

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5452925号
(P5452925)

(45) 発行日 平成26年3月26日 (2014. 3. 26)

(24) 登録日 平成26年1月10日 (2014. 1. 10)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/04 (2006. 01)

C O 7 D 401/04

C O 7 F 9/6512 (2006. 01)

C O 7 F 9/6512

C O 7 D 239/28 (2006. 01)

C O 7 D 239/28

A 6 1 K 31/505 (2006. 01)

A 6 1 K 31/505

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

A 6 1 K 31/506

請求項の数 28 (全 91 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-534664 (P2008-534664)
 (86) (22) 出願日 平成18年10月4日 (2006. 10. 4)
 (65) 公表番号 特表2009-510170 (P2009-510170A)
 (43) 公表日 平成21年3月12日 (2009. 3. 12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/038841
 (87) 国際公開番号 W02007/041634
 (87) 国際公開日 平成19年4月12日 (2007. 4. 12)
 審査請求日 平成21年10月2日 (2009. 10. 2)
 (31) 優先権主張番号 60/723, 570
 (32) 優先日 平成17年10月4日 (2005. 10. 4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500137976
 アベンティス・ファーマスーティカルズ・
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国ニュージャージー州088
 07、ブリッジウォーター、コーポレート
 ドライブ55
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100105290
 弁理士 三輪 昭次
 (74) 代理人 100140132
 弁理士 竹林 則幸
 (74) 代理人 100091731
 弁理士 高木 千嘉

最終頁に続く

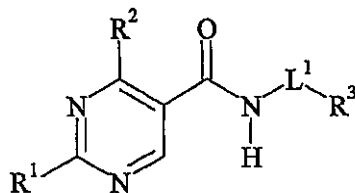
(54) 【発明の名称】 PGDS阻害剤としてのピリミジンアミド化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

〔上記式中、

R¹はアリール、ヘテロアリールまたは(C₅ - C₆) - シクロアルキルであり、それらはそれぞれ場合によりハロ、(C₁ - C₆) - アルキル、ヒドロキシ、(C₁ - C₆) - アルコキシ、(C₁ - C₄) - ハロアルキルまたは(C₁ - C₄) - ハロアルコキシで置換され；

R²は水素または(C₁ - C₄) - アルキルであり；

R³は - P(=O) - (アルコキシ)₂またはY¹Y²N - SO₂ - 、

シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニルまたは多環式アルカリール[これらはそれぞれ場合により

アシル、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミジノ、 $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$ 、 Y^1Y^2N- 、 $Y^1Y^2N-C(=O)-$ 、 $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$ 、 $Y^1Y^2N-SO_2-$ 、 $R^7-SO_2-NR^6-$ 、 $R^7-C(=O)-NR^6-$ 、 $Y^1Y^2N-(C_1-C_4)-$ アルキレン- $SO_2-(C_1-C_4)-$ アルキレン-；または

アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルコシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニル（それらはそれぞれ場合により、ハロ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコシカルボニル、 $-P(=O)-(アルコキシ)_2$ 、 Y^1Y^2N- 、 $Y^1Y^2N-SO_2-$ 、 $R^7-SO_2-NR^6-$ ；場合によりアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシまたはアルコシカルボニルでそれぞれが置換されるアリールまたはヘテロアリール；または場合によりオキソまたはアルキルでそれぞれが置換されるヘテロシクリルまたはアリールヘテロシクリル；で置換される）；または

アリール、ヘテロアリール、アロイル、ヘテロアロイル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシまたはヘテロシクリル（それらはそれぞれ場合によりアルキル、ハロアルキル、ハロ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコシカルボニル、 $-P(=O)-(アルコキシ)_2$ 、 Y^1Y^2N- または $Y^1Y^2N-SO_2-$ で置換される）で置換される]であり、そして

R^3 がシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニルまたは多環式アルカリールである場合、それはまた場合によりオキソで置換され；

L^1 は場合によりヒドロキシで置換される $(C_1-C_6)-$ アルキレンであるか、または、 R^3 が場合により置換されたシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニルまたは多環式アルカリールである場合、その $(C_1-C_6)-$ アルキレンもまた場合により $-P(=O)-(アルコキシ)_2$ で置換され；

R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ独立して水素またはアルキルであり、

R^7 は場合によりヒドロキシ、ハロまたはアルコキシで置換されるアルキルであるか、またはアリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、または該アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルのアリールまたはヘテロアリール部分は場合によりアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロ、アルコキシまたはハロアルコキシで置換され；そして

Y^1 および Y^2 はそれぞれ独立して水素；場合によりヒドロキシ、カルボキシ、ハロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、場合によりヒドロキシで置換されるアルコキシ、場合によりアルキル、ハロまたはハロアルキルでそれぞれが置換されるシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールで置換されるアルキル；または場合によりカルボキシで置換されるシクロアルキルであり、または

Y^1 および Y^2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって場合により酸素、窒素または硫黄から選択される他のヘテロ原子を含有するヘテロシクリルを形成し、ここでヘテロシクリルは場合によりアルキルまたはオキソで置換される]

の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN-オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項2】

R^1 はフェニル、5または6員のヘテロアリール、または $(C_5-C_6)-$ シクロアルキルであり、それらはそれぞれ場合によりハロ、 $(C_1-C_6)-$ アルキル、ヒドロキシ、 $(C_1-C_6)-$ アルコキシ、 $(C_1-C_4)-$ ハロアルキルまたは $(C_1-C_4)-$ ハロアルコキシで置換される請求項1記載の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN-オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項3】

R^1 はフェニル、または5または6員のヘテロアリールであり、それらはそれぞれ場合に

10

20

30

40

50

よりハロ、(C₁ - C₆) - アルキル、ヒドロキシ、(C₁ - C₆) - アルコキシ、(C₁ - C₄) - ハロアルキルまたは(C₁ - C₄) - ハロアルコキシで置換される請求項 1 記載の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 4】

R¹はフェニル、または5または6員のヘテロアリールであり、それらはそれぞれ場合によりハロ、(C₁ - C₆) - アルキル、ヒドロキシ、(C₁ - C₆) - アルコキシ、(C₁ - C₄) - ハロアルキルまたは(C₁ - C₄) - ハロアルコキシで置換され、但しR¹がフェニルまたは6員のヘテロアリールである場合、それは場合によりオルトまたはメタ位で置換されるだけである、請求項 1 記載の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩。

10

【請求項 5】

R¹はフェニル、ピリジル、チアゾリル、イミダゾリルまたはオキソジアゾリルであり、それらはそれぞれ場合によりハロ、(C₁ - C₆) - アルキル、ヒドロキシ、(C₁ - C₆) - アルコキシ、(C₁ - C₄) - ハロアルキルまたは(C₁ - C₄) - ハロアルコキシで置換される請求項 1 記載の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 6】

R¹はフェニルまたはピリジルであり、それらはそれぞれ場合によりオルトまたはメタ位でハロ、(C₁ - C₆) - アルキル、ヒドロキシ、(C₁ - C₆) - アルコキシ、(C₁ - C₄) - ハロアルキルまたは(C₁ - C₄) - ハロアルコキシにより置換される請求項 1 記載の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩。

20

【請求項 7】

R¹は場合によりハロ、(C₁ - C₆) - アルキル、ヒドロキシ、(C₁ - C₆) - アルコキシ、(C₁ - C₄) - ハロアルキルまたは(C₁ - C₄) - ハロアルコキシで置換されるフェニルである請求項 1 記載の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 8】

R¹は場合によりオルトまたはメタ位でハロ、(C₁ - C₆) - アルキル、ヒドロキシ、(C₁ - C₆) - アルコキシ、(C₁ - C₄) - ハロアルキルまたは(C₁ - C₄) - ハロアルコキシにより置換されるフェニルである請求項 1 記載の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩。

30

【請求項 9】

R¹は場合によりハロで置換されるフェニルである請求項 1 記載の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 10】

R¹は場合によりオルトまたはメタ位でハロにより置換されるフェニルである請求項 1 記載の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 11】

R¹は2 - フルオロフェニルまたは3 - フルオロフェニルである請求項 1 記載の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩。

40

【請求項 12】

R²は水素である請求項 1 記載の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 13】

R²はメチルである請求項 1 記載の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 14】

L¹は(C₁ - C₃) - アルキレンである請求項 1 記載の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩。

50

【請求項 15】

L¹は -CH₂- である請求項 1 記載の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 16】

R³はシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニルまたは多環式アルカリールであり、それらはそれぞれ場合によりアシル、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミジノ、R⁵O - C(=O) - C(=N - OR⁴) - 、Y¹Y²N - 、Y¹Y²N - C(=O) - 、Y¹Y²N - C(=O) - O - 、Y¹Y²N - SO₂ - 、R⁷ - SO₂ - NR⁶ - 、R⁷ - C(=O) - NR⁶ - 、Y¹Y²N - (C₁ - C₄) - アルキレン - SO₂ - (C₁ - C₄) - アルキレン - ；またはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニル [それらはそれぞれ場合によりハロ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、- P(=O) - (アルコキシ)₂、Y¹Y²N - 、Y¹Y²N - SO₂ - 、R⁷ - SO₂ - NR⁶ - 、場合によりアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルでそれぞれが置換されるアリールまたはヘテロアリール、または場合によりオキソまたはアルキルでそれぞれが置換されるヘテロシクリルまたはアリールヘテロシクリルで置換される] ；または場合によりアルキル、ハロアルキル、ハロ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、- P(=O) - (アルコキシ)₂、Y¹Y²N - またはY¹Y²N - SO₂ - でそれぞれが置換されるアリール、ヘテロアリール、アロイル、ヘテロアロイル、アリー

10

20

R³がシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニルまたは多環式アルカリールである場合、それもまた場合によりオキソで置換される

請求項 1 記載の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 17】

R³はフェニル、ピリジル、チアゾリル、イミダゾリル、オキソジアゾリル、ピリミジニル、チオフェニル、オキサゾリル、シクロアルキル、ベンゾオキサゾリル、1,2,4 - チアジアゾリル、1,3,4 - チアジアゾリル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、フラニル、ベンゾ[1,3]ジオキソリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾリジニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、ベンゾフラニルまたは1,3 - ジヒドロ - ベンゾ[c]イソチアゾリルであり、それらはそれぞれ場合によりアシル、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミジノ、R⁵O - C(=O) - C(=N - OR⁴) - 、Y¹Y²N - 、Y¹Y²N - C(=O) - 、Y¹Y²N - C(=O) - O - 、Y¹Y²N - SO₂ - 、R⁷ - SO₂ - NR⁶ - 、R⁷ - C(=O) - NR⁶ - 、Y¹Y²N - (C₁ - C₄) - アルキレン - SO₂ - (C₁ - C₄) - アルキレン - ；またはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニル [それらはそれぞれ場合によりハロ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、- P(=O) - (アルコキシ)₂、Y¹Y²N - 、Y¹Y²N - SO₂ - 、R⁷ - SO₂ - NR⁶ - 、場合によりアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルでそれぞれが置換されるアリールまたはヘテロアリール、または場合によりオキソまたはアルキルでそれぞれが置換されるヘテロシクリルまたはアリールヘテロシクリルで置換される] ；または場合によりアルキル、ハロアルキル、ハロ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、- P(=O) - (アルコキシ)₂、Y¹Y²N - またはY¹Y²N - SO₂ - でそれぞれが置換されるアリール、ヘテロアリール、アロイル、ヘテロアロイル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシまたはヘテロシクリルで置換され、そして

30

40

R³がシクロアルキル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、イミダゾリジニルまたは1,3 - ジヒドロ - ベンゾ[c]イソチアゾリルである場合、それもまた場合によりオキソで置換される

50

請求項 1 記載の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくは N - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 1 8】

R³はフェニル、ピリジル、チアゾリル、イミダゾリル、オキソジアゾリル、ピリミジニル、チオフェニル、オキサゾリル、シクロアルキル、ベンゾオキサゾリル、1,2,4 - チアジアゾリル、1,3,4 - チアジアゾリル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、フラニル、ベンゾ[1,3]ジオキソリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾリジニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、または 1,3 - ジヒドロ - ベンゾ[c]イソチアゾリルであり、それらはそれぞれ場合によりニトロ、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミジノ、R⁵O - C(=O) - C(=N - OR⁴) - 、Y¹Y²N - 、Y¹Y²N - C(=O) - 、Y¹Y²N - SO₂ - 、R⁷ - SO₂ - NR⁶ - 、R⁷ - C(=O) - NR⁶ - 、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アリール、ヘテロアリール、または場合によりハロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールまたはヘテロアリール、-P(=O) - (アルコキシ)₂、Y¹Y²N - 、Y¹Y²N - SO₂ - 、R⁷ - SO₂ - NR⁶ - 、または場合によりオキソでそれぞれが置換されるヘテロシクリルまたはアリールヘテロシクリルで置換されるアルキル、または場合により Y¹Y²N - で置換されるヘテロシクリルで置換され、そして

10

R³がシクロアルキル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、イミダゾリジニルまたは 1,3 - ジヒドロ - ベンゾ[c]イソチアゾリルである場合、それもまた場合によりオキソで置換され；そして

Y¹および Y²がそれぞれ独立して水素、シクロアルキル、または場合によりヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、場合によりアルキルで置換されるヘテロアリールまたはヘテロシクリルで置換されるアルキルである

20

請求項 1 記載の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくは N - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 1 9】

R³はフェニルであり、それは場合によりアシル、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミジノ、R⁵O - C(=O) - C(=N - OR⁴) - 、Y¹Y²N - 、Y¹Y²N - C(=O) - 、Y¹Y²N - C(=O) - O - 、Y¹Y²N - SO₂ - 、R⁷ - SO₂ - NR⁶ - 、R⁷ - C(=O) - NR⁶ - 、Y¹Y²N - (C₁ - C₄) - アルキレン - SO₂ - (C₁ - C₄) - アルキレン - 、またはアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニル [それらはそれぞれ場合によりハロ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、-P(=O) - (アルコキシ)₂、Y¹Y²N - 、Y¹Y²N - SO₂ - 、R⁷ - SO₂ - NR⁶ - 、場合によりアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルでそれぞれが置換されるアリールまたはヘテロアリール、または場合によりオキソまたはアルキルでそれぞれが置換されるヘテロシクリルまたはアリールヘテロシクリルで置換される]、または場合によりアルキル、ハロアルキル、ハロ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、-P(=O) - (アルコキシ)₂、Y¹Y²N - または Y¹Y²N - SO₂ - でそれぞれが置換されるアリール、ヘテロアリール、アロイル、ヘテロアロイル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシまたはヘテロシクリルで置換される、

30

請求項 1 記載の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくは N - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 2 0】

R³は場合によりニトロ、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミジノ、R⁵O - C(=O) - C(=N - OR⁴) - 、Y¹Y²N - 、Y¹Y²N - C(=O) - 、Y¹Y²N - SO₂ - 、R⁷ - SO₂ - NR⁶ - 、R⁷ - C(=O) - NR⁶ - 、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アリール、ヘテロアリール、または場合によりハロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールまたはヘテロアリール、-P(=O) - (アルコキシ)₂、Y¹Y²N - 、Y¹Y²N - SO₂ - 、R⁷ - SO₂ - NR⁶ - 、または場合によりオキソで置換されるヘテロシクリルまたはアリールへ

40

50

テロシクリルで置換されるアルキル、または場合により Y^1Y^2N - で置換されるヘテロシクリルにより置換されるフェニルであり、そして

Y^1 および Y^2 が互いに独立して水素、シクロアルキル、または場合によりヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、場合によりアルキルで置換されるヘテロアリール、またはヘテロシクリルで置換されるアルキルである、
請求項 1 記載の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 2 1】

R^3 は場合により $Y^1Y^2N - SO_2 -$ 、 $R^7 - SO_2 - NR^6 -$ 、アルキルスルホニル、または $Y^1Y^2N - SO_2 -$ 、 $R^7 - SO_2 - NR^6 -$ で置換されるアルキルにより置換されるフェニルである請求項 1 記載の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩。

10

【請求項 2 2】

R^3 は場合により $Y^1Y^2N - SO_2 -$ 、 $R^7 - SO_2 - NR^6 -$ 、アルキルスルホニル、または $Y^1Y^2N - SO_2 -$ 、 $R^7 - SO_2 - NR^6 -$ で置換されるアルキルにより置換されるフェニルであり、そして Y^1 および Y^2 がそれぞれ独立して水素、シクロアルキル、または場合によりヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、場合によりアルキルで置換されるヘテロアリール、またはヘテロシクリルで置換されるアルキルである請求項 1 記載の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩。

20

【請求項 2 3】

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸ベンジルアミド、
2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(6 - ジメチルアミノ - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド、
2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - スルファモイル - ベンジルアミド、
2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸[2 - (4 - スルファモイル - フェニル) - エチル] - アミド、
2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド、
2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - ジメチルスルファモイル - ベンジルアミド、
2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸[2 - (2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - エチル] - アミド、
2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸[2 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - アミド、
2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - アミド、
2 - (3,5 - ジフルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド、
2 - (2,5 - ジフルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド、
2 - (4 - ジフルオロフェニル) - 4 - メチルピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド、
2 - (2 - ピリジル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド、
2 - (3 - ピリジル) - 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド、
2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - エチルスルファモイル - ベンジルアミド、
2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - エトキシ - エチルス

30

40

50

- ルファモイル) - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - ヒドロキシ - プロピル
 ルスルファモイル) - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - シクロプロピルスルファ
 モイル - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (3 - ヒドロキシ - プロピ
 ルスルファモイル) - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - メトキシ - エチルス
 ルファモイル) - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (3 - メトキシ - プロピル
 スルファモイル) - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (4 - メトキシ - ブチルス
 ルファモイル) - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - シクロヘキシルスルファ
 モイル - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - ヒドロキシ - 1,1 -
 ジメチル - エチルスルファモイル) - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - スルファモイル - ベンジ
 ルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - モルホリン - 4 - イ
 ル - エチルスルファモイル) - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - ピペリジン - 1 - イ
 ル - エチルスルファモイル) - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [2 - (1 - メチル - ピロリ
 ジン - 2 - イル) - エチルスルファモイル] - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [(1 - エチル - ピロリジ
 ン - 2 - イルメチル) - スルファモイル] - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [2 - (1H - イミダゾール
 - 4 - イル) - エチルスルファモイル] - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [3 - (2 - メチル - ピペリ
 ジン - 1 - イル) - プロピルスルファモイル] - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (3 - ピロリジン - 1 - イ
 ル - プロピルスルファモイル) - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - ジメチルアミノ - エ
 チルスルファモイル) - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - ジエチルアミノ - エ
 チルスルファモイル) - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (3 - ジメチルアミノ - 2,
 2 - ジメチル - プロピルスルファモイル) - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (5 - ジメチルアミノ - ペ
 ンチルスルファモイル) - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - ジイソプロピルアミ
 ノ - エチルスルファモイル) - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (メタンスル
 ホニルアミノ - メチル) - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [(プロパン
 - 2 - スルホニルアミノ) - メチル] - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスル
 ファモイルメチル - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (イソプロピ

10

20

30

40

50

- ルスルファモイル - メチル) - ベンジルアミド、
- 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (メタンスルホニルアミノ - メチル) - ベンジルアミド、
- 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [(プロパン - 2 - スルホニルアミノ) - メチル] - ベンジルアミド、
- 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイルメチル - ベンジルアミド、
- 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (イソプロピルスルファモイル - メチル) - ベンジルアミド
- 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(2 - メタンスルホニルアミノ - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミド、
- 2 - (5 - メチル - [1,2,4]オキサジアゾール - 3 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - スルファモイル - ベンジルアミド、
- 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - ベンジルアミド、
- 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3,4 - ジメトキシル - ベンジルアミド、
- 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(2 - ベンゾ[1,3]ジオキソール - 5 - イル - エチル) - アミド、
- 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - [1,2,3]チアジアゾール - 5 - イル) - ベンジルアミド、
- 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド、
- 4 - メチル - 2 - ピリジン - 2 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド、
- 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - モルホリン - 4 - イルベンジルアミド、
- 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(ベンゾフラン - 5 - イルメチル) - アミド、
- 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - メタンスルホニルアミノ - ベンジルアミド、
- 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - カルバモイル - ベンジルアミド、
- 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - ヒドロキシ - エチルスルファモイル) - ベンジルアミド、
- 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - ベンジルアミド、
- 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド、
- 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸[2 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - エチル] - アミド、
- 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド、
- 4 - {[(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - ブチル} - ホスホン酸ジエチルエステル、
- 4 - {[(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - エチル} - ホスホン酸ジエチルエステル、
- フェニル - {[(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - メチル} - ホスホン酸ジエチルエステル、
- 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メタンスルホニル) - ベンジルアミド、
- 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 3 - イルメチル) - アミド、
- 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(1 - ジメタンスルファモイ

10

20

30

40

50

- ル - ピペリジン - 3 - イルメチル) - アミド、
 2 - (フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メタンスルホニルアミノ - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - アセチルスルファモイル - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (3 - オキソ - ピペラジン - 1 - スルホニル) - ベンジルアミド、
 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(2 - スルファモイル - エチル) - アミド、
 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(2 - ジメチルスルファモイル - エチル) - アミド、
 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - アミノ - ベンジルアミド、
 2 - (3 - ピリジル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド、
 2 - ピラゾール - 1 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - スルファモイル - ベンジルアミド、
 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド、
 (R) - 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(1 - フェニル - エチル) - アミド、
 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(1 - カルバムイミドイル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - アミド、
 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸{4 - [2 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - エチル] - チアゾール - 2 - イル} - アミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸[2 - (ピロリジン - 1 - スルホニル) - エチル] - アミド、
 [3 - ({[2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボニル] - アミノ} - メチル) - ベンジル] - カルバミン酸t - ブチルエステル、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [(ピリジン - 2 - イルメチル) - スルファモイル] - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (3 - ヒドロキシ - 2,2 - ジメチル - プロピルスルファモイル) - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピルスルファモイル) - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [(テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - スルファモイル] - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (4 - ヒドロキシ - ブチルスルファモイル) - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エチルスルファモイル] - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [(テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - スルファモイル] - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - イソブチルスルファモイル - ベンジルアミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(5 - イソプロピルスルファモイル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(5 - メチルスルファモイル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(2 - メチルスルファモイル - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミド、
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(2 - メチルスルファモイル - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミド、または
 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(5 - イソプロピ

ルスルファモイル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド

である化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 2 4】

請求項 1 または 2 3 記載の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩および薬学的に許容しうる担体を含有する医薬組成物。

【請求項 2 5】

請求項 1 または 2 3 記載の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩を含むアレルギー性または炎症性疾患を治療するための医薬。

10

【請求項 2 6】

アレルギー性または炎症性疾患がアレルギー性鼻炎である請求項 2 5 記載の医薬。

【請求項 2 7】

アレルギー性または炎症性疾患が喘息である請求項 2 5 記載の医薬。

【請求項 2 8】

アレルギー性または炎症性疾患が慢性の閉塞性肺疾患である請求項 2 5 記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はピリミジンアミド化合物、それらの製造法、これらの化合物を含有する医薬組成物、およびプロスタグランジンD合成酵素の阻害により調節することができる疾患状態の治療における薬剤としての使用に関する。

20

【背景技術】

【0002】

最も一般的なアトピー性疾患であるアレルギー性鼻炎は総人口の約5～約22%の罹患率であると推定され、くしゃみ、鼻汁および鼻詰まりの症状を特徴とする。これらの症状は肥満細胞および他の炎症細胞から放出される多数のメディエーターにより引き起こされると考えられている。抗ヒスタミン剤のような現在の治療法はくしゃみおよび鼻汁に有効に対処するが、患者の生活の質に影響を及ぼす重要な症状である鬱血に殆んど効果がない。

【0003】

30

アレルギー性鼻炎、気管支喘息、アレルギー性結膜炎およびアトピー性皮膚炎の患者における局所アレルギー性チャレンジは鼻および気管支の洗浄液、涙および皮膚のチェンバー液のプロスタグランジンD₂(PGD₂)レベルの急速な上昇をもたらすことがわかっている。PGD₂は多くの炎症作用を持ち、例えば結膜および皮膚の血管透過性を増加させたり、鼻腔抵抗、気道狭窄や結膜および気管への好酸球浸潤を増加させたりする。PGD₂は免疫学的攻撃により肥満細胞から産生されるアラキドン酸の主なシクロオキシゲナーゼ生成物である[Lewis RA, Soter NA, Diamond PT, Austen KF, Oates JA, Roberts LJ IIの「抗IgEによるラットおよびヒト肥満細胞の活性化後のプロスタグランジンD₂生成」, J. Immunol., 129, 1627～1631(1982年)]。PGD₂の主な供給源である活性化肥満細胞は喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アレルギー性皮膚炎のような症状および他の疾患のアレルギー反応を促進する中心的存在の1つである[Brightling CE, Bradding P, Pavord ID, Wardlaw AJの「喘息における肥満細胞の役割に関する新しい洞察」, Clin. Exp. Allergy 33, 550～556(2003年)]。

40

【0004】

スルフヒドリル化合物の存在下でPGD₂はプロスタグランジンD合成酵素(PGDS)の触媒作用によるプロスタノイドの共通前駆体PGH₂の異性化により生成する。2種のイソ型のPGDS酵素:L-PGDSおよびH-PGDSが存在する。H-PGDSは細胞質内酵素であり、末梢組織に分布し、さらに抗原提示細胞、肥満細胞、巨核球およびTh2リンパ球に局在する。生成物PGD₂の作用はG-タンパク質結合受容体:Dプロスタグランジン(DP)およびcrTH₂が媒介する。

(1) T. Urade and O. Hayaishiの「プロスタグランジンD合成酵素:構造および機能」, V

50

itamin and Hormones, 58, 89 ~ 120(2000年)、(2) J. J. MurrayのN. Engl. J. Med., 315(13), 800(1986年9月25日)および(3) UradeらのJ. Immunology, 168, 443 ~ 449(2002年)を参照。

【 0 0 0 5 】

PGD2の生成を阻害することは鼻詰まりに効果があり、そのためアレルギー性鼻炎において治療的に有用であると考えられる。さらに、気管支喘息のような他の多くの適応症においてPGDS阻害剤は治療的に有用であると考えられる。

【 0 0 0 6 】

PGDS阻害剤は報告されている。化合物HQL - 79は弱いPGDS阻害剤であると報告されており、モルモットおよびラットモデルにおいて抗喘息作用を示す(MatsusshitaらのJpn. J. Pharamcol. 78, 11(1998年))。化合物トラニラストはPGDS阻害剤として開示されている(K. Ikai, M. Jihara, K. FujiiおよびY. Uradeの「プロスタグランジンD合成酵素に対するトラニラストの阻害効果」, Biochemical Pharmacology, 28, 2773 ~ 2676(1989年))。

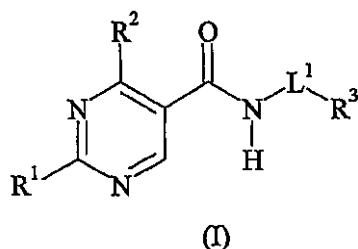
【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 7 】

本発明は式(1)

【 化 1 】



[式中、

R¹はそれらのそれぞれは場合によりハロ、(C₁ - C₆) - アルキル、ヒドロキシ、(C₁ - C₆) - アルコキシ、(C₁ - C₄) - ハロアルキルまたは(C₁ - C₄) - ハロアルコキシで置換されるアリール、ヘテロアリールまたは(C₅ - C₆) - シクロアルキルであり；

R²は水素または(C₁ - C₄) - アルキルであり；

R³は - P(=O) - (アルコキシ)₂またはY¹Y²N - SO₂ - 、(それらのそれぞれは場合によりアシル、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、R⁵O - C(=O) - C(=N - OR⁴) - 、Y¹Y²N - 、Y¹Y²N - C(=O) - 、Y¹Y²N - C(=O) - O - 、Y¹Y²N - SO₂ - 、R⁷ - SO₂ - NR⁶ - 、R⁷ - C(=O) - NR⁶ - 、Y¹Y²N - (C₁ - C₄) - アルキレン - SO₂ - (C₁ - C₄) - アルキレン - ；または(それらのそれぞれは場合によりハロ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、- P(=O) - (アルコキシ)₂、Y¹Y²N - 、Y¹Y²N - SO₂ - 、R⁷ - SO₂ - NR⁶ - 、(それらのそれぞれは場合によりアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換される)アリールまたはヘテロアリール、または(それらのそれぞれは場合によりオキソまたはアルキルで置換される)ヘテロシクリルまたはアリールヘテロシクリルで置換される)アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニル；または(それらのそれぞれは場合によりアルキル、ハロアルキル、ハロ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、- P(=O) - (アルコキシ)₂、Y¹Y²N - またはY¹Y²N - SO₂ - で置換される)アリール、ヘテロアリール、アロイル、ヘテロアロイル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシまたはヘテロシクリルで置換される)シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニルまたは多環式アルカリールであり、そして

R³がシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニルまたは多環式アルカリールである場合、それは場合によりオキソで置換され；

L¹は結合、または場合によりヒドロキシで置換される(C₁ - C₆) - アルキレンであり、R³が場合によりシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニルまたは多環式アルカリールで置換される場合、(C₁ - C₆) - アルキレンは場合により - P(=O) - (アルコキシ)₂で置換され；

R⁴、R⁵およびR⁶は互いに独立して水素またはアルキルであり、

R⁷は(場合によりヒドロキシ、ハロまたはアルコキシで置換される)アルキル、またはアリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、または(アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルの)アリールまたはヘテロアリール部分は場合によりアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロ、アルコキシまたはハロアルコキシで置換され；そして

Y¹およびY²は互いに独立して水素；(場合によりヒドロキシ、カルボキシ、ハロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、(場合によりヒドロキシで置換される)アルコキシ、(それらのそれぞれは場合によりアルキル、ハロまたはハロアルキルで置換される)シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールで置換される)アルキル；または(場合によりカルボキシで置換される)シクロアルキルであり、または

Y¹およびY²はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって(場合により酸素、窒素または硫黄から選択される他のヘテロ原子を含有する)ヘテロシクリルを形成し、前記ヘテロシクリルは場合によりアルキルまたはオキソで置換される]

の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩に関する。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明の他の態様は薬学的に有効な量の式(1)の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩を薬学的に許容しうる担体と混合して含有する医薬組成物である。

【0009】

本発明の他の態様は治療が必要な患者に式(1)の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩を投与することからなるアレルギー性および/または炎症性疾患、特にアレルギー性鼻炎、喘息および/または慢性閉塞性肺疾患(COPD)の患者を治療する方法に関する。

【0010】

用語の定義

本明細書全体を通して使用される次の用語は特に断りがなければ次の意味を有すると理解される：

「アシル」はH - CO - または(脂肪族または環状) - CO - を意味する。特定のアシルには低級アルキルを含有する低級アルカノイルがある。典型的なアシルにはホルミル、アセチル、プロパノイル、2 - メチルプロパノイル、ブタノイル、パルミトイル、アクリロイル、プロピノイルおよびシクロヘキシルカルボニルがある。

【0011】

「アルケニル」は炭素 - 炭素二重結合を含有し、2 ~ 約15個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基を意味する。特定のアルケニルは2 ~ 約12個の炭素原子を有する。より特定のアルケニルは2 ~ 約4個の炭素原子を有する。分枝状とはメチル、エチルまたはプロピルのような1個またはそれ以上の低級アルキル基が直鎖状のアルケニル鎖に結合していることを意味する。「低級アルケニル」は直鎖または分枝鎖に約2 ~ 約4個の炭素原子が存在することを意味する。典型的なアルケニルにはエテニル、プロベニル、n - ブテニル、i - ブテニル、3 - メチルブタ - 2 - エニル、n - ペンテニル、ヘプテニル、オクテニル、シクロヘキシルブテニルおよびデセニルがある。

【 0 0 1 2 】

「アルコキシ」はアルキル - O - を意味する。典型的なアルコキシにはメトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、i - プロポキシ、n - ブトキシおよびヘプトキシがある。

【 0 0 1 3 】

「アルコシカルボニル」はアルキル - O - CO - を意味する。典型的なアルコシカルボニルにはメトシカルボニル、エトシカルボニルおよびt - ブチルオキシカルボニルがある。

【 0 0 1 4 】

「アルキル」は1 ~ 約20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素を意味する。特定のアルキルは1 ~ 約12個の炭素原子を有する。より特定のアルキルは低級アルキルである。分枝状とはメチル、エチルまたはプロピルのような1個またはそれ以上の低級アルキル基が直鎖状のアルキル鎖に結合していることを意味する。「低級アルキル」は直鎖状または分枝状のアルキル鎖に1 ~ 約4個の炭素原子が存在することを意味する。

10

【 0 0 1 5 】

「アルキルアミノ」はアルキル - NH - を意味する。特定のアルキルアミノは(C₁ - C₆) - アルキルアミノである。典型的なアルキルアミノにはメチルアミノおよびエチルアミノがある。

【 0 0 1 6 】

「アルキレン」は1 ~ 約15個の炭素原子を有する二価の直鎖状または分枝状の炭化水素を意味する。特定のアルキレンは1 ~ 約6個の炭素原子を有する低級アルキレンである。典型的なアルケニレンにはメチレン、エチレン、プロピレンおよびブチレンがある。

20

【 0 0 1 7 】

「アルキルスルホニル」はアルキル - SO₂ - を意味する。特定のアルキルスルホニルは(C₁ - C₆) - アルキルスルホニルである。典型的なアルキルスルホニルにはCH₃ - SO₂ - およびCH₃CH₂ - SO₂ - がある。

【 0 0 1 8 】

「アルキルチオ」はアルキル - S - を意味する。典型的なアルキルチオにはCH₃ - S - がある。

【 0 0 1 9 】

「アルキニル」は炭素 - 炭素三重結合を含有し、2 ~ 約15個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素を意味する。特定のアルキニルは2 ~ 約12個の炭素原子を有する。より特定のアルキニルは2 ~ 約6個の炭素原子を有する。分枝状とはメチル、エチルまたはプロピルのような1個またはそれ以上の低級アルキル基が直鎖状のアルキニル鎖に結合していることを意味する。「低級アルキニル」は直鎖状または分枝状のアルキニル鎖に2 ~ 約4個の炭素原子が存在することを意味する。典型的なアルキニルにはエチニル、プロピニル、n - ブチニル、2 - ブチニル、3 - メチルブチニル、n - ペンチニル、ヘプチニル、オクチニルおよびデシニルがある。

30

【 0 0 2 0 】

「アロイル」はアリール - CO - を意味する。典型的なアロイルにはベンゾイルや1 - および2 - ナフトイルがある。

40

「アリール」は約6 ~ 約14個の炭素原子からなる単環式または多環式の芳香族環系を意味する。特定のアリールは約6 ~ 約10個の炭素原子を有する。典型的なアリールにはフェニルおよびナフチルがある。

「アリールアルコキシ」はアリールアルキル - O - を意味する。典型的なアリールアルコキシにはベンジルオキシや1 - または2 - ナフチレンメトキシがある。

【 0 0 2 1 】

「アリールアルコシカルボニル」はアリールアルキル - O - CO - を意味する。典型的なアリールアルコシカルボニルにはフェノキシカルボニルおよびナフトキシカルボニルがある。

「アリールアルキル」はアリール - アルキル - を意味する。特定のアリールアルキルは

50

(C₁ - C₆) - アルキル部分を含有する。典型的なアリールアルキルにはベンジル、2 - フェネチルおよびナフチレンメチルがある。

「アリールアルキルスルホニル」はアリール - アルキル - SO₂ - を意味する。特定のアリールアルキルスルホニルは(C₁ - C₆) - アルキル部分を含有する。典型的なアリールアルキルスルホニルにはベンジルスルホニルがある。

【 0 0 2 2 】

「アリールシクロアルケニル」は縮合したアリールおよびシクロアルケニルを意味する。特定のアリールシクロアルケニルはそのアリールがフェニルであり、シクロアルケニルが約5 ~ 約7個の環原子で構成されるものである。アリールシクロアルケニルはそのような結合が可能なシクロアルケニル部分の何れかの原子を通して結合する。典型的なアリールシクロアルケニルには1,2 - ジヒドロナフチレンおよびインデンがある。

10

【 0 0 2 3 】

「アリールシクロアルキル」は縮合したアリールおよびシクロアルキルを意味する。特定のアリールシクロアルキルはそのアリールがフェニルであり、シクロアルキルが約5 ~ 約6個の環原子で構成されるものである。アリールシクロアルキルはそのような結合が可能なシクロアルキル部分の何れかの原子を通して結合する。典型的なアリールシクロアルキルには1,2,3,4 - テトラヒドロ - ナフチレンがある。

【 0 0 2 4 】

「アリールヘテロシクレニル」は縮合したアリールおよびヘテロシクレニルを意味する。特定のアリールヘテロシクレニルはそのアリールがフェニルであり、ヘテロシクレニルが約5 ~ 約6個の環原子で構成されるものである。アリールヘテロシクレニルはそのような結合が可能なヘテロシクレニルの何れかの原子を通して結合する。アリールヘテロシクレニルのヘテロシクレニル部分の接頭語としてのアザ、オキサまたはチオの表示はそれぞれ環原子として少なくとも1個の窒素、酸素または硫黄原子が存在することを意味する。アリールヘテロシクレニルの窒素原子は塩基性の窒素原子であり得る。アリールヘテロシクレニルのヘテロシクレニル部分の窒素または硫黄原子はまた、場合により相当するN - オキシド、S - オキシドまたはS,S - ジオキシドに酸化され得る。典型的なアリールヘテロシクレニルには3H - インドリニル、1H - 2 - オキソキノリル、2H - 1 - オキソイソキノリル、1,2 - ジヒドロキノリニル、3,4 - ジヒドロキノリニル、1,2 - ジヒドロイソキノリニルおよび3,4 - ジヒドロイソキノリニルがある。

20

30

【 0 0 2 5 】

「アリールヘテロシクリル」は縮合したアリールおよびヘテロシクリルを意味する。特定のヘテロシクリルアリールはそのアリールがフェニルであり、ヘテロシクリルが約5 ~ 約6個の環原子で構成されるものである。アリールヘテロシクリルはそのような結合が可能なヘテロシクリル部分の何れかの原子を通して結合する。アリールヘテロシクリルのヘテロシクリル部分の接頭語としてのアザ、オキサまたはチオの表示はそれぞれ環原子として少なくとも1個の窒素、酸素または硫黄原子が存在することを意味する。アリールヘテロシクリルの窒素原子は塩基性の窒素原子であり得る。アリールヘテロシクリルのヘテロシクリル部分の窒素または硫黄原子はまた、場合により相当するN - オキシド、S - オキシドまたはS,S - ジオキシドに酸化され得る。典型的なアリールヘテロシクリルにはインドリニル、1,2,3,4 - テトラヒドロイソキノリン、1,2,3,4 - テトラヒドロキノリン、1H - 2,3 - ジヒドロイソインドール - 2 - イル、2,3 - ジヒドロベンゾ[f]イソインドール - 2 - イルおよび1,2,3,4 - テトラヒドロベンゾ[g] - イソキノリン - 2 - イルがある。

40

【 0 0 2 6 】

「アリールオキシ」はアリール - O - を意味する。典型的なアリールオキシにはフェノキシおよびナフトキシがある。

「アリールオキシカルボニル」はアリール - O - CO - を意味する。典型的なアリールオキシカルボニルにはフェノキシカルボニルおよびナフトキシカルボニルがある。

【 0 0 2 7 】

「本発明の化合物」および等価表現は文脈が許せば前記式(1)の化合物、その水和物、

50

溶媒和物およびN - オキシド、並びにその薬学的に許容しうる塩を包含することを意味する。同様に、中間体への言及はそれらが特許請求されていようとなかろうと、文脈が許せばそれらの塩、N - オキシドおよび溶媒和物を包含することを意味する。

【0028】

「シクロアルケニル」は約3～約10個の炭素原子、特に約5～約10個の炭素原子からなり、少なくとも1個の炭素 - 炭素二重結合を含有する単環式または多環式の非芳香族環系を意味する。前記環系の特定の環は約5～約6個の環原子を含有し；このような特定の環の大きさは「低級」とも呼ばれる。典型的な単環式シクロアルケニルにはシクロペンテニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘプテニルがある。典型的な多環式シクロアルケニルはノルボルニルエニルである。

10

【0029】

「シクロアルケニルアリール」は縮合したアリールおよびシクロアルケニルを意味する。特定のシクロアルケニルアリールはそのアリールがフェニルであり、シクロアルケニルが約5～約6個の環原子で構成されるものである。シクロアルケニルアリールはそのような結合が可能なアリール部分の何れかの原子を通して結合する。典型的なシクロアルケニルアリールには1,2 - ジヒドロナフチレンおよびインデンがある。

【0030】

「シクロアルケニルヘテロアリール」は縮合したヘテロアリールおよびシクロアルケニルを意味する。特定のシクロアルケニルヘテロアリールはそのヘテロアリールが約5～約6個の環原子で構成され、シクロアルケニルが約5～約6個の環原子で構成されるものである。シクロアルケニルヘテロアリールはそのような結合が可能なヘテロアリールの何れかの原子を通して結合する。シクロアルケニルヘテロアリールのヘテロアリール部分の接頭語としてのアザ、オキサまたはチオの表示はそれぞれ環原子として少なくとも1個の窒素、酸素または硫黄原子が存在することを意味する。シクロアルケニルヘテロアリールの窒素原子は塩基性の窒素原子であり得る。シクロアルケニルヘテロアリールのヘテロアリール部分の窒素原子はまた、場合により相当するN - オキシドに酸化され得る。典型的なシクロアルケニルヘテロアリールには5,6 - ジヒドロキノリル、5,6 - ジヒドロイソキノリル、5,6 - ジヒドロキノキサリニル、5,6 - ジヒドロキナゾリニル、4,5 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾリルおよび4,5 - ジヒドロベンゾオキサゾリルがある。

20

【0031】

「シクロアルキル」は約3～約10個の炭素原子、特に約5～約10個の炭素原子からなる単環式または多環式の非芳香族飽和環系を意味する。特定の環系は約5～約7個の環原子を含有し；このような特定の環系は「低級」とも呼ばれる。典型的な単環式シクロアルキルにはシクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルがある。典型的な多環式シクロアルキルには1 - デカリン、ノルボルニルおよびアダマンタ - (1 - または2 -)イルがある。

30

【0032】

「シクロアルキルアリール」は縮合したアリールおよびシクロアルキルを意味する。特定のシクロアルキルアリールはそのアリールがフェニルであり、シクロアルキルが約5～約6個の環原子で構成されるものである。シクロアルキルアリールはそのような結合が可能なシクロアルキル部分の何れかの原子を通して結合する。典型的なシクロアルキルアリールには1,2,3,4 - テトラヒドロ - ナフチレンがある。

40

「シクロアルキレン」は約4～約8個の炭素原子を有する二価のシクロアルキル基を意味する。特定のシクロアルキレンは約5～約7個の環原子を含有し；このような特定の環系は「低級」とも呼ばれる。シクロアルキレン基の結合位置には1,1 - 、1,2 - 、1,3 - または1,4 - 結合パターンがあり、適用可能ならば結合位置の立体化学的關係はシスまたはトランスである。典型的な単環式シクロアルキレンには(1,1 - 、1,2 - または1,3 -)シクロヘキシレンおよび(1,1 - または1,2 -)シクロペンチレンがある。

【0033】

「シクロアルキルヘテロアリール」は縮合したヘテロアリールおよびシクロアルキルを

50

意味する。特定のシクロアルキルヘテロアリールはそのヘテロアリールが約5～約6個の環原子で構成され、シクロアルキルが約5～約6個の環原子で構成されるものである。シクロアルキルヘテロアリールはそのような結合が可能なヘテロアリールの何れかの原子を通して結合する。縮合したシクロアルキルヘテロアリールのヘテロアリール部分の接頭語としてのアザ、オキサまたはチオの表示はそれぞれ環原子として少なくとも1個の窒素、酸素または硫黄原子が存在することを意味する。シクロアルキルヘテロアリールの窒素原子は塩基性の窒素原子であり得る。シクロアルキルヘテロアリールのヘテロアリール部分の窒素原子は場合により相当するN - オキシドに酸化され得る。典型的なシクロアルキルヘテロアリールには5,6,7,8 - テトラヒドロキノリニル、5,6,7,8 - テトラヒドロイソキノリル、5,6,7,8 - テトラヒドロキノキサリニル、5,6,7,8 - テトラヒドロキナゾリル、4,5,6,7 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾリルおよび4,5,6,7 - テトラヒドロベンゾオキサゾリルがある。

10

【0034】

「シクリル」はシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクレニルを意味する。

「ジアルキルアミノ」は(アルキル)₂ - N - を意味する。特定のジアルキルアミノは(C₁ - C₆アルキル)₂ - N - である。典型的なジアルキルアミノ基にはジメチルアミノ、ジエチルアミノおよびメチルエチルアミノがある。

【0035】

「ハロ」または「ハロゲン」はフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。特定のハロまたはハロゲンはフルオロまたはクロロである。

20

「ハロアルコキシ」は1～3個のハロ基により置換されたアルコキシを意味する。特定のハロアルコキシは1～3個のハロゲンにより置換された低級アルコキシである。最も特定のハロアルコキシは1個のハロゲンにより置換された低級アルコキシである。

「ハロアルキル」は1～3個のハロ基により置換されたアルキルを意味する。特定のハロアルキルは1～3個のハロゲンにより置換された低級アルキルである。最も特定のハロアルキルは1個のハロゲンにより置換された低級アルキルである。

【0036】

「ヘテロアロイル」はヘテロアリール - CO - を意味する。典型的なヘテロアロイルにはチオフエノイル、ニコチノイル、ピロール - 2 - イルカルボニルおよびピリジノイルがある。

30

【0037】

「ヘテロアリール」は約5～約14個の炭素原子からなり、環系に存在する1個またはそれ以上の炭素原子が炭素以外のヘテロ原子(複数可)、例えば窒素、酸素または硫黄である単環式または多環式の芳香族環系を意味する。特定の芳香族環系は約5～約10個の炭素原子および1～3個のヘテロ原子を含有する。より特定の環系の環の大きさは約5～約6個の環原子を含有する。ヘテロアリールの接頭語としてのアザ、オキサまたはチオの表示はそれぞれ環原子として少なくとも1個の窒素、酸素または硫黄原子が存在することを意味する。ヘテロアリールの窒素原子は塩基性の窒素原子であり得、場合により相当するN - オキシドに酸化され得る。ヘテロアリールがヒドロキシ基により置換される場合、それはその相当する互変異性体もまた包含する。典型的なヘテロアリールにはピラジニル、チエニル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、フラニル、ピロリル、1,2,4 - チアジアゾリル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾ[1,2 - a]ピリジン、イミダゾ[2,1 - b]チアゾリル、ベンゾフラニル、アザインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチエニル、チエノピリジル、チエノピリミジル、ピロロピリジル、イミダゾピリジル、ベンゾアザインドリル、1,2,4 - トリアジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾリル、インドリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、1,3,4 - チアジアゾリル、チアゾリル、チエニルおよびトリアゾリルがある。

40

50

【 0 0 3 8 】

「ヘテロアリールアルキル」はヘテロアリール - アルキル - を意味する。特定のヘテロアリールアルキルは(C₁ - C₄) - アルキル部分を含有する。典型的なヘテロアリールアルキルにはテトラゾール - 5 - イルメチルがある。

【 0 0 3 9 】

「ヘテロアリールシクロアルケニル」は縮合したヘテロアリールおよびシクロアルケニルを意味する。特定のヘテロアリールシクロアルケニルはそのヘテロアリールが約5～約6個の環原子で構成され、シクロアルケニルが約5～約6個の環原子で構成されるものである。ヘテロアリールシクロアルケニルはそのような結合が可能なシクロアルケニルの何れかの原子を通して結合する。ヘテロアリールシクロアルケニルのヘテロアリール部分の接頭語としてのアザ、オキサまたはチオの表示はそれぞれ環原子として少なくとも1個の窒素、酸素または硫黄原子が存在することを意味する。ヘテロアリールシクロアルケニルの窒素原子は塩基性の窒素原子であり得る。ヘテロアリールシクロアルケニルのヘテロアリール部分の窒素原子は場合により相当するN - オキシドに酸化され得る。典型的なヘテロアリールシクロアルケニルには5,6 - ジヒドロキノリル、5,6 - ジヒドロイソキノリル、5,6 - ジヒドロキノキサリニル、5,6 - ジヒドロキナゾリニル、4,5 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾリルおよび4,5 - ジヒドロベンゾオキサゾリルがある。

10

【 0 0 4 0 】

「ヘテロアリールシクロアルキル」は縮合したヘテロアリールおよびシクロアルキルを意味する。特定のヘテロアリールシクロアルキルはそのヘテロアリールが約5～約6個の環原子で構成され、シクロアルキルが約5～約6個の環原子で構成されるものである。ヘテロアリールシクロアルキルはそのような結合が可能なシクロアルキルの何れかの原子を通して結合する。縮合したヘテロアリールシクロアルキルのヘテロアリール部分の接頭語としてのアザ、オキサまたはチオの表示はそれぞれ環原子として少なくとも1個の窒素、酸素または硫黄原子が存在することを意味する。ヘテロアリールシクロアルキルの窒素原子は塩基性の窒素原子であり得る。ヘテロアリールシクロアルキルのヘテロアリール部分の窒素原子は場合により相当するN - オキシドに酸化され得る。典型的なヘテロアリールシクロアルキルには5,6,7,8 - テトラヒドロキノリニル、5,6,7,8 - テトラヒドロイソキノリル、5,6,7,8 - テトラヒドロキノキサリニル、5,6,7,8 - テトラヒドロキナゾリル、4,5,6,7 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾリルおよび4,5,6,7 - テトラヒドロベンゾオキサゾリルがある。

20

30

【 0 0 4 1 】

「ヘテロアリールヘテロシクレニル」は縮合したヘテロアリールおよびヘテロシクレニルを意味する。特定のヘテロアリールヘテロシクレニルはそのヘテロアリールが約5～約6個の環原子で構成され、ヘテロシクレニルが約5～約6個の環原子で構成されるものである。ヘテロアリールヘテロシクレニルはそのような結合が可能なヘテロシクレニルの何れかの原子を通して結合する。ヘテロアリールヘテロシクレニルのヘテロアリールまたはヘテロシクレニル部分の接頭語としてのアザ、オキサまたはチオの表示はそれぞれ環原子として少なくとも1個の窒素、酸素または硫黄原子が存在することを意味する。ヘテロアリールアザヘテロシクレニルの窒素原子は塩基性の窒素原子であり得る。ヘテロアリールヘテロシクレニルのヘテロアリール部分の窒素または硫黄原子は場合により相当するN - オキシドに酸化され得る。ヘテロアリールヘテロシクレニルのヘテロアリールまたはヘテロシクレニル部分の窒素または硫黄原子は場合により相当するN - オキシド、S - オキシドまたはS,S - ジオキシドに酸化され得る。典型的なヘテロアリールヘテロシクレニルには7,8 - ジヒドロ[1,7]ナフチリジニル、1,2 - ジヒドロ[2,7] - ナフチリジニル、6,7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ[4,5 - c]ピリジル、1,2 - ジヒドロ - 1,5 - ナフチリジニル、1,2 - ジヒドロ - 1,6 - ナフチリジニル、1,2 - ジヒドロ - 1,7 - ナフチリジニル、1,2 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジニルおよび1,2 - ジヒドロ - 2,6 - ナフチリジニルがある。

40

【 0 0 4 2 】

「ヘテロアリールヘテロシクリル」は縮合したヘテロアリールおよびヘテロシクリルを

50

意味する。特定のヘテロアリアルヘテロシクリルはそのヘテロアリアルが約5～約6個の環原子で構成され、ヘテロシクリルが約5～約6個の環原子で構成されるものである。ヘテロアリアルヘテロシクリルはそのような結合が可能なヘテロシクリルの何れかの原子を通して結合する。縮合したヘテロアリアルヘテロシクリルのヘテロアリアルまたはヘテロシクリル部分の接頭語としてのアザ、オキサまたはチオの表示はそれぞれ環原子として少なくとも1個の窒素、酸素または硫黄原子が存在することを意味する。縮合したヘテロアリアルヘテロシクリルの窒素原子は塩基性の窒素原子であり得る。ヘテロアリアルヘテロシクリルのヘテロアリアル部分の窒素または硫黄原子は場合により相当するN - オキシドに酸化され得る。ヘテロアリアルヘテロシクリルのヘテロアリアルまたはヘテロシクリル部分の窒素または硫黄原子は場合により相当するN - オキシド、S - オキシドまたはS,S - ジオキシドに酸化され得る。典型的なヘテロアリアルヘテロシクリルには2,3 - ジヒドロ - 1H - ピロール[3,4 - b]キノリン - 2 - イル、1,2,3,4 - テトラヒドロベンゾ[b][1,7]ナフチリジン - 2 - イル、1,2,3,4 - テトラヒドロベンゾ[b][1,6]ナフチリジン - 2 - イル、1,2,3,4 - テトラヒドロ - 9H - ピリド[3,4 - b]インドール - 2イル、1,2,3,4 - テトラヒドロ - 9H - ピリド[4,3 - b]インドール - 2イル、2,3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3,4 - b]インドール - 2 - イル、1H - 2,3,4,5 - テトラヒドロアゼピノ[3,4 - b]インドール - 2 - イル、1H - 2,3,4,5 - テトラヒドロアゼピノ[4,3 - b]インドール - 3 - イル、1H - 2,3,4,5 - テトラヒドロアゼピノ[4,5 - b]インドール - 2 - イル、5,6,7,8 - テトラヒドロ[1,7]ナフチリジル、1,2,3,4 - テトラヒドロ[2,7]ナフチリジル、2,3 - ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3 - b]ピリジル、2,3 - ジヒドロ - [1,4]ジオキシノ[2,3 - b]ピリジル、3,4 - ジヒドロ - 2H - 1 - オキサ[4,6]ジアザナフタレニル、4,5,6,7 - テトラヒドロ - 3H - イミダゾ[4,5 - c]ピリジル、6,7 - ジヒドロ[5,8]ジアザナフタレニル、1,2,3,4 - テトラヒドロ[1,5] - ナフチリジニル、1,2,3,4 - テトラヒドロ[1,6]ナフチリジニル、1,2,3,4 - テトラヒドロ[1,7]ナフチリジニル、1,2,3,4 - テトラヒドロ[1,8]ナフチリジニルおよび1,2,3,4 - テトラヒドロ[2,6]ナフチリジニルがある。

【0043】

「ヘテロアリアルオキシ」はヘテロアリアル - O - を意味する。典型的なヘテロアリアルオキシにはピリジルオキシがある。

【0044】

「ヘテロシクレニル」は約3～約10個の炭素原子からなり、環系に存在する1個またはそれ以上の炭素原子が炭素以外のヘテロ原子(複数可)、例えば窒素、酸素または硫黄であり、そして少なくとも1個の炭素 - 炭素二重結合または炭素 - 窒素二重結合を含有する単環式または多環式の非芳香族炭化水素環系を意味する。特定の非芳香族環系は約5～約10個の炭素原子および1～3個のヘテロ原子を含有する。より特定の環系の環の大きさは約5～約6個の環原子を含有し；このような特定の環の大きさは「低級」とも呼ばれる。ヘテロシクレニルの接頭語としてのアザ、オキサまたはチオの表示はそれぞれ環原子として少なくとも1個の窒素、酸素または硫黄原子が存在することを意味する。ヘテロシクレニルの窒素原子は塩基性の窒素原子であり得る。ヘテロシクレニルの窒素または硫黄原子は場合により相当するN - オキシド、S - オキシドまたはS,S - ジオキシドに酸化され得る。典型的な単環式アザヘテロシクレニルには1,2,3,4 - テトラヒドロヒドロピリジル、1,2 - ジヒドロピリジル、1,4 - ジヒドロピリジル、1,2,3,6 - テトラヒドロピリジル、1,4,5,6 - テトラヒドロ - ピリミジン、2 - ピロリニル、3 - ピロリニル、2 - イミダゾリニルおよび2 - ピラゾリニルがある。典型的なオキサヘテロシクレニルには3,4 - ジヒドロ - 2H - ピラン、ジヒドロフラニルおよびフルオロジヒドロ - フラニルがある。典型的な多環式オキサヘテロシクレニルは7 - オキサビシクロ[2.2.1]ヘプテニルである。典型的な単環式チオヘテロシクレニルにはジヒドロチオフエニルおよびジヒドロチオピラニルがある。

【0045】

「ヘテロシクレニルアリアル」は縮合したアリアルおよびヘテロシクレニルを意味する。特定のヘテロシクレニルアリアルはそのアリアルがフェニルであり、ヘテロシクレニルが約5～約6個の環原子で構成されるものである。ヘテロシクレニルアリアルはそのような

結合が可能なアリールの何れかの原子を通して結合する。縮合したヘテロシクレニルアリールのヘテロシクレニル部分の接頭語としてのアザ、オキサまたはチオの表示はそれぞれ環原子として少なくとも1個の窒素、酸素または硫黄原子が存在することを意味する。ヘテロシクレニルアリールの窒素原子は塩基性の窒素原子であり得る。ヘテロシクレニルアリールのヘテロシクレニル部分の窒素または硫黄原子は場合により相当するN - オキシド、S - オキシドまたはS,S - ジオキシドに酸化され得る。典型的なヘテロシクレニルアリールには3H - インドリニル、1H - 2 - オキソキノリル、2H - 1 - オキソイソキノリル、1,2 - ジヒドロキノリニル、3,4 - ジヒドロキノリニル、1,2 - ジヒドロイソキノリニルおよび3,4 - ジヒドロイソキノリニルがある。

【 0 0 4 6 】

「ヘテロシクレニルヘテロアリール」は縮合したヘテロアリールおよびヘテロシクレニルを意味する。特定のヘテロシクレニルヘテロアリールはそのヘテロアリールが約5～約6個の環原子で構成され、ヘテロシクレニルが約5～約6個の環原子で構成されるものである。ヘテロシクレニルヘテロアリールはそのような結合が可能なヘテロアリールの何れかの原子を通して結合する。ヘテロシクレニルヘテロアリールのヘテロアリールまたはヘテロシクレニル部分の接頭語としてのアザ、オキサまたはチオの表示はそれぞれ環原子として少なくとも1個の窒素、酸素または硫黄原子が存在することを意味する。アザヘテロシクレニルヘテロアリールの窒素原子は塩基性の窒素原子であり得る。ヘテロシクレニルヘテロアリールのヘテロアリール部分の窒素または硫黄原子は場合により相当するN - オキシドに酸化され得る。ヘテロシクレニルヘテロアリールのヘテロアリールまたはヘテロシクレニル部分の窒素または硫黄原子は場合により相当するN - オキシド、S - オキシドまたはS,S - ジオキシドに酸化され得る。典型的なヘテロシクレニルヘテロアリールには7,8 - ジヒドロ[1,7]ナフチリジニル、1,2 - ジヒドロ[2,7] - ナフチリジニル、6,7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ[4,5 - c]ピリジル、1,2 - ジヒドロ - 1,5 - ナフチリジニル、1,2 - ジヒドロ - 1,6 - ナフチリジニル、1,2 - ジヒドロ - 1,7 - ナフチリジニル、1,2 - ジヒドロ - 1,8 - ナフチリジニルおよび1,2 - ジヒドロ - 2,6 - ナフチリジニルがある。

【 0 0 4 7 】

「ヘテロシクリル」は約3～約10個の炭素原子からなり、環系に存在する1個またはそれ以上の原子が炭素以外のヘテロ原子(複数可)、例えば窒素、酸素または硫黄である単環式または多環式の非芳香族飽和環系を意味する。特定の環系は約5～約10個の炭素原子および1～3個のヘテロ原子を含有する。特定の環系の環の大きさは約5～約6個の環原子を含有し；このような特定の環の大きさは「低級」とも呼ばれる。ヘテロシクリルの接頭語としてのアザ、オキサまたはチオの表示はそれぞれ環原子として少なくとも1個の窒素、酸素または硫黄原子が存在することを意味する。ヘテロシクリルの窒素原子は塩基性の窒素原子であり得る。ヘテロシクリルの窒素または硫黄原子は場合により相当するN - オキシド、S - オキシドまたはS,S - ジオキシドに酸化され得る。典型的な単環式ヘテロシクリルにはピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1,3 - ジオキサニル、1,4 - ジオキサニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチオフェニルおよびテトラヒドロチオピラニルがある。

【 0 0 4 8 】

「ヘテロシクリルアリール」は縮合したアリールおよびヘテロシクリルを意味する。特定のヘテロシクリルアリールはそのアリールがフェニルであり、ヘテロシクリルが約5～約6個の環原子で構成されるものである。ヘテロシクリルアリールはそのような結合が可能なアリール部分の何れかの原子を通して結合する。ヘテロシクリルアリールのヘテロシクリル部分の接頭語としてのアザ、オキサまたはチオの表示はそれぞれ環原子として少なくとも1個の窒素、酸素または硫黄原子が存在することを意味する。ヘテロシクリルアリールの窒素原子は塩基性の窒素原子であり得る。ヘテロシクリルアリールのヘテロシクリル部分の窒素または硫黄原子は場合により相当するN - オキシド、S - オキシドまたはS,S - ジオキシドに酸化され得る。典型的なヘテロシクリルアリールにはインドリニル、1,2,3,4 - テトラヒドロイソキノリン、1,2,3,4 - テトラヒドロキノリン、1H - 2,3 - ジヒドロ

イソインドール - 2 - イル、2,3 - ジヒドロベンゾ[f]イソインドール - 2 - イルおよび1,2,3,4 - テトラヒドロベンゾ[g] - イソキノリン - 2 - イルがある。

【 0 0 4 9 】

「ヘテロシクリルヘテロアリール」は縮合したヘテロアリールおよびヘテロシクリルを意味する。特定のヘテロシクリルヘテロアリールはそのヘテロアリールが約5～約6個の環原子で構成され、ヘテロシクリルが約5～約6個の環原子で構成されるものである。ヘテロシクリルヘテロアリールはそのような結合が可能なヘテロシクリルの何れかの原子を通して結合する。ヘテロシクリルヘテロアリールのヘテロアリールまたはヘテロシクリル部分の接頭語としてのアザ、オキサまたはチオの表示はそれぞれ環原子として少なくとも1個の窒素、酸素または硫黄原子が存在することを意味する。ヘテロシクリルヘテロアリールの窒素原子は塩基性の窒素原子であり得る。ヘテロシクリルヘテロアリールのヘテロアリール部分の窒素または硫黄原子は場合により相当するN - オキシドに酸化され得る。ヘテロシクリルヘテロアリールのヘテロアリールまたはヘテロシクリル部分の窒素または硫黄原子は場合により相当するN - オキシド、S - オキシドまたはS,S - ジオキシドに酸化され得る。典型的なヘテロシクリルヘテロアリールには2,3 - ジヒドロ - 1H - ピロール[3,4 - b]キノリン - 2 - イル、1,2,3,4 - テトラヒドロベンゾ[b][1,7]ナフチリジン - 2 - イル、1,2,3,4 - テトラヒドロベンゾ[b][1,6]ナフチリジン - 2 - イル、1,2,3,4 - テトラヒドロ - 9H - ピリド[3,4 - b]インドール - 2 - イル、1,2,3,4 - テトラヒドロ - 9H - ピリド[4,3 - b]インドール - 2 - イル、2,3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3,4 - b]インドール - 2 - イル、1H - 2,3,4,5 - テトラヒドロアゼピノ[3,4 - b]インドール - 2 - イル、1H - 2,3,4,5 - テトラヒドロアゼピノ[4,3 - b]インドール - 3 - イル、1H - 2,3,4,5 - テトラヒドロアゼピノ[4,5 - b]インドール - 2 - イル、5,6,7,8 - テトラヒドロ[1,7]ナフチリジル、1,2,3,4 - テトラヒドロ[2,7]ナフチリジル、2,3 - ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3 - b]ピリジル、2,3 - ジヒドロ - [1,4]ジオキシノ[2,3 - b]ピリジル、3,4 - ジヒドロ - 2H - 1 - オキサ[4,6]ジアザナフタレニル、4,5,6,7 - テトラヒドロ - 3H - イミダゾ[4,5 - c]ピリジル、6,7 - ジヒドロ[5,8]ジアザナフタレニル、1,2,3,4 - テトラヒドロ[1,5] - ナフチリジニル、1,2,3,4 - テトラヒドロ[1,6]ナフチリジニル、1,2,3,4 - テトラヒドロ[1,7]ナフチリジニル、1,2,3,4 - テトラヒドロ[1,8]ナフチリジニルおよび1,2,3,4 - テトラヒドロ[2,6]ナフチリジニルがある。

【 0 0 5 0 】

「多環式アルカリール」は少なくとも1個の飽和または不飽和の非芳香族環に縮合した少なくとも1個の芳香族環を含有し、そして環系に1個またはそれ以上のヘテロ原子、例えば窒素、酸素または硫黄を含有する多環式環系を意味する。典型的な多環式アルカリールにはアリールシクロアルケニル、アリールシクロアルキル、アリールヘテロシクレニル、アリールヘテロシクリル、シクロアルケニルアリール、シクロアルキルアリール、シクロアルケニルヘテロアリール、シクロアルキルヘテロアリール、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクレニル、ヘテロアリールヘテロシクリル、ヘテロシクレニルアリール、ヘテロシクレニルヘテロアリール、ヘテロシクリルアリールおよびヘテロシクリルヘテロアリールがある。特定の多環式アルカリール基は非芳香族環に縮合した芳香族環を1個含有し、そして環系に1個またはそれ以上のヘテロ原子、例えば窒素、酸素または硫黄を含有する二環式環である。

【 0 0 5 1 】

「患者」はヒトおよび他の哺乳動物を包含する。

「薬学的に許容しうる塩」は本発明の化合物の非毒性の無機および有機の酸付加塩および塩基付加塩を意味する。これらの塩は本化合物の最終単離および精製中に現場で、または別に遊離塩基形態の精製化合物を適当な有機または無機酸と反応させて生成した塩を単離することにより製造することができる。場合によっては、化合物それ自体が分子の塩基性部分を自己プロトン化し、両性の内部塩を形成することができる。

【 0 0 5 2 】

典型的な酸付加塩には臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、

10

20

30

40

50

酢酸塩、シュウ酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、ホウ酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、スルファミン酸塩、マロン酸塩、サリチル酸塩、プロピオン酸塩、メチレン - ビス - - ヒドロキシナフトエ酸塩、ゲンチシン酸塩、イセチオン酸塩、ジ - p - トルオイル酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩およびラウリルスルホン酸塩がある。例えば、S.M. Bergeらの「薬用塩」, J. Pharm. Sci., 66, 1~19(1977年)(参照により本明細書に加入される)を参照。塩基付加塩は別に酸形態の精製化合物を適当な有機または無機塩基と反応させて生成した塩を単離することにより製造することもできる。塩基付加塩には薬学的に許容しうる金属およびアミン塩がある。適当な金属塩にはナトリウム、カリウム、カルシウム、バリウム、亜鉛、マグネシウムおよびアルミニウム塩がある。特定の塩基付加塩はナトリウム塩またはカリウム塩である。適当な無機塩基付加塩は金属塩基から製造され、例えば水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム、水酸化リチウム、水酸化マグネシウムおよび水酸化亜鉛がある。適当なアミン塩基付加塩は安定な塩を生成するのに十分な塩基性を有するアミン、特に毒性が低く、医療用として許容性があるため医薬品化学でよく使用されているアミンから製造される。アンモニア、エチレンジアミン、N - メチル - グルカミン、リシン、アルギニン、オルニチン、コリン、N,N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、N - ベンジルフェネチルアミン、ジエチルアミン、ピペラジン、トリス(ヒドロキシメチル) - アミノメタン、水酸化テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、ジベンジルアミン、エフェナミン、デヒドロアピエチルアミン、N - エチルピペリジン、ベンジルアミン、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、塩基性アミノ酸、例えばリシンおよびアルギニン、並びにジシクロヘキシルアミンがある。

【0053】

「溶媒和物」は本発明の化合物と1個またはそれ以上の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合には水素結合がある。場合によっては、溶媒和物は例えば1個またはそれ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれると単離することができるであろう。「溶媒和物」は液相および不溶性の溶媒和物を包含する。特定の溶媒和物には水和物、エタノラートおよびメタノラートがある。

【0054】

本発明の特定の態様

本発明の特定の態様の1つは R^1 がフェニル、5もしくは6員のヘテロアリールまたは $(C_5 - C_6)$ - シクロアルキルであり、それらのそれぞれは場合によりハロ、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$ - アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ - ハロアルキルもしくは $(C_1 - C_4)$ - ハロアルコキシで置換される式(1)の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩である。

【0055】

他の本発明の特定の態様は R^1 がフェニル、または5もしくは6員のヘテロアリールであり、それらのそれぞれは場合によりハロ、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$ - アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ - ハロアルキルまたは $(C_1 - C_4)$ - ハロアルコキシで置換される式(1)の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩である。

【0056】

他の本発明の特定の態様は R^1 がフェニル、または5もしくは6員のヘテロアリールであり、それらのそれぞれは場合によりハロ、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$ - アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ - ハロアルキルまたは $(C_1 - C_4)$ - ハロアルコキシで置換される式(1)の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN - オキシド、またはその薬学的に許容し

うる塩であるが、但し R^1 がフェニルまたは6員のヘテロアリールである場合、それは場合によりオルトまたはメタ位で置換されるだけである。

【0057】

他の本発明の特定の態様は R^1 がフェニル、ピリジル、チアゾリル、イミダゾリルまたはオキソジアゾリルであり、それらのそれぞれは場合によりハロ、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$ -アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ -ハロアルキルまたは $(C_1 - C_4)$ -ハロアルコキシで置換される式(I)の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN-オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩である。

【0058】

他の本発明の特定の態様は R^1 がフェニルまたはピリジルであり、それらのそれぞれは場合によりオルトまたはメタ位でハロ、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$ -アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ -ハロアルキルまたは $(C_1 - C_4)$ -ハロアルコキシにより置換される式(I)の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN-オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩である。

10

【0059】

他の本発明の特定の態様は R^1 が場合によりハロ、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$ -アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ -ハロアルキルまたは $(C_1 - C_4)$ -ハロアルコキシで置換されるフェニルである式(I)の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN-オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩である。

【0060】

20

他の本発明の特定の態様は R^1 が場合によりオルトまたはメタ位でハロ、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$ -アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ -ハロアルキルまたは $(C_1 - C_4)$ -ハロアルコキシにより置換されるフェニルである式(I)の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN-オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩である。

【0061】

他の本発明の特定の態様は R^1 が場合によりハロで置換されるフェニルである式(I)の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN-オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩である。

【0062】

他の本発明の特定の態様は R^1 が場合によりオルトまたはメタ位でハロにより置換されるフェニルである式(I)の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN-オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩である。

30

他の本発明の特定の態様は R^1 が2-フルオロフェニルまたは3-フルオロフェニルである式(I)の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN-オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩である。

【0063】

他の本発明の特定の態様は R^2 が水素である式(I)の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN-オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩である。

他の本発明の特定の態様は R^2 がメチルである式(I)の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN-オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩である。

40

他の本発明の特定の態様は L^1 が結合である式(I)の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN-オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩である。

【0064】

他の本発明の特定の態様は L^1 が $(C_1 - C_3)$ -アルキレンである式(I)の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN-オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩である。

他の本発明の特定の態様は L^1 が $-CH_2-$ である式(I)の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN-オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩である。

【0065】

他の本発明の特定の態様は R^3 がシクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニルまたは多環式アルカリールであり、それら

50

のそれぞれは場合によりアシル、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミジノ、 $R^5O - C(=O) - C(=N - OR^4) -$ 、 $Y^1Y^2N -$ 、 $Y^1Y^2N - C(=O) -$ 、 $Y^1Y^2N - C(=O) - O -$ 、 $Y^1Y^2N - SO_2 -$ 、 $R^7 - SO_2 - NR^6 -$ 、 $R^7 - C(=O) - NR^6 -$ 、 $Y^1Y^2N - (C_1 - C_4) -$ アルキレン - $SO_2 - (C_1 - C_4) -$ アルキレン - ; または (それらのそれぞれは場合によりハロ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、 $-P(=O) -$ (アルコキシ) $_2$ 、 $Y^1Y^2N -$ 、 $Y^1Y^2N - SO_2 -$ 、 $R^7 - SO_2 - NR^6 -$ 、(それらのそれぞれは場合によりアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換される) アリールまたはヘテロアリール、または (それらのそれぞれは場合によりオキソまたはアルキルで置換される) ヘテロシクリルまたはアリールヘテロシクリルで置換される) アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニル ; または (それらのそれぞれは場合によりアルキル、ハロアルキル、ハロ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、 $-P(=O) -$ (アルコキシ) $_2$ 、 $Y^1Y^2N -$ または $Y^1Y^2N - SO_2 -$ で置換される) アリール、ヘテロアリール、アロイル、ヘテロアロイル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシまたはヘテロシクリルで置換され、そして

10

R^3 がシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニルまたは多環式アルカリールである場合、それは場合によりオキソで置換される

式(1)の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩である。

20

【 0 0 6 6 】

他の本発明の特定の態様は R^3 がフェニル、ピリジル、チアゾリル、イミダゾリル、オキソジアゾリル、ピリミジニル、チオフエニル、オキサゾリル、シクロアルキル、ベンゾオキサゾリル、1,2,4 - チアジアゾリル、1,3,4 - チアジアゾリル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、フラニル、ベンゾ[1,3]ジオキサリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾリジニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、ベンゾフラニルまたは1,3 - ジヒドロ - ベンゾ[c]イソチアゾリルであり、それらのそれぞれは場合によりアシル、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミジノ、 $R^5O - C(=O) - C(=N - OR^4) -$ 、 $Y^1Y^2N -$ 、 $Y^1Y^2N - C(=O) -$ 、 $Y^1Y^2N - C(=O) - O -$ 、 $Y^1Y^2N - SO_2 -$ 、 $R^7 - SO_2 - NR^6 -$ 、 $R^7 - C(=O) - NR^6 -$ 、 $Y^1Y^2N - (C_1 - C_4) -$ アルキレン - $SO_2 - (C_1 - C_4) -$ アルキレン - ; または (それらのそれぞれは場合によりハロ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、 $-P(=O) -$ (アルコキシ) $_2$ 、 $Y^1Y^2N -$ 、 $Y^1Y^2N - SO_2 -$ 、 $R^7 - SO_2 - NR^6 -$ 、(それらのそれぞれは場合によりアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換される) アリールまたはヘテロアリール、または (それらのそれぞれは場合によりオキソまたはアルキルで置換される) ヘテロシクリルまたはアリールヘテロシクリルで置換される) アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニル ; または (それらのそれぞれは場合によりアルキル、ハロアルキル、ハロ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、 $-P(=O) -$ (アルコキシ) $_2$ 、 $Y^1Y^2N -$ または $Y^1Y^2N - SO_2 -$ で置換される) アリール、ヘテロアリール、アロイル、ヘテロアロイル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシまたはヘテロシクリルで置換され、そして

30

40

R^3 がシクロアルキル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、イミダゾリジニルまたは1,3 - ジヒドロ - ベンゾ[c]イソチアゾリルである場合、それは場合によりオキソで置換される

式(1)の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩である。

【 0 0 6 7 】

他の本発明の特定の態様は R^3 がフェニル、ピリジル、チアゾリル、イミダゾリル、オキ

50

ソジアゾリル、ピリミジニル、チオフェニル、オキサゾリル、シクロアルキル、ベンゾオキサゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、フラニル、ベンゾ[1,3]ジオキサリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾリジニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、または1,3-ジヒドロ-ベンゾ[c]イソチアゾリルであり、それらのそれぞれは場合によりニトロ、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミジノ、 $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$ 、 Y^1Y^2N- 、 $Y^1Y^2N-C(=O)-$ 、 $Y^1Y^2N-SO_2-$ 、 $R^7-SO_2-NR^6-$ 、 $R^7-C(=O)-NR^6-$ 、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アリール、ヘテロアリール、または（場合によりハロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールまたはヘテロアリール、 $-P(=O)-(アルコキシ)_2$ 、 Y^1Y^2N- 、 $Y^1Y^2N-SO_2-$ 、 $R^7-SO_2-NR^6-$ 、または（それらのそれぞれは場合によりオキソで置換される）ヘテロシクリルまたはアリールヘテロシクリルで置換される）アルキル、または（場合により Y^1Y^2N- で置換される）ヘテロシクリルで置換され、さらに

10

R^3 がシクロアルキル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、イミダゾリジニルまたは1,3-ジヒドロ-ベンゾ[c]イソチアゾリルである場合、それは場合によりオキソで置換され；そして

Y^1 および Y^2 が互いに独立して水素、シクロアルキル、または（場合によりヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールで置換される）アルキル、または（場合によりアルキルで置換される）ヘテロシクリルである

式(I)の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN-オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩である。

20

【0068】

他の本発明の特定の態様は R^3 が（場合によりアシル、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミジノ、 $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$ 、 Y^1Y^2N- 、 $Y^1Y^2N-C(=O)-$ 、 $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$ 、 $Y^1Y^2N-SO_2-$ 、 $R^7-SO_2-NR^6-$ 、 $R^7-C(=O)-NR^6-$ 、 $Y^1Y^2N-(C_1-C_4)-アルキレン-SO_2-(C_1-C_4)-アルキレン-$ 、または（それらのそれぞれは場合によりハロ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、 $-P(=O)-(アルコキシ)_2$ 、 Y^1Y^2N- 、 $Y^1Y^2N-SO_2-$ 、 $R^7-SO_2-NR^6-$ 、（それらのそれぞれは場合によりアルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換される）アリールまたはヘテロアリール、または（それらのそれぞれは場合によりオキソまたはアルキルで置換される）ヘテロシクリルまたはアリールヘテロシクリルで置換される）アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニル、または（それらのそれぞれは場合によりアルキル、ハロ、アルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、 $-P(=O)-(アルコキシ)_2$ 、 Y^1Y^2N- または $Y^1Y^2N-SO_2-$ で置換される）アリール、ヘテロアリール、アロイル、ヘテロアロイル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシまたはヘテロシクリルで置換される）フェニルである式(I)の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN-オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩である。

30

40

【0069】

他の本発明の特定の態様は R^3 が（場合によりニトロ、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、アミジノ、 $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$ 、 Y^1Y^2N- 、 $Y^1Y^2N-C(=O)-$ 、 $Y^1Y^2N-SO_2-$ 、 $R^7-SO_2-NR^6-$ 、 $R^7-C(=O)-NR^6-$ 、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アリール、ヘテロアリール、または（場合によりハロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールまたはヘテロアリール、 $-P(=O)-(アルコキシ)_2$ 、 Y^1Y^2N- 、 $Y^1Y^2N-SO_2-$ 、 $R^7-SO_2-NR^6-$ 、または（それらのそれぞれは場合によりオキソで置換される）ヘテロシクリルまたはアリールヘテロシクリルで置換される）アルキル、または（場合により Y^1Y^2N- で置換されるヘテロシクリルにより置換される）フェニルであり、そして

50

Y¹およびY²が互いに独立して水素、シクロアルキル、または(場合によりヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールで置換される)アルキル、または(場合によりアルキルで置換される)ヘテロシクリルである式(1)の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN-オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩である。

【0070】

他の本発明の特定の態様はR³が(場合によりY¹Y²N-SO₂-、R⁷-SO₂-NR⁶-、アルキルスルホニル、または(Y¹Y²N-SO₂-、R⁷-SO₂-NR⁶-で置換される)アルキルにより置換される)フェニルである式(1)の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN-オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩である。

10

【0071】

他の本発明の特定の態様はR³が(場合によりY¹Y²N-SO₂-、R⁷-SO₂-NR⁶-、アルキルスルホニル、または(Y¹Y²N-SO₂-、R⁷-SO₂-NR⁶-で置換される)アルキルにより置換される)フェニルであり、そして

Y¹およびY²が互いに独立して水素、シクロアルキル、または(場合によりヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールで置換される)アルキル、または(場合によりアルキルで置換される)ヘテロシクリルである式(1)の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN-オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩である。

【0072】

20

他の本発明の特定の態様は

- 2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸ベンジルアミド、
- 2-ピリジン-4-イル-ピリミジン-5-カルボン酸フェニルアミド、
- 2-ピリジン-3-イル-ピリミジン-5-カルボン酸フェニルアミド、
- 2-ピリジン-2-イル-ピリミジン-5-カルボン酸フェニルアミド、
- 2-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸フェニルアミド、
- 2-(4-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸フェニルアミド、
- 2-(2-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸フェニルアミド、
- 2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸(2,2-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-2-^{*6}
- ^{*}-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イル)-アミド、
- 2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸[1-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-
- ピペリジン-4-イル]-アミド、
- 2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イルメチル)-アミド、

30

【0073】

- 2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸[2-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ベンゾオキサゾール-6-イル]-アミド、
- 2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸4-スルファモイル-ベンジルアミド、
- 2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸[2-(4-スルファモイル-フェニル)-エチル]-アミド、
- (R)-2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸[4-(2-オキソ-オキサゾリジン-4-イルメチル)-フェニル]-アミド、
- 2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸(6-アセチルアミノ-ピリジン-3-イル)-アミド、
- 2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸(3-カルバモイル-フェニル)-アミド、
- 2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸(3-メチルカルバモイル-フェニル)-アミド、
- 2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸(4-ヒドロキシ-シクロヘキシル)-アミド、
- 4-メチル-2-[(2-フェニル-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]-チアゾール-

40

50

5 - カルボン酸エチルエステル、

{ 2 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - チアゾール - 4 - イル }

- 酢酸エチルエステル、

【 0 0 7 4 】

4 - メチル - 2 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - チアゾール -

5 - カルボン酸、

{ 2 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - チアゾール - 4 - イル }

- 酢酸、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 4 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド

、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 4 - ジメチルスルファモイル - ベンジルアミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (3,5 - ジフルオロ - フェニル) - アミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸ピリジン - 2 - イルアミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸チアゾール - 2 - イルアミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (3 - スルファモイル - フェニル) - アミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イル) - アミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (4 - スルファモイル - フェニル) - アミド、

【 0 0 7 5 】

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸ピリミジン - 4 - イルアミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (1 - ピリジン - 3 - イルメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [2 - (2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - エチル] - アミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [2 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - アミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - アミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (2H - ピラゾール - 3 - イル) - アミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド

、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸ピリミジン - 2 - イルアミド、

2 - (3,5 - ジフルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸 3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド、

【 0 0 7 6 】

2 - (2,5 - ジフルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸 3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド、

2 - (4 - ジフルオロフェニル) - 4 - メチルピリミジン - 5 - カルボン酸 3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド、

2 - (2 - ピリジル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸 3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド、

2 - (3 - ピリジル) - 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸 3 - エチルスルファモイル - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸 3 - (2 - エトキシ - エチルスルファモイル) - ベンジルアミド、

10

20

30

40

50

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - ヒドロキシ - プロピル
スルファモイル) - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - シクロプロピルスルファ
モイル - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (3 - ヒドロキシ - プロピ
ルスルファモイル) - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - メトキシ - エチルス
ルファモイル) - ベンジルアミド、

【 0 0 7 7 】

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (3 - メトキシ - プロピル
スルファモイル) - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (4 - メトキシ - ブチルス
ルファモイル) - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - シクロヘキシルスルファ
モイル - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - ヒドロキシ - 1,1 -
ジメチル - エチルスルファモイル) - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - スルファモイル - ベンジ
ルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - モルホリン - 4 - イ
ル - エチルスルファモイル) - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - ピペリジン - 1 - イ
ル - エチルスルファモイル) - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [2 - (1 - メチル - ピロリ
ジン - 2 - イル) - エチルスルファモイル] - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [(1 - エチル - ピロリジ
ン - 2 - イルメチル) - スルファモイル] - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [2 - (1H - イミダゾール
- 4 - イル) - エチルスルファモイル] - ベンジルアミド、

【 0 0 7 8 】

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [3 - (2 - メチル - ピペリ
ジン - 1 - イル) - プロピルスルファモイル] - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (3 - ピロリジン - 1 - イ
ル - プロピルスルファモイル) - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - ジメチルアミノ - エ
チルスルファモイル) - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - ジエチルアミノ - エ
チルスルファモイル) - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (3 - ジメチルアミノ - 2,
2 - ジメチル - プロピルスルファモイル) - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (5 - ジメチルアミノ - ペ
ンチルスルファモイル) - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - ジイソプロピルアミ
ノ - エチルスルファモイル) - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (メタンスル
ホニルアミノ - メチル) - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [(プロパン
- 2 - スルホニルアミノ) - メチル] - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスル
ファモイルメチル - ベンジルアミド、

10

20

30

40

50

【 0 0 7 9 】

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (イソプロピル
スルファモイル - メチル) - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (メタンスルホニルアミ
ノ - メチル) - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [(プロパン - 2 - スルホ
ニルアミノ) - メチル] - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイルメ
チル - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (イソプロピルスルファ
モイル - メチル) - ベンジルアミド、 10

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(2 - メタンスルホニルアミ
ノ - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミド、

2 - (5 - メチル - [1,2,4]オキサジアゾール - 3 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(テ
トラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミド、

2 - (5 - メチル - [1,2,4]オキサジアゾール - 3 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 -
スルファモイル - ベンゼンアミド、

2 - (5 - メチル - [1,2,4]オキサジアゾール - 3 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(3
- フェニル - [1,2,4]チアジアゾール - 5 - イル) - アミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (モルホリン - 4 - スルホ
ニル) - ベンジルアミド、 20

【 0 0 8 0 】

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3,4 - ジメトキシル - ベンジルアミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(2 - ベンゾ[1,3]ジオキソール - 5 - イル - エ
チル) - アミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(1H - インダゾール - 5 - イル) - アミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - [1,2,3]チアジアゾール - 5 - イル) - ベン
ジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスル
ファモイル - ベンジルアミド、 30

4 - メチル - 2 - ピリジン - 2 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモ
イル - ベンジルアミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - モルホリン - 4 - イルベンジルアミド、

6 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - 1H - ベンゾイミダゾール
- 2 - カルボン酸メチルエステル、

6 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - 1H - ベンゾイミダゾール
- 2 - カルボン酸、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(ベンゾフラン - 5 - イルメチル) - アミド、

【 0 0 8 1 】

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - メタンスルホニルアミノ - ベンジルアミ
ド、 40

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - カルバモイル - ベンジルアミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - ヒドロキシ - エチルスルファモイル)
- ベンジルアミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - ベンジル
アミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド

、
2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸[2 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5
- イル) - エチル] - アミド、 50

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド、

4 - { [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - ベンジル } - ホスホン酸ジエチルエステル、

4 - { (2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ } - ブチル } - ホスホン酸ジエチルエステル、

4 - { (2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ } - エチル } - ホスホン酸ジエチルエステル、

【 0 0 8 2 】

フェニル - { [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - メチル } - ホスホン酸ジエチルエステル、

10

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メタンスルホニル) - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 3 - イルメチル) - アミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(1 - ジメタンスルファモイル - ピペリジン - 3 - イルメチル) - アミド、

2 - (フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メタンスルホニルアミノ - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - アセチルスルファモイル - ベンジルアミド、

20

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (3 - オキソ - ピペラジン - 1 - スルホニル) - ベンジルアミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(2 - スルファモイル - エチル) - アミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(2 - ジメチルスルファモイル - エチル) - アミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(3 - フェニル - [1,2,4]チアジアゾール - 5 - イル) - アミド、

【 0 0 8 3 】

4 - メチル - 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(3 - フェニル - [1,2,4]チアジアゾール - 5 - イル) - アミド、

30

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(3 - フェニル - [1,2,4]チアジアゾール - 5 - イル)アミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミド、

2 - シクロヘキシル - ピリミジン - 5 - カルボン酸フェニルアミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - アミノ - ベンジルアミド、

2 - (3 - ピリジル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド、

2 - ピラゾール - 1 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - スルファモイル - ベンジルアミド、

40

2 - (2 - メチル - チアゾール - 4 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(4 - メチル - オキサゾール - 2 - イル) - アミド、

【 0 0 8 4 】

メトキシイミノ - { 2 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸エチルエステル、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(5 - メチルスルファニル - [1,3,4]チアジア

50

ゾール - 2 - イル) - アミド、

2 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - ベンゾチアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル、

(R) - 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(1 - フェニル - エチル) - アミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸[3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - アミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(1 - カルバムイミドイル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - アミド、

5 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - 1H - インドール - 3 - カルボン酸アミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸[3 - (2 - アミノ - チアゾール - 4 - イル) - フェニル] - アミド、

2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸{4 - [2 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - エチル] - チアゾール - 2 - イル} - アミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸[2 - (ピロリジン - 1 - スルホニル) - エチル] - アミド、

【0085】

[3 - ({2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボニル} - アミノ) - メチル) - ベンジル] - カルバミン酸t - ブチルエステル、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [(ピリジン - 2 - イルメチル) - スルファモイル] - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (3 - ヒドロキシ - 2,2 - ジメチル - プロピルスルファモイル) - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピルスルファモイル) - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [(テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - スルファモイル] - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (4 - ヒドロキシ - ブチルスルファモイル) - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エチルスルファモイル] - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [(テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - スルファモイル] - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - イソブチルスルファモイル - ベンジルアミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(5 - イソプロピルスルファモイル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(5 - メチルスルファモイル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド、

【0086】

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(2 - メチルスルファモイル - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(2 - メチルスルファモイル - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミド、または

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(5 - イソプロピルスルファモイル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド

である式(1)の化合物またはその水和物、溶媒和物もしくはN - オキシド、またはその薬学的に許容しうる塩である。

【0087】

本発明はまた、薬学的に有効な量の本発明の化合物を薬学的に許容しうる担体と混合し

10

20

30

40

50

て含有する医薬組成物をその範囲内に包含する。

本発明の化合物はPGDS阻害剤であり、そのためアレルギー性および/または炎症性の疾患、特にアレルギー性鼻炎、喘息および/または慢性閉塞性肺疾患(COPD)のような疾患を治療するのに有用である。

したがって、本発明の他の見地は患者に薬学的に有効な量の式(1)の化合物を投与することを含むアレルギー性鼻炎および/または喘息の患者を治療する方法に関する。

【0088】

本明細書において治療への言及はその患者を本質的に治すためにPGDSに関連する確立した急性または慢性の生理的状态を治療する、またはそれに関連する生理的状态を改善することだけでなく、PGDSを阻害する予防的療法もまた包含すると理解されるべきである。本明細書で検討される生理的状态には坑アレルギー性鼻炎および/または喘息の治療が必要な考えられる臨床的症状が幾つかあるが全部ではない。この分野の熟練者は治療の必要な状況を十分理解している。

10

【0089】

実際に、本発明の化合物は薬学的に許容しうる投与形態でヒトおよび他の哺乳動物に経口、吸入、経腸、経鼻、口腔、舌下、経膈、結腸、非経口(皮下、筋肉内、静脈内、皮内、髄腔内および硬膜外を含む)、嚢内および腹腔内を含む局所または全身投与により投与することができる。特定の経路は例えば患者の生理的状态に応じて変わることは理解されよう。

【0090】

20

「薬学的に許容しうる投与形態」は本発明の化合物の投与形態を意味し、例えば錠剤、糖衣錠、粉末、エリキシル剤、シロップ剤、懸濁剤を含む液体製剤、スプレー剤、吸入剤、トローチ剤、乳剤、液剤、顆粒剤、カプセル剤および座剤、並びにリポソーム製剤を含む注射用液体製剤がある。技術および製剤化は一般に最新版のRemington's Pharmaceutical Sciences, Mack出版社(ペンシルベニア州イーストン)に記載されている。

【0091】

本発明の特定の態様は医薬組成物の形態で投与される本発明の化合物を提供する。

薬学的に許容しうる担体は投与方法および投与形態の性質に応じて薬学的に許容しうる担体、希釈剤、コーティング剤、補助剤、賦形剤またはビヒクル、例えば保存剤、充填剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、乳化安定剤、懸濁化剤、等張剤、甘味剤、芳香剤、香料、着色剤、抗菌剤、抗真菌剤、他の治療剤、潤滑剤、吸収を遅延または促進させる物質および分散剤からなる群より選択される少なくとも1種の成分を含む。

30

【0092】

典型的な懸濁化剤にはエトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルピタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天およびトラガカント、またはこれらの物質の混合物がある。

【0093】

微生物の作用を予防するための典型的な抗菌剤および抗真菌剤にはパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などがある。

典型的な等張剤には糖、塩化ナトリウムなどがある。

40

吸収を持続させる典型的な吸収遅延剤にはモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンがある。

吸収を高める典型的な吸収促進剤にはジメチルスルホキシドおよび関連する類似体がある。

【0094】

典型的な希釈剤、溶剤、ビヒクル、可溶化剤、乳化剤および乳化安定剤には水、クロロホルム、スクロース、エタノール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、テトラヒドロフルフリルアルコール、安息香酸ベンジル、ポリオール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、グルセロール、ポリエチレングリコール、ジメチルホルムアミド、ツイーン(登録商標)60、スパン(登録商標)60、セトス

50

テアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリルおよびラウリル硫酸ナトリウム、ソルピタンの脂肪酸エステル、植物油(例えば綿実油、落花生油、オリーブ油、ヒマシ油および胡麻油)、並びに注射剤用の有機エステル、例えばオレイン酸エチルなど、またはこれらの物質の適当な混合物がある。

【0095】

典型的な賦形剤にはラクトース、乳糖、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウムおよびリン酸二カルシウムがある。

典型的な崩壊剤にはスターチ、アルギン酸および特定の複合ケイ酸塩がある。

典型的な潤滑剤にはステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、タルクおよび高分子量のポリエチレングリコールがある。

10

【0096】

薬学的に許容しうる担体の選択は一般に溶解度のような活性化化合物の化学的性質、特定の投与方法および薬務で見られる規定に従って決定される。

経口投与に適した本発明の医薬組成物は固体投与形態のような個別単位、例えばそれぞれ所定量の活性成分を含有するカプセル剤、カシェ剤または錠剤、または粉末または顆粒剤として；水性液体または非水性液体中における液剤または懸濁剤、または水中油型乳濁液または油中水型乳濁液のような液体投与形態として提供することができる。活性成分はボーラス剤、舐剤またはペーストとして提供することもできる。

【0097】

「固体投与形態」とは本発明の化合物の投与形態が固体形態、例えばカプセル剤、錠剤、丸剤、粉末、糖衣錠または顆粒剤であることを意味する。このような固体投与形態において、本発明の化合物は少なくとも1種の慣用の不活性賦形剤(または担体)、例えばクエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム、または(a)充填剤または増量剤、例えばスターチ、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸、(b)結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアカシア、(c)保湿剤、例えばグルセロール、(d)崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ポテトまたはタピオカスターチ、アルギン酸、特定の複合ケイ酸塩および炭酸ナトリウム、(e)溶解遅延剤、例えばパラフィン、(f)吸収促進剤、例えば第4級アンモニウム化合物、(g)湿潤剤、例えばセチルアルコールおよびグルセロールモノステアレート、(h)吸着剤、例えばカオリンおよびベントナイト、(i)潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、(j)乳白剤、(k)緩衝剤、および(本発明の化合物を腸管の特定部分で遅延放出する)物質と一緒に混合される。

20

30

【0098】

錠剤は場合により1種またはそれ以上の副成分と一緒に圧縮または成形することにより製造することができる。圧縮錠は適当な機械で粉末または顆粒のような自由流動性の活性成分を場合により結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、保存剤、界面活性剤または分散剤と混合して、圧縮することにより製造することができる。ラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウムのような賦形剤やスターチ、アルギン酸および特定の複合ケイ酸塩のような崩壊剤をステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクのような潤滑剤と組合せて使用することができる。不活性な液状希釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を適当な機械で成形して錠剤を製造することができる。錠剤は場合によりコーティングしたり、切り込み線を入れたり、その中の活性成分の放出を遅延または制御させるように製剤化したりすることができる。

40

【0099】

固体組成物はラクトースまたは乳糖のような賦形剤および高分子量のポリエチレングリコールなどを使用して軟質および硬質ゼラチンカプセルの充填物として使用することもできる。

【0100】

必要に応じて、より有効に分布させるために、化合物を生体適合性で生分解性のポリマ

50

マトリックス(例えばポリ(d,l-ラクチド-コ-グリコリド)、リボソームおよび微小球のような遅延放出型または標的化デリバリーシステムでマイクロカプセル化したり、それに結合させたりすることができ、さらに化合物(複数可)を2週間以上にわたって持続的に遅延放出させるために皮下または筋肉内デポと呼ばれる方法により皮下または筋肉内注射することができる。化合物は例えば細菌を保持するフィルターを通して過することにより、あるいは滅菌水、または使用する直前に他の滅菌した注射用水に溶解することができる滅菌した固体組成物の形態で滅菌剤を加えることにより滅菌することができる。

【0101】

「液体投与形態」とは患者に投与される活性化合物の投与形態が液体、例えば薬学的に許容しうる乳濁液、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルであることを意味する。活性化合物の他に、液体投与形態は当該技術分野で一般に使用される不活性希釈剤、例えば溶剤、可溶化剤および乳化剤を含有することができる。

10

【0102】

水性懸濁液が使用される場合、それらは乳化剤または懸濁を容易にする物質を含有することができる。

局所投与に適した医薬組成物とは患者に局所的に投与するのに適した形態である製剤を意味する。本製剤は当該技術分野で知られているような局所軟膏、軟膏剤、粉末、噴霧剤、吸入剤、ゲル剤(水またはアルコールを基剤とする)、クリーム剤として提供することができ、あるいは経皮バリアを通して化合物の制御放出を可能にするパッチに使用されるマトリックス基剤に加えることができる。軟膏として製剤化される場合、活性成分はパラフィン系または水混和性の軟膏基剤と共に使用することができる。別法として、活性成分は水中油型クリーム基剤と共にクリーム剤として製剤化することができる。眼内への局所投与に適した製剤には活性成分を適当な担体、特に活性成分用の水性溶剤中に溶解または懸濁した点眼剤がある。口内への局所投与に適した製剤には風味付け基剤、通常はスクロースおよびアラビアゴムまたはトラガカント中の活性成分を含むロゼンジ剤；ゼラチンおよびグリセリンのような不活性基剤、またはスクロースおよびアラビアゴム中の活性成分を含むトローチ剤；および適当な液状担体中の活性成分を含む口腔洗浄液がある。

20

【0103】

乳剤形態の医薬組成物の油相は知られている方法で既知成分から構成することができる。当該相が単に乳化剤(別名エマルジェント(emulgent)として知られている)を含む場合、それは望ましくは少なくとも1種類の乳化剤と脂肪もしくは油または脂肪および油の両方との混合物からなる。特定の態様において、親水性乳化剤は安定剤として作用する親油性乳化剤と一緒に含まれる。乳化剤(複数可)は安定剤(複数可)と共に、またはそれなしで乳化性ワックスを構成し、さらに油および脂肪と共に乳化性軟膏基剤を構成してクリーム製剤の油性分散相を形成する。

30

【0104】

必要に応じて、クリーム剤基剤の水相は例えば少なくとも30%w/wの多価アルコール、すなわち2個またはそれ以上のヒドロキシル基を有するアルコール、例えばプロピレングリコール、ブタン1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グルセロールおよびポリエチレングリコール(PEG400を含む)、並びにこれらの混合物を含有することができる。局所製剤は望ましくは皮膚または他の患部を通して活性成分の吸収または浸透を促進する化合物を含有する。

40

【0105】

組成物に適した油または脂肪の選択は所望の特性を得られるかに基づいている。したがって、クリーム剤は特にチューブまたは他の容器からの漏れを回避するために適当な粘稠度を持つベタベタしない、非染色性で水洗い可能な製剤である必要がある。直鎖状または分枝鎖状の一塩基性または二塩基性アルキルエステル、例えばミリスチン酸ジイソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシルまたはCrodamol CAPとして知られている分枝鎖状エステルのブレンドを使用することができる。これらは必要な特性に応じて単独で、または併用して使用する

50

ことができる。別法として、白色の軟パラフィンおよび/または液体パラフィンのような高融点の脂質または他の鉱油を使用することができる。

【0106】

経腸または腔内投与に適した医薬組成物とは患者に経腸的または腔内的に投与するのに適した形態であり、少なくとも1種の本発明の化合物を含有する製剤を意味する。座剤は本発明の化合物を刺激のない適当な賦形剤または担体、例えばココアバター、ポリエチレングリコールまたは座剤用口ウと混合することにより製造することができる製剤の特定の形態であり、それらは常温では固体であるが体温では液体であるため直腸または腔腔で溶けて活性成分を放出する。

【0107】

注射により投与される医薬組成物は経筋肉、静脈内、腹腔内および/または皮下注射により投与される。本発明の組成物は溶液、特にHank's溶液またはRinger's溶液のような生理学的に相溶性のある緩衝液で製剤化される。さらに、本組成物は固体形態で製剤化し、使用する直前に再溶解または懸濁することができる。凍結乾燥した形態もまた包含される。製剤は無菌であり、乳濁液、懸濁液、水性および非水性の注射液があり、それは懸濁化剤、増粘剤、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、および製剤を対象患者の血液と等張にする溶質を含有することができ、適切に調整されたpHを有する。

【0108】

経鼻または吸入投与に適した本発明の医薬組成物とは患者に経鼻的にまたは吸入により投与するのに適した形態である組成物を意味する。本組成物は例えば1~500ミクロンの範囲の粒度(30ミクロン、35ミクロンなどのように5ミクロンずつ増加する20~500ミクロンの範囲の粒度を含む)を有する粉末形態の担体を含有することができる。例えば鼻腔用スプレーまたは点鼻薬として投与するのに適した、担体が液体である組成物には活性成分の水性または油性溶液がある。エアロゾル投与に適した組成物は慣用の方法に従って製造することができ、また他の治療剤と一緒にデリバリーすることもできる。吸入治療剤は定量吸入器または適当な乾燥粉末吸入器、例えば特許出願WO2004/026380および米国特許第5,176,132号に記載のようなEclipse、Spinhaler(登録商標)またはUltrahaler(登録商標)により容易に投与される。

【0109】

本発明の組成物中における活性成分(複数可)の実際の投与量は特定の組成物および患者への投与方法に応じて所望の治療反応を達成するのに有効である活性成分(複数可)の量となるように変動する。したがって、特定の患者について選択される投与量は所望の治療効果、投与経路、所望の治療期間、疾患の病因および重症度、患者の症状、体重、性別、食事および年齢、各活性成分のタイプおよび効力、吸収率、代謝および/または排泄や他の要因を含む様々な要因に依存する。

【0110】

単回または分割投与量として患者に投与される本発明の化合物の全1日量は例えば1日あたり約0.001~約100mg/kg体重、特に0.01~10mg/kg/日の量である。例えば、成人の投与量は一般に吸入投与では1日あたり約0.01~約100、特に約0.01~約10mg/kg体重であり、経口投与では1日あたり約0.01~約100、特に0.1~70、とりわけ0.5~10mg/kg体重であり、そして静脈内投与では1日あたり約0.01~約50、特に0.01~10mg/kg体重である。組成物中における活性成分の割合は変動することができる。しかしそれは適当な投与量となるような比率を構成しなければならない。投与単位組成物は1日の投与量を構成するために使用されるような量またはその部分量を含有することができる。明らかに、幾つかの単位投与形態をほぼ同時に投与することができる。投与量は所望の治療効果を達成するために必要に応じて頻繁に投与することができる。患者によっては高めまたは低めの投与量に迅速に反応し、かなり低い維持量で十分な場合もある。他の患者において、特定の患者のそれぞれの生理的要求に従って1日に1~4回の割合の投与で長期間の治療が必要な場合もある。他の患者において、1日に多くて1または2回の投与を処方する必要があることは言うまでもない。

10

20

30

40

50

【0111】

製剤は製薬分野で周知の何れかの方法により単位投与形態で製造することができる。そのような方法は薬学的に活性な成分を1種またはそれ以上の副成分を構成する担体と結合させる工程を含む。一般に、製剤は均一かつ密接に活性成分を液状担体もしくは微細固体状担体または両方と結合させ、必要ならば、次に生成物を成形することにより製造される。

【0112】

製剤は単回または多数回投与容器、例えばゴム栓のある密封したアンプルおよびバイアルで提供することができ、また使用する直前に無菌の液状担体、例えば注射用水を加える必要があるだけのフリーズドライ(凍結乾燥)した状態で保存することができる。前記で挙げたような無菌粉末、顆粒剤および錠剤から即時に注射用の溶液および懸濁液を調製することができる。

【0113】

本発明の化合物は公知の方法、すなわち従来から使用されている方法または文献に記載の方法、例えばR.C. LarockのComprehensive Organic Transformations生成, VCH出版社(1989年)に記載の方法の適用または適合により製造することができる。

【0114】

下記の反応において、最終生成物で反応性の官能基、例えばヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオまたはカルボキシ基が必要な場合、それらの反応への望ましくない関与を回避するためにそれらを保護する必要がある。慣用の保護基は標準的な方法に従って使用することができ、例えばT.W. GreeneおよびP. G. M. WutsのProtecting Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley & Sons社(1999年)を参照。

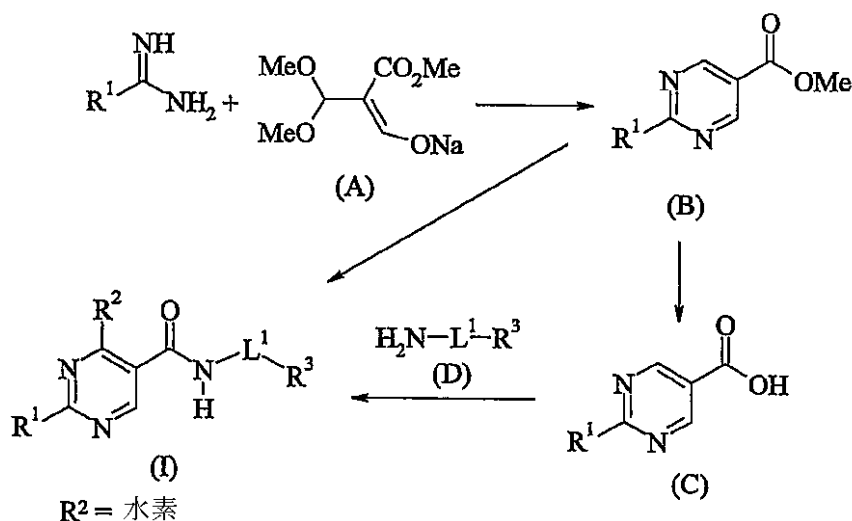
【0115】

R^2 が水素である式(I)の化合物は下記のスキームIに示されるようにアミジン化合物(R^1 は本明細書で定義される通りである)を式(A)の試薬と反応させて式(B)の化合物を生成し、それを直接または式(C)のその加水分解生成物を経て式(D)(式中、 L^1 および R^3 は本明細書で定義される通りである)のアミンと結合させることにより製造することができる。

【0116】

【化2】

スキーム I



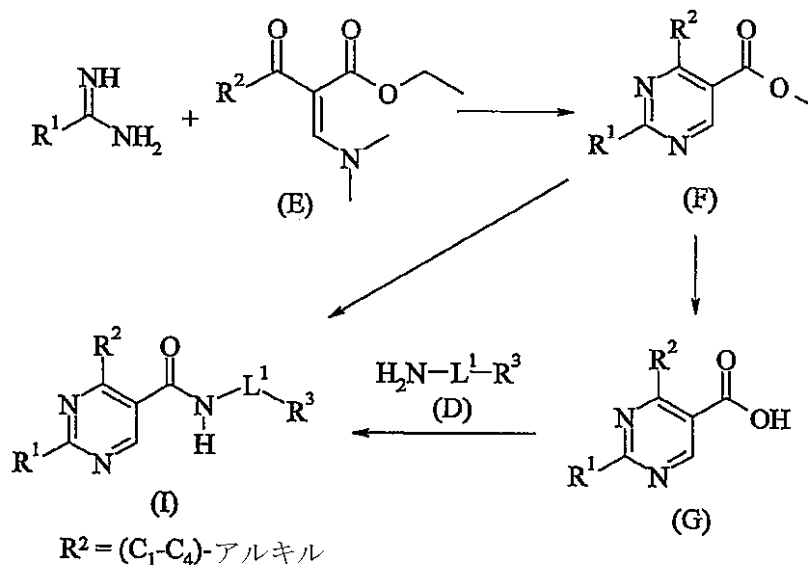
式(I)(式中、 R^2 は($C_1 - C_4$)-アルキルである)の化合物は下記のスキームIIに示されるようにアミジン化合物(R^1 は本明細書で定義される通りである)を式(E)の試薬と反応させて式(F)の化合物を生成し、それを直接または式(G)のその加水分解生成物を経て式(D)(式

中、 L^1 および R^3 は本明細書で定義される通りである)のアミンと結合させることにより製造することができる。

【0117】

【化3】

スキームII



【0118】

本発明の化合物はまた、他の本発明の化合物を相互変換することにより製造することができる。本発明の化合物は不斉中心を含有することは理解されよう。これらの不斉中心は独立してRまたはS配置である。当業者にとって、特定の本発明の化合物が幾何異性を示すこともあることは明らかである。本発明は上記式(I)の化合物の個々の幾何異性体および立体異性体、並びにラセミ混合物を含むそれらの混合物を包含することは理解されよう。このような異性体はそれらの混合物から公知の方法、例えばクロマトグラフィー法および再結晶法の適用または適合により分離することができ、あるいはそれらの中間体の適当な異性体から別々に製造される。

【0119】

本発明の化合物、それらの製造法およびそれらの生物活性は下記の実施例の試験からより明らかになるが、それらは単なる例示であり、本発明をその範囲内に限定するものとして考慮すべきでない。本発明の化合物は例えば次の分析法により同定される。

質量スペクトル(MS)はLCT質量分析計を使用して記録される。本法は100~1000の質量(m/z)をスキャンする正イオンモードのエレクトロスプレーイオン化法である。

300MHz 1H 核磁気共鳴スペクトル(1H NMR)はVarian Mercury (300 MHz) 分光計をASWプローブ(5mm)と共に使用して周囲温度で記録される。 1H NMRにおいて、化学シフト()はテトラメチルシラン(TMS)を内部基準として100万分の1(ppm)で表される。

【0120】

下記の実施例および製造や他の応用で使用される用語は表示された意味を有する：「kg」はキログラムを意味し、「g」はグラムを意味し、「mg」はミリグラムを意味し、「 μg 」はマイクログラムを意味し、「mol」はモルを意味し、「mmol」はミリモルを意味し、「M」はモルを意味し、「mM」はミリモルを意味し、「 μM 」はマイクロモルを意味し、「nM」はナノモルを意味し、「L」はリットルを意味し、「mL」または「ml」はミリリットルを意味し、「 μL 」はマイクロリットルを意味し、「」は摂氏温度を意味し、「mp」または「m.p.」は融点を意味し、「bp」または「b.p.」は沸点を意味し、「mmHg」は圧力(水銀柱ミリメートル)を意味し、「cm」はセンチメートルを意味し、「nm」はナノメートルを意味し、「abs.」は無水を意味し、「conc.」は濃縮を意味し、「c」は濃度(g/mL)を

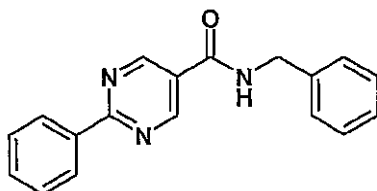
意味し、「rt」は室温を意味し、「TLC」は薄層クロマトグラフィーを意味し、「HPLC」は高速液体クロマトグラフィーを意味し、「i.p.」は腹腔内を意味し、「i.v.」は静脈内を意味し；「s」＝一重項、「d」＝二重項、「t」＝三重項、「q」＝四重項、「m」＝多重項、「dd」＝二重項の二重項、「br」＝幅広い、「LC」＝液体クロマトグラフ、「MS」＝質量分析器、「ESI/MS」＝エレクトロスプレーイオン化/質量分析器、「 R_T 」＝保持時間、「M」＝分子イオン、「PSI」＝ポンド/平方インチ、「DMSO」＝ジメチルスルホキシド、「DMF」＝N,N-ジメチルホルムアミド、「DCM」＝ジクロロメタン、「HCl」＝塩酸、「SPA」＝シンチレーション近接アッセイ、「EtOAc」＝酢酸エチル、「PBS」＝リン酸緩衝生理食塩水、「IUPAC」＝国際純正応用化学連合、「MHz」＝メガヘルツ、「MeOH」＝メタノール、「N」＝規定度、「THF」＝テトラヒドロフラン、「min」＝分(複数可)、「N₂」＝窒素ガス、「MeCN」または「CH₃CN」＝アセトニトリル、「Et₂O」＝エチルエーテル、「TFA」＝トリフルオロ酢酸、「～」＝約、「rt」＝室温、「MgSO₄」＝硫酸マグネシウム、「Na₂SO₄」＝硫酸ナトリウム、「NaHCO₃」＝重炭酸ナトリウム、「Na₂CO₃」＝炭酸ナトリウム、「MCPBA」＝3-クロロペルオキシ安息香酸、「NMP」＝N-メチルピロリドン、「PS-DCC」＝ポリマー担持ジシクロヘキシルカルボジイミド、「LiOH」＝水酸化リチウム、「PS-トリスアミン」＝ポリマー担持トリスアミン、「PGH₂」＝プロスタグランジンH₂、「PGD₂」＝プロスタグランジンD₂；「PGE₂」＝プロスタグランジンE₂、「hPGDS」＝造血PGD₂シンターゼ、「GSH」＝グルタチオン(還元)、「EIA」＝酵素免疫アッセイ、「KH₂PO₄」＝リン酸カリウム、一塩基性、「K₂HPO₄」＝リン酸カリウム、二塩基性、「FeCl₂」＝塩化第一鉄、「MOX」＝メトキシルアミン、「EtOH」＝エタノール、「DMSO」＝ジメチルスルホキシドである。

【実施例】

【0121】

[実施例1] 2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸ベンジルアミド

【化4】



工程1：磁気攪拌器および還流冷却器を備えた250mLの三口丸底フラスコをN₂でパージした。フラスコにメチル3,3-ジメトキシプロピオネート(5.22g、35.3ミリモル)、無水1,2-ジメトキシエタン(25mL)、無水ギ酸メチル(5mL)、60%水素化ナトリウム(1.7g、42.5ミリモル)を連続して入れ、混合物を水素ガスの発生が止まるまで40～50℃に加熱した。反応混合物を氷/水浴で冷却し、一晚攪拌しながらゆっくりと室温にした。無水エーテル(25mL)を加え、得られた懸濁液をN₂下でろ過し、無水エーテル(10mL)で洗浄し、2時間真空乾燥して2-ジメトキシメチル-3-ヒドロキシ-アクリル酸メチルエステルのナトリウム塩を粉末(3.51g、50%)として得た。¹H NMR (CD₃OD)： 3.33 (s, 6H), 3.60 (s, 3H), 5.31 (s, 1H), 8.89 (s, 1H)(P. Zhichkin, D.J. Fairfax, S.A. EisenbeisのSynthesis, 720～722(2002年)を参照)。

【0122】

工程2：無水DMF(4mL)中におけるベンズアミジン塩酸塩水和物(2ミリモル)の溶液に2-ジメトキシメチル-3-ヒドロキシ-アクリル酸メチルエステルのナトリウム塩(0.46g、2.32ミリモル)を加え、反応混合物をN₂下、100℃で1時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水(15mL)を加えた。水を加えると、すぐに生成物の沈殿が観察された。固体をろ過により集め、水(2.5mL)で洗浄し、真空乾燥して2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル(0.32g、74%)を得た(P. Zhichkin, D.J. Fairfax, S.A. EisenbeisのSynthesis, 720～722(2002年)を参照)。

【0123】

工程3：MeOH、THFおよび水の混合物(1：1：1の容量比、120mL)中における2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル(3.15g)およびLiOH(0.71g)の溶液を室温で一晩撹拌した。MeOHおよびTHFを蒸発させて水溶液を得た。水溶液を5%塩酸で酸性にしてpHを2.5～3に調整した。沈殿物をろ過して除き、水で洗浄し、真空下で乾燥して2.94g(～100%)の2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸を固体として得た。MS：201 (M+H)。

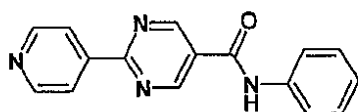
【0124】

工程4：8mLのDCM中における2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(80mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール(92mg)およびポリマー担持カルボジイミド(640mg、1.25ミリモル/g)の混合物を室温で30分間振騰し、ベンジルアミン(43mg)を加えた。室温で1.5日間振騰した後、PS - トリスアミン(295mg、4.08ミリモル/g)を加えた。混合物を室温で16時間連続して振騰した。固体をろ過し、DCMで洗浄した。ろ液を濃縮して2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸ベンジルアミド(98mg、85%)を固体として得た。MS：290 (M+H)；¹H NMR (CDCl₃)：9.17 (s, 2H)，8.50 (d, 2H)，7.52 - 7.55 (m, 3H)，7.36 - 7.40 (m, 5H)，6.54 (幅広い, H)，4.69 - 4.71 (d, 2H)；I_{C50} = 10nM。

【0125】

[実施例2] 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸フェニルアミド

【化5】



工程1：無水DMF(12mL)中におけるイソニコチンアミジン塩酸塩(1g、6.35ミリモル)の溶液に2 - ジメトキシメチル - 3 - ヒドロキシ - アクリル酸メチルエステルのナトリウム塩(1.46g、7.36ミリモル)を加え、反応混合物を窒素下、100℃で1時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水(48mL)を加えた。沈殿物をろ過により集め、水で洗浄し、真空乾燥して2 - ピリジン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル(1.2g、88%)を得た。MS：216 (M+H)；¹H NMR (300MHz, CD₃OD)：4.00 (s, 3H)，8.44 (d, 2H)，8.73 (d, 2H)，9.38 (s, 2H)。

【0126】

工程2：MeOH(7.25mL)中における2 - ピリジン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル(1.11g、5.18ミリモル)、およびLiOH水溶液(1M、5.18mL)の溶液を室温で一晩撹拌した。MeOHを真空下で除去し、水溶液を3NHClで処理してpHを2～3の間に調整した。固体をろ過して除き、水で洗浄し、真空下で乾燥して2 - ピリジン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(1g、96%)を固体として得た。MS：202 (M+H)。

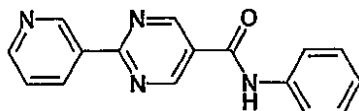
【0127】

工程3：DMF(8mL)中における2 - ピリジン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(100mg、0.5ミリモル)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール(76.1mg、0.56ミリモル)およびPS - DCC(539mg、1.25ミリモル/g、0.66ミリモル)の混合物を室温で15分間振騰し、アニリン(31mg、0.33ミリモル)を加えた。室温で18時間振騰した後、PS - トリスアミン(398mg、3.75ミリモル/g、1.49ミリモル)を加え、混合物を室温で18時間連続して振騰した。固体をろ過し、DCMで洗浄した。ろ液を濃縮して2 - ピリジン - 4 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸フェニルアミド(15mg、16%)を固体として得た。MS：277 (M+H)。

【0128】

[実施例3] 2 - ピリジン - 3 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸フェニルアミド

【化6】



工程1：無水DMF(12mL)中におけるニコチンアミジン塩酸塩(1g、6.35ミリモル)の溶液に

2 - ジメトキシメチル - 3 - ヒドロキシ - アクリル酸メチルエステルのナトリウム塩(1.46g、7.36ミリモル)を加え、反応混合物をN₂下、100℃で3時間加熱した。この後、反応混合物を室温まで冷却し、水(48mL)を加えた。沈殿物をろ過により集め、水で洗浄し、真空乾燥して2 - ピリジン - 3 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル(0.7g、51%)を得た。MS : 216 (M + H)。

【 0 1 2 9 】

工程2 : MeOH(5mL)中における2 - ピリジン - 3 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル(0.73g、3.32ミリモル)および1M LiOH水溶液(3.32mL)の溶液を室温で一晩撹拌した。MeOHを真空下で除去し、水溶液を3N HClで処理してpHを2~3に調整した。固体をろ過して除き、水で洗浄し、真空下で乾燥して2 - ピリジン - 3 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(0.2g、30%)を固体として得た。MS : 202 (M + H)。

10

【 0 1 3 0 】

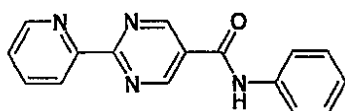
工程3 : DMF(8mL)中における2 - ピリジン - 3 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(110mg、0.55ミリモル)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール(83.5mg、0.62ミリモル)およびPS - DCC(568mg、1.28ミリモル/g、0.73ミリモル)の混合物を室温で15分間振騰し、アニリン(34mg、0.36ミリモル)を加えた。室温で18時間振騰した後、PS - トリスアミン(436mg、3.75ミリモル/g、1.64ミリモル)を加え、混合物を室温で18時間連続して振騰した。固体をろ過し、DCMで洗浄した。ろ液を濃縮して2 - ピリジン - 3 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸フェニルアミド(41.2mg、41%)を固体として得た。MS : 277 (M + H)。

【 0 1 3 1 】

20

[実施例4] 2 - ピリジン - 2 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸フェニルアミド

【 化 7 】



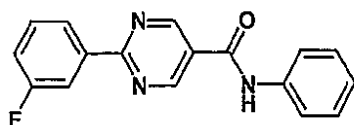
8mLのDMF中における2 - ピリジン - 2 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(100mg、0.5ミリモル、実施例2の工程1および2に記載の一般手順に従って製造した)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール(76.1mg、0.56ミリモル)およびPS - DCC(518mg、1.28ミリモル/g、0.66ミリモル)の混合物を室温で15分間振騰し、アニリン(31mg、0.33ミリモル)を加えた。室温で18時間振騰した後、PS - トリスアミン(400mg、3.75ミリモル/g、1.5ミリモル)を加え、混合物を室温で18時間連続して振騰した。固体をろ過し、DCMで洗浄した。ろ液を濃縮して2 - ピリジン - 2 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸フェニルアミド(21mg、23%)を固体として得た。MS : 277 (M + H)。

30

【 0 1 3 2 】

[実施例5] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸フェニルアミド

【 化 8 】



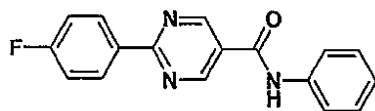
40

DMF(8mL)中における2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(107mg、0.49ミリモル、実施例2の工程1および2に記載の一般手順に従って製造した)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール(75mg、0.56ミリモル)およびPS - DCC(511mg、1.28ミリモル/g、0.65ミリモル)の混合物を室温で15分間振騰した。アニリン(30.4mg、0.33ミリモル)を加えた。混合物を室温で18時間振騰した。PS - トリスアミン(392mg、3.75ミリモル/g、1.47ミリモル)を加え、混合物を室温で18時間連続して振騰した。固体をろ過し、EtOAcで洗浄した。ろ液を濃縮して2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸フェニルアミドを定量的収率で固体として得た。MS : 294 (M + H)。

【 0 1 3 3 】

50

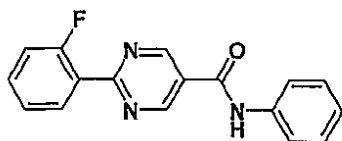
【実施例6】2-(4-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸フェニルアミド
【化9】



DMF(8mL)中における2-(4-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸(107mg、0.49ミリモル、実施例2の工程1および2に記載の一般手順に従って製造した)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(75mg、0.56ミリモル)およびPS-DCC(511mg、1.28ミリモル/g、0.65ミリモル)の混合物を室温で15分間振騰した。アニリン(30.4mg、0.33ミリモル)を加えた。混合物を室温で18時間振騰した。PS-トリスアミン(392mg、3.75ミリモル/g、1.47ミリモル)を加え、混合物を室温で18時間連続して振騰した。固体をろ過し、EtOAcで洗淨した。ろ液を濃縮して2-(4-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸フェニルアミド(83.4mg、86%)を固体として得た。MS: 294 (M+H)。

【0134】

【実施例7】2-(2-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸フェニルアミド
【化10】

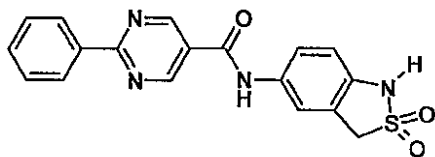


DMF(8mL)中における2-(2-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸(105mg、0.48ミリモル、実施例2の工程1および2に記載の一般手順に従って製造した)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(74mg、0.54ミリモル)およびPS-DCC(501mg、1.28ミリモル/g、0.64ミリモル)の混合物を室温で15分間振騰した。アニリン(29.9mg、0.32ミリモル)を加えた。混合物を室温で18時間振騰した。PS-トリスアミン(385mg、3.75ミリモル/g、1.44ミリモル)を加え、混合物を室温で18時間連続して振騰した。固体をろ過し、EtOAcで洗淨した。ろ液を濃縮して2-(2-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸フェニルアミド(60mg、63%)を固体として得た。MS: 294 (M+H)。

【0135】

【実施例8】2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸(2,2-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-2,6-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イル)-アミド

【化11】

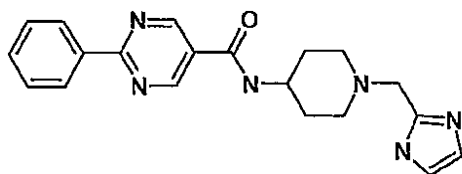


DMF(8mL)中における2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸(60mg、0.3ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(69mg、0.51ミリモル)およびPS-DCC(469mg、1.21ミリモル/g、0.6ミリモル)の混合物を室温で60分間振騰した。2,2-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-2,6-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イルアミン(55mg、0.3ミリモル)を加えた。混合物を室温で2日間振騰した。PS-トリスアミン(221mg、4.08ミリモル/g、0.9ミリモル)を加え、混合物を室温で18時間連続して振騰した。固体をろ過し、MeOHで洗淨した。ろ液を濃縮して2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸(2,2-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-2,6-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イル)-アミド(57mg)を固体として得た。MS: 367 (M+H); ¹H NMR (300MHz, CD₃OD): 4.58 (s, 2H), 6.86 (d, H), 7.53-7.65 (m, 4H), 7.76 (s, H), 8.46 (t, 2H), 9.33 (d, 2H), 10.41 (幅広い, H), 10.54 (s, H); IC₅₀ = 2.5nM。

【0136】

【実施例9】2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸[1-(1H-イミダゾール-2-イルメチル-ピペリジン-4-イル)-アミド]

【化12】

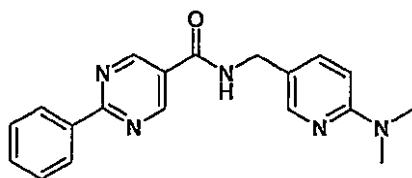


2,2-ジオキソ2,3-ジヒドロ-1H-2-^{*}6'-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イルアミンの代わりに1-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-ピペリジン-4-イルアミンを使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸[1-(1H-イミダゾール-2-イルメチル-ピペリジン-4-イル)-アミド(74mg)を固体として製造した。MS: 363 (M+H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 1.80-1.89 (m, 2H), 2.05-2.16 (m, 2H), 3.21-3.37 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.14 (m, H), 4.66 (s, 2H), 7.49-7.58 (m, 3H), 7.80 (s, 2H), 8.44 (m, 2H), 8.69 (d, H), 9.23 (s, 2H); IC₅₀ = 2nM。

【0137】

【実施例10】2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イルメチル)-アミド

【化13】

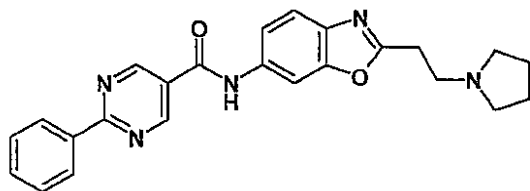


2,2-ジオキソ2,3-ジヒドロ-1H-2-^{*}6'-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イルアミンの代わりに6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イルメチルアミン(0.3ミリモル)を使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-イルメチル)-アミドを固体として製造した。MS: 334 (M+H)。

【0138】

【実施例11】2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸[2-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ベンゾオキサゾール-6-イル]-アミド

【化14】



工程1: DMF(45mL)中における2-メチル-6-ニトロ-ベンゾオキサゾール(30ミリモル)、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(60ミリモル)およびピロリジン(60ミリモル)の溶液を100 で16時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残留物をEtOAcに溶解し、水およびブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、ろ過した。ろ液を濃縮した。残留物を冷EtOAcで洗浄して6-ニトロ-2-(2-ピロリジン-1-イル-ビニル)-ベンゾオキサゾールを固体として得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 1.80-2.25 (幅広い, 4H), 3.10-3.80 (幅広い, 4H), 5.06 (d, H), 7.44 (d, H), 7.96 (d, H), 8.21 (m, 2H)。

【0139】

工程2: エタノール(100mL)中における6-ニトロ-2-(2-ピロリジン-1-イル-ビニ

ル) - ベンゾオキサゾール(8.5ミリモル)およびパラジウム/炭素(10%)(0.85ミリモル)の溶液を室温で18時間、50psiの圧力で水素化した。混合物をろ過し、ろ液を真空下で濃縮して2-(2-ピロリジン-1-イル-ビニル)-ベンゾオキサゾール-6-イルアミンを固体として得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 1.82 (m, 4H), 3.2 (幅広い, 4H), 3.65 (幅広い, 2H), 4.92 (d, H), 6.49 (d, H), 6.64 (d, H), 7.19 (d, H), 7.60 (d, H)。

【0140】

工程3: MeOH(40mL)中における2-(2-ピロリジン-1-イル-ビニル)-ベンゾオキサゾール-6-イルアミン(3.2ミリモル)の溶液にシアノ水素化(ホウ素)ナトリウム(6.4ミリモル)を室温に加えた。反応混合物を18時間加熱還流した。混合物を濃縮し、残留物をDCMに溶解した。溶液を水およびブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)した。少量の活性炭素を溶液に加え、混合物をろ過した。ろ液を濃縮して2-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ベンゾオキサゾール-6-イルアミンを固体として得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 1.79 (m, 4H), 2.61(m, 4H), 3.00-3.18 (m, 4H), 4.78 (幅広い, 2N-H), 6.68 (q, H), 6.80 (d, H), 7.43 (d, H)。

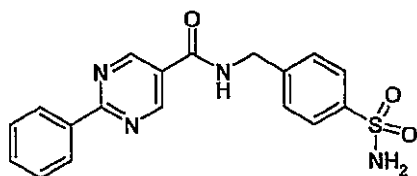
【0141】

工程4: 2,2-ジオキソ2,3-ジヒドロ-1H-2 *6*-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イルアミンの代わりに2-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ベンゾオキサゾール-6-イルアミン(0.3ミリモル)を使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸[2-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ベンゾオキサゾール-6-イル]-アミドを固体として製造した。MS: 414 (M+H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 1.70 (幅広い, 4H), 2.44-2.78 (m, 2H), 2.95-3.30 (m, 6H), 7.55-7.75 (m, 5H), 8.27 (s, H), 8.5 (q, 2H), 8.38 (s, 2H), 10.8 (s, H); IC₅₀ = 18nM。

【0142】

[実施例12] 2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸4-スルファモイル-ベンジルアミド

【化15】

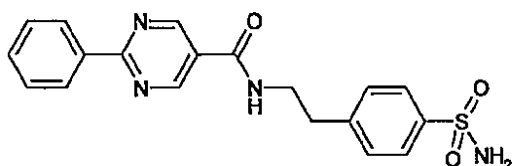


2,2-ジオキソ2,3-ジヒドロ-1H-2 *6*-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イルアミンの代わりに4-アミノメチル-ベンゼンスルホンアミド(0.3ミリモル)を使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸4-スルファモイル-ベンジルアミドを固体として製造した。MS: 369 (M+H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 4.60 (d, 2H), 7.34 (s, 2H), 7.54-7.64 (m, 5H), 7.78 (d, 2H), 8.45 (m, 2H), 9.30 (s, 2H), 9.46 (t, H)。

【0143】

[実施例13] 2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸[2-(4-スルファモイル-フェニル)-エチル]-アミド

【化16】



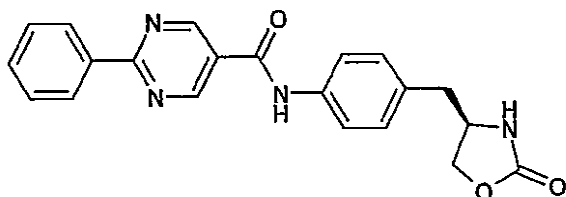
2,2-ジオキソ2,3-ジヒドロ-1H-2 *6*-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イルアミンの代わりに4-(2-アミノ-エチル)-ベンゼンスルホンアミド(0.3ミリモル)を使用する

ことを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸[2 - (4 - スルファモイル - フェニル) - エチル] - アミドを固体として製造した。MS : 383 (M + H)。

【 0 1 4 4 】

[実施例14] (R) - 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸[4 - (2 - オキソ - オキサゾリジン - 4 - イルメチル) - フェニル] - アミド

【 化 1 7 】



10

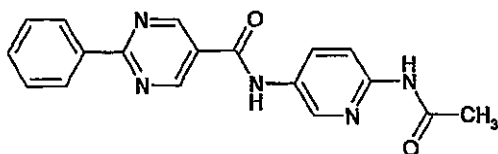
2,2 - ジオキソ2,3 - ジヒドロ - 1H - 2 - *6* - ベンゾ[c]イソチアゾール - 5 - イルアミンの代わりに4 - (4 - アミノ - ベンジル) - オキサゾリジン - 2 - オン(0.3ミリモル)を使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、(R) - 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸[4 - (2 - オキソ - オキサゾリジン - 4 - イルメチル) - フェニル] - アミドを固体として製造した。MS : 375 (M + H) ; ¹H NMR (300MHz, CD3OD) : 2.85 - 2.94 (m, 2H), 4.13 - 4.24 (m, 2H), 4.36 (m, H), 7.30 (d, 2H), 7.46 - 7.60 (m, 3H), 7.70 (d, 2H), 8.44 - 8.56 (m, 2H), 9.23 (d, 2H)。

20

【 0 1 4 5 】

[実施例15] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(6 - アセチルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - アミド

【 化 1 8 】



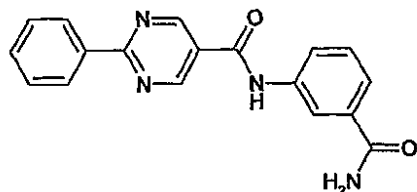
2,2 - ジオキソ2,3 - ジヒドロ - 1H - 2 - *6* - ベンゾ[c]イソチアゾール - 5 - イルアミンの代わりにN - (5 - アミノ - ピリジン - 2イル) - アセトアミド(0.3ミリモル)を使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(6 - アセチルアミノ - ピリジン - 3 - イル) - アミドを固体として製造した。MS : 334 (M + H) ; ¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆) : 2.09(s, 3H), 7.47 - 7.66 (m, 3H), 8.09 (s, 2H), 8.40 - 8.53 (m, 2H), 8.72 (s, H), 9.36 (s, 2H), 10.29 (s N - H), 10.70 (s, N - H)。

30

【 0 1 4 6 】

[実施例16] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(3 - カルバモイル - フェニル) - アミド

【 化 1 9 】



40

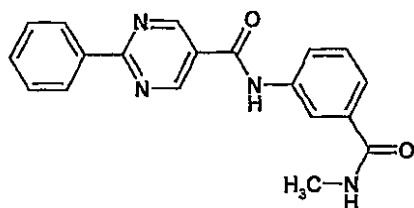
2,2 - ジオキソ2,3 - ジヒドロ - 1H - 2 - *6* - ベンゾ[c]イソチアゾール - 5 - イルアミンの代わりに3 - アミノ - ベンズアミド(0.3ミリモル)を使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(3 - カルバモイル - フェニル) - アミドを固体として製造した。MS : 319 (M + H)。

50

【 0 1 4 7 】

[実施例17] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(3 - メチルカルバモイル - フェニル) - アミド

【 化 2 0 】



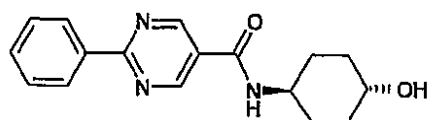
10

2,2 - ジオキソ2,3 - ジヒドロ - 1H - 2 - *6* - ベンゾ[c]イソチアゾール - 5 - イルアミンの代わりに3 - アミノ - N - メチル - ベンズアミド(0.3ミリモル)を使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(3 - メチルカルバモイル - フェニル) - アミドを固体として製造した。MS : 333 (M + H) ; ¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆) : 2.79 (d, 3H), 7.47 (t, H), 7.54 - 7.65 (m, 3H), 7.96 (d, 2H), 8.23 (s, H), 8.37 - 8.54 (m, 3H), 9.37 (s, 2H), 10.70 (s, 1H)。

【 0 1 4 8 】

[実施例18] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(4 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - アミド

【 化 2 1 】



20

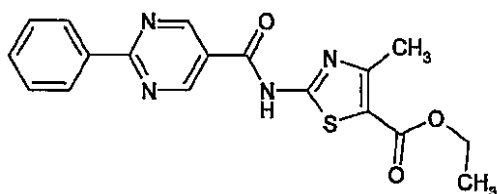
2,2 - ジオキソ2,3 - ジヒドロ - 1H - 2 - *6* - ベンゾ[c]イソチアゾール - 5 - イルアミンの代わりに4 - アミノ - シクロヘキサノール(0.3ミリモル)を使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(4 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - アミドを固体として製造した。MS : 298 (M + H)。

【 0 1 4 9 】

[実施例19] 4 - メチル - 2 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - チアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル

30

【 化 2 2 】



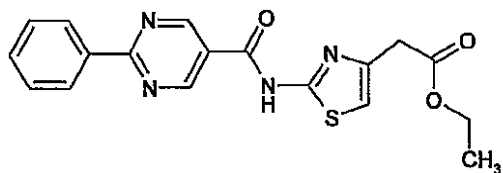
2,2 - ジオキソ2,3 - ジヒドロ - 1H - 2 - *6* - ベンゾ[c]イソチアゾール - 5 - イルアミンの代わりに2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル(0.3ミリモル)を使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、4 - メチル - 2 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - チアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステルを固体として製造した。MS : 369 (M + H)。

40

【 0 1 5 0 】

[実施例20] { 2 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸エチルエステル

【化 2 3】



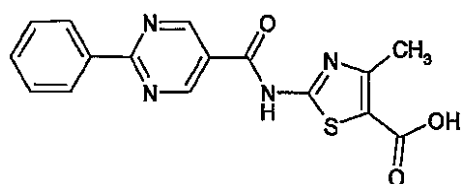
2,2 - ジオキソ2,3 - ジヒドロ - 1H - 2 - *6* - ベンゾ[c]イソチアゾール - 5 - イルアミンの代わりに(2 - アミノ - チアゾール - 4 - イル) - 酢酸エチルエステル(0.3ミリモル)を使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、{2 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - チアゾール - 4 - イル} - 酢酸エチルエステルを固体として製造した。MS : 369 (M + H)。

10

【 0 1 5 1】

[実施例21] 4 - メチル - 2 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - チアゾール - 5 - カルボン酸

【化 2 4】



20

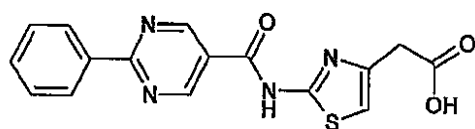
THF(10mL)中における4 - メチル - 2 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - チアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル(0.15ミリモル)および10%NaOH水溶液(4mL)の混合物を60℃で18時間撹拌した。THFを蒸発させ、残留物を5%塩酸でpH約2.0~2.5まで酸性にした。沈殿物をろ過し、乾燥して4 - メチル - 2 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - チアゾール - 5 - カルボン酸を固体として得た。MS : 341 (M + H)。

【 0 1 5 2】

[実施例22] {2 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - チアゾール - 4 - イル} - 酢酸

30

【化 2 5】



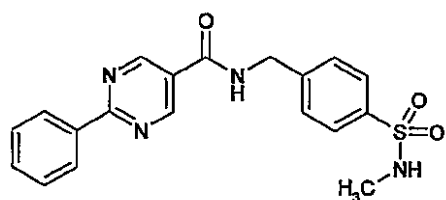
4 - メチル - 2 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - チアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステルの代わりに{2 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - チアゾール - 4 - イル} - 酢酸エチルエステルを使用することを除けば実施例21に記載の手順と同様にして、{2 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - チアゾール - 4 - イル} - 酢酸を固体として製造した。MS : 341 (M + H)。

40

【 0 1 5 3】

[実施例23] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド

【化 2 6】



50

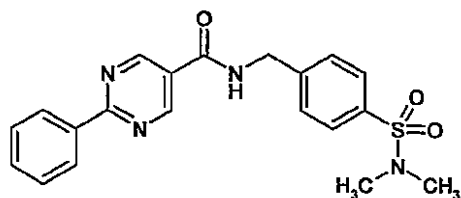
2,2 - ジオキソ2,3 - ジヒドロ - 1H - 2 - *6* - ベンゾ[c]イソチアゾール - 5 - イルアミンの代わりに3 - アミノメチル - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド塩酸塩(1.5ミリモル)を使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - メチルスルファモイル - ベンジルアミドを固体として製造した。MS : 383 (M + H) ; ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) : 3.36 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 7.48 - 7.57 (m, 3H), 7.59 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.50 (m, 2H), 9.25 (s, 2H)。

【 0 1 5 4 】

[実施例24] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - ジメチルスルファモイル - ベンジルアミド

【 化 2 7 】

10



DMF(8mL)中における2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸スルファモイル - ベンジルアミド(実施例12、0.3ミリモル)、ヨードメタン(0.3ミリモル)および炭酸カリウム(0.9ミリモル)の混合物を室温で18時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮し、残留物をEtOAc(30mL)に溶解した。得られた溶液を水、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、ろ過し、濃縮した。残留物をDCM中の5 ~ 10%EtOAcで溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - ジメチルスルファモイル - ベンジルアミドを固体として得た。MS : 397 (M + H) ; ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) : 2.70 (s, 6H), 4.74 (s, 2H), 7.46 - 7.57 (m, 3H), 7.65 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.43 - 8.56 (m, 2H), 9.25 (s, 2H)。

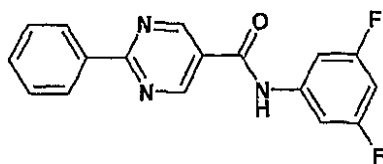
20

【 0 1 5 5 】

[実施例25] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(3,5 - ジフルオロ - フェニル) - アミド

【 化 2 8 】

30



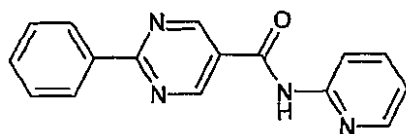
2,2 - ジオキソ2,3 - ジヒドロ - 1H - 2 - *6* - ベンゾ[c]イソチアゾール - 5 - イルアミンの代わりに3,5 - ジフルオロアニリン(0.3ミリモル)を使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(3,5 - ジフルオロ - フェニル) - アミドを固体として製造した。MS : 312 (M + H)。

【 0 1 5 6 】

[実施例26] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸ピリジン - 2 - イルアミド

40

【 化 2 9 】

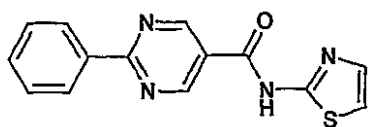


2,2 - ジオキソ2,3 - ジヒドロ - 1H - 2 - *6* - ベンゾ[c]イソチアゾール - 5 - イルアミンの代わりに2 - アミノピリジン(0.3ミリモル)を使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸ピリジン - 2 - イルアミドを固体として製造した。MS : 277 (M + H)。

【 0 1 5 7 】

50

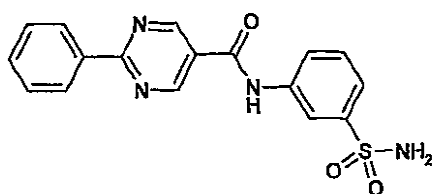
【実施例27】2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸チアゾール-2-イルアミド
【化30】



2,2-ジオキソ2,3-ジヒドロ-1H-2-^{*}6'-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イルアミンの代わりに2-アミノチアゾール(0.3ミリモル)を使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸チアゾール-2-イルアミドを固体として製造した。MS: 283 (M+H)。

【0158】

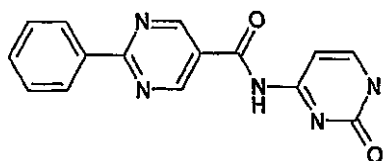
【実施例28】2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-アミド
【化31】



2,2-ジオキソ2,3-ジヒドロ-1H-2-^{*}6'-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イルアミンの代わりに3-アミノ-ベンゼンスルホンアミド(0.3ミリモル)を使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸(3-スルファモイル-フェニル)-アミドを固体として製造した。MS: 355 (M+H)。

【0159】

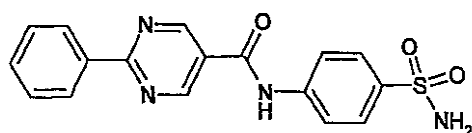
【実施例29】2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリミジン-4-イル)-アミド
【化32】



2,2-ジオキソ2,3-ジヒドロ-1H-2-^{*}6'-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イルアミンの代わりに4-アミノ-1H-ピリミジン-2-オン(0.3ミリモル)を使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)-アミドを固体として製造した。MS: 294 (M+H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 7.17 (bs, N-H), 7.47-7.68 (m, 4H), 7.90 (d, H), 8.46 (d, 2H), 9.35 (s, 2H), 11.65 (bs, N-H); IC₅₀ = 15nM。

【0160】

【実施例30】2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸(4-スルファモイル-フェニル)-アミド
【化33】



2,2-ジオキソ2,3-ジヒドロ-1H-2-^{*}6'-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イルアミンの代わりに4-アミノ-ベンゼンスルホンアミド(0.3ミリモル)を使用することを除けば実

10

20

30

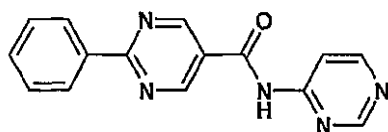
40

50

施例8に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(4 - スルファモイル - フェニル) - アミドを固体として製造した。MS : 355 (M + H)。IC₅₀ = 5nM。

【 0 1 6 1 】

[実施例31] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸ピリミジン - 4 - イルアミド
【 化 3 4 】

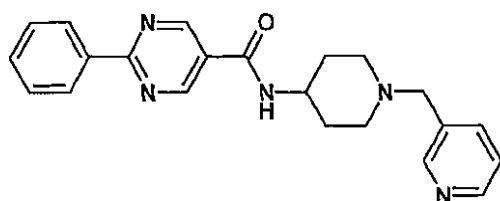


2,2 - ジオキソ2,3 - ジヒドロ - 1H - 2 *6* - ベンゾ[c]イソチアゾール - 5 - イルアミンの代わりに4 - アミノピリミジン(0.3ミリモル)を使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸ピリミジン - 4 - イルアミドを固体として製造した。MS : 278 (M + H)。

【 0 1 6 2 】

[実施例32] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(1 - ピリジン - 3 - イルメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド

【 化 3 5 】

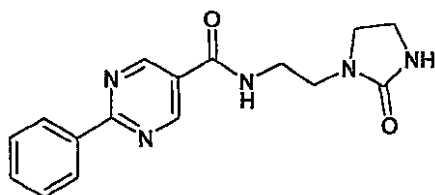


2,2 - ジオキソ2,3 - ジヒドロ - 1H - 2 *6* - ベンゾ[c]イソチアゾール - 5 - イルアミンの代わりに1 - ピリジン - 3 - イルメチル - ピペリジン - 4 - イルアミン(0.3ミリモル)を使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(1 - ピリジン - 3 - イルメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミドを固体として製造した。MS : 374 (M + H)。

【 0 1 6 3 】

[実施例33] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸[2 - (2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - エチル] - アミド

【 化 3 6 】



2,2 - ジオキソ2,3 - ジヒドロ - 1H - 2 *6* - ベンゾ[c]イソチアゾール - 5 - イルアミンの代わりに1 - (2 - アミノ - エチル) - イミダゾリジン - 2 - オン(0.3ミリモル)を使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸[2 - (2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - エチル] - アミドを固体として製造した。MS : 312 (M + H) ; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : 3.47 - 3.58 (m, 4H), 4.60 - 4.73 (m, 4H), 4.52 (s, N - H), 7.46 - 7.57 (m, 3H), 8.02 (bs, N - H), 8.53 (m, 2H), 9.24 (s, 2H) ; IC₅₀ = 32nM。

【 0 1 6 4 】

[実施例34] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸[2 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - アミド

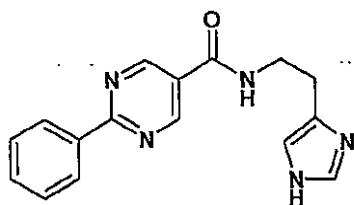
10

20

30

40

【化 3 7】



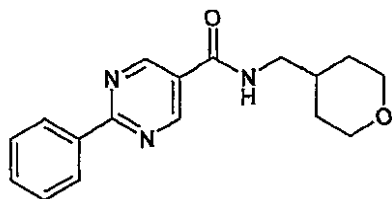
2,2 - ジオキソ2,3 - ジヒドロ - 1H - 2 - *6* - ベンゾ[c]イソチアゾール - 5 - イルアミンの代わりに2 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミン(0.3ミリモル)を使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸[2 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - アミドを固体として製造した；MS：294 (M + H)；IC₅₀ = 35nM。

10

【 0 1 6 5】

[実施例35] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - アミド

【化 3 8】



20

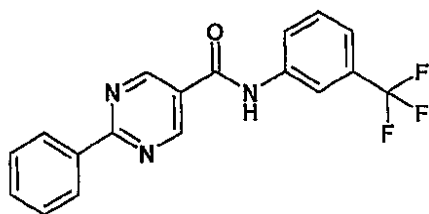
2,2 - ジオキソ2,3 - ジヒドロ - 1H - 2 - *6* - ベンゾ[c]イソチアゾール - 5 - イルアミンの代わりに(テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - メチルアミン(0.3ミリモル)を使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - アミドを固体として製造した。MS：298 (M + H)。

【 0 1 6 6】

[実施例36] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド

30

【化 3 9】



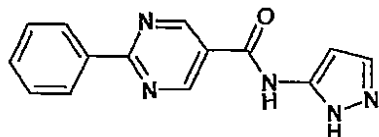
2,2 - ジオキソ2,3 - ジヒドロ - 1H - 2 - *6* - ベンゾ[c]イソチアゾール - 5 - イルアミンの代わりに3 - トリフルオロメチル - アニリン(0.3ミリモル)を使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミドを固体として製造した。MS：344 (M + H)。

40

【 0 1 6 7】

[実施例37] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(2H - ピラゾール - 3 - イル) - アミド

【化 4 0】



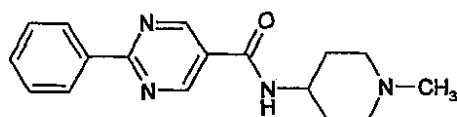
2,2 - ジオキソ2,3 - ジヒドロ - 1H - 2 - *6* - ベンゾ[c]イソチアゾール - 5 - イルアミンの代わりに2H - ピラゾール - 3 - イルアミン(0.3ミリモル)を使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(2H - ピラゾール - 3 - イル) - アミドを固体として製造した。MS : 266 (M + H)。

10

【 0 1 6 8】

[実施例38] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド

【化 4 1】



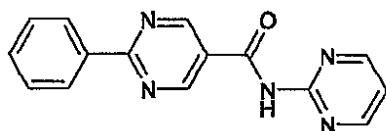
2,2 - ジオキソ2,3 - ジヒドロ - 1H - 2 - *6* - ベンゾ[c]イソチアゾール - 5 - イルアミンの代わりに1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルアミン(0.3ミリモル)を使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド固体として製造した。MS : 297 (M + H) ; IC₅₀ = 96nM。

20

【 0 1 6 9】

[実施例39] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸ピリミジン - 2 - イルアミド

【化 4 3】



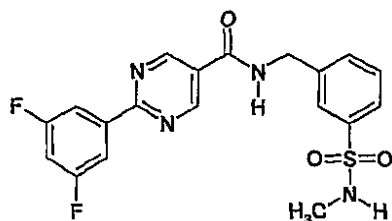
30

2,2 - ジオキソ2,3 - ジヒドロ - 1H - 2 - *6* - ベンゾ[c]イソチアゾール - 5 - イルアミンの代わりに2 - アミノピリミジン(0.3ミリモル)を使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸ピリミジン - 2 - イルアミドを固体として製造した。MS : 278 (M + H)。

【 0 1 7 0】

[実施例40] 2 - (3,5 - ジフルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド

【化 4 3】



40

乾燥DMF(5mL)中における2 - (3,5 - ジフルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(118mg、0.5ミリモル、実施例2の工程1および2に記載の一般手順に従って製造した)および0 - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N,N,N,N - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(190mg、0.5ミリモル)の混合物をジイソプロピルエチルアミン(0.09mL)で処理し、室温で30分間撹拌した。乾燥DMF(1mL)中における3 - メチルスルファモ

50

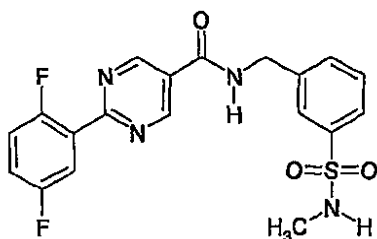
イルベンジルアミン (150mg、0.75ミリモル) の溶液を加え、混合物を室温で24時間撹拌した。溶媒を除去し、残留物をEtOAcおよび水に分配した。有機相を分離し、飽和NaHCO₃、水およびブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物をDCM中の30%EtOAcで溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して2 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド (125mg、62%) を固体として得た。MS : 419 (M + H) ; ¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆) : 2.41 (d, 3H), 4.64 (d, 2H), 7.43 - 7.75 (m, 5H), 7.80 (s, 1H), 8.05 (d, 2H), 9.37 (s, 2H), 9.60 (t, 1H) ; IC₅₀ = 49nM。

【 0 1 7 1 】

[実施例41] 2 - (2,5 - ジフルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド

10

【 化 4 4 】



乾燥DMF (5mL) 中における2 - (2,5 - ジフルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (118mg、0.5ミリモル、実施例2の工程1および2に記載の一般手順に従って製造した) およびO - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N,N,N,N - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (190mg、0.5ミリモル) の混合物を0.09mLのジイソプロピルエチルアミンで処理し、室温で30分間撹拌した。乾燥DMF (1mL) 中における3 - メチルスルファモイルベンジルアミン (150mg、0.75ミリモル) の溶液を加え、混合物を室温で24時間撹拌した。溶媒を除去し、残留物をEtOAcおよび飽和NaHCO₃に分配した。有機相を分離し、水およびブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物をDCM中の20%EtOAcで溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して2 - (2,5 - ジフルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド (135mg、65%) を固体として得た。MS : 419 (M + H) ; ¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆) : 2.41 (d, 3H), 4.64 (d, 2H), 7.43 - 7.78 (m, 5H), 7.89 (s, 1H) 7.90 (t, 1H), 9.37 (s, 2H), 9.60 (t, 1H)。

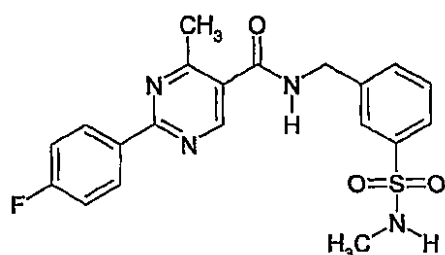
20

30

【 0 1 7 2 】

[実施例42] 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチルピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド

【 化 4 5 】



40

工程1 : 4 - フルオロベンズアミジン塩酸塩 (1.25g、7.16ミリモル) を乾燥エタノール (25 mL) 中における金属ナトリウム (0.17g、7.39ミリモル) の溶液に加え、室温で20分間撹拌した。エチル - 2 - アセチル - 3 - (ジメチルアミノ) アクリレート (1.35g、7.16ミリモル) を加えた。混合物を3時間加熱還流した。溶媒を真空下で除去した。残留物をEtOAcに溶解し、水およびブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、真空下で濃縮してエチル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボキシレート (1.65g、87%) を固

50

体として得た。MS : 261 (M + H) 261。

【 0 1 7 3 】

工程2 : MeOH(75mL) 中におけるエチル - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 5 - カルボキシレート (1.65g、6.35ミリモル) の溶液を2N水酸化ナトリウム水溶液 (10mL) で処理し、30分間加熱還流した。MeOHを真空下で除去し、残留物を水 (50mL) で希釈した。溶液を2M塩酸でpH約2に調整した。沈殿物をろ過により集め、水で洗浄し、真空乾燥して2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチルピリミジン - 5 - カルボン酸 (1.3g、88%) を固体として得た。MS : 233 (M + H)。

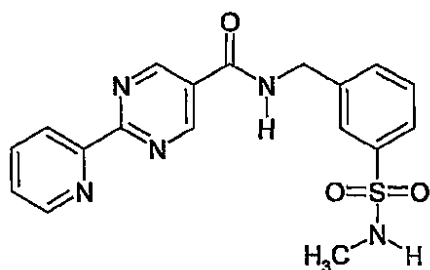
【 0 1 7 4 】

工程3 : 乾燥DMF (12mL) 中における2 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 5 - カルボン酸 (232mg、1ミリモル) および0 - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N,N,N,N - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (380mg1ミリモル) の混合物をジイソプロピルエチルアミン (0.18mL) で処理し、室温で30分間撹拌した。乾燥DMF (1.5mL) 中における3 - メチルスルファモイルベンジルアミン (300mg、1.5ミリモル) の溶液を加え、混合物を室温で24時間撹拌した。溶媒を除去し、残留物をEtOAcおよび水に分配した。有機相を分離し、飽和NaHCO₃、水およびブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄) し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物をヘプタン中の60%EtOAcで溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して2 - (4 - フルオロフェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド (210mg、52%) を固体として得た。MS : 415 (M + H) ; ¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆) : 2.42 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.60 (d, 2H), 7.37 - 7.40 (t, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.60 - 7.75 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 8.45 - 8.50 (dd, 2H), 8.88 (s, 1H), 9.30 (t, 1H)。

【 0 1 7 5 】

[実施例43] 2 - (2 - ピリジル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸 - 3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド

【 化 4 6 】

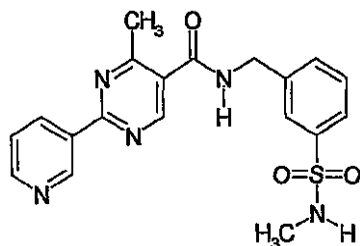


2 - (3,5 - ジフルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸の代わりに2 - (2 - ピリジル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸塩酸塩を使用することを除けば実施例40に記載の手順と同様にして、2 - (2 - ピリジル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド (183mg、48%) を固体として製造した。MS : 384 (M + H) ; ¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆) : 2.42 (d, 3H), 4.64 (d, 2H), 7.46 - 7.54 (m, 1H), 7.51 - 7.70 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 8.00 - 8.07 (t, 1H), 8.44 - 8.50 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 9.37 (s, 2H), 9.55 (t, 1H)。

【 0 1 7 6 】

[実施例44] 2 - (3 - ピリジル) - 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 - 3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド

【化47】

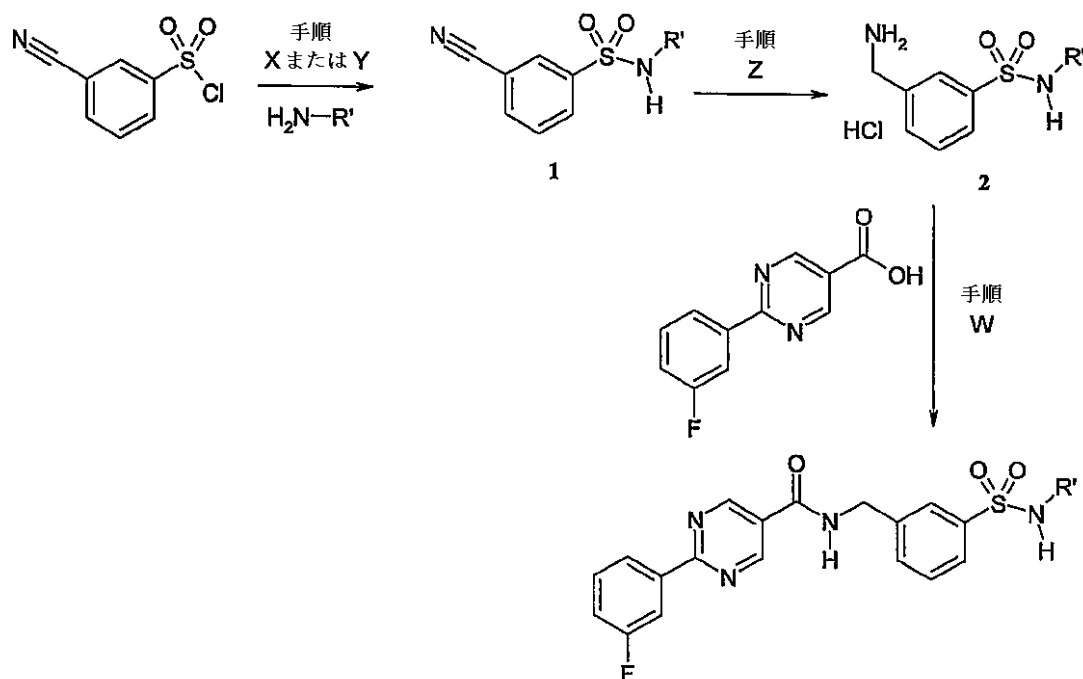


乾燥DMF(12mL)中における2-(3-ピリジル)-4-メチルピリミジン-5-カルボン酸(215mg、1ミリモル、実施例42の工程1および2に記載の一般手順に従って製造した)および0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N,N-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(380mg、1ミリモル)の混合物をジイソプロピルエチルアミン(0.18mL)で処理し、室温で30分間撹拌した。3-メチルスルファモイルベンジルアミン塩酸塩(355mg、1.5ミリモル)を加え、混合物を室温で24時間撹拌した。溶媒を除去し、残留物をEtOAcおよび飽和NaHCO₃に分配した。有機相を分離し、水およびブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物をEtOAc中の2%MeOHで溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して2-(3-ピリジル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボン酸3-メチルスルファモイル-ベンジルアミド(180mg、45%)を固体として得た。MS: 398 (M+H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 2.43 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.60 (d, 2H), 7.57-7.71 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 8.68-8.72 (d, 1H), 8.72-8.78 (d, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.34 (t, 1H), 9.53 (s, 1H)。

【0177】

実施例45～67の一般手順

【化48】



【0178】

一般手順X: スルホンアミド生成

バイアルにアミンH₂N-R' (1ミリモル)、次にp-ジオキサン(5mL)およびピペリジノメチルポリスチレン(375mg、1.5ミリモル、4ミリモル/g樹脂)を入れた。バイアルをオービタルシェーカーで20分間撹拌した。塩化3-シアノ-ベンゼンスルホニル(181mg、0.9ミリモル)を加え、反応バイアルをオービタルシェーカーに18時間置いた。バイアルをオービタルシェーカーから取り出し、MeOH(5mL)を加え、次に4-ベンジルオキシベンズアルデヒド

ポリスチレン樹脂(100mg、0.3ミリモル、3ミリモル/g樹脂)を加えた。攪拌をオービタルシェーカーで5時間続けた。試料をろ過し、樹脂をMeOHで洗浄し、合一した有機フラクションを濃縮してスルホンアミド化合物1を得た。

【0179】

一般手順Y：スルホンアミド生成

バイアルにアミン $\text{H}_2\text{N} - \text{R}'$ (1ミリモル)、次にp - ジオキサン(5mL)およびトリエチルアミン(202mg、2ミリモル)を入れた。塩化3 - シアノ - ベンゼンスルホニル(181mg、0.9ミリモル)を加え、反応バイアルをオービタルシェーカーに18時間置いた。溶媒を真空下で除去した。残留物を1N HCl水溶液(5mL)およびEtOAc(10mL)に分配した。有機相を分離し、乾燥(Na_2SO_4)し、ろ過し、真空下で濃縮してスルホンアミド化合物1を得た。

10

【0180】

一般手順Z：水素化

MeOH(9mL)中におけるスルホンアミド化合物(0.9ミリモル)の溶液に炭素上のパラジウム(200mg、炭素上の10wt%、50wt%の水、ACROS)、次に濃HCl水溶液(1mL)を加えた。反応混合物を真空下と水素下(1気圧)に交互に3サイクル置いてから、水素雰囲気下で磁気攪拌しながら24時間放置した。反応混合物をセライトのプラグを通してろ過し、ろ液を真空下で濃縮してアミン塩酸塩化合物2を得た。

【0181】

一般手順W：平行アシル化

DCM(5mL)中における2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(196mg、0.9ミリモル)の溶液に塩化オキサリル(229mg、1.8ミリモル)、次にDMF(2 μL)を加えた。反応混合物を3時間攪拌した。無水トルエン(0.5mL)を加え、混合物を真空下で濃縮した。残留物をEtOAc(7mL)に溶解し、得られた溶液を迅速に攪拌しながら水(5mL)中におけるアミン塩酸塩化合物2(1ミリモル)、 Na_2CO_3 (212mg)の混合物に加えた。反応混合物を18時間攪拌し、有機相を分離し、真空下で濃縮した。残留物をDMSO(3mL)中で懸濁し、ろ過し、逆相HPLC(水、および0.1%TFA緩衝液を含むアセトニトリル移動相)により精製して所望の生成物を得た。

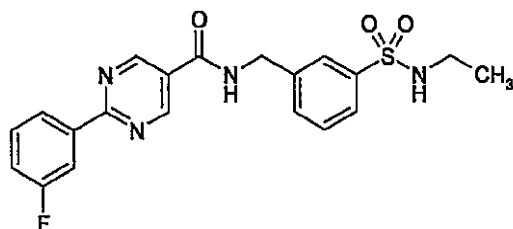
20

【0182】

[実施例45] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - エチルスルファモイル - ベンジルアミド

30

【化49】



DCM(40mL)中におけるエチルアミン(2M、MeOH中、6ミリモル)の溶液を氷水浴で冷却し、塩化3 - シアノ - ベンゼンスルホニル(402mg、2ミリモル)を加えた。反応混合物を迅速に2時間攪拌した。水(40mL)を加え、濃HClを注意しながら加えて反応混合物を約pH4まで酸性にした。DCMを真空下で除去した。沈殿物をろ過により集めた。一般法Zを使用して沈殿物を水素化してアミン塩酸塩化合物を得た。アシル化手順Wに従ってアミン塩酸塩化合物をアシル化して2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - エチルスルファモイル - ベンジルアミド(449mg)を固体として得た。MS : 415 ($\text{M} + \text{H}$) ; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ = 0.95(t, 3H), 2.75 - 2.9(m, 2H), 4.65(d, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.55 - 7.75 (m, 4H), 7.81(s, 1H), 8.17(d, 1H), 8.32(d, 1H), 9.27(bs, 1H), 9.35(s, 2H), 9.58(t, 1H) ; IC_{50} = 58nM。

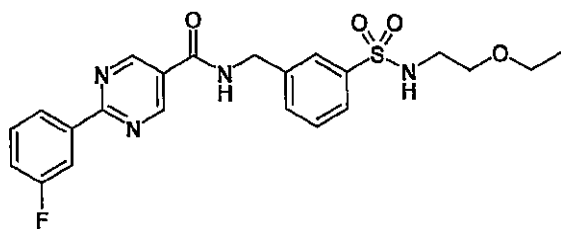
40

【0183】

[実施例46] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - エトキシ

50

- エチルスルファモイル) - ベンジルアミド
【化 5 0】

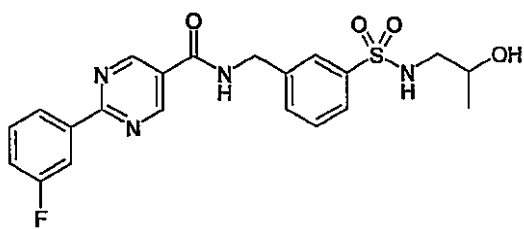


手順Yでアミンとして2-エトキシ-エチルアミンを使用することを除けば一般手順Y、ZおよびWに従って、2-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸3-(2-エトキシ-エチルスルファモイル)-ベンジルアミド(210mg)を粉末として製造した。MS: 457 (M-H); ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 1.0 (t, 3H), 2.9 (t, 2H), 4.6 (s, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.5-7.7 (m, 4H), 7.8 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.3 (s, 1H)。

【0184】

[実施例47] 2-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸3-(2-ヒドロキシ-プロピルスルファモイル)-ベンジルアミド

【化 5 1】

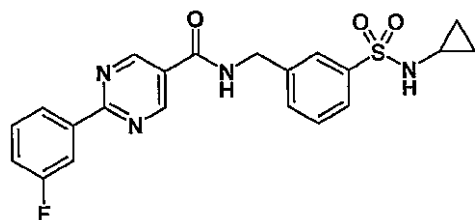


手順Yでアミンとして1-アミノ-プロパン-2-オールを使用することを除けば一般手順Y、ZおよびWに従って、2-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸3-(2-ヒドロキシ-プロピルスルファモイル)-ベンジルアミド(265mg)を固体として製造した。MS: 443 (M-H); ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 0.97 (d, 3H), 2.57-2.71 (m, 2H), 3.55-3.61 (q, 1H), 4.6 (s, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.54-7.77 (m, 4H), 7.8 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.34 (s, 2H)。

【0185】

[実施例48] 2-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸3-シクロプロピルスルファモイル-ベンジルアミド

【化 5 2】



手順Yでアミンとしてシクロプロピルアミンを使用することを除けば一般手順Y、ZおよびWに従って、2-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸3-シクロプロピルスルファモイル-ベンジルアミド(265mg)を固体として製造した。MS: 425 (M-H); ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 0.35-0.49 (m, 4H), 2.07-2.14 (m, 1H), 4.65 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.57-7.73 (m, 4H), 7.81 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.55 (t, 1H); IC₅₀ = 132nM。

【0186】

10

20

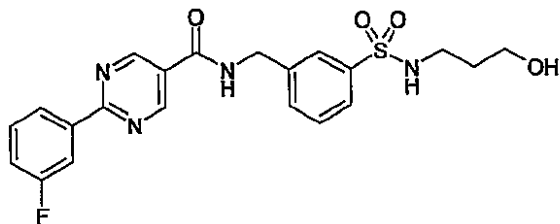
30

40

50

【実施例49】2-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸3-(3-ヒドロキシ-プロピルスルファモイル)-ベンジルアミド

【化53】



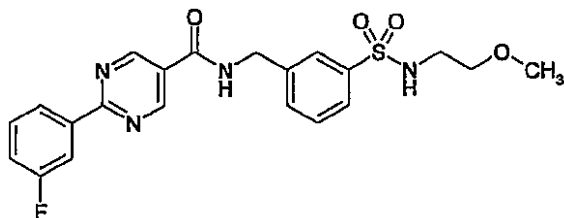
10

手順Yでアミンとして3-アミノプロパノールを使用することを除けば一般手順Y、ZおよびWに従って、2-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸3-(3-ヒドロキシ-プロピルスルファモイル)-ベンジルアミド(175mg)を粉末として製造した。MS: 443 (M-H); ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 1.51 (p, 2H), 2.79 (t, 2H), 水のピークで隠れたCH₂, 4.64 (s, 2H), 7.45 (dt, 1H), 7.55-7.70 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 8.135 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.29 (s, N-H), 9.33 (s, 1H); IC₅₀ = 22nM。

【0187】

【実施例50】2-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸3-(2-メトキシ-エチルスルファモイル)-ベンジルアミド

【化54】



20

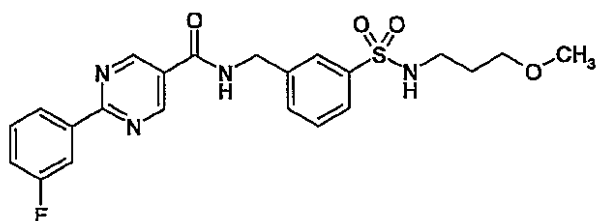
手順Yでアミンとして2-メトキシエチルアミンを使用することを除けば一般手順Y、ZおよびWに従って、2-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸3-(2-メトキシ-エチルスルファモイル)-ベンジルアミド(190mg)を粉末として製造した。MS: 443 (M-H); ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 2.90 (t, 2H), 3.14 (s, 3H), 水のピークで隠れたCH₂, 4.63 (s, 2H), 7.45 (dt, 1H), 7.54-7.71 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.57 (bs, N-H)。

30

【0188】

【実施例51】2-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸3-(3-メトキシ-プロピルスルファモイル)-ベンジルアミド

【化55】



40

手順Yでアミンとして3-メトキシプロピルアミンを使用することを除けば一般手順Y、ZおよびWに従って、2-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸3-(3-メトキシ-プロピルスルファモイル)-ベンジルアミド(201mg)を粉末として製造した。MS: 457 (M-H); ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 1.57 (p, 2H), 2.77 (t, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.24 (t, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.45 (dt, 1H), 7.55-7.70 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.58 (bs, N-H); IC₅₀ = 37nM。

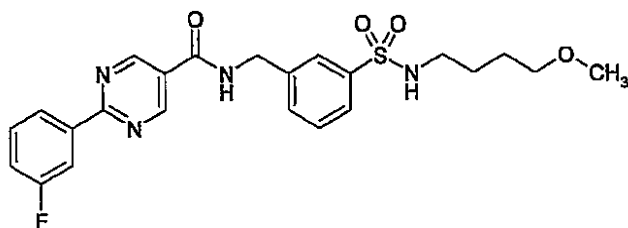
【0189】

【実施例52】2-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸3-(4-メトキシ

50

- ブチルスルファモイル) - ベンジルアミド

【化 5 6】

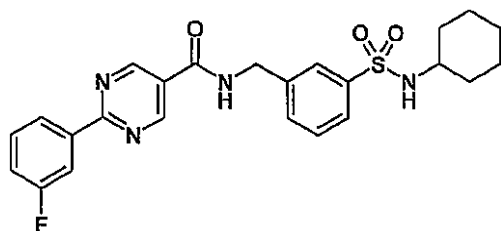


手順Yでアミンとして4 - メトキシブチルアミンを使用することを除けば一般手順Y、ZおよびWに従って、2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (4 - メトキシ - ブチルスルファモイル) - ベンジルアミド(220mg)を粉末として製造した。MS : 471 (M - H) ; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : 1.01 (t, 2H), 1.57 (p, 2H), 2.78 (t, 2H), 水のピークで隠れたCH₂およびCH₃, 4.63 (s, 2H), 7.45 (dt, 1H), 7.55 - 7.70 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.59 (bs, N - H)。

【 0 1 9 0】

[実施例53] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - シクロヘキシルスルファモイル - ベンジルアミド

【化 5 7】

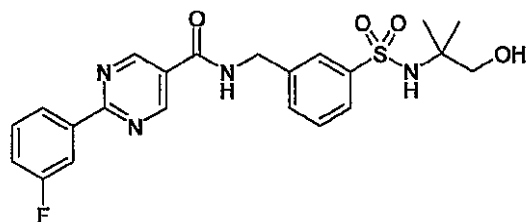


手順Yでアミンとしてシクロヘキシルアミンを使用することを除けば一般手順Y、ZおよびWに従って、2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - シクロヘキシルスルファモイル - ベンジルアミド(240mg)を粉末として製造した。MS : 467 (M - H) ; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : 1.07 (t, 6H), 1.41 (bs, 1H), 1.53 - 1.55 (m, 4H), 2.90 (bs, 1H), 4.63 (d, 2H), 7.45 (dt, 1H), 7.53 - 7.72 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.55 (t, 1H)。

【 0 1 9 1】

[実施例54] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - ヒドロキシ - 1,1 - ジメチル - エチルスルファモイル) - ベンジルアミド

【化 5 8】

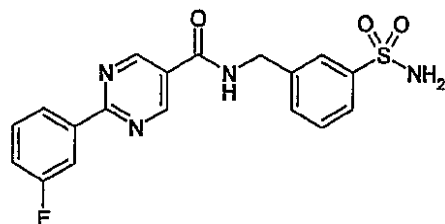


手順Yでアミンとして2 - アミノ - 2 - メチル - プロパン - 1 - オールを使用することを除けば一般手順Y、ZおよびWに従って、2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - ヒドロキシ - 1,1 - ジメチル - エチルスルファモイル) - ベンジルアミド(90 mg)を固体として製造した。MS : 457 (M - H) ; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : 1.00 (s, 6H), 3.19 (d, 2H), 4.63 (d, 2H), 4.75 (t, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.45 (dt, 1H), 7.52 - 7.67 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.54 (t, 1H) ; IC₅₀ = 60nM。

【 0 1 9 2 】

[実施例55] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - スルファモイル - ベンジルアミド

【 化 5 9 】



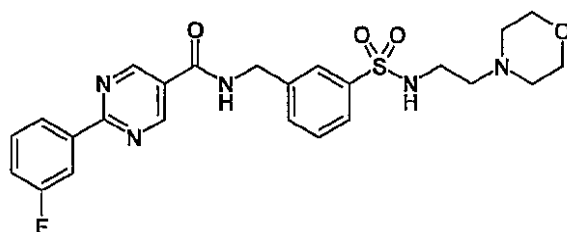
10

手順Yでアミンとしてt - ブチルアミンを使用することを除けば一般手順Y、ZおよびWに従って、2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - スルファモイル - ベンジルアミド(25mg)を粉末として製造した。MS : 385 (M - H) ; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : 4.62 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.53 - 7.75 (m, 5H), 7.83 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.55 (t, 1H) ; IC₅₀ = 31nM。

【 0 1 9 3 】

[実施例56] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチルスルファモイル) - ベンジルアミド

【 化 6 0 】



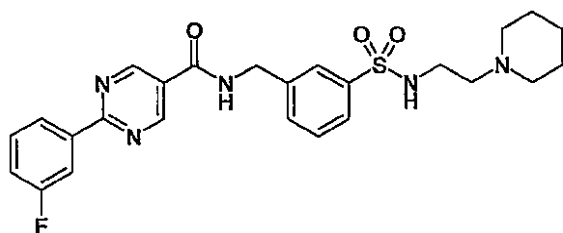
手順Xでアミンとして2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミンを使用することを除けば一般手順X、ZおよびWに従って、少量のTFAを含有する2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチルスルファモイル) - ベンジルアミド(150mg)を製造した。MS : 500 (M + H) ; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : 3.0 - 3.4 (m, 8H), 3.5 - 3.75 (m, 2H), 3.85 - 4.1 (m, 2H), 4.64 (d, 2H), 7.45 (dt, 1H), 7.60 - 7.75 (m, 4H), 7.82 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.56 (t, 1H), 9.69 (m, 1H) ; IC₅₀ = 37nM。

30

【 0 1 9 4 】

[実施例57] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルスルファモイル) - ベンジルアミド

【 化 6 1 】



40

手順Xでアミンとして2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミンを使用することを除けば一般手順X、ZおよびWに従って、少量のTFAを含有する2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルスルファモイル) - ベンジルアミド(125mg)を製造した。MS : 498 (M + H) ; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : 1.2 - 1.8 (m,

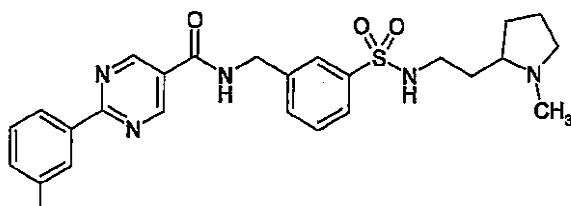
50

6H), 2.8 - 2.95 (m, 2H), 3.11 (bs, 4H), 3.3 - 3.5 (m, 2H), 4.64 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.60 - 7.75 (m, 4H), 7.82 (s, 1H), 8.00 (bs, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.08 (m, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.56 (t, 1H)。

【0195】

[実施例58] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [2 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル) - エチルスルファモイル] - ベンジルアミド

【化62】



10

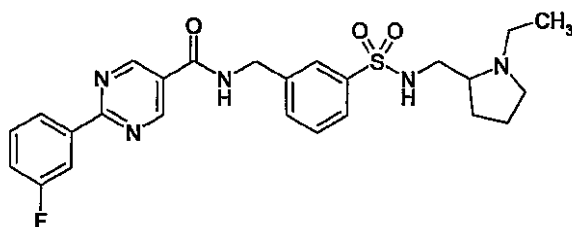
手順Xでアミンとして2 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル) - エチルアミンを使用することを除けば一般手順X、ZおよびWに従って、2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [2 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル) - エチルスルファモイル] - ベンジルアミド(110mg)を製造した。MS: 498 (M+H); ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 1.4 - 1.7 (m, 2H), 1.7 - 2.2 (m, 4H), 2.7 - 2.9 (m, 5H), 3.0 - 3.1 (m, 1H), 3.1 - 3.3 (m, 1H), 3.4 - 3.6 (m, 1H), 4.64 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.58 - 7.72 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.56 (t, 1H)。

20

【0196】

[実施例59] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [(1 - エチル - ピロリジン - 2 - イル) - メチル] - スルファモイル] - ベンジルアミド

【化63】



30

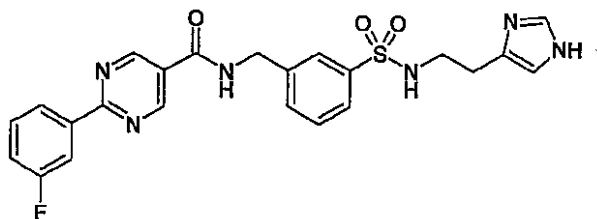
手順XでアミンとしてC - (1 - エチル - ピロリジン - 2 - イル) - メチルアミンを使用することを除けば一般手順X、ZおよびWに従って、少量のTFAを含有する2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [(1 - エチル - ピロリジン - 2 - イル) - メチル] - スルファモイル] - ベンジルアミド(85mg)を製造した。MS: 498 (M+H); ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 1.20 (t, 3H), 1.6 - 2.2 (m, 4H), 2.95 - 3.2 (m, 4H), 3.25 - 3.45 (m, 2H), 3.45 - 3.6 (m, 1H), 4.65 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.60 - 7.76 (m, 4H), 7.83 (s, 1H), 8.09 - 8.17 (m, 2H), 8.31 (d, 1H), 9.13 (bs, 1H), 9.34 (s, 2H), 9.57 (t, 1H)。

【0197】

[実施例60] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [2 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルスルファモイル] - ベンジルアミド

40

【化64】



手順Xでアミンとして2 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルアミンを使用すること

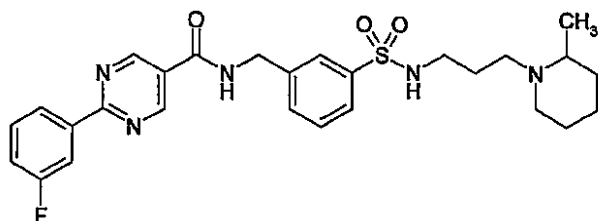
50

を除けば一般手順X、ZおよびWに従って、2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [2 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチルスルファモイル] - ベンジルアミド(30mg)を固体として製造した。MS : 481 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : 2.77 (t, 2H), 3.06 (t, 2H), 4.63 (d, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.56 - 7.96 (m, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.86 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.55 (t, 1H) ; $\text{IC}_{50} = 61\text{nM}$ 。

【 0 1 9 8 】

[実施例61] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [3 - (2 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - プロピルスルファモイル] - ベンジルアミド

【 化 6 5 】

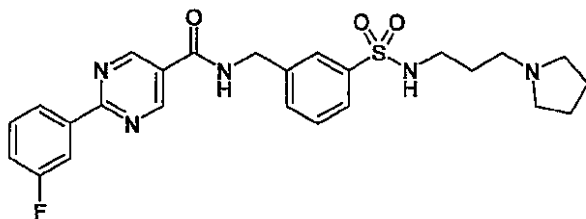


手順Xでアミンとして3 - (2 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - プロピルアミンを使用することを除けば一般手順X、ZおよびWに従って、少量のTFAを含有する2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [3 - (2 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - プロピルスルファモイル] - ベンジルアミド(155mg)を製造した。MS : 526 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : 1.19 (dd, 3H), 1.3 - 1.9 (m, 8H), 2.75 - 3.25 (m, 6H), 3.3 - 3.6 (m, 1H), 4.64 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.58 - 7.72 (m, 4H), 7.79 - 7.85 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.9 - 9.2 (m, 1H), 9.34 (s, 2H), 9.57 (t, 1H)。

【 0 1 9 9 】

[実施例62] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピルスルファモイル) - ベンジルアミド

【 化 6 6 】



手順Xでアミンとして3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピルアミンを使用することを除けば一般手順X、ZおよびWに従って、2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピルスルファモイル) - ベンジルアミド(105mg)を製造した。MS : 498 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : 1.7 - 1.9 (m, 4H), 1.9 - 2.1 (m, 2H), 2.8 - 3.0 (m, 4H), 3.05 - 3.15 (m, 2H), 3.2 - 3.35 (m, 2H), 4.64 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.58 - 7.77 (m, 4H), 7.79 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.34 (s, 2H), 9.41 (bs, 1H), 9.56 (t, 1H)。

【 0 2 0 0 】

[実施例63] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - ジメチルアミノ - エチルスルファモイル) - ベンジルアミド

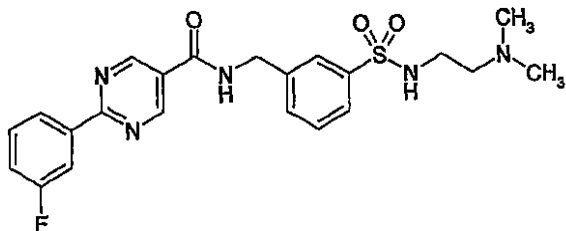
10

20

30

40

【化 6 7】

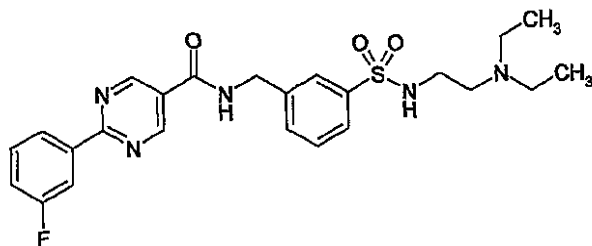


手順Xでアミンとして N^1, N^1 -ジメチル-エタン-1,2-ジアミンを使用することを除けば一般手順X、ZおよびWに従って、2-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸3-(2-ジメチルアミノ-エチルスルファモイル)-ベンジルアミド(38mg)を固体として製造した。MS: 458 (M+H); ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): 2.78 (s, 6H), 3.0-3.2 (m, 4H), 4.65 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.60-7.76 (m, 4H), 8.01 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (bs, 3H), 9.56 (t, 1H); IC_{50} = 45nM。

【0201】

[実施例64] 2-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸3-(2-ジエチルアミノ-エチルスルファモイル)-ベンジルアミド

【化 6 8】

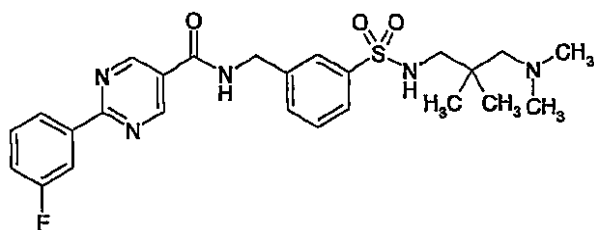


手順Xでアミンとして N^1, N^1 -ジエチル-エタン-1,2-ジアミンを使用することを除けば一般手順X、ZおよびWに従って、少量のTFAを含有する2-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸3-(2-ジエチルアミノ-エチルスルファモイル)-ベンジルアミド(128mg)を製造した。MS: 486 (M+H); ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): 1.16 (t, 6H), 3.0-3.2 (m, 8H), 4.65 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.60-7.76 (m, 4H), 7.83 (s, 1H), 8.02 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.17 (bs, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.57 (t, 1H)。

【0202】

[実施例65] 2-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸3-(3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル-プロピルスルファモイル)-ベンジルアミド

【化 6 9】

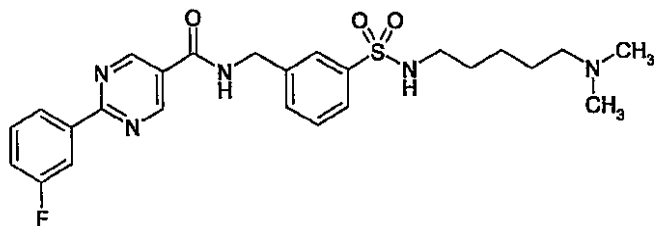


手順Xでアミンとして2,2, N^1, N^1 -テトラメチル-プロパン-1,3-ジアミンを使用することを除けば一般手順X、ZおよびWに従って、少量のTFAを含有する2-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸3-(3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル-プロピルスルファモイル)-ベンジルアミド(190mg)を製造した。MS: 500 (M+H); ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): 0.95 (s, 6H), 2.68 (d, 2H), 2.84 (d, 6H), 3.03 (d, 2H), 4.64 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.58-7.74 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 7.85 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.85 (bs, 1H), 9.34 (s, 2H), 9.57 (t, 1H); IC_{50} = 35nM。

【 0 2 0 3 】

[実施例66] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (5 - ジメチルアミノ - ペンチルスルファモイル) - ベンジルアミド

【 化 7 0 】



10

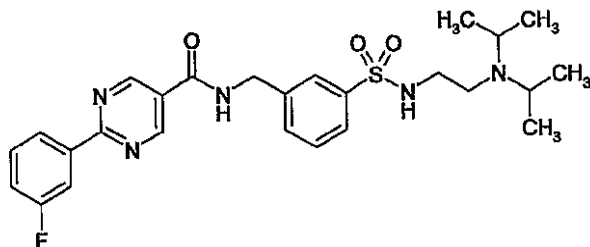
手順XでアミンとしてN¹,N¹ - ジメチル - ペンタン - 1,5 - ジアミンを使用することを除けば一般手順X、ZおよびWに従って、2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (5 - ジメチルアミノ - ペンチルスルファモイル) - ベンジルアミド(175mg)を製造した。MS : 500 (M + H) ; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : 1.22 - 1.27 (m, 2H), 1.34 - 1.44 (m, 2H), 1.44 - 1.57 (m, 2H), 2.70 - 2.74 (m, 8H), 2.92 - 2.99 (m, 2H), 4.63 (d, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.56 - 7.70 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.56 (t, 1H)。

【 0 2 0 4 】

[実施例67] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - ジイソプロピルアミノ - エチルスルファモイル) - ベンジルアミド

20

【 化 7 1 】



手順XでアミンとしてN¹,N¹ - ジイソプロピル - エタン - 1,2 - ジアミンを使用することを除けば一般手順X、ZおよびWに従って、2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - ジイソプロピルアミノ - エチルスルファモイル) - ベンジルアミド(150mg)を製造した。MS : 514 (M + H) ; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : 1.21 (t, 12H), 3.06 - 3.08 (m, 4H), 3.58 - 3.65 (m, 2H), 4.64 (d, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.60 - 7.75 (m, 4H), 7.82 (s, 1H), 8.07 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.34 (s, 2H), 9.59 (t, 1H)。

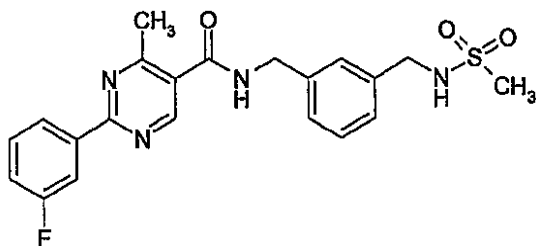
30

【 0 2 0 5 】

[実施例68] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (メタンスルホニルアミノ - メチル) - ベンジルアミド

【 化 7 2 】

40



工程1 : Na⁰(0.66g、28.6ミリモル)を無水EtOH(100mL)に加え、室温で15分間攪拌した。3 - フルオロベンズアミジン塩酸塩(4.87g、27.8ミリモル)を加え、溶液を15分間攪拌した。2 - ジメチルアミノメチレン - 3 - オキソ - 酪酸エチルエステル(5.3g、28.6ミリモル)を

50

加え、反応混合物をN₂下で1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、真空下で濃縮した。残留物をEtOAc(300mL)に溶解し、ブライン(2×100mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、ろ過し、濃縮して2-(3-フルオロ-フェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル(6.8g、99%)を得た。MS: 261 (M+H); ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 1.43 (t, J=7.0Hz, 3H), 2.92 (s, 3H), 4.42 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 9.21 (s, 1H)。

【0206】

工程2: THF、MeOHおよび水の1:1:1溶液(300mL)中における2-(3-フルオロ-フェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル(6.7g、27.2ミリモル)およびNaOH(2.1g、54.4ミリモル)の溶液を45分間加熱還流した。THF/MeOHを蒸発させ、水溶液を3N HClで処理してpHを2~3に調整した。固体をろ過して除き、水で洗浄し、真空下で乾燥して2-(3-フルオロ-フェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボン酸(5.4g、91%)を固体として得た。MS: 233 (M+H); ¹H NMR (300MHz, CD₃OD): 2.85 (s, 3H), 7.24 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 9.20 (s, 1H)。

【0207】

工程3: THF(5mL)中における2-(3-フルオロ-フェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボン酸(0.195g、0.89ミリモル)の溶液にカルボニルジイミダゾール(0.18g、1.1ミリモル)を加え、60℃で2時間加熱した。混合物を室温まで冷却した。(3-アミノメチル-ベンジル)-カルバミン酸t-ブチルエステル(0.25mL、1.1ミリモル)を加え、混合物を12時間撹拌した。混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、ブライン(2×50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物を20%~80%のEtOAc/ヘプタンで溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して[3-({ [2-(3-フルオロ-フェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]-アミノ } -メチル)-ベンジル]-カルバミン酸t-ブチルエステル(0.32g、80%)を固体として得た。MS: 451 (M+H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 1.38 (s, 9H), 2.65 (s, 3H), 4.14 (d, J=6.1Hz, 2H), 4.50 (d, J=5.6Hz, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.23 (m, 1H)。

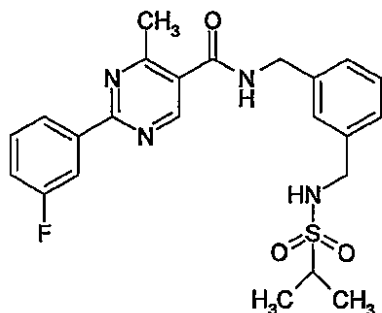
【0208】

工程4: 0℃でDCM(2mL)中における[3-({ [2-(3-フルオロ-フェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボニル]-アミノ } -メチル)-ベンジル]-カルバミン酸t-ブチルエステル(0.05g、0.111ミリモル)の溶液にTFA(0.013mL、0.111ミリモル)を加え、混合物を2.5時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。残留物をTHF(2mL)に溶解した。Et₃N(0.05mL、0.333ミリモル)および塩化メタンスルホニル(0.010mL、0.133ミリモル)を加え、混合物を12時間撹拌した。混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、飽和NH₄Cl水溶液(2×50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物を20%~80%のEtOAc/ヘプタンで溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して2-(3-フルオロ-フェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボン酸3-(メタンスルホニルアミノ-メチル)-ベンジルアミド(0.03g、64%)を粉末として得た。MS: 429 (M+H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 2.65 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 4.18 (d, J=6.3Hz, 2H), 4.50 (d, J=5.9Hz, 2H), 7.27-7.45 (m, 3H), 7.62 (m, 2H), 8.13 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.25 (m, 1H); IC₅₀ = 48.5nM。

【0209】

[実施例69] 2-(3-フルオロ-フェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボン酸3-[プロパン-2-スルホニルアミノ]-メチル]-ベンジルアミド

【化 7 3】



10

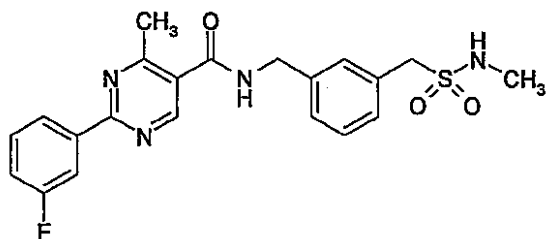
(3 - アミノメチル - ベンジル) - カルバミン酸t - ブチルエステルの代わりに塩化イソプロパンスルホニル(0.57ミリモル)を使用することを除けば実施例68(工程3)に記載の手順と同様にして2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [(プロパン - 2 - スルホニルアミノ) - メチル] - ベンジルアミド(100mg)を固体として製造した。MS : 456 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, DMSO - d_6) : 1.22 (d, J = 6.8Hz, 6H), 2.65 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 4.18 (d, J = 6.2Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 7.27 - 7.45 (m, 3H), 7.62 (m, 2H), 8.14 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.25 (m, 1H)。

【 0 2 1 0 】

[実施例70] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイルメチル - ベンジルアミド

20

【化 7 4】



工程1 : EtOH(50mL)中における3 - ブロモメチル - ベンゾニトリル(2g、10.2ミリモル)の溶液を H_2O (50mL)中における Na_2SO_3 (1.3g、10.3ミリモル)の溶液で処理し、4時間加熱還流した。混合物を真空下で濃縮した。残留物をDCM(100mL)およびDMF(1mL)中で懸濁し、0まで冷却し、塩化オキサリル(8mL、43.4ミリモル)で処理した。混合物を室温まで加温し、3時間攪拌した。混合物をブラインで希釈し、DCM (2 × 100mL)で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物をTHF(25mL)に溶解し、メチルアミン(2M、12.5 mL、25ミリモル)を加え、混合物を12時間攪拌した。混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、飽和 NH_4Cl 水溶液(2 × 100mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物を20% ~ 80%のEtOAc/ヘプタンで溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製してC - (3 - シアノ - フェニル) - N - メチル - メタンスルホンアミド(1.5g、69%)を粉末として得た。MS : 209 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, DMSO - d_6) : 2.60 (d, J = 4.8Hz, 3H), 4.44 (s, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.85 (m, 2H)。

30

40

【 0 2 1 1 】

工程2 : THF(4mL)中におけるC - (3 - シアノ - フェニル) - N - メチル - メタンスルホンアミド(42mg、0.2ミリモル)の溶液にTHF中における $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ の溶液(1M、1mL)を加えた。混合物をマイクロ波反応器中で密封し、100 で120秒間加熱した。混合物を1M HCl(20mL)に注ぎ、3M NaOHでpH約10まで塩基性にし、DCM(2 × 50mL)で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮してC - (3 - アミノメチル - フェニル) - N - メチル - メタンスルホンアミドを得、それをさらに精製することなく次で直接使用した。

【 0 2 1 2 】

工程3 : (3 - アミノメチル - ベンジル) - カルバミン酸t - ブチルエステルの代わりにC - (3 - アミノメチル - フェニル) - N - メチル - メタンスルホンアミド(2.3ミリモル)を使用

50

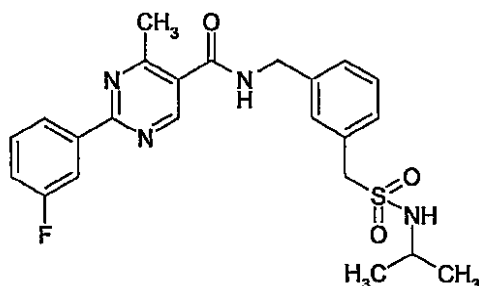
することを除けば実施例68(工程3)に記載の手順と同様にして2-(3-フルオロ-フェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボン酸3-メチルスルファモイルメチル-ベンジルアミド(30mg)を固体として製造した。MS: 429 (M+H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 2.58 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.53 (d, J=5.7Hz, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.27-7.45 (m, 3H), 7.62 (m, 2H), 8.14 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.23 (m, 1H)。

【0213】

[実施例71] 2-(3-フルオロ-フェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボン酸3-(イソプロピルスルファモイル-メチル)-ベンジルアミド

【化75】

10



工程1: EtOH(50mL)中における3-プロモメチル-ベンゾニトリル(2g、10.2ミリモル)の溶液にH₂O (50mL)中におけるNa₂SO₃(1.3g、10.3ミリモル)の溶液を加え、混合物を4時間加熱還流した。混合物を真空下で濃縮した。残留物をDCM(100mL)およびDMF(1mL)中で懸濁し、0℃まで冷却し、塩化オキサリル(4.5mL、24.4ミリモル)で処理した。混合物を3時間室温まで加温した。混合物をブライン(100mL)で希釈し、DCM(2×100mL)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物をTHF(100mL)に溶解し、イソプロピルアミン(3.5mL、40.8ミリモル)で処理した。混合物を12時間攪拌し、EtOAc(200mL)で希釈し、飽和NH₄Cl水溶液(2×100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物を20%~80%のEtOAc/ヘプタンで溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製してC-(3-シアノ-フェニル)-N-イソプロピル-メタンスルホンアミドを粉末として得た。MS: 237 (M+H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 1.10 (d, J=6.6Hz, 6H), 3.36 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.85 (m, 2H)。

20

30

【0214】

工程2: THF(10mL)中におけるC-(3-シアノ-フェニル)-N-イソプロピル-メタンスルホンアミド(0.5g、2.06ミリモル)の溶液にTHF中におけるBH₃・THFの溶液(1M、10.3mL)を加えた。混合物をマイクロ波反応器中で密封し、100℃で120秒間加熱した。混合物を1M HCl(50mL)に注ぎ、3M NaOHでpH約10まで塩基性にし、DCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮してC-(3-アミノメチル-フェニル)-N-イソプロピル-メタンスルホンアミドを得、それをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。

【0215】

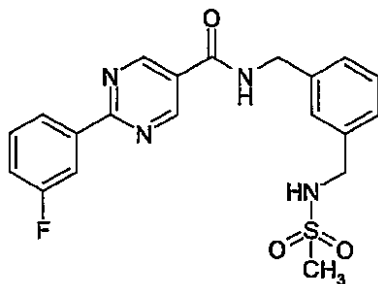
工程3: (3-アミノメチル-ベンジル)-カルバミン酸t-ブチルエステルの代わりにC-(3-アミノメチル-フェニル)-N-イソプロピル-メタンスルホンアミド(2ミリモル)を使用することを除けば実施例68(工程3)に記載の手順と同様にして、2-(3-フルオロ-フェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボン酸3-[(プロパン-2-スルホニルアミノ)-メチル]-ベンジルアミド(160mg)を固体として製造した。MS: 457 (M+H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 1.09 (d, J=6.4, 6H), 2.65 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.53 (d, J=5.8, 2H), 6.99 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.27-7.45 (m, 3H), 7.62 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.24 (m, 1H); IC₅₀ = 34nM。

40

【0216】

[実施例72] 2-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸3-(メタンスルホニルアミノ-メチル)-ベンジルアミド

【化 7 6】



工程1：THF(25mL)中における2-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸(0.5g、2.25ミリモル)の溶液にカルボニルジイミダゾール(0.5g、2.7ミリモル)を加え、60℃で2時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、(3-アミノメチル-ベンジル)-カルバミン酸t-ブチルエステル(0.67mL、2.7ミリモル)を加えた。混合物を12時間攪拌し、EtOAc(100mL)で希釈し、ブライン(2×50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物を20%~80%のEtOAc/ヘプタンで溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して[3-({ [2-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボニル]-アミノ } -メチル)-ベンジル]-カルバミン酸t-ブチルエステル(0.8g、80%)を固体として得た。MS：437 (M+H)；¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆)：1.35 (s, 9H), 4.13 (d, J=6.1 Hz, 2H), 4.54 (d, J=5.9Hz, 2H), 7.27-7.48 (m, 4H), 7.62 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.43 (m, 1H)。

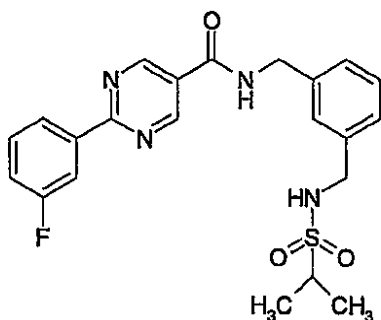
【0 2 1 7】

工程2：0℃で[3-({ [2-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボニル]-アミノ } -メチル)-ベンジル]-カルバミン酸t-ブチルエステル(0.28g、0.64ミリモル)にジオキサン中のHCl(6.5mL、4N)を加え、混合物を2.5時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。残留物をDCM(3mL)およびEt₃N(0.21mL、0.15ミリモル)に溶解し、塩化メタンスルホニル(0.105mL、0.13ミリモル)を加えた。混合物を12時間攪拌し、EtOAc(100mL)で希釈し、飽和NH₄Cl水溶液(2×50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物を20%~80%のEtOAc/ヘプタンで溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して2-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸3-(メタンスルホニルアミノ-メチル)-ベンジルアミド(0.25g、94%)を粉末として得た。MS：459 (M+H)；¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆)：2.85 (s, 3H), 4.17 (d, J=6.2Hz, 2H), 4.56 (d, J=5.9Hz, 2H), 7.27-7.62 (m, 5H), 8.17 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.45 (m, 1H)。

【0 2 1 8】

[実施例73] 2-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸3-[(プロパン-2-スルホニルアミノ)-メチル]-ベンジルアミド

【化 7 7】



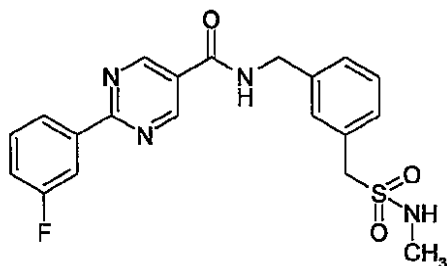
塩化メタンスルホニルの代わりに塩化イソプロパンスルホニル(1.3ミリモル)を使用することを除けば実施例72(工程2)に記載の手順と同様にして、2-(3-フルオロ-フェニル)-4-メチル-ピリミジン-5-カルボン酸3-[(プロパン-2-スルホニルアミノ)-メチル]-ベンジルアミド(7mg)を固体として製造した。MS：443 (M+H)；¹H NMR (300MHz, DM

SO - d₆) : 1.20 (d, J = 6.8Hz, 6H), 3.05 (m, 1H), 4.17 (d, J = 6.4Hz, 2H), 4.55 (d, J = 5.9Hz, 2H), 7.27 - 7.62 (m, 5H), 8.17 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.45 (m, 1H)。

【 0 2 1 9 】

[実施例74] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイルメチル - ベンジルアミド

【 化 7 8 】



10

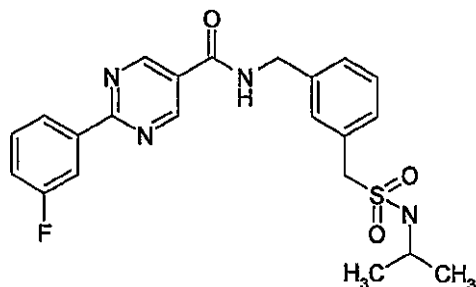
(3 - アミノメチル - ベンジル) - カルバミン酸t - ブチルエステルの代わりにC - (3 - アミノメチル - フェニル) - N - メチル - メタンスルホンアミド(1.17ミリモル)を使用することを除けば実施例72(工程1)に記載の手順と同様にして、2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイルメチル - ベンジルアミド(105mg)を固体として製造した。MS : 415 (M + H) ; ¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆) : 2.57 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 4.32 (s, 2H), 4.57 (d, J = 5.9Hz, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.28 - 7.67 (m, 5H), 8.17 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.46 (m, 1H)。

20

【 0 2 2 0 】

[実施例75] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (イソプロピルスルファモイル - メチル) - ベンジルアミド

【 化 7 9 】



30

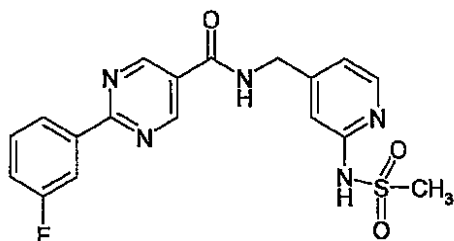
(3 - アミノメチル - ベンジル) - カルバミン酸t - ブチルエステルの代わりにC - (3 - アミノメチル - フェニル) - N - イソプロピル - メタンスルホンアミド(1.45ミリモル)を使用することを除けば実施例72(工程1)に記載の手順と同様にして、2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (イソプロピルスルファモイル - メチル) - ベンジルアミド(140mg)を固体として製造した。MS : 443 (M + H) ; ¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆) : 1.07 (d, J = 6.4, 6H), 3.39 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.56 (d, J = 5.9, 2H), 6.99 (d, J = 7.1Hz, 1H), 7.28 - 7.45 (m, 3H), 7.62 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.45 (m, 1H)。

40

【 0 2 2 1 】

[実施例76] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(2 - メタンスルホニルアミノ - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミド

【化 8 0】



工程1：ピリジン(10mL)中における2 - アミノ - イソニコチノニトリル(1g、8.4ミリモル)および塩化メタンスルホニル(0.716mL、9.2ミリモル)の溶液を室温で12時間撹拌した。混合物を氷に注ぎ、20分間撹拌した。混合物をろ過し、水(100mL)、次にジエチルエーテル(100mL)で洗浄した。固体を真空下で乾燥してN - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - メタンスルホンアミド(1.1g、66%)を得た。MS：198 (M + H)；¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆)：3.32 (s, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.48 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.3Hz, 1H)。

【 0 2 2 2】

工程2：N - (4 - シアノ - ピリジン - 2 - イル) - メタンスルホンアミド(0.15g、0.76ミリモル)をMeOH (4mL)および濃HCl(2mL)に溶解し、Pd/C(10%、150mg)で処理した。混合物をH₂で12時間撹拌し、ろ過し、真空下で濃縮してN - (4 - アミノメチル - ピリジン - 2 - イル) - メタンスルホンアミド(0.15g、97%)を得、それをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。

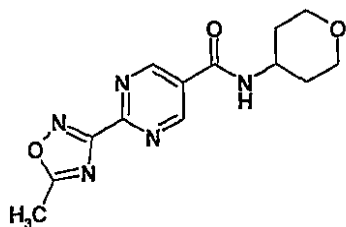
【 0 2 2 3】

工程3：(3 - アミノメチル - ベンジル) - カルバミン酸t - ブチルエステルの代わりにN - (4 - アミノメチル - ピリジン - 2 - イル) - メタンスルホンアミド(0.75ミリモル)を使用することを除けば実施例72(工程1)に記載の手順と同様にして、2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(2 - メタンスルホニルアミノ - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミド(320mg)を固体として製造した。MS：402 (M + H)；¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆)：3.24 (s, 3H), 4.53 (d, J = 5.7Hz, 2H), 6.97 (s, br, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.33 (m, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.52 (m, 1H)。

【 0 2 2 4】

[実施例77] 2 - (5 - メチル - [1,2,4]オキサジアゾール - 3 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミド

【化 8 1】



工程1：DCM(60mL)中における2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル1(1g、5.43ミリモル)の溶液に室温でMCPBA(2.81g、16.29ミリモル)を少しずつ加えた。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。水(60mL)中におけるNa₂S₂O₃(1.6g)の溶液を加えた。混合物を室温で20分間撹拌した。層を分離し、水層をDCM(2 × 20mL)で抽出した。合一したDCM層を飽和NaHCO₃(3 × 20mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、ろ過し、真空下で濃縮して2 - メタンスルホニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステルを固体(1.05g、90%)として得た。MS：217 (M + H)；¹H NMR (300MHz, CDCl₃)：3.41 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 9.44 (s, 2H)。

【 0 2 2 5】

工程2：DCM(30mL)中における2 - メタンスルホニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル2(2.5g、11.56ミリモル)の溶液に水(30mL)中におけるシアン化テトラブチルアン

モニウム(3.1g、11.56ミリモル)の溶液を室温でゆっくりと加えた。混合物を80分間撹拌した。混合物を水(2×20mL)で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物をヘプタン中の5～60%のEtOAcで溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して2 - シアノ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル(1.16g、61%)を固体として得た。MS : 164 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : 4.05 (s, 3H), 9.37 (s, 2H)。

【 0 2 2 6 】

工程3 : 室温でMeOH(20mL)中における2 - シアノ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル3(1g、6.13ミリモル)の溶液にヒドロキシカルバミン塩酸塩(0.64g、9.2ミリモル)および酢酸ナトリウム(0.76g、9.2ミリモル)を加えた。得られた混合物を2時間加熱還流した。混合物を室温まで冷却し、真空下で濃縮した。水(30mL)を残留物に加え、固体をろ過し、水で2回洗浄した。固体を一晩真空オーブン中で乾燥して2 - (N - ヒドロキシカルバミドイル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル(1.09g、91%)を固体として得た。MS : 197 (M + H)。

【 0 2 2 7 】

工程4 : ピリジン(15mL)中における2 - (N - ヒドロキシカルバミドイル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル(900mg、4.59ミリモル)の溶液に塩化アセチル(432mg、5.5ミリモル)を滴加した。得られた溶液を室温で1時間撹拌し、3時間加熱還流した。溶液を室温まで冷却し、真空下で濃縮した。水(30mL)を残留物に加え、混合物をEtOAc(3×20mL)で抽出した。合一した有機層を飽和 NaHCO_3 で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、ろ過し、真空下で濃縮して2 - (5 - メチル - [1,2,3]オキサジアゾ - 3 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル(900mg、89%)を固体として得た。MS : 221 (M + H)。

【 0 2 2 8 】

工程5 : MeOH(20mL)中における2 - (5 - メチル - [1,2,3]オキサジアゾ - 3 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル(900mg)の溶液に0 で水(20mL)中におけるLiOH(100mg)の溶液を加えた。氷浴を取り除き、混合物をさらに10分間撹拌した。溶媒を蒸発させ、水(20mL)を加えた。水溶液をエーテル(2×20mL)で洗浄し、2N HClでpH約3まで酸性にした。得られた沈殿物をろ過し、水で洗浄し、一晩真空オーブン中で乾燥して2 - (5 - メチル - [1,2,4]オキサジアゾール - 3 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(350mg、37%)を固体として得た。MS : 207 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 2.73 (s, 3H), 9.39 (s, 2H)。

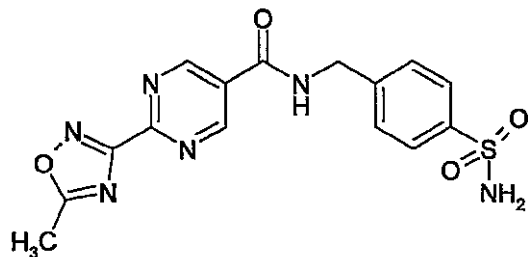
【 0 2 2 9 】

工程6 : DCM(10mL)中における2 - (5 - メチル - [1,2,4]オキサジアゾール - 3 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(50mg、0.24ミリモル)の溶液に室温で1 - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル - 3 - エチルカルボジイミド(50mg、0.26ミリモル)およびN - ヒドロキシベンゾトリアゾール(35mg、0.26ミリモル)を加えた。混合物を10分間撹拌し、テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミン(27mg、0.26ミリモル)を加えた。混合物を一晩撹拌し、2N HCl(1×5mL)、飽和 NaHCO_3 、(1×5mL)、水(1×5mL)で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物をDCM中の5%MeOHで溶離するカラムクロマトグラフィーにより精製して2 - (5 - メチル - [1,2,4]オキサジアゾール - 3 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミド(33mg)を固体として得た。MS : 290 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : 1.70 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 9.26 (s, 2H) ; $\text{IC}_{50} = 513.5\text{nM}$ 。

【 0 2 3 0 】

[実施例78] 2 - (5 - メチル - [1,2,4]オキサジアゾール - 3 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - スルファモイル - ベンゼンアミド

【化 8 2】

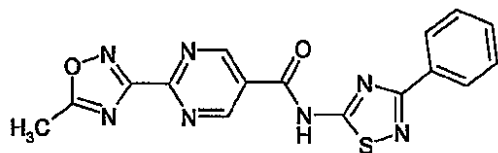


テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミンの代わりに4 - アミノメチル - ベンゼンスルホンアミドを使用することを除けば実施例77(工程6)に記載の手順と同様にして、2 - (5 - メチル - [1,2,4]オキサジアゾール - 3 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - スルファモイル - ベンゼンアミドを固体として製造した。MS : 375 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, DMSO - d_6) : 2.72 (s, 3H), 4.61 (d, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 9.39 (s, 2H)。

【 0 2 3 1】

[実施例79] 2 - (5 - メチル - [1,2,4]オキサジアゾール - 3 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(3 - フェニル - [1,2,4]チアジアゾール - 5 - イル) - アミド

【化 8 3】

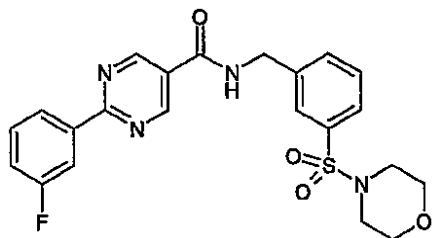


テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミンの代わりに3 - フェニル - [1,2,4]チアジアゾール - 5 - イルアミンを使用することを除けば実施例77(工程6)に記載の手順と同様にして、2 - (5 - メチル - [1,2,4]オキサジアゾール - 3 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(3 - フェニル - [1,2,4]チアジアゾール - 5 - イル) - アミドを固体として製造した。MS : 366 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, DMSO - d_6) : 2.74 (s, 3H), 7.56 (m, 3H), 8.24 (m, 2H), 9.63 (s, 2H)。

【 0 2 3 2】

[実施例80] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - ベンジルアミド

【化 8 4】



アニリンの代わりに3 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - ベンジルアミンを使用することを除けば実施例5に記載の手順と同様にして、2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - ベンジルアミドを固体として製造した。MS : 457 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : 2.88 - 3.10 (m, 4H), 3.65 - 3.85 (m, 4H), 4.78 (d, 2H), 6.88 - 7.05(bs, N - H), 7.18 - 7.35 (m, H), 7.40 - 7.60 (m, 2H), 7.60 - 7.80 (m, 3H), 8.10 - 8.35 (q, 4H), 9.21 (s, 2H)。

【 0 2 3 3】

[実施例81] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3,4 - ジメトキシ - ベンジルアミド

10

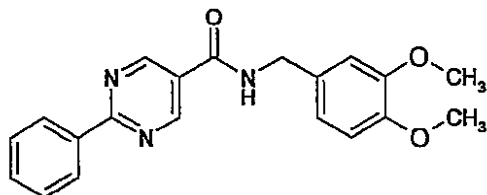
20

30

40

50

【化 8 5】



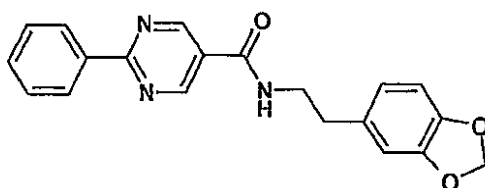
2,2 - ジオキソ2,3 - ジヒドロ - 1H - 2 - *6* - ベンゾ[c]イソチアゾール - 5 - イルアミンの代わりに3,4 - ジメトキシル - ベンジルアミン(0.3ミリモル)を使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3,4 - ジメトキシル - ベンジルアミドを固体として製造した。MS : 350 (M + H)。

10

【 0 2 3 4 】

[実施例82] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(2 - ベンゾ[1,3]ジオキソール - 5 - イル - エチル) - アミド

【化 8 6】



20

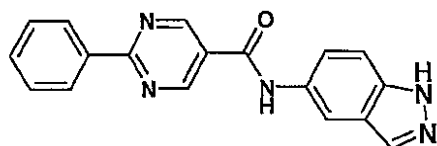
2,2 - ジオキソ2,3 - ジヒドロ - 1H - 2 - *6* - ベンゾ[c]イソチアゾール - 5 - イルアミンの代わりに2 - ベンゾ[1,3]ジオキソール - 5 - イル - エチルアミン塩酸塩(0.3ミリモル)を使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(2 - ベンゾ[1,3]ジオキソール - 5 - イル - エチル) - アミドを固体として製造した。MS : 348 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : 2.91 (t, 2H), 3.74(m, 2H), 5.98 (s, 2H), 6.20 (bs, N - H), 6.65 - 6.83 (m, 3H), 7.54 (m, 3H), 8.49 (m, 2H), 9.08 (s, 2H) ; $\text{IC}_{50} = 2\text{nM}$ 。

【 0 2 3 5 】

[実施例83] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(1H - インダゾール - 5 - イル) - アミド

30

【化 8 7】



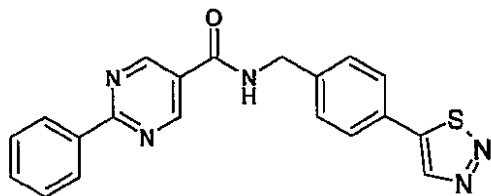
2,2 - ジオキソ2,3 - ジヒドロ - 1H - 2 - *6* - ベンゾ[c]イソチアゾール - 5 - イルアミンの代わりに1H - インダゾール - 5 - アミン(0.3ミリモル)を使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(1H - インダゾール - 5 - イル) - アミドを固体として製造した。MS : 316 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : 6.99 (d, H), 7.06 (q, H), 7.52 - 7.63 (m, 4H), 8.10 (s, H), 8.38 (d, H), 8.57 (m, 3H), 9.53 (s, H) ; $\text{IC}_{50} = 23\text{nM}$ 。

40

【 0 2 3 6 】

[実施例84] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - [1,2,3]チアジアゾール - 5 - イル) - ベンジルアミド

【化 8 8】



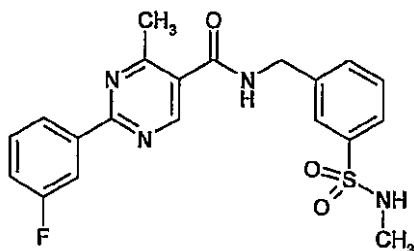
2,2 - ジオキソ2,3 - ジヒドロ - 1H - 2 - *6* - ベンゾ[c]イソチアゾール - 5 - イルアミンの代わりに4 - [1,2,3]チアジアゾール - 5 - イル - ベンジルアミン(0.3ミリモル)を使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - [1,2,3]チアジアゾール - 5 - イル) - ベンジルアミドを固体として製造した。MS : 374 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, DMSO - d_6) : 4.25 (d, 2H), 7.52 - 7.60 (m, 5H), 8.12 (d, 2H), 8.45 (m, 2H), 9.31 (s, 2H), 9.46 (bs, N - H), 9.59 (s, H) ; IC_{50} = 6.5 nM。

10

【 0 2 3 7】

[実施例85] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド

【化 8 9】



20

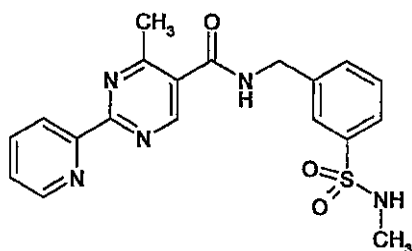
2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸の代わりに2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸を使用し、アニリンの代わりに3 - アミノメチル - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド塩酸塩を使用することを除けば実施例5に記載の手順と同様にして、2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミドを固体として製造した。MS : 415 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : 2.73 (s, 3H), 4.72 (d, 2H), 6.70 (bs, N - H), 7.15 - 7.26 (m, H), 7.41 - 7.65 (m, 3H), 7.77 (d, H), 7.85 (s, N - H), 8.15 (d, H), 8.24 (d, H), 9.76 (s, H)。 IC_{50} = 106nM。

30

【 0 2 3 8】

[実施例86] 4 - メチル - 2 - ピリジン - 2 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド

【化 9 0】



40

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸の代わりに4 - メチル - 2 - ピリジン - 2 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸を使用し、アニリンの代わりに3 - アミノメチル - N - メチル - ベンゼンスルホンアミドを使用することを除けば実施例5に記載の手順と同様にして、4 - メチル - 2 - ピリジン - 2 - イル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミドを固体として製造した。MS : 398 (M + H) ; ^1H NMR

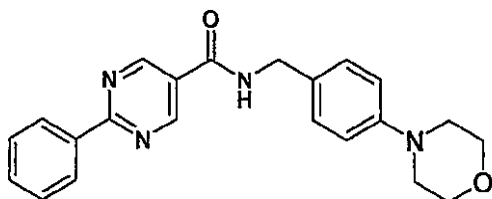
50

(300MHz, CDCl_3) : 2.54 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 4.62 (d, 2H), 7.23 - 7.42 (m, 3H), 7.48 - 7.60 (m, H), 7.61 - 7.68 (d, H), 7.78 - 7.93 (m, 2H), 8.37 - 8.44 (d, H), 8.51 - 8.62 (m, H), 8.67 (s, H)。

【0239】

[実施例87] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - モルホリン - 4 - イルベンジルアミド

【化91】



10

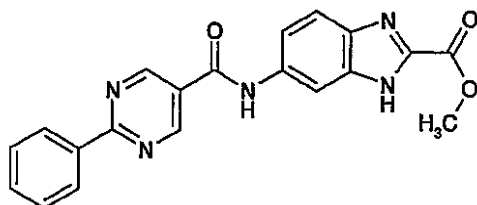
2,2 - ジオキソ2,3 - ジヒドロ - 1H - 2 - *6* - ベンゾ[c]イソチアゾール - 5 - イルアミンの代わりに4 - モルホリン - 4 - イル - ベンジルアミンを使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - モルホリン - 4 - イルベンジルアミドを固体として製造した。MS : 375 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : 3.18 (t, 4H), 3.88 (t, 4H), 4.62 (d, 2H), 6.48 (bs, N - H), 6.92 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.47 - 7.58 (m, 3H), 8.50 (m, 2H), 9.16 (s, 2H) ; IC_{50} = 12nM。

【0240】

20

[実施例88] 6 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸メチルエステル

【化92】



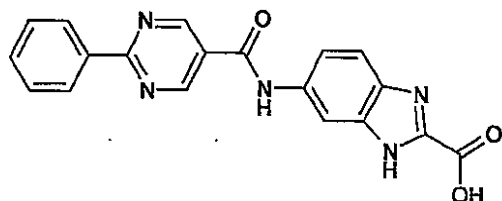
2,2 - ジオキソ2,3 - ジヒドロ - 1H - 2 - *6* - ベンゾ[c]イソチアゾール - 5 - イルアミンの代わりに6 - アミノ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸メチルエステルを使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、6 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸メチルエステルを固体として製造した。MS : 374 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 3.95 (s, 3H), 7.52 - 7.63 (m, 5H), 7.70 - 7.82 (m, H), 8.29 (s, H), 9.38 (s, 2H), 10.68 (d, H)。

30

【0241】

[実施例89] 6 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸

【化93】



40

MeOH/水/テトラヒドロフラン(1 : 1 : 1, 60mL)中における6 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸メチルエステル(0.44ミリモル)およびLiOH(4.40ミリモル)の溶液を室温で一晩攪拌した。MeOHおよびTHFを真空下で蒸発させ、水性混合物を5%HClでpH約2まで酸性にした。得られた沈殿物をろ過し、水(10mL)で洗浄し、乾燥して6 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミ

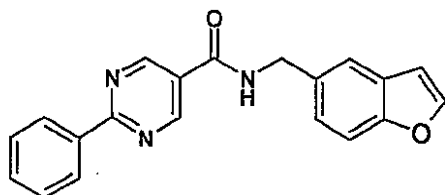
50

ノ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸を固体(115mg)として得た。MS : 360 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, DMSO - d_6) : 7.52 - 7.70 (m, 5H), 8.30 (s, H), 8.48 (m, 3H), 9.28 (s, H), 9.38 (s, 2H), 10.73 (s, N - H)。

【 0 2 4 2 】

[実施例90] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(ベンゾフラン - 5 - イルメチル) - アミド

【 化 9 4 】



10

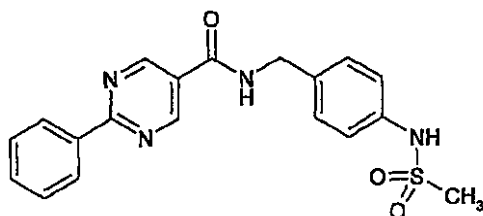
2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸の代わりに2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸を使用し、アニリンの代わりにC - ベンゾフラン - 5 - イルメチルアミンを使用することを除けば実施例5に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(ベンゾフラン - 5 - イルメチル) - アミドを固体として製造した。MS : 330 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : 4.79 (d, 2H), 6.58 (bs, N - H), 6.78 (m, H), 7.32 (q, H), 7.49 - 7.56 (m, 4H), 7.64 (s, H), 7.66 (d, 2H), 8.48 (m, 2H), 9.18 (s, 2H) ; $\text{IC}_{50} = 7\text{nM}$ 。

20

【 0 2 4 3 】

[実施例91] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - メタンスルホニルアミノ - ベンジルアミド

【 化 9 5 】



30

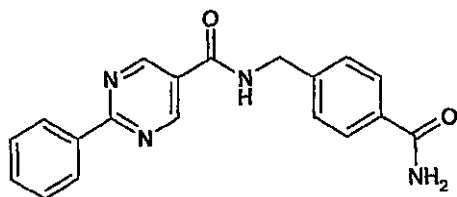
2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸の代わりに2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸を使用し、アニリンの代わりにN - (4 - アミノメチル - フェニル) - メタンスルホンアミドを使用することを除けば実施例5に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - メタンスルホニルアミノ - ベンジルアミドを固体として製造した。MS : 383 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, DMSO - d_6) : 2.96 (s, 3H), 4.89 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.51 - 7.63 (m, 3H), 7.84 (m, 2H), 8.27 (s, 2H), 9.36 (bs, N - H)。

【 0 2 4 4 】

[実施例92] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - カルバモイル - ベンジルアミド

40

【 化 9 6 】



2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸の代わりに2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸を使用し、アニリンの代わりに4 - アミノメチル - ベンズアミド

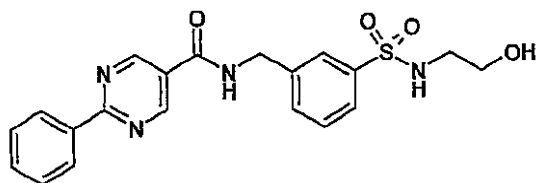
50

を使用することを除けば実施例5に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - カルバモイル - ベンジルアミドを固体として製造した。MS : 333 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, DMSO - d_6) : 4.59 (d, 2H), 7.32 (s, N - H), 7.43 (d, 2H), 7.50 - 7.63 (m, 4H), 7.85 (d, 2H), 7.94 (s, H), 8.47 (m, 2H), 9.37 (s, 2H), 9.43 (t, N - H) ; $\text{IC}_{50} = 16\text{nM}$ 。

【 0 2 4 5 】

[実施例93] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - ヒドロキシ - エチルスルファモイル) - ベンジルアミド

【 化 9 7 】



10

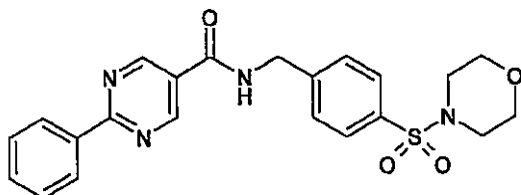
2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸の代わりに2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸を使用し、アニリンの代わりに3 - アミノメチル - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド塩酸塩を使用することを除けば実施例5に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - ヒドロキシ - エチルスルファモイル) - ベンジルアミドを固体として製造した。MS : 413 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 2.96 (t, 2H), 3.53 (t, 2H), 4.78 (d, 2H), 7.42 - 7.91 (m, 9H), 8.46 (m, 2H), 9.22 (s, 2H), 9.40 (bs, N - H)。

20

【 0 2 4 6 】

[実施例94] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - ベンジルアミド

【 化 9 8 】



30

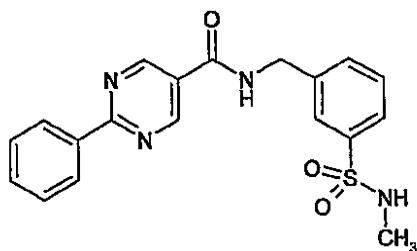
2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸の代わりに2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(0.35ミリモル)を使用し、アニリンの代わりに4 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - ベンジルアミン塩酸塩を使用することを除けば実施例5に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸4 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - ベンジルアミドを固体として製造した。MS : 439 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 2.96 (t, 4H), 3.70 (t, 4H), 4.73 (s, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.65 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.49 (d, 2H), 9.26 (s, 2H)。

【 0 2 4 7 】

[実施例95] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド

40

【化 9 9】

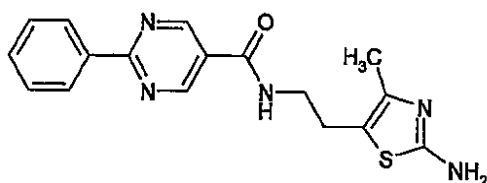


2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸の代わりに2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸を使用し、アニリンの代わりに3 - アミノメチル - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド塩酸塩を使用することを除けば実施例5に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミドを固体として製造した。MS : 383 (M + H) ; ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) : 2.53 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 7.26 (m, H), 7.46 - 7.80 (m, 7H), 7.87 (s, H), 8.49 (m, 2H), 9.24 (s, 2H)。

【 0 2 4 8】

[実施例96] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [2 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - エチル] - アミド

【化 1 0 0】

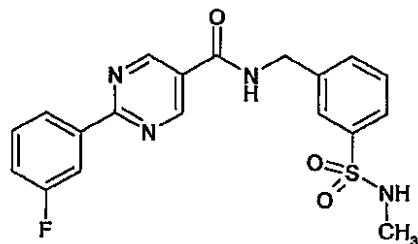


2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸の代わりに2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(0.12ミリモル)を使用し、アニリンの代わりに5 - (2 - アミノ - エチル - チアゾール - 2 - イルアミン)2臭化水素酸塩を使用することを除けば実施例5に記載の手順と同様にして、2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [2 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - エチル] - アミドを固体として製造した。MS : 340 (M + H) ; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : 2.11 (s, 3H), 2.92 (t, 2H), 3.61 (q, 2H), 6.70 (bs, N - H), 7.40 - 7.58 (m, 3H), 8.37 - 8.54 (m, 2H), 9.12 (s, 2H)。

【 0 2 4 9】

[実施例97] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メチルスルファモイル - ベンジルアミド

【化 1 0 1】



工程1 : DCM(90mL) およびメチルアミン水溶液(40wt%、7.5ミリモル)を含有するフラスコを氷水浴中で磁気攪拌しながら冷却した。塩化3 - シアノ - ベンゼンスルホンイル(5g、2.49ミリモル)をフラスコの側面を洗い流すためのDCM(10mL)と共に加えた。30分後、反応混合物が酸性(pH<4)になるまで0 で濃HCl水溶液を加えた。水(50mL)を加え、DCMを真空下で除去した。残留物をろ過して3 - シアノ - N - メチル - ベンゼンスルホンアミドを固体(99%)として得た。MS : 195 (M + H) ; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : 2.76 (d, 3H), 4.48 (幅広

10

20

30

40

50

11s, N-H), 7.7 (t, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.19 (s, 1H)。

【0250】

工程2: MeOH(160mL)中における3-シアノ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド(4.88g、2.49ミリモル)の溶液に濃HCl水溶液(16mL)、次に炭素上のパラジウム(10wt%、50wt%の水、1.6g)を加えた。磁気攪拌しながら、反応混合物を真空下と1気圧の水素下(バルーン)に交互に3サイクル置いた。次に、反応混合物を1気圧の水素下で攪拌しながら2日間放置した。セライトを通して反応混合物をろ過し、新しい炭素上のパラジウム(10wt%、50wt%の水、1.6g)を加えた。反応混合物を1気圧の水素下で24時間攪拌した。セライトを通して反応混合物をろ過し、ろ液を真空下で濃縮して3-アミノメチル-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド塩酸塩を固体(99%)として得た。MS: 201 (M+H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 2.41 (d, 3H), 4.12 (d, 2H), 7.23-7.57 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.49 (幅広いs, 3H)。

10

【0251】

工程3: 2-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸(545mg、2.5ミリモル)およびDCM (35mL)の混合物に塩化オキサリル(635mg、5ミリモル)、次にDMF(20 μL)を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。無水トルエン(10mL)を加え、反応混合物を真空下で濃縮した。残留物をEtOAc(30mL)に溶解した。得られた溶液を0 で3-アミノメチル-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド塩酸塩(590mg、2.5ミリモル)、炭酸ナトリウム(530mg、5ミリモル)および水(10mL)の混合物に加えた。得られた反応混合物を室温まで加温し、一晩攪拌した。約80%のEtOAcを真空下で除去し、ヘプタンを加えて生成物を沈殿させた。沈殿物をろ過により集め、EtOAcから2回再結晶して2-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸3-メチルスルファモイル-ベンジルアミド(400mg)を得た。母液を濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して追加の2-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸3-メチルスルファモイル-ベンジルアミド(130mg)を粉末として得た。MS: 401 (M+H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 2.41 (d, 3H), 4.64 (d, 2H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.57-7.70 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.53 (t, 1H)。IC₅₀ = 9.5nM。

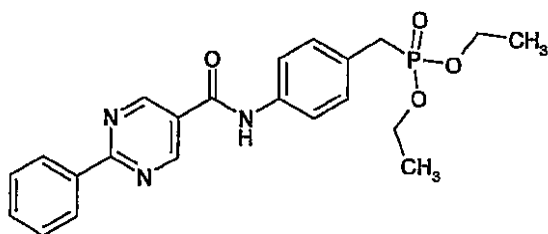
20

【0252】

[実施例98] {4-{[(2-フェニル-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]-ベンジル}-ホスホン酸ジエチルエステル

30

【化102】



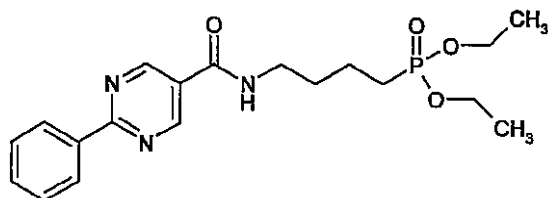
2-(3-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボン酸の代わりに2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸を使用し、アニリンの代わりに(4-アミノ-ベンジル)-ホスホン酸ジエチルエステルを使用することを除けば実施例5に記載の手順と同様にして、(4-{[(2-フェニル-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-ホスホン酸ジエチルエステルを固体として製造した。MS: 426 (M+H); ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 1.13 (t, 3H), 1.32 (t, 3H), 3.79 (q, H), 3.99 (q, H), 4.20 (m, 2H), 5.91 (q, 4.62 (d, H), 7.27 (d, 3H), 7.48 (s, 3H), 7.67 (d, 2H), 8.42 (d, 2H), 9.28 (s, H), 9.53 (s, H); IC₅₀ = 38nM。

40

【0253】

[実施例99] {4-{[(2-フェニル-ピリミジン-5-カルボニル)-アミノ]-ブチル}-ホスホン酸ジエチルエステル

【化 1 0 3】



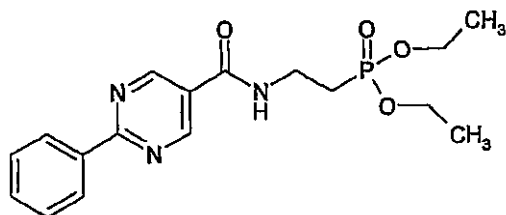
2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸の代わりに2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸を使用し、アニリンの代わりに(4 - アミノブチル) - ホスホン酸ジエチルエステルオキサレートを使用することを除けば実施例5に記載の手順と同様にし
て、{ 4 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - ブチル) - ホスホン酸
ジエチルエステルを固体として製造した。MS : 392 (M + H) ; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) :
1.31 (t, 6H), 1.77 (m, 6H), 3.48 (q, 2H), 3.97 - 4.19 (m, 4H), 7.40 - 7.58 (m, 3H)
, 7.84 (bs, N - H), 8.40 - 8.57 (m, 2H), 9.23 (s, 2H) ; IC₅₀ = 23.5nM。

10

【 0 2 5 4】

[実施例100] { 4 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - エチル) -
ホスホン酸ジエチルエステル

【化 1 0 4】



20

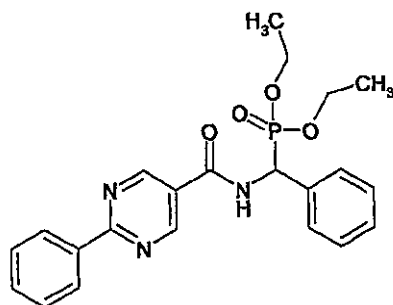
2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸の代わりに2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸を使用し、アニリンの代わりに(4 - アミノエチル) - ホスホン酸ジエチルエステルオキサレートを使用することを除けば実施例5に記載の手順と同様にし
て、{ 4 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - エチル) - ホスホン酸
ジエチルエステルを固体として製造した。MS : 364 (M + H) ; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) :
1.38 (t, 6H), 2.16 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.03 - 4.22 (m, 4H), 7.50 (m, 3H), 8.09
(bs, N - H), 8.48 (m, 2H), 9.24 (s, 2H)。

30

【 0 2 5 5】

[実施例101] { フェニル - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - メ
チル) - ホスホン酸ジエチルエステル

【化 1 0 5】



40

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸の代わりに2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸を使用し、アニリンの代わりに(アミノ - フェニル - メチル) -
ホスホン酸ジエチルエステル塩酸塩を使用することを除けば実施例5に記載の手順と同様
にして、{ フェニル - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - メチル)
- ホスホン酸ジエチルエステルを固体として製造した。MS : 426 (M + H) ; ¹H NMR (300 MH

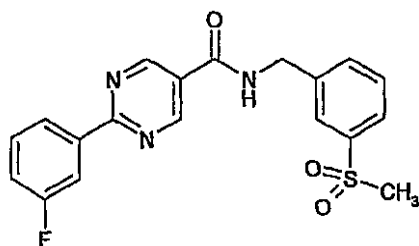
50

z, CDCl_3) : 1.13 (t, 3H), 1.32 (t, 3H), 3.70 - 3.90 (m, H), 3.90 - 4.08 (m, H), 4.09 - 4.31 (m, 2H), 5.88 (q, H), 7.27 (m, 3H), 7.47 (m, 3H), 7.65 (d, H), 8.43 (m, 2H), 9.27 (s, 2H), 9.35 (d, N - H) ; $\text{IC}_{50} = 48\text{nM}$.

【 0 2 5 6 】

[実施例102] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メタンスルホニル - ベンジルアミド

【 化 1 0 6 】



10

アニリンの代わりに3 - メタンスルホニル - ベンジルアミンを使用することを除けば実施例5に記載の手順と同様にして、2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メタンスルホニル - ベンジルアミドを固体として製造した。MS : 386 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 3.12(s, 3H), 4.93 (d, 2H), 7.24 - 7.37 (m, H), 7.48 - 7.70 (m, 2H), 7.77 (d, H), 7.88 (d, H), 7.98 (s, H), 8.20 (d, H), 8.34 (d, H), 9.25 (s, 2H)。

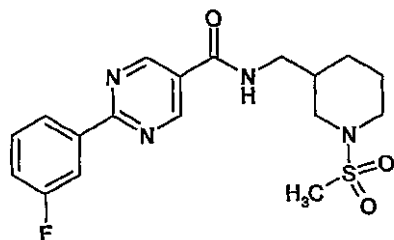
20

【 0 2 5 7 】

[実施例103]

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 3 - イルメチル)アミド

【 化 1 0 7 】



30

工程1 : 酢酸エチル(30mL)および水(20mL)中における炭酸カリウム(13.94ミリモル)および3 - アミノメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸t - ブチルエステル(4.65ミリモル)の溶液に酢酸エチル(20mL)中における2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸塩化物(4.65ミリモル)の溶液を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、真空下で濃縮して3 - ({ [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボニル] - アミノ } - メチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸t - ブチルエステルを固体として得た。MS 415 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : 1.47 (s, 9H), 1.55 - 2.22 (m, 5H), 2.90 - 4.90 (m, 6H), 7.15 - 7.25 (m, H), 7.41 - 7.53 (m, H), 7.56 (bs, NH), 8.18 (d, H), 8.29 (d, H), 9.21 (s, 2H)。

40

【 0 2 5 8 】

工程2 : 塩化水素気体をDCM(20mL)中における3 - ({ [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボニル] - アミノ } - メチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸t - ブチルエステル(3.76ミリモル)の溶液中で泡立たせ、反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(ピペリジン - 3 - イルメチル) - アミド塩酸塩を固体として得た。MS 415 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 1.22 - 1.50 (m, 2H), 1.68 - 1.90 (m, H), 1.90 - 2.06 (bs, 2H), 2.06 - 2.17 (bs, 6H), 2.73 - 3.04 (m, 2H), 3.24 - 3.50 (m, H), 7.24 - 7.35 (m, H), 7.48 - 7.60 (m, H), 8.19 (d, H), 8.34 (d, H), 9.23 (s, 2H)。

50

【 0 2 5 9 】

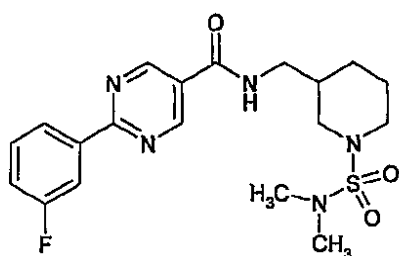
工程3: 塩化メタンスルホニル(0.523ミリモル)を0 でDCM(20mL)中における2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(ピペリジン - 3 - イルメチル) - アミド塩酸塩(0.523ミリモル)およびトリエチルアミン(2.62ミリモル)の攪拌溶液に加えた。混合物を0 で1時間攪拌し、次に室温で一晩攪拌した。反応混合物を水(20mL)で洗浄した。有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物をEtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 3 - イルメチル) - アミドを固体として得た。MS : 393 (M + H) ; ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) : 1.43 - 1.95 (m, 4H), 2.10 - 2.23 (bs, H), 3.04 - 3.50 (m, 5H), 3.60 - 3.78(m, H), 6.71 - 6.90 (bs, N - H), 7.18 - 7.23 (m, H), 7.42 - 7.57 (m, H), 8.18 - 8.37(q, 2H), 9.20 (s, 2H)。

10

【 0 2 6 0 】

[実施例104] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(1 - ジメタンスルファモイル - ピペリジン - 3 - イルメチル) - アミド

【 化 1 0 8 】



20

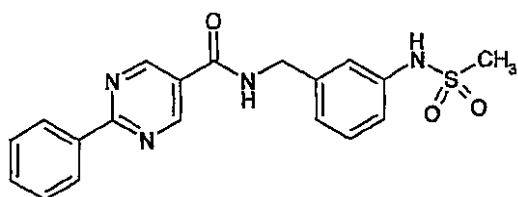
塩化ジメタンスルファモイル(0.632ミリモル)を0 でDCM(20mL)中における2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(ピペリジン - 3 - イルメチル) - アミド三塩酸塩(0.632ミリモル)およびトリエチルアミン(3.16ミリモル)の攪拌溶液に加えた。混合物を0 で1時間攪拌し、次に室温で一晩攪拌した。反応混合物をDCM(10mL)で希釈し、水(30mL)で洗浄した。有機層を分離し、乾燥(Na₂SO₄)し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物をEtOAcで摩砕して2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(1 - ジメタンスルファモイル - ピペリジン - 3 - イルメチル) - アミド(245mg)を固体として得た。MS : 422 (M + H) ; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : 1.37 - 1.69 (m, 2H), 1.74 - 1.92 (m, 2H), 2.03 - 2.17 (bs, H), 2.81 (s, 6H), 3.09 - 3.20 (m, H), 3.21 - 3.50(m, 4H), 3.60 - 3.75 (m, H), 6.83 - 6.98 (bs, N - H), 7.16 - 7.28 (m, H), 7.42 - 7.55 (m, H), 8.16 - 8.33(q, 2H), 9.20 (s, 2H)。

30

【 0 2 6 1 】

[実施例105] 2 - (フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メタンスルホニルアミノ - ベンジルアミド

【 化 1 0 9 】



40

塩化メタンスルホニル(0.553ミリモル)を0 でDCM(20mL)中における2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - アミノ - ベンジルアミド(実施例115、0.526ミリモル)およびトリエチルアミン(1.05ミリモル)の攪拌溶液に加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を5%HClでクエンチし、DCM(20mL)で抽出した。有機層を分離し、水(20mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物をDCM中における0 ~ 5%のMeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して2 -

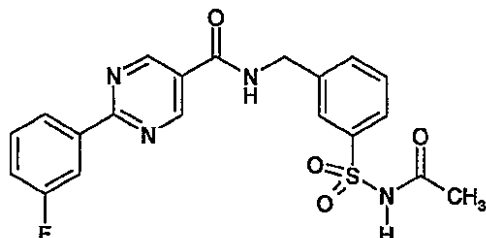
50

(フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - メタンスルホニルアミノ - ベンジルアミド (200mg) を固体として得た。MS : 383 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : 3.41 (s, 3H), 4.76 - 4.72 (m, 2H), 7.00 (bs, N - H), 7.05 - 7.23 (m, 2H), 7.27 - 7.60 (m, 5H), 8.40 - 8.53 (m, 2H), 9.16 (s, 2H)。

【 0 2 6 2 】

[実施例 106] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - アセチルスルファモイル - ベンジルアミド

【 化 1 1 0 】



10

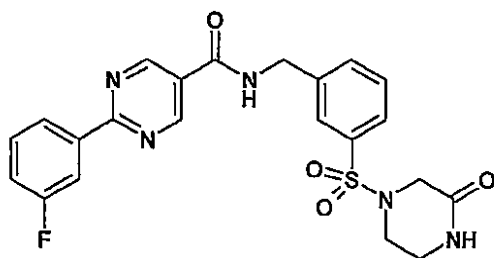
EtOAc (10mL) および水 (10mL) 中における炭酸カリウム (1.22ミリモル) および N - アセチル - 3 - アミノメチル - ベンゼンスルホンアミド (1.22ミリモル) の溶液に 0 でアセテート (10mL) 中における 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸塩化物 (1.22ミリモル) の溶液を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を 5% HCl で pH 2 ~ 3 まで酸性にし、EtOAc で抽出した。有機層を分離し、水およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物を EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - アセチルスルファモイル - ベンジルアミドを固体として得た。MS : 429 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : 3.95 - 4.00 (d, 3H), 4.85 (s, 3H), 7.22 - 7.34 (m, H), 7.41 - 7.62 (m, H), 7.66 - 7.83 (d, 2H), 7.88 - 7.95 (d, H), 8.04 (s, H), 8.12 - 8.23 (m, H), 8.26 - 8.37 (d, H), 9.26 - 9.34 (m, 2H)。

20

【 0 2 6 3 】

[実施例 107] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (3 - オキシ - ピペラジン - 1 - スルホニル) - ベンジルアミド

【 化 1 1 1 】



30

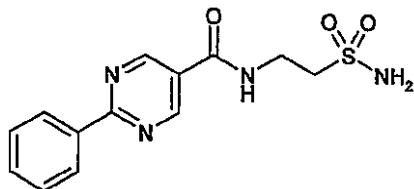
N - アセチル - 3 - アミノメチル - ベンゼンスルホンアミドの代わりに 4 - (3 - アミノメチル - ベンゼンスルホニル) - ピペラジン - 2 - オンを使用することを除けば実施例 106 に記載の手順と同様にして、2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (3 - オキシ - ピペラジン - 1 - スルホニル) - ベンジルアミドを固体として製造した。MS : 470 (M + H) ; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 3.16 (s, 4H), 3.57 (s, 2H), 4.63 (d, 2H), 7.34 - 7.47 (m, H), 7.56 - 7.77 (m, 4H), 7.80 (s, N - H), 8.01 - 8.18 (m, 2H), 8.28 (d, H), 9.29 (s, 2H), 9.45 (t, N - H)。

40

【 0 2 6 4 】

[実施例 108] 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (2 - スルファモイル - エチル) - アミド

【化 1 1 2】

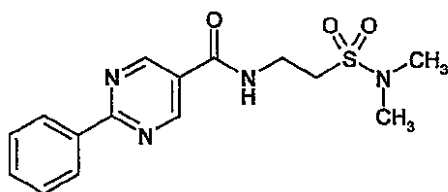


DCM(15mL)中における2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸塩化物(1.51ミリモル)および2-アミノ-エタンスルホン酸アミド(1.51ミリモル)の溶液にジイソプロピルエチルアミン(4.53ミリモル)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。残留物を水およびDCMで洗浄して2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸(2-スルファモイル-エチル)-アミドを固体として得た。MS: 307 (M+H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 3.25 (q, 2H), 3.67 (m, 2H), 6.93 (s, N-H), 7.47-7.60 (m, 3H), 8.36-8.48 (m, 2H), 8.92-9.15 (m, N-H), 9.16-9.36 (m, 2H); IC₅₀ = 55nM。

【0 2 6 5】

[実施例109] 2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸(2-ジメチルスルファモイル-エチル)-アミド

【化 1 1 3】

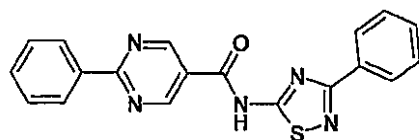


2-アミノ-エタンスルホン酸アミドの代わりに2-ジメチルアミノ-エタンスルホン酸アミドを使用することを除けば実施例108に記載の手順と同様にして、2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸(2-ジメチルスルファモイル-エチル)-アミドを固体として製造した。MS: 334 (M+H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 2.76 (s, 6H), 3.29 (t, 2H), 3.62-3.73 (m, 2H), 7.45-7.60 (m, 3H), 8.42 (m, 2H), 9.06 (bs, N-H), 9.20 (s, 2H); IC₅₀ = 82nM。

【0 2 6 6】

[実施例110] 2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸(3-フェニル-[1,2,4]チアジアゾール-5-イル)-アミド

【化 1 1 4】

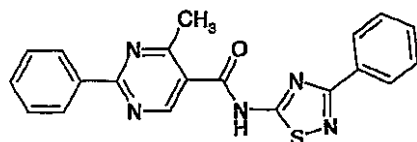


DCM(10mL)中における2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸(400mg、2ミリモル)の懸濁液に、0 で塩化オキサリル(0.2mL、2.3ミリモル)、次にDMF(0.23mL、3ミリモル)を加えた。混合物を0 で20分間攪拌し、室温まで加温し、さらに20分間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。残留物をDCMに溶解し、3-フェニル-[1,2,4]チアジアゾール-5-イルアミン(248mg、1.4ミリモル)、次にNMP(0.5mL)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、真空下で濃縮した。残留物をDCM中で摩砕して2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸(3-フェニル-[1,2,4]チアジアゾール-5-イル)-アミド(300mg)を固体として得た。MS: 360 (M+H); IC₅₀ = 30nM。

【0 2 6 7】

[実施例111] 4-メチル-2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸(3-フェニル-[1,2,4]チアジアゾール-5-イル)-アミド

【化 1 1 5】

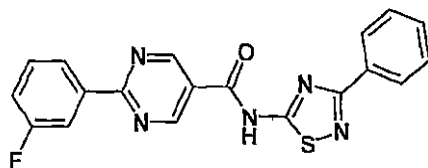


2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸の代わりに4 - メチル - 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸を使用することを除けば実施例110に記載の手順と同様にして、4 - メチル - 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(3 - フェニル - [1,2,4]チアジアゾール - 5 - イル) - アミドを製造した。MS : 374 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, DMSO - d_6) : 2.7 10
7 (s, 3H), 7.54 - 7.60 (m, 6H), 8.23 (d, 2H), 8.48 (d, 2H), 9.22 (s, 1H), 13.88 (s, 1H)。

【 0 2 6 8 】

[実施例112] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(3 - フェニル - [1,2,4]チアジアゾール - 5 - イル)アミド

【化 1 1 6】

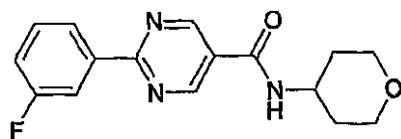


2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸の代わりに2 - (3 - フルオロ - フェニル)ピリミジン - 5 - カルボン酸を使用することを除けば実施例110に記載の手順と同様にして、2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(3 - フェニル - [1,2,4]チアジアゾール - 5 - イル)アミドを製造した。MS : 378 (M + H)。

【 0 2 6 9 】

[実施例113] 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミド

【化 1 1 7】

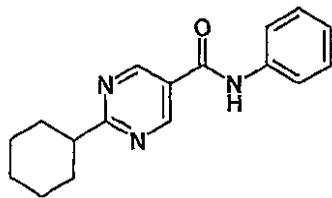


2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸の代わりに2 - (3 - フルオロ - フェニル)ピリミジン - 5 - カルボン酸を使用し、3 - フェニル - [1,2,4]チアジアゾール - 5 - イルアミンの代わりにテトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミンを使用することを除けば実施例110に記載の手順と同様にして、2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミドを製造した。MS : 302 (M + H) ; ^1H NMR (300MHz, CD₃OD) : 1.60 - 1.64 (m, 2H), 1.81 - 1.84 (d, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.38 - 3.45 (t, 2H) 40
, 3.88 - 3.92 (d, 2H), 4.02 - 4.06 (m, 1H), 7.46 (t, 1H) 7.62 (q, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 9.27 (s, 2H)。

【 0 2 7 0 】

[実施例114] 2 - シクロヘキシル - ピリミジン - 5 - カルボン酸フェニルアミド

【化 1 1 8】



工程1：無水DMF(15mL)中におけるシクロヘキサンカルボキサミジン塩酸塩(1g、7.9ミリモル)の溶液にナトリウム3,3-ジメトキシ-2-カルボメトキシプロパ-1-エン-1-オキシド(1.82g、9.2ミリモル)を加え、反応混合物をN₂下、100℃で3時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水(59mL)を加えた。混合物をEtOAcで抽出した。有機層を飽和ブライン水溶液で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、真空下で濃縮して2-シクロヘキシル-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル(0.5g、29%)を固体として得た。MS：221 (M+H)。

【0 2 7 1】

工程2：MeOH(6mL)中における2-シクロヘキシル-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル(0.97g、4.39ミリモル)および水性LiOH(1M、4.39mL)の溶液を室温で一晩撹拌した。MeOHを真空下で蒸発させ、水溶液を3N HClで処理してpH2~3に調整した。得られた沈殿物をろ過して除き、水で洗浄し、真空下で乾燥して2-シクロヘキシル-ピリミジン-5-カルボン酸(0.2g、22%)を固体として得た。MS：207 (M+H)。

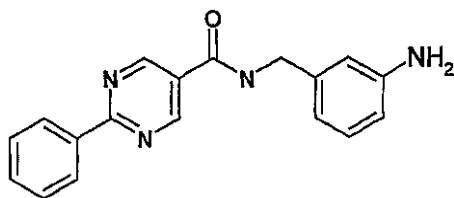
【0 2 7 2】

工程3：DMF(8mL)中における2-シクロヘキシル-ピリミジン-5-カルボン酸(100mg、0.48ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(74.2mg、0.55ミリモル)およびPS-DCC(505mg、1.28ミリモル/g、0.65ミリモル)の混合物を室温で15分間振騰し、アニリン(30mg、0.32ミリモル)を加えた。混合物を室温で18時間振騰し、PS-トリスアミン(388mg、3.75ミリモル/g、1.45ミリモル)を加え、混合物を室温で18時間連続して振騰した。固体をろ過し、DCMで洗浄した。ろ液を真空下で濃縮して2-シクロヘキシル-ピリミジン-5-カルボン酸フェニルアミド(45.6mg、51%)を固体として得た。MS：282 (M+H)；IC₅₀ = 4960nM。

【0 2 7 3】

[実施例115] 2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸3-アミノ-ベンジルアミド

【化 1 1 9】



2,2-ジオキソ2,3-ジヒドロ-1H-2,4,6-ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イルアミンの代わりに3-アミノ-ベンジルアミンを使用することを除けば実施例8に記載の手順と同様にして、2-フェニル-ピリミジン-5-カルボン酸3-アミノ-ベンジルアミドを固体として製造した。MS：305 (M+H)；¹H NMR (300MHz, CD₃OD)：4.52 (s, 2H), 6.60 - 6.75 (m, 2H), 6.77 (bs, N-H), 7.07 (t, H), 7.47 - 7.59 (m, 3H), 8.44 - 8.53 (m, 2H), 9.23 (s, 2H)。

【0 2 7 4】

[実施例116] 2-(3-ピリジル)-ピリミジン-5-カルボン酸3-メチルスルファモイル-ベンジルアミド

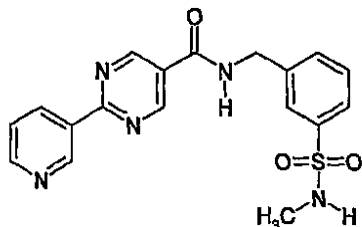
10

20

30

40

【化 1 2 0】

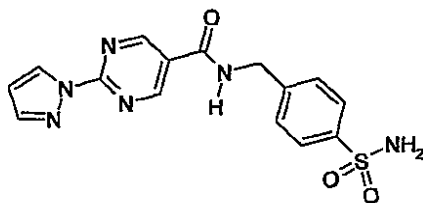


乾燥DMF(15mL)中における2-(3-ピリジル)-ピリミジン-5-カルボン酸塩酸塩(237mg、1ミリモル)および0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N,N-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(380mg、1ミリモル)の混合物をジイソプロピルエチルアミン(0.36mL)で処理し、室温で30分間撹拌した。3-メチルスルファモイルベンジルアミン塩酸塩(355mg、1.5ミリモル)を加え、混合物を室温で24時間撹拌した。溶媒を除去し、残留物をEtOAcおよび飽和NaHCO₃水溶液に分配した。有機相を分離し、水およびブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物をEtOAcで摩砕した。得られた固体をろ過し、エーテルで洗浄して2-(3-ピリジル)-ピリミジン-5-カルボン酸3-メチルスルファモイル-ベンジルアミド(185mg、48%)を得た。MS: 384 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 2.43 (d, 3H), 4.65 (d, 2H), 7.45-7.55 (q, 1H), 7.60-7.75 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 8.72-8.80 (m, 2H), 9.35 (s, 2H), 9.55 (m, 2H)。

【0 2 7 5】

[実施例117] 2-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボン酸4-スルファモイル-ベンジルアミド

【化 1 2 1】

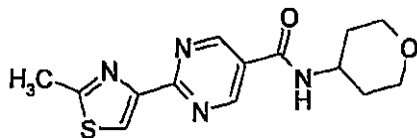


2-(3-ピリジル)ピリミジン-5-カルボン酸塩酸塩の代わりに2-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボン酸を使用し、3-メチルスルファモイルベンジルアミン塩酸塩の代わりに4-アミノメチル-ベンゼンスルホンアミド塩酸塩を使用することを除けば実施例116に記載の手順と同様にして、2-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボン酸4-スルファモイル-ベンジルアミドを固体として製造した。MS: 359 (M+H)⁺; IC₅₀ = 266nM。

【0 2 7 6】

[実施例118] 2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-ピリミジン-5-カルボン酸(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アミド

【化 1 2 2】



2-(3-ピリジル)ピリミジン-5-カルボン酸塩酸塩の代わりに2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-ピリミジン-5-カルボン酸を使用し、3-メチルスルファモイルベンジルアミン塩酸塩の代わりにテトラヒドロ-ピラン-4-イルアミンを使用することを除けば実施例116に記載の手順と同様にして、2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-ピリミジン-5-カルボン酸(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アミドを固体として製造した。MS: 305 (M+H)⁺; IC₅₀ = 82nM。

【 0 2 7 7 】

上記実施例に記載の一般手順に従って、次の化合物を製造することができる：

- 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド、
- 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(4 - メチル - オキサゾール - 2 - イル) - アミド、
- メトキシイミノ - { 2 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - チアゾール - 4 - イル } - 酢酸エチルエステル、
- 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(5 - メチルスルファニル - [1,3,4]チアジアゾール - 2 - イル) - アミド、
- 2 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - ベンゾチアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル、
- (R) - 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(1 - フェニル - エチル) - アミド、
- 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸[3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - アミド、
- 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸(1 - カルバムイミドイル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - アミド、
- 5 - [(2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボニル) - アミノ] - 1H - インドール - 3 - カルボン酸アミド、
- 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸[3 - (2 - アミノ - チアゾール - 4 - イル) - フェニル] - アミド、
- 2 - フェニル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [2 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - エチル] - チアゾール - 2 - イル } - アミド、

【 0 2 7 8 】

- 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸[2 - (ピロリジン - 1 - スルホニル) - エチル] - アミド、
- [3 - ({ [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボニル] - アミノ } - メチル) - ベンジル] - カルバミン酸t - ブチルエステル、
- 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [(ピリジン - 2 - イルメチル) - スルファモイル] - ベンジルアミド、
- 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (3 - ヒドロキシ - 2,2 - ジメチル - プロピルスルファモイル) - ベンジルアミド、
- 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピルスルファモイル) - ベンジルアミド、
- 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [(テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - スルファモイル] - ベンジルアミド、
- 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - (4 - ヒドロキシ - ブチルスルファモイル) - ベンジルアミド、
- 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - エチルスルファモイル] - ベンジルアミド、
- 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - [(テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - スルファモイル] - ベンジルアミド、
- 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸3 - イソブチルスルファモイル - ベンジルアミド、

【 0 2 7 9 】

- 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(5 - イソプロピルスルファモイル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド、
- 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(5 - メチルスルファモイル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド、
- 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸(2 - メチルスルファモイル - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミド、

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (2 - メチルスルファモイル - ピリジン - 4 - イルメチル) - アミドおよび

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (5 - イソプロピルスルファモイル - ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド。

【 0 2 8 0 】

造血PGD2シンターゼの阻害を確認する試験管内アッセイのプロトコル

本発明の化合物は次のアッセイの何れかに従ってPGD2シンターゼに対する酵素的阻害活性について試験することができる。

【 0 2 8 1 】

アッセイ1：蛍光偏光アッセイ

10

PCT公開WO 2004/016223の実施例IIに記載のようにして行なう。

【 0 2 8 2 】

アッセイ2：酵素免疫アッセイ (EIA) 法

I. アッセイ溶液

a. 0.1M K_2HPO_4/KH_2PO_4 緩衝液 (pH7.4) の調製

1M KH_2PO_4 (Sigma、カタログ番号P - 8709) から0.1M KH_2PO_4 を調製する。

K_2HPO_4 粉末 (Fisher、BP363 - 500) から0.1M K_2HPO_4 を調製する。

0.1M K_2HPO_4 を0.1M KH_2PO_4 と混合してpHを7.4に調整する。

【 0 2 8 3 】

b. 0.5% - グロブリンの調製

20

0.1gの - グロブリン (Sigma、カタログ番号G - 5009) を20mLの0.1M K_2HPO_4/KH_2PO_4 緩衝液 (pH7.4) に加え、1mL/バイアルに分割し、- 80 で保存する。

【 0 2 8 4 】

c. 100mMのGSHの調製

307mgのGSH (Sigma、カタログ番号G - 6529) を10mLの0.1M K_2HPO_4/KH_2PO_4 緩衝液 (pH7.4) に加え、- 80 で保存する。

【 0 2 8 5 】

d. 反応緩衝液の調製：

198mLの0.1M K_2HPO_4/KH_2PO_4 緩衝液 (pH 7.4)

2mMのGSH - 100mMのGSHから調製した。

30

0.4gのグルセロール

2mLの0.5% - グロブリン

0.4gのグルセロールおよび2mLの0.5% - グロブリンを198mLの0.1M K_2HPO_4/KH_2PO_4 緩衝液 (pH7.4) に加える。

アッセイの前に、0.4mLの100mM GSHを(2個の96 - ウェルプレートにとって十分な)19.6mLの反応緩衝液に加える。

【 0 2 8 6 】

e. $FeCl_2$ /クエン酸停止溶液の調製：(8mg/mLの $FeCl_2$ 、0.1Mクエン酸)

40mgの新しい $FeCl_2$ (IGN、カタログ番号158046) を5mLの0.1Mクエン酸 (Sigma、カタログ番号C0759) に加える。

40

【 0 2 8 7 】

f. MOX試薬の調製：

10%EtOH - 1mLのEtOHを9mLの超純水 (H_2O) に加える。

0.1gのメトキシルアミン (Cayman、カタログ番号400036/) を10%EtOH (10mL) に溶解する。

0.82gの酢酸ナトリウム (Cayman、カタログ番号400037) をMOX溶液に加え、溶解する。

【 0 2 8 8 】

II. 物質および方法

ジメチルスルホキシド (DMSO ; Sigma ; カタログ番号D2650)

プロスタグランジンD2 - MOXはEIAキット (Cayman Chemical、カタログ番号500151) を表わす。

50

アッセイの前に、ポリプロピレン試験管中における10mLのアセトンおよび空の96ウェルプレートを氷で冷却する。化合物の希釈を除くすべての操作を氷上で行なう。

【 0 2 8 9 】

III. 化合物の希釈

1. 化合物をDMSOで希釈する。

【表 1】

DMSOストック溶液の容量 (μL)	DMSO (μL)	化合物の濃度 (mM)
4 μL の 10 mM	6 μL	4
3 μL の 4 mM	6 μL	1.3333
3 μL の 1.33 mM	6 μL	0.4444
3 μL の 0.44 mM	6 μL	0.1481
3 μL の 0.148 mM	6 μL	0.0494
3 μL の 0.049 mM	6 μL	0.0165
3 μL の 0.016 mM	6 μL	0.0055

10

【 0 2 9 0 】

2. それぞれ2 μLの上記濃度の化合物を96ウェルプレートにおいて38 μLの反応緩衝液に加え、混合する。

20

【 0 2 9 1 】

IV. 酵素および基質溶液の調製

1. 0.39ng/μLの酵素溶液(化合物を加えた後の最終濃度0.35ng/μL)を調製する。4 μLのヒト h - PGDS(4mg/mL)を396 μLの反応緩衝液を混合する(酵素濃度を40 μg/mLとする)。4.8 μLの h - PGDS(40 μg/mL)を4.753mLの反応緩衝液に加えて総容量を4.8mLとする。

【 0 2 9 2 】

2. 基質溶液(PGH2)の調製: 0.375mLのPGH2(0.1mg/mL)を1.625mLのアセトンに加える。

【 0 2 9 3 】

V. 酵素反応:

30

1. 60 μLの酵素溶液を氷上のU底ポリプロピレンプレート中の化合物ウェルおよび陽性対照(化合物を含まない)に加える。
2. 60 μLの反応緩衝液および6.6 μLの5%DMSO(反応緩衝液中)をプレート中の陰性対照ウェルに加える。
3. 反応緩衝液で希釈した6.6 μLの化合物を化合物ウェルに加え、混合する。
4. 6.6 μLの5%DMSO(反応緩衝液)を陽性対照ウェルに加える。
5. プレートを氷中で少なくとも30分間インキュベートする。
6. 20 μLの基質(PGH2)溶液を氷上のU底96ウェルプレート中の化合物、陰性および陽性対照のウェルに加える。
7. プレートを涼しい場所で約25 ~ 28分間乾燥する。
8. ピペットで45 μLの(上記)酵素溶液を乾燥したPGH2を含む96 - ウェルに加え、3回混合する。氷上で1分間インキュベートする。
9. 45 μLのFeCl₂溶液を各ウェルに加え、混合する。
10. 90 μLのMOX溶液を加え、混合する。
11. 60 °Cで30分間インキュベートする。
12. 試料をEIA緩衝液で2500倍に希釈する。

40

【 0 2 9 4 】

VI. EIAアッセイ

Cayman社製のEIAキットで手順に従ってアッセイを行なった。EIAキット(Cayman Chemical、カタログ番号500151)により試料中の全PGD2量(pg/mL)を測定した。PGD2の量を下記の

50

ようにして計算した。次の式に従って陽性対照の割合(%)を計算した；

$$\text{陽性対照(\%)} = (\text{化合物値} - \text{陰性対照}) / (\text{陽性値} - \text{陰性対照値}) \times 100$$

化合物値 = 化合物を含む試料についてのEIAアッセイの標準曲線から得られるPGD2量 (pg/mL)

陰性対照値 = 酵素を含まない試料についてのEIAアッセイの標準曲線から得られるPGD2量 (pg/mL)

陽性対照値 = 酵素を含むが化合物を含まない試料についてのEIAアッセイの標準曲線から得られるPGD2量 (pg/mL)

IC₅₀はIC₅₀曲線の4パラメータロジスティックモデルを使用してexcel fitによりy = 1/2 Y最大の時のx値を求めるために測定した。

【 0 2 9 5 】

結果

本発明の範囲内の化合物は蛍光偏光アッセイまたはEIAアッセイにおいて約1ナノモル～約30マイクロモルの範囲の濃度で50%の阻害を引き起こす。蛍光偏光アッセイにより得られた実施例8、9、33、34、82、83、84および114のIC₅₀値、並びにEIAアッセイにより得られた実施例1、30、38、40、45、48、49、51、54、55、56、63、65、68、71、85、93、97、108、109、110、117および118のIC₅₀値を上記実施例に記載する。

本発明はその精神または本質的な特性から逸脱することなく他の特定の形態で実施することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/662	(2006.01)	A 6 1 K 31/662
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/02
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14

- (72)発明者 スーザン・シー・アルダス
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 7 9 3 3 . ジレット . ゲイツアヴェニュー 2 6 8
- (72)発明者 ジョン・ジキ・ジアー
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 4 4 . ヒルズバラ . ランクロード 5
- (72)発明者 ジンキ・ルー
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 7 6 . サマーヴィル . ブルックサイドアヴェニュー 2 1
- (72)発明者 リアーン・マー
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 4 4 . ヒルズバラ . ウォーカードライブ 5 1
- (72)発明者 ラン・ムー
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 7 9 2 0 . バスキングリッジ . ヴァンダーヴィアドライブ 3 4
- (72)発明者 ハリー・ランドル・マンソン
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 1 . アナンデイル . ジョンドライブ 2 2
- (72)発明者 ジェフリー・ステイヴン・サポール
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7 . ブリッジウォーター . パートランドライブ 2 4
- (72)発明者 スカンティニ・トゥライラトナム
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 7 9 2 1 . ベドミンスター . スモークライズレーン 6
- (72)発明者 クリストファー・ローレン・ヴァンドューセン
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 5 2 0 . イーストウィンザー . ウィリアムソンコート 1

審査官 砂原 一公

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 4 / 0 7 2 0 6 9 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 0 5 / 0 3 2 4 9 3 (W O , A 1)
特開平 0 3 - 1 1 2 9 8 5 (J P , A)
米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 1 6 5 0 2 8 (U S , A 1)
特開 2 0 0 2 - 0 0 3 3 7 0 (J P , A)
STN International , 2-Phenylpyrimidine-5-carboxylic acid N-(3-trifluoromethylphenyl)amide , file REGISTRY [online] , 2005年2月15日掲載 , [平成24年4月25日検索] , CAS Registry No. 831240-98-3

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 239/00

C07D 401/00 - 421/00

A61K 31/33 - 31/554

A61P 1/00 - 43/00

CAplus/REGISTRY(STN)