

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-514643

(P2008-514643A)

(43) 公表日 平成20年5月8日(2008.5.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 495/04 (2006.01)	C07D 495/04 I05	4C071
A61K 31/519 (2006.01)	C07D 495/04 CSP	4C086
A61P 9/12 (2006.01)	A61K 31/519	
A61P 15/10 (2006.01)	A61P 9/12	
A61P 25/06 (2006.01)	A61P 15/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 137 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-533765 (P2007-533765)	(71) 出願人	507091945 エピックス デラウェア, インク. Epix Delaware, Inc. アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O 2421 レキシントン マグワイヤ ロ ード 4 4 Maguire Road, Lex ington, MA 02421 (U S).
(86) (22) 出願日	平成17年9月23日 (2005.9.23)	(74) 代理人	100136630 弁理士 水野 祐啓
(85) 翻訳文提出日	平成19年5月21日 (2007.5.21)	(74) 代理人	100127878 弁理士 遠藤 淳二
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/034862		
(87) 国際公開番号	W02006/034511		
(87) 国際公開日	平成18年3月30日 (2006.3.30)		
(31) 優先権主張番号	10/947, 995		
(32) 優先日	平成16年9月23日 (2004.9.23)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	11/075, 565		
(32) 優先日	平成17年3月8日 (2005.3.8)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規ピペリジニルアミノ-チエノ [2, 3-D] ピリミジン化合物

(57) 【要約】

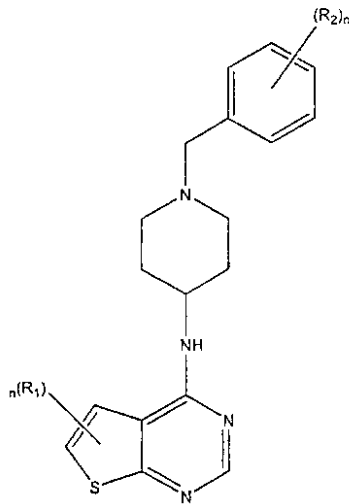
本発明は、5 - H T 受容体拮抗剤に関するものである。式 I で表される、新規なピペリジニルアミノ - チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン化合物、その合成、及び 5 - H T 受容体により直接的又は間接的に媒介される疾患を治療するための、その用途が開示されている。前記の状態は、たとえば、肺動脈高血圧、片頭痛、高血圧症、胃腸管の障害、再狭窄、喘息、気道閉塞症、良性前立腺増殖症、プリアピスム、不安症、うつ病、統合失調症、神経損傷及び脳卒中のような中枢神経システム障害を含む。調製法、及び新規な中間体及びその薬学的に受容される塩もまた提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I I) :

【化 1】



10

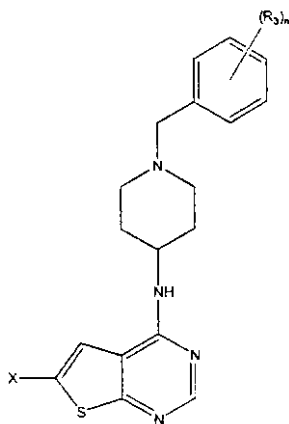
20

(式中、 R_1 が、ハロ、低級アルキル、シアノ及びトリハロメチルからなる群から選ばれ、各 R_2 が、独立して、水素、ハロ、シアノ、トリハロメチル、低級アルコキシ、カルボキシレート、アミド、又はスルホニル基であり、かつ、 n が、1又は2であり、ただし、 n が、1であるときには、 R_2 が、水素ではなく、そして、 n が、2であるときには、両方の R_2 が、水素ではない。) で表される化合物、又は薬学的に受容される塩及び/又はそのエステル。

【請求項 2】

一般式 (I I I) :

【化 2】



30

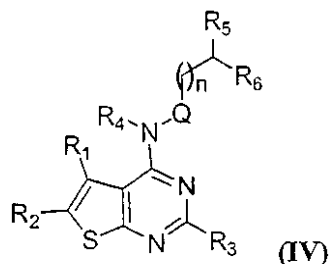
40

(式中、 X が、ハロであり、 R_3 が、水素、ハロ、シアノ、又はトリハロメチルであり、かつ、 n が、1又は2であり、ただし、 n が、1であるときには、 R_3 が、水素ではなく、そして、 n が、2であるときには、両方の R_3 が、水素ではない。) で表される化合物、又は薬学的に受容される塩及び/又はエステル。

【請求項 3】

一般式 (I V) :

【化3】



10

〔式中、 R_1 及び R_2 が、独立して、水素、ハロゲン、 COOH 、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、 OH 、低級アルキル、置換された低級アルキル、置換された若しくは置換されていないアリール若しくはヘテロアリール、 R_7 、 COOR_7 、 CONHR_7 、 $\text{CON}(R_7)_2$ 、 OR_7 、 NHR_7 、 $\text{N}(R_7)_2$ 、 R_7 -アルコキシ、 R_7 -ハロアルキル、及び R_7 -ハロアルコキシであるか、又は

R_1 及び R_2 が、それらが結合している炭素原子と共に一緒になって、置換された若しくは置換されていない C_4 - C_7 シクロアルキル若しくはシクロヘテロアルキル環を形成し（ここにおいて、前記 C_4 - C_7 シクロヘテロアルキル環におけるヘテロ原子が、 O 、 N 及び S の少なくとも一つを包含し、そして、前記置換された C_4 - C_7 シクロアルキル若しくはシクロヘテロアルキル環が、水素、ハロゲン、 COOH 、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、 OH 、低級アルキル、置換された低級アルキル、置換された若しくは置換されていない C_1 - C_6 シクロアルキル若しくはシクロヘテロアルキル、置換された若しくは置換されていないアリール若しくはヘテロアリール、 R_7 、 COOR_7 、 CONHR_7 、 $\text{CON}(R_7)_2$ 、 OR_7 、 NHR_7 、 $\text{N}(R_7)_2$ 、 R_7 -アルコキシ、 R_7 -ハロアルキル及び R_7 -ハロアルコキシから選ばれる少なくとも一つの置換基を包含する。）、

20

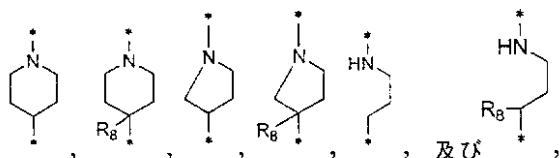
R_3 が、独立して、 H 、ハロゲン、 CN 、 NH_2 、低級アルキル、 R_7 、 OR_7 、 NHR_7 、 $\text{N}(R_7)_2$ 、又は置換された若しくは置換されていないアリール若しくはヘテロアリールであり、

R_4 が、 H 、 R_7 、又は置換された若しくは置換されていないアリール若しくはヘテロアリールであり、

30

Q が、

【化4】



から選られ（式中、 R_8 が水素、ハロゲン又は低級アルキルであり、及び * が、結合位置を示す。）、

40

R_5 及び R_6 が、独立して、水素、ハロゲン、 COOH 、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、 OH 、低級アルキル、置換された低級アルキル、置換された若しくは置換されていないアリール若しくはヘテロアリール、 R_7 、 COOR_7 、 CONHR_7 、 $\text{CON}(R_7)_2$ 、 OR_7 、 NHR_7 、 $\text{N}(R_7)_2$ 、 R_7 -アルコキシ、 R_7 -ハロアルキル、及び R_7 -ハロアルコキシから選ばれるか、又は

R_5 及び R_6 が、それらが結合している炭素原子と共に一緒になって、置換された若しくは置換されていない不飽和の 5 員 - 若しくは 6 員 - の炭素環、又は置換された若しくは置換されていない飽和の 5 員 -、6 員 - 若しくは 7 員 - の炭素環を形成し

（ここにおいて、前記の炭素環が、 O 、 N 及び S から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を含むヘテロ炭素環であってもよく、そして、前記の置換された環が、少なくとも一つ

50

の、水素、ハロゲン、COOH、CN、NH₂、NO₂、OH、低級アルキル、置換された低級アルキル、置換された若しくは置換されていないアリール若しくはヘテロアリール、R₇、COOR₇、CONHR₇、CON(R₇)₂、OR₇、NHR₇、N(R₇)₂、R₇-アルコキシ、R₇-ハロアルキル、及びR₇-ハロアルコキシを包含する。)

R₇が、置換された若しくは置換されていない(C₁-C₆)アルキル又は(C₃-C₆)シクロアルキル又はシクロヘテロアルキルであり、かつnが、2、3、4若しくは5であるか、又は分岐されている(b r a n c h e d)。]で表される化合物、又は薬学的に受容される塩、及び/又はそのエステル。

【請求項4】

R₁及びR₂が、一緒になって、C₅-C₇シクロアルキル環又はシクロヘテロアルキル環を形成する、請求項3の化合物。

【請求項5】

R₁及びR₂が、一緒になって、シクロヘキシル環を形成する、請求項4の化合物。

【請求項6】

nが、2又は3である、請求項3の化合物。

【請求項7】

前記低級アルキルが、C₁-C₅アルキルである、請求項3の化合物。

【請求項8】

R₂が、塩素又はイソプロピルである、請求項3の化合物。

【請求項9】

前記化合物が、5-HT受容体拮抗薬である、請求項3の化合物。

【請求項10】

前記化合物が、5-HT₂受容体拮抗薬である、請求項9の化合物。

【請求項11】

前記化合物が、5-HT_{2A}、B又はC受容体拮抗薬である、請求項10の化合物。

【請求項12】

前記化合物が、5-HT_{2B}受容体拮抗薬である、請求項10の化合物。

【請求項13】

前記化合物が、

N-(1-(3,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-イソプロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

N-(1-(3,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

3-(4-(6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリル;

5-(4-(6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)-2-フルオロベンゾニトリル;

N-(1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

2-(4-(6-クロロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリル;

N-(1-(2-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

N-(1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

N-(1-(2-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

メチル 3-(4-(6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)ベンゾエート;

10

20

30

40

50

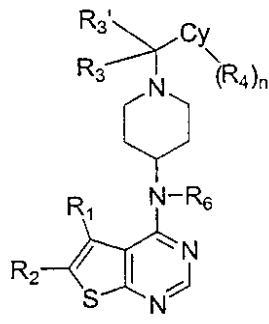
- 3 - ((4 - (6 - クロロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) 安息香酸 ;
- 3 - ((4 - (6 - クロロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ベンズアミド ;
- N - (1 - (1 - (3 - フルオロフェニル) エチル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - イソブチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;
- 4 - N - (3 - (3 - フルオロベンジルアミノ) プロピルアミノ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ベンゾ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン ;
- 2 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ベンゾ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) プロパンニトリル ; 10
- N - (1 - (2 - (3 - フルオロフェニル) プロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ベンゾ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;
- 6 - クロロ - N - (1 - (ピリジン - 3 - イル) - (メチル) ピペリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;
- N - (1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 5 - (4 - フルオロフェニル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;
- 6 - クロロ - N - (1 - ((ピリミジン - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; 20
- 3 - ((4 - (6 - クロロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - フルオロベンゾニトリル ;
- N - (1 - (3 - クロロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;
- 4 - N - (3 - (1 - (3 - フルオロフェニル) エチルアミノ) プロピルアミノ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ベンゾ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン ;
- 4 - N - (3 - (3 - フルオロベンジルアミノ) プロピルアミノ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ベンゾ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン ;
- N - (3 - (1 - (3 - フルオロフェニル) エチルアミノ) プロピル) - 6 - イソブチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; 30
- N - (1 - (1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) エチル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - イソブチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;
- N - (1 - (1 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) エチル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - イソブチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;
- N - (1 - (シクロヘキシルメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 , 6 - ジメチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;
- N - (1 - (3 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ベンゾ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;
- N - (1 - (1 - (3 - フルオロフェニル) エチル) ピペリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; 40
- 2 - (4 - (5 - フェニルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - オール ;
- N - (1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;
- N - (1 - (1 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) エチル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ベンゾ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;
- N - (1 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン ; 及び
- N - (1 - ((ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 50

4 - イル) - 6 - クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン - 4 - アミン
 からなる群から選ばれる、請求項3の化合物。

【請求項14】

式(VI)：

【化5】



10

〔式中、 R_1 及び R_2 が、独立して、一つ若しくはそれより多い、水素、ハロゲン、ハロで置換されたアルキル、低級アルキル、 $C_1 - C_6$ シクロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロヘテロアルキル、アリール、ハロで置換されたアリール若しくはヘテロアリールであるか、又は R_1 及び R_2 が一緒になって $C_5 - C_7$ シクロアルキル環若しくはシクロヘテロアルキル環を形成し、

20

R_3 及び $R_{3'}$ が、独立して、H、ハロゲン、CN又は R_5 であり、

Cy が、単独又は結合した、置換された若しくは置換されていない、低級アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、

R_4 が、水素、ハロゲン、ハロにより置換されたアルキル、低級アルキル、CN、COOH、COOR₅、OR₅、CONH₂、CONHR₅、CON(R₅)₂、ハロにより置換された若しくは置換されていないNR₅、ハロにより置換された若しくは置換されていないSOOR₅、アリール、ハロにより置換されたアリール若しくはヘテロアリール、 $C_1 - C_6$ シクロアルキル、又は $C_3 - C_6$ シクロヘテロアルキルであり、

(式中、 R_5 が、置換された又は置換されていない低級アルキルである。)

R_6 が水素又は低級アルキルであり、かつ

n が、1、2、3、4又は5である。〕で表される化合物、及びその薬学的に受容される塩及び/又はそのエステル。

30

【請求項15】

R_1 が水素であり、かつ R_2 がハロゲンである、請求項14記載の化合物。

【請求項16】

Cy が、ピリミジニル、ピリジニル又は置換された若しくは置換されていないベンジルであり、 R_4 が、水素、ハロゲン、ハロ - 置換されたアルキル、低級アルキル、CN、COOH、COOR₅、OR₅、CONH₂、CONHR₅、CON(R₅)₂、ハロで置換された若しくは置換されていないNR₅、ハロで置換された又は置換されていないSOOR₅、 $C_1 - C_6$ シクロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロヘテロアルキル、アリール、又はハロ - 置換されたアリール若しくはヘテロアリールであり、かつ R_6 が水素である、請求項15記載の化合物。

40

【請求項17】

R_1 が低級アルキルであり、かつ R_2 がハロゲンである、請求項14記載の化合物。

【請求項18】

Cy が、置換された又は置換されていないベンジルであり、かつ R_4 が、水素、ハロゲン、CN又はOR₅である、請求項17記載の化合物。

【請求項19】

R_4 がフッ素であり、n が1、2又は3であり、 R_3 及び $R_{3'}$ が、独立して、水素又は R_5 であり、かつ R_6 が水素である、請求項18記載の化合物。

【請求項20】

50

R_1 及び R_2 が、低級アルキルである、請求項 14 記載の化合物。

【請求項 21】

Cy が、シクロヘキシル又はベンジルであり、 R_4 が水素、ハロゲン、 CN 又は R_5 であり、 R_3 が、水素又は R_5 であり、かつ R_6 が、水素である、請求項 20 記載の化合物。

【請求項 22】

R_1 及び R_2 の一方が、低級アルキルであり、かつ他方が、水素である、請求項 14 記載の化合物。

【請求項 23】

Cy が、置換された又は置換されていないベンジルであり、かつ R_4 が、水素、ハロゲン、 CN 又は OR_5 である、請求項 22 記載の化合物。

10

【請求項 24】

R_4 が、フッ素であり、 n が、1、2 又は 3 であり、 R_3 及び R_3' が、独立して、水素又は R_5 であり、かつ R_6 が水素である、請求項 23 記載の化合物。

【請求項 25】

R_1 が、置換された又は置換されていないベンジルであり、かつ R_2 が水素又はハロゲンである、請求項 14 記載の化合物。

【請求項 26】

Cy が、置換された又は置換されていない、ベンジル又はピリジニルであり、 R_4 が、水素、ハロゲン、ヒドロキシル又は R_5 であり、 R_3 及び R_3' が、独立して、水素又は R_5 であり、かつ R_6 が水素である、請求項 25 記載の化合物。

20

【請求項 27】

R_1 及び R_2 が、一緒になって、 $C_5 - C_7$ シクロアルキル環又はシクロヘテロアルキル環を形成する、請求項 14 記載の化合物。

【請求項 28】

Cy が、低級アルキル、又は置換された若しくは置換されていないベンジルであり、 R_4 が、水素、ハロゲン、 CN 又は OR_5 であり、 R_3 及び R_3' が、独立して、水素又は R_5 であり、かつ R_6 が、水素又は低級アルキルである、請求項 27 記載の化合物。

【請求項 29】

R_1 及び R_2 の各々が、水素であり、 Cy が、置換された又は置換されていないベンジルであり、 R_4 が水素、ハロゲン、ヒドロキシル又は R_5 であり、 R_3 及び R_3' が、独立して、水素又は R_5 であり、かつ R_6 が水素である、請求項 14 記載の化合物。

30

【請求項 30】

薬学的キャリアーをさらに含む、うつ病を治療するために有効な量の請求項 3 の化合物。

【請求項 31】

薬学的キャリアーをさらに含む、 CNS 障害を治療するために有効な量の請求項 3 の化合物。

【請求項 32】

薬学的キャリアーをさらに含む、片頭痛を治療するために有効な量の請求項 3 の化合物。

40

【請求項 33】

薬学的キャリアーをさらに含む、肺高血圧症を治療するために有効な量の請求項 3 の化合物。

【請求項 34】

薬学的キャリアーをさらに含む、勃起不全症を治療するために有効な量の請求項 3 の化合物。

【請求項 35】

マレイン酸塩、塩酸塩又はフマル酸塩である、請求項 1、2、3 又は 14 の何れかの化合物の薬学的に受容される塩。

50

【請求項 36】

請求項 1、2、3 又は 14 のいずれかの化合物を含む組成物を、それについての必要性がある患者に投与するステップを包含する肺高血圧症を治療する方法。

【請求項 37】

請求項 1、2、3 又は 14 のいずれかの化合物を含む組成物を、それについての必要性がある患者に投与するステップを包含する勃起不全症を治療する方法。

【請求項 38】

請求項 1、2、3 又は 14 のいずれかの化合物を含む組成物を、それについての必要性がある患者に投与するステップを包含する全身性高血圧を治療する方法。

【請求項 39】

前記の疾患症状を治療するために有効な量で、請求項 1、2、3 又は 14 のいずれかの化合物又はその塩を含む組成物を、それについての必要性がある患者に投与するステップを包含する 5 - H T _{2B} 拮抗薬による治療により軽減される疾患症状を治療する方法。

10

【請求項 40】

前記疾患症状が、肺動脈高血圧症、CHF、片頭痛、高血圧症、胃腸管の障害、再狭窄、喘息、気道閉塞症 (obstructive airway disease)、前立腺の肥厚、勃起不全症及びブリアピスムである疾患から選ばれる、請求項 39 の方法。

【請求項 41】

前記疾患症状が、炎症性の痛み、神経障害の痛み、ガンの痛み、急性の痛み又は慢性の痛みを包含する、請求項 39 記載の方法。

20

【請求項 42】

前記疾患症状が、アレルギー性喘息、過敏性大腸症候群 (irritable bowel syndrome)、下部食道括約筋の過度緊張症 (hypertonic lower esophageal sphincter)、運動性障害又は良性前立腺増殖症を包含する、請求項 39 記載の方法。

【請求項 43】

前記疾患症状が、うつ病、不安症、注意欠陥過活動性障害、肥満症、睡眠障害、アルツハイマー病又はパーキンソン病を包含する、請求項 39 記載の方法。

【請求項 44】

前記疾患症状が、カルチノイド又は奇形癌を包含する、請求項 39 記載の方法。

30

【請求項 45】

前記疾患状態が、過プロラクチン血症又は末端肥大症を包含する、請求項 39 記載の方法。

【請求項 46】

前記の疾患状態を治療するために有効な量で、請求項 30 の化合物を含む組成物を、それについての必要性がある患者に投与するステップを包含する、うつ病を治療する方法。

【請求項 47】

請求項 31 の化合物を含む組成物を、それについての必要性がある患者に投与するステップを包含する、CNS 障害を治療する方法。

【請求項 48】

請求項 32 の化合物を含む組成物を包含する治療法を、それについての必要性がある患者に施すステップを包含する、片頭痛を治療する方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、概して、セロトニン (5 - ヒドロキシトリプタミン又は 5 - H T) 受容体調節薬、たとえば、拮抗薬に関する、そしてより詳細には、5 - H T 調節薬でもある新規なピペリジニルアミノ - チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン化合物、並びにたとえば、アンギナ、片頭痛、肺動脈高血圧及び全身性高血圧のような、たとえば血管障害を治療する場合

50

のような、たとえばセロトニンの作用に関連する生理学的な状態の治療、調節及び/又は予防におけるような、これらの化合物の用途に関するものである。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

脳のセロトニンが関与する神経システムが、様々な障害、たとえば、摂食障害、統合失調症、神経痛、嗜癮障害、うつ病、強迫性障害、パニック障害、不安症、中枢神経システム及び睡眠障害及び食物の吸収により引き起こされる性機能不全、アルコール中毒、痛み、記憶欠損、単極のうつ病、気分変調、双極のうつ病、治療耐性うつ病、医学的に疾病であるうつ病、パニック障害、強迫性障害、摂食障害、社会恐怖、月経前不快気分障害、肺高血圧及び全身性高血圧に現れる様々な生理学的な機能に影響することが示された。

10

【0003】

5-HT受容体調節薬、たとえば、拮抗薬、部分作動薬、又は作動薬、及び/又は選択的セロトニン再吸収阻害薬(SSRI)、たとえば、フルオキセンチン(floxetine)、パロキセンチン(paroxetine)、フルボキサミン(flvoxamine)、セルトラリン(sertraline)、ロラゼパム(lorazepam)、イミプラミン(imipramine)及びノルトリプチリン(nortriptyline)は、血管拡張、平滑筋収縮、気管支収縮、たとえばアングナ及び片頭痛のような血管障害のような脳障害、並びにパーキンソン病及びアルツハイマー病を含む神経病理学的障害のみならず、前記の症状の治療に用いられる可能性がある。これらの化合物は、また、心臓血管システム及び肺高血圧及び肺線維症を含む肺障害の調節に適している。それらは、また、大脳の循環の制御に介在し、それゆえ片頭痛を制御するために有効な薬剤となる。それらは、また、たとえば、脳卒中又は大脳虚血のような大脳の梗塞(脳卒中(Apoplexia cerebri))の発生の影響の予防及び制御に適している。それらは、また、セロトニンのシステムの障害により、及び炭水化物の代謝の障害によっても特徴付けられる腸管の障害の制御に適している。

20

【0004】

トラゾドン(trazodone)は、5-HTの作用を制御し、そしてフルオキセンチン(floxetine)及びフルボキサミン(flvoxamine)は、シナプス前ニューロンへのセロトニンの再吸収を強力かつ選択的に阻害することを経由して、セロトニンの神経伝達を促進する。3-クロロイミプラミンは、5-HT及びノルエピネフリンの両方の再吸収を阻害する。抗うつ薬として最近注目されている他の化合物は、ジメルジン(zimeldine)、ブプロピオン(bupropion)及びノミフェンシン(nomifensine)を包含する。

30

【0005】

2型セロトニン阻害剤(5-HT₂)は、たとえば統合失調症、摂食障害、知覚、うつ病、片頭痛、高血圧、不安、幻覚、及び胃腸機能不全の治療に使用されている、いくつかの薬の作用を媒介する。5-HT_{2A}, B又はC受容体のサブタイプは、遺伝子レベル、構造レベル及び機能レベルにおいて、かなりの類似性を示し、すべてのサブタイプは、G-タンパク質結合受容体(GPCR)である。5-HT_{2A}受容体は、海馬、線条体、他の大脳部位、血小板、血管及び子宮平滑筋(低密度で)に加えて、大脳皮質及び介在ニューロン部位に高密度で存在することが見出された。

40

【0006】

5-HT_{2B}受容体は、CNS、たとえば大脳皮質及び全脳にだけでなく、哺乳動物の末梢組織、たとえば、心臓、骨格筋、血管の筋肉、脂肪組織、腸管、卵巣、子宮、精巣、肝臓、肺、膵臓、気管、脾臓、胸腺、甲状腺、前立腺及び唾液腺に広く分布している。セロトニンは、2-10nMの親和性でその受容体に結合する(Rothman et al. 2000; Kursar et al. 1994)。5-HT_{2B}受容体は、多くの血管床に存在し、そしてヒトの血管平滑筋及び血管内皮細胞に集中している(Ullmer et al. 1995; Marcos et al. 2004)。前記の受容体は、当初は、ラット胃(胃底)平滑筋細胞(SMC

50

)でセロトニン(5-HT)により誘発される収縮を仲介することを応答する受容体として、ラット胃(胃底)平滑筋細胞(SMC)で特徴付けられていた(Kursar et al. 1994)。

【0007】

発明の概略

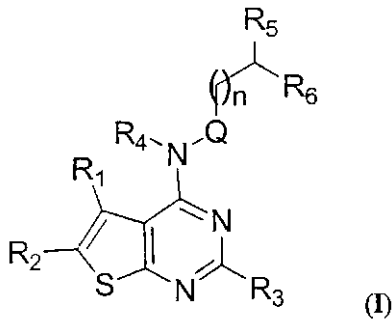
本発明は、たとえばアンギナ、片頭痛、肺高血圧及び全身性高血圧のような血管障害を治療する場合のような、5-HTが関与する症状を治療する、予防する又は治癒するために使用されうる、5-HT調節薬、たとえば拮抗薬及び/又はSSRIである新規な化合物の発見に関するものである。特に、あるピペリジニルアミノ-チエノ[2,3-d]ピリミジン化合物が、有効な受容体調節薬及び/又はSSRIであることを見出したことである。

10

【0008】

一つの実施態様では、前記の化合物は、以下の構造式を有する化合物を含む。

【化6】



20

〔式中、 R_1 及び R_2 が、独立して、水素、低級アルキル、たとえば直鎖状若しくは分岐した C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 若しくは C_5 アルキル、 $C_1 - C_6$ シクロアルキル若しくはシクロヘテロアルキル、F、Cl、Br、Iを含むハロゲン、たとえば CF_3 、 CF_2CF_3 、 CH_2CF_3 のようなハロにより置換されたアルキル、 $COOH$ 、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、 OH 、置換された若しくは置換されていないアリール若しくはヘテロアリール、 R_7 、 $COOR_7$ 、 $CONHR_7$ 、 $CON(R_7)_2$ 、 OR_7 、 NHR_7 、 $N(R_7)_2$ 、 R_7 -アルコキシ、 R_7 -ハロアルキル、及び R_7 -ハロアルコキシ(式中、 R_7 が、置換された若しくは置換されていない($C_1 - C_6$)アルキル若しくは($C_3 - C_6$)シクロアルキル若しくはシクロヘテロアルキル、又は結合した、置換された若しくは置換されていない脂環式基、たとえばシクロアルキルである。)であってもよいか、又は R_1 及び R_2 が、それらが結合している炭素と一緒に、置換された若しくは置換されていない $C_4 - C_7$ シクロアルキル環(たとえば、シクロヘキシル)若しくはシクロヘテロアルキル環(ここにおいて、前記の $C_4 - C_7$ シクロヘテロアルキル環のヘテロ原子が、O、N及びSの少なくとも一つを包含し、そして前記の置換された若しくは置換されていない $C_4 - C_7$ シクロアルキル環若しくはシクロヘテロアルキル環が、水素、ハロゲン、 $COOH$ 、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、 OH 、低級アルキル、置換された低級アルキル、置換された若しくは置換されていない $C_1 - C_6$ シクロアルキル若しくはシクロヘテロアルキル、置換された若しくは置換されていないアリール若しくはヘテロアリール、 R_7 、 $COOR_7$ 、 $CONHR_7$ 、 $CON(R_7)_2$ 、 OR_7 、 NHR_7 、 $N(R_7)_2$ 、 R_7 -アルコキシ、 R_7 -ハロアルキル、 R_7 -ハロアルコキシから選ばれる少なくとも一つの置換基を包含する。)を形成し、

30

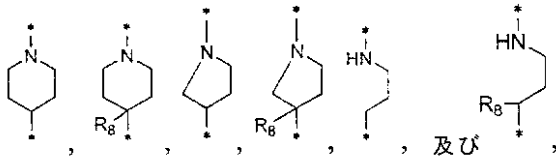
40

R_3 が、H、ハロゲン、 CN 、 NH_2 、低級アルキル、 R_7 、 OR_7 、 NHR_7 、 $N(R_7)_2$ 、又は置換された若しくは置換されていないアリール若しくはヘテロアリールであってもよく、

R_4 が、H、 R_7 、又は置換された若しくは置換されていないアリール若しくはヘテロア

50

ルールであってもよく、
Qが、
【化7】



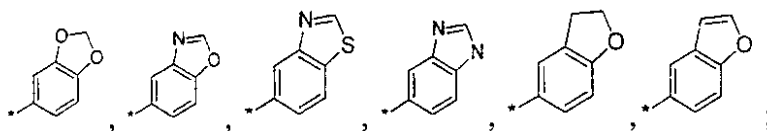
(式中、 R_8 が、水素、ハロゲン、又は置換された若しくは置換されていない低級アルキル、たとえばCN又は CF_3 であってもよい。)の何れかであり、

R_5 及び R_6 が、独立して、水素、ハロゲン、 $COOH$ 、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、 OH 、低級アルキル、置換された低級アルキル、置換された若しくは置換されていないアリアル若しくはヘテロアリアル、 R_7 、 $COOR_7$ 、 $CONHR_7$ 、 $CON(R_7)_2$ 、 OR_7 、 NHR_7 、 $N(R_7)_2$ 、 R_7 -アルコキシ、 R_7 -ハロアルキル、及び R_7 -ハロアルコキシから選ばれるか、又は

R_5 及び R_6 が、それらが結合している炭素と共に一緒になって、置換された若しくは置換されていない、不飽和の5員-若しくは6員-炭素環、又は置換された若しくは置換されていない、飽和の5員-、6員-若しくは7員-炭素環(ここにおいて、前記の炭素環が、O、N、S及びPから選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を含む、縮合したピアリアル環又はヘテロ炭素環であってもよく、そして前記の置換された環が、少なくとも一つの、水素、ハロゲン、 $COOH$ 、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、 OH 、低級アルキル、置換された低級アルキル、置換された若しくは置換されていないアリアル若しくはヘテロアリアル、 R_7 、 $COOR_7$ 、 $CONHR_7$ 、 $CON(R_7)_2$ 、 OR_7 、 NHR_7 、 $N(R_7)_2$ 、 R_7 -アルコキシ、 R_7 -ハロアルキル、 R_7 -ハロアルコキシ、又は任意の他のラジカルを包含する。)を形成するか、及び

R_5 及び R_6 が、それらが結合している炭素と一緒に、望ましくは、芳香環構造、たとえばフェニル、ナフチル、ジフェニルメチル、ピアリアルであってもよいが、及び任意に前記の隣接する炭素原子上での置換により、5員又は6員の不飽和又は飽和の環、たとえば、

【化8】



を形成してもよく、及び

R_7 が、置換された若しくは置換されていない($C_1 - C_6$)アルキル若しくは($C_3 - C_6$)シクロアルキル又はシクロヘテロアルキルであり、かつ

nが0、1、2、3、4又は5、及び直鎖状又は分岐している。]

【0009】

様々な望ましい化合物において、nが2、3、4又は5である。

【0010】

本発明において、式Iの化合物の、あらゆる一つ又はそれより多い薬学的に受容される塩及び/又はエステルもまた、提供される。

【0011】

一つの実施態様では、望ましくは、 R_1 が、H、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 又はClであってもよい。

【0012】

もう一つの実施態様では、望ましくは、 R_2 が、H、Cl、低級アルキル、たとえば、

10

20

30

40

50

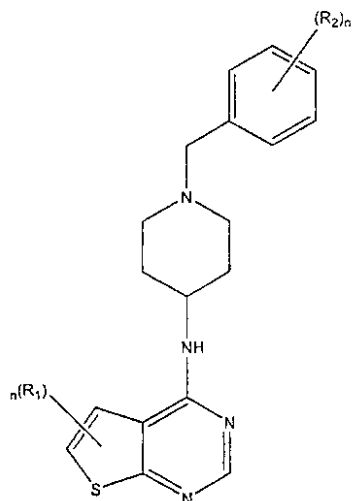
直鎖状又は分岐した C_1 、 C_2 、 C_3 (たとえば、*iso*-又は*tert*-ブチル)、 C_4 若しくは C_5 アルキル、又はアリール、たとえばフェニル若しくはフルオロフェニルであってもよい。 R_1 及び R_2 が、また、それらが結合している、前記のチエノからの炭素と一緒にあって、望ましくは、シクロヘキシル環を形成してもよい。前記の Q 基が、好ましくは N-置換アルキル又はシクロアルキルである。 $()_n$ で示される連結基が、置換された若しくは置換されていない、直鎖状若しくは分岐していてもよく、そして単結合であるか、又は 1、2、3、4、5 若しくはそれより多くの炭素で構成されていてもよい。

【0013】

もう一つの実施態様では、本発明の化合物は、さらに式 II の化合物を包含する。

【化9】

10



(II),

20

〔式中、 R_1 が、ハロ、低級アルキル、シアノ又はトリハロメチルであってもよく、各 R_2 が、独立して、水素、ハロ、シアノ、トリハロメチル、低級アルコキシ、カルボキシレート、アミド、又はスルホニル基であってもよく、かつ、 n が、1又は2である。ただし、 n が、1であるときには、 R_2 が、水素ではなく、そして、 n が、2であるときには、両方の R_2 が、水素ではない。〕

30

アミドの例は、アミド基、N-メチルアミド基及びジメチルアミド基を包含し、スルホニル基の例は、トリフルオロメチルスルホニル基、スルホニル基及びメチルスルホニル基を包含する。

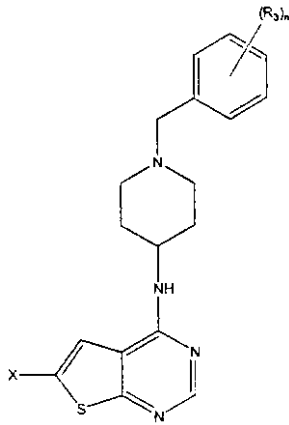
【0014】

この実施態様は、マレイン酸塩、塩酸塩及びフマル酸塩を含む、式 II の化合物の薬学的に受容される塩を包含する。

【0015】

もう一つの実施態様では、本発明の化合物は、さらに式 III の化合物を包含する。

【化 1 0】



(III),

10

〔式中、Xがハロであり、R₃が、水素、ハロ、シアノ、又はトリハロメチルであり、かつ、nが、1又は2であってもよい。ただし、nが、1であるときには、R₃が、水素ではなく、そして、nが、2であるときには、両方のR₃が、水素ではない。〕

【0016】

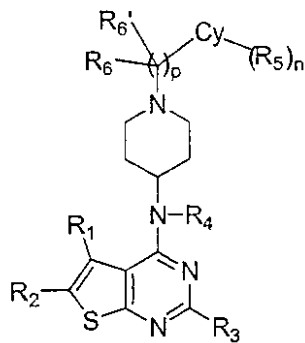
この実施態様は、マレイン酸塩、塩酸塩及びフマル酸塩を含む、式I Iの化合物の薬学的に受容される塩を包含する。

20

【0017】

もう一つの実施態様では、本発明の化合物は、さらに式I Vの化合物を包含する。

【化 1 1】



(IV)

30

〔式中、R₁乃至R₄までは、式Iについての定義と同じである。Cyが、好ましくは、フェニルあるが、置換された若しくは置換されていない、飽和若しくは不飽和の4員 -、5員 -、6員 - 若しくは7員 - シクロアルキル環、又はアリール環であってもよい。〕

40

シクロアルキル環又はアリール環が、低級アルキル、たとえば、メチル、エチル、プロピル、アリル、n - ブチル、n - ペンチル、n - ヘキシル、アルコキシ若しくはアリールオキシ、たとえば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、シクロプロポキシ、シクロペンチルオキシ、ハロ、たとえばフルオロ、クロロ、プロモ、及びヨード、アミノ、ジメチルアミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシエステル、カルボキサミド、N - アルキルカルボキサミド、N, N - ジアルキルカルボキサミド、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、テトラゾロ、スルホニル、チオメチル、チオエチル、フェニルチオ、2, 3 - メチレンジオキシ、並びに3, 4 - メチレンジオキシにより、たとえば、モノ -、ジ - 若しくはトリ - 置換された、フェニル、ナフチル又はビフェニルを包含してもよい。Cy上の置換基が、水素、ハロゲン、ハロによ

50

り置換されたアルキル、低級アルキル、CN、COOH、COOR₇、OR₇、CONH₂、CONHR₇、CON(R₇)₂、ハロにより置換された若しくは置換されていないNR₇、ハロにより置換された若しくは置換されていないSOOR₇、アリール、ハロにより置換されたアリール若しくはヘテロアリール、C₁-C₆シクロアルキル、又はC₃-C₆シクロヘテロアルキル(式中、nが、0、1、2、3、4若しくは5であり、かつR₇が、置換された又は置換されていない低級アルキルである。)であってもよい、R₅として示される。前記の連結基が、分岐又は非分岐であってもよく、かつpが、0、1、2、3、4、5、6又はそれより多くてもよい。前記の連結基が、分岐している場合、pが、1又はそれより多く、かつR₆及びR₆'が、独立して、H、ハロゲン、CN又はR₇(ここにおいて、R₇が、置換された若しくは置換されていない、分岐した若しくは非分岐の低級アルキルである。)である。]

10

【0018】

式IIの化合物の薬学的に受容される塩及び/又はエステルもまた、提供される。

【0019】

様々な実施態様では、R₁が、望ましくは、H、-CH₃、-CH(CH₃)₂又はClであってもよい

【0020】

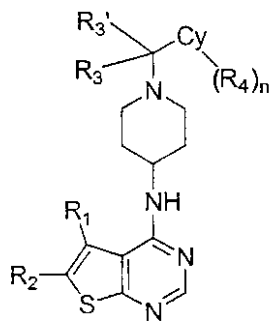
もう一つの実施態様では、R₂が、望ましくは、H、Cl、低級アルキル、たとえば直鎖状又は分岐したC₁、C₂、C₃(たとえば、*iso*-又は*tert*-ブチル)、C₄若しくはC₅のアルキル、又はアリール、たとえば、フェニル若しくはフルオロフェニルであってもよい。R₁及びR₂が、また、望ましくは、チエノからの前記の結合している炭素とともに一緒になって、シクロヘキシル環を形成してもよい。R₃及びR₄が、独立して、ハロゲン、又はR₇(ここにおいて、Hが好ましい。)である。

20

【0021】

式Vで表される特定の化合物が、本発明に含まれる。

【化12】



(V)

30

[式中、R₁及びR₂が、独立して、一つ若しくはそれより多い、水素、ハロゲン、ハロにより置換されたアルキル、低級アルキル、C₁-C₆シクロアルキル、C₃-C₆シクロヘテロアルキル、アリール、ハロにより置換されたアリール若しくはヘテロアリールであるか、又はR₁及びR₂が、一緒になって、C₅-C₇シクロアルキル環又はシクロヘテロアルキル環を形成し、

40

R₃及びR₃'が、独立して、H、ハロゲン、CN又はR₅であり、

Cyが、単独若しくは結合した、置換された若しくは置換されていない、シクロアルキルシクロヘテロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、かつ

R₄が、水素、ハロゲン、ハロで置換されたアルキル、低級アルキル、CN、COOH、COOR₅、OR₅、CONH₂、CONHR₅、CON(R₅)₂、ハロで置換された若しくは置換されていないNR₅、ハロで置換された若しくは置換されていないSOOR₅、アリール、ハロで置換されたアリール若しくはヘテロアリール、C₁-C₆シクロアルキル、又はC₃-C₆シクロヘテロアルキル(ここにおいて、R₅が、置換された又は

50

置換されていない低級アルキルであり、かつ n が、1、2、3、4 又は 5 である。) である。]

【0022】

式 V の化合物の、薬学的に受容される塩及び / 又はエステルもまた、提供される。

【0023】

本発明の化合物は、また、 5-HT_{2A} 、 5-HT_{2B} 又は 5-HT_{2C} 受容体、望ましくは 5-HT_{2B} 受容体の拮抗薬を含む、たとえば 5-HT_{2C} 受容体拮抗薬のような、 5-HT 受容体拮抗薬であってもよい。

【0024】

もう一つの実施態様では、本発明の化合物は、また、たとえば、 5-HT_{2A} 、 5-HT_{2B} 又は 5-HT_{2C} 受容体、好ましくは 5-HT_{2B} 受容体の部分作動薬を含む、 5-HT_{2C} 受容体部分作動薬のような、 5-HT 受容体部分作動薬である可能性がある。

10

【0025】

もう一つの実施態様では、本発明の化合物は、また、たとえば、 5-HT_{2A} 、 5-HT_{2B} 又は 5-HT_{2C} 受容体、好ましくは 5-HT_{2B} 受容体の作動薬を含む、 5-HT_{2C} 受容体作動薬のような、 5-HT 受容体作動薬である可能性がある。

【0026】

本発明のもう一つの態様は、うつ病に罹った哺乳動物において、うつ病を治療するための、式 I、式 II 又は式 III の化合物の有効量、及び薬学的に受容されるキャリアーを包含する薬学的組成物である。

20

【0027】

本発明のもう一つの態様は、式 I、式 II 又は式 III の化合物の治療学的に有効量を投与するステップを包含する、たとえばヒトのような哺乳動物において、うつ病を治療する方法である。

【0028】

本発明のもう一つの態様は、中枢神経システムの疾患に罹った哺乳動物において、中枢神経システムの疾患を治療するための、式 I、式 II 又は式 III の化合物の有効量、及び薬学的に受容されるキャリアーを包含する組成物である。

【0029】

本発明のもう一つの態様は、式 I、式 II 又は式 III の化合物の治療学的に有効量を投与するステップを包含する、たとえばヒトのような哺乳動物において、中枢神経システムの疾患を治療する方法である。

30

【0030】

本発明のもう一つの態様は、勃起機能不全に罹った哺乳動物において、勃起機能不全を治療するための、式 I、式 II 又は式 III の化合物の有効量、及び薬学的に受容されるキャリアーを包含する組成物である。

【0031】

本発明のもう一つの態様は、式 I、式 II 又は式 III の化合物の治療学的に有効量を投与するステップを包含する、たとえばヒトのような哺乳動物において、勃起機能不全を治療する方法である。

40

【0032】

本発明のもう一つの態様は、全身性高血圧症に罹った哺乳動物において、全身性高血圧症を治療するための、式 I、式 II 又は式 III の化合物の有効量、及び薬学的に受容されるキャリアーを包含する組成物である。

【0033】

本発明のもう一つの態様は、式 I、式 II 又は式 III の化合物の治療学的に有効量を投与するステップを包含する、たとえばヒトのような哺乳動物において、全身性高血圧症を治療する方法である。

【0034】

本発明のもう一つの態様は、肺高血圧症に罹った哺乳動物において、肺高血圧症を治療

50

するための、式 I、式 II 又は式 III の化合物の有効量、及び薬学的に受容されるキャリアーを包含する組成物である。

【0035】

本発明のもう一つの態様は、式 I、式 II 又は式 III の化合物の治療学的に有効量を投与するステップを包含する、たとえばヒトのような哺乳動物において、肺高血圧症を治療する方法である。

【0036】

本発明のもう一つの態様は、たとえばアンギナ、片頭痛、肺高血圧症及び全身性高血圧症のような血管障害と関連する症状を治療するための、式 I、式 II 又は式 III の化合物の有効量を包含する組成物である。

10

【0037】

様々な式 I、式 II 又は式 III の化合物、及びそれらの化合物を、5-HT_{2B}拮抗薬による治療により軽減される疾患状態を治療するために、その必要性がある被験体に投与するステップもまた提供される。5-HT_{2B}拮抗薬の治療により軽減される疾患状態は、たとえば、肺動脈高血圧症、片頭痛、高血圧症、胃腸管障害、再狭窄、喘息、気道閉塞症、前立腺増殖症、勃起機能不全、プリアピス、炎症性の痛み、神経障害の痛み、癌の痛み、急性の痛み、慢性の痛み、アレルギー性喘息、過敏性大腸症候群 (irritable bowel syndrome)、下部食道括約筋の過度緊張症 (hypertonic lower esophageal sphincter)、運動性障害、良性前立腺増殖症、うつ病、不安症、注意欠陥過活動性障害、肥満症、睡眠障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、パーキンソン病、又はたとえばアンギナ、片頭痛、肺高血圧症及び全身性高血圧症のような血管障害を包含するが、これらに限定されるものではない。

20

【0038】

前記の化合物を調製するためのプロセス及び新規な中間体もまた、本発明に含まれる。

【0039】

本発明は、また、セロトニンの機能低下又は機能亢進に関連した治療方法をもたらす。上記で説明したように、本発明の化合物は、セロトニンの再吸収の阻害により誘発される負のフィードバック・メカニズムを拮抗するであろう、5-HT_{2B}受容体の拮抗活性を有しうる。そのために、本発明の化合物のセロトニン再吸収阻害活性の効果が向上することが期待される。

30

【0040】

本発明の詳細な説明

さて、本発明の特徴及び詳細を、随伴している図面を参照してより詳細に記載するであろうし、そして請求項ではっきりさせるであろう。ここに記載した、特定の実施態様は、例示の手段として示されているが、本発明の限定ではないことが理解されるであろう。本発明の主な特徴は、本発明の範囲を逸脱することなく、様々な実施態様において使用される。すべての部分及びパーセンテージは、その他に特定されていければ、重量である。

【0041】

定義

便宜上、明細書、実施例及び添付された請求項で使用されている、ある用語はここに集められている。

40

【0042】

「5-HT受容体調節薬」又は「5-HT調節薬」は、たとえば、5-HT_{1A}, B, C, D, E 又は F、5-HT_{2A}, B 又は C 及び5-HT_{5A} 又は B のような受容体のサブタイプを含む、5-HT₁、5-HT₂、5-HT₃、5-HT₄、5-HT₅、5-HT₆ 又は5-HT₇ の各受容体に対して効果を発揮する化合物を包含する。5-HT調節薬は、作動薬、部分作動薬又は拮抗薬を包含してもよい。

【0043】

「治療する」は、状態、疾患、障害等の改善を生ずる、たとえば、軽減する、減らす、調節する、又は除去するようなあらゆる効果を包含する。

50

【0044】

「アルキル」は、直鎖状のアルキル基（たとえば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル）、分岐した鎖状のアルキル基（たとえば、イソプロピル、tert-ブチル、イソブチル、イソアミル）、シクロアルキル基（脂環式基）（たとえば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル）、アルキル置換シクロアルキル基、及びシクロアルキル置換アルキル基を包含する飽和脂肪族基を包含する。「アルキル」は、さらに、一つ又はそれより多い、炭化水素骨格の炭素原子と置き換わった、酸素原子、窒素原子、イオウ原子またはリン原子を含むアルキル基を含む。ある実施態様では、直鎖状又は分岐した鎖状アルキルは、その炭素骨格（ $C_1 - C_6$ は、直鎖状のため、 $C_3 - C_6$ は、分岐した鎖状のためである。）に、6個又はそれ未満の炭素原子を有し、そしてより好ましくは4個又はそれ未満を有する。

同様に、好ましいシクロアルキルは、それらの環構造に3個から8個の炭素原子を有し、そしてより好ましくは、その環構造に5個又は6個の炭素原子を有する。

「 $C_1 - C_6$ 」は、1個から6個の炭素原子を含むアルキル基を包含する。

【0045】

「アルキル」という用語は、また、「置換されていないアルキル」及び「置換されたアルキル」の両方を包含し、後者は、その炭素骨格の、一つ又はそれより多い炭素原子の水素と置き換わっている置換基を有するアルキル部分を意味する。前記の置換基は、たとえば、アルケニル、アルコキシル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルオキシ、アルキル、アルキニル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルスルフィニル、アルキルチオ、アルキルチオカルボニル、チオカルボキシレート、アリールチオ、アリールカルボニル、アリールカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ及びアルキルアリールアミノを含む。）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル及びウレイドを含む。）、アミジノ、イミノ、アジド、カルボキシレート、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルコキシル、アセタミド、アルキルアセタミド、シクロアルキルアセタミド、アミン、シクロアミン、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ニトロ、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、スルフェート、スルホナート、スルファモイル、スルフヒドリル、スルホンアミド、トリフルオロメチル、アルキルアリール、芳香族基、ヘテロ芳香族基、又はここに開示された、あらゆる他の置換基若しくはその均等物を含むことができる。シクロアルキルは、さらに、たとえばここで記載された置換基及び又はそれらの当該技術分野で知られた均等物により置換されうる。「アルキルアリール」基又は「アラルキル」基は、アリールで置換されたアルキル（たとえば、フェニルメチル（ベンジル））である。「アルキル」は、また、天然又は非天然のアミノ酸の側鎖を包含する。

【0046】

「置換された」部分は、置換基のタイプに関して制限されない。ここで使用されているように、置換基は、あらゆる、ここで開示された、一つ又はそれより多い化学的部分、又は当該技術分野で知られている、あらゆる均等物を包含する。

【0047】

「アリール」は、少なくとも一つの芳香族環を備えた「結合した（conjugated）」、すなわち多環システムに加えて、ゼロ個から4個のヘテロ原子を含んでもよい、5員-及び6員-「結合していない（unconjugated）」すなわち、単環の芳香族基を包含する。アリール基の例は、ベンゼン、フェニル、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンゾ[d][1,3]ジオキサソール、ナフチル、キノリニル、ピロロール、フラン、チオフエン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピリジニル、ピラジン、ピリダジン、及びピリミジン等を包含する。さらに、「アリール」という

10

20

30

40

50

用語は、多環式アリアル基、たとえば双環、三環、たとえば、ナフタレン、ベンズオキサゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフェン、メチレンジオキシフェニル、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾフラン、デアザプリン又はインドリジンを包含する。その環構造中にヘテロ原子を有する、これらのアリアル基は、また、「アリアルヘテロサイクル」、「ヘテロサイクル」、「ヘテロアリアル」又は「ヘテロ芳香族基」として言及されてもよい。前記の芳香族環は、上記のような、前記の置換基、たとえば、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリアルオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アラキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アラキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノ及びアルキルアリアルアミノを包含する。）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、カルバモイル及びウレイドを包含する。）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリアルチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリアル、芳香族基、ヘテロ芳香族基、又はここで開示された、あらゆる他の置換基若しくはその均等物で、一つ又はそれより多い環の位置で置換されうる。アリアル基は、また、多環システム（たとえば、テトラリン、メチレンジオキシフェニル）を形成するために、芳香族基ではない、脂環式基又はヘテロ環基と、縮合又は架橋されうる。

10

20

【0048】

「アルケニル」は、長さで不飽和脂肪族基のアナログ及び前記のアルキルへの可能な置換を包含するが、少なくとも一つの二重結合を包含する。たとえば、「アルケニル」という用語は、直鎖状のアルケニル基（たとえば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル）、分岐した鎖状のアルケニル基、シクロアルケニル基（たとえば脂環式基）（たとえばシクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル）、アルキル又はアルケニルで置換されたシクロアルケニル基、及びシクロアルキル又はシクロアルケニルで置換されたアルケニル基を包含する。

30

【0049】

「アルケニル」という用語は、さらに、一つ又はそれより多い、炭化水素の骨格構造の炭素を置換する酸素原子、窒素原子、イオウ原子又はリン原子を含むアルケニル基を包含する。

【0050】

ある実施態様では、直鎖状又は分岐した鎖状のアルケニル基は、その骨格構造に、6個又はそれ未満の炭素原子（たとえば、 $C_2 - C_6$ は直鎖状のためであり、 $C_3 - C_6$ は分岐した鎖状のためである。）を有する。同様に、シクロアルケニル基は、その環構造に3個から8個の炭素原子を有し、より好ましくは、その環構造に5個又は6個の炭素原子を有する。「 $C_2 - C_6$ 」という用語は、2個から6個の炭素原子を含むアルケニル基を包含する。

40

【0051】

「アルケニル」という用語は、「置換されていないアルケニル」及び「置換されたアルケニル」の両者を包含し、後者は、その一つ又はそれより多い炭化水素骨格の炭素原子の水素原子を置換する置換基を有するアルケニル部分を意味する。前記の置換基は、たとえば、アルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリアルオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アルコキシカルボ

50

ニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、及びアルキルアリールアミノを含む。）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル及びウレイドを含む。）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、芳香族基又はヘテロ芳香族基を含みうる。

【0052】

「アルキニル」は、長さで置換されていない脂肪族基アナログ及び前記のアルキルへの可能な置換を包含するが、少なくとも一つの三重結合を含む。たとえば、「アルキニル」は、直鎖状のアルキニル基（たとえば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル）、分岐した鎖状のアルキニル基、及びシクロアルキル又はシクロアルケニルにより置換されたアルキニル基を包含する。「アルキニル」という用語は、さらに、一つ又はそれより多い、炭化水素の骨格構造の炭素を置換する酸素原子、窒素原子、イオウ原子又はリン原子を含むアルキニル基を包含する。ある実施態様では、直鎖状又は分岐した鎖状のアルキニル基は、その骨格構造に、6個又はそれ未満の炭素原子（たとえば、 $C_2 - C_6$ は直鎖状のためであり、 $C_3 - C_6$ は分岐した鎖状のためである。）を有する。「 $C_2 - C_6$ 」という用語は、2個から6

10

20

【0053】

「アルキニル」という用語は、「置換されていないアルキニル」及び「置換されたアルキニル」の両者を包含し、後者は、その一つ又はそれより多い炭化水素骨格の炭素原子の水素原子を置換する置換基を有するアルキニル部分を意味する。前記の置換基は、たとえば、アルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ及びアルキルアリールアミノを含む。）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル及びウレイドを含む。）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、芳香族基又はヘテロ芳香族基を含みうる。

30

【0054】

前記の炭素数がその他に特定されていなければ、「低級アルキル」は、前記に定義されたようなアルキル基を包含するが、その骨格構造において、1個から10個、より好ましくは1個から6個の炭素原子を有する。「低級アルキル」及び「低級アルキニル」は、たとえば2 - 5個の炭素原子の鎖長を有する。

40

【0055】

「アシル」は、アシルラジカル (CH_3CO-) 又はカルボニル基を含む化合物又は部分を包含する。「置換されたアシル」は、たとえばアルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミ

50

ノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ及びアルキルアリールアミノを含む。) 、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル及びウレイドを含む。) 、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、芳香族基又はヘテロ芳香族基により、一つ又はそれより多いその水素原子が置換されるアシル基を包含する。

【0056】

「アシルアミノ」は、アシル基がアミノ基に結合している部分を包含する。たとえば、前記の用語は、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル及びウレイドを包含する。

10

【0057】

「アロイル」は、カルボニル基に結合した、アリール基又はヘテロ芳香族基を具備した化合物又は部分を包含する。アロイル基の例は、フェニルカルボキシ、ナフチルカルボキシ等を包含する。

【0058】

「アルコキアルキル」、「アルキルアミノアルキル」及び「チオアルコキアルキル」は、さらに、一つ又はそれより多い、炭化水素骨格の炭素原子を置換する、酸素原子、窒素原子又はイオウ原子を含む、上記のようなアルキル基を包含する。

【0059】

「アルコキシ」という用語は、共有結合により一つの酸素原子に結合した、置換された及び置換されていない、アルキル、アルケニル及びアルキニルを包含する。アルコキシ基の例は、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基及びペントキシ基を包含する。置換されたアルコキシ基の例は、ハロゲン化されたアルコキシ基を包含する。前記のアルコキシ基は、たとえば、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ及びアルキルアリールアミノを含む。) 、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル及びウレイドを含む。) 、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、芳香族基又はヘテロ芳香族基のような基で置換されうる。ハロゲンで置換されたアルコキシ基の例は、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ及びトリクロロメトキシを包含するが、これらに限定されるものではない。

20

30

【0060】

「ヘテロシクリル」又は「ヘテロサイクリック基」という用語は、たとえば、一つ又はそれより多いヘテロ原子を含む、3員から10員の環、又は4員から7員の環のような閉環構造を包含する。ヘテロシクリル基は、飽和又は不飽和でありえ、そしてピロリジン、オキサラン、チオラン、ペペリジン、ペペラジン、モルホリン、ラクトン、たとえばアゼチジノン及びピロリジノンのようなラクタム、スルタム、並びにスルトン等を包含しうる。前記のヘテロシクリル環は、たとえば、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、

40

50

ジアリールアミノ及びアルキルアリールアミノを含む。)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル及びウレイドを含む。)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、芳香族基又はヘテロ芳香族基のような、前記のような置換基により一つまたはそれより多い位置で置換されうる。

【0061】

「チオカルボニル」又は「チオカルボキシ」は、イオウ原子に二重結合で結合している炭素を含む化合物及び部分を包含する。

【0062】

「エーテル」という用語は、二つの異なる炭素原子又はヘテロ原子に結合した酸素原子を含む化合物又は部分を包含する。たとえば、前記の用語は、もう一つのアルキル基に共有結合により結合した酸素原子に、共有結合により結合した、アルキル、アルケニル又はアルキニルを意味する「アルコキシアルキル」を包含する。

10

【0063】

「エステル」という用語は、カルボニル基の炭素に結合した酸素原子に、結合した炭素又はヘテロ原子を包含する化合物又は部分を包含する。「エステル」という用語は、たとえば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル等のアルコキシカルボキシを包含する。前記のアルキル基、アルケニル基又はアルキニル基は、前記に定義されたと同じである。

20

【0064】

「チオエーテル」という用語は、二つの異なる炭素原子又はヘテロ原子に結合したイオウ原子を含む、化合物及び部分を包含する。チオエーテルの例は、アルキルチオアルキル、アルキルチオアレケニル及びアルキルチオアルキニルを包含するが、これらに限定されるものではない。「アルキルチオアルキル」という用語は、一つのアルキル基に結合したイオウ原子に、結合したアルキル基、アルケニル基又はアルキニル基を具備した化合物を包含する。同様に、「アルキルチオアルケニル」及び「アルキルチオアルキニル」は、共有結合により一つのアルキニル基結合したイオウ原子に、アルキル基、アルケニル基又はアルキニル基が結合している、化合物又は部分を意味する。

【0065】

「ヒドロキシ」又は「ヒドロキシル」は、 $-OH$ 又は $-O^-$ を具備した基を包含する。

30

【0066】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、臭素、塩素、ヨウ素等を包含する。「ペルハロゲン化された」という用語は、一般に、全ての水素がハロゲン原子で置換されている部分を意味する。

【0067】

「多環式」又は「多環式ラジカル」は、二つ又はそれより多い炭素が、二つの隣接する環において共有されている、二つ又はそれより多い環(たとえば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール及びヘテロシクリル)を意味する。隣接していない原子を通して結合している環は、「架橋された」環と称されている。多環式基の環のそれぞれは、たとえば、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアリールアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、及びアルキルアリールアミノを含む。)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル及びウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフ

40

50

エート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキル、アルキルアリール、芳香族基又はヘテロ芳香族基のような、前記のような置換基で置換されうる。

【0068】

「ヘテロ原子」は、炭素又は水素以外のあらゆる元素の原子を包含する。ヘテロ原子の例は、窒素、酸素、イオウ及びリンを包含する。

【0069】

本発明の化合物のいくらかの構造は、不斉炭素を含むことが注目されるであろう。それゆえに、他に特に示されていないならば、前記の不斉から生ずる異性体（たとえば、すべてのエナンシオマー及びジアステレオマー）は、本発明の範囲内に含まれると理解されるべきである。前記の異性体は、古典的な分離方法及び立体化学的に制御された合成法により、実質的に純粋な形で得ることができる。さらに、本出願で議論される、構造、他の化合物及び部分は、また、すべてのその幾何異性体を包含する。アルケンは、適切な場合には、E - か又は Z - かの何れかの幾何学的配列を包含することができる。

【0070】

「併用療法」（又は「共同療法」）は、これらの治療薬の共同作用から有益な効果を提供することを意図されている特定の治療投薬計画の一部として、本発明の5-HT調節薬及び、少なくとも第二の薬を投与することを包含する。前記の併用療法の有益な効果は、治療薬の併用から生ずる薬物動態的又は薬効的な共同作用を包含するが、これに限定されるものではない。これらの治療薬を併用しての投与は、一般的には限定された期間（選択された併用薬に依存するが、通常は数分、数時間、数日又は数週間）にわたり実施される。「併用療法」は、一般的ではないが、付随的に及び任意に本発明の併用という結果になる、別々の単独治療投薬計画の一部として、二つ又はそれよりも多いこれらの治療薬の投与を包含することを意図されてもよい。「併用療法」は、連続する方式でのこれらの治療薬の投与を包含することを意図される。すなわち、これらの治療薬の投与、すなわち少なくとも二つの治療薬が実質的に同時に投与されるのみならず、各治療薬が異なった時間に投与される。実質的に同時投与は、たとえば、被験体に各治療薬を一定の割合で入れた一つのカプセルを投与するか、又は各治療薬を別々に入れた一つのカプセルを複数投与することにより行うことができる。各治療薬の連続投与、又は実質的に同時投与は、これらに限定されるものではないが、経口ルート、静脈内ルート、筋肉内ルート及び粘膜組織からの直接吸収を包含する、何れか適切なルートで達成されうる。前記の治療薬は、同じルートか、又は異なるルートにより投与することができる。たとえば、選択された併用療法の最初の治療薬が、静脈内注射で投与されてもよいし、一方併用療法の他の治療薬が、経口で投与されてもよい。あるいは、たとえば、すべての治療薬が、経口で投与されてもよいし、又はすべての治療薬が静脈内注射で投与されてもよい。治療薬が投与される順序は、きわどく重大ではない。

「併用療法」は、また、他の生物学的な活性成分及び薬以外の治療法（たとえば、手術又は放射線療法）をさらに併用しての、前記の治療薬の投与を包含することができる。併用療法が、さらに薬以外の治療法を包含する場合、治療薬と薬以外の治療法の併用の協同作用の有益な効果が成し遂げられる限り、前記の薬以外の治療法は、何れかの適当な時間（たとえば、適切な場合には、前記の薬以外の治療法が、一時的に、おそらく数日又は数週間でさえ、前記の治療薬の投与から除外されたとき、有益な効果が、依然として達成されている。）

【0071】

一つの適切な併用療法は、他の血管拡張剤、たとえば、プロスタサイクリン エポプロステノール (prostacyclin epoprostenol (FLOLAN))、ボセンタン (bosentan (TRACLEER (登録商標)))、イソソルバイド・硝酸 (isosorbide dinitrate (DILATRATE-SR))、ISO-BID、ISONATE、ISORBID、ISORDIL、ISOTRATE、SORBITRATE)、一硝酸イソソルビド (isosorbide mononitrate)

10

20

30

40

50

ate (MDUR))、ヒドラジン (hydra lazine (APRESOLINE))、トレプロスチニル (treprost inil (REMODULIN))、たとえば、シルденаフィル (sildenafil) のようなホスホジエステラーゼ 5 型阻害剤 (phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors) 及びカルシウム チャンネル ブロッカー (calcium channel blocker) と共に、適切な投薬計画で、たとえば、一つ又はそれより多い、式 I I I の化合物のような本発明の化合物の投与により、PAH を治療することを包含するであろう。

【0072】

「アニオン基」は、ここで使用されているように、生理学的な pH において陰性電荷を有する基を包含する。好ましいアニオン基は、カルボキシレート、スルフェート、スルホネート、スルフィネート、スルファメート、テトラゾリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、ホスホロチオエート、又はその機能的に同等な基を包含する。「アニオン基の機能的に同等な基」は、たとえばカルボキシレート基の生物学的同等物のような生物学的同等物を意味する。生物学的同等物は、古典的生物学的同等物及び非古典的生物学的同等物の両者を包含する。古典的生物学的同等物及び非古典的生物学的同等物は、当該技術分野では周知である (たとえば、Silverman, R. B. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc.: San Diego, Calif.,

1992, pp.19-23 を参照されたし。) 特に好ましいアニオン基は、カルボキシレートである。

【0073】

「ヘテロサイクル基」という用語は、その環の一つ又はそれより多い原子が、炭素以外の元素、たとえば窒素又は酸素又はイオウである閉環構造を包含することが意図されている。ヘテロサイクル基は、飽和又は不飽和であることができ、たとえばピロロール及びフランのようなヘテロサイクル基は、芳香族性を有することができる。それらは、たとえばキノリン及びイソキノリンのような縮合環構造を包含する。ヘテロサイクル基の他の例は、ピリジン及びプリンを包含する。ヘテロサイクル基は、また、たとえば、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボキシル、ニトロ、ヒドロキシル、 $-CF_3$ 、又は $-CN$ 等により、一つ又はそれよりも多い構成原子において置換することができる。

【0074】

本発明は、5-HT がかわる状態を治療するか、予防するか又は治癒するために使用されうる、5-HT 調節薬、たとえば拮抗薬、及び / 又は SSR I である、新規な化合物の発見に関するものである。特に、ペペリジニルアミノ - チエノ [2, 3-d] ピリミジン化合物が、効き目がある 5-HT 受容体調節薬及び / 又は SSR I であることが見出された。

【0075】

一つの実施態様では、式 I を有する化合物を包含する前記の化合物が提供される。

の何れか一つ（式中、 R_8 が、水素、ハロゲン、又は置換された若しくは置換されていない低級アルキル、たとえば CN 又は CF_3 であってもよく、* が、前記の骨格の残基と前記の構造とを結合する結合を示す。）であり、

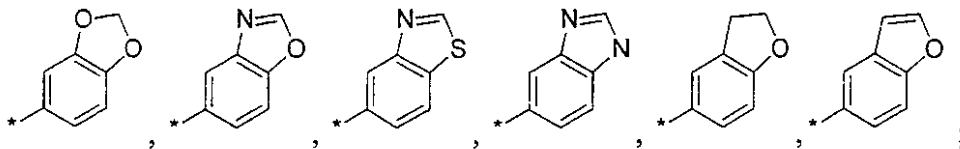
e) R_5 及び R_6 が、異なって：

i) R_5 及び R_6 が、独立して、水素、ハロゲン、 $COOH$ 、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、 OH 、低級アルキル、置換された低級アルキル、置換された若しくは置換されていないアリール若しくはヘテロアリール、 R_7 、 $COOR_7$ 、 $CONHR_7$ 、 $CON(R_7)_2$ 、 OR_7 、 NHR_7 、 $N(R_7)_2$ 、 R_7 -アルコキシ、 R_7 -ハロアルキル、及び R_7 -ハロアルコキシから選ばれるか、又は

ii) R_5 及び R_6 が、それらが結合した炭素とともに一緒になって、置換された若しくは置換されていない、不飽和の 5 員 - 若しくは 6 員 - 炭素環若しくは置換された若しくは置換されていない、飽和の 5 員 -、6 員 - 若しくは 7 員 - 炭素環（ここにおいて、前記の炭素環が、 O 、 N 、 S 及び P から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を含む、縮合したビアリール環若しくはヘテロ炭素環であってもよく、そして前記の置換された環は、少なくとも一つの、水素、ハロゲン、 $COOH$ 、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、 OH 、低級アルキル、置換された低級アルキル、置換された若しくは置換されていないアリール若しくはヘテロアリール、 R_7 、 $COOR_7$ 、 $CONHR_7$ 、 $CON(R_7)_2$ 、 OR_7 、 NHR_7 、 $N(R_7)_2$ 、 R_7 -アルコキシ、 R_7 -ハロアルキル、 R_7 -ハロアルコキシ又は任意の他のラジカルを包含する。)を形成するか、

そして、 R_5 及び R_6 が、それらが結合している炭素と一緒に、望ましくは芳香族環構造、たとえばフェニル、ナフチル、ジフェニルメチル、ビアリールであってもよく、及び任意に、隣接する炭素での置換により、5 員 - 若しくは 6 員 - の、不飽和若しくは飽和の環、たとえば、

【化 15】



を形成してもよく、かつ

f) R_7 が、置換された若しくは置換されていない ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_3 - C_6$) シクロアルキル又はシクロヘテロアルキルであり、かつ

g) n が、0、1、2、3、4、5 又は 6 であり、及び直鎖状又は分岐した鎖状である。

【0076】

様々な望ましい化合物では、 n が、2、3、4 又は 5 である。

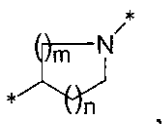
【0077】

本発明において、何れか一つ又はそれより多い、式 I の化合物の薬学的に受容される塩及び/又はエステルが、また、提供される。

【0078】

上記で定義した、 Q のもう一つの表示方法は、すなわち、しばしば、以下のような式で示される。

【化 16】



10

20

30

40

50

である。

〔式中、 m は0、1又は2である。 m が2の場合、 $()_m$ が、前記のピペリジンの2位及び3位における炭素を表すことを意味し、そして、 m が1の場合、前記の $()_m$ が、ピロリジン環を形成する一つの炭素を表すことを意味し、そして m が0の場合、前記の $()_m$ が存在せずに、開いた鎖状のアルキルアミンのみを表すこと、すなわち、直鎖状のアルキルアミンを表すことを意味する。〕

【0079】

一つの実施態様では、 R_1 は、望ましくは、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 又は Cl であってもよい。

【0080】

もう一つの実施態様では、 R_2 は、望ましくは、 H 、 Cl 、低級アルキル、たとえば、直鎖状若しくは分岐した鎖状の C_1 、 C_2 、 C_3 （たとえば、*iso*-又は*tert*-ブチル）、 C_4 若しくは C_5 のアルキル、又はアリール、たとえばフェニル若しくはフルオロフェニルであってもよい。 R_1 及び R_2 は、また、それらが結合している炭素と共に一緒になって、チエノ、好ましくはシクロヘキシル環を形成してもよい。

【0081】

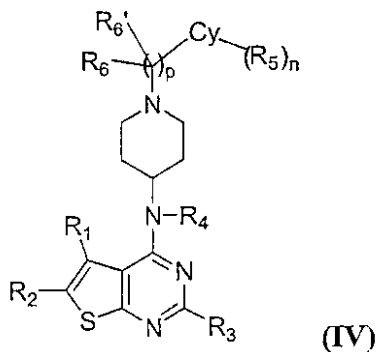
前記の Q 基は、好ましくは、 N -置換アルキル又はシクロアルキルである。

$()_n$ で表される前記の連結基は、置換された若しくは置換されていない、直鎖状若しくは分岐した鎖状であってもよく、そして単結合であってもよく、又は1、2、3、4、5若しくはそれより多い炭素から構成されていてもよい。

【0082】

もう一つの実施態様では、本発明の化合物は、式IIの構造式で表される化合物を包含する。

【化17】



〔式中、 R_1 から R_4 までは、式Iでの定義に同じである。〕

Cy が、好ましくはフェニルであるが、置換された若しくは置換されていない、飽和若しくは不飽和の4員-、5員-、6員-若しくは7員-シクロアルキル環又はアリール環であってもよい。

シクロアルキル環又はアリール環が、たとえば、低級アルキル、たとえば、メチル、エチル、プロピル、アリル、 n -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、アルコキシ若しくはアリールオキシ、たとえば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、シクロプロピルオキシ、シクロペンチルオキシ、ハロ、たとえば、フルオロ、クロロ、プロモ、及びヨード、アミノ、ジメチルアミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシエステル、カルボキサミド、 N -アルキルカルボキサミド、 N,N -ジアルキルカルボキサミド、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、テトラゾロ、スルホニル、チオメチル、チオエチル、フェニルチオ、2,3-メチレンジオキシ、及び3,4-メチレンジオキシにより、モノ-、ジ-若しくはトリ-置換された、フェニル、ナフチル又はビフェニルを包含してもよい。

Cyの置換基が、水素；ハロゲン、ハロにより置換されたアルキル、低級アルキル、CN、COOH、COOR₇、OR₇、CONH₂、CONHR₇、CON(R₇)₂、ハロにより置換された若しくは置換されていないNR₇、ハロにより置換された若しくは置換されていないSOOR₇、アリール、ハロにより置換されたアリール若しくはヘテロアリール、C₁-C₆シクロアルキル又はC₃-C₆シクロヘテロアルキルであってもよい、R₅(式中、nが、0、1、2、3、4又は5であり、かつR₇が、置換された又は置換されていない低級アルキルである。)で示される。

前記の連結基が、直鎖状又は分岐した鎖状であってもよく、そしてpが、0、1、2、3、4、5、6又はそれより多いであってもよい。前記の連結基が、分岐した鎖状である場合、pが、1又はそれより多く、そしてR₆及びR₆'が、独立して、H、ハロゲン、CN又はR₇(ここにおいて、R₇が、置換された若しくは置換されていない、分岐した鎖状若しくは分岐していない鎖状の低級アルキルである。)である。]

10

【0083】

式IIの化合物の、薬学的に受容される塩及び/又はエステルもまた、提供される。

【0084】

一つの実施態様では、R₁は、望ましくは、H、-CH₃、-CH(CH₃)₂又はClであってもよい。

【0085】

もう一つの実施態様では、R₂は、望ましくは、H、Cl、低級アルキル、たとえば、直鎖状若しくは分岐した鎖状のC₁、C₂、C₃(たとえば、iso-又はtert-ブチル)、C₄若しくはC₅のアルキル、又はアリール、たとえばフェニル若しくはフルオロフェニルであってもよい。

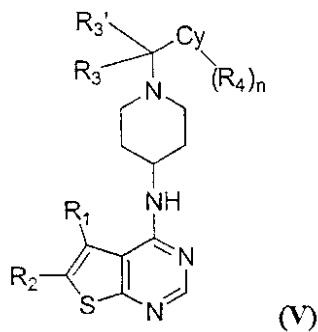
20

R₁及びR₂は、また、それらが結合している、チエノからの炭素と共に一緒になって、好ましくはシクロヘキシル環を形成してもよい。R₃及びR₄は、独立して、H、ハロゲン又はR₇(ここにおいて、Hが好ましい。)である。

【0086】

式Vを有する特定の化合物。

【化18】



30

[式中、R₁及びR₂が、独立して、一つ若しくはそれより多い、水素、ハロゲン、ハロで置換されたアルキル、低級アルキル、C₁-C₆シクロアルキル、C₃-C₆シクロヘテロアルキル、アリール、ハロで置換されたアリール又はヘテロアリールであるが、又はR₁及びR₂が、一緒になって、C₅-C₇シクロアルキル環又はシクロヘテロアルキル環を形成し、

R₃及びR₃'が、独立して、H、ハロゲン、CN又はR₅であり、

Cyが、単独若しくは結合した、置換された若しくは置換されていない、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、

R₄が、水素、ハロゲン、ハロで置換されたアルキル、低級アルキル、CN、COOH、

40

50

COOR₅、OR₅、CONH₂、CONHR₅、CON(R₅)₂、八口で置換された若しくは置換されていないNR₅、八口で置換された若しくは置換されていないSOOR₅、アリール、八口で置換されたアリール若しくはヘテロアリール、C₁-C₆シクロアルキル又はC₃-C₆シクロヘテロアルキル(R₅が、置換された若しくは置換されていない低級アルキルであり、かつnが、1、2、3、4又は5である。)である。]

【0087】

式IIIの化合物の、薬学的に受容される塩及び/又はエステルもまた、提供される。

【0088】

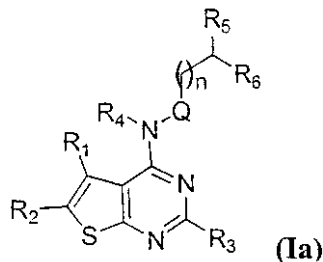
本発明の化合物は、また、たとえば、5-HT_{2A}、_B又は_C受容体拮抗薬、望ましくは5-HT_{2B}受容体拮抗薬を含む、5-HT₂受容体拮抗薬のような5-HT受容体拮抗薬である可能性がある。

10

【0089】

特定の実施態様では、本発明は、式(Ia)：

【化19】



20

[式中、R₁及びR₂が、独立して、水素、たとえば、Cl、F、Br、Iのようなハロゲン、CN、NO₂、NH₂、たとえば、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu、n-ペンチル、i-アミル、n-ヘキシルのような低級アルキル、置換された若しくは置換されていないフェニル、チオフェニル、フリル、ピリジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、COOH、COO(C₁-C₆)アルキル、COO(C₃-C₆)シクロアルキル、CONH(C₁-C₆)アルキル、CONH(C₃-C₆)シクロアルキル、CON(C₁-C₆)₂アルキル、CON(C₃-C₆)₂シクロアルキル、O-(C₁-C₆)アルキル、O-(C₃-C₆)シクロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル若しくはシクロヘテロアルキル、モノ-、ジ-若しくはトリ-八口により置換された(C₁-C₆)アルキルであるか、又は

30

R₁及びR₂が、それらが結合している炭素原子と共に、CH₂の代わりに、たとえば、O、N若しくはSのようなヘテロ原子を含み、そして、同一又は異なる、1個、2個若しくは3個の、ハロゲン、OH、シアノ、NO₂、NH₂、NH(C₁-C₆)アルキル、NH(C₃-C₆)シクロアルキル、N(C₁-C₆)₂アルキル、N(C₃-C₆)₂シクロアルキル、(C₁-C₄)アルキル、C₃-C₆シクロアルキル若しくはシクロヘテロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)ハロアルコキシ、COOH、COO(C₁-C₆)アルキル、COO(C₃-C₆)シクロアルキル、CONH(C₁-C₆)アルキル、CONH(C₃-C₆)シクロアルキル、CON(C₁-C₆)₂アルキル、CON(C₃-C₆)₂シクロアルキル、モノ-、ジ-若しくはトリ-八口により置換された(C₁-C₆)アルキルで任意に置換された、C₄-C₇シクロアルキル環若しくはシクロヘテロアルキル環を形成するか、又は

40

R₁及びR₂が、それらが結合している炭素原子と共に、CH₂の代わりに、たとえば、

50

O、N若しくはSのようなヘテロ原子を含み、そして、同一又は異なる、1個、2個若しくは3個の、ハロゲン、OH、シアノ、NO₂、NH₂、NH(C₁-C₆)アルキル、NH(C₃-C₆)シクロアルキル、N(C₁-C₆)₂アルキル、N(C₃-C₆)₂シクロアルキル、(C₁-C₄)アルキル、C₃-C₆シクロアルキル若しくはシクロヘテロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)ハロアルコキシ、COOH、COO(C₁-C₆)アルキル、COO(C₃-C₆)シクロアルキル、CONH(C₁-C₆)アルキル、CONH(C₃-C₆)シクロアルキル、CON(C₁-C₆)₂アルキル、CON(C₃-C₆)₂シクロアルキル、モノ-、ジ-若しくはトリ-ハロで置換された(C₁-C₆)アルキルで、任意に置換された不飽和の5員-又は6員-炭素環を形成し、

R₃が、H、F、CF₃、Cl、Br、I、CN、NH₂、C₁-C₆アルキル、O-(C₁-C₆)アルコキシ、C₃-C₆シクロアルキル、C₃-C₆シクロアルコキシ、NH(C₁-C₆)アルキル、NH(C₃-C₆)シクロアルキル、N(C₁-C₆)₂アルキル、N(C₃-C₆)₂シクロアルキル、置換されていない若しくは置換されたフェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、CH₂アリール、CH₂ヘテロアリールから成る群から選ばれ、

R₄が、H、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、置換された若しくは置換されていないフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、CH₂アリール又はCH₂ヘテロアリールであり；

nが、0、1、2、3、4、5又は6から選ばれる整数であり、

R₅及びR₆が、独立して、置換された若しくは置換されていないアリール基、アリールアルキル基、アリールオキシ基(ここにおいて、アリール基が、フェニル、ナフチル、チオフェニル、フリル、ピリジニル、キノリニル、トリアゾリル、テトラゾリルのような基を表す。)、水素、たとえば、Cl、F、Br、Iのようなハロゲン、CN、NO₂、NH₂、たとえば、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu、n-ペンチル、i-アミル、n-ヘキシル等のような低級アルキルからなる群から選ばれるか、又は

R₅及びR₆が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、不飽和の5員-若しくは6員-炭素環(ここにおいて、前記の炭素環が、CH₂の代わりにO、S及びNのようなヘテロ原子を含むことができ、5員-若しくは6員-環が、1-5個の同一若しくは異なる、ハロゲン、OH、シアノ、NO₂、NH₂、NH(C₁-C₆)アルキル、NH(C₃-C₆)シクロアルキル、N(C₁-C₆)₂アルキル、N(C₃-C₆)₂シクロアルキル、(C₁-C₄)アルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル若しくはシクロヘテロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)ハロアルコキシ、COOH、COO(C₁-C₆)アルキル、COO(C₃-C₆)シクロアルキル、CONH(C₁-C₆)アルキル、CONH(C₃-C₆)シクロアルキル、CON(C₁-C₆)₂アルキル、CON(C₃-C₆)₂シクロアルキル、モノ-、ジ-若しくはトリ-ハロにより置換された(C₁-C₆)アルキル等のようなラジカルで任意に置換される。)を形成するか、又は

R₅及びR₆が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、不飽和の5員-若しくは6員-炭素環(ここにおいて、前記の炭素環が、CH₂の代わりにO、S及びNのようなヘテロ原子を含むことができ、5員-若しくは6員-環が、1-5個の同一若しくは異なるラジカルにより任意に置換され、そして、その隣接する炭素原子における置換により、たとえば、

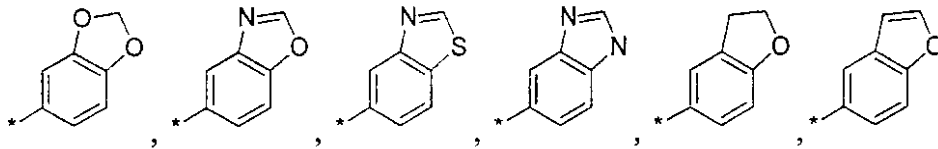
10

20

30

40

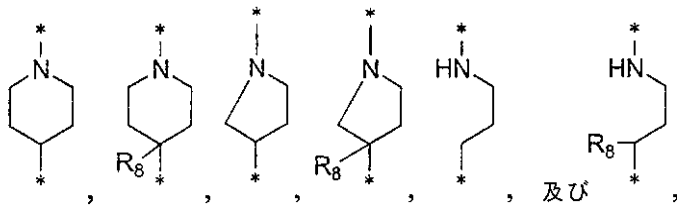
【化20】



のような5員 - 若しくは6員 - 不飽和若しくは飽和の環を形成してもよい。)を形成し、 R_5 及び R_6 が、それらが結合している炭素原子と一緒に、飽和の5員 -、6員 - 若しくは7員 - 炭素環(ここにおいて、前記の炭素環が、 CH_2 の代わりにO、S及びNのようなヘテロ原子を含むことができ、1個、2個若しくは3個の、($C_1 - C_6$)アルキル基、OH、 NH_2 等で任意に置換される。)を形成し、かつ

f) Qが

【化21】



の何れか一つ(式中、 R_8 が水素、ハロゲン又は置換された若しくは置換されていない低級アルキルであってもよい。)である。)を有する化合物、及びその薬学的な組成物、プロドラッグ及びすべての立体異性体を包含する。

【0090】

5-HT_{2B}拮抗薬による治療により軽減されうる疾患状態の治療のための薬剤の製造のために、ここに開示された化合物の使用が、本発明に包含される。一つの実施態様では、前記の疾患状態は、肺動脈高血圧症、片頭痛、高血圧症、胃腸環の障害、再狭窄、喘息、気道閉塞症、前立腺肥厚及びプリアピスムからなる疾患から選ばれる。関連した実施態様では、前記の疾患状態は、炎症性の痛み、神経障害の痛み、癌の痛み、急性の痛み又は慢性の痛みを包含する。様々な実施態様では、前記の疾患状態は、アレルギー性喘息、過敏性大腸症候群(irritable bowel syndrome)、下部食道括約筋の過度緊張症(hypertonic lower esophageal sphincter)、運動性障害又は良性前立腺増殖症を包含する。さらなる実施態様では、前記の疾患状態は、うつ病、不安症、注意欠陥過活動性障害、肥満症、睡眠障害、アルツハイマー病又はパーキンソン病を包含する。

【0091】

様々な実施態様では、前記の化合物は、5-HT受容体拮抗薬であり、そしてたとえば、5-HT_{2A}、_B又は_C受容体拮抗薬を含む、5-HT₂受容体拮抗薬であってもよい。好ましい化合物は、5-HT_{2B}受容体拮抗薬である。

【0092】

特定の実施態様では、 R_3 は、H、 NH_2 又は CF_3 からなる群から選ばれる。もう一つの実施態様では、 R_4 は、H又はメチルのどちらかである。好ましくは、 R_1 及び R_2 は、独立して、H、 CH_3 、Et、n-Pr、i-Pr、i-Bu、Cl、 CF_3 、Br、Fからなる群から選ばれる。 R_1 及び R_2 が、一緒になる場合、それらは、たとえば、シクロヘキサン、シクロペンタン、シクロヘプタン又はシクロオクタンのような環を形成してもよい。 R_5 及び R_6 が、独立して、H、Me、 CF_3 、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、Ph、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-シアノフェニル、3-シアノ-4-フルオロフェニル、フェニルカルボニル、ピリジニル、ピリミジニル又はピロリルからなる群から選ばれる、化合物が、また、提供される。

【0093】

10

20

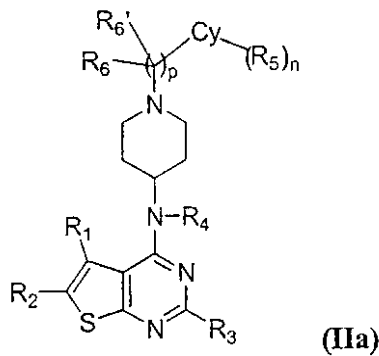
30

40

50

もう一つの実施態様では、本発明の化合物は、式 I I a :

【化 2 2】



10

〔式中、 R_1 から R_4 まだが、式 I についての定義に同じである。〕

Cy が、好ましくは、フェニルであるが、置換された若しくは置換されていない、飽和又は不飽和の 4 員 - , 5 員 - , 6 員 - 若しくは 7 員 - シクロアルキル環又はアリール環であってもよい。

シクロアルキル環又はアリール環が、たとえば、低級アルキル、たとえば、メチル、エチル、プロピル、アリル、 n - ブチル、 n - ペンチル、 n - ヘキシル、アルコキシ若しくはアリールオキシ、たとえば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、シクロプロポキシ、シクロペンチルオキシ、ハロ、たとえば、フルオロ、クロロ、プロモ、及びヨード、アミノ、ジメチルアミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシエステル、カルボキサミド、 N - アルキルカルボキサミド、 N, N - ジアルキルカルボキサミド、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、テトラゾロ、スルホニル、チオメチル、チオエチル、フェニルチオ、2, 3 - メチレンジオキシ及び 3, 4 - メチレンジオキシにより、モノ - , ジ - 若しくはトリ - 置換された、フェニル、ナフチル、若しくはビフェニルを包含してもよい。

20

Cy の置換基が、水素、ハロゲン、ハロで置換されたアルキル、低級アルキル、 CN 、 $COOH$ 、 $COOR_7$ 、 OR_7 、 $CONH_2$ 、 $CONHR_7$ 、 $CON(R_7)_2$ 、ハロで置換された若しくは置換されていない NR_7 、ハロで置換された若しくは置換されていない $SOOR_7$ 、アリール、ハロで置換されたアリール若しくはヘテロアリール、 $C_1 - C_6$ シクロアルキル若しくは $C_3 - C_6$ シクロヘテロアルキル (ここにおいて、 n が、0、1、2、3、4 又は 5 であり、かつ R_7 が、置換された又は置換されていない低級アルキルである。) であってもよい、 R_5 で示される。

30

前記の連結基が、分岐した又は分岐していなくてもよい、かつ p が、0、1、2、3、4、5、6 又はそれより多くてもよい。

前記の連結基が、分岐した鎖状である場合、 p が、1 又はそれより多く、かつ R_6 及び R_6' が、独立して、 H 、ハロゲン、 CN 又は R_7 (ここにおいて、 R_7 が、置換された若しくは置換されていない、分岐した又は分岐していない鎖状の低級アルキルである。) である。) で表される化合物を包含する。

40

【0094】

式 I I の化合物の薬学的に受容される塩及び / 又はエステルもまた、提供される。

【0095】

本発明の化合物は、低酸素症、肺動脈高血圧症 (PAH)、並びに慢性閉塞性肺疾患、高山病及び心臓弁症 (cardiac valve disease) により引き起こされる、他の低酸素症誘発症候群の治療に有用である。(他の状態は、うっ血性心不全 (CHF)、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、強皮症、心臓弁症 (valvular heart disease)、肺性心、慢性の低酸素症を呈した肺の状態、鎌状赤血球貧血、門脈圧亢進症、高山病、先天性心臓異常及び呼吸窮迫症候群を包含する。) いくつかの研

50

究が、PAHの病因における5-HTの役割を提案した。さらに、循環する5-HT濃度レベルが、原発性のPAH及び食欲不振誘発物質の取り込み(anorexigen intake)に対するPAH二次病変の両方において、増加する(10-30倍)。最近、5-HTが、強力な肺血管収縮剤であるだけでなく、肺血管平滑筋細胞の増殖において必須の役割を果たす、成長増幅因子でもあることが示された。肺動脈から分離された平滑筋細胞及び内皮細胞は、いくつかの5-HT受容体のためのmRNAを発現することが示された。それゆえ、その同種の受容体を活性化することにより、5-HTは、PAHに関連する、血管収縮及び血管リモデリングの両方に寄与している肺血管床に、二重の効果を有する。5-HT_{2B}受容体は、ラット及びヒトの肺動脈に見出され、PAH患者ではアップレギュレートされている。さらに、たとえばRedux又はFen-Phenのような食欲不振誘発物質の代謝産物は、PAHの一次病変のリスクの増加と関連し、それらは、強力な5-HT_{2B}受容体作動薬である。肺高血圧症の慢性低酸素症マウスモデルを使用した、最近の極めて重要な研究では、ラウリー(Lanuy)及びその協力者(2002)は、5-HT_{2B}拮抗薬が、平滑筋細胞の増殖を阻止することにより、マウスにおける低酸素状態により誘発されるPAHにおける、動脈の肥厚を防止しうることを示した。遺伝子的に不活性な5-HT_{2B}受容体を有するマウスは、野生種のマウスで観察される、肺血圧及び肺リモデリングにおける低酸素状態に依存する増加を示さなかった。

加えて、最近、テオ(Teoh)ら(2005)は、5-HT_{2B}受容体タンパク質の発現が、16-48時間低酸素状態に晒したラットから摘出された動脈で増加することを示し、5-HT_{2B}受容体が、低酸素状態により誘発されたPAHにおいて、極めて重要な役割を果たしていることを示した。全般に、これらの発見は、5-HT_{2B}拮抗薬が、低酸素状態又は一次の肺高血圧の患者において、全身の動脈血圧への明らかな効果を示すことなく、潜在的に選択的かつ持続的な肺の血管拡張を誘発し、そして、それゆえ、5-HT_{2B}拮抗薬は、急性又は慢性のPAHの両方の治療を提供することを示唆している。

【0096】

たとえば、式IIIの化合物のような、本発明の新規化合物は、非常に選択的である。たとえば、5-(4-(6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)-2-フルオロベンゾニトリル(以下、化合物Aと称す。)は、5-HT_{1A}受容体(K_i=100nM)を除く、他のすべての5-HT受容体のサブタイプと比較して、受容体親和性において500倍以上の相違性を備えた、非常に選択的であり、且つ強力(K_j=1.8nM)な5-HT_{2B}受容体拮抗薬である。この化合物は、GPCR、イオンチャンネル及び受容体チロシンキナーゼを含む51種以上の受容体について、殆ど親和性を示さない(K_j>1μM)し、そして、ドパミンD₄受容体(K_i=5.4nM)に活性を示し、ドパミンD₃受容体(K_j~310nM)に対して穏やかな活性(K_j~310nM)を示す。しかしながら、ドパミンD₃及びD₄受容体をブロックすることは、錯体外路の副作用と関連していない。化合物Aは、弱いドパミンD₂受容体拮抗薬(IC₅₀=0.67μM)であるようであり、そしてあらゆるドパミンD₁及びD₅受容体活性(K_j>5μM)を示さなかった。化合物Aは、1及び2受容体に穏やかな結合(それぞれ、K_i=100nM及び110nM)を示した。しかしながら、機能検定試験において、前記の化合物は、受容体(EC₅₀~10μM)について、非常に弱い作動薬としての活性を示した。

【0097】

in vitroの機能検定試験において、化合物Aは、基礎のイノシトールレベルに影響することなく、5-HTにより誘発されたリン酸イノシトール形成を、IC₅₀=0.79nMで強力に阻害する(前記の化合物は、あらゆるインバース作動薬活性を有しないことを示唆している。)。ラットの胃底検定試験において、前記の化合物は、算定されたIC₅₀~27nMで、5-HTにより誘発された収縮性応答を阻害した。5-HTにより誘発された血管の筋肉運動に関する化合物Aの効果を試験するように設定された、一連のin vitroの試験において、前記の化合物は、5-HTにより誘発されたマイトジェン活性化プロテインキナーゼ(MAPK)の活性化を阻害し(IC₅₀~12nM

10

20

30

40

50

)、そして5-HT_{2B}受容体を発現する、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞で、チミジン吸収(IC₅₀ ~ 3 nM)を明らかに減少させた。これらの研究は、5-HT_{2B}受容体阻害薬が、この受容体を通じて5-HT媒介マイトジェン活性をブロックするという潜在能力を有することを立証し、そして、それゆえ、本発明の化合物が、5-HT_{2B}受容体を媒介する肺血管リモデリングの有効な阻害剤でありうることを示唆する。化合物Aは、また、正常酸素状態のラット及び低酸素状態のラットの、内皮の露出させた肺動脈リングにおいて、5-HTにより誘発される収縮に関してIC₅₀ ~ 5 nM及び60 - 70%の最大の阻害により、5-HTにより誘発される収縮を阻害することができた。化合物Aの血管拡張作用は、PRX-08066(50 mg/kg, i.p.)の投与後の、慢性低酸素状態の肺高血圧のマウスモデルにおいて、右心室収縮期圧(RVSP)を測定することにより確認された。5-HT_{2B}受容体拮抗薬であるRS-127445(Roche/Syntex; 20 mg/kg, i.p.)の投与後の測定の場合と同じように、前記の化合物の投与(測定の60分間前)は、RVSPの急性の低下もたらした(ヒトでの投与量を外挿すると、4 - 5 mg/kg、すなわち ~ 300 mgに相当する)。前記の化合物は、また、hERGチャンネルを、1 μM(推定IC₅₀ = 1.4 μM)で41.87%阻害した。このIC₅₀値は、他のセロトニン薬剤(たとえば、オンダンセトロン(ondansetron)、シタロプラム(citalopram)及びフルオキセチン(flouxetine)のhERG IC₅₀値は、それぞれ、0.81 μM(Kuryshv et al. 2000)、3.97 μM及び1.50 μM(Witchel et al. 2002)である。)と比較しても優れている。

10

20

【0098】

合わせると、これらの発見は、たとえば、式IIIの化合物のような、本発明の化合物が、肺平滑筋細胞(PSMC)への直接かつ選択的な血管拡張作用、及び肺動脈SMCへの5-HTにより仲介される有害なマイトジェン効果をブロックする結果として、前記の疾患の進行を阻害することによる、疾患を軽減する薬剤に起因する、運動耐性(生活の質)に関する速やかな効果により、PAHに罹った患者を治療するために使用される可能性があることを示唆している。

【0099】

うっ血性心不全は、医学的必要性の重要な分野である。心不全は、心筋層の膨大(肥大)への進む、心臓のリモデリングしばしば関連している、最も一般的な慢性症状である。これらの順応性のない変化は、強まった病的状態及び死亡率をもたらし、それゆえ、この分野における新しい治療法の必要性がある。心臓リモデリング(心室の肥大及び拡張)は、心不全の前兆であり、そして確立された心不全の特徴である。心筋層のリモデリングは、モノサイトの成長、モノサイト機能の制御異常及びモノサイトのアポトーシスと関連している。病理学的肥大は、しばしば、アンジオテンシンII及びエンドセリンのような、全身性及び/又は局所の媒介物wuchのアプレギュレーションにより媒介される。これらの媒介物は、心臓の肥厚的な応答において、主な役割を果たしていると思われるGp-カップリング受容体を活性化する。Gpシグナリング経路の持続的又は過度の活性化は、モノサイトの肥大及びアポトーシスを生ずるために注目された。

30

【0100】

ネビギル(Nebigil)らによる研究は、心臓の発達における5-HT_{2B}の役割を注目した。その遺伝子の不活性化は、心臓の欠陥により引き起こされる、胚及び新生児の死をもたらす。生き残った新生児は、モノサイトの欠陥のある増殖性能力により引き起こされる、重篤な心室形成不全を呈する。同じように成体のマウスでも、モノサイトの乱れ及び心室の拡張を示した。拡張された心筋症の症状と一致する、マウスのGp-カップリング受容体の切除により、左心室の、機能不全、拡張及び異常な組織構造による心筋症が起こるが、肥大又は肥大に関連する遺伝子発現の、形態学的な兆候は、見出されなかった。マウスの心臓における5-HT_{2B}受容体の過発現がミトコンドリアの増殖及び酵素活性を伴う心肥大の発症へと繋がること、見出された。5-HT_{2B}又はそれらのシグナリング分子、GQ、ホスホリパーゼC又はp39 MAPKを含む、Gp-カップリング受容

40

50

体の過発現が、心臓肥大を招く、肥大的な応答（任意に、広く肥厚を含む）を誘発すると信じられている。ローマン（Rothman）らの研究は、5-HT_{2B}受容体の活性化が、弁の心疾患を引き起こしうるが、5-HT_{2B}受容体に特異的ではないセロトニン化合物が、弁の心疾患を引き起こさないようであることを示唆している。

【0101】

筋緊張症は、たとえば、異常な姿勢、疲労、加齢などによる背骨の変化のために、首、肩、腕、腰部及び背面の骨格筋におけるこわばり及び痛みを伴うに頸部-肩-上腕症候群（cervico-omobrachial syndrome）、外傷などにより引き起こされる肩関節における変化のために肩の関節を構成する組織における炎症を伴う肩の関節周囲炎、並びに加速された四肢の筋肉の緊張が随意的動きを妨害する痙攣性の麻痺のような、あらゆる多くの要因及びそれらの組み合わせにより誘発される。特に、痙攣性の麻痺は、四肢の筋肉緊張、こわばり、歩行困難等を伴い、それゆえ日常の生活を深刻に抑制する疾患である。これらの状態は、中枢性又は末梢性の筋弛緩剤、たとえば、塩酸トルペリゾン（Tolperisone hydrochloride）、バクロフェン（Baclofen）、塩酸チザニジン（Tizanidine hydrochloride）、クロルゾキサゾン（Chlorzoxazone）及びジルチアゼム（Diazepam）、並びに末梢性の筋弛緩剤、たとえば、塩酸スクサメトニウム（suxamethonium chloride）、臭素酸パンクロニウム（Pancuronium bromide）及びダントロレンナトリウム（dantrolene sodium）により治療可能であった。

10

20

【0102】

中枢性筋弛緩剤は、筋肉を弛緩させるために、中枢神経システムに選択的に作用する。それゆえ、中枢でのこれらの作用が、より強力な筋弛緩作用を発揮するであろうと期待されている。しかしながら、同時に錐体外路の症状、並びに神経学的な症状の発現、たとえば、眠気、不活発及び無緊張症を含むいくらかの問題が生ずる。たとえば、式IIIの化合物のような本発明の化合物が、筋弛緩剤として使用される可能性があり、そして前記の問題を避られる可能性があることが信じられている。

【0103】

本発明のもう一つの態様は、血管障害、たとえば、アンギナ、片頭痛、肺高血圧症及び全身性高血圧症に関連する症状の治療において、式Iの化合物の有効な量を包含する薬学的組成物である。

30

【0104】

本発明のもう一つの態様は、血管障害、たとえば、アンギナ、片頭痛、肺高血圧症及び全身性高血圧症に関連する症状を治療する方法である。

【0105】

本発明の化合物は、セロトニン機能低下又は機能高進のようなセロトニンの過剰又は不足に特色付けられる、多岐に亘る臨床的な状態を治療するのに役立つ。

前記の障害は、統合失調症及び他の精神病性障害、たとえば、統合失調症的な障害、統合失調感情障害、妄想的な障害、短い精神病性障害（brief psychotic disorders）、共有精神病障害、及び妄想及び幻覚を伴う精神病障害、クローン病のような胃腸障害、摂食障害、神経痛及び嗜癮障害、強迫性障害、パニック障害、中枢神経システムにより引き起こされる性的機能不全、及び睡眠障害、及び食物の吸収、アルコール症、痛み、記憶欠落、単極のうつ病、気分変調、双極のうつ病、治療耐性うつ病、医学的に病態のうつ病、パニック障害、強迫性障害、摂食障害、社会恐怖症、月経前の不快気分障害、たとえば、うつ病、又はより詳細には、たとえば、単独エピソードの抑うつ性障害、再発性のうつ病性障害及び気分変調障害のような、又は双極性I障害、双極性II障害及び循環気質障害のような双極性障害などの抑うつ性障害のような躁病エピソード（mood disorders）、広場恐怖症を伴うか、又は伴わないパニック障害、パニック障害の病歴のない広場恐怖症のような不安障害、特定の動物恐怖症、社会恐怖症のような特殊な恐怖症、外傷後のストレス性障害、急性ストレス性障害のようなストレス

40

50

性障害、及び全身性の不安障害、せん妄、痴呆、及び健忘症、及びアルツハイマー病、老年痴呆、アルツハイマー型の痴呆、血管性痴呆、及び、たとえば、H I V疾患、脳外傷、パーキンソン症、ハンティングトン病、ピック病、クロイツフェルト-ヤコブ病に起因するか、又は多種多様な病因に起因するような他の認知性障害又は神経変性障害、パーキンソン症、及び、たとえば、抗精神病薬により誘発された振せん麻痺、抗精神病薬悪性症候群、抗精神病薬により誘発された急性失調症、抗精神病薬により誘発された急性静座不能、抗精神病薬により誘発された晩発性のジスキネジーのような薬物に誘発された運動障害、及び薬物に誘発された姿勢振せんのような他の錐体外路の運動障害、アルコール、アンフェタミン（又はアンフェタミン様の物質）、カフェイン、大麻、コカイン、幻覚誘発薬、吸入剤、及びエアゾル圧縮不活性ガス、ニコチン、オピオイド、フェニルグリシン誘導体、鎮静剤、催眠薬、及び抗不安薬の使用から発生する物質に関連する障害を包含する。そのような物質に関連する障害は、依存症及び乱用、中毒、禁断症状、中毒せん妄、禁断症状のせん妄、持続する痴呆、精神病障害、躁病エピソード、不安障害、性的機能不全及び睡眠障害が包含される物質に関連する障害、癲癇、ダウン症候群、MS及びALSのような脱髄疾患、及びたとえば、糖尿病及び化学療法により誘発された神経障害、疱疹後の神経障害、三叉神経痛、分節性又は肋間神経痛、及びその他の神経痛のようなその他の神経病理学的障害、並びに脳梗塞、くも膜下出血、又は脳浮腫のような、急性又は慢性の脳血管性障害に起因する大脳血管障害を包含する。

10

【0106】

本発明の化合物は、血管拡張、平滑筋収縮、気管支収縮、たとえば、アンギナ、血管性頭痛、片頭痛、及びレーノー病のような血管拡張性及び血管痙攣性疾患により引き起こされる、たとえば、血流障害のような血管疾患のような脳障害、肺高血圧症、及び全身性高血圧、及びパーキンソン病及びアルツハイマー病を包含する神経病理学的疾患、心臓血管システムのモジュレーション、たとえば、脳卒中又は大脳虚血のような大脳梗塞（A p o p l e x i a c e r e b r i）の発生の影響の予防又は制御の治療、並びに、セロトニン・システムの阻害により、及び炭水化物の代謝の阻害により特徴付けられる腸管の障害の制御のみならず、前記の障害の治療に使用することができる。

20

【0107】

前記の化合物は、また、ストレス関連の体性の障害、たとえば、肩手症候群のような反射性交感神経性ジストロフィ、たとえば、膀胱炎、膀胱排尿筋の反射亢進及び失禁のような膀胱の機能障害、並びに、特に片頭痛の痛み伝達である、前記の異常の何れかに起因するか、又は関連する痛み又は侵害受容を包含する、様々な他の異常の治療に有用であり得る。

30

【0108】

ある障害を治療するため、もう一つの薬理的に活性な成分と協同する本発明の化合物を使用することが望ましいかもしれない。本発明の化合物は、同時、別々又は連続使用のための合わせた調剤として、もう一つの治療成分と共に提供されるかもしれない。前記の合わせた調剤は、たとえば、双子パックの形態であるかもしれない。

本発明の更なる態様は、一つ又はもう一つの5-HT拮抗薬及び/又はSSRI、たとえば、オンダンセトロン（o n d a n s e t r o n）、グラニセトロン（g r a n i s e t r o n）、トロピセトロン（t r o p i s e t r o n）、又はザチセトロン（z a t i s e t r o n）のような5-HT₃拮抗薬と組み合わせた本発明の化合物を包含する。加えて、本発明の化合物は、たとえば、デキサメサゾンのような抗炎症性コルチコステロイドと組み合わせて投与されるかもしれない。さらに、本発明の化合物は、前記のように、たとえば、アルキル化薬、代謝拮抗薬、有糸分裂阻害薬、又は細胞毒性抗生物質のような化学療法薬と組み合わせて投与されるかもしれない。一般に、前記の組み合わせた投薬での使用のためには、知られた治療薬の広く利用可能な剤形が適切であろう。

40

【0109】

更なるか、又は代わりの態様に従うと、本発明は、セロトニン機能低下又は機能高進のようなセロトニンの過剰又は不足と関連する生理学的障害の治療又は予防のために、薬剤

50

の製造における使用のための本発明の化合物を提供する。

【0110】

本発明は、また、治療が必要な患者への本発明の化合物か、又は本発明の化合物を含む組成物の有効量を投与することを包含する、セロトニン機能低下又は機能高進のようなセロトニンの過剰又は不足と関連する生理学的障害の治療又は予防のための方法を提供する。

【0111】

片頭痛を治療又は予防するために、本発明の化合物は、たとえば、エルゴタミン又は5-HT₁作動薬、特にスマトリプタン (sumatriptan) 又はリザトリプタン (rizatriptan) のような他の抗片頭痛薬と連携して使用されるかもしれない。同様に、行動の痛覚過敏を治療するためには、本発明の化合物は、たとえば、ジゾシルピン (dizocilpine) のようなN-メチル-D-アスパラギン酸アンタゴニスト (NMDA) と連携して使用されるかもしれない。

10

【0112】

さらに、うつ病及び/又は不安症を治療又は予防するために、本発明の化合物は、抗うつ薬又は抗不安薬と組み合わせて使用されるかもしれないことは、十分に意識されているであろう。本発明における使用上の適切な抗うつ薬のクラスは、ノルエピネフリン再吸収阻害薬、選択的セロトニン再吸収阻害薬、モノアミン・オキシダーゼ阻害薬、可逆性モノアミン・オキシダーゼ阻害薬、並びにセロトニン及びノルアドレナリン再吸収阻害薬、副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (CRF) 拮抗薬、 α -アドレノ受容体拮抗薬及び非定形的な抗うつ薬を包含する。本発明で使用される抗うつ薬のもう一つのクラスは、たとえば、ミルタザピン (mirtazapine) のようなノルアドレナリン及び特定のセロトニンの抗うつ薬である。ノルエピネフリン再吸収阻害薬の適切な例は、アミトリプジリン (amitriptyline)、クロミプラミン (clomipramine)、ドクセピン (doxepine)、イミプラミン (imipramine)、トリミプラミン (trimipramine)、アモキサピン (amoxapine)、デシプラミン (desipramine)、マプロティリン (maprotiline)、ノルトリプティリン (nortriptyline)、レボキセティン (reboxetine) 及びプロトリプティリン (protriptyline)、並びにその薬学的に受容される塩を包含する。選択的セロトニン再吸収阻害薬の適切な例は、フルオキセチン (fluoxetine)、フルボキサミン (fluvoxamine)、パロキセチン (paroxetine) 及びセルトラリン (sertraline)、並びにその薬学的に受容される塩を包含する。モノアミン・オキシダーゼ阻害薬の適切な例は、イソカルボキサジド (isocarboxazid)、フェネルジン (phenelzine)、トランシルプロメイン (tranylcypromin) 及びセレギリン (selegiline)、並びにその薬学的に受容される塩を包含する。可逆的モノアミン・オキシダーゼ阻害薬の適切な例は、モクロベミド (moclobemide) 及びその薬学的に受容される塩を包含する。セロトニン及びノルアドレナリン再吸収阻害薬の適切な例は、ベンラファキシン (venlafaxine) 及びその薬学的に受容される塩を包含する。副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (CRF) 拮抗薬の適切な例は、国際公開第94/13643号パンフレット、国際公開第94/13644号パンフレット、国際公開第94/13661号パンフレット、国際公開第94/13676号パンフレット及び国際公開第94/13677号パンフレットに記載されている化合物を包含する。非定形的な抗うつ薬の適切な例は、ブプロピオン (bupropion)、リチウム、ネファゾエド (nefazodone)、シブトラミン (sibutramine)、トラゾドン (trazodone) 及びピロキサジン (viloxazine)、並びにその薬学的に受容される塩を包含する。本発明で使用される他の抗うつ薬は、アジノゾラム (adinozoram)、アラプロクレート (alaproclate)、アミネプチン (amineptine)、アミトリプチリン (amitriptyline) / クロルジアゼポキサイド (chlor diazepam) 合剤、アチパメゾール (atipamezole)、アザミ

20

30

40

50

アンセリン (azamianserine)、バジナプリン (bazinapriline)、
 フェフラリン (fefuraline)、ピフェメラン (bifemelane)、ピノ
 ダリン (binodaline)、ビペナモル (bipenamol)、プロファロミン
 (brofaromine)、ブプロピオン (bupropion)、カロキサゾン (c
 aroxazone)、セリクラミン (cericlamine)、シアノプラミン (c
 ianopramine)、シモキサトン (cimoxatone)、シタロプラム (c
 italopram)、クレメプロール (clemeprol)、クロボキサミン (cl
 ovoxamine)、ダセピニル (dasepinil)、デアノール (deanol
)、デメキシプチリン (demexiptiline)、ジベンゼピン (dibenze
 pin)、ドチエピン (dothiepin)、ドロキシドパ (droxidopa)、
 エネフェキシ (enefexine)、セタゾラム (setazolam)、エトペリ
 ドン (etoperidone)、フェモキセチン (femoxetine)、フェンガ
 ビン (fengabine)、フェゾラミン (fezolamine)、フルオトラセン
 (fluotracen)、イダゾキサラン (idazoxan)、インダルピン (ind
 alpine)、インデロキサジン (indeloxazine)、イプリンドール (i
 prindole)、レボプロチリン (levoprotiline)、リトキセチン
 (litoxetine)、ロフェブラミン (lofepramine)、メジフォキサ
 ミン (medifoxamine)、メタプラミン (metapramine)、メトラ
 インドール (metralindole)、ミアンセリン (mianserine)、ミル
 ナシبران (milnacipran)、ミナプリン (minapriline)、ミルトア
 ザピン (mirtazapine)、モンチレリン (montirelin)、ネブラセ
 タム (nebracetam)、ネフォパム (nefopam)、ニアルアミド (nia
 lamide)、ノミフェンシン (nomifensine)、ノルフルオキセチン (n
 orfluoxetine)、オロチレリン (orotirelin)、オキサフロザン
 (oxaflozane)、ピンアゼパム (pinazepam)、ピルインドール (p
 irindole)、ピゾチリン (pizotyliline)、リタセリン (ritase
 rin)、ロリプラム (rolipram)、セルクロレミン (sercloremine)
)、セチプチリン (setiptiline)、スルブチアミン (sulbutiam
 ine)、シブトラミン (sibutramine)、スルプライド (sulpride)
)、テニロキサジン (teniloxazine)、トザリノン (thozalinon
 e)、チモリベリン (thymoliberin)、チアネプチン (tianeptin
 e)、チフルカルビン (tiflucarbine)、トフェナシン (tofenaci
 n)、トフィソパム (tofisopam)、トロキサトン (toloxatone)、
 トモキセチン (tomoxetine)、ベラリプリド (veralipride)、ビ
 クワーリン (viqualine)、ジメリジン (zimeclidine)、及びゾメタ
 ピン (zometapine)、及びその薬学的に受容される塩、並びにセント・ジョー
 ンズ・ワート・ハーブ (又はセイヨウオトギリソウ) 又はその抽出物を包含する。好まし
 い抗うつ薬は、選択的セロトニン再吸収阻害剤、特にフルオキセチン (fluoxetine)、フルボキサミン (fluvoxamine)、パロキセチン (paroxetine) 及びセルトラリン (sertraline)、並びにその薬学的に受容される塩を
 包含する。

【特許文献 1】国際公開第 94 / 13643 号パンフレット

【特許文献 2】国際公開第 94 / 13644 号パンフレット

【特許文献 3】国際公開第 94 / 13661 号パンフレット

【特許文献 4】国際公開第 94 / 13676 号パンフレット

【特許文献 5】国際公開第 94 / 13677 号パンフレット

【0113】

本発明で使用される抗不安薬の適切なクラスは、ベンゾジアゼピン類及び 5 - HT_{1A} 作動薬又は拮抗薬、特に 5 - HT_{1A} 部分作動薬、並びに副腎皮質刺激ホルモン放出因子拮抗薬 (CRF) を包含する。ジアゾジアゼピン類に加え、他の適切な抗不安薬のクラス

10

20

30

40

50

は、たとえば、ゾルピデム (zolpidem) のような非ジアゾジアゼピン鎮静催眠薬、たとえば、クロバザム (clonazepam)、ガバペンチン (gabapentin)、ラモトリギン (lamotrigine)、ロクレゾール (loreclezole)、オキシカルバゼピン (oxcarbamazepine)、ステリペントール (stiripentol)、及びビガバトリン (vigabatrin) のような気分安定化薬、並びにバルピツレートである。本発明で使用されるジアゾジアゼピン類の適切なクラスは、アルプラゾラム (alprazolam)、クロルジゼボキサイド (chloridizepoxide)、クロナゼパム (clonazepam)、クロルアゼパート (chlorazepate)、ジアゼパム (diazepam)、ハラゼパム (halazepam)、ロレゼパム (lorezepam)、オキサゼパム (oxazepam)、及びプラゼパム (prazepam)、並びにその薬学的に受容される塩を包含する。本発明で使用される 5-HT_{1A} 作動薬又は拮抗薬の適切な例は、特に、5-HT_{1A} 部分作動薬、ブスピロン (buspirone)、フレシノキサノール (flesinoxan)、ゲピロン (gepirone)、イプサピロン (ipsapirone) 及びピンドロール (pindolol)、並びにその薬学的に受容される塩を包含する。本発明で使用されもう一つの抗不安薬の適切なクラスは、ムスカリン性コリン作用を有する化合物である。このクラスの適切な化合物は、たとえば、ヨーロッパ特許第 0709093 号、ヨーロッパ特許第 0709094 号、ヨーロッパ特許第 0773021 号及び国際公開第 96/12711 号パンフレットに記載された、これらの化合物のような M1 ムスカリン性コリン受容体拮抗薬を包含する。本発明で使用される抗不安薬のもう一つのクラスは、イオンチャンネルに作用する化合物である。このクラスで適切な化合物は、カルバマゼピン (carbamazepine)、ラモトリギン (lamotrigine) 及びバルプロエート (valproate)、並びにその薬学的に受容される塩を包含する。

10

20

30

40

50

【特許文献 6】ヨーロッパ特許第 0709093 号

【特許文献 7】ヨーロッパ特許第 0709094 号

【特許文献 8】ヨーロッパ特許第 0773021 号

【特許文献 9】国際公開第 96/12711 号パンフレット

【0114】

それゆえ、本発明の更なる態様において、少なくとも一つの薬学的に受容されるキャリアー又は賦形剤と共に、本発明の化合物及び抗うつ薬又は抗不安薬を含む薬学的組成物が提供される。

【0115】

本発明の化合物と組み合わせて使用される、適切な抗精神病薬は、たとえば、クロルプロマジン (chlorpromazine)、メソリダジン (mesoridazine)、チオリダジン (thioridazine)、アセトフェエナジン (acetophenazine)、フルフェナジン (fluphenazine)、パーフェナジン (perphenazine) 及びトリフルオペラジン (trifluoperazine) のようなフェノチアジン類、たとえば、クロルチキセン (chlorprothixene) 又はチオチキセン (thiothixene) のようなチオキサンテン類、たとえば、クロザピン (clozapine) 又はオランザピン (olanzapine) のようなヘテロ環を有するジベンズアゼピン類、たとえば、ハロペリドール (haloperidol) のようなブチロフェノン類、たとえば、ピモジド (pimozide) のようなジフェニルブチルピペリジン類、並びにたとえば、モリンドレーン (molindole) のようなインドールオン類を包含する。他の抗精神病薬は、ロキサピン (loxapine)、スルピライド (sulpiride) 及びリスペリドン (risperidone) を包含する。本発明の化合物と組み合わせて使用される場合、抗精神病薬は、たとえば、塩酸クロルプロマジン (chlorpromazine hydrochloride)、ベシル酸メソリダジン (mesoridazine besylate)、塩酸チオリダジン (thioridazine hydrochloride)、マレイン酸アセトフェエナジン (acetophenazine maleate)、塩酸フルフェ

ナジン (fluphenazine hydrochloride)、エナント酸フルフェナジン (flurphenazine enanthate)、デカン酸フルフェナジン (fluphenazine decanoate)、塩酸トリフルオペラジン (trifluoperazine hydrochloride)、塩酸チオチキセン (thiothixene hydrochloride)、デカン酸ハロペリドール (haloperidol decanoate)、コハク酸ロキサピン (loxapine succinate) 及び塩酸モリンドン (molindone hydrochloride) のような薬学的に受容できる塩の形であり得ることが、十分に認識されているであろう。ペリフェナジン (perphenazine)、クロルプロチキセン (chlorprothixene)、クロザピン (clozapine)、オランザピン (olanzapine)、ハロペリドール (haloperidol)、ピモジド (pimozide) 及びリスベリドン (risperidone) は、通常、非塩形で使用される。

10

【0116】

本発明の化合物と組み合わせて使用する抗精神病薬の他のクラスは、ドパミン受容体拮抗薬、特に D₂、D₃ 及び D₄ ドパミン受容体拮抗薬及びムスカリン M₁ 作動薬を包含する。D₃ ドパミン受容体拮抗薬の例は、化合物 PNU-99194A である。D₄ ドパミン受容体拮抗薬の例は、PNU-101387 である。ムスカリン M₁ 受容体作動薬の例は、キサノメリン (xanomeline) である。

【0117】

本発明の化合物と組み合わせて使用する抗精神病薬のもう一つのクラスは、例として、MDL100907 及びファンセリン (fananserin) を包含する、5-HT_{2A} 受容体拮抗薬である。例として、オランザピン (olanzapine) 及びジパーラジドン (ziperasidone) を包含する、5-HT_{2A} 及びドパミン受容体拮抗作用を兼備すると信じられている、セロトニン ドパミン拮抗薬 (SDAs) もまた、本発明の化合物と組み合わせて使用される。例として、オランザピン (olanzapine) 及びジパーラジドン (ziperasidone) を包含する、5-HT_{2A} 及びドパミン受容体拮抗作用を兼備すると信じられている、セロトニン ドパミン拮抗薬 (SDAs) もまた、本発明の化合物と組み合わせて使用される。

20

【0118】

それゆえ、本発明の更なる態様において、少なくとも一つの薬学的に受容されるキャリアー又は賦形剤と共に、本発明の化合物及び抗精神病薬を含む薬学的組成物が、提供される。

30

【0119】

本発明の化合物及び他の薬理的に活性な成分は、同時に、連続して、又は組み合わせて、患者に投与されるかもしれない。本発明の組み合わせを使用する場合、本発明の化合物及び他の薬理的に活性な成分が、同じ薬学的に受容されるキャリアーに含まれることができ、そして同時に投与されることが、十分に認識されているであろう。それらは、たとえば、同時に摂取される、一般に行われている経口剤のような、別々の薬学的キャリアーに含まれているかもしれない。さらに、「組み合わせ」という用語は、前記の化合物が、別々の剤形で提供され、そして連続して投与される場合を意味する。

40

【0120】

本発明の化合物は、最適な薬学的有効性を与えるであろう用量で、前記の治療が必要とされる患者 (動物及びヒト) に投与されるかもしれない。どんな特異な適用における、使用に必要な用量が、患者により異なり、選択された特異な化合物又は組成物によってだけでなく、投与方法、治療される状態の性状、年齢及びその患者の状態、前記の患者がその時に従っている、同時に行われている治療又は特別な飲食物、並びに最終的に担当医の裁量である特有な投薬量による、当業者が認識するであろう他の要因によっても異なることが、十分に認識されているであろう。

【0121】

たとえば、セロトニン機能低下又は機能高進のようなセロトニンの過剰又は不足に関連

50

する異常の治療において、単回又は繰り返し投与で投与されるかもしれない、適切な投与量のレベルは、一般に患者体重1kgあたり、1日あたり、約0.001乃至50mgであろう。好ましくは、前記の投与量のレベルは、約0.01乃至約25mg/kg/dayであり、より好ましくは、約0.05から約10mg/kg/dayであろう。たとえば、中枢神経システム障害の治療又は予防において、適切な投与量のレベルは、約0.001乃至10mg/kg/dayであり、好ましくは約0.005乃至5mg/kg/dayであり、そして特に、約0.01乃至1mg/kg/dayである。前記の化合物は、1日あたり、1回から4回の投与、好ましくは1日あたり、1回又は2回というような投与計画で投与されるかもしれない。

【0122】

あらゆる治療における使用に必要とされる、本発明の化合物の量は、選ばれた特定の化合物又は組成物だけでなく、投与方法、治療される異常の性質、患者の年齢及び状態によっても異なるであろうし、そして最終的に担当医の裁量であることが、十分に認識されているであろう。

【0123】

本発明の組成物及び組み合わせ療法は、安定化剤、キャリアー及び/又はここで記載したようにカプセル化製剤を包含する、様々な薬学的賦形剤と組み合わせて投与されるかもしれない。

【0124】

本発明の水性組成物は、薬学的に受容されるキャリアー又は水性媒体中に、溶解又は分散させた、本発明のペプチドの有効量を包含する。「薬学的又は薬理的に受容される」は、適切に動物又はヒトに投与された場合、副作用、アレルギー反応又は他の不適当な反応を生じない、分子及び組成物を包含する。「薬学的に受容されるキャリアー」は、あらゆる又はすべての、溶媒、分散媒体、コーティング剤、抗菌剤、抗真菌剤、等張化剤、及び吸収遅延剤等を包含する。薬学的に活性物質のための、前記の媒体及び薬剤の使用は、当該技術分野ではよく知られている。あらゆる一般に使用されている媒体又は薬剤が、活性成分と不適合である場合を除く限りにおいて、治療組成物におけるその使用は、注意深く観察される。追加の活性成分は、また、前記の組成物に取り込むことができる。

【0125】

ヒトへの投与のためには、調製物は、FDA生物学的製剤基準室(FDA Office of Biologicals standards)が要求する滅菌基準、発熱性基準、一般的な安全性基準及び純度基準を満たすべきである。

【0126】

さらに、本発明の組成物及び組み合わせ治療は、一般的に、たとえば、静脈内、筋肉内、皮下、病巣内、又は腹腔内さへのルートを経由する注射のために製剤化されるような、非経口投与のために製剤化されるであろう。本発明の化合物又は活性構成成分又は材料の組成物を含む水性組成物の調製は、この開示を考慮すると当業者に知られているであろう。典型的には、前記の組成物は、液体溶液又は懸濁液の何れか一方としての注射剤として調製することができ、注射に先立って液体を添加して液体又は懸濁剤を調製するのに適した固形フォームとして調製することができ、そして、前記の調製物は、また、乳化することができる。

【0127】

注射剤としての使用に適した薬学的フォームは、無菌の水性溶液若しくは分散液、セサミ油、ラッカセイ油若しくは水性プロピレングリコールを含む製剤、及び滅菌注射液又は分散液の即席の調製のための滅菌粉末を包含する。すべてのケースにおいて、前記のフォームは、無菌でなければならぬし、注射器を容易に通じ抜ける程度の流体でなければならぬ。それは、製造又は貯蔵条件下で安定でなければならぬし、そして、たとえば、細菌及び真菌のような微生物の汚染作用に対して保護されなければならない。

【0128】

遊離塩基又は薬理的に受容される塩のような活性化合物の溶液は、たとえば、ヒドロ

10

20

30

40

50

キシプロピルセルロースのような界面活性剤と適切に混合された水中で調製することができる。分散液は、また、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、及びその混合物中、及びオイル中で調製することができる。貯蔵及び使用の通常の条件下で、これらの調製物は、微生物の成長を防ぐために防腐剤を含む。

【0129】

本発明の治療又は薬理的組成物は、一般的に、薬学的に受容される媒体に溶解又は分散された、前記の組み合わせ治療法の（複数の）前記の構成成分の有効量を含むであろう。薬学的に受容される媒体又はキャリアーは、あらゆる及びすべての溶媒、分散媒体、コーティング剤、抗菌剤、抗真菌剤、等張化剤及び吸収遅延剤等を包含する。薬学的に活性物質のための、前記の媒体及び前記の薬剤の使用は、当該技術分野ではよく知られている。追加の活性成分は、また、前記の本発明の治療組成物に取り込むことができる。

10

【0130】

前記の薬学的又は薬理的組成物の調製は、この開示を考慮すると当業者に知られているであろう。典型的には、前記の組成物は、液体溶液又は懸濁液の何れか一方としての注射剤として、注射に先立って液体を添加して液体又は懸濁剤を調製するのに適した固形フォームとして、経口投与のための錠剤又は他の固体、時間の経過と共に放出されるカプセルとして、又はクリーム、ローション、口内洗浄剤及び吸入剤等を包含する一般に使用されている他のフォームとして調製することができる。

【0131】

滅菌注射溶液は、上に列挙された種々の他の成分と共に、必要量の活性化化合物を適当な溶媒中で混合し、ついで、必要により、滅菌を過することにより調製される。一般に、分散剤は、基本的な分散媒体、及び上に列挙された構成成分から選ばれた、必要な他の成分を含む滅菌されたビークルに、様々な滅菌された活性成分を混合することにより調製される。滅菌した注射液の調製のための滅菌粉末の場合には、好ましい調製法は、予めその滅菌を過された液から、活性成分及び、付加的な望みどおりの成分の粉末を生ずる、真空乾燥法及び凍結乾燥方法である。

20

【0132】

筋肉内注射用として、より多く、又は高度に、濃縮された溶液の調製は、また、意図されている。この点では、溶媒としてDMSOの使用が好まれる。なぜならばこれは極めて早い浸透を生じ、高濃度の（複数の）活性化化合物又は（複数の）成分を、小さなエリアに放出するであろうためである。

30

【0133】

外科医、内科医又は医療従事者が手術用のエリアにおける特別なエリアを洗浄するために、たとえば、生理食塩水をベースとする洗い薬のような滅菌製剤の使用は、また、とりわけ有益であるかもしれない。本発明に従う治療製剤は、また、口内洗浄剤のフォームに再構成されるか、又は抗真菌剤と協同して再構成されるかもしれない。吸入剤フォームもまた、考慮されている。本発明の治療製剤は、また、たとえば、クリーム及びローションのような、局所投与に適したフォームに調製されるかもしれない。

【0134】

前記の溶液に使用するために適した防腐剤は、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、クロロブタノール及びチメロサル等を包含する。適当なバッファーは、pHを約pH6からpH8、好ましくは約pH7からpH7.5の間に維持するために十分な量の、ホウ酸、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、ホウ酸ナトリウム、ホウ酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム及びリン酸二水素ナトリウム等を包含する。適当な張度試薬は、眼科溶液の塩化ナトリウムの当量が、0.9 ± 0.2%の範囲にあるような、デキストラン40、デキストラン70、デキストロース、グリセリン、塩化カリウム、プロピレングリコール及び塩化ナトリウム等である。適当な抗酸化剤及び安定化剤は、亜硫酸水素ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム及びチオ尿素等を包含する。適当な湿潤剤及び清澄化剤は、ポリソルベート80、ポリソルベート20、ポロキサマー（poloxamer）282及びチロキサポール（tyloxapol）

40

50

p o l) を包含する。適当な増粘剤は、デキストラン 40、デキストラン 70、ゼラチン、グリセリン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、ラノリン、メチルセルロース、ワセリン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン及びカルボキシメチルセルロース等を包含する。

【 0 1 3 5 】

製剤について、治療剤は、前記の用量製剤に適合した方法で、そして薬理的に有効であるような前記の量で投与されるであろう。前記の製剤は、たとえば、前記の注射液のタイプのような、様々な調剤フォームで、容易に投与されるが、薬剤放出カプセル等もまた、使用される。

【 0 1 3 6 】

この状況において、投与される活性成分の量及び組成物の大きさは、治療される宿主動物に依存する。投与に必要とされる活性化合物の正確な量は、開業医の判断に依存し、そして各個人に特有である。活性化合物を分散するために必要とされる組成物の最小量が、典型的には利用される。適当な投与計画もまた、様々であるが、最初に前記の化合物を投与し、そしてその結果をモニターし、そしてさらに制限された用量を、さらなる間隔で投与することが典型的であろう。たとえば、非経口投与のためには、適切にバッファー化され、そして必要ならば等張化された水性溶液が、調製され、そして静脈内、筋肉内、皮下又は腹腔内の投与に使用されるであろう。1用量は、1 mL の等張 NaCl 溶液に溶かされうるし、そして皮下注射液 1000 mL に加えられうるか、又は注入が計画された部位に注射されうるかの何れかである（たとえば、Remington's Pharmaceutical Sciences 15th Edition, pages 1035-1038 and 1570-1580を参照されたし）。

【 0 1 3 7 】

ある実施態様では、活性化合物は、経口で投与されてもよい。これは、消化酵素による蛋白分解に対して、一般的に耐性であるか、又は耐性を示さした薬剤について意図されている。前記の化合物は、ペプチダーゼ及びリパーゼによる分解を避けるために、化学的にデザインされたか、又は修飾された薬剤、右旋性ペプチド、並びに時間の経過により放出するカプセルに入れられたペプチド及びリポゾーム製剤を包含することを意図されている。

【 0 1 3 8 】

薬学的に受容される塩は、酸付加塩を包含し、そして前記の酸付加塩は、たとえば、塩酸又はリン酸のような無機酸、又はたとえば、酢酸、シュウ酸、酒石酸、マンデル酸等の有機酸により形成される。遊離のカルボキシル基により形成される塩は、また、たとえば、ナトリウム、カリウム、アンモニア、カルシウム又は水酸化第二鉄のような無機塩基、及び、たとえば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ヒスチジン及びプロカイン等のような有機塩基から誘導することができる。

【 0 1 3 9 】

前記のキャリアーは、また、たとえば、水、エタノール、ポリオール（たとえば、グリセロール、プロピレングリコール及び液体ポリエチレングリコール等）、それらの混合物、及び植物油を包含する溶媒又は分散媒体であることができる。適当な流動性は、たとえばレシチンのようなコーティング剤の使用により、分散剤の場合に必要な粒子サイズの保持により、及び界面活性剤の使用により、保持することができる。微生物の作用の防止は、たとえば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸及びチメロサル等のような、種々の抗菌剤及び抗真菌剤により達成することができる。多くの場合、たとえば、糖類又は塩化ナトリウムのような等張化剤を包含することが好ましい。注射組成物の持続性吸収は、たとえば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンのような吸収を遅らせる試薬を組成物に使用することにより、達成することができる。

【 0 1 4 0 】

滅菌注射液は、前記に列挙された、種々の他の成分とともに、必要量の活性化合物を適当な溶媒中で混合し、必要に応じて、ついで滅菌ろ過をすることにより調製される。一般に、分散剤は、基剤となる分散媒体、及び前記に列挙された、必要な他の成分を含む滅菌

10

20

30

40

50

されたビークルに、様々な滅菌された活性成分を混合することにより調製される。滅菌した注射液の調製のための滅菌粉末の場合、好ましい調製法は、予めその滅菌る過された液から、活性成分及び、付加的な望みどおりの成分の粉末を生ずる、真空乾燥法及び凍結乾燥方法である。

【0141】

直接注射のために、より多く、又は高度に、濃縮された溶液の調製が、また、意図されている。その場合、溶媒としてDMSOの使用により、非常に速い浸透を生じ、そして高濃度の有効成分を小さな部位に放出することが想定されている。

【0142】

製剤について、液剤は、前記の用量製剤に適合した方法で、そして治療学的に有効であるような前記の量で投与されるであろう。前記の製剤は、たとえば、前記の注射液の形のような、様々な調剤フォームで、容易に投与されるが、薬剤放出カプセル等もまた、使用される。

10

【0143】

水性溶液での非経口投与のためには、たとえば、前記の溶液は、必要ならば適切にバッファ化され、そして前記の液体の希釈は、十分な生理食塩水又はグルコースにより、最初に等張化されるべきである。これらの特定の水性溶液は、特に静脈内、筋肉内、皮下又は腹腔内への投与に適している。これに関連して、採用することができる滅菌水性媒体は、ここにおける開示を考慮に入れると当業者により良く知られているであろう。

【0144】

たとえば、静脈内又は筋肉内注射のような非経口投与のために製剤化された前記の混合物に加えて、他の薬学的に受容されるフォームは、たとえば、経口投与のための錠剤又は他の固形製剤、リポゾーム製剤、時間の経過に伴い放出するカプセル、及びクリームを含む、一般に使用されている、あらゆる他のフォームを包含する。

20

【0145】

他の投与経路に適した、追加の製剤は、座剤を包含する。座剤のためには、伝統的な結合剤及びキャリアーは、たとえば、ポリアルキレングリコール類又はトリグリセライド類を包含してもよく、前記の座剤は、0.5%から10%、好ましくは1%から2%の範囲の活性成分を含む混合物から構成されてもよい。

【0146】

経口投与剤は、たとえば、薬学的に使用できるグレードの、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース及び炭酸マグネシウム等のような通常使用されている、前記の賦形剤を包含する。これらの組成物は、溶液、懸濁剤、錠剤、ピル、カプセル、持続性製剤又は粉末のフォームにされる。たとえば、式I E Iの化合物のような本発明の化合物の経口製剤は、望ましくは一日一回又は二回の投与のために製剤化されてもよい。

30

【0147】

ある明示された実施態様では、経口の薬学的組成物は、不活性な希釈剤又は吸収できる食用キャリアーを包含するか、又はそれらは、ハード又はソフトのゼラチンカプセルに封入されてもよく、又はそれらは、圧縮されて錠剤にされてもよく、それらは、食事療法の食品に直接混合されてもよい。経口投与による治療のためには、活性化合物は、賦形剤と混合し、そして体内に取り入れられる、錠剤、パッカレット錠剤、トローチ、カプセル、エリキシル剤、懸濁液、シロップ及びウエハース等のフォームで使用されてもよい。前記の組成物及び調合剤は、少なくとも0.1%の活性化合物を含むべきである。前記の組成物及び調合剤の前記のパーセントは、もちろん、異なってもよく、そして便宜的には、約2重量%から約75重量%の間、好ましくは25重量%から60重量%の間であってもよい。前記の治療学的に有用な組成物における、活性化合物の量は、適当な服用量が得られるであろうという状態である。

40

【0148】

錠剤、トローチ、ピル及びカプセル等は、また、トラガントガム、アラビアゴム、コー

50

ンスターチ若しくはゼラチンのような結合剤、たとえば、リン酸二カルシウムのような賦形剤、たとえば、コーンスターチ、ジャガイモデンプン若しくはアルギン酸等のような崩壊剤、たとえば、ステアリン酸マグネシウムのような滑剤を包含してもよく、そしてたとえば、スクロース、ラクトース又はサッカリンのような甘味剤を添加してもよく、又はたとえば、ペパーミント、ウインターグリーン油又はチェリー賦香剤を包含してもよい。投薬単位フォームがカプセルである場合、前記のタイプの成分に加えて、液体キャリアを包含してもよい。様々な他の成分が、コーティング剤として存在してもよく、又はそのほかに投薬単位の物理的な形態を部分修飾するために存在してもよい。たとえば、錠剤、ピル又はカプセルは、セラック、糖又はその両方でコーティングされていてもよい。エリキシル剤のシロップは、前記の活性化合物、甘味剤としてのスクロース、防腐剤としてのメチルパラベン及びプロピルパラベン、色素、並びにたとえばチェリー香料及びオレンジ香料のような賦香剤を含んでもよい。

10

20

30

40

50

【0149】

本発明の薬学的組成物は、経皮、経腸及び非経口投与に適した有機又は無機のキャリアー又は賦形剤と混合された、活性成分として一つ又はそれより多い本発明の化合物を含む、たとえば、固体、半固体又は液体のフォームのような薬学的調合剤のフォームで使用されてもよい。前記の活性成分は、錠剤、ペレット、カプセル、座剤、溶液、乳濁剤、懸濁剤及び使用に適したあらゆる他のフォームのための、たとえば、通常毒性のない薬学的に受容されるキャリアーと混合されてもよい。使用することができるキャリアーは、固形、半固体又は液体フォームでは、水、グルコース、ラクトース、アラビアゴム、ゼラチン、マンニトール、デンプンペースト、三ケイ酸マグネシウム、タルク、コーンスターチ、ケラチン、コロイド性シリカ、パレイショデンプン、尿素及び製剤を製造する場合の使用に適した他のキャリアーであり、そして、付加的な補助物として、安定化剤、濃厚化剤、着色剤及び香料が、使用されてもよい。前記の活性な目的化合物は、疾患のプロセス又は状態に望ましい効果を生み出すために十分な量で、薬学的組成物に含まれている。

【0150】

たとえば、錠剤のような固形組成物を調製するためには、主な活性成分は、たとえば、コーンスターチ、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム又はゴム類のような、たとえば従来の薬学的キャリアー、及びたとえば水のような他の薬学的希釈剤と、本発明の化合物又はその無毒な薬学的に受容される塩の均質な混合物を含む、固形の予備処方組成物を形成するために混合される。これらの固形の予備処方組成物が均質であると言及される場合、組成物のあらゆる部分で前記の活性成分が、均一に分散されているから、前記の組成物は、容易に、たとえば、錠剤、ピル及びカプセルのような、等しい有効性の単位薬用量フォームに分割されてもよいことを意味する。それから、この固形予備処方組成物は、0.1から約500mgの本発明の活性成分を含む、前記のタイプの単位薬用量フォームに分割される。前記の新規な組成物の前記の錠剤又はピルは、持続性作用という利点を与える薬用フォームを提供するため、コーティングされるか、又は別に混合される。たとえば、前記の錠剤又はピルは、内部の調剤及び外側の調剤を包含することができ、そして、後者は、前者の外皮という形態で存在する。前記の二つの構成成分は、胃内での崩壊に抵抗することに役立ち、そして内部の調剤をそのまま腸管に入らせるか、又は内部の調剤の放出を遅らせる、腸溶層により分離することができる。様々な材料が、前記の腸溶層又はコーティングには使用することができ、前記の材料は、多くのポリマー酸、及び、シェラック、セチルアルコール及びセルロースアセテートのような材料とポリマー酸との混合物を包含する。

【0151】

本発明の組成物が、経口又は注射による投与のために混合されるかもしれない液体フォームは、エリキシル剤及び類似の薬学的ピークルのみならず、水性溶液、適当な香りが付けられたシロップ、水性又はオイル懸濁剤、及び、たとえば、綿実油、セサミ油、ヤシ油、ピーナツオイルのような受容されるオイルによる乳剤、又は、静脈内での使用に適した

可溶化剤又は乳化剤による乳剤を包含する。水性の懸濁剤のための適当な分散化剤又は懸濁化剤は、たとえば、トラガント、アラビアゴム、アルギン酸、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン又はゼラチンのような合成又は天然のゴム類を包含する。

【0152】

吸入剤又は吹入剤のための組成物は、薬学的に受容される、水性若しくは有機溶媒、又はそれらの混合物、及び粉末における、溶液又は懸濁剤を包含する。前記の液体又は固形の組成物は、適当な上記で説明した、薬学的に受容される賦形剤を包含してもよい。好ましくは、前記の組成物は、局所又は全身性の効果のため、経口又は鼻の気道ルートにより投与される。好ましい無菌の薬学的に受容される溶媒中の組成物は、不活性ガスの使用により霧状にされてもよい。霧状化された溶液は、霧状化する装置から直接吸入されてもよく、又は霧状化する装置が、顔面マスク、テント又は間欠的な陽圧呼吸装置に取り付けられていてもよい。溶液、懸濁液又は粉末の組成物は、適当な方式で前記の製剤を放出する装置から、好ましくは経口又は経鼻で投与されるかもしれない。

10

【0153】

前記の臨床的な状態及び疾患を治療するために、本発明の化合物は、経口、局所、非経口、吸入スプレー、又は経直腸により、従来の無毒の薬学的に受容されるキャリアー、アジュバント及びピークルを含む薬用量単位製剤で投与されてもよい。ここで使用される非経口という用語は、皮下注射、静脈内、筋肉内、経胸骨の注射又は注入法を包含する。

【0154】

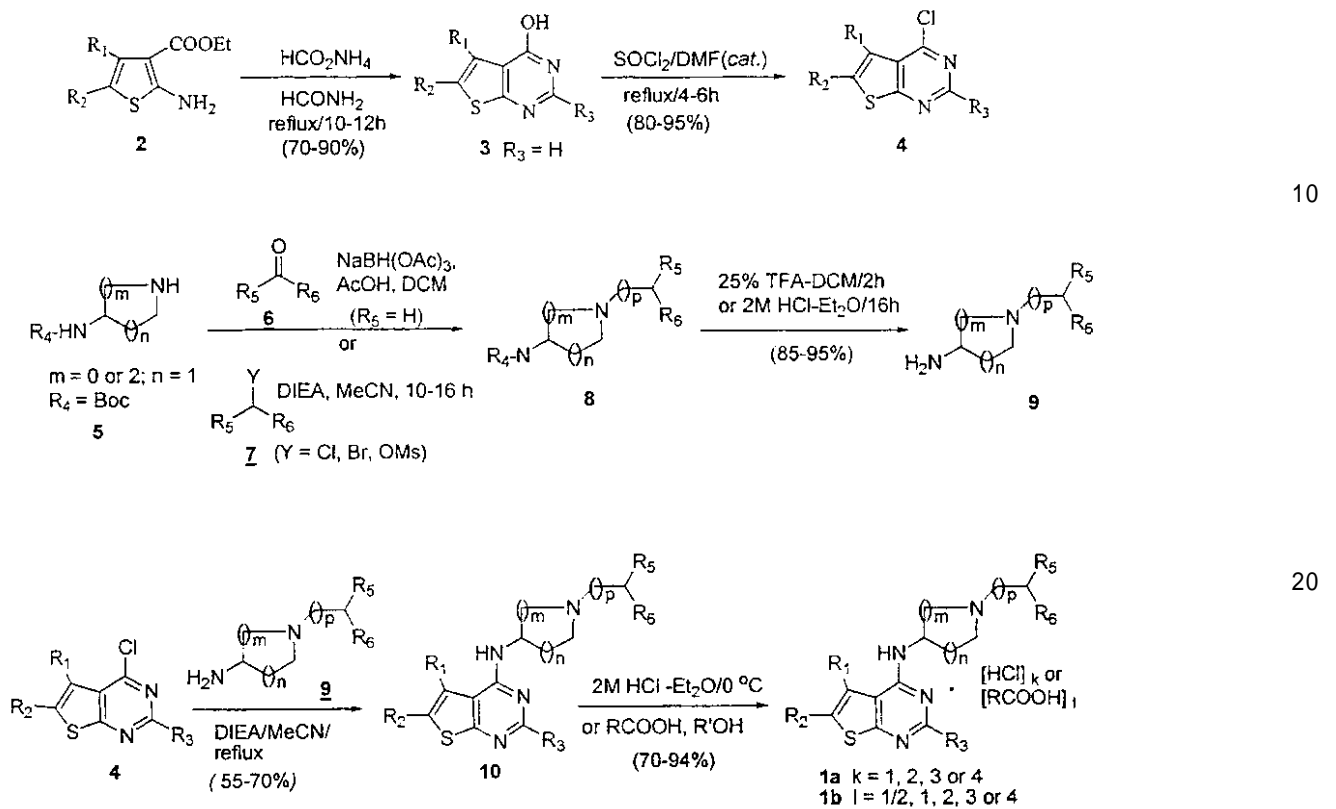
本発明の化合物を調製する方法は、以下、及び以下の実施例で説明されている。以下の実施例は、本発明を説明する目的のために与えられているのであって、本発明の範囲及び精神を限定するためではない。

20

概略スキーム 1

【化 2 3】

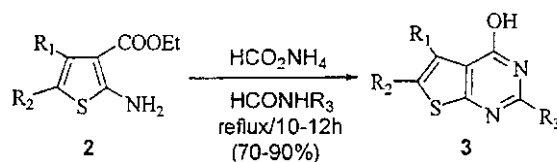
General Scheme 1



調製法 1 :

【化 2 4】

Preparation 1:



ホルムアミド (4 mL) 中にアミノエステル誘導体 2 (1 mmol) 及びギ酸アンモニウム (1.5 mmol) を含む混合物を、加熱下で 12 時間還流させた。反応の完了は、TLC で観察した。得られた反応混合物を室温にまで冷却し、そして氷 (50 g) 中に注入すると、クリーム状の沈殿物が得られた。得られた沈殿物を濾過により集め、そしてアセトン-水で再結晶化すると、化合物 3 を収率 70 - 90% で得た。

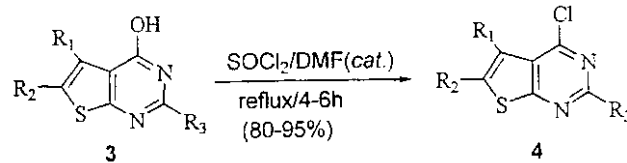
【0155】

調製法 2 :

40

【化 2 5】

Preparation 2:



チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オール誘導体 3 (3.7 mmol)、塩化チオニル (5.5 mL) 及び乾燥 DMF (0.5 mL) からなる混合物を、加熱下で 4 時間還流させた。得られた反応混合物を室温にまで冷却し、そして過剰の塩化チオニルを減圧蒸留で除去した。得られた残渣に氷 200 g を加え、そしてジクロロメタン 100 mL で 3 回抽出した。得られた有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。得られた生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (100% DCM) で精製し、80 - 95% の収率で 4-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン 4 を得た。

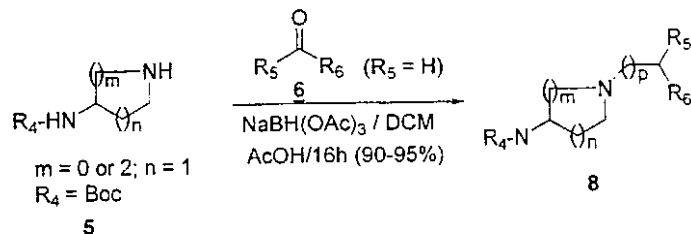
10

【0156】

調製法 3 :

【化 2 6】

Preparation 3:



20

DCM 又は DCE (1,2-ジクロロエタン) 40 mL 中に 4-N-Boc-アミノピペリジン誘導体 5 (10 mmol) 及び芳香族アルデヒド 6 (10 mmol) を含む混合物に、窒素雰囲気下でトリアセトキシボロハイドライドナトリウム (15 mmol) を加え、ついで酢酸 (20 mmol) を加えた。得られた濁った混合物を 16 時間室温で攪拌し、そして NaHCO₃ 水溶液を加えて、クエンチした。得られた生成物を EtOAc で抽出し、ついで Na₂SO₄ で乾燥後、得られた溶液の溶媒を蒸発させ、生成物 8 を 90 - 95% の収率で得た。

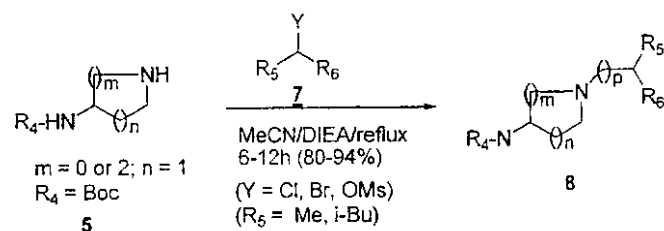
30

【0157】

調製法 4 :

【化 2 7】

Preparation 4:



40

CH₃CN 30 mL 中に、4-N-Boc-アミノピペリジン 5 (10 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (30 mmol) を含む混合物に、中間体 7 (10 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を 80 °C で 16 時間加熱した。得られた反応混合物を、NaHCO₃ 水溶液を加えてクエンチし、ついで得られた生成物を EtOAc で抽出した。得られた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、そしてその溶媒を減圧下で蒸発さ

50

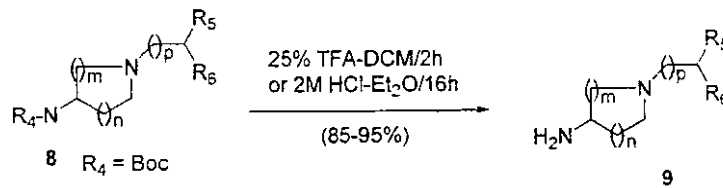
せて、生成物 8 を収率 80 - 94 % で得た。

【 0 1 5 8 】

調製法 5 :

【 化 2 8 】

Preparation 5:



10

粗 4 - N - B o c - アミノベンジルピペリジン誘導体 8 の N - B o c 保護基を、室温で 2 時間 25 % T F A - D C M による処理か、又は E t ₂ O 中で室温で 16 - 20 時間 2 M H C l による処理のいずれか一方により除去した。両方の場合、溶媒を蒸発させ、ついで乾燥した E t ₂ O を添加した。生じた沈殿を濾取し、乾燥した E t ₂ O で数回洗浄し、減圧下で乾燥すると、4 - アミノ - 1 - ベンジルピペリジン誘導体 9 の対応する塩を得た。その遊離塩基については、次のカップリングステップの間に *i n s i t u* で単離又は発生させた。

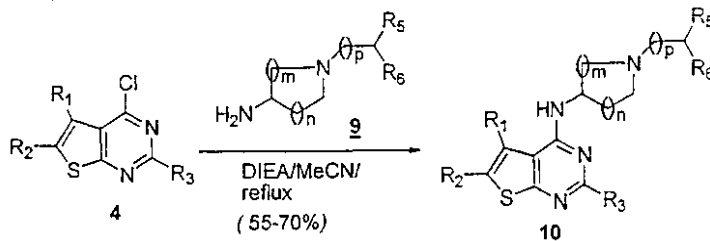
【 0 1 5 9 】

調製法 6 :

【 化 2 9 】

20

Preparation 6:



30

4 - アミノ - ピペリジン 9 (1 m m o l) のアセトニトリル (5 m L) 溶液に、窒素雰囲気下 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (4 m m o l) を加え、ついでクロロ - チエノピリミジン 4 (1 m m o l) を加えた。得られた溶液を、加熱して 24 - 48 時間還流させた (T L C で観察) 。その溶媒を蒸発し、そして生じた固体を E t O A c (20 m L) に溶解し、 N a H C O ₃ 水溶液 (10 m L) で洗浄し、そしてブライン溶液 (10 m L) で洗浄した。得られた有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、ついで濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 % M e O H 含有 D C M) で精製し、55 - 60 % の収率で化合物 10 を得た。

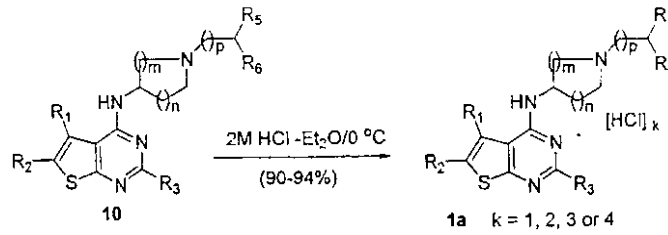
【 0 1 6 0 】

調製法 7 :

40

【化 3 0】

Preparation 7:



10

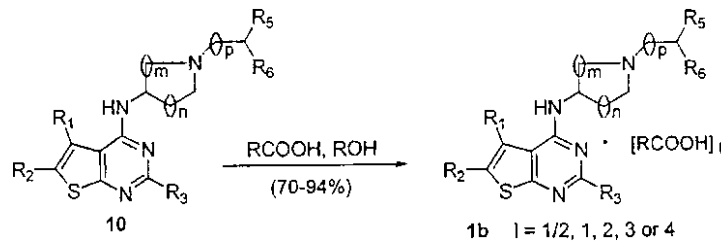
化合物 10 (1 mmol) の乾燥した DCM (1 mL) 溶液に、2 M HCl のエーテル (10 mL) 溶液を 0 で加え、そして同温度で 1 時間攪拌した。沈殿した生成物を濾取し、乾燥した Et₂O で洗浄後、減圧下で乾燥すると 90 - 94 % の収率で純粋な化合物 1 a を得た。

【 0 1 6 1】

調製法 8 :

【化 3 1】

Preparation 8:



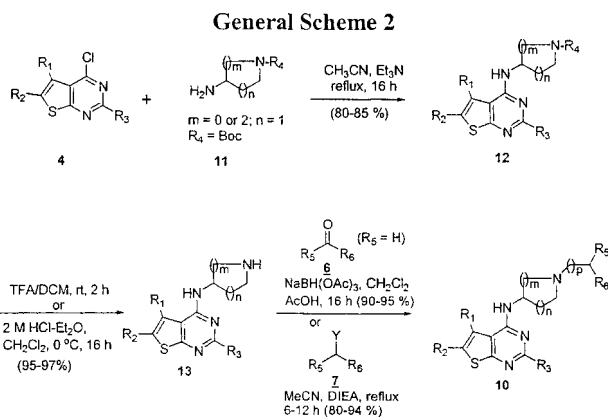
20

化合物 10 (1 mmol) の乾燥した EtOH / DCM (2 mL) 溶液に、マレイン酸 (1 mmol) の EtOH (5 mL) 溶液を加え、そして 1 時間攪拌した。得られた反応混合物をジエチルエーテル (5 mL) で希釈し、そして 0 に冷却し、同温度で 6 - 8 時間保持した。沈殿した生成物を濾取し、乾燥した Et₂O で洗浄し、減圧下で乾燥すると、70 - 94 % の収率で化合物 1 b を得た。

30

概略スキーム 2

【化 3 2】



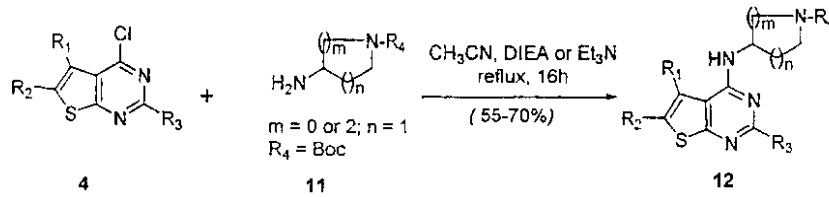
40

【 0 1 6 2】

調製法 9 :

【化 3 3】

Preparation 9:



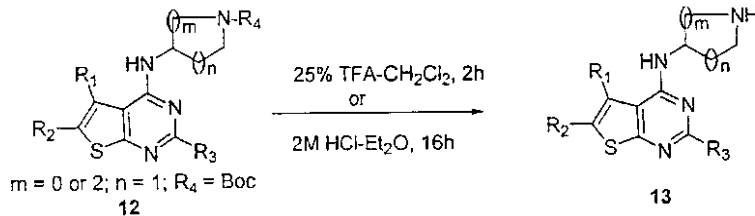
1 - B o c - 4 - アミノ - ピペリジン 1 1 (2 m m o l) のアセトニトリル (5 m L) 溶
液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (4 m m o l) を加え、そして窒素雰囲気下
室温で 5 分間攪拌した。クロロ - チエノピリミジン 4 を前記の混合物に加え、そしてその
内容物を加熱して 1 6 時間還流した (T L C で観察) 。溶媒を蒸発させ、そして得られた
残渣に、E t O A c (2 0 m L) 及び水 (1 0 m L) を加えた。得られた有機層を M g S
O ₄ により乾燥し、そして濃縮すると粗生成物が得られた。その粗生成物をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー (1 % M e O H を含有する D C M) で精製して、純粋の生成物 1
2 を 5 5 - 7 0 % を得た。

【 0 1 6 3 】

調製法 1 0 :

【化 3 4】

Preparation 10:



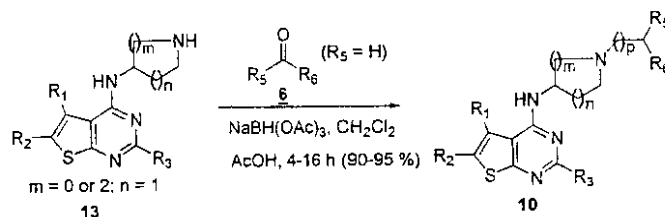
化合物 1 2 の B o c 保護基を、室温で 2 時間 2 5 % T F A - D C M による処理か、又は E
t ₂ O 中で室温で 1 6 - 2 0 時間 2 M H C l による処理のいずれか一方により除去した
。両方の場合において、溶媒を蒸発させ、ついで乾燥した E t ₂ O を加えた。生じた沈
物を濾取し、乾燥した E t ₂ O で数回洗浄し、減圧下で乾燥して、塩 1 3 を 9 5 - 9 7 %
の収率で得た。対応する遊離塩基については、次のカップリングステップの間に i n s
i t u で単離するか又は発生させるの何れかを実施した。

【 0 1 6 4 】

調製法 1 1 :

【化 3 5】

Preparation 11:



化合物 1 3 (1 0 m L) 及びアルデヒド 6 を溶解した D C M 又は D C E (1 , 2 - ジクロ
ロエタン) 4 0 m L 溶液に、窒素雰囲気下室温でトリアセトキシボロハイドライドナトリ
ウム (1 5 m m o l) を加え、ついで酢酸 (2 0 m m o l) を加えた。得られた濁った混
合物を、室温で 1 6 時間攪拌した。得られた反応混合物を、N a H C O ₃ 水溶液でクエン

50

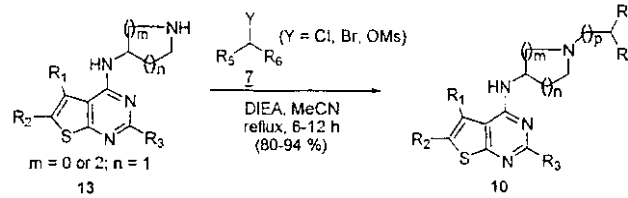
チし、そしてその生成物を EtOAc で抽出した。得られた EtOAc 抽出液を MgSO₄ で乾燥し、溶媒を蒸発させて、粗生成物を得た。シリカゲル又は結晶化による精製により、純粋生成物 10 を 90 - 95 % の収率で得た。

【0165】

調製法 12 :

【化 36】

Preparation 12:



10

化合物 13 (10 mmol) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (30 mmol) を含む CH₃CN (30 mL) 溶液に、中間体 7 (10 mmol) を室温で窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を還流下で 16 時間攪拌した。得られた反応混合物を NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、そして得られた生成物を EtOAc で抽出した。得られた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥し、そしてその溶媒を蒸発させて、生成物 10 を収率 80 - 94 % で得た。

20

【0166】

本発明に含まれる様々な組成物ための反応条件の、非制限的な実施例が、以下に提供される。

実施例 1

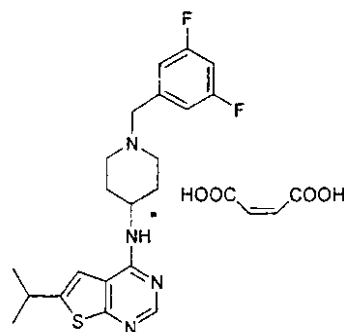
N - (1 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - イソプロピルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン マレイン酸塩

【化 37】

Example 1

N-(1-(3,5-Difluorobenzyl)piperidin-4-yl)-6-isopropylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine, monomaleate.

30



40

表題化合物を、調製法 8 に記載された手順に従い、N - (1 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - イソプロピルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (38 mg, 0.095 mmol) より、収率 75 % (36 mg) で調製した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): 8.25 (s, 1H), 7.65 (bs, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.25 (d, 2H), 6.05 (s, 2H), 4.20 (m, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.30 (d, 6H);

50

MS (ESI) m/z : 計算値 : 402.5 ; 実測値 : 403.2 (M⁺ + 1)
【0167】

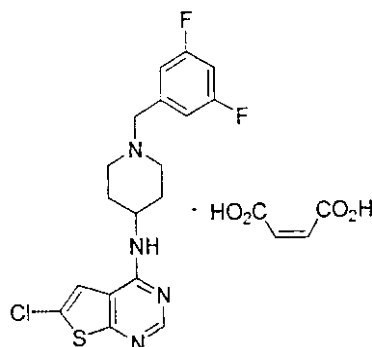
実施例 2

N-(1-(3,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン
[2,3-d]ピリミジン-4-アミン マレイン酸塩
【化38】

Example 2

N-(1-(3,5-Difluorobenzyl)piperidin-4-yl)-6-chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine,
monomaleate.

10



20

表題化合物を、調製法 8 に記載された手順に従い、N-(1-(3,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (12 mg, 0.03 mmol) より、収率 64% (10 mg) で調製した。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.33 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.18 (m, 3H), 6.23 (s, 2H, maleate), 4.38 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 1.93 (m, 2H);

MS (ESI) m/z : 計算値 : C₁₈H₁₈ClF₂N₄S, 395.09 ;
実測値 : 395.0 (M⁺ + 1)

30

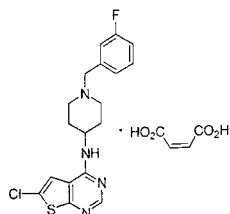
【0168】

実施例 3

N-(1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン
[2,3-d]ピリミジン-4-アミン マレイン酸塩
【化39】

Example 3

N-(1-(3-Fluorobenzyl)piperidin-4-yl)-6-chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine,
monomaleate



40

表題化合物を、調製法 8 に記載された手順に従い、N-(1-(3-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (34 mg, 0.09 mmol) より、収率 79% (35 mg) で調製した。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.34 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 3H), 6.26 (s, 2H, マレイン酸), 4.40 (m, 1H)

50

, 4.33 (s, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 1.93 (m, 2H);

MS (ESI) m/z: 計算値: C₁₈H₁₉ClFN₄S, 377.1;

実測値: 377.2 (M⁺ + 1)

【0169】

実施例 4

N-(1-(2-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

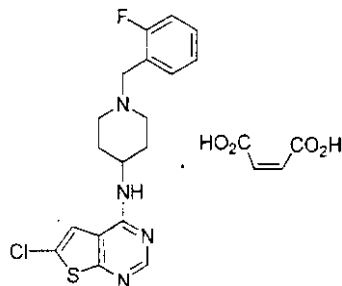
マレイン酸塩

【化40】

10

Example 4

N-(1-(2-Fluorobenzyl)piperidin-4-yl)-6-chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine, monomaleate



20

5

表題化合物を、調製法 8 に記載された手順に従い、N-(1-(2-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (64 mg, 0.17 mmol) より、収率 80% (96 mg) で調製した。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.33 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.25 (s, 2H, マレイン酸塩), 4.41 (m, 3H), 3.59 (d, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.32 (d, 2H), 1.95 (m, 2H);

MS (ESI) m/z: 計算値: C₁₈H₁₉ClFN₄S, 377.1; 実測値: 377.2 (M⁺ + 1)

30

【0170】

実施例 5

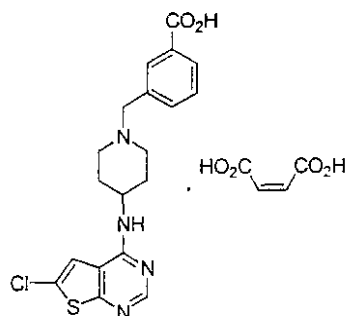
3-((4-(6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)安息香酸

マレイン酸塩

【化41】

Example 5

3-((4-(6-Chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)benzoic acid monomaleate



40

表題化合物を、調製法 8 に記載された手順に従い、3-((4-(6-クロロチエノ[

50

2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)安息香酸(41 mg, 0.10 mmol)より、収率85%(45 mg)で調製した。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.27 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.02 (s, 2H, マレイン酸), 4.11 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.98 (d, 2H), 2.21 (t, 2H), 2.01 (d, 2H), 1.69 (m, 2H);

MS (ESI) m/z: 計算値: C₁₉H₂₀ClN₄O₂S, 403.1; 実測値: 403.2 (M⁺+1)

10

【0171】

実施例6

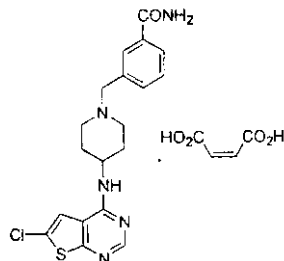
3-((4-(6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)ベンズアミド-マレイン酸塩

【化42】

Example 6

3-((4-(6-Chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)benzamide, monomaleate

20



表題化合物を、調製法8に記載された手順に従い、3-((4-(6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)ベンズアミド(14 mg, 0.04 mmol)より、収率94%(17 mg)で調製した。

30

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.33 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.27 (s, 2H, マレイン酸), 4.44 (m, 3H), 3.60 (d, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.32 (d, 2H), 1.99 (m, 2H);

MS (ESI) m/z: 計算値: C₁₉H₂₁ClN₅OS, 402.1; 実測値: 402.2 (M⁺+1)

【0172】

実施例7

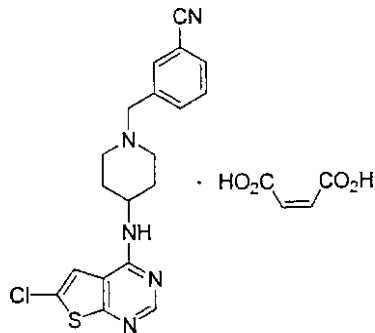
3-((4-(6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリル-マレイン酸塩

40

【化 4 3】

Example 7

3-((4-(6-Chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)benzotrile monomaleate



10

表題化合物を、調製法 8 に記載された手順に従い、3 - ((4 - (6 - クロロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ベンゾニトリル (20 mg , 0 . 05 mmol) より、収率 94 % (25 mg) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CD_3OD) 8 . 33 (s , 1 H) , 7 . 92 (s , 1 H) , 7 . 86 (m , 2 H) , 7 . 69 (t , 1 H) , 7 . 47 (s , 1 H) , 6 . 26 (s , 2 H , マレイン酸) , 4 . 39 (m , 1 H) , 4 . 36 (s , 2 H) , 3 . 52 (m , 2 H) , 3 . 17 (m , 2 H) , 2 . 31 (m , 2 H) , 1 . 93 (m , 2 H) ; MS (ESI) m / z : 計算値 : $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_5\text{S}$, 384 . 1 ; 実測値 : 384 . 2 ($\text{M}^+ + 1$)

20

【 0 1 7 3 】

実施例 8

5 - ((4 - (6 - クロロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 2 - フルオロベンゾニトリル - マレイン酸塩

表題化合物を、調製法 8 に記載された手順に従い、5 - ((4 - (6 - クロロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 2 - フルオロベンゾニトリル (67 mg , 0 . 017 mmol) より、収率 99 % (86 mg) で調製した。

30

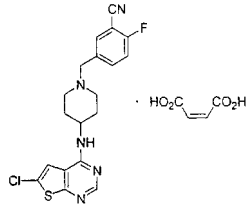
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CD_3OD) 8 . 34 (s , 1 H) , 7 . 95 (m , 1 H) , 7 . 86 (m , 1 H) , 7 . 50 (t , 1 H) , 7 . 46 (s , 1 H) , 6 . 26 (s , 1 H) , 4 . 38 (m , 1 H) , 4 . 30 (s , 2 H) , 3 . 47 (m , 2 H) , 3 . 13 (m , 2 H) , 2 . 31 (m , 2 H) , 1 . 90 (m , 2 H) ;) ; MS (ESI) m / z : 計算値 : $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClFN}_5\text{S}$ として , 402 . 1 ; 実測値 : 402 . 2 ($\text{M}^+ + 1$)

40

【化 4 4】

Example 8

5-((4-(6-Chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)-2-fluorobenzonitrile, monomaleate



10

【 0 1 7 4】

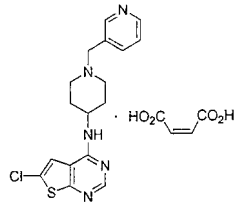
実施例 9

6 - クロロ - N - (1 - ((ピリジン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン マレイン酸塩

【化 4 5】

Example 9

6-Chloro-N-(1-((pyridin-3-yl)methyl)piperidin-4-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine, monomaleate



20

表題化合物を、調製法 8 に記載された手順に従い、6 - クロロ - N - (1 - ((ピリジン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (1 0 0 m g , 0 . 2 7 m m o l) より、収率 9 1 % (1 1 7 m g) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d ⁶) : d 8 . 6 4 (b r s , 1 H) , 8 . 6 0 (d , 1 H) , 8 . 4 3 (s , 1 H) , 7 . 8 8 (d , 1 H) , 7 . 6 6 (s , 1 H) , 7 . 4 7 - 7 . 4 4 (m , 1 H) , 6 . 0 2 (s , 2 H) , 4 . 2 2 - 4 . 1 8 (m , 1 H) , 3 . 5 9 - 3 . 2 9 (m , 2 H) , 3 . 1 5 (s , 2 H) , 2 . 5 0 - 2 . 4 7 (m , 2 H) , 2 . 1 1 - 2 . 0 7 (m , 2 H) , 1 . 7 9 - 1 . 6 6 (m , 2 H) ;

30

M S (E S I) m / z : 計算値 : 4 7 5 . 9 5 ; 実測値 : 3 6 0 . 2 (M ⁺ + 1)

【 0 1 7 5】

実施例 1 0

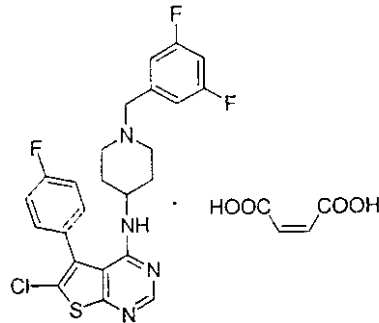
N - (1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 5 - (4 - フルオロフェニル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン マレイン酸塩

40

【化 4 6】

Example 10

***N*-(1-(3,5-Difluorobenzyl)piperidin-4-yl)-6-chloro-5-(4-fluorophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine, monomaleate.**



10

表題化合物を、調製法 8 に記載された手順に従い、*N*-(1-(3,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロ-5-(4-フルオロフェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(140 mg, 0.28 mmol)より、収率 39% (66 mg) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 8.40 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.40 (t, 2H), 7.10 (m, 3H), 6.25 (s, 2H), 4.20 (m, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.40 (m, 2H);

MS (ESI) m/z : 計算値: 488.1; 実測値: 489.2 ($M^+ + 1$)

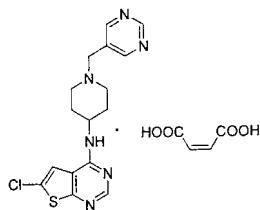
実施例 11

6-クロロ-*N*-(1-(ピリミジン-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン マレイン酸塩

【化 4 7】

Example 11

6-Chloro-*N*-(1-((pyrimidin-5-yl)methyl)piperidin-4-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine, monomaleate.



表題化合物を、調製法 8 に記載された手順に従い、6-クロロ-*N*-(1-(ピリミジン-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(119 mg, 0.33 mmol)より、収率 64% (100 mg) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 9.25 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.35 (m, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.90 (m, 2H)

MS (ESI) m/z : 計算値: 360.09; 実測値: 361.1 ($M^+ + 1$)

50

【 0 1 7 6 】

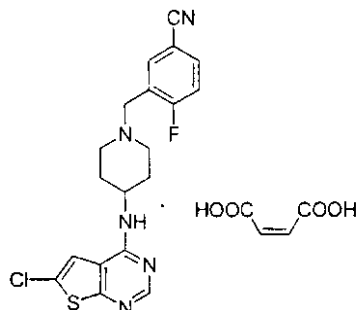
実施例 1 2

3 - ((4 - (6 - クロロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - フルオロベンゾニトリル ー マレイン酸塩

【 化 4 8 】

Example 12

3-((4-(6-Chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)-4-fluorobenzonitrile, monomaleate.



10

表題化合物を、調製法 8 に記載された手順に従い、3 - ((4 - (6 - クロロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - フルオロベンゾニトリル (1 1 9 m g , 0 . 3 3 m m o l) より、収率 6 4 % (1 0 0 m g) で調製した。

20

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CD_3OD) : 8 . 3 5 (s , 1 H) , 8 . 0 5 (m , 1 H) , 7 . 9 5 (m , 1 H) , 7 . 5 0 (m , 2 H) , 6 . 2 5 (s , 2 H) , 4 . 4 0 (m , 3 H) , 3 . 5 5 (m , 2 H) , 3 . 2 0 (m , 2 H) , 2 . 3 0 (m , 2 H) , 1 . 9 5 (m , 2 H)

MS (ESI) m/z : 計算値 : : 4 0 1 . 0 9 ; 実測値 : 4 0 2 . 1 ($\text{M}^+ + 1$)

【 0 1 7 7 】

30

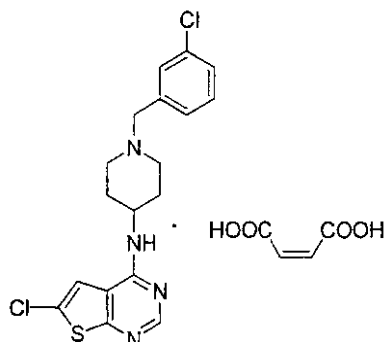
実施例 1 3

N - (1 - (3 - クロロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン ー マレイン酸塩

【 化 4 9 】

Example 13

N-(1-(3-Chlorobenzyl)piperidin-4-yl)-6-chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine, monomaleate.



40

表題化合物を、調製法 8 に記載された手順に従い、N - (1 - (3 - クロロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (7

50

0 mg, 0.18 mmol) より、収率 69% (62 mg) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 8.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (m, 4H), 6.25 (s, 2H), 4.30 (m, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.90 (m, 2H)

MS (ESI) m/z: 計算値: 392.06; 実測値: 393.2 ($\text{M}^+ + 1$)

【0178】

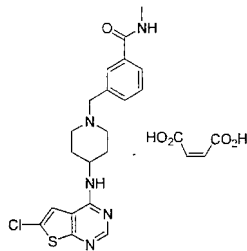
実施例 14

3-((4-(6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)-N-メチルベンズアミド マレイン酸塩 10

【化50】

Example 14

3-((4-(6-Chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)-N-methylbenzamide, monomaleate



20

表題化合物を、調製法 8 に記載された手順に従い、3-((4-(6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)-N-メチルベンズアミド (58 mg, 0.14 mmol) より、収率 96% (71 mg) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 8.34 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.26 (s, 2H, マレイン酸), 4.40 (m, 3H), 3.55 (d, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.34 (d, 2H), 1.91 (m, 2H);

30

MS (ESI) m/z: 計算値: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{O}_5$ として, 416.13; 実測値: 416.2 ($\text{M}^+ + 1$)

【0179】

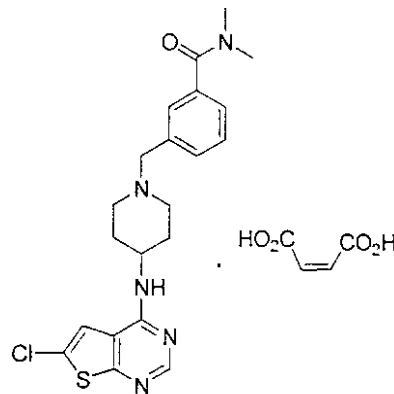
実施例 15

3-((4-(6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)-N,N-ジメチルベンズアミド マレイン酸塩

【化 5 1】

Example 15

3-((4-(6-Chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)-N,N-dimethylbenzamide, monomaleate



10

表題化合物を、調製法 8 に記載された手順に従い、3 - ((4 - (6 - クロロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - N , N - ジメチルベンゾアミド (67 mg , 0.16 mmol) より、収率 97 % (82 mg) で調製した。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CD_3OD) 8.34 (s , 1 H) , 7.58 (m , 4 H) , 7.47 (s , 1 H) , 6.26 (s , 2 H , マレイン酸) , 4.37 (m , 3 H) , 3.55 (d , 2 H) , 3.26 (t , 2 H) , 3.13 (s , 3 H) , 3.01 (s , 3 H) , 2.33 (d , 2 H) , 1.91 (m , 2 H) ;

MS (ESI) m/z : 計算値 : $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_5\text{O}_5$ として、430.15 ; 実測値 : 430.3 ($\text{M}^+ + 1$)

30

【 0 1 8 0 】

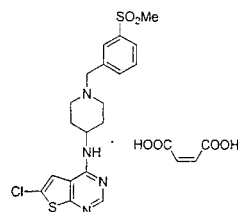
実施例 16

N - (1 - (3 - (メチルスルホニル) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン マレイン酸塩

【化 5 2】

Example 16

N-(1-(3-(Methylsulfonyl)benzyl)piperidin-4-yl)-6-chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine, monomaleate



40

表題化合物を、調製法 8 に記載された手順に従い、N - (1 - (3 - (メチルスルホニル) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (53 mg , 0.12 mmol) より、収率 76 % (50 mg) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CD_3OD) : 8.35 (s , 1 H) , 8.15 (s , 1 H) , 8.10 (d , 1 H) , 7.85 (d , 1 H) , 7.75 (t , 1 H) , 7.45 (s , 1 H) , 6.25 (s , 2 H) , 4.40 (m , 3 H) , 3.55 (m , 2 H) , 3.10 - 3.

50

2.5 (m, 5H), 2.30 (m, 2H), 1.90 (m, 2H)

MS (ESI) m/z: 計算値: 436.98; 実測値: 437.2 (M⁺ + 1)

【0181】

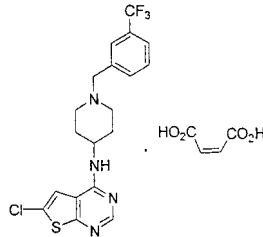
実施例 17

N-(1-(3-トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン マレイン酸塩

【化53】

Example 17

N-(1-(3-Trifluoromethyl)benzyl)piperidin-4-yl)-6-chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine, monomaleate



10

表題化合物を、調製法 8 に記載された手順に従い、N-(1-(3-トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (25 mg, 0.06 mmol) より、収率 79% (25 mg) で調製した。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.37 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.26 (s, 2H), 4.96 (bs, 3H), 4.41 (m, 2H), 3.53 (m, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.87 (m, 2H)

MS (ESI) m/z: 計算値: 426.2; 実測値: 427.2 (M⁺ + 1)

【0182】

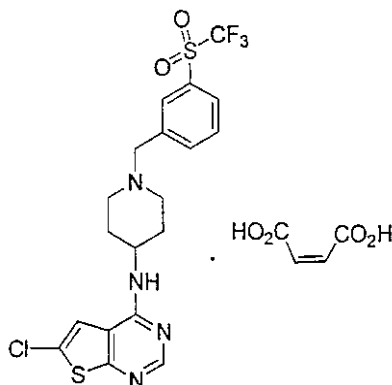
実施例 18

N-(1-(3-トリフルオロメチルスルホニル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン マレイン酸塩

【化54】

Example 18

N-(1-(3-Trifluoromethylsulfonyl)benzyl)piperidin-4-yl)-6-chlorothieno[2,3-d] pyrimidin-4-amine, monomaleate



40

表題化合物を、調製法 8 に記載された手順に従い、N-(1-(3-トリフルオロメチルスルホニル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピ

50

リミジン - 4 - アミン (153 mg , 0.31 mmol) より、収率 81% (150 mg) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) : d 8.38 (s , 2H) , 8.21 (s , 1H) 8.16 (d , 1H) , 7.93 (t , 1H) , 7.43 (s , 1H) , 6.26 (s , 2H) , 4.95 (bs , 3H) , 4.44 (s , 2H) , 4.38 (m , 1H) , 3.59 (m , 2H) , 3.28 (m , 2H) , 2.23 (m , 2H) , 1.91 (m , 2H)

MS (ESI) m/z : 計算値 : 490.2 ; 実測値 : 491.2 ($\text{M}^+ + 1$)

10

【 0183 】

実施例 19

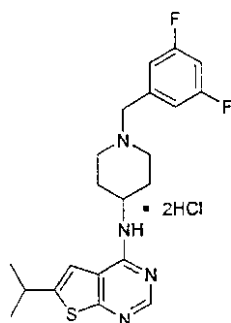
N - (1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - イソプロピルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン 二塩酸塩

【 化 55 】

Example 19

N-(1-(3,5-Difluorobenzyl)piperidin-4-yl)-6-isopropylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine, dihydrochloride.

20



表題化合物を、調製法 7 に記載された手順に従い、N - (1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) ピペリジン - 4 - yl) - 6 - イソプロピルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (100 mg , 0.25 mmol) より、収率 93% (110 mg) で調製した。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CD_3OD) : 8.50 (s , 1H) , 7.60 (s , 1H) , 7.30 (m , 2H) , 7.15 (m , 1H) , 4.65 (m , 1H) , 4.40 (s , 2H) , 3.65 (m , 2H) , 3.30 (m , 3H) , 2.35 (m , 2H) , 2.15 (m , 2H) , 1.40 (d , 6H)

MS (ESI) m/z : 計算値 : 402.5 ; 実測値 : 403.1 ($\text{M}^+ + 1$)

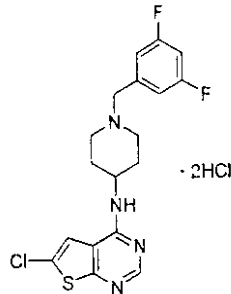
40

【 0184 】

実施例 20

N - (1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン 二塩酸塩

【化56】

Example 20***N*-(1-(3,5-Difluorobenzyl)piperidin-4-yl)-6-chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine, dihydrochloride**

10

表題化合物を、調製法7に記載された手順に従い、*N*-(1-(3,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(50mg, 0.13mmol)より、収率66%(39mg)で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.63 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.17 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.62 (d, 2H), 3.29 (d, 2H), 2.35 (d, 2H), 2.05 (m, 2H)

MS (ESI) m/z : 計算値: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{S}$ として, 395.09; 実測値: : 395.0 ($\text{M}^+ + 1$)

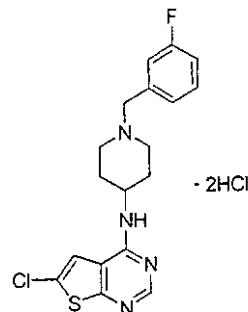
【0185】

実施例21

N-(1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩

【化57】

30

Example 21***N*-(1-(3-Fluorobenzyl)piperidin-4-yl)-6-chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine, dihydrochloride**

40

表題化合物を、調製法7に記載された手順に従い、*N*-(1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(58mg, 0.15mmol)より、収率90%(62mg)で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.63 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (dt, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.28 (t, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.39 (s,

50

2 H), 3.62 (d, 2H), 3.29 (d, 2H), 2.35 (d, 2H), 2.04 (m, 2H)

MS (ESI) m/z: 計算値: C₁₈H₁₉ClFN₄Sとして, 377.1; 実測値: 377.2 (M⁺ + 1)

【0186】

実施例 22

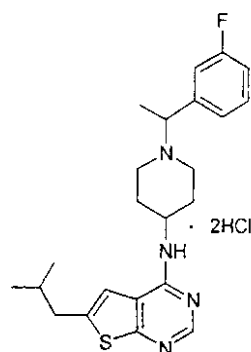
N-(1-(1-(3-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-6-イソブチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩

【化58】

Example 22

10

N-(1-(1-(3-Fluorophenyl)ethyl)piperidin-4-yl)-6-isobutylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine, dihydrochloride



20

表題化合物を、調製法7に記載された手順に従い、N-(1-(1-(3-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-6-イソブチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(77mg, 0.186mmol)より、収率73%(66mg)で調製した。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.65 (s, 1H), 7.40-7.60 (m, 5H), 4.55 (m, 2H), 3.95 (d, 1H), 3.40 (d, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.85 (d, 2H), 2.25-2.45 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.85 (d, 3H), 1.00 (d, 6H)

30

MS (ESI) m/z: 計算値: 412.57; 実測値: 413.1 (M⁺ + 1)

【0187】

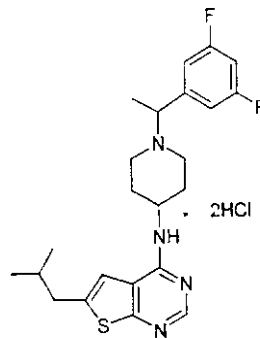
実施例 23

N-(1-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-6-イソブチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩

【化 5 9】

Example 23

N-(1-(1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl)piperidin-4-yl)-6-isobutylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine, dihydrochloride



10

表題化合物を、調製法 7 に記載された手順に従い、*N*-(1-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-6-イソブチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(125 mg, 0.29 mmol)より、収率 53% (77 mg) で調製した。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.65 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 3.95 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.05-3.25 (m, 2H), 2.85 (d, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.80 (d, 3H), 1.00 (d, 6H)

MS (ESI) m/z: 計算値: 430.56; 実測値: 431.1 (M⁺ + 1)

【0188】

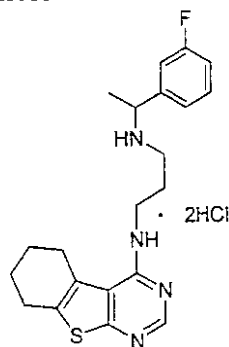
実施例 24

4-*N*-(3-(1-(3-フルオロフェニル)エチルアミノ)プロピルアミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン 二塩酸塩

【化 6 0】

Example 24

4-*N*-(3-(1-(3-Fluorophenyl)ethylamino) propylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine, dihydrochloride.



40

表題化合物を、調製法 7 に記載された手順に従い、4-*N*-(3-(1-(3-フルオロフェニル)エチルアミノ)プロピルアミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン(262 mg, 0.76 mmol)より、収

50

率 54% (186 mg) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 8.60 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 4.45 (q, 1H), 3.80 (m, 2H), 2.80-3.10 (m, 6H), 2.15 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.65 (d, 3H)

MS (ESI) m/z: 計算値: 384.51; 計算値: 385.1 ($\text{M}^+ + 1$)

【0189】

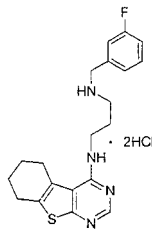
実施例 25

4-N-(3-(3-フルオロベンジルアミノ)プロピルアミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン 二塩酸塩

【化61】

Example 25

4-N-(3-(3-Fluorobenzyl amino) propylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]thieno [2,3-d]pyrimidine, dihydrochloride.



表題化合物を、調製法 7 に記載された手順に従い、4-N-(3-(3-フルオロベンジルアミノ)プロピルアミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン (145 mg, 0.39 mmol) より、収率 61% (105 mg) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 8.65 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.20 (t, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.95 (m, 4H)

MS (ESI) m/z: 計算値: 370.49; 計算値: 371.1 ($\text{M}^+ + 1$)

【0190】

実施例 26

N-(3-(1-(3-フルオロフェニル)エチルアミノ)プロピル)-6-イソブチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩

10

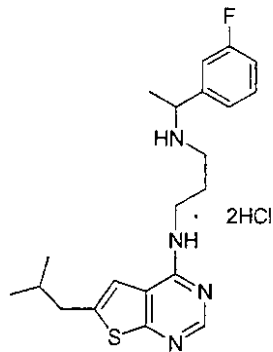
20

30

【化 6 2】

Example 26

N-(3-(1-(3-Fluorophenyl)ethylamino)propyl)-6-isobutylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine, dihydrochloride



10

表題化合物を、調製法 7 に記載された手順に従い、*N*-(3-(1-(3-フルオロフェニル)エチルアミノ)プロピル)-6-イソブチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(157 mg, 0.4 mmol)より、収率 76% (142 mg)で調製した。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 8.60 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.85 (d, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.70 (d, 3H), 1.00 (d, 6H)

MS (ESI) m/z : 計算値: 386.53; 実測値: 387.1 ($\text{M}^+ + 1$)

【0191】

実施例 27

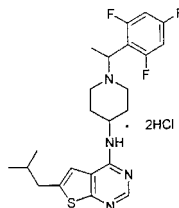
30

N-(1-(1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-6-イソブチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩

【化 6 3】

Example 27

N-(1-(1-(2,4,6-Trifluorophenyl)ethyl)piperidin-4-yl)-6-isobutylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine, dihydrochloride



40

表題化合物を、一般的な調製法 7 に記載された手順に従い、*N*-(1-(1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-6-イソブチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(110 mg, 0.25 mmol)より、収率 71% (90 mg)で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 8.05 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.65 - 3.90 (m, 2H), 3.10 - 3.35 (m, 2H), 2.85 (d, 2H), 2.10 - 2.45 (

50

m, 4 H), 2.00 (m, 1 H), 1.90 (d, 3 H), 1.05 (d, 6 H)

MS (ESI) m/z: 計算値: 448.55; 実測値: 449.1 (M⁺ + 1)

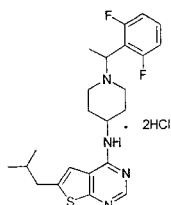
【0192】

実施例 28

N-(1-(1-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-6-イソブチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩
【化64】

Example 28

N-(1-(1-(2,6-Difluorophenyl)ethyl)piperidin-4-yl)-6-isobutylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine, dihydrochloride



表題化合物を、一般的な調製法7に記載された手順に従い、N-(1-(1-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-6-イソブチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(104mg, 0.24mmol)より、収率87%(105mg)で調製した。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.65 (s, 1 H), 7.65 (m, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.20 (t, 2 H), 5.00 (m, 1 H), 4.60 (m, 1 H), 3.90 (d, 1 H), 3.70 (d, 1 H), 3.30 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 2.85 (d, 2 H), 2.10-2.45 (m, 4 H), 2.00 (m, 1 H), 1.90 (d, 3 H), 1.00 (d, 6 H)

MS (ESI) m/z: 計算値: 430.56; 実測値: 431.2 (M⁺ + 1)

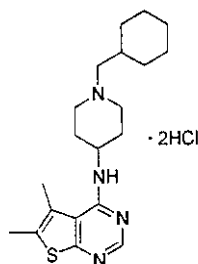
【0193】

実施例 29

N-(1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジメチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩
【化65】

Example 29

N-(1-(Cyclohexylmethyl)piperidin-4-yl)-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine, dihydrochloride



表題化合物を、調製法7に記載された手順に従い、N-(1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジメチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-ア

10

20

30

40

50

ミン (8 1 m g , 0 . 2 3 m m o l) より、収率 8 5 % (8 3 m g) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CD_3OD) 8 . 6 8 (s , 1 H) ,
4 . 7 0 (m , 1 H) , 3 . 7 1 (d , 2 H) , 3 . 2 0 (m , 2 H)
, 3 . 0 1 (d , 2 H) , 2 . 6 1 (s , 3 H) , 2 . 5 3 (s , 3
H) , 2 . 4 0 - 2 . 2 0 (m , 4 H) , 1 . 8 8 - 1 . 7 1 (m , 6 H)
, 1 . 3 9 - 1 . 2 6 (m , 3 H) , 1 . 0 9 (m , 2 H)

MS (ESI) m/z : 計算値 : $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{S}$ として、359.23 ;
実測値 : 359.2 ($\text{M}^+ + 1$)

【 0 1 9 4 】

実施例 3 0

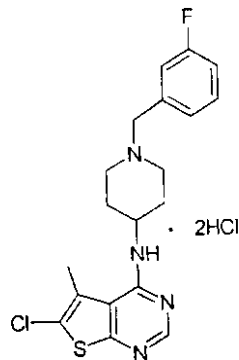
N - (1 - (3 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 5 - メチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン 二塩酸塩

【 化 6 6 】

10

Example 30

N-(1-(3-Fluorobenzyl)piperidin-4-yl)-6-chloro-5-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine, dihydrochloride.



20

表題化合物を、一般的な調製法 7 に記載された手順に従い、*N* - (1 - (3 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 5 - メチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (1 1 9 m g , 0 . 3 m m o l) より、収率 9 8 % (7 0 m g) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CD_3OD) : 8 . 0 5 (s , 1 H) ,
7 . 5 5 (m , 1 H) , 7 . 4 0 (m , 2 H) , 7 . 2 5 (m , 1 H)
, 4 . 6 5 (m , 1 H) , 4 . 4 0 (s , 2 H) , 3 . 6 5 (m ,
2 H) , 3 . 2 5 (m , 2 H) , 2 . 6 5 (s , 3 H) , 2 . 3 5 (m
, 2 H) , 2 . 1 5 (m , 2 H)

MS (ESI) m/z : 計算値 : 390.91 ; 実測値 : 391.2 ($\text{M}^+ + 1$)

【 0 1 9 5 】

実施例 3 1

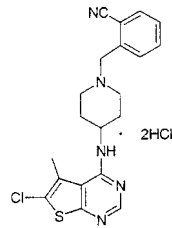
2 - ((4 - (6 - クロロ - 5 - メチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ベンゾニトリル 二塩酸塩

40

【化 6 7】

Example 31

2-((4-(6-Chloro-5-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)benzonitrile, dihydrochloride



10

表題化合物を、調製法 7 に記載された一般的な手順に従い、2 - ((4 - (6 - クロロ - 5 - メチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ベンゾニトリル (1 0 0 m g , 0 . 2 5 m m o l) より、収率 8 0 % (9 4 m g) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CD_3OD) : 8 . 7 0 (s , 1 H) , 7 . 9 5 (m , 2 H) , 7 . 8 5 (t , 1 H) , 7 . 7 5 (t , 1 H) , 4 . 7 0 (m , 1 H) , 4 . 6 0 (s , 2 H) , 3 . 7 0 (d , 2 H) , 3 . 4 5 (m , 2 H) , 2 . 6 5 (s , 3 H) , 2 . 1 5 - 2 . 4 5 (m , 4 H)

20

MS (ESI) m/z : 計算値 : 3 9 7 . 9 2 ; 実測値 : 3 9 8 . 1 ($\text{M}^+ + 1$)

【 0 1 9 6 】

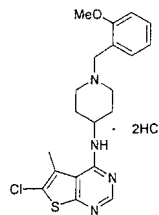
実施例 3 2

N - (1 - (2 - メトキシベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 5 - メチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン 二塩酸塩

【化 6 8】

Example 32

N-(1-(2-Methoxybenzyl)piperidin-4-yl)-6-chloro-5-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine, dihydrochloride



30

表題化合物を、調製法 7 に記載された一般的な手順に従い、N - (1 - (2 - メトキシベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 5 - メチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (1 1 5 m g , 0 . 2 9 m m o l) より、収率 9 5 % (1 2 9 m g) で調製した。

40

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CD_3OD) : 8 . 9 0 (s , 1 H) , 7 . 5 0 (m , 2 H) , 7 . 1 5 (m , 1 H) , 7 . 0 5 (t , 1 H) , 4 . 6 5 (m , 1 H) , 4 . 4 0 (s , 2 H) , 3 . 9 5 (s , 3 H) , 3 . 6 5 (m , 2 H) , 3 . 3 0 (m , 2 H) , 2 . 6 5 (s , 3 H) , 2 . 3 5 (m , 2 H) , 2 . 2 0 (m , 2 H)

MS (ESI) m/z : 計算値 : 4 0 2 . 9 4 ; 実測値 : 4 0 3 . 3 ($\text{M}^+ + 1$)

【 0 1 9 7 】

実施例 3 3

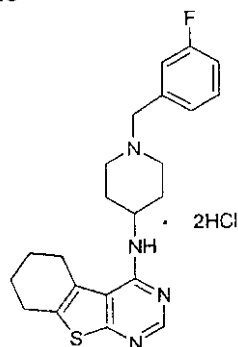
N - (1 - (3 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラ

50

ヒドロ - ベンゾ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン 二塩酸塩
【化 6 9】

Example 33

N-(1-(3-Fluorobenzyl)piperidin-4-yl)5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine, dihydrochloride



10

表題化合物を、調製法 7 に記載された一般的な手順に従い、*N*-(1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(396 mg, 1 mmol)より、収率 91% (427 mg) で調製した。

20

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.75 (s, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.60 (t, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.24 - 3.12 (m, 2H), 2.99 - 2.81 (m, 2H), 2.41 - 2.29 (m, 4H), 2.02 - 1.91 (m, 4H)

MS (ESI) m/z: 計算値: 396.5; 実測値: 397.5 (M⁺ + 1)

【0198】

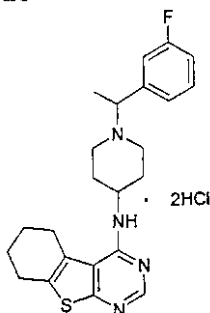
実施例 34

30

N-(1-(1-(3-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩
【化 7 0】

Example 34

N-(1-(1-(3-Fluorophenyl)ethyl)piperidin-4-yl)5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]thieno [2,3-d]pyrimidin-4-amine, dihydrochloride



40

表題化合物を、調製法 7 に記載された一般的な手順に従い、*N*-(1-(1-(3-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(200 mg, 0.47 m

50

mol)より、収率91%(213mg)で調製した。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.67 (s, 1H), 7.57-7.43 (m, 3H), 7.26 (t, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.53 (q, 1H), 3.18-3.01 (m, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.56-2.39 (m, 4H), 1.96-1.95 (m, 4H), 1.83 (d, 3H)

MS (ESI) m/z: 計算値: 410.5; 実測値: 411.2 (M⁺+1)

【0199】

実施例35

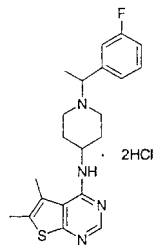
N-(1-(1-(3-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジメチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩

【化71】

10

Example 35

N-(1-(1-(3-Fluorophenyl)ethyl)piperidin-4-yl)-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine, dihydrochloride



20

表題化合物を、調製法7に記載された一般的な手順に従い、N-(1-(1-(3-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジメチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(150mg, 0.39mmol)より、収率84%(149mg)で調製した。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.66 (s, 1H), 7.37-7.22 (m, 1H), 7.17-7.03 (m, 3H), 4.51-4.37 (m, 1H), 4.20 (q, 1H), 3.70-3.56 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.54-2.49 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.82 (d, 3H)

MS (ESI) m/z: 計算値: 384.5; 実測値: 385.2 (M⁺+1)

30

【0200】

実施例36

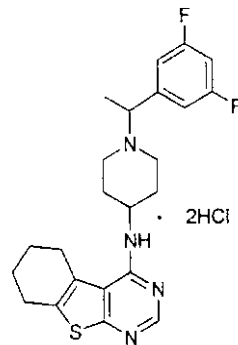
N-(1-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩

40

【化 7 2】

Example 36

N-(1-(1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl)piperidin-4-yl)5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine, dihydrochloride



10

表題化合物を、調製法 7 に記載された一般的な手順に従い、*N*-(1-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(90 mg, 0.21 mmol)より、収率 89% (93 mg) で調製した。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.61 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 4.83 (bs, 3H), 4.63 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.51 - 2.87 (m, 4H), 2.39 - 1.85 (m, 11H), 1.81 (d, 3H)

MS (ESI) m/z : 計算値: 428.5; 実測値: 429.1 ($M^+ + 1$)

【0201】

実施例 37

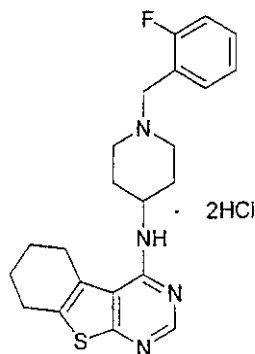
N-(1-(2-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩

30

【化 7 3】

Example 37

N-(1-(2-Fluorobenzyl)piperidin-4-yl)5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine, dihydrochloride



40

表題化合物を、調製法 7 に記載された手順に従い、*N*-(1-(2-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(200 mg, 0.50 mmol)より、収率 88

50

% (2 0 8 m g) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CD_3OD) : 8 . 7 2 (s , 1 H) ,
7 . 5 8 - 7 . 4 9 (m , 1 H) , 7 . 4 8 - 7 . 4 0 (m , 2 H) , 7
. 6 0 (t , 1 H) , 4 . 7 0 (m , 1 H) , 4 . 3 9 (s , 2 H) ,
3 . 6 1 (m , 2 H) , 3 . 3 0 (t , 2 H) , 3 . 0 4 - 3 . 1 2 (m , 2 H) ,
2 . 8 9 - 2 . 9 1 (m , 2 H) , 2 . 2 1 - 2 . 3 9 (m , 4 H) ,
1 . 9 1 - 2 . 0 2 (m , 4 H)

MS (ESI) m/z : 計算値 : 3 9 6 . 5 ; 実測値 : 3 9 7 . 5 ($\text{M}^+ + 1$)

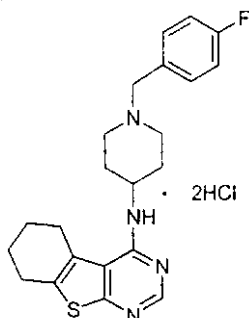
【 0 2 0 2 】

実施例 3 8

N - (1 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラ
ヒドロ - ベンゾ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン 二塩酸塩
【化 7 4 】

Example 38

N-(1-(4-Fluorobenzyl)piperidin-4-yl)5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]thieno[2,3-d]
pyrimidin-4-amine, dihydrochloride



表題化合物を、調製法 7 に記載された手順に従い、*N* - (1 - (4 - フルオロベンジル)
ピペリジン - 4 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ベンゾ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - d]
ピリミジン - 4 - アミン (1 2 5 m g , 0 . 3 1 m m o l) より、収率 8 9
% (1 3 2 m g) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CD_3OD) 8 . 7 1 (s , 1 H) ,
7 . 5 4 - 7 . 4 0 (m , 2 H) , 7 . 2 2 - 7 . 1 4 (m , 2 H) , 4 .
6 4 (m , 1 H) , 4 . 3 2 (s , 2 H) , 3 . 7 8 - 3 . 6 5 (m ,
2 H) , 3 . 5 9 - 3 . 4 1 (m , 4 H) , 2 . 9 5 - 2 . 8 7 (m , 4 H) ,
2 . 4 5 - 2 . 3 1 (m , 4 H) , 2 . 1 5 - 2 . 0 1 (m , 4 H)

MS (ESI) m/z : 計算値 : 3 9 6 . 5 ; 実測値 : 3 9 7 . 5 ($\text{M}^+ + 1$)

【 0 2 0 3 】

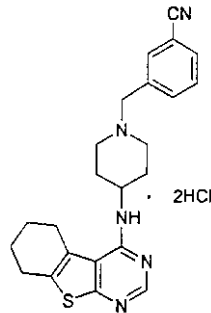
実施例 3 9

3 - ((4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ベンゾ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - d]
ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ベンゾニトリル 二塩酸
塩

【化 7 5】

Example 39

3-((4-(5,6,7,8-Tetrahydro-benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)benzonitrile, dihydrochloride



10

表題化合物を、調製法 7 に記載された手順に従い、3 - ((4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ベンゾ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ベンゾニトリル (1 8 0 m g , 0 . 4 4 m m o l) より、収率 9 1 % (1 9 4 m g) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CD_3OD) 8 . 7 0 (s , 1 H) , 8 . 0 2 (s , 1 H) , 7 . 9 6 (d , 1 H) , 7 . 9 0 (d , 1 H) , 7 . 7 0 (t , 1 H) , 4 . 7 1 (m , 1 H) , 4 . 4 5 (s , 2 H) , 3 . 6 2 - 3 . 5 9 (m , 2 H) , 3 . 0 7 (t , 2 H) , 2 . 9 0 (t , 2 H) , 2 . 3 4 - 2 . 1 5 (m , 4 H) , 1 . 9 8 - 1 . 9 2 (m , 6 H)

MS (ESI) m/z : 計算値 : 4 0 3 . 5 ; 実測値 : 4 0 4 . 3 ($\text{M}^+ + 1$)

【 0 2 0 4 】

実施例 4 0

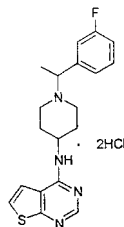
N - (1 - (1 - (3 - フルオロフェニル) エチル) ピペリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン 二塩酸塩

【化 7 6】

30

Example 40

N-(1-(1-(3-Fluorophenyl)ethyl)piperidin-4-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine, dihydrochloride



40

表題化合物を、調製法 7 に記載された手順に従い、N - (1 - (1 - (3 - フルオロフェニル) エチル) ピペリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (2 5 0 m g , 0 . 7 0 m m o l) より、収率 8 2 % (2 4 6 m g) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CD_3OD) : d 8 . 7 0 (s , 1 H) , 7 . 6 4 (d , 1 H) , 7 . 5 9 (d , 1 H) , 7 . 2 2 - 7 . 1 4 (m , 3 H) , 4 . 6 9 - 4 . 5 0 (m , 1 H) , 4 . 5 2 (q , 1 H) , 3 . 5 0 - 3 . 3 7 (m , 4 H) , 2 . 3 9 - 1 . 8 5 (d , 2 H) , 1 . 8 0 (d , 3 H)

MS (ESI) m/z : 計算値 : 3 5 6 . 4 ; 実測値 : 3 5 7 . 2 ($\text{M}^+ + 1$)

50

+ + 1)

【 0 2 0 5 】

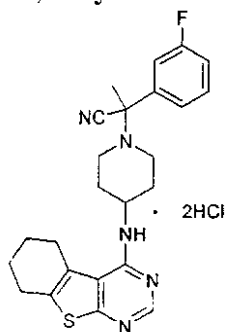
実施例 4 1

2 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ベンゾ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) プロパンニトリル 二塩酸塩
【 化 7 7 】

Example 41

10

2-(3-Fluorophenyl)-2-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)propanenitrile, dihydrochloride



20

表題化合物を、調製法 7 に記載された一般的な手順に従い、2 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - [4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ベンゾ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) プロパンニトリル (5 0 0 m g , 1 . 1 4 m m o l) より、収率 9 2 % (5 3 3 m g) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CD_3OD) : d 8 . 1 1 (s , 1 H) , 7 . 4 6 - 7 . 3 1 (m , 2 H) , 7 . 0 7 (t , 1 H) , 6 . 9 2 (t , 1 H) , 4 . 0 1 - 3 . 9 1 (m , 1 H) , 3 . 2 6 - 3 . 1 0 (m , 4 H) , 2 . 5 7 - 2 . 4 2 (m , 4 H) , 2 . 0 6 - 1 . 9 9 (m , 4 H) , 1 . 4 4 (s , 3 H)

30

MS (ESI) m/z : 計算値 : 5 0 8 . 4 8 ; 実測値 : 4 3 6 . 1 ($\text{M}^{+} + 1$, 遊離塩基)

【 0 2 0 6 】

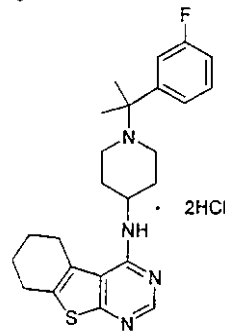
実施例 4 2

N - (1 - (2 - (3 - フルオロフェニル) プロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ベンゾ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン 二塩酸塩

【化 7 8】

Example 42

N-(1-(2-(3-Fluorophenyl)propan-2-yl)piperidin-4-yl)5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine, dihydrochloride



10

表題化合物を、調製法 7 に記載された一般的な手順に従い、*N*-(1-(2-(3-フルオロフェニル)プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(100 mg, 0.235 mmol)より、収率 91% (109 mg)で調製した。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.55 (s, 1H), 7.43-7.29 (m, 3H), 7.22 (t, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.18-3.01 (m, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.56-2.39 (m, 4H), 1.96-1.95 (m, 4H), 1.46 (s, 3H), 1.44 (s, 3H)

MS (ESI) m/z: 計算値: 424.5; 実測値: 425.1 (M⁺+1)

【0207】

実施例 43

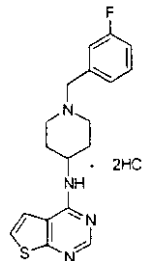
N-(1-(3,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩

【化 7 9】

30

Example 43

N-(1-(3,5-Difluorobenzyl)piperidin-4-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine, dihydrochloride



40

表題化合物を、調製法 7 に記載された手順に従い、*N*-(1-(3,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(180 mg, 0.5 mmol)より、収率 82% (177 mg)で調製した。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.70 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.22-7.14 (m, 3H), 4.66 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.50-3.37 (m, 4H), 2.39-1.85 (d, 2H)

MS (ESI) m/z: 計算値: 360.42; 実測値: 361.1 (

50

M⁺ + 1)

【0208】

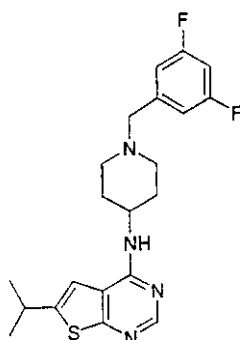
実施例44

N-(1-(3,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-イソプロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化80】

Example 44

N-(1-(3,5-Difluorobenzyl)piperidin-4-yl)-6-isopropylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine



10

20

表題化合物を、調製法6に記載された一般的な手順に従い、4-クロロ-6-イソプロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン(0.25g, 1.18mmol)及び1-(3,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-アミン(0.4g, 1.77mmol)より、収率56%(264mg)で調製した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.40 (s, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.40 (d, 6H)

MS (ESI) m/z: 計算値: 402.5; 実測値: 403.1 (M⁺ + 1)

30

【0209】

実施例45

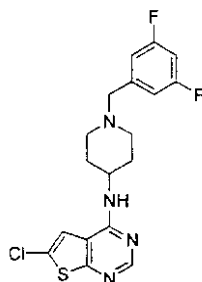
N-(1-(3,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化81】

Example 45

N-(1-(3,5-Difluorobenzyl)piperidin-4-yl)-6-chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine

40



表題化合物を、調製法12に記載された一般的な手順に従い、6-クロロ-N-(ピペ

50

リジン - 4 - イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン - 4 - アミン 二塩酸塩 (1.38 g, 4.05 mmol) 及び 1 - (プロモメチル) - 3,5 - ジフルオロベンゼン (0.84 g, 4.05 mmol) より、収率 51% (0.80 g) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.44 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.89 (d, 2H), 6.70 (t, 1H), 4.89 (d, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.86 (d, 2H), 2.24 (t, 2H), 2.01 (d, 2H), 1.59 (m, 2H)

MS (ESI) m/z: 実測値: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{S}$ として, 395.09; 実測値: 395.0 ($\text{M}^+ + 1$)

10

【0210】

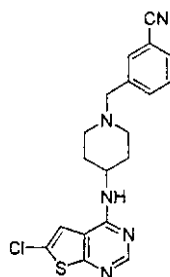
実施例 46

3 - ((4 - (6 - クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イルアミノ)ピペリジン - 1 - イル)メチル)ベンゾニトリル

【化82】

Example 46

3-((4-(6-Chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)benzonitrile



20

表題化合物を、調製法 12 に記載された一般的な手順に従い、6 - クロロ - N - (ピペリジン - 4 - イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン - 4 - アミン 二塩酸塩 (333 mg, 0.98 mmol) 及び 3 - (プロモメチル)ベンゾニトリル (191 mg, 0.98 mmol) より、収率 75% (282 mg) で調製した。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.44 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.85 (d, 2H), 2.25 (dt, 2H), 2.12 (d, 2H), 1.59 (m, 2H)

MS (ESI) m/z: 計算値: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_5\text{S}$ として, 384.1; 実測値: 384.2 ($\text{M}^+ + 1$)

【0211】

実施例 47

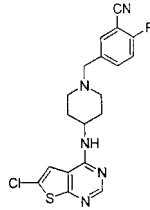
5 - ((4 - (6 - クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イルアミノ)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 2 - フルオロベンゾニトリル

40

【化 8 3】

Example 47

5-((4-(6-Chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)-2-fluorobenzonitrile



10

表題化合物を、調製法 11 に記載された一般的な手順に従い、6 - クロロ - N - (ピペリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン 二塩酸塩 (6 5 5 m g , 2 . 4 m m o l) 及び 2 - フルオロ - 5 - ホルミルベンゾニトリル (3 9 9 m g , 2 . 7 m m o l) より、収率 4 1 % (3 9 2 m g) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) 8 . 4 3 (s , 1 H) , 7 . 6 3 (m , 1 H) , 7 . 5 5 (m , 1 H) , 7 . 1 6 (m , 1 H) , 7 . 0 0 (s , 1 H) , 4 . 9 3 (d , 1 H) , 4 . 1 9 (m , 1 H) , 3 . 5 0 (s , 2 H) , 2 . 8 3 (d , 2 H) , 2 . 2 3 (d t , 2 H) , 2 . 1 0 (d , 2 H) , 1 . 5 9 (m , 2 H)

20

MS (ESI) m/z : 計算値 : $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClFN}_5\text{S}$ として、 4 0 2 . 1 ; 実測値 : 4 0 2 . 2 ($\text{M}^+ + 1$)

【 0 2 1 2 】

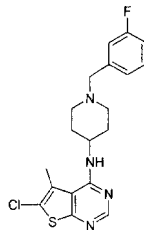
実施例 4 8

N - (1 - (3 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 5 - メチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン

【化 8 4】

Example 48

N-(1-(3-Fluorobenzyl)piperidin-4-yl)-6-chloro-5-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine



30

表題化合物を、調製法 12 に記載された一般的な手順に従い、6 - クロロ - 5 - メチル - N - (ピペリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (9 5 m g , 0 . 3 3 6 m m o l) 及び 1 - (プロモメチル) - 3 - フルオロベンゼン (7 0 m g , 0 . 3 7 m m o l) より、収率 9 1 % (1 1 9 m g) で調製した。

40

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) : 8 . 4 0 (s , 1 H) , 7 . 3 0 (m , 1 H) , 7 . 1 0 (m , 2 H) , 6 . 9 5 (m , 1 H) , 5 . 3 0 (d , 1 H) , 4 . 0 5 (m , 1 H) , 3 . 5 5 (s , 2 H) , 2 . 9 5 (m , 2 H) , 2 . 5 0 (s , 3 H) , 2 . 2 5 (m , 2 H) , 2 . 1 5 (m , 2 H) , 1 . 6 0 (m , 2 H)

MS (ESI) m/z : 計算値 : 3 9 0 . 9 1 ; 実測値 : 3 9 1 . 2 ($\text{M}^+ + 1$)

【 0 2 1 3 】

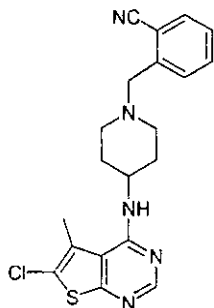
実施例 4 9

50

2 - ((4 - (6 - クロロ - 5 - メチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ベンゾニトリル
【化 8 5】

Example 49

2-((4-(6-Chloro-5-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)benzonitrile



10

表題化合物を、調製法 1 2 に記載された一般的な手順に従い、6 - クロロ - 5 - メチル - N - (ピペリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン 二塩酸塩 (9 5 m g , 0 . 3 3 6 m m o l) 及び 2 - (プロモメチル) ベンゾニトリル (7 3 m g , 0 . 3 7 m m o l) より、収率 7 5 % (1 0 0 m g) で調製した。

20

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) : 8 . 4 0 (s , 1 H) , 7 . 6 5 (d , 1 H) , 7 . 5 5 (m , 2 H) , 7 . 3 5 (m , 1 H) , 5 . 3 0 (d , 1 H) , 4 . 2 5 (m , 1 H) , 3 . 7 (s , 2 H) , 2 . 8 5 (m , 2 H) , 2 . 5 0 (s , 3 H) , 2 . 4 0 (m , 2 H) , 2 . 1 0 (m , 2 H) , 1 . 4 0 (m , 2 H)

MS (ESI) m/z : 計算値 : 3 9 7 . 9 2 ; 実測値 : 3 9 8 . 2 ($\text{M}^+ + 1$)

30

【 0 2 1 4 】

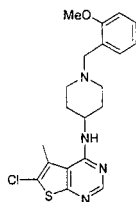
実施例 5 0

N - (1 - (2 - メトキシベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 5 - メチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン

【化 8 6】

Example 50

N-(1-(2-Methoxybenzyl)piperidin-4-yl)-6-chloro-5-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine



40

表題化合物を、調製法 1 2 に記載された一般的な手順に従い、6 - クロロ - 5 - メチル - N - (ピペリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (9 5 m g , 0 . 3 3 6 m m o l) 及び 1 - (クロロメチル) - 2 - メトキシベンゼン (5 8 m g , 0 . 3 7 m m o l) より、収率 8 5 % (1 1 5 m g) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) : 8 . 4 0 (s , 1 H) , 7 . 3 5 (m , 1 H) , 7 . 2 5 (m , 1 H) , 6 . 9 5 (m , 1 H

50

) , 6 . 8 5 (d , 1 H) , 5 . 3 5 (d , 1 H) , 4 . 2 5 (m , 1 H) , 3 . 8 5 (s , 3 H) , 3 . 6 0 (s , 2 H) , 2 . 9 0 (m , 2 H) , 2 . 5 0 (s , 3 H) , 2 . 3 5 (m , 2 H) , 2 . 1 0 (m , 2 H) , 1 . 4 0 (m , 2 H)

MS (ESI) m/z : 計算値 : 402.94 ; 実測値 : : 403.2 (M⁺ + 1)

【0215】

実施例 5 1

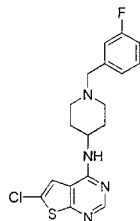
N-(1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

10

【化 8 7】

Example 51

N-(1-(3-Fluorobenzyl)piperidin-4-yl)-6-chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine



20

表題化合物を、調製法 1 2 に記載された一般的な手順に従い、6-クロロ-N-(ピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩 (100 mg, 0.29 mmol) 及び 1-(プロモメチル)-3-フルオロベンゼン (55 mg, 0.29 mmol) より、収率 53% (58 mg) で調製した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.44 (s, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.95 (dt, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.87 (d, 2H), 2.23 (dt, 2H), 2.09 (d, 2H), 1.60 (m, 2H)

30

MS (ESI) m/z : 計算値 : C₁₈H₁₉ClFN₄Sとして、377.1 ; 実測値 : 377.2 (M⁺ + 1)

【0216】

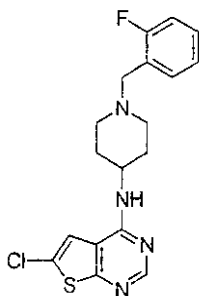
実施例 5 2

N-(1-(2-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化 8 8】

Example 52

N-(1-(2-Fluorobenzyl)piperidin-4-yl)-6-chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine



40

50

表題化合物を、調製法 11 に記載された一般的な手順に従い、6 - クロロ - N - (ピペリジン - 4 - イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン - 4 - アミン 二塩酸塩 (160 mg, 0.47 mmol) 及び 2 - フルオロベンズアルデヒド (58 mg, 0.47 mmol) より、収率 37% (65 mg) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.43 (s, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.92 (d, 2H), 2.29 (t, 2H), 2.08 (d, 2H), 1.61 (m, 2H)

10

MS (ESI) m/z: 計算値: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClFN}_4\text{S}$ として, 377.1; 実測値: 377.2 ($\text{M}^+ + 1$)

【0217】

実施例 53

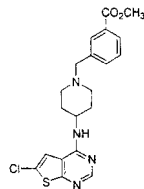
メチル 3 - ((4 - (6 - クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イルアミノ)ピペリジン - 1 - イル)メチル)ベンゾエート

【化89】

Example 53

Methyl 3-((4-(6-chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)benzoate

20



表題化合物を、調製法 12 に記載された一般的な手順に従い、6 - クロロ - N - (ピペリジン - 4 - イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン - 4 - アミン (848 mg, 3.15 mmol) 及びメチル 3 - (プロモメチル)ベンゾエート (867 mg, 3.76 mmol) より、収率 33% (430 mg) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.44 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.83 (d, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.87 (d, 2H), 2.24 (dt, 2H), 2.11 (d, 2H), 1.59 (m, 2H)

30

MS (ESI) m/z: 計算値: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ として, 417.1; 実測値: 417.2 ($\text{M}^+ + 1$)

【0218】

実施例 54

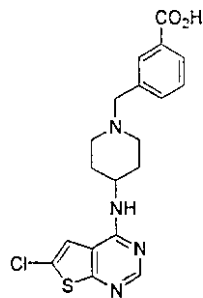
3 - ((4 - (6 - クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イルアミノ)ピペリジン - 1 - イル)メチル)安息香酸

40

【化90】

Example 54

3-((4-(6-Chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)benzoic acid



10

メチル 3 - ((4 - (6 - クロロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ)
 ピペリジン - 1 - イル) メチル) ベンゾエート (127 mg , 0.3 mmol) を、25
 % MeOH - H₂O 溶液中で、LiOH · H₂O (12.7 mg , 0.3 mmol) の
 存在下で 90 で 3 時間加熱した。前記の溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を MeO
 H に溶解し、そして濾過した。得られた炉液を蒸発させて、収率 79% (97 mg) で目
 的とする生成物を集めた。

¹H NMR (400 MHz , CD₃OD) 8.27 (s , 1H) ,
 7.92 (s , 1H) , 7.85 (d , 1H) , 7.50 (s , 1H)
 , 7.42 (d , 1H) , 7.33 (t , 1H) , 4.11 (m , 1
 H) , 3.59 (s , 2H) , 2.98 (d , 2H) , 2.20 (t ,
 2H) , 2.00 (d , 2H) , 1.68 (m , 2H)

MS (ESI) m/z : 計算値 : C₁₉H₂₀ClN₄O₂S として、403
 .1 ; 実測値 : 403.2 (M⁺ + 1) .

【0219】

実施例 55

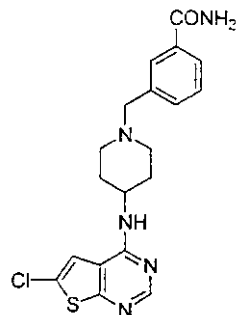
3 - ((4 - (6 - クロロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジ
 ン - 1 - イル) メチル) ベンズアミド

30

【化91】

Example 55

3-((4-(6-Chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)benzamide



40

3 - ((4 - (6 - クロロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリ
 ジン - 1 - イル) メチル) 安息香酸 (60 mg , 0.15 mmol) を、塩化チオニル (5 mL) 中
 で 80 で 3 時間加熱した。得られた反応液を室温にまで冷却し、そして塩化
 チオニルをロータリーエバポレーターで除いた後、得られた残渣を DCM 10 mL に溶
 解した。ついで、得られた DCM 溶液に NH₃ ガスを 0 で 1 時間に亘り吹き込んだ。つ
 いで、溶媒の除去後、得られた粗成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% M

50

e O H - D C M を使用) で精製し、表題化合物を収率 23% (14 mg) で得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.30 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.54 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.22 (d, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.13 (d, 2H), 1.85 (m, 2H)

MS (ESI) m/z: 計算値: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{OS}$ として, 402.1; 実測値: 402.2 ($\text{M}^+ + 1$)

【0220】

実施例 56

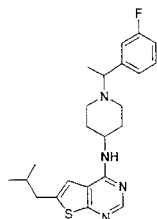
10

N-(1-(1-(3-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-6-イソブチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化92】

Example 56

N-(1-(1-(3-Fluorophenyl)ethyl)piperidin-4-yl)-6-isobutylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine



20

表題化合物を、調製法 6 に記載された一般的な手順に従い、4-クロロ-6-イソブチルチエノ[2,3-d]ピリミジン (250 mg, 1.1 mmol) 及び 1-(1-(3-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-アミン (0.49 mg, 2.2 mmol) より、収率 64% (291 mg) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.40 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.00 (d, 1H), 2.80 (d, 1H), 2.70 (d, 2H), 1.85-2.25 (m, 5H), 1.45-1.65 (m, 2H), 1.35 (d, 3H), 0.95 (d, 6H)

30

MS (ESI) m/z: 計算値: 412.57; 実測値: 413.3 ($\text{M}^+ + 1$)

【0221】

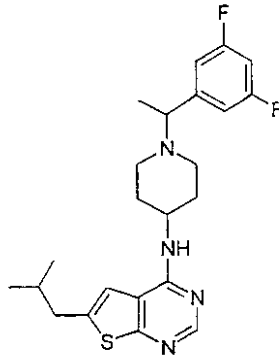
実施例 57

N-(1-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-6-イソブチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化 9 3】

Example 57

***N*-(1-(1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl)piperidin-4-yl)-6-isobutylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine**



10

表題化合物を、調製法 1 2 に記載された一般的な手順に従い、6 - イソブチル - N - (ピペリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (1 2 5 m g , 0 . 4 3 m m o l) 及び 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル メタンシルホネート (2 4 3 m g , 1 . 0 3 m m o l) より、収率 6 9 % (1 2 7 m g) で調製した。

20

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) : 8 . 4 0 (s , 1 H) , 6 . 9 0 (m , 2 H) , 6 . 7 5 (s , 1 H) , 6 . 7 0 (m , 1 H) , 4 . 9 5 (d , 1 H) , 4 . 1 5 (m , 1 H) , 3 . 4 5 (m , 1 H) , 2 . 9 5 (m , 1 H) , 2 . 8 0 (m , 1 H) , 2 . 7 0 (d , 2 H) , 2 . 2 0 (m , 4 H) , 1 . 9 5 (m , 1 H) , 1 . 5 5 (m , 2 H) , 1 . 3 5 (d , 3 H) , 0 . 9 5 (d , 6 H)

MS (ESI) m/z : 計算値 : 4 3 0 . 5 6 ; 実測値 : 4 3 1 . 1 ($\text{M}^+ + 1$)

【 0 2 2 2 】

実施例 5 8

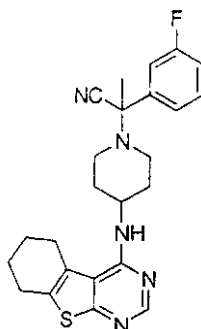
30

2 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ベンゾ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) プロパンニトリル

【化 9 4】

Example 58

2-(3-Fluorophenyl)-2-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)propanenitrile



40

N - (ピペリジン - 4 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ベンゾ [4 , 5] チ

50

エノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(2.86g, 10mmol)及び3-フルオロフェニルアセトフェノン(1.38g, 10mmol)を含む乾燥DCM(25mL)溶液に、チタニウムイソプロポキシド(2.85g, 10mmol)を室温に加え、そして24時間に亘り攪拌した。ついで、得られた溶液に1Mジエチルアルミニウムシアニドトルエン溶液(1.2mL, 10mmol)を加えた後、24時間に亘り攪拌した。得られた反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液(15mL)を加えて、クエンチした後、得られた有機層を分離し、ついで乾燥し、そして減圧下で濃縮して、表題化合物を淡黄色の粉末(4.3g, 収率: 100%)として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (s, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 6.99 (t, 1H), 6.78 (t, 1H), 4.21 (brs, 1H, NH), 3.91 - 3.86 (m, 1H), 3.11 - 3.03 (m, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.49 - 2.27 (m, 4H), 2.00 - 1.92 (m, 4H), 1.42 (s, 3H)

MS (ESI) m/z: 計算値: 435.56; 実測値: 436.2 (M⁺ + 1)

【0223】

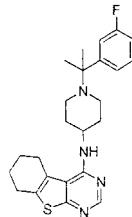
実施例59

N-(1-(2-(3-フルオロフェニル)プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化95】

Example 59

N-(1-(2-(3-Fluorophenyl)propan-2-yl)piperidin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine



2-(3-フルオロフェニル)-2-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)プロパニトリル(435mg, 1mmol)を、乾燥THF(20mL)に溶解した後、1M MeMgBrのブチルエーテル溶液(1.7mL, 12mmol)を0で添加した。得られた反応液を室温で3時間攪拌した後、得られた反応混合物を冷却した飽和NH₄Cl溶液(10mL)に注入し、そしてDCM(2回×25mL)で抽出した。得られた有機層をブライン(20mL)で洗浄後、Na₂SO₄で乾燥し、そして溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(2% MeOH - DCM)で精製すると、表題化合物(331mg, 収率: 78%)が得られた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (s, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 3H), 6.83 (t, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.08 - 3.01 (m, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.36 - 2.20 (m, 4H), 1.96 - 1.95 (m, 4H), 1.31 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)

MS (ESI) m/z: 計算値: 424.5; 実測値: 425.1 (M⁺ + 1)

【0224】

実施例60

10

20

30

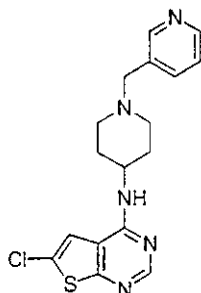
40

50

6 - クロロ - N - (1 - ((ピリジン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン
【化 9 6】

Example 60

6-Chloro-N-(1-((pyridin-3-yl)methyl)piperidin-4-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine



10

表題化合物を、調製法 11 に記載された一般的な手順に従い、6 - クロロ - N - (ピペリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (341 mg , 1.0 mmol) 及び 3 - ピリジンカルボキシアルデヒド (107 mg , 1.0 mmol) より、収率 94% (338 mg) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) : 8.57 (d , 1H) , 8.52 (dd , 1H) , 8.43 (s , 1H) , 7.68 - 7.65 (m , 1H) , 7.29 (d , 1H) , 7.02 (s , 1H) , 5.14 (d , 1H) , 4.21 - 4.17 (m , 1H) , 3.54 (s , 2H) , 2.88 (d , 2H) , 2.43 (t , 2H) , 2.10 - 2.07 (m , 2H) , 1.62 - 1.52 (m , 2H)
MS (ESI) m/z : 計算値 : 359.88 ; 実測値 : 360.2 (M⁺ + 1)

20

【 0 2 2 5 】

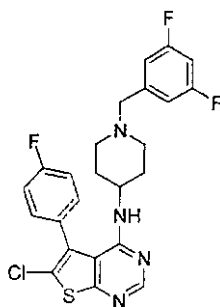
実施例 61

N - (1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロ - 5 - (4 - フルオロフェニル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン
【化 9 7】

30

Example 61

N-(1-(3,5-Difluorobenzyl)piperidin-4-yl)-6-chloro-5-(4-fluorophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine



40

表題化合物を、調製法 6 に記載された一般的な手順に従い、4 , 6 - ジクロロ - 5 - (4 - フルオロフェニル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン (175 mg , 0.59 mmol) 及び 1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) ピペリジン - 4 - アミン (170 mg , 0

50

. 7 mmol) より、収率 49% (140 mg) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.45 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.05 (bs, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.15 (m, 1H)

MS (ESI) m/z: 計算値: 488.1; 実測値: 489.2 ($\text{M}^+ + 1$)

【0226】

実施例 62

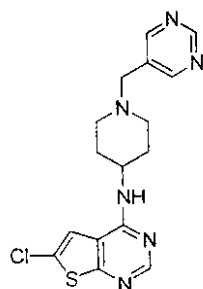
10

6-クロロ-N-(1-((ピリミジン-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化98】

Example 62

6-Chloro-N-(1-((pyrimidin-5-yl)methyl)piperidin-4-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine



20

表題化合物を、調製法 11 に記載された一般的な手順に従い、6-クロロ-N-(ピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (200 mg, 0.74 mmol) 及びピリミジン-5-カルボアルデヒド (80 mg, 0.74 mmol) より、収率 45% (119 mg) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9.05 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.50 (bs, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.50 (m, 2H)

30

MS (ESI) m/z: 計算値: 360.09; 実測値: 361.1 ($\text{M}^+ + 1$)

【0227】

実施例 63

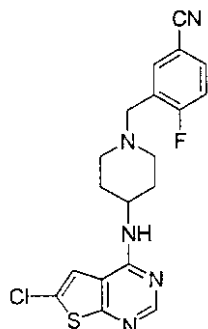
3-((4-(6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロベンゾニトリル

40

【化 9 9】

Example 63

3-((4-(6-Chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)-4-fluorobenzonitrile



10

表題化合物を、調製法 11 に記載された一般的な手順に従い、6-クロロ-N-(ピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(150 mg, 0.56 mmol)及び4-フルオロ-3-ホルミルベンゾニトリル(83 mg, 0.56 mmol)より、収率45%(119 mg)で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.45 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.60 (m, 2H)

MS (ESI) m/z: 計算値: 401.09; 実測値: 402.1 ($\text{M}^+ + 1$)

【0228】

実施例 64

N-(1-(3-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

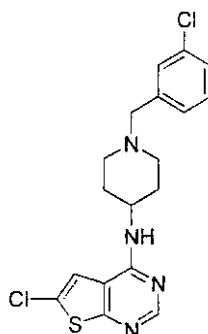
【化 100】

20

30

Example 64

N-(1-(3-Chlorobenzyl)piperidin-4-yl)-6-chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine



40

表題化合物を、調製法 12 に記載された一般的な手順に従い、6-クロロ-N-(ピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(110 mg, 0.41 mmol)及び1-(プロモメチル)-3-クロロベンゼン(93 mg, 0.45 mmol)より、収率43%(70 mg)で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.45 (s, 1H),

50

7.35 (s, 1H), 7.10 (m, 4H), 5.25 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.60 (m, 2H)

MS (ESI) m/z: 計算値: 392.06; 実測値: 393.2 (M⁺ + 1)

【0229】

実施例 65

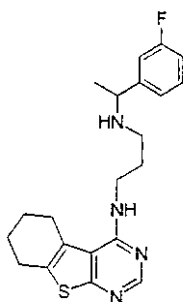
4-N-(3-(1-(3-フルオロフェニル)エチルアミノ)プロピルアミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン

10

【化101】

Example 65

4-N-(3-(1-(3-Fluorophenyl)ethylamino) propylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine.



20

表題化合物を、調製法 6 に記載された一般的な手順に従い、5,6,7,8-テトラヒドロ-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン (172 mg, 0.76 mmol) 及び N-1-(1-(3-フルオロフェニル)エチル)プロパン-1,3-ジアミン (150 mg, 0.76 mmol) より、収率 100% (291 mg) で調製した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.35 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 5.90 (bs, 1H), 3.60-3.80 (m, 3H), 2.85 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.75-1.95 (m, 6H), 1.40 (d, 3H)

30

MS (ESI) m/z: 計算値: 384.51; 実測値: 385.1 (M⁺ + 1)

【0230】

実施例 66

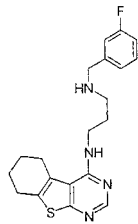
4-N-(3-(3-フルオロベンジルアミノ)プロピルアミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン

40

【化 1 0 2】

Example 66

4-N-(3-(3-Fluorobenzyl amino) propylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]thieno [2,3-d]pyrimidine



10

表題化合物を、調製法 3 に記載された一般的な手順に従い、3 - N - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ベンゾ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 , 3 - ジアミノプロパン (1 5 0 m g , 0 . 5 7 m m o l) 及び 3 - フルオロベンズアルデヒド (7 0 m g , 0 . 5 7 m m o l) より、収率 6 9 % (1 4 5 m g) で調製した。

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 4 0 (s , 1 H) , 7 . 3 0 (m , 1 H) , 7 . 0 5 (m , 2 H) , 6 . 9 5 (m , 1 H) , 6 . 2 0 (b s , 1 H) , 3 . 8 0 (s , 2 H) , 3 . 7 0 (m , 2 H) , 2 . 8 0 (m , 6 H) , 1 . 8 0 (m , 6 H) , 1 . 7 0 (b s , 1 H)

20

MS (E S I) m / z : 計算値 : 3 7 0 . 4 9 ; 実測値 : 3 7 1 . 1 (M ⁺ + 1)

【 0 2 3 1 】

実施例 6 7

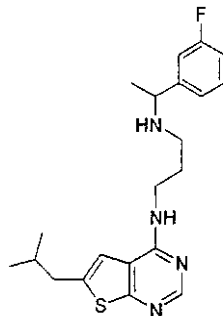
N - (3 - (1 - (3 - フルオロフェニル) エチルアミノ) プロピル) - 6 - イソブチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン

【化 1 0 3】

Example 67

N-(3-(1-(3-Fluorophenyl)ethylamino)propyl)-6-isobutylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine

30



40

表題化合物を、調製法 6 に記載された一般的な手順に従い、4 - クロロ - 6 - イソブチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン (1 5 0 m g , 0 . 6 6 2 m m o l) 及び N - 1 - (1 - (3 - フルオロフェニル) エチル) プロパン - 1 , 3 - ジアミン (1 3 0 m g , 0 . 6 6 2 m m o l) より、収率 6 2 % (1 5 7 m g) で調製した。

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 4 0 (s , 1 H) , 7 . 4 0 (m , 1 H) , 7 . 0 5 (m , 2 H) , 6 . 9 5 (m , 1 H) , 6 . 7 5 (b s , 1 H) , 6 . 7 0 (s , 1 H) , 3 . 8 5 (m , 1 H) , 3 . 7 0 (m , 2 H) , 2 . 8 0 (m , 1 H) , 2 . 7 0 (d , 2 H) , 2 . 6 5 (m , 1 H) , 1 . 9 5 (m , 1 H) , 1 . 8 5 (m , 2 H) , 1 . 4 5 (d , 3 H) , 0 . 9 5 (d , 6 H)

50

MS (ESI) m/z : 計算値 : 386.53 ; 実測値 : 387.1 (M⁺ + 1)

【0232】

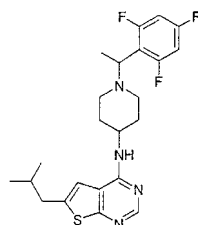
実施例 68

N-(1-(1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-6-イソブチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化104】

Example 68

N-(1-(1-(2,4,6-Trifluorophenyl)ethyl)piperidin-4-yl)-6-isobutylthieno[2,3-d] pyrimidin - 4-amine



10

表題化合物を、調製法 12 に記載された一般的な手順に従い、6-イソブチル-N-(ピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(130mg, 0.45mmol)及び1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)エチルメタンスルホネート(228mg, 0.9mmol)より、収率55%(110mg)で調製した。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.40 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.65 (m, 2H), 4.95 (d, 1H), 4.15 (q, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.70 (d, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.55 (d, 3H), 1.25 - 1.65 (m, 2H), 0.95 (d, 6H)

MS (ESI) m/z : 計算値 : 448.55 ; 実測値 : 449.2 (M⁺ + 1)

【0233】

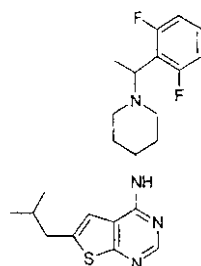
実施例 69

N-(1-(1-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-6-イソブチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化105】

Example 69

N-(1-(1-(2,6-Difluorophenyl)ethyl)piperidin-4-yl)-6-isobutylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine



40

表題化合物を、調製法 12 に記載された一般的な手順に従い、6-イソブチル-N-(ピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(130mg, 0.45mmol)及び1-(2,6-ジフルオロフェニル)エチルメタンスルホネート(211mg, 0.9mmol)より、収率54%(104mg)で調製した。

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.40 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.90 (d, 1H), 4.25 (q, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.70 (d, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.10 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.40 (d, 3H), 1.45 - 1.65 (m, 2H), 0.95 (d, 6H)
MS (ESI) m/z: 計算値: 430.56; 実測値: 431.2 ($\text{M}^+ + 1$)

【0234】

実施例70

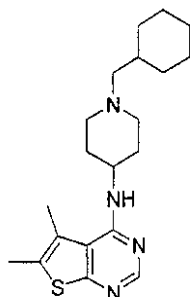
10

N-(1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジメチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化106】

Example 70

N-(1-(Cyclohexylmethyl)piperidin-4-yl)-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine



20

表題化合物を、調製法6に記載された一般的な手順に従い、4-クロロ-5,6-ジメチルチエノ[2,3-d]ピリミジン(325mg, 1.21mmol)及び1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-アミン二塩酸塩(160mg, 0.81mmol)より、収率28%(81mg)で調製した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.36 (s, 1H), 5.36 (d, 1H), 4.22 (m, 1H), 2.80 (d, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.21 - 2.09 (m, 7H), 1.79 - 1.45 (m, 6H), 1.20 (m, 4H), 0.88 (m, 2H)

30

MS (ESI) m/z: 計算値: $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{S}$ として, 359.23; 実測値: 359.2 ($\text{M}^+ + 1$)

【0235】

実施例71

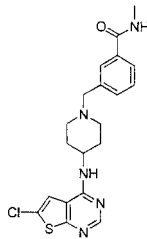
3-(4-(6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)-N-メチルベンズアミド

40

【化 1 0 7】

Example 71

3-((4-(6-Chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)-N-methylbenzamide



10

3 - ((4 - (6 - クロロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) 安息香酸 (1 1 8 m g , 0 . 2 9 m m o l) を、塩化チオニル 3 m L に加え、8 0 で 3 時間加熱した。得られた反応液を室温まで冷やし、そして減圧下で塩化チオニルを除去した。得られた残渣を D C M 2 5 m L に溶解し、ついでメチルアミン塩酸塩 (6 0 m g , 0 . 8 8 m m o l) 及び D I E A (2 2 7 m g , 1 . 7 6 m m o l) を加えた。得られた反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌後、水 2 5 m L で洗浄した。得られた D C M 層を Na_2SO_4 で乾燥した後、減圧下で溶媒を蒸発させ、ついで得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 % M e O H - D C M) で精製すると、生成物を収率 4 8 % (5 8 m g) で得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) 8 . 4 3 (s , 1 H) , 7 . 7 6 (s , 1 H) , 7 . 6 5 (d , 1 H) , 7 . 4 5 (d , 1 H) , 7 . 3 9 (t , 1 H) , 7 . 0 2 (s , 1 H) , 6 . 2 2 (b s , 1 H) , 4 . 9 6 (b s , 1 H) , 4 . 1 8 (m , 1 H) , 3 . 5 7 (s , 2 H) , 3 . 0 3 (d , 3 H) , 2 . 8 7 (d , 2 H) , 2 . 2 3 (t , 2 H) , 2 . 0 8 (d , 2 H) , 1 . 5 9 (m , 2 H)

MS (ESI) m/z : 計算値 : $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{OS}$ として、4 1 6 . 1 3 ; 実測値 : 4 1 6 . 2 ($\text{M}^+ + 1$)

【 0 2 3 6】

実施例 7 2

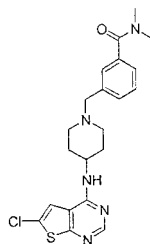
30

3 - ((4 - (6 - クロロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - N , N - ジメチルベンズアミド

【化 1 0 8】

Example 72

3-((4-(6-Chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)methyl)-N,N-dimethylbenzamide



40

3 - ((4 - (6 - クロロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) 安息香酸 (1 0 4 m g , 0 . 2 6 m m o l) を、塩化チオニル 3 m L 中で、8 0 で 3 時間加熱した。得られた反応液を室温まで冷やし、そして減圧下で塩化チオニルを除去した。得られた残渣を D C M 2 5 m L に溶解し、ついでジメチルアミン塩酸塩 (6 3 m g , 0 . 7 7 m m o l) 及び D I E A (2 0 0 m g , 1 . 5 5 m m o l) を加えた。得られた反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌後、水 2 5 m L で抽出した。得られた D C M 層を Na_2SO_4 で乾燥した後、減圧下で溶媒を蒸発させ、ついで得られ

50

た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（5% MeOH - DCM）で精製すると、生成物を収率60%（67mg）で得た。

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） 8.43（s, 1H）, 7.33（m, 4H）, 7.03（s, 1H）, 5.03（d, 1H）, 4.17（m, 1H）, 3.55（s, 2H）, 3.13（s, 3H）, 2.99（s, 3H）, 2.86（d, 2H）, 2.22（t, 2H）, 2.19（d, 2H）, 1.55（dq, 2H）

MS（ESI） m/z ： 計算値： $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_5\text{O}_5$ として、430.15； 実測値：430.2（ $\text{M}^+ + 1$ ）

【0237】

10

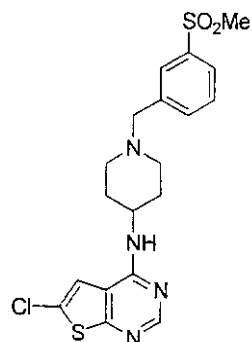
実施例73

N-(1-(3-(メチルスルホニル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化109】

Example 73

N-(1-(3-(Methylsulfonyl)benzyl)piperidin-4-yl)-6-chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine



20

表題化合物を、調製法12に記載された一般的な手順に従い、6-クロロ-N-(ピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン（100mg, 0.37mmol）及び1-(プロモメチル)-3-(メチルスルホニル)ベンゼン（139mg, 0.55mmol）より、収率43%（70mg）で調製した。

30

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ）： 8.40（s, 1H）, 7.95（s, 1H）, 7.80（d, 1H）, 7.60（d, 1H）, 7.50（t, 1H）, 7.05（s, 1H）, 5.25（d, 1H）, 4.20（m, 1H）, 3.60（s, 2H）, 3.05（s, 3H）, 2.80（m, 2H）, 2.20（m, 2H）, 2.05（m, 2H）, 1.60（m, 2H）

MS（ESI） m/z ： 計算値：436.98； 実測値：437.2（ $\text{M}^+ + 1$ ）

【0238】

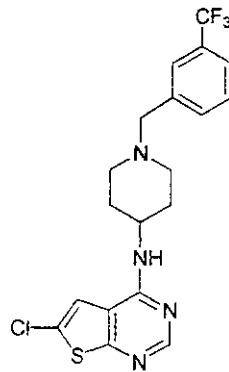
40

実施例74

N-(1-(3-トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化 1 1 0】

Example 74

N-(1-(3-Trifluoromethyl)benzyl)piperidin-4-yl)-6-chlorothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine

10

表題化合物を、調製法 1 2 に記載された一般的な手順に従い、6 - クロロ - N - (ピペリジン - 4 - イル)チエノ[2,3-*d*]ピリミジン - 4 - アミン 二塩酸塩 (32 mg, 0.12 mmol) 及び 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルプロミド (34 mg, 0.14 mmol) より、収率 49% (25 mg) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.43 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.36 - 2.11 (m, 4H), 1.62 (m, 2H)

20

MS (ESI) m/z : 計算値: 426.2; 実測値: 427.2 ($M^+ + 1$)

【0239】

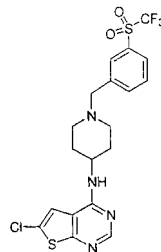
実施例 75

N-(1-(3-トリフルオロメチルスルフォニル)ベンジル)ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロチエノ[2,3-*d*]ピリミジン - 4 - アミン

30

【化 1 1 1】

Example 75

N-(1-(3-Trifluoromethylsulfonyl)benzyl)piperidin-4-yl)-6-chlorothieno[2,3-*d*] pyrimidin-4-amine

40

表題化合物を、調製法 1 2 に記載された一般的な手順に従い、6 - クロロ - N - (ピペリジン - 4 - イル)チエノ[2,3-*d*]ピリミジン - 4 - アミン 二塩酸塩 (140 mg, 0.52 mmol) 及び 1 - (プロモメチル) - 3 - (トリフルオロメチルスルホニル)ベンゼン (190 mg, 0.63 mmol) より、収率 60% (153 mg) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.41 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.82 (m,

50

2 H), 2.33 (m, 2 H), 2.16 (m, 2 H), 1.61 (m, 2 H)

MS (ESI) m/z: 計算値: 490.2; 実測値: 491.2 (M⁺ + 1)

【0240】

実施例 76

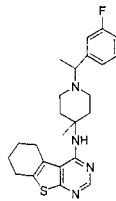
{1-[1-(3-フルオロフェニル)エチル]-4-メチルピペリジン-4-イル}-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-アミン

【化112】

10

Example 76

{1-[1-(3-Fluoro-phenyl)-ethyl]-4-methyl-piperidin-4-yl}-(5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amine



表題化合物を、調製法 12 に記載された一般的な手順に従い、(4-メチルピペリジン-4-イル)-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-アミン (150 mg, 0.28 mmol) 及びメタンスルホン酸 1-(3-フルオロフェニル)エチル エステル (61.1 mg, 0.28 mmol) より、収率 97% (81 mg) で調製した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.38 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.89-6.79 (m, 3H), 3.91 (q, 1H), 2.80-2.74 (m, 4H), 2.20-2.09 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 4H), 1.55 (m, 4H), 1.31 (s, 3H)

MS (SEI): m/z: 計算値: 424.2; 実測値: 425.2 (M⁺ + 1)

【0241】

実施例 77

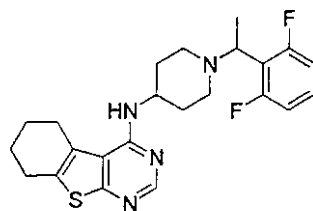
4-(4-(3-(4-フルオロフェニル)プロピル)ピペラジン-1-イル)(5,6,7,8-テトラヒドロ-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン

【化113】

Example 77

4-(4-(3-(4-Fluorophenyl)propyl)piperazine-1-yl)(5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine

40



表題化合物を、調製法 12 に記載された一般的な手順に従い、N-(ピペリジン-4-イル)(5,6,7,8-テトラヒドロ-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン)ビス(トリフルオロ酢酸) (370 mg, 0.72 mmol) 及び 1-(2,6-

50

ジフルオロフェニル)エチル メタンスルホネート (190 mg, 0.79 mmol) より、収率49% (150 mg) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): d 8.30 (s, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 6.80 (t, 2H), 5.17 (d, 1H), 4.24 (q, 1H), 4.15 - 4.11 (m, 1H), 2.90 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.36 - 2.11 (m, 4H), 2.09 - 1.87 (m, 4H), 1.59 (d, 3H)
 MS (ESI) m/z: 計算値: 428.5; 実測値: 429.1 (M⁺ + 1)

【0242】

実施例78

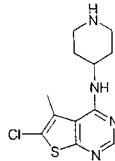
6-クロロ-5-メチル-N-(ピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化114】

10

Example 78

6-Chloro-5-methyl-N-(piperidin-4-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine



20

表題化合物を、調製法10に記載された一般的な手順に従い、tert-ブチル 4-(6-クロロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (611 mg, 1.6 mmol) より、収率64% (289 mg) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.40 (s, 1H), 5.30 (d, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.95 (bs, 1H), 1.45 (m, 2H)

【0243】

実施例79

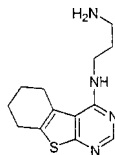
3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1,3-ジアミノプロパン

【化115】

30

Example 79

3-(5,6,7,8-Tetrahydro-benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine-4-yl)-1,3-diaminopropane



40

4-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロ-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン (0.5 g, 2.43 mmol) を含む 1,3-ジアミノプロパン (5 mL) 溶液を 80 で 1 日間加熱した。得られた反応液を室温にまで冷却し、ついで水 (50 mL) で希釈した。得られた澄明な溶液を 0 に 1 夜保持した。生じた固体を濾取し、そして乾燥すると、表題化合物を、褐色の固体 (0.3 g, 収率: 52%) として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 8.20 (s, 1H), 3.65 (t, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 1.80 - 2.00 (m, 6H)

MS (ESI) m/z: 計算値: 262.37; 実測値: 263.1 (M⁺ + 1)

50

+ + 1)

【 0 2 4 4 】

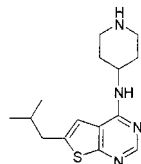
実施例 8 0

6 - イソブチル - N - (ピペリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン

【 化 1 1 6 】

Example 80

6-Isobutyl-N-(piperidin-4-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine



10

表題化合物を、調製法 1 0 に記載された一般的な手順に従い、tert - ブチル 4 - (6 - イソブチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (9 0 0 m g , 2 . 3 m m o l) より、収率 9 4 % (2 5 m g) で調製した。

^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) : 8 . 4 5 (s , 1 H) , 6 . 8 0 (s , 1 H) , 4 . 9 5 (d , 1 H) , 4 . 3 0 (m , 1 H) , 3 . 2 0 (m , 2 H) , 2 . 8 5 (m , 2 H) , 2 . 7 5 (d , 2 H) , 2 . 4 0 (b s , 2 H) , 2 . 1 5 (m , 2 H) , 1 . 9 5 (m , 1 H) , 1 . 5 0 (m , 2 H) , 1 . 0 0 (d , 6 H)

20

【 0 2 4 5 】

実施例 8 1

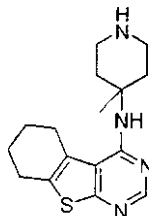
(4 - メチルピペリジン - 4 - イル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ベンゾ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミン

【 化 1 1 7 】

Example 81

(4-Methyl-piperidin-4-yl)-(5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amine.

30



表題化合物を、調製法 1 0 に記載された手順に従い、tert - ブチル 4 - メチル - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ベンゾ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 4 0 m g , 0 . 3 5 m m o l) より、収率 9 7 % (1 7 9 m g) で調製した。

40

^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) : d 8 . 5 1 (b s , 2 H) , 8 . 2 7 (s , 1 H) , 3 . 1 5 (m , 2 H) , 3 . 0 3 (m , 4 H) , 2 . 7 7 (m , 2 H) , 2 . 6 8 (m , 2 H) , 1 . 8 2 (m , 6 H) , 1 . 5 1 (s , 3 H)

MS (E S I) : m / z : 計算値 : 3 0 2 . 2 ; 実測値 : 3 0 3 . 1 ($\text{M}^+ + 1$)

【 0 2 4 6 】

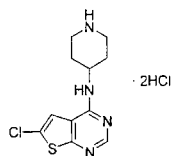
50

実施例 8 2

6 - クロロ - N - (ピペリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン
二塩酸塩
【化 1 1 8】

Example 82

6-Chloro-N-(piperidin-4-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine dihydrochloride



10

表題化合物を、調製法 10 に記載された一般的な手順に従い、tert - ブチル 4 - (6 - クロロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 . 4 g , 3 . 7 m m o l) より、収率 9 9 % (1 . 2 g) で調製した。
¹H NMR (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) 8 . 7 0 (s , 1 H) , 7 . 8 4 (s , 1 H) , 4 . 6 0 (m , 1 H) , 3 . 5 4 (m , 2 H) , 3 . 2 4 (m , 2 H) , 2 . 3 1 (m , 2 H) , 2 . 0 3 (m , 2 H)

MS (E S I) m / z : 計算値 : C ₁₁ H ₁₄ C l N ₄ S として , 2 6 9 . 0 6 ; 実測値 : 2 6 9 . 1 (M ⁺ + 1)

20

【 0 2 4 7 】

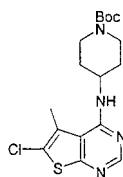
実施例 8 3

tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 5 - メチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 1 1 9】

Example 83

tert-Butyl-4-(6-chloro-5-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidine-1-carboxylate



30

表題化合物を、調製法 9 に記載された一般的な手順に従い、4 , 6 - ジクロロ - 5 - メチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン (4 2 5 m g , 1 . 9 4 m m o l) 及び tert - ブチル 4 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (5 8 2 m g , 2 . 9 m m o l) より、収率 8 2 % (6 1 1 m g) で調製した。

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 4 0 (s , 1 H) , 5 . 2 5 (d , 1 H) , 4 . 3 5 (m , 1 H) , 4 . 3 0 (m , 2 H) , 3 . 0 0 (m , 2 H) , 2 . 5 5 (s , 3 H) , 2 . 1 5 (m , 2 H) , 1 . 4 5 (s , 9 H) , 1 . 3 5 - 1 . 5 5 (m , 2 H)

40

【 0 2 4 8 】

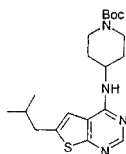
実施例 8 4

tert - ブチル 4 - (6 - イソブチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 1 2 0】

Example 84

tert-Butyl 4-(6-isobutylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidine-1-carboxylate



表題化合物を、調製法 9 に記載された一般的な手順に従い、4 - クロロ - 6 - イソブチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン (3 0 0 m g , 1 . 3 2 m m o l) 及び tert - ブチル 4 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (4 0 0 m g , 1 . 9 9 m m o l) より、収率 6 5 % (3 3 7 m g) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) : 8 . 4 5 (s , 1 H) , 6 . 8 0 (s , 1 H) , 4 . 9 5 (m , 1 H) , 4 . 3 5 (m , 1 H) , 4 . 1 5 (m , 2 H) , 2 . 9 5 (m , 2 H) , 2 . 7 5 (d , 2 H) , 2 . 1 5 (m , 2 H) , 1 . 9 5 (m , 1 H) , 1 . 4 5 (s , 9 H) , 1 . 4 0 - 1 . 5 0 (m , 2 H) , 0 . 9 5 (d , 6 H)

【 0 2 4 9 】

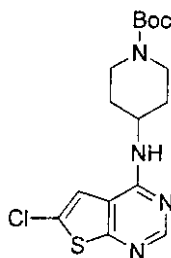
実施例 85

tert - ブチル 4 - (6 - クロロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 1 2 1】

Example 85

t-Butyl 4-(6-chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidine-1-carboxylate



tert - ブチル 4 - (チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 . 0 0 g , 3 . 0 0 m m o l) 及び N - クロロスクシイミド (0 . 3 9 g , 3 . 0 0 m m o l) からなる混合物を酢酸 (5 0 m L) 中で 3 時間加熱した。ついで、室温に冷却後、減圧下で酢酸を除去し、そして残渣を 1 M NaOH 及び DCM に分配させた。得られた DCM 層を Na_2SO_4 により乾燥し、そして減圧下で蒸発させた。得られた粗生成物を、5 % MeOH - DCM で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物を収率 7 1 % (0 . 7 8 g) で得た。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) : 8 . 4 5 (s , 1 H) , 7 . 0 1 (s , 1 H) , 4 . 9 4 (d , 1 H) , 4 . 3 2 (m , 1 H) , 4 . 1 5 (m , 2 H) , 2 . 9 4 (m , 2 H) , 2 . 1 1 (m , 2 H) , 1 . 4 8 (s , 9 H) , 1 . 4 4 (m , 2 H)

MS (ESI) m / z : 計算値 : $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ として、 3 6 8 . 1 1 ; 実測値 : 3 6 8 . 8 ($\text{M}^+ + 1$)

【 0 2 5 0 】

実施例 8 6

10

20

30

40

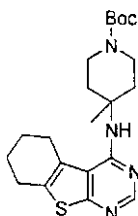
50

tert - ブチル 4 - メチル - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ベンゾ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 1 2 2】

Example 86

4-Methyl-4-(5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



10

表題化合物を、調製法 9 に記載された一般的な手順に従い、4 - クロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ベンゾ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン (2 2 4 m g , 1 m m o l) 及び tert - ブチル 4 - アミノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (2 3 5 . 4 m g , 1 . 1 m m o l) より、収率 9 3 % (3 7 3 . 9 m g) で調製した。

20

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) : d (p p m) 8 . 3 9 (s , 1 H) , 3 . 3 3 (m , 4 H) , 3 . 1 0 (m , 2 H) , 2 . 8 7 9 M , 2 H) , 1 . 9 3 (m , 4 H) , 1 . 6 6 (m , 4 H) , 1 . 4 0 (s , 9 H) , 1 . 2 2 (s , 3 H)

MS (ESI) : m / z : 計算値 : 4 0 2 . 6 ; 実測値 : 4 0 3 . 2 ($\text{M}^+ + 1$)

【 0 2 5 1 】

実施例 8 7

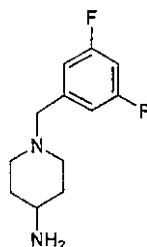
1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) ピペリジン - 4 - アミン

30

【化 1 2 3】

Example 87

1-(3,5-Difluorobenzyl)piperidin-4-amine



40

表題化合物を、調製法 5 に記載された一般的な手順に従い、tert - ブチル 1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イルカルバメート (3 . 2 6 g , 1 0 m m o l) より、収率 8 5 % (1 . 9 2 g) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CD_3OD) : 6 . 9 0 (m , 2 H) , 6 . 7 5 (m , 1 H) , 3 . 5 0 (s , 2 H) , 3 . 1 5 (m , 1 H) , 2 . 8 5 (m , 2 H) , 2 . 1 0 (m , 2 H) , 1 . 8 5 (m , 2 H) , 1 . 5 0 (m , 2 H)

MS (ESI) m / z : 計算値 : 2 2 6 . 2 7 ; 実測値 : : 2 2 7 . 1 (

50

M⁺ + 1)

【0252】

実施例 88e

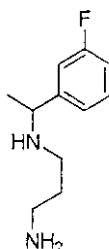
N-1-(1-(3-フルオロフェニル)エチル)プロパン-1,3-ジアミン

【化124】

Example 88

N-1-(1-(3-fluorophenyl)ethyl)propane-1,3-diamine

10



表題化合物を、調製法 10 に記載された一般的な手順に従い、tert-ブチル 3-(1-(3-フルオロフェニル)エチルアミノ)プロピルカルバメート (1 g, 3.38 mmol) より、収率 100% (0.66 mg) で調製した。

20

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.35 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 3.75 (q, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.35 (d, 3H)

MS (ESI) m/z: 計算値: 196.26; 実測値: 197.0 (M⁺ + 1)

【0253】

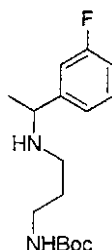
実施例 89

tert-ブチル 3-(1-(3-フルオロフェニル)エチルアミノ)プロピルカルバメート

30

【化125】

Example 89

tert-Butyl 3-(1-(3-fluorophenyl)ethylamino)propylcarbamate

40

tert-ブチル 3-アミノプロピルカルバメート (0.7 g, 4.05 mmol) 及び 1-(3-フルオロフェニル)エタノン (0.5 g, 3.6 mmol) のチタニウム (IV) イソプロポキシド (titanium (IV) isopropoxide) (1.8 mL, 6 mmol) の溶液を、室温で 3 時間攪拌した。得られた反応液をメタノール (10 mL) で希釈後、水素化ホウ素ナトリウム (0.22 g, 5.76 mmol) を注意深く加え、10 分間攪拌した。得られた反応混合物を 0.1 N NaOH (10 mL) 溶液でクエンチした。得られた溶液をセライトを通してろ過後、ジクロロメタン (20

50

m L × 2 回) で洗浄した。その有機層を分離し、塩化カルシウムで乾燥後、溶媒を蒸発させると、表題化合物を濃厚な液体 (1 . 0 7 g , 収率 1 0 0 %) として得た。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 MHz , CDCl_3) : 7 . 3 0 (m , 1 H) , 7 . 0 5 (m , 2 H) , 6 . 9 5 (m , 1 H) , 5 . 1 0 (b s , 1 H) , 3 . 7 5 (q , 1 H) , 3 . 1 5 (m , 2 H) , 2 . 5 5 (m , 1 H) , 2 . 4 5 (m , 1 H) , 1 . 6 0 (m , 2 H) , 1 . 4 5 (s , 9 H) , 1 . 3 5 (d , 3 H)

MS (ESI) m / z : 計算値 : 2 9 6 . 3 8 ; 実測値 : 2 9 7 . 0 ($\text{M}^+ + 1$)

【 0 2 5 4 】

実施例 9 0

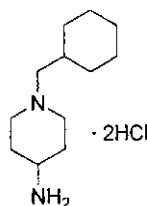
1 - (シクロヘキシルメチル) ピペリジン - 4 - アミン 二塩酸塩

【 化 1 2 6 】

10

Example 90

1-(Cyclohexylmethyl)piperidin-4-amine, dihydrochloride



20

表題化合物を、調製法 5 に記載された一般的な手順に従い、tert - ブチル 1 - (シクロヘキシルメチル) ピペリジン - 4 - イルカルバメート (1 . 8 2 g , 6 . 1 7 mmol) より、収率 7 1 % (1 . 1 7 g) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 MHz , CD_3OD) 3 . 6 9 (d t , 2 H) , 3 . 4 9 (m , 1 H) , 3 . 1 1 (t , 2 H) , 2 . 9 8 (d , 2 H) , 2 . 2 4 (m , 2 H) , 2 . 1 1 (m , 2 H) , 1 . 9 0 - 1 . 7 0 (m , 4 H) , 1 . 4 3 - 1 . 1 9 (m , 4 H) , 1 . 0 6 (m , 2 H)

30

MS (ESI) m / z : 計算値 : $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_2$ として、 1 9 7 . 2 ; 実測値 : 1 9 7 . 2 ($\text{M}^+ + 1$)

【 0 2 5 5 】

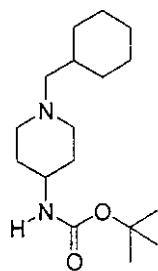
実施例 9 1

tert - ブチル 1 - (シクロヘキシルメチル) ピペリジン - 4 - イルカルバメート

【 化 1 2 7 】

Example 91

t-Butyl 1-(cyclohexylmethyl)piperidin-4-ylcarbamate



40

表題化合物を、調製法 3 に記載された一般的な手順に従い、tert - ブチル ピペリジン - 4 - イルカルバメート (1 . 5 0 g , 7 . 4 8 mmol) 及びシクロヘキサンカルボ

50

アルデヒド (0.84 g, 7.48 mmol) より、収率 83% (1.83 mg) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 4.80 (bs, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.00 - 1.61 (m, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.23 (m, 4H), 0.95 (m, 2H)

MS (ESI) m/z : 計算値: $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$ として、297.25 ; 実測値: 297.1 ($\text{M}^+ + 1$)

【0256】

実施例 92

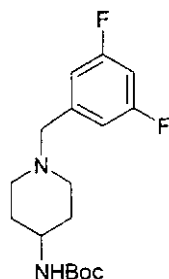
10

tert-ブチル 1-(3,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イルカルバメート

【化128】

Example 92

tert-Butyl 1-(3,5-difluorobenzyl)piperidin-4-ylcarbamate



20

表題化合物を、調製法 3 に記載された一般的な手順に従い、tert-ブチル ピペリジン-4-イルカルバメート (2 g, 10 mmol) 及び 3,5-ジフルフルオロベンズアルデヒド (1.42 g, 10 mmol) より、収率 100% (3.3 g) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 6.85 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 4.45 (bs, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.45 (m, 11H)

30

MS (ESI) m/z : 計算値: 326.38 ; 実測値: 327.0 ($\text{M}^+ + 1$)

【0257】

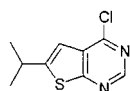
実施例 93

4-クロロ-6-イソプロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン

【化129】

Example 93

4-Chloro-6-isopropylthieno[2,3-d]pyrimidine



40

表題化合物を、調製法 2 に記載された一般的な手順に従い、6-イソプロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オール (15 g, 0.077 mol) より、収率 80% (13 g) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 8.80 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.30 (m, 1H), 1.45 (d, 6H)

50

)
 MS (ESI) m/z: 計算値: 212.7; 実測値: 213.2 (M⁺ + 1)

【0258】

実施例 94

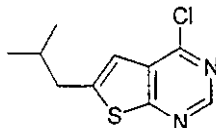
4-クロロ-6-イソブチルチエノ[2,3-d]ピリミジン

【化130】

Example 94

10

4-Chloro-6-isobutylthieno[2,3-d]pyrimidine



表題化合物を、調製法 2 に記載された一般的な手順に従い、6-イソブチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オール(1g, 4.8mmol)より、収率 88% (0.96g) で調製した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.95 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 2.80 (d, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.05 (d, 6H)

20

MS (ESI) m/z: 計算値: 226.73; 実測値: 227.1 (M⁺ + 1)

【0259】

実施例 95

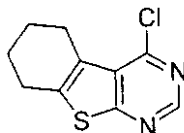
4-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロ-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン

【化131】

Example 95

30

4-Chloro-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine



表題化合物を、調製法 2 に記載された一般的な手順に従い、5,6,7,8-テトラヒドロ-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オール(6.5g, 32mmol)より、収率 90% (6.3g) で調製した。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): d 8.71 (s, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 1.94 (m, 4H)

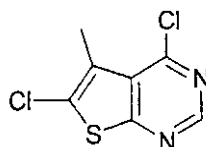
MS (ESI): m/z: 計算値: 224; 実測値: 225 (M⁺ + 1)

【0260】

実施例 96

4,6-ジクロロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン

【化 1 3 2】

Example 96**4,6-Dichloro-5-methylthieno[2,3-d]pyrimidine**

10

表題化合物を、調製法 2 に記載された一般的な手順に従い、6 - クロロ - 5 - メチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オール (4 0 0 m g , 2 . 0 m m o l) より、収率 9 8 % (4 2 8 m g) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) : 8 . 8 0 (s , 1 H) , 2 . 6 5 (s , 3 H)

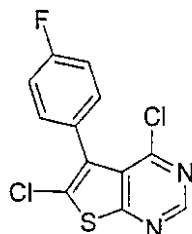
【 0 2 6 1 】

実施例 9 7

4 , 6 - ジクロロ - 5 - (4 - フルオロフェニル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン

【化 1 3 3】

20

Example 97**4,6-Dichloro-5-(4-fluorophenyl)thieno[2,3-d]pyrimidine**

30

4 - クロロ - 5 - (4 - フルオロフェニル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン (1 g , 4 . 0 6 m m o l) の酢酸 (1 5 m L) 溶液に、N - クロロスクシイミド (1 . 0 8 g , 8 . 1 m m o l) を加え、そして得られた混合物を 9 0 で 2 時間攪拌した。その溶媒を減圧下で蒸発させ、そして得られた残渣を、酢酸エチル (3 0 m L) に溶解し、そして飽和 NaHCO_3 溶液 (3 x 2 0 m L) で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして蒸発させた。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題化合物を淡黄色の固体 (2 0 0 m g , 収率 : 1 6 %) として得た。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) : 8 . 8 5 (s , 1 H) , 7 . 3 5 (m , 2 H) , 7 . 2 0 (m , 2 H)

40

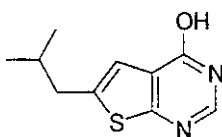
MS (ESI) m/z : 計算値 : 2 9 7 . 9 5 ; 実測値 : 2 9 9 . 2 ($\text{M}^+ + 1$)

【 0 2 6 2 】

実施例 9 8

6 - イソブチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オール

【化 1 3 4】

Example 98**6-Isobutylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-ol**

表題化合物を、調製法 1 に記載された一般的な手順に従い、エチル 2 - アミノ - 5 - イソブチルチオフェン - 3 - カルボキシレート (4 . 6 8 g , 2 1 m m o l) より、収率 8 2 % (3 . 5 8 g) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CD_3OD) : 8 . 5 0 (s , 1 H) , 7 . 2 0 (s , 1 H) , 2 . 8 0 (d , 2 H) , 1 . 9 5 (m , 1 H) , 1 . 0 0 (d , 6 H)

MS (ESI) m/z : 計算値 : 2 0 8 . 2 8 ; 実測値 : 2 0 9 . 2 ($\text{M}^+ + 1$)

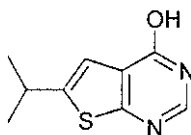
【 0 2 6 3 】

実施例 9 9

6 - イソプロピルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オール

20

【化 1 3 5】

Example 99**6-Isopropylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-ol**

30

表題化合物を、調製法 1 に記載された一般的な手順に従い、エチル 2 - アミノ - 5 - イソプロピルチオフェン - 3 - カルボキシレート (2 3 . 5 g , 0 . 1 1 m o l) より、収率 7 0 % (1 5 g) で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) : 8 . 4 0 (s , 1 H) , 7 . 1 0 (s , 1 H) , 3 . 0 0 (m , 1 H) , 1 . 4 0 (d , 6 H)

MS (ESI) m/z : 計算値 : 1 9 4 . 2 5 ; 実測値 : 1 9 5 . 3 ($\text{M}^+ + 1$)

【 0 2 6 4 】

実施例 1 0 0

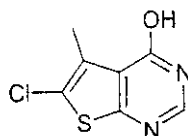
6 - クロロ - 5 - メチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オール

40

【化 1 3 6】

Example 100

6-Chloro-5-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-ol



10

5 - メチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オール (2 g , 1 2 m m o l) の酢酸 (3 0 m L) 溶液に、室温で塩素ガスを 3 時間に亘り吹き込んだ。得られた反応混合物を同温で 2 日間攪拌した。その溶媒を減圧下 4 0 で蒸発させ、そして得られた残渣を酢酸エチル (3 0 m L) に溶解し、飽和 N a H C O ₃ 溶液 (3 × 2 0 m L) で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させると、表題化合物が淡黄色固体 (2 g , 収率 : 8 2 %) として得られた。

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃ 及び C D ₃ O D) : 7 . 9 0 (s , 1 H) , 2 . 5 5 (s , 3 H)

M S (E S I) m / z : 計算値 : 2 0 0 . 6 5 ; 実測値 : 2 0 1 . 3 (M ⁺ + 1)

【 0 2 6 5 】

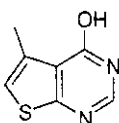
実施例 1 0 1

6 - クロロ - 5 - メチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オール

【化 1 3 7】

Example 101

6-Chloro-5-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-ol



30

表題化合物を、調製法 1 に記載された一般的な手順に従い、エチル 2 - アミノ - 5 - クロロ - 4 - メチルチオフェン - 3 - カルボキシレート (5 g , 2 7 m m o l) より、収率 7 5 % (3 . 3 8 g) で調製した。

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) : 8 . 0 0 (s , 1 H) , 7 . 0 0 (s , 1 H) , 2 . 5 5 (s , 3 H)

M S (E S I) m / z : 計算値 : 1 6 6 . 2 ; 実測値 : 1 6 7 . 1 (M ⁺ + 1)

【 0 2 6 6 】

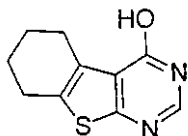
実施例 1 0 2

5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ベンゾ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オール

【化 1 3 8】

Example 102

5,6,7,8-Tetrahydro-benzo[4,5]-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ol



10

表題化合物を、調製法 1 に記載された一般的な手順に従い、収率 92% で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 12.35 (bs, 1H), 8.0 (s, 1H), 2.88 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 1.74 - 1.82 (m, 4H)

MS (ESI) m/z : 計算値: 206.2; 実測値: 207.2 ($M^+ + 1$)

【0267】

実施例 103

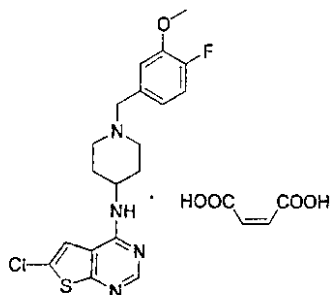
N-(1-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

20

【化 1 3 9】

Example 103

N-(1-(4-Fluoro-3-methoxybenzyl)piperidin-4-yl)-6-chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine, monomaleate



30

表題化合物を、調製法 8 に記載された一般的な手順に従い、N-(1-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (64 mg, 0.16 mmol) より、収率 49% (40 mg) で調製した。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 8.35 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.15 - 7.30 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.90 (m, 2H)

MS (ESI) m/z : 計算値: 406.90; 実測値: 407.2 ($M^+ + 1$)

【0268】

実施例 104

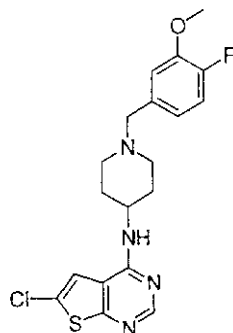
N-(1-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロ

50

ロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン
【化140】

Example 104

N-(1-(4-Fluoro-3-methoxybenzyl)piperidin-4-yl)-6-chlorothieno[2,3-d]pyrimidin-4-amine



10

表題化合物を、調製法11に記載された一般的な手順に従い、6-クロロ-N-(ピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(100mg, 0.37mmol)及び4-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒド(57mg, 0.37mmol)より、収率43%(64mg)で調製した。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.45 (s, 1H), 7.00 (m, 3H), 6.85 (m, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.60 (m, 2H)

MS (ESI) m/z : 計算値: 406.90; 実測値: 407.2 ($M^+ + 1$)

30

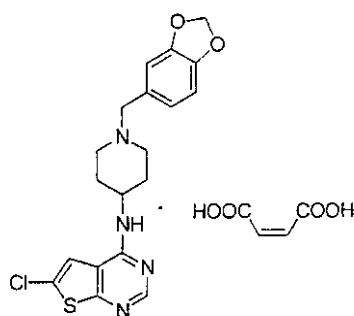
【0269】

実施例105

N-(1-((ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン マレイン酸塩
【化141】

Example 105

N-(1-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)methyl)piperidin-4-yl)-6-chlorothieno[2,3-d] pyrimidin-4-amine, monomaleate



40

表題化合物を、調製法8に記載された一般的な手順に従い、*N*-(1-((ベンゾ[d]

50

[1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (6 9 m g , 0 . 1 7 m m o l) より、収率 4 8 % (4 2 m g) で調製した。

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) : 8 . 3 5 (s , 1 H) , 7 . 5 0 (s , 1 H) , 7 . 0 5 (m , 2 H) , 6 . 9 5 (d , 1 H) , 6 . 2 5 (s , 2 H) , 6 . 0 0 (s , 2 H) , 4 . 4 0 (m , 1 H) , 4 . 2 5 (s , 2 H) , 3 . 6 0 (m , 2 H) , 3 . 1 5 (m , 2 H) , 2 . 3 5 (m , 2 H) , 1 . 9 0 (m , 2 H)

MS (E S I) m / z : 計算値 : 4 0 2 . 9 0 ; 実測値 : 4 0 3 . 2 (M + + 1)

10

【 0 2 7 0 】

実施例 1 0 6

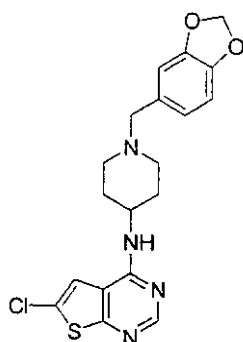
N - (1 - ((ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 - クロロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン

【 化 1 4 2 】

Example 106

N-(1-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)methyl)piperidin-4-yl)-6-chlorothieno[2,3-d] pyrimidin-4-amine

20



30

表題化合物を、調製法 1 2 に記載された一般的な手順に従い、6 - クロロ - N - (ピペリジン - 4 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (1 0 0 m g , 0 . 3 7 m m o l) 及び 5 - (クロロメチル) ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール (6 3 m g , 0 . 3 7 m m o l) より、収率 4 7 % (6 9 m g) で調製した。

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 4 0 (s , 1 H) , 7 . 2 5 (s , 1 H) , 6 . 9 5 (s , 1 H) , 6 . 7 5 - 7 . 0 5 (m , 2 H) , 5 . 9 5 (s , 2 H) , 5 . 8 5 (d , 1 H) , 4 . 2 5 (m , 1 H) , 3 . 6 5 (s , 2 H) , 3 . 1 0 (m , 2 H) , 2 . 4 0 (m , 2 H) , 2 . 1 5 (m , 2 H) , 1 . 9 0 (m , 2 H)

MS (E S I) m / z : 計算値 : 4 0 2 . 9 0 ; 実測値 : 4 0 3 . 2 (M + + 1)

40

【 0 2 7 1 】

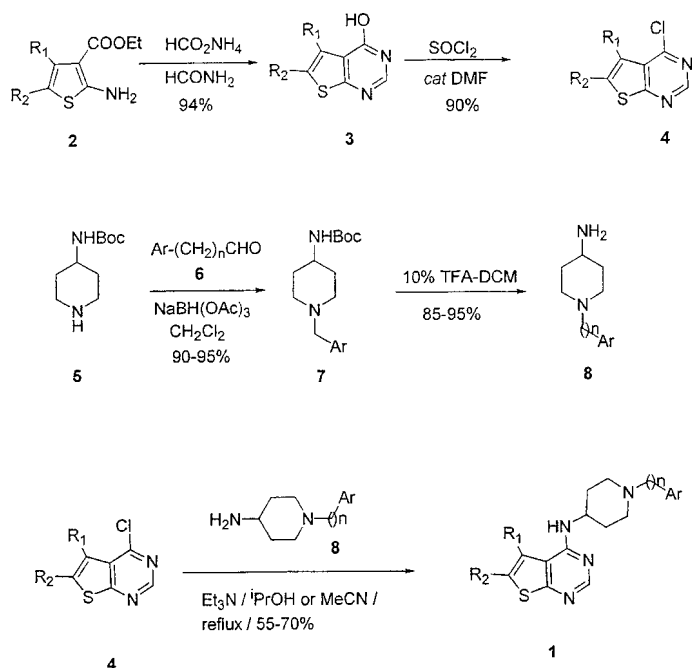
実施例 1 0 7

スキーム 2 - ピペリジニルアミノ - チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン類の一般的な調製法

【化 1 4 3】

Example 107

Scheme 2 - General synthesis of piperidinylamino-thieno[2,3-d] pyrimidines



10

20

30

40

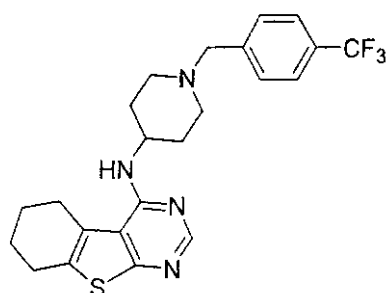
50

エチル 2 - アミノ - 3 - カルボキシチオフエン 2 を、ギ酸アンモニウム及びホルムアミドとともに還流させると、環状中間体 3 が生じ、ついで得られた環状中間体 3 を塩化チオニルで処理すると、前記のクロロ誘導体 4 が得られる。

Boc で保護されたアミノピペリジン 5 を、様々なアリアルアルデヒド類 6 で還元的にアルキル化すると、それぞれに応じた中間体 7 が生じる。トリフルオロ酢酸処理による 7 の脱保護を行うと、遊離アミン中間体 8 が生ずる。前記のキイ中間体 4 及び 8 をイソプロパノール又はアセトニトリル中でトリエチルアミンの存在下で還流すると、最終化合物 1 が生ずる。

以上の調製法で調製された本発明の以下の化合物は、また良好な活性を有することが期待される。

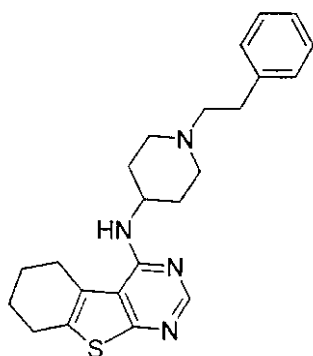
【化 1 4 4】



(5,6,7,8-Tetrahydro-benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-
[1-(4-trifluoromethyl-benzyl)-piperidin-4-yl]-amine

(5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ベンゾ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - [1 - (4 - トリフルオロメチルベンジル) ピペリジン - 4 - イル] アミン

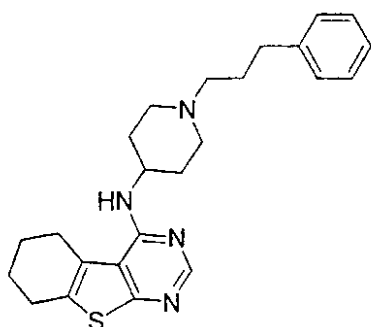
【化 1 4 5】



(1-Phenethyl-piperidin-4-yl)-(5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amine

10

(1 - フェネチルピペリジン - 4 - イル) - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ベンゾ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミン
【化 1 4 6】



[1-(3-Phenyl-propyl)-piperidin-4-yl]-(5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amine

20

30

[1 - (3 - フェニルプロピル) ピペリジン - 4 - イル] - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ベンゾ [4 , 5] チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミン
【 0 2 7 2 】

実施例 1 0 8

化合物活性

本発明の化合物を、前記のそれぞれの調製法に従って調製し、そしてそれらの活性及び選択性を決定した。これらの化合物が、活性（たとえば、約 0.1 μM から約 10 μM の濃度で）であり、そして選択的 5-HT_{2B} 調節剤であることが見出された。試験データを、表 A 及び表 B に示した。

40

したがって、前記の化合物は、たとえば、セロトニン機能低下又は機能亢進のようなセロトニンの過剰又は欠乏により特徴付けられる、たとえば、様々な臨床的な状態の治療において、5-HT_{2B} 受容体調節薬として有用であると期待される。前記の状態には、上記のそれら臨床的な状態、及びたとえば、アレルギー性喘息、過敏性大腸症候群 (irritable bowel syndrome)、下部食道括約筋の過度緊張症 (hypertonic lower esophageal sphincter)、運動性障害又は良性前立腺増殖症、CNS 障害、注意欠陥過活動性障害、肥満症、睡眠障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、不安症、うつ病、統合失調症、神経損傷、脳卒中、片頭痛、アンギナ、肺動脈高血圧を含む高血圧症及び全身性高血圧症を含む高血圧症、胃腸管

50

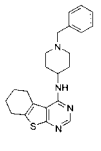
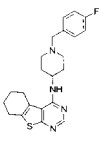
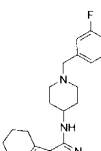
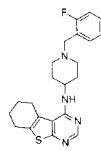
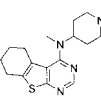
の障害、再狭窄、喘息、気道閉塞症 (obstructive airway disease)、炎症性の痛み、神経障害の痛み、ガンの痛み、急性の痛み又は慢性の痛みを含む痛み、前立腺の肥厚、並びにプリアピズムを含む、血管障害と関連する状態が含まれる。

生理活性データ表

【0273】

【表1】

生理活性データ表

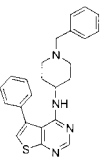
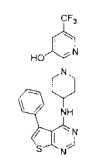
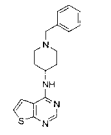
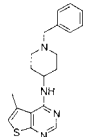
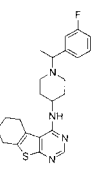
	化学構造	化学名	Ki	HLM T _{1/2}	他の活性データ
B1		N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン	13 nM (5HT _{2B})	< 15 分	IC ₅₀ (Function 1) : 110 nM (0.11 μM)における拮抗作用) Rat pK : T _{1/2} : 60分 (po)
B2		N-(1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン	8.2 nM (5HT _{2B})		
B3		N-(1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン	2.3 nM (5HT _{2B}) 240 nM (D2S)	4.3 分	IC ₅₀ (Function 1) : 100 nM (0.10 μM)における拮抗作用) IC ₅₀ (IP ₃) : 22.46 nM hERG (1 μM)における%阻害) : 58.5
B4		N-(1-(2-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン	6.3 nM (5HT _{2B})		hERG (1 μM)における%阻害) : 58.5
B5		N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン	-2%/10 nM 11%/10 nM 0 nM 67%/10 nM 0 nM		

10

20

30

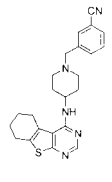
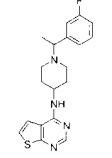
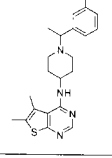
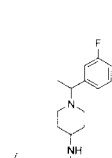
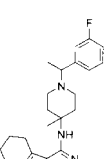
40

B6		N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-5-(2,3-d)ピリミジン-4-アミン	7.7 nM 又は 38%/10 nM 91%/100 nM 101%/1000 nM	<15分	
B7		2-(4-(5-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-オール	3%/10 nM 4%/100 nM 30%/1000 nM		
B8		N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン	35 nM 又は 13%/10 nM 62%/100 nM 96%/1000 nM		
B9		N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン	38 nM 又は 15%/10 nM 62%/100 nM 97%/1000 nM		
B10		N-(1-(1-(3-フルオロフェニル)エチル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,4-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン二塩酸塩	4.0 nM (5HT _{2B})	<15分	

10

20

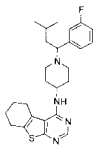
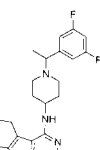
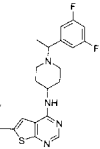
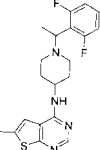
30

B11		3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリル 二塩酸塩	5HT _{2B} : 35%/1nM 82%/10nM 101%/100nM	<15分	hERG (1μM%における阻害): 44.9
B12		N-(1-(1-(3-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩	14nM (5-HT _{2a}) 250nM (D2S)	11分	hERG (1μM%阻害): 58.5
B13		N-(1-(1-(3-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジメチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩	4.6nM	<15分	
B14		N-(1-(1-(3-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-6-イソプロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩	0.97nM	<15分	ラットpK: %F=4% T _{1/2} : 0.5h (po); 0.5h (iv) hERG (%1μM%における): 76.1 IC ₅₀ (Functional): 5.3 μM
B15		N-(1-(1-(3-フルオロフェニル)エチル)-4-メチルピペリジン-4-イル)5,6,7,8-テトラヒドロベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩	1.2 μM	<15分	

10

20

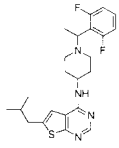
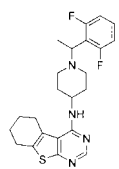
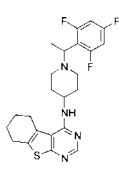
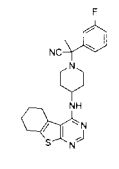
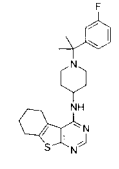
30

B16		<p>N-(1-(1-(3-フルオロフェニル)-3-メチルブチル)ピペリジン-4-イル)5,6,7,8-テトラヒドロベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩</p>	84 nM	<15分	
B17		<p>N-(1-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)5,6,7,8-テトラヒドロベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩</p>	3.2 nM	<15分	<p>IC₅₀ (Function 1) : 1.3 μM</p>
B18		<p>N-(1-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-6-イソプロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩</p>	4.2 nM	7分	<p>IC₅₀ (Function 1) : 5.7 μM ラット pK : %F = 3% T_{1/2} : 0.4 h (po) ; 0.2 h (iv) hERG (1 μM) における%阻害 : 31 %タンパク質結合 = 93.8%</p>
B19		<p>N-(1-(1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-6-イソプロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩</p>	70 nM	<15分	<p>hERG (1 μM) における%阻害 : 50.2</p>

10

20

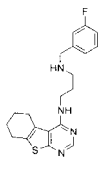
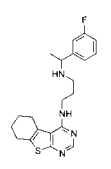
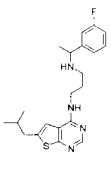
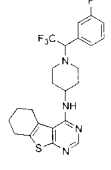
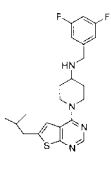
30

B20		N-(1-(1-(2,6-ジフルオロフェニルエチル)ピペリジン-4-イル)-6-イソプロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン) 二塩酸塩	20 nM	< 15 分	hERG (1 μM における%阻害) : 73.4
B21		N-(1-(1-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)5,6,7,8-テトラヒドロベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン) 二塩酸塩	52 nM	< 15 分	
B22		N-(1-(1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)5,6,7,8-テトラヒドロベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン) 二塩酸塩	72 nM		
B23		2-(3-(3-フルオロフェニル)-2-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)プロパンニトリル)プロパンニトリル) 二塩酸塩	120 nM	< 15 分	
B24		N-(1-(2-(3-フルオロフェニル)プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)5,6,7,8-テトラヒドロベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン) 二塩酸塩	15 nM	< 15 分	

10

20

30

B25		N-(3-(3-フルオロベンジルアミノ)プロピル)5,6,7,8-テトラヒドロベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩	17 nM	< 15分	
B26		N-(3-(1-(3-フルオロフェニル)エチルアミノ)プロピル)5,6,7,8-テトラヒドロベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩	44 nM	< 15分	
B27		N-(3-(1-(3-フルオロフェニル)エチルアミノ)プロピル)-6-イソブチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩	150 nM	< 15分	
B28		N-(1-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)5,6,7,8-テトラヒドロベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩	0.95 μM	11分	
B29		N-(3,5-ジフルオロベンジル)-1-(6-イソブチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン 二塩酸塩	1.3 μM	18分	

10

20

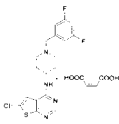
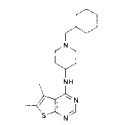
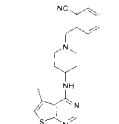
30

B30		N-(1-(3,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩	18 nM (5HT _{2B})	19分	IC ₅₀ (Function 1) : 1.6 μM ラット pK : %F = 17% T _{1/2} : 0.8 h (po) hERG (1 μM における%阻害) : 62
B31		N-(1-(3,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-イソプロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩	0.99 nM (5-HT _{2B}) 230 nM (D2S)	8分	IC ₅₀ (Function 1) : 0.83 μM Rat pK : %F = 10% T _{1/2} : 0.5 h (po)
B32		N-(1-(3,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-イソプロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン マレイン酸塩	0.57 nM (5HT _{2B})		IC ₅₀ (Function 1) : 0.45 μM IC ₅₀ (IP ₃) : 1.53 nM
B33		N-(1-(3,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩	1.9 nM (5HT _{2B})	13分	hERG (1 μM における%阻害) : 22.8

10

20

30

B34		<p>N-(1-(3,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミンマレイン酸塩</p>	<p>0.79 nM (5-HT_{2B}) 66 nM (D_{2S}) 140 nM (D₃) 35 nM (5-HT_{1A}) 260 nM (5-HT_{2A}) 2.4/6.6 nM (σ₁) 3.4 nM (D_{4.4})</p>		<p>Function a l 活性: I C₅₀: 0.68 μM (5HT_{2B}) I C₅₀: 17.2 nM (D_{2.1}) I C₅₀: 63.3 nM (D_{2.5}) I C₅₀: 不活性 (5HT_{2A}) I C₅₀: 不活性 (5HT_{1A}) I C₅₀: 0.74 nM (I P₃) ラット pK: %F = 29.1% T_{1/2}: 1.1 h (p o); 0.4 h (i v) hERG (1 μM における%阻害): 29.4% タンパク質結合 = 99% AMES Test: 陰性</p>
B35		<p>N-(1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジメチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン二塩酸塩</p>	<p>7.8 nM (5-HT_{2B})</p>	<p>< 15 分</p>	<p>hERG (1 μM における%阻害): 91.7</p>
B36		<p>2-(4-(5,6-ジメチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)ベンゼンニトリル二塩酸塩</p>	<p>210 nM (5-HT_{2B})</p>		<p>hERG (1 μM における%阻害): 21.7</p>

10

20

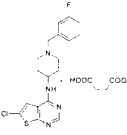
30

B37		N-(1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩	2.5 nM (5-HT _{2B})	11分	
B38		N-(1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン マレイン酸塩	1.8 nM (5HT _{2B}) 170 nM (D2S)		IC ₅₀ (Function 1) : 560 nM IC ₅₀ (IP ₃) : 2.27 nM ラット pK : %F = 18.2% T _{1/2} : 0.9 h (po) ; 0.4 h (iv) hERG (1 μM における%阻害) : 78.1% %タンパク質結合 = 93.8%
B39		2-(4-(6-クロロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチルベンズニトリル 二塩酸塩	80 nM (5HT _{2B})	<15分	
B40		N-(1-(2-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩	6.1 nM (5HT _{2B})	<15分	
B41		N-(1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 二塩酸塩	2.8 nM (5HT _{2B})	10分	

10

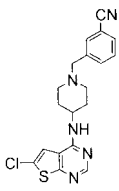
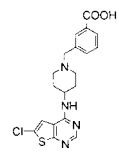
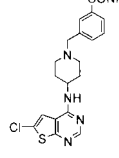
20

30

B42		<p>N-(1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン マレイン酸塩</p>	<p>1. 1 nM (5HT_{2B})</p> <p>170 nM (D_{2S})</p> <p>250 nM (Nacch an)</p> <p>26 nM (D₃)</p> <p>6.7 nM (σ₁)</p> <p>17 nM (5HT_{1A})</p> <p>52 nM (5HT_{2A})</p> <p>4.7 nM (D_{4.4})</p>	<p>Function al 活性:</p> <p>IC₅₀: 110 nM (5HT_{2B})</p> <p>IC₅₀: 162 nM (D_{2L})</p> <p>IC₅₀: 292 nM (D_{2S})</p> <p>IC₅₀: 340 nM (5HT_{2A})</p> <p>IC₅₀: 不活性 (5HT_{1A})</p> <p>IC₅₀ (IP₃): 1.70 nM</p> <p>AMES Test: 陰性</p> <p>ラット pK: % F=22.4%</p> <p>T_{1/2}: 1.2 h (po); 0. 4 h (iv)</p> <p>hERG (1 μM における%阻 害): 50.1 %タンパク質結 合: 98.3%</p>
-----	---	---	--	---

10

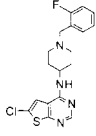
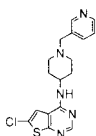
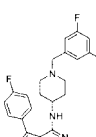
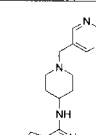
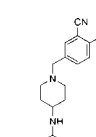
20

B43		<p>3-((4-(6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリルマレイン酸塩</p>	<p>0.57 nM (5HT_{2B}) 1 μM (D2S) 11 nM (σ₁) 25 nM (D4.4) 280 nM (5HT_{1A}) 970 nM (Na⁺) 1.2 μM (D1) 1.3 μM (D3)</p>	22分	<p>Function al 活性: IC₅₀: 17.5 nM (5HT_{2B}) EC₅₀ (作動薬): 920 nM (D2) IC₅₀: 拮抗活性なし (D2) IC₅₀ (IP₃): 1.48 nM AMES Test: 陰性 ラット pK: %F = 17.2% T_{1/2}: 1.53 h (po); 0.74 h (iv) マウス pK: %F = 87% T_{1/2}: 2.6分 (iv); 30分 (ip) hERG (1 μM) における%阻害: 47.3% タンパク質結合: 98.2%</p>
B44		<p>3-((4-(6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)安息香酸二塩酸塩</p>	260 nM (5HT _{2B})		
B45		<p>3-((4-(6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)ベンズアミドマレイン酸塩</p>	170 nM (5HT _{2B})	86分	

10

20

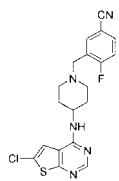
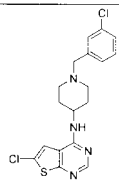
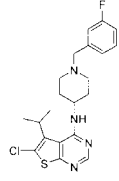
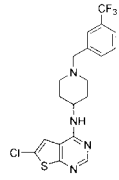
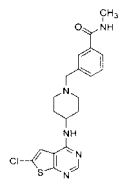
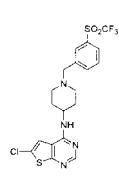
30

B46		N-(1-(2-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン-マレイン酸塩	4.3 nM (5HT _{2B})	<15分	hERG (1 μM における%阻害): 39.5
B47		6-クロロ-N-(1-(ピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン-マレイン酸塩	51 nM (5HT _{2B}) >10 μM (D2S)	12分	
B48		N-(1-(3,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロ-5-(4-フルオロフェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン-マレイン酸塩	150 nM (5HT _{2B}) 1.1 μM (D2S) 5HT _{1A} : 不活性	<15分	
B49		6-クロロ-N-(1-(ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン-マレイン酸塩	170 nM (5HT _{2B})	60分	
B50		5-(4-(6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)-2-フルオロベンゾニトリル-マレイン酸塩	1.8 nM (5HT _{2B}) 2.2 nM (5HT _{2B}) 100 nM (5HT _{1A}) 670 nM (D2S) 5.4 nM (D4.4)	28分	IC ₅₀ (Function 1): 27 nM ラット pK: %F = 22.57% T _{1/2} : 0.89 h (po); 0.62 h (iv) hERG (1 μM における%阻害): 23.7 AMES Test: 陰性

10

20

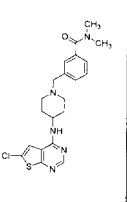
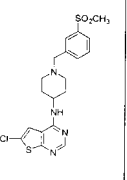
30

B51		3-(4-(6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロベンゾニトリル-マレイン酸塩	0.74 nM (5HT _{2B})	10分	
B52		N-(1-(3-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン-マレイン酸塩	0.74 nM (5HT _{2B})	11分	
B53		N-(1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロ-5-イソプロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン-マレイン酸塩	1.3 nM (5HT _{2B})	8分	
B54		N-(1-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン-マレイン酸塩	5.7 nM (5HT _{2B})	16分	
B55		3-(4-(6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)-N-メチルベンズアミド-マレイン酸塩	25 nM (5HT _{2B}) 不活性 (D2S) 330 nM (D4)	34分	
B56		N-(1-(3-(トリフルオロメチルスルホニル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン-マレイン酸塩	45 nM (5HT _{2B}) 3.1 μM (D2S) 180 nM (D4)	<15分	

10

20

30

B57		3-(4-(6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)-N,N-ジメチルベンズアミド マレイン酸塩	50 nM (5HT _{2B}) 不活性 (D _{2S}) 540 nM (D ₄)	24分	
B58		N-(1-(3-(メチルスルホニル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-6-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン マレイン酸塩	45 nM (5HT _{2B}) >10 uM (D _{2S}) 430 nM (D ₄)	27分	

10

【0274】

均等物

当業者ならば、僅かな決まりきった実験を使用して、ここに記載した特定の手順についての、多くの均等物を認識するであろうし、又は確認することができるであろう。前記の均等物は、本発明の範囲内であると考えられ、そして以下のクレームによりカバーされている。様々な置換、修正及び修飾は、前記のクレームにより定義されたように本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、本発明について為されてもよい。他の態様、利点及び修正は、本発明の範囲内である。この出願を通じて引用された、全ての文献、登録された特許及び公開された特許出願は、ここで引用により援用されている。これらの特許、特許出願及び他の文書の、適切な構成成分、プロセス及び方法を、本発明及びその実施態様のために選びだしてもよい。

20

引用文献リスト

30

Abenhaim L, Monde Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, Higenbottam T, Oakley C, Wouters E, Aubier M, Simonneau G & Begaud B 1996 Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. N.EngUMed. 335 609-616.

Farber HW &

Loscalzo J 2004 Pulmonary arterial hypertension. N.EngUMed. 351 1655-1665.

Fishman AP 1998 Etiology

and pathogenesis of primary pulmonary hypertension: a perspective. Chest 114 242 S-247S.

40

Fitzgerald LW, Burn TC,

Brown BS, Patterson JP, Corjay MH, Valentine PA, Sun JH, Link JR, Abbaszade I, Hollis JM, Largent BL, Hartig PR, Hollis GF, Meunier PC, Robichaud AJ & Robertson DW 2000 Possible role of valvular serotonin 5-HT(2B) receptors in the cardiopathy associated with fenfluramine. Mol.Pharmacol. 57 75-81.

50

- Kennett GA, Ainsworth K, Trail B & Blackburn TP 1997
BW 723C86, a 5-HT_{2B} receptor agonist, causes hyperphagia and reduced grooming
in rats. *Neuropharmacology* 36
233-239.
- Kursar JD, Nelson DL,
Wainscott DB & Baez M 1994 Molecular cloning, functional expression, and
mRNA tissue distribution of the human 5-hydroxytryptamine_{2B} receptor. *Mol.Pharma
col.* 46 227-234. 10
- Kuryshv YA, Brown AM,
Wang L, Benedict CR & Rampe D 2000 Interactions of the 5- hydroxytryptamine
3 antagonist class of antiemetic drugs with human cardiac ion channels. *J.Pharma
col.Exp.Ther.* 295 614-620.
- Launay JM, Herve P,
Peoc'h K, Tournois C, Callebert J, Nebigil CG, Etienne N, Drouet L, Humbert M,
Simonneau G & Maroteaux L 2002 Function of the serotonin
5-hydroxytryptamine 2B receptor in pulmonary hypertension. *Nat.Med.* 8 1129-1135. 20
- MacLean MR 1999
Pulmonary hypertension, anorexigens and 5-HT: pharmacological synergism in
action? *Trends Pharmacol.Sci.* 20
490-495.
- Marcos E, Fadel E,
Sanchez O, Humbert M, Dartevielle P, Simonneau G, Hamon M, Adnot S &
Eddahibi S 2004 Serotonin-induced smooth muscle hyperplasia in various forms of
human pulmonary hypertension. *Circ.Res.* 94 1263-1270. 30
- Nauser TD & Stites
SW 2001 Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Am.Fam.Physician* 63 1
789-1798.
- Nebigil CG, Launay JM,
Hickel P, Tournois C & Maroteaux L 2000 5-hydroxytryptamine 2B receptor regulate
s
cell-cycle progression: cross-talk with tyrosine kinase pathways. *Proc.Natl.Acad
.Sci.U.S.A* 97 2591-2596. 40
- Poissonnet G,
Parmentier JG, Boutin JA & Goldstein S 2004 The emergence of selective 5-HT
2B antagonists structures, activities and potential therapeutic applications. *mi
ni.Rev.Med.Chem.* 4 325-330.
- Rich S, Rubin L, Walker AM, Schneeweiss S & Abenhaim L 2000 Anorexigens
and pulmonary hypertension in the United States: results from the
surveillance of North American pulmonary hypertension. *Chest* 117 870-874. 50

- Rothman RB, Baumann MH,
Savage JE, Rauser L, McBride A, Hufeisen SJ & Roth BL 2000 Evidence for
possible involvement of 5-HT(2B) receptors in the cardiac valvulopathy
associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation* 102
2836-2841.
- Setola V, Hufeisen SJ,
Grande-Allen KJ, Vesely I, Glennon RA, Blough B, Rothman RB & Roth BL 2003
3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") induces
fenfluramine-like proliferative actions on human cardiac valvular interstitial c
ells
in vitro. *MolPharmacol.* 63 1223-1229. 10
- Teoh, H., Wang, G. and Ward, M.E.
Hypoxia Enhances 5-HT_{2B} 2005 Receptor Response and Expression in the Rat
Pulmonary Artery. International
Conference of the American Thoracic Society. San Diego
- Ullmer C, Boddeke HG, 20
Schmuck K & Lubbert H 1996 5-HT_{2B} receptor-mediated calcium release from
ryanodine-sensitive intracellular stores in human pulmonary artery endothelial
cells. *BrJ.Pharmacol.* 117 1081-1088.
- Ullmer C, Schmuck K,
Kalkman HO & Lubbert H 1995 Expression of serotonin receptor mRNAs in blood
vessels. *FEBS Lett.* 370 215-221.
- Witchel HJ, Hancox JC
& Nutt DJ 2003 Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. *J.Clin.* 30
Psychopharmacol. 23 58-77.
- Witchel HJ, Pabbathi
VK, Hofmann G, Paul AA & Hancox JC 2002 Inhibitory actions of the selective
serotonin re-uptake inhibitor citalopram on HERG and ventricular L-type calcium
currents. *FEBS Lett.* 512 59-66.
- Yamada J & Sugimoto
Y 2000 The 5-HT(2C/2B) receptor agonist, m-chlorophenylpiperazine, increases
plasma glucagon levels in rats. *Eur. J.* 40
Pharmacol. 406 153-157.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

US2005/034862

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D495/04 A61K31/519 A61P9/10 A61P9/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 222 034 B1 (STEINER ET. AL.) 24 April 2001 (2001-04-24) column 1, line 5 - line 67; claims; examples	1-48
A	US 6 159 962 A (STEINER ET. AL.) 12 December 2000 (2000-12-12) column 4, line 41 - column 5, line 2; claims; examples	1-48
A	US 4 146 716 A (COX ET. AL.) 27 March 1979 (1979-03-27) claims; examples	1-48
P,X	WO 2004/089312 A (PREDIX PHARMACEUTICALS HOLDINGS INC.) 21 October 2004 (2004-10-21) page 18, line 3 - page 20, line 8; claims; examples	1-48
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search		Date of mailing of the International search report
18 January 2006		24/01/2006
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Helps, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/034862

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 36-48
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 36-48 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

/US2005/034862

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6222034	B1	24-04-2001	AT 252587 T 15-11-2003
			AU 736678 B2 02-08-2001
			AU 4207197 A 02-04-1998
			BG 63602 B1 28-06-2002
			BG 103122 A 30-09-1999
			BR 9711724 A 24-08-1999
			CA 2265509 A1 19-03-1998
			CN 1332168 A 23-01-2002
			CN 1230962 A 06-10-1999
			CZ 9900759 A3 16-06-1999
			DE 19636769 A1 12-03-1998
			DK 927184 T3 01-03-2004
			WO 9811110 A1 19-03-1998
			EP 0927184 A1 07-07-1999
			ES 2210570 T3 01-07-2004
			HR 970484 A1 31-10-1998
			HU 9904107 A2 28-05-2000
			ID 18260 A 19-03-1998
			JP 2001500138 T 09-01-2001
			KR 2000035987 A 26-06-2000
			NO 991132 A 09-03-1999
			NZ 334350 A 28-07-2000
			PL 332144 A1 30-08-1999
			PT 927184 T 31-03-2004
			RU 2198888 C2 20-02-2003
			SK 23099 A3 06-08-1999
			TR 9900503 T2 21-07-1999
			TW 480264 B 21-03-2002
			ZA 9708081 A 09-03-1999
US 6159962	A	12-12-2000	AT 244720 T 15-07-2003
			AU 749320 B2 20-06-2002
			AU 7917698 A 30-12-1998
			BG 103900 A 30-06-2000
			BR 9810017 A 19-09-2000
			CA 2293816 A1 17-12-1998
			CN 1260797 A 19-07-2000
			CZ 9904431 A3 14-06-2000
			DE 19724980 A1 17-12-1998
			WO 9856792 A1 17-12-1998
			EP 0988306 A1 29-03-2000
			HR 980319 A1 30-04-1999
			HU 0002902 A2 28-02-2001
			ID 23421 A 20-04-2000
			JP 2002504103 T 05-02-2002
			NO 996043 A 08-12-1999
			NZ 502238 A 23-02-2001
			PL 337453 A1 14-08-2000
			SK 168499 A3 16-05-2000
			TR 9903062 T2 21-06-2000
ZA 9805121 A 13-12-1999			
US 4146716	A	27-03-1979	AU 513361 B2 27-11-1980
			BR 7607951 A 08-11-1977
			DE 2654090 A1 23-06-1977
			FR 2332992 A1 24-06-1977
			GB 1570494 A 02-07-1980
			IL 50976 A 30-01-1981

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

JP/US2005/034862

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4146716	A		JP 52068197 A	06-06-1977
			NL 7613208 A	01-06-1977
			NZ 182644 A	11-07-1979
			ZA 7606832 A	26-10-1977
WO 2004089312	A	21-10-2004	AU 2004227913 A1	21-10-2004
			CA 2517833 A1	21-10-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 11/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 5/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/00 1 0 1	
A 6 1 P 9/08 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 5/02	
	A 6 1 P 9/08	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72)発明者 ダノア, デイル, エス.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 8 8 0 ウェイクフィールド ユニット 2 3 アル
ピオン ストリート 2 5 2
- (72)発明者 ベッカー, オレン
イスラエル国 メバサエト ザイオン スイート 4 ハーモン 4 2 ストリート
- (72)発明者 ノイマン, シルビア
イスラエル国 ヘルズリヤ キブツシュ ハーボード 1 2 A ストリート
- (72)発明者 アラ, スカール, レディー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 8 0 3 バーリントン ゲイランド ストリート 1
2
- (72)発明者 メレンデス, ローサ, イー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 8 0 1 ウォバーン キンボール コート 1 アパ
ートメント 3 0 6
- (72)発明者 シャラデンドゥー, アヌラグ
アメリカ合衆国 ニューハンプシャー州 0 3 0 7 9 セーラム ティファニー ロード 1 1
アパートメント 1 0
- (72)発明者 チェン, ドンリー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 6 7 チェストナット ヒル コモンウェルス ア
ベニュー 2 1 9 アパートメント 4 4
- (72)発明者 マランツ, ヤエル
イスラエル国 カディマ 6 0 9 2 0 ピーオーピー 9 3 4 ハーバーバー ストリート 1 4
- (72)発明者 シャチャム, シャロン
イスラエル国 アルフェイ メナシェ 4 4 8 5 1 ハギラッド ストリート 2 9

- (72)発明者 ハイフェッツ, アレクサンダー
 イスラエル国 ブネル - ブラク シュロモ コーエン ストリート 4
- (72)発明者 インバル, ボアズ
 イスラエル国 クファー シュムエル 99788 ピーオービー 263
- (72)発明者 ケサバン, ベンキタサミー
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 01801 ウォバーン ミル ストリート 64 アパ
 ートメント #3
- (72)発明者 バー - ハイム, シャイ
 イスラエル国 ネタニア ハチャシダ ストリート 13
- (72)発明者 チェルク, スリーニバーサ, ラオ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 01801 ウォバーン キンボール コート 6 ア
 パートメント 301

F ターム(参考) 4C071 AA01 AA07 BB01 CC02 CC21 DD11 EE13 FF05 GG01 HH01
 HH17 JJ01 JJ05 LL01
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB26 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA05 ZA08
 ZA12 ZA16 ZA39 ZA42 ZA59 ZA61 ZA66 ZA70 ZA81 ZB13
 ZB21 ZB26 ZC03 ZC10