

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6180426号
(P6180426)

(45) 発行日 平成29年8月16日 (2017. 8. 16)

(24) 登録日 平成29年7月28日 (2017. 7. 28)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 403/12 (2006. 01)

C O 7 D 403/12 C S P

C O 7 D 413/12 (2006. 01)

C O 7 D 413/12

C O 7 D 417/14 (2006. 01)

C O 7 D 417/14

C O 7 D 413/14 (2006. 01)

C O 7 D 413/14

C O 7 D 405/14 (2006. 01)

C O 7 D 405/14

請求項の数 21 (全 71 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-543867 (P2014-543867)
 (86) (22) 出願日 平成24年11月28日 (2012. 11. 28)
 (65) 公表番号 特表2014-533737 (P2014-533737A)
 (43) 公表日 平成26年12月15日 (2014. 12. 15)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/073768
 (87) 国際公開番号 W02013/079495
 (87) 国際公開日 平成25年6月6日 (2013. 6. 6)
 審査請求日 平成27年11月27日 (2015. 11. 27)
 (31) 優先権主張番号 61/564, 755
 (32) 優先日 平成23年11月29日 (2011. 11. 29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 509012625
 ジェネンテック, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ
 ス サンフランシスコ ディーエヌエー
 ウェイ 1
 (74) 代理人 110001508
 特許業務法人 津国
 (72) 発明者 ベイカー・グレン, チャールズ
 イギリス国、エセックス シービー 1 O
 1 エックスエル、サフラン・ウェルデン、
 チェスターフォード・リサーチ・パーク、
 シー/オー・バイオフォーカス

最終頁に続く

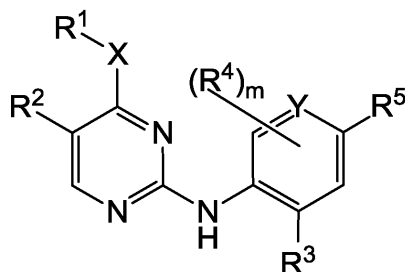
(54) 【発明の名称】 パーキンソン病の処置のためのキナーゼ L R R K 2 モジュレーターとしての 2- (フェニル又は
 ピリド-3-イル) アミノピリミジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

[式中、

m は、0 ~ 3 であり ;

X は、- N R a - ; - O - ; 又は - S (O) r - (ここで r は、0 ~ 2 であり、そして
 R a は、水素又は C 1 - 6 アルキルである) であり ;

Y は、C 又は N であり ;

R 1 は、C 1 - 6 アルキル ; C 2 - 6 アルケニル ; C 2 - 6 アルキニル ; ハロ - C 1 -
 6 アルキル ; C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル ; ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル ;

20

アミノ - C 1 - 6 アルキル ; C 1 - 6 アルキルスルホニル - C 1 - 6 アルキル ; C 1 - 6 アルキルで場合により置換されている C 3 - 6 シクロアルキル ; C 3 - 6 シクロアルキル - C 1 - 6 アルキル (ここで C 3 - 6 シクロアルキル部分は、C 1 - 6 アルキルで場合により置換されている) ; テトラヒドロフラニル ; テトラヒドロフラニル - C 1 - 6 アルキル ; オキセタニル ; 又はオキセタン - C 1 - 6 アルキルであるか ;

あるいは、R 1 及び R a は、それらが結合する原子と一緒にあって、O、N 及び S から選択されるさらなるヘテロ原子を場合により含む 3 ~ 6 員環を形成してよく、そしてその環は、オキソ、ハロ又は C 1 - 6 アルキルで置換されており ;

R 2 は、ハロ ; C 1 - 6 アルコキシ ; シアノ ; C 2 - 6 アルキニル ; C 2 - 6 アルケニル ; ハロ - C 1 - 6 アルキル ; ハロ - C 1 - 6 アルコキシ ; C 3 - 6 シクロアルキル (ここで C 3 - 6 シクロアルキル部分は、C 1 - 6 アルキルで場合により置換されている) ; C 3 - 6 シクロアルキル - C 1 - 6 アルキル (ここで C 3 - 6 シクロアルキル部分は、C 1 - 6 アルキルで場合により置換されている) ; テトラヒドロフラニル ; テトラヒドロフラニル - C 1 - 6 アルキル ; アセチル ; オキセタニル ; 又はオキセタン - C 1 - 6 アルキルであり ;

R 3 及び R 4 は、各々独立に、ハロ ; C 1 - 6 アルキル ; C 1 - 6 アルコキシ ; C 3 - 6 シクロアルキルオキシ ; ハロ - C 1 - 6 アルキル ; 又はハロ - C 1 - 6 アルコキシであり ; そして

R 5 は、オキサジアゾリル ; チアジアゾリル ; トリアゾリル ; テトラゾリル ; 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ; 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ; 1 , 3 , 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ; 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ; 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ; 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ; 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ; 5 - (ジメチルアミノカルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ; 及び 1 - (オキセタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルからなる群より選択される 5 員ヘテロアリール基であり ; 該オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル及びテトラゾリルは、各々、R 6 で 1 回以上場合により置換されており ; そして

R 6 は、C 1 - 6 アルキル ; C 3 - 6 シクロアルキル ; C 3 - 6 シクロアルキル - C 1 - 6 アルキル ; ハロ ; ハロ - C 1 - 6 アルキル ; C 1 - 6 アルコキシ ; ヘテロシクリル ; オキソ ; 又は - C (O) - N R b R c (ここで R b 及び R c は、各々独立に、水素又は - C 1 - 6 アルキルである) である] で示される化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 2】

X が、- NH - 又は - O - である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R 1 が、C 1 - 6 アルキル ; C 1 - 6 アルキルで場合により置換されている C 3 - 6 シクロアルキル ; 又は C 3 - 6 シクロアルキル - C 1 - 6 アルキル (ここで C 3 - 6 シクロアルキル部分は、C 1 - 6 アルキルで場合により置換されている) である、請求項 1 ~ 2 のいずれか記載の化合物。

【請求項 4】

R 1 が、C 1 - 6 アルキルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか記載の化合物。

【請求項 5】

R 1 が、メチル又はエチルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか記載の化合物。

【請求項 6】

R 2 が、ハロ ; ハロ - C 1 - 6 アルキル ; 又はシアノである、請求項 1 ~ 5 のいずれか記載の化合物。

【請求項 7】

R 2 が、クロロ又はトリフルオロメチルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか記載の化合物。

【請求項 8】

R 3 が、ハロ又は C 1 - 6 アルコキシである、請求項 1 ~ 7 のいずれか記載の化合物。

【請求項 9】

R 3 が、メトキシである、請求項 1 ~ 8 のいずれか記載の化合物。

【請求項 10】

m が、0 又は 1 である、請求項 1 ~ 9 のいずれか記載の化合物。

【請求項 11】

R 4 が、ハロ又はメトキシである、請求項 1 ~ 10 のいずれか記載の化合物。

【請求項 12】

R 5 が、オキサジアゾリル；チアジアゾリル；トリアゾリル；又はテトラゾリルであり、各々 R 6 で 1 回以上場合により置換されている、請求項 1 ~ 11 のいずれか記載の化合物。

10

【請求項 13】

R 5 が、オキサジアゾリル；トリアゾリル；又はテトラゾリルであり、各々 R 6 で 1 回以上場合により置換されている、請求項 1 ~ 11 のいずれか記載の化合物。

【請求項 14】

R 5 が、オキサジアゾリル；チアジアゾリル；トリアゾリル；又はテトラゾリルであり、R 6 で 1 回以上場合により置換されている、請求項 1 ~ 11 のいずれか記載の化合物。

【請求項 15】

R 5 が、R 6 で 1 回以上場合により置換されているトリアゾリルである、請求項 1 ~ 11 のいずれか記載の化合物。

【請求項 16】

R 5 が、R 6 で 1 回以上場合により置換されているテトラゾリルである、請求項 1 ~ 11 のいずれか記載の化合物。

20

【請求項 17】

R 5 が、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル；1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル；1, 3, 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル；1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル；1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル；1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル；1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル；5 - (ジメチルアミノカルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル；1 - (オキセタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル；1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル；1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル；4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル；5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル；3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル；1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル；2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル；1 H - テトラゾール - 1 - イル；2 H - テトラゾール - 5 - イル；又は、5 - メチル - 1 H - テトラゾール - 1 - イルである、請求項 1 ~ 11 のいずれか記載の化合物。

30

【請求項 18】

以下：

N 2 - (2 - クロロ - 4 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、N 2 - (2 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、N 2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、N 2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、N 2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、N 2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、N 2 - (2 - クロロ - 5 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (

40

50

50

ル)フェニル)-N4-メチルピリミジン-2,4-ジアミン、5-クロロ-N2-(2-クロロ-4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-N4-メチルピリミジン-2,4-ジアミン、5-クロロ-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N4-メチルピリミジン-2,4-ジアミン、5-クロロ-N2-(2-クロロ-5-メトキシ-4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-N4-メチルピリミジン-2,4-ジアミン、5-クロロ-N2-(2-クロロ-5-メトキシ-4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-N4-メチルピリミジン-2,4-ジアミン、N2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン、N2-(4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン、N2-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン、4-(2-フルオロ-5-メトキシ-4-(4-(メチルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-N,N,1-トリメチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、N2-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-(5-メチル-1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン、N2-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン、N2-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン、N2-(2-メトキシ-5-メチル-4-(5-メチル-1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン、N2-(2-メトキシ-4-(5-(メトキシメチル)-1H-テトラゾール-1-イル)-5-メチルフェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン、N2-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-(5-(メトキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン、N2-(2-メトキシ-4-(5-(メトキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン及びN2-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-(5-(メトキシメチル)-1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン

10

20

30

からなる群より選択される化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項19】

(a) 薬学的に許容しうる担体；及び

(b) 請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩を含む組成物。

40

【請求項20】

パーキンソン病の予防又は治療における使用のための、請求項1～18のいずれか記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩を含有する医薬組成物。

【請求項21】

パーキンソン病の予防又は治療のための医薬の製造のための、請求項1～18のいずれか記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の属する分野

50

本発明は、L R R K 2 の機能を調節し、パーキンソン病などのL R R K 2 - 介在疾患及び病状の処置に有用である化合物に関連する。

【0002】

発明の背景

パーキンソン病、レヴィー小体認知症及びハンチントン病などの神経変性疾患が、何百万もの人々に発症している。パーキンソン病は、1000人に約1人を悩ましている慢性の進行性運動系障害であり、遺伝性パーキンソン病は、全ての患者の5～10%を占める。パーキンソン病は、中脳ドーパミンニューロンの進行的な損失によって引き起こされ、患者に、彼らの動作を指揮及び制御する能力の低下を起こす。主なパーキンソン病の症状は、震え、硬直、動作の緩慢及び平衡障害である。多くのパーキンソン病患者は、また、情動的变化、記憶喪失、発話問題及び睡眠障害などの他の症状を経験する。

【0003】

ロイシンリッチリピートキナーゼ2タンパク質(L R R K 2)をコードする遺伝子が、遺伝性パーキンソン病に関連して同定されている(Paisan-Ruiz et al., Neuron, Vol. 44(4), 2004, pp 595-600; Zimprich et al., Neuron, Vol. 44(4), 2004, 601-607)。インビトロ研究は、パーキンソン病関連突然変異が、野生型と比較して、L R R K 2 キナーゼ活性の増加及びG T P加水分解率の減少を導くということを示している(Guo et al., Experimental Cell Research, Vol. 313(16), 2007, pp. 3658-3670)。抗L R R K 2抗体が、パーキンソン病に関連する脳幹レヴィー小体及びルイス体認知症(Lewis body dementia)に関連する皮質抗体を標識するために使用されており、それは、L R R K 2 が、レヴィ小体形成及びこれらの疾患に関連する病理発生において重要な役割を担うということを示唆している(Zhou et al., Molecular Degeneration, 2006, 1:17 doi:10.1186/1750-1326-1-17)。L R R K 2 は、また、クローン病に対する感受性及びハンセン病に対する感受性の増加に潜在的に関連する遺伝子として同定されている(Zhang et al., New England J. Med. Vol. 361 (2009) pp.2609-2618)。

【0004】

L R R K 2 は、また、軽度認知障害からアルツハイマー病への移行(WO2007/149789) ; L - ドーパ誘発ジスキネジア(Hurley et al., Eur. J. Neurosci., Vol. 26, 2007, pp. 171-177) ; 神経前駆体分化に関連するC N S障害(Milosevic et al., Neurodegen., Vol. 4, 2009, p. 25) ; 腎ガン、乳ガン、前立腺ガン、血液ガン及び肺ガンなどのガンならびに急性骨髄性白血病(WO2011/038572) ; 乳頭状腎細胞ガン及び甲状腺ガン(Looyenga et al., www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1012500108) ; 多発性骨髄腫(Chapman et al., Nature Vol. 471, 2011, pp. 467-472) ; 筋萎縮性側索硬化症(Shtilbans et al., Amyotrophic Lateral Sclerosis "Early Online 2011, pp. 1-7) ; 関節リウマチ(Nakamura et al., DNA Res. Vol. 13(4), 2006, pp. 169-183) ; 及び強直性脊椎炎(Danoy et al., PLoS Genetics, Vol. 6(12), 2010, e1001195, pp. 1-5)に関連付けられている。

【0005】

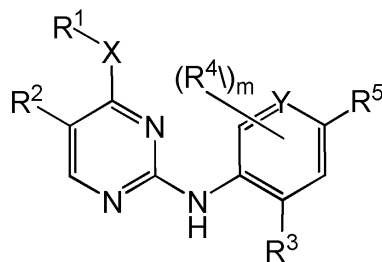
したがって、L R R K 2 活性を調節するのに有効な化合物及び組成物は、パーキンソン病及びレヴィ小体認知症などの神経変性疾患のための、アルツハイマー病及びL - ドーパ誘発ジスキネシアなどのC N S障害のための、腎ガン、乳ガン、前立腺ガン、血液ガン、乳頭ガン及び肺ガンなどのガン、急性骨髄性白血病及び多発性骨髄腫のための、そしてハンセン病、クローン病、筋萎縮性側索硬化症、関節リウマチ及び強直性脊椎炎などの炎症性疾患のための処置を提供しうる。具体的には、J A K 2などの他のキナーゼよりもL R R K 2 に対して選択的である、L R R K 2 親和性を有し、パーキンソン病などの神経変性障害の処置のための効果的な薬剤を提供することができる化合物に対する必要性が存在する。

【0006】

発明の概要

本発明は、式I :

【化 1】



10

[式中、

m は、0 ~ 3 であり；

X は、- N R a - ； - O - ；又は - S (O) r - (ここで r は、0 ~ 2 であり、そして R a は、水素又は C 1 - 6 アルキルである) であり；

Y は、C 又は N であり；

R 1 は、C 1 - 6 アルキル；C 1 - 6 アルケニル；C 1 - 6 アルキニル；ハロ - C 1 - 6 アルキル；C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル；ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル；アミノ - C 1 - 6 アルキル；C 1 - 6 アルキルスルホニル - C 1 - 6 アルキル；C 1 - 6 アルキルで場合により置換されている C 3 - 6 シクロアルキル；C 3 - 6 シクロアルキル - C 1 - 6 アルキル (ここで C 3 - 6 シクロアルキル部分は、C 1 - 6 アルキルで場合により置換されている) ；テトラヒドロフラニル；テトラヒドロフラニル - C 1 - 6 アルキル；オキセタニル；又はオキセタン - C 1 - 6 アルキルであるか；

20

あるいは、R 1 及び R a は、それらが結合する原子と一緒にあって、O、N 及び S から選択されるさらなるヘテロ原子を場合により含む 3 ~ 6 員環を形成していてよく、そしてその環は、オキソ、ハロ又は C 1 - 6 アルキルで置換されており；

R 2 は、ハロ；C 1 - 6 アルコキシ；シアノ；C 1 - 6 アルキニル；C 1 - 6 アルケニル；ハロ - C 1 - 6 アルキル；ハロ - C 1 - 6 アルコキシ；C 3 - 6 シクロアルキル (ここで C 3 - 6 シクロアルキル部分は、C 1 - 6 アルキルで場合により置換されている) ；C 3 - 6 シクロアルキル - C 1 - 6 アルキル (ここで C 3 - 6 シクロアルキル部分は、C 1 - 6 アルキルで場合により置換されている) ；テトラヒドロフラニル；テトラヒドロフラニル - C 1 - 6 アルキル；アセチル；オキセタニル；又はオキセタン - C 1 - 6 アルキルであり；

30

R 3 及び R 4 は、各々独立に、ハロ；C 1 - 6 アルキル；C 1 - 6 アルコキシ；C 3 - 6 シクロアルキルオキシ；ハロ - C 1 - 6 アルキル；又はハロ - C 1 - 6 アルコキシであり；そして

R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されている 5 員ヘテロアリアル基であり；そして

R 6 は、C 1 - 6 アルキル；C 3 - 6 シクロアルキル；C 3 - 6 シクロアルキル - C 1 - 6 アルキル；ハロ；ハロ - C 1 - 6 アルキル；C 1 - 6 アルコキシ；ヘテロシクリル；オキソ；又は - C (O) - N R b R c (ここで R b 及び R c は、各々独立に、水素又は - C 1 - 6 アルキルである) である] で示される化合物又はその薬学的に許容しうる塩を提供する。

40

【 0 0 0 7 】

本発明は、また、本化合物を含む医薬組成物、本化合物の使用方法及び本化合物の調製方法も提供する。

【 0 0 0 8 】

発明の詳細な説明

定義

特に断りのない限り、本明細書及び特許請求の範囲を含む本願において使用される次の用語は、以下に示される定義を有する。本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用

50

される場合、単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈から明白に他のことが示されない限り、複数の対象を含むということに留意しなければならない。

【0009】

「アルキル」は、炭素原子と水素原子のみからなり、1～12個の炭素原子を有する一価直鎖又は分岐鎖飽和炭化水素部分を意味する。「低級アルキル」は、1～6個の炭素原子のアルキル基、すなわちC1-C6アルキルを指す。アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、n-ヘキシル、オクチル、ドデシル等を非限定的に含む。

【0010】

「アルケニル」は、少なくとも1つの二重結合を含有する、2～6個の炭素原子の直鎖一価炭化水素基又は3～6個の炭素原子の分岐鎖一価炭化水素基、例えば、エテニル、プロペニル等を意味する。

10

【0011】

「アルキニル」は、少なくとも1つの三重結合を含有する、2～6個の炭素原子の直鎖一価炭化水素基又は3～6個の炭素原子の分岐鎖一価炭化水素基、例えば、エチニル、プロピニル等を意味する。

【0012】

「アルキレン」は、1～6個の炭素原子の直鎖飽和二価炭化水素基又は3～6個の炭素原子の分岐鎖飽和二価炭化水素基、例えば、メチレン、エチレン、2,2-ジメチルエチレン、プロピレン、2-メチルプロピレン、ブチレン、ペンチレン等を意味する。

20

【0013】

「アルコキシ」及び「アルキルオキシ」は、互換可能に使用されうるが、式-O R（式中、Rは、本明細書で定義されたとおりのアルキル部分である）で示される部分を意味する。アルコキシ部分の例は、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ等を非限定的に含む。

【0014】

「アルコシアルキル」は、式R^a-O-R^b-（式中、R^aは、本明細書で定義されたとおりのアルキルであり、そしてR^bは、本明細書で定義されたとおりのアルキレンである）で示される部分を意味する。例示的なアルコシアルキル基は、例として、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、1-メチル-2-メトキシエチル、1-（2-メトキシエチル）-3-メトキシプロピル及び1-（2-メトキシエチル）-3-メトキシプロピルを含む。

30

【0015】

「アルコシアルコキシ」は、式-O-R-R'（式中、Rは、本明細書で定義されたとおりのアルキレンであり、そしてR'は、本明細書で定義されたとおりのアルコキシである）で示される基を意味する。

【0016】

「アルキルカルボニル」は、式-C(O)-R（式中、Rは、本明細書で定義されたとおりのアルキルである）で示される部分を意味する。

【0017】

「アルコシカルボニル」は、式-C(O)-R（式中、Rは、本明細書で定義されたとおりのアルコキシである）で示される基を意味する。

40

【0018】

「アルキルカルボニルアルキル」は、式-R-C(O)-R'（式中、Rは、本明細書で定義されたとおりのアルキレンであり、そしてR'は、本明細書で定義されたとおりのアルキルである）で示される基を意味する。

【0019】

「アルコシカルボニルアルキル」は、式-R-C(O)-R'（式中、Rは、本明細書で定義されたとおりのアルキレンであり、そしてR'は、本明細書で定義されたとおりのアルコキシである）で示される基を意味する。

【0020】

50

「アルコキシカルボニルアルコキシ」は、式 - $O - R - C(O) - R'$ (式中、Rは、本明細書で定義されたとおりのアルキレンであり、そしてR'は、本明細書で定義されたとおりのアルコキシである)で示される基を意味する。

【0021】

「ヒドロキシカルボニルアルコキシ」は、式 - $O - R - C(O) - OH$ (式中、Rは、本明細書で定義されたとおりのアルキレンである)で示される基を意味する。

【0022】

「アルキルアミノカルボニルアルコキシ」は、式 - $O - R - C(O) - NHR'$ (式中、Rは、本明細書で定義されたとおりのアルキレンであり、そしてR'は、本明細書で定義されたとおりのアルキルである)で示される基を意味する。

10

【0023】

「ジアルキルアミノカルボニルアルコキシ」は、式 - $O - R - C(O) - NR'R''$ (式中、Rは、本明細書で定義されたとおりのアルキレンであり、そしてR'及びR''は、本明細書で定義されたとおりのアルキルである)で示される基を意味する。

【0024】

「アルキルアミノアルコキシ」は、式 - $O - R - NHR'$ (式中、Rは、本明細書で定義されたとおりのアルキレンであり、そしてR'は、本明細書で定義されたとおりのアルキルである)で示される基を意味する。

【0025】

「ジアルキルアミノアルコキシ」は、式 - $O - R - NR'R''$ (式中、Rは、本明細書で定義されたとおりのアルキレンであり、そしてR'及びR''は、本明細書で定義されたとおりのアルキルである)で示される基を意味する。

20

【0026】

「アルキルスルホニル」は、式 - $SO_2 - R$ (式中、Rは、本明細書で定義されたとおりのアルキルである)で示される部分を意味する。

【0027】

「アルキルスルホニルアルキル」は、式 - $R' - SO_2 - R''$ (式中、R'は、本明細書で定義されたとおりのアルキレンであり、そしてR''は、本明細書で定義されたとおりのアルキルである)で示される部分を意味する。

【0028】

「アルキルスルホニルアルコキシ」は、式 - $O - R - SO_2 - R'$ (式中、Rは、本明細書で定義されたとおりのアルキレンであり、そしてR'は、本明細書で定義されたとおりのアルキルである)で示される基を意味する。

30

【0029】

「アミノ」は、式 - $NR'R'$ (式中、R及びR'は各々独立に、水素又は本明細書で定義されたとおりのアルキルである)で示される部分を意味する。したがって「アミノ」は、「アルキルアミノ」(ここで、R及びR'のうちの一方は、アルキルであり、そして他方は、水素である)及び「ジアルキルアミノ」(ここで、R及びR'は、両方ともアルキルである)を含む。

【0030】

「アミノカルボニル」は、式 - $C(O) - R$ (式中、Rは、本明細書で定義されたとおりのアミノである)で示される基を意味する。

40

【0031】

「アルコキシアミノ」は、式 - $NR - OR'$ (式中、Rは、水素又は本明細書で定義されたとおりのアルキルであり、そしてR'は、本明細書で定義されたとおりのアルキルである)で示される部分を意味する。

【0032】

「アルキルスルファニル」は、式 - SR (式中、Rは、本明細書で定義されたとおりのアルキルである)で示される部分を意味する。

【0033】

50

「アミノアルキル」は、基 - R - R' (式中、R' は、本明細書で定義されたとおりのアミノであり、そして R は、本明細書で定義されたとおりのアルキレンである) を意味する。「アミノアルキル」は、アミノメチル、アミノエチル、1 - アミノプロピル、2 - アミノプロピル等を含む。「アミノアルキル」のアミノ部分は、アルキルで 1 回又は 2 回置換されて、それぞれ「アルキルアミノアルキル」及び「ジアルキルアミノアルキル」を生じうる。「アルキルアミノアルキル」は、メチルアミノメチル、メチルアミノエチル、メチルアミノプロピル、エチルアミノエチル等を含む。「ジアルキルアミノアルキル」は、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノプロピル、N - メチル - N - エチルアミノエチル等を含む。

【0034】

10

「アミノアルコキシ」は、基 - OR - R' (式中、R' は、本明細書で定義されたとおりのアミノであり、そして R は、本明細書で定義されたとおりのアルキレンである) を意味する。

【0035】

「アルキルスルホニルアミド」は、式 - NR' SO₂ - R (式中、R は、アルキルであり、そして R' は、水素又はアルキルである) で示される部分を意味する。

【0036】

「アミノカルボニルオキシアルキル」又は「カルバミルアルキル」は、式 - R - O - C(O) - NR' R'' (式中、R は、本明細書で定義されたとおりのアルキレンであり、そして R'、R'' は、各々独立に、水素又は本明細書で定義されたとおりのアルキルである) で示される基を意味する。

20

【0037】

「アルキニルアルコキシ」は、式 - O - R - R' (式中、R は、本明細書で定義されたとおりのアルキレンであり、そして R' は、本明細書で定義されたとおりのアルキニルである) で示される基を意味する。

【0038】

「アリール」は、単環式、二環式又は三環式芳香族環からなる一価環式芳香族炭化水素部分を意味する。アリール基は、場合により、本明細書で定義されたとおりに置換されていることができる。アリール部分の例は、フェニル、ナフチル、フェナントリル、フルオレニル、インデニル、ペンタレニル、アズレニル、オキシジフェニル、ビフェニル、メチレンジフェニル、アミノジフェニル、ジフェニルスルフィジル、ジフェニルスルホニル、ジフェニルイソプロピリデニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキシリル、ベンゾピラニル、ベンゾオキサジニル、ベンゾオキサジノニル、ベンゾピペラジニル (benzopiperadiny) 、ベンゾピペラジニル (benzopiperaziny) 、ベンゾピロリジニル、ベンゾモルホリニル、メチレンジオキシフェニル、エチレンジオキシフェニル等を非限定的に含み、それらは本明細書で定義されたとおりに場合により置換されていてよい。

30

【0039】

「アリールアルキル」及び「アラルキル」は、互換可能に使用されうるが、基 R^a R^b (ここで、R^a は、本明細書で定義されたとおりのアルキレン基であり、そして R^b は、本明細書で定義されたとおりのアリール基である) を意味し; 例えば、ベンジル、フェニルエチル、3 - (3 - クロロフェニル) - 2 - メチルペンチル等のフェニルアルキルが、アリールアルキルの例である。

40

【0040】

「アリールスルホニル」は、式 - SO₂ - R (式中、R は、本明細書で定義されたとおりのアリールである) で示される基を意味する。

【0041】

「アリールオキシ」は、式 - O - R (式中、R は、本明細書で定義されたとおりのアリールである) で示される基を意味する。

【0042】

「アラルキルオキシ」は、式 - O - R - R' (式中、R は、本明細書で定義されたとお

50

りのアルキレンであり、そしてR'は、本明細書で定義されたとおりのアリールである)で示される基を意味する。

【0043】

「カルボキシ」又は「ヒドロキシカルボニル」は、互換可能に使用されうるが、式-C(O)-OHで示される基を意味する。

【0044】

「シアノアルキル」は、式-R'-R''(式中、R'は、本明細書で定義されたとおりのアルキレンであり、そしてR''は、シアノ又はニトリルである)で示される部分を意味する。

【0045】

「シクロアルキル」は、一環式又は二環式環からなる一価飽和炭素環式部分を意味する。具体的なシクロアルキルは、非置換であるか又はアルキルで置換されている。シクロアルキルは、本明細書で定義されたとおりに場合により置換されていることができる。特に示されていない限り、シクロアルキルは、1個以上の置換基で場合により置換されていてよく、ここで、各置換基は、独立に、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである。シクロアルキル部分の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等を非限定的に含み、これらの部分的に不飽和の(シクロアルケニル)誘導体も含む。

【0046】

「シクロアルキルアルキル」は、式-R'-R''(式中、R'は、本明細書で定義されたとおりのアルキレンであり、そしてR''は、本明細書で定義されたとおりのシクロアルキルである)で示される部分を意味する。

【0047】

「シクロアルキルアルコキシ」は、式-O-R-R'(式中、Rは、本明細書で定義されたとおりのアルキレンであり、そしてR'は、本明細書で定義されたとおりのシクロアルキルである)で示される基を意味する。

【0048】

「ヘテロアリール」は、N、O又はSより選択される1、2又は3個の環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子がCである、少なくとも1個の芳香環を有する5~12個の環原子の単環式又は二環式基を意味し、ヘテロアリール基の結合点は、芳香環上にあるだろうことが理解される。ヘテロアリール環は、本明細書で定義されるように場合により置換されていてよい。ヘテロアリール部分の例は、場合により置換されているイミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、チエニル、ベンゾチエニル、チオフェニル、フラニル、ピラニル、ピリジニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾピラニル、インドリル、イソインドリル、トリアゾリル、トリアジニル、キノキサリニル、プリニル、キナゾリニル、キノリジニル、ナフチリジニル、プテリジニル、カルバゾリル、アゼピニル、ジアゼピニル、アクリジニル等を非限定的に含み、その各々は本明細書で定義されたとおりに場合により置換されていてよい。

【0049】

「ヘテロアリールアルキル」又は「ヘテロアラルキル」は、式-R-R'(式中、Rは、本明細書で定義されたとおりのアルキレンであり、そしてR'は、本明細書で定義されたとおりのヘテロアリールである)で示される基を意味する。

【0050】

「ヘテロアリールスルホニル」は、式-SO₂-R(式中、Rは、本明細書で定義されたとおりのヘテロアリールである)で示される基を意味する。

【0051】

10

20

30

40

50

「ヘテロアリーールオキシ」は、式 - O - R（式中、R は、本明細書で定義されたとおりのヘテロアリーールである）で示される基を意味する。

【0052】

「ヘテロアラルキルオキシ」は、式 - O - R - R'（式中、R は、本明細書で定義されたとおりのアルキレンであり、そして R' は、本明細書で定義されたとおりのヘテロアリーールである）で示される基を意味する。

【0053】

用語「ハロ」、「ハロゲン」及び「ハライド」は、互換可能に使用されうるが、置換基フルオロ、クロロ、プロモ又はヨードを指す。

【0054】

「ハロアルキル」は、1 個以上の水素が、同一又は異なるハロゲンで置き換えられている、本明細書で定義されたとおりのアルキルを意味する。例示的なハロアルキルは、- CH₂Cl、- CH₂CF₃、- CH₂CCl₃、ペルフルオロアルキル（例えば、- CF₃）等を含む。

【0055】

「ハロアルコキシ」は、式 - OR（式中、R は、本明細書で定義されたとおりのハロアルキル部分である）で示される部分を意味する。例示的なハロアルコキシは、ジフルオロメトキシである。

【0056】

「ヘテロシクロアミノ」は、飽和環（ここで、少なくとも 1 つの環原子は、N、NH 又は N - アルキルであり、そして残りの環原子は、アルキレン基を形成する）を意味する。

【0057】

「ヘテロシクリル」は、1 ~ 3 個の環からなり、1、2 又は 3 個又は 4 個のヘテロ原子（窒素、酸素又は硫黄から選択される）を組み込む、一価飽和部分を意味する。ヘテロシクリル環は、本明細書で定義されたとおりに場合により置換されていてよい。ヘテロシクリル部分の例は、場合により置換されているピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼピニル、ピロリジニル、アゼチジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル等を非限定的に含む。このようなヘテロシクリルは、本明細書で定義したとおりに場合により置換されていてよい。

【0058】

「ヘテロシクリルアルキル」は、式 - R - R'（式中、R は、本明細書で定義されたとおりのアルキレンであり、そして R' は、本明細書で定義されたとおりのヘテロシクリルである）で示される部分を意味する。

【0059】

「ヘテロシクリルオキシ」は、式 - OR（式中、R は、本明細書で定義されたとおりのヘテロシクリルである）で示される部分を意味する。

【0060】

「ヘテロシクリルアルコキシ」は、式 - OR - R'（式中、R は、本明細書で定義されたとおりのアルキレンであり、そして R' は、本明細書で定義されたとおりのヘテロシクリルである）で示される部分を意味する。

【0061】

「ヘテロシクリルスルホニル」は、式 - SO₂ - R（式中、R は、本明細書で定義されたとおりのヘテロシクリルである）で示される基を意味する。

【0062】

「ヒドロキシアルコキシ」は、式 - OR（式中、R は、本明細書で定義されたとおりのヒドロキシアルキルである）で示される部分を意味する。

【0063】

「ヒドロキシアルキルアミノ」は、式 - NR - R'（式中、R は、水素又は本明細書で定義されたとおりのアルキルであり、そして R' は、本明細書で定義されたとおりのヒドロキシアルキルである）で示される部分を意味する。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 4 】

「ヒドロキシアルキルアミノアルキル」は、式 - R - N R ' - R " (式中、R は、本明細書で定義されたとおりのアルキレンであり、R ' は、水素又は本明細書で定義されたとおりのアルキルであり、そして R " は、本明細書で定義されたとおりのヒドロキシアルキルである) で示される部分を意味する。

【 0 0 6 5 】

「ヒドロキシカルボニルアルキル」又は「カルボキシアルキル」は、式 - R - (C O) - O H (式中、R は、本明細書で定義されたとおりのアルキレンである) で示される基を意味する。

【 0 0 6 6 】

「ヒドロキシカルボニルアルコキシ」は、式 - O - R - C (O) - O H (式中、R は、本明細書で定義されたとおりのアルキレンである) で示される基を意味する。

【 0 0 6 7 】

「ヒドロキシアルキルオキシカルボニルアルキル」又は「ヒドロキシアルコキシカルボニルアルキル」は、式 - R - C (O) - O - R - O H (式中、各 R は、アルキレンであり、そして同じか又は異なってもよい) で示される基を意味する。

【 0 0 6 8 】

「ヒドロキシアルキル」は、1 個以上、例えば、1、2 又は 3 個のヒドロキシ基で置換されている、本明細書で定義されたとおりのアルキル部分を意味する(但し、同じ炭素原子は、1 個を超えるヒドロキシ基を担持しないという条件で)。代表的な例は、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシプロピル、3 - ヒドロキシプロピル、1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルプロピル、2 - ヒドロキシブチル、3 - ヒドロキシブチル、4 - ヒドロキシブチル、2, 3 - ジヒドロキシプロピル、2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチルエチル、2, 3 - ジヒドロキシブチル、3, 4 - ジヒドロキシブチル及び 2 - (ヒドロキシメチル) - 3 - ヒドロキシプロピルを非限定的に含む。

【 0 0 6 9 】

「ヒドロキシシクロアルキル」は、シクロアルキル基内の 1、2 又は 3 個の水素原子が、ヒドロキシ置換基で置き換えられている、本明細書で定義されたとおりのシクロアルキル部分を意味する。代表的な例は、2 -、3 - 又は 4 - ヒドロキシシクロヘキシル等を非限定的に含む。

【 0 0 7 0 】

「アルコキシヒドロキシアルキル」及び「ヒドロキシアルコキシアルキル」は、互換可能に使用されうるが、ヒドロキシで少なくとも 1 回、そしてアルコキシで少なくとも 1 回置換されている、本明細書で定義されたとおりのアルキルを意味する。したがって、「アルコキシヒドロキシアルキル」及び「ヒドロキシアルコキシアルキル」は、例えば、2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - プロパン - 1 - イル等を包含する。

【 0 0 7 1 】

「ウレア」又は「ウレイド」は、式 - N R ' - C (O) - N R " R " ' (式中、R '、R " 及び R " ' は、各々独立に、水素又はアルキルである) で示される基を意味する。

【 0 0 7 2 】

「カルバマート」は、式 - O - C (O) - N R ' R " (式中、R ' 及び R " は、各々独立に、水素又はアルキルである) で示される基を意味する。

【 0 0 7 3 】

「カルボキシ」は、式 - O - C (O) - O H で示される基を意味する。

【 0 0 7 4 】

「スルホンアミド」は、式 - S O 2 - N R ' R " (式中、R ' 及び R " は、各々独立に、水素又はアルキルである) で示される基を意味する。

【 0 0 7 5 】

「場合により置換されている」は、「アリール」、「フェニル」、「ヘテロアリール」、「シクロアルキル」又は「ヘテロシクリル」部分と関連して使用される場合、そのよう

10

20

30

40

50

な部分が、非置換（すなわち、すべての空原子価が水素原子で占められている）であるか、本明細書で述べられた特定の基で置換されていてよいことを意味する。

【0076】

「脱離基」は、有機合成化学においてそれに慣習的に伴う意味を有する基、すなわち置換反応条件下で置換されうる原子又は基を意味する。脱離基の例は、ハロゲン、アルカン - 又はアリーレンスルホニルオキシ、例えばメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、チオメチル、ベンゼンスルホニルオキシ、トシルオキシ及びチエニルオキシ、ジハロホスフィニルオキシ、場合により置換されているベンジルオキシ、イソプロピルオキシ、アシルオキシ等を非限定的に含む。

【0077】

「モジュレーター」は、標的と相互作用する分子を意味する。相互作用は、本明細書で定義されたとおりのアゴニスト、アンタゴニスト等を非限定的に含む。

【0078】

「場合による」又は「場合により」は、後に続く記載の事象又は状況が起こってもよいが起こる必要もなく、そしてその記載が、その事象又は状況が起こる場合と起こらない場合とを含むことを意味する。

【0079】

「疾患」及び「病態」は、任意の疾患、病状、症状、障害又は適応症を意味する。

【0080】

「不活性有機溶媒」又は「不活性溶媒」は、それと関連して記載されている反応条件下で不活性な溶媒を意味し、例えば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミド、クロロホルム、塩化メチレン又はジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、アセトン、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、tert - ブタノール、ジオキサン、ピリジン等を含む。特に反する記載のない限り、本発明の反応に使用される溶媒は不活性溶媒である。

【0081】

「薬学的に許容しうる」は、一般的に安全で、非毒性であり、そして生物学的にも、それ以外でも望ましくないものでない、医薬組成物の調製に有用であることを意味し、そしてヒトに対する薬学的使用と同様に獣医学用に許容されうることを含む。

【0082】

化合物の「薬学的に許容しうる塩」は、本明細書で定義されたとおりの薬学的に許容し得、かつ親化合物の所望の薬理学的活性を保有する塩を意味する。

【0083】

薬学的に許容しうる塩に対する全ての言及は、同じ酸付加塩の、本明細書で定義されたとおりの溶媒付加形態（溶媒和物）又は結晶形（多形）を含むことが理解されるべきである。

【0084】

「保護基（Protective group）」又は「保護基（protecting group）」は、多官能化合物における1つの反応部位を選択的にブロックし、それによって化学反応が別の非保護反応部位（合成化学でそれと慣習的に関連する意味において）で選択的に実施されうるようにする基を意味する。本発明の特定の方法は、反応体に存在する反応性窒素原子及び/又は酸素原子をブロックする保護基に依存する。例えば、用語「アミノ保護基」及び「窒素保護基」は、本明細書において互換可能に使用され、そして合成手順の間、望ましくない反応に対して、窒素原子を保護することを意図されている有機基を指す。例示的な窒素保護基は、トリフルオロアセチル、アセトアミド、ベンジル（Bn）、ベンジルオキシカルボニル（カルボベンジルオキシ、CBZ）、p - メトキシベンジルオキシカルボニル、p - ニトロベンジルオキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル（BOC）等を非限定的に含む。当業者は、除去の容易さ及び続く反応に耐える能力のためにどのように基を選択するかが分かるであろう。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 5 】

「溶媒和物」は、溶媒の化学量論的量又は非化学量論の量のいずれかを含有する溶媒付加形態を意味する。化合物の中には、溶媒分子を一定のモル比で結晶質固体状態に捕捉する傾向を有し、こうして溶媒和物を形成するものがある。溶媒が水の場合、形成される溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールの場合、形成される溶媒和物はアルコールである。水和物は、1個以上の水の分子と、水がそのH₂Oとしての分子状態を保持する物質のうちの1つとの組み合わせにより形成され、そのような組み合わせにより1個以上の水和物を形成することができる。

【 0 0 8 6 】

「パーキンソン病」は、運動能力、発話及び/又は認知機能を損なう中枢神経系の変性障害を意味する。パーキンソン病の症状は、例えば、筋硬直、振戦、身体的動作の緩徐（動作緩慢）及び身体的動作の損失（無動）を含みうる。

【 0 0 8 7 】

「レヴィ小体認知症」、「びまん性レヴィ小体疾患」、「皮質型レヴィ小体疾患」とも呼ばれる「レヴィ（レビー）小体疾患」は、脳内のレヴィ小体の存在によって解剖学的に特徴付けられる神経発生障害を意味する。

【 0 0 8 8 】

「対象」は、哺乳動物及び非哺乳動物を意味する。哺乳動物は、ヒト；チンパンジー及び他の類人猿及びサル類などのヒト以外の霊長類；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ及びブタなどの家畜；ウサギ、イヌ及びネコなどの飼育動物；ラット、マウス及びモルモットなどの齧歯類を含む実験動物等を非限定的に含む、哺乳綱のあらゆる構成員を意味する。非哺乳動物の例は、トリ等を非限定的に含む。用語「対象」は、特定の年齢又は性別を示さない。

【 0 0 8 9 】

「治療有効量」は、病態を処置するために対象に投与される場合、病態に関するそのような処置を果たすために十分な化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、処置されている病態、処置される疾患の重篤度、対象の年齢及び相対的な健康状態、投与の経路及び形態、診察にあたる医師又は獣医の判断ならびに他の要素に応じて変化するであろう。

【 0 0 9 0 】

用語「先に定義されたもの」及び「本明細書で定義されたもの」は、変数に言及するとき、その変数の広い定義、ならびに存在するのであれば、特定の定義を参照により組み込むものである。

【 0 0 9 1 】

病態の「処置すること」又は「処置」は、とりわけ、病態を阻害すること、すなわち、病態もしくはその臨床症状の発生を抑止すること、及び/又は病態を緩和すること、すなわち病態又はその臨床症状の一時的又は持続的後退を引き起こすことを含む。

【 0 0 9 2 】

用語「処理する」、「接触させる」及び「反応させる」は、化学反応に言及するとき、2つ以上の試薬を、適切な条件下で加えるか又は混合して、指示された及び/又は所望の生成物を生成することを意味する。指示された及び/又は所望の生成物を生成する反応が必ずしも、最初に加えられた2つの試薬の組み合わせに直接的に由来しなくてもよいこと、すなわち、指示された及び/又は所望の生成物の形成に最終的につながる混合物中に生成される1つ以上の中間体が存在してよいことが認識されるべきである。

【 0 0 9 3 】

本明細書の他の任意の用語と組み合わせた「C₁₋₆」は、1個の炭素から6個の炭素の範囲、すなわち1、2、3、4、5又は6個の炭素を指し、「C₂₋₆」は、2個の炭素から6個の炭素の範囲、すなわち2、3、4、5又は6個の炭素を指し、「C₃₋₆」は、3個の炭素から6個の炭素の範囲、すなわち3、4、5又は6個の炭素を指す。

【 0 0 9 4 】

命名及び構造

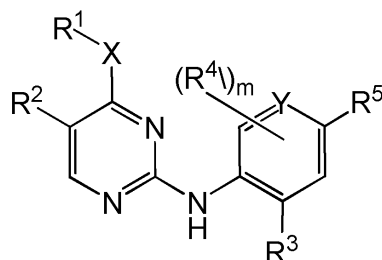
一般に、本願に使用される命名及び化学名は、CambridgeSoft（商標）によるChembioOffice（商標）に基づく。本明細書における構造中の炭素、酸素、硫黄又は窒素原子上に現れる任意の空原子価は、特に断りのない限り、水素原子の存在を示す。窒素含有ヘテロアリール環が、窒素原子上の空原子価と共に示されており、そしてR_a、R_b又はR_cなどの変数が、そのヘテロアリール環上に示されている場合、そのような変数は、空原子価窒素に結合又は連結されていてよい。キラル中心が構造内に存在するが、そのキラル中心に対する具体的な立体化学が示されていない場合、そのようなキラル中心に関連する両方のエナンチオマーが、その構造に包含される。本明細書に示される構造が、複数の互変異性型で存在することができる場合、全てのそのような互変異性体が、その構造に包含される。本明細書における構造内に表される原子は、そのような原子の全ての天然に存在する同位体を包含することを意図する。したがって、例えば、本明細書において表される水素原子は、ジウテリウム及びトリチウムを含むことを意味し、そして炭素原子は、C 1 3及びC 1 4同位体を含むことを意味する。

【 0 0 9 5 】

本発明の化合物

本発明は、式 I :

【 化 2 】



〔 式中、

m は、0 ~ 3 であり；

X は、- N R_a - ； - O - ；又は - S (O) r - （ここで r は、0 ~ 2 であり、そして R_a は、水素又は C 1 - 6 アルキルである）であり；

Y は、C 又は N であり；

R₁ は、C 1 - 6 アルキル；C 1 - 6 アルケニル；C 1 - 6 アルキニル；ハロ - C 1 - 6 アルキル；C 1 - 6 アルコキシ - C 1 - 6 アルキル；ヒドロキシ - C 1 - 6 アルキル；アミノ - C 1 - 6 アルキル；C 1 - 6 アルキルスルホニル - C 1 - 6 アルキル；C 1 - 6 アルキルで場合により置換されている C 3 - 6 シクロアルキル；C 3 - 6 シクロアルキル - C 1 - 6 アルキル（ここで C 3 - 6 シクロアルキル部分は、C 1 - 6 アルキルで場合により置換されている）；テトラヒドロフラニル；テトラヒドロフラニル - C 1 - 6 アルキル；オキセタニル；又はオキセタン - C 1 - 6 アルキルであるか；

あるいは、R₁ 及び R_a は、それらが結合する原子と一緒にあって、O、N 及び S から選択されるさらなるヘテロ原子を場合により含む 3 ~ 6 員環を形成していてよく、そしてその環は、オキソ、ハロ又は C 1 - 6 アルキルで置換されており；

R₂ は、ハロ；C 1 - 6 アルコキシ；シアノ；C 1 - 6 アルキニル；C 1 - 6 アルケニル；ハロ - C 1 - 6 アルキル；ハロ - C 1 - 6 アルコキシ；C 3 - 6 シクロアルキル（ここで C 3 - 6 シクロアルキル部分は、C 1 - 6 アルキルで場合により置換されている）；C 3 - 6 シクロアルキル - C 1 - 6 アルキル（ここで C 3 - 6 シクロアルキル部分は、C 1 - 6 アルキルで場合により置換されている）；テトラヒドロフラニル；テトラヒドロフラニル - C 1 - 6 アルキル；アセチル；オキセタニル；又はオキセタン - C 1 - 6 アルキルであり；

R₃ 及び R₄ は、各々独立に、ハロ；C 1 - 6 アルキル；C 1 - 6 アルコキシ；C 3 -

6 シクロアルキルオキシ ; ハロ - C 1 - 6 アルキル ; 又はハロ - C 1 - 6 アルコキシであり ; そして、

R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されている 5 員ヘテロアリアル基であり ; そして

R 6 は、C 1 - 6 アルキル ; C 3 - 6 シクロアルキル ; C 3 - 6 シクロアルキル - C 1 - 6 アルキル ; ハロ ; ハロ - C 1 - 6 アルキル ; C 1 - 6 アルコキシ ; ヘテロシクリル ; オキソ ; 又は - C (O) - N R b R c (ここで R b 及び R c は、各々独立に、水素又は - C 1 - 6 アルキルである) である] で示される化合物又はその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【 0 0 9 6 】

10

式 I の特定の実施態様において、

m は、0 ~ 1 であり ;

X は、NH であり ;

Y は、C 又は N であり ;

R 1 は、C 1 - 6 アルキルであり、

R 2 は、ハロ又はハロ - C 1 - 6 アルキルであり ;

R 3 及び R 4 は、各々独立に、ハロ ; C 1 - 6 アルキル又は C 1 - 6 アルコキシであり ;

R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されている 5 員ヘテロアリアル基であり ; そして、

20

R 6 は、C 1 - 6 アルキル ; C 1 - 6 アルコキシ ; ヘテロシクリル又は - C (O) - N R b R c (ここで R b 及び R c は、各々独立に、水素又は - C 1 - 6 アルキルである) である。

【 0 0 9 7 】

式 I の特定の実施態様において、R 1 及び R a は、それらが結合する原子と一緒にあって、O、N 及び S から選択されるさらなるヘテロ原子を場合により含む 3 ~ 6 員環を形成してよく、そしてその環は、オキソ、ハロ又は C 1 - 6 アルキルで場合により置換されていてよい。

【 0 0 9 8 】

式 I の特定の実施態様において、R 1 及び R a は、それらが結合する原子と一緒にあって、5 又は 6 員環を形成する。

30

【 0 0 9 9 】

式 I の特定の実施態様において、R 1 及び R a は、それらが結合する原子と一緒にあって、ピロリジニル、ピペリジニル又はオキサゾールアジニル (oxazoladinonyl) 基を形成する。

【 0 1 0 0 】

式 I の特定の実施態様において、R 2 は、アセチルである。

【 0 1 0 1 】

式 I の特定の実施態様において、R 1 が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピル - C 1 - 6 アルキル又はシクロブチル - C 1 - 6 アルキルであるとき、X は、- O - である。

40

【 0 1 0 2 】

式 I の特定の実施態様において、m は、0 ~ 2 である。

【 0 1 0 3 】

式 I の特定の実施態様において、m は、0 又は 1 である。

【 0 1 0 4 】

式 I の特定の実施態様において、m は、0 である。

【 0 1 0 5 】

式 I の特定の実施態様において、m は、1 である。

【 0 1 0 6 】

50

式 I の特定の実施態様において、 r は、0 である。

【0107】

式 I の特定の実施態様において、 r は、2 である。

【0108】

式 I の特定の実施態様において、 X は、 $-NRa-$ 又は $-O-$ である。

【0109】

式 I の特定の実施態様において、 X は、 $-NRa$ である。

【0110】

式 I の特定の実施態様において、 X は、 $-O-$ である。

【0111】

式 I の特定の実施態様において、 X は、 $-S(O)_n-$ である。

【0112】

式 I の特定の実施態様において、 X は、 $-NH-$ 又は $-O-$ である。

【0113】

式 I の特定の実施態様において、 Y は、 C である。

【0114】

式 I の特定の実施態様において、 Y は、 N である。

【0115】

式 I の特定の実施態様において、 Ra は、水素である。

【0116】

式 I の特定の実施態様において、 Ra は、 $C1-6$ アルキルである。

【0117】

式 I の特定の実施態様において、 $R1$ は、 $C1-6$ アルキル；ハロ - $C1-6$ アルキル； $C1-6$ アルコキシ - $C1-6$ アルキル；アミノ - $C1-6$ アルキル； $C1-6$ アルキルスルホニル - $C1-6$ アルキル； $C3-6$ シクロアルキル；又は $C3-6$ シクロアルキル - $C1-6$ アルキルである。

【0118】

式 I の特定の実施態様において、 $R1$ は、 $C1-6$ アルキル； $C1-6$ アルキルで場合により置換されている $C3-6$ シクロアルキル；又は $C3-6$ シクロアルキル - $C1-6$ アルキル（ここで $C3-6$ シクロアルキル部分は、 $C1-6$ アルキルで場合により置換されている）である。

【0119】

式 I の特定の実施態様において、 $R1$ は、 $C1-6$ アルキル；ハロ - $C1-6$ アルキル； $C1-6$ アルコキシ - $C1-6$ アルキル；アミノ - $C1-6$ アルキル； $C1-6$ アルキルスルホニル - $C1-6$ アルキル；テトラヒドロフラニル；テトラヒドロフラニル - $C1-6$ アルキル；オキセタニル；又はオキセタン - $C1-6$ アルキルである。

【0120】

式 I の特定の実施態様において、 $R1$ は、 $C1-6$ アルキル；ハロ - $C1-6$ アルキル； $C1-6$ アルコキシ - $C1-6$ アルキル；アミノ - $C1-6$ アルキル；又は $C1-6$ アルキルスルホニル - $C1-6$ アルキルである。

【0121】

式 I の特定の実施態様において、 $R1$ は、 $C1-6$ アルキルである。

【0122】

式 I の特定の実施態様において、 $R1$ は、ハロ - $C1-6$ アルキルである。

【0123】

式 I の特定の実施態様において、 $R1$ は、 $C1-6$ アルコキシ - $C1-6$ アルキルである。

【0124】

式 I の特定の実施態様において、 $R1$ は、アミノ - $C1-6$ アルキルである。

【0125】

10

20

30

40

50

式 I の特定の実施態様において、R 1 は、C 1 - 6 アルキルで場合により置換されている C 1 - 6 アルキルスルホニル - C 1 - 6 アルキルである。

【 0 1 2 6 】

式 I の特定の実施態様において、R 1 は、C 1 - 6 アルキルで場合により置換されている C 3 - 6 シクロアルキルである。

【 0 1 2 7 】

式 I の特定の実施態様において、R 1 は、C 3 - 6 シクロアルキル - C 1 - 6 アルキル (ここで C 3 - 6 シクロアルキル部分は、C 1 - 6 アルキルで場合により置換されている) である。

【 0 1 2 8 】

式 I の特定の実施態様において、R 1 は、テトラヒドロフラニルである。

【 0 1 2 9 】

式 I の特定の実施態様において、R 1 は、テトラヒドロフラニル - C 1 - 6 アルキル ; オキセタニルである。

【 0 1 3 0 】

式 I の特定の実施態様において、R 1 は、オキセタン - C 1 - 6 アルキルである。

【 0 1 3 1 】

式 I の特定の実施態様において、R 1 は、メチル ; エチル ; n - プロピル ; イソプロピル ; イソブチル ; 3 , 3 - ジメチルプロピル ; シクロプロピル ; シクロブチル ; シクロペンチル ; シクロヘキシル ; シクロプロピルメチル ; シクロブチルメチル ; シクロペンチルメチル ; シクロプロピルエチル ; メトキシエチル ; オキセタニル ; 又はテトラヒドロフラニルメチルである。

【 0 1 3 2 】

式 I の特定の実施態様において、R 1 は、メチル ; エチル ; n - プロピル ; イソプロピル ; イソブチル ; 3 , 3 - ジメチルプロピル ; シクロペンチル ; シクロヘキシル ; シクロプロピルメチル ; シクロブチルメチル ; シクロペンチルメチル ; シクロプロピルエチル ; メトキシエチル ; オキセタニル ; 又はテトラヒドロフラニルメチルである。

【 0 1 3 3 】

式 I の特定の実施態様において、R 1 は、メチル ; エチル ; n - プロピル ; イソプロピル ; イソブチル ; 3 , 3 - ジメチルプロピル ; シクロペンチル ; シクロヘキシル ; シクロペンチルメチル ; メトキシエチル ; オキセタニル ; 又はテトラヒドロフラニルメチルである。

【 0 1 3 4 】

式 I の特定の実施態様において、R 1 は、メチル ; エチル ; n - プロピル ; イソプロピル ; 又はイソブチルである。

【 0 1 3 5 】

式 I の特定の実施態様において、R 1 は、メチル又はエチルである。

【 0 1 3 6 】

式 I の特定の実施態様において、R 1 は、メチルである。

【 0 1 3 7 】

式 I の特定の実施態様において、R 1 は、エチルである。

【 0 1 3 8 】

式 I の特定の実施態様において、R 1 は、シクロプロピル ; シクロブチル ; シクロペンチル ; シクロヘキシル ; シクロプロピルメチル ; シクロブチルメチル ; シクロペンチルメチル ; 又はシクロプロピルエチルである。

【 0 1 3 9 】

式 I の特定の実施態様において、R 1 は、シクロペンチル ; シクロヘキシル ; 又はシクロペンチルメチルである。

【 0 1 4 0 】

式 I の特定の実施態様において、R 2 は、ハロ ; C 1 - 6 アルコキシ ; ハロ - C 1 - 6

10

20

30

40

50

アルキル；ハロ - C 1 - 6 アルコキシ；C 3 - 6 シクロアルキル（ここで C 3 - 6 シクロアルキル部分は、C 1 - 6 アルキルで場合により置換されている）；C 3 - 6 シクロアルキル - C 1 - 6 アルキル（ここで C 3 - 6 シクロアルキル部分は、C 1 - 6 アルキルで場合により置換されている）；テトラヒドロフラニル；テトラヒドロフラニル - C 1 - 6 アルキル；オキセタニル；又はオキセタン - C 1 - 6 アルキルである。

【 0 1 4 1 】

式 I の特定の実施態様において、R 2 は、ハロ；C 1 - 6 アルコキシ；ハロ - C 1 - 6 アルキル；シアノ；C 1 - 6 アルキニル；C 1 - 6 アルケニル；C 3 - 6 シクロアルキル；又は C 3 - 6 シクロアルキル - C 1 - 6 アルキルである。

【 0 1 4 2 】

式 I の特定の実施態様において、R 2 は、ハロ；C 1 - 6 アルコキシ；ハロ - C 1 - 6 アルキル；シアノ；C 3 - 6 シクロアルキル；又は C 3 - 6 シクロアルキル - C 1 - 6 アルキルである。

【 0 1 4 3 】

式 I の特定の実施態様において、R 2 は、ハロ；C 1 - 6 アルコキシ；ハロ - C 1 - 6 アルキル；C 3 - 6 シクロアルキル；又は C 3 - 6 シクロアルキル - C 1 - 6 アルキルである。

【 0 1 4 4 】

式 I の特定の実施態様において、R 2 は、ハロ；ハロ - C 1 - 6 アルキル；又はシアノである。

【 0 1 4 5 】

式 I の特定の実施態様において、R 2 は、ハロ；又はハロ - C 1 - 6 アルキルである。

【 0 1 4 6 】

式 I の特定の実施態様において、R 2 は、ハロである。

【 0 1 4 7 】

式 I の特定の実施態様において、R 2 は、C 1 - 6 アルコキシである。

【 0 1 4 8 】

式 I の特定の実施態様において、R 2 は、ハロ - C 1 - 6 アルコキシである。

【 0 1 4 9 】

式 I の特定の実施態様において、R 2 は、ハロ - C 1 - 6 アルキルである。

【 0 1 5 0 】

式 I の特定の実施態様において、R 2 は、C 3 - 6 シクロアルキルである。

【 0 1 5 1 】

式 I の特定の実施態様において、R 2 は、C 3 - 6 シクロアルキル - C 1 - 6 アルキルである。

【 0 1 5 2 】

式 I の特定の実施態様において、R 2 は、テトラヒドロフラニルである。

【 0 1 5 3 】

式 I の特定の実施態様において、R 2 は、テトラヒドロフラニル - C 1 - 6 アルキルである。

【 0 1 5 4 】

式 I の特定の実施態様において、R 2 は、オキセタニルである。

【 0 1 5 5 】

式 I の特定の実施態様において、R 2 は、オキセタン - C 1 - 6 アルキルである。

【 0 1 5 6 】

式 I の特定の実施態様において、R 2 は、ハロ、トリフルオロメチル又はシアノである。

【 0 1 5 7 】

式 I の特定の実施態様において、R 2 は、クロロ、トリフルオロメチル又はシアノである。

10

20

30

40

50

【 0 1 5 8 】

式 I の特定の実施態様において、R 2 は、クロロ又はトリフルオロメチルである。

【 0 1 5 9 】

式 I の特定の実施態様において、R 2 は、フルオロ、クロロ又はブロモである。

【 0 1 6 0 】

式 I の特定の実施態様において、R 2 は、クロロである。

【 0 1 6 1 】

式 I の特定の実施態様において、R 2 は、フルオロである。

【 0 1 6 2 】

式 I の特定の実施態様において、R 2 は、ブロモである。

10

【 0 1 6 3 】

式 I の特定の実施態様において、R 2 は、トリフルオロメチルである。

【 0 1 6 4 】

式 I の特定の実施態様において、R 2 は、メトキシである。

【 0 1 6 5 】

式 I の特定の実施態様において、R 2 は、シアノである。

【 0 1 6 6 】

式 I の特定の実施態様において、R 2 は、C 1 - 6 アルキニルである。

【 0 1 6 7 】

式 I の特定の実施態様において、R 2 は、C 1 - 6 アルケニルである。

20

【 0 1 6 8 】

式 I の特定の実施態様において、R 3 は、C 1 - 6 アルキルである。

【 0 1 6 9 】

式 I の特定の実施態様において、R 3 は、ハロである。

【 0 1 7 0 】

式 I の特定の実施態様において、R 3 は、C 1 - 6 アルキルである。

【 0 1 7 1 】

式 I の特定の実施態様において、R 3 は、C 1 - 6 アルコキシである。

【 0 1 7 2 】

式 I の特定の実施態様において、R 3 は、ハロ又は C 1 - 6 アルコキシである。

30

【 0 1 7 3 】

式 I の特定の実施態様において、R 3 は、C 3 - 6 シクロアルキルオキシである。

【 0 1 7 4 】

式 I の特定の実施態様において、R 3 は、ハロ - C 1 - 6 アルキルである。

【 0 1 7 5 】

式 I の特定の実施態様において、R 3 は、ハロ - C 1 - 6 アルコキシである。

【 0 1 7 6 】

式 I の特定の実施態様において、R 3 は、ハロ又はメトキシである。

【 0 1 7 7 】

式 I の特定の実施態様において、R 3 は、フルオロ、クロロ又はメトキシである。

40

【 0 1 7 8 】

式 I の特定の実施態様において、R 3 は、フルオロ又はクロロである。

【 0 1 7 9 】

式 I の特定の実施態様において、R 3 は、メトキシである。

【 0 1 8 0 】

式 I の特定の実施態様において、R 3 は、メチルである。

【 0 1 8 1 】

式 I の特定の実施態様において、R 3 は、クロロである。

【 0 1 8 2 】

式 I の特定の実施態様において、R 3 は、フルオロである。

50

【 0 1 8 3 】

式 I の特定の実施態様において、R 4 は、C 1 - 6 アルキルである。

【 0 1 8 4 】

式 I の特定の実施態様において、R 4 は、ハロである。

【 0 1 8 5 】

式 I の特定の実施態様において、R 4 は、C 1 - 6 アルキルである。

【 0 1 8 6 】

式 I の特定の実施態様において、R 4 は、C 1 - 6 アルコキシである。

【 0 1 8 7 】

式 I の特定の実施態様において、R 4 は、ハロ - C 1 - 6 アルキルである。

10

【 0 1 8 8 】

式 I の特定の実施態様において、R 4 は、ハロ - C 1 - 6 アルコキシである。

【 0 1 8 9 】

式 I の特定の実施態様において、R 4 は、ハロ又はメトキシである。

【 0 1 9 0 】

式 I の特定の実施態様において、R 4 は、フルオロ、クロロ、メチル又はメトキシである。

【 0 1 9 1 】

式 I の特定の実施態様において、R 4 は、フルオロ、クロロ又はメトキシである。

【 0 1 9 2 】

式 I の特定の実施態様において、R 4 は、フルオロ又はクロロである。

20

【 0 1 9 3 】

式 I の特定の実施態様において、R 4 は、メトキシである。

【 0 1 9 4 】

式 I の特定の実施態様において、R 4 は、メチルである。

【 0 1 9 5 】

式 I の特定の実施態様において、R 4 は、クロロである。

【 0 1 9 6 】

式 I の特定の実施態様において、R 4 は、フルオロである。

【 0 1 9 7 】

式 I の特定の実施態様において、R 4 は、C 3 - 6 シクロアルキルオキシである。

30

【 0 1 9 8 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、(5 - (メトキシメチル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル、1 - (オキセタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、1, 3, 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル、1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル、1 H - テトラゾール - 1 - イル、1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル、1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル、1 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル、2 H - テトラゾール - 5 - イル、2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル、3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル、3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル、5 - (メトキシメチル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル、5 - (メトキシメチル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル、5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル、5 - メチル - 1 H - テトラゾール - 1 - イル、イソオキサゾール - 4 - イル、オキサゾール - 2 - イル、(チアゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル、又は (チアゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イルである。

40

【 0 1 9 9 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、オキサゾリル ; チアゾリル ; ピラゾリル ; イ

50

ミダゾリル；イソオキサゾリル；イソチアゾリル；オキサジアゾリル；チアジアゾリル；
トリアゾリル；又はテトラゾリルであり、各々 R 6 で 1 回以上場合により置換されている
。

【 0 2 0 0 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、ピラゾリル；イミダゾリル；オキサジアゾリル；
チアジアゾリル；トリアゾリル；又はテトラゾリルであり、各々 R 6 で 1 回以上場合
により置換されている。

【 0 2 0 1 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、ピラゾリル；オキサジアゾリル；トリアゾリル；
又はテトラゾリルであり、各々 R 6 で 1 回以上場合により置換されている。

10

【 0 2 0 2 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、オキサジアゾリル；トリアゾリル；又はテト
ラゾリルであり；各々 R 6 で 1 回以上場合により置換されている。

【 0 2 0 3 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているオ
キサゾリルである。

【 0 2 0 4 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているチ
アゾリルである。

【 0 2 0 5 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているピ
ラゾリルである。

20

【 0 2 0 6 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているイ
ミダゾリルである。

【 0 2 0 7 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているイ
ソオキサゾリルである。

【 0 2 0 8 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているイ
ソチアゾリルである。

30

【 0 2 0 9 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているオ
キサジアゾリル；チアジアゾリル；トリアゾリル；又はテトラゾリルである。

【 0 2 1 0 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているチ
アジアゾリルである。

【 0 2 1 1 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているト
リアゾリルである。

40

【 0 2 1 2 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているテ
トラゾリルである。

【 0 2 1 3 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているチ
アゾール - 5 - イルである。

【 0 2 1 4 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているチ
アゾール - 4 - イルである。

【 0 2 1 5 】

50

式Ⅰの特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているチアゾール - 2 - イルである。

【 0 2 1 6 】

式Ⅰの特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているオキサゾール - 5 - イルである。

【 0 2 1 7 】

式Ⅰの特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているオキサゾール - 4 - イルである。

【 0 2 1 8 】

式Ⅰの特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているオキサゾール - 2 - イルである。

10

【 0 2 1 9 】

式Ⅰの特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているイソチアゾール - 2 - イルである。

【 0 2 2 0 】

式Ⅰの特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているイソチアゾール - 3 - イルである。

【 0 2 2 1 】

式Ⅰの特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているイソチアゾール - 4 - イルである。

20

【 0 2 2 2 】

式Ⅰの特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているイソオキサゾール - 2 - イルである。

【 0 2 2 3 】

式Ⅰの特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているイソオキサゾール - 3 - イルである。

【 0 2 2 4 】

式Ⅰの特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているイソオキサゾール - 4 - イルである。

【 0 2 2 5 】

30

式Ⅰの特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているイミダゾール - 2 - イルである。

【 0 2 2 6 】

式Ⅰの特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているイミダゾール - 1 - イルである。

【 0 2 2 7 】

式Ⅰの特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているイミダゾール - 4 - イルである。

【 0 2 2 8 】

式Ⅰの特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているイミダゾール - 5 - イルである。

40

【 0 2 2 9 】

式Ⅰの特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているピラゾール - 1 - イルである。

【 0 2 3 0 】

式Ⅰの特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているピラゾール - 3 - イルである。

【 0 2 3 1 】

式Ⅰの特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているピラゾール - 4 - イルである。

50

【 0 2 3 2 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されているピラゾール - 5 - イルである。

【 0 2 3 3 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されている 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルである。

【 0 2 3 4 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されている 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イルである。

【 0 2 3 5 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されている 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イルである。

10

【 0 2 3 6 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されている 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イルである。

【 0 2 3 7 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されている 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルである。

【 0 2 3 8 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で 1 回以上場合により置換されている 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イルである。

20

【 0 2 3 9 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で場合により置換されている 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イルである。

【 0 2 4 0 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で場合により置換されている 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イルである。

【 0 2 4 1 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で場合により置換されている 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イルである。

30

【 0 2 4 2 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で場合により置換されている 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルである。

【 0 2 4 3 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で場合により置換されている 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 3 - イルである。

【 0 2 4 4 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で場合により置換されている 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルである。

【 0 2 4 5 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で場合により置換されているテトラゾール - 1 - イルである。

40

【 0 2 4 6 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、R 6 で場合により置換されているテトラゾール - 5 - イルである。

【 0 2 4 7 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、チアゾール - 5 - イル；チアゾール - 4 - イル；オキサゾール - 2 - イル；イソオキサゾール - 4 - イル；3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル；1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル；1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル；1 , 3 , 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル；1 -

50

メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ; 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ; 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ; 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ; 5 - (ジメチルアミノカルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ; 1 - (オキセタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ; 5 - (メトキシメチル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ; 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル ; 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ; 4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ; 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ; 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ; 1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル ; 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ; 1 H - テトラゾール - 1 - イル ; 2 H - テトラゾール - 5 - イル ; 5 - メチル - 1 H - テトラゾール - 1 - イル ; 又は 5 - (メトキシメチル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イルである。

10

【 0 2 4 8 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ; 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ; 1 , 3 , 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ; 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ; 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ; 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ; 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ; 5 - (ジメチルアミノカルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ; 1 - (オキセタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ; 5 - (メトキシメチル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ; 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル ; 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ; 4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ; 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ; 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ; 1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル ; 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ; 1 H - テトラゾール - 1 - イル ; 2 H - テトラゾール - 5 - イル ; 5 - メチル - 1 H - テトラゾール - 1 - イル ; 又は 5 - (メトキシメチル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イルである。

20

【 0 2 4 9 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル ; 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ; 4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ; 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ; 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ; 1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル ; 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル ; 1 H - テトラゾール - 1 - イル ; 2 H - テトラゾール - 5 - イル ; 5 - メチル - 1 H - テトラゾール - 1 - イル ; 又は 5 - (メトキシメチル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イルである。

30

【 0 2 5 0 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ; 又は 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イルである。

【 0 2 5 1 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、1 , 3 , 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ; 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ; 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ; 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ; 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ; 5 - (ジメチルアミノカルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ; 1 - (オキセタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ; 又は 5 - (メトキシメチル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イルである。

40

【 0 2 5 2 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル ; 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ; 又は 4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルである。

【 0 2 5 3 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール

50

- 2 - イル；又は 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イルである。

【 0 2 5 4 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル；2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル；1 H - テトラゾール - 1 - イル；2 H - テトラゾール - 5 - イル；5 - メチル - 1 H - テトラゾール - 1 - イル；又は 5 - (メトキシメチル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イルである。

【 0 2 5 5 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、チアゾール - 5 - イルである。式 I の特定の
実施態様において、R 5 は、チアゾール - 4 - イルである。

【 0 2 5 6 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、チアゾール - 5 - イルである。式 I の特定の
実施態様において、R 5 は、チアゾール - 5 - イルである。

【 0 2 5 7 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、チアゾール - 5 - イルである。式 I の特定の
実施態様において、R 5 は、イソオキサゾール - 4 - イルである。

【 0 2 5 8 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、チアゾール - 5 - イルである。式 I の特定の
実施態様において、R 5 は、イソオキサゾール - 4 - イルである。

【 0 2 5 9 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、チアゾール - 5 - イルである。

【 0 2 6 0 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、イソオキサゾール - 4 - イルである。

【 0 2 6 1 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、チアゾール - 5 - イルである。

【 0 2 6 2 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、イソオキサゾール - 4 - イルである。

【 0 2 6 3 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イ
ルである。

【 0 2 6 4 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル
である。

【 0 2 6 5 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル
である。

【 0 2 6 6 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、1 , 3 , 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール
- 4 - イルである。

【 0 2 6 7 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルで
ある。

【 0 2 6 8 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルで
ある。

【 0 2 6 9 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 -
イルである。

【 0 2 7 0 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 -
イルである。

10

20

30

40

50

【 0 2 7 1 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、5 - (ジメチルアミノカルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルである。

【 0 2 7 2 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、1 - (オキセタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルである。

【 0 2 7 3 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、5 - (メトキシメチル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イルである。

【 0 2 7 4 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イルである。

【 0 2 7 5 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イルである。

【 0 2 7 6 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルである。

【 0 2 7 7 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イルである。

【 0 2 7 8 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イルである。

【 0 2 7 9 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イルである。

【 0 2 8 0 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イルである。

【 0 2 8 1 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、1 H - テトラゾール - 1 - イルである。

【 0 2 8 2 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、2 H - テトラゾール - 5 - イルである。

【 0 2 8 3 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、5 - メチル - 1 H - テトラゾール - 1 - イルである。

【 0 2 8 4 】

式 I の特定の実施態様において、R 5 は、5 - (メトキシメチル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イルである。

【 0 2 8 5 】

式 I の特定の実施態様において、R 6 は、C 1 - 6 アルキルである。

【 0 2 8 6 】

式 I の特定の実施態様において、R 6 は、C 3 - 6 シクロアルキルである。

【 0 2 8 7 】

式 I の特定の実施態様において、R 6 は、C 3 - 6 シクロアルキル - C 1 - 6 アルキルである。

【 0 2 8 8 】

式 I の特定の実施態様において、R 6 は、ハロである。

【 0 2 8 9 】

10

20

30

40

50

式 I の特定の実施態様において、R 6 は、ハロ - C 1 - 6 アルキルである。

【 0 2 9 0 】

式 I の特定の実施態様において、R 6 は、C 1 - 6 アルコキシである。

【 0 2 9 1 】

式 I の特定の実施態様において、R 6 は、ヘテロシクリルである。

【 0 2 9 2 】

式 I の特定の実施態様において、R 6 は、オキソである。

【 0 2 9 3 】

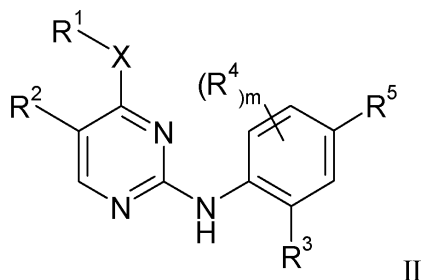
式 I の特定の実施態様において、R 6 は、- C (O) - N R b R c (ここで R b 及び R c は、各々独立に、水素又は - C 1 - 6 アルキルである) である。

10

【 0 2 9 4 】

本発明の特定の実施態様において、対象化合物は、式 I I :

【 化 3 】



20

[式中、m、X、R 1、R 2、R 3、R 4 及び R 5 は、式 I について本明細書において定義されたとおりである] で示される化合物である。

【 0 2 9 5 】

特定の実施態様において、本発明は、以下：

N 2 - (2 - クロロ - 4 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン、N 2 - (2 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン、N 2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン、N 2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン、N 2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン、N 2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン、N 2 - (2 - クロロ - 5 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン、N 2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン、N 2 - (4 - メトキシ - 6 - (チアゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン、5 - クロロ - N 2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - N 4 - メチルピリミジン - 2 , 4 - ジアミン、N 2 - (2 - クロロ - 5 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル) フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン、N 2 - (4 - メトキシ - 6 - (チアゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン、N 2 - (4 - メトキシ - 6 - (オキサゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - N 4 - メ

30

40

50

チル - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、5 - クロロ - N 2 -
 (4 - (イソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシフェニル) - N 4 - メチルピリミ
 ジン - 2, 4 - ジアミン、5 - クロロ - N 2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H
 - イミダゾール - 2 - イル)フェニル) - N 4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン、
 5 - クロロ - N 2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル
)フェニル) - N 4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン、N 2 - (2 - メトキシ - 4
 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル)フェニル) - N 4 - メチ
 ル - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、N 2 - (2 - メトキシ
 - 4 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル)フェニル) - N 4 - メチル - 5 -
 (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、N 2 - (2 - クロロ - 5 - メト
 キシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)フェニル) - N 4 - メチル -
 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、N 2 - (2 - メトキシ - 4
 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル)フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリ
 フルオロメチル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、N 2 - (2 - クロロ - 5 - メトキシ
 - 4 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル) - N 4 - メチル - 5 -
 (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、N 2 - (5 - フルオロ - 2 - メ
 トキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル)フェニル) - N 4 - メチル
 - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、5 - クロロ - N 2 - (2
 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル)フェニル
) - N 4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン、N 2 - (2 - クロロ - 5 - メトキシ -
 4 - (1, 3, 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル) - N 4 - メチ
 ル - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、N 2 - (2 - メトキシ
 - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (ト
 リフルオロメチル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、N 2 - (4 - (3, 5 - ジメチル
 イソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシフェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフ
 ルオロメチル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、N 2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 H - テ
 トラゾール - 1 - イル)フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミ
 ジン - 2, 4 - ジアミン、N 2 - (2 - クロロ - 5 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H
 - ピラゾール - 5 - イル)フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)ピリ
 ミジン - 2, 4 - ジアミン、N 4 - エチル - N 2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 -
 (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)フェニル) - 5 - (トリフル
 オロメチル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、N 2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4
 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)フェニル) - N 4 - メチル
 - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、N 2 - (2 - クロロ - 5
 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)フェニル)
 - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、N 2 - (2
 - クロロ - 5 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル)
) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、5 - ク
 ロロ - N 2 - (2 - クロロ - 4 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イ
 ル)フェニル) - N 4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン、5 - クロロ - N 2 - (2
 - クロロ - 4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)フェニル) -
 N 4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン、5 - クロロ - N 2 - (2 - メトキシ - 4 -
 (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル) - N 4 - メチルピリミジン - 2
 , 4 - ジアミン、5 - クロロ - N 2 - (2 - クロロ - 5 - メトキシ - 4 - (3 - メチル -
 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)フェニル) - N 4 - メチルピリミジン - 2,
 4 - ジアミン、5 - クロロ - N 2 - (2 - クロロ - 5 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - 1
 , 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)フェニル) - N 4 - メチルピリミジン - 2, 4
 - ジアミン、N 2 - (4 - (1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - メ
 トキシフェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2, 4 - ジ
 アミン、N 2 - (4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - メトキ

シフェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、N 2 - (2 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、4 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシ - 4 - (4 - (メチルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)フェニル) - N, N, 1 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、N 2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - 1 H - テトラゾール - 1 - イル)フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、N 2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル)フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、N 2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、N 2 - (2 - メトキシ - 5 - メチル - 4 - (5 - メチル - 1 H - テトラゾール - 1 - イル)フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、N 2 - (2 - メトキシ - 4 - (5 - (メトキシメチル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル) - 5 - メチルフェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、N 2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - (5 - (メトキシメチル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、N 2 - (2 - メトキシ - 4 - (5 - (メトキシメチル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン及びN 2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - (5 - (メトキシメチル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル)フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン

10

20

からなる群より選択される、式 I で示される化合物に関する。

【0296】

本発明は、薬学的に許容しうる担体；及び本明細書において記載したとおりの化合物を含む組成物にも関する。

【0297】

本発明は、パーキンソン病を処置するための方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書において記載したとおりの化合物を投与することを含む方法にも関する。

30

【0298】

本発明は、パーキンソン病の予防又は治療における使用のための本明細書において記載したとおりの式 I で示される化合物にも関する。

【0299】

本発明は、パーキンソン病の予防又は治療に有用な、本明細書において記載したとおりの医薬組成物にも関する。

【0300】

本発明は、パーキンソン病の予防又は治療のための医薬の製造のための、本明細書において記載したとおりの式 I で示される化合物にも関する。

40

【0301】

本発明は、また、LRRK2 受容体が介在するか、別様に関連する疾患又は病状を処置するための方法であって、それを必要とする対象に有効量の本発明の化合物を投与することを含む方法を提供する。

【0302】

疾患は、神経変性疾患、例えば、パーキンソン病、ハンチントン病又はレヴィー小体認知症でありうる。

【0303】

疾患は、CNS 障害、例えば、アルツハイマー病及びL - ドーパ誘発性ジスキネジアで

50

ありうる。

【0304】

疾患は、腎ガン、乳ガン、前立腺ガン、血液ガン、乳頭ガン又は肺ガン、急性骨髄性白血病もしくは多発性骨髄腫などのガン又は増殖性障害でありうる。

【0305】

疾患は、炎症性疾患、例えば、ハンセン病、クローン病、筋萎縮性側索硬化症、関節リウマチ及び強直性脊椎炎でありうる。

【0306】

本発明は、また、認知記憶を増強する方法であって、それを必要とする対象に有効量の本発明の化合物を投与することを含む方法を提供する。

10

【0307】

本発明の方法による代表的な化合物は、以下の実験例に示されている。

【0308】

合成

本発明の化合物は、以下に示され、かつ説明されている例示的合成反応スキームに描写された様々な方法によって製造することができる。

【0309】

これらの化合物を調製する際に使用される出発材料及び試薬は、一般に、Aldrich Chemical Co.などの商業供給者から入手可能であるか、又はFieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Volumes 1-5 and Supplementals;及びOrganic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40などの参考文献に記載されている手順に従って当業者に既知の方法によって調製されるかのいずれかである。下記の合成反応スキームは、本発明の化合物を合成することができる幾つかの方法を例示しているに過ぎず、また、これらの合成反応スキームに対する種々の変更を行うことができ、そしてそれは本願に含まれる開示内容を参照した当業者に示唆されるだろう。

20

【0310】

合成反応スキームの出発物質及び中間体を、所望であれば、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィー等を非限定的に含む従来の技術を使用して、単離及び精製することができる。そのような物質は、物理定数やスペクトルデータを含む従来の手段を使用して特徴付けることができる。

30

【0311】

特に反する記載のない限り、本明細書に記載した反応は、不活性雰囲気下、大気圧で約 - 78 ~ 約 150 、例えば約 0 ~ 約 125 の反応温度範囲、又は好都合には約室温（周囲温度）、例えば約 20 で実施されてよい。

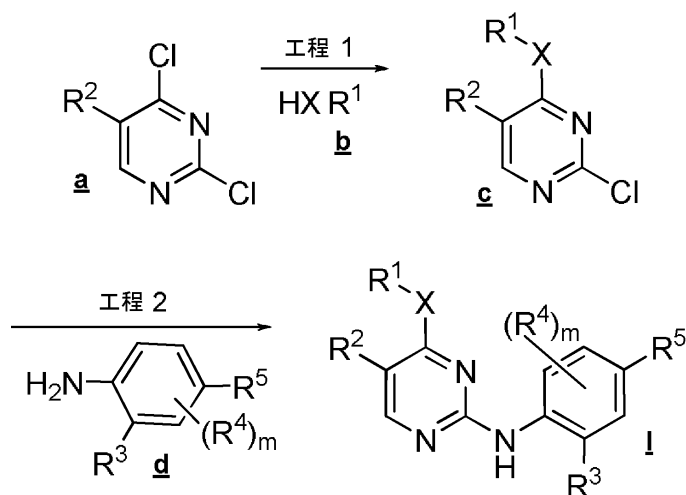
【0312】

以下のスキームAは、式I又は式II [式中、X、m、R1、R2、R3、R4及びR5は、本明細書で定義されたとおりである] で示される特定の化合物を調製するのに使用可能な1つの合成手順を例示するものである。

40

【0313】

【化 4】



10

スキーム A

【 0 3 1 4 】

スキーム A の工程 1 において、ジクロロピリミジン化合物を試薬 b と反応させて、ピリミジン化合物 c を得る。工程 1 の反応は、極性溶媒条件下で行ってよい。X が、- O - (すなわち、試薬 b は、アルコールである) である本発明の実施態様において、工程 1 の反応を、塩基の存在下で行ってよい。

20

【 0 3 1 5 】

工程 2 において、ピリミジン化合物 c は、アニリン化合物 d との反応を受けて、本発明による式 I で示されるフェニルアミノピリジン化合物を得る。工程 2 の反応は、極性プロトン性溶媒中、かつ酸 (例えば、HCl) の存在下で行ってよい。多くのアニリン化合物 d は市販されているか、又は以下の実施例に示すニトロベンゼンから容易に調製できる。

【 0 3 1 6 】

スキーム A の手順に対する多くの変形が可能であり、そしてそれら変形は自ずと当業者に示唆されるであろう。本発明の化合物を生成するための具体的な詳細は、以下の実施例において記載される。

30

【 0 3 1 7 】

投与及び医薬組成物

本発明は、本発明の少なくとも 1 つの化合物又はその個々の異性体、異性体のラセミ混合物もしくは非ラセミ混合物又は薬学的に許容しうる塩又は溶媒和物を、少なくとも 1 つの薬学的に許容しうる担体、さらに、場合により、他の治療及び / 又は予防成分と一緒に含む医薬組成物を包含する。

【 0 3 1 8 】

一般に、本発明の化合物は、治療有効量で、類似の有用性をもたらす薬剤について許容される任意の投与形態により投与されるであろう。適切な投与量範囲は、例えば、処置されるべき疾患の重篤度、対象の年齢及び相対的な健康状態、使用される化合物の効力、投与の経路及び形態、投与が目的とする適応症ならびに関与する医師の選択及び経験などの数多くの要素に応じて、典型的には 1 日当たり 1 ~ 500 mg、例えば 1 日当たり 1 ~ 100 mg、そして最も好ましくは 1 日当たり 1 ~ 30 mg である。そのような疾患を処置する当業者は、必要以上に実験を行うことなく、個人的な知識及び本願の開示内容により、所与の疾患に対する本発明の化合物の治療有効量を確定することができるであろう。

40

【 0 3 1 9 】

本発明の化合物は、経口 (頬側及び舌下を含む)、直腸内、鼻腔内、局所、経肺、経膈もしくは非経口 (筋肉内、動脈内、髄腔内、皮下及び静脈内を含む) 投与に適切なものを含む医薬配合剤として、又は吸入もしくは吹入による投与に適切な形態で投与してもよい

50

。特定の投与方法は、一般に、苦痛の程度に従って調節することができる都合のよい1日当たりの用法用量を使用する経口である。

【0320】

本発明の1つ又は複数の化合物は、1種以上の従来の佐剤、担体又は希釈剤と共に、医薬組成物及び単位用量の形態にされてよい。医薬組成物及び単位用量剤形は、従来の成分を従来の割合で、さらなる活性化合物もしくは成分と共に又は伴わずに含むことができ、そして単位用量剤形は、使用されるべき1日当たりの用量の意図される範囲に相応する、任意の適切な有効量の活性成分を含有してよい。医薬組成物は、錠剤もしくは充填カプセル剤などの固体、半固体、粉末剤、持続性放出配合剤として、又は液剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤もしくは経口用の充填カプセル剤などの液体として；又は直腸もしくは経膈投与用の坐剤の形態；又は非経口的使用のための注射用滅菌液剤の形態で使用されてよい。したがって、活性成分を1錠当たり約1mg、より広くは約0.01～約100mg含有する配合物が、適切で代表的な単位用量剤形である。

10

【0321】

本発明の化合物を、多種多様の経口投与剤形に配合してよい。本医薬組成物及び剤形は、活性成分として、本発明の1つもしくは複数の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩を含んでよい。薬学的に許容しうる担体は、固体又は液体のいずれかであってよい。固体形態の製剤には、粉末剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤及び分散性顆粒剤が含まれる。固体担体は、希釈剤、風味剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤、保存剤、錠剤崩解剤又はカプセル化材料としても作用することができる1種以上の物質であってよい。粉末剤では、担体は、一般に、微粉化した活性成分との混合物である微粉化した固体である。錠剤では、活性成分は、一般に、必要な結合能力を有する担体と適切な割合で混合されて、所望の形状及び大きさに成形されている。粉末剤及び錠剤は、約1～約70%の活性化合物を含有してよい。適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、乳糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、ココアバター等を非限定的に含む。用語「製剤」は、担体を有するか又は有しない活性成分がそれと関連する担体により周囲を囲まれているカプセル剤を提供する、担体としてのカプセル化材料を有する活性化合物の配合物を含むことを意図している。同様に、カシェ剤及びロゼンジ剤が含まれる。錠剤、粉末剤、カプセル剤、丸剤、カシェ剤及びロゼンジ剤は、経口投与に適切な固体形態であってよい。

20

30

【0322】

経口投与に適切な他の形態には、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤、水性液剤、水性懸濁剤を含む液体形態の製剤、又は使用の直前に液体形態の製剤に変換することが意図されている固体形態の製剤が含まれる。乳剤は、溶液、例えば、プロピレングリコール水溶液で調製されてよく、又は、例えば、レシチン、ソルビタンモノオレアートもしくはアカシアなどの乳化剤を含有してよい。水性液剤は、活性成分を水に溶解し、そして適切な着色剤、風味剤、安定剤及び増粘剤を加えることによって調製することができる。水性懸濁剤は、微粉化した活性成分を、例えば、天然又は合成ガム、樹脂、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース及び他の周知の懸濁化剤などの粘性物質と共に、水に分散させることにより調製することができる。固体形態の製剤は、液剤、懸濁剤及び乳剤を含み、そして活性成分に加えて、着色剤、風味剤、安定剤、緩衝剤、人工及び天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤等を含有してよい。

40

【0323】

本発明の化合物は、非経口投与（例えば、注射、例としてはボーラス注射又は持続注入による）のために配合されてよく、そしてアンプル剤、充填済注射器（pre-filled syringes）、防腐剤を添加した少量注入又は多用量容器に単位用量形態で提供されてよい。本組成物は、油性又は水性ビヒクル中の懸濁剤、液剤又は乳剤、例えば水性ポリエチレングリコール中の液剤などの形態をとってよい。油性又は非水性担体、希釈剤、溶媒又はビヒクルの例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油（例えば、オリー

50

ブ油)又は注射用有機エステル(例えば、エチルオレアート)を含み、そして保存剤、湿潤剤、乳化剤又は懸濁化剤、安定化剤及び/又は分散剤などの配合剤を含有してよい。代替的に、活性成分は、滅菌固体の無菌分離によるか、又は適切なビヒクル、例えば滅菌した発熱物質を含まない水を用いて使用前の構成用溶液から凍結乾燥することにより得られる、粉末形態であってよい。

【0324】

本発明の化合物は、軟膏剤、クリーム剤もしくはローション剤として又は経皮パッチ剤として表皮に局所投与するために配合されてよい。軟膏剤及びクリーム剤は、例えば、適切な増粘剤及び/又はゲル化剤を加え、水性又は油性基剤を用いて配合されていてよい。ローション剤は、水性又は油性基剤を用いて配合されていてよく、そして一般に、1種以上の乳化剤、安定化剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤又は着色剤も含有するであろう。口腔内の局所投与に適切な配合物は、風味付けした基剤、通常、スクロース及びアカシア又はトラガカント中に活性剤を含むロゼンジ剤;ゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアカシアなどの不活性基剤中に活性成分を含むバステル剤;ならびに適切な液体担体中に活性成分を含む洗口剤を含む。

10

【0325】

本発明の化合物は、坐剤として投与するために配合されてよい。脂肪酸グリセリド又はココアバターの混合物などの低融点ワックスを最初に溶解して、そして活性成分を例えば攪拌により均質に分散する。次に、均質溶解混合物を、都合のよい大きさの成型型に注ぎ、放冷し、凝固させる。

20

【0326】

本発明の化合物は、経膈投与のために配合されてよい。活性成分に加えて、当技術分野において適切であることが公知である担体を含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム又はスプレー。

【0327】

本主題化合物は、鼻腔内投与のために配合されてよい。液剤又は懸濁剤を、従来の手段によって、例えば、滴瓶、ピペット又はスプレーを用いて直接鼻腔に適用する。配合物は、単回又は多回投与形態で提供されてよい。滴瓶又はピペットの後者の場合、液剤又は懸濁剤の適切で所定の容量を患者が投与することで、それを達成してよい。スプレーの場合、例えば、計量噴霧スプレーポンプを用いてそれを達成してよい。

30

【0328】

本発明の化合物は、特に気道への、そして鼻腔内投与を含む、エアゾール投与のために配合されてよい。本化合物は、一般に、例えば5 µm以下程度の小さい粒径を有するであろう。そのような粒径は、当技術分野において公知の手段によって、例えば微粉化によって得ることができる。活性成分は、クロロフルオロカーボン(CFC)、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタンもしくはジクロロテトラフルオロエタン、又は二酸化炭素、あるいは他の適切なガスなどの適切な噴射剤を用いた加圧パックで提供される。エアゾールは、また、レシチンなどの界面活性剤を好都合に含有してよい。薬剤の用量は、計量弁により制御されてよい。代替的に、活性成分は、乾燥粉末の形態で、例えば、乳糖、デンプン、デンプン誘導体、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニルピロリジン(PVP)などの適切な粉末基剤中の化合物の粉末混合物で提供されてよい。粉末担体は、鼻腔内でゲルを形成するであろう。粉末組成物は、例えばゼラチンのカプセル又はカートリッジ、又はプリスターパックなどの単位用量形態で提供されてよく、これらから粉末剤が吸入器により投与されることができる。

40

【0329】

所望であれば、配合物は、活性成分の持続的又は制御的放出投与に適合させる腸溶コーティングを用いて調製することができる。例えば、本発明の化合物は、経皮又は皮下薬剤送達装置に配合することができる。これらの送達系は、化合物の持続放出が必要であり、かつ患者の処置用法に対するコンプライアンスが重要である場合に有利である。経皮送達系における化合物は、多くの場合、皮膚付着固体支持体に取り付けられている。目的の化

50

合物は、また、浸透向上剤、例えば、アゾン（１－ドデシルアザシクロヘプタン－２－オン）と組み合わせることができる。持続的放出送達系は、手術又は注入により皮下層に皮下的に挿入される。皮下インプラントは、脂質可溶膜、例えばシリコンゴム又は生物分解性ポリマー、例えばポリ乳酸内に化合物を包み込む。

【０３３０】

医薬製剤は、単位用量剤形であってよい。そのような形態では、製剤は、適切な量の活性成分を含有する単位用量に細分化されている。単位用量剤形は、パッケージ製剤であることができ、そのパッケージは、パック入り錠剤、カプセル剤及びバイアル又はアンプル内の粉末剤などの別個分量の製剤を含有する。また、単位用量剤形は、それ自体カプセル剤、錠剤、カシェ剤又はロゼンジ剤であることができるか、又はこれらのうちのいずれかの適切な数のパッケージ形態であることができる。

10

【０３３１】

他の適切な医薬担体及びそれらの配合物は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, edited by E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pennsylvaniaに記載されている。本発明の化合物を含有する代表的な医薬配合物は、以下に記載されている。

【０３３２】

有用性

本発明の化合物は、パーキンソン病、レヴィー小体認知症及びハンチントン病などの神経変性疾患を含むLRRK2介在疾患又は病状の処置、ならびにそれを必要としている対象における認知的記憶全般の向上に、有用である。

20

【０３３３】

実施例

下記の調製例及び実施例は、当業者が本発明をより明確に理解し、かつ実施できるように示されている。これらは、本発明の範囲を制限するものと考えられるべきではなく、本発明の例示及び代表例としてのみ考えられるべきである。

【０３３４】

特に断りのない限り、融点（すなわちMP）を含む温度は全て、摂氏度（ $^{\circ}\text{C}$ ）である。指示された及び／又は所望の生成物を生成する反応が、最初に加えられた２つの試薬を合わせた直接の結果である必要はないこと、すなわち混合物中に生成された１つ以上の中間体が存在してよく、最終的にそれが指示された及び／又は所望の生成物の形成につながるということが認識されるべきである。以下の略語が、調製例及び実施例において使用される場合がある。

30

【０３３５】

略語リスト

AcOH 酢酸

AIBN 2, 2' - アゾビス（2 - メチルプロピオニトリル）

Atm. 大気

(BOC)₂O ジ - tert - ブチルジカルボナート

DavePhos 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' - (N, N - ジメチルアミノ) ビフェニル

40

DCM ジクロロメタン / 塩化メチレン

DIAD ジイソプロピルアゾジカルボキシラート

DIPEA ジイソプロピルエチルアミン

DMAPI 4 - ジメチルアミノピリジン

DME 1, 2 - ジメトキシエタン

DMF N, N - ジメチルホルムアミド

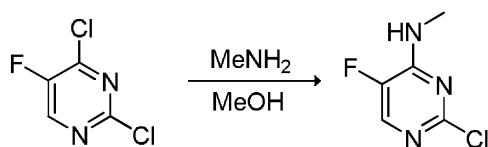
DMSO ジメチルスルホキシド

DPPF 1, 1' - ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン

Et₂O ジエチルエーテル

50

EtOH エタノール／エチルアルコール
 EtOAc 酢酸エチル
 HATU 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ホスファートメタンアミニウム
 HBTU O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロ
 ニウムヘキサフルオロホスファート
 HOBt 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール
 HPLC 高圧液体クロマトグラフィー
 RP HPLC 逆相高圧液体クロマトグラフィー
 i - PrOH イソプロパノール／イソプロピルアルコール 10
 LCMS 液体クロマトグラフ／質量分析
 MeOH メタノール／メチルアルコール
 MW マイクロ波
 NBS N - ブロモスクシンイミド
 NMP 1 - メチル - 2 - ピロリジノン
 PSI ポンド毎平方インチ
 RT 室温
 TBDMS tert - ブチルジメチルシリル
 TFA トリフルオロ酢酸
 THF テトラヒドロフラン 20
 TLC 薄層クロマトグラフィー
 【 0 3 3 6 】
 調製 1 : 2 - クロロ - 5 - フルオロ - N - メチルピリミジン - 4 - アミン
 【 化 5 】



30
 攪拌子を備えた 250 mL 丸底フラスコに、5 - フルオロ - 2 , 4 - ジクロロ - ピリミジ
 ン 9 . 0 g、メタノール 40 mL 及びエタノール中の 8 M メチルアミン 15 mL を加えた。反
 応物は熱くなり（穏やかな発熱）、そしてその反応物を、室温で約 30 分間攪拌した。T
 LC (1 : 1 EtOAc : ヘプタン) 及び LCMS による確認により、反応の完了が示
 された。この反応物を濃縮して、粗物質 9 . 77 g を得て、これを 35 分間かけて、DC
 M 中 1 % ~ 10 % MeOH の勾配をかけてシリカカラムで精製して、純粋な 2 - クロロ -
 5 - フルオロ - N - メチルピリミジン - 4 - アミン 6 . 77 g を得た。

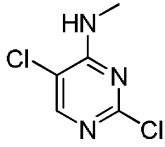
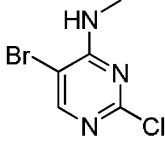
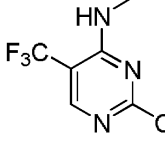
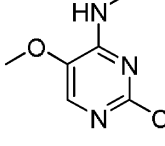
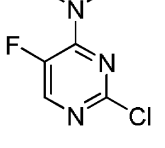
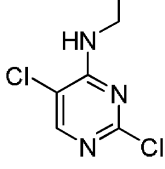
【 0 3 3 7 】

適切な市販の置換された 2 , 4 - ジクロロ - ピリミジン及びアミンを用いて、同様の方
 法を使って、以下の表 1 に示す化合物を調製した。

【 0 3 3 8 】

【表 1】

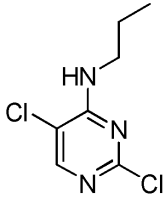
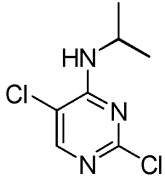
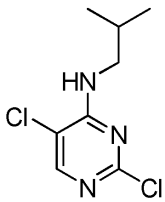
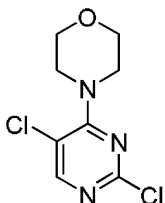
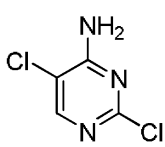
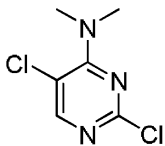
表 1

| | | |
|---|------------------------------------|---|
| 1 | 2-クロロ-5-クロロ-N-メチルピリミジン-4-アミン |  |
| 2 | 2-クロロ-5-ブロモ-N-メチルピリミジン-4-アミン |  |
| 3 | 2-クロロ-5-トリフルオロメチル-N-メチルピリミジン-4-アミン |  |
| 6 | 2-クロロ-5-メトキシ-N-メチルピリミジン-4-アミン |  |
| 8 | 2-クロロ-5-フルオロ-N,N-ジメチルピリミジン-4-アミン |  |
| 9 | 2-クロロ-5-クロロ-N-エチルピリミジン-4-アミン |  |

10

20

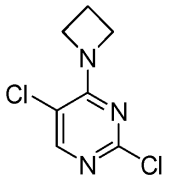
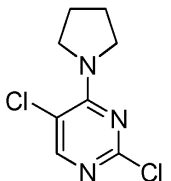
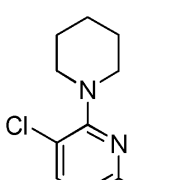
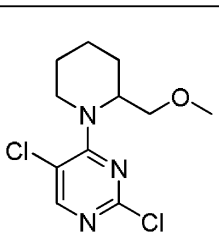
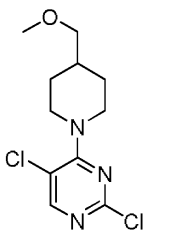
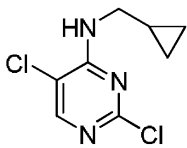
30

| | | |
|----|---------------------------------|---|
| 10 | 2-クロロ-5-クロロ-N-プロピルピリミジン-4-アミン |  |
| 11 | 2-クロロ-5-クロロ-N-イソプロピルピリミジン-4-アミン |  |
| 12 | 2-クロロ-5-クロロ-N-イソブチルピリミジン-4-アミン |  |
| 13 | 4-(2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)モルホリン |  |
| 14 | 2,5-ジクロロピリミジン-4-アミン |  |
| 15 | 2,5-ジクロロ-N,N-ジメチルピリミジン-4-アミン |  |

10

20

30

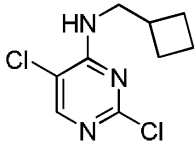
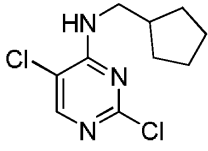
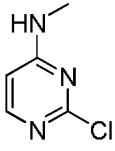
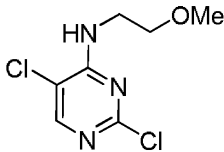
| | | |
|----|---|--|
| 16 | 4-(アゼチジン-1-イル)-2,5-ジクロロ ピリミジン |  |
| 17 | 2,5-ジクロロ-4-(ピロリジン-1-イル) ピリミジン |  |
| 18 | 2,5-ジクロロ-4-(ピペリジン-1-イル) ピリミジン |  |
| 19 | 2,5-ジクロロ-4-(2-(メトキシメチル) ピペリジン-1-イル)ピリミジン |  |
| 20 | 2,5-ジクロロ-4-(4-(メトキシメチル) ピペリジン-1-イル)ピリミジン |  |
| 21 | 2,5-ジクロロ-N-(シクロプロピルメチ ル)ピリミジン-4-アミン |  |

10

20

30

40

| | | |
|----|------------------------------------|--|
| 22 | 2,5-ジクロロ-N-(シクロブチルメチル)ピリミジン-4-アミン |  |
| 23 | 2,5-ジクロロ-N-(シクロペンチルメチル)ピリミジン-4-アミン |  |
| 24 | 2-クロロ-N-メチルピリミジン-4-アミン |  |
| 25 | 2,5-ジクロロ-N-(2-メトキシエチル)ピリミジン-4-アミン |  |

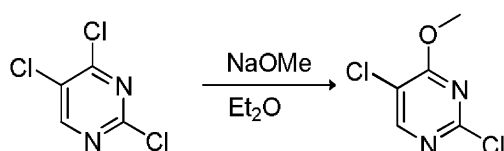
10

20

【 0 3 3 9 】

調製 2 : 2 , 5 - ジクロロ - 4 - メトキシピリミジン

【 化 6 】



30

攪拌子を備えた 250 mL 丸底フラスコに、5-クロロ-2,4-ジクロロ-ピリミジン 1 g 及びジエチルエーテル 15 mL を加えた。混合物を氷浴中 0℃ に冷却し、そして次にメタノール中の 1 当量のナトリウムメトキシド（ナトリウム 120 mg をメタノール 4 mL と室温で反応させて調製した）を徐々に加えた。反応物を室温で一晩攪拌し、そして LCMS により確認した。白い沈殿を濾過し、そして固体を冷メタノールで洗浄した。乾燥後、純粋な 2,5-ジクロロ-4-メトキシピリミジン 0.98 g を得て、そしてこの物質をさらに精製することなく用いた。

【 0 3 4 0 】

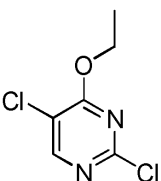
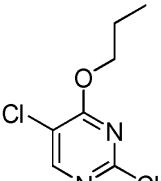
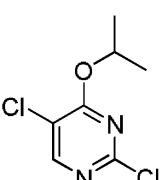
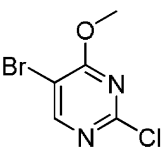
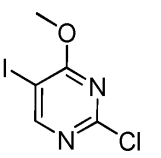
40

適切な市販のアルコール及び適切に置換された 2,4-ジクロロ-ピリミジンを用いて、同様の方法を使って、以下の表 2 に示す化合物を調製した。

【 0 3 4 1 】

【表 2】

表 2

| | | |
|---|-------------------------|---|
| 1 | 2,5-ジクロロ-4-エトキシピリミジン |  |
| 2 | 2,5-ジクロロ-4-プロポキシピリミジン |  |
| 3 | 2,5-ジクロロ-4-イソプロポキシピリミジン |  |
| 6 | 5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシピリミジン |  |
| 7 | 2-クロロ-5-ヨード-4-メトキシピリミジン |  |

10

20

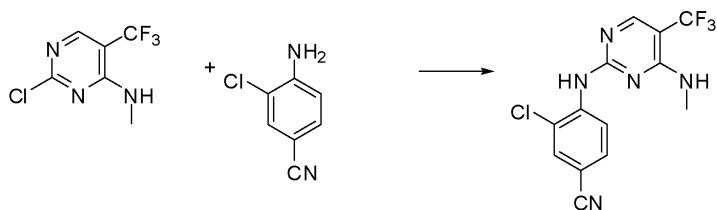
30

【 0 3 4 2 】

実施例 1 : N 2 - (2 - クロロ - 4 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン

工程 1 : 3 - クロロ - 4 - (4 - (メチルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) ベンゾニトリル

【 化 7 】



40

ジオキサン (3 mL) 中の 2 - クロロ - N - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - アミン (2 1 1 mg、 1 mmol)、 4 - アミノ - 3 - クロロベンゾニトリル (3 0 5 mg、 2 mmol)、炭酸セシウム (0 . 6 5 g、 2 mmol)、キサントホス (1 7 mg、 0 . 0

50

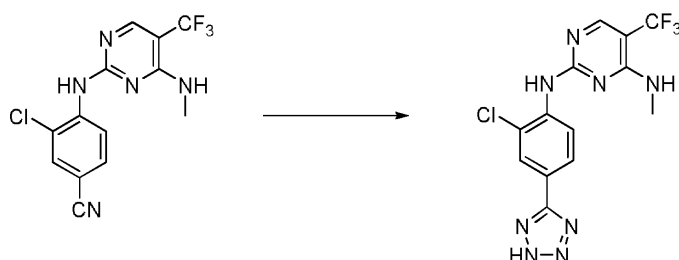
3 mmol) 及び Pd 2 (d b a) 3 (5 mg、0.02 mmol) の混合物を、超音波浴中で 1 時間超音波分解した。次に混合物を 5 分間窒素流下で脱ガスした。管を密閉し、そして反応物を 100 で 18 時間加熱した。反応混合物を冷却し、そして酢酸エチル (15 mL) で希釈した。有機層を水 (2 × 20 mL) で洗浄し、そして合わせた水性抽出物をさらに酢酸エチル (2 × 15 mL) で洗浄した。合わせた有機物を相分離カートリッジに通し、そして減圧下、溶媒を除去した。残留物のシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100 % 酢酸エチル / イソヘキサン) による精製により、3 - クロロ - 4 - (4 - (メチルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) ベンゾニトリルを白色の固体 (140 mg、45 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.85(d, J = 8.8, 1H); 8.23(d, J = 1.1, 1H); 7.80(s, 1H); 7.68(d, J = 1.9, 1H); 7.58 - 7.53(m, 1H); 5.32(s br, 1H); 3.11(d, J = 4.7, 3 H).

10

【 0 3 4 3 】

工程 2 : N 2 - (2 - クロロ - 4 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン

【 化 8 】



20

DMF (2 mL) 中の 3 - クロロ - 4 - (4 - (メチルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) ベンゾニトリル (135 mg、6.41 mmol) の溶液に、ナトリウムアジド (80 mg、1.24 mmol) 及び塩化アンモニウム (66 mg、1.24 mmol) を加えた。混合物を 125 で 18 時間加熱した。混合物を冷却し、濾過し、そして固体を酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、そして粗残留物を水 (5 mL) 及びジエチルエーテル (5 mL) で希釈した。沈殿が生じ、これを濾過し、そしてさらに一部の水及びジエチルエーテルで洗浄した。固体をジクロロメタン及びメタノールと一緒に共蒸発させて、そして次に真空オーブン中で乾燥させて、N 2 - (2 - クロロ - 4 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (130 mg、85 %) を得た。LCMS (ESCI_ギ酸_MeCN): 3.11 分で [MH⁺] = 371. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 8.94(s, 1H); 8.26 - 8.19(m, 2H); 8.14(d, J = 2.0, 1H); 8.03 - 7.96(m, 1H); 7.30 - 7.22(m, 1H); 2.89(t, J = 4.4, 3 H).

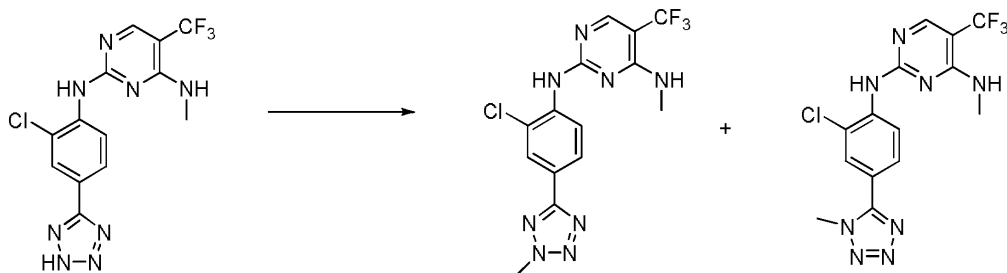
30

【 0 3 4 4 】

実施例 2 及び 3 : N 2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン及び N 2 - (2 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン

40

【化 9】



10

アセトン (2 mL) 中の N2 - (2 - クロロ - 4 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - N4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (80 mg、0.22 mmol)、K₂CO₃ (45 mg、0.32 mmol) 及びヨウ化メチル (15 μ L、0.24 mmol) の混合物を、40 で 1 時間加熱した。混合物を冷却し、そして濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、そして粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100 % 酢酸エチル / イソヘキサン) で精製して、N2 - (2 - クロロ - 4 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - N4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (58 mg、70 %) を得た。LCMS(10cm_ESCI_ギ酸_MeCN): 4.31分で [MH⁺] = 385. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 8.76(d, J = 8.7, 1H); 8.23 - 8.19(m, 2H); 8.05(dd, J = 8.7, 2.0, 1H); 7.72(s, 1H); 5.29(s, 1H); 4.40(s, 3H); 3.12(d, J = 4.7, 3H).

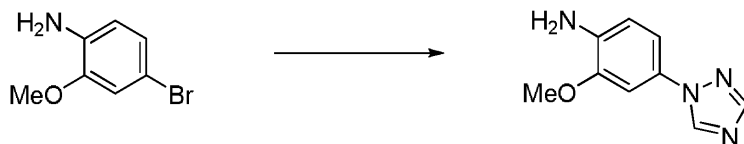
20

【0345】

異性体: N2 - (2 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - N4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (10 mg, 12 %) もまた単離した。LCMS(10 cm_ESCI_ギ酸_MeCN): 3.8分で [MH⁺] = 385. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 8.90(d, J = 8.7, 1H); 8.24(s, 1H); 7.86(d, J = 2.1, 1H); 7.79(s, 1H); 7.68(dd, J = 8.8, 2.1, 1H); 5.33(s, 1H); 4.22(s, 3H); 3.13(d, J = 4.7, 3H).

【0346】

実施例 4: N2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - N4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン
工程 1: 2 - メトキシ - 4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) アニリン
【化 10】



30

DMF 中の 4 - ブロモ - 2 - メトキシアニリン (208 mg, 1.03 mmol)、1, 2, 4 - トリアゾール (80 mg、1.13 mmol)、Cs₂CO₃ (0.67 g、2.06 mmol) 及び CuI (20 mg、0.103 mmol) の混合物を 110 で 20 時間加熱した。さらに一部の 1, 2, 4 - トリアゾール (0.1 g、1.44 mmol)、Cs₂CO₃ (0.67 g、2.06 mmol) 及び CuI (0.1 g、0.52 mmol) を加え、そして混合物をさらに 110 で 72 時間加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチル (20 mL) で希釈し、そして水 (2 x 20 mL) で洗浄した。合わせた水性洗浄物を、酢酸エチル (20 mL) で再抽出した。合わせた有機物を相分離カートリッジに通し、そして減圧下で溶媒を除去した。残留物のシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100 % 酢酸エチル / イソヘキサン) による精製により、2 - メトキシ - 4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) アニリンを明赤色の固体 (92 mg、47 %) として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃):

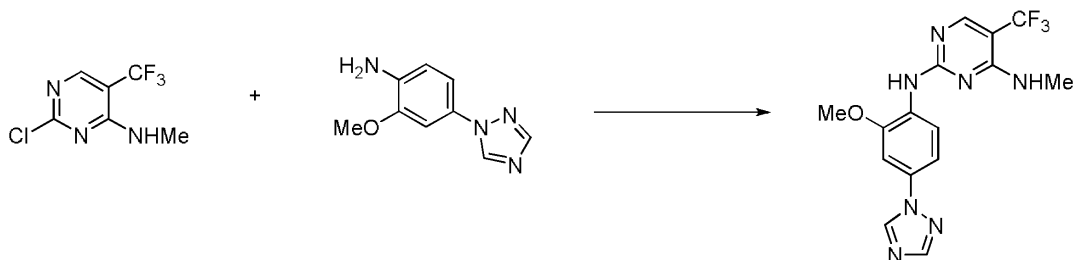
40

50

8.41(s, 1H); 8.05(s, 1H); 7.11(d, J = 2.3, 1H); 6.99(dd, J = 8.3, 2.3, 1H); 6.74(d, J = 8.3, 1H); 3.97(s, 2H); 3.92(s, 3H).

【0347】

工程2：N2 - (2 - メトキシ - 4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - N4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン
【化11】



10

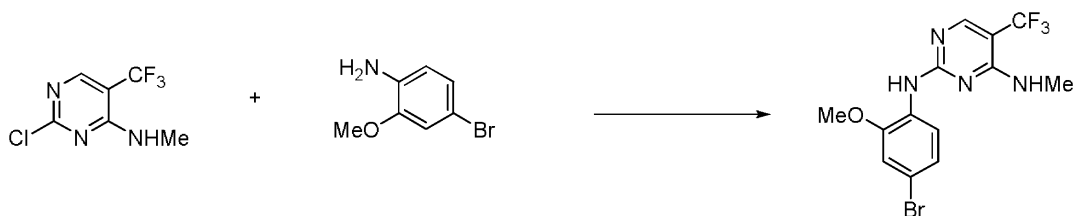
ジオキサン (2 mL) 中の 2 - クロロ - N - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - アミン (80 mg, 0.38 mmol)、2 - メトキシ - 4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) アニリン (72 mg, 0.38 mmol) 及び p - トルエンスルホン酸 (72 mg, 0.38 mmol) の混合物を、100 で 1 時間加熱した。混合物を冷却し、そして濾過した。固体をジクロロメタン (10 mL) と飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) とに分配し、そして生成物をジクロロメタン (3 × 10 mL) 中に抽出した。合わせた有機物を、相分離カートリッジに通し、そして溶媒を減圧下で除去した。残留物のシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100 % 酢酸エチル/イソヘキサン) による精製により、残留物を得て、これをメタノール/ジエチルエーテルでトリチュレートして、N2 - (2 - メトキシ - 4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - N4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミンを白色の固体 (34.5 mg, 25 %) として得た。LCMS(10 cm_ESCI_ギ酸_MeCN): 3.13 分で [MH⁺] = 366. ¹H NMR(400 MHz, DMSO): 9.29(s, 1H); 8.33(d, J = 8.7, 1H); 8.24 - 8.15(m, 3H); 7.53(d, J = 2.4, 1H); 7.45(dd, J = 8.7, 2.4, 1H); 7.23(d, J = 5.2, 1H); 3.97(s, 3H); 2.92(d, J = 4.4, 3H).

20

30

【0348】

実施例5：N2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン
工程1：N2 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) - N4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン
【化12】



40

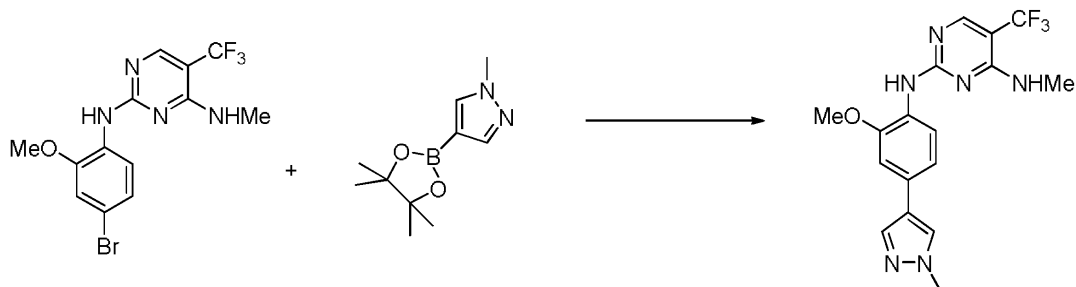
ジオキサン (10 mL) 中の 2 - クロロ - N - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - アミン (0.5 g, 2.36 mmol)、4 - ブロモ - 2 - メトキシアニリン (0.72 g, 0.38 mmol) 及び p - トルエンスルホン酸 (0.49 g, 2.6 mmol) の混合物を、100 で 2 時間加熱した。混合物を冷却し、濾過し、そして固体をジオキサンで洗浄した。固体を真空オーブン中で乾燥させて、粗 N2 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) - N4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン (1.31 g) を得て、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。

50

【 0 3 4 9 】

工程 2 : N 2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン

【 化 1 3 】



10

ジオキサン (1 0 mL) 及び水 (1 . 2 5 mL) 中の N 2 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (0 . 3 6 5 g 、 1 mmol) 、 P d (P P h 3) 4 (1 1 5 mg 、 0 . 1 mmol) 、 K 2 C O 3 (0 . 4 1 5 g 、 3 mmol) 及び 1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (0 . 4 1 5 g 、 2 mmol) の混合物を、窒素流下で 1 0 分間脱ガスした。反応管を密閉し、そして混合物をマイクロ波中 1 0 0 ° で 2 0 分間照射した。混合物を冷却し、そして減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル (2 0 mL) と水 (2 0 mL) とに分配し、そして生成物を酢酸エチル (2 × 2 0 mL) 中に抽出した。合わせた有機物を相分離カートリッジに通し、そして溶媒を減圧下で除去した。残留物のシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチル / イソヘキサン) による精製により、残留物を得て、これをジエチルエーテルでトリチュレートして、N 2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンをオフホワイトの固体 (9 4 mg 、 2 5 %) として得た。LCMS (10 cm _ E S C I _ ギ酸 _ M e C N) : 3 . 1 1 分で [M H +] = 3 7 9 . ¹ H NMR (4 0 0 M H z , C D C l 3) : 8 . 4 9 (d , J = 8 . 4 , 1 H) ; 8 . 1 7 (s , 1 H) ; 7 . 7 6 - 7 . 6 8 (m , 2 H) ; 7 . 5 8 (s , 1 H) ; 7 . 1 0 (d d , J = 8 . 4 , 1 . 9 , 1 H) ; 6 . 9 8 (d , J = 1 . 9 , 1 H) ; 5 . 2 0 (s , 1 H) ; 3 . 9 5 (s , 6 H) ; 3 . 1 2 (d , J = 4 . 7 , 3 H) .

20

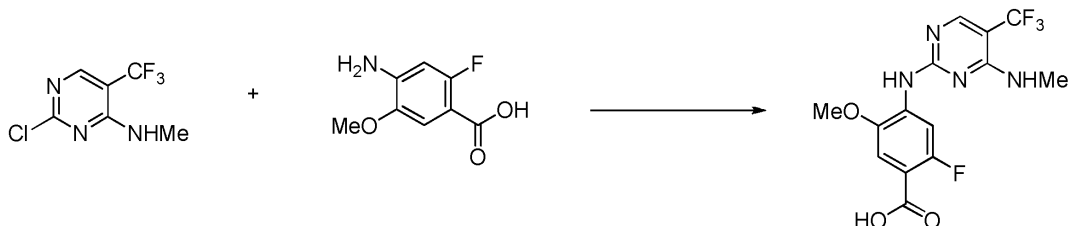
30

【 0 3 5 0 】

実施例 6 : N 2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン

工程 1 : 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - 4 - (4 - (メチルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) 安息香酸

【 化 1 4 】



40

2 - フルオロ - 5 - メトキシ - 4 - (4 - (メチルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) 安息香酸を、4 - アミノ - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ安息香酸を用いて、実施例 5 、工程 1 に記載した手順で調製した (1 . 3 5 g 、 定量)

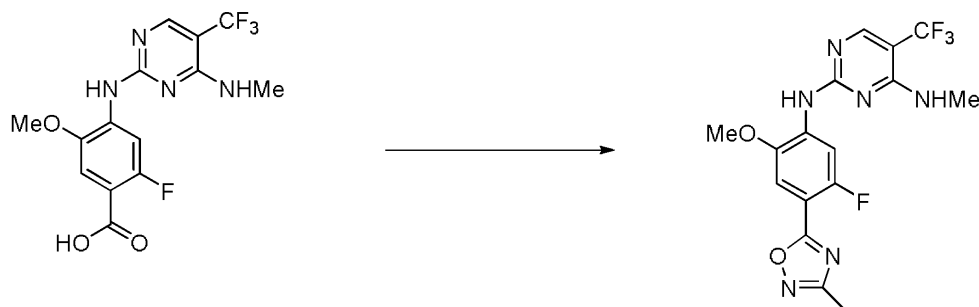
。

【 0 3 5 1 】

50

工程 2 : N 2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン

【化 1 5】



10

D M F (2 mL) 中の 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - 4 - (4 - (メチルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) 安息香酸 (0 . 1 g 、 0 . 2 8 mmol) 、 H A T U (1 2 7 mg 、 0 . 3 3 mmol) 及び D I P E A (6 0 μ L 、 6 . 3 3 mmol) の混合物を、室温で 5 分間攪拌し、N' - ヒドロキシアセトイミドアミド (2 5 mg 、 0 . 3 3 mmol) を加え、そして混合物を室温で 3 0 分間、続いて 1 0 0 $^{\circ}$ C で 1 8 時間攪拌した。さらに H A T U (1 2 7 mg 、 0 . 3 3 mmol) 、 D I P E A (6 0 μ L 、 6 . 3 3 mmol) 及び N' - ヒドロキシアセトイミドアミド (2 5 mg 、 0 . 3 3 mmol) を加え、そして反応物を 1 0 0 $^{\circ}$ C でさらに 8 時間加熱した。混合物を冷却し、そして酢酸エチル (1 0 mL) で希釈した。有機層を飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (2 \times 5 mL) で洗浄し、そして合わせた水性洗浄物をさらに酢酸エチル (2 \times 1 0 mL) で抽出した。合わせた有機物を相分離カートリッジに通し、そして溶媒を減圧下で除去した。残留物のシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチル / イソヘキサン) による精製により、N 2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンを白色の固体 (1 6 mg 、 1 5 %) として得た。LCMS (10 cm _ E S C I _ ギ酸 _ M e C N) : 4.51 分で [M H +] = 399 . ¹ H N M R (400 M H z , C D C l ₃) : 8.67 (d , J = 13 . , 1 H) ; 8.23 (s , 1 H) ; 8.01 (s , 1 H) ; 7.48 (d , J = 6.1 , 1 H) ; 5.33 (s , 1 H) ; 4.00 (s , 3 H) ; 3.16 (d , J = 4.7 , 3 H) ; 2.51 - 2.44 (m , 3 H) .

20

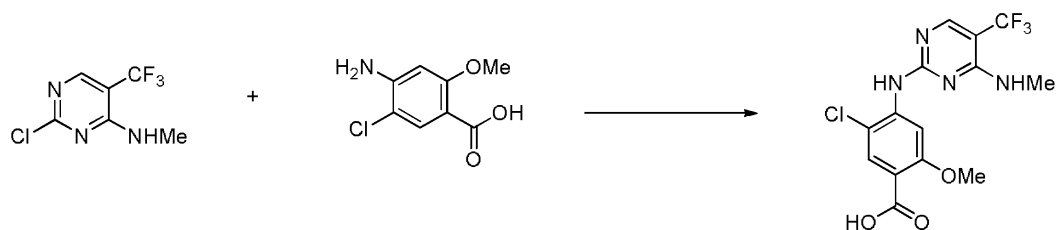
30

【 0 3 5 2 】

実施例 7 : N 2 - (2 - クロロ - 5 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン

工程 1 : 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 4 - (4 - (メチルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) 安息香酸

【化 1 6】



40

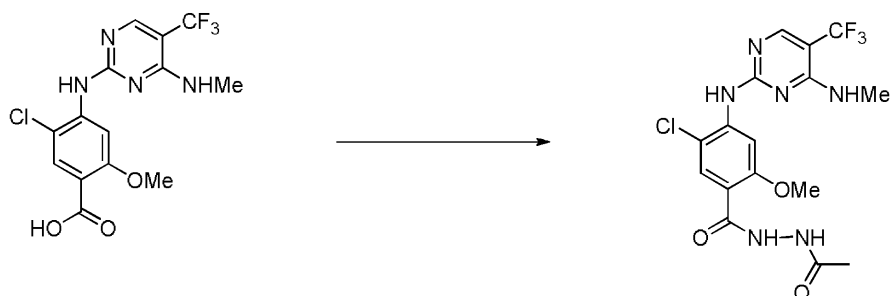
5 - クロロ - 2 - メトキシ - 4 - (4 - (メチルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) 安息香酸を、4 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メトキシ安息香酸を用いて、実施例 5 、工程 1 に記載した手順で調製した (1 . 0 1 g 、 定量) .

50

【 0 3 5 3 】

工程 2 : N' - アセトイル - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 4 - (4 - (メチルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) ベンゾヒドラジド

【 化 1 7 】



10

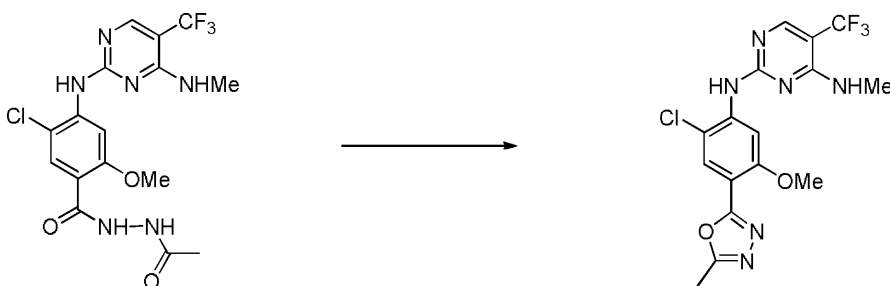
ジクロロメタン (4 mL) 中の 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 4 - (4 - (メチルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) 安息香酸 (1 4 4 mg、5 0 % 純粋な物質、0 . 1 9 mmol)、H A T U (8 5 mg、0 . 2 2 mmol)、酢酸ヒドラジド (1 6 mg、0 . 2 2 mmol) 及び D I P E A (8 1 μ L、0 . 4 6 mmol) の懸濁液を、室温で 1 8 時間撹拌した。混合物をジクロロメタン (1 0 mL) で希釈し、そして飽和 N a H C O 3 水溶液 (1 0 mL) で洗浄した。固体が水層に残存した ; これを濾過し、水で洗浄し、そして次にメタノール中に懸濁した。固体を濾過により収集し、そして真空オーブン中で乾燥させて、N' - アセトイル - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 4 - (4 - (メチルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) ベンゾヒドラジドを白色の固体 (6 8 mg、8 5 %) として得た。これをさらに精製することなくそのまま次の工程で用いた。

20

【 0 3 5 4 】

工程 3 : N 2 - (2 - クロロ - 5 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン

【 化 1 8 】



30

T H F (4 mL) 中の N' - アセトイル - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 4 - (4 - (メチルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) ベンゾヒドラジド (6 8 mg、0 . 1 6 mmol) 及び 1 - メトキシ - N - トリエチルアンモニオスルホニル - メタンイミダート (Burgess 試薬) (7 5 mg、0 . 3 2 mmol) の混合物を、1 5 0 $^{\circ}$ C で 3 0 分間マイクロ波中で照射した、Burgess 試薬 (7 5 mg、0 . 3 2 mmol) をさらに一部加え、そして反応物を、さらにマイクロ波中 1 5 0 $^{\circ}$ C で 3 0 分間照射した。反応混合物を濃縮し、そして粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチル / イソヘキサン) で精製して残留物を得て、これをジエチルエーテル / メタノールでトリチュレートして、N 2 - (2 - クロロ - 5 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェニル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンを白色の固体 (2 8 mg、4 3 %) として得た。HPLC (15 cm _ギ酸_Ascentis_HPLC_CH3CN) : 9.15 分で。LCMS (10 cm_ESCI_ギ酸_MeCN) : 4.00 分で [MH⁺]

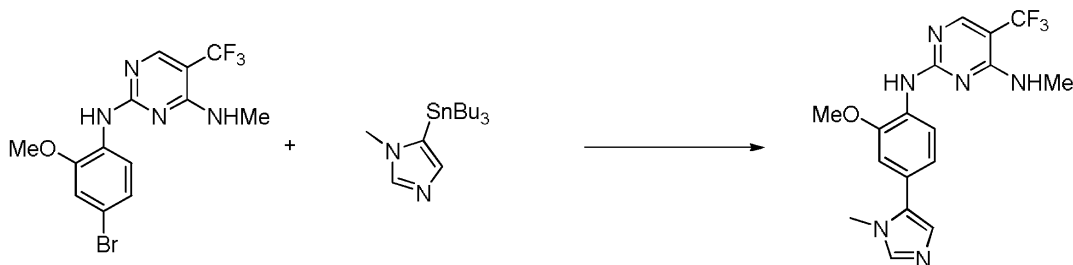
40

50

= 415. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): 8.62(s, 1H); 8.25(s, 1H); 7.95(s, 1H); 7.80(s, 1H); 5.34(s, 1H); 4.01(s, 3H); 3.15(d, $J = 4.7$, 3H); 2.61(s, 3H).

【0355】

実施例8：N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン
【化19】



10

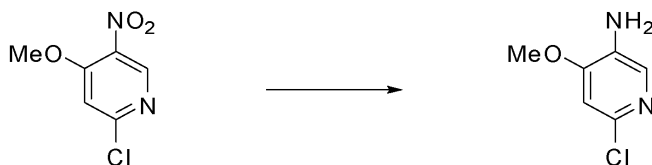
ジオキサン(5 mL)中のN2-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン(0.151 g、0.4 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(33 mg、0.04 mmol)及び1-メチル-5-(トリブチルスタンニル)-1H-イミダゾール(297 mg、0.8 mmol)の混合物を、窒素流下で10分間脱ガスした。反応管を密閉し、そして100℃で18時間加熱した。混合物を冷却し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル(20 mL)と水(20 mL)とに分配し、そして生成物を酢酸エチル(2 × 20 mL)中に抽出した。合わせた有機物を相分離カートリッジに通し、そして溶媒を減圧下で除去した。分取HPLCを通しての残留物の精製により、N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミンを、ベージュ色の固体(64 mg、42%)として得た。

20

LCMS(10 cm_ESCI_Bicarb_MeCN): 3.59分で[MH⁺] = 379. ^1H NMR(400 MHz, DMSO): 8.33(d, $J = 8.3$, 1H); 8.21(s, 1H); 8.10(s, 1H); 7.72(s, 1H); 7.23(d, $J = 5.2$, 1H); 7.16-7.07(m, 3H); 3.95(s, 3H); 3.74(s, 3H); 2.96(d, $J = 4.3$, 3H).

【0356】

実施例9：N2-(4-メトキシ-6-(チアゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン
工程1：6-クロロ-4-メトキシピリジン-3-アミン
【化20】



30

エタノール(5 mL)及び水(0.5 mL)中の2-クロロ-4-メトキシ-5-ニトロピリジン(208 mg、1.10 mmol)、塩化アンモニウム(295 mg、5.52 mmol)及び鉄粉(246 mg、4.41 mmol)の混合物を、80℃で18時間加熱した。混合物を冷却し、そしてCeliteカートリッジを通して濾過し、そしてメタノールで十分に洗浄した。合わせた濾液及び洗浄物を蒸発させ、そして残留物をDCM(10 mL)と水(10 mL)とに分配し、有機相をさらに水(10 mL)で洗浄し、そして水性洗浄物を合わせ、そしてDCM(3 × 5 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせ、そして疎水性のフリットを通して濾過し、そして溶媒を蒸発により除去して、生成物をオフホワイトの固体(155 mg、89%)として得た。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): 7.73(s, 1H); 6.71(s, 1H); 3.90(s, 3H); 3.71(s, 2H).

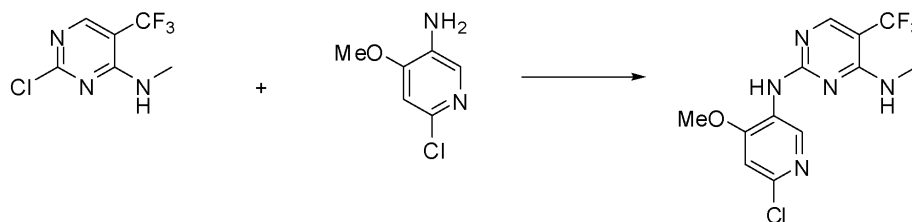
40

50

【 0 3 5 7 】

工程 2 : N 2 - (6 - クロロ - 4 - メトキシピリジン - 3 - イル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン

【 化 2 1 】



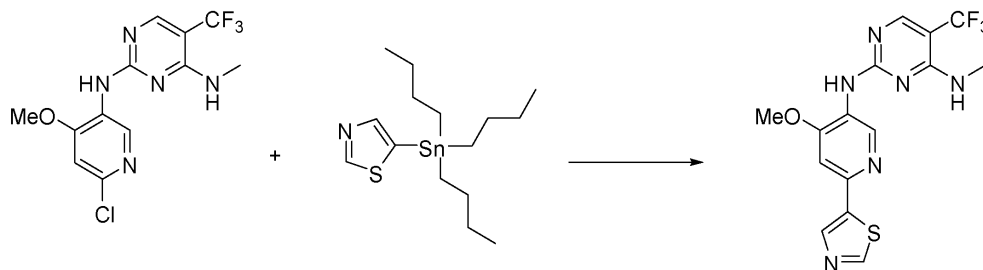
10

1 , 4 - ジオキサン (2 mL) 中の 2 - クロロ - N - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - アミン (211 mg、1 mmol)、6 - クロロ - 4 - メトキシピリジン - 3 - アミン (150 mg、0.95 mmol) 及びパラトルエンスルホン酸 (190 mg、1 mmol) の混合物を、100 で 1 時間加熱した。混合物を冷却し、そして濾過し、固体をジオキサンで洗浄し、そして真空下で乾燥させて、生成物をクリーム色の固体 (436 mg、> 100 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO): 9.82(s, 1H); 8.76(s, 1H); 8.44(s, 2H); 7.38(s, 1H); 4.00(s, 3H); 2.99 - 2.92(m, 3H)。

【 0 3 5 8 】

工程 3 : N 2 - (4 - メトキシ - 6 - (チアゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン

【 化 2 2 】



30

N 2 - (4 - メトキシ - 6 - (チアゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンを、N 2 - (6 - クロロ - 4 - メトキシピリジン - 3 - イル) - N 4 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン及び 5 - (トリブチルスタニル) チアゾールを用いて、実施例 7 に記載した手順で調製した。LCMS(10 cm_ESCI_ギ酸_MeCN): 2.60分で[MH⁺] = 383. ¹H NMR (ppm)(CDCl₃): 9.65(1H, s), 8.9(1H, d, J = 2.1), 8.2(1H, d, J = 1.1), 8.1(1H, d, J = 2.1), 7.75(1H, s), 7.55(1H, s), 5.27(1H, s), 4.1(3H, s), 3.2(3H, d, J = 4.7)。

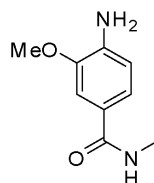
40

【 0 3 5 9 】

実施例 10 : 5 - クロロ - N 2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - N 4 - メチルピリミジン - 2 , 4 - ジアミン

工程 1 : 4 - アミノ - 3 - メトキシ - N - メチルベンズアミド

【化 2 3】



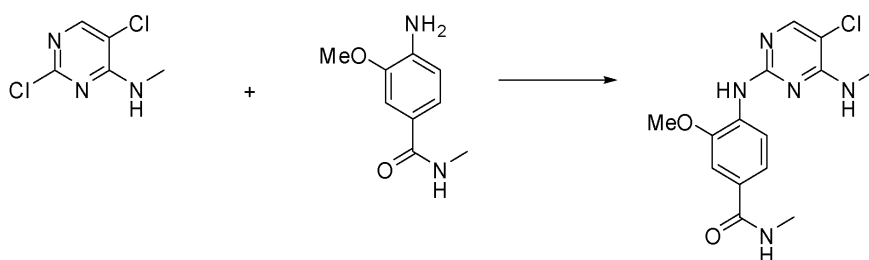
4 - アミノ - 3 - メトキシ - N - メチルベンズアミドを、4 - アミノ - 3 - メトキシ安息香酸及びメチルアミン塩酸塩を用いて、実施例 7 に記載した手順で調製した。

10

【 0 3 6 0】

工程 2：4 - (5 - クロロ - 4 - (メチルアミノ) ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - メチルベンズアミド

【化 2 4】



20

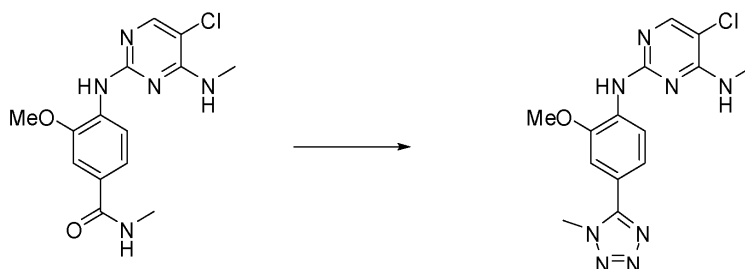
4 - (5 - クロロ - 4 - (メチルアミノ) ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - メチルベンズアミドを、4 - アミノ - 3 - メトキシ - N - メチルベンズアミド及び 2 , 5 - ジクロロ - N - メチルピリミジン - 4 - アミンを用いて、実施例 7 に記載した手順で調製した。¹H NMR (ppm)(CDCl₃): 8.58(1H, d, J = 8.4), 7.95 - 7.92(1H, m), 7.70(1H, s), 7.45(1H, d, J = 1.9), 6.09(1H, s), 5.30(1H, s), 4.03 - 3.95(3H, m), 3.15 - 3.09(3H, m), 3.02(3H, t, J = 4.8).

【 0 3 6 1】

30

工程 3：5 - クロロ - N² - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2 , 4 - ジアミン

【化 2 5】



40

4 - (5 - クロロ - 4 - (メチルアミノ) ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - メチルベンズアミド (112 mg、0.35 mmol) 及び 2 - ビリジルジフェニルホスフィン (373 mg、1.42 mmol) の混合物を、N² で 10 分間フラッシュした。無水 THF (2 mL) を加え、続いてジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.28 mL、1.42 mmol) を滴下した。ジフェニルホスホリルアジド (0.31 mL、1.42 mmol) を 5 分間かけて滴下した。混合物を N² 下、45 ° で 18 時間加熱した。混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、そして飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (2 × 10 mL) で洗浄した。合わせた水性洗浄物を、酢酸エチル (10 mL) で逆抽出し、そして合わせた有機抽出物を

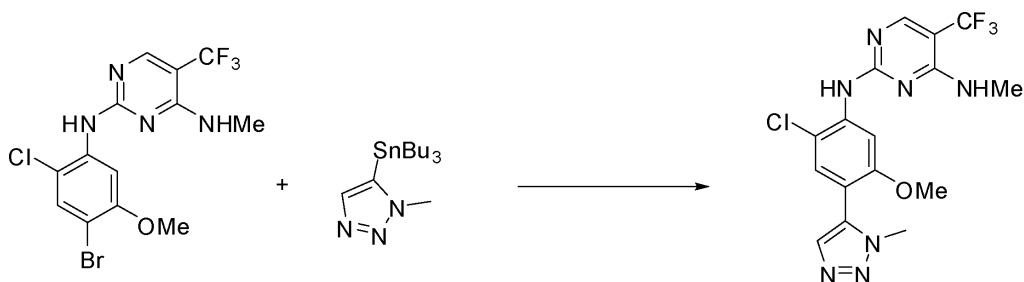
50

疎水性のフリットに通して濾過し、そして蒸発させた。残留物のシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～100%酢酸エチル/イソヘキサン）による精製、続いてジエチルエーテルでのトリチュレーションにより、5-クロロ-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-N4-メチルピリミジン-2,4-ジアミンを白色の固体（45mg、38%）として得た。LCMS(10 cm_ESCI_Bicarb_MeCN): 2.67分で[MH+] = 347. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 8.76(d, J = 8.5, 1H); 7.96(s, 1H); 7.75(s, 1H); 7.40(d, J = 1.9, 1H); 7.3(d, J = 2.0, 1H); 5.35(s, 1H); 4.21(s, 3H); 4.00(s, 3H); 3.13(d, J = 4.9, 3H).

【0362】

実施例11: N2-(2-クロロ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン

【化26】



ジオキサン（4 mL）中のN2-(4-ブromo-2-クロロ-5-メトキシフェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン（50mg、0.12mmol）、1-メチル-5-(トリブチルスタンニル)-1H-1,2,3-トリアゾール（68mg、0.18mmol）及びPd(dppf)2Cl₂（10mg、0.012mmol）の混合物を、窒素流下で10分間脱ガスした。反応混合物を100℃に18時間加熱した。さらなる量の1-メチル-5-(トリブチルスタンニル)-1H-1,2,3-トリアゾール（68mg、0.18mmol）及びPd(dppf)2Cl₂（10mg、0.012mmol）を加え、そして混合物を100℃でさらに24時間維持し、この後、さらなる量の1-メチル-5-(トリブチルスタンニル)-1H-1,2,3-トリアゾール（68mg、0.18mmol）及びPd(dppf)2Cl₂（10mg、0.012mmol）を加えた。混合物を100℃でさらに48時間維持した。混合物を冷却し、そして真空下で濃縮乾固し、そして残留物をDCMと水とに分配した。分離した有機相を、真空下で濃縮乾固し、そして残留物をRP-HPLCにより精製し；生成物をクリーム色の固体（22mg、44%）として単離した。LCMS (ESCI_ギ酸_MeCN): 3.45分で[MH+] = 414. ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.58(s, 1H); 8.16(s, 1H); 7.98(s, 1H); 7.71(s, 1H); 7.42(s, 1H); 7.24(d, J = 5.1, 1H); 3.82(s, 3H); 3.76(s, 3H); 2.87(d, J = 4.4, 3H).

【0363】

上記の実施例中の化合物及び同様の手順を用いて製造されたさらなる化合物をLRK 2Ki値（マイクロモル）と共に以下の表3に示す。

【0364】

10

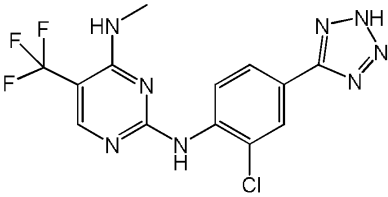
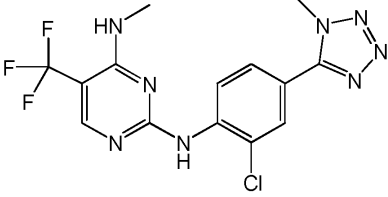
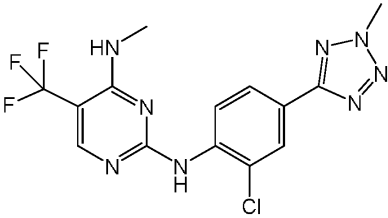
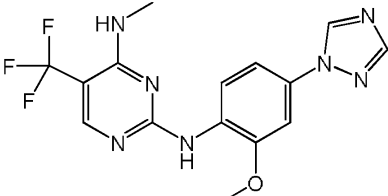
20

30

40

【表 3】

表 3

| | 構造 | 名称 | NMR | Ki |
|---|---|---|-----|-------|
| 1 |  | N2-(2-クロロ-4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | | 0.003 |
| 2 |  | N2-(2-クロロ-4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | | 0.007 |
| 3 |  | N2-(2-クロロ-4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | | 0.018 |
| 4 |  | N2-(2-メトキシ-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | | 0.003 |

10

20

30

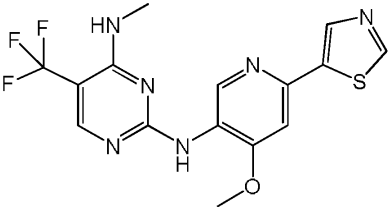
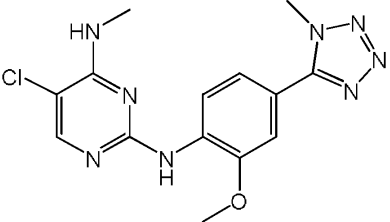
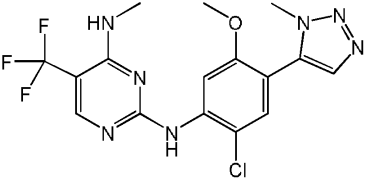
| | | | | |
|---|--|---|--|-------|
| 5 | | N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | | 0.004 |
| 6 | | N2-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | | 0.032 |
| 7 | | N2-(2-クロロ-5-メトキシ-4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | | 0.008 |
| 8 | | N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.33 (d, J = 8.3, 1 H); 8.21 (s, 1 H); 8.10 (s, 1 H); 7.72 (s, 1 H); 7.23 (d, J = 5.2, 1 H); 7.16-7.07 (m, 3 H); 3.95 (s, 3 H); 3.74 (s, 3 H); 2.96 (d, J = 4.3, 3 H). | 0.002 |

10

20

30

40

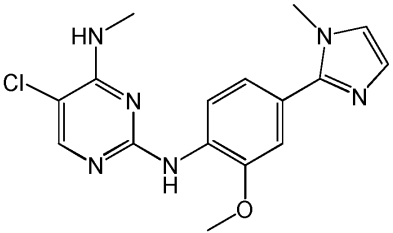
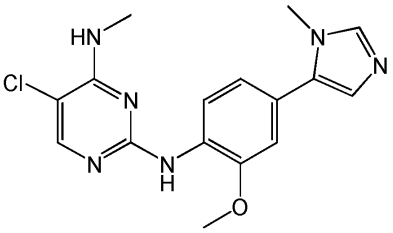
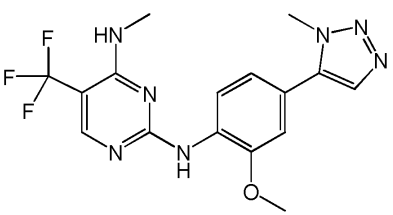
| | | | | |
|----|---|--|--|-------------|
| 9 |  | <p>N2-(4-メトキシ-6-(チアゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン</p> | <p>¹H NMR δ (ppm)(CHCl₃-d): 9.65 (1 H, s), 8.9 (1 H, d, J = 2.14 Hz), 8.2 (1 H, d, J = 1.09 Hz), 8.1 (1 H, d, J = 2.14 Hz), 7.75 (1 H, s), 7.55 (1 H, s), 5.27 (1 H, s), 4.1 (3 H, s), 3.2 (3 H, d, J = 4.72 Hz)</p> | 10 |
| 10 |  | <p>5-クロロ-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-N4-メチルピリミジン-2,4-ジアミン</p> | <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.76 (d, J = 8.5 Hz, 1 H); 7.96 (s, 1 H); 7.75 (s, 1 H); 7.40 (d, J = 1.9 Hz, 1 H); 7.3 (d, 1 H); 5.35 (s, 1 H); 4.21 (s, 3 H); 4.00 (s, 3 H); 3.13 (d, J = 4.9 Hz, 3 H).</p> | 0.007 20 |
| 11 |  | <p>N2-(2-クロロ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン</p> | <p>¹H NMR δ (DMSO-d₆): 8.58 (s, 1 H); 8.16 (s, 1 H); 7.98 (s, 1 H); 7.71 (s, 1 H); 7.42 (s, 1 H); 7.24 (d, J = 5.1 Hz, 1H); 3.82 (s, 3 H); 3.76 (s, 3 H); 2.87 (d, J = 4.4 Hz, 3H).</p> | 0.004 30 |

| | | | | |
|----|--|---|--|-------|
| 12 | | N2-(4-メトキシ-6-(チアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | | |
| 13 | | N2-(4-メトキシ-6-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | | |
| 14 | | 5-クロロ-N2-(4-(イソオキサゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-N4-メチルピリミジン-2,4-ジアミン | ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.64 (s, 1 H); 8.59 (d, J = 8.4, 1 H); 8.56 (s, 1 H); 7.95-7.92 (m, 1 H); 7.62 (s, 1 H); 7.12 (dd, J = 8.4, 1.9, 1 H); 6.96 (d, J = 1.9, 1 H); 5.32 (s, 1 H); 3.98 (s, 3 H); 3.14 (d, J = 4.9, 3 H). | 0.015 |

10

20

30

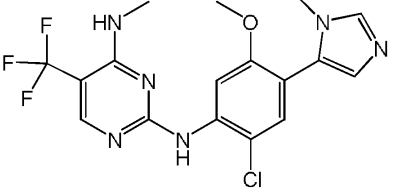
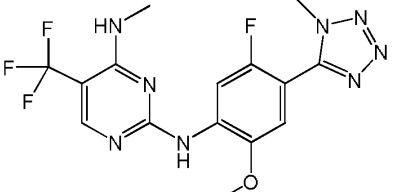
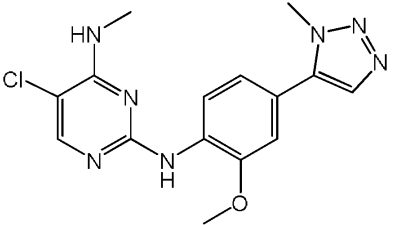
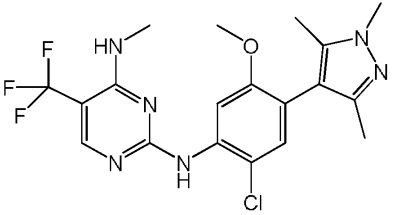
| | | | | |
|----|---|---|--|-------|
| 15 |  | 5-クロロ-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)-N4-メチルピリミジン-2,4-ジアミン | ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.65 (d, J = 8.3, 1 H); 7.96 (s, 1 H); 7.85 (s, 1 H); 7.70 (s, 1 H); 7.18 (s, 1 H); 7.01 (d, J = 8.9, 1 H); 6.89 (s, 1 H); 5.35 (s, 1 H); 3.96 (s, 3 H); 3.75 (s, 3 H); 3.15 (d, J = 4.9, 3 H). | 0.007 |
| 16 |  | 5-クロロ-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-N4-メチルピリミジン-2,4-ジアミン | ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.61 (d, J = 8.3, 1 H); 7.95 (s, 1 H); 7.62 (s, 1 H); 7.52 (s, 1 H); 7.09 (s, 1 H); 7.01 (dd, J = 8.4, 1.9, 1 H); 6.90 (d, J = 1.9, 1 H); 5.32 (s, 1 H); 3.95 (s, 3 H); 3.69 (s, 3 H); 3.15 (d, J = 4.9, 3 H). | 0.002 |
| 17 |  | N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | | 0.002 |

10

20

30

| | | | | | |
|----|--|---|--|-------|----|
| 18 | | N2-(2-メトキシ-4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.68 (d, J = 8.5 Hz, 1 H); 8.20 (s, 1 H); 7.88 (s, 1 H); 7.78 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1 H); 7.67 (d, J = 1.8 Hz, 1 H); 5.24 (s, 1 H); 4.39 (s, 3 H); 4.01 (s, 3 H); 3.14 (d, J = 4.7 Hz, 3 H). | 0.010 | 10 |
| 19 | | N2-(2-クロロ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.69 (s, 1 H); 8.48 (s, 1 H); 8.25 (s, 1 H); 8.04 (s, 1 H); 7.46 (s, 1 H); 7.40-7.30 (m, 2 H); 3.85 (s, 3 H); 3.61 (s, 3 H); 2.95 (d, J = 4.4, 3H). | 0.003 | 20 |
| 20 | | N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.78 (d, J = 8.5 Hz, 1 H); 8.22 (s, 1 H); 7.93 (s, 1 H); 7.42 (d, J = 1.9 Hz, 1 H); 7.28 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1 H); 5.28 (s, 1 H); 4.22 (s, 3 H); 4.01 (s, 3 H); 3.14 (d, J = 4.7 Hz, 3 H). | 0.003 | 30 |

| | | | | |
|----|---|--|---|-------|
| 21 |  | N2-(2-クロロ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.64 (s, 1 H); 8.24 (s, 1 H); 7.96 (s, 1 H); 7.73 (s, 1 H); 7.36 (s, 1 H); 7.29 (d, J = 5.2, 1 H); 6.95 (s, 1 H); 3.83 (s, 3 H); 3.51 (s, 3 H); 2.96 (d, J = 4.2, 3 H). | 0.003 |
| 22 |  | N2-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | | 0.010 |
| 23 |  | 5-クロロ-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)フェニル)-N4-メチルピリミジン-2,4-ジアミン | | 0.003 |
| 24 |  | N2-(2-クロロ-5-メトキシ-4-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | | 0.003 |

10

20

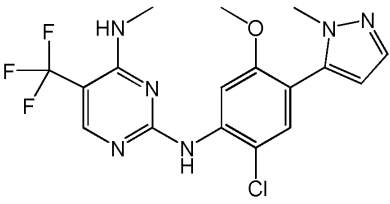
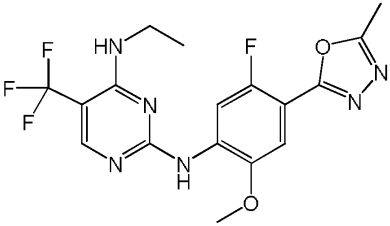
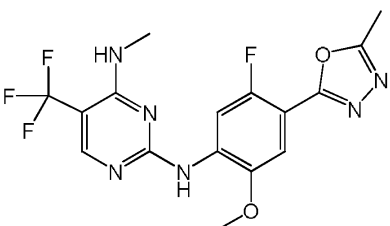
30

| | | | | |
|----|--|--|---|-------|
| 25 | | N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | | 0.001 |
| 26 | | N2-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.59 (d, J = 8.3 Hz, 1 H); 8.19 (s, 1 H); 7.78 (s, 1 H); 6.87 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1 H); 6.76 (d, J = 1.9 Hz, 1 H); 5.23 (s, 1 H); 3.93 (s, 3 H); 3.13 (d, J = 4.7 Hz, 3 H); 2.42 (s, 3 H); 2.29 (s, 3 H). | 0.001 |
| 27 | | N2-(2-メトキシ-4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.95 (s, 1H), 8.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.28 (br s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.14 (d, J = 4.7 Hz, 3H). | 0.002 |

10

20

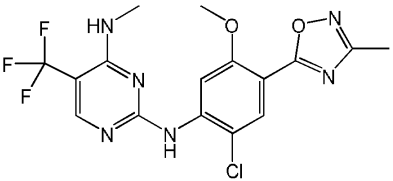
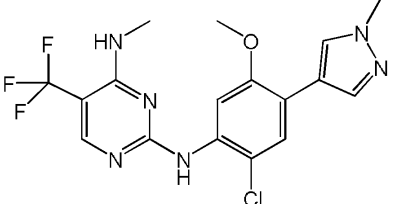
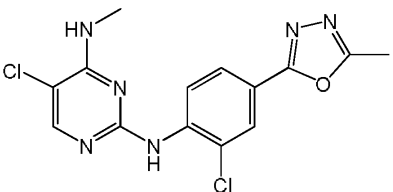
30

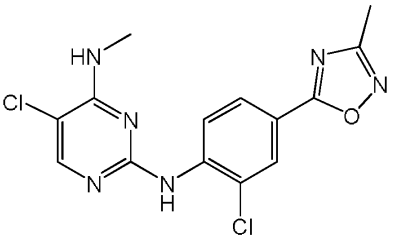
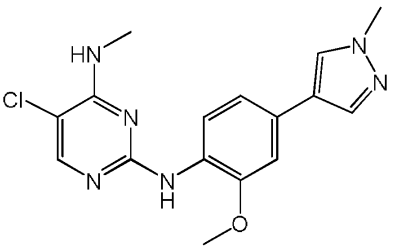
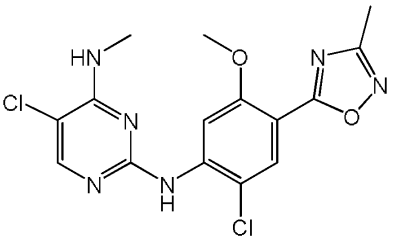
| | | | | |
|----|---|---|--|-------|
| 28 |  | N2-(2-クロロ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | | 0.005 |
| 29 |  | N4-エチル-N2-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.61 (d, J = 13.5, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.94 (s, 1H); 7.47 (d, J = 6.2, 1H); 5.25 (s, 1H); 3.99 (s, 3H); 3.68-3.60 (m, 2H); 2.64 (s, 3H); 1.35 (t, J = 7.2, 3H). | 0.007 |
| 30 |  | N2-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.64 (d, J = 13.4, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.97 (s, 1H); 7.48 (d, J = 6.2, 1H); 5.32 (s, 1H); 3.99 (s, 3H); 3.15 (d, J = 4.7, 3H); 2.64 (s, 3H). | 0.012 |

10

20

30

| | | | | | |
|----|---|--|--|-------|----|
| 31 |  | N2-(2-クロロ-5-メトキシ-4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.65 (s, 1H); 8.26 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 5.35 (s, 1H); 4.03 (s, 3H); 3.15 (d, J = 4.7, 3H); 2.48 (s, 3H). | 0.041 | 10 |
| 32 |  | N2-(2-クロロ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.35 (s, 1H); 8.21 (s, 1H); 7.81 (d, J = 9.7, 2H); 7.59 (s, 1H); 7.50 (s, 1H); 5.27 (s, 1H); 3.97-3.88 (m, 6H); 3.13 (d, J = 4.7, 3H). | 0.011 | 20 |
| 33 |  | 5-クロロ-N2-(2-クロロ-4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-N4-メチルピリミジン-2,4-ジアミン | ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.82 (d, J = 8.8, 1H); 8.05 (d, J = 2.0, 1H); 7.98-7.90 (m, 2H); 7.62 (s, 1H); 5.39 (s, 1H); 3.12 (d, J = 4.9, 3H); 2.61 (s, 3H). | 0.030 | 30 |

| | | | | |
|----|---|--|---|-------|
| 34 |  | 5-クロロ-N2-(2-クロロ-4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-N4-メチルピリミジン-2,4-ジアミン | ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.86 (d, J = 8.8, 1H); 8.15 (d, J = 2.0, 1H); 8.03-7.97 (m, 2H); 7.68 (s, 1H); 5.40 (s, 1H); 3.12 (d, J = 4.9, 3H); 2.46 (s, 3H). | 0.08 |
| 35 |  | 5-クロロ-N2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N4-メチルピリミジン-2,4-ジアミン | ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.48 (d, J = 8.4, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.72 (s, 1H); 7.57 (s, 1H); 7.52 (s, 1H); 7.09 (dd, J = 8.4, 1.9, 1H); 6.96 (d, J = 1.9, 1H); 5.32-5.20 (m, 1H), 3.94 (d, J = 1.9, 6H); 3.12 (d, J = 4.9, 3H). | 0.002 |
| 36 |  | 5-クロロ-N2-(2-クロロ-5-メトキシ-4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-N4-メチルピリミジン-2,4-ジアミン | ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.66 (s, 1H); 8.08 (s, 1H); 8.00 (s, 1H); 7.70 (s, 1H); 5.43 (d, J = 5.9, 1H); 4.03 (s, 3H); 3.13 (t, J = 4.9, 3H); 2.47 (s, 3H). | 0.044 |

10

20

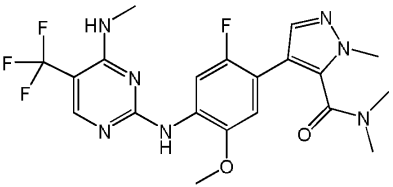
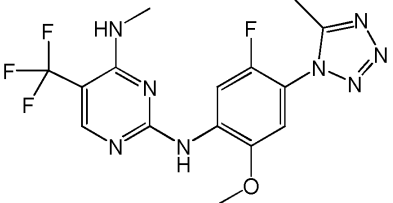
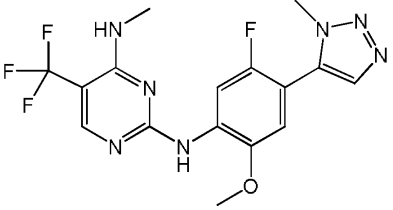
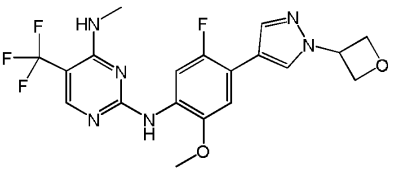
30

| | | | | |
|----|--|---|--|-------|
| 37 | | 5-クロロ-N2-(2-クロロ-5-メトキシ-4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-N4-メチルピリミジン-2,4-ジアミン | ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.64 (s, 1H); 7.99 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.64 (s, 1H); 5.42 (s, 1H); 4.01 (s, 3H); 3.14 (d, J = 4.9, 3H); 2.61 (s, 3H). | 0.012 |
| 38 | | N2-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | | 0.002 |
| 39 | | N2-(4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシフェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | | 0.003 |
| 40 | | N2-(2-メトキシ-4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | | 0.002 |

10

20

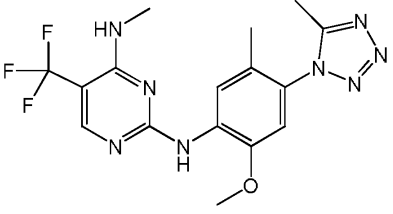
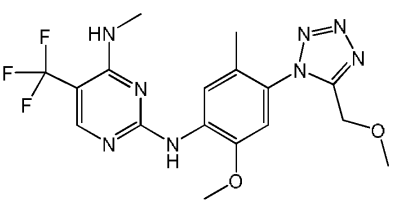
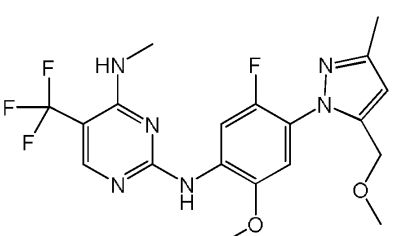
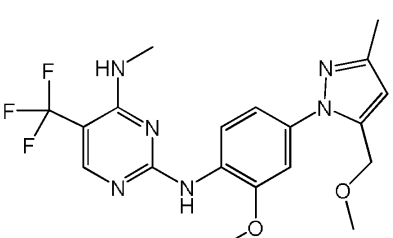
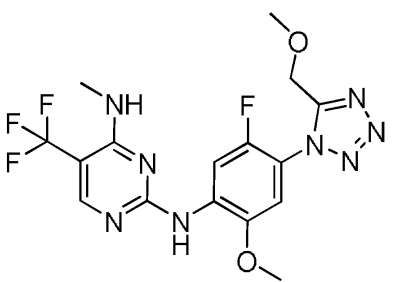
30

| | | | | |
|----|---|--|--|-------|
| 41 |  | 4-(2-フルオロ-5-メトキシ-4-(4-(メチルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-N,N,1-トリメチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド | | 0.001 |
| 42 |  | N2-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-(5-メチル-1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | | 0.003 |
| 43 |  | N2-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | | 0.002 |
| 44 |  | N2-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-(1-(オキシタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | | 0.01 |

10

20

30

| | | | | |
|----|---|---|----|-------|
| 45 |  | N2-(2-メトキシ-5-メチル-4-(5-メチル-1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | | 0.001 |
| 46 |  | N2-(2-メトキシ-4-(5-(メトキシメチル)-1H-テトラゾール-1-イル)-5-メチルフェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | 10 | 0.001 |
| 47 |  | N2-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-(5-(メトキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | 20 | 0.005 |
| 48 |  | N2-(2-メトキシ-4-(5-(メトキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | 30 | 0.010 |
| 49 |  | N2-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-(5-(メトキシメチル)-1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | 40 | 0.004 |

【 0 3 6 5 】

実施例 12 : インビトロでの L R R K 2 L a b C h i p アッセイ

このアッセイを使用して、K i a p p、I C 5 0 又は%阻害値を決定することにより、L R R K 2 の活性を阻害することにおける化合物の効力を判定した。ポリプロピレンプレート内で、L R R K 2、蛍光標識したペプチド基質、A T P 及び試験化合物を、共にイン

キュベートした。LabChip 3000 (Caliper Life Sciences) を用いて、反応後、基質をキャピラリー電気泳動によって、2つの集団：リン酸化されたもの及び非リン酸化されたものに分離した。各々の相対量を、蛍光強度により定量化した。LRRK2Kiは次式に従って判定した：

$$Y = V_0 * (1 - ((x + K_i * (1 + S / K_m) + E_t) / (2 * E_t)) - (((x + K_i * (1 + S / K_m) + E_t)^2 - (4 * E_t * x))^{0.5}) / (2 * E_t)))$$

【0366】

表4及び本明細書その他箇所におけるKi値は、μMで示される。

【0367】

使用されたアッセイ条件及び材料は、以下のとおりであった：

最終アッセイ条件：

5mM MgCl₂中のLRRK2 G2019S：5.2nM (Invitrogen lot # 567054A)

1mM MnCl₂中のLRRK2 G2019S：11nM (Invitrogen lot # 567054A)

5mM MgCl₂中のLRRK2野生型：15nM (Invitrogen lot # 500607F)

5mM MgCl₂中のLRRK2 I2020T：25nM (Invitrogen lot # 43594)

基質：1μM

ATP：130μM

キナーゼ反応時間：2時間

温度：周囲温度

合計容量：20μL

ATP app Kms：

5mM MgCl₂中のG2019S：130μM

1mM MnCl₂中のG2019S：1μM

5mM MgCl₂中の野生型：80μM

5mM MgCl₂中のI2020T：14μM

材料：

固体支持体：黒色の50μL容量ポリプロピレン384ウェルプレート (MatriCal cat # MP101-1-PP)

キナーゼ：LRRK2 G2019S (Invitrogen cat # PV4882)。

LRRK2野生型 (Invitrogen cat # PV4874)。

基質：5FAM-GAGRLGRDKYKTLRQIRQ-CONH₂

非結合プレート：384ウェルの透明なV字底ポリプロピレンプレート (Greiner cat # 781280)。

ATP：10mM ATP (Cell Signaling cat # 9804)。

Triton X-100：TritonX-100。

Brij-35：Brij-35 (Pierce cat # 20150)。

コーティング試薬#3：コーティング試薬#3 (Caliper)。

DMSO：DMSO (Sigma cat # 34869-100ML)。

完全反応緩衝液：H₂O / 25mM トリス、pH 8.0 / 5mM MgCl₂ / 2mM DTT / 0.01% TritonX-100。

停止溶液：H₂O / 100mM HEPES、pH 7.2 / 0.015% Brij-35 / 0.2% コーティング試薬#3 / 20mM EDTA。

分離緩衝液：H₂O / 100mM HEPES、pH 7.2 / 0.015% Brij-35 / 0.1% コーティング試薬#3 / 1:200 コーティング試薬#8 / 10mM EDTA / 5% DMSO。

【0368】

化合物プレート調製：

段階希釈用に、DMSO 34.6 μ Lを、列3～24に加えた。アッセイ対照用に、DMSO 37.5 μ Lを、行A及びPの列1及び2に加えた。a、d及び25 μ M G-028831 (Staurosporine) 50 μ Lを、行B、列1及び2に加えた。サンプル用に：100 μ Mでの出発用に、DMSO 37.5 μ Lを、列1及び2に加え、次に10mM 化合物12.5 μ Lを加えた；10 μ Mでの出発用に、DMSO 78 μ Lを、列1&2に加え、次に10mM 化合物 2 μ Lを加えた；そして、1 μ Mでの出発用に、25 μ M 化合物 (10mM 化合物 2 μ L + DMSO 798 μ L) を、空の列1及び2に加えた。精密機器を使用して、1：3.16段階希釈を実施した(「PLK_BM_serial_halflog」)。

【0369】

ATP調製：

ATPを、完全キナーゼ緩衝液中、282.1 μ Mに希釈した(最終濃度は130 μ Mであった)。

【0370】

合計及びブランク調製：

完全反応緩衝液中、基質を、4 μ Mに希釈した。等しい容量の完全反応緩衝液及び4 μ M 基質を合わせて、ブランクを得た。等しい容量の完全反応緩衝液及び4 μ M 基質を合わせ、そしてその合わせた溶液に、2X最終LRK2濃度を加えた。

【0371】

アッセイ手順：

50 μ Lポリプロピレンプレートに、緩衝液/基質 5 μ L/ウェルをブランクウェルに手作業で加えた。Biomek FXを使用して、キナーゼ反応を開始した(「PLK SAR 23 ATP」)。以下のものを、適切なウェルに加えた：

化合物 2 μ L + ATP 23 μ L；

アッセイプレート中、化合物/ATP 5 μ L/ウェル；

アッセイプレート中、キナーゼ/基質 5 μ L/ウェル；

プレートを、暗所で2時間インキュベートした。Biomek FXを使用して、キナーゼ反応を停止させ(「PLK停止」)、そして停止溶液 10 μ L/ウェルを、アッセイプレートに加えた。結果をLabChip 3000で読み取った。

【0372】

Lab Chip 3000プロトコル：

LabChip 3000を、以下のジョブ設定でジョブ「LRK2 IC50」を使用して実行した：

圧力： - 1.4 psi

下流電圧： - 500 V

上流電圧： - 2350 V

サンプル緩衝液吸上げ後時間： 75 秒

染料緩衝剤吸上げ後時間： 75 秒

最終遅延時間： 200 秒

【0373】

実施例13：インピット口でのLRK2 Lanthascreen結合アッセイ

このアッセイを使用して、Kiapp、IC50又は%阻害値を決定することにより、LRK2の活性を阻害することにおける化合物の効力を判定した。384ウェル proximity plates F、黒色、浅底ウェルプレート内で、LRK2、Eu-抗-GST-抗体、Alexa Fluor (登録商標) キナーゼトレーサー 236 及び試験化合物を、一緒にインキュベートした。

【0374】

Alexa Fluor (登録商標) 「トレーサー」のキナーゼへの結合は、Eu-標識抗-GST 抗体の添加によって検出した。トレーサー及び抗体のキナーゼへの結合は、高度のFRETをもたらす一方で、トレーサーのキナーゼ阻害剤での置換は、FRETの減少をもたらす。

10

20

30

40

50

【 0 3 7 5 】

使用されるアッセイ条件及び材料は、以下のとおりであった：

最終アッセイ条件：

G S T - L R R K 2 G 2 0 1 9 S 1 0 nM

E u - 抗 - G S T - 抗体 2 nM

キナーゼトレーサー 2 3 6 8 . 5 nM

キナーゼ反応時間： 1 時間

温度： 周囲温度

合計容量： 1 5 μ L

D M S O 1 %

10

材料：

3 8 4 ウェルproxiplates F 黒色 浅底ウェル Perkin Elmer cat# 6008260

キナーゼ： L R R K 2 G 2 0 1 9 S , Invitrogen cat # PV4882 (LOT 567054A)。

E u - 標識抗 - G S T 抗体 Invitrogen cat # PV5594

Alexa Fluor (登録商標) キナーゼトレーサー 2 3 6 Invitrogen cat #PV5592

トリス - H C l Sigma cat # T3253

E G T A Sigma cat # E3889

Brij-35： Sigma cat # B4184(30% w/v)

D M S O : Sigma cat # D8418

M g C l 2 Sigma cat # M9272

20

反応緩衝液： H₂O / 5 0 mM トリス、p H 7 . 4 / 1 0 mM M g C l 2 / 1 mM E G T A / 0 . 0 1 % Brij35

【 0 3 7 6 】

化合物プレート調製：

1 0 0 % D M S O 中、試験化合物 (1 0 mM 原液) を 1 : 3 . 1 6 (2 0 μ l + 4 3 . 2 μ l) に段階希釈する。1 2 pt 曲線。反応緩衝液中、各濃度 1 : 3 3 . 3 (3 μ l + 9 7 μ l) に希釈する。5 μ l をアッセイプレートにスタンプする。最終最高試験濃度 1 0 0 μ M

【 0 3 7 7 】

合計及びブランク調製：

反応緩衝液において、D M S O (3 %) 5 μ l を合計及びブランクウェルに加え、そして E u - 標識抗 - G S T 抗体 (6 nM) 5 μ l をブランクウェルに加えた。

30

【 0 3 7 8 】

アッセイ手順：

L R R K 2 (3 0 nM) / E u - 標識化抗 G S T 抗体 (6 nM) 混合物 5 μ l を化合物及び全てのウェルに加える。キナーゼトレーサー (2 5 . 5 nM) 5 μ l を全てのウェルに加える。プレートをプレート振盪機上で、室温で 1 時間インキュベートする (穏やかな振盪) 。Perkin Elmer EnVision 読取機 H T R F プロトコルで読み取る。

【 0 3 7 9 】

データ処理：

比率： (6 6 5 / 6 2 0) * 1 0 0 0 0 を計算する。平均バックグラウンド値を全てのデータ点から引く。各試験値に対する対照の % を計算する。対照 対 化合物濃度の % をプロットする。K i 値を計算する (x l f i t 曲線の当てはめ - モリソン式) 。

40

結果は、K i として μ M で表した。K i についての式：

$$Y = V_0 * (1 - ((x + K_i * (1 + S / K_m) + E_t) / (2 * E_t) - (((x + K_i * (1 + S / K_m) + E_t) ^ 2 - (4 * E_t * x)) ^ 0.5) / (2 * E_t)))$$

式中、E t = 4 nM

k d (トレーサー) = 8 . 5 nM

トレーサー濃度 (S) = 8 . 5 nM

【 0 3 8 0 】

50

実施例 14 パーキンソン病動物モデル

パーキンソン病は、マウス及び霊長類において、線条体ドーパミン（DA）神経末端マーカーの減少を引き起こす選択的黑質線条体ドーパミン作動性神経毒である、1-メチル-4-フェニルテトラヒドロピリジン（MPTP）の投与によって、再現することができる。本発明の化合物は、MPTP誘発神経変性を使用し、続いて一般に、Saporito et al., J. Pharmacology (1999) Vol. 288, pp. 421-427に記載されているプロトコルに従って、パーキンソン病の処置における有効性について評価することができる。

【0381】

簡潔には、MPTPを、PBSに、2～4 mg/mLの濃度で溶解し、そしてマウス（体重20～25 gの雄C57）に、20～40 mg/kgの皮下注射をする。本発明の化合物を、ヒドロキシステアリン酸ポリエチレングリコールで可溶化し、そしてPBSに溶解する。MPTP投与の4～6時間前に、そしてその後7日間毎日、マウスに、皮下注射によって化合物溶液 10 mL/kgを投与する。最終注射の日に、マウスを屠殺し、そして中脳をブロッキングし、そしてパラホルムアルデヒド中で後固定する。線条体を切り離し、秤量し、そして-70℃で保存する。

【0382】

このようにして回収した線条体を、Sonsalla et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. (1987) Vol. 242, pp. 850-857に記載されているように、電気化学的検出を用いたHPLCによって、ドーパミン及びその代謝産物であるジヒドロキシフェニル酢酸及びホモバニリン酸の含有量について評価する。線条体は、また、Okunu et al., Anal Biochem (1987) Vol. 129, pp. 405-411のチロシンヒドロキシラーゼアッセイを使用して、標識チロシンのL-ドーパへのチロシンヒドロキシラーゼ介在性変換に関連する14CO₂放出を測定することによって、評価することもできる。線条体は、さらに、White et al., Life Sci. (1984), Vol. 35, pp. 827-833に記載されているようなモノアミンオキシダーゼ-Bアッセイを使用し、そしてSaporito et al., (1992) Vol. 260, pp. 1400-1409に記載されているようにドーパミン取り込みを監視することによって評価することもできる。

【0383】

本発明を、その特定の実施態様を参照して記載してきたが、種々の変更を行ってよく、そして本発明の真の精神及び範囲から逸脱しない限り同等物で置換してよいことが、当業者により理解されるべきである。加えて、多くの修正を行って、特定の状況、材料、物質の組成、方法、1又は複数の方法工程を本発明の目的の精神及び範囲に適合するようにしてもよい。かかる修正の全ては、本明細書に添付された特許請求の範囲の範囲内であることを意図する。

フロントページの続き

| | | | |
|-------------|------------------|---------|-------------|
| (51)Int.Cl. | | F I | |
| A 6 1 K | 31/506 (2006.01) | A 6 1 K | 31/506 |
| A 6 1 P | 43/00 (2006.01) | A 6 1 P | 43/00 1 1 1 |
| A 6 1 P | 25/16 (2006.01) | A 6 1 P | 25/16 |

- (72)発明者 チェンバーズ, マーク
イギリス国、エセックス シービー 1 0 1 エックスエル、サフラン・ウェルデン、チェスターフ
ォード・リサーチ・パーク、シーノオー・バイオフィョカス
- (72)発明者 チャン, ブライアン・ケイ
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 0 8 0、サウス・サンフランシスコ、ディーエヌエー・ウ
エイ 1、シーノオー・ジェネンテック・インコーポレーテッド
- (72)発明者 エストラダ, アンソニー
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 0 8 0、サウス・サンフランシスコ、ディーエヌエー・ウ
エイ 1、シーノオー・ジェネンテック・インコーポレーテッド
- (72)発明者 スウィーニー, ザカリー・ケヴィン
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 0 8 0、サウス・サンフランシスコ、ディーエヌエー・ウ
エイ 1、シーノオー・ジェネンテック・インコーポレーテッド

審査官 東 裕子

- (56)参考文献 特表 2 0 0 6 - 5 0 8 9 9 7 (J P , A)
特表 2 0 0 5 - 5 0 9 6 2 4 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 9 / 1 2 2 1 8 0 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 1 1 / 0 1 6 4 7 2 (W O , A 1)
ANTHONY A ESTRADA, DISCOVERY OF HIGHLY POTENT, SELECTIVE, AND BRAIN-PENETRABLE LEUCINE
-RICH 以下備考, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2 0 1 2 年 9 月 1 7 日, V55 N22, P9416
-9433, REPEAT KINASE 2 (LRRK2) SMALL MOLECULE INHIBITORS

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)
C 0 7 D
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)