

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-515964

(P2008-515964A)

(43) 公表日 平成20年5月15日 (2008.5.15)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 239/52 (2006.01)	C O 7 D 239/52	4 C O 6 3
C O 7 D 239/60 (2006.01)	C O 7 D 239/60 C S P	4 C O 8 6
C O 7 D 403/04 (2006.01)	C O 7 D 403/04	
C O 7 D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04	
C O 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 256 頁) 最終頁に続く		

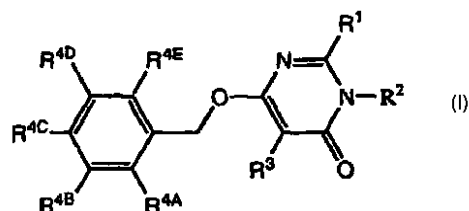
(21) 出願番号	特願2007-536286 (P2007-536286)	(71) 出願人	504396379
(86) (22) 出願日	平成17年10月3日 (2005.10.3)		ファルマシア・アンド・アップジョン・カンパニー・エルエルシー
(85) 翻訳文提出日	平成19年6月7日 (2007.6.7)		アメリカ合衆国ミシガン州49001-0199, カラマズー, ポーティジロード7000
(86) 国際出願番号	PCT/IB2005/003063	(74) 代理人	100096666
(87) 国際公開番号	W02006/040666		弁理士 室伏 良信
(87) 国際公開日	平成18年4月20日 (2006.4.20)	(72) 発明者	テリー リー ベーム
(31) 優先権主張番号	60/618, 856		アメリカ合衆国 63017-1732
(32) 優先日	平成16年10月13日 (2004.10.13)		ミゾーリ州 チェスターフィールド市 チェスターフィールド・パークウェイ・ウェスト 700 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/637, 949		
(32) 優先日	平成16年12月21日 (2004.12.21)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 置換N-アルキルピリミジノン

(57) 【要約】

本発明は、一般に、一般に p 3 8 キナーゼ、TNF、および/またはシクロオキシゲナーゼ活性を阻害する置換ピリミジノン化合物を対象とする。そのような置換ピリミジノンには、一般に構造が次式 I [式中、R¹、R²、R³、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、および R^{4E} は、本明細書で規定するとおりである] に相当する化合物が含まれる。本発明はまた、そのような置換ピリミジノンの組成物（特に医薬組成物）、そのような置換ピリミジノンを合成するための中間体、そのような置換ピリミジノンの製造方法、ならびに p 3 8 キナーゼ活性、TNF 活性、および/またはシクロオキシゲナーゼ 2 活性に関連する状態（通常は病的状態）の（予防を含む）治療方法も対象とする。

【化 1】

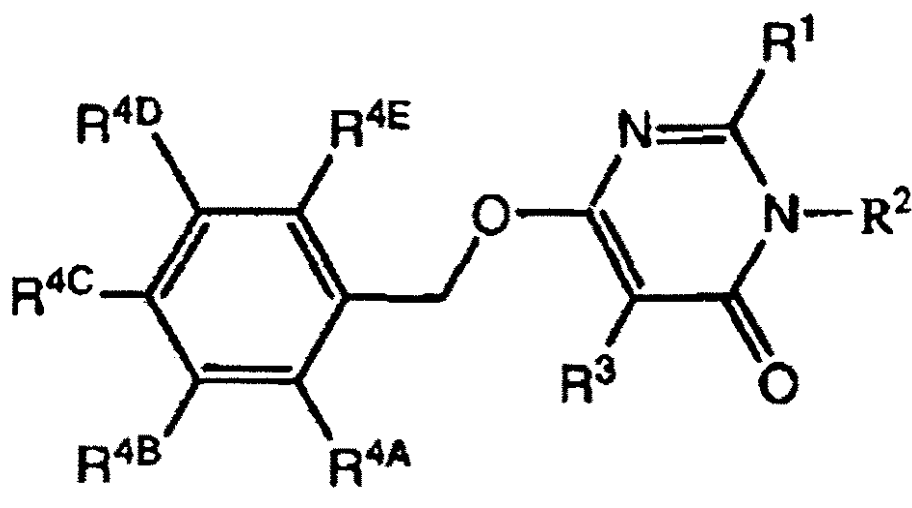


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式 I の化合物

【化 1】



10

20

30

40

50

またはその薬学的に許容できる塩、鏡像異性体、もしくはラセミ化合物

[式中、

R¹ は、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキルアミノ、アルコキシカルボニルアミノアルコキシ、アルコキシカルボニルアミノヘテロシクロ、アルコキシカルボニルアリール、アルコキシカルボニルアリールアルキルアミノ、アルコキシカルボニルヘテロシクロ、アルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニルアルキルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノアルコキシ、アルキルアミノヘテロシクロ、アルキルカルボニルアミノアルコキシ、アルキルカルボニルアミノアルキル、アルキルカルボニルアミノアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、アルキルカルボニルヘテロシクロアミノ、アルキルカルボニルオキシアルキルカルボニルアミノアルコキシ、アルキルカルボニルオキシアルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノアルコキシ、アルキルスルホニルアミノアルキル、アルキルスルホニルアミノアルキルアミノ、アルキルチオ、アミノアルコキシ、アミノアルキル、アミノアルキルアミノ、アミノアルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、アミノアルキルカルボニルヘテロシクロ、アミノカルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキルアミノ、アミノカルボニルアルキルヘテロシクロ、アミノカルボニルアミノアルコキシ、アミノカルボニルアミノアルキルアミノ、アミノカルボニルアリール、アミノカルボニルジアルキルアミノ、アミノカルボニルヘテロシクロ、アミノヘテロシクロ、アリール、カルボキシアルコキシ、カルボキシアルキル、カルボキシアリール、カルボキシジアルキルアミノ、シクロアルキル、ジアルキルアミノアルキルアミノ、ジヒドロキシアルキルアミノ、ハロ、ハロアルキルスルホニルオキシ、ハロアリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルコキシカルボニルアミノヘテロシクロ、ヘテロシクロカルボニルアルキルアミノ、ヘテロシクロ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノカルボニルアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキルアミノカルボニルアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノカルボニルアミノアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノヘテロシクロ、ヒドロキシアルキルカルボニルアミノアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、ヒドロキシアルキルカルボニルヘテロシクロ、およびヒドロキシ

ヘテロシクロからなる群から選択され、

R^2 は、アルキル、シクロアルキル、および水素からなる群から選択され、

R^3 は、水素、アルキル、アルコキシ、およびハロからなる群から選択され、各アルキルは、どこに存在する場合であっても、それぞれ独立に、アルコキシ、アミノ、カルボキシ、ハロ、およびヒドロキシルで置換されていてもよく、

R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{4D} 、および R^{4E} はそれぞれ独立に、アルキルアミノカルボニルアミノアルキル、アルキルアリールヘテロアリールアミノカルボニルアミノアルキル、アミノアルキル、アリールシクロアルキルアミノカルボニルジアルキルアミノアルキル、アリールシクロアルキルアミノカルボニルアミノアルキル、シアノ、シクロアルキルアミノカルボニルアミノアルキル、シクロアルキルアミノカルボニルジアルキルアミノアルキル、ハロ、および水素からなる群から選択され、各アリールおよびヘテロアリールは、どこに存在する場合であっても、それぞれ独立に、アルキルで置換されていてもよい」。

10

20

30

40

50

【請求項 2】

R^1 が、 $(C_2 \sim C_{10})$ - アルケニル、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシカルボニル - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシカルボニルアミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシカルボニルアミノヘテロシクロ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシカルボニルアリール、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシカルボニルアリール - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシカルボニルヘテロシクロ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノカルボニル - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノカルボニル - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノカルボニルアミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノヘテロシクロ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルカルボニルアミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルカルボニルアミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルカルボニルアミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルカルボニルヘテロシクロアミノ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルカルボニルオキシ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルカルボニルアミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルカルボニルオキシ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルスルホニル、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルスルホニルアミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルスルホニルアミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルスルホニルアミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルチオ、アミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシ、アミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキル、アミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノ、アミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、アミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルカルボニルヘテロシクロ、アミノカルボニル - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシ、アミノカルボニル - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキル、アミノカルボニル - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノ、アミノカルボニル - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルヘテロシクロ、アミノカルボニルアミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシ、アミノカルボニルアミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノ、アミノカルボニルアリール、アミノカルボニル - $(C_1 \sim C_{10})$ - ジアルキルアミノ、アミノカルボニルヘテロシクロ、アミノヘテロシクロ、アリール、カルボキシ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシ、カルボキシ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキル、カルボキシアリール、カルボキシ - $(C_1 \sim C_{10})$ - ジアルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_{10})$ - ジアルキルアミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノ、ジヒドロキシ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノ、ハロ、ハロ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルスルホニルオキシ、ハロアリール - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノ、ヘテロアリール - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシカルボニルアミノヘテロシクロ、ヘテロシクロカルボニル - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノ、ヘテロシクロ、水素、ヒドロキシ、

ヒドロキシ- ($C_1 \sim C_{10}$) - アルコキシ、ヒドロキシ- ($C_1 \sim C_{10}$) - アルキル
 アミノ、ヒドロキシ- ($C_1 \sim C_{10}$) - アルキルアミノカルボニル- ($C_1 \sim C_{10}$)
 - アルコキシ、ヒドロキシ- ($C_1 \sim C_{10}$) - アルキルアミノカルボニル- ($C_1 \sim C_{10}$)
 - アルキル、ヒドロキシ- ($C_1 \sim C_{10}$) - アルキルアミノカルボニル- (C_1
 $\sim C_{10}$) - アルキルアミノ、ヒドロキシ- ($C_1 \sim C_{10}$) - アルキルアミノカルボニ
 ルアミノ- ($C_1 \sim C_{10}$) - アルコキシ、ヒドロキシ- ($C_1 \sim C_{10}$) - アルキルア
 ミノヘテロシクロ、ヒドロキシ- ($C_1 \sim C_{10}$) - アルキルカルボニルアミノ- (C_1
 $\sim C_{10}$) - アルキルアミノ、ヒドロキシ- ($C_1 \sim C_{10}$) - アルキルカルボニルアミ
 ノヘテロシクロ、ヒドロキシ- ($C_1 \sim C_{10}$) - アルキルカルボニルヘテロシクロ、ヒ
 ドロキシ- ($C_1 \sim C_{10}$) - アルキルヘテロシクロ、およびヒドロキシヘテロシクロか
 らなる群から選択され、

R^2 が、($C_1 \sim C_{10}$) - アルキル、($C_1 \sim C_{10}$) - シクロアルキル、および水
 素からなる群から選択され、

R^3 が、水素、($C_1 \sim C_{10}$) - アルキル、($C_1 \sim C_{10}$) - アルコキシ、および
 ハロからなる群から選択され、各アルキルは、どこに存在する場合であっても、それぞれ
 独立に、($C_1 \sim C_{10}$) - アルコキシ、アミノ、カルボキシ、ハロ、およびヒドロキシ
 ルで置換されていてもよく、

R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{4D} 、および R^{4E} がそれぞれ独立に、($C_1 \sim C_{10}$)
 - アルキルアミノカルボニルアミノ- ($C_1 \sim C_{10}$) - アルキル、($C_1 \sim C_{10}$) -
 アルキルアリールヘテロアリールアミノカルボニルアミノ- ($C_1 \sim C_{10}$) - アルキル
 、アミノ- ($C_1 \sim C_{10}$) - アルキル、アリール- ($C_1 \sim C_{10}$) - シクロアルキル
 アミノカルボニル- ($C_1 \sim C_{10}$) - ジアルキルアミノ- ($C_1 \sim C_{10}$) - アルキル
 、アリール- ($C_1 \sim C_{10}$) - シクロアルキルアミノカルボニルアミノ- ($C_1 \sim C_{10}$)
 - アルキル、シアノ、($C_1 \sim C_{10}$) - シクロアルキルアミノカルボニルアミノ-
 ($C_1 \sim C_{10}$) - アルキル、($C_1 \sim C_{10}$) - シクロアルキルアミノカルボニル- (C_1
 $\sim C_{10}$) - ジアルキルアミノ- ($C_1 \sim C_{10}$) - アルキル、ハロ、および水素か
 らなる群から選択され、各アリールおよびヘテロアリールは、どこに存在する場合であ
 っても、それぞれ独立に、($C_1 \sim C_{10}$) - アルキルで置換されていてもよい、請求項 1
 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 が、($C_2 \sim C_8$) - アルケニル、($C_1 \sim C_8$) - アルコキシカルボニル- (C_1
 $\sim C_8$) - アルキルアミノ、($C_1 \sim C_8$) - アルコキシカルボニルアミノ- ($C_1 \sim$
 C_8) - アルコキシ、($C_1 \sim C_8$) - アルコキシカルボニルアミノヘテロシクロ、(C_1
 $\sim C_8$) - アルコキシカルボニルアリール、($C_1 \sim C_8$) - アルコキシカルボニルア
 リール- ($C_1 \sim C_8$) - アルキルアミノ、($C_1 \sim C_8$) - アルコキシカルボニルヘテ
 ロシクロ、($C_1 \sim C_8$) - アルキル、($C_1 \sim C_8$) - アルキルアミノ、($C_1 \sim C_8$)
 - アルキルアミノカルボニル- ($C_1 \sim C_8$) - アルキル、($C_1 \sim C_8$) - アルキル
 アミノカルボニル- ($C_1 \sim C_8$) - アルキルアミノ、($C_1 \sim C_8$) - アルキルアミノ
 カルボニルアミノ- ($C_1 \sim C_8$) - アルコキシ、($C_1 \sim C_8$) - アルキルアミノヘテ
 ロシクロ、($C_1 \sim C_8$) - アルキルカルボニルアミノ- ($C_1 \sim C_8$) - アルコキシ、
 ($C_1 \sim C_8$) - アルキルカルボニルアミノ- ($C_1 \sim C_8$) - アルキル、($C_1 \sim C_8$)
 - アルキルカルボニルアミノ- ($C_1 \sim C_8$) - アルキルアミノ、($C_1 \sim C_8$) - ア
 ルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、($C_1 \sim C_8$) - アルキルカルボニルヘテロシク
 ロアミノ、($C_1 \sim C_8$) - アルキルカルボニルオキシ- ($C_1 \sim C_8$) - アルキルカル
 ボニルアミノ- ($C_1 \sim C_8$) - アルコキシ、($C_1 \sim C_8$) - アルキルカルボニルオキ
 シ- ($C_1 \sim C_8$) - アルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、($C_1 \sim C_8$) - アルキ
 ルスルホニル、($C_1 \sim C_8$) - アルキルスルホニルアミノ- ($C_1 \sim C_8$) - アルコキ
 シ、($C_1 \sim C_8$) - アルキルスルホニルアミノ- ($C_1 \sim C_8$) - アルキル、($C_1 \sim$
 C_8) - アルキルスルホニルアミノ- ($C_1 \sim C_8$) - アルキルアミノ、($C_1 \sim C_8$)
 - アルキルチオ、アミノ- ($C_1 \sim C_8$) - アルコキシ、アミノ- ($C_1 \sim C_8$) - アル

10

20

30

40

50

キル、アミノー ($C_1 \sim C_8$) - アルキルアミノ、アミノー ($C_1 \sim C_8$) - アルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、アミノー ($C_1 \sim C_8$) - アルキルカルボニルヘテロシクロ、アミノカルボニルー ($C_1 \sim C_8$) - アルコキシ、アミノカルボニルー ($C_1 \sim C_8$) - アルキル、アミノカルボニルー ($C_1 \sim C_8$) - アルキルアミノ、アミノカルボニルー ($C_1 \sim C_8$) - アルキルヘテロシクロ、アミノカルボニルアミノー ($C_1 \sim C_8$) - アルコキシ、アミノカルボニルアミノー ($C_1 \sim C_8$) - アルキルアミノ、アミノカルボニルアリアル、アミノカルボニルー ($C_1 \sim C_8$) - ジアルキルアミノ、アミノカルボニルヘテロシクロ、アミノヘテロシクロ、アリアル、カルボキシー ($C_1 \sim C_8$) - アルコキシ、カルボキシー ($C_1 \sim C_8$) - アルキル、カルボキシアリアル、カルボキシー ($C_1 \sim C_8$) - ジアルキルアミノ、($C_1 \sim C_8$) - シクロアルキル、($C_1 \sim C_8$) - ジアルキルアミノー ($C_1 \sim C_8$) - アルキルアミノ、ジヒドロキシー ($C_1 \sim C_8$) - アルキルアミノ、ハロ、ハロー ($C_1 \sim C_8$) - アルキルスルホニルオキシ、ハロアリアルー ($C_1 \sim C_8$) - アルキルアミノ、ヘテロアリアルー ($C_1 \sim C_8$) - アルコキシカルボニルアミノヘテロシクロ、ヘテロシクロカルボニルー ($C_1 \sim C_8$) - アルキルアミノ、ヘテロシクロ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシー ($C_1 \sim C_8$) - アルコキシ、ヒドロキシー ($C_1 \sim C_8$) - アルキルアミノ、ヒドロキシー ($C_1 \sim C_8$) - アルキルアミノカルボニルー ($C_1 \sim C_8$) - アルコキシ、ヒドロキシー ($C_1 \sim C_8$) - アルキルアミノカルボニルー ($C_1 \sim C_8$) - アルキル、ヒドロキシー ($C_1 \sim C_8$) - アルキルアミノカルボニルー ($C_1 \sim C_8$) - アルキルアミノ、ヒドロキシー ($C_1 \sim C_8$) - アルキルアミノカルボニルアミノー ($C_1 \sim C_8$) - アルコキシ、ヒドロキシー ($C_1 \sim C_8$) - アルキルアミノヘテロシクロ、ヒドロキシー ($C_1 \sim C_8$) - アルキルカルボニルアミノー ($C_1 \sim C_8$) - アルキルアミノ、ヒドロキシー ($C_1 \sim C_8$) - アルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、ヒドロキシー ($C_1 \sim C_8$) - アルキルカルボニルヘテロシクロ、ヒドロキシー ($C_1 \sim C_8$) - アルキルヘテロシクロ、およびヒドロキシヘテロシクロからなる群から選択され、

10

20

30

40

50

R^2 が、($C_1 \sim C_8$) - アルキル、($C_1 \sim C_8$) - シクロアルキル、および水素からなる群から選択され、

R^3 が、水素、($C_1 \sim C_8$) - アルキル、($C_1 \sim C_8$) - アルコキシ、およびハロからなる群から選択され、各アルキルは、どこに存在する場合であっても、それぞれ独立に、($C_1 \sim C_8$) - アルコキシ、アミノ、カルボキシ、ハロ、およびヒドロキシルで置換されていてもよく、

R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{4D} 、および R^{4E} がそれぞれ独立に、($C_1 \sim C_8$) - アルキルアミノカルボニルアミノー ($C_1 \sim C_8$) - アルキル、($C_1 \sim C_8$) - アルキルアリアルヘテロアリアルアミノカルボニルアミノー ($C_1 \sim C_8$) - アルキル、アミノー ($C_1 \sim C_8$) - アルキル、アリアルー ($C_1 \sim C_8$) - シクロアルキルアミノカルボニルアミノー ($C_1 \sim C_8$) - アルキル、アリアルー ($C_1 \sim C_8$) - シクロアルキルアミノカルボニルアミノー ($C_1 \sim C_8$) - アルキル、シアノ、($C_1 \sim C_8$) - シクロアルキルアミノカルボニルアミノー ($C_1 \sim C_8$) - アルキル、($C_1 \sim C_8$) - シクロアルキルアミノカルボニルー ($C_1 \sim C_8$) - ジアルキルアミノー ($C_1 \sim C_8$) - アルキル、ハロ、および水素からなる群から選択され、各アリアルおよびヘテロアリアルは、どこに存在する場合であっても、それぞれ独立に、($C_1 \sim C_8$) - アルキルで置換されていてもよい、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 が、($C_2 \sim C_6$) - アルケニル、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニルー ($C_1 \sim C_6$) - アルキルアミノ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニルアミノー ($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニルアミノヘテロシクロ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニルアリアル、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニルアリアルー ($C_1 \sim C_6$) - アルキルアミノ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシカルボニルヘテロシクロ、($C_1 \sim C_6$) - アルキル、($C_1 \sim C_6$) - アルキルアミノ、($C_1 \sim C_6$) - アルキルアミノカルボニルー ($C_1 \sim C_6$) - アルキル、($C_1 \sim C_6$) - アルキル

アミノカルボニル- ($C_1 \sim C_6$) -アルキルアミノ、($C_1 \sim C_6$) -アルキルアミノ
 カルボニルアミノ- ($C_1 \sim C_6$) -アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) -アルキルアミノヘテ
 ロシクロ、($C_1 \sim C_6$) -アルキルカルボニルアミノ- ($C_1 \sim C_6$) -アルコキシ、
 ($C_1 \sim C_6$) -アルキルカルボニルアミノ- ($C_1 \sim C_6$) -アルキル、($C_1 \sim C_6$)
 -アルキルカルボニルアミノ- ($C_1 \sim C_6$) -アルキルアミノ、($C_1 \sim C_6$) -ア
 ルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、($C_1 \sim C_6$) -アルキルカルボニルヘテロシク
 ロアミノ、($C_1 \sim C_6$) -アルキルカルボニルオキシ- ($C_1 \sim C_6$) -アルキルカル
 ボニルアミノ- ($C_1 \sim C_6$) -アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) -アルキルカルボニルオキ
 シ- ($C_1 \sim C_6$) -アルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、($C_1 \sim C_6$) -アルキ
 ルスルホニル、($C_1 \sim C_6$) -アルキルスルホニルアミノ- ($C_1 \sim C_6$) -アルコキシ
 シ、($C_1 \sim C_6$) -アルキルスルホニルアミノ- ($C_1 \sim C_6$) -アルキル、($C_1 \sim$
 C_6) -アルキルスルホニルアミノ- ($C_1 \sim C_6$) -アルキルアミノ、($C_1 \sim C_6$)
 -アルキルチオ、アミノ- ($C_1 \sim C_6$) -アルコキシ、アミノ- ($C_1 \sim C_6$) -アル
 キル、アミノ- ($C_1 \sim C_6$) -アルキルアミノ、アミノ- ($C_1 \sim C_6$) -アルキルカ
 ルボニルアミノヘテロシクロ、アミノ- ($C_1 \sim C_6$) -アルキルカルボニルヘテロシク
 ロ、アミノカルボニル- ($C_1 \sim C_6$) -アルコキシ、アミノカルボニル- ($C_1 \sim C_6$)
 -アルキル、アミノカルボニル- ($C_1 \sim C_6$) -アルキルアミノ、アミノカルボニル
 - ($C_1 \sim C_6$) -アルキルヘテロシクロ、アミノカルボニルアミノ- ($C_1 \sim C_6$) -
 アルコキシ、アミノカルボニルアミノ- ($C_1 \sim C_6$) -アルキルアミノ、アミノカルボ
 ニルアリアル、アミノカルボニル- ($C_1 \sim C_6$) -ジアルキルアミノ、アミノカルボニ
 ルヘテロシクロ、アミノヘテロシクロ、アリアル、カルボキシ- ($C_1 \sim C_6$) -アルコ
 キシ、カルボキシ- ($C_1 \sim C_6$) -アルキル、カルボキシアリアル、カルボキシ- ($C_1 \sim C_6$)
 -ジアルキルアミノ、($C_1 \sim C_6$) -シクロアルキル、($C_1 \sim C_6$) -ジ
 アルキルアミノ- ($C_1 \sim C_6$) -アルキルアミノ、ジヒドロキシ- ($C_1 \sim C_6$) -ア
 ルキルアミノ、ハロ、ハロ- ($C_1 \sim C_6$) -アルキルスルホニルオキシ、ハロアリアル
 - ($C_1 \sim C_6$) -アルキルアミノ、ヘテロアリアル- ($C_1 \sim C_6$) -アルコキシカル
 ボニルアミノヘテロシクロ、ヘテロシクロカルボニル- ($C_1 \sim C_6$) -アルキルアミノ
 、ヘテロシクロ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシ- ($C_1 \sim C_6$) -アルコキシ、ヒドロ
 キシ- ($C_1 \sim C_6$) -アルキルアミノ、ヒドロキシ- ($C_1 \sim C_6$) -アルキルアミノ
 カルボニル- ($C_1 \sim C_6$) -アルコキシ、ヒドロキシ- ($C_1 \sim C_6$) -アルキルアミ
 ノカルボニル- ($C_1 \sim C_6$) -アルキル、ヒドロキシ- ($C_1 \sim C_6$) -アルキルアミ
 ノカルボニル- ($C_1 \sim C_6$) -アルキルアミノ、ヒドロキシ- ($C_1 \sim C_6$) -アルキ
 ルアミノカルボニルアミノ- ($C_1 \sim C_6$) -アルコキシ、ヒドロキシ- ($C_1 \sim C_6$)
 -アルキルアミノヘテロシクロ、ヒドロキシ- ($C_1 \sim C_6$) -アルキルカルボニルアミ
 ノ- ($C_1 \sim C_6$) -アルキルアミノ、ヒドロキシ- ($C_1 \sim C_6$) -アルキルカルボニ
 ルアミノヘテロシクロ、ヒドロキシ- ($C_1 \sim C_6$) -アルキルカルボニルヘテロシクロ
 、ヒドロキシ- ($C_1 \sim C_6$) -アルキルヘテロシクロ、およびヒドロキシヘテロシクロ
 からなる群から選択され、

R^2 が、($C_1 \sim C_6$) -アルキル、($C_1 \sim C_6$) -シクロアルキル、および水素か
 らなる群から選択され、

R^3 が、水素、($C_1 \sim C_6$) -アルキル、($C_1 \sim C_6$) -アルコキシ、およびハロ
 からなる群から選択され、各アルキルは、どこに存在する場合であっても、それぞれ独立
 に、($C_1 \sim C_6$) -アルコキシ、アミノ、カルボキシ、ハロ、およびヒドロキシルで置
 換されていてもよく、

$R^4 A$ 、 $R^4 B$ 、 $R^4 C$ 、 $R^4 D$ 、および $R^4 E$ がそれぞれ独立に、($C_1 \sim C_6$) -
 アルキルアミノカルボニルアミノ- ($C_1 \sim C_6$) -アルキル、($C_1 \sim C_6$) -アルキ
 ルアリアルヘテロアリアルアミノカルボニルアミノ- ($C_1 \sim C_6$) -アルキル、アミノ
 - ($C_1 \sim C_6$) -アルキル、アリアル- ($C_1 \sim C_6$) -シクロアルキルアミノカルボ
 ニル- ($C_1 \sim C_6$) -ジアルキルアミノ- ($C_1 \sim C_6$) -アルキル、アリアル- ($C_1 \sim C_6$)
 -シクロアルキルアミノカルボニルアミノ- ($C_1 \sim C_6$) -アルキル、シア

ノ、 $(C_1 \sim C_6)$ －シクロアルキルアミノカルボニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ －シクロアルキルアミノカルボニル－ $(C_1 \sim C_6)$ －ジアルキルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキル、ハロ、および水素からなる群から選択されてもよく、各アリールおよびヘテロアリールは、どこに存在する場合であっても、それぞれ独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルで置換されていてもよい、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

R^1 が、 $(C_2 \sim C_6)$ －アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノカルボニル－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノヘテロシクロ、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルカルボニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルカルボニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルカルボニルヘテロシクロアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルスルホニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルスルホニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルスルホニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルスルホニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、アミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、アミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルカルボニルヘテロシクロ、アミノカルボニル－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルコキシ、アミノカルボニル－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、アミノカルボニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルコキシ、アミノカルボニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、アミノカルボニルアリール、アミノカルボニルヘテロシクロ、アミノヘテロシクロ、アリール、ジヒドロキシ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、ハロアリール－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、水素、ヒドロキシル－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルコキシ、ヒドロキシル－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキル、ヒドロキシル－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、ヒドロキシル－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルカルボニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、ヒドロキシル－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルヘテロシクロ、およびヒドロキシル－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルカルボニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノからなる群から選択される、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

R^2 が $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルである、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

R^3 がハロである、請求項5に記載の化合物。

【請求項8】

R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{4D} 、および R^{4E} がそれぞれ独立に、水素、ハロ、および $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノカルボニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルからなる群から選択される、請求項5に記載の化合物。

【請求項9】

R^2 が $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルであり、 R^3 がハロであり、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{4D} 、および R^{4E} がそれぞれ独立に、水素、ハロ、および $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノカルボニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルからなる群から選択される、請求項5に記載の化合物。

【請求項10】

R^1 が、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノヘテロシクロ、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルカルボニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルスルホニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルスルホニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルスルホニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、アミノカルボニル－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、アミノカルボニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルコキシ、アミノカルボニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、アミノカルボニルヘテロシクロ、ジヒドロキシ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、ヒドロキシル－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、およびヒドロキシ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルカルボニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノからなる群から選択される、請求項5に記載の化合物。

【請求項 11】

R² が (C₁ ~ C₆) - アルキルである、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

R³ がハロである、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 13】

R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、および R^{4E} がそれぞれ独立に、水素およびハロからなる群から選択される、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 14】

R² が (C₁ ~ C₆) - アルキルであり、R³ がハロであり、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、および R^{4E} がそれぞれ独立に、水素およびハロからなる群から選択されてもよい、請求項 10 に記載の化合物。

10

【請求項 15】

N - [2 - ({5-ブロモ-4 - [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] - 1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) エチル] メタンスルホンアミド、

N - [2 - ({5-ブロモ-4 - [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] - 1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} オキシ) エチル] 尿素、

N ~ 2 ~ - {5-ブロモ-4 - [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] - 1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} - L-アラニンアミド、

20

N - [3 - ({5-ブロモ-4 - [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] - 1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) プロピル] 尿素、

N - [3 - ({5-ブロモ-4 - [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] - 1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) プロピル] メタンスルホンアミド、

N - [3 - ({5-ブロモ-4 - [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] - 1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) プロピル] - 2-ヒドロキシアセトアミド、

30

5-ブロモ-6 - [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] - 3-イソプロピル-2 - [(3R) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] ピリミジン-4 (3H) - オン、

N ~ 3 ~ - {5-ブロモ-4 - [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] - 1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} - β-アラニンアミド、

N - [2 - ({5-ブロモ-4 - [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] - 1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) エチル] - 2-ヒドロキシアセトアミド、

N - [3 - ({5-ブロモ-4 - [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] - 1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) プロピル] アセトアミド、

40

N ~ 3 ~ - {5-ブロモ-4 - [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] - 1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} - β-アラニンアミド、

N ~ 2 ~ - {5-ブロモ-4 - [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] - 1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} グリシンアミド、

N - [2 - ({5-ブロモ-4 - [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] - 1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) エチル] 尿素、

50

N-〔2-（{5-ブロモ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ）エチル〕-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド、

4-（{5-ブロモ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ）ブタンアミド、

5-ブロモ-6-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-2-〔〔（2 S）-2, 3-ジヒドロキシプロピル〕アミノ〕-3-イソプロピルピリミジン-4（3 H）-オン、

N-〔2-（{5-ブロモ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} オキシ）エチル〕メタンスルホンアミド、

10

N-〔2-（{5-クロロ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ）エチル〕尿素、

N-〔2-（{5-クロロ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ）エチル〕-2-ヒドロキシアセトアミド、

N-〔2-（{5-クロロ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ）エチル〕メタンスルホンアミド、

20

5-ブロモ-6-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-2-〔〔（2 R）-2, 3-ジヒドロキシプロピル〕アミノ〕-3-イソプロピルピリミジン-4（3 H）-オン、

1-〔5-ブロモ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル〕プロリンアミド、

N-〔2-（{5-クロロ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} オキシ）エチル〕尿素、

N-〔3-（{5-ブロモ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ）プロピル〕-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド、

30

5-ブロモ-6-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-2-〔（4-フルオロベンジル）アミノ〕-3-イソプロピルピリミジン-4（3 H）-オン、

N-〔2-（{5-クロロ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ）エチル〕アセトアミド、

N-〔2-（{5-クロロ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} オキシ）エチル〕メタンスルホンアミド、

5-ブロモ-6-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-2-〔（2 S）-2-（ヒドロキシメチル）ピロリジン-1-イル〕-3-イソプロピルピリミジン-4（3 H）-オントリフルオロ酢酸塩、

40

5-ブロモ-6-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-2-〔（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）アミノ〕-3-イソプロピルピリミジン-4（3 H）-オン、

1-〔5-ブロモ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル〕プロリンアミド、

N-〔2-（{5-クロロ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ）エチル〕-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド、

N-〔2-（{5-ブロモ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イ

50

ソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} オキシ) エチル] アセトアミド、

5-ブロモ-6-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン、

N-({5-ブロモ-4-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} メチル) メタンスルホンアミド、

2-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-5-ブロモ-6-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オントリフルオロ酢酸塩、

2-[(1-アセチルピペリジン-4-イル) アミノ]-5-ブロモ-6-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン、

N~2~-{5-ブロモ-4-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル}-N~1~-メチルグリシンアミド、

N~2~-{5-クロロ-4-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} グリシンアミド、

N-[2-({5-クロロ-4-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} オキシ) エチル] アセトアミド、

5-ブロモ-6-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ]-3-イソプロピル-2-フェニルピリミジン-4(3H)-オン、

4-{5-ブロモ-4-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ベンズアミド、

1-{5-ブロモ-4-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ピペリジン-3-カルボキサミド、

N-(2-{ [(5-ブロモ-1-イソプロピル-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) オキシ] メチル}-5-フルオロベンジル)-N'-エチル尿素、

2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-5-ブロモ-6-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オントリフルオロ酢酸塩、

5-ブロモ-6-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ]-2-[(3, 3-ジメチルブチル) アミノ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン、

5-クロロ-6-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ]-2-(4-ヒドロキシブトキシ)-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン、

5-ブロモ-6-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ]-2-[(3R)-3-(エチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン、

4-({5-クロロ-4-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} オキシ) ブタンアミド、

2-[(2-アミノエチル) アミノ]-5-ブロモ-6-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オントリフルオロ酢酸塩、および

2-ブト-3-エニル-5-クロロ-6-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン、

または薬学的に許容できるこれらの塩からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項16】

10

20

30

40

50

N-〔2-（{5-ブロモ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ）エチル〕メタンスルホンアミド、

N-〔2-（{5-ブロモ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} オキシ）エチル〕尿素、

N~2~-{5-ブロモ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル}-L-アラニンアミド、

N-〔3-（{5-ブロモ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ）プロピル〕尿素、

N-〔3-（{5-ブロモ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ）プロピル〕メタンスルホンアミド、

N-〔3-（{5-ブロモ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ）プロピル〕-2-ヒドロキシアセトアミド、

5-ブロモ-6-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-3-イソプロピル-2-〔（3R）-3-（メチルアミノ）ピロリジン-1-イル〕ピリミジン-4（3H）-オン、

N~3~-{5-ブロモ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル}-β-アラニンアミド、

N-〔2-（{5-ブロモ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ）エチル〕-2-ヒドロキシアセトアミド、

N-〔3-（{5-ブロモ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ）プロピル〕アセトアミド、

N~3~-{5-ブロモ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル}-β-アラニンアミド、

N~2~-{5-ブロモ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} グリシンアミド、

N-〔2-（{5-ブロモ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ）エチル〕尿素、

N-〔2-（{5-ブロモ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ）エチル〕-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド、

4-（{5-ブロモ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ）ブタンアミド、

5-ブロモ-6-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-2-〔〔（2S）-2, 3-ジヒドロキシプロピル〕アミノ〕-3-イソプロピルピリミジン-4（3H）-オン、

N-〔2-（{5-ブロモ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} オキシ）エチル〕メタンスルホンアミド、

N-〔2-（{5-クロロ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イ

10

20

30

40

50

ソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) エチル] 尿素、

N- [2- ({5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) エチル] -2-ヒドロキシアセトアミド、

N- [2- ({5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) エチル] メタンスルホンアミド、

5-プロモ-6- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -2- { [(2R) -2, 3-ジヒドロキシプロピル] アミノ} -3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) -オン、

1- {5-プロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} プロリンアミド、

N- [2- ({5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} オキシ) エチル] 尿素、

N- [3- ({5-プロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) プロピル] -2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド、および

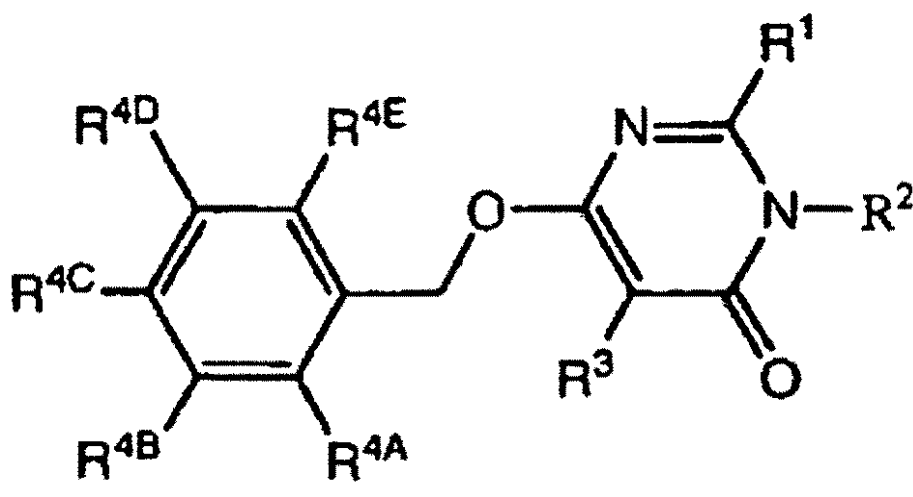
5-プロモ-6- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -2- [(4-フルオロベンジル) アミノ] -3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) -オン、

または薬学的に許容できるこれらの塩からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項17】

次式Iの化合物

【化2】



I;

またはその薬学的に許容できる塩、鏡像異性体、もしくはラセミ化合物

〔式中、

R¹ は、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキルアミノ、アルコキシカルボニルアミノアルコキシ、アルコキシカルボニルアミノヘテロシクロ、アルコキシカルボニルアリール、アルコキシカルボニルアリールアルキルアミノ、アルコキシカルボニルヘテロシクロ、アルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニルアルキルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノアルコキシ、アルキルアミノ

ヘテロシクロ、アルキルカルボニルアミノアルコキシ、アルキルカルボニルアミノアルキル、アルキルカルボニルアミノアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、アルキルカルボニルヘテロシクロアミノ、アルキルカルボニルオキシアルキルカルボニルアミノアルコキシ、アルキルカルボニルオキシアルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノアルコキシ、アルキルスルホニルアミノアルキル、アルキルスルホニルアミノアルキルアミノ、アルキルチオ、アミノアルコキシ、アミノアルキル、アミノアルキルアミノ、アミノアルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、アミノアルキルカルボニルヘテロシクロ、アミノカルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキルアミノ、アミノカルボニルアルキルヘテロシクロ、アミノカルボニルアミノアルコキシ、アミノカルボニルアミノアルキルアミノ、アミノカルボニルアリール、アミノカルボニルジアルキルアミノ、アミノカルボニルヘテロシクロ、アミノヘテロシクロ、アリール、カルボキシアルコキシ、カルボキシアルキル、カルボキシアリール、カルボキシジアルキルアミノ、シクロアルキル、ジアルキルアミノアルキルアミノ、ジヒドロキシアルキルアミノ、ハロ、ハロアルキルスルホニルオキシ、ハロアリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルコキシカルボニルアミノヘテロシクロ、ヘテロシクロカルボニルアルキルアミノ、ヘテロシクロ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノカルボニルアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキルアミノカルボニルアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノカルボニルアミノアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノヘテロシクロ、ヒドロキシアルキルカルボニルアミノアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、ヒドロキシアルキルカルボニルヘテロシクロ、ヒドロキシアルキルヘテロシクロ、およびヒドロキシヘテロシクロからなる群から選択され、

10

20

R^2 は、アルキル、シクロアルキル、および水素からなる群から選択され、

R^3 は、水素、アルキル、アルコキシ、およびハロからなる群から選択され、各アルキルは、どこに存在する場合であっても、それぞれ独立に、アルコキシ、アミノ、カルボキシ、ハロ、およびヒドロキシルで置換されていてもよく、

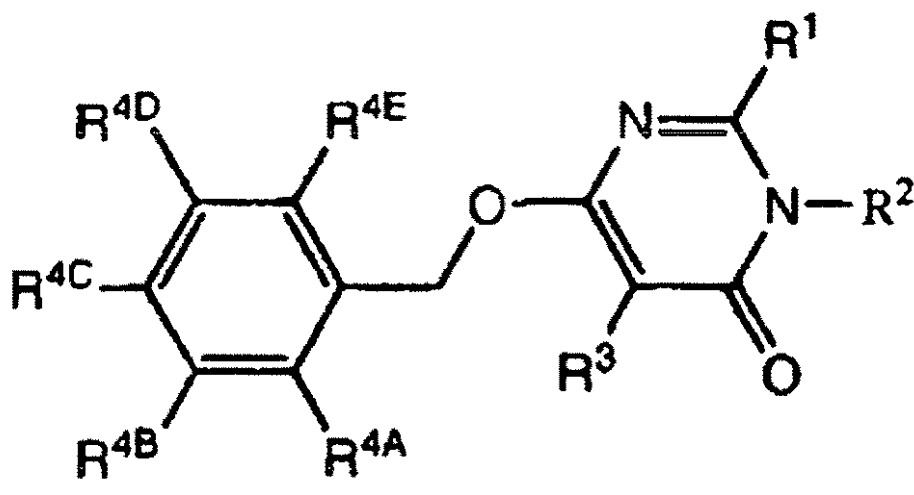
R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{4D} 、および R^{4E} はそれぞれ独立に、アルキルアミノカルボニルアミノアルキル、アルキルアリールヘテロアリールアミノカルボニルアミノアルキル、アミノアルキル、アリールシクロアルキルアミノカルボニルジアルキルアミノアルキル、アリールシクロアルキルアミノカルボニルアミノアルキル、シアノ、シクロアルキルアミノカルボニルアミノアルキル、シクロアルキルアミノカルボニルジアルキルアミノアルキル、ハロ、および水素からなる群から選択され、各アリールおよびヘテロアリールは、どこに存在する場合であっても、それぞれ独立に、アルキルで置換されていてもよい」と、薬学的に許容できる賦形剤とを含む医薬組成物。

30

【請求項 18】

その治療または予防を必要とする対象において炎症性の障害を治療または予防する方法であって、その対象に、炎症性の障害の治療または予防に有効な量の次式 I の化合物

【化 3】



10

またはその薬学的に許容できる塩、鏡像異性体、もしくはラセミ化合物

〔式中、

20

R¹ は、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキルアミノ、アルコキシカルボニルアミノアルコキシ、アルコキシカルボニルアミノヘテロシクロ、アルコキシカルボニルアリール、アルコキシカルボニルアリールアルキルアミノ、アルコキシカルボニルヘテロシクロ、アルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニルアルキルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノアルコキシ、アルキルアミノヘテロシクロ、アルキルカルボニルアミノアルコキシ、アルキルカルボニルアミノアルキル、アルキルカルボニルアミノアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、アルキルカルボニルヘテロシクロアミノ、アルキルカルボニルオキシアルキルカルボニルアミノアルコキシ、アルキルカルボニルオキシアルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノアルコキシ、アルキルスルホニルアミノアルキル、アルキルスルホニルアミノアルキルアミノ、アルキルチオ、アミノアルコキシ、アミノアルキル、アミノアルキルアミノ、アミノアルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、アミノアルキルカルボニルヘテロシクロ、アミノカルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキルアミノ、アミノカルボニルアルキルヘテロシクロ、アミノカルボニルアミノアルコキシ、アミノカルボニルアミノアルキルアミノ、アミノカルボニルアリール、アミノカルボニルジアルキルアミノ、アミノカルボニルヘテロシクロ、アミノヘテロシクロ、アリール、カルボキシアルコキシ、カルボキシアルキル、カルボキシアリール、カルボキシジアルキルアミノ、シクロアルキル、ジアルキルアミノアルキルアミノ、ジヒドロキシアルキルアミノ、ハロ、ハロアルキルスルホニルオキシ、ハロアリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルコキシカルボニルアミノヘテロシクロ、ヘテロシクロカルボニルアルキルアミノ、ヘテロシクロ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノカルボニルアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキルアミノカルボニルアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノカルボニルアミノアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノヘテロシクロ、ヒドロキシアルキルカルボニルアミノアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、ヒドロキシアルキルカルボニルヘテロシクロ、ヒドロキシアルキルヘテロシクロ、およびヒドロキシヘテロシクロからなる群から選択され、

30

40

R² は、アルキル、シクロアルキル、および水素からなる群から選択され、

R³ は、水素、アルキル、アルコキシ、およびハロからなる群から選択され、各アルキ

50

ルは、どこに存在する場合であっても、それぞれ独立に、アルコキシ、アミノ、カルボキシ、ハロ、およびヒドロキシルで置換されていてもよく、

R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{4D} 、および R^{4E} はそれぞれ独立に、アルキルアミノカルボニルアミノアルキル、アルキルアリアルヘテロアリアルアミノカルボニルアミノアルキル、アミノアルキル、アリアルシクロアルキルアミノカルボニルジアルキルアミノアルキル、アリアルシクロアルキルアミノカルボニルアミノアルキル、シアノ、シクロアルキルアミノカルボニルアミノアルキル、シクロアルキルアミノカルボニルジアルキルアミノアルキル、ハロ、および水素からなる群から選択され、各アリアルおよびヘテロアリアルは、どこに存在する場合であっても、それぞれ独立に、アルキルで置換されていてもよい」を投与することを含む方法。

10

【請求項 19】

前記の炎症性の障害が関節炎である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記の炎症性の障害が変形性関節炎である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 21】

前記の炎症性の障害が関節リウマチである、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 22】

前記の炎症性の障害が喘息である、請求項 18 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本出願は、2004年10月13日に出願した米国特許仮出願第60/618856号の優先権を主張する、2004年12月21日に出願した米国特許仮出願第60/637949号からの優先権を主張するものであり、これらの開示はそれぞれ、その全体が本明細書に参照として援用される。

【0002】

本発明は、p38キナーゼ（特にp38 α キナーゼ）、TNF（特にTNF- α ）、および／またはシクロオキシゲナーゼ（特にシクロオキシゲナーゼ2または「COX-2」）活性を阻害する化合物を対象とする。本発明は、このような化合物の組成物、このような化合物の製造方法、ならびにp38キナーゼ活性、TNF活性、および／またはシクロオキシゲナーゼ2活性に関連する状態（通常は病理学的状態）の（予防を含む）治療方法も対象とする。

30

【背景技術】

【0003】

マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MAP）は、プロリン指向性セリン／スレオニンキナーゼのファミリーであり、その基質を二重リン酸化によって活性化する。このキナーゼは、栄養上および浸透圧のストレス、紫外光、増殖因子、内毒素、および炎症性サイトカインを含む様々なシグナルによって活性化される。p38MAPキナーゼグループは、p38 α 、p38 β 、およびp38 γ を含む様々なアイソフォームからなるMAPファミリーである。これらのキナーゼは、転写因子（例えば、ATF2、CHOP、およびMEF2C）ならびに他のキナーゼ（例えば、MAPKAP-2およびMAPKAP-3）のリン酸化および活性化を司る。p38アイソフォームは、細菌のリポ多糖、物理的・化学的なストレス、ならびに腫瘍壊死因子（「TNF」）およびインターロイキン1（「IL-1」）を含む炎症促進性サイトカインによって活性化される。p38リン酸化の生成物は、TNF、IL-1、およびシクロオキシゲナーゼ2を含む炎症性サイトカイン産生の媒介となる。

40

【0004】

p38 α キナーゼは、例えば、一般に炎症の成果、関節炎、神経の炎症、痛み、発熱、肺の障害、循環器疾患、心筋症、発作、虚血、再灌流傷害、腎臓の再灌流傷害、脳水腫、神経外傷、および頭部外傷、神経変性障害、中枢神経系障害、肝疾患および腎炎、消化器

50

系の状態、潰瘍性疾患、眼疾患、眼科学的な状態、緑内障、眼組織に対する急性傷害および眼外傷、糖尿病、糖尿病性腎症、皮膚に関連した状態、ウイルスおよび細菌感染、感染による筋肉痛、インフルエンザ、内毒素ショック、毒素性ショック症候群、自己免疫疾患、骨吸収疾患、多発性硬化症、女性生殖系の障害；血管腫、上咽頭血管線維腫、および無血管性骨壊死などの（悪性でないが）病的な状態；癌を含む良性および悪性の腫瘍／新形成；白血病；リンパ腫；全身性エリテマトーデス（SLE）；新形成を含む血管形成；および転移を引き起こし、またはその一因となり得ると考えられている。

【0005】

TNFは、主として活性化した単球およびマクロファージによって産生されるサイトカインである。過剰または未制御なTNFの産生（特にTNF- α ）は、いくつかの疾患の媒介となることにおいて関連が示唆されている。例えば、TNFは、炎症の結果（例えば、関節リウマチおよび炎症性腸疾患）、喘息、自己免疫疾患、移植片拒絶、多発性硬化症、線維性疾患、癌、発熱、乾癬、循環器疾患（例えば、虚血後の再灌流傷害およびうっ血性心不全）、肺疾患（例えば、過酸素による肺胞傷害）、出血、凝固、放射線による損傷、ならびに感染症および敗血症で見られるものおよびショック時に見られるもののような急性期応答（例えば、感染性ショックおよび血行力学的なショック）を引き起こし、その一因となり得ると考えられている。活性TNFの長期にわたる放出は、悪液質および摂食障害を引き起こし得る。さらにTNFは致死的となる場合がある。

【0006】

TNFは、感染症との関連も示唆されている。これらには、例えば、マラリア、ミコバクテリア感染、および髄膜炎が含まれる。これらにはまた、特に、HIV、インフルエンザウイルス、および単純ヘルペスウイルス1型（HSV-1）、単純ヘルペスウイルス2型（HSV-2）、サイトメガロウイルス（CMV）、水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）、エプスタインバーウイルス、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）、ヒトヘルペスウイルス7（HHV-7）、ヒトヘルペスウイルス8（HHV-8）を含むヘルペスウイルスなどのウイルス感染、オーエスキー病、ならびに鼻気管支炎が含まれる。

【0007】

IL-8は、単核細胞、線維芽細胞、内皮細胞、およびケラチノサイトによって産生される別の炎症促進性サイトカインである。このサイトカインは、炎症を含む状態に関連する。

【0008】

IL-1は、活性化した単球およびマクロファージによって産生され、炎症応答に関与する。IL-1は、関節リウマチ、発熱、および骨吸収の低下を含む多くの病態生理学的な応答において役割を果たす。

【0009】

TNF、IL-1、およびIL-8は、広範な種類の細胞および組織に影響を及ぼし、広範な種類の状態の重要な炎症メディエーターである。p38キナーゼの阻害によるこれらサイトカインの抑制は、これらの疾患状態の多くを制御、軽減、および緩和する際に有益である。

【0010】

様々な置換ピリミジノンが以前から記述されている。

【0011】

米国特許出願第10／808146号（2004年3月24日出願）は、ある種の置換ピリミジノンに言及している。

【0012】

いくつかの病理学的状態（特に、p38キナーゼ活性、TNF活性、および／またはシクロオキシゲナーゼ2活性に関連するもの）の治療における置換ピリミジノンの重要性を考えると、改善された安全性プロファイル、溶解性、および／または効力を示す置換ピリミジノン化合物が引き続き求められている。以下の開示は、1つまたは複数のそのような所望の性質を示す置換ピリミジノン化合物を記載するものである。

10

20

30

40

50

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明は、p38キナーゼ活性、TNF活性、および／またはシクロオキシゲナーゼ2活性を阻害する置換ピリミジン化合物を対象とする。本発明はまた、例えば、p38キナーゼ、TNF、および／またはシクロオキシゲナーゼ2活性を阻害する方法、特に、p38キナーゼ活性、TNF活性、および／またはシクロオキシゲナーゼ2活性に媒介される状態（通常は病的状態）を治療する方法を対象とする。このような方法は通常、そのような治療を必要とする哺乳動物での使用に適する。

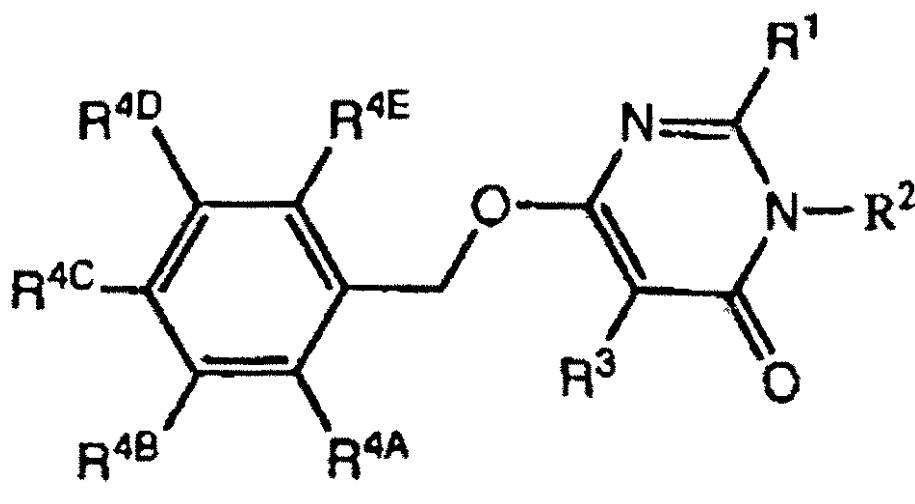
【課題を解決するための手段】

【0014】

したがって、簡潔に述べると、一部には、本発明は、一般に次式Iの構造の範囲に含まれる化合物

【0015】

【化1】



I;

またはその薬学的に許容できる塩、鏡像異性体、もしくはラセミ化合物〔式中、R¹は、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキルアミノ、アルコキシカルボニルアミノアルコキシ、アルコキシカルボニルアミノヘテロシクロ、アルコキシカルボニルアリール、アルコキシカルボニルアリールアルキルアミノ、アルコキシカルボニルヘテロシクロ、アルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニルアルキルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノアルコキシ、アルキルアミノヘテロシクロ、アルキルカルボニルアミノアルコキシ、アルキルカルボニルアミノアルキル、アルキルカルボニルアミノアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、アルキルカルボニルヘテロシクロアミノ、アルキルカルボニルオキシアルキルカルボニルアミノアルコキシ、アルキルカルボニルオキシアルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノアルコキシ、アルキルスルホニルアミノアルキル、アルキルスルホニルアミノアルキルアミノ、アルキルチオ、アミノアルコキシ、アミノアルキル、アミノアルキルアミノ、アミノアルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、アミノアルキルカルボニルヘテロシクロ、アミノカルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキルアミノ、アミノカルボニルアルキルヘテロシクロ、アミノカルボニルアミノアルコキシ、アミノカルボニルアミノアルキルアミノ、アミノカルボニルアリール、アミノカルボニルジアルキルアミノ、アミノカルボニルヘテロシクロ、アミノヘテロシクロ、アリール、カルボキシアルコキシ、カルボキシアルキル、カルボキシアリール、カルボキシジアルキルアミノ、シクロアルキル、ジアルキルアミノアルキルアミノ、ジヒドロキシアルキルアミノ、ハロ、ハロアルキルスルホニルオキシ、ハロアリ

ールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルコキシカルボニルアミノヘテロシクロ、ヘテロシクロカルボニルアルキルアミノ、ヘテロシクロ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノカルボニルアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキルアミノカルボニルアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノカルボニルアミノアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノヘテロシクロ、ヒドロキシアルキルカルボニルアミノアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、ヒドロキシアルキルカルボニルヘテロシクロ、ヒドロキシアルキルヘテロシクロ、およびヒドロキシヘテロシクロからなる群から選択され、 R^2 は、アルキル、シクロアルキル、および水素からなる群から選択され、 R^3 は、水素、アルキル、アルコキシ、およびハロからなる群から選択され、各アルキルは、どこに存在する場合であっても、それぞれ独立に、アルコキシ、アミノ、カルボキシ、ハロ、およびヒドロキシルで置換されていてもよく、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{4D} 、および R^{4E} はそれぞれ独立に、アルキルアミノカルボニルアミノアルキル、アルキルアリールヘテロアリールアミノカルボニルアミノアルキル、アミノアルキル、アリールシクロアルキルアミノカルボニルジアルキルアミノアルキル、アリールシクロアルキルアミノカルボニルアミノアルキル、シアノ、シクロアルキルアミノカルボニルアミノアルキル、シクロアルキルアミノカルボニルジアルキルアミノアルキル、ハロ、および水素からなる群から選択され、各アリールおよびヘテロアリールは、どこに存在する場合であっても、それぞれ独立に、アルキルで置換されていてもよい] を対象とする。

10

【0016】

20

本発明はまた、一部には、治療有効量の上述の化合物または薬学的に許容できるその塩を含む医薬組成物を対象とする。

【0017】

本発明はまた、一部には、哺乳動物の炎症状態を治療する方法を対象とする。この方法は、哺乳動物に上述の化合物または薬学的に許容できるその塩をその状態を治療するのに治療上有効な量で投与することを含む。

【0018】

出願人らの発明の別の利益は、本明細書を読むことで当業者に明白となろう。

【発明を実施するための最良の形態】**【0019】**

30

この実施形態の詳細な記述は、ある特定の使用の必要条件に最も適したものになり得るので、他の当業者が本発明をその数多くの形で適合させ、応用することができるように、他の当業者に出願人らの発明、その原理、およびその実際的な適用例を知らせるものに過ぎない。この詳細な記述およびその詳細な実施例は、本発明の実施形態を示すものであるが、例示目的のために過ぎない。したがって、本発明は、本明細書に記載する実施形態に限定されず、様々に変更することができる。

【0020】

本発明の化合物

本発明によれば、ある種の置換ピリミジノン化合物が、p38キナーゼ、TNF、および／またはシクロオキシゲナーゼ2の活性（特に病的な活性）を阻害するのに有効であることがわかった。

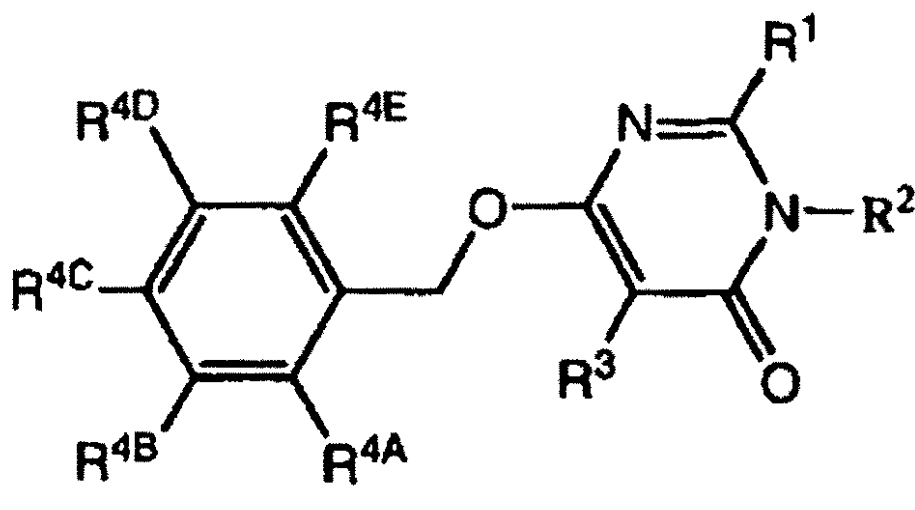
40

【0021】

その多くの実施形態の中でも、本発明は、次式Iの化合物

【0022】

【化 2】



10

20

30

40

50

またはその薬学的に許容できる塩、鏡像異性体、もしくはラセミ化合物〔式中、 R^1 は、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキルアミノ、アルコキシカルボニルアミノアルコキシ、アルコキシカルボニルアミノヘテロシクロ、アルコキシカルボニルアリール、アルコキシカルボニルアリールアルキルアミノ、アルコキシカルボニルヘテロシクロ、アルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニルアルキルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノアルコキシ、アルキルアミノヘテロシクロ、アルキルカルボニルアミノアルコキシ、アルキルカルボニルアミノアルキル、アルキルカルボニルアミノアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、アルキルカルボニルヘテロシクロアミノ、アルキルカルボニルオキシアルキルカルボニルアミノアルコキシ、アルキルカルボニルオキシアルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノアルコキシ、アルキルスルホニルアミノアルキル、アルキルスルホニルアミノアルキルアミノ、アルキルチオ、アミノアルコキシ、アミノアルキル、アミノアルキルアミノ、アミノアルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、アミノアルキルカルボニルヘテロシクロ、アミノカルボニルアルコキシ、アミノカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルキルアミノ、アミノカルボニルアルキルヘテロシクロ、アミノカルボニルアミノアルコキシ、アミノカルボニルアミノアルキルアミノ、アミノカルボニルアリール、アミノカルボニルジアルキルアミノ、アミノカルボニルヘテロシクロ、アミノヘテロシクロ、アリール、カルボキシアルコキシ、カルボキシアルキル、カルボキシアリール、カルボキシジアルキルアミノ、シクロアルキル、ジアルキルアミノアルキルアミノ、ジヒドロキシアルキルアミノ、ハロ、ハロアルキルスルホニルオキシ、ハロアリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルコキシカルボニルアミノヘテロシクロ、ヘテロシクロカルボニルアルキルアミノ、ヘテロシクロ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノカルボニルアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキルアミノカルボニルアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノカルボニルアミノアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノヘテロシクロ、ヒドロキシアルキルカルボニルアミノアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、ヒドロキシアルキルカルボニルヘテロシクロ、ヒドロキシアルキルヘテロシクロ、およびヒドロキシヘテロシクロからなる群から選択され、 R^2 は、アルキル、シクロアルキル、および水素からなる群から選択され、 R^3 は、水素、アルキル、アルコキシ、およびハロからなる群から選択され、各アルキルは、どこに存在する場合であっても、それぞれ独立に、アルコキシ、アミノ、カルボキシ、ハロ、およびヒドロキシルで置換されていてもよく、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{4D} 、および R^{4E} はそれぞれ独立に、アルキルアミノカルボニルアミノアル

キル、アルキルアリアルヘテロアリアルアミノカルボニルアミノアルキル、アミノアルキル、アリアルシクロアルキルアミノカルボニルジアルキルアミノアルキル、アリアルシクロアルキルアミノカルボニルアミノアルキル、シアノ、シクロアルキルアミノカルボニルアミノアルキル、シクロアルキルアミノカルボニルジアルキルアミノアルキル、ハロ、および水素からなる群から選択され、各アリアルおよびヘテロアリアルは、どこに存在する場合であっても、それぞれ独立に、アルキルで置換されていてもよい]を提供する。

【0023】

別の実施形態では、 R^1 は、 $(C_2 \sim C_{10})$ - アルケニル、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシカルボニル - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシカルボニルアミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシカルボニルアミノヘテロシクロ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシカルボニルアリアル、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシカルボニルアリアル - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシカルボニルヘテロシクロ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノカルボニル - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノカルボニル - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノカルボニルアミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノヘテロシクロ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルカルボニルアミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルカルボニルアミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルカルボニルアミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルカルボニルヘテロシクロアミノ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルカルボニルオキシ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルカルボニルアミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルカルボニルオキシ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルスルホニル、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルスルホニルアミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルスルホニルアミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルスルホニルアミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルチオ、アミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシ、アミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキル、アミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノ、アミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、アミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルカルボニルヘテロシクロ、アミノカルボニル - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシ、アミノカルボニル - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキル、アミノカルボニル - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノ、アミノカルボニル - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルヘテロシクロ、アミノカルボニルアミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシ、アミノカルボニルアミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノ、アミノカルボニルアリアル、アミノカルボニル - $(C_1 \sim C_{10})$ - ジアルキルアミノ、アミノカルボニルヘテロシクロ、アミノヘテロシクロ、アリアル、カルボキシ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシ、カルボキシ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキル、カルボキシアリアル、カルボキシ - $(C_1 \sim C_{10})$ - ジアルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_{10})$ - シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_{10})$ - ジアルキルアミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノ、ジヒドロキシ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノ、ハロ、ハロ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルスルホニルオキシ、ハロアリアル - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノ、ヘテロアリアル - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシカルボニルアミノヘテロシクロ、ヘテロシクロカルボニル - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノ、ヘテロシクロ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシ、ヒドロキシ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノ、ヒドロキシ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノカルボニル - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシ、ヒドロキシ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノカルボニル - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキル、ヒドロキシ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノカルボニル - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノ、ヒドロキシ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノカルボニルアミノ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルコキシ、ヒドロキシ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルアミノヘテロシクロ、ヒドロキシ - $(C_1 \sim C_{10})$ - アルキルカルボ

10

20

30

40

50

ニルアミノー ($C_1 \sim C_{10}$)ーアルキルアミノ、ヒドロキシー ($C_1 \sim C_{10}$)ーアルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、ヒドロキシー ($C_1 \sim C_{10}$)ーアルキルカルボニルヘテロシクロ、ヒドロキシー ($C_1 \sim C_{10}$)ーアルキルヘテロシクロ、およびヒドロキシヘテロシクロからなる群から選択され、 R^2 は、($C_1 \sim C_{10}$)ーアルキル、($C_1 \sim C_{10}$)ーシクロアルキル、および水素からなる群から選択され、 R_3 は、水素、($C_1 \sim C_{10}$)ーアルキル、($C_1 \sim C_{10}$)ーアルコキシ、およびハロからなる群から選択され、各アルキルは、どこに存在する場合であっても、それぞれ独立に、($C_1 \sim C_{10}$)ーアルコキシ、アミノ、カルボキシ、ハロ、およびヒドロキシルで置換されていてもよく、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{4D} 、および R^{4E} はそれぞれ独立に、($C_1 \sim C_{10}$)ーアルキルアミノカルボニルアミノー ($C_1 \sim C_{10}$)ーアルキル、($C_1 \sim C_{10}$)ーアルキルアリアルヘテロアリアルアミノカルボニルアミノー ($C_1 \sim C_{10}$)ーアルキル、アミノー ($C_1 \sim C_{10}$)ーアルキル、アリアルー ($C_1 \sim C_{10}$)ーシクロアルキルアミノカルボニルー ($C_1 \sim C_{10}$)ージアルキルアミノー ($C_1 \sim C_{10}$)ーアルキル、アリアルー ($C_1 \sim C_{10}$)ーシクロアルキルアミノカルボニルアミノー ($C_1 \sim C_{10}$)ーアルキル、シアノ、($C_1 \sim C_{10}$)ーシクロアルキルアミノカルボニルアミノー ($C_1 \sim C_{10}$)ーアルキル、($C_1 \sim C_{10}$)ーシクロアルキルアミノカルボニルー ($C_1 \sim C_{10}$)ージアルキルアミノー ($C_1 \sim C_{10}$)ーアルキル、ハロ、および水素からなる群から選択され、各アリアルおよびヘテロアリアルは、どこに存在する場合であっても、それぞれ独立に、($C_1 \sim C_{10}$)ーアルキルで置換されていてもよい。

【0024】

別の実施形態では、 R^1 は、($C_2 \sim C_8$)ーアルケニル、($C_1 \sim C_8$)ーアルコキシカルボニルー ($C_1 \sim C_8$)ーアルキルアミノ、($C_1 \sim C_8$)ーアルコキシカルボニルアミノー ($C_1 \sim C_8$)ーアルコキシ、($C_1 \sim C_8$)ーアルコキシカルボニルアミノヘテロシクロ、($C_1 \sim C_8$)ーアルコキシカルボニルアリアル、($C_1 \sim C_8$)ーアルコキシカルボニルアリアルー ($C_1 \sim C_8$)ーアルキルアミノ、($C_1 \sim C_8$)ーアルコキシカルボニルヘテロシクロ、($C_1 \sim C_8$)ーアルキル、($C_1 \sim C_8$)ーアルキルアミノ、($C_1 \sim C_8$)ーアルキルアミノカルボニルー ($C_1 \sim C_8$)ーアルキル、($C_1 \sim C_8$)ーアルキルアミノカルボニルアミノー ($C_1 \sim C_8$)ーアルコキシ、($C_1 \sim C_8$)ーアルキルアミノヘテロシクロ、($C_1 \sim C_8$)ーアルキルカルボニルアミノー ($C_1 \sim C_8$)ーアルキル、($C_1 \sim C_8$)ーアルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、($C_1 \sim C_8$)ーアルキルカルボニルオキシー ($C_1 \sim C_8$)ーアルキルカルボニルアミノー ($C_1 \sim C_8$)ーアルコキシ、($C_1 \sim C_8$)ーアルキルカルボニルオキシー ($C_1 \sim C_8$)ーアルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、($C_1 \sim C_8$)ーアルキルスルホニル、($C_1 \sim C_8$)ーアルキルスルホニルアミノー ($C_1 \sim C_8$)ーアルコキシ、($C_1 \sim C_8$)ーアルキルスルホニルアミノー ($C_1 \sim C_8$)ーアルキル、($C_1 \sim C_8$)ーアルキルスルホニルアミノー ($C_1 \sim C_8$)ーアルキルアミノ、($C_1 \sim C_8$)ーアルキルチオ、アミノー ($C_1 \sim C_8$)ーアルコキシ、アミノー ($C_1 \sim C_8$)ーアルキル、アミノー ($C_1 \sim C_8$)ーアルキルアミノ、アミノー ($C_1 \sim C_8$)ーアルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、アミノー ($C_1 \sim C_8$)ーアルキルカルボニルヘテロシクロ、アミノカルボニルー ($C_1 \sim C_8$)ーアルコキシ、アミノカルボニルー ($C_1 \sim C_8$)ーアルキル、アミノカルボニルー ($C_1 \sim C_8$)ーアルキルアミノ、アミノカルボニルー ($C_1 \sim C_8$)ーアルキルヘテロシクロ、アミノカルボニルアミノー ($C_1 \sim C_8$)ーアルコキシ、アミノカルボニルアミノー ($C_1 \sim C_8$)ーアルキルアミノ、アミノカルボニルアリアル、アミノカルボニルー ($C_1 \sim C_8$)ージアルキルアミノ、アミノカルボニルヘテロシクロ、アミノヘテロシクロ、アリアル、カルボキシー ($C_1 \sim C_8$)ーアルコキシ、カルボキシー ($C_1 \sim C_8$)ーアルキル、カルボキシアリアル、カルボキシー ($C_1 \sim C_8$)ージアルキルアミノ、($C_1 \sim C_8$)ーシクロアルキル、

10

20

30

40

50

(C₁ ~ C₈) - ジアルキルアミノ - (C₁ ~ C₈) - アルキルアミノ、ジヒドロキシ - (C₁ ~ C₈) - アルキルアミノ、ハロ、ハロ - (C₁ ~ C₈) - アルキルスルホニルオキシ、ハロアリアル - (C₁ ~ C₈) - アルキルアミノ、ヘテロアリアル - (C₁ ~ C₈) - アルコキシカルボニルアミノヘテロシクロ、ヘテロシクロカルボニル - (C₁ ~ C₈) - アルキルアミノ、ヘテロシクロ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシ - (C₁ ~ C₈) - アルコキシ、ヒドロキシ - (C₁ ~ C₈) - アルキルアミノ、ヒドロキシ - (C₁ ~ C₈) - アルキルアミノカルボニル - (C₁ ~ C₈) - アルコキシ、ヒドロキシ - (C₁ ~ C₈) - アルキルアミノカルボニル - (C₁ ~ C₈) - アルキル、ヒドロキシ - (C₁ ~ C₈) - アルキルアミノカルボニル - (C₁ ~ C₈) - アルキルアミノ、ヒドロキシ - (C₁ ~ C₈) - アルキルアミノカルボニルアミノ - (C₁ ~ C₈) - アルコキシ、ヒドロキシ - (C₁ ~ C₈) - アルキルアミノヘテロシクロ、ヒドロキシ - (C₁ ~ C₈) - アルキルカルボニルアミノ - (C₁ ~ C₈) - アルキルアミノ、ヒドロキシ - (C₁ ~ C₈) - アルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、ヒドロキシ - (C₁ ~ C₈) - アルキルカルボニルヘテロシクロ、ヒドロキシ - (C₁ ~ C₈) - アルキルヘテロシクロ、およびヒドロキシヘテロシクロからなる群から選択され、R² は、(C₁ ~ C₈) - アルキル、(C₁ ~ C₈) - シクロアルキル、および水素からなる群から選択され、R³ は、水素、(C₁ ~ C₈) - アルキル、(C₁ ~ C₈) - アルコキシ、およびハロからなる群から選択され、各アルキルは、どこに存在する場合であっても、それぞれ独立に、(C₁ ~ C₈) - アルコキシ、アミノ、カルボキシ、ハロ、およびヒドロキシルで置換されていてもよく、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、およびR^{4E} はそれぞれ独立に、(C₁ ~ C₈) - アルキルアミノカルボニルアミノ - (C₁ ~ C₈) - アルキル、(C₁ ~ C₈) - アルキルアリアルヘテロアリアルアミノカルボニルアミノ - (C₁ ~ C₈) - アルキル、アミノ - (C₁ ~ C₈) - アルキル、アリアル - (C₁ ~ C₈) - シクロアルキルアミノカルボニル - (C₁ ~ C₈) - ジアルキルアミノ - (C₁ ~ C₈) - アルキル、アリアル - (C₁ ~ C₈) - シクロアルキルアミノカルボニルアミノ - (C₁ ~ C₈) - アルキル、シアノ、(C₁ ~ C₈) - シクロアルキルアミノカルボニルアミノ - (C₁ ~ C₈) - アルキル、(C₁ ~ C₈) - シクロアルキルアミノカルボニル - (C₁ ~ C₈) - ジアルキルアミノ - (C₁ ~ C₈) - アルキル、ハロ、および水素からなる群から選択され、各アリアルおよびヘテロアリアルは、どこに存在する場合であっても、それぞれ独立に、(C₁ ~ C₈) - アルキルで置換されていてもよい。

10

20

30

【0025】

さらに別の実施形態では、R¹ は、(C² ~ C⁶) - アルケニル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニル - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノ - (C₁ ~ C₆) - アルコキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアミノヘテロシクロ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルアリアル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルヘテロシクロ、(C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシカルボニルヘテロシクロ、(C₁ ~ C₆) - アルキル、(C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、(C₁ ~ C₆) - アルキルアミノカルボニル - (C₁ ~ C₆) - アルキル、(C₁ ~ C₆) - アルキルアミノカルボニル - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、(C₁ ~ C₆) - アルキルアミノカルボニルアミノ - (C₁ ~ C₆) - アルコキシ、(C₁ ~ C₆) - アルキルアミノヘテロシクロ、(C₁ ~ C₆) - アルキルカルボニルアミノ - (C₁ ~ C₆) - アルコキシ、(C₁ ~ C₆) - アルキルカルボニルアミノ - (C₁ ~ C₆) - アルキル、(C₁ ~ C₆) - アルキルカルボニルアミノ - (C₁ ~ C₆) - アルキルアミノ、(C₁ ~ C₆) - アルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、(C₁ ~ C₆) - アルキルカルボニルヘテロシクロアミノ、(C₁ ~ C₆) - アルキルカルボニルオキシ - (C₁ ~ C₆) - アルキルカルボニルアミノ - (C₁ ~ C₆) - アルコキシ、(C₁ ~ C₆) - アルキルカルボニルオキシ - (C₁ ~ C₆) - アルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、(C₁ ~ C₆) - アルキルスルホニル、(C₁ ~ C₆) - アルキルスルホニルアミノ - (C₁ ~ C₆) - アルコキシ、(C₁ ~ C₆) - アルキルスルホニルアミノ - (C₁ ~ C₆) - アルキル、(C₁ ~ C₆) - アルキルスルホニルアミノ - (C₁ ~ C₆) - アルキ

40

50

ルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルチオ、アミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルコキシ、アミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキル、アミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、アミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、アミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルカルボニルヘテロシクロ、アミノカルボニル－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルコキシ、アミノカルボニル－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキル、アミノカルボニル－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、アミノカルボニル－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルヘテロシクロ、アミノカルボニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルコキシ、アミノカルボニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、アミノカルボニルアリアル、アミノカルボニル－ $(C_1 \sim C_6)$ －ジアルキルアミノ、アミノカルボニルヘテロシクロ、アミノヘテロシクロ、アリアル、カルボキシ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルコキシ、カルボキシ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキル、カルボキシアリアル、カルボキシ－ $(C_1 \sim C_6)$ －ジアルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ －シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ －ジアルキルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、ジヒドロキシ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、ハロ、ハロ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルスルホニルオキシ、ハロアリアル－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、ヘテロアリアル－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルコキシカルボニルアミノヘテロシクロ、ヘテロシクロカルボニル－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、ヘテロシクロ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルコキシ、ヒドロキシ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、ヒドロキシ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノカルボニル－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルコキシ、ヒドロキシ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノカルボニル－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキル、ヒドロキシ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノカルボニル－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、ヒドロキシ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノカルボニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルコキシ、ヒドロキシ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノヘテロシクロ、ヒドロキシ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルカルボニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、ヒドロキシ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルカルボニルアミノヘテロシクロ、ヒドロキシ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルカルボニルヘテロシクロ、ヒドロキシ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルヘテロシクロ、およびヒドロキシヘテロシクロからなる群から選択され、 R^2 は、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ －シクロアルキル、および水素からなる群から選択され、 R^3 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルコキシ、およびハロからなる群から選択され、各アルキルは、どこに存在する場合であっても、それぞれ独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルコキシ、アミノ、カルボキシ、ハロ、およびヒドロキシルで置換されていてもよく、 $R^4 A$ 、 $R^4 B$ 、 $R^4 C$ 、 $R^4 D$ 、および $R^4 E$ はそれぞれ独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノカルボニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアリアルヘテロアリアルアミノカルボニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキル、アミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキル、アリアル－ $(C_1 \sim C_6)$ －シクロアルキルアミノカルボニル－ $(C_1 \sim C_6)$ －ジアルキルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキル、アリアル－ $(C_1 \sim C_6)$ －シクロアルキルアミノカルボニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキル、シアノ、 $(C_1 \sim C_6)$ －シクロアルキルアミノカルボニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ －シクロアルキルアミノカルボニル－ $(C_1 \sim C_6)$ －ジアルキルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキル、ハロ、および水素からなる群から選択されてもよく、各アリアルおよびヘテロアリアルは、どこに存在する場合であっても、それぞれ独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルで置換されていてもよい。

【0026】

別の実施形態では、 R^1 は、 $(C_2 \sim C_6)$ －アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノカルボニル－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノヘテロシクロ、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルカルボニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルカルボニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルカルボニルヘテロシクロアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルスルホニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルスルホニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルスルホニルアミノ－ $(C_1 \sim C_6)$ －アルキルアミノ

10

20

30

40

50

、(C₁～C₆)－アルキルスルホニルアミノ－(C₁～C₆)－アルキルアミノ、アミノ－(C₁～C₆)－アルキルアミノ、アミノ－(C₁～C₆)－アルキルカルボニルヘテロシクロ、アミノカルボニル－(C₁～C₆)－アルコキシ、アミノカルボニル－(C₁～C₆)－アルキルアミノ、アミノカルボニルアミノ－(C₁～C₆)－アルコキシ、アミノカルボニルアミノ－(C₁～C₆)－アルキルアミノ、アミノカルボニルアリーール、アミノカルボニルヘテロシクロ、アミノヘテロシクロ、アリーール、ジヒドロキシ－(C₁～C₆)－アルキルアミノ、ハロアリーール－(C₁～C₆)－アルキルアミノ、水素、ヒドロキシル－(C₁～C₆)－アルコキシ、ヒドロキシル－(C₁～C₆)－アルキル、ヒドロキシル－(C₁～C₆)－アルキルアミノ、ヒドロキシル－(C₁～C₆)－アルキルカルボニルアミノ－(C₁～C₆)－アルキルアミノ、ヒドロキシル－(C₁～C₆)－アルキルヘテロシクロ、およびヒドロキシル－(C₁～C₆)－アルキルカルボニルアミノ－(C₁～C₆)－アルキルアミノからなる群から選択される。

10

【0027】

別の実施形態では、R²は(C₁～C₆)－アルキルである。

【0028】

別の実施形態では、R³はハロである。

【0029】

別の実施形態では、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、およびR^{4E}はそれぞれ独立に、水素、ハロ、および(C₁～C₆)－アルキルアミノカルボニルアミノ－(C₁～C₆)－アルキルからなる群から選択される。

20

【0030】

別の実施形態では、R²は(C₁～C₆)－アルキルであり、R³はハロであり、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、およびR^{4E}はそれぞれ独立に、水素、ハロ、および(C₁～C₆)－アルキルアミノカルボニルアミノ－(C₁～C₆)－アルキルからなる群から選択される。

【0031】

別の実施形態では、R¹は、(C₁～C₆)－アルキルアミノヘテロシクロ、(C₁～C₆)－アルキルカルボニルアミノ－(C₁～C₆)－アルキルアミノ、(C₁～C₆)－アルキルスルホニルアミノ－(C₁～C₆)－アルコキシ、(C₁～C₆)－アルキルスルホニルアミノ－(C₁～C₆)－アルキルアミノ、(C₁～C₆)－アルキルスルホニルアミノ－(C₁～C₆)－アルキルアミノ、アミノカルボニル－(C₁～C₆)－アルキルアミノ、アミノカルボニルアミノ－(C₁～C₆)－アルコキシ、アミノカルボニルアミノ－(C₁～C₆)－アルキルアミノ、アミノカルボニルヘテロシクロ、ジヒドロキシ－(C₁～C₆)－アルキルアミノ、ヒドロキシル－(C₁～C₆)－アルキルアミノ、およびヒドロキシ－(C₁～C₆)－アルキルカルボニルアミノ－(C₁～C₆)－アルキルアミノからなる群から選択される。

30

【0032】

別の実施形態では、R²は(C₁～C₆)－アルキルである。

【0033】

別の実施形態では、R³はハロである。

40

【0034】

別の実施形態では、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、およびR^{4E}はそれぞれ独立に、水素およびハロからなる群から選択される。

【0035】

別の実施形態では、R²は(C₁～C₆)－アルキルであり、R³はハロであり、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、およびR^{4E}はそれぞれ独立に、水素およびハロからなる群から選択されてもよい。

【0036】

別の実施形態では、化合物は、

N－[2－({5－プロモ－4－[(2, 4－ジフルオロベンジル) オキシ] －1－イ

50

ソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) エチル] メ
タンスルホンアミド、

N- [2- ({5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イ
ソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} オキシ) エチル] 尿
素、

N~2~- {5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソ
プロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} -L-アラニンアミド
、

N- [3- ({5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イ
ソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) プロピル] 10
尿素、

N- [3- ({5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イ
ソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) プロピル]
メタンスルホンアミド、

N- [3- ({5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イ
ソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) プロピル]
-2-ヒドロキシアセトアミド、

5-ブロモ-6- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -3-イソプロピル-2
- [(3R) -3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] ピリミジン-4 (3H) - 20
オン、

N~3~- {5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソ
プロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} -β-アラニンアミド
、

N- [2- ({5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イ
ソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) エチル] -
2-ヒドロキシアセトアミド、

N- [3- ({5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イ
ソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) プロピル]
アセトアミド、

N~3~- {5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソ
プロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} -β-アラニンアミド 30
、

N~2~- {5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソ
プロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} グリシンアミド、

N- [2- ({5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イ
ソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) エチル] 尿
素、

N- [2- ({5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イ
ソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) エチル] -
2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド、 40

4- ({5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロ
ピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) ブタンアミド、

5-ブロモ-6- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -2- { [(2S) -2
, 3-ジヒドロキシプロピル] アミノ} -3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) -
オン、

N- [2- ({5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イ
ソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} オキシ) エチル] メ
タンスルホンアミド、

N- [2- ({5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イ
ソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) エチル] 尿 50

素、

N- [2- ({5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) エチル] -2-ヒドロキシアセトアミド、

N- [2- ({5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) エチル] メタンスルホンアミド、

5-ブロモ-6- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -2- { [(2R) -2, 3-ジヒドロキシプロピル] アミノ} -3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) -オン、

1- {5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} プロリンアミド、

N- [2- ({5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} オキシ) エチル] 尿素、

N- [3- ({5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) プロピル] -2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド、

5-ブロモ-6- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -2- [(4-フルオロベンジル) アミノ] -3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) -オン、

N- [2- ({5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) エチル] アセトアミド、

N- [2- ({5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} オキシ) エチル] メタンスルホンアミド、

5-ブロモ-6- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -2- [(2S) -2- (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル] -3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) -オントリフルオロ酢酸塩、

5-ブロモ-6- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -2- [(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) アミノ] -3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) -オン、

1- {5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} プロリンアミド、

N- [2- ({5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) エチル] -2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド、

N- [2- ({5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} オキシ) エチル] アセトアミド、

5-ブロモ-6- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) -オン、

N- ({5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} メチル) メタンスルホンアミド、

2- [(3R) -3-アミノピロリジン-1-イル] -5-ブロモ-6- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) -オントリフルオロ酢酸塩、

2- [(1-アセチルピペリジン-4-イル) アミノ] -5-ブロモ-6- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) -オン、

N~2~- {5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソ

10

20

30

40

50

プロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} -N~1~-メチルグリシンアミド、

N~2~-{5-クロロ-4-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} グリシンアミド、

N-[2-({5-クロロ-4-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} オキシ) エチル] アセトアミド、

5-ブロモ-6-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -3-イソプロピル-2-フェニルピリミジン-4 (3H) -オン、

4-{5-ブロモ-4-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ベンズアミド、

1-{5-ブロモ-4-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ピペリジン-3-カルボキサミド、

N-(2-{ [(5-ブロモ-1-イソプロピル-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル) オキシ] メチル} -5-フルオロベンジル) -N'-エチル尿素、

2-(3-アミノピロリジン-1-イル) -5-ブロモ-6-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) -オントリフルオロ酢酸塩、

5-ブロモ-6-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -2-[(3, 3-ジメチルブチル) アミノ] -3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) -オン、

5-クロロ-6-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -2-(4-ヒドロキシブトキシ) -3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) -オン、

5-ブロモ-6-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -2-[(3R) -3-(エチルアミノ) ピロリジン-1-イル] -3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) -オン、

4-({5-クロロ-4-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} オキシ) ブタンアミド、

2-[(2-アミノエチル) アミノ] -5-ブロモ-6-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) -オントリフルオロ酢酸塩、および

2-ブト-3-エニル-5-クロロ-6-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) -オン、または薬学的に許容できるこれらの塩からなる群から選択される。

【0037】

別の実施形態では、化合物は、

N-[2-({5-ブロモ-4-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) エチル] メタンスルホンアミド、

N-[2-({5-ブロモ-4-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} オキシ) エチル] 尿素、

N~2~-{5-ブロモ-4-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} -L-アラニンアミド、

N-[3-({5-ブロモ-4-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) プロピル] 尿素、

N-[3-({5-ブロモ-4-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イ

ソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) プロピル]
メタンスルホンアミド、

N- [3- ({5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イ
ソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) プロピル]
-2-ヒドロキシアセトアミド、

5-ブロモ-6- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -3-イソプロピル-2
- [(3R) -3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] ピリミジン-4 (3H) -
オン、

N~3~- {5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソ
プロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} -β-アラニンアミド
、

N- [2- ({5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イ
ソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) エチル] -
2-ヒドロキシアセトアミド、

N- [3- ({5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イ
ソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) プロピル]
アセトアミド、

N~3~- {5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソ
プロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} -β-アラニンアミド
、

N~2~- {5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソ
プロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} グリシンアミド、

N- [2- ({5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イ
ソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) エチル] 尿
素、

N- [2- ({5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イ
ソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) エチル] -
2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド、

4- ({5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロ
ピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) ブタンアミド、

5-ブロモ-6- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -2- { [(2S) -2
, 3-ジヒドロキシプロピル] アミノ} -3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) -
オン、

N- [2- ({5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イ
ソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} オキシ) エチル] メ
タンスルホンアミド、

N- [2- ({5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イ
ソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) エチル] 尿
素、

N- [2- ({5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イ
ソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) エチル] -
2-ヒドロキシアセトアミド、

N- [2- ({5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イ
ソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) エチル] メ
タンスルホンアミド、

5-ブロモ-6- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -2- { [(2R) -2
, 3-ジヒドロキシプロピル] アミノ} -3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) -
オン、

1- {5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピ
ル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} プロリンアミド、

10

20

30

40

50

N-〔2-〔{5-クロロ-4-〔(2, 4-ジフルオロベンジル)オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ)エチル〕尿素、

N-〔3-〔{5-ブromo-4-〔(2, 4-ジフルオロベンジル)オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ)プロピル〕-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド、および

5-ブromo-6-〔(2, 4-ジフルオロベンジル)オキシ〕-2-〔(4-フルオロベンジル)アミノ〕-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン、または薬学的に許容できるこれらの塩からなる群から選択される。

【0038】

一実施形態では、式 I の化合物および薬学的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物。

【0039】

一実施形態では、そのような治療または予防を必要とする対象において炎症性の障害を治療または予防するための方法であって、その対象に炎症性の障害の治療または予防に有効な量の式 I の化合物を投与することを含む方法。

【0040】

一実施形態では、炎症性の障害は関節炎である。

【0041】

一実施形態では、炎症性の障害は変形性関節炎である。

【0042】

一実施形態では、炎症性の障害は関節リウマチである。

【0043】

一実施形態では、炎症性の障害は喘息である。

【0044】

本発明はまた、このような化合物の互変異性体、ならびにこのような化合物および互変異性体の塩（特に薬学的に許容できる塩）を対象とする。

【0045】

本発明はまた、一部には、哺乳動物において病的な p38 キナーゼ活性（特に p38 α 活性）に媒介される状態を治療する方法を対象とする。この方法は、哺乳動物に上述の化合物または薬学的に許容できるその塩をその状態を治療するのに治療上有効な量で投与することを含む。

【0046】

本発明はまた、一部には、哺乳動物において病的な TNF 活性（特に TNF-α 活性）に媒介される状態を治療する方法を対象とする。この方法は、哺乳動物に上述の化合物または薬学的に許容できるその塩をその状態を治療するのに治療上有効な量で投与することを含む。

【0047】

本発明はまた、一部には、哺乳動物において病的なシクロオキシゲナーゼ 2 活性に媒介される状態を治療する方法を対象とする。この方法は、哺乳動物に上述の化合物または薬学的に許容できるその塩をその状態を治療するのに治療上有効な量で投与することを含む。

【0048】

1 個または複数の不斉炭素有する本発明の化合物

本発明はまた、1 個または複数の不斉炭素有する式 I の化合物を含む。不斉炭素原子を有する本発明の化合物が、ジアステレオ異性体、ラセミ体、または光学活性体で存在し得ることは、当分野の技術者に知られている。これらの形態はすべて、本発明の範囲内であると考えられる。より詳細には、本発明は、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、ラセミ混合物、およびこれらの他の混合物が含まれる。

【0049】

本発明の化合物の塩

10

20

30

40

50

本発明の化合物は、無機または有機の酸の誘導体である塩の形で使用することができる。特定の化合物に応じて、化合物の塩は、異なる温度および湿度での医薬品安定性の向上や水または油への所望の溶解性などの、塩の物理的性質の1つまたは複数のために有利となり得る。ある例では、化合物の塩は、化合物の単離、精製、および／または分割の際の助けとして使用することもできる。

【0050】

(例えば、*in vitro*の状況で使用するのとは反対に)塩を患者に投与しようとする場合では、塩は薬学的に許容できることが好ましい。薬学的に許容できる塩には、アルカリ金属塩の生成、および遊離酸または遊離塩基の付加塩の生成に一般的に使用される塩が含まれる。一般に、これらの塩は通常、例えば、適切な酸もしくは塩基を本発明の化合物と反応させることで、本発明の化合物を相手に従来の手段によって調製することができる。

10

【0051】

本発明の化合物の薬学的に許容できる酸付加塩は、無機または有機の酸から調製することができる。適切な無機酸の例には、塩化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸、およびリン酸が含まれる。一般に、適切な有機酸には、例えば、脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族、ヘテロシクリル、カルボキシル基含有、スルホン基含有のクラスの有機酸が含まれる。適切な有機酸の具体的な例には、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、グリコール酸塩、グルコン酸塩、ジグリコン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、グルクロン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、ピルビン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、安息香酸塩、アントラニル酸、メシラート、ステアリン酸塩、サリチル酸塩、*p*-ヒドロキシ安息香酸塩、フェニル酢酸塩、マンデル酸塩、エンボン酸塩(パモ酸塩)、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、パントテン酸塩、トルエンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、スルファニル酸塩(*sulfanilate*)、シクロヘキシルアミノスルホン酸塩、(アルゲン酸(*algenic acid*))、*b*-ヒドロキシ酪酸、ガラクトール酸塩、ガラクトuron酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、グリコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、半硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パルモ酸塩(*palmoate*)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、チオシアン酸塩、トシラート、およびウンデカン酸塩が含まれる。

20

30

【0052】

本発明の化合物の薬学的に許容できる塩基付加塩には、例えば、金属塩および有機酸塩が含まれる。好ましい金属塩としては、アルカリ金属(Ia族)塩、アルカリ土類金属(IIa族)塩、および他の生理学的に許容できる金属塩が挙げられる。そのような塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、および亜鉛からできるものでよい。好ましい有機酸塩は、トロメタミン、ジエチルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(Nメチルグルカミン)、およびプロカインなどの第三級アミン塩および第四級アミン塩からできるものでよい。塩基性の窒素含有基は、ハロゲン化低級アルキル(C₁~C₆) (例えば、メチル、エチル、プロピル、塩化ブチル、臭化物ブチル、およびヨウ化ブチル)、硫酸ジアルキル(例えば、ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミルの硫酸塩)、長鎖ハロゲン化物(例えば、デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステアリルの塩化物、臭化物、およびヨウ化物)、ハロゲン化アリールアルキル(例えば、臭化ベンジルおよび臭化フェネチル)、および他のものなどの薬品によって四級化することができる。

40

【0053】

本発明の化合物を使用する状態の治療

本発明は、一部には、ヒト、他の霊長類(例えば、サル、チンパンジーなど)、伴侶動

50

物（例えば、イヌ、ネコ、ウマなど）、飼養動物（例えば、ヤギ、ヒツジ、ブタ、ウシなど）、実験動物（例えば、マウス、ラットなど）、野生および動物園の動物（例えば、オオカミ、クマ、シカなど）などの、ある状態を有し、またはそのような状態を有する傾向のある哺乳動物においてその状態（通常は病的状態）を治療する方法を対象とする。

【0054】

本明細書では、表現「状態を治療する」とは、その状態を寛解させ、抑制し、根絶し、重症度を軽減し、発生頻度を減少させ、予防し、リスクを低減し、または発症を遅らせることを意味する。

【0055】

本発明の一部の実施形態は、p 38に媒介される状態を治療する方法を対象とする。本明細書では、用語「p 38に媒介される状態」とは、p 38キナーゼ（特にp 38 α キナーゼ）が、p 38キナーゼそれ自体による制御によって、またはこれが例えばIL-1、IL-6、IL-8などの別の因子を放出させることによって役割を果たす、任意の状態（特に病理学的状態、すなわち疾患および障害）を指す。したがって、例えば、IL-1が主要な構成要素であり、p 38に応答してその産生または作用が悪化しまたは分泌される疾患状態は、p 38に媒介される障害であるとみなされるはずである。

【0056】

本発明の化合物は、一般にその限りでないが以下のものを含む、病理学的状態を治療するのに有用である。

(a) 炎症、

(b) 関節リウマチ、脊椎関節症、痛風性関節炎、変形性関節炎、全身性エリテマトーデス関節炎、若年性関節炎、変形性関節炎、および痛風性関節炎などの関節炎、

(c) 神経の炎症、

(d) 神経因性疼痛などの痛み（すなわち、化合物の鎮痛薬としての使用）、

(e) 発熱（すなわち、化合物の解熱薬としての使用）、

(f) 成人呼吸促拍症候群、肺サルコイドーシス、喘息、ケイ肺症、および慢性の肺炎症性疾患などの肺の障害または肺の炎症、

(g) アテローム動脈硬化、（心筋梗塞後の徴候などの）心筋梗塞、血栓症、うっ血性心不全、心臓の再灌流傷害、ならびに血管性器官損傷などの高血圧および／または心不全に随伴する合併症などの循環器疾患、

(h) 心筋症、

(i) 虚血性および出血性の発作などの発作、

(j) 脳虚血や、心臓／冠状動脈のバイパス形成の結果として起こる虚血などの虚血、

(k) 再灌流傷害、

(l) 腎臓の再灌流傷害、

(m) 脳水腫、

(n) 閉鎖性頭部外傷などの神経外傷および頭部外傷、

(o) 神経変性障害、

(p) アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊椎損傷、末梢性神経障害などの中枢神経系障害（これらには、例えば、炎症性またはアポトーシス性の構成要素を有する障害が含まれる）、

(q) 肝疾患および腎炎；

(r) 炎症性腸疾患、クローン病、胃炎、過敏性大腸症候群、潰瘍性大腸炎などの消化器系の状態、

(s) 胃潰瘍などの潰瘍性疾患、

(t) 網膜炎、（糖尿病性網膜症などの）網膜症、ぶどう膜炎、羞明、非緑内障性の視神経萎縮、および（ARMD萎縮性の型などの）加齢黄斑変性（ARMD）などの眼疾患、

(u) 角膜の移植片拒絶、眼の新血管新生、（傷害または感染に続く新血管新生などの）網膜血管新生、水晶体後線維増殖症などの眼科学的な状態、

(v) 原発性開放隅角緑内障 (P O A G)、若年発症型原発性開放隅角緑内障、閉塞隅角緑内障、偽剥脱性緑内障、前部虚血性視神経症 (A I O N)、高眼圧症、リーガー症候群、正常眼圧緑内障、血管新生緑内障、眼の炎症、副腎皮質ステロイドによって誘発される緑内障などの緑内障、

(w) 外傷後緑内障、外傷性視神経症、網膜中心動脈閉塞症 (C R A O) などの眼組織に対する急性傷害および眼外傷、

(x) 糖尿病、

(y) 糖尿病性腎症、

(z) 乾癬、湿疹、火傷、皮膚炎、ケロイド形成、瘢痕組織形成、および血管原性の障害などの、皮膚に関連した状態、

(a a) 敗血症、感染性ショック、グラム陰性菌敗血症、マラリア、髄膜炎、日和見感染、感染または悪性病変の続発性の悪液質、後天性免疫不全症候群 (A I D S) の続発性の悪液質、A I D S、A R C (A I D S 関連コンプレックス)、肺炎、およびヘルペスウイルスなどのウイルスおよび細菌感染、

(b b) 感染による筋肉痛、

(c c) インフルエンザ、

(d d) 内毒素ショック、

(e e) 毒素性ショック症候群、

(f f) 移植片対宿主反応や同種移植片拒絶反応などの自己免疫疾患、

(g g) 骨粗鬆症などの骨吸収疾患、

(h h) 多発性硬化症、

(i i) 子宮内膜症などの女性生殖系の障害、

(j j) (小児性血管腫などの) 血管腫、上咽頭血管線維腫、無血管性骨壊死などの悪性でないが病的な状態、

(k k) 直腸結腸癌、脳腫瘍、骨癌；基底細胞癌などの上皮細胞によって誘発される新形成 (上皮癌)；腺癌；口唇癌、口腔癌、食道癌、小腸癌、胃癌などの消化器癌；大腸癌、肝癌、膀胱癌、膵癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、乳癌；扁平上皮細胞癌および基底細胞癌などの皮膚癌；前立腺癌、腎細胞癌、ならびに身体のいたるところの上皮細胞に影響を及ぼす他の知られている癌などの癌を含む良性および悪性の腫瘍／新形成、

(l l) 白血病、

(m m) B細胞リンパ腫などのリンパ腫、

(n n) 全身性エリテマトーデス (S L E)、

(o o) 新形成を含む血管形成、および

(p p) 転移。

【0057】

本発明の化合物は、一般に、その限りでないが以下のものを含む病理学的状態を治療するのに有用である。

(a) あらゆる種類、病因、または原因の喘息、特に、アトピー性喘息、非アトピー性喘息、アレルギー性喘息、I g Eに媒介されるアトピー性気管支喘息、気管支喘息、特発性の喘息、真性の喘息、病態生理学的な攪乱によって引き起こされる内因性の喘息、環境因子によって引き起こされる外因性の喘息、原因が不明または明らかでない特発性の喘息、非アトピー性喘息、気管支炎性喘息、気腫性の喘息、運動誘発喘息、アレルギーによって誘発される喘息、冷気によって誘発される喘息、職業喘息；細菌、真菌、原生動物、またはウイルス感染によって引き起こされる感染性喘息；非アレルギー性喘息、初発の喘息、小児喘鳴症候群、ならびに細気管支炎からなる群から選択されるものである喘息、

(b) 慢性または急性の気管支収縮、慢性気管支炎、末梢気道閉塞、および気腫、

(c) あらゆる種類、病因、または原因の閉塞性または炎症性の気道疾患、特に、慢性の好酸球性肺炎、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、慢性気管支炎を含むC O P D、C O P Dに関連しまたは関連しない肺気腫または呼吸困難、不可逆性の進行性気道閉塞を特徴とするC O P D、成人呼吸促拍症候群 (A R D S)、他の薬物治療の結果として生じる気道

10

20

30

40

50

反応亢進の悪化、ならびに肺高血圧に随伴する気道疾患からなる群から選択されるものである閉塞性または炎症性の気道疾患、

(d) あらゆる種類、病因、または原因の気管支炎、特に、急性気管支炎、急性喉頭気管支炎、アラクシン酸気管支炎、カタル性気管支炎、クループ性気管支炎、乾性の気管支炎、感染性喘息様気管支炎、湿性の気管支炎、ブドウ球菌または連鎖球菌気管支炎、ならびに肺胞性気管支炎からなる群から選択されるものである気管支炎、

(e) 急性肺障害、および

(f) あらゆる種類、病因、または原因の気管支拡張症、特に、円柱状気管支拡張症、嚢状気管支拡張症、紡錘状気管支拡張症、毛細管性気管支拡張症、嚢胞状気管支拡張症、乾性の気管支拡張症、および濾胞性の気管支拡張症からなる群から選択されるものである気管支拡張症。

10

【0058】

本発明の化合物はまた、一般に、あらゆる種類、病因、または原因の閉塞性または炎症性の気道疾患、特に、慢性の好酸球性肺炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性気管支炎を含むCOPD、COPDに随伴するまたは随伴しない肺気腫または呼吸困難、不可逆性の進行性気道閉塞を特徴とするCOPD、成人呼吸促拍症候群(ARDS)、他の薬物治療の結果として生じる気道反応亢進の悪化、ならびに肺高血圧に随伴する気道疾患からなる群から選択されるものである閉塞性または炎症性の気道疾患を治療する際に有用である。

【0059】

あるいは(またはさらに)、本発明の一部の実施形態は、TNFに媒介される状態を治療する方法を対象とする。本明細書では、用語「TNFに媒介される状態」とは、TNFが、TNFそれ自体による制御によって、またはこれが例えばIL-1、IL-6、および/またはIL-8などの別のモノカインを放出させることによって役割を果たす、任意の状態(特に任意の病的状態、すなわち疾患または障害)を指す。したがって、例えば、IL-1が主要な構成要素であり、その産生または作用がTNFに応答して悪化しまたは分泌される疾患状態は、TNFに媒介される障害とみなされるはずである。

20

【0060】

TNFに媒介される状態の例には、炎症(例えば関節リウマチ)、自己免疫疾患、移植片拒絶、多発性硬化症、線維性疾患、癌、感染症(例えば、マラリア、ミコバクテリア感染、髄膜炎など)、発熱、乾癬、循環器疾患(例えば、虚血後の再灌流傷害およびうっ血性心不全)、肺疾患、出血、凝固、過酸素による肺胞傷害、放射線による損傷、感染症および敗血症で見られるものおよびショック時に見られるもののような急性期応答(例えば、感染性ショック、血行力学的なショックなど)、悪液質、ならびに摂食障害が含まれる。そのような状態には、感染症も含まれる。そのような感染症としては、例えば、マラリア、ミコバクテリア感染、および髄膜炎が挙げられる。そのような感染症としてはまた、中でも、HIV、インフルエンザウイルス；単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)、単純ヘルペスウイルス2型(HSV-2)、サイトメガロウイルス(CMV)、水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)、エプスタインバーウイルス、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)、ヒトヘルペスウイルス7(HHV-7)、ヒトヘルペスウイルス8(HHV-8)を含むヘルペスウイルスなどのウイルス感染、オーエスキー病、および鼻気管支炎が挙げられる。

30

40

【0061】

TNF- β は、TNF- α (カケクチンとしても知られている)と構造上近い相同関係にあり、それぞれが類似した生物学的応答を誘発し、同じ細胞受容体に結合するので、本発明の化合物によってTNF- α およびTNF- β の両方の合成が抑制され、したがって、別段の詳細な記述がない限り、本明細書ではまとめて「TNF」と呼ぶ。

【0062】

あるいは(またはさらに)、本発明の一部の実施形態は、シクロオキシゲナーゼ2に媒介される状態を治療する方法を対象とする。本明細書では、用語「シクロオキシゲナーゼ

50

2に媒介される状態」とは、シクロオキシゲナーゼ2が、シクロオキシゲナーゼ2それ自体による制御によって、またはこれが別の因子を放出させることによって役割を果たす、任意の状態（特に病的状態、すなわち疾患および障害）を指す。多くのシクロオキシゲナーゼ2に媒介される状態が当業界で知られており、例えば、炎症、およびCarterらの米国特許第6271253号で挙げられている、他のシクロオキシゲナーゼに媒介される障害が含まれる。

【0063】

特に重要な一部の実施形態では、本発明の方法によって治療される状態は炎症を含む。

【0064】

特に重要な一部の実施形態では、本発明の方法によって治療される状態は関節炎を含む。 10

【0065】

特に重要な一部の実施形態では、本発明の方法によって治療される状態は関節リウマチを含む。

【0066】

特に重要な一部の実施形態では、本発明の方法によって治療される状態は喘息を含む。

【0067】

特に重要な一部の実施形態では、本発明の方法によって治療される状態は冠状動脈の状態を含む。

【0068】

特に重要な一部の実施形態では、本発明の方法によって治療される状態は骨減少を含む。 20

【0069】

特に重要な一部の実施形態では、本発明の方法によって治療される状態はB細胞リンパ腫を含む。

【0070】

特に重要な一部の実施形態では、本発明の方法によって治療される状態はCOPDを含む。

【0071】

本発明の化合物は、喫煙によって誘発される気道の炎症などのTNFに媒介される疾患、炎症によって増強される咳の治療において、筋形成の制御のため、ムチン過剰産生を治療するため、および／または粘液分泌過多を治療するために使用することもできる。 30

【0072】

本発明の別の実施形態では、本発明の化合物は、吸入によって投与することが好ましい。

【0073】

一実施形態では、閉塞性または炎症性の気道疾患はCOPDである。

【0074】

本発明の別の実施形態によれば、本発明の化合物は、患者に共投与される1種または複数の追加の治療薬との組合せとして使用して、その限りでないが（i）気管支収縮、（ii）炎症、（iii）アレルギー、（iv）組織破壊、（v）息切れ、咳などの徴候と症状を含む病態生理学的に関連性のある疾患過程の治療などのある種の特に所望される治療の最終成果を得ることもできる。第2のおよびそれ以上の追加の治療薬は、これも本発明の化合物でもよいし、または当業界で知られている1種または複数のp38および／またはTNF阻害剤でもよい。より典型的な例では、第2のおよびそれ以上の治療薬は、異なるクラスの治療薬から選択される。 40

【0075】

本明細書では、用語「共投与」、「共投与される」、および「組み合わせて」は、本発明の化合物と1種または複数の他の治療薬に関して、以下のものを意味し、指し、含むものとする。 50

(a) 治療を必要とする患者への、本発明の化合物および治療薬のそのような組合せの同時投与（その構成要素が単一剤形中に一緒に製剤され、その剤形が前記患者に対して前記構成要素を実質的に同時期に放出する場合）、

(b) 治療を必要とする患者への、本発明の化合物と治療薬のそのような組合せの実質的に同時の投与（その構成要素が別々の剤形中に互いに別個に製剤され、その剤形が前記患者によって実質的に同時期に服用され、その後前記構成要素が前記患者に対して実質的に同時期に放出される場合）、

(c) 治療を必要とする患者への、本発明の化合物と治療薬のそのような組合せの逐次投与（その構成要素が別々の剤形中に互いに別個に製剤され、その剤形が前記患者によって各投与間に有意な時間間隔を挟んで引き続いて服用され、その後前記構成要素が前記患者に対して実質的に異なる時期に放出される場合）、および

(d) 治療を必要とする患者への、本発明の化合物と治療薬のそのような組合せの逐次投与（その構成要素が、前記構成要素を制御された方式で放出する単一剤形中に一緒に製剤され、その後これらの構成要素が、同じおよび／または異なる時期に前記患者によって並行して、継続的に、および／またはオーバーラップして投与され、各部分は、同じまたは異なる経路で投与することができる場合）。

【0076】

本発明の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物、もしくは組成物と組み合わせて使用することのできる他の治療薬の適切な例には、決して限定するものではないが、以下のものが含まれる。

(a) 5-リポキシゲナーゼ（5-LO）阻害剤または5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質（FLAP）アンタゴニスト、

(b) LTB₄、LTC₄、LTD₄、およびLTE₄のアンタゴニストを含むロイコトリエンアンタゴニスト（LTRA）、

(c) H₁およびH₃アンタゴニストを含むヒスタミン受容体アンタゴニスト、

(d) うっ血除去薬として使用するためのα₁-およびα₂-アドレナリン受容体アゴニスト血管収縮交感神経刺激薬、

(e) ムスカリンM₃受容体アンタゴニストまたは抗コリン剤、

(f) PDE阻害剤、例えばPDE3、PDE4、およびPDE5阻害剤、

(g) テオフィリン、

(h) クロモグリク酸ナトリウム、

(i) 非選択的および選択的の両方のCOX阻害剤 COX-1またはCOX-2阻害剤（NSAID）、

(j) DAGR（コルチコイド受容体の解離型アゴニスト）などの経口および吸入される副腎皮質ステロイド、

(k) 内因性の炎症性の実在物に対して活性のあるモノクローナル抗体、

(l) β₂アゴニスト、

(m) VLA-4アンタゴニストを含む接着分子阻害剤、

(n) キニンB₁およびB₂受容体アンタゴニスト、

(o) 免疫抑制剤、

(p) マトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）の阻害剤、

(q) タキキニンNK₁、NK₂、およびNK₃受容体アンタゴニスト、

(r) エラスターゼ阻害剤、

(s) アデノシンA_{2a}受容体アゴニスト、

(t) ウロキナーゼの阻害剤、

(u) ドーパミン受容体に作用する化合物、例えばD₂アゴニスト、

(v) NFκβ経路のモジュレーター、例えばIKK阻害剤、

(w) sykキナーゼまたはJAKキナーゼ阻害剤などのサイトカインシグナル伝達経路のモジュレーター、

(x) 粘液溶解薬または鎮咳薬として分類することのできる薬剤、

10

20

30

40

50

- (y) 抗生物質、
- (z) HDAC (ヒストンデアセチラーゼ) 阻害剤、および
- (aa) PI3キナーゼ阻害剤。

【0077】

本発明の一実施形態によれば、本発明の化合物と、

- H3アンタゴニスト、
 - ムスカリンM3受容体アンタゴニスト、
 - PDE4阻害剤、
 - 副腎皮質ステロイド、
 - アデノシンA2a受容体アゴニスト、
 - β 2アゴニスト、
 - sykキナーゼなどのサイトカインシグナル伝達経路のモジュレーター、または
 - LTB₄、LTC₄、LTD₄、およびLTE₄のアンタゴニストを含むロイコトリエンアンタゴニスト (LT Ras)
- の組合せを使用することができる。

10

【0078】

本発明の一実施形態によれば、本発明の化合物と、

- プレドニゾン、プレドニゾロン、フルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、ニプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、プロピオン酸フルチカゾン、シクレソニド、およびフロ酸モメタゾンを含む、副腎皮質ステロイド、特に、全身性副作用が低減された吸入される副腎皮質ステロイド、
- 特に、イプラトロピウム塩、すなわち臭化物、チオトロピウム塩、すなわち臭化物、オキシトロピウム塩、すなわち臭化物、ペレンゼピン (perenzepine)、およびテレンゼピンを含むムスカリンM3受容体アンタゴニストまたは抗コリン剤、
- または β 2アゴニストとの組合せを使用することができる。

20

【0079】

単独または組み合わせた形の広範な種類の方法を使用して、上述の化合物を投与することができる。例えば、化合物は、経口的に、血管内に (IV)、腹腔内に、皮下に、筋肉内に (IM)、吸入スプレーによって、直腸に、または局所的に投与することができる。

【0080】

通常、本明細書に記載の化合物は、p38キナーゼ (特にp38 α キナーゼ)、TNF (特にTNF- α)、および/またはシクロオキシゲナーゼ (特にシクロオキシゲナーゼ2) を阻害するのに有効な量で投与される。(1回で、または数回分に分けて投与される) 化合物の好ましい合計1日量は、通常、約0.01~約100mg/kg、より好ましくは約0.1~約50mg/kg、さらにより好ましくは約0.5~約30mg/kg (すなわち、体重kgあたりの化合物mg) である。投与量単位組成物は、そのような量またはその約数を含んで1日量を構成するものでよい。多くの場合では、化合物の投与は、1日に複数回 (通常は4回未満) 繰り返される。所望ならば、通常は1日に複数回の投与量を使用して、合計1日量を増大させることができる。

30

【0081】

好ましい投与計画に影響する要素としては、患者のタイプ、年齢、体重、性別、食事、および状態; 病的状態の重症度; 投与経路; 使用する特定の化合物の活性、有効性、薬物動態、および毒物学プロファイルなどの薬理学的な考慮事項; 薬物送達系を利用するかどうか; ならびに化合物を薬剤の組合せの一部として投与するかどうか挙げられる。したがって、実際に使用される投与計画は、多種多様となることがあり、したがって、上述の好ましい投与計画から逸脱してもよい。

40

【0082】

本発明化合物は、同時療法において、ステロイド、シクロオキシゲナーゼ2阻害剤、非ステロイド性抗炎症剤 (「NSAID」)、疾患修飾性抗リウマチ薬 (「DMARD」)、免疫抑制剤、5-リボキシゲナーゼ阻害剤、ロイコトリエンB₄ (「LTB₄」) アン

50

タゴニスト、およびロイコトリエンA4（「LTA4」）加水分解酵素阻害剤と一緒になど、部分的にでも完全にでも、他の従来の抗炎症薬の代わりに使用することができる。

【0083】

本発明の化合物を含有する医薬組成物

本発明はまた、上述の化合物（化合物の互変異性体、ならびに化合物および互変異性体の薬学的に許容できる塩を含む）を含む医薬組成物（または「医薬」）、ならびにこのような化合物を、1種または複数の従来の非毒性の薬学的に許容できる担体、希釈剤、湿潤剤もしくは懸濁化剤、賦形剤、および／または佐剤（担体、希釈剤、湿潤剤もしくは懸濁化剤、賦形剤、および佐剤は、時に本明細書ではまとめて「担体材料」と呼ぶ）；および／または他の活性成分と組み合わせた形で含む医薬組成物の製造方法を対象とする。好ましい組成物は、投与方法に応じて様々である。薬物の製剤は、例えば、Hoover, John E. の「Remington's Pharmaceutical Sciences」(Mack Publishing Co., 米ペンシルヴェニア州イーストン、1975年)（参照により本明細書に援用される）で一般に論述されている。Lieberman, H. A., Lachman, L. 編、「Pharmaceutical Dosage Forms」(Marcel Dekker, 米ニューヨーク、1980年)（参照により本明細書に援用される）も参照されたい。多くの好ましい実施形態では、医薬組成物は、ある特定の量の活性成分を含有する投与量単位の形で製造される。通常、医薬組成物は、約0.1～1000mg（より典型的な例では7.0～350mg）の化合物を含む。

10

20

【0084】

経口投与用の固体剤形には、例えば、硬カプセルもしくは軟カプセル、錠剤、ピル、パウダー、および顆粒剤が含まれる。そのような固体剤形では、化合物は、1種または複数の佐剤と混合されていることがふつうである。経口投与されるのなら、化合物は、ラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウム塩およびカルシウム塩、ゼラチン、アカシアゴム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、および／またはポリビニルアルコールと混合し、次いで投与の利便性を考えて打錠またはカプセル封入することができる。そのようなカプセルまたは錠剤は、徐放性製剤を含有していてもよく、本発明の化合物のヒドロキシプロピルメチルセルロース中分散液にして提供することができる。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合では、剤形は、クエン酸ナトリウムまたはマグネシウムもしくはカルシウムの炭酸塩もしくは炭酸水素塩などの緩衝剤を含んでいてもよい。錠剤および丸剤はさらに、腸溶コーティングを施して調製することができる。

30

【0085】

経口投与用の液体剤形には、例えば、当分野で一般に使用される不活性希釈剤（例えば水）を含有する、薬学的に許容できる乳濁液、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシルが含まれる。そのような組成物は、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、橋味剤（例えば甘味剤）、および／または着香剤などの佐剤を含んでもよい。

【0086】

「非経口投与」には、皮下注射、静脈注射、筋肉内注射、胸骨内注射、および注入が含まれる。注射用製剤（例えば、水性または油性の無菌注射用懸濁液）は、適切な分散剤、湿潤剤、および／または懸濁化剤を使用して既知の技術に従って製剤することができる。許容できる担体材料には、例えば、水、1, 3-ブタンジオール、リンガー液、等張性の塩化ナトリウム溶液、無刺激性の固定油（例えば、合成のモノグリセリドまたはジグリセリド）、デキストロース、マンニトール、脂肪酸（例えばオレイン酸）、ジメチルアセトアミド、界面活性剤（例えばイオン性および非イオン性の洗浄剤）、および／またはポリエチレングリコール（例えばPEG400）が含まれる。

40

【0087】

非経口投与用の製剤は、経口投与用製剤での使用について述べた担体材料の1種または

50

複数を含む無菌の粉末または顆粒剤から調製することができる。化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、ラッカセイ油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、および／または様々な緩衝剤に溶解させることができる。pHは、必要であれば、適切な酸、塩基、または緩衝剤で調整することができる。

【0088】

本発明の化合物は、局所投与または直腸投与に使用される医薬組成物の約0.075～約30% (w/w) (より好ましくは0.2～20% (w/w)、さらにより好ましくは0.4～15% (w/w)) を構成することが好ましい。

【0089】

本発明の化合物は、通常は、乾燥粉末吸入器から（単独、または例えばラクトースとの乾燥ブレンドにした混合物として、または例えばホスファチジルコリンなどのリン脂質と混合した混合型成分粒子としての）乾燥粉末の形で、あるいは加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー（好ましくは、電気水力学を使用して微細な霧を生成するアトマイザー）、またはネブライザーから、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンや1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパンなどの適切な噴射剤を使用しまたは使用せずにエアゾルスプレーとして、鼻腔内にまたは吸入によって投与することもできる。鼻腔内の使用では、粉末は、生体接着剤、例えば、キトサンまたはシクロデキストリンを含んでよい。

【0090】

加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー、またはネブライザーは、例えば、エタノール、エタノール水溶液、または活性物を分散させ、可溶化し、もしくはその放出を延長するための適切な別の薬剤、溶媒としての噴射剤、ならびにトリオレイン酸ソルビタン、オレイン酸、またはオリゴ乳酸などの任意選択の界面活性剤を含む、本発明の化合物の溶液または懸濁液を含む。

【0091】

乾燥粉末または懸濁液製剤中に使用する前に、製剤は、吸入による送達に適するサイズ（通常は5ミクロン未満）に微粒子化する。これは、スパイラルジェット粉砕、流動層ジェット粉砕、ナノ粒子を生成するための超臨界流体処理、高圧ホモジナイズ、噴霧乾燥などの任意の適切な微粉砕法によって実現することができる。

【0092】

吸入器または注入器に入れて使用するためのカプセル（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースからできたもの）、プリスター、およびカートリッジは、本発明の化合物の粉末混合物、ラクトースやデンプンなどの適切な粉末基剤、および1-ロイシン、マンニトール、ステアリン酸マグネシウムなどの性能改質剤を含むように製剤することができる。ラクトースは、無水のでも、または一水和物の形でよく、後者であることが好ましい。他の適切な医薬添加剤には、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロース、およびトレハロースが含まれる。

【0093】

電気水力学を使用して微細な霧を生成するアトマイザーに入れて使用するための適切な溶液製剤は、1回の動作あたり1μg～20mgの本発明の化合物を含有していてもよく、動作体積は、1μl～100μlと様々でよい。典型的な製剤は、本発明の化合物、プロピレングリコール、滅菌水、エタノール、および塩化ナトリウムを含んでよい。プロピレングリコールの代わりに使用することのできる別の溶媒には、グリセリンおよびポリエチレングリコールが含まれる。

【0094】

メントールや1-メントールなどの適切な着香剤、またはサッカリンやサッカリンナトリウムなどの甘味剤を、吸入投与／鼻腔内投与する予定の本発明の製剤に加えてもよい。

【0095】

吸入投与／鼻腔内投与の製剤は、例えば P G L A を使用して、即時放出型および／または放出調節型とすべく製剤することができる。放出調節型製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的指向性放出、およびプログラミング放出が含まれる。

【0096】

乾燥粉末吸入器およびエアロゾルの場合では、投与量単位は、計量された量を送達する弁によって決定される。本発明によれば、単位は、通常は、0.001mg～10mgの本発明の化合物を含有する計量された投与量または「ひと吹き」を投与するように整えられる。全体としての1日量は、通常は0.001mg～40mgの範囲にあり、1回で、またはより普通にはその日中を通して数回分に分けて投与することができる。

【0097】

直腸投与用の坐剤は、例えば、本発明の化合物を、常温では固体であるが直腸温では液体となり、したがって直腸で融解して薬物を放出する適切な非刺激性の医薬添加剤と混合して調製することができる。適切な医薬添加剤には、例えば、カカオ脂；合成のモノー、ジー、もしくはトリグリセリド；脂肪酸、および／またはポリエチレングリコールなどが含まれる。

【0098】

「局所投与」には、経皮パッチまたはイオン導入装置を介するものなどの経皮的な投与が含まれる。局所投与用の組成物にはまた、例えば、局所用のゲル、スプレー、軟膏、およびクリームが含まれる。

【0099】

本発明の化合物は、軟膏に製剤されるとき、例えば、パラフィン系または水に混和性の軟膏基剤と共に使用することができる。クリームに製剤するとき、活性成分は、例えば、水中油クリーム基剤と共に製剤することができる。所望ならば、クリーム基剤の水相は、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、グリセリン、ポリエチレングリコール、これらの混合物などの、少なくとも約30% (w/w) の多価アルコールを含んでよい。

【0100】

局所用製剤は、皮膚または他の患部を通した活性成分の吸収または浸透を向上させる化合物を含んでよい。そのような皮膚の浸透性改善剤の例には、ジメチルスルホキシドおよび関連した類似物が含まれる。

【0101】

本発明の化合物が経皮的デバイスによって投与されるとき、投与は、貯蔵器および多孔質膜型であるか、または固体基材の変形であるパッチを使用して実現される。いずれの場合においても、活性薬剤は、貯蔵器またはマイクロカプセルから、膜を通して、レシピエントの皮膚または粘膜と接触している、活性薬剤が浸透できる接着剤へと持続的に送達される。活性薬剤が皮膚から吸収されるならば、制御され予め決められた活性薬剤の流れがレシピエントに投与される。マイクロカプセルの場合では、カプセル化剤が膜としても機能する。経皮パッチは、化合物の入った適切な溶媒系と共に、アクリルエマルションやポリエステルパッチなどの接着剤系を含んでいてよい。本発明の乳濁液の油相は、既知の成分から知られている方法で構成されるものでよい。油相は、乳化剤のみを含んでもよいが、例えば、少なくとも1種の乳化剤と、脂肪もしくは油または脂肪と油の両方との混合物を含んでよい。親水性乳化剤が、安定剤として働く親油性乳化剤と一緒に含まれることが好ましい。油と脂肪の両方を含むことも好ましい。ならびに、乳化剤は、安定剤と共にまたはこれなしでいわゆる乳化ろうを作り、乳化ろうは、油および脂肪と一緒に、クリーム製剤の油性分散相となるいわゆる乳化軟膏基剤を構成する。本発明の製剤中での使用に適する乳化剤および乳濁液安定剤には、中でも、Tween 60、Span 80、セトステアリアルアルコール、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が含まれる。活性化合物の溶解性が、医薬品乳濁液製剤で使用するようなほとんどの油について非常に低いことを考えると、製剤に適する油または脂肪の選択は、所望の化粧特性を実現することに基づく。したがって、クリームは、好ましくは、

10

20

30

40

50

チューブまたは他の容器からの漏れを回避する適切な稠性を有する、脂っぽくなく、着色せず、洗い落とせる生成物であるべきである。例えば、ジイソアジピン酸エステル、ステアリン酸イソセチル、ココナツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、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、分枝鎖エステルのブレンドなどの、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を使用することができる。これらは、必要となる性質に応じて単独または組合せで使用することができる。あるいは、白色軟パラフィンおよび／または流動パラフィンなどの高融点脂質、または他の鉱油を使用することができる。眼への局所投与に適する製剤には、本発明の化合物が通常は水性溶媒を含む適切な担体に溶解または懸濁している点眼薬も含まれる。本発明の化合物は、約 0.5～約 20% (w/w) (より好ましくは 0.5～10% (w/w)、しばしばさらにより好ましくは約 1.5% (w/w)) の濃度でそのような製剤中に存在することが好ましい。

10

【0102】

製薬業界で知られている他の担体材料および投与方式を使用してもよい。

【0103】

定義

用語「アルキル」(単独または別の用語との複合語で)とは、通常は 1 個～約 20 個の炭素原子、より典型的な例では 1 個～約 12 個の炭素原子、さらにより典型的な例では 1 個～約 8 個の炭素原子、およびさらにより一層典型的な例では 1 個～約 6 個の炭素原子を含む、直鎖または分枝鎖の飽和ヒドロカルボニル置換基(すなわち、炭素および水素のみを含む置換基)を意味する。そのような置換基の例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、i-アミル、ヘキシル、およびオクチルが含まれる。

20

【0104】

1 個または複数の二重結合、および通常は 2 個～約 20 個の炭素原子、より典型的な例では 2 個～約 12 個の炭素原子、さらにより典型的な例では 2 個～約 8 個の炭素原子、さらにより一層典型的な例では 2 個～約 6 個の炭素原子を含む、用語「アルケニル」(単独または別の用語との複合語で)とは、直鎖または分枝鎖のヒドロカルボニル置換基を意味する。そのような置換基の例には、エテニル(ビニル)、2-プロペニル、3-プロペニル、1,4-ペンタジエニル、1,4-ブタジエニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、およびデセニルが含まれる。

30

【0105】

用語「アルキニル」(単独または別の用語との複合語で)とは、1 個または複数の三重結合、および通常は 2 個～約 20 個の炭素原子、より典型的な例では 2 個～約 12 個の炭素原子、さらにより典型的な例では 2 個～約 8 個の炭素原子、さらにより一層典型的な例では 2 個～約 6 個の炭素原子を含む、直鎖または分枝鎖のヒドロカルボニル置換基を意味する。そのような置換基の例には、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、デシニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、および 1-ペンチニルが含まれる。

【0106】

用語「シクロアルキル」(単独または別の用語との複合語で)とは、3 個～約 14 個の炭素環原子、より典型的な例では 3 個～約 12 個の炭素環原子、さらにより典型的な例では 3 個～約 8 個の炭素環原子を含む、飽和カルボシクリル置換基を意味する。シクロアルキルは、通常は 3～6 個の炭素環原子を含む単一の炭素環でよい。単環のシクロアルキルの例には、シクロプロピル(または「シクロプロパニル」)、シクロブチル(または「シクロブタニル」)、シクロペンチル(または「シクロペンタニル」)、およびシクロヘキシル(または「シクロヘキサニル」)が含まれる。あるいは、シクロアルキルは、例えばデカリニルやノルピナニルなどの、2 または 3 個の炭素環が縮合し合ったものでもよい。

40

【0107】

用語「シクロアルキルアルキル」(単独または別の用語との複合語で)とは、シクロアルキルで置換されているアルキルを意味する。そのような置換基の例には、シクロプロピ

50

ルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、およびシクロヘキシルメチルが含まれる。

【0108】

用語「アリール」（単独または別の用語との複合語で）とは、6～14個の炭素環原子を含む芳香族カルボシクリルを意味する。アリールの例には、フェニル、ナフタレニル、およびインデニルが含まれる。

【0109】

一部の例では、ヒドロカルボニル置換基（例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールなど）の炭素原子数を、接頭辞「C_x - C_y -」（ここで、xは、置換基中の炭素原子の最小の数であり、yは最大の数である）によって示す。したがって、例えば、「C₁～C₆ - アルキル」とは、1～6個の炭素原子を含むアルキル置換基を指す。さらに例示すると、C₃～C₆ - シクロアルキルとは、3～6個の炭素環原子を含む飽和カルボシクリルを意味する。

10

【0110】

用語「アリールアルキル」（単独または別の用語との複合語で）とは、アリールで置換されているアルキルを意味する。

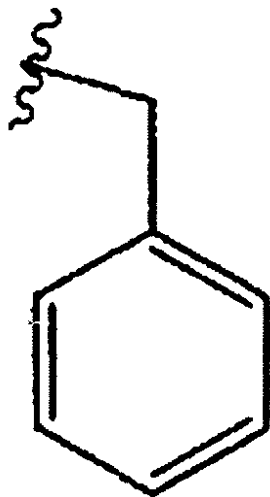
【0111】

用語「ベンジル」（単独または別の用語との複合語で）とは、フェニル、すなわち次の構造で置換されているメチル基を意味する。

【0112】

【化3】

20



30

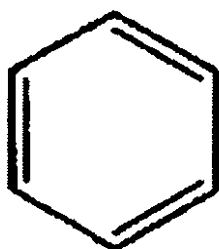
【0113】

用語「ベンゼン」とは、次の構造を意味する。

【0114】

【化4】

40



【0115】

用語「水素」（単独または別の用語との複合語で）とは、水素基を意味し、-Hとして

50

示すこともできる。

【0116】

用語「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」（単独または別の用語との複合語で）とは、 $-OH$ を意味する。

【0117】

用語「ヒドロシアルキル」（単独または別の用語との複合語で）とは、1個または複数のヒドロキシで置換されているアルキルを意味する。

【0118】

用語「ニトロ」（単独または別の用語との複合語で）とは、 $-NO_2$ を意味する。

【0119】

用語「シアノ」（単独または別の用語との複合語で）とは、 $-CN$ を意味し、次のように示すことができる。

【0120】

【化5】



【0121】

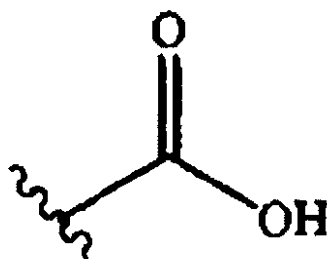
用語「ケト」（単独または別の用語との複合語で）とは、オキシラジカルを意味し、 $=O$ として示すこともできる。

【0122】

用語「カルボキシ」または「カルボキシル」（単独または別の用語との複合語で）とは、 $-C(O)-OH$ を意味し、次式として示すこともできる。

【0123】

【化6】



【0124】

用語「アミノ」（単独または別の用語との複合語で）とは、 $-NH_2$ を意味する。用語「一置換アミノ」（単独または別の用語との複合語で）とは、水素基の一方が非水素置換基によって置換されているアミノ置換基を意味する。用語「二置換アミノ」（単独または別の用語との複合語で）とは、水素原子の両方が、同一でも異なってもよい非水素置換基によって置換されてい、アミノ置換基を意味する。

【0125】

用語「ハロゲン」（単独または別の用語との複合語で）とは、フッ素基（ $-F$ として示すこともできる）、塩素基（ $-Cl$ として示すこともできる）、臭素基（ $-Br$ として示

10

20

30

40

50

すこともできる)、またはヨウ素基(—Iとして示すこともできる)を意味する。通常はフッ素基または塩素基が好ましく、フッ素基がしばしば特に好ましい。

【0126】

接頭辞「ハロ」は、接頭辞が付いている置換基が、1個または複数のそれぞれ独立に選択されたハロゲン基で置換されていることを示す。例えば、ハロアルキルとは、少なくとも1個の水素基がハロゲン基で置換されている、アルキル置換基を意味する。複数の水素がハロゲンで置換されている場合では、ハロゲンは、同一でも異なってもよい。ハロアルキルの例には、クロロメチル、ジクロロメチル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、トリクロロメチル、1-ブromoエチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1, 1, 1-トリフルオロエチル、ジフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロプロピル、およびヘプタフルオロプロピルが含まれる。さらに例示すると、「ハロアルコキシ」とは、少なくとも1個の水素基がハロゲン基によって置換されているアルコキシ置換基を意味する。ハロアルコキシ置換基の例には、クロロメトキシ、1-ブromoエトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ(「ペルフルオロメチルオキシ」としても知られている)、および1, 1, 1, -トリフルオロエトキシが含まれる。置換基が複数のハロゲン基によって置換されている場合、ハロゲンは(別段の記述がない限り)同一でも異なってもよいことを承知されたい。

10

【0127】

接頭辞「ペルハロ」は、接頭辞が付いている置換基上の各水素基が、それぞれ独立に選択されたハロゲン基で置換されていることを示す。すべてのハロゲン基が同一である場合、接頭辞は、ハロゲン基が何であることを明らかにし得る。したがって、例えば、用語「ペルフルオロ」とは、接頭辞が付いている置換基上のすべての水素基がフッ素基で置換されていることを意味する。例示すると、用語「ペルフルオロアルキル」とは、各水素基の場所にフッ素基があるアルキル置換基を意味する。ペルフルオロアルキル置換基の例には、トリフルオロメチル($-CF_3$)、ペルフルオロブチル、ペルフルオロイソプロピル、ペルフルオロドデシル、およびペルフルオロデシルが含まれる。さらに例示すると、用語「ペルフルオロアルコキシ」とは、各水素基がフッ素基で置換されているアルコキシ置換基を意味する。ペルフルオロアルコキシ置換基の例には、トリフルオロメトキシ($-OCF_3$)、ペルフルオロブトキシ、ペルフルオロイソプロポキシ、ペルフルオロドデコキシ、およびペルフルオロデコキシが含まれる。

20

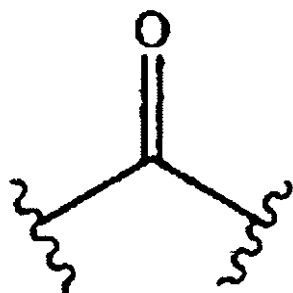
30

【0128】

用語「カルボニル」(単独または別の用語との複合語で)とは、 $-C(O)-$ を意味し、次式として示すこともできる。

【0129】

【化7】



40

この用語は、水和したカルボニル置換基、すなわち $-C(OH)_2-$ も含むものとする。

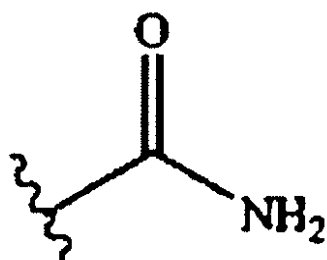
【0130】

用語「アミノカルボニル」(単独または別の用語との複合語で)とは、 $-C(O)-NH_2$ を意味し、次式として示すこともできる。

50

【0131】

【化8】



10

【0132】

用語「オキシ」（単独または別の用語との複合語で）とは、エーテル置換基を意味し、 $-O-$ として示すこともできる。

【0133】

用語「アルコキシ」（単独または別の用語との複合語で）とは、アルキルエーテル置換基、すなわち $-O-$ アルキルを意味する。そのような置換基の例には、メトキシ（ $-O-CH_3$ ）、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、 i -ブトキシ、 s -ブトキシ、および t -ブトキシが含まれる。

【0134】

20

用語「アルキルチオ」（単独または別の用語との複合語で）とは、 $-S-$ アルキルを意味する。例えば、「メチルチオ」は $-S-CH_3$ である。アルキルチオ置換基の他の例には、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、およびヘキシルチオが含まれる。

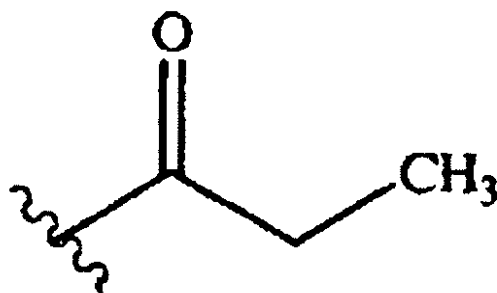
【0135】

用語「アルキルカルボニル」または「アルカノイル」（単独または別の用語との複合語で）とは、 $-C(O)-$ アルキルを意味する。例えば、「エチルカルボニル」は、次式として示すことができる。

【0136】

【化9】

30



他のしばしば好ましいアルキルカルボニル置換基の例には、メチルカルボニル、プロピルカルボニル、ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、およびヘキシルカルボニルが含まれる。

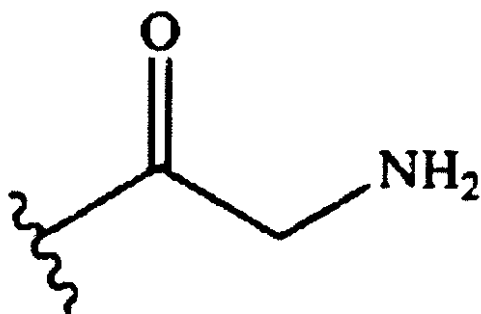
40

【0137】

用語「アミノアルキルカルボニル」（単独または別の用語との複合語で）とは、 $-C(O)-$ アルキル $-NH_2$ を意味する。例えば、「アミノメチルカルボニル」は、次式として示すことができる。

【0138】

【化 10】



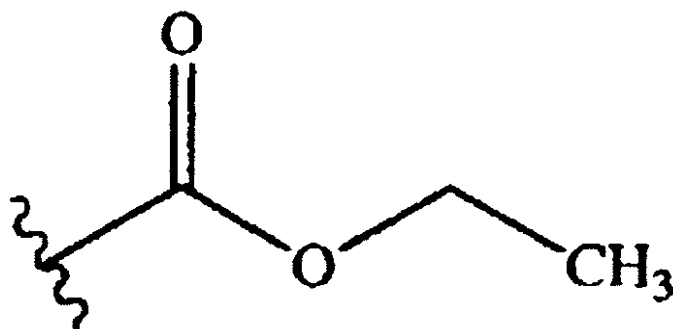
10

【0139】

用語「アルコシカルボニル」（単独または別の用語との複合語で）とは、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ アルキルを意味する。例えば、「エトシカルボニル」は、次式として示することができる。

【0140】

【化 11】



20

【0141】

他のしばしば好ましいアルコシカルボニル置換基の例には、メトシカルボニル、エトシカルボニル、プロポシカルボニル、ブトシカルボニル、ペントシカルボニル、およびヘキシロキシカルボニルが含まれる。

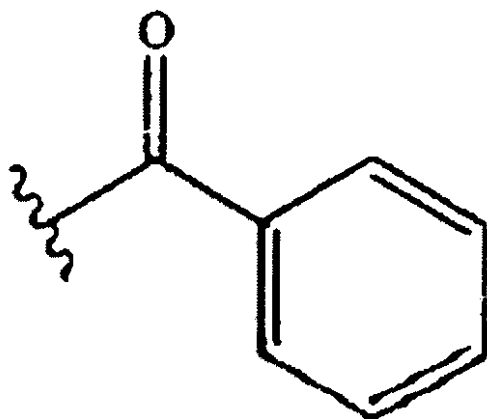
30

【0142】

用語「カルボシクリルカルボニル」（単独または別の用語との複合語で）とは、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$ カルボシクリルを意味する。例えば、「フェニルカルボニル」は、次式として示することができる。

【0143】

【化 1 2】



10

同様に、用語「ヘテロシクリルカルボニル」（単独または別の用語との複合語で）とは、 $-C(O)-$ ヘテロシクリルを意味する。

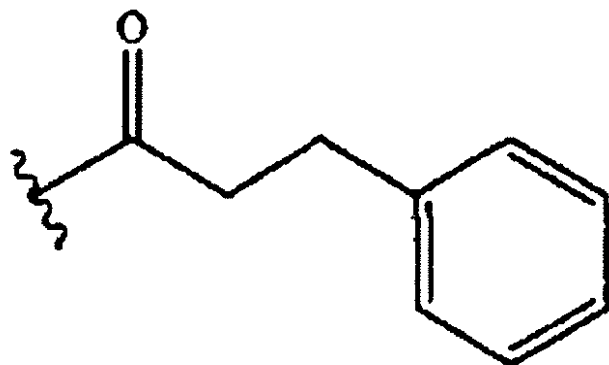
【0 1 4 4】

用語「カルボシクリルアルキルカルボニル」（単独または別の用語との複合語で）とは、 $-C(O)-$ アルキル-カルボシクリルを意味する。例えば、「フェニルエチルカルボニル」は、次式として示すことができる。

20

【0 1 4 5】

【化 1 3】



30

同様に、用語「ヘテロシクリルアルキルカルボニル」（単独または別の用語との複合語で）とは、 $-C(O)-$ アルキル-ヘテロシクリルを意味する。

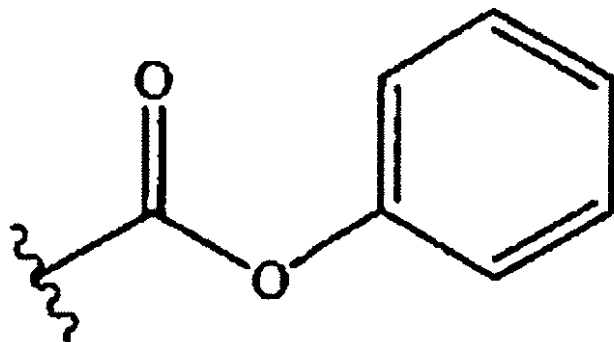
【0 1 4 6】

用語「カルボシクリルオキシカルボニル」（単独または別の用語との複合語で）とは、 $-C(O)-O-$ カルボシクリルを意味する。例えば、「フェニルオキシカルボニル」は、次式として示すことができる。

40

【0 1 4 7】

【化 1 4】



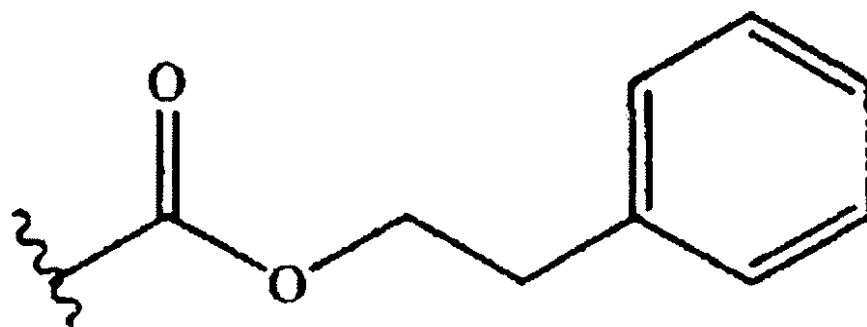
10

【0 1 4 8】

用語「カルボシクリルアルコキシカルボニル」（単独または別の用語との複合語で）とは、 $-C(O)-O-$ アルキル-カルボシクリルを意味する。例えば、「フェニルエトキシカルボニル」は、次式として示すことができる。

【0 1 4 9】

【化 1 5】



20

【0 1 5 0】

用語「チオ」または「チア」（単独または別の用語との複合語で）とは、チアエーテル置換基、すなわち、エーテル酸素原子の場所に二価の硫黄原子があるエーテル置換基を意味する。そのような置換基は、 $-S-$ として示すこともできる。これ、例えば「アルキル-チオ-アルキル」とは、アルキル- S -アルキルを意味する。

30

【0 1 5 1】

用語「チオール」（単独または別の用語との複合語で）とは、スルフヒドリル置換基を意味し、 $-SH$ として示すこともできる。

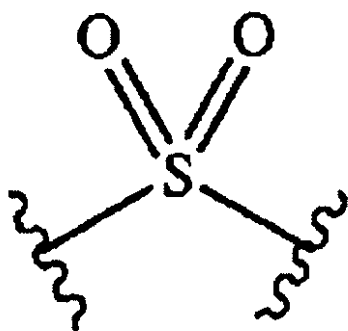
【0 1 5 2】

用語「スルホニル」（単独または別の用語との複合語で）とは、 $-S(O)_2-$ を意味し、次式として示すこともできる。

【0 1 5 3】

40

【化 1 6】



10

すなわち、例えば「アルキル－スルホニル－アルキル」とは、アルキル－S(O)₂－アルキルを意味する。典型的に好ましいアルキルスルホニル置換基の例には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、およびプロピルスルホニルが含まれる。

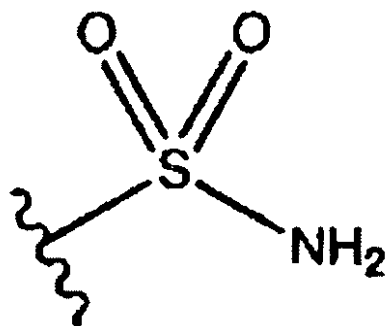
【0 1 5 4】

用語「アミノスルホニル」（単独または別の用語との複合語で）とは、－S(O)₂－NH₂を意味し、次式として示すこともできる。

【0 1 5 5】

【化 1 7】

20



30

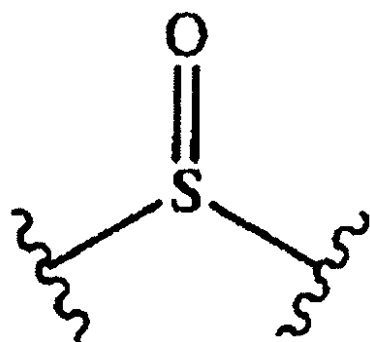
【0 1 5 6】

用語「スルフィニル」または「スルホキシド」（単独または別の用語との複合語で）とは、－S(O)－を意味し、次式として示すこともできる。

【0 1 5 7】

【化 1 8】

40



すなわち、例えば「アルキルスルフィニルアルキル」または「アルキルスルホキシドアルキル」とは、アルキル－S(O)－アルキルを意味する。典型的に好ましいアルキルスルフィニル基には、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、ブチルスルフィニル、およ

50

びヘキシルスルフィニルが含まれる。

【0158】

用語「ヘテロシクリル」（単独または別の用語との複合語で）とは、合計3～14個の環原子を含む、飽和した（すなわち「ヘテロシクロアルキル」）、部分的に飽和した（すなわち「ヘテロシクロアルケニル」）、または完全に不飽和の（すなわち「ヘテロアリール」）環構造を意味する。環原子の少なくとも1個はヘテロ原子（すなわち酸素、窒素、または硫黄）であり、残りの環原子はそれぞれ独立に、炭素、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される。

【0159】

ヘテロシクリルは、通常3～7個の環原子、より典型的な例では3～6個の環原子、さらにより典型的な例では5～6個の環原子を含単環でよい。単環ヘテロシクリルの例には、フラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、チオフェニル（「チオフラニル」としても知られている）、ジヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリル、イソピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イソイミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、ジチオリル、オキサチオリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリニル、イソチアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、チオジアゾリル、オキサチアゾリル、（1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル（「アゾキシミル」としても知られている）、1, 2, 5-オキサジアゾリル（「フラザニル」としても知られている）、または1, 3, 4-オキサジアゾリルを含む）オキサジアゾリル、（1, 2, 3, 4-オキサトリアゾリルまたは1, 2, 3, 5-オキサトリアゾリルを含む）オキサトリアゾリル、（1, 2, 3-ジオキサゾリル、1, 2, 4-ジオキサゾリル、1, 3, 2-ジオキサゾリル、または1, 3, 4-ジオキサゾリルを含む）ジオキサゾリル、オキサチアゾリル、オキサチオリル、オキサチオラニル、（1, 2-ピラニルまたは1, 4-ピラニルを含む）ピラニル、ジヒドロピラニル、ピリジニル（「アジニル」としても知られている）、ペペリジニル、（ピリダジニル（「1, 2-ジアジニル」としても知られている）、ピリミジニル（「1, 3-ジアジニル」または「ピリミジニル」としても知られている）、またはピラジニル（「1, 4-ジアジニル」としても知られている）を含む）ジアジニル、ペペラジニル、（s-トリアジニル（「1, 3, 5-トリアジニル」としても知られている）、a s-トリアジニル（1, 2, 4-トリアジニルとしても知られている）、およびv-トリアジニル（「1, 2, 3-トリアジニル」としても知られている）を含む）トリアジニル、（1, 2, 3-オキサジニル、1, 3, 2-オキサジニル、1, 3, 6-オキサジニル（「ペントキサゾリル」としても知られている）、1, 2, 6-オキサジニル、または1, 4-オキサジニルを含む）オキサジニル、（o-イソキサジニルまたはp-イソキサジニルを含む）イソキサジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、（1, 2, 5-オキサチアジニルまたは1, 2, 6-オキサチアジニルを含む）オキサチアジニル、（1, 4, 2-オキサジアジニルまたは1, 3, 5, 2-オキサジアジニルを含む）オキサジアジニル、モホリニル、アゼピニル、オキセピニル、チエピニル、ならびにジアゼピニルが含まれる。

【0160】

あるいは、ヘテロシクリルは、2個または3個の環が縮合し合ったものでよく、少なくとも1個のそのような環は、環原子としてヘテロ原子（すなわち、窒素、酸素、または硫黄）を含む。そのような置換基には、例えば、インドリジニル、ピリジニル、ピラノピロリル、4H-キノリジニル、プリニル、ナフチリジニル、（ピリド[3, 4-b]-ピリジニル、ピリド[3, 2-b]-ピリジニル、またはピリド[4, 3-b]-ピリジニルを含む）ピリドピリジニル、およびプテリジニルが含まれる。縮合環ヘテロシクリルの他の例には、インドリル、イソインドリル（「イソベンゾアゾリル」または「プソイドイソインドリル」としても知られている）、インドレニル（「プソイドインドリル」としても知られている）、イソインダゾリル（「ベンズピラゾリル」としても知られている）、（キノリニル（「1-ベンゾアジニル」としても知られている）またはイソキノリニル（

「2-ベンゾアジニル」としても知られている)を含む)ベンゾアジニル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、(シンノリニル(「1, 2-ベンゾジアジニル」としても知られている)またはキナゾリニル(「1, 3-ベンゾジアジニル」としても知られている)を含む)ベンゾジアジニル、(「クロマニル」または「イソクロマニル」を含む)ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル(「チオクロマニル」としても知られている)、ベンゾオキサゾリル、インドキサジニル(「ベンズイソオキサゾリル」としても知られている)、アントラニリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾフラニル(「クマロニル」としても知られている)、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル(「ベンゾチオフエニル」、「チオナフテニル」、または「ベンゾチオフラニル」としても知られている)、イソベンゾチエニル(「イソベンゾチオフエニル」、「イソチオナフテニル」、または「イソベンゾチオフラニル」としても知られている)、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、(1, 3, 2-ベンゾオキサジニル、1, 4, 2-ベンゾオキサジニル、2, 3, 1-ベンゾオキサジニル、または3, 1, 4-ベンゾオキサジニルを含む)ベンゾオキサジニル、(1, 2-ベンズイソキサジニルまたは1, 4-ベンズイソキサジニルを含む)ベンズイソキサジニル、テトラヒドロイソキノリニル、カルバゾリル、キサンテニル、およびアクリジニルなどのベンゾ縮合したヘテロシクリルが含まれる。

10

【0161】

用語「2縮合環」ヘテロシクリル(単独または別の用語との複合語で)とは、2個の縮合環を含む、飽和した、部分的に飽和した、またはアリーのヘテロシクリルを意味する。2縮合環ヘテロシクリルの例には、インドリジニル、ピリジニル、ピラノピロリル、4H-キノリジニル、プリニル、ナフチリジニル、ピリドピリジニル、プテリジニル、インドリル、イソインドリル、インドレニル、イソインドアゾリル、ベンゾアジニル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ベンゾジアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾオキサゾリル、インドキサジニル、アントラニリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサジニル、ベンズイソキサジニル、およびテトラヒドロイソキノリニルが含まれる。

20

【0162】

用語「ヘテロアリール」(単独または別の用語との複合語で)とは、5~14個の環原子を含む芳香族ヘテロシクリルを意味する。ヘテロアリールは、単環でもよいし、または2もしくは3個の縮合環でもよい。ヘテロアリール置換基の例には、ピリジル、ピラジル、ピリミジニル、ピリダジニルなどの6員環置換基；1, 3, 5-, 1, 2, 4-, もしくは1, 2, 3-チアジニル、イミダジル、フラニル、チオフエニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、1, 2, 3-, 1, 2, 4-, 1, 2, 5-, もしくは1, 3, 4-オキサジアゾリル、イソチアゾリルなどの5員環置換基；ベンゾチオフラニル、イソベンゾチオフラニル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、プリニル、アントラニリルなどの6/5員縮合環置換基；ならびに1, 2-, 1, 4-, 2, 3-, および2, 1-ベンゾピロニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、1, 4-ベンゾオキサジニルなどの6/6員縮合環が含まれる。

30

40

【0163】

用語「ヘテロシクリルアルキル」(単独または別の用語との複合語で)とは、ヘテロシクリルで置換されているアルキルを意味する。

【0164】

用語「ヘテロシクロアルキル」(単独または別の用語との複合語で)とは、完全に飽和したヘテロシクリルを意味する。

【0165】

本明細書では、用語「置換基」および「基」は区別なく使用する。

【0166】

50

多数の構成要素からなる置換基に付いている接頭辞は、最初の構成要素にのみ適用される。例示すると、用語「アルキルシクロアルキル」は、2つの構成要素、すなわちアルキルおよびシクロアルキルを含む。すなわち、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルシクロアルキルの $C_1 \sim C_6$ -接頭辞とは、アルキルシクロアルキルのアルキル構成要素が1～6個の炭素原子を含んでいることを意味し、 $C_1 \sim C_6$ -接頭辞は、シクロアルキル構成要素については述べていない。さらに例示すると、ハロアルコキシアルキルの接頭辞「ハロ」は、アルコキシアルキル置換基のアルコキシ構成要素のみが1個または複数のハロゲン基で置換されていることを示す。あるいはまたはさらに、アルキル構成要素上でハロゲン置換が起こり得るならば、置換基は、「ハロアルコキシアルキル」というよりも「ハロゲン置換されたアルコキシアルキル」と記述されるはずである。最後に、ハロゲン置換がアルキル構成要素のみで起こり得るならば、置換基は、それよりも「アルコキシハロアルキル」と記述されるはずである。

10

【0167】

置換基が群から「それぞれ独立に選択される」と記述されるならば、各置換基は、他のものに関係なく選択される。したがって、各置換基は、他の置換基と同一でもよいし、または異なってもよい。

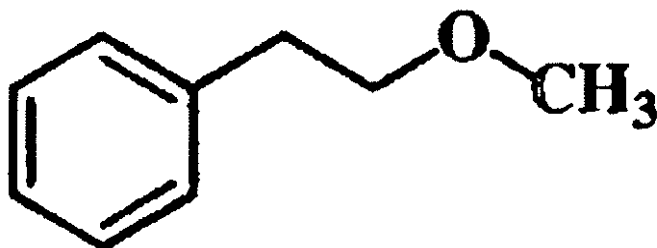
【0168】

言葉を使用して置換基について述べる時、置換基の最も右側に記述された構成要素が、使用可能な原子価を有する構成要素である。例示すると、メトキシエチルで置換されているベンゼンは、次の構造を有する。

20

【0169】

【化19】

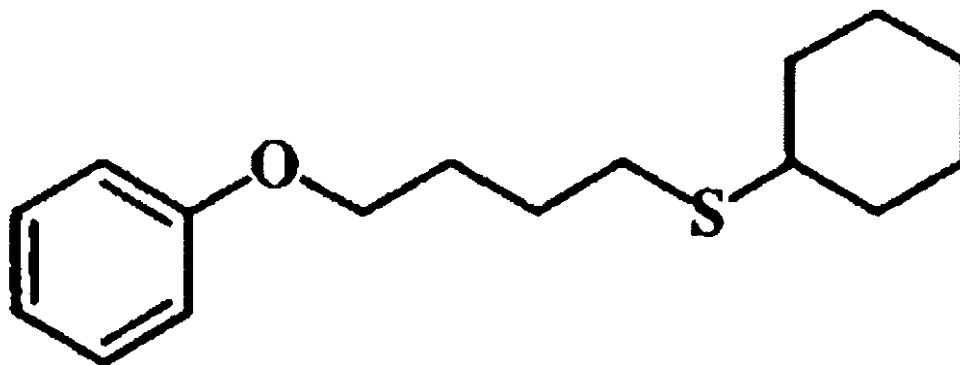


30

見てわかるとおり、エチルがベンゼンに結合しており、メトキシは、ベンゼンから最も遠い構成要素である置換基の構成要素である。さらなる説明として、シクロヘキサニルチオブトキシで置換されているベンゼンは、次の構造を有する。

【0170】

【化20】



40

【0171】

言葉を使用して、示されている化学構造の他の2要素間の連結要素について述べる時、置換基の最も右側に記述された構成要素が、示されている構造の左の要素に結合してい

50

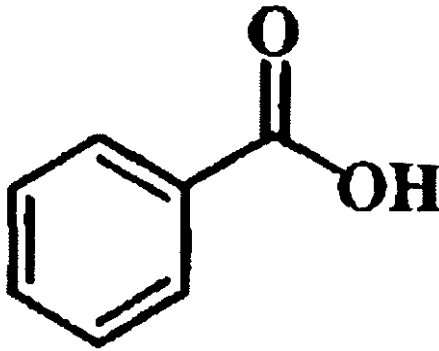
る構成要素である。例示すると、化学構造が $X-L-Y$ であり、 L がメチルシクロヘキサニルエチルであると記述されるとき、その化学物質は、 X -エチルーシクロヘキサニル-メチル- Y であるはずである。

【0172】

化学式を使用して置換基について述べるとき、式の左側のダッシュが、使用可能な原子価を有する置換基の部分を示す。例示すると、 $-C(O)-OH$ で置換されているベンゼンは、次の構造を有する。

【0173】

【化21】



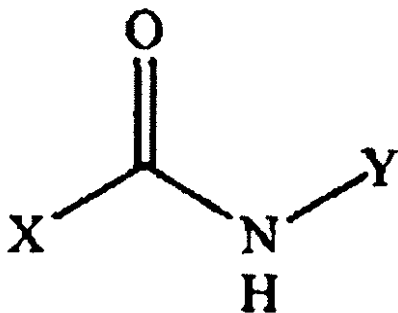
10

【0174】

化学式を使用して、示されている化学構造の他の2要素間の連結要素について述べるとき、置換基の最も左側のダッシュが、示されている構造の左の要素に結合している置換基の部分を示す。一方、最も右側のダッシュは、示されている構造の右の要素に結合している置換基の部分を示す。例示すると、示されている化学構造が $X-L-Y$ であり、 L が $-C(O)-N(H)-$ であると記述されるならば、その化学物質は次式になるはずである。

【0175】

【化22】



30

【0176】

用語「薬学的に許容できる」は、本明細書では、修飾された名詞が医薬品または医薬品の一部としての使用に相応しいことを意味する形容詞として使用する。

【0177】

「comprise」、または「comprises」、または「comprising」という言葉の使用に関して、(特許請求の範囲を含む)本特許では、出願人らは、文脈から別段の要件がない限り、これらの言葉が、限定的というよりも非限定的に解釈されるという基本原理および明確な理解のもとで使用されること、ならびに出願人らが、これらの言葉それぞれが以下の特許請求の範囲を含む本特許の解釈においてそう解釈され则认为していることに特に言及する。

【0178】

40

50

一般合成手順

本発明の化合物を調製するための典型となる手順の概略を以下のスキームで述べる。出発材料は、購入することができ、または当分野の技術者に知られている方法を使用して調製することもできる。同様に、様々な中間体の調製も、当業界で知られている方法を使用して実現することができる。以下の実施例によって示すように、本発明に含まれる化合物を生成するには、出発材料は様々でよく、追加のステップを使用してもよい。また、通常は種々の溶媒および試薬を使用して、上記変換を実現することができる。さらに、ある状況では、反応を実施する順序を変更することが有利な場合もある。反応性の基の保護が、上記変換の実現に必要な場合もある。一般に、保護基の必要、ならびにそのような基を結合させ除去するのに必要な条件は、有機合成の分野の技術者には明白となろう。保護基を使用するとき、一般に脱保護が必要となる。GreeneおよびWutsの「Protecting Groups in Organic Synthesis」に記載のものなどの、保護および脱保護のための適切な保護基および方法論が当業界で知られており、認められている。

10

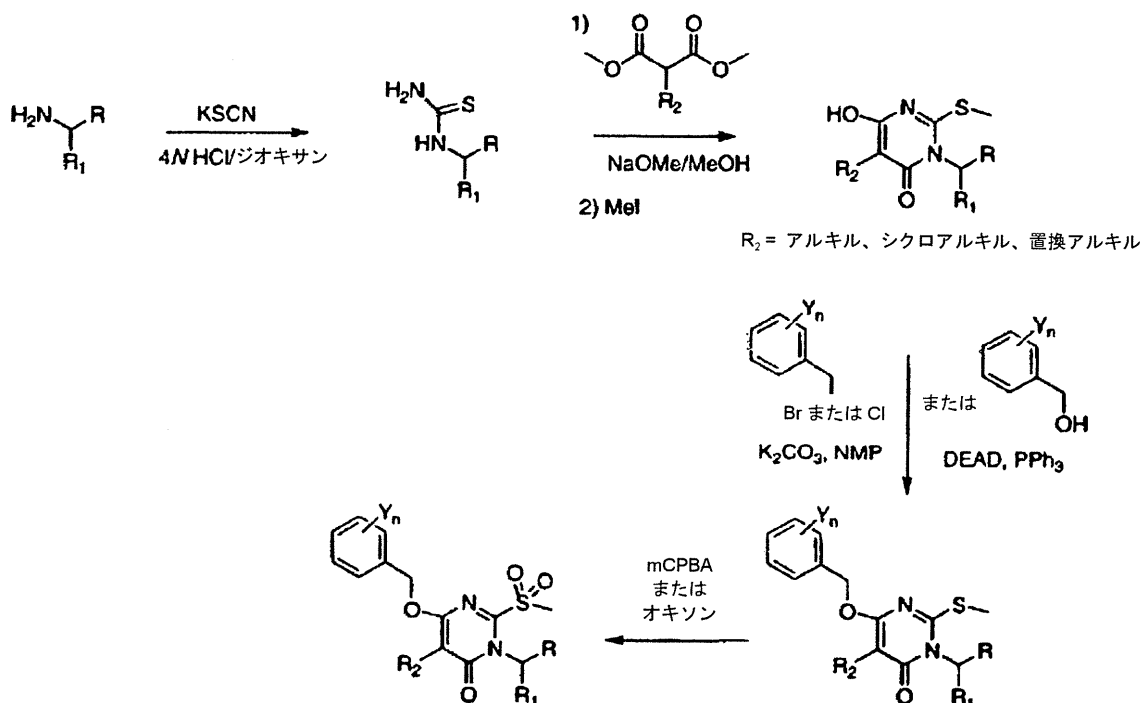
【0179】

以下のスキームは、これらの化合物の調製に使用することのできる方法の典型である。

【0180】

【化23】

スキーム 1



20

30

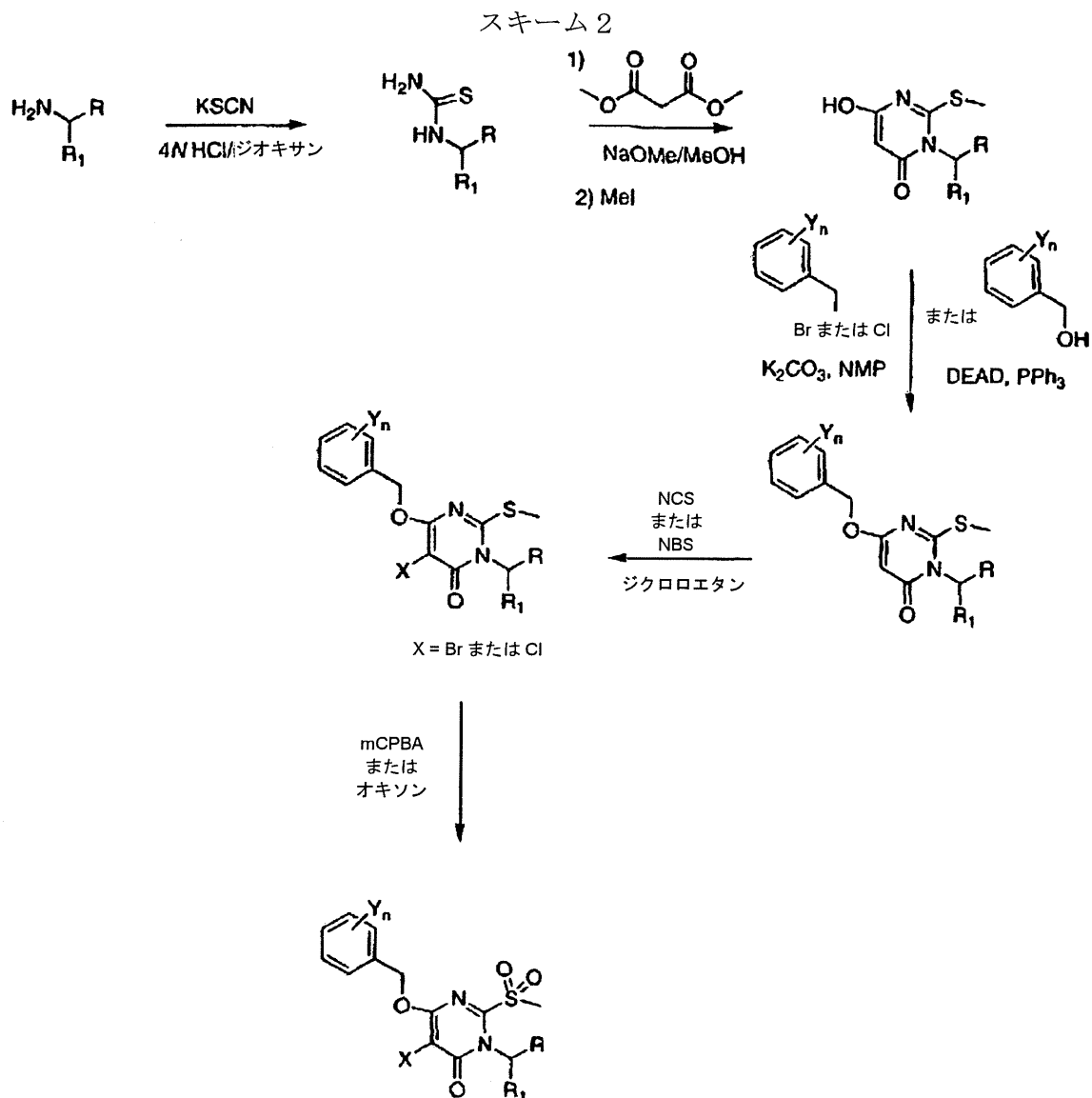
40

【0181】

スキーム 1 は、C-5 アルキルピリミジノン骨格を組み立てた一般的方法を示す。これらの手順では、酸の存在下で置換アミンをチオシアン酸カリウムと縮合させる。次いで、生じたチオ尿素を、置換マロン酸誘導体と縮合させる。次いで、チオール基をハロゲン化アルキルでアルキル化し、置換ハロゲン化ベンジルを使用してヒドロキシル基をアルキル化してもよいし、または置換ベンジルアルコールを用いる光延反応にかけてもよい。次いで、標準の試薬を使用してスルフィドをスルホンに酸化する。

【0182】

【化 2 4】



10

20

30

【0183】

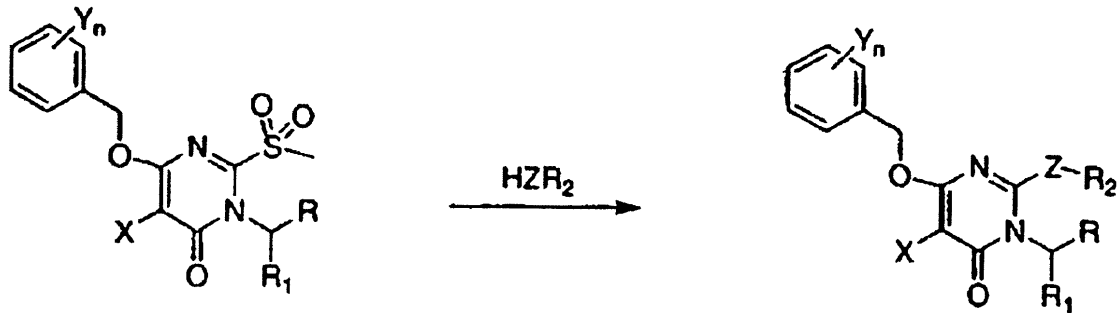
スキーム 2 は、C-5 ハロピリミジノン骨格を組み立てた一般的方法を示す。これらの手順では、酸の存在下で置換アミンをチオシアン酸カリウムと縮合させる。次いで、生じたチオ尿素を置換マロン酸誘導体と縮合させる。次いで、チオール基をハロゲン化アルキルでアルキル化し、置換ハロゲン化ベンジルを使用してヒドロキシル基をアルキル化してもよいし、または置換ベンジルアルコールを用いる光延反応にかけてもよい。N-ブロモスクシンイミドまたはN-クロロスクシンイミドを使用して、C-5 ハロゲンを導入する。次いで、標準の試薬を使用してスルフィドをスルホンに酸化する。

40

【0184】

【化 2 5】

スキーム 3



10

X = Cl、Br、アルキル

 Y_n = 任意のものR、 R_1 = H、アルキル、シクロアルキル、互いに無関係

Z = O、N、S

 R_2 = アルキルシクロアルキル、置換アルキル

【0185】

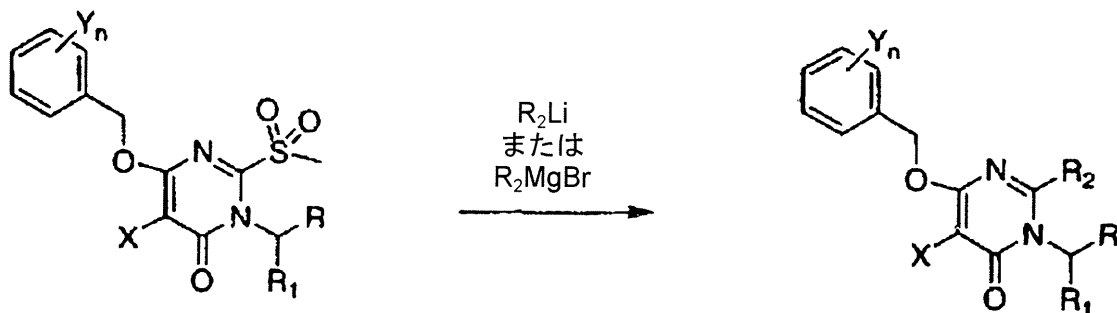
スキーム 3 は、ピリミジノンスルホンにさらに手を加えて、いくつかの C-2 ヘテロ原子置換された誘導体を得る方法を示す。塩基の存在下で、スルホンを、置換アミン、アルコール、またはチオールと反応させる。

20

【0186】

【化 2 6】

スキーム 4



30

X = Cl、Br、アルキル

 Y_n = 任意のものR、 R_1 = H、アルキル、シクロアルキル、互いに無関係 R_2 = アルキルシクロアルキル、置換アルキル

40

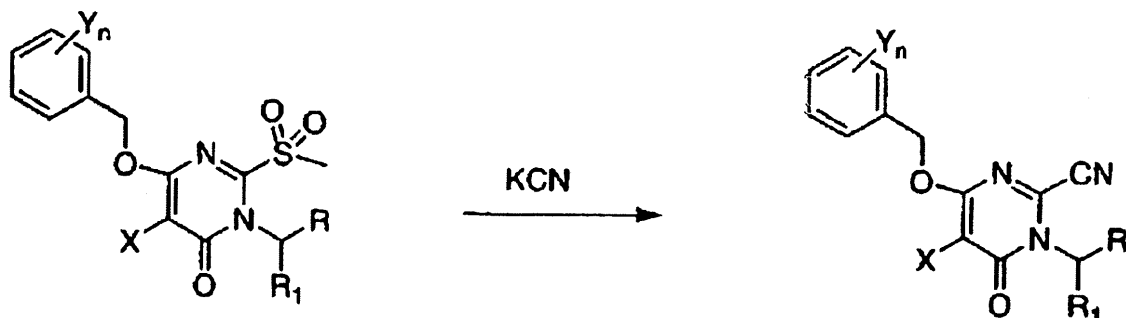
【0187】

スキーム 4 は、ピリミジノンスルホンにさらに手を加えて、いくつかの C-2 アルキル置換された誘導体を得る方法を示す。スルホンを、官能性を持たせ、または官能性を持たせていない有機金属試薬と縮合させ、次いで標準の条件を使用してこれにさらに手を加える。

【0188】

【化 2 7】

スキーム 5



X = Cl、Br、アルキル

Y_n = 任意のものR、R₁ = H、アルキル、シクロアルキル、互いに無関係

10

【0189】

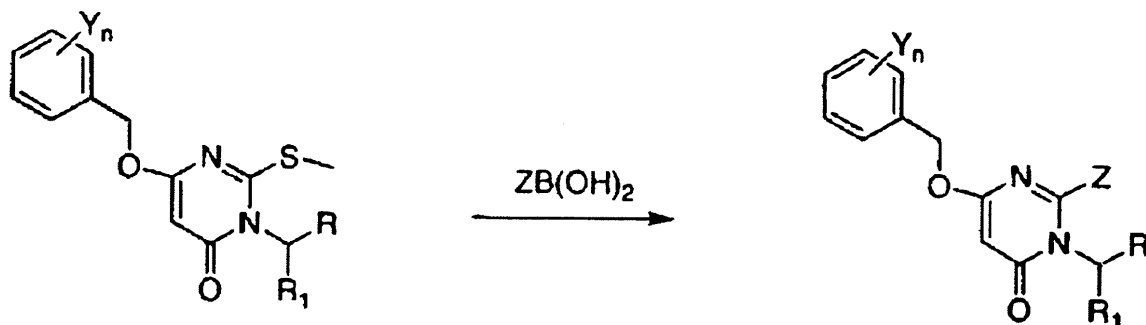
スキーム 5 は、シアン化カリウムとの反応によってピリミジノンスルホンにさらに手を加える方法を示す。次いで、シアン化物官能基に手を加えて、いくつかの誘導体にする

20

【0190】

【化 2 8】

スキーム 6

Y_n = 任意のものR、R₁ = H、アルキル、シクロアルキル、互いに無関係

Z = 芳香族

30

【0191】

スキーム 6 は、ピリミジノンスルフィドにさらに手を加えて、C-2 アリール置換された誘導体を得る方法を示す。銅およびパラジウム触媒の存在下で、スルフィドを置換アリールボロン酸と反応させる。

40

【0192】

詳細な調製法

以下の詳細な実施例は、本発明の化合物の調製を例示するものである。他の本発明の化合物は、これら実施例で例示する方法を、単独で、または当業界で一般に知られている技術と組み合わせて使用して調製することができる。以下の実施例は、例示的なものに過ぎず、この開示の残りの部分をいかようにも限定しない。

【0193】

50

以下の略語を使用する。

g	グラム	
mg	ミリグラム	
mmol	ミリモル	
°C	セルシウス度	
M	モル濃度	
ml	ミリリットル	
NMR	核磁気共鳴	
¹ H	プロトン	
MHz	メガヘルツ	10
s	一重線	
dd	二重二重線	
d	二重線	
t	三重線	
q	四重線	
br	ブロード	
m	多重線	
app	明白な	
J	結合定数	
Hz	ヘルツ	20
LC/MS	液体クロマトグラフ/質量分析計	
t _r	滞留時間	
min	分	
nm	ナノメートル	
ES-MS	エレクトロスプレー質量分析計	
m/z	質量対電荷比	
ES-HRMS	エレクトロスプレー高分解能質量分析計	
calcd	計算値	
N	正常な	
L	リットル	30
dq	二重四重線	
dt	二重三重線	
ddd	二重二重二重線	
rt	室温	
h	時間	
ddt	二重二重三重線	
w/w	重量対重量	
psi	平方インチあたりのポンド数	
M+H	厳密な質量+1	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	40
DCM	ジクロロメタン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DBU-1, 8	ジアザビシクロ [5. 4. 0] -ウンデカ-7-エン	
NBS-N	ブロモスクシンイミド	
NCS-N	クロロスクシンイミド	
ES-HRMS	エレクトロスプレー高分解能質量分析	
t-BOC	t-ブチルオキシカルボニル	
DMAp	ジメチルアミノピリジン	
DCM	ジクロロメタン	50

EtOAc－酢酸エチル

MCBAm－クロロ過安息香酸

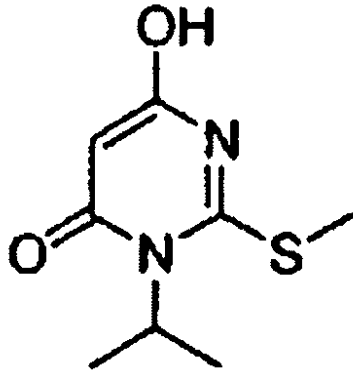
【実施例】

【0194】

(実施例1)

【0195】

【化29】



10

ステップ1：6－ヒドロキシ－3－イソプロピル－2－（メチルチオ）ピリミジン－4
（3H）－オンの調製

20

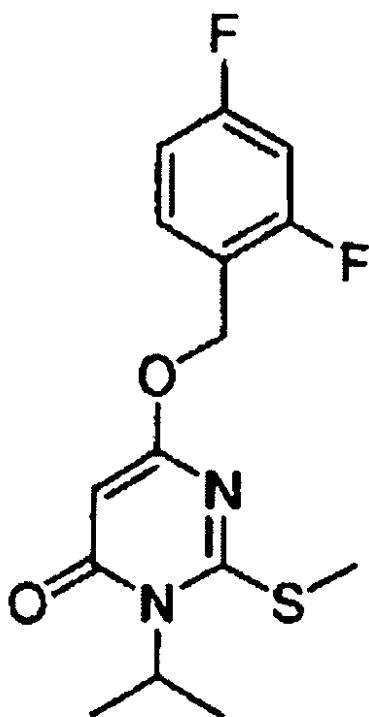
N－イソプロピルチオ尿素（124.03 g、1.05モル）とマロン酸ジエチル（168 g、1.05モル）の混合物を機械で攪拌したものに、周囲温度で市販の（Aldrich）メタノール（468 mL）中ナトリウムメトキシド（25% wt）を一度に加えた。最初に、生成した濃い白色懸濁液を4.5時間かけて68℃に加熱した（穏やかな還流）。この時点で、反応混合物は、透明（濁りを帯びた）になる。冷却を開始し、50℃に到達した後、50℃を維持しながら、安定した流れの中で10分間かけてヨウ化メチル（149 g、1.05モル）を加えた。発熱が認められるので、適度の冷却を適用して、この温度を維持する。（ヨウ化メチルは揮発性であり、したがって還流冷却器はこの時点でも使える状態のままにしておかなければならない。）30分後、反応液を35℃に冷却し、十分に攪拌しながら迅速に加えられる120 mLの水酢酸で失活させる。温度が42℃に上昇し、濃い白色懸濁液が生成した。これによって、急な固体の沈殿が妨げられ、滑らかな攪拌が可能になり、均質で急速に濾過される結晶塊が形成される。さらに30分間攪拌して周囲温度への冷却（水浴）を可能にした後、内容物を濾過し、500 mLの水で4回洗浄した。濾過は急速であり、白色の半結晶固体が得られ、恒量になるまで50℃かつ20 mmの減圧下で乾燥させた。重量は190 g（90%）（純度>98%）であった。¹H NMR（400 MHz, DMSO）δ 11.2（br s, 1H）、5.0（s, 1H）4.4（m, 1H）、2.42（s, 3H）、1.42（d, J=6.6 Hz, 6H）。

30

【0196】

40

【化 30】



10

20

30

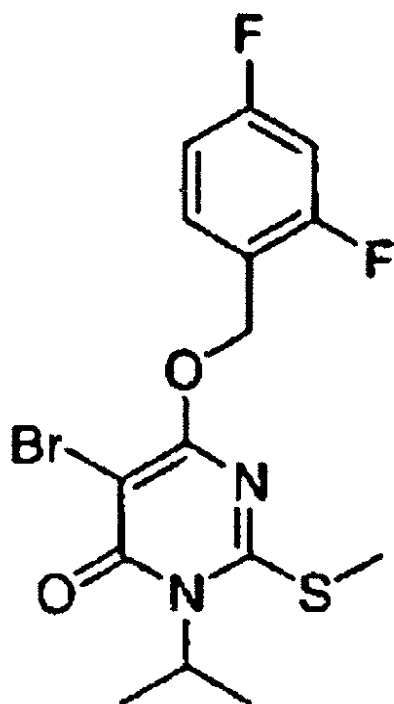
40

ステップ2：6-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-3-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オンの調製

ステップ1からの6-ヒドロキシ-3-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オン(190g、0.95モル)および325メッシュの炭酸カリウム(160g、1.15モル)を600mLのNメチルピロリジノンに懸濁させた懸濁液を50℃に温めた。攪拌を容易にし、生成する塩の塊の形成または固化を防ぐために、追加の100mLの溶媒を加えた。臭化2,4-ジフルオロベンジル(197g、0.96モル)を希釈せずに20分間かけて加えて、10℃の発熱を可能にする(最後温度は60℃)。このとき懸濁液は、約10分間でより薄くより攪拌しやすくなり、有意な完了が示される。温度を50℃に低下させ、さらに3時間保持した。少量の分量を抜き取って反応が完了しているか試験した。混合物を周囲温度に冷却し、3Lの水を含む大型のフラスコに十分に攪拌しながら注いだ。沈殿した固体を濾別し、600mLの水で3回洗浄し、50℃かつ20mmの減圧下で乾燥させた。NMR純度はこの段階で約75~80%であり、重さは約300gであった。粗生成物を2Lの酢酸エチルに溶解させ、大型のロータリーエバポレーターによって35~40℃かつ100mmの減圧下で750mLに濃縮した(1250mLを蒸留)。晶出が始まったときに加熱および減圧を止めたが、回転は継続し、浴を30分間かけてゆっくりと15℃の最終温度に冷却した。懸濁液を濾過し(迅速に行う)、200mLのヘキサンで2回洗浄した。微細な白色結晶を50℃かつ20mmで乾燥させて、160g(52%)を得た。結晶化またはクロマトグラフィーによって、母液から追加の量の生成物が得られる。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 7.55(m, 1H)、7.27(m, 1H)、7.11(m, 1H)、5.37(s, 1H)、5.21(s, 2H)、4.47-4.38(m, 1H)、2.48(s, 3H)、1.47(d, J=6.7Hz, 6H)。

【0197】

【化 3 1】



10

20

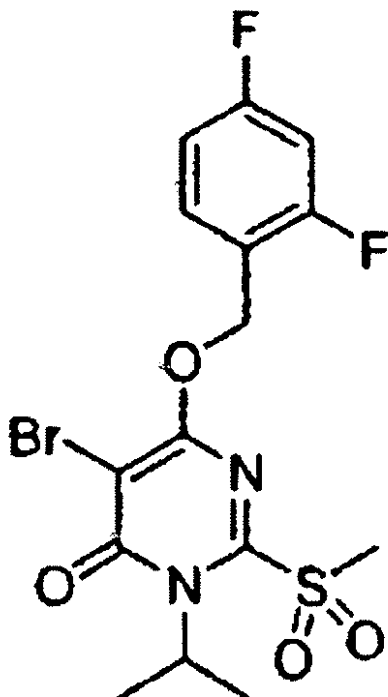
ステップ 3：6-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-ブromo-3-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オンの調製

基質 6-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-3-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オン (137 g、0.42 モル) を塩化メチレンに溶解させ、N-ブロモスクシンイミド (178 g、0.42 モル) を同量ずつの 2 回に分けて十分に攪拌しながら周囲温度で加えた。中程度の温度上昇 (3~5℃) が認められた。さらに 2 時間攪拌した後、ロータリーエバポレーターでほぼ乾燥するまで溶媒を留去した。その後 750 mL の水を加え、10 分間十分に攪拌した。固体を濾別し (迅速に行う)、200 mL の水で 3 回洗浄した。オフホワイトの固体を 50℃ かつ 20 mm の減圧下で乾燥させた。生成物の収量は 170 g (100%) であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (m, 1H)、7.27 (m, 1H)、7.15 (m, 1H)、5.47 (s, 2H)、4.51-4.40 (m, 1H)、2.58 (s, 3H)、1.52 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

30

【0198】

【化 3 2】



10

20

30

40

ステップ 4：6-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-ブロモ-3-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4(3H)-オンの調製

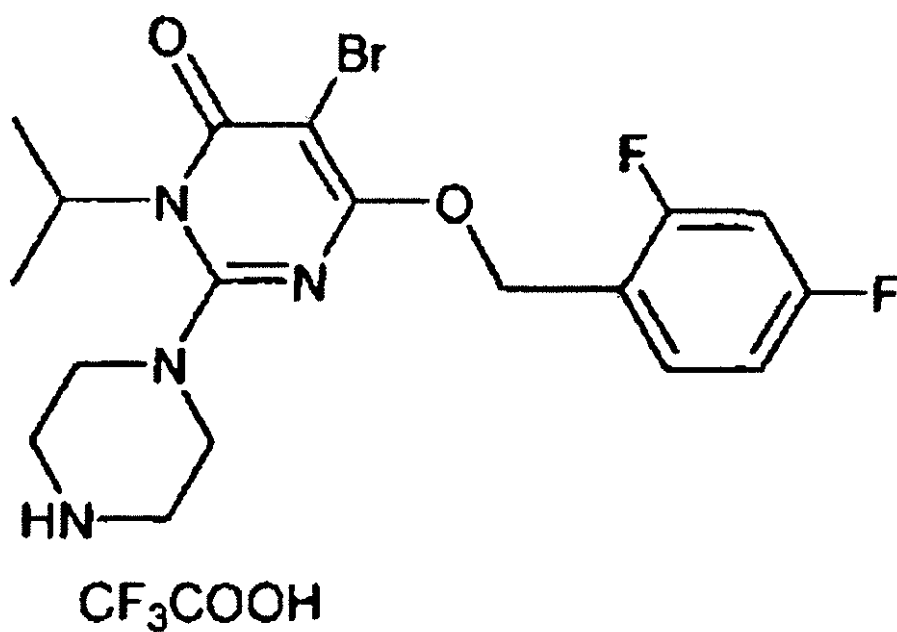
6-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-ブロモ-3-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オン(170 g、0.42 モル)を3 LのTHFおよび300 mLの水に溶かした周囲温度に保たれた攪拌溶液に、オキソン(600 g、0.98 モル)を加えた。オキソンは、THF水溶液への溶解性が低かったので、発熱は最小であり(2~3℃)、反応液は不均一なままであった。混合物をさらに5日間周囲温度で攪拌した。(加熱して反応の速度を上げることは、分解が認められるので勧められない。)反応混合物を濾過し、残渣を500 mLの酢酸エチルで2回洗浄した。濾液を最初の体積の約1/3に濃縮し(2800 mLの留出物)、続いて1 Lの酢酸エチルを加えた。200 mLの水で3回洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーターで半ペースト状の固体になるまで濃縮した。次いで500 mLのエーテルを加え、十分に攪拌した。結晶性の固体が急速に分離し、これをその後濾過し、100 mLの冷(10℃)エーテルで1回および100 mLのヘキサンで1回洗浄した。生成物を無色の固体として得、真空オーブンに入れて50℃かつ20 mmで乾燥させて100 g(51%)の恒量とした。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (m, 1H)、6.92 (m, 1H)、6.82 (m, 1H)、5.41 (s, 2H)、4.21-4.28 (m, 1H)、3.38 (s, 3H)、1.60 (d, J=6.7 Hz, 6H)。

【0199】

(実施例2)

【0200】

【化 3 3】



10

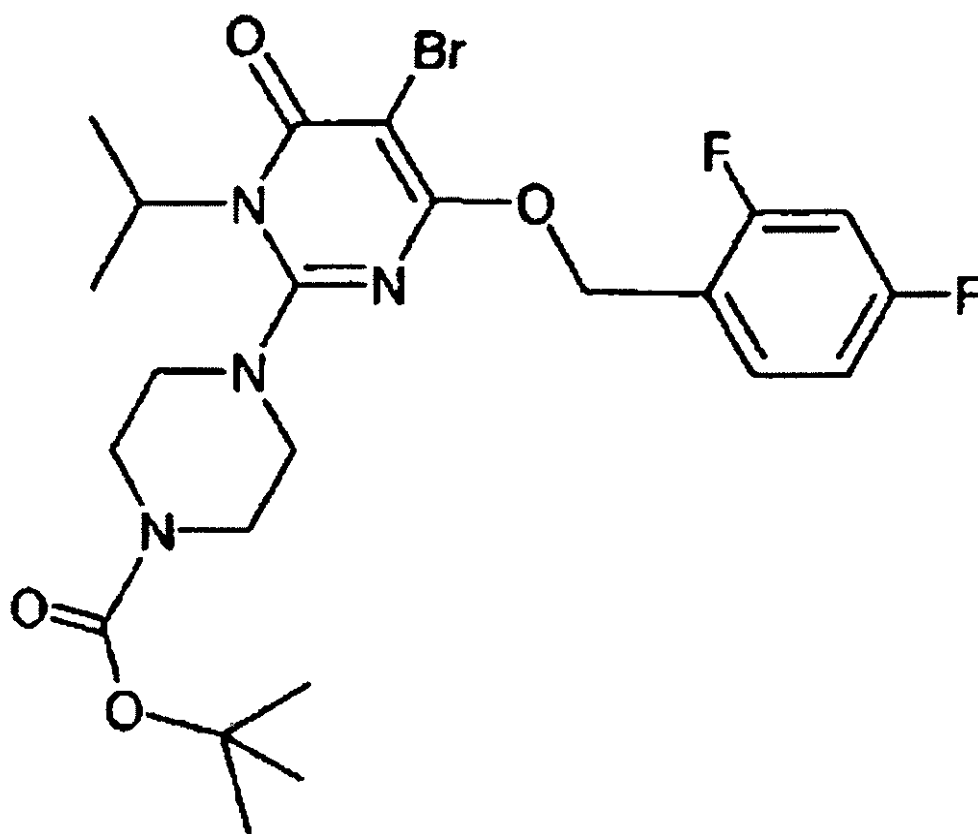
20

5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-ピペラジン-1-イルピリミジン-4(3H)-オントリフルオロ酢酸塩

ステップ1: 4-{5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルの調製

【0201】

【化 3 4】



10

20

30

40

t-ブチル-1-ピペラジincarボキシレート (1.0 g、0.0054 mol)、ステップ3から得た5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4(3H)-オン (1.8 g、0.004 mol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.79 g、0.006 mol)、およびジメチルアミノピリジン (0.15 g、0.0012 mol) をジオキサン (20.0 mL) に混ぜた混合物をアルゴン中にて70℃で16時間加熱した。真空中で溶媒を除去した後、残渣を5%の冷クエン酸 (10 mL) とジクロロメタン (60.0 mL) とに分配した。有機抽出物を水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮乾燥した。得られる材料を、0.5%のトリフルオロ酢酸を含む10~90%のCH₃CN/水の勾配 (40分間) を流速80 mL/分で使用する逆相HPLCによって精製した。適切な画分 (MH⁺, m/z = 543) を合わせ、小さい体積 (約25 mL) に濃縮し、5%の炭酸水素ナトリウム (5 mL) を加え、ジクロロメタン (2×20 mL) で抽出し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮乾燥した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、および真空中で濃縮乾燥して、表題化合物を非結晶粉末 (0.85 g、36%) として得た。¹H NMR (CD₃OD/400 MHz) δ 7.51 (m, 1H)、6.98 (m, 2H)、5.44 (s, 2H)、4.61 (m, 1H)、3.55 (br, 4H)、3.24 (m, 4H)、1.57 (d, 6H, J = 6.8 Hz、および1.46 (s, 9H) ; ES-HRMS m/z 543.1441 (C₂₃H₃₀N₄O₄F₂Br に対するM+H計算値は543.1413)。

【0202】

ステップ2：表題化合物の調製

ステップ4から得た4-{5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチル (0.26 g、4.6ミリモル) をトリフルオロ酢酸 (0.3 mL) とジクロロメタン (0.3 mL) の混合物に溶かした溶液を室温で30分間攪

50

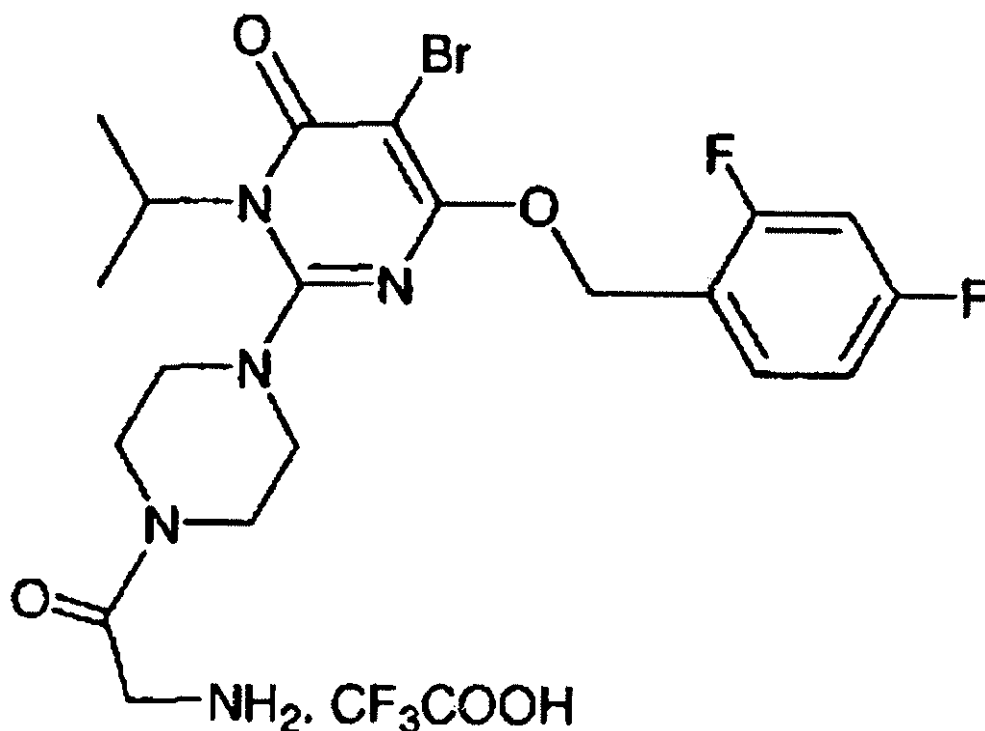
拌し、0.5%のトリフルオロ酢酸を含む10~90%のCH₃CN/水の勾配(40分)を流速80mL/分で使用する逆相HPLCによって生成物を単離した。適切な画分(MH⁺, m/z = 443)を合わせ、凍結乾燥して、表題化合物を白色粉末(0.18g、67%)として得た。¹H NMR(CD₃OD/400MHz) δ 7.50(m, 1H)、6.99(m, 2H)、5.46(s, 2H)、4.61(m, 1H)、3.49(m, 4H)、3.39(m, 4H)、1.58(d, 6H, J = 6.8Hz); ES-HRMS m/z 443.0859(C₁₈H₂₂N₄O₄F₂Brに対するM+H計算値は443.0889)。

【0203】

(実施例3)

【0204】

【化35】



5-ブromo-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-(4-グリシルピペラジン-1-イル)-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オントリフルオロ酢酸塩

5-ブromo-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-ピペラジン-1-イルピリミジン-4(3H)-オントリフルオロ酢酸塩(0.055g、0.1ミリモル)のDMF(0.25mL)溶液に、N-メチルモルホリン(0.015g、0.15ミリモル)およびBOC-グリシン-N-ヒドロキシスクシンイミド(0.04g、0.15ミリモル)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸(0.125mL)およびジクロロメタン(0.125mL)と共に室温で15分間攪拌した。溶液をアセトニトリル(3.0mL)で希釈し、0.5%のトリフルオロ酢酸を含む10~90%のCH₃CN/水の勾配(40分)を流速80mL/分で使用する逆相HPLCによって生成物を単離した。適切な画分(MH⁺, m/z = 500)を合わせ、凍結乾燥して、表題化合物を白色粉末(0.04g)として得た。¹H NMR(CD₃OD/400MHz) δ 7.45(m, 1H)、6.96(m, 2H)、5.45(s, 2H)、4.64(m, 1H)、3.97(s, 2H)、3.68(br, 2H)、3.58(m, 2H)、3.33(m, 4H)、1.59(d

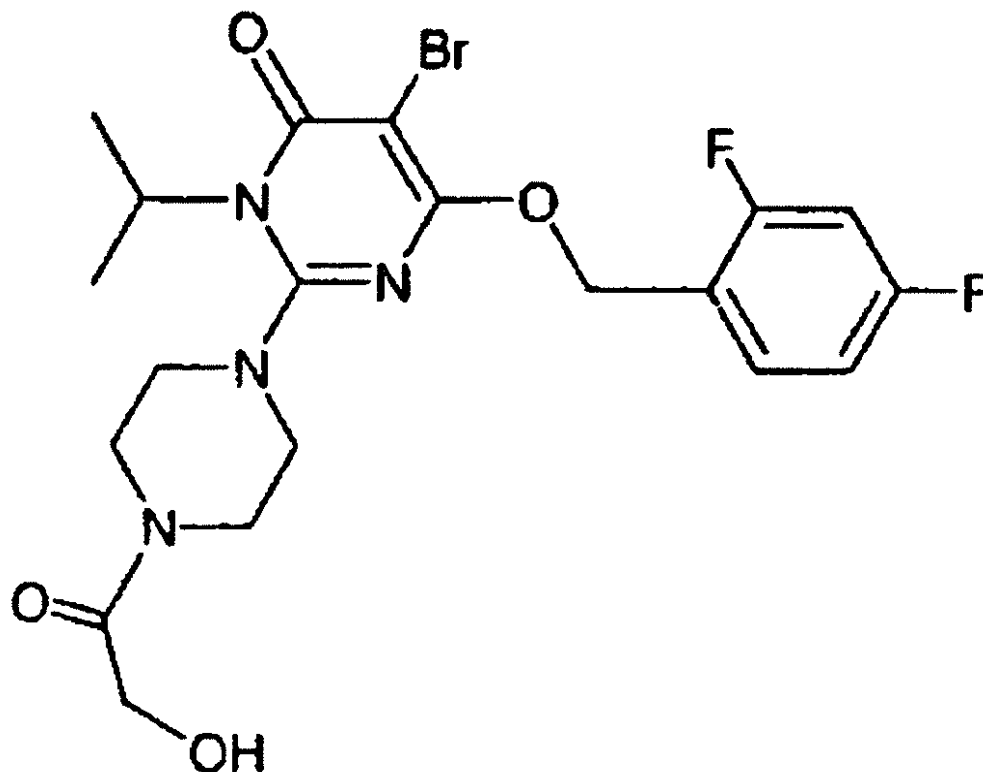
, 6 H, J = 6.8 Hz) ; ES-HRMS m/z 500.1112 (C₂₀H₂₅N₅O₃F₂Br に対する M+H 計算値は 500.1103)。

【0205】

(実施例 4)

【0206】

【化 36】



10

20

30

40

5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-(4-グリコイルピペラジン-1-イル)-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン

5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-ピペラジン-1-イルピリミジン-4(3H)-オントリフルオロ酢酸塩(0.1g、0.18ミリモル)をジクロロメタン(3.0mL)に溶かした0℃の溶液に、N-メチルモルホリン(0.037g、0.36ミリモル)およびアセトキシ塩化アセチル(0.05g、0.37ミリモル)を加え、0℃で30分間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、0.5%のトリフルオロ酢酸を含む10~90%のCH₃CN/水の勾配(40分)を流速80mL/分で使用する逆相HPLCによって生成物を単離した。適切な画分(MH⁺, m/z=500)を合わせ、凍結乾燥して、0.065g(MH⁺ m/z=543)を白色粉末として得た。これを、1.5NのNaOH(0.3mL)とジオキサン(0.3mL)の混合物と共に室温で1時間攪拌した。この混合物を水(5.0mL)で希釈し、トリフルオロ酢酸で酸性化し、生成物を上述のような逆相HPLCによって精製して、表題化合物(0.025g)を白色粉末として得た。¹H NMR(CD₃OD/400MHz) δ 7.51(m, 1H)、6.97(m, 2H)、5.47(s, 2H)、4.63(m, 1H)、4.25(s, 2H)、3.67(br, 2H)、3.59(br, 2H)、3.33(m, 4H)、1.59(d, 6H, J=6.8Hz) ; ES-HRMS m/z 501.0954 (C₂₀H₂₄N₄O₄F₂Br に対する M+H 計算値は 501.0943)。

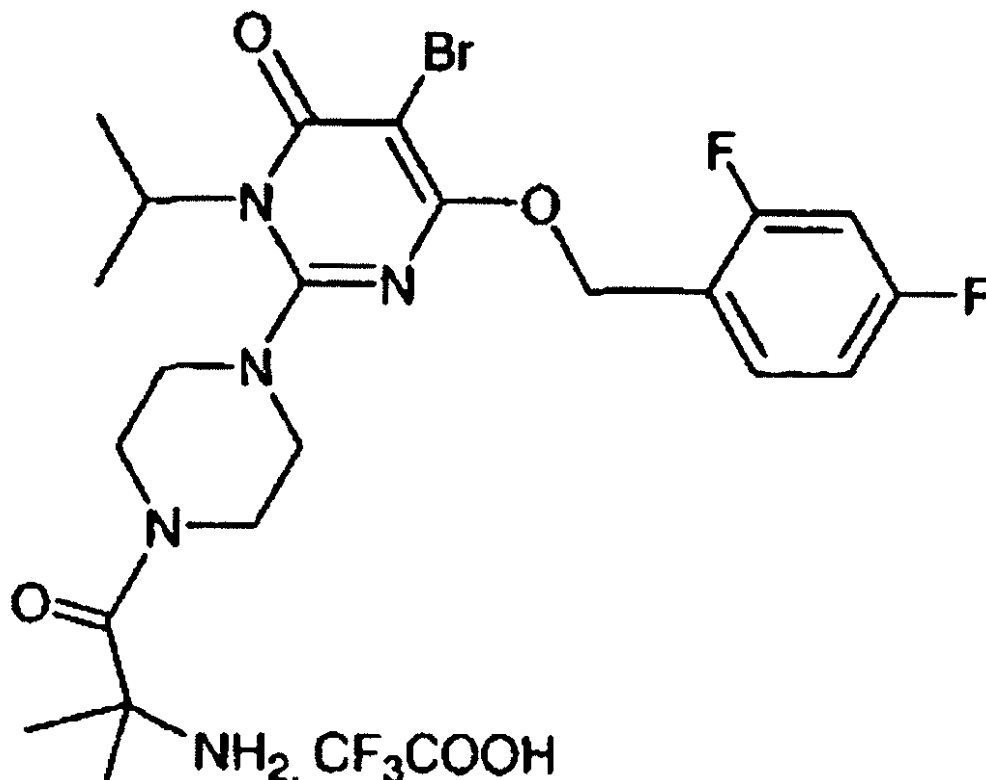
【0207】

(実施例 5)

【0208】

50

【化 3 7】



10

20

30

40

5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-[[4-(2-メチルアラニン)ピペラジン-1-イル]ピリミジン-4(3H)-オン]トリフルオロ酢酸塩

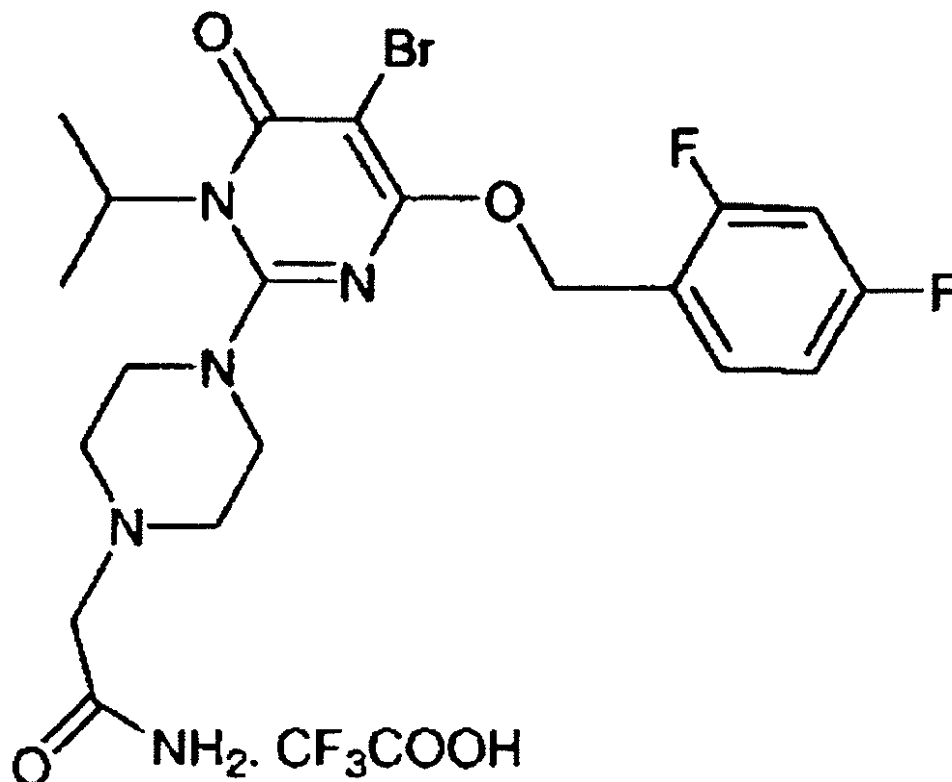
二炭酸ジ-*t*-ブチル(0.2 g、0.8ミリモル)、*N*-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-メチルアラニン(0.15 g、0.74ミリモル)、3-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロベンゾトリアジン-4-オン(0.12 g)、およびトリエチルアミン(0.1 mL)をアセトニトリルに混ぜた混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-ピペラジン-1-イルピリミジン-4(3H)-オン(0.22 g、0.5ミリモル)のDMF(2.0 mL)溶液を加え、得られる混合物をアルゴン中にて室温で3時間攪拌した。真空中で溶媒を除去した後、残渣を5%のクエン酸(5 mL)とジクロロメタン(20 mL)とに分配した。有機層を洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮乾燥した。得られる材料を、トリフルオロ酢酸(0.5 mL)とジクロロメタン(0.5 mL)の混合物と共に30分間攪拌し、生成物を、0.5%のトリフルオロ酢酸を含む10~90%の CH_3CN /水の勾配(40分)を流速80 mL/分で使用する逆相HPLCによって精製した。適切な画分(MH^+ , $m/z = 500$)を合わせ、凍結乾燥して、表題化合物(0.155 g)を白色粉末として得た。 ^1H NMR($\text{CD}_3\text{OD}/400\text{ MHz}$) δ 7.45 (m, 1H)、6.95 (m, 2H)、5.43 (s, 2H)、4.62 (m, 1H)、3.79 (br, 4H)、3.30 (m, 4H)、1.67 (s, 6H)、および1.59 (d, 6H, $J = 6.8\text{ Hz}$) ; ES-HRMS m/z 528.1435 ($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3\text{F}_2\text{Br}$ に対する $M+H$ 計算値は528.1416)。

【0209】

(実施例6)

【0210】

【化 3 8】



10

20

2-(4-{5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}ピペラジン-1-イル)アセトアミドトリフルオロ酢酸塩

クロロアセトアミド(0.1g、1.1ミリモル)、5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-ピペラジン-1-イルピリミジン-4(3H)-オン(0.30g、0.68ミリモル)、ジイソプロピルエチルアミン(0.081g、0.63ミリモル)、およびDMA P(0.01g)をジオキサン(6.0 mL)に混ぜた混合物を、アルゴン中にて70℃で16時間加熱した。減圧下で溶媒を除去した後、残渣を、0.5%のトリフルオロ酢酸を含む10~90%のCH₃CN/水の勾配(40分)を流速80mL/分で使用するHPLCによって精製した。適切な画分(MH⁺, m/z=500)を合わせ、凍結乾燥して、表題化合物(0.085g)を白色粉末として得た。¹H NMR(CD₃OD/400MHz) δ 7.50(m, 1H)、6.98(m, 2H)、5.44(s, 2H)、4.59(m, 1H)、3.80(br, 2H)、3.52(m, 4H)、3.29(m, 4H)、および1.57(d, 6H, J=6.8Hz); ES-HRMS m/z 500.1092(C₂₀H₂₅N₅O₃F₂Brに対するM+H計算値は500.1103)。

30

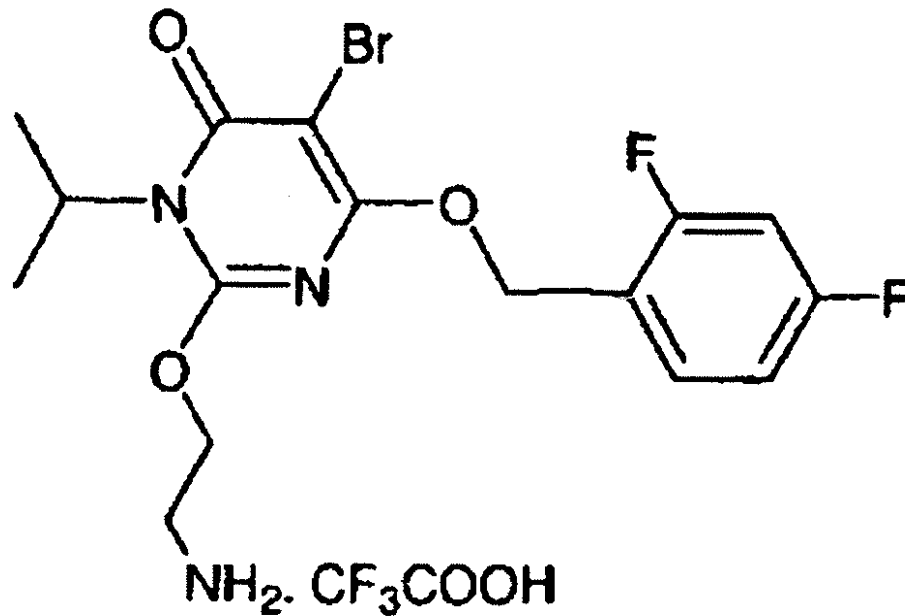
【0211】

(実施例7)

【0212】

40

【化 3 9】



10

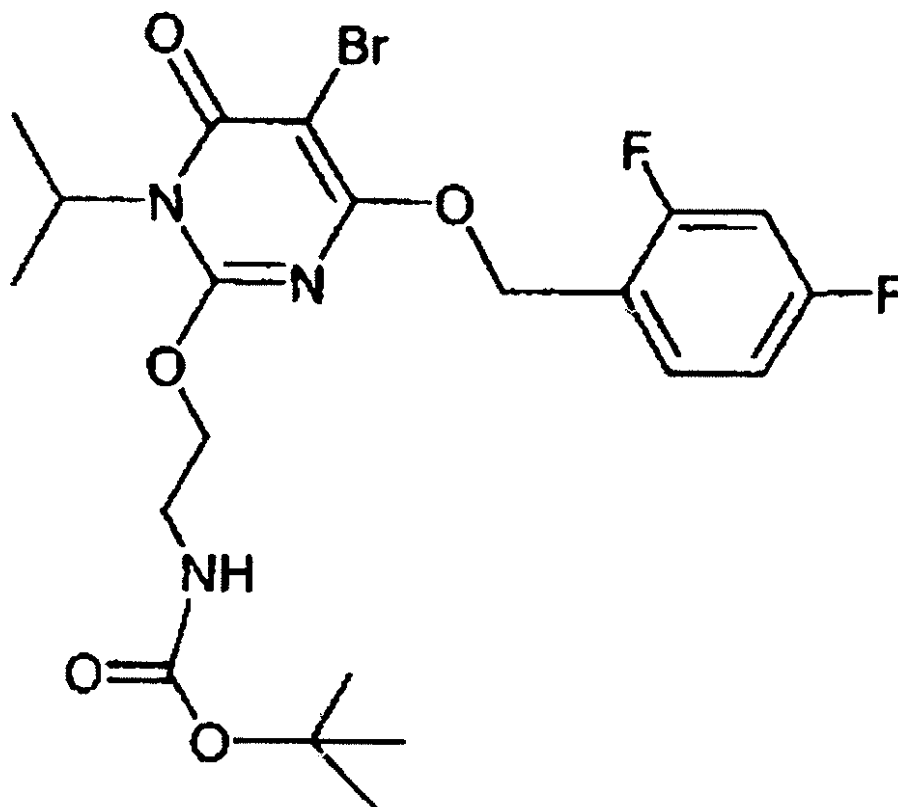
2 - (2 - アミノエトキシ) - 5 - ブロモ - 6 - [(2, 4 - ジフルオロベンジル) オキシ] - 3 - イソプロピルピリミジン - 4 (3 H) - オントリフルオロ酢酸塩

20

ステップ 1 : 2 - ({ 5 - ブロモ - 4 - [(2, 4 - ジフルオロベンジル) オキシ] - 1 - イソプロピル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 2 - イル } オキシ) エチルカルバミン酸 t - ブチルの調製

【 0 2 1 3 】

【化 4 0】



30

40

5 - ブロモ - 6 - [(2, 4 - ジフルオロベンジル) オキシ] - 3 - イソプロピル - 2 - (メチルスルホニル) - ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0. 2 5 g、0. 5 7 ミリモ

50

ル)、2-ヒドロキシエチルカルバミン酸 t-ブチル (0.138 g、0.86 ミリモル)、および DBU (0.1 g、0.66 ミリモル) を DMA P (0.01 g) を含む TH F (5.0 mL) に混ぜた混合物をアルゴン中にて室温で攪拌した。4 時間後、混合物を減圧下で濃縮し、残渣をジクロロメタン (15.0 mL) と 5 % のクエン酸 (5.0 mL) とに分配した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。得られるシロップをアセトニトリルに溶解させ、水を加えて濁らせると固体が分離した。これらを濾過し、アセトニトリル/水 (1:1 v/v) で洗浄し、真空中で乾燥させて、表題化合物を白色粉末として得た。ES-HRMS m/z 518.1134 ($\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_2\text{Br}$ に対する M+H 計算値は 518.1097)。

【0214】

ステップ 2: 表題化合物の調製

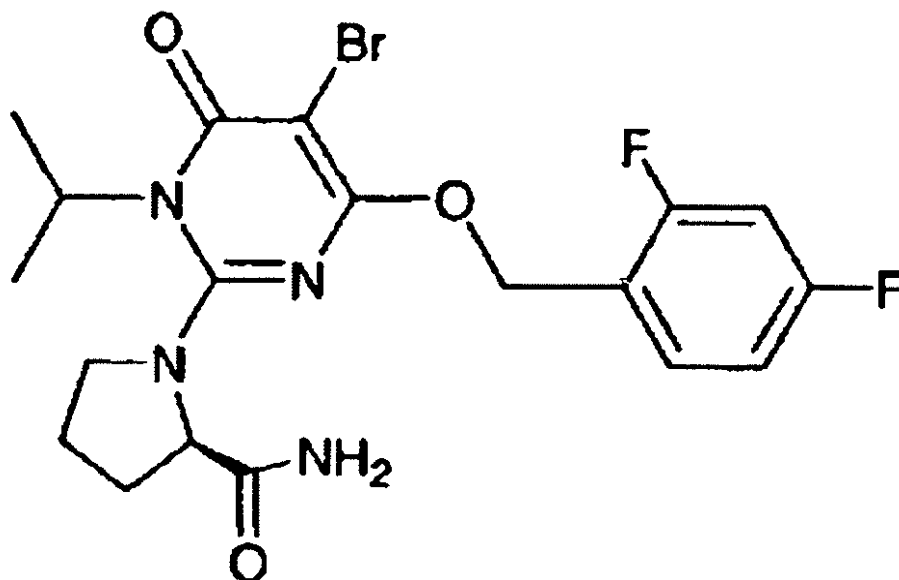
2-({5-ブromo-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ)エチルカルバミン酸 t-ブチル (0.1 g、0.19 ミリモル) をジクロロメタン (0.3 mL) およびトリフルオロ酢酸 (0.2 mL) に溶かした溶液を室温で 30 分間攪拌した。0.5 % のトリフルオロ酢酸を含む 10~90 % の CH_3CN /水の勾配 (40 分) を流速 80 mL/分で使用する逆相 HPLC によって、生成物を単離した。適切な画分 (MH^+ , m/z = 418) を合わせ、凍結乾燥して、表題化合物 (0.07 g) を白色粉末として得た。 ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/400\text{MHz}$) δ 7.51 (m, 1H)、6.98 (m, 2H)、5.45 (s, 2H)、5.21 (br, 1H)、4.68 (m, 2H)、3.43 (br, 2H)、および 1.47 (d, 6H, J = 7.2 Hz); ES-HRMS m/z 418.0580 ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_2\text{Br}$ に対する M+H 計算値は 418.0572)。

【0215】

(実施例 8)

【0216】

【化 41】



1-({5-ブromo-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}プロリンアミド

5-ブromo-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)-ピリミジン-4(3H)-オン (0.43 g、0.99 ミリモ

ル)、S-プロリンアミド(0.23g、2.0ミリモル)、ジイソプロピルエチルアミン(0.25g、1.95ミリモル)をDMAc(0.015g)を含むTHF(5.0mL)に混ぜた混合物をアルゴン中にて70℃で16時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を5%のクエン酸(10.0mL)とジクロロメタン(15.0mL)とに分配した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、減圧下で濃縮乾燥した。得られる材料を、1%のメタノールを含むEtOAcを溶離液として使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。適切な画分($\text{MH}^+m/z=471$)を合わせ、濃縮乾燥し、残渣を、0.5%のトリフルオロ酢酸を含む10~90%の CH_3CN /水の勾配(40分)を流速80mL/分で使用する逆相HPLCによってさらに精製した。適切な画分(MH^+ , $m/z=471$)を合わせ、小さい体積(約25mL)に濃縮し、炭酸水素ナトリウム(1.0g)を加え、ジクロロメタン($2\times 20\text{mL}$)で抽出した。有機抽出物を合わせて水($2\times 10\text{mL}$)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で濃縮乾燥して、表題化合物(0.13g)を白色粉末として得た。 ^1H NMR($\text{CD}_3\text{OD}/400\text{MHz}$) δ 7.50(m, 1H)、6.97(m, 2H)、5.38(q, 2H, $J=12.8\text{Hz}$)、4.58(m, 2H)、3.81(m, 1H)、3.61(m, 1H)、2.35(m, 1H)、2.11(m, 1H)、1.89(m, 2H)、1.70(d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$)、および1.45(d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$) ; ES-HRMS m/z 471.0820 ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}_2\text{Br}$ に対する $\text{M}+\text{H}$ 計算値は471.0838)。

10

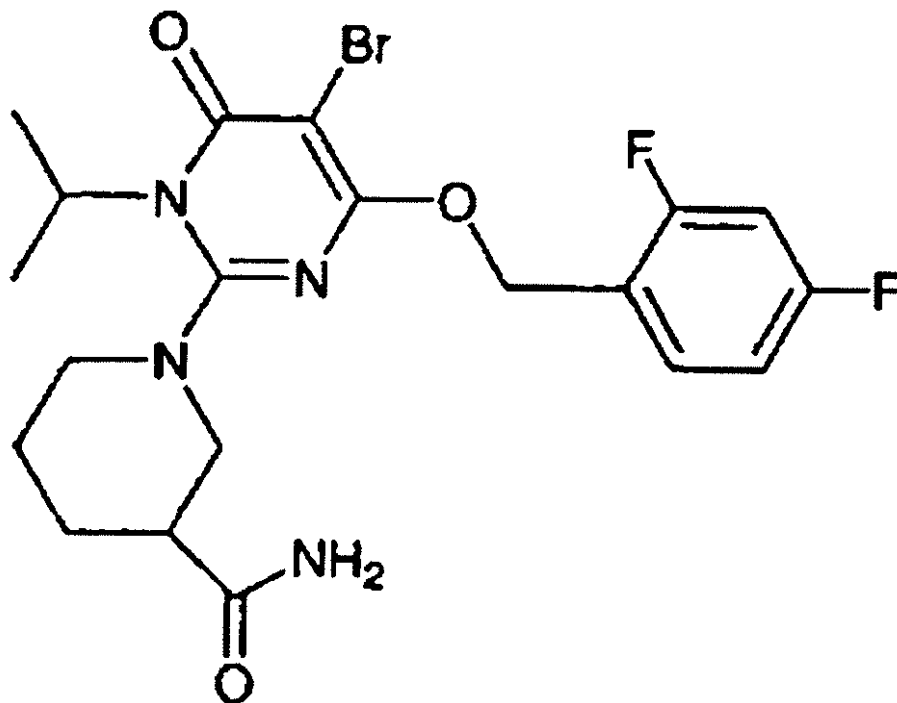
20

【0217】

(実施例9)

【0218】

【化42】



30

40

1- {5-ブロモ-4- [(2,4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ピペリジン-3-カルボキサミド

5-ブロモ-6- [(2,4-ジフルオロベンジル) オキシ] -3-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)-ピリミジン-4(3H)-オン(0.50g、1.15ミリモル)、ニベコトアミド(0.22g、1.7ミリモル)、ジイソプロピルエチルアミン(

50

0.22 g、1.7ミリモル)をDMAP (0.02 g)を含むジオキサン (5.0 mL) に混ぜた混合物を、アルゴン中に70℃で3時間加熱した。それを減圧下で濃縮し、残渣を5%のクエン酸 (10.0 mL) とジクロロメタン (15.0 mL) とに分配した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮乾燥した。得られる材料を、0.5%のトリフルオロ酢酸を含む10~90%の CH_3CN /水の勾配 (40分) を流速80 mL/分で使用する逆相HPLCによって精製した。適切な画分 (MH^+ , $m/z = 485$) を合わせ、小さい体積に濃縮し、炭酸水素ナトリウム (0.5 g) を加え、ジクロロメタン (2×20 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせて水 (2×10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で濃縮乾燥して、表題化合物 (0.13 g) を白色粉末として得た。 ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/400\text{MHz}$) δ 7.49 (m, 1H)、6.95 (m, 2H)、5.42 (s, 2H)、4.52 (m, 1H)、3.57 (m, 1H)、3.47 (m, 1H)、3.1 (m, 1H)、2.98 (m, 1H)、2.62 (m, 1H)、1.98 (m, 1H)、1.82 (m, 1H)、1.69 (m, 2H)、および1.55 (m, 6H); ES-HRMS m/z 485.1016 ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}_2\text{Br}$ に対する $\text{M}+\text{H}$ 計算値は485.0994)。

10

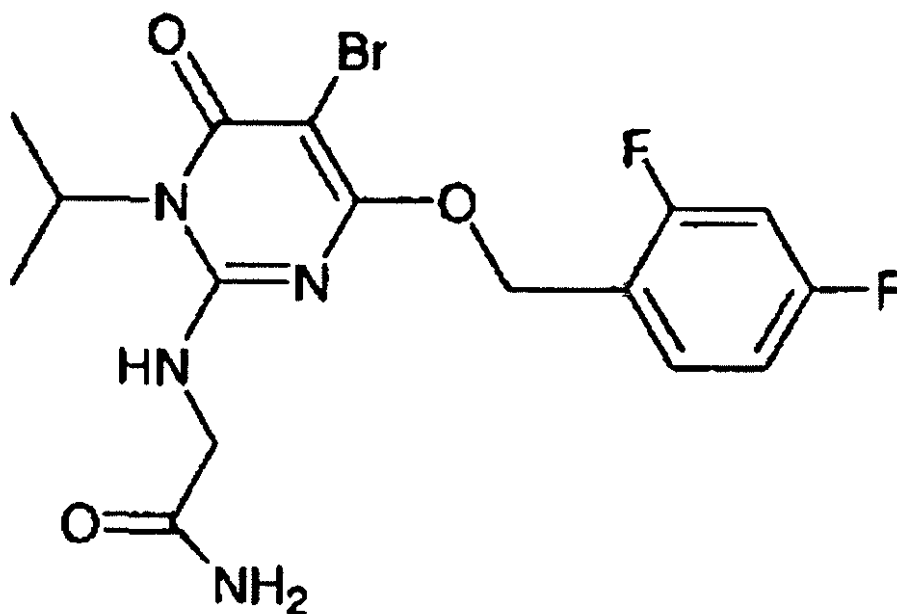
【0219】

(実施例10)

【0220】

【化43】

20



30

N~2~-{5-ブromo-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル} グリシンアミド

5-ブromo-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)-ピリミジン-4(3H)-オン (0.50 g、1.15ミリモル)、グリシンアミド塩酸塩 (0.19 g、1.72ミリモル)、ジイソプロピルエチルアミン (0.44 g、3.4ミリモル) をDMAP (0.02 g) を含むジオキサン (5.0 mL) に混ぜた混合物を、アルゴン中にて70℃で2時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、0.5%のトリフルオロ酢酸を含む10~90%の CH_3CN /水の勾配 (40分) を流速80 mL/分で使用する逆相HPLCによって精製した。適切な画分 (MH^+ , $m/z = 431$) を合わせ、小さい体積に濃縮し、炭酸水素ナトリウム (0.5 g) を加え、ジクロロメタン (2×20 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせて水 (2×10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で濃縮乾燥して、表題化合物 (0.13 g) を白色粉末として得た。 ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/400\text{MHz}$)

40

50

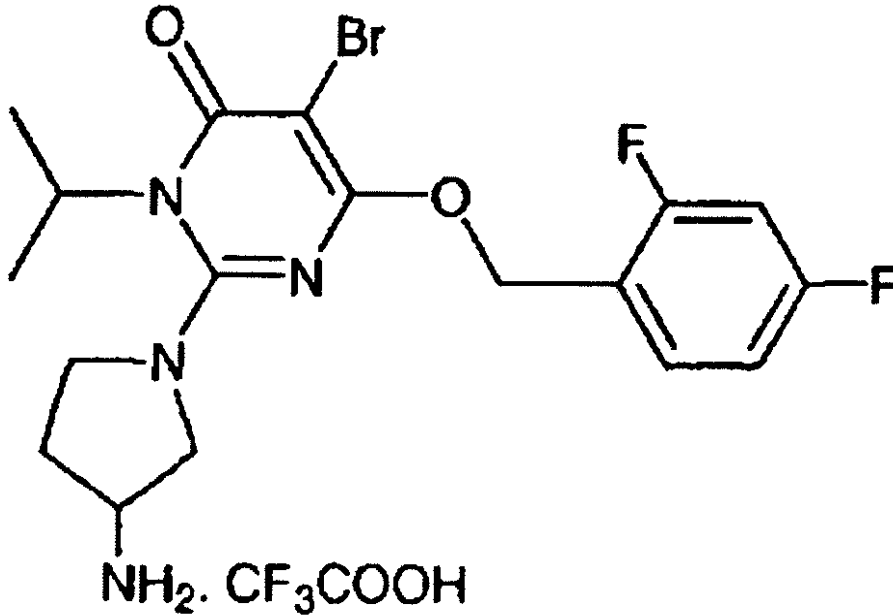
z) δ 7.49 (m, 1H)、6.95 (m, 2H)、5.36 (s, 2H)、4.55 (br, 2H)、4.00 (s, 2H)、および 1.52 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz) ; ES-HRMS m/z 431.0527 ($C_{16}H_{18}N_4O_3F_2Br$ に対する $M+H$ 計算値は 431.0525)。

【0221】

(実施例 11)

【0222】

【化 44】



2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オントリフルオロ酢酸塩

ステップ 1 : 1- {5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ピロリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルの調製

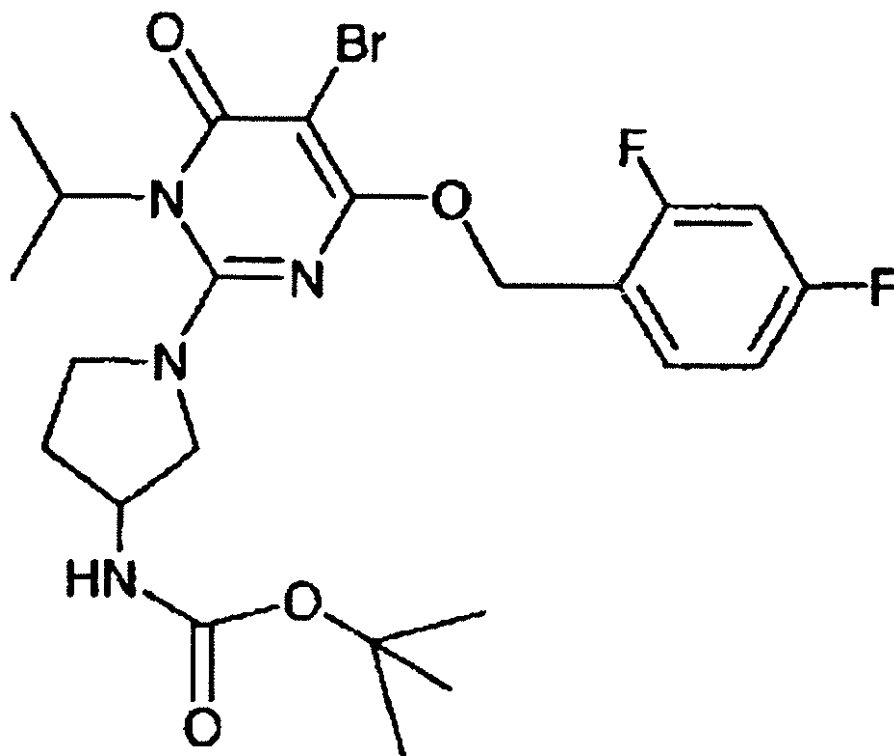
【0223】

10

20

30

【化 4 5】



10

20

5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)-ピリミジン-4(3H)-オン(0.50g、1.15ミリモル)をTHF(5.0mL)に溶かした溶液、3-*t*-ブトキシカルボニルアミノピロリジン(0.27g、1.45ミリモル)、DBU(0.25g、1.6mL)、およびDMAP(0.02g)を加えた。得られる混合物を室温で2時間攪拌し、アルゴン中にて減圧下で濃縮した。残渣を5%のクエン酸(20.0mL)とジクロロメタン(15.0mL)とに分配した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、減圧下で濃縮乾燥した。得られる材料を、50%のヘキサン中EtOAcを使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、0.46($\text{MH}^+ m/z = 543$)を白色粉末として得た。ES-HRMS m/z 543.1405($\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}_2\text{Br}$ に対する $M+H$ 計算値は543.1413)。

30

【0224】

ステップ2：表題化合物の調製

1-{5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}ピロリジン-3-イルカルバミン酸-*t*-ブチル(0.4g、0.74ミリモル)をジクロロメタン(0.5mL)およびトリフルオロ酢酸(0.5mL)に溶かした溶液を室温で30分間攪拌した。0.5%のトリフルオロ酢酸を含む10~90%の CH_3CN /水の勾配(40分)を流速80mL/分で使用する逆相HPLCによって生成物を単離した。適切な画分(MH^+ , $m/z = 443$)を合わせ、凍結乾燥して、表題化合物(0.34g、82%)を白色粉末として得た。 ^1H NMR($\text{CD}_3\text{OD}/400\text{MHz}$) δ 7.51(m, 1H)、7.00(m, 2H)、5.44(s, 2H)、4.49(m, 1H)、3.95(m, 2H)、3.77(m, 1H)、3.68(m, 1H)、3.62(m, 1H)、2.42(m, 1H)、2.14(m, 1H)、1.62(d, 3H, $J = 6.8\text{Hz}$)、および1.58(d, 3H, $J = 6.8\text{Hz}$)；ES-HRMS m/z 443.0882($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_2\text{Br}$ に対する $M+H$ 計算値は443.0889)。

40

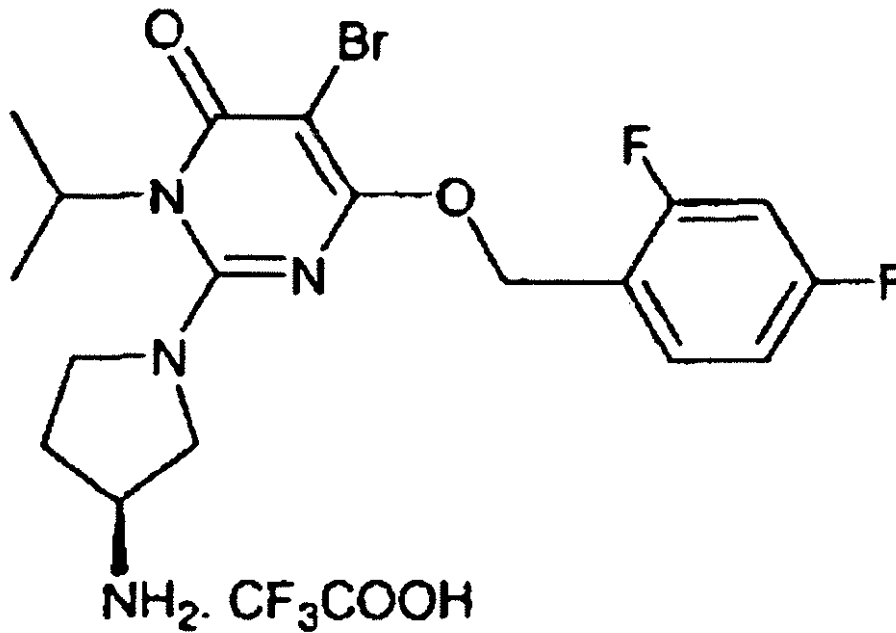
【0225】

50

(実施例 12)

【0226】

【化46】



2-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オントリフルオロ酢酸塩

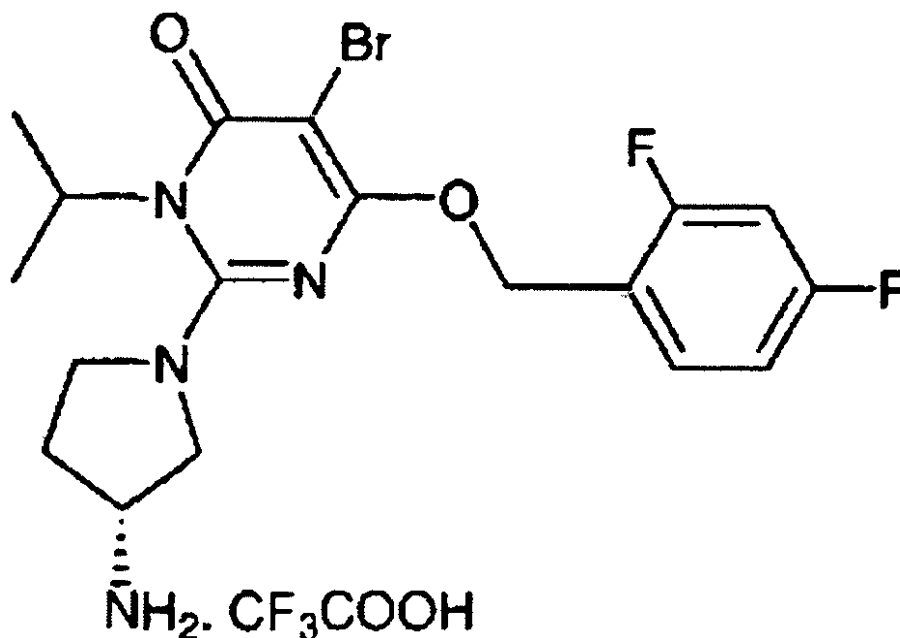
表題化合物は、2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オントリフルオロ酢酸塩について記載したのと同様の手順によって、3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジンの代わりに3R-3-tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジンを使用して調製した。¹H NMR (CD₃OD/400MHz) δ 7.50 (m, 1H)、6.96 (m, 2H)、5.41 (s, 2H)、4.45 (m, 1H)、3.95 (m, 2H)、3.74 (m, 1H)、3.68 (m, 1H)、3.60 (m, 1H)、2.41 (m, 1H)、2.15 (m, 1H)、1.60 (d, 3H, J=6.8Hz)、および1.55 (d, 3H, J=6.8Hz) ; ES-HR MS m/z 443.0831 (C₁₈H₂₂N₄O₂F₂Br に対する M+H 計算値は 443.0889)。

【0227】

(実施例 13)

【0228】

【化 4 7】



10

20

2-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オントリフルオロ酢酸塩

表題化合物は、2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オントリフルオロ酢酸塩について記載したのと同様の手順によって、3-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジンの代わりに3S-3-*tert*-ブトキシカルボニルアミノピロリジンを使用して調製した。¹H NMR(CD₃OD/400MHz) δ 7.50(m, 1H)、6.96(m, 2H)、5.41(s, 2H)、4.46(m, 1H)、3.94(m, 2H)、3.75(m, 1H)、3.61(m, 1H)、3.60(m, 1H)、2.41(m, 1H)、2.15(m, 1H)、1.59(d, 3H, J=6.8Hz)、および1.55(d, 3H, J=6.8Hz)；ES-HRMS m/z 443.0914(C₁₈H₂₂N₄O₂F₂Brに対するM+H計算値は443.0889)。

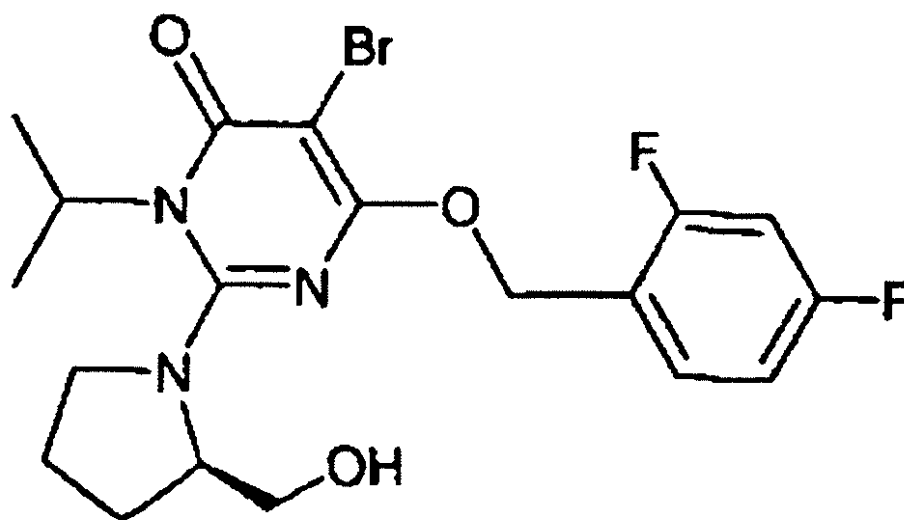
30

【0229】

(実施例14)

【0230】

【化 4 8】



CF₃COOH

10

20

5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オントリフルオロ酢酸塩

5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)-ピリミジン-4(3H)-オン(0.43 g、0.99ミリモル)、S-プロリノール(0.12 g、1.2ミリモル)をDMAP(0.025 g、0.2ミリモル)を含むジオキサン(3.0 mL)に混ぜた混合物を、アルゴン中にて室温で2時間かけて攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水(10.0 mL)とジクロロメタン(15.0 mL)とに分配した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮乾燥し、残渣を、50%のヘキサン中EtOAcを溶離液として使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。適切な画分(MH⁺ m/z = 458)を合わせ、濃縮し、得られる残渣を、0.5%のトリフルオロ酢酸を含む10~90%のCH₃CN/水の勾配(40分)を流速80 mL/分で使用する逆相HPLCによってさらに精製した。適切な画分(MH⁺, m/z = 458)を合わせ、凍結乾燥して、表題化合物(0.02 g)を白色粉末として得た。¹H NMR(CD₃OD/400 MHz) δ 7.49(m, 1H)、6.95(m, 2H)、5.38(q, 2H, J = 10.8 Hz)、4.48(m, 2H)、3.61(m, 3H)、3.45(m, 1H)、2.18(m, 1H)、2.01(m, 1H)、1.85(m, 2H)、1.73(d, 3H, J = 6.8 Hz)、および1.39(d, 3H, J = 6.8 Hz) ; ES-HRMS m/z 458.0835 (C₁₉H₂₃N₃O₃F₂Brに対するM+H計算値は458.0885)。

30

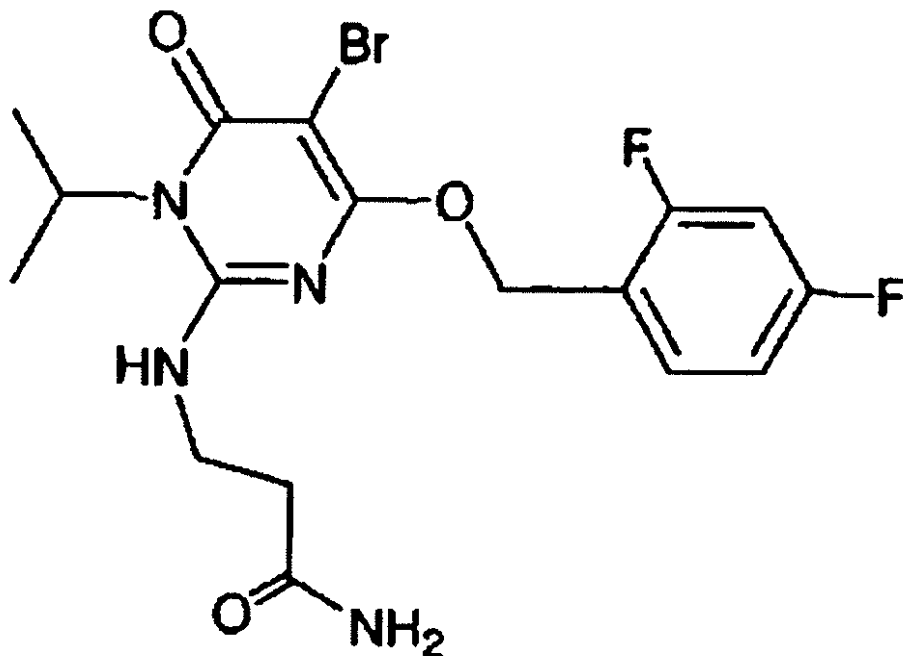
40

【0231】

(実施例15)

【0232】

【化 4 9】



10

20

N~3~- {5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}-β-アラニンアミド

5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)-ピリミジン-4(3H)-オン (0.50 g、1.15ミリモル)、β-アラニンアミド塩酸塩 (0.19 g、1.75ミリモル)、ジイソプロピルエチルアミン (0.33 g、2.6ミリモル) をDMA P (0.025 g、0.2ミリモル) を含むジオキサン (5.0 mL) に混ぜた混合物を、アルゴン中にて65℃で2時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を5%のクエン酸 (10.0 mL) とジクロロメタン (20.0 mL) とに分配した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮乾燥し、残渣を、1%のメタノールを含むEtOAcを溶離液として使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。適切な画分 (MH⁺ m/z = 445) を合わせた、減圧下で濃縮乾燥し、得られる固体をEtOAc/ヘキサンから結晶化させて、表題化合物 (0.16 g) を白色粉末として得た。¹H NMR (CD₃OD/400 MHz) δ 7.49 (m, 1H)、6.95 (m, 2H)、5.40 (s, 2H)、4.55 (br, 1H)、3.67 (t, 2H, J = 6.8 Hz)、および2.51 (t, 2H, J = 6.8 Hz)、および1.46 (d, 6H, J = 6.8 Hz) ; ES-HR MS m/z 445.0645 (C₁₇H₂₀N₄O₃F₂Br に対する M+H 計算値は 445.0681)。

30

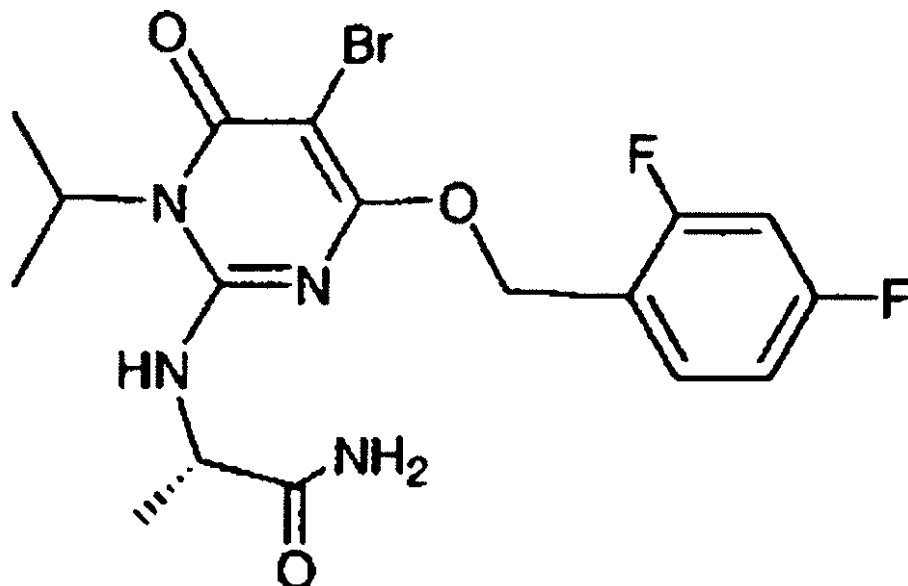
【0233】

(実施例16)

40

【0234】

【化 5 0】



10

N-2- $\{5$ -ブromo-4-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソ
 プロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} -L-アラニンアミド
 5-ブromo-6-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -3-イソプロピル-2
 - (メチルスルホニル) -ピリミジン-4 (3H) -オン (0. 50 g、1. 15ミリモ
 ル)、S-アラニンアミド塩酸塩 (0. 18 g、1. 44ミリモル)、ジイソプロピルエ
 チルアミン (0. 39 g、3. 0ミリモル) をDMA P (0. 020 g、0. 16ミリモ
 ル) を含むジオキサン (5. 0 mL) に混ぜた混合物を、アルゴン中にて65℃で3時間
 加熱した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を5%のクエン酸 (5. 0 mL)
 とジクロロメタン (20. 0 mL) とに分配した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ (Na
₂ SO₄)、減圧下で濃縮乾燥し、残渣を、Et OAcを溶離液として使用するシリカゲ
 ルフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。適切な画分 (MH⁺ m/z = 445
) を合わせ、減圧下で濃縮乾燥した。得られる物質を、0. 5%のトリフルオロ酢酸を含
 む10~90%のCH₃ CN/水の勾配 (40分) を流速80 mL/分で使用する逆相H
 PLCによってさらに精製した。適切な画分 (MH⁺, m/z = 445) を合わせ、炭酸
 水素ナトリウム (0. 5 g) を加え、ジクロロメタン (2×20 mL) で抽出した。有機
 抽出物を合わせて水 (2×10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂ SO₄)、減圧下で濃
 縮乾燥して、表題化合物 (0. 13 g) を白色粉末として得た。¹H NMR (CD₃ O
 D/400 MHz) δ 7. 49 (m, 1H)、6. 95 (m, 2H)、5. 37 (q, 2
 H, J = 4. 0 Hz)、4. 46 (m, 1H)、および1. 53 (m, 9H) ; ES-H
 RMS m/z 445. 0672 (C₁₇ H₂₀ N₄ O₃ F₂ Brに対するM+H計算値は
 445. 0681) 。

20

30

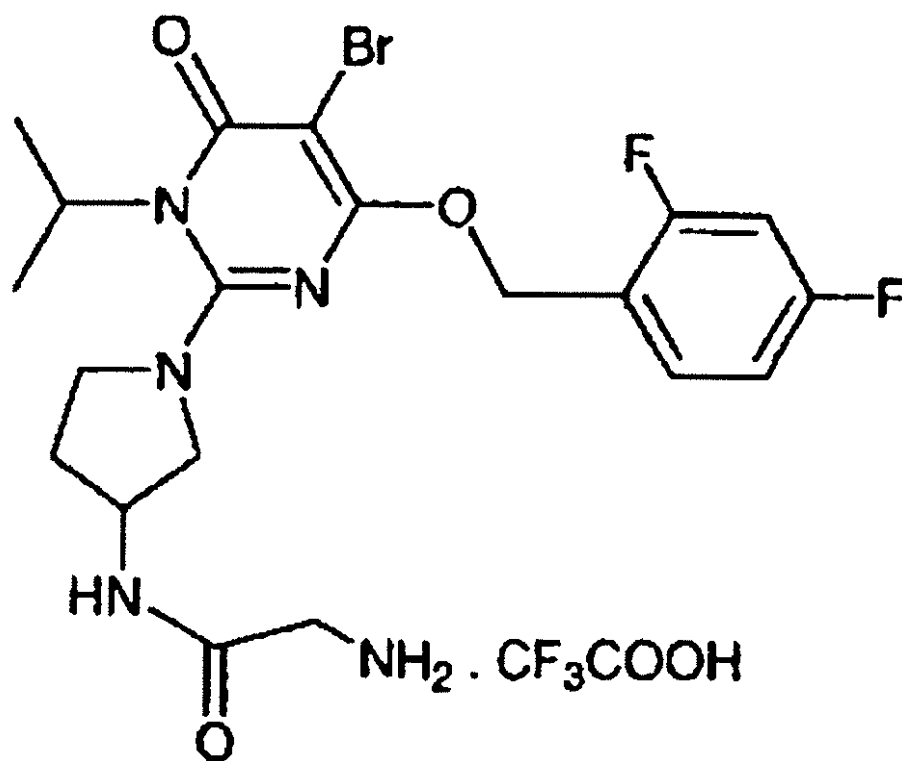
【0235】

(実施例17)

【0236】

40

【化 5 1】



10

20

N-1-((1-((5-bromo-4-((2,4-difluorobenzyl)oxy)-1-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)pyrrolidin-3-yl)glycine)amido)trifluoroacetate

2-((3-aminopyrrolidin-1-yl)-5-bromo-6-((2,4-difluorobenzyl)oxy)-3-isopropylpyrimidin-4(3H)-yl)trifluoroacetate (0.15 g, 0.27 mmol) の DMF (2.0 mL) 溶液、N-メチルモルホリン (0.04 g, 0.4 mmol)、N-t-Boc-グリシン-N-スクシンイミドエステル (0.1 g, 0.37 mmol)、および DMAP (0.05 g) を加えた。反応混合物をアルゴン中にて室温で 16 時間攪拌した。真空中で溶媒を留去し、残渣をジクロロメタン (0.5 mL) およびトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) に溶解させ、混合物を室温で 1 時間攪拌した。0.5% のトリフルオロ酢酸を含む 10~90% の CH_3CN /水の勾配 (40 分) を流速 80 mL/分 で使用する逆相 HPLC によって生成物を単離した。適切な画分 (MH^+ , $m/z = 500$) を合わせ、凍結乾燥して、表題化合物 (0.09 g) を白色粉末として得た。 ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/400\text{ MHz}$) δ 7.48 (m, 1H)、6.95 (m, 2H)、5.39 (s, 2H)、4.44 (m, 2H)、3.89 (dd, 1H, $J = 6.0\text{ Hz}$, 11.2 Hz)、3.76 (m, 1H)、3.62 (m, 3H)、3.42 (2d, 1H, $J = 4.0\text{ Hz}$)、2.21 (m, 1H)、1.97 (m, 1H)、1.59 (d, 3H, $J = 6.4\text{ Hz}$)、および 1.50 (d, 3H, $J = 6.4\text{ Hz}$) ; ES-HRMS m/z 500.1079 ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{F}_2\text{Br}$ に対する $\text{M}+\text{H}$ 計算値は 500.1103)。

30

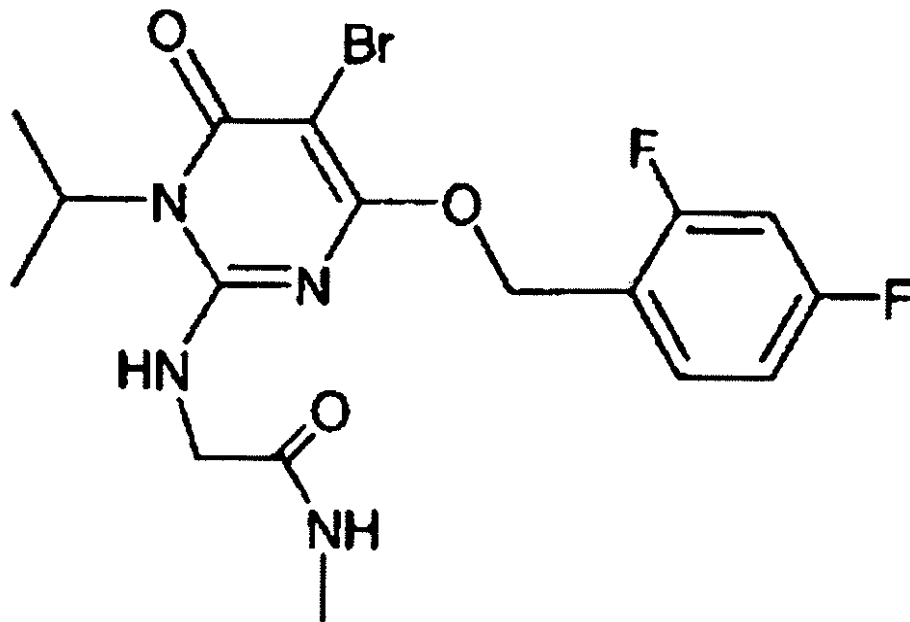
40

【0237】

(実施例 18)

【0238】

【化 5 2】



10

20

N~2~- {5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}-N~1~-メチルグリシンアミド

5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)-ピリミジン-4(3H)-オン(0.50g、1.15ミリモル)、N-メチルグリシンアミド塩酸塩(0.21g、1.7ミリモル)、ジイソプロピルエチルアミン(0.46g、3.6ミリモル)をDMAP(0.02g、0.16ミリモル)を含むジオキサン(5.0mL)に混ぜた混合物を、アルゴン中にて室温で2時間攪拌した。残渣を5%のクエン酸(5.0mL)と酢酸エチル(20.0mL)とに分配した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、減圧下で濃縮乾燥し、残渣をジクロロメタン/ヘキサンから結晶化させて、表題化合物(0.16g、31%)を白色粉末として得た。 ^1H NMR($\text{CD}_3\text{OD}/400\text{MHz}$) δ 7.49(m, 1H)、6.93(m, 2H)、5.32(s, 2H)、3.96(s, 2H)、2.69(s, 3H)、および1.53(d, 6H, $J=7.2\text{Hz}$) ; ES-HRMS m/z 445.0682($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}_2\text{Br}$ に対する $M+H$ 計算値は445.0681)。

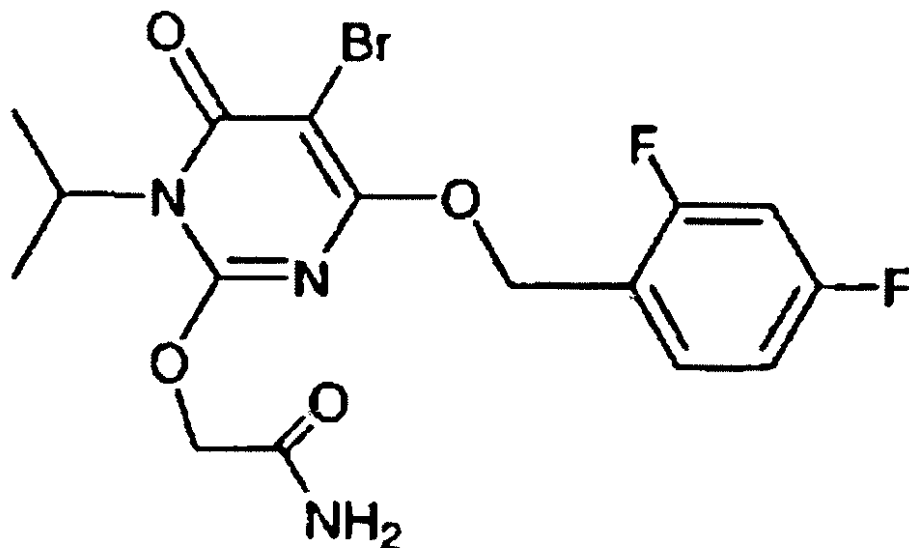
30

【0239】

(実施例19)

【0240】

【化 5 3】



10

2-({5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ)アセトアミド

2-ヒドロキシアセトアミド(0.08g、1.1ミリモル)および5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)-ピリミジン-4(3H)-オン(0.30g、1.67ミリモル)のジオキサン(5.0mL)溶液に、10℃で水素化ナトリウム(0.04g、1.67ミリモル)を加え、アルゴン中にて室温で攪拌した。30分後、DMA P(0.01g)を加え、混合物を65℃でさらに30分間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸(0.1mL)を加え、減圧下で濃縮した。得られる材料を5%のクエン酸(5.0mL)と酢酸エチル(20.0mL)とに分配した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、減圧下で濃縮乾燥し、残渣を酢酸エチルから結晶化させて、表題化合物(0.12g、40%)を白色粉末として得た。 ^1H NMR($\text{CD}_3\text{OD}/400\text{MHz}$) δ 7.49(m, 1H)、6.96(m, 2H)、5.39(s, 2H)、5.24(br, 1H)、4.94(s, 2H)、および1.46(d, 6H, $J=6.8\text{Hz}$) ; ES-HRMS m/z 432.0354($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_2\text{Br}$ に対する $M+H$ 計算値は432.0365)

20

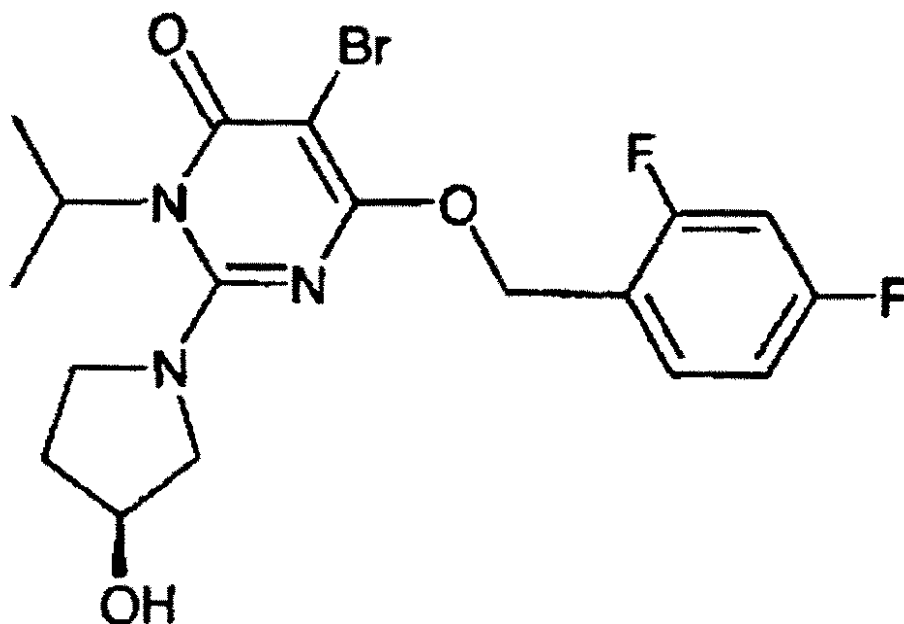
30

【0241】

(実施例20)

【0242】

【化 5 4】



10

5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン

20

5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)-ピリミジン-4(3H)-オン(0.40g、0.92ミリモル)、(3R)-ピロリジン-3-オール(0.08g、0.93ミリモル)、およびジイソプロピルエチルアミン(0.15g、1.15ミリモル)をDMA P(0.02g、0.16ミリモル)を含むジオキサン(5.0mL)に混ぜた混合物を、アルゴン中にて室温で1時間かけて攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を5%のクエン酸(5.0mL)とジクロロメタン(15.0mL)とに分配した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、および減圧下で濃縮乾燥し、残渣を、酢酸エチルを溶離液として使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(0.27g、67%)を非結晶材料として得た。 ^1H NMR($\text{CD}_3\text{OD}/400\text{MHz}$) δ 7.49(m, 1H)、6.95(m, 2H)、5.39(s, 2H)、4.43(m, 2H)、3.89(m, 1H)、3.79(m, 1H)、3.55(m, 1H)、3.38(m, 1H)、1.98(m, 2H)、1.65(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$)、および1.43(d, 3H, $J=7.2\text{Hz}$) ; ES-HRMS m/z 444.0740 ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_2\text{Br}$ に対する $M+H$ 計算値は 444.0729)。

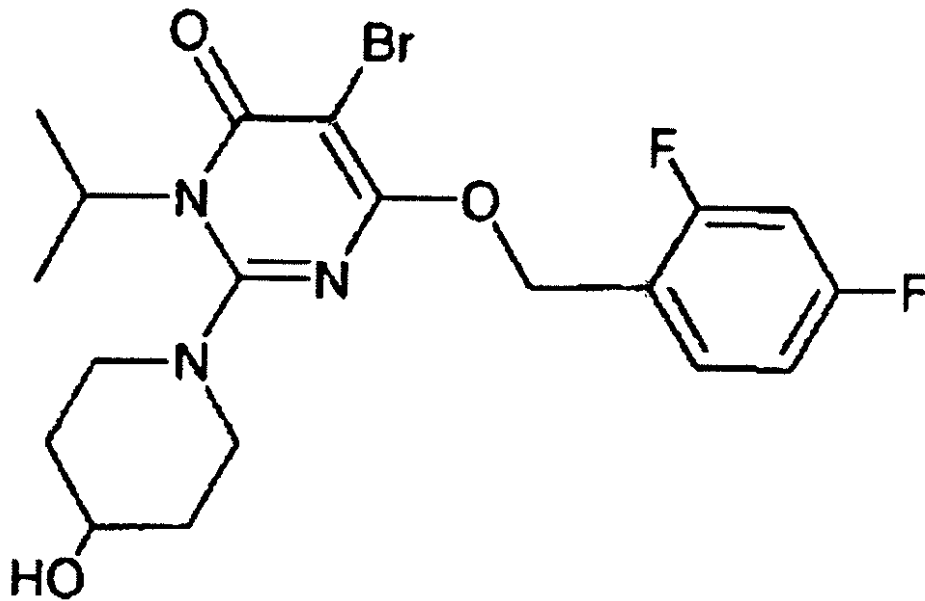
30

【0243】

(実施例 21)

【0244】

【化 5 5】



10

5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-(4-ヒドロキシ
 ピペリジン-1-イル)-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン

20

表題化合物は、5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オンについて記載したのと同様の手順によって、(3R)-ピロリジン-3-オールの代わりに4-ヒドロキシピペリジンを用いて調製した。¹H NMR(CD₃OD/400MHz) δ 7.49(m, 1H)、6.95(m, 2H)、5.42(s, 2H)、4.53(m, 1H)、3.81(m, 1H)、3.52(m, 2H)、3.12(m, 2H)、1.96(m, 2H)、1.61(m, 2H)、および1.58(d, 6H, J=7.2Hz); ES-HRMS m/z 458.0842(C₁₉H₂₃N₃O₃F₂Brに対するM+H計算値は458.0885)。

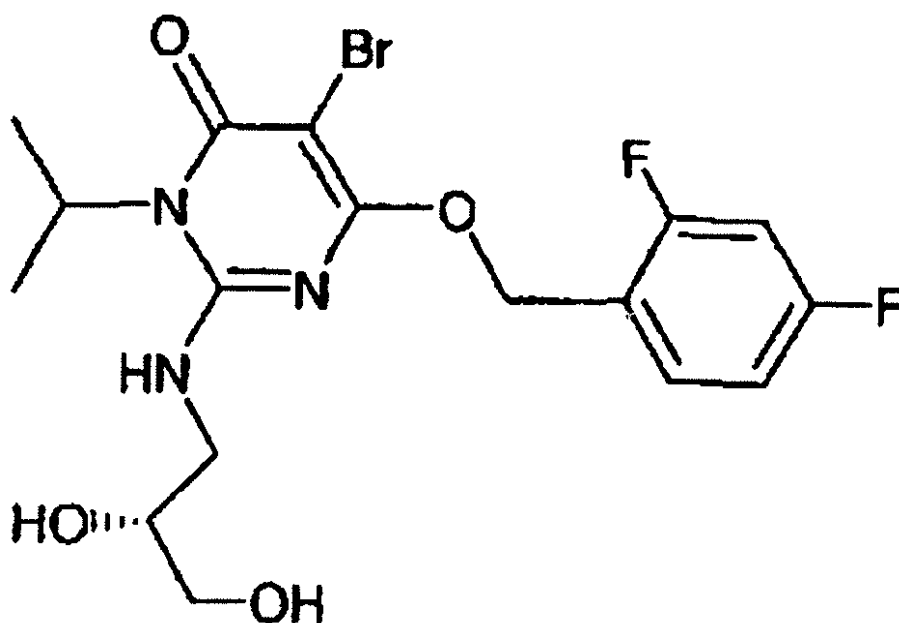
30

【0245】

(実施例22)

【0246】

【化 5 6】



10

20

5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-[[2,3-ジヒドロキシプロピル]アミノ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン

5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)-ピリミジン-4(3H)-オン(0.50g、1.15ミリモル)、S-1-アミノ-2-プロパノール(0.13g、1.43ミリモル)、およびジイソプロピルエチルアミン(0.22g、1.7ミリモル)をDMA P(0.02g、0.16ミリモル)を含むジオキサン(5.0mL)に混ぜた混合物を、アルゴン中にて室温で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を5%のクエン酸(5.0mL)とジクロロメタン(15.0mL)とに分配した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮乾燥し、残渣を、1%のメタノールを含む酢酸エチルを溶離液として使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(0.19g、37%)を非結晶材料として得た。¹H NMR(CD₃OD/400MHz) δ 7.49(m, 1H)、6.95(m, 2H)、5.40(s, 2H)、4.85(br, 1H)、3.86(m, 1H)、3.65(m, 1H)、3.54(m, 2H)、3.38(m, 1H)、および1.48(2d, 6H, J=1.6Hz); ES-HRMS m/z 448.0659(C₁₇H₂₁N₃O₄F₂Brに対するM+H計算値は448.0678)。

30

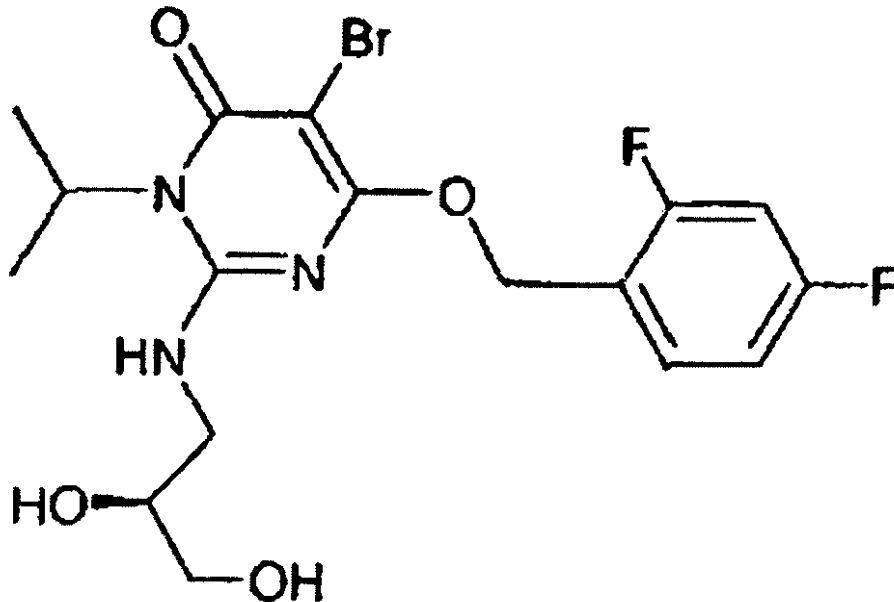
【0247】

(実施例23)

40

【0248】

【化 5 7】



10

5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-[[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]アミノ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン

20

表題化合物は、5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-[[(2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル]アミノ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オンについて記載したのと同様の手順によって、R-1-アミノ-2-プロパノールの代わりにS-1-アミノ-2-プロパノールを用いて調製した。¹H NMR (CD₃OD/400MHz) δ 7.49 (m, 1H)、6.95 (m, 2H)、5.40 (s, 2H)、3.83 (m, 1H)、3.62 (m, 1H)、3.54 (m, 2H)、3.38 (m, 1H)、および1.48 (2d, 6H, J=1.6Hz); ES-HR MS m/z 448.0705 (C₁₇H₂₁N₃O₄F₂Brに対するM+H計算値は448.0678)。

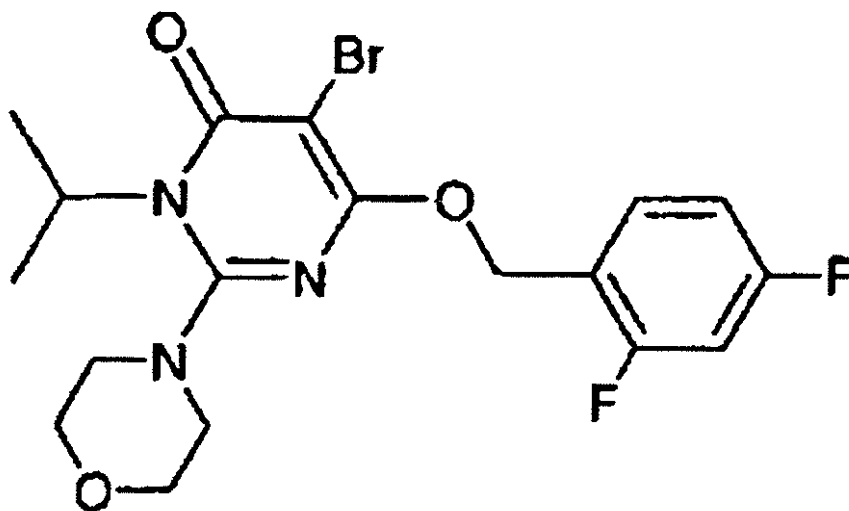
30

【0249】

(実施例24)

【0250】

【化 5 8】



40

5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-

50

ーモルホリンー4ーイルピリミジンー4(3H)ーオン

5ーブロモー6ー[(2,4ージフルオロベンジル)オキシ]ー3ーイソプロピルー2ー(メチルスルホニル)ーピリミジンー4(3H)ーオン(0.44g、1.0ミリモル)、モルホリン(0.14g、1.6ミリモル)、およびDMA P(0.016g)をジイソプロピルエチルアミン(0.13g、1.0ミリモル)を含むジオキサン(5.0mL)に混ぜた混合物を、窒素雰囲気中にて室温で16時間攪拌した。反応混合物を水(15.0mL)で希釈し、ジクロロメタン(2×15mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮し、残渣を、0.5%のトリフルオロ酢酸を含む10~90%の CH_3CN /水勾配(45分)を流速80mL/分で使用する逆相HPLCによって精製した。

10

【0251】

適切な画分(MH^+ , $m/z = 444/446$)を合わせ、約25mLに濃縮し、5%の炭酸水素ナトリウム(10mL)を加え、生成物をジクロロメタン(2×15mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて水(2×10mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、減圧下で濃縮乾燥して、表題化合物(0.21g、47%)を蒼白色の粉末として得た。 ^1H NMR($\text{CD}_3\text{OD}/400\text{MHz}$) δ 7.48(m, 1H)、6.96(m, 2H)、5.45(s, 2H)、4.62(m, 1H)、3.79(m, 4H)、3.27(m, 4H)、および1.57(d, 6H, $J = 6.4\text{Hz}$) ; ES-HRMS m/z 444.0744($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_2\text{Br}$ に対する $M+H$ 計算値は444.0729)。

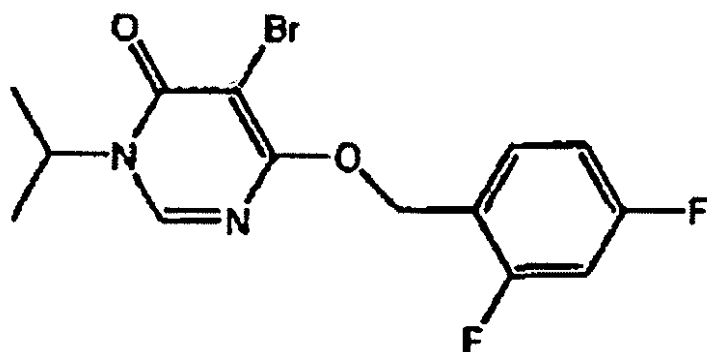
20

【0252】

(実施例25)

【0253】

【化59】



30

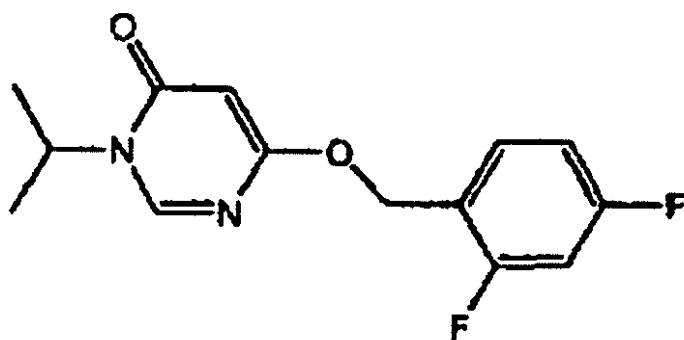
5ーブロモー6ー[(2,4ージフルオロベンジル)オキシ]ー3ーイソプロピルピリミジンー4(3H)ーオン

ステップ1: 6ー[(2,4ージフルオロベンジル)オキシ]ー3ーイソプロピルピリミジンー4(3H)ーオンの調製

【0254】

40

【化 6 0】



10

6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オン(0.53g、1.62ミリモル)のエタノール(5.0mL)中混合物に、懸濁液ラネーニッケル(1.0mL)を加えた。反応混合物を2時間加熱還流した。追加のラネーニッケル(0.5mL)およびエタノール(2.5mL)を加え、加熱をさらに2時間続けた。触媒を安定させ、上清をピペットで除去した。触媒をエタノール(2×25mL)で洗浄し、上清および有機洗液を合わせ、濃縮し、真空中で乾燥させた。得られる残渣をそれ以上精製せずに次のステップで使用した。

20

【0255】

ステップ2：表題化合物の調製

6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン(0.34g、1.2ミリモル)をDCM(3mL)に溶かした冷却(0℃)溶液に、N-プロモスクシンイミド(0.19g、1.1ミリモル)を加えた。反応混合物を周囲温度に温めた。4時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を、0.5%のTFAを含む10~90%のCH₃CN/H₂O(30分)勾配を流速80mL/分で使用する分取HPLCによって精製した。適切な画分(M+Hm/z=360)を合わせ、減圧下で約20mLに濃縮した。5%のNaHCO₃(20mL)を加え、ジクロロメタン(3×15mL)で抽出した。有機抽出物を合わせてNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、真空中で乾燥させて、所望の生成物を白色固体(0.32g、55%)として

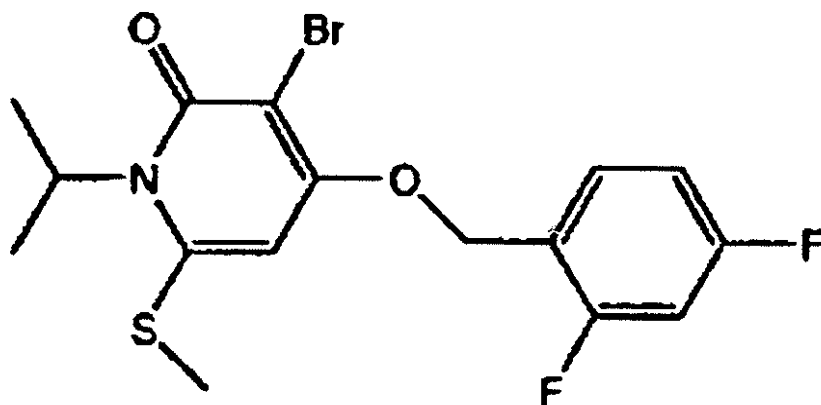
30

【0256】

(実施例26)

【0257】

【化 6 1】



10

5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オン

6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オン(0.20g、0.61ミリモル)をDCM(2mL)に溶かした冷却(0℃)溶液に、N-ブロモスクシンイミド(0.11g、0.61ミリモル)を加えた。0℃で30分間、周囲温度で4時間攪拌した。濃縮し、未精製の残渣を、0.5%のTFAを含む10~90%のCH₃CN/H₂O(30分)の勾配を流速80mL/分で使用する分取HPLCによって精製した。適切な画分(M+Hm/z=406)を合わせ、減圧下で約25mLに濃縮した。5%NaHCO₃(20mL)を加え、DCM(3×15mL)で抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、真空中で乾燥させて、所望の生成物を白色固体(0.13g、53%)として得た。¹H NMR(CD₃OD/400MHz)δ7.49(q, 1H, J=8.4Hz)、6.97(m, 2H)、5.51(s, 2H)、4.63(m, 1H)、2.57(s, 3H)、1.55(d, 6H, J=6.8Hz)。ES-HRMSm/z405.0089(C₁₅H₁₆BrF₂N₂O₂Sに対するM+H計算値は405.0078)。

20

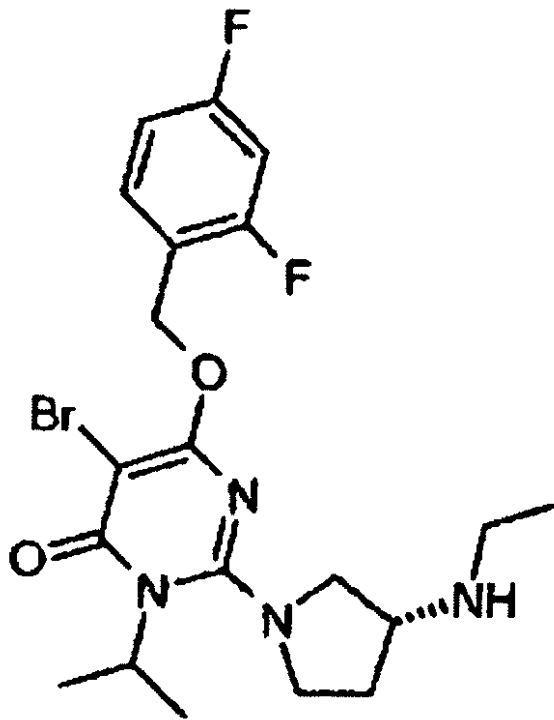
30

【0258】

(実施例27)

【0259】

【化 6 2】



10

20

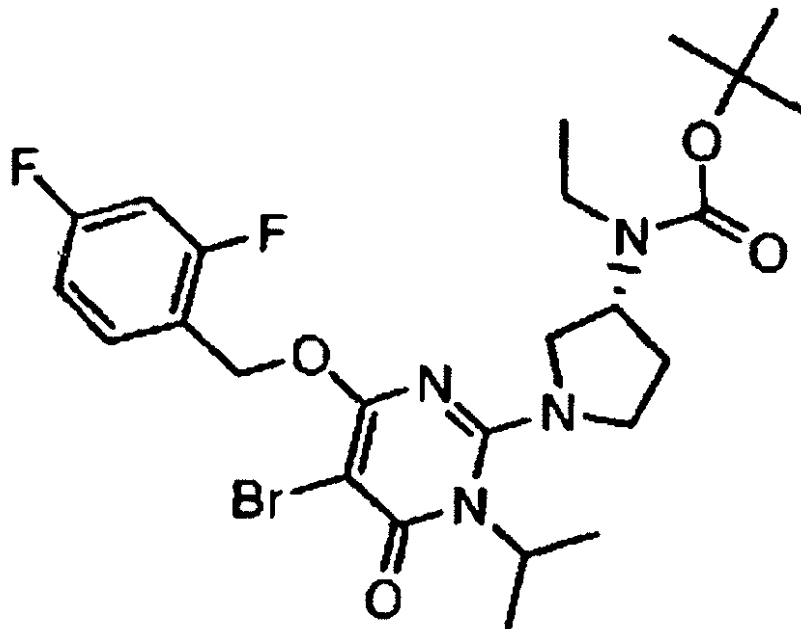
5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-[(3R)-3-(エチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン

ステップ1. (3R)-1-{5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}ピロリジン-3-イル(エチル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【0260】

【化 6 3】

30



40

(3R)-1-{5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}ピロリジン-3-

50

イルカルバミン酸 *t*-ブチル (0.4 g、0.74 ミリモル) を無水テトラヒドロフラン (4 mL) に溶かした冷溶液に、NaH (0.026 g、1.1 ミリモル) を加えた後、ヨウ化エタン (0.12 mL、1.5 ミリモル) を加えた。反応混合物を窒素中にて室温で終夜攪拌した。その後ヨードエタン (0.05 mL、0.5 当量) を加える必要があった。反応混合物を 69 °C の油浴で 3 時間加熱した。それを冷却し、クエン酸の冷溶液 (5 %) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を濃縮し、残渣をアセトニトリル/水 (2 : 1 v/v) で処理し、0.5 % の TFA を含む 10 ~ 90 % の水中アセトニトリル (30 分) の勾配を流速 80 mL/分 で使用する逆相 HPLC によって精製した。適切な画分 (M+Hm/z = 571) を合わせ、凍結乾燥して、0.180 g (43 %) の (3R)-1-{5-ブromo-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}ピロリジン-3-イル(エチル)カルバミン酸 *t*-ブチルを白色固体として得た。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.51 (q, 1H, J = 8.4 Hz)、6.96 (m, 2H)、5.43 (m, 2H)、4.43 (m, 2H)、3.60 (m, 4H)、3.27 (m, 1H)、2.12 (m, 2H)、1.67 (d, 3H, J = 6.8 Hz)、1.46 (m, 12H)、1.13 (t, 3H, J = 6.8 Hz)。ES-HRMS m/z 571.1721 (M+H C₂₅H₃₄BrF₂N₄O₄ は 571.1726)。

10

【0261】

ステップ 2. 表題化合物の調製

ステップ 1 からの (3R)-1-{5-ブromo-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}ピロリジン-3-イル(エチル)カルバミン酸 *t*-ブチル (0.162 g、0.28 ミリモル) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、残渣をアセトニトリル/水 (2 : 1 v/v) で処理し、0.5 % の TFA を含む 10 ~ 90 % の水中アセトニトリル (30 分) の勾配を流速 80 mL/分 で使用する逆相 HPLC によって精製した。適切な画分 (M+Hm/z = 471) を合わせ、凍結乾燥して、0.110 g (82 %) の 5-ブromo-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-[(3R)-3-(エチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オンを白色固体として得た。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.51 (q, 1H, J = 8.4 Hz)、6.93 (m, 2H)、5.43 (s, 2H)、4.48 (m, 1H)、3.96 (m, 2H)、3.69 (m, 3H)、3.17 (m, 2H)、2.43 (m, 1H)、2.19 (m, 1H)、1.61 (dd, 6H, J = 2.4 Hz)、1.37 (t, 3H, J = 7.2 Hz)。ES-HRMS m/z 471.1169 (M+H C₂₀H₂₆BrF₂N₄O₄ は 471.1202)。

20

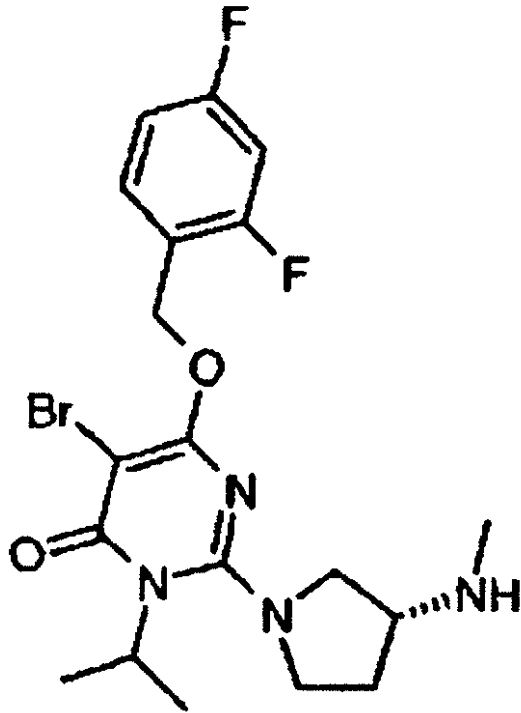
30

【0262】

(実施例 28)

【0263】

【化 6 4】

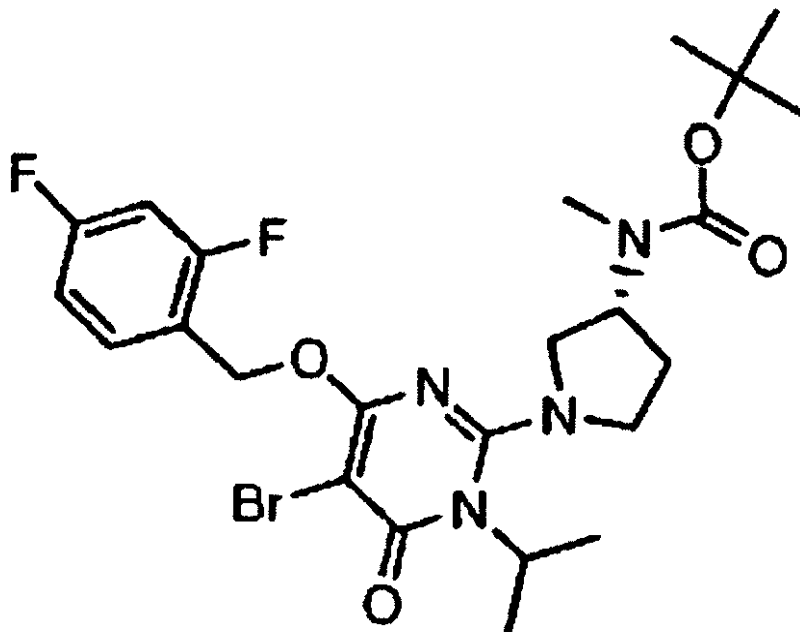


5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリミジン-4(3H)-オン

ステップ1. (3R)-1-{5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}ピロリジン-3-イル(メチル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【0264】

【化 6 5】



(3R)-1-{5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}ピロリジン-3-イル

イルカルバミン酸 *t*-ブチル (0.4 g、0.74 ミリモル) を無水テトラヒドロフラン (4 mL) に溶かした冷溶液に、NaH (0.026 g、1.1 ミリモル) を加えた後、ヨードメタン (0.09 mL、1.5 ミリモル) を加えた。反応混合物を窒素中にて室温で3時間攪拌した。その後ヨードメタン (0.06 mL、1.0 当量) および NaH (0.013 g、0.5 当量) を加える必要があった。反応混合物を室温で3時間攪拌し続け、次いで冷却し、クエン酸の冷溶液 (5%) で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を濃縮し、残渣をアセトニトリル/水 (2:1 v/v) で処理し、0.5% の TFA を含む 10~90% の水中アセトニトリル (30 分) の勾配を流速 80 mL/分 で使用する逆相 HPLC によって精製した。適切な画分 (M+Hm/z = 557) を合わせ、凍結乾燥して、0.33 g (80%) の (3R)-1-{5-ブromo-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}ピロリジン-3-イル(メチル)カルバミン酸 *t*-ブチルを白色固体として得た。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.51 (q, 1H, J = 8.4 Hz)、6.97 (m, 2H)、5.43 (q, 2H)、4.65 (m, 1H)、4.45 (m, 1H)、3.61 (m, 4H)、2.83 (s, 3H)、2.10 (m, 2H)、1.65 (d, 3H, J = 6.4 Hz)、1.50 (d, 3H, J = 6.4 Hz)、1.13 (s, 9H)。ES-HRMS m/z 557.1522 (M+H C₂₄H₃₂BrF₂N₄O₄ は 557.1570)。

10

【0265】

ステップ2. 表題化合物の調製

20

ステップ2からの (3R)-1-{5-ブromo-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}ピロリジン-3-イル(メチル)カルバミン酸 *t*-ブチル (0.30 g、0.53 ミリモル) のジクロロメタン溶液 (3 mL) に、トリフルオロ酢酸 (1.0 mL) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。それを濃縮して溶媒を除去し、残渣をアセトニトリル/水 (2:1 v/v) で処理し、0.5% の TFA を含む 10~90% の水中アセトニトリル (30 分) の勾配を流速 80 mL/分 で使用する逆相 HPLC によって精製した。適切な画分 (M+Hm/z = 457) を合わせ、凍結乾燥して、0.20 g (81%) の 5-ブromo-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]ピリミジン-4(3H)-オンを白色固体として得た。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.51 (q, 1H, J = 8.4 Hz)、6.99 (m, 2H)、5.43 (s, 2H)、4.48 (m, 1H)、3.96 (m, 2H)、3.69 (m, 3H)、2.97 (s, 3H)、2.43 (m, 1H)、2.19 (m, 1H)、1.62 (d, 3H, J = 6.4 Hz)、1.59 (d, 3H, J = 6.4 Hz)。ES-HRMS m/z 457.1169 (M+H C₁₉H₂₃BrF₂N₄O₄ は 457.1202)。

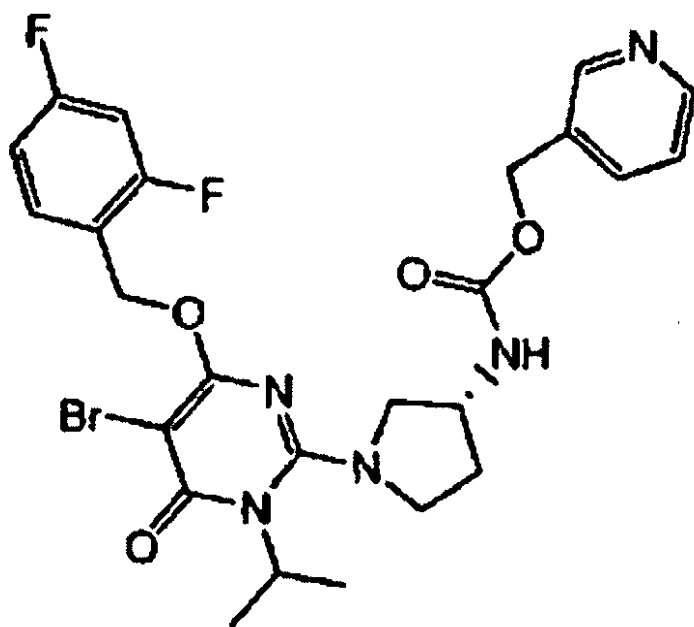
30

【0266】

(実施例29)

【0267】

【化 6 6】



10

20

30

40

(3R) - 1 - { 5 - ブロモ - 4 - [(2 , 4 - ジフルオロベンジル) オキシ] - 1 - イソプロピル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 2 - イル } ピロリジン - 3 - イルカルバミン酸ピリジン - 3 - イルメチル

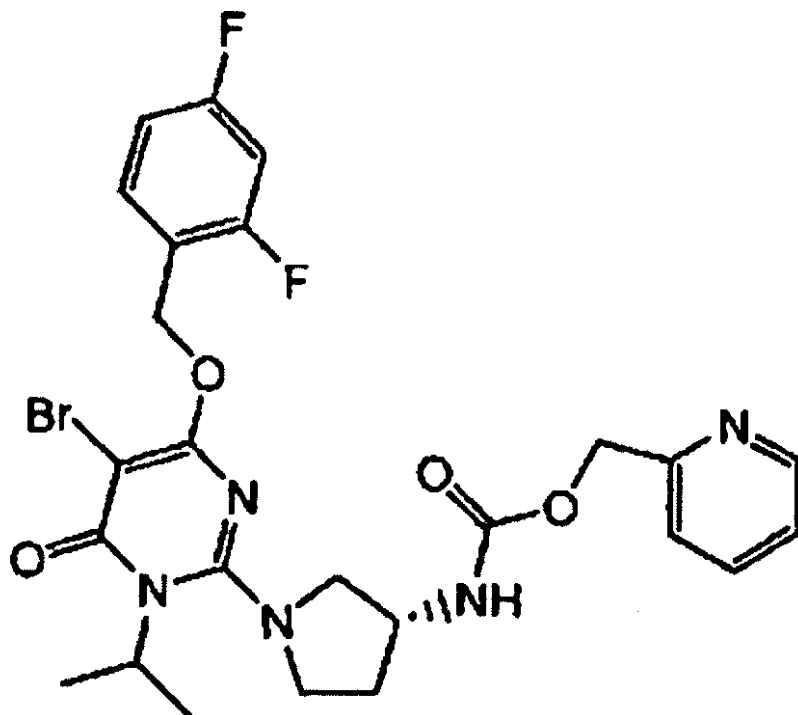
3 - ヒドロキシメチルピリジン (0 . 0 4 4 m L 、 0 . 4 5 ミリモル) の無水テトラヒドロフラン (3 m L) 溶液に、クロロギ酸 4 - ニトロフェニル (0 . 1 0 9 g 、 0 . 5 4 ミリモル) およびトリエチルアミン (0 . 0 7 5 m L 、 0 . 5 4 ミリモル) を加えた。反応混合物を窒素中にて室温で 1 時間攪拌し、その時点で 2 - [(3 R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 5 - ブロモ - 6 - [(2 , 4 - ジフルオロベンジル) オキシ] - 3 - イソプロピルピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 2 0 g 、 0 . 4 5 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣をアセトニトリル / 水 (2 : 1 v / v) で処理し、0 . 5 % の T F A を含む 1 0 ~ 9 0 % の水中アセトニトリル (3 0 分) の勾配を流速 8 0 m L / 分で使用する逆相 H P L C によって精製した。適切な画分 (M + H m / z = 5 7 8) を合わせ、凍結乾燥して、0 . 1 3 g (4 2 %) の (3 R) - 1 - { 5 - ブロモ - 4 - [(2 , 4 - ジフルオロベンジル) オキシ] - 1 - イソプロピル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 2 - イル } ピロリジン - 3 - イルカルバミン酸ピリジン - 3 - イルメチルを白色固体として得た。¹ H - N M R (C D ₃ O D , 4 0 0 M H z) δ 8 . 7 6 (s , 1 H) 、 8 . 6 8 (d , 1 H , J = 5 . 6 H z) 、 8 . 3 4 (d , 1 H , J = 8 H z) 、 7 . 8 6 (d d , 1 H , J = 5 . 6 H z) 、 7 . 5 1 (q , 1 H , J = 8 . 4 H z) 、 6 . 9 6 (m , 2 H) 、 5 . 4 0 (s , 2 H) 、 5 . 2 5 (s , 2 H) 、 4 . 4 3 (m , 1 H) 、 4 . 2 0 (m , 1 H) 、 3 . 8 0 (m , 2 H) 、 3 . 6 8 (m , 1 H) 、 3 . 4 4 (m , 1 H) 、 2 . 1 9 (m , 1 H) 、 2 . 0 2 (m , 1 H) 、 1 . 6 1 (d , 3 H , J = 6 . 4 H z) 、 1 . 5 4 (d , 3 H , J = 6 . 4 H z) 。 E S - H R M S m / z 5 7 8 . 1 2 3 4 (M + H C ₂₅ H ₂₇ B r F ₂ N ₅ O ₄ は 5 7 8 . 1 2 0 9) 。

【 0 2 6 8 】

(実施例 3 0)

【 0 2 6 9 】

【化 6 7】



10

20

(3R)-1-{{5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-1-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl}}pyrrolidin-3-yl carbamate pyridin-2-yl methyl ester

表題化合物は、(3R)-1-{{5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-1-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl}}pyrrolidin-3-yl carbamate pyridin-2-yl methyl esterについて記載したものと同様の手順によって、2-ヒドロキシメチルピリジン(0.051 mL、0.62ミリモル)を使用して調製した。逆相HPLC精製の後、適切な画分を合わせ、凍結乾燥して、0.20 g(47%)の(3R)-1-{{5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-1-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl}}pyrrolidin-3-yl carbamate pyridin-2-yl methyl esterを白色固体として得た。¹H-NMR(CD₃OD, 400 MHz) δ 8.60(d, 1H, J=5.2 Hz)、8.08(m, 1H)、7.67(d, 1H, J=8 Hz)、7.52(m, 2H)、6.96(m, 2H)、5.40(s, 2H)、5.25(s, 2H)、4.42(m, 1H)、4.20(m, 1H)、3.80(m, 2H)、3.68(m, 1H)、3.49(m, 1H)、2.19(m, 1H)、2.02(m, 1H)、1.61(d, 3H, J=6.8 Hz)、1.54(d, 3H, J=6.8 Hz)。ES-HRMS m/z 578.1234(M+H C₂₅H₂₇BrF₂N₅O₄は578.1209)。

30

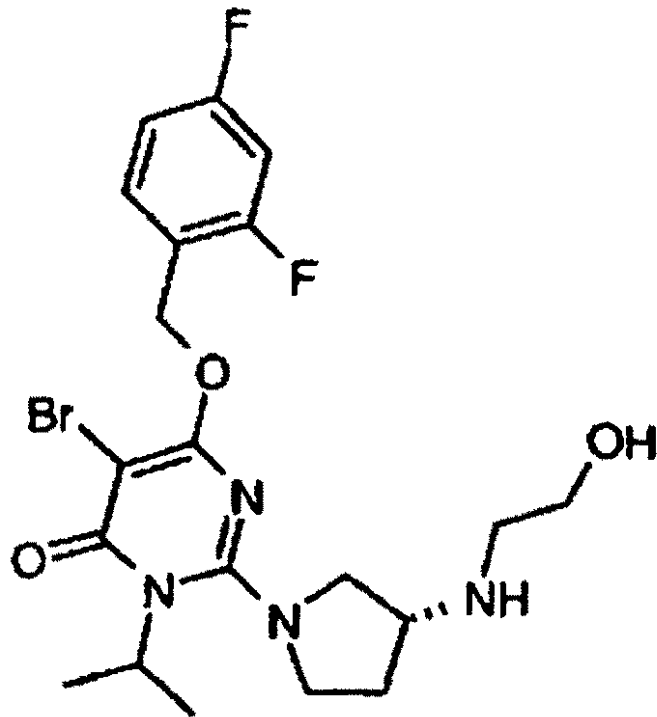
【0270】

(実施例31)

【0271】

40

【化 6 8】

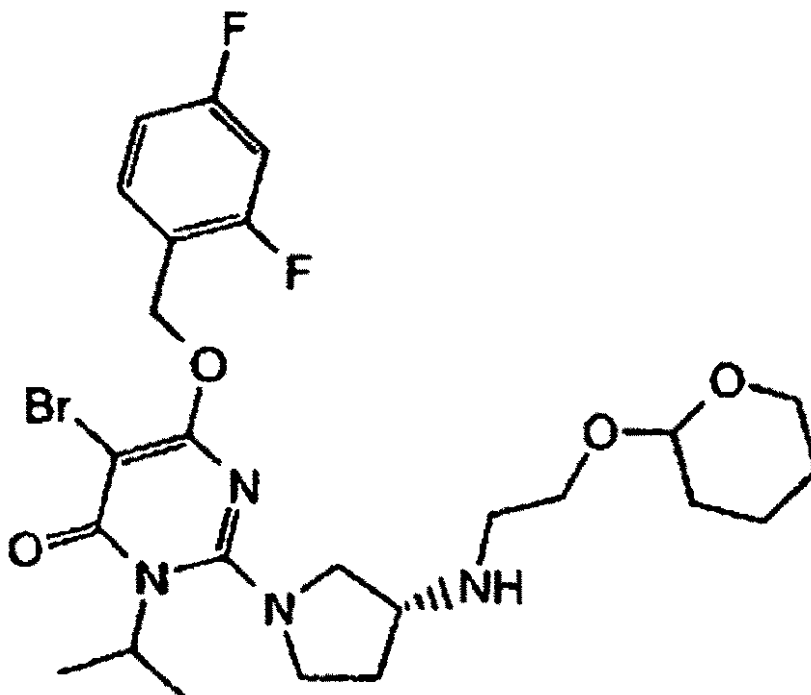


5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-[(3R)-3-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ピロリジン-1-イル]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン

ステップ1. 5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-[(3R)-3-{[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル]アミノ}ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4(3H)-オンの調製

【0272】

【化 6 9】



(3R)-1-{5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-

イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ピロリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチル (0.7 g、1.29 ミリモル) を無水テトラヒドロフラン (7 mL) に溶かした冷溶液に、NaH (0.046 g、1.96 ミリモル) を加えた後、2-(2-ブロモエトキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン (0.29 mL、1.96 ミリモル) を加えた。反応混合物を窒素中にて 69°C の油浴で終夜加熱した。その後、2-(2-ブロモエトキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン (0.13 mL、0.5 当量) および NaH (0.02 g、0.5 当量) を加える必要があった。反応混合物を終夜加熱し続けた。それを冷却し、クエン酸の冷溶液 (5%) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を濃縮し、残渣をアセトニトリル/水 (2:1 v/v) で処理し、0.5% の TFA を含む 10~90% の水中アセトニトリル (30 分) の勾配を流速 80 mL/分で使用

10

【0273】

ステップ 2. 表題化合物の調製

ステップ 1 からの 5-ブロモ-6-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ]-3-イソプロピル-2-((3R)-3-{[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) エチル] アミノ} ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4(3H)-オン (0.29 g、0.43 ミリモル) のジクロロメタン溶液に、トリフルオロ酢酸 (1.0 mL) を加えた。反応混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。それをアセトニトリル/水 (2:1 v/v) で処理し、0.5% の TFA を含む 10~90% の水中アセトニトリル (30 分) の勾配を流速 80 mL/分で使用

20

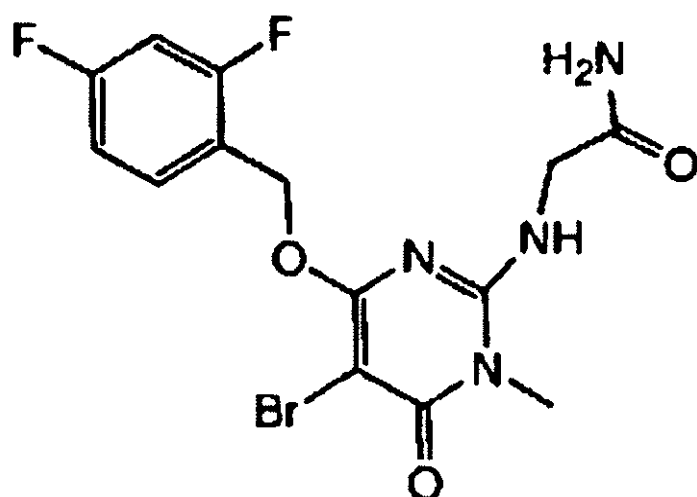
【0274】

(実施例 32)

【0275】

30

【化 7 0】



10

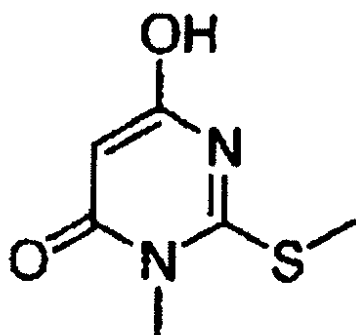
N² - { 5 - ブロモ - 4 - [(2 , 4 - ジフルオロベンジル) オキシ] - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 2 - イル } グリシンアミド

ステップ 1 : 米国特許第 4 1 5 2 4 2 6 号 (1 9 7 9 年) に記載の 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製

20

【 0 2 7 6 】

【化 7 1】

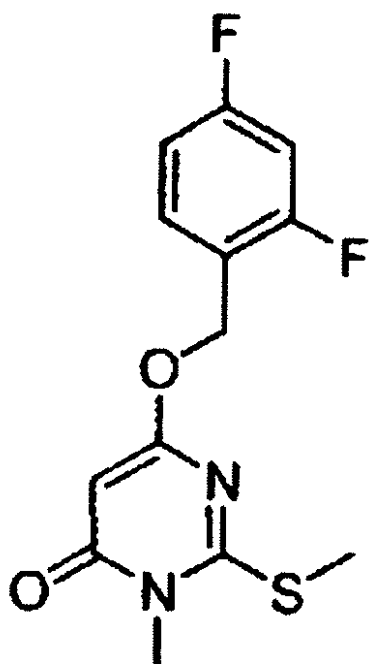


30

ステップ 2 : 6 - (2 , 4 - ジフルオロベンジルオキシ) - 3 - メチル - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製

【 0 2 7 7 】

【化 7 2】



10

20

30

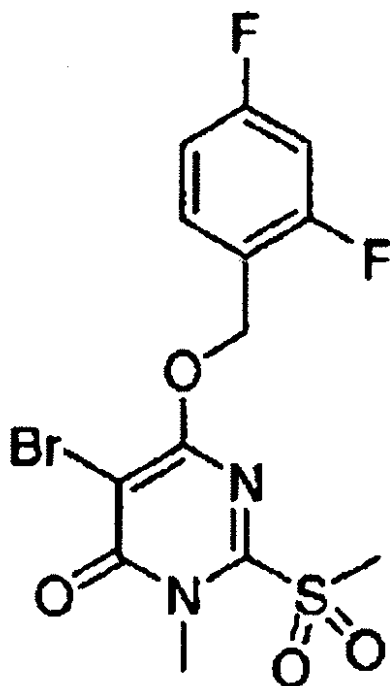
ステップ 1 からの 6-ヒドロキシ-3-メチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オン (64 g、0.371 モル) および 325 メッシュの炭酸カリウム (52 g、0.372 モル) を 170 mL の N メチルピロリジノンに懸濁させた懸濁液を 50 °C に温めて、ペースト状の懸濁液を得た。臭化 2, 4-ジフルオロベンジル (77 g、0.372 モル) を希釈せずに 20 分間かけて加えて、10 °C の発熱を可能にした (最終温度は 55 ~ 60 °C)。懸濁液は、約 10 分でより薄くより攪拌しやすくなり、有意な完了が示される。温度を 50 °C に低下させ、さらに 2 時間保持した。混合物を周囲温度に冷却し、激しく攪拌しながら 400 mL の水を加えた。沈殿した固体を濾別し、250 mL の水で 4 回洗浄し、50 °C かつ 20 mm の減圧下で乾燥させた。粗生成物を、10 % のヘキサン中酢酸エチルを使用する B i o t a g e 75 L カラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、50 g (46 %) の 6-(2, 4-ジフルオロベンジルオキシ)-3-メチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オンを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.32 (m, 1H)、6.75-6.9 (m, 2H)、7.11 (m, 1H)、5.57 (s, 1H)、5.29 (s, 2H)、3.42 (s, 3H)、2.53 (s, 3H)。

【0278】

ステップ 3: 6-(2, 4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-ブロモ-3-メチル-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4(3H)-オンの調製

【0279】

【化 7 3】



10

20

30

40

50

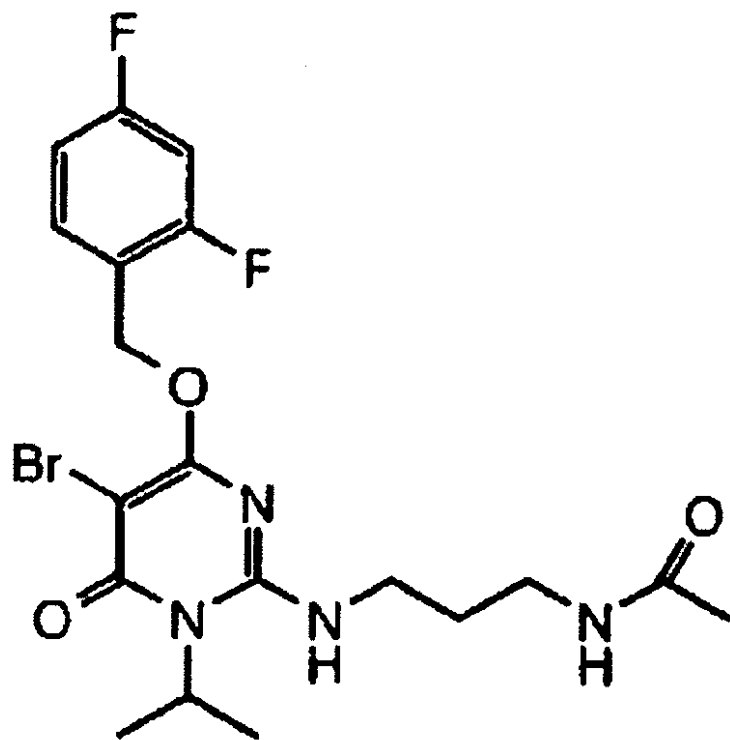
ステップ2からの6-[(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-3-メチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オン(49 g、0.16モル)を周囲温度に保たれた400 mLの塩化メチレンに溶かした攪拌溶液に、N-ブロモスクシンイミド(29.2 g、0.16モル)を数回に分けて加えた。発熱は最小であり(2~3℃)、反応液を2時間攪拌した。MCPCA(m-クロロ過安息香酸)(73 g、77%アッセイに準じて0.32モル)を周囲温度で1時間かけて3回で加えた。発熱は依然として穏やかであり、この懸濁液を12時間勢いよく攪拌した。反応混合物を濾過して還元された副生物の大部分を除去し、濾液を濃縮し、塩化メチレンを溶媒として使用しながら中性アルミナパッド(150 g)で濾した。乾燥させた後、5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-メチル-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4(3H)-オン(29 g、55%)が無色の半結晶固体として得られた。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ 7.39-7.48(m, 1H)、6.78-6.92(m, 2H)、5.42(s, 2H)、3.83(s, 3H)、3.39(s, 3H)。

【0280】

ステップ4：表題化合物の調製

ステップ3からの5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-メチル-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4(3H)-オン(0.5 g、1.22ミリモル)の無水1,4-ジオキサン(5 mL)溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.43 mL、2.44ミリモル)、グリシンアミド塩酸塩(0.135 g、1.22ミリモル)、およびDMAP(0.03 g)を加えた。反応混合物を窒素中で油浴に入れて70℃で2.5時間加熱した。反応混合物をアセトニトリル/水(2:1 v/v)で処理し、0.5%のTFAを含む10~90%の水中アセトニトリル(30分)の勾配を流速80 mL/分で使用する逆相HPLCによって精製した。適切な画分(M+Hm/z=403)を合わせ、凍結乾燥して、0.066 g(13%)のN²-{5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}グリシンアミドを白色固体として得た。¹H-NMR(CD₃OD, 400 MHz) δ 7.53(q, 1H, J=5.2 Hz)、6.96(m, 2H)、5.39(s, 2H)、4.04(s, 2H)、3.44(s, 3H)。ES-HRMS m/z 403.0198(M+H C₁₄H₁₄BrF₂N₄O₃は403.0212)

。【0281】
 (実施例33)
 【0282】
 【化74】



N-[3-({5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イ
 ソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) プロピル]
 アセトアミド

ステップ1. 6-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-2-(3-アミノプロピル
 アミノ)-5-ブロモ-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オンの調製

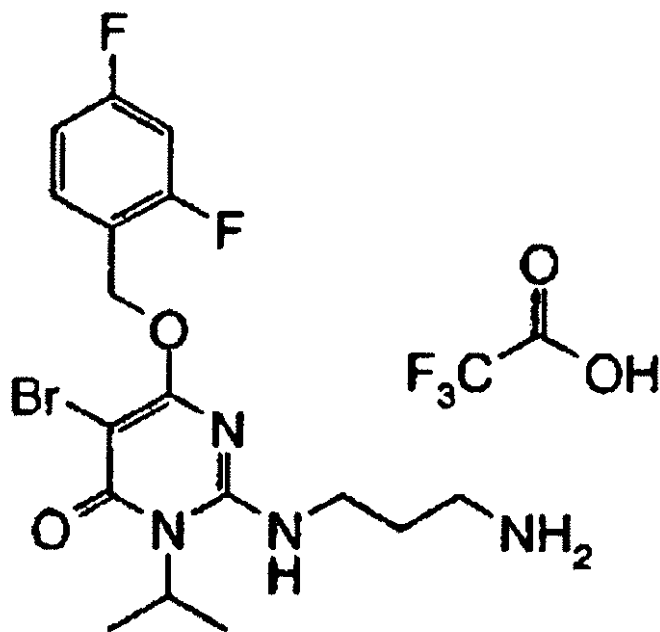
【0283】

10

20

30

【化 7 5】



10

20

6-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-ブロモ-3-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4(3H)-オン(3.0g、6.9ミリモル)をジクロロメタン(30mL)に溶解させた。プロパン-1,3-ジアミン(0.65mL、7.6ミリモル)を加えた後、トリエチルアミン(1.9mL、13.8ミリモル)を加えた。反応液を室温で5分間攪拌した。次いで、反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチル/水で洗浄した。水層を酢酸エチルに抽出した。有機抽出物を合わせてMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をメタノールに溶解させて約1.0Mとし、トリフルオロ酢酸(0.4mL、5.5ミリモル)を加えて、白色固体(2.9g、80%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.52(d, J=6.98Hz, 6H) 1.97(m, 2H) 2.94(m, 2H) 3.54(t, J=6.71Hz, 2H) 4.73(m, 1H) 5.42(s, 2H) 6.99(m, 2H) 7.53(m, 1H)。LC/MS, t_r=1.99分間(5~95%のアセトニトリル/水を1mL/分で5分間、254nm、50℃)、ES-MSm/z 433(M+1)。

30

【0284】

ステップ2. N-[3-({5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ)プロピル]アセトアミドの調製

(ステップ1からの)6-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-2-(3-アミノプロピルアミノ)-5-ブロモ-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オントリフルオロ酢酸塩(0.4g、0.76ミリモル)をジクロロメタン(4mL)に溶解させ、氷浴で冷却した。トリエチルアミン(0.3mL、2.3ミリモル)を加えた。反応混合物に、氷浴で予冷した塩化アセチル(0.07mL、0.84ミリモル)のジクロロメタン(1mL)溶液を加えた。冷却を取り外し、反応混合物を1時間かけて室温に温めた。NaHCO₃の溶液を加えて反応を失活させた。水層をジクロロメタンに抽出した。有機抽出物を合わせてMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、10%のメタノールを含むヘキサン/酢酸エチル)によって精製して、白色固体(0.092g、26%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.53(d, J=6.98Hz, 6H) 1.93(s, 3H) 3.20(t, J=6.71Hz, 2H) 3.46(t, J=6.71Hz, 2H) 4.76(m, 1H) 5.42(s, 2H) 6.98(m, 2H) 7.49(m, 1H)、ES-HRMSm

40

50

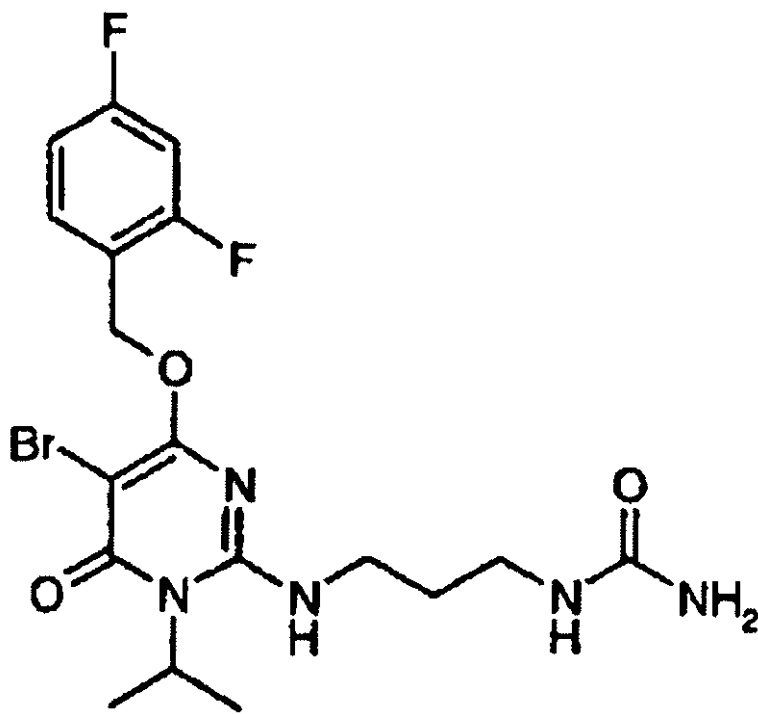
／z 473. 0986 ($C_{19}H_{24}BrF_2N_4O_3$ に対する $M+H$ 計算値は 473. 0904)。

【0285】

(実施例 34)

【0286】

【化 76】



10

20

N-[3-({5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ)プロピル]尿素

N-[3-({5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ)プロピル]尿素の調製。6-[(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-2-(3-アミノプロピルアミノ)-5-ブロモ-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン]トリフルオロ酢酸塩(実施例33ステップ1からのもの)(0.40g、0.76ミリモル)をジクロロメタン(4mL)に溶解させた後、室温でトリエチルアミン(0.3mL、2.3ミリモル)を加えた。反応混合物に、ジクロロメタン(1mL)中イソシアン酸トリメチルシリル(0.1mL、0.84ミリモル)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。次いで、得られる沈殿を濾過し、エーテルで洗浄し、真空ポンプで乾燥させて、白色固体(0.175g、49%)を得た。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.43(d, $J=6.71$ Hz, 6H) 1.57(m, 2H) 3.00(m, 2H) 3.35(m, 2H) 4.78(m, 1H) 5.35(s, 2H) 7.12(m, 1H) 7.28(m, 1H) 7.52(m, 1H)、ES-HRMS 474.0918($C_{18}H_{23}BrF_2N_5O_3$ に対する $M+H$ 計算値は 474.0947)。

30

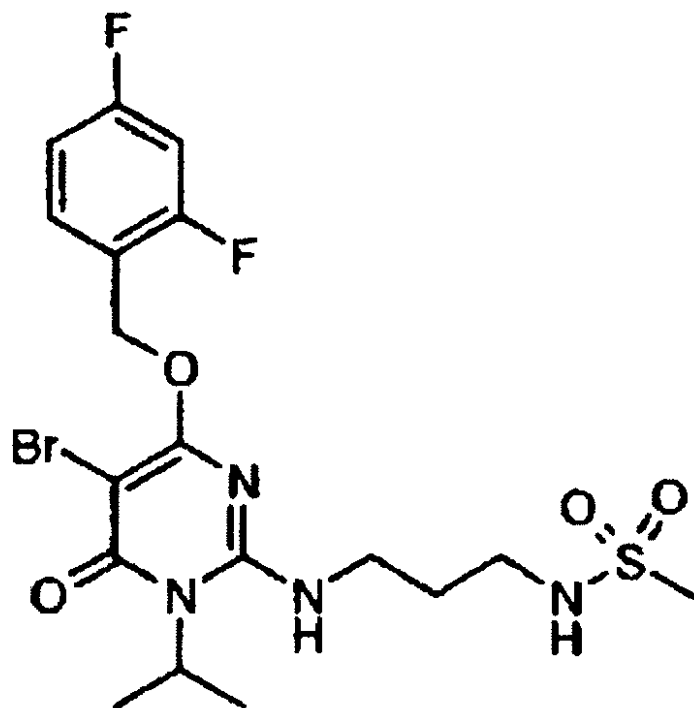
40

【0287】

(実施例 35)

【0288】

【化 77】



10

20

N-〔3-（{5-ブロモ-4-〔（2,4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ）プロピル〕メタンスルホンアミド

N-〔3-（{5-ブロモ-4-〔（2,4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ）プロピル〕メタンスルホンアミドの調製

6-（2,4-ジフルオロベンジルオキシ）-2-（3-アミノプロピルアミノ）-5-ブロモ-3-イソプロピルピリミジン-4（3H）-オントリフルオロ酢酸塩（N-〔3-（{5-ブロモ-4-〔（2,4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ）プロピル〕アセトアミド、ステップ1）（0.399g、0.76ミリモル）および塩化メタンスルホン（0.065mL、0.83ミリモル）を利用し、N-〔3-（{5-ブロモ-4-〔（2,4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ）プロピル〕アセトアミド（ステップ2）のように調製して、白色固体（0.123g、32%）を得た。¹H NMR（400MHz、CD₃OD）δ ppm 1.51（d, J=6.98Hz, 6H）1.83（m, 2H）2.91（s, 3H）3.11（t, J=6.71Hz, 2H）3.54（t, J=6.71Hz, 2H）4.74（m, 1H）5.43（s, 2H）6.98（m, 2H）7.50（m, 1H）、ES-HRMS 509.0655（C₁₈H₂₄BrF₂N₄O₄Sに対するM+H計算値は509.0664）。

30

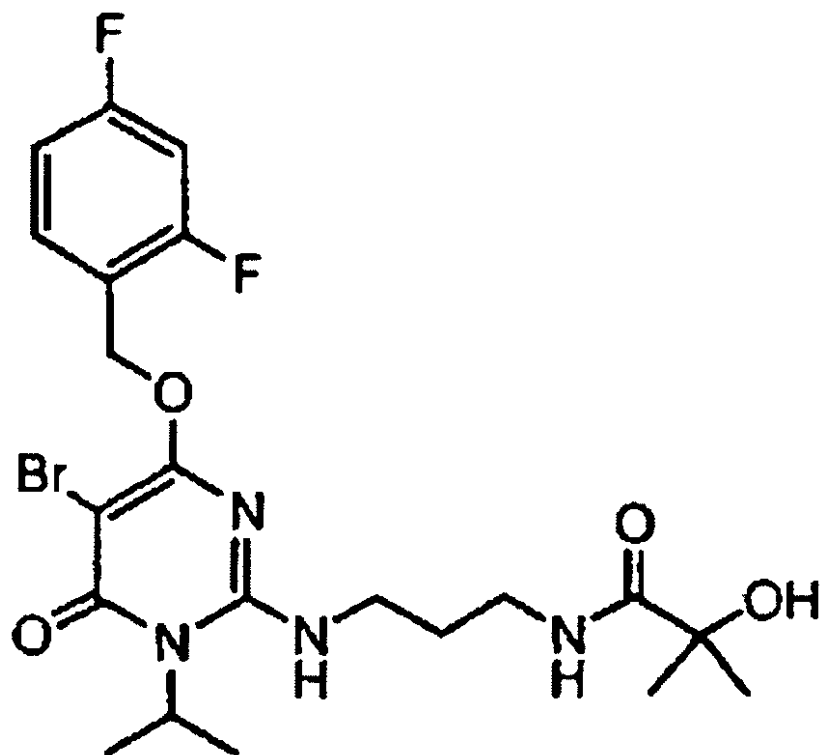
40

【0289】

（実施例36）

【0290】

【化 78】



10

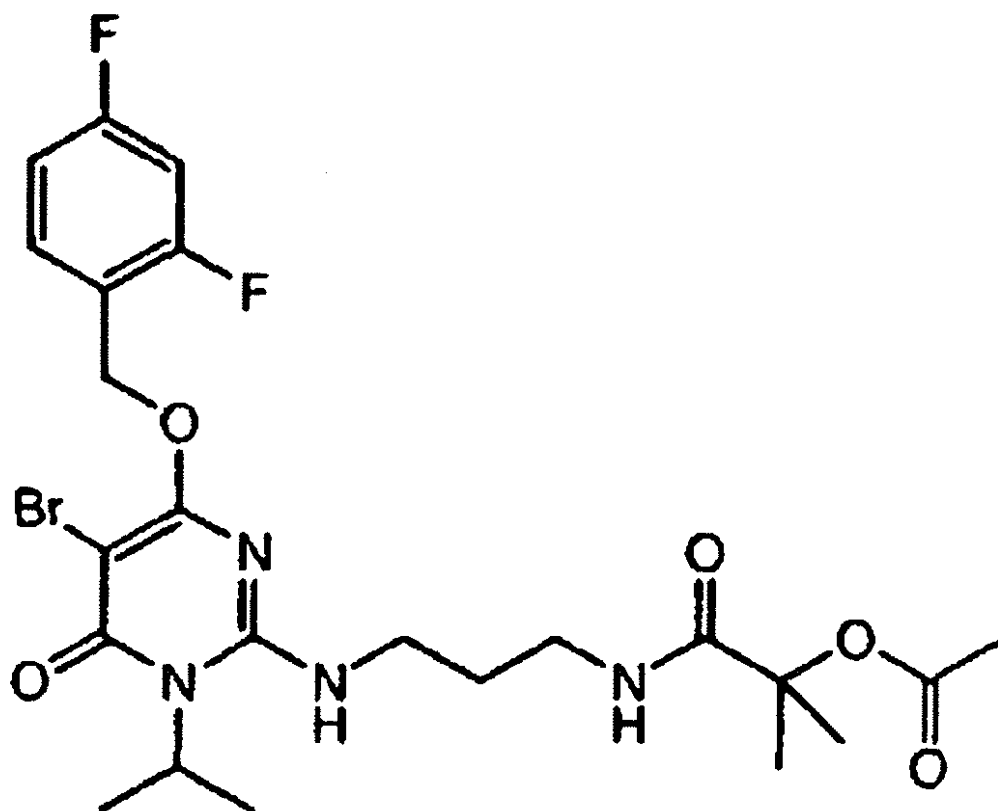
20

N-〔3-（{5-ブロモ-4-〔（2，4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ）プロピル〕-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド

ステップ1．酢酸2-（3-（4-（2，4-ジフルオロベンジルオキシ）-5-ブロモ-1，6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-2-イルアミノ）プロピルカルバモイル）プロパン-2-イルアセタートの調製

【0291】

【化 7 9】



10

20

30

40

50

6- (2, 4-ジフルオロベンジルオキシ) -2- (3-アミノプロピルアミノ) -5-
 ブロモ-3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) -オントリフルオロ酢酸塩 (N- [3- ({5-
 ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジ
 ヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) プロピル] アセトアミド、ステップ1) (0. 399 g、
 0. 76ミリモル) および酢酸2- (クロロカルボニル) プロパン-2-イルアセタート (0. 14 mL、
 0. 84ミリモル) を利用し、N- [3- ({5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-
 イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) プロピル] アセ
 トアミド (ステップ2) のように調製して、白色固体 (0. 234 g、55%) を得た。
 LC/MS, t_r = 2. 89分間 (5~95%のアセトニトリル/水を1 mL/分で5分
 間、254 nm、50°C)、ES-MS m/z 561 ($M+1$)。

【0292】

ステップ2. N- [3- ({5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソ
 プロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) プロピル] -2-ヒ
 ドロキシ-2-メチルプロパンアミドの調製

2- (3- (4- (2, 4-ジフルオロベンジルオキシ) -5-ブロモ-1, 6-ジ
 ヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-2-イルアミノ) プロピルカルバモイ
 ル) プロパン-2-イルアセタート (ステップ1から) (0. 234 g、0. 42ミリモ
 ル) をメタノール/水 (3 mL) に溶解させ、 K_2CO_3 (0. 087 g、0. 63ミリ
 モル) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を除去し、残渣を酢
 酸エチルに溶解させ、水で洗浄した。

【0293】

水層を1. 0 MのHClで中和した (pH 7)。水層を酢酸エチルに抽出した。有機抽
 出物を合わせて $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、オフホワイトの固体 (0. 1
 93 g、89%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1. 3
 5 (s, 6H) 1. 53 (d, J = 6. 98 Hz, 6H) 1. 76 (m, 2H) 3. 25

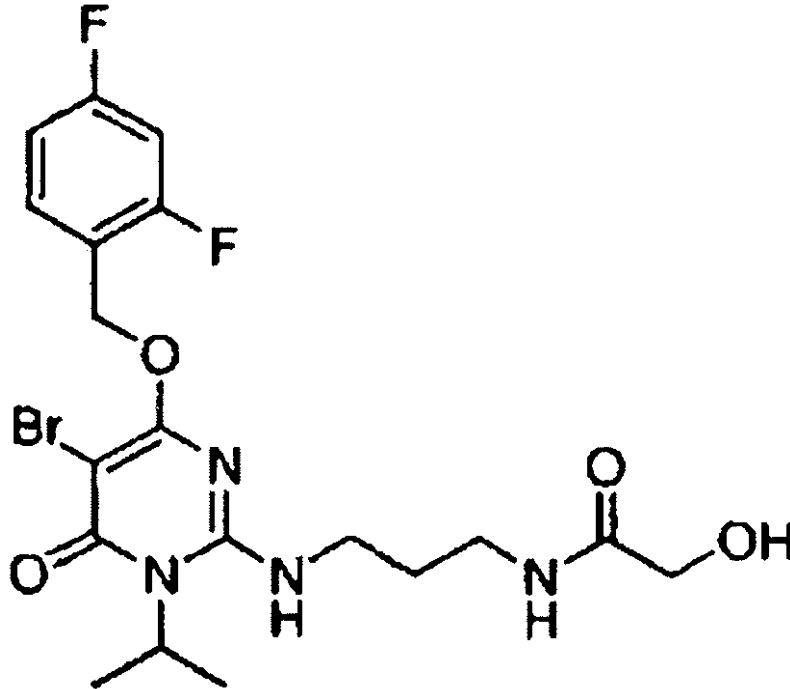
(t, J = 6.71 Hz, 2H) 3.46 (t, J = 6.58 Hz, 2H) 4.85 (m, 1H) 5.42 (s, 2H) 6.98 (m, 2H) 7.49 (m, 1H)、ES-HR MS 517.1256 (C₂₁H₂₈BrF₂N₄O₄ に対する M+H 計算値は 517.1256)。

【0294】

(実施例 37)

【0295】

【化 80】

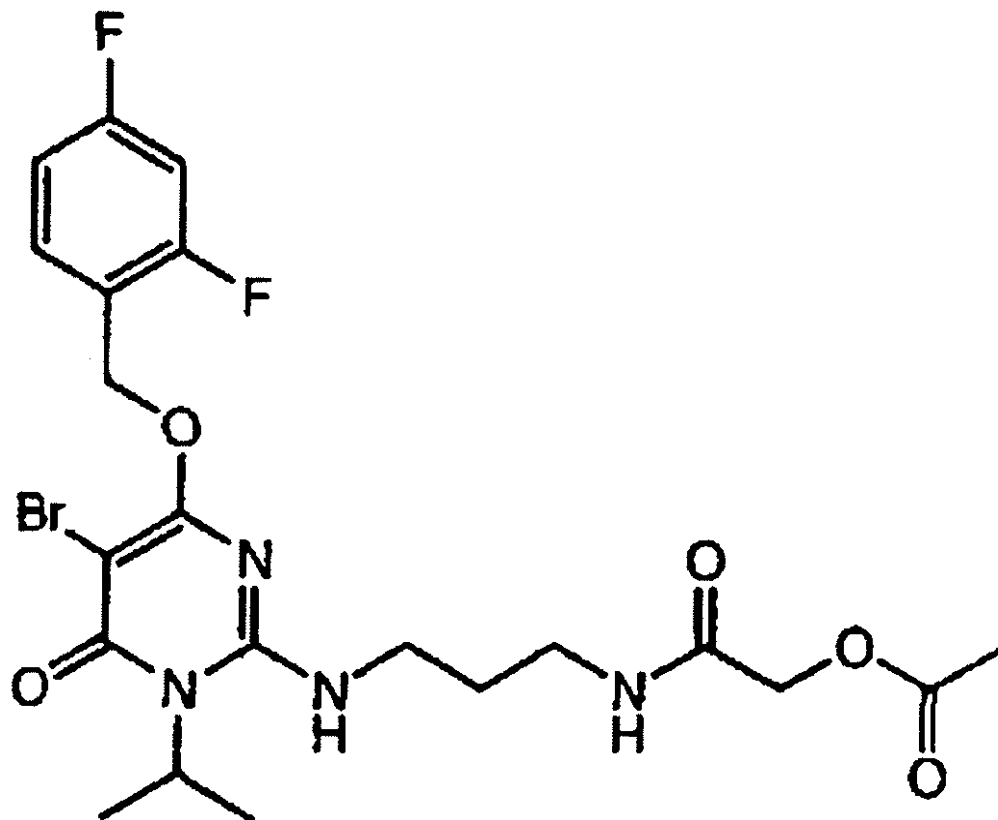


N-〔3-〔{5-ブロモ-4-〔(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ)プロピル]-2-ヒドロキシアセトアミド 30

ステップ1. (3-〔4-〔(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-2-イルアミノ)プロピルカルバモイル)メチルアセタートの調製

【0296】

【化 8 1】



10

20

30

40

50

6-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-2-(3-アミノプロピルアミノ)-5-
 ブロモ-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オントリフルオロ酢酸塩(N-[
 3-({5-ブromo-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピ
 ル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ)プロピル]アセトア
 ミド、ステップ1)(0.405g、0.77ミリモル)および酢酸(クロロカルボニル
)メチル(0.091mL、0.85ミリモル)を利用し、N-[3-({5-ブromo-
 4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,
 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ)プロピル]アセトアミド(ステップ2)の
 ように調製して、白色固体(0.112g、27%)を得た。LC/MS, t_r = 2.6
 0分間(5~95%のアセトニトリル/水を1mL/分で5分間、254nm、50℃)
 、ES-MSm/z 533(M+1)。

【0297】

ステップ2. N-[3-({5-ブromo-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキ
 シ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ
)プロピル]-2-ヒドロキシアセトアミドの調製

(3-(4-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-ブromo-1,6-ジヒドロ
 -1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-2-イルアミノ)プロピルカルバモイル)
 メチルアセタート(ステップ1からのもの)(0.112g、0.21ミリモル)および
 K_2CO_3 (0.045g、0.32ミリモル)を利用し、N-[3-({5-ブromo-
 4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,
 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ)プロピル]-2-ヒドロキシ-2-メチル
 プロパンアミド(ステップ3)のように調製して、白色固体(0.022g、21%)を
 得た。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.53(d, J=6.9
 8Hz, 6H) 1.77(m, 2H) 3.30(t, J=6.58Hz, 2H) 3.47
 (t, J=6.58Hz, 2H) 3.96(s, 2H) 4.89(m, 1H) 5.42(
 s, 2H) 6.97(m, 2H) 7.49(m, 1H)、ES-HRMS 489.093

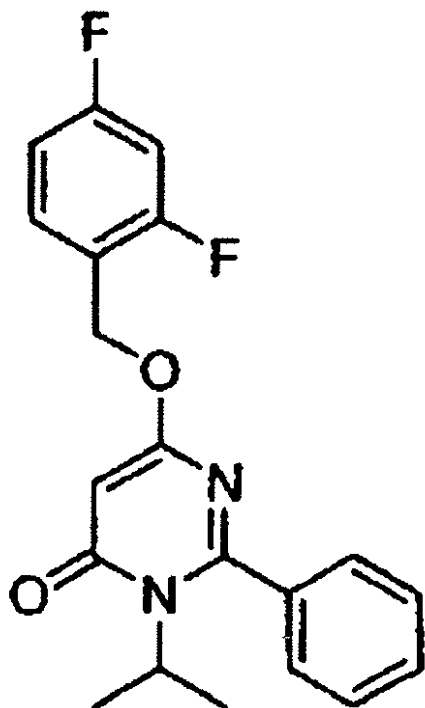
4 (C₁₉H₂₄BrF₂N₄O₄ に対する M+H 計算値は 489.0943)。

【0298】

(実施例 38)

【0299】

【化 82】



10

20

6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-フェニルピリミジン-4(3H)-オン

6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-フェニルピリミジン-4(3H)-オンの調製。乾いたフラスコに、6-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-3-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オン (0.10 g、0.31ミリモル)、ボロン酸フェニル (0.063 g、0.52ミリモル)、2-ヒドロキシ-3-メチル安息香酸銅塩 (0.16 g、0.68ミリモル)、およびパラジウム(0)テトラキス(トリフェニルホスフィン) (0.036 g、0.031ミリモル)を加え、排気した後N₂でパージした。この過程を3回繰り返した。ジオキサン(2 mL)を加え、反応混合物を15時間かけて80℃に加熱した。反応混合物を冷却し、残渣を酢酸エチルに溶解させ、ブラインで洗浄した。水層を酢酸エチルに抽出した。有機抽出物を合わせてMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル)によって精製して、透明な油状物(0.096 g、86%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CD₃OD) δ ppm 1.51 (d, J=6.98 Hz, 6H) 4.35 (m, 1H) 5.27 (s, 2H) 5.72 (s, 1H) 6.98 (s, 2H) 7.53 (m, 6H)。LC/MS, t_r=3.09分間(5~95%のアセトニトリル/水を1 mL/分で5分間、254 nm、50℃)、ES-MS m/z 357 (M+1)。

30

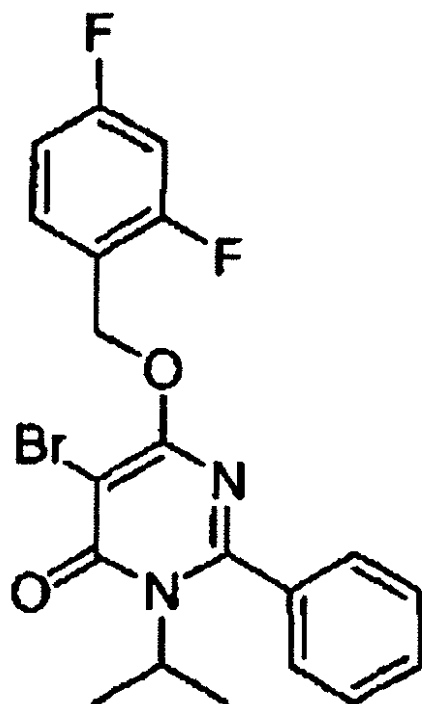
40

【0300】

(実施例 39)

【0301】

【化 8 3】



10

20

5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-フェニルピリミジン-4(3H)-オン

5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-フェニルピリミジン-4(3H)-オンの調製。6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-フェニルピリミジン-4(3H)-オン(0.040g、0.112ミリモル)をアセトニトリル(1mL)に溶解させ、氷浴で冷却した。N-ブロモスクシンイミド(0.022g、0.123ミリモル)をゆっくりと加え、反応混合物を冷却しながら1時間攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチルに溶解させ、次いで水で洗浄した。水層を酢酸エチルに抽出した。有機抽出物を合わせてMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を30%の酢酸エチル/ヘキサンに溶解させ、シリカゲルパッドで濾して、黄色の油(0.045g、92%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.53(d, J=6.71Hz, 6H) 4.40(m, 1H) 5.43(s, 2H) 6.94(m, 2H) 7.55(m, 6H), ES-HRMS 435.0530(C₂₀H₁₈BrF₂N₂O₂に対するM+H計算値は435.0514)。

30

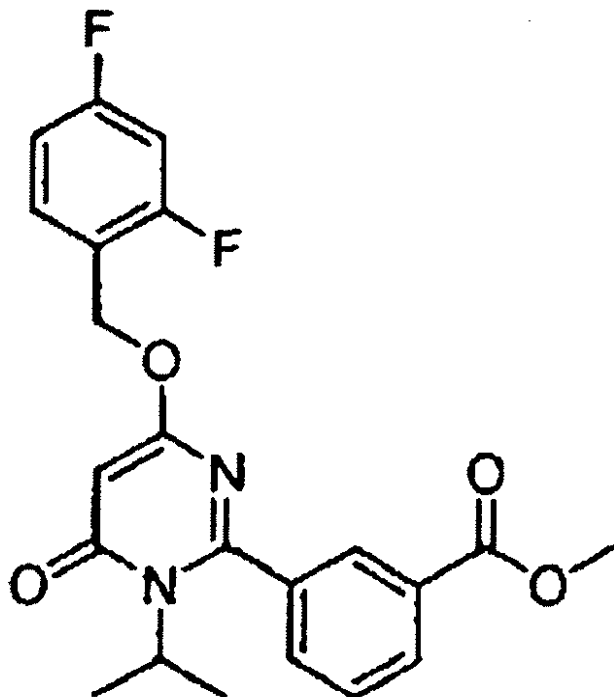
【0302】

(実施例40)

【0303】

40

【化 8 4】



10

20

30

3- {4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} 安息香酸メチル

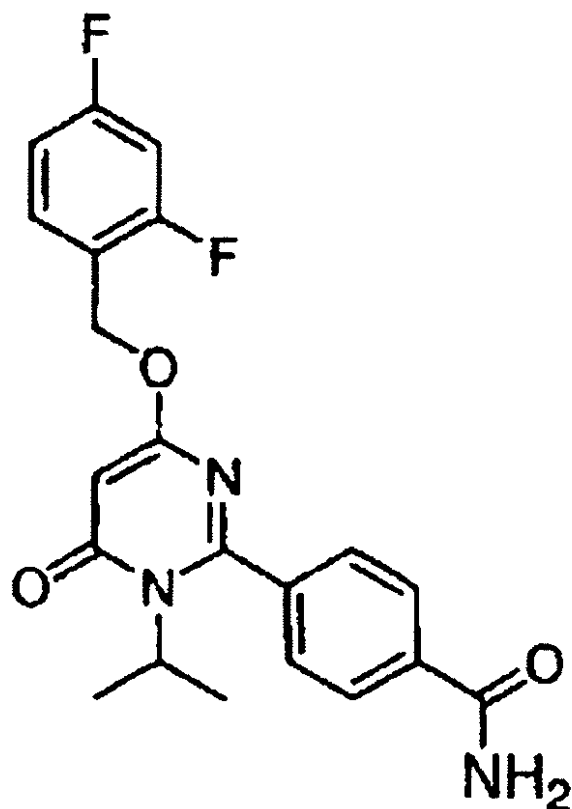
3- {4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} 安息香酸メチルの調製。ボロン酸フェニルの代わりに3-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸(0.936 g、5.2ミリモル)を利用し、5-ブロモ-6-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ]-3-イソプロピル-2-フェニルピリミジン-4(3H)-オンのように調製して、オフホワイトの固体(0.923 g、72%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.52(d, J=6.71 Hz, 6H) 4.30(m, 1H) 4.84(s, 3H) 5.28(s, 2H) 5.74(s, 1H) 6.94(m, 2H) 7.49(m, 1H) 7.68(t, J=8.06 Hz, 1H) 7.78(ddd, J=1.34, 1.48, 7.92 Hz, 1H) 8.15(m, 1H) 8.20(dt, J=1.48, 7.79 Hz, 1H)、ES-HRMS 415.1470(C₂₂H₂₁F₂N₂O₄に対するM+H計算値は415.1464)。

【0304】

(実施例41)

【0305】

【化 8 5】



10

20

30

4- {4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ベンズアミド

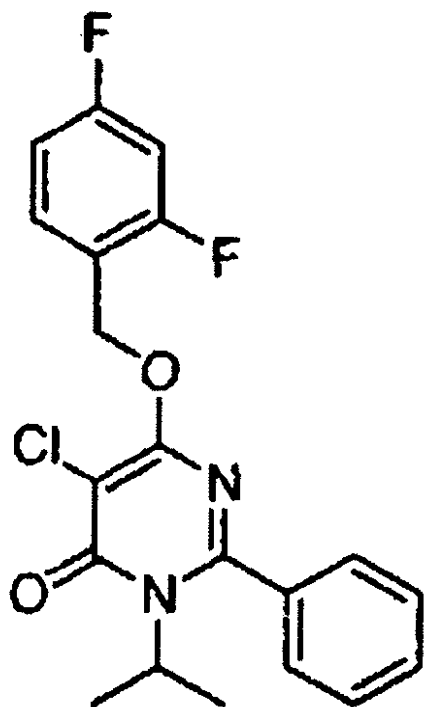
4- {4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ベンズアミドの調製。ボロン酸フェニルの代わりに4-カルバモイルフェニルボロン酸 (0. 264 g、1. 6ミリモル) を利用し、5-ブロモ-6- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -3-イソプロピル-2-フェニルピリミジン-4 (3H)-オンのように調製して、淡緑色の固体 (0. 254 g、69%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1. 52 (d, J = 6. 71 Hz, 6H) 4. 29 (m, 1H) 5. 28 (s, 2H) 5. 74 (s, 1H) 6. 96 (m, 2H) 7. 49 (m, 1H) 7. 63 (d, J = 8. 59 Hz, 2H) 8. 03 (d, J = 8. 59 Hz, 2H)、ES-HRMS 400. 1480 (C₂₁H₂₀F₂N₃O₃ に対する M+H 計算値は 400. 1467)。

【0306】

(実施例 41)

【0307】

【化 8 6】



10

20

5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-フェニルピリミジン-4(3H)-オン

5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-フェニルピリミジン-4(3H)-オンの調製。6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-フェニルピリミジン-4(3H)-オン(0.318 g、0.89ミリモル)をアセトニトリル(3 mL)に溶解させ、氷浴で冷却した。N-クロロスクシンイミド(0.13 g、0.98ミリモル)をゆっくりと加え、反応混合物を冷却しながら1時間攪拌した。ジクロロ酢酸(触媒)を加え、反応混合物を一晩かけて室温に温めた。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解させ、次いで水で洗浄した。水層を酢酸エチルに抽出した。有機抽出物を合わせてMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン)によって精製して、白色固体(0.204 g、59%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.53(d, J=6.71 Hz, 6H) 4.40(m, 1H) 5.44(s, 2H) 6.95(m, 2H) 7.55(m, 6H)、ES-HRMS 391.1034(C₂₀H₁₈ClF₂N₂O₂に対するM+H計算値は391.1019)。

30

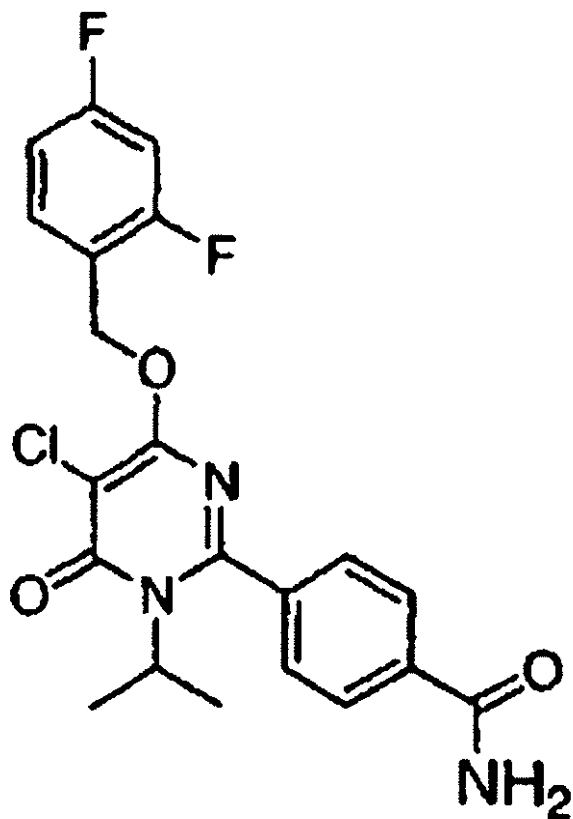
【0308】

(実施例42)

40

【0309】

【化 8 7】



10

20

4- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ベンズアミド

4- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ベンズアミドの調製。4- {4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ベンズアミド (0. 102 g、0. 26ミリモル) およびN-クロロスクシンイミド (0. 039 g、0. 29ミリモル) を利用し、5-クロロ-6- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -3-イソプロピル-2-フェニルピリミジン-4 (3H)-オンのように調製して、白色固体 (0. 051 g、46%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1. 54 (d, J=6. 71 Hz, 6H) 4. 34 (m, 1H) 5. 44 (s, 2H) 6. 94 (m, 2H) 7. 49 (m, 1H) 7. 64 (d, J=8. 86 Hz, 2H) 8. 04 (d, J=8. 59 Hz, 2H)、ES-HRMS 434. 1059 (C₂₁H₁₉ClF₂N₃O₃ に対するM+H計算値は434. 1078)。

30

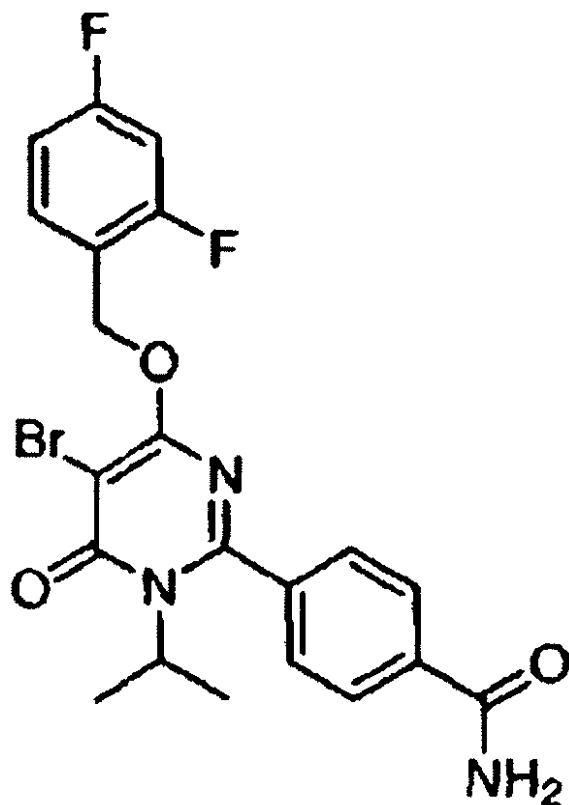
【0310】

(実施例43)

40

【0311】

【化 8 8】



10

20

4- {5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ベンズアミド

4- {5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ベンズアミドの調製。4- {4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ベンズアミド (0. 076 g、0. 19ミリモル) およびN-ブロモスクシンイミド (0. 038 g、0. 21ミリモル) を利用し、5-ブ
 30
 ロモ-6- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -3-イソプロピル-2-フェニルピリミジン-4 (3H) -オンのように調製して、淡褐色の固体 (0. 065 g、74%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1. 54 (d, J = 6. 71 Hz, 6H) 4. 34 (m, 1H) 5. 44 (s, 2H) 6. 96 (m, 2H) 7. 49 (m, 1H) 7. 65 (d, J = 8. 59 Hz, 2H) 8. 05 (d, J = 8. 59 Hz, 2H)、ES-HRMS 478. 0541 (C₂₁H₁₉BrF₂N₃O₃ に対するM+H計算値は478. 0572)。

30

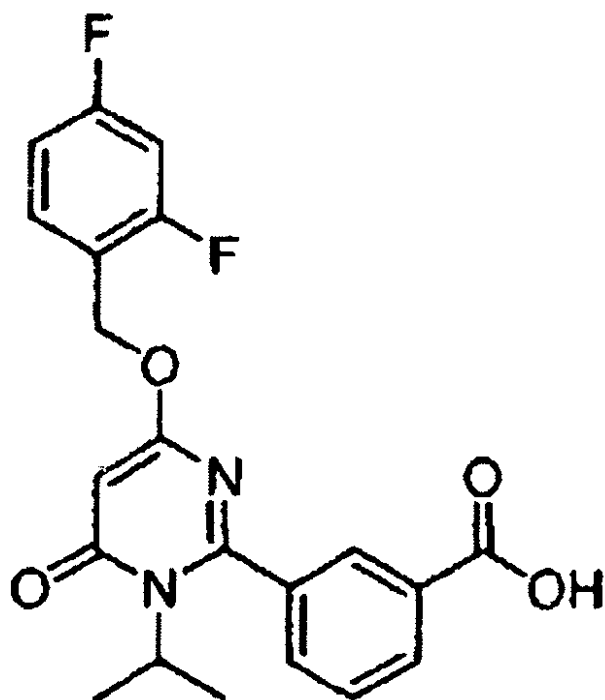
【0312】

(実施例44)

40

【0313】

【化 8 9】



10

20

3- {4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} 安息香酸

3- {4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} 安息香酸の調製。3- {4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} 安息香酸メチル (0. 87 g、2. 1ミリモル) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解させ、2. 5 N NaOH (8 mL、20. 0ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で終夜を攪拌した。溶媒を除去し、1. 0 MのHClで水層を中和した (pH 7)。水層を酢酸エチルに抽出した。有機抽出物を合わせてMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、オフホワイトの固体 (0. 84 g、100%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1. 53 (d, J = 6. 44 Hz, 6H) 4. 32 (m, 1H) 5. 29 (s, 2H) 5. 73 (s, 1H) 6. 96 (m, 2H) 7. 57 (m, 2H) 7. 72 (m, 1H) 8. 14 (m, 2H)。LC/MS, t_r = 2. 60分間 (5~95%のアセトニトリル/水を1 mL/分で5分間、254 nm、50 °C)、ES-MS m/z 401 (M+1)。

30

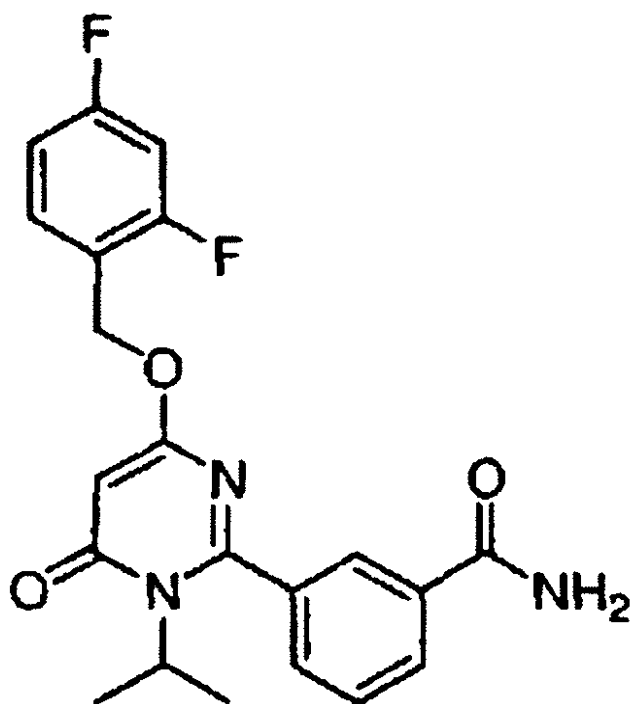
【0314】

(実施例45)

【0315】

40

【化 9 0】



10

20

30

40

3- {4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ベンズアミド

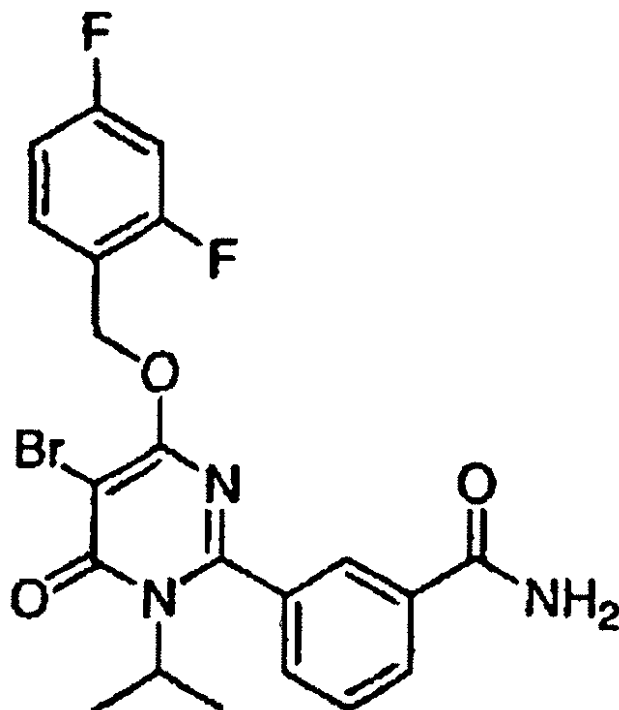
3- {4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ベンズアミドの調製。3- {4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} 安息香酸 (0. 840 g、2. 1ミリモル) をテトラヒドロフラン (7 mL) に溶解させた。2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン (0. 444 g、2. 5ミリモル) を加えた後、4-メチルモルホリン (0. 7 mL、6. 1ミリモル) を加えた。反応液を室温で1. 5時間攪拌した。過剰の水酸化アンモニウム水溶液を加え、得られる混合物を室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解させ、次いで水で洗浄した。水層を酢酸エチルに抽出した。有機抽出物を合わせて $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、10%のメタノール/ヘキサンを含む酢酸エチル) によって精製して、白色固体 (0. 56 g、67%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1. 53 (d, $J=6. 71$ Hz, 6H) 4. 26 (m, 1H) 5. 17 (s, 2H) 5. 73 (s, 1H) 6. 82 (m, 2H) 7. 39 (m, 1H) 7. 58 (m, 2H) 7. 96 (m, 2H)、ES-HRMS 400. 1444 ($C_{21}H_{20}F_2N_3O_3$ に対する $M+H$ 計算値は 400. 1467)。

【0316】

(実施例 46)

【0317】

【化 9 1】



10

20

30

3- {5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ベンズアミド

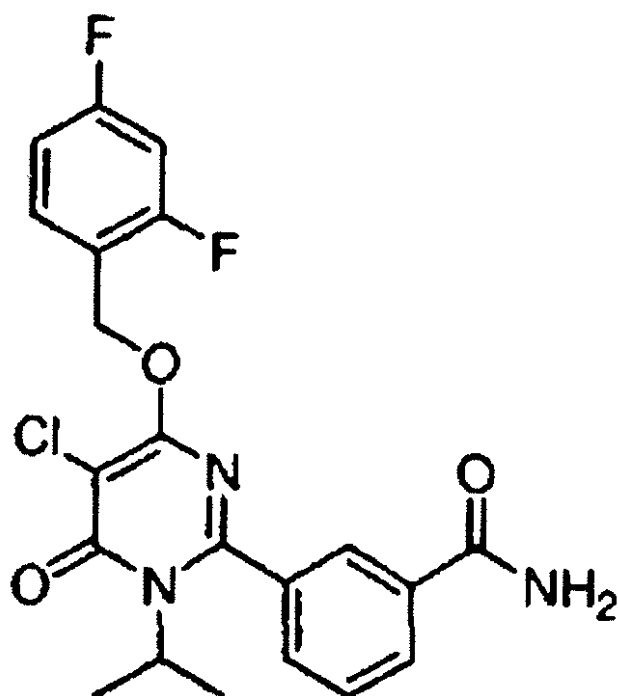
3- {5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ベンズアミドの調製。3- {4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ベンズアミド (0. 200 g、0. 50ミリモル) およびN-ブロモスクシンイミド (0. 098 g、0. 55ミリモル) を利用し、5-ブ
 ロモ-6- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -3-イソプロピル-2-フェニ
 ルピリミジン-4 (3H) -オン (ステップ2) のように調製して、白色固体 (0. 18
 8 g、79%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1. 55
 (d, J = 6. 98 Hz, 6H) 4. 36 (m, 1H) 5. 44 (s, 2H) 6. 96 (m, 2H) 7. 52 (m, 1H) 7. 67 (m, 1H) 7. 74 (m, 1H) 8. 04 (m, 1H) 8. 09 (m, 1H), ES-HRMS 478. 0573 (C₂₁H₁₉BrF₂N₃O₃ に対するM+H計算値は478. 0572)。

【0318】

(実施例47)

【0319】

【化 9 2】



10

20

30

3- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ベンズアミド

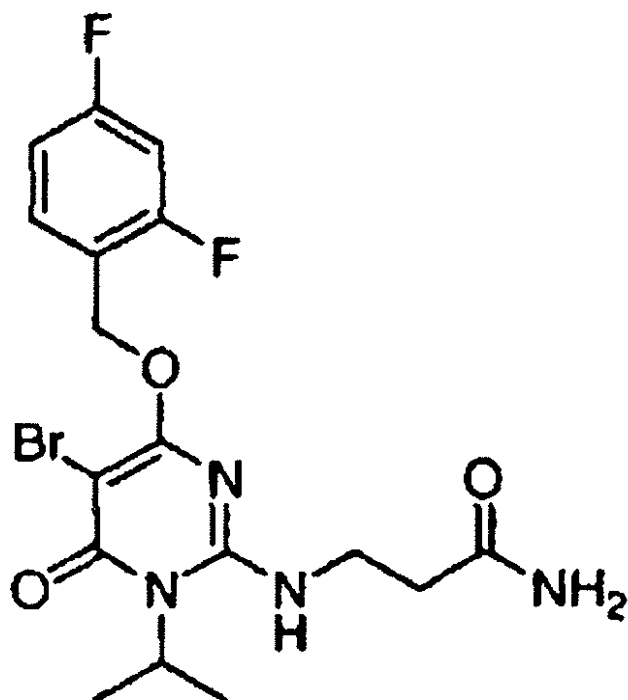
3- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ベンズアミドの調製。3- {4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ベンズアミド (0. 200 g、0. 50ミリモル) およびN-クロロスクシンイミド (0. 077 g、0. 55ミリモル) を利用し、5-クロロ-6- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -3-イソプロピル-2-フェニルピリミジン-4 (3H)-オンのように調製して、白色固体 (0. 133 g、61%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1. 55 (d, J = 6. 98 Hz, 6H) 4. 36 (m, 1H) 5. 45 (s, 2H) 6. 96 (m, 2H) 7. 51 (m, 1H) 7. 67 (m, 2H) 8. 04 (m, 2H)、ES-HRMS 434. 1081 (C₂₁H₁₉ClF₂N₃O₃ に対するM+H計算値は434. 1078)。

【0320】

(実施例48)

【0321】

【化 9 3】



10

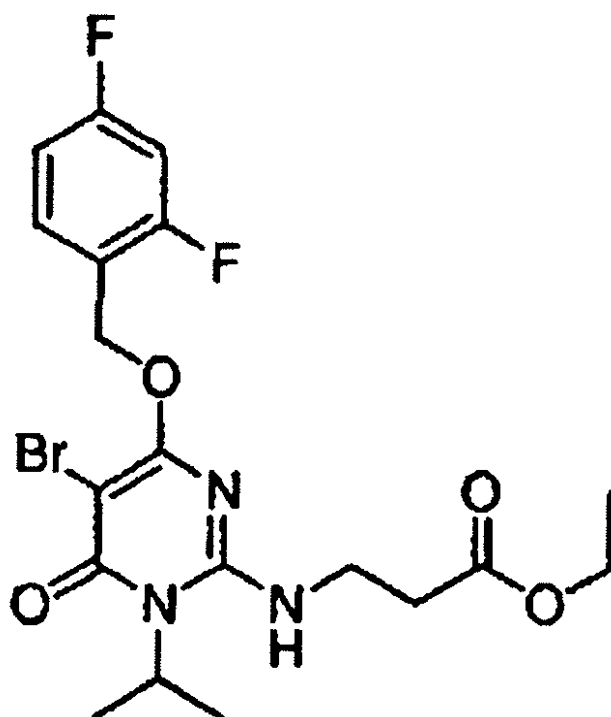
20

N～3～－{5－ブロモ－4－[(2,4－ジフルオロベンジル)オキシ]－1－イソ
 プロピル－6－オキソ－1,6－ジヒドロピリミジン－2－イル}－β－アラニンアミド
 ステップ1. 3－(4－(2,4－ジフルオロベンジルオキシ)－5－ブロモ－1,6－
 ジヒドロ－1－イソプロピル－6－オキソピリミジン－2－イルアミノ)プロパン酸エ
 チルの調製

【0322】

【化 9 4】

30



40

プロパン－1,3－ジアミンの代わりに3－アミノプロパン酸エチル(0.388g、

50

2.52ミリモル)を利用し、N-[3-({5-ブromo-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ)プロピル]アセトアミド(ステップ1)のように調製して、透明な油状物(0.47g、43%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.21(t, J=7.12Hz, 3H) 1.50(d, J=6.98Hz, 6H) 2.59(t, J=6.71Hz, 2H) 3.69(t, J=6.85Hz, 2H) 4.11(q, J=7.25Hz, 2H) 4.79(m, 1H) 5.42(s, 2H) 6.97(m, 2H) 7.50(m, 1H)。LC/MS, t_r=3.07分間(5~95%のアセトニトリル/水を1mL/分で5分間、254nm、50℃)、ES-MSm/z 474(M+1)。

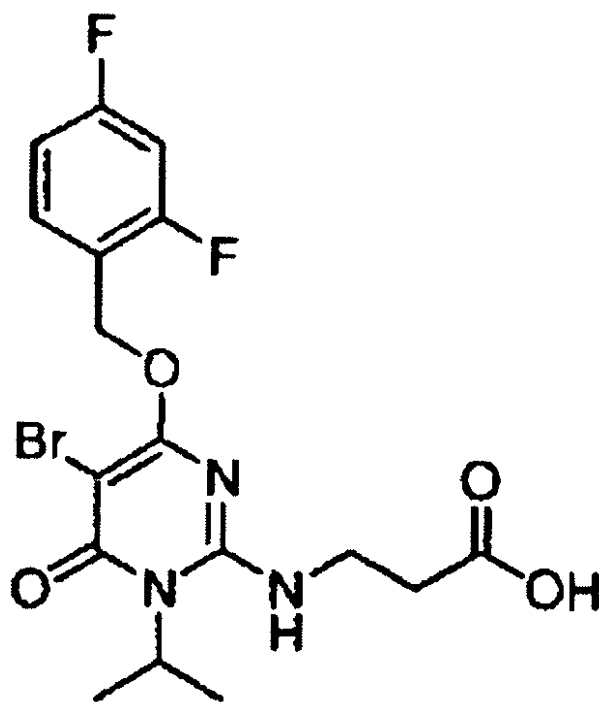
10

【0323】

ステップ2. 3-(4-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-ブromo-1,6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-2-イルアミノ)プロパン酸の調製

【0324】

【化95】



20

30

3-(4-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-ブromo-1,6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-2-イルアミノ)プロパン酸エチル(ステップ1から)(0.47g、0.99ミリモル)および2.5N NaOH(2.0mL、4.95ミリモル)を利用し、3-{4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}安息香酸のように調製して、オフホワイトの固体(0.13g、30%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.50(d, J=6.98Hz, 6H) 2.57(t, J=6.71Hz, 2H) 3.69(t, J=6.71Hz, 2H) 4.90(m, 1H) 5.43(s, 2H) 6.97(m, 2H) 7.51(m, 1H)。LC/MS, t_r=2.49分間(5~95%のアセトニトリル/水を1mL/分で5分間、254nm、50℃)、ES-MSm/z 446(M+1)。

40

【0325】

ステップ3. N~3~-{5-ブromo-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]

50

] - 1 - イソプロピル - 6 - オキシ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 2 - yl } - β - ア
ラニンアミドの調製

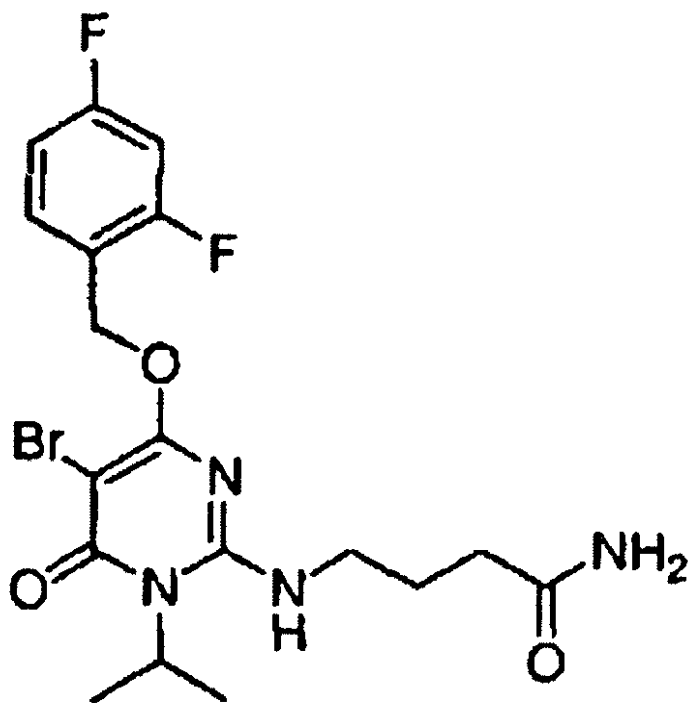
3 - (4 - (2, 4 - ジフルオロベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - 1, 6 - ジヒドロ
1 - イソプロピル - 6 - オキシピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン酸 (ステップ 2 か
らのもの) (0. 13 g、0. 29 ミリモル) をテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解さ
せた。2 - クロロ - 4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン (0. 062 g、0.
35 ミリモル) を加えた後、4 - メチルモルホリン (0. 1 mL、0. 87 ミリモル) を
加えた。反応液を室温で 1. 5 時間攪拌した。過剰の水酸化アンモニウム水溶液を加え、
得られる混合物を室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解させ、
次いで水で洗浄した。水層を酢酸エチルに抽出した。有機抽出物を合わせて $MgSO_4$ で
乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、10 % のメタノ
ール / ヘキサンを含む酢酸エチル) によって精製して、白色固体 (0. 046 g、36 %
) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1. 50 (d, $J=6$
. 98 Hz, 6H) 2. 54 (t, $J=6. 58$ Hz, 2H) 3. 70 (t, $J=6. 5$
8 Hz, 2H) 4. 79 (m, 1H) 5. 43 (s, 2H) 6. 98 (m, 2H) 7. 5
4 (m, 1H)、ES-HRMS 445. 0651 ($C_{17}H_{20}BrF_2N_4O_3$ に対
する $M+H$ 計算値は 445. 0681) 。

【0326】

(実施例 49)

【0327】

【化96】

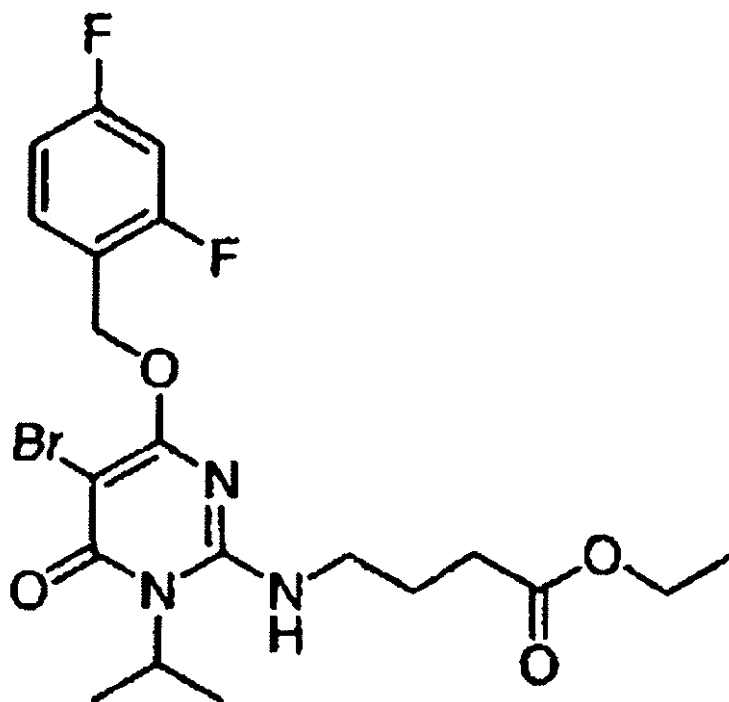


4 - ({ 5 - ブロモ - 4 - [(2, 4 - ジフルオロベンジル) オキシ] - 1 - イソプロ
ピル - 6 - オキシ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 2 - イル } アミノ) ブタンアミド

ステップ 1. 4 - (4 - (2, 4 - ジフルオロベンジルオキシ) - 5 - ブロモ - 1, 6
- ジヒドロ - 1 - イソプロピル - 6 - オキシピリミジン - 2 - イルアミノ) ブタン酸エチ
ルの調製

【0328】

【化 97】



10

20

30

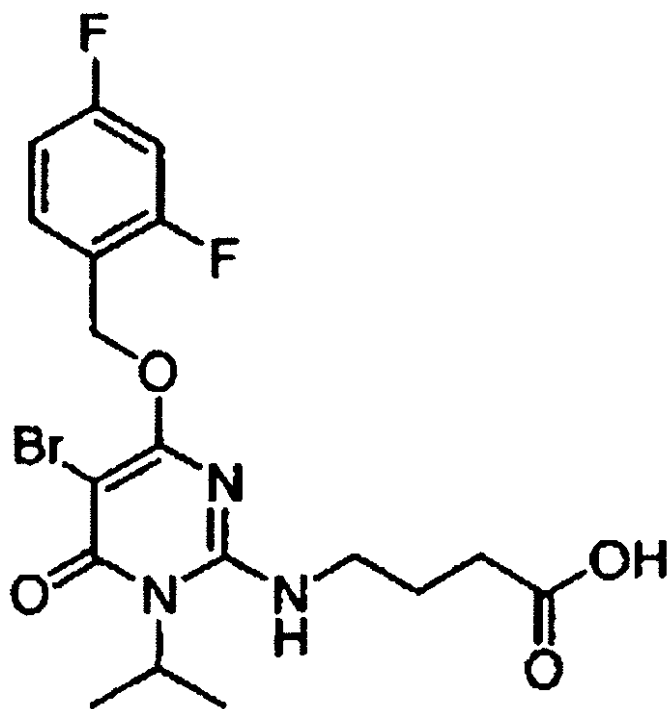
プロパン-1, 3-ジアミンの代わりに4-アミノブタン酸エチル (0.436 g、2.59ミリモル) を利用し、N-3-〔5-ブromo-4-〔(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキシ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル〕-β-アラニンアミド (ステップ1) のように調製して、透明な油状物 (0.291 g、25%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.21 (t, J=7.12 Hz, 3H) 1.51 (d, J=6.98 Hz, 6H) 1.88 (m, 2H) 2.35 (t, J=7.12 Hz, 2H) 3.46 (t, J=6.98 Hz, 2H) 4.08 (q, J=7.25 Hz, 2H) 4.70 (m, 1H) 5.43 (s, 2H) 6.98 (m, 2H) 7.50 (m, 1H)。LC/MS、t_r = 3.15 分間 (5~95% のアセトニトリル/水を1 mL/分で5分間、254 nm、50℃)、ES-MS m/z 488 (M+1)。

【0329】

ステップ2. 4-(4-(2, 4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-ブromo-1, 6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキシピリミジン-2-イルアミノ) ブタン酸の調製

【0330】

【化 9 8】



10

20

4-(4-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-ブromo-1,6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-2-イルアミノ)ブタン酸エチル(ステップ1から)(0.291g、0.60ミリモル)および2.5N NaOH(2.0mL、4.8ミリモル)を利用し、N~3~-[5-ブromo-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル]-β-アラニンアミド(ステップ2)のように調製して、透明な油状物(0.160g、25%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.51(d, J=6.98Hz, 6H) 1.88(m, 2H) 2.33(t, J=7.12Hz, 2H) 3.47(t, J=6.98Hz, 2H) 4.72(m, 1H) 5.43(s, 2H) 6.97(m, 2H) 7.49(m, 1H)。LC/MS, t_r=2.56分間(5~95%のアセトニトリル/水を1mL/分で5分間、254nm、50℃)、ES-MS m/z 460(M+1)。

30

【0331】

ステップ3. 4-({5-ブromo-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ)ブタンアミドの調製

4-(4-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-ブromo-1,6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-2-イルアミノ)ブタン酸(ステップ2からのもの)(0.160g、0.35ミリモル)、2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン(0.075g、0.42ミリモル)、4-メチルモルホリン(0.115mL、1.05ミリモル)、および過剰の水酸化アンモニウムを利用し、N~3~-[5-ブromo-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル]-β-アラニンアミド(ステップ3)のように調製して、白色固体(0.042g、26%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.52(d, J=6.98Hz, 6H) 1.90(m, 2H) 2.27(t, J=7.25Hz, 2H) 3.47(t, J=6.85Hz, 2H) 4.72(m, 1H) 5.43(s, 2H) 6.98(m, 2H) 7.51(m, 1H)、ES-HRMS 459.0841(C₁₈H₂₂BrF₂N₄O₃に対するM+

40

50

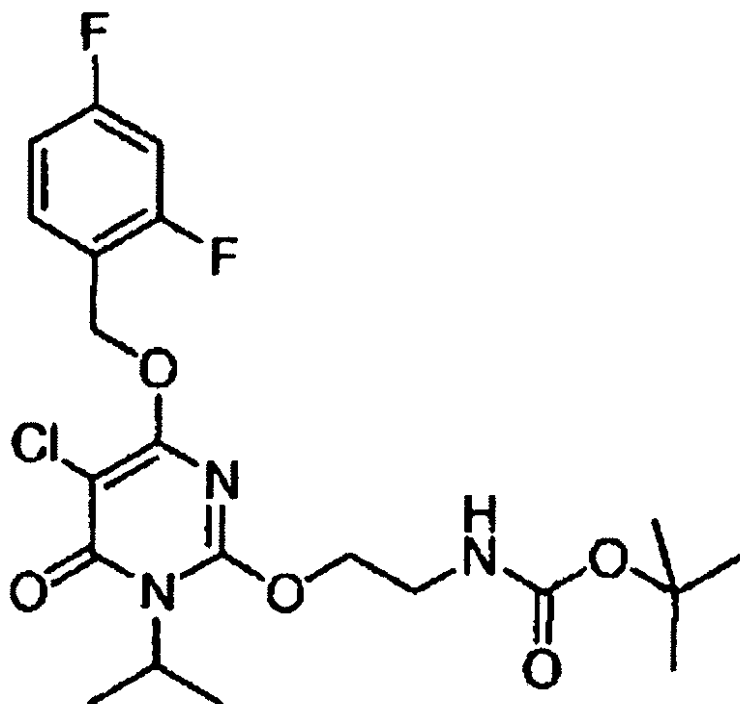
H 計算値は 459.0838)。

【0332】

(実施例 50)

【0333】

【化 99】



10

20

2-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ)エチルカルバミン酸 t-ブチル

2-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ)エチルカルバミン酸 t-ブチルの調製。2-ヒドロキシエチルカルバミン酸 t-ブチル (2.2 mL、14.0 ミリモル) をジオキサン (100 mL) に溶解させ、氷浴で冷却した。反応混合物に水素化ナトリウム (0.770 g、19.1 ミリモル) を少量ずつ加えた。反応混合物を 1 時間かけて室温に温め、次いで氷浴で冷却し直した。反応混合物に、5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4(3H)-オン (5.0 g、12.8 ミリモル) のジオキサン (30 mL) 溶液をゆっくりと加えた。反応混合物を一晩かけて室温に温めた。水を加えて反応液を失活させ、溶媒を除去した。水層を酢酸エチルに抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を 50% の酢酸エチル/ヘキサンに溶解させ、シリカゲルパッドで濾して、白色固体 (4.92 g、81%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.41 (s, 9H) 1.45 (d, J=6.71 Hz, 6H) 3.49 (m, 2H) 4.51 (t, J=5.10 Hz, 2H) 5.28 (m, 1H) 5.47 (s, 2H) 6.98 (m, 2H) 7.53 (m, 1H)。LC/MS, t_r=3.30 分間 (5~95% のアセトニトリル/水を 1 mL/分で 5 分間、254 nm、50℃)、ES-MS m/z 474 (M+1)。

30

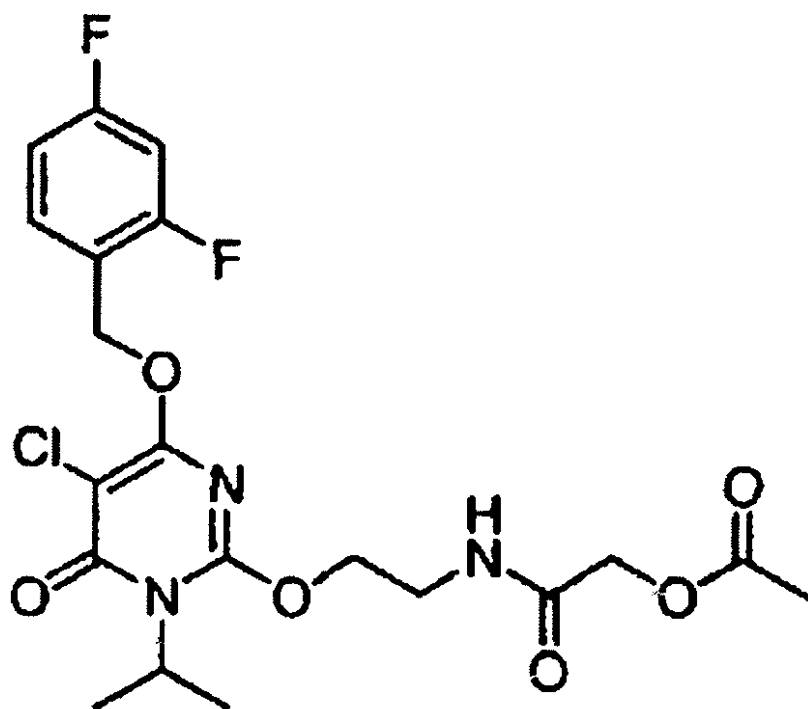
40

【0334】

(実施例 51)

【0335】

【化 1 0 0】



10

20

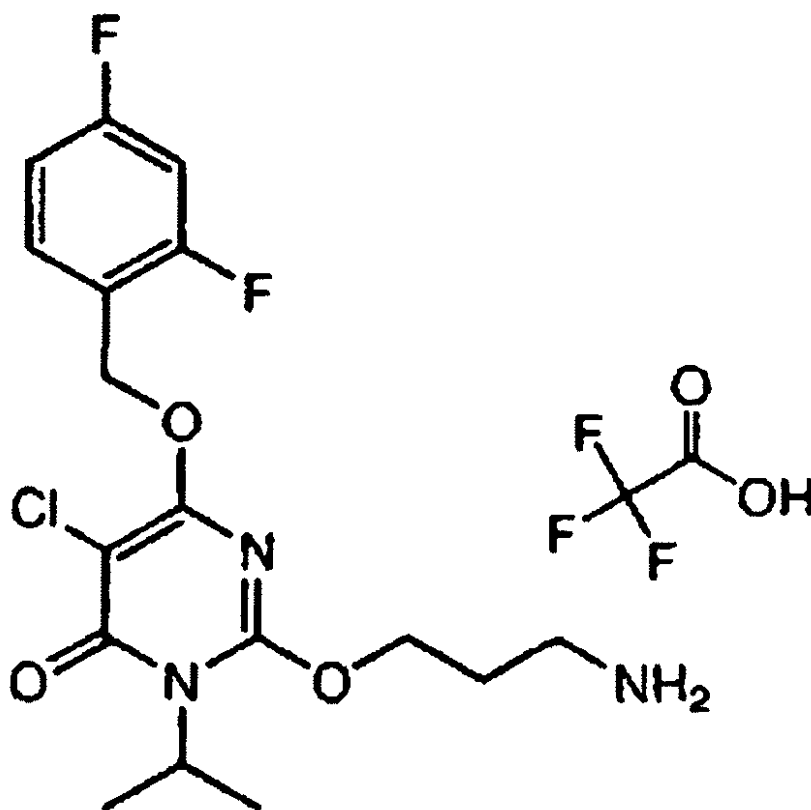
2- { [2 - ({ 5 - クロロ - 4 - [(2 , 4 - ジフルオロベンジル) オキシ] - 1 - イソプロピル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 2 - イル } オキシ) エチル] アミノ } - 2 - オキソエチルアセタート

ステップ 1 . 6 - (2 , 4 - ジフルオロベンジルオキシ) - 2 - (3 - アミノプロポキシ) - 5 - クロロ - 3 - イソプロピルピリミジン - 4 (3 H) - オントリフルオロ酢酸の調製

【 0 3 3 6 】

30

【化 1 0 1】



10

20

2-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ)エチルカルバミン酸t-ブチル(9.4g、10.4ミリモル)をジクロロメタン(10mL)に溶解させ、トリフルオロ酢酸(10mL)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解させ、次いでNaHCO₃の溶液で洗浄した。有機抽出物を合わせてMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色の泡沫(4.58g、90%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.49(d, J=6.98Hz, 6H) 3.45(m, 2H) 4.72(m, 2H) 5.22(m, 1H) 5.48(s, 2H) 7.01(m, 2H) 7.54(m, 1H)。LC/MS, t_r=1.94分間(5~95%のアセトニトリル/水を1mL/分で5分間、254nm、50℃)、ES-MSm/z 374(M+1)。

30

【0337】

ステップ2. 2-{{[2-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ)エチル]アミノ}-2-オキソエチルアセタートの調製

2-{{[2-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ)エチル]アミノ}-2-オキソエチルアセタートおよび酢酸(クロロカルボニル)メチル(0.121mL、1.13ミリモル)を利用し、N-[3-({5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ)プロピル]-2-ヒドロキシアセトアミド(ステップ2)のように調製して、白色固体(0.326g、67%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.42(d, J=6.98Hz, 6H) 2.12(s, 3H) 3.74(m, 2H) 4.51(t, J=5.50Hz, 2H) 4.57(s, 2H) 5.36(m, 1H) 5.39(s, 2H) 6.83(m, 2H) 7.44(m, 1H)。LC/MS, t_r=2.58分間(5~95%のアセトニトリル/水を1mL/分で

40

50

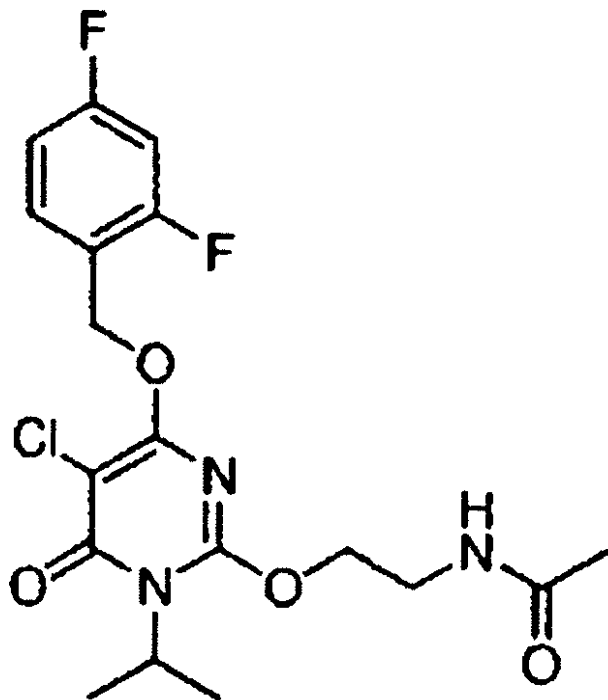
5 分間、254 nm、50℃)、ES-MS m/z 474 (M+1)。

【0338】

(実施例 52)

【0339】

【化102】



10

20

N-[2-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ)エチル]アセトアミド

N-[2-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ)エチル]アセトアミドの調製。6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-[(3-アミノプロポキシ)-5-クロロ-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オントリフルオロ酢酸(2-{{2-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ)エチル}アミノ)}-2-オキソエチルアセタート、ステップ1からのもの)(0.497g、1.02ミリモル)および塩化アセチル(0.119mL、1.53ミリモル)を利用し、N-[3-({5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ)プロピル]アセトアミド(ステップ2)のように調製して、淡赤色の固体(0.312g、74%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.40(d, J=6.9 Hz, 6H) 2.02(s, 3H) 3.68(m, 2H) 4.50(t, J=5.50 Hz, 2H) 5.32(m, 1H) 5.38(s, 2H) 6.84(m, 2H) 7.44(m, 1H)、ES-HRMS 416.1175(C₁₈H₂₁ClF₂N₃O₄に対するM+H計算値は416.1183)。

30

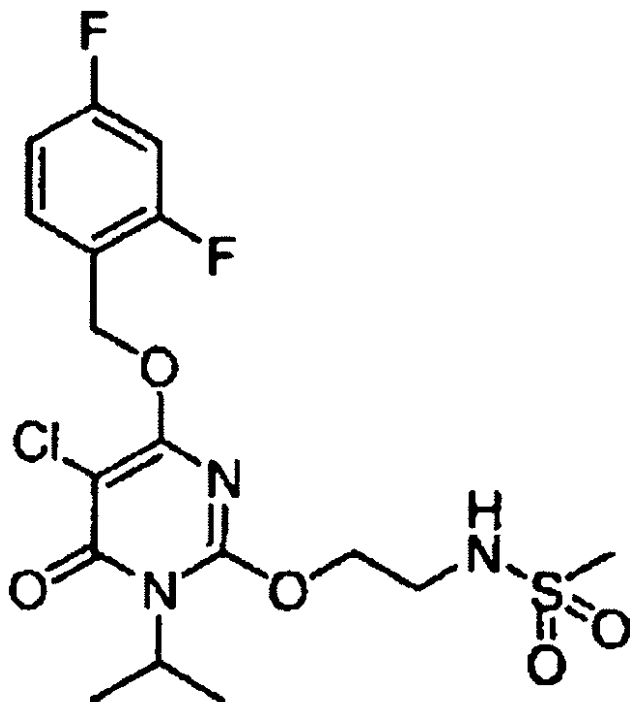
40

【0340】

(実施例 53)

【0341】

【化 1 0 3】



10

20

N-〔2-（{5-クロロ-4-〔（2，4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-2-イル} オキシ）エチル〕メタンスルホンアミド

N-〔2-（{5-クロロ-4-〔（2，4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-2-イル} オキシ）エチル〕メタンスルホンアミドの調製。6-（2，4-ジフルオロベンジルオキシ）-2-（3-アミノプロポキシ）-5-クロロ-3-イソプロピルピリミジン-4（3H）-オントリフルオロ酢酸（2-〔〔2-（{5-クロロ-4-〔（2，4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-2-イル} オキシ）エチル〕アミノ〕-2-オキソエチルアセタート、ステップ1からのもの）（0.510 g、1.05ミリモル）および塩化メタンスルホン（0.089 mL、1.16ミリモル）を利用し、N-〔3-（{5-ブロモ-4-〔（2，4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ）プロピル〕アセトアミド（ステップ2）のように調製して、白色固体（0.369 g、78%）を得た。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ ppm 1.43（d，J=6.98 Hz，6H）2.97（s，3H）3.54（m，2H）4.54（t，J=5.50 Hz，2H）5.31（m，1H）5.39（s，2H）6.82（m，2H）7.45（m，1H）、ES-HRMS 452.0846（C₁₇H₂₁ClF₂N₃O₅Sに対するM+H計算値は452.0853）。

30

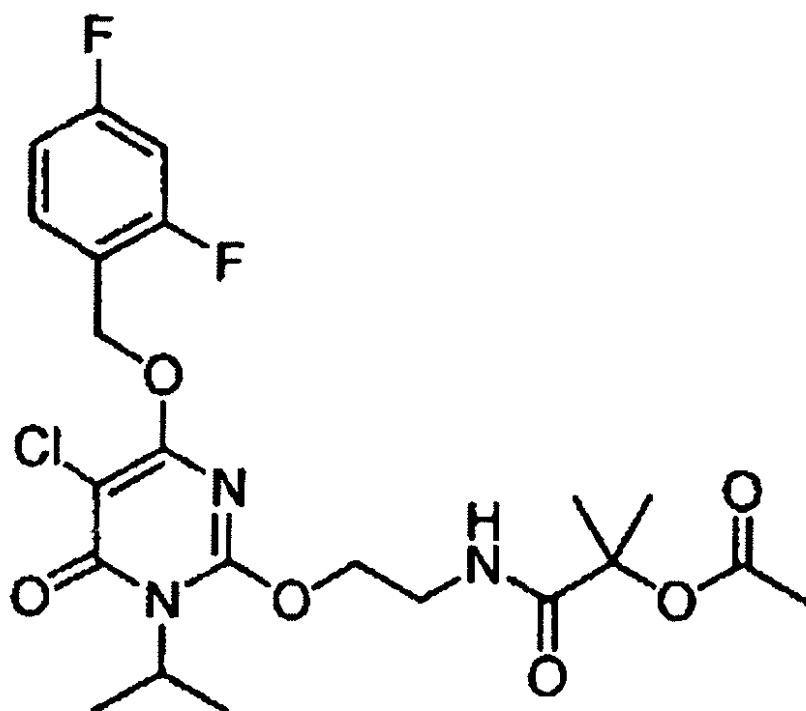
40

【0342】

（実施例54）

【0343】

【化 1 0 4】



10

20

30

40

2- { [2- ({ 5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] - 1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル } オキシ) エチル] アミノ } - 1, 1-ジメチル-2-オキソエチルアセタート

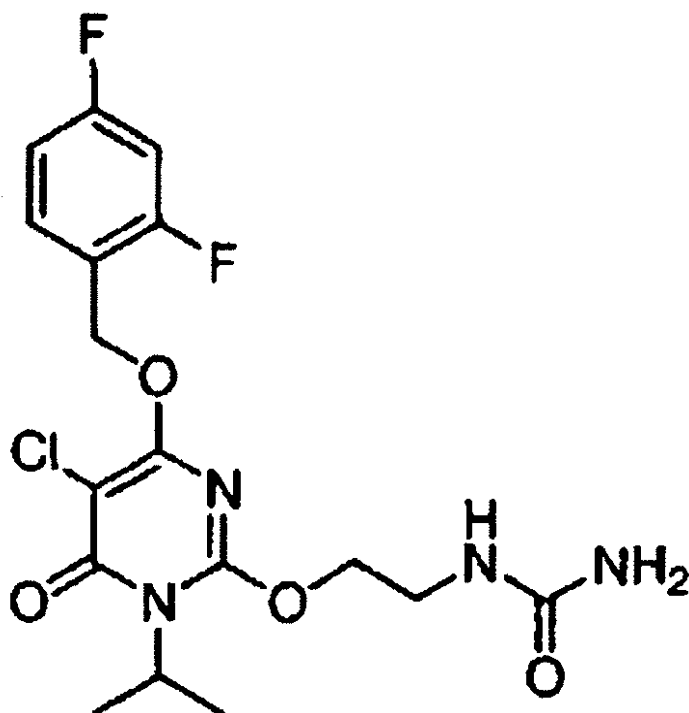
2- { [2- ({ 5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] - 1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル } オキシ) エチル] アミノ } - 1, 1-ジメチル-2-オキソエチルアセタートの調製。6- (2, 4-ジフルオロベンジルオキシ) - 2- (3-アミノプロポキシ) - 5-クロロ-3-イソプロピルピリミジン-4 (3 H) -オントリフルオロ酢酸 (2- { [2- ({ 5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] - 1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル } オキシ) エチル] アミノ } - 2-オキソエチルアセタート、ステップ1からのもの) (0. 502 g、1. 03ミリモル) および酢酸 2- (クロロカルボニル) プロパン-2-イル (0. 185 mL、1. 13ミリモル) を利用し、N- [3- ({ 5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] - 1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル } アミノ) プロピル] - 2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド (ステップ2) のように調製して、白色固体 (0. 364 g、71%) を得た。¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1. 42 (d, J = 6. 98 Hz, 6 H) 1. 61 (s, 6 H) 2. 03 (s, 3 H) 3. 69 (m, 2 H) 4. 50 (t, J = 5. 37 Hz, 2 H) 5. 34 (m, 1 H) 5. 39 (s, 2 H) 6. 82 (m, 2 H) 7. 44 (m, 1 H)。LC/MS, t_r = 2. 87 分間 (5~95% のアセトニトリル/水を 1 mL/分で 5 分間、254 nm、50 °C)、ES-MS m/z 502 (M+1)。

【0344】

(実施例 55)

【0345】

【化 1 0 5】



10

20

N-〔2-（{5-クロロ-4-〔（2，4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ）エチル〕尿素

N-〔2-（{5-クロロ-4-〔（2，4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ）エチル〕尿
素の調製。6-（2，4-ジフルオロベンジルオキシ）-2-（3-アミノプロポキシ）
-5-クロロ-3-イソプロピルピリミジン-4（3H）-オントリフルオロ酢酸（2-
{〔2-（{5-クロロ-4-〔（2，4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロ
ピル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ）エチル〕アミノ
}-2-オキソ酢酸エチル、ステップ1からのもの）（0.510g、1.05ミリモル）
およびイソシアン酸トリメチルシリル（0.132mL、1.15ミリモル）を利用し
、N-〔3-（{5-ブromo-4-〔（2，4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イ
ソプロピル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ）プロピル〕
尿素のように調製して、白色固体（0.105g、24%）を得た。¹H NMR（40
0 MHz，CD₃OD）δ ppm 1.46（d，J=6.98Hz，6H）3.55
（t，J=5.37Hz，2H）4.53（t，J=5.37Hz，2H）5.29（m
，1H）5.47（s，2H）6.99（m，2H）7.54（m，1H）、ES-HR
MS 417.1145（C₁₇H₂₀ClF₂N₄O₄に対するM+H計算値は417.
1136）。

30

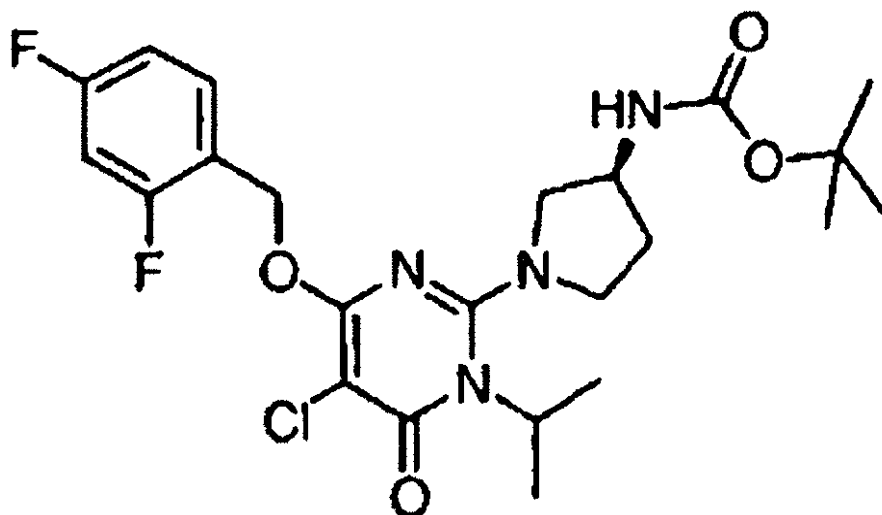
40

【0346】

（実施例56）

【0347】

【化 1 0 6】



10

(3S)-1-〔5-クロロ-4-〔(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル〕ピロリジン-3-イルカルバマート

20

(3S)-1-〔5-クロロ-4-〔(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル〕ピロリジン-3-イルカルバマートの調製。5-クロロ-6-〔(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4(3H)-オン(1.0g、2.55ミリモル)をジオキサン(25mL)に溶解させた。(S)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸t-ブチル(0.57g、3.06ミリモル)を加えた後、トリエチルアミン(0.7mL、5.1ミリモル)を加えた。得られる混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチル/水で洗浄した。水層を酢酸エチルに抽出した。有機抽出物を合わせてMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン)によって精製して、オフホワイトの固体(0.810g、64%)を得た。¹H NMR(300MHz、CD₃OD)δppm 1.44(m, 9H) 1.59(dd, J=6.65, 12.89Hz, 6H) 1.85(m, 2H) 3.21(m, 1H) 3.41(m, 1H) 3.80(m, 1H) 4.12(m, 2H) 4.44(m, 1H) 5.43(m, 2H) 6.99(m, 2H) 7.55(m, 1H)。LC/MS, t_r=3.36分間(5~95%のアセトニトリル/水を1mL/分で5分間、254nm、50℃)、ES-MSm/z 499(M+1)。

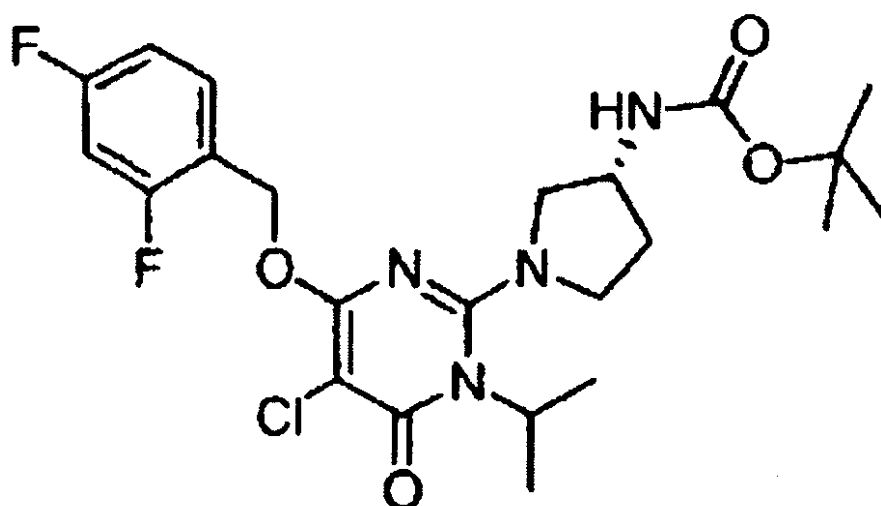
30

【0348】

(実施例57)

【0349】

【化 1 0 7】



10

(3R)-1- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-
イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ピロリジン-3-
イルカルバマート

20

(3R)-1- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-
イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ピロリジン-3-
イルカルバマートの調製。(R)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチル (2.
84 g、15.3ミリモル) を利用し、(3S)-1- {5-クロロ-4- [(2, 4-
ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリ
ミジン-2-イル} ピロリジン-3-イルカルバマートのように調製して、オフホワイト
の固体 (4.10 g、64%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ p
pm 1.44 (s, 9H) 1.59 (dd, J=6.71, 17.45 Hz, 6H) 2
.14 (m, 2H) 3.42 (m, 1H) 3.60 (m, 1H) 3.76 (m, 2H) 4
.14 (m, 1H) 4.43 (m, 1H) 5.42 (s, 2H) 6.97 (m, 2H) 7
.50 (m, 1H)。LC/MS, t_r = 3.36分間 (5~95%のアセトニトリル/
水を1 mL/分で5分間、254 nm、50℃)、ES-MS m/z 499 (M+1)。

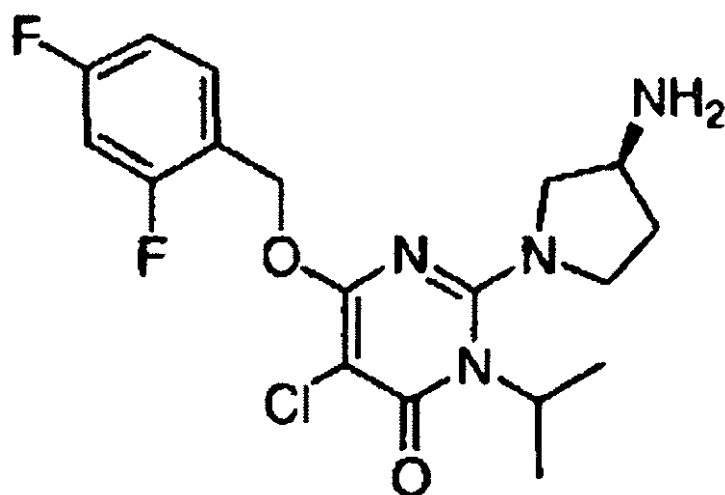
30

【0350】

(実施例58)

【0351】

【化 108】



10

2-[(3S)-3-amino-1-pyrrolidinyl]-5-chloro-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン

2-[(3S)-3-amino-1-pyrrolidinyl]-5-chloro-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オンの調製

20

。(3S)-1-{5-chloro-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}ピロリジン-3-イルカルバマート(3.42g、6.87ミリモル)をジクロロメタン(14mL)に溶解させ、トリフルオロ酢酸(14mL)を加え、得られる混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、反応液を濃縮し、一晚真空オーブンに入れて、褐色の固体(3.65g、>100%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.60(dd, J=23.36, 6.71Hz, 6H) 2.16(m, 1H) 2.42(m, 1H) 3.66(m, 2H) 3.92(m, 3H) 4.50(m, 1H) 5.43(s, 2H) 6.98(m, 2H) 7.51(m, 1H)、ES-HRMS 399.1390(C₁₈H₂₂ClF₂N₄O₂に対するM+H計算値は390.1394)。

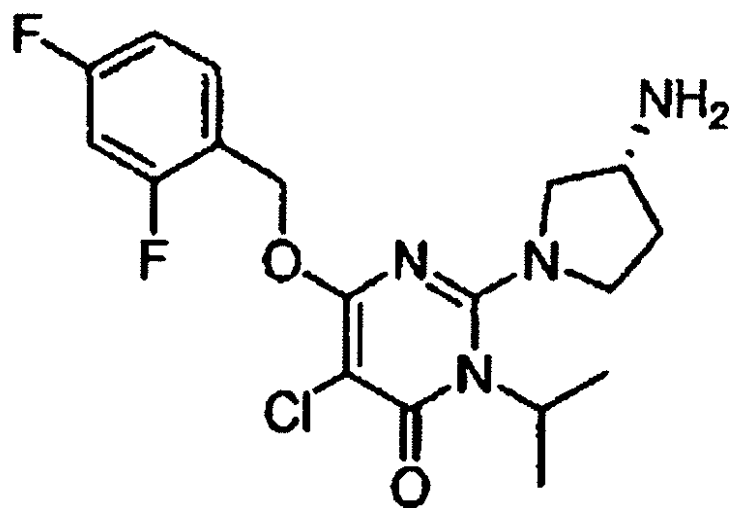
30

【0352】

(実施例59)

【0353】

【化109】



40

2-[(3R)-3-amino-1-pyrrolidinyl]-5-chloro-6-[(2,4-

50

ジフルオロベンジル) オキシ] - 3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) - オン

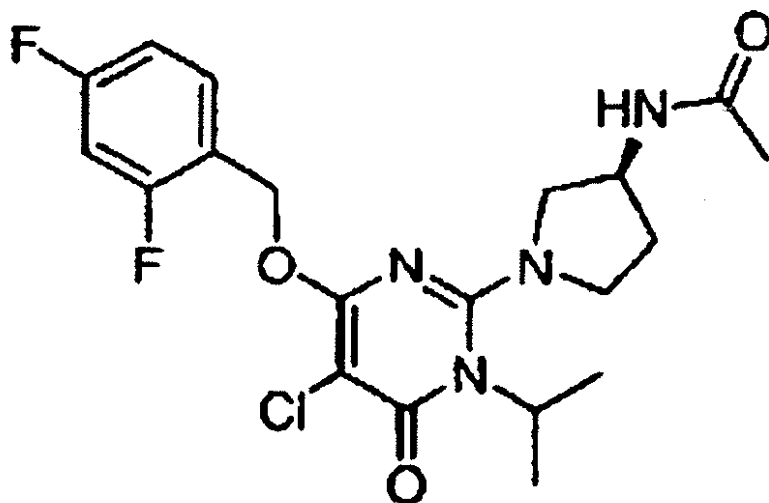
2- [(3R) - 3-アミノピロリジン-1-イル] - 5-クロロ-6- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] - 3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) - オンの調製。
(3R) - 1- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] - 1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ピロリジン-3-イルカルバマート (3.87 g、7.77ミリモル) およびトリフルオロ酢酸 (15 mL) を利用し、2- [(3S) - 3-アミノピロリジン-1-イル] - 5-クロロ-6- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] - 3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) - オンのように調製して、赤色の固体 (3.82 g、96%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.60 (dd, J=22.42, 6.58 Hz, 6H) 2.15 (m, 1H) 2.44 (m, 1H) 3.67 (m, 2H) 3.82 (m, 1H) 3.97 (m, 2H) 4.50 (s, 1H) 5.43 (s, 2H) 6.97 (m, 2H) 7.51 (m, 1H), ES-HRMS 399.1390 (C₁₈H₂₂ClF₂N₄O₂ に対する M+H 計算値は 390.1394)。

【0354】

(実施例60)

【0355】

【化110】



N-((3S) - 1- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] - 1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ピロリジン-3-イル) アセトアミド

N-((3S) - 1- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] - 1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ピロリジン-3-イル) アセトアミドの調製。2- [(3S) - 3-アミノピロリジン-1-イル] - 5-クロロ-6- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] - 3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) - オン (0.50 g、0.98ミリモル) および塩化アセチル (0.085 mL、1.08ミリモル) を利用し、N- [3- ({5-ブromo-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] - 1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) プロピル] アセトアミド (ステップ2) のように調製して、黄褐色/赤色の固体 (0.273 g、63%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.59 (dd, J=6.58, 26.45 Hz, 6H) 1.94 (m, 4H) 2.19 (m, 1H) 3.42 (dd, J=3.76, 10.74 Hz, 1H) 3.63 (m, 1H) 3.75 (m, 1H) 3.85 (dd, J=5.91, 11.01 Hz, 1H) 4.37 (m, 1H) 4.44 (m, 1H) 5.42 (s, 2H) 6.96 (m, 2H) 7.50 (m, 1H)、ES-HRMS 441.1475 (C₂₀H₂₀N₄O₂ClF₂ に対する M+H 計算値は 440.1475)。

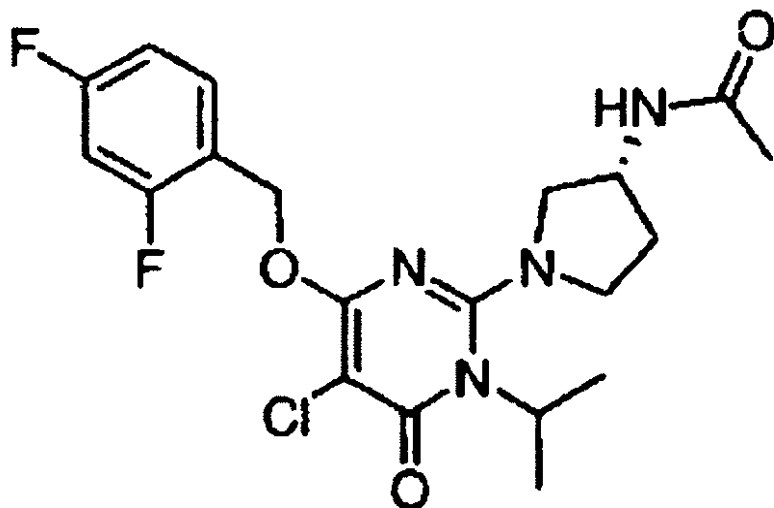
$C_{24}H_{14}F_2N_4O_3$ に対する $M+H$ 計算値は 441.1500)。

【0356】

(実施例 61)

【0357】

【化 111】



10

20

N-((3R)-1-{5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}ピロリジン-3-イル)アセトアミド

N-((3R)-1-{5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}ピロリジン-3-イル)アセトアミドの調製。2-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン(0.50g、0.98ミリモル)および塩化アセチル(0.085mL、1.08ミリモル)を利用し、N-[3-({5-ブromo-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ)プロピル]アセトアミド(ステップ2)のように調製して、黄褐色の固体(0.300g、70%)を得た。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.59(dd, $J=6.71, 26.58$ Hz, 6H) 1.94(m, 4H) 2.19(m, 1H) 3.42(dd, $J=3.76, 10.74$ Hz, 1H) 3.63(m, 1H) 3.75(m, 1H) 3.85(dd, $J=5.91, 11.01$ Hz, 1H) 4.37(m, 1H) 4.43(m, 1H) 5.42(s, 2H) 6.96(m, 2H) 7.50(m, 1H)、ES-HRMS 441.1464($C_{24}H_{24}ClF_2N_4O_3$ に対する $M+H$ 計算値は 441.1500)。

30

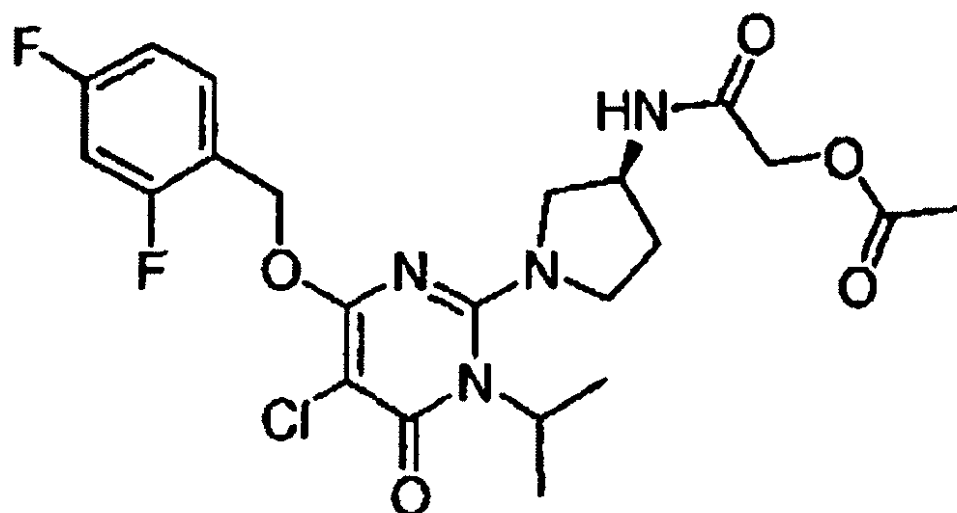
40

【0358】

(実施例 62)

【0359】

【化 1 1 2】



10

2-[(3S)-1-{5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}ピロリジン-3-イル)アミノ]-2-オキソエチルアセタート

20

2-[(3S)-1-{5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}ピロリジン-3-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸エチルの調製。2-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン(0.50g、0.98ミリモル)および酢酸(クロロカルボニル)メチル(0.115mL、1.07ミリモル)を利用し、N-[3-({5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ)プロピル]-2-ヒドロキシアセトアミド(ステップ2)のように調製して、淡黄色の固体(0.292g、60%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.59(dd, J=6.71, 20.68Hz, 6H) 2.03(m, 1H) 2.11(s, 3H) 2.21(m, 1H) 3.49(dd, J=4.16, 10.88Hz, 1H) 3.65(m, 1H) 3.75(m, 1H) 3.86(dd, J=5.91, 11.01Hz, 1H) 4.43(m, 2H) 4.53(s, 2H) 5.42(s, 2H) 6.96(m, 2H) 7.50(m, 1H)。LC/MS, t_r=2.63分間(5~95%のアセトリル/水を1ml/分で5分間、254nm、50℃)、ES-MS m/z 499(M+1)。

30

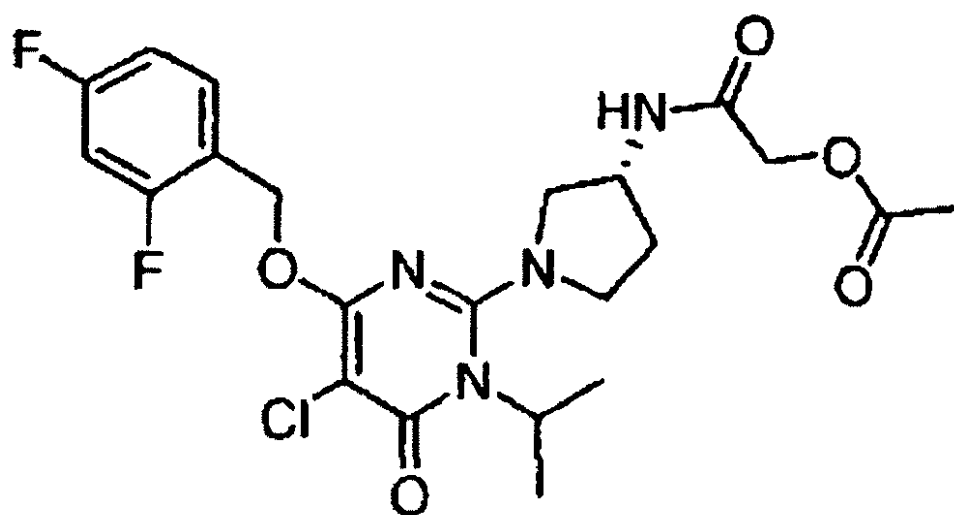
【0360】

(実施例63)

【0361】

40

【化 1 1 3】



10

2-[(3R)-1-{5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}ピロリジン-3-イル)アミノ]-2-オキソエチルアセタート

20

2-[(3R)-1-{5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}ピロリジン-3-イル)アミノ]-2-オキソエチルアセタートの調製。2-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン(0.50g、0.98ミリモル)および酢酸(クロロカルボニル)メチル(0.115mL、1.07ミリモル)を利用し、N-[3-({5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ)プロピル]-2-ヒドロキシアセトアミド(ステップ2)のように調製して、淡黄色の固体(0.279g、57%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.59(dd, J=6.58, 20.81Hz, 6H) 2.02(m, 1H) 2.11(s, 3H) 2.21(m, 1H) 3.49(dd, J=4.16, 10.88Hz, 1H) 3.65(m, 1H) 3.75(m, 1H) 3.86(dd, J=5.91, 11.01Hz, 1H) 4.44(m, 2H) 4.53(s, 2H) 5.42(s, 2H) 6.96(m, 2H) 7.50(m, 1H)。LC/MS, t_r=2.63分間(5~95%のアセトニトリル/水を1mL/分で5分間、254nm、50℃)、ES-MS m/z 499(M+1)。

30

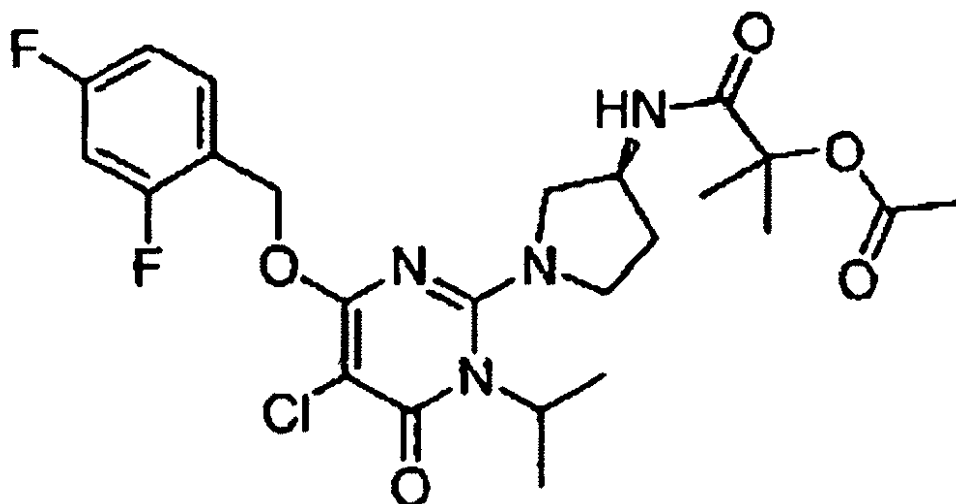
【0362】

(実施例64)

【0363】

40

【化 1 1 4】



10

2-[(3S)-1-{5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}ピロリジン-3-イル)アミノ]-1,1-ジメチル-2-オキソエチルアセタート

2-[(3S)-1-{5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}ピロリジン-3-イル)アミノ]-1,1-ジメチル-2-オキソエチルアセタートの調製。2-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン(0.50g、0.98ミリモル)および酢酸2-(クロロカルボニル)プロパン-2-イル(0.18mL、1.07ミリモル)を利用し、N-[3-{5-ブromo-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ)プロピル]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド(ステップ2)のように調製して、白色固体(0.354g、69%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.59(dd, J=6.71, 30.88Hz, 6H) 1.63(d, J=6.71Hz, 3H) 1.98(s, 3H) 2.10(m, 2H) 3.51(m, 2H) 3.78(m, 2H) 4.38(m, 2H) 5.42(s, 2H) 6.98(m, 2H) 7.51(m, 1H)。LC/MS, t_r=2.87分間(5~95%のアセトニトリル/水を1mL/分で5分間、254nm、50℃)、ES-MS m/z 527(M+1)。

20

30

【0364】

(実施例65)

【0365】

CC(C)N1C(=O)C(Cl)=C(OCc2cc(F)cc(F)c2)N=C1N2CCCC2NC(=O)C(C)(C)OC(=O)C

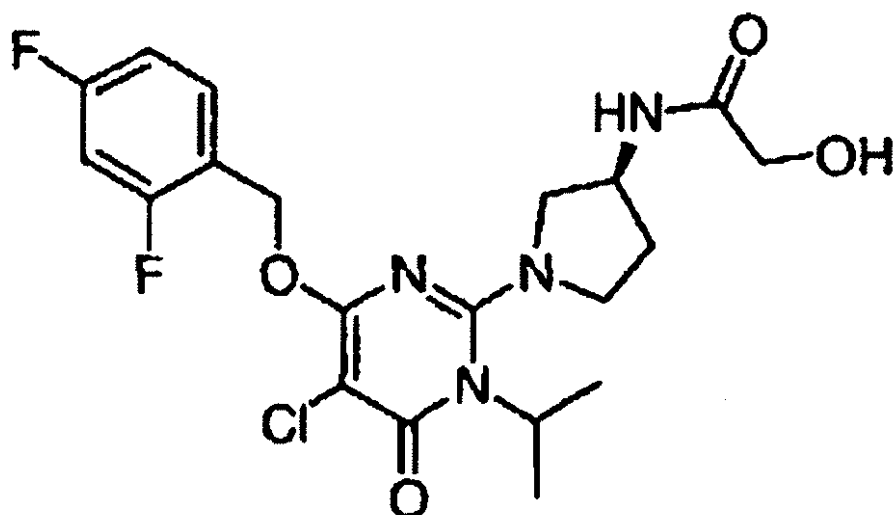
20

30

2-[(3R)-1-{5-クロロ-4-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ピロリジン-3-イル) アミノ]-1, 1-ジメチル-2-オキソエチルアセタートの調製。2-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]-5-クロロ-6-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4 (3H)-オン (0.50 g、0.98ミリモル) および酢酸 2-(クロロカルボニル) プロパン-2-イル (0.18 mL、1.07ミリモル) を利用し、N-[3-({5-ブromo-4-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) プロピル]-2-ヒドロキシー-2-メチルプロパンアミド (ステップ2) のように調製して、白色固体 (0.405 g、79%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.59 (dd, J=6.58, 31.02 Hz, 6H) 1.63 (d, J=6.71 Hz, 3H) 1.98 (s, 3H) 2.00 (m, 2H) 3.53 (m, 2H) 3.77 (m, 2H) 4.41 (m, 2H) 5.42 (s, 2H) 6.97 (m, 2H) 7.51 (m, 1H)。LC/MS、t_r=2.86分間 (5~95%のアセトニトリル/水を1 mL/分で5分間、254 nm、50℃)、ES-MS m/z 527 (M+1)。

【 0 3 6 7 】

【化 1 1 6】



10

20

30

N-((3S)-1-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}ピロリジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド

N-((3S)-1-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}ピロリジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセトアミドの調製。(0.228 g、0.46ミリモル)および K_2CO_3 (0.095 g、0.69ミリモル)を利用し、N-[3-({5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ)プロピル]-2-ヒドロキシアセトアミド(ステップ3)のように調製して、白色固体(0.183 g、87%)を得た。

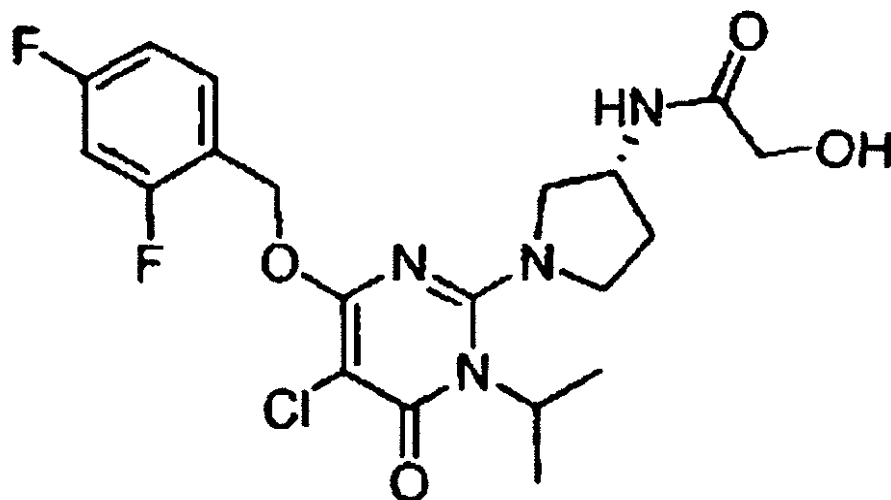
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.59 (d, $J=6.65$ Hz, 6H) 2.10 (m, 2H) 3.69 (m, 4H) 3.99 (d, $J=1.21$ Hz, 2H) 4.46 (m, 2H) 5.43 (s, 2H) 6.97 (m, 2H) 7.52 (m, 1H)、ES-HRMS 457.1404 ($C_{20}H_{24}ClF_2N_4O_4$ に対する $M+H$ 計算値は 457.1449)。

【0368】

(実施例67)

【0369】

【化 1 1 7】



10

N-((3R)-1-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}ピロリジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド

N-((3R)-1-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}ピロリジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセトアミドの調製。2-[(3R)-1-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}ピロリジン-3-イル)アミノ]-2-オキソエチルアセタート(0.217g、0.44ミリモル)および K_2CO_3 (0.090g、0.65ミリモル)を利用し、N-[3-({5-ブromo-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ)プロピル]-2-ヒドロキシアセトアミド(ステップ3)のように調製して、白色固体(0.194g、97%)を得た。 ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ ppm 1.59(d, $J=6.65$ Hz, 6H) 2.22(s, 2H) 3.73(m, 4H) 3.98(s, 2H) 4.46(m, 2H) 5.43(s, 2H) 6.98(m, 2H) 7.51(m, 1H)、ES-HRMS 457.1454($C_{20}H_{24}ClF_2N_4O_4$ に対する $M+H$ 計算値は457.1449)。

20

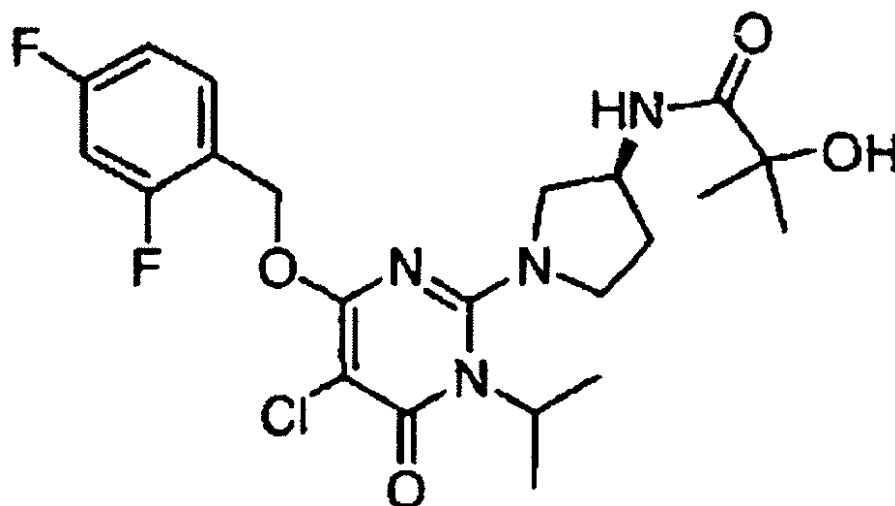
30

【0370】

(実施例68)

【0371】

【化 1 1 8】



10

N-((3S)-1-{{5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-1-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl}pyrrolidin-3-yl)-2-hydroxy-2-methylpropanamide

N-((3S)-1-{{5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-1-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl}pyrrolidin-3-yl)-2-hydroxy-2-methylpropanamideの調製。2-[(3S)-1-{{5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-1-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl}pyrrolidin-3-yl)amino]-1,1-dimethyl-2-oxoethyl acetate (0.304 g、0.58ミリモル) および K_2CO_3 (0.120 g、0.87ミリモル) を利用し、N-[3-({5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-1-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl}amino)propyl]-2-hydroxyacetamide (ステップ3) のように調製して、白色固体 (0.206 g、73%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.35 (s, 3H) 1.36 (s, 3H) 1.59 (dd, $J = 3.52, 6.54$ Hz, 6H) 2.00 (m, 2H) 3.69 (m, 4H) 4.47 (m, 2H) 5.44 (s, 2H) 6.98 (m, 2H) 7.51 (m, 1H)、ES-HRMS 485.1723 ($C_{22}H_{28}ClF_2N_4O_4$ に対する $M+H$ 計算値は 485.1762)。

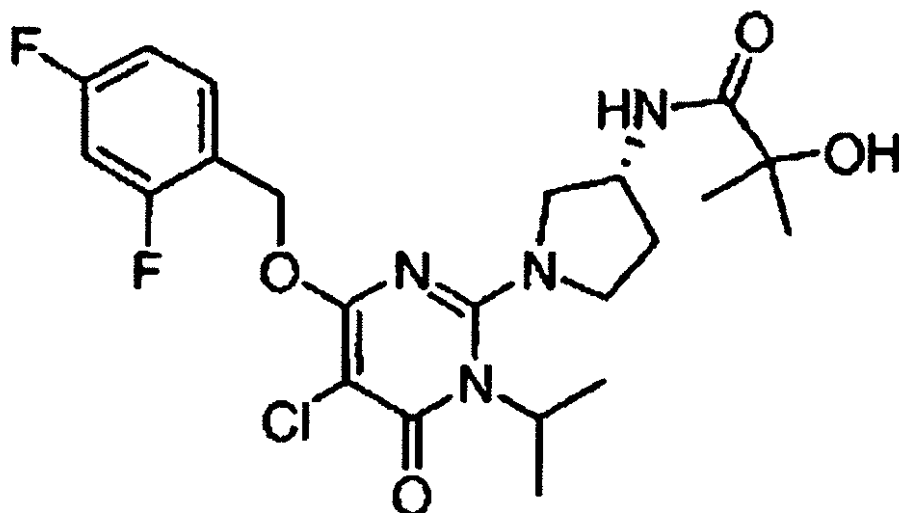
【0372】

(実施例69)

【0373】

30

【化 1 1 9】



10

N-((3R)-1-{{5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-1-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl}pyrrolidin-3-yl)-2-hydroxy-2-methylpropanamide

N-((3R)-1-{{5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-1-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl}pyrrolidin-3-yl)-2-hydroxy-2-methylpropanamideの調製。2-[(3R)-1-{{5-chloro-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-1-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl}pyrrolidin-3-yl)amino]-1,1-dimethyl-2-oxoethyl acetate (0.363 g、0.69ミリモル) および K_2CO_3 (0.143 g、1.04ミリモル) を利用し、N-[3-({5-bromo-4-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-1-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl}amino)propyl]-2-hydroxyacetamide (ステップ3) のように調製して、白色固体 (0.313 g、94%) を得た。

20

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.35 (s, 3H) 1.36 (s, 3H) 1.59 (dd, $J = 3.42, 6.65$ Hz, 6H) 2.00 (m, 2H) 3.69 (m, 4H) 4.47 (m, 2H) 5.44 (s, 2H) 6.97 (m, 2H) 7.51 (m, 1H)、ES-HRMS 485.1766 ($C_{22}H_{28}ClF_2N_4O_4$ に対する $M+H$ 計算値は 485.1762)。

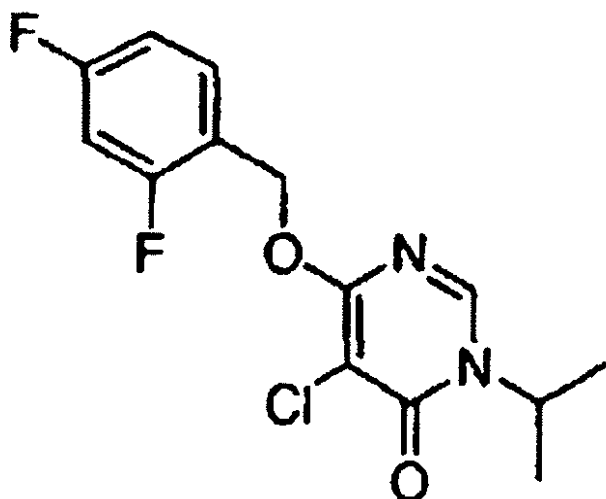
30

【0374】

(実施例70)

【0375】

【化 1 2 0】



10

5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン

5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オンの調製。5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4(3H)-オン (0.390 g、1.0ミリモル)をメタノール(3.0 mL)に溶解させ、氷浴で冷却した。水素化ホウ素ナトリウム(0.076 g、3.0ミリモル)を加え、反応混合物を一晩かけて室温に温めた。反応を水で失活させ、メタノールを除去した。水層を酢酸エチルに抽出した。有機抽出物を合わせてMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン)によって精製して、白色固体(0.140 g、44%)を得た。¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ ppm

20

1.46(d, J=6.85 Hz, 6H) 4.96(m, 1H) 5.51(s, 2H) 6.99(m, 2H) 7.55(m, 1H) 8.35(s, 1H)、ES-HRMS 315.0696(C₁₄H₁₄ClF₂N₂O₂に対するM+H計算値は315.0706)。

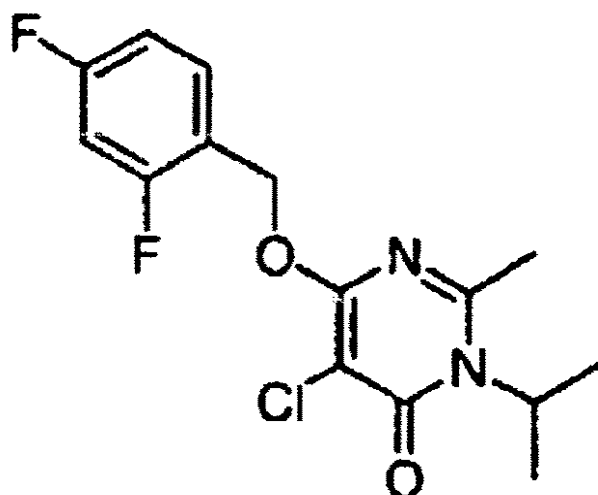
30

【0376】

(実施例71)

【0377】

【化 1 2 1】



10

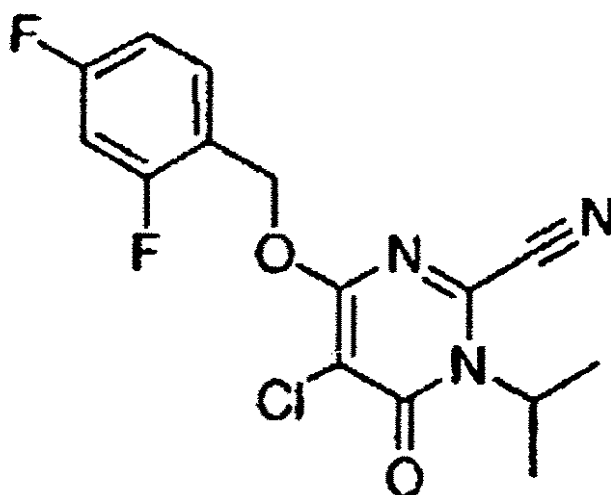
5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-メチルピリミジン-4(3H)-オン

ステップ1. 4-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-2-カルボニトリルの調製

20

【0378】

【化 1 2 2】



30

5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4(3H)-オン(10.0g、25.4ミリモル)をジメチルホルムアミド(56mL)に溶解させた。シアニ化カリウム(3.31g、50.9ミリモル)を加えた。得られる混合物を室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100mL)で希釈し、酢酸エチル(100mL)/氷水(300mL)中に注いだ。水層をさらに酢酸エチルに抽出した。有機抽出物を合わせてNaSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン)によって精製して、淡黄色の固体(3.34g、39%)を得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.67(m, 6H) 5.16(m, 1H) 5.45(s, 2H) 6.88(m, 2H) 7.46(m, 1H)。LC/MS, t_r = 3.14分間(5~95%のアセトニトリル/水を1mL/分で5分間、254nm、50℃)、ES

40

50

—MSm/z 340 (M+1)。

【0379】

ステップ2. 5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-メチルピリミジン-4(3H)-オンの調製

4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-2-カルボニトリル(ステップ1からのもの)(0.170g、0.50ミリモル)をテトラヒドロフラン(17mL)に溶解させ、-78℃に冷却した。反応混合物に、臭化メチルマグネシウム(THF中3.0M、0.40mL)をゆっくりと加えた。次いで、反応液を0℃に温め、水を加えて失活させた。水層を酢酸エチルに抽出した。有機抽出物を合わせてブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン)によって精製して、オフホワイトの固体(0.091g、56%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.59(d, J=6.71Hz, 6H) 2.52(s, 3H) 4.49(m, 1H) 5.41(s, 2H) 6.83(m, 2H) 7.45(m, 1H)、ES-HRMS 329.0898(C₁₅H₁₆ClF₂N₂O₂)に対するM+H計算値は329.0863)。

10

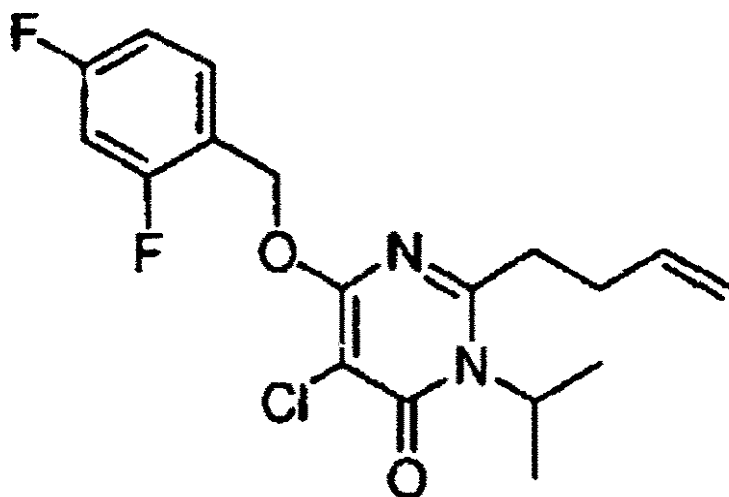
【0380】

(実施例72)

【0381】

【化123】

20



30

2-ブト-3-エニル-5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン

2-ブト-3-エニル-5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オンの調製。5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4(3H)-オン(0.100g、0.25ミリモル)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解させ、-78℃に冷却した。臭化ブト-1-エン-4-マグネシウム(0.5M、0.900mL)をゆっくりと加えた。反応混合物を一晩かけて室温に温めた。NH₄Clの溶液を加えて反応混合物を失活させ、次いで酢酸エチルに抽出した。有機抽出物を合わせてMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。未精製の固体をクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン)によって精製して、白色固体(0.048g、52%)を得た。¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ ppm 1.58(d, J=6.85Hz, 6H) 2.52(m, 2H) 2.95(t, J=7.45Hz, 2

40

50

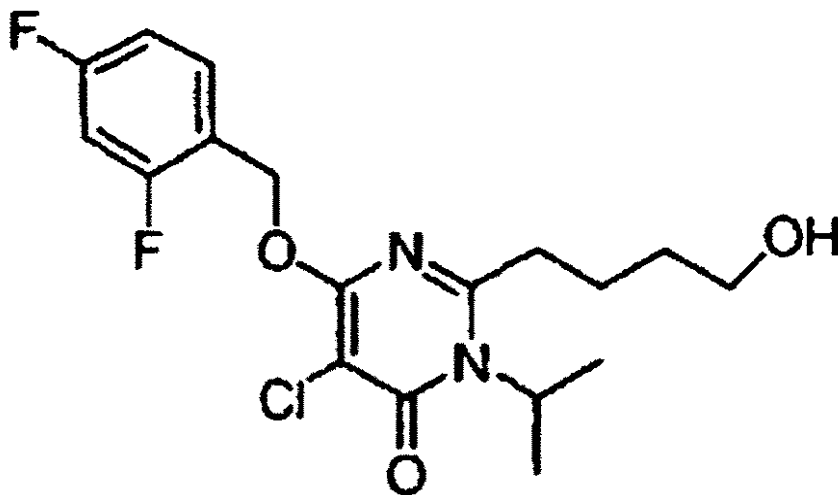
H) 4.68 (m, 1H) 5.04 (m, 2H) 5.48 (s, 2H) 5.88 (m, 1H) 6.96 (m, 2H) 7.50 (m, 1H)、ES-HRMS 369.1156 ($C_{18}H_{20}ClF_2N_2O_2$ に対する $M+H$ 計算値は 369.1176)。

【0382】

(実施例 73)

【0383】

【化 124】



10

20

5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-(4-ヒドロキシブチル)-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン

5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-(4-ヒドロキシブチル)-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オンの調製。2-ブト-3-エニル-5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン (0.310 g、0.84 ミリモル) をテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解させた。次いで、 BH_3-THF (1.0 M、0.53 mL) を室温で加えた。気体の放出が止んだ後、反応混合物に水酸化ナトリウム (2.5 N、1 mL) を加えた後、過酸化水素 (30%、4 mL) を加えた。得られる反応液を終夜攪拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチルに抽出し、ブラインで洗浄した。有機抽出物を合わせて $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、オフホワイトの固体 (0.118 g、36%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.59 (d, $J=6.6$ Hz, 6H) 1.64 (m, 2H) 1.83 (m, 2H) 2.89 (m, 2H) 3.61 (t, $J=6.24$ Hz, 2H) 4.67 (m, 1H) 5.50 (s, 2H) 6.99 (m, 2H) 7.53 (m, 1H)、ES-HRMS 387.1237 ($C_{18}H_{22}ClF_2N_2O_3$ に対する $M+H$ 計算値は 387.1282)。

30

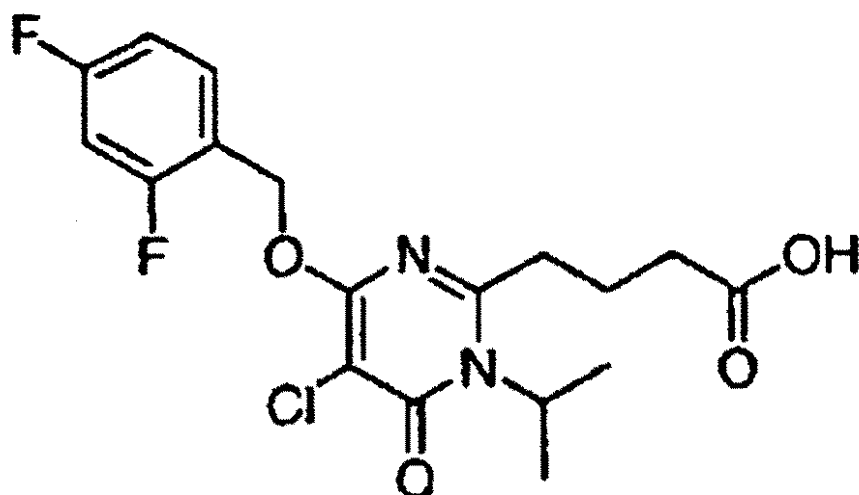
40

【0384】

(実施例 74)

【0385】

【化 1 2 5】



10

4- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ブタン酸

4- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ブタン酸の調製。5-クロロ-6- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -2- (4-ヒドロキシブチル) -3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) -オン (1. 32 g、3. 42ミリモル) をジメチルホルムアミド (17 mL) に溶解させた。二クロム酸ピリジニウム (4. 5 g、12. 0ミリモル) を加え、反応液を室温で終夜攪拌した。水 (125 mL) を加えて反応を失活させた。水層を酢酸エチルに抽出した。有機の抽出物を合わせて $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。未精製の固体を少量のジクロロメタンで洗浄し、濾過して、黄褐色の固体 (0. 750 g、55%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1. 59 (d, $J=6. 65$ Hz, 6H) 2. 06 (m, 2H) 2. 45 (t, $J=7. 05$ Hz, 2H) 2. 92 (t, $J=7. 35$ Hz, 2H) 4. 70 (m, 1H) 5. 49 (m, 2H) 6. 98 (m, 2H) 7. 55 (m, 1H)、ES-HRMS 401. 1040 ($C_{18}H_{20}ClF_2N_2O_4$ に対する $M+H$ 計算値は 401. 1074)。

20

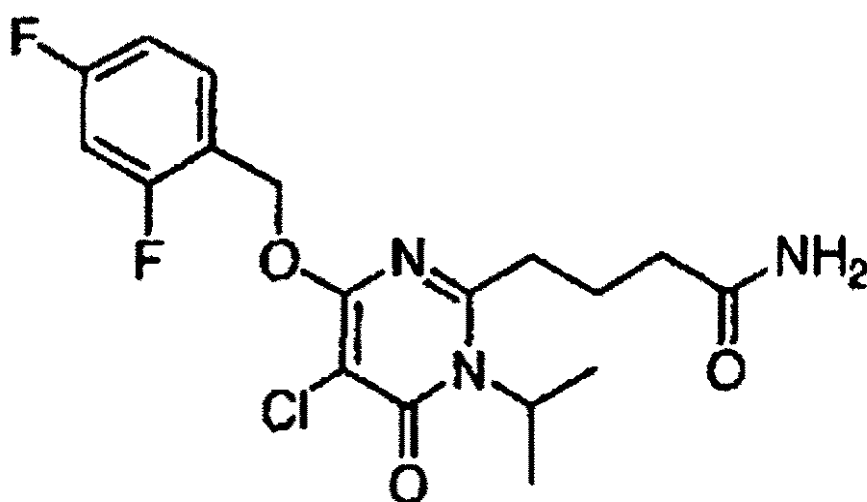
30

【0386】

(実施例75)

【0387】

【化 1 2 6】



10

4- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ブタンアミド

4- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ブタンアミドの調製。4- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ブタン酸 (0. 50 g、1. 25ミリモル)、2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン (0. 33 g、1. 88ミリモル)、4-メチルモルホリン (0. 41 mL、3. 75ミリモル)、および過剰の水酸化アンモニウム水溶液を利用し、N~3~- {5-ブromo-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} -β-アラニンアミド (ステップ3) のように調製して、黄褐色の固体 (0. 153 g、31%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 1. 59 (d, J=6. 85 Hz, 6H) 2. 07 (m, 2H) 2. 35 (t, J=7. 15 Hz, 2H) 2. 90 (t, J=7. 45 Hz, 2H) 4. 69 (m, 1H) 5. 50 (s, 2H) 6. 98 (m, 2H) 7. 54 (m, 1H)、ES-HRMS 400. 1265 (C₁₈H₂₁ClF₂N₃O₃ に対する M+H 計算値は 400. 1234)。

20

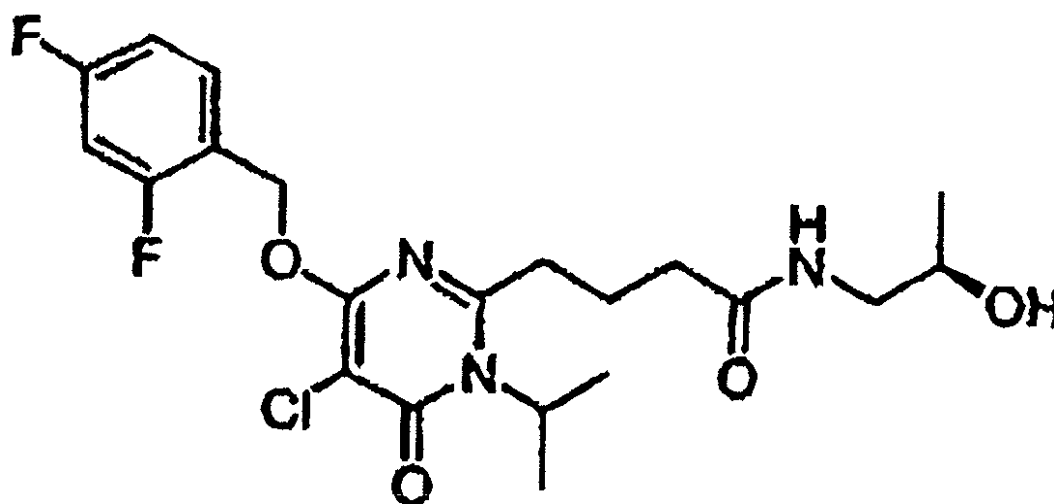
30

【0388】

(実施例76)

【0389】

【化 1 2 7】



10

4-〔5-クロロ-4-〔(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル〕-N-〔(2R)-2-ヒドロキシプロピル〕ブタンアミド

4-〔5-クロロ-4-〔(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル〕-N-〔(2R)-2-ヒドロキシプロピル〕ブタンアミドの調製。4-〔5-クロロ-4-〔(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル〕ブタン酸(0.210g、0.53ミリモル)をジオキサン(8mL)に溶解させた。N-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.072g、0.53ミリモル)およびカルボジイミド樹脂(1.31ミリモル/g、1.39g)を加え、反応液を15分間攪拌した。(R)-1-アミノプロパン-2-オール(0.080g、1.06ミリモル)を加え、得られる反応混合物を室温で終夜攪拌した。ジオキサン(20mL)、ポリアミン樹脂(2.87ミリモル/g、1.44g)、およびPS-イソシアヌ酸樹脂(1.47ミリモル/g、2.67g)を加え、反応混合物を4時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、透明な油状物(0.145g、60%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.13(d, J=6.44Hz, 3H) 1.59(d, J=6.71Hz, 6H) 2.08(m, 2H) 2.36(t, J=7.12Hz, 2H) 2.89(t, J=7.38Hz, 2H) 3.19(m, 2H) 3.81(m, 1H) 4.66(m, 1H) 5.49(s, 2H) 6.98(m, 2H) 7.54(m, 1H)、ES-HRMS 458.1634(M+H C₂₁H₂₇ClF₂N₃O₄に対する計算値は458.1653)。

20

30

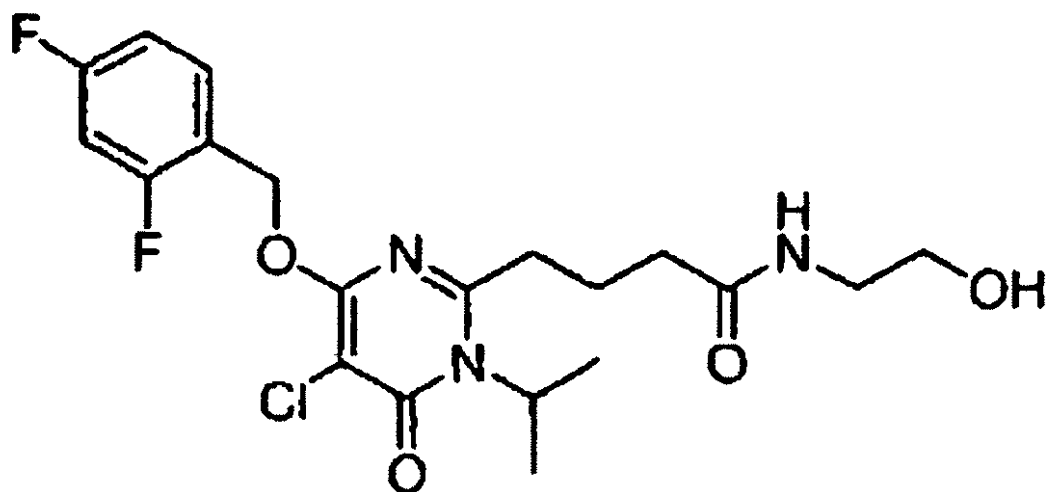
【0390】

(実施例77)

【0391】

40

【化 1 2 8】



10

4- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} -N-(2-ヒドロキシエチル) ブタンアミド

4- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} -N-(2-ヒドロキシエチル) ブタンアミドの調製。4- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ブタン酸 (0. 40 g、1. 0ミリモル) およびエタノールアミン (0. 12 mL、2. 0ミリモル) を利用し、4- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} -N- [(2R)-2-ヒドロキシプロピル] ブタンアミドのように調製して、オフホワイトの固体 (0. 244 g、55%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm

1. 59 (d, J=6. 71 Hz, 6H) 2. 08 (m, 2H) 2. 35 (t, J=7. 12 Hz, 2H) 2. 89 (t, J=7. 52 Hz, 2H) 3. 30 (m, 2H) 3. 58 (t, J=5. 77 Hz, 2H) 4. 67 (m, 1H) 5. 50 (s, 2H) 6. 98 (m, 2H) 7. 54 (m, 1H), ES-HRMS 444. 1488 (C₂₀H₂₅ClF₂N₃O₄ に対する M+H 計算値は 444. 1496)。

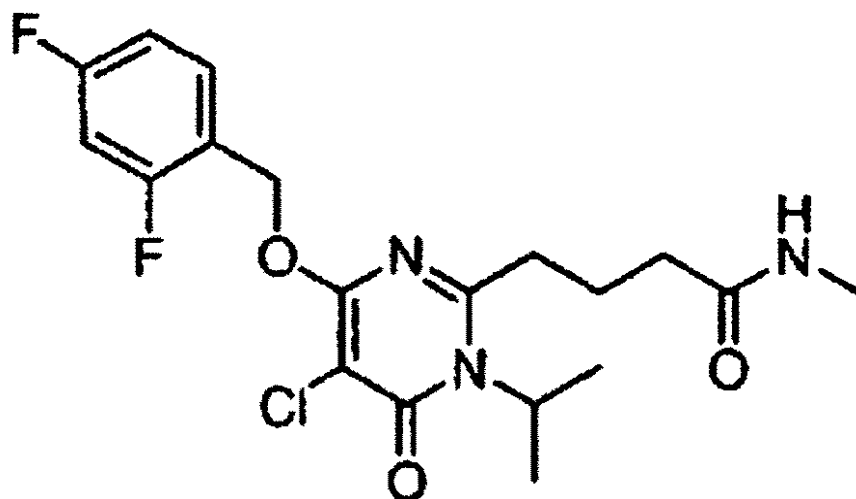
30

【0392】

(実施例 78)

【0393】

【化 1 2 9】



10

4-〔5-クロロ-4-〔(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル〕-Nメチルブタンアミド

4-〔5-クロロ-4-〔(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル〕-Nメチルブタンアミドの調製。4-〔5-クロロ-4-〔(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル〕ブタン酸(0.40g、1.0ミリモル)およびメチルアミン(ジオキサン中2.0M、1.0mL、2.0ミリモル)を利用し、4-〔5-クロロ-4-〔(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル〕-N-〔(2R)-2-ヒドロキシプロピル〕ブタンアミドのように調製して、淡褐色-赤色の固体(0.239g、58%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.59(d, J=6.71Hz, 6H) 2.06(m, 2H) 2.31(t, J=7.25Hz, 2H) 2.71(s, 3H) 2.88(t, J=7.38Hz, 2H) 4.67(m, 1H) 5.49(s, 2H) 6.98(m, 2H) 7.53(m, 1H)、ES-HRMS 414.1373(C₁₉H₂₃ClF₂N₃O₃に対するM+H計算値は414.1391)。

20

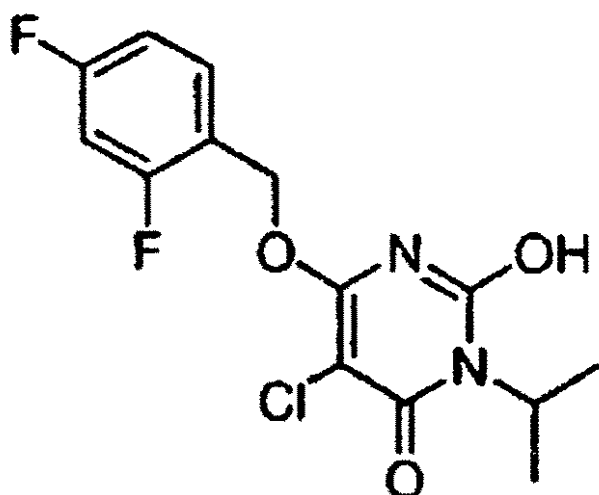
30

【0394】

(実施例79)

【0395】

10

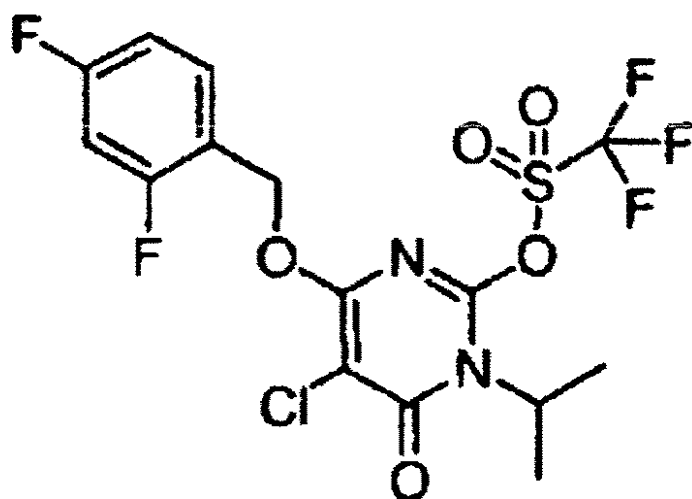


20

5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-ヒドロキシ-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オンの調製。5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4(3H)-オン(5.00g、12.7ミリモル)をジオキサン(130mL)に溶解させ、反応混合物に室温で2.5N NaOH(25.5mL、63.7ミリモル)を加えた。15分後、ジオキサンを除去し、水層を1.0MのHClで酸性(pH4.5)にした。沈殿を濾過によって収集し、エーテルで洗浄して、白色固体(3.99g、95%)を得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.42(d, J=7.05Hz, 6H) 5.15(m, 1H) 5.45(s, 2H) 6.91(m, 2H) 7.49(m, 1H)、ES-HRMS 331.0622(C₁₄H₁₄ClF₂N₂O₃に対するM+H計算値は331.0656)。

30

【化 1 3 1】



40

50

5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イルトリフルオロメタンスルホナートの調製。5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-ヒドロキシ-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン(2.00g、6.1ミリモル)をジクロロメタン(20mL)に溶解させ、氷浴で冷却した。ピリジン(1.5mL、18.3ミリモル)を加え、反応液を冷却しながら30分間攪拌した。無水トリフルオロメタンスルホン酸(2.1mL、12.2ミリモル)を加え、反応液を2.5時間かけて室温に温めた。水を加えて反応を失活させ、ジクロロメタンに抽出した。有機抽出物を合わせてMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン)によって精製して、白色固体(1.14g、41%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.51(d, J=6.98Hz, 6H) 5.26(m, 1H) 5.43(s, 2H) 7.01(m, 2H) 7.54(m, 1H)。LC/MS, t_r=3.64分間(5~95%のアセトニトリル/水を1mL/分で5分間、254nm、50℃)、ES-MSm/z 463(M+1)。

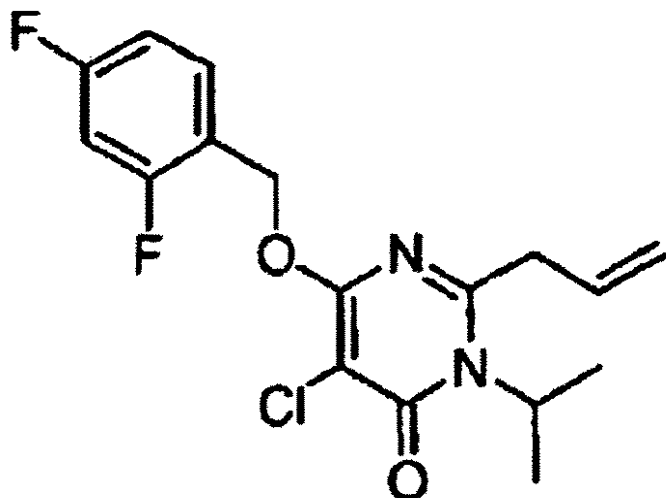
10

【0398】

(実施例81)

【0399】

【化132】



20

30

2-アリル-5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン

2-アリル-5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オンの調製。臭化プロパー1-エン-3-マグネシウム(1.0M、3.75mL、3.75ミリモル)を利用し、2-ブト-3-エニル-5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オンのように調製して、黄色の油状物(0.620g、70%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.56(d, J=6.98Hz, 6H) 3.66(d, J=5.91Hz, 2H) 4.61(m, 1H) 5.15(dd, J=1.34, 17.19Hz, 1H) 5.25(dd, J=1.34, 10.20Hz, 1H) 5.46(m, 2H) 6.03(m, 1H) 6.96(m, 2H) 7.54(d, J=6.44Hz, 1H)、ES-HRMS 355.1019(C₁₇H₁₈ClF₂N₂O₂に対するM+H計算値は355.1019)。

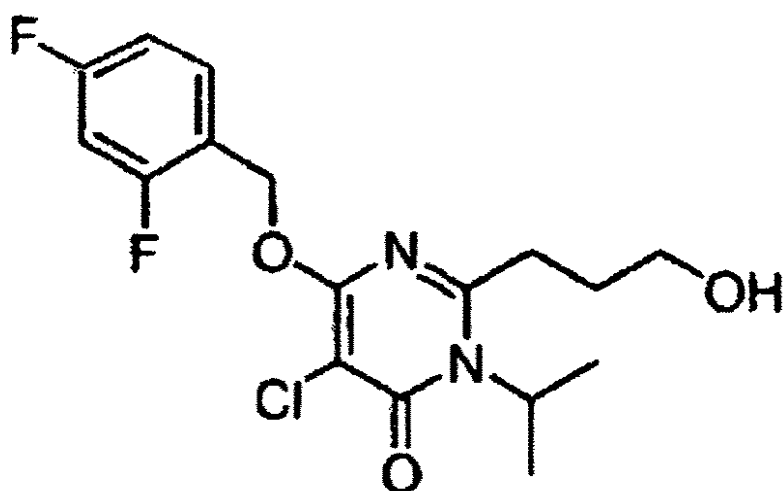
40

【0400】

(実施例82)

【0401】

【化 1 3 3】



10

5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-(3-ヒドロキシ
 プロピル)-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン

5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-(3-ヒドロキシ
 プロピル)-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オンの調製。2-アリル-5-
 クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン
 -4(3H)-オン(0.516、1.46ミリモル)、 BH_3 -THF(テトラヒドロ
 フラン中1.0M、0.9mL、0.92ミリモル)、過酸化水素(30%、1.7mL
 、0.51ミリモル)、および2.5N NaOH(0.25mL、0.09ミリモル)
 を利用し、5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-(4-ヒ
 ドロキシブチル)-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オンのように調製して、
 オフホワイトの固体(0.110g、20%)を得た。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.58(d, $J=6.98\text{Hz}$, 6H) 1.99(m, 2H) 2.
 95(m, 2H) 3.67(t, $J=6.18\text{Hz}$, 2H) 4.68(m, 1H) 5.
 47(s, 2H) 6.95(m, 2H) 7.51(m, 1H)、ES-HRMS 373.
 1111($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3$ に対する $\text{M}+\text{H}$ 計算値は373.1125)。

20

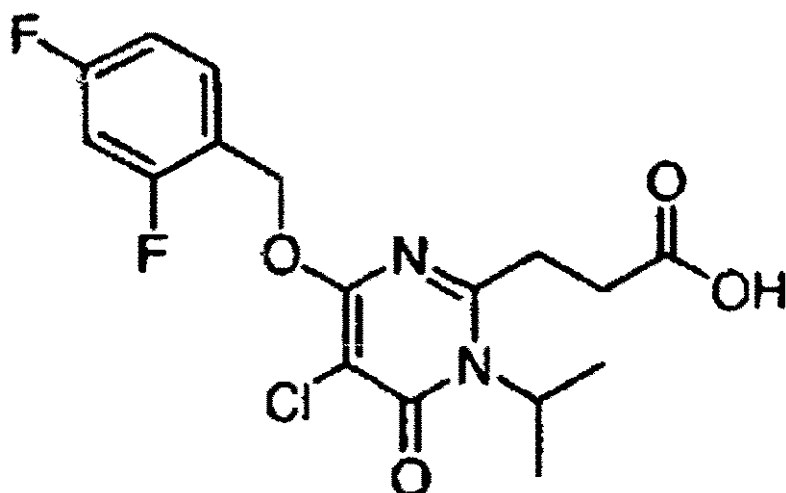
30

【0402】

(実施例83)

【0403】

【化 1 3 4】



10

3- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} プロパン酸

3- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} プロパン酸の調製。5-クロロ-6- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -2- (3-ヒドロキシプロピル) -3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) -オン (0. 910 g、2. 3ミリモル) およびニクロム酸ピリジニウム (3. 03 g、8. 1ミリモル) を利用し、4- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ブタン酸のように調製して、オフホワイトの固体 (0. 410 g、46%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1. 60 (d, J = 6. 71 Hz, 6H) 2. 82 (m, 2H) 3. 17 (m, 2H) 4. 74 (m, 1H) 5. 47 (s, 2H) 6. 98 (m, 2H) 7. 52 (m, 1H)、ES-HRMS 387. 0897 (C₁₇H₁₈ClF₂N₂O₄ に対する M+H 計算値は 387. 0918)。

20

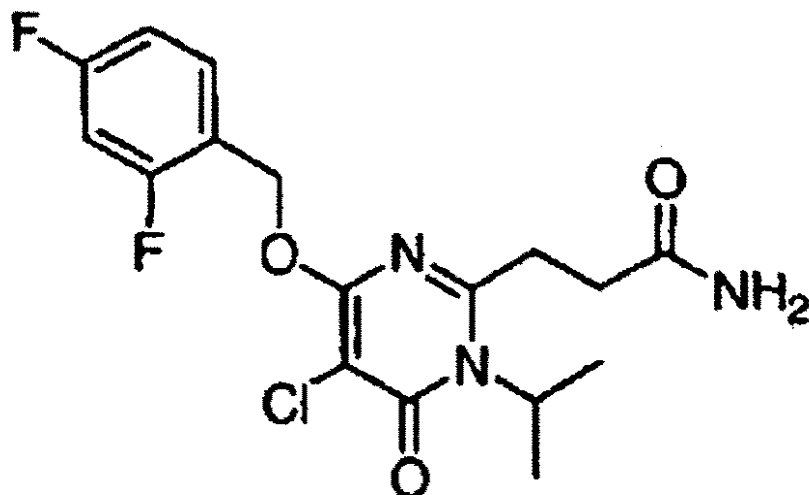
30

【0404】

(実施例 84)

【0405】

【化 1 3 5】



40

50

3- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} プロパンアミド

3- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} プロパンアミドの調製。3- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} プロパン酸 (0.180 g、0.47ミリモル) およびアンモニア (ジオキサン中0.5 M、1.86 mL、0.93ミリモル) を利用し、4- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ブタンアミドのように調製して、淡黄色の固体 (0.156 g、86%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.61 (d, J=6.71 Hz, 6H) 2.77 (t, J=6.31 Hz, 2H) 3.17 (t, J=6.44 Hz, 2H) 4.75 (m, 1H) 5.49 (s, 2H) 6.99 (m, 2H) 7.53 (m, 1H), ES-HRMS 386.1055 (C₁₇H₁₉ClF₂N₃O₃ に対するM+H計算値は386.1078)。

10

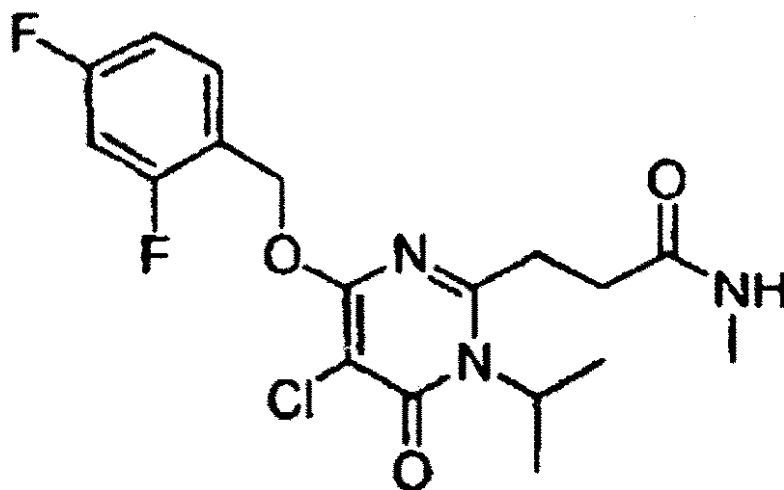
【0406】

(実施例85)

【0407】

【化136】

20



30

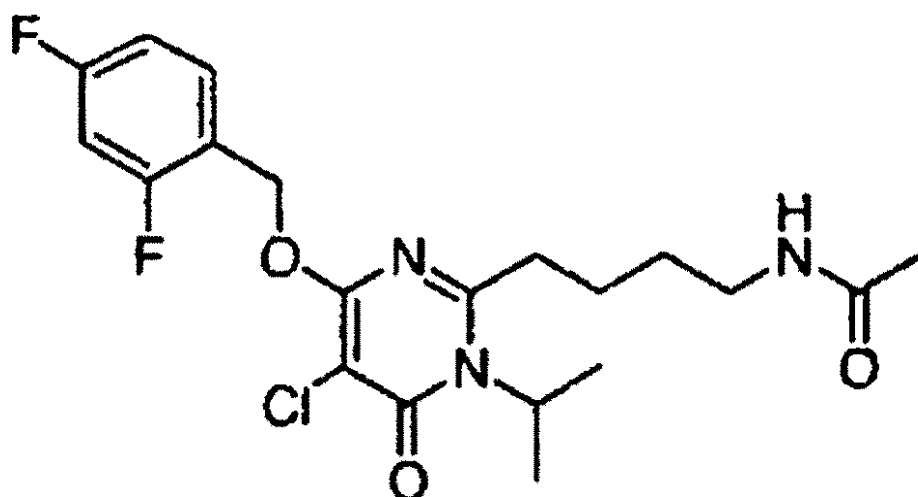
3- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} -N-メチルプロパンアミド

3- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} -N-メチルプロパンアミドの調製。3- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} プロパン酸 (0.180 g、0.47ミリモル) およびメチルアミン (ジオキサン中2.0 M、1.0 mL、2.0ミリモル) を利用し、4- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} -N-メチルブタンアミドのように調製して、オフホワイトの固体 (0.053 g、28%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.61 (d, J=6.98 Hz, 6H) 2.70 (s, 3H) 2.71 (m, 2H) 3.18 (t, J=6.31 Hz, 2H) 4.75 (m, 1H) 5.44 (s, 2H) 7.00 (m, 2H) 7.52 (m, 1H)、ES-HRMS 400.1232 (C₁₈H₂₁ClF₂N₃O₃ に対するM+H計算値は400.1234)。

40

50

【0408】
 (実施例86)
 【0409】
 【化137】

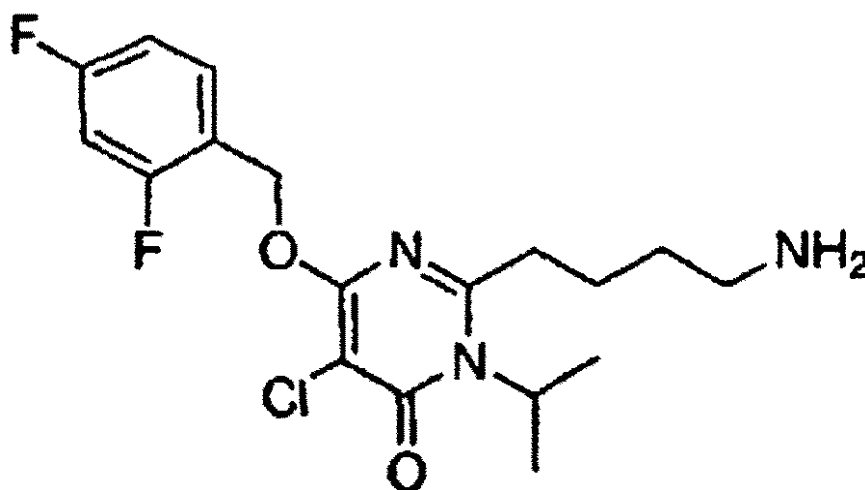


10

20

3 - {5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル} - N-メチルプロパンアミド
 ステップ1. 6-[(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-2-(4-アミノブチル)-5-クロロ-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン]の調製

【0410】
 【化138】



30

40

4 - {5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ブタンアミド (0.400 g、1.0ミリモル) の乾いたフラスコに、1.0 MのBH₃-THF (1.5 mL、1.5ミリモル) を加え、得られる反応液を1時間かけて還流させた。反応混合物を加熱装置から取り出し、氷浴で冷却した。1.0 Mの塩化水素酸 (11 mL) をゆっくりと加え、反応混合物を一晩かけて室温に温めた。反応混合物を2.5 N NaOHでアルカリ性 (pH 9) にし、酢酸エチルに抽出した。有機抽出物を合わせてMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をメタノールに溶解させ、1.0 Mの塩酸 (1 mL) を加えた。残

50

渣を濃縮して、白色固体（0.300 g、71%）を得た。¹H NMR（300 MHz, CD₃OD）δ ppm 1.59（d, J = 6.65 Hz, 6H）1.83（m, 4H）3.00（m, 4H）4.74（m, 1H）5.50（s, 2H）6.98（m, 2H）7.53（m, 1H）。LC/MS, t_r = 3.94 分間（5～95%のアセトニトリル/水を1 mL/分で5分間、254 nm、50℃）、ES-MSm/z 413（M+1）。

【0411】

ステップ2. 3-〔5-クロロ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル〕-N-メチルプロパンアミドの調製

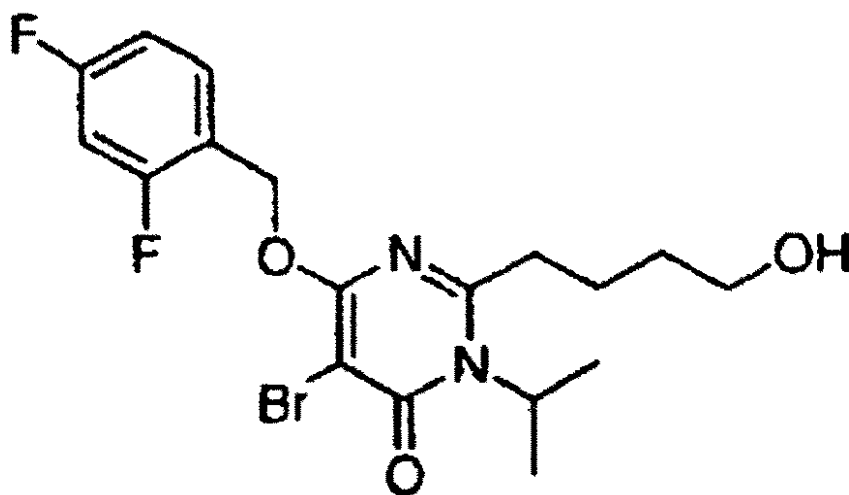
6-（2, 4-ジフルオロベンジルオキシ）-2-（4-アミノブチル）-5-クロロ-3-イソプロピルピリミジン-4（3H）-オン（ステップ1からのもの）（0.300 g、0.71ミリモル）および塩化アセチル（0.060 mL、0.85ミリモル）を利用し、N-〔3-（〔5-ブロモ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル〕アミノ）プロピル〕アセトアミド（ステップ2）のように調製して、透明な油状物（0.104 g、34%）を得た。¹H NMR（300 MHz, CD₃OD）δ ppm 1.58（d, J = 6.85 Hz, 6H）1.60（m, 2H）1.79（m, 2H）1.91（s, 3H）2.88（t, J = 7.45 Hz, 2H）3.21（m, 2H）4.66（m, 1H）5.49（s, 2H）6.99（m, 2H）7.52（m, 1H）、ES-HRMS 428.1509（C₂₀H₂₅ClF₂N₃O₃に対するM+H計算値は428.1547）。

【0412】

（実施例87）

【0413】

【化139】

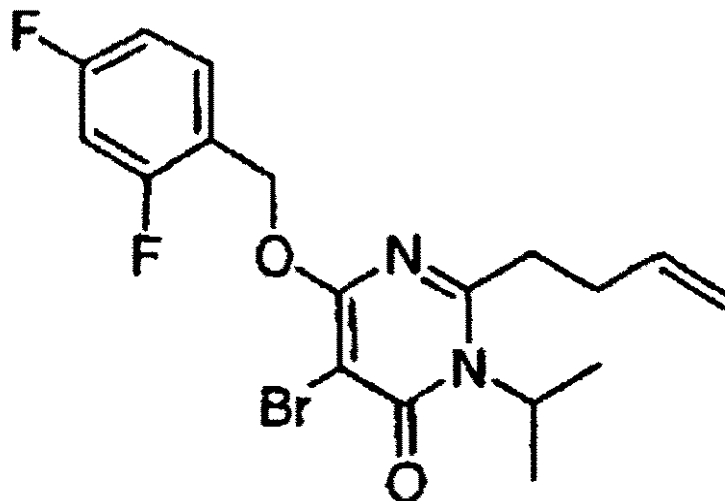


5-ブロモ-6-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-2-（4-ヒドロキシブチル）-3-イソプロピルピリミジン-4（3H）-オン

ステップ1. 6-（2, 4-ジフルオロベンジルオキシ）-5-ブロモ-2-（ブト-3-エニル）-3-イソプロピルピリミジン-4（3H）-オンの調製

【0414】

【化 1 4 0】



10

6-((2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-ブロモ-3-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4(3H)-オン(5.00g、11.4ミリモル)および臭化ブト-1-エン-4-マグネシウム(テトラヒドロフラン中0.5M、34.0 mL、17.2ミリモル)を利用し、2-ブト-3-エニル-5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オンのように調製して、淡黄色の固体(4.18g、89%)を得た。¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ ppm 1.58(d, J=6.65Hz, 6H) 2.53(m, 2H) 2.95(t, J=7.35Hz, 2H) 4.68(m, 1H) 5.05(m, 2H) 5.49(s, 2H) 5.87(m, 1H) 6.98(m, 2H) 7.52(m, 1H)。LC/MS, t_r=3.94分間(5~95%のアセトニトリル/水を1mL/分で5分間、254nm、50℃)、ES-MSm/z 413(M+1)。

20

【0415】

ステップ2. 5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-(4-ヒドロキシブチル)-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オンの調製

6-((2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-ブロモ-2-(ブト-3-エニル)-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン(ステップ1からのもの)(4.00g、9.7ミリモル)およびBH₃-THF(テトラヒドロフラン中1.0M、5.8mL、5.8ミリモル)、過酸化水素(35%、9.7mL、3.4ミリモル)、および2.5N NaOH(8.5mL、21.3ミリモル)を利用し、5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-(4-ヒドロキシブチル)-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オンのように調製して、白色固体(2.34g、56%)を得た。¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ ppm 1.58(d, J=6.85Hz, 6H) 1.63(m, 2H) 1.84(m, 2H) 2.89(m, 2H) 3.61(t, J=6.24Hz, 2H) 4.68(m, 1H) 5.49(s, 2H) 6.98(m, 2H) 7.53(m, 1H)、ES-HRMS 431.0756(C₁₈H₂₂BrF₂N₂O₃に対するM+H計算値は431.0776)。

30

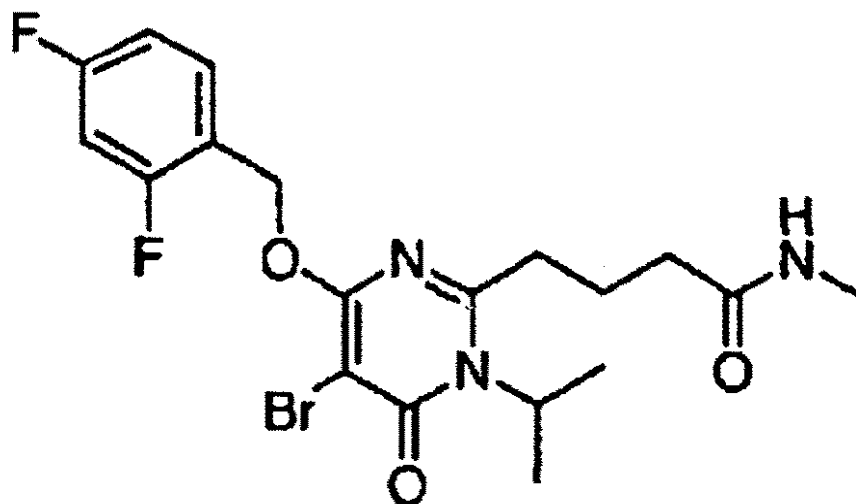
40

【0416】

(実施例88)

【0417】

【化 1 4 1】



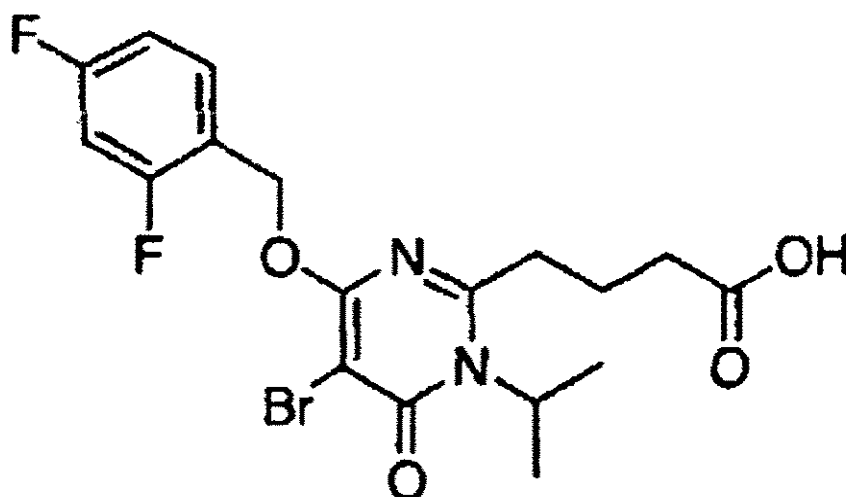
10

4- {5-ブromo-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} -N-メチルブタンアミド
 ステップ1. 4- (4- (2, 4-ジフルオロベンジルオキシ) -5-ブromo-1, 6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-2-イル) ブタン酸の調製

20

【0 4 1 8】

【化 1 4 2】



30

5-ブromo-6- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -2- (4-ヒドロキシブチル) -3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) -オン (2. 34 g、5. 4ミリモル) および二クロム酸ピリジニウム (7. 11 g、18. 9ミリモル) を利用し、4- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} ブタン酸のように調製して、白色固体 (1. 15 g、48%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 1. 58 (d, J=6. 85 Hz, 6H) 2. 04 (m, 2H) 2. 45 (t, J=6. 95 Hz, 2H) 2. 92 (t, J=7. 35 Hz, 2H) 4. 71 (m, 1H) 5. 49 (s, 2H) 6. 98 (m, 2H) 7. 54 (m, 1H)。LC/MS, t_r=2. 66分間 (5~95%のアセトニトリル/水を1 mL/分で5分間、254 nm、50℃)、ES-MS m/z 445 (M+1)。

40

【0 4 1 9】

ステップ2. 4- {5-ブromo-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1

50

ーイソプロピルー6ーオキソー1, 6ージヒドロピリミジンー2ーイル}ーNーメチルブタンアミドの調製

4ー(4ー(2, 4ージフルオロベンジルオキシ)ー5ーブロモー1, 6ージヒドロー1ーイソプロピルー6ーオキソピリミジンー2ーイル)ブタン酸(ステップ1からのもの)(0.30g、0.68ミリモル)およびメチルアミン(ジオキサン中2.0M、0.68mL、1.35ミリモル)を利用し、4ー{5ークロロー4ー[(2, 4ージフルオロベンジル)オキシ]ー1ーイソプロピルー6ーオキソー1, 6ージヒドロピリミジンー2ーイル}ーNーメチルブタンアミドのように調製して、白色固体(0.068g、22%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.58(d, J=6.71Hz, 6H) 2.07(m, 2H) 2.31(t, J=7.25Hz, 2H) 2.70(s, 3H) 2.88(t, J=7.52Hz, 2H) 4.68(m, 1H) 5.49(s, 2H) 6.97(m, 2H) 7.53(m, 1H)、ES-HRMS 458.0923(C₁₉H₂₃BrF₂N₃O₃に対するM+H計算値は458.0885)。

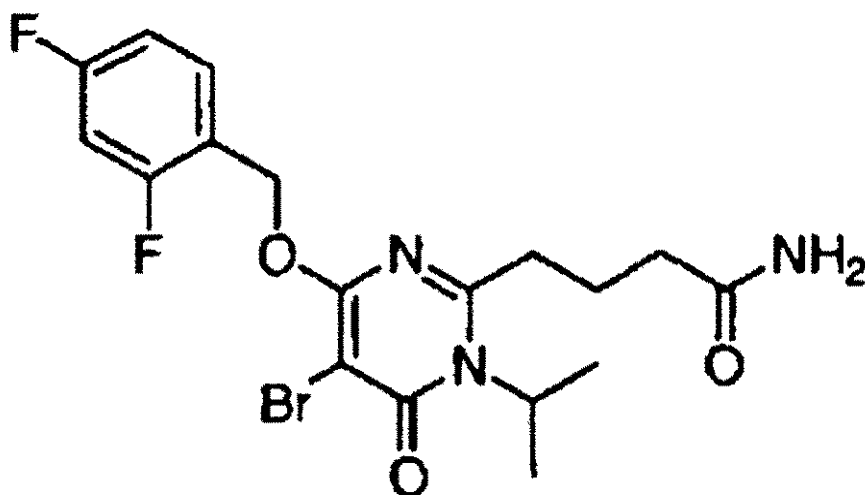
10

【0420】

(実施例89)

【0421】

【化143】



20

30

4ー{5ーブロモー4ー[(2, 4ージフルオロベンジル)オキシ]ー1ーイソプロピルー6ーオキソー1, 6ージヒドロピリミジンー2ーイル}ブタンアミド

4ー{5ーブロモー4ー[(2, 4ージフルオロベンジル)オキシ]ー1ーイソプロピルー6ーオキソー1, 6ージヒドロピリミジンー2ーイル}ブタンアミドの調製。4ー(4ー(2, 4ージフルオロベンジルオキシ)ー5ーブロモー1, 6ージヒドロー1ーイソプロピルー6ーオキソピリミジンー2ーイル)ブタン酸(ステップ1)(0.30g、0.68ミリモル)およびアンモニア(ジオキサン中0.5M、2.7mL、1.35ミリモル)を利用し、4ー{5ークロロー4ー[(2, 4ージフルオロベンジル)オキシ]ー1ーイソプロピルー6ーオキソー1, 6ージヒドロピリミジンー2ーイル}ブタンアミドのように調製して、白色固体(0.148g、49%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.58(d, J=6.71Hz, 6H) 2.06(m, 2H) 2.35(t, J=7.12Hz, 2H) 2.89(t, J=7.38Hz, 2H) 4.68(m, 1H) 5.49(s, 2H) 6.98(m, 2H) 7.55(m, 1H)、ES-HRMS 444.0740(C₁₈H₂₁BrF₂N₃O₃に対するM+H計算値は444.0729)。

40

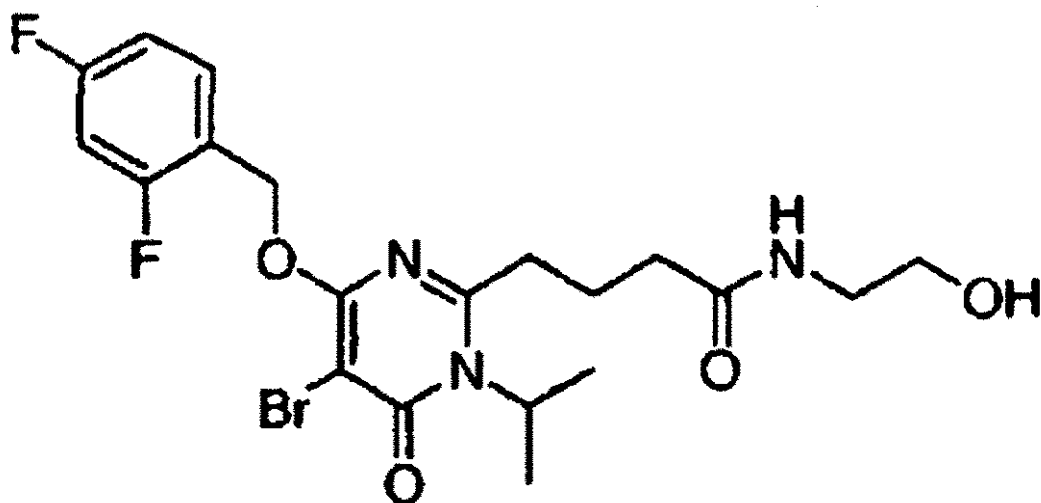
【0422】

(実施例90)

50

【0423】

【化144】



10

4- {5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} -N-(2-ヒドロキシエチル) ブタンアミド

20

4- {5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} -N-(2-ヒドロキシエチル) ブタンアミドの調製。4-(4-(2, 4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-ブロモ-1, 6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-2-イル) ブタン酸 (ステップ1) (0.30 g、0.68ミリモル) およびエタノールアミン (0.081 mL、1.35ミリモル) を利用し、4- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} -N-(2-ヒドロキシエチル) ブタンアミドのように調製して、白色固体 (0.131 g、39%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.59 (d, J=6.71 Hz, 6H) 2.08 (m, 2H) 2.36 (t, J=7.25 Hz, 2H) 2.89 (t, J=7.52 Hz, 2H) 3.30 (m, 2H) 3.59 (t, J=5.77 Hz, 2H) 4.69 (m, 1H) 5.49 (s, 2H) 6.98 (m, 2H) 7.54 (m, 1H)、ES-HRMS 488.0976 (C₂₀H₂₅BrF₂N₃O₄ に対する M+H 計算値は 488.0991)。

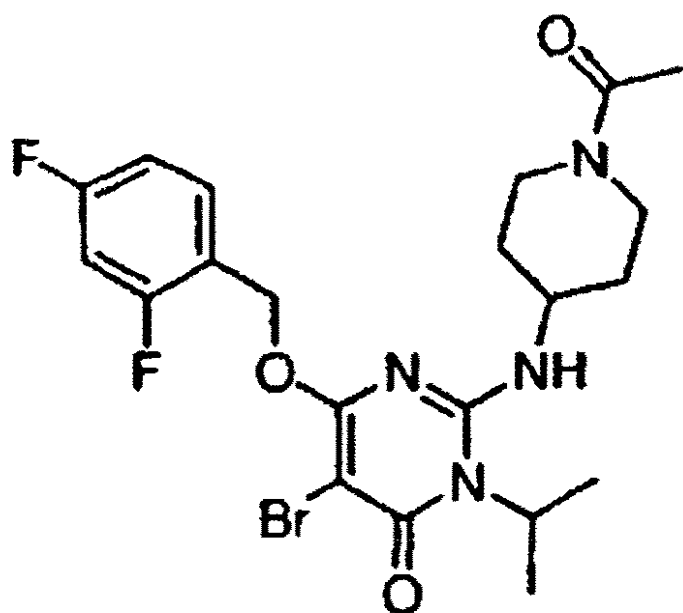
30

【0424】

(実施例91)

【0425】

【化 1 4 5】



10

20

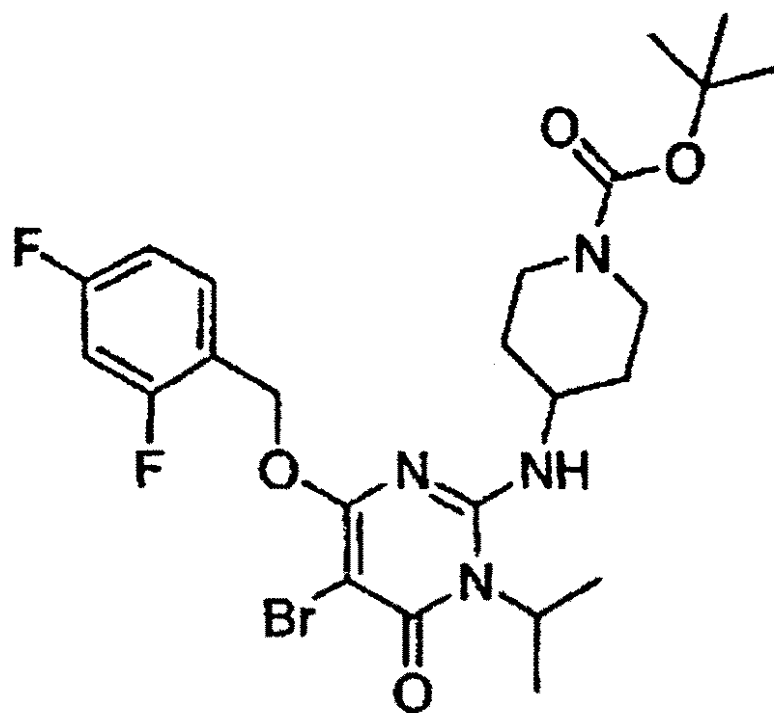
2-[(1-acetylpiperidin-4-yl)amino]-5-bromo-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン

ステップ1. 4-(4-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルの調製

【0 4 2 6】

【化 1 4 6】

30



40

6-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-ブロモ-3-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4(3H)-オン (1.0 g、2.29ミリモル) をジ

50

クロロメタン（10 mL）に溶解させた。トリエチルアミン（0.64 mL、2.0ミリモル）および4-アミノピペリジン-1-カルボン酸t-ブチル（0.504 g、2.52ミリモル）を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。NaHCO₃の溶液を加えて反応を失活させ、次いで酢酸エチルに抽出した。有機抽出物を合わせてMgSO₄で乾燥させ、濾過し、および濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、黄色の固体（0.285 g、22%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）δ ppm 1.45（s, 9H）1.51（d, J = 6.98 Hz, 6H）1.85（m, 2H）2.83（m, 2H）4.08（m, 4H）4.57（m, 1H）5.21（m, 1H）5.43（s, 2H）7.00（m, 2H）7.44（m, 1H）。LC/MS, t_r = 3.52分間（5～95%のアセトニトリル／水を1 mL／分で5分間、254 nm、50℃）、ES-MS m/z 557（M+1）。

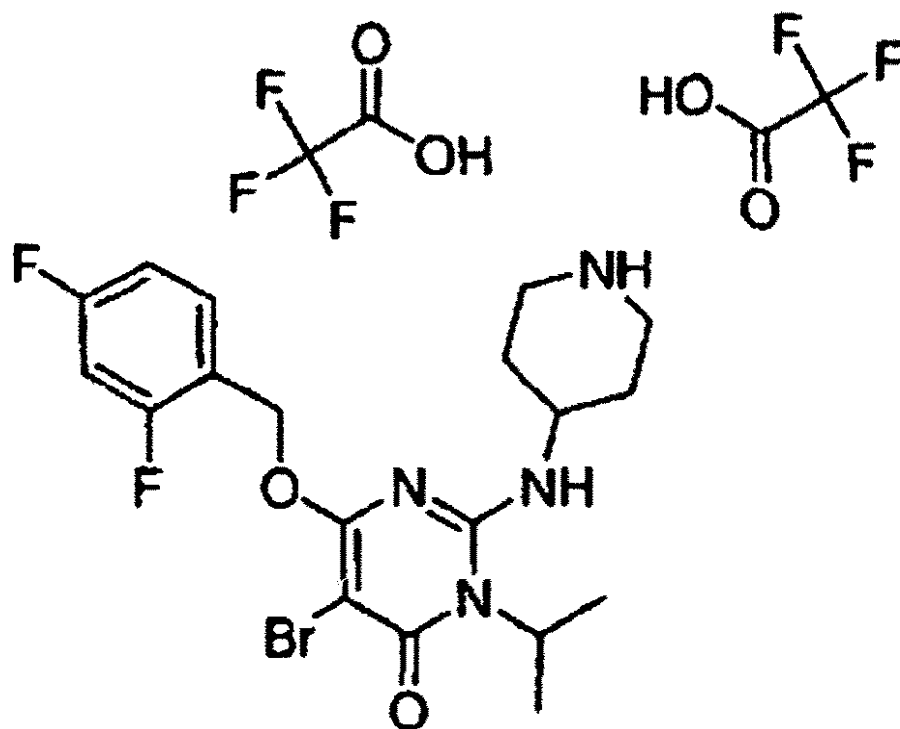
10

【0427】

ステップ2. 6-（2, 4-ジフルオロベンジルオキシ）-5-ブロモ-3-イソプロピル-2-（ピペリジン-4-イルアミノ）ピリミジン-4（3H）-オンニトリフルオロ酢酸塩の調製

【0428】

【化147】



20

30

4-（4-（2, 4-ジフルオロベンジルオキシ）-5-ブロモ-1, 6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-2-イルアミノ）ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチル（ステップ1からのもの）（0.270 g、0.49ミリモル）およびトリフルオロ酢酸（1 mL）を利用し、2-〔（3S）-3-アミノピロリジン-1-イル〕-5-クロロ-6-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-3-イソプロピルピリミジン-4（3H）-オンのように調製して、褐色の固体（0.374 g、>100%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）δ ppm 1.53（d, J = 6.71 Hz, 6H）1.80（m, 2H）2.15（m, 2H）3.09（m, 2H）3.45（m, 2H）4.19（m, 1H）4.55（m, 1H）5.44（s, 2H）7.00（m, 2H）7.49（m, 1H）。LC/MS, t_r = 2.10分間（5～95%のアセトニトリル／水を1 mL／分で5分間、254 nm、50℃）、ES-MS m/z

40

50

457 (M+1)。

【0429】

ステップ3. 2-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)アミノ]-5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オンの調製

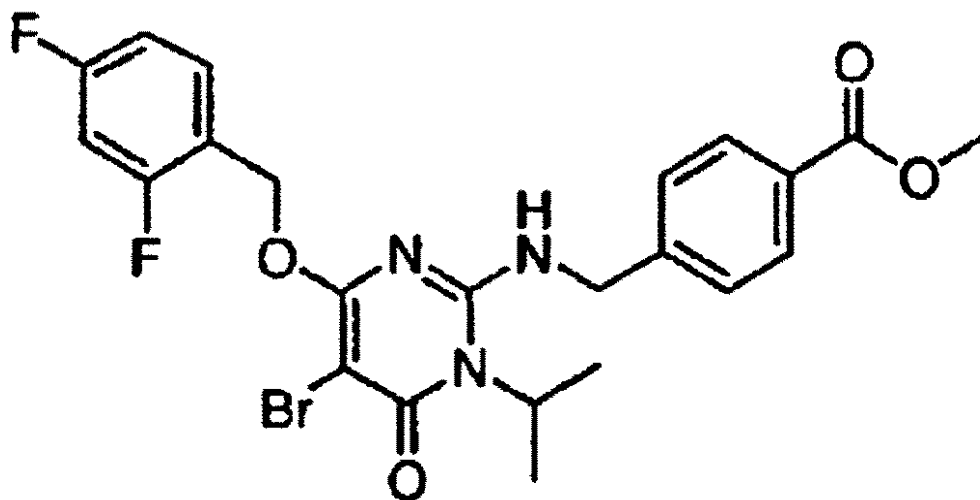
6-[(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-ブロモ-3-イソプロピル-2-(ピペリジン-4-イルアミノ)ピリミジン-4(3H)-オン]トリフルオロ酢酸塩(ステップ2からのもの)(0.374g、0.5ミリモル)および塩化アセチル(0.043mL、0.55ミリモル)を利用し、N-[3-({5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ)プロピル]アセトアミド(ステップ2)のように調製して、白色固体(0.115g、46%)を得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 1.41(m, 2H) 1.45(d, J=7.25Hz, 6H) 2.11(m, 2H) 2.11(s, 3H) 2.77(m, 1H) 3.19(m, 1H) 3.80(m, 1H) 4.07(m, 1H) 4.51(m, 1H) 4.83(m, 1H) 5.39(s, 2H) 6.85(m, 2H) 7.44(m, 1H)、ES-HRMS 499.1143(C₂₁H₂₆BrF₂N₄O₃に対するM+H計算値は499.1151)。

【0430】

(実施例92)

【0431】

【化148】



4-[(5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)メチル]安息香酸メチル

4-[(5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-yl)アミノ)メチル]安息香酸メチルの調製。6-[(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-ブロモ-3-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4(3H)-オン(2.00g、4.58ミリモル)をジクロロメタン(23mL)に溶解させた。トリエチルアミン(1.9mL、13.74ミリモル)および4-(アミノメチル)安息香酸メチル(1.01g、5.04ミリモル)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を失活させ、NaHCO₃の溶液を加え、次いで酢酸エチルに抽出した。有機抽出物を合わせてMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン)によって精製して、白色固体(0.644g、27%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.49(d, J=7.25Hz, 6H) 3.90(s, 3H)

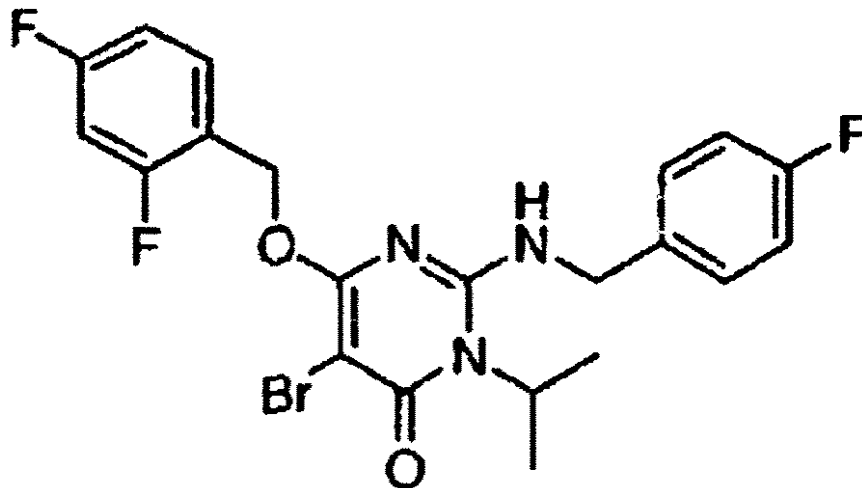
) 4.68 (d, $J = 5.10$ Hz, 2H) 5.25 (s, 2H) 5.78 (m, 1H) 6.70 (m, 1H) 6.80 (m, 1H) 7.29 (m, 3H) 7.96 (d, $J = 8.32$ Hz, 2H)、ES-HRMS 522.0853 ($C_{23}H_{23}BrF_2N_3O_4$ に対する $M+H$ 計算値は 522.0835)。

【0432】

(実施例 93)

【0433】

【化 149】



10

20

5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-[(4-フルオロベンジル)アミノ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン

5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-[(4-フルオロベンジル)アミノ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オンの調製。(4-フルオロフェニル)メタンアミン(0.50 g、1.14ミリモル)を利用し、4-[(5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)メチル]安息香酸メチルのよう

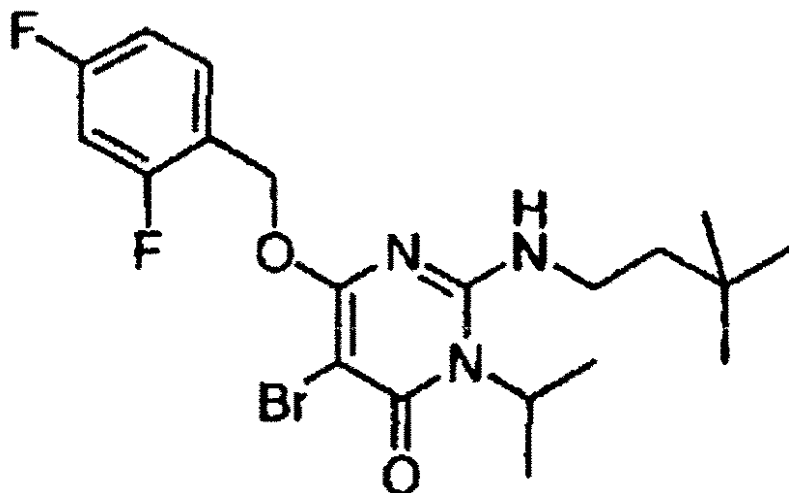
30

【0434】

(実施例 94)

【0435】

【化 1 5 0】



10

5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-[(3,3-ジメチルブチル)アミノ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン

5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-[(3,3-ジメチルブチル)アミノ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オンの調製。3,3-ジメチルブタン-1-アミン(0.50g、1.14ミリモル)を利用し、4-[(5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]安息香酸メチルのように調製して、白色固体(0.084g、16%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 0.96(s, 9H) 1.47(d, J=7.25Hz, 6H) 1.49(m, 2H) 3.45(m, 2H) 4.78(m, 1H) 5.42(s, 2H) 6.80(m, 1H) 6.89(m, 1H) 7.48(m, 1H)、ES-HRMS 458.1102(C₂₀H₂₇BrF₂N₃O₂に対するM+H計算値は458.1255)。

20

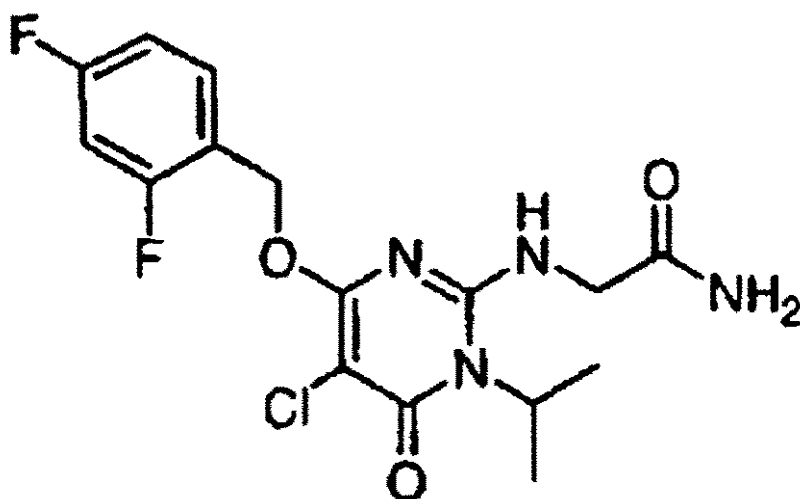
【0436】

30

(実施例95)

【0437】

【化 1 5 1】



40

N-2-[(5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}グリシンアミド

50

N～2～－ {5－クロロ－4－ [(2, 4－ジフルオロベンジル) オキシ] －1－イソプロピル－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリミジン－2－イル} グリシンアミドの調製。
 5－クロロ－6－ [(2, 4－ジフルオロベンジル) オキシ] －3－イソプロピル－2－ (メチルスルホニル) ピリミジン－4 (3H) －オン (1. 73 g、3. 9ミリモル) をジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (1. 95 mL、14. 0ミリモル) および2－アミノアセトアミド塩酸塩 (1. 54 g、14. 0ミリモル) をジメチルホルムアミド (20 mL) に懸濁させた懸濁液に室温でゆっくりと加えた。
 10分後、水を加えて反応を失活させ、次いで酢酸エチルに抽出した。有機抽出物を合わせてMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。固体を少量の酢酸エチルで洗浄し、濾過して、白色固体 (0. 164 g、33%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1. 56 (d, J = 6. 98 Hz, 6H) 4. 03 (s, 2H) 4. 82 (m, 1H) 5. 39 (s, 2H) 6. 98 (m, 2H) 7. 51 (m, 1H)、ES－HRMS 387. 0995 (C₁₆H₁₈ClF₂N₄O₃に対するM+H計算値は387. 1030)。

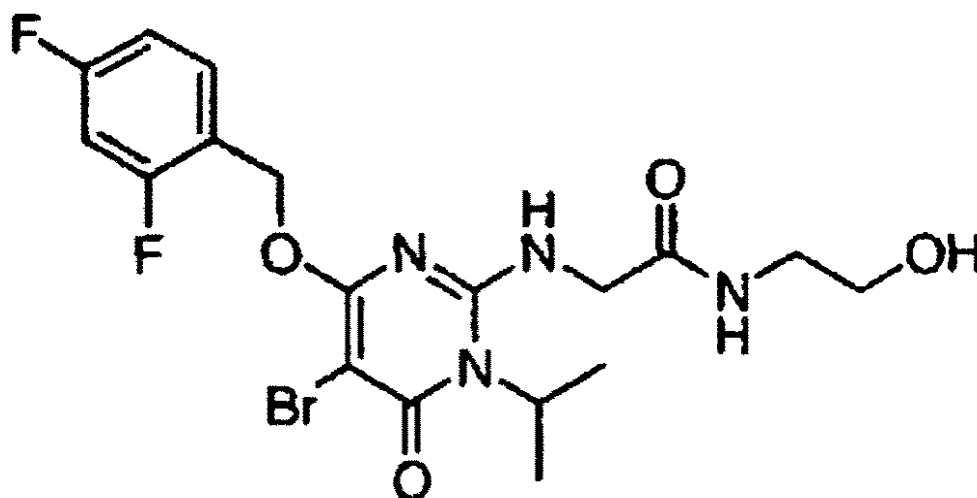
10

【0438】

(実施例96)

【0439】

【化152】



20

30

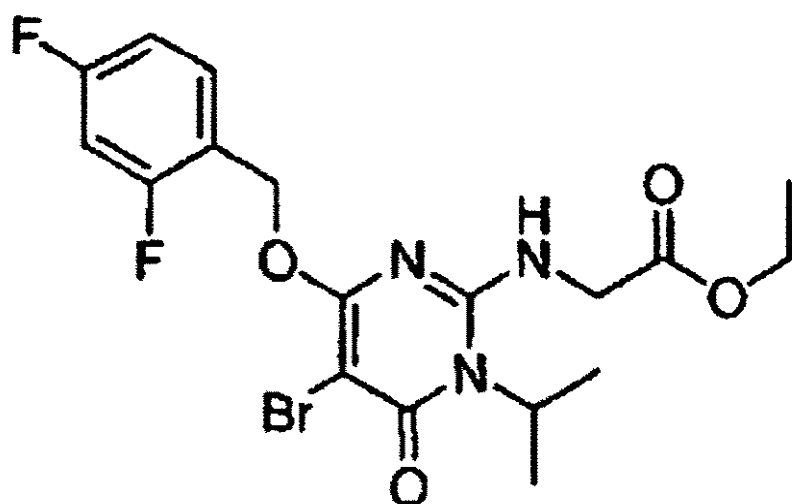
N～2～－ {5－ブromo－4－ [(2, 4－ジフルオロベンジル) オキシ] －1－イソプロピル－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリミジン－2－イル} －N～1～－ (2－ヒドロキシエチル) グリシンアミド

ステップ1. 2－ (4－ (2, 4－ジフルオロベンジルオキシ) －5－ブromo－1, 6－ジヒドロ－1－イソプロピル－6－オキソピリミジン－2－イルアミノ) 酢酸エチルの調製

【0440】

40

【化 1 5 3】



10

6-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-ブロモ-3-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4(3H)-オン(1.75g、12.6ミリモル)および2-アミノ酢酸エチル塩酸塩(1.75g、12.6ミリモル)を利用し、N-3-
 20 {5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}-β-アラニンアミド(ステップ1)のように調製して、透明な油状物(1.8g、34%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.31(t, J=7.12Hz, 3H) 1.51(d, J=7.25Hz, 6H) 4.15(d, J=4.57Hz, 2H) 4.26(q, J=7.25Hz, 2H) 5.36(s, 2H) 5.67(m, 1H) 6.83(m, 2H) 7.46(m, 1H)。LC/MS, t_r=2.96分間(5~95%のアセトニトリル/水を1mL/分で5分間、254nm、50℃)、ES-MSm/z 460(M+1)。

20

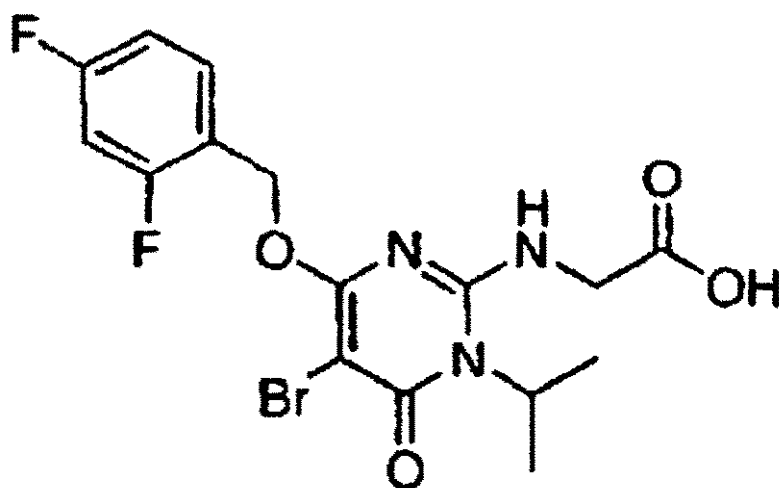
【0441】

30

ステップ2. 2-(4-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-2-イルアミノ)酢酸の調製

【0442】

【化 1 5 4】



40

50

2-(4-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-2-イルアミノ)酢酸エチル(ステップ1からのもの)(1.73g、3.9ミリモル)および2.5N NaOH(16.0mL、39.0ミリモル)を利用し、N~3~-[5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル]-β-アラニンアミド(ステップ2)のように調製して、白色固体(1.19g、71%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.55(d, J=6.98Hz, 6H) 4.09(s, 2H) 4.89(m, 1H) 5.36(s, 2H) 6.96(m, 2H) 7.49(m, 1H)。LC/MS, t_r=2.57分間(5~95%のアセトニトリル/水を1mL/分で5分間、254nm、50℃)、ES-M S m/z 432(M+1)。

10

【0443】

ステップ3. N~2~-[5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-yl]-N~1~- (2-ヒドロキシエチル)グリシンアミドの調製

2-(4-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-2-イルアミノ)酢酸(ステップ2からのもの)(0.39g、0.90ミリモル)およびエタノールアミン(0.11mL、1.81ミリモル)を利用し、4-{5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}-N-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]ブタンアミドのように調製して、淡黄色の固体(0.269g、63%)を得る。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.56(d, J=6.98Hz, 6H) 3.31(m, 2H) 3.57(t, J=5.77Hz, 2H) 4.04(s, 2H) 4.85(m, 1H) 5.35(s, 2H) 6.98(m, 2H) 7.50(m, 1H)、ES-HRMS 475.0822(C₁₈H₂₂BrF₂N₄O₄に対するM+H計算値は475.0787)。

20

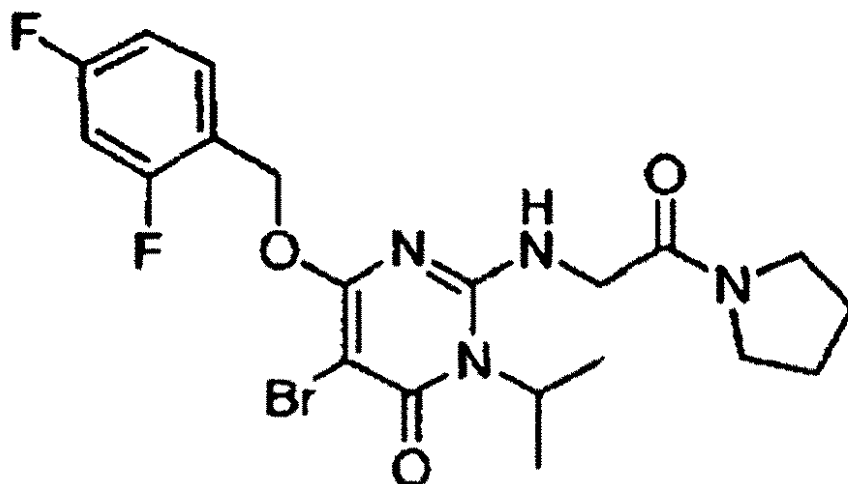
【0444】

(実施例97)

【0445】

【化155】

30



40

6-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-2-(2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチルアミノ)-5-ブロモ-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン

6-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-2-(2-オキソ-2-(ピロリジン-1-yl)エチルアミノ)-5-ブロモ-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オ

50

ンの調製。2-（4-（2，4-ジフルオロベンジルオキシ）-5-ブロモ-1，6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-2-イルアミノ）酢酸（N~2~-{5-ブロモ-4-[(2，4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-2-イル}-N~1~-（2-ヒドロキシエチル）グリシンアミド ステップ2からのもの）（0.39 g、0.9ミリモル）およびピロリジン（0.15 mL、1.81ミリモル）を利用し、4-〔5-クロロ-4-[(2，4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-2-イル}-N-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]ブタンアミドのように調製して、淡黄色の固体（0.385 g、89%）を得た。¹H NMR（400 MHz，CD₃OD）δ ppm 1.56（d，J=6.98 Hz，6H）1.86（m，2H）2.00（m，2H）3.42（t，J=6.98 Hz，2H）3.53（t，J=6.71 Hz，2H）4.15（s，2H）5.00（m，1H）5.35（s，2H）6.99（m，2H）7.48（m，1H），ES-HRMS 485.0985（C₂₀H₂₄BrF₂N₄O₃に対するM+H計算値は485.0994）。

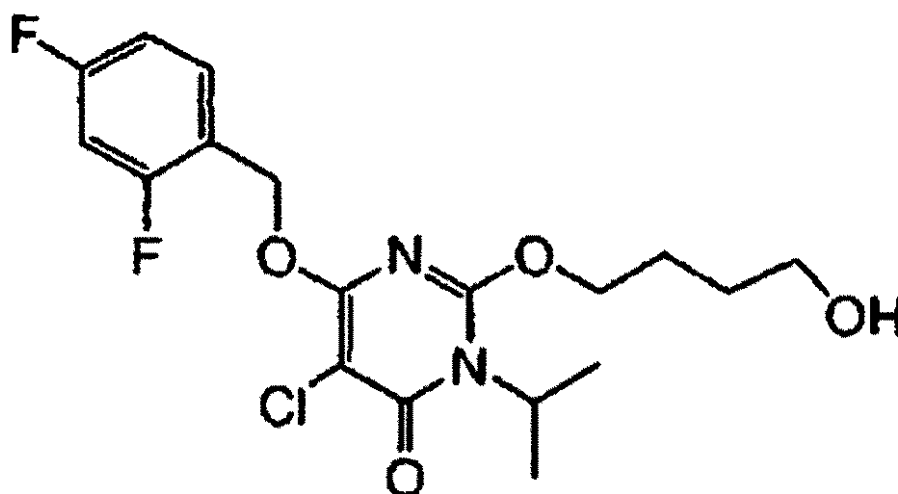
10

【0446】

（実施例98）

【0447】

【化156】



20

30

5-クロロ-6-[(2，4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-（4-ヒドロキシブトキシ）-3-イソプロピルピリミジン-4（3H）-オン

5-クロロ-6-[(2，4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-（4-ヒドロキシブトキシ）-3-イソプロピルピリミジン-4（3H）-オンの調製。5-クロロ-6-[(2，4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-（メチルスルホニル）ピリミジン-4（3H）-オン（5.0 g、12.8ミリモル）およびブタン-1，4-ジオール（1.24 mL、14.0ミリモル）を利用し、2-（{5-クロロ-4-[(2，4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ）エチルカルバミン酸t-ブチルのように調製して、白色固体（2.98 g、58%）を得た。¹H NMR（400 MHz，CD₃OD）δ ppm 1.45（d，J=6.98 Hz，6H）1.70（m，2H）1.88（m，2H）3.62（t，J=6.44 Hz，2H）4.52（t，J=6.58 Hz，2H）5.30（m，1H）5.48（s，2H）6.98（m，2H）7.52（m，1H）、ES-HRMS 403.1212（C₁₈H₂₂ClF₂N₂O₄に対するM+H計算値は403.1231）。

40

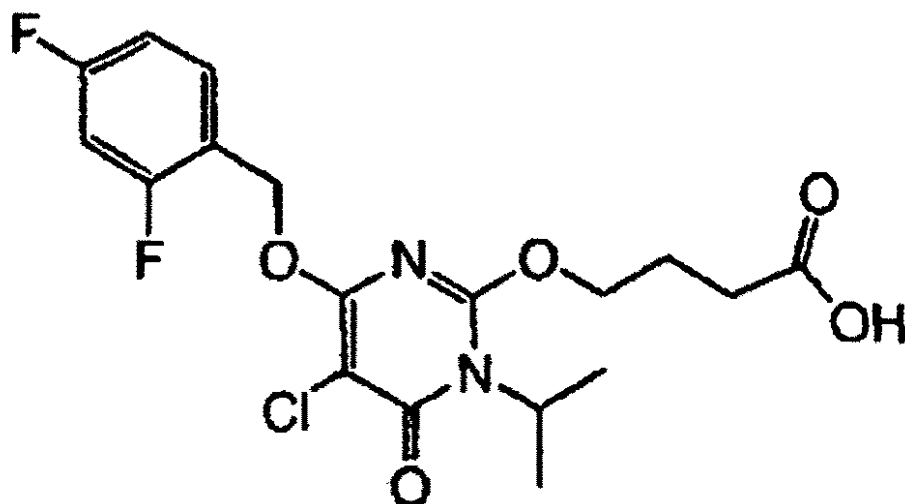
【0448】

（実施例99）

50

【0449】

【化157】



10

4-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロ
ピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ)ブタン酸

20

4-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロ
ピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ)ブタン酸の調製。
5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-(4-ヒドロキシブ
トキシ)-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン(2.98g、7.4ミリモ
ル)および二クロム酸ピリジニウム(9.74g、25.9ミリモル)を利用し、4-
{5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-
オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}ブタン酸のように調製して、白色固体
(0.615g、20%)を得た。¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ ppm
1.45(d, J=7.05Hz, 6H) 2.12(m, 2H) 2.48(t, J=7
.15Hz, 2H) 4.54(t, J=6.44Hz, 2H) 5.28(m, 1H) 5.
48(s, 2H) 7.00(m, 2H) 7.53(m, 1H)、ES-HRMS 417.
1028(C₁₈H₂₀ClF₂N₂O₅に対するM+H計算値は417.1023)。

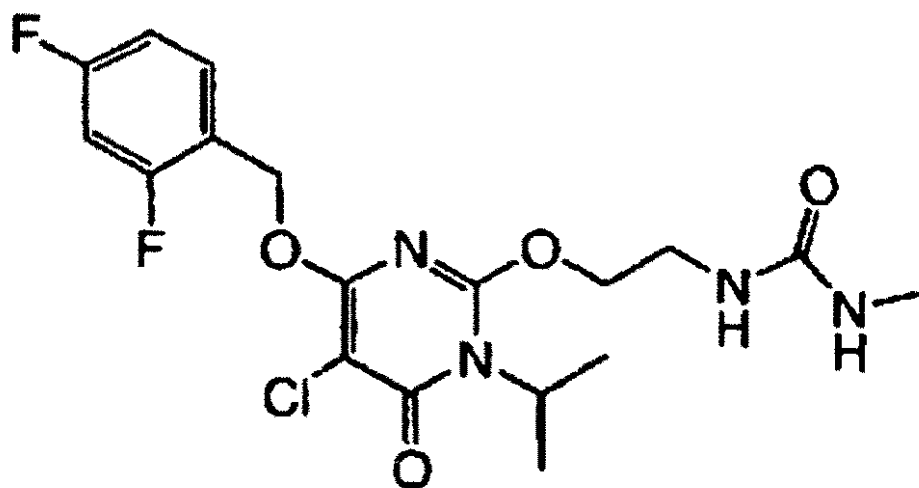
30

【0450】

(実施例100)

【0451】

【化 1 5 8】



10

N-[2-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ)エチル]-N'-メチル尿素

N-[2-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ)エチル]-N'-メチル尿素の調製。6-[(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-2-(3-アミノプロポキシ)-5-クロロ-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オントリフルオロ酢酸(2-{[2-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ)エチル]アミノ}-2-オキソエチルアセタート、ステップ1からのもの)(0.50g、1.03ミリモル)をジメチルアセトアミド(15mL)に溶解させ、氷浴で冷却した。ジイソプロピルエチルアミン(0.480mL、2.7ミリモル)およびクロロギ酸4-ニトロフェニル(0.310g、1.54ミリモル)を加え、得られる混合物を冷却しながら10分間攪拌した。メチルアミン(テトラヒドロフラン中2.0M、1.5mL)を加え、反応混合物を一晩かけて室温に温めた。水を加えて反応を失活させ、次いで酢酸エチルに抽出した。有機抽出物を合わせてMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン)によって精製して、赤褐色の固体(0.093g、21%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.45(d, J=6.71Hz, 6H) 2.67(s, 3H) 3.56(t, J=4.97Hz, 2H) 4.52(t, J=5.10Hz, 2H) 5.28(m, 1H) 5.47(s, 2H) 7.00(m, 2H) 7.54(m, 1H)、ES-HRMS 431.1297(C₁₈H₂₂ClF₂N₄O₄に対するM+H計算値は431.1292)。

30

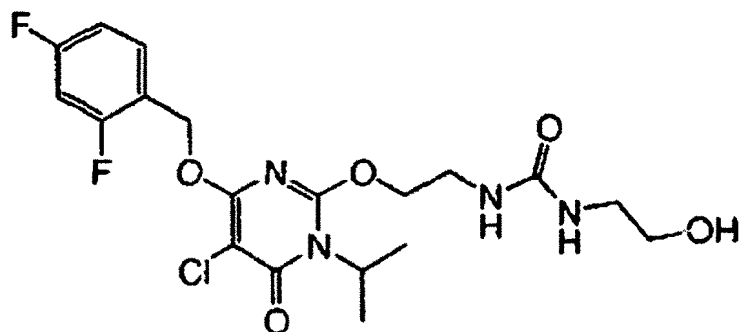
【0452】

(実施例101)

【0453】

40

【化 1 5 9】



10

N-[2-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ)エチル]-N'-(2-ヒドロキシエチル)尿素

N-[2-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ)エチル]-N'-(2-ヒドロキシエチル)尿素の調製。エタノールアミン(0.19 mL、3.09ミリモル)を利用し、N-[2-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ)エチル]-N'-メチル尿素のように調製して、褐色の固体(0.101 g、21%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.45(d, J=6.98 Hz, 6H) 3.22(t, J=5.77 Hz, 2H) 3.56(q, J=5.64 Hz, 4H) 4.52(t, J=5.37 Hz, 2H) 5.28(m, 1H) 5.47(s, 2H) 7.00(m, 2H) 7.54(m, 1H)、ES-HRMS 461.1428(C₁₉H₂₄ClF₂N₄O₅に対するM+H計算値は1398)。

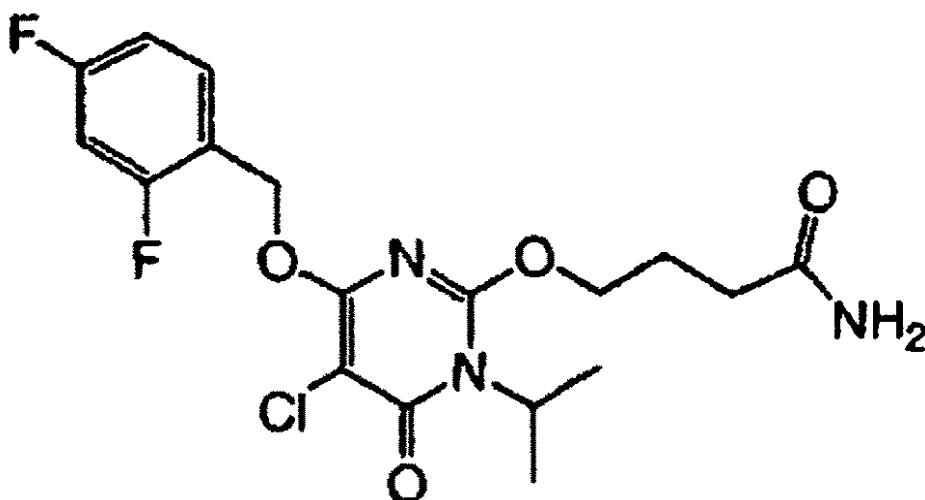
20

【0454】

(実施例102)

【0455】

【化 1 6 0】



30

40

4-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ)ブタンアミド

4-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ)ブタンアミドの調製。4-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ)ブタン酸(0.

50

30 g、0.72ミリモル) およびアンモニア (ジオキサン中0.5M、2.8mL、1.4ミリモル) を利用し、N-3- $\{5\text{-ブromo-4-}[(2,4\text{-ジフルオロベンジル})\text{オキシ}]-1\text{-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}\}$ - β -アラニンアミドのように調製して、白色固体 (0.220 g、74%) を得た。

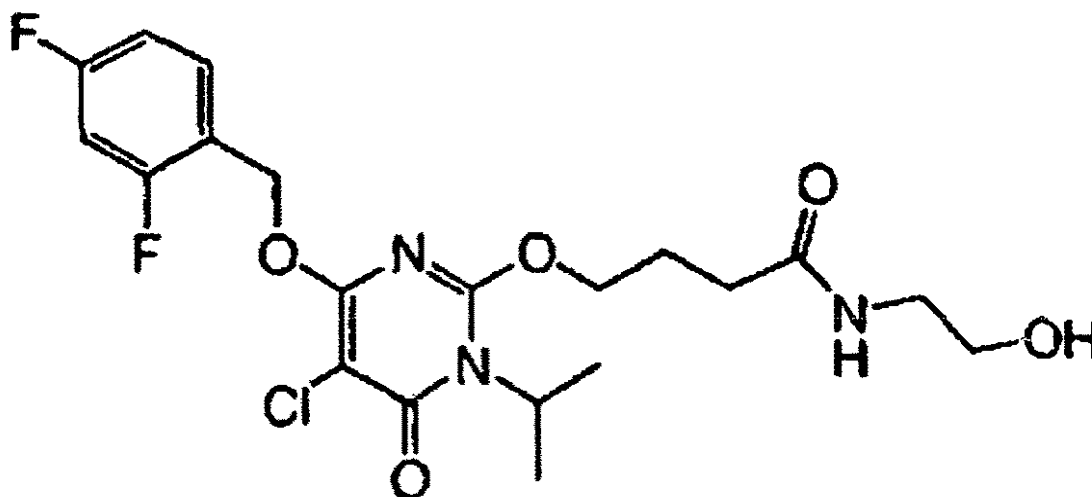
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.46 (d, $J=6.98\text{ Hz}$, 6H) 2.13 (m, 2H) 2.39 (t, $J=7.38\text{ Hz}$, 2H) 4.53 (t, $J=6.44\text{ Hz}$, 2H) 5.28 (m, 1H) 5.47 (s, 2H) 6.98 (m, 2H) 7.53 (m, 1H)、ES-HRMS 416.1171 ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_4$ に対する $M+H$ 計算値は 416.1183)。

【0456】

(実施例103)

【0457】

【化161】



4- $\{5\text{-クロロ-4-}[(2,4\text{-ジフルオロベンジル})\text{オキシ}]-1\text{-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}\}$ オキシ)-N-(2-ヒドロキシエチル)ブタンアミド

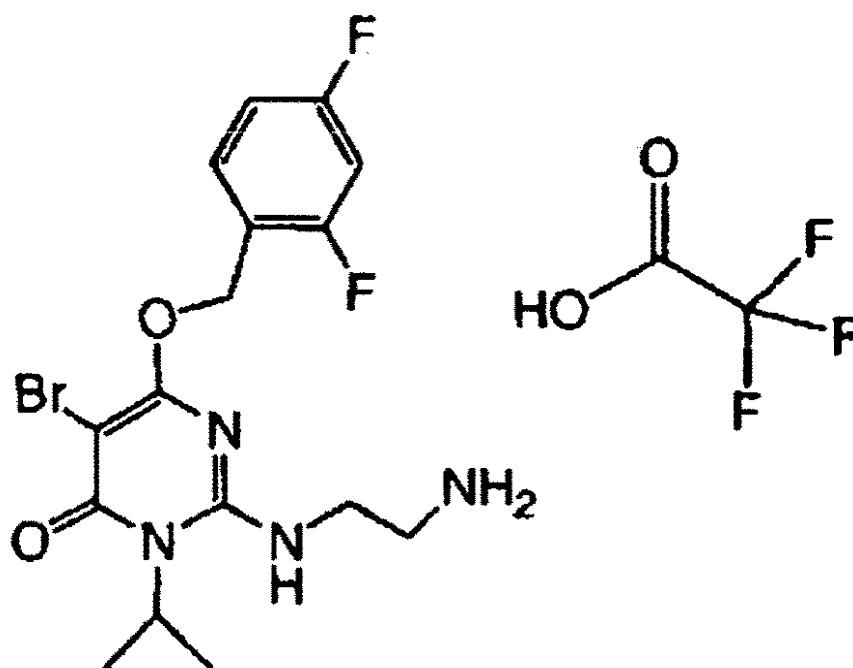
4- $\{5\text{-クロロ-4-}[(2,4\text{-ジフルオロベンジル})\text{オキシ}]-1\text{-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}\}$ オキシ)-N-(2-ヒドロキシエチル)ブタンアミドの調製。4- $\{5\text{-クロロ-4-}[(2,4\text{-ジフルオロベンジル})\text{オキシ}]-1\text{-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}\}$ オキシ)ブタン酸 (0.30 g、0.72ミリモル) およびエタノールアミン (0.085 mL、1.4ミリモル) を利用し、4- $\{5\text{-クロロ-4-}[(2,4\text{-ジフルオロベンジル})\text{オキシ}]-1\text{-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}\}$ -N-(2-ヒドロキシエチル)ブタンアミドのように調製して、明るい赤色の油 (0.131 g、40%) を得た。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ ppm 1.46 (d, $J=7.05\text{ Hz}$, 6H) 2.13 (m, 2H) 2.39 (t, $J=7.35\text{ Hz}$, 2H) 3.30 (m, 2H) 3.58 (t, $J=5.74\text{ Hz}$, 2H) 4.52 (t, $J=6.44\text{ Hz}$, 2H) 5.29 (m, 1H) 5.47 (s, 2H) 6.99 (m, 2H) 7.53 (m, 1H)、ES-HRMS 460.1457 ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_5$ に対する $M+H$ 計算値は 460.1445)。

【0458】

(実施例104)

【0459】

【化 1 6 2】



10

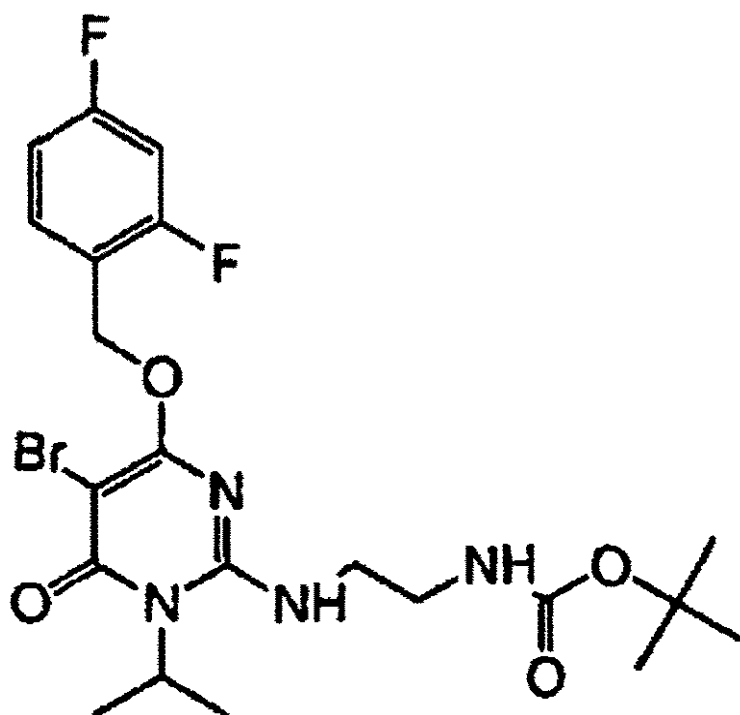
20

2-[(2-アミノエチル)アミノ]-5-ブromo-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オントリフルオロ酢酸塩

ステップ1. 2-(4-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-ブromo-1,6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-2-イルアミノ)エチルカルバミン酸ト-ブチルの調製

【0460】

【化 1 6 3】



30

40

6-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-ブromo-3-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4(3H)-オン(1.77 g、4.1ミリモル)をジ

50

オキサン（40 mL）に溶解させ、2-アミノエチルカルバミン酸 t-ブチル（1.3 mL、8.2 ミリモル）を加えた。2 時間後、溶媒を除去し、次いで残渣を酢酸エチルに溶解させ、水で洗浄した。水層を酢酸エチル抽出した。有機抽出物を合わせて $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解させ、シリカゲルパッドで濾して、所望の生成物（1.95 g、90%）を得た。LC/MS, $t_r = 3.16$ 分間（5~95%のアセトニトリル/水を1 mL/分で5分間、254 nm、50℃）、ES-MS m/z 517 ($M+1$)。

【0461】

ステップ2. 2-[(2-アミノエチル)アミノ]-5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オントリフルオロ酢酸塩の調製

10

2-(4-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-2-イルアミノ)エチルカルバミン酸 t-ブチル（ステップ1からのもの）（1.95 g、3.8 ミリモル）およびトリフルオロ酢酸（1 mL）を利用し、2-{[2-(5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ)エチル]アミノ}-2-オキソエチルアセタート（ステップ1）のように調製して、黄色がかった固体（1.96 g、87%）を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.51 (d, $J = 6.71$ Hz, 6H) 3.20 (t, $J = 5.91$ Hz, 2H) 3.74 (t, $J = 6.04$ Hz, 2H) 4.61 (m, 1H) 5.43 (s, 2H) 6.98 (m, 2H) 7.51 (m, 1H)、ES-HRMS 417.0749 ($C_{16}H_{20}BrF_2N_4O_2$ に対する $M+H$ 計算値は 417.0732)。

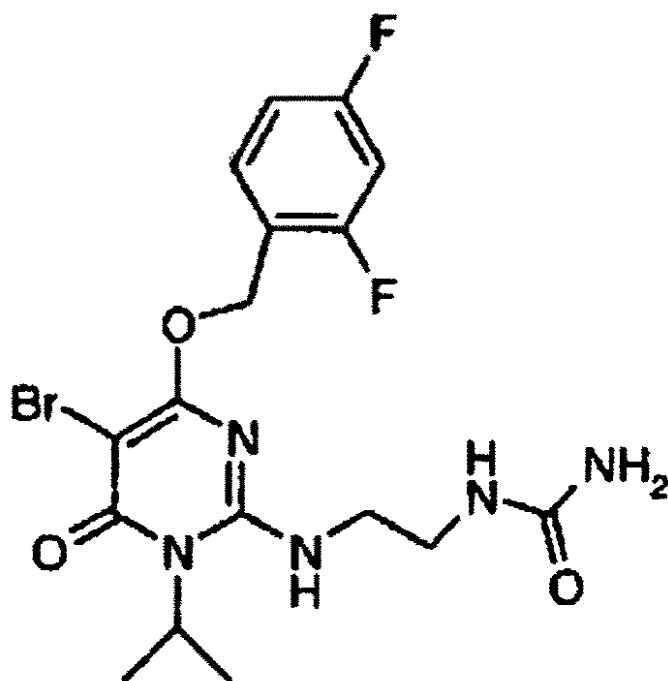
20

【0462】

（実施例105）

【0463】

【化164】



30

40

N-[2-({5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ)エチル]尿素

N-[2-({5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イ

50

ソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) エチル] 尿
 素の調製。2-[(2-アミノエチル) アミノ]-5-ブロモ-6-[(2, 4-ジフル
 オロベンジル) オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オントリフルオロ
 酢酸塩(0.3 g、0.7ミリモル)をジクロロメタン(4 mL)に溶解させ、トリエチ
 ルアミン(0.2 mL、1.44ミリモル)を加えた。混合物にイソシアン酸トリメチル
 シリル(0.13 mL、1.08ミリモル)を加え、室温で45分間攪拌した。生成した
 沈殿を濾過によって収集し、水およびエーテルで洗浄して、白色固体(0.225 g、6
 8%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.53(d, J
 = 6.98 Hz, 6H) 3.35(t, J = 5.77 Hz, 2H) 3.49(t, J = 5
 .77 Hz, 2H) 4.74(m, 1H) 5.43(s, 2H) 6.98(m, 2H) 7
 .51(m, 1H)、ES-HRMS m/z 460.0803(C₁₇H₂₁BrF₂N
₅O₃に対する計算値は460.0790)。

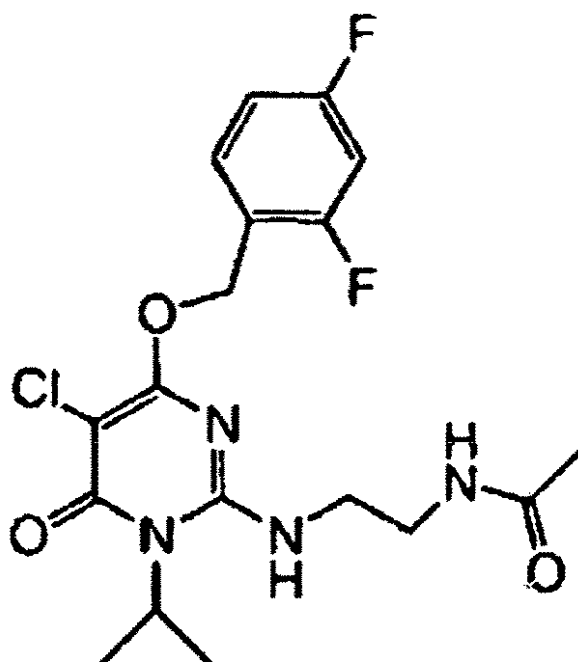
10

【0464】

(実施例106)

【0465】

【化165】



20

30

N-[2-({5-クロロ-4-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ]-1-イ
 ソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) エチル] ア
 セトアミド

N-[2-({5-クロロ-4-[(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ]-1-イ
 ソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) エチル] ア
 セトアミドの調製。2-[(2-アミノエチル) アミノ]-5-ブロモ-6-[(2, 4-
 ジフルオロベンジル) オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オントリ
 フルオロ酢酸塩(0.301 g、0.72ミリモル)および塩化アセチル(0.090 mL、
 1.08ミリモル)を利用して、N-[3-({5-ブロモ-4-[(2, 4-ジフル
 オロベンジル) オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジ
 ン-2-イル} アミノ) プロピル] アセトアミドのように調製した。未精製の残渣をクロ
 マトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン)によって精製して、白色固体(0
 .068 g、20%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1
 .52(d, J = 6.98 Hz, 6H) 1.93(s, 3H) 3.39(t, J = 5.9
 1 Hz, 2H) 3.52(t, J = 5.91 Hz, 2H) 4.74(m, 1H) 5.44

40

50

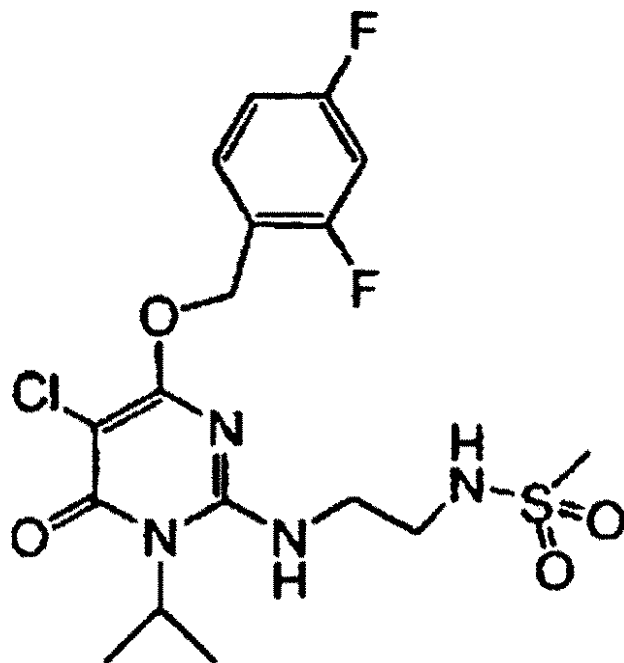
(s, 2H) 6.98 (m, 2H) 7.51 (m, 1H)、ES-HRMS 415.1321 ($C_{18}H_{22}ClF_2N_4O_3$ に対する $M+H$ 計算値は 415.1343)。クロマトグラフィーの後、LCMSでは、臭化物の代わりに塩化物同位体のサインに相当する質量が示される。高分解能MSによって塩化物への交換が確認される。

【0466】

(実施例107)

【0467】

【化166】



10

20

30

40

N-[2-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ)エチル]メタンスルホンアミド

N-[2-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ)エチル]メタンスルホンアミドの調製。2-[(2-アミノエチル)アミノ]-5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オントリフルオロ酢酸塩(0.299g、0.72ミリモル)および塩化メタンスルホン(0.090、1.08ミリモル)を利用し、N-[3-({5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ)プロピル]メタンスルホンアミドのように調製して、淡黄色の固体(0.094g、29%)を得た。 ^1H NMR(400MHz, CD_3O D) δ ppm 1.53(d, $J=6.98$ Hz, 6H) 2.90(s, 3H) 3.26(t, $J=6.18$ Hz, 2H) 3.55(m, 2H) 4.74(m, 1H) 5.44(s, 2H) 6.96(m, 2H) 7.50(m, 1H)、ES-HRMS 451.0989 ($C_{17}H_{22}ClF_2N_4O_4S$ に対する $M+H$ 計算値は 451.1013)。N-[2-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ)エチル]アセトアミドで見られたのと同じ臭化物→塩化物交換。

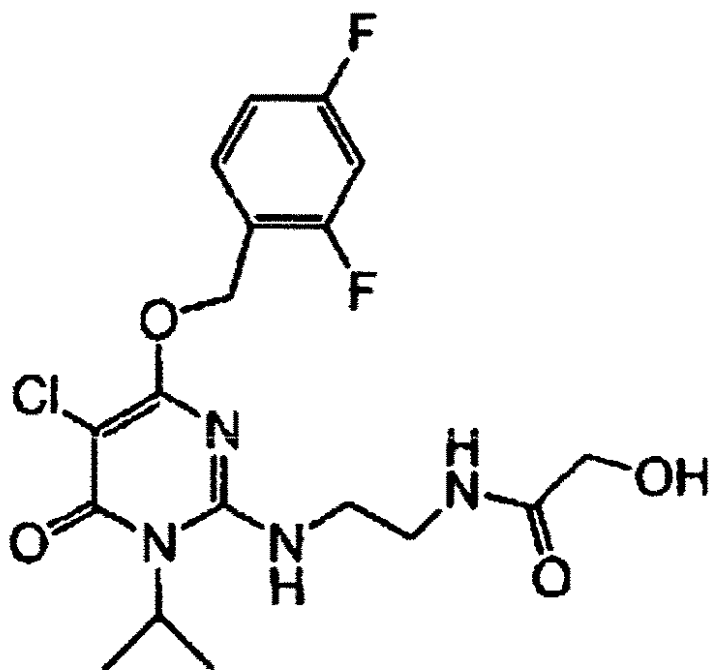
【0468】

(実施例108)

【0469】

50

【化 1 6 7】



10

20

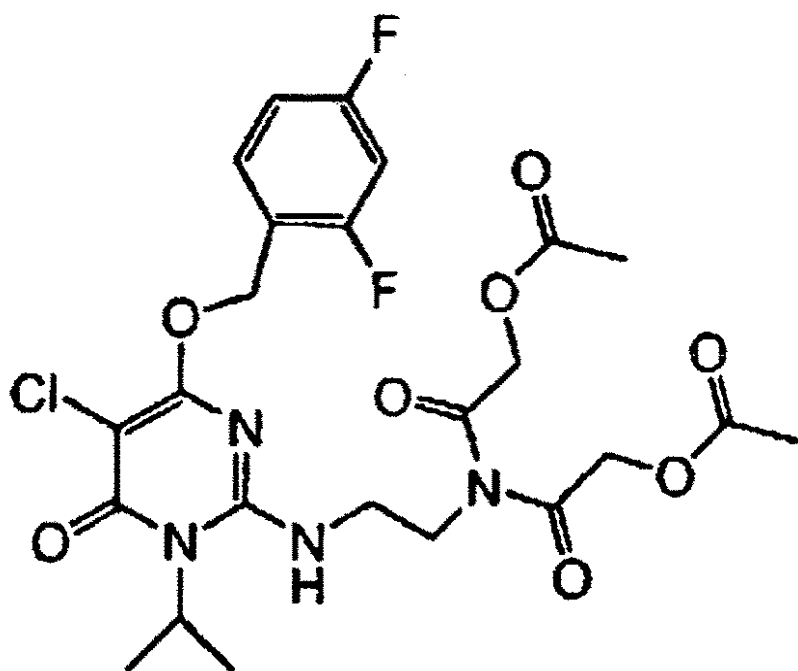
N-〔2-（{5-クロロ-4-〔（2，4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ）エチル〕-2-ヒドロキシアセトアミド

ステップ1．（2-（4-（2，4-ジフルオロベンジルオキシ）-5-クロロ-1，6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-2-イルアミノ）ジエチルカルバモイル）メチルアセタートの調製

【0 4 7 0】

【化 1 6 8】

30



40

2-〔（2-アミノエチル）アミノ〕-5-ブロモ-6-〔（2，4-ジフルオロベン

50

ジル) オキシ] - 3 - イソプロピルピリミジン - 4 (3 H) - オントリフルオロ酢酸塩 (0.300 g、0.72 ミリモル) および酢酸 (クロロカルボニル) メチル (0.118 mL、1.08 ミリモル) を利用し、N - [3 - ({5 - ブロモ - 4 - [(2, 4 - ジフルオロベンジル) オキシ] - 1 - イソプロピル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 2 - イル} アミノ) プロピル] - 2 - ヒドロキシアセトアミド (ステップ1) のように調製して、オフホワイトの固体 (0.181 g、44%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.51 (d, J = 6.98 Hz, 6 H) 2.07 (s, 6 H) 3.69 (t, J = 6.04 Hz, 2 H) 3.91 (t, J = 5.91 Hz, 2 H) 4.62 (m, 1 H) 4.95 (s, 4 H) 5.44 (s, 2 H) 6.98 (m, 2 H) 7.51 (m, 1 H)。LC/MS, t_r = 2.85 分間 (5 ~ 95% のアセトニトリル/水を1 mL/分で5分間、254 nm、50°C)、ES-MSm/z 573 (M + 1)。N - [2 - ({5 - クロロ - 4 - [(2, 4 - ジフルオロベンジル) オキシ] - 1 - イソプロピル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 2 - イル} アミノ) エチル] アセトアミドで見られるのと同じ臭化物 → 塩化物交換。

10

【0471】

ステップ2. N - [2 - ({5 - クロロ - 4 - [(2, 4 - ジフルオロベンジル) オキシ] - 1 - イソプロピル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 2 - イル} アミノ) エチル] - 2 - ヒドロキシアセトアミドの調製

(2 - (4 - (2, 4 - ジフルオロベンジルオキシ) - 5 - クロロ - 1, 6 - ジヒドロ - 1 - イソプロピル - 6 - オキソピリミジン - 2 - イルアミノ) エチルカルバモイル) メチルアセタート (ステップ1からのもの) (0.181 g、0.32 ミリモル) およびK₂CO₃ (0.065 g、0.47 ミリモル) を利用し、N - [3 - ({5 - ブロモ - 4 - [(2, 4 - ジフルオロベンジル) オキシ] - 1 - イソプロピル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 2 - イル} アミノ) プロピル] - 2 - ヒドロキシアセトアミド (ステップ2) のように調製して、オフホワイトの固体 (0.100 g、73%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.51 (d, J = 6.71 Hz, 6 H) 3.48 (t, J = 6.58 Hz, 2 H) 3.57 (t, J = 5.64 Hz, 2 H) 3.95 (s, 2 H) 4.74 (m, 1 H) 5.45 (s, 2 H) 6.97 (m, J = 8.59 Hz, 2 H) 7.51 (m, 1 H)、ES-HRMS 431.1284 (C₁₈H₂₂ClF₂N₄O₄ に対するM + H計算値は431.1292)。

20

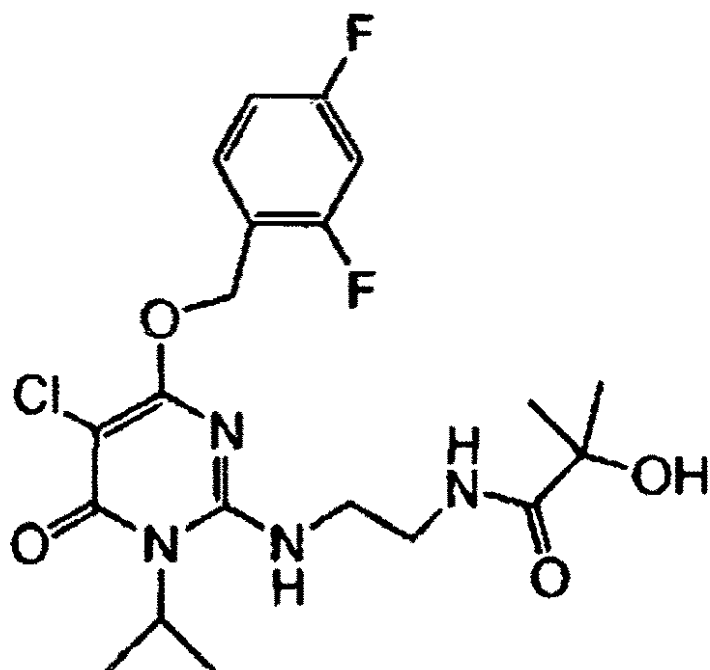
30

【0472】

(実施例109)

【0473】

【化 1 6 9】



10

20

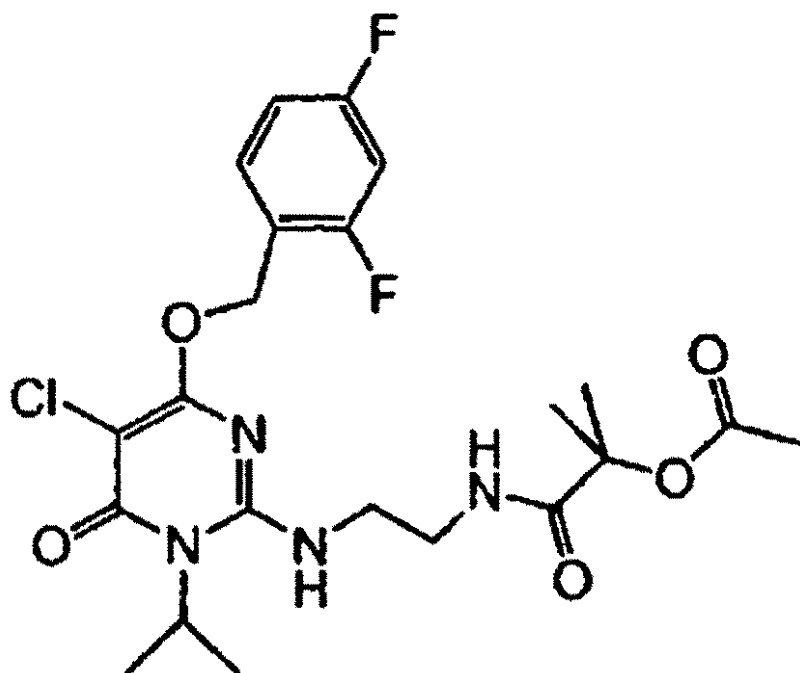
N-〔2-（{5-クロロ-4-〔（2，4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ）エチル〕-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド

ステップ1. 2-（2-（4-（2，4-ジフルオロベンジルオキシ）-5-クロロ-1，6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-2-イルアミノ）エチルカルバモイル）プロパン-2-イルアセタートの調製

【0 4 7 4】

【化 1 7 0】

30



40

50

2-[(2-アミノエチル)アミノ]-5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オントリフルオロ酢酸塩(0.307 g、0.74ミリモル)および酢酸2-(クロロカルボニル)プロパン-2-イル(0.18 mL、1.11ミリモル)を利用し、N-[3-({5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ)プロピル]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド(ステップ1)のように調製して、オフホワイトの固体(0.127 g、34%)を得た。LC/MS, t_r = 2.72分間(5~95%のアセトニトリル/水を1 mL/分で5分間、254 nm、50°C)、ES-MSm/z 501 (M+1)。N-[2-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ)エチル]アセトアミドで見られたのと同じ臭化物→塩化物交換。

10

【0475】

ステップ2. N-[2-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ)エチル]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミドの調製

(2-(4-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-2-イルアミノ)エチルカルバモイル)メチルアセタート(ステップ1からのもの)(0.127 g、0.25ミリモル)および K_2CO_3 (0.053 g、0.38ミリモル)を利用し、N-[3-({5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ)プロピル]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド(ステップ2)のように調製して、オフホワイトの固体(0.044 g、38%)を得た。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.31(s, 6H) 1.52(d, J = 6.98 Hz, 6H) 3.45(m, 2H) 3.57(m, 2H) 4.75(m, 1H) 5.46(s, 2H) 6.98(m, 2H) 7.52(m, 1H)、ES-HRMS 459.1593($C_{20}H_{26}ClF_2N_4O_4$ に対するM+H計算値は459.1603)。

20

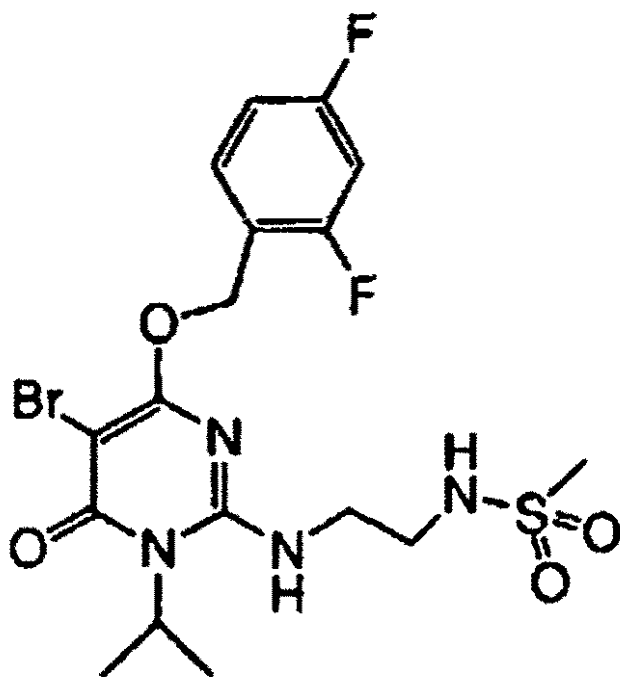
【0476】

(実施例110)

30

【0477】

【化 1 7 1】



10

20

30

40

N-〔2-（{5-ブロモ-4-〔（2，4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ）エチル〕メタンスルホンアミド

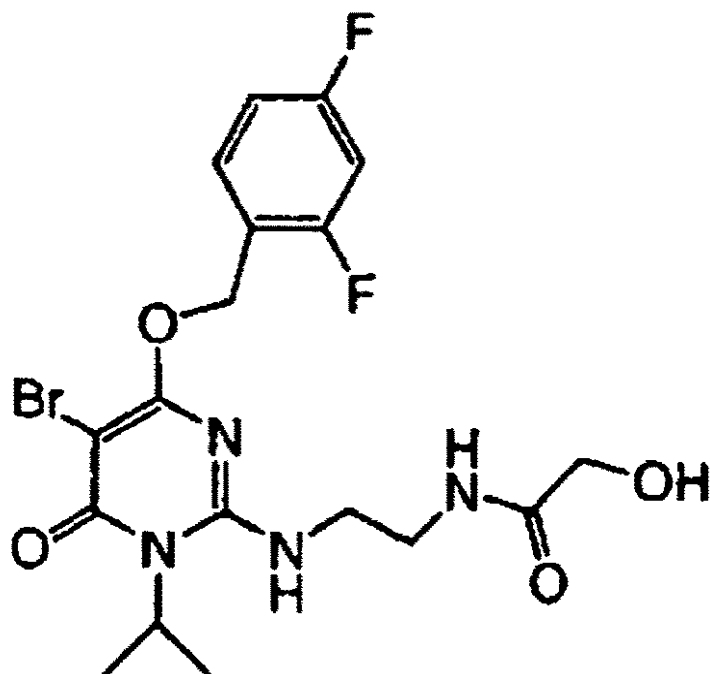
N-〔2-（{5-ブロモ-4-〔（2，4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ）エチル〕メタンスルホンアミドの調製。2-〔（2-アミノエチル）アミノ〕-5-ブロモ-6-〔（2，4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-3-イソプロピルピリミジン-4（3H）-オントリフルオロ酢酸塩（0.303 g、0.57ミリモル）および塩化メタンスルホン（0.050 mL、0.63ミリモル）を利用し、N-〔3-（{5-ブロモ-4-〔（2，4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ）プロピル〕メタンスルホンアミドのように調製して、白色固体（0.100 g、35%）を得た。¹H NMR（400 MHz，CD₃OD）δ ppm 1.52（d，J=6.98 Hz，6H）2.90（s，3H）3.26（t，J=6.18 Hz，2H）3.55（t，J=6.04 Hz，2H）4.74（m，1H）5.43（s，2H）6.97（m，2H）7.50（m，1H）、ES-HR MS 495.0540（C₁₇H₂₂BrF₂N₄O₄Sに対するM+H計算値は495.0508）。

【0478】

（実施例111）

【0479】

【化 1 7 2】



10

20

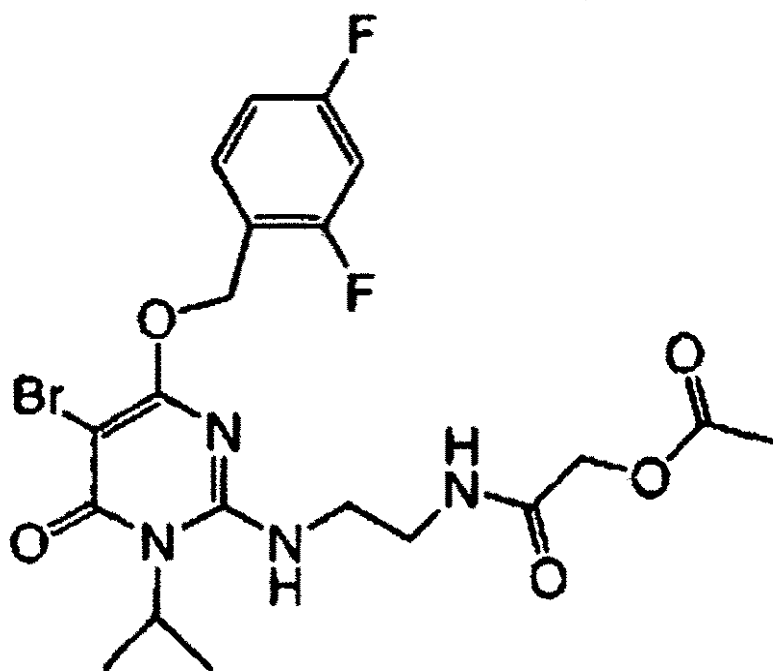
N-〔2-（{5-ブロモ-4-〔（2，4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ）エチル〕-2-ヒドロキシアセトアミド

ステップ1. （2-（4-（2，4-ジフルオロベンジルオキシ）-5-ブロモ-1，6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-2-イルアミノ）エチルカルバモイル）メチルアセタートの調製

【0480】

【化 1 7 3】

30



40

2-〔（2-アミノエチル）アミノ〕-5-ブロモ-6-〔（2，4-ジフルオロベン

50

ジル) オキシ] - 3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) -オントリフルオロ酢酸塩 (0.404 g、0.97ミリモル) および酢酸 (クロロカルボニル) メチル (0.113 mL、1.06ミリモル) を利用し、N-[3-({5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) プロピル] -2-ヒドロキシアセトアミド (ステップ1) のように調製して、白色固体 (0.292 g、64%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.51 (d, J=6.98 Hz, 6H) 2.09 (s, 3H) 3.46 (t, J=5.77 Hz, 2H) 3.56 (t, J=5.77 Hz, 2H) 4.50 (s, 2H) 4.71 (m, 1H) 5.43 (s, 2H) 6.97 (m, J=8.86 Hz, 2H) 7.51 (m, 1H)。LC/MS, t_r = 2.48 分間 (5~95% のアセトニトリル/水を1 mL/分で5分間、254 nm、50℃)、ES-MS m/z 517 (M+1)。

10

【0481】

ステップ2. N-[2-({5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) エチル] -2-ヒドロキシアセトアミドの調製

(2-(4-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ) -5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-2-イルアミノ) エチルカルバモイル) メチルアセタート (ステップ1からのもの) (0.292 g、0.56ミリモル) および K₂CO₃ (0.116 g、0.84ミリモル) を利用し、N-[3-({5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) プロピル] -2-ヒドロキシアセトアミドのように調製して、白色固体 (0.264 g、100%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.51 (d, J=6.98 Hz, 6H) 3.48 (t, J=5.77 Hz, 2H) 3.58 (t, J=5.77 Hz, 2H) 3.95 (s, 2H) 4.73 (m, 1H) 5.45 (s, 2H) 6.98 (m, 2H) 7.52 (m, 1H)、ES-HRMS 475.0795 (C₁₈H₂₂BrF₂N₄O₄ に対する M+H 計算値は 475.0787)。

20

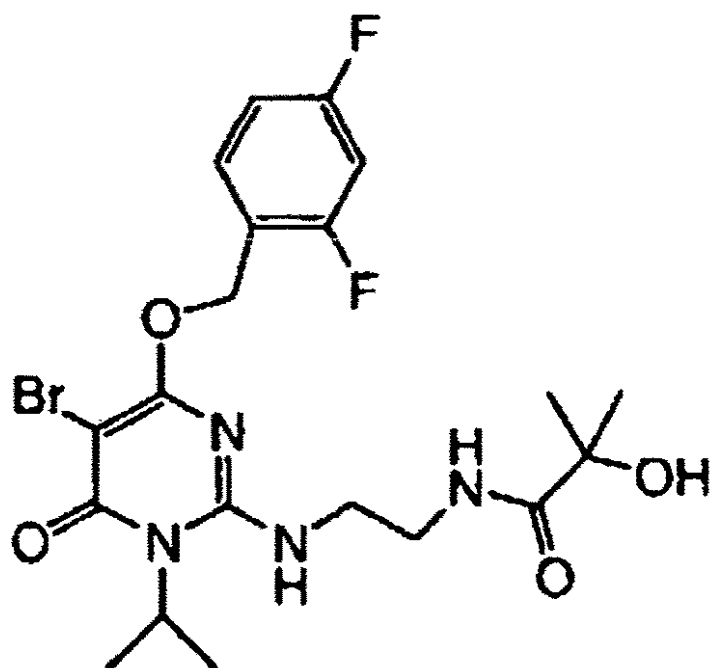
【0482】

(実施例112)

30

【0483】

【化 1 7 4】



10

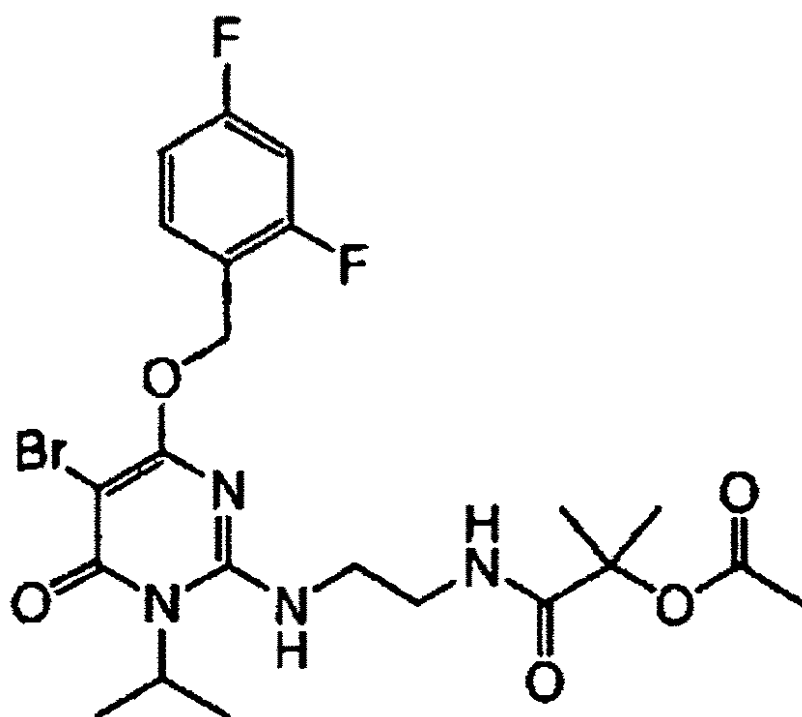
20

N-〔2-（{5-ブロモ-4-〔（2，4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ）エチル〕-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド

ステップ1. 2-（2-（4-（2，4-ジフルオロベンジルオキシ）-5-ブロモ-1，6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-2-イルアミノ）エチルカルバモイル）プロパン-2-イルアセタートの調製

【0 4 8 4】

【化 1 7 5】



30

40

2-〔（2-アミノエチル）アミノ〕-5-ブロモ-6-〔（2，4-ジフルオロベン

50

ジル) オキシ] - 3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) -オントリフルオロ酢酸塩 (0.403 g、0.97ミリモル) および酢酸2-(クロロカルボニル) プロパン-2-イル (0.17 mL、1.06ミリモル) を利用し、N-[3-({5-ブromo-4-[(2,4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) プロピル] -2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド (ステップ1) のように調製して、淡いピンク色の固体 (0.335 g、63%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.51 (s, 6H) 1.52 (m, 6H) 2.02 (s, 3H) 3.45 (t, J=5.37 Hz, 2H) 3.55 (t, J=5.64 Hz, 2H) 4.68 (m, 1H) 5.43 (s, 2H) 6.98 (m, 2H) 7.53 (m, 1H)。LC/MS, t_r = 2.77分間 (5~95% のアセトニトリル/水を1 mL/分で5分間、254 nm、50℃)、ES-MS m/z 545 (M+1)。

10

【0485】

ステップ2. N-[2-({5-ブromo-4-[(2,4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) エチル] -2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミドの調製

2-(2-(4-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-ブromo-1,6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-2-イルアミノ) エチルカルバモイル) プロパン-2-イルアセタート (ステップ1からのもの) (0.335 g、0.61ミリモル) およびK₂CO₃ (0.127 g、0.92ミリモル) を利用し、N-[3-({5-ブromo-4-[(2,4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ) プロピル] -2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド (ステップ2) のように調製して、白色固体 (0.171 g、56%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.31 (s, 6H) 1.51 (d, J=6.71 Hz, 6H) 3.45 (t, J=5.77 Hz, 2H) 3.57 (t, J=5.77 Hz, 2H) 4.75 (m, 1H) 5.45 (s, 2H) 6.98 (s, 2H) 7.52 (m, 1H)、ES-HRMS 503.1071 (C₂₀H₂₆BrF₂N₄O₄に対するM+H計算値は503.1100)。

20

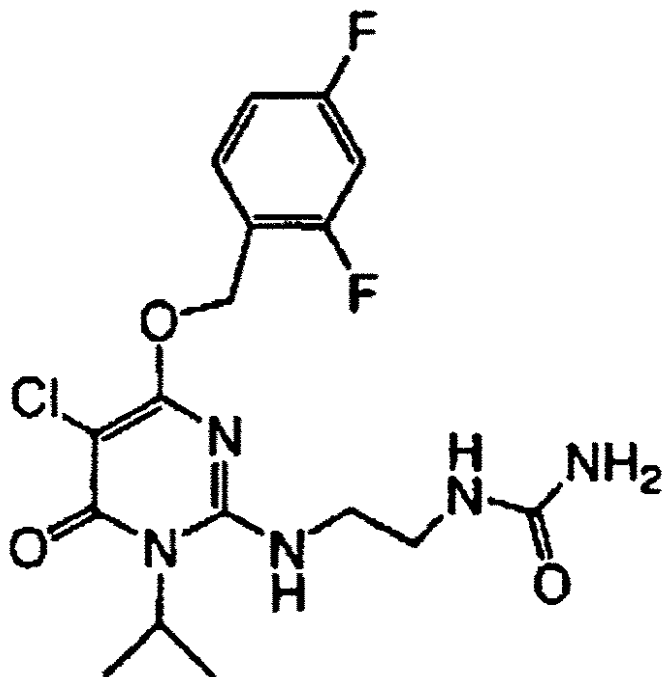
【0486】

(実施例113)

30

【0487】

【化 1 7 6】



10

20

N-[2-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ)エチル]尿素

N-[2-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ)エチル]尿素的調製。N-[2-({5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ)エチル]尿素(0.283 g、0.62ミリモル)をジオキサソ(1.5 mL)に溶解させ、塩化テトラブチルアンモニウム(0.690 g、2.84ミリモル)を加えた。反応液を48時間かけて100℃に加熱した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解させ、水で洗浄した。水層を酢酸エチルに抽出した。有機抽出物を合わせてMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、10%のメタノール/ヘキサンを含む酢酸エチル)によって精製して、淡黄色の固体(0.094 g、37%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.52 (dd, J=1.21, 6.85 Hz, 6H) 3.35 (t, J=5.77 Hz, 2H) 3.49 (t, J=5.77 Hz, 2H) 4.74 (m, 1H) 5.44 (s, 2H) 6.97 (m, 2H) 7.51 (m, 1H)、ES-HRMS 416.1325 (C₁₇H₂₁ClF₂N₅O₃に対するM+H計算値は416.1296)。

30

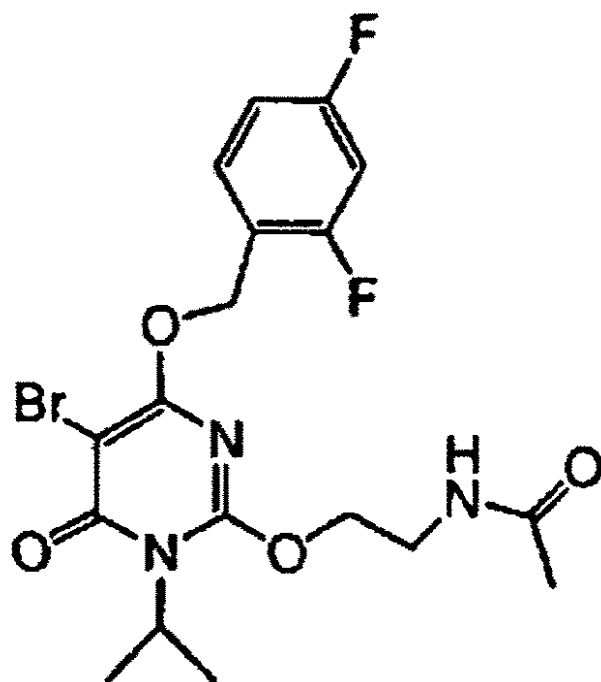
【0488】

(実施例114)

【0489】

40

【化 1 7 7】



10

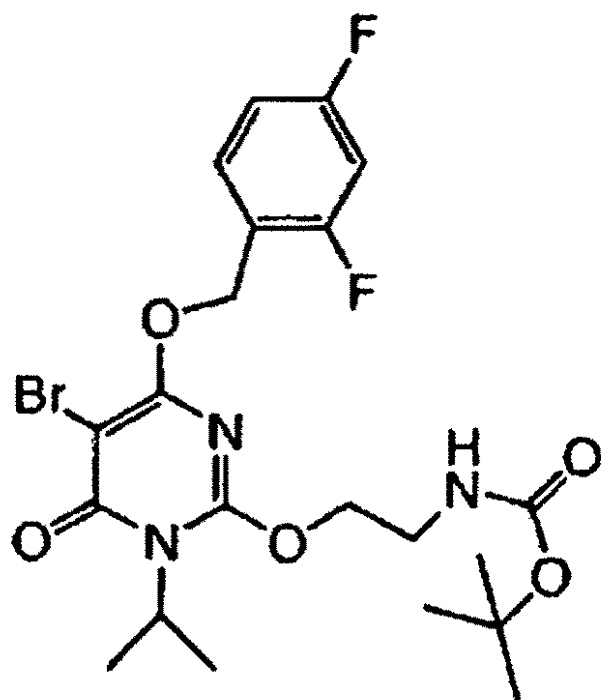
20

N-〔2-（{5-ブロモ-4-〔（2，4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ）エチル〕アセトアミド

ステップ1．2-（4-（2，4-ジフルオロベンジルオキシ）-5-ブロモ-1，6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-2-イルオキシ）エチルカルバミン酸t-ブチルの調製

【0490】

【化 1 7 8】



10

20

30

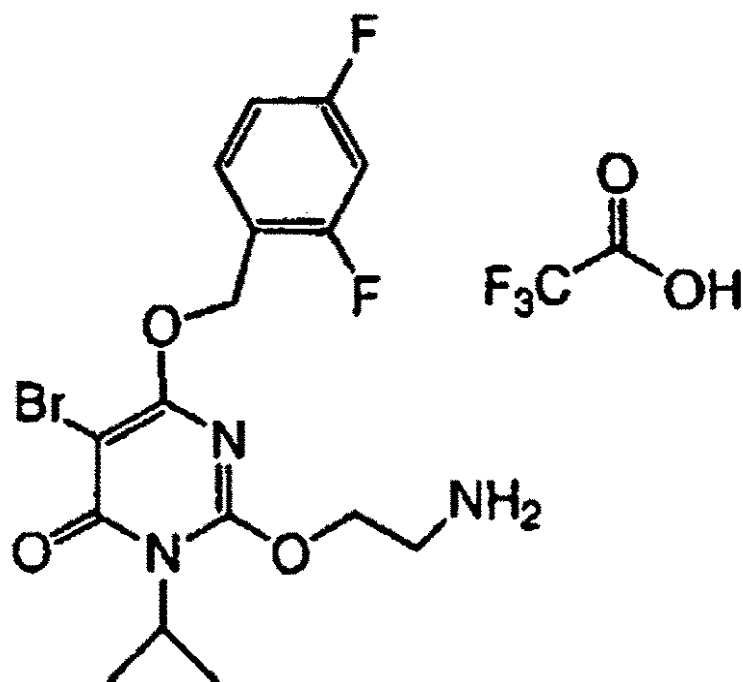
6-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-ブロモ-3-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4(3H)-オン(3.0g、6.9ミリモル)および2-ヒドロキシエチルカルバミン酸t-ブチル(1.18mL、7.6ミリモル)を利用し、2-({5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ)エチルカルバミン酸t-ブチルのように調製して、白色固体(0.440g、37%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.41(s, 9H) 1.45(d, J=6.98Hz, 6H) 3.49(t, J=5.24Hz, 2H) 4.51(t, J=5.24Hz, 2H) 5.31(m, 1H) 5.47(s, 2H) 7.00(m, 2H) 7.54(m, 1H)。LC/MS, t_r=3.30分間(5~95%のアセトニトリル/水を1mL/分で5分間、254nm、50℃)、ES-MS m/z 518(M+1)。

【0491】

ステップ2. 6-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-2-(2-アミノエトキシ)-5-ブロモ-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オントリフルオロ酢酸の調製

【0492】

【化 1 7 9】



10

20

2-〔4-〔2,4-ジフルオロベンジルオキシ〕-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-2-イルオキシ〕エチルカルバミン酸ト-ブチル〔ステップ1からのもの〕(2.36g、4.57ミリモル)およびトリフルオロ酢酸(5mL)を利用し、2-〔〔2-〔{5-クロロ-4-〔(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ〕エチル〕アミノ〕-2-オキソエチルアセタート(ステップ1)のように調製して、淡褐色の油(0.489g、>100%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.49(d, J=6.98Hz, 6H) 3.46(m, 2H) 4.72(m, 2H) 5.22(m, 1H) 5.48(s, 2H) 7.01(m, 2H) 7.54(m, 1H)。LC/MS, t_r=1.86分間(5~95%のアセトニトリル/水を1mL/分で5分間、254nm、50℃)、ES-MSm/z 418(M+1)。

30

【0493】

ステップ3. N-〔2-〔{5-ブロモ-4-〔(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ〕エチル〕アセトアミドの調製

6-〔2,4-ジフルオロベンジルオキシ〕-2-〔2-アミノエトキシ〕-5-ブロモ-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オントリフルオロ酢酸(ステップ1からのもの)(0.400g、0.75ミリモル)および塩化アセチル(0.064mL、0.83ミリモル)を利用し、N-〔3-〔{5-ブロモ-4-〔(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ)プロピル〕アセトアミド(ステップ2)のように調製して、ピンク色の固体(0.200g、58%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 1.44(d, J=6.98Hz, 6H) 1.94(s, 3H) 3.61(t, J=5.37Hz, 2H) 4.54(t, J=5.37Hz, 2H) 5.28(m, 1H) 5.47(m, 2H) 7.00(m, 2H) 7.55(m, 1H)、ES-HRMS 460.0697(C₁₈H₂₁BrF₂N₃O₄に対するM+H計算値は460.0678)。

40

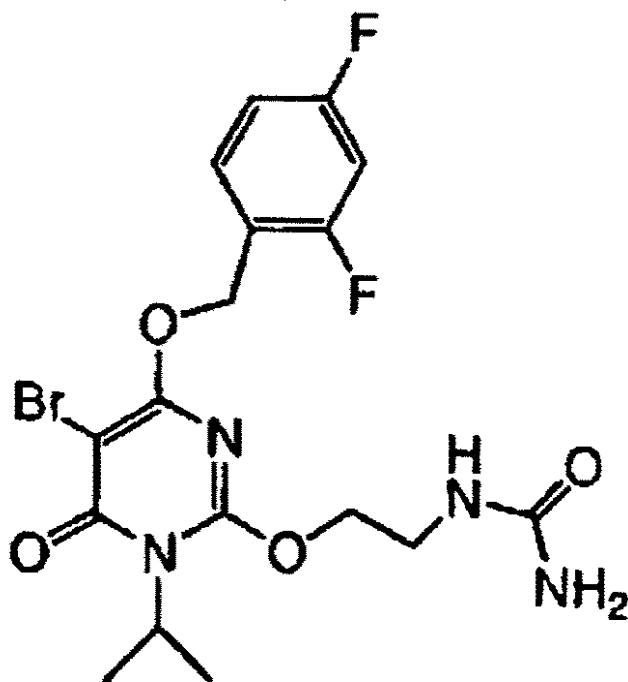
50

【0494】

(実施例115)

【0495】

【化180】



10

20

N-[2-({5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ)エチル]尿素

N-[2-({5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ)エチル]尿
 素の調製。6-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-2-(2-アミノエトキシ)-
 5-ブロモ-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オントリフルオロ酢酸(N-[
 2-({5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピ
 ル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}オキシ)エチル]アセトアミ
 ド ステップ2からのもの)(0.406g、0.76ミリモル)およびイソシアン酸ト
 リメチルシリル(0.96mL、0.84ミリモル)を利用し、N-[3-({5-ブ
 ロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-
 1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}アミノ)プロピル]尿素のように調製して、白
 色固体(0.146g、42%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ
 ppm 1.45(d, J=6.98Hz, 6H) 3.55(t, J=5.37Hz, 2
 H) 4.53(t, J=5.37Hz, 2H) 5.28(m, 1H) 5.47(s, 2H
) 6.98(m, 2H) 7.54(m, 1H)、ES-HRMS 461.0613(C₁
 7H₂₀BrF₂N₄O₄に対するM+H計算値は0630)。

30

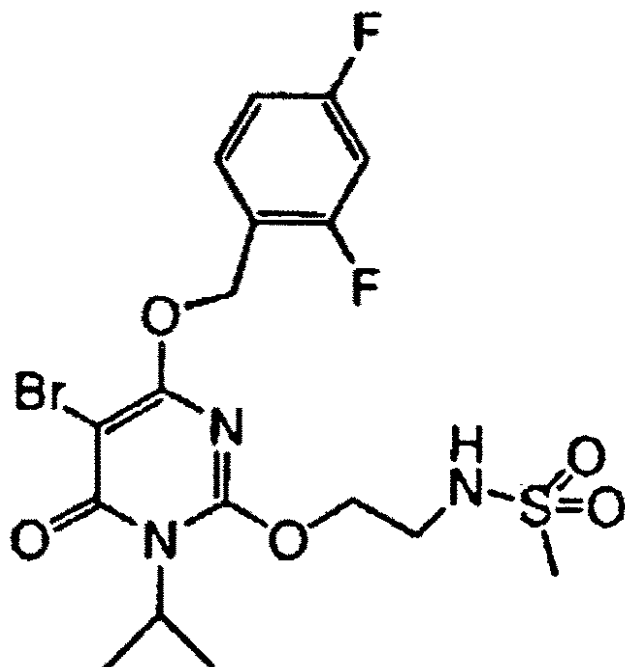
40

【0496】

(実施例116)

【0497】

【化 1 8 1】



10

20

30

40

N-〔2-（{5-ブロモ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} オキシ）エチル〕メタンスルホンアミド

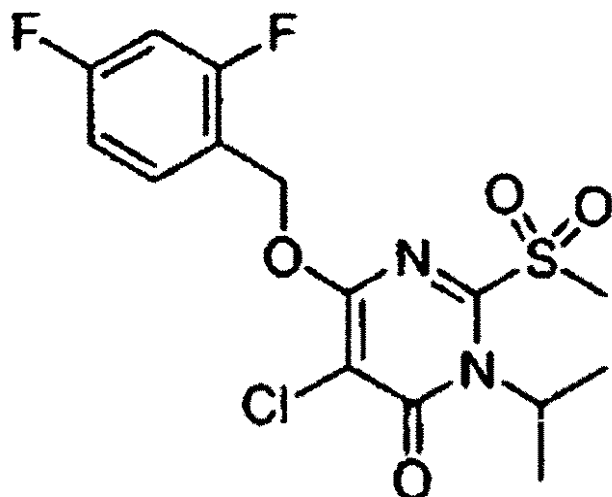
N-〔2-（{5-ブロモ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} オキシ）エチル〕メタンスルホンアミドの調製。6-（2, 4-ジフルオロベンジルオキシ）-2-（2-アミノエトキシ）-5-ブロモ-3-イソプロピルピリミジン-4（3H）-オントリフルオロ酢酸（N-〔2-（{5-ブロモ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} オキシ）エチル〕アセトアミド、ステップ2からのもの）（0. 489 g、0. 92ミリモル）および塩化メタンスルホン（0. 077 mL、1. 0ミリモル）を利用し、N-〔3-（{5-ブロモ-4-〔（2, 4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} アミノ）プロピル〕メタンスルホンアミドのように調製して、黄色～橙色の固体（0. 352 g、77%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）δ ppm 1. 47（d, J=6. 71 Hz, 6H）2. 95（s, 3H）3. 49（t, J=5. 37 Hz, 2H）4. 57（t, J=5. 50 Hz, 2H）5. 30（m, 1H）5. 47（s, 2H）7. 00（m, 2H）7. 54（m, 1H）、ES-HRMS 496. 0322（C₁₇H₂₁BrF₂N₃O₅Sに対するM+H計算値は496. 0348）。

【0498】

（実施例117）

【0499】

【化 1 8 2】



10

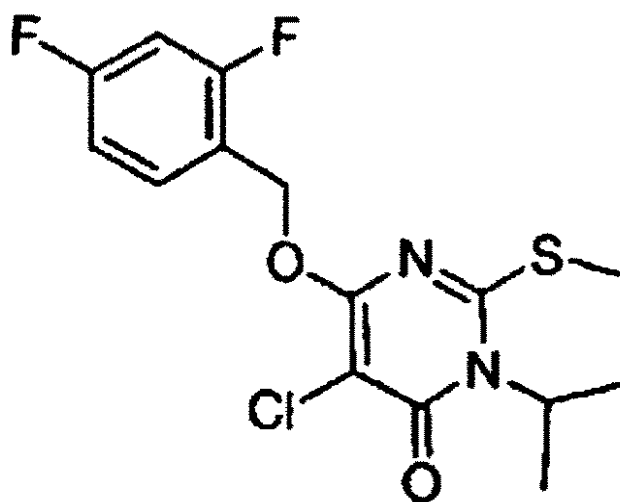
5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-
 -(メチルスルホニル)ピリミジン-4(3H)-オン

ステップ1. 5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソ
 プロピル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オンの調製

20

【0500】

【化 1 8 3】



30

6-[(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-3-イソプロピル-2-(メチルチオ)
 ピリミジン-4(3H)-オン(5.00 g、15.32ミリモル)をジクロロメタン(
 50 mL)に溶解させ、氷浴で冷却した。N-クロロスクシンイミド(2.25 g、16
 .85ミリモル)を加え、反応液を温めながら24時間攪拌した。次いで、反応混合物を
 H_2O で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、白色固体(5.61 g、
 $>100\%$)を得た。 ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (app
 q, $J=7.7$ Hz, 1H)、6.91-6.87 (m, 1H)、6.84-6.79 (m, 1H)、5.47 (s, 2H)、4.58-4.51 (m, 1H)、2.51 (s,
 3H)、1.59 (d, $J=6.7$ Hz, 6H)。LC/MS, $t_r=3.25$ 分間(5
 ~95%のアセトニトリル/水を1 mL/分で5分間、254 nm、50°C)、ES-M
 S m/z 361 (M+H)。

40

50

【0501】

ステップ2. 5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4(3H)-オンの調製

5-クロロ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オン(ステップ1からの未精製のもの)(5.61g、15.55ミリモル)をテトラヒドロフラン(50mL)およびH₂O(5mL)に溶解させた。オキソン(38.3g、62.2ミリモル)を加え、得られる混合物を室温で4日間攪拌した。次いで、固体を酢酸エチルで洗浄しながら反応混合物を濾過した。濾液をH₂Oで希釈し、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られる固体をジエチルエーテルで洗浄して、白色固体(4.02g、66%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.42 (app q, J=8.5Hz, 1H), 6.93 (dt, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 6.84 (dt, J=9.3, 2.4Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.23 (七重線, J=6.6Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 1.64 (d, J=6.6Hz, 6H)。LC/MS, t_r=2.60分間(5~95%のアセトニトリル/水を1ml/分で5分間、254nm、50℃)、ES-MSm/z 415 (M+Na)。

10

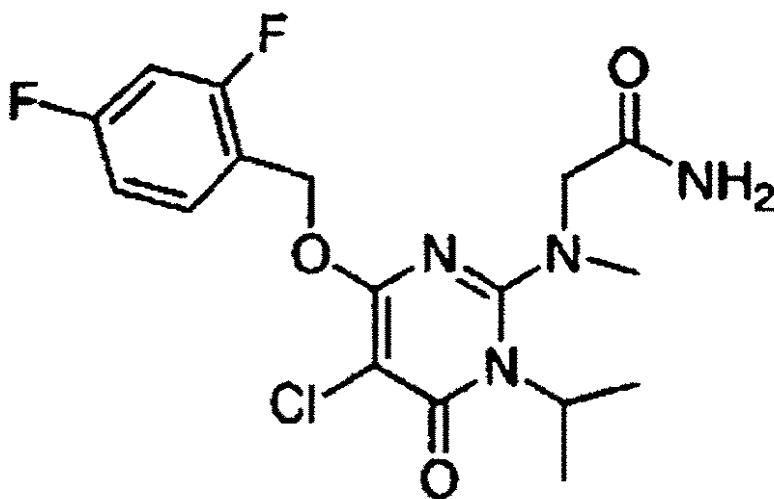
【0502】

(実施例118)

【0503】

20

【化184】



30

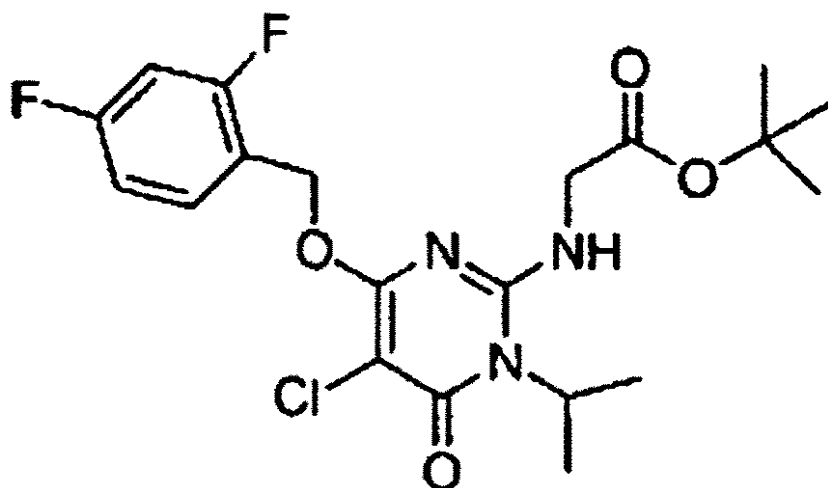
N~2~-{5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}-N~2~-メチルグリシンアミド

40

ステップ1. N-{5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}グリシン酸t-ブチルの調製

【0504】

【化 1 8 5】



10

20

30

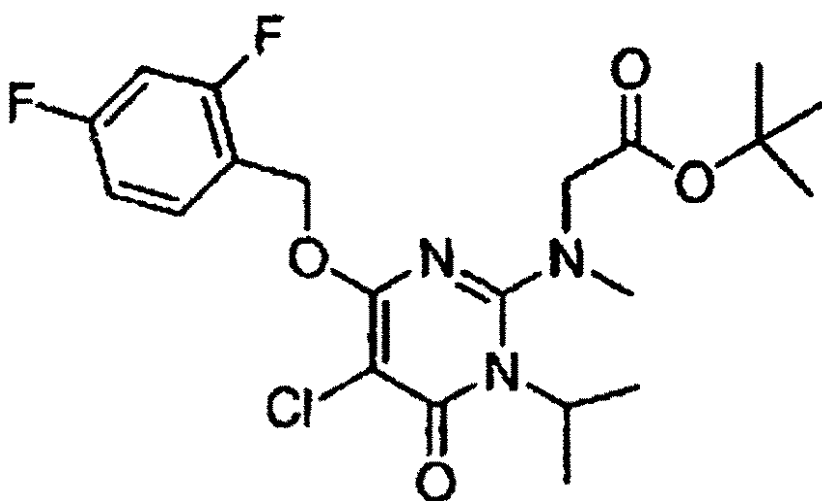
グリシン α -ブチルエステル塩酸塩（1.71 g、10.18ミリモル）をテトラヒドロフラン（20 mL）に懸濁させた。シリカゲル結合型ジメチルアミン（6.79 g、使用量＝1.50ミリモル/g）を加え、得られる混合物を室温で30分間攪拌した。5-クロロ-6-〔（2,4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-3-イソプロピル-2-（メチルスルホニル）ピリミジン-4（3H）-オン（2.00 g、5.09ミリモル）を加え、混合物を室温で2日間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。残渣をメタノールで処理し、沈殿を濾過によって収集して、白色固体（0.79 g、35%）を得た。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃） δ 7.46（app q, J=7.7 Hz, 1H）、6.88（dt, J=8.4, 2.2 Hz, 1H）、6.82（m, 1H）、5.69（br s, 1H）、5.48（br m, 1H）、5.38（s, 2H）、4.05（d, J=4.2 Hz, 2H）、1.52（d, J=7.3 Hz, 6H）1.50（s, 9H）。LC/MS, t_r = 3.26分間（5～95%のアセトニトリル/水を1 mL/分で5分間、254 nm、50℃）、ES-MSm/z 444（M+H）。

【0505】

ステップ2. N-〔5-クロロ-4-〔（2,4-ジフルオロベンジル）オキシ〕-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル〕-N-メチルグリシン酸 α -ブチルの調製

【0506】

【化 1 8 6】



40

50

N- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} グリシン酸 t-ブチル (N-2- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} -N-2-メチルグリシンアミド、ステップ1) をテトラヒドロフラン (10 mL) に懸濁させ、氷浴で冷却した。水素化ナトリウム (鉱油中60%、0.106 g、2.64ミリモル) を加え、氷浴を取り外した。30分後、氷浴を戻し、ヨードメタン (0.151 mL、2.42ミリモル) を加えた。温めながら終夜攪拌した後、追加の水素化ナトリウム (鉱油中60%、0.026 g、0.66ミリモル) を加え、続いてヨードメタン (0.068 mL、1.10ミリモルを加えた)。得られる混合物を室温で1.5時間攪拌し、次いで飽和 NH_4Cl を加えて失活させ、酢酸エチル抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) にかけて、淡黄色の固体 (0.920 g、91%) が得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (app q, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H)、6.87 (m, 1H)、6.81 (m, 1H)、5.34 (s, 2H)、4.47 (七重線, $J=6.7\text{ Hz}$, 1H)、3.83 (s, 2H)、3.01 (s, 3H)、1.63 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 6H) 1.44 (s, 9H)。LC/MS, $t_r=3.47$ 分間 (5~95%のアセトニトリル/水を1 mL/分で5分間、254 nm、50°C)、ES-MS m/z 458 (M+H)。

10

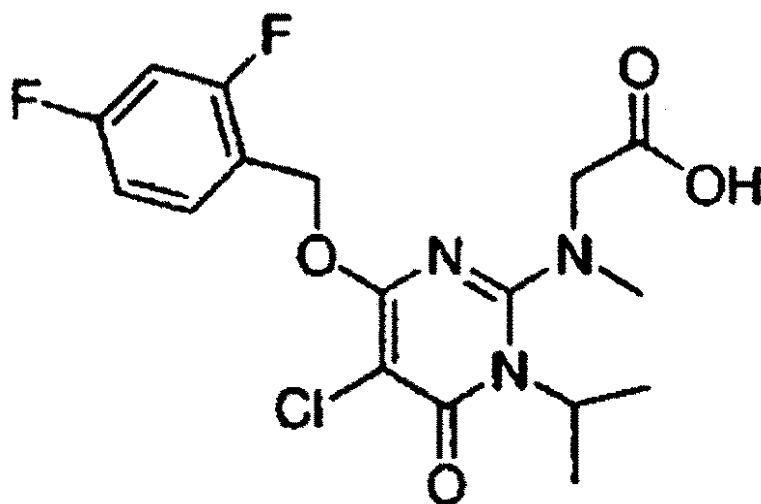
20

【0507】

ステップ3. N- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} -N-メチルグリシンの調製

【0508】

【化187】



30

40

N- {5-クロロ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} -N-メチルグリシン酸 t-ブチル (ステップ2) (0.920 g、2.01ミリモル) をギ酸 (4.0 mL) で処理し、室温で24時間攪拌した。反応混合物を部分的に濃縮し、 H_2O と酢酸エチルとに分配した。水層をさらに酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、淡黄色の固体 (0.690 g、85%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (app q, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H)、6.86 (m, 1H)、6.79 (m, 1H)、5.32 (s, 2H)、4.47 (七重線, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H)、3.90 (s, 2H)、3.04 (s, 3H)

50

、1.61 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。LC/MS, t_r = 2.51 分間 (5~95 %のアセトニトリル/水を1ml/分で5分間、254 nm、50℃)、ES-MSm/z 402 (M+H)。

【0509】

ステップ4. N~2~- {5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}-N~2~-メチルグリシンアミドの調製

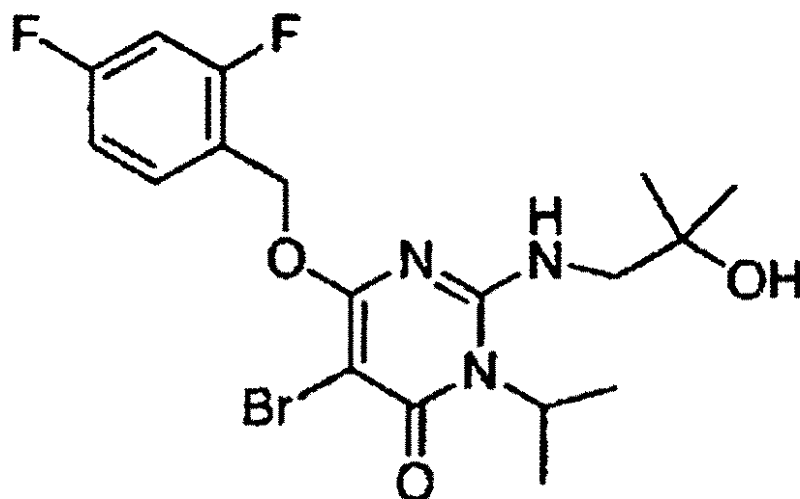
N-{5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}-N-メチルグリシン (N~2~- {5-クロロ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル}-N~2~-メチルグリシンアミド、ステップ3) (0.300 g、0.747 ミリモル) をジオキサン (7.0 mL) に溶解させた。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.101 g、0.747 ミリモル) を加えた後、ポリマー結合型カルボジイミド樹脂 (1.00 g、使用量 = 1.8 ミリモル/g) を加えた。次いで、混合物を室温で15分間攪拌した。ジオキサン中アンモニア (2.62 mL、1.31 ミリモル、0.5 M) を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。この時点で、反応液をジオキサン (10 mL) で希釈し、ポリアミン樹脂 (1.30 g、使用量 = 2.87 ミリモル/g) で処理した後、イソシアン酸メチルによって官能性を持たせたポリスチレン (2.54 g、使用量 = 1.47 ミリモル/g) で処理した。得られる反応液を室温で3時間攪拌し、濾過し、濃縮して、淡黄色の固体 (0.220 g、74%) として表題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (app q, J = 7.8 Hz, 1H)、6.87-6.74 (m, 2H)、6.55 (br s, 1H)、5.91 (br s, 1H)、5.33 (s, 2H)、4.45 (七重線, J = 6.6 Hz, 1H)、3.85 (s, 2H)、2.98 (s, 3H)、1.58 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。LC/MS, t_r = 2.28 分間 (5~95 %のアセトニトリル/水を1ml/分で5分間、254 nm、50℃)、ES-MSm/z 401 (M+H)。ES-HRMSm/z 401.1202 (C₁₇H₂₀ClF₂N₄O₃ に対する M+H 計算値は 401.1187)。

【0510】

(実施例 119)

【0511】

【化188】



5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]-3-イソプロピルピリミジン-4 (3H)-オン

5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-[(2-ヒドロキ

シ-2-メチルプロピル) アミノ] - 3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) - オンの調製。1-アミノ-2-メチル-2-プロパノール塩酸塩 (0.15 g、1.19 ミリモル) をジオキサン (10 mL) に溶解させた。シリカゲルに結合した炭酸 (3.53 g、使用量 = 0.7 ミリモル/g) を加え、混合物を室温で5分間攪拌した。6-(2, 4-ジフルオロベンジルオキシ) - 5-ブロモ-3-イソプロピル-2-(メチルスルホニル) ピリミジン-4 (3H) - オン (0.300 g、0.686 ミリモル) を加え、得られる混合物を室温で18時間攪拌した。次いで、反応混合物を濾過し、濃縮した。濾液をクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) にかけて、オフホワイトの油状固体 (0.143 g、47%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (app q, J = 7.8 Hz, 1H)、6.93 (app t, J = 8.3 Hz, 1H)、6.84 (dt, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H)、5.54 (br s, 1H)、5.36 (s, 2H)、3.42 (d, J = 5.0 Hz, 2H)、1.46 (d, J = 7.3 Hz, 6H) 1.26 (s, 6H)。LC/MS, t_r = 2.77 分間 (5~95% のアセトニトリル/水を1 mL/分で5分間、254 nm、50°C)、ES-MS m/z 446 (M+H)。ES-HRMS m/z 446.0862 (C₁₈H₂₃BrF₂N₃O₃ に対する M+H 計算値は 446.0885)。

10

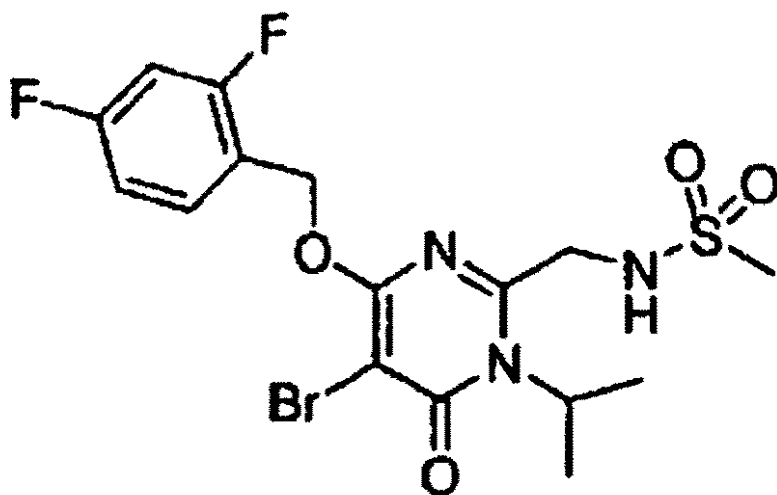
【0512】

(実施例 120)

【0513】

【化189】

20



30

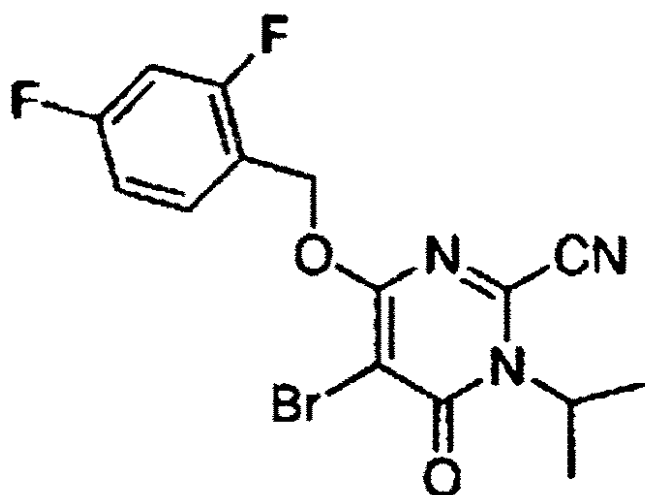
N-({5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} メチル) メタンサルホンアミド

ステップ1. 5-ブロモ-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-カルボニトリルの調製

40

【0514】

【化 1 9 0】



10

6-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-5-ブロモ-3-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4(3H)-オン(9.85g、22.53ミリモル)をN,N-ジメチルアセトアミド(50mL)に溶解させた。シアン化カリウム(2.93g、45.06ミリモル)を加え、得られる混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(100mL)を加え、次いで氷/水(100mL)中に注いだ。次いで、反応液を酢酸エチルに抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル)にかけて、鮮やかな黄色の固体(5.05g、58%)を得た。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.45 (app q, $J=7.7\text{Hz}$, 1H)、6.89 (m, 1H)、6.84 (m, 1H)、5.44 (s, 2H)、5.14 (m, 1H)、1.66 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 6H)。LC/MS, $t_r=3.13$ 分間(5~95%のアセトニトリル/水を1mL/分で5分間、254nm、50℃)、ES-MS m/z 384 (M+H)。

20

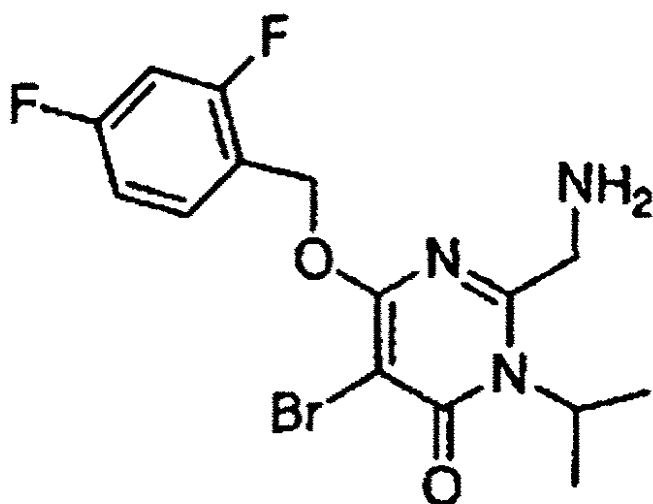
30

【0515】

ステップ2. 2-(アミノメチル)-5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オンの調製

【0516】

【化 1 9 1】



10

5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-カルボニトリル(ステップ1)(1.30g、3.38ミリモル)を酢酸エチル(4.0mL)および酢酸(4.0mL)に溶解させた。10%のPd/C(0.676g)を加え、フラスコにH₂を含む風船を装着した。得られる混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を、酢酸エチルで洗浄しながらCelite(登録商標)パッドで濾過した。反応混合物を2.5N NaOHでアルカリ性にした(pH10~11)。水層を除去し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をジクロロメタン(10mL)に溶解させた。N-ブロモスクシンイミド(0.141g、0.792ミリモル)を加え、混合物を室温で4時間攪拌した。追加のN-ブロモスクシンイミド(0.028g、0.159ミリモル)を加え、得られる混合物を室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、次いで酢酸エチルおよびH₂Oを加えた。反応液を2.5N NaOHでアルカリ性にした(pH10)。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、橙色/褐色の泡沫(1.26g、>100%)を得た。LC/MS, t_r=1.76分間(5~95%のアセトニトリル/水を1mL/分で5分間、254nm、50℃)、ES-MSm/z388(M+H)。

20

30

【0517】

ステップ3. N-({5-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル} メチル)メタンスルホンアミドの調製

2-(アミノメチル)-5-ブロモ-6-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-3-イソプロピルピリミジン-4(3H)-オン(ステップ2からの未精製のもの)(0.300g、0.773ミリモル)をジクロロメタン(2.0mL)に溶解させ、氷浴で冷却した。トリエチルアミン(0.162mL、1.16ミリモル)を加えた後、塩化メタンスルホン(0.066mL、0.850ミリモル)を加えた。得られる混合物を冷却しながら1.5時間攪拌した。飽和NaHCO₃を加えて反応を失活させ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせてNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。クロマトグラフィー(シリカゲル、10%のメタノールを含むヘキサン/酢酸エチル)にかけると、表題化合物が淡いピンク色の固体(0.250g、69%)として得られた。¹H

40

NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.45(app q, J=7.8Hz, 1H)、6.88(app t, J=8.3Hz, 1H)、6.83(dt, J=9.5, 2.3Hz, 1H)、5.64(m, 1H)、5.44(s, 2H)、4.35(d, J=5.2Hz, 2H)、2.97(s, 3H)、1.58(d, J=7.3Hz, 6H)、

50

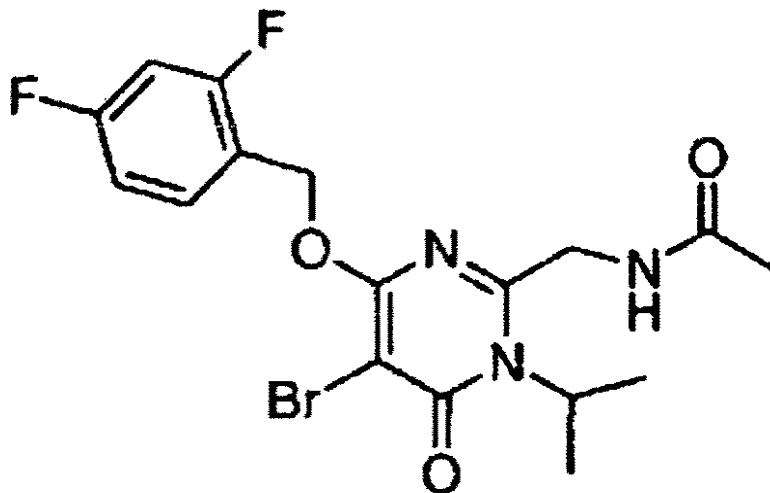
LC/MS, $t_r = 2.52$ 分間 (5~95%のアセトニトリル/水を1ml/分で5分間、254nm、50℃)、ES-MSm/z 466 (M+H)。ES-HRMSm/z 466.0219 ($C_{16}H_{19}BrF_2N_3O_4S$ に対するM+H計算値は466.0242)。

【0518】

(実施例121)

【0519】

【化192】



10

20

30

40

N-({5-ブromo-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} メチル) アセトアミド

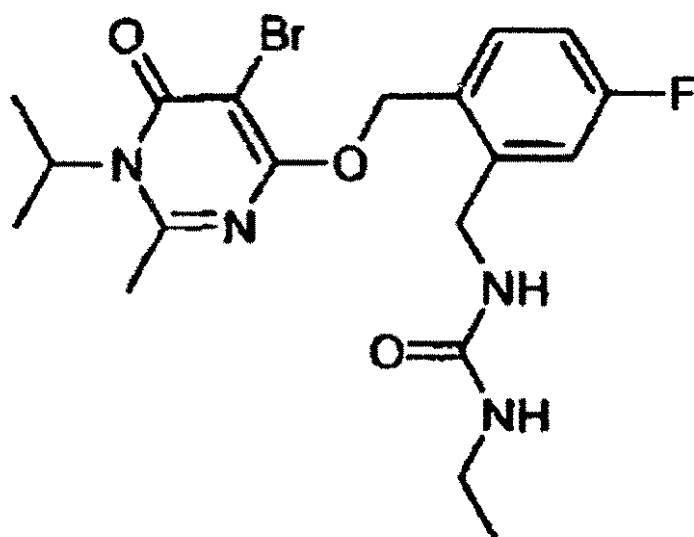
N-({5-ブromo-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} メチル) アセトアミドの調製。2-(アミノメチル)-5-ブromo-6- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -3-イソプロピルピリミジン-4 (3H) -オン (N-({5-ブromo-4- [(2, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル} メチル) メタンスルホンアミド、ステップ2) (0.300g、0.773ミリモル) をジクロロメタン (2.0mL) に溶解させ、氷浴で冷却した。トリエチルアミン (0.162mL、1.16ミリモル) を加えた後、塩化アセチル (0.060mL、0.850ミリモル) を加えた。得られる混合物を冷却しながら2時間攪拌した。飽和NaHCO₃を加えて反応液を失活させ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせてNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル、10%のメタノールを含むヘキサン/酢酸エチル) にかけると、表題化合物がオフホワイトの固体 (0.170g、51%) として得られた。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.46 (app q, J=8.5Hz, 1H)、6.88 (app t, J=7.9Hz, 1H)、6.81 (dt, J=9.5, 2.3Hz, 1H)、6.68 (br s, 1H)、5.45 (s, 2H)、4.45 (d, J=4.4Hz, 2H)、4.35 (m, 1H)、2.08 (s, 3H)、1.56 (d, J=6.7Hz, 6H)、LC/MS, $t_r = 2.34$ 分間 (5~95%のアセトニトリル/水を1ml/分で5分間、254nm、50℃)、ES-MSm/z 430 (M+H)。ES-HRMSm/z 430.0532 ($C_{17}H_{19}BrF_2N_3O_3$ に対するM+H計算値は430.0572)。

【0520】

(実施例122)

【0521】

【化 1 9 3】



10

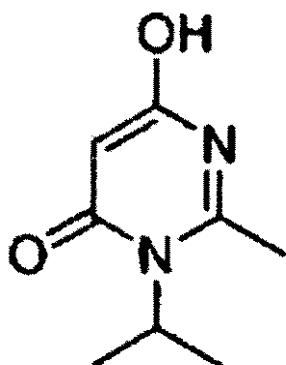
N-（2- { [（5-ブロモ-1-イソプロピル-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル）オキシ] メチル} -5-フルオロベンジル）-N'-エチル尿素

20

ステップ1：6-ヒドロキシ-2-メチル-3-（メチルエチル）-3-ヒドロピリミジン-4-オンの調製

【0 5 2 2】

【化 1 9 4】



30

（イミノエチル）（メチルエチル）アミン（6.08 g、60.8ミリモル）とナトリウムメトキシド（メタノール中25%、26.3 mL）の混合物を室温で15分間攪拌し、油浴で加熱してメタノールを除去した。マロン酸ジエチル（9.69 mL、63.84ミリモル）を加え、混合物を攪拌しながら15分間かけて110℃に加熱した。得られる黄色の固体を、7%のジクロロメタン中メタノールを溶離液として使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、4.65 g（45.5%）の所望の化合物をベージュ色の固体として得た。¹H NMR（CD₃OD／400 MHz）δ 5.20（s, 1H）、4.60（br, 1H）、2.59（s, 3H）、1.56（d, 6H, J = 6.6 Hz）；ES-MS m/z = 169.09。

40

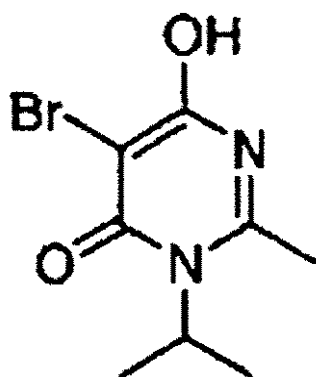
【0 5 2 3】

ステップ2：5-ブロモ-6-ヒドロキシ-2-メチル-3-（メチルエチル）-3-ヒドロピリミジン-4-オンの調製

【0 5 2 4】

50

【化 1 9 5】



10

6-ヒドロキシ-2-メチル-3-(メチルエチル)-3-ヒドロピリミジン-4-オン (4.3 g、25.6 ミリモル)、N-ブロモスクシンイミド (5.1 g、28.67 ミリモル) のジクロロメタン (50 mL) 中混合物を窒素中にて 5℃ で 1 時間攪拌し、一晩かけて室温に温めた。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、7% のジクロロメタン中メタノールを溶離液として使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、5.0 g (80%) の所望の生成物を固体として得た。¹H NMR (CD₃OD/400 MHz) δ 4.61 (br, 1H)、2.60 (s, 3H)、1.60 (d, 6H, J = 6.4 Hz)。

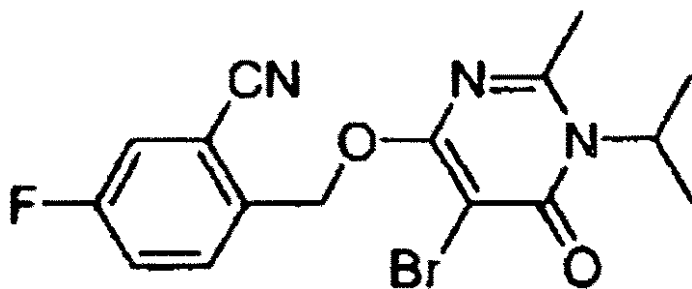
20

【0 5 2 5】

ステップ 3: 2- { [5-ブロモ-2-メチル-1-(メチルエチル)-6-オキソヒドロピリミジン-4-イルオキシ] メチル } -5-フルオロベンゼンカルボニトリルの調製

【0 5 2 6】

【化 1 9 6】



30

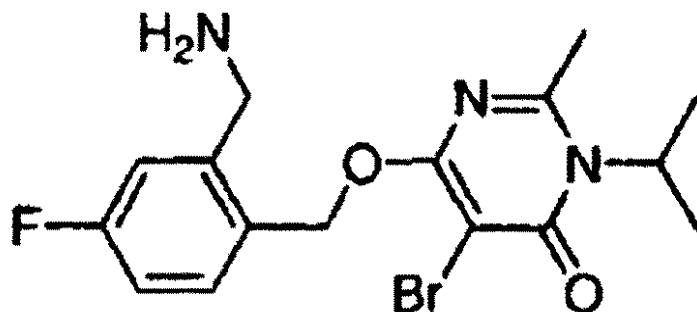
5-ブロモ-6-ヒドロキシ-2-メチル-3-(メチルエチル)-3-ヒドロピリミジン-4-オン (2.55 g、10.32 ミリモル)、臭化 2-シアノ-4-フルオロベンジル (2.32 g、10.836 ミリモル)、および炭酸カリウム (1.71 g、12.384 ミリモル) を DMF (30 mL) に混ぜた混合物を室温で 18 時間攪拌した。得られる混合物を酢酸エチル (25 mL) で希釈し、水 (2 × 100 mL)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られる材料を、40% のヘキサン中 EtOAc を溶離液として使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、2.89 g (73.8%) の所望の化合物を白色粉末として得た。¹H NMR CD₃OD/400 MHz) δ 7.78 (m, 1H)、7.60 (m, 1H)、7.44 (m, 1H)、5.60 (s, 2H)、4.62 (br, 1H)、2.60 (s, 3H)、1.60 (d, 6H, J = 6.8 Hz) ; ES-MS m/z 382.07 & 380.10。

40

【0 5 2 7】

50

ステップ4：6- { [2- (アミノメチル) - 4-フルオロフェニル] メトキシ } - 5-
 ブロモ-2-メチル-3- (メチルエチル) - 3-ヒドロピリミジン-4-オンの調製
 【0528】
 【化197】



10

窒素で、2- { [5-ブロモ-2-メチル-1- (メチルエチル) - 6-オキソヒドロ
 ピリミジン-4-イルオキシ] メチル } - 5-フルオロベンゼンカルボニトリルの THF
 (18 mL) 溶液に 0℃で BH_3 。THF (1 M 溶液、11.2 mL、11.2 ミリモル)
 を滴下した。この温度で 30 分間攪拌した後、混合物を一晩かけて室温に温めた。混合
 物に 0℃で 5 mL のメタノールを加え、減圧下でその体積を 10 mL に縮小した。得られ
 る材料を、10% のジクロロメタン中メタノールを溶離液として使用するシリカゲルフラ
 ッシュクロマトグラフィーによって精製して、1.24 g (57.5%) の表題化合物を
 白色固体として得た。 ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/400\text{MHz}$) δ 7.43 (m, 1H)
)、7.20 (m, 1H)、6.97 (m, 1H)、5.50 (s, 2H)、4.62 (br, 1H)、3.86 (s, 2H)、2.60 (s, 3H)、1.60 (d, 6H, J
 = 6.8 Hz) ; ES-MS m/z 386.12 & 384.13。

20

【0529】

ステップ5：N- [(2- { [5-ブロモ-2-メチル-1- (メチルエチル) - 6-
 オキソヒドロピリミジン-4-イルオキシ] メチル } - 5-フルオロフェニル) メチル]
 (エチルアミノ) カルボキサミドの調製

30

窒素中で、6- { [2- (アミノメチル) - 4-フルオロフェニル] メトキシ } - 5-
 ブロモ-2-メチル-3- (メチルエチル) - 3-ヒドロピリミジン-4-オン (0.2
 5 g、0.65 ミリモル) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に 0℃でイソシアン酸エチル
 (0.103 mL、1.3 ミリモル) を加えた。反応混合物をこの温度で 1.5 時間攪拌
 し、真空中で溶媒を除去し、残渣を、10% のジクロロメタン中メタノールを溶離液とし
 て使用しながらシリカのクロマトグラフィーカラムによって精製して、表題化合物 (0.
 29 g、98%) を白色固体として得た。融点 79~80℃ ; ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/400\text{MHz}$) δ 7.75 (m, 1H)、7.10 (m, 1H)、6.89 (m, 1H)
)、5.80 (s, 2H)、4.65 (br, 1H)、4.44 (s, 2H)、3.16 (q, 2H)、2.56 (s, 3H)、1.59 (d, 6H, J = 6.8 Hz)、1.0
 61 (t, 3H, J = 6.8 Hz) ; 元素分析 : $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BrFN}_4\text{O}_3$ に対する計
 算値 : C, 50.12 ; H, 5.31 ; N, 12.30。実測値 : C, 49.50 ; H,
 5.37 ; N, 11.75 ; ES-MS m/z 457.17 & 455.18。

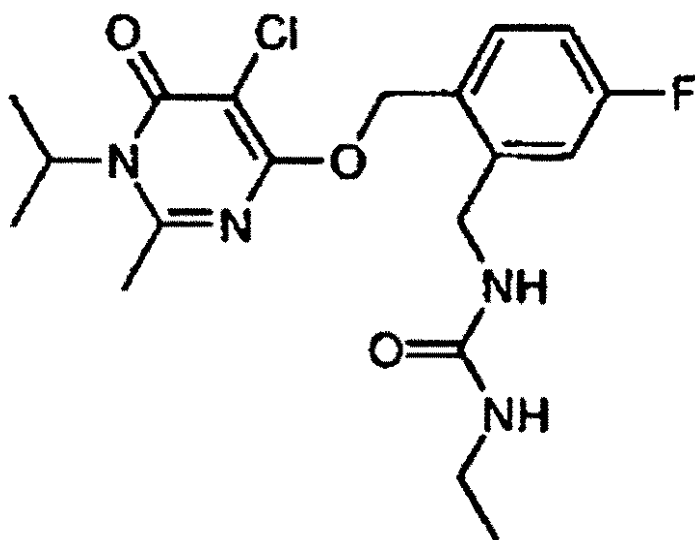
40

【0530】

(実施例 123)

【0531】

【化 1 9 8】



10

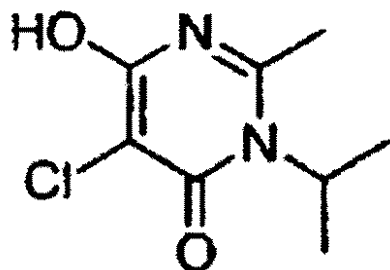
N-[(2-{[5-クロロ-2-メチル-1-(メチルエチル)-6-オキソヒドロ
ピリミジン-4-イルオキシ]メチル}-5-フルオロフェニル)メチル] (エチルアミ
ノ) カルボキサミド

20

ステップ1：5-クロロ-6-ヒドロキシ-2-メチル-3-(メチルエチル)-3-
ヒドロピリミジン-4-オンの調製

【0532】

【化 1 9 9】



30

6-ヒドロキシ-2-メチル-3-(メチルエチル)-3-ヒドロピリミジン-4-オ
ン (4.13 g、24.58ミリモル)、N-クロロスクシンイミド (3.68 g、27
.56ミリモル) をジクロロメタン (40 mL) に混ぜた混合物を窒素中にて5℃で1時
間攪拌し、一晩かけて室温に温めた。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、7%のジ
クロロメタン中メタノールを溶離液として使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフ
ィーによって精製して、4.83 g (97%) の所望の生成物を固体として得た。¹H
NMR (CD₃OD/400 MHz) δ 4.60 (br, 1H)、2.60 (s, 3H)
、1.60 (d, 6H, J = 6.4 Hz)。

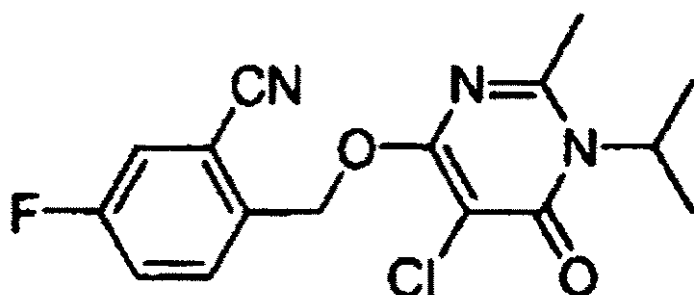
40

【0533】

ステップ2：2-{[5-クロロ-2-メチル-1-(メチルエチル)-6-オキソヒ
ドロピリミジン-4-イルオキシ]メチル}-5-フルオロベンゼンカルボニトリルの調
製

【0534】

【化 2 0 0】



10

5-クロロ-6-ヒドロキシ-2-メチル-3-(メチルエチル)-3-ヒドロピリミジン-4-オン(4.65g、22.96ミリモル)、2-シアノ-4-フルオロ臭化ベンジル(5.41g、25.25ミリモル)、および炭酸カリウム(4.75g、34.44ミリモル)をDMF(50mL)に混ぜた混合物を室温で18時間攪拌した。得られる混合物を酢酸エチル(25mL)で希釈し、水(2×100mL)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られる材料を、40%のヘキサン中EtOAcを溶離液として使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、5.0gの表題化合物を白色粉末(64.9%)として得た。¹H NMR(CD₃OD/400MHz) δ 7.77(m, 1H)、7.60(m, 1H)、7.43(m, 1H)、5.60(s, 2H)、4.61(br, 1H)、2.60(s, 3H)、1.60(d, 6H, J=6.8Hz); ES-MSm/z 338.10 & 336.12。

20

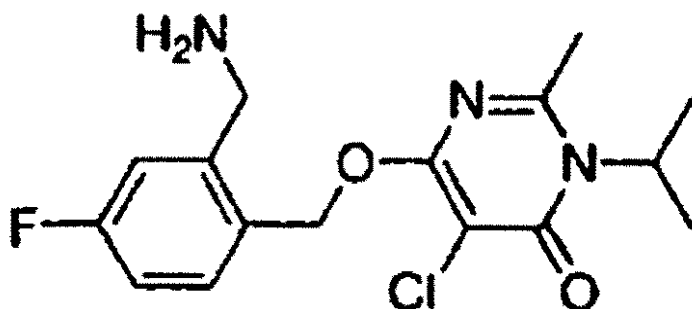
【0535】

ステップ3: 6-{[2-(アミノメチル)-4-フルオロフェニル]メトキシ}-5-クロロ-2-メチル-3-(メチルエチル)-3-ヒドロピリミジン-4-オンの調製

【0536】

【化 2 0 1】

30



40

窒素中で、2-{[5-クロロ-2-メチル-1-(メチルエチル)-6-オキソヒドロピリミジン-4-イルオキシ]メチル}-5-フルオロベンゼンカルボニトリル(4.24g、12.62ミリモル)のTHF(40mL)溶液に、0℃でBH₃・THF(1M溶液、25.26mL、25.26ミリモル)を滴下した。この温度で30分間攪拌した後、混合物を一晩かけて室温に温めた。混合物に0℃で10mLのメタノールを加え、真空中でその体積を10mLに縮小した。得られる材料を、10%のジクロロメタン中メタノールを溶離液として使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、2.65g(61.8%)の表題化合物を黄色の固体として得た。¹H NMR(CD₃OD/400MHz) δ 7.43(m, 1H)、7.20(m, 1H)、6.98(m, 1H)、5.45(s, 2H)、4.61(br, 1H)、3.86(s, 2H)

50

、2.60 (s, 3H)、1.60 (d, 6H, J = 6.8 Hz) ; ES-MS m/z 342.15 & 340.17。

【0537】

ステップ4 : N- [(2- { [5-クロロ-2-メチル-1- (メチルエチル) -6-オキソヒドロピリミジン-4-イルオキシ] メチル} -5-フルオロフェニル) メチル] (エチルアミノ) カルボキサミドの調製

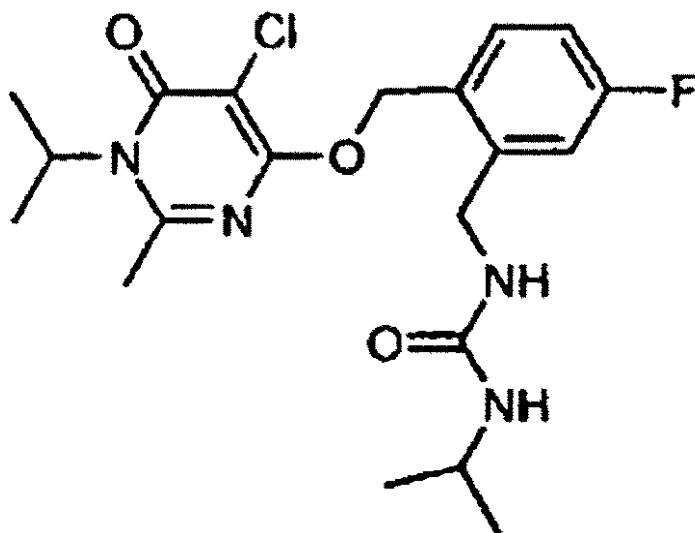
窒素中で、6- { [2- (アミノメチル) -4-フルオロフェニル] メトキシ} -5-クロロ-2-メチル-3- (メチルエチル) -3-ヒドロピリミジン-4-オン (0.255 g、0.75ミリモル) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に0℃でイソシアン酸エチル (0.119 mL、1.5ミリモル) を加えた。反応混合物をこの温度で1.5時間攪拌し、真空中で溶媒を除去し、残渣を、10%のジクロロメタン中メタノールを溶離液として使用するシリカゲルクロマトグラフィーカラムによって精製して、表題化合物 (0.265 g、86%) を黄色の固体として得た。融点160~161℃ ; ¹H NMR (CD₃OD / 400 MHz) δ 7.46 (m, 1H)、7.08 (m, 1H)、6.98 (m, 1H)、5.51 (s, 2H)、4.63 (br, 1H)、4.45 (s, 2H)、3.16 (q, 2H)、2.62 (s, 3H)、1.58 (d, 6H, J = 6.8 Hz)、1.10 (t, 3H, J = 7.6 Hz) ; 元素分析 : C₁₉H₂₄ClFN₄O₃に対する計算値 : C, 55.54 ; H, 5.89 ; N, 13.64。実測値 : C, 55.41 ; H, 6.12 ; N, 13.10。ES-MS m/z 413.28 & 411.29。

【0538】

(実施例124)

【0539】

【化202】



N- [(2- { [5-クロロ-2-メチル-1- (メチルエチル) -6-オキソヒドロピリミジン-4-イルオキシ] メチル} -5-フルオロフェニル) メチル] [(メチルエチル) アミノ] カルボキサミド

窒素中で、6- { [2- (アミノメチル) -4-フルオロフェニル] メトキシ} -5-クロロ-2-メチル-3- (メチルエチル) -3-ヒドロピリミジン-4-オン (0.255 g、0.75ミリモル) のジクロロメタン溶液 (5 mL) に0℃でイソシアン酸イソプロピル (0.11 mL、1.125ミリモル) を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を、10%のジクロロメタン中メタノールを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、0.304 g (95.4%) の表題化合物を黄色の固体として得た。融点131~132℃ ; ¹NMR (CD₃OD / 400 MHz) δ 7.46 (m, 1H)、7.07 (m, 1H)、6.97 (m, 1H)、5.50 (s, 2H)、4.61

(br, 1H)、4.45 (s, 2H)、3.79 (m, 1H)、2.62 (s, 3H)、1.58 (d, 6H, J=6.8 Hz)、1.12 (d, 6H, J=6.4 Hz)；元素分析：C₂₀H₂₆ClFN₄O₃に対する計算値：C, 56.54；H, 6.17；N, 13.19。実測値：C, 56.39；H, 6.41；N, 12.82。ES-MS m/z 427.31 & 425.31。

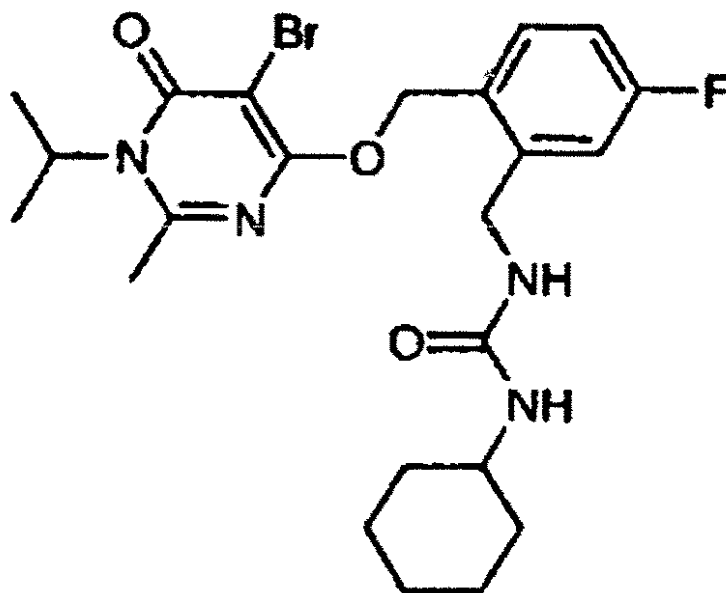
【0540】

(実施例125)

【0541】

【化203】

10



20

N-[(2-{[5-bromo-2-methyl-1-(methylethyl)-6-oxohydro-pyrimidin-4-yl]oxy}methyl)-4-fluorophenyl]methylcyclohexylcarbamate (シクロヘキシルアミノ)カルボキサミド

30

窒素中で、6 { [2-(アミノメチル)-4-フルオロフェニル]メトキシ } -5-ブロモ-2-メチル-3-(メチルエチル)-3-ヒドロピリミジン-4-オン (0.25 g、0.65ミリモル) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に 0℃ でイソシアン酸シクロヘキシル (0.124 mL、0.975ミリモル) を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を、10%のジクロロメタン中メタノールを溶離液として使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、0.325 g (98%) の表題化合物を白色固体として得た。融点 109~110℃；¹NMR (CD₃OD/400 MHz) δ 7.46 (m, 1H)、7.07 (m, 1H)、6.98 (m, 1H)、5.49 (s, 2H)、4.61 (br, 1H)、4.46 (s, 2H)、3.46 (m, 1H)、2.61 (s, 3H)、1.58 (d, 6H, J=4.4 Hz)、1.15-1.89 (m, 11H)；元素分析：C₂₃H₃₀BrFN₄O₃に対する計算値：C, 54.23；H, 5.94；N, 11.00。実測値：C, 54.43；H, 6.00；N, 10.74。ES-MS m/z 511.29 & 509.30。

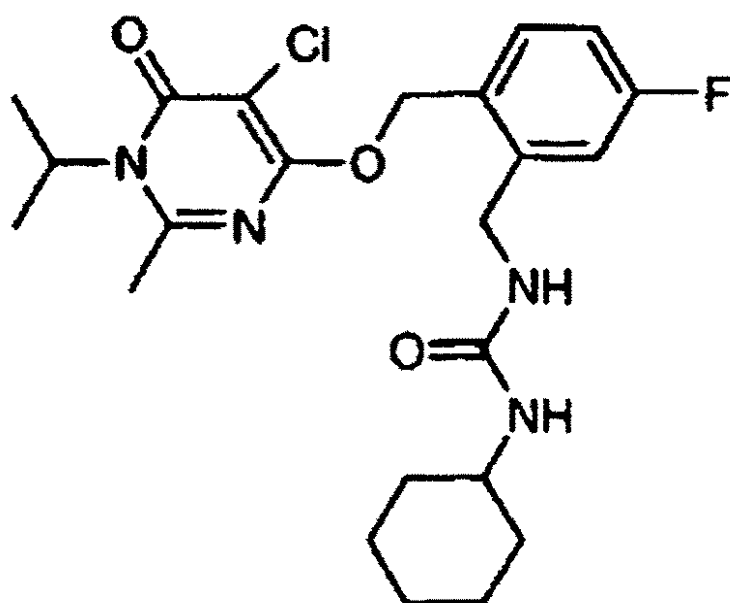
40

【0542】

(実施例126)

【0543】

【化 2 0 4】



10

N-〔(2-〔〔5-クロロ-2-メチル-1-(メチルエチル)-6-オキソヒドロ
ピリミジン-4-イルオキシ〕メチル〕-5-フルオロフェニル)メチル〕(シクロヘキ
シルアミノ)カルボキサミド

20

窒素中で、6-〔〔2-(アミノメチル)-4-フルオロフェニル〕メトキシ〕-5-
クロロ-2-メチル-3-(メチルエチル)-3-ヒドロピリミジン-4-オン(0.2
55 g、0.75ミリモル)のジクロロメタン(5 mL)溶液に0℃でイソシアン酸シク
ロヘキシル(0.142 mL、1.125ミリモル)を加えた。室温で2時間攪拌した後
、生成物を、10%のジクロロメタン中メタノールを溶離液として使用するシリカゲルク
ロマトグラフィーによって精製して、0.341 g(98%)の表題化合物を黄色の固体
として得た。融点95~96℃; ¹H NMR(CD₃OD/400 MHz) δ 7.45
(m, 1H)、7.05(m, 1H)、6.96(m, 1H)、5.49(s, 2H)、
4.61(br, 1H)、4.44(s, 2H)、3.45(m, 1H)、2.61(s
, 3H)、1.57(d, 6H, J=4.4 Hz)、1.10-1.88(m, 11H)
; 元素分析: C₂₃H₃₀BrFN₄O₃に対する計算値: C, 59.41; H, 6.5
0; N, 12.05。実測値: C, 59.11; H, 6.62; N, 11.31。ES-
MS m/z 467.28 & 465.30。

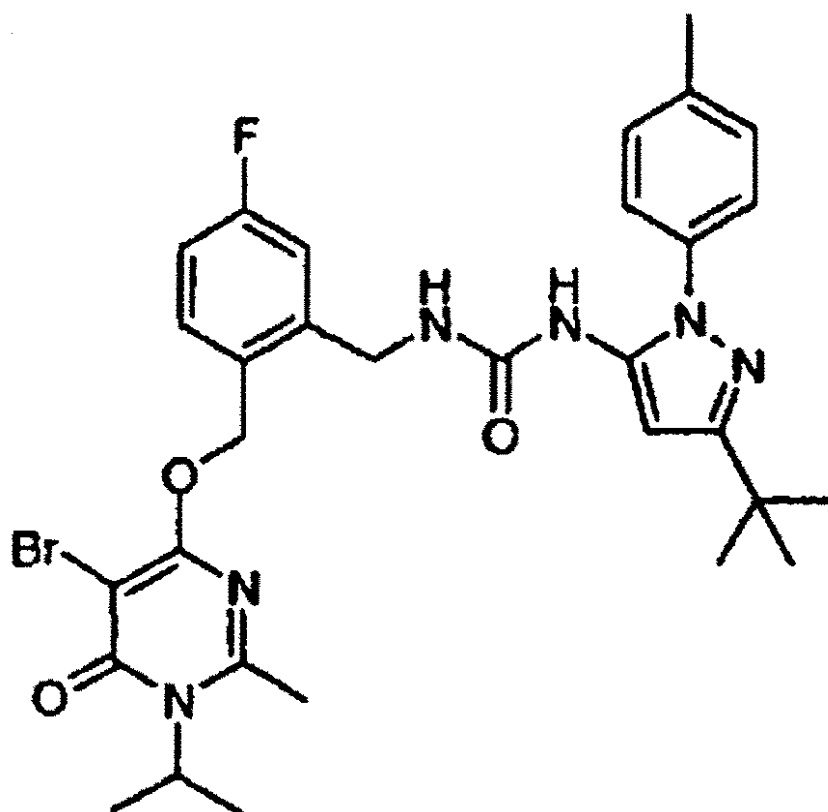
30

【0544】

(実施例127)

【0545】

【化 2 0 5】



10

20

30

40

{ [3-(*t*-ブチル)-1-(4-メチルフェニル)ピラゾール-5-イル] アミノ }-N-[(2-{ [5-ブromo-2-メチル-1-(メチルエチル)-6-オキシヒドロピリジン-4-イルオキシ] メチル }-5-フルオロフェニル) メチル] カルボキサミド

6-{ [2-(アミノメチル)-4-フルオロフェニル] メトキシ }-5-ブromo-2-メチル-3-(メチルエチル)-3-ヒドロピリミジン-4-オン (0.384 g、1.0ミリモル) をジクロロメタン (15 mL) および NaHCO₃ の飽和溶液 (15 mL) に溶かした溶液に、ホスゲン (トルエン中 20%、1.042 mL、1.97ミリモル) を加えた。混合物を15分間攪拌し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、残渣を3-(*t*-ブチル)-1-(4-メチルフェニル)ピラゾール-5-イルアミン (0.229 g) のジクロロメタン (10 mL) 溶液で処理した。得られる混合物を室温で17時間攪拌した。揮発性物質を真空中で除去した後、残渣を、ジクロロメタン/ヘキサン/アセトン (5:5:1) を溶離として使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (0.366 g、57.2%) を白色固体として得た。融点 133~135℃; ¹H NMR (CD₃OD/400MHz) δ 7.44 (m, 1H)、7.28 (m, 1H)、6.97 (m, 1H)、6.29 (s, 1H)、5.44 (s, 2H)、4.60 (br, 1H)、4.45 (s, 2H)、2.57 (s, 3H)、2.37 (s, 3H)、1.54 (d, 6H, J=6.8Hz)、1.30 (s, 9H); 元素分析: C₃₁H₃₆BrFN₆O₃ に対する計算値: C, 58.22; H, 5.67; N, 13.14。実測値: C, 57.72; H, 5.24; N, 12.76。ES-M Sm/z 641.39 & 639.39。

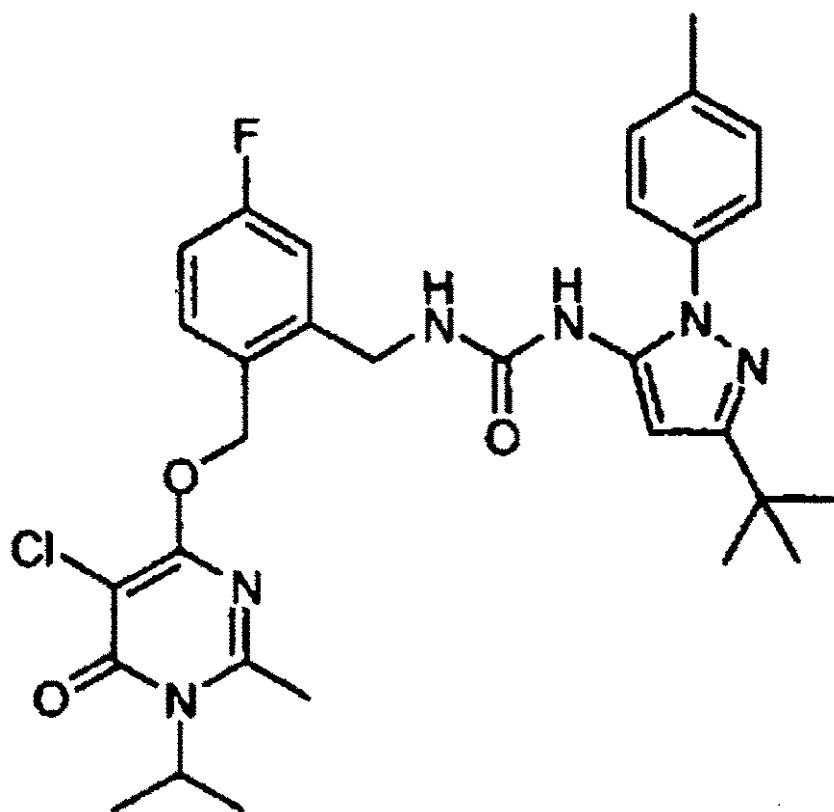
【0546】

(実施例128)

【0547】

50

【化 2 0 6】



10

20

{ [3 - (t - ブチル) - 1 - (4 - メチルフェニル) ピラゾール - 5 - イル] アミノ } - N - [(2 - { [5 - クロロ - 2 - メチル - 1 - (メチルエチル) - 6 - オキソヒドロピリジン - 4 - イルオキシ] メチル } - 5 - フルオロフェニル) メチル] カルボキサミド

3 - (t - ブチル) - 1 - (4 - メチルフェニル) ピラゾール - 5 - イルアミン (0 . 229 g、1 ミリモル) および NaHCO_3 の飽和溶液 (15 mL) をジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、ホスゲン (トルエン中 20 %、1 . 042 mL、1 . 97 ミリモル) を加えた。混合物を 15 分間攪拌し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させた。真空中で揮発性物質を除去した後、残渣を 6 - { [2 - (アミノメチル) - 4 - フルオロフェニル] メトキシ } - 5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (メチルエチル) - 3 - ヒドロピリミジン - 4 - オン (0 . 340 g、1 . 0 ミリモル) のジクロロメタン (15 mL) 溶液で処理し、混合物を室温で 17 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を、ジクロロメタン / ヘキサン / アセトン (5 : 5 : 1) を溶離液として使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (0 . 50 g、84 . 0 %) を白色固体として得た。融点 153 ~ 155 °C ; ^1H NMR (CD_3OD / 400 MHz) δ 7 . 46 (m, 1 H)、7 . 29 (m, 1 H)、6 . 98 (m, 1 H)、6 . 29 (s, 1 H)、5 . 46 (s, 2 H)、4 . 60 (br, 1 H)、4 . 44 (s, 2 H)、2 . 59 (s, 3 H)、2 . 38 (s, 3 H)、1 . 56 (d, 6 H, $J = 6 . 8 \text{ Hz}$)、1 . 30 (s, 9 H) ; 元素分析 : $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{ClFN}_6\text{O}_3$ に対する計算値 : C, 62 . 57 ; H, 6 . 10 ; N, 14 . 12。実測値 : C, 62 . 98 ; H, 6 . 56 ; N, 13 . 61。ES - MS m/z 597 . 45 & 595 . 46。

30

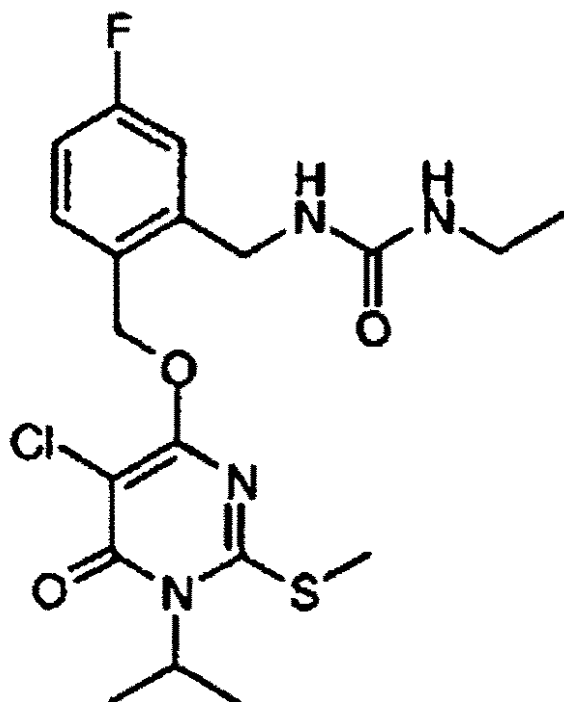
40

【 0 5 4 8 】

(実施例 1 2 9)

【 0 5 4 9 】

【化 2 0 7】



10

20

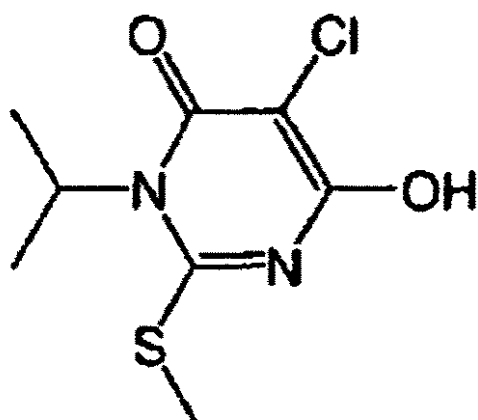
1 - (2 - ((5 - クロロ - 1 , 6 - ジヒドロ - 1 - イソプロピル - 2 - (メチルチオ) - 6 - オキソピリミジン - 4 - イルオキシ) メチル) - 5 - フルオロベンジル) - 3 - エチル尿素

ステップ 1 : 5 - クロロ - 6 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピル - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製

【 0 5 5 0 】

【化 2 0 8】

30



40

磁気攪拌子を備え付けた三ツ口丸底フラスコに入った、6-ヒドロキシ-3-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-オン (5.0 g、25.0ミリモル) を 50 mL のジクロロメタンに懸濁させた懸濁液に、0 ~ 5 °C で N-クロロスクシンイミド (4.0 g、30.0ミリモル) を数回に分けて加えた。反応混合物を攪拌しながら 48 時間かけて室温に温めた。次いで、それを激しく攪拌しながらブライン中に注ぎ、固体の沈殿を濾過によって収集し、アセトン／ヘキサン (1 : 5) の混合溶媒から結晶化させ、真空中で一晩乾燥させて、3.05 g の表題化合物を白色粉末 (52 %) として得た。¹ H

50

NMR (DMSO-d₆/400 MHz) δ 12.08 (s, 1H)、4.25 (m, 1H)、2.58 (s, 3H)、1.43 (d, 6H); MS-ESI: m/z 235 (M+H)。

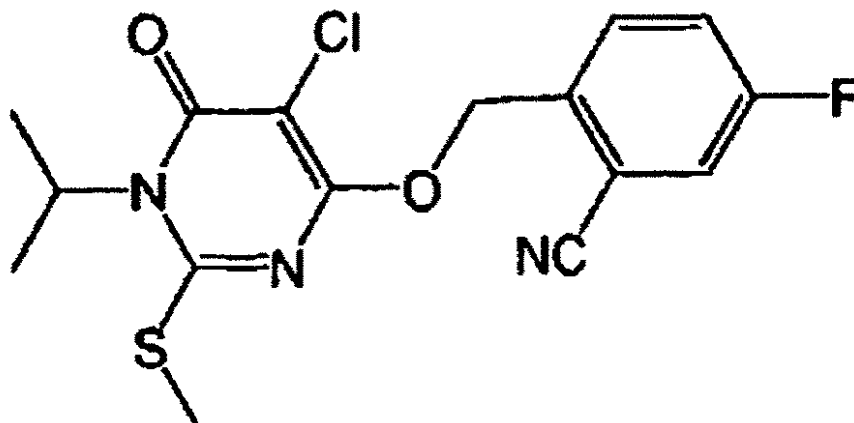
【0551】

ステップ2: 2-((5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-イソプロピル-2-(メチルチオ)-6-オキソピリミジン-4-イルオキシ)メチル)-5-フルオロベンゾニトリルの調製

【0552】

【化209】

10



20

5-クロロ-6-ヒドロキシ-3-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-(3H)-オン (3.0 g、12.79ミリモル) のDMF (25 mL) 溶液に炭酸カリウム (2.7 g、19.18ミリモル) を加え、混合物を15分間攪拌し、その後臭化2-シアノ-4-フルオロベンジル (3.1 g、14.07ミリモル) を数回に分けて加えた。得られる混合物を室温で終夜攪拌し、次いで0~5℃で激しく攪拌しながらブラインを加えた。淡黄色の沈殿を濾過によって収集し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、3.15 g (71%) のピンク色の粉末を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.63 (m, 1H)、7.39 (m, 2H)、5.62 (s, 2H)、4.46 (m, 1H)、2.58 (s, 3H)、1.61 (d, 6H); MS-ESI: m/z 368 (M+H)。

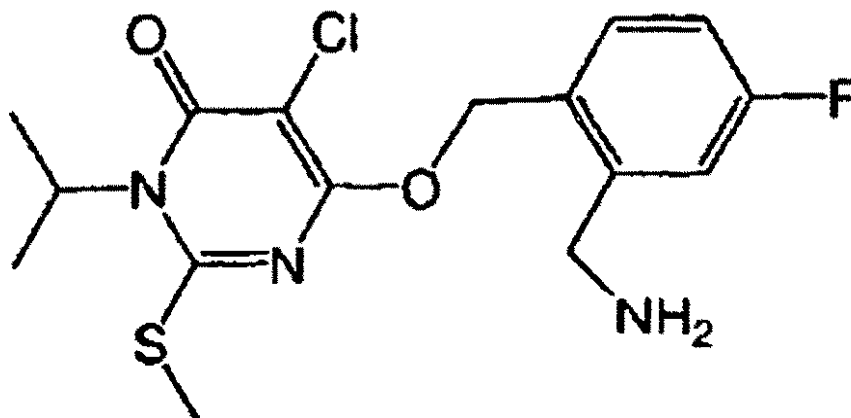
30

【0553】

ステップ3: 6-(2-(アミノメチル)-4-フルオロベンジルオキシ)-5-クロロ-3-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-(3H)-オンの調製

【0554】

【化 2 1 0】



10

2-((5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-イソプロピル-2-(メチルチオ)-6-オキソピリミジン-4-イルオキシ)メチル)-5-フルオロベンゾニトリル (22 g、59.86ミリモル)の無水THF (250 mL) 溶液に、 -10°C で BH_3 ・THF (1 M、120 mL)を滴下した。得られる混合物を -10°C で3時間攪拌し、次いで16時間かけて室温に温めた。混合物を -0°C に冷却し、メタノール (20 mL)をゆっくりと加えて過剰の BH_3 を除去した。真空中で溶媒を除去した後、未精製のシロップを、ヘキサン/DCM/ CH_3OH (3:6:1)を溶離液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、12.1 g (55%)の表題化合物を無色のシロップとして得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.38 (m, 1H)、1.17 (m, 1H)、6.95 (m, 1H)、5.46 (s, 2H)、4.52 (m, 1H)、4.51 (s, 2H)、2.58 (s, 3H)、2.16 (bs, 2H)、1.61 (d, 6H); MS-ESI: m/z 372 ($M+H$)。

20

【0555】

ステップ4：表題化合物の調製

窒素中で、6-(2-(アミノメチル)-4-フルオロベンジルオキシ)-5-クロロ-3-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オン (0.35 g、0.943ミリモル)の無水ジクロロメタン (5 mL) 溶液に室温でイソシアン酸エチル (0.1 mL、1.886ミリモル)を滴下した。得られる混合物を室温で8時間攪拌した。真空中で溶媒を除去した後、粗生成物を、ヘキサン/DCM (1:5)を溶離液として使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、0.087 gの表題化合物 (21%)を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.36 (m, 1H)、7.22 (m, 1H)、6.95 (m, 1H)、5.42 (s, 2H)、4.48 (m, 1H)、4.30 (s, 2H)、3.19 (q, 2H)、2.62 (s, 3H)、1.61 (d, 6H)、1.08 (t, 3H); MS-ESI: m/z 443 ($M+H$)。元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClFN}_4\text{O}_3\text{S}$ に対する計算値: C, 51.52; H, 5.46; N, 12.65。実測値: C, 51.73; H, 5.53; N, 12.75。

30

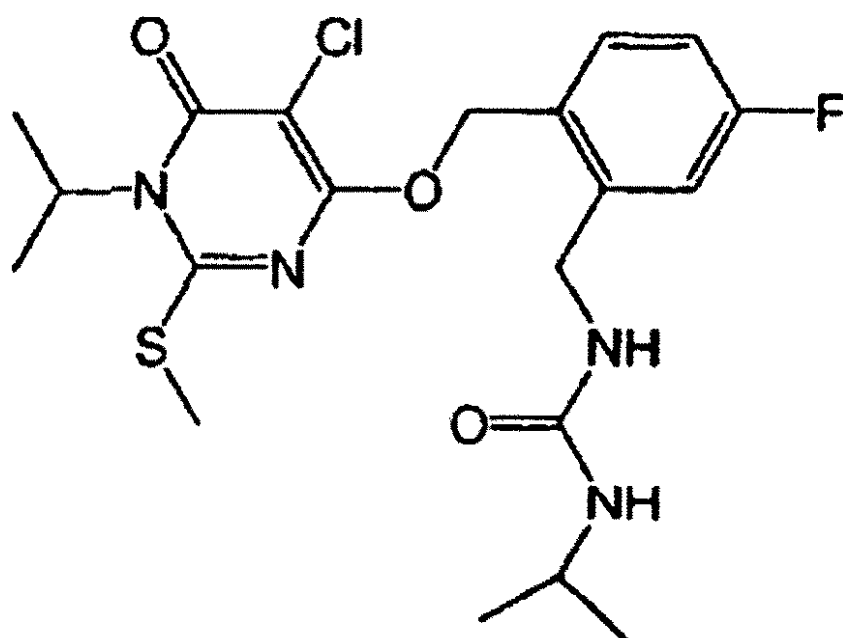
40

【0556】

(実施例130)

【0557】

【化 2 1 1】



10

20

30

1- (2- ((5-クロロ-1, 6-ジヒドロ-1-イソプロピル-2- (メチルチオ)-6-オキソピリミジン-4-イルオキシ) メチル) -5-フルオロベンジル) -3-イソプロピル尿素

窒素中で、6- (2- (アミノメチル) -4-フルオロベンジルオキシ) -5-クロロ-3-イソプロピル-2- (メチルチオ) ピリミジン-4 (3H) -オン (0.5 g、1.346ミリモル) の無水ジクロロメタン (5 mL) 溶液に、室温でイソシアン酸イソプロピル (0.41 g、4.037ミリモル) を滴下した。得られる混合物を室温で終夜攪拌した。真空中で溶媒を除去した後、粗生成物を、ヘキサン/ジクロロメタン (1:5 v/v) を溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、0.204 gの表題化合物を白色粉末 (35.0%) として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.38 (m, 1H)、7.21 (m, 1H)、6.90 (m, 1H)、5.45 (s, 2H)、4.58 (m, 1H)、4.43 (s, 2H)、3.85 (m, 1H)、2.61 (s, 3H)、1.61 (d, 6H)、1.15 (d, 6H); MS-ESI: m/z 457 (M+H)。元素分析: C₂₀H₂₆ClFN₄O₃Sに対する計算値: C, 52.57; H, 5.73; N, 12.26。実測値: C, 52.45; H, 5.80; N, 11.87。

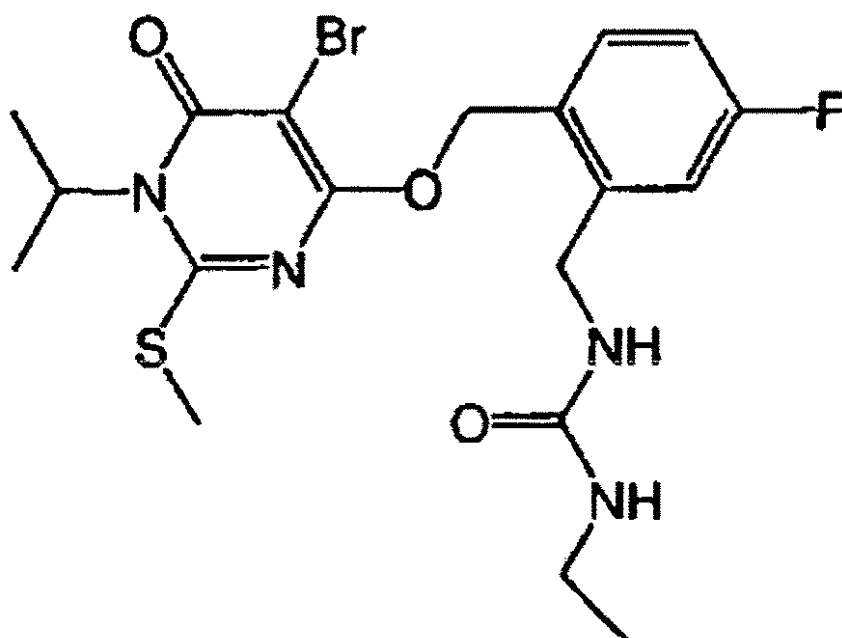
【0558】

(実施例131)

【0559】

40

【化 2 1 2】



10

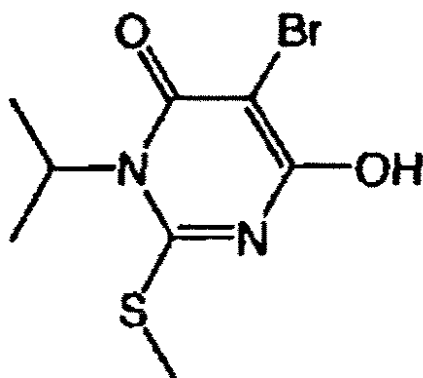
20

1 - (2 - ((5 - ブロモ - 1 , 6 - ジヒドロ - 1 - イソプロピル - 2 - (メチルチオ) - 6 - オキソピリミジン - 4 - イルオキシ) メチル) - 5 - フルオロベンジル) - 3 - エチル尿素

ステップ 1 : 5 - ブロモ - 6 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピル - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製

【 0 5 6 0 】

【化 2 1 3】



30

40

磁気攪拌子を備え付けた三ツ口丸底フラスコに入った 6 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピル - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - オン (25.0 g、125.0 ミリモル) のジクロロメタン (250 mL) 懸濁液に、N - ブロモスクシンイミド (25.0 g、140.0 ミリモル) を数回に分けて加え、窒素中にて 0 ~ 5 °C で攪拌した。次いで、反応混合物を 48 時間かけて室温に温めた。混合物を激しく攪拌しながらブライン中に注ぎ、固体の沈殿を濾過によって収集し、アセトン / DCM (6 : 1) の混合溶媒から結晶化させ、真空中で一晩乾燥させて、28.1 g の表題化合物を白色粉末 (81.0 %) として得た。¹H NMR (DMSO - d₆ / 400 MHz) δ 12.08 (s , 1 H)、4.57 (m , 1 H)、2.58 (s , 3 H)、1.43 (d , 6 H) ; MS - ESI : m / z 2

50

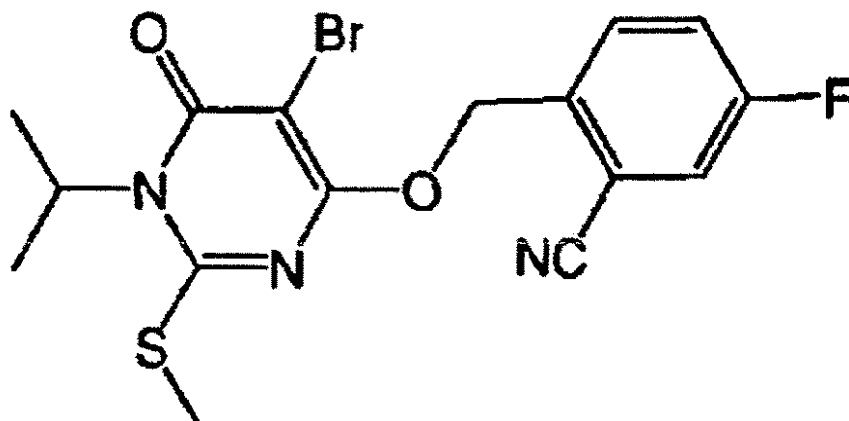
80 (C₈H₁₁BrN₂O₂Sに対するM+H計算値は280)。

【0561】

ステップ2：2-((5-ブromo-1,6-ジヒドロ-1-イソプロピル-2-(メチルチオ)-6-オキソピリミジン-4-イルオキシ)メチル)-5-フルオロベンゾニトリルの調製

【0562】

【化214】



10

20

5-ブromo-6-ヒドロキシ-3-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オン(2.0g、8.097ミリモル)のDMF(25mL)溶液に、炭酸カリウム(1.70g、12.15ミリモル)を加え、混合物を15分間攪拌し、次いで臭化2-シアノ-4-フルオロベンジル(1.90g、8.907ミリモル)を数回に分けて加えた。得られる混合物を室温で終夜攪拌し、0~5℃で激しく攪拌しながらブライン中に注いだ。淡いピンク色の沈殿を濾過によって収集し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、3.01g(91%)の表題化合物を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.98(dd, 1H)、7.70(m, 2H)、5.62(s, 2H)、4.53(m, 1H)、2.59(s, 3H)、1.53(d, 6H); MS-ESI: m/z 412 (M+H)。

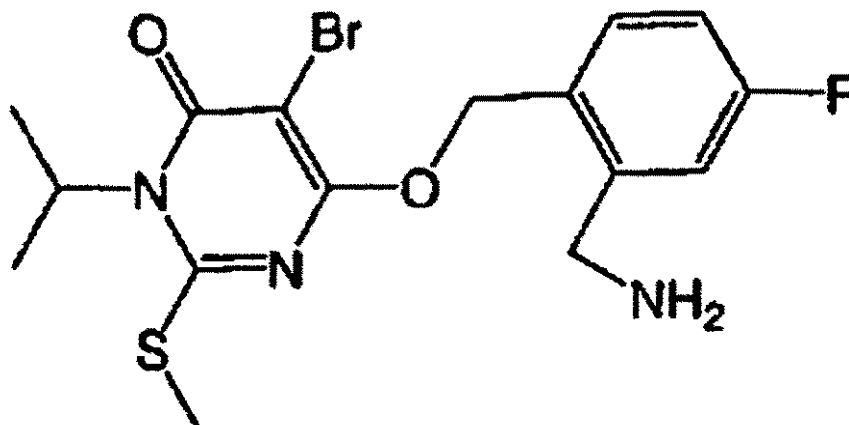
30

【0563】

ステップ3：6-(2-(アミノメチル)-4-フルオロベンジルオキシ)-5-bromo-3-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オンの調製

【0564】

【化215】



40

50

2-((5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-イソプロピル-2-(メチルチオ)-6-オキソピリミジン-4-イルオキシ)メチル)-5-フルオロベンズニトリル(1.0 g、2.427ミリモル)の無水THF(250 mL)溶液に、-10℃でBH₃・THF(1 M、5.0 mL)を滴下した。得られる混合物を-10℃~0℃で3時間攪拌し、次いで一晩かけて室温に温めた。それを30分間加熱還流し、0℃に冷却し、3 N NaOH溶液を加えてpH 12にした。有機層を単離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾燥した。得られるシロップを、ヘキサン/DCM/CH₃OH(3:6:1)を溶離液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、830 mg(82%)の表題化合物を無色のシロップとして得た。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 7.36(m, 1H)、1.16(m, 1H)、6.93(m, 1H)、5.36(s, 2H)、4.41(m, 1H)、4.38(s, 2H)、2.58(s, 3H)、2.35(bs, 2H)、1.60(d, 6H); MS-E SI: m/z 417(M+H)。

10

【0565】

ステップ4：表題化合物の調製

6-(2-(アミノメチル)-4-フルオロベンジルオキシ)-5-ブロモ-3-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オン(0.25 g、0.602ミリモル)の無水ジクロロメタン(5 mL)溶液に、室温でイソシアン酸エチル(0.065 g、0.903ミリモル)を滴下し、窒素中で16時間攪拌した。真空中で溶媒を除去した後、粗生成物を、ヘキサン/ジクロロメタン(1:5)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、0.175 g(60%)の表題化合物を白色粉末として得た。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 7.38(m, 1H)、7.22(m, 1H)、6.97(m, 1H)、5.43(s, 2H)、4.58(m, 1H)、4.45(s, 2H)、3.21(q, 2H)、2.62(s, 3H)、1.63(d, 6H)、1.11(t, 3H); MS-E SI: m/z 488(M+H)。元素分析: C₂₀H₂₇BrFN₄O₅Sに対する計算値: C, 46.82%; H, 4.96%; N, 11.50%。実測値: C, 47.18%; H, 4.83%; N, 11.27%。

20

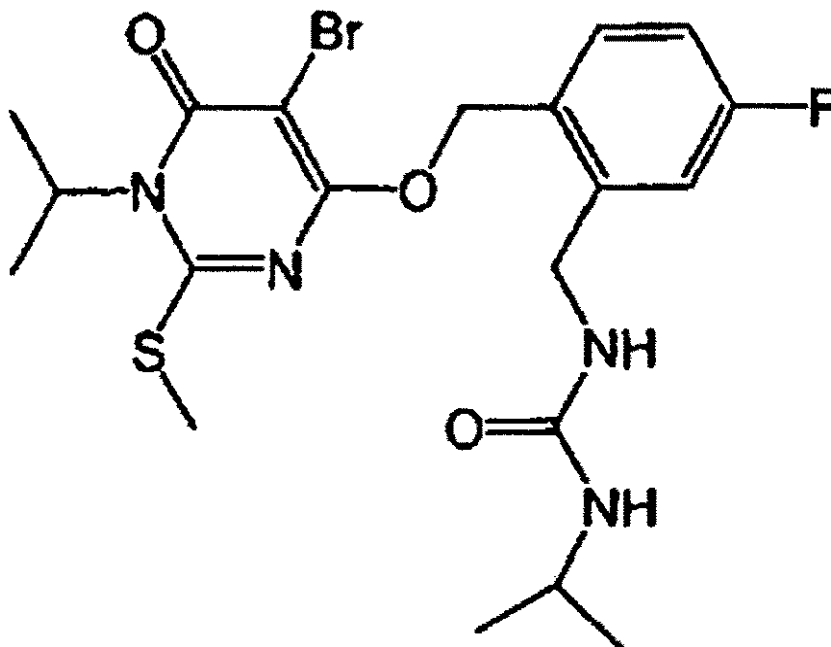
【0566】

(実施例132)

【0567】

【化216】

30



40

50

1- (2- ((5-ブロモ-1, 6-ジヒドロ-1-イソプロピル-2- (メチルチオ)-6-オキソピリミジン-4-イルオキシ) メチル) -5-フルオロベンジル) -3-イソプロピル尿素

窒素中で、6- (2- (アミノメチル) -4-フルオロベンジルオキシ) -5-ブロモ-3-イソプロピル-2- (メチルチオ) ピリミジン-4 (3H) -オン (0.50 g、1.202ミリモル) の無水ジクロロメタン (8 mL) 溶液に、イソシアン酸イソプロピル (0.2 mL、1.715ミリモル) を室温で滴下した。得られる混合物を室温で16時間攪拌し、真空中で濃縮し、残渣を、ヘキサン/ジクロロメタン (1:5 v/v) を溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、0.38 g (63%) の表題化合物を白色粉末として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.36 (m, 1H)、7.19 (m, 1H)、6.97 (m, 1H)、5.45 (s, 2H)、4.55 (m, 1H)、4.43 (s, 2H)、3.85 (m, 1H)、2.62 (s, 3H)、1.62 (d, 6H)、1.12 (d, 6H); MS-ESI: m/z 501 (M⁺)。元素分析: C₂₀H₂₆BrFN₄O₃Sに対する計算値: C, 47.91%; H, 5.23%; N, 11.17%。実測値: C, 47.89%; H, 5.58%; N, 10.74%。

10

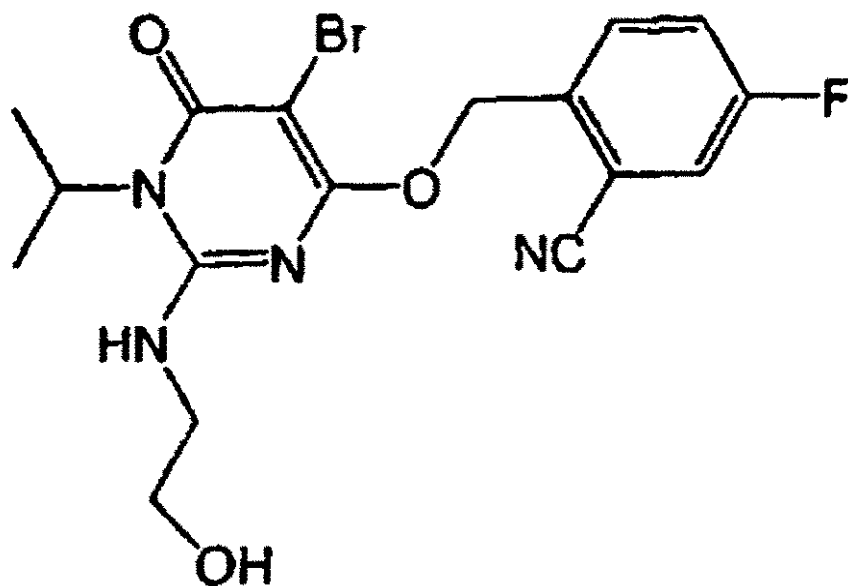
【0568】

(実施例133)

【0569】

【化217】

20



30

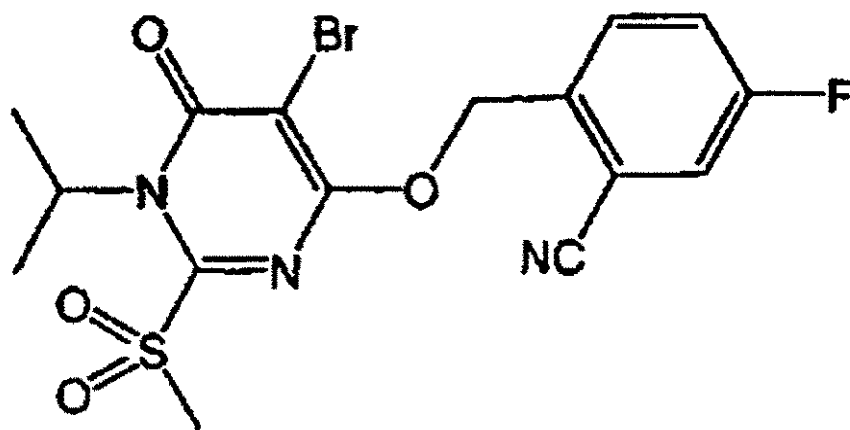
2- [5-ブロモ-2- (2-ヒドロキシーエチルアミノ) -1-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イルオキシメチル] -5-フルオロベンゾニトリル

40

ステップ1: 2- ((5-ブロモ-1, 6-ジヒドロ-1-イソプロピル-2- (メチルスルホニル) -6-オキソピリミジン-4-イルオキシ) メチル) -5-フルオロベンゾニトリルの調製

【0570】

【化 2 1 8】



10

2-((5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-イソプロピル-2-(メチルチオ)-6-オキソピリミジン-4-イルオキシ)メチル)-5-フルオロベンゾニトリル(10.0 g、24.272ミリモル)をTHF(200 mL)に溶かした、脱イオン水(40 mL)を含む溶液に、オキソン(37.3 g、60.679ミリモル)を少量ずつ加えた。得られる混合物を室温で5日間攪拌した。反応混合物を激しく攪拌しながら氷-ブライン中に注ぎ、白色沈殿を濾過によって収集し、水で洗浄し、風乾して、10.6 g(98.9%)の表題化合物を白色粉末として得た。¹H NMR(CDCI₃, 400 MHz) δ 7.69(m, 1H)、7.45(m, 2H)、5.59(s, 2H)、5.28(m, 1H)、3.46(s, 3H)、1.68(d, 6H); MS-ESI: m/z 444.03(M⁺)。

20

【0571】

ステップ2: 表題化合物の調製

2-((5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)-6-オキソピリミジン-4-イルオキシ)メチル)-5-フルオロベンゾニトリル(0.5 g、1.126ミリモル)の無水DMF(5 mL)溶液に、ピリジン(0.445 g、5.631ミリモル)を加えた後、エタノールアミン(0.138 g、2.252ミリモル)を加えた。得られる混合物を室温で2時間攪拌し、-10℃に冷却し、ブライン(30 mL)を加え、0.5 N HClでpHを3に調整した。沈殿した固体を濾過によって収集し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、0.36 g(76%)の表題化合物を白色粉末として得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.95(m, 1H)、7.68(m, 2H)、7.40(bs, 1H)、5.48(s, 2H)、4.70(t, 2H)、3.51(m, 2H)、3.38(m, 2H)、1.42(d, 6H); MS-ESI: m/z 426(M+H)。元素分析: C₁₇H₁₈BrFN₄O₃に対する計算値: C, 48.02%; H, 4.27%; N, 13.17%。実測値: 47.85%; H, 4.35%; N, 12.94%。

30

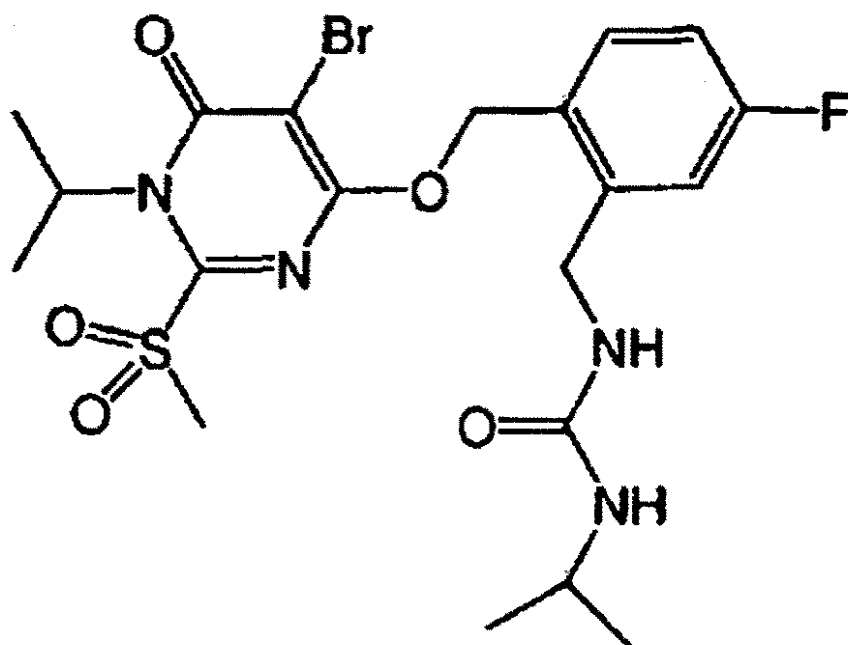
40

【0572】

(実施例134)

【0573】

【化 2 1 9】



10

20

30

1- (2- ((5-ブロモ-1, 6-ジヒドロ-1-イソプロピル-2- (メチルスルホニル)-6-オキソピリミジン-4-イルオキシ) メチル)-5-フルオロベンジル)-3-イソプロピル尿素

1- (2- ((5-ブロモ-1, 6-ジヒドロ-1-イソプロピル-2- (メチルチオ)-6-オキソピリミジン-4-イルオキシ) メチル)-5-フルオロベンジル)-3-イソプロピル尿素 (0.4-0.03-1.37 a、0.92 g、1.836 ミリモル) を THF (10 mL) に溶かした、脱イオン水 (1 mL) を含む溶液に、オキソン (2.26 g、3.673 ミリモル) を加えた。得られる混合物を室温で 50 時間攪拌した。反応液を -10 °C に冷却し、ブライン (50 mL) を加え、激しく攪拌した。生成した固体沈殿を濾過によって収集し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、0.88 g (90 %) の表題化合物を淡黄色の粉末として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.39 (m, 1H)、7.15 (m, 1H)、7.02 (m, 1H)、5.42 (s, 2H)、5.28 (m, 1H)、4.43 (s, 2H)、3.83 (m, 1H)、3.55 (s, 3H)、1.68 (d, 6H)、1.12 (d, 6H); MS-ESI: m/z 533.24 (M⁺)。C₂₀H₂₈BrFN₄O₆S・H₂O に対する計算値: C, 43.55 %; H, 5.08 %; N, 10.16 %。実測値: C, 43.25 %; H, 4.63 %; N, 9.68 %。

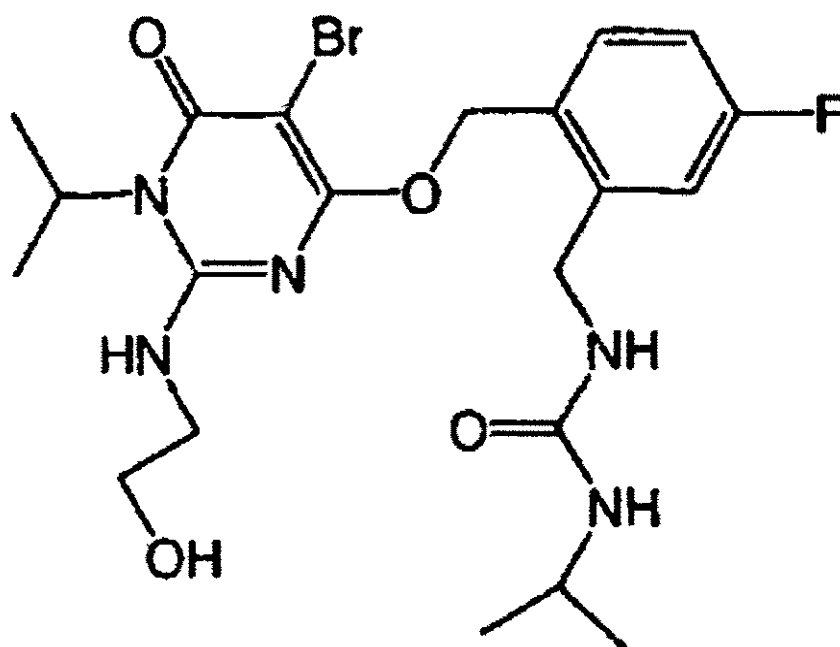
【0574】

(実施例 135)

【0575】

40

【化 2 2 0】



10

20

1-(2-((2-(2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-4-イルオキシ)メチル)-5-フルオロベンジル)-3-イソプロピル尿素

1-(2-((5-ブロモ-1,6-ジヒドロ-1-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)-6-オキソピリミジン-4-イルオキシ)メチル)-5-フルオロベンジル)-3-イソプロピル尿素 (0.4-0.03-1.65 a, 0.25 g, 0.469 ミリモル) の無水 DMF (3 mL) 溶液に、炭酸カリウム (0.065 g, 0.469 ミリモル) およびエタノールアミン (0.039 mL, 0.516 ミリモル) を加えた。得られる混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで -10 °C に冷却し、ブライン (30 mL) を加えた。固体沈殿を濾過によって収集し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、0.136 g (58 %) の表題化合物を白色粉末として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.42 (m, 1H)、7.38 (m, 1H)、7.06 (m, 2H)、6.23 (t, 1H)、5.85 (d, 1H)、5.38 (s, 2H)、4.78 (t, 1H)、4.35 (d, 2H)、3.65 (m, 1H)、3.55 (m, 2)、3.42 (m, 2H)、1.42 (d, 6H)、1.05 (d, 6H) ; MS-ESI : m/z 514.25 (M⁺)。元素分析 : C₂₁H₂₉BrFN₅O₄ に対する計算値 : C, 49.03 % ; H, 5.68 % ; N, 13.05 %。実測値 : C, 49.11 % ; H, 5.89 % ; N, 12.71 %。

30

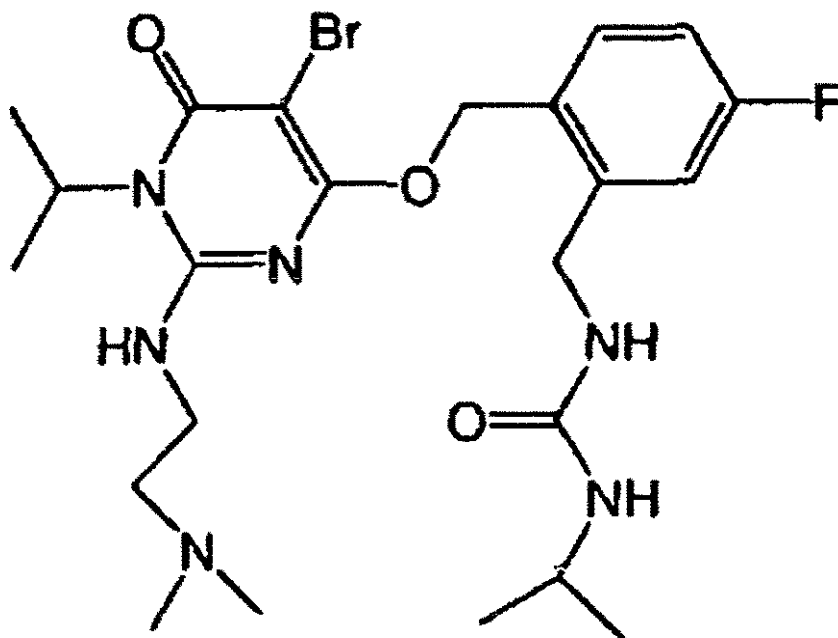
【0576】

(実施例 136)

【0577】

40

【化 2 2 1】



10

20

30

40

1- (2- ((2- (2- (ジメチルアミノ) エチルアミノ) -5- ブロモ-1, 6-ジヒドロ-1-イソプロピル-6-オキソピリミジン-4-イルオキシ) メチル) -5-フルオロベンジル) -3-イソプロピル尿素

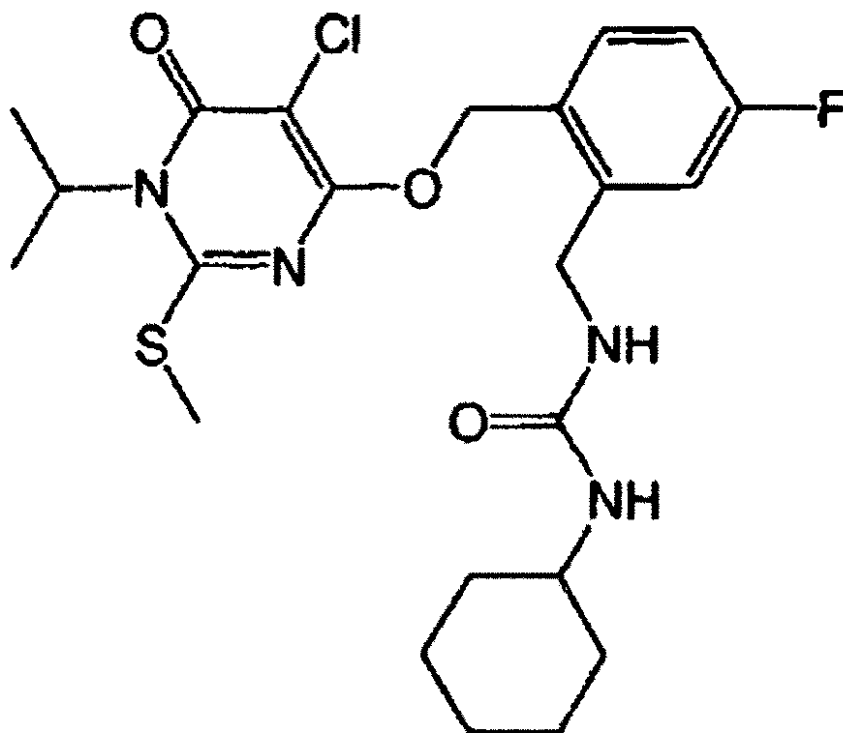
1- (2- ((5- ブロモ-1, 6-ジヒドロ-1-イソプロピル-2- (メチルスルホニル) -6-オキソピリミジン-4-イルオキシ) メチル) -5-フルオロベンジル) -3-イソプロピル尿素 (0.25 g、0.469ミリモル) の無水DMF (2 mL) 溶液に、ピリジン (0.076 mL、0.938ミリモル) およびN, N-ジメチルエチレンジアミン (0.057 mL、0.515ミリモル) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、-10℃に冷却し、ブライン (30 mL) 中に注いだ。沈殿した固体を濾過によって収集し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、0.196 g (78%) の表題化合物を白色粉末として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.42 (m, 1H)、7.29 (m, 1H)、7.08 (m, 2H)、6.23 (t, 1H)、5.85 (d, 1H)、5.39 (s, 2H)、4.25 (d, 2H)、3.66 (m, 1H)、3.45 (m, 2H)、2.42 (t, 2H)、2.18 (s, 6H)、1.41 (d, 6H)、1.03 (d, 6H); MS-ESI: m/z 539.37 (M-2H)。元素分析: C₂₃H₃₄BrFN₆O₃ に対する計算値: C, 50.69%; H, 6.34%; N, 15.41%。実測値: C, 50.68%; H, 6.29%; N, 14.92%。

【0578】

(実施例137)

【0579】

【化 2 2 2】



10

20

1-(2-((5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-イソプロピル-2-(メチルチオ)-6-オキソピリミジン-4-イルオキシ)メチル)-5-フルオロベンジル)-3-シクロヘキシル尿素

1-(2-((5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-イソプロピル-2-(メチルチオ)-6-オキソピリミジン-4-イルオキシ)メチル)-5-フルオロベンジル)-3-シクロヘキシル尿素 (0.76 g、1.53 ミリモル) を THF (6 mL) および H_2O (0.6 mL) に溶かした溶液に、オキソン (1.88 g、3.061 ミリモル) を加え、室温で 16 時間攪拌した。ブライン (30 mL) を加えて反応液を失活させ、0℃で攪拌した。沈殿した固体を濾過によって収集し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、0.73 g (91%) の表題化合物を黄色の粉末として得た。 ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.38 (m, 1H)、7.17 (m, 1H)、7.05 (m, 1H)、5.41 (s, 2H)、5.26 (m, 1H)、4.43 (s, 2H)、3.75 (m, 1H)、3.53 (s, 3H)、3.43 (m, 1H)、1.85 (m, 3H)、1.68 (d, 6H)、1.60 (m, 1H)、1.30 (m, 2H)、1.05 (m, 2H); MS-ESI: m/z 529.31 (M^+)。元素分析: $C_{23}H_{30}ClFN_4O_3S$ に対する計算値: C, 55.58%; H, 6.08%; N, 11.27%。実測値: C, 55.47%; H, 6.21%; N, 11.18%。

30

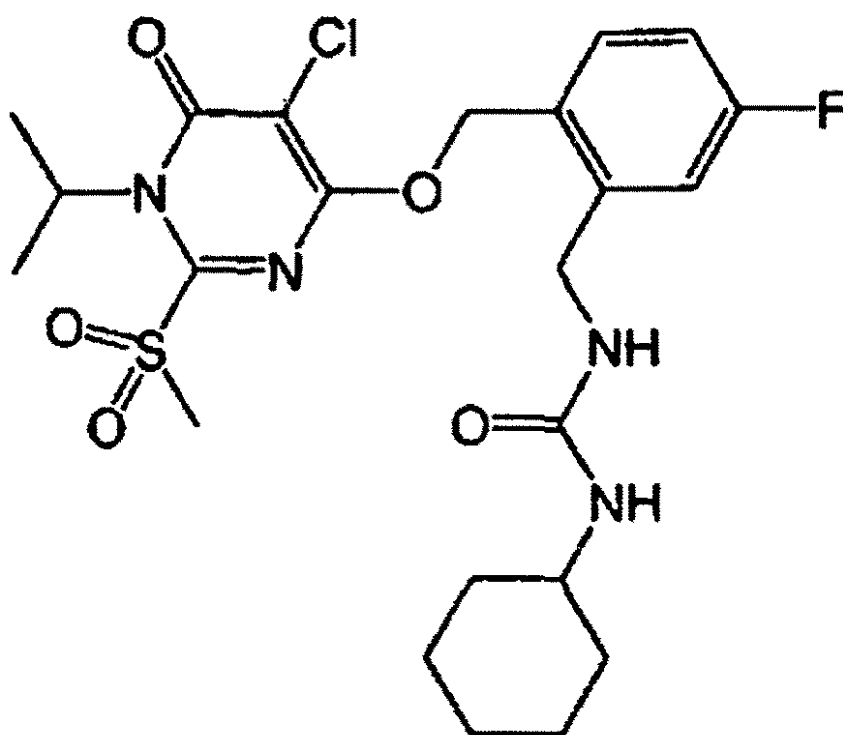
40

【0580】

(実施例 138)

【0581】

【化 2 2 3】



10

20

1 - (2 - ((5 - クロロ - 1 , 6 - ジヒドロ - 1 - イソプロピル - 2 - (メチルチオ) - 6 - オキソピリミジン - 4 - イルオキシ) メチル) - 5 - フルオロベンジル) - 3 - シクロヘキシル尿素

1 - (2 - ((5 - クロロ - 1 , 6 - ジヒドロ - 1 - イソプロピル - 2 - (メチルチオ) - 6 - オキソピリミジン - 4 - イルオキシ) メチル) - 5 - フルオロベンジル) - 3 - シクロヘキシル尿素 (0 . 7 6 g 、 1 . 5 3 1 ミリモル) を THF (1 0 m L) に溶かした脱イオン水 (1 m L) を含む溶液に、オキソン (1 . 8 8 g 、 3 . 0 6 1 ミリモル) を加えた。得られる混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。混合物を - 1 0 ° C に冷却し、激しく攪拌しながらブライン (5 0 m L) を加えた。分離した固体を濾過によって収集し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、0 . 7 3 g (9 0 %) の表題化合物を淡黄色の粉末として得た。¹ H NMR (C D C l ₃ , 4 0 0 M H z) δ 7 . 3 9 (m , 1 H) 、 7 . 1 5 (m , 1 H) 、 7 . 0 2 (m , 1 H) 、 5 . 4 2 (s , 2 H) 、 5 . 2 8 (m , 1 H) 、 4 . 4 3 (s , 2 H) 、 3 . 8 3 (m , 1 H) 、 3 . 5 5 (s , 3 H) 、 1 . 6 8 (d , 6 H) 、 1 . 1 2 (d , 6 H) ; MS - ESI : m / z 5 3 3 . 2 4 (M +) 。元素分析 : C ₂₃ H ₃₀ C l F N ₄ O ₅ S に対する計算値 : C , 5 2 . 2 2 % ; H , 5 . 7 2 % ; N , 1 0 . 5 9 % 。実測値 : C , 5 1 . 8 8 % ; H , 5 . 8 8 % ; N , 9 . 8 3 % 。

30

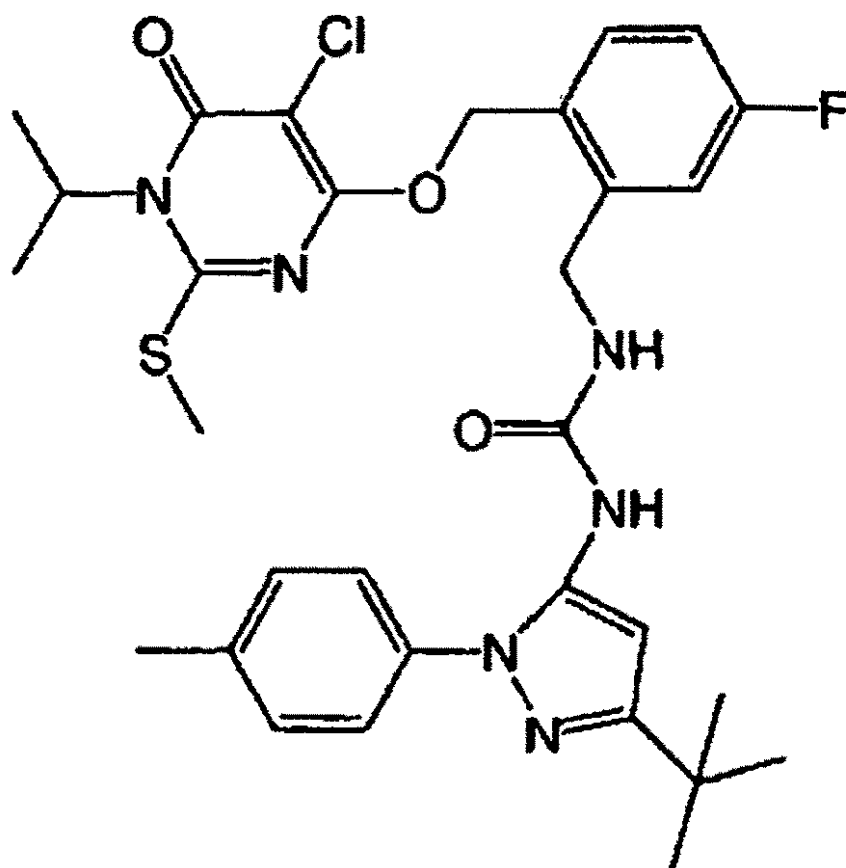
【0582】

(実施例139)

【0583】

40

【化 2 2 4】



10

20

1-(2-((5-クロロ-1,6-ジヒドロ-1-イソプロピル-2-(メチルチオ)-6-オキソピリミジン-4-イルオキシ)メチル)-5-フルオロベンジル)-3-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)尿素

6-(2-(アミノメチル)-4-フルオロベンジルオキシ)-5-クロロ-3-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4(3H)-オン(0.4g、1.076ミリモル)のジクロロメタン(12mL)溶液に、NaHCO₃の飽和溶液(12mL)を加えた。混合物を5℃に冷却し、激しく攪拌しながら、ホスゲンのトルエン溶液(20%、1.14mL、2.154ミリモル)を滴下した。得られる混合物を5℃で30分間攪拌し、有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、6mLに濃縮し、1-(4-メチル)フェニル-3-tert-ブチル-ピラゾリル-5-アミン(0.493g、2.152ミリモル)を加えた。得られる混合物を窒素中にて室温で48時間攪拌し、生成物を、ヘキサン/ジクロロメタン/アセトン(5:5:1)を溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、186mg(30%)の表題化合物を淡い黄色がかった粉末として得た。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 7.30(m, 3H)、7.20(d, 2H)、7.05(dd, 1H)、6.95(m, 1H)、6.35(s, 1H)、6.31(bs, 1H)、5.55(bs, 1H)、5.40(s, 2H)、4.45(d, 2H)、2.60(s, 3H)、2.36(s, 3H)、1.58(d, 6H)、1.15(s, 9H); MS-ESI: m/z 627.37(M⁺)。元素分析: C₃₁H₃₆ClFN₆O₂Sに対する計算値: C, 59.37%; H, 5.79%; N, 13.40%。実測値: C, 59.10%; H, 6.00%; N, 12.67%。

30

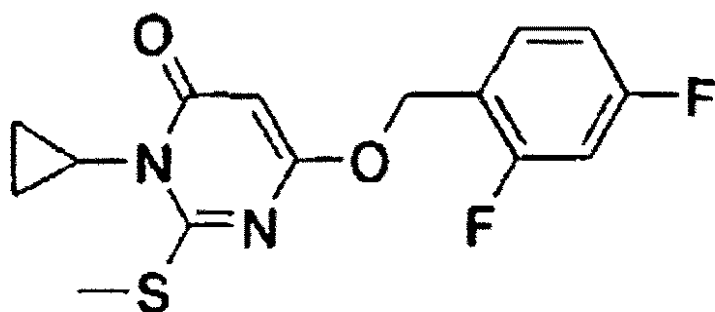
40

【0584】

(実施例140)

【0585】

【化 2 2 5】



10

6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]-3-シクロプロピル-2-メチルチオ-3-ヒドロピリミジン-4-オン

ステップ1：イソチオシアン酸シクロプロピルの調製

【0 5 8 6】

【化 2 2 6】



20

シクロプロピルアミン（8.03 g、0.141 モル）およびトリエチルアミン（15.65 g、0.155 モル）を THF（100 mL）に溶かした攪拌溶液に、0～10℃で二硫化炭素（32.12 g、0.422 モル）を加えた。攪拌を0.5時間継続し、室温で過酸化水素の溶液（30 wt%、47.82 g、0.422 モル）を滴下した。1時間後、反応混合物を希塩酸（1：1）で中和して中性の pH にし、エーテル（50 mL）で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発にかけた。得られる残渣を蒸留して8.50 g（61.0%）の所望の生成物を無色の油状物として得た。融点125～130℃；¹H NMR（CDCl₃/200 MHz）δ 2.94–2.82（m, 1H）、0.96–0.82（m, 4H）。

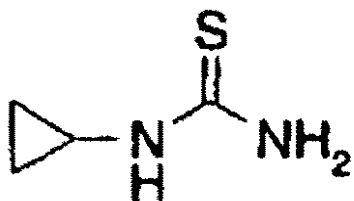
30

【0 5 8 7】

ステップ2：シクロプロピルチオ尿素の調製

【0 5 8 8】

【化 2 2 7】



40

イソチオシアン酸シクロプロピル（8.140 g、82.2 ミリモル）のメタノール（10 mL）溶液に、0℃でアンモニアのメタノール溶液（7 N、23.5 mL）を加えた。次いで、得られる混合物を室温で5時間攪拌し、-10℃に冷却し、白色沈殿を濾別し、それをエーテルで洗浄し、乾燥させて、10.251 g（100%）の表題生成物を白色の結晶性固体として得た。¹H NMR（DMSO-d₆/400 MHz）δ 7.95（br, 1H）、7.62（br, 1H）、7.15（br, 1H）、2.20（br, 1H）、0.68–0.62（m, 2H）、0.50–0.42（m, 2H）；ES-M

50

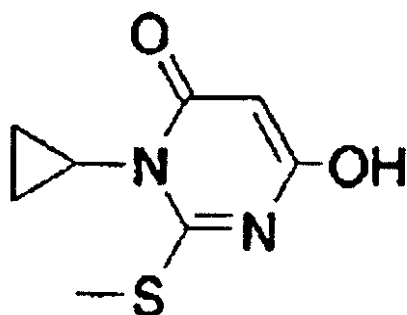
Sm/z 117.07 (M+H)。

【0589】

ステップ3：3-シクロプロピル-6-ヒドロキシ-2-メチルチオ-3-ヒドロピリミジン-4-オンの調製

【0590】

【化228】



10

シクロプロピルチオ尿素 (10.191 g、87.8ミリモル)、ジエチルマロン酸 (14.060 g、87.8ミリモル)、ナトリウムメトキシド (メタノール中25-30%、35.1 mL) からなる激しく攪拌した混合物を窒素中で加熱還流した。4.5時間後、反応混合物を冷却し、ヨードメタン (12.952 g、91.3ミリモル) を加え、その間温度は50℃に保った。混合物を30分間攪拌し、次いで10℃に冷却し、酢酸 (21.1 mL) で処理した。沈殿した生成物を水 (50 mL) で希釈し、濾過し、水で洗浄し、風乾して、13.853 g (79.7%) の所望の生成物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆/400 MHz) δ 5.10 (s, 2H)、2.68-2.62 (m, 1H)、2.50 (s, 3H)、1.18-1.06 (m, 2H)、0.88-0.82 (m, 2H)；ES-MS m/z 198.09 (M⁺)。

20

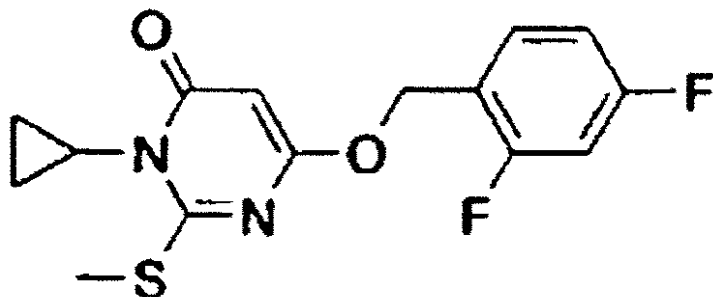
【0591】

ステップ4：6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]-3-シクロプロピル-2-メチルチオ-3-ヒドロピリミジン-4-オンの調製

30

【0592】

【化229】



40

3-シクロプロピル-6-ヒドロキシ-2-メチルチオ-3-ヒドロピリミジン-4-オン (13.853 g、66.9ミリモル)、臭化2,4-ジフルオロベンジル (14.760 g、71.3ミリモル)、および炭酸カリウム (17.390 g、125ミリモル) をDMF (80 mL) に混ぜた混合物を窒素中にて0℃で攪拌した。30分後、それを室温でさらに30分間攪拌し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン (50 mL) と5%の塩酸 (20 mL) とに分配した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮乾燥した。得られる材料を、33%のヘキサン中EtOAcを溶離として使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、11.

50

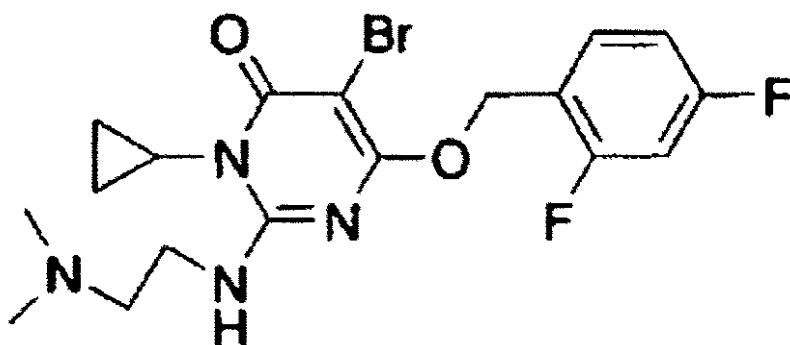
144 g の表題化合物を白色粉末として得た。融点 106.1 ~ 106.8 °C ; ^1H NMR (CDCl₃ / 400 MHz) δ 7.41–7.39 (m, 1H)、6.91–6.81 (m, 2H)、5.56 (s, 1H)、5.30 (s, 2H)、2.70–2.51 (m, 1H)、2.51 (s, 3H)、1.29–1.24 (m, 2H)、1.02–0.98 (m, 2H) ; 元素分析 : C₁₅H₁₄N₂O₂SF₂ に対する計算値 : C, 55.55 ; H, 4.38 ; N, 8.64。実測値 : C, 55.68 ; H, 4.44 ; N, 8.59 ; ES-MS m/z 325。

【0593】

(実施例 141)

【0594】

【化230】

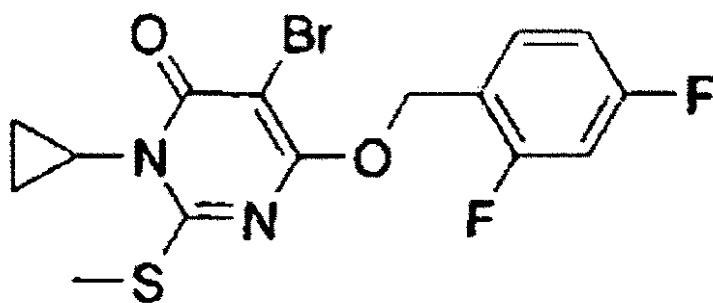


6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]-2-{[2-(ジメチル-アミノ)エチル]アミノ}-5-ブロモ-3-シクロプロピル-3-ヒドロピリミジン-4-オン

ステップ1 : 6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]-5-ブロモ-3-シクロプロピル-2-メチルチオ-3-ヒドロピリミジン-4-オンの調製

【0595】

【化231】



6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]-3-シクロプロピル-2-メチルチオ-3-ヒドロピリミジン-4-オン (1.600 g、4.93ミリモル)、N-ブロモスクシンイミド (0.922 g、5.18ミリモル) をジクロロメタン (15 mL) に混ぜた混合物を窒素中にて室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、33%のヘキサン中酢酸エチルを溶離として使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、1.544 g (77.7%) の表題化合物を白色粉末として得た。融点 121.0 ~ 122.4 °C。 ^1H NMR (CDCl₃ / 400 MHz) δ 7.52–7.44 (m, 1H)、6.98–6.78 (m, 2H)、5.52 (s, 2H)、2.80–2.72 (m, 1H)、2.52 (s, 3H)、1.32–1.24 (m, 2H)、1.08–1.02 (m, 2H) ; ES-MS m/z 403.05 & 405.04。

10

20

30

40

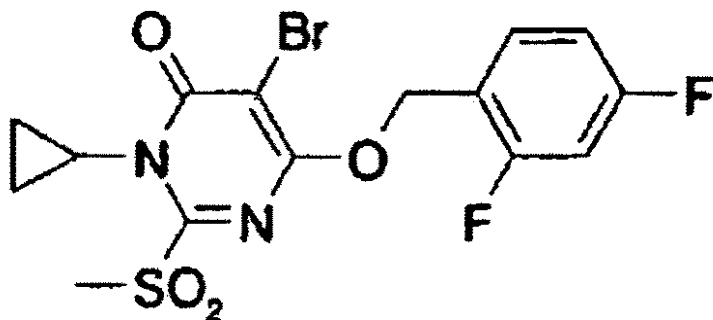
50

【0596】

ステップ2：6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]-5-ブロモ-3-シクロプロピル-2-(メチルスルホニル)-3-ヒドロピリミジン-4-オンの調製

【0597】

【化232】



10

6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]-5-ブロモ-3-シクロプロピル-2-メチルチオ-3-ヒドロピリミジン-4-オン(0.758g、1.88ミリモル)、m-クロロ過安息香酸(60%、1.352g、4.70ミリモル)をジクロロメタン(40mL)に混ぜた混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濾液を濃縮し、残渣を、33%のヘキサン中酢酸エチルを溶離として使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、0.695g(84.9%)の生成物を白色粉末として得た。融点159.6~160.5℃; ^1H NMR(CDCl₃/400MHz) δ 7.48-7.41(m, 1H)、6.98-6.84(m, 2H)、5.42(s, 2H)、3.38-2.72(m, 1H)、2.52(s, 3H)、1.32-1.24(m, 2H)、1.08-1.02(m, 2H); ES-MSm/z 434.97 & 436.97。

20

【0598】

ステップ3：6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]-2-{[2-(ジメチル-アミノ)エチル]アミノ}-5-ブロモ-3-シクロプロピル-3-ヒドロピリミジン-4-オンの調製

30

6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]-5-ブロモ-3-シクロプロピル-2-(メチルスルホニル)-3-ヒドロピリミジン-4-オン(0.378g、0.868ミリモル)、N,N-ジメチルエチレンジアミン(0.230g、2.60ミリモル)、および炭酸カリウム(0.144g、1.04ミリモル)をDMF(4mL)に混ぜた混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、13%のジクロロメタン中メタノールを溶離として使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、0.154g(40.2%)の表題化合物を白色粉末として得た。融点125.8~127.2℃; ^1H NMR(CDCl₃/400MHz) δ 7.52-7.46(m, 1H)、6.92-6.78(m, 2H)、6.58(br, 1H)、5.41(s, 2H)、3.48-3.44(m, 2H)、2.64-2.55(m, 3H)、2.31(s, 6H)、1.28-1.24(m, 2H)、0.92-0.88(m, 2H); 元素分析: C₁₈H₂₁N₄O₂BrF₂に対する計算値: C, 48.77; H, 4.77; N, 12.64。実測値: C, 48.58; H, 4.68; N, 12.35; ES-MSm/z 443。

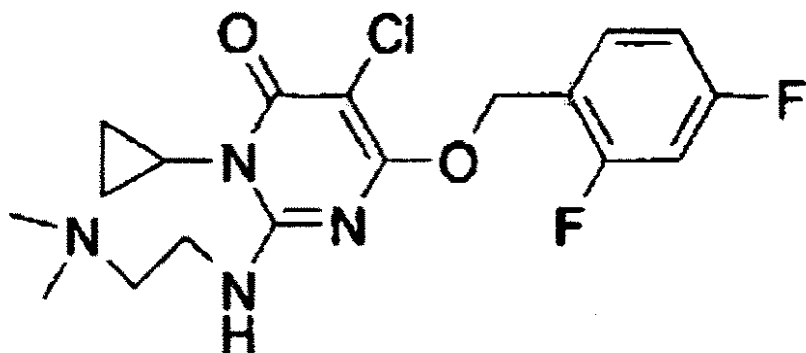
40

【0599】

(実施例142)

【0600】

【化 2 3 3】



10

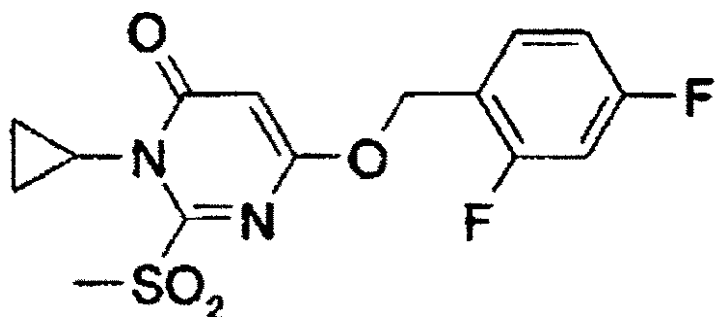
6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]-2-[[2-(ジメチル-アミノ)エチル]アミノ]-5-クロロ-3-シクロプロピル-3-ヒドロピリミジン-4-オン

ステップ1：6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]-3-シクロプロピル-2-(メチルスルホニル)-3-ヒドロピリミジン-4-オンの調製

【0601】

【化 2 3 4】

20



30

6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]-3-シクロプロピル-2-メチルチオ-3-ヒドロピリミジン-4-オン (5.000 g、15.4ミリモル)、m-クロロ過安息香酸 (60%、13.306 g、46.3ミリモル) をジクロロメタン (200 mL) に混ぜた混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、50%のヘキサン中酢酸エチルを溶離として使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、4.266 g (77.6%) の表題化合物を白色粉末として得た。融点 113.5~114.2℃; ¹H NMR (CDCl₃/400 MHz) δ 7.46-7.35 (m, 1H)、6.98-6.84 (m, 2H)、5.82 (s, 1H)、5.24 (s, 2H)、3.35 (s, 3H)、3.24-3.16 (m, 1H)、1.35-1.32 (m, 2H)、1.18-1.12 (m, 2H); E S-M S m/z 357.10。

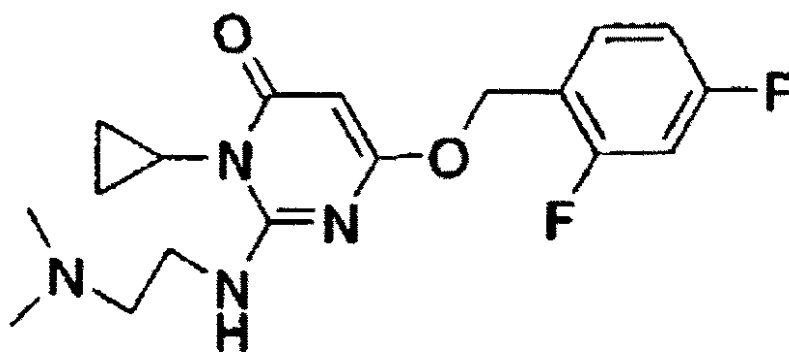
40

【0602】

ステップ2：6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]-2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-3-シクロプロピル-3-ヒドロピリミジン-4-オンの調製

【0603】

【化 2 3 5】



10

6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]-3-シクロプロピル-2-(メチルスルホニル)-3-ヒドロピリミジン-4-オン(1.000g、2.81ミリモル)、N,N-ジメチルエチレンジアミン(0.348g、3.93ミリモル)、および炭酸カリウム(0.465g、3.37ミリモル)をTHF(10mL)に混ぜた混合物を室温で6時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、9%のジクロロメタン中メタノールを溶離として使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、0.951g(92.2%)の白色粉末を生成物として得た。融点103.5~104.0℃; ^1H NMR(CDC1₃/400MHz) δ 7.46-7.38(m, 1H)、6.92-6.68(m, 2H)、6.52(br, 1H)、5.24(s, 2H)、5.22(s, 1H)、3.52-3.42(m, 2H)、2.58-2.52(m, 3H)、2.52(s, 3H)、1.28-1.22(m, 2H)、0.90-0.84(m, 2H); ES-MSm/z 365.27(M+H)。

20

【0604】

ステップ3: 6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]-2-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-5-クロロ-3-シクロプロピル-3-ヒドロピリミジン-4-オンの調製

6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]-2-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-3-シクロプロピル-3-ヒドロピリミジン-4-オン(0.500g、1.37ミリモル)、N-クロロスクシンイミド(0.192g、1.44ミリモル)をジクロロメタン(10mL)に混ぜた混合物を室温で6時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、10%のジクロロメタン中メタノールを溶離として使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、0.329g(60.2%)の表題化合物を白色粉末として得た。融点127.6~128.4℃; ^1H NMR(CDC1₃/400MHz) δ 7.51-7.47(m, 1H)、6.91-6.78(m, 2H)、5.41(s, 2H)、3.46-3.45(m, 2H)、2.63-2.56(m, 3H)、2.31(s, 6H)、1.28-1.24(m, 2H)、0.93-0.90(m, 2H); 元素分析: C₁₈H₂₁N₄O₂ClF₂に対する計算値: C, 54.23; H, 5.31; N, 14.05。実測値: C, 53.80; H, 5.23; N, 13.69; ES-MSm/z 399(M+H)。

30

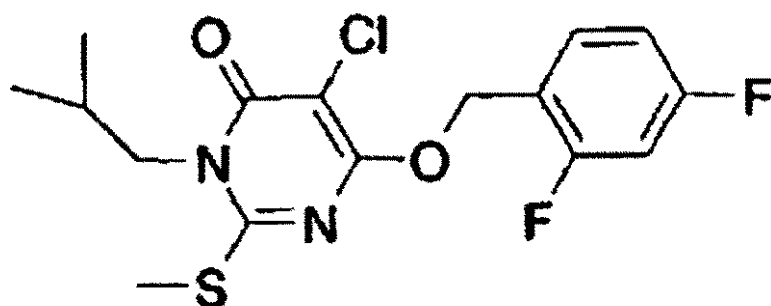
40

【0605】

(実施例143)

【0606】

【化 2 3 6】



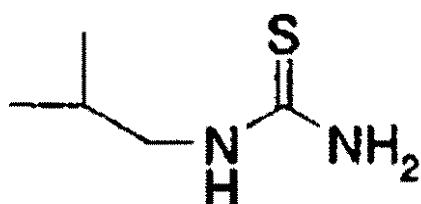
10

6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]-5-クロロ-3-(2-メチルプロピル)-2-メチルチオ-3-ヒドロピリミジン-4-オン

ステップ1：イソブチルチオ尿素の調製

【0607】

【化 2 3 7】



20

イソチオシアン酸イソブチル(12.000g、104ミリモル)のメタノール(15mL)溶液に、0℃でアンモニアのメタノール溶液(7N、29.8mL)を加えた。次いで、得られる混合物を室温で攪拌し、分離した固体を濾過によって収集し、エーテルで洗浄し、乾燥させて、12.950g(94.2%)の表題化合物を白色の結晶性材料として得た。¹H NMR(DMSO-d₆/400MHz) δ 7.68(br, 1H)、7.58(br, 1H)、6.88(s, 1H)、3.18(br, 1H)、1.80-1.76(m, 1H)、0.88(br, 6H); ES-MS m/z 133.10(M+H)。

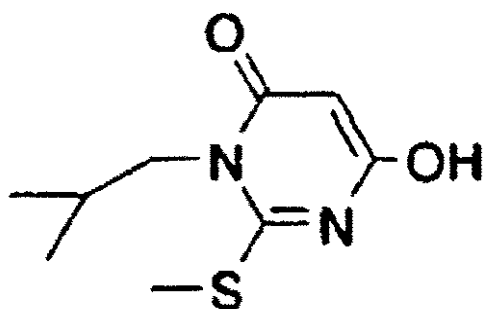
30

【0608】

ステップ2：6-ヒドロキシ-3-(2-メチルプロピル)-2-メチルチオ-3-ヒドロピリミジン-4-オンの調製

【0609】

【化 2 3 8】



40

イソブチルチオ尿素(11.468g、86.9ミリモル)、マロン酸ジエチル(13

50

． 900 g、86.7ミリモル)、ナトリウムメトキシド(メタノール中25～30%、34.7mL)からなる、激しく攪拌した混合物を窒素中で加熱還流した。4.5時間後、反応混合物を冷却し、ヨードメタン(12.803 g、90.2ミリモル)を加え、その間温度は50℃に保った。混合物を50℃で1時間攪拌し、次いで0℃に冷却し、酢酸(9.0mL)で処理した。沈殿した生成物を水(100mL)で希釈し、濾過し、水で洗浄し、風乾して、17.010 g(91.6%)の所望の生成物を得た。¹H NMR(DMSO-d₆/400MHz) δ 5.20(s, 1H)、3.76(d, 1H, J=7.4Hz)、3.56(s, 3H)、2.18-2.10(m, 1H)、0.85(d, 6H, J=6.6Hz); ES-MSm/z 215.14(M+H)。

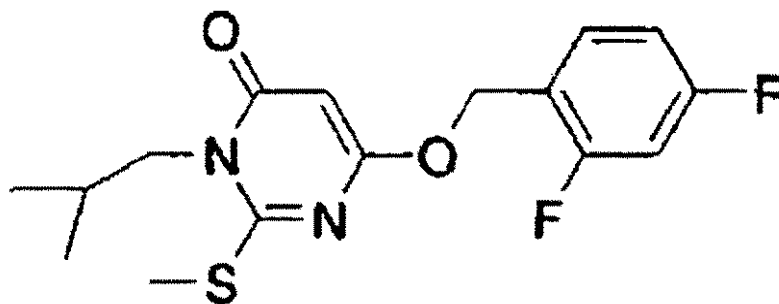
【0610】

10

ステップ3: 6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]-3-(2-メチルプロピル)-2-メチルチオ-3-ヒドロピリミジン-4-オンの調製

【0611】

【化239】



20

6-ヒドロキシ-3-(2-メチルプロピル)-2-メチルチオ-3-ヒドロピリミジン-4-オン(16.800 g、78.4ミリモル)、臭化2,4-ジフルオロベンジル(21.098 g、102モル)、および炭酸カリウム(16.253 g、118ミリモル)をDMF(100mL)に混ぜた混合物を窒素中にて0℃で攪拌した。30分後、それを室温でさらに30分間攪拌し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をジクロロメタンと5%塩酸(20mL)とに分配した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮乾燥した。得られる材料を、20%のヘキサン中酢酸エチルを溶離として使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、15.680 g(58.8%)の所望の生成物を白色粉末として得た。融点89.8～90.2℃; ¹H NMR(CDC1₃/400MHz) δ 7.44-7.38(m, 1H)、6.92-6.78(m, 2H)、5.58(s, 1H)、5.30(s, 2H)、3.88(d, 2H, J=7.8Hz)、2.56(s, 3H)、2.32-2.24(m, 1H)、0.96(d, 6H, J=6.3Hz); 元素分析: C₁₆H₁₇N₂O₂SClF₂に対する計算値: C, 51.27; H, 4.57; N, 7.42。実測値: C, 51.22; H, 4.65; N, 7.38; ES-MSm/z 341.20(M+H)。

30

40

【0612】

ステップ4: 6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]-5-クロロ-3-(2-メチルプロピル)-2-メチルチオ-3-ヒドロピリミジン-4-オンの調製

6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]-3-(2-メチルプロピル)-2-メチルチオ-3-ヒドロピリミジン-4-オン(1.400 g、4.11ミリモル)、N-クロロスクシンイミド(0.577 g、4.32ミリモル)をジクロロメタン(15mL)に混ぜた混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、20%のヘキサン中酢酸エチルを溶離として使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、1.457 g(94.6%)の表題化合物を白色粉末として得た。融点58.0～58.8℃; ¹H NMR(CDC1₃/400MHz) δ 7.48

50

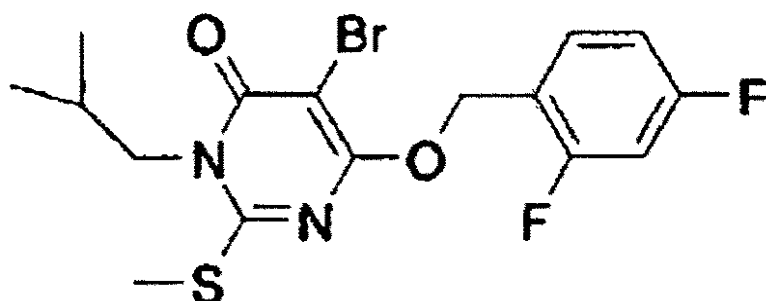
−7.44 (m, 1H)、6.92−6.82 (m, 2H)、5.51 (s, 2H)、3.90 (d, J=7.6 Hz, 2H)、2.55 (s, 3H)、2.30−2.27 (m, 1H)、0.95 (d, J=6.4 Hz, 6H)；元素分析：C₁₆H₁₇N₂O₂SClF₂に対する計算値：C, 51.27；H, 4.57；N, 7.42。実測値：C, 51.22；H, 4.65；N, 7.38；ES-MSm/z 375 (M+H)。

【0613】

(実施例144)

【0614】

【化240】



10

6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]−5-ブromo−3-(2-メチルプロピル)−2-メチルチオ−3-ヒドロピリミジン−4-オン

20

6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]−3-(2-メチルプロピル)−2-メチルチオ−3-ヒドロピリミジン−4-オン (1.400 g、4.11ミリモル)、N-ブromosuccinimide (0.769 g、4.32ミリモル)をジクロロメタン (15 mL)に混ぜた混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、20%のヘキサン中酢酸エチルを溶離として使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、1.672 g (97.0%)の表題化合物を白色粉末として得た。融点70.1~70.8℃；¹H NMR (CDCl₃/400 MHz) δ 7.51−7.45 (m, 1H)、6.94−6.81 (m, 2H)、5.50 (s, 2H)、3.91 (d, J=7.2 Hz, 2H)、2.55 (s, 3H)、2.32−2.28 (m, 1H)、0.95 (d, J=6.8 Hz, 6H)、元素分析：C₁₆H₁₇N₂O₂SB r F₂に対する計算値：C, 45.83；H, 4.09；N, 6.68。実測値：C, 46.07；H, 4.20；N, 6.63；ES-MSm/z 419 (M+H)。

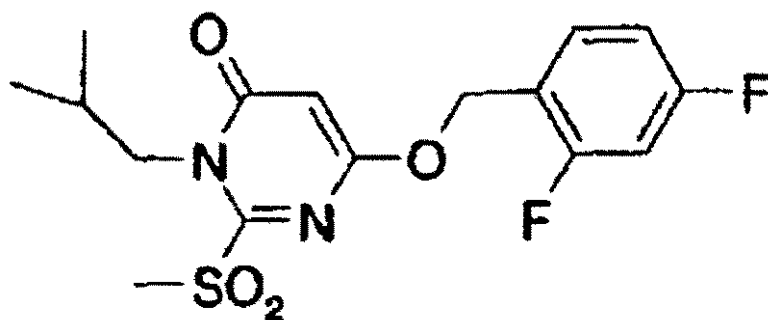
30

【0615】

(実施例145)

【0616】

【化241】



40

6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]−3-(2-メチルプロピル)−2-(メチルスルホニル)−3-ヒドロピリミジン−4-オン

50

6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]-3-(2-メチルプロピル)-2-メチルチオ-3-ヒドロピリミジン-4-オン(3.000g、8.88ミリモル)、m-クロロ過安息香酸(60%、6.338g、22.0ミリモル)をジクロロメタン(150mL)に混ぜた混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、20%のヘキサン中酢酸エチルを溶離として使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、2.093g(63.8%)の表題化合物を白色粉末として得た。

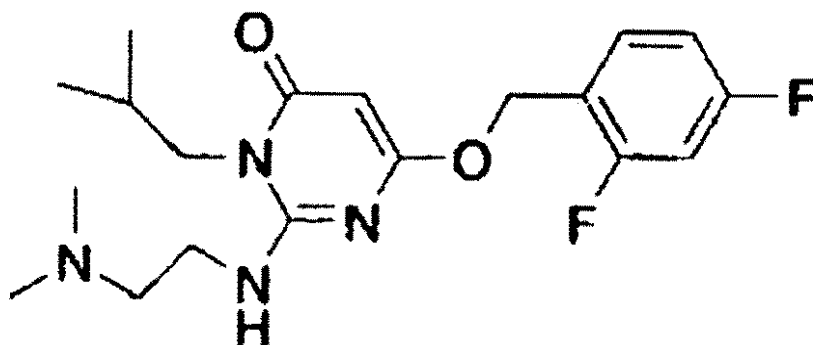
融点110.5~110.9℃; ^1H NMR(CDCl_3 /400MHz) δ 7.44-7.38(m, 1H)、6.96-6.85(m, 2H)、5.88(s, 1H)、5.23(s, 2H)、4.24(d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H)、3.40(s, 3H)、2.41-2.37(m, 1H)、0.95(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H); 元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{SF}_2$ に対する計算値: C, 51.61; H, 4.87; N, 7.52。実測値: C, 51.71; H, 4.98; N, 7.33; ES-MS m/z 373(MW: 372)。

【0617】

(実施例146)

【0618】

【化242】



6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]-2-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-3-(2-メチルプロピル)-3-ヒドロピリミジン-4-オン

6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]-3-(2-メチルプロピル)-2-(メチルスルホニル)-3-ヒドロピリミジン-4-オン(1.49g、4.00ミリモル)、N,N-ジメチルエチレンジアミン(0.529g、6.00ミリモル)、および炭酸カリウム(0.744g、5.60ミリモル)をDMF(10mL)に混ぜた混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、10%のジクロロメタン中メタノールを溶離として使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、1.156g(76.0%)の表題化合物を無色の液状油状物として得た。

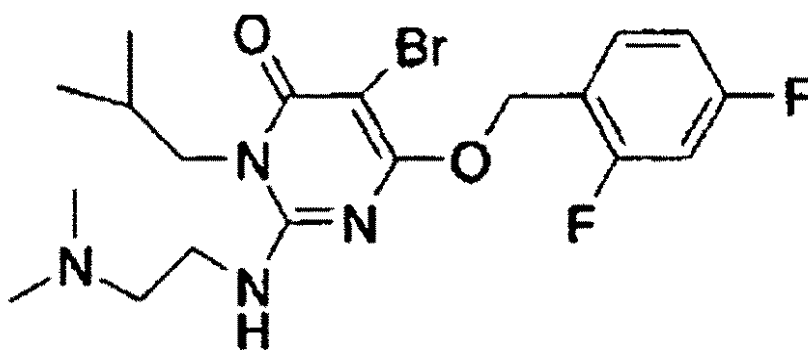
^1H NMR(CDCl_3 /400MHz) δ 7.46-7.40(m, 1H)、6.90-6.79(m, 2H)、5.94(br, 1H)、5.28(s, 1H)、5.22(s, 2H)、3.72(br, 2H)、3.45-3.41(m, 2H)、2.55-2.52(m, 2H)、2.29(s, 6H)、2.07-2.03(m, 1H)、0.97(d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H); 元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_2$ に対する計算値: C, 59.99; H, 6.89; N, 14.73。実測値: C, 59.64; H, 6.93; N, 14.82; ES-MS m/z 381(M+H)。

【0619】

(実施例147)

【0620】

【化 2 4 3】



10

6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]-2-{[2-(ジメチル-アミノ)エチル]アミノ}-5-ブロモ-3-(2-メチルプロピル)-3-ヒドロピリミジン-4-オン

6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]-2-{[2-(ジメチル-アミノ)エチル]アミノ}-3-(2-メチルプロピル)-3-ヒドロピリミジン-4-オン (0.400 g、1.05ミリモル)、N-ブロモスクシンイミド (0.197 g、1.10ミリモル) をジクロロメタン (10 mL) に混ぜた混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、9%のジクロロメタン中メタノールを溶離として使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、0.410 g (85.1%) の表題化合物を白色粉末として得た。融点133.8~135.6℃; ¹H NMR (CDCl₃/400 MHz) δ 7.54-7.48 (m, 1H)、6.92-6.79 (m, 2H)、5.99 (br, 1H)、5.42 (s, 2H)、3.76 (br, 2H)、3.43-3.39 (m, 2H)、2.56-2.53 (m, 2H)、2.29 (s, 6H)、2.07-2.04 (m, 1H)、0.97 (d, J=6.8 Hz, 6H); 元素分析: C₁₉H₂₅N₄O₂BrF₂ に対する計算値: C, 49.68; H, 5.48; N, 12.20。実測値: C, 49.93; H, 5.55; N, 12.22; E S-M S m/z 459 (M+H)。

20

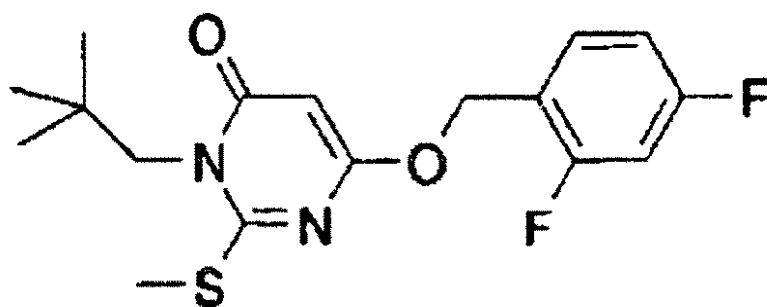
30

【0621】

(実施例148)

【0622】

【化 2 4 4】



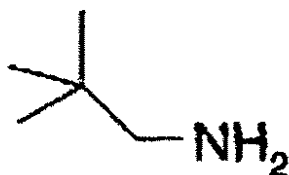
40

6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]-3-(2,2-ジメチルプロピル)-2-メチルチオ-3-ヒドロピリミジン-4-オン

ステップ1: 2,2-ジメチルプロピルアミンの調製

【0623】

【化 2 4 5】



水素化リチウムアルミニウム（10.956 g、0.289 モル）のジエチルエーテル（50 mL）懸濁液に、0℃で、トリメチルアセトニトリル（20.00 g、0.241 モル）の入ったエーテル（100 mL）を加えた。得られる混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、反応混合物に、5%の水酸化ナトリウム溶液をガスが放出されなくなるまで加えた。混合物を濾過した。濾液を硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られる溶液を次のステップでそのまま使用した。

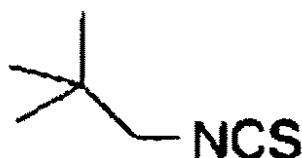
10

【0 6 2 4】

ステップ2：イソチオシアン酸 2, 2-ジメチルプロパンの調製

【0 6 2 5】

【化 2 4 6】



20

2, 2-ジメチルプロピルアミン（8.03 g、0.141 モル）の攪拌溶液に、0～10℃でトリエチルアミン（26.228 g、0.259 モル）および二硫化炭素（49.339 g、0.648 モル）を加えた。攪拌を0.5時間継続した後、室温で過酸化水素（30 wt %、73.46 g、0.0648 モル）を滴下した。1時間後、反応混合物を希塩酸（1：1）で中和して中性にした。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。得られる溶液を次のステップでそのまま使用した。

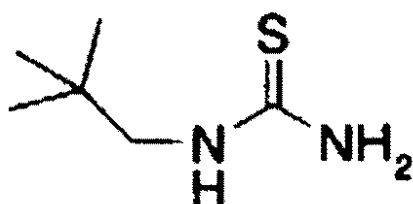
30

【0 6 2 6】

ステップ3：アミノ〔（2, 2-ジメチルプロピル）アミノ〕メタン-1-チオンの調製

【0 6 2 7】

【化 2 4 7】



40

イソチオシアン酸 2, 2-ジメチルプロパンのエーテル溶液に、0℃でアンモニアのメタノール溶液（7 N、55.0 mL）を加えた。次いで、得られる混合物を室温で4時間攪拌した。濃縮した後、黄色がかった残渣を濾過によって収集し、30%のヘキサン中エーテルで洗浄し、乾燥させて、18.889 g（3ステップ全体で53.7%）の白色固体を所望の生成物として得た。¹H NMR（CDCl₃ / 400 MHz）δ 6.24（

50

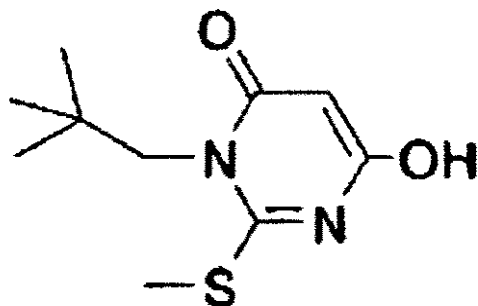
br, 1H)、5.80 (br, 2H)、2.92 (br, 2H)、0.98 (s, 9H)。

【0628】

ステップ4：3-(2,2-ジメチルプロピル)-6-ヒドロキシ-2-メチルチオ-3-ヒドロピリミジン-4-オンの調製

【0629】

【化248】



10

アミノ[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メタン-1-チオン(8.00g、54.7ミリモル)、マロン酸ジエチル(8.767g、54.7ミリモル)、ナトリウムメトキシド(メタノール中25~30%、21.9mL)からなる、激しく攪拌した混合物を窒素中で加熱還流した。5時間後、反応混合物を冷却し、ヨードメタン(8.076g、56.9ミリモル)を加え、温度を50℃に保った。混合物を50℃で1時間攪拌し、次いで10℃に冷却し、酢酸(6.3mL)で処理した。沈殿した生成物を水で希釈した。固体を濾過し、水で洗浄し、風乾して、11.057g(88.5%)の所望の生成物を得た。¹H NMR(DMSO-d₆/400MHz)δ5.22(s, 1H)、3.83(br, 2H)、2.48(s, 3H)、0.98(s, 9H); ES-MS m/z 229.14(M+H)。

20

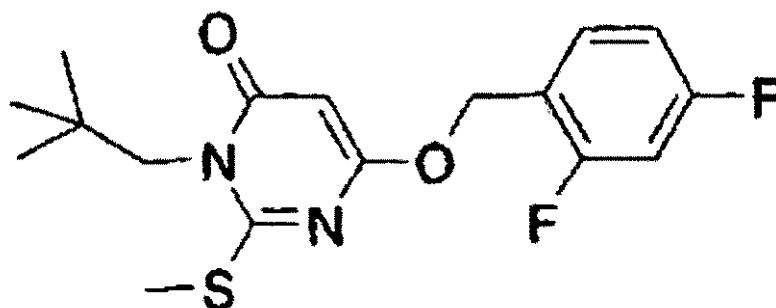
【0630】

ステップ5：6-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]-3-(2,2-ジメチルプロピル)-2-メチルチオ-3-ヒドロピリミジン-4-オンの調製

30

【0631】

【化249】



40

3-(2,2-ジメチルプロピル)-6-ヒドロキシ-2-メチルチオ-3-ヒドロピリミジン-4-オン(11.057g、48.4ミリモル)、臭化2,4-ジフルオロベンジル(15.040g、72.6ミリモル)、および炭酸カリウム(12.049g、87.2ミリモル)をDMF(80mL)に混ぜた混合物を窒素中にて0℃で攪拌した。30分後、それを室温でさらに30分間攪拌し、濾別した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をジクロロメタンと5%塩酸とに分配した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮乾燥した。得られる材料を、20%のヘキサン中EtOAcを溶離と

50

して使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、9.366 g (54.6%) の表題化合物を白色粉末として得た。¹H NMR (CDCl₃/400 MHz) δ 7.42–7.39 (m, 1H)、6.90–6.81 (m, 2H)、5.56 (s, 1H)、5.31 (s, 2H)、3.95 (br, 2H)、2.51 (s, 3H)、1.04 (s, 9H)；元素分析：C₁₇H₂₀N₂O₂SF₂ に対する計算値：C, 57.61；H, 5.69；N, 7.90。実測値：C, 57.83；H, 5.81；N, 7.97；ES-MS m/z 355 (MW: 354)。

【0632】

生物学的評価

p38 キナーゼアッセイ

ヒト p38a のクローニング：

ヒト単球細胞系 THP-1 から単離された RNA から、PCR 増幅によって、ヒト p38acDNA のコード領域を得た。最初の鎖 cDNA は、全 RNA から次のとおりに合成した。すなわち、10 分間かけて 70℃ 加熱にした後、2 分間氷上に置くことで、2 μg の RNA を 10 μl の反応液中で 100 ng のランダムな六量体プライマーにアニールした。次いで、1 μl の RNAsin (Promega、米ウィスコンシン州マディソン)、2 μl の 50 mM dNTP、4 μl の 5×緩衝液、2 μl の 100 mM DTT、および 1 μl (200 U) の Superscript II (商標) AMV 逆転写酵素を加えて cDNA を合成した。ランダムプライマー、dNTP、および Superscript II (商標) 試薬はすべて、Life Technologies、米マサチューセッツ州 Gaithersburg から購入した。反応液を 42℃ で 1 時間インキュベートした。p38cDNA の増幅は、5 μl の逆転写酵素反応液を、80 μl の dH₂O、2 μl の 50 mM dNTP、1 μl の順方向および逆方向の各プライマー (50 pmol/μl)、10 μl の 10×緩衝液、および 1 μl の Expand (商標) ポリメラーゼ (Boehringer、独マンハイム) を含む 100 μl の PCR 反応液に分注して実施した。PCR プライマーは、増幅された断片の 5' および 3' 末端に BamHI 部位が組み込まれており、Genosys から購入したものである。順方向および逆方向プライマーの配列は、それぞれ 5' -GATCGAGGATTCATGTCCTCAGGAGAGGCCCA-3' および 5' GATCGAGGATTCCTCAGGACTCCATCTCTTTC-3' であった。PCR 増幅は、DNA Thermal Cycler (Perkin Elmer) において 94℃ で 1 分間、60℃ で 1 分間、68℃ で 2 分間の 30 サイクルを繰り返して実施した。増幅した後、Wizard (商標) PCR prep (Promega) を用い増幅された断片から過剰なプライマーおよび取り込まれない dNTP を除去し、BamHI (New England Biolabs) で消化した。T. Maniatis、「Molecular Cloning: A Laboratory Manual」、第 2 版 (1989 年) に記載されているように、T-4 DNA リガーゼ (New England Biolabs) を使用して、BamHI 消化した断片を BamHI 消化した pGEX 2T プラスミド DNA (Pharmacia Biotech) に連結した。ライゲーション反応液を、製造者の指示に従って、Life Technologies から購入した化学的にコンピテントな大腸菌 DH10B 細胞に入れて形質転換した。Promega Wizard (商標) ミニプレップキットを使用して、得られる細菌コロニーからプラスミド DNA を単離した。Prism (商標) (Applied Biosystems Inc.) を用い、DNA Thermal Cycler (Perkin Elmer) で、適切な BamHI 断片を含むプラスミドの配列を決定した。両方のヒト p38a アイソフォームをコードしていた cDNA クローンを同定した (Lee ら、Nature 第 372 巻、739 ページ)。pGEX 2T のクローニング部位、すなわち GST コード領域の 3' 側に挿入された p38a-2 (CSB-2) に対する cDNA を含んでいたクローンの一方を pMON35802 と名付けた。このクローンに対して得られた配列は、Lee らによって報告された cDNA クローンの正確な写しである。この発現プラスミドは、GST-p38a 融合タンパク質の産生を可能に

10

20

30

40

50

する。

【0633】

ヒト p38α の発現

大腸菌 DH10B 系統 (Life Technologies、Gibco-BRL) 中でプラスミド pMON35802 から GST/p38α 融合タンパク質を発現させた。100 mg/ml のアンピシリンを含む Luria Broth (LB) 中で終夜培養物を増殖させた。翌日、500 ml の新鮮な LB に 10 ml の終夜培養物を播種し、培養物が 600 nm で 0.8 の吸光度に到達するまで 2 リットル容フラスコにおいて一定に振盪しながら 37℃ で増殖させた。イソプロピル β-D-チオガラクトシダーゼ (IPTG) を最終濃度の 0.05 mM まで加えて、融合タンパク質の発現を誘発した。培養物を室温で 3 時間振盪し、遠心分離によって細胞を収集した。細胞ペレットは、タンパク質を精製するまで冷凍保存した。

10

【0634】

p38 キナーゼ-α の精製

特に言及しない限り、すべての化学薬品は、Sigma Chemical Co. からのものであった。5 つの 1 L 容振盪フラスコ発酵物から収集した 20 グラムの大腸菌細胞ペレットを、PBS (140 mM の NaCl、2.7 mM の KCl、10 mM の Na_2HPO_4 、1.8 mM の KH_2PO_4 、pH 7.3) に再懸濁して体積を 200 ml とした。細胞懸濁液を、2 M の DTT で DTT が 5 mM になるように調整し、次いで 5 本の 50 ml 容 Falcon コニカルチューブに等分した。細胞を 1 cm のプローブで 3 × 1 分間 (パルス) 氷上で超音波処理した (Ultrasonics W375 モデル)。溶解した細胞材料を遠心分離 (12,000 × g、15 分間) によって除去し、澄んだ上清をグルタチオン-セファロース樹脂 (Pharmacia) に塗布した。

20

【0635】

グルタチオン-セファロースアフィニティークロマトグラフィー

12 ml の 50% グルタチオンセファロース-PBS 懸濁液を 200 ml の澄んだ上清に加え、室温で 30 分間バッチ形式でインキュベートした。遠心分離 (600 × g、5 分) によって樹脂を収集し、2 × 150 ml の PBS / 1% トリトン X-100、続いて 4 × 40 ml の PBS で洗浄した。p38 キナーゼを GST-p38 融合タンパク質から切断するために、グルタチオン-セファロース樹脂を、250 単位のトロンビンプロテアーゼ (Pharmacia、比活性 > 7500 単位/mg) を含む 6 ml の PBS に再懸濁し、室温で 4 時間穏やかに混合した。グルタチオン-セファロース樹脂を遠心分離 (600 × g、5 分) によって除去し、PBS (2 × 6 ml) で洗浄した。p38 キナーゼタンパク質を含む PBS 洗浄画分および消化物上清をプールし、PMSF が 0.3 mM になるように調整した。

30

【0636】

Mono Q 陰イオン交換クロマトグラフィー

トロンビンによって切断した p38 キナーゼを FPLC-陰イオン交換クロマトグラフィーによってさらに精製した。トロンビンによって切断したサンプルを緩衝液 A (25 mM の HEPES、pH 7.5、25 mM の β-グリセロリン酸、2 mM の DTT、5% のグリセリン) で 2 倍に希釈し、緩衝剤 A で平衡にした Mono Q HR10/10 (Pharmacia) 陰イオン交換カラムに注射した。このカラムを 160 ml の 0.1 M ~ 0.6 M NaCl / 緩衝液 A 勾配 (流速 2 ml / 分) で溶出した。200 mM の NaCl でピーク溶出する p38 キナーゼを収集し、Filtron10 濃縮装置 (Filtron Corp.) で 3 ~ 4 ml に濃縮した。

40

【0637】

Sephacryl S100 ゲル濾過クロマトグラフィー

濃縮した Mono Q-p38 キナーゼ精製サンプルをゲル濾過クロマトグラフィー (緩衝液 B (50 mM の HEPES、pH 7.5、50 mM の NaCl、2 mM の DTT、5% のグリセリン) で平衡にした Pharmacia 製 HiPrep 26/60 Sepha

50

c r y l S 1 0 0 カラム) によって精製した。緩衝液 B を流速 0. 5 m l / 分で用いてカラムからタンパク質を溶出し、280nm の光吸収によってタンパク質を検出した。(S D S ポリアクリルアミドゲル電気泳動法によって検出された) p 3 8 キナーゼを含む画分をプールし、-80℃で凍結させた。5 L の大腸菌振盪フラスコ発酵物からの典型的な精製タンパク質の収量は、35mg の p 3 8 キナーゼであった。

【0638】

In V i t r o アッセイ

化合物がヒト p 3 8 キナーゼ α を阻害し得る能力を、2 種の i n v i t r o 試験法を使用して評価した。最初の方法では、活性化したヒト p 3 8 キナーゼ α は、 γ ^{3 2} P - A T P (^{3 2} P - A T P) の存在下でビオチン標識された基質 P H A S - I (リン酸化され、熱および酸に安定な、タンパク質-インスリン誘発性の) をリン酸化する。P H A S - I は、アッセイ前にビオチン標識されているので、アッセイ中にリン酸化される基質を捕捉する手段となる。p 3 8 キナーゼは、M K K 6 によって活性化した。化合物は、1 % の D M S O を使用する 100 μ M ~ 0. 001 μ M の範囲の 10 倍段階希釈で試験した。各濃度の阻害剤を 3 通りに試験した。

【0639】

すべての反応は、96 ウェルポリプロピレンプレートで実施した。各反応ウェルは、25mM の H E P E S p H 7. 5、10mM の酢酸マグネシウム、および 50 μ M の未標識 A T P を含んでいた。このアッセイでは、十分なシグナルを実現するために p 3 8 の活性化が必要となった。ビオチン標識された P H A S - I は、50 μ l の反応体積あたり 1 ~ 2 μ g で使用し、最終濃度は 1. 5 μ M とした。活性化したヒト p 3 8 キナーゼ α は、50 μ l の反応体積あたり 1 μ g で使用し、最終濃度は 0. 3 μ M となった。 γ ^{3 2} P - A T P を使用して、P H A S - I のリン酸化を追跡した。^{3 2} P - A T P は、比放射能が 3000 C i / ミリモルであり、反応体積 50 μ l あたり 1. 2 μ C i で使用した。反応は、30℃で1時間または一晩進行させた。

【0640】

インキュベートした後、20 μ l の反応混合物を、リン酸緩衝生理食塩水で予め湿らせた高処理量のストレプトアビジンコートされたフィルタープレート (S A M - ストレプトアビジン-マトリックス、P r o m e g a) に移した。移された反応混合物は、P r o m e g a プレートのストレプトアビジン膜に 1 ~ 2 分間接触するようにした。^{3 2} P が組み込まれているビオチン標識 P H A S - I を捕捉した後、各ウェルを、2 M の N a C l で 3 回、1 % のリン酸を含む 2 M の N a C l で 3 回、蒸留水で 3 回、および最後に 95 % のエタノールで 1 回洗浄して、取り込まれない ^{3 2} P - A T P を除去した。フィルタープレートを風乾し、20 μ l のシンチラントを加えた。プレートをシールし、カウントした。

【0641】

^{3 3} P - A T P 存在下で p 3 8 キナーゼ α によって誘発される E G F R P (上皮成長因子受容体ペプチド、21 量体) のリン酸化に基づく第 2 のアッセイ形態も使用した。化合物は、1 % D M S O 中 100 μ M ~ 0. 001 μ M の範囲の 10 倍段階希釈で試験した。各濃度の阻害剤を 3 通りに試験した。化合物は、25mM の H e p e s p H 7. 5、10mM の酢酸マグネシウム、4 % のグリセリン、0. 4 % のウシ血清アルブミン、0. 4 mM の D T T、50 μ M の未標識 A T P、25 μ g の E G F R P (200 μ M)、および 0. 05 μ C i の ^{3 3} P - A T P の存在下、50 μ l の反応体積で評価した。0. 09 μ g の活性化した精製ヒト G S T - p 3 8 キナーゼ α を加えて反応を開始した。活性化は、50 μ M の A T P の存在下、G S T - M K K 6 (5 : 1、p 3 8 : M K K 6) を使用して 30℃で1時間実施した。室温で 60 分間インキュベートした後、150 μ l の A G 1 $\times$ 8 樹脂の入った 900mM のギ酸ナトリウム緩衝液、p H 3. 0 (1 体積の樹脂に対して 2 体積の緩衝液) を加えて反応を停止した。混合物をピペット操作によって 3 回混合し、樹脂を安定させた。合計 50 μ l の澄んだ溶液上澄みを、反応ウェルから M i c r o l i t e - 2 プレートに移した。次いで、M i c r o l i t e プレートの各ウェルに 150 μ l の M i c r o s c i n t 40 を加え、プレートを密閉し、混合し、カウントした。

【 0 6 4 2 】

上記プロトコルのアッセイを使用して、上記実施例の化合物の IC_{50} 値を決定した。
結果を表 1 に示す。

【 0 6 4 3 】

【表 1 - 1】

表 1

実施例番号	KI μ M	IC50 μ M
1 (ステップ4)	0.156	0.299
2	0.379	0.732
3	0.081	0.158
5	0.222	0.531
6	0.104	0.251
7	0.14	0.334
8	0.0123	0.0238
9	0.0616	0.119
10	0.00703	0.0141
11	0.0622	0.15
12	0.0363	0.0696
13	0.435	0.818
14	0.0157	0.0298
15	0.00686	0.0142
16	0.00173	0.0046
17	0.118	0.217
18	0.0419	0.08
19	0.132	0.27
20	0.297	0.605
21	0.166	0.304
22	0.00905	0.0183
23	0.0111	0.0216
25	0.0283	0.053
26	0.119	0.23
27	0.0716	0.131
28	0.00637	0.0128
29	0.476	0.81
30	0.756	1.22
31	0.343	0.615
32	0.532	0.954
33	0.00662	0.013
34	0.00209	0.005
35	0.00332	0.0072
36	0.0127	0.0238
37	0.00595	0.0125
38	1.69	3.18
39	0.0591	0.112
41	0.144	0.26
42	0.181	0.328

10

20

30

40

【 0 6 4 4 】

【表 1 - 2】

実施例番号	KI μ M	IC50 μ M
43	0.0606	0.11
46	0.378	0.608
47	0.557	1.02
48	0.00637	0.0128
49	0.00882	0.0173
52	0.0493	0.0804
53	0.0155	0.0263
55	0.0124	0.0212
58	1.07	1.66
59	0.319	0.497
60	0.451	0.703
61	0.371	0.578
66	0.522	0.813
67	0.238	0.372
68	0.555	0.864
69	0.31	0.484
70	0.148	0.296
71	0.155	0.346
72	0.0799	0.164
73	0.0905	0.181
74	0.247	0.497
75	0.127	0.256
76	0.31	0.594
77	0.315	0.612
78	0.252	0.49
79	0.139	0.267
81	0.133	0.256
82	0.202	0.392
83	1.11	2.33
84	0.976	2.04
85	1.16	2.43
86	0.159	0.334
87	0.114	0.239
88	0.255	0.557
89	0.181	0.391
90	0.278	0.6
91	0.0414	0.0879
92	0.304	0.637
93	0.0137	0.0299
94	0.0661	0.131
95	0.048	0.102
96	0.105	0.221
97	0.102	0.215
98	0.0685	0.139

10

20

30

40

【 0 6 4 5 】

【表 1 - 3】

実施例番号	KI μ M	IC50 μ M
99	0.109	0.229
100	0.123	0.249
101	0.19	0.398
102	0.0734	0.155
103	0.157	0.33
104	0.0781	0.143
105	0.00704	0.0142
106	0.0147	0.0281
107	0.0103	0.0223
108	0.0102	0.0221
109	0.0247	0.0516
110	0.000205	0.0017
111	0.00658	0.0142
112	0.00814	0.0172
113	0.0101	0.0196
114	0.0274	0.051
115	0.000713	0.0026
116	0.00947	0.0185
118	0.774	1.68
119	0.0166	0.0317
120	0.0285	0.0594
121	0.675	1.38
122	0.0621	0.129
123	0.174	0.38
125	0.372	0.786

【0646】

TNF細胞アッセイ

ヒト末梢血単核球の単離方法：

抗凝血剤としてEDTAを含むVacutainer管にヒト全血を収集した。血液サンプル（7ml）を、15ml容丸底遠心管中の5mlのPMN細胞分離培地（Robbins Scientific）上に慎重に層状に重ねた。このサンプルをスイングアウトローターに入れて室温で30～35分間、450～500×gで遠心分離した。遠心分離の後、細胞の上部バンドを取り出し、PBSw/oカルシウムまたはマグネシウムで3回洗浄した。細胞を室温で10分間、400×gで遠心分離した。細胞を2百万細胞/mlの濃度でMacrophage Serum Free Medium（Gibco BRL）に再懸濁した。

【0647】

ヒトPBMのLPS刺激

PBM細胞（0.1ml、2百万/ml）を、平底96ウェルマイクロタイタープレート中で0.1mlの化合物（10～0.41μM、最終濃度）と共に1時間インキュベ

トした。化合物を最初にDMSOに溶解させ、TCMで希釈して最終濃度を0.1%のDMSOとした。次いで、LPS (Calbiochem、最終濃度20 ng/ml) を0.010 mlの体積で加えた。培養物を37℃で終夜インキュベートした。次いで上清を取り出し、TNF- α およびIL1- β に対するELISAによって試験した。MTSを使用して生存度を分析した。0.1 mlの上清を収集した後、残存する0.1 ml細胞に0.020 mlのMTSを加えた。細胞を37℃で2~4時間インキュベートし、次いで490~650 nmでO.D.を測定した。

【0648】

U937ヒト組織球性リンパ腫細胞系の維持および分化

U937細胞(ATCC)を、10%のウシ胎児血清、100 IU/mlのペニシリン、100 μ g/mlのストレプトマイシン、および2 mMのグルタミン(Gibco)を含むRPMI 1640で増殖させた。100 mlの培地中の5千万個の細胞を、20 ng/mlの13-酢酸12-ミリスチン酸ホルボール(Sigma)と共に24時間インキュベートして単球分化の終末へと誘導した。細胞を遠心分離(200 $\times$ g 5分間)によって洗浄し、100 mlの新鮮な培地に再懸濁した。24~48時間後、細胞を収集し、遠心分離し、2百万細胞/mlで培地に再懸濁した。

【0649】

U937細胞によるTNF産生のLPS刺激

U937細胞(0.1 ml、2百万/ml)を、96ウェルマイクロタイタープレート中で0.1 mlの化合物(0.004~50 μ M、最終濃度)と共に1時間インキュベートした。化合物をDMSO中10 mMの保存液として調製し、細胞アッセイで最終DMSO濃度が0.1%となるように培地で希釈した。次いで、LPS(大腸菌、最終濃度100 ng/ml)を0.02 mlの体積で加えた。37℃で4時間インキュベートした後、培地中に放出されたTNF α の量をELISAによって定量した。阻害活性をIC50(μ M)として示す。

【0650】

ラットアッセイ

LPSを接種したラットに基づくモデルを使用して、新規な化合物の効力を、TNF産生のブロックにおいても評価した。オスのHarlen Lewisラット[Sprague Dawley Co.]をこのモデルで使用した。各ラットは、体重が約300 gであり、試験前に一晩絶食させた。化合物は、(腹腔内、皮下、および静脈内投与も少数の例で使用したが)通常は経口胃管栄養法によってLPS投与の1~24時間前に投与した。ラットに、30 μ g/kgのLPS[チフス菌、Sigma Co.]を尾静脈から静脈内投与した。LPS投与の1時間後、心穿刺によって血液を収集した。酵素結合免疫吸着検定法(「ELISA」)[Biosource]によるTNF- α の定量分析まで血清サンプルを-20℃で保存した。アッセイのその他の詳細は、Perretti, M.ら、Br. J. Pharmacol. (1993年)、第110巻、868~874ページに記載されており、この文献を参照として本出願に援用する。

【0651】

マウスアッセイ

LPSによるTNF α 産生のマウスモデル

10~12週齢のメスのBALB/cマウスにおいて、100 ngのリポ多糖(チフス菌由来)を含む0.2 mlの生理食塩水を尾静脈注射してTNF α を誘導した。1時間後、マウスの血液を眼窩後の洞から採取し、凝固した血液からの血清中のTNF濃度をELISAによって定量した。通常、血清TNFのピークレベルは、LPSを注射してから1時間後に2~6 ng/mlの範囲に及んだ。

【0652】

LPS注射の1時間または6時間前に、試験した化合物を、0.2 mlの0.5%メチルセルロースおよび0.025%のTween 20を含む水の懸濁液として、絶食したマウスに経口胃管栄養法によって投与した。1時間のプロトコルでは、Cmax血漿レベル

10

20

30

40

50

での化合物の効力の評価が可能になり、一方6時間のプロトコルでは、化合物の作用持続時間の推定が可能になった。有効性は、賦形剤のみを与えたLPS注射マウスに対する血清TNFレベルのパーセント阻害として各時点で決定した。

【0653】

マウスにおけるコラーゲン誘発関節炎の誘発および評価

本明細書に参照として援用する、J. M. Stuart、「Collagen Autoimmune Arthritis」、Annual Rev. Immunol. 第2巻：199ページ（1984年）に記載されている手順に従って、マウスの関節炎を誘発した。詳細には、8～12週齢のオスのDBA/1マウスにおいて、50 μ gのニワトリII型コラーゲン（CII）（Dr. Marie Griffiths、ユタ大学、米ユタ州ソルトレークシティより提供されたもの）を含むフロイント完全アジュバント（Sigma）を0日目に尾の付け根から注射して、関節炎を誘発した。注射体積は100 μ lであった。21日目に、動物を50 μ gのCIIを含むフロイント不完全アジュバント（体積100 μ l）で追加免疫した。関節炎の徴候があるかどうか、各週に数回動物を評価した。足に発赤または腫脹のあるいかなる動物も関節炎であるとみなした。関節炎の足の得点記録は、Woolleyら、「Genetic Control of Type I Collagen Induced Arthritis in Mice: Factors Influencing Disease Susceptibility and Evidence for Multiple MHC Associated Gene Control.」、Trans. Proc.、第15巻：180ページ（1983年）に記載されている手順に従って実施した。重症度の得点記録は、各足について1～3のスコア（最大スコアは12/マウス）を使用して実施した。足指または足の発赤または腫脹を少しでも示す動物には1のスコアをつけた。足全体のひどい腫脹または変形には2のスコアをつけた。関節の強直には3のスコアをつけた。動物は8週間にわたり評価した。1群あたり8～10匹の動物を使用した。

【0654】

上記の実施形態の詳細な記述は、ある特定の使用の必要条件に最も適したものになり得るので、他の当業者が本発明をその数多くの形で適合させ、応用することができるように、他の当業者に本発明、その原理、およびその実際的な適用例を知らせるものに過ぎない。したがって、本発明は、上記実施形態に限定されず、様々に変更することができる。

10

20

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2005/003063

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D239/60 C07D239/52 C07D403/04 C07D401/04 C07D405/14 A61K31/513 A61P29/00 A61P11/06 A61P19/02		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, INSPEC, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 01 190670 A (NISSAN CHEM IND LTD) 31 July 1989 (1989-07-31) page 4 - page 59	1-16
X	EP 0 339 105 A (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 2 November 1989 (1989-11-02) page 15 - page 23; table 1	1-16
X	PRYSTAS, MIROSLAV ET AL: "N-Substituted derivatives of 4-hydroxy-6(1H)-pyrimidinone" COLLECTION OF CZECHOSLOVAK CHEMICAL COMMUNICATIONS, 32(3), 1298-304 CODEN: CCCCCK; ISSN: 0010-0765, 1967, XP009062031 page 1299; compounds XV,XVI,XVII,XVIII page 1301; compounds XL,XLI,XLII,XLIII,XLIV	1-5,8
	-/-	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document delining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 February 2006		Date of mailing of the international search report 03/03/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Papathoma, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2005/003063

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	QUESADA, ANTONIO ET AL: "2-Benzylamino-6-benzoyloxy pyrimidin-4(3H)-one: hydrogen-bonded chains of rings linked into sheets by a .pi.-.pi.-stacking interaction" ACTA CRYSTALLOGRAPHICA, SECTION C: CRYSTAL STRUCTURE COMMUNICATIONS, C59(7), 0400-0402 CODEN: ACSCEE; ISSN: 0108-2701, 2003, XP002368238 page 0400; compound I	1-5,8
Y	WO 03/068230 A (PHARMACIA CORPORATION; DEVADAS, BALEKUDRU; WALKER, JOHN; SELNESS, SHAU) 21 August 2003 (2003-08-21) abstract; claims 1-74; examples 1-733	1-22
Y	WO 03/059891 A (PHARMACIA CORPORATION; HEPPERLE, MICHAEL; JEROME, KEVIN, D; WALKER, JO) 24 July 2003 (2003-07-24) abstract; claims 1-58; examples 1-14; tables 1-7 page 98 - page 107	1-22
P,X	WO 2004/087677 A (PHARMACIA CORPORATION; DURLEY, RICHARD; DEVADAS, BALEKUDRU; MADSEN, HE) 14 October 2004 (2004-10-14) abstract page 236 - page 345; claims 1-12	1-22
P,X	WO 2005/012286 A (AMGEN INC) 10 February 2005 (2005-02-10) abstract; claims 1-22; examples 1-39	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2005/003063

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 1190670	A	31-07-1989	NONE	
EP 0339105	A	02-11-1989	JP 63112566 A US 4908379 A	17-05-1988 13-03-1990
WO 03068230	A	21-08-2003	AU 2003217433 A1 BR 0307631 A CA 2476012 A1 CN 1646125 A EP 1490064 A1 HR 20040707 A2 JP 2005531501 T MA 27268 A1	04-09-2003 21-12-2004 21-08-2003 27-07-2005 29-12-2004 31-12-2004 20-10-2005 01-04-2005
WO 03059891	A	24-07-2003	AU 2003209321 A1 BR 0306988 A CA 2474239 A1 EP 1470112 A1 JP 2005519895 T	30-07-2003 23-11-2004 24-07-2003 27-10-2004 07-07-2005
WO 2004087677	A	14-10-2004	AU 2004226165 A1 CA 2521081 A1	14-10-2004 14-10-2004
WO 2005012286	A	10-02-2005	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 C 0 7 D 403/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/513 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/515 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/06 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/02 (2006.01)
 A 6 1 P 29/02 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 7/02 (2006.01)
 A 6 1 P 9/04 (2006.01)
 A 6 1 P 9/14 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 9/08 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)
 A 6 1 P 21/04 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 27/06 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 31/04 (2006.01)
 A 6 1 P 33/06 (2006.01)
 A 6 1 P 31/18 (2006.01)
 A 6 1 P 37/04 (2006.01)
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/22 (2006.01)
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)
 A 6 1 P 31/16 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 39/02 (2006.01)

C 0 7 D 401/12
 C 0 7 D 403/12
 A 6 1 K 31/513
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/515
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 19/06
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 25/02 1 0 1
 A 6 1 P 29/02
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 9/10 1 0 3
 A 6 1 P 7/02
 A 6 1 P 9/04
 A 6 1 P 9/14
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 9/08
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 43/00
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 25/02
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 33/06
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 37/04
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 31/22
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 31/16
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 31/22
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 P 13/10	(2006.01)	A 6 1 P 31/16
A 6 1 P 13/08	(2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 39/02
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 19/10
A 6 1 P 31/10	(2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 33/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/10
A 6 1 P 7/04	(2006.01)	A 6 1 P 13/08
A 6 1 P 1/14	(2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 31/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/04
A 6 1 P 27/16	(2006.01)	A 6 1 P 31/10
		A 6 1 P 33/02
		A 6 1 P 7/04
		A 6 1 P 1/14
		A 6 1 P 31/00
		A 6 1 P 27/16

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

(72)発明者 ランス クリストファー クリスティ
アメリカ合衆国 6 3 0 1 7-1 7 3 2 ミゾーリ州 チェスターフィールド市 チェスターフィールド・パークウェイ・ウェスト 7 0 0 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

(72)発明者 バレクドゥル デヴァダス
アメリカ合衆国 6 3 0 1 7-1 7 3 2 ミゾーリ州 チェスターフィールド市 チェスターフィールド・パークウェイ・ウェスト 7 0 0 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

(72)発明者 ヒーサー マーガレット マッドセン
アメリカ合衆国 6 3 0 1 7-1 7 3 2 ミゾーリ州 チェスターフィールド市 チェスターフィールド・パークウェイ・ウェスト 7 0 0 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

(72)発明者 ローラ マルフォ
アメリカ合衆国 6 3 0 1 7-1 7 3 2 ミゾーリ州 チェスターフィールド市 チェスターフィールド・パークウェイ・ウェスト 7 0 0 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

(72)発明者 ショーン セルネス
アメリカ合衆国 6 3 0 1 7-1 7 3 2 ミゾーリ州 チェスターフィールド市 チェスターフィールド・パークウェイ・ウェスト 7 0 0 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB02 BB07 BB09 CC29 DD03 DD10 DD12 DD22
EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC44 BC50 BC73 GA07 GA08 GA09
GA12 MA02 MA05 NA14 ZA01 ZA02 ZA07 ZA08 ZA16 ZA20
ZA21 ZA22 ZA33 ZA34 ZA36 ZA42 ZA45 ZA53 ZA54 ZA59

ZA66 ZA68 ZA69 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97 ZB05
ZB08 ZB09 ZB11 ZB15 ZB21 ZB26 ZB27 ZB31 ZB32 ZB33
ZB35 ZB38 ZC20 ZC31 ZC35 ZC37 ZC52 ZC54 ZC55

【要約の続き】

