

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3727525号
(P3727525)

(45) 発行日 平成17年12月14日(2005.12.14)

(24) 登録日 平成17年10月7日(2005.10.7)

(51) Int. Cl.⁷

F I

C O 7 D 473/30
A 6 1 K 31/522
A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 15/08
A 6 1 P 15/10

C O 7 D 473/30
A 6 1 K 31/522
A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 15/00 1 7 1
A 6 1 P 15/08

請求項の数 28 (全 49 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-310665 (P2000-310665)
(22) 出願日 平成12年10月11日(2000.10.11)
(65) 公開番号 特開2001-114782 (P2001-114782A)
(43) 公開日 平成13年4月24日(2001.4.24)
審査請求日 平成12年10月11日(2000.10.11)
(31) 優先権主張番号 9924020.2
(32) 優先日 平成11年10月11日(1999.10.11)
(33) 優先権主張国 英国(GB)

(73) 特許権者 593141953
ファイザー・インク
アメリカ合衆国・ニューヨーク州・ニュー
ヨーク・イースト・42nd・ストリート
・235
(74) 代理人 100089705
弁理士 社本 一夫
(74) 代理人 100071124
弁理士 今井 庄亮
(74) 代理人 100076691
弁理士 増井 忠式
(74) 代理人 100075270
弁理士 小林 泰
(74) 代理人 100096013
弁理士 富田 博行

最終頁に続く

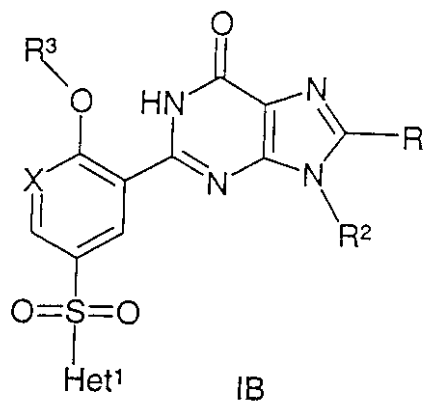
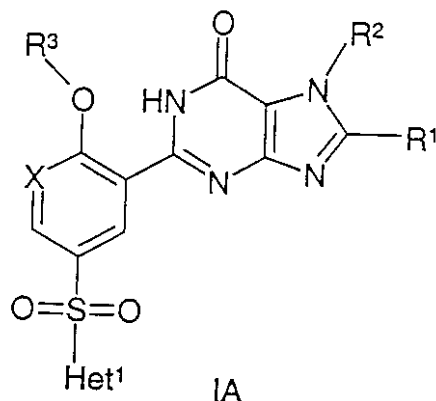
(54) 【発明の名称】 医薬として活性のある化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式IA、又は式IBの化合物：

【化1】



[式中、

Xは、Nを表し；

R¹は、H、-CN、-C(O)N(R⁴)R⁵、-C(O)R⁴、-C(O)OR⁴、-N(R⁴)R⁶、-OR⁷、アリール、Het²、又は低級アルキルを表し；該アルキル基は、一つ以上の-O-、-S-

、若しくは -N(R⁴) - に割り込まれていてもよく、並びに / 又は、ハロ、-CN、-NO₂、低級アルキル、-C(O)N(R⁴)R⁵、-C(O)R⁴、-C(O)OR⁴、-N(R⁴)R⁶、-OR⁷、-S(O)_nR⁴、-S(O)_nN(R⁴)R⁵、アリール、及びHet²から選ばれる一つ以上の置換基によって置換及び / 又は終結されていてもよく；

R⁶は、R⁵、-S(O)₂R⁸、-S(O)₂N(R⁴)R⁵、-C(O)R⁴、-C(O)OR⁸、又は-C(O)N(R⁴)R⁵を表し；

R⁷は、R⁴又は-C(O)R⁴を表し；

R³、R⁴、R⁵、及びR⁸は、各々独立して、低級アルキルを表し；該アルキル基は、低級アルキル、アリール、Het³、ハロ、-CN、-NO₂、-OR^{9a}、-C(O)R^{9b}、-C(O)OR^{9c}、-C(O)N(R^{9d})R^{9e}、-S(O)₂R^{10a}、-S(O)₂N(R^{9f})R^{9g}、-OC(O)R^{9h}、及び-N(R¹¹)R⁹ⁱから選ばれる一つ以上の置換基によって置換及び / 又は終結されていてもよく；

R³、R⁴、及びR⁵は、各々独立して、Hを表してもよく；

R⁴、R⁵、及びR⁸は、各々独立して、アリールを表してもよく；

R²は、H、アリール、Het⁴、又は低級アルキルを表し；該アルキル基は、低級アルキル（該アルキル基は、-OH及びハロから選ばれる一つ以上の置換基によって置換及び / 又は終結されていてもよい。）、アリール、Het⁵、ハロ、-CN、-NO₂、-OR^{9a}、-C(O)R^{9b}、-C(O)OR^{9c}、-C(O)N(R^{9d})R^{9e}、-S(O)₂R^{10a}、-S(O)₂N(R^{9f})R^{9g}、-OC(O)R^{9h}、及び-N(R¹¹)R⁹ⁱから選ばれる一つ以上の置換基によって置換及び / 又は終結されており；

R¹¹は、各々、H、アリール、低級アルキル（該アルキル基は、アリール及びハロから選ばれる一つ以上の置換基によって置換されていてもよい。）、-C(O)R^{9j}、-C(O)N(R^{9k})R^{9m}、又は-S(O)₂R^{10b}を表し；

R^{9a}~R^{9m}は、各々独立して、H、アリール、又は低級アルキル（該アルキル基は、アリール及びハロから選ばれる一つ以上の置換基によって置換されていてもよい。）を表し；

R^{10a}及びR^{10b}は、各々、アリール又は低級アルキル（該アルキル基は、アリール及びハロから選ばれる一つ以上の置換基によって置換されていてもよい。）を表し；

Het¹は、置換されていてもよい4-~12-員のヘテロ環基を表し；該ヘテロ環基は、少なくとも1個の窒素原子（該原子を通じてHet¹基は化合物分子の他の部分に連結する。）を含有し、そして窒素、酸素及び / 又は硫黄から選ばれる一つ以上の更なるヘテロ原子を含有してもよく；

Het²~Het⁵は、独立して、置換されていてもよい4-~12-員のヘテロ環基を表し；該ヘテロ環基は、窒素、酸素及び / 又は硫黄から選ばれる一つ以上のヘテロ原子を含有し；

各アリール基は、ハロ、低級アルキル（該アルキル基は、-CN、-NO₂、-OR^{9a}、-C(O)R^{9b}、-C(O)OR^{9c}、-C(O)N(R^{9d})R^{9e}、-S(O)₂N(R^{9f})R^{9g}、-S(O)_nR^{10a}、-OC(O)R^{9h}、及び-N(R¹¹)R⁹ⁱから選ばれる一つ以上の置換基によって置換されていてもよい。）、-CN、-NO₂、-OR^{9a}、-C(O)R^{9b}、-C(O)OR^{9c}、-C(O)N(R^{9d})R^{9e}、-S(O)_nR^{10a}、-S(O)₂N(R^{9f})R^{9g}、-OC(O)R^{9h}、及び-N(R¹¹)R⁹ⁱから選ばれる一つ以上の置換基によって置換されていてもよく；

Het¹、Het²、Het³、Het⁴、及びHet⁵は、各々、低級アルキル（該アルキル基は、低級アルキル、アリール、Het²、ハロ、-CN、-NO₂、-OR^{9a}、-C(O)R^{9b}、-C(O)OR^{9c}、-C(O)N(R^{9d})R^{9e}、-S(O)_nR^{10a}、-S(O)₂N(R^{9f})R^{9g}、-OC(O)R^{9h}、又は-N(R¹¹)R⁹ⁱから選ばれる一つ以上の置換基によって置換及び / 又は終結されていてもよい。）、アリール、Het²、ハロ、-CN、-NO₂、-OR^{9a}、-C(O)R^{9b}、-C(O)OR^{9c}、-C(O)N(R^{9d})R^{9e}、-S(O)_nR^{10a}、-S(O)₂N(R^{9f})R^{9g}、-OC(O)R^{9h}、及び-N(R¹¹)R⁹ⁱから選ばれる一つ以上の置換基によって置換されていてもよく；そして、

nは、各々、0、1、又は2を表す。]、

又はその医薬として若しくは獣医学的に許容しうる塩。
【請求項2】

請求項1に記載の化合物

[ただし、式IBの化合物である場合、以下の少なくとも一つが適用される：

10

20

30

40

50

(1) R^1 は、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-N(R^4)R^6$ 、 $-OR^7$ 、アリーール、 Het^2 、又は低級アルキル（該アルキル基は、一つ以上の $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-N(R^4)-$ に割り込まれていてもよく、並びに/又は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキル、 $-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-N(R^4)R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_nR^4$ 又は $-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、アリーール、及び Het^2 から選ばれる一つ以上の置換基によって置換及び/又は終結されている。)を表す；

(2) R^2 は、 H 、アリーール、 Het^4 、 C_{1-2} アルキル（該アルキル基は、アリーール、 $-OR^{9a}$ 、 $-C(O)R^{9b}$ 、 $-OC(O)R^{9h}$ 、及び $-N(R^{11})R^{9i}$ から選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている。）、又は低級アルキルを表し；該アルキル基は、以下によって置換及び/又は終結されている：

(i) ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 Het^5 、 $-OR^{9a}$ 、 $-C(O)R^{9b}$ { 式中、 R^{9a} 及び R^{9b} は、アリーール又は低級アルキル（該アルキル基は一つ以上のハロ原子によって置換されている。）を表す。 }、 $-C(O)OR^{9c}$ 、 $-C(O)N(R^{9d})R^{9e}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-S(O)_2N(R^{9f})R^{9g}$ 、及び $-N(R^{11})R^{9i}$ （式中、 R^{11} はアリーール又は $-C(O)N(R^{9k})R^{9m}$ を表す。）から選ばれる一つ以上の置換基；及び/又は

(ii) $-OR^{9a}$ { 式中、 R^{9a} は、アリーール又は低級アルキル（該アルキル基は、アリーール及びハロから選ばれる一つ以上の置換基によって置換されていてもよい。）を表す。 }、 $-C(O)R^{9b}$ 、 $-OC(O)R^{9h}$ 、及び $-N(R^{11})R^{9i}$ から選ばれる二つ以上の置換基；

(3) R^3 は、 H 又は低級アルキルを表し；該アルキル基は、アリーール、 Het^3 、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{9a}$ 、 $-C(O)R^{9b}$ 、 $-C(O)OR^{9c}$ 、 $-C(O)N(R^{9d})R^{9e}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-S(O)_2N(R^{9f})R^{9g}$ 、 $-OC(O)R^{9h}$ 、及び $-N(R^{11})R^{9i}$ から選ばれる一つ以上の置換基によって置換及び/又は終結されている；

(4) Het^1 は、以下を表す：

(i) 請求項1に定義されたような4 - 又は7 - ~12 - 員の、置換されていてもよいヘテロ環基；

(ii) 請求項1に定義されたような5 - 又は6 - 員の完全飽和ヘテロ環基（該ヘテロ環基は、 $-OH$ によって置換されていてもよい C_{1-6} アルキルによって置換されていない。）；又は

(iii) 請求項1に定義されたような5 - 又は6員の、置換されていてもよい部分不飽和又は芳香族ヘテロ環基；

及び/又は

(5) X は N を表す

(上記ただし書き中、別途特定しない限り、置換基、 n 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 $R^{9a} \sim R^{9m}$ 、 R^{10a} 、 R^{11} 、 Het^2 、 Het^4 、及び Het^5 は、請求項1に定義された通りである。)。]。

【請求項3】

請求項1に記載の化合物

[ただし、以下の少なくとも一つが適用される：

(1) R^1 は、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-N(R^4)R^6$ 、 $-OR^7$ 、アリーール、 Het^2 、又は低級アルキル（該アルキル基は、一つ以上の $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-N(R^4)-$ に割り込まれていてもよく、並びに/又は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキル、 $-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-N(R^4)R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_nR^4$ 又は $-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、アリーール、及び Het^2 から選ばれる一つ以上の置換基によって置換及び/又は終結されている。)を表す；

(2) R^2 は、 H 、アリーール、 Het^4 、 C_{1-2} アルキル（該アルキル基は、アリーール、 $-OR^{9a}$ 、 $-C(O)R^{9b}$ 、 $-OC(O)R^{9h}$ 、及び $-N(R^{11})R^{9i}$ から選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている。）、又は低級アルキルを表し；該アルキル基は、以下によって置換及び/又は終結されている：

(i) ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 Het^5 、 $-OR^{9a}$ 、 $-C(O)R^{9b}$ { 式中、 R^{9a} 及び R^{9b} は、アリーール又は低級アルキル（該アルキル基は一つ以上のハロ原子によって置換されている。）を表す。 }、 $-C(O)OR^{9c}$ 、 $-C(O)N(R^{9d})R^{9e}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-S(O)_2N(R^{9f})R^{9g}$

10

20

30

40

50

、及び $-N(R^{11})R^{9i}$ (式中、 R^{11} はアリール又は $-C(O)N(R^{9k})R^{9m}$ を表す。) から選ばれる一つ以上の置換基；及び / 又は

(ii) $-OR^{9a}$ { 式中、 R^{9a} はアリール又は低級アルキル (該アルキル基は、アリール及びハロから選ばれる一つ以上の置換基によって置換されていてよい。) を表す。 }、 $-C(O)R^{9b}$ 、 $-OC(O)R^{9h}$ 、及び $-N(R^{11})R^{9i}$ から選ばれる二つ以上の置換基；

(3) R^3 は、H又は低級アルキルを表し；該アルキル基は、アリール、Het³、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{9a}$ 、 $-C(O)R^{9b}$ 、 $-C(O)OR^{9c}$ 、 $-C(O)N(R^{9d})R^{9e}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-S(O)_2N(R^{9f})R^{9g}$ 、 $-OC(O)R^{9h}$ 、及び $-N(R^{11})R^{9i}$ から選ばれる一つ以上の置換基によって置換及び / 又は終結されている；

(4) Het¹ は、以下を表す：

(i) 請求項1に定義されたような4 - 又は7 - ~12 - 員の、置換されていてよいヘテロ環基；

(ii) 請求項1に定義されたような5 - 又は6 - 員の完全飽和ヘテロ環基 (該ヘテロ基は、 $-OH$ によって置換されていてよい C_{1-6} アルキルによって置換されていない。)；又は

(iii) 請求項1に定義されたような5 - 又は6員の、置換されていてよい部分不飽和又は芳香族ヘテロ環基；

及び / 又は

(5) XはNを表す

(上記ただし書き中、別途特定しない限り、置換基、 n 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 $R^{9a} \sim R^{9m}$ 、 R^{10a} 、 R^{11} 、Het²、Het⁴、及びHet⁵は、請求項1に定義された通りである。)。

【請求項4】

R^1 が、H、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-N(R^4)R^6$ 、 $-OR^7$ 、アリール、Het²、又は C_{1-6} アルキル (該アルキル基は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキル、 $-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-N(R^4)R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_nR^4$ 、 $-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、アリール、及びHet²から選ばれる一つ以上の置換基によって置換又は終結されていてよい。) を表す、請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

R^6 が、 R^5 、 $-S(O)_2R^8$ 、又は $-C(O)R^4$ を表す、請求項1~4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

R^7 が R^4 を表す、請求項1~5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^8 が、独立して、低級アルキルを表し；該アルキル基は、アリール、Het³、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{9a}$ 、 $-N(R^{11})R^{9i}$ から選ばれる一つ以上の置換基によって置換及び / 又は終結されていてよく；

R^3 、 R^4 、及び R^5 が、独立して、Hを表し；及び / 又は

R^4 、 R^5 、及び R^8 が、独立して、アリールを表す、請求項1~6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

R^2 が、H、アリール、Het⁴、又は低級アルキルを表し；該アルキル基は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、アリール、Het⁵、 $-OR^{9a}$ 、 $-C(O)R^{9b}$ 、 $-C(O)OR^{9c}$ 、 $-C(O)N(R^{9d})R^{9e}$ 、 $-S(O)_nR^{10a}$ 、 $-S(O)_2N(R^{9f})R^{9g}$ 、及び $-N(R^{11})R^{9i}$ から選ばれる一つ以上の置換基によって置換及び / 又は終結されていてよい、請求項1~7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

n が0又は2を表す、請求項1~8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

R^{11} が、H、 C_{1-6} アルキル、又は $-C(O)R^{9j}$ を表す、請求項1~9のいずれか1項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 1 1】

$R^{9a} \sim R^{9j}$ が、独立して、H又は C_{1-6} アルキルを表す、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R^{10a} が、 C_{1-6} アルキルを表す、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

Het¹ が、4 - ~ 7 - 員のヘテロ環基を表し；該ヘテロ環基は、少なくとも1個の窒素原子（該原子を通じてHet¹基は化合物分子の他の部分に連結している。）を含有し、そして窒素及び酸素から選ばれる一つ以上の異なるヘテロ原子を含有してもよく、そして該ヘテロ環基は請求項1に定義されるように置換されていてもよい、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項 1 4】

Het² ~ Het⁵ は、独立して、4 - ~ 10 - 員のヘテロ環基を表し；該ヘテロ環基は、窒素、酸素及び/又は硫黄から選ばれる1～4個のヘテロ原子を含有し、そして該ヘテロ環基は請求項1に定義されるように置換されていてもよい、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 1 5】

医薬として使用される、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 1 6】

動物用薬として使用される、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項 1 7】

請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物を、医薬として又は獣医学的に許容できる佐剤、希釈剤又は担体と共に含む、製剤。

【請求項 1 8】

医薬製剤である、請求項17に記載の製剤。

【請求項 1 9】

獣医学的製剤である、請求項17に記載の製剤。

【請求項 2 0】

cGMP PDE5の阻害が望まれる医学的状態を治療又は予防するための、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物の治療上有効量を含む、医薬組成物。

30

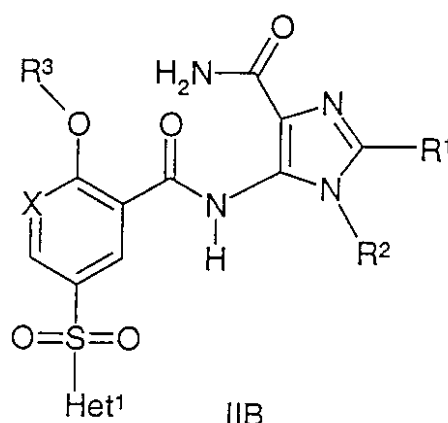
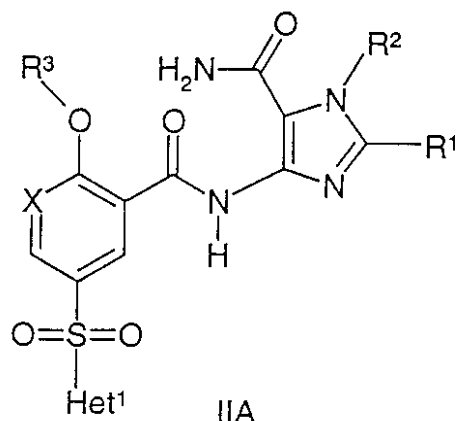
【請求項 2 1】

医学的状態が、男性勃起障害（MED）、インポテンス、女性性機能障害（FSD）、陰核障害、女性低活動性的欲求障害、女性性的覚醒障害、女性性痛障害、又は女性性快感障害（FSOD）である、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

それぞれに対応する式IIA、又は式IIBの化合物

【化 2】



40

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、Het¹、及びXは請求項1に定義された通りである。]

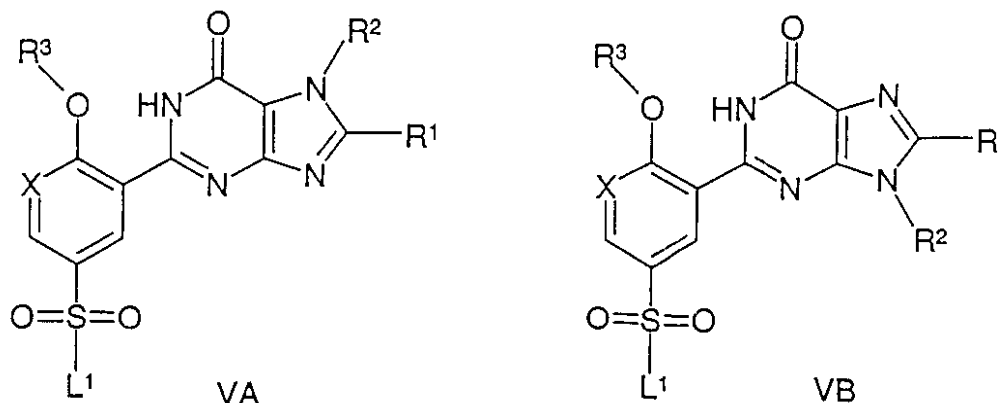
50

の環化を含む、請求項1に記載の式IA、又は式IBの化合物の製造方法。

【請求項23】

それぞれに対応する式VA、又は式VBの化合物

【化3】



10

[式中、L¹は脱離基、R¹、R²、R³、及びXは請求項1に定義された通りである。]

の、式VIの化合物



[式中、Het¹は請求項1に定義された通りであるが、ただし、ヘテロ環の必須窒素原子はH-原子に結合する。];

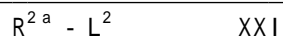
20

との反応を含む、請求項1に記載の式IA、又は式IBの化合物の製造方法。

【請求項24】

式IA及びIBの化合物において、R²がアリール、Het⁴、又は置換されていてもよい低級アルキルを表す場合、

R²がHを表す対応する式IA、又はIBの化合物の、式XXIの化合物



[式中、R^{2a}は、アリール、Het⁴、又は低級アルキル(該アルキル基は、式IA、及びIBの化合物におけるR²に関して請求項1に定義されたように置換されていてもよい。)を表し; L²は脱離基を表す。]

との反応を含む、請求項1に記載の式IA、又は式IBの化合物の製造方法。

30

【請求項25】

式IA、又はIBの化合物の、フェニル/ピリジル若しくはプリノン単位中又は上のアリール又はHet(Het¹、Het²、Het³、Het⁴、Het⁵)基上の置換基の、転化、除去又は導入を含む、請求項1に記載の式IA、又は式IBの化合物の製造方法。

【請求項26】

請求項22に定義された式IIA又は式IIBの化合物。

【請求項27】

L¹がハロを表す、請求項23に定義された式VA又は式VBの化合物。

【請求項28】

状態が男性勃起障害(MED)である、請求項20に記載の医薬組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、製薬学的に有用な化合物、特に、5型サイクリックグアノシン3',5'-モノホスフェートホスホジエステラーゼ(cGMP PDE5)のようなサイクリックグアノシン3',5'-モノホスフェートホスホジエステラーゼ(cGMP PDEs)の阻害に有用な化合物に関する。従って、当該化合物は、男性勃起障害(MED)を含む多様な治療分野に有用性を有する。

【0002】

【従来の技術】

50

cGMP PDEsの阻害に使用するためのある種のプリン誘導体類が、欧州特許出願EP722943、EP722944、EP293063及びEP352960、国際特許出願W096/16657及びW094/00453、ドイツ特許出願DE19702785、並びに特開昭63-196585に開示されている。さらに、EP675124は、抗炎症薬として使用されるプリン誘導体類を開示している。

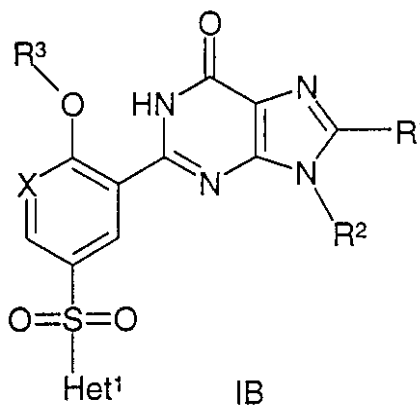
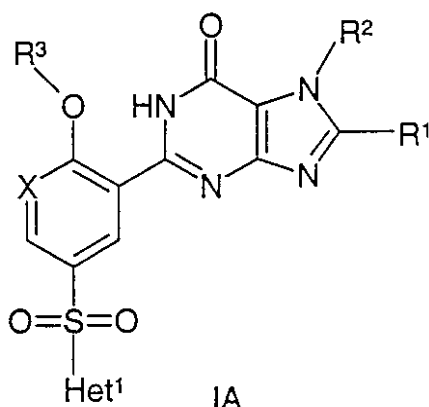
【0003】

【課題を解決するための手段】

本発明の第一の態様に従って式IA及びIBの化合物：

【0004】

【化4】



10

20

【0005】

[式中、

Xは、CH又はNを表し；

R¹は、H、-CN、-C(O)N(R⁴)R⁵、-C(O)R⁴、-C(O)OR⁴、-N(R⁴)R⁶、-OR⁷、アリール、Het²、又は低級アルキル(該アルキル基は、場合により一つ以上の-O-、-S-、又は-N(R⁴)-に割り込まれている、及び/又は、ハロ、-CN、-NO₂、低級アルキル、-C(O)N(R⁴)R⁵、-C(O)R⁴、-C(O)OR⁴、-N(R⁴)R⁶、-OR⁷、-S(O)_nR⁴、-S(O)_nN(R⁴)R⁵、アリール、及びHet²から選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている、及び/又は終結している)を表し；

30

R⁶は、R⁵、-S(O)₂R⁸、-S(O)₂N(R⁴)R⁵、-C(O)R⁴、-C(O)OR⁸、又は-C(O)N(R⁴)R⁵を表し；

R⁷は、R⁴又は-C(O)R⁴を表し；

R³、R⁴、R⁵、及びR⁸は、本発明に使用される場合、各場合において独立して低級アルキルを表し、前記アルキル基は、場合により、低級アルキル、アリール、Het³、ハロ、-CN、-NO₂、-OR^{9a}、-C(O)R^{9b}、-C(O)OR^{9c}、-C(O)N(R^{9d})R^{9e}、-S(O)₂R^{10a}、-S(O)₂N(R^{9f})R^{9g}、-OC(O)R^{9h}、及び-N(R¹¹)R⁹ⁱから選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている、及び/又は終結しており；

R³、R⁴、及びR⁵は、本発明に使用される場合、各場合において独立してHを表してもよく；

40

R⁴、R⁵、及びR⁸は、本発明に使用される場合、各場合において独立してアリールを表してもよく；

R²は、H、アリール、Het⁴、又は低級アルキルを表し、この後者の基は場合により、低級アルキル(この後者の基は場合により-OH及びハロから選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている、及び/又は終結している)、アリール、Het⁵、ハロ、-CN、-NO₂、-OR^{9a}、-C(O)R^{9b}、-C(O)OR^{9c}、-C(O)N(R^{9d})R^{9e}、-S(O)₂R^{10a}、-S(O)₂N(R^{9f})R^{9g}、-OC(O)R^{9h}、又は-N(R¹¹)R⁹ⁱから選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている、及び/又は終結しており；

R¹¹は、本発明に使用される場合、各場合において、H、アリール、低級アルキル(該アルキル基は場合によりアリール及びハロから選ばれる一つ以上の置換基によって置換されて

50

いる)、 $-C(O)R^{9j}$ 、 $-C(O)N(R^{9k})R^{9m}$ 、又は $-S(O)_2R^{10b}$ を表し；

$R^{9a} \sim R^{9m}$ は、本発明に使用される場合、各場合において独立して、H、アリール、又は低級アルキル（該アルキル基は場合によりアリール及びハロから選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている）を表し；

R^{10a} 及び R^{10b} は、本発明に使用される場合、各場合において、アリール又は低級アルキル（該アルキル基は場合によりアリール及びハロから選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている）を表し；

Het¹は、場合により置換された4 - ~ 12 - 員のヘテロ環基を表し、該基は、少なくとも1個の窒素原子（該原子を通じてHet¹基は残りの分子に結合している）と、場合により、窒素、酸素及び/又は硫黄から選ばれる一つ以上の更なるヘテロ原子を含有しており；

Het² ~ Het⁵は、独立して、場合により置換された4 - ~ 12 - 員のヘテロ環基を表し、該基は、窒素、酸素及び/又は硫黄から選ばれる一つ以上のヘテロ原子を含有しており；

各アリール基は、場合により、ハロ、低級アルキル（この後者の基は場合により、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{9a}$ 、 $-C(O)R^{9b}$ 、 $-C(O)OR^{9c}$ 、 $-C(O)N(R^{9d})R^{9e}$ 、 $-S(O)_2N(R^{9f})R^{9g}$ 、 $-S(O)_nR^{10a}$ 、 $-OC(O)R^{9h}$ 、及び $-N(R^{11})R^{9i}$ から選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている）、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{9a}$ 、 $-C(O)R^{9b}$ 、 $-C(O)OR^{9c}$ 、 $-C(O)N(R^{9d})R^{9e}$ 、 $-S(O)_nR^{10a}$ 、 $-S(O)_2N(R^{9f})R^{9g}$ 、 $-OC(O)R^{9h}$ 、及び $-N(R^{11})R^{9i}$ から選ばれる一つ以上の置換基によって置換されており；

Het¹、Het²、Het³、Het⁴、及びHet⁵は、それぞれ場合により、低級アルキル（該アルキル基自体場合により、低級アルキル、アリール、Het²、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{9a}$ 、 $-C(O)R^{9b}$ 、 $-C(O)OR^{9c}$ 、 $-C(O)N(R^{9d})R^{9e}$ 、 $-S(O)_nR^{10a}$ 、 $-S(O)_2N(R^{9f})R^{9g}$ 、 $-OC(O)R^{9h}$ 、及び $-N(R^{11})R^{9i}$ から選ばれる一つ以上の置換基によって置換されてよい、及び/又は終結してよい。）、アリール、Het²、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{9a}$ 、 $-C(O)R^{9b}$ 、 $-C(O)OR^{9c}$ 、 $-C(O)N(R^{9d})R^{9e}$ 、 $-S(O)_nR^{10a}$ 、 $-S(O)_2N(R^{9f})R^{9g}$ 、 $-OC(O)R^{9h}$ 、及び $-N(R^{11})R^{9i}$ から選ばれる一つ以上の置換基によって置換されており；

そして、

nは、本発明に使用される場合、各場合において0、1、又は2を表す]、又はその製薬学的若しくは獣医学的に許容しうる誘導体を提供する。

【0006】

ただし、化合物が式IBの化合物：

{式中、

XはCHを表し；

R¹はHを表し；

R³はC₁₋₈アルキルを表し；そして

Het¹は5 - 又は6 - 員の飽和ヘテロサイクリック環を表し、該環は場合によりC₁₋₆アルキル（この後者の基は場合により-OHによって置換されている）によって（遊離の環N原子を通じて）置換されている}の場合、

R²は、以下を表さない：すなわち

(a) C₃₋₁₁アルキル、該C₃₋₁₁アルキル基は、以下のうちの一つによって置換されている

(i) C - 1位（プリノンのN原子に対して）において、 $-C(O)R^{9b}$ （式中、R^{9b}はH又はC₁₋₄アルキルを表す）又はC₁₋₁₁アルキルによって；

(ii) C - 2位（プリノンのN原子に対して）において、 $-OR^{9a}$ （式中、R^{9a}は、H、C₁₋₆アルキル又はベンジルを表す）、 $-OC(O)R^{9h}$ （式中、R^{9h}は、H、C₁₋₆アルキル又はフェニルを表す）、及び $-N(R^{11})R^{9i}$ {式中、R⁹ⁱは、H又はC₁₋₆アルキルを表し、R¹¹は、H、C₁₋₆アルキル、 $-C(O)R^{9j}$ （式中、R^{9j}は、H、C₁₋₆アルキル又はフェニルを表す）、又は $-S(O)_2R^{10b}$ （式中、R^{10b}は、C₁₋₄アルキル又はフェニルを表す）を表す}から選ばれる一つの基によって、及び（場合により）同じC - 2位においてさらにC₁₋₄アルキル基によって；

10

20

30

40

50

及び、該C₃₋₁₁アルキル基は、場合により以下によって置換されている：

(I) C-2~C-11位(プリノンのN原子に対して)において、フェニル(場合により、ハロ、-CN、-NO₂、C₁₋₆アルキル、又は-S(O)₂N(R^{9f})R^{9g}によって置換され、この後者の基のR^{9f}及びR^{9g}は独立してH、フェニル又は低級アルキルを表す)によって；及び/又は

(II) C-1位(プリノンのN原子に対して)において、C₁₋₃アルキルによって；

(b) C-2~C-9位(プリノンのN原子に対して)において、-N(R¹¹)R⁹ⁱ{式中、R¹¹及びR⁹ⁱは、それぞれ独立して、H又は場合によりフェニルによって置換されているC₁₋₅アルキルを表し、この後者の基は-S(O)₂N(R^{9f})R^{9g}(式中、R^{9f}及びR^{9g}は独立してH、フェニル又は低級アルキルを表す)}によって、及び場合によりC-1位(プリノンのN原子

10

に対して)において、
(i) C₁₋₅アルキル(該アルキル基は場合により-OHによって置換されている)；及び/又は

(ii) C₁₋₃アルキル；

によって置換されているC₃₋₉アルキル；又は

(c) C₁₋₄アルキル又はC_{10-16n}-アルキル；

上記条件中、別途記載のない限り、アルキル、フェニル及びベンジル基は非置換である。

【0007】

上記化合物は、以後まとめて“本発明の化合物”と称する。

本明細書で使用している用語“アリール”は、6-~10-員の炭素環式芳香基、例えばフェニル及びナフチルを含む。別途記載のない限り、本明細書中で識別される各アリール基は、場合により、ハロ、低級アルキル(この後者の基は、場合により、-CN、-NO₂、-OR^{9a}、-C(O)R^{9b}、-C(O)OR^{9c}、-C(O)N(R^{9d})R^{9e}、-S(O)₂N(R^{9f})R^{9g}、-S(O)_nR^{10a}、-OC(O)R^{9h}、及び-N(R¹¹)R⁹ⁱから選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている)、-CN、-NO₂、-OR^{9a}、-C(O)R^{9b}、-C(O)OR^{9c}、-C(O)N(R^{9d})R^{9e}、-S(O)_nR^{10a}、-S(O)₂N(R^{9f})R^{9g}、-OC(O)R^{9h}、及び-N(R¹¹)R⁹ⁱ(n、R^{9a}~R⁹ⁱ及びR^{10a}は前述の定義された通りである。)から選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている。アリールが、一つ以上の更なるアリール置換基を含む基によって置換されている場合、そのような更なるアリール置換基は、アリール置換基を含む基によって置換され得ない。

20

30

【0008】

Het(Het¹、Het²、Het³、Het⁴、Het⁵)基は、性質が、完全飽和、部分不飽和、完全芳香族、部分芳香族、及び/又は二環式であり得る。別途記載のない限り、本明細書中で識別される各Het(Het¹、Het²、Het³、Het⁴、Het⁵)基は、場合により、低級アルキル(該アルキル基は、それ自体場合により、R¹²に関する以下の定義のように置換、及び/又は終結してよい。)、アリール、Het²、ハロ、-CN、-NO₂、-OR^{9a}、-C(O)R^{9b}、-C(O)OR^{9c}、-C(O)N(R^{9d})R^{9e}、-S(O)_nR^{10a}、-S(O)₂N(R^{9f})R^{9g}、-OC(O)R^{9h}、又は-N(R¹¹)R⁹ⁱ(n、R^{9a}~R⁹ⁱ、R^{10a}、アリール及びHet²は前述の定義の通り)から選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている。言及され得たHet(Het¹、Het²、Het³、Het⁴、Het⁵)基は、場合により置換されたアゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリル、インドリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサトリアゾリル、チアトリアゾリル、ピリダジニル、モルホリニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ペペリジニル、ピラゾリル、イミダゾピリジニル及びピペラジニル、例えば4-R¹²-ピペラジニル{式中、R¹²はH又は低級アルキルを表し、この後者の基は、場合により、低級アルキル、アリール、Het²、ハロ、-CN、-NO₂、-OR^{9a}、-C(O)R^{9b}、-C(O)OR^{9c}、-C(O)N(R^{9d})R^{9e}、-S(O)_nR^{10a}、-S(O)₂N(R^{9f})R^{9g}、-OC(O)R^{9h}、又は-N(R¹¹)R⁹ⁱ(n、R^{9a}~R⁹ⁱ、R^{10a}、アリール及びHet²は前述の定義の通り)から選ばれる一つ以上の置換基で置換されている}のような基を含む。Het(Het¹、Het²、Het³、Het⁴、Het⁵)基が、更なるHet²基によって直接、又は更なるHet²基を含む置換基のいずれかによって置換されている場合、そのような更な

40

50

るHet²基は、Het²基によって直接、又は更なるHet²基を含む置換基のいずれかによって置換され得ない。

【0009】

任意のHet²、Het³、Het⁴、及びHet⁵基の結合位置は、(適切な場合)ヘテロ原子を含む環系の任意の原子を通じてであり得る。Het(Het¹、Het²、Het³、Het⁴、Het⁵)基は、N-又はS-酸化形でも存在しうる。

【0010】

本明細書中で使用している用語“低級アルキル”は、C₁₋₁₂アルキル、例えばC₁₋₉アルキル(例えばC₁₋₆アルキル)を含む。別途記載のない限り、アルキル基は、十分な数の炭素原子がある場合、線状又は分枝、飽和又は不飽和、環式、非環式又は部分環式/非環式、酸素に割り込まれている、及び/又は1個以上のハロ原子に置換されている、であり得る。

10

【0011】

本明細書中で定義の通り、用語“ハロ”は、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを含む。

疑義を回避するために、本明細書中に引用される各R⁴、R⁵、R⁸、R^{9a}~R^{9m}、R^{10a}、R^{10b}、R¹¹及びHet²基は、それぞれ他のR⁴、R⁵、R⁸、R^{9a}~R^{9m}、R^{10a}、R^{10b}、R¹¹及びHet²基から独立している。例えば、R²及びR⁴がいずれも-OR^{9a}で置換されたアルキルを表す場合、2個の各-OR^{9a}置換基は互いに独立であり、必ずしも同一ではない(ただしこの可能性は排除されない)。

20

【0012】

塩基性の中心を含む本発明の化合物の製薬学的又は獣医学的に許容しうる塩は、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸及びリン酸のような無機酸、カルボン酸又は有機スルホン酸と形成される非毒性の酸付加塩である。実例は、HCl、HBr、HI、硫酸塩又は硫酸水素塩、硝酸塩、リン酸塩又はリン酸水素塩、酢酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、糖酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、グルコン酸塩、カムシレート、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩及びパモ酸塩などである。本発明の化合物は、塩基との製薬学的又は獣医学的に許容しうる金属塩、特に非毒性のアルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩も提供できる。実例は、ナトリウム、カリウム、アルミニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛及びジエタノールアミン塩などである。適切な製薬学的塩に関する検討は、Bergeらによる、*J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19, 1977参照。製薬学的に許容しうる誘導体はC₁₋₄アルキルアンモニウム塩も含む。

30

【0013】

本発明の化合物の製薬学的に許容しうる溶媒和物はその水和物を含む。

また、本発明の化合物及び各種塩の範囲内にはその多形も含まれる。

式(1)の化合物は1個以上の不斉炭素原子を含み、従って2種類以上の立体異性体の形態で存在する。式(1)の化合物がアルケニル又はアルケニレン基を含む場合、シス(E)及びトランス(Z)異性も起こり得る。本発明は、式(1)の化合物の個々の立体異性体及び適切であればその個々の互変異性体も、それらの混合物と共に含む。ジアステレオ異性体又はシス及びトランス異性体の分離は従来技術によって達成できる。例えば、式(1)の化合物又はその適切な塩若しくは誘導体の立体異性体混合物の分別結晶、クロマトグラフィ-又はH.P.L.C.である。式(1)の化合物の個々のエナンチオマーも、対応する光学的に純粋な中間体から、又は適切なキラルサポートを用いて対応するラセミ化合物のH.P.L.C.などによる分割によって、又は適切であれば対応するラセミ化合物と適切な光学活性の酸又は塩基との反応によって生成するジアステレオ異性体塩の分別結晶によって製造することができる。

40

【0014】

すべての立体異性体は本発明の範囲内に含まれる。

略号は本明細書の最後に掲載してある。

50

本発明の更なる態様に従って、前述の定義（ただし条件を除く）のような式IA及びIBを提供する。ただし、式IBの化合物の場合（又は、本発明のさらに別の態様においては式IA及び/又はIBの化合物の場合）、以下の条件の少なくとも一つが適用される。

(1) R^1 は、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-N(R^4)R^6$ 、 $-OR^7$ 、アリーール、 Het^2 、又は低級アルキル（該アルキル基は、場合により一つ以上の $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-N(R^4)-$ に割り込まれている、及び/又は、ハ口、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキル、 $-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-N(R^4)R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_nR^4$ 又は $-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、アリーール、及び Het^2 から選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている、及び/又は終結している）を表す；

(2) R^2 は、 H 、アリーール、 Het^4 、 C_{1-2} アルキル（この後者の基は、アリーール、 $-OR^{9a}$ 、 $-C(O)R^{9b}$ 、 $-OC(O)R^{9h}$ 、及び $-N(R^{11})R^{9i}$ から選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている）、又は低級アルキルを表し、この後者の基は、

(i) ハ口、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 Het^5 、 $-OR^{9a}$ 、 $-C(O)R^{9b}$ {式中、 R^{9a} 及び R^{9b} は、アリーール又は低級アルキル（該アルキル基は一つ以上のハ口原子によって置換されている）を表す}、 $-C(O)OR^{9c}$ 、 $-C(O)N(R^{9d})R^{9e}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-S(O)_2N(R^{9f})R^{9g}$ 、及び $-N(R^{11})R^{9i}$ （式中、 R^{11} はアリーール又は $-C(O)N(R^{9k})R^{9m}$ を表す）から選ばれる一つ以上の置換基；及び/又は

(ii) $-OR^{9a}$ {式中、 R^{9a} はアリーール又は低級アルキル（該アルキル基は場合によりアリーール及びハ口から選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている）を表す}、 $-C(O)R^{9b}$ 、 $-OC(O)R^{9h}$ 、及び $-N(R^{11})R^{9i}$ から選ばれる二つ以上の置換基；
によって置換されている、及び/又は終結している；

(3) R^3 は、 H 又は低級アルキルを表し、該アルキル基は、アリーール、 Het^3 、ハ口、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{9a}$ 、 $-C(O)R^{9b}$ 、 $-C(O)OR^{9c}$ 、 $-C(O)N(R^{9d})R^{9e}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-S(O)_2N(R^{9f})R^{9g}$ 、 $-OC(O)R^{9h}$ 、及び $-N(R^{11})R^{9i}$ から選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている、及び/又は終結している；

(4) Het^1 は、

(i) 前述の定義のような4-又は7-~12-員の、場合により置換されたヘテロ環基；

(ii) 前述の定義のような5-又は6-員の完全飽和ヘテロ環基（該基は、場合により $-OH$ によって置換された C_{1-6} アルキルによって置換されていない）；又は

(iii) 前述の定義のような5-又は6員の、場合により置換された部分不飽和又は芳香族ヘテロ環基；

を表す；及び/又は

(5) X は N を表す。

上記条件中、別途特定しない限り、置換基、 n 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{9a} ~ R^{9m} 、 R^{10a} 、 R^{11} 、 Het^2 、 Het^4 、及び Het^5 は、前に示した本発明の第一の態様において与えた意味を有する。

【0015】

本発明の好適な化合物は以下のものを含む。すなわち：

R^1 が、 H 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-N(R^4)R^6$ 、 $-OR^7$ 、アリーール、 Het^2 、又は C_{1-6} アルキル（該アルキル基は、場合により、ハ口、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキル、 $-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-N(R^4)R^6$ 、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_nR^4$ 、 $-S(O)_nN(R^4)R^5$ 、アリーール、及び Het^2 から選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている、又は終結している）を表す；

R^6 が、 R^5 、 $-S(O)_2R^8$ 、又は $-C(O)R^4$ を表す；

R^7 が R^4 を表す；

n が0又は2を表す；

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^8 が、独立して低級アルキルを表し、該アルキル基は、場合により、アリーール、 Het^3 、ハ口、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{9a}$ 又は $-N(R^{11})R^{9i}$ から選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている、及び/又は終結している；

R^3 、 R^4 、及び R^5 は独立して H を表すこともできる；

R^4 、 R^5 、及び R^8 は独立してアリーールを表すこともできる；

10

20

30

40

50

R^2 が、H、アリール、 Het^4 、又は低級アルキルを表し、この後者の基は場合により、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、アリール、 Het^5 、 $-OR^{9a}$ 、 $-C(O)R^{9b}$ 、 $-C(O)OR^{9c}$ 、 $-C(O)N(R^{9d})R^{9e}$ 、 $-S(O)_nR^{10a}$ 、 $-S(O)_2N(R^{9f})R^{9g}$ 、又は $-N(R^{11})R^{9i}$ から選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている、及び/又は終結している；

R^{11} が、各場合において、H、 C_{1-6} アルキル、又は $-C(O)R^{9j}$ を表す；

$R^{9a} \sim R^{9j}$ が各場合において独立してH又は C_{1-6} アルキルを表す；

R^{10a} が C_{1-6} アルキルを表す；

Het^1 が、場合により置換された（前述の定義の通り）4-~7-員のヘテロ環基を表し、該基は、少なくとも1個の窒素原子（該原子を通じて Het^1 基は残りの分子に結合している）と、場合により、窒素及び酸素から選ばれる一つ以上の更なるヘテロ原子を含有している；

$Het^2 \sim Het^5$ は、独立して、場合により置換された（前述の定義の通り）4-~10-員のヘテロ環基を表し、該基は、窒素、酸素及び/又は硫黄から選ばれる1~4個のヘテロ原子を含有している。

【0016】

本発明のさらに好適な化合物は以下のものを含む。すなわち：

R^1 が、H、 $-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-N(R^4)R^6$ 、 $-OR^7$ 、場合により置換されたフェニル、 Het^2 、又は C_{1-3} アルキル（該アルキル基は、場合により、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 $-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-N(R^4)R^6$ 、 $-OR^7$ 、場合により置換されたフェニル、及び Het^2 から選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている又は終結している）を表す；

R^6 が、H、 C_{1-4} アルキル、 $-S(O)_2-(C_{1-4}$ アルキル)、又は $-C(O)-(C_{1-4}$ アルキル)を表す；

R^7 が、H、又は C_{1-4} アルキルを表す；

R^3 、 R^4 、 R^5 が、独立してH又は C_{1-6} アルキルを表し、該アルキル基は、場合により、フェニル、 Het^3 、ハロ、 $-OR^{9a}$ 、又は $-N(R^{11})R^{9i}$ から選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている、及び/又は終結している；

R^4 及び R^5 は独立して場合により置換されたフェニルを表すこともできる；

R^2 が、H、場合により置換されたフェニル、 Het^4 、又は C_{1-6} アルキルを表し、この後者の基は場合により、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、フェニル、 Het^5 、 $-OR^{9a}$ 、 $-C(O)R^{9b}$ 、 $-C(O)OR^{9c}$ 、 $-C(O)N(R^{9d})R^{9e}$ 、 $-S(O)_2-(C_{1-4}$ アルキル)、 $-S(O)_2N(R^{9f})R^{9g}$ 、又は $-N(R^{11})R^{9i}$ から選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている、及び/又は終結している；

R^{11} が、各場合において、H又は C_{1-4} アルキルを表す；

$R^{9a} \sim R^{9j}$ が、各場合において独立してH又は C_{1-4} アルキルを表す；

Het^1 が、完全飽和の、場合により置換された（前述の定義の通り）、4-~6-員のヘテロ環基を表し、該基は、少なくとも1個の窒素原子（該原子を通じて Het^1 基は残りの分子に結合している）と、場合により、1個以上の更なる窒素原子を含有している；

$Het^2 \sim Het^5$ は、独立して、4-~10-員のヘテロ環基を表し、該基は、窒素、酸素及び/又は硫黄から選ばれる1~4個のヘテロ原子を含有しており、該基は、場合により、フェニル、 Het^2 、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキル（該アルキル基は場合により、ハロ、フェニル、 $-OR^{9a}$ 、及び $-N(R^{11})R^{9i}$ から選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている）、 $-OR^{9a}$ 、 $-C(O)R^{9b}$ 、 $-C(O)OR^{9c}$ 、 $-C(O)N(R^{9d})R^{9e}$ 、 $-S(O)_2N(R^{9f})R^{9g}$ 、及び $-N(R^{11})R^{9i}$ から選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている。

【0017】

本発明のまた更に好適な化合物は以下のものを含む。すなわち：

R^1 が、H、フェニル、 Het^2 、又は C_{1-2} アルキル〔該アルキル基は、場合により、ハロ、 C_{1-2} アルキル、フェニル（該フェニル基は、場合により、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{9a}$ 、 $-C(O)R^{9b}$ 、 $-C(O)OR^{9c}$ 、 $-C(O)N(R^{9d})R^{9e}$ 、及び $-N(R^{11})R^{9i}$ から選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている）、及び Het^2 から選ばれる一つ以上の置換基によって

10

20

30

40

50

置換されている又は終結している}を表す； R^3 が C_{1-4} アルキルを表し、該アルキル基は、場合により、フェニル、 Het^3 、ハロ、 $-OR^{9a}$ 、又は $-N(R^{11})R^{9i}$ から選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている、及び/又は終結している；
 R^2 が、H、フェニル（該フェニル基は、場合により、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{9a}$ 、 $-C(O)R^{9b}$ 、 $-C(O)OR^{9c}$ 、 $-C(O)N(R^{9d})R^{9e}$ 、及び $-N(R^{11})R^{9i}$ から選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている）、又は C_{1-4} アルキル（該アルキル基は場合により、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、フェニル、 Het^5 、 $-OR^{9a}$ 、又は $-N(R^{11})R^{9i}$ から選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている、及び/又は終結している）を表す；
 Het^1 が、完全飽和の6-員のヘテロ環基を表し、該基は、少なくとも1個の窒素原子（該原子を通じて Het^1 基は残りの分子に結合している）と、場合により1個以上の更なる窒素原子を含有しており、該基は、場合により、アリール、 Het^2 、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)R^{9b}$ 、及び $-C(O)OR^{9c}$ から選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている；
 Het^2 は、6-員の場合により芳香族ヘテロ環基を表し、該基は、少なくとも1個の窒素原子と、場合により、窒素、酸素及び/又は硫黄から選ばれる1個又は2個の更なるヘテロ原子を含有しており、該基は、場合により、ハロ、 $-CN$ 、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)R^{9b}$ 、 $-C(O)OR^{9c}$ 、及び $-N(H)R^{11}$ から選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている；
 $R^{9a} \sim R^{9e}$ 、 R^{9i} 及び R^{11} は、各場合においてH又は C_{1-2} アルキルを表す。

【0018】

本発明の特に好適な化合物は以下のものを含む。すなわち：

R^1 が、H、 $-CH_3$ 、 $-$ ベンジル、又は $-$ ピリジルを表す；

R^2 が、H、フェニル（該フェニル基は、場合により $-NO_2$ 及び $-NH_2$ から選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている）、又は C_{1-3} アルキルを表す；

R^3 が、 C_{2-4} アルキルを表す；

Het^1 が、ピペラジン-1-イル（場合により4-位を C_{1-2} アルキルによって置換されている）又はピリジルを表す。

【0019】

本発明の好適な化合物は以後に記載の実施例の化合物を含む。

そこで、本発明の更なる態様に従って式Iの化合物を提供するが、それは前述の任意の定義及び/又は条件にかかわらず以下の通りである。すなわち：

2-[5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-2-n-プロポキシフェニル]-9H-プリン-6-オン；

8-ベンジル-2-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)フェニル]-9-n-プロピルプリン-6-オン；

2-[5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-2-n-プロポキシフェニル]-9-(4-ニトロフェニル)-プリン-6-オン；

9-(4-アミノフェニル)-2-[5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-2-n-プロポキシフェニル]プリン-6-オン；

2-[5-(4-メチルピペラジン-1-イルスルホニル)-2-n-プロポキシフェニル]-8-(ピリジン-3-イル)-9H-プリン-6-オン；

2-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-8-メチル-9-n-プロピルプリン-6-オン；

8-ベンジル-2-[2-n-ブトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-9-n-プロピルプリン-6-オン；

2-(2-n-プロポキシ-5-[4-{ピリジン-2-イル}ピペラジン-1-イルスルホニル]フェニル)-9H-プリン-6-オン；

2-(2-n-プロポキシ-5-[4-{ピリジン-2-イル}ピペラジン-1-イルスルホニル]フェニル)-9-n-プロピルプリン-6-オン；

2-[5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-2-n-プロポキシフェニル]-7-n-プロピルプリン-6-オン；

2-[5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-2-n-プロポキシフェニル]-50

7-(4-ニトロフェニル)-プリン-6-オン；又は
 7-(4-アミノフェニル)-2-[5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-2-n-プロポキシフェニル]プリン-6-オン；
 これらの化合物も“本発明の化合物”と称し得る。

【0020】

本発明の特に好適な化合物は以下のものを含む。すなわち：

R¹が、H、-CH₃、-ベンジル、又は-ピリジルを表す；

R²が、H、フェニル{該フェニル基は、(例えば、窒素原子に結合している位置に対して4位の位置で)-NO₂及び-NH₂から選ばれる一つ以上の置換基によって置換されている}、
 又はプロピルを表す；

R³が、C₂₋₄アルキルを表す；

Het¹が、ピペラジン-1-イル(場合により4-位をC₁₋₂アルキルによって置換されている)を表す。

【0021】

本発明の化合物は互変異性を示しうる。式IA及びIBの化合物のすべての互変異性体及びそれらの混合物は本発明の範囲内に含まれる。

本発明の化合物は1個以上の不斉炭素原子を含むこともでき、従って光学異性及び/又はジアステレオ異性を示しうる。ジアステレオ異性体は、従来技術、例えば分別結晶又はクロマトグラフィーを用いて分離できる。種々の立体異性体は、従来技術、例えば分別結晶又はHPLCを用いて化合物のラセミ又は他の混合物を分離することにより単離できる。所望の光学異性体は、適切な光学活性の出発物質をラセミ化やエピマー化を起こさない条件下で反応させることにより製造できる。あるいは、所望の光学異性体は、適切なキラルサポートを用いるラセミ化合物のHPLCによる分割、又は適切であればラセミ化合物を適切な光学活性の酸又は塩基と反応させて生成するジアステレオ異性体塩の分別結晶による分割によって製造することができる。すべての立体異性体は本発明の範囲内に含まれる。

【0022】

本発明の範囲内には、生物学的研究に適切な式IA及びIBの化合物の放射性標識誘導体も含まれる。

【0023】

【発明の実施の形態】

<製造>

本発明の更なる態様に従って、以下に図示するように本発明の化合物の製造法を提供する。

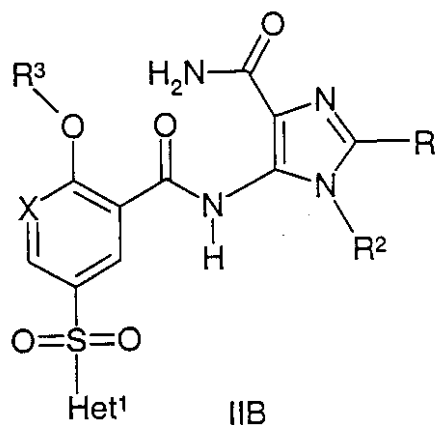
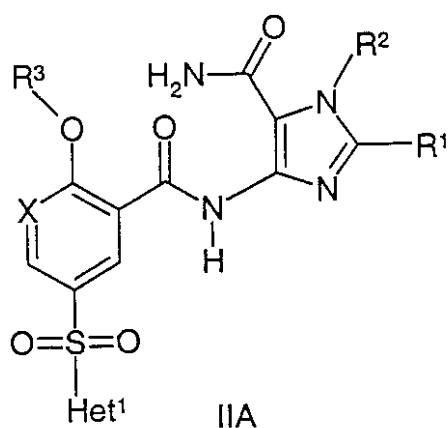
【0024】

以下の製造法は一般的合成手順を図示したものであるが、本発明の化合物を得るためにこの手順が採用できる。

1. 式IA及びIBの化合物は、それぞれ対応する式IIA及びIIBの化合物の環化によって製造できる。

【0025】

【化5】



10

【0026】

式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Het^1 及びXは前述の定義の通りである。

この環化はピリミジノン環の形成のための公知法を用い、塩基性、中性又は酸性条件下で達成できる。好ましくは、環化は、アルコール又はアミンのアルカリ金属塩、例えばカリウムtert-ブトキシド又はカリウムビス(トリメチルシリル)アミドを用いて塩基性条件下で、適切な溶媒(例えばアルコール)の存在下、例えば高温(例えば還流温度)(又は、密封容器を使用する場合、還流温度より高温)で実施される。当業者であれば、溶媒にアルコールを選択する場合、ピリジン-3-イル又はフェニル置換基の2-位におけるアルコキシド交換を減らしたければ、式 R^3OH の適切なアルコール、又は立体障害のアルコール、例えば3-メチルペンタン3-オールが使用され得ることは理解されよう。

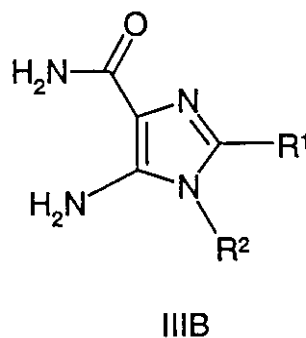
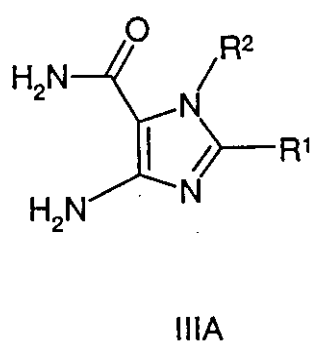
20

【0027】

式IIA及びIIBの化合物は、それぞれ対応する式IIIA及びIIIBの化合物：

【0028】

【化6】



30

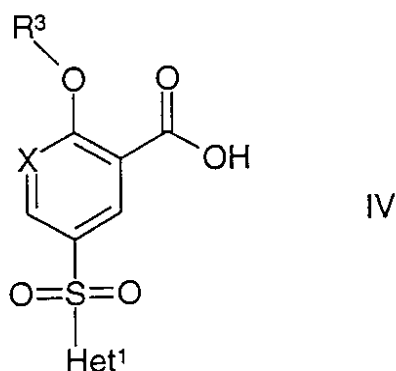
【0029】

[式中、 R^1 及び R^2 は前述の定義の通り] を、式IVの化合物：

【0030】

【化7】

40



10

【0031】

又はその適切なカルボン酸誘導体（例えば酸ハロゲン化物又は無水物）[式中、 R^3 、 Het^1 及びXは前述の定義の通り]と反応させることによって製造できる。

このカップリング反応は、当業者に周知の従来のアミド結合形成技術によって達成できる。例えば、式IVの化合物の酸ハロゲン化物（例えば塩化物）誘導体を、式IIIA又はIIIBの化合物と、 $-10 \sim$ 室温で、適切な塩基（例えばトリエチルアミン、ピリジン、又は特に水素化ナトリウム）の存在下、及び場合により適切な触媒（例えば4-（ジメチルアミノ）-ピリジン）及び/又は適切な溶媒（例えばジクロロメタン、THF、又はN,N-ジメチルホルムアミド）の存在下で反応させることができる。

20

【0032】

式IIIA又はIIIBの化合物と式IVの化合物とのカップリングには、他の各種のアミノ酸カップリング法が使用できる。例えば、式IVの酸又はその適切な塩（例えばナトリウム塩）は、必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物及び/又は4-（ジメチルアミノ）ピリジンのような触媒の存在下、適切な活性化剤（例えば、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド又は1-（3-ジメチル-アミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩のようなカルボジイミド；プロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート又はベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェートのようなハロトリスアミノホスホニウム塩；若しくは2-クロロ-1-メチルピリジニウムクロリドのような適切なピリジニウム塩）で活性化されうる。カップリング反応は、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランのような適切な溶媒中で、適切な塩基（例えば、水素化ナトリウム、及び場合により4-メチルモルホリン又はN-エチルジイソプロピルアミン）の存在下、 $-10 \sim +60$ で実施できる。好ましくは、約1~2モル当量の活性化剤と1~3モル当量の任意の塩基の存在が使用されうる。

30

【0033】

あるいは、IVのカルボン酸官能基を、室温~還流温度で、過剰の1,1'-カルボニルジイミダゾールのような試薬を用い、酢酸エチル、ジクロロメタン又はブタン-2-オンのような適切な溶媒中で活性化し、次いで室温~還流温度で中間体イミダゾールを式IIIA又はIIIBの化合物と反応させることもできる。

40

【0034】

式IVの化合物は、当業者に公知の標準技術によって、対応するハロフェニル又は3-ハロピリジル前駆体から、中間体アルコキシカルボニル化合物の加水分解（例えば塩基性条件下）を経由して製造できる。この後者の化合物は、適切な触媒系（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0)）の存在下、ハロフェニル又は3-ハロピリジル化合物を一酸化炭素及び低級アルキル（例えば C_{1-4} ）アルコールと反応させることによって得られる。

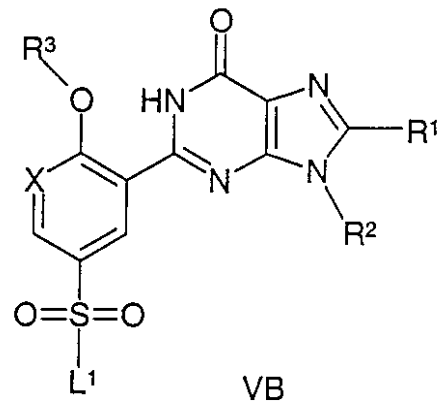
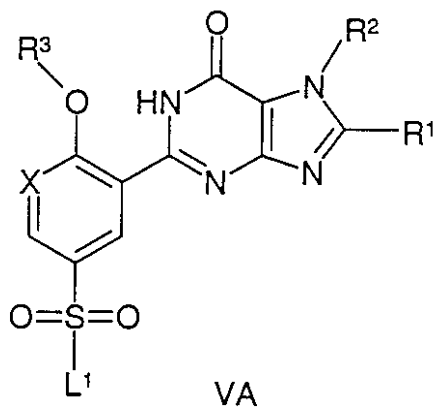
【0035】

2. 式IA及びIBの化合物は、あるいは、それぞれ対応する式VA及びVBの化合物：

【0036】

50

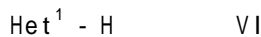
【化8】



10

【0037】

[式中、 L^1 は脱離基(例えばハロ)、及び R^1 、 R^2 、 R^3 及び X は前述の定義の通り]を、式V Iの化合物:



[式中、Het¹は前述の定義の通り、ただし、ヘテロ環の必須窒素原子がH-原子と結合している]と反応させることによって製造することができる。

20

【0038】

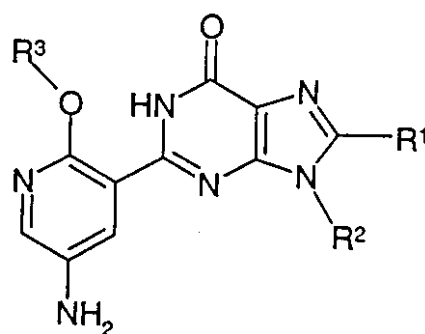
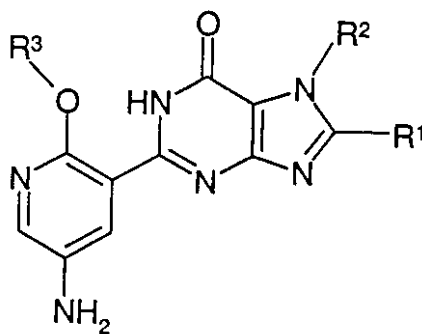
この反応は、通常、-10 ~ 室温で、適切な溶媒(例えば、 C_{1-3} アルコール、酢酸エチル又はジクロロメタン)、過剰の式VIの化合物、及び場合により別の適切な塩基(例えば、トリエチルアミン又はN-エチルジイソプロピルアミン)の存在下で実施される。

【0039】

X がNを表す式VA及びVBの化合物は、それぞれ対応する式VIIA及びVIIBの化合物:

【0040】

【化9】



30

40

【0041】

[式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前述の定義の通り]から、例えば、アミノ基を SO_2L^1 基(式中、 L^1 は前述の定義の通り)に転化するための当業者に公知の方法を用いて製造できる。例えば、 L^1 がクロロである式VA及びVBの化合物は、対応する式VIIA又はVIIBの化合物を、約-25 ~ 約0 で、濃塩酸と氷酢酸の混合物中で約1.5 ~ 2倍過剰の亜硝酸ナトリウムと反応させ、次いで、-30 ~ 室温で、過剰の液体二酸化硫黄と約3倍過剰の酢酸水溶液中塩化第二銅溶液で処理することによって製造できる。

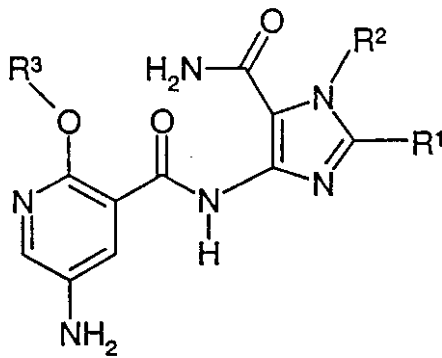
【0042】

式VIIA及びVIIBの化合物は、それぞれ対応する式VIIIA及びVIIBBの化合物の環化によって製造できる。

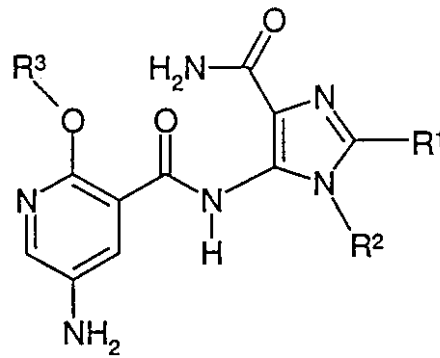
50

【 0 0 4 3 】

【 化 1 0 】



VIII A



VIII B

10

【 0 0 4 4 】

式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前述の定義の通りである。この環化は、式IA及びIBの化合物の製造で前述したのと同様の技術を用いて実施できるが、好ましくは塩基媒介である。

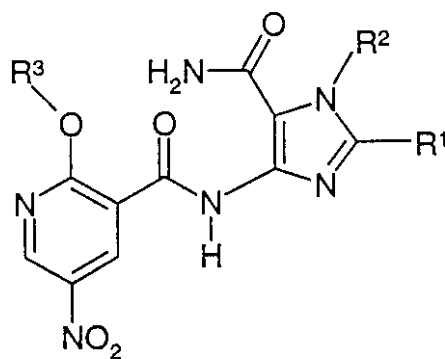
【 0 0 4 5 】

式VIII A及びVIII Bの化合物は、それぞれ対応する式IX A及びIX Bの化合物：

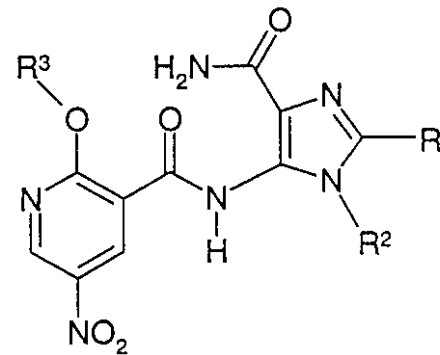
【 0 0 4 6 】

【 化 1 1 】

20



IX A



IX B

30

【 0 0 4 7 】

[式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前述の定義の通り] を、例えば接触水素化のような従来技術によって還元することにより製造できる。通常、水素化は、40～50 で、ラネー（登録商標）ニッケル触媒を用い、適切な溶媒（例えばエタノール）中で水素圧150kPa～500kPa、特に345kPaで実施されうる。

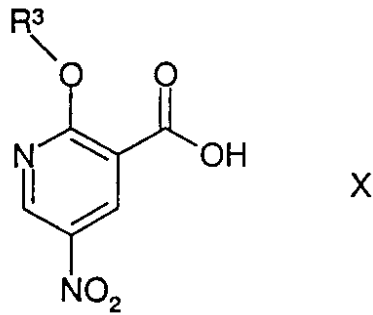
【 0 0 4 8 】

式IX A及びIX Bの化合物は、対応する式III A及びIII Bの化合物（前述の定義の通り）を、式 Xの化合物：

40

【 0 0 4 9 】

【 化 1 2 】



【0050】

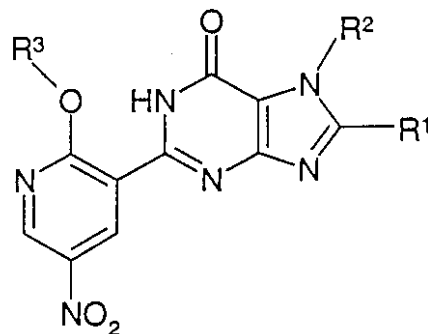
又はその適切なカルボン酸誘導体（例えば酸ハロゲン化物）〔式中、 R^3 は前述の定義の通り〕と、例えば式IIA及びIIBの化合物の合成で前述したのと類似のアミド結合形成技術を用いて反応させることにより製造できる。

【0051】

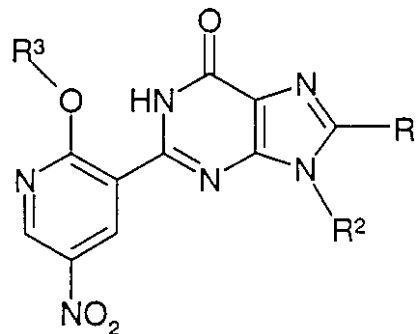
式VIIA及びVIIBの化合物は、あるいは、それぞれ対応する式XIA及びXIBの化合物：

【0052】

【化13】



XIA



XIB

【0053】

〔式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前述の定義の通り〕を還元することにより製造できる。この還元は様々な反応条件下で実施できる。例えば接触水素化（例えば、エタノールなどのアルコール中10% Pd/Cを用い、415kPaの H_2 圧、及び室温で）、又は遷移金属触媒還元（例えば、およそ室温で、酢酸中鉄粉（例えば7当量）、又は酢酸中 $TiCl_3$ （例えば9当量）の存在下）による。

【0054】

式XIA及びXIBの化合物は、それぞれ対応する式IXA及びIXBの化合物を、例えば、式IA及びIBの化合物の合成で前述した条件下で環化することにより製造できる。

【0055】

R^1 が、低級アルキル（該アルキル基は残りの分子に結合している炭素原子のところで分枝及び不飽和である）、 $-N(R^4)R^5$ 、 $-CN$ 、アリアル又は Het^2 （この Het^2 基は芳香族であるか、又は残りの分子と結合している炭素のところで不飽和である）を表す式XIA及びXIBの化合物は、あるいは、それぞれ対応する式XIVA又はXIVBの化合物：

【0056】

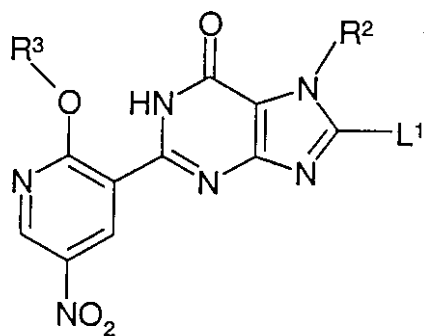
【化14】

10

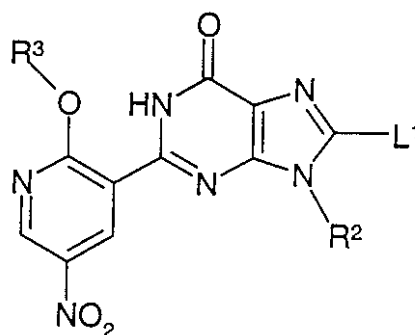
20

30

40



XIVA



XIVB

10

【 0 0 5 7 】

[式中、 R^2 、 R^3 及び L^1 は前述の定義の通り] を、式 XV の化合物 :



[式中、 R^{1a} は、低級アルキル (該アルキル基は残りの分子に結合している炭素原子のところで分枝及び不飽和である)、 $-N(R^4)R^5$ 、 $-CN$ 、アリール又は Het^2 (この Het^2 基は芳香族であるか、又は M と結合している炭素のところで不飽和である) を表し、 M は、 H 又は場合により置換された金属若しくはホウ素基を表す。この基はクロスカップリング反応に適切であり、例えばトリアルキルスタナン (例えばトリ- n -ブチルスタナン)、ジアルキルボラン (例えばジエチルボラン)、ジアルコキシボラン、ジヒドロキシボラン、リチウム、ハロマグネシウム、ハロ亜鉛、銅、又はハロ水銀などである。 R^4 及び R^5 は前述の定義の通り] と、例えば適切な触媒系 (例えばパラジウム又はニッケル触媒) の存在下で反応させることにより製造できる。

20

【 0 0 5 8 】

クロスカップリング反応は、好ましくは塩基 (例えば、炭酸カリウム、フッ化セシウム又はトリエチルアミン) の存在下 (好ましくは過剰) で実施される。当業者であれば、使用する触媒の種類は、 M 基の性質、及び使用する基質などの要因によって異なることは理解されるであろう。

【 0 0 5 9 】

適切なカップリング条件は、いわゆる “スズキ” 条件 [例えば、1.2 当量のホウ酸、2 当量の K_2CO_3 、及び 0.1 当量の $Pd(PPh_3)_4$ 、約 4 : 1 のジオキサソ : 水混合物中での還流、又は、2.5 ~ 3 当量の CsF 、0.05 ~ 0.1 当量の $Pd_2(dba)_3$ 、及び 0.01 ~ 0.04 当量の $P(o-tol)_3$ 、DME 中での還流] ; 又はいわゆる “スチル (Stille)” 条件 [1.5 当量のスタナン、10 当量の $LiCl$ 、0.15 当量の CuI 、及び 0.1 当量の $Pd(PPh_3)_4$ 、ジオキサソ中での還流、又は、5 当量のスタナン、3.6 当量の Et_3N 、 $Pd_2(dba)_3$ 及び $P(o-tol)_3$ 、MeCN 中での還流] などである。

30

【 0 0 6 0 】

更なる典型的手順においては、 M がハロ亜鉛である式 XV の化合物が使用できる。そのような化合物は、化合物 R^{1a} - ハロ (式中、ハロ及び R^{2a} は前述の定義の通り) を、 $-78 \sim$ 室温で、適切な溶媒 (例えば THF) 中でアルキルリチウム (例えば n -ブチルリチウム) と反応させ、次いで得られた溶液を、塩化亜鉛 (II) (エーテル中溶液) で処理することにより製造できる。次に、得られた混合物を、適切な溶媒 (例えば THF) 中、パラジウム触媒 (例えばテトラキス (トリフェニル) ホスフィンパラジウム (0)) の存在下で、式 XIVA 又は XIVB の化合物で処理する。反応は室温 ~ 還流温度で実施されうる。

40

【 0 0 6 1 】

L^1 がハロを表す式 XIVA 及び XIVB の化合物は、当業者に公知の条件下で、 R^1 が H を表すそれぞれ対応する式 XIA 及び XIB の化合物のハロゲン化によって製造できる。そのような条件は、例えば、 L^1 がブロモを表す場合、適切な溶媒 (例えば水又はジクロロメタン) の存在下、 $10 \sim 50$ での臭素との反応などである。

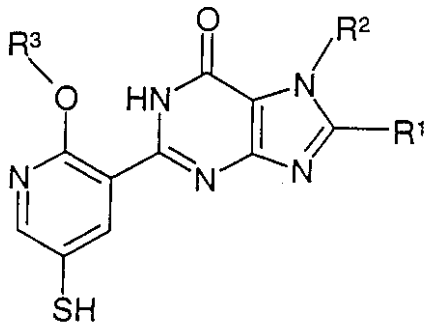
50

【0062】

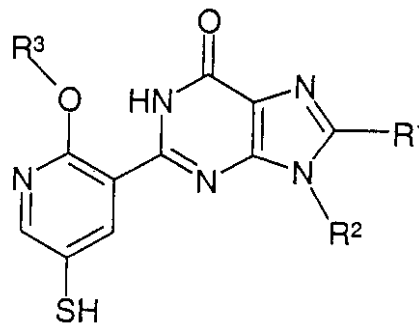
XがNである式VA及びVBの化合物は、あるいは、それぞれ対応する式XVIA及びXVIBの化合物：

【0063】

【化15】



XVIA



XVIB

10

【0064】

[式中、R¹、R²及びR³は前述の定義の通り]から、例えば、チオールを -SO₂L¹基に転化する公知の反応によって製造できる。例えば、L¹がハロゲンを表す式VA及びVBの化合物について、反応は、-10 ~ 還流温度で、適切な酸化剤（例えば硝酸カリウム）、適切なハロゲン化剤（例えば塩化チオニル）及び適切な溶媒（例えばアセトニトリル）の存在下で実施できる。

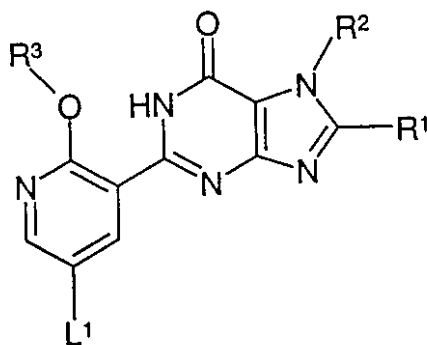
20

【0065】

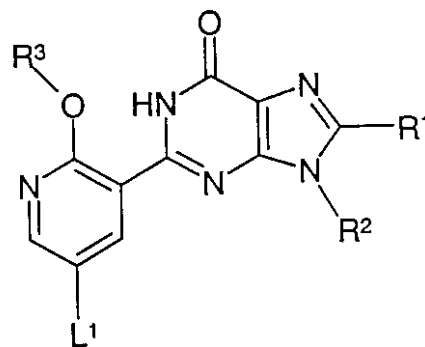
式XVIA及びXVIBの化合物は、それぞれ対応する式XVIIA及びXVIIIBの化合物：

【0066】

【化16】



XVIIA



XVIIIB

30

【0067】

[式中、R¹、R²、R³及びL¹は前述の定義の通り、L¹は好ましくはヨード]を、適切な硫黄送達剤と反応させることによって製造できる。例えば、反応は、室温 ~ 還流温度で、チオ尿素、適切なカップリング触媒（例えば、ジクロロビス(トリエチルホスフィン)ニッケル(II)をシアノホウ化水素ナトリウムのような還元剤と組み合わせる)、及び適切な溶媒（例えばN,N-ジメチルホルムアミド）の存在下で実施でき、次いで酸化カルシウムのような塩基の存在下で加水分解をする。

40

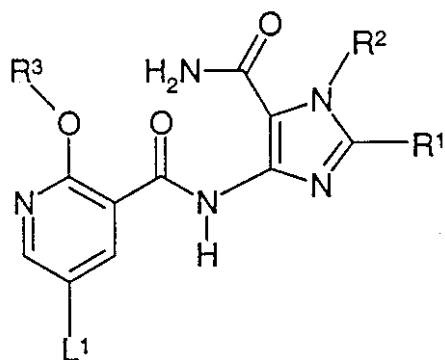
【0068】

式XVIIA及びXVIIIBの化合物は、それぞれ対応する式XVIII A及びXVIII Bの化合物：

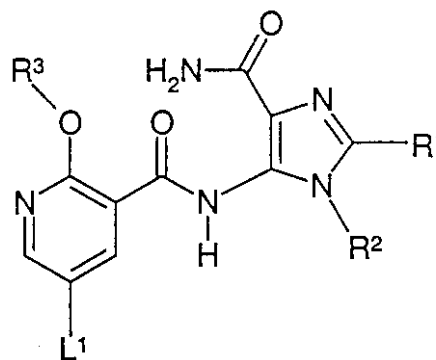
【0069】

【化17】

50



XVIII A



XVIII B

10

【0070】

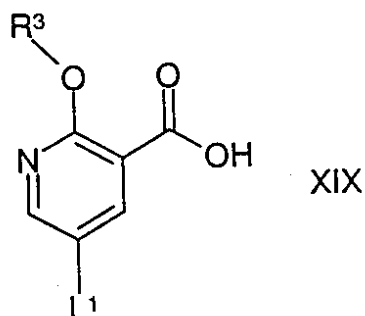
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び L^1 は前述の定義の通り]の環化によって製造できる。この環化は、式IA及びIBの化合物の製造で前述したのと同様の技術を用いて実施できるが、好ましくは塩基媒介である。

【0071】

式XVIII A及びXVIII Bの化合物は、それぞれ対応する式IIIA及びIIIBの化合物(前述の定義の通り)を、式XIXの化合物:

【0072】

【化18】



XIX

20

30

【0073】

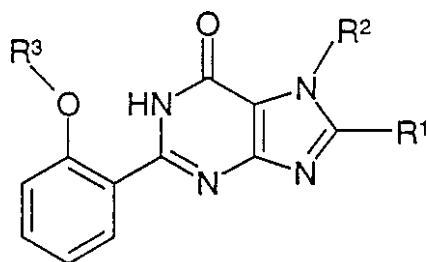
又はその適切なカルボン酸誘導体(例えば酸ハロゲン化物)[式中、 R^3 は前述の定義の通り]と、例えば式IIA及びIIBの化合物の合成で前述したのと類似のアミド結合形成技術を用いて反応させることにより製造できる。

【0074】

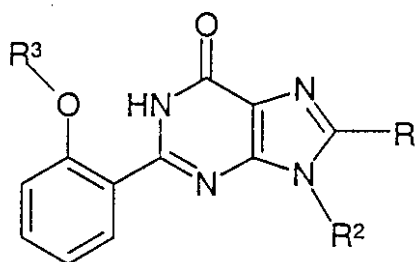
XがCHである式VA及びVBの化合物は、それぞれ対応する式XXA及びXXBの化合物:

【0075】

【化19】



XX A



XX B

40

【0076】

50

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び L^1 は前述の定義の通り]から、例えば、 $-SO_2L^1$ 基を芳香環系に導入するための従来法を用いて製造できる。例えば、式XXA又はXXBの化合物を場合により適切な溶媒(例えばジクロロメタン)の存在下で、式 L^1SO_3H の化合物及び(場合により)式 $S(O(L^1))_2$ の化合物と反応させる。 L^1 がクロロの場合、反応は、0 ~ 室温で、過剰のクロロスルホン酸(場合により過剰の塩化チオニルと組み合わせる)の存在下、及び場合により適切な有機溶媒(例えばジクロロメタン)中で実施できる。

【0077】

式XXA及びXXBの化合物は公知技術を用いて得られる。例えば、 R^2 がアリール、Het⁴、又は場合により置換された低級アルキルを表す式XXA及びXXBの化合物は、 R^2 がHを表すそれぞれ対応する式XXA及びXXBの化合物を、式XXIの化合物:



[式中、 R^{2a} はアリール、Het⁴、又は低級アルキル(この後者の基は場合により、式IA及びIBの化合物の R^2 に関する前述の定義のように置換される)を表し、 L^2 は脱離基、例えばハロ、アルカンスルホネート、パーフルオロアルカンスルホネート又はアレーンスルホネートを表す]と、例えば当業者に公知の方法を用いて反応させることにより製造できる。好ましくは、脱離基はハロ(好ましくは、クロロ、プロモ又はヨード)であり、反応は、-70 ~ 140 で、適切な塩基(例えば、炭酸セシウム、水酸化カリウム、又は水素化ナトリウム)、適切な溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、DMSO又はTHF)の存在下、及び場合によりヨウ化ナトリウム又はヨウ化カリウムの存在下で実施される。好ましくは、アルキル化は室温 ~ 80 で実施される。

【0078】

当業者であれば、式XXIの化合物で R^{2a} がHet⁴又はアリールを表す場合、式XXA及びXXBの化合物(R^2 はHを表す)との反応を起こすためには、 R^{2a} 基が一つ以上の電子求引基の存在によって活性化されなければならないであろうことは理解されるであろう。この目的のための適切な電子求引基は、ニトロ、ホルミル、アシル及びアルコキシカルボニルなどである。これらの基は、当業者に公知の方法及び条件を用いて、関係するアリール又はHet⁴基から導入及び/又は除去される。

【0079】

R^2 が場合により置換された低級アルキルを表す式XXA及びXXBの化合物は、 R^2 がHを表すそれぞれ式XXA及びXXBの化合物を、式XXIIの化合物:



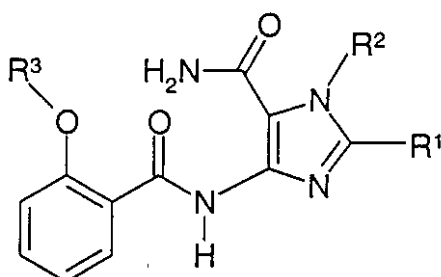
[式中、 R^{2b} は低級アルキル(該アルキル基は場合により、式IA及びIBの化合物の R^2 に関する前述の定義のように置換される)を表す]と、例えば当業者に公知のミツノブ式条件下で反応させることによって得ることができる。

【0080】

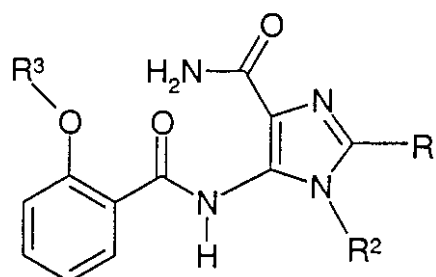
式XXA及びXXBの化合物は、あるいは、それぞれ対応する式XXIIIA及びXXIIIBの化合物:

【0081】

【化20】



XXIIIA



XXIIIB

【0082】

10

20

30

40

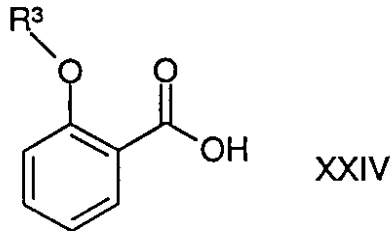
50

[式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前述の定義の通り] を、例えば式IA及びIBの化合物の合成で前述したのと類似の条件下で環化することにより製造できる。

式XXIIIA及びXXIIIBの化合物は、それぞれ対応する式IIIA及びIIBの化合物（前述の定義の通り）を、式XXIVの化合物：

【 0 0 8 3 】

【 化 2 1 】



10

【 0 0 8 4 】

又はその適切なカルボン酸誘導体（例えば酸ハロゲン化物）[式中、 R^3 は前述の定義の通り] と、例えば式IIA及びIIBの化合物の合成で前述したのと類似のアミド結合形成技術を用いて反応させることにより製造できる。

【 0 0 8 5 】

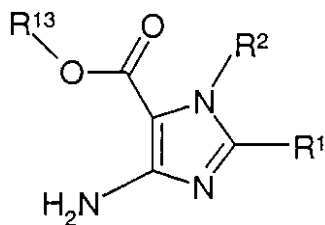
式XXIIIA及びXXIIIBの化合物は、あるいは、それぞれ対応する式XXIVA又はXXIVBの化合物

20

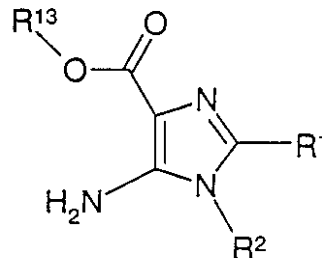
：

【 0 0 8 6 】

【 化 2 2 】



XXIVA



XXIVB

30

【 0 0 8 7 】

[式中、 R^{13} は低級（例えば C_{1-3} ）アルキル基を表し、 R^1 及び R^2 は前述の定義の通り] を、式XXIVの化合物（前述の定義の通り）と反応させ、次いで得られたアミドの $-C(O)OR^{13}$ 基を当業者に公知の従来技術を用いて $-C(O)NH_2$ 基に転化することによって製造できる。特定の実施の形態において、 $-C(O)OR^{13}$ 基の第一級アミド官能基への転化と、得られた式XXIIIA又はXXIIIBの化合物の環化は（それぞれ式XXA又はXXBの化合物を得るため）、ワンポット法で達成できる。好ましくはこのワンポット法は、飽和メタノール性アンモニア溶液を用い、塩基（例えばカリウムt-ブトキシド）の存在下で、圧力下、高温、特に100 で達成される。

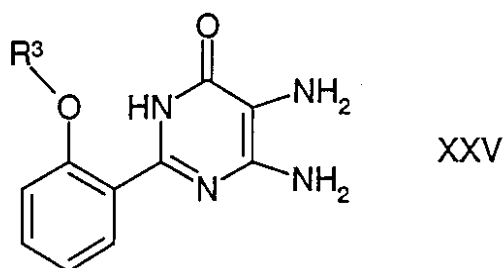
40

【 0 0 8 8 】

R^2 がHである式XXA及びXXBの化合物は、対応する式XXVの化合物：

【 0 0 8 9 】

【 化 2 3 】



【 0 0 9 0 】

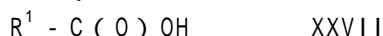
[式中、 R^3 は前述の定義の通り] を、式XXVIの化合物：



[式中、 R^1 は前述の定義の通り] と、例えば室温～還流温度で、場合により適切な弱酸化剤（例えばメタ亜硫酸水素ナトリウム）の存在下、及び場合により適切な有機溶媒（例えばN, N - ジメチルアセトアミド）中で反応させることにより製造できる。

【 0 0 9 1 】

R^2 がHである式XXA及びXXBの化合物は、あるいは、対応する式XXVの化合物（前述の定義の通り）を、式XXVIIの化合物：



又はその適切なカルボン酸誘導体（例えば酸ハロゲン化物又はオルトエステル）と、例えば室温～還流温度で、場合により適切な溶媒（例えばN, N - ジメチルホルムアミド）及び / 又は適切な塩基の存在下で反応させることにより製造できる。

【 0 0 9 2 】

3. R^2 がアリール、Het⁴、又は場合により置換された低級アルキルを表す式IA及びIBの化合物は、 R^2 がHを表す対応する式IA及びIBの化合物を、式XXIの化合物（前述の定義の通り）と、例えば式XXA及びXXBの化合物の製造で前述したように反応させることにより製造できる。

【 0 0 9 3 】

4. R^2 が場合により置換された低級アルキルを表す式IA及びIBの化合物は、 R^2 がHを表す対応する式IA及びIBの化合物を、式XXIIの化合物（前述の定義の通り）と、例えば式XXA及びXXBの化合物の製造で前述したように反応させることにより製造できる。

【 0 0 9 4 】

式IIIA、IIIB、VI、X、XV、XIX、XXI、XXII、XXIV、XXIVA、XXIVB、XXV、XXVI、XXVIIの化合物及びそれらの誘導体は、市販されていない場合や以後に記述されていない場合でも、前述の製造法と類似の方法又は従来合成手順によって標準技術に従って、入手の容易な出発物質から、適切な試薬及び反応条件を用いて得ることができる。例えば、式XXVの化合物は、EP352960に記載の方法によって、又はその類似法によって製造できる。

【 0 0 9 5 】

前述の化合物中のアリール及びHet（Het¹、Het²、Het³、Het⁴、Het⁵）基上の置換基は、当業者に周知の技術を用いて導入、除去及び相互転換することができる。例えば、 R^2 がアミノフェニル基を表す前述の式IA及びIBの化合物は、 R^2 がニトロフェニル基を表す対応する式IA又はIBの化合物を還元することによって製造できる。反応は、当業者に周知の方法を用いて、例えば前述の反応条件下で実施できる。

【 0 0 9 6 】

当業者であれば、ある特定の式IA及びIBの化合物内における標準の置換基又は官能基の様々な相互転換及び変換によって、式IA及びIBの他の化合物が提供されることは理解されるであろう。例えば、5 - フェニル及びピリジン - 3 - イル置換基の2 - 位におけるアルコキシド交換である。さらに、例えばHet¹が4 - R^{12} - ピペラジニル基（ R^{12} はHを表さない）を表すある特定の式IA及びIBの化合物は、 R^{12} がHを表す対応するピペラジン類似体から標準手順（例えばアルキル化）を用いて直接製造できる。

【 0 0 9 7 】

10

20

30

40

50

本発明の化合物は、反応混合物から従来技術を用いて単離できる。

当業者であれば、前述の製造法を実施する過程において、中間体化合物の官能基を保護基によって保護する必要があるかもしれないことは理解されるであろう。

【0098】

保護することが望ましい官能基は、ヒドロキシ、アミノ及びカルボン酸などである。ヒドロキシを保護するための適切な保護基は、トリアルキシルシリル及びジアリールアルキシルシリル基（例えば、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル又はトリメチルシリル）、テトラヒドロピラニル及びアルキルカルボニル基（例えばメチル及びエチルカルボニル）などである。アミノ用の適切な保護基は、tert-ブチルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル又はベンジルオキシカルボニルなどである。カルボン酸用の適切な保護基は、C₁₋₆アルキル又はベンジルエステルなどである。

10

【0099】

官能基の保護及び脱保護は、前述の任意の反応ステップの前又は後に行うことができる。保護基は当業者に周知の技術に従って除去できる。

【0100】

保護基の使用については、JWF McOmie編“有機化学における保護基(Protective Groups in Organic Chemistry)”、Plenum Press(1973)、及び“有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)”、第2版、TW Greene & PGM Wuts、Wiley-Interscience(1991)によく網羅されている。

【0101】

当業者であれば、式Iの化合物を別の及びある状況で得るために、前述したよりさらに好都合な様式や個々の製造ステップを異なる順序で実施してもよい、及び/又は個々の反応を全反応経路の中の異なる段階で実施してもよい（すなわち、特定の反応と結びつけて先に記述したものと異なる中間体に置換基を付加する、及び/又は化学変換を実施する）ことも理解されるであろう。これは、とりわけ、特定の基質中に存在する他の官能基の性質、鍵となる中間体の入手可能性、及び採用される保護基策（ある場合）といった要因に左右される。明らかに、関与する化学反応の種類も、前記合成ステップで使用される試薬の選択、使用される保護基の必要性及び種類、並びに合成を達成するための順序に影響を及ぼす。

20

【0102】

塩基性中心を含有する式IA及びIBの化合物の製薬学的に許容しうる酸付加塩は従来の様式で製造できる。例えば遊離塩基の溶液を適切な酸（原液又は適切な溶媒中）で処理し、次いで得られた塩を反応溶媒のろ過又は真空下での蒸発によって単離することができる。製薬学的に許容しうる塩基付加塩は、式IA又はIBの化合物の溶液を適切な塩基で処理することによって類似の様式で得ることができる。どちらの種類の塩ともイオン交換樹脂技術を用いて形成又は相互転換できる。

30

【0103】

本発明は、式(1)の化合物又はその製薬学的に許容しうる塩のすべての適切な同位体変形も含む。式(1)の化合物又はその製薬学的に許容しうる塩の同位体変形は、少なくとも1個の原子が、原子番号は同じであるが原子質量が通常天然に見られるものとは異なる原子によって置換されているものと定義される。式(1)の化合物及びその製薬学的に許容しうる塩に組み込むことができる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素及び塩素の同位体で、それぞれ例えば²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F及び³⁶Clを含む。式(1)の化合物及びその製薬学的に許容しうる塩のある種の同位体変形、例えば³H又は¹⁴Cのような放射性同位体を組み込んだものは、薬物及び/又は基質組織分布の研究に有用である。トリチウム化、すなわち³H、及び炭素-14、すなわち¹⁴C同位体は、製造及び検出の容易性のために特に好適である。さらに、ジユウテリウム、すなわち²Hのような同位体による置換は、代謝安定性の増大に由来する治療上のある利点、例えばインピボにおける半減期の増加又は用量要件の低減をもたらすことができ、従ってある状況において好適となりうる。本発明の式(1)の化合物及びその製薬学

40

50

的に許容しうる塩の同位体変形は、一般的に、適切な試薬の適切な同位体変形を用いて、図示した方法又は以後の実施例及び製造に記載した製造法のような従来の手順によって製造できる。

【0104】

当業者であれば、最終の脱保護段階の前に製造されうる式IA又はIBの化合物のある種の保護誘導体は、そのままでは薬理活性を持たないかもしれないが、ある場合においては経口又は非経口投与された後体内で代謝されて薬理的に活性な本発明の化合物を形成しうることもあることは理解されるであろう。従って、そのような誘導体は“プロドラッグ”と記述できる。さらに、式IA及びIBのある種の化合物は、それぞれ式IA及びIBの他の化合物のプロドラッグとして働くことができる。

10

【0105】

式IA及びIBの化合物のすべての保護誘導体及びプロドラッグは本発明の範囲内に含まれる。

本発明は、さらに、cGMP PDE₅阻害薬、特に一般式(1)の化合物と、以下との組合せを含む。

【0106】

(a) 一つ以上の天然又は合成プロスタグランジン類又はそれらのエステル。本発明での使用に適切なプロスタグランジン類は、アルプロスタジル(alprostadil)、プロスタグランジンE₁、プロスタグランジンE₀、13, 14 - ジヒドロプロスタグランジンE₁、プロスタグランジンE₂、エプロスチノール(eprostinol)、天然合成及び半合成プロスタグランジン類及びそれらの誘導体類(例えば2000年3月14日発行米国特許第6, 037, 346号に記載のものを含む。前記特許は参照により本発明に取り込まれる)、PGE₀、PGE₁、PGA₁、PGB₁、PGF₁、19 - ヒドロキシPGA₁、19 - ヒドロキシ - PGB₁、PGE₂、PGB₂、19 - ヒドロキシ - PGA₂、19 - ヒドロキシ - PGB₂、PGE₃、カルボプロストロメタミンジノプロスト(carboprost tromethamine dinoprost)、トロメタミン(tromethamine)、ジノプロストン(dinoprostone)、リボプロスト(lipo prost)、ゲメプロスト(gemeprost)、メテノプロスト(metenoprost)、スルプロスツン(sulprostune)、チアプロスト(tiaprost)及びモキシシレート(moxisylylate)のような化合物を含む；及び/又は

20

(b) 一つ以上の - アドレナリン受容体アンタゴニスト化合物(- アドレナリン受容体又は - 受容体又は - 遮断薬としても知られる)。本発明での使用に適した化合物は以下のものを含む。1998年6月14日公開のPCT出願W099/30697に記載の - アドレナリン受容体(該出願の - アドレナリン受容体に関する開示は参照により本発明に取り込まれる)、選択的₁ - アドレナリン受容体又は₂ - アドレナリン受容体及び非選択的アドレナリン受容体、適切な₁ - アドレナリン受容体は、フェントラミン(phentolamine)、フェントラミンメシレート(phentolamine mesylate)、トラゾドン(trazodone)、アルフゾシン(alfuzosin)、インドラミン(indoramin)、ナフトピジル(naftopidil)、タムスロシン(tamsulosin)、ダピプラゾール(dapiprazole)、フェノキシベンザミン、イダゾキサン(idazoxan)、エファラキサン(efaraxan)、ヨヒンビン(yohimbine)、インドジャボクアルカロイド類、Recordati 15/2739、SNAP 1069、SNAP 5089、RS17053、SL89.0591、ドキサゾシン(doxazosin)、テラゾシン(terazosin)、アバノキル(abanoquil)、及びプラゾシン(prazosin)を含む；米国特許第6, 037, 346号[2000年3月14日]の₂ - 遮断薬ジベナルニン(dibenarnine)、トラゾリン(tolazoline)、トリマゾシン(trimazosin)及びジベナルニン(dibenarnine)；米国特許第4, 188, 390号；4, 026, 894号；3, 511, 836号；4, 315, 007号；3, 527, 761号；3, 997, 666号；2, 503, 059号；4, 703, 063号；3, 381, 009号；4, 252, 721号及び2, 599, 000号に記載の - アドレナリン受容体(それぞれ参照により本発明に取り込まれる)；₂ - アドレナリン受容体は、クロニジン、パパベリン、パパベリン塩酸塩、場合によりピルキサミン(pirxamine)のようなCariotonic剤の存在下、を含む；及び/又は

30

40

(c) 一つ以上のN0 - 供与体(N0 - アゴニスト)化合物。本発明での使用に適したN0 - 供与体は有機ニトレートを含む。例えばモノ - 、ジ - 、又はトリニトレート類又は有機硝酸

50

エステル類で、グリセリルトリニトレート（ニトログリセリンとしても知られる）、イソソルビド5-モノニトレート、イソソルビドジニトレート、ペンタエリスリトールテトラニトレート、エリスリチルテトラニトレート、ナトリウムニトロプルシド（SNP）、3-モルホリノシドノニミンモルシドミン(3-morpholinositynonimine molsidomine)、S-ニトロソ-N-アセチルペニシラミン（SNAP）、S-ニトロソ-N-グルタチオン（SNO-GLU）、N-ヒドロキシ-L-アルギニン、アミルニトレート、リンシドミン(linsidomine)、リンシドミンクロロヒドレート、（SIN-1）S-ニトロソ-N-システイン、ジアゼニウムジオレート類（NONOates）、1,5-ペンタンジニトレート、L-アルギニン、朝鮮ニンジン(ginseng)、zizphi fructus、モルシドミン(molsidomine)、Re-2047、ニトロシル化マキシシライト誘導体類(nitrosylated maxisylyte derivatives)（例えば公開PCT出願WO 001207 5に記載のNMI-678-11及びNMI-937）；及び/又は

（d）一つ以上のカリウムチャンネル開放薬。本発明での使用に適したカリウムチャンネル開放薬は、ニコランジル(nicorandil)、クロモカリム(cromokalim)、レブクロマカリム(levcromakalim)、レマカリム(lemakalim)、ピナシジル(pinacidil)、クリアゾキシド(ciazoxide)、ミノキシジル(minoxidil)、チャリブドトキシン(charybdotoxin)、グリブライド(glyburide)、4-アミノピリジン(4-aminopyridine)、BaCl₂を含む；及び/又は

（e）一つ以上のドパミン作用薬。本発明での使用に適したドパミン作用性化合物は、プラミペキソール(pramipexol)；アポモルフィン(apomorphine)のようなD₂-アゴニストを含む；及び/又は

（f）一つ以上の血管拡張薬。本発明での使用に適した血管拡張薬は、ニモデピン(nimodipine)、ピナシジル(pinacidil)、シ克蘭デレート(cyclandelate)、イソクスブリン(isoxsuprine)、クロロプルマジン(chloroprumazine)、ハロペリドール(halo peridol)、Rec 15/2739、トラゾドン、ペントキシフィリン(pentoxifylline)を含む；及び/又は

（g）一つ以上のトロンボキサンA₂アゴニスト；及び/又は

（h）一つ以上のCNS活性薬；及び/又は

（i）一つ以上の麦角アルカロイド類；適切な麦角アルカロイド類は2000年3月14日発行の米国特許第6,037,346号に記載されており、アセテルガミン(acetergamine)、ブラゼルゴリン(brazergoline)、プロメルグリド(bromerguride)、シアネルゴリン(cianergoline)、デロルゴトリル(delorgotriole)、ジスレルギン(disulergine)、マレイン酸エルゴノビン(ergonovine maleate)、酒石酸エルゴタミン(ergotamine tartrate)、エチスレルギン(etisulergine)、レルゴトリル(lergotriole)、リセルギド(lysergide)、メスレルギン(mesulergine)、メテルゴリン(metergoline)、メテルゴタミン(metergotamine)、ニセルゴリン(nicergoline)、ベルゴリド(pergolide)、プロピセルギド(propisergide)、プロテルグリド(proterguride)、テルグリド(terguride)を含む；及び/又は

（k）心房性ナトリウム尿排泄増加因子（心房性ナトリウム利尿ペプチドとしても知られる）の作用を変調する一つ以上の化合物。例えば阻害薬又はニュートラルエンドペプチダーゼ；及び/又は

（l）アンギオテンシン変換酵素を阻害する一つ以上の化合物、例えばエナプリル(enalapril)、及びアンギオテンシン変換酵素とニュートラルエンドペプチダーゼの複合阻害薬、例えばオマパトリラット(omapatrilat)；及び/又は

（m）一つ以上のアンギオテンシン受容体アンタゴニスト、例えばロサルタン(losartan)；及び/又は

（n）一つ以上のNO-シターゼ用基質、例えばL-アルギニン；及び/又は

（o）一つ以上のカルシウムチャンネル遮断薬、例えばアムロジピン(amlodipine)；及び/又は

（p）一つ以上のエンドセリン受容体アンタゴニスト及びエンドセリン変換酵素阻害薬；及び/又は

（q）一つ以上のコレステロール低下薬、例えばスタチン類及びフィブレート類；及び/又は

（r）一つ以上の抗血小板及び抗血栓症薬、例えばtPA、uPA、ワルファリン(warfarin)、

10

20

30

40

50

ヒルジン(hirudin)及び他のトロンピン阻害薬、ヘパリン、トロンボプラスチン活性化因子阻害薬；及び/又は

(s) 一つ以上のインシュリン感受薬、例えばレズリン(rezulin)及び血糖降下薬、例えばグリピジド(glipizide)；及び/又は

(t) L-DOPA又はカルビドopa(carbidopa)；及び/又は

(u) 一つ以上のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬、例えばドネジピル(donezipil)；及び/又は

(v) 一つ以上のステロイド又は非ステロイド抗炎症薬。

【0107】

<医学的使用>

本発明の化合物は、動物、特にヒトを含む哺乳動物において薬理活性を有するので有用である。従ってこれらの化合物は薬剤としての適応並びに動物用薬剤としての用途がある。

【0108】

本発明の更なる態様に従って、薬剤としての使用及び動物用薬剤としての使用のための本発明の化合物を提供する。

特に、本発明の化合物はcGMP PDE5のようなcGMP PDEsの効力ある選択的阻害薬であることが、例えば以下に記載の検定で示されるとおり、わかっている。従って、本発明の化合物は、cGMP PDE5のようなcGMP PDEsが関係し、cGMP PDE5のようなcGMP PDEsの阻害が望まれるヒト及び動物における医学的状態の処置に有用である。

【0109】

“処置”という用語には、治療的処置と待期的又は予防的処置の両方が含まれる。

従って、本発明の更なる態様に従って、cGMP PDE(例えばcGMP PDE5)が関係する医学的状態を処置するための薬剤の製造における本発明の化合物の使用を提供する。さらに、cGMP PDE(例えばcGMP PDE5)の阻害が望ましい医学的状態を処置するための薬剤の製造における本発明の化合物の使用を提供する。

【0110】

従って、本発明の化合物は、哺乳動物の性的障害の治療的、待期的又は予防的処置に有用であることが期待される。特に、当該化合物は哺乳動物の性的障害、例えば、男性勃起障害(MED)、インポテンス、女性性的障害(FSD)、陰核障害、女性低活動性的欲求障害、女性性的覚醒障害、女性性痛障害、又は女性性的快感障害(FSOD)、並びに脊髄損傷による性的障害の処置に有益であるが、効力ある選択的cGMP PDE5阻害薬が適応される他の医学的状態の処置にも明らかに有用である。そのような状態は、早産、月経困難症、良性前立腺肥大症(BPH)、膀胱口閉塞、尿失禁、安定、不安定及び異型(Prinzmetal)狭心症、高血圧症、肺高血圧症、慢性閉塞性肺疾患、冠動脈疾患、うっ血性心不全、アテローム性動脈硬化症、血管開存性の低下状態、例えば経皮経管的冠動脈形成術後(post-PTCA)、末梢血管疾患、卒中、硝酸塩誘発耐性、気管支炎、アレルギー性喘息、慢性喘息、アレルギー性鼻炎、緑内障、及び腸管運動性の障害を特徴とする疾患、例えば過敏腸管症候群(IBS)などである。

【0111】

効力ある選択的cGMP PDE5阻害薬が適応され、本発明の化合物を用いた処置が有用であり得る更なる医学的状態は、子癇前症、川崎症候群、硝酸塩耐性、多発性硬化症、糖尿病性ネフロパシー、糖尿病性末梢神経障害、アルツハイマー病、急性呼吸不全、乾癬、皮膚壊死、がん、転移、脱毛、ナットクラッカー食道、肛門裂傷、痔、及び低酸素性血管収縮などである。

【0112】

特に好適な状態はMED及びFSDを含む。

本発明は、動物(例えばヒトを含む哺乳動物)におけるcGMP PDE5阻害薬が適応される医学的状態を治療又は予防する方法を提供し、前記方法は、治療上有効(therapeutically effective)量の本発明の化合物を、そのような処置が必要な哺乳動物に投与することを含む。

10

20

30

40

50

【0113】

< 製剤 >

本発明の化合物は、通常、活性成分を、場合により非毒性の有機又は無機酸若しくは塩基、付加塩の形態で、製薬学的に許容しうる剤型中に含む製剤の形態で、経口又は任意の非経口経路によって投与される。処置される障害及び患者、並びに投与経路によって、組成物は様々な用量で投与されうる。

【0114】

本発明の化合物は、cGMP - PDEs、例えばcGMP - PDE5の阻害に有用な任意の他の薬物と組み合わせることもできる。

式(IA)又は(IB)の化合物、その製薬学的に許容しうる塩、及びいずれかの化合物の製薬学的に許容しうる溶媒和物は単独投与できるが、ヒトの治療においては、一般的に、意図する投与経路及び標準の製薬実施基準に基づいて選ばれた適切な製薬学的賦形剤、希釈剤又は担体と混合して投与される。

10

【0115】

例えば、式(IA)又は(IB)の化合物、又はそれらの塩若しくは溶媒和物は、錠剤、カプセル(ソフトゲルカプセルを含む)、オビュール、エリキシル、溶液又は懸濁液の形態で、経口、頬内、舌下投与できる。これらは、即時放出、遅延放出、調節放出、持続放出、制御放出又は拍動送達のために香味剤又は着色剤を含み得る。本発明の化合物は海綿体内注射によっても投与されうる。また、本発明の化合物は速分散又は速溶解の投与形態で投与することもできる。

20

【0116】

そのような錠剤は、微結晶性セルロース、ラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウム及びグリシンのような賦形剤、デンプン(好ましくはトウモロコシ、ジャガイモ又はタピオカデンプン)、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム(croscarmellose sodium)、及びある種の複合ケイ酸塩のような崩壊剤、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、スクロース、ゼラチン及びアカシアのような顆粒化結合剤を含み得る。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ペヘン酸グリセリン及びタルクのような潤滑剤も含まれてよい。

【0117】

同様の種類の固体組成物はゼラチンカプセルの充填剤としても使用できる。これに関する好適な賦形剤は、ラクトース、デンプン、セルロース、乳糖又は高分子量ポリエチレングリコールなどである。水性懸濁液及び/又はエリキシル用に、式(IA)又は(IB)の化合物は、様々な甘味剤、香味剤、着色剤又は染料、乳化剤及び/又は懸濁剤、また水、エタノール、プロピレングリコール及びグリセリン、並びにそれらの組合せのような希釈剤と組み合わせることができる。

30

【0118】

調節放出及び拍動放出の投与形態は、即時放出の投与形態で詳述したような賦形剤のほかに、放出速度調節剤として作用する追加の賦形剤を含むことができる。これらの調節剤はデバイス上に被覆されている、及び/又はデバイス内に含まれている。放出速度調節剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、酢酸セルロース、ポリエチレンオキシド、キサンタンガム、Carbomer、アンモニオメタクリレートコポリマー、硬化ひまし油、カルナウバロウ、パラフィンロウ、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸コポリマー、及びそれらの化合物などであるが、これらだけに限定されない。調節放出及び拍動放出の投与形態には、一つ又は組合せた放出速度調節賦形剤が含まれ得る。放出速度調節賦形剤は、投与形態の内部、すなわちマトリックス内、及び/又は投与形態の上、すなわち表面又はコーティング上のどちらにも存在しうる。

40

【0119】

速分散又は速溶解の投与製剤(FDDFs)は以下の成分を含み得る。すなわち、アスパルテ

50

ーム、アセスルフェームカリウム(acesulfame potassium)、クエン酸、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン(crospovidone)、ジアスコルビン酸、アクリル酸エチル、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、メタクリル酸メチル、ミント香味剤、ポリエチレングリコール、フェームドシリカ、二酸化ケイ素、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリル fumarate ナトリウム、ソルビトール、キシリトールである。

【0120】

本発明の化合物は非経口投与することもできる。例えば海綿体内、静脈内、動脈内、腹腔内、くも膜下、心室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内又は皮下投与、又は注入技術によって投与できる。このような非経口投与には無菌水溶液の形態が最もよく使用される。該水溶液には、例えば溶液を血液と等張にするのに足る塩又はブドウ糖などの他の物質が含まれ得る。該水溶液は必要であれば適切に緩衝される(好ましくはpH3~9)。無菌条件下での適切な非経口製剤の調製は当業者に周知の標準製薬技術によって容易に達成される。

10

【0121】

ヒト患者に対する経口及び非経口投与について、式(IA)又は(IB)の化合物、又はそれらの塩若しくは溶媒和物の1日量は通常10~500mgであろう(1回又は分割投与で)。

【0122】

従って、例えば式(IA)又は(IB)の化合物、又はそれらの塩若しくは溶媒和物の錠剤又はカプセルは、一時に1個又は2個以上(必要に応じて)投与するために、活性化化合物を5mg~250mg含み得る。いずれにしても、医師が個々の患者に最も適切と思われる実際の用量を決定するが、これは特定の患者の年齢、体重及び応答によって変化する。上記の用量は平均的ケースの例である。当然ながら、これより高い又は低い用量範囲が有益な個々の場合もあり得るが、これらも本発明の範囲内に含まれる。当業者であれば、ある状態(MED及びFSDを含む)の処置において、本発明の化合物を“必要に応じて”(すなわち必要又は所望の場合)、1回量として摂りうることは理解されよう。

20

【0123】

<錠剤の製剤例>

一般に、錠剤には通常約0.01mg~500mgの本発明による化合物(又はその塩)が含まれ得るが、錠剤充填重量は50mg~1000mgの範囲になる。10mgの錠剤の製剤例を示す。

30

【0124】

【表1】

成 分	%w/w
実施例7の化合物	10.000*
ラクトース	64.125
デンプン	21.375
クロスカルメロースナトリウム	3.000
ステアリン酸マグネシウム	1.500

*この量は、通常、薬物活性に従って調整される。

40

【0125】

本発明の化合物は鼻腔内又は吸入によっても投与できるので、乾燥粉末吸入器、又は適切な推進剤を用いた加圧コンテナ、ポンプ、スプレー又はネブライザからのエアゾールスプレーの形態で都合よく送達される。適切な推進剤の例は、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、ヒドロフルオロアルカン、例えば1,1,1,2-テトラフルオロエタン(HFA 134A[商標])又は1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパン(HFA 227EA[商標])、二酸化炭素又は他の適切なガスである。加圧エアゾールの場合、投与単位は、計量した量を送達するバルブを備えることによって決めることができる。加圧コンテナ、ポンプ、スプレー、ネブライザは、活性化化合物の

50

溶液又は懸濁液を、溶媒としてエタノールと推進剤の混合物を用いるなどして含む。これに潤滑剤、例えばトリオレイン酸ソルピタンが追加されてもよい。吸入器又は吹入器に使用するカプセル及びカートリッジ（例えばゼラチン製）は、式（IA）又は（IB）の化合物と、ラクトース又はデンプンのような適切な散剤基剤の粉末ミックスを含むように製剤できる。

【0126】

エアゾール又は乾燥粉末製剤は、患者に送達するために、好ましくは、計量された各用量又は“パフ”が1~50mgの式（IA）又は（IB）の化合物を含むように手配される。エアゾールを用いた総日用量は1~50mgの範囲内で、これを1回又はより通常的には一日を通して分割して投与する。

10

【0127】

本発明の化合物はアトマイザを介した送達用に製剤することもできる。アトマイザデバイス用の製剤は、可溶化剤、乳化剤又は懸濁剤として以下のような成分を含み得る。すなわち、水、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、低分子量ポリエチレングリコール、塩化ナトリウム、フルオロカーボン類、ポリエチレングリコールエーテル類、トリオレイン酸ソルピタン、オレイン酸である。

【0128】

あるいは、式（IA）又は（IB）の化合物、又はそれらの塩若しくは溶媒和物は、坐剤又はベッサリーの形態で投与したり、又はゲル、ヒドロゲル、ローション、溶液、クリーム、軟膏、又は散布剤の形態で局所的に塗布することもできる。式（IA）及び（IB）の化合物、又はそれらの塩若しくは溶媒和物は皮膚的に投与することもできる。式（IA）又は（IB）の化合物、又はそれらの塩若しくは溶媒和物は、例えば皮膚パッチの使用によって経皮的に投与することもできる。これらは、眼、肺、直腸経路で投与することもできる。

20

【0129】

眼用には、化合物を、pH調整された等張無菌食塩液中の微粉化懸濁液として、又は、好ましくはpH調整された等張無菌食塩液中の溶液として、場合により塩化ベンジルアルコニウムなどの保存剤と組み合わせて製剤することができる。あるいは、ワセリンのような軟膏中に調合してもよい。

【0130】

皮膚への局所塗布用に、式（IA）又は（IB）の化合物、又はそれらの塩若しくは溶媒和物は、例えば以下の一つ以上の物質：すなわち鉱油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス及び水、との混合物中に懸濁又は溶解させた活性化合物を含む適切な軟膏として製剤することができる。あるいは、例えば以下の一つ以上の物質：すなわち鉱油、モノステアリン酸ソルピタン、ポリエチレングリコール、液体パラフィン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリアルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水、との混合物中に懸濁又は溶解させた適切なローション又はクリームとして製剤することもできる。

30

【0131】

式（IA）又は（IB）の化合物はシクロデキストリンと組み合わせて使用することもできる。シクロデキストリンは薬物分子と封入及び非封入複合体を形成することで知られる。薬物-シクロデキストリン複合体の形成は、薬物分子の溶解度、溶解速度、バイオアベイラビリティ、及び/又は安定性の性質を変更しうる。薬物-シクロデキストリン複合体は、一般的に大部分の投与形態及び投与経路に有用である。薬物と直接複合体を形成させる代わりに、シクロデキストリンを補助添加剤として、例えば担体、希釈剤又は可溶化剤として使用することもできる。アルファ、ベータ、ガンマ-シクロデキストリンは最も広く使用されており、適切な例がWO-A-91/11172、WO-A-94/02518及びWO-A-98/55148に記載されている。

40

【0132】

一般的に、ヒトにおいては本発明の化合物の経口投与が好適な経路である。それは、最も

50

便利であることと、例えばMEDにおける海綿体内(i.c.)投与に付随するよく知られた不都合が回避できるためである。MEDにおける好適な投与方式は、通常の男性で必要なときに25~250mgの化合物である。患者に嚥下障害や、経口投与後の薬物吸収障害があるような場合、薬物は非経口、舌下、又は頬内投与してもよい。

【0133】

獣医学的使用に関しては、式(IA)又は(IB)の化合物、又はその獣医学的に許容しうる塩若しくはその獣医学的に許容しうる溶媒和物やプロドラッグを、通常の獣医学的実践に従って適切な許容しうる製剤として投与する。また、獣医は特定の動物に最も適切と思われる投与方式及び投与経路を決定する。

【0134】

従って、本発明の更なる態様に従って、本発明の化合物を製薬学的又は獣医学的に許容しうる佐剤、希釈剤又は担体と混合してなる製剤を提供する。

本発明の化合物は、サイクリックグアノシン3',5'-モノホスフェートホスホジエステラーゼ(cGMP PDEs)を阻害し、特にcGMP PDE5の効力ある選択的阻害薬であるという事実に加えて、本発明の化合物は、先行技術で公知の化合物よりも有効で、毒性が低く、活性が広範囲にわたり、効力が高く、副作用が少なく、容易に吸収されるという利点や、他の有用な薬理的性質があるという利点がある。

【0135】

本発明の化合物の生物学的活性は以下の検定方法によって測定された。

<生物学的検定>

ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害活性:

サイクリックグアノシン3',5'-モノホスフェート(cGMP)及びサイクリックアデノシン3',5'-モノホスフェート(cAMP)ホスホジエステラーゼに対するインビトロのPDE阻害活性は、それらのIC₅₀値(酵素活性を50%阻害するのに要する化合物の濃度)を測定することによって判定した。

【0136】

必要なPDE酵素は、ヒト海綿体、ヒト及びウサギ血小板、ヒト心室、ヒト骨格筋、及びウシ網膜を含む多様な供給源から、本質的にW. J. Thompson及びM. M. Applemanの方法(Biochem., 1971, 10, 311)に従って単離した。特に、cGMP-特異的PDE(PDE5)及びcGMP-阻害cAMP PDE(PDE3)はヒト海綿体組織、ヒト血小板又はウサギ血小板から；cGMP-刺激PDE(PDE2)はヒト海綿体から；カルシウム/カルモジュリン(Ca/CAM)-依存性PDE(PDE1)はヒト心室から；cAMP-特異的PDE(PDE4)はヒト骨格筋から；及び光受容体PDE(PDE6)はウシ網膜から得た。ホスホジエステラーゼ7~11は、SF9細胞にトランスフェクトされた全長ヒト組換えクローンから得た。

【0137】

アッセイは、W. J. Thompsonらの“バッチ”法(Biochem., 1979, 18, 5228)の変形か、又はAmersham plcが製品コードTRKQ7090/7100で説明しているプロトコルの変形を用いたAMP/GMP直接検出のためのシンチレーション近似アッセイ(scintillation proximity assay)を用いて実施した。要するに、PDE阻害薬の効果は、固定量の酵素を、様々な阻害薬濃度及び低基質(非標識:[³H]-標識を3:1の比率にした濃度~1/3K_mのcGMP又はcAMP)の存在下でIC₅₀=K_iとなるように検定して調べた。最終のアッセイ体積はアッセイ緩衝液[20mMのトリス-HCl pH7.4, 5mMのMgCl₂, 1mg/mlのウシ血清アルブミン]で100µlにした。反応は、酵素で開始し、30分間で30~60分インキュベートして<30%の基質代謝回転を得、50µlのケイ酸イットリウムSPAビーズ(PDE9及び11のそれぞれの非標識サイクリックヌクレオチド3mMを含む)で停止した。プレートを再密封して20分間振盪し、その後ビーズを暗所で30分間沈降させて、TopCountプレートリーダー(Packard, Meriden, CT)でカウントした。放射能単位を非阻害対照(100%)の%活性に変換し、阻害薬濃度に対してプロットして阻害薬のIC₅₀値を‘Fit Curve’Microsoft Excelエクステンションを用いて得た。これらの検定結果から本発明の化合物はcGMP-特異的PDE5の効力ある選択的阻害薬であることが分かる。

10

20

30

40

50

【 0 1 3 8 】

機能活性：

これは、S. A. Ballardら (Brit. J. Pharmacol., 1996, 118 (補遺) 抄録153P) の記述にあるように、予め収縮させたウサギ海綿体組織片の、ニトロプルシドナトリウムが誘発する弛緩を増大させる本発明の化合物の能力を測定することによってインビトロで評価した。

【 0 1 3 9 】

インビボ活性：

Trigo - Rochaら (Neurorol. and Urodyn., 1994, 13, 71) の記述にある方法に基づいて、麻酔したイヌに化合物を静脈注射後、ニトロプルシドナトリウムの海綿体内注射により誘発された陰茎海綿体における圧力の上昇を増大させる能力を測定することによりスクリーニングした。

10

【 0 1 4 0 】

安全性：

本発明の化合物をマウス及びイヌなどの動物に様々な静脈内及び経口投与量で試験し、何らの不都合な影響を認めなかった。

【 0 1 4 1 】

【製造及び実施例】

本発明を以下の製造及び実施例によって説明する。¹H核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは、Varian Unity 300又はVarian Inova 400スペクトロメータを用いて記録し、いずれの場合も提案した構造と一致した。特徴的化学シフト () はテトラメチルシランからのppmのずれで表す。質量スペクトル (m/z) は低分解能質量分析計を用いて記録した。室温は20~25 を含む。

20

【 0 1 4 2 】

< 中間体の合成 >

製造1：5 - アミノ - 2 - メチル - 1 - n - プロピルイミダゾール - 4 - カルボキサミド：

アセトニトリル (85mL) 中の2 - アミノ - 2 - シアノアセトアミド (W094 / 00453に記載のように製造 ; 3.6g, 36.4mmol) とエチルアセトイミデートヒドロクロリド (4.50g, 36.4mmol) の混合物を50 で1時間攪拌し、次いで0 に冷却してさらに1時間攪拌した。反応混合物をろ過し、n - プロピルアミン (3.02mL, 36.4mmol) を加えた。溶液を室温で1時間攪拌し、さらに16時間放置した。得られた沈殿物をろ過し、アセトニトリル、次いでジクロロメタンで洗浄して真空下で乾燥させ、標記化合物を固体として得た (3.0g, 45%) 。

30

【 0 1 4 3 】

【数1】

δ (DMSO-d₆, 300 MHz) : 0.85 (3H, t), 1.58 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.68 (2H, t), 5.66 (2H, s), 6.50 (2H, br s).

40

【 0 1 4 4 】

製造2：5 - アミノ - 2 - ベンジル - 1 - n - プロピルイミダゾール - 4 - カルボキサミド：

アセトニトリル (6mL) 中の2 - アミノ - 2 - シアノアセトアミド (W094 / 00453に記載のように製造 ; 250mg, 2.5mmol) 溶液を、エチル2 - フェニルエタンイミドエートヒドロクロリド (J. Med. Chem. 38 (18), 3676 (1995) に記載のように製造 ; 500mg, 2.5mmol) に加え、この懸濁液を室温で1時間攪拌し、次いで氷浴中で冷却した。得られた沈殿物をろ過除去し、n - プロピルアミン (160 μ L, 2.5mmol) をろ液に加え、溶液を室温で72時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーによってジクロロメタン : メタノール (95 : 5) を溶出液として用いて精製し、標記化

50

合物を褐色固体として得た (136mg、21%)。

【0145】

【数2】

δ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : 0.68 (3H, t), 1.24 (2H, m), 3.55 (2H, t), 3.92 (2H, s), 5.70 (2H, s), 7.14-7.28 (5H, m).

【0146】

製造3:

2-ベンジル-5-(2-エトキシベンズアミド)-1-n-プロピルイミダゾール-4-カルボキサミド:

(i) 塩化オキサリル (0.28mL、3.21mmol) を、氷冷したジクロロメタン (5mL) 中2-エトキシ安息香酸溶液に加え、次いでN,N-ジメチルホルムアミド (1滴) を加えて反応を室温で2時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、ジクロロメタンと共沸させて残渣をテトラヒドロフラン (5mL) 中に溶解した。

(ii) 水素化ナトリウム (48mg、 γ 油中60%分散物、1.2mmol) を5-アミノ-2-ベンジル-1-n-プロピルイミダゾール-4-カルボキサミド (製造2; 200mg、0.77mmol) のテトラヒドロフラン (5mL) 中溶液に加え、混合物を室温で3時間攪拌した。次に、製造された酸塩化物溶液 (上記(i)より) を加え、反応を室温で2日間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をジクロロメタンと水の間で分配して層を分離させた。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーによってジクロロメタン:メタノール (100:0~95:5) の傾斜溶離を用いて2回精製し、標記化合物を得た (114mg、36%)。

【0147】

【数3】

δ (CDCl₃, 300 MHz) : 0.74 (3H, t), 1.42-1.60 (5H, m), 3.88 (2H, t), 4.12 (2H, s), 4.36 (2H, q), 5.30 (1H, br s), 6.86 (1H, br s), 7.03 (2H, m), 7.20-7.37 (5H, m), 7.50 (1H, m), 8.20 (1H, m), 10.42 (1H, s).

LRMS : m/z 407 (M+1)⁺.

【0148】

製造4:

2-n-プトキシピリジン-3-カルボン酸:

ナトリウム (3.0g、130mmol) をn-ブタノール (100mL) に加え、溶液が得られるまで混合物を80℃に温め、次いで2-クロロニコチン酸 (10.0g、63.4mmol) を加えて反応を還流下で4時間加熱した。冷却した混合物 (冷却すると固化) を粉碎して酢酸エチルと塩酸水溶液 (pH4を達成するのに足る) の間に分配し、層を分離させた。有機相を塩水で洗浄し、減圧下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル中に再溶解し、乾燥させ (MgSO₄)、再蒸発させて標記化合物を固体として得た (11.9g、96%)。

【0149】

【数4】

LRMS : m/z 196 (M+1)⁺.

【0150】

製造5:

2-n-プトキシ-5-ヨードピリジン-3-カルボン酸:

N-ヨードスクシンイミド (6.0g、26.7mmol) を、2-n-プトキシピリジン-3-カルボン酸 (製造4; 3.46g、17.7mmol) のトリフルオロ酢酸 (28mL) 及び無水トリフルオロ酢

10

20

30

40

50

酸 (7mL) 中溶液に加え、反応を還流下で遮光して3時間加熱した。冷却した反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解した。この溶液を、水 (2x)、チオ硫酸ナトリウム水溶液、クエン酸ナトリウム水溶液、2N塩酸、及び塩水の順で洗浄し、次いで乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で蒸発させた。固体をペタンで粉碎し、ろ過して追加のペタンで洗浄して乾燥させ、標記化合物を白色固体として得た (3.86g、68%)。

【0151】

【数5】

分析実測値: C, 37.10; H, 3.70; N, 4.21. C₁₀H₁₂INO₃ 所要値 C, 37.40; H, 3.76; N, 4.36%.

δ (CDCl₃, 400 MHz): 1.00 (3H, t), 1.50 (2H, m), 1.85 (2H, m), 4.59 (2H, t), 8.55 (1H, s), 8.70 (1H, s).

10

【0152】

製造6:

ピリジン - 2 - アミノ - 5 - スルホン酸:

2 - アミノピリジン (80g、0.85mol) を30分かけて少しずつ発煙硫酸 (320g) に加え、得られた溶液を140 で4時間加熱した。冷却後、反応を氷 (200g) に注ぎ、混合物を氷/塩浴中でさらに2時間攪拌した。得られた懸濁液をろ過し、固体を氷水 (200mL) と冷IMS (200mL) で洗浄し、吸引下で乾燥させて標記化合物を固体として得た (111.3g、75%)。

20

【0153】

【数6】

LRMS: m/z 175 (M+1)⁺.

【0154】

製造7:

ピリジン - 2 - アミノ - 3 - ブロモ - 5 - スルホン酸:

臭素 (99g、0.62mol) を、水 (600mL) 中のピリジン - 2 - アミノ - 5 - スルホン酸 (製造6; 108g、0.62mol) 熱溶液に、安定した還流を維持するため一滴ずつ添加した。添加完了後、反応を冷却して得られた混合物をろ過した。この固体を水で洗浄し、吸引下で乾燥させて標記化合物を得た (53.4g、34%)。

30

【0155】

【数7】

δ (DMSO-d₆, 300 MHz): 8.08 (1H, s), 8.14 (1H, s).

LRMS: m/z 253 (M)⁺.

【0156】

製造8:

ピリジン - 3 - ブロモ - 2 - クロロ - 5 - スルホニルクロリド:

亜硝酸ナトリウム (7.6g、110.0mmol) の水 (30mL) 中溶液を、氷冷したピリジン - 2 - アミノ - 3 - ブロモ - 5 - スルホン酸 (製造7; 25.3g、100.0mmol) の塩酸水溶液 (115mL、20%) 中溶液に、温度を6 未満に維持するため一滴ずつ添加した。反応を0 で30分間、さらに室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、残渣を真空下70 で72時間乾燥させた。この固体と五塩化リン (30.0g、144.0mmol) とオキシ塩化リン (1mL、10.8mmol) との混合物を125 で3時間加熱し、その後冷却した。反応混合物を氷 (100g) 上に注ぎ、得られた固体をろ過して水洗した。生成物をジクロロメタン中に溶解し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で蒸発させて標記化合物を黄色固体として得た (26.58g、91

40

50

%)。

【 0 1 5 7 】

【 数 8 】

δ (CDCl₃, 300 MHz) : 8.46 (1H, s), 8.92 (1H, s).

【 0 1 5 8 】

製造9:

3 - プロモ - 2 - クロロ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン :

1 - エチルピペラジン (11 . 3mL、 89 . 0mmol) とトリエチルアミン (12 . 5mL、 89 . 0mmol) のジクロロメタン (150mL) 中溶液を、氷冷したピリジン - 3 - プロモ - 2 - クロロ - 5 - スルホニルクロリド (製造8 ; 23 . 0g、 79 . 0mmol) のジクロロメタン (150mL) 中溶液に滴下添加し、反応を0 で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残った茶色の油状物をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーによってジクロロメタン : メタノール (99 : 1 ~ 97 : 3) の傾斜溶離を用いて精製し、標記化合物を橙色固体として得た (14 . 5g、 50 %) 。

【 0 1 5 9 】

【 数 9 】

δ (CDCl₃, 300 MHz) : 1.05 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.12 (4H, m), 8.24 (1H, s), 8.67 (1H, s).

【 0 1 6 0 】

製造10:

3 - プロモ - 2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン :

3 - プロモ - 2 - クロロ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン (製造9 ; 6 . 60g、 17 . 9mmol) とナトリウムエトキシド (6 . 09g、 89 . 55mmol) のエタノール (100mL) 中混合物を還流下で18時間加熱し、次いで冷却した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水 (100mL) と酢酸エチル (100mL) の間で分配し、層を分離させた。水性相を酢酸エチルで抽出し (2 × 100mL) 、合わせた有機溶液を乾燥させ (MgSO₄) 、減圧下で蒸発させて標記化合物を茶色固体として得た (6 . 41g、 95 %) 。

【 0 1 6 1 】

【 数 1 0 】

分析実測値 : C, 41.27; H, 5.33; N, 11.11. C₁₃H₂₀BrN₃O₃S 所要値 C, 41.35; H, 5.28; N, 10.99%.

δ (CDCl₃, 300 MHz) : 1.06 (3H, t), 1.48 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.09 (4H, m), 4.54 (2H, q), 8.10 (1H, s), 8.46 (1H, s).

LRMS : m/z 378, 380 (M+1)⁺.

【 0 1 6 2 】

製造11:

ピリジン2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 3 - カルボン酸エチルエステル :

3 - プロモ - 2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン (製造10 ; 6 . 40g、 16 . 92mmol) 、トリエチルアミン (12mL、 86 . 1mmol) 、及びパラジウム (0) テトラキス (トリフェニルホスフィン) (1 . 95g、 1 . 69mmol) のエタノール (60 mL) 中混合物を、一酸化炭素雰囲気下、100 及び1379kPa (200psi) で18時間加熱し、次いで冷却した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、残渣をシリカゲル上カラムクロマトグラ

フィーによってジクロロメタン：メタノール（100：0～97：3）の傾斜溶離を用いて精製し、標記化合物を橙色油状物として得た（6.2g、98%）。

【0163】

【数11】

δ (CDCl₃, 300 MHz) : 1.02 (3H, t), 1.39 (3H, t), 1.45 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 3.08 (4H, m), 4.38 (2H, q), 4.55 (2H, q), 8.37 (1H, s), 8.62 (1H, s).

LRMS : m/z 372 (M+1)⁺.

10

【0164】

製造12:

ピリジン2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-3-カルボン酸:

ピリジン2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-3-カルボン酸エチルエステル（製造11；4.96g、13.35mmol）と水酸化ナトリウム水溶液（25mL、2N、50.0mmol）のエタノール（25mL）中混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で元の体積の半分に濃縮し、エーテルで洗浄してから4N塩酸を用いてpH5に酸性化した。水溶液をジクロロメタンで抽出し（3×30mL）、その有機抽出物を合わせて乾燥させ（M 20 gSO₄）、次いで減圧下で蒸発させて標記化合物を褐色固体として得た（4.02g、88%）。

【0165】

【数12】

δ (DMSO-d₆, 300 MHz) : 1.18 (3H, t), 1.37 (3H, t), 3.08 (2H, q), 3.17-3.35 (8H, m), 4.52 (2H, q), 8.30 (1H, s), 8.70 (1H, s).

【0166】

製造13:

2-ベンジル-5-(2-n-ブトキシ-5-ヨードピリジン-3-イルカルボキサミド)-1-n-プロピル-イミダゾール-4-カルボキサミド:

標記化合物を、製造3に記載の手順に従って、5-アミノ-2-ベンジル-1-n-プロピルイミダゾール-4-カルボキサミド（製造2）及び2-n-ブトキシ-5-ヨードピリジン-3-カルボン酸（製造5）から40%の収率で得た。

【0167】

【数13】

δ (CDCl₃, 300 MHz) : 0.71 (3H, t), 0.96 (3H, t), 1.46 (4H, m), 1.90 (2H, m), 3.83 (2H, t), 4.12 (2H, s), 4.58 (2H, t), 5.25 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.23 (3H, m), 7.34 (2H, m), 8.48 (1H, s), 8.74 (1H, s), 10.26 (1H, s).

LRMS : m/z 562 (M+1)⁺.

40

【0168】

製造14:

5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イルカルボキサミド]-2-メチル-1-n-プロピルイミダゾール-4-カルボキサミド:

(i) ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ピロリジノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（304mg、0.58mmol）を、ピリジン2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-3-カルボン酸（製造12；200mg、0.58mmol）のN,N-ジ 50

メチルホルムアミド (3mL) 中溶液に加え、混合物を室温で1時間攪拌した。

【0169】

(ii) 5-アミノ-2-メチル-1-n-プロピルイミダゾール-4-カルボキサミド (製造1; 117mg, 0.64mmol) を熱N,N-ジメチルホルムアミド (8mL) に溶解し、溶液を冷却して水素化ナトリウム (22mg、鉱油中60%分散物、0.55mmol) を加え、混合物を1時間攪拌した。次に、先に製造した活性化酸の溶液 (上記(i)より) を加え、次いで水素化ナトリウム (22mg、鉱油中60%分散物、0.55mmol) を加えて反応を室温で3日間攪拌し、さらに4日間60℃に温めた。冷却した混合物を2%の炭酸水素ナトリウム水溶液 (30mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した (2×25mL)。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で蒸発させた。残渣のガムをシリカゲル上カラムクロマトグラフィーによってジクロロメタン:メタノール (92:8) で溶出して精製し、標記化合物を得た (39mg, 13%)。

10

【0170】

【数14】

δ (CDCl₃, 400 MHz): 0.88 (3H, t), 1.02 (3H, t), 1.58 (3H, t), 1.74 (2H, m), 2.40 (5H, m), 2.55 (4H, m), 3.10 (4H, m), 3.95 (2H, t), 4.78 (2H, q), 5.20 (1H, s), 6.77 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.80 (1H, s), 10.42 (1H, s).

LRMS: m/z 508 (M+1)⁺.

20

【0171】

製造15:

9-(4-ニトロフェニル)-2-(2-n-プロポキシフェニル)プリン-6-オン及び

製造16:

7-(4-ニトロフェニル)-2-(2-n-プロポキシフェニル)プリン-6-オン:

2-(2-n-プロポキシフェニル)-9H-プリン-6-オン (EP352960に記載のように製造; 570mg, 2.11mmol)、炭酸セシウム (1.37g, 4.22mmol) 及び1-ニトロ-4-フルオロベンゼン (270µL, 1.76mmol) のジメチルスルホキシド (15mL) 中混合物を還流下で3時間加熱した。冷却した反応を水と酢酸エチルの間で分配し、得られた沈殿物をろ過除去した。ろ液層を分離し、有機相を乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で蒸発させた。得られた残渣とろ過した固体を合わせてカラムクロマトグラフィーによってジクロロメタン:メタノール (100:0~90:10) の傾斜で溶出して精製し、製造15の標記化合物を低極性の化合物として得た (244mg, 35%)。

30

【0172】

【数15】

δ (CDCl₃, 300MHz): 1.20 (3H, t), 2.04 (2H, m), 4.22 (2H, t), 7.10 (1H, d), 7.20 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.84 (2H, d), 8.20 (1H, s), 8.42 (2H, d), 8.74 (1H, d), 11.70 (1H, s).

LRMS: m/z 392 (M+1)⁺.

40

【0173】

次いで、製造16の標記化合物を高極性の化合物として得た (321mg, 46%)。

【0174】

【数16】

δ (CDCl₃, 300 MHz) : 1.18 (3H, t), 2.06 (2H, m), 4.25 (2H, t), 7.15 (2H, m), 7.55 (1H, m), 8.04 (2H, d), 8.15 (1H, s), 8.42 (1H, d), 8.50 (2H, d), 11.62 (1H, s).

【 0 1 7 5 】

製造 17 :

8 - ベンジル - 2 - (2 - エトキシフェニル) - 9 - n - プロピルプリン - 6 - オン :

カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(81mg、0.40mmol)を、2 - ベンジル - 5 - (2 - エトキシベンズアミド) - 1 - n - プロピルイミダゾール - 4 - カルボキサミド (製造 3 ; 110mg、0.27mmol) のエタノール (10mL) 中溶液に加え、反応を密封容器中で 100 に 18 時間加熱した。冷却した混合物を減圧下で蒸発させ、残渣をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーによってジクロロメタン : メタノール (100 : 0 ~ 90 : 10) の傾斜溶離を用いて精製し、標記化合物を得た (98mg、94%) 。

10

【 0 1 7 6 】

【 数 1 7 】

δ (CDCl₃, 300MHz) : 0.85 (3H, t), 1.64 (5H, m), 3.99 (2H, t), 4.32 (4H, m), 7.02-7.16 (2H, m), 7.28 (5H, m), 7.46 (1H, m), 8.44 (1H, d), 11.30 (1H, s).

LRMS : m/z 389 (M+1)⁺.

20

【 0 1 7 7 】

製造 18 :

8 - ベンジル - 2 - (2 - n - ブトキシ - 5 - ヨードピリジン - 3 - イル) - 9 - n - プロピルプリン - 6 - オン :

標記化合物を、製造 17 に記載の手順に従って、2 - ベンジル - 5 - (2 - n - ブトキシ - 5 - ヨードピリジン - 3 - イルカルボキサミド) - 1 - n - プロピル - イミダゾール - 4 - カルボキサミド (製造 13) から 87% の収率で得た。

【 0 1 7 8 】

【 数 1 8 】

δ (CDCl₃, 300MHz) : 0.86 (3H, t), 1.00 (3H, t), 1.54 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.94 (2H, m), 4.00 (2H, t), 4.28 (2H, s), 4.59 (2H, t), 7.28 (5H, m), 8.46 (1H, s), 8.95 (1H, s), 11.08 (1H, s).

LRMS : m/z 544 (M+1)⁺.

30

【 0 1 7 9 】

製造 19 :

2 - (2 - n - プロポキシフェニル) - 8 - (ピリジン - 3 - イル) - 9H - プリン - 6 - オン :

5 , 6 - ジアミノ - 2 - (2 - プロポキシフェニル) - 4 (3H) - プリミジノン (J . Med . Chem . 18 , 1117 (1975) に記載のように製造 ; 520mg、2.0mmol)、3 - ピリジナルカルボキシアルデヒド (214mg、2.0mmol) 及びメタ亜硫酸水素ナトリウム (494mg、2.6mmol) の N , N - ジメチルアセトアミド (10mL) 中混合物を還流下で 20 時間加熱した。冷却した混合物を水 (50mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 × 40mL)。合わせた有機抽出物をろ過し、ろ液を塩水 (3 × 30mL) で洗浄して乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーによってヘキサソ : ジクロロメタン : メタノール (50 : 50 : 0 ~ 0 : 95 : 5) の傾斜溶離を用いて精製し、標記化合物を固体として得た (172mg)。サンプルをエタノール : 酢酸エチルから再結晶させた。

40

【 0 1 8 0 】

50

【数19】

δ (DMSO- d_6 , 300MHz) : 1.00 (3H, t), 1.80 (2H, m), 4.10 (2H, t), 7.20 (2H, m), 7.55 (2H, m), 7.80 (1H, m), 8.50 (1H, m), 8.70 (1H, s), 9.35 (1H, s), 11.98 (1H, s), 13.98 (1H, s).

m.p. 282-284°C.

【0181】

製造20:

2 - (5 - クロロスルホニル - 2 - n - プロポキシフェニル) - 9H - プリン - 6 - オン :

2 - (2 - n - プロポキシフェニル) - 9H - プリン - 6 - オン (EP352960に記載のように製造 ; 1.08g, 4.0mmol) を、氷冷した塩化チオニル (2mL, 27.4mmol) とクロロスルホン酸 (6mL, 90.2mmol) の溶液に加え、反応混合物を徐々に室温に温まらせて、さらに18時間攪拌した。氷 (15g) を注意深く加え、次に混合物を水で希釈し、得られた沈殿物をろ過して水、次いでエーテルで洗浄し、乾燥させて標記化合物を白色固体として得た (1.27g, 86%) 。

【0182】

【数20】

δ (DMSO- d_6 , 300MHz) : 0.98 (3H, t), 1.76 (2H, m), 4.08 (2H, t), 7.15 (1H, d), 7.72 (1H, d), 8.06 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.60-10.08 (1H, br s), 12.14-12.40 (1H, br s).

LRMS : m/z 369 (M+1)⁺.

【0183】

< 式IA及びIBの化合物の合成 >

実施例1:

2 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - n - プロポキシフェニル] - 9H - プリン - 6 - オン :

N - エチルピペラジン (856 μ L, 6.74mmol) を、2 - (5 - クロロスルホニル - 2 - n - プロポキシフェニル) - 9H - プリン - 6 - オン (製造20 ; 1.24g, 3.37mmol) のエタノール (10mL) 中溶液に加え、反応を室温で18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をジクロロメタンと水の間で分配して層を分離させた。水性相をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機溶液を乾燥させ ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させた。粗生成物をエーテルで粉砕し、懸濁液をろ過し、固体を真空下で乾燥させて標記化合物を得た (1.35g, 45%) 。

【0184】

【数21】

分析実測値: C, 52.98; H, 6.44; N, 18.48. $C_{20}H_{26}N_6O_4S \cdot 0.4H_2O$ 所要値

C, 52.94; H, 5.95; N, 18.52%

δ (DMSO- d_6 , 300MHz) : 0.95 (6H, m), 1.78 (2H, m), 2.30 (2H, q), 2.40 (4H, m), 2.89 (4H, m), 4.17 (2H, t), 7.40 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.98 (1H, s), 8.14 (1H, s), 12.00 (1H, br s), 13.20 (1H, br s).

LRMS : m/z 447 (M+1)⁺.

【0185】

実施例2:

10

20

30

40

50

8 - ベンジル - 2 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) フェニル] - 9 - n - プロピルプリン - 6 - オン :

(i) 8 - ベンジル - 2 - [5 - クロロスルホニル - 2 - エトキシフェニル] - 9 - n - プロピルプリン - 6 - オン :

クロロスルホン酸 (55 μ L、0.82mmol) を、冷却した 8 - ベンジル - 2 - (2 - エトキシフェニル) - 9 - n - プロピルプリン - 6 - オン (製造 17 ; 160mg、0.41mmol) のジクロロメタン (5mL) 中溶液に滴下添加し、室温で 18 時間攪拌した。混合物を氷上に注ぎ、相を分離させ、水性層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機溶液を減圧下で蒸発させ、副題の化合物を得た (74mg) 。

【 0 1 8 6 】

(ii) 8 - ベンジル - 2 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) フェニル] - 9 - n - プロピルプリン - 6 - オン :

N - エチルピペラジン (73 μ L、0.58mmol) を、8 - ベンジル - 2 - [5 - クロロスルホニル - 2 - エトキシフェニル] - 9 - n - プロピルプリン - 6 - オン (上記 (i) より ; 70mg、0.14mmol) のエタノール (5mL) 中溶液に加え、反応を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をジクロロメタンと炭酸水素ナトリウム溶液との間で分配し、相を分離させた。有機層を乾燥させ ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーによってジクロロメタン : メタノール (100 : 0 ~ 95 : 5) の傾斜溶離を用いて精製し、標記化合物を得た (40mg、17%) 。

【 0 1 8 7 】

【 数 2 2 】

δ ($CDCl_3$, 400MHz) : 0.84 (3H, t), 1.00 (3H, t), 1.61 (5H, m), 2.38 (2H, q), 2.50 (4H, m), 3.06 (4H, m), 4.00 (2H, t), 4.28 (2H, s), 4.40 (2H, q), 7.17 (1H, s), 7.26 (5H, m), 7.83 (1H, d), 8.80 (1H, s), 11.01 (1H, br s).

LRMS : m/z 565 (M+1)⁺.

【 0 1 8 8 】

実施例 3 :

2 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - n - プロポキシフェニル] - 9 - (4 - ニトロフェニル) プリン - 6 - オン :

(i) 2 - [5 - クロロスルホニル - 2 - n - プロポキシフェニル] - 9 - (4 - ニトロフェニル) プリン - 6 - オン :

9 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - n - プロポキシフェニル) プリン - 6 - オン (製造 15 ; 320mg、0.81mmol) をクロロスルホン酸 (10mL) に溶解し、溶液を室温で 18 時間攪拌した。混合物を注意深く氷 / 水上に注ぎ、得られた沈殿物をろ過し、乾燥させて副題の化合物を得た (300mg) 。

【 0 1 8 9 】

(ii) 2 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - n - プロポキシフェニル] - 9 - (4 - ニトロフェニル) プリン - 6 - オン :

2 - [5 - クロロスルホニル - 2 - n - プロポキシフェニル] - 9 - (4 - ニトロフェニル) プリン - 6 - オン (上記 (i) より ; 300mg、0.61mmol)、N - エチルジイソプロピル - アミン (320 μ L、1.85mmol)、及び N - エチルピペラジン (390 μ L、3.1mmol) のジクロロメタン (10mL) 中混合物を室温で 18 時間攪拌した。溶液を水洗し、乾燥させ ($MgSO_4$)、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーによってジクロロメタン : メタノール (100 : 0 ~ 90 : 10) の傾斜溶離を用いて精製し、標記化合物を得た (260mg、57%) 。

【 0 1 9 0 】

【 数 2 3 】

10

20

30

40

50

δ (CDCl₃, 300MHz) : 1.02 (3H, t), 1.20 (3H, t), 2.09 (2H, m), 2.41 (2H, q),
2.55 (4H, m), 3.09 (4H, m), 4.32 (2H, t), 7.21 (1H, d), 7.92 (1H, d), 8.00
(2H, d), 8.18 (1H, s), 8.46 (2H, d), 8.75 (1H, s), 11.20 (1H, s).

LRMS : m/z 568 (M+1)⁺.

【 0 1 9 1 】

実施例 4 :

9 - (4 - アミノフェニル) - 2 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - n - プロポキシフェニル] プリン - 6 - オン : 10

2 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - n - プロポキシフェニル] - 9 - (4 - ニトロフェニル) プリン - 6 - オン (実施例 3 ; 100mg、0.176mmol) とラネー (登録商標) ニッケル (50mg) の n - プロパノール (5mL) 中混合物を、345kPa (50psi)、室温で11時間水素化した。冷却した混合物を Celite (登録商標) を通してろ過し、ろ液を減圧下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーによってジクロロメタン : メタノール (100 : 0 ~ 95 : 5) の傾斜溶離を用いて精製し、標記化合物を得た (20mg、21%)。

【 0 1 9 2 】

【 数 2 4 】

20

δ (CDCl₃, 300MHz) : 1.01 (3H, t), 1.18 (3H, t), 2.04 (2H, m), 2.38 (2H, q),
2.48 (4H, m), 3.03 (4H, m), 3.90 (2H, s), 4.27 (2H, t), 6.80 (2H, d), 7.18
(1H, d), 7.42 (2H, d), 7.85 (1H, d), 7.99 (1H, s), 8.78 (1H, s), 11.08 (1H, s).

LRMS : m/z 538 (M+1)⁺.

【 0 1 9 3 】

実施例 5 :

2 - [5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - n - プロポキシフェニル] - 8 - (ピリジン - 3 - イル) - 9H - プリン - 6 - オン : 30

(i) 2 - [5 - クロロスルホニル - 2 - n - プロポキシフェニル] - 8 - (ピリジン - 3 - イル) - 9H - プリン - 6 - オン :

2 - (2 - n - プロポキシフェニル) - 8 - (ピリジン - 3 - イル) - 9H - プリン - 6 - オン (製造 19 ; 300mg、0.59mmol) を塩化チオニル (189 μ L、2.6mmol) とクロロスルホン酸 (575 μ L、8.6mmol) 中に溶解し、反応を室温で18時間攪拌した。水を注意深く加え、混合物を減圧下で蒸発させて粗塩化スルホニルを得た。

【 0 1 9 4 】

(ii) 2 - [5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - n - プロポキシフェニル] - 8 - (ピリジン - 3 - イル) - 9H - プリン - 6 - オン : 40

残渣をエタノール (2mL) 中に懸濁させ、N - メチルピペラジン (653 μ L、5.9mmol) を加え、溶液を室温で18時間攪拌した。混合物を減圧下で蒸発させ、残渣をシリカゲルに吸着させてシリカゲル上カラムクロマトグラフィーによって酢酸エチル : エタノール : 0.880アンモニア (70 : 30 : 0.3) で溶出して精製した。生成物をポリスチレン樹脂 (MCIゲル、Mitsubishi Kasei Corporation社製 ; CHP 20P ; 75 - 100Tm) 上で逆相カラムクロマトグラフィーによって水 : アセトニトリル (100 : 0 ~ 60 : 40) の傾斜溶離を用いて再精製し、標記化合物を白色固体として得た (60mg、20%)。

【 0 1 9 5 】

【 数 2 5 】

δ (CDCl₃, 400MHz) : 1.00 (3H, t), 1.80 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.39 (4H, m),
2.92 (4H, m), 4.20 (2H, t), 7.40 (1H, d), 7.46 (1H, m), 7.80 (1H, d), 8.18
(1H, s), 8.42 (1H, d), 8.55 (1H, m), 9.30 (1H, s), 11.45-11.60 (1H, br s).
LRMS : m/z 510 (M+1)⁺.

【 0 1 9 6 】

実施例6 :

2 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 8 - メチル - 9 - n - プロピルプリン - 6 - オン :

5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イルカルボキサミド] - 2 - メチル - 1 - n - プロピルイミダゾール - 4 - カルボキサミド (製造 14 ; 39mg, 0.077mmol) とカリウムビス (トリメチルシリル) アミド (30.7mg, 0.15mmol) のエタノール (6mL) 中混合物を密封容器中で130 に15時間加熱した。冷却した混合物を減圧下で体積1mLに濃縮し、次いで炭酸水素ナトリウム水溶液 (15mL) で希釈した。これを酢酸エチルで抽出し (3 × 15mL) 、合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄) 、減圧下で蒸発させた。残渣のガムをシリカゲル上カラムクロマトグラフィーによってジクロロメタン : メタノール (95 : 5) を溶出液として用いて精製し、標記化合物を得た (25mg, 65%) 。

【 0 1 9 7 】

【 数 2 6 】

δ (CDCl₃, 300MHz) : 0.94-1.05 (6H, m), 1.59 (3H, t), 1.85 (2H, m), 2.41
(2H, q), 2.58 (7H, m), 3.15 (4H, m), 4.17 (2H, t), 4.79 (2H, q), 8.64 (1H, s),
9.04 (1H, s), 11.00 (1H, s).

LRMS : m/z 490 (M+1)⁺.

【 0 1 9 8 】

実施例7 :

8 - ベンジル - 2 - [2 - n - ブトキシ - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 9 - n - プロピルプリン - 6 - オン :

(i) 8 - ベンジル - 2 - [2 - n - ブトキシ - 5 - スルファニルピリジン - 3 - イル] - 9 - n - プロピルプリン - 6 - オン :

乾燥したてのチオ尿素 (78mg, 1.03mmol) と8 - ベンジル - 2 - (2 - n - ブトキシ - 5 - ヨードピリジン - 3 - イル) - 9 - n - プロピルプリン - 6 - オン (製造18 ; 370mg, 0.68mmol) の乾燥N, N - ジメチルホルムアミド (2.75mL) 中混合物を60 に温めてから、ビス (トリエチルホスフィン) ニッケル (II) クロリド (25mg, 0.068mmol) とシアノホウ化水素ナトリウム (6.3mg, 0.1mmol) を加え、反応を30分間攪拌した。追加のニッケル触媒 (175mg, 0.47mmol) とシアノホウ化水素ナトリウム (44.1mg, 0.7mmol) を加えて反応を1時間続けた後、熱から取り出した。酸化カルシウム (55mg, 0.98mmol) を加え、反応を室温で1時間攪拌し、1N塩酸を用いて反応停止した。反応混合物を酢酸エチルと水の間で分配し、相を分離させた。有機層を塩水と1N塩酸で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄) 、減圧下で蒸発させた。

【 0 1 9 9 】

(ii) 8 - ベンジル - 2 - [2 - n - ブトキシ - 5 - クロロスルホニルピリジン - 3 - イル] - 9 - n - プロピルプリン - 6 - オン :

硝酸カリウム (172mg, 1.7mmol) を8 - ベンジル - 2 - [2 - n - ブトキシ - 5 - スルファニルピリジン - 3 - イル] - 9 - n - プロピルプリン - 6 - オン (上記 (i) より) のアセトニ

10

20

30

40

50

トリル (5mL) 中溶液に加え、溶液を氷浴で冷却した。塩化チオニル (140 μ L、1.92mmol) を滴下添加し、反応を室温で3時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム溶液とジクロロメタンの間で分配した。層を分離させ、水性層をジクロロメタンで抽出した。次に、合わせた有機溶液を塩水で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、減圧下で蒸発させた。

【0200】

(iii) 8-ベンジル-2-[2-n-ブトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-9-n-プロピルプリン-6-オン :

8-ベンジル-2-[2-n-ブトキシ-5-クロロスルホニルピリジン-3-イル]-9-n-プロピルプリン-6-オン (上記(ii) で得られた固体) をジクロロメタン (5mL) に溶解し、N-エチルジイソプロピルアミン (600 μ L、3.47mmol) 及びN-エチルピペラジン (430 μ L、3.38mmol) を加えて反応を室温で18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーによってジクロロメタン:メタノール (100:0~95:5) の傾斜溶離を用いて精製し、標記化合物を得た (40mg、10%)。

10

【0201】

【数27】

δ ($CDCl_3$, 300MHz) : 0.83 (3H, t), 1.00 (6H, m), 1.46-1.70 (4H, m), 1.96 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 3.09 (4H, m), 4.00 (2H, t), 4.28 (2H, s), 4.68 (2H, t), 7.26 (5H, m), 8.62 (1H, s), 8.99 (1H, s), 10.98 (1H, s).

20

LRMS : m/z 594 ($M+1$)⁺.

【0202】

実施例8:

2-(2-n-プロポキシ-5-[4-{ピリジン-2-イル}ピペラジン-1-イルスルホニル]フェニル)-9H-プリン-6-オン :

(i) 2-(5-クロロスルホニル-2-n-プロポキシフェニル)-9H-プリン-6-オン : 2-(2-n-プロポキシフェニル)-9H-プリン-6-オン (EP352960に記載のように製造; 1.0g、3.69mmol) を氷冷したクロロスルホン酸 (5mL) に溶解し、溶液を室温で2時間攪拌した。反応を注意深く氷上に注ぎ、得られた沈殿物をろ過して取り出し、酢酸エチルとエーテルで洗浄して真空下で乾燥させ、固体を得た (1.0g)。

30

【0203】

(ii) 2-(2-n-プロポキシ-5-[4-{ピリジン-2-イル}ピペラジン-1-イルスルホニル]フェニル)-9H-プリン-6-オン :

2-(5-クロロスルホニル-2-n-プロポキシフェニル)-9H-プリン-6-オン (上記(i) より; 250mg) を、氷冷した1-(2-ピリジル)ピペラジン (294mg、1.8mmol) の酢酸エチル (30mL) 中溶液に加え、反応を室温に温まらせてさらに6時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をメタノール/水混合物 (50:50) で粉碎した。得られた固体をろ過し、水とエーテルで洗浄した後、メタノールから再結晶させて標記化合物を無色結晶として得た (207mg)。

40

【0204】

【数28】

m.p. 186.5-187.5°C.

δ (DMSO- d_6 , 300MHz) : 0.95 (3H, t), 1.75 (2H, m), 2.99 (4H, m), 3.60 (4H, m), 4.15 (2H, t), 6.65 (1H, m), 6.80 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.50 (1H, m), 7.85 (1H, d), 8.00 (1H, s), 8.10 (1H, m), 8.20 (1H, s), 12.05 (1H, br s), 13.40 (1H, br s).

【 0 2 0 5 】

実施例9 :

2 - (2 - n - プロポキシ - 5 - [4 - { ピリジン - 2 - イル } ピペラジン - 1 - イルスルホニル] フェニル) - 9 - n - プロピルプリン - 6 - オン :

水素化ナトリウム (41mg、 γ 鉱油中60%分散物、1.03mmol) を、2 - (2 - n - プロポキシ - 5 - [4 - { ピリジン - 2 - イル } ピペラジン - 1 - イルスルホニル] フェニル) - 9H - プリン - 6 - オン (実施例8 ; 230mg、0.45mmol) のテトラヒドロフラン (8mL) 中懸濁液に加え、混合物を室温で窒素雰囲気下3時間攪拌した。1 - ヨードプロパン (54 μ L、0.54mmol) を加え、反応を室温で18時間、次いで60 でさらに12時間攪拌した。冷却した混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を減圧下で蒸発させ、粗生成物をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーによってジクロロメタン : メタノール (97 : 3) で溶出して精製し、標記化合物を得た (70mg、64%) 。

【 0 2 0 6 】

【 数 2 9 】

分析実測値: C, 57.31; H, 5.90; N, 17.69. $C_{26}H_{31}N_7O_4S \cdot 0.5H_2O$ 所要値
C, 57.13; H, 5.90; N, 17.94%.

δ (DMSO- d_6 , 300MHz) : 0.83 (3H, t), 0.92 (3H, t), 1.70 (2H, m), 1.80 (2H, m), 3.28 (4H, m), 3.59 (4H, m), 4.10 (2H, t), 4.16 (2H, t), 6.61 (1H, m), 6.80 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.50 (1H, m), 7.84 (1H, d), 7.94 (1H, s), 8.04 (1H, m), 8.12 (1H, s), 12.10 (1H, s).

LRMS : m/z 538 (M+1)⁺.

【 0 2 0 7 】

実施例10 :

2 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - n - プロポキシフェニル] - 7 - n - プロピルプリン - 6 - オン :

水酸化カリウム (27.6mg、0.49mmol) を、2 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - n - プロポキシフェニル] - 9H - プリン - 6 - オン (実施例1 ; 200mg、0.45mmol) のN, N - ジメチルホルムアミド (5mL) 中溶液に加え、混合物を室温で4時間攪拌し、次いで氷浴に入れて冷却した。1 - ヨードプロパン (76.1mg、0.45mmol) を加え、反応を5 で3時間、次いで室温でさらに18時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水中に懸濁させてジクロロメタンで抽出した ($\times 2$) 。合わせた有機抽出物を乾燥させ ($MgSO_4$) 、減圧下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲル上カラムクロマトグラフィーによってジクロロメタン : メタノール (98 : 2 ~ 96 : 4) の傾斜溶離を用いて精製し、ジクロロメタンと共沸させて標記化合物を白色固体として得た (70mg、32%) 。

【 0 2 0 8 】

【 数 3 0 】

10

20

30

40

δ (CDCl₃, 300MHz) : 1.00 (6H, m), 1.20 (3H, t), 1.94-2.12 (4H, m), 2.40 (2H, m), 2.54 (4H, m), 3.10 (4H, m), 4.26 (2H, t), 4.38 (2H, t), 7.17 (1H, d), 7.84 (2H, m), 9.03 (1H, s), 11.12 (1H, s).

LRMS : m/z 489 (M+1)⁺.

【 0 2 0 9 】

実施例 11 :

2 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - n - プロポキシフェニル] - 7 - (4 - ニトロフェニル) プリン - 6 - オン : 10

標記化合物を、実施例 3 に記載の手順に従って、7 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (2 - n - プロポキシフェニル) プリン - 6 - オン (製造 16) 及び N - エチルピペラジンから 60% の収率で得た。

【 0 2 1 0 】

【 数 3 1 】

δ (CDCl₃, 300MHz) : 1.02 (3H, t), 1.20 (3H, t), 2.07 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.13 (4H, m), 4.32 (2H, t), 7.20 (1H, d), 7.88 (3H, m), 8.22 (1H, s), 8.42 (2H, d), 9.04 (1H, s), 11.40 (1H, s). 20

LRMS : m/z 568 (M+1)⁺.

【 0 2 1 1 】

実施例 12 :

7 - (4 - アミノフェニル) - 2 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - n - プロポキシフェニル] プリン - 6 - オン :

鉄粉 (137mg、2 . 45mmol) を、2 - [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - n - プロポキシフェニル] - 7 - (4 - ニトロフェニル) プリン - 6 - オン (実施例 11 ; 10mg、0 . 19mmol) の酢酸 (2 . 2mL) と水 (100 μ L) 中溶液に添加し、反応を室温で激しく 3 時間攪拌した。混合物を Celite (登録商標) を通してろ過し、酢酸エチルでよく洗浄し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム溶液の間で分配し、層を分離させた。有機相を乾燥させ (MgSO₄) 、減圧下で蒸発させて標記化合物を得た (80mg、79%) 。 30

【 0 2 1 2 】

【 数 3 2 】

δ (CDCl₃, 300MHz) : 1.06-1.24 (6H, m), 2.03 (2H, m), 2.50-2.80 (6H, m), 3.21 (4H, m), 3.90 (2H, s), 4.26 (2H, t), 6.78 (2H, d), 7.18 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.86 (1H, d), 8.03 (1H, s), 9.05 (1H, s), 11.21 (1H, s). 40

LRMS : m/z 538 (M+1)⁺.

【 0 2 1 3 】

生物学的活性 :

本発明の化合物は、約 100nM 未満の IC₅₀ 値を有する cGMP PDE5 阻害薬として、インビトロ活性を有することがわかった。下表に本発明の様々な化合物の cGMP PDE5 阻害薬としてのインビトロ活性を示す。

【 0 2 1 4 】

【 表 2 】

実施例番号	濃度 (nM)	PDE5 の%阻害
1	100	47
4	10	74. 1
5	100	48
7	10	80. 3
9	10	100

【 0 2 1 5 】

< 略号 >

10

以下の略号が本明細書中で使用されうる：

Ac = アセチル

aq. = 水性

br = ブロード (NMRに関連して)

d = 二重線 (NMRに関連して)

DCM = ジクロロメタン

dd = 二重線の二重線 (NMRに関連して)

DMF = N, N - ジメチルホルムアミド

DMSO = ジメチルスルホキシド

Et = エチル

20

EtOAc = 酢酸エチル

h = 時間

HPLC = 高速液体クロマトグラフィー

IMS = 工業用メタノール変性エタノール

IPA = イソプロピルアルコール (プロパン - 2 - オール)

LRMS = 低分解能質量分析

m = 多重線 (NMRに関連して)

Me = メチル

MeCN = アセトニトリル

MeOH = メタノール

30

min. = 分

m. p. = 融点

MS = 質量分析

OAc = アセテート

q = 四重線 (NMRに関連して)

rt = 室温

s = 一重線 (NMRに関連して)

t = 三重線 (NMRに関連して)

THF = テトラヒドロフラン

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷

A 6 1 P 43/00

C 0 7 D 401/14

F I

A 6 1 P 15/10

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 401/14

(74)代理人 100092886

弁理士 村上 清

(72)発明者 グラハム・ナイジェル・モウ

イギリス国ケント シーティー 13・9エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・ロード, ファイザー・セントラル・リサーチ

(72)発明者 デーヴィッド・ジェームズ・ロウソン

イギリス国ケント シーティー 13・9エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・ロード, ファイザー・セントラル・リサーチ

審査官 中木 亜希

(56)参考文献 特表平07-504681(JP,A)

特開平08-231546(JP,A)

特表平09-512835(JP,A)

特開平02-088577(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

REGISTRY(STN)

CA(STN)

CAOLD(STN)