

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4542778号
(P4542778)

(45) 発行日 平成22年9月15日(2010.9.15)

(24) 登録日 平成22年7月2日(2010.7.2)

(51) Int.Cl.	F I
C O 7 D 213/85 (2006.01)	C O 7 D 213/85 C S P
C O 7 D 417/12 (2006.01)	C O 7 D 417/12
C O 7 D 417/14 (2006.01)	C O 7 D 417/14
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545

請求項の数 9 (全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-554198 (P2003-554198)	(73) 特許権者	507113188
(86) (22) 出願日	平成14年11月28日(2002.11.28)		バイエル・シェーリング・ファルマ・アク
(65) 公表番号	特表2005-516022 (P2005-516022A)		チエンゲゼルシャフト
(43) 公表日	平成17年6月2日(2005.6.2)		Bayer Schering Phar
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/013432		ma Aktiengesellscha
(87) 国際公開番号	W02003/053441		ft
(87) 国際公開日	平成15年7月3日(2003.7.3)		ドイツ連邦共和国デー
審査請求日	平成17年11月24日(2005.11.24)		ン、ミュラーシュトラ
(31) 優先権主張番号	101 60 661.3	(74) 代理人	100062144
(32) 優先日	平成13年12月11日(2001.12.11)		弁理士 青山 稔
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)	(74) 代理人	100101454
(31) 優先権主張番号	102 38 113.5		弁理士 山田 卓二
(32) 優先日	平成14年8月21日(2002.8.21)	(74) 代理人	100106518
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)		弁理士 松谷 道子
前置審査			最終頁に続く

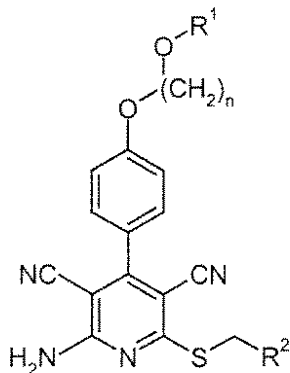
(54) 【発明の名称】 置換2-チオ-3, 5-ジシアノ-4-フェニル-6-アミノピリジン類およびそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】



式中、

n は、2、3 または 4 の数を表し、

R¹ は、水素または (C₁ - C₄) - アルキルを表し、

そして、

R² は、(C₁ - C₄) - アルキル、ハロゲン、アミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミ

ノ、グアニジノ、ピリジルアミノ、チエニル、フリル、イミダゾリル、ピリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、N - (C ₁ - C ₄) - アルキルピペラジニル、ピロリジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、(C ₁ - C ₄) - アルキルで置換されていることもあるチアゾリルまたはフェニル(これはハロゲン、(C ₁ - C ₄) - アルキルまたは(C ₁ - C ₄) - アルコキシにより3回まで置換されていることもある)により置換されていることもあるピリジルまたはチアゾリルを表す、

の化合物、またはそれらの塩、水和物、塩の水和物もしくは溶媒和物。

【請求項2】

式中、

n は、2 の数を表し、

R ¹ は、水素、メチルまたはエチルを表し、

そして、

R ² は、メチル、エチル、フッ素、塩素、アミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、グアニジノ、2 - ピリジルアミノ、4 - ピリジルアミノ、チエニル、ピリジル、モルホリニル、ピペリジニル、メチル置換されていることもあるチアゾリルまたはフェニル(これは塩素またはメトキシにより3回まで置換されていることもある)により置換されていることもあるピリジルまたはチアゾリルを表す、

請求項1に記載の式(I)の化合物、またはそれらの塩、水和物、塩の水和物もしくは溶媒和物。

【請求項3】

式中、

n は、2 の数を表し、

R ¹ は、水素またはメチルを表し、

そして、

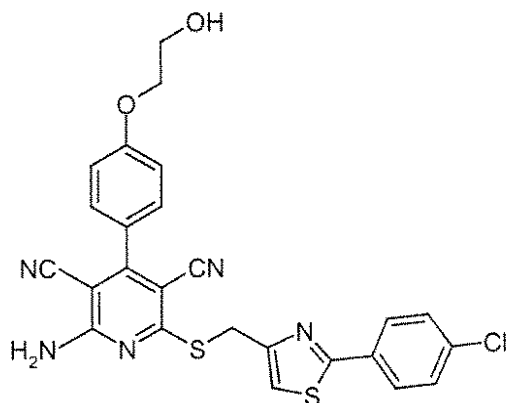
R ² は、メチル、塩素、アミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、グアニジノ、2 - ピリジルアミノ、4 - ピリジルアミノ、チエニル、ピリジル、モルホリニル、2 - メチルチアゾール - 5 - イル、フェニル、4 - クロロフェニルまたは3, 4, 5 - トリメトキシフェニルにより置換されていることもあるピリジルまたはチアゾリルを表す、

請求項1に記載の式(I)の化合物、またはそれらの塩、水和物、塩の水和物もしくは溶媒和物。

【請求項4】

次の構造

【化2】



を有する請求項1ないし請求項3のいずれかに記載の化合物、またはその塩、水和物、塩の水和物もしくは溶媒和物。

【請求項5】

請求項1で定義する式(I)の化合物の製造方法であって、式(II)

10

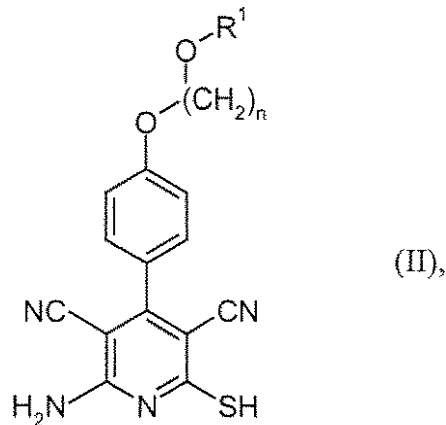
20

30

40

50

【化 3】



10

式中、

n および R¹ は、請求項 1 で定義の通りである、
の化合物を、式 (I I I)

R² - CH₂ - X (I I I)

式中、

R² は請求項 1 で定義の通りであり、X は脱離基を表す、
の化合物と反応させることを特徴とする方法。

20

【請求項 6】

障害の予防および / または処置のための、請求項 1 で定義する式 (I) の化合物。

【請求項 7】

少なくとも 1 の請求項 1 で定義する式 (I) の化合物および少なくとも 1 の補助剤を含む医薬。

【請求項 8】

少なくとも 1 の請求項 1 で定義する式 (I) の化合物および少なくとも 1 のさらなる活性化合物を含む医薬。

【請求項 9】

心血管系の障害の予防および / または処置用の医薬を製造するための、請求項 1 で定義する式 (I) の化合物の使用。

30

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、置換 2 - チオ - 3 , 5 - ジシアノ - 4 - フェニル - 6 - アミノピリジン類、それらの調製方法、および医薬としてのそれらの使用に関する。

【0002】

アデニンおよび D - リボースからなるヌクレオシドであるアデノシンは、特に、例えば様々な器官 (例えば心臓および脳) の虚血の場合などの、酸素および基質供給が限定される細胞損傷条件下で、細胞保護活性を有する内因性因子である。

40

【0003】

アデノシンは、アデノシン - 5' - 1リン酸 (AMP) および S - アデノシルホモシステインの分解中の中間体として細胞内で形成されるが、細胞から放出され得、その場合、特異的受容体に結合することによりホルモン様物質または神経伝達物質として作用する。

【0004】

正常酸素圧条件下では、細胞外空間における遊離アデノシンの濃度は、非常に低い。しかしながら、虚血または低酸素条件下では、冒された器官におけるアデノシンの細胞外濃度は、劇的に増大する。このように、例えば、アデノシンが血小板凝集を阻害し、冠動脈への血液供給を増大させることが知られている。さらに、それは、心拍数、神経伝達物質

50

の放出およびリンパ球の分化に影響を与える。

【 0 0 0 5 】

アデノシンのこれらの作用の目的は、虚血または低酸素条件下で、冒された器官の酸素供給を増加し、かつ/または、器官の代謝を器官の血液供給に合わせるためにこれらの器官の代謝を減らすことである。

【 0 0 0 6 】

アデノシンの作用は、特異的受容体を介して媒介される。今日までに、サブタイプ A 1、A 2 a、A 2 b および A 3 が知られている。これらのアデノシン受容体の作用は、細胞内でメッセンジャー c A M P に媒介される。アデノシンの A 2 a または A 2 b 受容体への結合の場合、細胞内 c A M P は、膜結合アデニル酸シクラーゼの活性化を介して増大し、一方、アデノシンの A 1 または A 3 受容体への結合は、アデニル酸シクラーゼの阻害を介して細胞内 c A M P 濃度の低下を招く。

10

【 0 0 0 7 】

本発明によると、「アデノシン受容体選択的リガンド」は、アデノシン受容体の 1 またはそれ以上のサブタイプに選択的に結合し、従ってアデノシンの作用を模倣する（アデノシンアゴニスト）か、またはその作用を妨害する（アデノシンアンタゴニスト）物質である。

【 0 0 0 8 】

本発明に関し、アデノシン受容体リガンドは、第 1 に、1 またはそれ以上のアデノシン受容体サブタイプにおいて明らかに活性であり、第 2 に、1 またはそれ以上の他のアデノシン受容体サブタイプで観察され得る活性が、あるとしても相当に弱い（率 1 0 またはそれ以下）場合に、「選択的」とされる。ここで、作用の選択性についての試験方法に関して、A . I I . の章に記載の試験方法を参照する。

20

【 0 0 0 9 】

それらの受容体選択性によって、アデノシン受容体選択的リガンドは、異なるカテゴリーに分けられる。例えば、A 1 または A 2 アデノシン受容体に選択的に結合するリガンドであり、後者の場合はまた、例えば、A 2 a または A 2 b アデノシン受容体に選択的に結合するものである。また、複数のアデノシン受容体サブタイプに選択的に結合するアデノシン受容体リガンドも可能である。例えば、A 1 および A 2 に選択的に結合するが、A 3 アデノシン受容体には結合しないリガンドである。

30

【 0 0 1 0 】

上述の受容体選択性は、対応する c D N A による安定な形質転換の後に、問題の受容体サブタイプを発現する細胞株に対する物質の効果により決定できる（刊行物 M.E. Olah, H. Ren, J. Ostrowski, K.A. Jacobson, G.L. Stiles, "Cloning, expression, and characterization of the unique bovine A1 adenosine receptor. Studies on the ligand binding site by sited-directed mutagenesis." in J. Biol. Chem. 267 (1992) pages 10764-10770 を参照されたい。その開示全体を出典明示により本明細書の一部とする）。

【 0 0 1 1 】

そのような細胞株に対する物質の効果は、細胞内メッセンジャー c A M P の生化学的測定によりモニターできる（刊行物 K.N. Klotz, J. Hessling, J. Hegler, C. Owman, B. Kull, B.B. Fredholm, M.J. Lohse, "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells" in Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 357 (1998) pages 1-9 を参照されたい。その開示全体を出典明示により本明細書の一部とする）。

40

【 0 0 1 2 】

A 1 アゴニスト（好ましくは G_i タンパク質を介して共役する）の場合、細胞内 c A M P 濃度の低下が観察され（好ましくはフォルスコリンによるアデニル酸シクラーゼの直接的予刺激の後）、A 1 アンタゴニストの場合、細胞内 c A M P 濃度の上昇が観察される（好ましくは、アデノシンまたはアデノシン様物質による予刺激と、フォルスコリンによるアデニル酸シクラーゼの直接的予刺激の後）。対応して、A 2 a および A 2 b アゴニスト

50

(好ましくは G_s タンパク質を介して共役する)は、細胞内の cAMP 濃度の上昇を、A_{2a} および A_{2b} アンタゴニストは低下を導く。A₂ 受容体の場合、フォルスコリンによるアデニル酸シクラーゼの予刺激は無益である。

【0013】

先行技術から知られる「アデノシン受容体特異的」リガンドは、主に天然のアデノシンに基づく誘導体である (S.-A. Poulsen and R.J. Quinn, "Adenosine receptors: new opportunities for future drugs" in Bioorganic and Medicinal Chemistry 6 (1998) pages 619 to 641)。しかしながら、先行技術から知られるアデノシンリガンドの殆どは、それらの作用が真に受容体特異的ではなく、それらの活性が天然アデノシンのものより低いか、または経口投与後に非常に弱い活性しか有さないという欠点を有する。従って、それらは主に実験目的にのみ使用される。

10

【0014】

加えて、WO 01/25210 は、本発明の化合物のものに似た構造の 2 - チオ - 3, 5 - ジシアノ - 4 - アリール - 6 - アミノピリジンを開示する。しかしながら、そこに記載された化合物の薬物動態学的特性は、あまり有利ではない；特に、それらは経口投与後のバイオアベイラビリティに乏しい。

【0015】

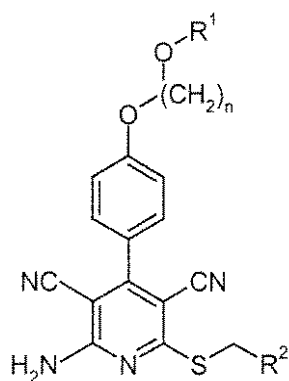
そこで、本発明の目的は、先行技術の欠点を持たない、かつ/または改良されたバイオアベイラビリティを有する化合物を、見いだすか、または提供することである。

【0016】

従って、本発明は、式 (I)

20

【化1】



30

式中、

n は、2、3または4の数を表し、

R¹ は、水素または (C₁ - C₄) - アルキルを表し、

そして、

R² は、(C₁ - C₄) - アルキル、ハロゲン、アミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、グアニジノ、ピリジルアミノ、チエニル、フリル、イミダゾリル、ピリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、N - (C₁ - C₄) - アルキルピペラジニル、ピロリジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、(C₁ - C₄) - アルキルで置換されていることもあるチアゾリルまたはフェニル(これはハロゲン、(C₁ - C₄) - アルキルまたは (C₁ - C₄) - アルコキシにより3回まで置換されていることもある)によりそれ自体置換されていることもあるピリジルまたはチアゾリルを表す、

40

の化合物、およびそれらの塩、水和物、塩の水和物および溶媒和物に関する。

【0017】

置換パターンによって、式 (I) の化合物は、像および鏡像をとる (エナンチオマー) か、または像および鏡像をとらない (ジアステレオマー)、立体異性形で存在できる。本発明は、エナンチオマーまたはジアステレオマーと、それらの各々の混合物の両方に関する

50

る。ラセミ体は、ジアステレオマーのように、公知の方法で立体異性的に均一な成分に分離できる。同様に、本発明は、式(I)の化合物およびそれらの塩の他の互変体にも関する。

【0018】

式(I)の化合物の塩は、鉱酸、カルボン酸またはスルホン酸と本発明による化合物の生理的に許容し得る塩であり得る。特に好ましいのは、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸または安息香酸との塩である。

【0019】

言及され得る塩には、常套の塩基との塩が含まれる。例えば、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩またはカリウム塩)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩またはマグネシウム塩)、またはアンモニウムまたは有機アミン類(例えば、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-メチルモルホリン、ジヒドロアビエチルアミン、1-エフェナミン(ephename)またはメチルピペリジン)から誘導されるアンモニウム塩である。

【0020】

本発明によると、水和物または溶媒和物は、固体または液体の状態、水との水和または溶媒分子との配位により、分子化合物または錯体を形成する式(I)の化合物の形態である。水和物の例は、セスキ水和物、一水和物、二水和物または三水和物である。同様に、本発明による化合物の塩の水和物または溶媒和物も適する。

【0021】

さらに、本発明には、本発明による化合物のプロドラッグも含まれる。本発明によると、プロドラッグは、それ自体は生物学的に活性または非活性であり得るが、生理的条件下で(例えば、代謝的または加溶媒分解的に)対応する生物学的に活性な形態に変換され得る式(I)の化合物の形態である。

【0022】

本発明に関して、置換基は、別に定義しない限り、以下の意味を有する：

ハロゲンは、一般的に、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を表す。フッ素、塩素または臭素が好ましい。フッ素または塩素が、ことさら特に好ましい。

【0023】

(C₁-C₄)-アルキルは、一般的に、炭素数1ないし4の直鎖または分枝アルキル基を表す。言及され得る例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチルおよびtert-ブチルである。

【0024】

(C₁-C₄)-アルコキシは、一般的に、炭素数1ないし4の直鎖または分枝アルコキシ基を表す。言及され得る例は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、イソブトキシおよびtert-ブトキシである。

【0025】

式中、

nは、2の数を表し、

R¹は、水素、メチルまたはエチルを表し、

そして、

R²は、メチル、エチル、フッ素、塩素、アミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、グアニジノ、2-ピリジルアミノ、4-ピリジルアミノ、チエニル、ピリジル、モルホリニル、ピペリジニル、メチル置換されていることもあるチアゾリルまたはフェニル(これは塩素またはメトキシにより3回まで置換されていることもある)によりそれ自体置換されていることもあるピリジルまたはチアゾリルを表す、

式(I)の化合物、およびそれらの塩、水和物、塩の水和物および溶媒和物が好ましい。

【0026】

10

20

30

40

50

R^1 が水素またはメチルを表す、式 (I) の化合物が特に好ましい。

式中、

n は、2 の数を表し、

R^1 は、水素またはメチルを表し、

そして、

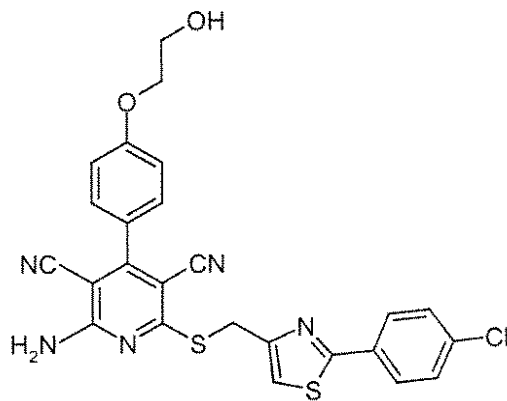
R^2 は、メチル、塩素、アミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、グアニジノ、2 - ピリジルアミノ、4 - ピリジルアミノ、チエニル、ピリジル、モルホリニル、2 - メチルチアゾール - 5 - イル、フェニル、4 - クロロフェニルまたは 3, 4, 5 - トリメトキシフェニルによりそれ自体置換されていることもあるピリジルまたはチアゾリルを表す、

式 (I) の化合物、およびそれらの塩、水和物、塩の水和物および溶媒和物も特に好ましい。

【0027】

次の構造、

【化2】



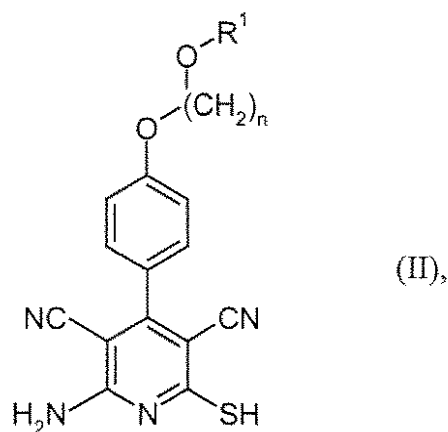
の実施例 6 由来の化合物、およびそれらの塩、水和物、塩の水和物および溶媒和物がことさら特に好ましい。

【0028】

本発明はまた、式 (I) の化合物の製造方法を提供する。その方法は、

式 (II)

【化3】



式中、 n および R^1 は、上記定義の通りである、

の化合物を、式 (III)

$R^2 - CH_2 - X$ (III)

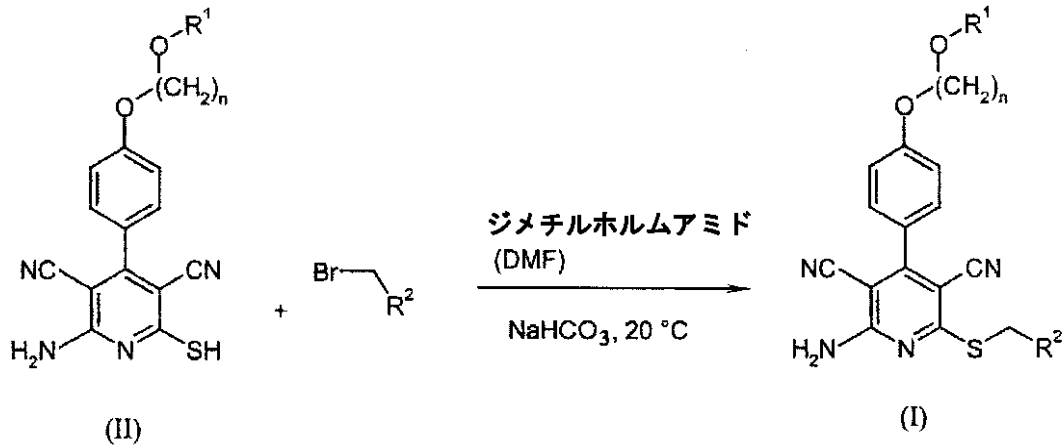
式中、 R^2 は上記定義の通りであり、 X は適する脱離基 (例えば、かつ好ましくは、ハロゲン、特に塩素、臭素またはヨウ素) を表すか、またはメシレート、トシレート、トリフレートもしくは 1 - イミダゾリルを表す、

の化合物と、適するならば塩基の存在下で、反応させることを特徴とする。

【0029】

上記方法は、以下の式のスキームにより例示的方法で図解説明できる：

【化4】



10

【0030】

本発明による方法に適する溶媒は、反応条件下で不活性である全ての有機溶媒である。これらには、メタノール、エタノールおよびイソプロパノールなどのアルコール類、アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類、ジエチルエーテルおよびテトラヒドロフランなどの非環式および環式エーテル類、酢酸エチルまたは酢酸ブチルなどのエステル類、ベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサンまたはシクロヘキサンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、クロロベンゼンまたはジクロロエタンなどの塩素化炭化水素類、またはジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ピリジンまたはジメチルスルホキシド (DMSO) などの他の溶媒である。水も適する溶媒である。ジメチルホルムアミドが好ましい。上述の溶媒の混合物を使用することも可能である。

20

【0031】

適する塩基は、常套の無機または有機塩基である。これらには、好ましくは、アルカリ金属水酸化物 (例えば、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなど)、またはアルカリ金属炭酸化物 (炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムなど)、またはアルカリ金属重炭酸化物 (重炭酸ナトリウムまたは重炭酸カリウムなど)、またはアルカリ金属アルコキシド (ナトリウムメトキシドまたはカリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドまたはカリウムエトキシドまたはカリウム tert-ブトキシドなど)、またはアミド類 (ナトリウムアミド、リチウムビス (トリメチルシリル) アミドまたはリチウムジイソプロピルアミドなど)、または有機金属化合物 (ブチルリチウムまたはフェニルリチウム、または 1,8-ジアザビシクロ [5,4,0]ウンデカ-7-エン (DBU) または 1,5-ジアザビシクロ [4.3.0]ノナ-5-エン (DBN) など)、または他のアミン類 (トリエチルアミンおよびピリジンなど) が含まれる。アルカリ金属炭酸化物およびアルカリ金属重炭酸化物が好ましい。

30

40

【0032】

ここで、塩基は、式 (II) の化合物 1 モルをベースとして、1 ないし 10 モル、好ましくは 1 ないし 5 モル、特に 1 ないし 4 モルの量で採用できる。

反応は、一般的に、-78 ないし +140 の温度範囲、好ましくは -78 ないし +40 の範囲、特に室温で起こる。

反応は、大気圧、加圧または減圧で (例えば 0.5 ないし 5 bar の範囲で) 実行できる。一般に、反応は大気圧下で実行する。

【0033】

式 (II) の化合物は、それ自体当業者に公知であるか、または文献から知られる常套

50

方法により製造できる。例えば、対応するベンズアルデヒドをシアノチオアセトアミドと反応させることによる。特に以下の刊行物を参照し、それらの各々の内容を出典明示により本明細書の一部とする：

Dyachenko et al., Russian Journal of Chemistry, Vol. 33, No. 7, 1997, pages 1014 to 1017 and Vol. 34, No. 4, 1998, pages 557 to 563;

Dyachenko et al., Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 34, No. 2, 1998, pages 188 to 194;

Qintela et al., European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 33, 1998, pages 887 to 897;

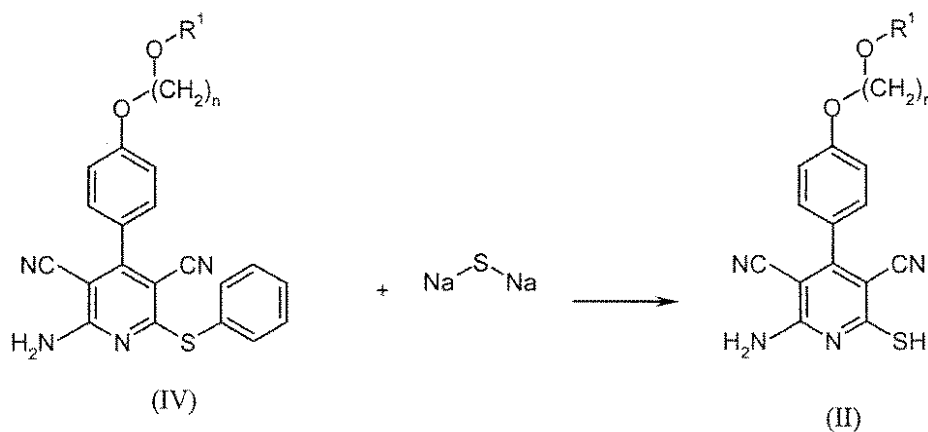
Kandeel et al., Zeitschrift fuer Naturforschung 42b, 107 to 111 (1987).

10

【 0 0 3 4 】

従って、例えば、式 (I V) の化合物から、アルカリ金属硫化物との反応により式 (I I) の化合物を製造することも可能である。この製造方法は、以下の式のスキームにより、例として図解説明できる：

【 化 5 】



20

【 0 0 3 5 】

使用するアルカリ金属硫化物は、好ましくは、式 (I V) の化合物の 1 モルをベースとして、1 ないし 10 モル、好ましくは 1 ないし 5 モル、特に 1 ないし 4 モルの量の硫化ナトリウムである。

30

【 0 0 3 6 】

適する溶媒は、反応条件下で不活性な全ての有機溶媒である。これらには、例えば、N,N - ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリジノン、ピリジンおよびアセトニトリルが含まれる。N,N - ジメチルホルムアミドが好ましい。上述の溶媒の混合物を使用することも可能である。

【 0 0 3 7 】

反応は、一般的に、+ 20 ないし + 140 の温度範囲、好ましくは + 20 ないし + 120 の範囲、特に + 60 ないし + 100 で実行する。

反応は、大気圧、加圧または減圧で (例えば 0.5 ないし 5 バールの範囲で) 実行できる。一般に、反応は大気圧下で実行する。

40

【 0 0 3 8 】

式 (I I I) の化合物は、市販されているか、当業者に公知であるか、または常套方法により製造できる。

【 0 0 3 9 】

式 (I V) の化合物は、市販されているか、当業者に公知であるか、または常套方法により製造できる。特に以下の刊行物を参照し、それらの各々の内容を出典明示により本明細書の一部とする：

Kambe et al., Synthesis, 531 to 533 (1981);

Elnagdi et al., Z. Naturforsch. 47b, 572 to 578 (1991).

50

【0040】

式(I)の化合物の医薬的活性は、アデノシンA1受容体に対する選択的リガンドとしてのそれらの作用により説明できる。ここで、それらはA1アゴニストとして作用する。

【0041】

驚くべきことに、式(I)の化合物は、予見できない有用な薬理的活性スペクトルを有し、従って特に障害の予防および/または処置に適する。

【0042】

先行技術と比較して、本発明による式(I)の化合物は、改善された薬物動態学的特性、特により良好な経口投与後のバイオアベイラビリティを有する。

【0043】

式(I)の化合物は、単独で、または1またはそれ以上の他の活性化合物と組み合わせ、様々な障害、即ち、特に、例えば心血管系の障害(心血管障害)の予防および/または処置に適する。組合せに適する活性化合物は、特に、冠動脈心疾患の処置用の活性化合物(例えば、特に、硝酸塩、ベータブロッカー、カルシウムアンタゴニストまたは利尿剤など)である。

10

【0044】

本発明の文脈では、心血管障害は、特に、例えば次の障害を意味するものと理解される：冠血管再狭窄(例えば、末梢血管のバルーン拡張術後の再狭窄)、頻脈、不整脈；末梢および心血管障害、安定および不安定狭心症、心房および心室細動。

【0045】

式(I)の化合物は、さらに、例えば梗塞に冒された心筋領域の大きさを減らすのにも特に適する。

20

【0046】

式(I)の化合物は、さらに、例えば、血栓性障害および虚血(心筋梗塞、脳卒中、一過性虚血発作など)の予防および/または処置に特に適する。

【0047】

式(I)の化合物が特に適する適応症のさらなる領域は、例えば、泌尿生殖器領域の障害(例えば、神経性膀胱、勃起不全および女性の性的不全など)の予防および/または処置、および、さらに、炎症性障害(例えば、喘息および炎症性皮膚疾患)の、中枢神経系の神経炎症性障害(例えば、脳梗塞後の症状)、アルツハイマー病、さらにまた神経変性障害、並びに疼痛および癌の予防および/または処置である。

30

【0048】

適応症のさらなる特定領域は、例えば、気管の障害(例えば、喘息、慢性気管支炎、肺気腫、気管支拡張症、嚢胞性線維症(ムコビシドーシス)および肺高血圧症など)の予防および/または処置である。

【0049】

最後に、式(I)の化合物は、例えば、糖尿病、特に真性糖尿病の予防および/または処置にも特に適する。

【0050】

本発明はまた、上述の臨床像の予防および/または処置用の医薬の製造のための式(I)の化合物の使用に関する。

40

【0051】

本発明はさらに、式(I)の化合物を使用する上述の臨床像の予防および/または処置方法に関する。

【0052】

本発明の主題には、さらに、少なくとも1の式(I)の化合物を、好ましくは1またはそれ以上の薬理的に許容し得る補助剤または担体と共に含む医薬、および上述の目的のためのそれらの使用が含まれる。

【0053】

式(I)の化合物の投与に適するのは、全ての常套の投与形態、即ち、経口、非経腸、

50

吸入、経鼻腔、舌下、経直腸、局所（例えば、インプラントまたはステントの場合）、または外用（例えば、経皮）である。非経腸投与の場合、静脈、筋肉内および皮下投与（例えば皮下デポーとして）が特に言及される。経口または非経腸投与が好ましい。経口投与が特に好ましい。

【0054】

ここで、活性化化合物は、単独で、または製剤の形態で投与できる。経口投与に適する製剤は、なかんずく、錠剤、カプセル剤、ペレット剤、糖衣錠剤、丸剤、顆粒剤、固体および液体エアゾル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤および液剤である。ここで、活性化化合物は、治療効果が得られるような量で存在しなければならない。一般に、活性化化合物は、重量で0.1ないし100%、特に重量で0.5ないし90%、好ましくは重量で5ないし80%の濃度で存在できる。特に、活性化化合物の濃度は、重量で0.5ないし90%であるべきである。即ち、活性化化合物は、上述の用量範囲を達成するのに十分な量で存在すべきである。

10

【0055】

この目的のために、活性化化合物は、それ自体公知の方法で、常套の製剤に変換できる。これは、不活性、非毒性の医薬的に適する担体、補助剤、溶媒、媒体、乳化剤および/または分散剤を使用して達成される。

【0056】

言及され得る補助剤は、例えば：水、非毒性有機溶媒（例えば、パラフィン）、植物油（例えば、ゴマ油）、アルコール類（例えば、エタノール、グリセロール）、グリコール類（例えば、ポリエチレングリコール）、天然または合成の粉碎鉱物（ground mineral）（例えばタルクまたは珪酸塩）などの固体担体、糖類（例えば、ラクトース）、乳化剤、分散剤（例えば、ポリビニルピロリドン）および流動促進剤（例えば、硫酸マグネシウム）である。

20

【0057】

経口投与の場合、錠剤は、当然、スターチ、ゼラチンなどの佐剤と共に、クエン酸ナトリウムなどの添加物も含有し得る。経口投与用の水性製剤は、さらに香味増強剤または着香剤と混合し得る。

【0058】

一般に、非経腸投与の場合、体重の約0.1ないし約10000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、好ましくは約1ないし約1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、特に約1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ないし約100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の量を投与することが、効果的な結果を得るのに有利であることが判明した。経口投与の場合、量は体重の約0.05ないし約5 mg/kg 、好ましくは約0.1ないし約5 mg/kg 、特に約0.1ないし約1 mg/kg である。

30

【0059】

これにも関わらず、体重、投与経路、活性化化合物に対する個体の挙動、製剤のタイプおよび投与時間または間隔によって、上述の量から逸脱することがなお必要であり得る。

【0060】

以下の非限定的な好ましい実施例により、本発明を例示説明する。これは、いかなるようにも本発明を限定しない。

40

下記実施例では、別に指示しない限り、百分率は、各場合で重量に基づく；部は、重量による部である。

A. 生理的活性の評価

I. 心血管効果の検出

胸部を開いた後、麻酔ラットから迅速に心臓を取り出し、常套のラングンドルフ器具に導入する。冠動脈を一定容積（10 ml / 分）で灌流し、生じる灌流圧を適切な圧力センサーにより記録する。このセットアップにおいて、灌流圧の低下は冠動脈の弛緩に対応する。同時に、各収縮の間に心臓が発する圧力を左心室に導入したバルーンと第2の圧力センサーにより測定する。分離されて鼓動している心臓の回数を、時間単位当たりの収縮数から算出する。

50

【 0 0 6 1 】

この実験セットアップでは、心拍数の減少について以下の値を得た（述べた百分率は、問題の濃度での心拍数の減少をパーセントで表す）。

【 0 0 6 2 】

【表 1】

実施例の化合物	各濃度での心拍数の減少（パーセント）	
	10 ⁻⁷ g/ml	10 ⁻⁶ g/ml
1	15.0%	17.5%
6	15.5%	20.0%

10

【 0 0 6 3 】

II. アデノシン A 1、A 2 a、A 2 b および A 3 アゴニズム (agonism) の決定

a) 遺伝子発現によるアデノシンアゴニズムの間接的決定

CHO (チャイニーズハムスター卵巣 (Chinese Hamster Ovary)) 永久細胞株の細胞を、アデノシン受容体サブタイプ A 1、A 2 a および A 2 b の cDNA で安定に形質転換する。アデノシン A 1 受容体は、Gi タンパク質を介してアデニル酸シクラーゼに共役し、一方アデノシン A 2 a および A 2 b 受容体はGs タンパク質を介して共役する。これに対応して、細胞における cAMP の形成はそれぞれ阻害または刺激される。その後、ルシフェラーゼの発現は、cAMP 依存性プロモーターにより調節される。高い感度と再現性、低い分散およびロボットシステムに対する器具の好適合の目的で、細胞密度、増殖期および試験のインキュベーションの期間、フォルスコリン濃度および培地組成などのいくつかの試験パラメーターを変化させることにより、ルシフェラーゼ試験を最適化する。細胞を薬理的に特徴付けるために、そしてロボットに補助される物質の試験スクリーニングのために、以下の試験プロトコールを使用する。

20

【 0 0 6 4 】

貯蔵培養を、37 °C、5% CO₂ 下、10% FCS (ウシ胎児血清) を含有する DMEM/F12 培地中で増殖させ、各場合で 2、3 日後に 1:10 に分ける。試験培養をウェル毎 1000 ないし 3000 細胞の割合で 384 ウェルプレートに播き、37 °C で約 48 時間増殖させる。次いで培地を生理的塩化ナトリウム溶液 (130 mM 塩化ナトリウム、5 mM 塩化カリウム、2 mM 塩化カルシウム、20 mM HEPES、1 mM 塩化マグネシウム 6H₂O、5 mM NaHCO₃、pH 7.4) で置き換える。DMSO に溶解した物質を、この生理的塩化ナトリウム溶液で、1:10 に 3 回希釈し、試験培養にピペットで加える (試験混合物中の DMSO の最大最終濃度: 0.5%)。このようにして、最終物質濃度を、例えば 5 μM ないし 5 nM で得る。10 分後、フォルスコリンを A 1 細胞に添加し、全培養をその後 37 °C で 4 時間インキュベートする。その後、50% 溶解試薬 (30 mM リン酸水素二ナトリウム、10% グリセロール、3% Triton X 100、25 mM TrisHCl、2 mM ジチオスレートール (DTT)、pH 7.8) および 50% ルシフェラーゼ試薬溶液 (2.5 mM ATP、0.5 mM ルシフェリン、0.1 mM 補酵素 A、10 mM トリシン、1.35 mM 硫酸マグネシウム、15 mM DTT、pH 7.8) を試験培養に添加し、プレートを約 1 分間震盪し、カメラシステムを使用してルシフェラーゼ活性を測定する。全アデノシン受容体サブタイプに高い親和性で結合し、アゴニスト効果を有するアデノシン類似化合物、NECA (5-N-エチルカルボキサミド-アデノシン) を、これらの実験で参照化合物として使用する (Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells, Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 357 (1998), 1-9)。

30

40

【 0 0 6 5 】

次の表 1 は、異なる濃度の実施例 1 および 6 の化合物により、異なるアデノシン受容体サブタイプの刺激について得られた値を示す。

50

【 0 0 6 6 】

表 1 : 異なる濃度の実施例 1 および 6 の化合物によるアデノシン受容体の刺激

【表 2】

受容体 サブタイプ	実施例 1			実施例 6		
	10 nmol l	1 nmol	0.3 nmol l	10 nmol l	1 nmol	0.3 nmol l
A1	4%	11%	56%	7%	25%	45%
A2a	-2%	2%	-1%	2%	4%	0%
A2b	8%	6%	2%	29%	3%	0

10

【 0 0 6 7 】

表は、対応する参照刺激の % 値を示す。A 2 a および A 2 b 受容体についての測定値は、NECA により達成される最大刺激のパーセント値である；A 1 受容体についての測定値は、1 μmol 濃度のフォルスコリンによるアデニル酸シクラーゼの直接的予刺激（100 % 値に対応する）後のパーセント値である。A 1 アゴニストは、従って、ルシフェラーゼの活性において低下を示す（100 % より小さい測定値）。

【 0 0 6 8 】

b) cAMP の検出によるアデノシンアゴニズムの直接的決定

CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 永久細胞株の細胞を、アデノシン受容体サブタイプ A 1、A 2 a、A 2 b および A 3 の cDNA で安定に形質転換する。A 2 a または A 2 b 受容体サブタイプへの物質の結合を、常套の放射性免疫アッセイ (cAMP RIA, IBL GmbH, Hamburg, Germany) を使用する、これらの細胞の細胞内 cAMP 含量の測定により決定する。

20

【 0 0 6 9 】

物質がアゴニストとして作用するとき、物質の結合は cAMP の細胞内含量における増加として表現される。全アデノシン受容体サブタイプに高い親和性で、しかし非選択的に結合する、アゴニスト効果を有するアデノシン類似化合物、NECA (5 - N - エチルカルボキサミド - アデノシン) を、これらの実験で参照化合物として使用する (Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells, Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 357 (1998), 1-9)。

30

【 0 0 7 0 】

アデノシン受容体 A 1 および A 3 は、G_i タンパク質に共役する。即ち、これらの受容体の刺激は、アデニル酸シクラーゼの阻害を導き、結果的に細胞内 cAMP レベルの低下を導く。A 1 / A 3 受容体アゴニストを同定するために、アデニル酸シクラーゼをフォルスコリンで刺激する。しかしながら、A 1 / A 3 受容体の付加的刺激はアデニル酸シクラーゼを阻害し、このことは、A 1 / A 3 受容体アゴニストが、細胞における比較的低い cAMP 含量により検出できることを意味する。

【 0 0 7 1 】

アデノシン受容体に対するアンタゴニスト効果を検出するために、対応する受容体で形質転換した組換え細胞を NECA で予刺激し、この刺激により引き起こされた cAMP の細胞内含量の減少に対する物質の効果を調べる。全アデノシン受容体サブタイプに高い親和性で結合し、アンタゴニスト効果を有する XAC (キサランチンアミンコンジナー) を、これらの実験における参照化合物として使用する (Mueller, C.E., Stein, B., Adenosine receptor antagonists: structures and potential therapeutic applications, Current Pharmaceutical Design, 2 (1996) 501-530)。

40

【 0 0 7 2 】

III. 薬物動態学的研究

薬物動態学的データは、様々な物質を i.v. または p.o. で液剤としてマウスおよびイ

50

又 に 投 与 し た 後 で 決 定 し た 。 こ の た め に 、 血 液 サ ン プ ル を 投 与 後 2 4 時 間 ま で 採 集 し た 。 変 更 の な い 物 質 の 濃 度 を 、 血 液 サ ン プ ル か ら 得 た 血 漿 サ ン プ ル で 生 物 学 的 分 析 方 法 (H P L C ま た は H P L C - M S) に よ り 決 定 し た 。 次 い で 、 こ の よ う に し て 得 ら れ た 血 漿 濃 度 の 時 間 経 過 か ら 、 薬 物 動 態 学 的 パ ラ メ ー タ ー を 確 認 し た 。 次 の 表 2 は 、 異 な る 種 に お け る バ イ オ ア ベ イ ラ ビ リ テ ィ ー を 示 す 。

表 2 : 経 口 投 与 後 の バ イ オ ア ベ イ ラ ビ リ テ ィ ー

【 表 3 】

	マウス	ラット	イヌ
WO 01/25210 の実施例22	測定不能* (3 mg/kg p.o.で)	測定不能* (10 mg/kg p.o.で)	1.47% (1 mg/kg p.o.で)
実施例1の化合物	31.5% (1 mg/kg p.o.で)	5.0% (3 mg/kg p.o.で)	32.6% (3 mg/kg p.o.で)
実施例6の化合物	41.3% (3mg/kg p.o.で)	42.3% (3 mg/kg p.o.で)	28.5% (1 mg/kg p.o.で)

10

* 全測定時点での血漿レベルは、測定限界より低い (< 1 µg / l)

【 0 0 7 3 】

B . 作業実施例

使用する略号

【 表 4 】

DBU	1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカー 7-エン
DMF	ジメチルホルムアミド
ESI	エレクトロスプレーイオン化法 (MSについて)
HEPE S	2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジノ]エタンスルホン 酸
HPLC	高圧高速液体クロマトグラフィー
b.p.	沸点
MS	質量分析
NMR	核磁気共鳴分光学
p.a.	分析用 (pro analysi)
RT	室温
Tris	2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール

20

30

【 0 0 7 4 】

製造の実施例

実施例 1

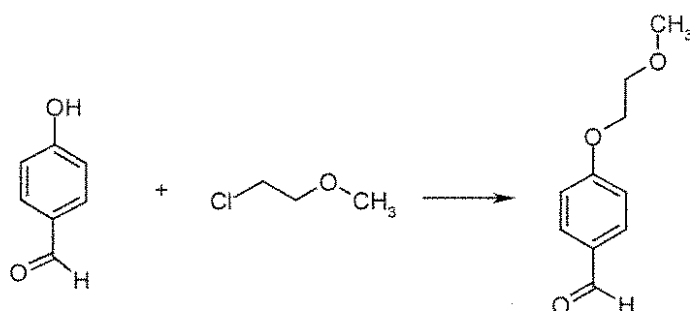
2-アミノ-4-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-6-[(3-ピリジニルメチル)スルファニル]ピリジン-3,5-ジカルボニトリル

工程 1 :

4-(2-メトキシエトキシ)ベンズアルデヒド

40

【化6】



10

146.5 g (1.2 mol) の4-ヒドロキシベンズアルデヒドを、DMFに溶解し、20 g (0.12 mol) のヨウ化カリウム、134.6 g (1.2 mol) のカリウムtert-ブトキシドおよび170.2 g (1.8 mol) の2-クロロエチルメチルエーテルを添加する。反応混合物を80 で16時間攪拌する。後処理に、反応混合物を減圧下で濃縮する。残渣を1 lの酢酸エチルに溶かし、0.5 lの1 N水性水酸化ナトリウム溶液に抽出する。硫酸マグネシウムを使用して酢酸エチル相を乾燥させ、減圧下で濃縮する。濃縮後に得られた残渣を、高真空で蒸留する (b.p. = 100、0.45 mbarで) 。これにより、184.2 g (理論値の85%) の生成物を得る。

MS (ESI pos) : m/z = 181 (M+H)⁺

20

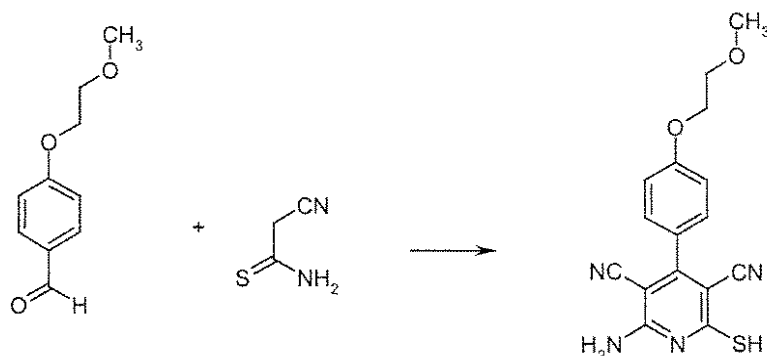
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): = 3.5 (s, 3H); 3.8 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 7.0 (d, 2H); 7.8 (d, 1H); 9.9 (s, 1H).

【0075】

工程2:

2-アミノ-4-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-6-スルファニルピリジン-3,5-ジカルボニトリル

【化7】



30

【0076】

100 mlのエタノール中の、18 g (100 mmol) の4-(2-メトキシエトキシ)ベンズアルデヒド、10 g (200 mmol) のシアノチオアセトアミドおよび20.2 g (200 mmol) のN-メチルモルホリンを、還流下で3時間加熱する。冷却後、沈殿した結晶を吸引濾取し、少量のエタノールで洗浄し、減圧下で乾燥させる。これにより、12 g (理論値の31%) の生成物を得、これは0.5 mol当量のN-メチルモルホリンを含有する。

40

MS (ESI pos) : m/z = 327 (M+H)⁺

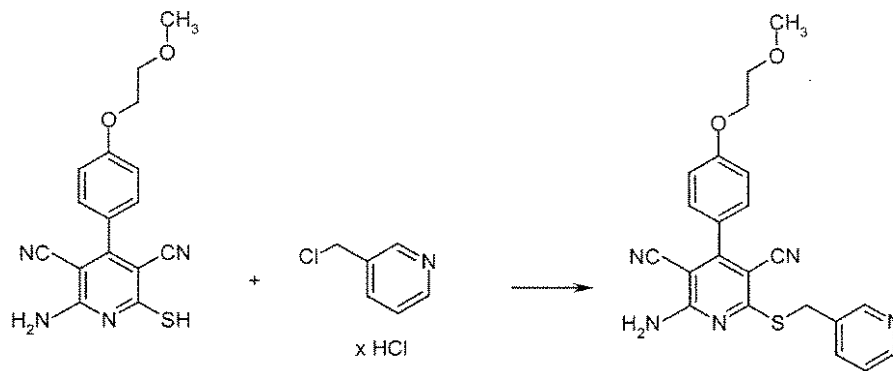
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): = 2.8 (tr, 4H, N-メチルモルホリンシグナル); 3.3 (s, 3H); 3.7 (m, 2H + 4H N-メチルモルホリン signal); 4.2 (tr, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 7.6 (s, broad, 2H).

【0077】

50

工程 3 :

2 - アミノ - 4 - [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 6 - [(3 - ピリジニルメチル) スルファニル] ピリジン - 3 , 5 - ジカルボニトリル
【化 8】



10

【 0 0 7 8 】

4.28 g (11.36 mmol ; 開始物質は、0.5 mol 当量の N - メチルモルホリンを含有した ; 従って、純度は 86.6 % であった) の 2 - アミノ - 4 - [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 6 - スルファニルピリジン - 3 , 5 - カルボニトリルを 40 ml の DMF p. a. に溶解し、3.34 g (39.75 mmol) の重炭酸ナトリウムおよび 2.48 g (15.1 mmol) の 3 - 塩化ピコリル塩酸塩を添加する。懸濁液を RT で終夜攪拌し、40 ml のエタノールを添加し、混合物を約 40 ° で加熱する。19 ml の水を滴下して添加する。沈殿を吸引濾取し、減圧下で乾燥させる。これにより、3.70 g (理論値の 78 %) の生成物を得る。

20

MS (ESIpos): m/z = 418 (M+H)⁺

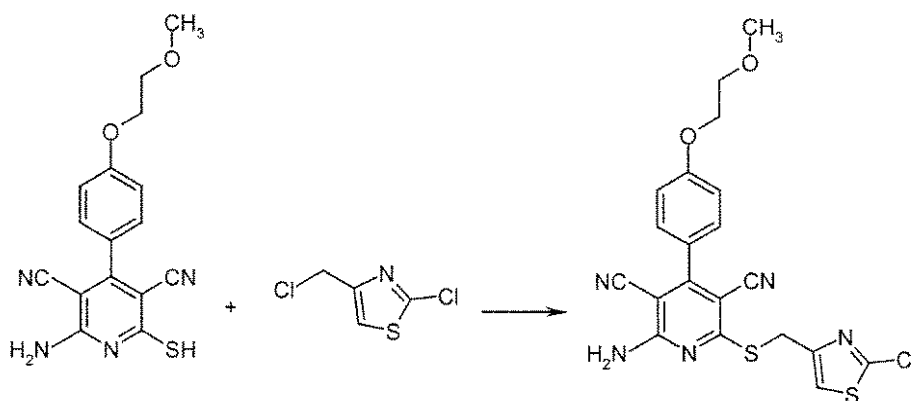
¹H=NMR (300 MHz, DMSO-d₆): = 3.3 (s, 3H); 3.7 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 4.5 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.35 (dd, 1H); 7.45 (d, 2H); 7.9 (d tr, 1H); 8.1 (s, broad, 2H); 8.45 (dd, 1H); 8.75 (d, 1H).

【 0 0 7 9 】

実施例 2

2 - アミノ - 6 - [(2 - クロロ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) メチルスルファニル] - [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] ピリジン - 3 , 5 - ジカルボニトリル
【化 9】

30



40

【 0 0 8 0 】

100 mg (0.31 mmol) の 2 - アミノ - 4 - [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 6 - スルファニルピリジン - 3 , 5 - ジカルボニトリルを 1 ml の DMF に溶解する。103 mg (1.23 mmol) の重炭酸ナトリウムおよび 77.2 mg (0.46 mmol) の 4 - クロロメチル - 2 - クロロ - 1 , 3 - チアゾールを次いで添加する

50

。懸濁液をRTで終夜震盪し、水を添加する。沈殿を吸引濾取し、エタノールおよびジエチルエーテルで洗浄し、40℃、減圧下で乾燥させる。これにより、123mg（理論値の88%）の生成物を得る。

MS (ESI pos) : $m/z = 458 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.3$ (s, 3H); 3.7 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 4.5 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.45 (d, 2H); 7.8 (s, 1H); 8.05 (s, broad, 2H).

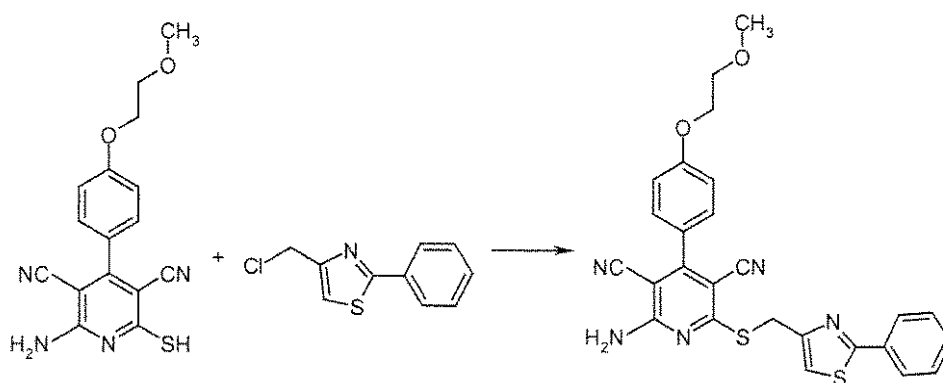
【0081】

実施例 3

2-アミノ-4-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-6-[(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メチルスルファニル]ピリジン-3,5-ジカルボニトリル

10

【化10】



20

【0082】

100mg (0.31mmol)の2-アミノ-4-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-6-スルファニルピリジン-3,5-ジカルボニトリルを1mlのDMFに溶解する。103mg (1.23mmol)の重炭酸ナトリウムおよび96.4mg (0.46mmol)の4-クロロメチル-2-フェニル-1,3-チアゾールを次いで添加する。懸濁液をRTで終夜震盪し、水を添加する。沈殿を吸引濾取し、エタノールおよびジエチルエーテルで洗浄し、40℃、減圧下で乾燥させる。これにより、149mg（理論値の97%）の生成物を得る。

30

MS (ESI pos) : $m/z = 500 (M+H)^+$

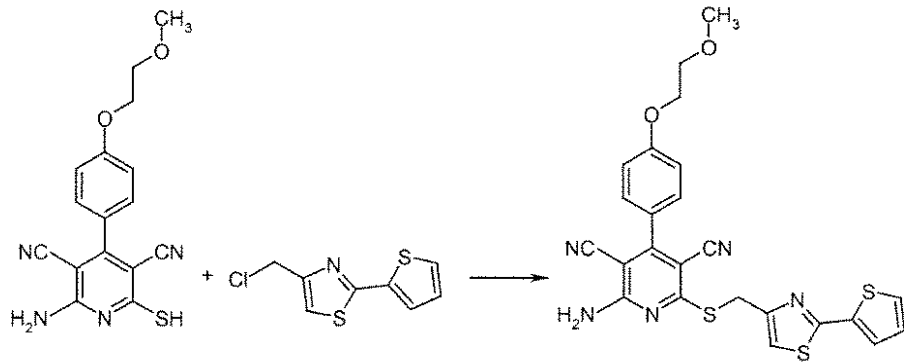
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.3$ (s, 3H); 3.7 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 4.5 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.5 (m, 5H); 7.8 (s, 1H); 7.9 (m, 2H); 8.05 (s, broad, 2H).

【0083】

実施例 4

2-アミノ-4-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-6-[(2-チオフェン-2-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)メチルスルファニル]ピリジン-3,5-ジカルボニトリル

【化 1 1】



10

【 0 0 8 4 】

100 mg (0.31 mmol) の 2 - アミノ - 4 - [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 6 - スルファニルピリジン - 3 , 5 - ジカルボニトリルを 1 ml の DMF に溶解する。103 mg (1.23 mmol) の重炭酸ナトリウムおよび 96.4 mg (0.46 mmol) の 4 - クロロメチル - 2 - (チオフェン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾールを次いで添加する。懸濁液を RT で終夜震盪し、水を添加する。沈殿を吸引濾取し、エタノールおよびジエチルエーテルで洗浄し、40 °C、減圧下で乾燥させる。これにより、146 mg (理論値の 84%) の生成物を得る。

20

MS (ESI pos) : $m/z = 506 (M+H)^+$

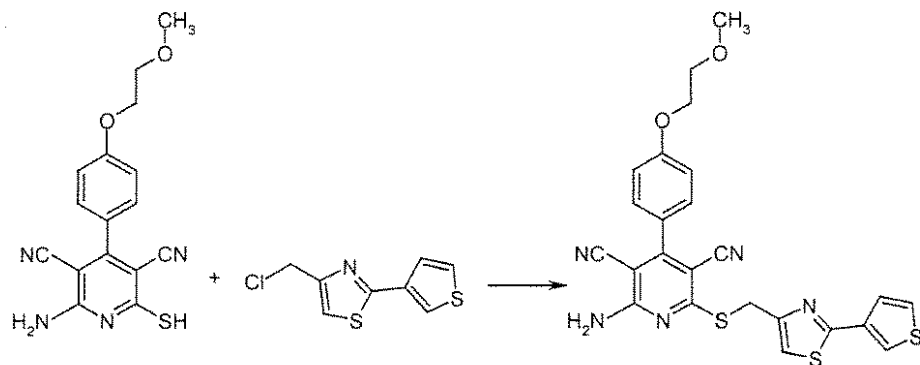
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.3 (s, 3H); 3.7 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 4.6 (s, 2H); 7.15 (m, 3H); 7.5 (d, 2H); 7.65 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.8 (s, 1H); 8.1 (s, broad, 2H).

【 0 0 8 5 】

実施例 5

2 - アミノ - 4 - [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 6 - [(2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) メチルスルファニル] ピリジン - 3 , 5 - ジカルボニトリル

【化 1 2】



30

40

【 0 0 8 6 】

100 mg (0.31 mmol) の 2 - アミノ - 4 - [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 6 - スルファニルピリジン - 3 , 5 - ジカルボニトリルを 1 ml の DMF に溶解する。103 mg (1.23 mmol) の重炭酸ナトリウムおよび 96.4 mg (0.46 mmol) の 4 - クロロメチル - 2 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾールを次いで添加する。懸濁液を RT で終夜震盪し、水を添加する。エタノールおよびジエチルエーテルで洗浄し、40 °C、減圧下で乾燥させる。これにより、141 mg (理論値の 82%) の生成物を得る。

MS (ESI pos) : $m/z = 506 (M+H)^+$

50

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.3 (s, 3H); 3.7 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 4.6 (s, 2H); 7.15 (d, 2H); 7.5 (d, 2H); 7.55 (d, 1H); 7.7 (dd, 1H); 7.8 (s, 1H); 8.1 (s, broad, 2H); 8.15 (d, 1H).

【 0 0 8 7 】

実施例 6

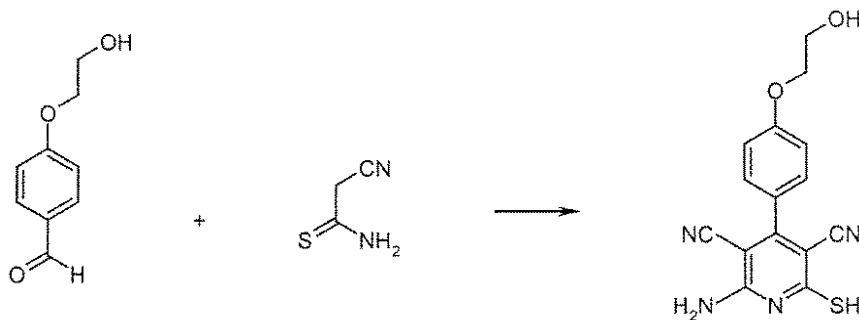
2 - アミノ - 6 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] ピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル

経路 1

第 1 工程 :

2 - アミノ - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 6 - スルファニルピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル

【 化 1 3 】



【 0 0 8 8 】

12.46 g (75 mmol) の 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ベンズアルデヒド、15.02 g (150 mmol) のシアノチオアセトアミドおよび 15.15 g (150 mmol) の N - メチルモルホリンを最初に 75 ml のエタノールに加え、還流下で 3 時間加熱する。冷却後、反応溶液を減圧下で濃縮する。残渣を 1 N 水性水酸化ナトリウム溶液に溶解し、酢酸エチルで 2 回洗浄する。水性水酸化ナトリウム相を 1 N 塩酸で酸性化し、沈殿した結晶を吸引濾取し、減圧下、45 で乾燥させる。これにより、12.05 g (理論値の 51%) の生成物を得る。

MS (ESI pos) : m/z = 313 ($M+H$)⁺、330 ($M+NH_4$)⁺

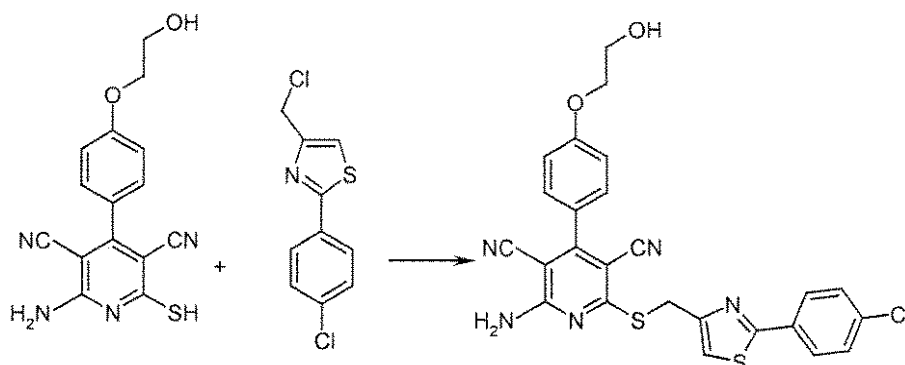
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.7 (t, 2H); 4.1 (t, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 8.0 (br s, 2H).

【 0 0 8 9 】

第 2 工程 :

2 - アミノ - 6 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] ピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル

【 化 1 4 】



10

20

30

40

50

【 0 0 9 0 】

6.91 g (22.12 mmol) の 2 - アミノ - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 6 - スルファニルピリジン - 3,5 - ジカルボニトリルを 150 ml の DMF に溶解する。7.44 g (66.35 mmol) の 1,8 - ジアザピシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エンおよび 10.8 g (44.24 mmol) の 4 - クロロメチル - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾールを次いで添加する。懸濁液を RT で終夜攪拌し、50 g のシリカゲルを添加し、混合物を減圧下で濃縮する。シリカゲル上の物質の混合物を、シリカゲル上のクロマトグラフィー (移動相 : トルエンからトルエン / 酢酸エチル、1 : 1 混合物へ) により精製する。これにより、5.5 g (理論値の 47%) の生成物を得る。

10

MS (ESI pos) : m / z = 521 (M + H) ⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : =3.7 (dt, 2H); 4.1 (t, 2H); 4.6 (s, 2H); 4.9 (t, 1H); 7.1 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 7.5 (d, 2H); 7.9 (m, 3H); 8.1 (br s, 2H).

【 0 0 9 1 】

経路 2 :

あるいは、生成物はまた、2 - アミノ - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 6 - スルファニル - 3,5 - ピリジンジカルボニトリルを単離せずに、2 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - ベンジリデン] マロノニトリルを 2 - シアノチオアセトアミドおよび 4 - クロロ - メチル - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾールと反応させることによっても製造できる :

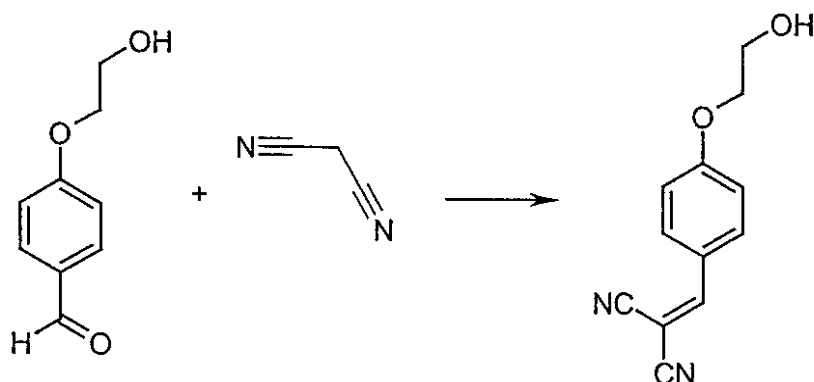
20

【 0 0 9 2 】

第 1 工程 :

2 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - ベンジリデン] マロノニトリル

【 化 1 5 】



30

【 0 0 9 3 】

1000 g (5.85 mol) の 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ベンズアルデヒドおよび 425 g (6.43 mol) の マロノジニトリルを、5000 ml のイソプロピルアルコールに溶解し、5 g (0.059 mol) のピペリジンを添加する。混合物を 80 に 16 時間加熱し、次いで生成物を単離するために 3 に冷却する。生成物を濾取し、400 ml の氷冷イソプロピルアルコールで洗浄する。次いでそれを真空で (40 mbar)、50 で、45 時間乾燥させる。

40

収量 : 1206 g (理論値の 94.6%) の僅かに黄色の結晶

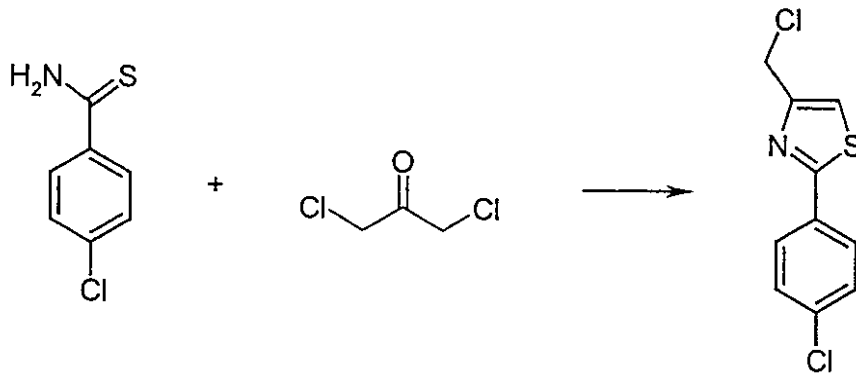
¹H (400 MHz, CDCl₃) : 3.95 - 4.32 m (4H), 6.95 - 7.15 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.85 - 7.95 (m, 1H).

【 0 0 9 4 】

第 2 工程 :

4 - クロロメチル - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール

【化16】



10

【0095】

171.65 g (1.0 mol) の 4 - クロロチオベンズアミドを 550 ml のイソプロピルアルコールに溶解し、133.3 g (1.05 mol) の 1,3 - ジクロロアセトンを最高 30 の温度で、3 時間かけて添加する。混合物をその後 40 で 5.5 時間、20 で 10 時間攪拌する。反応を完了させるために、混合物を次いで 55 に 7.5 時間加熱する。10 に冷却し、950 ml の水を添加することにより、生成物を単離する。水酸化ナトリウム溶液を使用して pH 値を 4 ないし 5 に合わせ、生成物を吸引濾取する。

収量：220.9 g (理論値の 91%) の白色ないし僅かに黄色の結晶

^1H (400 MHz, CDCl_3): 4.90 (s, 2H, CH_2), 7.5 - 7.55 (m, 2H), 7.85 (s, 1H, チアゾール), 7.9 - 7.95 (m, 2H)

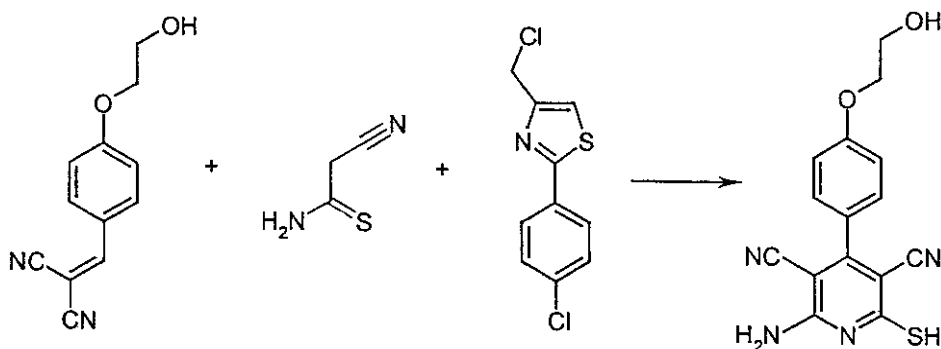
20

【0096】

第3工程：

2 - アミノ - 6 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 3,5 - ピリジンジカルボニトリル

【化17】



30

【0097】

428.4 g (2.0 mol) の 2 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - ベンジリデン] マロニトリル、108.4 g (1.05 mol) の 2 - シアノチオアセトアミドおよび 244.1 g (1.0 mol) の 4 - クロロメチル - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - チアゾールを 3.4 リットルのメタノールに懸濁し、556.1 g (3.0 mol) のトリブチルアミンを 60 分間かけて添加する。混合物をその後 20 時間室温で攪拌し、生成物を濾取する。減圧下で乾燥させた後、粗生成物 (360.8 g、粗収量率：理論値の 70%) を 3 リットルのジクロロメタンに懸濁し、2 時間 35 で攪拌する。生成物を濾取し、高真空で乾燥させる。今では白色である結晶を、テトラヒドロフラン / 水 (1 : 1) からの再結晶化によりさらに精製できる。

収量：353.5 g (理論値の 68%) の白色結晶

40

50

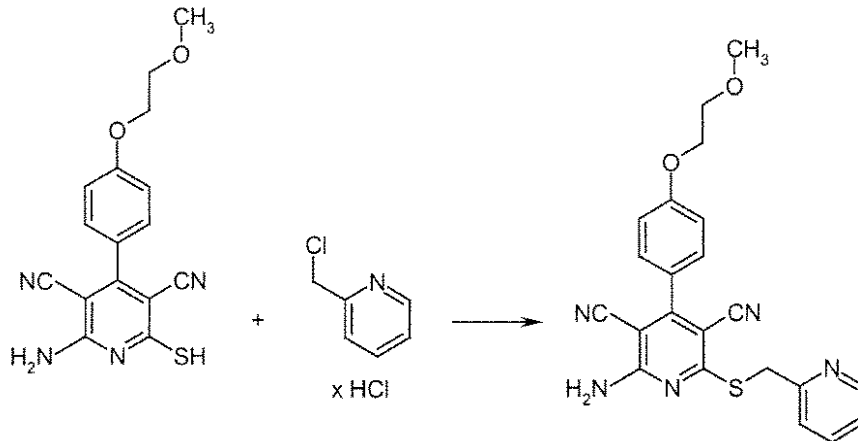
MS (EI) : m/z = 520.00

【0098】

実施例 7

2 - アミノ - 4 - [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 6 - [(2 - ピリジニルメチル) スルファニル] ピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリル

【化 18】



10

【0099】

100 mg (0.31 mmol) の 2 - アミノ - 4 - [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 6 - スルファニルピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリルを 1 ml の DMF に溶解する。103 mg (1.23 mmol) の重炭酸ナトリウムおよび 75.4 mg (0.46 mmol) の 2 - 塩化ピコリル塩酸塩を次いで添加する。懸濁液を RT で終夜震盪し、水を添加する。沈殿を吸引濾取し、エタノールおよびジエチルエーテルで洗浄し、40

、減圧下で乾燥させる。これにより、104 mg (理論値の 81%) の生成物を得る。

MS (ESI pos) : m/z = 418 (M + H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): =3.3 (s, 3H); 3.7 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 4.6 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.4 (dd, 1H); 7.45 (d, 2H); 7.65 (d, 1H); 7.75 (tr, 1H); 8.0 (s, broad, 2H); 8.5 (d, 1H).

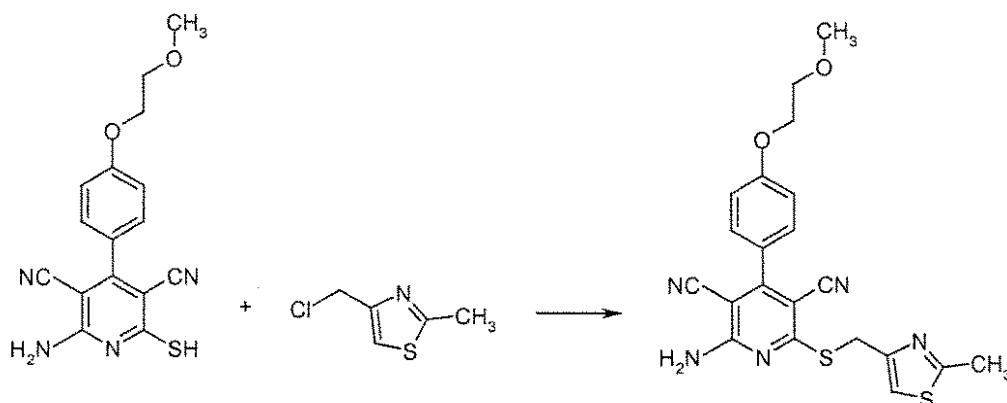
30

【0100】

実施例 8

2 - アミノ - 4 - [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 6 - [(2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル) メチルスルファニル] ピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリル

【化 19】



40

【0101】

100 mg (0.31 mmol) の 2 - アミノ - 4 - [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 6 - スルファニルピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリルを 1 ml の DMF に

50

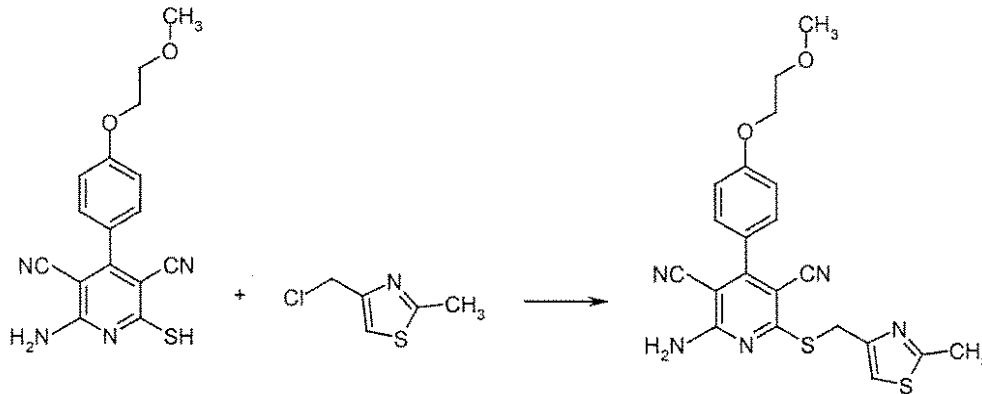
溶解する。103 mg (1.23 mmol) の重炭酸ナトリウムおよび90.5 mg (0.61 mmol) の4-クロロメチル-2-メチル-1,3-チアゾールを次いで添加する。懸濁液をRTで終夜震盪し、水を添加する。沈殿を吸引濾取し、40℃、減圧下で乾燥させる。これにより、88.8 mg (理論値の66.2%) の生成物を得る。

MS (ESI pos) : m/z = 438 (M+H)⁺

【0102】

実施例9

2-アミノ-4-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-6-[(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)メチルスルファニル]ピリジン-3,5-ジカルボニトリル
【化20】



【0103】

100 mg (0.31 mmol) の2-アミノ-4-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-6-スルファニルピリジン-3,5-ジカルボニトリルを1 ml のDMFに溶解する。103 mg (1.23 mmol) の重炭酸ナトリウムおよび68.3 mg (0.46 mmol) の4-クロロメチル-2-アミノ-1,3-チアゾールを次いで添加する。懸濁液をRTで終夜震盪し、水を添加する。エタノールおよびジエチルエーテルで洗浄し、40℃、減圧下で乾燥させる。これにより、115.9 mg (理論値の86.2%) の生成物を得る。

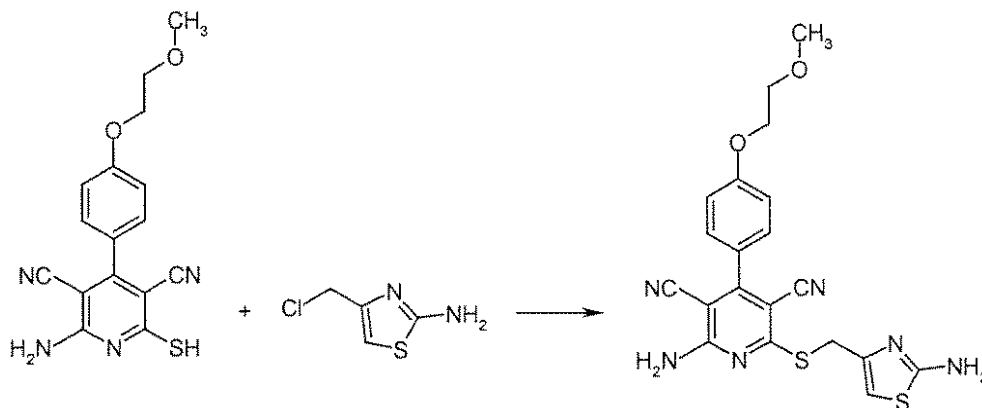
MS (ESI pos) : m/z = 439 (M+H)⁺

【0104】

実施例10

2-アミノ-4-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-6-[(2-(2-ピリジル)-1,3-チアゾール-4-イル)メチルスルファニル]ピリジン-3,5-ジカルボニトリル

【化21】



50 mg (0.15 mmol) の2-アミノ-4-[4-(2-メトキシエトキシ)フ

10

20

30

40

50

エニル] - 6 - スルファニルピリジン - 3,5 - ジカルボニトリルを 1 ml の DMF に溶解する。51.5 mg (0.61 mmol) の重炭酸ナトリウムおよび 58.6 mg (0.23 mmol) の 4 - クロロメチル - 2 - (2 - ピリジル) - 1,3 - チアゾールを次いで添加する。懸濁液を RT で終夜震盪し、水を添加する。沈殿を吸引濾取し、エタノールおよびジエチルエーテルで洗浄し、40 °C、減圧下で乾燥させる。これにより、67.4 mg (理論値の 87.9%) の生成物を得る。

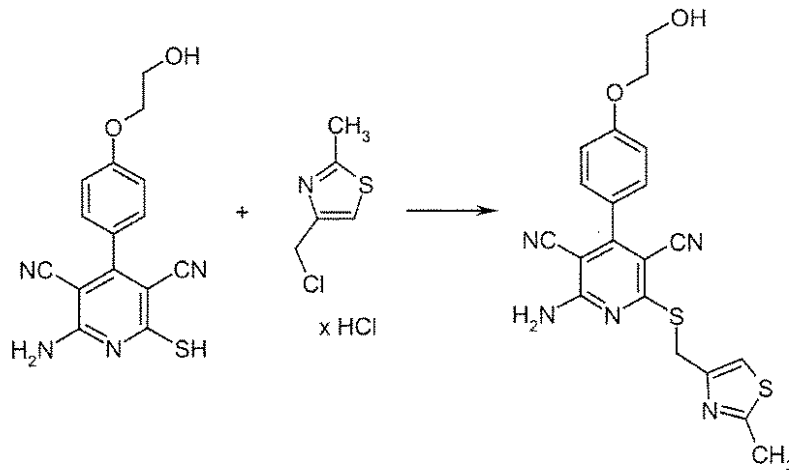
MS (ESI pos) : $m/z = 501 (M+H)^+$

【0105】

実施例 11

2 - アミノ - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ)フェニル] - 6 - {[(2 - メチル - 1,3 - チアゾール - 4 - イル)メチル]スルファニル}ピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル

【化22】



【0106】

31.2 mg (0.1 mmol) の 2 - アミノ - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ)フェニル] - 6 - スルファニルピリジン - 3,5 - ジカルボニトリルを 0.3 ml の DMF に溶解する。33.6 mg (0.4 mmol) の重炭酸ナトリウムおよび 26.7 mg (0.15 mmol) の 4 - メチル - 2 - クロロ - 1,3 - チアゾール塩酸塩を次いで添加する。懸濁液を RT で終夜震盪し、濾過し、分取 HPLC [カラム : Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus、20 × 50 mm ; 流速 : 25 ml / 分 ; 勾配 (A = アセトニトリル、B = 水 + 0.3% トリフルオロ酢酸) : 0 分 10% A ; 2.0 分 10% A ; 6.0 分 90% A ; 7.0 分 90% A ; 7.1 分 10% A ; 8.0 分 10% A ; 検出 : 220 nm] により精製する。適切な分画の濃縮により、20.2 mg (理論値の 47.7%) の生成物を得る。

MS (ESI pos) : $m/z = 424 (M+H)^+$

【0107】

実施例 12

2 - アミノ - 6 - {[(2 - アミノ - 1,3 - チアゾール - 4 - イル)メチル]スルファニル} - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ)フェニル]ピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル

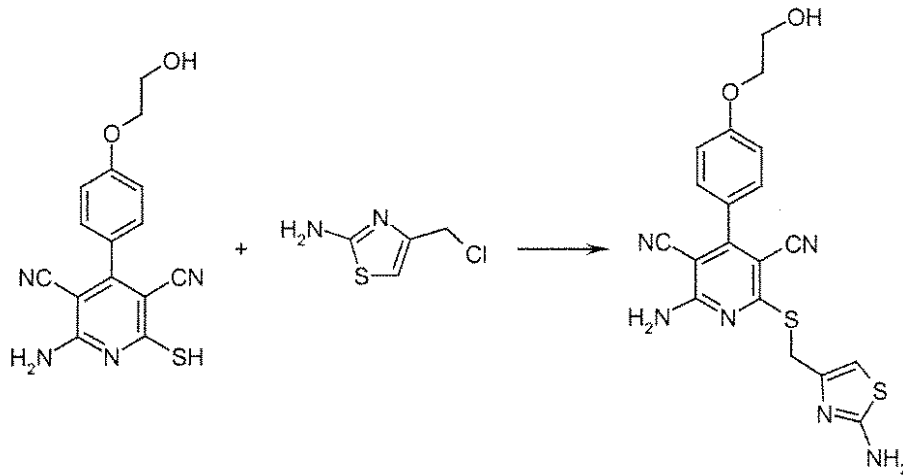
10

20

30

40

【化23】



10

【0108】

31.2 mg (0.1 mmol) の 2 - アミノ - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 6 - スルファニルピリジン - 3,5 - ジカルボニトリルを 0.3 ml の DMF に溶解する。33.6 mg (0.4 mmol) の重炭酸ナトリウムおよび 22.3 mg (0.15 mmol) の 4 - アミノ - 2 - クロロ - 1,3 - チアゾールを次いで添加する。懸濁液を RT で終夜震盪し、濾過し、分取 HPLC [カラム : Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus、20 x 50 mm ; 流速 : 25 ml / 分 ; 勾配 (A = アセトニトリル、B = 水 + 0.3 % トリフルオロ酢酸) : 0 分 10 % A ; 2.0 分 10 % A ; 6.0 分 90 % A ; 7.0 分 90 % A ; 7.1 分 10 % A ; 8.0 分 10 % A ; 検出 : 220 nm] により精製する。適切な分画の濃縮により、35.7 mg (理論値の 84.1 %) の生成物を得る。

20

MS (ESIpos) : $m/z = 425 (M+H)^+$

【0109】

実施例 13

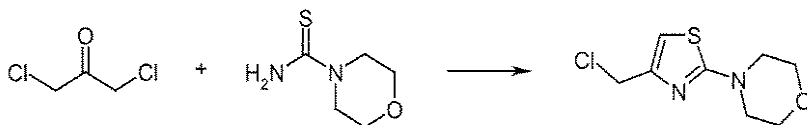
2 - アミノ - 4 - [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 6 - ({ [2 - (4 - モルホリニル) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) ピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル

30

工程 1 :

4 - [4 - (クロロメチル) - 1,3 - チアゾール - 2 - イル] モルホリン

【化24】



【0110】

100 ml のエタノール中の 11.51 g (78.76 mmol) の 4 - モルホリンカルボチオアミドおよび 10.00 g (78.76 mmol) のジクロロアセトン、還流下で 1 時間加熱する。桃色の溶液から沈殿する無色固体を、冷却後、吸引濾取し、エタノールで 2 回洗浄する。これにより、12.96 g (理論値の 75%) の生成物を得る。

40

MS (ESIpos) : $m/z = 219 (M+H)^+$

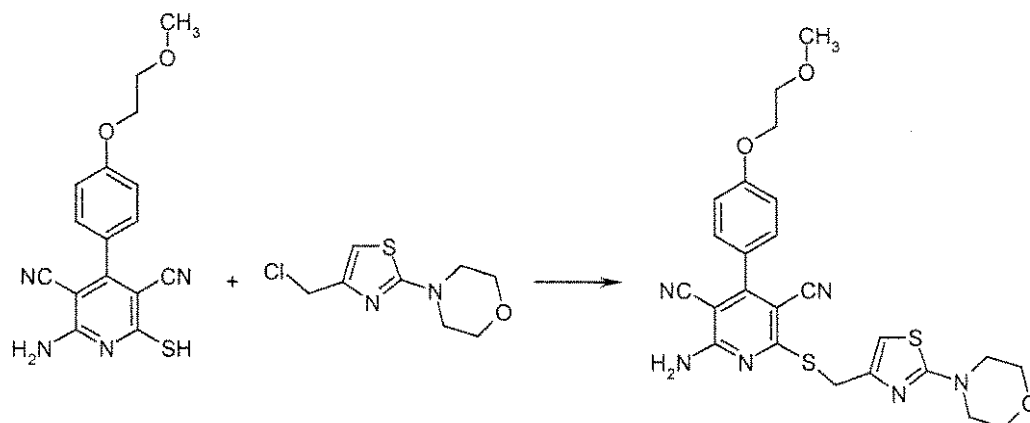
【0111】

工程 2 :

2 - アミノ - 4 - [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 6 - ({ [2 - (4 - モルホリニル) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) ピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル

50

【化 2 5】



10

【0112】

2 g (6.13 mmol) の 2 - アミノ - 4 - [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 6 - スルファニルピリジン - 3 , 5 - ジカルボニトリルおよび 2.68 g (12.26 mmol) の 4 - (4 - (クロロメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] モルホリンを乾燥 DMF (50 ml) に溶解し、1.83 ml (12.26 mmol) の DBU を添加する。3 時間 RT で攪拌した後、回転エバポレーターを使用して溶媒を除去し、残渣を分取 HPLC (カラム : Kromasil 100 C18 250 × 20 mm、10 μm ; アセトニトリル / 水 勾配 : 3 分間 10 % アセトニトリル、次いで、30 分間かけて、80 % アセトニトリルに増加させる ; 流速 : 25 ml / 分) により精製する。これにより、1.70 g (理論値の 55 %) の生成物を得る。

20

MS (ESI pos) : $m/z = 509 (M + H) ^ +$

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : = 3.3 (m, 7H) ; 3.7 (m, 6H) ; 4.2 (tr, 2H) ; 4.4 (s, 2H) ; 6.95 (s, 1H) ; 7.15 (d, 2H) ; 7.45 (d, 2H) ; 8.0 (s, broad, 2H) .

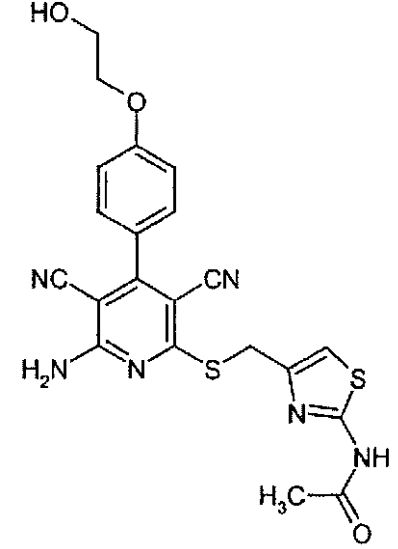
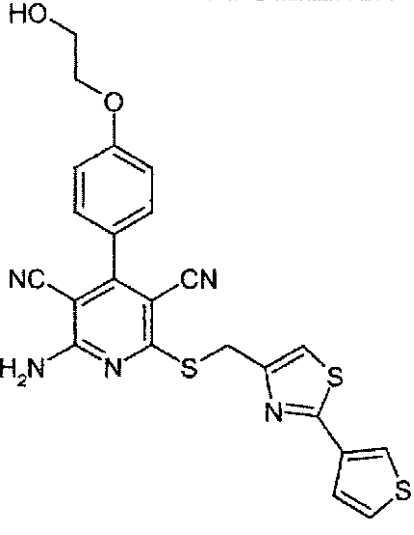
【0113】

表 3 に挙げる実施例は、実施例 13 と同様に製造した。開始物質として使用したクロロメチルチアゾールは、市販されているか、または実施例 13 の工程 1 と同様に製造できる。

30

表 3 :

【表 5】

実施例番号	構造	予想分子量	[M+H] ⁺ 実測値
14		467	468
15		492	493

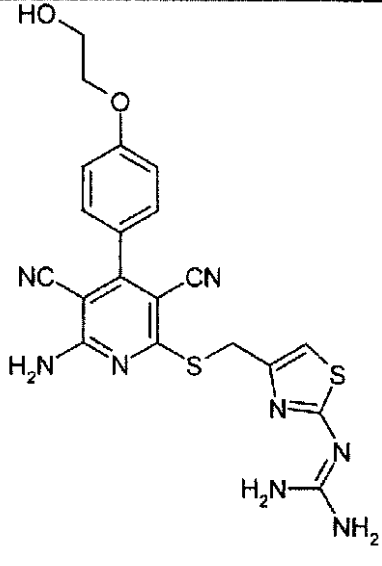
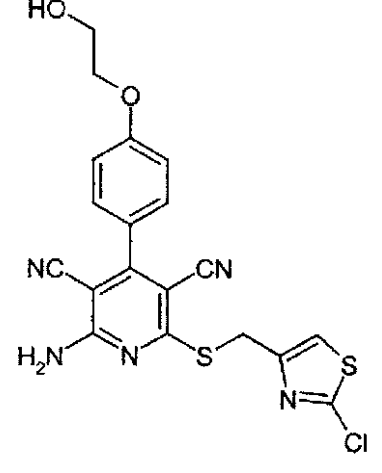
10

20

30

【 0 1 1 4 】

【表 6】

実施例番号	構造	予想分子量	[M+H] ⁺ 実測値
16		467	468
17		444	445

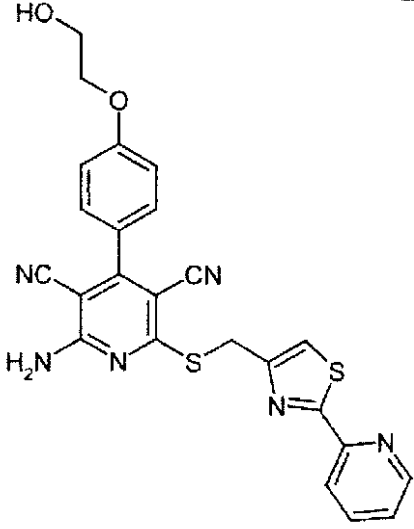
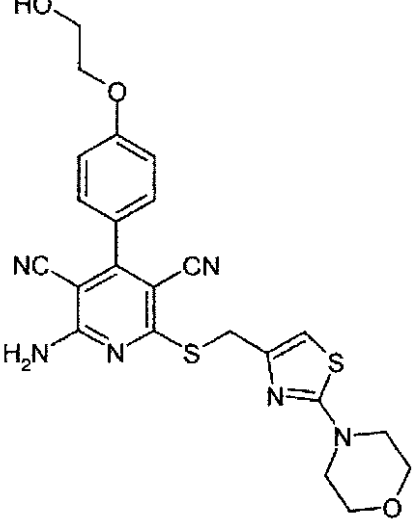
10

20

30

【 0 1 1 5 】

【表 7】

実施例番号	構造	予想分子量	[M+H] ⁺ 実測値
18		487	488
19		495	496

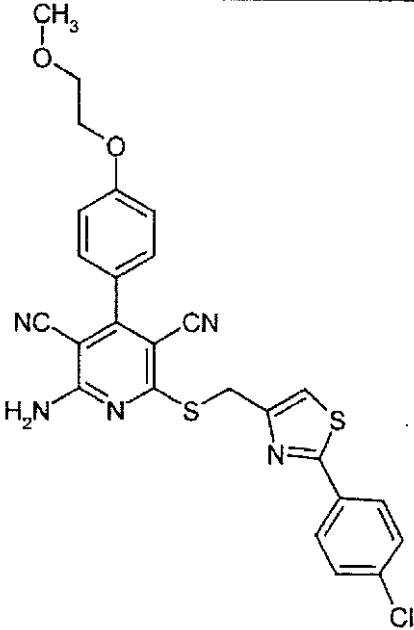
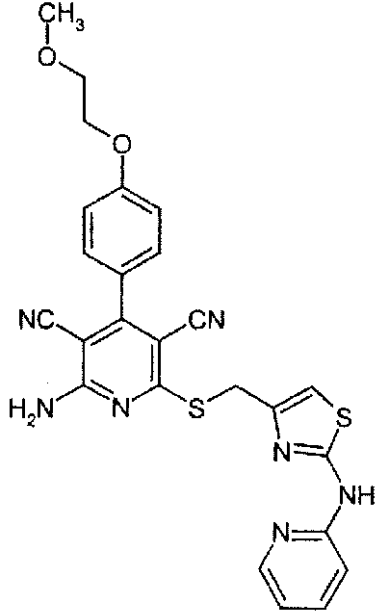
10

20

30

【 0 1 1 6 】

【表 8】

実施例番号	構造	予想分子量	[M+H] ⁺ 実測値
20		534	535
21		516	517

【 0 1 1 7 】

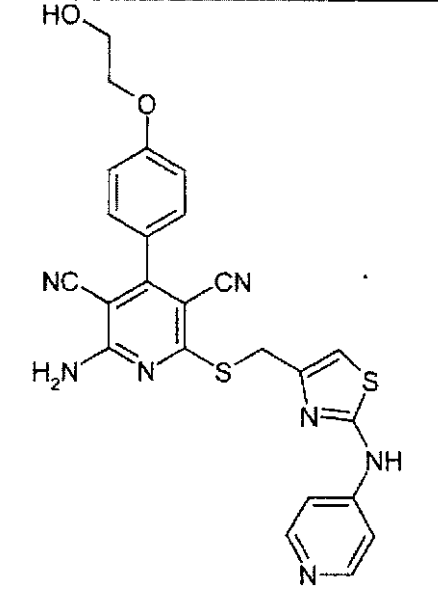
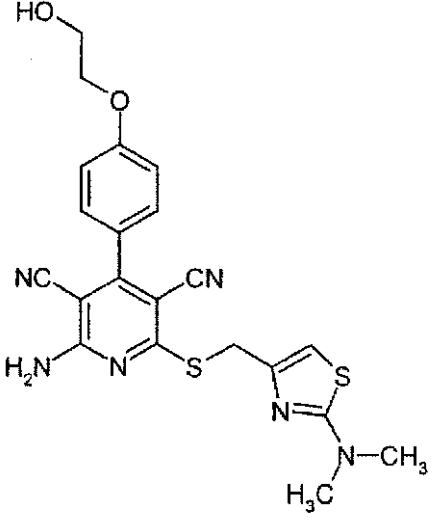
10

20

30

40

【表 9】

実施例番号	構造	予想分子量	[M+H] ⁺ 実測値
22		502	503
23		453	454

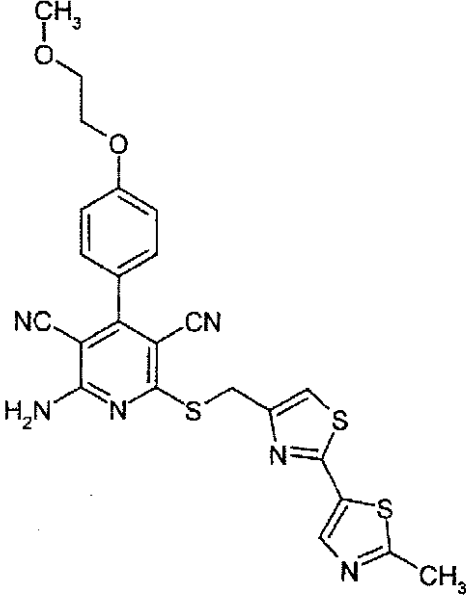
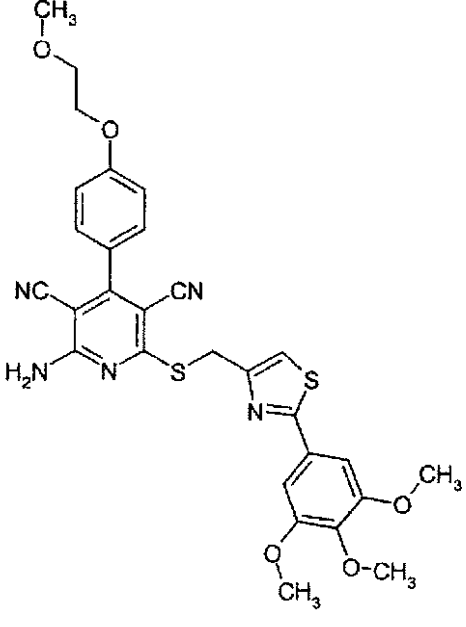
10

20

30

【 0 1 1 8 】

【表 10】

実施例番号	構造	予想分子量	[M+H] ⁺ 実測値
24		521	522
25		590	591

【 0 1 1 9 】

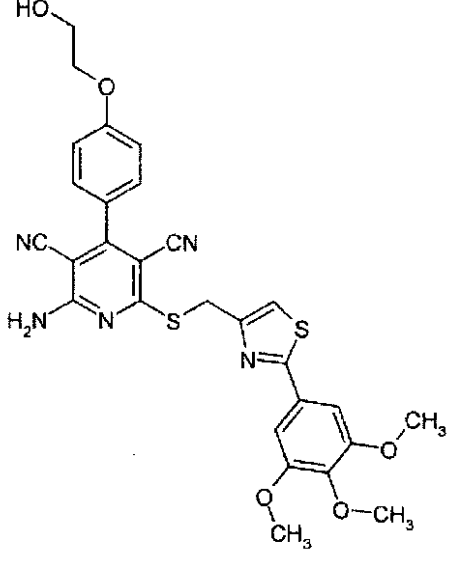
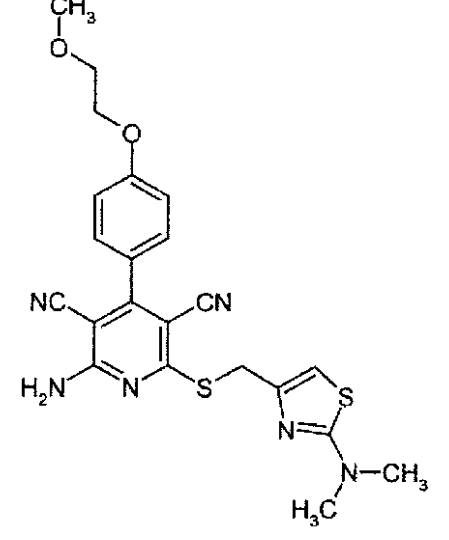
10

20

30

40

【表 1 1】

実施例番号	構造	予想分子量	[M+H] ⁺ 実測値
26	 <chem>COc1cc(OC)c(OC)cc1C2=CN=C(S2)CC3=C(C#N)C(N)C(C#N)=C3OC4=CC=C(OCCO)C4</chem>	576	577
27	 <chem>COc1ccc(OCCOC)cc1C2=C(C#N)C(N)C(C#N)=C2SC3=CN(C)S3</chem>	467	468

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
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 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06	
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 9/10	1 0 3
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 29/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(74)代理人 100067035

弁理士 岩崎 光隆

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 ウルリッヒ・ローゼントレーター

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 3 4 9 ヴッパータール、オーベレ・ルーテンバック 6 番

(72)発明者 トーマス・クレーマー

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 1 ヴッパータール、シュネーヴィットヒェンヴェーク 3 7 番

(72)発明者 島田 満之

奈良県奈良市京終地方東側町 4 - 7 - 9 0 5

(72)発明者 ヴァルター・ヒュップシュ

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 3 ヴッパータール、ヴィルトシュタイヒ 2 2 番

(72)発明者 ニコーレ・ディートリッヒス

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 0 3 ヴッパータール、ラウレンティウスシュトラッセ 1 2 番

(72)発明者 トーマス・クラーン

ドイツ連邦共和国デー - 5 8 1 3 5 ハーゲン、ヴィーナー・シュトラッセ 2 9 番

(72)発明者 ケルスティン・ヘンニンガー

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 5 ヴッパータール、クラウディウスヴェーク 7 番

(72)発明者 ヨハネス・ペーター・シュタッシュ

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 6 5 1 ゴーリンゲン、アルフレート - ノーベル - シュトラッセ 1 0 9 番

(72)発明者 ラルフ・ヴィシュナット

ドイツ連邦共和国デー - 5 1 3 7 1 レーフエルクーゼン、パウムベルガー・シュトラッセ 2 0 番

審査官 岡山 太郎

(56)参考文献 国際公開第01/025210(WO,A1)
国際公開第02/070485(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

C07D 213/00-213/90

C07D 417/00-417/14

A61K 31/00-31/80

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