

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2013 年 10 月 3 日(03.10.2013)



(10) 国際公開番号

WO 2013/147216 A1

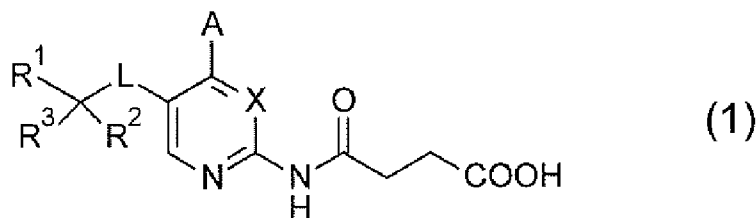
- (51) 国際特許分類:
C07D 213/75 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) C07D 213/82 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) C07D 239/47 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/059657
- (22) 国際出願日: 2013 年 3 月 29 日(29.03.2013)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2012-079859 2012 年 3 月 30 日(30.03.2012) JP
- (71) 出願人: 第一三共株式会社(DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 西 達矢(NISHI, Tatsuya); 〒1408710 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 田中 直樹(TANAKA, Naoki); 〒1408710 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 北澤 亮子(KITAZAWA, Ryoko); 〒1408710 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 後藤 力(GOTO, Riki); 〒1408710 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 石山 崇(ISHIYAMA, Takashi); 〒1408710 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 石橋 公樹, 外(ISHIBASHI Koki et al.); 〒1400005 東京都品川区広町一丁目 2 番 5 8 号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: (2-HETEROARYLAMINO)SUCINIC ACID DERIVATIVE

(54) 発明の名称: (2-ヘテロアリールアミノ) コハク酸誘導体



(57) Abstract: The present invention provides a compound which enhances the production of erythropoietin. The present invention provides a compound represented by formula (1), or the like. (In the formula, R¹ represents an aromatic hydrocarbon ring group or an aromatic heterocyclic group; R² represents a hydrogen atom, an alkyl group or a heterocycloalkyl group; R³ represents a hydrogen atom or an alkyl group; A represents a hydrogen atom or a hydroxyl group; L represents -NHCO- or -OCH₂-; and X represents a nitrogen atom or =CH-.)

(57) 要約: 本発明は、エリスロポエチンの産生を促進する化合物を提供する。本発明は、式(1)〔式中、R¹: 芳香族炭化水素環基、芳香族複素環基; R²: 水素原子、アルキル基、ヘテロシクロアルキル基; R³: 水素原子、アルキル基; A: 水素原子、水酸基; L: -NHCO-, -OCH₂-; X: 窒素原子、=CH-〕で表される化合物等を提供する。



WO 2013/147216 A1

明 細 書

発明の名称：（２－ヘテロアリールアミノ）コハク酸誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、エリスロポエチン産生増強活性を有する低分子化合物に関する。

背景技術

[0002] エリスロポエチン（以下、EPOと称する）は赤血球造血に不可欠な糖蛋白ホルモンであり、通常、腎臓より分泌され、骨髓の赤血球系幹細胞に作用することにより赤血球産生を促進させる。内因性EPO産生の低下を伴う疾患（例えば、慢性腎不全）などでは、赤血球産生が低下し、貧血症状を呈するため、遺伝子組換えヒトEPOによる補充療法が行われている。しかし、遺伝子組換えヒトEPOは、生物製剤であり高額医療になること、注射剤であるため利便性が悪いこと、抗原性があることなどの欠点が指摘されている。

[0003] 一方、低分子のEPO誘導剤としては、４－ヒドロキシピリミジン－５－カルボキサミド誘導体（特許文献１乃至３参照）、５－ヒドロキシピリミジン－４－カルボキサミド誘導体（特許文献４乃至８参照）等の化合物が知られている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献１：国際公開第２００９／１１７２６９号パンフレット
特許文献２：国際公開第２０１１／００２６２３号パンフレット
特許文献３：国際公開第２０１１／００２６２４号パンフレット
特許文献４：国際公開第２００９／１３１１２７号パンフレット
特許文献５：国際公開第２００９／１３１１２９号パンフレット
特許文献６：国際公開第２０１１／０４９１２６号パンフレット
特許文献７：国際公開第２０１１／０４９１２７号パンフレット

特許文献8：国際公開第2011／132633号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明者らは、優れたEPO産生増強活性を有し、EPOの低下に起因する疾患の治療に有用な低分子の新規化合物を提供すること、さらにはこれらを含む医薬を提供することを目的に研究を行った。

課題を解決するための手段

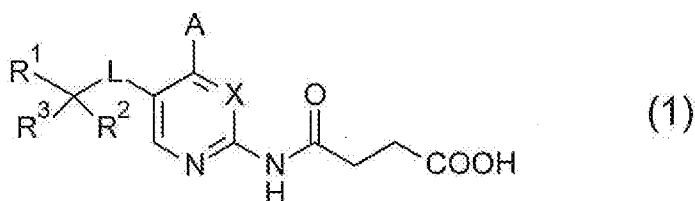
[0006] 本発明者らは上記の課題を解決するため、(2-ヘテロアリアルアミノ)コハク酸構造を有する新規な化合物が優れたEPO産生増強活性を有し、EPOの低下に起因する疾患の治療に有効なことを見出し、本発明を完成するに至った。

[0007] 本発明によれば、下記の一般式(1)で示される新規な(2-ヘテロアリアルアミノ)コハク酸化合物、又はその薬理上許容される塩(以下、本発明の化合物と称する)が提供される。

[0008] すなわち、本発明は、

[1] 一般式(1)

[0009] [化1]



[0010] [一般式(1)中、

R¹は、独立して置換基群αから選ばれる置換基を1個若しくは2個有していてもよい芳香族炭化水素環基、又は独立して置換基群αから選ばれる置換基を1個若しくは2個有していてもよい芳香族複素環基を示し、

置換基群αは、ハロゲン原子、C₁～C₄アルキル基、ハロゲンC₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、C₃～C₆シクロアルキル基、又はR⁴が置換していてもよい芳香族炭化水素環基からなる群を示し、

R^2 は、水素原子、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、又は4～7員ヘテロシクロアルキル基を示し、

R^3 は、水素原子、又は $C_1 \sim C_4$ アルキル基を示し、

R^4 は、シアノ基、ハロゲン原子、又は $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基を示し、

Aは、水素原子、又は水酸基を示し、

Lは、式 $-NHCO-$ で表される基、又は式 $-OCH_2-$ で表される基を示し、

Xは、窒素原子、又は式 $=CH-$ で表わされる基を示す。]

で表される化合物、又はその薬理上許容される塩、

[2] R^1 が、独立して置換基群 α から選ばれる置換基を1個若しくは2個有していてもよいフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、又はピリダジニル基である[1]に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

[3] R^1 が、独立して置換基群 α から選ばれる置換基を1個若しくは2個有していてもよいフェニル基、ナフチル基、又はピリジル基である[1]に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

[4] R^1 が、独立して置換基群 α から選ばれる置換基を1個若しくは2個有していてもよいフェニル基、又はピリジル基である[1]に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。

[5] 置換基群 α が、フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、シクロペンチル基、又は R^4 が置換していてもよいフェニル基からなる群であり、

R^4 が、シアノ基、又はメトキシ基である[1]乃至[4]のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

[6] 置換基群 α が、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、メトキシ基、又は R^4 が置換していてもよいフェニル基からなる群であり、

R^4 がメトキシ基である[1]乃至[4]のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

[7] R^2 が、水素原子、メチル基、又はテトラヒドロピラニル基である [1] 乃至 [6] のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

[8] R^3 が、水素原子、又はメチル基である [1] 乃至 [7] のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

[9] Aが、水酸基である [1] 乃至 [8] のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

[10] Lが、式 $-NHCO-$ で表される基である [1] 乃至 [9] のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

[11] Xが、窒素原子である [1] 乃至 [10] のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。

[12] 上記 [1] において、下記から選ばれる化合物、又はその薬理上許容される塩：

4-({5-[(2,4-ジクロロフェニル)メチルカルバモイル]-4-ヒドロキシピリミジン-2-イル}アミノ)-4-オキソブタン酸、

4-({5-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチルカルバモイル]-4-ヒドロキシピリミジン-2-イル}アミノ)-4-オキソブタン酸、

4-({5-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチルカルバモイル]-4-ヒドロキシピリミジン-2-イル}アミノ)-4-オキソブタン酸、

4-{[4-ヒドロキシ-5-(p-トリルメチルカルバモイル)ピリミジン-2-イル]アミノ}-4-オキソブタン酸、

4-({5-[(4-フルオロ-3-フェニルフェニル)メチルカルバモイル]-4-ヒドロキシピリミジン-2-イル}アミノ)-4-オキソブタン酸、

4-({4-ヒドロキシ-5-[(3-フェニルフェニル)メチルカルバモイル]ピリミジン-2-イル}アミノ)-4-オキソブタン酸、

4-[5-{[4-(2-シアノフェニル)フェニル]メチルカルバモイ

ル} - 4 - ヒドロキシピリミジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - オキソブタン酸、

4 - [(5 - { [3 - (2 - シアノフェニル) フェニル] メチルカルバモイル} - 4 - ヒドロキシピリミジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - オキソブタン酸、

4 - [(4 - ヒドロキシ - 5 - { [(6 - メトキシピリジン - 3 - イル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル] カルバモイル} ピリミジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - オキソブタン酸、

4 - { [4 - ヒドロキシ - 5 - ({ 1 - [6 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 - メチルエチル} カルバモイル) ピリミジン - 2 - イル] アミノ} - 4 - オキソブタン酸、

4 - [(4 - ヒドロキシ - 5 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチルカルバモイル} ピリミジン - 2 - イル) アミノ] - 4 - オキソブタン酸、

4 - ({ 5 - [(3 - フルオロフェニル) メチルカルバモイル] - 4 - ヒドロキシピリミジン - 2 - イル} アミノ) - 4 - オキソブタン酸、

4 - ({ 5 - [(3, 4 - ジフルオロフェニル) メチルカルバモイル] - 4 - ヒドロキシピリミジン - 2 - イル} アミノ) - 4 - オキソブタン酸、

4 - { [4 - ヒドロキシ - 5 - (m - トリルメチルカルバモイル) ピリミジン - 2 - イル] アミノ} - 4 - オキソブタン酸、

4 - { [4 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ナフチルメチルカルバモイル) ピリミジン - 2 - イル] アミノ} - 4 - オキソブタン酸、

4 - { [4 - ヒドロキシ - 5 - (2 - ナフチルメチルカルバモイル) ピリミジン - 2 - イル] アミノ} - 4 - オキソブタン酸、

4 - ({ 5 - [(3 - シクロペンチルフェニル) メチルカルバモイル] - 4 - ヒドロキシピリミジン - 2 - イル} アミノ) - 4 - オキソブタン酸、

4 - ({ 4 - ヒドロキシ - 5 - [(3 - フェニルフェニル) メチルカルバモイル] - 2 - ピリジル} アミノ) - 4 - オキソブタン酸、

4-オキソ-4-({5-[(4-フェニルフェニル) メトキシメチル] -2-ピリジル} アミノ) ブタン酸、

4-[(5-{ [4-(2-シアノフェニル) フェニル] メトキシメチル} -2-ピリジル) アミノ] -4-オキソブタン酸。

[13] 上記[1]乃至[12]のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物、

[14] 貧血の予防及び／又は治療のための、上記[13]に記載の医薬組成物、

[15] 貧血が、腎性貧血、未熟児貧血、慢性疾患に伴う貧血、癌化学療法に伴う貧血、癌性貧血、炎症関連性の貧血、又はうっ血性心不全に伴う貧血である、上記[14]に記載の医薬組成物、

[16] 貧血が、慢性腎臓疾患に伴う貧血である、上記[14]に記載の医薬組成物、

[17] エリスロポエチンを産生するための、上記[13]に記載の医薬組成物、

[18] 医薬を製造するための、上記[1]乃至[12]のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩の使用、

[19] 医薬が、貧血の予防及び／又は治療のための医薬である、上記[18]に記載の使用、

[20] 貧血が、腎性貧血、未熟児貧血、慢性疾患に伴う貧血、癌化学療法に伴う貧血、癌性貧血、炎症関連性の貧血、又はうっ血性心不全に伴う貧血である、上記[19]に記載の使用、

[21] 貧血が、慢性腎臓疾患に伴う貧血である、上記[19]に記載の使用、

[22] 上記[1]乃至[12]のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩の薬理的有効量を哺乳動物又は鳥類に投与することからなる、エリスロポエチンを産生する方法、

[23] 上記[1]乃至[12]のいずれか1項に記載の化合物、又はその

薬理上許容される塩の薬理的有効量を哺乳動物に投与することからなる、疾患の治療又は予防のための方法、

[24] 疾患が、貧血である、上記[23]に記載の方法、

[25] 疾患が、腎性貧血、未熟児貧血、慢性疾患に伴う貧血、癌化学療法に伴う貧血、癌性貧血、炎症関連性の貧血、又はうっ血性心不全に伴う貧血である、上記[23]に記載の方法、

[26] 疾患が、慢性腎臓疾患に伴う貧血である、上記[23]に記載の方法、

[27] 哺乳動物が、ヒトである、上記[23]乃至[26]のいずれか1項に記載の方法、

[28] 疾患の治療又は予防のための方法における使用のための、上記[1]乃至[12]のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

[29] 疾患が、貧血である、上記[28]に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、

[30] 疾患が、腎性貧血、未熟児貧血、慢性疾患に伴う貧血、癌化学療法に伴う貧血、癌性貧血、炎症関連性の貧血、又はうっ血性心不全に伴う貧血である、上記[28]に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、又は、

[31] 疾患が、慢性腎臓疾患に伴う貧血である、上記[28]に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩である。

[0011]

上記一般式(1)で表される本発明の化合物は、(2-ヘテロアリールアミノ)コハク酸骨格を有し、当該ヘテロアリール環5位の置換基は、1又は2個の環状基を有し、当該環状基は特定の置換基を有する。本発明の化合物、又はその薬理上許容される塩は、優れたEPO産生増強活性を有する。

[0012] 以下、本発明の化合物にかかる置換基について説明する。

- [0013] 置換基群 α 、及び R^4 の定義における「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好適には、フッ素原子又は塩素原子である。
- [0014] 置換基群 α 、 R^2 、及び R^3 の定義における「 $C_1 \sim C_4$ アルキル基」とは、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示す。例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等を挙げることができ、好適には、メチル基である。
- [0015] 置換基群 α の定義における「ハロゲン $C_1 \sim C_4$ アルキル基」とは、上記「 $C_1 \sim C_4$ アルキル基」の炭素原子上の1個乃至3個の水素原子が、上記「ハロゲン原子」で置換された基を示す。例えば、フルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、ジブロモメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、トリブロモメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基、2-ヨードエチル基、3-クロロプロピル基、4-フルオロブチル基、2, 2-ジブロモエチル基等を挙げることができ、好適には、トリフルオロメチル基である。
- [0016] 置換基群 α 、及び R^4 の定義における「 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基」とは、上記「 $C_1 \sim C_4$ アルキル基」が酸素原子に結合した基を示す。例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基等を挙げることができ、好適には、メトキシ基である。
- [0017] 置換基群 α の定義における「 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基」とは、炭素数3乃至6個のシクロアルキル基を示す。例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等を挙げることができ、好適には、シクロペンチル基である。
- [0018] R^2 の定義における「4～7員ヘテロシクロアルキル基」とは、窒素原子、

酸素原子、及び硫黄原子からなる群より選ばれる原子を1又は2個含む、4乃至7員環からなる単環式飽和複素環基を示す。例えば、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、オキセパニル基、テトラヒドロチオフェニル基、テトラヒドロチオピラニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ジオキソラニル基、ジオキサニル基、ジオキセパニル基等を挙げることができ、好適には、テトラヒドロピラニル基である。

[0019] R^1 、及び置換基群 α の定義における「芳香族炭化水素環基」とは、単環式、二環式、又は三環式の炭素数6乃至14個の芳香族炭化水素環基を示す。例えば、フェニル基、インデニル基、ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、インダセニル基、アセナフチル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基、シクロペンタシクロオクテニル基、ベンゾシクロオクテニル基等を挙げることができる。 R^1 における芳香族炭化水素環基としては、好適には、フェニル基、又はナフチル基であり、より好適には、フェニル基である。置換基群 α における芳香族炭化水素環基としては、好適には、フェニル基である。

[0020] R^1 の定義における「芳香族複素環基」とは、窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなる群より選ばれる原子を1又は2個含む、単環式、又は二環式の5乃至10員の芳香族複素環基を示す。例えば、ピロリル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基、ピリミジニル基、ピラニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基のような単環の複素環基；キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、ジヒドロベンゾチオフェニル基、インドリル基、イソインドリル基、キノキサリル基、ベンゾチアゾリル基、テトラヒドロキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾオキサニル基、インドリ

ジニル基、チエノピリジル基、ジヒドロチエノピリジル基、フロピリジル基、ジヒドロフロピリジル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾチエニル基、イソベンゾフラニル基、インドリニル基のような二環式の複素環基等を挙げることができ、好適には、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、又はピリダジニル基であり、より好適には、ピリジル基である。

[0021] 本発明の化合物において、 R^1 は、独立して置換基群 α から選ばれる置換基を1個若しくは2個有していてもよい芳香族炭化水素環基、又は独立して置換基群 α から選ばれる置換基を1個若しくは2個有していてもよい芳香族複素環基を示し、好ましくは、独立して置換基群 α から選ばれる置換基を1個若しくは2個有していてもよい、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、又はピリダジニル基であり、より好ましくは、独立して置換基群 α から選ばれる置換基を1個若しくは2個有していてもよい、フェニル基、ナフチル基、又はピリジル基であり、さらにより好ましくは、独立して置換基群 α から選ばれる置換基を1個若しくは2個有していてもよい、フェニル基、又はピリジル基である。

[0022] 本発明の化合物において、置換基群 α は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ハロゲノ $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、又は R^4 が置換していてもよい芳香族炭化水素環基からなる群を示し、好ましくは、フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、シクロペンチル基、又は R^4 が置換していてもよいフェニル基からなる群であり、より好ましくは、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、メトキシ基、又は R^4 が置換していてもよいフェニル基からなる群である。

[0023] 本発明の化合物において、 R^4 は、シアノ基、ハロゲン原子、又は $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基を示し、好ましくは、シアノ基、又はメトキシ基であり、より好ましくは、メトキシ基である。

[0024] 本発明の化合物において、 R^4 が置換していてもよいフェニル基としては、好ましくは、フェニル基、又は4-メトキシフェニル基である。

[0025] 本発明の化合物において、 R^2 は、水素原子、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、又は4～7員ヘテロシクロアルキル基を示し、好ましくは、水素原子、メチル基、又はテトラヒドロピラニル基である。

[0026] 本発明の化合物において、 R^3 は、水素原子、又は $C_1 \sim C_4$ アルキル基を示し、好ましくは、水素原子、又はメチル基である。

[0027] 本発明の化合物において、Aは、水素原子、又は水酸基を示し、好ましくは、水酸基である。

[0028] 本発明の化合物において、Lは、式 $-NHCO-$ で表される基、又は式 $-OCH_2-$ で表される基を示し、好ましくは、式 $-NHCO-$ で表される基である。なお、各基の左側の結合手は、 R^1 、 R^2 、及び R^3 が置換する炭素原子と結合していることを表す。

[0029] 本発明の化合物において、Xは、窒素原子、又は式 $=CH-$ で表わされる基を示し、好ましくは、窒素原子である。

[0030] 本発明の化合物としては、下記の化合物、又はその薬理上許容される塩から選ばれる1つであることが好ましい：

4-（{5-[(2,4-ジクロロフェニル)メチルカルバモイル]-4-ヒドロキシピリミジン-2-イル}アミノ)-4-オキソブタン酸、

4-（{5-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチルカルバモイル]-4-ヒドロキシピリミジン-2-イル}アミノ)-4-オキソブタン酸、

4-（{5-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチルカルバモイル]-4-ヒドロキシピリミジン-2-イル}アミノ)-4-オキソブタン酸、

、

4-（{[4-ヒドロキシ-5-(p-トリルメチルカルバモイル)ピリミジン-2-イル]アミノ}-4-オキソブタン酸、

4-（{5-[(4-フルオロ-3-フェニルフェニル)メチルカルバモイル]-4-ヒドロキシピリミジン-2-イル}アミノ)-4-オキソブタン酸、

4-（{4-ヒドロキシ-5-[(3-フェニルフェニル)メチルカルバモ

イル] ピリミジン-2-イル} アミノ) -4-オキソブタン酸、

4- [(5- {[4- (2-シアノフェニル) フェニル] メチルカルバモイル} -4-ヒドロキシピリミジン-2-イル) アミノ] -4-オキソブタン酸、

4- [(5- {[3- (2-シアノフェニル) フェニル] メチルカルバモイル} -4-ヒドロキシピリミジン-2-イル) アミノ] -4-オキソブタン酸、

4- [(4-ヒドロキシ-5- {[(6-メトキシピリジン-3-イル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル] カルバモイル} ピリミジン-2-イル) アミノ] -4-オキソブタン酸、

4- {[4-ヒドロキシ-5- ({1- [6- (4-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] -1-メチルエチル} カルバモイル) ピリミジン-2-イル] アミノ} -4-オキソブタン酸、

4- [(4-ヒドロキシ-5- {[3- (トリフルオロメチル) フェニル] メチルカルバモイル} ピリミジン-2-イル) アミノ] -4-オキソブタン酸、

4- ({5- [(3-フルオロフェニル) メチルカルバモイル] -4-ヒドロキシピリミジン-2-イル} アミノ) -4-オキソブタン酸、

4- ({5- [(3, 4-ジフルオロフェニル) メチルカルバモイル] -4-ヒドロキシピリミジン-2-イル} アミノ) -4-オキソブタン酸、

4- {[4-ヒドロキシ-5- (m-トリルメチルカルバモイル) ピリミジン-2-イル] アミノ} -4-オキソブタン酸、

4- {[4-ヒドロキシ-5- (1-ナフチルメチルカルバモイル) ピリミジン-2-イル] アミノ} -4-オキソブタン酸、

4- {[4-ヒドロキシ-5- (2-ナフチルメチルカルバモイル) ピリミジン-2-イル] アミノ} -4-オキソブタン酸、

4- ({5- [(3-シクロペンチルフェニル) メチルカルバモイル] -4-ヒドロキシピリミジン-2-イル} アミノ) -4-オキソブタン酸、

4 - ({ 4 - ヒドロキシ - 5 - [(3 - フェニルフェニル) メチルカルバモイル] - 2 - ピリジル } アミノ) - 4 - オキソブタン酸、
4 - オキソ - 4 - ({ 5 - [(4 - フェニルフェニル) メトキシメチル] - 2 - ピリジル } アミノ) ブタン酸、
4 - [(5 - { [4 - (2 - シアノフェニル) フェニル] メトキシメチル } - 2 - ピリジル) アミノ] - 4 - オキソブタン酸。

[0031] 本発明の化合物において、置換基の種類によっては幾何異性体又は互変異性体が存在し得る。また、本発明の化合物が不斉炭素原子を有する場合には、光学異性体が存在し得る。本発明には、これら異性体の分離したもの（例えば、エナンチオマー又はジアステレオマー）、あるいは混合物（例えば、ラセミ体又はジアステレオマー混合物）が包含される。また、ラベル体化合物、即ち、本発明化合物の1つ以上の原子が任意の割合で対応する放射性同位元素若しくは非放射性同位元素で置換された化合物も本発明に包含される。

[0032] 本発明の化合物が、アミノ基等の塩基性基を有する場合、所望により薬理上許容される酸付加塩を形成することができる。そのような酸付加塩としては、例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；又はオルニチン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩を挙げることができ、ハロゲン化水素酸塩及び有機酸塩が好ましい。

[0033] 本発明の化合物が、カルボキシ基等の酸性基を有する場合、一般的に薬理上許容される塩基付加塩を形成することが可能である。そのような塩基付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金

属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩等の無機塩；又はジベンジルアミン塩、モルホリン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジル-N-(2-フェニルエトキシ)アミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩等の有機アミン塩等を挙げることができる。

[0034] 本発明の化合物は、無溶媒和物もしくは溶媒和物として存在することもある。溶媒和物としては、薬理上許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、エタノール和物等が好ましい。また、一般式(1)で表される化合物中に窒素原子が存在する場合にはN-オキシド体となってもよく、これら溶媒和物及びN-オキシド体も本発明の範囲に含まれる。

[0035] 本発明の化合物において、置換基の種類及び組み合わせによって、シス体、トランス体等の幾何異性体、互変異性体又はd体、l体等の光学異性体等の各種異性体が存在し得るが、本発明の化合物は、特に限定していない場合はそれら全ての異性体及びいずれの比率のこれら異性体の混合物をも包含するものである。

[0036] また、本発明の化合物は、このような化合物を構成する原子の1個以上に、非天然割合の同位元素を含有し得る。同位元素としては、例えば、重水素(^2H ; D)、トリチウム(^3H ; T)、ヨウ素-125(^{125}I)又は炭素-14(^{14}C)などが挙げられる。また、本発明の化合物は、例えば、トリチウム(^3H)、ヨウ素-125(^{125}I)、又は炭素-14(^{14}C)などの放射性同位体で放射標識され得る。放射性標識された化合物は、治療又は予防剤、研究試薬(例えば、アッセイ試薬)、及び診断剤(例えば、インビボ画像診断剤)として有用である。全ての割合の放射性又は非放射性の同位元素を含有する本発明の化合物は、本発明の範囲に包含される。

[0037] 本発明の化合物は、その基本骨格あるいは置換基の種類に応じて、種々の公知の合成法を適用して製造することもできる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基で保護する、又は当該官能基に容易に変換可能な基に置き換えておくことができる。このような官能基としては、例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等があり、それらの保護基としては、例えば、グリーン (Greene) 及びウツツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版、1999年)」に記載の保護基等があり、反応条件に応じて適宜選択して用いることができる。このような方法によれば、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去する、あるいは所望の基に変換することにより、所望の化合物を得ることができる。得られた本発明の化合物は、元素分析、NMR、質量分析 (mass spectroscopy)、IR分析等の標準的な分析技術によって、同定され、その組成又は純度を分析することができる。

[0038] 本発明の化合物の製造に用いられる原料や試薬は、商業的供給者から購入することができ、又は、文献に記載の方法によって合成することができる。

[0039] 本発明において、貧血は、腎性貧血、未熟児貧血、慢性疾患に伴う貧血、癌化学療法に伴う貧血、癌性貧血、炎症関連性の貧血、及びうっ血性心不全 (congestive heart failure) に伴う貧血を含み、慢性疾患に伴う貧血は、慢性腎臓疾患に伴う貧血を含み、慢性腎臓疾患は、慢性腎不全を含む。また、本発明の化合物が投与される患者は、透析を受けている又は受けていない患者であり得る。

発明の効果

[0040] 本発明の化合物、又はその薬理上許容される塩は、Hep3B細胞を用いたアッセイ系において優れたEPO産生増強活性を示し、安全性に優れる。すなわち、本発明の化合物、又はその薬理上許容される塩を含有する医薬組成物を、哺乳動物（ヒト、ウシ、ウマ、又はブタ等）又は鳥類（ニワトリ等）に投与することにより、EPO産生を増強することができる。従って、本

発明の化合物、又はその薬理上許容される塩を含有する医薬組成物は、EPOの低下に起因する疾患、虚血性脳疾患等のEPOが低下している疾患若しくは病態の予防及び／又は治療、あるいは手術を予定している患者に対する自己貯血等に用いることができる。EPO低下に起因する疾患としては、例えば、貧血、特に腎性貧血（透析期、保存期）、未熟児貧血、慢性疾患に伴う貧血、癌化学療法に伴う貧血、癌性貧血、炎症関連性の貧血、又はうっ血性心不全に伴う貧血を挙げることができる。

発明を実施するための形態

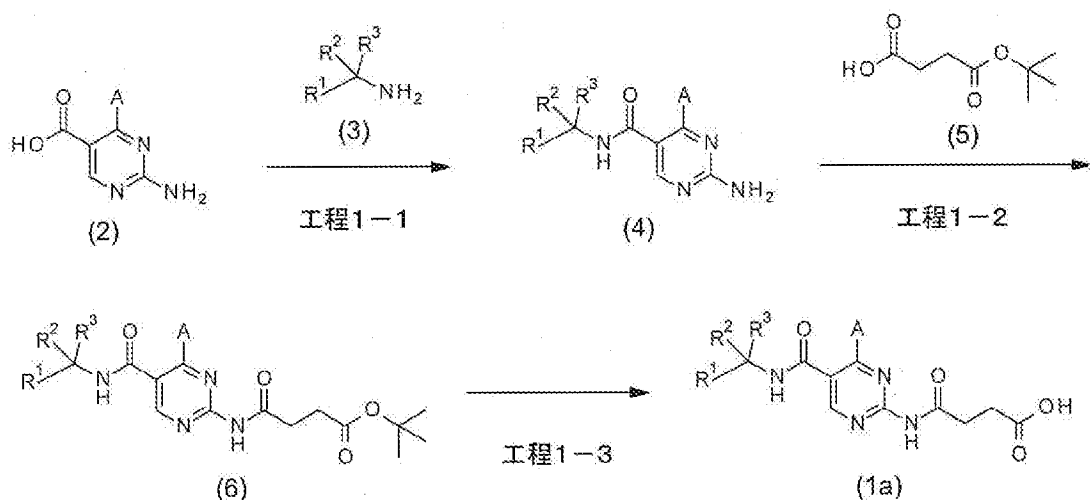
[0041] 以下に本発明の化合物の代表的な製造法を例示する。なお、本発明の製造法は以下に示した例には限定されない。

[0042] 本発明の一般式（１）を有する化合物は、以下に述べる方法によって得られる。

（製造法１）

製造法１は、本発明の化合物（１）におけるLが式-NHCO-で表される基であり、かつ、Xが窒素原子である化合物（１a）を製造する方法である。

[0043] [化2]



[0044] 式中、R¹、R²、R³及びAは、前述したものと同意義を示す。

（工程１－１）

本工程は、反応に不活性な溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、化合物（２）及び化合物（３）から化合物（４）を製造する工程である。

[0045] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定しないが、好ましくは、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン、若しくはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくは *tert*-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、２-メトキシエタノール、ジエチレングリコール、若しくはグリセリンのようなアルコール類；*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチル-２-ピロリジノン、若しくはヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；水；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、より好ましくは、*N,N*-ジメチルホルムアミドである。

[0046] 使用される縮合剤としては、アミド結合を形成する縮合剤として使用されるものであれば特に限定しないが、好ましくは、２-（１-*H*-７-アザベンゾトリアゾール-１-イル）-１，１，３，３-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩、２-（１-*H*-ベンゾトリアゾール-１-イル）-１，１，３，３-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩、（１-*H*-ベンゾトリアゾール-１-イルオキシ）トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩、１，１'-カルボニルジイミダゾール、*N,N'*-ジイソプロピルカルボジイミド、１-エチル-３-（３-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩、若しくは４-（４，６-ジメトキシ-１，３，５-トリアジン-２-イル）-４-メチルモルホリニウムクロリド等が挙げられ、より好ましくは、２-（１-*H*-７-アザベンゾトリアゾール-１-イル）-１，１，３，３-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ

リン酸塩である。

[0047] 使用される塩基としては、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定しないが、好ましくは、トリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン、ピリジン、若しくは4－（N，N－ジメチルアミノ）ピリジン等の有機塩基；又は炭酸カリウム、炭酸セシウム、若しくは炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が挙げられ、より好ましくは、有機塩基であり、さらにより好ましくは、トリエチルアミンである。

[0048] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、0℃乃至100℃であり、好ましくは、20℃乃至40℃である。反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、2時間乃至48時間であり、好ましくは、4時間乃至24時間である。

[0049] 反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶媒を留去することで得られる。

[0050] 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

（工程1－2）

本工程は、反応に不活性な溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、化合物（4）及び化合物（5）から化合物（6）を製造する工程である。

[0051] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定しないが、好ましくは、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2－ジクロロエタン、クロロベンゼン、若しくはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくはtert－ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n－プロパノール、イソプロパノール、n－ブタノール、イソブタノール、tert－ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、2－メトキシエタノール、ジエチレングリ

コール、若しくはグリセリンのようなアルコール類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、若しくはヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；水；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、より好ましくは、N，N-ジメチルホルムアミドである。

[0052] 使用される縮合剤としては、アミド結合を形成する縮合剤として使用されるものであれば特に限定しないが、好ましくは、2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩、(1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩、1,1'-カルボニルジイミダゾール、N，N'-ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、若しくは4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド等が挙げられ、より好ましくは、2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩である。

[0053] 使用される塩基としては、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定しないが、好ましくは、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、若しくは4-(N，N-ジメチルアミノ)ピリジン等の有機塩基；又は炭酸カリウム、炭酸セシウム、若しくは炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が挙げられ、より好ましくは、有機塩基であり、さらにより好ましくは、N，N-ジイソプロピルエチルアミンである。

[0054] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、20℃乃至150℃であり、好ましくは、60℃乃至120℃である。反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、1時間乃至60時間であり、好ま

しくは、3時間乃至48時間である。

[0055] 反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶媒を留去することで得られる。

[0056] 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(工程1-3)

本工程は、反応に不活性な溶媒中、酸の存在下、化合物(6)から本発明の化合物(1a)を製造する工程である。

[0057] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定しないが、好ましくは、ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、若しくはシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、若しくはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、若しくは炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくはtert-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；水；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、より好ましくは、ジクロロメタンである。

[0058] 使用される酸としては、グリーン(Greene)及びウツツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版、1999年)」などに記載されている酸が挙げられ、好ましくは、トリフルオロ酢酸である。

[0059] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、-50℃乃至100℃であり、好ましくは、0℃乃至50℃である。反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、15分間乃至30時間であり、好ましくは、30分間乃至20時間である。

[0060] 反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶媒を留去することで得られる。

[0061] 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

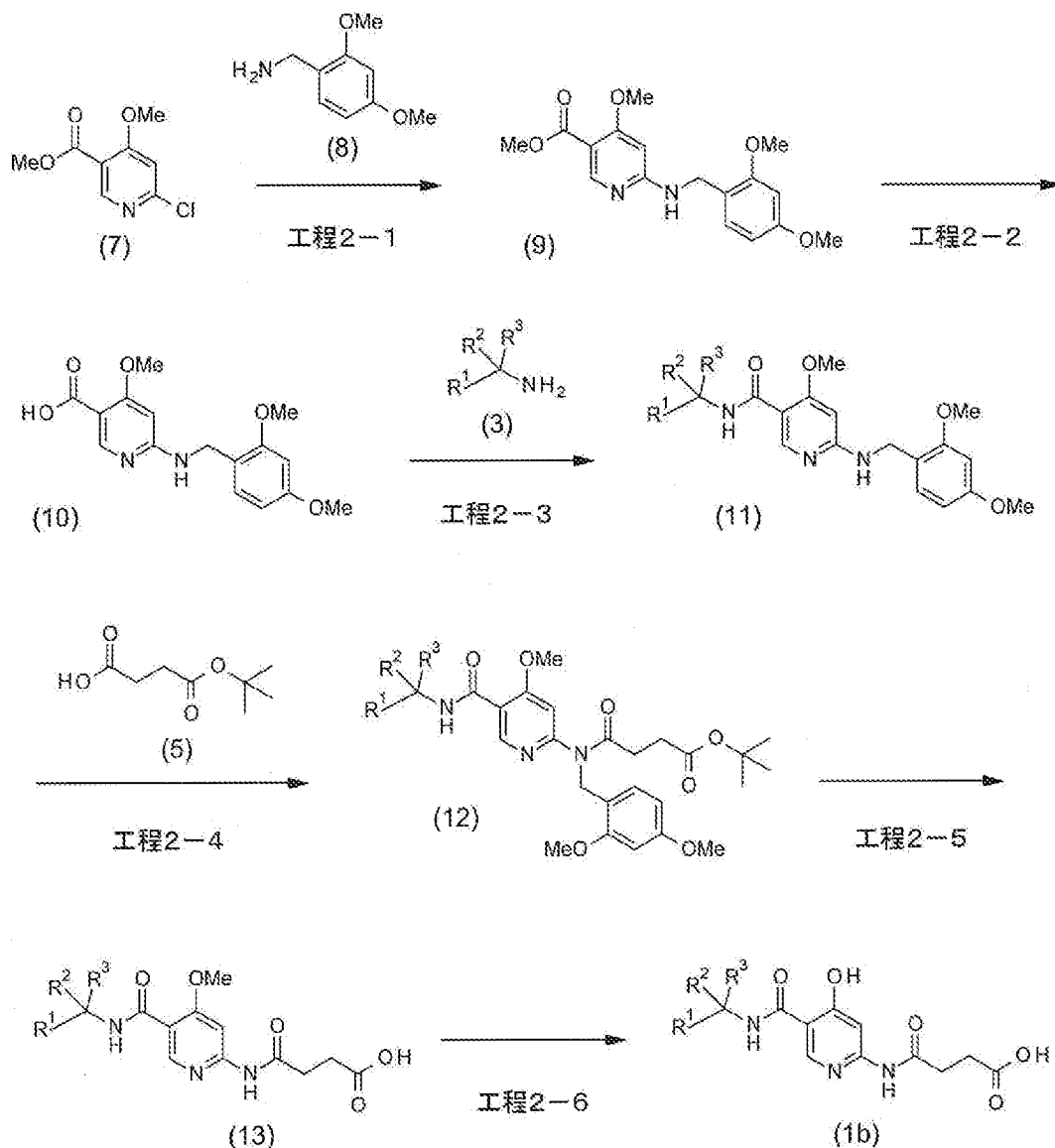
[0062]

(製造法2)

製造法2は、本発明の化合物(1)におけるAが水酸基であり、Lが式—NHCO—で表される基であり、かつ、Xが式=CH—で表される基である化合物(1b)を製造する方法である。

[0063]

[化3]



[0064] 式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、前述したものと同意義を示す。

(工程2-1)

本工程は、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下、化合物(7)及び化合物(8)から化合物(9)を製造する工程である。

[0065] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定しないが、好ましくは、ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、

若しくは *tert*-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、若しくはヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、より好ましくは、N，N-ジメチルアセトアミドである。

[0066] 使用される塩基としては、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定しないが、好ましくは、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、若しくは4-(N，N-ジメチルアミノ)ピリジン等の有機塩基；又は炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウム *tert*-ブトキシド、若しくはカリウム *tert*-ブトキシド等の無機塩基が挙げられ、より好ましくは、無機塩基であり、さらにより好ましくは、炭酸カリウムである。

[0067] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、20℃乃至200℃であり、好ましくは、80℃乃至150℃である。反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、4時間乃至48時間であり、好ましくは、8時間乃至24時間である。

[0068] 反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶媒を留去することで得られる。

[0069] 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(工程2-2)

本工程は、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下、化合物(9)から化合物(10)を製造する工程である。

[0070] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定しないが、好ましくは、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、若

しくは *tert*-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、2-メトキシエタノール、ジエチレングリコール、若しくはグリセリンのようなアルコール類；水；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、より好ましくは、テトラヒドロフラン、メタノール、及び水の混合溶媒である。

[0071] 使用される塩基としては、グリーン (Greene) 及びウッツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版、1999年)」などに記載されている酸が挙げられ、好ましくは、水酸化カリウム又は水酸化ナトリウムである。

[0072] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、0℃乃至100℃であり、好ましくは、20℃乃至60℃である。反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、30分間乃至24時間であり、好ましくは、1時間乃至18時間である。

[0073] 反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶媒を留去することで得られる。

[0074] 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(工程2-3)

本工程は、工程1-1と同様にして、化合物(3)及び化合物(10)から化合物(11)を製造する工程である。

(工程2-4)

本工程は、工程1-2と同様にして、化合物(5)及び化合物(11)から化合物(12)を製造する工程である。

(工程2-5)

本工程は、工程1-3と同様にして、化合物(12)から化合物(13)

を製造する工程である。

(工程 2-6)

本工程は、反応に不活性な溶媒中、ルイス酸の存在下、化合物 (13) から本発明の化合物 (1b) を製造する工程である。

[0075] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定しないが、好ましくは、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、若しくはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；又はアセトニトリルのようなニトリル類等が挙げられ、より好ましくは、ジクロロメタンである。

[0076] 使用されるルイス酸としては、公知の方法において使用されるものであれば特に限定しないが、好ましくは、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素、若しくは三臭化アルミニウム等が挙げられ、より好ましくは、三臭化ホウ素である。

[0077] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、 -78°C 乃至 50°C であり、好ましくは、 30°C 乃至 40°C である。反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、2時間乃至12時間であり、好ましくは、4時間乃至8時間である。

[0078] 反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶媒を留去することで得られる。

[0079] 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

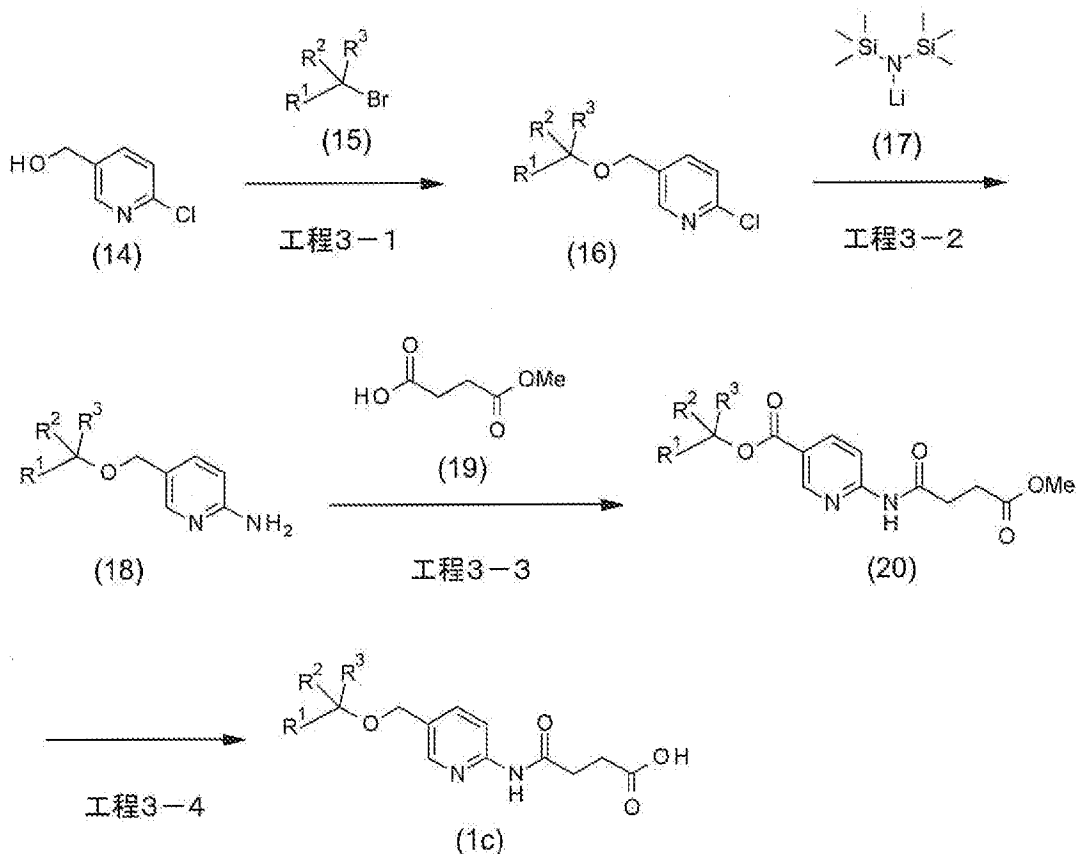
[0080]

(製造法3)

製造法3は、本発明の化合物 (1) におけるAが水素原子であり、Lが式 $-\text{OCH}_2-$ で表される基であり、かつ、Xが式 $=\text{CH}-$ で表される基である化合物 (1c) を製造する方法である。

[0081]

[化4]



[0082] 式中、R¹、R²及びR³は、前述したものと同意義を示す。

(工程 3-1)

本工程は、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下、化合物(14)及び化合物(15)から化合物(16)を製造する工程である。

[0083] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定しないが、好ましくは、ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくはtert-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、若しくはヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、より好ましくは、テトラヒドロフランである。

[0084] 使用される塩基としては、公知の方法において使用されるものであれば特に限定しないが、好ましくは、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムジイソプロピルアミド、水素化ナトリウム、ナトリウム *tert*-ブトキシド、又はカリウム *tert*-ブトキシド等が挙げられ、より好ましくは、水素化ナトリウムである。

[0085] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、0℃乃至100℃であり、好ましくは、20℃乃至80℃である。反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、1時間乃至24時間であり、好ましくは、2時間乃至18時間である。

[0086] 反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶媒を留去することで得られる。

[0087] 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(工程3-2)

本工程は、反応に不活性な溶媒中、パラジウム触媒及び配位子の存在下、化合物(16)及び化合物(17)から化合物(18)を製造する工程である。

[0088] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定しないが、好ましくは、ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくは *tert*-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、若しくはヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；水；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、より好ましくは、テトラヒドロフランである。

[0089] 使用されるパラジウム触媒としては、公知の方法において使用されるもの

であれば特に限定しないが、好ましくは、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ビス（トリフェニルホスフィン）ジクロロパラジウム、〔1，1′-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウム、ビス（2，4-ペンタンジオナート）パラジウム、又は酢酸パラジウム等が挙げられ、より好ましくは、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムである。

[0090] 使用される配位子としては、公知の方法において使用されるものであれば特に限定しないが、好ましくは、トリフェニルホスフィン、2-（ジクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル、2-（ジ-*tert*-ブチルホスフィノ）ビフェニル、1，4-ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタン、1，1′-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、又は2，2′-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1，1′-ビナフチル等が挙げられ、より好ましくは、2-（ジクロヘキシルホスフィノ）ビフェニルである。

[0091] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、20℃乃至100℃であり、好ましくは、50℃乃至80℃である。反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、3時間乃至48時間であり、好ましくは、6時間乃至24時間である。

[0092] 反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶媒を留去することで得られる。

[0093] 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

（工程3-3）

本工程は、反応に不活性な溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、化合物（18）及び化合物（19）から化合物（20）を製造する工程である。

[0094] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定しないが、好ましくは、ジクロロメタン、クロロホル

ム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、若しくはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくはtert-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、2-メトキシエタノール、ジエチレングリコール、若しくはグリセリンのようなアルコール類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、若しくはヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；水；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、より好ましくは、N, N-ジメチルホルムアミドである。

[0095] 使用される縮合剤としては、アミド結合を形成する縮合剤として使用されるものであれば特に限定しないが、好ましくは、2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩、(1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、若しくは4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド等が挙げられ、より好ましくは、2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩である。

[0096] 使用される塩基としては、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定しないが、好ましくは、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、若しくは4-(N,

N-ジメチルアミノ)ピリジン等の有機塩基；又は炭酸カリウム、炭酸セシウム、若しくは炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が挙げられ、より好ましくは、有機塩基であり、さらにより好ましくは、N，N-ジイソプロピルエチルアミンである。

[0097] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、20℃乃至150℃であり、好ましくは、60℃乃至120℃である。反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、1時間乃至24時間であり、好ましくは、2時間乃至18時間である。

[0098] 反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶媒を留去することで得られる。

[0099] 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(工程3-4)

本工程は、工程2-2と同様にして、化合物(20)から本発明の化合物(1c)を製造する工程である。

[0100]

上記の各工程により得られた反応生成物は、無溶媒和物、その塩又は水和物等の各種の溶媒和物として単離され精製される。塩は通常の方法により製造できる。単離又は精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、ろ過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の、通常の方法を適用して行われる。

[0101] 各種異性体は、異性体間の物理化学的な性質の差を利用して、常法により単離できる。例えば、光学異性体は一般的な光学分割法(例えば、分別結晶化又はクロマトグラフィー等)により分離できる。また、光学異性体は、適当な光学活性な原料化合物より製造することもできる。

[0102] 本発明の化合物を有効成分として含有する製剤は、通常の製剤に用いられる担体、賦形剤等の添加剤を用いて調製される。本発明の化合物の投与は、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等の形態での経口投与、又は

注射剤（例えば、静注、筋注等）、坐剤、経皮剤、経鼻剤、吸入剤等の形態での非経口投与であり得る。本発明の化合物の投与量及び投与回数は、症状、投与対象の年齢若しくは性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定される。投与量は、経口投与の場合、通常成人1回当たり0.001 mg/kg乃至100 mg/kgであり、静脈投与の場合、通常成人1回当たり0.0001 mg/kg乃至10 mg/kgである。投与回数は、通常1日1回から6回又は1日1回から7日に1回である。透析を受けている患者への投与は、当該患者が受ける各透析の前後（好適には、透析の前）に1回行なわれることも好ましい。

[0103] 本発明による経口投与のための固体製剤は、錠剤、散剤、顆粒剤等であり得る。このような製剤は、一つ又はそれ以上の活性物質を不活性な賦形剤、滑沢剤、崩壊剤、又は溶解補助剤等と混合することにより常法に従って製造される。賦形剤は、例えば、乳糖、マンニトール、ブドウ糖であり得る。滑沢剤は、例えば、ステアリン酸マグネシウムであり得る。崩壊剤は、例えば、カルボキシメチルスターチナトリウムであり得る。錠剤又は丸剤は、必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

[0104] 経口投与のための液体製剤は、薬剂的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、又はエリキシル剤等であり得る。このような製剤は、一般的に用いられる不活性な溶剤（例えば精製水、エタノール）を含有し、さらに可溶化剤、湿潤剤、懸濁化剤、甘味剤、矯味剤、芳香剤、又は防腐剤を含有してもよい。

[0105] 非経口投与のための注射剤は、無菌の水性若しくは非水性の液剤、懸濁剤、又は乳剤であり得る。注射剤用の水性の溶剤は、例えば、蒸留水又は生理食塩水であり得る。注射剤用の非水性の溶剤は、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、又はポリソルベート80（局方名）であり得る。このような製剤は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含有してもよい。これらの製剤は、例えば、バクテリア保留フィルターによる濾過、殺菌剤の配合、又は放射線照射によって無菌化

され得る。また、無菌の固体組成物を使用前に無菌の水又は注射用溶媒に溶解又は懸濁して得られた組成物をこれらの製剤として使用することもできる。

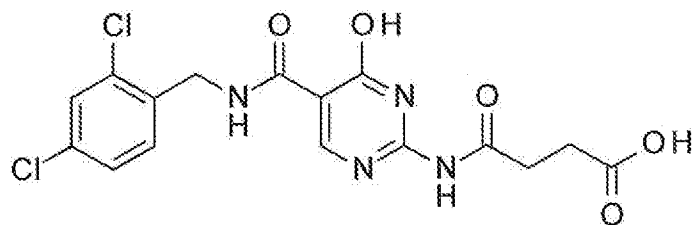
実施例

[0106] 以下に、実施例、試験例を記載し、本発明についてさらに詳細に説明するが、本発明の範囲は、これらに限定されるものではない。

(実施例 1)

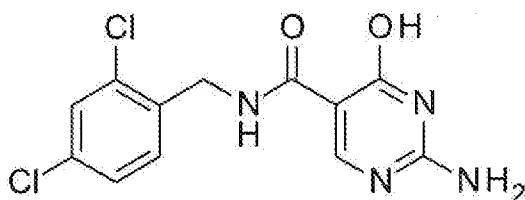
4 - ({ 5 - [(2, 4 - ジクロロフェニル) メチルカルバモイル] - 4 - ヒドロキシピリミジン - 2 - イル } アミノ) - 4 - オキソブタン酸

[0107] [化5]



[0108] (1) 2 - アミノ - N - [(2, 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド

[0109] [化6]



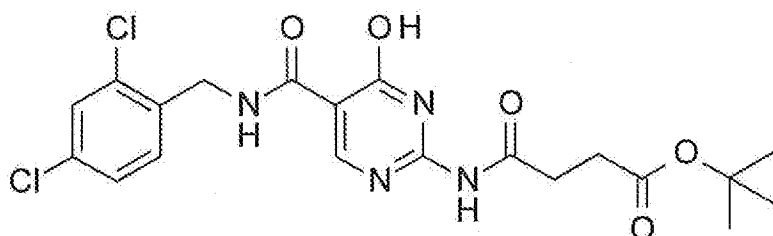
[0110] 2 - アミノ - 4 - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボン酸 (311 mg)、(2, 4 - ジクロロフェニル) メタンアミン (353 mg) 及びトリエチルアミン (2.8 mL) の N, N - ジメチルホルムアミド懸濁液 (8 mL) に、2 - (1 H - 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩 (839 mg) を室温に加え、90 分間攪拌した。2, 4 - ジクロロベンジルアミン (353 mg) 及び 2 - (1 H - 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウ

ロニウム ヘキサフルオロリン酸塩 (839 mg) を加え、12 時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、1 時間撹拌した後、ろ過した。ろ取物を水洗し、減圧下で乾燥後、酢酸エチルに懸濁させた。この懸濁液を超音波浴槽で1 時間振とう後、ろ過した。得られたろ取物を減圧下で乾燥させることにより、標記化合物 (326 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 9.31 (1H, brs), 8.39 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4.50 (2H, d, $J = 6$ Hz).

(2) 4-({5-[(2, 4-ジクロロフェニル) メチルカルバモイル]-4-ヒドロキシピリミジン-2-イル} アミノ)-4-オキソブタン酸 tert-ブチル

[0111] [化7]



[0112] 2-アミノ-N-[(2, 4-ジクロロフェニル) メチル]-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド (317 mg)、4-tert-ブトキシ-4-オキソブタン酸 (529 mg) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.06 mL) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (8 mL) に、2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩 (1160 mg) を室温に加え、80℃で5 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、10 分間撹拌した。生じた懸濁液をろ過した。ろ取物を水洗し、減圧下で乾燥させることにより、標記化合物 (430 mg) を得た。

MS m/z : 469 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(3) 4-({5-[(2, 4-ジクロロフェニル) メチルカルバモイル] -4-ヒドロキシピリミジン-2-イル} アミノ) -4-オキソブタン酸
 4-({5-[(2, 4-ジクロロフェニル) メチルカルバモイル] -4-ヒドロキシピリミジン-2-イル} アミノ) -4-オキソブタン酸 *tert*-ブチル (425 mg) のトリフルオロ酢酸溶液 (3 mL) を、室温で30分間静置した。反応液にエーテル (60 mL) を加え、生じた懸濁液をろ過した。ろ取物をエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥後、逆相高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル/水: 0.1%ギ酸含む) で精製することにより、標記化合物 (144 mg) を得た。

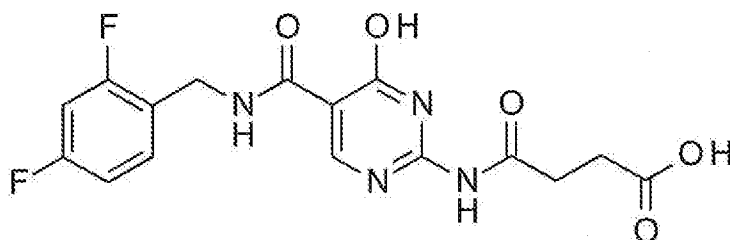
MS m/z : 413 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ : 8.49 (1H, brs), 7.63 (1H, d, J= 2 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8 Hz), 4.54 (2H, d, J = 6 Hz), 2.73-2.70 (2H, m), 2.56-2.53 (2H, m).

(実施例2)

4-({5-[(2, 4-ジフルオロフェニル) メチルカルバモイル] -4-ヒドロキシピリミジン-2-イル} アミノ) -4-オキソブタン酸

[0113] [化8]



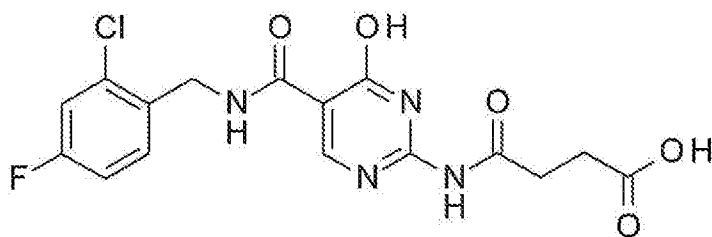
[0114] 実施例1の方法に準じ、(2, 4-ジクロロフェニル) メタンアミンの代わりに(2, 4-ジフルオロフェニル) メタンアミンを用い、標記化合物を得た。

MS m/z : 381 (M+H)⁺;

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6) δ : 9.22–8.38 (1H, brm), 7.40 (1H, td, $J=9$ Hz, 7 Hz), 7.24 (1H, ddd, $J=11$ Hz, 9 Hz, 3 Hz), 7.06 (1H, tdd, $J=9$ Hz, 3 Hz, 1 Hz), 4.50 (2H, d, $J=6$ Hz), 2.73–2.69 (2H, m), 2.56–2.53 (2H, m).

(実施例3)

4-({5-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル) メチルカルバモイル] -4-ヒドロキシピリミジン-2-イル} アミノ) -4-オキソブタン酸
[0115] [化9]



[0116] 実施例1の方法に準じ、(2,4-ジクロロフェニル)メタンアミンの代わりに(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メタンアミンを用い、標記化合物を得た。

MS m/z : 397 ($M+H$) $^+$;

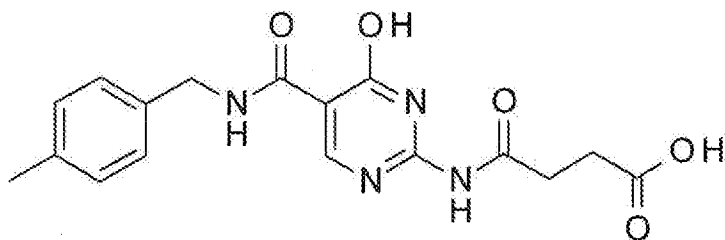
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6) δ : 8.61–8.33 (1H, brm), 7.46 (1H, dd, $J=9$ Hz, 3 Hz), 7.41 (1H, dd, $J=9$ Hz, 6 Hz), 7.21 (1H, td, $J=9$ Hz, 3 Hz), 4.53 (2H, d, $J=6$ Hz), 2.77–2.65 (2H, m), 2.56–2.53 (2H, m).

(実施例4)

4-{ [4-ヒドロキシ-5-(p-トリルメチルカルバモイル)ピリミジン-2-イル] アミノ } -4-オキソブタン酸

[0117]

[化10]



[0118] 実施例1の方法に準じ、(2,4-ジクロロフェニル)メタンアミンの代わりにp-トリルメタンアミンを用い、標記化合物を得た。

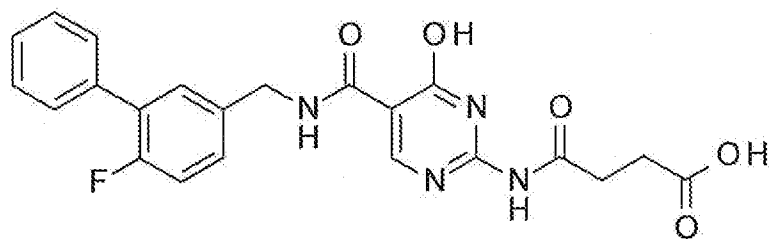
MS m/z : 359 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 8.36 (1H, brs), 7.19 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4.45 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.73-2.67 (2H, m), 2.56-2.51 (2H, m), 2.28 (3H, s).

(実施例5)

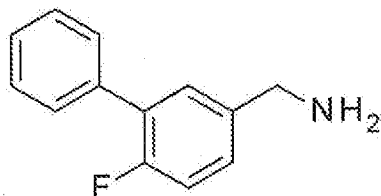
4-({5-[(4-フルオロ-3-フェニルフェニル)メチルカルバモイル]-4-ヒドロキシピリミジン-2-イル}アミノ)-4-オキソブタン酸

[0119] [化11]



[0120] (1) (4-フルオロ-3-フェニルフェニル)メタンアミン

[0121] [化12]



[0122] 5-シアノー-2-フルオロビフェニル (1.96 g) のテトラヒドロフラン溶液 (35 mL) にボラン／テトラヒドロフラン溶液 (1 M, 35 mL) を室温で滴下し、22時間攪拌した。反応液に塩酸 (1 M, 7 mL) をゆっくり滴下し、2時間攪拌した。2 M水酸ナトリウム水溶液を加え、分液した。水層を酢酸エチルで抽出した。すべての有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージ社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (1.25 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.57–7.54 (2H, m), 7.47–7.42 (2H, m), 7.40–7.37 (2H, m), 7.26–7.25 (1H, m), 7.12 (1H, dd, $J = 10 \text{ Hz}, 8 \text{ Hz}$), 3.90 (2H, s).

(2) 4- ({5- [(4-フルオロ-3-フェニルフェニル) メチルカルバモイル] -4-ヒドロキシピリミジン-2-イル} アミノ) -4-オキソブタン酸

実施例1の方法に準じ、(2, 4-ジクロロフェニル) メタンアミンの代わりに(4-フルオロ-3-フェニルフェニル) メタンアミンを用い、標記化合物を得た。

MS m/z : 439 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

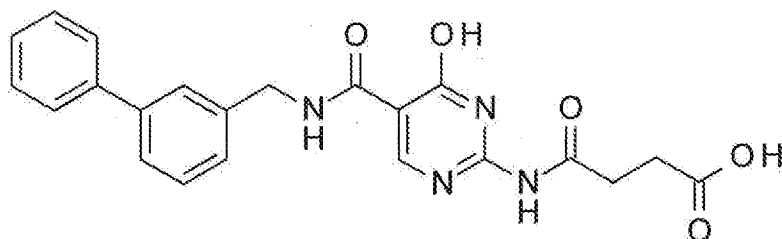
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6) δ : 9.29–8.61 (1H, brm), 7.54–7.50 (5H, m), 7.45–7.41 (1H, m), 7.39–7.35 (1H, m), 7.29 (1H, dd, $J = 11 \text{ Hz}, 8 \text{ Hz}$), 4.55 (2H, d, $J = 6 \text{ Hz}$), 2.74–2.71 (2H, m), 2.58–2.55 (2H, m).

(実施例6)

4- ({4-ヒドロキシ-5- [(3-フェニルフェニル) メチルカルバモイル] ピリミジン-2-イル} アミノ) -4-オキソブタン酸

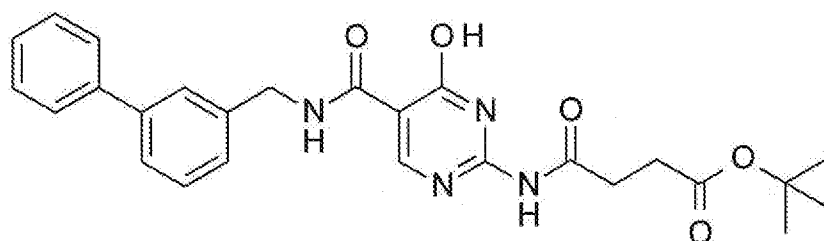
[0123]

[化13]



[0124] (1) 4-({4-ヒドロキシ-5-[(3-フェニルフェニル)メチルカルバモイル]ピリミジン-2-イル}アミノ)-4-オキソブタン酸 *tert*-ブチル

[0125] [化14]



[0126] 実施例1 (1) 及び (2) の方法に準じ、(2, 4-ジクロロフェニル)メタンアミンの代わりに(3-フェニルフェニル)メタンアミンを用い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 9.32 (1H, brs), 8.85 (1H, brs), 7.59-7.31 (10H, m), 4.69 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.72-2.63 (4H, m), 1.45 (9H, s).

(2) 4-({4-ヒドロキシ-5-[(3-フェニルフェニル)メチルカルバモイル]ピリミジン-2-イル}アミノ)-4-オキソブタン酸

4-({4-ヒドロキシ-5-[(3-フェニルフェニル)メチルカルバモイル]ピリミジン-2-イル}アミノ)-4-オキソブタン酸 *tert*-ブチル (110 mg) のトリフルオロ酢酸溶液 (1.5 mL) を、室温で1時間静置した。反応液にエーテル (30 mL) を加え、生じた懸濁液をろ過した。ろ取物をエーテル及びヘキサンで洗浄し、減圧下で乾燥することにより、標記化合

物 (88 mg) を得た。

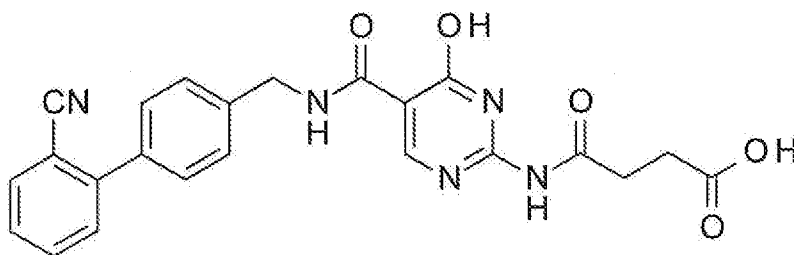
MS m/z : 421 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ : 8.53 (1H, brs), 7.65–7.30 (9H, m), 4.57 (2H, d, J = 6 Hz), 2.72–2.69 (2H, m), 2.56–2.53 (2H, m).

(実施例 7)

4 – [(5 – { [4 – (2 –シアノフェニル) フェニル] メチルカルバモイル} – 4 –ヒドロキシピリミジン – 2 –イル) アミノ] – 4 –オキソブタン酸

[0127] [化15]



[0128] 実施例 6 の方法に準じ、(3 –フェニルフェニル) メタンアミンの代わりに 2 – [4 – (アミノメチル) フェニル] ベンゾニトリルを用い、標記化合物を得た。

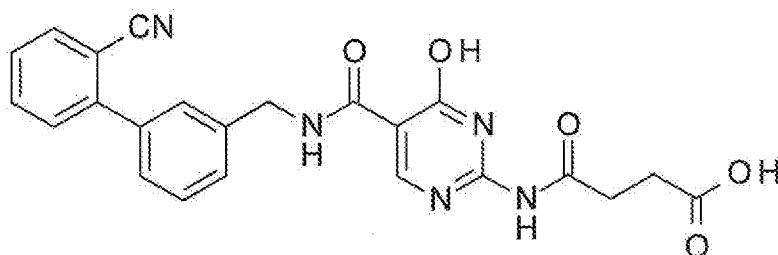
MS m/z : 446 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ : 8.64 (1H, brs), 7.95 (1H, dd, J = 8 Hz, 1 Hz), 7.79 (1H, td, J = 8 Hz, 1 Hz), 7.63–7.54 (4H, m), 7.46 (2H, d, J = 8 Hz), 4.59 (2H, d, J = 6 Hz), 2.74–2.70 (2H, m), 2.56–2.53 (2H, m).

(実施例 8)

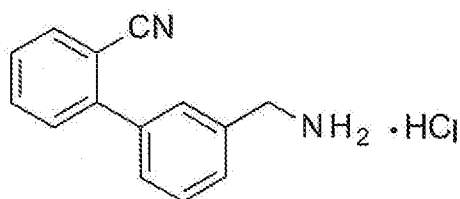
4 – [(5 – { [3 – (2 –シアノフェニル) フェニル] メチルカルバモイル} – 4 –ヒドロキシピリミジン – 2 –イル) アミノ] – 4 –オキソブタン酸

[0129] [化16]



[0130] (1) 2- [3- (アミノメチル) フェニル] ベンゾニトリル 塩酸塩

[0131] [化17]



[0132] 2-ブロモベンゾニトリル (1.10 g)、3-アミノメチルフェニルボロン酸 塩酸塩 (1.13 g)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム ジクロロメタン錯体 (0.10 g) 及びリン酸三カリウム (5.20 g) の4 : 1 ジメトキシエタン-水混合溶液 (60 mL) を、70℃で3時間撹拌した。2-ブロモベンゾニトリル (0.070 g) 及び [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム ジクロロメタン錯体 (0.10 g) を加え、70℃で2時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、セライトに通してろ過後、分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージ社、溶出溶媒：ジクロロメタン/メタノール) で精製し、目的物を含む分画を減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、濃塩酸を加えた。生じた懸濁液をろ過し、ろ取物を酢酸エチルで洗浄し、減圧下で乾燥させることにより、標記化合物 (0.483 g) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ : 8.41 (3H, brs), 7.99 (1H, d, J = 8 Hz), 7.86-7.82 (1H, m), 7.71 (1H, s), 7.65-7.59 (5H, m), 4.13 (2H, s).

(2) 4-[(5-{[3-(2-シアノフェニル)フェニル]メチルカルバモイル}-4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)アミノ]-4-オキソブタン酸

実施例6の方法に準じ、(3-フェニルフェニル)メタンアミンの代わりに2-[3-(アミノメチル)フェニル]ベンゾニトリル 塩酸塩を用い、標記化合物を得た。

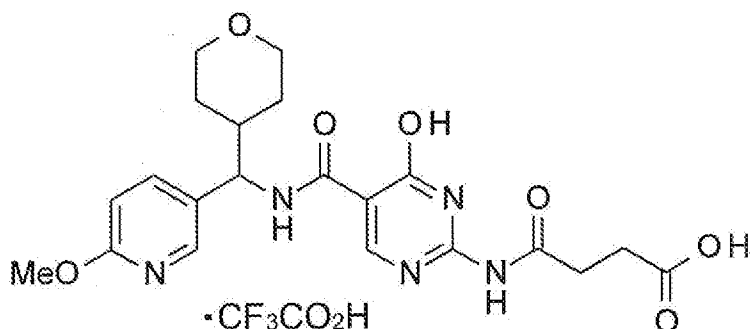
MS m/z : 446 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ : 8.62 (1H, brs), 7.95 (1H, dd, J = 8 Hz, 1 Hz), 7.80 (1H, td, J = 8 Hz, 1 Hz), 7.62-7.57 (2H, m), 7.53-7.43 (4H, m), 4.59 (2H, d, J = 6 Hz), 2.73-2.69 (2H, m), 2.56-2.53 (2H, m).

(実施例9)

4-[(4-ヒドロキシ-5-{[(6-メトキシピリジン-3-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル]カルバモイル}ピリミジン-2-イル)アミノ]-4-オキソブタン酸 トリフルオロ酢酸塩

[0133] [化18]



[0134] 実施例6の方法に準じ、(3-フェニルフェニル)メタンアミンの代わりに1-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタンアミン 塩酸塩(国際公開第2011/002623号パンフレット)を用い、標記化合物を得た。

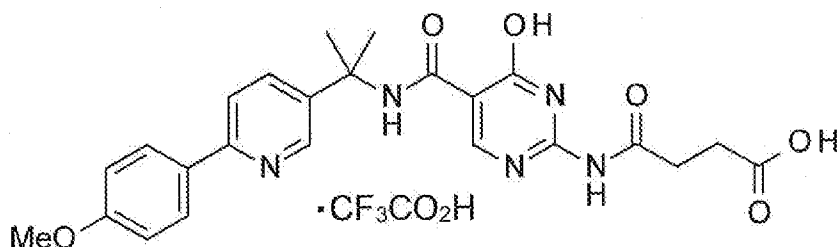
MS m/z : 460 (M+H)⁺;

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ : 8.53–8.29 (1H, m), 8.09 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 9$ Hz, 2 Hz), 6.81 (1H, d, $J = 9$ Hz), 4.79 (1H, t, $J = 8$ Hz), 3.90–3.77 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.29–3.17 (2H, m), 2.73–2.68 (2H, m), 2.57–2.52 (2H, m), 2.05–1.94 (1H, m), 1.67–1.59 (1H, m), 1.30–1.17 (3H, m).

(実施例 10)

4- { [4-ヒドロキシ-5- ({1- [6- (4-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] -1-メチルエチル} カルバモイル) ピリミジン-2-イル] アミノ} -4-オキソブタン酸 トリフルオロ酢酸塩

[0135] [化19]



[0136] 実施例 6 の方法に準じ、(3-フェニルフェニル)メタンアミンの代わりに 2- [6- (4-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] プロパン-2-アミン ベンゼンスルホン酸塩 (国際公開第 2011/002624 号パンフレット) を用い、標記化合物を得た。

MS m/z : 480 ($M+H$) $^+$;

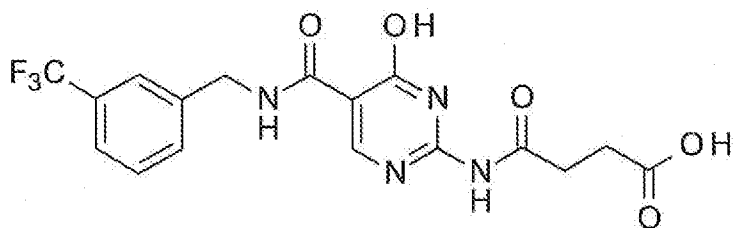
$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ : 9.38 (1H, brs), 8.62 (1H, s), 8.50 (1H, brs), 8.25 (1H, brs), 8.01 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.90–7.83 (2H, m), 7.06 (2H, d, $J = 9$ Hz), 3.82 (3H, s), 2.77–2.65 (2H, m), 2.58–2.53 (2H, m), 1.72 (6H, s).

(実施例 11)

4- [(4-ヒドロキシ-5- { [3- (トリフルオロメチル) フェニル]

メチルカルバモイル} ピリミジン-2-イル) アミノ] -4-オキソブタン
酸

[0137] [化20]



[0138] 実施例6の方法に準じ、(3-フェニルフェニル)メタンアミンの代わりに[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メタンアミンを用い、標記化合物を得た。

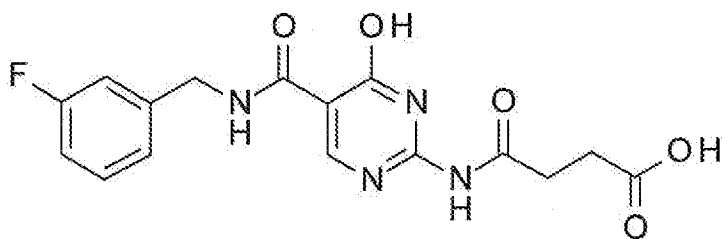
MS m/z : 413 (M+H)⁺;

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 8.35 (1H, brs), 7.66 (1H, s), 7.63-7.56 (3H, m), 4.59 (2H, d, J = 6 Hz), 2.75-2.67 (2H, m), 2.56-2.54 (2H, m).

(実施例12)

4-({5-[(3-フルオロフェニル)メチルカルバモイル]-4-ヒドロキシピリミジン-2-イル}アミノ)-4-オキソブタン酸

[0139] [化21]



[0140] 実施例6の方法に準じ、(3-フェニルフェニル)メタンアミンの代わりに(3-フルオロフェニル)メタンアミンを用い、標記化合物を得た。

MS m/z : 363 (M+H)⁺;

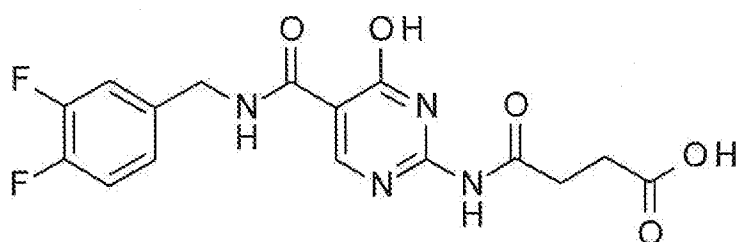
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 8.35 (1H, brs), 7.38 (1H, dd, J = 14 Hz,

7 Hz), 7.16–7.06 (3H, m), 4.52 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.73–2.69 (2H, m), 2.56–2.51 (2H, m).

(実施例 13)

4-({5-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチルカルバモイル]-4-ヒドロキシピリミジン-2-イル}アミノ)-4-オキソブタン酸

[0141] [化22]



[0142] 実施例6の方法に準じ、(3-フェニルフェニル)メタンアミンの代わりに(3,4-ジフルオロフェニル)メタンアミンを用い、標記化合物を得た。

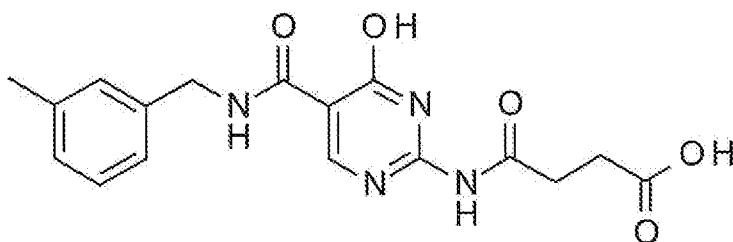
MS m/z : 381 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ : 8.34 (1H, brs), 7.41–7.34 (2H, m), 7.17–7.15 (1H, m), 4.48 (2H, d, $J = 5$ Hz), 2.73–2.69 (2H, m), 2.56–2.54 (2H, m).

(実施例 14)

4-{ [4-ヒドロキシ-5-(m -トリルメチルカルバモイル)ピリミジン-2-イル]アミノ}-4-オキソブタン酸

[0143] [化23]



[0144] 実施例6の方法に準じ、(3-フェニルフェニル)メタンアミンの代わりにm-トリルメタンアミンを用い、標記化合物を得た。

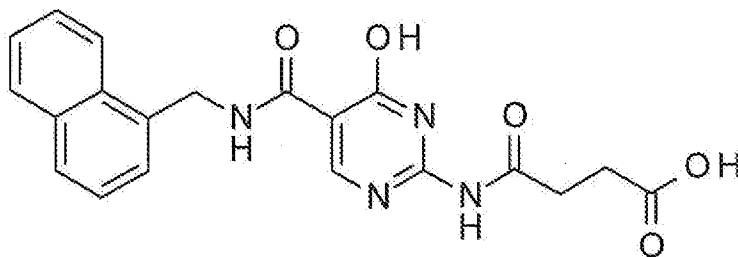
MS m/z: 359 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.35 (1H, s), 7.22 (1H, t, J = 7 Hz), 7.11-7.06 (3H, m), 4.46 (2H, d, J = 5 Hz), 2.72-2.67 (2H, m), 2.56-2.53 (2H, m), 2.29 (3H, s).

(実施例15)

4- { [4-ヒドロキシ-5-(1-ナフチルメチルカルバモイル)ピリミジン-2-イル] アミノ } -4-オキソブタン酸

[0145] [化24]



[0146] 実施例6の方法に準じ、(3-フェニルフェニル)メタンアミンの代わりに1-ナフチルメタンアミンを用い、標記化合物を得た。

MS m/z: 395 (M+H)⁺;

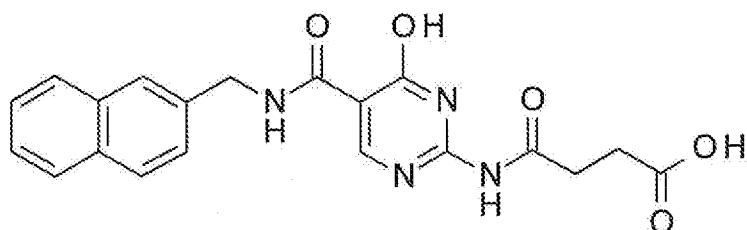
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.39 (1H, brs), 8.12 (1H, t, J = 7 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 7 Hz, 2 Hz), 7.88 (1H, d, J = 7 Hz), 7.60-7.53 (2H, m), 7.51-7.46 (2H, m), 4.97 (2H, t, J = 6 Hz), 2.74-2.65 (2H, m), 2.55-2.51 (2H, m).

(実施例16)

4- { [4-ヒドロキシ-5-(2-ナフチルメチルカルバモイル)ピリミジン-2-イル] アミノ } -4-オキソブタン酸

[0147]

[化25]



[0148] 実施例6の方法に準じ、(3-フェニルフェニル)メタンアミンの代わりに2-ナフチルメタンアミンを用い、標記化合物を得た。

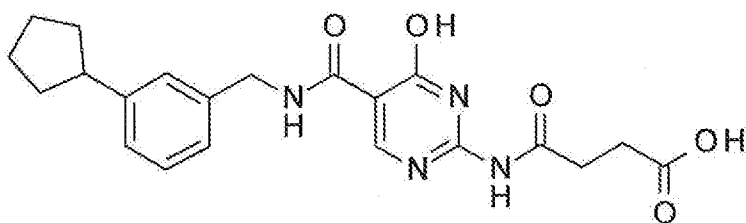
MS m/z : 395 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ : 8.40 (1H, brs), 7.90–7.87 (3H, m), 7.80 (1H, s), 7.52–7.47 (3H, m), 4.67 (2H, d, J = 6 Hz), 2.74–2.70 (2H, m), 2.56–2.51 (2H, m).

(実施例17)

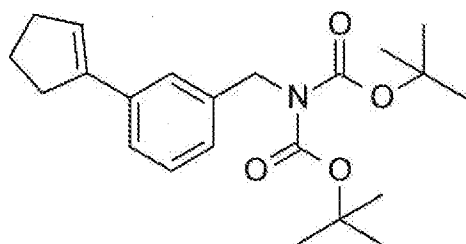
4-({5-[(3-シクロペンチルフェニル)メチルカルバモイル]-4-ヒドロキシピリミジン-2-イル}アミノ)-4-オキソブタン酸

[0149] [化26]



[0150] (1) N-tert-ブトキシカルボニル-N-{ [3-(シクロペンテン-1-イル)フェニル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル

[0151] [化27]

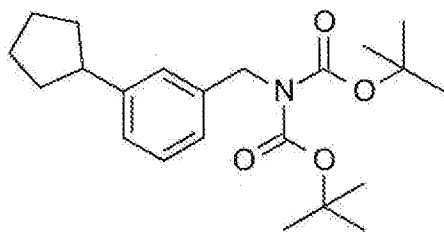


[0152] N-[(3-ブロモフェニル)メチル]-N-tert-ブトキシカルボニルカルバミン酸tert-ブチル (5.40 g) をトルエン (150 mL)、エタノール (100 mL) 及び水 (100 mL) の混合溶媒に溶解し、2-(シクロペンテン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (3.26 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム錯体 (1.62 g) 及び炭酸ナトリウム (4.45 g) を室温に加えた後、19時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルを加え、分液した。有機層を水で洗浄し、減圧下濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(モリテックス社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物 (4.92 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.35 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 7.14 (1H, d, $H = 8$ Hz), 6.19-6.13 (1H, m), 4.77 (2H, s), 2.73-2.65 (2H, m), 2.56-2.48 (2H, m), 2.05-1.96 (2H, m), 1.46 (18H, s).

(2) N-tert-ブトキシカルボニル-N-[(3-シクロペンチルフェニル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル

[0153] [化28]



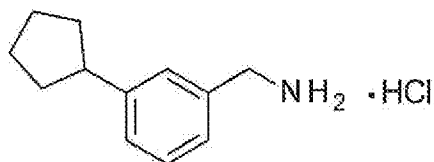
[0154] N-tert-ブトキシカルボニル-N-{[3-(シクロペンテン-1-イル)フェニル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (4.92 g) を酢酸エチル (150 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.50 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液をセライトに通してろ過した。ろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物 (4.70 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.25-7.06 (4H, m), 4.76 (2H, s), 3.02-2.89

(1H, m), 2.10–1.99 (2H, m), 1.84–1.73 (2H, m), 1.73–1.62 (2H, m), 1.61–1.50 (2H, m), 1.45 (18H, s).

(3) (3-シクロペンチルフェニル) メタンアミン 塩酸塩

[0155] [化29]



[0156] N-tert-ブトキシカルボニル-N-[(3-シクロペンチルフェニル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル (4.70 g) に塩化水素/酢酸エチル溶液 (4 M, 50 mL) を加えた後、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、エーテル (200 mL) を加えた。生じた懸濁液をろ過し、ろ取物を減圧下で乾燥させることにより、標記化合物 (2.64 g) を得た。

MS m/z : 176 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ : 8.29 (3H, brs), 7.39 (1H, s), 7.37–7.21 (3H, m), 3.99 (2H, s), 3.02–2.90 (1H, m), 2.07–1.95 (2H, m), 1.86–1.73 (2H, m), 1.72–1.60 (2H, m), 1.60–1.49 (2H, m).

(4) 4-({5-[(3-シクロペンチルフェニル)メチルカルバモイル]-4-ヒドロキシピリミジン-2-イル}アミノ)-4-オキソブタン酸
実施例6の方法に準じ、(3-フェニルフェニル)メタンアミンの代わりに(3-シクロペンチルフェニル)メタンアミン 塩酸塩を用い、標記化合物を得た。

MS m/z : 413 (M+H)⁺;

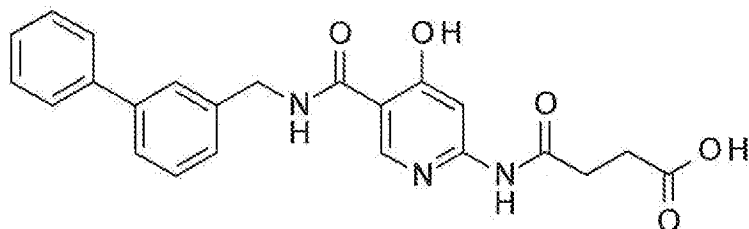
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 8.35 (1H, brs), 7.24 (1H, t, J = 8 Hz), 7.19 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 7 Hz), 7.10 (1H, d, J = 7 Hz), 4.47 (2H, d, J = 5 Hz), 2.97–2.91 (1H, m), 2.72–2.68 (2H, m), 2.56–2.53 (2H, m), 2.02–1.97 (2H, m), 1.79–1.72 (2H, m), 1.67–1.59 (2H, m), 1.54–1.4

7 (2H, m).

(実施例 18)

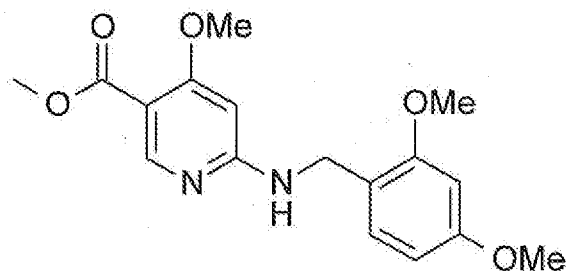
4 - ({ 4 - ヒドロキシ - 5 - [(3 - フェニルフェニル) メチルカルバモイル] - 2 - ピリジル } アミノ) - 4 - オキソブタン酸

[0157] [化30]



[0158] (1) 6 - [(2, 4 - ジメトキシフェニル) メチルアミノ] - 4 - メトキシピリジン - 3 - カルボン酸メチル

[0159] [化31]



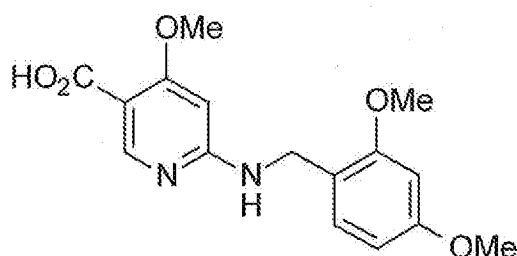
[0160] 6 - クロロ - 4 - メトキシピリジン - 3 - カルボン酸メチル (1.09 g) の N, N - ジメチルアセトアミド溶液 (12 mL) に、2, 4 - ジメトキシベンジルアミン (1.35 g) 及び炭酸カリウム (2.24 g) を室温に加え、120℃で19時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージ社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (1.16 g) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.58 (1H, s), 7.19 (1H, d, J = 8 Hz), 6.47 (1H, d, J = 2 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 5.83 (1H, s), 5.35

(1H, t, J = 6 Hz), 4.43 (2H, d, J = 6 Hz), 3.86 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.80 (3H, s).

(2) 6-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]-4-メトキシピリジン-3-カルボン酸

[0161] [化32]



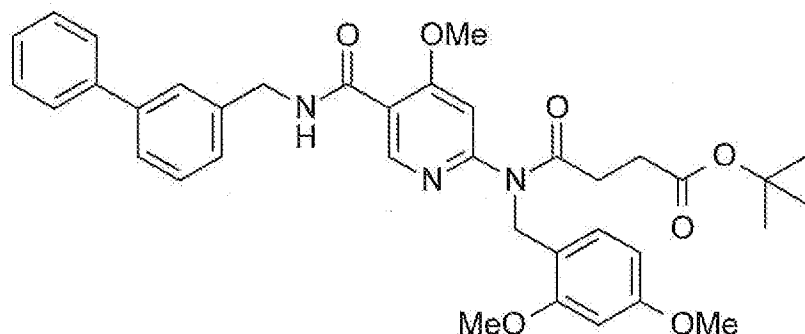
[0162] 6-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]-4-メトキシピリジン-3-カルボン酸メチル (1.16 g) をテトラヒドロフラン (10 mL) 及びメタノール (10 mL) の混合溶媒に溶解し、水酸化カリウム水溶液 (1 M, 7 mL) を室温で加えた。反応液を15時間攪拌後、有機溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を水で希釈後、塩酸 (1 M, 7.5 mL) を加えた。生じた懸濁液をろ過し、ろ取物を水洗し、減圧下で乾燥させることにより、標記化合物 (0.890 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.68 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 8 Hz), 6.47 (1H, d, J = 2 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 5.86 (1H, s), 4.45 (2H, d, J = 6 Hz), 3.93 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.80 (3H, s).

(3) 4-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチル- {4-メトキシ-5-[(3-フェニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-ピリジル} アミノ]-4-オキソブタン酸 *tert*-ブチル

[0163]

[化33]



[0164] 6-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]-4-メトキシピリジン-3-カルボン酸 (382 mg)、3-フェニルベンジルアミン (220 mg) 及びトリエチルアミン (0.67 mL) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (4 mL) に、2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩 (502 mg) を室温に加え、18時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣及び4-tert-ブトキシ-4-オキソブタン酸 (418 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.84 mL) 及び2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩 (913 mg) を室温に加え、100℃で2時間攪拌した。4-tert-ブトキシ-4-オキソブタン酸 (418 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.84 mL) 及び2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩 (913 mg) を追加し、100℃で20時間攪拌した。さらに、N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL)、4-tert-ブトキシ-4-オキソブタン酸 (836 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.84 mL) 及び2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩 (1830 mg) を加え、100℃で24時間攪拌した。反応液を

室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈後、飽和塩化アンモニウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（バイオタージ社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物を含む混合物（345 mg）を得た。

MS m/z : 640 (M+H)⁺.

(4) 4-({4-ヒドロキシ-5-[(3-フェニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-ピリジル}アミノ)-4-オキソブタン酸

4-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチル-{4-メトキシ-5-[(3-フェニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-ピリジル}アミノ]-4-オキソブタン酸 *tert*-ブチルを含む混合物 (345 mg) のトリフルオロ酢酸溶液 (4 mL) を、室温で 17 時間静置した。反応液にエーテル (60 mL) を加えた。生じた懸濁液をろ過し、ろ取物をエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥させた。得られた残渣に三臭化ホウ素／ジクロロメタン溶液 (1 M, 6 mL) を室温に加え、40℃で6時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加えた。生じた懸濁液をろ過し、ろ取物を水及びエーテルで洗浄した。得られた残渣をエタノールに懸濁させ、超音波浴槽で15分間振とう後、ろ過した。ろ取物を減圧下で乾燥させることにより、標記化合物 (56.7 mg) を得た。

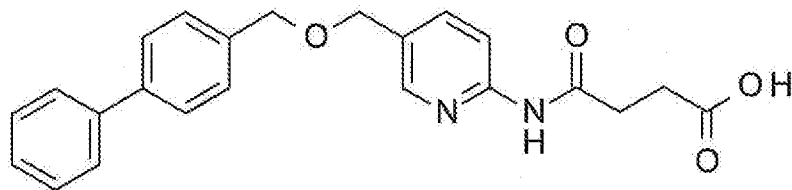
MS m/z : 420 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ : 8.34 (1H, d, J= 6 Hz), 7.64-7.54 (4H, m), 7.49-7.29 (5H, m), 5.95 (1H, s), 4.57 (2H, d, J = 6 Hz), 2.66-2.62 (2H, m), 2.56-2.52 (2H, m).

(実施例 19)

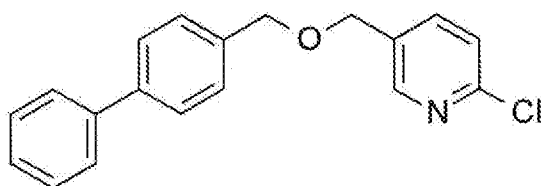
4-オキソ-4-({5-[(4-フェニルフェニル)メトキシメチル]-2-ピリジル}アミノ)ブタン酸

[0165] [化34]



[0166] (1) 2-クロロ-5-[(4-フェニルフェニル)メトキシメチル]ピリジン

[0167] [化35]



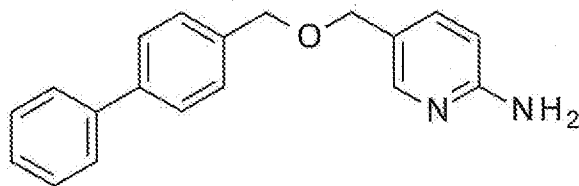
[0168] (6-クロロ-3-ピリジル)メタノール (0.538 g) のテトラヒドロフラン溶液 (15 mL) に 0℃ で水素化ナトリウム (63%油性、0.182 g) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に 1-(ブロモメチル)-4-フェニルベンゼン (0.932 g) を室温で加え、50℃ で 3 時間攪拌した。反応液を 0℃ まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (0.896 g) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.38 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 4 Hz), 7.65-7.54 (4H, m), 7.52-7.30 (5H, m), 7.29-7.22 (1H, m), 4.62 (2H, s), 4.57 (2H, s).

(2) 5-[(4-フェニルフェニル)メトキシメチル]ピリジン-2-アミン

[0169]

[化36]

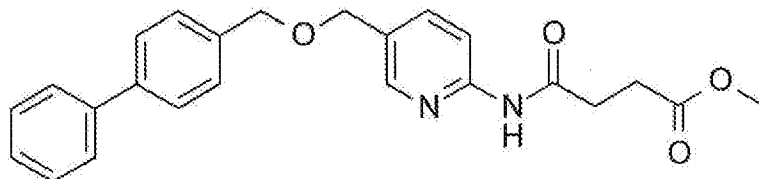


[0170] 2-クロロ-5-[(4-フェニルフェニル)メトキシメチル]ピリジン (0.206 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に、室温でトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (63 mg) と 2- (ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニル (48 mg) とリチウムビス (トリメチルシリル) アミド/テトラヒドロフラン溶液 (1.0 M, 1.0 mL) を加え、窒素雰囲気下で 22 時間加熱還流した。反応液に塩酸 (2 M, 10 mL) を加え、さらに 30 分間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、炭酸ナトリウムをゆっくり加えた後、水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善社、溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール) で精製することにより、標記化合物 (0.189 g) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.06 (1H, d, J = 4 Hz), 7.63-7.57 (4H, m), 7.50 (1H, dd, J = 8 Hz, 4 Hz), 7.47-7.40 (4H, m), 7.35 (1H, t, J = 8 Hz), 6.52 (1H, d, J = 8 Hz), 4.56 (2H, s), 4.44 (2H, s), 4.40 (2H, br s).

(3) 4-オキソ-4-({5-[(4-フェニルフェニル)メトキシメチル]-2-ピリジル} アミノ) ブタン酸メチル

[0171] [化37]



[0172] 5-[(4-フェニルフェニル)メトキシメチル]ピリジン-2-アミン (0.189 g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (6.0 mL) に、室温でN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.453 mL)、4-メトキシ-4-オキソブタン酸 (0.174 g) 及び2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩 (0.376 g) を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(山善社、溶出溶媒：ジクロロメタン/酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物 (0.171 g) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.27 (1H, d, J = 4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8 Hz), 8.09 (1H, brs), 7.72 (1H, dd, J = 8 Hz, 4 Hz), 7.64-7.57 (4H, m), 7.48-7.41 (4H, m), 7.36 (1H, t, J = 8 Hz), 4.60 (2H, s), 4.54 (2H, s), 3.72 (3H, s), 2.80-2.69 (4H, m).

(4) 4-オキソ-4-({5-[(4-フェニルフェニル)メトキシメチル]-2-ピリジル} アミノ) ブタン酸

4-オキソ-4-({5-[(4-フェニルフェニル)メトキシメチル]-2-ピリジル} アミノ) ブタン酸メチル (0.168 g) をテトラヒドロフラン (3 mL) 及びメタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、室温で水酸化ナトリウム水溶液 (1 M, 0.830 mL) を加え、1時間攪拌した。反応液に塩酸 (1 M, 0.830 mL) を添加し、0℃で攪拌した。生じた懸濁液をろ過し、ろ取物を水洗し、減圧下で乾燥させることにより、標記化合物 (0.150 g) を得た。

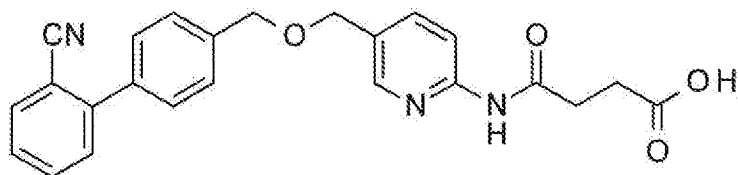
MS m/z: 389 (M-H)⁺;

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.13 (1H, s), 10.56 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 4 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 8 Hz, 4 Hz), 7.70-7.65 (4H, m), 7.51-7.43 (4H, m), 7.36 (1H, t, J = 8 Hz), 4.57 (2H, s), 4.53 (2H, s), 2.66-2.60 (2H, m), 2.53-2.47 (2H, m).

(実施例 20)

4 - [(5 - { [4 - (2 - シアノフェニル) フェニル] メトキシメチル} - 2 - ピリジル) アミノ] - 4 - オキソブタン酸

[0173] [化38]



[0174] 実施例 19 の方法に準じ、1 - (ブロモメチル) - 4 - フェニルベンゼンの代わりに 2 - [4 - (ブロモメチル) フェニル] ベンゾニトリルを用い、標記化合物を得た。

MS m/z : 414 (M-H)⁺;

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.14 (1H, s), 10.57 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8 Hz, 4 Hz), 7.85-7.78 (2H, m), 7.63-7.50 (6H, m), 4.62 (2H, s), 4.56 (2H, s), 2.69-2.60 (2H, m), 2.54-2.48 (2H, m).

(製剤例)

製剤例 1 (注射剤)

1.5重量%の実施例化合物を、10容量%のプロピレングリコール中で攪拌し、次いで、注射用水で一定容量に調整した後、滅菌して注射剤とする。

[0175]

製剤例 2 (ハードカプセル剤)

100 mgの粉末状の実施例化合物、128.7 mgのラクトース、70 mgのセルロース及び1.3 mgのステアリン酸マグネシウムを混合し、60メッシュのふるいを通した後、得られた粉末を250 mgの3号ゼラチンカプセルに入れ、カプセル剤とする。

[0176]

製剤例 3 (錠剤)

100 mgの粉末状の実施例化合物、124 mgのラクトース、25 mgのセルロース及び1 mgのステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠機により打錠して、1錠250 mgの錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖衣を施すことができる。

[0177]

(試験例)

本発明の化合物の薬理活性は、以下の試験により確認した。

[0178] ヒト肝癌由来Hep3B細胞株 (ATCC, Manassas, VA) を用いて被験化合物の *in vitro* エリスロポエチン (EPO) 誘導活性を評価した。Hep3B細胞を10%FBS (ウシ胎児血清) 存在下、DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium) 中で37°C、一晚培養した (24-wellプレート、 1.0×10^5 cells/well)。0.5%DM SO (dimethyl sulfoxide) に溶解した被験化合物 (濃度を12.5 μ Mに調製) 又は溶媒対照 (Control: 0.5% DMSO) を含む新鮮なDMEM (+10% FBS) に交換した後、37°C、32時間培養した。培養上清を回収した後、human EPO ELISA kits (StemCell Technologies) を用いて、培養上清中のEPO濃度を定量した。

[0179] 被験化合物として各実施例化合物を用いた場合のEPO濃度は、ControlにおけるEPO濃度の倍数で表した。結果を表1に示す。本発明の化合物又はその薬理上許容される塩は、優れたEPO産生増強活性を示し、医薬 (特に、貧血の予防又は治療のための医薬) として有用である。

(表1)

実施例化合物番号	EPO濃度 (倍)
Control (0.5% DMSO)	1
1	3.6
2	7.9
3	9.5

5	6. 3
6	3. 7
9	1 6
1 0	1 0
1 1	7. 5
1 2	7. 2
1 3	1 3
1 4	3. 0
1 7	4. 4

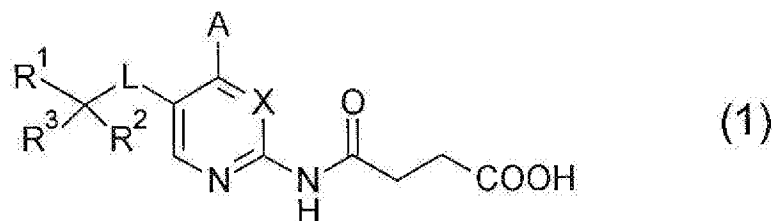
産業上の利用可能性

[0180] 本発明の化合物、又はその薬理上許容される塩は、優れたEPO産生増強活性を有し、EPOの低下に起因する疾患等に対して有用である。具体的には、本発明の化合物、又はその薬理上許容される塩は、貧血、好適には、腎性貧血、未熟児貧血、慢性疾患に伴う貧血、癌化学療法に伴う貧血、癌性貧血、炎症関連性の貧血、又はうっ血性心不全に伴う貧血、より好適には、慢性腎臓疾患に伴う貧血、の予防及び／又は治療のための医薬として有用であり、虚血性脳疾患等の予防及び／又は治療のための医薬として用いることもできる。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (1)

[化1]



[一般式 (1) 中、

R^1 は、独立して置換基群 α から選ばれる置換基を1個若しくは2個有していてもよい芳香族炭化水素環基、又は独立して置換基群 α から選ばれる置換基を1個若しくは2個有していてもよい芳香族複素環基を示し、

置換基群 α は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ハロゲン $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、又は R^4 が置換していてもよい芳香族炭化水素環基からなる群を示し、

R^2 は、水素原子、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、又は4～7員ヘテロシクロアルキル基を示し、

R^3 は、水素原子、又は $C_1 \sim C_4$ アルキル基を示し、

R^4 は、シアノ基、ハロゲン原子、又は $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基を示し、

Aは、水素原子、又は水酸基を示し、

Lは、式 $-NHCO-$ で表される基、又は式 $-OCH_2-$ で表される基を示し、

Xは、窒素原子、又は式 $=CH-$ で表わされる基を示す。]

で表される化合物、又はその薬理上許容される塩。

- [請求項2] R^1 が、独立して置換基群 α から選ばれる置換基を1個若しくは2個有していてもよいフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、又はピリダジニル基である請求項1に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。
- [請求項3] R^1 が、独立して置換基群 α から選ばれる置換基を1個若しくは2個有していてもよいフェニル基、ナフチル基、又はピリジル基である請求項1に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。
- [請求項4] R^1 が、独立して置換基群 α から選ばれる置換基を1個若しくは2個有していてもよいフェニル基、又はピリジル基である請求項1に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。
- [請求項5] 置換基群 α が、フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、シクロペンチル基、又は R^4 が置換していてもよいフェニル基からなる群であり、
 R^4 が、シアノ基、又はメトキシ基である請求項1乃至4のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。
- [請求項6] 置換基群 α が、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、メトキシ基、又は R^4 が置換していてもよいフェニル基からなる群であり、
 R^4 がメトキシ基である請求項1乃至4のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。
- [請求項7] R^2 が、水素原子、メチル基、又はテトラヒドロピラニル基である請求項1乃至6のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。

- [請求項8] R^3 が、水素原子、又はメチル基である請求項1乃至7のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。
- [請求項9] Aが、水酸基である請求項1乃至8のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。
- [請求項10] Lが、式 $-NHCO-$ で表される基である請求項1乃至9のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。
- [請求項11] Xが、窒素原子である請求項1乃至10のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。
- [請求項12] 請求項1において、下記から選ばれる化合物、又はその薬理上許容される塩：
- 4-（{5-[(2,4-ジクロロフェニル)メチルカルバモイル]-4-ヒドロキシピリミジン-2-イル}アミノ)-4-オキソブタン酸、
- 4-（{5-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチルカルバモイル]-4-ヒドロキシピリミジン-2-イル}アミノ)-4-オキソブタン酸、
- 4-（{5-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチルカルバモイル]-4-ヒドロキシピリミジン-2-イル}アミノ)-4-オキソブタン酸、
- 4-（{[4-ヒドロキシ-5-(p-トリルメチルカルバモイル)ピリミジン-2-イル]アミノ}-4-オキソブタン酸、
- 4-（{5-[(4-フルオロ-3-フェニルフェニル)メチルカルバモイル]-4-ヒドロキシピリミジン-2-イル}アミノ)-4-

オキソブタン酸、

4- ({ 4-ヒドロキシ-5- [(3-フェニルフェニル) メチルカルバモイル] ピリミジン-2-イル } アミノ) -4-オキソブタン酸

、

4- [(5- { [4- (2-シアノフェニル) フェニル] メチルカルバモイル } -4-ヒドロキシピリミジン-2-イル) アミノ] -4-オキソブタン酸、

4- [(5- { [3- (2-シアノフェニル) フェニル] メチルカルバモイル } -4-ヒドロキシピリミジン-2-イル) アミノ] -4-オキソブタン酸、

4- [(4-ヒドロキシ-5- { [(6-メトキシピリジン-3-イル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル] カルバモイル } ピリミジン-2-イル) アミノ] -4-オキソブタン酸、

4- { [4-ヒドロキシ-5- ({ 1- [6- (4-メトキシフェニル) ピリジン-3-イル] -1-メチルエチル } カルバモイル) ピリミジン-2-イル] アミノ } -4-オキソブタン酸、

4- [(4-ヒドロキシ-5- { [3- (トリフルオロメチル) フェニル] メチルカルバモイル } ピリミジン-2-イル) アミノ] -4-オキソブタン酸、

4- ({ 5- [(3-フルオロフェニル) メチルカルバモイル] -4-ヒドロキシピリミジン-2-イル } アミノ) -4-オキソブタン酸

、

4- ({ 5- [(3, 4-ジフルオロフェニル) メチルカルバモイル] -4-ヒドロキシピリミジン-2-イル } アミノ) -4-オキソブタン酸、

4- { [4-ヒドロキシ-5- (m-トリルメチルカルバモイル) ピリミジン-2-イル] アミノ } -4-オキソブタン酸、

4- { [4-ヒドロキシ-5- (1-ナフチルメチルカルバモイル)]

ピリミジン-2-イル} アミノ} -4-オキソブタン酸、
4- { [4-ヒドロキシ-5- (2-ナフチルメチルカルバモイル)
ピリミジン-2-イル} アミノ} -4-オキソブタン酸、
4- ({5- [(3-シクロペンチルフェニル) メチルカルバモイル
] -4-ヒドロキシピリミジン-2-イル} アミノ) -4-オキソブ
タン酸、
4- ({4-ヒドロキシ-5- [(3-フェニルフェニル) メチルカ
ルバモイル] -2-ピリジル} アミノ) -4-オキソブタン酸、
4-オキソ-4- ({5- [(4-フェニルフェニル) メトキシメチ
ル] -2-ピリジル} アミノ) ブタン酸、
4- [(5- { [4- (2-シアノフェニル) フェニル] メトキシメ
チル} -2-ピリジル) アミノ] -4-オキソブタン酸。

[請求項13] 請求項1乃至12のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項14] 貧血の予防及び／又は治療のための、請求項13に記載の医薬組成物。

[請求項15] エリスロポエチンを産生するための、請求項13に記載の医薬組成物。

[請求項16] 医薬を製造するための、請求項1乃至12のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩の使用。

[請求項17] 医薬が、貧血の予防及び／又は治療のための医薬である、請求項16に記載の使用。

- [請求項18] 請求項1乃至12のいずれか1項に記載の化合物、その薬理上許容される塩の薬理的有効量をヒトに投与することからなる、エリスロポエチンを産生する方法。
- [請求項19] 請求項1乃至12のいずれか1項に記載の化合物、その薬理上許容される塩の薬理的有効量をヒトに投与することからなる、疾患の予防及び／又は治療のための方法。
- [請求項20] 疾患が、貧血である、請求項19に記載の方法。
- [請求項21] 疾患の治療又は予防のための方法における使用のための、請求項1乃至12のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。
- [請求項22] 疾患が、貧血である、請求項21に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/059657

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D213/75(2006.01)i, A61K31/44(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i,
A61K31/513(2006.01)i, A61P7/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D213/82(2006.01)i, C07D239/47(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i,
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)

C07D213/75, A61K31/44, A61K31/506, A61K31/513, A61P7/06, A61P43/00,
C07D213/82, C07D239/47, C07D401/12, C07D405/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/131127 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 29 October 2009 (29.10.2009), entire text & US 2011/0112103 A1 & EP 2284159 A1 & KR 10-2011-0006662 A & CN 102066337 A	1-17, 21-22
A	WO 2009/131129 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 29 October 2009 (29.10.2009), entire text & US 2011/0112103 A1 & EP 2284159 A1 & CN 102066337 A & KR 10-2011-0006662 A	1-17, 21-22
A	WO 2011/049126 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 28 April 2011 (28.04.2011), entire text & US 2012/0220609 A1 & EP 2492266 A1 & CN 102712619 A & KR 10-2012-0088711 A	1-17, 21-22

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ 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
04 June, 2013 (04.06.13)Date of mailing of the international search report
11 June, 2013 (11.06.13)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/059657

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/049127 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 28 April 2011 (28.04.2011), entire text & US 2012/0220609 A1 & EP 2492266 A1 & CN 102712619 A & KR 10-2012-0088711 A	1-17, 21-22
A	WO 2011/132633 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 27 October 2011 (27.10.2011), entire text (Family: none)	1-17, 21-22
A	JP 2011-088840 A (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 06 May 2011 (06.05.2011), entire text (Family: none)	1-17, 21-22
A	JP 2011-105708 A (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 02 June 2011 (02.06.2011), entire text (Family: none)	1-17, 21-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/059657

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D405/14(2006.01) i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/059657

Box No. 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.: 18-20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 18 to 20 involve "methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy" and thus relate to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out a search.
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 No. 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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D213/75(2006.01)i, A61K31/44(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/513(2006.01)i, A61P7/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D213/82(2006.01)i, C07D239/47(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i, C07D405/14(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D213/75, A61K31/44, A61K31/506, A61K31/513, A61P7/06, A61P43/00, C07D213/82, C07D239/47, C07D401/12, C07D405/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 3 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2009/131127 A1 (第一三共株式会社) 2009. 10. 29, 全文 & US 2011/0112103 A1 & EP 2284159 A1 & KR 10-2011-0006662 A & CN 102066337 A	1-17, 21-22
A	WO 2009/131129 A1 (第一三共株式会社) 2009. 10. 29, 全文 & US 2011/0112103 A1 & EP 2284159 A1 & CN 102066337 A & KR 10-2011-0006662 A	1-17, 21-22

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 4 . 0 6 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

1 1 . 0 6 . 2 0 1 3

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

早川 裕之

4 P

4 5 0 0

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2011/049126 A1 (第一三共株式会社) 2011.4.28, 全文 & US 2012/0220609 A1 & EP 2492266 A1 & CN 102712619 A & KR 10-2012-0088711 A	1-17, 21-22
A	WO 2011/049127 A1 (第一三共株式会社) 2011.4.28, 全文 & US 2012/0220609 A1 & EP 2492266 A1 & CN 102712619 A & KR 10-2012-0088711 A	1-17, 21-22
A	WO 2011/132633 A1 (第一三共株式会社) 2011.10.27, 全文 (ファミリーなし)	1-17, 21-22
A	JP 2011-088840 A (第一三共株式会社) 2011.5.6, 全文 (ファミリーなし)	1-17, 21-22
A	JP 2011-105708 A (第一三共株式会社) 2011.6.2, 全文 (ファミリーなし)	1-17, 21-22

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 18-20 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、

請求項 18-20 は、「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものであり、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求項 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求項 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。