(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2006 年10 月12 日 (12.10.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/106914 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 239/42 (2006.01) *A61P 19/02* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/306825

(22) 国際出願日: 2006 年3 月31 日 (31.03.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2005-101994 2005 年3 月31 日 (31.03.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 参天製薬株式会社 (**SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.**) [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄３丁目９番１９号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 田島 久嗣 (**TAJIMA, Hisashi**) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町８９１６－１６ 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 本田 崇宏 (**HONDA, Takahiro**) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町８９１６－１６ 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 川島 健二 (**KAWASHIMA, Kenji**) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町８９１６－１６ 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 岡本 和義 (**OKAMOTO, Kazuyoshi**) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町８９１６－１６ 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 山本 実 (**YAMAMOTO, Minoru**) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町８９１６－１６ 参天製薬株式会社内 Nara (JP).

(74) 代理人: 日比 紀彦, 外(**HIBI, Norihiko et al.**); 〒5420086 大阪府大阪市中央区西心斎橋１丁目１３番１８号イナバビル３階 キシモト特許事務所内 Osaka (JP).

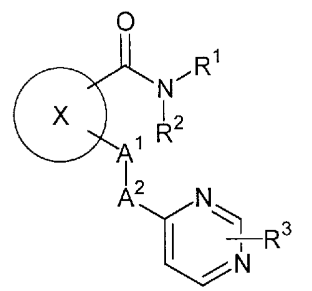
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, 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.

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

[続葉有]

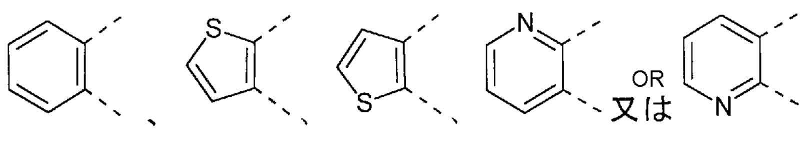
(54) **Title:** NOVEL CYCLIC COMPOUND HAVING PYRIMIDINYLALKYLTHIO GROUP

(54) 発明の名称: ピリミジニルアルキルチオ基を有する新規環式化合物



(1)

(2)



(57) **Abstract:** The present invention aims to synthesize novel cyclic compounds having a pyrimidinylalkylthio group and to find pharmacological effects of such compounds. Specifically disclosed is a compound represented by the formula (1) below or a salt thereof. In the formula (1), ring X represents formulae (2) ; R^1 and R^2 respectively represent a hydrogen atom, an alkyl group, an aryl group, an aromatic heterocyclic group or the like; R^3 represents a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxy group, an alkoxy group, an aryloxy group, an alkyl group, an aryl group, an amino group, an alkylamino group or the like; A^1 represents a sulfur atom or the like; and A^2 represents an alkylene group.

[続葉有]

WO 2006/106914 A1

WO 2006/106914 A1

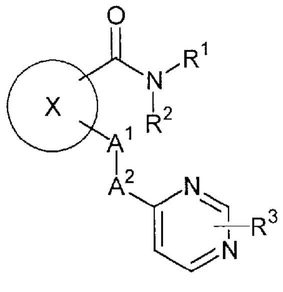
添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

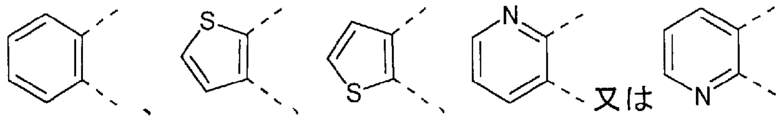
本発明は、ピリミジルアルキルチオ基を有する新規環式化合物の合成研究及びそれらの化合物の薬理作用を見出すことを課題とする。本発明により式(1)で表される化合物又はその塩が提供される。

【化1】



(1)

式中、環Ｘは



を示し；R^1とR^2は水素原子、アルキル基、アリール基又は芳香族複素環基等を示し；R^3は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、アリール基、アミノ基、アルキルアミノ基等を示し；A^1は硫黄原子等を示し；A^2はアルキレン基を示す。

明 細 書

ピリミジニルアルキルチオ基を有する新規環式化合物

技術分野

[0001] 本発明は医薬として有用なピリミジニルアルキルチオ基を有する新規環式化合物又はその塩に関する。それらの化合物は血管新生が関与する疾患の治療剤、特に癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の治療剤として有用である。

背景技術

[0002] 血管新生とは既存の血管から新しい血管ネットワークが形成される現象であり、おもに細小血管で観察される。血管新生は本来生理的な現象であり、胎生期の血管形成にとって必須であるが、成人では通常、子宮内膜、卵胞等の限られた部位や創傷治癒の過程等の限られた時期にしか観察されない。ところが、癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の疾患において病的な血管新生が観察され、それらの疾患の病態進展と密接に関係している。血管新生はその促進因子と抑制因子のバランスにより調節されており、それらのバランスが崩れることにより血管新生が発生すると考えられている(非特許文献1、非特許文献2参照)。

[0003] 血管内皮細胞増殖因子(以下、『VEGF』とする)は、血管内皮細胞表面に存在する受容体(Flt−1、KDR/Flk−1等)に特異的に作用して、血管内皮細胞の増殖、遊走、管腔形成による毛細血管ネットワークの構築を促進する因子であり、血管新生の発生において非常に重要な役割を担っている。そのため、このVEGFを阻害して、血管新生の発生を制御することにより、血管新生が関与する疾患を治療する試みが数多く報告されている。このような治療に用いる薬物として、例えば、インドリン−２−オン誘導体(特許文献1参照)、フタラジン誘導体(特許文献2参照)、キナゾリン誘導体(特許文献3参照)、アントラニル酸アミド誘導体(特許文献4参照)、２−アミノニコチン

酸誘導体(特許文献5参照)、4－ピリジルアルキルチオ誘導体(特許文献6参照)等を挙げることができる。

[0004] しかし、これらの特許文献には、ピリミジニルアルキルチオ基を有する環式化合物に関する記載はなされていない。

[0005] 一方、ピリミジニルアルキルチオ基を有する環式化合物が、特許文献7に報告されている。特許文献7は、HIV阻害活性を有するピリミジン誘導体に関するものであるが、その特許文献には膨大な組み合わせの化学構造が開示されているだけで、本発明に係るピリミジニルアルキルチオ基を有する環式化合物の具体的な開示は一切なされていない。

非特許文献1:Molecular Medicine vol.35 臨時増刊号 「症候・病態の分子メカニズム」、中山書店、73－74(1998)

非特許文献2:蛋白質 核酸 酵素 増刊 「最先端創薬」、共立出版、 1182－1187(2000)

特許文献1:国際公開WO98/50356号パンフレット

特許文献2:国際公開WO98/35958号パンフレット

特許文献3:国際公開WO97/30035号パンフレット

特許文献4:国際公開WO00/27819号パンフレット

特許文献5:国際公開WO01/55114号パンフレット

特許文献6:国際公開WO04/078723号パンフレット

特許文献7:国際公開WO03/016306号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0006] ピリミジニルアルキルチオ基を有する新規環式化合物の合成研究及びそれらの化合物の薬理作用を見出すことは非常に興味深い課題である。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者等はピリミジニルアルキルチオ基を有する環式化合物の合成研究を行い、数多くの新規化合物を創製することに成功した。

[0008] さらに、それらの化合物の薬理作用を種々研究したところ、それらの化合物は血管

新生阻害作用を有し、血管新生が関与する疾患の治療剤、特に癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成させた。

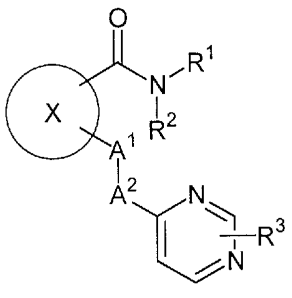
発明の効果

[0009] 本発明は医薬として有用なピリミジニルアルキルチオ基を有する新規環式化合物又はその塩を提供する。本発明に係る新規環式化合物は、優れた血管新生阻害作用を有し、血管新生が関与する疾患、例えば、癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の治療剤として有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0010] 本発明は一般式(1)で表される化合物又はその塩(以下、特記なき限り『本発明化合物』とする)及び本発明化合物を含有する医薬組成物に関する。本発明化合物の医薬用途をより詳しく説明すると、本発明化合物を有効成分とする血管新生が関与する疾患の治療剤に関するものであり、例えば、癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の治療剤に関するものである。

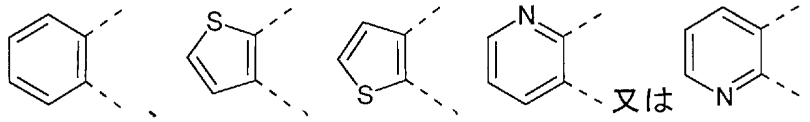
[化1]



(1)

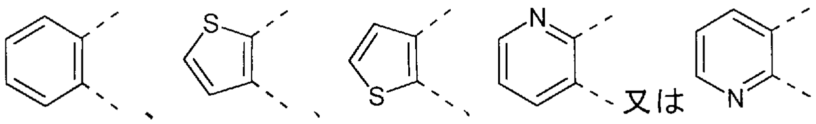
[0011] [式中、環Xは

[化2]



を示し、

該



[0012] はハロゲン原子及びアルキル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく;

R^1とR^2は同一又は異なって水素原子、アルキル基、アリール基又は芳香族複素環基を示し;

R^1又はR^2がアルキル基の場合、該アルキル基はアリール基、ハロゲノアリール基、アルコキシアリール基及びアルキルアリール基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく;

R^1又はR^2がアリール基の場合、該アリール基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アルキル基、ハロゲノアルキル基、アリール基、ハロゲノアリール基、アルコキシアリール基及びアルキルアリール基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく;

R^1とR^2が一緒になって非芳香族複素環を形成してもよく;

R^3は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、アリール基、アミノ基、アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、アリールアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルスルフィニル基又は非芳香族複素環基を示し;

R^3がアルキルアミノ基又はアルキルカルボニルアミノ基の場合、そのアルキル部分はヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基、アミノ基、アルキルアミノ基及び非芳香族複素環基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく;

R^3がシクロアルキルアミノ基の場合、そのシクロアルキル部分はヒドロキシ基及びアルコキシ基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく;

R^3が非芳香族複素環基の場合、その環はアルキル基、ヒドロキシアルキル基及びアルコキシアルキル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく;

A^1は硫黄原子、スルフィニル基又はスルホニル基を示し;

A^2はアルキレン基を示す。以下、同じ。]

特許請求の範囲及び明細書中で使用される各原子又は基は、特許請求の範囲及び明細書全体を通して下記の意味を有するものとする。

[0013] 『ハロゲン原子』とはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素を示す。

[0014] 『アルキル』とは炭素原子数1～6個の、直鎖又は分枝のアルキルを示す。具体例としてメチル、エチル、n－プロピル、n－ブチル、n－ペンチル、n－ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、イソペンチル等が挙げられる。

[0015] 『シクロアルキル』とは炭素原子数3～8個のシクロアルキルを示す。具体例としてシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

[0016] 『アリール』とは炭素原子数6～14個の、単環式芳香族炭化水素又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族炭化水素を示す。また、それら単環式芳香族炭化水素又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族炭化水素とシクロアルカン環の縮合により形成される縮合多環式炭化水素も本願発明の『アリール』に含まれる。単環式芳香族炭化水素の具体例としてフェニルが、縮合多環式芳香族炭化水素の具体例としてナフチル、アントリル、フェナントリル等が、縮合多環式炭化水素の具体例としてインダニル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロアントリル等が挙げられる。

[0017] 『芳香族複素環』とは1又は複数のヘテロ原子(窒素原子、酸素原子、硫黄原子)を環内に有する単環式芳香族複素環又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族複素環を示す。

[0018] 単環式芳香族複素環の具体例として、ピロール、フラン、チオフェン、ピリジン等の環内に1個のヘテロ原子を有する芳香族複素環;イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール等のアゾール系芳香族複素環;ピラジン、ピリミジン等の環内に2個の窒素原子を有する芳香族複素環等が、2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族複素環の具体例として、インドール、イソインドール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、キノリン、イソキノリン、チアントレン、フェノキサチン、フェナントロリン等の縮合芳香族複素環等が挙

げられる。

[0019] 『非芳香族複素環』とは1又は複数のヘテロ原子(窒素原子、酸素原子、硫黄原子)を環内に有する単環式非芳香族複素環又は2環式若しくは3環式の縮合多環式非芳香族複素環を示す。

[0020] 単環式非芳香族複素環の具体例として、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、ホモピペラジン等の環内に1個のヘテロ原子を有する飽和非芳香族複素環;イミダゾリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、ピラゾリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ホモピペリジン、ホモモルホリン等の環内に2個のヘテロ原子を有する飽和非芳香族複素環;ピロリン、ジヒドロフラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロピラン、ピラン等の環内に1個のヘテロ原子を有する不飽和非芳香族複素環;イミダゾリン、オキサゾリン、チアゾリン、ピラゾリン等の2個のヘテロ原子を有する不飽和非芳香族複素環等が、2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族複素環の具体例として、クロマン、インドリン、イソインドリン、キサンチン等が挙げられる。

[0021] 『アルコキシ』とは炭素原子数1〜6個の、直鎖又は分枝のアルコキシを示す。具体例としてメトキシ、エトキシ、n−プロポキシ、n−ブトキシ、n−ペントキシ、n−ヘキシルオキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、sec−ブトキシ、tert−ブトキシ、イソペントキシ等が挙げられる。

[0022] 『アリールオキシ』とは炭素原子数6〜14個の、単環式芳香族炭化水素オキシ又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族炭化水素オキシを示す。単環式芳香族炭化水素オキシの具体例としてフェノキシが、縮合多環式芳香族炭化水素オキシの具体例としてナフチルオキシ、アントリルオキシ、フェナントリルオキシ等が挙げられる。

[0023] 『アルキルアミノ』とは炭素原子数1〜6個のモノアルキルアミノ又は炭素原子数2〜12個のジアルキルアミノを示す。モノアルキルアミノの具体例としてメチルアミノ、エチルアミノ、ヘキシルアミノ等が、ジアルキルアミノの具体例としてエチルメチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジヘキシルアミノ等が挙げられる。

[0024] 『シクロアルキルアミノ』とは炭素原子数3〜22個のモノシクロアルキルアミノ又は炭素原子数6〜16個のジシクロアルキルアミノを示す。モノシクロアルキルアミノの具体

例としてシクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノアミノ、シクロヘキシルアミノ、シクロプロピルフェニルアミノ等が、ジシクロアルキルアミノの具体例としてジシクロプロピルアミノ、ジシクロブチルアミノ、ジシクロペンチルアミノ、ジシクロヘキシルアミノ、ジシクロヘプチルアミノ、ジシクロオクチルアミノ等が挙げられる。

[0025] 『アリールアミノ』とは炭素原子数6～20個のモノアリールアミノ又は炭素原子数12～28個のジアリールアミノを示す。モノアリールアミノの具体例としてフェニルアミノ、ナフチルアミノ、エチルフェニルアミノ等が、ジアリールアミノの具体例としてジフェニルアミノ、ジアントリルアミノ等が挙げられる。

[0026] 『アルキルカルボニルアミノ』とは炭素原子数2～7個のモノアルキルカルボニルアミノ又は炭素原子数4～14個のジアルキルカルボニルアミノを示す。モノアルキルカルボニルアミノの具体例としてメチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、ヘキシルカルボニルアミノ等が、ジアルキルカルボニルアミノの具体例としてエチルメチルカルボニルアミノ、ジメチルカルボニルアミノ、ジエチルカルボニルアミノ、ジヘキシルカルボニルアミノ等が挙げられる。

[0027] 『アリールカルボニルアミノ』とは炭素原子数7～21個のモノアリールカルボニルアミノ又は炭素原子数14～30個のジアリールカルボニルアミノを示す。モノアリールカルボニルアミノの具体例としてフェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ、エチルフェニルカルボニルアミノ、フェニルカルボニルアミノ等が、ジアリールアミノの具体例としてジフェニルカルボニルアミノ、ジアントリルカルボニルアミノ等が挙げられる。

[0028] 『アルキルチオ』とは炭素原子数1～6個の、直鎖又は分枝のアルキルチオを示す。具体例としてメチルチオ、エチルチオ、n－プロピルチオ、n－ブチルチオ、n－ペンチルチオ、n－ヘキシルチオ、イソプロピルチオ、イソブチルチオ、sec－ブチルチオ、tert－ブチルチオ、イソペンチルチオ等が挙げられる。

[0029] 『アリールチオ』とは炭素原子数6～14個の、単環式芳香族炭化水素チオ又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族炭化水素チオを示す。単環式芳香族炭化水素チオの具体例としてフェニルチオが、縮合多環式芳香族炭化水素チオの具体例としてナフチルチオ、アントリルチオ、フェナントリルチオ等が挙げられる。

[0030] 『アルキルスルフィニル』とは炭素原子数1～6個の、直鎖又は分枝のアルキルスルフィニルを示す。具体例としてメチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n－プロピルスルフィニル、n－ブチルスルフィニル、n－ペンチルスルフィニル、n－ヘキシルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、sec－ブチルスルフィニル、tert－ブチルスルフィニル、イソペンチルスルフィニル等が挙げられる。

[0031] 『アルキレン』とは炭素原子数1～6個の、直鎖又は分枝のアルキレンを示す。具体例としてメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、プロピレン、2－メチルトリメチレン等が挙げられる。

[0032] 『ハロゲノアルコキシ』とは、同一又は異なる1又は複数のハロゲン原子を置換基として有するアルコキシを示す。

[0033] 『ハロゲノアルキル』とは、同一又は異なる1又は複数のハロゲン原子を置換基として有するアルキルを示す。

[0034] 『ハロゲノアリール』とは、同一又は異なる1又は複数のハロゲン原子を置換基として有するアリールを示す。

[0035] 『アルコキシアリール』とは、同一又は異なる1又は複数のアルコキシを置換基として有するアリールを示す。

[0036] 『アルキルアリール』とは、同一又は異なる1又は複数のアルキルを置換基として有するアリールを示す。

[0037] 本発明化合物が遊離の、ヒドロキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、アリールアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基又はメルカプト基を置換基として有する場合、それらの置換基は保護基で保護されていてもよい。また、芳香族複素環基又は非芳香族複素環が遊離の窒素原子を有する場合も、該窒素原子は保護基で保護されていてもよい。

[0038] 『遊離のヒドロキシ基の保護基』とは、メチル基、メトキシメチル基、ベンジル基、4－メトキシフェニルメチル基、アリル基等の置換若しくは無置換アルキル基、又は無置換アルケニル基；3－ブロモテトラヒドロピラニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基等の置換若しくは無置換非芳香族複素環基；アセチル基、トリフルオロ

アセチル基、ベンゾイル基、4－クロロベンゾイル基等の置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、又は置換若しくは無置換アリールカルボニル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p－メトキシベンジルオキシカルボニル基、9－フルオレニルメトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基、p－ニトロフェニルオキシカルボニル基等の置換若しくは無置換アルキルオキシカルボニル基、無置換アルケニルオキシカルボニル基、又は置換若しくは無置換アリールオキシカルボニル基；トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert－ブチルジメチルシリル基、tert－ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基；等の遊離のヒドロキシ基の保護基として汎用されるものを示す。

[0039] 『遊離のアミノ基、遊離のアルキルアミノ基、遊離のシクロアルキルアミノ基、遊離のアリールアミノ基、遊離のアルキルカルボニルアミノ基、遊離のアリールカルボニルアミノ基遊離の窒素原子を有する芳香族複素環基又は遊離の窒素原子を有する非芳香族複素環基の保護基』とは、アリル基等の無置換アルケニル基；ホルミル基等のヒドロカルボニル基；アセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、4－クロロベンゾイル基、ピコリノイル基等の置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換アリールカルボニル基、又は無置換芳香族複素環カルボニル基；メトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert－ブトキシカルボニル基、2，2，2－トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジフェニルメトキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、m－ニトロフェノキシカルボニル基等の置換若しくは無置換アルキルオキシカルボニル、又は置換若しくは無置換アリールオキシカルボニル基；メチルスルホニル基、ベンジルスルホニル基、フェニルスルホニル基、4－クロロフェニルスルホニル基、トリルスルホニル基、2，4，6－トリメチルフェニルスルホニル基等の置換若しくは無置換アルキルスルホニル基、又は置換若しくは無置換アリールスルホニル基；等の遊離のアミノ基、遊離のアルキルアミノ基、遊離のシクロアルキルアミノ基、遊離のアリールアミノ基、遊離のアルキルカルボニルアミノ基、遊離のアリールカルボニルアミノ基、遊離の窒素原子を有する芳

香族複素環基又は遊離の窒素原子を有する非芳香族複素環基の保護基として汎用されるものを示す。

[0040] 『遊離のメルカプト基の保護基』とは、メチル基、メトキシメチル基、ベンジル基、4－メトキシフェニルメチル基、アリル基等の置換若しくは無置換アルキル基、又は無置換アルケニル基；3－ブロモテトラヒドロピラニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基等の置換若しくは無置換非芳香族複素環基；アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、4－クロロベンゾイル基等の置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、又は置換若しくは無置換アリールカルボニル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p－メトキシベンジルオキシカルボニル基、9－フルオレニルメトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基、p－ニトロフェニルオキシカルボニル基等の置換若しくは無置換アルキルオキシカルボニル基、無置換アルケニルオキシカルボニル基、又は置換若しくは無置換アリールオキシカルボニル基；等の遊離のメルカプト基の保護基として汎用されるものを示す。

[0041] 前記の置換アルキル基、置換非芳香族複素環基、置換アルキルカルボニル基、置換アリールカルボニル基、置換アルキルオキシカルボニル基、置換アリールオキシカルボニル基、置換シリル基、置換アルキルスルホニル基又は置換アリールスルホニル基は、それぞれ、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、アリール基、ハロゲノアリール基、アルコキシアリール基及びニトロ基から選択される1又は複数の基で置換された、アルキル基、非芳香族複素環基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、シリル基、アルキルスルホニル基又はアリールスルホニル基を示す。

[0042] 本発明でいう『複数の基』は、それぞれの基が同一でも異なっていてもよく、また、好ましくは2又は3の基を、より好ましくは2の基を示す。

[0043] また、本発明でいう『基』には、水素原子及びハロゲン原子も含まれる。

[0044] 本発明化合物における『塩』とは、医薬として許容される塩であれば、特に制限はなく、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、酢酸、

フマル酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、グルコン酸、グルコヘプト酸、グルクロン酸、テレフタル酸、メタンスルホン酸、乳酸、馬尿酸、1，2－エタンジスルホン酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸、オレイン酸、パモ酸、ポリガラクツロン酸、ステアリン酸、タンニン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸、硫酸ラウリルエステル、硫酸メチル、ナフタレンスルホン酸、スルホサリチル酸等の有機酸との塩、臭化メチル、ヨウ化メチル等との四級アンモニウム塩、臭素イオン、塩素イオン、ヨウ素イオン等のハロゲンイオンとの塩、リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、鉄、亜鉛等との金属塩、アンモニアとの塩、トリエチレンジアミン、2－アミノエタノール、2，2－イミノビス(エタノール)、1－デオキシ－1－(メチルアミノ)－2－D－ソルビトール、2－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)－1，3－プロパンジオール、プロカイン、N，N－ビス(フェニルメチル)－1，2－エタンジアミン等の有機アミンとの塩等が挙げられる。

[0045] 本発明化合物に幾何異性体又は光学異性体が存在する場合は、それらの異性体も本発明の範囲に含まれる。

[0046] また、本発明化合物は水和物又は溶媒和物の形態をとっていてもよい。

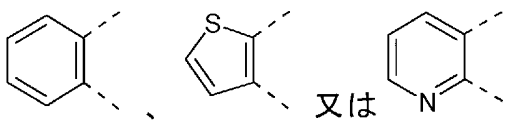
[0047] さらに、本発明化合物にプロトン互変異性が存在する場合には、それらの互変異性体も本発明の範囲に含まれる。

[0048] (a)本発明化合物における好ましい例として、一般式(1)で示される化合物において、各基が下記に示す基である化合物又はその塩が挙げられる。

[0049] 一般式(1)において、

(a1)環Xが

[化3]



[0050] を示し；及び／又は

(a2)R^1がアリール基又は芳香族複素環基を示し；及び／又は

(a3)R^1がアリール基の場合、該アリール基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アルキル基、ハロゲノアルキル基及びアリール基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく;及び/又は

(a4)R^2が水素原子を示し;及び/又は

(a5)R^3が水素原子、アミノ基、アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、アリールアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルスルフィニル基又は非芳香族複素環基を示し;及び/又は

(a6)R^3がアルキルアミノ基の場合、そのアルキル部分はヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基及び非芳香族複素環基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく;及び/又は

(a7)R^3がシクロアルキルアミノ基の場合、そのシクロアルキル部分はヒドロキシ基及びアルコキシ基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく;及び/又は

(a8)R^3が非芳香族複素環基の場合、その環はアルキル基、ヒドロキシアルキル基及びアルコキシアルキル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく;及び/又は

(a9)A^1が硫黄原子を示し;及び/又は

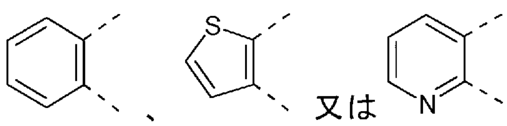
(a10)A^2がアルキレン基を示す。

[0051] すなわち、一般式(1)で示される化合物において、上記(a1)、(a2)、(a3)、(a4)、(a5)、(a6)、(a7)、(a8)、(a9)及び(a10)から選択される1又は2以上の各組み合わせからなる化合物又はその塩。

[0052] (b)本発明化合物におけるより好ましい例として、一般式(1)で示される化合物において、各基が下記に示す基である化合物又はその塩が挙げられる。

[0053] (b1)環Xが

[化4]



[0054] を示し;及び/又は

(b2) R^1がアリール基又は芳香族複素環基を示し；及び／又は

(b3) R^1がアリール基の場合、該アリール基はハロゲン原子、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アルキル基及びハロゲノアルキル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；及び／又は

(b4) R^2が水素原子を示し；及び／又は

(b5) R^3が水素原子、アミノ基、アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アルキルチオ基又は非芳香族複素環基を示し；及び／又は

(b6) R^3がアルキルアミノ基の場合、そのアルキル部分はヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基及び非芳香族複素環基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；及び／又は

(b7) R^3がシクロアルキルアミノ基の場合、そのシクロアルキル部分は1又は複数のヒドロキシ基を置換基として有してもよく；及び／又は

(b8) R^3が非芳香族複素環基の場合、その環はアルキル基及びヒドロキシアルキル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；及び／又は

(b9) A^1が硫黄原子を示し；及び／又は

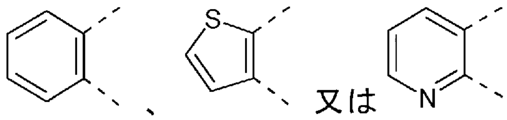
(b10) A^2がアルキレン基を示す。

[0055] すなわち、一般式(1)で示される化合物において、上記(b1)、(b2)、(b3)、(b4)、(b5)、(b6)、(b7)、(b8)、(b9)及び(b10)から選択される1又は2以上の各組み合わせからなる化合物又はその塩。

[0056] (c)本発明化合物における特に好ましい例として、一般式(1)で示される化合物において、各基が下記に示す基である化合物又はその塩が挙げられる。

[0057] (c1)環Xが

[化5]



[0058] を示し；及び／又は

(c2) R^1がフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基

、4−トリフルオロメトキシフェニル基、4−n−プロピルフェニル基、3−イソプロピルフェニル基、4−tert−ブチルフェニル基、3−トリフルオロメチルフェニル基、5−クロロ−2,4−ジメトキシフェニル基、3,5−ジメチルフェニル基、インダン−5−イル基、1H−インダゾール−6−イル基、キノリン−6−イル又はイソキノリン−3−イル基を示し；及び／又は

(c3) R^2が水素原子を示し；及び／又は

(c4) R^3が水素原子、アミノ基、メチルアミノ基、n−ブチルアミノ基、ジメチルアミノ基、2−ヒドロキシエチルアミノ基、2−エトキシエチルアミノ基、1−フェニルエチルアミノ基、2−モルホリノエチルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、4−ヒドロキシシクロヘキシルアミノ基、アセチルアミノ基、ジアセチルアミノ基、メチルチオ基、モルホリノ基、ピペラジニル基、4−メチルピペラジニル基又は4−(2−ヒドロキシエチル)ピペラジニル基を示し；及び／又は

(c5) A^1が硫黄原子を示し；及び／又は

(c6) A^2がメチレン基を示す。

[0059] すなわち、一般式(1)で示される化合物において、上記(c1)、(c2)、(c3)、(c4)、(c5)及び(c6)から選択される1又は2以上の各組み合わせからなる化合物又はその塩。

[0060] (d)本発明化合物における特に好ましい具体例として、下記の化合物又はその塩が挙げられる。

[0061] ・2−(2−アミノピリミジン−4−イルメチルチオ)−N−(3，5−ジメチルフェニル)ピリジン−3−カルボキサミド、

・2−(2−アミノピリミジン−4−イルメチルチオ)−N−(4−クロロフェニル)ピリジン−3−カルボキサミド、

・2−(2−アミノピリミジン−4−イルメチルチオ)−N−(4−トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン−3−カルボキサミド、

・2−(2−アミノピリミジン−4−イルメチルチオ)−N−(3−イソプロピルフェニル)ピリジン−3−カルボキサミド、

・2−(2−アミノピリミジン−4−イルメチルチオ)−N−(キノリン−6−イル)ピリジン−3−カルボキサミド、

・2－(2－アミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(イソキノリン－3－イル)ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－(2－アミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(3, 5－ジメチルフェニル)ベンザミド、

・2－(2－アミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(4－クロロフェニル)ベンザミド、

・3－(2－アミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(3, 5－ジメチルフェニル)チオフェン－2－カルボキサミド、

・N－(3, 5－ジメチルフェニル)－2－(ピリミジン－4－イルメチルチオ)ピリジン－3－カルボキサミド、

・N－(4－クロロフェニル)－2－(ピリミジン－4－イルメチルチオ)ピリジン－3－カルボキサミド、

・N－(3, 5－ジメチルフェニル)－2－(2－メチルチオピリミジン－4－イルメチルチオ)ピリジン－3－カルボキサミド、

・N－(3, 5－ジメチルフェニル)－2－(2－メチルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－(2－ジメチルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(3, 5－ジメチルフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－(2－アセチルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(3, 5－ジメチルフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－(2－アセチルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(4－クロロフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－(2－アセチルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(4－トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－(2－アセチルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(インダン－5－イル)ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－(2－ジアセチルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(3, 5－ジメチルフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－（2－シクロプロピルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ）－N－（3，5－ジメチルフェニル）ピリジン－3－カルボキサミド、

・N－（4－クロロフェニル）－2－（2－モルホリノピリミジン－4－イルメチルチオ）ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－（2－モルホリノピリミジン－4－イルメチルチオ）－N－（4－トリフルオロメトキシフェニル）ピリジン－3－カルボキサミド、

・N－（3，5－ジメチルフェニル）－2－（2－モルホリノピリミジン－4－イルメチルチオ）ピリジン－3－カルボキサミド、

・N－（4－クロロフェニル）－2－（2－シクロプロピルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ）ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－（2－シクロプロピルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ）－N－（4－トリフルオロメトキシフェニル）ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－（2－シクロプロピルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ）－N－（3－トリフルオロメチルフェニル）ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－（2－n－ブチルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ）－N－（3，5－ジメチルフェニル）ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－［2－（4－アセチルピペラジン－1－イル）ピリミジン－4－イルメチルチオ］－N－（3，5－ジメチルフェニル）ピリジン－3－カルボキサミド、

・N－（3，5－ジメチルフェニル）－2－［2－（2－ヒドロキシエチル）アミノピリミジン－4－イルメチルチオ］ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－［2－（2－エトキシエチル）アミノピリミジン－4－イルメチルチオ］－N－（4－トリフルオロメトキシフェニル）ピリジン－3－カルボキサミド、

・N－（4－クロロフェニル）－2－（ピリミジン－4－イルメチルチオ）ピリジン－3－カルボキサミド、

・N－（3，5－ジメチルフェニル）－2－［2－（4－（2－ヒドロキシエチル）ピペラジン－1－イル）ピリミジン－4－イルメチルチオ］ピリジン－3－カルボキサミド、

・N－（3，5－ジメチルフェニル）－2－［2－（4－メチルピペラジン－1－イル）ピリミジン－4－イルメチルチオ］ピリジン－3－カルボキサミド、及び

・2－［2－（ピペラジン－1－イル）ピリミジン－4－イルメチルチオ］－N－（3－トリフルオロフェニル）ピリジン－3－カルボキサミド。

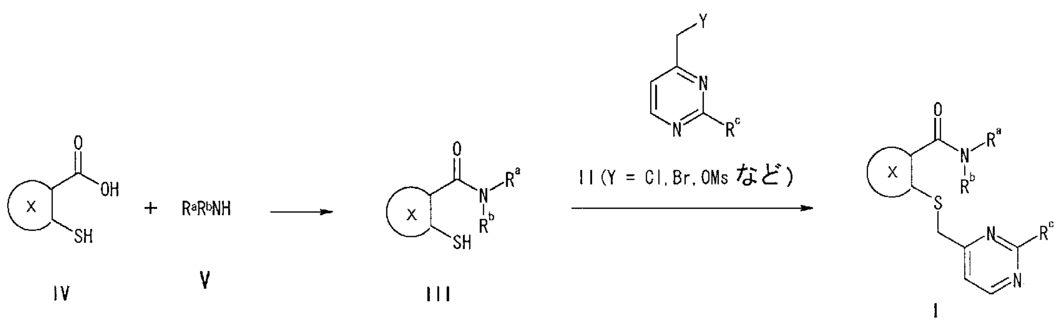
［0062］ 本発明化合物は、以下の方法により製造することができる。尚、個々の具体的な製造方法については、後述の実施例［製造例の項］で詳細に説明する。また、下記の合成経路中で使用されているHalはハロゲン原子を示す。

［0063］ 本発明化合物の主合成経路は、以下に示す二つの経路（合成経路A，B）に大別することができ、置換基の種類に応じて、適宜その方法を選択することができる。

［0064］ 本発明化合物（I）は、合成経路Aに従い製造することができる。すなわち、化合物（IV）と一級又は二級のアミン（V）をN，N－ジメチルホルムアミド（以下DMFと略す）等の有機溶媒中、O－（7－アザベンゾトリアゾール－1－イル）－1，1，3，3－テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロフォスフェート（以下HATUと略す）等の縮合剤、及びN，N－ジイソプロピルエチルアミン（以下DIEAと略す）等の塩基存在下、室温から50℃で、1時間から24時間反応させることで化合物（III）を得ることが出来る。続いて化合物（III）と化合物（II）をDMF等の有機溶媒中、トリエチルアミン（以下TEAと略す）等の塩基存在下、室温から50℃で、1時間から24時間反応させることで本発明化合物（I）を得ることができる。

［0065］ 合成経路A

［化6］

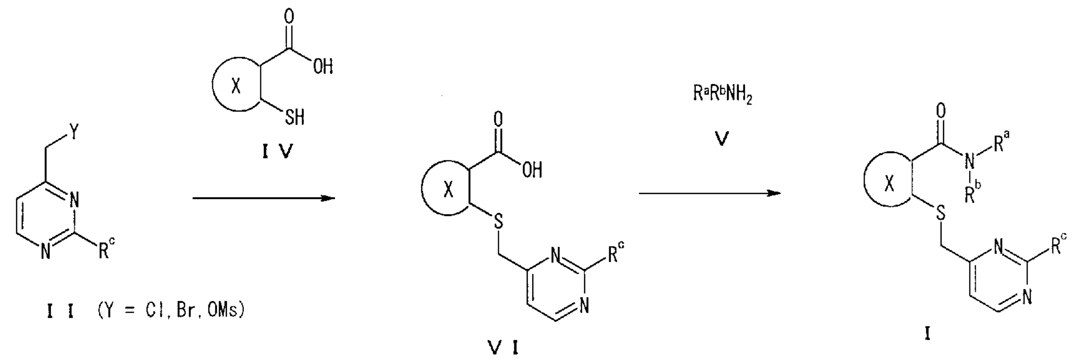


［0066］ 本発明化合物（I）は、合成経路Bに従い製造することもできる。すなわち、化合物（II）と化合物（IV）をDMF等の有機溶媒中、TEA等の塩基存在下、室温から50℃で、1時間から24時間反応させることで化合物（VI）を得た後、化合物（VI）と一級又は二級のアミン（V）をDMF等の有機溶媒中、HATU等の縮合剤、及びDIEA等の塩

基存在下、室温から50℃で、1時間から24時間反応させることにより本発明化合物(I)が得られる。

[0067] 合成経路B

[化7]

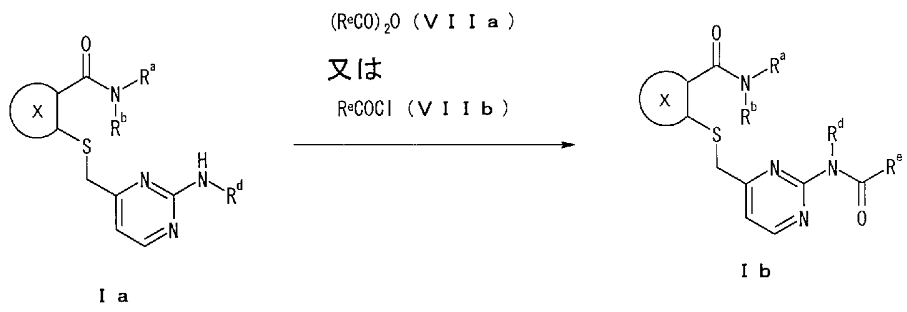


[0068] 主合成経路で得られた本発明化合物(I)は、さらに以下に示す方法でR^c基の変換ができる。

[0069] R^c基がアミノ(−NHR^d)基の本発明化合物(Ia)は合成経路Cに従いアミノ(−NHR^d)基上にR^eCO基の導入ができる。すなわち、前述の方法で得られる化合物(Ia)と無水酢酸や塩化アセチルなどのアシル化剤(VIIa、VIIb)をDMF等の有機溶媒中又は無溶媒で、ピリジン等の塩基存在下、室温から50℃で、1時間から24時間反応させることにより本発明化合物(Ib)を得ることができる。

[0070] 合成経路C

[化8]

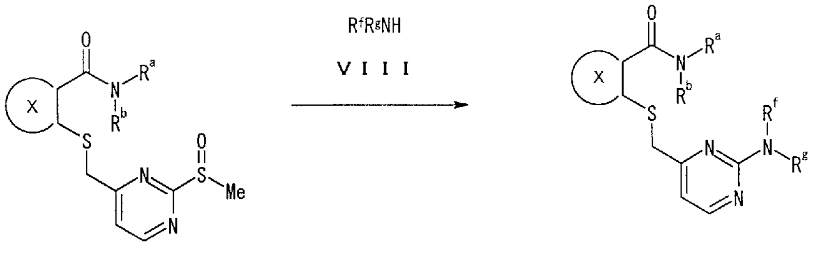


[0071] 一方R^c基がメチルスルフィニル(−S(=O)Me)基の本発明化合物(Ic)は合成経路Dに従いメチルスルフィニル基のアミノ(−N$R^f$$R^g$)基への変換ができる。すなわち、前述の方法で得られる化合物(Ic)と一級又は二級アミン(VIII)をDMF等の有機溶

媒中又は無溶媒で、室温から100℃で、1時間から12時間反応させることで本発明化合物(Id)を得ることができる。

[0072] 合成経路D

[化9]



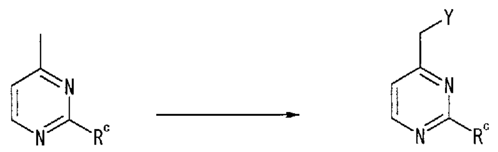
Ic　　　　Id

[0073] 主合成経路で用いる化合物(II)は以下に示す合成経路E、F又はGで調製できる。

[0074] 化合物(IIa)は、合成経路Eに従い製造することができる。すなわち、化合物(IX)をベンゼン等の有機溶媒中、2，2'－アゾビスイソブチロニトリル等のラジカル開始剤及びN－ブロモコハク酸イミド等のハロゲン化剤存在下、加熱還流下で1時間から12時間反応させることで、化合物(IIa)を得ることができる。

[0075] 合成経路E

[化10]

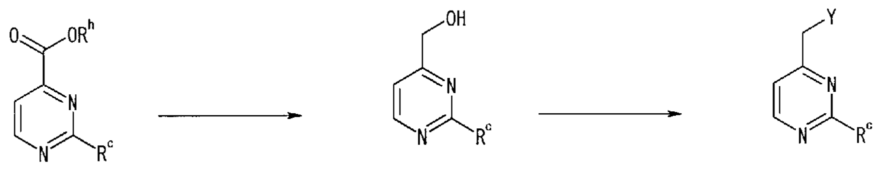


IX　　　　IIa (Y=Hal)

[0076] また化合物(IIa，b)は、化合物(X)をメタノール等の有機溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤でアルコール体(XI)とした後、塩化チオニルなどのハロゲン化剤を用いて塩化メチレン等の有機溶媒中、0℃から50℃で、1時間から24時間反応させることでハロゲン体(IIa)とするか、塩化メタンスルホニルとTEA等の塩基によってメタンスルホニルエーテル体(IIb)として得ることができる。

[0077] 合成経路F

[化11]

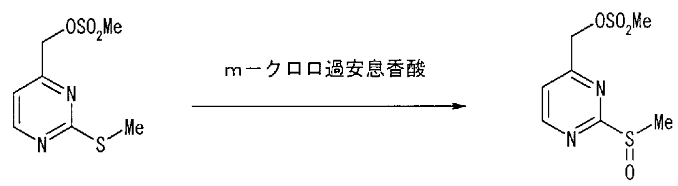


X　　XI　　IIa (Y=Hal)
IIb ($Y=OSO_2Me$)

[0078] R^c基がメチルスルフィニル(−S(=O)Me)基の原料化合物(IId)は合成経路Gに示した方法で調整することができる。すなわち合成経路Fで調製した化合物(IIc、R^c:−SMe)を塩化メチレン等の有機溶媒中、m−クロロ過安息香酸で、0℃から50℃で、1時間から24時間酸化することで化合物(IId、R^c:−S(=O)Me)を得ることができる。

[0079] 合成経路G

[化12]

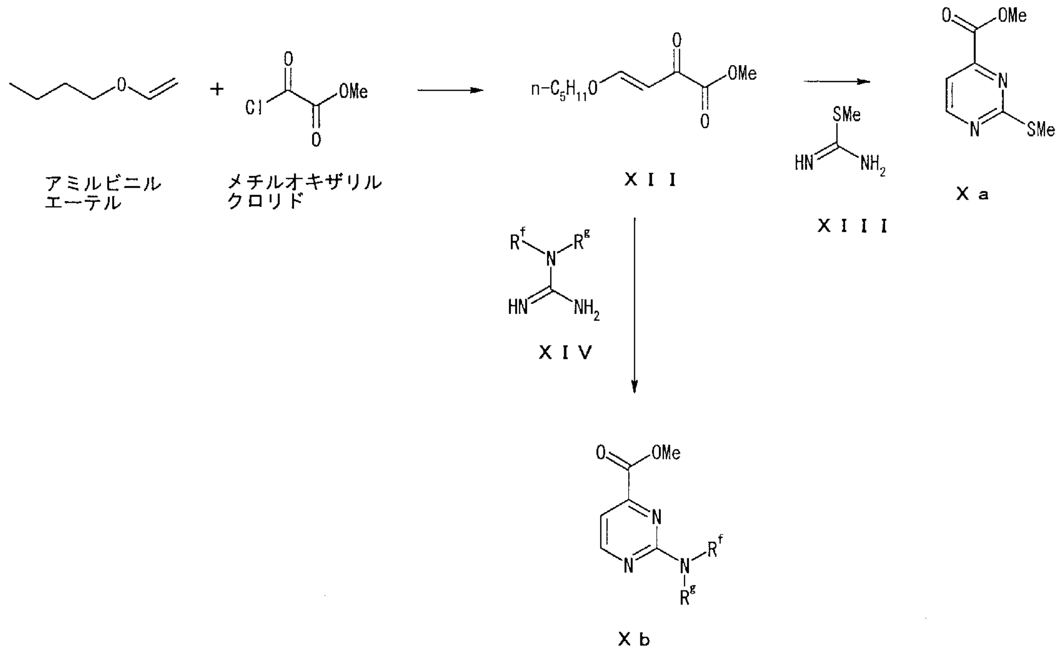


IIc　　IId

[0080] また化合物(X)は合成経路Hに示すように特開2003−89690「2−置換チオピリジン−4−カルボン酸エステルの製法」に記載の化合物から調整した。すなわちR^c基がメチルチオ基(−SMe)の化合物(Xa)は化合物(XII)とメチルイソチオウレア(XIII)からプロピオニトリル等の有機溶媒中、加熱還流することで得ることが出来る。一方R^c基がアミノ基(−NR^fR^g)の化合物(Xb)も同様の条件で化合物(XII)と種々のグアニジン(XIV)から得ることができる。

[0081] 合成経路H

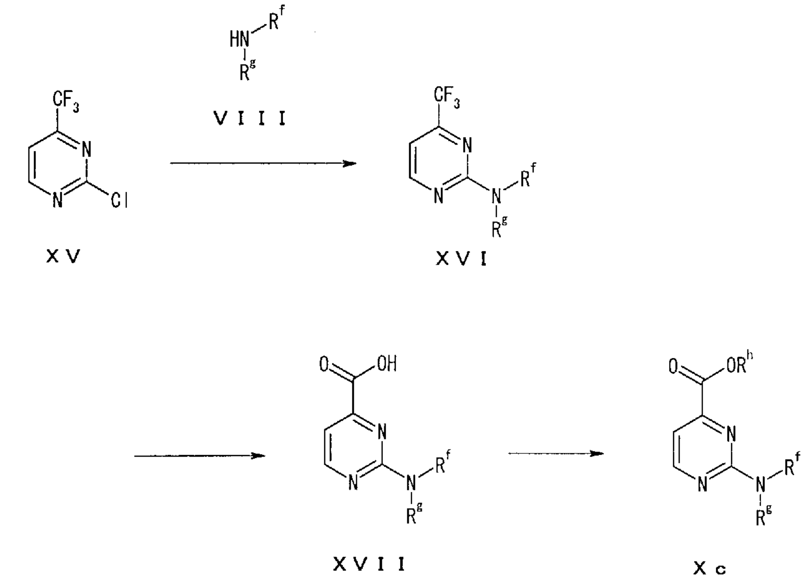
[化13]



[0082] 化合物(Xc)は合成経路Iに示す方法で調製することが出来る。すなわち化合物(XV)と化合物(VIII)をメタノール等の有機溶媒中、室温から80℃で15分間から5時間反応させることで化合物(XVI)とした後、水酸化ナトリウムなどの塩基でアルカリ加水分解して得られる中間体(XVII)を重曹などの塩基中、ヨウ化メチルなどのアルキル化剤と室温で1時間から24時間反応させることで得ることが出来る。

[0083] 合成経路I

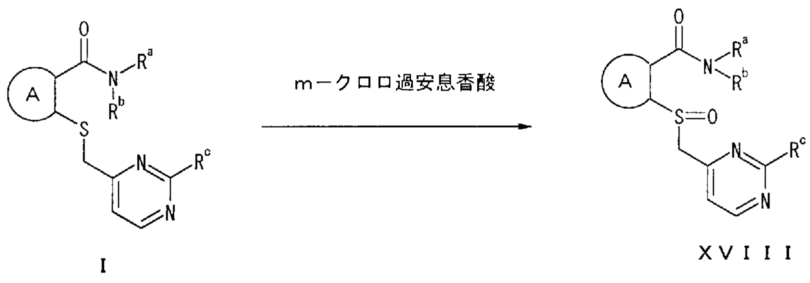
[化14]



[0084] 本発明化合物(I)は合成経路Jに従い対応するスルオキシドを有する本発明化合物(XVIII)に変換することができる。すなわち主合成経路A、B及び合成経路C、Dで調製した本発明化合物(I)をm－クロロ過安息香酸で塩化メチレン等の有機溶媒中、0℃から50℃で、1時間から24時間酸化することで本発明化合物(XVIII)を得ることができる。

[0085] 合成経路J

[化15]



[0086] 前記の合成経路により製造した本発明化合物は、汎用されている技術により、前述した塩、水和物又は溶媒和物の形態とすることもできる。

[0087] 本発明化合物の有用性を見出すため、薬物の血管新生阻害効果を評価する方法であるVEGF誘発HUVEC増殖反応評価系(HUVEC:正常ヒトさい帯静脈由来血管内皮細胞)を使用して、本発明化合物の細胞増殖阻害効果試験を実施し、その血管新

生阻害効果を評価した。その詳細については、後述の実施例[薬理試験の項]で説明するが、本発明化合物は優れた細胞増殖阻害作用を示し、血管新生阻害効果を有することを見出した。

[0088] 前述したように血管新生は癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の疾患と深く関係していることが報告されている。したがって、本発明化合物は、血管新生が関与するそれら疾患の治療剤として非常に期待されるものである。

[0089] 本発明化合物は経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型として、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤、軟膏、点眼剤、眼軟膏等が挙げられ、それらは汎用される技術を使用して製剤化することができる。

[0090] 例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤は、乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム等の賦形剤、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコーン樹脂等のコーティング剤、パラオキシ安息香酸エチル、ベンジルアルコール等の安定化剤、甘味料、酸味料、香料等の矯味矯臭剤等を必要に応じて使用して、調製することができる。

[0091] また、注射剤、点眼剤等の非経口剤は、塩化ナトリウム、濃グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、塩化カリウム、ソルビトール、マンニトール等の等張化剤、リン酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸，氷酢酸、トロメタモール等の緩衝化剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキシ40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベン、塩化ベンゾトニウム、パラオキシ安息香酸エステル、安息香酸ナトリウム、クロロブタノール等の防腐剤等、塩酸、クエン酸、リン酸、氷酢酸、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素

ナトリウム等のpH調整剤、ベンジルアルコール等の無痛化剤等を必要に応じて使用し、調製することができる。

[0092] 本発明は血管新生が関与する疾患の治療方法にも関する。本発明化合物の投与量は、症状、年齢、剤型等により適宜選択して使用することができる。例えば、経口剤では通常1日当たり0．01～1000mg、好ましくは1～100mgを1回又は数回に分けて投与することができる。また、点眼剤は通常0．0001%～10%（w／v）、好ましくは0．01%～5%（w／v）の濃度のものを1回又は数回に分けて投与することができる。

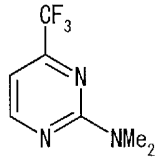
[0093] 以下に本発明化合物の製造例、製剤例及び薬理試験の結果を示す。尚、これらの例示は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

[0094] ［製造例］

参考例1

2－ジメチルアミノ－4－トリフルオロメチルピリミジン（参考化合物1－1）

[化16]



[0095] 2－クロロ－4－トリフルオロメチルピリミジン（600μL、5．0mmol）を2．0Mジメチルアミン－メタノール溶液（10mL）に溶解し、封管中60℃で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（50mL）で希釈し、水（50mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記参考化合物640mgを無色油状物質として得た（収率67%）。

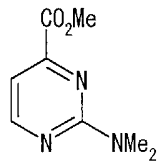
[0096] ^{1}H－NMR（400MHz, $CDCl_3$）

δ 3．22（s, 6H）, 6．72（d, J ＝ 4．9 Hz, 1H）, 8．48（d, J ＝ 4．9 Hz, 1H）

参考例2

2－ジメチルアミノ－4－メトキシカルボニルピリミジン（参考化合物2－1）

[化17]



[0097] 2－ジメチルアミノ－4－トリフルオロメチルピリミジン（320mg、1．7mmol、参考化合物1－1）と水酸化ナトリウム（670mg、17mmol）をメタノール（5．0mL）と水（5．0mL）の混合溶媒に懸濁させ、封管中マイクロウェーブを照射しながら160℃で2時間半加熱撹拌した。反応液を酢酸エチル（30mL）で希釈し、水（30mL）と飽和重曹水（30mL）で順次抽出した。抽出した水層は6M塩酸でpH7とした後、減圧下濃縮した。残渣をN，N－ジメチルホルムアミド（5．0mL）に懸濁し、重曹（1．3g、14mmol）とヨウ化メチル（0．87mL、17mmol）を加え、室温で23時間撹拌した。反応液を酢酸エチル（100mL）で希釈し、飽和重曹水（100mL）と飽和食塩水（100mL）で2回ずつ順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記参考化合物28mgを無色針状晶として得た（収率9．3％）。

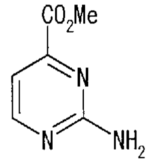
[0098] ^{1}H－NMR（500MHz, $CDCl_3$）

δ 3．24（s, 6H），3．95（d, J ＝ 0．6 Hz, 3H），7．07（d, J ＝ 4．8 Hz, 1H），8．49（dd, J ＝ 4．8, 0．6 Hz, 1H）

参考例3

2－アミノ－4－メトキシカルボニルピリミジン（参考化合物3－1）

[化18]



[0099] 4－ブトキシ－2－オキソ－3－ブテン酸メチル（37g、200mmol、特開2003－89690）とグアニジン塩酸塩（23g、240mmol）のプロピオニトリル（50mL）懸濁液にトリエチルアミン（29mL、210mmol）を加え100℃で4時間撹拌した。反応液を減圧下

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。目的物と目的物のブチルエステル体との混合物が18g灰白色固体として得られた(収率60%)。

[0100] ^{1}H－NMR(500MHz, DMSO－d_6)

δ 3. 85(s, 3H), 6. 99－7. 06(m, 3H), 8. 48(d, J ＝ 4. 8 Hz, 1H)

以下、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を用いて、参考化合物3－1の製造方法に準じ、参考化合物3－2～4を得た。

[0101] 4－メトキシカルボニル－2－メチルチオピリミジン(参考化合物3－2)

^{1}H－NMR(500MHz, $CDCl_3$)

δ 2. 62(s, 3H), 4. 00(s, 3H), 7. 61(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 8. 74(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H)

2－メチルアミノ－4－メトキシカルボニルピリミジン(参考化合物3－3)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 2. 82(d, J ＝ 4. 9 Hz, 3H), 3. 85(s, 3H), 7. 04(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 7. 58(br s, 1H), 8. 52(br s, 1H)

2－アセチルアミノ－4－メトキシカルボニルピリミジン(参考化合物3－4)

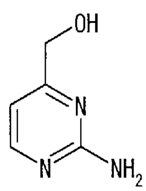
^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 2. 19(s, 3H), 3. 91(s, 3H), 7. 65(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 8. 91(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 10. 90(s, 1H)

参考例4

2－アミノ－4－ヒドロキシメチルピリミジン(参考化合物4－1)

[化19]



[0102] 2－アミノ－4－メトキシカルボニルピリミジン(3. 0g、20mmol、参考化合物3－1)をエタノール(150mL)とジクロロメタン(20mL)の混合溶媒に懸濁させ、室温にて水素化ホウ素ナトリウム(2. 2g、59mmol)を加え24時間撹拌した。氷冷下アセトン(20

mL)を徐々に加え、さらに2M塩酸を泡が出なくなるまで加えた。飽和重曹水を加えpH8とし、析出した固体をろ去した。ろ液を減圧下濃縮した後、10%メタノールークロロホルム溶液に懸濁させ、シリカゲル(5.0g)を用いてろ過した。ろ液を減圧下濃縮した後、析出した固体を酢酸エチルでろ取し、減圧下乾燥し標記参考化合物1.8gを薄黄色固体として得た(収率73%)。

[0103] ^{1}H−NMR(400MHz, DMSO−d_6)

δ 4.30(s, 2H), 5.35(s, 1H), 6.48(s, 2H), 6.65(d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.19(d, J = 4.9 Hz, 1H)

以下、参考化合物3−1〜4、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を用いて、参考化合物4−1の製造方法に準じ、参考化合物4−2〜4を得た。

[0104] 2−ジメチルアミノ−4−ヒドロキシメチルピリミジン(参考化合物4−2)

^{1}H−NMR(400MHz, $CDCl_3$)

δ 3.21(s, 6H), 3.88(s, 1H), 4.57(s, 2H), 6.35(d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.24(d, J = 4.9 Hz, 1H)

2−アセチルアミノ−4−ヒドロキシメチルピリミジン(参考化合物4−3)

^{1}H−NMR(400MHz, DMSO−d_6)

δ 2.17(s, 3H), 4.48(d, J = 5.4 Hz, 2H), 5.60(t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.22(d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.61(d, J = 4.9 Hz, 1H), 10.46(s, 1H)

4−ヒドロキシメチル−2−メチルチオピリミジン(参考化合物4−4)

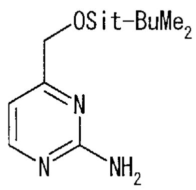
^{1}H−NMR(400MHz, $CDCl_3$)

δ 2.58(s, 3H), 3.27(t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.70(d, J = 4.9 Hz, 2H), 6.96(d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47(d, J = 5.0 Hz, 1H)

参考例5

2−アミノ−4−(tert−ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリミジン(参考化合物5−1)

[化20]



[0105] 2－アミノ－4－ヒドロキシメチルピリミジン(750mg、6．0mmol、参考化合物4－1)と塩化tert－ブチルジメチルシラン(990mg、6．6mmol)を無水N，N－ジメチルホルムアミド(8．0mL)に懸濁し、イミダゾール(0．90g、13mmol)を加え室温で1時間撹拌した。反応液を酢酸エチル(50mL)で希釈し、飽和重曹水(50mL)で2回、飽和食塩水(50mL)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、析出した固体を50%酢酸エチル－n－ヘキサン溶液でろ取し、減圧下乾燥し標記参考化合物1．2gを白色固体として得た(収率84%)。

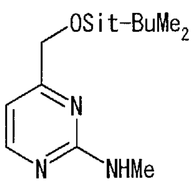
[0106] ^{1}H－NMR(400MHz, $CDCl_3$)

δ 0．11(s, 6H), 0．95(s, 9H), 4．59(s, 2H), 5．03(s, 2H), 6．87(d, J ＝ 5．1 Hz, 1H), 8．29(d, J ＝ 5．1 Hz, 1H)

参考例6

4－tert－ブチルジメチルシリルオキシメチル－2－(メチルアミノ)ピリミジン(参考化合物6－1)

[化21]



[0107] 室素雰囲気下、氷冷下水素化ナトリウム(60%、37mg、0．92mmol)の無水テトラヒドロフラン(1．0mL)懸濁液へ、2－アミノ－4－(tert－ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリミジン(200mg、0．84mmol、参考化合物5－1)の無水テトラヒドロフラン(4．0mL)溶液を滴下した。氷冷のまま15分間撹拌した後、ヨウ化メチル(57μL、0．92mmol)を加え、室温にて2時間撹拌した。反応液を飽和食塩水(30mL)に注いだ後、酢酸エチル(30mL)で抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧

下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記参考化合物43mgを無色油状物質として得た(収率20%)。

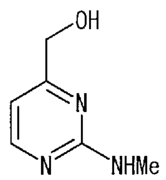
[0108] $^{1}H-NMR(500MHz, CDCl_3)$

δ 0.11(s, 6H), 0.95(s, 9H), 2.99(d, J = 4.9 Hz, 3H), 4.59(s, 2H), 5.06(s, 1H), 6.77(d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.29(d, J = 4.9 Hz, 1H)

参考例7

4−ヒドロキシメチル−2−メチルアミノピリミジン(参考化合物7−1)

[化22]



[0109] 4−tert−ブチルジメチルシリルオキシメチル−2−メチルアミノピリミジン(40mg、0.16mmol、参考化合物6−1)をテトラヒドロフラン(3.0mL)に溶解し、そこへフッ化テトラブチルアンモニウム・3水和物(55mg、0.17mmol)のテトラヒドロフラン(3.0mL)溶液を加え室温で40分間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、25%メタノール−クロロホルム溶液に懸濁し、シリカゲル(2.0g)を用いてろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、標記参考化合物とフッ化テトラブチルアンモニウムの混合物60mgを褐色油状物質として得た。

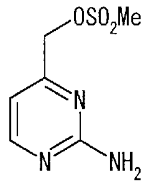
[0110] $^{1}H-NMR(500MHz, CDCl_3)$

δ 3.01(s, 3H), 3.30(m, 1H), 4.56(s, 2H), 6.50(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.22(d, J =5.2 Hz, 1H)

参考例8

2−アミノ−4−メタンスルホニルオキシメチルピリミジン(参考化合物8−1)

[化23]



[0111] 氷冷下、2－アミノ－4－ヒドロキシメチルピリミジン（170mg、1．3mmol、参考化合物4－1）の無水テトラヒドロフラン（5．0mL）懸濁液に、N，N－ジイソプロピルエチルアミン（490 μL、2．9mmol）と塩化メタンスルホニル（110 μL、1．5mmol）を順次加え、室温で7時間撹拌した。反応液を酢酸エチル（300mL）で希釈し、水（300mL）で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、析出した固体を酢酸エチルでろ取した後、減圧下乾燥し標記参考化合物140mgを白色固体として得た（収率53％）。

[0112] ^{1}H－NMR（500MHz, DMSO－d_6）

δ 3．30（s, 3H）, 5．06（s, 2H）, 6．63（d, J ＝ 5．2 Hz, 1H）, 6．78（s, 2H）, 8．28（d, J ＝ 5．2 Hz, 1H）

以下、参考化合物4－4、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を用いて、参考化合物8－1の製造方法に準じ、参考化合物8－2を得た。

[0113] 4－メタンスルホニルオキシメチル－2－メチルチオピリミジン（参考化合物8－2）

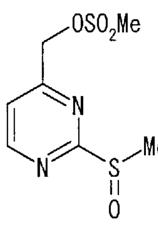
^{1}H－NMR（500MHz, $CDCl_3$）

δ 2．57（s, 3H）, 3．14（s, 3H）, 5．22（s, 2H）, 7．13（d, J ＝ 4．9 Hz, 1H）, 8．58（d, J ＝ 4．9 Hz, 1H）

参考例9

4－メタンスルホニルオキシメチル－2－メチルスルフィニルピリミジン（参考化合物9－1）

[化24]



[0114] 氷冷下、4−メタンスルホニルオキシメチル−2−メチルチオピリミジン(2.4g、10mmol、参考化合物8−2)の無水塩化メチレン(30mL)溶液にm−クロロ過安息香酸(75%、2.4g、10mmol)を加え15分間攪拌した。さらに氷冷下、m−クロロ過安息香酸(0.29g、1.3mmol)を加え10分間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100mL)で希釈し、飽和重曹水(30mL)で2回洗浄した後、飽和食塩水(30mL)で洗浄した。水層をクロロホルム(100mL)で2回抽出し酢酸エチル層と合わせた後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し標記参考化合物2.2gを無色油状物質として得た(収率88%)。

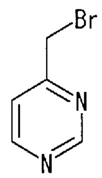
[0115] $^{1}H-NMR(500MHz, DMSO-d_6)$

δ 2.97(s, 3H), 3.21(s, 3H), 5.42(s, 2H), 7.62(d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.93(d, J = 4.9 Hz, 1H)

参考例10

4−ブロモメチルピリミジン(参考化合物10−1)

[化25]



[0116] 4−メチルピリミジン(0.97mL、11mmol)とN−ブロモこはく酸イミド(1.9g、11mmol)の無水ベンゼン(25mL)溶液に、2,2'−アゾビスイソブチロニトリル(170mg、1.0mmol)を加え、70℃で16時間攪拌した。不溶物をろ去後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標記参考化合物400mgを黄色油状物として得た(収率21%)。

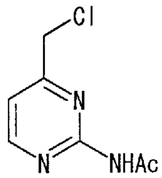
[0117] $^{1}H-NMR(500MHz, DMSO-d_6)$

δ 4.65(s, 2H), 7.67(dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.83(d, J = 4.9 Hz, 1H), 9.18(d, J = 1.5 Hz, 1H)

参考例11

2−アセチルアミノ−4−クロロメチルピリミジン(参考化合物11−1)

[化26]



[0118] 室温下、2－アセチルアミノ－4－ヒドロキシメチルピリミジン(290mg、1.7mmol、参考化合物4－3)の無水塩化メチレン(10mL)懸濁液に、塩化チオニル(0.18mL、2.4mmol)を加え、30分間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後、水(50mL)と酢酸エチル(100mL)を加え分配し、さらに水層を酢酸エチル(50mL)で2回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、標記参考化合物68mgを黄色固体として得た(収率18%)。

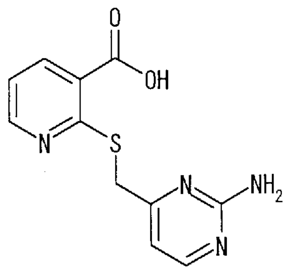
[0119] ^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 2.19(s, 3H), 4.71(s, 2H), 7.29(d, J ＝ 5.1 Hz, 1H), 8.69(d, J ＝ 5.1 Hz, 1H), 10.64(s, 1H)

参考例12

2－(2－アミノピリミジン－4－イルメチルチオ)ニコチン酸(参考化合物12－1)

[化27]



[0120] 2－アミノ－4－メタンスルホニルオキシメチルピリミジン(580mg、2.9mmol、参考化合物8－1)をN, N－ジメチルホルムアミド(15mL)に懸濁させ、氷冷下2－メルカプトニコチン酸(400mg、2.6mmol)とトリエチルアミン(1.2mL、8.6mmol)を加え、室温で21時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(50mL)で希釈し、水(50mL)と飽和重曹水(30mL)で抽出した。水層に2M塩酸を泡が出なくなるまで加え、析出した固体をろ取した。固体を55℃で減圧下乾燥させ、標記参考化合物470mgを白色

固体として得た(収率70%)。

[0121] ^{1}H−NMR(400MHz, DMSO−d_6)

δ 4. 23(s, 2H), 6. 60(s, 2H), 6. 61(d, J ＝ 5. 1 Hz, 1H), 7. 25(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 8. 10(d, J ＝ 5. 1 Hz. 1H), 8. 22(dd, J ＝ 7. 6, 1. 8 Hz, 1H), 8. 60(dd, J ＝ 4. 9, 1. 8 Hz, 1H), 13. 48(s, 1H)

以下、参考化合物8−1〜2、9−1、10−1、11−1、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を用いて、参考化合物12−1の製造方法に準じ、参考化合物12−2〜6を得た。

[0122] 2−(2−アミノピリミジン−4−イルメチルチオ)安息香酸(参考化合物12−2)

^{1}H−NMR(500MHz, DMSO−d_6)

δ 4. 05(s, 2H), 6. 67−6. 69(m, 3H), 7. 21(td, J ＝ 7. 3, 1. 4 Hz, 1H), 7. 45−7. 49(m, 2H), 7. 88(dd, J ＝ 7. 3, 1. 4 Hz, 1H), 8. 16(d, J ＝ 5. 0 Hz, 1H), 13. 08(s, 1H)

3−(2−アミノピリミジン−4−イルメチルチオ)チオフェン−2−カルボン酸(参考化合物12−3)

^{1}H−NMR(500MHz, DMSO−d_6)

δ 4. 19(s, 2H), 6. 74(d, J ＝ 5. 5 Hz, 1H), 7. 01(s, 2H), 7. 22(d, J ＝ 5. 5 Hz, 1H), 7. 85(d, J ＝ 5. 5 Hz, 1H), 8. 20(d, J ＝ 5. 5 Hz, 1H), 13. 00(s, 1H)

2−(ピリミジン−4−イルメチルチオ)ニコチン酸(参考化合物12−4)

^{1}H−NMR(500MHz, DMSO−d_6)

δ 4. 47(s, 2H), 7. 26(dd, J ＝ 7. 6, 4. 6 Hz, 1H), 7. 59(dd, J ＝ 5. 4, 1. 5 Hz, 1H), 8. 24(dd, J ＝ 7. 6, 1. 5 Hz, 1H), 8. 59(dd, J ＝ 4. 6, 1. 5 Hz, 1H), 8. 68(d, J ＝ 5. 4 Hz, 1H), 9. 08(d, J ＝ 1. 5 Hz, 1H), 13. 52(s, 1H)

2−(2−メチルチオピリミジン−4−イルメチルチオ)ニコチン酸(参考化合物12−5)

^{1}H−NMR(500MHz, $CDCl_3$)

δ 2. 55(s, 3H), 4. 48(s, 2H), 7. 10−7. 13(m, 2H), 8. 30(dd, J ＝ 7.

6, 1. 9 Hz, 1H), 8. 38(d, J = 5. 4 Hz, 1H), 8. 56(dd, J = 4. 6, 1. 9 Hz, 1H)

2−(2−メチルスルフィニルピリミジン−4−イルメチルチオ)ニコチン酸(参考例12−6)

^{1}H−NMR(500MHz, DMSO−d_6)

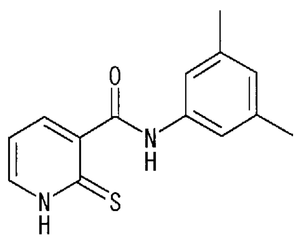
δ 2. 73(s, 3H), 4. 55(s, 2H), 7. 27(dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 71(d, J = 5. 2 Hz, 1H), 8. 25(dd, J = 7. 6, 1. 5 Hz, 1H), 8. 58(dd, J = 4. 9, 1. 5 Hz, 1H), 8. 85(d, J = 5. 2 Hz, 1H), 13. 59(br s, 1H)

参考例13

N−(3, 5−ジメチルフェニル)−2−チオキソ−1, 2−ジヒドロピリジン−3−カルボキサミド(参考化合物13−1)

氷冷下、2−メルカプトニコチン酸(90g、0. 58mol)をN, N−ジメチルホルムアミド(660mL)に懸濁させ、カルボニルジイミダゾール(110g、0. 70mol)を加え室温で2時間撹拌した。水(5. 4mL)を加え40分間撹拌した後、3, 5−キシリジン(76mL、0. 61mol)を加え、60℃で16時間撹拌した。放冷後、水(1. 3L)を加え析出する固体をろ取し、減圧下45℃にて乾燥し標記参考化合物130gを黄色固体として得た(収率89%)。

[化28]



[0123] ^{1}H−NMR(500MHz, DMSO−d_6)

δ 2. 27(s, 6H), 6. 77(s, 1H), 7. 10(dd, J = 7. 6, 6. 0 Hz, 1H), 7. 34(s, 2H), 8. 03(dd, J = 6. 0, 1. 8 Hz, 1H), 8. 55(dd, J = 7. 6, 1. 8 Hz, 1H), 12. 90(s, 1H), 14. 18(s, 1H)

以下、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を用いて、参考化合物1

3−1の製造方法に準じ、参考化合物13−2〜4を得た。

[0124] 2−チオキソ−N−(4−トリフルオロメトキシフェニル)−1, 2−ジヒドロピリジン−3−カルボキサミド(参考化合物13−2)

^{1}H−NMR(500MHz, DMSO−d_6)

δ 7. 08(dd, J = 7. 5, 5. 8 Hz, 1H), 7. 39(d, J = 8. 8 Hz, 2H), 7. 82(d, J = 8. 8 Hz, 2H), 8. 03(dd, J = 5. 8, 1. 8 Hz, 1H), 8. 48(dd, J = 7. 5, 1. 8 Hz, 1H), 12. 91(s, 1H), 14. 19(s, 1H)

N−(4−クロロフェニル)−2−チオキソ−1, 2−ジヒドロピリジン−3−カルボキサミド(参考化合物13−3)

^{1}H−NMR(400MHz, DMSO−d_6)

δ 7. 08(dd, J = 7. 6, 6. 1 Hz, 1H), 7. 43(d, J = 8. 7 Hz, 2H), 7. 74(d, J = 8. 7 Hz, 2H), 8. 03(dd, J = 6. 1, 1. 8 Hz, 1H), 8. 48(dd, J = 7. 6, 1. 8 Hz, 1H), 12. 90(s, 1H), 14. 19(s, 1H)

N−(インダン−5−イル)−2−チオキソ−1, 2−ジヒドロピリジン−3−カルボキサミド(参考化合物13−4)

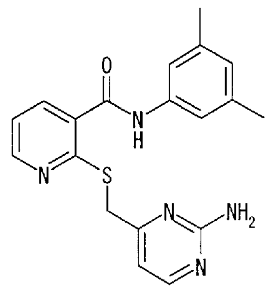
^{1}H−NMR(400MHz, DMSO−d_6)

δ 1. 98−2. 06(m, 2H), 2. 81−2. 89(m, 4H), 7. 09(dd, J = 7. 6, 4. 8 Hz, 1H), 7. 20(d, J = 8. 1 Hz, 1H), 7. 43(dd, J = 8. 1, 2. 0 Hz, 1H), 7. 62(s, 1H), 8. 03(dd, J = 4. 8, 1. 7 Hz, 1H), 8. 55(dd, J = 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 12. 93(s, 1H), 14. 18(s, 1H)

実施例1

2−(2−アミノピリミジン−4−イルメチルチオ)−N−(3, 5−ジメチルフェニル)ピリジン−3−カルボキサミド(化合物1−1)

[化29]



[0125] 室温下、2－(2－アミノピリミジン－4－イルメチルチオ)ニコチン酸(60mg、0. 24mmol、参考化合物12－1)、3, 5－ジメチルアニリン(33 μL、0. 27mmol)とN, N－ジイソプロピルエチルアミン(0. 93 μL、0. 53mmol)の無水N, N－ジメチルホルムアミド(1. 0mL)溶液にO－(7－アザベンゾトリアゾール－1－イル)－N, N, N', N'－テトラウロニウムヘキサフルオロフォスフェート(110mg、0. 29mmol)を加え、18時間攪拌した。酢酸エチル(30mL)を加え、飽和重曹水(50mL)と飽和食塩水(50mL)で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、析出した固体をろ取し、50%ジエチルエーテル－酢酸エチル溶液で洗浄した。60℃で減圧下乾燥し、標的化合物35mgを薄褐色固体として得た(収率41%)。

[0126] ^{1}H－NMR(500MHz, DMSO－d_6)

δ 2. 26(s, 6H), 4. 26(s, 2H), 6. 59(s, 2H), 6. 62(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 6. 76(s, 1H), 7. 27(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 33(s, 2H), 7. 92(dd, J ＝ 7. 6, 1. 5 Hz, 1H), 8. 11(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 8. 55(dd, J ＝ 4. 9, 1. 5 Hz, 1H), 10. 32(s, 1H)

以下、参考化合物12－1～6、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を用いて、化合物1－1の製造方法に準じ、化合物1－2～34を得た。

[0127] 2－(2－アミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(4－クロロフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物1－2)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 4. 27(s, 2H), 6. 60(s, 2H), 6. 62(d, J ＝ 5. 1 Hz, 1H), 7. 29(dd, J ＝ 7. 6, 4. 8 Hz, 1H), 7. 42(d, J ＝ 9. 0 Hz, 2H), 7. 74(d, J ＝ 9. 0 Hz, 2H), 7. 97(dd, J ＝ 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 11(d, J ＝ 5. 1 Hz, 1H), 8. 57(dd, J ＝ 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 62(s, 1H)

2－(2－アミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(4－トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物1－3)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 4. 27(s, 2H), 6. 60(s, 2H), 6. 62(d, J ＝ 5. 2 Hz, 1H), 7. 30(dd, J ＝ 7. 8, 4. 9 Hz, 1H), 7. 38(d, J ＝ 8. 3 Hz, 2H), 7. 82(d, J ＝ 8. 3 Hz, 2H), 7. 98(dd, J ＝ 7. 8, 1. 7 Hz, 1H), 8. 11(d, J ＝ 5. 2 Hz, 1H), 8. 57(dd, J ＝ 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 68(s, 1H)

2－(2－アミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(インダン－5－イル)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物1－4)

^{1}H－NMR(500MHz, DMSO－d_6)

δ 1. 99－2. 05(m, 2H), 2. 81－2. 89(m, 4H), 4. 26(s, 2H), 6. 59(s, 2H), 6. 62(d, J ＝ 5. 1 Hz, 1H), 7. 18(d, J ＝ 8. 0 Hz, 1H), 7. 27(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 39(d, J ＝ 8. 0 Hz, 1H), 7. 62(s, 1H), 7. 92(dd, J ＝ 7. 6, 1. 5 Hz, 1H), 8. 11(d, J ＝ 5. 1 Hz, 1H), 8. 56(dd, J ＝ 4. 9, 1. 5 Hz, 1H), 10. 36(s, 1H)

2－(2－アミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(3－メチルフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物1－5)

^{1}H－NMR(400MHz, $CDCl_3$)

δ 2. 31(s, 3H), 4. 27(s, 2H), 6. 59(s, 2H), 6. 62(d, J ＝ 5. 0 Hz, 1H), 6. 94(d, J ＝ 7. 7 Hz, 1H), 7. 23(t, J ＝ 7. 7 Hz, 1H), 7. 28(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 47(d, J ＝ 7. 7 Hz, 1H), 7. 56(s, 1H), 7. 93(dd, J ＝ 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 11(d, J ＝ 5. 0 Hz, 1H), 8. 56(dd, J ＝ 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 40(s, 1H)

2－(2－アミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(4－tert－ブチルフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物1－6)

^{1}H－NMR(500MHz, DMSO－d_6)

δ 1. 28(s, 9H), 4. 26(s, 2H), 6. 59(s, 2H), 6. 62(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 7. 28(dd, J ＝ 7. 4, 4. 9 Hz, 1H), 7. 37(dd, J ＝ 8. 9, 2. 0 Hz, 2

H), 7. 61(d, J ＝ 8. 9 Hz, 2H), 7. 93(dd, J ＝ 7. 4, 1. 9 Hz, 1H), 8. 11(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 8. 56(dd, J ＝ 4. 9, 1. 9 Hz, 1H), 10. 41(s, 1H)

2－(2－アミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(3－イソプロピルフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物1－7)

^{1}H－NMR(500MHz, DMSO－d_6)

δ 1. 20(d, J ＝ 9. 1 Hz, 6H), 2. 88(m, 1H), 4. 27(s, 2H), 6. 59(s, 2H), 6. 62(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 7. 00(d, J ＝ 7. 6 Hz, 1H), 7. 25－7. 29(m, 2H), 7. 52(d, J ＝ 8. 6 Hz, 1H), 7. 60(s, 1H), 7. 95(dd, J ＝ 7. 6, 1. 9 Hz, 1H), 8. 11(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 8. 56(dd, J ＝ 4. 7, 1. 9 Hz, 1H), 10. 42(s, 1H)

2－(2－アミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(5－クロロ－2, 4－ジメトキシフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物1－8)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 3. 86(s, 3H), 3. 90(s, 3H), 4. 25(s, 2H), 6. 60(s, 2H), 6. 62(d, J ＝ 5. 1 Hz, 1H), 6. 88(s, 1H), 7. 26(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 71(s, 1H), 7. 95(d, J ＝ 7. 6 Hz, 1H), 8. 11(d, J ＝ 5. 1 Hz, 1H), 8. 55(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 9. 74(s, 1H)

2－(2－アミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(4－メトキシフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物1－9)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 3. 74(s, 3H), 4. 26(s, 2H), 6. 60(s, 2H), 6. 62(d, J ＝ 5. 1 Hz, 1H), 6. 93(d, J ＝ 9. 0 Hz, 2H), 7. 27(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 61(d, J ＝ 9. 0 Hz, 2H), 7. 93(dd, J ＝ 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 11(d, J ＝ 5. 1 Hz, 1H), 8. 55(dd, J ＝ 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 34(s, 1H)

2－(2－アミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(4'－メトキシフェネチル)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物1－10)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 2. 75(t, J ＝ 7. 3 Hz, 2H), 3. 36－3. 42(m, 2H), 3. 71(s, 3H), 4. 21(s, 2H), 6. 59(d, J ＝ 5. 1 Hz, 1H), 6. 60(s, 2H), 6. 85(dd, J ＝ 8. 1, 1. 9 Hz, 2H), 7. 16(d, J ＝ 8. 1 Hz, 2H), 7. 20(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 72(dd, J ＝ 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 10(d, J ＝ 5. 1 Hz, 1H), 8. 50(dd, J ＝ 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 8. 59(t, J ＝ 5. 6 Hz, 1H)

2－(2－アミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(キノリン－6－イル)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物1－11)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 4. 28(s, 2H), 6. 59(s, 2H), 6. 63(d, J ＝ 5. 7 Hz, 1H), 7. 32(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 51(dd, J ＝ 8. 3, 4. 1 Hz, 1H), 7. 90(m, 1H), 8. 00－8. 06(m, 2H), 8. 11(d, J ＝ 5. 1 Hz, 1H), 8. 36(d, J ＝ 7. 8 Hz, 1H), 8. 53(s, 1H), 8. 60(dd, J ＝ 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 8. 82(dd, J ＝ 4. 1, 1. 4 Hz, 1H), 10. 83(s, 1H)

2－(2－アミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(イソキノリン－3－イル)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物1－12)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 4. 28(s, 2H), 6. 60(s, 2H), 6. 63(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 7. 27(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 58(m, 1H), 7. 75(m, 1H), 7. 99(d, J ＝ 8. 1 Hz, 1H), 8. 04(dd, J ＝ 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 08－8. 13(m, 2H), 8. 57(dd, J ＝ 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 8. 60(s, 1H), 9. 20(s, 1H), 11. 18(s, 1H)

[2－(2－アミノピリミジン－4－イルメチルチオ)ピリジン－3－イル]モルホリノメタノン(化合物1－13)

^{1}H－NMR(500MHz, DMSO－d_6)

δ 3. 11(br s, 2H), 3. 50(br s, 2H), 3. 63(d, J ＝ 5. 5 Hz, 4H), 4. 31(s, 2H), 6. 56(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 6. 61(s, 2H), 7. 24(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 64(dd, J ＝ 7. 6, 1. 8 Hz, 1H), 8. 11(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 8. 51(dd, J ＝ 4. 9, 1. 8 Hz, 1H)

2－(2－アミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(インダゾール－6－イル)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物1－14)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 4. 28(s, 2H), 6. 60－6. 64(m, 3H), 7. 25(dd, J ＝ 8. 5, 1. 4 Hz, 1H), 7. 30(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 71(d, J ＝ 8. 5 Hz, 1H), 7. 97－8. 00(m, 2H), 8. 11(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 8. 23(s, 1H), 8. 58(dd, J ＝ 4. 9, 1. 6 Hz, 1H), 10. 63(s, 1H), 12. 97(s, 1H)

2－(2－アミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(4－n－プロピルフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物1－15)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 0. 88(t, J ＝ 7. 3 Hz, 3H), 1. 55－1. 60(m, 2H), 2. 50－2. 54(m, 2H), 4. 26(s, 2H), 6. 60－6. 63(m, 3H), 7. 17(d, J ＝ 8. 4 Hz, 2H), 7. 27(dd, J ＝ 7. 6, 4. 7 Hz, 1H), 7. 60(d, J ＝ 8. 4 Hz, 2H), 7. 93(dd, J ＝ 7. 6, 1. 8 Hz, 1H), 8. 11(d, J ＝ 5. 1 Hz, 1H), 8. 56(dd, J ＝ 4. 7, 1. 8 Hz, 1H), 10. 41(s, 1H)

2－(2－アミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(3, 5－ジメチルフェニル)ベンザミド(化合物1－16)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 2. 25(s, 6H), 4. 06(s, 2H), 6. 60－6. 63(m, 3H), 6. 74(s, 1H), 7. 27(td, J ＝ 7. 3, 1. 0 Hz, 1H), 7. 35(s, 2H), 7. 42(td, J ＝ 7. 3, 1. 5 Hz, 1H), 7. 47－7. 51(m, 2H), 8. 13(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 10. 21(s, 1H)

2－(2－アミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(4－クロロフェニル)ベンザミド(化合物1－17)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 4. 07(s, 2H), 6. 60－6. 63(m, 3H), 7. 29(td, J ＝ 7. 5, 1. 0 Hz, 1H), 7. 40(d, J ＝ 8. 8 Hz, 2H), 7. 45(m, 1H), 7. 52(m, 2H), 7. 75(d, J ＝ 8. 8 Hz, 2H), 8. 12(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 10. 51(s, 1H)

[2−(2−アミノピリミジン−4−イルメチルチオ)フェニル]モルホリノメタノン(化合物1−18)

^{1}H−NMR(400MHz, DMSO−d_6)

δ 2. 98−3. 05(m, 2H), 3. 46−3. 48(m, 2H), 3. 57−3. 66(m, 4H), 4. 06(s, 2H), 6. 52(d, J = 4. 8 Hz, 1H), 6. 64(s, 2H), 7. 21(dd, J = 7. 6, 1. 4 Hz, 1H), 7. 27(td, J = 7. 3, 1. 2 Hz, 1H), 7. 36(td, J = 7. 3, 1. 2 Hz, 1H), 7. 50(d, J = 7. 3 Hz, 1H), 8. 12(d, J = 4. 8 Hz, 1H)

2−(2−アミノピリミジン−4−イルメチルチオ)−N−(4'−メトキシフェネチル)ベンザミド(化合物1−19)

^{1}H−NMR(400MHz, DMSO−d_6)

δ 2. 76(t, J = 7. 3 Hz, 2H), 3. 36−3. 41(m, 2H), 3. 72(s, 3H), 4. 01(s, 2H), 6. 60(d, J = 4. 9 Hz, 1H), 6. 64(s, 2H), 6. 85(dd, J = 6. 7, 2. 1 Hz, 2H), 7. 15−7. 21(m, 3H), 7. 30−7. 37(m, 2H), 7. 41(d, J = 7. 4 Hz, 1H), 8. 13(d, J = 4. 9 Hz, 1H), 8. 39(t, J = 5. 6 Hz, 1H)

3−(2−アミノピリミジン−4−イルメチルチオ)−N−(3, 5−ジメチルフェニル)チオフェン−2−カルボキサミド(化合物1−20)

^{1}H−NMR(500MHz, DMSO−d_6)

δ 2. 26(s, 6H), 4. 09(s, 2H), 6. 55(d, J = 4. 9 Hz, 1H), 6. 60(s, 2H), 6. 75(s, 1H), 7. 25−7. 28(m, 3H), 7. 82(d, J = 5. 2 Hz, 1H), 8. 13(d, J = 5. 2 Hz, 1H), 9. 89(s, 1H)

[3−(2−アミノピリミジン−4−イルメチルチオ)チオフェン−2−イル]モルホリノメタノン(化合物1−21)

^{1}H−NMR(400MHz, $CDCl_3$)

δ 3. 39(br s, 4H), 3. 52−3. 58(m, 4H), 4. 02(s, 2H), 6. 48(d, J = 4. 8 Hz, 1H), 6. 63(s, 2H), 7. 21(d, J = 5. 2 Hz, 1H), 7. 73(d, J = 5. 2 Hz, 1H), 8. 12(d, J = 4. 8 Hz, 1H)

N－(3, 5－ジメチルフェニル)－2－(ピリミジン－4－イルメチルチオ)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物1－22)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 2. 26(s, 6H), 4. 51(s, 2H), 6. 77(s, 1H), 7. 28(dd, J ＝ 7. 6, 4. 6 Hz, 1H), 7. 33(s, 2H), 7. 59(dd, J ＝ 5. 1, 1. 2 Hz, 1H), 7. 94(dd, J ＝ 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 54(dd, J ＝ 4. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 69(d, J ＝ 5. 1 Hz, 1H), 9. 08(d, J ＝ 1. 2 Hz, 1H), 10. 31(s, 1H)

N－(4－クロロフェニル)－2－(ピリミジン－4－イルメチルチオ)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物1－23)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 4. 51(s, 2H), 7. 29(dd, J ＝ 7. 6, 4. 6 Hz, 1H), 7. 43(d, J ＝ 8. 8 Hz, 2H), 7. 59(dd, J ＝ 5. 1, 1. 5 Hz, 1H), 7. 73(d, J ＝ 8. 8 Hz, 2H), 7. 99(dd, J ＝ 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 55(dd, J ＝ 4. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 68(d, J ＝ 5. 1 Hz, 1H), 9. 07(d, J ＝ 1. 5 Hz, 1H), 10. 62(s, 1H)

N－(インダン－5－イル)－2－(ピリミジン－4－イルメチルチオ)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物1－24)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 1. 98－2. 05(m, 2H), 2. 81－2. 88(m, 4H), 4. 50(s, 2H), 7. 18(d, J ＝ 8. 1 Hz, 1H), 7. 29(m, 1H), 7. 39(m, 1H), 7. 58－7. 62(m, 2H), 7. 95(dd, J ＝ 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 53(dd, J ＝ 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 8. 69(d, J ＝ 5. 4 Hz, 1H), 9. 07(d, J ＝ 1. 2 Hz, 1H), 10. 37(s, 1H)

N－(4－tert－ブチルフェニル)－2－(ピリミジン－4－イルメチルチオ)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物1－25)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 1. 28(s, 9H), 4. 50(s, 2H), 7. 28(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 37(dd, J ＝ 6. 8, 2. 0 Hz, 2H), 7. 57－7. 62(m, 3H), 7. 96(dd, J ＝ 7

. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 54(dd, J = 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 8. 69(d, J = 5. 1 Hz, 1H), 9. 08(d, J = 1. 2 Hz, 1H), 10. 42(s, 1H)

N−(3, 5−ジメチルフェニル)−2−(2−メチルチオピリミジン−4−イルメチルチオ)ピリジン−3−カルボキサミド(化合物1−26)

^{1}H−NMR(400MHz, $CDCl_3$)

δ 2. 33(d, J = 0. 5 Hz, 6H), 2. 53(s, 3H), 4. 54(s, 2H), 6. 83(s, 1H), 7. 10(d, J = 5. 1 Hz, 1H), 7. 15(dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 27(s, 2H), 7. 93(dd, J = 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 01(s, 1H), 8. 39(d, J = 5. 1 Hz, 1H), 8. 50(dd, J = 4. 9, 1. 7 Hz, 1H)

N−(3, 5−ジメチルフェニル)−2−(2−メチルスルフィニルピリミジン−4−イルメチルチオ)ピリジン−3−カルボキサミド(化合物1−27)

^{1}H−NMR(500MHz, DMSO−d_6)

δ 2. 26(s, 6H), 2. 84(s, 3H), 4. 58(s, 2H), 6. 77(s, 1H), 7. 29(dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 33(s, 2H), 7. 71(d, J = 5. 2 Hz, 1H), 7. 98(dd, J = 7. 6, 1. 8 Hz, 1H), 8. 53(dd, J = 4. 9, 1. 8 Hz, 1H), 8. 87(d, J = 5. 2 Hz, 1H), 10. 33(s, 1H)

N−(4−クロロフェニル)−2−(2−メチルスルフィニルピリミジン−4−イルメチルチオ)ピリジン−3−カルボキサミド(化合物1−28)

^{1}H−NMR(400MHz, DMSO−d_6)

δ 2. 84(s, 3H), 4. 59(s, 2H), 7. 31(dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 43(d, J = 8. 8 Hz, 2H), 7. 71(d, J = 5. 1 Hz, 1H), 7. 74(d, J = 8. 8 Hz, 2H), 8. 03(dd, J = 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 55(dd, J = 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 8. 86(d, J = 5. 1 Hz, 1H), 10. 63(s, 1H)

2−(2−メチルスルフィニルピリミジン−4−イルメチルチオ)−N−(4−トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン−3−カルボキサミド(化合物1−29)

^{1}H−NMR(500MHz, DMSO−d_6)

δ 2. 84(s, 3H), 4. 59(s, 2H), 7. 32(dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 39(d, J = 8. 2 Hz, 2H), 7. 71(d, J = 4. 9 Hz, 1H), 7. 82(d, J = 8.

2 Hz, 2H), 8. 04(dd, J = 7. 6, 1. 8 Hz, 1H), 8. 55(dd, J = 4. 9, 1. 8 Hz, 1H), 8. 87(d, J = 4. 9 Hz, 1H), 10. 68(s, 1H)

N－(イソキノリン－3－イル)－2－(2－メチルスルフィニルピリミジン－4－イルメチルチオ)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物1－30)

^{1}H－NMR(500MHz, DMSO－d_6)

δ 2. 84(s, 3H), 4. 60(s, 2H), 7. 29(dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 59(t, J = 7. 6 Hz, 1H), 7. 73(d, J = 5. 2 Hz, 1H), 7. 76(t, J = 7. 6 Hz, 1H), 7. 99(d, J = 7. 6 Hz, 1H), 8. 08－8. 13(m, 2H), 8. 55(dd, J = 4. 9, 1. 5 Hz, 1H), 8. 60(s, 1H), 8. 87(d, J = 5. 2 Hz, 1H), 9. 20(s, 1H), 11. 19(s, 1H)

N－(3－クロロフェニル)－2－(2－メチルスルフィニルピリミジン－4－イルメチルチオ)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物1－31)

^{1}H－NMR(500MHz, DMSO－d_6)

δ 2. 84(s, 3H), 4. 60(s, 2H), 7. 20(m, 1H), 7. 32(dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 40(m, 1H), 7. 60(m, 1H), 7. 71(d, J = 5. 2 Hz, 1H), 7. 90(m, 1H), 8. 04(dd, J = 7. 6, 1. 8 Hz, 1H), 8. 55(dd, J = 4. 9, 1. 8 Hz, 1H), 8. 87(d, J = 5. 2 Hz, 1H), 10. 67(s, 1H)

2－(2－メチルスルフィニルピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(3－トリフルオロメチルフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物1－32)

^{1}H－NMR(500MHz, DMSO－d_6)

δ 2. 84(s, 3H), 4. 60(s, 2H), 7. 33(dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 49(d, J = 7. 6 Hz, 1H), 7. 62(dd, J = 7. 9, 7. 6 Hz, 1H), 7. 72(d, J = 5. 2 Hz, 1H), 7. 93(d, J = 7. 9 Hz, 1H), 8. 08(dd, J = 7. 6, 1. 8 Hz, 1H), 8. 19(s, 1H), 8. 56(dd, J = 4. 9, 1. 8 Hz, 1H), 8. 87(d, J = 5. 2 Hz, 1H), 10. 81(s, 1H)

N－(3, 5－ジメチルフェニル)－2－(2－メチルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物1－33)

^{1}H－NMR(500MHz, DMSO－d_6)

δ 2. 26(s, 6H), 2. 76(d, J ＝ 4. 6 Hz, 3H), 4. 28(s, 2H), 6. 61(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 6. 76(s, 1H), 7. 04(d, J ＝ 4. 3 Hz, 1H), 7. 29(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 33(s, 2H), 7. 92(dd, J ＝ 7. 6, 1. 6 Hz, 1H), 8. 15(s, 1H), 8. 56(dd, J ＝ 4. 9, 1. 6 Hz, 1H), 10. 32(s, 1H)

2－(2－ジメチルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(3, 5－ジメチルフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物1－34)

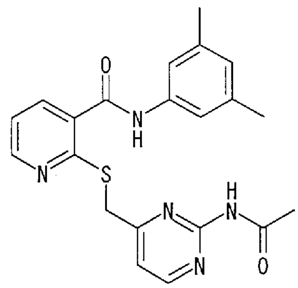
^{1}H－NMR(400MHz, $CDCl_3$)

δ 2. 32(s, 6H), 3. 12(s, 6H), 4. 46(s, 2H), 6. 55(d, J ＝ 5. 0 Hz, 1H), 6. 81(s, 1H), 7. 15(dd, J ＝ 7. 6, 4. 8 Hz, 1H), 7. 23(s, 2H), 7. 96(dd, J ＝ 7. 6, 1. 8 Hz, 1H), 8. 14(s, 1H), 8. 20(d, J ＝ 5. 0 Hz, 1H), 8. 53(dd, J ＝ 4. 8, 1. 8 Hz, 1H)

実施例2

2－(2－アセチルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(3, 5－ジメチルフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物2－1)

[化30]



[0128] 室温下、N－(3, 5－ジメチルフェニル)－2－チオキソ－1, 2－ジヒドロピリジン－3－カルボキサミド(28mg、0. 11mmol、参考化合物13－1)、2－アセチルアミノ－4－(クロロメチル)ピリミジン(18mg、0. 10mmol、参考化合物11－1)の無水N, N－ジメチルホルムアミド(1. 0mL)溶液にトリエチルアミン(45μL、0. 32mmol)を加え、16時間撹拌した。酢酸エチル(30mL)を加え、飽和重曹水(30mL)と飽和食塩水(30mL)で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、析出した固体をジエチルエーテルでろ取、洗浄した。50℃で減圧下乾燥し、標的化合物21mgを薄橙色固体として得た(収率52%)。

[0129] ^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 2. 16(s, 3H), 2. 26(s, 6H), 4. 43(s, 2H), 6. 77(s, 1H), 7. 21(d, J ＝ 5. 1 Hz, 1H), 7. 28(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 33(s, 2H), 7. 95(dd, J ＝ 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 52(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 8. 54(dd, J ＝ 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 33(s, 1H), 10. 49(s, 1H)

以下、参考化合物13－2～4、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を用いて、化合物2－1の製造方法に準じ、化合物2－2～4を得た。

[0130] 2－(2－アセチルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(4－クロロフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物2－2)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 2. 15(s, 3H), 4. 44(s, 2H), 7. 21(d, J ＝ 5. 1 Hz, 1H), 7. 30(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 43(d, J ＝ 8. 9 Hz, 2H), 7. 74(d, J ＝ 8. 9 Hz, 2H), 8. 00(dd, J ＝ 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 51(d, J ＝ 5. 1 Hz, 1H), 8. 56(dd, J ＝ 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 49(s, 1H), 10. 62(s, 1H)

2－(2－アセチルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(4－トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物2－3)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 2. 15(s, 3H), 4. 44(s, 2H), 7. 22(d, J ＝ 5. 1 Hz, 1H), 7. 31(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 38(d, J ＝ 8. 7 Hz, 2H), 7. 82(d, J ＝ 8. 7 Hz, 2H), 8. 01(dd, J ＝ 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 52(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 8. 56(dd, J ＝ 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 49(s, 1H), 10. 68(s, 1H)

2－(2－アセチルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(インダン－5－イル)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物2－4)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

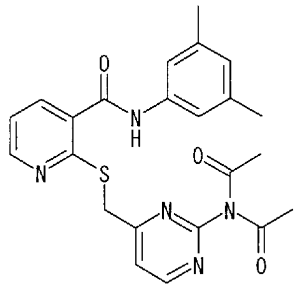
δ 1. 97－2. 04(m, 2H), 2. 15(s, 3H), 2. 80－2. 88(m, 4H), 4. 43(s, 2H), 7. 18(d, J ＝ 8. 2 Hz, 1H), 7. 21(d, J ＝ 5. 1 Hz, 1H), 7. 28(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 39(d, J ＝ 8. 2 Hz, 1H), 7. 62(s, 1H), 7. 95(dd, J ＝ 7. 6 Hz, 1H), 8. 51(d, J ＝ 5. 1 Hz, 1H), 8. 54(dd, J

＝ 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 37(s, 1H), 10. 49(s, 1H)

実施例3

2−(2−ジアセチルアミノピリミジン−4−イルメチルチオ)−N−(3, 5−ジメチルフェニル)ピリジン−3−カルボキサミド(化合物3−1)

[化31]



[0131] 2−(2−アミノピリミジン−4−イルメチルチオ)−N−(3, 5−ジメチルフェニル)ピリジン−3−カルボキサミド(2. 0g、5. 5mmol、化合物1−1)を無水酢酸(20mL)に懸濁し、100℃で4時間撹拌した。反応液を酢酸エチル(1. 0L)で希釈し、水(1. 0L)で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標的化合物0. 69gを薄黄色固体として得た(収率30%)。

[0132] ^{1}H−NMR(400MHz, $CDCl_3$)

δ 2. 17(s, 6H), 2. 32(s, 6H), 4. 60(s, 2H), 6. 82(d, J ＝ 0. 7 Hz, 1H), 7. 14(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 25−7. 27(m, 2H), 7. 53(d, J ＝ 5. 2 Hz, 1H), 7. 87(dd, J ＝ 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 08(s, 1H), 8. 46(dd, J ＝ 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 8. 69(d, J ＝ 5. 2 Hz, 1H)

以下、化合物1−4、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を用いて、化合物3−1の製造方法に準じ、化合物3−2を得た。

[0133] 2−(2−ジアセチルアミノピリミジン−4−イルメチルチオ)−N−(インダン−5−イル)ピリジン−3−カルボキサミド(化合物3−2)

^{1}H−NMR(400MHz, $CDCl_3$)

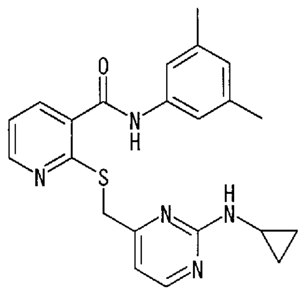
δ 2. 04−2. 12(m, 2H), 2. 23(s, 6H), 2. 86−2. 92(m, 4H), 4. 59(s, 2H), 7. 14(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 20(d, J ＝ 7. 8 Hz, 1H), 7.

53(d, J ＝ 5. 1 Hz, 1H), 7. 57(s, 1H), 7. 88(d, J ＝ 7. 8 Hz, 1H), 8. 05(s, 1H), 8. 46(dd, J ＝ 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 8. 69(d, J ＝ 5. 1 Hz, 1H), 8. 89(s, 1H)

実施例4

2−(2−シクロプロピルアミノピリミジン−4−イルメチルチオ)−N−(3, 5−ジメチルフェニル)ピリジン−3−カルボキサミド(化合物4−1)

[化32]



[0134] N−(3, 5−ジメチルフェニル)−2−(2−メチルスルフィニルピリミジン−4−イルメチルチオ)ピリジン−3−カルボキサミド(990mg、2. 4mmol、化合物1−27)にシクロプロピルアミン(6. 0mL)を加え、80℃で30分間撹拌した。反応液を酢酸エチル(80mL)で希釈し、水(50mL)で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標的化合物650mg(エタノール再結晶)を無色固体として得た(収率67%)。

[0135] ^{1}H−NMR(500MHz, DMSO−d_6)

δ 0. 40−0. 45(m, 2H), 0. 55−0. 65(m, 2H), 2. 26(s, 6H), 2. 67(m, 1H), 4. 29(s, 2H), 6. 66(d, J ＝ 5. 2 Hz, 1H), 6. 76(s, 1H), 7. 27(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 30−7. 35(m, 3H), 7. 92(dd, J ＝ 7. 6, 1. 8 Hz, 1H), 8. 19(d, J ＝ 5. 2 Hz, 1H), 8. 56(dd, J ＝ 4. 9, 1. 8 Hz, 1H), 10. 32(s, 1H)

以下、化合物1−27〜32、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を用いて、化合物4−1の製造方法に準じ、化合物4−2〜36を得た。

[0136] N−(4−クロロフェニル)−2−(2−モルホリノピリミジン−4−イルメチルチオ)ピリジン−3−カルボキサミド(化合物4−2)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 3. 60－3. 66(m, 8H), 4. 33(s, 2H), 6. 71(d, J ＝ 5. 1 Hz, 1H), 7. 29(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 42(d, J ＝ 8. 8 Hz, 2H), 7. 73(d, J ＝ 8. 8 Hz, 2H), 7. 99(dd, J ＝ 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 26(d, J ＝ 5. 1 Hz, 1H), 8. 57(dd, J ＝ 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 61(s, 1H)

2－(2－モルホリノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(4－トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物4－3)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 3. 61－3. 65(m, 8H), 4. 34(s, 2H), 6. 72(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 7. 31(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 38(d, J ＝ 8. 7 Hz, 2H), 7. 81(d, J ＝ 8. 7 Hz, 2H), 7. 99(dd, J ＝ 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 27(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 8. 58(dd, J ＝ 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 68(s, 1H)

N－(3, 5－ジメチルフェニル)－2－(2－モルホリノピリミジン－4－イルメチルチオ)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物4－4)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 2. 26(s, 6H), 3. 61－3. 66(m, 8H), 4. 33(s, 2H), 6. 71(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 6. 77(s, 1H), 7. 28(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 33(s, 2H), 7. 93(dd, J ＝ 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 27(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 8. 56(dd, J ＝ 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 32(s, 1H)

N－(4－クロロフェニル)－2－(2－シクロプロピルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物4－5)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 0. 40－0. 45(m, 2H), 0. 59－0. 64(m, 2H), 2. 67(m, 1H), 4. 29(s, 2H), 6. 66(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 7. 29(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 35(m, 1H), 7. 42(d, J ＝ 8. 8 Hz, 2H), 7. 73(d, J ＝ 8. 8 Hz, 2H), 7. 97(dd, J ＝ 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 19(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 8. 57(dd, J ＝ 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 62(s, 1H)

2－(2－シクロプロピルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(4－トリフルオロ

メトキシフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物4－6)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 0. 40－0. 45(m, 2H), 0. 58－0. 64(m, 2H), 2. 67(m, 1H), 4. 29(s, 2H), 6. 66(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 7. 30(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 35(m, 1H), 7. 38(d, J ＝ 8. 7 Hz, 2H), 7. 81(d, J ＝ 8. 7 Hz, 2H), 7. 98(dd, J ＝ 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 19(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 8. 58(dd, J ＝ 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 68(s, 1H)

2－(2－シクロプロピルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(イソキノリン－3－イル)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物4－7)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 0. 40－0. 44(m, 2H), 0. 58－0. 64(m, 2H), 2. 67(m, 1H), 4. 31(s, 2H), 6. 68(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 7. 27(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 36(br s, 1H), 7. 58(ddd, J ＝ 8. 1, 7. 8, 1. 2 Hz, 1H), 7. 75(ddd, J ＝ 8. 1, 7. 3, 1. 2 Hz, 1H), 7. 98(d, J ＝ 7. 8 Hz, 1H), 8. 05(dd, J ＝ 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 10(d, J ＝ 7. 3 Hz, 1H), 8. 19(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 8. 57(dd, J ＝ 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 8. 60(br s, 1H), 9. 20(s, 1H), 11. 18(s, 1H)

N－(3－クロロフェニル)－2－(2－シクロプロピルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物4－8)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 0. 40－0. 45(m, 2H), 0. 59－0. 64(m, 2H), 2. 67(m, 1H), 4. 30(s, 2H), 6. 66(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 7. 20(ddd, J ＝ 8. 1, 7. 1, 2. 0 Hz, 1H), 7. 30(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 36(m, 1H), 7. 39(dd, J ＝ 8. 3, 8. 1 Hz, 1H), 7. 59(d, J ＝ 8. 3 Hz, 1H), 7. 90(t, J ＝ 2. 0 Hz, 1H), 7. 99(dd, J ＝ 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 19(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 8. 58(dd, J ＝ 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 67(s, 1H)

2－(2－シクロプロピルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(3－トリフルオロメチルフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物4－9)

^{1}H－NMR(500MHz, DMSO－d_6)
δ 0. 41－0. 45(m, 2H), 0. 59－0. 63(m, 2H), 2. 67(m, 1H), 4. 30(s, 2H), 6. 67(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 7. 31(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 33(m, 1H), 7. 48(d, J ＝ 7. 6 Hz, 1H), 7. 61(dd, J ＝ 1. 9, 1. 9 Hz, 1H), 7. 92(d, J ＝ 8. 6 Hz, 1H), 8. 03(dd, J ＝ 7. 6, 1. 8 Hz, 1H), 8. 18－8. 19(m, 2H), 8. 59(dd, J ＝ 4. 9, 1. 8 Hz, 1H), 10. 81(s, 1H)
2－(2－n－ブチルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(3, 5－ジメチルフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物4－10)
^{1}H－NMR(500MHz, DMSO－d_6)
δ 0. 86(t, J ＝ 7. 3 Hz, 3H), 1. 25－1. 33(m, 2H), 1. 43－1. 50(m, 2H), 2. 26(s, 6H), 3. 19－3. 24(m, 2H), 4. 27(s, 2H), 6. 59(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 6. 76(s, 1H), 7. 12(br s, 1H), 7. 27(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 33(s, 2H), 7. 92(dd, J ＝ 7. 6, 1. 8 Hz, 1H), 8. 14(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 8. 55(dd, J ＝ 4. 9, 1. 8 Hz, 1H), 10. 32(s, 1H)
2－(2－n－ブチルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(4－クロロフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物45－11)
^{1}H－NMR(500MHz, DMSO－d_6)
δ 0. 86(t, J ＝ 7. 3 Hz, 3H), 1. 24－1. 33(m, 2H), 1. 43－1. 49(m, 2H), 3. 18－3. 23(m, 2H), 4. 28(s, 2H), 6. 59(d, J ＝ 5. 2 Hz, 1H), 7. 12(br s, 1H), 7. 29(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 42(d, J ＝ 8. 6 Hz, 2H), 7. 74(d, J ＝ 8. 6 Hz, 2H), 7. 97(dd, J ＝ 7. 6, 1. 8 Hz, 1H), 8. 14(d, J ＝ 5. 2 Hz, 1H), 8. 57(dd, J ＝ 4. 9, 1. 8 Hz, 1H), 10. 61(s, 1H)
2－(2－n－ブチルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(4－トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物4－12)
^{1}H－NMR(500MHz, DMSO－d_6)
δ 0. 85(t, J ＝ 7. 3 Hz, 3H), 1. 24－1. 32(m, 2H), 1. 42－1. 49(m, 2H), 3. 18－3. 23(m, 2H), 4. 28(s, 2H), 6. 59(d, J ＝ 5. 2 Hz, 1H),

7. 11(br s, 1H), 7. 30(dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 38(d, J = 8. 7 Hz, 2H), 7. 82(d, J = 8. 7 Hz, 2H), 7. 98(dd, J = 7. 6, 1. 8 Hz, 1H), 8. 14(d, J = 5. 2 Hz, 1H), 8. 58(dd, J = 4. 9, 1. 8 Hz, 1H), 10. 68(s, 1H)

2－(2－シクロブチルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(イソキノリン－3－イル)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物4－13)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 1. 50－1. 65(m, 2H), 1. 85－2. 00(m, 2H), 2. 15－2. 20(m, 2H), 4. 28(s, 2H), 4. 29(m, 1H), 6. 61(d, J = 4. 9 Hz, 1H), 7. 31(dd, J = 7. 8, 4. 9 Hz, 1H), 7. 43－7. 50(m, 2H), 7. 61(t, J = 7. 8 Hz, 1H), 7. 93(d, J = 8. 3 Hz, 1H), 8. 02(dd, J = 7. 8, 1. 7 Hz, 1H), 8. 14(d, J = 4. 9 Hz, 1H), 8. 19(s, 1H), 8. 59(dd, J = 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 81(s, 1H)

N－(3－クロロフェニル)－2－(2－シクロブチルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物4－14)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 1. 56－1. 65(m, 2H), 1. 88－1. 99(m, 2H), 2. 14－2. 21(m, 2H), 4. 28(s, 2H), 4. 29(m, 1H), 6. 61(d, J = 4. 9 Hz, 1H), 7. 19(m, 1H), 7. 30(dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 37－7. 42(m, 2H), 7. 60(d, J = 8. 3 Hz, 1H), 7. 90(s, 1H), 7. 98(dd, J = 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 14(d, J = 4. 9 Hz, 1H), 8. 58(dd, J = 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 66(s, 1H)

2－[2－(4－アセチルピペラジン－1－イル)ピリミジン－4－イルメチルチオ]－N－(3, 5－ジメチルフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物4－15)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 2. 03(s, 3H), 2. 26(s, 6H), 3. 42－3. 49(m, 4H), 3. 64－3. 68(m, 2H), 3. 72－3. 75(m, 2H), 4. 33(s, 2H), 6. 71(d, J = 4. 9 Hz, 1H), 6. 77(s, 1H), 7. 28(dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 33(s, 2H), 7. 94(dd

, J = 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 27(d, J = 4. 9 Hz, 1H), 8. 56(dd, J = 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 33(s, 1H)

2−[2−(4−アセチルピペラジン−1−イル)ピリミジン−4−イルメチルチオ]−N−(4−クロロフェニル)ピリジン−3−カルボキサミド(化合物4−16)

^{1}H−NMR(500MHz, DMSO−d_6)

δ 2. 03(s, 3H), 3. 46−3. 50(m, 4H), 3. 64−3. 67(m, 2H), 3. 72−3. 75(m, 2H), 4. 34(s, 2H), 6. 71(d, J = 4. 9 Hz, 1H), 7. 30(dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 42(d, J = 8. 9 Hz, 2H), 7. 74(d, J = 8. 9 Hz, 2H), 7. 89(dd, J = 7. 6, 1. 8 Hz, 1H), 8. 27(d, J = 4. 9 Hz, 1H), 8. 58(dd, J = 4. 9, 1. 8 Hz, 1H), 10. 62(s, 1H)

2−[2−(4−アセチルピペラジン−1−イル)ピリミジン−4−イルメチルチオ]−N−(4−トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン−3−カルボキサミド(化合物4−17)

^{1}H−NMR(500MHz, DMSO−d_6)

δ 2. 03(s, 3H), 3. 48−3. 50(m, 4H), 3. 64−3. 67(m, 2H), 3. 72−3. 75(m, 2H), 4. 34(s, 2H), 6. 71(d, J = 4. 9 Hz, 1H), 7. 31(dd, J = 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 38(d, J = 8. 9 Hz, 2H), 7. 82(d, J = 8. 9 Hz, 2H), 8. 00(dd, J = 7. 6, 1. 8 Hz, 1H), 8. 27(d, J = 4. 9 Hz, 1H), 8. 59(dd, J = 4. 9, 1. 8 Hz, 1H), 10. 68(s, 1H)

N−(3, 5−ジメチルフェニル)−2−[2−(1−フェニルエチル)アミノピリミジン−4−イルメチルチオ]ピリジン−3−カルボキサミド(化合物4−18)

^{1}H−NMR(400MHz, DMSO−d_6)

δ 1. 40(d, J = 7. 1 Hz, 3H), 2. 26(s, 6H), 4. 27(s, 2H), 5. 07(m, 1H), 6. 59(d, J = 5. 1 Hz, 1H), 6. 77(s, 1H), 7. 13−7. 16(m, 1H), 7. 22−7. 38(m, 7H), 7. 69(br s, 1H), 7. 92(dd, J = 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 11(d, J = 5. 1 Hz, 1H), 8. 54(dd, J = 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 32(s, 1H)

N−(3, 5−ジメチルフェニル)−2−[2−(2−ヒドロキシエチル)アミノピリミジン−4−イルメチルチオ]ピリジン−3−カルボキサミド(化合物4−19)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 2. 26(s, 6H), 3. 27－3. 31(m, 2H), 3. 38－3. 50(m, 2H), 4. 27(s, 2H), 4. 65(t, J ＝ 5. 6 Hz, 1H), 6. 62(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 6. 77(s, 1H), 7. 00(br s, 1H), 7. 27(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 33(s, 2H), 7. 92(dd, J ＝ 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 15(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 8. 56(dd, J ＝ 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 33(s, 1H)

N－(3, 5－ジメチルフェニル)－2－[2－(2－エトキシエチル)アミノピリミジン－4－イルメチルチオ]ピリジン－3－カルボキサミド(化合物4－20)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 1. 07(t, J ＝ 6. 8 Hz, 3H), 2. 26(s, 6H), 3. 30－3. 50(m, 6H), 4. 28(s, 2H), 6. 62(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 6. 76(s, 1H), 7. 06(br s, 1H), 7. 27(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 33(s, 2H), 7. 92(dd, J ＝ 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 15(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 8. 56(dd, J ＝ 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 32(s, 1H)

N－(3, 5－ジメチルフェニル)－2－[2－(2－モルホリノエチル)アミノピリミジン－4－イルメチルチオ]ピリジン－3－カルボキサミド 1塩酸塩(化合物4－21)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 2. 26(s, 6H), 3. 27(br s, 2H), 3. 60－4. 00(m, 10H), 4. 34(s, 2H), 6. 77(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 6. 77(s, 1H), 7. 29(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 34(s, 2H), 7. 50(br s, 1H), 7. 95(dd, J ＝ 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 25(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 8. 56(dd, J ＝ 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 20(s, 1H), 10. 36(s, 1H)

2－[2－(2－エトキシエチル)アミノピリミジン－4－イルメチルチオ]－N－(4－トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド(化合物4－22)

^{1}H－NMR (400MHz, DMSO－d_6)

δ 1. 07(t, J ＝ 6. 8 Hz, 3H), 3. 30－3. 50(m, 6H), 4. 29(s, 2H), 6. 63(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 7. 07(br s, 1H), 7. 29(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 37(d, J ＝ 8. 3 Hz, 2H), 7. 82(d, J ＝ 8. 3 Hz, 2H), 7. 98

(dd, J ＝ 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 15(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 8. 58(dd, J ＝ 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 68(s, 1H)

N－(4－クロロフェニル)－2－[2－(2－モルホリノエチル)アミノピリミジン－4－イルメチルチオ]ピリジン－3－カルボキサミド(化合物4－23)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 2. 30－2. 50(m, 8H), 3. 53(br s, 4H), 4. 28(s, 2H), 6. 62(d, J ＝ 4. 9 Hz, 1H), 6. 95(S, 1H), 7. 29(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 42(d, J ＝ 8. 8 Hz, 2H), 7. 74(d, J ＝ 8. 8 Hz, 2H), 7. 98(dd, J ＝ 7. 6, 1. 7 Hz, 1H), 8. 15(br s, 1H), 8. 57(dd, J ＝ 4. 9, 1. 7 Hz, 1H), 10. 61(br s, 1H)

N－(3, 5－ジメチルフェニル)－2－[2－(1, 4－trans－4－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)ピリミジン－4－イルメチルチオ]ピリジン－3－カルボキサミド(化合物4－24)

^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6)

δ 1. 15－1. 20(m, 4H), 1. 76－1. 88(m, 4H), 2. 26(s, 6H), 3. 35(m, 1H), 3. 60(m, 1H), 4. 26(s, 2H), 4. 50(d, J ＝ 4. 3 Hz, 1H), 6. 58(d, J ＝ 5. 2 Hz, 1H), 6. 76(s, 1H), 6. 97(br s, 1H), 7. 27(dd, J ＝ 7. 6, 4. 9 Hz, 1H), 7. 33(s, 2H), 7. 92(dd, J ＝ 7. 6, 1. 5 Hz, 1H), 8. 14(d, J ＝ 5. 2 Hz, 1H), 8. 56(dd, J ＝ 4. 9, 1. 5 Hz, 1H), 10. 31(s, 1H)

N－(3, 5－ジメチルフェニル)－2－[2－(4－(2－ヒドロキシエチル)ピペラジン－1－イル)ピリミジン－4－イルメチルチオ]ピリジン－3－カルボキサミド(化合物4－25)^{1}H－NMR(300MHz, $CDCl_3$)

δ 2. 32(s, 6H), 2. 54(t, J ＝ 5. 1 Hz, 4H), 2. 58(t, J ＝ 5. 3 Hz, 2H), 3. 66(t, J ＝ 5. 3 Hz, 2H), 3. 81(t, J ＝ 5. 1 Hz, 4H), 4. 44(s, 2H), 6. 61(d, J ＝ 5. 0 Hz, 1H), 6. 81(s, 1H), 7. 15(dd, J ＝ 7. 7, 4. 8 Hz, 1H), 7. 23(s, 2H), 7. 95(dd, J ＝ 7. 7, 1. 8 Hz, 1H), 8. 05(br s, 1H), 8. 20(d, J ＝ 5. 0 Hz, 1H), 8. 54(dd, J ＝ 4. 8, 1. 8 Hz, 1H)

2－［2－（4－（2－ヒドロキシエチル）ピペラジン－1－イル）ピリミジン－4－イルメチルチオ］－N－（イソキノリン－3－イル）ピリジン－3－カルボキサミド（化合物4－26）

^{1}H－NMR（300MHz, $CDCl_3$）

δ 2. 50－2. 65（m, 6H）, 3. 66（t, J ＝ 5. 3 Hz, 2H）, 3. 83（t, J ＝ 5. 1 Hz, 4H）, 4. 45（s, 2H）, 6. 64（d, J ＝ 5. 0 Hz, 1H）, 7. 16（dd, J ＝ 7. 7, 4. 8 Hz, 1H）, 7. 52（dd, J ＝ 7. 2, 7. 0 Hz, 1H）, 7. 68（dd, J ＝ 8. 1, 7. 0 Hz, 1H）, 7. 87（d, J ＝ 8. 4 Hz, 1H）, 7. 91（d, J ＝ 8. 6 Hz, 1H）, 7. 99（dd, J ＝ 7. 7, 1. 8 Hz, 1H）, 8. 19（d, J ＝ 5. 0 Hz, 1H）, 8. 56（dd, J ＝ 4. 8, 1. 8 Hz, 1H）, 8. 75（s, 1H）, 8. 86（s, 1H）, 8. 97（s, 1H）

N－（3－クロロフェニル）－2－［2－（4－（2－ヒドロキシエチル）ピペラジン－1－イル）ピリミジン－4－イルメチルチオ］ピリジン－3－カルボキサミド（化合物4－27）

^{1}H－NMR（300MHz, $CDCl_3$）

δ 2. 53（t, J ＝ 5. 0 Hz, 4H）, 2. 58（t, J ＝ 5. 3 Hz, 2H）, 3. 66（t, J ＝ 5. 3 Hz, 2H）, 3. 79（t, J ＝ 5. 0 Hz, 4H）, 4. 46（s, 2H）, 6. 60（d, J ＝ 5. 0 Hz, 1H）, 7. 10－7. 20（m, 2H）, 7. 28（m, 1H）, 7. 45（d, J ＝ 8. 3 Hz, 1H）, 7. 71（s, 1H）, 7. 99（d, J ＝ 7. 7 Hz, 1H）, 8. 21（d, J ＝ 5. 0 Hz, 1H）, 8. 31（br s, 1H）, 8. 56（d, J ＝ 4. 8 Hz, 1H）

2－［2－（4－（2－ヒドロキシエチル）ピペラジン－1－イル）ピリミジン－4－イルメチルチオ］－N－（3－トリフルオロメチルフェニル）ピリジン－3－カルボキサミド（化合物4－28）

^{1}H－NMR（300MHz, $CDCl_3$）

δ 2. 53（t, J ＝ 5. 0 Hz, 4H）, 2. 58（t, J ＝ 5. 3 Hz, 2H）, 3. 66（t, J ＝ 5. 3 Hz, 2H）, 3. 79（t, J ＝ 5. 0 Hz, 4H）, 4. 47（s, 2H）, 6. 61（d, J ＝ 5. 0 Hz, 1H）, 7. 19（dd, J ＝ 7. 7, 4. 8 Hz, 1H）, 7. 43（d, J ＝ 7. 9 Hz, 1H）, 7. 49（dd, J ＝ 8. 1, 7. 9 Hz, 1H）, 7. 82（d, J ＝ 7. 9 Hz, 1H）, 7. 87（s, 1H）, 8. 01（dd, J ＝ 7. 7, 1. 8 Hz, 1H）, 8. 21（d, J ＝5. 0 Hz, 1H）, 8. 45（br s, 1H）, 8. 57（dd, J ＝ 4. 8, 1. 8 Hz, 1H）

N－(3, 5－ジメチルフェニル)－2－[2－(4－メチルピペラジン－1－イル)ピリミジン－4－イルメチルチオ]ピリジン－3－カルボキサミド(化合物4－29)

^{1}H－NMR(300MHz, $CDCl_3$)

δ 2. 32(s, 6H), 2. 33(s, 3H), 2. 40－2. 50(m, 4H), 3. 76－3. 88(m, 4H), 4. 44(s, 2H), 6. 60(d, J ＝ 5. 1 Hz, 1H), 6. 81(s, 1H), 7. 15(dd, J ＝ 7. 7, 4. 8 Hz, 1H), 7. 23(s, 2H), 7. 95(dd, J ＝ 7. 7, 1. 8 Hz, 1H), 8. 06(br s, 1H), 8. 20(d, J ＝ 5. 0 Hz, 1H), 8. 53(dd, J ＝ 4. 8, 1. 8 Hz, 1H)

N－(イソキノリン－3－イル)－2－[2－(4－メチルピペラジン－1－イル)ピリミジン－4－イルメチルチオ]ピリジン－3－カルボキサミド(化合物4－30)

^{1}H－NMR(300MHz, $CDCl_3$)

δ 2. 34(s, 3H), 2. 40－2. 51(m, 4H), 3. 80－3. 90(m, 4H), 4. 45(s, 2H), 6. 65(d, J ＝ 5. 0 Hz, 1H), 7. 16(dd, J ＝ 7. 7, 5. 0 Hz, 1H), 7. 52(dd, J ＝ 8. 1, 7. 2 Hz, 1H), 7. 68(dd, J ＝ 8. 1, 7. 2 Hz, 1H), 7. 87(d, J ＝ 8. 1 Hz, 1H), 7. 92(d, J ＝ 8. 1 Hz, 1H), 7. 99(dd, J ＝ 7. 7, 1. 8 Hz, 1H), 8. 19(d, J ＝ 5. 0 Hz, 1H), 8. 56(dd, J ＝ 5. 0, 1. 8 Hz, 1H), 8. 74(s, 1H), 8. 83(br s, 1H), 8. 99(s, 1H)

N－(3－クロロフェニル)－2－[2－(4－メチルピペラジン－1－イル)ピリミジン－4－イルメチルチオ]ピリジン－3－カルボキサミド(化合物4－31)

^{1}H－NMR(300MHz, $CDCl_3$)

δ 2. 34(s, 3H), 2. 44(t, J ＝ 5. 0 Hz, 4H), 3. 80(t, J ＝ 4. 6 Hz, 4H), 4. 46(s, 2H), 6. 59(d, J ＝ 5. 0 Hz, 1H), 7. 13(d, J ＝ 8. 1Hz, 1H), 7. 18(dd, J ＝ 7. 7, 4. 8 Hz, 1H), 7. 30(t, J ＝ 8. 1 Hz, 1H), 7. 44(d, J ＝ 8. 1 Hz, 1H), 7. 72(br s, 1H), 7. 98(dd, J ＝ 7. 7, 1. 8 Hz, 1H), 8. 21(d, J ＝ 5. 0 Hz, 1H), 8. 31(br s, 1H), 8. 56(dd, J ＝ 4. 8, 1. 8 Hz, 1H)

2－[2－(4－メチルピペラジン－1－イル)ピリミジン－4－イルメチルチオ]－N－(3－トリフルオロフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド 塩酸塩(化合物4－32)

^{1}H－NMR(300MHz, $CDCl_3$)

δ 2. 74(br. s, 3H), 2. 90－3. 10(m, 2H), 3. 25－3. 50(m, 4H), 4. 36(s, 2H), 4. 63(br d, J ＝ 4. 1 Hz, 2H), 6. 81(d, J ＝ 5. 0 Hz, 1H), 7. 30(dd, J ＝ 7. 7, 4. 8 Hz, 1H), 7. 47(d, J ＝ 7. 7 Hz, 1H), 7. 60(t, J ＝ 7. 7 Hz, 1H), 7. 94(d, J ＝ 8. 4 Hz, 1H), 8. 07(d, J ＝ 7. 6 Hz, 1H), 8. 21(s, 1H), 8. 32(d, J ＝ 5. 0 Hz, 1H), 8. 58(br d, J ＝ 4. 8 Hz, 1H), 10. 91(s, 1H), 11. 06(br s, 1H)

N－(3, 5－ジメチルフェニル)－2－[2－(ピペラジン－1－イル)ピリミジン－4－イルメチルチオ]ピリジン－3－カルボキサミド(化合物4－33)

^{1}H－NMR(300MHz, $CDCl_3$)

δ 2. 32(s, 6H), 2. 85－2. 95(m, 4H), 3. 76－3. 83(m, 4H), 4. 44(s, 2H), 6. 60(d, J ＝ 5. 0 Hz, 1H), 6. 81(s, 1H), 7. 16(dd, J ＝ 7. 3, 5. 0 Hz, 1H), 7. 23(s, 2H), 7. 95(dd, J ＝ 7. 3, 1. 8 Hz, 1H), 8. 06(br s, 1H), 8. 19(dd, J ＝ 5. 0 Hz, 1H), 8. 54(dd, J ＝ 5. 0, 1. 8 Hz, 1H)

N－(イソキノリン－3－イル)－2－[2－(ピペラジン－1－イル)ピリミジン－4－イルメチルチオ]ピリジン－3－カルボキサミド(化合物4－34)

^{1}H－NMR(300MHz, $CDCl_3$)

δ 2. 91(t, J ＝ 5. 0 Hz, 4H), 3. 80(t, J ＝ 5. 0 Hz, 4H), 4. 45(s, 2H), 6. 65(d, J ＝ 5. 1 Hz, 1H), 7. 14(dd, J ＝ 7. 7, 4. 8 Hz, 1H), 7. 52(t, J ＝ 7. 9 Hz, 1H), 7. 70(t, J ＝ 7. 9 Hz, 1H), 7. 86－7. 90(m, 2H), 7. 99(dd, J ＝ 7. 7, 1. 8 Hz, 1H), 8. 19(d, J ＝ 5. 0 Hz, 1H), 8. 55(dd, J ＝ 4. 8, 1. 8 Hz, 1H), 8. 77(s, 1H), 8. 86(s, 1H), 9. 27(br s, 1H)

N－(3－クロロフェニル)－2－[2－(ピペラジン－1－イル)ピリミジン－4－イルメチルチオ]ピリジン－3－カルボキサミド(化合物4－35)

^{1}H－NMR(300MHz, $CDCl_3$)

δ 2. 92(t, J ＝ 5. 0 Hz, 4H), 3. 79(t, J ＝ 5. 0 Hz, 4H), 4. 45(s, 2

H), 6. 59(d, J = 5. 0 Hz, 1H), 7. 14−7. 21(m, 2H), 7. 28(t, J = 8. 1 Hz, 1H), 7. 44(d, J = 8. 1 Hz, 1H), 7. 71(s, 1H), 7. 98(dd, J = 7. 5, 1. 7 Hz, 1H), 8. 20(d, J = 5. 0 Hz, 1H), 8. 31(br s, 1H), 8. 56(dd, J = 4. 8, 1. 7 Hz, 1H)

2−[2−(ピペラジン−1−イル)ピリミジン−4−イルメチルチオ]−N−(3−トリフルオロフェニル)ピリジン−3−カルボキサミド(化合物4−36)

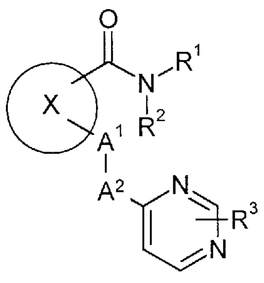
^{1}H−NMR(300MHz, $CDCl_3$)

δ 2. 84(t, J = 5. 0 Hz, 4H), 3. 72(t, J = 5. 0 Hz, 4H), 4. 45(s, 2H), 6. 58(d, J = 5. 0 Hz, 1H), 7. 16(dd, J = 7. 7, 4. 8 Hz, 1H), 7. 40(d, J = 7. 9 Hz, 1H), 7. 47(t, J = 7. 9 Hz, 1H), 7. 80(d, J = 7. 9 Hz, 1H), 7. 87(s, 1H), 7. 98(dd, J = 7. 7, 1. 7 Hz, 1H), 8. 20(d, J = 5. 0 Hz, 1H), 8. 55(m, 2H)

前記した本発明化合物の化学構造を表1〜6に示す。尚、表中R^3内に記載の数字はピリミジン環に対するR^3の置換位置を示す。

[0137]

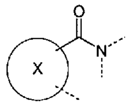
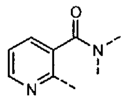
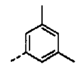
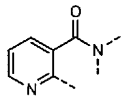
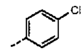
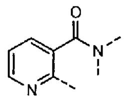
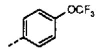
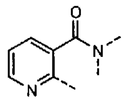
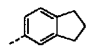
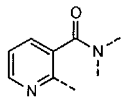
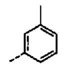
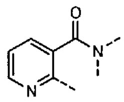
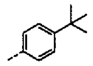
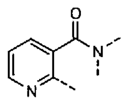
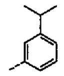
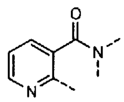
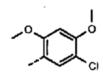
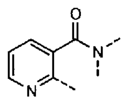
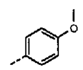
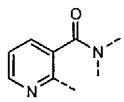
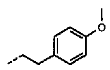
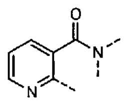
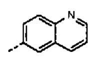
[化33]



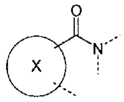
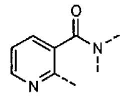
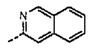
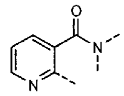
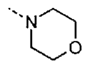
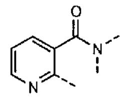
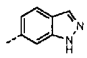
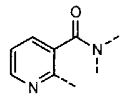
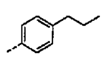
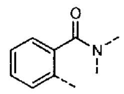
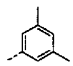
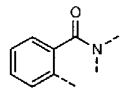
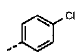
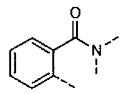
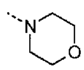
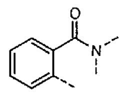
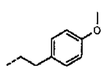
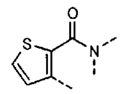
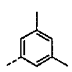
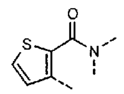
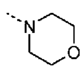
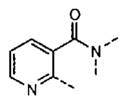
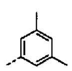
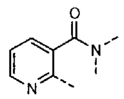
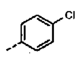
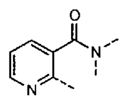
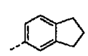
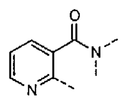
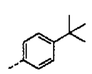
(1)

[0138]

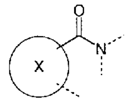
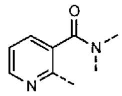
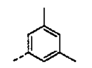
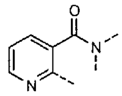
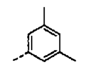
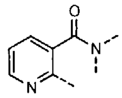
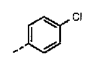
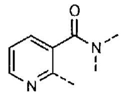
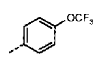
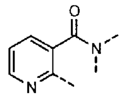
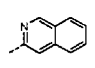
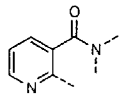
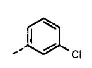
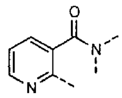
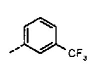
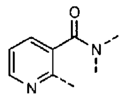
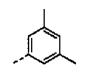
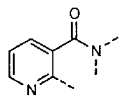
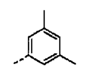
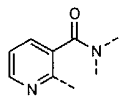
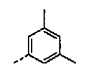
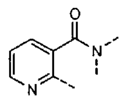
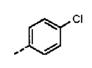
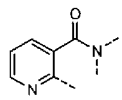
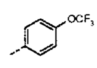
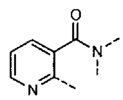
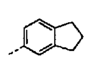
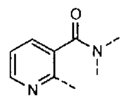
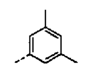
[表1]

化合物		A^1	A^2	R^1	R^2	R^3
1-1		S	-CH$_2$-		H	2 -NH$_2$
1-2		S	-CH$_2$-		H	2 -NH$_2$
1-3		S	-CH$_2$-		H	2 -NH$_2$
1-4		S	-CH$_2$-		H	2 -NH$_2$
1-5		S	-CH$_2$-		H	2 -NH$_2$
1-6		S	-CH$_2$-		H	2 -NH$_2$
1-7		S	-CH$_2$-		H	2 -NH$_2$
1-8		S	-CH$_2$-		H	2 -NH$_2$
1-9		S	-CH$_2$-		H	2 -NH$_2$
1-10		S	-CH$_2$-		H	2 -NH$_2$
1-11		S	-CH$_2$-		H	2 -NH$_2$

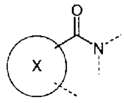
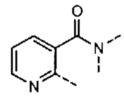
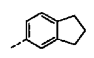
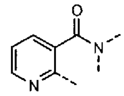
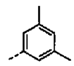
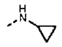
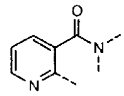
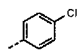
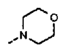
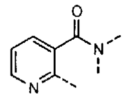
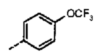
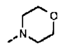
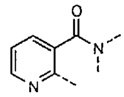
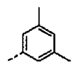
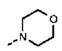
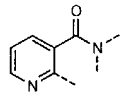
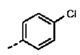
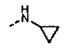
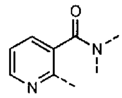
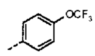
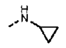
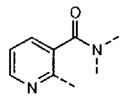
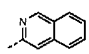
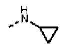
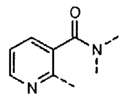
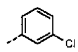
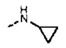
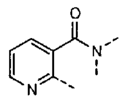
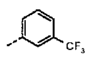
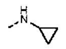
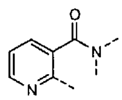
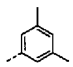
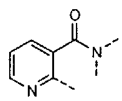
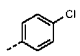
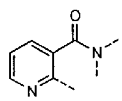
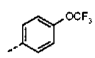
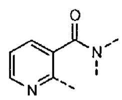
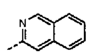
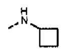
[表2]

化合物		A^1	A^2	R^1	R^2	R^3
1-12		S	$-CH_2-$		H	2 $-NH_2$
1-13		S	$-CH_2-$			2 $-NH_2$
1-14		S	$-CH_2-$		H	2 $-NH_2$
1-15		S	$-CH_2-$		H	2 $-NH_2$
1-16		S	$-CH_2-$		H	2 $-NH_2$
1-17		S	$-CH_2-$		H	2 $-NH_2$
1-18		S	$-CH_2-$			2 $-NH_2$
1-19		S	$-CH_2-$		H	2 $-NH_2$
1-20		S	$-CH_2-$		H	2 $-NH_2$
1-21		S	$-CH_2-$			2 $-NH_2$
1-22		S	$-CH_2-$		H	H
1-23		S	$-CH_2-$		H	H
1-24		S	$-CH_2-$		H	H
1-25		S	$-CH_2-$		H	H

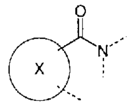
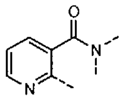
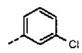
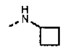
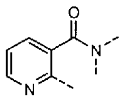
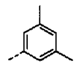
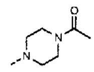
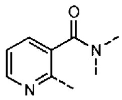
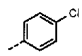
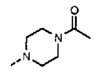
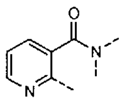
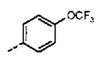
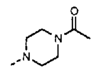
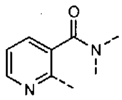
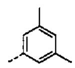
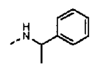
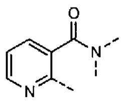
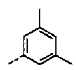
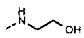
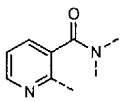
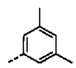
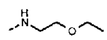
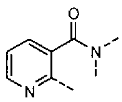
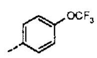
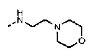
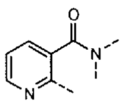
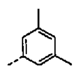
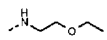
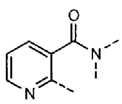
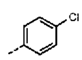
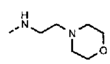
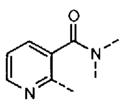
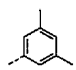
［表3］

化合物		A^1	A^2	R^1	R^2	R^3
1-26		S	$-CH_2-$		H	2 -SMe
1-27		S	$-CH_2-$		H	2 -S(O)Me
1-28		S	$-CH_2-$		H	2 -S(O)Me
1-29		S	$-CH_2-$		H	2 -S(O)Me
1-30		S	$-CH_2-$		H	2 -S(O)Me
1-31		S	$-CH_2-$		H	2 -S(O)Me
1-32		S	$-CH_2-$		H	2 -S(O)Me
1-33		S	$-CH_2-$		H	2 -NHMe
1-34		S	$-CH_2-$		H	2 $-NMe_2$
2-1		S	$-CH_2-$		H	2 -NHAc
2-2		S	$-CH_2-$		H	2 -NHAc
2-3		S	$-CH_2-$		H	2 -NHAc
2-4		S	$-CH_2-$		H	2 -NHAc
3-1		S	$-CH_2-$		H	2 $-NAc_2$

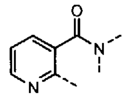
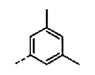
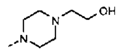
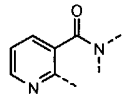
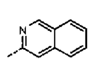
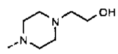
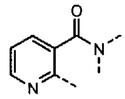
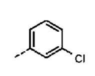
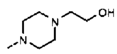
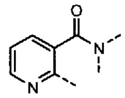
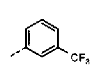
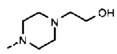
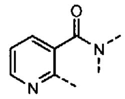
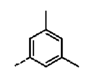
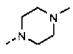
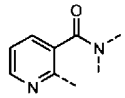
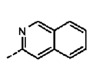
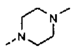
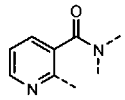
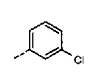
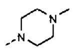
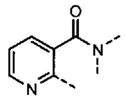
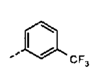
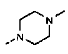
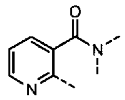
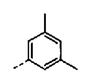
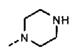
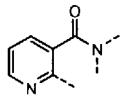
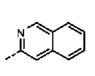
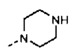
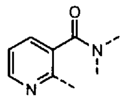
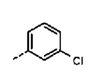
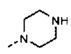
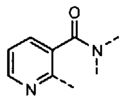
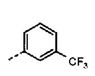
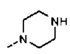
[表4]

化合物		A^1	A^2	R^1	R^2	R^3
3-2		S	$-CH_2-$		H	2 $-NAc_2$
4-1		S	$-CH_2-$		H	2 
4-2		S	$-CH_2-$		H	2 
4-3		S	$-CH_2-$		H	2 
4-4		S	$-CH_2-$		H	2 
4-5		S	$-CH_2-$		H	2 
4-6		S	$-CH_2-$		H	2 
4-7		S	$-CH_2-$		H	2 
4-8		S	$-CH_2-$		H	2 
4-9		S	$-CH_2-$		H	2 
4-10		S	$-CH_2-$		H	2 -NHBu-n
4-11		S	$-CH_2-$		H	2 -NHBu-n
4-12		S	$-CH_2-$		H	2 -NHBu-n
4-13		S	$-CH_2-$		H	2 

［表5］

化合物		A^1	A^2	R^1	R^2	R^3
4-14		S	-CH$_2$ -		H	2 
4-15		S	-CH$_2$ -		H	2 
4-16		S	-CH$_2$ -		H	2 
4-17		S	-CH$_2$ -		H	2 
4-18		S	-CH$_2$ -		H	2 
4-19		S	-CH$_2$ -		H	2 
4-20		S	-CH$_2$ -		H	2 
4-21		S	-CH$_2$ -		H	2  ・HCl
4-22		S	-CH$_2$ -		H	2 
4-23		S	-CH$_2$ -		H	2 
4-24		S	-CH$_2$ -		H	2 

［表6］

4-25		S	$-CH_2-$		H	2 
4-26		S	$-CH_2-$		H	2 
4-27		S	$-CH_2-$		H	2 
4-28		S	$-CH_2-$		H	2 
4-29		S	$-CH_2-$		H	2 
4-30		S	$-CH_2-$		H	2 
4-31		S	$-CH_2-$		H	2 
4-32		S	$-CH_2-$		H	2  ·HCl
4-33		S	$-CH_2-$		H	2 
4-34		S	$-CH_2-$		H	2 
4-35		S	$-CH_2-$		H	2 
4-36		S	$-CH_2-$		H	2 

[0139] ［製剤例］

本発明化合物の代表的な製剤例を以下に示す。

[0140] 1）錠剤 100mg中

本発明化合物	1mg
乳糖	66.4mg
トウモロコシデンプン	20mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	6mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6mg

上記処方の錠剤に、コーティング剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコーン樹脂等の通常のコーティング剤）2mgを用いてコーティングを施し、目的とするコーティング錠を得る。また、本発明化合物並びに添加物の種類及び量を適宜変更することにより、所望の錠剤を得ることができる。

[0141] 2）カプセル剤

処方2 150mg中

本発明化合物	5mg
乳糖	145mg

本発明化合物と乳糖の混合比を適宜変更することにより、所望のカプセル剤を得ることができる。

[0142] 3）点眼剤

処方3 100mL中

本発明化合物	100mg
塩化ナトリウム	900mg
ポリソルベート80	200mg
水酸化ナトリウム	適量
塩酸	適量
滅菌精製水	適量

本発明化合物並びに添加物の種類及び量を適宜変更することにより、所望の点眼

剤を得ることができる。

[0143] ［薬理試験］

1．血管新生阻害効果の評価試験

薬物の血管新生阻害効果を評価する汎用される方法の一つとして、VEGF誘発HUVEC増殖反応評価系を用いた細胞増殖阻害作用試験がCancer Res.，59，99－106（1999）に報告されている。そこで、前記文献記載の方法に準じて、本発明化合物の細胞増殖阻害作用試験を行い、その細胞増殖阻害率を算出して、それを指標に本発明化合物の血管新生阻害効果を評価した。

[0144] （被験化合物溶液の調製）

被験化合物をジメチルスルホキシド（以下、DMSO）に溶解し、得られた溶液を市販のリン酸緩衝溶液（以下、PBS）で希釈し、20μg／mLの被験化合物溶液を調製した。

[0145] （HUVEC懸濁液の調製）

HUVECを0．5%ウシ胎児血清（以下、FBS）含有F12K培地に懸濁し、2×10^4cells／mLのHUVEC懸濁液を調製した。

[0146] （VEGF溶液の調製）

VEGFを0．1%ウシ血清アルブミン含有PBSに溶解し、得られた溶液を0．5%FBS含有F12K培地で希釈し、400ng／mLのVEGF溶液を調製した。

[0147] （試験方法及び測定方法）

1）I型コラーゲンでコートした96穴プレートの各穴にHUVEC懸濁液を100μLずつ播種した（1穴あたり2×10^3cells）。

[0148] 2）播種1日後、被験化合物溶液を1穴あたり5μLずつ添加した。

[0149] 3）被験化合物溶液の添加1時間後、VEGF溶液を1穴あたり5μLずつ添加した。

[0150] 4）VEGF溶液の添加3日後、WST－8アッセイ試薬（同仁化学）を1穴あたり10μLずつ添加した。

[0151] 5）3時間後、吸光光度計（マルチラベルカウンターARVO）に前記プレートを装着して、450nmにおける各穴懸濁液（以下、被験化合物懸濁液）の吸光度を測定した。

[0152] 6）被験化合物溶液に代えて1．0%DMSOを使用し、他は前記1～5）と同じ方法で

試験を行い、その結果をコントロールとした。

[0153] 尚、前記の各試験工程間は、全てインキュベータ内にて、37℃、5%二酸化炭素、95%酸素の条件下で、インキュベーションを行った。

[0154] (細胞増殖阻害率の算出)

以下に示す計算式から、血管新生阻害効果の指標となる細胞増殖阻害率(%)を算出した。

[0155] (計算式)

細胞増殖阻害率(%)

=100−{(被験化合物懸濁液の吸光度−A)/(コントロールの吸光度−A)}×100

A:細胞懸濁液(細胞+培地)のみの吸光度

(試験結果及び考察)

試験結果の一例として、被験化合物(化合物1−1、化合物1−7、化合物1−12、化合物1−16、化合物1−20、化合物1−22、化合物1−26、化合物1−33、化合物2−1、化合物2−2、化合物2−4、化合物3−1、化合物4−1、化合物4−4、化合物4−6、化合物4−9、化合物4−19、化合物4−22、化合物4−25及び化合物4−36の細胞増殖阻害率(%)を表7に示す。

[表7]

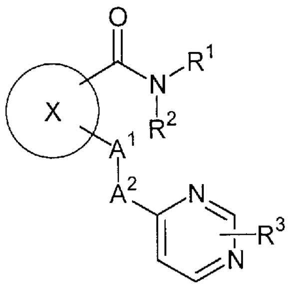
化合物	細胞増殖阻害率（％）	化合物	細胞増殖阻害率（％）
１－１	９６	２－４	９９
１－７	９６	３－１	１００
１－１２	８４	４－１	１００
１－１６	１００	４－４	１００
１－２０	１００	４－６	１００
１－２２	１００	４－９	１００
１－２６	１００	４－１９	１００
１－３３	１００	４－２２	１００
２－１	１００	４－２５	１００
２－２	９７	４－３６	１００

[0156] 表7に示されるとおり、本発明化合物は優れた細胞増殖阻害作用を示した。よって、本発明化合物は優れた血管新生阻害効果を有する。

請求の範囲

[1] 下記一般式(1)で表される化合物又はその塩。

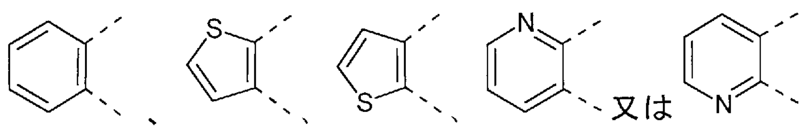
[化1]



(1)

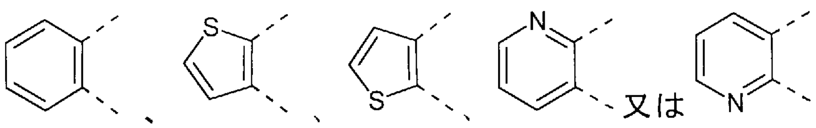
[式中、環Xは

[化2]



を示し、

該



はハロゲン原子及びアルキル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく;

R^1とR^2は同一又は異なって水素原子、アルキル基、アリール基又は芳香族複素環基を示し;

R^1又はR^2がアルキル基の場合、該アルキル基はアリール基、ハロゲノアリール基、アルコキシアリール基及びアルキルアリール基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく;

R^1又はR^2がアリール基の場合、該アリール基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アルキル基、ハロゲノアルキル基、アリール基、ハロゲノアリール基、アルコキシアリール基及びアルキルアリール基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく;

R^1とR^2が一緒になって非芳香族複素環を形成してもよく;

R^3は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アル

キル基、アリール基、アミノ基、アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、アリールアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルスルフィニル基又は非芳香族複素環基を示し；

R^3がアルキルアミノ基又はアルキルカルボニルアミノ基の場合、そのアルキル部分はヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基、アミノ基、アルキルアミノ基及び非芳香族複素環基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R^3がシクロアルキルアミノ基の場合、そのシクロアルキル部分はヒドロキシ基及びアルコキシ基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R^3が非芳香族複素環基の場合、その環はアルキル基、ヒドロキシアルキル基及びアルコキシアルキル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

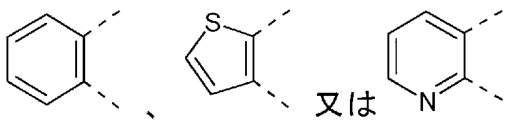
A^1は硫黄原子、スルフィニル基又はスルホニル基を示し；

A^2はアルキレン基を示す。]

[2] 一般式(1)において、

環Xが

[化3]



を示し；

R^1がアリール基又は芳香族複素環基を示し；

R^1がアリール基の場合、該アリール基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アルキル基、ハロゲノアルキル基及びアリール基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R^2が水素原子を示し；

R^3が水素原子、アミノ基、アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、アリールアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルスルフィニル基又は非芳香族複素環基を示し；

R^3がアルキルアミノ基の場合、そのアルキル部分はヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基及び非芳香族複素環基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R^3がシクロアルキルアミノ基の場合、そのシクロアルキル部分はヒドロキシ基及びアルコキシ基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R^3が非芳香族複素環基の場合、その環はアルキル基、ヒドロキシアルキル基及びアルコキシアルキル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

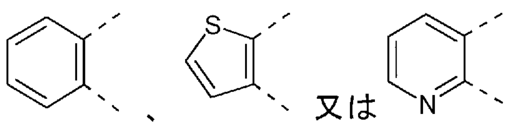
A^1が硫黄原子を示し；

A^2がアルキレン基を示す請求項1記載の化合物又はその塩。

[3] 一般式(1)において、

環Xが

[化4]



を示し；

R^1がアリール基又は芳香族複素環基を示し；

R^1がアリール基の場合、該アリール基はハロゲン原子、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アルキル基及びハロゲノアルキル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R^2が水素原子を示し；

R^3が水素原子、アミノ基、アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アルキルチオ基又は非芳香族複素環基を示し；

R^3がアルキルアミノ基の場合、そのアルキル部分はヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基及び非芳香族複素環基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R^3がシクロアルキルアミノ基の場合、そのシクロアルキル部分は1又は複数のヒドロキシ基を置換基として有してもよく；

R^3が非芳香族複素環基の場合、その環はアルキル基及びヒドロキシアルキル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

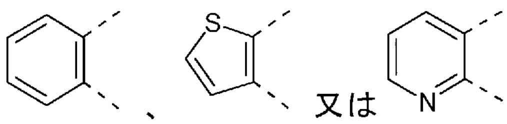
A^1が硫黄原子を示し;

A^2がアルキレン基を示す請求項1又は2記載の化合物又はその塩。

[4] 一般式(1)において、

環Xが

[化5]



を示し;

R^1がフェニル基、3−クロロフェニル基、4−クロロフェニル基、4−メトキシフェニル基、4−トリフルオロメトキシフェニル基、4−n−プロピルフェニル基、3−イソプロピルフェニル基、4−tert−ブチルフェニル基、3−トリフルオロメチルフェニル基、5−クロロ−2,4−ジメトキシフェニル基、3,5−ジメチルフェニル基、インダン−5−イル基、1H−インダゾール−6−イル基、キノリン−6−イル又はイソキノリン−3-イル基を示し;

R^2が水素原子を示し;

R^3が水素原子、アミノ基、メチルアミノ基、n−ブチルアミノ基、ジメチルアミノ基、2−ヒドロキシエチルアミノ基、2−エトキシエチルアミノ基、1−フェニルエチルアミノ基、2−モルホリノエチルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、4−ヒドロキシシクロヘキシルアミノ基、アセチルアミノ基、ジアセチルアミノ基、メチルチオ基、モルホリノ基、ピペラジニル基、4−メチルピペラジニル基又は4−(2−ヒドロキシエチル)ピペラジニル基を示し;

A^1が硫黄原子を示し;

A^2がメチレン基を示す請求項1〜3記載の化合物又はその塩。

[5] ・2−(2−アミノピリミジン−4−イルメチルチオ)−N−(3, 5−ジメチルフェニル)ピリジン−3−カルボキサミド、

・2−(2−アミノピリミジン−4−イルメチルチオ)−N−(4−クロロフェニル)ピリジン−3−カルボキサミド、

・2−(2−アミノピリミジン−4−イルメチルチオ)−N−(4−トリフルオロメトキシフェ

ニル)ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－(2－アミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(3－イソプロピルフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－(2－アミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(キノリン－6－イル)ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－(2－アミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(イソキノリン－3－イル)ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－(2－アミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(3，5－ジメチルフェニル)ベンザミド、

・2－(2－アミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(4－クロロフェニル)ベンザミド、

・3－(2－アミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(3，5－ジメチルフェニル)チオフェン－2－カルボキサミド、

・N－(3，5－ジメチルフェニル)－2－(ピリミジン－4－イルメチルチオ)ピリジン－3－カルボキサミド、

・N－(4－クロロフェニル)－2－(ピリミジン－4－イルメチルチオ)ピリジン－3－カルボキサミド、

・N－(3，5－ジメチルフェニル)－2－(2－メチルチオピリミジン－4－イルメチルチオ)ピリジン－3－カルボキサミド、

・N－(3，5－ジメチルフェニル)－2－(2－メチルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－(2－ジメチルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(3，5－ジメチルフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－(2－アセチルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(3，5－ジメチルフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－(2－アセチルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(4－クロロフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－(2－アセチルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(4－トリフルオロメト

キシフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－(2－アセチルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(インダン－5－イル)ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－(2－ジアセチルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(3, 5－ジメチルフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－(2－シクロプロピルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(3, 5－ジメチルフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド、

・N－(4－クロロフェニル)－2－(2－モルホリノピリミジン－4－イルメチルチオ)ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－(2－モルホリノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(4－トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド、

・N－(3, 5－ジメチルフェニル)－2－(2－モルホリノピリミジン－4－イルメチルチオ)ピリジン－3－カルボキサミド、

・N－(4－クロロフェニル)－2－(2－シクロプロピルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－(2－シクロプロピルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(4－トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－(2－シクロプロピルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(3－トリフルオロメチルフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－(2－n－ブチルアミノピリミジン－4－イルメチルチオ)－N－(3, 5－ジメチルフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－[2－(4－アセチルピペラジン－1－イル)ピリミジン－4－イルメチルチオ]－N－(3, 5－ジメチルフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド、

・N－(3, 5－ジメチルフェニル)－2－[2－(2－ヒドロキシエチル)アミノピリミジン－4－イルメチルチオ]ピリジン－3－カルボキサミド、

・2－[2－(2－エトキシエチル)アミノピリミジン－4－イルメチルチオ]－N－(4－トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド、

・N－(4－クロロフェニル)－2－(ピリミジン－4－イルメチルチオ)ピリジン－3－カル

ボキサミド、

・N－(3, 5－ジメチルフェニル)－2－[2－(4－(2－ヒドロキシエチル)ピペラジン－1－イル)ピリミジン－4－イルメチルチオ]ピリジン－3－カルボキサミド、

・N－(3, 5－ジメチルフェニル)－2－[2－(4－メチルピペラジン－1－イル)ピリミジン－4－イルメチルチオ]ピリジン－3－カルボキサミド、及び

・2－[2－(ピペラジン－1－イル)ピリミジン－4－イルメチルチオ]－N－(3－トリフルオロフェニル)ピリジン－3－カルボキサミド

から選択される化合物又はその塩。

[6] 請求項1～5のいずれか1記載の化合物又はその塩を含有する医薬組成物。

[7] 請求項1～5のいずれか1記載の化合物又はその塩を含有する血管新生が関与する疾患の治療剤。

[8] 血管新生が関与する疾患が、癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬又は粥状動脈硬化である請求項7記載の治療剤。

[9] 患者に請求項1～5のいずれか1記載の化合物又はその塩の治療上有効な量を投与することからなる血管新生が関与する疾患の治療方法。

[10] 血管新生が関与する疾患が、癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬又は粥状動脈硬化である請求項9記載の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/306825

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D239/42(2006.01), ***A61K31/506***(2006.01), ***A61K31/5377***(2006.01), ***A61P9/00***(2006.01), ***A61P9/10***(2006.01), ***A61P17/06***(2006.01), ***A61P19/02***(2006.01), ***A61P29/00***(2006.01), ***A61P35/00***(2006.01), ***C07D401/12***(2006.01),

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)
A61K31/506, A61K31/5377, A61P9/00, A61P9/10, A61P17/06, A61P19/02, A61P29/00, A61P35/00, C07D239/42, C07D401/12, C07D401/14

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/078723 A1 (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 September, 2004 (16.09.04), Full text & JP 2005-232149 A & EP 1602647 A1	1-8
A	WO 2003/007930 A2 (PHARMACIA CORP.), 30 January, 2003 (30.01.03), Full text & US 2003/171404 A1 & EP 1406602 A2 & JP 2005-504026 A	1-8
A	WO 2003/007954 A2 (PHARMACIA CORP.), 30 January, 2003 (30.01.03), Full text & US 2003/073845 A1 & EP 1406626 A2 & JP 2005-502632 A	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 June, 2006 (16.06.06)	27 June, 2006 (27.06.06)

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Japanese Patent Office	
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/306825

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2005/085201 A1 (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 September, 2005 (15.09.05), Full text (Family: none)	1-8

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

C07D401/14(2006.01)

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/306825

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. [x] Claims Nos.: 9, 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 9 and 10 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest the

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告	国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００６／３０６８２５

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl. *C07D239/42(2006.01), A61K31/506(2006.01), A61K31/5377(2006.01), A61P9/00(2006.01), A61P9/10(2006.01), A61P17/06(2006.01), A61P19/02(2006.01), A61P29/00(2006.01), A61P35/00(2006.01), C07D401/12(2006.01), C07D401/14(2006.01)*

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl. A61K 31/506, A61K 31/5377, A61P 9/00, A61P 9/10, A61P 17/06, A61P 19/02, A61P 29/00, A61P 35/00, C07D 239/42, C07D 401/12, C07D 401/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００６年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００６年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００６年

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

REGISTRY/CAPLUS(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	WO 2004/078723 A1（参天製薬株式会社）2004.09.16, 全文, & JP 2005-232149 A & EP 1602647 A1	1-8
A	WO 2003/007930 A2 (PHARMACIA CORP) 2003.01.30, 全文 & US 2003/171404 A1 & EP 1406602 A2 & JP 2005-504026 A	1-8
A	WO 2003/007954 A2 (PHARMACIA CORP) 2003.01.30, 全文 & US 2003/073845 A1 & EP 1406626 A2 & JP 2005-502632 A	1-8

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
１６．０６．２００６	２７．０６．２００６

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　4C　9829
川口　裕美子
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
P,A	WO 2005/085201 A1（参天製薬株式会社）2005.09.15, 全文, （ファミリーなし）	1-8

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

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

１．☑ 請求の範囲　９，１０　は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
　請求の範囲９，１０は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

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

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

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

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

１．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

２．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

４．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

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