

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-514003

(P2007-514003A)

(43) 公表日 平成19年5月31日(2007.5.31)

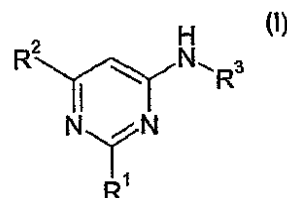
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 405/14 (2006.01)	C O 7 D 405/14 C S P	4 C O 6 3
A61K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	4 C O 8 6
C07D 417/14 (2006.01)	C O 7 D 417/14	
C07D 409/14 (2006.01)	C O 7 D 409/14	
C07D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 168 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-545817 (P2006-545817)	(71) 出願人	506203866
(86) (22) 出願日	平成16年12月14日 (2004.12.14)		アルミラル プロデスファルマ アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成18年7月31日 (2006.7.31)		スイス国 ツェーハー-6340 パール
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/041970		, ドルフシュトラーセ 38
(87) 国際公開番号	W02005/058883	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開日	平成17年6月30日 (2005.6.30)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	P2000302951	(74) 代理人	100062409
(32) 優先日	平成15年12月15日 (2003.12.15)		弁理士 安村 高明
(33) 優先権主張国	スペイン (ES)	(74) 代理人	100113413
(31) 優先権主張番号	PCT/EP2004/011086		弁理士 森下 夏樹
(32) 優先日	平成16年10月5日 (2004.10.5)	(72) 発明者	クレスポ クレスポ, マリア イザベル
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		スペイン国 エー-08036 バルセロ
			ナ, コムテ ドゥルヘイル 259,
			6オ3ア
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 アデノシン受容体アンタゴニストとしての2, 6-ビスヘテロアリール-4-アミノピリミジン

(57) 【要約】

パーキンソン病のような運動障害の治療に有用な式 (I) (式中、 R^1 及び R^2 はアデノシン A_{2A} 受容体アンタゴニストである) で示される4-アミノピリミジン誘導体、その薬学的に許容し得る塩。式中、 R^1 及び R^2 は、独立して、場合によりハロゲン原子、直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルコキシ、-SH、直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルキルチオ、シアノ、-NR' R'', -CO₂ R' からなる群から選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい単環式又は多環式ヘテロアリール基を表し、 R^3 は、-COR⁴、-CON(R⁴) R⁵、-COOR⁴ 及び -R⁶ から選択される基を表し、R', R'', R⁴ および R⁵ は、本明細書中で規定される。

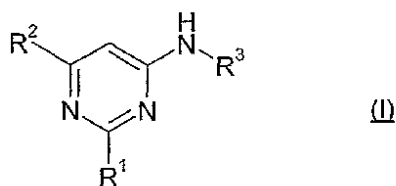


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

(式中、

R¹ 及び R² は、独立して、単環式又は多環式ヘテロアリール基であって、場合によりハロゲン原子、直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルコキシ、-SH、直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルキルチオ、シアノ、-NR' R''、-CO₂ R' からなる群から選択される 1 個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい単環式又は多環式ヘテロアリール基を表し、前記置換基の R' 及び R'' は、それぞれ独立して、水素原子又は直鎖もしくは分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルキル基を表すか、あるいは R' 及び R'' は、これらを結合している窒素原子と一緒に環状基を形成し、

20

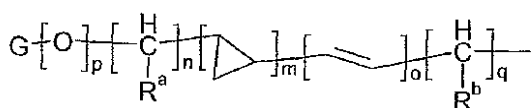
R³ は、-COR⁴、-CON(R⁴)R⁵、-COOR⁴ 及び -R⁶ から選択される基を表し、

前記の基の R⁴ は、

- ・水素原子、
- ・場合により 1 個又はそれ以上のハロゲン原子あるいは 1 個又はそれ以上のシクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノーもしくはジアルキルアミノ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基及びニトリル基で置換されていてもよい直鎖又は分枝鎖低級アルキル基；
- ・式

30

【化 2】



(式中：

m、o 及び p は、独立して 0 又は 1 であり；

n 及び q は、独立して 0～6 の整数から選択され；

R^a 及び R^b は、独立して水素原子又は低級アルキル基であり；

G は、シクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基から選択される基であり、前記のシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基は、場合により 1 個又はそれ以上のハロゲン原子あるいは 1 個又はそれ以上の低級アルキル基、シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノー又はジアルキルアミノ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基及びニトリル基で置換されていてもよい) で示される基；

40

の中から選択される基を表し；

且つ R⁵ は、水素原子あるいは低級アルキル基、シクロアルキル基又はベンジル基を表し；あるいは

R⁴ 及び R⁵ は、これらを結合している窒素原子と一緒に環状基を形成し、場合により 1 個又はそれ以上の低級アルキル基、シクロアルキル基又はベンジル基で置換されていてもよい飽

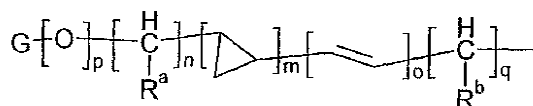
50

和又は不飽和環を形成し；

そして R^6 は、

- ・水素原子、
- ・場合により1個又はそれ以上のハロゲン原子あるいは1個又はそれ以上のシクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノーもしくはジアルキルアミノ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基及びニトリル基で置換されていてもよい直鎖又は分枝鎖低級アルキル基；
- ・式

【化3】



10

(式中：

m 、 o 及び p は、独立して0又は1であり；

n 及び q は、独立して0～6の整数から選択され；

R^a 及び R^b は、独立して水素原子又は低級アルキル基であり；

G は、シクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基から選択される基であり、前記のシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基は、場合により1個又はそれ以上のハロゲン原子あるいは1個又はそれ以上の低級アルキル基、シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノー又はジアルキルアミノ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基及びニトリル基で置換されていてもよい)で示される基；

20

の中から選択される基を表す)

で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩(但し、前記化合物は、2,6-ジピリジン-4-イルピリミジン-4-アミン、4-(3-メトキシアニリノ)-2,6-ジ(2-ピリジニル)ピリミジン、4-(2,5-ジメトキシアニリノ)-2,6-ジ(2-ピリジニル)ピリミジン、4-(5-メトキシ-2-メチルアニリノ)-2,6-ジ(2-ピリジニル)ピリミジン、4-(2-メトキシ-5-メチルアニリノ)-2,6-ジ(2-ピリジニル)ピリミジン、4-(2-クロロ-5-メトキシアニリノ)-2,6-ジ(2-ピリジニル)ピリミジン及び4-(2,5-ジメチルアニリノ)-2,6-ジ(2-ピリジニル)ピリミジンの1つではないことを条件とする)。

30

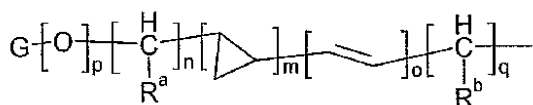
【請求項2】

R^6 が、

- ・水素原子、
- ・場合により1個又はそれ以上のハロゲン原子あるいは1個又はそれ以上のシクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノーもしくはジアルキルアミノ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基及びニトリル基で置換されていてもよい直鎖又は分枝鎖低級アルキル基；
- ・式

40

【化4】



(式中：

m 、 o 及び p は、独立して0又は1であり；

n 及び q は、独立して0～6の整数から選択され；

R^a 及び R^b は、独立して水素原子又は低級アルキル基であり；

50

Gは、シクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基から選択される基であり、前記のシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基は、場合により1個又はそれ以上のハロゲン原子あるいは1個又はそれ以上の低級アルキル基、シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノー又はジアルキルアミノ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基及びニトリル基で置換されていてもよい；

但し、p、m及びoが同時に0である場合には、Gは場合により置換されていてもよいアリール基ではないことを条件とする）で示される基；
の中から選択される基を表す請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R¹がフリル基、チエニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、ピラジニル基、ピラゾリル基、ピリダジニル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、ピリミジニル基及びピリジル基（これらの基は、場合によりハロゲン原子、直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルコキシ及び直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルキルからなる群から選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい）からなる群から選択される単環式ヘテロアリール基を表す請求項1又は2のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項4】

R¹がフリル基、チエニル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、チアゾリル基及びピリジル基（これらの基は、場合によりハロゲン原子、直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルコキシ及び直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルキルからなる群から選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい）からなる群から選択される単環式ヘテロアリール基を表す請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

R¹がフリル基、チエニル基及びピラゾリル基（これらの基は、場合によりハロゲン原子及び直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルキルからなる群から選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい）からなる群から選択される単環式ヘテロアリール基を表す請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

R¹が非置換フリル基を表す請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

R²がピラゾリル基、フリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、イミダゾリル基及びトリアゾリル基（これらの基は、場合によりハロゲン原子、直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルコキシ及び直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルキルからなる群から選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい）からなる群から選択される単環式ヘテロアリール基を表す請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

R²がピラゾリル基、フリル基、チアゾリル基、ピリジル基、チエニル基及びトリアゾリル基（これらの基は、場合によりハロゲン原子、直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルコキシ及び直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルキルからなる群から選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい）からなる群から選択される単環式ヘテロアリール基を表す請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

R⁴及びR⁶が独立して、

・場合により1個又はそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖又は分枝鎖低級アルキル基；

・式

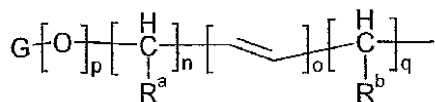
10

20

30

40

【化 5】



(式中：

o 及び p は、独立して 0 又は 1 であり；

n 及び q は、独立して 0 ～ 6 の整数から選択され；

R^a 及び R^b は、独立して水素原子又は低級アルキル基であり；

G は、場合により 1 個又はそれ以上のハロゲン原子あるいは 1 個又はそれ以上の低級アルコキシ基で置換されていてもよいシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基から選択される基である）で示される基；

から選択される基を表し；

且つ R⁵ が水素原子を表す、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

R⁴ 及び R⁶ が独立して、

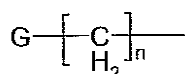
- ・水素原子、
- ・場合により 1 個又はそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖又は分枝鎖低級アルキル基；
- ・シクロアルキルアルキル基、フェニルアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、フェノキシアルキル基及びヘテロアリールオキシアルキル基（これらの基は、場合により 1 個又はそれ以上のハロゲン原子、1 個又はそれ以上の低級アルキル基あるいは 1 個又はそれ以上の低級アルコキシ基で置換されていてもよい）から選択される基の中から選択される基を表し；

R⁵ が水素原子を表す、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

R³ が水素原子を表すか又は式 $-C O R^4$ で示される基から選択される基を表し、前記の基の R⁴ が、式

【化 6】



(式中：

n は 0 又は 1 から選択される整数であり；

G は、フェニル基又はヘテロアリール基から選択される基であり、前記のフェニル基又はヘテロアリール基は、場合により 1 個又はそれ以上のハロゲン原子、1 個又はそれ以上の低級アルキル基あるいは 1 個又はそれ以上の低級アルコキシ基で置換されていてもよい）

で示される基を表す請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

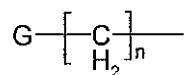
【請求項 12】

R¹ が 2-フリル基であり且つ R² が場合により 1 個又はそれ以上の低級アルキル基で置換されていてもよいピラゾリル基である請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

R³ が水素原子を表すか又は式 $-C O R^4$ で示される基から選択される基を表し；前記の基の R⁴ が、式

【化 7】



(式中：

n は 0 又は 1 選択される整数であり；

G はフェニル基又はヘテロアリール基から選択される基であり、前記のフェニル基又はヘテロアリール基は、場合により 1 個又はそれ以上のハロゲン原子、1 個又はそれ以上の低級アルキル基あるいは 1 個又はそれ以上の低級アルコキシ基で置換されていてもよい）
で示される基を表す、請求項 1 2 に記載の化合物。

10

【請求項 1 4】

2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - アミン；

N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アセトアミド；

N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] プロパンアミド；

N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - メチルプロパンアミド；

N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - 2, 2 - ジメチルプロパンアミド；

20

N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] シクロプロパン - カルボキサミド；

N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] シクロブタン - カルボキサミド；

N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] シクロヘキサン - カルボキサミド；

3 - シクロペンチル - N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] プロパンアミド；

N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) アセトアミド；

30

2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アセトアミド；

N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - 3 - フェニルプロパンアミド；

(2 S) - N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - フェニル - シクロプロパンカルボキサミド；

3, 3, 3 - トリフルオロ - N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] プロパンアミド；

3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] プロパンアミド；

40

N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - メチル - 3 - フェニルプロパンアミド；

N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - 3 - フェノキシプロパンアミド；

N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - 3 - ピリジン - 3 - イルプロパンアミド；

N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピリジン - 3 - イル - アセトアミド；

(2 E) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (

50

- 1 H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] アクリルアミド ;
- 6-(3, 5-ジメチル-1 H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル) ピリミジン-4-アミン ;
- N-[6-(3, 5-ジメチル-1 H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル) ピリミジン-4-イル] アセトアミド ;
- N-[2-(3, 5-ジメチル-1 H-ピラゾール-1-イル)-6-(2-フリル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド ;
- N-[6-(3, 5-ジメチル-1 H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル) ピリミジン-4-イル]-2-メチル-プロパンアミド ;
- N-[6-(3, 5-ジメチル-1 H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル) ピリミジン-4-イル]-2, 2-ジメチル-プロパンアミド ; 10
- N-[6-(3, 5-ジメチル-1 H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル) ピリミジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド ;
- 3-シクロペンチル-N-[6-(3, 5-ジメチル-1 H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド ;
- N-[6-(3, 5-ジメチル-1 H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル) ピリミジン-4-イル]-2-(4-メトキシフェニル) アセトアミド ;
- 2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-N-[6-(3, 5-ジメチル-1 H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル) ピリミジン-4-イル] アセトアミド ;
- N-[6-(3, 5-ジメチル-1 H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル) ピリミジン-4-イル]-3-フェニル-プロパンアミド ; 20
- N-[6-(3, 5-ジメチル-1 H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル) ピリミジン-4-イル]-3, 3, 3-トリフルオロ-プロパンアミド ;
- 3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-N-[6-(3, 5-ジメチル-1 H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド ;
- N-[6-(3, 5-ジメチル-1 H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル) ピリミジン-4-イル]-3-フェノキシ-プロパンアミド ;
- N-[6-(3, 5-ジメチル-1 H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル) ピリミジン-4-イル]-2-ピリジン-3-イル-アセトアミド ;
- N-[6-(3, 5-ジメチル-1 H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル) ピリミジン-4-イル]-3-ピリジン-3-イル-プロパンアミド ; 30
- 2-(2-フリル)-6-(4-メチル-1 H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-アミン ;
- N-[2-(2-フリル)-6-(4-メチル-1 H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル]-プロパンアミド ;
- 2-(2-フリル)-6-(3-メチル-1 H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-アミン ;
- N-[2-(2-フリル)-6-(3-メチル-1 H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド ;
- 2-(2-フリル)-6-[3-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-1-イル] ピリミジン-4-アミン ; 40
- N-{2-(2-フリル)-6-[3-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-1-イル] ピリミジン-4-イル}-プロパンアミド ;
- 2-(2-フリル)-6-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-1-イル] ピリミジン-4-アミン ;
- N-{2-(2-フリル)-6-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-1-イル]-ピリミジン-4-イル} プロパンアミド ;
- 2-(2-フリル)-6-(1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ピリミジン-4-アミン ;
- N-[2-(2-フリル)-6-(1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ピリ 50

ミジン-4-イル] アセトアミド ;

N- [2- (2-フリル) -6- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ピリ
ミジン-4-イル] プロパンアミド ;

3, 3, 3-トリフルオロ-N- [2- (2-フリル) -6- (1H-1, 2, 4-トリ
アゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] -プロパンアミド ;

2- (5-ブロモ-2-フリル) -6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-
4-アミン ;

N- [2- (5-ブロモ-2-フリル) -6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミ
ジン-4-イル] プロパンアミド ;

2- (5-クロロ-2-フリル) -6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン- 10
4-アミン ;

N- [2- (5-クロロ-2-フリル) -6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミ
ジン-4-イル] プロパンアミド ;

2- (5-メチル-2-フリル) -6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-
4-アミン ;

N- [2- (5-メチル-2-フリル) -6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミ
ジン-4-イル] プロパンアミド ;

N- [2- (2-フリル) -6-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル] プロパン
アミド ;

2- (2-フリル) -6-ピリジン-3-イルピリミジン-4-アミン ; 20

6- (1H-ピラゾール-1-イル) -2- (2-チエニル) ピリミジン-4-アミン
;

N- [6- (1H-ピラゾール-1-イル) -2- (2-チエニル) ピリミジン-4-
イル] アセトアミド ;

N- [6- (1H-ピラゾール-1-イル) -2- (2-チエニル) ピリミジン-4-
イル] プロパンアミド ;

3-シクロペンチル-N- [6- (1H-ピラゾール-1-イル) -2- (2-チエニ
ル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド ;

3-フェニル-N- [6- (1H-ピラゾール-1-イル) -2- (2-チエニル) ピ
リミジン-4-イル] -プロパンアミド ; 30

3, 3, 3-トリフルオロ-N- [6- (1H-ピラゾール-1-イル) -2- (2-
チエニル) ピリミジン-4-イル] -プロパンアミド ;

3- (3, 4-ジメトキシフェニル) -N- [6- (1H-ピラゾール-1-イル) -
2- (2-チエニル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド ;

3-フェノキシ-N- [6- (1H-ピラゾール-1-イル) -2- (2-チエニル)
ピリミジン-4-イル] -プロパンアミド ;

N- [6- (1H-ピラゾール-1-イル) -2- (2-チエニル) ピリミジン-4-
イル] -2-ピリジン-3-イル-アセトアミド ;

N- [6- (1H-ピラゾール-1-イル) -2- (2-チエニル) ピリミジン-4-
イル] -3-ピリジン-3-イルプロパンアミド ; 40

(2E)-3- (3, 4-ジメトキシフェニル) -N- [6- (1H-ピラゾール-1-
イル) -2- (2-チエニル) -ピリミジン-4-イル] アクリルアミド ;

6- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) -2- (2-チエニル) ピリ
ミジン-4-アミン ;

N- [6- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) -2- (2-チエニル
) ピリミジン-4-イル] -アセトアミド ;

N- [6- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) -2- (2-チエニル
) ピリミジン-4-イル] -プロパンアミド ;

N- [6- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) -2- (2-チエニル
) ピリミジン-4-イル] -3, 3, 3-トリフルオロプロパンアミド ; 50

- 2 - (2 - チェニル) - 6 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - アミン ;
- N - [2 - (2 - チェニル) - 6 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アセトアミド ;
- N - [2 - (2 - チェニル) - 6 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] プロパンアミド ;
- 3, 3, 3 - トリフルオロ - N - [2 - (2 - チェニル) - 6 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] プロパンアミド ;
- N - [2 - (3 - メチル - 2 - チェニル) - 6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - プロパンアミド ; 10
- 6 - (2 - フリル) - 2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - アミン ;
- N - [6 - (2 - フリル) - 2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アセトアミド ;
- N - [6 - (2 - フリル) - 2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] プロパンアミド ;
- 3, 3, 3 - トリフルオロ - N - [6 - (2 - フリル) - 2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - プロパンアミド ;
- 2 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (2 - フリル) ピリミジン - 4 - アミン ;
- N - [2 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (2 - フリル) ピリミジン - 4 - イル] - プロパンアミド ; 20
- N - [2 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (2 - フリル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) アセトアミド ;
- 6 - (2 - フリル) - 2 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - アミン ;
- N - [6 - (2 - フリル) - 2 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] プロパンアミド ;
- 2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - ピリジン - 2 - イルピリミジン - 4 - アミン ;
- N - [2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - ピリジン - 2 - イルピリミジン - 4 - イル] プロパンアミド ; 30
- 2 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - ピリジン - 2 - イルピリミジン - 4 - アミン ;
- N - [2 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - ピリジン - 2 - イルピリミジン - 4 - イル] プロパンアミド ;
- N - [2 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - ピリジン - 2 - イルピリミジン - 4 - イル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) アセトアミド ;
- 2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - ピリジン - 3 - イルピリミジン - 4 - アミン ;
- N - [2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - ピリジン - 3 - イルピリミジン - 4 - イル] プロパンアミド ; 40
- 2 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - ピリジン - 3 - イルピリミジン - 4 - アミン ;
- N - [2 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - ピリジン - 3 - イルピリミジン - 4 - イル] - プロパンアミド ;
- N - [2 - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - ピリジン - 3 - イルピリミジン - 4 - イル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) アセトアミド ;
- 2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - ピリジン - 4 - イルピリミジン - 4 - アミン ;
- N - [2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - ピリジン - 4 - イルピリミジン - 4 - イル] 50

ーアミン；

6- (2-フリル) - 2-ピリジン-2-イルピリミジン-4-アミン；

N- [6- (2-フリル) - 2-ピリジン-2-イルピリミジン-4-イル] プロパンアミド；

2- (3-メチルピリジン-2-イル) - 6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-アミン；

N- [2- (3-メチルピリジン-2-イル) - 6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド；

6- (1H-ピラゾール-1-イル) - 2-ピリジン-3-イルピリミジン-4-アミン；

N- [6- (1H-ピラゾール-1-イル) - 2-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル] アセトアミド；

N- [6- (1H-ピラゾール-1-イル) - 2-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル] プロパンアミド；

6- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) - 2-ピリジン-3-イルピリミジン-4-アミン；

N- [6- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) - 2-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル] -アセトアミド；

N- [6- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) - 2-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル] -プロパンアミド；

N- [6- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) - 2-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル] -3, 3, 3-トリフルオロプロパンアミド；

2-ピリジン-3-イル-6- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ピリミジン-4-アミン；

3, 3, 3-トリフルオロ-N- [2-ピリジン-3-イル-6- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド；

6- (2-フリル) - 2-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イルアミン；

N- [6- (2-フリル) - 2-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル] プロパンアミド；

N- [6- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) - 2-ピリジン-4-イルピリミジン-4-イル] プロパンアミド；

6- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) - 2-ピリジン-4-イルピリミジン-4-アミン；

6- (2-フリル) - 2-ピリジン-4-イルピリミジン-4-イルアミン；

N- [6- (2-フリル) - 2-ピリジン-4-イルピリミジン-4-イル] プロパンアミド；

6- (2-フリル) - 2- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミジン-4-アミン；

N- [6- (2-フリル) - 2- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド；

2- (4-フルオロフェニル) - N- [6- (2-フリル) - 2- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミジン-4-イル] アセトアミド；

N- (シクロプロピルメチル) - 2- (2-フリル) - 6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-アミン；

(2R) - 2- { [2- (2-フリル) - 6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] アミノ } プロパン-1-オール；

3- { [2- (2-フリル) - 6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] アミノ } プロパン-1-オール；

N- [2- (2-フリル) - 6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] エタン-1, 2-ジアミン；

10

20

30

40

50

2 - (2 - フリル) - N - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - アミン ;

N - [2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エチル] - 2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - アミン ;

2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] ピリミジン - 4 - アミン ;

2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - [2 - (ピリジン - 3 - イル) エチル] ピリミジン - 4 - アミン ;

2 - (2 - フリル) - N - (3 - フェニルプロピル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - アミン ;

2 - (2 - フリル) - N - [3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピル] - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - アミン ;

N - (シクロプロピルメチル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (2 - チエニル) ピリミジン - 4 - アミン ;

(2 R) - 2 - { [6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (2 - チエニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - プロパン - 1 - オール ;

3 - { [6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (2 - チエニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } プロパン - 1 - オール ;

N - (2 - アミノエチル) - N - [6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (2 - チエニル) ピリミジン - 4 - イル] アミン ;

N - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (2 - チエニル) - ピリミジン - 4 - アミン ;

N - [2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エチル] - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (2 - チエニル) - ピリミジン - 4 - アミン ;

6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (2 - ピリジン - 3 - イルエチル) - 2 - (2 - チエニル) ピリミジン - 4 - アミン ;

6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (2 - ピリジン - 2 - イルエチル) - 2 - (2 - チエニル) ピリミジン - 4 - アミン ;

N - (3 - フェニルプロピル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (2 - チエニル) ピリミジン - 4 - アミン ;

N - [3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピル] - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (2 - チエニル) - ピリミジン - 4 - アミン ;

6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (2 - チエニル) ピリミジン - 4 - イル] カルバミン酸エチル ;

N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - N' - [(1 S^{*}, 2 R^{*}) - 2 - フェニルシクロプロピル] ウレア (* は相対トランス構造を表す) ;

N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - N' - プロピルウレア ;

N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - N' - イソプロピルウレア ;

N - シクロペンチル - N' - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] ウレア ;

N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア ;

N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - N' - (2 - フェニルエチル) - ウレア ;

N - ベンジル - N' - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] ウレア ;

N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - N' - (2 - フェニルエチル) - ウレア ;

10

20

30

40

50

- ル] - 3 - メチルブタンアミド ;
- N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イ
ル] - 3 , 3 - ジメチル - ブタンアミド ;
- N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イ
ル] シクロペンタン - カルボキサミド ;
- 2 - クロロ - N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミ
ジン - 4 - イル] - 2 - フェニル - アセトアミド ;
- N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イ
ル] - 2 - フェニルアセトアミド ;
- 2 - (4 - フルオロフェニル) - N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール 10
- 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アセトアミド ;
- N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イ
ル] - 2 - (3 - メトキシ - フェニル) アセトアミド ;
- N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イ
ル] - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) アセトアミド ;
- 2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾ
ール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アセトアミド ;
- 2 - (1 , 3 - ジベンゾジオキサール - 5 - イル) - N - [2 - (2 - フリル) - 6 -
(1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アセトアミド ;
- 2 - (3 , 4 - ジヒドロキシフェニル) - N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピ 20
ラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アセトアミド ;
- 2 - (2 , 5 - ジメトキシフェニル) - N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラ
ゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アセトアミド ;
- 2 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) - N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H -
ピラゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] アセトアミド ;
- 2 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラ
ゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アセトアミド ;
- 2 - [3 - (ベンジルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] - N - [2 - (2 - フリル)
- 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アセトアミド ;
- 2 - [4 - (シクロブチルオキシ) - 3 - メトキシフェニル] - N - [2 - (2 - フリ 30
ル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アセトアミド ;
- N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イ
ル] - 2 - (4 - ジフルオロメトキシ - 3 - メトキシフェニル) アセトアミド ;
- N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イ
ル] - 2 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) アセトアミド ;
- 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラ
ゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] プロパンアミド ;
- N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イ
ル] ベンズアミド ;
- N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イ 40
ル] - 3 , 4 - ジメトキシ - ベンズアミド ;
- 2 , 6 - ジフルオロ - N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル
) ピリミジン - 4 - イル] - ベンズアミド ;
- N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イ
ル] - 2 - フルアミド ;
- N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イ
ル] チオフェン - 2 - カルボキサミド ;
- N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イ
ル] ニコチンアミド ;
- N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イ 50

ル] イソニコチンアミド；

N- [2- (2-フリル) -6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] -1-ナフトアミド；

N- [2- (2-フリル) -6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] キノリン-2-カルボキサミド；

(2E) -3- (3, 4-ジメトキシフェニル) -N- [6- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) -2- (2-フリル) ピリミジン-4-イル] アクリルアミド；

2- (2-フリル) -6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリミジン-4-アミン；

2- (2-フリル) -6- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピリミジン-4-アミン；

N- [2- (2-フリル) -6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド；

2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -N- [2- (2-フリル) -6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) -ピリミジン-4-イル] アセトアミド；

N- [2- (2-フリル) -6- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド；

2- (2-フリル) -6- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミジン-4-アミン；

N- [2- (2-フリル) -6- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド；

3- (3, 4-ジメトキシフェニル) -N- [2- (2-フリル) -6- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド；

2, 6-ジ-2-フリルピリミジン-4-アミン；

N- (2, 6-ジ-2-フリルピリミジン-4-イル) -2- (3, 4-ジメトキシフェニル) アセトアミド；

6- (1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) -2- (2-フリル) ピリミジン-4-アミン；

2- (5-メチル-2-フリル) -6- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミジン-4-アミン；

6- (1, 3-チアゾール-2-イル) -2- (2-チエニル) ピリミジン-4-アミン；

2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -N- [6- (2-フリル) -2- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミジン-4-イル] アセトアミド；

6- (1H-ピラゾール-1-イル) -2- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミジン-4-アミン；

2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -N- [6- (1H-ピラゾール-1-イル) -2- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミジン-4-イル] アセトアミド；

2- (2-フリル) -N-メチル-6- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミジン-4-アミン；

N- (シクロプロピルメチル) -2- (2-フリル) -6- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミジン-4-アミン；

N- [2- (3, 4-ジメトキシフェニル) エチル] -2- (2-フリル) -6- (1, 3-チアゾール-2-イル) -ピリミジン-4-アミン；

N- (シクロプロピルメチル) -6- (2-フリル) -2- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミジン-4-アミン；

N- [2- (3, 4-ジメトキシフェニル) エチル] -6- (2-フリル) -2- (1, 3-チアゾール-2-イル) -ピリミジン-4-アミン；

6- (2-フリル) -N- (2-ピリジン-3-イルエチル) -2- (1, 3-チアゾール

10

20

30

40

50

ール-2-イル)ピリミジン-4-アミン;

6-(2-フリル)-N-[(1S*, 2R*)-2-フェニルシクロプロピル]-2-(1, 3-チアゾール-2-イル)-ピリミジン-4-アミン(*は相対トランス構造を表す);

[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]カルバミン酸エチル;

[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-カルバミン酸シクロペンチルメチル;

[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]カルバミン酸ベンジル;

[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]カルバミン酸3, 4-ジメトキシベンジル;

[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-カルバミン酸ピリジン-3-イルメチル;

[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-カルバミン酸4-メトキシフェニル; 及び

[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]カルバミン酸3, 4-ジメトキシフェニル
 の中の1つである請求項1に記載の化合物。

10

【請求項15】

アデノシン受容体の拮抗作用によって改善することができる病的状態又は病気の治療に使用するための請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項16】

病的状態又は病気が虚血、上室性不整脈、急性腎不全、心筋再灌流障害、アレルギー反応、例えば、以下に限定されないが、鼻炎、じんま疹、強皮症性関節炎、その他の自己免疫疾患、炎症性腸疾患、喘息、糖尿病、肥満症、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、下肢静止不能症候群のようなジストニア、神経遮断薬及びドーパミン作動薬の長期使用によって引き起こされるジスキネジア又は睡眠障害である、病的状態又は病気の治療に使用するための請求項15に記載の化合物。

【請求項17】

アデノシンA_{2A}受容体の拮抗作用によって改善することができる病的状態又は病気の治療に使用するための請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

30

【請求項18】

病的状態又は病気が虚血、上室性不整脈、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、下肢静止不能症候群のようなジストニア、神経遮断薬及びドーパミン作動薬の長期使用によって引き起こされるジスキネジア又は睡眠障害である、病的状態又は病気の治療に使用するための請求項17に記載の化合物。

【請求項19】

薬学的に許容し得る希釈剤又は担体と混合した請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物を含有してなる医薬組成物。

40

【請求項20】

アデノシン受容体の拮抗作用によって改善することができる病的状態又は病気の治療薬の製造における請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項21】

病的状態又は病気が虚血、上室性不整脈、急性腎不全、心筋再灌流障害、アレルギー反応、例えば、以下に限定されないが、鼻炎、じんま疹、強皮症性関節炎、その他の自己免疫疾患、炎症性腸疾患、喘息、糖尿病、肥満症、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、下肢静止不能症候群のようなジストニア、神経遮断薬及びドーパミン作動薬の長期使用によって引き起こされるジスキネジア又は睡眠障害である、請求項20に記載の化合物の使用。

50

【請求項 22】

A_{2A} アデノシン受容体の拮抗作用によって改善することができる病的状態又は病気の治療薬の製造における請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 23】

病的状態又は病気が虚血、上室性不整脈、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、下肢静止不能症候群のようなジストニア、神経遮断薬及びドーパミン作動薬の長期使用によって引き起こされるジスキネジア又は睡眠障害である、請求項 22 に記載の使用。

【請求項 24】

アデノシン受容体の拮抗作用によって改善することができる病的状態又は病気に苦しむ患者を治療する方法であって、前記患者に有効量の請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与すること工程を包含する、方法。

10

【請求項 25】

病的状態又は病気が虚血、上室性不整脈、急性腎不全、心筋再灌流障害、アレルギー反応、例えば、以下に限定されないが、鼻炎、じんま疹、強皮症性関節炎、その他の自己免疫疾患、炎症性腸疾患、喘息、糖尿病、肥満症、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、下肢静止不能症候群のようなジストニア、神経遮断薬及びドーパミン作動薬の長期使用又はによって引き起こされるジスキネジアは睡眠障害である、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

A_{2A} アデノシン受容体の拮抗作用によって改善することができる病的状態又は病気に苦しむ患者を治療する方法であって、前記患者に有効量の請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与する工程を包含する、方法。

20

【請求項 27】

病的状態又は病気が虚血、上室性不整脈、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、下肢静止不能症候群のようなジストニア、神経遮断薬及びドーパミン作動薬の長期使用によって引き起こされるジスキネジア又は睡眠障害である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物と；(a) L-DOPA、(b) ドーパミンアンタゴニスト、(c) ドーパミンデカルボキシラーゼの阻害剤、(d) カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害剤及び(e) モノアミンオキシダーゼの阻害剤から選択されるその他の化合物とを含有してなる同時に使用するか、別々に使用するか又は連続して使用するための併用製品。

30

【請求項 29】

R³ が-COR⁴ である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 30】

R² がピラゾール、置換ピラゾール、チアゾール又は置換チアゾールであり且つ R¹ がフラン又は置換フランである請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 31】

R² がピラゾール又はチアゾールであり且つ R¹ がフラン又はメチルフランである請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 32】

R⁴ がモノアルキルアミノアルキル又はジアルキルアミノアルキルである請求項 29 に記載の化合物。

40

【請求項 33】

化合物が

N-(2-フラン-イル-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-4-イル)-2-メチルアミノアセトアミド；

2-ジメチルアミノ-N-(2-フラン-2-イル-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-4-イル)アセトアミド；

2-メチルアミノ-N-[2-(5-メチルフラン-2-イル)-6-チアゾール-2-イル-ピリミジン-4-イル]アセトアミド；及び

50

2-ジエチルアミノ-N-[2-(5-メチルフラン-2-イル)-6-チアゾール-2-イル-ピリミジン-4-イル]アセトアミド
の群から選択される請求項32に記載の化合物。

【請求項34】

化合物が、N-[2-(5-メチルフラン-2-イル)-6-チアゾール-2-イル-ピリミジン-4-イル]-2-ピリジン-3-イル-プロピオンアミド又はN-[2-(5-メチルフラン-2-イル)-6-チアゾール-2-イル-ピリミジン-4-イル]-3-ピリジン-3-イル-プロピオンアミドである請求項31に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

(技術分野)

本発明は、アデノシン受容体の新規アンタゴニスト、特に A_{2A} アデノシン受容体サブタイプのアンタゴニスト、アデノシン受容体の拮抗作用によって改善することができる病気及び障害の治療、特に A_{2A} アデノシン受容体のアンタゴニストを使用することによって改善されることが知られている中枢神経の障害、さらに詳しくは運動障害、例えばパーキンソン病、下肢静止不能症候群及びジスキネジアの治療における前記化合物の使用、及び前記化合物を含有してなる医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

20

(発明の背景)

アデノシンの効果には、これまでにGタンパク質結合受容体ファミリーに属する受容体 A_1 、 A_{2A} 、 A_{2B} 及び A_3 として同定され、分類された少なくとも4種類の特異的細胞膜受容体が介在する。 A_1 及び A_3 受容体は、アデニル酸シクラーゼを阻害するGタンパク質に結合することによって細胞cAMP濃度を下方制御する。これに対して、 A_{2A} 受容体及び A_{2B} 受容体は、アデニル酸シクラーゼを活性化し、細胞内cAMP濃度を増加させるGタンパク質に結合する。これらの受容体によって、アデノシンは広範な生理学的機能を制御する。

【0003】

従って、心臓血管系では、 A_1 受容体の活性化は、虚血及び低酸素の影響から心臓組織を保護する。同様の保護効果は、 A_{2A} 受容体の拮抗作用によっても生じ、 A_1 受容体誘発抗アドレナリン作動性反応を高め、しかも急性心筋虚血及び上室性不整脈の治療においても有用であり得る(非特許文献1(2 Pt 2):H341-9;非特許文献2(3 Pt 2):H1113-6)。さらにまた、 A_{2B} アデノシン受容体サブタイプ(非特許文献3)は、血管緊張のコントロール及び血管平滑筋成長の調節に関与していると思われる。

30

【0004】

腎臓では、アデノシンは、例えば高濃度での血管拡張と低濃度での血管狭窄を誘発する二相性作用を及ぼす。従って、アデノシンは、 A_1 受容体アンタゴニストによって改善し得る急性腎不全の幾つかのタイプの発病において役割を果たす(非特許文献4;非特許文献5)。

40

【0005】

また、アデノシンは、免疫系の生理病理学にも関与する。アデノシンは、活性化されたヒトのマスト細胞の脱顆粒を A_{2B} 及び/又は A_3 受容体によって誘導することができる。従って、 A_{2B} 及び/又は A_3 アンタゴニストは、マスト細胞の脱顆粒を抑制し、従って、 A_{2B} 及び/又は A_3 受容体の活性化及びマスト細胞脱顆粒によって誘発される病的状態の治療、予防又は抑制に有用である。これらの病的状態としては、喘息、心筋再灌流障害、アレルギー反応、例えば鼻炎、じんま疹、強皮症性関節炎、その他の自己免疫疾患及び炎症性腸疾患が挙げられるが、これらに限定されない。

【0006】

50

さらにまた、呼吸器系では、アデノシンは、気管支収縮を誘発し、気道炎症を調節し且つ好中球走化性を促進する。従って、アデノシンアンタゴニストは、喘息の治療に特に有用である。

【0007】

胃腸及び代謝系では、 A_{2B} デノシン受容体サブタイプ（非特許文献3）は、肝臓でのグルコース産生の制御、腸管緊張の調節、及び腸内分泌に関与すると思われる。従って、 A_{2B} アンタゴニストは、糖尿病及び肥満症の治療にも有用であり得る。

【0008】

中枢神経系では、アデノシンは、強力な内因性の神経修飾物質であり、これは多数の神経伝達物質のシナプス前放出を制御し、従って運動機能、睡眠、不安、疼痛及び精神運動活動に関与する。全てのアデノシン受容体サブタイプが脳内に存在するが、 A_1 及び A_{2A} サブタイプは異なった分布をする。前者は主として海馬及び皮質に認められるが、後者は主として線条体に認められる。アデノシン A_{2A} 受容体は、線条体において GABA の放出を調節し、おそらくは線条体ニューロンの活性を制御すると思われる。

【0009】

従って、 A_{2A} 受容体アンタゴニストは、パーキンソン病やハンチントン舞踏病のような神経変性運動障害（非特許文献6；非特許文献7）、下肢静止不能症候群のようなジストニア（非特許文献8）、及び神経遮断薬やドーパミン作動薬の長期使用によって引き起こされるようなジスキネジア（非特許文献9）の有用な治療法であり得る。

【0010】

パーキンソン病の治療において、 A_{2A} アンタゴニストは、単剤療法として有用であり得るばかりではなく、L-DOPA 及び／又は次の薬剤：ドーパミンアゴニスト、ドーパミンデカルボキシラーゼの阻害剤、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害剤及びモノアミンオキシダーゼの阻害剤の1つ又はそれ以上と組み合わせて投与される場合にも有用であり得る。

【0011】

さらにまた、 A_{2A} アンタゴニストは、神経保護剤として治療可能性を有し得（非特許文献10）、また睡眠障害の治療に治療可能性を有し得る（非特許文献11）。

【非特許文献1】Norton GRら, Am J Physiol. 1999年; 276頁

【非特許文献2】Auchampach JA, Bolli R., Am J Physiol., 1999年; 276頁

【非特許文献3】Feoktistov, I. ら, Pharmacol. Rev. 1997年, 第49巻, 381-402頁

【非特許文献4】Costello-Boerrigter LC, ら, Med Clin North Am., 2003年3月; 第87巻: 第2号: 475-91頁

【非特許文献5】Gottlieb SS., Drugs. 2001年; 第61巻: 第10号: 1387-93頁

【非特許文献6】Tuite P, ら, J. Expert Opin Invest Drugs. 2003年; 第12巻: 1335-52頁

【非特許文献7】Popoli P. ら, J Neurosci. 2002年; 第22巻: 1967-75頁

【非特許文献8】Happe S, ら, Neuropsychobiology, 2003年; 第48巻: 82-6頁

【非特許文献9】Jenner P. J, Neurol., 2000年; 第247巻 Suppl 2: I143-50頁

【非特許文献10】Stone TW. ら, Drug. Dev. Res., 2001年; 第52巻: 323-330頁

【非特許文献11】Dunwiddie TV ら, Ann. Rev. Neurosci., 2001年; 第24巻: 31-55頁

10

20

30

40

50

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

今般、ある種の4-アミノピリミジン誘導体がA_{2A}アデノシン受容体の新規な強力なアンタゴニストであり、従ってアデノシン受容体の拮抗作用によって改善することができる病気の治療又は予防に使用できることが見出された。

【0013】

本発明の別の目的は、前記化合物の調製方法；有効量の前記化合物を含有してなる医薬組成物；アデノシン受容体の拮抗作用、特にA_{2A}アデノシン受容体の拮抗作用によって改善することができる病的状態又は病気の治療薬の調製における前記化合物の使用；本発明の化合物を、治療を必要とする患者に投与することからなるアデノシン受容体の拮抗作用、特にA_{2A}アデノシン受容体の拮抗作用によって改善することができる病的状態又は病気の治療方法及び前記の化合物と、次の薬剤：L-DOPA、ドーパミンアゴニスト、ドーパミンデカルボキシラーゼの阻害剤、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害剤及びモノアミンオキシダーゼの阻害剤の中の1つ又はそれ以上との組み合わせを提供することにある。

10

【課題を解決するための手段】

【0014】

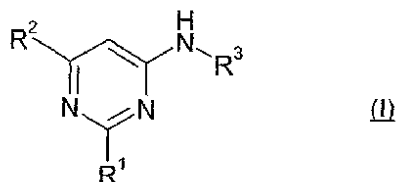
(発明の要旨)

従って、本発明は、式(I)

20

【0015】

【化8】



(式中、

30

R¹ 及び R² は、独立して、場合によりハロゲン原子、直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルコキシ、-SH、直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルキルチオ、シアノ、-NR'R''、-CO₂R' からなる群から選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい単環式又は多環式ヘテロアリール基を表し、前記置換基のR' 及びR'' は、それぞれ独立して、水素原子又は直鎖もしくは分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルキル基を表すか、あるいはR' 及びR'' は、これらを結合している窒素原子と一緒になって環状基を形成し、

R³ は、-COR⁴、-CON(R⁴)R⁵、-COOR⁴ 及び -R⁶ から選択される基を表し、

40

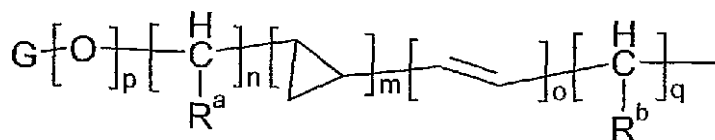
前記の基のR⁴ は、

- ・水素原子、
- ・場合により1個又はそれ以上のハロゲン原子あるいは1個又はそれ以上のシクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノ-もしくはジアルキルアミノ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基及びニトリル基で置換されていてもよい直鎖又は分枝鎖低級アルキル基；

・式

【0016】

【化 9】



(式中：

m、o 及び p は、独立して 0 又は 1 であり；

n 及び q は、独立して 0～6 の整数から選択され；

R^a 及び R^b は、独立して水素原子又は低級アルキル基であり；

10

G は、シクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基から選択される基であり、前記のシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基は、場合により 1 個又はそれ以上のハロゲン原子あるいは 1 個又はそれ以上の低級アルキル基、シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノー又はジアルキルアミノ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基及びニトリル基で置換されていてもよい）で示される基；

の中から選択される基を表し；

R⁵ は、水素原子あるいは低級アルキル基、シクロアルキル基又はベンジル基を表し；

あるいは

20

R⁴ 及び R⁵ は、これらを結合している窒素原子と一緒にあって、場合により 1 個又はそれ以上の低級アルキル基、シクロアルキル基又はベンジル基で置換されていてもよい飽和又は不飽和環を形成し；

そして R⁶ は、

・水素原子、

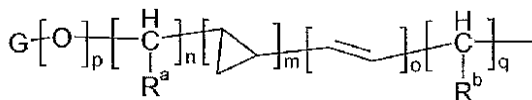
・場合により 1 個又はそれ以上のハロゲン原子あるいは 1 個又はそれ以上のシクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノーもしくはジアルキルアミノ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基及びニトリル基で置換されていてもよい直鎖又は分枝鎖低級アルキル基；

・式

30

【0017】

【化 10】



(式中：

m、o 及び p は、独立して 0 又は 1 であり；

n 及び q は、独立して 0～6 の整数から選択され；

R^a 及び R^b は、独立して水素原子又は低級アルキル基であり；

40

G は、シクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基から選択される基であり、前記のシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基は、場合により 1 個又はそれ以上のハロゲン原子あるいは 1 個又はそれ以上の低級アルキル基、シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノー又はジアルキルアミノ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基及びニトリル基で置換されていてもよい）で示される基；

の中から選択される基を表す；

で示される 4-アミノピリジン誘導体又はその薬学的に許容し得る塩（但し、前記化合物は、2, 6-ジピリジン-4-イルピリジン-4-アミン、4-(3-メトキシアニ

50

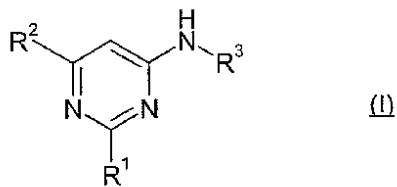
リノ) - 2, 6-ジ(2-ピリジニル)ピリミジン、4-(2, 5-ジメトキシアニリノ) - 2, 6-ジ(2-ピリジニル)ピリミジン、4-(5-メトキシ-2-メチルアニリノ) - 2, 6-ジ(2-ピリジニル)ピリミジン、4-(2-メトキシ-5-メチルアニリノ) - 2, 6-ジ(2-ピリジニル)ピリミジン、4-(2-クロロ-5-メトキシアニリノ) - 2, 6-ジ(2-ピリジニル)ピリミジン、4-(2, 5-ジメチルアニリノ) - 2, 6-ジ(2-ピリジニル)ピリミジンの1つではないことを条件とする)に関する。

【0018】

前記のように、本発明は、一般的には、式(I)

【0019】

【化11】



(式中、

R¹ 及び R² は、独立して、単環式又は多環式ヘテロアリール基であって、場合によりハロゲン原子、直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルコキシ、-SH、直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルキルチオ、シアノ、-NR'R''、-CO₂R' からなる群から選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい単環式又は多環式ヘテロアリール基を表し、前記置換基のR' 及びR'' は、それぞれ独立して、水素原子又は直鎖もしくは分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルキル基を表すか、あるいはR' 及びR'' は、これらを結合している窒素原子と一緒に環状基を形成し、

R³ は、-COR⁴、-CON(R⁴)R⁵、-COOR⁴ 及び -R⁶ から選択される基を表し、

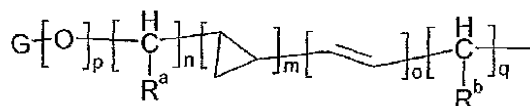
前記の基のR⁴ は、

- ・水素原子、
- ・場合により1個又はそれ以上のハロゲン原子あるいは1個又はそれ以上のシクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノーもしくはジアルキルアミノ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基及びニトリル基で置換されていてもよい直鎖又は分枝鎖低級アルキル基；

・式

【0020】

【化12】



(式中：

m、o 及び p は、独立して0又は1であり；

n 及び q は、独立して0～6の整数から選択され；

R^a 及び R^b は、独立して水素原子又は低級アルキル基であり；

G は、シクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基から選択される基であり、前記のシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基は、場合により1個又はそれ以上のハロゲン原子あるいは1個又はそれ以上の低級アルキル基、シクロアルキル基、低

10

20

30

40

50

級ハロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノー又はジアルキルアミノ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基及びニトリル基で置換されていてもよい)で示される基；

の中から選択される基を表し；

R^5 は、水素原子あるいは低級アルキル基、シクロアルキル基又はベンジル基を表し；あるいは

R^4 及び R^5 は、これらを結合している窒素原子と一緒にあって、場合により1個又はそれ以上の低級アルキル基、シクロアルキル基又はベンジル基で置換されていてもよい飽和又は不飽和環を形成し；

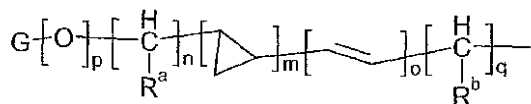
10

そして R^6 は、

- ・水素原子、
- ・場合により1個又はそれ以上のハロゲン原子あるいは1個又はそれ以上のシクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノーもしくはジアルキルアミノ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基及びニトリル基で置換されていてもよい直鎖又は分枝鎖低級アルキル基；
- ・式

【0021】

【化13】



20

(式中：

m 、 o 及び p は、独立して0又は1であり；

n 及び q は、独立して0～6の整数から選択され；

R^a 及び R^b は、独立して水素原子又は低級アルキル基であり；

G は、シクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基から選択される基であり、前記のシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基は、場合により1個又はそれ以上のハロゲン原子あるいは1個又はそれ以上の低級アルキル基、シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノー又はジアルキルアミノ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基及びニトリル基で置換されていてもよい)で示される基；

30

の中から選択される基を表す)

で示される4-アミノピリミジン誘導体又はその薬学的に許容し得る塩(但し、前記化合物は、2, 6-ジピリジン-4-イルピリミジン-4-アミン、4-(3-メトキシアニリノ)-2, 6-ジ(2-ピリジニル)ピリミジン、4-(2, 5-ジメトキシアニリノ)-2, 6-ジ(2-ピリジニル)ピリミジン、4-(5-メトキシ-2-メチルアニリノ)-2, 6-ジ(2-ピリジニル)ピリミジン、4-(2-メトキシ-5-メチルアニリノ)-2, 6-ジ(2-ピリジニル)ピリミジン、4-(2-クロロ-5-メトキシアニリノ)-2, 6-ジ(2-ピリジニル)ピリミジン及び4-(2, 5-ジメチルアニリノ)-2, 6-ジ(2-ピリジニル)ピリミジンの1つではないことを条件とする)に関する。

40

【0022】

本発明の別の局面は、a)有効量の前記化合物を含有してなる医薬組成物、b)アデノシン受容体の拮抗作用、特に A_{2A} アデノシン受容体の拮抗作用によって改善することができる病気の治療薬の調製における前記化合物の使用、c)本発明の化合物を治療を必要とする患者に投与することからなる、アデノシン受容体の拮抗作用、特に A_{2A} アデノシン受容体の拮抗作用によって改善することができる病気の治療方法、並びに前記化合物と

50

、次の薬剤：L-DOPA、ドーパミンアゴニスト、ドーパミンデカルボキシラーゼの阻害剤、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害剤及びモノアミノキシダーゼの1種又はそれ以上との組み合わせである。

【発明を実施するための最良の形態】

【0023】

本明細書において使用されるように、低級アルキルという用語は、炭素原子を1～8個、好ましくは1～6個、さらに好ましくは1～4個有する場合により置換されていてもよい線形又は分岐した基を包含する。前記のアルキル基の好ましい置換基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びアミノ基から選択される。

【0024】

例として、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル及びtert-ブチル基、n-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、イソペンチル基、1-エチルプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基及びiso-ヘキシル基が挙げられる。

【0025】

本明細書において使用されるように、低級アルコキシという用語は、アルキル部分に炭素原子を1～8個、好ましくは1～6個、さらに好ましくは1～4個有する場合により置換されていてもよい線形又は分岐した酸素含有基それぞれを包含する。前記のアルコキシ基の好ましい置換基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びアミノ基から選択される。

【0026】

好ましいアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、ヒドロキシメトキシ基、2-ヒドロキシエトキシ基又は2-ヒドロキシプロポキシ基が挙げられる。

【0027】

本明細書において使用されるように、低級アルキルチオという用語は、炭素原子を1～8個、好ましくは1～6個、さらに好ましくは1～4個有する場合により置換されていてもよい線形又は分岐アルキル基を含有する基を包含する。前記のアルキルチオ基の好ましい置換基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基及びアミノ基から選択される。

【0028】

好ましい場合により置換されていてもよいアルキルチオ基としては、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、i-プロピルチオ基、n-ブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、トリフルオロメチルチオ基、ジフルオロメチルチオ基、ヒドロキシメチルチオ基、2-ヒドロキシエチルチオ基又は2-ヒドロキシプロピルチオ基が挙げられる。

【0029】

本明細書において使用されるように、環状基という用語は、特に明記しない限りは、炭素環式基及び複素環式基を包含する。環状基は、1個又はそれ以上の環を含有することができる。炭素環式基は、芳香族基又は脂環式基、例えばシクロアルキル基であってもよい。また、複素環式基としては、ヘテロアリール基が挙げられる。

【0030】

本明細書において使用されるように、芳香族基という用語は、典型的には5～14員芳香族環系、例えばO、S及びN原子から選択される1個又はそれ以上のヘテロ原子を含有していてもよい5員又は6員環を包含する。ヘテロ原子が存在しない場合には、この基はアリール基と呼ばれ、また少なくとも1個のヘテロ原子が存在する場合には、この基はヘテロアリール基と呼ばれる。芳香族基は、単環式又は多環式であることができ、例えばフェニル基又はナフチル基であることができる。芳香族基又は芳香属部分が2個以上の置換

10

20

30

40

50

基を有する場合には、これらの置換基は同じであってもよいし又は異なっているもよい。

【0031】

本明細書において使用されるように、アリール基という用語は、典型的にはC₅～C₁₄単環式又は多環式アリール基、例えばフェニル基又はナフチル基、アントラニル基又はフェナントリル基を包含する。フェニル基が好ましい。

【0032】

アリール基が2個以上の置換基を有する場合には、これらの置換基は同じであってもよいし又は異なっているもよい。

【0033】

本明細書において使用されるように、ヘテロアリール基という用語は、典型的には少なくとも1個の芳香族複素環から構成され且つO、S及びN原子から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する5～14員環系を包含する。ヘテロアリール基は、少なくとも1個の環がヘテロ原子を含有している単一環であるか又は2個以上の環が縮合した環であってもよい。

【0034】

例として、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、フリル基、オキサジアゾリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、ベンゾチアゾリル基、インドリル基、インダゾリル基、プリニル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、キノリジニル基、シンノリニル基、トリアゾリル基、インドリジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、イソインドリル基、イミダゾリジニル基、プテリジニル基及びピラゾリル基が挙げられる。ピリジル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、チアゾリル基及びキノリル基が好ましい。ピリジル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基及びキノリル基がさらに好ましい。

【0035】

ヘテロアリール基が2個以上の置換基を有する場合には、これらの置換基は同じであってもよいし又は異なっているもよい。

【0036】

本明細書において使用されるように、シクロアルキルという用語は、飽和された場合により置換されていてもよい炭素環式基を包含し、特に明記しない限りは、シクロアルキル基は、典型的には3～7個の炭素原子を有する。前記シクロアルキル基の好ましい置換基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルキル基及びアミノ基から選択される。

【0037】

例として、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基及びシクロヘプチル基が挙げられる。シクロプロピル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基が好ましい。シクロアルキル基が2個以上の置換基を有する場合には、これらの置換基は同じであってもよいし又は異なっているもよい。

【0038】

本明細書において使用されるように、本発明の一般構造式に存在する原子、基、部分、鎖又は環の幾つかは、“場合により置換されていてもよい”。これは、これらの原子、基、部分、鎖又は環が、非置換であるか又は任意の位置で1個又はそれ以上の置換基、例えば1個、2個、3個又は4個の置換基で置換することができ、それによって未置換の原子、基、部分、鎖又は環に結合された水素原子が、化学的に許容し得る原子、基、部分、鎖又は環で置換されることを意味する。2個以上の置換基が存在する場合には、それぞれの置換基は同じであってもよいし又は異なっているもよい。

【0039】

本明細書において使用されるように、ハロゲン原子という用語は、塩素、弗素、臭素又はヨウ素原子、典型的には弗素、塩素又は臭素原子、最も好ましくは塩素又は弗素原子を包含する。ハロという用語が接頭語として使用される場合には、同じ意味を有する。

10

20

30

40

50

【0040】

本明細書において使用されるように、薬学的に許容し得る塩という用語は、薬学的に許容し得る酸又は塩基との塩を包含する。薬学的に許容し得る酸としては、無機酸、例えば塩酸、硫酸、リン酸、二リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸及び硝酸、及び有機酸、例えばクエン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、アスコルビン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、安息香酸、酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸又はp-トルエンスルホン酸の両方が挙げられる。薬学的に許容し得る塩基としては、アルカリ金属（例えば、ナトリウム又はカリウム）及びアルカリ土類金属（例えば、カルシウム又はマグネシウム）の水酸化物並びに有機塩基、例えばアルキルアミン、アリールアルキルアミン及び複素環式アミンが挙げられる。

10

【0041】

本発明のその他の好ましい塩は、陰イオン（X⁻）の均等物がN原子の正電荷と会合している四級アンモニウム化合物である。X⁻は、種々の鉱酸の陰イオン、例えば塩化物陰イオン、臭化物陰イオン、ヨウ化物陰イオン、硫酸陰イオン、硝酸陰イオン、リン酸陰イオン、又は有機酸の陰イオン、例えば、酢酸陰イオン、マレイン酸陰イオン、フマル酸陰イオン、クエン酸陰イオン、シュウ酸陰イオン、コハク酸陰イオン、酒石酸陰イオン、リンゴ酸陰イオン、マンデル酸陰イオン、トリフルオロ酢酸陰イオン、メタンスルホン酸陰イオン及びp-トルエンスルホン酸陰イオンであり得る。X⁻は、塩素陰イオン、臭素陰イオン、ヨウ素陰イオン、硫酸陰イオン、硝酸陰イオン、酢酸陰イオン、マレイン酸陰イオン、シュウ酸陰イオン、コハク酸陰イオン又はトリフルオロ酢酸陰イオンから選択される陰イオンであることが好ましい。X⁻は、塩化物陰イオン、臭化物陰イオン、トリフルオロ酢酸陰イオン又はメタンスルホン酸陰イオンであることがさらに好ましい。

20

【0042】

本明細書において使用されるように、N-オキシドは、分子中に存在する三級塩基性アミン又はイミンから都合のよい酸化剤を使用して形成される。

【0043】

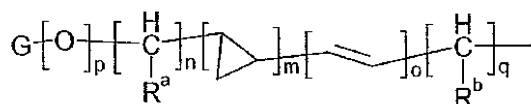
式（I）で示される化合物における本発明の1つの実施形態によれば、R⁶は、

- ・ 水素原子、
- ・ 場合により1個又はそれ以上のハロゲン原子あるいは1個又はそれ以上のシクロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノ-もしくはジアルキルアミノ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基及びニトリル基で置換されていてもよい直鎖又は分枝鎖低級アルキル基；
- ・ 式

30

【0044】

【化14】



（式中：

40

m、o及びpは、独立して0又は1であり；

n及びqは、独立して0～6の整数から選択され；

R^a及びR^bは、独立して水素原子又は低級アルキル基であり；

Gは、シクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基から選択される基であり、前記のシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基は、場合により1個又はそれ以上のハロゲン原子あるいは1個又はそれ以上の低級アルキル基、シクロアルキル基、低級ハロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノ-又はジアルキルアミノ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基及びニトリル基で置換されていてもよい；

但し、p、m及びoが同時に0である場合には、Gは場合により置換されていてもよい

50

アリール基ではないことを条件とし及び前記化合物が 2, 6-ジピリジン-4-イルピリミジン-4-アミン、4-(3-メトキシアニリノ)-2, 6-ジ(2-ピリジニル)ピリミジン、4-(2, 5-ジメトキシアニリノ)-2, 6-ジ(2-ピリジニル)ピリミジン、4-(5-メトキシ-2-メチルアニリノ)-2, 6-ジ(2-ピリジニル)ピリミジン、4-(2-メトキシ-5-メチルアニリノ)-2, 6-ジ(2-ピリジニル)ピリミジン、4-(2-クロロ-5-メトキシアニリノ)-2, 6-ジ(2-ピリジニル)ピリミジン及び4-(2, 5-ジメチルアニリノ)-2, 6-ジ(2-ピリジニル)ピリミジンの1つではないことを条件とする)

で示される基；

の中から選択される基を表す。

10

【0045】

式(I)で示される化合物における本発明の1つの実施形態によれば、 R^1 は、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、ピラジニル基、ピラゾリル基、ピリダジニル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、ピリミジニル基及びピリジル基(これらの基は、場合によりハロゲン原子、直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルコキシ及び直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルキルからなる群から選択されるか、さらに好ましくはハロゲン原子及び直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルキルからなる群から選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい)からなる群から選択される単環式ヘテロアリール基を表す。

【0046】

20

式(I)で示される化合物における本発明の好ましい実施形態によれば、 R^1 は、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、チアゾリル基及びピリジル基(これらの基は、場合によりハロゲン原子及び直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルキルからなる群から選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい)からなる群から選択される単環式ヘテロアリール基を表す。

【0047】

式(I)で示される化合物における本発明の別の好ましい実施形態によれば、 R^1 は、フリル基、チエニル基及びピラゾリル基(これらの基は、場合によりハロゲン原子及び直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルキルからなる群から選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい)からなる群から選択される単環式ヘテロアリール基を表す。

30

【0048】

式(I)で示される化合物におけるさらに好ましい実施形態において、 R^1 は非置換フリル基を表す。

【0049】

式(I)で示される化合物における本発明の別の好ましい実施形態によれば、 R^2 は、ピラゾリル基、フリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、イミダゾリル基及びトリアゾリル基、(これらの基は、場合によりハロゲン原子及び直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルキルからなる群から選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい)からなる群から選択される単環式ヘテロアリール基を表す。

40

【0050】

式(I)で示される化合物における本発明の別の好ましい実施形態によれば、 R^2 は、ピラゾリル基、フリル基、チアゾリル基、ピリジル基、チエニル基及びトリアゾリル基(これらの基は、場合によりハロゲン原子、直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルコキシ及び直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルキルからなる群から選択されるか、さらに好ましくはハロゲン原子及び直鎖又は分枝鎖の場合により置換されていてもよい低級アルキルからなる群から選択される1個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい)からなる群から選択される単環式ヘテロアリール基を表す。

50

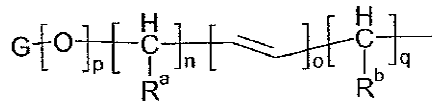
【0051】

式（I）で示される化合物における本発明のさらに別の好ましい実施形態によれば、R⁴ 及び R⁶ は、独立して、

- ・水素原子、
- ・場合により1個又はそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖又は分枝鎖低級アルキル基；
- ・式

【0052】

【化15】



10

（式中：

- o 及び p は、独立して0又は1であり；
- n 及び q は、独立して0～6の整数から選択され；
- R^a 及び R^b は、独立して水素原子又は低級アルキル基であり；

Gは、場合により1個又はそれ以上のハロゲン原子あるいは1個又はそれ以上の低級アルコキシ基で置換鎖されていてもよいシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基から選択される基である）で示される基；

20

の中から選択される基を表し；

且つ R⁵ は水素原子を表す。

【0053】

式（I）で示される化合物における本発明のさらに別の好ましい実施形態によれば、R⁴ 及び R⁶ は、独立して、

- ・水素原子、
- ・場合により1個又はそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖又は分枝鎖低級アルキル基；

・シクロアルキルアルキル基、フェニルアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、フェノキシアルキル基及びヘテロアリールオキシアルキル基（これらの基は、場合により1個又はそれ以上のハロゲン原子、1個又はそれ以上の低級アルコキシ基あるいは1個又はそれ以上の低級アルキル基で置換されていてもよい）から選択される基

30

の中から選択される基を表し；

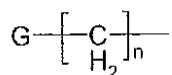
且つ R⁵ は水素原子を表す。

【0054】

式（I）で示される化合物における本発明のさらに別の好ましい実施形態によれば、R³ は水素原子又は式—C O R⁴ で示される基から選択される基を表し、前記の基の R⁴ は、式

【0055】

【化16】



40

（式中：

- nは0又は1から選択される整数であり；

Gは、フェニル基又はヘテロアリール基から選択される基であり、前記のフェニル基又はヘテロアリール基は、場合により1個又はそれ以上のハロゲン原子、1個又はそれ以上の低級アルコキシ基あるいは1個又はそれ以上の低級アルキル基で置換されていてもよい）

で示される基を表す。

50

【0056】

式(I)で示される化合物における本発明のさらに別の好ましい実施形態によれば、 R^1 は2-フリル基であり且つ R^2 は場合により1個又はそれ以上の低級アルキル基で置換されていてもよいピラゾリル基である。

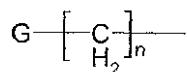
【0057】

本発明の別の実施形態において、 R^1 は2-フリル基を表し、 R^2 は場合により1個又はそれ以上の低級アルキル基で置換されていてもよいピラゾリル基を表し且つ R^3 は水素原子を表すか又は式 $-COR^4$ で示される基から選択される基を表し；前記の基の R^4 は式

【0058】

10

【化17】



(式中：

n は0又は1選択される整数であり；

G はフェニル基又はヘテロアリール基から選択される基であり、前記のフェニル基又はヘテロアリール基は、場合により1個又はそれ以上のハロゲン原子あるいは1個又はそれ以上の低級アルコキシ基で置換されていてもよい）
で示される基を表す。

20

【0059】

本発明の個々の具体的な個々の化合物としては、

2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン(化合物1)；

N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド(化合物2)；

N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド(化合物3)；

N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-2-メチルプロパンアミド(化合物4)；

30

N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド(化合物5)；

N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド(化合物6)；

N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]シクロブタンカルボキサミド(化合物7)；

N-[2-(2-フリル)-6-(1N-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]シクロヘキサンカルボキサミド(化合物8)；

3-シクロペンチル-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド(化合物9)；

40

N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド(化合物10)；

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド(化合物11)；

N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-3-フェニルプロパンアミド(化合物12)；

(2S)-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド(化合物13)；

3,3,3-トリフルオロ-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド(化合物14)；

50

- 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - N - [2 - (2-フリル) - 6 - (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド (化合物 15) ;
- N - [2 - (2-フリル) - 6 - (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] - 2-メチル-3-フェニル-プロパンアミド (化合物 16) ;
- N - [2 - (2-フリル) - 6 - (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] - 3-フェノキシ-プロパンアミド (化合物 17) ;
- N - [2 - (2-フリル) - 6 - (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] - 3-ピリジン-3-イル-プロパンアミド (化合物 18) ;
- N - [2 - (2-フリル) - 6 - (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] - 2-ピリジン-3-イル-アセトアミド (化合物 19) ;
- (2E) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - N - [2 - (2-フリル) - 6 - (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] アクリルアミド (化合物 20) ;
- 6 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) - 2 - (2-フリル) ピリミジン-4-アミン (化合物 21) ;
- N - [6 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) - 2 - (2-フリル) ピリミジン-4-イル] アセトアミド (化合物 22) ;
- N - [2 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) - 6 - (2-フリル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド (化合物 23) ;
- N - [6 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) - 2 - (2-フリル) ピリミジン-4-イル] - 2-メチル-プロパンアミド (化合物 24) ;
- N - [6 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) - 2 - (2-フリル) ピリミジン-4-イル] - 2, 2-ジメチル-プロパンアミド (化合物 25) ;
- N - [6 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) - 2 - (2-フリル) ピリミジン-4-イル] - シクロプロパンカルボキサミド (化合物 26) ;
- 3-シクロペンチル-N - [6 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) - 2 - (2-フリル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド (化合物 27) ;
- N - [6 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) - 2 - (2-フリル) ピリミジン-4-イル] - 2 - (4-メトキシフェニル) アセトアミド (化合物 28) ;
- 2 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - N - [6 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) - 2 - (2-フリル) ピリミジン-4-イル] アセトアミド (化合物 29) ;
- N - [6 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) - 2 - (2-フリル) ピリミジン-4-イル] - 3-フェニル-プロパンアミド (化合物 30) ;
- N - [6 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) - 2 - (2-フリル) ピリミジン-4-イル] - 3, 3, 3-トリフルオロ-プロパンアミド (化合物 31) ;
- 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - N - [6 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) - 2 - (2-フリル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド (化合物 32) ;
- N - [6 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) - 2 - (2-フリル) ピリミジン-4-イル] - 3-フェノキシ-プロパンアミド (化合物 33) ;
- N - [6 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) - 2 - (2-フリル) ピリミジン-4-イル] - 2-ピリジン-3-イル-アセトアミド (化合物 34) ;
- N - [6 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) - 2 - (2-フリル) ピリミジン-4-イル] - 3-ピリジン-3-イル-プロパンアミド (化合物 35) ;
- 2 - (2-フリル) - 6 - (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-アミン (化合物 36) ;
- N - [2 - (2-フリル) - 6 - (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] - プロパンアミド (化合物 37) ;
- 2 - (2-フリル) - 6 - (3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-アミン (化合物 38) ;

- N-〔2-（2-フリル）-6-（3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕プロパンアミド（化合物39）；
- 2-（2-フリル）-6-〔3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリミジン-4-アミン（化合物40）；
- N-〔2-（2-フリル）-6-〔3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリミジン-4-イル〕プロパンアミド（化合物41）；
- 2-（2-フリル）-6-〔5-メチル-3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリミジン-4-アミン（化合物42）；
- N-〔2-（2-フリル）-6-〔5-メチル-3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリミジン-4-イル〕プロパンアミド（化合物43）；
- 2-（2-フリル）-6-（1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）ピリミジン-4-アミン（化合物44）；
- N-〔2-（2-フリル）-6-（1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕アセトアミド（化合物45）；
- N-〔2-（2-フリル）-6-（1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕プロパンアミド（化合物46）；
- 3, 3, 3-トリフルオロ-N-〔2-（2-フリル）-6-（1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕プロパンアミド（化合物47）；
- 2-（5-ブロモ-2-フリル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-アミン（化合物48）；
- N-〔2-（5-ブロモ-2-フリル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕プロパンアミド（化合物49）；
- 2-（5-クロロ-2-フリル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-アミン（化合物50）；
- N-〔2-（5-クロロ-2-フリル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕プロパンアミド（化合物51）；
- 2-（5-メチル-2-フリル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-アミン（化合物52）；
- N-〔2-（5-メチル-2-フリル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕プロパンアミド（化合物53）；
- N-〔2-（2-フリル）-6-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル〕プロパンアミド（化合物54）；
- 2-（2-フリル）-6-ピリジン-3-イルピリミジン-4-アミン（化合物55）；
- 6-（1H-ピラゾール-1-イル）-2-（2-チエニル）ピリミジン-4-アミン（化合物56）；
- N-〔6-（1H-ピラゾール-1-イル）-2-（2-チエニル）ピリミジン-4-イル〕アセトアミド（化合物57）；
- N-〔6-（1H-ピラゾール-1-イル）-2-（2-チエニル）ピリミジン-4-イル〕プロパンアミド（化合物58）；
- 3-シクロペンチル-N-〔6-（1H-ピラゾール-1-イル）-2-（2-チエニル）ピリミジン-4-イル〕プロパンアミド（化合物59）；
- 3-フェニル-N-〔6-（1H-ピラゾール-1-イル）-2-（2-チエニル）ピリミジン-4-イル〕プロパンアミド（化合物60）；
- 3, 3, 3-トリフルオロ-N-〔6-（1H-ピラゾール-1-イル）-2-（2-チエニル）ピリミジン-4-イル〕プロパンアミド（化合物61）；
- 3-（3, 4-ジメトキシフェニル）-N-〔6-（1H-ピラゾール-1-イル）-2-（2-チエニル）ピリミジン-4-イル〕プロパンアミド（化合物62）；
- 3-フェノキシ-N-〔6-（1H-ピラゾール-1-イル）-2-（2-チエニル）ピリミジン-4-イル〕プロパンアミド（化合物63）；
- N-〔6-（1H-ピラゾール-1-イル）-2-（2-チエニル）ピリミジン-4-イル〕

ル] - 2 - ピリジン - 3 - イル - アセトアミド (化合物 64) ;

N - [6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (2 - チエニル) ピリミジン - 4 - イル] - 3 - ピリジン - 3 - イルプロパンアミド (化合物 65) ;

(2 E) - 3 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - N - [6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (2 - チエニル) - ピリミジン - 4 - イル] アクリルアミド (化合物 66) ;

6 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (2 - チエニル) ピリミジン - 4 - アミン (化合物 67) ;

N - [6 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (2 - チエニル) ピリミジン - 4 - イル] - アセトアミド (化合物 68) ;

N - [6 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (2 - チエニル) ピリミジン - 4 - イル] - プロパンアミド (化合物 69) ;

N - [6 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (2 - チエニル) ピリミジン - 4 - イル] - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパンアミド (化合物 70) ;

2 - (2 - チエニル) - 6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - アミン (化合物 71) ;

N - [2 - (2 - チエニル) - 6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アセトアミド (化合物 72) ;

N - [2 - (2 - チエニル) - 6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] プロパンアミド (化合物 73) ;

3 , 3 , 3 - トリフルオロ - N - [2 - (2 - チエニル) - 6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] プロパンアミド (化合物 74) ;

N - [2 - (3 - メチル - 2 - チエニル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - プロパンアミド (化合物 75) ;

6 - (2 - フリル) - 2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - アミン (化合物 76) ;

N - [6 - (2 - フリル) - 2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アセトアミド (化合物 77) ;

N - [6 - (2 - フリル) - 2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] プロパンアミド (化合物 78) ;

3 , 3 , 3 - トリフルオロ - N - [6 - (2 - フリル) - 2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - プロパンアミド (化合物 79) ;

2 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (2 - フリル) ピリミジン - 4 - アミン (化合物 80) ;

N - [2 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (2 - フリル) ピリミジン - 4 - イル] - プロパンアミド (化合物 81) ;

N - [2 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (2 - フリル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) アセトアミド (化合物 82) ;

6 - (2 - フリル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - アミン (化合物 83) ;

N - [6 - (2 - フリル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - イル) ピリミジン - 4 - イル] プロパンアミド (化合物 84) ;

2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - ピリジン - 2 - イルピリミジン - 4 - アミン (化合物 85) ;

N - [2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - ピリジン - 2 - イルピリミジン - 4 - イル] プロパンアミド (化合物 86) ;

2 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - ピリジン - 2 - イルピリミジン - 4 - アミン (化合物 87) ;

N - [2 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - ピリジン - 2 - イルピリミジン - 4 - イル] プロパンアミド (化合物 88) ;

- N-〔2-（3，5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル）-6-ピリジン-2-イルピリミジン-4-イル〕-2-（4-メトキシフェニル）アセトアミド（化合物89）；
- 2-（1H-ピラゾール-1-イル）-6-ピリジン-3-イルピリミジン-4-アミン（化合物90）；
- N-〔2-（1H-ピラゾール-1-イル）-6-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル〕プロパンアミド（化合物91）；
- 2-（3，5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル）-6-ピリジン-3-イルピリミジン-4-アミン（化合物92）；
- N-〔2-（3，5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル）-6-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル〕-プロパンアミド（化合物93）； 10
- N-〔2-（3，5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル）-6-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル〕-2-（4-メトキシフェニル）アセトアミド（化合物94）；
- 2-（1H-ピラゾール-1-イル）-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4-アミン（化合物95）；
- N-〔2-（1H-ピラゾール-1-イル）-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4-アミン（化合物96）；
- 6-（2-フリル）-2-ピリジン-2-イルピリミジン-4-アミン（化合物97）；
- N-〔6-（2-フリル）-2-ピリジン-2-イルピリミジン-4-イル〕プロパンアミド（化合物98）； 20
- 2-（3-メチルピリジン-2-イル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-アミン（化合物99）；
- N-〔2-（3-メチルピリジン-2-イル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕プロパンアミド（化合物100）；
- 6-（1H-ピラゾール-1-イル）-2-ピリジン-3-イルピリミジン-4-アミン（化合物101）；
- N-〔6-（1H-ピラゾール-1-イル）-2-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル〕アセトアミド（化合物102）；
- N-〔6-（1H-ピラゾール-1-イル）-2-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル〕プロパンアミド（化合物103）； 30
- 6-（3，5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル）-2-ピリジン-3-イルピリミジン-4-アミン（化合物104）；
- N-〔6-（3，5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル）-2-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル〕アセトアミド（化合物105）；
- N-〔6-（3，5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル）-2-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル〕プロパンアミド（化合物106）；
- N-〔6-（3，5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル）-2-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル〕-3，3，3-トリフルオロプロパンアミド（化合物107）； 40
- 2-ピリジン-3-イル-6-（1H-1，2，4-トリアゾール-1-イル）ピリミジン-4-アミン（化合物108）；
- 3，3，3-トリフルオロ-N-〔2-ピリジン-3-イル-6-（1H-1，2，4-トリアゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕プロパンアミド（化合物109）；
- 6-（2-フリル）-2-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イルアミン（化合物110）；
- N-〔6-（2-フリル）-2-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル〕プロパンアミド（化合物111）；
- N-〔6-（3，5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル）-2-ピリジン-4-イルピリミジン-4-イル〕プロパンアミド（化合物112）； 50

6 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) - 2-ピリジン-4-イルピリミジン-4-アミン (化合物 113) ;

6 - (2-フリル) - 2-ピリジン-4-イルピリミジン-4-イルアミン (化合物 114) ;

N - [6 - (2-フリル) - 2-ピリジン-4-イルピリミジン-4-イル] プロパンアミド (化合物 115) ;

6 - (2-フリル) - 2 - (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミジン-4-アミン (化合物 116) ;

N - [6 - (2-フリル) - 2 - (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド (化合物 117) ;

2 - (4-フルオロフェニル) - N - [6 - (2-フリル) - 2 - (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミジン-4-イル] アセトアミド (化合物 118) ;

N - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2-フリル) - 6 - (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-アミン (化合物 119) ;

(2R) - 2 - { [2 - (2-フリル) - 6 - (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] アミノ } プロパン-1-オール (化合物 120) ;

3 - { [2 - (2-フリル) - 6 - (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] アミノ } プロパン-1-オール (化合物 121) ;

N - [2 - (2-フリル) - 6 - (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] エタン-1, 2-ジアミン (化合物 122) ;

2 - (2-フリル) - N - [2 - (4-メトキシフェニル) エチル] - 6 - (1H-ピラゾール-1-イル) - ピリミジン-4-アミン (化合物 123) ;

N - [2 - (3, 4-ジメトキシフェニル) エチル] - 2 - (2-フリル) - 6 - (1H-ピラゾール-1-イル) - ピリミジン-4-アミン (化合物 124) ;

2 - (2-フリル) - 6 - (1H-ピラゾール-1-イル) - N - [2 - (ピリジン-2-イル) エチル] ピリミジン-4-アミン (化合物 125) ;

2 - (2-フリル) - 6 - (1H-ピラゾール-1-イル) - N - [2 - (ピリジン-3-イル) エチル] ピリミジン-4-アミン (化合物 126) ;

2 - (2-フリル) - N - (3-フェニルプロピル) - 6 - (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-アミン (化合物 127) ;

2 - (2-フリル) - N - [3 - (1H-イミダゾール-1-イル) プロピル] - 6 - (1H-ピラゾール-1-イル) - ピリミジン-4-アミン (化合物 128) ;

N - (シクロプロピルメチル) - 6 - (1H-ピラゾール-1-イル) - 2 - (2-チエニル) ピリミジン-4-アミン (化合物 129) ;

(2R) - 2 - { [6 - (1H-ピラゾール-1-イル) - 2 - (2-チエニル) ピリミジン-4-イル] アミノ } - プロパン-1-オール (化合物 130) ;

3 - { [6 - (1H-ピラゾール-1-イル) - 2 - (2-チエニル) ピリミジン-4-イル] アミノ } プロパン-1-オール (化合物 131) ;

N - (2-アミノエチル) - N - [6 - (1H-ピラゾール-1-イル) - 2 - (2-チエニル) ピリミジン-4-イル] アミン (化合物 132) ;

N - [2 - (4-メトキシフェニル) エチル] - 6 - (1H-ピラゾール-1-イル) - 2 - (2-チエニル) - ピリミジン-4-アミン (化合物 133) ;

N - [2 - (3, 4-ジメトキシフェニル) エチル] - 6 - (1H-ピラゾール-1-イル) - 2 - (2-チエニル) - ピリミジン-4-アミン (化合物 134) ;

6 - (1H-ピラゾール-1-イル) - N - (2-ピリジン-3-イルエチル) - 2 - (2-チエニル) ピリミジン-4-アミン (化合物 135) ;

6 - (1H-ピラゾール-1-イル) - N - (2-ピリジン-2-イルエチル) - 2 - (2-チエニル) ピリミジン-4-アミン (化合物 136) ;

N - (3-フェニルプロピル) - 6 - (1H-ピラゾール-1-イル) - 2 - (2-チエニル) ピリミジン-4-アミン (化合物 137) ;

10

20

30

40

50

- N-〔3-（1H-イミダゾール-1-イル）プロピル〕-6-（1H-ピラゾール-1-イル）-2-（2-チエニル）-ピリミジン-4-アミン（化合物138）；
 6-（1H-ピラゾール-1-イル）-2-（2-チエニル）ピリミジン-4-イル〕カルバミン酸エチル（化合物139）；
 N-〔2-（2-フリル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕-N'-〔（1S^{*}，2R^{*}）-2-フェニルシクロプロピル〕ウレア（^{*}は相対トランス構造を表す）（化合物140）；
 N-〔2-（2-フリル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕-N'-プロピルウレア（化合物141）；
 N-〔2-（2-フリル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕-N'-イソプロピルウレア（化合物142）；
 N-シクロペンチル-N'-〔2-（2-フリル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕ウレア（化合物143）；
 N-〔2-（2-フリル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕-N'-（4-メトキシフェニル）ウレア（化合物144）；
 N-〔2-（2-フリル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕-N'-（2-フェニルエチル）ウレア（化合物145）；
 N-ベンジル-N'-〔2-（2-フリル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕ウレア（化合物146）；
 N-〔2-（2-フリル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕-3-メチルブタンアミド（化合物147）；
 N-〔2-（2-フリル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕-3，3-ジメチルブタンアミド（化合物148）；
 N-〔2-（2-フリル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕シクロペンタン-カルボキサミド（化合物149）；
 2-クロロ-N-〔2-（2-フリル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕-2-フェニルアセトアミド（化合物150）；
 N-〔2-（2-フリル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕-2-フェニルアセトアミド（化合物151）；
 2-（4-フルオロフェニル）-N-〔2-（2-フリル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕アセトアミド（化合物152）；
 N-〔2-（2-フリル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕-2-（3-メトキシフェニル）アセトアミド（化合物153）；
 N-〔2-（2-フリル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕-2-（2-メトキシフェニル）アセトアミド（化合物154）；
 2-（3，4-ジクロロフェニル）-N-〔2-（2-フリル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕アセトアミド（化合物155）；
 2-（1，3-ジベンゾジオキサール-5-イル）-N-〔2-（2-フリル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕アセトアミド（化合物156）；
 2-（3，4-ジヒドロキシフェニル）-N-〔2-（2-フリル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕アセトアミド（化合物157）；
 2-（2，5-ジメトキシフェニル）-N-〔2-（2-フリル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕アセトアミド（化合物158）；
 2-（4-クロロ-3-メチルフェニル）-N-〔2-（2-フリル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）-ピリミジン-4-イル〕アセトアミド（化合物159）；
 2-（3，5-ジメトキシフェニル）-N-〔2-（2-フリル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕アセトアミド（化合物160）；
 2-〔3-（ベンジルオキシ）-4-メトキシフェニル〕-N-〔2-（2-フリル）-6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-イル〕アセトアミド（化合物161）；

- 2- [4- (シクロブチルオキシ) - 3-メトキシフェニル] -N- [2- (2-フリル) - 6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] アセトアミド (化合物 162) ;
- N- [2- (2-フリル) - 6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] - 2- (4-ジフルオロメトキシ-3-メトキシフェニル) アセトアミド (化合物 163) ;
- N- [2- (2-フリル) - 6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] - 2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) アセトアミド (化合物 164) ;
- 2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -N- [2- (2-フリル) - 6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド (化合物 165) ; 10
- N- [2- (2-フリル) - 6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] ベンズアミド (化合物 166) ;
- N- [2- (2-フリル) - 6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] - 3, 4-ジメトキシベンズアミド (化合物 167) ;
- 2, 6-ジフルオロ-N- [2- (2-フリル) - 6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] -ベンズアミド (化合物 168) ;
- N- [2- (2-フリル) - 6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] - 2-フルアミド (化合物 169) ;
- N- [2- (2-フリル) - 6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] チオフェン-2-カルボキサミド (化合物 170) ; 20
- N- [2- (2-フリル) - 6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] ニコチンアミド (化合物 171) ;
- N- [2- (2-フリル) - 6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] イソニコチンアミド (化合物 172) ;
- N- [2- (2-フリル) - 6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] - 1-ナフトアミド (化合物 173) ;
- N- [2- (2-フリル) - 6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] キノリン-2-カルボキサミド (化合物 174) ;
- (2E) - 3- (3, 4-ジメトキシフェニル) -N- [6- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) - 2- (2-フリル) ピリミジン-4-イル] アクリルアミド 30 (化合物 175) ;
- 2- (2-フリル) - 6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリミジン-4-アミン (化合物 176) ;
- 2- (2-フリル) - 6- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピリミジン-4-アミン (化合物 177) ;
- N- [2- (2-フリル) - 6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド (化合物 178) ;
- 2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -N- [2- (2-フリル) - 6- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) -ピリミジン-4-イル] アセトアミド (化合物 179) 40
- N- [2- (2-フリル) - 6- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド (化合物 180) ;
- 2- (2-フリル) - 6- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミジン-4-アミン (化合物 181) ;
- N- [2- (2-フリル) - 6- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド (化合物 182) ;
- 3- (3, 4-ジメトキシフェニル) -N- [2- (2-フリル) - 6- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド (化合物 183) ;
- 2, 6-ジ-2-フリルピリミジン-4-アミン (化合物 184) ;
- N- (2, 6-ジ-2-フリルピリミジン-4-イル) - 2- (3, 4-ジメトキシフェ 50

ニル) アセトアミド (化合物 185) ;
 6 - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 2 - (2 - フリル) ピリミジン - 4 - ア
 ミン (化合物 186) ;
 2 - (5 - メチル - 2 - フリル) - 6 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピリミジン -
 4 - アミン (化合物 187) ;
 6 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 2 - (2 - チエニル) ピリミジン - 4 - アミン
 (化合物 188) ;
 2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - N - [6 - (2 - フリル) - 2 - (1, 3 - チア
 ザール - 2 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アセトアミド (化合物 189) ;
 6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピリミジ 10
 ン - 4 - アミン (化合物 190) ;
 2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - N - [6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 2
 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アセトアミド (化合物 19
 1) ;
 2 - (2 - フリル) - N - メチル - 6 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピリミジン -
 4 - アミン (化合物 192) ;
 N - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 - フリル) - 6 - (1, 3 - チアゾール - 2 -
 イル) ピリミジン - 4 - アミン (化合物 193) ;
 N - [2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エチル] - 2 - (2 - フリル) - 6 - (1,
 3 - チアゾール - 2 - イル) - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 194) ; 20
 N - (シクロプロピルメチル) - 6 - (2 - フリル) - 2 - (1, 3 - チアゾール - 2 -
 イル) ピリミジン - 4 - アミン (化合物 195) ;
 N - [2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エチル] - 6 - (2 - フリル) - 2 - (1,
 3 - チアゾール - 2 - イル) - ピリミジン - 4 - アミン (化合物 196) ;
 6 - (2 - フリル) - N - (2 - ピリジン - 3 - イルエチル) - 2 - (1, 3 - チアゾー
 ル - 2 - イル) ピリミジン - 4 - アミン (化合物 197) ;
 6 - (2 - フリル) - N - [(1S^{*}, 2R^{*}) - 2 - フェニルシクロプロピル] - 2 -
 (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - ピリミジン - 4 - アミン (* は相対トランス構造
 を表す) (化合物 198) ;
 [2 - (2 - フリル) - 6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カ 30
 ルバミン酸エチル (化合物 199) ;
 [2 - (2 - フリル) - 6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] -
 カルバミン酸シクロペンチルメチル (化合物 200) ;
 [2 - (2 - フリル) - 6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カ
 ルバミン酸ベンジル (化合物 201) ;
 [2 - (2 - フリル) - 6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カ
 ルバミン酸 3, 4 - ジメトキシベンジル (化合物 202) ;
 [2 - (2 - フリル) - 6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] -
 カルバミン酸ピリジン - 3 - イルメチル (化合物 203) ;
 [2 - (2 - フリル) - 6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] - 40
 カルバミン酸 4 - メトキシフェニル (化合物 204) ; 及び
 [2 - (2 - フリル) - 6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カ
 ルバミン酸 3, 4 - ジメトキシフェニル (化合物 205)
 が挙げられる。

【0060】

特に重要なものは：

2 - (2 - フリル) - 6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - アミン
 N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル
] アセトアミド
 N - [2 - (2 - フリル) - 6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル 50

-] プロパンアミド
 N- [2- (2-フリル) -6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル
] -2-メチルプロパンアミド
 N- [2- (2-フリル) -6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル
] -2, 2-ジメチル-プロパンアミド
 N- [2- (2-フリル) -6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル
] シクロプロパン-カルボキサミド
 N- [2- (2-フリル) -6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル
] シクロブタン-カルボキサミド
 N- [2- (2-フリル) -6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル 10
] シクロヘキサン-カルボキサミド
 3-シクロペンチル-N- [2- (2-フリル) -6- (1H-ピラゾール-1-イル)
 ピリミジン-4-イル] プロパンアミド
 N- [2- (2-フリル) -6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル
] -2- (4-メトキシフェニル) アセトアミド
 2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -N- [2- (2-フリル) -6- (1H-ピラゾ
 ール-1-イル) ピリミジン-4-イル] アセトアミド
 N- [2- (2-フリル) -6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル
] -3-フェニル-プロパンアミド
 3, 3, 3-トリフルオロ-N- [2- (2-フリル) -6- (1H-ピラゾール-1- 20
 イル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド
 3- (3, 4-ジメトキシフェニル) -N- [2- (2-フリル) -6- (1H-ピラゾ
 ール-1-イル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド
 N- [2- (2-フリル) -6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル
] -2-メチル-3-フェニル-プロパンアミド
 N- [2- (2-フリル) -6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル
] -3-フェノキシ-プロパンアミド
 N- [2- (2-フリル) -6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル
] -3-ピリジン-3-イルプロパンアミド
 N- [2- (2-フリル) -6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル 30
] -2-ピリジン-3-イル-アセトアミド
 (2E) -3- (3, 4-ジメトキシフェニル) -N- [2- (2-フリル) -6- (1
 H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] アクリルアミド
 N- [6- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) -2- (2-フリル) ピ
 リミジン-4-イル] アセトアミド
 N- [2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) -6- (2-フリル) ピ
 リミジン-4-イル] プロパンアミド
 N- [6- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) -2- (2-フリル) ピ
 リミジン-4-イル] -2-メチル-プロパンアミド
 N- [6- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) -2- (2-フリル) ピ 40
 リミジン-4-イル] -シクロプロパンカルボキサミド
 3-シクロペンチル-N- [6- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) -
 2- (2-フリル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド
 N- [6- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-イル) -2- (2-フリル) ピリミ
 ジン-4-イル] -2- (4-メトキシフェニル) アセトアミド
 2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -N- [6- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾ
 ール-1-イル) -2- (2-フリル) ピリミジン-4-イル] アセトアミド
 N- [6- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) -2- (2-フリル) ピ
 リミジン-4-イル] -3-フェニルプロパンアミド
 N- [6- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) -2- (2-フリル) ピ 50

- リミジン-4-イル]-3, 3, 3-トリフルオロプロパンアミド
- 3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-N-[6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド
- N-[6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]-3-フェノキシプロパンアミド
- N-[6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]-2-ピリジン-3-イルアセトアミド
- N-[6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]-3-ピリジン-3-イルプロパンアミド
- N-[2-(2-フリル)-6-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド 10
- 2-(2-フリル)-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン
- N-[2-(2-フリル)-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド
- N-{2-(2-フリル)-6-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリミジン-4-イル}プロパンアミド
- N-{2-(2-フリル)-6-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-ピリミジン-4-イル}プロパンアミド
- N-[2-(2-フリル)-6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド 20
- N-[2-(5-プロモ-2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド
- N-[2-(5-メチル-2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド
- N-[2-(2-フリル)-6-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル]プロパンアミド
- N-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド
- N-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド 30
- N-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル]-2-ピリジン-3-イルアセトアミド
- N-[6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド
- N-[2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-6-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル]-2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド
- N-[2-(3-メチルピリジン-2-イル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド
- N-[6-(2-フリル)-2-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド 40
- N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-3-メチルブタンアミド
- N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]シクロペンタン-カルボキサミド
- N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-2-(3-メトキシフェニル)アセトアミド
- N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)アセトアミド
- N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル] 50

]-2-フルアミド

N-[2-(2-フリル)-6-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド

N-(2,6-ジ-2-フリルピリミジン-4-イル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)アセトアミド

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[6-(2-フリル)-2-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド

である。

【0061】

本発明の別の化合物としては、下記の化合物が挙げられる：

N-(2-フラン-2-イル-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-4-イル)-2-メチルアミノアセトアミド (化合物206)；

2-ジメチルアミノ-N-(2-フラン-2-イル-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-4-イル)アセトアミド (化合物207)；

2-メチルアミノ-N-[2-(5-メチルフラン-2-イル)-6-チアゾール-2-イル-ピリミジン-4-イル]アセトアミド (化合物208)；

2-ジエチルアミノ-N-[2-(5-メチルフラン-2-イル)-6-チアゾール-2-イル-ピリミジン-4-イル]アセトアミド (化合物209)；

N-[2-(5-メチルフラン-2-イル)-6-チアゾール-2-イル-ピリミジン-4-イル]-2-ピリジン-3-イル-プロピオンアミド (化合物210)；

N-[2-(5-メチルフラン-2-イル)-6-チアゾール-2-イル-ピリミジン-4-イル]-3-ピリジン-3-イル-プロピオンアミド (化合物211)；

6,2-ジメチルアミノ-N-[2-(5-メチルフラン-2-イル)-6-ピラゾール-1-イル]-ピリミジン-4-イル]-アセトアミド (化合物212)；

2-ジメチルアミノ-N-[2-(5-メチルフラン-2-イル)-6-チアゾール-2-イル-ピリミジン-4-イル]-アセトアミド (化合物213)；

2-ジメチルアミノ-N-[6-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-2-(5-メチルフラン-2-イル)-ピリミジン-4-イル]-アセトアミド (化合物214)；

；

2-ジメチルアミノ-N-[2-(5-メチルフラン-2-イル)-6-ピリジン-2-イル-ピリミジン-4-イル]-アセトアミド (化合物215)；

2-ジメチルアミノ-N-(2-フラン-2-イル-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物216)；

2-ジメチルアミノ-N-(2-フラン-2-イル-6-チアゾール-2-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物217)；

2-ジメチルアミノ-N-[6-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-2-フラン-2-イル-ピリミジン-4-イル]-アセトアミド (化合物218)；

2-ジメチルアミノ-N-(2-フラン-2-イル-6-ピリジン-2-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物219)；

2-ジメチルアミノ-N-(6-ピラゾール-1-イル-2-チオフェン-2-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物220)；

2-ジメチルアミノ-N-(6-チアゾール-2-イル-2-チオフェン-2-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物221)；

2-ジメチルアミノ-N-[6-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-2-チオフェン-2-イル-ピリミジン-4-イル]-アセトアミド (化合物222)；

2-ジメチルアミノ-N-(6-ピリジン-2-イル-2-チオフェン-2-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物223)；

2-ジメチルアミノ-N-(6-ピラゾール-1-イル-2-チアゾール-2-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物224)；

2-ジメチルアミノ-N-(6-チアゾール-2-イル-2-チアゾール-2-イル-ピ

10

20

30

40

50

- リミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物 2 2 5) ;
- 2-ジメチルアミノ-N-[6-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-2-チアゾール-2-イル-ピリミジン-4-イル]-アセトアミド (化合物 2 2 6) ;
- 2-ジメチルアミノ-N-(6-ピリジン-2-イル-2-チアゾール-2-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物 2 2 7) ;
- 2-ジメチルアミノ-N-[2-(5-メチルフラン-2-イル)-6-チオフェン-2-イル-ピリミジン-4-イル]-アセトアミド (化合物 2 2 8) ;
- 2-ジメチルアミノ-N-(2-フラン-2-イル-6-チオフェン-2-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物 2 2 9) ;
- 2-ジメチルアミノ-N-(2-チオフェン-2-イル-6-チオフェン-2-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物 2 3 0) ; 10
- 2-ジメチルアミノ-N-(2-チアゾール-2-イル-6-チオフェン-2-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物 2 3 1) ;
- 2-ジメチルアミノ-N-(2-ピリジン-2-イル-6-チオフェン-2-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物 2 3 2) ;
- 2-ジメチルアミノ-N-(6-ピラゾール-1-イル-2-ピリジン-2-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物 2 3 3) ;
- 2-ジメチルアミノ-N-(6-チアゾール-2-イル-2-ピリジン-2-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物 2 3 4) ;
- 2-ジメチルアミノ-N-[6-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-2-ピリジン-2-イル-ピリミジン-4-イル]-アセトアミド (化合物 2 3 5) ; 20
- 2-ジメチルアミノ-N-(6-ピリジン-2-イル-2-ピリジン-2-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物 2 3 6) ;
- 2-ジメチルアミノ-N-(2-オキサゾール-2-イル-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物 2 3 7) ;
- 2-ジメチルアミノ-N-(2-オキサゾール-2-イル-6-チアゾール-2-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物 2 3 8) ;
- 2-ジメチルアミノ-N-[2-オキサゾール-2-イル-6-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-ピリミジン-4-イル]-アセトアミド (化合物 2 3 9) ;
- 2-ジメチルアミノ-N-(2-オキサゾール-2-イル-6-ピリジン-2-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物 2 4 0) ; 30
- 2-ジメチルアミノ-N-[6-(3-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-2-チオフェン-2-イル-ピリミジン-4-イル]-アセトアミド (化合物 2 4 1) ;
- 2-メチルアミノ-N-[2-(5-メチルフラン-2-イル)-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-4-イル]-アセトアミド (化合物 2 4 2) ;
- 2-メチルアミノ-N-[2-(5-メチルフラン-2-イル)-6-チアゾール-2-イル-ピリミジン-4-イル]-アセトアミド (化合物 2 4 3) ;
- 2-メチルアミノ-N-[6-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-2-(5-メチルフラン-2-イル)-ピリミジン-4-イル]-アセトアミド (化合物 2 4 4) ; 40
- 2-メチルアミノ-N-[2-(5-メチルフラン-2-イル)-6-ピリジン-2-イル-ピリミジン-4-イル]-アセトアミド (化合物 2 4 5) ;
- 2-メチルアミノ-N-(2-フラン-2-イル-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物 2 4 6) ;
- 2-メチルアミノ-N-(2-フラン-2-イル-6-チアゾール-2-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物 2 4 7) ;
- 2-メチルアミノ-N-[6-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-2-フラン-2-イル-ピリミジン-4-イル]-アセトアミド (化合物 2 4 8) ;
- 2-メチルアミノ-N-(2-フラン-2-イル-6-ピリジン-2-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物 2 4 9) ; 50

- 2-メチルアミノ-N-(6-ピラゾール-1-イル-2-チオフェン-2-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物 250) ;
- 2-メチルアミノ-N-(6-チアゾール-2-イル-2-チオフェン-2-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物 251) ;
- 2-メチルアミノ-N-[6-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-2-チオフェン-2-イル-ピリミジン-4-イル]-アセトアミド (化合物 252) ;
- 2-メチルアミノ-N-(6-ピリジン-2-イル-2-チオフェン-2-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物 253) ;
- 2-メチルアミノ-N-(6-ピラゾール-1-イル-2-チアゾール-2-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物 254) ; 10
- 2-メチルアミノ-N-(6-チアゾール-2-イル-2-チアゾール-2-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物 255) ;
- 2-メチルアミノ-N-[6-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-2-チアゾール-2-イル-ピリミジン-4-イル]-アセトアミド (化合物 256) ;
- 2-メチルアミノ-N-(6-ピリジン-2-イル-2-チアゾール-2-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物 257) ;
- N-[2-(5-メチルフラン-2-イル)-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-4-イル]-2-ピリジン-3-イル-アセトアミド (化合物 258) ;
- N-[6-(3, 5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-2-(5-メチルフラン-2-イル)-ピリミジン-4-イル]-2-ピリジン-3-イル-アセトアミド (化合物 259) ; 20
- N-[2-(5-メチルフラン-2-イル)-6-ピリジン-2-イル-ピリミジン-4-イル]-2-ピリジン-3-イル-アセトアミド (化合物 260) ;
- N-(2-フラン-2-イル)-6-チアゾール-2-イル-ピリミジン-4-イル)-2-ピリジン-3-イル-アセトアミド (化合物 261) ;
- N-[6-(3, 5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-2-フラン-2-イル-ピリミジン-4-イル]-2-ピリジン-3-イル-アセトアミド (化合物 262) ;
- N-(2-フラン-2-イル-6-ピリジン-2-イル-ピリミジン-4-イル)-2-ピリジン-3-イル-アセトアミド (化合物 263) ;
- N-(6-ピラゾール-1-イル-2-チオフェン-2-イル-ピリミジン-4-イル)-2-ピリジン-3-イル-アセトアミド (化合物 264) ; 30
- 2-ピリジン-3-イル-N-(6-チアゾール-2-イル-2-チオフェン-2-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物 265) ;
- N-[6-(3, 5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-2-チオフェン-2-イル-ピリミジン-4-イル]-2-ピリジン-3-イル-アセトアミド (化合物 266) ;
- 2-ピリジン-3-イル-N-(6-ピリジン-2-イル-2-チオフェン-2-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物 267) ;
- N-(6-ピラゾール-1-イル-2-チアゾール-2-イル-ピリミジン-4-イル)-2-ピリジン-3-イル-アセトアミド (化合物 268) ;
- 2-ピリジン-3-イル-N-(6-チアゾール-2-イル-2-チアゾール-2-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物 269) ; 40
- N-[6-(3, 5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-2-チアゾール-2-イル-ピリミジン-4-イル]-2-ピリジン-3-イル-アセトアミド (化合物 270) ;
- 2-ピリジン-3-イル-N-(6-ピリジン-2-イル-2-チアゾール-2-イル-ピリミジン-4-イル)-アセトアミド (化合物 271) ;
- N-[2-(5-メチル-フラン-2-イル)-6-チオフェン-2-イル-ピリミジン-4-イル]-2-ピリジン-3-イル-アセトアミド (化合物 272) ;
- N-[2-(フラン-2-イル)-6-チオフェン-2-イル-ピリミジン-4-イル]-2-ピリジン-3-イル-アセトアミド (化合物 273) ;
- N-[2-(チオフェン-2-イル)-6-チオフェン-2-イル-ピリミジン-4-イル]-2-ピリジン-3-イル-アセトアミド (化合物 274) ; 50

- ル] - 2 - ピリジン - 3 - イル - アセトアミド (化合物 274) ;
- N - [2 - (チアゾール - 2 - イル) - 6 - チオフェン - 2 - イル - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピリジン - 3 - イル - アセトアミド (化合物 275) ;
- N - [2 - (ピリジン - 2 - イル) - 6 - チオフェン - 2 - イル - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピリジン - 3 - イル - アセトアミド (化合物 276) ;
- N - (6 - ピラゾール - 1 - イル - 2 - ピリジン - 2 - イル - ピリミジン - 4 - イル) - 2 - ピリジン - 3 - イル - アセトアミド (化合物 277) ;
- N - (6 - チアゾール - 2 - イル - 2 - ピリジン - 2 - イル - ピリミジン - 4 - イル) - 2 - ピリジン - 3 - イル - アセトアミド (化合物 278) ;
- N - (6 - [3, 5 - ジメチルピラゾール - 1 - イル] - 2 - ピリジン - 2 - イル - ピリミジン - 4 - イル) - 2 - ピリジン - 3 - イル - アセトアミド (化合物 279) ; 10
- N - (6 - ピリジン - 2 - イル - 2 - ピリジン - 2 - イル - ピリミジン - 4 - イル) - 2 - ピリジン - 3 - イル - アセトアミド (化合物 280) ;
- N - (2 - オキサゾール - 2 - イル - 6 - ピラゾール - 1 - イル - ピリミジン - 4 - イル) - 2 - ピリジン - 3 - イル - アセトアミド (化合物 281) ;
- N - (2 - オキサゾール - 2 - イル - 6 - チアゾール - 2 - イル - ピリミジン - 4 - イル) - 2 - ピリジン - 3 - イル - アセトアミド (化合物 282) ;
- N - (6 - [3, 5 - ジメチルピラゾール - 1 - イル] - 2 - オキサゾール - 2 - イル - ピリミジン - 4 - イル) - 2 - ピリジン - 3 - イル - アセトアミド (化合物 283) ;
- N - (2 - オキサゾール - 2 - イル - 6 - ピリジン - 2 - イル - ピリミジン - 4 - イル) - 2 - ピリジン - 3 - イル - アセトアミド (化合物 284) ; 20
- N - [6 - (3 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェン - 2 - イル - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピリジン - 3 - イル - アセトアミド (化合物 285) ;
- N - [2 - (5 - メチル - フラン - 2 - イル) - 6 - ピラゾール - 1 - イル - ピリミジン - 4 - イル] - 3 - ピリジン - 3 - イル - プロピオンアミド (化合物 286) ;
- N - [6 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (5 - メチル - フラン - 2 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピリジン - 3 - イル - プロピオンアミド (化合物 287) ;
- N - [2 - (5 - メチル - フラン - 2 - イル) - 6 - ピリジン - 2 - イル - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピリジン - 3 - イル - プロピオンアミド (化合物 288) ; 30
- N - (2 - フラン - 2 - イル - 6 - ピラゾール - 1 - イル - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - ピリジン - 3 - イル - プロピオンアミド (化合物 289) ;
- N - (2 - フラン - 2 - イル - 6 - チアゾール - 2 - イル - ピリミジン - 4 - イル) - 2 - ピリジン - 3 - イル - プロピオンアミド (化合物 290) ;
- N - [6 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - フラン - 2 - イル - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピリジン - 3 - イル - プロピオンアミド (化合物 291) ;
- N - (2 - フラン - 2 - イル - 6 - ピリジン - 2 - イル - ピリミジン - 4 - イル) - 2 - ピリジン - 3 - イル - プロピオンアミド (化合物 292) ;
- N - (6 - ピラゾール - 1 - イル - 2 - チオフェン - 2 - イル - ピリミジン - 4 - イル) - 2 - ピリジン - 3 - イル - プロピオンアミド (化合物 293) ; 40
- 2 - ピリジン - 3 - イル - N - (6 - チアゾール - 2 - イル - 2 - チオフェン - 2 - イル - ピリミジン - 4 - イル) - プロピオンアミド (化合物 294) ;
- N - [6 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - チオフェン - 2 - イル - ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ピリジン - 3 - イル - プロピオンアミド (化合物 295) ;
- 2 - ピリジン - 3 - イル - N - (6 - ピリジン - 2 - イル - 2 - チオフェン - 2 - イル - ピリミジン - 4 - イル) - プロピオンアミド (化合物 296) ;
- N - (6 - ピラゾール - 1 - イル - 2 - チアゾール - 2 - イル - ピリミジン - 4 - イル) - 2 - ピリジン - 3 - イル - プロピオンアミド (化合物 297) ; 50

2-ピリジン-3-イル-N-(6-チアゾール-2-イル-2-チアゾール-2-イル-ピリミジン-4-イル)-プロピオンアミド(化合物298);

N-[6-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-2-チアゾール-2-イル-ピリミジン-4-イル]-2-ピリジン-3-イル-プロピオンアミド(化合物299);
及び

2-ピリジン-3-イル-N-(6-ピリジン-2-イル-2-チアゾール-2-イル-ピリミジン-4-イル)-プロピオンアミド(化合物300)。

【0062】

本発明の化合物は、以下に記載の方法の1つで調製し得る。

【0063】

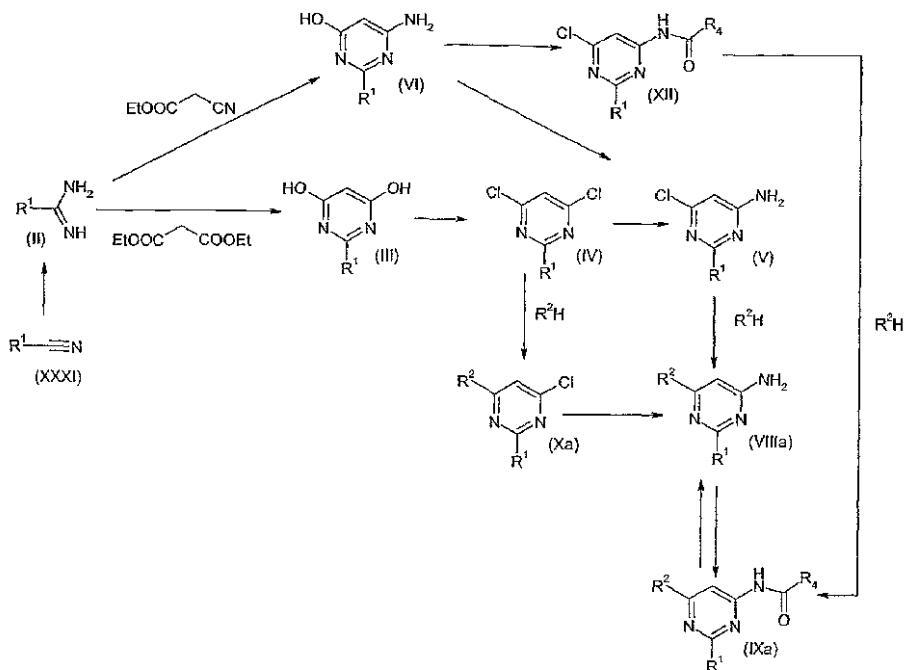
式(I)で示される化合物、特に式(VIIa)又は(IXa)で示される化合物(式中、 R^1 は炭素原子を介してピリミジン環に連結された単環式又は多環式ヘテロアリール基であり且つ R^2 は窒素原子を介してピリミジン環に連結された単環式又は多環式ヘテロアリール基である)は、スキーム1に示すようにして得ることができる。

【0064】

(スキーム1)

【0065】

【化18】



R^1 が炭素原子を介してカルボキシアミジン基に連結された単環式又は多環式ヘテロアリール基である式(I)で示されるカルボキシアミジンは、式(XXXI)で示されるニトリルを、溶媒、例えばベンゼン、トルエン又はキシレン中で、80℃~120℃の温度で、トリメチルアルミニウム及び塩化アンモニウムと反応させることによって得ることができる。前記カルボキシアミジンはまた、式(XXXI)で示されるニトリルをメタノール中のナトリウムメトキシドと室温で反応させ、次いで同じ温度で塩化アンモニウムと反応させることによって得ることができる。

【0066】

式(I)で示されるカルボキシアミジンは、溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール又はテトラヒドロフラン中で、塩基、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド又はカリウムtert-ブトキシドの存在下で、室温から溶媒の沸点までの温度でジエチルマロン酸と反応させて、式(III)で示されるピリミジン-4,6-ジオールを得ることができる。

【0067】

得られた式 (I I I) で示されるピリミジン-4, 6-ジオールは、溶媒、例えばオキシ塩化リン、ベンゼン又はトルエン中で、室温から溶媒の沸点までの温度で、塩素化剤、例えばオキシ塩化リン、五塩化リン又はこれらの混合物と反応させて、式 (I V) で示される4, 6-ジクロロピリミジンを得ることができる。場合によっては、塩基、例えばジメチルアミノアニリン、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンを存在させることが、この反応工程で必要であり得る。

【0068】

式 (I V) で示される4, 6-ジクロロピリミジンと水酸化アンモニウムとの、溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール又はテトラヒドロフラン中、80℃～140℃の温度での反応は、式 (V) で示される6-クロロピリミジン-4-アミンを生成する。

10

【0069】

得られた式 (V) で示される6-クロロピリミジン-4-アミンは、式 R^2-H で示される化合物 (式中、 R^2 は窒素原子を介してピリミジン環に連結された単環式又は多環式ヘテロアリール基である) と反応して、本発明の式 (I) で示される化合物の具体例である式 (V I I I a) で示される化合物を生成する。反応は、溶媒、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド又はジメチルスルホキシド中で、塩基、例えば水素化ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸セシウムの存在下で、60℃～140℃の温度で実施される。

20

【0070】

式 (V I I I a) で示される化合物は、溶媒、例えばテトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム又はピリジン中で、室温から溶媒の沸点までの温度で、酸塩化物及び塩基、例えばピリジン、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンでアシル化して、本発明の式 (I) で示される化合物の具体例である式 (I X a) で示される化合物を得ることができる。式 (I X a) で示される化合物はまた、アミン (V I I I a) を酸無水物と80℃～160℃の温度で反応させることによって調製することができる。

【0071】

式 (I V) で示される4, 6-ジクロロピリミジン化合物はまた、式 R^2-H で示される化合物 (式中、 R^2 は窒素原子を介してピリミジン環に連結された単環式又は多環式ヘテロアリール基である) と反応させることによって式 (X a) で示される4-クロロピリミジンに転化させることもできる。この反応は、溶媒、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド又はジメチルスルホキシド中で、塩基、例えば水素化ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸セシウムの存在下で、60℃～140℃の温度で実施される。

30

【0072】

次いで、得られた式 (X a) で示される4-クロロピリミジンは、溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール又はテトラヒドロフラン中で、80℃～140℃の温度で、水酸化アンモニウムと反応させることによって本発明の式 (V I I I a) で示される化合物に転化させることができる。

【0073】

別法として、本発明の式 (V I I I a) で示される化合物はまた、式 (I X a) で示される化合物から、鉱酸、例えば塩酸又は硫酸を用いて、溶媒、例えば水、メタノール、エタノール又はイソプロピルアルコール中で、室温から溶媒の沸点までの温度で反応させることによって得ることもできる。

40

【0074】

本発明の式 (I X a) で示される化合物は、式 (X I I) で示される化合物を式 R^2-H で示される化合物 (式中、 R^2 は前記で定義した通りである) と反応させることによって得ることができる。この反応は、溶媒、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド又はジメチルスルホキシド中で、塩基、例えば水素化ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸セシウムの存在下で、60℃～140℃の温度で実施される。

50

【0075】

式(XI I)で示される化合物は、式(V I)で示される6-アミノピリミジン-4-オール化合物から、塩素化剤、例えばオキシ塩化リン、五塩化リン又は塩化チオニルの存在下で、60℃～120℃の温度で、式 R^4COOH で示されるカルボン酸(式中、 R^4 は前記で定義した通りである)と反応させることによって得ることができる。

【0076】

式(V I)で示される6-アミノピリミジン-4-オール化合物は、同様に、式(I I)で示されるカルボキシアミジンをシアノ酢酸エチルと反応させることによって得られる。この反応は、溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール又はテトラヒドロフラン中で、塩基、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド又はカリウムtert-ブトキシドの存在下で且つ室温から溶媒の沸点までの温度で実施される。

10

【0077】

式(I)で示される化合物、特に式(V I I I b)又は(I X b)で示される化合物(式中、 R^1 は窒素原子を介してピリミジン環に連結された単環式又は多環式ヘテロアリアル基であり且つ R^2 は炭素原子を介してピリミジン環に連結された単環式又は多環式ヘテロアリアル基である)は、スキーム2に示すようにして得ることができる。

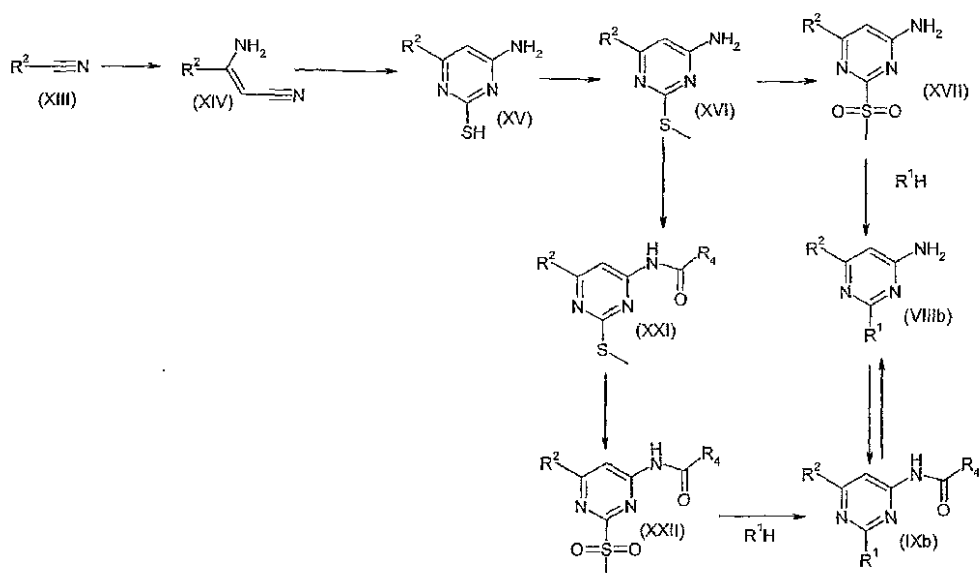
【0078】

(スキーム2)

【0079】

20

【化19】



30

式(X I V)で示されるアミノニトリルは、式(X I I I) (式中、 R^2 は前記で定義した通りである)で示されるニトリルとアセトニトリルとを、塩基、好ましくはリチウムジイソプロピルアミド又はカリウムtert-ブトキシドの存在下で、溶媒、例えばベンゼン、トルエン又はキシレン中で、室温から溶媒の沸点までの温度で反応させることによって得ることができる。

40

【0080】

得られたアミノニトリル(X I V)は、溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール又はテトラヒドロフラン中で、塩基、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド又はカリウムtert-ブトキシドの存在下で、60℃～140℃の温度で、チオ尿素と反応させて、式(X V)で示される4-アミノピリミジン-2-チオールを得る。

【0081】

式(X V)で示される4-アミノピリミジン-2-チオールは、溶媒、例えば水、メタ

50

ノール、エタノール、ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド中で、塩基、例えば水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は水素化ナトリウムの存在下で且つ室温から80℃までの温度で、ヨウ化メチル又は硫酸ジメチルと反応させて、式(XVI)で示される2-(メチルチオ)ピリミジン-4-アミンを得る。

【0082】

式(XVI)で示される2-(メチルチオ)ピリミジン-4-アミンは、溶媒、例えばメタノール、エタノール、アセトン、塩化メチレン又はクロロホルム中で且つ0~70℃の温度で、酸化剤、好ましくはm-クロロ過安息香酸、オキシソーン又はマグネシウムモノペルオキシフタレートと反応させて式(XVII)で示される2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-アミンを得るか、あるいはまた溶媒、例えばテトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム又はピリジン中で、室温から溶媒の沸点までの温度で、酸塩化物及び塩基、例えばピリジン、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンでアシル化して式(XXI)で示される2-(メチルチオ)ピリミジン-4-アミドを得ることができる。

10

【0083】

式(XVII)で示される2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-アミンは、式R¹-Hで示される化合物(式中、R¹は窒素原子を介してピリミジン環に連結された単環式又は多環式ヘテロアリール基である)と反応させることによって、本発明の化合物(VIIIb)に転化させることができる。この反応は、溶媒、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド又はジメチルスルホキシド中で、塩基、好ましくは水素化ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸セシウムの存在下で及び60℃~160℃の温度で実施される。同様に、式(XXII)で示される2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-アミドは、同じ操作に従って本発明の化合物(IXb)に転化させることができる。

20

【0084】

式(XXI)で示される2-(メチルチオ)ピリミジン-4-アミドは、溶媒、例えばメタノール、エタノール、アセトン、塩化メチレン又はクロロホルム中で及び0℃~70℃の温度で、酸化剤、好ましくはm-クロロ過安息香酸、オキシソーン又はマグネシウムモノペルオキシフタレートと反応させて、式(XXII)で示される2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-アミドを得ることができる。

【0085】

最後に、本発明の化合物(VIIIb)は、溶媒、例えばテトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム又はピリジン中で、室温から溶媒の沸点までの温度で、酸塩化物及び塩基、例えばピリジン、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンと反応させることによって本発明の化合物(IXb)に転化させることができる。式(IXb)で示される化合物はまた、アミン(VIIIb)を酸無水物と80℃~160℃の温度で反応させることによって調製することができる。

30

【0086】

式(IXb)で示される化合物を式(VIIIb)で示される化合物に転化させることによる逆操作も可能であり、鉱酸、例えば塩酸又は硫酸と、溶媒、例えば水、メタノール、エタノール又はイソプロピルアルコール中で、室温から溶媒の沸点までの温度で反応させることによって実施することができる。

40

【0087】

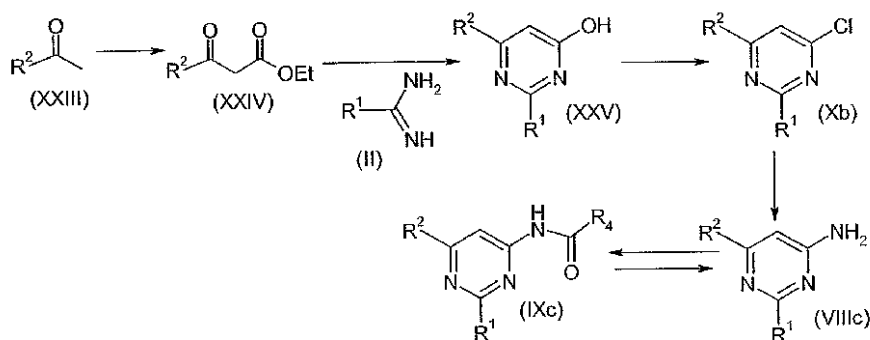
式(I)で示される化合物、特に式(VIIIc)又は(IXc)で示される化合物(式中、R¹は炭素原子を介してピリミジン環に連結された単環式又は多環式ヘテロアリール基であり且つR²は炭素原子を介してピリミジン環に連結された単環式又は多環式ヘテロアリール基である)は、スキーム3に示すようにして得ることができる。

【0088】

(スキーム3)

【0089】

【化 20】



10

式 (XXIII) (式中、 R^2 は炭素原子を介してピリミジン環に連結された単環式又は多環式ヘテロアリール基である) で示されるメチルケトンと炭酸ジエチルとの間の反応は、塩基、好ましくは水素化ナトリウムの存在下で、溶媒、例えばベンゼン、トルエン、エチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサン中で及び $40^\circ\text{C} \sim 120^\circ\text{C}$ の温度で実施して、式 (XXIV) で示される置換 3-オキソプロパン酸エチルを得ることができる。

【0090】

式 (XXV) で示されるピリミジン-4-オール化合物は、式 (XXIV) で示される置換 3-オキソプロパン酸エチルから、溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール又はテトラヒドロフラン中で、塩基、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド又はカリウム *tert*-ブトキシドの存在下で及び室温から溶媒の沸点までの温度で、式 (II) で示されるカルボキシアミジンと反応させることによって得ることができる。

20

【0091】

式 (XXV) で示されるピリミジン-4-オール化合物は、溶媒、例えばオキシ塩化リン、ベンゼン又はトルエン中で、室温から溶媒の沸点までの温度で、塩素化剤、例えばオキシ塩化リン、五塩化リン又はこれらの混合物と反応させて、式 (Xb) で示される 4-クロロピリミジンを得ることができる。場合によっては、この反応工程に塩基、例えばジメチルアミノアニリン、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンを存在させる

30

【0092】

本発明の式 (VIIIc) で示される化合物は、式 (Xb) で示される 4-クロロピリミジンから、溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール又はテトラヒドロフラン中で $80 \sim 140^\circ\text{C}$ の温度で、水酸化アンモニウムと反応させることによって調製することができる。

【0093】

最後に、本発明の式 (IXc) で示される化合物は、式 (VIIIc) で示される化合物から、酸塩化物及び塩基、例えばピリジン、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンを用いて、溶媒、例えばテトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム又はピリジン中で、室温から溶媒の沸点までの温度でアシル化することによって調製することができる。式 (IXc) で示される化合物はまた、アミン (VIIIc) を酸無水物と $80 \sim 160^\circ\text{C}$ の温度で反応させることによって調製することができる。

40

【0094】

式 (VIIIc) で示される化合物もまた、式 (IXc) で示される化合物から、鉱酸、例えば塩酸又は硫酸を用いて、溶媒、例えば水、メタノール、エタノール又はイソプロピルアルコール中で、室温から溶媒の沸点までの温度で反応させることによって得ることができる。

【0095】

式 (VIIIc) 及び (IXc) で示される化合物 (式中、 R^1 は炭素原子を介してピ

50

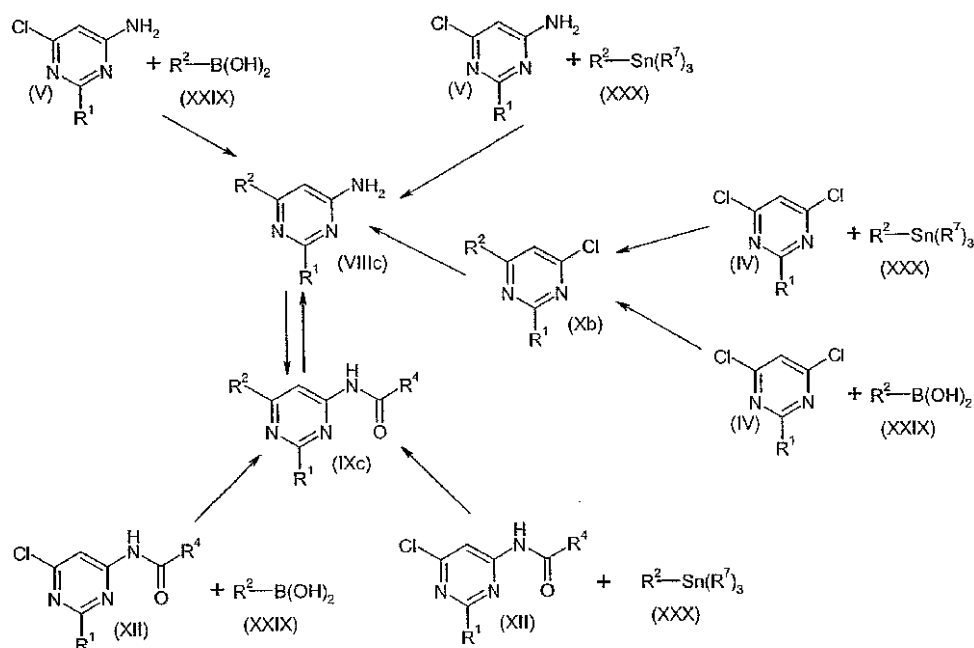
リミジン環に連結された単環式又は多環式ヘテロアリール基であり且つ R^2 は炭素原子を介してピリミジン環に連結された単環式又は多環式ヘテロアリール基である) は、スキーム 4 に示すようにして得ることができる。

【0096】

(スキーム 4)

【0097】

【化 2 1】



10

20

式 (IV)、(V) 又は (XII) で示される 4-アミノピリミジンと式 (XXIX) で示されるボロン酸 (式中、 R^2 は炭素原子を介してピリミジン環に連結された単環式又は多環式ヘテロアリール基である) との間の鈴木反応は、好ましくは有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、アセトニトリル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシメタン、ベンゼン又はトルエン中で、場合によっては水の存在下で、60℃～120℃の温度で、塩基、例えば炭酸ナトリウム又は炭酸カリウムとパラジウム(0)触媒、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を用いて実施される。

30

【0098】

式 (IV)、(V) 又は (XII) で示される 4-アミノピリミジンと式 (XXX) (式中、 R^2 は炭素原子を介してピリミジン環に連結された単環式又は多環式ヘテロアリール基である) で示される有機スズ誘導体との間の Stille 反応は、好ましくは有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、アセトニトリル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシメタン、ベンゼン又はトルエン中で、場合によっては水の存在下で、60℃～120℃の温度で、塩基、例えば炭酸ナトリウム又は炭酸カリウムと触媒、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)又はビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリドを用いて実施される。

40

【0099】

式 (Xb) で示される 4-クロロピリミジン化合物は、溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール又はテトラヒドロフラン中で、80℃～140℃の温度で、水酸化アンモニウムと反応させることによって式 (VIIIc) で示される化合物に転化させることができる。

【0100】

最後に、本発明の式 (IXc) で示される化合物は、式 (VIIIc) で示される化合物から、酸塩化物と塩基、例えばピリジン、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンとを用いて、溶媒、例えばテトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム又は

50

ピリジン中で、室温から溶媒の沸点までの温度でアシル化することによって調製することができる。式 (IXc) で示される化合物はまた、アミン (VIIId) で示される化合物と酸無水物を 80℃～160℃の温度で反応させることによって調製することもできる。

【0101】

式 (VIIId) で示される化合物はまた、(IXc) で示される化合物から、鉱酸、例えば塩酸又は硫酸を用いて、溶媒、例えば水、メタノール、エタノール又はイソプロピルアルコール中で、室温から溶媒の沸点までの温度で反応させることによって得ることができる。

【0102】

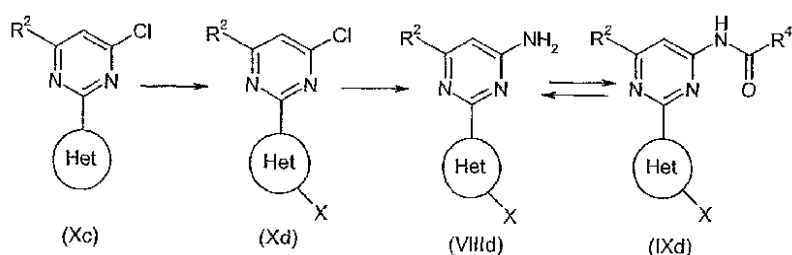
特に式 (VIIId) 又は (IXd) (式中、R¹ は炭素原子を介してピリミジン環に連結された単環式又は多環式ヘテロアリアル基であり且つ R² は置換複素環式基である) は、スキーム 5 に示すようにして得ることができる。

【0103】

(スキーム 5)

【0104】

【化 2 2】



式 (Xd) で示される置換 4-クロロ-2-(2-ヘテロアリアル)ピリミジンは、式 (Xc) で示される対応する非置換 4-クロロ-2-(2-ヘテロアリアル)ピリミジンの反応によって得ることができる。ヘテロアリアル基がフリル基である場合には、反応は、好ましくは N-クロロコハク酸イミド (X=クロロ) 又は N-ブロモコハク酸イミド (X=ブロモ) を用いて、溶媒、例えばジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシドを用いて、40℃～100℃の温度で実施される。また、ハロゲン化剤は、Cl₂、Br₂、SOCl₂ 及び SOBr₂ からなる群から選択することができる。

【0105】

次いで、式 (Xd) で示される 4-クロロピリミジン化合物は、溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール又はテトラヒドロフラン中で、80℃～140℃の温度で、水酸化アンモニウムと反応させることによって式 (VIIId) で示される化合物に転化させることができる。

【0106】

最後に、本発明の式 (IXd) で示される化合物は、式 (VIIId) で示される化合物から、酸塩化物及び塩基、例えばピリジン、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンを用いて、溶媒、例えばテトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム又はピリジン中で、室温から溶媒の沸点までの温度でアシル化することによって調製することができる。式 (IXd) で示される化合物はまた、アミン (VIIId) を酸無水物と、80℃～160℃の温度で反応させることによって調製することもできる。

【0107】

式 (VIIId) で示される化合物は、式 (IXd) で示される化合物から、鉱酸、例えば塩酸又は硫酸を用いて、溶媒、例えば水、メタノール、エタノール又はイソプロピルアルコール中で、室温から溶媒の沸点までの温度で反応させることによって得ることができる。

【0108】

10

20

30

40

50

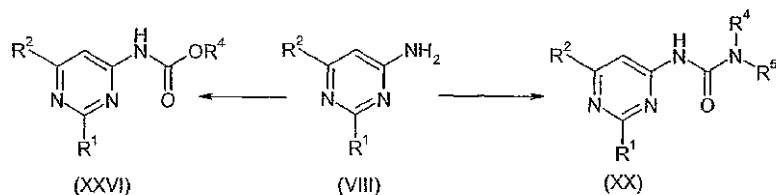
式 (X X V I) で示されるカーバメート、及び式 (X X) で示されるウレアは、スキーム 6 に要約するようにして合成することができる。

【0109】

(スキーム 6)

【0110】

【化 2 3】



10

式 (X X V I) で示されるカーバメートは、式 (V I I) で示される化合物を、式 Z-COOR⁴ で示される化合物 (式中、Z は脱離基、例えばハロゲン原子、好ましくは塩素を表すか又はエトキシ、メトキシ、p-ニトロフェノキシ及びイミダゾリルから選択される基を表す) と反応させることによって得られる。この反応は、溶媒、例えばテトラヒドロフラン、クロロホルム、塩化メチレン又はジメチルホルムアミド中で、塩基、好ましくはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム又は水酸化ナトリウムの存在下で、-70℃~100℃の温度で実施される。

【0111】

式 (V I I I) で示される化合物は、式 R⁴-N=C=O で示されるイソシアネートと、溶媒、例えばベンゼン、トルエン又はキシレン中で、室温~140℃の温度で反応させることによって式 (X X) で示されるウレア (式中、R⁵ は水素原子である) に転化させることもできる。

20

【0112】

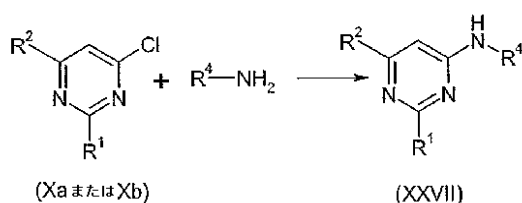
式 (X X V I I) で示されるアミンの合成は、スキーム 7 に従って調製することができる。

【0113】

(スキーム 7)

【0114】

【化 2 4】



30

R¹ が炭素原子を介してピリミジン環に連結された単環式又は多環式ヘテロアリール基を表す場合には、式 (X X V I I) で示される化合物は、式 (X a 及び X b) で示される化合物から、式 R⁴-NH₂ で示されるアミンと反応させることによって得ることができる。この反応は、溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、ペンタノール、テトラヒドロフラン又はジメチルホルムアミド中で、塩基、例えば過剰の反応性アミン R⁴-NH₂ あるいは炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンの存在下で及び室温から溶媒の沸点までの温度で実施される。

40

【0115】

定義された基 R¹ ~ R⁵ が上記の方法の条件下で化学反応の影響を受けやすいか又は前記の方法と適合しない場合には、慣用の保護基を標準的な技法に従って使用し得る、例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protect

50

tive in Organic Chemistry”, 3rd Edition, John Wiley & Sons (1999) 参照。脱保護は、式 (I) で示される化合物の合成の最終工程を構成することがあり得る。

【0116】

特に、式 (XII)、(XIII)、(XIV)、(XV) 及び (XVI) で示される化合物は、公知化合物であるか又は公知の方法と同様にして調製することができる。

【0117】

特に式 (XIV) 及び (XV) で示される化合物は、Tyrrrell, E.; Brookes, P; Synthesis, 2003, 4, 469-483; Condret, C. Synthetic Communications 1996, 26 (19), 3543-3547 and Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Two Volume Set Edited by Ei-ichi Negishi. John Wiley and Sons, 2002 に記載の方法で調製することができる。

【0118】

(薬理活性)

(アデノシン 2A 受容体サブタイプ競合放射性リガンド結合アッセイ)

組換え A_{2A} 受容体由来のヒト膜は、Receptor Biology, Inc. 社 (USA) から購入した。

【0119】

競合アッセイは、HEK293 細胞に移入した hA_{2A} 受容体由来の膜、放射性リガンドとして [³H] ZM241385、緩衝液 (50 mM Tris-HCl (pH=7.4)、10 mM MgCl₂、1 mM EDTA、2 単位/ml アデノシンデアミナーゼ)、及び未標識リガンドを、全容量 0.2 ml で、25℃で 90 分間インキュベートすることによって行なった。非特異的結合を調べるために NECA を使用した。Brandel セルハーベスター中で Schleicher & Schuell GF/52 フィルター (0.5% ポリエチレンイミンを予め含浸させた) を用いて濾過した。未結合放射性リガンドを、3×3 ml 氷冷 50 mM Tris-HCl (pH=7.4)、0.9% NaCl を用いて除去した。

【0120】

A_{2A} 受容体結合親和性に関して、本発明の A_{2A} 受容体アンタゴニストは、10 μM 以下の IC₅₀ を有し得る。本発明の 1 つの実施形態では、A_{2A} 受容体アンタゴニストは、1 μM 以下の IC₅₀ を有する。別の実施形態では、IC₅₀ は 0.25 μM (すなわち、250 nM) 以下である。

【0121】

本発明のピリミジン-4-アミン誘導体は、アデノシン受容体のアンタゴニストを用いた治療により改善することができることが知られている病気、特に A_{2A} アデノシン受容体のアンタゴニストを用いた治療により改善することができることが知られている病気の治療又は予防に有用である。このような病気は、例えば虚血、上室性不整脈、急性腎不全、心筋再灌流障害、アレルギー反応、例えば、以下に限定されないが、鼻炎、じんま疹、強皮症性関節炎、その他の自己免疫疾患、炎症性腸疾患、喘息、糖尿病、肥満症、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、下肢静止不能症候群のようなジストニア、神経遮断薬及びドーパミン作動薬の長期使用によって引き起こされるジスキネジア又は睡眠障害である。

【0122】

従って、本発明のピリミジン-4-アミン誘導体及びその薬学的に許容し得る塩、並びにこのような化合物及び/又はその塩を含有してなる医薬組成物は、人体の障害を治療する方法であって、このような治療を必要とする患者に、有効量の本発明のピリミジン-4

ーアミン誘導体又はその薬学的に許容し得る塩を投与することからなる人体の障害を治療する方法に使用し得る。

【0123】

本発明はまた、有効成分として少なくとも式（I）で示されるピリミジン-4-アミン誘導体又はその薬学的に許容し得る塩を薬学的に許容し得る賦形剤、例えば担体又は希釈剤と一緒に含有してなる医薬組成物を提供する。有効成分は、製剤の性質に応じて及び施用前にさらに希釈すべきであるか否かに応じて組成物の0.001重量%～99%重量%、好ましくは0.01重量%～90重量%を構成する。好ましくは、本発明の組成物は、経口投与、局所投与、鼻内投与、直腸投与、経皮投与又は注射投与に適した形態に調製される。

10

【0124】

活性化化合物又はこのような化合物の塩と混合されて本発明の組成物を形成する薬学的に許容し得る賦形剤は、それ自体周知であり、使用される実際の賦形剤は特に意図する該組成物の投与方法に依存する。

【0125】

本発明の組成物は、注射及び経口投与に適合させることが好ましい。この場合には、経口投与用の組成物は、錠剤、遅延錠剤、舌下錠剤、カプセル剤、吸入剤、吸入エアロソール、吸入溶液、乾燥粉末吸入、又は液剤、例えば混合物、エリキシル、シロップあるいは懸濁剤、本発明の化合物を含有する全ての形を取り得る；このような製剤は当該技術で周知の方法で調製し得る。

20

【0126】

前記組成物の調製に使用し得る希釈剤としては、有効成分と、所望ならば着色剤又は香味剤と一緒に混和できる液状希釈剤及び固体希釈剤が挙げられる。錠剤又はカプセルは、2～500mgの有効成分又は相当量のその塩を都合よく含有し得る。

【0127】

経口使用に適合させた液状組成物は、溶液又は懸濁液の形態であり得る。溶液は、活性化化合物の可溶性塩又はその他の誘導体と、例えば、シロップを形成するためのショ糖との水溶液であり得る。懸濁液は、本発明の不溶性の活性化化合物又はその薬学的に許容し得る塩と、水とを、懸濁剤又は香味剤と一緒に含有し得る。

【0128】

非経口注射用の組成物は、可溶性塩から調製し得、可溶性塩は、凍結乾燥されていてもよいし又は凍結乾燥されていなくてもよく且つ発熱物質を含有していない水性媒体又はその他の適当な非経口注射剤液に溶解されていてもよい。

30

【0129】

有効量は、標準的には1日当たり有効成分2～2000mgの範囲にある。1日量は、1日当たり、1回又はそれ以上の治療、好ましくは1～4回の治療において投与し得る。

【0130】

本発明を以下の実施例によりさらに例証する。実施例は、単なる例示として示すものであり、限定するものと解釈されるべきではない。

【0131】

本発明の化合物の合成及びそれに使用するための中間体の合成を、中間体1～83の調製を含む以下の実施例（1～205）により例証し、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

40

【実施例】

【0132】

（概要）

試薬、出発原料、及び溶媒は、商業的供給業者から購入し、受け入れたままで使用した。濃縮とは、Buchロータリーエバポレーターを使用する減圧下での蒸発をいう。反応生成物は、必要な場合には、示した溶媒系を用いてシリカゲル（40～63μm）を用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製した。分光分析データは、分光光度計Vari

50

an Gemini 200、分光光度計 Varian Gemini 300、分光光度計 Varian Inova 400 及び分光光度計 Brucker DPX-250 を用いて記録した。融点は、Buchi 535 装置を用いて記録した。HPLC-MS は、Gilson ピストンポンプ 321、Gilson 864 真空デガッサー、Gilson liquid handler 215、Gilson 189 注入モジュール、Gilson Valvemate 7000、1/1000 スプリッター、Gilson 307 make-up pump、Gilson 170 ダイオードアレイ検出器及び Thermoquest Finnigan aQa 検出器を備えた Gilson 装置を用いて行なった。半分取精製は、対称 C18 逆相カラム (100 Å、5 µm、19×100 mm、WATERS 社から購入した) を使用し、移動相として水/ギ酸アンモニウム (0.1%、pH=3) 及びアセトニトリル/ギ酸アンモニウム (0.1%、pH=3) を使用して行った。

10

【0133】

(中間体 1. 2-フランカルボキサミジン (HCl))

メタノール (50 mL) に溶解したナトリウムメトキシド (5.55 ミリモル) の溶液に、2-フロニトリル (5.0 g、53.2 ミリモル) を加えた。この混合物を、室温で 3 時間攪拌した。得られた溶液に塩化アンモニウム (3.14 g、58.7 ミリモル) を徐々に加え、混合物を室温で 6 時間攪拌した。得られた懸濁物を濾過し、溶媒を減圧下で除去した。得られた固体をエチルエーテル (3×25 mL) で洗浄して、7.5 g (96%) の 2-フランカルボキサミジン (HCl) を得た。

20

【0134】

【化 25】

δ (200 MHz, DMSO-d₆): 6.88-6.86 (m, 1H); 7.89 (d, J=3.8 Hz, 1H); 8.19 (s, 1H); 9.22

(s, 3H).

(中間体 2. 2-(2-フリル)ピリミジン-4, 6-ジオール)

エタノール (90 mL) に溶解したナトリウムエトキシド (0.191 モル) の溶液に、中間体 1 (5.6 g、38.2 ミリモル) を徐々に加えた。この混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いでマロン酸ジエチル (4.87 g、30.4 ミリモル) を加えた。得られた懸濁物を 32 時間還流した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水 (100 mL) に懸濁し、5 N 塩酸を用いて pH=6 に酸性化した。生成した固体を濾過し、水 (50 mL)、エタノール/エチルエーテル (4:1、25 mL)、エチルエーテル (2×25 mL) で洗浄した。2-(2-フリル)ピリミジン-4, 6-ジオールを淡黄色固体として得た (4.2 g、78%)。

30

【0135】

【化 26】

δ (300 MHz, DMSO-d₆): 5.00 (s, 1H); 6.60-6.70 (m, 1H); 7.40 (d, J=3.4 Hz, 1H); 7.80

(s, 1H).

(中間体 3. 4, 6-ジクロロ-2-(2-フリル)ピリミジン)

40

中間体 2 (3.0 g、16.8 ミリモル) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (3.85 g、29.8 ミリモル) とをオキシ塩化リン (17 mL) に懸濁した懸濁物を、3 時間還流した。溶媒を加圧下で除去し、塩化メチレン (50 mL) と氷を徐々に加えた。有機層を水 (2×25 mL)、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (2×25 mL)、食塩水で洗浄し、乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒を減圧下で除去して 4, 6-ジクロロ-2-(2-フリル)ピリミジン (3.15 g、87%) を灰色固体として得た。

【0136】

【化 2 7】

δ (300 MHz, CDCl_3): 6.63-6.61 (m, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.46 (d, $J=3.4$ Hz, 1H); 7.68 (s, 1H).

(中間体 4. 6-クロロ-2-(2-フリル)ピリミジン-4-アミン)

中間体 3 (2.0 g、9.3 ミリモル) をメタノール (14 mL) と 30% 水酸化アンモニウム (27 mL) に懸濁した懸濁液を、圧力容器中で 20 時間加熱した。溶媒を減圧下で部分的に除去した。生成した固体を濾過し、水 (25 mL)、エチルエーテル (25 mL) で洗浄し、乾燥した。6-クロロ-2-(2-フリル)ピリミジン-4-アミンを灰白色固体として得た (1.48 g、76%)。

10

【0 1 3 7】

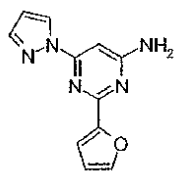
【化 2 8】

δ (400 MHz, CDCl_3): 5.21 (bs, 2H); 6.31 (s, 1H); 6.54 (m, 1H); 7.28 (d, $J=3.7$ Hz, 1H); 7.58 (s, 1H).

(実施例 1. 2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン)

【0 1 3 8】

【化 2 9】



20

中間体 4 (1.0 g、5.1 ミリモル) を無水 DMF (20 mL) に溶解した溶液に、ピラゾール (0.7 g、10.2 ミリモル) と炭酸セシウム (3.34 g、10.2 ミリモル) を加えた。得られた混合物を 85 °C で 21 時間加熱した。得られた溶液を水 (50 mL) に注加し、酢酸エチル (2 × 25 mL) で抽出した。有機層を水 (2 × 25 mL) 及び食塩水 (25 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、溶媒を減圧下で除去した。生成した固体を、カラムクロマトグラフィーでシリカゲルを用い、塩化メチレン/メタノール (3%) を用いて溶出することにより精製して、(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン (0.64 g、55%) を灰白色固体として得た。

30

【0 1 3 9】

【化 3 0】

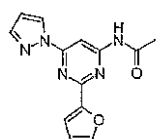
δ (250 MHz, CDCl_3): 5.12 (bs, 2H); 6.48-6.46 (m, 1H); 6.57-6.55 (m, 1H); 6.90 (s, 1H); 7.31 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.75 (d, $J=1.2$ Hz, 1H); 8.63 (d, $J=3.0$ Hz, 1H).

(実施例 2. N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド)

40

【0 1 4 0】

【化 3 1】



実施例 1 の表題化合物 (0.30 g、1.32 ミリモル) を塩化メチレン (7 mL) に溶解した溶液に、ピリジン (0.21 g、2.64 ミリモル) と塩化アセチル (0.21

50

g、2.64ミリモル)を加えた。得られた混合物を室温で5時間攪拌し、さらにピリジン(52mg、0.66ミリモル)と塩化アセチル(52mg、0.66ミリモル)を加えた。室温でさらに1.5時間反応させた。得られた溶液を塩化メチレン(20mL)で希釈し、10%水酸化ナトリウム(2×10mL)、食塩水(10mL)で洗浄し、乾燥した(Na_2SO_4)。溶媒を減圧下で除去し、カラムクロマトグラフィーで、シリカゲルを用い、酢酸エチル/n-ヘキサン(1:3)で溶出することにより精製して、N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド(0.33g、92%)を灰白色固体として得た。

【0141】

【化32】

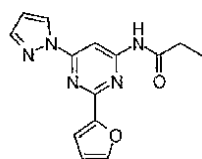
10

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.25 (s, 3H); 6.51-6.49 (m, 1H); 6.61-6.58 (m, 1H); 7.36-7.34 (m, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.81 (s, 1H); 8.21 (bs, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.65-8.63 (m, 1H).

(実施例3. N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

【0142】

【化33】



20

実施例1の表題化合物(0.34g)から、実施例2に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/n-ヘキサン(1:1)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド(0.35g、83%)を灰白色固体として得た。

【0143】

【化34】

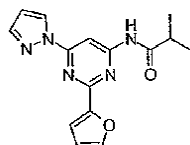
30

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.28 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); 2.48 (q, $J=7.3$ Hz, 2H); 6.50-6.48 (m, 1H); 6.60-6.58 (m, 1H); 7.34 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 8.13 (bs, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.62 (d, $J=2.4$ Hz, 1H).

(実施例4. N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-2-メチルプロパンアミド)

【0144】

【化35】



40

実施例1の表題化合物(0.10g)から、実施例2に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール(2%)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-2-メチルプロパンアミド(90mg、72%)を灰白色固体として得た。

【0145】

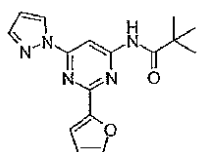
【化 3 6】

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.28 (d, $J=7.0$ Hz, 6H); 2.58 (h, $J=7.0$ Hz, 1H); 6.49 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H); 6.60 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H); 7.36 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.65-7.63 (m, 1H); 7.80-7.78 (m, 1H); 8.08 (bs, 1H); 8.64-8.61 (m, 2H).

(実施例 5. N-〔2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル〕-2, 2-ジメチルプロパンアミド)

【0 1 4 6】

【化 3 7】



10

実施例 1 の表題化合物 (0.30 g) から実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/ n -ヘキサン (10:90 から 15:85 まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-〔2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル〕-2, 2-ジメチルプロパンアミド (25 mg、6%) を灰白色固体として得た。

【0 1 4 7】

【化 3 8】

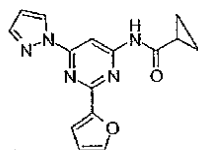
δ (250 MHz, CDCl_3): 1.35 (s, 9H); 6.49-6.47 (m, 1H); 6.59 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.36-7.35 (m, 1H); 7.64-7.63 (m, 1H); 7.78-7.77 (m, 1H); 8.19 (bs, 1H); 8.62 (d, $J=2.7$ Hz, 1H); 8.66 (s, 1H).

20

(実施例 6. N-〔2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル〕シクロプロパンカルボキサミド)

【0 1 4 8】

【化 3 9】



30

実施例 1 の表題化合物 (0.20 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (2%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-〔2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル〕シクロプロパンカルボキサミド (0.10 g、39%) を灰白色固体として得た。

【0 1 4 9】

【化 4 0】

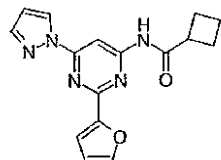
δ (250 MHz, CDCl_3): 0.98-0.91 (m, 2H); 1.20-1.13 (m, 2H); 1.59-1.51 (m, 1H); 6.49 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H); 6.59 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.35 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.64-7.63 (m, 1H); 7.77 (d, $J=1.5$ Hz, 1H); 8.42 (bs, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.62 (d, $J=2.7$ Hz, 1H).

40

(実施例 7. N-〔2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル〕シクロブタンカルボキサミド)

【0 1 5 0】

【化 4 1】



実施例 1 の表題化合物 (0.15 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (0.5%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]シクロブタンカルボキサミド (0.14 g、67%) を灰白色 10
固体として得た。

【0151】

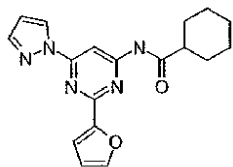
【化 4 2】

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.50-1.93 (m, 6H); 3.22 (q, $J=8.5$ Hz, 1H); 6.49 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.59 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.35 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.63 (m, 1H); 7.79 (m, 1H); 7.97 (bs, 1H); 8.62 (s, 1H); 8.63 (s, 1H).

(実施例 8. N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]シクロヘキサンカルボキサミド)

【0152】

【化 4 3】



実施例 1 の表題化合物 (0.15 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (0.5%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド (0.20 g、91%) を灰白 30
色固体として得た。

【0153】

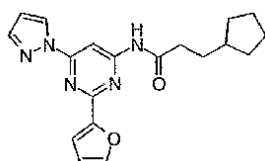
【化 4 4】

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.00-1.26 (m, 10H); 2.35-2.23 (m, 1H); 6.49 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H); 6.59 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.34 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.63-7.62 (m, 1H); 7.78 (m, 1H); 8.14 (bs, 1H); 8.63-8.59 (m, 2H).

(実施例 9. 3-シクロペンチル-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

【0154】

【化 4 5】



実施例 1 の表題化合物 (0.20 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル／n-ヘキサン (1:9 から 2:8 まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、3-シクロペンチル-N-[2-(2-フリル)- 50

6-[(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド(0.29 g、94%)を灰白色固体として得た。

【0155】

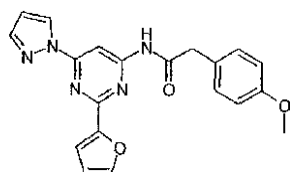
【化46】

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.18-1.07 (m, 2H); 1.86-1.51 (m, 9H); 2.43 (t, $J=7.4$ Hz, 2H); 6.49 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H); 6.59 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H); 7.34 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 7.63-7.62 (m, 1H); 7.80-7.79 (m, 1H); 8.16 (bs, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.63 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H).

(実施例10. N-[2-(2-フリル)-6-[(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド]

【0156】

【化47】



実施例1の表題化合物(0.15 g)から、実施例2に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/n-ヘキサン(1:4)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(2-フリル)-6-[(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド(63 mg、27%)を灰白色固体として得た。

【0157】

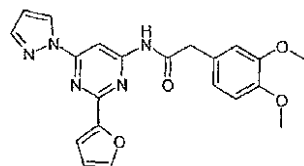
【化48】

δ (250 MHz, CDCl_3): 3.73 (s, 2H); 3.82 (s, 3H); 6.50-6.48 (m, 1H); 6.58-6.56 (m, 1H); 6.91 (s, 1H); 6.94 (s, 1H); 7.32-7.23 (m, 3H); 7.61-7.60 (m, 1H); 7.80-7.79 (m, 1H); 8.06 (bs, 1H); 8.59 (s, 1H); 8.62 (d, $J=2.7$ Hz, 1H).

(実施例11. 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[2-(2-フリル)-6-[(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド]

【0158】

【化49】



実施例1の表題化合物(80 mg)から、実施例2に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール(0.5%)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[2-(2-フリル)-6-[(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド(87 mg、61%)を灰白色固体として得た。

【0159】

30

40

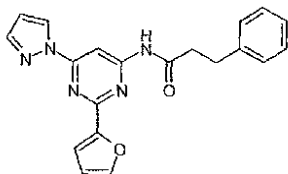
【化 5 0】

δ (250 MHz, CDCl_3): 3.73 (s, 2H); 3.90 (s, 6H); 6.51-6.48 (m, 1H); 6.59-6.56 (m, 1H); 6.84 (s, 1H); 6.88 (s, 2H); 7.33 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.10 (bs, 1H); 8.59 (s, 1H); 8.63 (d, $J=2.7$ Hz, 1H).

(実施例 12. N-〔2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル〕-3-フェニルプロパンアミド)

【0160】

【化 5 1】



10

実施例 1 の表題化合物 (0.20 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/ n -ヘキサン (1:4) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-〔2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル〕-3-フェニルプロパンアミド (0.27 g、85%) を灰白色固体として得た。

【0161】

20

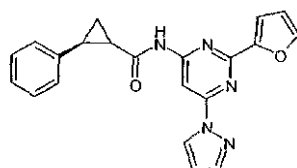
【化 5 2】

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.74 (t, $J=7.8$ Hz, 2H); 3.08 (t, $J=7.8$ Hz, 2H); 6.51-6.49 (m, 1H); 6.60-6.57 (m, 1H); 7.35-7.22 (m, 6H); 7.62 (s, 1H); 7.81 (s, 1H); 8.11 (bs, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.64 (m, 1H).

(実施例 13. (2S)-N-〔2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル〕-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド)

【0162】

【化 5 3】



30

実施例 1 の表題化合物 (0.15 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (0.5%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、(2S)-N-〔2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル〕-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド (0.23 g、95%) を灰白色固体として得た。

【0163】

40

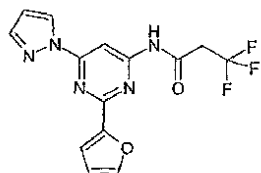
【化 5 4】

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.49-1.40 (m, 1H); 1.86-1.75 (m, 2H); 2.71-2.63 (m, 1H); 6.50-6.49 (m, 1H); 6.57 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.14-7.11 (m, 2H); 7.34-7.19 (m, 4H); 7.61 (m, 1H); 7.79 (m, 1H); 8.59-8.58 (m, 2H); 8.63 (d, $J=2.7$ Hz, 1H).

(実施例 14. 3,3,3-トリフルオロ-N-〔2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル〕プロパンアミド)

【0164】

【化 5 5】



3, 3, 3-トリフルオロプロピオン酸 (0.21 g、1.65 ミリモル) を塩化メチレン (4 mL) に溶解した溶液に、塩化オキサリル (0.21 g、1.65 ミリモル) と触媒量の DMF を加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。この溶液を 0 °C で冷却し、同じ温度で、実施例 1 の表題化合物 (125 mg、0.55 ミリモル) とピリジン (123 mg、1.65 ミリモル) とを塩化メチレン (4 mL) に溶解した溶液に加えた。得られた混合物を室温で 22 時間攪拌し、塩化メチレン (8 mL) で希釈した。有機層を水 (2 × 8 mL) 及び食塩水 (8 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。カラムクロマトグラフィーでシリカゲルを用い、酢酸エチル／*n*-ヘキサン (1 : 4) で溶出することにより精製して、3, 3, 3-トリフルオロ-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド (0.16 g、87 %) を灰白色固体として得た。

10

【0165】

【化 5 6】

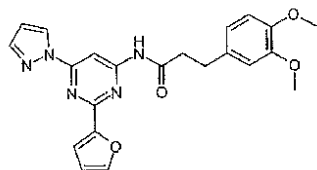
20

δ (250 MHz, CDCl₃): 3.33 (q, *J*=10.0 Hz, 2H); 6.52-6.50 (m, 1H); 6.61-6.59 (m, 1H); 7.36 (d, *J*=3.6 Hz, 1H); 7.64-7.63 (m, 1H); 7.82-7.81 (m, 1H); 8.40 (bs, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.65-8.63 (m, 1H).

(実施例 15. 3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

【0166】

【化 5 7】



30

実施例 1 の表題化合物 (0.20 g) から、実施例 14 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル／*n*-ヘキサン (3 : 7 から 2 : 3 まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド (0.27 g、72 %) を灰白色固体として得た。

40

【0167】

【化 5 8】

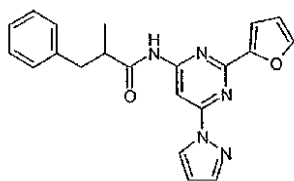
δ (250 MHz, CDCl₃): 2.71 (t, *J*=7.6 Hz, 2H); 3.02 (t, *J*=7.6 Hz, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.86 (s, 3H); 6.50 (dd, *J*₁=2.7 Hz, *J*₂=1.5 Hz, 1H); 6.59 (dd, *J*₁=3.3 Hz, *J*₂=1.8 Hz, 1H); 6.80-6.76 (m, 3H); 7.34 (dd, *J*₁=3.3 Hz, *J*₂=0.9 Hz, 1H); 7.62 (dd, *J*₁=1.8 Hz, *J*₂=0.9 Hz, 1H); 7.81 (dd, *J*₁=1.1 Hz, *J*₂=0.6 Hz, 1H); 8.07 (bs, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.64 (dd, *J*₁=2.7 Hz, *J*₂=0.6 Hz, 1H).

(実施例 16. N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-2-メチル-3-フェニルプロパンアミド)

【0168】

50

【化 5 9】



実施例 1 の表題化合物 (0.15 g) から、実施例 14 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (1%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-2-メチル-3-フェニルプロパンアミド (0.14 g、51%) を灰白色固体として得た。

【0169】

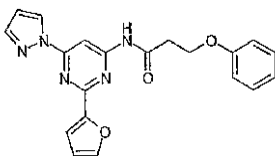
【化 6 0】

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.29 (d, $J=6.4$ Hz, 3H); 2.79-2.62 (m, 2H); 3.16-3.08 (m, 1H); 6.51-6.49 (m, 1H); 6.59-6.57 (m, 1H); 7.34-7.16 (m, 6H); 7.62 (m, 1H); 7.80 (m, 1H); 7.97 (bs, 1H); 8.63-8.61 (m, 2H)

(実施例 17. N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-3-フェノキシプロパンアミド)

【0170】

【化 6 1】



実施例 1 の表題化合物 (0.20 g) から、実施例 14 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル／n-ヘキサン (30:70) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-3-フェノキシプロパンアミド (0.23 g、70%) を灰白色固体として得た。

【0171】

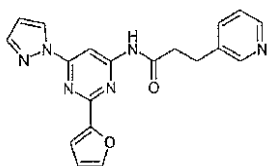
【化 6 2】

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.91 (t, 2H); 4.37 (t, 2H); 6.50-6.49 (m, 1H); 6.61-6.58 (m, 1H); 7.01-6.94 (m, 3H); 7.35-7.27 (m, 3H); 7.64 (m, 1H); 7.80 (m, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.64 (d, $J=2.4$ Hz, 1H).

(実施例 18. N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-3-ピリジン-3-イルプロパンアミド)

【0172】

【化 6 3】



実施例 1 の表題化合物 (0.20 g) から、実施例 14 に記載の方法で得た。シリカゲル

ルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール（２％）を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-3-ピリジン-3-イルプロパンアミド（０．１９ｇ、６０％）を灰白色固体として得た。

【０１７３】

【化６４】

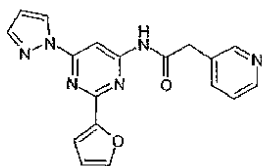
δ (250 MHz, CDCl_3): 2.76 (t, $J=7.3$ Hz, 2H); 3.09 (t, $J=7.3$ Hz, 2H); 6.51-6.50 (m, 1H); 6.60-6.58 (m, 1H); 7.28-7.21 (m, 1H); 7.34 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.63-7.57 (m, 2H); 7.81 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.54-8.47 (m, 2H); 8.56 (s, 1H); 8.64 (d, $J=2.4$ Hz, 1H).

10

（実施例１９． N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-2-ピリジン-3-イルアセトアミド）

【０１７４】

【化６５】



20

実施例１の表題化合物（０．２０ｇ）から、実施例１４に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール（２％）を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-2-ピリジン-3-イルアセトアミド（０．７０ｇ、２３％）を灰白色固体として得た。

【０１７５】

【化６６】

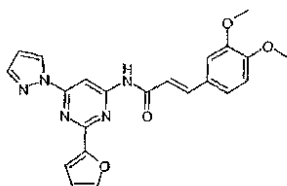
δ (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3.89 (s, 2H); 6.65 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=1.3$ Hz, 1H); 6.75 (dd, $J_1=3.5$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 7.37 (dd, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=4.8$ Hz, 1H); 7.49 (dd, $J_1=3.5$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.77 (dt, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 7.91 (m, 1H); 7.97 (m, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.48 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 8.55 (d, $J_1=1.7$ Hz, 1H); 8.77 (d, $J_1=2.6$ Hz, 1H); 11.50 (s, 1H).

30

（実施例２０． (2E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アクリルアミド）

【０１７６】

【化６７】



40

3,4-ジメトキシフェニルアクリル酸（０．５５ｇ、２．６４ミリモル）を塩化チオニル（４ｍＬ）に溶解した溶液を、５５℃で１時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。得られた油状物を塩化メチレン（２ｍＬ）に溶解し、その溶液を０℃で冷却し、実施例１の表題化合物（０．２０ｍｇ、０．８８ミリモル）とピリジン（０．２０ｍｇ、２．６４ミリモル）とを塩化メチレン（６ｍＬ）に溶解した溶液を加えた。得られた混合物を室温

50

で44時間攪拌し、塩化メチレン(8 mL)で希釈した。有機層を水(2×8 mL)及び食塩水(8 mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、溶媒を減圧下で除去した。カラムクロマトグラフィーでシリカゲルを用い、塩化メチレン/エタノール(0.5%)を用いて溶出することにより精製して、(2E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アクリルアミド(0.70 g、19%)を灰白色固体として得た。

【0177】

【化68】

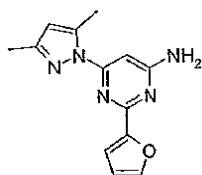
δ (250 MHz, CDCl_3): 3.93 (s, 3H); 3.94 (s, 3H); 6.40 (d, $J=15.5$ Hz, 1H); 6.52-6.50 (m, 1H); 6.61-6.59 (m, 1H); 6.90 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); 7.06 (d, $J=1.8$ Hz, 1H); 7.16 (dd, $J_1=8.2$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.36 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 7.64-7.63 (m, 1H); 7.76 (d, $J=15.5$ Hz, 1H); 7.82 (m, 1H); 8.33 (bs, 1H); 8.66-8.65 (m, 1H); 8.69 (s, 1H).

10

(実施例21. 6-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル)ピリミジン-4-アミン)

【0178】

【化69】



20

中間体4(2.0 g、10.2ミリモル)を無水DMSO(50 mL)に溶解した溶液に、3,5-ジメチルピラゾール(1.97 g、20.5ミリモル)と炭酸セシウム(6.70 g、20.6ミリモル)を加えた。得られた混合物を150℃で9時間加熱した。得られた溶液を水(150 mL)に注加し、酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。有機層を水(3×100 mL)、食塩水(100 mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、溶媒を減圧下で除去した。得られた固体を、カラムクロマトグラフィーでシリカゲルを用い、酢酸エチル/n-ヘキサン(3:7から1:1まで)を用いて溶出することによって精製して、6-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル)ピリミジン-4-アミン(1.86 g、71%)を灰白色固体として得た。

30

【0179】

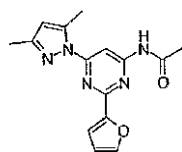
【化70】

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.29 (s, 3H); 2.78 (s, 3H); 5.10 (bs, 2H); 6.00 (s, 1H); 6.55-6.52 (m, 1H); 6.84 (s, 1H); 7.19 (d, $J=2.4$ Hz, 1H); 7.58 (s, 1H).

(実施例22. N-[6-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド)

【0180】

【化71】



40

実施例21の表題化合物(0.30 g)から、実施例2に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/n-ヘキサン(1:1)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[6-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド(0.25 g、72%)を灰

50

白色固体として得た。

【0181】

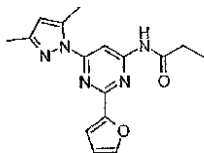
【化72】

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.23 (s, 3H); 2.29 (s, 3H); 2.77 (s, 3H); 6.02 (s, 1H); 6.58-6.55 (m, 1H); 7.24 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.61-7.60 (m, 1H); 8.17 (bs, 1H); 8.48 (s, 1H).

(実施例23. N-[2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-6-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

【0182】

【化73】



10

実施例21の表題化合物(0.30g)から、実施例2に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル／n-ヘキサン(1:4)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-6-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド(0.26g、71%)を灰白色固体として得た。

20

【0183】

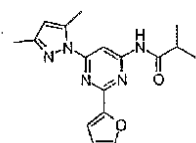
【化74】

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.27 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.29 (s, 3H); 2.46 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 2.78 (s, 3H); 6.03 (s, 1H); 6.59-6.57 (m, 1H); 7.25 (d, $J=2.7$ Hz, 1H); 7.62-7.61 (m, 1H); 8.12 (bs, 1H); 8.55 (s, 1H).

(実施例24. N-[6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]-2-メチルプロパンアミド)

【0184】

【化75】



30

実施例21の表題化合物(0.15g)から、実施例2に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール(1%)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]-2-メチルプロパンアミド(0.11g、60%)を灰白色固体として得た。

40

【0185】

【化76】

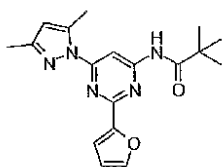
δ (250 MHz, CDCl_3): 1.28 (d, $J=7.0$ Hz, 6H); 2.27 (s, 3H); 2.56 (h, $J=7.0$ Hz, 1H); 2.77 (s, 3H); 6.02 (s, 1H); 6.58-6.56 (m, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.62-7.61 (m, 1H); 8.03 (bs, 1H); 8.58 (s, 1H).

(実施例25. N-[6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド)

【0186】

50

【化 7 7】



実施例 21 の表題化合物 (0.15 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル／*n*-ヘキサン (15 : 85) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド (95 mg、48%) を灰白色固体として得た。 10

【0187】

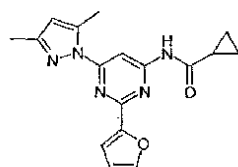
【化 7 8】

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.34 (s, 9H); 2.27 (s, 3H); 2.77 (s, 3H); 6.02 (s, 1H); 6.57 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.25 (d, $J=0.9$ Hz, 1H); 7.62 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 8.14 (bs, 1H); 8.62 (s, 1H).

実施例 26. N-[6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]-シクロプロパンカルボキサミド 20

【0188】

【化 7 9】



実施例 21 の表題化合物 (0.15 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (1%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]-シクロプロパンカルボキサミド (70 mg、37%) を灰白色固体として得た。 30

【0189】

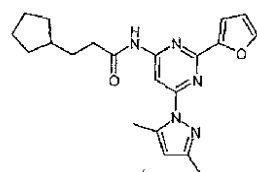
【化 8 0】

δ (250 MHz, CDCl_3): 0.97-0.89 (m, 2H); 1.21-1.13 (m, 2H); 1.59-1.49 (m, 1H); 2.26 (s, 3H); 2.77 (s, 3H); 6.01 (s, 1H); 6.57 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.24 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.61 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 8.39 (bs, 1H); 8.52 (s, 1H).

(実施例 27. 3-シクロペンチル-N-[6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド) 40

【0190】

【化 8 1】



実施例 21 の表題化合物 (0.15 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲル 50

ルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／*n*-ヘキサン（９０％から純塩化メチレンまで）を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、３-シクロペンチル-N-[６-(３,５-ジメチル-１*H*-ピラゾール-１-イル)-２-(２-フリル)ピリミジン-４-イル]プロパンアミド（０．２２ｇ、９９％）を灰白色固体として得た。

【０１９１】

【化８２】

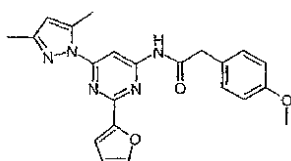
δ (250 MHz, CDCl_3): 1.16-1.07 (m, 2H); 1.83-1.51 (m, 9H); 2.28 (s, 3H); 2.42 (t, $J=7.3$ Hz, 2H); 2.77 (s, 3H); 6.02 (s, 1H); 6.57 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.24 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.61 (s, 1H); 8.16 (bs, 1H); 8.54 (s, 1H).

10

（実施例２８． N-[６-(３,５-ジメチル-１*H*-ピラゾール-１-イル)-２-(２-フリル)ピリミジン-４-イル]-２-(４-メトキシフェニル)アセトアミド）

【０１９２】

【化８３】



20

実施例２１の表題化合物（０．１５ｇ）から、実施例２に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール（２％）を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[６-(３,５-ジメチル-１*H*-ピラゾール-１-イル)-２-(２-フリル)ピリミジン-４-イル]-２-(４-メトキシフェニル)アセトアミド（０．１１ｇ、４６％）を灰白色固体として得た。

【０１９３】

【化８４】

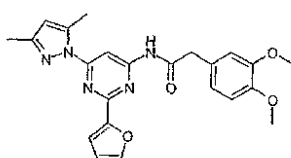
δ (250 MHz, CDCl_3): 2.28 (s, 3H); 2.76 (s, 3H); 3.71 (s, 2H); 3.82 (s, 3H); 6.01 (s, 1H); 6.55 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.89 (s, 1H); 6.93 (s, 1H); 7.26-7.20 (m, 3H); 7.59-7.58 (m, 1H); 8.04 (s, 1H); 8.54 (s, 1H).

30

（実施例２９． ２-(３,４-ジメトキシフェニル)-N-[６-(３,５-ジメチル-１*H*-ピラゾール-１-イル)-２-(２-フリル)ピリミジン-４-イル]アセトアミド）

【０１９４】

【化８５】



40

実施例２１の表題化合物（０．１５ｇ）から、実施例２に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール（２％）を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、２-(３,４-ジメトキシフェニル)-N-[６-(３,５-ジメチル-１*H*-ピラゾール-１-イル)-２-(２-フリル)ピリミジン-４-イル]アセトアミド（０．１２ｇ、４７％）を灰白色固体として得た。

【０１９５】

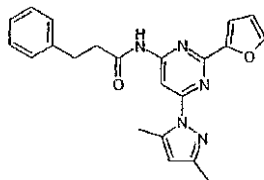
【化 8 6】

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.28 (s, 3H); 2.77 (s, 3H); 3.71 (s, 2H); 3.89 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 6.02 (s, 1H); 6.55 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.82 (s, 1H); 6.87 (s, 1H); 6.88 (s, 1H); 7.22 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.59 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 8.02 (bs, 1H); 8.54 (s, 1H).

(実施例 30. N-[6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]-3-フェニルプロパンアミド)

【0196】

【化 8 7】



10

実施例 21 の表題化合物 (0.15 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/ n -ヘキサン (90% から純塩化メチレンまで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]-3-フェニルプロパンアミド (0.23 g、99%) を灰白色固体として得た。

20

【0197】

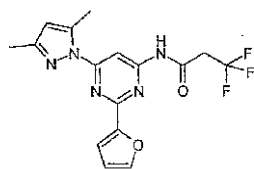
【化 8 8】

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.29 (s, 3H); 2.72 (t, $J=7.6$ Hz, 2H); 2.77 (s, 3H); 3.07 (t, $J=7.6$ Hz, 2H); 6.02 (s, 1H); 6.57-6.55 (m, 1H); 7.34-7.18 (m, 6H); 7.60 (m, 1H); 8.15 (bs, 1H); 8.54 (s, 1H).

(実施例 31. N-[6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]-3, 3, 3-トリフルオロプロパンアミド)

【0198】

【化 8 9】



30

実施例 21 の表題化合物 (0.30 g) から、実施例 14 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/ n -ヘキサン (1:4) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]-3, 3, 3-トリフルオロプロパンアミド (0.21 g、49%) を灰白色固体として得た。

40

【0199】

【化 9 0】

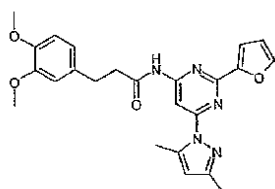
δ (250 MHz, CDCl_3): 2.29 (s, 3H); 2.78 (s, 3H); 3.30 (c, $J=10.0$ Hz, 2H); 6.04-6.02 (m, 1H); 6.59-6.57 (m, 1H); 7.28-7.24 (m, 1H); 7.62-7.61 (m, 1H); 8.30 (bs, 1H); 8.50 (s, 1H).

(実施例 32. 3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-N-[6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

50

【0200】

【化91】



実施例21の表題化合物(0.15g)から、実施例14に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール(1%)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[6-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド(0.18g、67%)を灰白色固体として得た。

【0201】

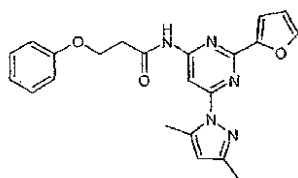
【化92】

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.70 (t, $J=7.6$ Hz, 2H); 2.77 (s, 6H); 3.02 (t, $J=7.6$ Hz, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.87 (s, 3H); 6.03 (s, 1H); 6.58-6.55 (m, 1H); 6.82-6.75 (m, 3H); 7.23 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.60 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 8.09 (bs, 1H); 8.54 (s, 1H).

(実施例33. N-[6-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]-3-フェノキシプロパンアミド)

【0202】

【化93】



実施例21の表題化合物(0.15g)から、実施例14に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール(1%)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[6-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]-3-フェノキシプロパンアミド(0.21g、88%)を灰白色固体として得た。

【0203】

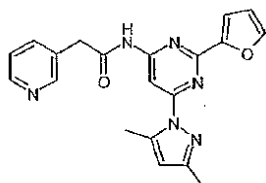
【化94】

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.28 (s, 3H); 2.78 (s, 3H); 2.89 (t, $J=6.1$ Hz, 2H); 4.36 (t, $J=6.1$ Hz, 2H); 6.02 (s, 1H); 6.58-6.56 (m, 1H); 7.00-6.93 (m, 3H); 7.33-7.24 (m, 3H); 7.62 (m, 1H); 8.47 (bs, 1H); 8.54 (s, 1H).

(実施例34. N-[6-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]-2-ピリジン-3-イルアセトアミド)

【0204】

【化95】



10

20

30

40

50

実施例 21 の表題化合物 (0.15 g) から、実施例 14 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (2.5%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-〔6- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2- (2-フリル) ピリミジン-4-イル〕-2-ピリジン-3-イルアセトアミド (55 mg、25%) を灰白色固体として得た。

【0205】

【化96】

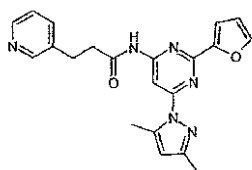
δ (250 MHz, DMSO- d_6): 2.19 (s, 3H); 2.74 (s, 3H); 3.87 (s, 2H); 6.20 (s, 1H); 6.73 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 7.30 (d, $J=3.4$ Hz, 1H); 7.37 (dd, $J_1=7.7$ Hz, $J_2=4.7$ Hz, 1H); 7.79-7.74 (m, 1H); 7.96 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.50-8.46 (m, 1H); 11.41 (s, 1H)

10

(実施例 35. N-〔6- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2- (2-フリル) ピリミジン-4-イル〕-3-ピリジン-3-イルプロパンアミド)

【0206】

【化97】



20

実施例 21 の表題化合物 (0.20 g) から、実施例 14 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (2%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-〔6- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2- (2-フリル) ピリミジン-4-イル〕-3-ピリジン-3-イル〕プロパンアミド (97 mg、31%) を灰白色固体として得た。

【0207】

【化98】

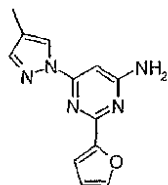
δ (250 MHz, DMSO- d_6): 2.23 (s, 3H); 2.74 (s, 3H); 2.97-2.81 (m, 4H); 6.22 (s, 1H); 6.73-6.71 (m, 1H); 7.34-7.27 (m, 2H); 7.71-7.66 (m, 1H); 7.95 (m, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.42-8.39 (m, 1H); 8.49 (m, 1H); 11.13 (s, 1H).

30

(実施例 36. 2- (2-フリル)-6- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-アミン)

【0208】

【化99】



40

中間体 4 (0.50 g) から実施例 21 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル／n-ヘキサン (1:1) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、2- (2-フリル)-6- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-アミン (0.29 g、47%) を灰白色固体として得た。

【0209】

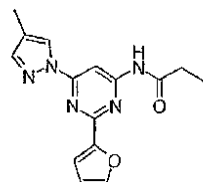
【化 1 0 0】

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.16 (s, 3H); 5.10 (bs, 2H); 6.57-6.55 (m, 1H); 6.83 (s, 1H); 7.29 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 7.56 (s, 1H); 7.61 (m, 1H); 8.39 (s, 1H).

(実施例 37. N-[2-(2-フリル)-6-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

【0 2 1 0】

【化 1 0 1】



10

実施例 36 の表題化合物 (0.19 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレンを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(2-フリル)-6-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド (0.20 g、82%) を灰白色固体として得た。

【0 2 1 1】

【化 1 0 2】

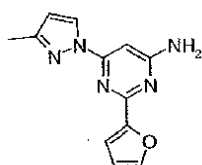
δ (250 MHz, CDCl_3): 1.25 (t, $J=7.3$ Hz, 2H); 2.16 (s, 3H); 2.45 (q, $J=7.3$ Hz, 2H); 6.59-6.57 (m, 1H); 7.33 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.62-7.60 (m, 2H); 8.12 (bs, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.51 (s, 1H).

20

(実施例 38. 2-(2-フリル)-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン)

【0 2 1 2】

【化 1 0 3】



30

中間体 4 (0.50 g) から実施例 21 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/n-ヘキサン (1:1) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(2-フリル)-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン (0.47 g、76%) を灰白色固体として得た。

【0 2 1 3】

【化 1 0 4】

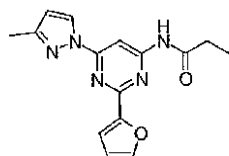
δ (250 MHz, CDCl_3): 2.37 (s, 3H); 5.10 (bs, 2H); 6.26 (d, $J=2.7$ Hz, 1H); 6.55 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.82 (s, 1H); 7.29 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.60 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 8.52-8.51 (m, 1H).

40

(実施例 39. N-[2-(2-フリル)-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

【0 2 1 4】

【化 1 0 5】



実施例 38 の表題化合物 (0.20 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (2%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(2-フリル)-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド (0.17 g、70%) を灰白色固体として得た。 10

【0 2 1 5】

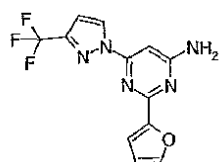
【化 1 0 6】

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.26 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.36 (s, 3H); 2.46 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 6.28 (d, $J=2.4$ Hz, 1H); 6.58 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.33-7.31 (m, 1H); 7.61 (s, 1H); 8.11 (bs, 1H); 8.51-8.49 (m, 2H).

(実施例 40. 2-(2-フリル)-6-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリミジン-4-アミン)

【0 2 1 6】

【化 1 0 7】



中間体 4 (0.50 g) から実施例 21 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (5%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(2-フリル)-6-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリミジン-4-アミン (0.49 g、65%) を灰白色固体として得た。 30

【0 2 1 7】

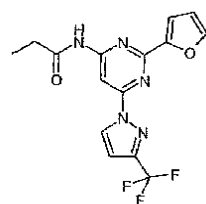
【化 1 0 8】

δ (250 MHz, CDCl_3): 5.22 (bs, 2H); 6.58 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.72 (d, $J=2.7$ Hz, 1H); 6.95 (s, 1H); 7.32 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.62 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 8.70-8.69 (m, 1H).

(実施例 41. N-{2-(2-フリル)-6-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリミジン-4-イル}プロパンアミド)

【0 2 1 8】

【化 1 0 9】



実施例 40 の表題化合物 (0.15 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／n-ヘキサン (90% から純塩化メチレンまで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-{2-(2-フリル)-6-[3 50

ー（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピリミジン－４－イル}プロパンアミド（０．１８ｇ、９９％）を灰白色固体として得た。

【０２１９】

【化１１０】

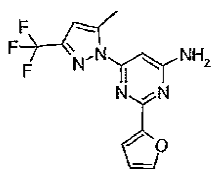
δ (250 MHz, CDCl_3): 1.27 (t, $J_1=7.6$ Hz, 3H); 2.49 (q, $J_1=7.6$ Hz, 2H); 6.60 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.73 (d, $J_1=2.7$ Hz, 1H); 7.35 (d, $J_1=3.3$ Hz, 1H); 7.64 (s, 1H); 8.18 (bs, 1H); 8.62 (s, 1H); 8.96 (m, 1H).

（実施例４２． ２－（２－フリル）－６－〔５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピリミジン－４－アミン）

10

【０２２０】

【化１１１】



中間体４（０．５０ｇ）から実施例２１に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル／*n*－ヘキサン（１：９から３：７まで）を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、２－（２－フリル）－６－〔５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ピリミジン－４－アミン（０．１３ｇ、１６％）を灰白色固体として得た。

20

【０２２１】

【化１１２】

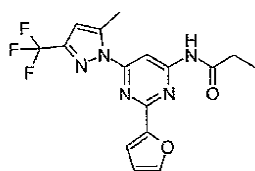
δ (250 MHz, CDCl_3): 2.84 (s, 3H); 5.26 (bs, 2H); 6.45 (s, 1H); 6.57-6.55 (m, 1H); 6.91 (s, 1H); 7.22 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.61-7.60 (m, 1H).

（実施例４３． *N*－〔２－（２－フリル）－６－〔５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル〕ピリミジン－４－イル}プロパンアミド）

30

【０２２２】

【化１１３】



実施例４２の表題化合物（０．２５ｇ）から、実施例２に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル／*n*－ヘキサン（１：４）を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、*N*－〔２－（２－フリル）－６－〔５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル〕ピリミジン－４－イル}プロパンアミド（０．２３ｇ、７７％）を灰白色固体として得た。

40

【０２２３】

【化１１４】

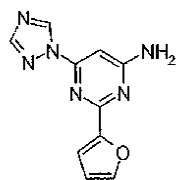
δ (250 MHz, CDCl_3): 1.26 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.48 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 2.84 (s, 3H); 6.47 (s, 1H); 6.59 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.28-7.26 (m, 1H); 7.63 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 8.16 (bs, 1H); 8.58 (s, 1H).

（実施例４４． ２－（２－フリル）－６－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリミジン－４－アミン）

50

【 0 2 2 4 】

【 化 1 1 5 】



中間体 4 (1.90 g) から実施例 21 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (3%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(2-フリル)-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン (1.64 g、74%) を灰白色固体として得た。 10

【 0 2 2 5 】

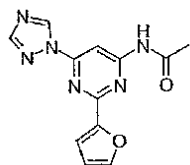
【 化 1 1 6 】

δ (250 MHz, CDCl_3): 6.51-6.49 (m, 1H); 6.70 (s, 1H); 7.22 (d, $J=3.0$ Hz, 1H); 8.01 (s, 1H); 8.54 (s, 1H); 9.19 (s, 1H).

(実施例 45. N-[2-(2-フリル)-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド)

【 0 2 2 6 】

【 化 1 1 7 】



実施例 44 の表題化合物 (0.30 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル／n-ヘキサン (1:1) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(2-フリル)-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド (79 mg、22%) を灰白色固体として得た。 30

【 0 2 2 7 】

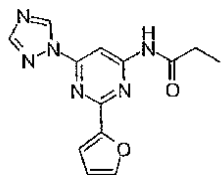
【 化 1 1 8 】

δ (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.20 (s, 3H); 6.78-6.76 (m, 1H); 7.54 (d, $J=3.8$ Hz, 1H); 7.98 (bs, 1H); 8.36 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 9.60 (s, 1H); 11.35 (s, 1H).

(実施例 46. N-[2-(2-フリル)-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

【 0 2 2 8 】

【 化 1 1 9 】



実施例 44 の表題化合物 (0.30 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル／n-ヘキサン (1:1) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(2-フリル)-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド (90 mg、24%) を灰白色 50

固体として得た。

【0 2 2 9】

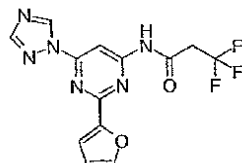
【化 1 2 0】

δ (250 MHz, DMSO- d_6): 1.09 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); 2.51 (q, $J=7.5$ Hz, 3H); 6.79-6.77 (m, 1H); 7.57-7.54 (m, 1H); 7.99-7.98 (m, 1H); 8.41-8.39 (m, 2H); 9.61 (s, 1H); 11.30 (s, 1H).

(実施例 47. 3, 3, 3-トリフルオロ-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

【0 2 3 0】

【化 1 2 1】



10

実施例 44 の表題化合物 (0.30 g) から、実施例 14 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/n-ヘキサン (2:3) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、3, 3, 3-トリフルオロ-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド (0.18 g、40%) を灰白色固体として得た。

20

【0 2 3 1】

【化 1 2 2】

δ (250 MHz, DMSO- d_6): 3.76 (q, $J=10.9$ Hz, 2H); 6.78-6.76 (m, 1H); 7.57-7.55 (m, 1H); 7.99-7.98 (m, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.41 (s, 1H); 9.61 (s, 1H); 11.71 (s, 1H).

(中間体 5. 4-クロロ-2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン)

中間体 3 (0.34 g、1.57 ミリモル) を無水 DMF (8 mL) に溶解した溶液に、ピラゾール (97 mg、1.43 ミリモル) と炭酸セシウム (0.51 g、1.57 ミリモル) を加えた。得られた混合物を 65 °C で 7 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去した。得られた固体を水 (2 × 25 mL) 及びエチルエーテルで洗浄して、4-クロロ-2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン (0.21 g、54%) を灰白色固体として得た。

30

【0 2 3 2】

【化 1 2 3】

δ (300 MHz, CDCl₃): 6.58 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 6.65 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.45 (d, $J=3.4$ Hz, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.86 (d, $J=1.6$ Hz, 1H); 7.90 (s, 1H); 8.67 (d, $J=2.7$ Hz, 1H).

(中間体 6. 2-(5-ブロモ-2-フリル)-4-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン)

40

中間体 5 (1.0 g、4.0 ミリモル) を無水 DMF (20 mL) に溶解した溶液に、N-ブロモコハク酸イミド (0.78 g、4.4 ミリモル) を加えた。得られた混合物を 50 °C で 2 時間加熱した。この混合物を水 (75 mL) に注加し、酢酸エチル (2 × 25 mL) で抽出した。有機層を水 (2 × 25 mL)、食塩水 (25 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレンを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.67 g、51%) を灰白色固体として得た。

【0 2 3 3】

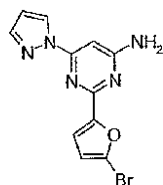
【化 1 2 4】

δ (300 MHz, CDCl_3): 6.54-6.55 (m, 2H); 7.37-7.38 (m, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.81-7.82 (m, 1H); 8.66-8.67 (m, 1H).

(実施例 48. 2-(5-ブロモ-2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン)

【0 2 3 4】

【化 1 2 5】



10

中間体 6 (0.70 g、2.13 ミリモル) をエタノール (22 mL) と 30% 水酸化アンモニウム (22 mL) とに懸濁した懸濁物を、圧力容器中で 120 °C で 2.30 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル (50 mL) に溶解した。得られた溶液を水 (2 × 25 mL)、食塩水 (25 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/酢酸エチル (1:1) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.23 g、36%) を灰白色固体として得た。

20

【0 2 3 5】

m. p. : 221.0 ~ 221.7 °C

【0 2 3 6】

【化 1 2 6】

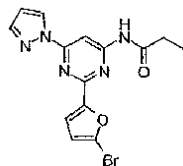
δ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 6.58 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.78 (s, 1H); 6.81 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.34 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.37 (bs, 2H); 7.85 (d, $J=1.8$ Hz, 1H); 8.66 (d, $J=2.6$ Hz, 1H).

(実施例 49. N-[2-(5-ブロモ-2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

30

【0 2 3 7】

【化 1 2 7】



実施例 48 の表題化合物 (0.10 g、0.33 ミリモル) を無水プロピオン酸 (1.5 mL) に溶解した溶液を、140 °C で 2 時間加熱した。得られた混合物を氷に注加し、塩化メチレン (30 mL) で抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (2 × 15 mL)、水 (15 mL)、食塩水 (15 mL) で洗浄し、乾燥した (Na_2SO_4)。溶媒を減圧下で除去した。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/酢酸エチル (1:1) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.10 g、84%) を灰白色固体として得た。

40

【0 2 3 8】

m. p. : 199.5 ~ 200.3 °C

【0 2 3 9】

【化 1 2 8】

δ (300 MHz, DMSO- d_6): 1.08 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.50 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 6.67 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.90 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.53 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.94 (d, $J=1.7$ Hz, 1H); 8.48 (s, 1H) 8.81 (d, $J=2.6$ Hz, 1H); 11.19 (bs, 1H).

(中間体 7. 4-クロロ-2-(5-クロロ-2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン)

中間体 5 (1.0 g、4.0 ミリモル) を無水 DMF (20 mL) に溶解した溶液に、N-クロロコハク酸イミド (0.59 g、4.4 ミリモル) を加えた。得られた混合物を 50 °C で 2 時間加熱した。この混合物を水 (75 mL) に注加し、酢酸エチル (2 × 25 mL) で抽出した。有機層を水 (2 × 25 mL)、食塩水 (25 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。4-クロロ-2-(5-クロロ-2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン (1.12 g、99%) を灰白色固体として得た。

10

【0 2 4 0】

【化 1 2 9】

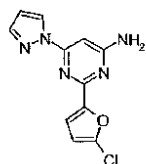
δ (300 MHz, CDCl₃): 6.41 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 7.41 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.82 (d, $J=1.6$ Hz, 1H); 8.66 (d, $J=2.7$ Hz, 1H).

(実施例 50. 2-(5-クロロ-2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン)

20

【0 2 4 1】

【化 1 3 0】



中間体 7 (1.17 g) から実施例 48 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/酢酸エチル (1 : 1) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(5-クロロ-2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン (0.48 g、44%) を灰白色固体として得た。

30

【0 2 4 2】

m. p. : 209.9 ~ 211.0 °C

【0 2 4 3】

【化 1 3 1】

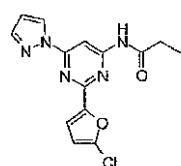
δ (300 MHz, DMSO- d_6): 6.58 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.72 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 6.78 (s, 1H); 7.37-7.36 (m, 3H); 7.85 (s, 1H); 8.66 (d, $J=2.6$ Hz, 1H).

(実施例 51. N-[2-(5-クロロ-2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

40

【0 2 4 4】

【化 1 3 2】



実施例 50 の表題化合物 (0.28 g) から、実施例 49 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/酢酸エチル (3 : 1) を用いてカラムクロマ

50

トグラフィーで精製して、N-〔2-(5-クロロ-2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル〕プロパンアミド(0.23 g、72%)を灰白色固体として得た。

【0245】

m. p. : 189.3 ~ 190.1 °C

【0246】

【化133】

δ (300 MHz, DMSO- d_6): 1.05 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.46 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 6.64 (dd, $J_1=2.8$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.78 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.54 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.92 (d, $J_1=1.7$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.78 (d, $J_1=2.8$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 11.16 (bs, 1H).

10

(中間体 8. 5-メチル-2-フランカルボキサミジン (HCl))

5-メチル-2-フロニトリル(2.85 g)から出発して、中間体 1 に記載の方法で表題化合物(3.71 g、87%)を淡黄色固体として得た。

【0247】

【化134】

δ (300 MHz, DMSO- d_6): 2.27 (s, 3H); 6.36 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.64 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 8.49 (bs, 4H).

(中間体 9. 6-アミノ-2-(5-メチル-2-フリル)ピリミジン-4-オール) 20

中間体 8 (3.71 g、23 ミリモル) とシアノ酢酸エチルエステル (2.60 g、23 ミリモル) とをブタノール (25 mL) に溶解した溶液に、カリウム *tert*-ブトキシド (5.45 g、46 ミリモル) を加えた。得られた混合物を 135 °C で 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (2% から 10% まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、6-アミノ-2-(5-メチル-2-フリル)ピリミジン-4-オール (1.96 g、44%) を灰白色固体として得た。

【0248】

【化135】

δ (300 MHz, DMSO- d_6): 2.19 (s, 3H) 4.82 (s, 1H) 6.16 (d, $J=3.3$ Hz, 1H) 6.41 (s, 2H) 7.23 (d, $J=3.3$ Hz, 1H).

30

(中間体 10. 6-クロロ-2-(5-メチル-2-フリル)ピリミジン-4-アミン)

中間体 9 (2.45 g、10.2 ミリモル) と五塩化リン (2.12 g、10.2 ミリモル) とをオキシ塩化リン (7 mL) に懸濁した懸濁物を、90 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を塩化メチレン (50 mL) で希釈し、水を徐々に加えた。有機層を傾瀉し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (2 × 25 mL)、水 (2 × 25 mL)、食塩水 (25 mL) で洗浄し、乾燥した (Na_2SO_4)。溶媒を減圧下で除去した。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/エタノール (8%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、6-クロロ-2-(5-メチル-2-フリル)ピリミジン-4-アミン (0.28 g、13%) を灰白色固体として得た。 40

【0249】

【化136】

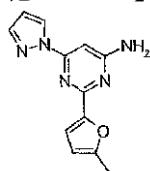
δ (300 MHz, DMSO- d_6): 2.35 (s, 3H); 6.27 (s, 1H); 6.28 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.05 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.32 (bs, 2H).

(実施例 52. 2-(5-メチルチル-2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン)

50

【0250】

【化137】



中間体10 (0.10 g) から、実施例21に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／酢酸エチル (9 : 1) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(5-メチル-2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン (44 mg、36%) を灰白色固体として得た。 10

【0251】

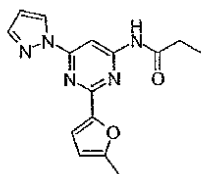
【化138】

δ (300 MHz, DMSO- d_6): 2.23 (s, 3H); 6.15-6.16 (m, 1H); 6.42-6.43 (m, 1H); 6.58 (s, 1H); 7.05 (d, $J=3.0$ Hz, 1H); 7.11 (s, 2H); 7.69 (s, 1H); 8.50 (d, $J=2.5$ Hz, 1H).

(実施例53. N-[2-(5-メチル-2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

【0252】

【化139】



実施例52の表題化合物 (40 mg) から、実施例49に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／酢酸エチル (4 : 1) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(5-メチル-2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド (11 mg、19%) を灰白色固体として得た。 30

【0253】

【化140】

δ (300 MHz, DMSO- d_6): 0.94 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.26 (s, 3H); 2.36 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 6.24 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 6.51 (dd, $J_1=2.8$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 7.25 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.80-7.78 (m, 1H); 8.28 (s, 1H); 8.63 (dd, $J=2.8$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 11.00 (bs, 1H).

(中間体11. 6-アミノ-2-(2-フリル)ピリミジン-4-オール)

ナトリウムメトキシド (44ミリモル) をメタノール (10 mL) に溶解した溶液に、中間体1 (1.60 g、11ミリモル) を徐々に加えた。得られた混合物を室温で30分間攪拌し、次いでシアノ酢酸エチルエステル (1.00 g、8.8ミリモル) を加えた。得られた懸濁物を18時間還流した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を水 (20 mL) に懸濁し、5N塩酸を用いてpH=6に酸性化した。生成した固体を濾過し、水 (20 mL) で洗浄した。6-アミノ-2-(2-フリル)ピリミジン-4-オールを淡黄色固体として得た (0.79 g、50%)。 40

【0254】

【化 1 4 1】

δ (200 MHz, DMSO- d_6): 5.01 (s, 1H); 6.57 (s, 2H); 6.69 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 7.43 (d, $J=3.4$ Hz, 1H); 7.91 (d, $J=1.7$ Hz, 1H).

(中間体 1 2. N- [6-クロロ-2-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

中間体 1 1 (1.20 g、6.78 ミリモル) と無水プロピオン酸 (1.5 mL) とをオキシ塩化リン (12 mL) に溶解した溶液を、90 °C で 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた油状物を、塩化メチレン (50 mL) に溶解し、水 (2 × 25 mL) 及び食塩水 (25 mL) で洗浄した。有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。得られた固体を濾過し、n-ペンタン (20 mL) で洗浄して、表題化合物 (1.40 g、80%) を褐色固体として得た。

10

【0 2 5 5】

【化 1 4 2】

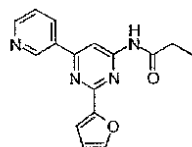
δ (200 MHz, CDCl₃): 1.26 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); 2.49 (q, $J=7.2$ Hz, 2H); 6.59 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 7.39 (d, $J=3.4$ Hz, 1H); 7.64 (s, 1H); 8.10 (d, $J=1.71$ Hz, 1H); 8.38 (bs, 1H).

(実施例 5 4. N- [2-(2-フリル)-6-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

20

【0 2 5 6】

【化 1 4 3】



中間体 1 2 (1.20 g、4.77 ミリモル) を 1, 2-ジメトキシメタン (120 mL) に溶解した溶液に、ピリジン-3-イルボロン酸 (0.88 g、7.15 ミリモル)、炭酸カリウム (1.31 g、9.54 ミリモル)、水 (8 mL) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (2.65 g、2.38 ミリモル) を加えた。得られた混合物を 80 °C で一夜攪拌した。粗製反応物をセライト(登録商標)に通して濾過し、有機層を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (2 × 50 mL)、水 (2 × 50 mL)、食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。カラムクロマトグラフィーにより酢酸エチル/n-ヘキサン (1:6 から純酢酸エチルまで) を用いて溶出することにより精製し、次いで熱アセトニトリル中で温浸して、N- [2-(2-フリル)-6-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル]プロパンアミド (0.30 g、21%) を灰白色固体として得た。

30

【0 2 5 7】

【化 1 4 4】

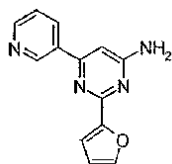
δ (200 MHz, DMSO- d_6): 1.10 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); 2.50 (q, $J=7.5$ Hz, 2H); 6.75 (dd, $J_1=3.0$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 7.43 (d, $J=3.5$ Hz, 1H); 7.97 (s, 1H); 8.06 (d, $J=5.6$ Hz, 2H); 8.54 (s, 1H); 8.81 (d, $J=5.6$ Hz, 2H); 11.21 (bs, 1H).

(実施例 5 5. 2-(2-フリル)-6-ピリジン-3-イルピリミジン-4-アミン)

40

【0 2 5 8】

【化 1 4 5】



実施例 5 4 の表題化合物 (0.20 g、0.687 ミリモル) をエタノール (2 mL) に溶解した溶液に、2 N 塩酸 (2 mL) を加えた。得られた混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。得られた溶液を水 (10 mL) で希釈し、2 N 水酸化ナトリウムを pH = 10 まで加えた。得られた混合物を塩化メチレン (2 × 10 mL) で抽出した。有機抽出液を一緒にして水 (2 × 10 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。得られた固体をエチルエーテルで洗浄して、2-(2-フリル)-6-ピリジン-3-イルピリミジン-4-アミン (80 mg、49%) を灰白色固体として得た。

10

【0 2 5 9】

m. p. : 232.7 ~ 233.1 °C

【0 2 6 0】

【化 1 4 6】

δ (200 MHz, CDCl₃): 5.13 (bs, 2H); 6.58 (dd, *J*₁=3.5 Hz, *J*₂=1.7 Hz, 1H); 6.75 (s, 1H); 7.37 (d, *J*=3.5 Hz, 1H); 7.64-7.63 (m, 1H); 7.93 (d, *J*=6.0 Hz, 2H); 8.77 (d, *J*=6.0 Hz, 2H).

20

(中間体 13. チオフェン-2-カルボキサミジン (HCl))

中間体 1 に記載の方法でチオフェン-2-カルボニトリル (10.0 g) から出発して、表題化合物 (12.7 g、85%) を固体として得た。

【0 2 6 1】

【化 1 4 7】

δ (250 MHz, DMSO-d₆): 7.32 (m, 1H); 8.13 (m, 1H); 8.17 (m, 1H); 8.94-8.33 (bs, 3H).

(中間体 14. 6-アミノ-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-オール)

中間体 11 に記載の方法で中間体 13 (7.00 g) から出発して、表題化合物 (6.13 g、76%) を褐色固体として得た (反応時間: 4 日間)。

30

【0 2 6 2】

【化 1 4 8】

δ (250 MHz, DMSO-d₆): 5.04 (bs, 1H); 6.52 (bs, 2H); 7.18 (bs, 1H); 7.78 (bs, 1H); 8.09 (bs, 1H).

(中間体 15. 6-クロロ-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-アミン)

中間体 14 (6.30 g、32.6 ミリモル) をオキシ塩化リン酸 (20 mL) に懸濁した懸濁物を 24 時間還流した。溶媒を加圧下で除去し、氷と水を徐々に加えた。生成した固体を濾過し、2 N 水酸化ナトリウムで洗浄し、乾燥した。6-クロロ-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-アミンを褐色固体として得た (4.40 g、64%)。

40

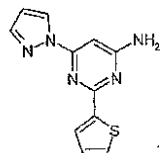
【0 2 6 3】

MS (M⁺): 211

(実施例 56. 6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-アミン)

【0 2 6 4】

【化 1 4 9】



中間体 1 5 (3.00 g) から実施例 2 1 に記載の方法で得た。エチルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-アミン (1.00 g、27%) を灰白色固体として得た。

【0 2 6 5】

10

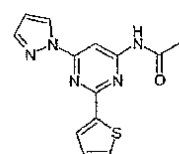
【化 1 5 0】

δ (250 MHz, DMSO- d_6): 6.59-6.57 (m, 1H); 6.77 (s, 1H); 7.20-7.17 (m, 1H); 7.24 (bs, 2H); 7.72-7.70 (m, 1H); 7.85-7.84 (m, 1H); 7.97-7.95 (m, 1H); 8.67 (d, $J=2.5$ Hz, 1H).

(実施例 5 7. N-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル] アセトアミド)

【0 2 6 6】

【化 1 5 1】



20

実施例 5 6 の表題化合物 (0.30 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/n-ヘキサン (1:4) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル] アセトアミド (0.19 g、55%) を灰白色固体として得た。

【0 2 6 7】

【化 1 5 2】

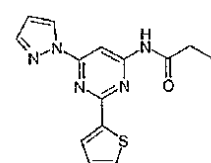
30

δ (250 MHz, $CDCl_3$): 2.20 (s, 3H); 6.44-6.43 (m, 1H); 7.08 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H); 7.43 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.74-7.73 (m, 1H); 7.91 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 8.39 (m, 1H); 8.59-8.57 (m, 1H).

(実施例 5 8. N-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル] プロパンアミド)

【0 2 6 8】

【化 1 5 3】



40

実施例 5 6 の表題化合物 (0.30 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/n-ヘキサン (1:4) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル] プロパンアミド (0.2 g、54%) を灰白色固体として得た。

【0 2 6 9】

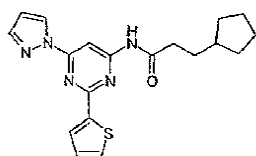
【化 1 5 4】

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.28 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.51 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 6.50-6.49 (m, 1H); 7.15 (dd, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=3.9$ Hz, 1H); 7.49 (dd, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.80-7.79 (m, 1H); 8.00-7.98 (m, 2H); 8.54 (s, 1H); 8.66-8.65 (m, 1H).

(実施例 59. 3-シクロペンチル-N-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

【0 2 7 0】

【化 1 5 5】



10

実施例 56 の表題化合物 (0.20 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/n-ヘキサン (1:9) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、3-シクロペンチル-N-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド (0.17 g、57%) を灰白色固体として得た。

【0 2 7 1】

【化 1 5 6】

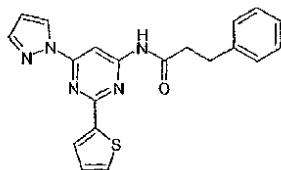
δ (250 MHz, CDCl_3): 1.18-1.10 (m, 2H); 1.63-1.51 (m, H); 1.85-1.75 (m, 5H); 2.48 (t, $J=7.3$ Hz, 2H); 6.50-6.49 (m, 1H); 7.15 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H); 7.50 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.99 (dd, $J_1=3.9$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 2H); 8.00 (d, $J=1.2$ Hz, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.65 (d, $J=2.7$ Hz, 1H).

20

(実施例 60. 3-フェニル-N-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

【0 2 7 2】

【化 1 5 7】



30

実施例 56 の表題化合物 (0.20 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/n-ヘキサン (1:4) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、3-フェニル-N-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド (0.29 g、94%) を灰白色固体として得た。

40

【0 2 7 3】

【化 1 5 8】

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.78 (t, $J=7.6$ Hz, 2H); 3.09 (t, $J=7.6$ Hz, 2H); 6.50 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.15 (dd, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H); 7.35-7.22 (m, 5H); 7.49 (dd, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.81 (m, 1H); 7.94 (bs, 1H); 7.97 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.65 (d, $J=2.6$ Hz, 1H).

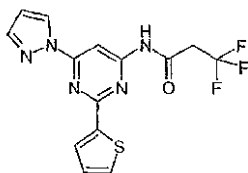
(実施例 61. 3, 3, 3-トリフルオロ-N-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

50

ル) - 2 - (2-チエニル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

【0274】

【化159】



実施例56の表題化合物(0.30g)から、実施例14に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/n-ヘキサン(1:4)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、3, 3, 3-トリフルオロ-N-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド(0.33g、76%)を灰白色固体として得た。

【0275】

【化160】

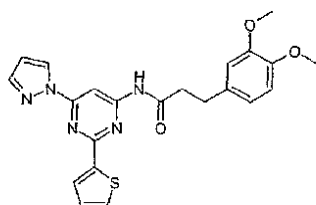
δ (250 MHz, CDCl_3): 3.37 (q, $J=10.3$ Hz, 2H); 6.52-6.50 (m, 1H); 7.15 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H); 7.51 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.81-7.80 (m, 1H); 7.99 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 8.23 (bs, 1H); 8.48 (bs, 1H); 8.65-8.64 (m, 1H).

20

(実施例62. 3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-N-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

【0276】

【化161】



30

実施例56の表題化合物(0.20g)から、実施例14に記載の方法で得た。カラムクロマトグラフィーでシリカゲルを用い、塩化メチレン/メタノール(0.2%)を用いて溶出することにより精製し、次いで溶出液として酢酸エチル/n-ヘキサン(1:1)を使用してカラムクロマトグラフィーで再度精製して、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-N-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド(0.18g、51%)を灰白色固体として得た。

【0277】

【化162】

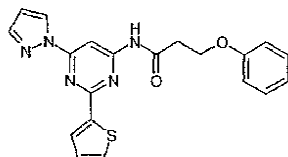
δ (250 MHz, CDCl_3): 2.76 (t, $J=7.6$ Hz, 2H); 3.04 (t, $J=7.6$ Hz, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.87 (s, 3H); 6.50 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.80-6.77 (m, 3H); 7.15 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H); 7.49 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.81-7.80 (m, 1H); 7.92 (bs, 1H); 7.97 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.65 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H).

40

(実施例63. 3-フェノキシ-N-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

【0278】

【化 1 6 3】



実施例 56 の表題化合物 (0.20 g) から、実施例 14 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (2%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、3-フェノキシ-N-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド (0.28 g、85%) を灰白色固体として得た。

10

【0 2 7 9】

【化 1 6 4】

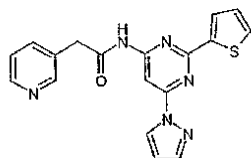
δ (250 MHz, CDCl_3): 2.95 (t, $J=6.0$ Hz, 2H); 4.38 (t, $J=6.0$ Hz, 2H); 6.50-6.49 (m, 1H); 7.03-6.98 (m, 3H); 7.16 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H); 7.37-7.29 (m, 2H); 7.50 (dd, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.80-7.79 (m, 1H); 8.00 (dd, $J_1=3.9$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.63 (bs, 1H); 8.66 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H).

(実施例 64. N-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル]-2-ピリジン-3-イルアセトアミド)

20

【0 2 8 0】

【化 1 6 5】



実施例 56 の表題化合物 (0.20 g) から、実施例 14 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (2.5%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル]-2-ピリジン-3-イルアセトアミド (0.17 g、56%) を灰白色固体として得た。

30

【0 2 8 1】

【化 1 6 6】

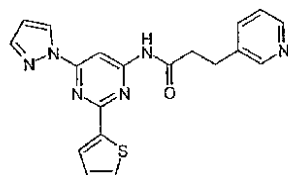
δ (250 MHz, CDCl_3): 3.82 (s, 2H); 6.49 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H); 7.16-7.13 (m, 1H); 7.37-7.32 (m, 1H); 7.50 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.77-7.73 (m, 1H); 7.78 (dd, $J_1=1.5$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 7.98 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 8.04 (bs, 1H); 8.51 (s, 1H); 8.62-8.59 (m, 2H); 8.64 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H).

(実施例 65. N-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル]-3-ピリジン-3-イルプロパンアミド)

40

【0 2 8 2】

【化 1 6 7】



実施例 56 の表題化合物 (0.20 g) から、実施例 14 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (2%) を用いてカラムクロマト

50

グラフィーで精製して、N-〔6-（1H-ピラゾール-1-イル）-2-（2-チエニル）ピリミジン-4-イル〕-3-ピリジン-3-イルプロパンアミド（0.13g、43%）を灰白色固体として得た。

【0283】

【化168】

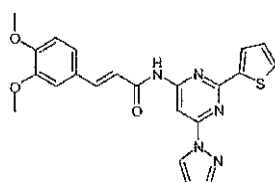
δ (250 MHz, CDCl_3): 2.81 (t, $J=7.3$ Hz, 2H); 3.10 (t, $J=7.3$ Hz, 2H); 6.51 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H); 7.15 (dd, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H); 7.25-7.21 (m, 1H); 7.50-7.48 (m, 1H); 7.61 (dt, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=2.1$ Hz, 1H); 7.82-7.81 (m, 1H); 7.97 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 8.15 (bs, 1H); 8.5 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H); 8.54-8.52 (m, 2H); 8.65 (d, $J=2.7$ Hz, 1H).

10

（実施例66. (2E)-3-（3,4-ジメトキシフェニル）-N-〔6-（1H-ピラゾール-1-イル）-2-（2-チエニル）-ピリミジン-4-イル〕アクリルアミド）

【0284】

【化169】



20

実施例56の表題化合物（0.30g）から、実施例20に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール（0.5%）を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、（2E）-3-（3,4-ジメトキシフェニル）-N-〔6-（1H-ピラゾール-1-イル）-2-（2-チエニル）ピリミジン-4-イル〕アクリルアミド（0.20g、36%）を灰白色固体として得た。

【0285】

【化170】

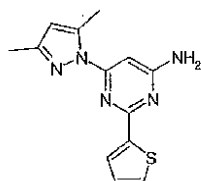
δ (250 MHz, CDCl_3): 3.82 (s, 3H); 3.84 (s, 3H); 6.68 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 7.09-7.02 (m, 2H); 7.28-7.23 (m, 3H); 7.66 (d, $J_1=15.5$ Hz, 1H); 7.84 (dd, $J_1=5.0$ Hz, $J_2=1.3$ Hz, 1H); 7.97 (d, $J_1=1.3$ Hz, 1H); 8.12 (dd, $J_1=3.7$ Hz, $J_2=1.0$ Hz, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.82 (d, $J_1=2.7$ Hz, 1H); 11.08 (s, 1H).

30

（実施例67. 6-（3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル）-2-（2-チエニル）ピリミジン-4-アミン）

【0286】

【化171】



40

中間体15（3.0g）から実施例21に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/n-ヘキサン（3:10）を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、6-（3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル）-2-（2-チエニル）ピリミジン-4-アミン（1.75g、45%）を灰白色固体として得た。

【0287】

50

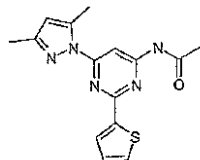
【化 1 7 2】

δ (250 MHz, DMSO- d_6): 2.19 (s, 3H); 2.72 (s, 3H); 6.13 (s, 1H); 6.73 (s, 1H); 7.08 (bs, 2H); 7.19-7.15 (m, 1H); 7.70-7.67 (m, 1H); 7.82-7.79 (m, 1H).

(実施例 68. N-[6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド)

【0 2 8 8】

【化 1 7 3】



10

実施例 67 の表題化合物 (0.30 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/n-ヘキサン (3:10) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド (80 mg, 23%) を灰白色固体として得た。

【0 2 8 9】

【化 1 7 4】

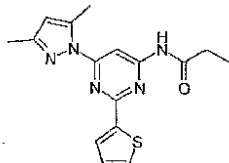
20

δ (250 MHz, $CDCl_3$): 2.20 (s, 3H); 2.23 (s, 3H); 2.74 (s, 3H); 5.96 (s, 1H); 7.07 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H); 7.40 (dd, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.84 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.94 (bs, 1H); 8.39 (s, 1H).

(実施例 69. N-[6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

【0 2 9 0】

【化 1 7 5】



30

実施例 67 の表題化合物 (0.30 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/n-ヘキサン (1:4) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド (0.17 g, 47%) を灰白色固体として得た。

【0 2 9 1】

【化 1 7 6】

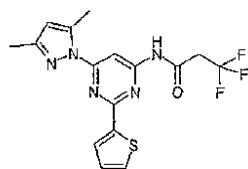
40

δ (250 MHz, DMSO- d_6): 1.27 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); 2.28 (s, 3H); 2.49 (q, $J=7.3$ Hz, 2H); 2.80 (s, 3H); 6.02 (s, 1H); 7.13 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H); 7.46 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.92-7.89 (m, 2H); 8.50 (s, 1H).

(実施例 70. N-[6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル]-3, 3, 3-トリフルオロプロパンアミド)

【0 2 9 2】

【化 1 7 7】



実施例 67 の表題化合物 (0.30 g) から、実施例 14 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル／*n*-ヘキサン (15 : 85) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-〔6-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル〕-3,3,3-トリフルオロプロ

10

【0 2 9 3】

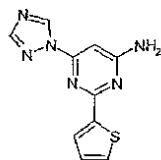
【化 1 7 8】

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.32 (s, 3H); 2.84 (s, 3H); 3.38 (q, $J=10.0$ Hz, 2H); 6.06 (s, 1H); 7.18-7.16 (m, 1H); 7.52-7.50 (m, 1H); 7.96-7.94 (m, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.48 (bs, 1H).

(実施例 71. 2-(2-チエニル)-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン)

【0 2 9 4】

【化 1 7 9】



中間体 15 (1.86 g) から実施例 21 に記載の方法で得た。エチルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、2-(2-チエニル)-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン (1.81 g, 84%) を灰白色固体として得た。

30

【0 2 9 5】

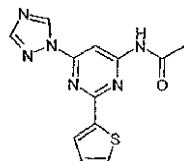
【化 1 8 0】

δ (250 MHz, MeOD): 6.67 (s, 1H); 7.06 (dd, $J_1=5.0$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H); 7.40 (dd, $J_1=5.0$ Hz, $J_2=1.3$ Hz, 1H); 7.88-7.86 (m, 1H); 8.01 (s, 1H); 9.19 (s, 1H).

(実施例 72. N-〔2-(2-チエニル)-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル〕アセトアミド)

【0 2 9 6】

【化 1 8 1】



40

実施例 71 の表題化合物 (0.30 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル／*n*-ヘキサン (1 : 1 から 4 : 1 まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-〔2-(2-チエニル)-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル〕アセトアミド (0.21 g, 63%) を灰白色固体として得た。

【0 2 9 7】

50

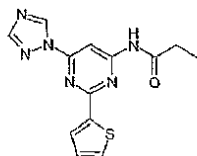
【化 1 8 2】

δ (250 MHz, DMSO- d_6): 2.15 (s, 3H); 7.20 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=3.8$ Hz, 1H); 7.79 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H); 8.11 (dd, $J_1=3.8$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H); 8.29 (s, 1H); 8.34 (s, 1H); 9.57 (s, 1H); 11.00 (s, 1H).

(実施例 7 3. N- [2- (2-チエニル) -6- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド)

【0 2 9 8】

【化 1 8 3】



10

実施例 7 1 の表題化合物 (0. 1 4 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。エチルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、N- [2- (2-チエニル) -6- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド (0. 1 3 g、7 5 %) を灰白色固体として得た。

【0 2 9 9】

【化 1 8 4】

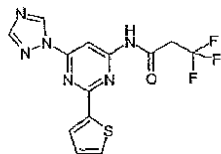
δ (250 MHz, DMSO- d_6): 1.05 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); 2.49 (q, $J=7.4$ Hz, 2H); 7.25-7.20 (m, 1H); 7.83-7.80 (m, 1H); 8.14-8.12 (m, 1H); 8.34 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 9.58 (s, 1H); 11.09 (s, 1H).

20

(実施例 7 4. 3, 3, 3-トリフルオロ-N- [2- (2-チエニル) -6- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド)

【0 3 0 0】

【化 1 8 5】



30

実施例 7 1 の表題化合物 (0. 3 0 g) から、実施例 1 4 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (1 0 %) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、3, 3, 3-トリフルオロ-N- [2- (2-チエニル) -6- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド (0. 2 m g、4 7 %) を灰白色固体として得た。

【0 3 0 1】

【化 1 8 6】

δ (250 MHz, DMSO- d_6): 3.57 (q, $J=11.0$ Hz, 2H); 7.09-7.04 (m, 1H); 7.68-7.65 (m, 1H); 8.00-7.97 (m, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.21 (s, 1H); 9.45 (s, 1H); 11.31 (s, 1H).

40

(中間体 1 6. 3-メチルチオフェン-2-カルボキサミジン (H C 1))

3-メチルチオフェン-2-カルボニトリル (5. 2 6 g) から出発して中間体 1 に記載の方法で、表題化合物 (3. 2 5 g、4 3 %) を灰白色固体として得た。

【0 3 0 2】

【化 1 8 7】

δ (300 MHz, DMSO- d_6): 2.36 (s, 3H); 7.42 (bs, 4H); 8.24 (s, 1H).

50

(中間体 17. 6-アミノ-2-(3-メチル-2-チエニル)ピリミジン-4-オール)

中間体 16 (3.20 g) から中間体 11 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (2%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製し、次いで分取 HPLC-MS で精製して、6-アミノ-2-(3-メチル-2-チエニル)ピリミジン-4-オール (80 mg、2%) を灰白色固体として得た。

【0303】

【化188】

δ (300 MHz, DMSO- d_6): 2.36 (s, 3H); 5.07 (s, 1H); 6.36 (bs, 2H); 6.82 (d, $J=4.9$ Hz, 1H); 7.40 (d, $J=4.9$ Hz, 1H).

10

(中間体 18. N-[6-クロロ-2-(3-メチル-2-チエニル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

中間体 17 (80 mg) から中間体 12 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレンを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[6-クロロ-2-(3-メチルチオフェン-2-イル)ピリミジン-4-イル]プロピオンアミド (40 mg、37%) を灰白色固体として得た。

【0304】

【化189】

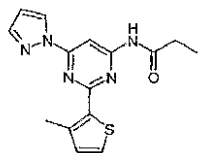
δ (300 MHz, DMSO- d_6): 0.93 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); 2.36-2.37 (m, 5H); 6.92 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 7.54 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 7.78 (s, 1H).

20

(実施例 75. N-[2-(3-メチル-2-チエニル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

【0305】

【化190】



30

中間体 18 (40 mg) から実施例 21 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/塩化メチレン (1:5) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(3-メチル-2-チエニル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド (5 mg、11%) を灰白色固体として得た。

【0306】

【化191】

δ (300 MHz, DMSO- d_6): 1.10 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.54 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 2.74 (s, 3H); 6.68-6.67 (m, 1H); 7.08 (d, $J=5.1$ Hz, 1H); 7.95-7.94 (m, 1H); 8.42 (s, 1H); 8.63 (d, $J=5.1$ Hz, 1H); 10.89 (bs, 1H).

40

(中間体 19. 3-アミノ-3-(2-フリル)アクリロニトリル)

ジイソプロピルアミン (0.92 g、9.13 ミリモル) を無水テトラヒドロフラン (17 mL) に溶解し、 -78°C で冷却した溶液に、ヘキサン (5.85 mL) に溶解した n -ブチルリチウムの 1.6 M 溶液を徐々に加えた。得られた混合物を -78°C で 30 分間攪拌し、次いでアセトニトリル (0.33 g、8.06 ミリモル) を無水テトラヒドロフラン (3.5 mL) に溶解した溶液を徐々に加えた。上記と同じ温度で 30 分経過した後に、2-フロニトリルの溶液 (0.50 g、5.37 ミリモル) を加えた。混合物を、 -78°C で 20 分間放置し、室温で一夜放置した。水 (6 mL) を加え、溶媒を減圧下で除去した。得られた固体を水 (50 mL) に懸濁し、塩化メチレン (3 $\times$ 25 mL) で抽出し

50

た。有機層を食塩水（ $2 \times 20 \text{ mL}$ ）で洗浄し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、溶媒を減圧下で除去した。表題化合物を褐色固体として得（ 0.70 g 、 97% ）、これをさらに特性決定することなく次の工程で使用した。

【0307】

（中間体20． 4-アミノ-6-（2-フリル）ピリミジン-2-チオール）

中間体19（ 1.38 g 、 10.3 mmol ）をエタノール（ 17 mL ）に溶解した溶液に、ナトリウムエトキシド（ 1.54 g 、 22.6 mmol ）とチオ尿素（ 1.56 g 、 22.6 mmol ）を加えた。得られた混合物を45時間還流した。得られた懸濁物を冷却し、水（ 12 mL ）を加えた。得られた溶液を、 1 N 塩酸を用いて $\text{pH} = 5$ まで酸性化した。生成した固体を濾過し、水（ $2 \times 20 \text{ mL}$ ）、エチルエーテル（ 10 mL ）で洗浄し、乾燥した（ Na_2SO_4 ）。4-アミノ-6-（2-フリル）ピリミジン-2-チオールを固体として得た（ 1.20 g 、 60% ）。

10

【0308】

【化192】

δ (250 MHz, DMSO-d_6): 6.27 (s, 1H); 6.71 (dd, $J_1=3.4 \text{ Hz}$, $J_2=1.7 \text{ Hz}$, 1H); 7.76-7.53 (m, 2H); 7.95 (dd, $J_1=1.7 \text{ Hz}$, $J_2=0.8 \text{ Hz}$, 1H); 12.14 (bs, 1H).

（中間体21． 6-（2-フリル）-2-メチルスルファニルピリミジン-4-アミン）

中間体20（ 1.87 g 、 9.68 mmol ）を 10% 水酸化ナトリウム（ 15 mL ）に溶解した溶液に、ヨウ化メチル（ 1.51 g 、 10.6 mmol ）を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で部分的に除去し、 2 N 塩酸を $\text{pH} = 10$ まで加えた。生成した固体を濾過し、水（ $2 \times 20 \text{ mL}$ ）で洗浄し、乾燥した。6-（2-フリル）-2-メチルスルファニルピリミジン-4-アミンを灰白色固体として得た（ 1.90 g 、 95% ）。

20

【0309】

【化193】

δ (400 MHz, MeOD): 3.46 (s, 3H); 7.48 (s, 1H); 7.52 (dd, $J_1=3.4 \text{ Hz}$, $J_2=1.7 \text{ Hz}$, 1H); 8.08 (dd, $J_1=3.4 \text{ Hz}$, $J_2=0.8 \text{ Hz}$, 1H); 8.59 (dd, $J_1=1.7 \text{ Hz}$, $J_2=0.8 \text{ Hz}$, 1H).

30

（中間体22． 6-（2-フリル）-2-メタンスルホニルピリミジン-4-アミン）

中間体21（ 1.90 g 、 9.20 mmol ）をクロロホルム（ 70 mL ）に懸濁し、 0°C に冷却した懸濁物に、 70% m-クロロ過安息香酸（ 4.53 g 、 18.4 mmol ）を加えた。得られた混合物を、 0°C で45分間攪拌した。溶媒を減圧下で部分的に除去し、生成した固体を、濾過し、エチルエーテルで洗浄し、乾燥した。 1.36 g の表題化合物を得た。有機溶液を 2 N 水酸化ナトリウム（ $2 \times 25 \text{ mL}$ ）で洗浄し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、溶媒を減圧下で除去した。 0.47 g の表題化合物が得られた（全収率： 83% ）。

40

【0310】

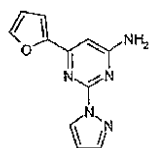
【化194】

δ (400 MHz, MeOD): 4.27 (s, 3H); 7.6 (dd, $J_1=3.4 \text{ Hz}$, $J_2=1.7 \text{ Hz}$, 1H); 7.86 (s, 1H); 8.27 (dd, $J_1=3.4 \text{ Hz}$, $J_2=0.8 \text{ Hz}$, 1H); 8.68 (dd, $J_1=1.7 \text{ Hz}$, $J_2=0.8 \text{ Hz}$, 1H).

（実施例76． 6-（2-フリル）-2-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリミジン-4-アミン）

【0311】

【化 1 9 5】



中間体 2 2 (1.16 g、4.85 ミリモル) を無水 DMSO (20 mL) に溶解した溶液に、ピラゾール (0.36 g、5.33 ミリモル) と炭酸セシウム (1.71 g、5.33 ミリモル) を加えた。得られた混合物を 110 °C で 2.5 時間加熱し、そして室温で一夜攪拌した。得られた溶液を水 (60 mL) に注加し、酢酸エチル (3 × 40 mL) で抽出した。有機層を水 (2 × 50 mL)、食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (5%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製し、次いでエチルエーテルを用いて磨砕して、6-(2-フリル)-2-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン (0.56 g、51%) を灰白色固体として得た。

10

【0 3 1 2】

【化 1 9 6】

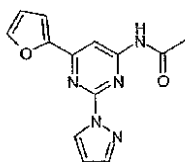
δ (250 MHz, CDCl₃): 5.33 (bs, 2H); 6.47-6.46 (m, 1H); 6.58-6.56 (m, 1H); 6.68 (s, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.56 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 8.63 (d, J=2.4 Hz, 1H).

20

(実施例 7 7. N-[6-(2-フリル)-2-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド)

【0 3 1 3】

【化 1 9 7】



実施例 7 6 の表題化合物 (0.20 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (2%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[6-(2-フリル)-2-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド (0.19 g、80%) を灰白色固体として得た。

30

【0 3 1 4】

【化 1 9 8】

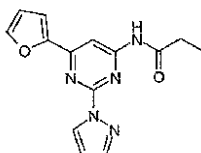
δ (250 MHz, CDCl₃): 2.21 (s, 3H); 6.46 (bs, 1H); 6.56-6.55 (m, 1H); 7.31 (d, J=3.6 Hz, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 8.29 (s, 1H); 8.55 (bs, 1H); 8.60 (d, J=2.4 Hz, 1H).

(実施例 7 8. N-[6-(2-フリル)-2-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

40

【0 3 1 5】

【化 1 9 9】



実施例 7 6 の表題化合物 (0.28 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (2%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[6-(2-フリル)-2-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド (0.28 g、80%) を灰白色固体として得た。

50

ピリミジン-4-イル] プロパンアミド (84 mg、24%) を淡黄色固体として得た。

【0316】

【化200】

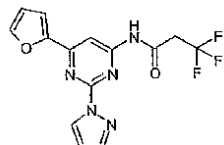
δ (250 MHz, CDCl_3): 1.27 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); 2.47 (q, $J=7.3$ Hz, 2H); 6.49-6.48 (m, 1H); 6.58-6.57 (m, 1H); 7.33 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 8.34 (bs, 1H); 8.36 (d, $J=1.2$ Hz, 1H); 8.64 (d, $J=2.4$ Hz, 1H).

(実施例79. 3, 3, 3-トリフルオロ-N-[6-(2-フリル)-2-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

【0317】

10

【化201】



実施例76の表題化合物 (0.25 g) から、実施例14に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (4%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、3, 3, 3-トリフルオロ-N-[2-(2-フリル)-2-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド (0.19 mg、49%) を灰白色固体として得た。

20

【0318】

【化202】

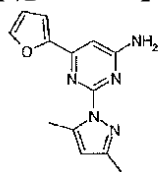
δ (250 MHz, CDCl_3): 3.32 (q, $J=9.8$ Hz, 2H); 6.51-6.49 (m, 1H); 6.61-6.59 (m, 1H); 7.37 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.63 (d, $J=2.4$ Hz, 1H); 8.68 (bs, 1H).

(実施例80. 2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-6-(2-フリル)ピリミジン-4-アミン)

【0319】

30

【化203】



中間体22 (3.00 g) から実施例76に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液としてクロロホルム/イソプロパノール (1:1) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製し、次いでシリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (5%) を用いてカラムクロマトグラフィーで再度精製して、2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-6-(2-フリル)ピリミジン-4-アミン (0.15 g、5%) を灰白色固体として得た。

40

【0320】

【化204】

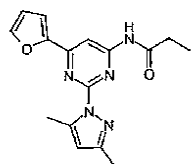
δ (250 MHz, CDCl_3): 2.33 (s, 3H); 2.72 (s, 3H); 5.18 (bs, 2H); 6.01 (s, 1H); 6.54 (dd, $J_1=6.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.63 (s, 1H); 7.15-7.13 (m, 1H); 7.55-7.54 (m, 1H).

(実施例81. N-[2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-6-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

【0321】

50

【化 2 0 5】



実施例 80 の表題化合物 (95 mg) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (10%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-6-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド (50 mg、43%) を灰白色固体として得た。 10

【0322】

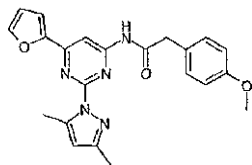
【化 2 0 6】

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.25 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.35 (s, 3H); 2.45 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 2.75 (s, 3H); 6.05 (s, 1H); 6.58-6.56 (m, 1H); 7.24-7.23 (m, 1H); 7.61 (s, 1H); 8.27 (bs, 1H); 8.33 (s, 1H).

(実施例 82. N-[2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-6-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]-2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド 20)

【0323】

【化 2 0 7】



実施例 80 の表題化合物 (100 mg) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (10%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-6-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]-2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド (50 mg、30%) を灰白色固体として得た。 30

【0324】

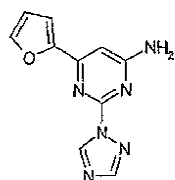
【化 2 0 8】

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.32 (s, 3H); 2.71 (s, 3H); 3.69 (s, 2H); 3.81 (s, 3H); 6.03 (s, 1H); 6.57-6.55 (m, 1H); 6.90 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); 7.24-7.20 (m, 3H); 7.60 (d, $J=1.5$ Hz, 1H); 8.35 (s, 2H).

(実施例 83. 6-(2-フリル)-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン) 40

【0325】

【化 2 0 9】



中間体 22 (0.21 g、0.88 ミリモル) を無水 DMF (3 mL) に溶解した溶液に、[1, 2, 4]-トリアゾール (60 mg、0.88 ミリモル) と炭酸カリウム (0.12 g、0.88 ミリモル) を加えた。得られた混合物を 80 °C で 2 時間加熱した。得られた溶液を水 (10 mL) に注加し、酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出した。有機層を水 (2 × 10 mL)、食塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレンを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、6-(2-フリル)-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン (70 mg、35%) を灰白色固体として得た。

【0326】

【化210】

10

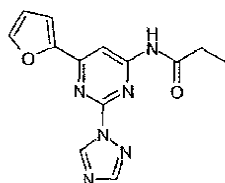
δ (200 MHz, DMSO-d₆): 6.70 (s, 1H); 6.73-6.72 (m, 1H); 7.30 (d, J=3.4 Hz, 1H); 7.57

(bs, 2H); 7.93-7.92 (m, 1H); 8.22 (s, 1H); 9.35 (s, 1H).

(実施例 84. N-[6-(2-フリル)-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

【0327】

【化211】



20

実施例 83 の表題化合物 (45 mg) から、実施例 49 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (1%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[6-(2-フリル)-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド (16 mg、28%) を灰白色固体として得た。

【0328】

【化212】

30

δ (300 MHz, DMSO-d₆): 1.16 (t, J=7.4 Hz, 3H); 2.53 (q, J=7.4 Hz, 2H); 6.66 (dd, J₁=3.4

Hz, J₂=1.8 Hz, 1H); 7.43 (dd, J₁=3.4, J₂=0.8 Hz, 1H); 7.79 (dd, J₁=1.8 Hz, J₂=0.8 Hz,

1H); 8.12 (s, 1H); 8.44 (s, 1H); 9.34 (s, 1H); 11.16 (bs, 1H).

(中間体 23. 3-アミノ-3-ピリジン-2-イルアクリロニトリル)

ピリジン-2-カルボニトリル (5.0 g、48.0 ミリモル) をトルエン (175 mL) に溶解した溶液に、カリウム tert-ブトキシド (16.2 g、0.144 モル) とアセトニトリル (3.94 g、96.0 ミリモル) を加えた。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素カリウムの飽和溶液 (200 mL) を加え、混合物をエチルエーテル (2 × 200 mL) で抽出した。有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。表題化合物が淡褐色固体として得られ (5.44 g、78%)、これをさらに特性決定することなく次の工程で使用した。

40

【0329】

(中間体 24. 4-アミノ-6-ピリジン-2-イルピリミジン-2-チオール)

中間体 23 (1.14 g) から、中間体 20 に記載の方法で得た。エチルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、4-アミノ-6-ピリジン-2-イルピリミジン-2-チオール (1.28 g、80%) を灰白色固体として得た。

【0330】

【化 2 1 3】

δ (250 MHz, DMSO- d_6): 6.70 (bs, 1H); 7.60 (m, 1H); 7.79 (bs, 1H); 8.15-7.98 (m, 2H); 8.74 (m, 1H); 11.21 (bs, 1H).

(中間体 2 5. 2-メチルスルファニル-6-ピリジン-2-イルピリミジン-4-アミン)

中間体 2 4 (4.0 g) から、中間体 2 1 に記載の方法で得た。エチルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、表題化合物 (4.16 g、97%) を橙色固体として得た。

【0 3 3 1】

10

MS (M^+): 218

(中間体 2 6. 2-メタンスルホニル-6-ピリジン-2-イルピリミジン-4-アミン)

中間体 2 5 (4.16 g) から、中間体 2 2 に記載の方法で得た。エチルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、2-メタンスルホニル-6-ピリジン-2-イルピリミジン-4-アミン (3.89 g、82%) を灰白色固体として得た。

【0 3 3 2】

【化 2 1 4】

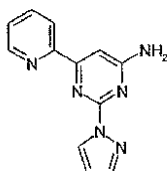
δ (250 MHz, DMSO- d_6): 3.38 (s, 3H); 7.59-7.53 (m, 2H); 7.86 (bs, 1H); 8.05-7.97 (m, 1H); 8.34 (m, 1H); 8.73 (m, 1H).

20

(実施例 8 5. 2-(1H-ピラゾール-1-イル)-6-ピリジン-2-イルピリミジン-4-アミン)

【0 3 3 3】

【化 2 1 5】



30

中間体 2 6 (0.43 g) から、実施例 7 6 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (2%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(1H-ピラゾール-1-イル)-6-ピリジン-2-イルピリミジン-4-アミン (0.25 g、47%) を灰白色固体として得た。

【0 3 3 4】

【化 2 1 6】

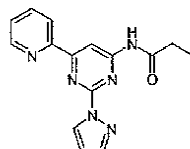
δ (250 MHz, DMSO- d_6): 6.54 (t, $J=1.7$ Hz, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.46 (bs, 2H); 7.56-7.50 (m, 1H); 7.78-7.77 (m, 1H); 7.99 (dt, $J_1=7.7$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 8.45 (d, $J=7.7$ Hz, 1H); 8.71 (d, $J=2.7$ Hz, 2H).

40

(実施例 8 6. N-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)-6-ピリジン-2-イルピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

【0 3 3 5】

【化 2 1 7】



50

実施例 85 の表題化合物 (0.19 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (2%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N- [2- (1H-ピラゾール-1-イル) -6-ピリジン-2-イルピリミジン-4-イル] プロパンアミド (0.15 g、65%) を灰白色固体として得た。

【0336】

【化218】

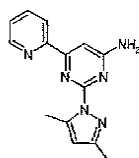
δ (250 MHz, CDCl_3): 1.28 (t, $J=7.6$ Hz, 2H); 2.49 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 6.53-6.51 (m, 1H); 7.45-7.39 (m, 1H); 7.90-7.83 (m, 2H); 8.30 (bs, 1H); 8.47 (dd, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 8.77-8.72 (m, 2H); 9.08 (s, 1H).

10

(実施例 87. 2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) -6-ピリジン-2-イルピリミジン-4-アミン)

【0337】

【化219】



20

中間体 26 (3.90 g) から、実施例 76 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／アセトニトリル (4:1 から 1:4 まで) を用いカラムクロマトグラフィーで精製し、次いでシリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／アセトニトリル／メタノール (1:4:0.25) を用いカラムクロマトグラフィーで再度精製して 2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) -6-ピリジン-2-イルピリミジン-4-アミン (0.42 g、10%) を灰白色固体として得た。

【0338】

【化220】

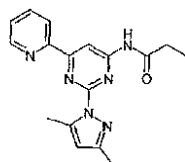
δ (250 MHz, CDCl_3): 2.35 (s, 3H); 2.79 (s, 3H); 5.26 (bs, 2H); 6.05 (s, 1H); 7.41-7.36 (m, 2H); 7.85 (dt, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 8.38-8.34 (m, 1H); 8.70-8.67 (m, 1H).

30

(実施例 88. N- [2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) -6-ピリジン-2-イルピリミジン-4-イル] プロパンアミド)

【0339】

【化221】



40

実施例 87 の表題化合物 (0.17 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (純塩化メチレンから 5% メタノールまで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N- [2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) -6-ピリジン-2-イルピリミジン-4-イル] プロパンアミド (0.10 g、64%) を灰白色固体として得た。

【0340】

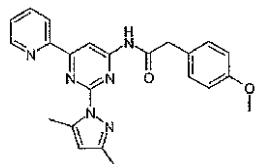
【化 2 2 2】

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.26 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.36 (s, 3H); 2.46 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 2.81 (s, 3H); 6.08 (s, 1H); 7.40 (ddd, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.85 (dt, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 8.36-8.31 (m, 2H); 8.76-8.73 (m, 1H); 9.05 (s, 1H).

(実施例 89. N-[2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-6-ピリジン-2-イルピリミジン-4-イル]-2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド)

【0 3 4 1】

【化 2 2 3】



実施例 87 の表題化合物 (0.17 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (1% から 5% まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製し、次いでシリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (純塩化メチレンから 10% メタノールまで) を用いてカラムクロマトグラフィーで再度精製して、N-[2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-6-ピリジン-2-イルピリミジン-4-イル]-2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド (94 mg, 31%) を灰白色固体として得た。

【0 3 4 2】

【化 2 2 4】

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.34 (s, 3H); 2.78 (s, 3H); 3.71 (s, 2H); 3.81 (s, 3H); 6.07 (s, 1H); 6.89-6.87 (m, 1H); 6.93-6.91 (m, 1H); 7.26-7.21 (m, 2H); 7.40 (ddd, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=4.8$ Hz, 1H); 7.84 (dt, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 8.25 (bs, 1H); 8.33 (dt, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 8.74 (dt, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 9.06 (s, 1H).

(中間体 27. 3-アミノ-3-ピリジン-3-イルアクリロニトリル)

ピリジン-3-カルボニトリル (5.00 g) から、中間体 23 に記載の方法で得た (反応時間: 3 日間)。エチルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、3-アミノ-3-ピリジン-3-イルアクリロニトリル (2.81 g, 40%) を灰白色固体として得た。

【0 3 4 3】

【化 2 2 5】

δ (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 4.58 (s, 1H); 6.96 (s, 2H); 7.46 (dd, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=4.6$ Hz, 1H); 7.98-7.93 (m, 1H); 8.64 (dd, $J_1=4.7$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 8.77 (dd, $J_1=2.5$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H).

(中間体 28. 4-アミノ-6-ピリジン-3-イルピリミジン-2-チオール)

中間体 27 (2.81 g) から中間体 20 に記載の方法で得た。エチルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、4-アミノ-6-ピリジン-3-イルピリミジン-2-チオール (3.28 g, 83%) を灰白色固体として得た。

【0 3 4 4】

【化 2 2 6】

δ (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.53 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=4.7$ Hz, 2H); 7.67 (s, 2H); 8.12-8.07 (m, 1H); 8.71 (d, $J=4.7$ Hz, 1H); 8.85 (s, 1H); 12.40 (bs, 1H).

(中間体 29. 2-メチルスルファニル-6-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル)

10

20

30

40

50

アミン)

中間体 28 (3.00 g) から実施例 21 に記載の方法で得た。エチルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、表題化合物 (2.96 g、92%) を固体として得、これをさらに特性決定することなく次の工程で使用した。

【0345】

(中間体 30. 3-メタンスルホニル-6-ピリジン-3-イルピリミジン-4-アミン)

中間体 29 (2.00 g) から中間体 22 に記載の方法で得た。エチルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、2-メタンスルホニル-6-ピリジン-3-イルピリミジン-4-アミン (1.90 g、83%) を灰白色固体として得た。

10

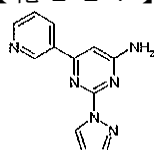
【0346】

MS (M^+): 250

(実施例 90. 2-(1H-ピラゾール-1-イル)-6-ピリジン-3-イルピリミジン-4-アミン)

【0347】

【化 227】



20

中間体 30 (1.00 g) から、実施例 76 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (2% から 3% まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(1H-ピラゾール-1-イル)-6-ピリジン-3-イルピリミジン-4-アミン (0.24 g、25%) を灰白色固体として得た。

【0348】

【化 228】

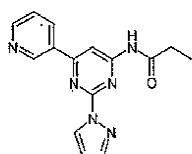
δ (250 MHz, DMSO- d_6): 6.55-6.53 (m, 1H); 6.91 (s, 1H); 7.45 (bs, 2H); 7.56 (dd, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=4.9$ Hz, 1H); 7.78 (s, 1H); 8.46-8.41 (m, 1H); 8.72-8.69 (m, 2H); 9.26-9.24 (m, 1H).

30

(実施例 91. N-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)-6-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル] プロパンアミド)

【0349】

【化 229】



実施例 90 の表題化合物 (0.14 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (2%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製し、次いでシリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (5%) を用いてカラムクロマトグラフィーで再度精製して、N-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)-6-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル] プロパンアミド (54 mg、31%) を灰白色固体として得た。

40

【0350】

【化 2 3 0】

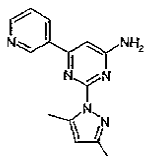
δ (250 MHz, DMSO- d_6): 1.10 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); 2.53 (q, $J=7.4$ Hz, 2H); 6.63 (m, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H); 7.65-7.60 (m, 1H); 7.88-7.87 (m, 1H); 8.51 (t, $J=1.4$ Hz, 1H); 8.55 (s, 1H); 8.78 (dd, $J_1=4.6$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H); 8.84 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=0.5$ Hz, 1H); 9.35 (d, $J=1.9$ Hz, 1H); 11.36 (s, 1H).

(実施例 9 2. 2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-6-ピリジン-3-イルピリミジン-4-アミン)

【0 3 5 1】

【化 2 3 1】

10



中間体 3 0 (1.77 g) から、実施例 7 6 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (4%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-6-ピリジン-3-イルピリミジン-4-アミン (0.35 g、8%) を灰白色固体として得た。

【0 3 5 2】

20

【化 2 3 2】

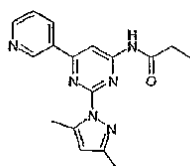
δ (250 MHz, $CDCl_3$): 2.18 (s, 3H); 2.63 (s, 3H); 6.09 (s, 1H); 6.86 (s, 1H); 7.37 (bs, 2H); 7.56 (dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=4.7$ Hz, 1H); 8.34 (dt, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 8.69 (dd, $J_1=4.7$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 9.17 (d, $J=2.2$ Hz, 1H).

(実施例 9 3. N-[2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-6-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル]-プロパンアミド)

【0 3 5 3】

【化 2 3 3】

30



実施例 9 2 の表題化合物 (0.15 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (純塩化メチレンから 2% メタノールまで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-6-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル] プロパンアミド (74 mg、41%) を灰白色固体として得た。

【0 3 5 4】

40

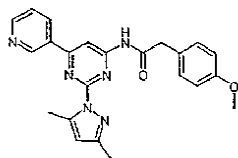
【化 2 3 4】

δ (250 MHz, $CDCl_3$): 1.27 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.48 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 2.80 (s, 3H); 6.09 (s, 1H); 7.46 (dd, $J_1=8.2$ Hz, $J_2=5.2$ Hz, 1H); 8.40-8.35 (m, 2H); 8.54 (s, 1H); 8.60 (d, $J=2.4$ Hz, 1H); 8.77-8.74 (m, 1H); 9.39-9.38 (m, 1H).

(実施例 9 4. N-[2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-6-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル]-2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド)

【0 3 5 5】

【化 2 3 5】



実施例 9 2 の表題化合物 (0.15 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (純塩化メチレンから 5 % メタノールまで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N- [2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) -6-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル] -2- (4-メトキシフェニル) アセトアミド (0.20 g、86 %) を灰白色固体として得た。

【0 3 5 6】

【化 2 3 6】

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.34 (s, 3H); 2.77 (s, 3H); 3.72 (s, 2H); 3.81 (s, 3H); 6.07 (s, 1H); 6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); 7.23 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); 7.47-7.42 (m, 1H); 8.40-8.33 (m, 2H); 8.56 (s, 1H); 8.76-8.73 (m, 1H); 9.38-9.36 (m, 1H).

(中間体 3 1. 3-アミノ-3-ピリジン-4-イルアクリロニトリル)

ピリジン-4-カルボニトリル (5.00 g) から、中間体 2 3 に記載の方法で得た (反応時間: 12 時間)。エチルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、3-アミノ-3-ピリジン-4-イルアクリロニトリルを得、これをさらに特性決定することなく次の工程で使用した。

【0 3 5 7】

(中間体 3 2. 4-アミノ-6-ピリジン-4-イルピリミジン-2-チオール)

中間体 3 1 から実施例 2 0 に記載の方法で得た。エチルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、4-アミノ-6-ピリジン-4-イルピリミジン-2-チオール (7.43 g、全収率: 76 %) を固体として得、これをさらに特性決定することなく次の工程で使用した。

【0 3 5 8】

(中間体 3 3. 2-メタンスルファニル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4-アミン)

中間体 3 2 (7.00 g) から中間体 2 1 に記載の方法で得た。エチルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、表題化合物 (6.12 g、82 %) を固体として得、これをさらに特性決定することなく次の工程で使用した。

【0 3 5 9】

(中間体 3 4. 2-メタンスルホニル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4-アミン)

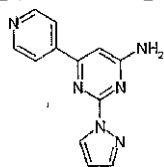
中間体 3 3 (2.00 g) から中間体 2 2 に記載の方法で得た。エチルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、2-メタンスルホニル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4-アミン (2.29 g、99 %) を固体として得、これをさらに特性決定することなく次の工程で使用した。

【0 3 6 0】

(実施例 9 5. 2- (1H-ピラゾール-1-イル) -6-ピリジン-4-イルピリミジン-4-アミン)

【0 3 6 1】

【化 2 3 7】



中間体 3 4 (2.00 g) から、実施例 7 6 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (3%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(1H-ピラゾール-1-イル)-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4-アミン (0.32 g、17%) を灰白色固体として得た。

10

【0 3 6 2】

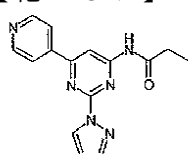
【化 2 3 8】

δ (250 MHz, DMSO- d_6): 6.56-6.54 (m, 1H); 6.95 (s, 1H); 7.53 (bs, 2H); 7.79-7.78 (m, 1H); 8.02-8.00 (m, 2H); 8.70-8.68 (m, 1H); 8.76-8.74 (m, 2H).

(実施例 9 6. N-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4-アミン])

【0 3 6 3】

【化 2 3 9】



20

実施例 9 5 の表題化合物 (0.15 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (2%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4-アミン] (64 mg、22%) を灰白色固体として得た。

【0 3 6 4】

【化 2 4 0】

δ (250 MHz, DMSO- d_6): 1.10 (t, $J=7.7$ Hz, 3H); 2.53 (q, $J=7.7$ Hz, 2H); 6.65-6.63 (m, 1H); 7.89-7.88 (m, 1H); 8.12-8.10 (m, 2H); 8.59 (s, 1H); 8.83-8.80 (m, 3H); 11.4 (bs, 1H).

30

(中間体 3 5. 3-(2-フリル)-3-オキソプロピオン酸エチルエステル)

60%水素化ナトリウム (95.4ミリモル) を炭酸ジエチル (90 ml) に溶解した溶液に、2-アセチルフラン (5.50 g、45.4ミリモル) を徐々に加えた。得られた溶液を室温で1時間攪拌し、次いで90℃で2時間攪拌した。反応混合物を氷／水に注加し、酢酸 (5 mL) を加えた。この混合物を酢酸エチル (2×75 mL) で抽出した。有機層を水 (2×50 mL)、食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル／n-ヘキサン (4:1) を用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (5.90 g、71%) を赤色油状物として得た。

40

【0 3 6 5】

【化 2 4 1】

δ (200 MHz, CDCl₃): 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); 3.86 (s, 2H); 4.21 (q, $J=7.2$ Hz, 2H); 6.58 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 7.28 (d, $J=3.4$ Hz, 1H); 7.62 (d, $J=1.7$ Hz, 1H).

(中間体 3 6. 6-(2-フリル)-2-ピリジン-2-イルピリミジン-4-オール)

50

カリウム *tert* ブトキシド (0.87 g、7.79 ミリモル) をブタノール (3 ml) に溶解した溶液に、中間体 35 (1.00 g、5.49 ミリモル) とピリジン-2-カルボキサミジン (HCl) (1.08 g、6.86 ミリモル) を加えた。得られた混合物を 135 °C で 5 時間加熱した。生成した固体を濾過し、*n*-ペンタンで洗浄した。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (1% から 3% まで) を用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して、6-(2-フリル)-2-ピリジン-2-イルピリミジン-4-オール (0.33 g、25%) を灰白色固体として得た。

【0366】

【化242】

δ (200 MHz, CDCl_3): 6.58 (s, 1H); 6.75 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 7.39 (d, $J=3.4$ Hz, 1H); 7.66-7.72 (m, 1H); 7.97 (s, 1H); 8.06-8.14 (m, 1H); 8.49 (d, $J=7.7$ Hz, 1H); 8.77 (d, $J=4.7$ Hz, 1H).

10

(中間体 37. 4-クロロ-6-(2-フリル)-2-ピリジン-2-イルピリミジン)

中間体 36 (0.33 g) から、中間体 10 に記載の方法で得た。4-クロロ-6-(2-フリル)-2-(ピリジン-2-イル)ピリミジン (0.36 g、78%) が褐色固体として得られた。

【0367】

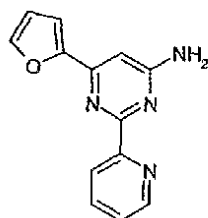
MS (M^+): 257

20

(実施例 97. 6-(2-フリル)-2-ピリジン-2-イルピリミジン-4-アミン)

【0368】

【化243】



30

中間体 37 (0.28 g) から実施例 48 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (5%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、6-(2-フリル)-2-ピリジン-2-イルピリミジン-4-アミン (0.16 mg、62%) を灰白色固体として得た。

【0369】

【化244】

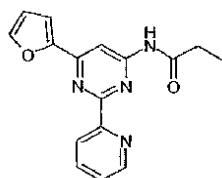
δ (300 MHz, CDCl_3): 5.55 (bs, 2H); 6.51 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.78 (s, 1H); 7.26 (d, $J=3.4$ Hz, 1H); 7.34 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=5.3$ Hz, 1H); 7.52-7.51 (m, 1H); 7.80 (dt, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 8.50 (d, $J=8.1$ Hz, 1H); 8.77-8.74 (m, 1H).

40

(実施例 98. N-[6-(2-フリル)-2-ピリジン-2-イルピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

【0370】

【化 2 4 5】



実施例 97 (0.10 g) から実施例 49 に記載の方法で得た。n-ペンタンを用いて磨砕することにより精製して、N-[6-(2-フリル)-2-ピリジン-2-イルピリミジン-4-イル]プロパンアミド (63 mg、51%) を灰白色固体として得た。

10

【0 3 7 1】

【化 2 4 6】

δ (300 MHz, CDCl_3): 1.24 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); 2.45 (q, $J=7.5$ Hz, 2H); 6.56 (dd, $J_1=3.4$, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.36 (d, $J=3.4$ Hz, 1H); 7.43-7.39 (m, 1H); 7.60-7.59 (m, 1H); 7.88 (dt, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 8.48 (s, 2H); 8.60 (d, $J=8.1$ Hz, 1H); 8.82-8.81 (m, 1H).

(中間体 38. 3-メチルピリジン-2-カルボキサミジン (HCl))

3-メチルピリジン-2-カルボニトリル (5.15 g) から、中間体 1 に記載の方法で得た。エチルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、表題化合物 (3.13 g、42%) を灰白色固体として得た。

20

【0 3 7 2】

【化 2 4 7】

δ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.41 (s, 3H); 7.56-7.67 (m, 5H); 8.40 (s, 1H); 8.56 (d, $J=3.8$ Hz, 1H).

(中間体 39. 6-アミノ-2-(3-メチルピリジン-2-イル)ピリミジン-4-オール)

中間体 38 (2.91 g) から中間体 11 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (2% から 5% まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、6-アミノ-2-(3-メチルピリジン-2-イル)ピリミジン-4-オール (0.58 g、17%) を灰白色固体として得た。

30

【0 3 7 3】

【化 2 4 8】

δ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.52 (s, 3H); 5.05 (s, 1H); 6.57 (s, 2H); 7.47 (dd, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=4.7$ Hz, 1H); 7.80 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 8.50 (d, $J=4.7$ Hz, 1H); 11.26 (bs, 1H).

(中間体 40. N-[6-クロロ-2-(3-メチルピリジン-2-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

中間体 39 (0.60 g) から中間体 12 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (5%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[6-クロロ-2-(3-メチルピリジン-2-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド (0.14 g、17%) を灰白色固体として得た。

40

【0 3 7 4】

【化 2 4 9】

δ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.10 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); 2.40-2.50 (m, 5H); 7.60 (dd, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=4.7$ Hz, 1H); 8.00 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 8.20 (s, 1H); 8.60 (d, $J=4.7$ Hz, 1H); 11.40 (bs, 1H).

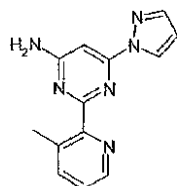
(実施例 99 及び 100. 2-(3-メチルピリジン-2-イル)-6-(1H-ピ

50

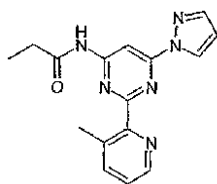
ラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン及びN-[2-(3-メチルピリジン-2-イル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

【0375】

【化250】



実施例 99



実施例 100

10

中間体40(0.14g)から中間体21に記載の方法で得た(反応温度:110℃)。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール(2%)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(3-メチルピリジン-2-イル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン(12mg、8%)とN-[2-(3-メチルピリジン-2-イル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド(5mg、4%)とを灰白色固体として得た。

【0376】

【化251】

20

実施例 99: δ (300 MHz, DMSO- d_6): 2.33 (s, 3H); 6.54 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.91 (s, 1H); 7.31 (bs, 2H); 7.37 (dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=4.7$ Hz, 1H); 7.74-7.71 (m, 1H); 7.85 (dd, $J_1=1.7$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 8.38 (bs, 1H) 8.44 (dd, $J_1=4.7$ Hz, $J_2=1.1$ Hz, 1H); 8.50 (dd, $J_1=2.75$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H).

実施例 100: δ (300 MHz, DMSO- d_6): 1.08 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.40 (s, 1H); 2.46 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 6.63 (dd, $J_1=2.8$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 7.81-7.78 (m, 1H); 7.96-7.94 (m, 1H); 8.51-8.49 (m, 1H); 8.62 (s, 1H); 8.64 (dd, $J_1=2.8$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 11.24 (bs, 1H).

(中間体41. ピリジン-3-カルボキサミジン(HCl))

30

ピリジン-3-カルボニトリル(10.0g)から中間体1に記載の方法で得た。エチルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、表題化合物(11.64g、99%)を灰白色固体として得た。

【0377】

【化252】

δ (200 MHz, DMSO- d_6): 7.66-7.70 (m, 1H); 8.23 (d, $J=6.4$ Hz, 1H); 8.80-8.90 (m, 5H); 9.00 (s, 1H).

(中間体42. 2-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-4,6-ジオール)

中間体41(11.64g)から中間体2に記載の方法で得た。エチルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、表題化合物(13.68g、75%)を灰白色固体として得た。

40

【0378】

MS (M^+): 189

(中間体43. 4,6-ジクロロ-2-(ピリジン-3-イル)ピリミジン)

中間体42(12.80g)から中間体3に記載の方法で得た(反応時間:40時間)。エチルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、4,6-ジクロロ-2-(ピリジン-3-イル)ピリミジン(6.50g、42%)を固体として得、これをさらに特性決定することなく次の工程で使用した。

【0379】

50

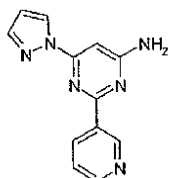
(中間体 4 4. 6-クロロ-2-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン)
 中間体 4 3 (2. 0 0 g) から中間体 4 8 に記載の方法で得た (反応時間: 2 1 時間)
 。エチルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、6-クロロ-2-(ピリジン-
 3-イル)ピリミジン-4-アミン (2. 1 4 g、7 8 %) を固体として得、これをさら
 に特性決定することなく次の工程で使用した。

【0 3 8 0】

(実施例 1 0 1. 6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-ピリジン-3-イル
 ピリミジン-4-アミン)

【0 3 8 1】

【化 2 5 3】



10

中間体 4 4 (1. 8 0 g) から実施例 2 1 に記載の方法で得た。エチルエーテルを用い
 て磨砕することにより精製して、6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-ピリジン-3-
 イルピリミジン-4-アミン (1. 4 0 g、6 7 %) を灰白色固体として得た。

【0 3 8 2】

【化 2 5 4】

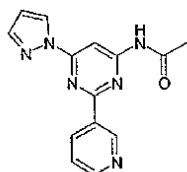
δ (250 MHz, DMSO- d_6): 6.61-6.59 (m, 1H); 6.89 (s, 1H); 7.35 (bs, 2H); 7.57-7.51 (m,
 1H); 7.87-7.86 (m, 1H); 8.71-8.66 (m, 2H); 8.86-8.83 (m, 1H); 9.55-9.53 (m, 1H).

20

(実施例 1 0 2. N-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-ピリジン-3-
 イルピリミジン-4-イル] アセトアミド)

【0 3 8 3】

【化 2 5 5】



30

実施例 1 0 1 の表題化合物 (0. 3 0 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカ
 ゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (4 %) を用いてカラムクロマト
 グラフィーで精製して、N-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-ピリジン-3-
 イルピリミジン-4-イル] アセトアミド (8 0 m g. 2 3 %) を灰白色固体として得
 た。

【0 3 8 4】

【化 2 5 6】

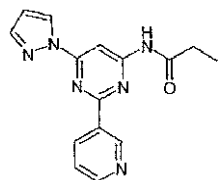
δ (250 MHz, CDCl₃): 2.33 (s, 3H); 6.53-6.51 (m, 1H); 7.46-7.40 (m, 1H); 7.83-7.82 (m,
 1H); 8.56 (bs, 1H); 8.70-8.64 (m, 3H); 8.75-8.72 (m, 1H); 9.65-9.64 (m, 1H).

40

(実施例 1 0 3. N-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-ピリジン-3-
 イルピリミジン-4-イル] プロパンアミド)

【0 3 8 5】

【化 2 5 7】



実施例 101 の表題化合物 (0.30 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (4%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル] プロパンアミド (0.16 g、41%) を灰白色固体として得た。

10

【0 3 8 6】

【化 2 5 8】

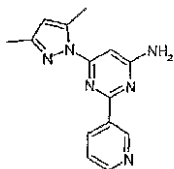
δ (250 MHz, CDCl_3): 1.30 (t, $J=7.6$, 3H); 2.56 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 6.53-6.51 (m, 1H); 7.46-7.40 (m, 1H); 7.82-7.81 (m, 1H); 8.36 (bs, 1H); 8.75-8.64 (m, 4H); 9.64-9.63 (m, 1H).

(実施例 104. 6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ピリジン-3-イルピリミジン-4-アミン)

【0 3 8 7】

20

【化 2 5 9】



中間体 44 (1.50 g) から、実施例 21 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (5%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ピリジン-3-イルピリミジン-4-アミン (1.25 g、63%) を灰白色固体として得た。

30

【0 3 8 8】

【化 2 6 0】

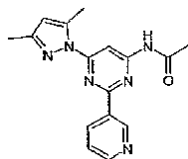
δ (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.20 (s, 3H); 2.76 (s, 3H); 6.15 (s, 1H); 6.86 (s, 1H); 7.18 (bs, 2H); 7.56-7.51 (m, 1H); 8.53-8.52 (m, 1H); 8.69-8.66 (m, 1H); 9.42-9.41 (m, 1H).

(実施例 105. N-[6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル] アセトアミド)

【0 3 8 9】

【化 2 6 1】

40



実施例 104 の表題化合物 (0.30 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (4%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製し、次いでシリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル／n-ヘキサン／メタノール (85:13:2) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル] アセトアミド (92 mg、26%) を灰白色固体として得た。

50

【 0 3 9 0 】

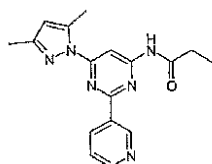
【 化 2 6 2 】

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.30 (s, 3H); 2.31 (s, 3H); 2.81 (s, 3H); 6.04 (s, 1H); 7.41 (dd, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=4.8$ Hz, 1H); 8.46 (bs, 1H); 8.60-8.55 (m, 2H); 8.71 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H); 9.58-9.56 (m, 1H).

(実施例 106. N-〔6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル〕-プロパンアミド)

【 0 3 9 1 】

【 化 2 6 3 】



10

実施例 104 の表題化合物 (0.30 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (4% から 10% まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-〔6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル〕-プロパンアミド (0.13 g, 34%) を灰白色固体として得た。

20

【 0 3 9 2 】

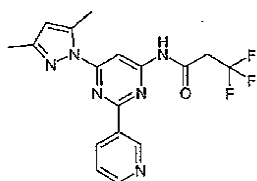
【 化 2 6 4 】

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.29 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.30 (s, 3H); 2.53 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 2.83 (s, 3H); 6.05 (s, 1H); 7.42 (ddd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=4.8$ Hz, 1H); 8.08 (bs, 1H); 8.60 (dt, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.72 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H); 9.59-9.57 (m, 1H).

(実施例 107. N-〔6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル〕-3, 3, 3-トリフルオロプロパンアミド)

【 0 3 9 3 】

【 化 2 6 5 】



30

実施例 104 の表題化合物 (0.30 g) から、実施例 14 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (4% から 10% まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-〔6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ピリジン-3-イルピリミジン-4-イル〕-3, 3, 3-トリフルオロプロパンアミド (0.11 g, 28%) を灰白色固体として得た。

40

【 0 3 9 4 】

【 化 2 6 6 】

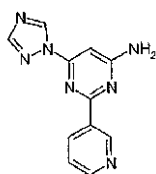
δ (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.24 (s, 3H); 2.81 (s, 3H); 3.77 (q, $J=10.9$ Hz, 2H); 6.25 (s, 1H); 7.61 (dd, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=4.7$ Hz, 1H); 8.47 (s, 1H); 8.60 (dd, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H); 8.75 (dd, $J_1=4.7$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H); 9.46 (s, 1H); 11.41 (s, 1H).

(実施例 108. 2-ピリジン-3-イル-6-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン)

50

【 0 3 9 5 】

【 化 2 6 7 】



中間体 4 4 (1 . 5 0 g) から、実施例 2 1 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (4 %) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、2-ピリジン-3-イル-6-(1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン (0 . 2 6 g、1 5 %) を灰白色固体として得た。 10

【 0 3 9 6 】

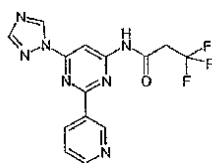
【 化 2 6 8 】

δ (250 MHz, DMSO- d_6): 6.83 (s, 1H); 7.57-7.52 (m, 3H); 8.34 (s, 1H); 8.74-8.69 (m, 2H); 9.58-9.57 (m, 1H); 9.67 (s, 1H).

(実施例 1 0 9 . 3, 3, 3-トリフルオロ-N-[2-ピリジン-3-イル-6-(1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

【 0 3 9 7 】

【 化 2 6 9 】



実施例 1 0 8 の表題化合物 (0 . 1 5 g) から、実施例 1 4 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (4 % から 1 0 % まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、3, 3, 3-トリフルオロ-N-[2-ピリジン-3-イル-6-(1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド (7 3 m g、3 3 %) を灰白色固体として得た。 30

【 0 3 9 8 】

【 化 2 7 0 】

δ (250 MHz, DMSO- d_6): 3.83 (q, J =10.9 Hz, 2H); 7.95-7.90 (m, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.46 (s, 1H); 8.97-8.93 (m, 1H); 9.10 (d, J =8.2 Hz, 1H); 9.74 (bs, 1H); 9.95 (s, 1H); 11.81 (s, 1H).

(中間体 4 5 . 6-(2-フリル)-2-ピリジン-3-イルピリミジン-4-オール)

中間体 3 5 (1 . 0 0 g) と中間体 4 1 (1 . 0 8 g) とから中間体 3 6 に記載の方法で得た。n-ペンタンを用いて磨砕することにより精製して、表題化合物 (0 . 2 7 g、2 0 %) を褐色固体として得た。 40

【 0 3 9 9 】

【 化 2 7 1 】

δ (200 MHz, DMSO- d_6): 6.26 (s, 1H); 6.64 (d, J =1.7 Hz, 1H); 7.12 (d, J =3.4 Hz, 1H); 7.44-7.50 (m, 1H); 7.81 (s, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.62 (d, J =4.7 Hz, 1H); 9.41 (s, 1H).

(中間体 4 6 . 4-クロロ-6-(2-フリル)-2-ピリジン-3-イルピリミジン)

中間体 4 5 (0 . 6 9 g) から、中間体 1 0 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且 50

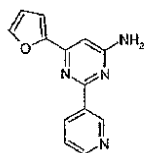
つ溶出液として塩化メチレン／メタノール（純塩化メチレンから１５％メタノールまで）を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物（０．３２ｇ、４３％）を褐色固体として得、これをさらに特性決定することなく次の工程で使用した。

【０４００】

（実施例１１０． ６－（２－フリル）－２－ピリジン－３－イルピリミジン－４－イルアミン）

【０４０１】

【化２７２】



10

中間体４６（０．３２ｇ）から、実施例４８に記載の方法で得た。シリカゲルと塩化メチレンとを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、６－（２－フリル）－２－ピリジン－３－イルピリミジン－４－イルアミン（８０ｍｇ、２７％）を灰白色固体として得た。

【０４０２】

【化２７３】

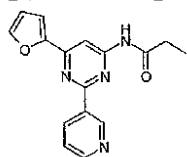
δ (300 MHz, DMSO- d_6): 6.69 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.9$ Hz, 1H); 6.70 (s, 1H); 7.15 (bs, 2H); 7.28 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.51 (dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=4.7$ Hz, 1H); 7.89 (dd, $J_1=1.9$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 8.61 (dt, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=1.9$ Hz, 1H); 8.66 (bs, 1H); 9.47 (bs, 1H).

20

（実施例１１１． N－〔６－（２－フリル）－２－ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル〕プロパンアミド）

【０４０３】

【化２７４】



30

実施例１１０の表題化合物（５５ｍｇ）から実施例４９に記載の方法で得た。n－ペンタンを用いて磨砕することにより精製して、N－〔６－（２－フリル）－２－ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル〕プロパンアミド（２８ｍｇ、４１％）を灰白色固体として得た。

【０４０４】

【化２７５】

δ (300 MHz, DMSO- d_6): 1.11 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.53 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 6.79-6.77 (m, 1H); 7.51 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.59 (dd, $J_1=8.5$ Hz, $J_2=4.4$ Hz, 1H); 8.03-8.02 (m, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.75-8.68 (m, 2H); 9.57 (d, $J=1.8$ Hz, 1H); 11.01 (s, 1H).

40

（中間体４７． ６－アミノ－２－ピリジン－４－イルピリミジン－４－オール）

ピリジン－４－カルボキサミジン塩酸塩（２．１３ｇ）から中間体９に記載の方法で得た。エチルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、表題化合物（１．２２ｇ、４８％）を灰白色固体として得た。

【０４０５】

【化 2 7 6】

δ (300 MHz, DMSO- d_6): 5.27 (s, 1H); 6.70 (s, 2H); 8.00 (d, $J=6.1$ Hz, 2H); 8.71 (d, $J=6.1$ Hz, 2H); 11.74 (bs, 1H).

(中間体 4 8. N- [6-クロロ-2-ピリジン-4-イルピリミジン-4-イル] プロパンアミド)

中間体 4 7 (1.22 g) から、中間体 1 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/ n -ヘキサン (2:1 から 4:1 まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、純粋でない N- [6-クロロ-2-ピリジン-4-イルピリミジン-4-イル] プロパンアミド (0.90 g) を得た。シリカゲルを用い且つ溶出液としてクロロホルム/メタノール (3%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して (0.49 g)、表題化合物 (0.35 g、38%) を灰白色固体として得た。

【0 4 0 6】

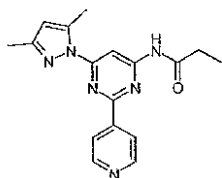
【化 2 7 7】

δ (200 MHz, $CDCl_3$): 1.29 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); 2.57 (q, $J=7.5$ Hz, 2H); 8.20 (d, $J=6.1$ Hz, 2H); 8.26 (s, 1H); 8.40 (bs, 1H); 8.80 (d, $J=6.1$ Hz, 2H).

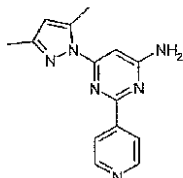
(実施例 1 1 2 及び 1 1 3. N- [6- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ピリジン-4-イルピリミジン-4-イル] プロパンアミド及び 6- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ピリジン-4-イルピリミジン-4-アミン)

【0 4 0 7】

【化 2 7 8】



実施例 112



実施例 113

中間体 4 8 (0.17 g) から、実施例 2 1 に記載の方法で得た (反応温度: 85 °C、反応時間: 20 時間)。分取 HPLC-MS で精製して、N- [6- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ピリジン-4-イルピリミジン-4-イル] プロパンアミド (19 mg、9%) と 6- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-ピリジン-4-イルピリミジン-4-アミン (5 mg、3%) とを灰白色固体として得た。

【0 4 0 8】

【化 2 7 9】

実施例 112: δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.30 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); 2.30 (s, 3H); 2.53 (q, $J=7.4$ Hz, 2H); 2.85 (s, 3H); 6.05 (s, 1H); 8.12 (bs, 1H); 8.17 (d, $J=6.1$ Hz, 2H); 8.70 (s, 1H); 8.77 (d, $J=6.1$ Hz, 2H).

実施例 113: δ (300 MHz, $CDCl_3$): 2.33 (s, 3H); 2.84 (s, 3H); 5.02 (bs, 2H); 6.06 (s, 1H); 7.00 (s, 1H); 8.21-8.19 (m, 2H); 8.76 (bs, 2H).

(中間体 4 9. 6- (2-フリル)-2-ピリジン-4-イルピリミジン-4-オール)

中間体 3 5 (1.00 g) とピリジン-4-カルボキサミジン塩酸塩とから中間体 3 6 に記載の方法で得た。 n -ペンタンを用いて磨砕することにより精製して、表題化合物 (0.38 g、29%) を褐色固体として得た。

【 0 4 0 9 】

【 化 2 8 0 】

δ (200 MHz, DMSO- d_6): 6.74 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 7.37 (d, $J=3.4$ Hz, 1H); 7.96 (d, $J=1.7$ Hz, 1H); 8.16 (d, $J=6.4$ Hz, 2H); 8.79 (d, $J=6.4$ Hz, 2H).

(中間体 50. 4-クロロ-6-(2-フリル)-2-ピリジン-4-イルピリミジン)

中間体 49 (0.63 g) から、中間体 15 に記載の方法で得た (反応時間: 2 時間)。4-クロロ-6-(2-フリル)-2-ピリジン-4-イルピリミジン (0.51 g、76%) が褐色固体として得られた。

10

【 0 4 1 0 】

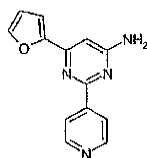
【 化 2 8 1 】

δ (200 MHz, $CDCl_3$): 6.66-6.68 (m, 1H); 7.49 (d, $J=3.4$ Hz, 1H); 7.65 (d, $J=1.7$ Hz, 1H); 7.68 (s, 1H); 8.44 (d, $J=4.9$ Hz, 2H); 8.83 (d, $J=4.9$ Hz, 2H).

(実施例 114. 6-(2-フリル)-2-ピリジン-4-イルピリミジン-4-イルアミン)

【 0 4 1 1 】

【 化 2 8 2 】



20

中間体 50 (0.51 g) から、実施例 48 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (純塩化メチレンから 2% メタノールまで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、6-(2-フリル)-2-ピリジン-4-イルピリミジン-4-アミン (0.24 g、51%) を灰白色固体として得た。

【 0 4 1 2 】

【 化 2 8 3 】

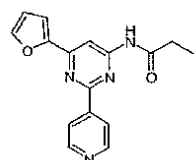
δ (300 MHz, $CDCl_3$): 4.99 (bs, 2H); 6.57-6.55 (m, 1H); 6.75 (s, 1H); 7.28 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.55-7.54 (m, 1H); 8.25 (d, $J=6.1$ Hz, 2H); 8.72 (d, $J=6.1$ Hz, 2H).

30

(実施例 115. N-[6-(2-フリル)-2-ピリジン-4-イルピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

【 0 4 1 3 】

【 化 2 8 4 】



40

実施例 114 の表題化合物 (0.14 g) から、実施例 49 に記載の方法で得た。エチルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、N-[6-(2-フリル)-2-ピリジン-4-イルピリミジン-4-イル]プロパンアミド (0.13 g、75%) を灰白色固体として得た。

【 0 4 1 4 】

【化 2 8 5】

δ (300 MHz, DMSO- d_6): 1.10 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.53 (q, $J=7.6$ Hz, 2H); 6.78 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.51 (d, $J=3.4$ Hz, 1H); 8.03 (d, $J=2.4$ Hz, 1H); 8.29 (d, $J=6.1$ Hz, 2H); 8.41 (s, 1H); 8.80 (d, $J=6.1$ Hz, 2H); 11.07 (s, 1H).

(中間体 5 1. 6-(2-フリル)-2-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-オール)

チアゾール-2-カルボキサミジン塩酸塩(中間体 1 に記載の方法で調製した)と中間体 3 5 (1. 0 0 g) から、中間体 3 6 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液としてクロロホルム/メタノール(5%)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(0. 4 0 g、2 9%)を灰白色固体として得た。

10

【0 4 1 5】

【化 2 8 6】

δ (300 MHz, $CDCl_3$): 6.60 (s, 1H); 6.74-6.72 (m, 1H); 7.27-7.24 (m, 1H); 7.97 (s, 1H); 8.15-8.12 (m, 2H).

(中間体 5 2. 4-クロロ-6-(2-フリル)-2-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミジン)

中間体 5 1 (0. 3 9 g) から、中間体 1 0 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレンを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、4-クロロ-6-(2-フリル)-2-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミジン(0. 2 0 g、4 8%)を淡黄色固体として得た。

20

【0 4 1 6】

【化 2 8 7】

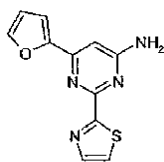
δ (300 MHz, $CDCl_3$): 6.64-6.62 (m, 1H); 7.53-7.51 (m, 1H); 7.59-7.57 (m, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.67 (s, 1H); 8.09 (s, 1H).

(実施例 1 1 6. 6-(2-フリル)-2-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-アミン)

【0 4 1 7】

30

【化 2 8 8】



中間体 5 2 (0. 2 0 g) から、実施例 4 8 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/エチルエーテル(7: 3)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、6-(2-フリル)-2-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-アミン(9 5 m g、5 1%)を灰白色固体として得た。

40

【0 4 1 8】

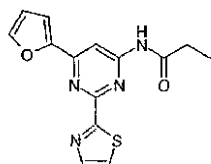
【化 2 8 9】

δ (300 MHz, $CDCl_3$): 5.22 (bs, 2H); 6.56 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.76 (s, 1H); 7.32 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.48 (d, $J=3.0$ Hz, 1H); 7.55 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.99 (d, $J=3.0$ Hz, 1H).

(実施例 1 1 7. N-[6-(2-フリル)-2-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

【0 4 1 9】

【化 2 9 0】



実施例 116 の表題化合物 (95 mg) から、実施例 49 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル／*n*-ヘキサン (1 : 1 から純酢酸エチルまで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[6-(2-フリル)-2-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド (68 mg、58 % 10)

【0 4 2 0】

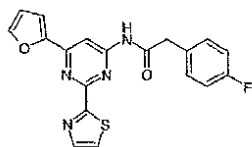
【化 2 9 1】

δ (300 MHz, CDCl_3): 1.27 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); 2.48 (q, $J=7.4$ Hz, 2H); 6.59 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 7.40 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.53 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.63 (dd, $J_1=1.7$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 8.02 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 8.24 (bs, 1H); 8.47 (s, 1H).

(実施例 118. 2-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(2-フリル)-2-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド)

【0 4 2 1】

【化 2 9 2】



実施例 116 の表題化合物 (98 mg、0.4 ミリモル) と 4-フルオロフェニルアセチルクロリド (164 μ l、1.20 ミリモル) とをピリジン (6 mL) に溶解した溶液を、120 °C で一夜加熱した。溶媒を減圧下で除去した。塩化メチレン (20 mL) を加え、得られた溶液を水 (2 $\times$ 10 mL)、食塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒を減圧下で除去した。シリカゲルを用い且つ酢酸エチル／*n*-ヘキサン (純*n*-ヘキサンから 50 % *n*-ヘキサンまで) を用いて溶出することによりカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(2-フリル)-2-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド (62 mg、59 %) を灰白色固体として得た。 30

【0 4 2 2】

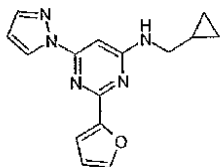
【化 2 9 3】

δ (300 MHz, CDCl_3): 3.74 (s, 2H); 6.58 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.07 (t, $J=8.6$ Hz, 2H); 7.32-7.27 (m, 2H); 7.38 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.52 (d, $J=3.0$ Hz, 1H); 7.61 (d, $J=2.8$ Hz, 1H); 8.00 (d, $J=3.0$ Hz, 1H); 8.22 (bs, 1H); 8.46 (s, 1H). 40

(実施例 119. N-(シクロプロピルメチル)-2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン)

【0 4 2 3】

【化 2 9 4】



中間体 5 (0.50 g、2.03 ミリモル) とシクロプロピルメチルアミン (0.43 g、6.08 ミリモル) とをベンタノール (12.5 mL) に溶解した溶液を、100℃ で一夜加熱した。溶媒を減圧下で除去した。カラムクロマトグラフィーでシリカゲルを用い、クロロホルムを用いて溶出することにより精製して、N-(シクロプロピルメチル)-2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン (0.55 g、70%) を固体として得た。

10

【0 4 2 4】

m. p. : 100.9 ~ 101.7 °C

【0 4 2 5】

【化 2 9 5】

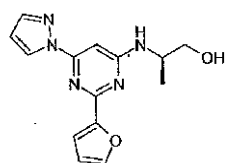
δ (300 MHz, CDCl_3): 0.27-0.32 (m, 2H); 0.57-0.63 (m, 2H); 1.06-1.18 (m, 1H); 3.24 (bs, 2H); 5.48 (bs, 1H); 6.47 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 6.56 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 6.78 (s, 1H); 7.29 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.61 (dd, $J_1=1.9$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.76 (d, $J=0.8$ Hz, 1H); 8.66 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H).

20

(実施例 120. (2R)-2-{[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アミノ}プロパン-1-オール)

【0 4 2 6】

【化 2 9 6】



30

中間体 5 (100 mg) と (R)-2-アミノプロパノール (189 μ L、2.43 ミリモル) から、実施例 119 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (純塩化メチレンから 95:5 まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、(2R)-2-{[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アミノ}プロパン-1-オール (88 mg、76%) を灰白色固体として得た。

【0 4 2 7】

m. p. : 163.0 ~ 163.8 °C

40

【0 4 2 8】

【化 2 9 7】

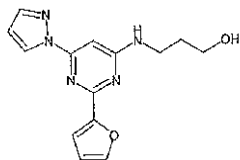
δ (300 MHz, CDCl_3): 1.32 (d, $J=6.7$ Hz, 3H); 3.65-3.83 (m, 3H); 4.11 (bs, 1H); 5.27 (bs, 1H); 6.47 (dd, $J_1=2.5$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.55 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.84 (s, 1H); 7.29 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.61 (dd, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.75 (dd, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H); 8.64 (dd, $J_1=2.5$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H).

(実施例 121. 3-{[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アミノ}プロパン-1-オール)

【0 4 2 9】

50

【化 2 9 8】



中間体 5 (100 mg) と 3-アミノ-1-プロパノール (93 μ L、1.22 ミリモル) から、実施例 119 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (純塩化メチレンから 95 : 5 まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、3- { [2- (2-フリル) -6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] アミノ } プロパン-1-オール (104 mg、90%) を灰白色固体として得た。

10

【0 4 3 0】

【化 2 9 9】

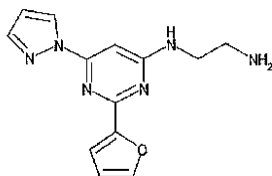
δ (300 MHz, CDCl_3): 1.80-1.86 (m, 2H); 3.70 (bs, 4H); 5.31 (bs, 1H); 6.47 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 6.55 (dd, $J_1=3.5$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 6.82 (s, 1H); 7.29 (dd, $J_1=3.5$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.61 (dd, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.75 (dd, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 8.64 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H).

20

(実施例 122. N- [2- (2-フリル) -6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] エタン-1, 2-ジアミン)

【0 4 3 1】

【化 3 0 0】



30

前駆物質中間体 2- { [2- (2-フリル) -6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] アミノ } エチルカルバミン酸 tert-ブチルを、中間体 5 (145 mg) と N-BOC-エチレンジアミン (279 μ L、1.76 ミリモル) から実施例 119 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (純塩化メチレンから 95 : 5 まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、351 mg (80%) の中間体を得た。中間体 2- { [2- (2-フリル) -6- (ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] アミノ } エチルカルバミン酸 tert-ブチル (0.28 g、0.76 ミリモル) をクロロホルム (1.7 mL) に溶解した溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.58 mL、7.56 ミリモル) を加えた。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物に水 (25 mL) を加え、炭酸カリウムを塩基性 pH まで加え、次いで塩化メチレン (2 $\times$ 20 mL) を加えた。有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、溶媒を減圧下で除去した。得られた残留物をエチルエーテル/イソプロピルエーテル (1 : 1) を用いて磨砕することにより精製して、N- [2- (2-フリル) -6- (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] エタン-1, 2-ジアミン (77 mg、38%) を灰白色固体として得た。

40

【0 4 3 2】

m. p. : 104.1 ~ 105.1 $^{\circ}\text{C}$.

【0 4 3 3】

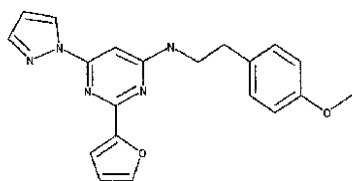
【化 3 0 1】

δ (300 MHz, CDCl_3): 2.99-3.03 (t, $J=5.9$ Hz, 2H); 3.46-3.50 (m, 2H); 5.69 (bs, 1H); 6.47 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 6.55 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.83 (s, 1H); 7.29 (d, $J=3.3$ Hz, 1H) 7.60-7.61 (m, 1H); 7.75-7.76 (m, 1H); 8.65 (d, $J=2.6$ Hz, 1H).

(実施例 1 2 3. 2-(2-フリル)-N-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-ピリミジン-4-アミン)

【0 4 3 4】

【化 3 0 2】



10

中間体 5 (100 mg) と (4-メトキシフェニル) エチルアミン (177 μL 、1.22 ミリモル) から、実施例 1 1 9 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として n -ヘキサン/酢酸エチル (10:1 から 2:1 まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(2-フリル)-N-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン (111 mg、76%) を油状物として得た。

20

【0 4 3 5】

【化 3 0 3】

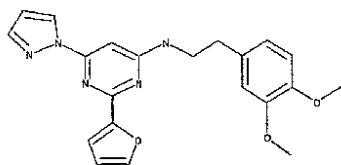
δ (300 MHz, CDCl_3): 2.92 (t, $J=7.0$ Hz, 2H); 3.65 (bs, 2H); 3.80 (s, 3H); 5.28 (bs, 1H); 6.47 (dd, $J_1=2.5$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.55 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.80 (s, 1H); 6.85-6.88 (m, 2H); 7.15-7.18 (m, 2H); 7.29 (dd, $J=3.3$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H); 7.59-7.60 (m, 1H); 7.76 (d, $J=1.1$ Hz, 1H); 8.65 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H).

(実施例 1 2 4. N-[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル]-2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-ピリミジン-4-アミン)

30

【0 4 3 6】

【化 3 0 4】



中間体 5 (100 mg) と (3, 4-ジメトキシフェニル) エチルアミン (177 μL 、1.22 ミリモル) から、実施例 1 1 9 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (純塩化メチレンから 99:1 まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル]-2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン (77 mg、49%) 油状物として得た。

40

【0 4 3 7】

【化 3 0 5】

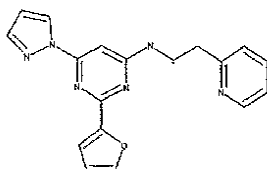
δ (300 MHz, CDCl_3): 2.92 (t, $J=7.0$ Hz, 2H); 3.67 (bs, 2H); 3.87 (s, 3H); 3.88 (s, 3H); 5.30 (bs, 1H); 6.47 (dd, $J_1=2.5$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.55 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.75-6.76 (m, 1H); 6.80-6.82 (m, 3H); 7.29 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.60 (dd, $J_1=1.7$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.75-7.77 (m, 1H); 8.65 (dd, $J=2.6$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H).

(実施例 1 2 5. 2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-N-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]ピリミジン-4-アミン)

【0 4 3 8】

【化 3 0 6】

10



中間体 5 (100 mg) と 2-(2-アミノエチル)ピリジン (145 μL 、1.22 ミリモル) から、実施例 1 1 9 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (純塩化メチレンから 8:2 まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-N-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]ピリミジン-4-アミン (86 mg、64%) を 20

【0 4 3 9】

m. p. : 110.2 ~ 110.9 $^{\circ}\text{C}$

【0 4 4 0】

【化 3 0 7】

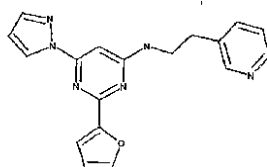
δ (300 MHz, CDCl_3): 3.14 (t, $J=6.5$ Hz, 2H); 3.88 (bs, 2H); 5.95 (bs, 1H); 6.47 (dd, $J_1=2.5$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.55 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.84 (s, 1H); 7.14-7.20 (m, 2H); 7.29 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.59-7.65 (m, 2H); 7.75-7.76 (m, 1H); 8.56-8.59 (m, 1H); 8.65 (dd, $J_1=2.5$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H).

30

(実施例 1 2 6. 2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-N-[2-(ピリジン-3-イル)エチル]ピリミジン-4-アミン)

【0 4 4 1】

【化 3 0 8】



中間体 5 (100 mg) と 3-(2-アミノエチル)ピリジン (149 mg、1.22 ミリモル) から、実施例 1 1 9 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液としてクロロホルム/メタノール (純クロロホルムから 1%メタノールまで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-N-[2-(ピリジン-3-イル)エチル]ピリミジン-4-アミン (94 mg、70%) を 40

【0 4 4 2】

m. p. : 164.0 ~ 164.9 $^{\circ}\text{C}$.

【0 4 4 3】

【化 3 0 9】

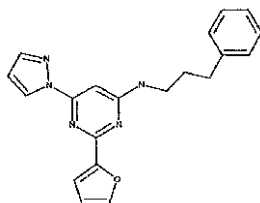
δ (300 MHz, CDCl_3): 3.00 (t, $J=6.9$ Hz, 2H); 3.71-3.75 (m, 2H); 5.30 (s, 1H); 6.48 (s, 1H); 6.55-6.56 (m, 1H); 6.82 (s, 1H); 7.24-7.30 (m, 3H); 7.57-7.60 (m, 2H); 7.76 (s, 1H); 8.50-8.53 (m, 2H); 8.65-8.66 (m, 1H).

(実施例 1 2 7. 2-(2-フリル)-N-(3-フェニルプロピル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン)

【0 4 4 4】

【化 3 1 0】

10



中間体 5 (100 mg) と 3-フェニルプロピルアミン (173 μL 、1.22 ミリモル) から、実施例 1 1 9 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として n-ヘキサン/酢酸エチル (10:1 から 2:1 まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(2-フリル)-N-(3-フェニルプロピル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン (124 mg、89%) を灰白色固体として得た。

20

【0 4 4 5】

【化 3 1 1】

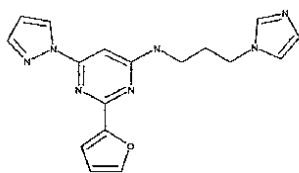
δ (300 MHz, CDCl_3): 2.01 (q, $J=7.5$ Hz, 2H); 2.76 (t, $J=7.5$ Hz, 2H); 3.41 (bs, 2H); 5.34 (bs, 1H); 6.47 (dd, $J_1=2.5$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.56 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.77 (s, 1H); 7.19-7.31 (m, 6H); 7.61 (s, 1H); 7.76 (s, 1H); 8.65-8.66 (m, 1H)

(実施例 1 2 8. 2-(2-フリル)-N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン)

【0 4 4 6】

【化 3 1 2】

30



中間体 5 (100 mg) と 3-(イミダゾール-1-イル)プロピルアミン (145 μL 、1.22 ミリモル) から、実施例 1 1 9 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (純塩化メチレンから 97:3 まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(2-フリル)-N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン (122 mg、90%) を灰白色固体として得た。

40

【0 4 4 7】

【化 3 1 3】

δ (300 MHz, CDCl_3): 2.18 (q, $J=6.7$ Hz, 2H); 3.43-3.50 (m, 2H); 4.11 (t, $J=6.7$ Hz, 2H); 5.26 (bs, 1H); 6.49 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.58 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.79 (s, 1H); 6.97-6.98 (m, 1H); 7.10-7.11 (m, 1H); 7.30 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.54 (bs, 1H); 7.63 (dd, $J_1=1.7$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.76-7.77 (dd, $J_1=1.7$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 8.66 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H).

50

(中間体 53. 2-(2-チエニル)ピリミジン-4, 6-ジオール)

中間体 13 (1.35 g) から、中間体 2 に記載の方法で得た。ジイソプロピルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、2-(2-チエニル)ピリミジン-4, 6-ジオール (0.44 g、34%) を淡黄色固体として得た。

【0448】

【化314】

δ (300 MHz, DMSO- d_6): 5.15 (s, 1H); 7.07-7.19 (m, 1H); 7.72-7.78 (m, 1H); 8.00-8.02 (m, 1H).

(中間体 54. 4, 6-ジクロロ-2-(2-チエニル)ピリミジン)

10

中間体 53 (0.44 g) から、中間体 3 に記載の方法で得た。ジイソプロピルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、4, 6-ジクロロ-2-(2-チエニル)ピリミジン (0.41 g、78%) を褐色固体として得た。

【0449】

【化315】

δ (300 MHz, $CDCl_3$): 7.12-7.20 (m, 2H); 7.54-7.60 (m, 1H); 8.05-8.08 (m, 1H).

(中間体 55. 4-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン)

中間体 54 (0.69 g) から、中間体 5 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として n-ヘキサン/酢酸エチル (純 n-ヘキサンから 3:1 まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、4-クロロ-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン (0.49 g、68%) を灰白色固体として得た。

20

【0450】

【化316】

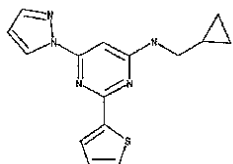
δ (300 MHz, $CDCl_3$): 6.56 (s, 1H); 7.16-7.20 (m, 1H); 7.54-7.58 (m, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 8.08-8.11 (m, 1H); 8.68 (s, 1H).

(実施例 129. N-(シクロプロピルメチル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-アミン)

30

【0451】

【化317】



中間体 55 (100 mg) とシクロプロピルメチルアミン (99 μ L、1.14 ミリモル) から、実施例 119 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として n-ヘキサン/酢酸エチル (95:5 から 90:10 まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-(シクロプロピルメチル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-アミン (98 mg、87%) を灰白色固体として得た。

40

【0452】

m. p. : 134.6 ~ 135.3 $^{\circ}C$

【0453】

【化 3 1 8】

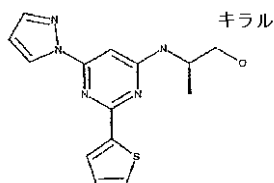
δ (300 MHz, CDCl_3): 0.31 (m, 2H); 0.60 (m, 2H); 1.08-1.18 (m, 1H); 3.27 (bs, 2H); 5.32 (bs, 1H); 6.47 (dd, $J_1=2.5$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.76 (s, 1H); 7.13 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H); 7.44 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.75 (bs, 1H); 7.97 (d, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 8.67 (d, $J=2.2$ Hz, 1H).

(実施例 130. (2R)-2-{[6-{(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}-プロパン-1-オール)

【0454】

【化 3 1 9】

10



中間体 55 (100 mg) と (R)-2-アミノプロパノール (177 μL 、2.28 ミリモル) から、実施例 119 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として n -ヘキサン／酢酸エチル (純 n -ヘキサンから 3:2 まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、(2R)-2-{[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}プロパン-1-オール (87 mg、76 %) を灰白色固体として得た。

【0455】

m. p. : 135.7 ~ 136.9 $^{\circ}\text{C}$

【0456】

【化 3 2 0】

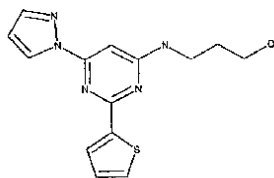
δ (300 MHz, CDCl_3): 1.33 (d, $J=6.9$ Hz, 3H); 3.66-3.72 (m, 1H); 3.81-3.87 (m, 1H); 4.23 (bs, 1H); 5.15 (bs, 1H); 6.48-6.49 (m, 1H); 6.82 (s, 1H); 7.14 (dd, $J_1=5.1$ Hz, $J_2=3.7$ Hz, 1H); 7.46 (dd, $J_1=5.1$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.76 (m, 1H); 7.97 (dd, $J_1=3.7$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 8.66 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.9$ Hz, 1H).

30

(実施例 131. 3-{[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}プロパン-1-オール)

【0457】

【化 3 2 1】



40

中間体 55 (100 mg) と 3-アミノ-1-プロパノール (87 μL 、1.148 ミリモル) から、実施例 119 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として n -ヘキサン／酢酸エチル (純 n -ヘキサンから 3:2 まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、3-{[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}プロパン-1-オール (94 mg、82 %) を灰白色固体として得た。

【0458】

m. p. : 129.9 ~ 130.8 $^{\circ}\text{C}$

【0459】

50

【化 3 2 2】

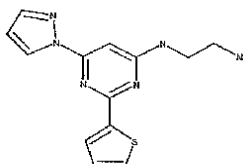
δ (300 MHz, CDCl_3): 1.87 (q, $J=6.0$ Hz, 2H); 3.73 (bs, 5H); 5.30 (s, 1H); 6.47 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.79 (s, 1H); 7.13 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H); 7.45 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.75 (dd, $J_1=1.7$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.96 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 8.65 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H).

(実施例 1 3 2. N-(2-アミノエチル)-N-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル]アミン)

【0 4 6 0】

【化 3 2 3】

10



中間体 5 5 (100 mg) と N-BOC-エチレンジアミン (180 μL 、1.14 ミリモル) から、実施例 1 2 2 に記載の合成方法で中間体 2- { [2-(2-チエニル)-6-(ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アミノ} エチルカルバミン酸 tert-ブチルを得た。最終生成物を、シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール/ NH_4OH (95:2.5:2.5) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-(2-アミノエチル)-N-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル]アミン (86 mg、(47%)) を固体として得た。

20

【0 4 6 1】

m. p. : 146.6 ~ 147.1 $^{\circ}\text{C}$

【0 4 6 2】

【化 3 2 4】

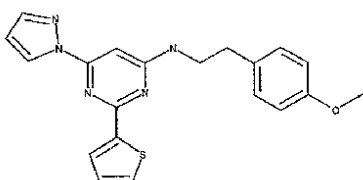
δ (300 MHz, CDCl_3): .01 (t, $J=5.8$ Hz, 2H); 3.50 (bs, 2H); 5.59 (bs, 1H); 6.46-6.48 (m, 1H); 6.80 (s, 1H); 7.11-7.15 (m, 1H); 7.45 (dt, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=1.1$ Hz, 1H); 7.75-7.76 (m, 1H); 7.97 (dd, $J_1=3.7$ Hz, $J_2=1.1$ Hz, 1H); 8.66 (d, $J=2.7$ Hz, 1H).

30

(実施例 1 3 3. N-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-アミン)

【0 4 6 3】

【化 3 2 5】



40

中間体 5 5 (100 mg) と (4-メトキシフェニル)エチルアミン (166 μL 、1.14 ミリモル) から、実施例 1 1 9 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として n-ヘキサン/酢酸エチル (純 n-ヘキサンから 4:1 まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-6-(ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-アミン (121 mg、84%) を灰白色固体として得た。

【0 4 6 4】

m. p. : 99.6 ~ 100.4 $^{\circ}\text{C}$

50

【0465】

【化326】

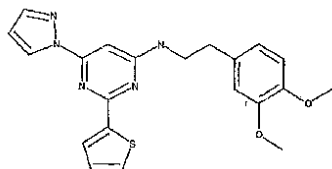
δ (300 MHz, CDCl_3): 2.92 (t, $J=7.0$ Hz, 2H); 3.67 (bs, 2H); 3.81 (m, 3H); 5.12 (bs, 1H); 6.47 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.87 (dt, $J_1=4.4$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 2H); 7.11-7.26 (m, 3H); 7.45 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H); 7.75 (d, $J=0.8$ Hz, 1H); 7.98 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.1$ Hz, 1H); 8.66 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H).

(実施例134. N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-アミン)

【0466】

10

【化327】



中間体55 (100 mg) と (3,4-ジメトキシフェニル)エチルアミン (192 μ L、1.14 mmol) から、実施例119に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液としてn-ヘキサン/酢酸エチル (85:15から70:30まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-アミン (117 mg、76%) 油状物として得た。

20

【0467】

m. p. : 116.2 ~ 117.3 $^{\circ}\text{C}$

【0468】

【化328】

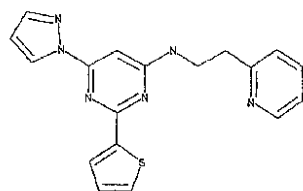
δ (300 MHz, CDCl_3): 2.93 (t, $J=7.0$ Hz, 2H); 3.70 (bs, 2H); 3.88 (s, 3H); 3.89 (m, 3H); 5.16 (bs, 1H); 6.47 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.77-6.85 (m, 4H); 7.13 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H); 7.45 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H); 7.75 (d, $J=0.8$ Hz, 1H); 7.98 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.1$ Hz, 1H); 8.66 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H).

30

(実施例135. 6-(1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2-ピリジン-3-イルエチル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-アミン)

【0469】

【化329】



40

中間体55 (100 mg) と 2-(2-アミノエチル)ピリジン (137 μ L、1.22 mmol) から、実施例119に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液としてn-ヘキサン/酢酸エチル (純n-ヘキサンから2:3まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、6-(1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2-ピリジン-3-イルエチル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-アミン (58 mg、44%) を灰白色固体として得た。

【0470】

m. p. : 132.9 ~ 133.6 $^{\circ}\text{C}$

50

【 0 4 7 1 】

【 化 3 3 0 】

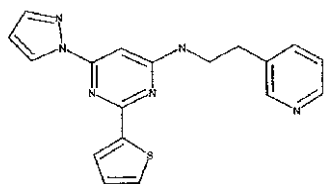
δ (300 MHz, CDCl_3): 3.16 (t, $J=6.5$ Hz, 2H); 3.90 (bs, 2H); 5.88 (t, $J=5.2$ Hz, 1H); 6.46 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 6.79 (s, 1H); 7.11-7.21 (m, 3H); 7.44 (dd, $J_1=5.1$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.63 (dt, $J_1=7.7$ Hz, $J_2=1.9$ Hz, 1H); 7.74-7.75 (m, 1H); 7.98 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H) 8.58 (m, 1 H) 8.65 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H).

(実施例 1 3 6. 6-(1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2-ピリジン-2-イルエチル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-アミン)

【 0 4 7 2 】

10

【 化 3 3 1 】



中間体 5 5 (100 mg) と 3-(2-アミノエチル)ピリジン (139 mg、1.14 ミリモル) から、実施例 1 1 9 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として n-ヘキサン/酢酸エチル (1:1 から純酢酸エチルまで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、6-(1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2-ピリジン-2-イルエチル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-アミン (106 mg、80%) を灰白色固体として得た。

20

【 0 4 7 3 】

m. p. : 159.0 ~ 160.5 °C

【 0 4 7 4 】

【 化 3 3 2 】

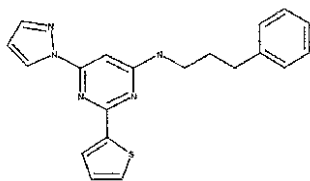
δ (300 MHz, CDCl_3): 3.02 (t, $J=7.14$ Hz, 2 H) 3.75 (m, 2 H) 5.16 (s, 1 H) 6.48 (m, $J=2.75$, 1.65 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 7.14 (dd, $J=5.08$, 3.71 Hz, 1 H) 7.25 (dd, $J=4.53$, 0.69 Hz, 1 H) 7.28 (dd, $J=4.81$, 0.69 Hz, 1 H) 7.47 (dd, $J=4.94$, 1.37 Hz, 1 H) 7.59 (m, $J=7.69$, 1.65, 0.55 Hz, 1 H) 7.75 (dd, $J=1.51$, 0.69 Hz, 1 H) 7.99 (dd, $J=3.71$, 1.24 Hz, 1 H) 8.51 (dd, $J=4.67$, 1.65 Hz, 1 H) 8.55 (d, $J=1.65$ Hz, 1 H) 8.67 (dd, $J=2.75$, 0.82 Hz, 1 H).

30

(実施例 1 3 7. N-(3-フェニルプロピル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-アミン)

【 0 4 7 5 】

【 化 3 3 3 】



40

中間体 5 5 (100 mg) と 3-フェニルプロピルアミン (162 μ L、1.14 ミリモル) から、実施例 1 1 9 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として n-ヘキサン/酢酸エチル (95:5 から 90:10 まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-{3-フェニルプロピル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-アミン (98 mg、72%) を灰白色固体として得た。

【 0 4 7 6 】

50

m. p. : 83.6 ~ 84.5 °C

【0477】

【化334】

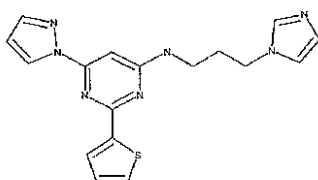
δ (300 MHz, CDCl_3): 2.02 (q, $J=7.4$ Hz, 2H); 2.76 (t, $J=7.4$ Hz, 2H); 3.44 (bs, 2H); 5.17 (bs, 1H); 6.47 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.74 (s, 1H); 7.22-7.31 (m, 6H); 7.45 (dd, $J_1=5.1$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.75 (dd, $J_1=1.7$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 7.95 (dd, $J_1=3.7$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 8.66 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H).

(実施例138. N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)-ピリミジン-4-アミン)

10

【0478】

【化335】



中間体5 (100 mg) と 3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミン (136 μL 、1.14 ミリモル) から、実施例119に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (97:3まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-アミン (130 mg、98%) を灰白色固体として得た。

20

【0479】

【化336】

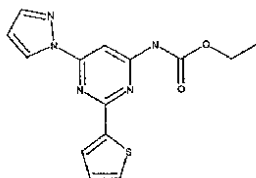
δ (300 MHz, CDCl_3): 2.20 (q, $J=7.0$ Hz, 2H); 3.46-3.54 (m, 2H); 4.11 (t, $J=7.0$ Hz, 2H); 5.14 (bs, 1H); 6.48 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 6.77 (s, 1H); 6.97 (t, $J=1.2$ Hz, 1H); 7.10 (t, $J=1.2$ Hz, 1H); 7.14 (dd, $J_1=5.1$ Hz, $J_2=3.7$ Hz, 1H); 7.47 (dd, $J_1=5.1$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.54 (s, 1H); 7.75 (dd, $J_1=1.5$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H); 7.97 (dd, $J_1=3.7$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 8.66 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H).

30

(実施例139. 6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イル]カルバミン酸エチル)

【0480】

【化337】



40

実施例56の表題化合物 (0.37 g、1.52 ミリモル)、ピロ炭酸ジエチル (246 μL 、1.67 ミリモル) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (50 mg、0.41 ミリモル) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解した溶液を、45 °C で一夜加熱した。反応溶液を水 (40 mL) に注加し、酢酸エチル (2 $\times$ 25 mL) で抽出した。有機層を水 (2 $\times$ 25 mL)、食塩水 (25 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲルを用い且つ溶出液として n-ヘキサン/酢酸エチル (9:1) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-イルカルバミン酸エチル (34 mg、7%) を灰白

50

色固体として得た。

【0481】

【化338】

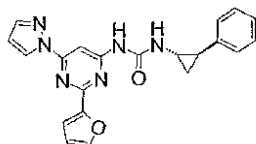
δ (300 MHz, CDCl_3): 1.35 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); 4.31 (d, $J=7.0$ Hz, 2H); 6.50 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.15 (dd, $J_1=5.1$ Hz, $J_2=3.7$ Hz, 1H); 7.49 (dd, $J_1=5.1$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 7.52 (bs, 1H); 7.80 (dd, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H); 7.99 (dd, $J_1=3.7$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.66 (dd, $J_1=2.6$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H).

(実施例140. N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-N'-[(1S*, 2R*)-2-フェニルシクロプロピル]ウレア (*は相対トランス構造を表す))

10

【0482】

【化339】



実施例1の表題化合物(0.22g、0.97ミリモル)を無水テトラヒドロフラン(14mL)に溶解し、 -78°C に冷却した溶液に、n-ブチルリチウムの2.5Mヘキサン溶液(0.78mL)を加えた。得られた混合物を -78°C で1時間攪拌し、次いで(1S*, 2R*)-2-フェニルシクロプロピルイソシアネート(0.22mg、1.40ミリモル)を無水テトラヒドロフラン(2mL)に溶解した溶液を徐々に加えた。得られた混合物を室温で2時間放置した。水(15mL)に加え、有機相を酢酸エチル(20mL)で希釈した。有機層を食塩水(2×20mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、溶媒を減圧下で除去した。カラムクロマトグラフィーでシリカゲルを用い、溶出液として塩化メチレン/メタノール(99:1)を用いて溶出することによって精製し、次いで分取HPLC-MSで精製して、N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-N'-[(1S*, 2R*)-2-フェニルシクロプロピル]ウレア(*は相対トランス構造を表す)(150mg、40%)を灰白色固体として得た。

20

30

【0483】

【化340】

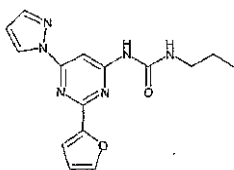
δ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.18-1.32 (m, 1H); 2.05-2.12 (m, 1H); 2.81-2.88 (m, 1H); 6.64 (s, 1H); 6.76 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.14-7.22 (m, 3H); 7.26-7.31 (m, 2H); 7.44 (d, $J=3.1$ Hz, 1H); 7.89 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.98 (s, 1H); 8.10 (bs, 1H); 8.75 (d, $J=2.3$ Hz, 1H); 9.96 (bs, 1H).

(実施例141. N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-N'-プロピルウレア)

40

【0484】

【化341】



実施例1の表題化合物(0.22g)とプロピルイソシアネート(0.12g、1.40ミリモル)から、実施例140に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液とし

50

て塩化メチレン／メタノール（９９：１）を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、*N*-〔２-（２-フリル）-６-（１*H*-ピラゾール-１-イル）ピリミジン-４-イル〕-*N*'-プロピルウレア（６８ｍｇ、２０％）を灰白色固体として得た。

【０４８５】

【化３４２】

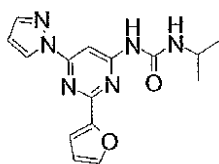
δ (300 MHz, DMSO- d_6): 0.94 (t, J =7.4 Hz, 3H); 1.53 (h, J =7.4 Hz, 2 H); 3.18 (q, J =7.4 Hz, 2H); 6.65 (dd, J_1 =2.7 Hz, J_2 =1.7 Hz, 1H); 6.75 (dd, J_1 =3.4 Hz, J_2 =1.7 Hz, 1H); 7.44 (dd, J_1 =3.4 Hz, J_2 =0.8 Hz, 1H); 7.86 (bs, 1H); 7.92 (dd, J_1 =1.7 Hz, J_2 =0.7 Hz, 1H); 7.96 (dd, J_1 =1.7 Hz, J_2 =0.8 Hz, 1H); 8.75 (dd, J_1 =2.7 Hz, J_2 =0.7 Hz, 1H); 9.97 (bs, 1 H).

10

（実施例１４２． *N*-〔２-（２-フリル）-６-（１*H*-ピラゾール-１-イル）ピリミジン-４-イル〕-*N*'-イソプロピルウレア）

【０４８６】

【化３４３】



20

実施例１の表題化合物（０．２２ｇ）とイソプロピルイソシアネート（０．１２ｇ、１．４０ミリモル）から、実施例１４０に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール（９９：１）を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、*N*-〔２-（２-フリル）-６-（１*H*-ピラゾール-１-イル）ピリミジン-４-イル〕-*N*'-イソプロピルウレア（１４７ｍｇ、４８％）を灰白色固体として得た。

【０４８７】

【化３４４】

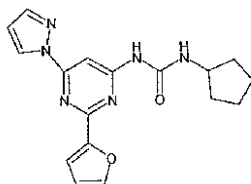
δ (400 MHz, DMSO- d_6): 1.19 (d, J =6.7 Hz, 6H); 3.84 (h, J =6.7 Hz, 1H); 6.64 (s, 1H); 6.75 (s, 1H); 7.42 (d, J =3.1 Hz, 1H); 7.80 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.97 (s, 1H); 8.75 (d, J =2.3 Hz, 1H); 9.87 (s, 1 H).

30

（実施例１４３． *N*-シクロペンチル-*N*'-〔２-（２-フリル）-６-（１*H*-ピラゾール-１-イル）ピリミジン-４-イル〕ウレア）

【０４８８】

【化３４５】



40

実施例１の表題化合物（０．２２ｇ）とシクロペンチルイソシアネート（０．１６ｇ、１．４０ミリモル）から、実施例１４０に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール（９９：１）を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、*N*-シクロペンチル-*N*'-〔２-（２-フリル）-６-（１*H*-ピラゾール-１-イル）ピリミジン-４-イル〕ウレア（１２５ｍｇ、３８％）を灰白色固体として得た。

【０４８９】

【化 3 4 6】

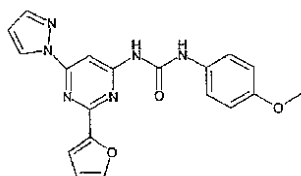
δ (300 MHz, DMSO- d_6): 1.42-1.54 (m, 2H); 1.55-1.66 (m, 2H); 1.67-1.75 (m, 2H); 1.84-1.96 (m, 2H); 3.99-4.09 (m, 1H); 6.65 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 6.76 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 7.43 (d, $J=2.7$ Hz, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.92 (d, $J=1.1$ Hz, 1H); 7.97 (s, 1H); 8.10 (bs, 1H); 8.75 (d, $J=2.7$ Hz, 1H); 9.89 (s, 1H).

(実施例 1 4 4. N-〔2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル〕-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア)

【0 4 9 0】

【化 3 4 7】

10



実施例 1 の表題化合物 (0.22 g) と 4-メトキシベンゼンイソシアネート (0.21 g、1.40 ミリモル) から、実施例 1 4 0 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (98:2) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-〔2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル〕-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア (82 mg、22%) を灰白色固体として得た。

20

【0 4 9 1】

【化 3 4 8】

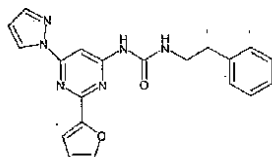
δ (400 MHz, DMSO- d_6): 3.75 (s, 3H); 6.66 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.78 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.93-7.0 (m, 2H); 7.46-7.52 (m, 3H); 7.89 (s, 1H); 7.94 (s, 1H); 8.03 (s, 1H); 8.78 (d, $J=2.7$ Hz, 1H); 10.13 (s, 1H); 10.17 (bs, 1H).

(実施例 1 4 5. N-〔2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル〕-N'-(2-フェニルエチル)ウレア)

30

【0 4 9 2】

【化 3 4 9】



実施例 1 の表題化合物 (0.22 g) と フェネチルイソシアネート (0.21 g、1.40 ミリモル) から、実施例 1 4 0 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (99:1) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-〔2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル〕-N'-(2-フェニルエチル)ウレア (35 mg、10%) を灰白色固体として得た。

40

【0 4 9 3】

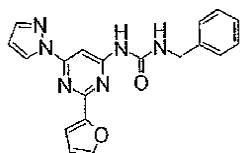
【化 3 5 0】

δ (400 MHz, DMSO- d_6): 2.83 (t, $J=7.0$ Hz, 2H); 3.47 (q, $J=7.0$ Hz, 2H); 6.64 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 6.72 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.18-7.24 (m, 1H); 7.26-7.34 (m, 5H); 7.64 (bs, 1H); 7.90-7.92 (m, 2H); 7.93-7.95 (m, 1H); 8.73 (d, $J=2.7$ Hz, 1H); 9.98 (bs, 1H).

(実施例 1 4 6. N-ベンジル-N'-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]ウレア)

【0 4 9 4】

【化 3 5 1】



10

実施例 1 の表題化合物 (0.22 g) とベンジルイソシアネート (0.19 g、1.40 ミリモル) から、実施例 1 4 0 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (99:1 から 85:5 まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製し、次いで分取 HPLC-MS で精製して、N-ベンジル-N'-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]ウレア (10 mg、3%) を灰白色固体として得た。

20

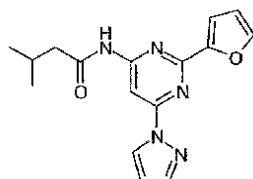
【0 4 9 5】

MS (M^+): 360

(実施例 1 4 7. N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-3-メチルブタンアミド)

【0 4 9 6】

【化 3 5 2】



30

実施例 1 の表題化合物 (0.24 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/n-ヘキサン (1:1) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-3-メチルブタンアミド (0.38 g、85%) を灰白色固体として得た。

【0 4 9 7】

【化 3 5 3】

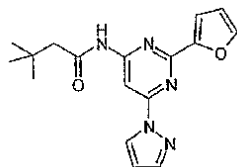
40

δ (400 MHz, $CDCl_3$): 1.21 (s, 9H); 2.38 (s, 2H); 6.51-6.48 (m, 1H); 6.60-6.58 (m, 1H); 7.34 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 8.13 (bs, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.62 (d, $J=2.4$ Hz, 1H).

(実施例 1 4 8. N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-3, 3-ジメチルブタンアミド)

【0 4 9 8】

【化 3 5 4】



実施例 1 の表題化合物 (0.24 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル／*n*-ヘキサン (1 : 1) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-3, 3-ジメチルブタンアミド (0.41 g、91%) を灰白色固体として得た。 10

【0 4 9 9】

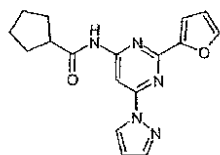
【化 3 5 5】

δ (400 MHz, CDCl_3): 1.28 (d, $J=7.0$ Hz, 6H); 2.36 (d, $J=7.0$ Hz, 2H); 2.58 (h, $J=7.0$ Hz, 1H); 6.51-6.48 (m, 1H); 6.60-6.58 (m, 1H); 7.34 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 8.13 (bs, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.62 (d, $J=2.4$ Hz, 1H).

(実施例 1 4 9. N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]シクロペンタンカルボキサミド)

【0 5 0 0】

【化 3 5 6】



実施例 1 の表題化合物 (0.15 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレンを用いてカラムクロマトグラフィーで精製し、次いでジエチルエーテルを用いて磨砕することにより、N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]シクロペンタンカルボキサミド (0.12 g、55%) を灰白色固体として得た。 30

【0 5 0 1】

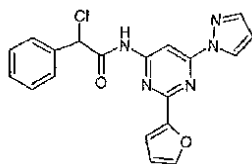
【化 3 5 7】

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.98-1.60 (m, 8H); 2.76 (q, $J=7.8$ Hz, 1H); 6.49 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H); 6.59 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.34 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.63 (m, 1H); 7.78 (m, 1H); 8.16 (bs, 1H); 8.61 (s, 1H); 8.62 (d, $J=2.7$ Hz, 1H).

(実施例 1 5 0. 2-クロロ-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-2-フェニルアセトアミド)

【0 5 0 2】

【化 3 5 8】



実施例 1 の表題化合物 (0.10 g、0.44 ミリモル) と触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンを塩化メチレン (2.3 mL) に溶解した溶液に、ピリジン (71 μ L、0. 40

88ミリモル)と、クロロ(フェニル)アセチルクロリド(139 μ L、0.88ミリモル)を塩化メチレン(1mL)に溶解した溶液とを加えた。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、さらにピリジン(36 μ L、0.44ミリモル)とクロロ(フェニル)アセチルクロリド(70 μ L、0.44ミリモル)とを加えた。反応混合物を室温でさらに12時間放置した。得られた溶液を塩化メチレン(20mL)で希釈し、1Nクエン酸(2 $\times$ 10mL)、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液(2 $\times$ 10mL)、食塩水(10mL)で洗浄し、乾燥した(Na_2SO_4)。溶媒を減圧下で除去した。カラムクロマトグラフィーでシリカゲルを用い、酢酸エチル/n-ヘキサン(3:7)を用いて溶出することにより精製して、2-クロロ-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-2-フェニルアセトアミド(0.108g、65%)を灰白色固体として得た。

10

【0503】

【化359】

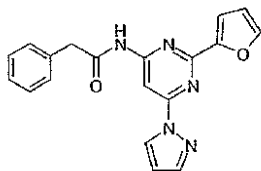
δ (400 MHz, CDCl_3): 5.53 (s, 1H); 6.49-6.50 (m, 1H); 6.61 (dd, $J_1=2.4$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 7.30-7.42 (m, 4H); 7.50-7.60 (m, 2H); 7.66 (s, 1H); 7.78 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.64 (d, $J=2.8$ Hz, 1H); 8.97 (s, 1H).

(実施例151. N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-2-フェニルアセトアミド)

【0504】

20

【化360】



実施例1の表題化合物(0.1g)とフェニルアセチルクロリド(0.136g、0.88ミリモル)から、実施例150に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/n-ヘキサン(2:8)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-2-フェニルアセトアミド(58mg、38%)を灰白色固体として得た。

30

【0505】

【化361】

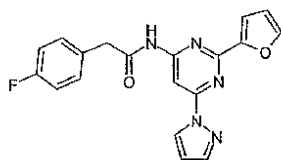
δ (400 MHz, CDCl_3): 3.79 (s, 2H); 6.49 (dd, $J_1=2.8$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 6.57 (dd, $J_1=3.2$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 7.25-7.45 (m, 6H); 7.64 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 8.07 (bs, 1H); 8.59 (s, 1H); 8.62 (d, $J=2.8$ Hz, 1H).

(実施例152. 2-(4-フルオロフェニル)-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド)

40

【0506】

【化362】



実施例1の表題化合物(0.1g)と(4-フルオロフェニル)アセチルクロリド(121 μ L、0.88ミリモル)から、実施例150に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/n-ヘキサン(3:7)を用いてカラムクロマトグラフ

50

ィーで精製して、2-(4-フルオロフェニル)-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド(82mg、51%)を灰白色固体として得た。

【0507】

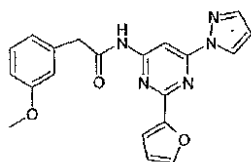
【化363】

δ (400 MHz, CDCl_3): 3.78 (s, 2H); 6.51 (dd, $J_1=2.4$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 6.60 (dd, $J_1=2.8$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 7.10 (t, $J=8.6$ Hz, 2H); 7.25-7.35 (m, 3H); 7.64 (s, 1H); 7.81 (s, 1H); 8.08 (s, 1H); 8.61 (s, 1H); 8.64 (d, $J=2.4$ Hz, 1H).

(実施例153. N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-2-(3-メトキシフェニル)アセトアミド) 10

【0508】

【化364】



実施例1の表題化合物(0.10g、0.44ミリモル)と触媒量の4-ジメチルアミノピリジンをピリジン(2.3mL)に溶解した溶液に、(3-メトキシフェニル)アセチルクロリド(0.162g、0.88ミリモル)をピリジン(1.3mL)に溶解した溶液を加えた。得られた混合物を80℃で一夜攪拌した。得られた溶液を酢酸エチル(30mL)で希釈し、1Nクエン酸(3×20mL)、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液(2×15mL)、食塩水(10mL)で洗浄し、乾燥した(Na_2SO_4)。溶媒を減圧下で除去した。カラムクロマトグラフィーでシリカゲルを用い、酢酸エチル/n-ヘキサン(1:2)を用いて溶出することにより精製して、N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-2-(3-メトキシフェニル)アセトアミド(0.06g、36%)を灰白色固体として得た。

【0509】

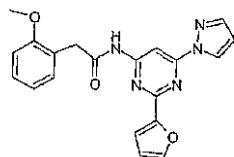
【化365】

δ (400 MHz, CDCl_3): 3.76 (s, 2H); 3.83 (s, 3H); 6.47-6.51 (m, 1H); 6.55-6.59 (m, 1H); 6.80-7.00 (m, 3H); 7.20-7.40 (m, 2H); 7.61 (s, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.07 (s, 1H); 8.55-8.65 (m, 2H).

(実施例154. N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-2-(2-メトキシフェニル)アセトアミド)

【0510】

【化366】



実施例1の表題化合物(0.1g)と(2-メトキシフェニル)アセチルクロリド(0.162g、0.88ミリモル)から、実施例153に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/n-ヘキサン(1:2)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-2-(2-メトキシフェニル)アセトアミド(78mg、47%)を灰白色固体として得た。

【 0 5 1 1 】

【 化 3 6 7 】

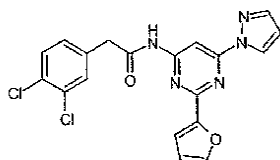
δ (400 MHz, CDCl_3): 3.78 (s, 2H); 3.96 (s, 3H); 6.46-6.49 (m, 1H); 6.56-6.59 (m, 1H); 6.93-7.03 (m, 2H); 7.27-7.35 (m, 3H); 7.62 (s, 1H); 7.78 (s, 1H); 8.54 (bs, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.62 (d, $J=2.8$ Hz, 1H).

(実施例 155. 2-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド)

【 0 5 1 2 】

【 化 3 6 8 】

10



実施例 1 の表題化合物 (0.1 g) と (3, 4-ジクロロフェニル) アセチルクロリド (0.197 g、0.88 ミリモル) から、実施例 150 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/ n -ヘキサン (3:7) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド (58 mg、32%) を灰白色固体として得た。

20

【 0 5 1 3 】

【 化 3 6 9 】

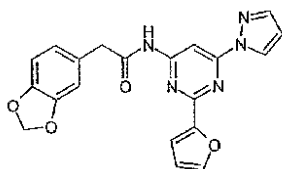
δ (400 MHz, CDCl_3): 3.72 (s, 2H); 6.49 (dd, $J_1=2.8$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H); 6.59 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H); 7.16-7.20 (m, 1H); 7.32-7.35 (m, 1H); 7.42-7.47 (m, 2H); 7.62 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 8.13 (bs, 1H); 8.55 (s, 1H); 8.62 (d, $J=2.8$ Hz, 1H).

(実施例 156. 2-(1, 3-ジベンゾジオキソール-5-イル)-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド)

30

【 0 5 1 4 】

【 化 3 7 0 】



実施例 1 の表題化合物 (0.1 g) とベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-アセチルクロリド (0.175 g、0.88 ミリモル) から、実施例 150 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/ n -ヘキサン (1:2) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド (92 mg、54%) を黄色固体として得た。

40

【 0 5 1 5 】

【 化 3 7 1 】

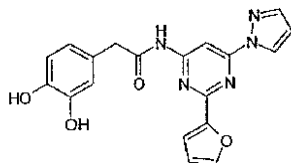
δ (400 MHz, CDCl_3): 3.70 (s, 2H); 5.99 (s, 2H); 6.49 (dd, $J_1=2.8$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 6.57 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H); 6.75-6.84 (m, 3H); 7.33 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.61 (d, $J=0.8$ Hz, 1H); 7.79 (d, $J=1.6$ Hz, 1H); 8.04 (s, 1H); 8.59 (s, 1H); 8.62 (d, $J=2.8$ Hz, 1H).

50

(実施例 157. 2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド)

【0516】

【化372】



実施例 11 の表題化合物 (0.10 g、0.247 ミリモル) を塩化メチレン (2.5 mL) に溶解した溶液に、塩化メチレンに溶解した三臭化ホウ素の 1 M 溶液 (2 mL、2 ミリモル) を窒素雰囲気下で -40 °C で加えた。得られた溶液を -40 °C で 30 分間攪拌した後に、室温まで加温した。エタノール (3.5 mL) を 0 °C で徐々に加えることによって反応を停止させ、反応混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (50 mL) に加え、酢酸エチル (30 mL) で希釈し、2 つの層を分離した。水性層を酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出し、有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。カラムクロマトグラフィーでシリカゲルを用い、塩化メチレン/メタノール (98:2) を用いて溶出することにより精製して、2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド (39 mg、42%) を灰白色固体として得た。

【0517】

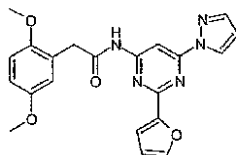
【化373】

δ (400 MHz, DMSO-d₆): 3.61 (s, 2H); 6.58-6.70 (m, 3H); 6.75 (dd, J₁=3.2 Hz, J₂=1.6 Hz, 1H); 6.77 (d, J=2.0 Hz, 1H); 7.48 (d, J=3.2 Hz, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.97 (s, 1H); 8.42 (s, 1H); 8.74 (s, 1H); 8.77 (d, J=2.2 Hz, 1H); 8.86 (s, 1H); 11.29 (s, 1H).

(実施例 158. 2-(2,5-ジメトキシフェニル)-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド)

【0518】

【化374】



実施例 1 の表題化合物 (0.1 g) と (2,5-ジメトキシフェニル)アセチルクロリド (0.19 g、0.88 ミリモル) から、実施例 153 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/n-ヘキサン (2:8) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(2,5-ジメトキシフェニル)-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド (165 mg、93%) を灰白色固体として得た。

【0519】

【化375】

δ (400 MHz, CDCl₃): 3.75 (s, 2H); 3.78 (s, 3H); 3.92 (s, 3H); 6.48 (dd, J₁=2.8 Hz, J₂=1.6 Hz, 1H); 6.57 (dd, J₁=3.2 Hz, J₂=1.6 Hz, 1H); 6.80-6.92 (m, 3H); 7.30 (d, J=3.6 Hz, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.78 (s, 1H); 8.55 (s, 1H); 8.62 (d, J=2.8 Hz, 1H).

(中間体 56. (4-クロロ-3-メチルフェニル)酢酸)

4-クロロ-3-メチルアセトフェノン (25 g、0.148 モル) と硫黄 (4.70 g、0.148 モル) を

g、0.146モル)とをモルホリン(14.1mL、0.161モル)に懸濁した懸濁物を、140℃で一夜攪拌した。得られた混合物を冷却し、エチルエーテル(50mL)で希釈した。生成した固体を濾過し、エチルエーテル(2×25mL)で洗浄し、エタノール(540mL)に溶解した。この溶液に、水(100mL)と水酸化カリウム(84g、1.5モル)を加えた。得られた混合物を90℃で一夜攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗製反応混合物を水で希釈した。水性層をエチルエーテル(2×50mL)で洗浄し、1N塩酸で酸性化し、エチルエーテル(3×50mL)で抽出した。有機層を1N塩酸(2×25mL)、水(2×25mL)、食塩水(25mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、溶媒を減圧下で除去した。生成した固体を濾過し、n-ヘキサン(50mL)で洗浄して、表題化合物(11.15g、41%)を黄色固体として得た。

10

【0520】

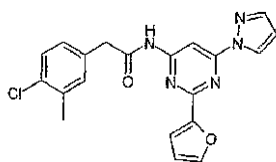
【化376】

δ (300 MHz, CDCl_3): 2.34 (s, 3H); 3.60 (s, 2H); 7.02-7.11 (m, 1H); 7.16-7.22 (m, 1H); 7.27-7.34 (m, 1H).

(実施例159. 2-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-ピリミジン-4-イル]アセトアミド)

【0521】

【化377】



20

(4-クロロ-3-メチルフェニル)酢酸(0.162g、0.88ミリモル)と触媒量のDMFとを塩化メチレン(2mL)に加えた溶液に、塩化オキサリル(84 μ L、0.97ミリモル)を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、(4-クロロ-3-メチルフェニル)アセチルクロリドを得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。実施例1の表題化合物(0.1g)と(4-クロロ-3-メチルフェニル)アセチルクロリド(0.179g、0.88ミリモル)から、実施例153に記載の方法で、2-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミドを得た。カラムクロマトグラフィーでシリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/n-ヘキサン(1:9)を用いて精製して、表題化合物(55mg、32%)を灰白色固体として得た。

30

【0522】

【化378】

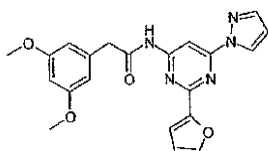
δ (400 MHz, CDCl_3): 2.39 (s, 3H); 3.71 (s, 2H); 6.49 (dd, $J_1=2.4$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 6.58 (dd, $J_1=3.2$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 7.08-7.13 (m, 1H); 7.19-7.26 (m, 1H); 7.32-7.37 (m, 2H); 7.62 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 8.06 (bs, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.62 (d, $J=2.8$ Hz, 1H).

40

(実施例160. 2-(3,5-ジメトキシフェニル)-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド)

【0523】

【化 3 7 9】



実施例 1 の表題化合物 (0.3 g) と (3, 5-ジメトキシフェニル) アセチルクロリド (0.567 g、2.64 ミリモル) から、実施例 153 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル／*n*-ヘキサン (2 : 8) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、2-((3, 5-ジメトキシフェニル)-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド (188 mg、35%) を灰白色固体として得た。

10

【0524】

【化 3 8 0】

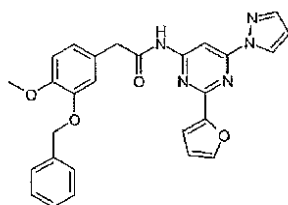
δ (400 MHz, CDCl_3): 3.71 (s, 2H); 3.79 (s, 6H); 6.41-6.44 (m, 1H); 6.45-6.48 (m, 2H); 6.49 (dd, $J_1=2.8$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H); 6.57 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H); 7.32 (d, $J=3.6$ Hz, 1H); 7.61 (d, $J=1.6$ Hz, 1H); 7.80 (d, $J=1.6$ Hz, 1H); 8.08 (bs, 1H); 8.59 (s, 1H); 8.63 (d, $J=2.8$ Hz, 1H).

(実施例 161. 2-[[3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド)

20

【0525】

【化 3 8 1】



30

(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) 酢酸 (0.299 g、1.10 ミリモル) と触媒量の DMF とを塩化メチレン (2.2 mL) に加えた溶液に、塩化オキサリル (105 μL 、1.21 ミリモル) を加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) アセチルクロリドを得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。実施例 1 の表題化合物 (0.1 g) と (3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) アセチルクロリド (0.320 g、1.10 ミリモル) から、実施例 153 に記載の方法で、2-[[3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミドを得た。カラムクロマトグラフィーでシリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル／*n*-ヘキサン (1 : 2) を用いて溶出することにより精製して、表題化合物 (86 mg、41%) を黄色固体として得た。

40

【0526】

【化 3 8 2】

δ (400 MHz, CDCl_3): 3.67 (s, 2H); 3.90 (s, 3H); 5.16 (s, 2H); 6.49-6.51 (m, 1H); 6.58 (dd, $J_1=3.2$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 6.82-6.94 (m, 3H); 7.20-7.26 (m, 1H); 7.30-7.36 (m, 3H); 7.42-7.45 (m, 2H); 7.62 (s, 1H); 7.81 (s, 1H); 7.99 (bs, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.63 (d, $J=2.8$ Hz, 1H).

50

(中間体 57. [4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル] 酢酸メチル)

(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル) 酢酸 (5.0 g、18 ミリモル) をメタノール (25 mL) に溶解した溶液に、濃硫酸 (1 mL) を加えた。反応混合物を一夜加熱還流した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (2×50 mL)、食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒を減圧下で除去し、[4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル] 酢酸メチルを灰白色固体として得た。

【0527】

MS (M⁺) : 286

(中間体 58. (4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) 酢酸メチル)

中間体 57 (5.22 g、18 ミリモル) を酢酸エチル (40 mL) に溶解した溶液に、パラジウム担持炭素 (0.52 g、1.83 ミリモル) を加えた。この混合物を水素雰囲気下で室温で7時間攪拌した。パラジウム担持炭素を、セライト (登録商標) を用いて濾過し、溶媒を減圧下で除去して、(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) 酢酸メチル (3.40 g、64%) を油状物として得た。

【0528】

【化383】

δ (250 MHz, CDCl₃): 3.57 (s, 2H); 3.71 (s, 3H); 3.86 (s, 2H); 6.79-6.89 (m, 3H)

(中間体 59. [4-(シクロブチルオキシ)-3-メトキシフェニル] 酢酸メチル)

中間体 58 (0.33 g、1.7 ミリモル) を DMF (2 mL) に溶解した溶液に、シクロブチルプロミド (0.165 mL、1.75 ミリモル) と炭酸セシウム (0.56 g、1.75 ミリモル) を加えた。反応混合物を 60 °C で一夜加熱した。得られた混合物を冷却し、10% 塩酸 (25 mL) を用いて酸性化し、酢酸エチル (3×10 mL) で抽出した。有機抽出液を一緒にし、食塩水 (2×10 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/n-ヘキサン (1:4) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (100 mg、23%) を灰白色固体として得た。

【0529】

【化384】

δ (250 MHz, CDCl₃): 1.59-1.72 (m, 1H); 1.77-1.89 (m, 1H); 2.20-2.28 (m, 2H); 2.39-2.51 (m, 2H); 3.55 (s, 2H); 3.69 (s, 3H); 3.86 (s, 3H); 4.62 (qt, J=7.0 Hz, 1H); 6.70 (d, J=8.0 Hz, 1H); 6.76 (dd, J1=8.0 Hz, J2=2.0 Hz, 1H); 6.79 (s, 1H).

(中間体 60. [4-(シクロブチルオキシ)-3-メトキシフェニル] 酢酸)

中間体 59 (0.17 g、0.67 ミリモル) と水酸化リチウム (72 mg、1.72 ミリモル) とをテトラヒドロフラン (4 mL) と水 (4 mL) とに溶解した溶液を、室温で3時間攪拌した。有機溶媒を減圧下で除去し、得られた水溶液を、酢酸を用いて pH = 5 まで酸性化し、塩化メチレン (3×50 mL) で抽出した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、溶媒を減圧下で除去して、4-(シクロブチルオキシ)-3-メトキシフェニル] 酢酸を油状物として得た (0.16 g、99%)。

【0530】

【化385】

δ (250 MHz, CDCl₃): 1.64-1.71 (m, 1H); 1.72-1.86 (m, 1H); 2.17-2.39 (m, 2H); 2.40-2.50 (m, 2H); 3.57 (s, 2H); 3.85 (s, 3H); 4.63 (qt, J=7.0 Hz, 1H); 6.68 (d, J=8.0 Hz, 1H); 6.75 (dd, J1=8.0 Hz, J2=2.0 Hz, 1H); 6.79 (s, 1H).

(実施例 162. 2-[4-(シクロブチルオキシ)-3-メトキシフェニル]-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]

10

20

30

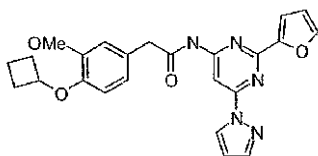
40

50

] アセトアミド)

【0531】

【化386】



中間体60 (0.21 g、0.89ミリモル)を塩化メチレン (2 mL) に溶解した溶液に、塩化オキサリル (0.11 g、0.89ミリモル) と触媒量のDMFを加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。この溶液を、実施例1の表題化合物 (135 mg、0.59ミリモル) とピリジン (71 mg、0.89ミリモル) を塩化メチレン (6 mL) に溶解した溶液に加えた。得られた混合物を、室温で3時間攪拌し、塩化メチレン (8 mL) で希釈した。有機層を水 (2×8 mL)、食塩水 (8 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。カラムクロマトグラフィーでシリカゲルを用い、酢酸エチル／n-ヘキサン (1:4) を用いて溶出することによって精製し、次いでシリカゲルを用い、塩化メチレン／アセトニトリル (10%) を用いてカラムクロマトグラフィーで再度精製して、2-[4-(シクロブチルオキシ)-3-メトキシフェニル]-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド (29 mg、11%) を灰白色固体として得た。

【0532】

【化387】

δ (250 MHz, CDCl₃): 3.71 (s, 2H); 3.88 (s, 3H); 4.67 (q, J=7.0 Hz, 1H); 6.49 (m, 1H); 6.57 (m, 1H); 6.74 (m, 1H); 6.83 (m, 2H); 7.35-7.26 (m, 1H); 7.62 (m, 1H); 7.81 (m, 1H); 8.08 (bs, 1H); 8.61 (m, 2H).

(中間体61. 4-(ジフルオロメトキシ)-3-メトキシベンズアルデヒド)

4-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド (2.0 g、0.013モル)、2-クロロ-2, 2-ジフルオロ酢酸ナトリウム (4.8 g、0.031モル) 及び炭酸セシウム (72 mg、0.018モル) をDMF (14 mL) と水 (14 mL) に溶解した溶液を、100℃で3.5時間加熱した。得られた混合物を、濃塩酸を用いて酸性化し、酢酸エチル (2×25 mL) で抽出した。有機層を水 (2×25 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル／n-ヘキサン (1:4) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(ジフルオロメトキシ)-3-メトキシベンズアルデヒド (2.41 g、91%) 油状物として得た。

【0533】

【化388】

δ (250 MHz, CDCl₃): 3.76 (s, 3H); 6.49 (t, J_{F-H}=74.0 Hz, 1H); 7.11 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.27 (dd, J₁=1.7 Hz, J₂=8.0 Hz, 1H); 7.31 (d, J=1.7 Hz, 1H); 9.74 (s, 1H).

(中間体62. [4-(ジフルオロメトキシ)-3-メトキシフェニル]メタノール)

中間体61 (2.7 g、0.013モル) をテトラヒドロフラン (25 mL) とメタノール (5 mL) に溶解した溶液を0℃で冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (0.62 g、0.016モル) を少量ずつ加えた。得られた混合物を室温で30分間攪拌し、0℃に冷却し、塩化アンモニウムの溶液 (25 mL) を加えた。粗生成物を酢酸エチル (2×25 mL) で抽出した。有機層を水 (2×25 mL)、食塩水 (25 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。表題化合物が油状物として得られた (2.

7 g、99%)。

【0534】

【化389】

δ (250 MHz, CDCl_3): 3.85 (s, 3H); 4.63 (s, 2H); 6.52 (t, $J_{\text{F-H}}=75.0$ Hz, 1H); 6.86 (dd, $J_1=2.0$ Hz, $J_2=8.0$ Hz, 1H); 6.98 (d, $J=2.0$ Hz, 1H); 7.10 (d, $J=8.0$ Hz, 1H).

(中間体63. 4-(クロロメチル)-1-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシベンゼン)

中間体62 (1.46 g、7.1ミリモル)を塩化メチレン(20 mL)に溶解し、冷却した溶液に、ピリジン(1.43 g、18ミリモル)とメタンスルホニルクロリド(1.57 g、13.7ミリモル)を加えた。反応混合物を室温で11時間攪拌した。得られた混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液(40 mL)に注加し、塩化メチレン(2×20 mL)で抽出した。有機抽出液を一緒にし、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液(2×15 mL)、1 N塩酸(2×15 mL)、食塩水(1×15 mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、溶媒を減圧下で除去した。4-(クロロメチル)-1-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシベンゼンが油状物として得られた(1.2 g、60%)。

【0535】

【化390】

δ (250 MHz, CDCl_3): 3.60 (s, 3H); 4.56 (s, 2H); 6.55 (t, $J_{\text{F-H}}=75.0$ Hz, 1H); 6.94 (dd, $J_1=2.0$ Hz, $J_2=8.0$ Hz, 1H); 7.01 (d, $J=2.0$ Hz, 1H); 7.13 (d, $J=8.0$ Hz, 1H).

中間体64. [4-(ジフルオロメトキシ)-3-メトキシフェニル]アセトニトリル

中間体63 (0.15 g、0.69ミリモル)をジメチルスルホキシド(1.6 mL)に溶解した溶液に、シアン化ナトリウム(40 mg、0.82ミリモル)を加えた。得られた混合物を室温で7時間攪拌した。反応混合物を水(10 mL)に注加し、酢酸エチル(2×5 mL)で抽出した。有機層を、食塩水(2×5 mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、溶媒を減圧下で除去した。表題化合物が得られた(144 mg、98%)。

【0536】

【化391】

δ (250 MHz, CDCl_3): 3.71 (s, 2H); 3.84 (s, 3H); 6.53 (t, $J_{\text{F-H}}=75.0$ Hz, 1H); 6.83 (s, 1H); 6.88 (dd, $J_1=2.0$ Hz, $J_2=8.0$ Hz, 1H); 7.10 (d, $J=8.0$ Hz, 1H).

(中間体65. [4-(ジフルオロメトキシ)-3-メトキシフェニル]酢酸)

中間体64 (0.60 g、2.8ミリモル)を1 N水酸化ナトリウム(20 mL)に懸濁した懸濁物を、110℃で3.5時間加熱した。得られた溶液を、1 N塩酸を用いて酸性化し、酢酸エチル(2×25 mL)で抽出した。抽出液を一緒にし、水(2×15 mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール(2%)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、[4-(ジフルオロメトキシ)-3-メトキシフェニル]酢酸(0.31 g、48%)を得た。

【0537】

【化392】

δ (250 MHz, CDCl_3): 3.63 (s, 2H); 3.87 (s, 3H); 6.53 (t, $J_{\text{F-H}}=75.0$ Hz, 1H); 6.83 (s, 1H); 6.87 (dd, $J_1=2.0$ Hz, $J_2=8.0$ Hz, 1H); 7.11 (d, $J=8.0$ Hz, 1H).

(実施例163. N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-2-(4-ジフルオロメトキシ-3-メトキシフェニル)アセトアミド)

【0538】

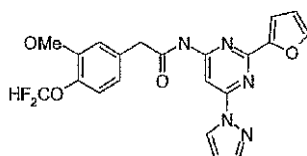
10

20

30

40

【化 3 9 3】



実施例 1 の表題化合物 (0.11 g) と中間体 65 (0.16 g、0.70 ミリモル) から、実施例 162 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／アセトニトリル (5%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(2-
 (2-フリル) - 6 - (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] - 2 -
 (4-ジフルオロメトキシ-3-メトキシフェニル) アセトアミド (31 mg、15%) を
 灰白色固体として得た。

10

【0539】

【化 3 9 4】

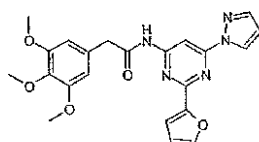
δ (250 MHz, CDCl_3): 3.75 (s, 2H); 3.89 (s, 3H); 6.49 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H);
 6.55 (t, $J=75.2$ Hz, 1H); 6.58 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.95-6.86 (m, 2H); 7.16 (d,
 $J=7.9$ Hz, 1H); 7.33 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 7.62 (dd, $J_1=1.5$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H);
 7.79 (dd, $J_1=1.5$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 8.15 (bs, 1H); 8.58 (bs, 1H); 8.62 (dd, $J_1=2.7$ Hz,
 $J_2=0.6$ Hz, 1H).

20

(実施例 164. N-[2-(2-フリル) - 6 - (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] - 2 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) アセトアミド)

【0540】

【化 3 9 5】



30

(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) 酢酸 (0.199 g、0.88 ミリモル) と触媒量の DMF とを塩化メチレン (2 mL) に溶解した溶液に、塩化オキサリル (84 μ L、0.968 ミリモル) 加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) アセチルクロリドを得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。実施例 1 の表題化合物 (0.1 g) と (3, 4, 5-
 トリメトキシフェニル) アセチルクロリド (0.215 g、0.88 ミリモル) から、実施例 153 に記載の方法で N-[2-(2-
 (2-フリル) - 6 - (1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] - 2 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) アセトアミド
 を得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル／n-ヘキサン (2:8) を用い
 てカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (27 mg、14%) を固体として
 得た。

40

【0541】

【化 3 9 6】

δ (400 MHz, CDCl_3): 3.72 (s, 2H); 3.86 (s, 3H); 3.88 (s, 6H); 6.50 (dd, $J_1=2.8$ Hz,
 $J_2=1.6$ Hz, 1H); 6.53 (s, 2H); 6.58 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 7.33 (dd, $J_1=3.6$ Hz,
 $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.61 (dd, $J_1=2.0$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H); 7.80 (d, $J=0.8$ Hz, 1H); 8.11 (bs,
 1H); 8.60 (s, 1H); 8.63 (dd, $J_1=2.0$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H).

(中間体 66. (3, 4-ジメトキシフェニル) 酢酸メチル)

50

(3, 4-ジメトキシフェニル) 酢酸 (5.0 g、26 ミリモル) から、中間体 57 に記載の方法で得た。(3, 4-ジメトキシフェニル) 酢酸メチルが灰白色固体として得られた。

【0542】

【化397】

δ (300 MHz, CDCl_3): 3.52 (s, 2H); 3.69 (s, 3H); 3.92 (s, 6H); 6.81 (s, 3H).

(中間体 67. 2-(3, 4-ジメトキシフェニル) プロパン酸メチル)

ヘキサンに溶解した *n*-ブチルリチウムの 1.6 M 溶液 (4.83 mL、7.74 ミリモル) を、ジイソプロピルアミン (1.18 mL、8.40 ミリモル) をテトラヒドロフラン (7 mL) に溶解し、攪拌した溶液に、窒素雰囲気下に -78°C で加えた。15 分後に、中間体 66 (1.0 g、4.75 ミリモル) をテトラヒドロフラン (14 mL) に溶解した溶液を -78°C で徐々に加え、得られた溶液を同じ温度で 1 時間攪拌した。次いで、ヨウ化メチル (0.59 mL、9.5 ミリモル) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解した溶液を加え、得られた混合物を -78°C で 30 分間攪拌した後に、室温まで加温した。反応混合物を氷水に注加し、酢酸エチル (3 $\times$ 50 mL) で抽出した。有機層を食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、溶媒を減圧下で除去して、2-(3, 4-ジメトキシフェニル) プロパン酸メチルを褐色油状物として得た (1.03 g、97%)。

【0543】

【化398】

δ (300 MHz, CDCl_3): 1.46 (d, $J=7.0$ Hz, 3H); 3.64 (s, 3H); 3.65 (q, $J=7.0$ Hz, 1H); 3.88 (s, 3H); 3.89 (s, 3H); 6.82 (s, 3H).

(中間体 68. 2-(3, 4-ジメトキシフェニル) プロパン酸)

中間体 67 (1 g、4.45 ミリモル) から、中間体 60 に記載の方法で得た。2-(3, 4-ジメトキシフェニル) プロパン酸が灰白色固体として得られた (4.74 g、88%)。

【0544】

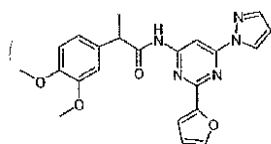
【化399】

δ (300 MHz, CDCl_3): 1.51 (d, $J=7.0$ Hz, 3H); 3.66 (q, $J=7.0$ Hz, 1H); 3.88 (s, 3H); 3.89 (s, 3H); 6.80-6.97 (m, 3H).

(実施例 165. 2-(3, 4-ジメトキシフェニル) -N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド)

【0545】

【化400】



2-(3, 4-ジメトキシフェニル) プロパン酸 (0.185 g、0.88 ミリモル) と触媒量の DMF とを塩化メチレン (2 mL) に溶解した溶液に、塩化オキサリル (84 μL 、0.968 ミリモル) を加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、2-(3, 4-ジメトキシフェニル) プロパン酸クロリドを得、これをさらに精製することなく次の反応に使用した。実施例 1 の表題化合物 (0.1 g) と 2-(3, 4-ジメトキシフェニル) プロパン酸クロリド (0.201 g、0.88 ミリモル) から、実施例 153 に記載の方法で 2-(3, 4-ジメトキシフェニル) -N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリミジン-4-イル] プロパンアミド

ドを得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル／*n*-ヘキサン（２：８）を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、*N*-〔２-（２-フリル）-６-（１*H*-ピラゾール-１-イル）ピリミジン-４-イル〕プロパンアミド（１７８ｍｇ、９６％）を灰白色固体として得た。

【０５４６】

【化４０１】

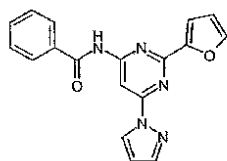
δ (400 MHz, CDCl_3): 1.58 (d, $J=7.0$ Hz, 3H); 3.68 (q, $J=7.0$ Hz, 1H); 3.88 (s, 3H); 3.89 (s, 3H); 6.49 (dd, $J_1=2.4$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 6.57 (dd, $J_1=3.2$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 6.82-6.91 (m, 3H); 7.31 (d, $J=2.4$ Hz, 1H); 7.60 (d, $J=0.8$ Hz, 1H); 7.79 (d, $J=0.8$ Hz, 1H); 8.00 (bs, 1H); 8.61 (d, $J=2.4$ Hz, 1H); 8.63 (s, 1H).

10

（実施例１６６． *N*-〔２-（２-フリル）-６-（１*H*-ピラゾール-１-イル）ピリミジン-４-イル〕ベンズアミド）

【０５４７】

【化４０２】



20

実施例１の表題化合物（０．２０ｇ、０．８８ミリモル）を塩化メチレン（１０ｍＬ）に溶解した溶液に、ピリジン（８９ｍｇ、１．０６ミリモル）と塩化ベンゾイル（０．１５ｇ、１．０６ミリモル）を加えた。得られた混合物を室温で１８時間攪拌し、さらにピリジン（０．１３ｇ、１．６ミリモル）と塩化ベンゾイル（０．２２ｇ、１．５ミリモル）を加えた。反応混合物を室温でさらに９６時間放置した。得られた溶液を塩化メチレン（５０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ）、１％水酸化ナトリウム（２×２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥した（ Na_2SO_4 ）。溶媒を減圧下で除去した。カラムクロマトグラフィーでシリカゲルを用い、塩化メチレンを用いて溶出することにより精製し、次いでシリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル／*n*-ヘキサン（１：４）を用いてカラムクロマトグラフィーで再度精製して、*N*-〔２-（２-フリル）-６-（１*H*-ピラゾール-１-イル）ピリミジン-４-イル〕ベンズアミド（０．１６ｇ、４９％）を灰白色固体として得た。

30

【０５４８】

【化４０３】

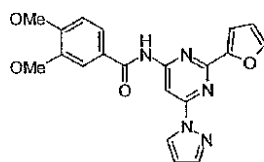
δ (250 MHz, CDCl_3): 6.52 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.61 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.38 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.63-7.5 (m, 3H); 7.66 (dd, $J_1=1.5$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.83 (dd, $J_1=1.5$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 7.98 (m, 2H); 8.67 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 8.78 (s, 1H); 8.81 (bs, 1H).

（実施例１６７． *N*-〔２-（２-フリル）-６-（１*H*-ピラゾール-１-イル）ピリミジン-４-イル〕-３，４-ジメトキシベンズアミド）

40

【０５４９】

【化４０４】



実施例１の表題化合物（０．１４ｇ、０．６２ミリモル）をDMF（５ｍＬ）に溶解し

50

た溶液に、水素化ナトリウム（30 mg、1.23ミリモル）を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、3,4-ジメトキシベンゾイルクロリド（0.49 g、2.47ミリモル）をDMF（4 mL）に溶解した溶液を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。得られた粗生成物を塩化メチレン（25 mL）に溶解し、10%水酸化ナトリウム（2×25 mL）、水（2×25 mL）で洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール（0.5%）を用いてカラムクロマトグラフィーで精製し、次いでエチルエーテルを用いて磨砕して、N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-3,4-ジメトキシベンズアミド（48 mg、13%）を灰白色固体として得た。

10

【0550】

【化405】

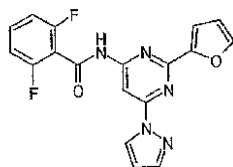
δ (250 MHz, CDCl₃): 3.97 (s, 3H); 3.99 (s, 3H); 6.51 (m, 1H); 6.61 (m, 1H); 6.95 (m, 1H); 7.39 (m, 1H); 7.55 (m, 2H); 7.66 (m, 1H); 7.82 (bs, 1H); 8.66 (m, 1H); 8.77 (m, 1H); 8.80 (bs, 1H).

（実施例168. 2,6-ジフルオロ-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]ベンズアミド）

【0551】

【化406】

20



実施例1の表題化合物（0.25 g）から、実施例2に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル／n-ヘキサン（1:1）を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、2,6-ジフルオロ-N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-ベンズアミド（0.38 g、82%）を白色固体として得た。

30

【0552】

【化407】

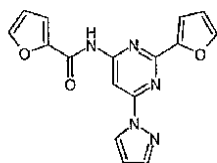
δ (400 MHz, CDCl₃): 6.51-6.48 (m, 1H); 6.60-6.58 (m, 1H); 7.34 (m, 2H); 7.62 (m, 2H); 8.13 (bs, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.62 (d, J=2.4 Hz, 1H).

（実施例169. N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-2-フルアミド）

【0553】

【化408】

40



実施例1の表題化合物（0.20 g）から、実施例166に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール（1%）を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-2-フルアミド（210 mg、65%）を灰白色固体として

50

得た。

【0554】

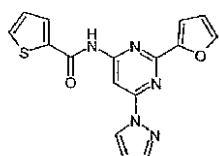
【化409】

δ (250 MHz, CDCl_3): 6.51 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H); 6.61 (m, 2H); 7.36 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.38 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.57 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.66 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.82 (m, 1H); 8.66 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 8.70 (s, 1H); 8.96 (bs, 1H).

(実施例170. N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]チオフェン-2-カルボキサミド) 10

【0555】

【化410】



実施例1の表題化合物(0.20g)から、実施例166に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール(0.5%)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]チオフェン-2-カルボキサミド(195mg、58%)を灰白色固体として得た。 20

【0556】

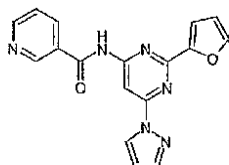
【化411】

δ (250 MHz, CDCl_3): 6.51 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H); 6.61 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.18 (dd, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=3.9$ Hz, 1H); 7.38 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.67-7.64 (m, 2H); 7.76 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.81 (dd, $J_1=1.5$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 8.65 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 8.68 (bs, 1H); 8.71 (s, 1H). 30

(実施例171. N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]ニコチンアミド)

【0557】

【化412】



実施例1の表題化合物(0.20g)から、実施例166に記載の方法で得た。エチルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]ニコチンアミド(43mg、13%)を灰白色固体として得た。 40

【0558】

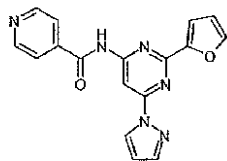
【化413】

δ (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 6.69 (m, 1H); 6.77 (m, 1H); 7.56 (m, 2H); 7.98 (m, 2H); 8.37 (m, 1H); 8.60 (bs, 1H); 8.80 (m, 2H); 9.15 (bs, 1H); 11.75 (s, 1H). 50

(実施例 172. N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル] イソニコチンアミド)

【0559】

【化414】



10

実施例 1 の表題化合物 (0.20 g) から、実施例 166 に記載の方法で得た。塩化メチレン/ジエチルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル] イソニコチンアミド (43 mg、36%) を灰白色固体として得た。

【0560】

【化415】

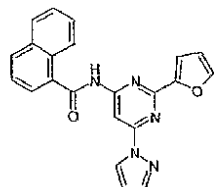
δ (250 MHz, CDCl_3): 6.53 (dd, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.61 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.38 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.65 (dd, $J_1=1.5$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 7.85-7.78 (m, 3H); 8.66 (m, 1H); 8.74 (s, 1H); 8.86 (m, 2H); 8.91 (bs, 1H).

20

(実施例 173. N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-1-ナフトアミド)

【0561】

【化416】



30

実施例 1 の表題化合物 (0.22 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/n-ヘキサン (1:1) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-1-ナフトアミド (0.44 g、87%) を白色固体として得た。

【0562】

【化417】

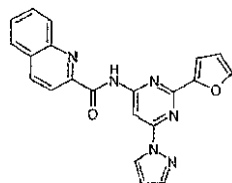
δ (400 MHz, CDCl_3): 6.51-6.48 (m, 1H); 6.60-6.58 (m, 1H); 7.34 (m, 4H); 7.62 (m, 5H); 7.79 (s, 1H); 8.13 (bs, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.62 (d, $J=2.4$ Hz, 1H).

40

(実施例 174. N-[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]キノリン-2-カルボキサミド)

【0563】

【化418】



50

実施例 1 の表題化合物 (0.20 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル／*n*-ヘキサン (1:1) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、*N*-[2-(2-フリル)-6-(1*H*-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-キノリン-2-カルボキサミド (0.32 g、67%) を白色固体として得た。

【0564】

【化419】

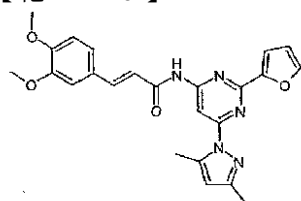
δ (400 MHz, CDCl_3): 6.51-6.48 (m, 1H); 6.60-6.58 (m, 1H); 7.34 (m, 4H); 7.62 (m, 4H); 7.79 (s, 1H); 8.13 (bs, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.62 (d, $J=2.4$ Hz, 1H).

10

(実施例 175. (2*E*)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-*N*-[6-(3,5-ジメチル-1*H*-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]アクリルアミド)

【0565】

【化420】



20

実施例 21 の表題化合物 (0.30 g)、(2*E*)-(3,4-ジメトキシフェニル)アクリル酸 (2.24 g、10.8ミリモル) 及びピリジン (6 mL、74ミリモル) から、実施例 20 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (0.3%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製し、次いでエチルエーテルを用いて磨砕して、(2*E*)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-*N*-[6-(3,5-ジメチル-1*H*-ピラゾール-1-イル)-2-(2-フリル)-ピリミジン-4-イル]アクリルアミド (0.15 g、27%) を灰白色固体として得た。

【0566】

【化421】

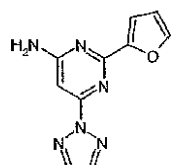
δ (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.26 (s, 3H); 2.76 (s, 3H); 3.81 (s, 3H); 3.83 (s, 3H); 6.24 (s, 1H); 6.75 (s, 1H); 7.32-6.99 (m, 6H); 7.64 (d, $J=15.5$ Hz, 1H); 7.98 (s, 1H); 8.51 (s, 1H).

30

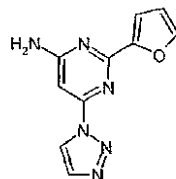
(実施例 176 及び実施例 177. 2-(2-フリル)-6-(2*H*-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリミジン-4-アミン及び 2-(2-フリル)-6-(1*H*-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン)

【0567】

【化422】



実施例 176



実施例 177

40

中間体 4 (0.51 g) から実施例 21 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (0.5% から 2% まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(2-フリル)-6-(2*H*-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリミジン-4-アミン (0.16 g、27%) と 2-(2-フリル)-6-(1*H*-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン (0.30 g、

50

5 1 %) とを灰白色固体として得た。

【0568】

【化423】

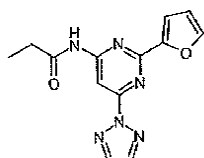
実施例 176: δ (250 MHz, CDCl_3): 5.25 (bs, 2H); 6.55-6.57 (m, 1H); 6.99 (s, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.92 (s, 1H).

実施例 177: δ (250 MHz, CDCl_3): 6.67-6.68 (m, 1H); 6.70 (s, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.52 (bs, 2H); 7.89 (s, 1H); 7.99 (s, 1H); 8.86 (s, 1H).

(実施例 178. N-[2-(2-フリル)-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド) 10

【0569】

【化424】



実施例 176 の表題化合物 (0.11 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (0.5% から 1% まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(2-フリル)-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド (95 mg、70%) を灰白色固体として得た。 20

【0570】

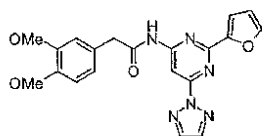
【化425】

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.27 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.50 (c, $J=7.6$ Hz, 2H); 6.59 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H); 7.46 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.64 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.96 (s, 2H); 8.26 (bs, 1H); 8.72 (s, 1H).

(実施例 179. 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[2-(2-フリル)-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド) 30

【0571】

【化426】



実施例 176 の表題化合物 (0.10 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/n-ヘキサン (1:1) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製し、次いでエチルエーテル/n-ヘキサンを用いて磨砕して、2-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[2-(2-フリル)-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド (74 mg、42%) を灰白色固体として得た。 40

【0572】

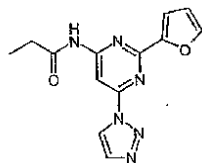
【化 4 2 7】

δ (250 MHz, CDCl_3): 3.75 (s, 2H); 3.90 (s, 6H); 6.57 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.84 (s, 1H); 6.89 (bs, 2H); 7.42 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.62 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.96 (s, 2H); 8.20 (bs, 1H); 8.72 (s, 1H).

(実施例 180. N-[2-(2-フリル)-6-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

【0573】

【化 4 2 8】



10

実施例 177 の表題化合物 (0.15 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (0.5%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製し、次いでエチルエーテルを用いて磨砕して、N-[2-(2-フリル)-6-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド (95 mg, 56%) を灰白色固体として得た。

20

【0574】

【化 4 2 9】

δ (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.09 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); 6.76 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 7.51 (d, $J=3.7$ Hz, 1H); 7.98 (bs, 1H); 8.07 (d, $J=1.0$ Hz, 1H); 8.64 (s, 1H); 9.02 (d, $J=1.0$ Hz, 1H); 11.36 (s, 1H).

(中間体 69. 3-オキソ-3-(1, 3-チアゾール-2-イル)プロパン酸エチル)

2-アセチルチアゾール (5.0 g) から、中間体 35 に記載の方法で得た。減圧蒸留により表題化合物を油状物として得た (4.4 g, 56%)。

30

【0575】

【化 4 3 0】

δ (250 MHz, CDCl_3): 1.23 (t, 3H); 4.15 (m, 4H); 7.71 (d, $J=5.3$ Hz, 1H); 7.99 (d, $J=5.3$ Hz, 1H).

(中間体 70. 2-(2-フリル)-6-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-オール)

中間体 69 (2.30 g) と中間体 1 (2.0 g) から、中間体 36 に記載の方法で得た。エチルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、2-(2-フリル)-6-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-オール (1.3 g, 46%) を灰白色固体として得た。

40

【0576】

【化 4 3 1】

δ (250 MHz, CDCl_3): 6.76-6.78 (m, 1H); 6.87 (m, 1H); 7.62 (s, 1H); 8.05 (m, 1H); 8.09 (m, 2H); 12.92 (bs, 1H).

(中間体 71. 4-クロロ-2-(2-フリル)-6-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミジン)

中間体 70 (2.80 g) から中間体 15 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (3%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精

50

製して、4-クロロ-2-(2-フリル)-6-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミジン(1.87 g、62%)を灰白色固体として得た。

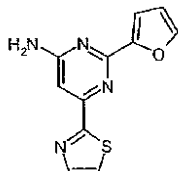
【0577】

MS (M^+): 263

(実施例181. 2-(2-フリル)-6-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-アミン)

【0578】

【化432】



10

中間体71(1.87 g)から、実施例48に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール(2%から5%まで)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(2-フリル)-6-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-アミン(1.30 g、74%)を灰白色固体として得た。

【0579】

【化433】

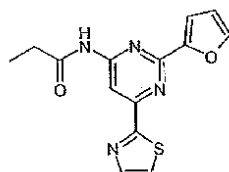
δ (250 MHz, DMSO- d_6): 6.66 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, 1H); 7.04 (s, 1H); 7.17 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, 1H); 7.30 (bs, 2H); 7.88-7.87 (m, 1H); 7.93 (d, $J=3.0$ Hz, 1H); 8.03 (d, $J=3.0$ Hz, 1H).

20

(実施例182. N-[2-(2-フリル)-6-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

【0580】

【化434】



30

実施例181の表題化合物(0.22 g)から、実施例2に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール(1%)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(2-フリル)-6-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド(0.22 g、90%)を灰白色固体として得た。

【0581】

【化435】

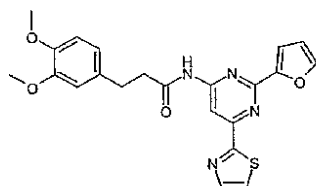
δ (250 MHz, $CDCl_3$): 1.27 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); 2.48 (c, $J=7.6$ Hz, 2H); 6.59 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 7.40 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.55 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.64 (m, 1H); 8.02 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 8.13 (bs, 1H); 8.78 (s, 1H).

40

(実施例183. 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[2-(2-フリル)-6-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド)

【0582】

【化 4 3 6】



実施例 181 の表題化合物 (0.2 g) から、実施例 14 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン／メタノール (1%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[2-(2-フリル)-6-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-イル]プロパンアミド (86 mg、24%) を灰白色固体として得た。

10

【0583】

【化 4 3 7】

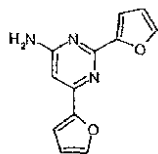
δ (250 MHz, CDCl_3): 2.72 (t, $J=7.6$ Hz, 2H); 3.02 (t, $J=7.6$ Hz, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.86 (s, 3H); 6.59 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.79-6.76 (m, 3H); 7.39 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.56 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.63 (m, 1H); 8.03 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 8.05 (bs, 1H); 8.77 (s, 1H).

(実施例 184. 2,6-ジ-2-フリルピリミジン-4-アミン)

【0584】

20

【化 4 3 8】



中間体 4 (0.2 g) から、実施例 54 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル／*n*-ヘキサン (7:3) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、2,6-ジ-2-フリルピリミジン-4-アミン (0.27 g、89%) を灰白色固体として得た。

30

【0585】

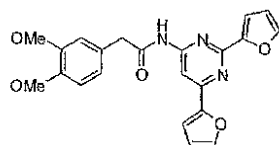
【化 4 3 9】

δ (250 MHz, CDCl_3): 5.09 (bs, 2H); 6.62-6.46 (m, 3H); 7.28-7.17 (m, 2H); 7.57-7.47 (m, 2H).

(実施例 185. N-(2,6-ジ-2-フリルピリミジン-4-イル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)アセトアミド)

【0586】

【化 4 4 0】



40

実施例 184 の表題化合物 (0.2 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル／*n*-ヘキサン (7:3) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-(2,6-ジ-2-フリルピリミジン-4-イル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)アセトアミド (0.22 g、60%) を灰白色固体として得た。

【0587】

50

【化 4 4 1】

δ (250 MHz, CDCl_3): 3.72 (s, 2H); 3.90 (2s, 6H); 6.55 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.57 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.83 (m, 1H); 6.88 (m, 2H); 7.32 (m, 2H); 7.60 (m, 2H); 8.12 (bs, 1H); 8.34 (s, 1H).

(中間体 7 2. N- [6-クロロ-2-(2-フリル)ピリミジン-4-イル] アセトアミド)

中間体 4 (0.89 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (0.5% から 1% まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N- [6-クロロ-2-(2-フリル)ピリミジン-4-イル] アセトアミド (1.03 g、95%) を灰白色固体として得た。

10

【0 5 8 8】

【化 4 4 2】

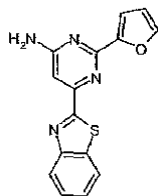
δ (250 MHz, CDCl_3): 2.21 (s, 3H); 6.56-6.57 (m, 1H); 7.29 (d, $J=3.8$ Hz, 1H); 7.60 (m, 1H); 8.03 (s, 1H); 8.29 (bs, 1H).

(実施例 1 8 6. 6-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-(2-フリル)ピリミジン-4-アミン)

【0 5 8 9】

【化 4 4 3】

20



中間体 7 2 (0.15 g、0.63 ミリモル) を無水 DMF (2 mL) に溶解した溶液に、2-トリブチルスチルタンニルベンゾチアゾール (0.32 g、0.76 ミリモル) とビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (90 mg、0.13 ミリモル) を加えた。得られた混合物を 80 °C で一夜攪拌し、さらにトリブチルスチルタンニルベンゾチアゾール (0.30 g、0.70 ミリモル) とビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (70 mg、0.10 ミリモル) を加えた。得られた混合物を 80 °C で 6 時間攪拌した。粗反応混合物をセライト (登録商標) に通して濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をクロロホルム (25 mL) に溶解し、得られた溶液を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (2×25 mL)、水 (2×25 mL)、食塩水 (25 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/n-ヘキサン (3:7 から 2:3 まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N- [6-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-(2-フリル)ピリミジン-4-イル] アセトアミド (0.15 g、71%) を得た。得られた固体を、メタノール (5 mL) 及び 15% 塩酸 (10 mL) 中で、70 °C で 3 時間加水分解し、次いでシリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (2%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (93 mg、71%) を灰白色固体として得た。

30

40

【0 5 9 0】

【化 4 4 4】

δ (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 6.69 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 7.22 (m, 2H); 7.41 (bs, 2H); 7.56 (m, 2H); 7.90 (dd, $J_1=1.7$ Hz, $J_2=1.0$ Hz, 1H); 8.12 (dd, $J_1=7.7$ Hz, $J_2=1.0$ Hz, 1H); 8.20 (dd, $J_1=7.7$ Hz, $J_2=1.0$ Hz, 1H).

(中間体 7 3. 2-(5-メチル-2-フリル)-6-(1, 3-チアゾール-2-イル)-2-フリル)

50

イル) ピリミジン-4-オール)

カリウム *tert*-ブトキシド (0.57 g、6.03 ミリモル) をブタノール (2 mL) に溶解した溶液に、中間体 69 (0.85 g、4.26 ミリモル) と中間体 8 (0.75 g、4.69 ミリモル) を加えた。得られた混合物を 135 °C で 3 時間加熱した。粗反応物を水 (20 mL) に注加し、10 % 塩酸 (25 mL) を用いて酸性化した。生成した固体を濾過し、水 (2 × 25 mL) で洗浄し、乾燥した。表題化合物が灰白色固体として得られた (0.64 g、50 %)。

【0591】

【化445】

δ (250 MHz, CDCl_3): 2.45 (s, 3H); 6.38 (d, $J=2.8$ Hz, 1H); 6.77 (s, 1H); 7.44 (d, $J=2.8$ Hz, 1H); 7.98 (d, $J=2.8$ Hz, 1H); 8.03 (d, $J=2.8$ Hz, 1H).

10

(中間体 74. 4-クロロ-2-(5-メチル-2-フリル)-6-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミジン)

中間体 73 (0.63 g) から、中間体 15 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレンを用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、4-クロロ-2-(5-メチル-2-フリル)-6-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミジン (0.44 g、66 %) を灰白色固体として得た。

【0592】

【化446】

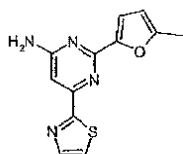
δ (250 MHz, CDCl_3): 2.41 (s, 3H); 6.15 (d, $J=4.8$ Hz, 1H); 7.31 (d, $J=3.2$ Hz, 1H); 7.53 (d, $J=3.2$ Hz, 1H); 7.81 (s, 1H); 8.03 (d, $J=4.8$ Hz, 1H).

20

(実施例 187. 2-(5-メチル-2-フリル)-6-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-アミン)

【0593】

【化447】



30

中間体 74 (0.25 g) から、実施例 48 に記載の方法で得た。エチルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、2-(5-メチル-2-フリル)-6-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-アミン (0.12 g、53 %) を灰白色固体として得た。

【0594】

【化448】

δ (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.38 (s, 3H); 6.29 (dd, $J_1=3.0$ Hz, $J_2=1.0$ Hz, 1H); 6.99 (m, 1H); 7.08 (d, $J=3.4$ Hz, 1H); 7.28 (bs, 2H); 7.93 (dd, $J_1=3.0$ Hz, $J_2=1.0$ Hz, 1H); 8.03 (dd, $J_1=3.0$ Hz, $J_2=1.0$ Hz, 1H).

40

(中間体 75. 6-(1,3-チアゾール-2-イル)-2-(2-チエニル)ピリミジン-4-オール)

中間体 69 (1.00 g) と中間体 13 (0.98 g) から、中間体 73 に記載の方法で得た。エチルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、表題化合物 (0.44 g、66 %) を灰白色固体として得た。

【0595】

MS (M^+): 261

(中間体 76. 4-クロロ-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-2-(2-チ

50

エニル) ピリミジン)

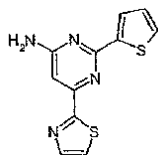
中間体 75 (0.45 g) から、中間体 15 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (5%) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、4-クロロ-6-(1, 3-チアゾール-2-イル)-2-(2-チエニル) ピリミジン (0.48 g、99%) を灰白色固体として得た。

MS (M^+): 279

(実施例 188. 6-(1, 3-チアゾール-2-イル)-2-(2-チエニル) ピリミジン-4-アミン)

【0596】

【化449】



10

中間体 76 (0.25 g) から、実施例 48 に記載の方法で得た。エチルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、6-(1, 3-チアゾール-2-イル)-2-(2-チエニル) ピリミジン-4-アミン (94 mg、40%) を灰白色固体として得た。

【0597】

【化450】

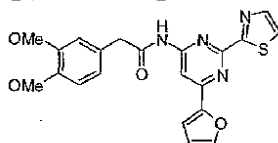
20

δ (250 MHz, $CDCl_3$): 5.08 (bs, 2H); 7.10 (s, 1H); 7.14 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H); 7.46 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H); 7.52 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.96 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 8.01 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H).

(実施例 189. 2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-N-[6-(2-フリル)-2-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド)

【0598】

【化451】



30

実施例 116 の表題化合物 (0.14 g) から、実施例 2 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル/n-ヘキサン (1:1 から純酢酸エチルまで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-N-[6-(2-フリル)-2-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド (0.17 g、75%) を灰白色固体として得た。

【0599】

【化452】

40

δ (250 MHz, $CDCl_3$): 3.73 (s, 2H); 3.89 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 6.59 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.82 (m, 1H); 6.87 (m, 2H); 7.39 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=0.9$ Hz, 1H); 7.52 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 7.63 (m, 1H); 8.00 (d, $J=3.3$ Hz, 1H); 8.26 (bs, 1H); 8.50 (s, 1H).

(中間体 77. 6-アミノ-2-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-オール)

カリウム *tert*-ブトキシド (2.5 g、22.24 ミリモル) をブタノール (12.7 mL) に溶解した溶液に、シアノ酢酸エチル (2.37 mL、22.24 ミリモル) とチアゾール-2-カルボキサミジン (HCl) (1.82 g、11.12 ミリモル) を加えた。得られた混合物を 135 °C で 3 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残留物を水 (5

50

0 mL) で希釈した。得られた水溶液を、酢酸を加えることにより中和し、エチルエーテル (2 × 25 mL) で洗浄し、Bond-Elut C18 カラムを使用して精製した。最終生成物を、溶出液としてメタノールを使用して溶出した。シリカゲルを用い且つ溶出液としてクロロホルム/メタノール (9 : 1) を用いてフラッシュクロマトグラフィーで最終精製して、6-アミノ-2-(1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミジン-4-オール (350 mg、16%) を黄色固体として得た。

【0600】

【化453】

δ (300 MHz, DMSO- d_6): 5.21 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 8.00-8.10 (m, 2H), 11.60 (s, 1H).

10

(中間体78. 6-クロロ-2-(1, 3-トリアゾール-2-イル) ピリミジン-4-アミン)

中間体77 (687 mg、3.54 ミリモル) をオキシ塩化リン (2.14 mL、23.0 ミリモル) に溶解した溶液を、100 °C で2時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残留物を氷水で処理した。得られた溶液を、固形炭酸水素ナトリウムを用いて中和し、クロロホルム (3 × 50 mL) で抽出した。有機抽出液を一緒にし、水 (2 × 50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去して、6-クロロ-2-(1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミジン-4-アミン (122.4 mg、16%) を褐色固体として得た。

【0601】

【化454】

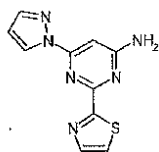
δ (300 MHz, CDCl₃): 5.37 (bs, 2H); 6.47 (s, 1H); 7.54 (d, J =3.1 Hz, 1H); 8.01 (d, J =3.1 Hz, 1H).

20

(実施例190. 6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミジン-4-アミン)

【0602】

【化455】



30

中間体78 (122.4 mg、0.58 ミリモル)、ピラゾール (58.5 mg、0.86 ミリモル) 及び炭酸カリウム (118.9 mg、0.86 ミリモル) を DMSO (4 mL) に懸濁した懸濁物を、150 °C で6時間攪拌した。この反応時間の後に、さらにピラゾール (58.5 mg、0.86 ミリモル) と炭酸カリウム (118.9 mg、0.86 ミリモル) を加え、得られた混合物を150 °C で一夜攪拌した。反応混合物を水 (25 mL) で希釈し、クロロホルム (2 × 25 mL) で抽出した。溶媒を減圧下で除去した。シリカゲルを用い且つ溶出液として塩化メチレン/メタノール (9 : 1) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製し、次いでエチルエーテルを用いて磨砕して、6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミジン-4-アミン (50 mg、35%) を灰白色固体として得た。

40

【0603】

【化456】

δ (300 MHz, CDCl₃): 5.30 (bs, 2H); 6.50 (dd, J_1 =2.7 Hz, J_2 =1.6 Hz, 1H); 7.04 (s, 1H); 7.54 (d, J =3.0 Hz, 1H); 7.78 (s, 1H); 8.04 (d, J =3.3 Hz, 1H); 8.69 (d, J =1.9 Hz, 1H).

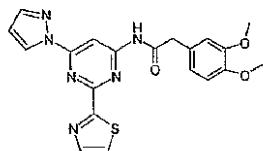
(実施例191. 2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-N-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミジン-4-イル] アセ

50

トアミド)

【0604】

【化457】



実施例190の表題化合物(50mg)と3,4-ジメトキシフェニルアセチルクロリド(106μL、0.615ミリモル)から、実施例150に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液としてクロロホルム/メタノール(75:1)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-イル]アセトアミド(35mg、40%)を固体フォーム状物として得た。

【0605】

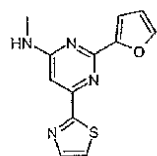
【化458】

δ(300 MHz, CDCl₃): 3.74 (s, 2H); 3.89 (s, 6H); 6.53 (dd, J₁=2.7 Hz, J₂=1.4 Hz, 1H); 6.83 (s, 1H); 6.85-6.89 (m, 2H); 7.56 (d, J=3.0 Hz, 1H); 7.83 (m, 1H); 8.03 (d, J=3.3 Hz, 1H); 8.26 (s, 1H); 8.66 (m, 1H); 8.77 (s, 1H).

(実施例192. 2-(2-フリル)-N-メチル-6-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-アミン)

【0606】

【化459】



中間体71(0.2g、0.76ミリモル)を33%メチルアミンのエタノール溶液(5mL)に懸濁した懸濁物を、圧力容器中で40℃で2時間加熱した。溶媒を減圧下で部分的に除去した。生成した固体を濾過し、エチルエーテル(25mL)で洗浄し、乾燥した。2-(2-フリル)-N-メチル-6-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-アミンが灰白色固体として得られた(90mg、46%)。

【0607】

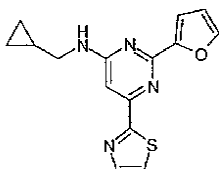
【化460】

δ(250 MHz, CDCl₃): 3.06 (d, J=5.2 Hz, 3H); 5.40 (bs, 1H); 6.55 (dd, J₁=3.3 Hz, J₂=1.8 Hz, 1H); 7.05 (s, 1H); 7.34 (dd, J₁=3.3 Hz, J₂=0.9 Hz, 1H); 7.52 (d, J=3.3 Hz, 1H); 7.61 (dd, J₁=1.8 Hz, J₂=0.9 Hz, 1H); 7.96 (d, J=3.3 Hz, 1H).

(実施例193. N-(シクロプロピルメチル)-2-(2-フリル)-6-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-アミン)

【0608】

【化461】



10

20

30

40

50

中間体 71 (0.2 g、0.76 ミリモル) を無水 DMF (5 mL) に溶解した溶液に、アミノメチルシクロプロパン (60 mg、0.84 ミリモル) と炭酸セシウム (0.27 g、0.84 ミリモル) を加えた。得られた混合物を 80 °C で 8 時間加熱した。得られた溶液を水 (25 mL) に注加し、酢酸エチル (2 × 15 mL) で抽出した。有機層を水 (2 × 10 mL) 及び食塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。生成した固体を、シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル／*n*-ヘキサン (10 % から 20 % まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-(シクロプロピルメチル)-2-(2-フリル)-6-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-アミン (0.11 g、81 %) を灰白色固体として得た。

【0609】

10

【化462】

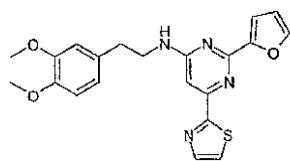
δ (250 MHz, CDCl₃): 0.32-0.26 (m, 2H); 0.63-0.55 (m, 2H); 1.25-1.05 (m, 1H); 3.26 (bs, 2H); 5.48 (bs, 1H); 6.56-6.54 (m, 1H); 7.02 (s, 1H); 7.33 (d, *J*=3.3 Hz, 1H); 7.51 (d, *J*=3.0 Hz, 1H); 7.51 (d, *J*=3.0 Hz, 1H); 7.95 (d, *J*=3.3 Hz, 1H).

(実施例 194. N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-2-(2-フリル)-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-ピリミジン-4-アミン)

【0610】

【化463】

20



中間体 71 (0.20 g) から、実施例 193 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として酢酸エチル／*n*-ヘキサン (20 % から 35 % まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-2-(2-フリル)-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-ピリミジン-4-アミン (0.13 g、66 %) を灰白色固体として得た。

【0611】

30

【化464】

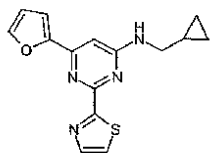
δ (250 MHz, CDCl₃): 2.92 (t, *J*=6.9 Hz, 2H); 3.69 (bs, 2H); 3.86 (s, 3H); 3.87 (s, 3H); 5.24 (bs, 1H); 6.56-6.54 (m, 1H); 6.84-6.75 (m, 3H); 7.04 (bs, 1H); 7.33 (d, *J*=3.3 Hz, 1H); 7.51 (d, *J*=3.0 Hz, 1H); 7.61 (bs, 1H); 7.95 (d, *J*=3.3 Hz, 1H).

(実施例 195. N-(シクロプロピルメチル)-6-(2-フリル)-2-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-アミン)

【0612】

【化465】

40



中間体 52 (100 mg) とシクロプロピルメチルアミン (81 mg、98 μl) から、実施例 119 に記載の方法で得た。カラムクロマトグラフィーで 10 g シリカ Bond-E lut カートリッジを使用し、*n*-ヘキサン／酢酸エチル (1 : 0 から 3 : 7 まで) を用いて溶出することにより精製し、次いで 10 g シリカ Bond-E lut カートリッジを使用し且つ溶出液として *n*-ヘキサン／酢酸エチル (4 : 1 から 3 : 2 まで) を使用

50

してカラムクロマトグラフィーで再度精製して、N-(シクロプロピルメチル)-6-(2-フリル)-2-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-アミン(85 mg、75%)を灰白色固体として得た。

【0613】

m. p. : 135.9~136.4℃

【0614】

【化466】

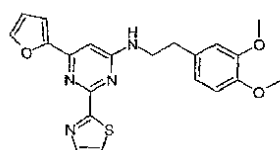
δ (400 MHz, CDCl_3): 0.33 (m, 2H); 0.60 (m, 2H); 1.14 (m, 1H); 3.27 (bs, 2H); 5.48 (bs, 1H); 6.56-6.58 (m, 1H); 6.67 (s, 1H); 7.33 (d, $J=3.1$ Hz, 1H); 7.47 (m, 1H); 7.56 (s, 1H); 8.00 (m, 1H).

10

(実施例196. N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-6-(2-フリル)-2-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-アミン)

【0615】

【化467】



20

中間体52(100 mg)と2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチルアミン(207 mg、192 μ l)から、実施例119に記載の方法で得た。カラムクロマトグラフィーで10 gシリカBond-Elutカートリッジを使用し、クロロホルム/メタノール(99:1)を用いて溶出することにより精製し、次いで10 gシリカBond-Elutカートリッジを使用し且つ溶出液としてn-ヘキサン/酢酸エチル(1:0から3:2まで)を使用してカラムクロマトグラフィーで再度精製して、N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-6-(2-フリル)-2-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-アミン(110 mg、71%)を固体フォーム状物として得た。

【0616】

m. p. : 83.0~83.8℃

【0617】

【化468】

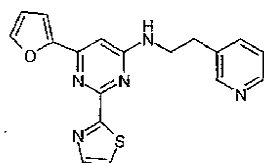
δ (400 MHz, CDCl_3): 2.94 (t, $J=6.8$ Hz, 2H); 3.70 (bs, 2H); 3.87 (s, 3H); 3.88 (s, 3H); 5.30 (bs, 1H); 6.55-6.58 (m, 1H); 6.64 (s, 1H); 6.76-6.85 (m, 3H); 7.33 (d, $J=3.2$ Hz, 1H); 7.47 (d, $J=2.7$ Hz, 1H); 7.55 (s, 1H); 7.99 (d, $J=3.1$ Hz, 1H).

30

(実施例197. 6-(2-フリル)-N-(2-ピリジン-3-イルエチル)-2-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミジン-4-アミン)

【0618】

【化469】



40

中間体52(100 mg)と2-ピリジン-3-イル-エチルアミン(139 mg、1.14 ミリモル)から、実施例119に記載の方法で得た。カラムクロマトグラフィーで10 gシリカBond-Elutカートリッジを使用し、クロロホルム/メタノール(純クロロホルムから98:2まで)を用いて溶出することにより精製し、次いで10 gシリ

50

カ Bond-E l u t カートリッジを使用し且つ溶出液として塩化メチレン／エチルエーテル／メタノール（１：１：０から１：１：０．１まで）を使用してカラムクロマトグラフィーで再度精製して、６－（２－フリル）－Ｎ－（２－ピリジン－３－イルエチル）－２－（１，３－チアゾール－２－イル）ピリミジン－４－アミン（１０３ｍｇ、７７％）を油状物として得た。

【０６１９】

【化４７０】

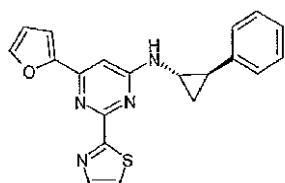
δ (400 MHz, CDCl_3): 3.02 (t, $J=7.2$ Hz, 2H); 3.75 (bs, 2H); 5.30 (bs, 1H); 6.58 (dd, $J_1=3.5$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H); 6.66 (s, 1H); 7.25-7.28 (m, 1H); 7.35 (d, $J=3.5$ Hz, 1H); 7.48 (d, $J=3.1$ Hz, 1H); 7.56 (s, 1H); 7.60 (m, 1H); 8.01 (d, $J=3.1$ Hz, 1H); 8.51 (m, 1H); 8.56 (d, $J=2.4$ Hz, 1H).

10

（実施例 198. ６－（２－フリル）－Ｎ－〔（１Ｓ^{*}，２Ｒ^{*}）－２－フェニルシクロプロピル〕－２－（１，３－チアゾール－２－イル）－ピリミジン－４－アミン（^{*} は相対トランス構造を表す））

【０６２０】

【化４７１】



20

中間体 52（１００ｍｇ）とトランス－２－フェニルシクロプロピルアミン（１８７ｍｇ、１．４０ミリモル）から、実施例 119 に記載の方法で得た。カラムクロマトグラフィーで 10 g シリカ Bond-E l u t カートリッジを使用し、*n*-ヘキサン／酢酸エチル（１：０から６：４まで）を用いて溶出することにより精製して、６－（２－フリル）－Ｎ－〔（１Ｓ^{*}，２Ｒ^{*}）－２－フェニルシクロプロピル〕－２－（１，３－チアゾール－２－イル）－ピリミジン－４－アミン（^{*} は相対トランス構造を表す）（１１５ｍｇ、８４％）を固形フォーム状物として得た。

30

【０６２１】

m. p. : 90.0 ~ 91.9 °C

【０６２２】

【化４７２】

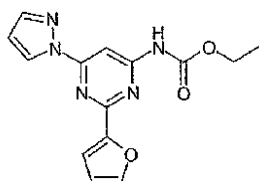
δ (400 MHz, CDCl_3): 1.32-1.37 (m, 1H); 1.46-1.51 (m, 1H); 2.15-2.20 (m, 1H); 2.81 (bs, 1H); 5.82 (bs, 1H); 6.56 (m, 1H); 6.93 (s, 1H); 7.19-7.38 (m, 6H); 7.47 (m, 1H); 7.54 (s, 1H); 7.99 (m, 1H).

（実施例 199. 〔２－（２－フリル）－６－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリミジン－４－イル〕カルバミン酸エチル）

40

【０６２３】

【化４７３】



実施例 1 の表題化合物（０．７９ｇ）から、実施例 139 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液としてクロロホルムを用いてカラムクロマトグラフィーで精製し、

50

次いで分取HPLC/MSで精製して、[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]カルバミン酸エチル(45mg、2%)を灰白色固体として得た。

【0624】

m. p. : 121.3~121.8℃

【0625】

【化474】

δ (400 MHz, CDCl_3): 1.34 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); 4.30 (q, $J=7.2$ Hz, 2H); 6.49 (m, 1H); 6.58 (m, 1H); 7.34 (d, $J=3.1$ Hz, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.64 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.65 (d, $J=2.7$ Hz, 1H).

10

(中間体79. 4-ニトロフェニルカルボン酸シクロペンチルメチル)

シクロペンチルメタノール(0.54mL、4.99ミリモル)とピリジン(0.60mL、7.43ミリモル)をエタノール無含有クロロホルム(5mL)に溶解し、窒素雰囲気下で0~5℃に冷却した溶液に、クロロギ酸4-ニトロフェニル(1.26g、6.24ミリモル)をエタノール無含有クロロホルム(5mL)に溶解した溶液を加えた。反応混合物を0~5℃で1時間攪拌し、クロロホルム(150mL)で希釈した。有機層を水(50mL)、2N塩酸(40mL)、水(2×50mL)、4%炭酸水素ナトリウム(2×40mL)及び水(50mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、溶媒を減圧下で除去した。得られた油状物をエチルエーテル/イソプロピルエーテルの混合物中で0~5℃で1時間攪拌して、固体を得、これを濾過し、イソプロピルエーテルで洗浄し、廃棄した。濾過の母液と一緒にし、同じ容量のn-ヘキサンで希釈し、室温で15分間攪拌した。得られた固体を濾過し、母液を減圧濃縮して、4-ニトロフェニルカルボン酸シクロペンチルメチル(1.04g、78%)を油状物として得た。

20

【0626】

【化475】

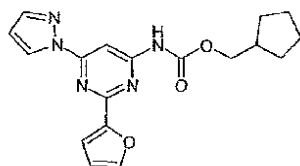
δ (300 MHz, CDCl_3): 1.23-1.40 (m, 2H); 1.56-1.74 (m, 4H); 1.77-1.89 (m, 2H); 2.32 (h, $J=9.0$ Hz, 1H); 4.19 (d, $J=9.0$ Hz, 1H); 7.39 (d, $J=9.0$ Hz, 2H); 8.29 (d, $J=9.0$ Hz, 2H).

30

(実施例200. [2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]カルバミン酸シクロペンチルメチル)

【0627】

【化476】



実施例1の表題化合物(0.34g、1.51ミリモル)を無水テトラヒドロフラン(15mL)に溶解し、窒素雰囲気下で-78℃に冷却した溶液に、ヘキサンに溶解したn-ブチルリチウムの1.6M溶液(1.18mL、1.89ミリモル)を加えた。-78℃で30分経過した後に、中間体79(0.5g、1.89ミリモル)を無水テトラヒドロフラン(8mL)に溶解した溶液を加えた。反応混合物を-78℃で30分間維持し、室温まで加温し、この温度で68時間攪拌した。反応混合物を水(150mL)に注加し、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。有機層を水(50mL)及び食塩水(50mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲルを用い且つ溶出液としてn-ヘキサン/酢酸エチル(4:1)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]カルバミン酸シクロペンチルメチル(180mg、34%)を固形フォーム状物

40

50

として得た。

【0628】

m. p. : 60.0 ~ 61.3 °C

【0629】

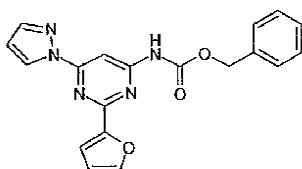
【化477】

δ (400 MHz, CDCl_3): 1.24-1.34 (m, 2H); 1.54-1.68 (m, 4H); 1.74-1.82 (m, 2H); 2.22-2.32 (m, 1H); 4.13 (m, 2H); 6.50 (m, 1H); 6.59 (m, 1H); 7.34 (d, $J=3.1\text{ Hz}$, 1H); 7.63 (m, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 8.65 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H).

(実施例201. [2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]カルバミン酸ベンジル) 10

【0630】

【化478】



実施例1の表題化合物(0.79 g)とクロロギ酸ベンジル(0.2 mL、1.40ミリモル)から、実施例200に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液としてn-ヘキサン/酢酸エチル(3:1)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製し、次いでHPLC/MSで精製して、[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]カルバミン酸ベンジル(38 mg、10%)を灰白色固体として得た。 20

【0631】

【化479】

δ (400 MHz, CDCl_3): 5.27 (s, 2H); 6.49 (m, 1H); 6.57 (dd, $J_1=3.5\text{ Hz}$, $J_2=1.6\text{ Hz}$, 1H); 7.30-7.44 (m, 6H); 7.62 (s, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.64 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H). 30

(中間体80. 4-ニトロフェニルカルボン酸3,4-ジメトキシベンジル)

3,4-ジメトキシベンジルアルコール(0.50 g、2.97ミリモル)から、中間体79に記載の方法で得た。エチルエーテル/イソプロピルエーテル(1:2)の混合物を用いて磨砕することにより精製し、次いでエチルエーテルを用いて再度磨砕することにより精製して、表題化合物を得た(0.71 g、71%)。

【0632】

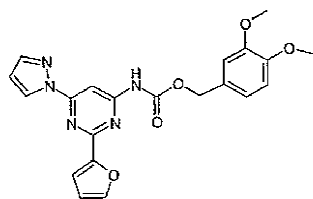
【化480】

δ (300 MHz, CDCl_3): 3.91 (s, 3H); 3.92 (s, 3H); 5.24 (s, 2H); 6.89 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H); 6.99 (dd, $J_1=8.4\text{ Hz}$, $J_2=2.1\text{ Hz}$, 1H); 7.04 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H); 7.38 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 2H); 9.28 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 2H). 40

(実施例202. [2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]カルバミン酸3,4-ジメトキシベンジル)

【0633】

【化 4 8 1】



実施例 1 の表題化合物 (0.20 g) と中間体 80 (0.37 g、1.10 ミリモル) から、実施例 200 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として n-ヘキサン／酢酸エチル (2 : 1 から 0 : 1 まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、

10

【0 6 3 4】

m. p. : 147.8 ~ 148.5 °C

【0 6 3 5】

【化 4 8 2】

δ (400 MHz, CDCl₃): 3.88 (s, 3H); 3.91 (s, 3H); 5.21 (s, 2H); 6.50 (m, 1H); 6.58 (m, 1H); 6.85-7.01 (m, 3H); 7.33 (m, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.68 (s, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.65 (m, 1H).

20

(中間体 81. ピリジン-3-イルメチルカルボン酸 4-ニトロフェニル)

ピリジン-3-イルメタノール (0.51 g、4.63 ミリモル) から、中間体 79 に記載の方法で得た。エチルエーテル／ジイソプロピルエーテル (1 : 2) の混合物を用いて磨砕することにより精製し、次いでエチルエーテルを用いて再度磨砕することにより精製して、表題化合物を得た (0.57 g、45%)。

【0 6 3 6】

【化 4 8 3】

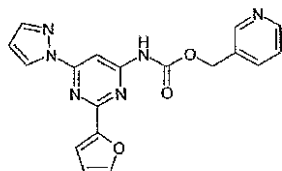
δ (300 MHz, CDCl₃): 5.35 (s, 2H); 7.36 (s, 1H); 7.39 (d, J=9.0 Hz, 2H); 7.75-7.83 (m, 1H); 8.29 (d, J=9.0 Hz, 2H); 8.64-8.65 (m, 1H); 8.71 (s, 1H).

30

(実施例 203. [2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-カルバミン酸ピリジン-3-イルメチル)

【0 6 3 7】

【化 4 8 4】



40

実施例 1 の表題化合物 (0.375 g) と中間体 81 (0.57 g、2.06 ミリモル) から、実施例 200 に記載の方法で得た。エチルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-カルバミン酸ピリジン-3-イルメチル (0.26 g、43%) を灰白色固体として得た。

【0 6 3 8】

m. p. : 253.6 ~ 255.8 °C

【0 6 3 9】

【化 4 8 5】

δ (400 MHz, DMSO- d_6): 5.29 (s, 2H); 6.66 (s, 1H); 6.74 (s, 1H); 7.45 (m, 2H); 7.88-7.96 (m, 3H); 8.23 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.69 (s, 1H); 8.77 (s, 1H); 11.17 (s, 1H).

(中間体 8 2. 4-ニトロフェニルカルボン酸 4-メトキシフェニル)

4-メトキシフェノール (0.50 g、4.03 ミリモル) から、中間体 7 9 に記載の方法で得た。イソプロピルエーテルを用いて磨砕することにより精製し、次いでエチルエーテルを用いて再度磨砕することにより精製して、4-ニトロフェニルカルボン酸 4-メトキシフェニルを得た (0.79 g、68%)。

【0 6 4 0】

10

【化 4 8 6】

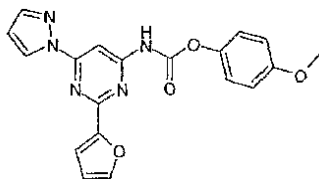
δ (300 MHz, $CDCl_3$): 3.84 (s, 3H); 6.94 (d, $J=9.0$ Hz, 2H); 7.20 (d, $J=9.0$ Hz, 2H); 7.51 (d, $J=9.0$ Hz, 2H); 8.35 (d, $J=9.0$ Hz, 2H).

(実施例 2 0 4. [2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-カルバミン酸 4-メトキシフェニル)

【0 6 4 1】

【化 4 8 7】

20



実施例 1 の表題化合物 (0.49 g) と中間体 8 2 (0.78 g、2.70 ミリモル) から、実施例 2 0 0 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として n -ヘキサン/酢酸エチル (5:2 から 2:1 まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製し、次いでエチルエーテル/ジイソプロピルエーテル (1:1) の混合物を用いて磨砕することにより精製して、2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]-カルバミン酸 4-メトキシフェニル (0.11 g、13%) を灰白色固体として得た。

30

【0 6 4 2】

【化 4 8 8】

δ (400 MHz, $CDCl_3$): 3.82 (s, 3H); 6.49 (m, 1H); 6.61 (m, 1H); 6.92 (m, 2H); 7.13 (m, 2H); 7.37 (d, $J=3.1$ Hz, 1H); 7.65 (m, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.94 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.65 (d, $J=2.7$ Hz, 1H).

(中間体 8 3. 4-ニトロフェニルカルボン酸 3,4-ジメトキシフェニル)

3,4-ジメトキシフェノール (0.50 g、3.24 ミリモル) から、中間体 7 9 に記載の方法で得た。イソプロピルエーテルを用いて磨砕することにより精製して、4-ニトロフェニルカルボン酸 3,4-ジメトキシフェニルを得た (0.96 g、92%)。

40

【0 6 4 3】

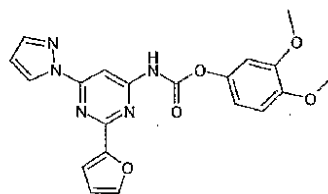
【化 4 8 9】

δ (300 MHz, $CDCl_3$): 3.90 (s, 6H); 6.82 (s, 1H); 6.85-6.91 (m, 2H); 7.51 (d, $J=9.0$ Hz, 2H); 8.32 (d, $J=9.0$ Hz, 2H).

(実施例 2 0 5. [2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]カルバミン酸 3,4-ジメトキシフェニル)

【0 6 4 4】

【化 4 9 0】



実施例 1 の表題化合物 (0.54 g) と中間体 83 (0.95 g、2.98 ミリモル) から、実施例 200 に記載の方法で得た。シリカゲルを用い且つ溶出液として n-ヘキサン/酢酸エチル (2:1 から 1:2 まで) を用いてカラムクロマトグラフィーで精製し、
次いで分取 HPLC/MS で精製して、[2-(2-フリル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル]カルバミン酸 3,4-ジメトキシフェニル (46 mg、5%) を灰白色固体として得た。

10

【0645】

【化 4 9 1】

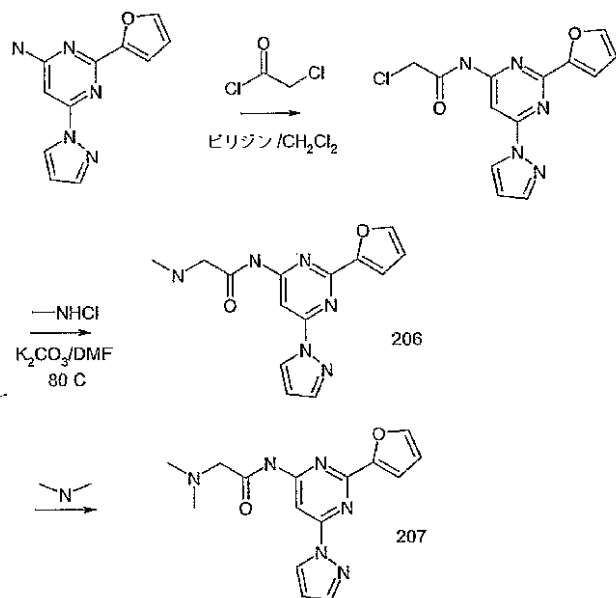
δ (300 MHz, CDCl_3): 3.89 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 6.49 (dd, $J_1=2.7$ Hz; $J_2=1.6$ Hz, 1H); 6.61 (dd, $J_1=3.4$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H); 6.72-6.90 (m, 3H); 7.38 (d, $J=3.3$ Hz; 1H); 7.66 (m, 1H); 7.78 (m, 1H); 8.05 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.65 (d, $J=2.7$ Hz, 1H).

(スキーム 8)

20

【0646】

【化 4 9 2】



30

(実施例 206. N-(2-フラン-2-イル-6-ピラゾール-イル-ピリミジン-4-イル)-2-メチルアミノアセトアミド)

40

ジクロロメタン 5 mL に、実施例 1 の化合物 (すなわち、化合物 1) 0.3 g (1.3 ミリモル)、クロロアセチルクロリド 0.22 g (0.20 ミリモル、1.5 当量) 及びピリジン 0.16 g を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応を飽和炭酸水素ナトリウム 5 mL を用いて停止させ、抽出した; 得られた水溶液をさらに 5 mL のジクロロメタンで洗浄した。有機層を一緒にし、硫酸ナトリウム下で乾燥し、黄色固体 (0.4 g、粗収率 100%) に濃縮した。

【0647】

DMF 1 mL に、上記で得られた生成物 100 mg、メチルアミン HCl 塩 50 mg、及び炭酸カリウム 100 mg を加えた。この反応混合物を 80 °C で 6 時間加熱した。分

50

取 LC-MS、クリーン分離で精製した。得られた画分を濃縮し、ジクロロメタンに再度溶解し、希アンモニア溶液で抽出して TFA を除去した。有機層を硫酸ナトリウム下で乾燥し、微黄色固体に濃縮した (25 mg、収率 25.4%)。

【0648】

【化493】

LCMS (APCI) m/z 299.0 (MH^+). δ (300 MHz, $CDCl_3$): 2.52 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 6.48-6.50 (m, 1H), 6.57-5.59 (m, 1H), 7.36 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.64-7.65 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.62-8.67 (m, 2H), 9.97 (s, 1H).

10

(実施例 207. 2-ジメチルアミノ-N-(2-フラン-2-イル-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-4-イル)アセトアミド)

ジクロロメタン 5 mL に、実施例 1 (すなわち、化合物 1) の化合物 0.3 g (1.3 ミリモル)、クロロアセチルクロリド 0.22 g (0.20 ミリモル、1.5 当量) 及びピリジン 0.16 g を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応を、飽和炭酸水素ナトリウム 5 mL を用いて停止させ、抽出した；得られた水溶液をさらに 5 mL のジクロロメタンで洗浄した。有機層を一緒にし、硫酸ナトリウム下で乾燥し、黄色固体 (0.4 g、粗収率 100%) に濃縮した。

【0649】

DMF 1 mL に、上記で得られた生成物 100 mg、THF に溶解したジメチルアミン 1.0 mL (2.0 M) を加えた。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。分取 LC-MS、クリーン分離で精製した。得られた画分を濃縮し、ジクロロメタンに再度溶解し、希アンモニア溶液で抽出して TFA を除去した。有機層を硫酸ナトリウム下で乾燥し、微黄色固体に濃縮した (50 mg、収率 48.6%)。

20

【0650】

【化494】

LCMS

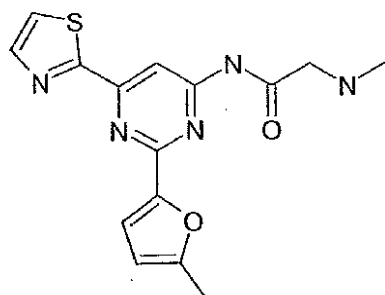
(APCI) m/z 313.0 (MH^+). δ (300 MHz, $CDCl_3$): 2.48 (s, 6H), 3.32 (s, 2H), 6.46-6.48 (m, 1H), 6.54-6.56 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.55-8.60 (m, 2H), 10.0 (s, 1H).

30

(実施例 208. 2-メチルアミノ-N-[2-(5-メチル-フラン-2-イル)-6-チアゾール-2-イル-ピリミジン-4-イル]アセトアミド)

【0651】

【化495】



40

実施例 187 の生成物 (すなわち、化合物 187) を用いて出発し且つ実施例 206 に記載の方法に従って、化合物を得た。得られた混合物を RPHPLC-MS で精製して、19.5 mg の生成物を TFA 塩として得た。LCMS (APCI) m/z 330.0 (MH^+)

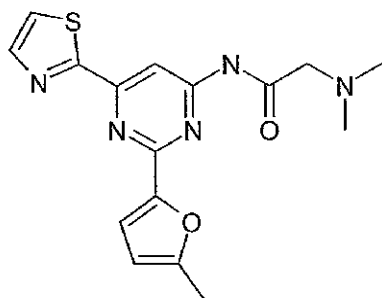
(実施例 209. 2-ジメチルアミノ-N-[2-(5-メチル-フラン-2-イル

50

) -6-チアゾール-2-イル-ピリジン-4-イル] アセトアミド)

【0652】

【化496】



10

実施例187の生成物（すなわち、化合物187）を用いて出発し且つ実施例207に記載の方法に従って、化合物を得た。得られた混合物をRPHPLC-MSで精製して、28.0mgの生成物をTFA塩として得た。

【0653】

【化497】

LCMS (APCI) m/z 330.0 (MH^+). δ (300 MHz,

$CDCl_3$): 2.45 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.40 (m, 3H), 4.05 (s, 2H), 6.21 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.30

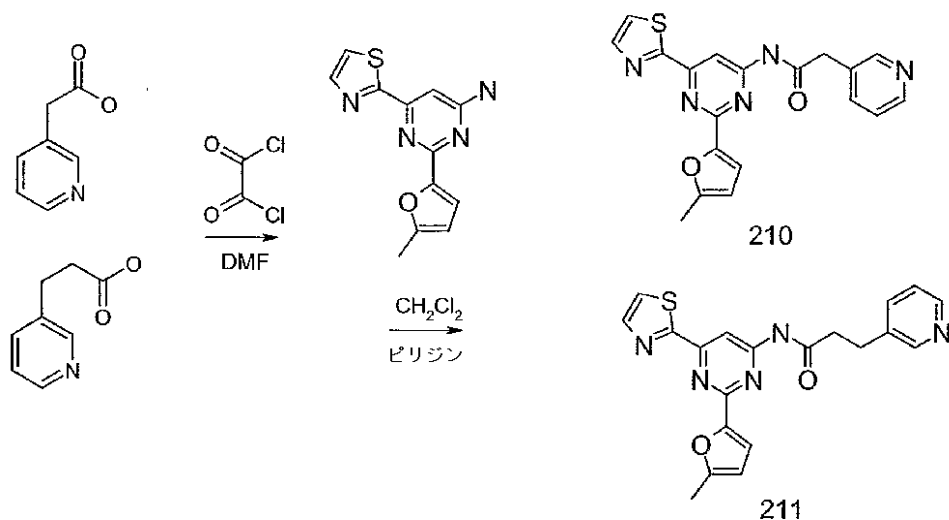
(d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.60 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=2.4$ Hz, 1H).

20

(スキーム9)

【0654】

【化498】



30

40

(実施例210. N-[2-(5-メチルフラン-2-イル)-6-チアゾール-2-イル-ピリジン-4-イル]-2-ピリジン-3-イル-プロピオンアミド)

THF 3 mLに、3-ピリジル酢酸 200 mg (1.5 mmol、1当量)、塩化オキサルリル 200 mg (1.1当量)を加え、次いでDMFを滴加した。この反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を窒素流で除去し、残留物をジクロロメタン 3 mL、次いでアニリン及びピリジン 0.2 mLに再溶解した。この反応混合物を室温で6時間攪拌した。得られた反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム 3 mLで抽出し、硫酸ナトリウム下で乾燥し、濃縮し、分取TLCプレートで95%クロロホルム、4.9%メタノール及び0.1%アンモニアを使用して精製した。白色固体が得られた。

【0655】

50

【化 4 9 9】

LCMS (APCI) m/z 377.9 (MH^+). δ (300 MHz, $CDCl_3$): 2.45 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 6.18-6.20 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.53 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.69 (s, 1H).

(実施例 2 1 1. N- [2 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 6 - チアゾール - 2 - イル - ピリジン - 4 - イル] - 3 - ピリジン - 3 - イル - プロピオンアミド)

化合物 2 1 1 を、実施例 2 1 0 に記載の方法に従ってスキーム 9 に示すようにして調製した。

【 0 6 5 6 】

【化 5 0 0】

LCMS (APCI) m/z 392.0 (MH^+). δ (300 MHz, $CDCl_3$): 2.45 (s, 3H), 2.76 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.08 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.18-6.20 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.31 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.57-7.60 (m, 1H), 8.02 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.49 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.70 (s, 1H).

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2004/041970

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D405/14 C07D409/14 C07D401/14 C07D417/14 A61K31/506 A61P37/00 A61P11/06 A61P9/00		
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) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 283 056 A (ESAI CO., LTD.) 12 February 2003 (2003-02-12) the whole document	1-34
X	WO 03/035639 A (EISAI CO., LTD.) 1 May 2003 (2003-05-01) the whole document	1-34
P, X, L	-& EP 1 439 175 A 21 July 2004 (2004-07-21) counterpart in English	1-34
X	WO 01/62233 A (F. HOFFMANN LA ROCHE AG) 30 August 2001 (2001-08-30) the whole document	1-34
A	WO 02/47690 A (CYTOVIA, INC.) 20 June 2002 (2002-06-20) * the whole document, particularly examples 109-114 *	1
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in 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 document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 4 Apr11 2005		Date of mailing of the international search report 20/04/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

international application No.
PCT/US2004/041970

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 24-28 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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 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 additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US2004/041970

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1283056	A	12-02-2003	AT 284712 T	15-01-2005
			AU 5260601 A	07-11-2001
			CA 2407013 A1	22-10-2002
			DE 60107835 D1	20-01-2005
			EP 1283056 A1	12-02-2003
			HU 0300927 A2	28-07-2003
			MX PA02010552 A	10-03-2003
			NO 20025116 A	23-12-2002
			NZ 521633 A	28-01-2005
			US 2003171383 A1	11-09-2003
			CN 1426310 A	25-06-2003
			EP 1510222 A2	02-03-2005
			WO 0180893 A1	01-11-2001
			ZA 200207744 A	26-09-2003
WO 03035639	A	01-05-2003	BR 0213455 A	19-10-2004
			CA 2463284 A1	01-05-2003
			EP 1439175 A1	21-07-2004
			HU 0401950 A2	28-01-2005
			WO 03035639 A1	01-05-2003
			US 2005004149 A1	06-01-2005
EP 1439175	A	21-07-2004	BR 0213455 A	19-10-2004
			CA 2463284 A1	01-05-2003
			EP 1439175 A1	21-07-2004
			HU 0401950 A2	28-01-2005
			US 2005004149 A1	06-01-2005
			WO 03035639 A1	01-05-2003
WO 0162233	A	30-08-2001	AU 5464301 A	03-09-2001
			BR 0108611 A	06-05-2003
			CA 2398274 A1	30-08-2001
			CN 1438890 A	27-08-2003
			CZ 20023199 A3	14-05-2003
			WO 0162233 A2	30-08-2001
			EP 1261327 A2	04-12-2002
			HR 20020673 A2	31-12-2004
			HU 0300029 A2	28-05-2003
			JP 2003523380 T	05-08-2003
			MX PA02008240 A	29-11-2002
			NO 20024006 A	22-08-2002
			NZ 520241 A	28-05-2004
			US 2001027196 A1	04-10-2001
			ZA 200206077 A	30-10-2003
WO 0247690	A	20-06-2002	AU 2892202 A	24-06-2002
			EP 1351691 A1	15-10-2003
			WO 0247690 A1	20-06-2002
			US 2003069239 A1	10-04-2003
			US 2004097503 A1	20-05-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 9/14 (2006.01)	A 6 1 P 9/14	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 プラ キニョーネス, マリア
スペイン国 エー08003 バルセロナ, アンドレアス ドリア 2, 1オ1ア

(72)発明者 グアル ロイフ, シルヴィア
スペイン国 エー08349 カブレラ デル マー, デウエン マホ 2, エスカラ エー4オ2ア

(72)発明者 カストロ パロミーノ ラリア, フリオ セサー
スペイン国 エー08330 プレミア デル マー, モッセン ジャシン ヴェルダゲル 139, 1オ1ア

(72)発明者 スリー, デボラ エイチ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92007, カーディフ バイザ シー, モントゴメリー アヴェニュー 2258

Fターム(参考) 4C063 AA03 AA05 BB01 BB02 BB09 CC29 CC62 CC75 CC92 DD04
DD12 DD22 DD29 EE01
4C086 AA01 BC42 BC60 BC82 GA02 GA04 GA07 GA08 GA10 MA01
MA04 NA14 ZA02 ZA16 ZA36 ZA59 ZA68 ZA81 ZA89 ZC42

【要約の続き】

