

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2008年2月14日 (14.02.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/018529 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 401/12 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) A61P 9/08 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)

代沢 勝利 (MIYOSAWA, Katsutoshi); 〒3591141 埼玉県所沢市小手指町 2-9-9-303 Saitama (JP). 柴田 治樹 (SHIBATA, Haruki); 〒1890022 東京都東村山市野口町 2-17-43 Tokyo (JP). 渋谷 公幸 (SHIBUYA, Kimiyuki); 〒3591142 埼玉県所沢市大字上新井 729-1-403 Saitama (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2007/065587

(22) 国際出願日:

2007年8月9日 (09.08.2007)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

60/836,948 2006年8月11日 (11.08.2006) US

(74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKs & Co.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目8番7号京橋日殖ビル8階 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

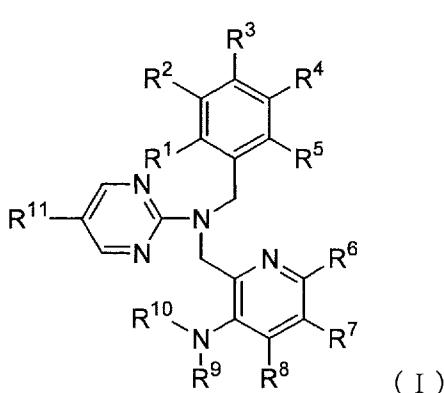
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 國際調査報告書

(54) Title: NOVEL PYRIMIDINE COMPOUND HAVING BENZYL(PYRIDYLMETHYL)AMINE STRUCTURE AND PHARMACEUTICAL COMPRISING THE COMPOUND

(54) 発明の名称: 新規なベンジル(ピリジルメチル)アミン構造を有するピリミジン化合物及びこれを含有する医薬



(57) Abstract: A compound represented by the general formula (I) which has a potent inhibitory activity on CETP, a salt of the compound, or a solvate of the compound or the salt. (I) wherein R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, or the like; R⁶, R⁷ and R⁸ independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, or the like; R⁹ and R¹⁰ independently represent a hydrogen atom, a lower alkyl group, a lower cycloalkyl-lower alkyl group, or the like; and R¹¹ represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkoxy group, a lower alkylthio-lower alkoxy group; a lower alkylsulfinyl-lower alkoxy group, a lower alkylsulfonyl-lower alkoxy group, or the like.

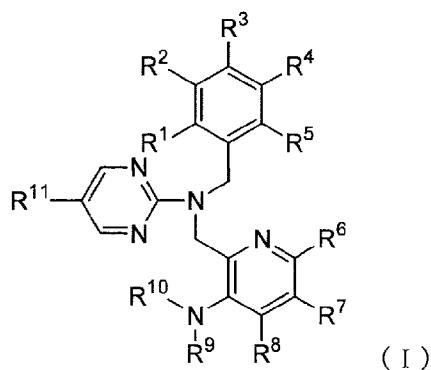
WO 2008/018529 A1

[続葉有]



(57) 要約:

CETPに対し強い阻害活性を有する下記の一般式(I)で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、及びR⁵は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基等を示し、R⁶、R⁷、及びR⁸は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基等を示し、R⁹、及びR¹⁰は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル低級アルキル基等を示し、R¹¹は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ低級アルコキシ基、低級アルキルスルフィニル低級アルコキシ基、低級アルキルスルホニル低級アルコキシ基等を示す。)

明細書

新規なベンジル(ピリジルメチル)アミン構造を有するピリミジン化合物及びこれを含有する医薬

技術分野

[0001] 本発明は、コレステロールエステル転送タンパク(CETP)阻害活性を有する新規なベンジル(ピリジルメチル)アミン構造を有するピリミジン化合物及びこれを含有する医薬に関する。

背景技術

[0002] 近年、生活水準の向上に伴う高カロリー、高コレステロール型食への変化、肥満、運動不足、高齢化等により高脂血症及びこれに起因する動脈硬化性疾患が急増している。低比重リポタンパク質(LDL)コレステロール値及びトリグリセリド値が心疾患発症の危険性に正相関することから、これまでの高脂血症及び動脈硬化症の薬物治療には血中脂質を低下させることに重点が置かれてきた。一方、血漿中の高比重リポタンパク質(HDL)コレステロール値と虚血性心疾患の発症は逆相関することが、これまでの数多くの研究によって明らかにされており、低HDL血症は動脈硬化の危険因子の一つとして考えられている。しかしながらHDL値を選択的かつ顕著に上昇させる薬剤は現時点において存在せず、その開発が期待されている。

[0003] コレステロールエステル転送タンパク(CETP(cholesteryl ester transfer protein))は、コレステロールエステルをHDLコレステロールからLDLコレステロールや超低比重リポタンパク質(VLDL)コレステロール等に転送する極めて疎水性の高いタンパクであり、CETPによる転送を阻害することによりHDLコレステロールを増加させることが可能である。

[0004] ナイアシンも有意にHDLコレステロールを増加させるが、コンプライアンスを減少させる重大な耐性問題を有する。フィブラートやHMG-CoA還元酵素阻害剤はHDLコレステロール値を僅かだけ上昇させる(10~12%)が、血漿HDLコレステロール濃度を大きく高め、アテローム性動脈硬化の進行を遅らせるという医学的要求に未だ対処されていない。これに対しCETP阻害剤によるHDLコレステロール値の上昇は強力で

あり、フィブラーートやHMG-CoA還元酵素阻害剤では凌駕できない高脂血症治療を可能にし、従来には無い動脈硬化もしくは高脂血症の予防または治療剤の供給が期待できる。また、 CETP阻害剤はHMG-CoA還元酵素阻害剤とは異なる機序でHDLコレステロールの増加とLDLコレステロールやVLDLコレステロール値の低下をもたらすことから、 CETP阻害剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤の併用効果も期待される。

- [0005] これまでに、CETP活性の阻害を目的とした化合物の報告が幾つかなされている。例えば、CETPのシステイン残基との反応によりジスルフィド結合を形成しCETP活性を阻害するチオール誘導体が報告されている(特許文献1、非特許文献1)。しかしながら、チオール誘導体は作用発現のためには大量投与が必要であり、他のタンパクとのジスルフィド結合形成による副作用も懸念される。
- [0006] チオール誘導体とは作用機作の異なるCETP阻害剤としてテトラヒドロキノリン誘導体が開示されている(特許文献2～4)。しかしながら、これらは高脂溶性化合物であり、その水溶性の低さによる経口吸収性の低さから薬効発現に十分な血中濃度を得るには製剤的工夫を必要としている(特許文献5)。
- [0007] 他にも強力なCETP阻害活性を示す化合物としてテトラヒドロナフチリジン誘導体が開示されている(特許文献6)。また、強力なCETP阻害活性を示す化合物としてベンジルアミン誘導体等も開示されているが、上記テトラヒドロキノリン誘導体と同様に非常に高脂溶性化合物である(特許文献7、8)。
- [0008] さらに、ベンジル(ヘテロサイクリックメチル)アミン構造を有する化合物も開示されている(特許文献9)。しかしながら、本発明のベンジル(ピリジルメチル)アミン構造を有するピリミジン化合物について記載も示唆もされておらず、さらに、後述する試験例に具体的に示されている通り、特許文献9に記載の化合物は、十分なCETP阻害活性を有するものではなかった。

特許文献1:日本国公開特許公報平11-49743号

特許文献2:国際公開第2000/17164号パンフレット

特許文献3:国際公開第2000/17165号パンフレット

特許文献4:国際公開第2000/17166号パンフレット

特許文献5:国際公開第2003/63868号パンフレット

特許文献6:国際公開第2005/095395号パンフレット

特許文献7:国際公開第2004/020393号パンフレット

特許文献8:国際公開第2006/056854号パンフレット

特許文献9:国際公開第2006/073973号パンフレット

非特許文献10:Circulation 105(18), 2159-2165 (2002).

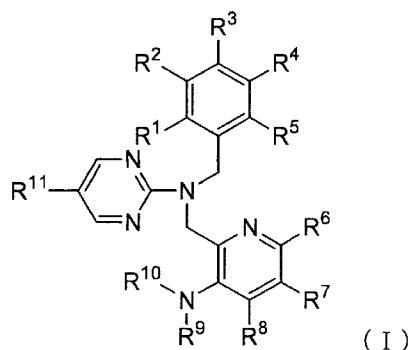
発明の開示

[0009] 従って、本発明は、CETPに対し強い阻害活性を示す新規な化合物を提供することを目的とする。

[0010] 本発明者らは、上記目的を達成するため鋭意研究を続けた結果、下記一般式(I)で表されるベンジル(ピリジルメチル)アミン構造を有するピリミジン化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物が優れたCETP阻害活性を有することを見出し、本発明を完成した。

[0011] すなわち本発明は、下記一般式(I)

[化1]



(式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、スルホニアミド基、置換基を有してもよいアミノ基、カルボキシル基、低級アルキルカルボニル基、又は低級アルコキシカルボニル基を示し、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級シクロアルキル低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、

ルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、スルホニアミド基、置換基を有してもよいアミノ基、カルボキシル基、低級アルキルカルボニル基、又は低級アルコキカルボニル基を示し、

R⁹、及びR¹⁰は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル低級アルキル基、アリール基、置換基を有してもよいアリール低級アルキル基、低級シクロアルキル基を示すか、又は一緒になって隣接する窒素原子とともに含窒素飽和複素環を形成してもよく、

R¹¹は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ低級アルコキシ基、低級アルキルスルフィニル低級アルコキシ基、低級アルキルスルホニル低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアリール低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、低級ジアルキルアミノ基、低級アルキルチオ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルフィニル低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニル低級アルキルアミノ基、アリールアミノ基、環構成原子にヘテロ原子を有してもよい環状アミノ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシカルボニル低級アルコキシ基、アミノ低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ低級アルコキシ基、又は低級ジアルキルアミノ低級アルコキシ基を示す。

)

で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を提供するものである。

[0012] また本発明は、上記一般式(I)で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含む医薬、好適には高脂血症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、高LDL血症、低HDL血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、家族性高コレステロール血症、心臓血管障害、狭心症、虚血、心虚血、血栓症、心筋梗塞、再灌流障害、血管形成性再狭窄、高血圧、糖尿病の血管性合併症、肥満又は内毒素血症等の疾患の治療及び／又は予防のための医薬を提供するものである。

[0013] また、本発明は、上記一般式(I)で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの

溶媒和物を有効成分として含むCETP阻害剤、及びHDL上昇剤を提供するものである。

- [0014] さらに、本発明は、上記一般式(I)で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物、及び製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供するものである。
- [0015] さらに本発明は、上記一般式(I)で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、高脂血症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、高LDL血症、低HDL血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、家族性高コレステロール血症、心臓血管障害、狭心症、虚血、心虚血、血栓症、心筋梗塞、再灌流障害、血管形成性再狭窄、高血圧、糖尿病の血管性合併症、肥満又は内毒素血症等の疾患の治療及び／又は予防方法を提供するものである。
- [0016] さらに本発明は、高脂血症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、高LDL血症、低HDL血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、家族性高コレステロール血症、心臓血管障害、狭心症、虚血、心虚血、血栓症、心筋梗塞、再灌流障害、血管形成性再狭窄、高血圧、糖尿病の血管性合併症、肥満又は内毒素血症等の疾患の治療及び／又は予防のための医薬を製造するための、上記一般式(I)で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用を提供するものである。
- [0017] さらに本発明は、(a)上記一般式(I)で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物、及び(b)HMG-CoA還元酵素阻害薬の組み合わせを含む医薬、好適には高脂血症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、高LDL血症、低HDL血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、家族性高コレステロール血症、心臓血管障害、狭心症、虚血、心虚血、血栓症、心筋梗塞、再灌流障害、血管形成性再狭窄、高血圧、糖尿病の血管性合併症、肥満又は内毒素血症等の疾患の治療及び／又は予防のための医薬を提供するものである。
- [0018] 本発明の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、後述する試験例に具体的に示されている通り、CETPに対し強い阻害活性を示し、CETP阻害剤の有効成分として、更にはHDL上昇剤の有効成分として好適に使用できる。さらに、CETP

阻害活性に基づく血中HDLコレステロール値上昇作用により、医薬の有効成分として、より具体的には高脂血症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、高LDL血症、低HDL血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、家族性高コレステロール血症、心臓血管障害、狭心症、虚血、心虚血、血栓症、心筋梗塞、再灌流障害、血管形成性再狭窄、高血圧、糖尿病の血管性合併症、肥満又は内毒素血症等の疾患の治療及び／又は予防のための医薬の有効成分として好適に使用できる。

[0019] また、本発明の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、経口投与でCETPに対し強い阻害活性を発揮できるという優れた特徴を有する。

発明を実施するための最良の形態

[0020] 本発明における低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級シクロアルキル低級アルキル基、アリール低級アルキル基における低級アルキル基部分としては、直鎖、又は分岐鎖の炭素数1～6のもの($C_1 - C_6$ アルキルと表記する)、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、2-メチルブチル、2, 2-ジメチルプロピル等が挙げられる。

[0021] 本発明における低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基、低級アルキルチオ低級アルコキシ基、低級アルキルスルフィニル低級アルコキシ基、低級アルキルスルホニル低級アルコキシ基、アリール低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシカルボニル低級アルコキシ基、アミノ低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ低級アルコキシ基、低級ジアルキルアミノ低級アルコキシ基における低級アルコキシ基部分としては、直鎖、又は分岐鎖の炭素数1～6のもの($C_1 - C_6$ アルコキシと表記する)、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、2-メチルブトキシ、2, 2-ジメチルプロポキシ等が挙げられる。

[0022] 本発明における低級アルキルチオ基、低級アルキルチオ低級アルコキシ基、低級アルキルチオ低級アルキルアミノ基における低級アルキルチオ基部分としては、直鎖、又は分岐鎖の炭素数1～6のもの($C_1 - C_6$ アルキルチオと表記する)、例えば、メチ

ルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、t-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、2-メチルブチルチオ、2, 2-ジメチルプロピルチオ等が挙げられる。

- [0023] 本発明における低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルフィニル低級アルコキシ基、低級アルキルスルフィニル低級アルキルアミノ基における低級アルキルスルフィニル基部分としては、直鎖、又は分岐鎖の炭素数1～6のもの($C_1 - C_6$ アルキルスルフィニルと表記する)、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n-プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、n-ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、t-ブチルスルフィニル、n-ペンチルスルフィニル、2-メチルブチルスルフィニル、2, 2-ジメチルプロピルスルフィニル等が挙げられる。
- [0024] 本発明における低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニル低級アルコキシ基、低級アルキルスルホニル低級アルキルアミノ基における低級アルキルスルホニル基部分としては、直鎖、又は分岐鎖の炭素数1～6のもの($C_1 - C_6$ アルキルスルホニルと表記する)、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル、n-ペンチルスルホニル、2-メチルブチルスルホニル、2, 2-ジメチルプロピルスルホニル等が挙げられる。
- [0025] 本発明における低級アルキルカルボニル基としては、直鎖又は分岐鎖の炭素数2～6のもの($C_2 - C_6$ アルキルカルボニルと表記する)、例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、t-ブチルカルボニル、n-ペンチルカルボニル、2-メチルブチルカルボニル、2, 2-ジメチルプロピルカルボニル等が挙げられる。
- [0026] 本発明における低級アルコキシカルボニル基における低級アルコキシカルボニル基部分としては、直鎖又は分岐鎖の炭素数2～6のもの($C_2 - C_6$ アルコキシカルボニルと表記する)、例えば、メタキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-ブロポキシカルボニル、イソブロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、n-ペンチルオキシカルボニル、2-メチルブトキシカルボニル、2, 2-ジメチルブロポキシカルボニル等が挙げられる。

- [0027] 本発明におけるアシルアミノ基としては、直鎖又は分岐鎖の炭素数2～6のもの($C_2 - C_6$ アシルアミノと表記する)、例えば、アセチルアミノ、n-プロピオニルアミノ、イソプロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、n-ペンタノイルアミノ、2-メチルブチリルアミノ、2, 2-ジメチルプロピオニルアミノ等が挙げられる。
- [0028] 本発明における低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルフィニル低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニル低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノ低級アルコキシ基における低級アルキルアミノ基部分としては、直鎖又は分岐鎖の炭素数1～6のもの($C_1 - C_6$ アルキルアミノと表記する)、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、t-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、2-メチルブチルアミノ、2, 2-ジメチルプロピルアミノ等が挙げられる。
- [0029] 本発明における低級ジアルキルアミノ基、低級ジアルキルアミノ低級アルコキシ基における低級ジアルキルアミノ基部分としては、それぞれ同一又は異なる直鎖又は分岐鎖の炭素数1～6のアルキル基が2個置換したアミノ基(ジ $C_1 - C_6$ アルキルアミノと表記する)、例えば、(エチル)(メチル)アミノ、(イソプロピル)(n-プロピル)アミノ、(n-ブチル)(イソブチル)アミノ、(t-ブチル)(n-ペンチル)アミノ、(2, 2-ジメチルプロピル)(2-メチルブチル)アミノ等が挙げられる。
- [0030] 本発明における低級アルキルスルホニルアミノ基における低級アルキルスルホニルアミノ基部分としては、直鎖又は分岐鎖の炭素数1～6のもの($C_1 - C_6$ アルキルスルホニルアミノと表記する)、例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、n-プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ、n-ブチルスルホニルアミノ、イソブチルスルホニルアミノ、t-ブチルスルホニルアミノ、n-ペンチルスルホニルアミノ、2-メチルブチルスルホニルアミノ、2, 2-ジメチルプロピルスルホニルアミノ等が挙げられる。
- [0031] 本発明における低級シクロアルキル基、低級シクロアルキル低級アルキル基における低級シクロアルキル基部分としては、環状の炭素数3～8のもの($C_3 - C_8$ シクロアルキルと表記する)、例えば、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

シル等が挙げられる。

- [0032] 本発明におけるアリール基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルコキシ基、アリールアミノ基におけるアリール基部分としては、炭素数6～10のもの(C_6-C_{10} アリールと表記する)、例えば、フェニル、ナフチル等が挙げられる。
- [0033] 本発明におけるハロゲン原子、ハロ低級アルキル基、ハロ低級アルコキシ基におけるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。
- [0034] 一般式(I)中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 において、低級アルキル基としては例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基等の C_1-C_6 アルキル基が挙げられ、 C_1-C_4 アルキル基がより好ましく、メチル基が特に好ましい。
- [0035] 一般式(I)中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 において、低級アルコキシ基としては例えば、メキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基等の C_1-C_6 アルコキシ基が挙げられ、 C_1-C_4 アルコキシ基がより好ましく、メキシ基が特に好ましい。
- [0036] 一般式(I)中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 において、ハロ低級アルキル基としては例えば、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基等のハロゲン原子が1～6個置換した C_1-C_6 アルキル基が挙げられ、ハロゲン原子が1～6個置換した C_1-C_4 アルキル基が好ましく、トリフルオロメチル基が特に好ましい。
- [0037] 一般式(I)中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 において、ハロ低級アルコキシ基としては例えば、トリフルオロメキシ基、ペンタフルオロエトキシ基等のハロゲン原子が1～6個置換した C_1-C_6 アルコキシ基が挙げられ、ハロゲン原子が1～6個置換した C_1-C_4 アルコキシ基が好ましく、トリフルオロメキシ基が特に好ましい。
- [0038] 一般式(I)中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 において、置換基を有してもよいアミノ基における置換基としては例えば、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基等が挙げられ、これらの置換基を1～2個有していてもよい。なお、これらの置換基を複数有する場合においては、これらの置換基は互いに同一でも異なっていてもよい。
- [0039] 一般式(I)中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 としては、それぞれ同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、ハロ C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、ハロ C_1-C_6 アルコキシ基、又はシアノ基であ

るのが好ましく、

それぞれ同一又は異なって、水素原子、ハロC₁—C₆アルキル基、又はシアノ基であるのがより好ましく、

それぞれ同一又は異なって、水素原子、トリフルオロメチル基、又はシアノ基であるのが特に好ましい。

[0040] また、別の観点からは、R¹、R²、R³、R⁴、及びR⁵としては、

R¹、R³、及びR⁵が水素原子であって、R²、及びR⁴が、それぞれ同一又は異なってハロC₁—C₆アルキル基、又はシアノ基であるのが好ましく、

R¹、R³、及びR⁵が水素原子であって、R²、及びR⁴が、それぞれ同一又は異なってトリフルオロメチル基、又はシアノ基であるのが特に好ましい。

[0041] 一般式(I)中、R⁶、R⁷、及びR⁸において、低級アルコキシ基としては例えば、メキシ基、エトキシ基、n—プロポキシ基等のC₁—C₆アルコキシ基が挙げられ、C₁—C₄アルコキシ基がより好ましく、メキシ基が特に好ましい。

[0042] 一般式(I)中、R⁶、R⁷、及びR⁸において、置換基を有してもよいアミノ基における置換基としては例えば、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基等が挙げられ、これらの置換基を1～2個有していてもよい。なお、これらの置換基を複数有する場合においては、それらの置換基は互いに同一でも異なっていてもよい。

[0043] 一般式(I)中、R⁶、R⁷、及びR⁸としては、

それぞれ同一又は異なって、水素原子、C₁—C₆アルコキシ基、又はヒドロキシ基であるのが好ましく、

それぞれ同一又は異なって、水素原子、又はC₁—C₆アルコキシ基であるのがより好ましく、

それぞれ同一又は異なって、水素原子、又はメキシ基であるのが特に好ましい。

[0044] また、別の観点からは、R⁶、R⁷、及びR⁸としては、

R⁶がC₁—C₆アルコキシ基、又はヒドロキシ基であり、R⁷、及びR⁸が水素原子であるのが好ましく、

R⁶がC₁—C₆アルコキシ基であり、R⁷、及びR⁸が水素原子であるのがより好ましく、

R⁶がメキシ基であり、R⁷、及びR⁸が水素原子であるのが特に好ましい。

- [0045] 一般式(I)中、R⁹、及びR¹⁰において、低級アルキル基としては例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基等のC₁—C₆アルキル基が挙げられ、C₁—C₄アルキル基がより好ましく、エチル基が特に好ましい。
- [0046] 一般式(I)中、R⁹、及びR¹⁰において、低級シクロアルキル低級アルキル基としては例えば、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基等のC₃—C₈シクロアルキルC₁—C₆アルキル基が挙げられ、C₃—C₆シクロアルキルC₁—C₄アルキル基がより好ましく、シクロペンチルメチル基が特に好ましい。
- [0047] 一般式(I)中、R⁹、及びR¹⁰が一緒になって隣接する窒素原子とともに形成する含窒素飽和複素環としては例えば、ピロリジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、N—低級アルキルピペラジニル基等が挙げられる。
- [0048] 一般式(I)中、R⁹、及びR¹⁰において、置換基を有してもよいアリール低級アルキル基における置換基としては例えば、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基、又はシアノ基等が挙げられ、これらの置換基を1～2個有していてもよい。なお、これらの置換基を複数有する場合においては、これらの置換基は互いに同一でも異なっていてもよい。また、これらの置換基の置換位置は特に限定されないが、本発明においては、アリール低級アルキル基のアリール基上に置換するのが好ましい。このような基としては、アリール基上に置換基としてC₁—C₆アルコキシ基を有してもよいC₆—C₁₀アリールC₁—C₆アルキル基が挙げられ、4-メトキシベンジル基が好ましい。
- [0049] 一般式(I)中、R⁹、及びR¹⁰としては、それぞれ同一又は異なって、C₁—C₆アルキル基、C₃—C₈シクロアルキルC₁—C₆アルキル基、若しくはアリール基上に置換基としてC₁—C₆アルコキシ基を有してもよいC₆—C₁₀アリールC₁—C₆アルキル基を示すか、又は一緒になって隣接する窒素原子とともにピロリジニル基を形成するものであるのが好ましく、それぞれ同一又は異なって、C₃—C₈シクロアルキルC₁—C₆アルキル基、又はC₁—C₆アルキル基であるのがより好ましく、それぞれ同一又は異なって、シクロペンチルメチル基、又はエチル基であるのが特に好ましい。

[0050] また、別の観点からは、R⁹、及びR¹⁰としては、

R⁹、及びR¹⁰のうち、一方がC₃—C₈シクロアルキルC₁—C₆アルキル基であり、他方が

C₁—C₆アルキル基であるのが好ましく、

R⁹、及びR¹⁰のうち、一方がシクロペンチルメチル基であり、他方がエチル基であるのが特に好ましい。

[0051] 一般式(I)中、R¹¹において、低級アルキルチオ低級アルコキシ基としては例えば、メチルチオメトキシ基、2—メチルチオエトキシ基、3—メチルチオプロポキシ基等のC₁—C₆アルキルチオC₁—C₆アルコキシ基が挙げられ、C₁—C₄アルキルチオC₁—C₄アルコキシ基がより好ましく、2—メチルチオエトキシ基が特に好ましい。

[0052] 一般式(I)中、R¹¹において、低級アルキルスルフィニル低級アルコキシ基としては例えば、メチルスルフィニルメトキシ基、2—メチルスルフィニルエトキシ基、3—メチルスルフィニルプロポキシ基等のC₁—C₆アルキルスルフィニルC₁—C₆アルコキシ基が挙げられ、C₁—C₄アルキルスルフィニルC₁—C₄アルコキシ基がより好ましく、2—メチルスルフィニルエトキシ基が特に好ましい。

[0053] 一般式(I)中、R¹¹において、低級アルキルスルホニル低級アルコキシ基としては例えば、メチルスルホニルメトキシ基、2—メチルスルホニルエトキシ基、3—メチルスルホニルプロポキシ基等のC₁—C₆アルキルスルホニルC₁—C₆アルコキシ基が挙げられ、C₁—C₄アルキルスルホニルC₁—C₄アルコキシ基がより好ましく、2—メチルスルホニルエトキシ基が特に好ましい。

[0054] 一般式(I)中、R¹¹において、構成原子にヘテロ原子を有してもよい環状アミノ基としては、例えばモルホリニル基、ピペリジニル基があげられる。

[0055] 一般式(I)中、R¹¹において、置換基を有してもよいアリール低級アルコキシ基における置換基としては例えば、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、シアノ基等が挙げられ、これらの置換基を1～2個有していてもよい。なお、これらの置換基を複数有する場合においては、それらの置換基は互いに同一でも異なっていてもよい。また、これらの置換基の置換位置は特に限定されないが、本発明においては、アリール低級アルコキシ基のアリール基上に置換するのが好ましい。このような基としては、C₆—C₁₀アリールC₁—C₆アルコキシ基(当該C₆—C₁₀アルキルC₁—C₆アルコ

キシ基は、アリール基上に置換基としてハロゲン原子、ハロ C_1-C_6 アルキル基、及びシアノ基から選ばれる置換基を1~2個有してもよい)が挙げられ、3-シアノ-5-トリフォルオロメチルベンジルオキシ基、又は2, 3-ジフルオロベンジルオキシ基が好ましい。

[0056] 一般式(I)中、R¹¹としては、

ハロゲン原子、C₁-C₆アルキルチオC₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆アルキルスルフィニルC₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆アルキルスルホニルC₁-C₆アルコキシ基、C₆-C₁アリールC₁-C₆アルコキシ基(当該C₆-C₁₀アリールC₁-C₆アルコキシ基は、アリール基上に置換基としてハロゲン原子、ハロ C_1-C_6 アルキル基、及びシアノ基から選ばれる置換基を1~2個有していてもよい)、モルホリニル基、又はピペリジニル基であるのが好ましく、

C₁-C₆アルキルチオC₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆アルキルスルフィニルC₁-C₆アルコキシ基、又はC₁-C₆アルキルスルホニルC₁-C₆アルコキシ基であるのがより好ましく、

2-メチルチオエトキシ基、2-メチルスルフィニルエトキシ基、又は2-メチルスルホニルエトキシ基であるのが特に好ましい。

[0057] 上記一般式(I)における、好適な置換基の組合せとしては、

R¹、R²、R³、R⁴、及びR⁵が、それぞれ同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₆アルキル基、ハロ C_1-C_6 アルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、ハロ C_1-C_6 アルコキシ基、又はシアノ基であり、

R⁶、R⁷、及びR⁸が、それぞれ同一又は異なって、水素原子、C₁-C₆アルコキシ基、又はヒドロキシ基であり、

R⁹、及びR¹⁰が、それぞれ同一又は異なって、C₁-C₆アルキル基、C₃-C₈シクロアルキルC₁-C₆アルキル基、若しくはアリール基上に置換基としてC₁-C₆アルコキシ基を有してもよいC₆-C₁₀アリールC₁-C₆アルキル基を示すか、又は一緒にになって隣接する窒素原子とともにピロリジニル基を形成するものであり、

R¹¹が、ハロゲン原子、C₁-C₆アルキルチオC₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆アルキルスルフィニルC₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆アルキルスルホニルC₁-C₆アルコキシ基、

C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルコキシ基(当該 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルコキシ基は、アリール基上に置換基としてハロゲン原子、ハロ C_1-C_6 アルキル基、及びシアノ基から選ばれる置換基を1～2個有してもよい)、モルホリニル基、又はピペリジニル基であるのが好ましく、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 が、それぞれ同一又は異なって、水素原子、ハロ C_1-C_6 アルキル基、又はシアノ基であり、

R^6 、 R^7 、及び R^8 が、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 C_1-C_6 アルコキシ基、又はヒドロキシ基であり、

R^9 、及び R^{10} が、それぞれ同一又は異なって、 C_3-C_8 シクロアルキル C_1-C_6 アルキル基、又は C_1-C_6 アルキル基であり、

R^{11} が、 C_1-C_6 アルキルチオ C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルスルフィニル C_1-C_6 アルコキシ基、又は C_1-C_6 アルキルスルホニル C_1-C_6 アルコキシ基であるのがより好ましく、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 が、それぞれ同一又は異なって、水素原子、トリフルオロメチル基、又はシアノ基であり、

R^6 、 R^7 、及び R^8 が、それぞれ同一又は異なって、水素原子、又はメキシ基であり、 R^9 、及び R^{10} が、それぞれ同一又は異なって、シクロペンチルメチル基、又はエチル基であり、

R^{11} が、2-メチルチオエトキシ基、2-メチルスルフィニルエトキシ基、又は2-メチルスルホニルエトキシ基

であるのが特に好ましい。

[0058] また、別の観点からは、好適な置換基の組合せとしては、

R^1 、 R^3 、及び R^5 が、水素原子であり、

R^2 、及び R^4 が、それぞれ同一又は異なってハロ C_1-C_6 アルキル基、又はシアノ基であり、

R^6 が、 C_1-C_6 アルコキシ基であり、

R^7 、及び R^8 が、水素原子であり、

R^9 、及び R^{10} のうち一方が C_3-C_8 シクロアルキル C_1-C_6 アルキル基であり、他方が C_1

$-C_6$ アルキル基であり、

R^{11} が、 C_1-C_6 アルキルチオ C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルスルフィニル C_1

$-C_6$ アルコキシ基、又は C_1-C_6 アルキルスルホニル C_1-C_6 アルコキシ基

であるのが好ましく、

R^1 、 R^3 、及び R^5 が水素原子であり、

R^2 、及び R^4 がそれぞれ同一又は異なってトリフルオロメチル基、又はシアノ基であり、

R^6 がメトキシ基であり、

R^7 、及び R^8 が水素原子であり、

R^9 、及び R^{10} のうち一方がシクロヘンチルメチル基であり、他方がエチル基であり、

R^{11} が2-メチルチオエトキシ基、2-メチルスルフィニルエトキシ基、又は2-メチルスルホニルエトキシ基

であるのが特に好ましい。

[0059] 本発明の一般式(I)で表される化合物の具体例としては、

2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジン(実施例1)、

2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジン(実施例2)、

2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルホニルエトキシ)ピリミジン(実施例3)、

2-[N-ベンジル-N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジン(実施例4)、

2-[N-ベンジル-N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジン(実施例5)、

2-[N-ベンジル-N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルスルホニルエトキシ)ピリミジン(実施例6)、

2-[N-(3-シアノ-5-トリフルオロメチルベンジル)-N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジン(実施例7)、

2-[N-(3-シアノ-5-トリフルオロメチルベンジル)-N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(3-シアノ-5-トリフルオロメチルベンジルオキシ)ピリミジン(実施例8)、

2-[N-(3-シアノ-5-トリフルオロメチルベンジル)-N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジン(実施例9)、

2-[N-(3-シアノ-5-トリフルオロメチルベンジル)-N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルスルホニルエトキシ)ピリミジン(実施例10)、

2-[N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジン(実施例11)、

2-[N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジン(実施例12)、

2-[N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルスルホニルエトキシ)ピリミジン(実施例13)、

2-[N-(3-シアノベンジル)-N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジン(実施例14)、

2-[N-(3-シアノベンジル)-N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)

アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジン(実施例15)、
2-[N-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジン(実施例16)、
2-[N-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジン(実施例17)、
2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3, 5-ジフルオロベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジン(実施例18)、
2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3, 5-ジフルオロベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジン(実施例19)、
2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3, 5-ジフルオロベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルホニルエトキシ)ピリミジン(実施例20)、
2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3, 5-ジクロロベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジン(実施例21)、
2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3, 5-ジクロロベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジン(実施例22)、
2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3, 5-ジメトキシベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジン(実施例23)、
2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3, 5-ジメトキシベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルフ

イニルエトキシ)ピリミジン(実施例24)、
2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン
-2-イル]メチル-N-(3, 5-ジメトキシベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルホ
ニルエトキシ)ピリミジン(実施例25)、
2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン
-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメトキシベンジル)]アミノ-5-(2-メチル
チオエトキシ)ピリミジン(実施例26)、
2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン
-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメトキシベンジル)]アミノ-5-(2-メチル
スルフィニルエトキシ)ピリミジン(実施例27)、
2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン
-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメトキシベンジル)]アミノ-5-(2-メチル
スルホニルエトキシ)ピリミジン(実施例28)、
2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン
-2-イル]メチル-N-(3, 5-ジメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエト
キシ)ピリミジン(実施例29)、
2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン
-2-イル]メチル-N-(3, 5-ジメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルフィ
ニルエトキシ)ピリミジン(実施例30)、
2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン
-2-イル]メチル-N-(3, 4-ジフルオロベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオ
エトキシ)ピリミジン(実施例31)、
2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン
-2-イル]メチル-N-(3, 4-ジフルオロベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスル
フィニルエトキシ)ピリミジン(実施例32)、
2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン
-2-イル]メチル-N-(2, 5-ジフルオロベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオ
エトキシ)ピリミジン(実施例33)、

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(2, 5-ジフルオロベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジン(実施例34)、

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(2, 6-ジフルオロベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジン(実施例35)、

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(2, 6-ジフルオロベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジン(実施例36)、

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(2, 3-ジフルオロベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジン(実施例37)、

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(2, 3-ジフルオロベンジル)]アミノ-5-(2, 3-ジフルオロベンジルオキシ)ピリミジン(実施例38)、

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(2, 3-ジフルオロベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジン(実施例39)、

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3, 5-ジシアノベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジン(実施例40)、

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3, 5-ジシアノベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジン(実施例41)、

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3, 5-ジシアノベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルホニルエトキシ)ピリミジン(実施例42)、

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-

—2—イル]メチル—N—(4—トリフルオロメチルベンジル)]アミノ—5—(2—メチルチ
オエトキシ)ピリミジン(実施例43)、
2—[N—[3—(N—シクロペンチルメチル—N—エチル)アミノ—6—メトキシピリジン
—2—イル]メチル—N—(4—トリフルオロメチルベンジル)]アミノ—5—(2—メチルス
ルフィニルエトキシ)ピリミジン(実施例44)、
2—[N—[3—(N—シクロペンチルメチル—N—エチル)アミノ—6—メトキシピリジン
—2—イル]メチル—N—(4—トリフルオロメチルベンジル)]アミノ—5—(2—メチルス
ルホニルエトキシ)ピリミジン(実施例45)、
2—[N—[3, 5—ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]—N—[3—(N—シクロペンチル
メチル—N—エチル)アミノ—6—メトキシピリジン—2—イル]メチル]アミノ—5—ブロ
モピリミジン(実施例46)、
2—[N—[3, 5—ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]—N—[3—(N—シクロペンチル
メチル—N—エチル)アミノ—6—メトキシピリジン—2—イル]メチル]アミノ—5—(4—
モルホリノ)ピリミジン(実施例47)、
2—[N—[3, 5—ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]—N—[3—(N—シクロペンチル
メチル—N—エチル)アミノ—6—メトキシピリジン—2—イル]メチル]アミノ—5—(ピペ
リジン—1—イル)ピリミジン(実施例48)、
2—[N—[3, 5—ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]—N—[6—メトキシ—3—(ピロリ
ジン—1—イル)ピリジン—2—イル]メチル]アミノ—5—(2—メチルチオエトキシ)ピリ
ミジン(実施例49)、
2—[N—[3, 5—ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]—N—[6—メトキシ—3—(ピロリ
ジン—1—イル)ピリジン—2—イル]メチル]アミノ—5—(2—メチルスルフィニルエト
キシ)ピリミジン(実施例50)、
2—[N—[3, 5—ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]—N—[6—メトキシ—3—(ピロリ
ジン—1—イル)ピリジン—2—イル]メチル]アミノ—5—(2—メチルスルホニルエトキ
シ)ピリミジン(実施例51)、
2—[N—[3, 5—ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]—N—[3—(シクロペンチルメチ
ル)エチルアミノ—6—ヒドロキシピリジン—2—イル]メチル]アミノ—5—(2—メチルス

ルホニルエトキシ)ピリミジン(実施例52)、

2-[N-(4-シアノベンジル)-N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジン(実施例53)、

2-[N-[N-(4-シアノベンジル)-3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジン(実施例54)、若しくは

2-[N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[3-[N-エチル-N-(4-メトキシベンジル)]アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジン(実施例55)が挙げられ、

2-[N-(3-シアノ-5-トリフルオロメチルベンジル)-N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジン(実施例9)、

2-[N-(3-シアノ-5-トリフルオロメチルベンジル)-N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルスルホニルエトキシ)ピリミジン(実施例10)、

2-[N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジン(実施例12)、

2-[N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルスルホニルエトキシ)ピリミジン(実施例13)、

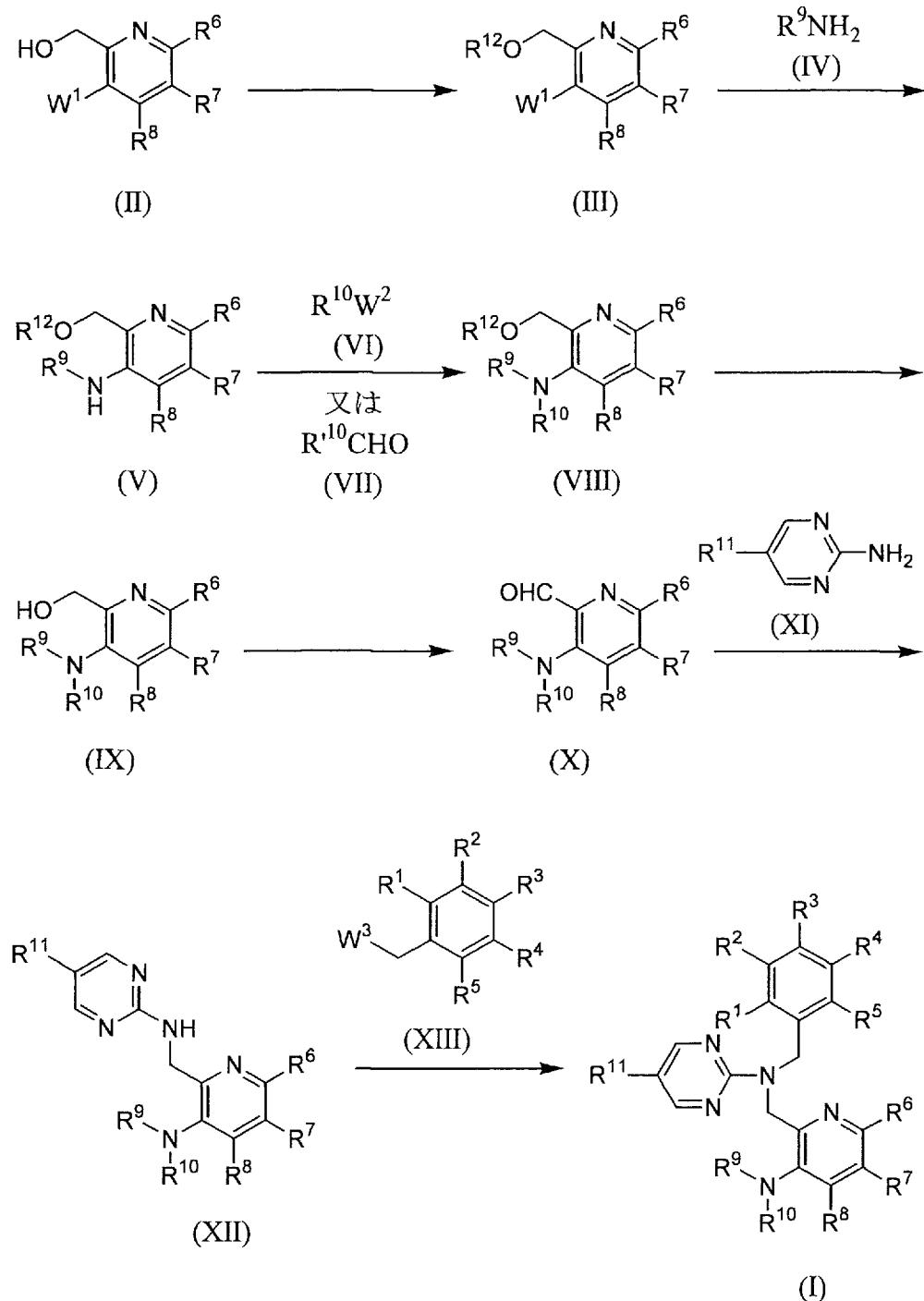
2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3, 5-ジシアノベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジン(実施例41)、又は

2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3, 5-ジシアノベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルホニルエトキシ)ピリミジン(実施例42)が好ましい。

- [0060] 本発明の一般式(I)で表される化合物は種々の公知の方法で製造することができ、特に制限されるものではなく、例えば、次の反応工程に従い製造することができるが、その製造方法はこれに限定されるものではない。また、下記反応を行う際において、反応部位以外の官能基については必要に応じてあらかじめ保護しておき、適當な段階においてこれを脱保護してもよい。更に、各工程において、反応は通常行われる方法で行えばよく、単離精製は結晶化、再結晶化、クロマトグラフィー等の慣用される方法を適宜選択し、または組み合わせて行えばよい。
- [0061] すなわち、下記反応経路図1に記載のとおり、一般式(II)で表される2-ヒドロキシメチルピリジン誘導体のヒドロキシ基を保護基R¹²で保護し、一般式(III)で表される化合物が得られる。一般式(III)中の保護基R¹²は、一般にヒドロキシ基の保護基として用いられる保護基であり、特に制限は無いが、メキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、4-メキシベンジルオキシメチル基、メキシエトキシメチル基、エトキシエチル基、t-ブチルジメチルシリル基、トリエチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基、トリイソプロピルシリル基、トリフェニルシリル基、4-メキシベンジル基、ベンジル基、3, 4-ジメキシベンジル基、2, 4, 6-トリメチルベンジル基、トリチル基等が好ましい。一般式(III)で表される化合物と一般式(IV)で表されるアミン類を反応させると、一般式(V)で表されるアミノピリジン誘導体が得られる。得られた一般式(V)で表されるアミノピリジン誘導体は、一般式(VI)で表される脱離基W²を有する化合物を反応させるか、あるいは一般式(VII)で表されるアルデヒド誘導体を還元的アミノ化の手法を用いて反応させると、一般式(VIII)で表されるアミノピリジン誘導体が得られる。
- [0062] 得られた一般式(VIII)で表されるアミノピリジン誘導体の保護基R¹²を脱保護して一般式(IX)で表されるアルコール化合物を得、次いで生じたヒドロキシ基を酸化して一般式(X)で表されるアルデヒド誘導体が得られる。得られた一般式(X)で表されるアルデヒド誘導体に一般式(XI)で表されるアミノピリミジン誘導体を還元的アミノ化の手法を用いて反応させると、一般式(XII)で表されるアミン化合物が得られる。一般式(XIII)で表されるアミン化合物に一般式(XIII)で表される脱離基W³を有する化合物を塩基で反応させると、本発明の一般式(I)で表される化合物を製造することができる。この反応経路を化学反応式で示すと次の通りである。

[0063] [化2]

反応経路図 1



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は上記一般式(I)におけるものと同じものを示し、 W^1 、 W^2 、及び W^3 はハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基又はアリールスルホニルオキシ基を、 R^{12} は保

護基を示す。R⁻¹⁰はR¹⁰よりも窒素原子との結合位置の炭素数が一つ少ない低級アルキル基、低級シクロアルキルアルキル基又は低級シクロアルキル基を示す。)

- [0064] 2-ヒドロキシメチルピリジン誘導体(II)への保護基R¹²の導入は、当該保護基の脱保護条件として一般に用いられる方法(Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考にして行うことができる。
- [0065] 得られた化合物(III)とアミン類(IV)の反応は、塩基の存在下又は非存在下、金属触媒存在下にて行われるアリールハライドとアミン類の反応手法を適用することができる。この反応は、例えば金属触媒の存在下に両化合物を溶媒中で反応させることによって目的物が得られる。その際、マイクロウェーブ照射を行ってもよい。金属触媒としては、例えばトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム(0)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム等を単独で用いてもよいが、(2-ビフェニル)ジ-t-ブチルホスфинや(2-ビフェニル)ジシクロヘキシリホスфин等の配位子を組み合わせて使用することもできる。溶媒としては、特に制限は無いが、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。また、アミン類(IV)を溶媒として用いてもよい。塩基は、特に制限は無いが、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、金属リチウム、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、t-ブトキシナトリウム、t-ブトキシカリウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム等を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に0~180°C、好ましくはマイクロウェーブ照射下室温より反応を開始し、80~150°Cまで昇温し、昇温時間を含めて1分~20時間、好ましくは1分~3時間反応させることによって目的物が得られる。またマイクロウェーブを照射しない場

合においては100～180°C、好ましくは100～160°Cにて5分～10時間、好ましくは10分～5時間反応させることによって目的物が得られる。

[0066] 上記反応で得られたアミノピリジン誘導体(V)と脱離基W²を有する化合物(VI)の反応は、溶媒中、塩基の存在下により行うことができる。溶媒としては、特に制限は無いが、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、プロピオニトリル等を使用することができ、塩基としては、特に制限は無いが、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、金属リチウム、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、t-ブロキシナトリウム、t-ブロキシカリウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム等を使用することができる。

アミノピリジン誘導体(V)とアルデヒド誘導体(VII)の反応は、溶媒中、酸の存在下又は非存在下にて還元試薬を用いて行うことができる。酸を溶媒として用いてもよい。溶媒としては、特に制限は無いが、例えば1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノール等を単独又は組み合わせて使用することができる。酸としては、特に制限は無いが、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸等のプロトン酸、四塩化チタン、三フッ化ホウ素、塩化第二スズ等のルイス酸を使用することができる。還元試薬としては、特に制限は無いが、例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素テトラメチルアンモニウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、トリメトキシ水素化ホウ素ナトリウム、トリエチル水素化ホウ素リチウム等の水素化ホウ素系試薬、水素化アルミニウムリチウム、ジイソプロピル水素化アルミニウム、ビス(2-メトキシエトキシ)水素化アルミニウムナトリウム等

の水素化アルミニウム試薬、金属触媒及び水素源を用いた接触還元を使用することができる。接触還元は、水素源としては例えば水素、シクロヘキサジエン、ギ酸、ギ酸アンモニウム等を使用することができ、金属触媒としては例えばパラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム炭素粉末、ラネーニッケル、二酸化白金、白金黒等を使用することができる。

[0067] 上記の方法で得られたアミノピリジン誘導体(VIII)の保護基R¹²の脱保護は、特に制限は無いが、当該保護基の脱保護条件として一般に用いられる方法(Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考にして行うことができる。

[0068] アルコール化合物(IX)の酸化反応は、ヒドロキシ基をアルデヒドに酸化する通常の方法を適用することができ、例えばSwern酸化、Moffatt酸化、Dess-Martin酸化等の酸化条件や、ピリジニウムクロロクロメート(PCC)、ピリジニウムジクロメート(PDC)、二酸化マンガン、テトラプロピルアンモニウムペルルテナート(TPAP)等を使用することができる。溶媒としては、特に制限は無いが、例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、N, N-ジメチルホルムアミド等を単独又は組み合わせて使用することができる。

上記の方法で得られたアルデヒド誘導体(X)とアミノピリミジン誘導体(XI)の反応は、溶媒中、酸の存在下又は非存在下にて還元試薬を用いて行うことができる。酸を溶媒として用いてもよい。溶媒としては、特に制限は無いが、例えば1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノール等を単独又は組み合わせて使用することができる。酸としては、特に制限は無いが、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸等のプロトン酸、四塩化チタン、三フッ化ホウ素、塩化第二スズ等のルイス酸を使用することができる。還元試薬としては、特に制限は無いが、例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素テトラメチルアンモニウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、トリメトキシ水素化ホウ素ナトリウム、トリエチル水素化ホウ素リチウム等の水素化ホウ素試薬、水素化アル

ミニウムリチウム、ジイソプロピル水素化アルミニウム、ビス(2-メトキシエトキシ)水素化アルミニウムナトリウム等の水素化アルミニウム試薬、金属触媒及び水素源を用いた接触還元を使用することができる。接触還元は、水素源としては例えば水素、シクロヘキサジエン、ギ酸、ギ酸アンモニウム等を使用することができ、金属触媒としては例えばパラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム炭素粉末、ラネーニッケル、二酸化白金、白金黒等を使用することができる。

[0069] 上記方法で得られたアミン化合物(XII)と脱離基W³を有する化合物(XIII)の反応は溶媒中、塩基の存在下により行うことができる。溶媒としては、特に制限は無いが、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、プロピオニトリル等を使用することができ、塩基としては、特に制限は無いが、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、金属リチウム、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、t-ブロトキシナトリウム、t-ブロトキシカリウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム等を使用することができる。

[0070] なお、上記反応経路図1に示される反応で用いるアミノピリミジン誘導体(XI)は、入手可能なものをそのまま使用するか、あるいは、公知の方法により適宜製造でき、例えば以下の方法により製造することが可能であるが、これに限定されるものではない。

[0071] R¹¹が低級アルコキシ基、低級アルキルチオ低級アルコキシ基、低級ジアルキルアミノ基、環構成原子にヘテロ原子を有してもよい環状アミノ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、又は低級ジアルキルアミノ低級アルコキシ基であるアミノピリミジン誘導体は以下の方法により製造することができる。

[0072] R¹¹が低級アルコキシ基、低級アルキルチオ低級アルコキシ基、低級ジアルキルアミノ基、環構成原子にヘテロ原子を有してもよい環状アミノ基、低級アルコキシ低級ア

ルコキシ基、又は低級ジアルキルアミノ低級アルコキシ基の場合、2-アミノピリミジン誘導体(XI)の製造には公知の方法が使用できるが、以下にその例を示す。

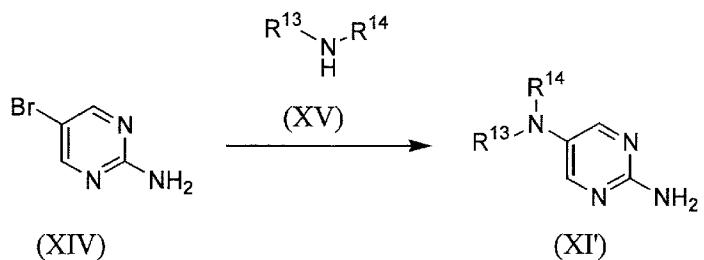
[0073] 1-1 R¹¹が低級ジアルキルアミノ基又は環構成原子にヘテロ原子を有してもよい環状アミノ基であるアミノピリミジン化合物(XI')の製造方法

[0074] 下記反応経路図2に記載の通り、2-アミノ-5-ブロモピリミジン(XIV)と一般式(XV)で表されるアミンの反応により、一般式(XI')で表される、R¹¹が低級ジアルキルアミノ基又は環構成原子にヘテロ原子を有してもよい環状アミノ基であるアミノピリミジン化合物が得られる。

この反応経路を化学反応式で示すと次の通りである。

[0075] [化3]

反応経路図 2



(式中、R¹³、及びR¹⁴は、それぞれ同一又は異なって、低級アルキル基であるか、又は、R¹³、及びR¹⁴が一緒になって結合する窒素原子とともに環構成原子にヘテロ原子を有してもよい環状アミンを形成する。)

[0076] 2-アミノ-5-ブロモピリミジン(XIV)とアミン(XV)の反応は、溶媒中又は無溶媒にて、塩基の存在下又は非存在下、金属触媒存在下にて行われるアリールハライドとアミン類の反応手法を適用することができる。この反応は、例えば金属触媒の存在下に両化合物を溶媒中で反応させることによって目的物が得られる。その際、マイクロウェーブ照射を行ってもよい。金属触媒としては、例えばトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム(0)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム等のパラジウム錯体、又はヨウ化第一銅、臭化第一銅、青酸第一銅等の一価銅試薬を単独として用いてもよいが、(2-ビフェニル)ジ-

t-ブチルホスフィンや(2-ビフェニル)ジシクロヘキシルホスフィン、テトラメチルエチレンジアミン、N, N'-ジメチルエチレンジアミン、グリシン、N, N-ジメチルグリシン、N-メチルグリシン等の配位子を組み合わせて使用することもできる。溶媒としては、特に制限は無いが、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基は、特に制限は無いが、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、金属リチウム、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、t-ブトキシナトリウム、t-ブトキシカリウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム等を使用することができる。反応条件は、0~180°C、好ましくは80~150°Cにて1分~5日間、好ましくは1時間~3日間反応させることによって目的物が得られる。

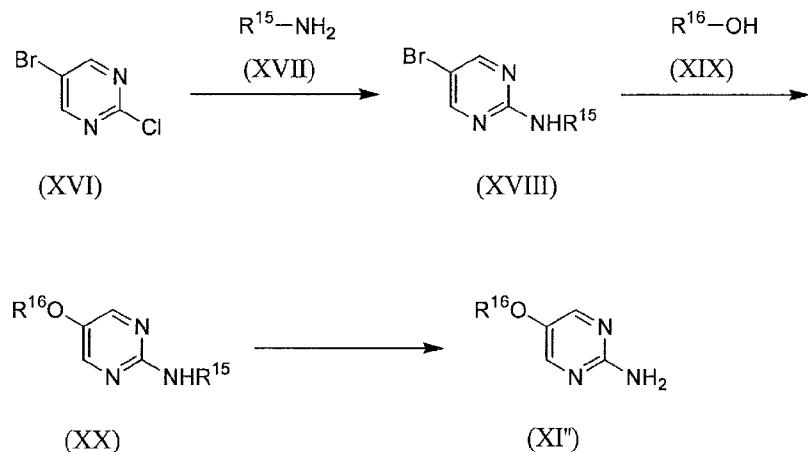
[0077] 1-2 R¹¹が低級アルコキシ基、低級アルキルチオ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、又は低級ジアルキルアミノ低級アルコキシ基であるアミノピリミジン化合物(XI'')の製造方法

[0078] 下記反応経路図3に記載の通り、5-ブロモ-2-クロロピリミジン(XVI)と脱保護可能な官能基R¹⁵を有する一般式(XVII)で表されるアミンとの反応により一般式(XVIII)で表されるアミノピリミジン化合物が得られる。この得られた一般式(XVIII)で表されるアミノピリミジン化合物と一般式(XIX)で表されるアルコールの反応により一般式(XX)で表されるエーテル化合物を得、さらに官能基R¹⁵の脱保護を行い、一般式(XI'')で示される、R¹¹が低級アルコキシ基、低級アルキルチオ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、又は低級ジアルキルアミノ低級アルコキシ基であるアミノピリミジン化合物が得られる。

この反応経路を化学反応式で示すと次の通りである。

[0079] [化4]

反応経路図 3



(式中、R¹⁵は保護基を、R¹⁶は低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、又は低級ジアルキルアミノ低級アルキル基を示す。)

[0080] 5—ブロモ—2—クロロピリミジン(XVI)とアミン(XVII)との反応は、溶媒中又は無溶媒にて反応させることによって目的物が得られる。その際、マイクロウェーブ照射を行ってもよい。溶媒としては、特に制限は無いが、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、N, N—ジメチルホルムアミド、N—メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は、使用するアミン(XVII)によって異なるが、一般に−20～180°C、好ましくは0～150°Cにて1分～24時間、好ましくは5分～10時間反応させることによって目的物が得られる。

[0081] 得られたアミノピリミジン化合物(XVIII))とアルコール(XIX)の反応は、溶媒中又は無溶媒にて、塩基の存在下又は非存在下、金属触媒存在下にて行われるアリールハライドとアルコール類の反応手法を適用することができる。この反応は、例えば金属触媒の存在下に両化合物を溶媒中で反応させることによって目的物が得られる。その際、マイクロウェーブ照射を行ってもよい。金属触媒としては、例えばトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム(0)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム等のパラジウム錯体、又はヨウ化第一銅、臭化第一銅、青酸第一銅等の一価銅試薬を単独として用いてもよいが、(2-ビフェニル)ジ-*t*-ブチルホスфинや(2-ビフェニル)ジシクロヘキシリホスphin、

テトラメチルエチレンジアミン、N, N'-ジメチルエチレンジアミン、グリシン、N, N-ジメチルグリシン、N-メチルグリシン等の配位子を組み合わせて使用することもできる。溶媒としては、特に制限は無いが、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基は、特に制限は無いが、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、金属リチウム、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、t-ブトキシナトリウム、t-ブトキシカリウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム等を使用することができる。反応条件は、0～180°C、好ましくは80～150°Cにて1分～5日間、好ましくは1時間～3日間反応させることによって目的物が得られる。

[0082] 上記の方法で得られたエーテル化合物(XX)の保護基R¹⁵の脱保護は、特に制限は無いが、当該保護基の脱保護条件として一般に用いられる方法(Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考にして行うことができる。

[0083] なお、R¹¹が低級アルキルスルフィニル低級アルコキシ基、又は低級アルキルスルホニル低級アルコキシ基である本発明の一般式(I)で表される化合物は次の反応工程によっても製造することができる。すなわち、R¹¹が低級アルキルチオ低級アルコキシ基で置換されたアミノピリミジン化合物(XI'')を用いてR¹¹が低級アルキルチオ低級アルコキシ基である本発明の一般式(I)で表される化合物を得、次いでその硫黄原子を酸化することによっても得ることができる。

[0084] 酸化方法としては硫黄原子をスルフィニル基あるいはスルホニル基へと変換する通常の方法を適用することができ、例えば触媒量のタングステン酸ナトリウムあるいは二塩化二酸化モリブデンを用いた過酸化水素水による酸化反応や、過ヨウ素酸ナトリウム、過ヨウ素酸カリウム、メタクロロ過安息香酸(mCPBA)、PCC、PDC、N-クロロコハ

ク酸イミド(NCS)、N-ブロモコハク酸イミド(NBS)、N-ヨードコハク酸イミド(NIS)、ヨウ素、臭素等を使用することができる。溶媒としては、特に制限は無いが、例えば水、アセトニトリル、アセトン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素、N, N-ジメチルホルムアミド、酢酸等が挙げられる。

- [0085] また、R¹¹に低級アルキルスルホニル低級アルコキシ基を有する化合物は、上記方法にて得られたR¹¹にアルキルスルフィニル低級アルコキシ基を有する化合物より同様の酸化反応条件を用いて製造することもできる。
- [0086] 上記の各反応で得られた中間体及び目的物は、有機合成化学で常用されている精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して必要に応じて単離、精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次反応に供することもできる。
- [0087] 得られた化合物(I)は通常の方法で酸付加塩とすることができます。また、反応溶媒、再結晶溶媒等の溶媒の溶媒和物や水和物として得るものもある。
- [0088] 本発明の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬の投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等による経口投与又は静脈内注射剤、筋肉注射剤、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、点眼剤、点鼻剤等による非経口投与が挙げられる。また、このような種々の剤型の医薬製剤を調製するには、この有効成分を単独で、又は他の製薬上許容される担体、すなわち賦形剤、結合剤、增量剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、矯味剤、香料、被膜剤、希釈剤等を適宜組み合わせて医薬組成物として調製できる。
- [0089] 本発明の医薬用組合せ組成物に用いられるHMG-CoA還元酵素阻害薬とは、HMG-CoA還元酵素によって触媒されるヒドロキシメチルグルタリル-補酵素Aのメバロン酸への生物学的変換を阻害する化合物であり、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、ピタバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン等が挙げられる。
- [0090] 本発明の医薬の投与量は、患者の体重、年齢、性別、症状等によって異なるが、通常成人の場合、一般式(I)で表される化合物として、一日1～2000mg、特に10～30

0mgを、1回又は数回に分けて経口投与又は非経口投与するのが好ましい。

実施例

[0091] 次に、実施例を挙げて本発明を更に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

[0092] 実施例1

2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンの製造:

5-ブロモ-2-クロロピリミジン(300 mg, 1.55 mmol)を4-メトキシベンジルアミン(2.1 g, 15.4 mmol)に120°Cにて加熱溶解し、同温にて2時間攪拌した。反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーに添着し、精製し、5-ブロモ-2-(4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン(445 mg, 98%)を無色非晶質固体にて得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.80 (3H, s), 4.52 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.45 (1H, br), 6.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.28 (2H, s).

[0093] 5-ブロモ-2-(4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジンの無色非晶質固体(300 mg, 1.02 mmol)をトルエン(20 mL)に懸濁し、ヨウ化第一銅(200 mg, 1.05 mmol)、2-メチルチオエタノール(1.06 g, 11.5 mmol)、N, N'-ジメチルジアミノエタン(0.83 g, 9.42 mmol)、及び炭酸セシウム(400 mg, 1.22 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下110°Cにて66時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離した後、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィーにて精製し、2-(4-メトキシベンジルアミノ)-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンを無色非晶質固体(172 mg)にて得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.20 (3H, s), 2.85 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.80 (3H, s), 4.10 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.51 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.31 (1H, br), 6.86 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.05 (2H, s).

[0094] 2-(4-メトキシベンジルアミノ)-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンの無色非晶質固体(172 mg)をトリフルオロ酢酸(3 mL)に室温にて溶解し、60°Cにて2.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィーにて精製し、2-アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジン(34 mg, 2段階18%

)を無色非晶質固体にて得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.21 (3H, s), 2.85 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.93 (2H, br), 8.06 (2H, s).

[0095] Organic & Biomolecular Chemistry 1 (16) 2865-2876 (2003) に記載の方法により合成した3-ブロモ-2-ヒドロキシメチル-6-メキシピリジン(10.6 g, 48.6 mmol)の塩化メチレン(150 mL)溶液に氷冷下で、ジイソプロピルエチルアミン(31.4g, 243 mmol)及びクロロメチルメチルエーテル(13.3 g, 165 mmol)を順次滴下した。室温に昇温し16時間攪拌後メタノール(30 mL)を加え30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 30:1 → 20:1)を用いて精製し、3-ブロモ-6-メキシ-2-(メキシメチルオキシ)メチルピリジン(12.1g, 95%)を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.46 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.73 (2H, s), 4.81 (2H, s), 6.59 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.7 Hz).

[0096] 3-ブロモ-6-メキシ-2-(メキシメチルオキシ)メチルピリジン(1.5 g, 5.72 mol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)(クロロホルム)ジパラジウム(0)(592 mg, 0.572 mmol)、(2-ビフェニル)ジ-*t*-ブチルホスфин(680 mg, 2.28 mmol)、*t*-ブトキシナトリウム(1.65 g, 17.2 mmol)及びエチルアミン(2.0 mol/L テトラヒドロフラン溶液, 15 mL, 30 mmol)のテトラヒドロフラン(15 mL)溶液をマイクロウェーブ照射条件(500W)にて3分間かけて135°Cまで昇温した。反応液を冷却後セライトろ過し、酢酸エチルで洗浄した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 8:1)を用いて精製し、3-エチルアミノ-6-メキシ-2-(メキシメチルオキシ)メチルピリジン(954 mg, 74%)を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.12 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.43 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.23 (1H br s), 4.68 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.64 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.8 Hz).

[0097] 3-エチルアミノ-6-メキシ-2-(メキシメチルオキシ)メチルピリジン(7.20 g, 31.8 mmol)及びシクロペンタンカルボアルデヒド(3.75 g, 38.2 mmol)の1, 2-ジクロロエタン(240 mL)溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(8.75 g, 41.3 mmol)を

加え、室温で12時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を併せ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 8:1)を用いて精製し、3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシ-2-(メキシメチルオキシ)メチルピリジン(8.39 g, 86%)を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.94 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.05–1.23 (2H, m), 1.34–1.70 (6H, m), 1.82 (1H, m), 2.78 (2H, d, J = 7.5 Hz), 2.90 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.47 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.76 (2H, s), 4.85 (2H, s), 6.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.8 Hz).

[0098] 3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシ-2-(メキシメチルオキシ)メチルピリジン(8.39 g, 27.2 mmol)のジオキサン(400 mL)–水(100 mL)混合溶液に濃塩酸(20 mL)を滴下し、50°Cで19時間攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を併せ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 15:1)を用いて精製し、3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-2-ヒドロキシメチル-6-メトキシピリジン(6.72 g, 94%)を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.05–1.23 (2H, m), 1.33–1.77 (6H, m), 1.87 (1H, m), 2.77 (2H, d, J = 7.5 Hz), 2.86 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.94 (3H, s), 4.79 (2H, s), 5.04 (1H, br s), 6.64 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.7 Hz).

[0099] 3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-2-ヒドロキシメチル-6-メトキシピリジン(2.0 g, 7.57 mmol)のクロロホルム(200 mL)溶液に二酸化マンガン(20 g, 230 mmol)を加え、55°Cで16時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、クロロホルムで洗浄後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣にクロロホルム(200 mL)及び二酸化マンガン(20 g, 230 mmol)を加え、55°Cで6時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、クロロホルムで洗浄後、ろ液を減圧濃縮して2-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン]カルボキシアルデヒド(1.68 g, 85%)を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.02 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.05–1.23 (2H, m), 1.36–1.73 (6H, m), 1.95 (1H, m), 2.99 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.99 (3H, s), 6.93 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 9.0 Hz), 10.4 (1H, s).

[0100] 2-アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジン(1.03 g, 5.55 mmol)及び2-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン]カルボアルデヒド(1.60 g, 6.10 mmol)の1, 2-ジクロロエタン(60 mL)溶液を室温で10分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.24 g, 5.83 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を併せ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 5:1)を用いて精製し、2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジン(1.60 g, 67%)を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.97 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.08–1.25 (2H, m), 1.34–1.70 (6H, m), 1.84 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.81 (2H, d, J = 7.5 Hz), 2.85 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.91 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.94 (3H, s), 4.12 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.70 (2H, d, J = 4.6 Hz), 6.33 (1H, t, J = 4.6 Hz), 6.64 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.12 (2H, s).

[0101] 2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジン(45 mg, 0.10 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)溶液に水素化ナトリウム(50 % in oil, 20 mg, 0.42 mmol)を氷冷下で加え、アルゴン雰囲気下にて50°Cで30分間攪拌した。-15°Cに冷却し、3-トリフルオロメチルベンジルブロミド(50 mg, 0.21 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)溶液を滴下後同温度で15分間、室温で30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を併せ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン = 5:1)を用いて精製し、標題化合物(35.5 mg, 58%)を淡黄色油状物として得た。

[0102] 実施例2

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンの製造:

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジン(34.3 mg, 0.058 mmol)の酢酸(1.5 mL)溶液に過ホウ素酸ナトリウム(10.7 mg, 0.070 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を併せ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール = 20:1)を用いて精製し、標題化合物(23.3 mg, 66%)を淡黄色油状物として得た。

[0103] 実施例3

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルホニルエトキシ)ピリミジンの製造:

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジン(15.0 mg, 0.025 mmol)のアセトニトリル(0.8 mL)溶液に過酸化水素水(30 %, 10.3 mg, 0.099 mmol)のアセトニトリル(0.4mL)溶液及び二塩化二酸化モリブデン(0.74 mg, 0.0037 mmol)アセトニトリル(0.4 mL)溶液を滴下し、室温で24時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を併せ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール = 30:1)を用いて精製し、標題化合物(8.4 mg, 55%)を淡黄色油状物として得た。

[0104] 実施例4

2-[N-ベンジル-N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンの製

造:

3-トリフルオロメチルベンジルブロミドの代わりにベンジルブロミドを用いて実施例1と同様に反応・処理し、標題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0105] 実施例5

2-[N-ベンジル-N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンの製造:

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンの代わりに2-[N-ベンジル-N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンを用いて実施例2と同様に反応・処理し、標題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0106] 実施例6

2-[N-ベンジル-N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルスルホニルエトキシ)ピリミジンの製造:

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンの代わりに2-[N-ベンジル-N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンを用いて実施例3と同様に反応・処理し、標題化合物を黄色油状物として得た。

[0107] 実施例7及び実施例8

2-[N-(3-シアノ-5-トリフルオロメチルベンジル)-N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジン(実施例7化合物)及び2-[N-(3-シアノ-5-トリフルオロメチルベンジル)-N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミ

ノー6—メキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(3-シアノ-5-トリフルオロメチルベンジルオキシ)ピリミジン(実施例8化合物)の製造:

3-トリフルオロメチルベンジルブロミドの代わりに日本国公開特許公報2003-221376号公報に記載の方法により合成した3-シアノ-5-トリフルオロメチルベンジルブロミドを用いて実施例1と同様に反応・処理し、2-[N-(3-シアノ-5-トリフルオロメチルベンジル)-N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジン(実施例7化合物)を淡赤色油状物として得た。また副生成物として2-[N-(3-シアノ-5-トリフルオロメチルベンジル)-N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(3-シアノ-5-トリフルオロメチルベンジルオキシ)ピリミジン(実施例8化合物)を黄色油状物として得た。

[0108] 実施例9

2-[N-(3-シアノ-5-トリフルオロメチルベンジル)-N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンの製造:

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンの代わりに2-[N-(3-シアノ-5-トリフルオロメチルベンジル)-N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンを用いて実施例2と同様に反応・処理し、標題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0109] 実施例10

2-[N-(3-シアノ-5-トリフルオロメチルベンジル)-N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルスルホニルエトキシ)ピリミジンの製造:

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンの代わりに2-[N-(3-シアノ-5-トリフルオロメチル

ベンジル)－N－[3－(N－シクロヘンチルメチル－N－エチル)アミノ－6－メトキシリジン－2－イル]メチル]アミノ－5－(2－メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンを用いて実施例3と同様に反応・処理し、黄色油状物を得た。これをメタノールより結晶化し、標題化合物を淡黄色結晶性粉末として得た。

[0110] 実施例11

2－[N－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]－N－[3－(N－シクロヘンチルメチル－N－エチル)アミノ－6－メトキシリジン－2－イル]メチル]アミノ－5－(2－メチルチオエトキシ)ピリミジンの製造：

3－トリフルオロメチルベンジルブロミドの代わりに3, 5－ビス(トリフルオロメチル)ベンジルブロミドを用いて実施例1と同様に反応・処理し、標題化合物を黄色油状物として得た。

[0111] 実施例12

2－[N－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]－N－[3－(N－シクロヘンチルメチル－N－エチル)アミノ－6－メトキシリジン－2－イル]メチル]アミノ－5－(2－メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンの製造：

2－[N－[3－(N－シクロヘンチルメチル－N－エチル)アミノ－6－メトキシリジン－2－イル]メチル－N－(3－トリフルオロメチルベンジル)]アミノ－5－(2－メチルチオエトキシ)ピリミジンの代わりに2－[N－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]－N－[3－(N－シクロヘンチルメチル－N－エチル)アミノ－6－メトキシリジン－2－イル]メチル]アミノ－5－(2－メチルチオエトキシ)ピリミジンを用いて実施例2と同様に反応・処理し、標題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0112] 実施例13

2－[N－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]－N－[3－(N－シクロヘンチルメチル－N－エチル)アミノ－6－メトキシリジン－2－イル]メチル]アミノ－5－(2－メチルスルホニルエトキシ)ピリミジンの製造：

2－[N－[3－(N－シクロヘンチルメチル－N－エチル)アミノ－6－メトキシリジン－2－イル]メチル－N－(3－トリフルオロメチルベンジル)]アミノ－5－(2－メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンの代わりに2－[N－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)ベ

ンジル]—N—[3—(N—シクロペンチルメチル—N—エチル)アミノ—6—メキシピリジン—2—イル]メチル]アミノ—5—(2—メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンを用いて実施例3と同様に反応・処理し、標題化合物を褐色油状物として得た。

この褐色油状物(2.02 g, 2.93 mmol)のメタノール(90 mL)溶液に氷冷下で塩酸—メタノール溶液(10 %, 9.8 mL)を滴下し、同温度で5分間攪拌した後、反応液を減圧濃縮し、2—[N—[3, 5—ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]—N—[3—(N—シクロペンチルメチル—N—エチル)アミノ—6—メキシピリジン—2—イル]メチル]アミノ—5—(2—メチルスルホニルエトキシ)ピリミジン 三塩酸塩(2.30g, 98 %)を淡黄色結晶性粉末として得た。

融点:67-71°C

IR (ATR)cm⁻¹:2950, 1614, 1541, 1482, 1430.

¹H-NMR (CD₃OD) δ :0.99 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.10—1.35 (2H, m), 1.40—1.80 (6H, m), 2.03 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.62 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.75 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.78—3.86 (5H, m), 4.51 (2H, t, J = 5.4 Hz), 5.03 (2H, s), 5.26 (2H, s), 7.01 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.86 (1H, s), 7.88 (2H, s), 8.09 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.46 (2H, s).

[0113] 実施例14

2—[N—(3—シアノベンジル)—N—[3—(N—シクロペンチルメチル—N—エチル)アミノ—6—メキシピリジン—2—イル]メチル]アミノ—5—(2—メチルチオエトキシ)ピリミジンの製造:

3—トリフルオロメチルベンジルブロミドの代わりに3—シアノベンジルブロミドを用いて実施例1と同様に反応・処理し、標題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0114] 実施例15

2—[N—(3—シアノベンジル)—N—[3—(N—シクロペンチルメチル—N—エチル)アミノ—6—メキシピリジン—2—イル]メチル]アミノ—5—(2—メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンの製造:

2—[N—[3—(N—シクロペンチルメチル—N—エチル)アミノ—6—メキシピリジン—2—イル]メチル—N—(3—トリフルオロメチルベンジル)]アミノ—5—(2—メチルチオエトキシ)ピリミジンの代わりに2—[N—(3—シアノベンジル)—N—[3—(N—シク

ロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンを用いて実施例2と同様に反応・処理し、標題化合物を黄色油状物として得た。

[0115] 実施例16

2-[N-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンの製造:

3-トリフルオロメチルベンジルブロミドの代わりに2, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルブロミドを用いて実施例1と同様に反応・処理し、標題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0116] 実施例17

2-[N-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンの製造:

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンの代わりに2-[N-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンを用いて実施例2と同様に反応・処理し、標題化合物を黄色油状物として得た。

[0117] 実施例18

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3, 5-ジフルオロベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンの製造:

3-トリフルオロメチルベンジルブロミドの代わりに3, 5-ジフルオロベンジルブロミドを用いて実施例1と同様に反応・処理し、標題化合物を黄色油状物として得た。

[0118] 実施例19

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-

－2－イル]メチル－N－(3, 5－ジフルオロベンジル)]アミノ－5－(2－メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンの製造:

2－[N－[3－(N－シクロヘンチルメチル－N－エチル)アミノ－6－メトキシピリジン－2－イル]メチル－N－(3－トリフルオロメチルベンジル)]アミノ－5－(2－メチルチオエトキシ)ピリミジンの代わりに2－[N－[3－(N－シクロヘンチルメチル－N－エチル)アミノ－6－メトキシピリジン－2－イル]メチル－N－(3, 5－ジフルオロベンジル)]アミノ－5－(2－メチルチオエトキシ)ピリミジンを用いて実施例2と同様に反応・処理し、標題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0119] 実施例20

2－[N－[3－(N－シクロヘンチルメチル－N－エチル)アミノ－6－メトキシピリジン－2－イル]メチル－N－(3, 5－ジフルオロベンジル)]アミノ－5－(2－メチルスルホニルエトキシ)ピリミジンの製造:

2－[N－[3－(N－シクロヘンチルメチル－N－エチル)アミノ－6－メトキシピリジン－2－イル]メチル－N－(3－トリフルオロメチルベンジル)]アミノ－5－(2－メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンの代わりに2－[N－[3－(N－シクロヘンチルメチル－N－エチル)アミノ－6－メトキシピリジン－2－イル]メチル－N－(3, 5－ジフルオロベンジル)]アミノ－5－(2－メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンを用いて実施例3と同様に反応・処理し、標題化合物を赤褐色油状物として得た。

[0120] 実施例21

2－[N－[3－(N－シクロヘンチルメチル－N－エチル)アミノ－6－メトキシピリジン－2－イル]メチル－N－(3, 5－ジクロロベンジル)]アミノ－5－(2－メチルチオエトキシ)ピリミジンの製造:

3－トリフルオロメチルベンジルブロミドの代わりに3, 5－ジクロロベンジルブロミドを用いて実施例1と同様に反応・処理し、標題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0121] 実施例22

2－[N－[3－(N－シクロヘンチルメチル－N－エチル)アミノ－6－メトキシピリジン－2－イル]メチル－N－(3, 5－ジクロロベンジル)]アミノ－5－(2－メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンの製造:

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンの代わりに2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3, 5-ジクロロベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンを用いて実施例2と同様に反応・処理し、標題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0122] 実施例23

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3, 5-ジメトキシベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンの製造:

3-トリフルオロメチルベンジルプロミドの代わりに3, 5-ジメトキシベンジルプロミドを用いて実施例1と同様に反応・処理し、標題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0123] 実施例24

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3, 5-ジメトキシベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンの製造:

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンの代わりに2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3, 5-ジメトキシベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンを用いて実施例2と同様に反応・処理し、標題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0124] 実施例25

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3, 5-ジメトキシベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルホニルエトキシ)ピリミジンの製造:

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルス

ルフィニルエトキシ)ピリミジンの代わりに2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3,5-ジメトキシベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンを用いて実施例3と同様に反応・処理し、標題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0125] 実施例26

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメトキシベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンの製造：

3-トリフルオロメチルベンジルブロミドの代わりに3-トリフルオロメトキシベンジルブロミドを用いて実施例1と同様に反応・処理し、標題化合物を黄色油状物として得た。

[0126] 実施例27

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメトキシベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンの製造：

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンの代わりに2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメトキシベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンを用いて実施例2と同様に反応・処理し、標題化合物を黄色油状物として得た。

[0127] 実施例28

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメトキシベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルホニルエトキシ)ピリミジンの製造：

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンの代わりに2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-

N—エチル)アミノ—6—メトキシピリジン—2—イル]メチル—N—(3—トリフルオロメチキシベンジル)アミノ—5—(2—メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンを用いて実施例3と同様に反応・処理し、標題化合物を赤褐色油状物として得た。

[0128] 実施例29

2—[N—[3—(N—シクロヘンチルメチル—N—エチル)アミノ—6—メトキシピリジン—2—イル]メチル—N—(3, 5—ジメチルベンジル)アミノ—5—(2—メチルチオエトキシ)ピリミジンの製造：

3—トリフルオロメチルベンジルブロミドの代わりに3, 5—ジメチルベンジルブロミドを用いて実施例1と同様に反応・処理し、標題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0129] 実施例30

2—[N—[3—(N—シクロヘンチルメチル—N—エチル)アミノ—6—メトキシピリジン—2—イル]メチル—N—(3, 5—ジメチルベンジル)アミノ—5—(2—メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンの製造：

2—[N—[3—(N—シクロヘンチルメチル—N—エチル)アミノ—6—メトキシピリジン—2—イル]メチル—N—(3—トリフルオロメチルベンジル)アミノ—5—(2—メチルチオエトキシ)ピリミジンの代わりに2—[N—[3—(N—シクロヘンチルメチル—N—エチル)アミノ—6—メトキシピリジン—2—イル]メチル—N—(3, 5—ジメチルベンジル)]アミノ—5—(2—メチルチオエトキシ)ピリミジンを用いて実施例2と同様に反応・処理し、標題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0130] 実施例31

2—[N—[3—(N—シクロヘンチルメチル—N—エチル)アミノ—6—メトキシピリジン—2—イル]メチル—N—(3, 4—ジフルオロベンジル)アミノ—5—(2—メチルチオエトキシ)ピリミジンの製造：

3—トリフルオロメチルベンジルブロミドの代わりに3, 4—ジフルオロベンジルブロミドを用いて実施例1と同様に反応・処理し、標題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0131] 実施例32

2—[N—[3—(N—シクロヘンチルメチル—N—エチル)アミノ—6—メトキシピリジン—2—イル]メチル—N—(3, 4—ジフルオロベンジル)アミノ—5—(2—メチルスル

フィニルエトキシ)ピリミジンの製造:

2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンの代わりに2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3, 4-ジフルオロベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンを用いて実施例2と同様に反応・処理し、標題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0132] 実施例33

2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(2, 5-ジフルオロベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンの製造:

3-トリフルオロメチルベンジルプロミドの代わりに2, 5-ジフルオロベンジルプロミドを用いて実施例1と同様に反応・処理し、標題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0133] 実施例34

2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(2, 5-ジフルオロベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンの製造:

2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンの代わりに2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(2, 5-ジフルオロベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンを用いて実施例2と同様に反応・処理し、標題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0134] 実施例35

2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(2, 6-ジフルオロベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンの製造:

3-トリフルオロメチルベンジルプロミドの代わりに2, 6-ジフルオロベンジルプロミ

ドを用いて実施例1と同様に反応・処理し、標題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0135] 実施例36

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(2, 6-ジフルオロベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンの製造:

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンの代わりに2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(2, 6-ジフルオロベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンを用いて実施例2と同様に反応・処理し、標題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0136] 実施例37及び実施例38

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(2, 3-ジフルオロベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジン(実施例37化合物)及び2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(2, 3-ジフルオロベンジル)]アミノ-5-(2, 3-ジフルオロベンジルオキシ)ピリミジン(実施例38化合物)の製造:

3-トリフルオロメチルベンジルブロミドの代わりに2, 3-ジフルオロベンジルブロミドを用いて実施例1と同様に反応・処理し、2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(2, 3-ジフルオロベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジン(実施例37化合物)を淡黄色油状物として得た。また副生成物として2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(2, 3-ジフルオロベンジル)]アミノ-5-(2, 3-ジフルオロベンジルオキシ)ピリミジン(実施例38化合物)を淡黄色油状物として得た。

[0137] 実施例39

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン

－2－イル]メチル－N－(2, 3－ジフルオロベンジル)]アミノ－5－(2－メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンの製造:

2－[N－[3－(N－シクロヘンチルメチル－N－エチル)アミノ－6－メトキシピリジン－2－イル]メチル－N－(3－トリフルオロメチルベンジル)]アミノ－5－(2－メチルチオエトキシ)ピリミジンの代わりに2－[N－[3－(N－シクロヘンチルメチル－N－エチル)アミノ－6－メトキシピリジン－2－イル]メチル－N－(2, 3－ジフルオロベンジル)]アミノ－5－(2－メチルチオエトキシ)ピリミジンを用いて実施例2と同様に反応・処理し、標題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0138] 実施例40

2－[N－[3－(N－シクロヘンチルメチル－N－エチル)アミノ－6－メトキシピリジン－2－イル]メチル－N－(3, 5－ジシアノベンジル)]アミノ－5－(2－メチルチオエトキシ)ピリミジンの製造:

3－トリフルオロメチルベンジルブロミドの代わりにJournal of Organic Chemistry 55(3) 1040-1043 (1990) に記載の方法により合成した3, 5－ジシアノベンジルブロミドを用いて実施例1と同様に反応・処理し、標題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0139] 実施例41

2－[N－[3－(N－シクロヘンチルメチル－N－エチル)アミノ－6－メトキシピリジン－2－イル]メチル－N－(3, 5－ジシアノベンジル)]アミノ－5－(2－メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンの製造:

2－[N－[3－(N－シクロヘンチルメチル－N－エチル)アミノ－6－メトキシピリジン－2－イル]メチル－N－(3－トリフルオロメチルベンジル)]アミノ－5－(2－メチルチオエトキシ)ピリミジンの代わりに2－[N－[3－(N－シクロヘンチルメチル－N－エチル)アミノ－6－メトキシピリジン－2－イル]メチル－N－(3, 5－ジシアノベンジル)]アミノ－5－(2－メチルチオエトキシ)ピリミジンを用いて実施例2と同様に反応・処理し、標題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0140] 実施例42

2－[N－[3－(N－シクロヘンチルメチル－N－エチル)アミノ－6－メトキシピリジン－2－イル]メチル－N－(3, 5－ジシアノベンジル)]アミノ－5－(2－メチルスルホニ

ルエトキシ)ピリミジンの製造:

2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンの代わりに2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3, 5-ジシアノベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンを用いて実施例3と同様に反応・処理し、標題化合物を黄色油状物として得た。

[0141] 実施例43

2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンの製造:

3-トリフルオロメチルベンジルブロミドの代わりに4-トリフルオロメチルベンジルブロミドを用いて実施例1と同様に反応・処理し、標題化合物を黄色油状物として得た。

[0142] 実施例44

2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンの製造:

2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンの代わりに2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンを用いて実施例2と同様に反応・処理し、標題化合物を黄色油状物として得た。

[0143] 実施例45

2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルスルホニルエトキシ)ピリミジンの製造:

2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-

－2－イル]メチル－N－(3－トリフルオロメチルベンジル)]アミノ－5－(2－メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンの代わりに2－[N－[3－(N－シクロペンチルメチル－N－エチル)アミノ－6－メトキシピリジン－2－イル]メチル－N－(4－トリフルオロメチルベンジル)]アミノ－5－(2－メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンを用いて実施例3と同様に反応・処理し、標題化合物を黄色油状物として得た。

[0144] 実施例46

2－[N－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]－N－[3－(N－シクロペンチルメチル－N－エチル)アミノ－6－メトキシピリジン－2－イル]メチル]アミノ－5－ブロモピリミジンの製造：

2－アミノ－5－(2－メチルチオエトキシ)ピリミジンの代わりに2－アミノ－5－ブロモピリミジンを用いて実施例1と同様に反応・処理し、標題化合物を無色油状物として得た。

[0145] 実施例47

2－[N－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]－N－[3－(N－シクロペンチルメチル－N－エチル)アミノ－6－メトキシピリジン－2－イル]メチル]アミノ－5－(4－モルホリノ)ピリミジンの製造：

2－アミノ－5－ブロモピリミジン(210 mg, 1.21 mmol)をトルエン(10 mL)に懸濁し、t－ブトキシナトリム(200 mg, 2.08 mmol)、モルホリン(2.99 g, 34.3 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(31.2 mg, 0.03 mmol)及び(2－ビフェニル)ジ－t－ブチルホスファイン(36.0 mg, 0.12 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下110°Cにて66時間攪拌した。反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離した後、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィーを用いて精製し、2－アミノ－5－(4－モルホリノ)ピリミジンを淡黄色固体(43.6 mg, 20%)として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.02 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.86 (4H, t, J = 4.6 Hz), 4.80 (2H, br), 8.06 (2H, s).

2－アミノ－5－(2－メチルチオエトキシ)ピリミジンの代わりに2－アミノ－5－(4－モルホリノ)ピリミジンを用いて実施例1と同様に反応・処理し、標題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0146] 実施例48

2-[N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(ピペリジン-1-イル)ピリミジンの製造:

モルホリンの代わりにピペリジンを用いて実施例47と同様に反応・処理し、2-アミノ-5-(ピペリジン-1-イル)ピリミジンを得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.50-1.60 (2H, m), 1.65-1.77 (4H, m), 2.97 (4H, t, J = 5.4 Hz), 8.06 (2H, s).

2-アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンの代わりに2-アミノ-5-(ピペリジン-1-イル)ピリミジンを用いて実施例1と同様に反応・処理し、標題化合物を褐色油状物として得た。

[0147] 実施例49

2-[N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[6-メトキシ-3-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンの製造:

3-ブロモ-6-メトキシ-2-(メキシメチルオキシ)メチルピリジン (324.6 mg, 1.24 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン) (クロロホルム)ジパラジウム(0) (32.7 mg, 0.03 mmol)、(2-ビフェニル)ジーt-ブチルホスфин (18.5 mg, 0.06 mmol)、t-ブロトキシナトリウム (357 mg, 3.71 mmol) 及びピロリジン (640 mg, 3.74 mmol) のトルエン (4.5 mL) 溶液を135°C封管にて3時間攪拌した。反応液をクロロホルム-水より抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 3:1)を用いて精製し、6-メトキシ-2-(メキシメチルオキシ)メチル-3-(ピロリジン-1-イル)ピリジン (42.7 mg, 14%) を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.88-1.98 (4H, m), 3.08-3.14 (4H, m), 3.46 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.70 (2H, s), 4.83 (2H, s), 6.63 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.8 Hz).

3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシ-2-(メキシメチルオキシ)メチルピリジンの代わりに6-メトキシ-2-(メキシメチル)オキシメチル

－3－(ピロリジン－1－イル)ピリジンを3－トリフルオロメチルベンジルブロミドの代わりに3, 5－ビス(トリフルオロメチル)ベンジルブロミドを用いて実施例1と同様に反応・処理し、標題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0148] 実施例50

2－[N－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]－N－[6－メトキシ－3－(ピロリジン－1－イル)ピリジン－2－イル]メチル]アミノ－5－(2－メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンの製造：

2－[N－[3－(N－シクロペンチルメチル－N－エチル)アミノ－6－メトキシピリジン－2－イル]メチル－N－(3－トリフルオロメチルベンジル)]アミノ－5－(2－メチルチオエトキシ)ピリミジンの代わりに2－[N－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]－N－[6－メトキシ－3－(ピロリジン－1－イル)ピリジン－2－イル]メチル]アミノ－5－(2－メチルチオエトキシ)ピリミジンを用いて実施例2と同様に反応・処理し、標題化合物を黄色油状物として得た。

[0149] 実施例51

2－[N－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]－N－[6－メトキシ－3－(ピロリジン－1－イル)ピリジン－2－イル]メチル]アミノ－5－(2－メチルスルホニルエトキシ)ピリミジンの製造：

2－[N－[3－(N－シクロペンチルメチル－N－エチル)アミノ－6－メトキシピリジン－2－イル]メチル－N－(3－トリフルオロメチルベンジル)]アミノ－5－(2－メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンの代わりに2－[N－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]－N－[6－メトキシ－3－(ピロリジン－1－イル)ピリジン－2－イル]メチル]アミノ－5－(2－メチルスルホニルエトキシ)ピリミジンを用いて実施例3と同様に反応・処理し、標題化合物を黄色油状物として得た。

[0150] 実施例52

2－[N－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]－N－[3－(シクロペンチルメチル)エチルアミノ－6－ヒドロキシピリジン－2－イル]メチル]アミノ－5－(2－メチルスルホニルエトキシ)ピリミジンの製造：

2－[N－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]－N－[3－(N－シクロペンチ

ルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルスルホニルエトキシ)ピリミジン 三塩酸塩(20 mg, 0.025 mmol)の1, 2-ジクロロエタン(1.0 mL)溶液に氷冷下で三臭化ホウ素(1.0 mol/Lジクロロメタン溶液, 75 μ L, 0.075 mmol)を滴下し、室温で1時間、50°Cで3時間攪拌した。室温に冷却し、三臭化ホウ素(1.0 mol/Lジクロロメタン溶液, 450 μ L, 0.45 mmol)を追加し、50°Cで12時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を併せ、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール = 20:1)を用いて精製し、標題化合物(3.1 mg, 18 %)を緑色油状物として得た。

[0151] 実施例53

2-[N-(4-シアノベンジル)-N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンの製造:

3-トリフルオロメチルベンジルブロミドの代わりに4-シアノベンジルブロミドを用いて実施例1と同様に反応・処理し、標題化合物を黄色油状物として得た。

[0152] 実施例54

2-[N-[N-(4-シアノベンジル)-3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルスルフィニルエトキシ)ピリミジンの製造:

2-[N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンの代わりに2-[N-(4-シアノベンジル)-N-[3-(N-シクロヘンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンを用いて実施例2と同様に反応・処理し、標題化合物を淡黄色油状物として得た。

[0153] 実施例55

2-[N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[3-[N-エチル-N-(4-メトキシベンジル)]アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-

—メチルチオエトキシ)ピリミジンの製造:

シクロペンタンカルボアルデヒドの代わりにアニスアルデヒドを用いて実施例1と同様に反応・処理し、2-[N-[3-[N-エチル-N-(4-メトキシベンジル)]アミノ-6-メキシビリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンを淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.94 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.21 (3H, s), 2.86 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.92 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.77 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.12 (3H, t, J = 6.6 Hz), 4.72 (2H, d, J = 4.6 Hz), 6.30 (1H, t, J = 4.6 Hz), 6.61 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.13 (2H, s).

2-[N-[3-(N-シクロペンチルメチル-N-エチル)アミノ-6-メキシビリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンの代わりに2-[N-[3-[N-エチル-N-(4-メトキシベンジル)]アミノ-6-メキシビリジン-2-イル]メチル]アミノ-5-(2-メチルチオエトキシ)ピリミジンを用い、3-トリフルオロメチルベンジルブロミドの代わりに3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルブロミドを用いて実施例1と同様に反応・処理し、標題化合物を黄色油状物として得た。

[0154] 上記実施例によって得られた化合物を表1に示す。

[0155] [表1-1]

実施例	構造式	物性値
1		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.91 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.02–1.18 (2H, m), 1.33–1.69 (6H, m), 1.84 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.74 (2H, d, J = 7.5 Hz), 2.78–2.90 (4H, m), 3.57 (3H, s), 4.11 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.94 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.33–7.60 (5H, m), 8.09 (2H, s).
2		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.91 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.02–1.18 (2H, m), 1.35–1.70 (6H, m), 1.85 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.74 (2H, d, J = 7.5 Hz), 2.84 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.01 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.58 (3H, s), 4.30–4.44 (2H, m), 4.95 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.32–7.55 (5H, m), 8.11 (2H, s).

3		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.04–1.16 (2H, m), 1.35–1.66 (6H, m), 1.85 (1H, m), 2.74 (2H, d, J = 7.5 Hz), 2.85 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.06 (3H, s), 3.41 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.59 (3H, s), 4.38 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.96 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.32–7.54 (5H, m), 8.10 (2H, s).
4		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.91 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.02–1.16 (2H, m), 1.35–1.65 (6H, m), 1.85 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.74 (2H, d, J = 7.4 Hz), 2.76–2.87 (4H, m), 3.59 (3H, s), 4.09 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.91 (2H, s), 4.99 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.16–7.32 (5H, m), 7.39 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.08 (2H, s).

[0156] [表1-2]

実施例	構造式	物性値
5		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.91 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.04–1.16 (2H, m), 1.35–1.70 (6H, m), 1.85 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.74 (2H, d, J = 7.5 Hz), 2.84 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.00 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.60 (3H, s), 4.26–4.44 (2H, m), 4.92 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.18–7.32 (5H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.09 (2H, s).
6		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.03–1.17 (2H, m), 1.35–1.70 (6H, m), 1.85 (1H, m), 2.74 (2H, d, J = 7.5 Hz), 2.84 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.06 (3H, s), 3.40 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.61 (3H, s), 4.37 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.93 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.15–7.35 (5H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.08 (2H, s).

7		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.06–1.22 (2H, m), 1.35–1.70 (6H, m), 1.87 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.77 (2H, d, J = 7.4 Hz), 2.80–2.92 (4H, m), 3.55 (3H, s), 4.12 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.94 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.76 (2H, s), 7.80 (1H, s), 8.09 (2H, s).
8		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.05–1.25 (2H, m), 1.35–1.70 (6H, m), 1.88 (1H, m), 2.78 (2H, d, J = 7.3 Hz), 2.88 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.55 (3H, s), 4.96 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.58 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.77 (2H, s), 7.80 (1H, s), 7.84–7.95 (3H, m), 8.13 (2H, s).

[0157] [表1-3]

実施例	構造式	物性値
9		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.94 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.06–1.20 (2H, m), 1.35–1.65 (6H, m), 1.87 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.77 (2H, d, J = 7.5 Hz), 2.88 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.03 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.56 (3H, s), 4.30–4.46 (2H, m), 4.95 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.57 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.76 (2H, s), 7.79 (1H, s), 8.11 (2H, s).
10		融点: 97.2–98.2°C IR (ATR) cm ⁻¹ : 2949, 2867, 1607, 1552, 1500, 1473. ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.95 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.06–1.20 (2H, m), 1.37–1.67 (6H, m), 1.87 (1H, m), 2.77 (2H, d, J = 7.6 Hz), 2.88 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.07 (3H, s), 3.43 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.56 (3H, s), 4.40 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.95 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.58 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.76 (2H, s), 7.79 (1H, s), 8.10 (2H, s).

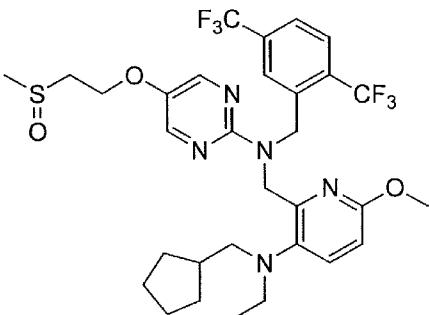
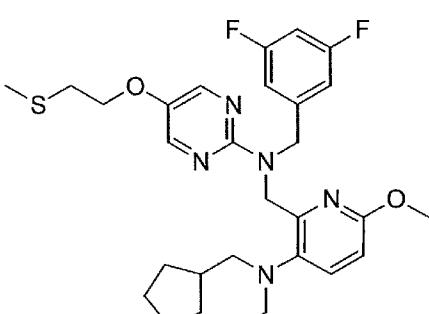
11		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.05–1.20 (2H, m), 1.35–1.65 (6H, m), 1.86 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.6 Hz), 2.79–2.90 (4H, m), 3.54 (3H, s), 4.11 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.98 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.67–7.76 (3H, m), 8.09 (2H, s).
12		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.05–1.19 (2H, m), 1.35–1.70 (6H, m), 1.86 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.6 Hz), 2.86 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.03 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.55 (3H, s), 4.32–4.44 (2H, m), 4.98 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.68–7.76 (3H, m), 8.11 (2H, s).

[0158] [表1-4]

実施例	構造式	物性値
13		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.04–1.18 (2H, m), 1.35–1.65 (6H, m), 1.86 (1H, m), 2.75 (2H, d, J = 7.6 Hz), 2.86 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.07 (3H, s), 3.42 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.56 (3H, s), 4.39 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.99 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.57 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.71–7.77 (3H, m), 8.10 (2H, s).
14		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.02–1.18 (2H, m), 1.35–1.66 (6H, m), 1.86 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.76 (2H, d, J = 7.5 Hz), 2.78–2.92 (4H, m), 3.57 (3H, s), 4.11 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.90 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.30–7.70 (5H, m), 8.08 (2H, s).

15		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.04–1.18 (2H, m), 1.37–1.70 (6H, m), 1.86 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.76 (2H, d, J = 7.6 Hz), 2.86 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.01 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.58 (3H, s), 4.30–4.44 (2H, m), 4.91 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.30–7.64 (5H, m), 8.10 (2H, s).
16		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.91 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.02–1.18 (2H, m), 1.35–1.70 (6H, m), 1.84 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.74 (2H, d, J = 7.5 Hz), 2.78–2.92 (4H, m), 3.60 (3H, s), 4.11 (2H, t, J = 6.9 Hz), 5.02 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.57 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.58 (1H, m), 7.73–7.79 (2H, m), 8.07 (2H, s).

[0159] [表1-5]

実施例	構造式	物性値
17		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.02–1.16 (2H, m), 1.33–1.70 (6H, m), 1.84 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.4 Hz), 2.86 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.02 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.61 (3H, s), 4.31–4.44 (2H, m), 5.02 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.58 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.73–7.79 (2H, m), 8.08 (2H, s).
18		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.05–1.19 (2H, m), 1.35–1.65 (6H, m), 1.86 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.76 (2H, d, J = 7.5 Hz), 2.78–2.91 (4H, m), 3.57 (3H, s), 4.10 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.86 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.65 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.82 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.08 (2H, s).

19	<p>The structure shows a pyrimidine ring substituted at the 2-position with a 2-(2-(2-methoxy-4-(cyclohexylmethyl)-6-methoxypyridin-4-yl)ethyl) group and at the 4-position with a 2,4-difluorophenyl group.</p>	¹ H-NMR (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.02–1.18 (2H, m), 1.35–1.65 (6H, m), 1.86 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.76 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 2.86 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.01 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.58 (3H, s), 4.26–4.40 (2H, m), 4.87 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.65 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.10 (2H, s).
20	<p>The structure shows a pyrimidine ring substituted at the 2-position with a 2-(2-(2-methoxy-4-(cyclohexylmethyl)-6-methoxypyridin-4-yl)ethyl) group and at the 4-position with a 2,4-difluorophenyl group. It is shown as a dihydrate form.</p>	¹ H-NMR (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.05–1.22 (2H, m), 1.35–1.70 (6H, m), 1.86 (1H, m), 2.76 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 2.87 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.06 (3H, s), 3.42 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.59 (3H, s), 4.38 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.88 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.57 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.66 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.09 (2H, s).

[0160] [表1-6]

実施例	構造式	物性値
21		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.95 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.11–1.14 (2H, m), 1.43–1.61 (6H, m), 1.85 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.6 Hz), 2.81–2.89 (4H, m), 3.71 (3H, s), 4.10 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.83 (2H, s), 4.99 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, s), 7.22 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.08 (2H, s).
22		IR (ATR) cm ⁻¹ : 2949, 1591, 1569, 1547, 1035. ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.10–1.16 (2H, m), 1.43–1.62 (6H, m), 1.86 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.6 Hz), 2.86 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.03 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.57 (3H, s), 4.29–4.33 (2H, m), 4.84 (2H, s), 4.99 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.16 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.10 (2H, s).

23		¹ H-NMR (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.10–1.13 (2H, m), 1.36–1.61 (6H, m), 1.87 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.74 (2H, d, J = 7.6 Hz), 2.81–2.87 (4H, m), 3.58 (3H, s), 3.74 (6H, s), 4.09 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.85 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.39 (1H, s), 6.44 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.08 (2H, s).
24		IR (ATR) cm^{-1} : 2945, 1596, 1545, 1058, 1035. ¹ H-NMR (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.06–1.17 (2H, m), 1.36–1.66 (6H, m), 1.85 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.74 (2H, d, J = 7.6 Hz), 2.84 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.02 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.59 (3H, s), 3.74 (6H, s), 4.34–4.38 (2H, m), 4.86 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.33 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.44 (2H, d, J = 2.3 Hz), 6.55 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.08 (2H, s).

[0161] [表1-7]

実施例	構造式	物性値
25		IR (ATR) cm ⁻¹ : 2949, 1596, 1546, 1473, 1155, 1133. ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.09–1.14 (2H, m), 1.42–1.60 (6H, m), 1.84 (1H, m), 2.74 (2H, d, J = 7.3 Hz), 2.85 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.06 (3H, s), 3.40 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.60 (3H, s), 3.74 (6H, s), 4.34 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.87 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.32 (1H, s), 6.44 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (2H, s).
26		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.02–1.20 (2H, m), 1.30–1.70 (6H, m), 1.85 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.74 (2H, d, J = 7.6 Hz), 2.78–2.92 (4H, m), 3.58 (3H, s), 4.10 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.91 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.15 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.09 (2H, s).

27		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.02–1.18 (2H, m), 1.35–1.65 (6H, m), 1.85 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.74 (2H, d, J = 7.5 Hz), 2.85 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.02 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.59 (3H, s), 4.28–4.45 (2H, m), 4.92 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.00–7.35 (4H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.10 (2H, s).
28		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.02–1.17 (2H, m), 1.35–1.66 (6H, m), 1.85 (1H, m), 2.75 (2H, d, J = 7.4 Hz), 2.85 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.08 (3H, s), 3.41 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.59 (3H, s), 4.38 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.92 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.57 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.14 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.31 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.09 (2H, s).

[0162] [表1-8]

実施例	構造式	物性値
29		IR (ATR) cm^{-1} : 2954, 1605, 1501, 1474, 1033. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.10–1.13 (2H, m), 1.37–1.66 (6H, m), 1.85 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.26 (6H, s), 2.73 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.81–2.86 (4H, m), 3.58 (3H, s), 4.09 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.83 (2H, s), 4.96 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.84 (1H, s), 6.88 (2H, s), 7.38 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.08 (2H, s).
30		IR (ATR) cm^{-1} : 2949, 1606, 1505, 1474, 1035. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.08–1.13 (2H, m), 1.41–1.67 (6H, m), 1.85 (1H, m), 2.26 (6H, s), 2.69 (3H, s), 2.73 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 2.84 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.02 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.59 (3H, s), 4.32–4.41 (2H, m), 4.84 (2H, s), 4.96 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.85 (1H, s), 6.87 (2H, s), 7.38 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.09 (2H, s).

31		IR (ATR) cm^{-1} : 2951, 1469. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.10–1.23 (2H, m), 1.40–1.75 (6H, m), 1.92 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.75 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.80–2.90 (4H, m), 3.57 (3H, s), 4.08 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.96 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.52 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.74–6.94 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.39 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.06 (2H, s).
32		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.10–1.75 (8H, m), 1.90 (1H, m), 2.68 (3H, s), 2.76 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.87 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.01 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.58 (3H, s), 4.32–4.37 (2H, m), 4.96 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.53 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.77–6.88 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.39 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.09 (2H, s).

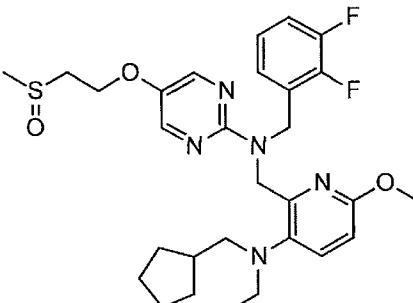
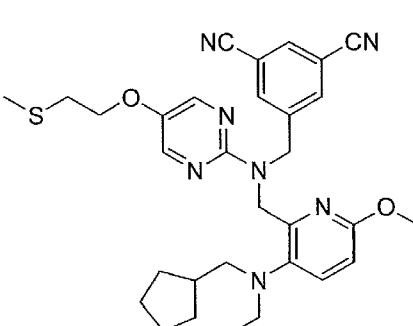
[0163] [表1-9]

実施例	構造式	物性値
33		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.94 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.10–1.60 (8H, m), 1.86 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.76 (2H, d, J = 7.3 Hz), 2.83 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.86 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.57 (3H, s), 4.10 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.90 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.75–7.25 (3H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.09 (2H, s).
34		IR (ATR) cm ⁻¹ : 2948, 1606, 1548, 1488, 1475, 1035. ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.94 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.09–1.88 (9H, m), 2.69 (3H, s), 2.76 (2H, d, J = 7.3 Hz), 2.87 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.03 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.58 (3H, s), 4.35–4.39 (2H, m), 4.90 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.86–7.15 (3H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.09 (2H, s).

35		¹ H-NMR (CDCl_3) δ : 2948, 1617, 1474, 1426, 1285. ¹ H-NMR (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.12–1.14 (2H, m), 1.43–1.59 (6H, m), 1.85 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.6 Hz), 2.82–2.88 (4H, m), 3.57 (3H, s), 4.10 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.83 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.98–7.20 (3H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.08 (2H, s).
36		¹ H-NMR (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.05–1.17 (2H, m), 1.37–1.67 (6H, m), 1.86 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.72–2.76 (2H, m), 2.83–2.87 (2H, m), 3.03 (1H, m), 3.14 (1H, m), 3.58 (3H, s), 4.35–4.39 (2H, m), 4.84 (2H, s), 4.97 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.99–7.11 (3H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.09 (2H, s).

[0164] [表1-10]

実施例	構造式	物性値
37		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.07–1.18 (2H, m), 1.36–1.58 (6H, m), 1.86 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.76 (2H, d, J = 7.3 Hz), 2.83 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.86 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.58 (3H, s), 4.09 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.96 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.98–7.15 (3H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.07 (2H, s).
38		IR (ATR) cm ⁻¹ : 2951, 1477. ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.06–1.18 (2H, m), 1.33–1.66 (6H, m), 1.87 (1H, m), 2.75 (2H, d, J=7.6 Hz), 2.85 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.55 (3H, s), 4.94 (2H, s), 5.02 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.97–7.25 (6H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.10 (2H, s).

39		<p>IR (ATR) cm^{-1}: 2948, 1477.</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.09–1.93 (9H, m), 2.69 (3H, s), 2.76 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 2.86 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.97–3.21 (2H, m), 3.58 (3H, s), 4.34–4.37 (2H, m), 4.96 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.99–7.42 (3H, m), 7.40 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.08 (2H, s).</p>
40		<p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.08–1.23 (2H, m), 1.35–1.70 (6H, m), 1.88 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.78 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.85 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.89 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.55 (3H, s), 4.12 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.90 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.57 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.82 (2H, s), 8.08 (2H, s).</p>

[0165] [表1-11]

実施例	構造式	物性値
41		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.96 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.06–1.24 (2H, m), 1.35–1.75 (6H, m), 1.88 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.5 Hz), 2.88 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.03 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.56 (3H, s), 4.26–4.48 (2H, m), 4.91 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.57 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.78 (1H, s), 7.81 (2H, s), 8.10 (2H, s).
42		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.96 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.08–1.24 (2H, m), 1.40–1.75 (6H, m), 1.89 (1H, m), 2.79 (2H, d, J = 7.4 Hz), 2.89 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.07 (3H, s), 3.43 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.57 (3H, s), 4.40 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.92 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.58 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.79 (1H, s), 7.81 (2H, s), 8.09 (2H, s).

43		<p>IR (ATR) cm^{-1}: 2951, 1500, 1475, 1067.</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.08–1.25 (2H, m), 1.44–1.60 (6H, m), 1.84 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.74 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 2.81–2.85 (4H, m), 3.58 (3H, s), 4.10 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.94 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.37–7.41 (3H, m), 7.53 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.08 (2H, s).</p>
44		<p>IR (ATR) cm^{-1}: 2948, 1607, 1547, 1066.</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.06–1.13 (2H, m), 1.41–1.61 (6H, m), 1.85 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.74 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 2.84 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.01–3.21 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.33–4.43 (2H, m), 4.95 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.09 (2H, s).</p>

[0166] [表1-12]

実施例	構造式	物性値
45		IR (ATR) cm^{-1} : 2949, 1607, 1548, 1500, 1475, 1033. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.10–1.13 (2H, m), 1.42–1.62 (6H, m), 1.84 (1H, m), 2.75 (2H, d, J = 7.3 Hz), 2.85 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.06 (3H, s), 3.41 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.60 (3H, s), 4.37 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.96 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.57 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.09 (2H, s).
46		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.03–1.20 (2H, m), 1.35–1.70 (6H, m), 1.85 (1H, m), 2.75 (2H, d, J = 7.8 Hz), 2.85 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.57 (3H, s), 4.99 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.58 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.72–7.75 (3H, m), 8.30 (2H, s).

47		¹ H-NMR (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.03–1.23 (2H, m), 1.30–1.75 (6H, m), 1.86 (1H, m), 2.75 (2H, d, J = 7.3 Hz), 2.86 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.98–3.01 (4H, m), 3.54 (3H, s), 3.83–3.89 (4H, m), 4.98 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.65–7.80 (3H, m), 8.10 (2H, s).
48		¹ H-NMR (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.08–1.13 (2H, m), 1.39–1.74 (12H, m), 1.85 (1H, m), 2.74 (2H, d, J = 7.6 Hz), 2.85 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.96 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.53 (3H, s), 4.97 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.71 (1H, s), 7.74 (2H, s), 8.11 (2H, s).

[0167] [表1-13]

実施例	構造式	物性値
49		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.84–1.91 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.85 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.01 (4H, t, J = 6.5 Hz), 3.51 (3H, s), 4.12 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.90 (2H, s), 4.97 (2H, s), 6.49 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.70 (3H, s), 8.12 (2H, s).
50		IR (ATR) cm ⁻¹ : 1496, 1473, 1425, 1038. ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.88–1.93 (4H, m), 2.70 (3H, s), 3.00–3.20 (6H, m), 3.52 (3H, s), 4.36–4.42 (2H, m), 4.91 (2H, s), 4.97 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.70 (3H, s), 8.14 (2H, s).

51		<p>IR (ATR) cm^{-1}: 1498, 1474, 1425, 1129.</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.86–1.93 (4H, m), 3.02 (4H, t, J = 6.4 Hz), 3.07 (3H, s), 3.43 (2H, d, J = 5.4 Hz), 3.52 (3H, s), 4.40 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.92 (2H, s), 4.97 (2H, s), 6.51 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.70 (3H, s), 8.13 (2H, s).</p>
52		<p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, t, J = 7.2 Hz), 0.98–1.10 (2H, m), 1.35–1.70 (6H, m), 1.82 (1H, m), 2.61 (2H, d, J = 7.4 Hz), 2.76 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.08 (3H, s), 3.47 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.46 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.86 (2H, s), 4.90 (2H, s), 6.52 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.43 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.68 (2H, s), 7.78 (1H, s), 8.21 (2H, s), 10.2 (1H, br).</p>

[0168] [表1-14]

実施例	構造式	物性値
53		IR (ATR) cm ⁻¹ : 2953, 1498, 1475, 1035. ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.10–1.60 (8H, m), 1.83 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.3 Hz), 2.82–2.86 (4H, m), 3.57 (3H, s), 4.10 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.93 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.07 (2H, s).
54		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.08–1.13 (2H, m), 1.41–1.67 (6H, m), 1.83 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.4 Hz), 2.85 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.99–3.19 (2H, m), 3.58 (3H, s), 4.33–4.42 (2H, m), 4.94 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.57 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.09 (2H, s).
55		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.19 (3H, s), 2.83 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.88 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.55 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.10 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.85 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.73 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.71 (2H, s), 7.72 (1H, s), 8.07 (2H, s).

[0169] 試験例1:ヒト血漿中CETP阻害作用

実施例化合物、又は比較化合物をPolyethyleneglycol/N-methyl-2-pyrrolidone (vol/vol=1/1) に溶解して得た化合物溶液をヒト血漿に加え、37°Cの恒温槽で4時間イン

キュベートした。この血漿中の CETP 活性を Cholestryl Ester Transfer Protein Activity kit (Roar Biomedical、カタログ番号: RB-CETP) で測定した。すなわち、96穴プレートに緩衝液 95 μ L (10 mM tris, 150 mM NaCl, 2 mM EDTA, pH 7.4) 、Donor particle 2 μ L 及び Acceptor particle 2 μ Lを入れ、インキュベートを終えたヒト血漿を 1 μ L 加え、37°C の恒温槽で 2 時間インキュベートした。インキュベート終了後、蛍光プレートリーダーにて蛍光強度 (Fluorescence intensity; FLU) を測定した (励起波長 465 nm、蛍光波長 535 nm)。下記式 1 より各実施例化合物、及び比較化合物について複数の濃度における CETP 活性 (% of control) を求めた。

- [0170] CETP活性(% of control)=(Sample FLU-Blank FLU)×100/(Control FLU-Blank FLU) (式1)

式中、

Blank: 血漿非添加

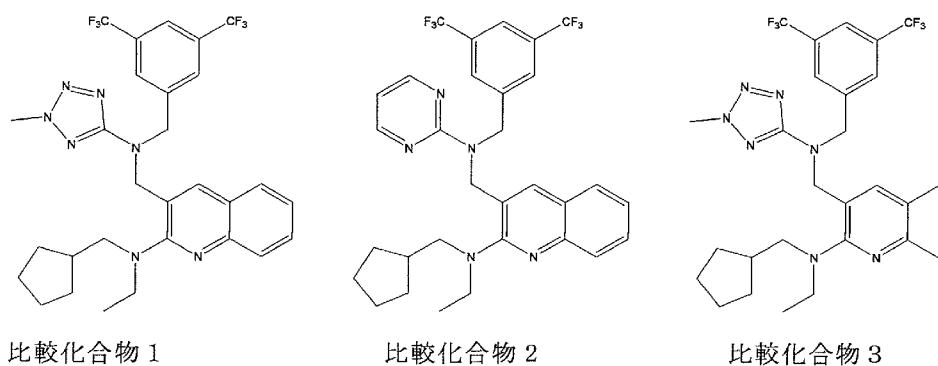
Control: 化合物溶液非添加血漿

Sample: 化合物溶液添加血漿

をそれぞれ示す。

- [0171] 100 から CETP 活性の値を差し引いた値を実施例化合物、及び比較化合物の CETP 阻害率とし、各実施例化合物、比較化合物について、複数の濃度での CETP 阻害率の値より CETP 活性を 50% 阻害する濃度 (IC_{50}) を算出した。結果を表 2 に示した。なお、比較化合物として、特許文献 9 (国際公開第 2006/073973 号パンフレット) の Example 52、Example 66、及び Example 79 に記載のベンジル(ヘテロサイクリックメチル)アミン構造を有する化合物である下記化合物を用いた。

[化 5]



[0172] [表2]

化合物	IC50 (μM)
実施例 9	0.09
実施例 10	0.035
実施例 12	0.35
実施例 13	0.25
実施例 41	0.5
実施例 42	0.25
比較化合物 1	1.0
比較化合物 2	20.0
比較化合物 3	1.5

[0173] 上記試験結果より、特許文献9に記載の化合物のうち最も活性の強い化合物の一つとされる比較化合物1、ピリジルメチル構造を有しない比較化合物2、ピリミジン構造を有しない比較化合物3と比較しても、本発明のベンジル(ピリジルメチル)アミン構造を有するピリミジン化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は優れた CETP 阻害活性を有していることが明らかとなった。

[0174] 試験例2:ハムスター血中CETP阻害活性の測定(単回経口投与)

1:ドナーリポ蛋白(HDL₃分画)の³H-cholesterolによる標識及びアクセプターリポ蛋白(LDL分画)の調製

ドナーリポ蛋白の調製は、健常人血漿(50mL)にKBrを加え、比重(d)=1.125に調製し、100,000rpm、4°C、2.5時間遠心分離し(Optima Max-E TLA-100.2ロータ:Beckman)、下層(HDL₃分画:d>1.125)を採取することにより行なった。得られた分画を、

PBS(10mM Na₂HPO₄, 10mM NaH₂PO₄, 0.15M NaCl, 1mM EDTA-2Na pH7.4)で透析した。次いで、9.25MBq 1,2-³H (N) cholesterol(NENTM:Life Science Products, USA)の95%エタノール溶液を攪拌しながら加え、37°C, 18時間インキュベートした。インキュベート後、KBrを加えてd=1.210に調製し、上記同条件にて遠心分離後、上層(³H標識HDL 分画:1.125<d<1.210)を得た。³H標識HDLはPBSにて透析し、CETP活性の測定に供した。

アクセプターリポ蛋白は、健常人血漿(30mL)を上記同条件にて遠心分離後、上層(カイロミクロン及びVLDL分画:d<1.006)を除去した。下層にKBrを加えてd=1.063に調製し、同条件にて遠心分離し上層(LDL分画:1.006<d<1.063)を得た。LDL分画はPBSにて透析し、CETP活性の測定に供した。

[0175] 2:CETP阻害活性の測定

実施例10、13に記載の化合物、又は比較化合物をolive oilに溶解後、単回経口投与を行い、投与2時間後にペントバルビタール麻酔下で腹部大静脈より採血を行った。また、コントロールとして化合物を溶解しないolive oilを同様に投与し採血を行った(各n=3)。

ハムスター血漿10 μLに³H標識HDL₃ 5 μL及びLDL 20 μLを添加し、TBS溶液(10 mM Tris, 0.15M NaCl, pH7.4)で終量を600 μLとした。37°C、18時間インキュベートした後、0.15M MgCl₂、0.3%デキストラノ硫酸を含むTBS溶液400 μLを添加し、VORTEX-2(Scientific Industries Inc.)にて攪拌(10sec×2)、氷上で30分間放置し、8,000rpm、4°C、10分間遠心分離した(MX-301:TOMY)。得られた遠心上清(³H標識HDL₃分画)300 μLをバイアルに採取し、シンチレーター(Aquazol-2:Packard)3.6 mLを加えて攪拌後、³H放射能を液体シンチレーションカウンター(TRI-CARB 2700TR:Packard)にて測定した。下記式2よりCETP活性(%)を求めた。結果を表3に示す。

$$\text{CETP活性(%)} = (\text{Blank dpm} - \text{Sample dpm}) \times 100 / (\text{Blank dpm}) \quad (\text{式2})$$

式中、

Blank dpm: 血漿非添加サンプルの³H放射能の値

Sample dpm: 各化合物サンプル、又はコントロールサンプルの³H放射能の値をそれぞれ示す。

[0176] [表3]

化合物	投与量 (mg/kg)	平均 CETP 活性±標準偏差 (%)
コントロール	-	33.7±2.3
実施例 10	30	2.6±1.1
実施例 13	30	8.5±1.7
比較化合物 1	30	22.9±3.3
比較化合物 2	30	30.3±4.2
比較化合物 3	30	15.0±4.0

上記試験結果より、特許文献9に記載の化合物のうち最も活性の強い化合物の一つとされる比較化合物1、ピリジルメチル構造を有しない比較化合物2、ピリミジン構造を有しない比較化合物3と比較しても、本発明のベンジル(ピリジルメチル)アミン構造を有するピリミジン化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は生体内においても優れたCETP阻害活性を有していることが明らかとなった。

[0177] 試験例3:ハムスター血中CETP阻害活性の測定(7日間反復経口投与)

実施例10、13に記載の化合物をそれぞれ10%エタノール水溶液及び0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、7日間反復経口投与(1日1回投与)を行い、最終投与2時間後にペントバルビタール麻酔下で腹部大静脈より採血を行った。また、コントロールとして化合物を懸濁しない10%エタノール水溶液を同様に投与し採血を行った(各n=5)。

上記試験例2と同様の方法によりCETP活性(%)を求めた。結果を表4に示す。

[0178] [表4]

化合物	1回あたりの投与量 (mg/kg)	平均 CETP 活性±標準偏差 (%)
コントロール	-	43.5±6.4
実施例 10	100	11.4±6.0
実施例 13	100	9.0±1.7

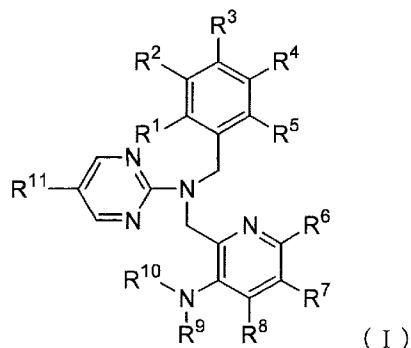
以上の試験結果等により、本発明のベンジル(ピリジルメチル)アミン構造を有するピリミジン化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は生体内においても優れたCETP阻害活性を有していることが明らかとなった。

産業上の利用可能性

[0179] 本発明の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、CETPに対し強い阻害活性を示し、高脂血症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、高LDL血症、低HDL血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、家族性高コレステロール血症、心臓血管障害、狭心症、虚血、心虚血、血栓症、心筋梗塞、再灌流障害、血管形成性再狭窄、高血圧、糖尿病の血管性合併症、肥満又は内毒素血症等の疾患の治療及び／又は予防のための医薬の有効成分として好適に使用できる。

請求の範囲

[1] 下記の一般式(I)



(式中、

R¹、R²、R³、R⁴、及びR⁵は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、スルホンアミド基、置換基を有してもよいアミノ基、カルボキシル基、低級アルキルカルボニル基、又は低級アルコキシカルボニル基を示し、

R⁶、R⁷、及びR⁸は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級シクロアルキル低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、スルホンアミド基、置換基を有してもよいアミノ基、カルボキシル基、低級アルキルカルボニル基、又は低級アルコキシカルボニル基を示し、

R⁹、及びR¹⁰は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル低級アルキル基、アリール基、置換基を有してもよいアリール低級アルキル基、低級シクロアルキル基を示すか、又は一緒になって隣接する窒素原子とともに含窒素飽和複素環を形成してもよく、

R¹¹は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ低級アルコキシ基、低級アルキルスルフィニル低級アルコキシ基、低級アルキルスルホニル低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアリール低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、低級ジアルキルアミノ基、低級アルキルチオ低級アルキルアミノ基、低級アルキ

ルスルフィニル低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニル低級アルキルアミノ基、アリールアミノ基、環構成原子にヘテロ原子を有してもよい環状アミノ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシカルボニル低級アルコキシ基、アミノ低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ低級アルコキシ基、又は低級ジアルキルアミノ低級アルコキシ基を示す。)
)

で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[2] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 が、それぞれ同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、ハロ C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、ハロ C_1-C_6 アルコキシ基、又はシアノ基であり、 R^6 、 R^7 、及び R^8 が、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 C_1-C_6 アルコキシ基、又はヒドロキシ基であり、 R^9 、及び R^{10} が、それぞれ同一又は異なって、 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_8 シクロアルキル C_1-C_6 アルキル基、若しくはアリール基上に置換基として C_1-C_6 アルコキシ基を有してもよい C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルキル基を示すか、又は一緒になって隣接する窒素原子とともにピロリジニル基を形成するものであり、 R^{11} が、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキルチオ C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルスルフィニル C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル C_1-C_6 アルコキシ基、 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルコキシ基(当該 C_6-C_{10} アリール C_1-C_6 アルコキシ基は、アリール基上に置換基としてハロゲン原子、ハロ C_1-C_6 アルキル基、及びシアノ基から選ばれる置換基を1~2個有してもよい)、モルホリニル基、又はピペリジニル基である、請求項1記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[3] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 が、それぞれ同一又は異なって、水素原子、ハロ C_1-C_6 アルキル基、又はシアノ基であり、 R^6 、 R^7 、及び R^8 が、それぞれ同一又は異なって、水素原子、又は C_1-C_6 アルコキシ基であり、 R^9 、及び R^{10} が、それぞれ同一又は異なって、 C_3-C_8 シクロアルキル C_1-C_6 アルキル

基、又はC₁—C₆アルキル基であり、

R¹¹が、C₁—C₆アルキルチオC₁—C₆アルコキシ基、C₁—C₆アルキルスルフィニルC₁—C₆アルコキシ基、又はC₁—C₆アルキルスルホニルC₁—C₆アルコキシ基

である、請求項1又は2に記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

- [4] R¹、R²、R³、R⁴、及びR⁵が、それぞれ同一又は異なって、水素原子、トリフルオロメチル基、又はシアノ基であり、
R⁶、R⁷、及びR⁸が、それぞれ同一又は異なって、水素原子、又はメトキシ基であり、
R⁹、及びR¹⁰が、それぞれ同一又は異なって、シクロペンチルメチル基、又はエチル基であり、
R¹¹が、2—メチルチオエトキシ基、2—メチルスルフィニルエトキシ基、又は2—メチルスルホニルエトキシ基
である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。
- [5] 請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含む医薬。
- [6] 高脂血症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、高LDL血症、低HDL血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、家族性高コレステロール血症、心臓血管障害、狭心症、虚血、心虚血、血栓症、心筋梗塞、再灌流障害、血管形成性再狭窄、高血圧、糖尿病の血管性合併症、肥満又は内毒素血症の疾患の治療及び／又は予防のための請求項5に記載の医薬。
- [7] 請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含むCETP阻害剤。
- [8] 請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含むHDL上昇剤。
- [9] 請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物、及び製薬上許容される担体を含む医薬組成物。
- [10] 請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、高脂血症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、

末梢血管疾患、高LDL血症、低HDL血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、家族性高コレステロール血症、心臓血管障害、狭心症、虚血、心虚血、血栓症、心筋梗塞、再灌流障害、血管形成性再狭窄、高血圧、糖尿病の血管性合併症、肥満又は内毒素血症の疾患の治療及び／又は予防方法。

- [11] 高脂血症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、高LDL血症、低HDL血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、家族性高コレステロール血症、心臓血管障害、狭心症、虚血、心虚血、血栓症、心筋梗塞、再灌流障害、血管形成性再狭窄、高血圧、糖尿病の血管性合併症、肥満又は内毒素血症の疾患の治療及び／又は予防のための医薬を製造するための、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/065587

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/12(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P7/02(2006.01)i, A61P9/08(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D401/12, A61K31/506, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P7/02, A61P9/08, A61P9/12

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

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

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X P, A	WO 2007/073934 A1 (Novartis Pharma GmbH), 05 July, 2007 (05.07.07), Claims 1 to 3, 8, 10; examples 26 to 30, 32 (Family: none)	1-2, 5-9, 11 3, 4
P, A	US 2007/015758 A1 (Baruah Anima et al.), 18 January, 2007 (18.01.07), Full text & US 2006/178514 A1	1-9, 11
A	WO 2006/073973 A1 (Reddy US Therapeutic Inc.), 13 July, 2006 (13.07.06), Full text & WO 2007/075194 A1	1-9, 11

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 August, 2007 (23.08.07)

Date of mailing of the international search report

04 September, 2007 (04.09.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/065587

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/020393 A1 (Japan Tabacco Inc.) , 11 March, 2004 (11.03.04) , Full text & CA 2464846 A1 & AU 2003261826 A1 & BR 2003006208 A & JP 2004-323504 A & JP 3630676 B2 & CN 1617850 A & EP 1533292 A1 & EP 1533292 B1 & NZ 532494 A & ZA 2004003137 A & NO 2004002584 A & US 2005/059810 A1	1-9, 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/JP2007/065587**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 10 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. C07D401/12(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P7/02(2006.01)i, A61P9/08(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. C07D401/12, A61K31/506, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P7/02, A61P9/08, A61P9/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2007年
日本国実用新案登録公報	1996-2007年
日本国登録実用新案公報	1994-2007年

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

CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO 2007/073934 A1 (Novartis Pharma GMBH) 2007.07.05,	1-2, 5-9, 11
PA	Claim 1~3, 8, 10, Example 26~30, 32 (ファミリーなし)	3, 4
PA	US 2007/015758 A1 (Baruah Anima et al.) 2007.01.18, 全文 & US 2006/178514 A1	1-9, 11
A	WO 2006/073973 A1 (Reddy US Therapeutisc, Inc.) 2006.07.13, 全文 & WO 2007/075194 A1	1-9, 11

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

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

の日の後に公表された文献

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

国際調査を完了した日 23.08.2007	国際調査報告の発送日 04.09.2007
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 今村 玲英子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2004/020393 A1 (Japan Tabacco Inc.) 2004.03.11, 全文 & CA 2464846 A1 & AU 2003261826 A1 & BR 2003006208 A & JP 2004-323504 A & JP 3630676 B2 & CN 1617850 A & EP 1533292 A1 & EP 1533292 B1 & NZ 532494 A & ZA 2004003137 A & NO 2004002584 A & US 2005/059810 A1	1-9, 11

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

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

1. 請求の範囲 10 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 10 は治療による人体の処置方法に関するものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

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

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあつた。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつたが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかつた。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかつた。