

(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2023-522436  
(P2023-522436A)

(43)公表日 令和5年5月30日(2023.5.30)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 0 7 D 409/04	(2006.01)	C 0 7 D 409/04	C S P	4 C 0 6 3
C 0 7 D 239/49	(2006.01)	C 0 7 D 239/49		4 C 0 8 6
C 0 7 D 253/075	(2006.01)	C 0 7 D 253/075		
A 6 1 K 31/53	(2006.01)	A 6 1 K 31/53		
A 6 1 K 31/505	(2006.01)	A 6 1 K 31/505		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 39 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2022-564388(P2022-564388)	(71)出願人	509012865
(86)(22)出願日	令和3年4月26日(2021.4.26)		ユニバーシティ オブ グリニッジ
(85)翻訳文提出日	令和4年12月13日(2022.12.13)		イギリス国 ロンドン エスイー 1 0 9
(86)国際出願番号	PCT/GB2021/051004		エルエス グリニッジ パーク ロウ オールド ロイヤル ネイバル カレッジ
(87)国際公開番号	W02021/214494	(74)代理人	110001195
(87)国際公開日	令和3年10月28日(2021.10.28)		弁理士法人深見特許事務所
(31)優先権主張番号	2006076.0	(72)発明者	リーチ, マイク
(32)優先日	令和2年4月24日(2020.4.24)		イギリス、エス・イー・1 0 9・エル・エス ロンドン、グリニッジ、パーク・ロウ、オールド・ロイヤル・ネイバル・カレッジ、ユニバーシティ・オブ・グリニッジ 内
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 インターロイキン阻害剤

(57)【要約】

本発明は、インターロイキン阻害剤、特にインターロイキン1ベータ、2、4、6、8、13および17としての活性を有するジアジンおよびトリアジン化合物、ならびに関連する障害、特にアルツハイマー病、パーキンソン病、喘息、固形臓器移植の拒絶反応の治療における使用のための化合物に関する。

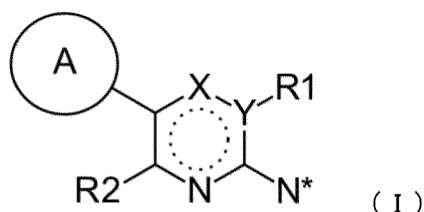
## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

喘息、固形臓器移植拒絶反応、アトピー性皮膚炎、湿疹、ホジキン病、乾癬、強直性脊椎炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、転移性黒色腫、腎細胞癌、結腸直腸がん、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、転移性腎がん、乳がん、結腸がん、腎細胞がん、肺および肝臓におけるがんの転移性増殖、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、および肺結核から選択される障害または状態の治療における使用のための、式（I）の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物

## 【化 1】

10



（式中、  
XはNで、YはCであるか、または  
XはCで、YはNであるか、または  
XおよびYは両方ともNであり、

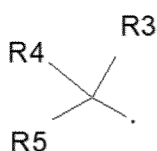
20

Aは、1、2または3個の硫黄原子を含む置換された3～10員のヘテロ環であり、前記ヘテロ環は（i）ハロゲン、（ii）全てがハロゲン、ヒドロキシ、およびアリーの1つまたは複数で任意に置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ、ならびに（iii）アミノ、一置換もしくは二置換アミノ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、シアノ、ニトロ、アリールおよびC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基から選択される2つ以上の置換基を有するか、または

Aは基

## 【化 2】

30



（式中、・は結合点を示す）であり、

R 1 は、水素、またはC<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、ベンジル、ピペリジン-メチル、チエニル-メチル、フリル-メチルまたはC<sub>3-10</sub>シクロアルキルから選択される置換基であり、これらは何れもヒドロキシ、ハロゲン、カルボキサミド、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルまたはC<sub>1-6</sub>アルコキシで任意に置換されるか、または、前記YはNであり、かつ非置換であり、

40

R 2 はアミノ、C<sub>1-10</sub>アルキルまたはフェニルであり、

R 3 はフェニル、キサンチルまたはナフチルであり、それぞれハロゲンまたはC<sub>1-C<sub>6</sub></sub>アルコキシ基から選択される1～5個の置換基、好ましくは2～5個の置換基で任意に置換されており、

R 4 は、水素、C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>アルキル、C<sub>3-C<sub>8</sub></sub>シクロアルキル、フェニル、キサンチルまたはナフチルから選択され、前記フェニルまたは前記ナフチルは、ハロゲンまたはC<sub>1-C<sub>6</sub></sub>アルコキシ基から選択される2～5個の置換基で任意に置換されていてよく、

R 5 は水素であり、

N\*は、R 1 が水素または置換基である場合は=NHであるか、または

50

N\*は、NR a R b 基であり、R a および R b は独立して H またはアルキル基であるか、または

N\*は、1 つまたは複数のハロゲンまたは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ基で任意に置換されたピペラジニル環である)。

【請求項 2】

- 3, 5-ジアミノ-6-(2-チエニル)-1, 2, 4-トリアジン;  
 3, 5-ジアミノ-6-(3-チエニル)-1, 2, 4-トリアジン;  
 3, 5-ジアミノ-6-[3-(2, 5-ジクロロチエニル)]-1, 2, 4-トリアジン;  
 ;  
 3, 5-ジアミノ-6-[2-(3, 4, 5-トリクロロチエニル)]-1, 2, 4-トリアジン;  
 5(3)-アミノ-6-(2-チエニル)-2, 3(2, 5)-ジヒドロ-3(5)-イミノ-2-メチル-1, 2, 4-トリアジン;  
 5(3)-アミノ-6-(2-チエニル)-2, 3(2, 5)-ジヒドロ-3(5)-イミノ-2-エチル-1, 2, 4-トリアジン;  
 5(3)-アミノ-6-[3-(2, 5-ジクロロチエニル)]-2, 3(2, 5)-ジヒドロ-3(5)-イミノ-2-メチル-1, 2, 4-トリアジン;  
 5(3)-アミノ-6-{2-(3, 4, 5-トリクロロ)チエニル}-2, 3(2, 5)-ジヒドロ-3(5)-イミノ-2-メチル-1, 2, 4-トリアジン;  
 5(3)-アミノ-6-{2-(3, 4, 5-トリクロロ)チエニル}-2, 3(2, 5)-ジヒドロ-3(5)-イミノ-2-エチル-1, 2, 4-トリアジン;  
 3, 5-ジアミノ-6-[2-(4, 5-ジブromoチエニル)]-1, 2, 4-トリアジン;  
 ;  
 3, 5-ジアミノ-6-[2-(5-bromoチエニル)]-1, 2, 4-トリアジン;  
 3, 5-ジアミノ-6-[2-(3-bromoチエニル)]-1, 2, 4-トリアジン;  
 3, 5-ジアミノ-6-[2-(5-クロロチエニル)]-1, 2, 4-トリアジン;  
 3, 5-ジアミノ-6-[2-(ベンゾ [b] チエニル)]-1, 2, 4-トリアジン;  
 3, 5-ジアミノ-6-[2-(3-クロロベンゾ [b] チエニル)]-1, 2, 4-トリアジン;  
 ;  
 2, 6-ジアミノ-3-(2-チエニル)-ピラジン;  
 2, 4-ジアミノ-5-(2-チエニル)-ピリミジン;  
 2, 6-ジアミノ-3-(3-チエニル)-ピラジン;  
 2, 4-ジアミノ-5-(3-チエニル)-ピリミジン;  
 2, 6-ジアミノ-3-[3-(2, 5-ジクロロチエニル)]-ピラジン;  
 2, 4-ジアミノ-5-[3-(2, 5-ジクロロチエニル)]-ピリミジン;  
 2, 6-ジアミノ-3-[2-(3, 4, 5-トリクロロチエニル)]-ピラジン;  
 2, 4-ジアミノ-5-[2-(3, 4, 5-トリクロロチエニル)]-ピリミジン;  
 2(6)-アミノ-3-(2-チエニル)-2, 3(2, 5)-ジヒドロ-6(2)-イミノ-5-メチル-ピラジン;  
 4(2)-アミノ-5-(2-チエニル)-2, 3(2, 5)-ジヒドロ-2(4)-イミノ-1-メチル-ピリミジン;  
 2(6)-アミノ-3-(2-チエニル)-2, 3(2, 5)-ジヒドロ-6(2)-イミノ-5-エチル-ピラジン;  
 4(2)-アミノ-5-(2-チエニル)-2, 3(2, 5)-ジヒドロ-2(4)-イミノ-1-エチル-ピリミジン;  
 2(6)-アミノ-3-[3-(2, 5-ジクロロチエニル)]-2, 3(2, 5)-ジヒドロ-6(2)-イミノ-5-メチル-ピラジン;  
 4(2)-アミノ-5-[3-(2, 5-ジクロロチエニル)]-2, 3(2, 5)-ジヒドロ-2(4)-イミノ-1-メチル-ピリミジン;  
 2(6)-アミノ-3-{2-(3, 4, 5-トリクロロ)チエニル}-2, 3(2, 5)-

- ) - ジヒドロ - 6 (2) - イミノ - 5 - メチル - ピラジン ;  
 4 (2) - アミノ - 5 - { 2 - (3, 4, 5 - トリクロロ) チエニル } - 2, 3 (2, 5)  
 ) - ジヒドロ - 2 (4) - イミノ - 1 - メチル - ピリミジン ;  
 2 (6) - アミノ - 3 - { 2 - (3, 4, 5 - トリクロロ) チエニル } - 2, 3 (2, 5)  
 ) - ジヒドロ - 6 (2) - イミノ - 5 - エチル - ピラジン ;  
 4 (2) - アミノ - 5 - { 2 - (3, 4, 5 - トリクロロ) チエニル } - 2, 3 (2, 5)  
 ) - ジヒドロ - 2 (4) - イミノ - 1 - エチル - ピリミジン ;  
 2, 6 - ジアミノ - 3 - [ 2 - (4, 5 - ジブプロモチエニル) ] - ピラジン ;  
 2, 4 - ジアミノ - 5 - [ 2 - (4, 5 - ジブプロモチエニル) ] - ピリミジン ;  
 2, 6 - ジアミノ - 3 - [ 2 - (5 - ブロモチエニル) ] - ピラジン ;  
 2, 4 - ジアミノ - 5 - [ 2 - (5 - ブロモチエニル) ] - ピリミジン ;  
 2, 6 - ジアミノ - 3 - [ 2 - (3 - ブロモチエニル) ] - ピラジン ;  
 2, 4 - ジアミノ - 5 - [ 2 - (3 - ブロモチエニル) ] - ピリミジン ;  
 2, 6 - ジアミノ - 3 - [ 2 - (5 - クロロチエニル) ] - ピラジン ;  
 2, 4 - ジアミノ - 5 - [ 2 - (5 - クロロチエニル) ] - ピリミジン ;  
 2, 6 - ジアミノ - 3 - [ 2 - (ベンゾ [b] チエニル) ] - ピラジン ;  
 2, 4 - ジアミノ - 5 - [ 2 - (ベンゾ [b] チエニル) ] - ピリミジン ;  
 2, 6 - ジアミノ - 3 - [ 2 - (3 - クロロベンゾ [b] チエニル) ] - ピラジン ;  
 2, 4 - ジアミノ - 5 - [ 2 - (3 - クロロベンゾ [b] チエニル) ] - ピリミジン ;  
 3, 5 - ジアミノ - 6 - (ジフェニルメチル) - 1, 2, 4 - トリアジン ;  
 2, 6 - ジアミノ - 3 - (ジフェニルメチル) - ピラジン ;  
 2, 4 - ジアミノ - 5 - (ジフェニルメチル) - ピリミジン ;  
 3, 5 - ジアミノ - 6 - (1 - シクロペンチル - 1 - フェニル - メチル) - 1, 2, 4 -  
 トリアジン ;  
 2, 6 - ジアミノ - 3 - (1 - シクロペンチル - 1 - フェニル - メチル) - ピラジン ;  
 2, 4 - ジアミノ - 5 - (1 - シクロペンチル - 1 - フェニル - メチル) - ピリミジン ;  
 3, 5 - ジアミノ - 6 - [ 1 - (6 - メトキシナフタレン) メチル ] - 1, 2, 4 - トリ  
 アジン ;  
 2, 6 - ジアミノ - 3 - [ 1 - (6 - メトキシナフタレン) メチル ] - ピラジン ;  
 2, 4 - ジアミノ - 5 - [ 1 - (6 - メトキシナフタレン) メチル ] - ピリミジン ;  
 3, 5 - ジアミノ - 6 - [ 1 - (6 - メトキシナフタレン) エチル ] - 1, 2, 4 - トリ  
 アジン ;  
 2, 6 - ジアミノ - 3 - [ 1 - (6 - メトキシナフタレン) エチル ] - ピラジン ;  
 2, 4 - ジアミノ - 5 - [ 1 - (6 - メトキシナフタレン) エチル ] - ピリミジン ;  
 3, 5 - ジアミノ - 6 - (1 - イソプロピル - 1 - フェニルメチル) - 1, 2, 4 - トリ  
 アジン ;  
 2, 6 - ジアミノ - 3 - (1 - イソプロピル - 1 - フェニルメチル) - ピラジン ;  
 2, 4 - ジアミノ - 5 - (1 - イソプロピル - 1 - フェニルメチル) - ピリミジン ;  
 3, 5 - ジアミノ - 6 - (9 - キサンチル) - 1, 2, 4 - トリアジン ;  
 2, 6 - ジアミノ - 3 - (9 - キサンチル) - ピラジン ;  
 2, 4 - ジアミノ - 5 - (9 - キサンチル) - ピリミジン ;  
 3, 5 - ジアミノ - 6 - [ 1, 1 - ビス - (4 - クロロフェニル) メチル ] - 1, 2, 4 -  
 トリアジン ;  
 2, 6 - ジアミノ - 3 - [ 1, 1 - ビス - (4 - クロロフェニル) メチル ] - ピラジン ;  
 2, 4 - ジアミノ - 5 - [ 1, 1 - ビス - (4 - クロロフェニル) メチル ] - ピリミジン ;  
 3, 5 - ジアミノ - 6 - [ 1, 1 - ビス - (4 - フルオロフェニル) メチル ] - 1, 2,  
 4 - トリアジン ;  
 2, 6 - ジアミノ - 3 - [ 1, 1 - ビス - (4 - フルオロフェニル) メチル ] - ピラジン  
 ;  
 2, 4 - ジアミノ - 5 - [ 1, 1 - ビス - (4 - フルオロフェニル) メチル ] - ピリミジ



ン；

3, 5-ジアミノ-6- {1- (4-クロロフェノキシ) -1-メチル} エチル-1, 2, 4-トリアジン；

2, 6-ジアミノ-3- {1- (4-クロロフェノキシ) -1-メチル} エチル-ピラジン；および

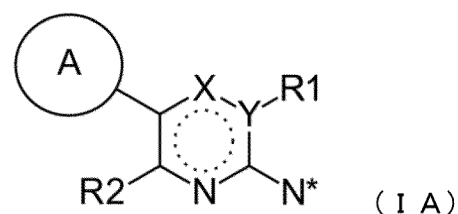
2, 4-ジアミノ-5- {1- (4-クロロフェノキシ) -1-メチル} エチル-ピリミジン；

から選択される、請求項1に記載の使用のための式 (I) の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物。

【請求項3】

式 (I A) の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物

【化3】



(式中、

XはNで、YはCであるか、または

XはCで、YはNであり、

Aは、1、2または3個の硫黄原子を含む置換された3～10員のヘテロ環であり、前記ヘテロ環は、(i) ハロゲン、(ii) 全てがハロゲン、ヒドロキシ、およびアリーの1つまたは複数で任意に置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ、ならびに(iii) アミノ、一置換または二置換アミノ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、シアノ、ニトロ、アリールおよびC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基から選択される2つ以上の置換基を有し、

R1は、水素、またはC<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、ベンジル、ピペリジン-メチル、チエニル-メチル、フリル-メチルもしくはC<sub>3-10</sub>シクロアルキルから

選択される置換基であり、これらは何れもヒドロキシ、ハロゲン、カルボキサミド、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルまたはC<sub>1-6</sub>アルコキシで任意に置換されるか、

または前記YはNであり、かつ非置換であり、

R2は、アミノ、C<sub>1-10</sub>アルキルまたはフェニルであり、

N\*は、R1が水素または置換基である場合は=NHであるか、または

N\*は、NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>基であり、R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>は独立してHまたはアルキル基であるか、または

N\*は、1つまたは複数のハロゲンまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基で任意に置換されたピペラジニル環であり、

ただし、XがCであり、YがNであり、Aがハロゲンで任意に置換されたチエニルである場合、R2はC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルではない)。

【請求項4】

2, 6-ジアミノ-3- (2-チエニル) -ピラジン；

2, 4-ジアミノ-5- (2-チエニル) -ピリミジン；

2, 6-ジアミノ-3- (3-チエニル) -ピラジン；

2, 4-ジアミノ-5- (3-チエニル) -ピリミジン；

2, 6-ジアミノ-3- [3- (2, 5ジクロロチエニル) ] -ピラジン；

2, 4-ジアミノ-5- [3- (2, 5ジクロロチエニル) ] -ピリミジン；

2, 6-ジアミノ-3- [2- (3, 4, 5トリクロロチエニル) ] -ピラジン；

2, 4-ジアミノ-5-[2-(3, 4, 5トリクロロチエニル)]-ピリミジン;  
 2(6)-アミノ-3-(2-チエニル)-2, 3(2, 5)-ジヒドロ-6(2)-イ  
 ミノ-5-メチル-ピラジン;  
 4(2)-アミノ-5-(2-チエニル)-2, 3(2, 5)-ジヒドロ-2(4)-イ  
 ミノ-1-メチル-ピリミジン;  
 2(6)-アミノ-3-(2-チエニル)-2, 3(2, 5)-ジヒドロ-6(2)-イ  
 ミノ-5-エチル-ピラジン;  
 4(2)-アミノ-5-(2-チエニル)-2, 3(2, 5)-ジヒドロ-2(4)-イ  
 ミノ-1-エチル-ピリミジン;  
 2(6)-アミノ-3-[3-(2, 5-ジクロロチエニル)]-2, 3(2, 5)-ジ  
 ヒドロ-6(2)-イミノ-5-メチル-ピラジン;  
 4(2)-アミノ-5-[3-(2, 5-ジクロロチエニル)]-2, 3(2, 5)-ジ  
 ヒドロ-2(4)-イミノ-2-メチル-ピリミジン;  
 2(6)-アミノ-3-{2-(3, 4, 5-トリクロロ)チエニル}-2, 3(2, 5)  
 )-ジヒドロ-6(2)-イミノ-5-メチル-ピラジン;  
 4(2)-アミノ-5-{2-(3, 4, 5-トリクロロ)チエニル}-2, 3(2, 5)  
 )-ジヒドロ-2(4)-イミノ-1-メチル-ピリミジン;  
 2(6)-アミノ-3-{2-(3, 4, 5-トリクロロ)チエニル}-2, 3(2, 5)  
 )-ジヒドロ-6(2)-イミノ-5-エチル-ピラジン;  
 4(2)-アミノ-5-{2-(3, 4, 5-トリクロロ)チエニル}-2, 3(2, 5)  
 )-ジヒドロ-2(4)-イミノ-2-エチル-ピリミジン;  
 2, 6-ジアミノ-3-[2-(4, 5-ジブロモチエニル)]-ピラジン;  
 2, 4-ジアミノ-5-[2-(4, 5-ジブロモチエニル)]-ピリミジン;  
 2, 6-ジアミノ-3-[2-(5-ブロモチエニル)]-ピラジン;  
 2, 4-ジアミノ-5-[2-(5-ブロモチエニル)]-ピリミジン;  
 2, 6-ジアミノ-3-[2-(3-ブロモチエニル)]-ピラジン;  
 2, 4-ジアミノ-5-[2-(3-ブロモチエニル)]-ピリミジン;  
 2, 6-ジアミノ-3-[2-(5-クロロチエニル)]-ピラジン;  
 2, 4-ジアミノ-5-[2-(5-クロロチエニル)]-ピリミジン;  
 2, 6-ジアミノ-3-[2-(ベンゾ[b]チエニル)]-ピラジン;  
 2, 4-ジアミノ-5-[2-(ベンゾ[b]チエニル)]-ピリミジン;  
 2, 6-ジアミノ-3-[2-(3-クロロベンゾ[b]チエニル)]-ピラジン; およ  
 び  
 2, 4-ジアミノ-5-[2-(3-クロロベンゾ[b]チエニル)]-ピリミジン;  
 から選択される式(I A)の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物。

【請求項5】

請求項3または請求項4に記載の式(I A)の化合物またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項6】

医薬品としての使用のための、請求項3または4に記載の式(I A)の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物。

【請求項7】

喘息、固形臓器移植拒絶反応、アトピー性皮膚炎、湿疹、ホジキン病、乾癬、強直性脊椎炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、転移性黒色腫、腎細胞癌、結腸直腸がん、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、転移性腎がん、乳がん、結腸がん、腎細胞がん、肺および肝臓におけるがんの転移増殖、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、および肺結核、ならびに癲癇、多発性硬化症、緑内障およびブドウ膜炎、脳外傷および脳虚血、脳卒中、頭部外傷、脊髄損傷、外科的外傷、神経変性疾患、運動ニューロン疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、慢性炎症性疼痛、神経因性疼痛、片頭痛、双極性障害、気分、不安、認知障害、統合失調症、および三叉神経の自律神経性頭蓋痛から選択される障害または状態の治療における

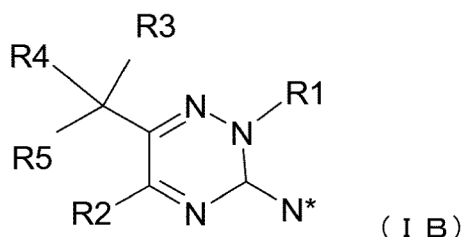
使用のための、請求項3または請求項4に記載の式(I A)の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物。

【請求項8】

喘息、固形臓器移植拒絶反応、アトピー性皮膚炎、湿疹、ホジキン病、乾癬、強直性脊椎炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、転移性黒色腫、腎細胞癌、結腸直腸がん、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、転移性腎がん、乳がん、結腸がん、腎細胞がん、肺および肝臓におけるがんの転移性増殖、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、および肺結核から選択される障害または状態の治療における使用のための、式(I B)の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物

【化4】

10



(式中、

R 3はフェニル、キサントールまたはナフトールであり、それぞれハロゲンまたはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ基から選択される1～5個の置換基で任意に置換されており、

R 4は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>シクロアルキル、フェニル、キサントールまたはナフトールから選択され、前記フェニルまたは前記ナフトールは、ハロゲンまたはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ基から選択される1～5個の置換基で任意に置換されていてよく、

R 5は水素であり、

R 1は、水素、またはC<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub>アルケニル、ベンジル、ピペリジン-メチル、チエニル-メチル、フリル-メチルまたはC<sub>3</sub> - C<sub>10</sub>シクロアルキルから選択される置換基であり、これらはどれもヒドロキシ、ハロゲン、カルボキサミド、ハロC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシで任意に置換されるか、

または、YはNであり、かつ非置換であり、

R 2はアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルキルまたはフェニルであり、

N\*は、R 1が水素の場合はアミノ、R 1が置換基である場合は=NHであるか、またはN\*は、NR a R b基であり、R aおよびR bは独立してHまたはアルキル基であるか、または

N\*は、1つまたは複数のハロゲンまたはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ基で任意に置換されたピペラジニル環である)。

【請求項9】

R 3がフェニル、キサントールまたはナフトールであり、それぞれハロゲンまたはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ基から選択される2～5個の置換基で任意に置換された、請求項8に記載の使用のための式(I B)の化合物。

【請求項10】

3, 5-ジアミノ-6-(ジフェニルメチル)-1, 2, 4-トリアジン;

3, 5-ジアミノ-6-(1-シクロペンチル-1-フェニル-メチル)-1, 2, 4-トリアジン;

3, 5-ジアミノ-6-[1-(6-メトキシナフタレン)メチル]-1, 2, 4-トリアジン;

3, 5-ジアミノ-6-[1-(6-メトキシナフタレン)エチル]-1, 2, 4-トリアジン;

3, 5-ジアミノ-6-(1-イソプロピル-1-フェニルメチル)-1, 2, 4-トリ

50

アジン

3, 5-ジアミノ-6-(9-キサンチル)-1, 2, 4-トリアジン;

3, 5-ジアミノ-6-[1, 1-ビス-(4-クロロフェニル)メチル]-1, 2, 4-トリアジン;

3, 5-ジアミノ-6-[1, 1-ビス-(4-フルオロフェニル)メチル]-1, 2, 4-トリアジン;

および

3, 5-ジアミノ-6-{1-(4-クロロフェノキシ)-1-メチル}エチル-1, 2, 4-トリアジン;

から選択される、請求項8に記載の使用のための式(I B)の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物。 10

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

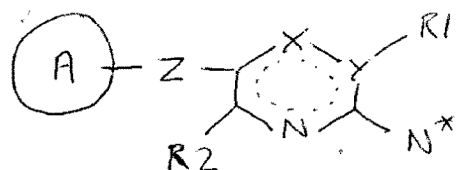
本発明は、インターロイキン阻害剤、特にインターロイキン1ベータ、2、4、6、8、13および17としての活性を有するジアジンおよびトリアジン化合物、ならびに関連の障害、特にアルツハイマー病、パーキンソン病、喘息、固形臓器移植の拒絶反応の治療における使用のための化合物に関する。

【0002】

発明の背景

WO2009090431Aは、次式のトリアジンを開示しており、ここでのA環は、任意に置換されたチエニルおよびベンゾチエニルのような硫黄含有ヘテロ環であり得る。

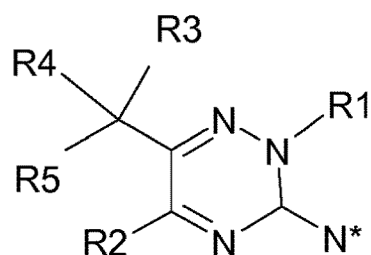
【化1】



【0003】

WO2009090431Aは、さらに次式のトリアジンを開示している。

【化2】



(V)

【0004】

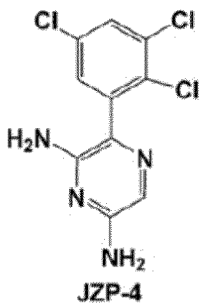
WO2009090431Aの化合物は、電位依存性ナトリウムチャネルブロッカーとしての活性を有すると述べられている。

【0005】

文献(Foremanら、Pharmacology, Biochemistry and Behavior 89(2008年)、523~534頁)は化合物JZP-4の研究について述べており、これは抗痙攣作用、抗躁病作用、および抗鬱作用の動物モデル 50

におけるカルシウムおよびナトリウムチャネルブロッカーであると述べられている。ZP-4の構造は次のとおりである。

【化3】



10

【0006】

GB735702Bは、2,4-ジアミノピリミジンおよびその調製方法について述べている。この化合物は、マラリア感染症の治療に有効であると述べられている。インターロイキンの阻害は、多くの疾患および症状において有用であることが知られている。インターロイキン1ベータの阻害は、なかでも癲癇、特に薬剤難治性癲癇（Vezzaniら、2019年、Nature Reviews Neurology、15巻8号、459～472頁、およびKumarら、2019年、JCI Insight、4巻8号）、全身性若年性関節炎（<https://juvenilearthritisnews.com/arcalyst-rilonacept/>）、腫瘍学、特に乳がん（より具体的には転移性乳がん）、結腸がん、肺がん、頭頸部のがん、および黒色腫（Tulotta、およびOtterwell、Endocrine-Related Cancer、2018年、25巻7号、R421～R434頁；およびBakerら、Frontiers in Immunology、2019年、10）の治療において有用である。IL-1ベータは、緑内障、脳卒中、脳損傷、糖尿病性網膜症、アルツハイマー病、および多発性硬化症（Mendiola, A. およびCardona, A.、2017年、Journal of Neural Transmission、125巻5号、781～795頁）、急性脳損傷（Broughら、2011年、Trends in Pharmacological Sciences、32巻10号、617～622頁）、脊髄損傷（Boatoら、2013年、Journal of Neuroinflammation、10巻1号）、運動ニューロン疾患（Meissnerら、2010年、Proceedings of the National Academy of Sciences、107巻29号、13046～13050頁）、パーキンソン病（ErekatおよびAl-Jarrah、2018年、Medical Science Monitor、24巻、7524～7531頁）、神経因性疼痛（Hungら、2017年、Scandinavian Journal of Pain、17巻1号、287～293頁）、片頭痛（Heら、2019年、Journal of Neuroinflammation、16巻1号）、不安（McKimら、2017年、Molecular Psychiatry、23巻6号、1421～1431頁）、三叉神経自律神経性頭蓋痛（Neebら、2016年、The Journal of Headache and Pain、17巻1号）、炎症性疼痛（Dinarellora、2012年、Nature Reviews Drug Discovery、11巻8号、633～652頁）の治療にも有用である。

20

30

40

【0007】

インターロイキン2阻害剤は、免疫抑制剤および抗炎症剤としての活性を有することが知られており、臓器移植の拒絶反応を軽減するために有用である（Karahanaら、2019年、Transplantation Proceedings、51巻4号、1074～1077頁）。IL-2阻害剤は、再発型多発性硬化症の治療のためにFDAによ

50

って承認されている (Pharmacy Today、2016年8月、22巻、8号、38頁)。

【0008】

インターロイキン6阻害剤は、ブドウ膜炎の治療 (Karkhurら、J Ophthalm Inflamm Infect 9巻、17頁、2019年)、関節リウマチの治療 (Navarroら、Seminars in arthritis and rheumatism、2014年、43巻4号：458～469頁)、および全身性若年性特発性関節炎の治療 (Yokotaら、Arthritis and rheumatism、2005年、52巻3号：818～825頁) に有用であることが知られている。

【0009】

インターロイキン4および13は2型炎症の重要な駆動因子であり、したがってIL-4およびIL-13阻害剤は、アトピー性皮膚炎、喘息、鼻ポリポーシスを伴う慢性副鼻腔炎、好酸球性食道炎、慢性閉塞性肺疾患、特発性肺線維症、円形脱毛症、肺結核、ホジキン病、および食物および環境アレルギーを含む、アレルギーおよび他の2型炎症によって引き起こされる疾患および状態に対する有用な潜在的治療法である。特に、IL-4は慢性喘息の治療 (Steinke and Borish, Respir Res. 2001年； 2巻2号：66～70頁)、アトピー性皮膚炎、慢性鼻副鼻腔炎、睡眠時無呼吸および湿疹の治療 (Junttila, Frontiers in Immunology、2018年、9巻、888頁) に有用である。IL-13は、ホジキン病の治療にも有用である (Junttila, Frontiers in Immunology、2018年、9巻、888頁)。

【0010】

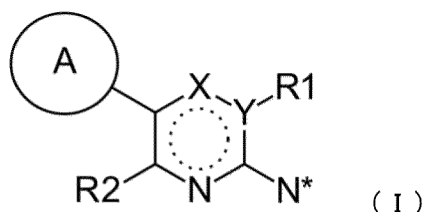
インターロイキン17阻害剤は、多発性硬化症の治療 (Kolbingerら、2016年、Current Drug Targets (2016) 17巻、1882頁)、虚血性脳卒中の治療 (Gelderblomら、2012年、Blood、120巻18号、3793～3802頁)、および神経障害性疼痛の治療 (Hungら、A.、2017年、Scandinavian Journal of Pain、17巻1号、287～293頁) において有用である。

【0011】

概要

本発明は、喘息、固形臓器移植拒絶反応、アトピー性皮膚炎、湿疹、ホジキン病、乾癬、強直性脊椎炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、転移性黒色腫、腎細胞癌、結腸直腸がん、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、転移性腎がん、乳がん、結腸がん、腎細胞がん、肺および肝臓におけるがんの転移性増殖、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、および肺結核から選択される障害または状態の治療における使用のための、式 (I) の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物

【化4】



(式中、

XはNで、YはCであるか、または

XはCで、YはNであるか、または

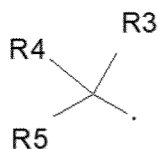
XおよびYは両方ともNであり、

Aは、1、2または3個の硫黄原子を含む置換された3～10員のヘテロ環であり、ヘテ

口環は (i) ハロゲン、(ii) 全てがハロゲン、ヒドロキシ、およびアリーの 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、または  $C_{1-6}$  アルコキシ、ならびに (iii) アミノ、一置換もしくは二置換アミノ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、シアノ、ニトロ、アリールおよび  $C_{1-6}$  アルキルチオ基から選択される 2 つ以上の置換基を有するか、または

A は基

【化 5】



10

(式中、・は結合点を示す) であり、

R 1 は、水素、または  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、ベンジル、ピペリジン-メチル、チエニル-メチル、フリル-メチルまたは  $C_{3-10}$  シクロアルキルから選択される置換基であり、これらはどれもヒドロキシ、ハロゲン、カルボキサミド、ハロ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルまたは  $C_{1-6}$  アルコキシで任意に置換されるか、または、Y は N であり、かつ非置換であり、

R 2 はアミノ、 $C_{1-10}$  アルキルまたはフェニルであり、

20

R 3 はフェニル、キサンチルまたはナフチルであり、それぞれハロゲンまたは  $C_{1-6}$  アルコキシ基から選択される 1 ~ 5 個の置換基で任意に置換されており、

R 4 は、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、フェニル、キサンチルまたはナフチルから選択され、フェニルまたはナフチルは、ハロゲンまたは  $C_{1-6}$  アルコキシ基から選択される 1 ~ 5 個の置換基、好ましくは 2 ~ 5 個の置換基で任意に置換されていてよく、

R 5 は水素であり、

N\* は、R 1 が水素または置換基である場合は =NH であるか、または

N\* は、NR a R b 基であり、R a および R b は独立して H またはアルキル基であるか、または

30

N\* は、1 つまたは複数のハロゲンまたは  $C_{1-6}$  アルコキシ基で任意に置換されたピペラジニル環である)

を提供する。

【0012】

本発明はさらに、喘息、固形臓器移植拒絶反応、アトピー性皮膚炎、湿疹、ホジキン病、乾癬、強直性脊椎炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、転移性黒色腫、腎細胞癌、結腸直腸がん、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、転移性腎がん、乳がん、結腸がん、腎細胞がん、肺および肝臓におけるがんの転移性増殖、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、および肺結核から選択される障害または状態を治療する方法であって、治療的有効量の式 (I) の化合物またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物を、それを必要としている被験者に対して投与するステップを含む方法を提供する。

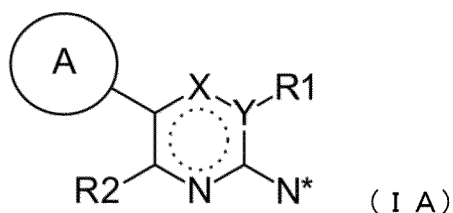
40

【0013】

本発明はさらに、癲癇、多発性硬化症、緑内障およびブドウ膜炎、脳外傷および脳虚血、脳卒中、頭部外傷、脊髄損傷、外科的外傷、神経変性疾患、運動ニューロン疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、慢性炎症性疼痛、神経因性疼痛、片頭痛、双極性障害、気分、不安、認知障害、統合失調症、および三叉神経の自律神経性頭蓋痛から選択される障害または状態の治療における使用のための式 (IA) の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物

50

## 【化 6】



10

(式中、  
 XはNで、YはCであるか、または  
 XはCで、YはNであり、  
 Aは、1、2または3個の硫黄原子を含む置換された3～10員のヘテロ環であり、前記ヘテロ環は、(i)ハロゲン、(ii)全てがハロゲン、ヒドロキシ、およびアリーの1つまたは複数で任意に置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ、ならびに(iii)アミノ、一置換または二置換アミノ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、シアノ、ニトロ、アリールおよびC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基から選択される2つ以上の置換基を有し、  
 R1は、水素、またはC<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、ベンジル、ピペリジン-メチル、チエニル-メチル、フリル-メチルもしくはC<sub>3-10</sub>シクロアルキルから  
 選択される置換基であり、これらはどれもヒドロキシ、ハロゲン、カルボキサミド、ハロ  
 C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルまたはC<sub>1-6</sub>アルコキシで任意に置換されるか、  
 またはYはNであり、かつ非置換であり、  
 R2は、アミノ、C<sub>1-10</sub>アルキルまたはフェニルであり、  
 N\*は、R1が水素または置換基である場合は=NHであるか、または  
 N\*は、NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>基であり、R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>は独立してHまたはアルキル基であるか、  
 または  
 N\*は、1つまたは複数のハロゲンまたはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基で任意に置換されたピ  
 ペラジニル環である)  
 を提供する。

20

30

## 【0014】

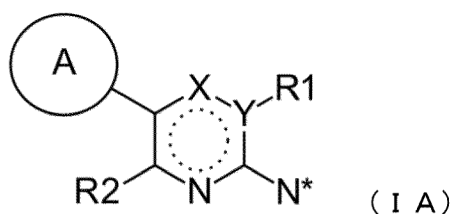
本発明はさらに、癲癇、多発性硬化症、緑内障およびブドウ膜炎、脳外傷および脳虚血、脳卒中、頭部外傷、脊髄損傷、外科的外傷、神経変性疾患、運動ニューロン疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、慢性炎症性疼痛、神経因性疼痛、片頭痛、双極性障害、気分、不安、認知障害、統合失調症、および三叉神経自律神経性脳痛から選択される障害または状態を治療する方法であって、治療的有效量の式(I A)の化合物またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物を、それを必要としている被験者に対して投与するステップを含む方法を提供する。

## 【0015】

本発明はさらに、式(I A)の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物

40

## 【化 7】



(式中、

50



XはNで、YはCであるか、または

XはCで、YはNであり、

Aは、1、2または3個の硫黄原子を含む置換された3～10員のヘテロ環であり、ヘテロ環は(i)ハロゲン、(ii)全てがハロゲン、ヒドロキシ、およびアリーの1つまたは複数で任意に置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ、ならびに(iii)アミノ、一置換もしくは二置換アミノ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、シアノ、ニトロ、アリールおよびC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基から選択される2つ以上の置換基を有し、

R<sub>1</sub>は、水素、またはC<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、ベンジル、ピペリジン-メチル、チエニル-メチル、フリル-メチルまたはC<sub>3-10</sub>シクロアルキルから選択される置換基であり、これらはどれもヒドロキシ、ハロゲン、カルボキサミド、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルまたはC<sub>1-6</sub>アルコキシから選択される置換基で任意に置換されるか、またはYはNであり、かつ非置換であり、

R<sub>2</sub>はアミノ、C<sub>1-10</sub>アルキルまたはフェニルであり、

N\*は、R<sub>1</sub>が水素または置換基である場合は=NHであるか、または

N\*はNR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>基であり、R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>は独立してHまたはアルキル基であるか、または

N\*は、1つまたは複数のハロゲンまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基で任意に置換されたピペラジニル環であり、

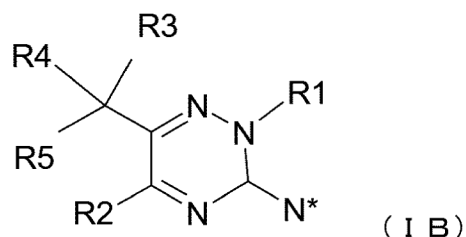
ただし、XがCであり、YがNであり、Aがハロゲンで任意に置換されていてもよいチエニルである場合、R<sub>2</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルではない)

を提供する。

【0016】

本発明はさらに、喘息、固形臓器移植拒絶反応、アトピー性皮膚炎、湿疹、ホジキン病、乾癬、強直性脊椎炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、転移性黒色腫、腎細胞癌、結腸直腸がん、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、転移性腎がん、乳がん、結腸がん、腎細胞が、肺および肝臓におけるがんの転移性増殖、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、および肺結核から選択される障害または状態の治療における使用のための、式(I B)の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物

【化8】



(式中、

R<sub>3</sub>はフェニル、キサンチルまたはナフチルであり、それぞれハロゲンまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基から選択される1～5個の置換基で任意に置換されていてよく、

R<sub>4</sub>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、フェニル、キサンチルまたはナフチルから選択され、フェニルまたはナフチルは、ハロゲンまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基から選択される1～5個、好ましくは2～5個の置換基で任意に置換されていてよく；

R<sub>5</sub>は水素であり、

R<sub>1</sub>は、水素、またはC<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、ベンジル、ピペリジン-メチル、チエニル-メチル、フリル-メチルまたはC<sub>3-10</sub>シクロアルキルから選

択される置換基であり、これらはどれもヒドロキシ、ハロゲン、カルボキサミド、ハロC

$1-6$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ アルコキシで任意に置換されるか、または $Y$ は $N$ であり、かつ非置換であり、  
 $R_2$ は、アミノ、 $C_{1-10}$ アルキルまたはフェニルであり、  
 $N^*$ は、 $R_1$ が水素の場合はアミノであり、 $R_1$ が置換基の場合には $=NH$ であるか、または  
 $N^*$ は、 $NR_aR_b$ 基であり、 $R_a$ および $R_b$ は独立して $H$ またはアルキル基であるか、または  
 $N^*$ は、1つまたは複数のハロゲンまたは $C_1-C_6$ アルコキシ基で任意に置換されたピペラジニル環である)  
 を提供する。

10

【0017】

本発明はさらに、喘息、固形臓器移植拒絶反応、アトピー性皮膚炎、湿疹、ホジキン病、乾癬、強直性脊椎炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、転移性黒色腫、腎細胞癌、結腸直腸がん、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、転移性腎がん、乳がん、結腸がん、腎細胞がん、肺および肝臓におけるがんの転移性増殖、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、および肺結核から選択される障害または状態を治療する方法であって、治療の有効量の式（IB）の化合物またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物を、それを必要としている被験者に対して投与するステップを含む方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0018】

20

【図1】インターロイキン（IL）1ベータに対する3，5-ジアミノ-6-[2-(3，4，5-トリクロロチエニル)]-1，2，4-トリアジンの阻害効果を示す図である。

【図2】インターロイキン（IL）6に対する3，5-ジアミノ-6-[2-(3，4，5-トリクロロチエニル)]-1，2，4-トリアジンの阻害効果を示す図である。

【図3】インターロイキン（IL）8に対する3，5-ジアミノ-6-[2-(3，4，5-トリクロロチエニル)]-1，2，4-トリアジンの阻害効果を示す図である。

【図4】インターロイキン（IL）17Aに対する3，5-ジアミノ-6-[2-(3，4，5-トリクロロチエニル)]-1，2，4-トリアジンの阻害効果を示す図である。

【図5】インターロイキン（IL）17Aに対する3，5-ジアミノ-6-(ジフェニルメチル)-1，2，4-トリアジンの阻害効果を示す図である。

30

【図6】インターロイキン（IL）-8に対する3，5-ジアミノ-6-(ジフェニルメチル)-1，2，4-の阻害効果を示す図である。

【図7】インターロイキン（IL）-6に対する3，5-ジアミノ-6-(ジフェニルメチル)-1，2，4-の阻害効果を示す図である。

【0019】

詳細な説明

式（IA）および（IB）は、式（I）のサブフォーミュラであることが認識されるであろう。

【0020】

40

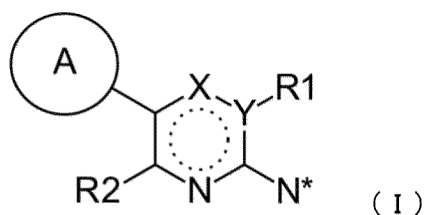
式（I）、（IA）および（IB）の化合物は、インターロイキン1ベータ、2、4、6、8、13または17の阻害剤であり、したがって多くの障害および状態の治療において有用である。

【0021】

実施形態1として、本発明は、喘息、固形臓器移植拒絶反応、アトピー性皮膚炎、湿疹、ホジキン病、乾癬、強直性脊椎炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、転移性黒色腫、腎細胞癌、結腸直腸がん、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、転移性腎がん、乳がん、結腸がん、腎細胞がん、肺および肝臓におけるがんの転移性増殖、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、および肺結核から選択される障害または状態の治療における使用のための、式（I）の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物

50

## 【化 9】

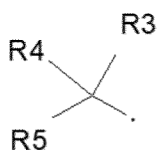


10

(式中、  
 XはNで、YはCであるか、または  
 XはCで、YはNであるか、または  
 XおよびYは両方ともNであり、  
 Aは、1、2または3個の硫黄原子を含む置換された3～10員のヘテロ環であり、ヘテロ環は (i) ハロゲン、(ii) 全てがハロゲン、ヒドロキシ、およびアリーの1つまたは複数で任意に置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ、ならびに (iii) アミノ、一置換もしくは二置換アミノ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、シアノ、ニトロ、アリールおよびC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基から選択される2つ以上の置換基を有するか、または  
 Aは基

20

## 【化 10】



30

(式中、・は結合点を示す) であり、  
 R1は、水素、またはC<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、ベンジル、ピペリジン-メチル、チエニル-メチル、フリル-メチルまたはC<sub>3-10</sub>シクロアルキルから選択される置換基であり、これらはどれもヒドロキシ、ハロゲン、カルボキサミド、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキル、またはC<sub>1-6</sub>アルコキシで任意に置換されるか、または、YはNであり、かつ非置換であり、  
 R2はアミノ、C<sub>1-10</sub>アルキルまたはフェニルであり、  
 R3はフェニル、キサンチルまたはナフチルであり、それぞれハロゲンまたはC<sub>1-C6</sub>アルコキシ基から選択される1～5個の置換基、好ましくは2～5個の置換基で任意に置換されており；  
 R4は、水素、C<sub>1-C6</sub>アルキル、C<sub>3-C8</sub>シクロアルキル、フェニル、キサンチルまたはナフチルから選択され、フェニルまたはナフチルは、ハロゲンまたはC<sub>1-C6</sub>アルコキシ基から選択される2～5個の置換基で任意に置換されていてよく、  
 R5は水素であり、  
 N\*は、R1が水素または置換基である場合は=NHであるか、または  
 N\*は、NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>基であり、R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>は独立してHまたはアルキル基であるか、または  
 N\*は、1つまたは複数のハロゲンまたはC<sub>1-C6</sub>アルコキシ基で任意に置換されたピペラジニル環である) を提供する。

40

## 【0022】

実施形態1で定義される使用のための化合物は、好ましくは、下記から選択される化合物、即ち、

50

- 3, 5-ジアミノ-6-(2-チエニル)-1, 2, 4-トリアジン;  
 3, 5-ジアミノ-6-(3-チエニル)-1, 2, 4-トリアジン;  
 3, 5-ジアミノ-6-[3-(2, 5ジクロロチエニル)]-1, 2, 4-トリアジン;  
 ;  
 3, 5-ジアミノ-6-[2-(3, 4, 5トリクロロチエニル)]-1, 2, 4-トリアジン;  
 5(3)-アミノ-6-(2-チエニル)-2, 3(2, 5)-ジヒドロ-3(5)-イミノ-2-メチル-1, 2, 4-トリアジン;  
 5(3)-アミノ-6-(2-チエニル)-2, 3(2, 5)-ジヒドロ-3(5)-イミノ-2-エチル-1, 2, 4-トリアジン;  
 5(3)-アミノ-6-[3-(2, 5-ジクロロチエニル)]-2, 3(2, 5)-ジヒドロ-3(5)-イミノ-2-メチル-1, 2, 4-トリアジン;  
 5(3)-アミノ-6-{2-(3, 4, 5-トリクロロ)チエニル}-2, 3(2, 5)-ジヒドロ-3(5)-イミノ-2-メチル-1, 2, 4-トリアジン;  
 5(3)-アミノ-6-{2-(3, 4, 5-トリクロロ)チエニル}-2, 3(2, 5)-ジヒドロ-3(5)-イミノ-2-エチル-1, 2, 4-トリアジン;  
 3, 5-ジアミノ-6-[2-(4, 5-ジブromoチエニル)]-1, 2, 4-トリアジン;  
 ;  
 3, 5-ジアミノ-6-[2-(5-ブromoチエニル)]-1, 2, 4-トリアジン;  
 3, 5-ジアミノ-6-[2-(3-ブromoチエニル)]-1, 2, 4-トリアジン;  
 3, 5-ジアミノ-6-[2-(5-クロロチエニル)]-1, 2, 4-トリアジン;  
 3, 5-ジアミノ-6-[2-(ベンゾ[b]チエニル)]-1, 2, 4-トリアジン;  
 3, 5-ジアミノ-6-[2-(3-クロロベンゾ[b]チエニル)]-1, 2, 4-トリアジン。  
 2, 6-ジアミノ-3-(2-チエニル)-ピラジン(別名として、3, 5-ジアミノ-6-(2-チエニル)-ピラジンとも呼ばれる)、  
 2, 4-ジアミノ-5-(2-チエニル)-ピリミジン(別名として、3, 5-ジアミノ-6-(2-チエニル)-ピリミジンとも呼ばれる)、  
 2, 6-ジアミノ-3-(3-チエニル)-ピラジン(別名として、3, 5-ジアミノ-6-(3-チエニル)-ピラジンとも呼ばれる)、  
 2, 4-ジアミノ-5-(3-チエニル)-ピリミジン(別名として、3, 5-ジアミノ-6-(3-チエニル)-ピリミジンとも呼ばれる)、  
 2, 6-ジアミノ-3-[3-(2, 5-ジクロロチエニル)]-ピラジン(別名として、3, 5-ジアミノ-6-[3-(2, 5-ジクロロチエニル)]-ピラジンとも呼ばれる)、  
 2, 4-ジアミノ-5-[3-(2, 5-ジクロロチエニル)]-ピリミジン(別名として、3, 5-ジアミノ-6-[3-(2, 5-ジクロロチエニル)]-ピリミジンとも呼ばれる)、  
 2, 6-ジアミノ-3-[2-(3, 4, 5-トリクロロチエニル)]-ピラジン(別名として、3, 5-ジアミノ-6-[2-(3, 4, 5-トリクロロチエニル)]-ピラジンとも呼ばれる)、  
 2, 4-ジアミノ-5-[2-(3, 4, 5-トリクロロチエニル)]-ピリミジン(別名として、3, 5-ジアミノ-6-[2-(3, 4, 5-トリクロロチエニル)]-ピリミジンとも呼ばれる)、  
 2(6)-アミノ-3-(2-チエニル)-2, 3(2, 5)-ジヒドロ-6(2)-イミノ-5-メチル-ピラジン(別名として、5(3)-アミノ-6-(2-チエニル)-2, 3(2, 5)-ジヒドロ-3(5)-イミノ-2-メチル-ピラジンとも呼ばれる)、  
 、  
 4(2)-アミノ-5-(2-チエニル)-2, 3(2, 5)-ジヒドロ-2(4)-イミノ-1-メチル-ピリミジン(別名として、5(3)-アミノ-6-(2-チエニル)-

-2, 3 (2, 5) -ジヒドロ-3 (5) -イミノ-2-メチル-ピリミジンとも呼ばれる)、  
 2 (6) -アミノ-3- (2-チエニル) -2, 3 (2, 5) -ジヒドロ-6 (2) -イ  
 ミノ-5-エチル-ピラジン (別名として、5 (3) -アミノ-6- (2-チエニル) -  
 2, 3 (2, 5) -ジヒドロ-3 (5) -イミノ-2-エチル-ピラジンとも呼ばれる)  
 、  
 4 (2) -アミノ-5- (2-チエニル) -2, 3 (2, 5) -ジヒドロ-2 (4) -イ  
 ミノ-1-エチル-ピリミジン (別名として、5 (3) -アミノ-6- (2-チエニル)  
 -2, 3 (2, 5) -ジヒドロ-3 (5) -イミノ-2-エチル-ピリミジンとも呼ばれる  
 )、  
 2 (6) -アミノ-3- [3- (2, 5-ジクロロチエニル)] -2, 3 (2, 5) -ジ  
 ヒドロ-6 (2) -イミノ-5-メチル-ピラジン (別名として、5 (3) -アミノ-6  
 - [3- (2, 5-ジクロロチエニル)] -2, 3 (2, 5) -ジヒドロ-3 (5) -イ  
 ミノ-2-メチル-ピラジン) とも呼ばれる)、  
 4 (2) -アミノ-5- [3- (2, 5-ジクロロチエニル)] -2, 3 (2, 5) -ジ  
 ヒドロ-2 (4) -イミノ-1-メチル-ピリミジン (別名として、5 (3) -アミノ-  
 6- [3- (2, 5-ジクロロチエニル)] -2, 3 (2, 5) -ジヒドロ-3 (5) -イ  
 ミノ-2-メチル-ピリミジンとも呼ばれる)、  
 2 (6) -アミノ-3- {2- (3, 4, 5-トリクロロ) チエニル} -2, 3 (2, 5)  
 ) -ジヒドロ-6 (2) -イミノ-5-メチル-ピラジン (別名として、5 (3) -アミ  
 ノ-6- {2- (3, 4, 5-トリクロロ) チエニル} -2, 3 (2, 5) -ジヒドロ-  
 3 (5) -イミノ-2-メチル-ピラジンとも呼ばれる)、  
 4 (2) -アミノ-5- {2- (3, 4, 5-トリクロロ) チエニル} -2, 3 (2, 5)  
 ) -ジヒドロ-2 (4) -イミノ-1-メチル-ピリミジン (別名として、5 (3) -ア  
 ミノ-6- {2- (3, 4, 5-トリクロロ) チエニル} -2, 3 (2, 5) -ジヒドロ  
 -3 (5) -イミノ-2-メチル-ピリミジンとも呼ばれる)、  
 2 (6) -アミノ-3- {2- (3, 4, 5-トリクロロ) チエニル} -2, 3 (2, 5)  
 ) -ジヒドロ-6 (2) -イミノ-5-エチル-ピラジン (別名として、5 (3) -アミ  
 ノ-6- {2- (3, 4, 5-トリクロロ) チエニル} -2, 3 (2, 5) -ジヒドロ-  
 3 (5) -イミノ-2-エチル-ピラジンとも呼ばれる)、  
 4 (2) -アミノ-5- {2- (3, 4, 5-トリクロロ) チエニル} -2, 3 (2, 5)  
 ) -ジヒドロ-2 (4) -イミノ-1-エチル-ピリミジン (別名として、5 (3) -ア  
 ミノ-6- {2- (3, 4, 5-トリクロロ) チエニル} -2, 3 (2, 5) -ジヒドロ  
 -3 (5) -イミノ-2-エチル-ピリミジンとも呼ばれる)、  
 2, 6-ジアミノ-3- [2- (4, 5-ジブロモチエニル)] -ピラジン (別名として  
 、3, 5-ジアミノ-6- [2- (4, 5-ジブロモチエニル)] -ピラジンとも呼ばれ  
 る)、  
 2, 4-ジアミノ-5- [2- (4, 5-ジブロモチエニル)] -ピリミジン (別名とし  
 て、3, 5-ジアミノ-6- [2- (4, 5-ジブロモチエニル)] -ピリミジンとも呼  
 ばれる)、  
 2, 6-ジアミノ-3- [2- (5-ブロモチエニル)] -ピラジン (別名として、3,  
 5-ジアミノ-6- [2- (5-ブロモチエニル)] -ピラジンとも呼ばれる)、  
 2, 4-ジアミノ-5- [2- (5-ブロモチエニル)] -ピリミジン (別名として、3  
 , 5-ジアミノ-6- [2- (5-ブロモチエニル)] -ピリミジンとも呼ばれる)、  
 2, 6-ジアミノ-3- [2- (3-ブロモチエニル)] -ピラジン (別名として、3,  
 5-ジアミノ-6- [2- (3-ブロモチエニル)] -ピラジンとも呼ばれる)、  
 2, 4-ジアミノ-5- [2- (3-ブロモチエニル)] -ピリミジン (別名として、3  
 , 5-ジアミノ-6- [2- (3-ブロモチエニル)] -ピリミジンとも呼ばれる)、  
 2, 6-ジアミノ-3- [2- (5-クロロチエニル)] -ピラジン (別名として、3,  
 5-ジアミノ-6- [2- (5-クロロチエニル)] -ピラジンとも呼ばれる)、

10

20

30

40

50

- 2, 4-ジアミノ-5-[2-(5-クロロチエニル)]-ピリミジン (別名として、3, 5-ジアミノ-6-[2-(5-クロロチエニル)]-ピリミジンとも呼ばれる)、
- 2, 6-ジアミノ-3-[2-(ベンゾ [b] チエニル)]-ピラジン (3, 5-ジアミノ-6-[2-(ベンゾ [b] チエニル)]-ピラジンともいう)、
- 2, 4-ジアミノ-5-[2-(ベンゾ [b] チエニル)]-ピリミジン (3, 5-ジアミノ-6-[2-(ベンゾ [b] チエニル)]-ピリミジンとも呼ばれる)、
- 2, 6-ジアミノ-3-[2-(3-クロロベンゾ [b] チエニル)]-ピラジン (別名として、3, 5-ジアミノ-6-[2-(3-クロロベンゾ [b] チエニル)]-ピラジンとも呼ばれる)、
- 2, 4-ジアミノ-5-[2-(3-クロロベンゾ [b] チエニル)]-ピリミジン (別名として、3, 5-ジアミノ-6-[2-(3-クロロベンゾ [b] チエニル)]-ピリミジンとも呼ばれる) 10
- 3, 5-ジアミノ-6-(ジフェニルメチル)-1, 2, 4-トリアジン;
- 2, 6-ジアミノ-3-(ジフェニルメチル)-ピラジン;
- 2, 4-ジアミノ-5-(ジフェニルメチル)-ピリミジン;
- 3, 5-ジアミノ-6-(1-シクロペンチル-1-フェニル-メチル)-1, 2, 4-トリアジン;
- 2, 6-ジアミノ-3-(1-シクロペンチル-1-フェニル-メチル)-ピラジン;
- 2, 4-ジアミノ-5-(1-シクロペンチル-1-フェニル-メチル)-ピリミジン;
- 3, 5-ジアミノ-6-[1-(6-メトキシナフタレン)メチル]-1, 2, 4-トリアジン; 20
- 2, 6-ジアミノ-3-[1-(6-メトキシナフタレン)メチル]-ピラジン;
- 2, 4-ジアミノ-5-[1-(6-メトキシナフタレン)メチル]-ピリミジン;
- 3, 5-ジアミノ-6-[1-(6-メトキシナフタレン)エチル]-1, 2, 4-トリアジン;
- 2, 6-ジアミノ-3-[1-(6-メトキシナフタレン)エチル]-ピラジン;
- 2, 4-ジアミノ-5-[1-(6-メトキシナフタレン)エチル]-ピリミジン;
- 3, 5-ジアミノ-6-(1-イソプロピル-1-フェニルメチル)-1, 2, 4-トリアジン;
- 2, 6-ジアミノ-3-(1-イソプロピル-1-フェニルメチル)-ピラジン; 30
- 2, 4-ジアミノ-5-(1-イソプロピル-1-フェニルメチル)-ピリミジン;
- 3, 5-ジアミノ-6-(9-キサントール)-1, 2, 4-トリアジン;
- 2, 6-ジアミノ-3-(9-キサントール)-ピラジン;
- 2, 4-ジアミノ-5-(9-キサントール)-ピリミジン;
- 3, 5-ジアミノ-6-[1, 1-ビス-(4-クロロフェニル)メチル]-1, 2, 4-トリアジン;
- 2, 6-ジアミノ-3-[1, 1-ビス-(4-クロロフェニル)メチル]-ピラジン;
- 2, 4-ジアミノ-5-[1, 1-ビス-(4-クロロフェニル)メチル]-ピリミジン;
- 3, 5-ジアミノ-6-[1, 1-ビス-(4-フルオロフェニル)メチル]-1, 2, 4-トリアジン; 40
- 2, 6-ジアミノ-3-[1, 1-ビス-(4-フルオロフェニル)メチル]-ピラジン;
- 2, 4-ジアミノ-5-[1, 1-ビス-(4-フルオロフェニル)メチル]-ピリミジン;
- 3, 5-ジアミノ-6-{1-(4-クロロフェノキシ)-1-メチル}エチル-1, 2, 4-トリアジン;
- 2, 6-ジアミノ-3-{1-(4-クロロフェノキシ)-1-メチル}エチル-ピラジン;
- 2, 4-ジアミノ-5-{1-(4-クロロフェノキシ)-1-メチル}エチル-ピリミジン; および
- 2, 4-ジアミノ-5-{1-(4-クロロフェノキシ)-1-メチル}エチル-ピリミジン; 50

またはそれらの塩、互変異性体もしくは溶媒和物である。

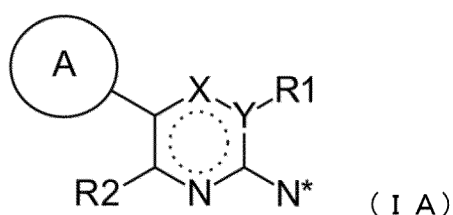
【0023】

上に列挙した特定のピラジンおよびピリミジン化合物は、IUPAC命名法とともに、トリアジンの実施形態に使用される番号付けに従って番号付けされている。すなわち、X原子は1位にあり、Y原子は2位にあり、N\*で置換されたC原子は3位にある等であり、A環で置換されたC原子は6位にある。

【0024】

実施形態2として、本発明は、癲癇、多発性硬化症、緑内障およびブドウ膜炎、脳外傷および脳虚血、脳卒中、頭部外傷、脊髄損傷、外科的外傷、神経変性疾患、運動ニューロン疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、慢性炎症性疼痛、神経因性疼痛、片頭痛、双極性障害、気分、不安、認知障害、統合失調症、ならびに三叉神経の自律神経性頭蓋痛の治療における使用のための次式(IA)の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物

【化11】



(IA)

(式中、

XはNで、YはCであるか、または

XはCで、YはNであり、

Aは、1、2または3個の硫黄原子を含む置換された3～10員のヘテロ環であり、ヘテロ環は、(i)ハロゲン(ii)全てがハロゲン、ヒドロキシ、およびアリーの1つまたは複数で任意に置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ、ならびに(iii)アミノ、一置換または二置換アミノ

、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、シアノ、ニトロ、アリールおよびC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基から選択される2つ以上の置換基を有しており、

R1は、水素、またはC<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、ベンジル、ピペリジ

ン-メチル、チエニル-メチル、フリル-メチルもしくはC<sub>3-10</sub>シクロアルキルから

選択される置換基であり、これらは何れもヒドロキシ、ハロゲン、カルボキサミド、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルまたはC<sub>1-6</sub>アルコキシで任意に置換されるか、

または、YはNであり、かつ非置換であり、

R2は、アミノ、C<sub>1-10</sub>アルキルまたはフェニルであり、

N\*は、R1が水素または置換基である場合は=NHであるか、または

N\*は、NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>基であり、R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>は独立してHまたはアルキル基であるか、または

N\*は、1つまたは複数のハロゲンまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基で任意に置換されたピペラジニル環である)

を提供する。

【0025】

実施形態3として、本発明は、Aがチエニルまたはベンゾチエニルである、実施形態2で定義した使用のための式(IA)の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物を提供する。

【0026】

実施形態4として、本発明は、Aがハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1-6</sub>アルキルおよびハロC<sub>1-6</sub>アルコキシから選択される1つ以上の置換基で

置換されている、前の実施形態の何れかで定義した使用のための式 (I A) の化合物またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物を提供する。

【0027】

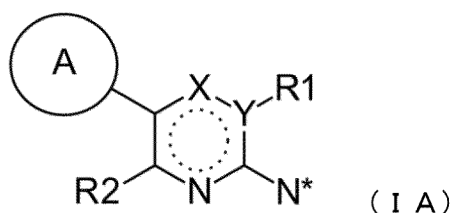
実施形態5として、本発明は、Aが1、2、または3個の塩素原子または臭素原子で置換されている、前の実施形態の何れかで定義した使用のための、式 (I A) の化合物またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物を提供する。

【0028】

実施形態6として、本発明は、式 (I A) の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物

【化12】

10



(式中、

XはNで、YはCであるか、または

20

XはCで、YはNであり、

Aは、1、2または3個の硫黄原子を含む置換された3～10員のヘテロ環であり、ヘテロ環は、(i) ハロゲン、(ii) 全てがハロゲン、ヒドロキシ、およびアリーの1つまたは複数で任意に置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ、ならびに (iii) アミノ、一置換または二置換アミノ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、シアノ、ニトロ、アリールおよびC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基から選択される2つ以上の置換基を有し、

R1は、水素、またはC<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、ベンジル、ピペリジン-メチル、チエニル-メチル、フリル-メチルもしくはC<sub>3-10</sub>シクロアルキルから

選択される置換基であり、これらはどれもヒドロキシ、ハロゲン、カルボキサミド、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルまたはC<sub>1-6</sub>アルコキシで任意に置換されるか、

30

または、YはNであり、かつ非置換であり、

R2は、アミノ、C<sub>1-10</sub>アルキルまたはフェニルであり、

N\*は、R1が水素または置換基である場合は=NHであるか、または

N\*は、NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>基であり、R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>は独立してHまたはアルキル基であるか、または

N\*は、1つまたは複数のハロゲンまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基で任意に置換されたピペラジニル環であり、

ただし、XがCであり、YがNであり、Aがハロゲンで任意に置換されたチエニルである場合、R2はC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルではない)

40

を提供する。

【0029】

実施形態7として、本発明は、以下から選択される式 (I) の化合物、即ち、

2, 6-ジアミノ-3-(2-チエニル)-ピラジン (別名として、3, 5-ジアミノ-6-(2-チエニル)-ピラジンとも呼ばれる)、

2, 4-ジアミノ-5-(2-チエニル)-ピリミジン (別名として、3, 5-ジアミノ-6-(2-チエニル)-ピリミジンとも呼ばれる)、

2, 6-ジアミノ-3-(3-チエニル)-ピラジン (別名として、3, 5-ジアミノ-6-(3-チエニル)-ピラジンとも呼ばれる)、

2, 4-ジアミノ-5-(3-チエニル)-ピリミジン (別名として、3, 5-ジアミノ 50



－6－（3－チエニル）－ピリミジンとも呼ばれる）、  
 2，6－ジアミノ－3－〔3－（2，5－ジクロロチエニル）〕－ピラジン（別名として、3，5－ジアミノ－6－〔3－（2，5－ジクロロチエニル）〕－ピラジンとも呼ばれる）、

2，4－ジアミノ－5－〔3－（2，5－ジクロロチエニル）〕－ピリミジン（別名として、3，5－ジアミノ－6－〔3－（2，5－ジクロロチエニル）〕－ピリミジンとも呼ばれる）、

2，6－ジアミノ－3－〔2－（3，4，5－トリクロロチエニル）〕－ピラジン（別名として、3，5－ジアミノ－6－〔2－（3，4，5－トリクロロチエニル）〕－ピラジンとも呼ばれる）、

2，4－ジアミノ－5－〔2－（3，4，5－トリクロロチエニル）〕－ピリミジン（別名として、3，5－ジアミノ－6－〔2－（3，4，5－トリクロロチエニル）〕－ピリミジンとも呼ばれる）、

2（6）－アミノ－3－（2－チエニル）－2，3（2，5）－ジヒドロ－6（2）－イミノ－5－メチル－ピラジン（別名として、5（3）－アミノ－6－（2－チエニル）－2，3（2，5）－ジヒドロ－3（5）－イミノ－2－メチル－ピラジンとも呼ばれる）

、  
 4（2）－アミノ－5－（2－チエニル）－2，3（2，5）－ジヒドロ－2（4）－イミノ－1－メチル－ピリミジン（別名として、5（3）－アミノ－6－（2－チエニル）－2，3（2，5）－ジヒドロ－3（5）－イミノ－2－メチル－ピリミジンとも呼ばれる）

、  
 2（6）－アミノ－3－（2－チエニル）－2，3（2，5）－ジヒドロ－6（2）－イミノ－5－エチル－ピラジン（別名として、5（3）－アミノ－6－（2－チエニル）－2，3（2，5）－ジヒドロ－3（5）－イミノ－2－エチル－ピラジン）；

4（2）－アミノ－5－（2－チエニル）－2，3（2，5）－ジヒドロ－2（4）－イミノ－1－エチル－ピリミジン（別名として、5（3）－アミノ－6－（2－チエニル）－2，3（2，5）－ジヒドロ－3（5）－イミノ－2－エチル－ピリミジン）；

2（6）－アミノ－3－〔3－（2，5－ジクロロチエニル）〕－2，3（2，5）－ジヒドロ－6（2）－イミノ－5－メチル－ピラジン（別名として、5（3）－アミノ－6－〔3－（2，5－ジクロロチエニル）〕－2，3（2，5）－ジヒドロ－3（5）－イミノ－2－メチル－ピラジンとも呼ばれる）、

4（2）－アミノ－5－〔3－（2，5－ジクロロチエニル）〕－2，3（2，5）－ジヒドロ－2（4）－イミノ－2－メチル－ピリミジン（別名として、5（3）－アミノ－6－〔3－（2，5－ジクロロチエニル）〕－2，3（2，5）－ジヒドロ－3（5）－イミノ－2－メチル－ピリミジンとも呼ばれる）、

2（6）－アミノ－3－{2－（3，4，5－トリクロロ）チエニル}－2，3（2，5）－ジヒドロ－6（2）－イミノ－5－メチル－ピラジン（別名として、5（3）－アミノ－6－{2－（3，4，5－トリクロロ）チエニル}－2，3（2，5）－ジヒドロ－3（5）－イミノ－2－メチル－ピラジンとも呼ばれる）、

4（2）－アミノ－5－{2－（3，4，5－トリクロロ）チエニル}－2，3（2，5）－ジヒドロ－2（4）－イミノ－1－メチル－ピリミジン（別名として、5（3）－アミノ－6－{2－（3，4，5－トリクロロ）チエニル}－2，3（2，5）－ジヒドロ－3（5）－イミノ－2－メチル－ピリミジンとも呼ばれる）、

2（6）－アミノ－3－{2－（3，4，5－トリクロロ）チエニル}－2，3（2，5）－ジヒドロ－6（2）－イミノ－5－エチル－ピラジン（別名として、5（3）－アミノ－6－{2－（3，4，5－トリクロロ）チエニル}－2，3（2，5）－ジヒドロ－3（5）－イミノ－2－エチル－ピラジンとも呼ばれる）、

4（2）－アミノ－5－{2－（3，4，5－トリクロロ）チエニル}－2，3（2，5）－ジヒドロ－2（4）－イミノ－2－エチル－ピリミジン（別名として、5（3）－アミノ－6－{2－（3，4，5－トリクロロ）チエニル}－2，3（2，5）－ジヒドロ

10

20

30

40

50

-3 (5) -イミノ-2-エチル-ピリミジンとも呼ばれる)、  
 2, 6-ジアミノ-3-[2-(4, 5-ジブロモチエニル)]-ピラジン (別名として、  
 3, 5-ジアミノ-6-[2-(4, 5-ジブロモチエニル)]-ピラジンとも呼ばれる)、  
 2, 4-ジアミノ-5-[2-(4, 5-ジブロモチエニル)]-ピリミジン (別名として、  
 3, 5-ジアミノ-6-[2-(4, 5-ジブロモチエニル)]-ピリミジンとも呼ばれる)、  
 2, 6-ジアミノ-3-[2-(5-ブロモチエニル)]-ピラジン (別名として、3, 5-  
 ジアミノ-6-[2-(5-ブロモチエニル)]-ピラジンとも呼ばれる)、  
 2, 4-ジアミノ-5-[2-(5-ブロモチエニル)]-ピリミジン (別名として、3, 5-  
 ジアミノ-6-[2-(5-ブロモチエニル)]-ピリミジンとも呼ばれる)、  
 2, 6-ジアミノ-3-[2-(3-ブロモチエニル)]-ピラジン (別名として、3, 5-  
 ジアミノ-6-[2-(3-ブロモチエニル)]-ピラジンとも呼ばれる)、  
 2, 4-ジアミノ-5-[2-(3-ブロモチエニル)]-ピリミジン (別名として、3, 5-  
 ジアミノ-6-[2-(3-ブロモチエニル)]-ピリミジンとも呼ばれる)、  
 2, 6-ジアミノ-3-[2-(5-クロロチエニル)]-ピラジン (別名として、3, 5-  
 ジアミノ-6-[2-(5-クロロチエニル)]-ピラジンとも呼ばれる)、  
 2, 4-ジアミノ-5-[2-(5-クロロチエニル)]-ピリミジン (別名として、3, 5-  
 ジアミノ-6-[2-(5-クロロチエニル)]-ピリミジンとも呼ばれる)、  
 2, 6-ジアミノ-3-[2-(ベンゾ [b] チエニル)]-ピラジン (別名として、3, 5-  
 ジアミノ-6-[2-(ベンゾ [b] チエニル)]-ピラジンとも呼ばれる)、  
 2, 4-ジアミノ-5-[2-(ベンゾ [b] チエニル)]-ピリミジン (別名として、  
 3, 5-ジアミノ-6-[2-(ベンゾ [b] チエニル)]-ピリミジンとも呼ばれる)、  
 、  
 2, 6-ジアミノ-3-[2-(3-クロロベンゾ [b] チエニル)]-ピラジン (別名として、3, 5-  
 ジアミノ-6-[2-(3-クロロベンゾ [b] チエニル)]-ピラジンとも呼ばれる)、および  
 2, 4-ジアミノ-5-[2-(3-クロロベンゾ [b] チエニル)]-ピリミジン (別名として、3, 5-  
 ジアミノ-6-[2-(3-クロロベンゾ [b] チエニル)]-ピリミジンとも呼ばれる)、  
 またはそれらの塩、互変異生体もしくは溶媒和物を提供する。

#### 【0030】

上記に列挙した特定のピラジンおよびピリミジン化合物は、IUPAC命名法とともに、  
 トリアジンの実施形態に使用される番号付けに従って番号付けされている。すなわち、X  
 原子は1位にあり、Y原子は2位にあり、N\*で置換されたC原子は3位にある等であり  
 、A環で置換されたC原子は6位にある。

#### 【0031】

式 (I) の化合物はインターロイキン1ベータを阻害することが分かっており、したがって、  
 他のインターロイキンは多くの障害および状態の治療に有用である。

#### 【0032】

実施形態8として、本発明は、実施形態6または7で定義した式 (IA) の化合物、また  
 はその塩、互変異性体もしくは溶媒和物、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組  
 成物を提供する。

#### 【0033】

実施形態9として、本発明は、医薬品としての使用のための、実施形態6または7で定義  
 した式 (I) の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物を提供する。

#### 【0034】

実施形態10として、本発明は、喘息、固形臓器移植拒絶反応、アトピー性皮膚炎、湿疹  
 、ホジキン病、乾癬、強直性脊椎炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、転移性黒色腫、腎細  
 胞癌、結腸直腸がん、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、転移性腎がん、乳がん、結腸がん、

腎細胞がん、肺および肝臓におけるがんの転移増殖、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、および肺結核から選択される、被験者の障害または状態を治療する方法であって、治療的有効量の、実施形態1～7の何れか1つに定義した式（I）の化合物またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物を、それを必要とする被験者に投与するステップを含む方法を提供する。

#### 【0035】

本発明はさらに、喘息、固形臓器移植拒絶反応、アトピー性皮膚炎、湿疹、ホジキン病、乾癬、強直性脊椎炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、転移性黒色腫、腎細胞癌、結腸直腸がん、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、転移性腎がん、乳がん、結腸がん、腎細胞がん、肺および肝臓におけるがんの転移増殖、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、および肺結核、または癲癇、多発性硬化症、緑内障およびブドウ膜炎、脳外傷および脳虚血、脳卒中、頭部外傷、脊髄損傷、外科的外傷、神経変性疾患、運動ニューロン疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、慢性炎症性疼痛、神経因性疼痛、片頭痛、双極性障害、気分、不安、認知障害、統合失調症、および三叉神経の自律神経性頭蓋痛から選択される障害または状態の治療における使用のための、実施形態6および7で定義した式（IA）の化合物、またはその塩、互変異性体を提供する。

#### 【0036】

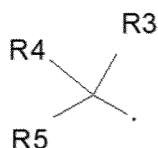
式（IB）の化合物は、インターロイキン2、4および13の阻害剤としての活性を有することが見出されており、したがって、多くの疾患または状態の治療に有用である。

#### 【0037】

実施形態11として、本発明は、

Aは基

#### 【化13】



（式中、・は結合点を示す）であり、

R1は、水素、またはC<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、ベンジル、ピペリジン-メチル、チエニル-メチル、フリル-メチルまたはC<sub>3-10</sub>シクロアルキルから選択される置換基であり、これらはどれもヒドロキシ、ハロゲン、カルボキサミド、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキル、またはC<sub>1-6</sub>アルコキシで任意に置換されるか、または、YはNであり、かつ非置換であり、

R2は、アミノ、C<sub>1-10</sub>アルキルまたはフェニルであり、

R3は、フェニル、キサンチルまたはナフチルであり、それぞれハロゲンまたはC<sub>1-C</sub><sub>6</sub>アルコキシ基から選択される2～5個の置換基で置換されていてよく、

R4は、水素、C<sub>1-C</sub><sub>6</sub>アルキル、C<sub>3-C</sub><sub>8</sub>シクロアルキル、フェニル、キサンチルまたはナフチルから選択され、フェニルまたはナフチルは、ハロゲンまたはC<sub>1-C</sub><sub>6</sub>アルコキシ基から選択される1～5個、好ましくは2～5個の置換基で任意に置換されてよく、

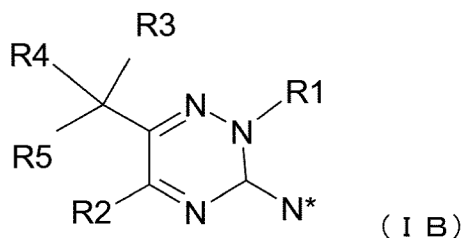
R5は水素である、

実施形態1で定義した使用のための、式（I）の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物を提供する。

#### 【0038】

実施形態12として、本発明は、喘息、固形臓器移植拒絶反応、アトピー性皮膚炎、湿疹、ホジキン病、乾癬、強直性脊椎炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、転移性黒色腫、腎細胞癌、結腸直腸がん、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、転移性腎がん、乳がん、結腸がん、腎細胞がん、肺および肝臓におけるがんの転移増殖、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、

および肺結核から選択される疾患または状態の治療における使用のための、式 (I B) の化合物またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物  
【化 1 4】



10

(式中、  
R 3 はフェニル、キサンチルまたはナフチルであり、それぞれハロゲンまたは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ基から選択される 1 ~ 5 個の置換基で任意に置換されており、  
R 4 は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル、フェニル、キサンチルまたはナフチルから選択され、フェニルまたはナフチルは、ハロゲンまたは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ基から選択される 1 ~ 5 個、好ましくは 2 ~ 5 個の置換基で任意に置換されてよく、  
R 5 は水素であり、  
R 1 は、水素、または C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルケニル、ベンジル、ピペリジン-メチル、チエニル-メチル、フリル-メチルまたは C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> シクロアルキルから選択される置換基であり、これらは何れもヒドロキシ、ハロゲン、カルボキサミド、ハロ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルまたは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシで任意に置換されるか、または、Y は N であり、かつ非置換であり、  
R 2 はアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキルまたはフェニルであり、  
N\* は、R 1 が水素の場合はアミノ、R 1 が置換基である場合は =NH であるか、または N\* は、NR<sub>a</sub> R<sub>b</sub> 基であり、R<sub>a</sub> および R<sub>b</sub> は独立して H またはアルキル基であるか、または  
N\* は、1 つまたは複数のハロゲンまたは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ基で任意に置換されたピペラジニル環である)  
を提供する。

20

30

#### 【0039】

実施形態 12 として、本発明は、R 3 はフェニルであり、1 つまたは複数のハロゲン、または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ基から選択される 2 つまたは 3 つの置換基で任意に置換され、R 4 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル、フェニルから選択され、フェニルは、1 つ以上のハロゲンまたは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ基から選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されてよい、  
実施形態 10 で定義した使用のための、式 (I B) の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物を提供する。

40

#### 【0040】

実施形態 13 として、本発明は、化合物が、  
3, 5-ジアミノ-6-(ジフェニルメチル)-1, 2, 4-トリアジン；  
3, 5-ジアミノ-6-(1-シクロペンチル-1-フェニル-メチル)-1, 2, 4-トリアジン；  
3, 5-ジアミノ-6-[1-(6-メトキシナフタレン)メチル]-1, 2, 4-トリアジン；  
3, 5-ジアミノ-6-[1-(6-メトキシナフタレン)エチル]-1, 2, 4-トリアジン；  
3, 5-ジアミノ-6-(1-イソプロピル-1-フェニルメチル)-1, 2, 4-トリ

50

アジン

3, 5-ジアミノ-6-(9-キサンチル)-1, 2, 4-トリアジン;

3, 5-ジアミノ-6-[1, 1-ビス-(4-クロロフェニル)メチル]-1, 2, 4-トリアジン;

3, 5-ジアミノ-6-[1, 1-ビス-(4-フルオロフェニル)メチル]-1, 2, 4-トリアジン;

および

3, 5-ジアミノ-6-{1-(4-クロロフェノキシ)-1-メチル}エチル-1, 2, 4-トリアジン;

またはそれらの塩、互変異性体または溶媒和物から選択される、

実施形態 11 で定義した使用のための、式 (I B) の化合物、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物を提供する。

【0041】

式 (I)、(I A) および (I B) の化合物の塩の使用は、本発明の一態様を形成する。好ましい塩は、薬学的に許容可能な酸付加塩である。適切な薬学的に許容可能な酸付加塩には、有機酸および無機酸の両方、例えば、塩酸、硫酸、クエン酸、酒石酸、リン酸、乳酸、ピルビン酸、酢酸、マロン酸、コハク酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、オキサロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、グルタミン酸、ナフトエ酸、およびイセチオン酸を用いて形成されたものが含まれる。エタンスルホン酸塩、リンゴ酸塩、マンダル酸塩、安息香酸塩、およびサリチル酸塩も適している。塩基付加塩もまた、本発明の一態様を形成する。

【0042】

式 (I)、(I A) または (I B) の化合物の調製において、化合物またはその塩は、反応溶媒または結晶化溶媒またはその成分の溶媒和物として得ることができる。このような溶媒和物の使用は、本発明の別の側面を形成する。適切な薬学的に許容される溶媒和物には水和物が含まれる。

【0043】

構造 (I)、(I A) または (I B) のある特定の化合物はキラル中心を有し、ラセミ体、ラセミ混合物および個々のエナンチオマーまたはジアステレオマーとして存在し得る。このような異性体は全て本発明に含まれる。式 (I)、(I A) または (I B) の化合物の全ての幾何異性体も、個々の異性体またはそれらの混合物として、本発明の範囲内に含まれる。したがって、トランス配置およびシス配置の構造 (I)、(I A) または (I B) の化合物は、本発明のさらなる態様を形成する。また、構造 (I)、(I A) または (I B) の全ての他の互変異性形態（それらの混合物を含む）。さらに、構造 (I A) または (I B) の化合物の幾つかの結晶形態は多形体として存在する場合があります、これらは全て本発明に含まれる。式 (I A) の化合物は、EP-0372934A に記載されているものと同様の手順によって調製することができる。EP-0372934A に開示されている式 (I I)、(I V) および (V) の反応物は、本件で特許請求されている化合物を調製するために、対応する硫黄含有ヘテロ環類似体で置き換えることができる。

【0044】

式 (I B) の化合物は、WO2009090431A に記載の手順に従って調製することができる。

【0045】

上記の特定の化合物の調製については、本明細書において後述する。本発明の範囲内の関連化合物は、式 (I A) の範囲内の化合物の所望の置換基および部分を導入するために適切な出発物質を使用する、開示されたプロセスの明白なまたは日常的な変形によって調製され得る。

【0046】

式 (I A) および (I B) の化合物の塩は、調製プロセスにおける残留酸の存在によって得ることができる。あるいは、塩は、式 (I A) または (I B) の化合物を遊離塩基とし

て適切な溶媒中で薬学的に許容される酸と混合し、溶媒を除去して塩を回収するか、または溶媒から塩を結晶化することによって調製することができる。さらなる態様において、本発明は、薬学的に許容される担体との混合物中に式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは溶媒和物を含む、上記実施形態で詳述したような障害を治療するための医薬組成物を提供する。式（I）の化合物は、本発明の組成物において、有効な単位剤形で、即ち、インビボで障害に対して有効であるために十分な量で提供する。

#### 【0047】

本発明の組成物中に存在する薬学的に許容される担体は、薬剤を投与する目的で従来から使用されている物質であり得る。これらは、その他の点では不活性または医学的に許容可能であり、かつ活性成分と適合する液体または固体材料であり得る。

#### 【0048】

これら医薬組成物は、経口または非経口で、例えば座薬、軟膏、クリーム、粉末または経皮パッチとして投与することができる。しかしながら、組成物の経口投与および静脈内注射が好ましい。経口投与の場合、微粉末または顆粒は希釈剤、分散剤、および／または界面活性剤を含み、生薬（ドラフト）、水またはシロップ、乾燥状態のカプセルまたはサシェー、または懸濁剤が含まれ得る非水性懸濁液、または水もしくはシロップ中の懸濁液で提供され得る。望ましいまたは必要な場合、香味料、保存料、懸濁剤、または増粘剤を含めることができる。乾燥粉末または顆粒は、圧縮して錠剤を形成するか、カプセルに入れることができる。注射のために、当該化合物は滅菌水性注射溶液中に存在させてよく、これは抗酸化剤または緩衝剤を含有することができる。

#### 【0049】

遊離塩基またはその塩もしくは溶媒和物は、他の添加剤と組合せていない純粋な形で投与することもでき、その場合、カプセルまたはサシェーが好ましい担体である。あるいは、活性化合物は、例えば錠剤などとして圧縮された有効な単位用量として、純粋な形態で提供されてもよい。含まれ得る他の化合物は、例えば、医学的に不活性な成分、例えば、ラクトース、デンプン、または錠剤またはカプセル用のリン酸カルシウムのような固体および液体希釈剤、ソフトカプセル用のオリーブオイルまたはオレイン酸エチル、懸濁液またはエマルジョン用の水または植物油、タルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、コロイド粘土などのゲル化剤、トラガントガムまたはアルギン酸ナトリウムなどの増粘剤、および、そのような製剤の担体として有用な湿潤剤、防腐剤、緩衝剤、および抗酸化剤などのような他の治療上許容される補助成分である。

#### 【0050】

個別の単位で提供される錠剤または他の形態の提示は、そのような投与量またはその倍数で有効な量の式 I の化合物を好都合に含むことができ、例えば単位は 5 mg ~ 500 mg、通常は約 10 mg ~ 250 mg を含む。本発明の薬学的組成物は、式（I）の化合物を薬学的に許容される担体と混合することによって調製することができる。必要に応じて、従来の医薬品賦形剤を混合することができる。適切な製剤の例は、上記で述べた米国特許第 4,649,139 号に与えられている。

#### 【0051】

本発明は、インターロイキン、特にインターロイキン 1 ベータ、2、4、6、8、13 および 17 の阻害を受けやすい哺乳動物における障害、特に癲癇、多発性硬化症、緑内障およびブドウ膜炎、脳外傷および脳虚血、脳卒中、頭部外傷、脊髄損傷、外科的外傷、神経変性疾患、運動ニューロン疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、慢性炎症性疼痛、神経因性疼痛、片頭痛、双極性障害、気分、不安および認知障害、統合失調症および三叉神経自律神経性頭蓋痛、哺乳類のがんの治療、マラリアの治療のため、または喘息、固形臓器移植拒絶反応、アトピー性皮膚炎、湿疹、ホジキン病、乾癬、強直性脊椎炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、転移性黒色腫、腎細胞癌、結腸直腸がん、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、転移性腎がん、乳がん、結腸がん、腎細胞がん、肺および肝臓におけるがんの転移性増殖、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、および肺結核などの障害の治療方法であって

、非毒性で有効量の式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは溶媒和物、または上記で定義した組成物の投与による方法を提供する。

#### 【0052】

本発明はまた、インターロイキン、特にインターロイキン1ベータ、2、4、6、8、13および17の阻害を受けやすい哺乳動物の障害、特に癩癧、多発性硬化症、緑内障およびブドウ膜炎、脳外傷および脳虚血、脳卒中、頭部外傷、脊髄損傷、外科的外傷、神経変性疾患、運動ニューロン疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、慢性炎症性疼痛、神経因性疼痛、片頭痛、双極性障害、気分、不安認知障害、統合失調症、三叉神経の自律神経性頭蓋痛、哺乳類のがんの治療、マラリアの治療のため、または喘息、固形臓器移植拒絶反応、アトピー性皮膚炎、湿疹、ホジキン病、乾癬、強直性脊椎炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、転移性黒色腫、腎細胞癌、結腸直腸がん、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、転移性腎がん、乳がん、結腸癌、腎細胞がん、肺および肝臓におけるがんの転移増殖、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、および肺結核のような障害の治療のための、または医薬品の調製のための、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは溶媒和物、または上記で定義した組成物を提供する。

#### 【0053】

上記に示したように、式（I）の化合物は、一般に、経口投与または静脈内注射によるそのような障害の治療において有用である。式（I）の化合物は、通常、1日当たり0.01mg/kg～20mg/kg、好ましくは1日当たり0.1～5.0mg/kgの用量で投与される。

#### 【実施例】

#### 【0054】

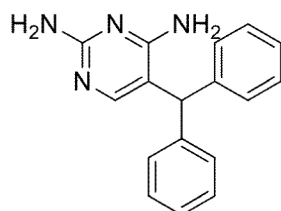
#### 実験

式（I）、（IA）および（IB）の化合物は、WO2009/090431A1に開示された方法に従って、適切な出発物質を使用して調製することができる。

#### 【0055】

実施例1：2，4-ジアミノ-5-（ジフェニルメチル）-ピリミジン

#### 【化15】



化学式： $C_{17}H_{16}N_4$

分子量：276.34

LCMS： $m/z = 277.20$ 、プロトン付加された親イオン（ $M+H$ ）<sup>+</sup>と一致

<sup>1</sup>H-NMR（DMSO-d<sub>6</sub>）：<sup>1</sup>H-NMRスペクトルは上記の構造と一致することが分かった

純度：>99%（HPLCによる）

式（I）、（IA）および（IB）の化合物は、Lymphoprep（商標：Stem cell Technologies）での遠心分離により新鮮なヒトバフィーコートから分離された末梢血単核細胞（PBMCs）において、炎症誘発性サイトカインであるインターロイキン（IL）1β、2、4、6、8、13および17Aの阻害について調べることができる。全てのヒト細胞を、1%ペニシリン/ストレプトマイシンおよび5%熱不活化ウシ胎児血清を添加した細胞培養培地RPMI-1640で増殖させる。

#### 【0056】

LPS（サルモネラ・エンテリカ血清型チフィウム）で刺激したPBMCを、研究中

の化合物を含めて24時間インキュベートし、ジメチルスルホキシド（DMSO）で再構成する。分泌されたインターロイキン $1\beta$ のレベルを、細胞培養上清中でサイトメトリービーズアレイを使用して測定し、トリパンブルーを使用して細胞の生存率を定量する。

【0057】

PMA／イオノマイシンで刺激したPBMCを、研究中の化合物を含めて24時間インキュベートし、DMSOで再構成する。インターロイキン $17A$ の分泌レベルは、サイトメトリービーズアレイを使用して細胞培養上清で測定され、細胞生存率はトリパンブルーを使用して定量する。

【0058】

式（I）、（IA）および（IB）の化合物は、CD4陽性T細胞分離キットを用いて新鮮な単離PBMCsから単離されたヒトCD4陽性T細胞において、炎症誘発性サイトカインであるインターロイキン2、4および13の阻害について調べることができる。

CD2、CD3、およびCD28に対する抗体でコーティングしたビーズで刺激されたCD4陽性T細胞を、研究中の化合物を含めて48時間インキュベートし、DMSOで再構成する。インターロイキン2、4、および13の分泌レベルは、サイトメトリービーズアレイを使用して細胞培養上清中で測定され、細胞生存率はMTT（3-（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2，5-ジフェニルテトラゾリウムブロマイド）アッセイを使用して測定される。分泌されたIL-4レベルは電気化学発光（MSDキット、Mes o Scale Discovery）を使用して測定できるのに対して、分泌されたIL-2レベルは近接均一時間分解蛍光（HTRF）を使用して測定でき、また生細胞の量はレサズリン（PrestoBlue [登録商標]）の添加により測定できる。

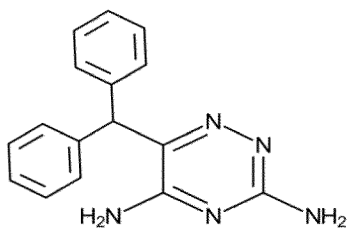
【0059】

化合物3，5-ジアミノ-6-（ジフェニルメチル）-1，2，4-トリアジン（3，5-diamino-6-(diphenylmethyl)-1,2,4-triazine）は、上記の方法を使用して研究され、図1～6に示すように、インターロイキンIL-17AおよびIL-8の高い阻害、およびIL-1 $\beta$ およびIL-6の中程度の阻害を示すことが分かった。

【0060】

3，5-ジアミノ-6-（ジフェニルメチル）-1，2，4-トリアジン：

【化16】



3，5-ジアミノ-6-（ジフェニルメチル）-1，2，4-トリアジンは、WO2009/090431A1に開示されたプロセスによって調製することができる。

【0061】

IL-2およびIL-4阻害アッセイで試験した場合、3，5-ジアミノ-6-（ジフェニルメチル）-1，2，4-トリアジンは、それぞれ28.0および50.5 nMの相対EC50を示すことが分かった。

【0062】

10

20

30

40

50



【表 1】

	相対 EC50	絶対 EC50	最大効果
IL-2 放出の阻害	28.0 nM	15.0 nM	97 %
IL-4 放出の阻害	58.4 nM	61.3 nM	99 %
細胞生存率の阻害	>10000.0 nM	>10000.0 nM	28 %

## 【0063】

10

これらのデータは、3, 5-ジアミノ-6-(ジフェニルメチル)-1, 2, 4-トリアジンによる IL-2 および IL-4 の両方の、細胞生存率の有意な阻害を伴わない良好なレベルの阻害を証明している。

## 【0064】

さらなるデータを図に示す。

図1は、3, 5-ジアミノ-6-[2-(3, 4, 5-トリクロロチエニル)]-1, 2, 4-トリアジンのインターロイキン (IL)-1 ベータに対する阻害効果を示し、バーは、n=9~10人の被験者についての平均±SEMを示す。

## 【0065】

図2は、3, 5-ジアミノ-6-[2-(3, 4, 5-トリクロロチエニル)]-1, 2, 4-トリアジンのインターロイキン (IL)-6 に対する阻害効果を示し、バーはn=9~10人の被験者についての平均±SEMを示す。

20

## 【0066】

図3は、3, 5-ジアミノ-6-[2-(3, 4, 5-トリクロロチエニル)]-1, 2, 4-トリアジンのインターロイキン (IL)-8 に対する阻害効果を示し、バーはn=8~12人の被験者についての平均±SEMを示す。

## 【0067】

図4は、3, 5-ジアミノ-6-[2-(3, 4, 5-トリクロロチエニル)]-1, 2, 4-トリアジンオンのインターロイキン (IL)-17 A に対する阻害効果を示し、バーはn=5~7人の被験者についての平均±SEMを示す。

30

## 【0068】

図5は、3, 5-ジアミノ-6-(ジフェニルメチル)-1, 2, 4-トリアジンのインターロイキン (IL)-17 A に対する阻害効果を示しており、バーはn=9~12人の被験者についての平均±SEMを示す。

## 【0069】

図6は、3, 5-ジアミノ-6-(ジフェニルメチル)-1, 2, 4-のインターロイキン (IL)-8 に対する阻害効果を示し、バーはn=5~8人の被験者についての平均±SEMを示す。

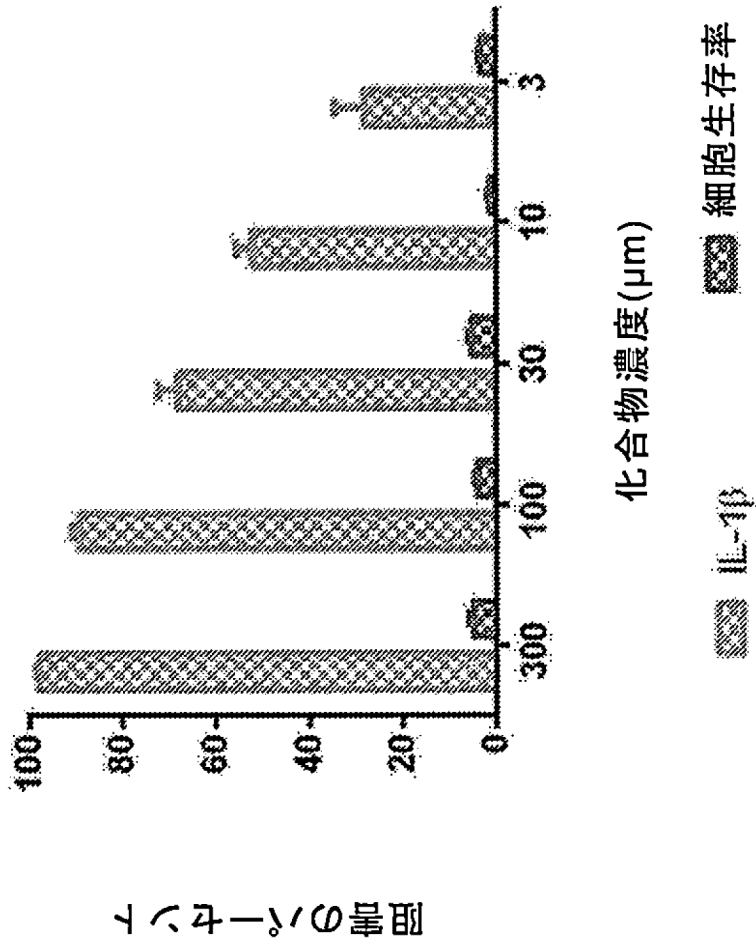
## 【0070】

図7は、3, 5-ジアミノ-6-(ジフェニルメチル)-1, 2, 4-のインターロイキン (IL)-6 に対する阻害効果を示し、バーはn=9~10人の被験者についての平均±SEMを示す。

40

【図 1】

FIGURE 1



10

20

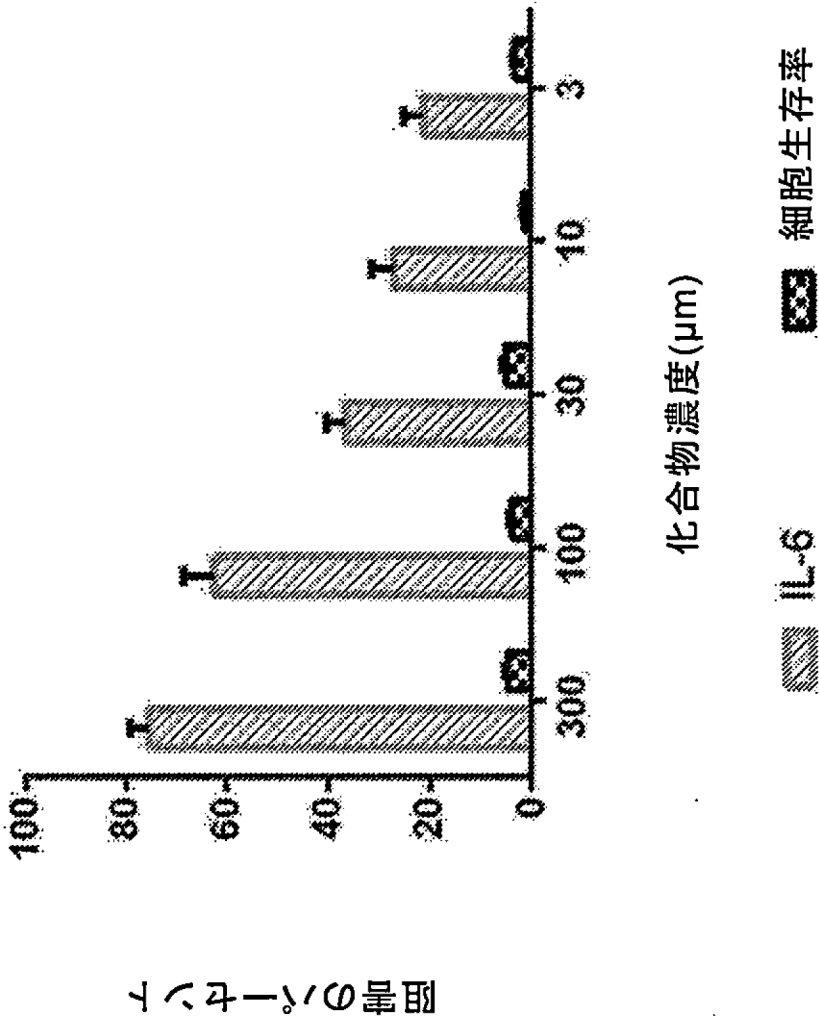
30

40

50

【図 2】

FIGURE 2



10

20

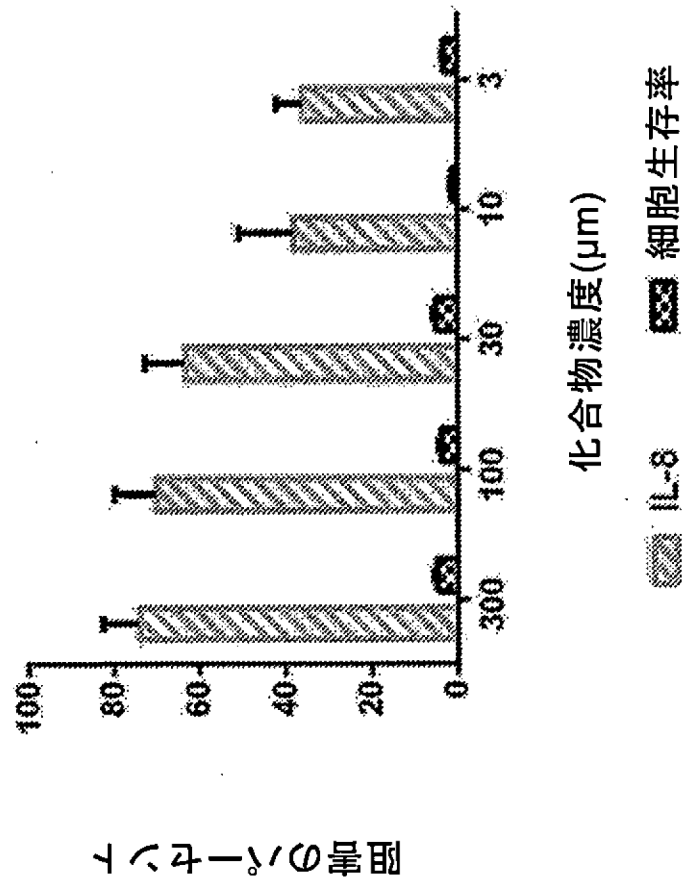
30

40

50

【図 3】

FIGURE 3



10

20

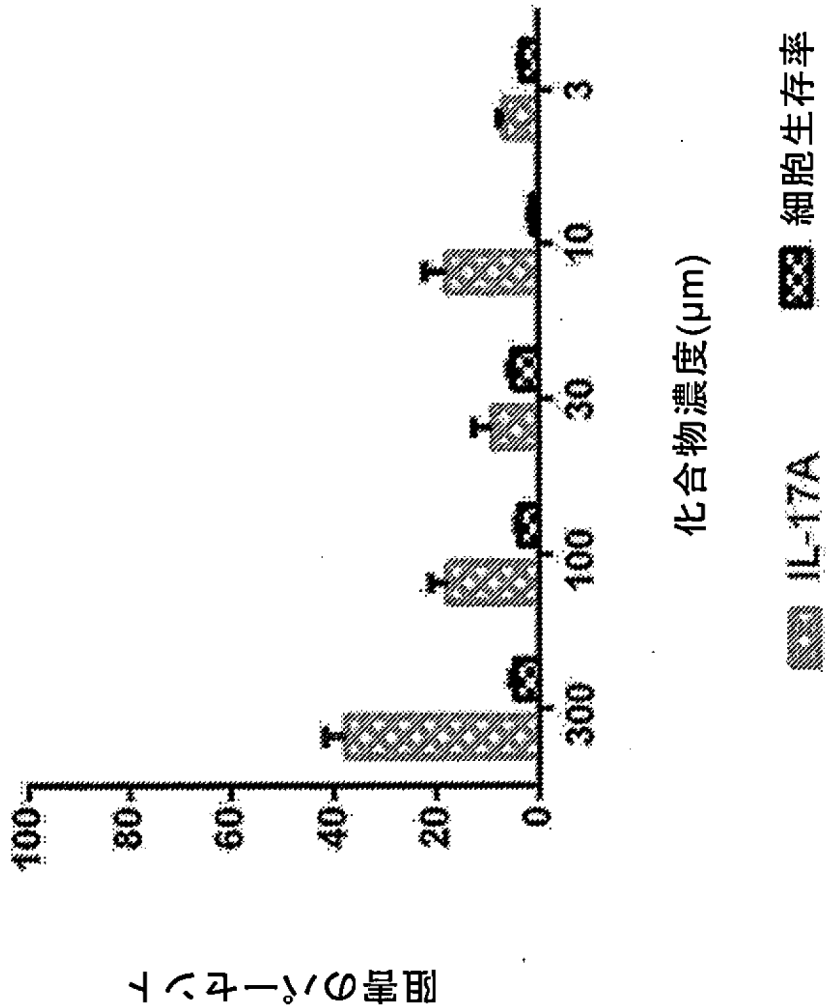
30

40

50

【図 4】

FIGURE 4



10

20

30

40

50

【図 5】

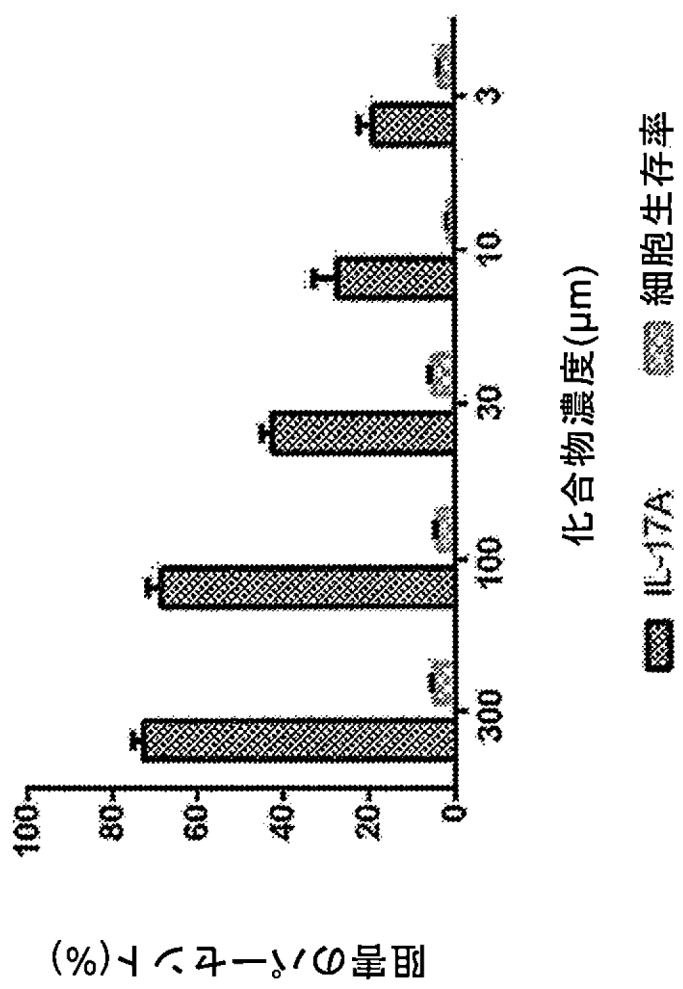


FIGURE 5

10

20

30

40

50

【図 6】

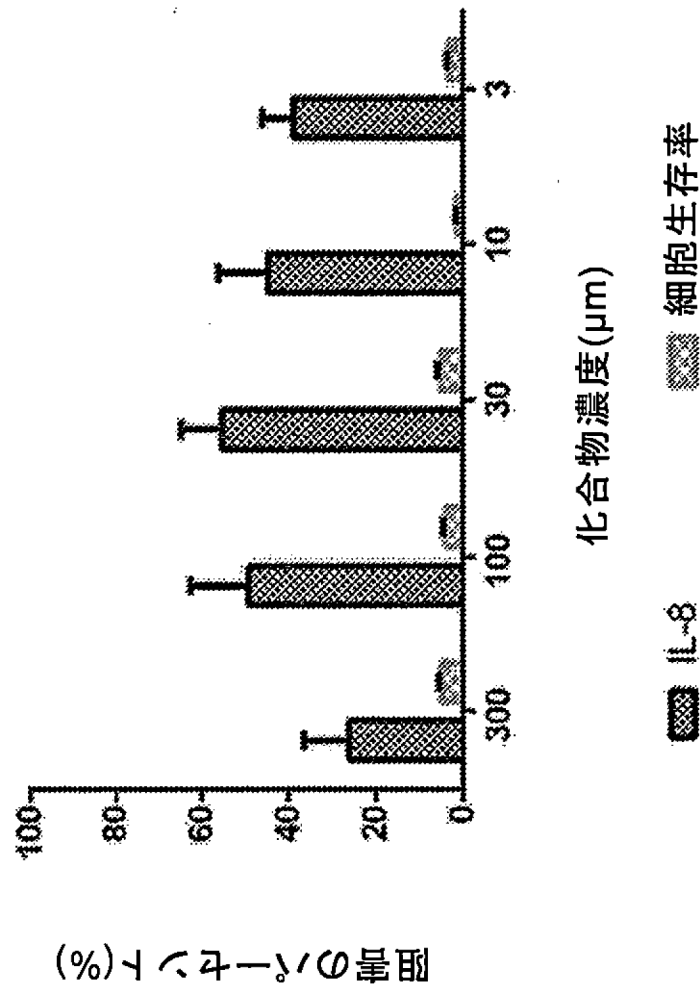


FIGURE 6

10

20

30

40

50

【図 7】

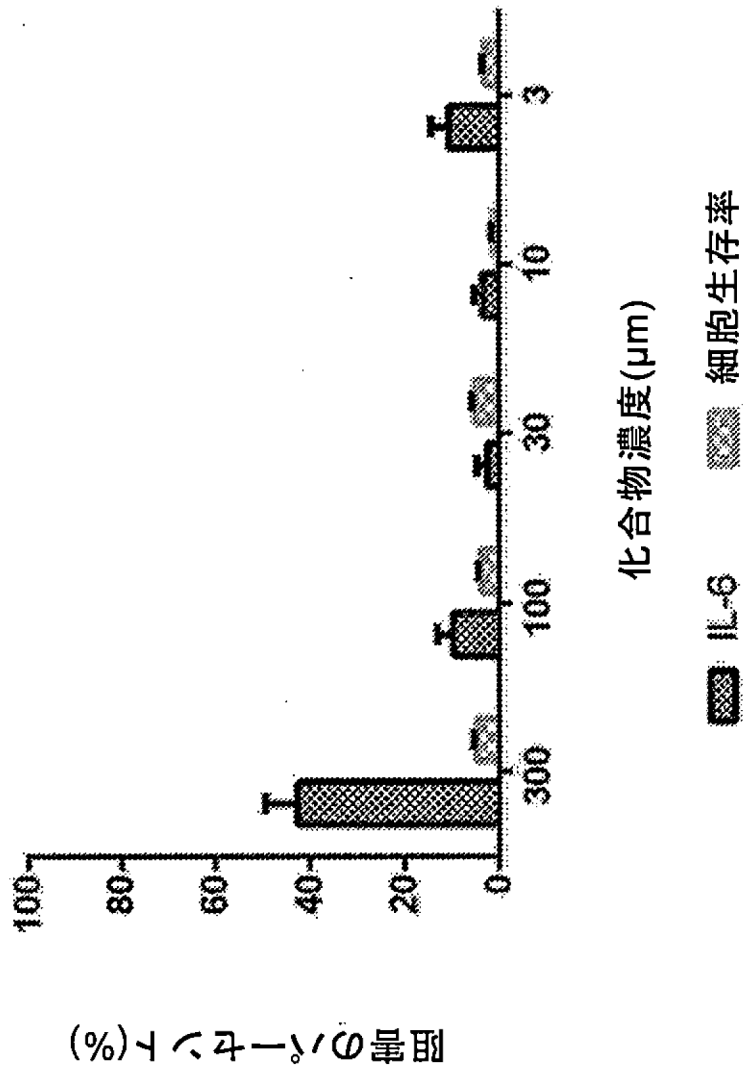


FIGURE 7

10

20

30

40

50



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT					International application No PCT/GB2021/051004
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>					
INV.	A61K31/4965	A61K31/497	A61K31/505	A61K31/506	A61K31/53
	A61P11/00	A61P11/06	A61P17/00	A61P17/06	A61P19/00
	A61P35/00	A61P37/06			
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P C07D					
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 practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data					
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
X	WO 01/60806 A2 (NEUROGEN CORP [US]; YOON TAEYOUNG [US] ET AL.) 23 August 2001 (2001-08-23) Formulas (I), (IA), (IB); page 11 - page 12; claims; compound 209 -----				1-7
X	WO 94/14780 A1 (WELLCOME FOUND [GB]; BIGHAM ERIC CLEVELAND [US] ET AL.) 7 July 1994 (1994-07-07) Formulas (IA), (II), (III); page 5, 14th compound; page 24, Table 1, 8th compound; page 10; claims; table 1 -----				4-7
X	WO 2016/198878 A1 (UNIV GREENWICH [GB]) 15 December 2016 (2016-12-15) Formulas 1-3, 7-15;; paragraphs [0046], [0052], [0053], [0055], [0060]; claims; examples -----				1,2,8-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family 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 application or patent 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  19 July 2021			Date of mailing of the international search report  28/07/2021		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer  Kirsch, Cécile		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2021/051004

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0160806	A2	23-08-2001	AT 307121 T 15-11-2005
			AU 783915 B2 22-12-2005
			BR 0108363 A 10-02-2004
			CA 2398937 A1 23-08-2001
			CA 2651825 A1 23-08-2001
			CN 1400970 A 05-03-2003
			CR 6735 A 25-11-2003
			CZ 20022739 A3 12-02-2003
			DE 60114153 T2 06-07-2006
			DK 1255740 T3 06-02-2006
			DZ 3293 A1 23-08-2001
			EA 200200766 A1 30-10-2003
			EE 200200453 A 15-12-2003
			EP 1255740 A2 13-11-2002
			ES 2247070 T3 01-03-2006
			HK 1051191 A1 25-07-2003
			HR P20020747 A2 31-12-2004
			HU 0301573 A2 29-12-2003
			IS 6488 A 29-07-2002
			JP 2004500383 A 08-01-2004
			KR 20030031886 A 23-04-2003
			KR 20080021603 A 07-03-2008
			MA 26874 A1 20-12-2004
			MX PA02007868 A 10-02-2003
			NO 324473 B1 29-10-2007
			NZ 520484 A 24-03-2005
			OA 12178 A 24-12-2003
			PL 365238 A1 27-12-2004
			SK 11542002 A3 04-03-2003
			TW 1232215 B 11-05-2005
			US 2003018035 A1 23-01-2003
			US 2005215559 A1 29-09-2005
			US 2007225287 A1 27-09-2007
			WO 0160806 A2 23-08-2001
			YU 61002 A 10-06-2005
WO 9414780	A1	07-07-1994	AU 5704594 A 19-07-1994
			EP 0674627 A1 04-10-1995
			JP H08504798 A 21-05-1996
			WO 9414780 A1 07-07-1994
WO 2016198878	A1	15-12-2016	CA 3021424 A1 15-12-2016
			CN 107921046 A 17-04-2018
			EP 3307273 A1 18-04-2018
			HK 1253913 A1 05-07-2019
			JP 2018524302 A 30-08-2018
			US 2018169105 A1 21-06-2018
			WO 2016198878 A1 15-12-2016

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

## 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	11/06	(2006. 01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	37/06	(2006. 01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	17/00	(2006. 01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	37/08	(2006. 01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	17/06	(2006. 01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	(2006. 01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	(2006. 01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	35/00	(2006. 01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/04	(2006. 01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	31/06	(2006. 01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	25/08	(2006. 01)	A 6 1 P	31/06	
A 6 1 P	27/06	(2006. 01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	27/02	(2006. 01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	17/02	(2006. 01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	9/10	(2006. 01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	11/00	(2006. 01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	25/06	(2006. 01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	25/18	(2006. 01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	25/16	(2006. 01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/22	(2006. 01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/28	(2006. 01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/04	(2006. 01)	A 6 1 P	25/28	
			A 6 1 P	25/04	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ウィリアムズ, ポール

イギリス、エス・イー・１０ ９・エル・エス ロンドン、グリニッジ、パーク・ロウ、オールド  
・ロイヤル・ネイバル・カレッジ、ユニバーシティ・オブ・グリニッジ内

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB01 CC92 DD44 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC64 GA04 GA07 MA01 MA04 NA14  
ZA02 ZA06 ZA08 ZA16 ZA18 ZA22 ZA33 ZA59 ZA89 ZA96  
ZB08 ZB11 ZB15 ZB26