する。この環は、 C_{1-4} アルキル基、またはアルコキシ基あるいはハロゲン原子により場合によっては置換されている。

【0018】

一般式 (I) の化合物の塩とは、無機および有機酸または塩基を用いて得られる塩を意

10

20

30

40

50

味する。好ましい塩は、薬剤として許容される、たとえば塩酸、硫酸、エタンスルホン酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、リンゴ酸、クエン酸などの酸、およびたとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、エタノールアミンなどの塩基を用いて得られるものである。

【0019】

溶媒和物とは、たとえば水またはエタノールなど様々な溶媒を用いて得られる溶媒和物を意味する。

【0020】

一般式(I)の化合物は、幾何異性または光学異性を示し、したがって本発明はまた、幾何異性体の混合物、ラセミ体または光学活性な幾何異性体、ならびにその塩および溶媒和物に関する。

【0021】

一般式(I)の化合物の有利な群は、

R^1 は、水素原子、または直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基を表し、

R^2 は、水素原子、または直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基を表し、

R^3 は、水素原子、または直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基、あるいは1種または複数の直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルコキシ基、またはハロゲン原子により場合によっては置換されたフェニル基、チエニル基、またはフリル基を表し、あるいは1種または複数の直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルコキシ基、またはハロゲン原子により場合によっては置換された、1、2もしくは3個の窒素原子または1個の窒素原子と1個の酸素原子または1個の窒素原子と1個の硫黄原子を含む芳香族複素5員環または6員環を表し、

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} はそれぞれ独立に、水素原子、または直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基、または直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルコキシ基、またはヒドロキシ基またはハロゲン原子を意味し、あるいは

R^9 および R^{12} は水素原子を表し、 R^{10} および R^{11} は一緒になってメチレンジオキシ基を形成し、

R^6 は、水素原子、またはシアノ基、アミノカルボニル基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、またはカルボキシ基を表し、

R^7 は、水素原子、または直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基、あるいはメチレンジオキシ基、1種または複数の直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルコキシ基、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、シアノ基またはハロゲン原子により場合によっては置換されたフェニル基、ベンジル基、チエニル基またはフリル基を表し、あるいは1種または複数の直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルコキシ基、またはハロゲン原子により場合によっては置換された、1、2もしくは3個の窒素原子または1個の窒素原子と1個の酸素原子または1個の窒素原子と1個の硫黄原子を含む芳香族複素5員環または6員環を表し、

Xは、 $-CH_2-$ 基、 $-NH-$ 基、 $-NR^8-$ 基(式中、 R^8 は、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基または C_{3-6} シクロアルキル基を表す)、または硫黄原子または酸素原子またはスルホ基またはスルホキシ基を表し、

nは、0、1または2を表す、

一般式(IA)の化合物、ならびにその塩、溶媒和物、光学活性な異性体ならびにその塩、溶媒和物によって形成される。

【0022】

一般式(IA)の化合物の有利な群は、

R^1 は、水素原子、またはメチル基を表し、

R^2 は、水素原子、またはメチル基を表し、

R^3 は、フェニルまたはチエニルまたはフリル基を表し、

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} はそれぞれ独立に、水素原子、または直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル基、または直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルコキシ基、ま

10

20

30

40

50

たはヒドロキシ基またはハロゲン原子を意味し、あるいは

R^9 および R^{12} は水素原子を表し、かつ R^{10} および R^{11} は一緒になってメチレンジオキシ基を形成し、

R^6 は、水素原子、またはシアノ基を表し、

R^7 は、4 - メトキシフェニル、3 - メチルフェニル、3 - メトキシフェニル、3 - チエニル、または3 - フリル基を表し、

X は、- NH - 基または酸素原子を表し、また

n は 1 を表す

化合物、ならびにその塩、溶媒和物、異性体ならびにその塩、溶媒和物によって形成される。

10

【 0 0 2 3 】

上記の基準に適合する下記の化合物、すなわち、

3 - メチル - N - (4 - ベンジルアミノ - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) ベンズアミド、

4 - メトキシ - N - (4 - ベンジルアミノ - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) ベンズアミド、

3 - メトキシ - N - (4 - ベンジルアミノ - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) ベンズアミド、

3 , 4 - メチレンジオキシ - N - (4 - ベンジルアミノ - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) ベンズアミド、

20

N - (4 - ベンジルアミノ - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) チオフェン - 2 - カルボキサミド、

N - (4 - [2 - チエニルメチルアミノ] - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) チオフェン - 3 - カルボキサミド、

4 - メトキシ - N - (4 - [2 - チエニルメチルアミノ] - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) ベンズアミド、

3 , 4 - メチレンジオキシ - N - (4 - [2 - チエニルメチルアミノ] - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) ベンズアミド、

N - (4 - [2 - フリルメチルアミノ] - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド、

30

N - (4 - [2 - フリルメチルアミノ] - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) チオフェン - 3 - カルボキサミド、

ならびにその塩、溶媒和物、異性体ならびにその塩、溶媒和物が特に有利である。

【 0 0 2 4 】

別の態様によれば、本発明はまた、活性成分として一般式 (I) の化合物またはその異性体、塩および溶媒和物を含む医薬組成物に関するものであり、それらは好ましくは経口用組成物であるが、吸入、非経口および経皮用調剤も本発明の主題である。上記の薬剤組成物は、錠剤、ペレット剤、カプセル剤、パッチ剤、液剤、懸濁剤、乳剤などの固形物または液体でもよい。この固形組成物、何よりも錠剤およびカプセル剤が、好ましい剤形である。

40

【 0 0 2 5 】

上記の医薬組成物は、通常の製薬賦形剤を使用し、標準の方法を用いることによって調製する。

【 0 0 2 6 】

一般式 (I) の化合物は、 A_3 受容体が疾患の進展においてある役割を果たす疾患の治療に使用することができる。

【 0 0 2 7 】

A_3 受容体に対して選択的に活性な本発明の化合物は、心臓、腎臓、呼吸器系、中枢神経系の機能障害の治療および / または予防治療に使用することができる。これは、増殖する腫瘍細胞中におけるアデノシンの保護作用を阻害し、肥満細胞の脱顆粒を防止し、サイ

50

トカインの産生を抑制し、眼内圧を低下させ、TNF の放出を抑制し、好酸球、好中球および他の免疫細胞の遊走を阻止し、気管支収縮および血漿浸出を抑制する。

【0028】

これらの作用に基づき、本発明のアデノシンA₃受容体拮抗薬は、抗炎症、抗喘息、抗虚血、抗うつ、抗不整脈、腎保護、抗腫瘍、抗パーキンソン病および向知性薬として治療上有用であり得る。これはまた、心筋再灌流障害や、慢性気管支炎、肺気腫もしくは呼吸困難を含む慢性閉塞性肺疾患(COPD)および成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、アレルギー反応(たとえば、鼻炎、ツタ毒誘発反応、じんま疹、強皮症、関節炎)、他の自己免疫疾患、炎症腸疾患、アジソン病、クローン病、乾癬、リウマチ、高血圧、神経機能障害、緑内障および糖尿病の治療または予防に有用であり得る(K. N. Klotz, N. A. Schmedberg's Arch. Pharmacol. 362: 382, 2000; P. G. Baraldi et al. P. A. Borea, TIPS 21: 456, 2000)。

10

【0029】

本発明の化合物は、喘息、COPDおよびARDS、緑内障、腫瘍、アレルギーおよび炎症疾患、虚血、低酸素症、不整脈および腎疾患などの疾患の治療に使用することが好ましいであろう。

【0030】

別の態様によれば、本発明は、上記の疾患の治療における一般式(I)の化合物の使用に関する。推奨される1日量は、疾患の性質および重症度ならびに患者の性別、体重などに応じて、活性成分1~100mgである。

20

【0031】

本発明のさらなる主題は、一般式(I)の化合物ならびに一般式(II)(III)および(IV)の中間体の調製である。

【0032】

本発明による調製法で使用する一般式(II)(III)および(IV)の中間体は、部分的に新規なものである。一般式(II)(III)および(IV)の置換基は、上記で定義された通りの意味である。

【0033】

本発明によるプロセスでは、一般式(II)のビス-カルボキサミドを選択的に加水分解し、得られた一般式(I)の化合物を、望むなら、その塩、溶媒和物に変換し、あるいはその塩、溶媒和物から遊離させ、その幾何異性体または光学異性体に分離する。

30

【0034】

一般式(I)の化合物の置換基は、知られている方法によって互いに変換することができる。

【0035】

アルコール性、好ましくはメタノール性の水酸化アルカリ溶液、好ましくは水酸化カリウムおよび/またはナトリウム溶液を用いることによって、選択的加水分解を行うが、アミドの加水分解を助ける他の薬剤を使用することもできる。

【0036】

選択的加水分解は、広い温度範囲、有利には20 ~ 100 で実施することができる。

40

【0037】

一般式(II)の化合物(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、Xおよびnの意味は上記で定義した通りである)は、知られているいくつかの方法、その中でも、スキーム1(図6)に示した、有機化学で知られているアシル化法を用いた、式(III)の化合物のアシル化によって得ることができる。アシル化剤には、好ましくは塩化アシル、酸結合剤にはトリエチルアミンおよび/またはピリジンを使用することができるが、他の酸結合剤を使用することもできる。

【0038】

50

一般式 (I I I) の化合物 (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 X および n の意味は上記で定義した通りである) は、それ自体知られている方法 (Nan Zhang, Bioorg. and Med. Chem. Lett., 10, 2825, 2000) を用いて、式 (I V) の化合物から調製することができる。

【 0 0 3 9 】

一般式 (I V) の化合物 (式中、 R^4 、 R^5 および R^6 の意味は上記で定義した通りである) は、それ自体知られている方法 (D. L. Leyssen, J. Heterocyclic Chem., 24, 1611, 1987) を用いて、式 (V) の化合物から調製することができる。

【 0 0 4 0 】

一般式 (V) の化合物 (式中、 R^4 、 R^5 および R^6 の意味は上記で定義した通りである) は、それ自体知られている方法 (Pfizer (Inc) USP 4, 175, 193) を用いて、式 (V I) の化合物から調製することができる。

【 0 0 4 1 】

本発明の一般式 (I)、(I I)、(I I I) および (I V) の化合物、それらの調製および生体活性を以下の実施例に示すが、特許請求の範囲を実施例のみに限定するものではない。

【 0 0 4 2 】

(実施例 1)

3 - メチル - N - (4 - ベンジルアミノ - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) ベンズアミド

一般式 (I) において、 R^1 および R^2 は水素原子、 R^3 はフェニル基を表し、 R^4 および R^5 は一緒になって 1, 3 - プタジエニル基を形成し、 R^6 はシアノ基、 R^7 は 3 - メチルフェニル基を表し、 X は - NH - 基を意味し、 n は 1 である。

【 0 0 4 3 】

a) 2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 - クロロキノリン

2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 - ヒドロキシキノリン 10 g と塩化ホスホリル 15 ml との混合物を攪拌しながら 110 で加熱した。この反応混合物を冷却し、氷水 100 ml に注ぎ、10 % 水酸化ナトリウム溶液 60 ml で中和した。得られた黄色の沈殿物をろ過し、水 50 ml で洗浄した。乾燥後に標題化合物 7.5 g が得られた。mp. : 210

【 0 0 4 4 】

【 化 1 】

NMR, δ_H (400 MHz, DMSO- d_6): 7.21 ppm, (s, 2H, NH_2), 7.35-7.40 ppm, (dd, 1H, 6-H), 7.53-7.57 ppm, (d, 1H, 5-H), 7.70-7.75 ppm, (dd, 1H, 7-H), 7.93-7.98 ppm, (d, 1H, 8-H)

【 0 0 4 5 】

b) 2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 - ベンジルアミノキノリン

2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 - クロロキノリン 5 g とベンジルアミン 11 ml を攪拌しながら 130 で加熱した。この反応混合物を水 50 ml に注ぎ、得られた沈殿物をろ過し、水 50 ml で洗浄した。黄白色の沈殿物をジメチルホルムアミドから再結晶させて、標題化合物 5.2 g を得た。

【 0 0 4 6 】

mp. : 206 。

【 0 0 4 7 】

【化 2】

NMR, δ_H (400 MHz, DMSO- d_6): 5.02-5.03 ppm, (d, 2H, N-CH₂), 6.22 ppm, (s, 2H, NH₂), 7.14-7.16 ppm, (dd, 1H, 6-H), 7.24-7.26 ppm, (dd, 1H, 5-H), 7.30 ppm, (s, 5H, Ph), 7.50-7.52 ppm, (dd, 1H, 7-H), 8.16-8.19 ppm, (d, 1H, 8-H), 8.30-8.33 ppm, (t, 1H, NH)

【0048】

ベンジルアミンの代わりに 2 - アミノメチルピリジンまたは 3 - アミノメチルピリジンまたは 4 - アミノメチルピリジンを使用すると、一般式 I I I の適切な化合物を得ることができる。

10

【0049】

c) 3 - メチル - N - (3 - メチルベンゾイル) - N - (4 - ベンジルアミノ - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) ベンズアミド

2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 - ベンジルアミノキノリン 5 g のピリジン 30 ml 中溶液に、攪拌しながら 0 で 3 - メチルベンゾイルクロリド 6 ml を滴下した。この反応混合物を 80 で 8 時間攪拌し、次いで氷水 150 ml に注いだ。この沈殿物をろ過し、水 40 ml で 2 回洗浄した。得られた白色の結晶物質をエタノール 200 ml から再結晶させて、標題化合物 9.2 g を得た。mp : 234。

【0050】

20

アシル化剤としてピリジン - 3 - カルボニルクロリドを使用すると、一般式 I I の適切な化合物を得ることができる。

【0051】

d) 3 - メチル - N - (4 - ベンジルアミノ - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) ベンズアミド

3 - メチル - N - (3 - メチルベンゾイル) - N - (4 - ベンジルアミノ - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) ベンズアミド 5 g のアセトニトリル 80 ml 中溶液に 1 N メタノール性水酸化カリウム溶液 20 ml を加えた。この反応混合物を 3 分間還流させ、次いで氷酢酸 3 ml を加え、次いで 1 M 炭酸水素ナトリウム溶液 50 ml で中和し、得られた結晶をろ過した。白色の結晶物質をアセトニトリル 130 ml から再結晶させて、一般式 (I) の標題化合物 3.1 g を得た。Mp : 230。

30

【0052】

(実施例 2)

4 - メトキシ - N - (4 - ベンジルアミノ - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) ベンズアミド

一般式 (I) において、R¹ および R² は水素原子、R³ はフェニル基を意味し、R⁴ および R⁵ は一緒になって 1, 3 - ブタジエニル基を意味し、R⁶ はシアノ基を意味し、R⁷ は 4 - メトキシフェニル基を意味し、X は - NH - 基を意味し、n は 1 である。

【0053】

実施例 1 に記載した通りに調製した 2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 - ベンジルアミノキノリンを、実施例 1 に記載した方法と同様にして、4 - メトキシベンゾイルクロリドを用いて 4 - メトキシ - N - (4 - メトキシベンゾイル) - N - (4 - ベンジルアミノ - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) ベンズアミドに変換し、実施例 1 に記載した方法による選択的加水分解後に、一般式 (I) の標題化合物が得られた。標題化合物の融点 : 188。

40

【0054】

標題化合物のナトリウム塩を以下の方法によって調製した。

【0055】

4 - メトキシ - N - (4 - ベンジルアミノ - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) ベンズアミドをメタノール中に溶解し、それに当量の水酸化ナトリウムのメタノール溶液を加えた。沈殿した白色の結晶物質をろ過した。Mp : 255。

50

【 0 0 5 6 】

標題化合物のエタンスルホン酸塩を以下の方法によって調製した。

【 0 0 5 7 】

4 - メトキシ - N - (4 - ベンジルアミノ - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) ベンズアミドをメタノール中に溶解し、それに当量のエタンスルホン酸を加えた。沈殿した白色の結晶物質をろ過した。Mp : 223 。

【 0 0 5 8 】

(実施例 3)

3 - メトキシ - N - (4 - ベンジルアミノ - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) ベンズアミド

一般式 (I) において、 R^1 および R^2 は水素原子、 R^3 はフェニル基を意味し、 R^4 および R^5 は一緒になって 1, 3 - ブタジエニル基を意味し、 R^6 はシアノ基を意味し、 R^7 は 3 - メトキシフェニル基を意味し、X は - NH - 基を意味し、n は 1 である。

【 0 0 5 9 】

実施例 1 に記載した通りに調製した 2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 - ベンジルアミノキノリンを、実施例 1 に記載した方法と同様に、3 - メトキシベンゾイルクロリドを用いて 3 - メトキシ - N - (3 - メトキシベンゾイル) - N - (4 - ベンジルアミノ - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) ベンズアミドに変換し、実施例 1 に記載した方法による選択的加水分解後に、一般式 (I) の標題化合物が得られた。標題化合物の融点 : 186 。

【 0 0 6 0 】

(実施例 4)

3, 4 - メチレンジオキシ - N - (4 - ベンジルアミノ - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) ベンズアミド

一般式 (I) において、 R^1 および R^2 は水素原子、 R^3 はフェニル基を意味し、 R^4 および R^5 は一緒になって 1, 3 - ブタジエニル基を意味し、 R^6 はシアノ基を意味し、 R^7 は 3, 4 - メチレンジオキシフェニル基を意味し、X は - NH - 基を意味し、n は 1 である。

【 0 0 6 1 】

実施例 1 に記載した通りに調製した 2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 - ベンジルアミノキノリンを、実施例 1 に記載した方法と同様に、4 - メトキシベンゾイルクロリドを用いて 3, 4 - メチレンジオキシ - N - (3, 4 - メチレンジオキシベンゾイル) - N - (4 - ベンジルアミノ - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) ベンズアミドに変換し、実施例 1 に記載した方法による選択的加水分解後に、一般式 (I) の標題化合物が得られた。

【 0 0 6 2 】

標題化合物の融点 : 231 。

【 0 0 6 3 】

(実施例 5)

N - (4 - ベンジルアミノ - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) チオフェン - 2 - カルボキサミド

一般式 (I) において、 R^1 および R^2 は水素原子、 R^3 はフェニル基を意味し、 R^4 および R^5 は一緒になって 1, 3 - ブタジエニル基を意味し、 R^6 はシアノ基を意味し、 R^7 は 2 - チエニル基を意味し、X は - NH - 基を意味し、n は 1 である。

【 0 0 6 4 】

実施例 1 に記載した通りに調製した 2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 - ベンジルアミノキノリンを、実施例 1 に記載した方法と同様に、チオフェン - 2 - カルボニルクロリドを用いて N - (2 - チオフェンカルボニル) - N - (4 - ベンジルアミノ - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) チオフェン - 2 - カルボキサミドに変換し、実施例 1 に記載した方法による選択的加水分解後に、一般式 (I) の標題化合物が得られた。

【 0 0 6 5 】

標題化合物の融点 : 197 。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 6 】

(実施例 6)

N - (4 - [2 - チエニルメチルアミノ] - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) チオフェン - 3 - カルボキサミド

一般式 (I) において、 R^1 および R^2 は水素原子、 R^3 は 2 - チエニル基を意味し、 R^4 および R^5 は一緒になって 1, 3 - ブタジエニル基を意味し、 R^6 はシアノ基を意味し、 R^7 は 3 - チエニル基を意味し、X は - NH - 基を意味し、n は 1 である。

【 0 0 6 7 】

a) 2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 - (2 - チエニルメチルアミノ) キノリン

実施例 1 に記載した通りに調製した 2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 - クロロキノリン 5 g を、2 - チエニルメチルアミン 11 ml と 130 で 3 時間攪拌した。この反応混合物を水 50 ml に注ぎ、得られた沈殿物をろ過し、水 50 ml で洗浄した。この黄白色の物質をエタノール 25 ml から再結晶させて、標題の化合物 5.2 g を得た。mp : 208

10

【 0 0 6 8 】

上記の通りに調製した 2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 - (2 - チエニルメチルアミノ) キノリンを、実施例 1 に記載した方法と同様にして、チオフェン - 3 - カルボニルクロリドを用いて N - (3 - チオフェンカルボニル) - N - (4 - [2 - チエニルメチルアミノ] - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) チオフェン - 3 - カルボキサミドに変換し、実施例 1 に記載した方法による選択的加水分解後に、一般式 (I) の標題化合物が得られた。標題化合物の融点 : 223 。

20

【 0 0 6 9 】

(実施例 7)

4 - メトキシ - N - (4 - [2 - チエニルメチルアミノ] - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) ベンズアミド

一般式 (I) において、 R^1 および R^2 は水素原子、 R^3 は 2 - チエニル基を意味し、 R^4 および R^5 は一緒になって 1, 3 - ブタジエニル基を意味し、 R^6 はシアノ基を意味し、 R^7 は 4 - メトキシフェニル基を意味し、X は - NH - 基を意味し、n は 1 である。

【 0 0 7 0 】

実施例 6 に記載した通りに調製した 2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 - (2 - チエニルメチルアミノ) キノリンを、実施例 1 に記載した方法によって、4 - メトキシベンゾイルクロリドを用いて 4 - メトキシ - N - (4 - メトキシベンゾイル) - N - (4 - [2 - チエニルメチルアミノ] - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) ベンズアミドに変換し、選択的加水分解後に、一般式 (I) の標題化合物が得られた。標題化合物の融点 : 173 。

30

【 0 0 7 1 】

(実施例 8)

3, 4 - メチレンジオキシ - N - (4 - [2 - チエニルメチルアミノ] - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) ベンズアミド

一般式 (I) において、 R^1 および R^2 は水素原子、 R^3 は 2 - チエニル基を意味し、 R^4 および R^5 は一緒になって 1, 3 - ブタジエニル基を意味し、 R^6 はシアノ基を意味し、 R^7 は 3, 4 - メチレンジオキシフェニル基を意味し、X は - NH - 基を意味し、n は 1 である。

40

【 0 0 7 2 】

実施例 6 に記載した通りに調製した 2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 - (2 - チエニルメチルアミノ) キノリンを、実施例 1 に記載した方法によって、3, 4 - メチレンジオキシベンゾイルクロリドを用いて 3, 4 - メチレンジオキシ - N - (3, 4 - メチレンジオキシベンゾイル) - N - (4 - [2 - チエニルメチルアミノ] - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) ベンズアミドに変換し、選択的加水分解後に、一般式 (I) の標題化合物が得られた。標題化合物の融点 : 241 。

【 0 0 7 3 】

50

(実施例 9)

N - (4 - [2 - フリルメチルアミノ] - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) フラン - 2 - カルボキサミド

一般式 (I) において、 R^1 および R^2 は水素原子、 R^3 は 2 - フリル基を意味し、 R^4 および R^5 は一緒になって 1, 3 - ブタジエニル基を意味し、 R^6 はシアノ基を意味し、 R^7 は 2 - フリル基を意味し、X は - NH - 基を意味し、n は 1 である。

【 0 0 7 4 】

a) 2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 - (2 - フリルメチルアミノ) キノリン

実施例 1 に記載した通りに調製した 2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 - クロロキノリン 5 g を、2 - フリルメチルアミン (フルフリルアミン) 1 ml と 130 で 3 時間攪拌した。この反応混合物を水 50 ml に注ぎ、得られた沈殿物をろ過し、水 50 ml で洗浄した。この黄白色の物質をエタノール 20 ml から再結晶させて、標題の化合物 4.8 g を得た。mp : 208 。

【 0 0 7 5 】

上記の通りに調製した 2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 - (2 - フリルメチルアミノ) キノリンを、実施例 1 に記載した方法によって、フラン - 2 - カルボニルクロリドを用いて N - (2 - フランカルボニル) - N - (4 - [2 - フリルメチルアミノ] - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) フラン - 2 - カルボキサミドに変換し、選択的加水分解後に、一般式 (I) の標題化合物が得られた。標題化合物の融点 : 196 。

【 0 0 7 6 】

(実施例 10)

N - (4 - [2 - フリルメチルアミノ] - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) チオフェン - 3 - カルボキサミド

一般式 (I) において、 R^1 および R^2 は水素原子、 R^3 は 2 - フリル基を意味し、 R^4 および R^5 は一緒になって 1, 3 - ブタジエニル基を意味し、 R^6 はシアノ基を意味し、 R^7 は 3 - チエニル基を意味し、X は NH 基を意味し、n は 1 である。

【 0 0 7 7 】

実施例 6 に記載した方法と同様にして調製した 2 - アミノ - 3 - シアノ - 4 - (2 - フリルメチルアミノ) キノリンを、実施例 1 に記載した方法によって、チオフェン - 3 - カルボニルクロリドを用いて N - (3 - チオフェンカルボニル) - N - (4 - [2 - フリルメチルアミノ] - 3 - シアノキノリン - 2 - イル) チオフェン - 3 - カルボキサミドに変換し、実施例 1 に記載した方法と同様にして行った選択的加水分解後に、一般式 (I) の標題化合物が得られた。標題化合物の融点 : 118 。

【 0 0 7 8 】

実施例 1 に記載した方法によって調製した一般式 (I) のさらなる化合物の構造および物理的特性を表 I および II に示す。

【 0 0 7 9 】

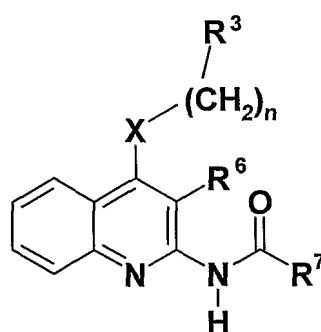
10

20

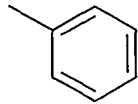
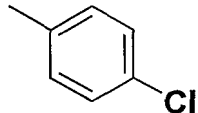
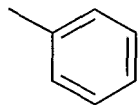
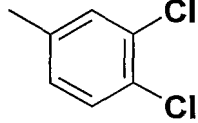
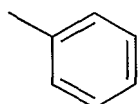
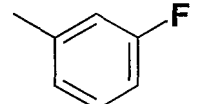
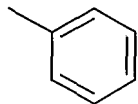
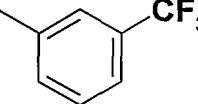
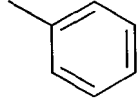
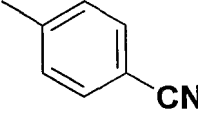
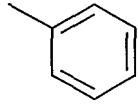
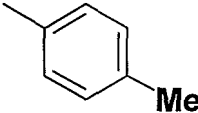
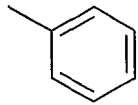
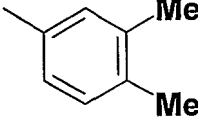
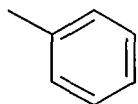
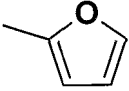
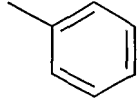
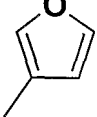
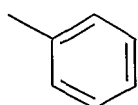
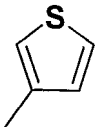
30

【表 1】

表 I.



No.:	X	R ³	R ⁶	R ⁷	n	Mp [°C]
11.	NH		CN		1	237
12.	NH		CN		1	128
13.	NH		CN		1	116
14.	NH		CN		1	100,5
15.	NH		CN		1	223

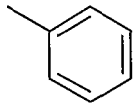
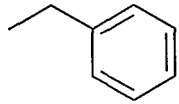
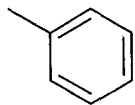
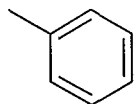

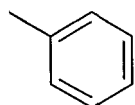
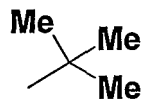
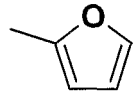
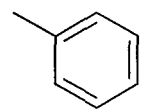
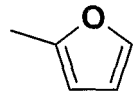
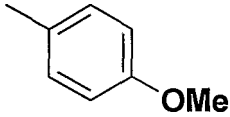
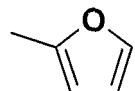
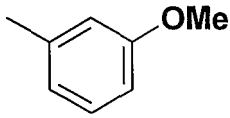
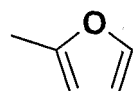
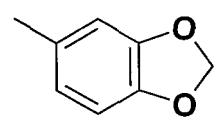
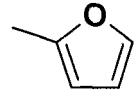
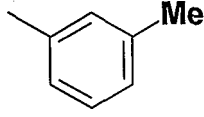
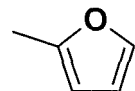
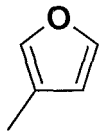
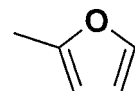
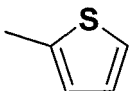
16.	NH		CN		1	193,5
17.	NH		CN		1	193
18.	NH		CN		1	208
19.	NH		CN		1	215
20.	NH		CN		1	250
21.	NH		CN		1	205
22.	NH		CN		1	238
23.	NH		CN		1	212
24.	NH		CN		1	215
25.	NH		CN		1	234

10

20

30

40

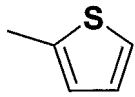
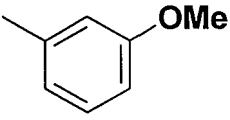
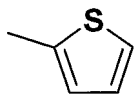
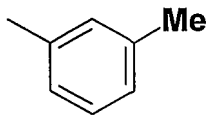
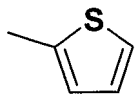
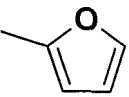
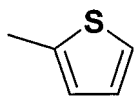

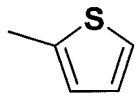
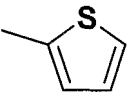
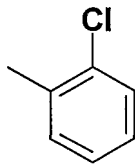
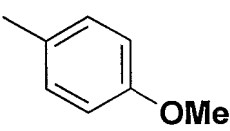
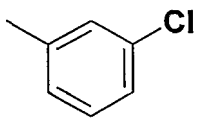
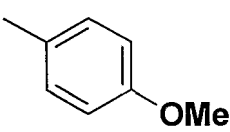
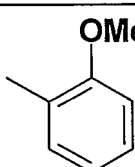
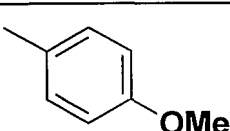
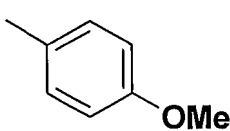
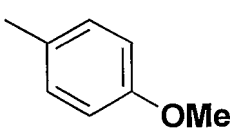
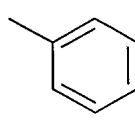
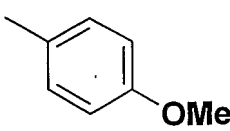
26.	NH		CN		1	160,5
27.	NH		CN	—Me	1	184
28.	NH		CN	 Me	1	141,5
29.	NH		CN		1	194
30.	NH		CN		1	203
31.	NH		CN		1	152
32.	NH		CN		1	190
33.	NH		CN		1	202
34.	NH		CN		1	207
35.	NH		CN		1	159
36.	NH		CN		1	200

10

20

30

40

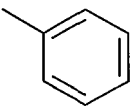
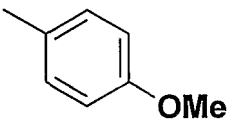
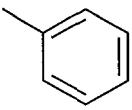
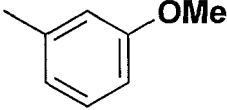
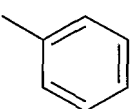
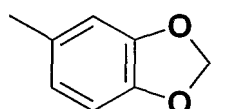
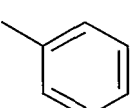
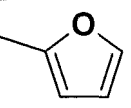
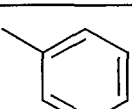
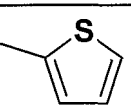
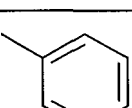
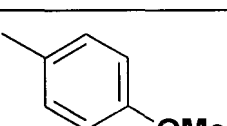
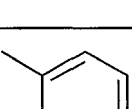
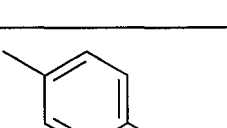
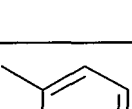
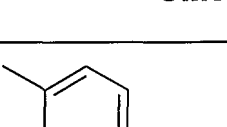
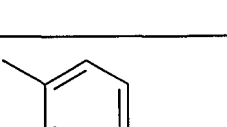
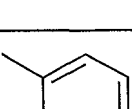
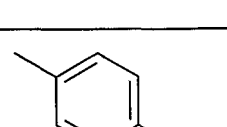
37.	NH		CN		1	206
38.	NH		CN		1	221
39.	NH		CN		1	198
40	NH		CN		1	158
41.	NH		CN		1	178
42.	NH		CN		1	198,5
43.	NH		CN		1	197,5
44.	NH		CN		1	191
45.	NH		CN		1	168,5
46.	N-Me		CN		1	155

10

20

30

40

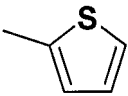
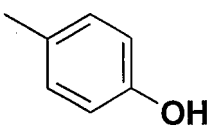
47.	NH		H		1	172
48.	NH		H		1	250
49.	NH		H		1	264
50.	NH		H		1	265
51.	NH		H		1	163
52.	O		CN		1	157
53.	S		CN		1	196
54.	S=O		CN		1	205
55.	NH	H	CN		0	266
56.	NH		CN		1	154

10

20

30

40

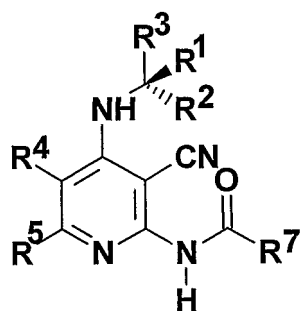
57	NH		CN		1	145
----	----	---	----	--	---	-----

【 0 0 8 0 】

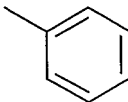
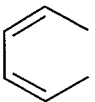
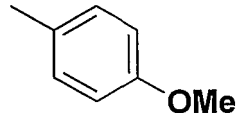
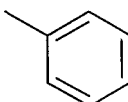
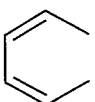
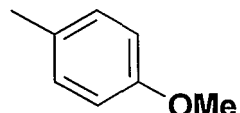
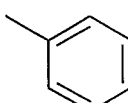
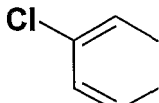
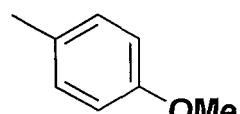
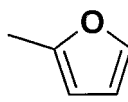
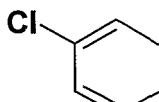
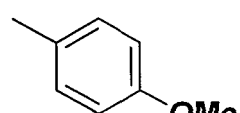
【 表 2 】

表 II.

10

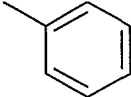
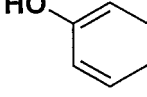
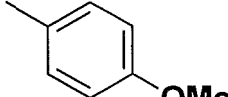
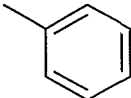
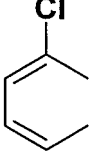
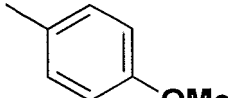
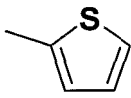
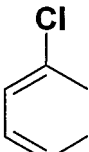
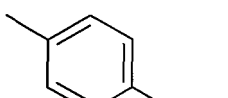
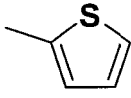
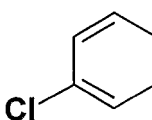
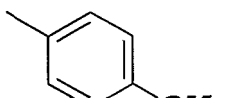
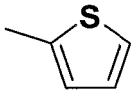
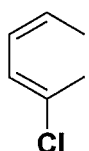
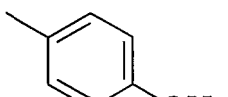
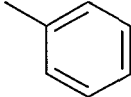
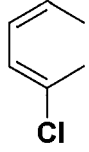
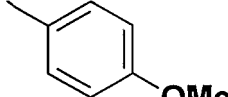
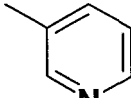

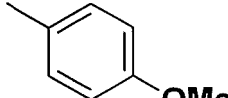
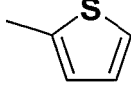
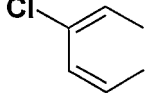
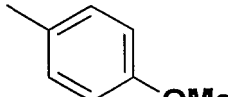
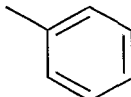
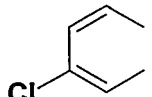
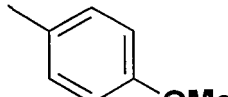


20

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁷	Mp [°C]
58.	Me	H					165
59.	H	Me					145
60.	H	H					119
61.	H	H					119

30

40

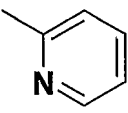
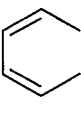
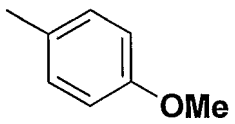
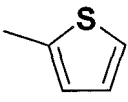
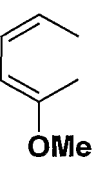
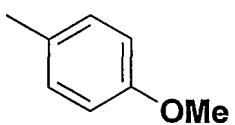
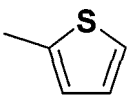
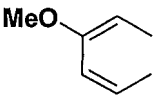
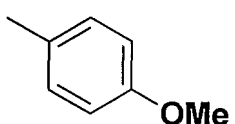
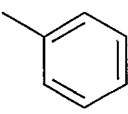
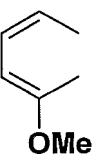
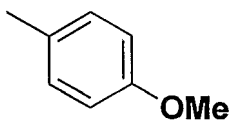
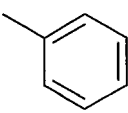
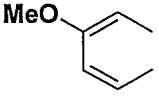
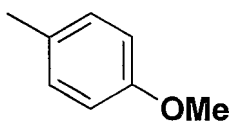
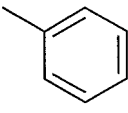
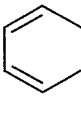
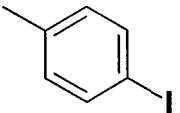
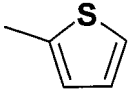
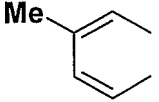
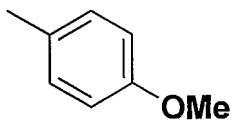
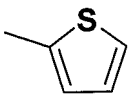
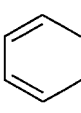
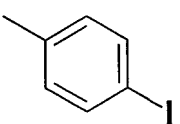
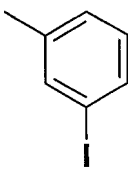
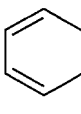
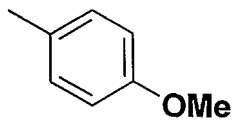
62.	H	H				243
63.	H	H				176
64.	H	H				171
65.	H	H				199
66.	H	H				203
67.	H	H				180
68.	H	H				117
70.	H	H				153
71.	H	H				215

10

20

30

40

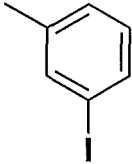

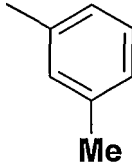
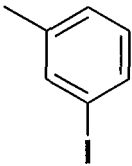

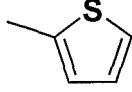
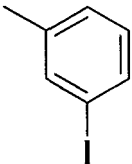

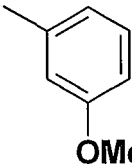
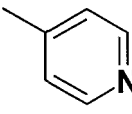

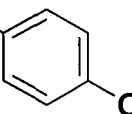
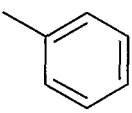
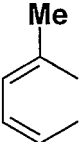
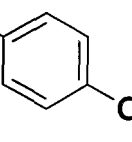
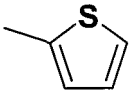
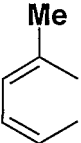
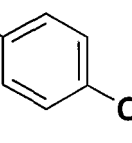
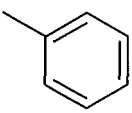

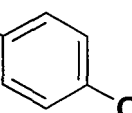
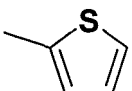
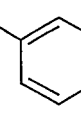
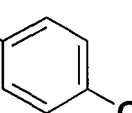
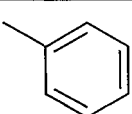
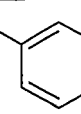
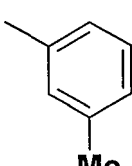
72.	H	H				237
73.	H	H				275
74.	H	H				245
75.	H	H				247
76.	H	H				222
77.	H	H				218
78.	H	H				214
79.	H	H				252
80.	H	H				178

10

20

30

40

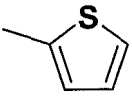
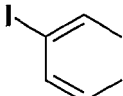
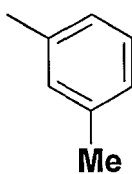
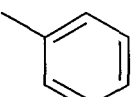
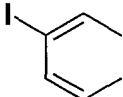
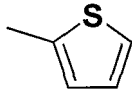
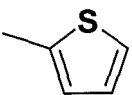
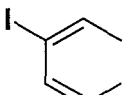
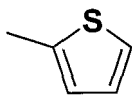
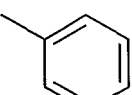
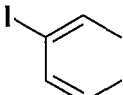
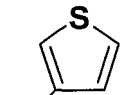
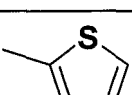
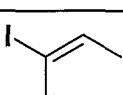
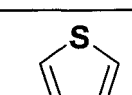
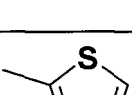
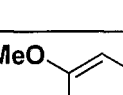
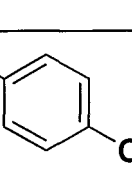
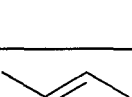
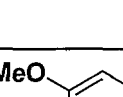
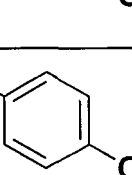
81.	H	H				173
82.	H	H				212
83.	H	H				184
84.	H	H				150
85.	H	H				195
86.	H	H				171
87.	H	H				217
88.	H	H				149
89.	H	H				135

10

20

30

40

90.	H	H				127
91.	H	H				257
92.	H	H				260
93.	H	H				153
94.	H	H				145
95.	H	H				214
96.	H	H				183

【 0 0 8 1 】

実施例 1 に記載した方法によって調製した一般式 (I I) の中間体の構造および物理的特性を表 I I I に示す。

【 0 0 8 2 】

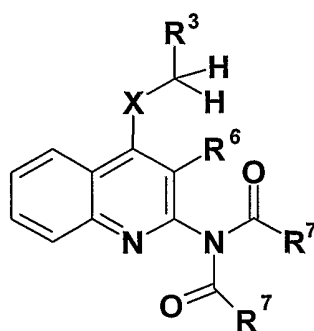
10

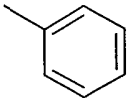
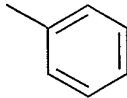
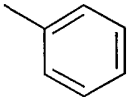
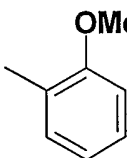
20

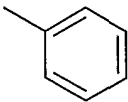
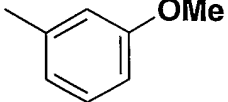
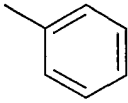
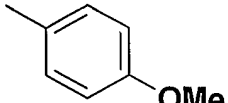
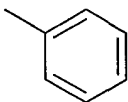
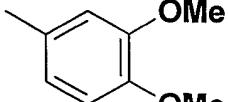
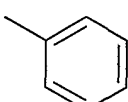
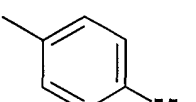
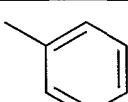
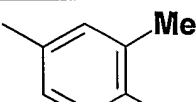
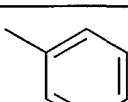
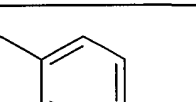
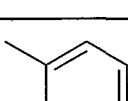
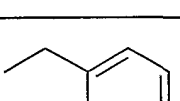
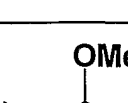
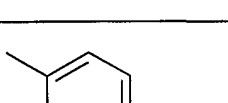
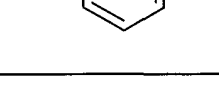
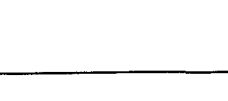
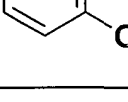
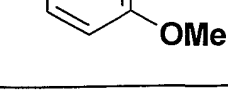
30

【表 3】

表 III.



No.:	X	R ³	R ⁶	R ⁷	Mp [°C]
97	NH		CN		213
98	NH		CN		208

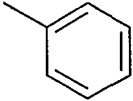
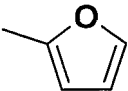
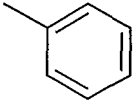
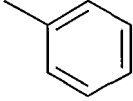
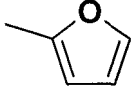
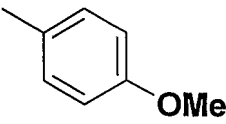
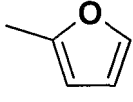
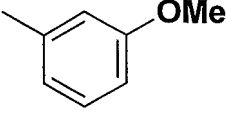
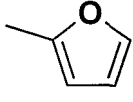
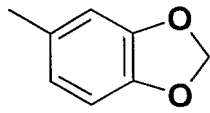
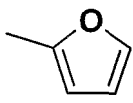
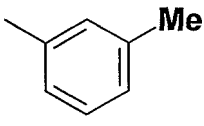
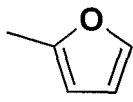
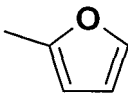
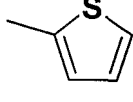
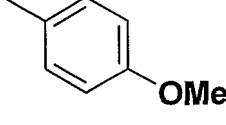
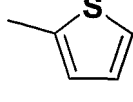
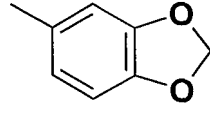
99	NH		CN		178s
100	NH		CN		158
101	NH		CN		210
102	NH		CN		223
103	NH		CN		224
104	NH		CN		212
105	NH		CN		198
106	NH		CN		208
107	NH		CN		168
108	NH		CN		168

10

20

30

40

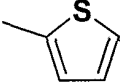
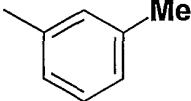
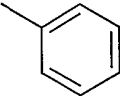
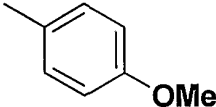
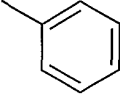
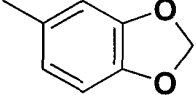
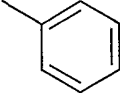
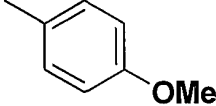
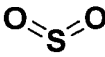
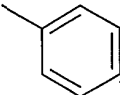
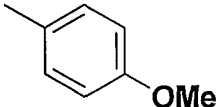
109	NH		CN		225
110	NH		CN	Me	152
111	NH		CN	Et	192
112	NH		CN		177
113	NH		CN		169
114	NH		CN		151
115	NH		CN		218
116	NH		CN		194
117	NH		CN		188
118	NH		CN		179

10

20

30

40

119	NH		CN		239
120	NH		H		162
121	NH		H		262
122	S		CN		170
123			CN		228

10

20

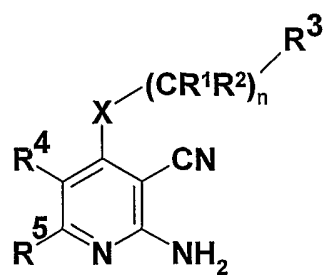
【 0 0 8 3 】

実施例 1 に記載した方法によって調製した一般式 (I I I) および (I I I a) の中間体の構造および物理的特性を表 I V に示す。

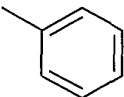

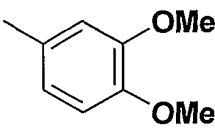


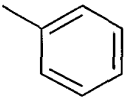


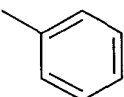

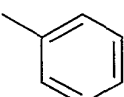

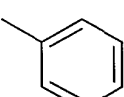

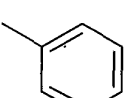

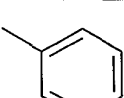
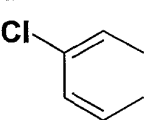
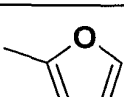
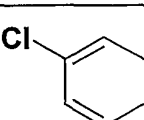
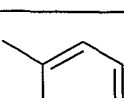
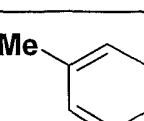
【 0 0 8 4 】

【表 4】

表 IV.



No.:	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	n	Mp [°C]
124	H	H				NH	1	192
125	H	H				NH	1	202
126	H	H				NH	1	250
127	H	H				NH	1	167
128	H					NH	1	183
129	H					NH	1	182

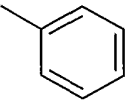
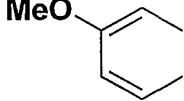
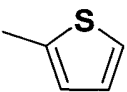
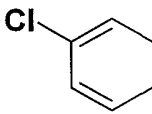
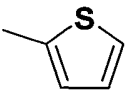
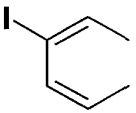
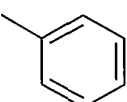
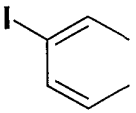
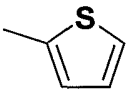
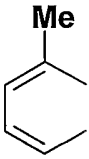
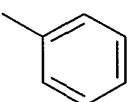
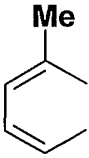
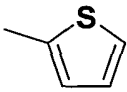
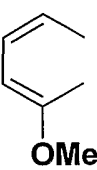
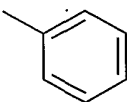
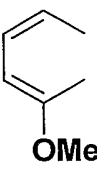
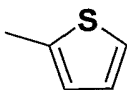
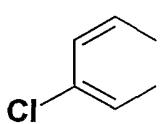
130	H	H			NH	2	172
131	H	H			NH	2	143
132	H				NH	2	129
133	H				NH	2	136
134	H	H			N-Me	1	212
135	H	H			S	1	168
136	H	H			O	1	213
137	H	H			NH	1	234
138	H	H			NH	1	221
139	H	H			NH	1	198

10

20

30

40

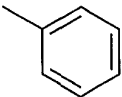
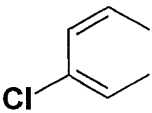
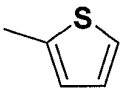
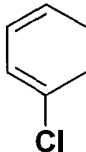
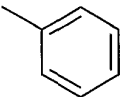
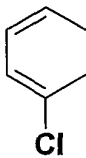
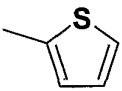
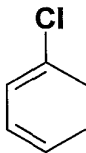
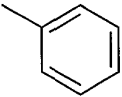
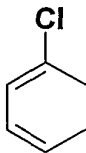
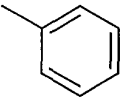
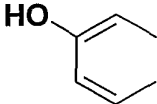
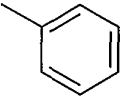

140	H	H			NH	1	201
141	H	H			NH	1	213
142	H	H			NH	1	198
143	H	H			NH	1	201
144	H	H			NH	1	167
145	H	H			NH	1	156
146	H	H			NH	1	187
147	H	H			NH	1	178
148	H	H			NH	1	207

10

20

30

40

149	H	H			NH	1	217
150	H	H			NH	1	204
151	H	H			NH	1	216
152	H	H			NH	1	205
153	H	H			NH	1	213
154	H	H			NH	1	200
155					NH	0	214

【 0 0 8 5 】

実施例 1 に記載した方法によって調製した一般式 (V) の中間体の構造および物理的特性を表 V に示す。

【 0 0 8 6 】

10

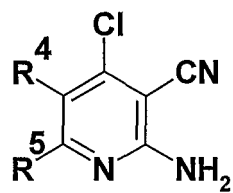
20

30

40

【表 5】

表 V.



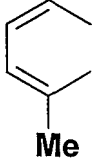
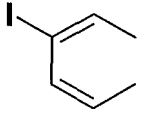
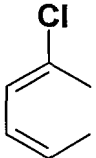
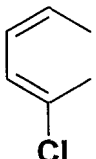
No:	R ⁴	R ⁵	Mp [°C]
156			360
157			250
158			278
159			283
160			360
161			234
162			246

10

20

30

40

163		267
164		293
165		289
166		307

10

20

【 0 0 8 7 】

(実施例 1 6 7)

製薬業界で使用されている知られている方法によって、以下の組成物の錠剤を製造した。

【 0 0 8 8 】

活性成分	2 5 m g
ラクトース	5 0 m g
アビセル	2 1 m g
クロスボビドン	3 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 m g

30

生物学

方法

ヒトアデノシン A₃ 受容体との結合

膜懸濁液の調製：氷冷 P B S で 3 回洗浄することによって、h A₃ 受容体を発現する CHO 細胞を回収し、1 0 0 0 × g で 1 0 分間遠心分離し、緩衝液（5 0 m M トリス、1 0 m M M g C l₂、1 m M E D T A、p H 8 . 0）中で 1 5 秒間ホモジナイズし、4 3 . 0 0 0 × g で 1 0 分間遠心分離し（S i g m a 3 K 3 0）、膜調製物を上記の緩衝液中に懸濁させ、そのアリコートをして - 8 0 °C で保管した。

40

【 0 0 8 9 】

結合プロトコル：非特異的な結合または全容積が 5 0 μ L の試験化合物を特徴付けるために、0 . 5 n M [^{1 2 5} I] A B - M E C A (p - アミノ - ベンジル - メチルカルボキサミド - アデノシン) (1 0 0 . 0 0 0 c p m) および 1 0 0 μ M R - P I A (N⁶ - [L - 2 - フェニルイソプロピル] アデノシン) の存在下で、培養緩衝液（5 0 m M トリス、1 0 m M M g C l₂、1 m M E D T A、3 U / m L アデノシンデアミナーゼ、p H 8 . 0）中で CHO - h A₃ 膜調製物（タンパク質含有量 2 μ g）を室温で 1 時間培養した。Whatman GF / B ガラス繊維フィルター（あらかじめ 0 . 5 % ポリエチレンイミンに 3 時間浸漬しておく）でろ過し、9 6 ウェル Brandel Cell Ha

50

harvester上で氷冷50mMトリス、10mM MgCl₂、1mM EDTA (pH 8.0) 1mLで4回洗浄した。活性の検出：ガンマカウンター(1470 Wizard、Wallac)中で行った。阻害[%] = 100 - ((試験化合物が存在する場合の活性 - 非特異的な活性) / (全活性 - 非特異的な活性)) × 100

ヒトアデノシンA₁受容体との結合

膜懸濁液の調製：氷冷PBSで3回洗浄することによって、hA₁受容体を発現するCHO細胞を回収し、1000×gで10分間遠心分離し、緩衝液(50mMトリス、pH 7.4)中で15秒間ホモジナイズし、43,000×gで10分間遠心分離し(Sigma 3K30)、膜調製物を上記の緩衝液中に懸濁させ、そのアリコートをして-80℃で保管した。

10

【0090】

結合プロトコル：非特異的な結合または全容積が100μLの試験化合物を特徴付けるために、培養緩衝液(50mMトリス、3U/mLアデノシンデアミナーゼ、pH 7.4)、10nM [³H]CCPA(2-クロロ-N⁶-シクロペンチル-アデノシン)(80,000dpm)および10μM R-PIA(N⁶-[L-2-フェニルイソプロピル]アデノシン)中でCHO-hA₁膜調製物(タンパク質含有量50μg)を室温で3時間培養した。Whatman GF/Bガラス繊維フィルター(あらかじめ0.5%ポリエチレンイミンに3時間浸漬しておく)でろ過し、96ウェルBrandel Cell Harvester上で氷冷50mMトリス(pH 7.4)1mLで4回洗浄した。活性の検出：ベータカウンター(1450 Microbeta、Wallac)内の96ウェルプレート中でHiSafe-3カクテル存在下で行った。阻害[%] = 100 - ((試験化合物が存在する場合の活性 - 非特異的な活性) / (全活性 - 非特異的な活性)) × 100

20

ヒトアデノシンA_{2a}受容体との結合

結合プロトコル：非特異的な結合または全容積が100μLの試験化合物を特徴付けるために、膜(ヒトA_{2a}アデノシン受容体を形質移入したHEK-293細胞、発売元：Receptor Biology, Inc.)7μg、緩衝液(50mMトリス-HCl、10mM MgCl₂、1mM EDTA、2U/mLアデノシンデアミナーゼ、pH 7.4)、20nM [³H]CGS-21680(2-[p-(2-カルボニルエチル)フェニルエチルアミノ]-5'-N-エチルカルボキサミド-アデノシン)(200,000dpm)および50μM NECA(5'-N-エチルカルボキサミド-アデノシン)を室温で90分間培養した。Whatman GF/Bガラス繊維フィルター(あらかじめ0.5%ポリエチレンイミンに浸漬しておく)でろ過し、96ウェルBrandel Cell Harvester上で氷冷50mMトリス、10mM MgCl₂、1mM EDTA、0.9%NaCl(pH 7.4)1mLで4回洗浄した。活性の検出：ベータカウンター(1450 Microbeta、Wallac)内の96ウェルプレート中でHiSafe-3カクテル存在下で行った。阻害[%] = 100 - ((試験化合物が存在する場合の活性 - 非特異的な活性) / (全活性 - 非特異的な活性)) × 100

30

ヒトアデノシンA_{2b}受容体との結合

結合プロトコル：非特異的な結合または全容積が100μLの試験化合物を特徴付けるために、膜(ヒトA_{2b}アデノシン受容体を形質移入したHEK-293細胞、発売元：Receptor Biology, Inc.)20.8μg、緩衝液(50mMトリス-HCl、10mM MgCl₂、1mM EDTA、0.1mMベンズアミジン、2U/mLアデノシンデアミナーゼ、pH 6.5)、32.4nM [³H]DPCPX(8-シクロペンチル-1,3-ジプロピルキサンチン)(800,000dpm)および100μM NECA(5'-N-エチルカルボキサミド-アデノシン)を室温で30分間培養した。Whatman GF/Cガラス繊維フィルター(あらかじめ0.5%ポリエチレンイミンに浸漬しておく)でろ過し、96ウェルBrandel Cell Harvester上で氷冷50mMトリス-HCl(pH 6.5)1mLで4回洗浄した。活性の検出：ベータカウンター(1450 Microbeta、Wallac)内の96ウェ

40

50

ルプレート中でH i S a f e - 3カクテル存在下で行った。阻害[%] = 1 0 0 - ((試験化合物が存在する場合の活性 - 非特異的な活性) / (全活性 - 非特異的な活性)) × 1 0 0

結果

本発明者らの実験条件において、1 μ Mで8 0 %より高い活性で放射リガンドとヒトアデノシンA₃受容体との結合を阻害する場合、本発明者らは、この化合物を生物活性なものとして見なす。

【0091】

CHO-hA₃膜調製物に対する[¹²⁵I]AB-MECAの解離定数(K_d)は、Scatchard分析(G. Scatchard、Ann. N. Y. Acad. Sci. 51:660、1949)を用いた同位体飽和試験によって決定した。Cheng-Prusoff式(Y. J. Cheng and W. H. Prusoff、Biochem. Pharmacol. 22:3099、1973)の適用により、IC₅₀を結合定数(K_i)に変換した。

10

【0092】

一般式(I)、(II)、(III)および(IV)のいくつかの化合物は、注目すべき生物学的作用を示した。請求項1で定義されている一般式(I)のサブグループとして請求項2で定義されている一般式(IA)の化合物は、最も重要な活性を発揮した。5つの化合物を除けば、それらのK_i値は20 nM以下であった。実施例として示した化合物は特に有利であった。ヒトアデノシンA₃受容体との結合試験において、それらのK_i値は、0.19~0.69 nMであった。最も有利な化合物のK_i値は、0.14および0.15 nMであった。

20

【0093】

これらの化合物は、適正な生存度を有し、ヒトアデノシンA₁、A_{2a}およびA_{2b}受容体サブタイプと比べて少なくとも10,000倍の選択性を発揮する。

【0094】

さらに、静脈内および経口投与におけるそれらの作用の持続期間は十分に長く、ED₅₀値は低く、毒性および副作用の特徴は有利であった。

【0095】

上記のデータは、一般式(I)の化合物を治療に応用できる可能性が高いことを示す。

30

【図面の簡単な説明】

【0096】

【図1】図1は、一般式(I)を示す。

【図2】図2は一般式(IA)を示す。

【図3】図3は一般式(II)を示す。

【図4】図4は一般式(III)を示す。

【図5】図5は一般式(IV)を示す。

【図6】図6は、一般式(I)の化合物を調製するための反応経路であるスキーム1を示す。

【図 1】

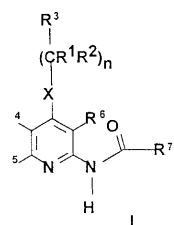


Figure 1

【図 3】

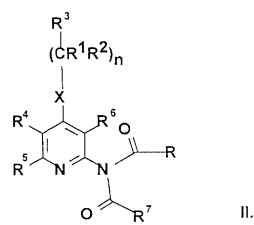


Figure 3

【図 2】

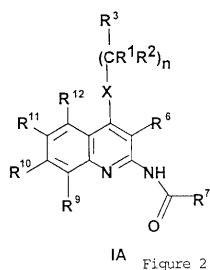


Figure 2

【図 4】

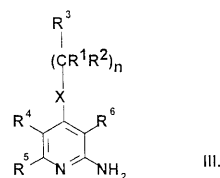


Figure 4

【図 5】

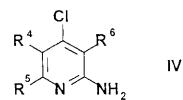
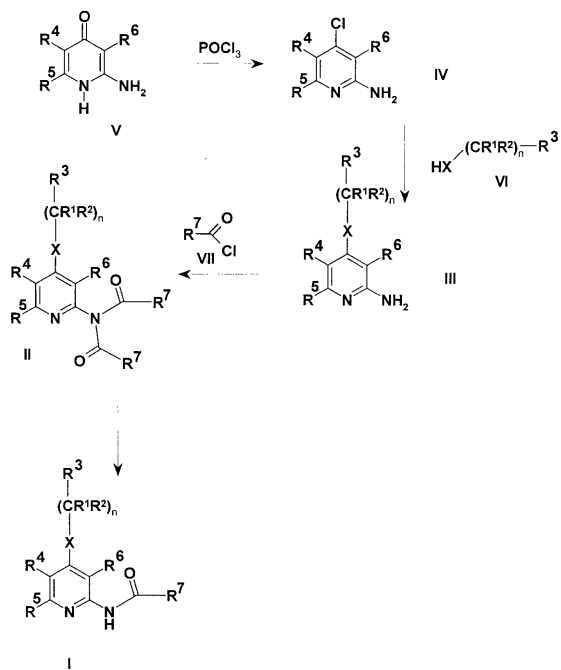


Figure 5

【図 6】

Figure 6
反応スキーム 1.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 409/14 (2006.01)

C 0 7 D 409/14

A 6 1 K 31/4706 (2006.01)

A 6 1 K 31/4706

A 6 1 K 31/4709 (2006.01)

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 27/06 (2006.01)

A 6 1 P 27/06

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/08

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 アラーニ, ベーター

ハンガリー国、ハー - 1 0 2 6 ・ ブダペシュト、ビンボー・ウツツア・2 1 6

(72)発明者 バラージュ, ラースロー

ハンガリー国、ハー - 2 1 2 0 ・ ドウナケシ、マダチュ・ウツツア・1 5

(72)発明者 バローグ, マーリア

ハンガリー国、ハー - 2 1 2 0 ・ ドウナケシ、バラートシャーグ・ウツツア・2 1

(72)発明者 バータ, イムレ

ハンガリー国、ハー - 1 0 2 7 ・ ブダペシュト、フランケル・レオー・ウツツア・7

(72)発明者 バートリ, シヤーンドル

ハンガリー国、ハー - 1 2 1 4 ・ ブダペシュト、ラコーツイ・エフ・2 6 8 /アー

(72)発明者 テー・ナジイ, ラヨス

ハンガリー国、ハー - 1 0 7 8 ・ ブダペシュト、イシュトバーン・ウツツア・4 7 ・ ケットウ / 1 4

(72)発明者 テイマーリ, ゲーザ

ハンガリー国、ハー - 2 2 2 0 ・ ベチエース、ゾルドファ・ウツツア・8

(72)発明者 ボエール, キンガ

ハンガリー国、ハー - 1 0 3 1 ・ ブダペシュト、ビジモルナール・ウツツア・2

(72)発明者 フィナンス, オリビエ

フランス国、エフ - 3 4 0 9 0 ・ モンペリエ、バティマン・デー、リユ・デ・ナザレ・9

(72)発明者 カプイ, ゴルターン

ハンガリー国、ハー - 1 1 1 5 ・ ブダペシュト、エテール・5 6 /アー

(72)発明者 ミクシュ, エンドレ

ハンガリー国、ハー - 1 1 6 2 ・ ブダペシュト、イダ・ウツツア・9 6

(72)発明者 サモシュベルジイ, ジュジヤンナ

ハンガリー国、ハー - 1 0 6 3 ・ ブダペシュト、バヨノク・ウツツア・7

(72)発明者 セレツキイ, ガーボル

ハンガリー国、ハー - 1 1 5 5 ・ ブダペシュト、イバーンカ・パール・ウツツア・3 0

(72)発明者 ウルバーン - サボー, カタリン

ハンガリー国、ハー - 1 1 3 1 ・ ブダペシュト、セント・ラースロウ・ウツツア・1 5 8

審査官 岡部 佐知子

(56)参考文献 特開昭53 - 090297 (JP, A)

特開昭53 - 034800 (JP, A)

特開昭55 - 130961 (JP, A)

国際公開第00 / 013681 (WO, A1)

国際公開第00 / 013682 (WO, A1)

特開2001 - 114779 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 215/54

C07D 401/12

C07D 405/12

C07D 405/14

C07D 409/12

C07D 409/14

A61K 31/4706

A61K 31/4709

A61P 3/10

A61P 9/00

A61P 9/10

A61P 9/12

A61P 11/00

A61P 11/06

A61P 13/12

A61P 17/06

A61P 25/00

A61P 25/16

A61P 25/24

A61P 27/06

A61P 29/00

A61P 35/00

A61P 37/08

WPI

CPlus(STN)

REGISTRY(STN)