(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2017-2091
(P2017-2091A)
(43)公開日　平成29年1月5日(2017.1.5)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 239/48	(2006.01)	C07D 239/48	CSP	4C063
C07D 407/12	(2006.01)	C07D 407/12		4C086
A61K 31/505	(2006.01)	A61K 31/505		
A61K 31/506	(2006.01)	A61K 31/506		
A61P 1/16	(2006.01)	A61P 1/16		

審査請求 有　請求項の数 67　ＯＬ　（全 313 頁）　最終頁に続く

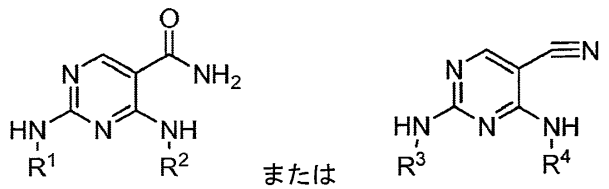
(21)出願番号　特願2016-202099 (P2016-202099)
(22)出願日　平成28年10月13日 (2016.10.13)
(62)分割の表示　特願2014-506559 (P2014-506559)の分割
原出願日　平成24年4月20日 (2012.4.20)
(31)優先権主張番号　61/555,339
(32)優先日　平成23年11月3日 (2011.11.3)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　61/478,076
(32)優先日　平成23年4月22日 (2011.4.22)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　504135550
シグナル　ファーマシューティカルズ，エルエルシー
アメリカ合衆国　９２１２１　カリフォルニア州，サンディエゴ，キャンパス　ポイント　ドライブ　１０３００
(74)代理人　110000338
特許業務法人ＨＡＲＡＫＥＮＺＯ　ＷＯＲＬＤ　ＰＡＴＥＮＴ　＆　ＴＲＡＤＥＭＡＲＫ
(72)発明者　ベネット，ブライドン，エル．
アメリカ合衆国，９２１３１　カリフォルニア州，サン　ディエゴ，アシュラー　プレイス　１０８３５

最終頁に続く

(54)【発明の名称】置換されたジアミノカルボキサミドおよびジアミノカルボニトリルピリミジン、その組成物、ならびに、それを用いた治療方法

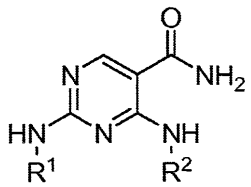
(57)【要約】
【課題】新規なキナーゼ修飾剤等を提供すること。
【解決手段】本発明の一局面は、下記の構造を有するジアミノピリミジン化合物（R^1、R^2、R^3およびR^4は、本書において定義されているとおりである）の、肝臓線維疾患またはＪＮＫ経路の阻害によって治療可能または予防可能な症状を治療または予防するための医薬品の製造のための使用に関する。
【化１】



(I)　または　(IB)

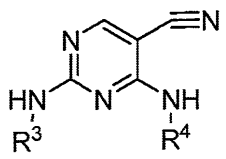
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ｉ）式（Ｉ）の化合物、または、当該化合物の、薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、アイソトポログもしくはプロドラッグ
【化１】



(I)

（R^1は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換のアルキルヘテロサイクリルである（但し、R^1は、１－アミノシクロヘキシルではない）；
R^2は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換の飽和シクロアルキル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリルである；
但し、当該化合物は、
２－（２－アミノエチルアミノ）－４－（メチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、
２－（２－アミノプロピルアミノ）－４－（シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、
２－（２－アミノ－２－オキソエチルアミノ）－４－（シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、
２－（２－アミノエチルアミノ）－４－（シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、
（Ｓ）－２－（２－アミノプロピルアミノ）－４－（シクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、
（Ｒ）－２－（１－アミノ－３－メチル－１－オキソブタン－２－イルアミノ）－４－（シクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、
４－（シクロペンチルアミノ）－２－（メチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、および
２－（１－アセチルピペリジン－４－イルアミノ）－４－（シクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド
ではない）、または、
（ｉｉ）式（ＩＢ）の化合物、または、当該化合物の、薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、アイソトポログもしくはプロドラッグ
【化２】

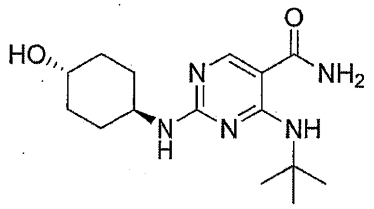


(IB)

（R^3は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリル、置換もしくは無置換のアルキル

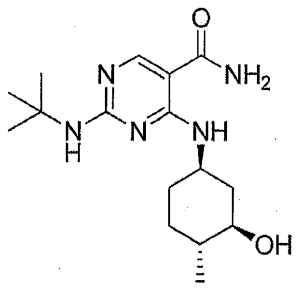
シクロアルキル、または置換もしくは無置換のアルキル－（非芳香族性ヘテロサイクリル）である；
R^4は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、または置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリルである；
但し、当該化合物は、
４－（イソペンチルアミノ）－２－（３－（２－メチルピペリジン－１－イル）プロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；
（２Ｓ，２’Ｓ）－ジメチル－２，２’－（５－シアノピリミジン－２，４－ジイル）ビス（アザンジイル）ビス（４－メチルペンタノエート）；
（２Ｓ，２’Ｓ）－ジエチル－２，２’－（５－シアノピリミジン－２，４－ジイル）ビス（アザンジイル）ビス（３－メチルブタノエート）；
４－（シクロヘプチルアミノ）－２－（３－（２－メチルピペリジン－１－イル）プロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；
４－（４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（３－（２－メチルピペリジン－１－イル）プロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；および
２－（３－（ジエチルアミノ）プロピルアミノ）－４－（４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリルではない）
の、間質性肺線維症；全身性硬化症；強皮症；慢性移植腎症；抗体を介した拒絶反応；狼瘡（円盤状紅斑性狼瘡、皮膚紅斑性狼瘡および全身性狼瘡を包含する）；慢性関節リウマチ；リウマチ様脊椎炎；変形性関節症；喘息、気管支炎；アレルギー性鼻炎；慢性閉塞性肺疾患；膵嚢胞性線維症；炎症性腸疾患；過敏性腸症候群；粘液性結腸炎；潰瘍性大腸炎；クローン病；ハンチントン病；膵炎；腎炎；多発性硬化症；紅斑性狼瘡；ＩＩ型糖尿病；肥満；アテローム性動脈硬化症；血管形成術後の再狭窄；左心室肥大；心筋梗塞；脳卒中；心臓、肺、消化管、腎臓、肝臓、膵臓、脾臓もしくは脳の虚血性損傷；急性もしくは慢性の臓器移植拒絶反応；移植用臓器の保存；臓器不全もしくは手足の損失（虚血－再灌流障害、外傷、全身損傷、自動車事故、挫滅損傷もしくは移植片不全に起因するものを包含する）；移植片対宿主疾患；内毒性ショック；多臓器不全；乾癬；火、化学薬品もしくは放射線への曝露による火傷；湿疹；皮膚炎；皮膚移植；虚血；外科手術もしくは外傷（乗り物の事故、銃傷もしくは手足の挫滅によるものを包含する）に関連する虚血症状；癲癇；アルツハイマー病；パーキンソン病；細菌もしくはウイルス感染に対する免疫応答；悪液質；血管原性もしくは増殖性疾患；固形腫瘍；または種々の組織（結腸、直腸、前立腺、肝臓、肺、気管支、膵臓、脳、頭、首、胃、皮膚、腎臓、頸部、血液、喉頭、食道、口腔、咽頭、膀胱、卵巣もしくは子宮を包含する）の癌の治療または予防のための医薬品の製造のための使用。
【請求項２】
上記式（Ｉ）の化合物は、R^1が分枝状のC_{1-8}アルキルである、請求項１に記載の使用。
【請求項３】
上記式（Ｉ）の化合物は、R^1が置換または無置換のシクロアルキルである、請求項１に記載の使用。
【請求項４】
上記式（Ｉ）の化合物は、R^1が置換または無置換の非芳香族性ヘテロサイクリルである、請求項１に記載の使用。
【請求項５】
上記式（Ｉ）の化合物は、R^1が置換または無置換のアルキルシクロアルキルである、請求項１に記載の使用。
【請求項６】
上記式（Ｉ）の化合物は、R^1が置換または無置換のアルキルヘテロサイクリルである、請求項１に記載の使用。
【請求項７】

上記式（Ｉ）の化合物は、Ｒ^{2}が置換または無置換のＣ$_{1-8}$アルキルである、請求項１に記載の使用。
【請求項８】
上記式（Ｉ）の化合物は、Ｒ^{2}が置換または無置換のシクロアルキルである、請求項１に記載の使用。
【請求項９】
上記式（Ｉ）の化合物は、Ｒ^{2}が置換または無置換のアルキルシクロアルキルである、請求項１に記載の使用。
【請求項１０】
上記式（Ｉ）の化合物は、Ｒ^{2}が置換または無置換の非芳香族性ヘテロサイクリルである、請求項１に記載の使用。
【請求項１１】
上記式（Ｉ）の化合物は、表１から選択される、請求項１に記載の使用。
【請求項１２】
上記式（Ｉ）の化合物は、表２から選択される、請求項１に記載の使用。
【請求項１３】
上記式（ＩＢ）の化合物は、Ｒ^{3}が分枝状のＣ$_{1-8}$アルキルである、請求項１に記載の使用。
【請求項１４】
上記式（ＩＢ）の化合物は、Ｒ^{3}が置換または無置換のシクロアルキルである、請求項１に記載の使用。
【請求項１５】
上記式（ＩＢ）の化合物は、Ｒ^{3}が置換または無置換の非芳香族性ヘテロサイクリルである、請求項１に記載の使用。
【請求項１６】
上記式（ＩＢ）の化合物は、Ｒ^{4}が置換または無置換のＣ$_{1-8}$アルキルである、請求項１に記載の使用。
【請求項１７】
上記式（ＩＢ）の化合物は、Ｒ^{4}が置換または無置換のシクロアルキルである、請求項１に記載の使用。
【請求項１８】
上記式（ＩＢ）の化合物は、Ｒ^{4}が置換または無置換の非芳香族性ヘテロサイクリルである、請求項１に記載の使用。
【請求項１９】
上記化合物は、１０μＭの濃度において、ＪＮＫ１を少なくとも約５０％阻害する、請求項１に記載の使用。
【請求項２０】
上記式（ＩＢ）の化合物は、表３から選択される、請求項１に記載の使用。
【請求項２１】
上記式（Ｉ）の化合物は、
【化３】

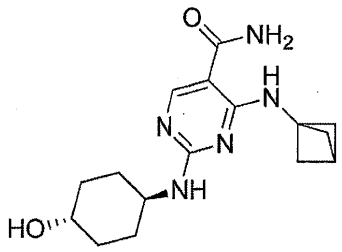


または、その薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、アイソトポログもしくはプロドラッグである、請求項１に記載の使用。
【請求項２２】

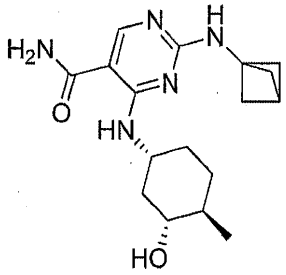
上記式（Ｉ）の化合物は、
【化４】



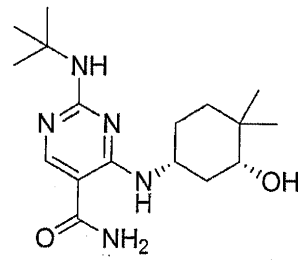
または、その薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、アイソトポログもしくはプロドラッグである、請求項１に記載の使用。
【請求項２３】
上記式（Ｉ）の化合物は、
【化５】



または、その薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、アイソトポログもしくはプロドラッグである、請求項１に記載の使用。
【請求項２４】
上記式（Ｉ）の化合物は、
【化６】

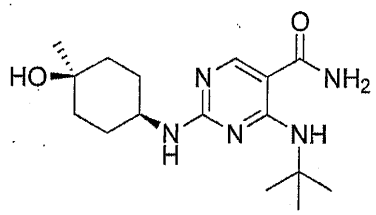


または、その薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、アイソトポログもしくはプロドラッグである、請求項１に記載の使用。
【請求項２５】
上記式（Ｉ）の化合物は、
【化７】

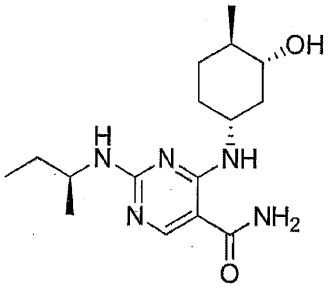


または、その薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、アイソトポ

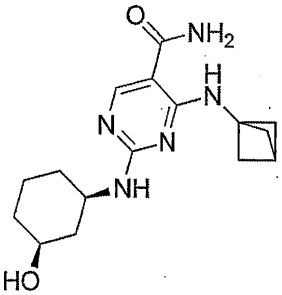
ログもしくはプロドラッグである、請求項１に記載の使用。
【請求項２６】
上記式（Ｉ）の化合物は、
【化８】



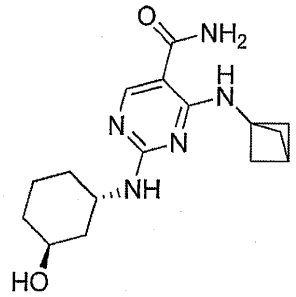
または、その薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、アイソトポログもしくはプロドラッグである、請求項１に記載の使用。
【請求項２７】
上記式（Ｉ）の化合物は、
【化９】



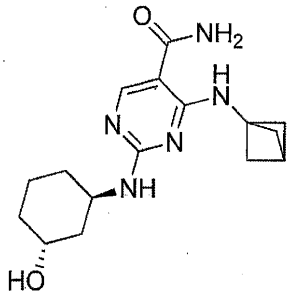
または、その薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、アイソトポログもしくはプロドラッグである、請求項１に記載の使用。
【請求項２８】
上記式（Ｉ）の化合物は、
【化１０】



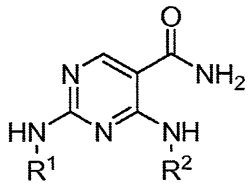
または、その薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、アイソトポログもしくはプロドラッグである、請求項１に記載の使用。
【請求項２９】
上記式（Ｉ）の化合物は、
【化１１】



または、その薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、アイソトポログもしくはプロドラッグである、請求項１に記載の使用。
【請求項３０】
上記式（Ｉ）の化合物は、
【化１２】

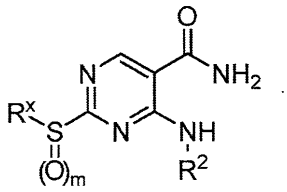


または、その薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、アイソトポログもしくはプロドラッグである、請求項１に記載の使用。
【請求項３１】
間質性肺線維症が治療または予防される、請求項１に記載の使用。
【請求項３２】
式（Ｉ）の化合物を調製する方法であって、
【化１３】



(I)

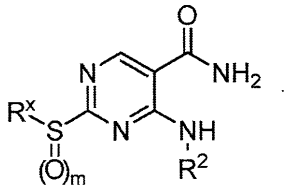
溶媒中、有機塩基の存在下で、式（Ｉａ）の化合物をR^1NH_2と接触させることを含む、方法。
【化１４】



(Ia)

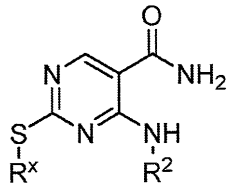
（R^1は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換のアルキルヘテロサイクリルである（但し、R^1は、１－アミノシクロヘキシルではない）；
R^2は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換の飽和シクロアルキル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリルである；
R^Xは、C_{1-2}アルキルである；
mは、１または２である）
【請求項３３】

式（Ｉａ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、
【化１５】



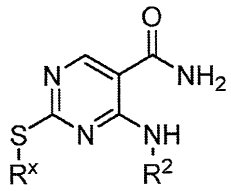
(Ia)

溶媒中、ｍＣＰＢＡ、オキソン、過酸化水素、および３－フェニル－２－（フェニルスルホニル）－１，２－オキサジリジンから選択される酸化剤で処理することによって、式（Ｉｂ）の化合物を酸化することを含む、請求項３２に記載の方法。
【化１６】



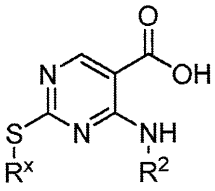
(Ib)

（R^2は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換の飽和シクロアルキル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリルである；
R^Xは、C_{1-2}アルキルである；
ｍは、１または２である）
【請求項３４】
式（Ｉｂ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、
【化１７】



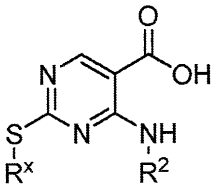
(Ib)

溶媒中、カップリング剤および塩基の存在下で、式（Ｉｃ）の化合物をNH_4Clと接触させることを含む、請求項３３に記載の方法。
【化１８】



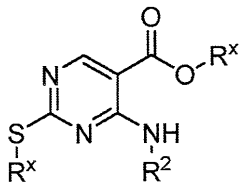
(Ic)

（R^2は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換の飽和シクロアルキル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリルである；
R^Xは、C_{1-2}アルキルである）
【請求項３５】
式（Ｉｃ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、
【化１９】



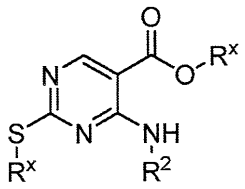
(Ic)

補助溶媒中、式（Ｉｄ）の化合物を水性の塩基と接触させることを含む、請求項３４に記載の方法。
【化２０】



(Id)

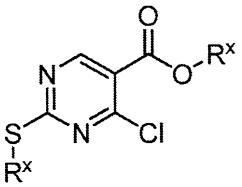
（R^2は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換の飽和シクロアルキル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリルである；
R^Xは、C_{1-2}アルキルである）
【請求項３６】
式（Ｉｄ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、
【化２１】



(Id)

有機溶媒中、塩基の存在下で、式（Ｉｅ）の化合物をR^2NH_2と接触させることを含む、請求項３５に記載の方法。

【化２２】



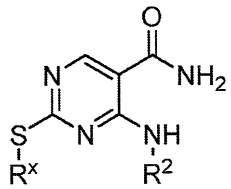
(Ie)

（R^2は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換の飽和シクロアルキル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリルである；
R^Xは、C_{1-2}アルキルである）

【請求項３７】

式（Ｉｂ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、

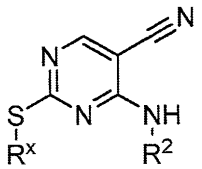
【化２３】



(Ib)

溶媒中、塩基の存在下で、式（Ｉｆ）の化合物を過酸化物と接触させることを含む、請求項３３に記載の方法。

【化２４】



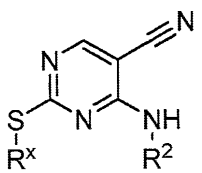
(If)

（R^2は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換の飽和シクロアルキル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリルである；
R^Xは、C_{1-2}アルキルである）

【請求項３８】

式（Ｉｆ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、

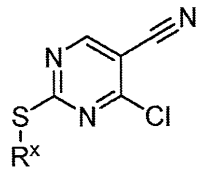
【化２５】



(If)

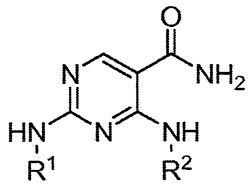
有機溶媒中、塩基の存在下で、式（Ｉｇ）の化合物をR^2NH_2と接触させることを含

む、請求項３７に記載の方法。
【化２６】



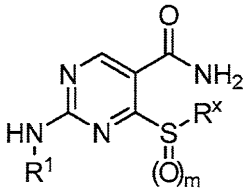
(Ig)

（R^2は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換の飽和シクロアルキル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリルである；
R^Xは、C_{1-2}アルキルである）
【請求項３９】
上記式（Ｉ）の化合物は、２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－ピリミジン－５－カルボキサミドである、請求項３２に記載の方法。
【請求項４０】
式（Ｉ）の化合物を調製する方法であって、
【化２７】



(I)

溶媒中、有機塩基の存在下で、式（ＩＩａ）の化合物をR^2NH_2と接触させることを含む、方法。
【化２８】



(IIa)

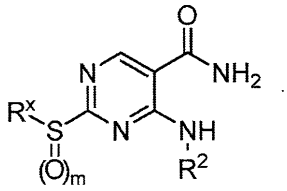
（R^1は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換のアルキルヘテロサイクリルである（但し、R^1は、１－アミノシクロヘキシルではない）；
R^2は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換の飽和シクロアルキル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリルである；
R^Xは、C_{1-2}アルキルである；
mは、１または２である）
【請求項４１】
上記式（Ｉ）の化合物は、２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４

Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－ピリミジン－５－カルボキサミドである、請求項４０に記載の方法。

【請求項４２】

式（Ｉａ）の化合物。

【化２９】



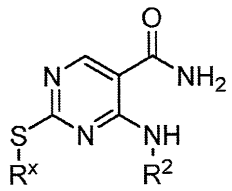
(Ia)

（R^2は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換の飽和シクロアルキル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリルである；
R^Xは、C_{1-2}アルキルである；
ｍは、１または２である）

【請求項４３】

式（Ｉｂ）の化合物。

【化３０】



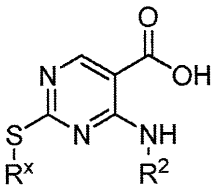
(Ib)

（R^2は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換の飽和シクロアルキル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリルである；
R^Xは、C_{1-2}アルキルである）

【請求項４４】

式（Ｉｃ）の化合物。

【化３１】



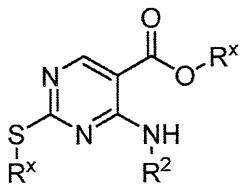
(Ic)

（R^2は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換の飽和シクロアルキル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリルである；
R^Xは、C_{1-2}アルキルである）

【請求項４５】

式（Ｉｄ）の化合物。

【化３２】



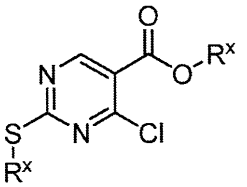
(Id)

（R^2は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換の飽和シクロアルキル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリルである；
R^Xは、C_{1-2}アルキルである）

【請求項４６】

式（Ｉｅ）の化合物。

【化３３】



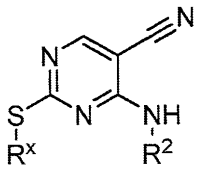
(Ie)

（R^Xは、C_{1-2}アルキルである）

【請求項４７】

式（Ｉｆ）の化合物。

【化３４】



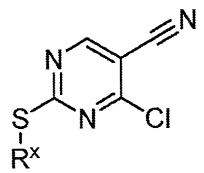
(If)

（R^2は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換の飽和シクロアルキル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリルである；
R^Xは、C_{1-2}アルキルである）

【請求項４８】

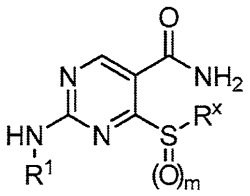
式（Ｉｇ）の化合物。

【化３５】



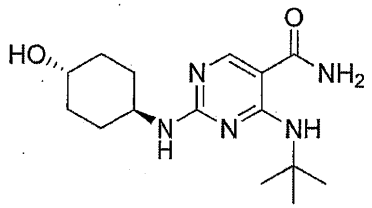
(Ig)

（R^Xは、C_{1-2}アルキルである）
【請求項４９】
式（ＩＩａ）の化合物。
【化３６】

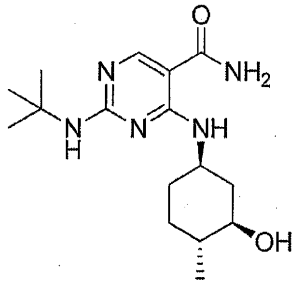


(IIa)

（R^1は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換のアルキルヘテロサイクリルである（但し、R^1は、１－アミノシクロヘキシルではない）；
R^Xは、C_{1-2}アルキルである；
ｍは、１または２である）
【請求項５０】
下記構造を有する化合物、または、当該化合物の、薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体もしくは鏡像異性体。
【化３７】

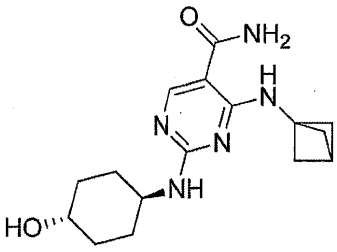


【請求項５１】
下記構造を有する化合物、または、当該化合物の、薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体もしくは鏡像異性体。
【化３８】



【請求項５２】
下記構造を有する化合物、または、当該化合物の、薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体もしくは鏡像異性体。

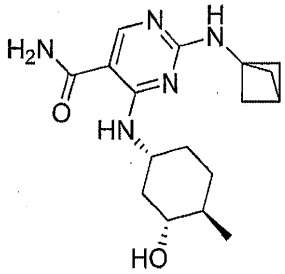
【化３９】



【請求項５３】

下記構造を有する化合物、または、当該化合物の、薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体もしくは鏡像異性体。

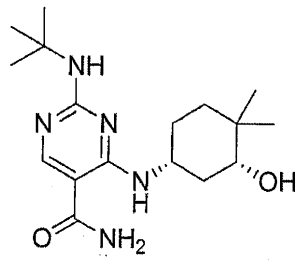
【化４０】



【請求項５４】

下記構造を有する化合物、または、当該化合物の、薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体もしくは鏡像異性体。

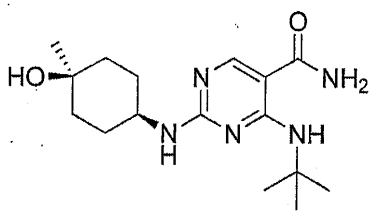
【化４１】



【請求項５５】

下記構造を有する化合物、または、当該化合物の、薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体もしくは鏡像異性体。

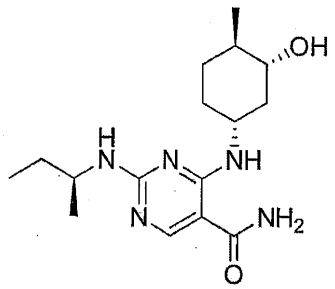
【化４２】



【請求項５６】

下記構造を有する化合物、または、当該化合物の、薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体もしくは鏡像異性体。

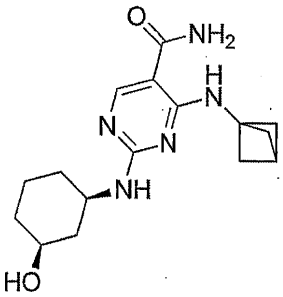
【化４３】



【請求項５７】

下記構造を有する化合物、または、当該化合物の、薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体もしくは鏡像異性体。

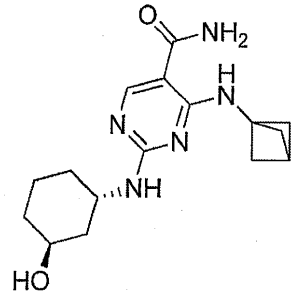
【化４４】



【請求項５８】

下記構造を有する化合物、または、当該化合物の、薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体もしくは鏡像異性体。

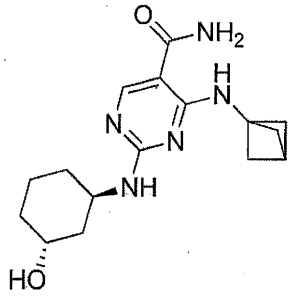
【化４５】



【請求項５９】

下記構造を有する化合物、または、当該化合物の、薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体もしくは鏡像異性体。

【化４６】



【請求項６０】

有効量の請求項５０～５９の何れか１項に記載の化合物と、

薬学的に許容可能な担体、賦形剤またはビヒクルとを含む、薬学的組成物。

【請求項６１】
キナーゼを発現している細胞において当該キナーゼを阻害するための医薬品の製造のための、請求項５０～５９の何れか１項に記載の化合物の使用。
【請求項６２】
上記キナーゼは、１または２以上の、ＪＮＫ１またはＪＮＫ２である、請求項６１に記載の使用。
【請求項６３】
肝臓線維疾患、または肝臓線維疾患を引き起こす糖尿病もしくはメタボリック症候群を治療または予防するための医薬品の製造のための、請求項５０～５９の何れか１項に記載の化合物の使用。
【請求項６４】
上記肝臓線維疾患は、脂肪症、肝硬変、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変、肝炎、肝細胞癌、または、慢性もしくは反復のアルコール摂取、感染、肝移植、もしくは薬物性肝障害と同時発生の肝臓線維症である、請求項６３に記載の使用。
【請求項６５】
上記肝臓線維疾患は、脂肪症、肝炎、または肝硬変である、請求項６３に記載の使用。
【請求項６６】
上記肝臓線維疾患は、非アルコール性脂肪肝炎である、請求項６３に記載の使用。
【請求項６７】
肝臓線維疾患を引き起こすメタボリック症候群を治療または予防するための医薬品の製造のための、請求項５０～５９の何れか１項に記載の化合物の使用。
【発明の詳細な説明】
【発明の詳細な説明】
【０００１】
本書では、ある種のジアミノカルボキサミドおよびジアミノカルボニトリルピリミジン化合物、有効量の当該化合物を含む組成物、および、肝臓線維疾患またはＪＮＫ経路の阻害によって治療可能もしくは予防可能な症状を治療または予防する方法であって、有効量の当該ジアミノカルボキサミドおよびジアミノカルボニトリルピリミジン化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が提供される。
【０００２】
〔背景技術〕
異常なタンパク質リン酸化と、病気の原因または結果との関係性が、２０年以上にわたって知られてきた。したがって、プロテインキナーゼは、非常に重要な薬物ターゲット群となっている。［Cohen, Nature, 1:309-315 (2002), Gaestel et al. Curr.Med.Chem.14 : 2214-223 (2007)；Grimminger et al. Nat. Rev. Drug Disc. 9(12):956-970 (2010)を参照されたい］。様々なプロテインキナーゼ阻害剤が、広く多様な病気（癌および慢性炎症疾患（慢性関節リウマチおよび乾癬が挙げられる）など）の治療において臨床的に使用されてきた。［Cohen, Eur. J. Biochem., 268:5001-5010 (2001)；Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems, Handbook of Experimental Pharmacology, Springer Berlin Heidelberg, 167 (2005)を参照されたい］。
【０００３】
ＪＮＫは、ＥＲＫ（細胞外調節キナーゼ）およびｐ３８と共に有糸分裂活性化タンパク質キナーゼ（ＭＡＰＫ）のファミリーに属する、遍在的に発現しているセリン／スレオニンキナーゼである。［Kyriakis JM, Sci. STKE (48):pe1 (2000)；Whitmarsh AJ, et al. Sci. STKE (1):pe1 (1999)；Schramek H, News Physiol. Sci.17:62-7 (2002)；Ichijo H, Oncogene 18(45):6087-93 (1999)］。ＭＡＰＫは、細胞表面から核へのシグナル伝達の重要な仲介物質であり、リン酸化カスケードを用いて、選択された細胞内タンパク質（転写因子が挙げられる）のリン酸化による、外部刺激に対する細胞による協調的応答を生じさせる。さらに、ＪＮＫは、非核性タンパク質（例えば、ＩＲＳ－１、およびＩＲＳ－

２ファミリーメンバー）もリン酸化する。［Davis RJ, Trends Biochem. Sci. 9(11):470-473 (1994)；Seger R et al., FASEB J.; 9(9):726-35 (1995)；Fanger GR et al., Curr. Opin. Genet. Dev.; 7(1):67-74 (1997)］。

【０００４】

有糸分裂活性化タンパク質（ＭＡＰ）キナーゼは、細胞外刺激に対する応答における細胞核へのシグナル伝達に関与する。ＥＲＫ　ｐ３８およびＪＮＫのアイソフォーム由来のＭＡＰキナーゼの例としては、有糸分裂活性化タンパク質キナーゼ１（ＥＲＫ２）、有糸分裂活性化タンパク質キナーゼ８（ＪＮＫ１）、有糸分裂活性化タンパク質キナーゼ９（ＭＡＰＫ９またはＪＮＫ２）、有糸分裂活性化タンパク質キナーゼ１０（ＭＡＰＫ１０またはＪＮＫ３）、および有糸分裂活性化タンパク質キナーゼ１４（ＭＡＰＫ１４またはｐ３８α）が挙げられるが、これらに限定されない。ＭＡＰキナーゼは、細胞外受容体もしくは熱ショック、浸透ストレス、活性酸化体種（ＲＯＳ）、またはＵＶ照射からのシグナル伝達を仲介するプロリン指向性セリン／スレオニンキナーゼのファミリーである。［Sridhar et al., Pharmaceutical Research, 17:11 1345-1353 (2000)を参照されたい］。ＭＡＰキナーゼは、上流の二重特異性プロテインキナーゼ（ＭＫＫおよびＭＥＫＫキナーゼが挙げられる）によるスレオニンおよびチロシンのリン酸化を介して活性化される。細胞の増殖および分化が、複数のＭＡＰキナーゼカスケードの調整制御下にあることが示されている。［Sridhar et al., Pharmaceutical Research, 17:11 1345-1353 (2000)を参照されたい］。したがって、ＭＡＰキナーゼ経路は、多くの病態において重大な役割を果たす。例えば、ＭＡＰキナーゼの活性における欠陥は、異常な細胞増殖および発癌をもたらすことが示されている。［Hu et al., Cell Growth Differ. 11:191-200 (2000)；およびDas et al., Breast Cancer Res. Treat. 40:141 (1996)を参照されたい］。さらに、ＭＡＰキナーゼ活性は、ＩＩ型糖尿病および肥満に関連するインスリン抵抗性にも関係している［Virkamaki et al., J. Clin. Invest. 103:931-943 (1999)を参照されたい］。インスリン抵抗性における変化は、肝臓におけるグルコースおよび脂質の代謝に直接影響を与え、肝臓線維症に進行し得る脂肪症の発病の要因となる［Vallerie et al. Science Translational Medicine 2(60):1-7 (2010)］。

【０００５】

脂肪症は、飽和または不飽和の遊離脂肪酸（ＦＦＡ）の存在下において発病し得る。ＦＦＡは、肝臓において、強力なＪＮＫ活性化を促進し、過剰な濃度のＦＦＡは、肝細胞のアポトーシスを引き起こし得る。ＪＮＫ２－／－マウスは飽和ＦＦＡ（例えば、ステアリン酸）によって脂肪症およびアポトーシスから部分的に保護されるが、不飽和ＦＦＡによっては保護されないことが報告されている［Malhi et al. J.Biol.Chem. 281:12093-12101 (2006)］。ＪＮＫ１－／－マウスは、ＦＦＡによって誘発される損傷から保護されなかった。ＪＮＫ１およびＪＮＫ２の役割が、脂肪症から脂肪肝炎、さらに脂肪肝炎から肝臓線維症へと進行したＣＤＡＡ食摂餌マウスにおいて研究されている［Kodama et al., Gastroenterology 137:1467-1477 (2009)］。ＪＮＫ１－／－マウスおよびＪＮＫ２－／－マウスの何れもが脂肪症を発病していたが、ＪＮＫ１－／－マウスは肝炎および線維症の進行に対して顕著に抵抗性を有しており、ＪＮＫ２－／－マウスは抵抗性を有していなかった。骨髄細胞に制限されたＪＮＫ１－／－欠損を有するキメラマウスは、肝炎および線維症に対して同様に抵抗性を有しており、脂肪症より先の病気の進行における重要な引き金として、活性化クップファー細胞に影響を与える。実際に、ＪＮＫ１－／－マクロファージは、ＬＰＳに対する応答において、ＩＬ－１、ＩＬ－６、ＴＮＦおよびＮＯを発現せず［Sanchez-Tillo et al., J Biol Chem. 282(17):12566-73 (2007)］、ＪＮＫ１－／－マウス由来のクップファー細胞、または野生型マウス由来のＪＮＫ阻害剤ＳＰ６００１２５で処理されたクップファー細胞は、ＬＰＳに対する応答において、ＴＮＦ、ＩＬ－６およびＩＬ－１の発現の減少を示す［Kodama et al., Gastroenterology 137:1467-1477 (2009)］。

【０００６】

プロテインキナーゼ経路の複雑性、ならびに様々なプロテインキナーゼとキナーゼ経路

との関係性および相互作用の複雑性の解明は、複数のキナーゼまたは複数のキナーゼ経路において有益な活性を有する、プロテインキナーゼの修飾剤、調節剤または阻害剤として作用可能な薬剤の開発の重要性を強調する。したがって、新規なキナーゼ修飾剤、特にＪＮＫ修飾剤への要求が依然として存在している。

【０００７】

本願の第２節における何れの参考文献の引用または特定も、当該参考文献が本願の先行技術であるとの容認として解釈されるものではない。

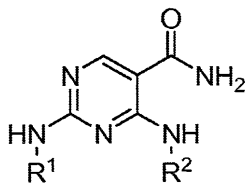
【０００８】

〔概要〕

本書では、下記式（Ｉ）で示される化合物、ならびに、当該化合物の、薬学的に許容可能な塩、互変異性体、アイソトポログ、立体異性体およびプロドラッグが提供される。ここで、R^1およびR^2は、本書において定義されているとおりである。

【０００９】

【化１】



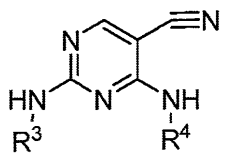
(I)

【００１０】

本書では、下記式（ＩＢ）で示される化合物、ならびに、当該化合物の、薬学的に許容可能な塩、互変異性体、アイソトポログ、立体異性体およびプロドラッグが提供される。ここで、R^3およびR^4は、本書において定義されているとおりである。

【００１１】

【化２】



(IB)

【００１２】

式（Ｉ）もしくは式（ＩＢ）の化合物、または、当該化合物の、薬学的に許容可能な塩、互変異性体、アイソトポログ、立体異性体およびプロドラッグ（それぞれ、本書において「ジアミノピリミジン化合物」と称する）は、本書に記載されているとおり、肝臓線維疾患、または肝臓線維疾患を引き起こす糖尿病および／もしくはメタボリック症候群を治療または予防するのに有用である。別の局面において、ジアミノピリミジン化合物は、本書に記載されているとおり、ＪＮＫ経路の阻害によって治療可能または予防可能な症状を治療または予防するのに有用である。

【００１３】

一局面において、本書では、即時の開示（例えば、表１、２および３など）に記載されたようなジアミノピリミジン化合物が提供される。

【００１４】

一局面において、本書では、有効量の本書に記載されたジアミノピリミジン化合物と、薬学的に許容可能な担体、賦形剤またはビヒクルとを含む薬学的組成物が提供される。いくつかの実施形態において、薬学的組成物は、経口投与、非経口投与、粘膜投与、経皮投

与、または局所投与に適している。

【００１５】

一局面において、本書では、肝臓線維疾患（非アルコール性脂肪肝炎、脂肪症、肝硬変、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変、肝炎、肝細胞癌、および、慢性もしくは反復のアルコール摂取、感染、肝移植または薬物性肝障害と同時発生の肝臓線維症など）を治療または予防する方法であって、有効量の本書に記載されたジアミノピリミジン化合物と、薬学的に許容可能な担体、賦形剤またはビヒクルとを、それを必要とする対象に投与することを含む方法が提供される。別の局面において、本書では、肝臓線維疾患を引き起こす糖尿病またはメタボリック症候群（非アルコール性脂肪肝炎、脂肪症、肝炎、または肝硬変など）を治療または予防する方法であって、有効量のジアミノピリミジン化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が提供される。また、本書では、ＪＮＫ経路の阻害によって治療可能または予防可能な症状を治療または予防する方法であって、有効量の本書に記載されたジアミノピリミジン化合物と、薬学的に許容可能な担体、賦形剤またはビヒクルとを、それを必要とする対象に投与することを含む方法が提供される。

【００１６】

一局面において、本書では、キナーゼ（例えば、ＪＮＫ１、ＪＮＫ２、または両方）を発現している細胞において当該キナーゼを阻害する方法であって、当該細胞を、有効量の本書に記載されたジアミノピリミジン化合物と接触させることを含む方法が提供される。

【００１７】

別の局面において、本書では、本書に記載されたジアミノピリミジン化合物を調製する方法が提供される。

【００１８】

本実施形態は、詳細な説明および実施例（これらは非限定的な実施形態を例示することが意図される）を参照することによって、より十分に理解され得る。

【００１９】

〔詳細な説明〕

（定義）

「アルキル」基は、１～１０個の炭素原子（典型的には１～８個の炭素原子、いくつかの実施形態においては１～６個、１～４個、もしくは２～６個の炭素原子）を有する、飽和、部分的に飽和、または不飽和の、直鎖または分枝状の非環状炭化水素である。代表的なアルキル基としては、－メチル、－エチル、－ｎ－プロピル、－ｎ－ブチル、－ｎ－ペンチル、および－ｎ－ヘキシルが挙げられ；飽和の分枝状アルキルとしては、－イソプロピル、－ｓｅｃ－ブチル、－イソブチル、－ｔｅｒｔ－ブチル、－イソペンチル、－ネオペンチル、－ｔｅｒｔ－ペンチル、－２－メチルペンチル、－３－メチルペンチル、－４－メチルペンチル、－２，３－ジメチルブチルなどが挙げられる。不飽和のアルキル基の例としては、ビニル、アリル、－ＣＨ＝ＣＨ（CH_3）、－ＣＨ＝Ｃ（CH_3）$_2$、－Ｃ（CH_3）＝CH_2、－Ｃ（CH_3）＝ＣＨ（CH_3）、－Ｃ（CH_2CH_3）＝CH_2、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｃ（CH_3）、－Ｃ≡Ｃ（CH_2CH_3）、－CH_2Ｃ≡ＣＨ、－CH_2Ｃ≡Ｃ（CH_3）、および－CH_2Ｃ≡Ｃ（CH_2CH_3）などが挙げられるが、これらに限定されない。アルキル基は、置換または無置換であり得る。本書に記載されたアルキル基が「置換」であると記載されている場合、当該アルキル基は、本書に開示された例示的な化合物および実施形態においてみられる置換基、ならびに、ハロゲン（クロロ、ヨード、ブロモ、またはフルオロ）；アルキル；ヒドロキシル；アルコキシ；アルコキシアルキル；アミノ；アルキルアミノ；カルボキシ；ニトロ；シアノ；チオール；チオエーテル；イミン；イミド；アミジン；グアニジン；エナミン；アミノカルボニル；アシルアミノ；ホスホナート；ホスフィン；チオカルボニル；スルホニル；スルホン；スルホンアミド；ケトン；アルデヒド；エステル；ウレア；ウレタン；オキシム；ヒドロキシルアミン；アルコキシアミン；アラルコキアミン；Ｎ－オキシド；ヒドラジン；ヒドラジド；ヒドラゾン；アジド；イソシアネート；イソチオシアネート；シアネート；チオシアネー

ト；Ｂ（ＯＨ）$_2$、またはＯ（アルキル）アミノカルボニルの、任意の置換基（１つまたは複数）で置換されているものであり得る。

【００２０】

「シクロアルキル」基は、任意で１～３のアルキル基で置換され得る、単環または複数の縮合環もしくは架橋環を有する、飽和、部分的に飽和、または不飽和の、３～１０個の炭素原子を有する、環状アルキル基である。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は３～８員環であり、他の実施形態において、環の炭素数は３～５、３～６または３～７の範囲である。そのようなシクロアルキル基としては、例えば、単環構造（シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、１－メチルシクロプロピル、２－メチルシクロペンチル、２－メチルシクロオクチルなど）、または、多環構造もしくは架橋環構造（１－ビシクロ［１．１．１］ペンチル、ビシクロ［２．１．１］ヘキシル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．２］オクチル、アダマンチルなど）が挙げられる。不飽和のシクロアルキル基の例としては、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニルなどが挙げられる。シクロアルキル基は、置換または無置換であり得る。そのような置換のシクロアルキル基としては、例えば、シクロヘキサノールなどが挙げられる。

【００２１】

「アリール」基は、単環（例えば、フェニル）または複数の縮合環（例えば、ナフチルまたはアントリル）を有する、６～１４個の炭素原子の芳香族炭素環基である。いくつかの実施形態において、アリール基は、当該基の環部分において、６～１４個の炭素原子を含み、他の実施形態において、６～１２個もしくは６～１０個の炭素原子を含む。具体的なアリールとしては、フェニル、ビフェニル、ナフチルなどが挙げられる。アリール基は、置換または無置換であり得る。また、語句「アリール基」は、縮合芳香族－脂肪族環構造（例えば、インダニル、テトラヒドロナフチルなど）などの縮合環を含む基も包含する。

【００２２】

「ヘテロアリール」基は、ヘテロ芳香環構造における環原子として１～４個のヘテロ原子を有する（残りの原子は炭素原子である）アリール環構造である。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、当該基の環部分において、３～６個の環原子を含み、他の実施形態において、６～９個または６～１０個の原子を含む。好適なヘテロ原子としては、酸素、硫黄および窒素が挙げられる。ある実施形態において、ヘテロアリール環構造は、単環または二環である。非限定的な例として、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ベンズイソキサゾリル（例えば、ベンゾ［ｄ］イソキサゾリル）、チアゾリル、ピロリル、ピリダジニル、ピリミジル、ピラジニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、フラニル、ベンゾフラニル、インドリル（例えば、インドリル－２－オニル、またはイソインドリン－１－オニル）、アザインドリル（ピロロピリジルまたは１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジル）、インダゾリル、ベンズイミダゾリル（例えば、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾリル）、イミダゾピリジル（例えば、アザベンズイミダゾリルまたは１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジル）、ピラゾロピリジル、トリアゾロピリジル、ベンゾトリアゾリル（例えば、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾリル）、ベンゾキサゾリル（例えば、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル）、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソキサゾロピリジル、チアナフタレニル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル（例えば、３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オニル）、テトラヒドロキノリニル、キノキサリニル、およびキナゾリニル基などの基が挙げられるが、これらに限定されない。

【００２３】

「ヘテロサイクリル（heterocyclyl）」は、環の炭素原子のうちの１～４個が、独立して、Ｏ、ＳおよびＮからなる群より選ばれるヘテロ原子と置き換えられている、芳香族（

ヘテロアリールとも呼ばれる）または非芳香族性シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、ヘテロサイクリル基は３～１０員環を包含し、他において、ヘテロサイクリル基は３～５、３～６または３～８員環である。また、ヘテロサイクリルは、任意の環原子において（すなわち、ヘテロサイクリル環の任意の炭素原子またはヘテロ原子において）、他の基に結合していてもよい。ヘテロシクロアルキル基は、置換または無置換であり得る。ヘテロサイクリル基は、不飽和、部分的に飽和、および飽和の環構造を包含しており、例えば、イミダゾリル、イミダゾリニル、およびイミダゾリジニル（例えば、イミダゾリジン－４－オンまたはイミダゾリン－２，４－ジオニル）基などが挙げられる。ヘテロサイクリルという語句は、縮合環種（例えば、１－アミノテトラリン、２－アミノテトラリン、ベンゾトリアゾリル（例えば、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾリル）、ベンズイミダゾリル（例えば、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾリル）、２，３－ジヒドロベンゾ［１，４］ジオキシニル、およびベンゾ［１，３］ジオキソリルなどの、縮合した芳香族基および非芳香族基を包含するものが挙げられる）を包含する。また、当該語句は、ヘテロ原子を含む架橋多環構造（キヌクリジルなどが挙げられるが、これに限定されない）を包含する。ヘテロサイクリル基の代表例としては、アジリジニル、アゼチジニル、アゼパニル、オキセタニル、ピロリジル、イミダゾリジニル（例えば、イミダゾリジン－４－オニル、またはイミダゾリジン－２，４－ジオニル）、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、ジオキソニル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ベンズイソキサゾリル（例えば、ベンゾ［ｄ］イソキサゾリル）、チアゾリル、チアゾリニル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピペリジル、ピペラジニル（例えば、ピペラジン－２－オニル）、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル（例えば、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル）、テトラヒドロチオピラニル、オキサチアニル、ジオキシル、ジチアニル、ピラニル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロジチイニル、ジヒドロジチオニル、１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカニル、ホモピペラジニル、キヌクリジル、インドリル（例えば、インドリル－２－オニル、またはイソインドリン－１－オニル）、インドリニル、イソインドリル、イソインドリニル、アザインドリル（ピロロピリジルまたは１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジル）、インダゾリル、インドリジニル、ベンゾトリアゾリル（例えば、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾリル）、ベンズイミダゾリル（例えば、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、または１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オニル）、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、ベンゾキサジニル、ベンゾジチイニル、ベンゾキサチイニル、ベンゾチアジニル、ベンゾキサゾリル（すなわち、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル）、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ［１，３］ジオキソリル、ピラゾロピリジル（例えば、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジル）、イミダゾピリジル（例えば、アザベンズイミダゾリル、または１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジル）、トリアゾロピリジル、イソキサゾロピリジル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル（例えば、３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オニル）、キノリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シアノリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プテリジニル、チアナフタレニル、ジヒドロベンゾチアジニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロインドリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロインダゾリル、テトラヒドロベンズイミダゾリル、テトラヒドロベンゾジオキシニル、テトラヒドロピロロピリジル、テトラヒドロピラゾロピリジル、テトラヒドロイミダゾピリジル、テトラヒドロトリアゾロピリジル、テトラヒドロピリミジン－２（１Ｈ）－オン、およびテトラヒドロキノリニル基などが挙げられるが、これらに限定されない。代表的な非芳香族性ヘテロサイクリル基は、縮合芳香族基を含む縮合環種を包含しない。非芳香族性ヘテロサイクリル基の例としては、アジリジニル、アゼチジニル、アゼパニル、ピロリジル、イミダゾリジニル（例えば、

イミダゾリジン－４－オニル、またはイミダゾリジン－２，４－ジオニル）、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジル、ピペラジニル（例えば、ピペラジン－２－オニル）、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル（例えば、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル）、テトラヒドロチオピラニル、オキサチアニル、ジチアニル、１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカニル、ホモピペラジニル、キヌクリジル、またはテトラヒドロピリミジン－２（１Ｈ）－オンが挙げられるが、これらに限定されない。代表的な置換のヘテロサイクリル基は、１置換であってもよいし、それ以上置換されていてもよく、下記に挙げられるような様々な置換基で、２、３、４、５もしくは６位置換されている、または二置換されている、ピリジル基またはモルホリニル基などであり得る。

【００２４】

「シクロアルキルアルキル」基は、式：－アルキル－シクロアルキルの基であり、アルキルおよびシクロアルキルは上記で定義したとおりである。置換のシクロアルキルアルキル基は、当該基のアルキル、シクロアルキル、またはアルキルおよびシクロアルキルの両方の部分において置換されていてもよい。代表的なシクロアルキルアルキル基としては、メチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、メチルシクロペンチル、メチルシクロヘキシル、エチルシクロプロピル、エチルシクロブチル、エチルシクロペンチル、エチルシクロヘキシル、プロピルシクロペンチル、プロピルシクロヘキシルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００２５】

「アラルキル」基は、式：－アルキル－アリールの基であり、アルキルおよびアリールは上記で定義したとおりである。置換のアラルキル基は、当該基のアルキル、アリール、またはアルキルおよびアリールの両方の部分において置換されていてもよい。代表的なアラルキル基としては、ベンジル基およびフェネチル基、ならびに４－エチル－インダニルなどの縮合（シクロアルキルアリール）アルキル基が挙げられるが、これらに限定されない。

【００２６】

「ヘテロサイクリルアルキル」基は、式：－アルキル－ヘテロサイクリルの基であり、アルキルおよびヘテロサイクリルは上記で定義したとおりである。置換のヘテロサイクリルアルキル基は、当該基のアルキル、ヘテロサイクリル、またはアルキルおよびヘテロサイクリルの両方の部分において置換されていてもよい。代表的なヘテロサイクリルアルキル基としては、４－エチル－モルホリニル、４－プロピルモルホリニル、フラン－２－イル メチル、フラン－３－イル メチル、ピリジン－３－イル メチル、テトラヒドロフラン－２－イル エチル、およびインドール－２－イル プロピルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００２７】

「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素である。

【００２８】

「ヒドロキシアルキル」基は、１または２以上のヒドロキシ基で置換された上述のアルキル基である。

【００２９】

「アルコキシ」基は、－Ｏ－（アルキル）であり、アルキルは上記で定義されている。

【００３０】

「アルコキシアルキル」基は、－（アルキル）－Ｏ－（アルキル）であり、アルキルは上記で定義されている。

【００３１】

「アミノ」基は、式：－NH_2の基である。

【００３２】

「アルキルアミノ」基は、式：－ＮＨ－アルキル、または－Ｎ（アルキル）$_2$の基であり、各アルキルは、独立して、上記で定義されているとおりである。

【００３３】
「カルボキシ」基は、式：－Ｃ（Ｏ）ＯＨの基である。
【００３４】
「アミノカルボニル基」は、式：－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{\#}$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｒ$^{\#}$）、または－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$の基であり、各Ｒ$^{\#}$は、独立して、上記で定義されている、置換または無置換の、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロサイクリル、またはヘテロサイクリル基である。
【００３５】
「アシルアミノ」基は、式：－ＮＨＣ（Ｏ）（Ｒ$^{\#}$）、または－Ｎ（アルキル）Ｃ（Ｏ）（Ｒ$^{\#}$）の基であり、各アルキルおよびＲ$^{\#}$は、独立して、上記で定義されているとおりである。
【００３６】
「スルホニルアミノ」基は、式：－ＮＨＳＯ$_2$（Ｒ$^{\#}$）、または－Ｎ（アルキル）ＳＯ$_2$（Ｒ$^{\#}$）の基であり、各アルキルおよびＲ$^{\#}$は、上記で定義されている。
【００３７】
「ウレア」基は、式：－Ｎ（アルキル）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{\#}$）$_2$、－Ｎ（アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｒ$^{\#}$）、－Ｎ（アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{\#}$）$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ（Ｒ$^{\#}$）、または－ＮＨ（ＣＯ）ＮＨＲ$^{\#}$の基であり、各アルキルおよびＲ$^{\#}$は、独立して、上記で定義されているとおりである。
【００３８】
本書に記載された基（アルキル基を除く）が「置換」であると記載されている場合、当該基は、任意の適当な置換基（１つまたは複数）で置換されているものであり得る。例証的な置換基の例は、本書に開示された例示的な化合物および実施形態においてみられるもの、ならびに、ハロゲン（クロロ、ヨード、ブロモ、またはフルオロ）；アルキル；ヒドロキシル；アルコキシ；アルコキシアルキル；アミノ；アルキルアミノ；カルボキシ；ニトロ；シアノ；チオール；チオエーテル；イミン；イミド；アミジン；グアニジン；エナミン；アミノカルボニル；アシルアミノ；ホスホナート；ホスフィン；チオカルボニル；スルホニル；スルホン；スルホンアミド；ケトン；アルデヒド；エステル；ウレア；ウレタン；オキシム；ヒドロキシルアミン；アルコキシアミン；アラルコキシアミン；Ｎ－オキシド；ヒドラジン；ヒドラジド；ヒドラゾン；アジド；イソシアネート；イソチオシアネート；シアネート；チオシアネート；酸素（＝Ｏ）；Ｂ（ＯＨ）$_2$、Ｏ（アルキル）アミノカルボニル；シクロアルキル（単環または縮合もしくは非縮合の多環（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル）であり得る）、またはヘテロサイクリル（単環または縮合もしくは非縮合の多環（例えば、ピロリジル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、またはチアジニル）であり得る）；単環または縮合もしくは非縮合の多環のアリールまたはヘテロアリール（例えば、フェニル、ナフチル、ピロリル、インドリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、アクリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチオフェニル、またはベンゾフラニル）アリールオキシ；アラルキルオキシ；ヘテロサイクリルオキシ；およびヘテロサイクリルアルコキシである。
【００３９】
本書で用いられるとき、用語「ジアミノピリミジン化合物」は、式（Ｉ）および式（ＩＢ）の化合物を指すだけでなく、本書で提供されるさらなる実施形態も指す。一実施形態において、「ジアミノピリミジン化合物」は、表１、２および３に示されている化合物である。用語「ジアミノピリミジン化合物」は、本書で提供される化合物の、薬学的に許容可能な塩、互変異性体、アイソトポログ、立体異性体、およびプロドラッグを包含する。
【００４０】
本書で用いられるとき、用語「薬学的に許容可能な塩」は、薬学的に許容可能な非毒性の酸または塩基（無機酸および無機塩基ならびに有機酸および有機塩基を包含する）から

調製される塩を指す。式（Ｉ）の化合物の好適な薬学的に許容可能な塩基付加塩としては、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、および亜鉛から構成される金属塩、または、リシン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（Ｎ－メチルグルカミン）、およびプロカインから構成される有機塩が挙げられるが、これらに限定されない。好適な非毒性の酸としては、無機酸および有機酸（酢酸、アルギン酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、フロ酸、ガラクツロン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グリコール酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、硫酸、酒石酸、およびｐ－トルエンスルホン酸など）が挙げられるが、これらに限定されない。具体的な非毒性の酸としては、塩酸、臭化水素酸、マレイン酸、リン酸、硫酸、およびメタンスルホン酸が挙げられる。そのため、具体的な塩の例として、塩酸塩およびメシラート塩が挙げられる。他のものは、当該技術分野において既知であり、例えば、Remington’s Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990)、または、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995)を参照されたい。

【００４１】

本書で用いられるとき、特に明記のない限りは、用語「プロドラッグ」は、生物学的条件（インビトロまたはインビボ）下で、加水分解するか、酸化するか、または他の様式で反応して、活性のある化合物（特には、ジアミノピリミジン化合物または式（Ｉ）の化合物）を提供することができるジアミノピリミジン化合物を意味する。プロドラッグの例としては、生物加水分解性（biohydrolyzable）の部分（生物加水分解性アミド、生物加水分解性エステル、生物加水分解性カルバメート、生物加水分解性炭酸塩、生物加水分解性ウレイド、および生物加水分解性リン酸塩類似体など）を含むジアミノピリミジン化合物の誘導体および代謝物が挙げられるが、これらに限定されない。ある実施形態において、カルボキシル官能基を有する化合物のプロドラッグは、カルボン酸の低級アルキルエステルである。カルボン酸エステルは、分子上に存在する任意のカルボン酸部分のエステル化によって、うまい具合に形成される。プロドラッグは、典型的には、既知の方法（Burger’s Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley)、および、Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh)に記載されている方法など）を用いて調製され得る。

【００４２】

本書で用いられるとき、特に明記のない限りは、用語「立体異性体」または「立体的に純粋な（stereomerically pure）」は、他のジアミノピリミジン化合物の立体異性体を実質的に含まないジアミノピリミジン化合物の１つの立体異性体を意味する。例えば、１つのキラル中心を有する立体的に純粋な化合物は、化合物の正反対の鏡像異性体を実質的に含まない。２つのキラル中心を有する立体的に純粋な化合物は、化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。典型的な立体的に純粋な化合物は、化合物の１つの立体異性体を約８０重量％超、且つ化合物の他の立体異性体を約２０重量％未満、化合物の１つの立体異性体を約９０重量％超、且つ化合物の他の立体異性体を約１０重量％未満、化合物の１つの立体異性体を約９５重量％超、且つ化合物の他の立体異性体を約５重量％未満、または、化合物の１つの立体異性体を約９７重量％超、且つ化合物の他の立体異性体を約３重量％未満含む。ジアミノピリミジン化合物はキラル中心を有し得、ラセミ体、個々の鏡像異性体またはジアステレオマー、およびそれらの混合物として生じ得る。そのような異性体の全てが、本書に開示された実施形態の範囲内に包含され、それらの混合物も包含される。

【００４３】

そのようなジアミノピリミジン化合物の立体的に純粋な異性体の使用、および、それら

異性体の混合物の使用は、本書に開示された実施形態によって包含される。例えば、同量または非同量の特定のジアミノピリミジン化合物の鏡像異性体を含む混合物が、本書に開示された方法および組成物において使用され得る。これら異性体は、不斉合成されるか、または標準的な技術（キラルカラムまたはキラル分割剤など）を用いて分割され得る。例えば、Jacques, J., et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981)；Wilen, S. H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977)；Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw Hill, NY, 1962)；およびWilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)を参照されたい。

【００４４】

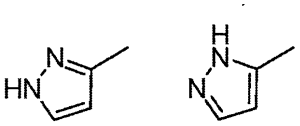
また、ジアミノピリミジン化合物は、Ｅ異性体およびＺ異性体またはそれらの混合物、ならびにシス異性体およびトランス異性体またはそれらの混合物を包含し得ることにも留意しなければならない。ある実施形態において、ジアミノピリミジン化合物は、Ｅ異性体またはＺ異性体として単離される。他の実施形態において、ジアミノピリミジン化合物は、Ｅ異性体およびＺ異性体の混合物である。

【００４５】

「互変異性体」は、互いに平衡状態にある化合物の異性体形態を指す。異性体形態の濃度は、化合物が見出される環境に依存し得、例えば、化合物が固体であるか、または有機溶液もしくは水溶液中に存在するかによって異なり得る。例えば、水溶液において、ピラゾールは下記の異性体形態を示し得、これらは互いに互変異性体という。

【００４６】

【化３】



【００４７】

当業者に直ちに理解されるように、広く多様な官能基および他の構造が互変異性を示し得、式（Ｉ）の化合物の全ての互変異性体が本発明の範囲内である。

【００４８】

また、ジアミノピリミジン化合物は、１または２以上の原子において非天然の比率の原子同位体を含み得ることにも留意しなければならない。例えば、当該化合物は、放射性同位体（例えば、トリチウム（^{3}Ｈ）、ヨウ素１２５（^{125}Ｉ）、硫黄３５（^{35}Ｓ）、または炭素１４（^{14}Ｃ）など）によって放射標識されていてもよいし、同位体的に富んでいてもよい（重水素（^{2}Ｈ）、炭素１３（^{13}Ｃ）、または窒素１５（^{15}Ｎ）によってなど）。本書で用いられるとき、「アイソトポログ」は、同位体的に富んでいる化合物である。用語「同位体的に富んでいる」は、天然の同位体組成以外の同位体組成を有する原子を指す。また、「同位体的に富んでいる」は、天然の同位体組成以外の同位体組成を有する少なくとも１つの原子を含んでいる化合物も指し得る。用語「同位体組成」は、所定の原子について、各同位体の存在量を指す。放射標識された化合物および同位体的に富んでいる化合物は、治療薬（例えば、癌および炎症の治療薬）、研究試薬（例えば、結合アッセイ試薬）、および診断薬（例えば、インビボのイメージング剤）として有用である。本書に記載されたジアミノピリミジン化合物の全ての同位体のバリエーションが、放射性であろうとなかろうと、本書で提供される実施形態の範囲内に包含されることが意図される。いくつかの実施形態において、ジアミノピリミジン化合物のアイソトポログが提供され、例えば、当該アイソトポログは、重水素、炭素１３、または窒素１５に富んでいるジアミノピリミジン化合物である。

【００４９】

「ＪＮＫ」は、ＪＮＫ１、ＪＮＫ２、またはＪＮＫ３遺伝子によって発現するタンパク質またはそのアイソフォームを意味する（Gupta, S., Barrett, T., Whitmarsh, A.J., C

avanagh, J., Sluss, H.K., Derijard, B. and Davis, R.J. The EMBO J. 15:2760-2770 (1996))。

【００５０】

本書で用いられるとき、「治療」は、疾患、病気、もしくは症状、または疾患、病気もしくは症状に関連する１もしくは２以上の症候の、全部または一部における軽減、または、これら症候のさらなる進行もしくは悪化の遅延もしくは停止、または、疾患、病気、もしくは症状自体の原因の軽減もしくは根絶を意味する。一実施形態において、当該疾患は、肝臓線維疾患（非アルコール性脂肪肝炎、脂肪症（すなわち、脂肪肝）、肝硬変、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変、肝炎、肝細胞癌、または、慢性もしくは反復のアルコール摂取（アルコール性肝炎）、感染（例えば、ＨＣＶなどのウイルス感染）、肝移植、または薬物性肝障害（例えば、アセトアミノフェン毒性）と同時発生の肝臓線維症など）である。いくつかの実施形態において、「治療」は、肝臓線維疾患（非アルコール性脂肪肝炎、脂肪症（すなわち、脂肪肝）、肝炎、または肝硬変など）を引き起こす糖尿病もしくはメタボリック症候群に関連する疾患、病気、もしくは症状または症候の、全部または一部における軽減、または、これら症候のさらなる進行もしくは悪化の遅延もしくは停止を意味する。一実施形態において、当該症候は黄疸である。別の実施形態において、「治療」は、ＪＮＫ経路の阻害によって治療可能または予防可能な、疾患、病気、もしくは症状、または症状に関連する症候の、全部または一部における軽減を意味する。

【００５１】

本書で用いられるとき、「予防」は、疾患、病気、もしくは症状の発病、再発、もしくは広がりを、全部または一部において遅延および／もしくは防止する方法；対象が、疾患、病気、もしくは症状を獲得するのを防ぐ方法；または、対象が、疾患、病気、もしくは症状を獲得する虞を低減する方法を意味する。一実施形態において、当該疾患は、本書に記載された肝臓線維疾患または肝臓線維疾患を引き起こす糖尿病もしくはメタボリック症候群、またはその症候である。別の実施形態において、当該疾患は、ＪＮＫ経路の阻害によって治療可能または予防可能な症状である。

【００５２】

ジアミノピリミジン化合物との関連における用語「有効量」は、本書に開示された疾患、病気、もしくは症状、またはその症候の治療または予防が可能な量を意味する。

【００５３】

用語「対象」は、動物（ウシ、サル、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギまたはテンジクネズミなどの動物が挙げられるが、これらに限定されない）を包含しており、一実施形態において哺乳類であり、別の実施形態においてヒトである。一実施形態において、対象は、肝臓線維疾患、または肝臓線維疾患を引き起こす糖尿病もしくはメタボリック症候群、またはＪＮＫ経路の阻害によって治療可能または予防可能な症状、またはそれらの症候を有する、または有する虞のあるヒトである。

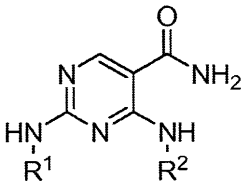
【００５４】

（ジアミノピリミジン化合物）

本書では、下記式（Ｉ）で示される化合物、ならびに、当該化合物の、薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、アイソトポログおよびプロドラッグが提供される。

【００５５】

【化４】



(I)

【００５６】

ここで、Ｒ^{1}は、置換もしくは無置換のＣ$_{1-8}$アルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換のアルキルヘテロサイクリルである（但し、Ｒ^{1}は、１－アミノシクロヘキシルではない）；

Ｒ^{2}は、置換もしくは無置換のＣ$_{1-8}$アルキル、置換もしくは無置換の飽和シクロアルキル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリルである。

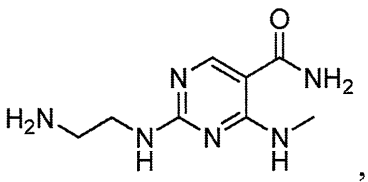
【００５７】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、

２－（２－アミノエチルアミノ）－４－（メチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

【００５８】

【化５】



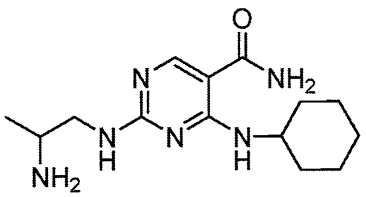
,

【００５９】

２－（２－アミノプロピルアミノ）－４－（シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

【００６０】

【化６】



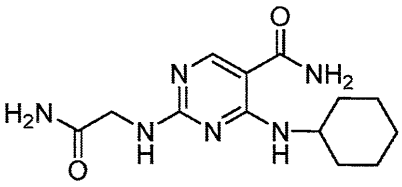
,

【００６１】

２－（２－アミノ－２－オキソエチルアミノ）－４－（シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

【００６２】

【化７】



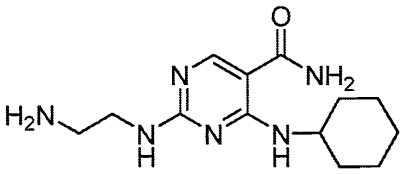
,

【００６３】

２－（２－アミノエチルアミノ）－４－（シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

【００６４】

【化８】



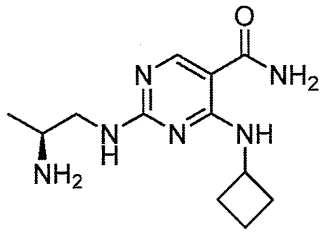
,

【００６５】

（Ｓ）－２－（２－アミノプロピルアミノ）－４－（シクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

【００６６】

【化９】



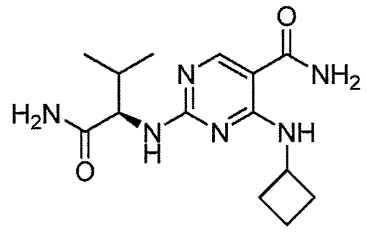
,

【００６７】

（Ｒ）－２－（１－アミノ－３－メチル－１－オキソブタン－２－イルアミノ）－４－（シクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

【００６８】

【化１０】



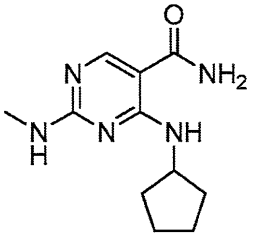
,

【００６９】

４－（シクロペンチルアミノ）－２－（メチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

【００７０】

【化１１】



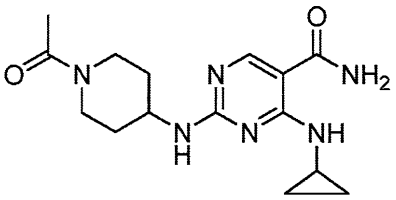
，

【００７１】

および、２－（１－アセチルピペリジン－４－イルアミノ）－４－（シクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

【００７２】

【化１２】



【００７３】

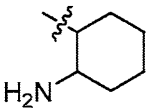
ではない。

【００７４】

一実施形態において、Ｒ^{1}は、

【００７５】

【化１３】

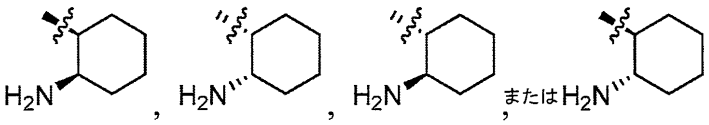


【００７６】

例えば、

【００７７】

【化１４】



【００７８】

ではない。

【００７９】

式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、分枝状のＣ$_{1-8}$アルキルであり、例えば、Ｒ^{1}は、イソプロピル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチ

ル、イソペンチル、２－メチルペンチル、またはｔｅｒｔ－ペンチルである。他の実施形態において、R^1は、イソプロピル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、２，３－ジメチルブチル、イソペンチル、２－メチルペンチル、ネオペンチル、ｔｅｒｔ－ペンチル、または３－メチルペンチルである。他の実施形態において、当該シクロアルキルは、置換または無置換のシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ［１．１．１］ペンチル、またはビシクロ［２．２．２］オクチル）である。他の実施形態において、R^1は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ［１．１．１］ペンチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、またはビシクロ［２．２．２］オクチルである。いくつかのそのような実施形態において、当該シクロアルキルは、１または２以上の、ハロゲン、－（C_{1-4}アルキル）、－NR_2、－（C_{0-3}アルキル）ＯＲ、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｒ’、－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、－Ｃ（Ｏ）NR_2、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、または－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$Ｒ’で置換されている（Ｒは、それぞれ独立に、ＨまたはC_{1-4}アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている。Ｒ’は、それぞれ独立に、C_{1-4}アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている。）。例えば、当該シクロアルキルは、１または２以上の、メチル、エチル、ｔ－ブチル、－Ｆ、－ＯＨ、－OCH_3、－$OCHF_2$、－OCF_3、－OCH_2CH_3、－OCH_2CH_2F、－OCH_2CF_3、－CH_2OH、－CH_2OCH_3、－$C(CH_3)_2OH$、－NH_2、－ＮＨ（CH_3）、－ＮＨＣ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）ＮＨCH_3、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$、または－ＮＨＳO_2CH_3で置換されている。他の実施形態において、当該シクロアルキルは、１または２以上の、ハロゲン、－CF_3、－（C_{1-4}アルキル）、－（C_{1-6}シクロアルキル）、－NR_2、－（C_{0-3}アルキル）ＯＲ、－（C_{0-3}アルキル）ＯＲ”、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｒ’、－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、－Ｃ（Ｏ）NR_2、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、または－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$Ｒ’で置換されている（Ｒは、それぞれ独立に、ＨまたはC_{1-4}アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている。Ｒ’は、それぞれ独立に、C_{1-4}アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている。Ｒ”は、それぞれ独立に、C_{1-6}シクロアルキルであって、当該シクロアルキルは任意でフッ素化されている。）。例えば、当該シクロアルキルは、１または２以上の、メチル、エチル、ｔ－ブチル、シクロプロピル、－CF_3、－Ｆ、－ＯＨ、－OCH_3、－$OCHF_2$、－OCF_3、－OCH_2CH_3、－OCH_2CH_2F、－OCH_2CF_3、－Ｏ（シクロプロピル）、－CH_2OH、－CH_2OCH_3、－$C(CH_3)_2OH$、－NH_2、－ＮＨ（CH_3）、－ＮＨＣ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）ＮＨCH_3、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$、または－ＮＨＳO_2CH_3で置換されている。いくつかの実施形態において、R^1は、置換または無置換の非芳香族性ヘテロサイクリル（例えば、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカニル、またはピペリジル）である。他の実施形態において、当該非芳香族性ヘテロサイクリルは、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカニル、またはピペリジルである。いくつかのそのような実施形態において、当該ピペリジルは、－Ｃ（Ｏ）Ｒ’または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ’で置換されている（Ｒ’はC_{1-4}アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている）。さらに他の実施形態において、R^1は、置換または無置換のアルキルシクロアルキル（例えば、（C_{1-3}アルキル）シクロプロピル、（C_{1-3}アルキル）シクロブチル、（C_{1-3}アルキル）シクロペンチル、または（C_{1-3}アルキル）シクロヘキシル）である。いくつかのそのような実施形態において、R^1は、－（CH_2）シクロプロピル、－（CH_2）シクロブチル、－（CH_2）シクロペンチル、－（CH_2）シクロヘキシル、－ＣＨ（CH_3）シクロプロピル、－ＣＨ（CH_3）シクロブチル、－ＣＨ（CH_3）シクロペンチル、または、－ＣＨ（CH_3）シクロヘキシルである。他の実施形態において、R^1は、－（CH_2）シクロプロピル、－ＣＨ（CH_3）シクロプロピル、－ＣＨ（CH_3）シクロブチル、－ＣＨ（CH_3）シクロヘキシル、または－Ｃ（CH_3）$_2$シクロプロピルである。さらに他の実施形態において、R^1は、置換または無置換のアルキルヘテロ

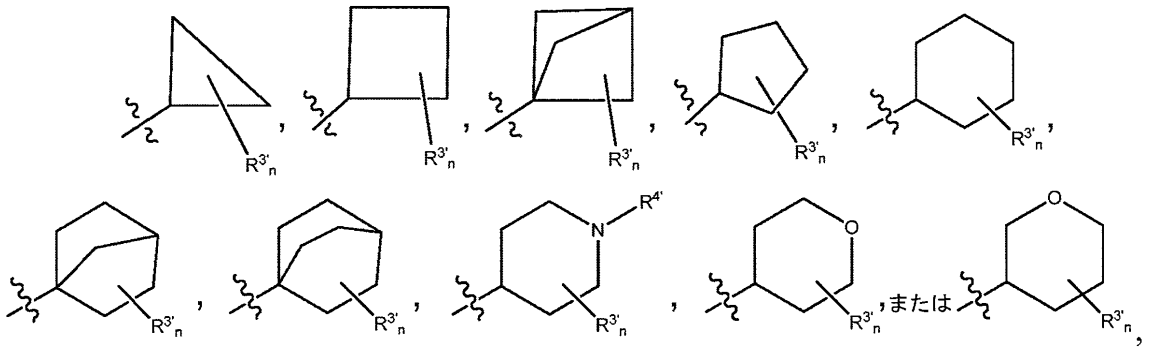
サイクリル（例えば、－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）テトラヒドロフラニル、－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）ジオキソラニル、－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）フラニル、－（Ｃ$_{1-3}$アルキル）チオフェニル、または－（Ｃ$_{1-3}$アルキル）ピリジル）である。

【００８０】

式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、分枝状のＣ$_{1-8}$アルキル、

【００８１】

【化１５】



【００８２】

から選択される。

【００８３】

ここで、Ｒ^{3}は、ハロゲン、－ＣＦ$_{3}$、－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－（Ｃ$_{1-6}$シクロアルキル）、－ＮＲ$_{2}$、－（Ｃ$_{0-3}$アルキル）ＯＲ、－（Ｃ$_{0-3}$アルキル）ＯＲ”、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｒ’、－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、または－ＮＲＳ（Ｏ）$_{2}$Ｒ’である；

Ｒ^{4}は、－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ’である；

Ｒは、それぞれ独立に、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている；

Ｒ’は、それぞれ独立に、Ｃ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている；

Ｒ”は、それぞれ独立に、Ｃ$_{1-6}$シクロアルキルであって、当該シクロアルキルは任意でフッ素化されている；

ｎは、０～２である。

【００８４】

いくつかのそのような実施形態において、Ｒ^{3}は、メチル、エチル、ｔ－ブチル、シクロプロピル、－ＣＦ$_{3}$、－Ｆ、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－Ｏ（シクロプロピル）、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（ＣＨ$_{3}$）、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_{3}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、または－ＮＨＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$である。

【００８５】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{2}は、置換または無置換のＣ$_{1-8}$アルキル（例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｔｅｒｔ－ペンチル、イソペンチル、または２－メチルペンチル）である。他の実施形態において、Ｒ^{2}は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、３－メチルブチル、２，３－ジメチルブチル、３，３－ジメチルブチル、２，３，３－トリメチルブチル、ｔｅｒｔ－ペンチル、イソペンチル、３－ペンチル、３－メチルペンチル、２－メチルペンチル、または２，４－ジメチルペンチルである。いくつかのそのような実施形態において、Ｒ^{2}は、１または２以上の、－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－（Ｃ$_{0-3}$アルキル）ＯＲ

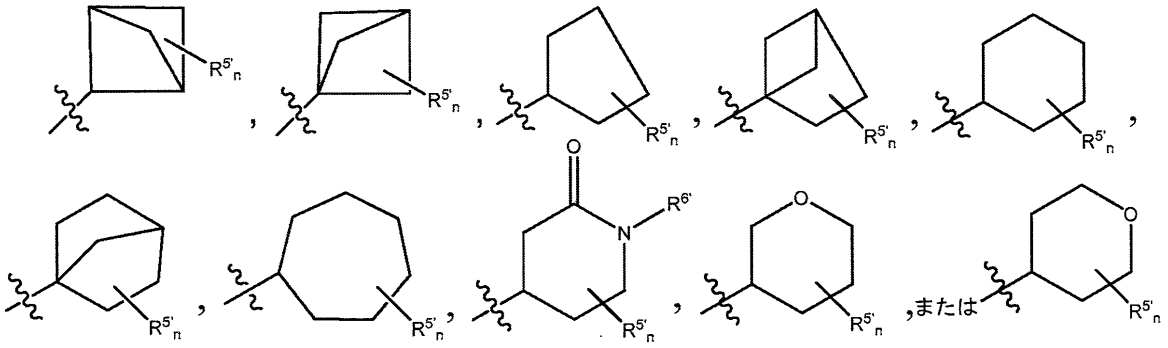
、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_2$、または－ＮＲＣＯＲ’で置換されている（Ｒは、それぞれ独立に、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている。Ｒ’は、それぞれ独立に、Ｃ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている。）。例えば、Ｒ^{2}は、１または２以上の、－ＯＨまたは－ＣＨ$_3$で置換されている。他の実施形態において、Ｒ^{2}は、１または２以上の、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_3$で置換されている。いくつかの実施形態において、Ｒ^{2}は、置換または無置換のシクロアルキルであり、例えば、Ｒ^{2}は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロオクチルである。いくつかのそのような実施形態において、Ｒ^{2}は、１または２以上の、－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－（Ｃ$_{0-3}$アルキル）ＯＲ、－（Ｃ$_{0-3}$アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_2$、－ＮＲ$_2$、または－ＮＲＣＯＲ’で置換されている（Ｒは、それぞれ独立に、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている。Ｒ’は、それぞれ独立に、Ｃ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている。）。他の実施形態において、Ｒ^{2}は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ［１．１．１］ペンチル、ビシクロ［２．１．１］ヘキシル、またはビシクロ［２．２．１］ヘプチルである。いくつかのそのような実施形態において、Ｒ^{2}は、１または２以上の、－ＣＦ$_3$、－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－（Ｃ$_{1-6}$シクロアルキル）、－（Ｃ$_{0-3}$アルキル）ＯＲ、－（Ｃ$_{0-3}$アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_2$、－ＮＲ$_2$、または－ＮＲＣＯＲ’で置換されている（Ｒは、それぞれ独立に、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている。Ｒ’は、それぞれ独立に、Ｃ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている。シクロアルキルは任意でフッ素化されている。）。いくつかのそのような実施形態において、Ｒ^{2}は、１または２以上の、メチル、エチル、イソプロピル、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、または－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$で置換されている。他の実施形態において、Ｒ^{2}は、１または２以上の、メチル、エチル、イソプロピル、－シクロプロピル、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、または－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$で置換されている。いくつかの実施形態において、Ｒ^{2}は、置換または無置換のアルキルシクロアルキル（例えば、置換または無置換の、（Ｃ$_{1-3}$アルキル）シクロプロピル、（Ｃ$_{1-3}$アルキル）シクロブチル、（Ｃ$_{1-3}$アルキル）シクロペンチル、または（Ｃ$_{1-3}$アルキル）シクロヘキシル）である。例えば、Ｒ^{2}は、－（ＣＨ$_2$）シクロプロピル、－（ＣＨ$_2$）シクロブチル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）シクロプロピル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）シクロブチル、－ＣＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）シクロプロピル、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$シクロプロピル、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$シクロブチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{2}は、置換または無置換の非芳香族性ヘテロサイクリル（例えば、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジル、ピペリジノニル、または１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカニル）である。他の実施形態において、Ｒ^{2}は、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジル、ピペリジノニル、または１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカニルである。いくつかのそのような実施形態において、Ｒ^{2}は、１または２以上の、－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－（Ｃ$_{0-3}$アルキル）ＯＲ、または－Ｃ（Ｏ）Ｒ’で置換されている（Ｒは、それぞれ独立に、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている。Ｒ’は、それぞれ独立に、Ｃ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている。）。

【００８６】

式（Ｉ）の化合物のいくつかの実施形態において、Ｒ^{2}は、置換または無置換のＣ$_{1-8}$アルキル、

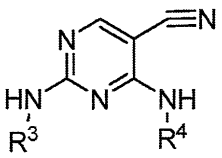
【００８７】

【化１６】



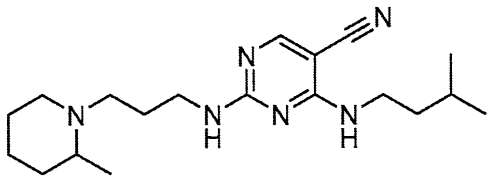
【００８８】
である。
【００８９】
ここで、R^5は、－CF_3、－（C_{1-4}アルキル）、－（C_{1-6}シクロアルキル）、－（C_{0-3}アルキル）ＯＲ、－（C_{0-3}アルキル）Ｃ（Ｏ）NR_2、－NR_2、または－ＮＲＣＯＲ’であって、当該シクロアルキルは任意でフッ素化されている；
R^6は、Ｈまたは－Ｃ（Ｏ）ＯＲ’である；
Ｒは、それぞれ独立に、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている；
Ｒ’は、それぞれ独立に、Ｃ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている；
ｎは、０～２である。
【００９０】
いくつかのそのような実施形態において、R^5は、メチル、エチル、イソプロピル、－シクロプロピル、－CF_3、－CH_2OH、－ＯＨ、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－ＮＨＣ（Ｏ）CH_3、または－ＮＨＣ（Ｏ）CH_2CH_3である。いくつかの実施形態において、R^6は、Ｈもしくは－Ｃ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）CH_2CH_3、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ（CH_3）$_2$、または－Ｃ（Ｏ）CH_2ＣＨ（CH_3）$_2$である。
【００９１】
R^2のいくつかのそのような実施形態において、R^1は、シクロアルキルであって、当該シクロアルキルは、任意で、１または２以上の、－CF_3、－（C_{1-4}アルキル）、－（C_{1-6}シクロアルキル）、－NR_2、－（C_{0-3}アルキル）ＯＲ、－（C_{0-3}アルキル）ＯＲ”、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｒ’、－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、－Ｃ（Ｏ）NR_2、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、または－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$Ｒ’で置換されている（Ｒは、それぞれ独立に、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている。Ｒ’は、それぞれ独立に、Ｃ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている。Ｒ”は、それぞれ独立に、Ｃ$_{1-6}$シクロアルキルであって、当該シクロアルキルは任意でフッ素化されている。）。
【００９２】
本書で提供されるさらなる実施形態は、上述の具体的な実施形態の１または２以上の組み合わせを包含する。
【００９３】
代表的な式（Ｉ）の化合物は、表１に示されている。
【００９４】
いくつかの実施形態において、当該化合物は、表２から選択される。
【００９５】
本書では、下記式（ＩＢ）で示される化合物、ならびに、当該化合物の、薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、アイソトポログおよびプロドラッグが提供される。

【００９６】
【化１７】

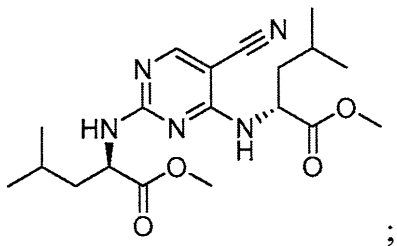


(IB)

【００９７】
ここで、Ｒ^{3}は、置換もしくは無置換のＣ$_{1-8}$アルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換のアルキル－（非芳香族性ヘテロサイクリル）である；
Ｒ^{4}は、置換もしくは無置換のＣ$_{1-8}$アルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、または置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリルである。
【００９８】
一実施形態において、当該化合物は、
４－（イソペンチルアミノ）－２－（３－（２－メチルピペリジン－１－イル）プロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル
【００９９】
【化１８】

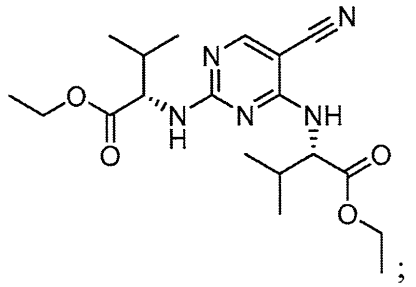

;

【０１００】
（２Ｓ，２’Ｓ）－ジメチル－２，２’－（５－シアノピリミジン－２，４－ジイル）ビス（アザンジイル）ビス（４－メチルペンタノエート）
【０１０１】
【化１９】


;

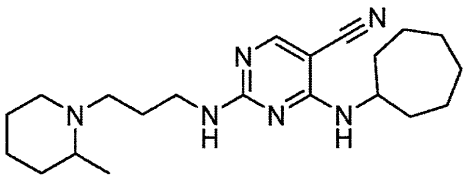
【０１０２】
（２Ｓ，２’Ｓ）－ジエチル－２，２’－（５－シアノピリミジン－２，４－ジイル）ビス（アザンジイル）ビス（３－メチルブタノエート）
【０１０３】

【化２０】



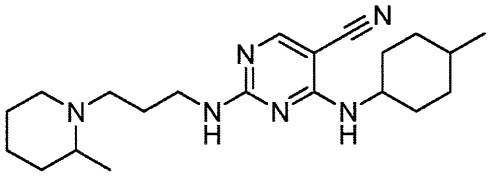
;

【０１０４】
４－（シクロヘプチルアミノ）－２－（３－（２－メチルピペリジン－１－イル）プロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル
【０１０５】
【化２１】

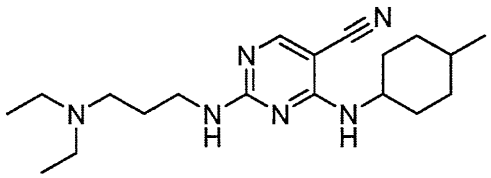


;

【０１０６】
４－（４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（３－（２－メチルピペリジン－１－イル）プロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル
【０１０７】
【化２２】



【０１０８】
および、２－（３－（ジエチルアミノ）プロピルアミノ）－４－（４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル
【０１０９】
【化２３】



【０１１０】
ではない。
【０１１１】

式（ＩＢ）の化合物の一実施形態において、R^3は、分枝状のC_{1-8}アルキルであり、例えば、R^3は、イソプロピル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、イソペンチル、２－メチルペンチル、またはｔｅｒｔ－ペンチルである。他の実施形態において、R^3は、イソプロピル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、２，３－ジメチルブチル、イソペンチル、２－メチルペンチル、ネオペンチル、ｔｅｒｔ－ペンチル、または３－メチルペンチルである。いくつかの実施形態において、R^3は、ｔｅｒｔ－ブチルである。他の実施形態において、R^3は、置換または無置換のシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ［１．１．１］ペンチル、またはビシクロ［２．２．２］オクチル）である。いくつかのそのような実施形態において、R^3は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ［１．１．１］ペンチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、またはビシクロ［２．２．２］オクチルである。いくつかの実施形態において、R^3は、シクロブチルまたはシクロヘキシルである。いくつかの実施形態において、当該シクロアルキルは、１または２以上の、ハロゲン、－CF_3、－（C_{1-4}アルキル）、－（C_{1-6}シクロアルキル）、－NR_2、－（C_{0-3}アルキル）ＯＲ、－（C_{0-3}アルキル）ＯＲ”、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｒ’、－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、－（C_{0-3}アルキル）Ｃ（Ｏ）NR_2、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、または－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$Ｒ’で置換されている（Ｒは、それぞれ独立に、ＨまたはC_{1-4}アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている。Ｒ’は、それぞれ独立に、C_{1-4}アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている。Ｒ”は、それぞれ独立に、C_{1-6}シクロアルキルであって、当該シクロアルキルは任意でフッ素化されている。）。例えば、当該シクロアルキルは、１または２以上の、メチル、エチル、ｔ－ブチル、シクロプロピル、－CF_3、－Ｆ、－ＯＨ、－OCH_3、－$OCHF_2$、－OCF_3、－OCH_2CH_3、－OCH_2CH_2F、－OCH_2CF_3、－Ｏ（シクロプロピル）、－CH_2OH、－CH_2OCH_3、－$C(CH_3)_2OH$、－NH_2、－ＮＨ（CH_3）、－ＮＨＣ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（CH_3）$_2$Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨCH_3、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$、または－ＮＨＳＯ$_2$$CH_3$で置換されている。他の実施形態において、当該シクロアルキルは、１または２以上の、ハロゲン、－（C_{1-4}アルキル）、－（C_{1-6}シクロアルキル）、－NR_2、－（C_{0-3}アルキル）ＯＲ、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｒ’、－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、－（C_{0-3}アルキル）Ｃ（Ｏ）NR_2、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、または－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$Ｒ’で置換されている（Ｒは、それぞれ独立に、ＨまたはC_{1-4}アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている。Ｒ’は、それぞれ独立に、C_{1-4}アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている。）。例えば、当該シクロアルキルは、１または２以上の、メチル、エチル、ｔ－ブチル、－Ｆ、－ＯＨ、－OCH_3、－$OCHF_2$、－OCF_3、－OCH_2CH_3、－OCH_2CH_2F、－OCH_2CF_3、－Ｏ（シクロプロピル）、－CH_2OH、－CH_2OCH_3、－$C(CH_3)_2OH$、－NH_2、－ＮＨ（CH_3）、－ＮＨＣ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（CH_3）$_2$Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨCH_3、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$、または－ＮＨＳＯ$_2$$CH_3$で置換されている。いくつかの実施形態において、当該シクロアルキルは、１または２以上の、メチル、－Ｆ、－ＯＨ、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－$OCHF_2$、－OCH_2CF_3、－ＮＨ（CH_3）、－ＮＨＣ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$、または－Ｃ（CH_3）$_2$Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$で置換されている。さらに他の実施形態において、R^3は、置換または無置換の非芳香族性ヘテロサイクリル（例えば、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカニル、またはピペリジル）である。いくつかの実施形態において、当該非芳香族性ヘテロサイクリルは、オキセタアニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジル、ピペリジノニル、または１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカニルである。いくつかの実施形態において、R^3は、テトラヒドロピラニルである。いくつかの実施形態において、当該ピペリジルは、－Ｃ（Ｏ）Ｒ’または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ’で置換されている（Ｒ’はC_{1-4}アルキルであって、

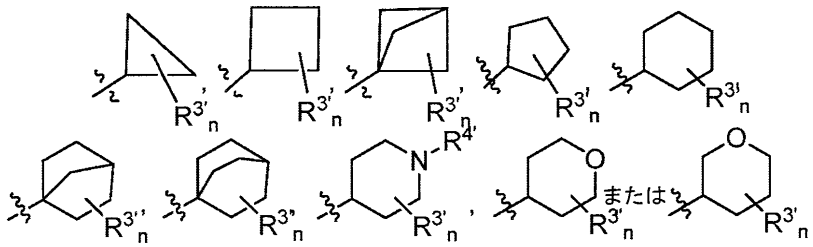
当該アルキルは任意でフッ素化されている。）。いくつかの実施形態において、R^3は、置換または無置換のアルキルシクロアルキル（例えば、（C_{1-3}アルキル）シクロプロピル、（C_{1-3}アルキル）シクロブチル、（C_{1-3}アルキル）シクロペンチル、または（C_{1-3}アルキル）シクロヘキシル）である。いくつかの実施形態において、R^3は、－（CH_2）シクロプロピル、－（CH_2）シクロブチル、－（CH_2）シクロペンチル、－（CH_2）シクロヘキシル、－CH（CH_3）シクロプロピル、－CH（CH_3）シクロブチル、－CH（CH_3）シクロペンチル、または－CH（CH_3）シクロヘキシルである。他の実施形態において、R^3は、－（CH_2）シクロプロピル、－CH（CH_3）シクロプロピル、－CH（CH_3）シクロブチル、－CH（CH_3）シクロヘキシル、または－C（CH_3）$_2$シクロプロピルである。いくつかの実施形態において、R^3は、置換または無置換のアルキル－（非芳香族性ヘテロサイクリル）（例えば、－（C_{1-4}アルキル）テトラヒドロフラニル、または－（C_{1-4}アルキル）ジオキソラニル）である。

【０１１２】

式（ＩＢ）の化合物のいくつかの実施形態において、R^3は、分枝状のC_{1-8}アルキル、

【０１１３】

【化２４】



【０１１４】

から選択される。

【０１１５】

ここで、$R^{3'}$は、ハロゲン、－CF_3、－（C_{1-4}アルキル）、－（C_{1-6}シクロアルキル）、－NR_2、－（C_{0-3}アルキル）ＯＲ、－（C_{0-3}アルキル）ＯＲ”、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｒ’、－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、－Ｃ（Ｏ）NR_2、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、または－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$Ｒ’である；

$R^{4'}$は、－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ’である；

Ｒは、それぞれ独立に、ＨまたはC_{1-4}アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている；

Ｒ’は、それぞれ独立に、C_{1-4}アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている；

Ｒ”は、それぞれ独立に、C_{1-6}シクロアルキルであって、当該シクロアルキルは任意でフッ素化されている；

ｎは、０～２である。

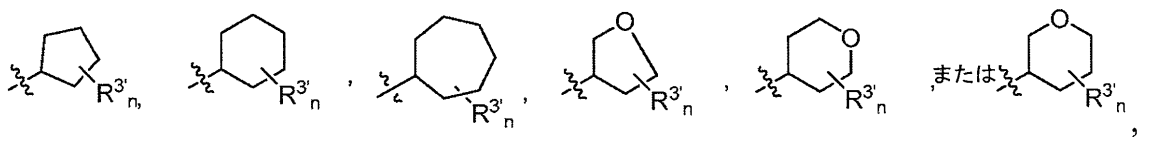
【０１１６】

いくつかの実施形態において、$R^{3'}$は、メチル、エチル、ｔ－ブチル、シクロプロピル、－CF_3、－Ｆ、－ＯＨ、－OCH_3、－$OCHF_2$、－OCF_3、－OCH_2CH_3、－OCH_2CH_2F、－OCH_2CF_3、－Ｏ（シクロプロピル）、－CH_2OH、－CH_2OCH_3、－Ｃ（CH_3）$_2$ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（CH_3）、－ＮＨＣ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）ＮＨCH_3、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$、または－$NHSO_2CH_3$である。

【０１１７】

式（ＩＢ）の化合物のいくつかの実施形態において、R^3は、分枝状のC_{1-8}アルキ

ル、
【０１１８】
【化２５】



【０１１９】
から選択される。
【０１２０】
ここで、Ｒ$^{3'}$は、ハロゲン、－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－ＮＲ$_2$、－（Ｃ$_{0-3}$アルキル）ＯＲ、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｒ’、－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、－（Ｃ$_{0-3}$アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、または－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$Ｒ’である；
Ｒは、それぞれ独立に、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている；
Ｒ’は、それぞれ独立に、Ｃ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている；
ｎは、０～２である。
【０１２１】
いくつかのそのような実施形態において、Ｒ$^{3'}$は、メチル、エチル、ｔ－ブチル、－Ｆ、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（ＣＨ$_3$）、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、または－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$である。
【０１２２】
式（ＩＢ）の化合物のいくつかの実施形態において、Ｒ^{4}は、置換または無置換のＣ$_{1-8}$アルキル（例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、イソペンチル、２－メチルペンチル、またはｔｅｒｔ－ペンチル）である。いくつかの実施形態において、Ｒ^{4}は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、３－メチルブチル、２，３－ジメチルブチル、３，３－ジメチルブチル、２，３，３－トリメチルブチル、ｔｅｒｔ－ペンチル、イソペンチル、３－ペンチル、３－メチルペンチル、２－メチルペンチル、または２，４－ジメチルペンチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{4}は、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、ｔｅｒｔ－ブチル、またはｔｅｒｔ－ペンチルである。いくつかのそのような実施形態において、Ｒ^{4}は、１または２以上の、－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－（Ｃ$_{0-3}$アルキル）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_2$、または－ＮＲＣＯＲ’で置換されている（Ｒは、それぞれ独立に、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている。Ｒ’は、それぞれ独立に、Ｃ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている。）。例えば、Ｒ^{4}は、１または２以上の、－ＯＨまたは－ＣＨ$_3$で置換されている。いくつかの他の実施形態において、Ｒ^{4}は、置換または無置換のシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ［１．１．１］ペンチル、ビシクロ［２．１．１］ヘキシル、またはビシクロ［２．２．１］ヘプチル）である。いくつかの実施形態において、Ｒ^{4}は、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはビシクロ［１．１．１］ペンチルである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{4}は、１または２以上の、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－（Ｃ$_{1-6}$シクロアルキル）、－（Ｃ$_{0-3}$アルキル）ＯＲ、－（Ｃ$_{0-3}$アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_2$、－ＮＲ$_2$、または－ＮＲＣＯ

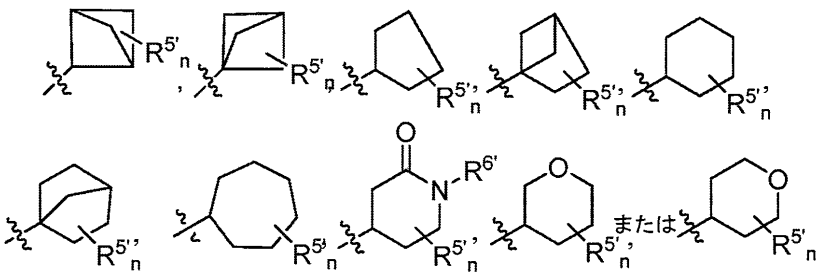
Ｒ’で置換されている（Ｒは、それぞれ独立に、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている。Ｒ’は、それぞれ独立に、Ｃ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている。シクロアルキルは任意でフッ素化されている。）。例えば、Ｒ^{4}は、１または２以上の、メチル、エチル、イソプロピル、－シクロプロピル、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$、または－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$で置換されている。いくつかの実施形態において、Ｒ^{4}は、１または２以上の、ハロゲン、－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－（Ｃ$_{0-3}$アルキル）ＯＲ、－（Ｃ$_{0-3}$アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{2}$、－ＮＲ$_{2}$、または－ＮＲＣＯＲ’で置換されている（Ｒは、それぞれ独立に、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている。Ｒ’は、それぞれ独立に、Ｃ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている。）。いくつかの実施形態において、Ｒ^{4}は、１または２以上の、－Ｆ、メチル、エチル、イソプロピル、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_{3}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_{3}$、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＮＨ（ＣＨ$_{3}$）、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$、または－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$で置換されている。いくつかの実施形態において、Ｒ^{4}は、１または２以上の、メチル、エチル、－Ｆ、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、または－ＯＨで置換されている。いくつかの実施形態において、Ｒ^{4}は、置換または無置換の非芳香族性ヘテロサイクリル（例えば、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジル、ピペリジノニル、または１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカニル）である。いくつかの実施形態において、Ｒ^{4}は、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルである。いくつかのそのような実施形態において、Ｒ^{4}は、１または２以上の、－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－（Ｃ$_{0-3}$アルキル）ＯＲ、または－Ｃ（Ｏ）Ｒ’で置換されている（Ｒは、それぞれ独立に、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている。Ｒ’は、それぞれ独立に、Ｃ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている。）。

【０１２３】

式（ＩＢ）の化合物のいくつかの実施形態において、Ｒ^{4}は、置換または無置換のＣ$_{1-8}$アルキル、

【０１２４】

【化２６】



【０１２５】

である。

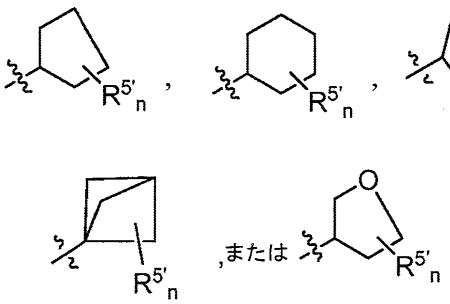
【０１２６】

ここで、Ｒ$^{5'}$は、－ＣＦ$_{3}$、－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－（Ｃ$_{1-6}$シクロアルキル）、－（Ｃ$_{0-3}$アルキル）ＯＲ、－（Ｃ$_{0-3}$アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{2}$、－ＮＲ$_{2}$、または－ＮＲＣＯＲ’であって、当該シクロアルキルは任意でフッ素化されている；

Ｒ$^{6'}$は、Ｈまたは－Ｃ（Ｏ）ＯＲ’である；

Ｒは、それぞれ独立に、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフ

ッ素化されている；
Ｒ’は、それぞれ独立に、Ｃ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている；
ｎは、０～２である。
【０１２７】
いくつかのそのような実施形態において、Ｒ$^{5'}$は、メチル、エチル、イソプロピル、－シクロプロピル、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、または－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態において、Ｒ$^{6'}$は、Ｈもしくは－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、または－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$である。
【０１２８】
式（ＩＢ）の化合物のいくつかの実施形態において、Ｒ^{4}は、置換または無置換のＣ$_{1-8}$アルキル、
【０１２９】
【化２７】



【０１３０】
である。
【０１３１】
ここで、Ｒ$^{5'}$は、ハロゲン、－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－（Ｃ$_{0-3}$アルキル）ＯＲ、－（Ｃ$_{0-3}$アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_2$、－ＮＲ$_2$、または－ＮＲＣＯＲ’である；
Ｒは、それぞれ独立に、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている；
Ｒ’は、それぞれ独立に、Ｃ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている；
ｎは、０～２である。
【０１３２】
いくつかのそのような実施形態において、Ｒ$^{5'}$は、－Ｆ、メチル、エチル、イソプロピル、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＮＨ（ＣＨ$_3$）、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、または－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態において、Ｒ$^{5'}$は、－Ｆ、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＮＨ（ＣＨ$_3$）、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である。
【０１３３】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{4}は、置換または無置換のシクロアルキルであり、Ｒ^{3}は、シクロアルキルであり、Ｒ^{3}のシクロアルキルは、任意で、１または２以上の、ハ

ロゲン、－ＣＦ$_3$、－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－（Ｃ$_{1-6}$シクロアルキル）、－ＮＲ$_2$、－（Ｃ$_{0-3}$アルキル）ＯＲ、－（Ｃ$_{0-3}$アルキル）ＯＲ”、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｒ’、－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、または－ＮＲＳ（Ｏ）$_2$Ｒ’で置換されている（Ｒは、それぞれ独立に、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている。Ｒ’は、それぞれ独立に、Ｃ$_{1-4}$アルキルであって、当該アルキルは任意でフッ素化されている。Ｒ”は、それぞれ独立に、Ｃ$_{1-6}$シクロアルキルであって、当該シクロアルキルは任意でフッ素化されている。）。

【０１３４】

本書で提供されるさらなる実施形態は、上述の具体的な実施形態の１または２以上の組み合わせを包含する。

【０１３５】

代表的な式（ＩＢ）の化合物は、表３に示されている。

【０１３６】

表１、表２、および表３に示されているジアミノピリミジン化合物は、本書に記載されたＪＮＫ阻害アッセイにおいて試験されており、ＪＮＫ阻害剤としての活性を有することが見出された。一実施形態において、ジアミノピリミジン化合物は、本書に記載された化合物であって、１０μＭの濃度における当該化合物は、ＪＮＫ１を少なくとも約５０％またはそれより多く阻害する。

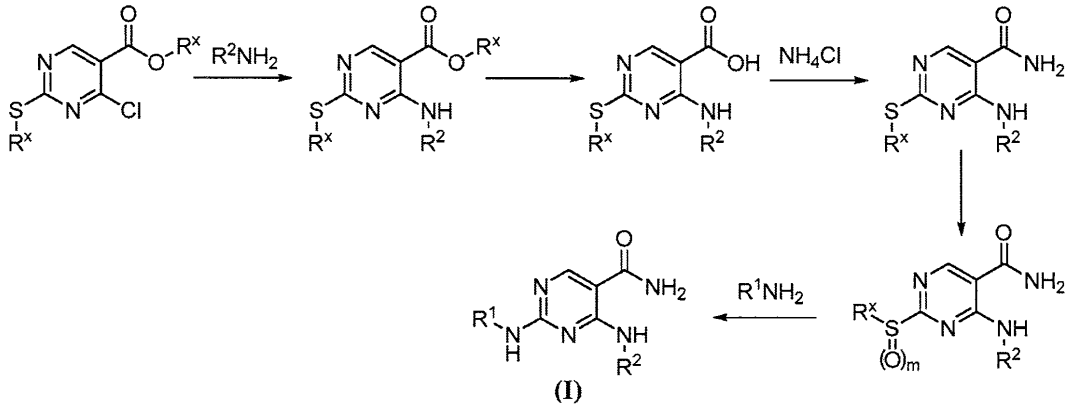
【０１３７】

（ジアミノピリミジン化合物を製造する方法）

ジアミノピリミジン化合物は、従来的な有機合成法および市場で入手可能な出発原料を用いて製造され得る。非限定的な例として、式（Ｉ）のジアミノピリミジン化合物は、以下に示されるスキーム１～９および本書で説明されている実施例に略述されているとおりに調製され得る。当業者は、所望の生成物を得るために、例証的なスキームおよび実施例に説明されている手順をどのように変更すればよいか知っていることに留意しなければならない。

【０１３８】

【化２８】



スキーム１

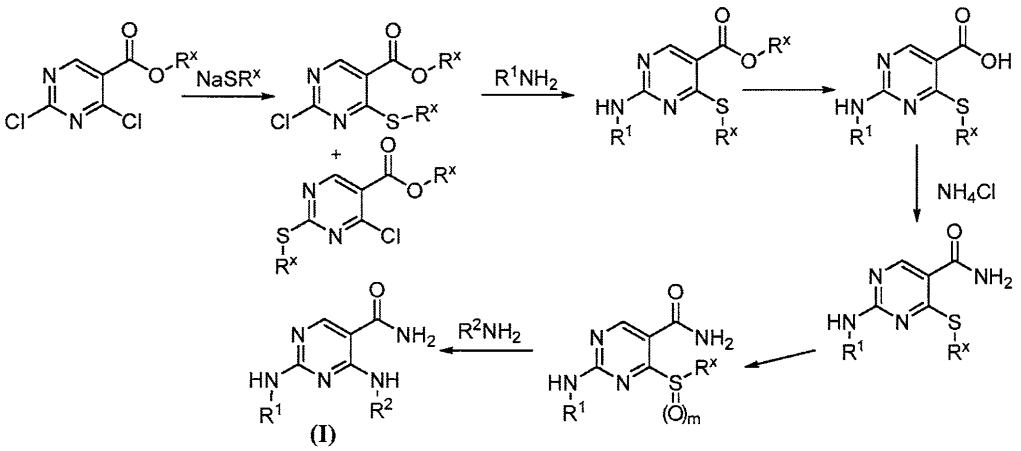
【０１３９】

スキーム１に示されるとおり、式（Ｉ）の化合物（Ｒ^{1}およびＲ^{2}は本書で定義されているとおりである）は、適切に誘導体化された４－クロロ－２－アルキルチオピリミジンカルボン酸エステル（Ｒ^{X}はそれぞれ独立にＣ$_{1-2}$アルキルである）から出発して、有機溶媒（例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、ＴＨＦ、ＮＭＰ、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、またはジオキサン）中、塩基（例えば、ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、Ｎ－メチルモルホリン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、またはリン酸カリウム）の存在下、高温（例えば、６０～８０℃）において、Ｒ^{2}ＮＨ$_2$で処理することによって調製され得る

。エステルの加水分解は、補助溶媒（エタノール、メタノール、イソプロパノール、ＴＨＦ、またはジオキサンなど）中、水性の塩基（例えば、水性の水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、または水酸化リチウムなど）で処理することによって達成される。アミド形成は、有機溶媒（ＮＭＰ、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、ジオキサン、ＴＨＦ、ＤＣＭ、またはクロロホルムなど）中、塩基（ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、または炭酸カリウムなど）の存在下、カップリング剤（例えば、ＨＡＴＵ、ＣＤＩ、ＨＢＴＵ、ＥＤＣ（任意でＨＯＢｔと組み合わされて）、またはクロロギ酸エチルなど）の存在下、NH_4Clと反応させることによって達成される。アルキルチオール部分の酸化は、有機溶媒（例えば、アセトン、ＤＣＭ、ＮＭＰ、ＤＭＦ、またはクロロホルムなど）中、酸化剤（例えば、ｍＣＰＢＡ、オキソン、過酸化水素、または３－フェニル－２－（フェニルスルホニル）－１，２－オキサジリジンなど）で処理することによって達成される。得られたスルホン（ｍ＝１）とスルホキシド（ｍ＝２）との混合物を、溶媒（例えば、ジオキサン、ＤＭＳＯ、ＮＭＰ、ＤＭＦ、ＴＨＦ、または水など）中、有機塩基（ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、Ｎ－メチルモルホリン、または１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エンなど）の存在下、高温（例えば、８０～１００℃）において、R^1NH_2で処理することによって、式（Ｉ）の化合物が得られる。

【０１４０】

【化２９】



スキーム２

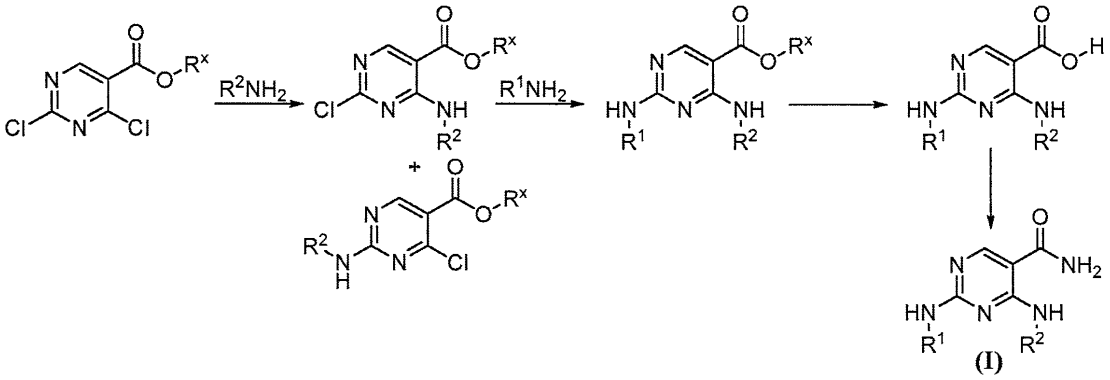
【０１４１】

あるいは、式（Ｉ）の化合物は、スキーム２（R^1、R^2およびR^Xは、上記で定義されるとおりである）に示されるとおりに調製され得る。２，４－ジクロロピリミジン－５－カルボン酸アルキルエステルを、有機溶媒（例えば、ＴＨＦ、ＤＣＭ、またはジオキサン）中、触媒（例えば、トリエチルベンジルアンモニウムクロライド、テトラブチルアンモニウムクロライド、またはテトラブチルアンモニウムブロマイド）の存在下、冷却下において（例えば、－１０℃において）、$NaSR^X$で処理することによって、チオアルキル誘導体の混合物が得られる。続いて、有機溶媒（例えば、ジオキサン、ＴＨＦ、ＮＭＰ、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、エタノール、メタノール、またはイソプロパノール）中、塩基（例えば、ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、Ｎ－メチルモルホリン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、またはリン酸カリウム）の存在下、高温（例えば、８０℃）において、R^1NH_2で処理することによって、R^1側鎖を組み込む。上述のようにアルキルエステルの加水分解、NH_4Clとのカップリング、および酸化を行うことによって、スルホン（ｍ＝１）誘導体とスルホキシド（ｍ＝２）誘導体との混合物が得られる。その後、当該混合物を、溶媒（ジオキサン、ＮＭＰ、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、ＴＨＦ、または水など）中、有機塩基（ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、またはＮ

－メチルモルホリンなど）の存在下、高温（例えば、８０～１１０℃）において、R^2NH_2で処理することによって、式（Ｉ）の化合物が得られる。

【０１４２】

【化３０】



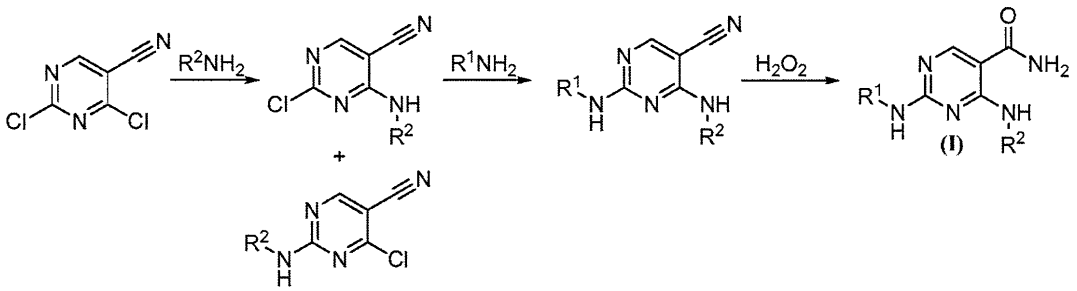
スキーム３

【０１４３】

式（Ｉ）の化合物は、また、スキーム３に示されるとおりに調製され得る。２，４－ジクロロピリミジン－５－カルボン酸アルキルエステルを、溶媒（例えば、エチルエーテル、ＴＨＦ、ＤＣＭ、トルエン、またはメチル　ｔｅｒｔ－ブチルエーテル）中、塩基（例えば、ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、Ｎ－メチルモルホリン、重炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、またはリン酸カリウム）の存在下、低温（例えば、－７０℃）において、R^2NH_2で処理することによって、R^2側鎖を導入する。位置異性体の混合物の分離、およびサンプル中に残留している塩素の水素化によって、R^2側鎖の組み込みの位置異性指定（regiomeric assignment）が可能となる。次いで、所望の位置異性体化合物を、さらに誘導体化する。続いて、有機溶媒（例えば、ＴＨＦ、ＮＭＰ、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、ジオキサン、エタノール、メタノール、またはイソプロパノール）中、塩基（例えば、ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、Ｎ－メチルモルホリン、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、またはリン酸カリウム）の存在下、高温（例えば、７０℃）において、R^1NH_2で処理することによって、R^1側鎖を導入する。上述のようにアルキルエステルの加水分解、およびNH_4Clとのカップリングを行うことによって、式（Ｉ）の化合物が得られる。

【０１４４】

【化３１】



スキーム４

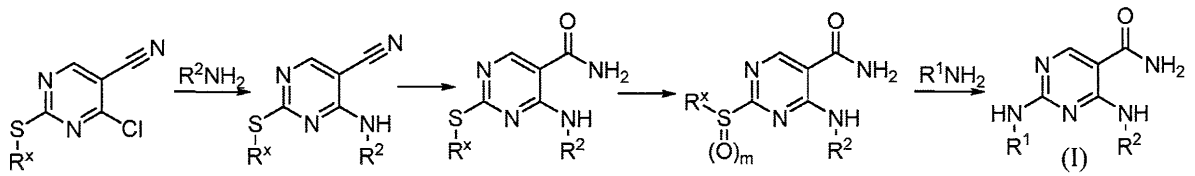
【０１４５】

式（Ｉ）の化合物の代替の合成方法をスキーム４に示す。２，４－ジクロロピリミジン－５－カルボニトリルを、有機溶媒（例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、またはＴＨＦ）中、塩基（例えば、ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、１，８－ジアザビシクロ［５

．４．０］ウンデカ－７－エン、Ｎ－メチルモルホリン、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、またはリン酸カリウム）の存在下、低温（例えば、－６０℃）において、R^2NH_2で処理することによって、R^2側鎖を導入する。前述のように、残っている塩素の水素化によって、R^2側鎖の組み込みの位置異性指定が可能となる。続いて、有機溶媒（例えば、１－ブタノール、ＴＨＦ、ＮＭＰ、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、ジオキサン、エタノール、メタノール、またはイソプロパノール）中、塩基（例えば、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、リン酸カリウム、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、Ｎ－メチルモルホリン、ＤＩＥＡ、またはＴＥＡ）の存在下、高温（例えば、１２０℃）において、R^1NH_2で処理することによって、R^1側鎖を導入する（$R^1=R^3$かつ$R^2=R^4$であるいくつかの例では、式（ＩＢ）の化合物が得られる）。溶媒（例えば、ＤＭＳＯ、ＮＭＰ、ＤＭＦ、エタノール、またはメタノールなど）中、水性の強塩基（水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなど）の存在下、例えば触媒性過酸化物を用いて、ニトリル部分を転換することによって、式（Ｉ）の化合物が得られる。

【０１４６】

【化３２】



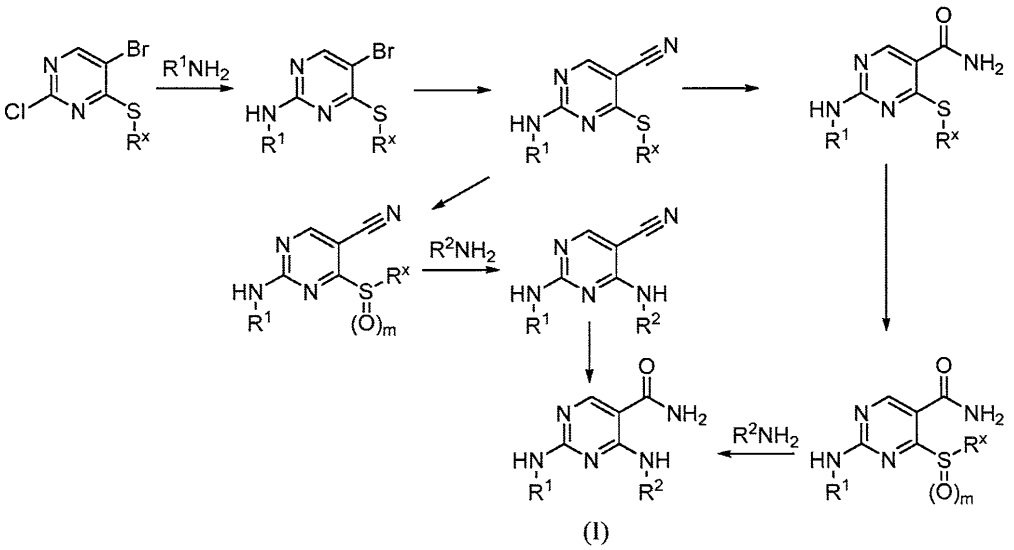
スキーム５

【０１４７】

式（Ｉ）の化合物のさらに別の合成方法をスキーム５に示す。４－クロロ－２－（アルキルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリルを、有機溶媒（例えば、ｎ－ブタノール、ＮＭＰ、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、ジオキサン、またはエタノール）中、塩基（例えば、ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、Ｎ－メチルモルホリン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、またはリン酸カリウムなど）の存在下、５０℃～９０℃の温度において、R^1NH_2で処理することによって、R^1側鎖を導入する。溶媒（例えば、ＤＭＳＯ、ＮＭＰ、ＤＭＦ、エタノール、またはメタノールなど）中、塩基（水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなど）の存在下、例えば過酸化水素（H_2O_2）で処理することによって、カルボニトリルをアミドに転換し、酸化（例えば、溶媒（ＤＣＭ、ＮＭＰ、ＤＭＦ、またはＤＭＡなど）中、ｍＣＰＢＡ、オキソン、過酸化水素、または３－フェニル－２－（フェニルスルホニル）－１，２－オキサジリジンを用いる）することによって、前述のようにスルホン（ｍ＝１）とスルホキシド（ｍ＝２）との混合物が得られる。当該混合物を、溶媒（ジオキサン、ＤＭＳＯ、ＮＭＰ、ＤＭＦ、ＴＨＦ、またはｎ－ブタノールなど）中、塩基（ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、またはＮ－メチルモルホリンなど）の存在下、任意で高温（例えば、室温～１３０℃）において、R^2NH_2で処理することによって、式（Ｉ）の化合物が得られる。

【０１４８】

【化３３】



(I)

スキーム６

【０１４９】

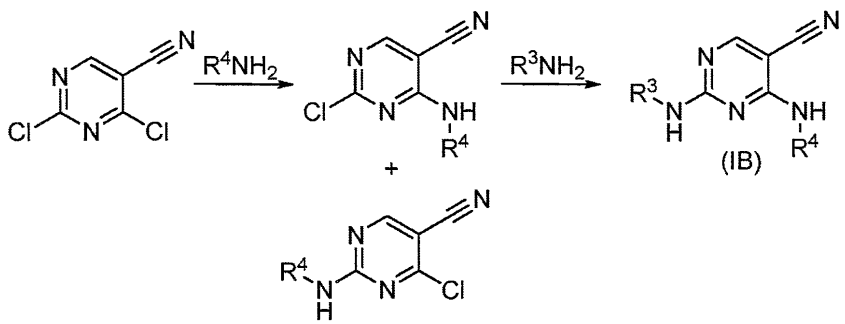
式（Ｉ）の化合物は、また、スキーム６に示されるとおりに得られる。５－ブロモ－２－クロロ－４－（アルキルチオ）ピリミジンを、有機溶媒（例えば、ｎ－ブタノール、ＮＭＰ、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、ジオキサン、またはエタノール）中、塩基（例えば、ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、Ｎ－メチルモルホリン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、またはリン酸カリウムなど）の存在下、８０℃～１００℃の温度において、R^1NH_2で処理することによって、R^1側鎖を導入する。カルボニトリル部分の導入は、溶媒（ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、ＮＭＰ、またはＤＭＡなど）中、触媒（Ｐｄ（０）など）の存在下、高温（例えば、８０℃～１００℃）において、亜鉛およびジシアノ亜鉛で処理することによって、達成される。前述のように、過酸化物を用いた処理によるアミド部分の転換、続くスルホン／スルホキシドへの酸化、およびR^2NH_2を用いた処理によって、式（Ｉ）の化合物が得られる。あるいは、まずアルキルチオ部分を酸化し、続いてR^2側鎖を導入し、（R^1＝R^3かつR^2＝R^4であるいくつかの例では、式（ＩＢ）の化合物が得られる）、アミド部分を転換することによって、式（Ｉ）の化合物が得られる。

【０１５０】

あるいは、式（ＩＢ）のジアミノピリミジン化合物（R^3およびR^4は本書で定義されているとおりである）は、下記に示されるスキーム７、８および９および本書で説明されている実施例に略述されているとおりに調製され得る。当業者は、所望の生成物を得るために、例証的なスキームおよび実施例に説明されている手順をどのように変更すればよいか知っていることに留意しなければならない。

【０１５１】

【化３４】



(IB)

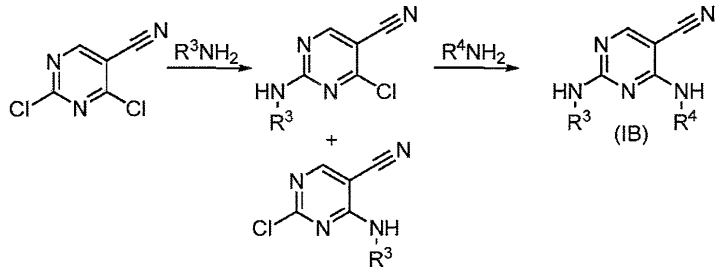
スキーム７

【０１５２】

スキーム７に示されるとおり、２，４－ジクロロピリミジン－５－カルボニトリルを、有機溶媒（例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、またはＴＨＦ）中、塩基（例えば、ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、Ｎ－メチルモルホリン、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、またはリン酸カリウム）の存在下、R^4NH_2で処理することによって、R^4側鎖を導入する。続いて、有機溶媒（例えば、１－ブタノール、ＴＨＦ、ＮＭＰ、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、ジオキサン、エタノール、メタノール、またはイソプロパノール）中、塩基（例えば、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、リン酸カリウム、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、Ｎ－メチルモルホリン、ＤＩＥＡ、またはＴＥＡ）の存在下、高温（例えば、５０～９０℃）において、R^3NH_2で処理することによって、式（ＩＢ）の化合物が得られる。

【０１５３】

【化３５】



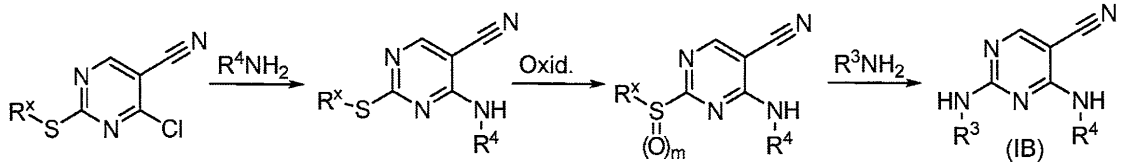
スキーム８

【０１５４】

あるいは、スキーム８に示されるように、基本的には同様の方法によって、まずR^3置換基を導入し、続いてR^4置換基を導入する。いくつかの実施形態において、R^4NH_2とのカップリングは、室温～１１０℃の温度において行われる。

【０１５５】

【化３６】



スキーム９

【０１５６】

第３のアプローチにおいて、式（ＩＢ）の化合物は、適切に誘導体化された４－クロロ－２－アルキルチオピリミジン－カルボニトリル（R^Xはそれぞれ独立にC_{1-2}アルキルである）から出発して、有機溶媒（例えば、ｎ－ブタノール、ＮＭＰ、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、またはジオキサン）中、塩基（例えば、ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、Ｎ－メチルモルホリン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、またはリン酸カリウム）の存在下、高温（例えば、５０～９０℃）において、R^4NH_2で処理することによって調製され得る。アルキルチオール部分の酸化は、有機溶媒（例えば、ＤＣＭ、ＮＭＰ、ＤＭＦ、またはＤＭＡなど）中、酸化剤（ｍＣＰＢＡ、オキソン、過酸化水素、または３－フェニル－２－（フェニルスルホニル）－１，２－オキサジリジンなど）で処理することによって達成される。得られたスルホン（ｍ＝１）とスルホキシド（ｍ＝２）との混合物を、溶媒（例えば、ジオキサン、ＤＭＳＯ、ＮＭＰ、ＤＭＦ、ＴＨＦ、またはｎ－ブタノールなど）中、有機塩

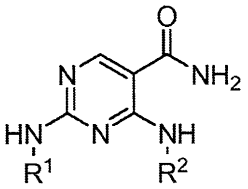
基（ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、Ｎ－メチルモルホリンなど）の存在下、室温または高温（例えば、２５～１１０℃）において、R^3NH_2で処理することによって、式（ＩＢ）の化合物が得られる。

【０１５７】

一局面において、本書では、式（Ｉ）の化合物を調製する方法であって、

【０１５８】

【化３７】



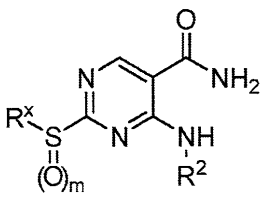
(I)

【０１５９】

溶媒中、有機塩基の存在下で、式（Ｉａ）の化合物をR^1NH_2と接触させることを含む方法が提供される。

【０１６０】

【化３８】



(Ia)

【０１６１】

ここで、R^1は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換のアルキルヘテロサイクリルである（但し、R^1は、１－アミノシクロヘキシルではない）；

R^2は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換の飽和シクロアルキル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリルである；

R^Xは、C_{1-2}アルキルである；

ｍは、１または２である。

【０１６２】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、

２－（２－アミノエチルアミノ）－４－（メチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；

２－（２－アミノプロピルアミノ）－４－（シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；

２－（２－アミノ－２－オキソエチルアミノ）－４－（シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；

２－（２－アミノエチルアミノ）－４－（シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；

（Ｓ）－２－（２－アミノプロピルアミノ）－４－（シクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；

（Ｒ）－２－（１－アミノ－３－メチル－１－オキソブタン－２－イルアミノ）－４－（シクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；
４－（シクロペンチルアミノ）－２－（メチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；および
２－（１－アセチルピペリジン－４－イルアミノ）－４－（シクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド
ではない。

【０１６３】

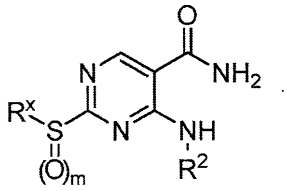
一実施形態において、上記溶媒は、ジオキサン、ＤＭＳＯ、ＮＭＰ、ＤＭＦ、ＴＨＦ、または水である。別の実施形態において、上記塩基は、ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、またはＮ－メチルモルホリンである。いくつかの実施形態において、上記接触は、高温（例えば、約８０℃～約１００℃）において行われる。

【０１６４】

いくつかの実施形態において、上記方法は、式（Ｉａ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、

【０１６５】

【化３９】



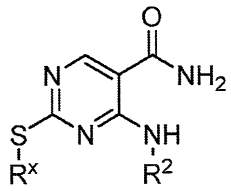
(Ia)

【０１６６】

当該方法は、溶媒中、ｍＣＰＢＡ、オキソン、過酸化水素、および３－フェニル－２－（フェニルスルホニル）－１，２－オキサジリジンから選択される酸化剤で処理することによって、式（Ｉｂ）の化合物を酸化することを含む。

【０１６７】

【化４０】



(Ib)

【０１６８】

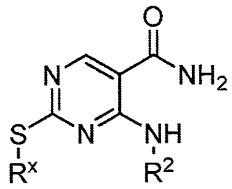
一実施形態において、上記溶媒は、アセトン、ＤＣＭ、ＮＭＰ、ＤＭＦ、またはクロロホルムである。いくつかの実施形態において、上記方法は、約０℃～約２０℃の温度において行われる。

【０１６９】

いくつかの実施形態において、上記方法は、式（Ｉｂ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、

【０１７０】

【化４１】



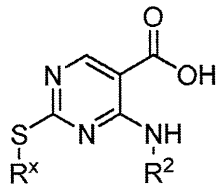
(Ib)

【０１７１】

当該方法は、溶媒中、カップリング剤および塩基の存在下で、式（Ｉｃ）の化合物をNH_4Clと接触させることを含む。

【０１７２】

【化４２】



(Ic)

【０１７３】

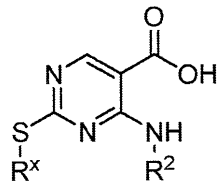
いくつかの実施形態において、上記溶媒は、ＮＭＰ、ＤＭＰ、ＤＭＳＯ、ジオキサン、ＴＨＦ、ＤＣＭ、またはクロロホルムである。他の実施形態において、上記カップリング剤は、ＨＡＴＵ、ＣＤＩ、ＨＢＴＵ、ＥＤＣ／ＨＯＢｔ、またはクロロギ酸エチルであり、上記塩基は、ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、または炭酸カリウムである。

【０１７４】

いくつかの実施形態において、上記方法は、式（Ｉｃ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、

【０１７５】

【化４３】



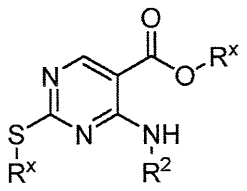
(Ic)

【０１７６】

当該方法は、補助溶媒中、式（Ｉｄ）の化合物を水性の塩基と接触させることを含む。

【０１７７】

【化４４】



(Id)

【０１７８】

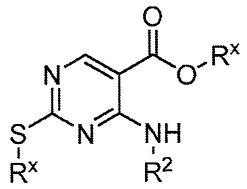
いくつかの実施形態において、上記水性の塩基は、水性の水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、または水酸化リチウムである。他の実施形態において、上記補助溶媒は、エタノール、メタノール、イソプロパノール、ＴＨＦ、またはジオキサンである。

【０１７９】

いくつかの実施形態において、上記方法は、式（Ｉｄ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、

【０１８０】

【化４５】



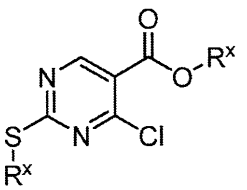
(Id)

【０１８１】

当該方法は、有機溶媒中、塩基の存在下で、式（Ｉｅ）の化合物をR^2NH_2と接触させることを含む。

【０１８２】

【化４６】



(Ie)

【０１８３】

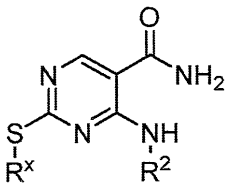
いくつかの実施形態において、上記有機溶媒は、エタノール、メタノール、イソプロパノール、ＴＨＦ、ＮＭＰ、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、またはジオキサンである。他の実施形態において、上記塩基は、ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、Ｎ－メチルモルホリン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、またはリン酸カリウムである。いくつかの実施形態において、上記接触は、高温（例えば、約６０℃～約８０℃）において行われる。

【０１８４】

いくつかの実施形態において、上記方法は、式（Ｉｂ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、

【０１８５】

【化４７】



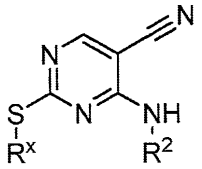
(Ib)

【０１８６】

当該方法は、溶媒中、塩基の存在下で、式（Ｉｆ）の化合物を過酸化物と接触させることを含む。

【０１８７】

【化４８】



(If)

【０１８８】

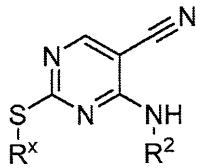
いくつかの実施形態において、上記溶媒は、ＤＭＳＯ、ＮＭＰ、ＤＭＦ、エタノール、またはメタノールである。他の実施形態において、上記塩基は、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウムである。

【０１８９】

いくつかの実施形態において、上記方法は、式（Ｉｆ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、

【０１９０】

【化４９】



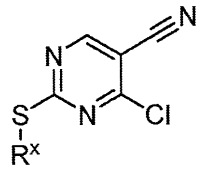
(If)

【０１９１】

当該方法は、有機溶媒中、塩基の存在下で、式（Ｉｇ）の化合物をR^2NH_2と接触させることを含む。

【０１９２】

【化５０】



(Ig)

【０１９３】

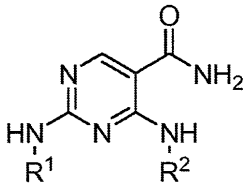
いくつかの実施形態において、上記有機溶媒は、ｎ－ブタノール、ＮＭＰ、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、ジオキサン、またはエタノールである。他の実施形態において、上記塩基は、ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、Ｎ－メチルモルホリン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、またはリン酸カリウムである。いくつかの実施形態において、上記接触は、高温（例えば、約５０℃～約９０℃）において行われる。

【０１９４】

さらに、式（Ｉ）の化合物を調製する方法であって、

【０１９５】

【化５１】



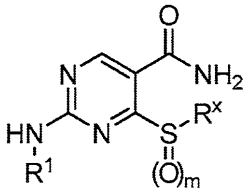
(I)

【０１９６】

溶媒中、有機塩基の存在下で、式（ＩＩａ）の化合物をR^2NH_2と接触させることを含む方法が提供される。

【０１９７】

【化５２】



(IIa)

【０１９８】

ここで、R^1は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換のアルキルヘテロサイクリルである（但し、R^1は、１－アミノシクロヘキシルではない）；

R^2は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換の飽和シクロアルキル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリルである；

R^Xは、C_{1-2}アルキルである；

ｍは、１または２である。

【０１９９】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、

２－（２－アミノエチルアミノ）－４－（メチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；

２－（２－アミノプロピルアミノ）－４－（シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；

２－（２－アミノ－２－オキソエチルアミノ）－４－（シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；

２－（２－アミノエチルアミノ）－４－（シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；

（Ｓ）－２－（２－アミノプロピルアミノ）－４－（シクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；
（Ｒ）－２－（１－アミノ－３－メチル－１－オキソブタン－２－イルアミノ）－４－（シクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；
４－（シクロペンチルアミノ）－２－（メチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；および
２－（１－アセチルピペリジン－４－イルアミノ）－４－（シクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド
ではない。

【０２００】

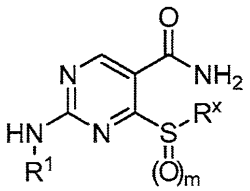
一実施形態において、上記溶媒は、ジオキサン、ＤＭＳＯ、ＮＭＰ、ＤＭＦ、ＴＨＦ、または水である。別の実施形態において、上記塩基は、ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、またはＮ－メチルモルホリンである。いくつかの実施形態において、上記接触は、高温（例えば、約８０℃～約１１０℃）において行われる。

【０２０１】

いくつかの実施形態において、上記方法は、式（ＩＩａ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、

【０２０２】

【化５３】



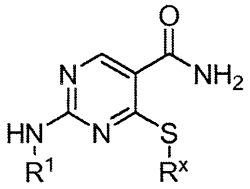
(IIa)

【０２０３】

当該方法は、溶媒中、ｍＣＰＢＡ、オキソン、過酸化水素、および３－フェニル－２－（フェニルスルホニル）－１，２－オキサジリジンから選択される酸化剤で処理することによって、式（ＩＩｂ）の化合物を酸化することを含む。

【０２０４】

【化５４】



(IIb)

【０２０５】

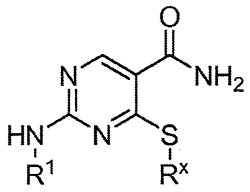
一実施形態において、上記溶媒は、アセトン、ＤＣＭ、ＮＭＰ、ＤＭＦ、またはクロロホルムである。いくつかの実施形態において、上記酸化は、低温（例えば、約０℃）において行われる。

【０２０６】

いくつかの実施形態において、上記方法は、式（ＩＩｂ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、

【０２０７】

【化５５】



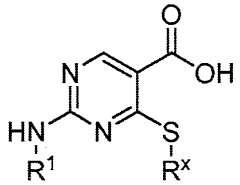
(IIb)

【０２０８】

当該方法は、溶媒中、カップリング剤および塩基の存在下で、式（ＩＩｃ）の化合物をNH_4Clと接触させることを含む。

【０２０９】

【化５６】



(IIc)

【０２１０】

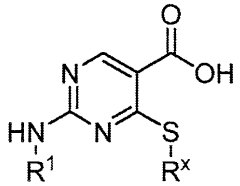
いくつかの実施形態において、上記溶媒は、ＮＭＰ、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、ジオキサン、ＴＨＦ、ＤＣＭ、またはクロロホルムである。他の実施形態において、上記カップリング剤は、ＨＡＴＵ、ＣＤＩ、ＨＢＴＵ、ＥＤＣ／ＨＯＢｔ、またはクロロギ酸エチルであり、上記塩基は、ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、または炭酸カリウムである。

【０２１１】

いくつかの実施形態において、上記方法は、式（ＩＩｃ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、

【０２１２】

【化５７】



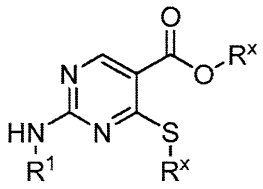
(IIc)

【０２１３】

当該方法は、補助溶媒中、式（ＩＩｄ）の化合物を水性の塩基と接触させることを含む。

【０２１４】

【化５８】



(IId)

【０２１５】

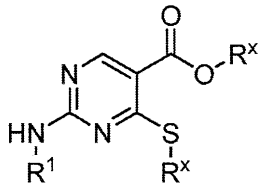
いくつかの実施形態において、上記水性の塩基は、水性の水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、または水酸化リチウムである。他の実施形態において、上記補助溶媒は、エタノール、メタノール、イソプロパノール、ＴＨＦ、またはジオキサンである。

【０２１６】

いくつかの実施形態において、上記方法は、式（ＩＩｄ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、

【０２１７】

【化５９】



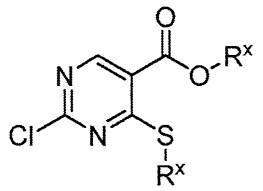
(IId)

【０２１８】

当該方法は、有機溶媒中、有機塩基の存在下で、式（ＩＩｅ）の化合物をR^1NH_2と接触させることを含む。

【０２１９】

【化６０】



(IIe)

【０２２０】

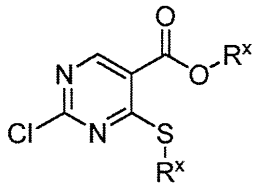
いくつかの実施形態において、上記有機溶媒は、ジオキサン、ＴＨＦ、ＮＭＰ、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、エタノール、メタノール、またはイソプロパノールである。別の実施形態において、上記塩基は、ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、Ｎ－メチルモルホリン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、またはリン酸カリウムである。いくつかの実施形態において、上記接触は、高温（例えば、約８０℃～約１００℃）において行われる。

【０２２１】

いくつかの実施形態において、上記方法は、式（ＩＩｅ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、

【０２２２】

【化６１】



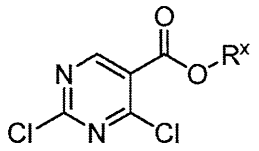
(IIe)

【０２２３】

当該方法は、有機溶媒中、触媒の存在下で、式（ＩＩｆ）の化合物を$NaSR^X$と接触させることを含む。

【０２２４】

【化６２】



(IIf)

【０２２５】

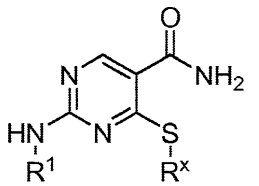
一実施形態において、上記溶媒は、ＴＨＦ、ＤＣＭ、またはジオキサンである。一実施形態において、上記触媒は、トリエチルベンジルアンモニウムクロライド、テトラブチルアンモニウムクロライド、またはテトラブチルアンモニウムブロマイドである。いくつかの実施形態において、上記接触は、冷却下（例えば、約－１０℃）において行われる。

【０２２６】

いくつかの実施形態において、上記方法は、式（ＩＩｂ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、

【０２２７】

【化６３】



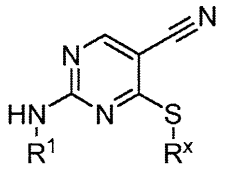
(IIb)

【０２２８】

当該方法は、溶媒中、塩基の存在下で、式（ＩＩｇ）の化合物を過酸化物と接触させることを含む。

【０２２９】

【化６４】



(IIg)

【０２３０】

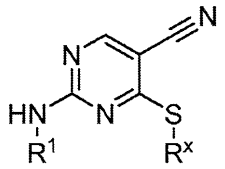
いくつかの実施形態において、上記溶媒は、ＤＭＳＯ、ＮＭＰ、ＤＭＦ、エタノール、またはメタノールである。他の実施形態において、上記塩基は、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウムである。

【０２３１】

いくつかの実施形態において、上記方法は、式（ＩＩｇ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、

【０２３２】

【化６５】



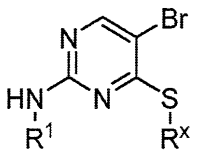
(IIg)

【０２３３】

当該方法は、溶媒中、触媒の存在下で、式（ＩＩｈ）の化合物を亜鉛およびジシアノ亜鉛と接触させることを含む。

【０２３４】

【化６６】



(IIh)

【０２３５】

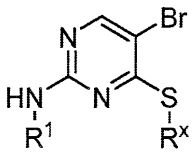
いくつかの実施形態において、上記触媒は、Ｐｄ（０）である。いくつかの実施形態において、上記溶媒は、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、ＮＭＰ、またはＤＭＡである。他の実施形態において、上記接触は、高温（例えば、約８０℃～約１００℃）において行われる。

【０２３６】

いくつかの実施形態において、上記方法は、式（ＩＩｈ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、

【０２３７】

【化６７】



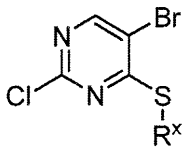
(IIh)

【０２３８】

当該方法は、有機溶媒中、塩基の存在下で、式（ＩＩｉ）の化合物をR^1NH_2と接触させることを含む。

【０２３９】

【化６８】



(IIi)

【０２４０】

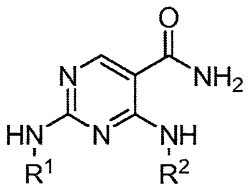
いくつかの実施形態において、上記有機溶媒は、ｎ－ブタノール、ＮＭＰ、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、ジオキサン、またはエタノールである。他の実施形態において、上記塩基は、ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、Ｎ－メチルモルホリン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、またはリン酸カリウムである。いくつかの実施形態において、上記接触は、高温（例えば、約８０℃～約１００℃）において行われる。

【０２４１】

また、式（Ｉ）の化合物を調製する方法であって、

【０２４２】

【化６９】



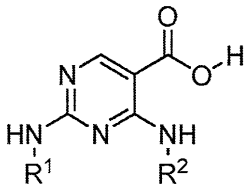
(I)

【０２４３】

溶媒中、カップリング剤および塩基の存在下で、式（ＩＩＩａ）の化合物をNH_4Clと接触させることを含む方法が提供される。

【０２４４】

【化７０】



(IIIa)

【０２４５】

ここで、Ｒ^{1}は、置換もしくは無置換のＣ$_{1-8}$アルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換のアルキルヘテロサイクリルである（但し、Ｒ^{1}は、１－アミノシクロヘキシルではない）；

Ｒ^{2}は、置換もしくは無置換のＣ$_{1-8}$アルキル、置換もしくは無置換の飽和シクロアルキル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリルである。

【０２４６】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、

２－（２－アミノエチルアミノ）－４－（メチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；

２－（２－アミノプロピルアミノ）－４－（シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；

２－（２－アミノ－２－オキソエチルアミノ）－４－（シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；

２－（２－アミノエチルアミノ）－４－（シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；

（Ｓ）－２－（２－アミノプロピルアミノ）－４－（シクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；

（Ｒ）－２－（１－アミノ－３－メチル－１－オキソブタン－２－イルアミノ）－４－（シクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；

４－（シクロペンチルアミノ）－２－（メチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；および

２－（１－アセチルピペリジン－４－イルアミノ）－４－（シクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

ではない。

【０２４７】

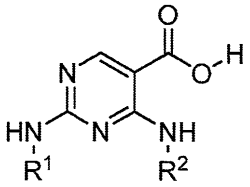
いくつかの実施形態において、上記溶媒は、ＮＭＰ、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、ジオキサン、ＴＨＦ、ＤＣＭ、またはクロロホルムである。他の実施形態において、上記カップリング剤は、ＨＡＴＵ、ＣＤＩ、ＨＢＴＵ、ＥＤＣ／ＨＯＢｔ、またはクロロギ酸エチルであり、上記塩基は、ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、または炭酸カリウムである。

【０２４８】

いくつかの実施形態において、上記方法は、式（ＩＩＩａ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、

【０２４９】

【化７１】



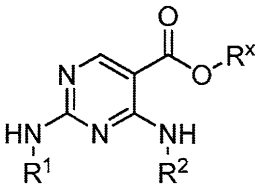
(IIIa)

【０２５０】

当該方法は、補助溶媒中、式（ＩＩＩｂ）の化合物（R^Xは、C_{1-2}アルキルである）を水性の塩基と接触させることを含む。

【０２５１】

【化７２】



(IIIb)

【０２５２】

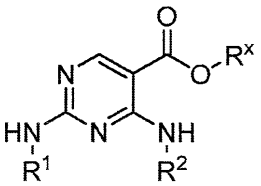
いくつかの実施形態において、上記水性の塩基は、水性の水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、または水酸化リチウムである。他の実施形態において、上記補助溶媒は、エタノール、メタノール、イソプロパノール、ＴＨＦ、またはジオキサンである。

【０２５３】

いくつかの実施形態において、上記方法は、式（ＩＩＩｂ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、

【０２５４】

【化７３】



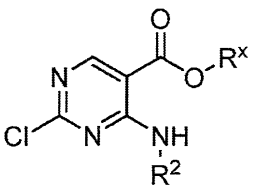
(IIIb)

【０２５５】

当該方法は、有機溶媒中、有機塩基の存在下で、式（ＩＩＩｃ）の化合物をR^1NH_2と接触させることを含む。

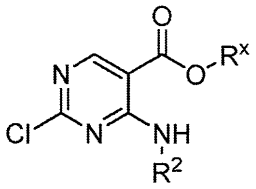
【０２５６】

【化７４】



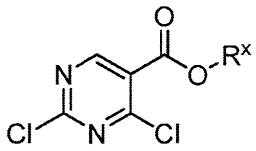
(IIIc)

【０２５７】
いくつかの実施形態において、上記有機溶媒は、ＴＨＦ、ＮＭＰ、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、ジオキサン、エタノール、メタノール、またはイソプロパノールである。他の実施形態において、上記塩基は、ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、Ｎ－メチルモルホリン、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、またはリン酸カリウムである。いくつかの実施形態において、上記接触は、高温（例えば、約７０℃）において行われる。
【０２５８】
いくつかの実施形態において、上記方法は、式（ＩＩＩｃ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、
【０２５９】
【化７５】



(IIIc)

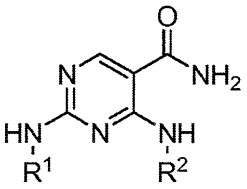
【０２６０】
当該方法は、溶媒中、有機塩基の存在下で、式（ＩＩＩｄ）の化合物をR^2NH_2と接触させることを含む。
【０２６１】
【化７６】



(IIId)

【０２６２】
いくつかの実施形態において、上記溶媒は、エチルエーテル、ＴＨＦ、ＤＣＭ、トルエン、またはメチル ｔｅｒｔ－ブチルエーテルある。他の実施形態において、上記塩基は、ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、Ｎ－メチルモルホリン、重炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、またはリン酸カリウムである。いくつかの実施形態において、上記接触は、低温（例えば、約－７０℃）において行われる。
【０２６３】
また、式（Ｉ）の化合物を調製する方法であって、
【０２６４】

【化７７】



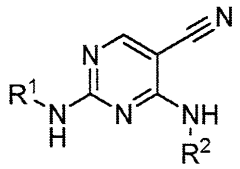
(I)

【０２６５】

溶媒中、水性の強塩基の存在下で、式（ＩＶａ）の化合物を触媒性過酸化物と接触させることを含む方法が提供される。

【０２６６】

【化７８】



(IVa)

【０２６７】

ここで、Ｒ^{1}は、置換もしくは無置換のＣ$_{1-8}$アルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換のアルキルヘテロサイクリルである（但し、Ｒ^{1}は、１－アミノシクロヘキシルではない）；

Ｒ^{2}は、置換もしくは無置換のＣ$_{1-8}$アルキル、置換もしくは無置換の飽和シクロアルキル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリルである。

【０２６８】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、

２－（２－アミノエチルアミノ）－４－（メチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；

２－（２－アミノプロピルアミノ）－４－（シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；

２－（２－アミノ－２－オキソエチルアミノ）－４－（シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；

２－（２－アミノエチルアミノ）－４－（シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；

（Ｓ）－２－（２－アミノプロピルアミノ）－４－（シクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；

（Ｒ）－２－（１－アミノ－３－メチル－１－オキソブタン－２－イルアミノ）－４－（シクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；

４－（シクロペンチルアミノ）－２－（メチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；および

２－（１－アセチルピペリジン－４－イルアミノ）－４－（シクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

ではない。

【０２６９】

いくつかの実施形態において、上記溶媒は、ＤＭＳＯ、ＮＭＰ、ＤＭＦ、エタノール、

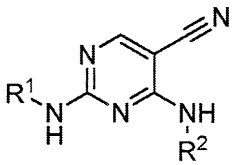
またはメタノールである。他の実施形態において、上記水性の強塩基は、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどである。

【０２７０】

いくつかのそのような実施形態において、上記方法は、式（ＩＶａ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、

【０２７１】

【化７９】



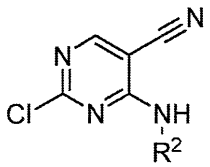
(IVa)

【０２７２】

当該方法は、有機溶媒中、塩基の存在下で、式（ＩＶｂ）の化合物をR^1NH_2と接触させることを含む。

【０２７３】

【化８０】



(IVb)

【０２７４】

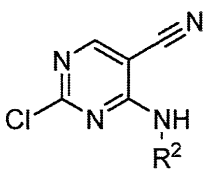
いくつかの実施形態において、上記有機溶媒は、１－ブタノール、ＴＨＦ、ＮＭＰ、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、ジオキサン、エタノール、メタノール、またはイソプロパノールである。他の実施形態において、上記塩基は、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、リン酸カリウム、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、Ｎ－メチルモルホリン、ＤＩＥＡ、またはＴＥＡである。いくつかの実施形態において、上記接触は、高温（例えば、約１２０℃）において行われる。

【０２７５】

いくつかのそのような実施形態において、上記方法は、式（ＩＶｂ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、

【０２７６】

【化８１】

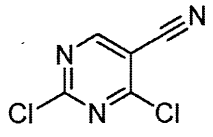


(IVb)

【０２７７】

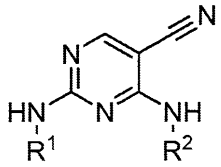
当該方法は、有機溶媒中、塩基の存在下で、式（ＩＶｃ）の化合物をR^2NH_2と接触

させることを含む。
【０２７８】
【化８２】



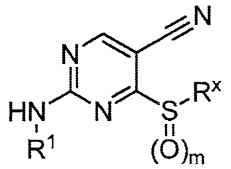
(IVc)

【０２７９】
いくつかの実施形態において、上記有機溶媒は、エタノール、メタノール、イソプロパノール、またはＴＨＦである。他の実施形態において、上記塩基は、ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、Ｎ－メチルモルホリン、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、またはリン酸カリウムである。いくつかの実施形態において、上記接触は、低温（例えば、約－６０℃）において行われる。
【０２８０】
いくつかの実施形態において、上記方法は、式（ＩＶａ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、
【０２８１】
【化８３】



(IVa)

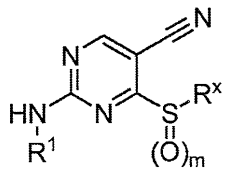
【０２８２】
当該方法は、有機溶媒中、塩基の存在下で、式（ＩＶｄ）の化合物をR^2NH_2と接触させることを含む。
【０２８３】
【化８４】



(IVd)

【０２８４】
いくつかの実施形態において、上記有機溶媒は、ＤＣＭ、ＮＭＰ、ＤＭＦ、またはＤＭＡである。他の実施形態において、上記塩基は、ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、またはＮ－メチルモルホリンである。いくつかの実施形態において、上記接触は、室温～約１３０℃の温度において行われる。
【０２８５】
いくつかの実施形態において、上記方法は、式（ＩＶｄ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、
【０２８６】

【化８５】



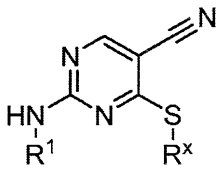
(IVd)

【０２８７】

当該方法は、溶媒中、ｍＣＰＢＡ、オキソン、過酸化水素、および３－フェニル－２－（フェニルスルホニル）－１，２－オキサジリジンから選択される酸化剤で処理することによって、式（ＩＩｇ）の化合物を酸化することを含む。

【０２８８】

【化８６】



(IIg)

【０２８９】

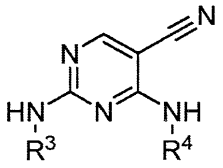
一実施形態において、上記溶媒は、ＤＣＭ、ＮＭＰ、ＤＭＦ、またはＤＭＡである。いくつかの実施形態において、上記酸化は、約０℃～約室温の温度において行われる。

【０２９０】

また、式（ＩＢ）の化合物を調製する方法であって、

【０２９１】

【化８７】



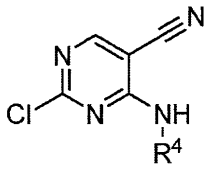
(IB)

【０２９２】

有機溶媒中、塩基の存在下で、式（Ｖａ）の化合物をR^3NH_2と接触させることを含む方法が提供される。

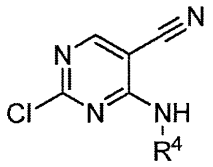
【０２９３】

【化８８】



(Va)

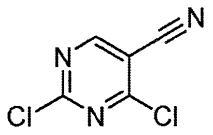
【０２９４】
ここで、R^3は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換のアルキル－（非芳香族性ヘテロサイクリル）である；
R^4は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、または置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリルである。
【０２９５】
一実施形態において、当該化合物は、
４－（イソペンチルアミノ）－２－（３－（２－メチルピペリジン－１－イル）プロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；
（２Ｓ，２’Ｓ）－ジメチル－２，２’－（５－シアノピリミジン－２，４－ジイル）ビス（アザンジイル）ビス（４－メチルペンタノエート）；
（２Ｓ，２’Ｓ）－ジエチル－２，２’－（５－シアノピリミジン－２，４－ジイル）ビス（アザンジイル）ビス（３－メチルブタノエート）；
４－（シクロヘプチルアミノ）－２－（３－（２－メチルピペリジン－１－イル）プロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；
４－（４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（３－（２－メチルピペリジン－１－イル）プロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；および
２－（３－（ジエチルアミノ）プロピルアミノ）－４－（４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル
ではない。
【０２９６】
いくつかの実施形態において、上記有機溶媒は、１－ブタノール、ＴＨＦ、ＮＭＰ、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、ジオキサン、エタノール、メタノール、またはイソプロパノールである。他の実施形態において、上記塩基は、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、リン酸カリウム、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、Ｎ－メチルモルホリン、ＤＩＥＡ、またはＴＥＡである。いくつかの実施形態において、上記接触は、高温（例えば、約５０℃～約９０℃）において行われる。
【０２９７】
いくつかのそのような実施形態において、上記方法は、式（Ｖａ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、
【０２９８】
【化８９】



(Va)

【０２９９】
当該方法は、有機溶媒中、塩基の存在下で、式（Ｖｂ）の化合物をR^4NH_2と接触させることを含む。
【０３００】

【化９０】



(Vb)

【０３０１】

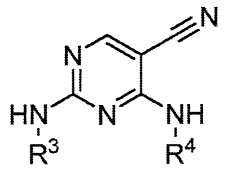
いくつかの実施形態において、上記有機溶媒は、エタノール、メタノール、イソプロパノール、またはＴＨＦである。他の実施形態において、上記塩基は、ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、Ｎ－メチルモルホリン、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、またはリン酸カリウムである。いくつかの実施形態において、上記接触は、低温（例えば、約－７０℃～約２０℃）において行われる。

【０３０２】

また、式（ＩＢ）の化合物を調製する方法であって、

【０３０３】

【化９１】



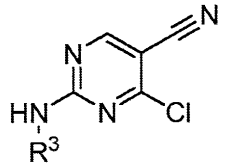
(IB)

【０３０４】

有機溶媒中、塩基の存在下で、式（ＶＩａ）の化合物をR^4NH_2と接触させることを含む方法が提供される。

【０３０５】

【化９２】



(VIa)

【０３０６】

ここで、R^3は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換のアルキル－（非芳香族性ヘテロサイクリル）である；

R^4は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、または置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリルである。

【０３０７】

一実施形態において、当該化合物は、

４－（イソペンチルアミノ）－２－（３－（２－メチルピペリジン－１－イル）プロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；

（２Ｓ，２’Ｓ）－ジメチル－２，２’－（５－シアノピリミジン－２，４－ジイル）ビス（アザンジイル）ビス（４－メチルペンタノエート）；
（２Ｓ，２’Ｓ）－ジエチル－２，２’－（５－シアノピリミジン－２，４－ジイル）ビス（アザンジイル）ビス（３－メチルブタノエート）；
４－（シクロヘプチルアミノ）－２－（３－（２－メチルピペリジン－１－イル）プロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；
４－（４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（３－（２－メチルピペリジン－１－イル）プロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；および
２－（３－（ジエチルアミノ）プロピルアミノ）－４－（４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル
ではない。

【０３０８】

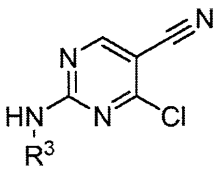
いくつかの実施形態において、上記有機溶媒は、１－ブタノール、ＮＭＰ、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、またはジオキサンである。他の実施形態において、上記塩基は、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、リン酸カリウム、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、Ｎ－メチルモルホリン、ＤＩＥＡ、またはＴＥＡである。いくつかの実施形態において、上記接触は、高温（例えば、約２５℃～約１１０℃）において行われる。

【０３０９】

いくつかのそのような実施形態において、上記方法は、式（ＶＩａ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、

【０３１０】

【化９３】



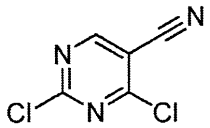
(VIa)

【０３１１】

当該方法は、有機溶媒中、塩基の存在下で、式（Ｖｂ）の化合物をR^3NH_2と接触させることを含む。

【０３１２】

【化９４】

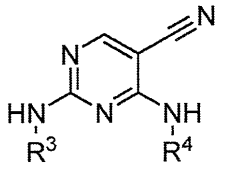


(Vb)

【０３１３】

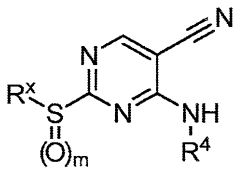
いくつかのそのような実施形態において、上記有機溶媒は、エタノール、メタノール、イソプロパノール、またはＴＨＦである。他の実施形態において、上記塩基は、ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、Ｎ－メチルモルホリン、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、またはリン酸カリウムである。いくつかの実施形態において、上記接触は、低温（例えば、約－７０℃～約２０℃）において行われる。

【０３１４】
また、式（ＩＢ）の化合物を調製する方法であって、
【０３１５】
【化９５】



(IB)

【０３１６】
有機溶媒中、塩基の存在下で、式（ＶＩＩａ）の化合物をR^3NH_2と接触させることを含む方法が提供される。
【０３１７】
【化９６】



(VIIa)

【０３１８】
ここで、R^3は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリル、置換もしくは無置換のアルキルシクロアルキル、または置換もしくは無置換のアルキル－（非芳香族性ヘテロサイクリル）である；
R^4は、置換もしくは無置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、または置換もしくは無置換の非芳香族性ヘテロサイクリルである；
R^Xは、C_{1-2}アルキルである；
ｍは、１または２である。
【０３１９】
一実施形態において、当該化合物は、
４－（イソペンチルアミノ）－２－（３－（２－メチルピペリジン－１－イル）プロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；
（２Ｓ，２’Ｓ）－ジメチル－２，２’－（５－シアノピリミジン－２，４－ジイル）ビス（アザンジイル）ビス（４－メチルペンタノエート）；
（２Ｓ，２’Ｓ）－ジエチル－２，２’－（５－シアノピリミジン－２，４－ジイル）ビス（アザンジイル）ビス（３－メチルブタノエート）；
４－（シクロヘプチルアミノ）－２－（３－（２－メチルピペリジン－１－イル）プロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；
４－（４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（３－（２－メチルピペリジン－１－イル）プロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；および
２－（３－（ジエチルアミノ）プロピルアミノ）－４－（４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル
ではない。
【０３２０】
一実施形態において、上記溶媒は、ジオキサン、ＤＭＳＯ、ＮＭＰ、ＤＭＦ、ＴＨＦ、

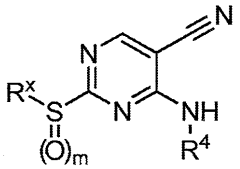
またはｎ－ブタノールである。別の実施形態において、上記塩基は、ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、Ｎ－メチルモルホリンである。いくつかの実施形態において、上記接触は、高温（例えば、約２５℃～約１１０℃）において行われる。

【０３２１】

いくつかの実施形態において、上記方法は、式（ＶＩＩａ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、

【０３２２】

【化９７】



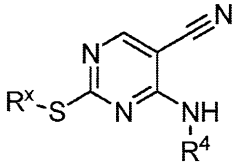
(VIIa)

【０３２３】

当該方法は、溶媒中、ｍＣＰＢＡ、オキソン、過酸化水素、および３－フェニル－２－（フェニルスルホニル）－１，２－オキサジリジンから選択される酸化剤で処理することによって、式（ＶＩＩｂ）の化合物を酸化することを含む。

【０３２４】

【化９８】



(VIIb)

【０３２５】

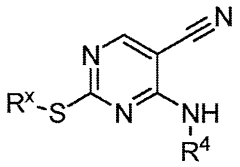
一実施形態において、上記溶媒は、ＤＣＭ、ＮＭＰ、ＤＭＦ、またはＤＭＡである。いくつかの実施形態において、上記酸化は、低温（例えば、約０℃）において行われる。

【０３２６】

いくつかの実施形態において、上記方法は、式（ＶＩＩｂ）の化合物を調製することをさらに含んでおり、

【０３２７】

【化９９】



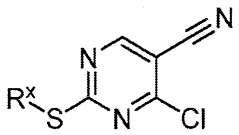
(VIIb)

【０３２８】

当該方法は、有機溶媒中、塩基の存在下で、式（ＶＩＩｃ）の化合物をR^4NH_2と接触させることを含む。

【０３２９】

【化１００】



(VIIc)

【０３３０】

一実施形態において、上記有機溶媒は、ｎ－ブタノール、ＮＭＰ、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、またはジオキサンである。別の実施形態において、上記塩基は、ＤＩＥＡ、ＴＥＡ、Ｎ－メチルモルホリン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、またはリン酸カリウムである。いくつかの実施形態において、上記接触は、高温（例えば、約５０℃～約９０℃）において行われる。

【０３３１】

（使用方法）

ジアミノピリミジン化合物は、動物またはヒトにおける症状を治療、予防または改善するための医薬品としての有用性を有している。さらに、ジアミノピリミジン化合物は、プロテインキナーゼ（特にＪＮＫ１および／またはＪＮＫ２）に対して活性を有している。したがって、本書では、以下に規定される病気の治療または予防を包含する、ジアミノピリミジン化合物の数々の使用が提供される。本書で提供される方法は、有効量の、１または２以上のジアミノピリミジン化合物を、それを必要とする対象に投与することを含んでいる。

【０３３２】

一局面において、本書では、キナーゼを発現している細胞において当該キナーゼを阻害する方法であって、当該細胞を、有効量のジアミノピリミジン化合物と接触させることを含む方法が提供される。一実施形態において、当該キナーゼは、ＪＮＫ１、ＪＮＫ２、またはそれらの変異体もしくはアイソフォーム、またはそれらの組み合わせである。例えば、ジアミノピリミジン化合物は、表１、２または３から選択される化合物である。

【０３３３】

別の局面において、本書では、肝臓線維疾患（非アルコール性脂肪肝炎、脂肪症（すなわち、脂肪肝）、肝硬変、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変、肝炎、肝細胞癌、および、慢性もしくは反復のアルコール摂取（アルコール性肝炎）、感染（例えば、ＨＣＶなどのウイルス感染）、肝移植、または薬物性肝障害（例えば、アセトアミノフェン毒性）と同時発生の肝臓線維症など）を治療または予防する方法であって、有効量のジアミノピリミジン化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が提供される。いくつかのそのような局面において、本書では、肝臓線維疾患（非アルコール性脂肪肝炎、脂肪症（すなわち、脂肪肝）、肝硬変、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変、および肝炎など）を引き起こす糖尿病もしくはメタボリック症候群を治療または予防する方法であって、有効量のジアミノピリミジン化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が提供される。

【０３３４】

別の局面において、本書では、間質性肺線維症、全身性硬化症、強皮症、慢性移植腎症、抗体を介した拒絶反応、および狼瘡から選択される１または２以上の疾患を治療または予防する方法であって、有効量のジアミノピリミジン化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が提供される。いくつかのそのような実施形態において、当該狼瘡は、紅斑性狼瘡（円盤状紅斑性狼瘡または皮膚紅斑性狼瘡など）または全身性狼瘡である。

【０３３５】

別の局面において、本書では、ＪＮＫ１および／またはＪＮＫ２の阻害によって治療可能または予防可能な症状を治療または予防する方法であって、有効量のジアミノピリミジン化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が提供される。そのような症状の例としては、慢性関節リウマチ；リウマチ様脊椎炎；変形性関節症；喘息、気管支炎；アレルギー性鼻炎；慢性閉塞性肺疾患；膵嚢胞性線維症；炎症性腸疾患；過敏性腸症候群；粘液性結腸炎；潰瘍性大腸炎；クローン病；ハンチントン病；肝炎；膵炎；腎炎；多発性硬化症；紅斑性狼瘡；ＩＩ型糖尿病；肥満；アテローム性動脈硬化症；血管形成術後の再狭窄；左心室肥大；心筋梗塞；脳卒中；心臓、肺、消化管、腎臓、肝臓、膵臓、脾臓および脳の虚血性損傷；急性もしくは慢性の臓器移植拒絶反応；移植用臓器の保存；臓器不全もしくは手足の損失（例えば、虚血－再灌流障害、外傷、全身損傷、自動車事故、挫滅損傷または移植片不全）；移植片対宿主疾患；内毒性ショック；多臓器不全；乾癬；火、化学薬品もしくは放射線への曝露による火傷；湿疹；皮膚炎；皮膚移植；虚血；外科手術もしくは外傷（例えば、乗り物の事故、銃傷または手足の挫滅）に関連する虚血症状；癲癇；アルツハイマー病；パーキンソン病；細菌もしくはウイルス感染に対する免疫応答；悪液質；血管原性および増殖性疾患；固形腫瘍；ならびに種々の組織（結腸、直腸、前立腺、肝臓、肺、気管支、膵臓、脳、頭、首、胃、皮膚、腎臓、頸部、血液、喉頭、食道、口腔、咽頭、膀胱、卵巣もしくは子宮など）の癌が挙げられる。

【０３３６】

（薬学的組成物および投与経路）

ジアミノピリミジン化合物は、従来的な製剤の形態（カプセル剤、マイクロカプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、丸剤、坐剤、注射剤、懸濁剤、シロップ剤、パッチ剤、クリーム剤、ローション剤、軟膏、ゲル剤、噴霧剤、液剤、および乳剤など）において、経口的に、局所的に、または非経口的に、対象に投与され得る。好適な製剤は、従来的な有機または無機添加物を用いて、一般的に採用される方法によって調製され得、当該添加剤は、例えば、賦形剤（例えば、スクロース、デンプン、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、グルコース、セルロース、タルク、リン酸カルシウム、または炭酸カルシウム）、結合剤（例えば、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、スクロース、またはデンプン）、崩壊剤（例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、重炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、またはクエン酸カルシウム）、潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、またはラウリル硫酸ナトリウム）、香味剤（例えば、クエン酸、メントール、グリシン、またはオレンジパウダー）、保存剤（例えば、安息香酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メチルパラベン、またはプロピルパラベン）、安定剤（例えば、クエン酸、クエン酸ナトリウム、または酢酸）、懸濁化剤（例えば、メチルセルロース、ポリビニルピロリクロン（polyvinyl pyrrolic lone）、またはステアリン酸アルミニウム）、分散剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、希釈剤（例えば、水）、およびベースワックス（例えば、カカオバター、白色ワセリン、またはポリエチレングリコール）などである。薬学的組成物におけるジアミノピリミジン化合物の有効量は、所望の効果を発揮し得るレベル；例えば、経口投与および非経口投与の両方について、単位用量において、約０．００５ｍｇ／対象の体重のｋｇ～約１０ｍｇ／対象の体重のｋｇであり得る。

【０３３７】

対象に投与されるジアミノピリミジン化合物の用量は、幾分広く変更可能であり、医療従事者の判断に従い得る。概して、ジアミノピリミジン化合物は、約０．００５ｍｇ／対象の体重のｋｇ～約１０ｍｇ／対象の体重のｋｇの用量において、１日１～４回投与され得るが、上述の用量は、対象の年齢、体重および医学的状態、ならびに投与の形式に応じて適切に変更され得る。一実施形態において、用量は、約０．０１ｍｇ／対象の体重のｋｇ～約５ｍｇ／対象の体重のｋｇ、約０．０５ｍｇ／対象の体重のｋｇ～約１ｍｇ／対象の体重のｋｇ、約０．１ｍｇ／対象の体重のｋｇ～約０．７５ｍｇ／対象の体重のｋｇ、

または約０．２５ｍｇ／対象の体重のｋｇ～約０．５ｍｇ／対象の体重のｋｇである。一実施形態において、１日あたり１用量が与えられる。何れの投与の場合においても、投与されるジアミノピリミジン化合物の量は、有効成分の溶解度、用いられる製剤および投与経路などのファクターに依存し得る。一実施形態において、局所的濃度の適用によって、約０．０１～１０μＭの細胞内曝露または濃度をもたらす。

【０３３８】

別の実施形態において、本書では、病気または疾患を治療または予防する方法であって、約０．３７５ｍｇ／日～約７５０ｍｇ／日、約０．７５ｍｇ／日～約３７５ｍｇ／日、約３．７５ｍｇ／日～約７５ｍｇ／日、約７．５ｍｇ／日～約５５ｍｇ／日、または約１８ｍｇ／日～約３７ｍｇ／日のジアミノピリミジン化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が提供される。

【０３３９】

別の実施形態において、本書では、病気または疾患を治療または予防する方法であって、約１ｍｇ／日～約１２００ｍｇ／日、約１０ｍｇ／日～約１２００ｍｇ／日、約１００ｍｇ／日～約１２００ｍｇ／日、約４００ｍｇ／日～約１２００ｍｇ／日、約６００ｍｇ／日～約１２００ｍｇ／日、約４００ｍｇ／日～約８００ｍｇ／日、または約６００ｍｇ／日～約８００ｍｇ／日のジアミノピリミジン化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法が提供される。特定の実施形態において、本書に開示された方法は、４００ｍｇ／日、６００ｍｇ／日、または８００ｍｇ／日のジアミノピリミジン化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【０３４０】

別の実施形態において、本書では、約１ｍｇ～２００ｍｇ、約３５ｍｇ～約１４００ｍｇ、約１２５ｍｇ～約１０００ｍｇ、約２５０ｍｇ～約１０００ｍｇ、または約５００ｍｇ～約１０００ｍｇのジアミノピリミジン化合物を含む単位投与製剤が提供される。

【０３４１】

特定の実施形態において、本書では、約１００ｍｇまたは４００ｍｇのジアミノピリミジン化合物を含む単位投与製剤が提供される。

【０３４２】

別の実施形態において、１ｍｇ、５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、５０ｍｇ、７０ｍｇ、１００ｍｇ、１２５ｍｇ、１４０ｍｇ、１７５ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、２８０ｍｇ、３５０ｍｇ、５００ｍｇ、５６０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、１０００ｍｇ、または１４００ｍｇのジアミノピリミジン化合物を含む単位投与製剤が提供される。

【０３４３】

ジアミノピリミジン化合物は、１日に１回、２回、３回、４回またはそれより多い回数、投与され得る。特定の実施形態において、６００ｍｇ以下の用量が１日１回の用量として投与され、６００ｍｇを超える用量が、総日用量の１／２に等しい量において１日２回投与される。

【０３４４】

ジアミノピリミジン化合物は、便宜のために経口投与され得る。一実施形態において、経口投与される場合、ジアミノピリミジン化合物は、食事および水と共に投与される。別の実施形態において、ジアミノピリミジン化合物は、水またはジュース（例えば、リンゴジュースまたはオレンジジュース）に分散され、懸濁剤として経口投与される。

【０３４５】

またジアミノピリミジン化合物は、皮内に、筋肉内に、腹腔内に、経皮的に（percutaneously）、静脈内に、皮下に、鼻腔内に、硬膜外に、舌下に、脳内に、腟内に、経皮的に（transdermally）、直腸に、粘膜に、吸入により、または耳、鼻、眼もしくは皮膚に局所的に投与され得る。投与方法は、医療従事者の裁量に任され、一部、疾患の部位に依存する。

【０３４６】

一実施形態において、本書では、追加的な担体、賦形剤またはビヒクルを伴わずにジアミノピリミジン化合物を含むカプセル剤が提供される。

【０３４７】

別の実施形態において、本書では、有効量のジアミノピリミジン化合物と、薬学的に許容可能な担体またはビヒクルとを含む組成物が提供される。ここで、薬学的に許容可能な担体またはビヒクルは、賦形剤、希釈剤、またはそれらの混合物を含み得る。一実施形態において、当該組成物は薬学的組成物である。

【０３４８】

組成物は、錠剤、咀嚼錠、カプセル剤、液剤、非経口液剤、トローチ剤、坐剤、および懸濁剤などの形態であり得る。組成物は投与単位において、日用量または日用量の適宜の一部を含むように製剤され得、当該投与単位は、単一の錠剤もしくはカプセル剤、または適宜量の液剤であり得る。一実施形態において、液剤は、塩酸塩などの水溶性塩から調製される。概して、全ての組成物が、製薬化学において既知の方法に従って調製される。カプセル剤は、ジアミノピリミジン化合物と適当な担体または希釈剤とを混合し、適切な量の混合物をカプセルに充填することによって調製され得る。通常の担体および希釈剤としては、不活性粉末状物質、例えば、多くの異なる種類のデンプン、粉末状セルロース（特に結晶性および微結晶性セルロース）、糖類（フルクトース、マンニトールおよびスクロースなど）、穀粉、および同様の食用粉末が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３４９】

錠剤は、直接圧縮、湿式造粒、または乾式造粒によって調製され得る。それらの製剤は、通常、希釈剤、結合剤、潤滑剤および崩壊剤、ならびに上記化合物を含む。典型的な希釈剤としては、例えば、様々な種類のデンプン、ラクトース、マンニトール、カオリン、リン酸カルシウムまたは硫酸カルシウム、無機塩（塩化ナトリウムなど）、および粉砂糖が挙げられる。粉末状セルロース誘導体も有用である。典型的な錠剤結合剤は、例えば、デンプン、ゼラチン、および糖類（ラクトース、フルクトース、グルコースなど）などの物質である。天然および合成ゴムも都合がよく、アカシア、アルギナート、メチルセルロース、ポリビニルピロリジンなどが挙げられる。ポリエチレングリコール、エチルセルロースおよびワックスも結合剤として作用し得る。

【０３５０】

潤滑剤は、錠剤およびパンチが型に付着するのを防止するために、錠剤製剤において必要であり得る。潤滑剤は、タルクなどの滑りやすい固形物、ステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、ならびに硬化植物油から選択され得る。錠剤崩壊剤は、湿潤した場合に膨潤して錠剤を崩壊させ、上記化合物を放出させる物質である。錠剤崩壊剤としては、デンプン、クレイ、セルロース、アルギン、およびゴムが挙げられる。より具体的には、例えば、トウモロコシおよびジャガイモデンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、木材セルロース、粉末状天然スポンジ、陽イオン交換樹脂、アルギン酸、グアーゴム、シトラスパルプ、およびカルボキシメチルセルロースが、ラウリル硫酸ナトリウムと同様に用いられ得る。錠剤は、香料および密封剤としての糖でコーティングされるか、または膜形成保護剤でコーティングされて、錠剤の溶解特性が変更され得る。また、上記組成物は、例えば、製剤においてマンニトールなどの物質を用いることによって、咀嚼錠として製剤され得る。

【０３５１】

ジアミノピリミジン化合物を坐剤として投与することが望ましい場合、典型的な基剤が用いられ得る。カカオバターは、従来的な坐剤の基剤であり、ワックスの添加によって改変して、その融点をわずかに上昇させることができる。特に様々な分子量のポリエチレングリコールを含む水混和性の坐剤の基剤が、広く使用されている。

【０３５２】

ジアミノピリミジン化合物の効果は、適切な製剤によって遅延させるか、または延長させることができる。例えば、ジアミノピリミジン化合物の緩徐溶解性ペレットを調製し、錠剤もしくはカプセル剤に組み込むか、または徐放性埋め込み型デバイスとして組み込む

ことができる。また、当該技術は、いくつかの異なった溶解速度のペレットを製造すること、および当該ペレットの混合物をカプセルに充填することを含む。錠剤またはカプセル剤は、予測可能な期間にわたって溶解に耐える膜でコーティングされ得る。非経口製剤でも、血清中に徐々に分散させる油性のビヒクルまたは乳化されたビヒクルに、ジアミノピリミジン化合物を溶解させること、または懸濁させることによって、長時間作用させ得る。

【０３５３】

〔実施例〕

以下の実施例は、説明の目的で示されるものであり、限定を目的とするものではない。化合物は、Chemdraw Ultra 9.0 (Cambridgesoft)において提供される自動名称生成ツールを用いて名付けている。このツールは、立体化学に対するCahn-Ingold-Prelog規則を支援し、化学構造に対する体系立った名称を生成する。当業者は、所望の生成物を得るために、例証的な実施例で説明された手順を変更することができる。

【０３５４】

【表１】

用いた略語：

DCM	ジクロロメタン
DEA	ジエチルアミン
DIEA	Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン
DMA	Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド
DMF	Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EDC	エチル－（Ｎ′，Ｎ′－ジメチルアミノ） プロピルカルボジイミド塩酸塩
ESI	エレクトロスプレーイオン化
HATU	Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル） －Ｎ，Ｎ，Ｎ′，Ｎ′－テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩
HOBt	１－ヒドロキシベンゾトリアゾール
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HTRF	均一時間分解蛍光
LCMS	液体クロマトグラフィー質量分析
mCPBA	メタークロロペルオキシ安息香酸
MS	質量分析
NMP	Ｎ－メチルピロリドン
NMR	核磁気共鳴
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
TBTU	Ｏ－ベンゾトリアゾール－１－イル－Ｎ，Ｎ， Ｎ′，Ｎ′－テトラメチルウロニウム テトラフル オロホウ酸塩
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー

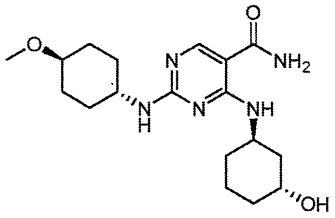
【０３５５】

（化合物の合成）

＜実施例１：　４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０３５６】

【化１０１】



【０３５７】

４－クロロ－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

無水エタノール（１０ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－ピリミジン－５－カルボニトリル（１．２ｇ，６．９３ｍｍｏｌ）および無水エタノール（１０ｍＬ）中の（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキサンアミン（８９３ｍｇ，６．９３ｍｍｏｌ）を－６０℃で混合し、次いで、ＤＩＥＡ（１．３４ｇ，１０．４ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を－６０℃で１．５時間撹拌し、次いで、室温にて一晩撹拌した。揮発画分を除去し、残渣をシリカゲルで精製して（石油エーテル中９．１％～２５％酢酸エチルおよびＤＣＭ中３．２％～４．７％メタノールを用いて溶出）、２つの異性体（以下に述べるように同定された）を得た。すなわち、白色固体としての４－クロロ－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（５６０ｍｇ，２．１０ｍｍｏｌ，収率３０％）と、白色固体としての２－クロロ－４－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（２２７ｍｇ，０．８５ｍｍｏｌ，収率１２％）である。MS(ESI): m/z 266.9 $[M+1]^+$。

【０３５８】

２つの異性体の同定は、脱ハロゲン化中間体のキャラクタリゼーションによって達成した。２つの画分の脱ハロゲン化は、以下のようにして達成した。４－クロロ－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（５０ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）とラネーニッケルとを、ＴＨＦ（１０ｍＬ）とアンモニア水（１ｍＬ）との共溶媒中にて、室温で、水素バルーン下、一晩撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、逆相分取ＨＰＬＣ（１０％～４０％のアセトニトリル＋０．００５％のアンモニア溶液）で精製し、５－（アミノメチル）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシル）ピリミジン－２－アミン（２５ｍｇ，０．１０ｍｍｏｌ、収率５８％）を得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$ 300MHz): δ ppm 8.23 (s, 2H), 4.96 (d, J=10.0 Hz, 1H), 3.85-3.73 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.22-3.11 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 4H); MS(ESI): m/z 236.9 $[M+1]^+$。

【０３５９】

同様に、２－クロロ－４－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（５０ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）とラネーニッケルとを、ＴＨＦ（１０ｍＬ）とアンモニア水（１ｍＬ）との共溶媒中にて、室温で、水素バルーン下、一晩撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、逆相分取ＨＰＬＣ（１０％～４０％のアセトニトリル＋０．００５％のアンモニア溶液）で精製し、５－（アミノメチル）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシル）ピリミジン－４－アミン（３０ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ，収率６６％）を得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$ 300MHz): δ ppm 8.46 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 4H), 1.48-1.22 (m, 4H); MS(ESI): m/z 236.9 $[M+1]^+$。

【０３６０】

Ｂ．　４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

４－クロロ－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（２３６ｍｇ，０．８８ｍｍｏｌ）、（１Ｒ，３Ｒ）－３－アミノシクロヘキサノール（１５１ｍｇ，１．３２ｍｍｏｌ、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ：　Ａｓｙｍｍｅｔｒｙ　１５：２０５１－２０５６（２００４）に記載のように調製）および炭酸セシウム（５７３ｍｇ，１．７６ｍｍｏｌ）の混合物を、無水ｎ－ブタノール（２０ｍＬ）中にて、１２０℃で、窒素下、３時間撹拌した。混合物を水とＤＣＭとの間で分離した。有機層を合わせて、濃縮し、シリカゲル（石油エーテル中１６％～５０％酢酸エチルおよびＤＣＭ中３．２％～４．７％メタノールを用いて溶出）で精製し、４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（１４０ｍｇ，０．４０ｍｍｏｌ，収率４６％）を白色固体として得た。MS(ESI): m/z 346.0 $[M+1]^+$。

【０３６１】

Ｃ．　４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

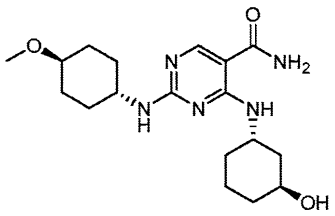
４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（１４０ｍｇ，０．４０ｍｍｏｌ）をＤＭＳＯ（１０ｍＬ）に溶解させ、水酸化ナトリウムの飽和水溶液１０滴と、過酸化水素水（３０％）１０滴とを室温で加えた。反応混合物を５０℃で６時間撹拌した。反応混合物を水とＤＣＭ－イソプロパノール（５：１）との間で分離した。有機層を合わせて、濃縮し、シリカゲル（石油エーテル中５０％～７５％酢酸エチルおよびＤＣＭ中４．７６％～９．１％メタノールを用いて溶出）で精製し、４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（１０３ｍｇ，０．２８ｍｍｏｌ，収率７０％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz): δ ppm 9.00 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.54 (brs, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.08 (s, 1H), 1.98-1.54 (m, 8H), 1.41-1.14 (m, 7H); MS(ESI): m/z 363.9 $[M+1]^+$。

【０３６２】

＜実施例２：　４－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０３６３】

【化１０２】



【０３６４】

Ａ．　４－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

４－クロロ－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（２３６ｍｇ，０．８８ｍｍｏｌ，本書に記載のように合成した）、（１Ｓ，３Ｓ）－３－アミノシクロヘキサノール（２０９ｍｇ，１．３３ｍｍｏｌ，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ：　Ａｓｙｍｍｅｔｒｙ　１５：２０５１－２０５６（２００４）に記載のように調製）および炭酸セシウム（５７３ｍｇ，１．７６ｍｍｏｌ）を、無水ｎ－ブタノール（２０ｍＬ）中にて、１２０℃で、窒素下、３時間撹拌した。混合物を水と

ＤＣＭとの間で分離した。有機層を合わせて、濃縮し、シリカゲル（石油エーテル中１６％～５０％酢酸エチルおよびＤＣＭ中３．２％～４．７％メタノールを用いて溶出）で精製し、４－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（１４０ｍｇ，０．４０ｍｍｏｌ，収率４６％）を白色固体として得た。MS(ESI): m/z 346.1 $[M+1]^+$。

【０３６５】

Ｂ．　４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

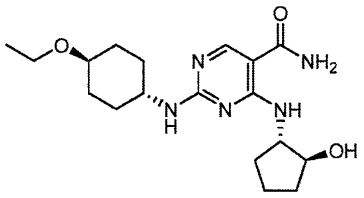
４－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（１４０ｍｇ，０．４０ｍｍｏｌ）をＤＭＳＯ（１０ｍＬ）に溶解させ、水酸化ナトリウムの飽和水溶液１０滴と、過酸化水素水（３０％）１０滴とを室温で加えた。反応混合物を５０℃で６時間撹拌した。反応混合物を水とＤＣＭ－イソプロパノール（５：１）との間で分離した。有機層を合わせて、濃縮し、シリカゲル（石油エーテル中５０％～７５％酢酸エチルおよびＤＣＭ中４．７６％～９．１％メタノールを用いて溶出）で精製し、４－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（１０２ｍｇ，０．２８ｍｍｏｌ，収率７０％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz): δ ppm 9.01 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.56 (brs, 1H), 7.02 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.08 (s, 1H), 2.01-1.55 (m, 8H), 1.41-1.15 (m, 7H); MS(ESI): m/z 363.9 $[M+1]^+$。

【０３６６】

＜実施例３：　２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０３６７】

【化１０３】



【０３６８】

Ａ．　ｔｅｒｔ－ブチル－（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルカルバメート

ジオキサン（２００ｍＬ）中の（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキサノール塩酸塩（２５ｇ，２１７ｍｍｏｌ）の懸濁液に、水（１５０ｍＬ）の水酸化ナトリウム水溶液（８．７ｇ，２１７ｍｍｏｌ）を室温で加え、次いで、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジカルボン酸塩（４７ｇ，２７０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で１５時間撹拌した。出発物質が消費されると、揮発性物質を除去し、残渣を水で希釈した。固形物を濾過で集め、乾燥させて、ｔｅｒｔ－ブチル－（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルカルバメート（３３ｇ，０．１５ｍｏｌ，収率９２％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 6.65 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.48 (d, J=3.0 Hz, 1H), 3.14 (s, 1H), 1.77 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.14 (m, 4H)。

【０３６９】

Ｂ．　ｔｅｒｔ－ブチル－（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルカルバメート

無水ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル－（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルカルバメート（２０ｇ，９３ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素下、０℃で、水素化

ナトリウム（鉱物油中、４ｇ，１００ｍｍｏｌ，６０％）を一度に加えた。混合物を室温に加温し、３０分間撹拌した。混合物に、０℃で、無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のヨードエタン溶液（１６ｇ，１０２ｍｍｏｌ）を滴下し、得られた混合物を１５時間、６０℃にまで加熱した。室温に冷却した後、混合物を氷水（１００ｍＬ）に注いだ。水性混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製（石油エーテル中、５％～３０％酢酸エチルで溶出）し、ｔｅｒｔ－ブチル－（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルカルバメート（３．７ｇ，１５ｍｍｏｌ，収率１６％）を得た。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ ppm 6.70 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.42 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.11-3.17 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.21 (m, 4H), 1.07 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【０３７０】

Ｃ．　（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキサンアミン塩酸塩

メタノール性塩酸塩溶液（２Ｍ，２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル－（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルカルバメート（３．７ｇ，１５ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキサンアミン塩酸塩（２．７ｇ，収率１００％）を得た。

【０３７１】

Ｄ．　（１Ｓ，２Ｓ）－２－アミノシクロペンタノール塩酸塩

メタノール（１００ｍＬ）中の（１Ｓ，２Ｓ）－２－（ベンジルオキシ）シクロペンタンアミン（４．５ｇ，２２ｍｍｏｌ）と塩酸（０．５ｍＬ）との溶液に、１０重量％パラジウム活性炭（５００ｍｇ）を加えた。混合物を水素雰囲気（４０ｐｓｉ）中、室温で２４時間撹拌した。触媒を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、（１Ｓ，２Ｓ）－２－アミノシクロペンタノール塩酸塩（２．１４ｇ，１５ｍｍｏｌ，収率９３％）を白色固体として得た。

【０３７２】

Ｅ．　エチル－４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキシレート

エタノール（２０ｍＬ）中の、エチル－４－クロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキシレート（１．４ｇ，６．０ｍｍｏｌ）、（１Ｓ，２Ｓ）－２－アミノシクロペンタノール塩酸塩（０．７ｇ，６．９ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１．０ｇ）の混合物を６０℃で１５時間加熱した。室温に冷却した後、反応溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム（石油エーテル中、０～１０％酢酸エチルで溶出）で精製し、エチル－４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキシレート（１．３ｇ，４．３７ｍｍｏｌ，収率７３％）を白色固体として得た。MS (ESI): m/z 298.5 $[M+1]^+$。

【０３７３】

Ｆ．　４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸

エタノール（１５ｍＬ）中のエチル－４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキシレート（１．３ｇ，４．３７ｍｍｏｌ）溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ，２Ｎ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。出発物質が消費されると、反応混合物を飽和クエン酸水溶液で中和した。固形物を濾過で集め、乾燥させて、４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸（１．０ｇ，３．７ｍｍｏｌ，収率８５％）を白色固体として得た。MS (ESI): m/z 270.6 $[M+1]^+$。

【０３７４】

Ｇ．　４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中、４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ

）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸（１．０ｇ，３．７ｍｍｏｌ）、塩化アンモニウム（０．９８９ｇ，１８．５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２．２５ｇ，５．９２ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（２．３９ｇ，１８．５ｍｍｏｌ）および１－ＨＯＢｔ（０．８０ｇ，５．９２ｍｍｏｌ）の混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、水性混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過した。濾液を真空で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（石油エーテル中、３０～５０％酢酸エチルで溶出）で精製し、４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピラミジン－５－カルボキサミド（８００ｍｇ，２．９８ｍｍｏｌ，収率８１％）を白色固体として得た。MS (ESI): m/z 269.4 $[M+1]^+$。

【０３７５】

Ｈ．　４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド

アセトン（１０ｍＬ）中、４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（８００ｍｇ，２．９８ｍｍｏｌ）の混合物に、水（１０ｍＬ）中のペルオキソ一硫酸カリウム（４．６６ｇ，７．４５ｍｍｏｌ）溶液を加え、得られた混合物を室温で２時間撹拌した。出発物質が消費されると、反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）と水（１５ｍＬ）との間で分離した。水層を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空で濃縮し、４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（７００ｍｇ，２．３ｍｍｏｌ，収率７８％）を固体として得た。MS (ESI): m/z 301.2 $[M+1]^+$。

【０３７６】

Ｉ．　２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－シクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

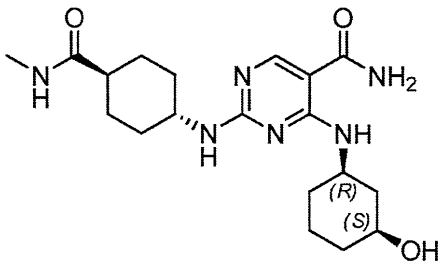
ジオキサン（１０ｍＬ）中の、４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（７００ｍｇ，２．３ｍｍｏｌ）、（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキサンアミン塩酸塩（６６８ｍｇ，４．６６ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（６００ｍｇ，４．６６ｍｍｏｌ）の溶液を８０℃で１５時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル（２０ｍＬ）に溶解させた。有機溶液を水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で蒸発させた。残渣を逆相分取ＨＰＬＣ（水中、４０～７５％アセトニトリル＋０．０５％水酸化アンモニウム，７．５分）で精製し、２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（３２０ｍｇ，０．８８ｍｍｏｌ，収率３８％，融点１２６．０～１２６．６℃）を固体として得た。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ ppm 9.02-8.93 (m, 1H), 8.32 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.04 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.99-3.89 (m, 3H), 3.42 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.15 (s, J=6.0 Hz, 1H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.97-1.77 (m, 5H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.46 (s, 1H), 1.28-1.18 (m, 5H), 1.06 (t, J=7.2 Hz, 3H); MS (ESI): m/z 364.3 $[M+1]^+$。

【０３７７】

＜実施例４：　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１Ｒ，４Ｒ）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０３７８】

【化１０４】



【０３７９】

Ａ．　エチル－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキシレート

エチル－４－クロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキシレート（４．３８ｇ，１８．８２ｍｍｏｌ）および（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロヘキサノール（２．２７６ｇ，１９．７６ｍｍｏｌ；Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ：　Ａｓｙｍｍｅｔｒｙ　１５：２０５１－２０５６（２００４）に記載のように調製）をエタノール（７５ｍＬ）中に溶解させ、その後、ＤＩＥＡ（４．９３ｍｌ，２８．２ｍｍｏｌ）を加えて６０℃にまで加熱した。２時間後、ＬＣＭＳは、所望の生成物のマスが、形成されたドミナントピークであることを示した。反応液から熱を除去し、濃縮した。粗物質を３４０Ｇ　ＳＮＡＰ　Ｂｉｏｔａｇｅカラム（ヘキサン中、２０～１００％酢酸エチル）上で精製し、エチル－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－シクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキシレート（５ｇ，１６．０６ｍｍｏｌ，収率８５％）を白色泡として得た。MS (ESI) m/z 312.1 $[M+1]^+$。

【０３８０】

Ｂ．　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸

エチル－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキシレート（５ｇ，１６．０６ｍｍｏｌ）をエタノール（５０ｍＬ）中に溶解させ、次いで、水酸化ナトリウム溶液（水中、２Ｍ，２０ｍＬ，４０．０ｍｍｏｌ）を加えて室温で撹拌した。３０分後、ＬＣＭＳは、主に、所望の生成物のマスを示した。反応混合物に飽和クエン酸水溶液を加えて中和した。得られた沈殿物を濾過し、乾燥させて、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸（４．５ｇ，１５．８８ｍｍｏｌ，収率９９％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.21 (br. s., 1H), 8.44 - 8.54 (m, 2H), 4.74 (d, J=3.90 Hz, 1H), 3.97 - 4.12 (m, 1H), 3.56 (d, J=3.12 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.05 - 2.16 (m, 1H), 1.84 (d, J=10.15 Hz, 1H), 1.65 - 1.80 (m, 2H), 1.11 - 1.36 (m, 4H); MS (ESI) m/z 284.1 $[M+1]^+$。

【０３８１】

Ｃ．　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＤＭＦ（７５ｍＬ）中に、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸（４．５ｇ，１５．８８ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（９．０６ｇ，２３．８２ｍｍｏｌ）を溶解させ、室温で５分間撹拌し、次いで、塩化アンモニウム（４．２５ｇ，７９ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１３．８７ｍＬ，７９ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温で、一晩撹拌した。ＬＣＭＳが所望の生成物のマスをドミナントピークとして示した後、反応液を水と酢酸エチルとの間で分離した。有機層を塩水で１回洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。乾燥後、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（４．１９ｇ，１４．８４ｍｍｏｌ，収率９３％

）を、オフホワイトの固体として得た。MS（ESI）m/z 283.2 $[M+1]^+$。

【０３８２】

Ｄ．　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中およびアセトン（１０ｍＬ）中に、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（３０２ｍｇ，１．０７０ｍｍｏｌ）を懸濁させた。次いで、ｍＣＰＢＡ（４７９ｍｇ，２．１３９ｍｍｏｌ）を加え、反応液を室温で撹拌した。９０分後、ＬＣＭＳは所望の生成物のマスをドミナントピークとして示した。１０ｍＬの１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えることによって反応液をクエンチした。５分間撹拌した後、反応液を酢酸エチルと水との間で分離した。有機層を飽和重炭酸ナトリウムと塩水で洗浄した。合わせた水層を酢酸エチルで３回洗浄し、その後、有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。乾燥後、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（２５９ｍｇ，０．８２４ｍｍｏｌ，収率７７％）を白色固体として得た。MS（ESI）m/z 315.2 $[M+1]^+$。

【０３８３】

Ｅ．　（１Ｒ，４Ｒ）－４－アミノ－Ｎ－メチルシクロヘキサンカルボキサミド

ＤＣＭ（５ｍＬ）中に、ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｒ，４Ｒ）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシルカルバメート（０．４１１ｇ，１．６０３ｍｍｏｌ）を溶解させ、ＴＦＡ（５．５６ｍＬ，７２．１ｍｍｏｌ）で処理し、室温で１時間撹拌した。溶媒を真空で減少させた後、残渣をアセトニトリルに溶解させ、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｔｒａｄａ－Ｘ－Ｃ固相抽出カラムにロードし、３００ｍＬのアセトニトリルで流した。メタノール中の２Ｍアンモニアを用いて、所望の化合物をカラムから放出させた。所望の化合物を含んだ溶液を真空で減少させ、（１Ｒ，４Ｒ）－４－アミノ－Ｎ－メチルシクロヘキサンカルボキサミド（０．２３０ｇ，１．４７５ｍｍｏｌ，収率９２％）を得た。MS（ESI）m/z 157.0 $[M+1]^+$。

【０３８４】

Ｆ．　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１Ｒ，４Ｒ）－４－（メチル－カルバモイル）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

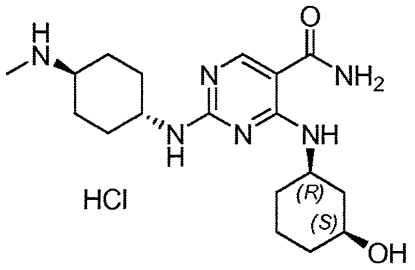
４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－シクロヘキシルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．２３１ｇ，０．７３６ｍｍｏｌ）、（１Ｒ，４Ｒ）－４－アミノ－Ｎ－メチルシクロヘキサンカルボキサミド（０．２３０ｇ，１．４７２ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．５１４ｍＬ，２．９４ｍｍｏｌ）およびＤＭＳＯ（４ｍＬ）を混合し、１００℃で２時間加熱した。溶媒を減圧下で濃縮し、残渣を最少量のメタノールに溶解させ、シリカゲルカラムにロードし、精製（ＤＣＭ中、０～１５％アンモニア飽和メタノール）し、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１Ｒ，４Ｒ）－４－（メチルカルバモイル）－シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．１０６ｇ，０．２７１ｍｍｏｌ，収率３６．９％）を白色粉末として得た。MS（ESI）m/z 391.2 $[M+1]^+$; ^{1}H NMR（400Mhz，DMSO-d_6）δ ppm 9.10 (br. s., 1H), 8.33 (s, 1H), 7.68 (br. s., 1H), 6.92 - 7.29 (m, 3H), 4.67 (br. s., 1H), 3.87 (br. s., 1H), 3.41 - 3.71 (m, 2H), 2.55 (d, J = 4.30 Hz, 3H), 1.66-2.16 (m, 9H), 1.00 - 1.47 (m, 8H)。

【０３８５】

＜実施例５：　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（メチルアミノ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド塩酸塩＞

【０３８６】

【化１０５】



【０３８７】

Ａ．　ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｒ，４Ｒ）－４－（５－カルバモイル－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシル－アミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）シクロヘキシル（メチル）カルバメート

４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－シクロヘキシルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．３９７ｇ，１．２６４ｍｍｏｌ；本書に記載のように合成）、ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｒ，４Ｒ）－４－アミノシクロヘキシル－（メチル）カルバメート（０．５７７ｇ，２．５３ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．８８３ｍＬ，５．０５ｍｍｏｌ）およびＤＭＳＯ（４ｍＬ）を混合し、１００℃で２時間加熱した。溶媒を減圧下で濃縮し、残渣を最少量のメタノールに溶解させ、シリカゲルカラムにロードし、精製（ＤＣＭ中、０～１５％アンモニア飽和メタノール）し、ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｒ，４ｒ）－４－（５－カルバモイル－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）シクロヘキシル－（メチル）カルバメート（０．２１０ｇ，０．４５５ｍｍｏｌ，収率３６％）を白色粉末として得た。MS (ESI) m/z 463.3 $[M+1]^+$。

【０３８８】

Ｂ．　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１Ｒ，４Ｒ）－４－（メチル－アミノ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド塩酸塩

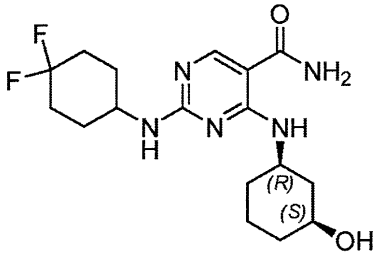
ＤＣＭ（２ｍＬ）中に、ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｒ，４ｒ）－４－（５－カルバモイル－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－シクロヘキシル（メチル）カルバメート（０．１５０ｇ，０．３２４ｍｍｏｌ）を溶解させ、ＴＦＡ（２ｍＬ，２６．９ｍｍｏｌ）を滴下した。溶液を室温で１時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣ（５～４０％アセトニトリル／水，２０ｍＬ／分）を介して残渣を精製し、標題の化合物を、対応するＴＦＡ塩として得た。所望の化合物を含んだ画分を減圧下で濃縮し、残渣をメタノールに溶解させ、塩化水素（ジオキサン中、４Ｎ；３ｍＬ）を加えた。得られた溶液を減圧下で濃縮し、この処理を２回繰り返し、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－シクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（メチルアミノ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド塩酸塩（０．０６３ｇ，０．１５８ｍｍｏｌ，収率４８．７％）を得た。MS (ESI) m/z 363.5 $[M+1]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.94 (br. s., 1H), 8.83 - 9.01 (m, 1H), 8.38 - 8.49 (m, 2H), 8.15 (br. s., 1H), 7.64 (br. s., 1H), 3.96 (br. s., 1H), 3.69 (d, J = 13.67 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 11.32 Hz, 3H), 2.97 (br. s., 1H), 2.52 (br. s., 2H), 1.69 - 2.17 (m, 7H), 1.09 - 1.53 (m, 8H)。

【０３８９】

＜実施例６：　２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０３９０】

【化１０６】



【０３９１】

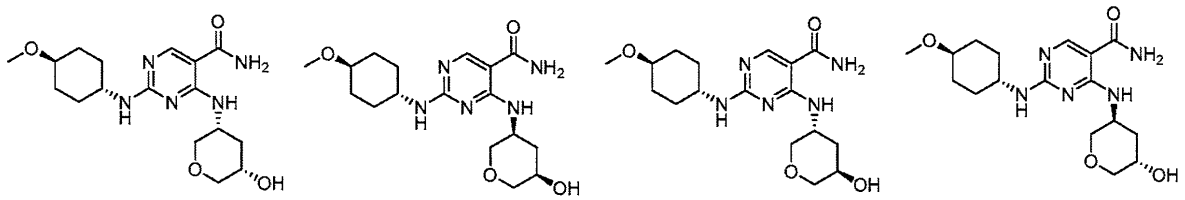
４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（４７８ｍｇ，１．５２１ｍｍｏｌ；本書に記載のように合成）、４，４－ジフルオロシクロヘキサンアミン塩酸塩（５２２ｍｇ，３．０４ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１．０６２ｍＬ，６．０８ｍｍｏｌ）およびＤＭＳＯ（８ｍＬ）を丸底フラスコ中で混合し、１００℃で１時間加熱した。反応液から熱を除去し、真空で濃縮した。粗物質を１００Ｇ　ＳＮＡＰ　Ｂｉｏｔａｇｅカラム（ＤＣＭ中、２～１２％アンモニア飽和メタノール）で精製した。ピーク画分を合わせて、濃縮した。高真空下で乾燥させた後、２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（３２５ｍｇ，０．８８０ｍｍｏｌ，５８％）を、わずかに黄色の粉末として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.93 (d, J=7.42 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.22 (br. s., 1H), 2.94 - 3.05 (m, 1H), 1.64 - 2.21 (m, 14H), 1.36 - 1.62 (m, 4H), 0.92 - 1.33 (m, 3H); MS (ESI) m/z 370.2 $[M+1]^{+}$。

【０３９２】

＜実施例７：　４－（（３Ｓ，５Ｒ）－５－ヒドロキシ－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、４－（（３Ｒ，５Ｓ）－５－ヒドロキシ－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、４－（（３Ｓ，５Ｓ）－５－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、４－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－ヒドロキシ－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０３９３】

【化１０７】



【０３９４】

Ａ．　６－ヒドロキシ－２Ｈ－ピラン－３（６Ｈ）－オン

ＤＣＭ（５００ｍＬ）にフラン－２－イルメタノール（１７．６７ｍＬ，２０４ｍｍｏｌ）を溶解させ、０℃にまで冷却し、次いで、３－クロロペルオキシ安息香酸（６８．５ｇ，３０６ｍｍｏｌ）を一度に（portion wise）加えた。反応液を室温にまで６時間かけてゆっくり加温し、その間に、溶液から固体のｍ－クロロ安息香酸を沈殿させた。溶液を－７８℃にまで１５分間冷却し、固形物を濾過で除いた。濾液を濃縮して黄色固体を得た。粗物質を３４０Ｇ　ＳＮＡＰ　Ｂｉｏｔａｇｅカラム（ヘキサン中、２０～１００％酢

酸エチル）上で精製した。ピーク画分を合わせて、濃縮して、６－ヒドロキシ－２Ｈ－ピラン－３（６Ｈ）－オン（１５．８ｇ，１３８ｍｍｏｌ，収率６７．９％）を淡黄色油として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.94 - 7.01 (m, 1H), 6.18 (d, J=10.93 Hz, 1H), 5.61 - 5.68 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.61 (br. s., 1H)。

【０３９５】

Ｂ．　６－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２Ｈ－ピラン－３（６Ｈ）－オン

ＤＣＭ（２５０ｍＬ）に６－ヒドロキシ－２Ｈ－ピラン－３（６Ｈ）－オン（９ｇ，７９ｍｍｏｌ）を溶解させ、窒素雰囲気下に置き、－７８℃にまで冷却した。２，６－ルチジン（１３．７８ｍＬ，１１８ｍｍｏｌ）を一度に加え、次いで、ｔ－ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート（２１．７４ｍＬ，９５ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。反応液を、０℃にまで、４時間かけて、ゆっくり加温した。～２０ｍＬの水を加えることによって反応液をクエンチした。クエンチすると同時に、溶液は淡黄色に変わった。分液漏斗に移した後、引き続いて、１０％クエン酸と塩水で有機層を洗浄した。その後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色油を得た。粗物質を３４０Ｇ　ＳＮＡＰ　Ｂｉｏｔａｇｅカラム（ヘキサン中、０～２０％酢酸エチル）上で精製し、６－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２Ｈ－ピラン－３（６Ｈ）－オン（９．９０ｇ，４３．４ｍｍｏｌ，収率５５．０％）を黄色油として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.87 (dd, J=10.54, 3.12 Hz, 1H), 6.08 (d, J=10.15 Hz, 1H), 5.53 (d, J=3.12 Hz, 1H), 4.51 (d, J=16.79 Hz, 1H), 4.08 (d, J=16.79 Hz, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.17 (s, 6H)。

【０３９６】

Ｃ．　６－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－オール

メタノール（１７３ｍＬ）中の、６－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２Ｈ－ピラン－３（６Ｈ）－オン（９．９ｇ，４３．４ｍｍｏｌ）および塩化セリウム（ＩＩＩ）七水化物（１６．１５ｇ，４３．４ｍｍｏｌ）の冷却された（－２０℃）溶液に、ホウ化水素ナトリウム（１．６４０ｇ，４３．４ｍｍｏｌ）を一度に加えた。加えることによって激しい泡立ちが観察された。混合物を３０分間、－２０℃で撹拌した後、反応液をアセトン（～２０ｍＬ）でクエンチし、室温で１時間撹拌した。その後、揮発性溶媒のほとんどを蒸発させた。塩水を加え、スラリーを分液漏斗に移した。混合物をＤＣＭで３回抽出した（濃い乳濁液が形成された）。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗６－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－オール（５．６ｇ，２４．３１ｍｍｏｌ，収率５６．１％）を黄褐色油として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.95 (dd, J=10.15, 2.34 Hz, 1H), 5.75 (d, J=10.15 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.15 (d, J=9.37 Hz, 1H), 3.72 - 3.82 (m, 2H), 1.74 (d, J=8.98 Hz, 1H), 0.86-0.95 (m, 9H), 0.13 (s, 6H)。

【０３９７】

Ｄ．　６－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル アセテート

ＤＣＭ（２００ｍＬ）中の、６－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－オール（１３．３ｇ，５７．７ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１６．０９ｍＬ，１１５ｍｍｏｌ）の溶液に、無水酢酸（２７．２ｍＬ，２８９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。メタノール（～３ｍＬ）を加え、混合物を３０分間、室温で撹拌し、その後、水を加え、分液漏斗に移した。有機層を水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を３４０Ｇ　ＳＮＡＰ　Ｂｉｏｔａｇｅカラム（ヘキサン中、０～５０％酢酸エチル）上で精製し、６－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル アセテート（１３．６ｇ，４９．９ｍｍｏｌ，収率８６％）を淡黄色油として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.84- 5.88 (m, 2H), 5.26 - 5.28 (m, 1H), 5.20 - 5.25 (m,

1H), 3.84 (dd, J=6.25, 1.95 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.13 (d, J=1.17 Hz, 6H)。

【０３９８】

Ｅ．　３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル アセテート

ＤＣＭ（２５０ｍＬ）中に、６－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル アセテート（１３．６ｇ，４９．９ｍｍｏｌ）を溶解させ、窒素雰囲気下に置き、－３０℃にまで冷却した（温度に達するまでドライアイス／アセトン）。次いで、シリンジを介してトリエチルシラン（１５．９５ｍＬ，１００ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、次いで、三フッ化ホウ素エーテル化合物（７．５９ｍＬ，５９．９ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応液を窒素下に保ち、ゆっくり加温した。１時間後、飽和重炭酸ナトリウムを加えることによって反応混合物をクエンチした。分液漏斗に移した後、有機層を水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を３４０Ｇ　ＳＮＡＰ　Ｂｉｏｔａｇｅカラム（ヘキサン中、０～８０％酢酸エチル）上で精製した。清浄な画分を蒸発させることによって、３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル アセテート（５．５ｇ，３８．７ｍｍｏｌ，収率７７％）を無色油として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.09 (dtt, J=5.73, 2.21, 2.21, 1.17, 1.17 Hz, 1H), 4.19 - 4.28 (m, 1H), 4.04 - 4.15 (m, 1H), 3.89 - 3.98 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 2.10 (s, 3H)。

【０３９９】

Ｆ．　３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－オール

メタノール（１３０ｍＬ）中の３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル アセテート（５．５ｇ，３８．７ｍｍｏｌ）溶液に、メタノール中の２５％ナトリウムメトキシドを１０滴加えた。溶液を室温で撹拌した。３０分後、ＴＬＣ（ヘキサン中、１０％酢酸エチル；過マンガン酸塩染色）は、～１：１の出発物質対生成物の比を示した。メタノール中の２５％ナトリウムメトキシドをさらに１０滴加えた。３０分後、ＴＬＣは、～３：１の生成物対出発物質の比を示した。メタノール中の２５％ナトリウムメトキシドをさらに１０滴加えた。さらに３０分後、ＴＬＣは、生成物への完全な転換を示した。アンバーリスト１５を加え、１５分間撹拌を続け、その後、濾過した。溶媒を蒸発させて、３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－オール（３．８ｇ，３８．０ｍｍｏｌ，収率９８％）を無色油として得た。^{1}H NMR (400Mhz, $CDCl_3$) δ ppm 5.90 - 6.02 (m, 2H), 4.19 (dt, J=2.83, 1.51 Hz, 1H), 4.15 (dt, J=2.83, 1.51 Hz, 1H), 4.09 (q, J=1.95 Hz, 1H), 4.05 (q, J=1.95 Hz, 1H), 3.96-4.00 (m, 1H), 1.92 (br. s., 1H)。

【０４００】

Ｇ．　２Ｈ－ピラン－３（６Ｈ）－オン

ＤＣＭ（１００ｍＬ）に、３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－オール（２．４４ｇ，２４．３７ｍｍｏｌ）を溶解させ、０℃にまで冷却し、その後、Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎペリオジナン（１０．３４ｇ，２４．３７ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。反応液を室温にまで５時間かけてゆっくり加温した。その後、セライトを介して反応液を濾過した。濾液を濃縮した後、粗物質を１００Ｇ　ＳＮＡＰ　Ｂｉｏｔａｇｅカラム（ヘキサン中、０～８０％酢酸エチル）で精製し、２Ｈ－ピラン－３（６Ｈ）－オン（２．３３ｇ，２３．７５ｍｍｏｌ，収率９７％）を無色油として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.07 - 7.17 (m, 1H), 6.15 - 6.25 (m, 1H), 4.39 (t, J=2.54 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H)。

【０４０１】

Ｈ．　ベンジル－５－オキソテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルカルバメート

小さいガラスビンに、２Ｈ－ピラン－３（６Ｈ）－オン（２．３３ｇ，２３．７５ｍｍｏｌ）、ベンジル カルバメート（４．３１ｇ，２８．５ｍｍｏｌ）およびＤＣＭ（２．３７５ｍＬ）を加え、激しく撹拌した。濃いシロップに、硝酸ビスマス（ＩＩＩ）五水化物（１．７２８ｇ，３．５６ｍｍｏｌ）を加えた。ガラスビンに蓋をし、反応液を一晩激しく撹拌した。反応液をＤＣＭで希釈し、セライトパッドを介して濾過した。濾液を濃縮し、１００Ｇ　ＳＮＡＰ　Ｂｉｏｔａｇｅカラム（ヘキサン中、１０～１００％酢酸エチ

ル）で精製し、ベンジル－５－オキソテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルカルバメート（４．３５ｇ，１７．４５ｍｍｏｌ，収率７３．５％）を淡黄色油として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.28 - 7.41 (m, 5H), 5.20 - 5.28 (m, 1H), 5.05 - 5.15 (m, 2H), 4.24 - 4.35 (m, 1H), 4.01 - 4.06 (m, 1H), 3.89 - 3.95 (m, 1H), 3.80 - 3.87 (m, 1H), 2.73 (d, J=5.47 Hz, 1H), 2.64 - 2.71 (m, 1H)。

【０４０２】

Ｉ．　ベンジル－５－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルカルバメート

メタノール（１００ｍＬ）中に、ベンジル－５－オキソテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルカルバメート（４．３５ｇ，１７．４５ｍｍｏｌ）および塩化セリウム（ＩＩＩ）七水化物（６．５０ｇ，１７．４５ｍｍｏｌ）を溶解させ、その後、０℃に冷却した。次いで、ホウ化水素ナトリウム（０．６６０ｇ，１７．４５ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。激しい泡立ちが観察された。反応液を、０℃で３０分間撹拌し、その後、アセトン（～３ｍＬ）を加えることによってクエンチし、室温でさらに３０分間撹拌した。次いで、反応液を濃縮し、乾燥させた。物質をＤＣＭと水との間で分離し、水層をＤＣＭ（５×）で洗浄した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、不純なベンジル－５－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルカルバメート（２．５ｇ，９．９５ｍｍｏｌ，収率５７．０％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.28 - 7.39 (m, 5H), 5.90 - 6.06 (m, 1H), 5.10 (d, J=4.29 Hz, 2H), 3.59 - 3.97 (m, 6H), 1.77 - 2.06 (m, 3H); MS (ESI) m/z 252.1 $[M+1]^+$。

【０４０３】

Ｊ．　５－アミノテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－オール

ＤＣＭ（２０ｍＬ）およびメタノール（２０．００ｍＬ）中に、ベンジル－５－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルカルバメート（２．５ｇ，９．９５ｍｍｏｌ）を溶解させ、その後、触媒（１０％パラジウム炭素）をロードし、Ｔ継手の付いた蓋をした。フラスコ内のものを出し、水素（３×）で流し、バルーンで水素雰囲気を維持した。反応液を室温にて一晩撹拌した。一旦原料が全て生成物に転換されると（ＬＣＭＳにより判断）、セライトパッドを介して反応液を濾過し、ＤＣＭおよびメタノールで完全に洗浄した。濾液を濃縮し、粗５－アミノテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－オール（１．１３ｇ，９．６５ｍｍｏｌ，収率９７％）を黄褐色ゴムとして得た。^{1}H NMR (400Mhz, DMSO-d_6) δ ppm 4.28-4.66 (m, 2H), 3.66 (ddd, J=10.93, 3.90, 1.56 Hz, 2H), 3.44- 3.55 (m, 1H), 2.89-3.01 (m, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.01 - 2.13 (m, 1H), 1.22 (d, J=12.10 Hz, 1H)。

【０４０４】

Ｋ．　エチル－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキシレート

（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキサンアミン（４．３９ｇ，３４．０ｍｍｏｌ）、エチル－２－クロロ－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキシレート（３．９５ｇ，１６．９８ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（５．９３ｍＬ，３４．０ｍｍｏｌ）および１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）を混合し、８０℃で一晩加熱した。反応液から熱を除去し、濃縮した。粗物質をＢｉｏｔａｇｅ（ヘキサン中、２０～８０％酢酸エチル）で精製し、エチル－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキシレート（３．１ｇ，９．５３ｍｍｏｌ，収率５６％）を淡黄色固体として得た。^{1}H NMR (DMSO-d_6 ,400 MHz) δ ppm 8.60 (s, 0.35H), 8.54 (s, 0.65H), 8.05 (d, J=7.4 Hz, 0.64H), 7.87 (d, J=8.2 Hz, 0.36H), 4.22 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.69 - 3.90 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.00 - 3.20 (m, 1H), 2.40 (s, 2H), 2.38 (s, 1H), 1.79 - 2.12 (m, 4H), 1.09 - 1.44 ppm (m, 7H); MS (ESI) m/z 326.3 $[M+1]^+$。

【０４０５】

Ｌ．　２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸

エタノール（６０ｍＬ）中に、エチル－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキシレート（３．１ｇ，９．５３ｍｍｏｌ）を溶解させ、その後、水酸化ナトリウム水溶液（２Ｍ，２３．８１ｍＬ，４７．６２ｍｍｏｌ）を加え、室温で撹拌した。３０分後、ＬＣＭＳは、主に、所望の生成物のマスを示した。飽和クエン酸水溶液を加えることによって、反応混合物を中和した。得られた沈殿物を濾過し、乾燥させて、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸（２．７６ｇ，９．２８ｍｍｏｌ，収率９７％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (DMSO-d_6 ,400 MHz) δ ppm 12.59 (s, 1H), 8.57 (s, 0.38H), 8.50 (s, 0.62H), 7.94 (d, J=7.4 Hz, 0.62H), 7.77 (d, J=7.8 Hz, 0.38H), 3.70 - 3.90 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.02 - 3.18 (m, 1H), 2.37 (s, 2H), 2.36 (s., 1H), 1.83-2.09 (m, 4H), 1.11 - 1.46 ppm (m, 4H); MS (ESI) m/z 298.2 $[M+1]^+$。

【０４０６】

Ｍ．　２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＤＭＦ（３５ｍＬ）中に、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸（２．６６ｇ，８．９４ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（５．１０ｇ，１３．４２ｍｍｏｌ）を溶解させ、５分間室温で撹拌し、その後、塩化アンモニウム（２．３９２ｇ，４４．７ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（７．８１ｍＬ，４４．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温で３０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、優勢なものとして所望の生成物のマスを示し、また、反応液を水と酢酸エチルとの間で分離した。有機層を塩水で一回洗浄し、その後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。乾燥後、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（２．５４ｇ，８．５７ｍｍｏｌ，収率９６％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (DMSO-d_6 ,400 MHz) δ ppm 8.41 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.0 Hz, 0.76H), 7.45 (d, J=7.0 Hz, 0.24H), 7.08 (br. s., 1H), 3.66 - 3.85 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.11 (br. s., 1H), 2.32 (s, 3H), 1.81 - 2.11 (m, 4H), 1.10 - 1.44 ppm (m, 4H); MS (ESI) m/z 283.2 $[M+1]^+$。

【０４０７】

Ｎ．　２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＮＭＰ（３０ｍＬ）の中に、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（３ｇ，１０．１２ｍｍｏｌ）を溶解させた。その後、０℃で、ｍＣＰＢＡ（２．２６８ｇ，１０．１２ｍｍｏｌ）を一度に加え、反応液を撹拌しながら、反応温度を室温にまでゆっくり上昇させた。３０分後、反応混合物を水（２００ｍＬ）で希釈し、１０分間撹拌し、得られた固形物を濾過によって除去した。濾液を真空で濃縮し、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミドを、ＮＭＰ（～２５ｍＬ）中に、透明でわずかに黄色い溶液として得た。この粗生成物を、さらなる精製はせずに、次のステップで用いた。MS (ESI) m/z 313.3 $[M+1]^+$。

【０４０８】

Ｏ．　４－（（３Ｓ，５Ｒ）－５－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、４－（（３Ｒ，５Ｓ）－５－ヒドロキシ－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、４－（（３Ｓ，５Ｓ）－５－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、４－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－ヒドロキシ－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＮＭＰ（２５ｍＬ）中の、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（３．１ｇ，９．９２ｍｍｏｌ）に、粗５－アミノテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－オール（１．１５ｇ，９．８２ｍｍｏｌ）をＮＭＰ（２０ｍＬ）中の溶液として加えた。懸濁液にＤＩＥＡ（８．５７ｍＬ，４９．１ｍｍｏｌ）を加え、反応液を１００℃にまで一晩加熱した。ＮＭＰのほとんどを７０℃で蒸発によって除去し、残渣をＤＣＭで希釈し、３４０Ｇ　ＳＮＡＰ　Ｂｉｏｔａｇｅカラム（ＤＣＭ中、０～１５％メタノール、２０００ｍＬ以上）上で精製した。生成物画分を合わせ、濃縮し、純度～８５％の物質を２．８ｇ（７８％）得た。物質をＤＣＭに溶解させ、３４０Ｇ　ＳＮＡＰ　Ｂｉｏｔａｇｅカラム（ジクロロメタン中、２～１５％アンモニア飽和メタノール）上で再度、精製した。生成物画分を合わせ、濃縮して、純度＞９９％の４つの生成物（２つのジアステレオマーおよびその対応する鏡像異性体；１．９５ｇ）の混合物を得た。ＡＤ－Ｈカラムを用いるキラルＳＦＣによって粗物質を分離し、ピーク１～ピーク４とラベルされた４つの化合物を得た。ここで、ピーク１は最初に溶出する化合物であり、ピーク４は最後に溶出する化合物である。

【０４０９】

ピーク１：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.41 (s, 1H), 4.38 (br. s., 1H), 3.53 - 3.79 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.87 - 2.98 (m, 3H), 1.89 - 2.07 (m, 4H), 1.65 - 1.78 (m, 1H), 1.19 - 1.43 (m, 4H); MS (ESI) m/z 366.3 $[M+1]^+$。

【０４１０】

ピーク２：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.86 - 9.01 (m, 1H), 8.35 (br. s., 1H), 6.91 - 7.18 (m, 1H), 4.91 - 4.99 (m, 1H), 3.49 - 4.13 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.85 - 3.15 (m, 3H), 1.79 - 2.28 (m, 5H), 1.08 - 1.41 (m, 5H), 1.04 (d, J=6.25 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 366.3 $[M+1]^+$。

【０４１１】

ピーク３：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.86 - 9.02 (m, 1H), 8.32-8.40 (m, 1H), 6.88 - 7.20 (m, 1H), 4.91 - 5.00 (m, 1H), 3.49 - 4.15 (m, 5H), 3.22 (s, 3H), 2.79 - 3.14 (m, 3H), 1.82 (s, 5H), 1.12 (t, J=7.22 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 366.3 $[M+1]^+$。

【０４１２】

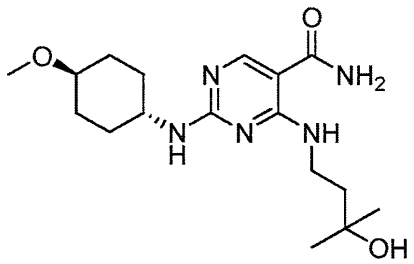
ピーク４：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.99 - 9.24 (m, 1H), 8.36 (br. s., 1H), 6.79 - 7.20 (m, 2H), 4.72 - 4.94 (m, 1H), 4.17 - 4.46 (m, 1H), 3.43 - 3.77 (m, 4H), 3.23 (s, 4H), 3.03 - 3.13 (m, 1H), 2.73 (s, 1H), 1.98 (br. s., 6H), 1.03 - 1.35 (m, 5H); MS (ESI) m/z 366.3 $[M+1]^+$。

【０４１３】

＜実施例８：　４－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０４１４】

【化１０８】



【０４１５】

Ａ．　２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＮＭＰ（２ｍＬ）中の、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）

－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．２００ｇ，０．６７５ｍｍｏｌ；本書に記載のように合成）の撹拌無色溶液に、０℃でｍＣＰＢＡ（０．１５１ｇ，０．６７５ｍｍｏｌ）を一度に加えた。その後、ＬＣＭＳによって示される反応の完了まで、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．２１１ｇ，収率１００％）を白い粘着性固体として得、これをさらなる精製はせずに次のステップで用いた。MS (ESI) m/z 313.1 $[M+1]^+$。

【０４１６】

Ｂ．　４－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシ－シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

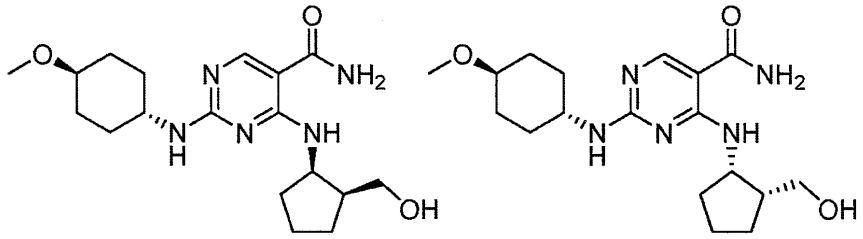
ＮＭＰ（２ｍＬ）中の、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシ－シクロヘキシルアミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．２１１ｇ，０．６７５ｍｍｏｌ）および（０．２３６ｍＬ，１．３５１ｍｍｏｌ）の溶液に、４－アミノ－２－メチルブタン－２－オール（０．１０５ｇ，１．０１３ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を７０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳおよびＴＬＣによって示されるような反応の完了時に、反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中、０％～１５％アンモニア飽和メタノール）によって精製した。生成物画分を合わせて、濃縮し、４－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．１４３ｇ，収率６０．２％，純度９５．８％）を淡黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.81 - 9.03 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.75 - 7.06 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.63 - 3.77 (m, 1H), 3.39 - 3.52 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.02 - 3.11 (m, 1H), 1.81 - 2.06 (m, 4H), 1.57 - 1.67 (m, 2H), 1.21 - 1.34 (m, 2H), 1.16 (br. s., 1H), 1.13 (s, 8H)。MS (ESI) m/z 352.4 $[M+1]^+$。

【０４１７】

＜実施例９：　４－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、４－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０４１８】

【化１０９】



【０４１９】

Ａ．　エチル－４－（シス－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキシレート

エタノール（８５ｍＬ）中の、エチル－４－クロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキシレート（５．００ｇ，２１．４９ｍｍｏｌ）およびシス－（２－アミノシクロペンチル）－メタノール（２．６０ｇ，２２．５６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＩＥＡ（５．６１ｍＬ，３２．２ｍｍｏｌ）を加え、６０℃にまで２．５時間加熱した。ＬＣＭＳおよびＴＬＣによって示されるような反応の完了時に、反応液から熱を除去し、濃縮し、その後、シリカゲルクロマトグラフィー（０～８０％酢酸エチル／ヘキサン）によっ

て精製した。所望の生成物画分を合わせ、濃縮し、エチル－４－（シス－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキシレート（６．４ｇ，収率９６％）を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 312.4 $[M+1]^+$。

【０４２０】

Ｂ．　４－（シス－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸

エタノール（１００ｍＬ）中の、エチル－４－（シス－２－（ヒドロキシル－メチル）シクロペンチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキシレート（６．４ｇ，２０．５５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温で水酸化ナトリウム水溶液（１Ｍ，５１．４ｍＬ，５１．４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。ＬＣＭＳおよびＴＬＣによって示されるような反応の完了時に、反応混合物を濃縮し、水（１００ｍＬ）で希釈し、次いで、撹拌しながら、クエン酸水溶液（２Ｍ，５１．４ｍＬ，１０３ｍｍｏｌ）で中和した。得られた沈殿物を濾過し、水（２×５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、４－（シス－２－（ヒドロキシメチル）－シクロペンチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸（５．６ｇ，収率９６％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm δ 13.17 (br. s., 1H), 8.71 (d, J = 7.42 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 4.49 - 4.60 (m, 2H), 3.40 - 3.46 (m, 1H), 3.32 - 3.39 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.22 (sxt, J = 6.87 Hz, 1H), 1.95 - 2.04 (m, 1H), 1.78 (qd, J = 4.49, 8.00 Hz, 1H), 1.66 - 1.72 (m, 1H), 1.49 - 1.61 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 284.3 $[M+1]^+$。

【０４２１】

Ｃ．　４－（シス－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド

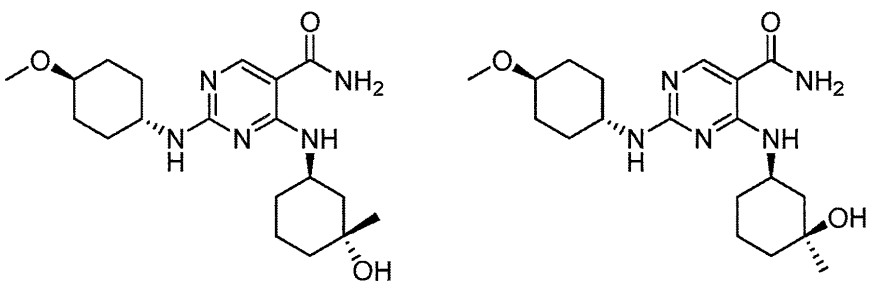
ＤＭＦ（７９ｍＬ）中に、４－（シス－２－（ヒドロキシメチル）－シクロペンチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸（５．６ｇ，１９．７６ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１１．２７ｇ，２９．６０ｍｍｏｌ）の白色懸濁液を溶解させ、５分間室温で撹拌し、その後、塩化アンモニウム（５．２９ｇ，９９ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１７．２６ｍＬ，９９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで、水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。２００ｍＬの水および２００ｍＬのヘキサン中の白色懸濁液で懸濁させることによって、残渣のＤＭＦを除去した。二相性の混合物を３０分間激しく撹拌し、濾過し、ヘキサンで洗浄し、４－（シス－２－（ヒドロキシルメチル）シクロペンチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（４．５０ｇ，収率８１％）を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 283.4 $[M+1]^+$。

【０４２２】

Ｄ．　４－（シス－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＤＣＭ（６２ｍＬ）およびアセトン（６２ｍＬ）中の、４－（シス－２－（ヒドロキシメチル）－シクロペンチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（３．５ｇ，１２．４０ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、ｍＣＰＢＡ（５．５６ｇ，２４．７９ｍｍｏｌ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液を７５ｍＬ加えることによって粗反応混合物をクエンチし、５分間撹拌し、その後、揮発性溶媒のほとんどを蒸発させた。酢酸エチル（２００ｍＬ）と水（２００ｍＬ）との間で物質を分離し、合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液、次いで、塩水で洗浄した。次いで、合わせた水層を酢酸エチル（３×）で洗浄し、有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。高真空下で乾燥させた後、４－（シス－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（１．２ｇ，３．８２ｍｍｏｌ，収率３０．８％）を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 315.2 $[M+1]^+$。

【０４２３】
Ｅ．　４－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、４－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）－シクロペンチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド
ジオキサン（４０ｍＬ）中の、４－（シス－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（１．２ｇ，３．８２ｍｍｏｌ）および（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキサンアミン塩酸塩（１．９０ｇ，１１．４６ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、ＤＩＥＡ（４ｍＬ，２２．９２ｍｍｏｌ）を加え、得られた溶液を１００℃で４８時間撹拌した。粗反応混合物を濃縮し、次いで、シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中、０％～１５％アンモニア飽和メタノール）によって精製した。生成物画分は不純であり、ＤＣＭ、メタノールおよび水を用いて、合わせた画分から所望の生成物を沈殿させて濾過し、標題の化合物を、２つの鏡像異性体（０．４２０ｇ，収率３０．３％）の混合物として、白色固体として得た。ＡＤ－Ｈカラムを用いるキラルＳＦＣによって粗物質を分離し、ピーク１およびピーク２とラベルされた２つの化合物を得た。ここで、ピーク１は最初に溶出する化合物であり、ピーク２は２番目に溶出する化合物である。
【０４２４】
ピーク１．^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.04 - 9.21 (m, 1H), 8.31 - 8.39 (m, 1H), 6.87 - 7.12 (m, 2H), 4.33 - 4.46 (m, 2H), 3.57 - 3.80 (m, 1H), 3.35 - 3.44 (m, 1H), 3.25 - 3.31 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.08 (t, J = 8.20 Hz, 1H), 2.09 - 2.23 (m, 1H), 2.00 (d, J=11.71 Hz, 2H), 1.80 - 1.94 (m, 3H), 1.63 - 1.78 (m, 2H), 1.50 - 1.61 (m, 2H), 1.44 (br. s., 1H), 1.09 - 1.33 (m, 5H); MS (ESI) m/z 364.5 $[M+1]^{+}$。
【０４２５】
ピーク２．^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.03 - 9.18 (m, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 6.87 - 7.11 (m, 2H), 4.32 - 4.48 (m, 2H), 3.58 - 3.77 (m, 1H), 3.35 - 3.45 (m, 1H), 3.28 (dd, J = 7.03, 10.15 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.03 - 3.13 (m, 1H), 2.09 - 2.25 (m, 1H), 2.00 (d, J=8.59 Hz, 2H), 1.81 - 1.95 (m, 3H), 1.63 - 1.77 (m, 2H), 1.51 - 1.60 (m, 2H), 1.37 - 1.47 (m, 1H), 1.09 - 1.33 (m, 5H); MS (ESI) m/z 364.5 $[M+1]^{+}$。
【０４２６】
＜実施例１０：　４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞
【０４２７】
【化１１０】



【０４２８】

Ａ．　（１Ｓ，３Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）シクロヘキサノール

エタノール（１００ｍＬ）中の、（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロヘキサノール（５ｇ，４３．４ｍｍｏｌ；Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ：　Ａｓｙｍｍｅｔｒｙ　１５：２０５１－２０５６（２００４）に記載のように調製した）および重炭酸ナトリウム（１２．０３ｇ，１４３ｍｍｏｌ）の懸濁液に、（クロロメチル）ベンゼン（１５．０１ｍＬ，１３０ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を７５℃で一晩加熱した。ＬＣＭＳおよびＴＬＣによって示されるような反応の完了時に、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。次いで、残渣をＤＣＭ（２５０ｍＬ）に溶解させ、水酸化ナトリウム水溶液（１Ｎ，２×１００ｍＬ）および塩水（１×１００ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中、０％～８０％酢酸エチル）によって精製し、（１Ｓ，３Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）シクロヘキサノール（１１．７０ｇ，９１％）を濃黄色油として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.26 - 7.37 (m, 8H), 7.17 - 7.22 (m, 2H), 4.56 (d, J=4.30 Hz, 1H), 3.57 (s, 4H), 3.16 - 3.26 (m, 1H), 2.41 (tt, J = 3.17, 11.86 Hz, 1H), 1.99 - 2.06 (m, 1H), 1.72 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 1.63 - 1.69 (m, 1H), 1.18 - 1.28 (m, 2H), 0.98 (t, 2H); MS (ESI) m/z 296.4 $[M+1]^+$。

【０４２９】

Ｂ．　（Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）シクロヘキサノン

乾燥ＤＣＭ（１５０ｍＬ）中に、塩化オキサリル（２．７０ｍＬ，３０．９ｍｍｏｌ）を溶解させ、－７８℃にまで冷却した。乾燥ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のＤＭＳＯ（４．７８ｍＬ，６７．３ｍｍｏｌ）を反応混合物に滴下し、反応液を１５分間、－７８℃で撹拌した。次に、さらなる漏斗を用いて乾燥ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の（１Ｓ，３Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）シクロヘキサノール（８．２８７ｇ，２８．１ｍｍｏｌ）を滴下し、反応混合物を－７８℃で１５分間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（１９．５５ｍＬ，１４０ｍｍｏｌ）を加え、反応液を－７８℃で１時間撹拌した。ドライアイス浴を除去し、反応混合物を室温まで加温し、一晩撹拌した。反応混合物を塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣にジエチルエーテルをゆっくり加えて、不純物を沈殿し、濾過によって分離した。濾液にジエチルエーテルを加え、濾過および乾燥させることによって回収して、（Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）シクロヘキサノン（６．０５ｇ，７４％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.26 - 7.39 (m, 8H), 7.17 - 7.25 (m, 2H), 3.56 - 3.70 (m, 4H), 2.71 - 2.81 (m, 1H), 2.60 - 2.69 (m, 1H), 2.25 - 2.42 (m, 2H), 2.04 - 2.11 (m, 1H), 1.88 - 1.99 (m, 2H), 1.69 - 1.82 (m, 1H), 1.18 - 1.33 (m, 1H); MS (ESI) m/z 294.4 $[M+1]^+$。

【０４３０】

Ｃ．　（３Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）－１－メチルシクロヘキサノール

乾燥ジエチルエーテル（３００ｍＬ）中の、（Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）シクロヘキサノン（５．６９７ｇ，１９．４２ｍｍｏｌ）の透明無色溶液に、３Ｍ臭化メチルマグネシウム（８．０９ｍＬ，２４．２７ｍｍｏｌ）の溶液を０℃でゆっくり滴下した。反応混合物を０℃で１５分間撹拌し、次いで、氷浴を除去した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。ＬＣＭＳおよびＴＬＣによって示されるような反応の完了時に、濁った溶液を塩化アンモニウム飽和水溶液（２５０ｍＬ）にゆっくり注いだ。エーテル層を分離し、水層をエーテル（２５０ｍＬ）で再抽出した。合わせたエーテル層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中、０％～８０％酢酸エチル）によって精製し、（３Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）－１－メチルシクロヘキサノール（異性体１および異性体２）という２つのジアステレオマー異性体を得た。異性体１（２．７０４ｇ，４５％）は、白色固体として得られ、異性体２（１．８６６ｇ，３１％）は、無色油として得られ、少量の不純物を依然として含んでいた。異性体２を、さらなる精製はせずに、次のステップで用いた。

【０４３１】

異性体１：^{1}H NMR (400Mhz, DMSO-d_6) δ ppm 7.25 - 7.36 (m, 8H), 7.15-7.21 (m, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.55 (s, 4H), 2.86 (tt, J = 3.37, 12.06 Hz, 1H), 1.70-1.81 (m, 2H), 1.38 - 1.49 (m, 3H), 1.32 (t, J = 12.30 Hz, 1H), 1.15 - 1.27 (m, 2H), 1.12 (s, 3H); MS (ESI) m/z 310.4 $[M+1]^+$。

【０４３２】

異性体２：MS (ESI) m/z 310.4 $[M+1]^+$。

【０４３３】

Ｄ．　（３Ｒ）－３－アミノ－１－メチルシクロヘキサノール

エタノール（５０ｍＬ）中の異性体１（２．７０４ｇ，８．７４ｍｍｏｌ）の溶液を水酸化パラジウム炭素で処理し、水素で充填されたバルーンの下で一晩撹拌した。ＬＣＭＳおよびＴＬＣによって示されるような反応の完了時に、セライトパッドを介して反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、（３Ｒ）－３－アミノ－１－メチルシクロヘキサノール（異性体３，０．８５６ｇ，７６％）という１つのジアステレオマー異性体を濃黄色油として得た。^{1}H NMR (400Mhz, DMSO-d_6) δ ppm 3.91 (br. s., 1H), 2.73 - 2.84 (m, 1H), 1.61 - 1.72 (m, 2H), 1.54 (tt, J = 3.66, 13.13 Hz, 1H), 1.34 - 1.47 (m, 2H), 1.01 - 1.13 (m, 4H), 0.86 - 0.93 (m, 1H), 0.74 - 0.85 (m, 1H); MS (ESI) m/z 130.2 $[M+1]^+$。

【０４３４】

エタノール（２５ｍＬ）中の異性体２（１．８２３ｇ，５．８９ｍｍｏｌ）を用いて、上記と同じ処理を行い、少量の不純物を含む（３Ｒ）－３－アミノ－１－メチルシクロヘキサノール（異性体４，０．１６２ｇ，２１％）というもう１つのジアステレオマー異性体を得た。異性体４を、さらなる精製はせずに、次のステップで用いた。

【０４３５】

Ｅ．　２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＮＭＰ（２ｍＬ）中の２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．２５０ｇ，０．８４３ｍｍｏｌ；本書に記載のように合成）の撹拌無色溶液に、ｍＣＰＢＡ（０．１８９ｇ，０．８４３ｍｍｏｌ）を０℃で一度に加えた。次いで、ＬＣＭＳによって示される反応の完了まで、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．２６３ｇ，収率１００％）を白色粘着性固体として得、これを、さらなる精製はせずに、次のステップで用いた。MS (ESI) m/z 313.1 $[M+1]^+$。

【０４３６】

Ｆ．　４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＮＭＰ（３ｍＬ）中の２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．２６３ｇ，０．８４２ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．２９４ｍＬ，１．６８４ｍｍｏｌ）の溶液に、異性体３（０．１６３ｇ，１．２６３ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を７０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳおよびＴＬＣによって示されるような反応の完了時に、反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中、０％～２０％アンモニア飽和メタノール）によって精製した。生成物画分を合わせ、濃縮し、４－（（１Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（異性体５，０．２６５ｇ，収率８３％）という１つのジアステレオマー異性体を白色固体として得た。異性体５は、^{1}H NMR (

400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.79 (d, J = 7.42 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.76 - 7.05 (m, 2H), 4.12 - 4.32 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.57 - 3.82 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.04 - 3.16 (m, 1H), 1.81 - 2.05 (m, 6H), 1.60 - 1.74 (m, 2H), 1.42 - 1.54 (m, 2H), 1.15-1.35 (m, 6H), 1.12 (s, 4H); MS (ESI) m/z 378.5 $[M+1]^+$。

【０４３７】

ＮＭＰ（３ｍＬ）中の異性体４（０．１６３ｇ，１．２６３ｍｍｏｌ）、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．２６３ｇ，０．８４２ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．２９４ｍＬ，１．６８４ｍｍｏｌ）を用いて、上記と同じ処理を行い、４－（（１Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（異性体６，０．０４３ｇ，収率１４％）というもう１つのジアステレオマー異性体を白色固体として得た。異性体６は、^{1}H NMR (400Mhz, DMSO-d_6) δ ppm 8.99 (d, J = 4.69 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.69 - 7.08 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 3.95 - 4.13 (m, 1H), 3.59 - 3.71 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.04 - 3.16 (m, 1H), 1.86 - 2.05 (m, 5H), 1.62 - 1.83 (m, 2H), 1.43 - 1.57 (m, 1H), 1.23 - 1.40 (m, 5H), 1.09-1.21 (m, 7H); MS (ESI) m/z 378.5 $[M+1]^+$。

【０４３８】

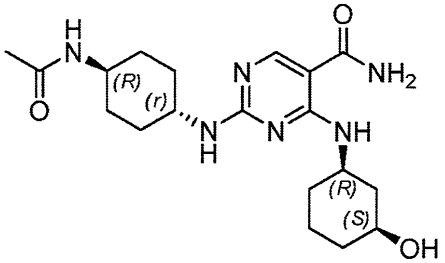
個々の異性体の立体化学は、（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノ－１－メチルシクロヘキサノール（本書に記載のように調製）を用いて合成を繰り返した後に決定することができ、これは、異性体６、すなわち４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドを提供した。それゆえ、異性体５は、４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドである。

【０４３９】

＜実施例１１：　２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－アセトアミドシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０４４０】

【化１１１】



【０４４１】

Ａ．　ｔｅｒｔ－ブチル－（１ｒ，４ｒ）－４－アセトアミドシクロヘキシルカルバメート

酢酸エチル（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル－（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシルカルバメート（１．０ｇ，４．６７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、無水酢酸（０．４８５ｍＬ，５．１３ｍｍｏｌ）を一度に加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。混合物にさらなる無水酢酸（０．１６２ｍＬ，１．７１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温でさらに１時間撹拌した。次いで、酢酸エチルをさらに５０ｍＬ加えて反応混合物を希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液５０ｍＬずつで洗浄した。水層を合わせ、５０ｍＬの酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル－（１ｒ，４ｒ）－４－アセトアミドシクロヘキシルカルバメート（１．０４ｇ，４．０６ｍｍｏｌ，収率８７％）

を固体として得、これを、さらなる精製はせずに用いた。^{1}H NMR (400Mhz, DMSO-d_6) δ ppm 7.66 - 7.74 (m, 1H), 6.67 - 6.77 (m, 1H), 3.40 (d, J=7.42 Hz, 1H), 3.11 - 3.22 (m, 1H), 1.65 - 1.82 (m, 7H), 1.37 (s, 9H), 1.16 (d, J=8.20 Hz, 4H)。MS (ESI) m/z 201.2 $[M-tBu]^+$。

【０４４２】

Ｂ．　Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）アセトアミド ２，２，２－トリフルオロアセテート

ＤＣＭ（２５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル－（１ｒ，４ｒ）－４－アセトアミドシクロヘキシルカルバメート（１．０４ｇ，４．０６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＦＡ（２５ｍＬ）を一度に加えた。得られた混合物を室温で９０分時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、乾燥させた。得られた油をジエチルエーテルで粉砕し、固体を得て、これを濾過し、さらなるジエチルエーテルですすぎ、次いで、真空で乾燥させ、Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）アセトアミド ２，２，２－トリフルオロアセテート（１．０７ｇ，３．９６ｍｍｏｌ，収率９８％）を得、これを、さらなる精製はせずに用いた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.82 (br. s., 3H), 3.42 (ddd, J=15.42, 7.61, 3.90 Hz, 1H), 2.89 - 3.04 (m, 1H), 1.87 - 1.95 (m, 2H), 1.78 - 1.85 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.29 - 1.42 (m, 2H), 1.11 - 1.25 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 157.0 $[M+1]^+$。

【０４４３】

Ｃ．　２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－アセトアミドシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

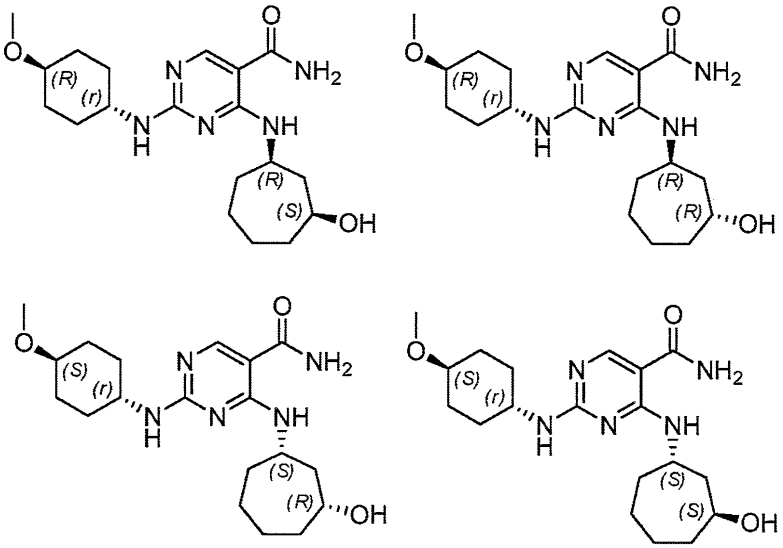
ＤＭＳＯ（３ｍＬ）中の４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（１９０Ｍｇ，０．６０４ｍｍｏｌ；本書に記載のように合成）およびＮ－（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）アセトアミド ２，２，２－トリフルオロアセテート（２４５ｍｇ，０．９０７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＥＡ（０．３１７ｍＬ，１．８１３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を１００℃にて一晩撹拌した。粗反応混合物を濃縮し、次いで、シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中、０～１５％メタノール）によって精製した。生成物画分を合わせ、濃縮して、２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－アセトアミドシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（１０２ｍｇ，０．２６１ｍｍｏｌ，収率４３．２％）を固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.29 (s, 1H), 7.69 (d, J=7.81 Hz, 1H), 4.60 (br. s., 1H), 3.36 - 3.62 (m, 2H), 2.00 - 2.17 (m, 1H), 1.60 - 1.97 (m, 10H), 0.93 - 1.35 (m, 10H)。MS (ESI) m/z 391.2 $[M+1]^+$。

【０４４４】

＜実施例１２Ａ：　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシ－シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロ－ヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、４－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、４－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０４４５】

【化１１２】



【０４４６】

Ａ．　ｔｅｒｔ－ブチル－３－オキソシクロヘプチルカルバメート

ＤＣＭ（２４５ｍＬ）中のシクロヘプター２－エノン（２６．９６ｇ，２４５．０ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル カルバメート（２８．７ｇ，２４５ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に硝酸ビスマス五水化物（２２．７９ｇ，４７．０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温にて一晩撹拌した。酢酸エチル（５００ｍＬ）および水（３００ｍＬ）で反応液を希釈し、セライトベッドを介して二相性の混合物を濾過した。酢酸エチルおよび水でセライトベッドを十分洗浄し、濾液の層を分離した。有機層を濃縮して油を得、これを、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中、０～４０％酢酸エチル）を用いて精製した。生成物を含む画分を濃縮し、標題の化合物（３１．０９ｇ，１３７ｍｍｏｌ，収率５５．９％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.92 (d, J=7.03 Hz, 1 H), 3.60 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 2.55 - 2.69 (m, 1 H), 2.26 - 2.45 (m, 2 H), 1.69 - 1.93 (m, 3 H), 1.44 - 1.61 (m, 2 H), 1.37 (d, J=5.08 Hz, 11 H)。MS (ESI) m/z 228.5 $[M+H]^+$。

【０４４７】

Ｂ．　ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルカルバメート、ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルカルバメート、ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルカルバメート、ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルカルバメート

メタノール（４５４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル－３－オキソシクロヘプチルカルバメート（３１．０９ｇ，１３７ｍｍｏｌ）の溶液にホウ化水素ナトリウム（１５．５２ｇ，４１０ｍｍｏｌ）を、～１０分かけて一度に加えて、混合した。得られた溶液を室温で２時間撹拌し、次いで、水（２００ｍＬ）で希釈した。メタノールを真空で除去し、得られた水性混合物を酢酸エチル５００ｍＬおよび飽和重炭酸ナトリウム水溶液１００ｍＬでさらに希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチル２×１０００ｍＬで逆抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油を得、これを、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中、０～５０％酢酸エチル）によって精製した。生成物を含む画分を濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル－３－ヒドロキシシクロヘプチルカルバメート（２１．１ｇ，９２ｍｍｏｌ，収率６７．３％）を得た。MS (ESI) m/z 230.3 $[M+H]^+$。上記２つの反応を、シクロヘプター２－エノン９．５２ｇで開始して繰り返し、ｔｅｒｔ－ブチル－３－ヒドロキシシクロヘプチルカルバメート９．２７ｇを得た。次いで、ｔｅｒｔ－ブチル－３－ヒドロキシシクロヘプチルカルバメートの２つのバッチを合わせた。合わせた物質２９．２ｇを、一連の３つの分離カラムへの多重注入を利用する分取キラルＳＦＣによって、４構成の立体異性体（２つのジアステレオマーおよびその対応する鏡像異

性体）に分離した。第１カラム：ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＩＣ－Ｈ，２５０×３０ｍｍ　Ｉ．Ｄ．，CO_2中、定組成の１５％エタノール，３８℃であった。第２カラム：キラルＣｅｌ　ＯＪ－Ｈ，２５０×３０ｍｍ　Ｉ．Ｄ．，CO_2中、定組成の１０％イソプロパノール，３８℃であった。第３カラム：ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＡＤ－Ｈ，２５０×５０ｍｍ　Ｉ．Ｄ．，CO_2中、定組成の２０％イソプロパノール，３８℃であった。分離された異性体を、分析スケールＰｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｘ　Ａｍｙｌｏｓｅ－２カラム，２５０×４．６ｍｍ　Ｉ．Ｄ．，CO_2中、定組成の１５％エタノール（１０分ランタイム）に基づいて特徴付けし、中間体１～中間体４とラベルした。

【０４４８】

中間体１：５．４ｇ（２３．５５ｍｍｏｌ，ＳＦＣ精製からの収率１８．５％）、保持時間：４．０６５分であった。

【０４４９】

中間体２：５．５ｇ（２３．９８ｍｍｏｌ，１８．８％ＳＦＣ精製からの収率）、保持時間：３．０１９分であった。

【０４５０】

中間体３：７．２ｇ（３１．３４ｍｍｏｌ，２４．６％ＳＦＣ精製からの収率）、保持時間：３．６７５分であった。

【０４５１】

中間体４：４．７ｇ（２０．５０ｍｍｏｌ，１６．１％ＳＦＣ精製からの収率）、保持時間：３．２６３分であった。

【０４５２】

Ｃ．　（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロヘプタノール、（１Ｒ，３Ｒ）－３－アミノシクロヘプタノール、（１Ｓ，３Ｓ）－３－アミノシクロヘプタノール，（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロヘプタノール

ＤＣＭ（１１．２５ｍＬ）およびＴＦＡ（３．７５ｍＬ）に、ステップＢからの中間体１～中間体４に対応する物質のそれぞれの７５ｍｇ（０．３２７ｍｍｏｌ）を別々に溶解させた。各反応液を周囲温度にて一晩撹拌した。各反応液の溶媒を真空で除去し、次いで、ジオキサン（５ｍＬ）およびメタノール（５ｍＬ）中の４Ｎ塩酸の混合物中でそれぞれを溶解させた。各反応液を周囲温度にて一晩混合した。４つの反応混合物のそれぞれ（個々の３－アミノシクロヘプタノール異性体をそれぞれ含む）を減圧下で濃縮し、さらなる精製はせずに用いた。それぞれ、MS (ESI) m/z 130.2 $[M+H]^+$。追跡目的のため、中間体１～中間体４の名称を維持した。

【０４５３】

Ｄ．　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシル－アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、４－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘプチル－アミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、４－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

ステップＣからの濃縮物（中間体１～中間体４）のそれぞれに、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（５３．７ｍｇ，１．６３５ｍｍｏｌ）、ＮＭＰ（２ｍＬ）およびＤＩＥＡ（０．２８６ｍＬ，１．６３５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた４つの混合物を８０℃で一晩撹拌した。反応溶液を別々に減圧下で濃縮し、生成物を逆相分取ＨＰＬＣ（５～８０％アセトニトリル＋水中、０．１％トリフルオロ酢酸＋０．１％トリフルオロ酢酸，３０分）によって精製した。生成物を含む画分を減圧下で濃縮した。得られた残渣をメタノール（５ｍＬ）に別々に再溶解させ、ＴＦＡ除去のためのＶａｒｉａｎ　ＳｔｒａｔｏＳｐｈｅｒｅｓ　ＨＣＯ３樹脂ＳＰＥチューブ（０．９ｍｍｏｌ重炭酸塩当量）を通し、次いで

、減圧下で濃縮し、標題の化合物をピーク１～ピーク４として得た。個々の異性体（ピーク１～ピーク４）を、分析スケールＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＡＤ－Ｈカラム，２５０×４．６ｍｍ　Ｉ．Ｄ．，定組成の４０％メタノール＋CO_2中、０．１％ジエチルアミン（１０分ランタイム）に基づいて特徴付けた。

【０４５４】

ピーク１：１０．３ｍｇ（０．０２７ｍｍｏｌ）；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm9.02 (d, J=6.64 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.04 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 4.44 (br. s., 1 H), 4.19 (br. s., 1 H), 3.56 - 3.90 (m, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 3.09 (br. s., 1H), 1.04 - 2.11 (m, 18 H). MS (ESI) m/z 378.3 $[M+H]^+$. 保持時間:２．５３４分であった。

【０４５５】

ピーク２：３０．０ｍｇ（０．０７９ｍｍｏｌ）；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.95 (d, J=6.25 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.06 (d, J=7.03 Hz, 1 H), 4.46 (d, J=3.12 Hz, 1 H), 3.86 - 4.18 (m, 1 H), 3.48 - 3.81 (m, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 3.09 (br. s., 1 H), 1.06 - 2.16 (m, 18 H). MS (ESI) m/z 378.5 $[M+H]^+$. 保持時間：３．８４８分であった。

【０４５６】

ピーク３：２２．０ｍｇ（０．０５８ｍｍｏｌ）；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.02 (d, J=7.03 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.04 (d, J=7.03 Hz, 1 H), 4.45 (d, J=3.12 Hz, 1 H), 4.20 (br. s., 1 H), 3.56 - 3.91 (m, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 3.09 (br. s., 1 H), 1.06 - 2.12 (m, 18 H). MS (ESI) m/z 378.5 $[M+H]^+$. 保持時間：４．５５７分であった。

【０４５７】

ピーク４：２２．５ｍｇ（０．０６０ｍｍｏｌ）；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm8.95 (d, J=6.64 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 6.47 - 7.21 (m, 1 H), 4.46 (d, J=3.12 Hz, 1 H), 3.94 (br. s., 1 H), 3.73 (br. s., 2 H), 3.23 (s, 3 H), 3.09 (br. s., 1H), 1.04 - 2.18 (m, 18 H). MS (ESI) m/z 378.3 $[M+H]^+$. 保持時間：２．６０７分であった。

【０４５８】

上記の与えられた^{1}Ｈ ＮＭＲデータにおいて、ピーク１およびピーク３の～４．２ｐｐｍでのプロトンの化学シフトと、ピーク２およびピーク４の～３．９４ｐｐｍでのプロトンの化学シフトとの対比、また、ピーク１およびピーク３の～９．０２ｐｐｍでのプロトンの化学シフトと、ピーク２およびピーク４の～８．９５ｐｐｍでのプロトンの化学シフトとの対比から、次の割り当てがなされる：ピーク１とピーク３とは鏡像異性体である。ピーク２とピーク４とは鏡像異性体である。

【０４５９】

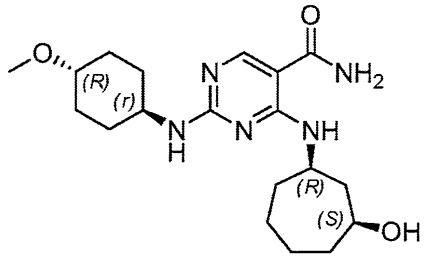
あるいは、以下に述べるようなキラル合成ルートを用いた。

【０４６０】

＜実施例１２Ｂ：　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０４６１】

【化１１３】



【０４６２】

Ａ．　シクロヘプター２－エノール

メタノール（４５．５ｍＬ）中のシクロヘプター２－エノン（１０ｇ，９１ｍｍｏｌ）および塩化セリウム（ＩＩＩ）七水化物（３３．８ｇ，９１ｍｍｏｌ）の溶液に、ホウ化水素ナトリウム（３．４３ｇ，９１ｍｍｏｌ）を１０分かけて水浴中で冷却しながら一度に加えた。次いで、反応混合物を室温で２．５時間撹拌した。次いで、水（４５ｍＬ）を加えることによって反応液をクエンチし、ペンタン（４×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、標題の化合物（８．３０ｇ，７４．０ｍｍｏｌ，収率８２％）を油として得、これをさらなる精製はせずに用いた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5.49 - 5.71 (m, 2 H), 4.66 (d, J=4.29 Hz, 1 H), 4.05 - 4.20 (m, 1 H), 1.07 - 2.14 (m, 8 H)。

【０４６３】

Ｂ．　シクロヘプター２－エニルメチル炭酸塩

ＤＣＭ（２２７ｍｌ）およびピリジン（３５．９ｍｌ，４４４ｍｍｏｌ）中のシクロヘプター２－エノール（８．３ｇ，７４．０ｍｍｏｌ）溶液に、クロロギ酸メチル（１４．２４ｍｌ，１８５ｍｍｏｌ）を加え、氷浴中で、Ｔ＜１０℃となる速度で冷却した。加え終わると、反応液を混合し、周囲温度にまで、一晩加温した。反応混合物を２×１５０ｍＬの１Ｎ塩酸で洗浄した。合わせた洗浄物を１００ｍＬのＤＣＭで逆抽出した。次いで、合わせたＤＣＭ層を１５０ｍＬ飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、標題の化合物（１１．９５ｇ，７０．２ｍｍｏｌ，収率９５％）を油として得、これをさらなる精製はせずに用いた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5.83 (dddd, J=11.81, 7.03, 5.17, 2.15 Hz, 1 H), 5.65 (d, J=11.71 Hz, 1 H), 5.17 (d, J=6.64 Hz, 1 H), 4.71 (d, J=4.30 Hz, 1 H), 3.69 (s, 2 H), 1.99 - 2.23 (m, 2 H), 1.79 - 1.94 (m, 2 H), 1.56 - 1.72 (m, 3 H), 1.34 (d, J=3.51 Hz, 1 H)。

【０４６４】

Ｃ．　（Ｒ）－２－（シクロヘプター２－エニル）イソインドリン－１，３－ジオン

丸底フラスコ中で、フタルイミドカリウム塩（１９．５９ｇ，１０６ｍｍｏｌ）、塩化アリルパラジウム二量体（０．４７７ｇ，１．３２２ｍｍｏｌ）、（１Ｓ，２Ｓ）－（－）－１，２－ジアミノシクロヘキサン－Ｎ，Ｎ’－ビス（２’－ジフェニルホスフィノベンゾイル）（２．７４ｇ，３．９７ｍｍｏｌ）、テトラヘキシルアンモニウムブロミド（５０．６ｇ，１１６ｍｍｏｌ）、およびＤＣＭ（２１２ｍＬ）を混合した。フラスコに窒素を流し、次いで、音波処理浴内に１０分間置いた。次いで、フラスコに、シクロヘプター２－エニルメチル炭酸塩（９．００ｇ，５２．９ｍｍｏｌ）を一度に加え、得られた混合物を窒素雰囲気下、周囲温度で一晩撹拌した。５０ｍＬの水の追加によって反応液をクエンチし、次いで、３×１００ｍＬのジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油にし、一晩ゆっくり固化させた。固形物をメタノール（５０ｍＬ）で粉砕し、濾過して７．６ｇの粗生成物を得た。粗固体生成物をメタノールから再結晶し、真空で乾燥して、標題の化合物（６．７０ｇ，２７．８ｍｍｏｌ，収率５２．５％）を固体として得、これが９７．２％ｅ．ｅ．（Ｓ異性体は、分析キラルＳＦＣクロマトグラフィー（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｘ　Ｃｅｌｌｕｌｏ

ｓｅ－４，２５０×４．６ｍｍ Ｉ．Ｄ．，ＣＯ$_2$中、５～５０％イソプロパノール，１３分の濃度勾配）によって、標準として（１Ｒ，２Ｒ）－（－）－１，２－ジアミノシクロヘキサン－Ｎ，Ｎ’－ビス（２’－ジフェニルホスフィノベンゾイル）リガンドを用いて同じように調製した）を有すると決定した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.41 - 8.22 (m, 4 H), 5.62 - 5.97 (m, 2 H), 4.77 (d, J=11.32 Hz, 1 H), 2.01 - 2.29 (m, 3 H), 1.87 - 2.00 (m, 1 H), 1.62 - 1.78 (m, 2 H), 1.45 - 1.61 (m, 1 H), 1.17 - 1.32 (m, 1 H)。MS (ESI) m/z 242.3 $[M+1]^+$。

【０４６５】

Ｄ． ２－（（１Ｒ，２Ｓ，３Ｓ）－２－ブロモ－３－ヒドロキシシクロヘプチル）イソインドリン－１，３－ジオン

クロロホルム（４０．０ｍｌ）およびエタノール（１．４００ｍＬ）中の、（Ｒ）－２－（シクロヘプター２－エニル）イソインドリン－１，３－ジオン（４．００ｇ，１６．５８ｍｍｏｌ）の溶液に、固体のＮ－ブロモスクシンイミド（３．７８ｇ，２１．２２ｍｍｏｌ）を室温で５分かけて加えた。加え終わると、反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。次いで、さらなるＮ－ブロモスクシンイミド（１．９ｇ）およびエタノール１．４ｍＬを加え、混合物を、窒素雰囲気下、室温で一晩連続的に混合した。さらなるＮ－ブロモスクシンイミド（１．０ｇ）およびさらなるエタノール１．４ｍＬを混合物に加え、窒素雰囲気下、室温で、さらなる一晩再び混合した。次いで、反応混合物を濃縮し、乾燥させた。得られた残渣を２５ｍＬの新たなクロロホルムで粉砕した。固形物を濾過し、クロロホルムですすぎ、濾液を減圧下で濃縮して乾燥させた。濃縮された濾液にＴＨＦ（４０ｍＬ）および１Ｎ塩酸（ａｑ．）（１０ｍＬ）を加え、得られた混合物を室温で９０分間撹拌した。溶液を減圧下で濃縮し、ＴＨＦを除去した。濃縮物を１２５ｍＬの酢酸エチルおよび水：飽和重炭酸ナトリウム水溶液の１：１混合物７５ｍＬで希釈した。層を分離し、水層を７５ｍＬの酢酸エチルで逆抽出した。合わせた酢酸エチル層を塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、油を得、これを、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中、０～３０％酢酸エチル）によって精製した。所望の生成物を含む画分を減圧下で濃縮し、標題の化合物（３．９ｇ，１１．５３ｍｍｏｌ，収率６９．６％）を固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.88 (d, J=7.42 Hz, 4 H), 5.48 (d, J=5.47 Hz, 1 H), 4.73 (dd, J=10.54, 6.25 Hz, 1 H), 4.24 - 4.38 (m, 1 H), 3.91 - 3.99 (m, 1 H), 2.32 (br. s., 1 H), 1.67 - 1.96 (m, 5 H), 1.40 - 1.60 (m, 2 H)。MS (ESI) m/z 320.1 $[M-18]^+$。ＣＯＳＹ ＮＭＲ実験および上述の^{1}Ｈ ＮＭＲのデータは、ブロモヒドリンの位置化学を検証するのに用いられた。アミノ基の炭素上のプロトンとヒドロキシル基の炭素上のプロトンとの間で（ＮＯＥＳＹ実験を介して）ＮＯＥを観察した。これは、これら２つの官能基の間のシスの関係を検証する（トランスの関係は、この空間的な近接を欠いているため、このような効果は示さない）。

【０４６６】

Ｅ． ２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチル）イソインドリン－１，３－ジオン

トルエン（６９ｍＬ）およびメタノール（６．９ｍＬ）中の、２－（（１Ｒ，２Ｓ，３Ｓ）－２－ブロモ－３－ヒドロキシシクロヘプチル）イソインドリン－１，３－ジオン（４．２ｇ，１２．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリブチル水素化スズ（４．３４ｍＬ，１６．１４ｍｍｏｌ）を、１０分かけて、窒素下で、シリンジを介して加え、次いで、２，２’－アゾビス（２－メチルプロパンニトリル）（０．２０４ｇ，１．２４２ｍｍｏｌ）を一度に加えた。次いで、反応液を加熱し、一晩窒素雰囲気下にて還流させた。反応混合物を減圧下で濃縮して乾燥させ、残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中、０～５０％酢酸エチル）によって精製した。所望の生成物を含む画分を減圧下で濃縮し、標題の化合物（２．６ｇ，１０．０３ｍｍｏｌ，収率８１％）を固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.72 - 7.98 (m, 4 H), 4.58 (d, J=4.29 Hz, 1 H), 4.14 (br. s., 1 H), 3.67 (dt, J=6.25, 3.90 Hz, 1 H), 2.24 - 2.40 (m, 1 H), 2.04

-2.19 (m, 1 H), 1.81 - 1.95 (m, 2 H), 1.39 - 1.80 (m, 6 H)。MS (ESI) m/z 259.9 [M+H]$^+$。

【０４６７】

Ｅ．　（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロヘプタノール

２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチル）イソインドリン－１，３－ジオン（１８００ｍｇ，６．９４ｍｍｏｌ）をメタノール（８６．８０ｍＬ）に溶解させた。溶液にヒドラジン一水和物（０．３５４ｍＬ，７．２９ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を一晩撹拌し、還流させた。ヒドラジンをさらに０．２当量（０．０６７ｍＬ）加え、混合物をさらに一晩還流させた。反応混合物を数ミリリットルの体積にまで濃縮し、濾過した。固形物をＤＣＭおよびクロロホルムそれぞれ５０ｍＬですすぎ、得られた濾液を減圧下で濃縮し、標題の化合物（１７４ｍｇ，１．３４７ｍｍｏｌ，収率１９．４０％）を油として得、これを、さらなる精製はせずに用いた。MS (ESI) m/z 130.2 [M+H]$^+$。

【０４６８】

Ｆ．　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシル－アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＮＭＰ（１ｍＬ）中の２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシル－アミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（１０５ｍｇ，０．３３６ｍｍｏｌ）の溶液に、（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロヘプタノール（８７ｍｇ，０．６７２ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．２３５ｍＬ，１．３４４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を、４時間、８０℃にまで加熱し、次いで、周囲温度にまで一晩冷却した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を逆相分取ＨＰＬＣ（５～８０％アセトニトリル＋０．１％ＴＦＡ水溶液＋０．１％ＴＦＡ，３０分）によって精製した。生成物を含む画分を減圧下で濃縮した。得られた残渣をメタノール（５ｍＬ）に再溶解させ、ＴＦＡの除去のためのＶａｒｉａｎ　ＳｔｒａｔｏＳｐｈｅｒｅｓ　ＨＣＯ３樹脂ＳＰＥチューブ（０．９ｍｍｏｌ重炭酸塩当量）に通し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をアセトニトリルで粉砕し、減圧下で濃縮し、標題の化合物（６７ｍｇ，０．１７７ｍｍｏｌ，収率５２．８％）を固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.96 (d, J=5.86 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.00 - 7.16 (m, 1 H), 4.46 (d, J=3.90 Hz, 1 H), 3.85 - 4.09 (m, 1 H), 3.56 - 3.81 (m, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 2.97 - 3.15 (m, 1 H), 1.71 - 2.14 (m, 7 H), 1.51 (d, J=10.15 Hz, 11 H)。MS (ESI) m/z 378.3 [M+H]$^+$。

【０４６９】

このキラルルートで得られる単一の異性体と、以前の４つ全ての立体異性体の調製のものとの間の関係を確立するために、ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＡＤ－Ｈカラム（２５０×４．６ｍｍ　Ｉ．Ｄ．、CO_2中、定組成の４０％メタノール＋０．１％ジエチルアミン、１０分ランタイム）を用いる分析キラルＳＦＣを用いた。このキラルルートで調製した物質は、以下のような実施例１２Ａのピーク２と同一の保持時間（３．８４８分）を有することがわかった。

【０４７０】

ピーク２＝４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド。

【０４７１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲに基づき、ピーク２およびピーク４は、以下のような実施例１２Ａの鏡像異性体の対であることがわかった。

【０４７２】

ピーク４＝４－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド。

【０４７３】

さらに、実施例１２Ａのピーク２を製造するために用いられる中間体２は、ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルカルバメートであると特定することができ、また、実施例１２Ａのピーク４を作るのに用いられる中間体４は、ｔｅｒｔ

－ブチル－（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルカルバメートであると特定することができる。

【０４７４】

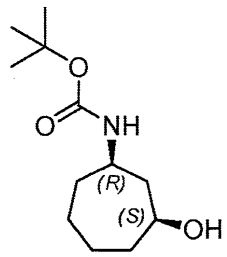
実施例１２Ａの中間体１および中間体３の絶対的な立体化学（および、それによってピーク１およびピーク３の絶対的な立体化学）を確認するために、以下の実験を行った。

【０４７５】

ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘプチル－カルバメートからｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルカルバメートを得るＭｉｔｓｕｎｏｂｕ反応

【０４７６】

【化１１４】



【０４７７】

Ａ．　ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルカルバメート

実施例１２Ａのステップ Ｂからの中間体３をＴＨＦ（３１．７００ｍＬ）に溶解させた。窒素雰囲気下、氷浴中で、混合物を０℃にまで冷却し、クロロ酢酸（２６１ｍｇ，２．７６ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（７２３ｍｇ，２．７６ｍｍｏｌ）を両方一度に加えた。黄色が消えるのを待って次の滴下を行うように、ジエチル アゾジカルボキシレート溶液（０．４３７ｍＬ，２．７６ｍｍｏｌ）を滴下した。滴下が完了すると、溶液を０℃で、窒素雰囲気下、３時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた油をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中、０～４０％酢酸エチル）によって精製した。純粋な生成物を含む画分を合わせ、減圧下で濃縮し、次いで、メタノール（１６ｍＬ）に再溶解させた。溶液に炭酸ナトリウム（１８６ｍｇ，１．７５５ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を周囲温度で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、乾燥させた。残渣を水：飽和重炭酸ナトリウム水溶液の１：１混合物５０ｍＬおよび７５ｍＬのＤＣＭで希釈した。層を分離し、水層を５０ｍＬのＤＣＭで逆抽出した。合わせたＤＣＭ層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、実施例１２Ａのステップ Ｂからの中間体２として、分析ＳＦＣによって同一の保持時間を有する物質、すなわち、ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルカルバメート（４１７ｍｇ，１．８１８ｍｍｏｌ，収率７２．５％）を固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.63 - 6.87 (m, 1 H), 4.44 (d, J=3.90 Hz, 1 H), 3.47 - 3.71 (m, 1 H), 0.99 - 1.98 (m, 19 H)。MS (ESI) m/z 260.1 $[M+1]^+$。

【０４７８】

それゆえ、実施例１２Ａのステップ Ｂからの中間体３は、ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルカルバメートと特定される。それゆえ、実施例１２Ａの中間体３に由来するステップ Ｄからのピーク３は、４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドと特定される。

【０４７９】

ピーク１およびピーク３は、実施例１２Ａに記載のように^{1}Ｈ ＮＭＲによると鏡像異性体であるので、ピーク１は、４－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－

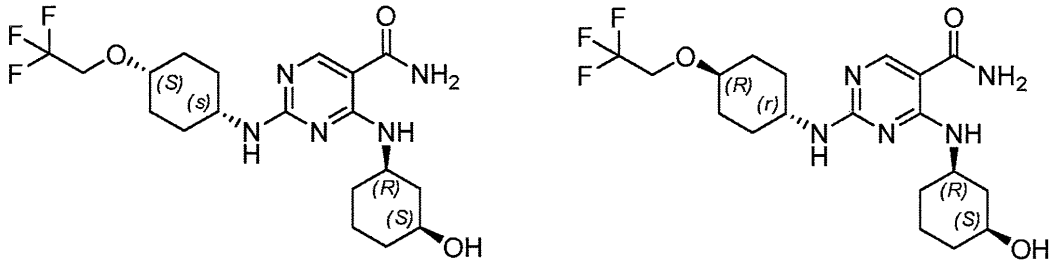
カルボキサミドと特定することができる。したがって、実施例１２ＡのステップＤのピーク１を調製するのに用いられた、実施例１２ＡのステップＢからの中間体１は、ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルカルバメートと特定することができる。

【０４８０】

＜実施例１３：　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｓ，４Ｓ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０４８１】

【化１１５】



【０４８２】

Ａ．　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロ－エトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドおよび４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロ－ヘキシルアミノ）－２－（（１ｓ，４Ｓ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＤＭＳＯ（６．９６４ｍＬ）中の、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシル－アミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（４４０ｍｇ，１．４００ｍｍｏｌ；本書に記載のように合成）およびビス－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキサンアミン三塩酸塩（５２９ｍｇ，２．０９９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＩＥＡ（０．９７８ｍＬ，５．６０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を１００℃にて一晩撹拌した。粗反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％メタノール／ジクロロメタン）によって精製し、次いで、逆相シリカゲルクロマトグラフィー（メタノール／水および０．１％ギ酸調整剤）によって精製した。生成物を含む画分を中和し、濃縮して、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシル－アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（１３５ｍｇ，０．３１３ｍｍｏｌ，収率２２．３６％）を、２つの立体異性体の混合物として得た。MS (ESI) m/z 432.2 $[M+H]^+$。キラル超流動体クロマトグラフィー（ＡＤ－Ｈカラム）を用いて、この混合物を分離し、より速く溶出する単一の立体異性体（ピーク１）８７．８ｍｇ（０．２０３ｍｍｏｌ）、および、第２のより遅く溶出する単一の立体異性体（ピーク２）２４．２ｍｇ（０．０５６ｍｍｏｌ）を得た。

【０４８３】

続いて、以下のように調製した（１ｒ，４ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキサンアミンを用いて同じ反応シーケンスを繰り返した。

【０４８４】

（１ｒ，４ｒ）－４－（ベンジルアミノ）シクロヘキサノール

メタノール（２Ｌ）中の（１ｒ，４ｒ）－４－アミノ－シクロヘキサノール（２３０ｇ，２ｍｏｌ）、ベンズアルデヒド（２１２ｇ，２ｍｏｌ）および４Åの分子篩の混合物を、窒素雰囲気下で３時間還流した。氷水浴を用いて混合物を冷却し、ホウ化水素ナトリウ

ム（７２ｇ，２ｍｏｌ）を注意深く一度に加えた。加え終わった後、反応液を室温で一晩撹拌した。溶媒を濃縮し、残渣をジクロロメタン（２Ｌ）と水（１Ｌ）との間で分離した。ジクロロメタン層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、次のステップで直接用いた。

【０４８５】

ベンジル ベンジル（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）カルバメート

前のステップで得られた（１ｒ，４ｒ）－４－（ベンジルアミノ）シクロヘキサノールのジクロロメタン溶液に飽和重炭酸ナトリウム水溶液（１．５Ｌ）を加え、この二相性の系に、クロロギ酸ベンジル（３５８．２ｇ，２．１ｍｏｌ）を０℃でゆっくり加えた。反応液を室温でさらに１時間撹拌した。次いで、有機層を分離して濃縮した。濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中、０～３０％酢酸エチル）によって精製し、標題の化合物（４００ｇ，１．１８ｍｏｌ，２つのステップに対する収率５９％）を無色液体として得た。両方のステップを繰り返し、合計８００ｇのベンジル ベンジル（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）カルバメートを得た。

【０４８６】

ベンジル ベンジル（（１ｒ，４ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシル）カルバメート

クロロホルム（２Ｌ）中のベンジル ベンジル（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）カルバメート（４００ｇ，１．１８ｍｏｌ）の溶液に、５０％フルオロホウ酸（２０ｍＬ）水溶液、および、ジアゾトリフルオロエタン（水（３Ｌ）中の、トリフルオロエタンアミン塩酸塩（１．６ｋｇ，１１．８ｍｏｌ）および$NaNO_2$（８１４ｇ，１１．８ｍｏｌ）を混合し、次いで、それを上述の反応溶液中にバブリングすることによって新たに調製した）の流れを加えた。反応をＴＬＣによってモニターし、完了後、炭酸カリウムの飽和水溶液（３００ｍＬ）を加えた。クロロホルム層を分離し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン中、０～１０％酢酸エチル）によって精製し、ベンジル ベンジル（（１ｒ，４ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシル）カルバメート（１９２ｇ，０．４５６ｍｏｌ，収率３８％）を得た。この反応を繰り返し、別のバッチのベンジル ベンジル（（１ｒ，４ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシル）カルバメート（１８５ｇ，０．４３９ｍｏｌ）を得た。

【０４８７】

（１ｒ，４ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキサンアミン

酢酸エチル（２Ｌ）中のベンジル ベンジル（（１ｒ，４ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシル）カルバメート（３７７ｇ，０．８９ｍｏｌ）の溶液に、２０％水酸化パラジウム炭素（５０ｇ）を加え、混合物を、５５ｐｓｉの水素雰囲気下、室温で２４時間撹拌した。濾過によって触媒を除去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を２Ｎ塩酸（１．５Ｌ）に溶解させ、溶液をメチル ｔ－ブチルエーテル（３００ｍＬ×５）で洗浄した。ｐＨを１０以上に調節するために、固体の炭酸カリウムを加えた。生成物をジクロロメタン（５００ｍＬ×５）中に抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中、１０～３０％メタノール）で精製し、（１ｒ，４ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキサンアミン（１１５ｇ，０．５８４ｍｏｌ，収率６６％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.01 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 3.40-3.33 (m, 1H), 2.56-2.53 (m, 1H), 1.94-1.92 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.24-1.15 (m, 2H), 1.08-0.97 (m, 2H)；MS (ESI) m/z 198.2 $[M+1]^+$。

【０４８８】

上記中間体を用いて、ピーク１として得られた物質が、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドに対応し、ピーク２として得られた物質が、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミ

ノ）－２－（（１ｓ，４Ｓ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドに対応することが示された。

【０４８９】

ピーク１：　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.90 (d, J=6.25 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.46 - 7.52 (m, 1H), 7.07 - 7.17 (m, 1H), 6.91 (dd, J=8.59, 2.73 Hz, 1H), 4.60-4.76 (m, 1H), 4.02 (q, J=9.63 Hz, 2H), 3.39 - 3.96 (m, 4H), 0.92 - 2.24 (m, 16H)。^{19}F NMR (376Mhz, DMSO-d_6) δ ppm -76.47 -72.01 (m, 3 F)。MS (ESI) m/z 432.0 $[M+H]^+$。

【０４９０】

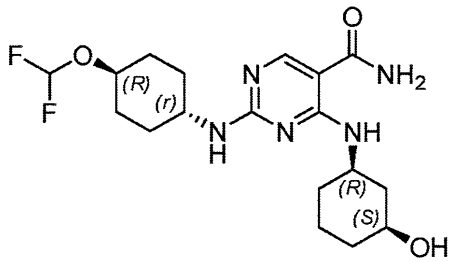
ピーク２：　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｓ，４Ｓ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.90 (d, J=6.64 Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 6.79 - 7.50 (m, 2H), 4.64 (br. s., 1H), 4.00 - 4.12 (m, 2H), 3.42 (d, J=4.69 Hz, 4H), 0.91 - 2.25 (m, 16H)。^{19}F NMR (376Mhz, DMSO-d_6) δ ppm -73.63 (t, J=9.47 Hz, 3 F)。MS (ESI) m/z 432.0 $[M+H]^+$。

【０４９１】

＜実施例１４：　２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０４９２】

【化１１６】



【０４９３】

Ａ．　メチル－２－クロロ－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート

ＴＨＦ（８５ｍＬ）中のメチル－２，４－ジクロロピリミジン－５－カルボキシレート（４．００ｇ，１９．３２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＩＥＡ（３．３７ｍＬ，１９．３２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物をドライアイス／アセトン浴中で７８℃にまで冷却した。４０ｍＬのＴＨＦ中の（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロヘキサノール（２．４４８ｇ，２１．２５ｍｍｏｌ；Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ：　Ａｓｙｍｍｅｔｒｙ　１５：２０５１－２０５６（２００４）に記載のように調製した）溶液を、温度が－７８℃を維持するような速度で加えた。得られた混合物を－７８℃で１時間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮して乾燥させ、２００ｍＬの酢酸エチル、および、水と飽和重炭酸ナトリウム水溶液との１：１混合物７５ｍＬで希釈した。層を分離し、水層を１００ｍＬの酢酸エチルで逆抽出した。合わせた酢酸エチル層を５０ｍＬの飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油を得、これは停止時に固化した。固形物をジエチルエーテル（５ｍＬ）で粉砕し、濾過し、ジエチルエーテル（５ｍＬ）ですすぎ、真空で乾燥させ、メチル－２－クロロ－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（３．７ｇ，１２．９５ｍｍｏｌ，収率６７％）を得、これをさらなる精製はせずに用いた。MS (ESI) m/z 286.0 $[M+1]^+$。

【０４９４】
Ｂ．　（１ｒ，４ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキサノール
アセトニトリル（５００ｍＬ）中に、トランス－４－アミノシクロヘキサノール塩酸塩（２５ｇ，２１７ｍｍｏｌ）を懸濁させた。懸濁液に臭化ベンジル（５４．２ｍＬ，４５６ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（１２０ｇ，８６８ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で一晩激しく撹拌した。セライトのプラグを介して反応混合物を濾過し、プラグをアセトニトリルで完全に洗浄した。濾液を濃縮して白色固体を得た。粗固体をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中、０～６０％酢酸エチル）で精製した。純粋な生成物を含む画分を合わせ、濃縮して、（１ｒ，４ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキサノール（２５ｇ，８５ｍｍｏｌ，収率３９．０％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400Mhz, DMSO-d_6) δ ppm 7.26 - 7.36 (m, 8H), 7.16 - 7.22 (m, 2H), 4.43 (d, J=4.69 Hz, 1H), 3.55 (s, 4H), 3.27 - 3.33 (m, 1H), 2.28 - 2.40 (m, 1H), 1.69 - 1.88 (m, 4H), 1.40 (qd, J=12.56, 2.93 Hz, 2H), 0.89 - 1.05 (m, 2H); MS (ESI) m/z 296.3 [M+1]$^{+}$。

【０４９５】
Ｃ．　（１ｒ，４ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジベンジル－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキサンアミン
１７０ｍＬのアセトニトリル中に、（１ｒ，４ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキサノール（５ｇ，１６．９３ｍｍｏｌ）およびヨウ化銅（Ｉ）（０．６４５ｇ，３．３９ｍｍｏｌ）を溶解させ、窒素雰囲気下、４５℃にまで加熱した。この混合物に、３０ｍＬのアセトニトリル中の２，２－ジフルオロ－２－（フルオロスルホニル）酢酸（３．５０ｍＬ，３３．９ｍｍｏｌ）の溶液を、１０分かけて加えた。加え終わった後、混合物を窒素雰囲気下、４５℃で１時間撹拌した。次いで、３０ｍＬのアセトニトリル中、さらなる部分の２，２－ジフルオロ－２－（フルオロスルホニル）酢酸（２．８６ｍＬ，２７．７ｍｍｏｌ）試薬を１０分かけて加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、４５℃でさらに１時間撹拌した。次いで、蒸発によって揮発成分を除去し、残渣を１７５ｍＬ酢酸エチルおよび水と飽和重炭酸ナトリウム水溶液との１：１混合物７５ｍＬで希釈した。得られた、固体を含む二相性の混合物を、焼結ガラスのブフナー漏斗を介して濾過した。濾液層を分離し、水層を５０ｍＬ酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を飽和塩化ナトリウムおよび水の１：１混合物５０ｍＬで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油を得た。粗油をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中、０～３０％酢酸エチル）によって精製した。生成物を含む画分を合わせ、濃縮して、（１ｒ，４ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジベンジル－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキサンアミン（３．１２ｇ，９．０３ｍｍｏｌ，収率５３．４％）を油として得、固化してオフホワイトの固体を得た。^{1}H NMR (400Mhz, DMSO-d_6) δ ppm 7.26 - 7.38 (m, 8H), 7.17 - 7.23 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.97 (t, J=4.49 Hz, 1H), 3.57 (s, 4H), 2.36 - 2.47 (m, 1H), 1.98 (d, J=10.54 Hz, 2H), 1.83 (d, J=12.10 Hz, 2H), 1.49 (d, J=12.89 Hz, 2H), 1.22 (d, J=12.49 Hz, 2H)。^{19}F NMR (376Mhz, DMSO-d_6) d ppm -79.28 (d, J=73.00 Hz, 2 F)。MS(ESI) m/z 346.1 [M+1]$^{+}$。

【０４９６】
Ｄ．　（１ｒ，４ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキサンアミン
（１ｒ，４ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジベンジル－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキサンアミン（１．６ｇ，４．６３ｍｍｏｌ）をＰａｒｒシェーカーフラスコ内でエタノール（２３ｍＬ）に溶解させ、２０重量％水酸化パラジウム炭素（０．６５０ｇ，０．９２６ｍｍｏｌ）を加えた。容器内のものを出し、Ｐａｒｒシェーカー装置上に置き、５０ｐｓｉの水素雰囲気下、一晩振とうした。あらかじめ（エタノールで）湿らせたセライトベッドを介して、水酸化パラジウムを濾過によって除去した。濾過固形物をエタノールで十分すすいだ。濾液を濃縮して油を得、これを１００ｍＬの酢酸エチルに溶解させ、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油を得、これを固化して、（１ｒ，４ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキサンアミン（０．６２１ｇ，３．７６ｍｍｏｌ，収率

８１％）を得た。^{1}H NMR (400Mhz, DMSO-d_6) δ ppm 6.46 -6.93 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 2.52 - 2.59 (m, 1H), 1.84 - 1.95 (m, 2H), 1.68 - 1.79 (m, 2H), 1.29 - 1.43 (m, 2H), 1.01 - 1.14 (m, 2H)。^{19}F NMR (376Mhz, DMSO-d_6) δ ppm -78.93 (d, J=91.00 Hz, 2 F)。MS(ESI) m/z 166.2 $[M+1]^+$。

【０４９７】

Ｅ．　メチル－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート

ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中のメチル－２－クロロ－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（３００ｍｇ，１．０５０ｍｍｏｌ）および（１ｒ，４ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキサンアミン（２６０ｍｇ，１．５７５ｍｍｏｌ）の撹拌混合物にＤＩＥＡ（０．５５０ｍＬ，３．１５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を７０℃で１時間撹拌した。粗反応混合物を濃縮し、次いで、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中、０～６０％酢酸エチル）によって精製した。生成物を含む画分を合わせ、濃縮して、メチル－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（ジフルオロ－メトキシ）シクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（１６５ｍｇ，０．３９８ｍｍｏｌ，収率３７．９％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.37 - 8.49 (m, 1H), 8.06 (d, J=7.42 Hz, 1H), 7.22 - 7.55 (m, 1H), 6.49 - 6.94 (m, 1H), 4.67 - 4.76 (m, 1H), 3.75 - 4.10 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.43 - 3.69 (m, 2H), 1.63 - 2.24 (m, 8H), 1.08 - 1.54 (m, 8H)。MS(ESI) m/z 415.5 $[M+1]^+$。

【０４９８】

Ｆ．　２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボン酸

メタノール（１０ｍＬ）中、メチル－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロ－ヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（１７０ｍｇ，０．４１０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（１Ｍ，３．０７５ｍＬ，３．０７５ｍｍｏｌ）を一度に加えた。得られた混合物を５０℃で２日間撹拌した。反応混合物を濃縮してメタノールを除去し、さらなる水（１０ｍＬ）で希釈し、クエン酸水溶液（２Ｍ，４．１０ｍＬ，８．２０ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。得られた沈殿物を室温で３０分間撹拌し、濾過し、次いで、固形物を水で十分洗浄した。固形物を真空で乾燥させ、２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボン酸（１１７ｍｇ，０．２９２ｍｍｏｌ，収率７１．２％）を固体として得、これを、さらなる精製はせずに用いた。MS（ESI）m/z 401.5 $[M+1]^+$。

【０４９９】

Ｇ．　２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボン酸（１１７ｍｇ，０．２９２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１６７Ｍｇ，０．４３８ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、塩化アンモニウム（７８ｍｇ，１．４６１ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．２５５ｍＬ，１．４６１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温にて一晩撹拌した。粗反応混合物を濃縮し、揮発成分を除去し、次いで、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中、（１０％アンモニア飽和メタノールを含む）１０～９０％酢酸エチル）によって精製した。生成物画分を合わせ、濃縮し、２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３

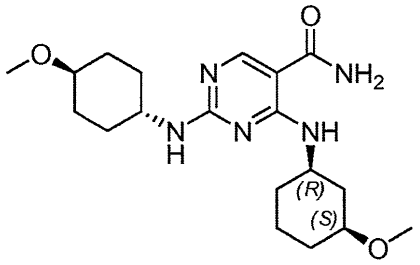
－ヒドロキシシクロヘキシル－アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（３５．３ｍｇ，０．０８８ｍｍｏｌ，収率３０．２％）を固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.90 (d, J=6.64 Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 6.50-7.14 (m, 2H), 4.64 (br. s., 1H), 3.42 - 4.11 (m, 4H), 0.87 - 2.23 (m, 16H)。^{19}F NMR (376Mhz, DMSO-d_6) δ ppm -78.98 (d, J=110.82 Hz, 2 F)。MS (ESI) m/z 400.5 $[M+1]^+$。

【０５００】

＜実施例１５：　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－メトキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０５０１】

【化１１７】



【０５０２】

Ａ．　ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルカルバメート

ジオキサン（８．０４ｍＬ）中の（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロヘキサノール（１．０ｇ，８．６８ｍｍｏｌ；Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ：　Ａｓｙｍｍｅｔｒｙ　１５：２０５１－２０５６（２００４）に記載のように調製）の撹拌溶液に、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジカルボン酸塩（２．３６９ｇ，１０．８５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で１８時間撹拌した。反応液を濃縮し、塩化ナトリウム（０．５０７ｇ，８．６８ｍｍｏｌ）を加え、得られた溶液を水（２０ｍＬ）およびヘキサン（２０ｍＬ）で希釈した。懸濁液を２０分間激しく撹拌し、次いで、濾過し、固形物をヘキサンですすぎ、真空下で乾燥させ、ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルカルバメート（１．７８３６ｇ，８．２８ｍｍｏｌ，収率９５％）を、オフホワイトの固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.74 (d, J=8.20 Hz, 1H), 4.58 (d, J=4.29 Hz, 1H), 3.35 - 3.43 (m, 1H), 3.11 - 3.27 (m, 1H), 1.90 (d, J=11.32 Hz, 1H), 1.68 - 1.78 (m, 1H), 1.63 (d, J=3.12 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 0.87 - 1.23 (m, 4H)；MS (ESI) m/z 216.3 $[M+1]^+$。

【０５０３】

Ｂ．　ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｒ，３Ｓ）－３－メトキシシクロヘキシルカルバメート

無水ＴＨＦ（８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルカルバメート（１．７８ｇ，８．２７ｍｍｏｌ）溶液に、水素化ナトリウム（０．２３０ｇ，９．０９ｍｍｏｌ）を、窒素下、０℃で一度に加えた。混合物を加温して室温にし、３０分間撹拌した。混合物に、無水ＴＨＦ（４ｍＬ）中、ヨードメタン（０．８２４ｍＬ，１３．２３ｍｍｏｌ）溶液を０℃で滴下し、得られた混合物を室温で２０時間撹拌した。粗混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空で濃縮し、次いで、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中、０～５０％酢酸エチル）によって精製した。生成物画分を合わせ、濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｒ，３Ｓ）－３－メトキシシクロヘキシルカルバメート（１．０６８６ｇ，４．６６ｍｍｏｌ，収率５６．４％）を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 230.5 $[M+1]^+$。

【０５０４】

Ｃ．　（１Ｒ，３Ｓ）－３－メトキシシクロヘキサンアミン トリフルオロアセテート

無水ＤＣＭ（１８．６４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｒ，３Ｓ）－３－メトキシシクロヘキシルカルバメート（１．０６８６ｇ，４．６６ｍｍｏｌ）の溶液にＴＦＡ（３．５９ｍＬ，４６．６ｍｍｏｌ）を加え、得られた溶液を室温で１時間撹拌した。その後、溶媒を真空で除去し、得られた残渣をエチルエーテル（２×５０ｍＬ）で粉砕し、（１Ｒ，３Ｓ）－３－メトキシシクロヘキサンアミン トリフルオロアセテート（１．１３３ｇ，４．６６ｍｍｏｌ，収率１００％）を白色固体として得た。粗生成物を、さらなる精製はせずに次のステップで用いた。

【０５０５】

Ｄ．　エチル－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－メトキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキシレート

エタノール（１８．６３ｍＬ）中の、エチル－４－クロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキシレート（１．０８４ｇ，４．６６ｍｍｏｌ）および（１Ｒ，３Ｓ）－３－メトキシシクロヘキサンアミン トリフルオロアセテート（１．１３３ｇ，４．６６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＩＥＡ（２．４３４ｍＬ，１３．９７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を６０℃にまで１７時間加熱した。反応液から熱を除去し、室温にまで冷却し、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中、０～２５％酢酸エチル）によって精製し、エチル－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－メトキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキシレート（１．４２８４ｇ，４．３９ｍｍｏｌ，収率９４％）を透明の油として得た。MS (ESI) m/z 326.2 $[M+1]^+$。

【０５０６】

Ｅ．　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－メトキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸

エタノール（１２．５４ｍＬ）中の、エチル－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－メトキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキシレート（１．４２８４ｇ，４．３９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（１Ｎ，８．７８ｍＬ，８．７８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２時間撹拌した。反応液を濃縮し、水（５０ｍＬ）で希釈し、次いで、クエン酸水溶液（２Ｍ，５．４９ｍＬ，１０．９７ｍｍｏｌ）で撹拌しながら中和した。沈殿物を濾過し、次いで、水（２×５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－メトキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸（１．１６７９ｇ，３．９３ｍｍｏｌ，収率８９％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.22 (s, 1H), 8.65 (d, J=7.03 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 4.07 - 4.24 (m, 1H), 3.29 - 3.33 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.15 (d, J=12.10 Hz, 1H), 1.63 - 1.88 (m, 3H), 1.21 - 1.48 (m, 4H)；MS (ESI) m/z 298.1 $[M+1]^+$。

【０５０７】

Ｆ．　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－メトキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド

４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－メトキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸（１．１６６２ｇ，３．９２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（２．２３７ｇ，５．８８ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（７．８４ｍＬ）中、室温で５分間撹拌し、次いで、撹拌しながら塩化アンモニウム（１．０４９ｇ，１９．６１ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（３．４２ｍＬ，１９．６１ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温で１時間撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（５０ｍＬ）、塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。１００ｍＬの水および１００ｍＬのヘキサンに油性の残渣を懸濁させることによって、残渣のＤＭＦを除去した。二相性の懸濁液を３０分間激しく撹拌し、濾過し、ヘキサンで洗浄し、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－メトキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（１．１０８１ｇ，３．７４ｍｍｏｌ，収率９５％）を、オフホワイトの固体として得た。MS (ESI) m/z 397.2 $[M+1]^+$。

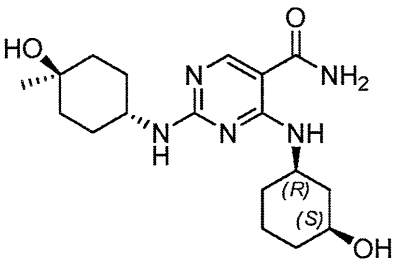
【０５０８】

Ｇ．　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－メトキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド
ＤＣＭ（１８．６９ｍＬ）およびアセトン（１８．６９ｍＬ）中の４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－メトキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（１．１０８１ｇ，３．７４ｍｍｏｌ）の溶液に、ｍＣＰＢＡ（１．６７６ｇ，７．４８ｍｍｏｌ）を、室温で５つのバッチに対して２分かけて加え、室温で１６時間撹拌した。粗反応混合物に１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液（３５ｍＬ）を加え、混合物を５分間撹拌し、その後、揮発性溶媒を蒸発させた。酢酸エチルおよび水との間で物質を分離し、次いで、有機層を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、次いで塩水で、洗浄した。次いで、合わせた水層を酢酸エチル（３×）で洗浄し、有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。高真空下で乾燥後、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－メトキシ－シクロヘキシルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．９８８７ｇ，３．０１ｍｍｏｌ，収率８１％）を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 329.3 $[M+1]^+$。

【０５０９】
Ｈ．　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－メトキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド
ＤＭＳＯ（０．９１４ｍＬ）中の４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－メトキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．３ｇ，０．９１４ｍｍｏｌ）および（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキサンアミン（０．２３６ｇ，１．８２７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＥＡ（０．６３７ｍＬ，３．６５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で１７時間撹拌した。粗反応混合物を濃縮し、次いで、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル中、０～１０％メタノール）によって精製した。生成物画分を合わせ、濃縮し、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－メトキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．１５５ｇ，０．４１１ｍｍｏｌ，収率４４．９％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.95 (d, J=7.42 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.01 - 7.17 (m, 1H), 6.76 - 6.88 (m, 1H), 3.51 - 4.07 (m, 2H), 2.97 - 3.29 (m, 8H), 1.63 - 2.42 (m, 8H), 0.98 - 1.39 (m, 9H)；MS (ESI) m/z 378.4 $[M+1]^+$。

【０５１０】
＜実施例１６：　２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０５１１】
【化１１８】



【０５１２】
Ａ．　（１ｒ，４ｒ）－４－アミノ－１－メチルシクロヘキサノール塩酸塩
メタノール（１３７ｍＬ）中の（１ｒ，４ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）－１－メチルシクロヘキサノール（１５．３ｇ，４９．４ｍｍｏｌ；ＰＣＴ国際出願公開ＷＯ２０１０／０２７５００号に記載のように調製した）および５００ｍＬのＰａｒｒ容器中の酢酸エチル（１３７ｍＬ）の溶液を、溶液を通して窒素を５分間泡立たせることによって脱ガスした。溶液に水酸化パラジウム炭素（６．９４ｇ，４．９４ｍｍｏｌ）を加え、容器を

Ｐａｒｒシェーカーの上に、３気圧の水素下、６日間置いた。Ｐａｒｒシェーカーから容器を除去し、次いで、セライトを介して懸濁液を濾過した。濾液を濃縮し、残渣を５０ｍＬのメタノールに溶解させ、塩酸溶液（６Ｍ，９．０６ｍＬ，５４．４ｍｍｏｌ）で酸性化し、濃縮して、（１ｒ，４ｒ）－４－アミノ－１－メチルシクロヘキサノール塩酸塩（８．３１ｇ，５０．２ｍｍｏｌ，収率１０１％）を、オフホワイトの固体として得、これを、さらなる精製はせずに次のステップで用いた。

【０５１３】

Ｂ．　ｔｅｒｔ－ブチル－（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルカルバメート

水酸化ナトリウム水溶液（１Ｎ，１００ｍＬ，１００ｍｍｏｌ）中の（１ｒ，４ｒ）－４－アミノ－１－メチルシクロヘキサノール塩酸塩（８．３１ｇ，５０．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にジ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジカルボン酸塩（１３．６８ｇ，６２．７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応液を濃縮し、次いで、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中、０～１００％酢酸エチル）によって精製した。生成物画分を合わせ、濃縮した。ＬＣＭＳによって示されるように物質は～５０％の所望の生成物を含み、そこで、流動相としてヘキサン中の０～５０％の酢酸エチルを用いて、シリカゲル上で２回、物質を再精製した。生成物画分を合わせ、濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル－（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルカルバメート（２．２ｇ，９．５９ｍｍｏｌ，収率１９．１３％）を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 230.5 $[M+1]^+$。

【０５１４】

Ｃ．　（１ｒ，４ｒ）－４－アミノ－１－メチルシクロヘキサノール トリフルオロアセテート

ＤＣＭ（４４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル－（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルカルバメート（２．０４ｇ，８．９０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＦＡ（１３．７１ｍＬ，１７８ｍｍｏｌ）を加え、溶液室温で２２時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をエチルエーテルで２回粉砕し、（１ｒ，４ｒ）－４－アミノ－１－メチルシクロヘキサノール トリフルオロアセテート（２．１０６ｇ，８．６６ｍｍｏｌ，収率９７％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.73 (br. s., 3H), 4.39 (br. s., 1H), 3.05 (d, J=3.51 Hz, 1H), 1.27 - 1.97 (m, 8H), 1.11 (s, 3H)；MS (ESI) m/z 130.2 $[M+1]^+$。

【０５１５】

Ｄ．　２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

ジオキサン（２．７５ｍＬ）中の４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．４３２ｇ，１．３７４ｍｍｏｌ；本書に記載のように合成）および（１ｒ，４ｒ）－４－アミノ－１－メチルシクロ－ヘキサノール トリフルオロアセテート（０．４３５ｇ，１．７８６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＥＡ（０．７１８ｍＬ，４．１２ｍｍｏｌ）を加え、得られた溶液を１１０℃で２３時間撹拌した。粗反応混合物を濃縮し、残渣をＨＰＬＣ（水中、２０～１００％メタノール）によって精製した。生成物画分を合わせ、濃縮し、残渣をアセトニトリルで粉砕した。得られた沈殿物を集め、２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシル－アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．０４８３ｇ，０．１３３ｍｍｏｌ，収率９．６７％）を、オフホワイトの固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.91 (d, J=6.64 Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 6.56 - 7.26 (m, 1H), 3.39 - 4.78 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 0.66 - 2.25 (m, 19H)；MS (ESI) m/z 364.5 $[M+1]^+$。

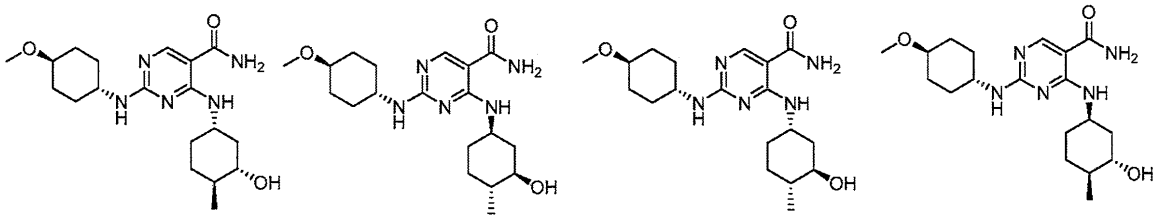
【０５１６】

＜実施例１７：　４－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシ－シクロヘキシルアミノ）ピリミ

ジン－５－カルボキサミド；４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシ－シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；４－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシ－シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；４－（（１Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシ－シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０５１７】

【化１１９】



【０５１８】

Ａ．　２－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオン

水（１５５ｍＬ）中の（１ｓ，４ｓ）－４－アミノ－１－メチルシクロヘキサノール（１０ｇ，７７ｍｍｏｌ；ＰＣＴ国際出願公開ＷＯ２０１０／０２７５００号に記載のように調製した）および炭酸カリウム（１８．７２ｇ，１３５ｍｍｏｌ）撹拌溶液に０℃でＮ－カルベトキシフタルイミド（１８．６６ｇ，８５ｍｍｏｌ）を加え、溶液を室温で２時間撹拌した。細かい懸濁物を濾過し、１００ｍＬの水に再懸濁し、再濾過して、２－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオン（１１．４１３ｇ，４４．０ｍｍｏｌ，収率５６．９％）を白色粉末として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.79 - 7.88 (m, 4H), 4.11 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 2.51 - 2.56 (m, 1H), 2.44 - 2.49 (m, 1H), 1.56 - 1.70 (m, 2H), 1.33 - 1.47 (m, 4H), 1.13 (s, 3H)；MS (ESI) m/z 260.5 $[M+1]^+$。

【０５１９】

Ｂ．　２－（４－メチルシクロヘキサ－３－エニル）イソインドリン－１，３－ジオン

２－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオン（４．６５６８ｇ，１７．９６ｍｍｏｌ）および硫酸水素カリウム（４．８９ｇ，３５．９ｍｍｏｌ）を混合し、１４０℃にまで２０分間加熱した。反応が観察されなかったので、水（１１．２２ｍＬ）および硫酸（７．６６ｍＬ，１４４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃にまで２時間加熱した。粗懸濁液を室温にまで冷却し、２００ｍＬの破砕された氷／水の中へ注ぎ、３０分間激しく撹拌し、次いで、濾過し、粗生成物を白色固体として得た。白色固体をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中、０－１０％酢酸エチル）によって精製し、生成物画分を合わせ、濃縮し、２－（４－メチルシクロヘキサ－３－エニル）イソインドリン－１，３－ジオン（３．３３ｇ，１３．８０ｍｍｏｌ，収率７７％）を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 242.0 $[M+1]^+$。

【０５２０】

Ｃ．　４－メチルシクロヘキサ－３－エンアミン

メタノール（１６３ｍＬ）およびＤＣＭ（５４．３ｍＬ）中の２－（４－メチルシクロヘキサ－３－エニル）イソインドリン－１，３－ジオン（５．２４ｇ，２１．７２ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液にヒドラジン水和物（３．６９ｍＬ，７６ｍｍｏｌ）を加え、反応液を１５時間撹拌した。粗懸濁液に４００ｍＬの水を加え、混合物を１０分間撹拌し、次いで、ＤＣＭ（４×４００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、

次いで、濃縮し、４－メチル－シクロヘキサ－３－エンアミン（２．４１５ｇ，２１．７２ｍｍｏｌ，収率１００％）を薄黄色油として得た。MS (ESI) m/z 112.2 $[M+1]^+$。

【０５２１】

Ｄ．　ｔｅｒｔ－ブチル－４－メチルシクロヘキサ－３－エニルカルバメート

ＤＣＭ（４３．４ｍＬ）中の４－メチルシクロヘキサ－３－エンアミン（２．４１５ｇ，２１．７２ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（３．３３ｍＬ，２３．８９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃でジ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジカルボン酸塩（７．１１ｇ，３２．６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で３日間撹拌した。粗反応混合物を濃縮し、次いで、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中、０～１０％酢酸エチル）によって精製した。生成物画分を合わせ、濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル－４－メチルシクロヘキサ－３－エニルカルバメート（１．６５ｇ，７．８１ｍｍｏｌ，収率３６．０％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.72 (d, J=7.42 Hz, 1H), 5.26 (br. s., 1H), 3.35-3.49 (m, 1H), 1.66 - 2.22 (m, 5H), 1.60 (s, 3H), 1.38 (s, 10H)；MS (ESI) m/z 212.4 $[M+1]^+$。

【０５２２】

Ｅ．　ｔｅｒｔ－ブチル－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルカルバメート

ＴＨＦ（９４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル－４－メチルシクロヘキサ－３－エニルカルバメート（１．５８４４ｇ，７．５０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で１Ｍのボラン－ＴＨＦ錯体（３３．７ｍＬ，３３．７ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を０℃で１時間撹拌し、次いで、室温で２時間撹拌した。反応液を水（４０．５ｍＬ，２２４９ｍｍｏｌ）で非常にゆっくりクエンチし、エタノール（３９．８ｍＬ，６８２ｍｍｏｌ）で希釈し、水酸化ナトリウム水溶液（５Ｎ，３７．５ｍＬ，１８７ｍｍｏｌ）でアルカリ性化した。撹拌する二相性の混合物に過酸化水素（３８．３ｍＬ，３７５ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、得られた混合物を４５℃にまで２０時間加熱した。粗反応液を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液（７０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中、０～１００％酢酸エチル）によって精製した。生成物画分を合わせ、濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルカルバメートの４つの異性体の混合物（３－ヒドロキシ部分と４－メチル部分との間のトランス関係）（０．９６０８ｇ，４．１９ｍｍｏｌ，収率５５．９％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400Mhz, DMSO-d_6) δ ppm 6.60 - 6.85 (m, 1H), 4.29 - 4.58 (m, 1H), 3.35-3.80 (m, 1H), 2.81 - 3.28 (m, 1H), 1.20 - 1.96 (m, 14H), 0.79 - 1.14 (m, 5H)；MS (ESI) M/z 230.5 $[M+1]^+$。

【０５２３】

Ｆ．　５－アミノ－（トランス）－２－メチルシクロヘキサノール塩酸塩

激しく撹拌しているメタノール（１０．４７ｍＬ）に、０℃で塩化アセチル（０．８９３ｍＬ，１２．５７ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、溶液を３０分撹拌し、ｔｅｒｔ－ブチル－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル－カルバメート（０．９６０８ｇ，４．１９ｍｍｏｌ）を加え、室温で撹拌を２２時間続けた。粗反応混合物を濃縮し、残渣をエチルエーテル（２×５０ｍＬ）で粉砕し、５－アミノ－（トランス）－２－メチルシクロヘキサノール塩酸塩（０．６９４ｇ，４．１９ｍｍｏｌ，収率１００％）を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 112.2 $[M+1]^+$。

【０５２４】

Ｇ．　２－（トランス－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＮＭＰ（１２．３０ｍＬ）中の、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（１．２４ｇ，４．１８ｍｍｏｌ；本書に記載のように合成）の溶液に、０℃で、ｍＣＰＢＡ（０．９３８ｇ，４．１８ｍｍｏｌ）を一度に加え、反応混合物を１時間、室温に達するまでゆっくり撹拌した。反応混合物を水（１２０ｍＬ）で希釈し、１０分間撹拌し、得られた固体を濾過によ

って除去した。濾液を３０℃より低温において真空で濃縮し、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（１．３０７ｇ，４．１８ｍｍｏｌ，収率１００％）を、ＮＭＰ（～１０ｍＬ）中の白色懸濁液として得た。この粗懸濁液を、さらなる精製はせずに、次のステップで用いた。MS (ESI) m/z 313.5 $[M+1]^+$。

【０５２５】

Ｈ．　４－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、４－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、４－（（１Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＮＭＰ（１０ｍＬ）中の（２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（１．３１ｇ，４．１９ｍｍｏｌ）粗反応混合物に、粗５－アミノ－（トランス）－２－メチルシクロヘキサノール塩酸塩（０．６９５ｇ，４．１９ｍｍｏｌ）をＮＭＰ（１５．００ｍＬ）中の溶液として加えた。懸濁液に、ＤＩＥＡ（３．６５ｍＬ，２０．９７ｍｍｏｌ）を加え、反応液を１００℃にまで４６時間加熱した。残渣をＤＣＭで希釈し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中、０～１５％メタノール）によって精製した。生成物画分を合わせ、濃縮し、次いで、シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中、０～１０％メタノール）によって再精製した。生成物画分を合わせ、濃縮し、４つの生成物（２つのジアステレオマーおよびそれに対応する鏡像異性体（１．６６５ｇ））の混合物を得た。混合物のＮＭＲは、^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.35 (d, J=5.45 Hz, 1H), 4.50 - 4.71 (m, 1H), 4.34 (br. s., 1H), 3.53 - 3.69 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.03 - 3.19 (m, 2H), 1.77 - 2.09 (m, 5H), 1.65 (br. s., 1H), 1.07 - 1.39 (m, 13H), 0.94 (d, J=6.49 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z 378.0 $[M+1]^+$。ＡＤ－Ｈカラムを用いたキラルＳＦＣによって粗物質を分離し、ピーク１～ピーク４とラベルされた４つの化合物を得、ここで、ピーク１は最初の抽出化合物であり、ピーク４は最後の抽出化合物である。ピーク１～４の立体化学を、当業者に既知の方法によって決定した。

【０５２６】

ピーク１：　４－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド。０．３４８２ｇ，０．９２２ｍｍｏｌ，収率２２％であった。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.88 (d, J=6.64 Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 7.07 (d, J=7.03 Hz, 1H), 4.58 (d, J=5.08 Hz, 1H), 4.10 (q, J=5.08 Hz, 1H), 3.51 - 3.92 (m, 1H), 3.44 (dd, J=7.03, 5.08 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.17 (d, J=5.47 Hz, 3H), 3.09 (br. s., 1H), 2.98 (br. s., 1H), 2.55 (d, J=7.03 Hz, 1H), 1.77 - 2.23 (m, 5H), 1.66 (d, J=12.49 Hz, 1H), 1.04 - 1.35 (m, 6H), 0.94 (d, J=5.86 Hz, 3H)。

【０５２７】

ピーク２：　４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド。０．４１４６ｇ，１．０９８ｍｍｏｌ，収率２６．２％であった。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.88 (d, J=6.25 Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 7.07 (d, J=7.03 Hz, 1H), 4.57 (br. s., 1H), 4.11 (br. s., 1H), 3.50-3.67 (m, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.17 (br. s., 2H), 3.03 - 3.13 (m, 1H), 2.94 - 3.02 (m, 1H), 2.89 (q, J=7.16 Hz, 4H), 1.60 - 2.22 (m, 4H), 0.87 - 1.37 (m, 13H)。

【０５２８】

ピーク３：　４－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド。０．３１４５ｇ，０．８３３ｍｍｏｌ，収率１９．９％であった。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.25 (d, J=7.42 Hz, 1H), 8.35 (br. s., 1H), 7.05 (d, J=6.64 Hz, 1H), 6.76-6.92 (m, 1H), 4.53 (d, J=3.90 Hz, 1H), 4.32 (br. s., 1H), 4.03 - 4.17 (m, 1H), 3.52-3.84 (m, 1H), 3.40 - 3.50 (m, 1H), 3.13 - 3.26 (m, 4H), 3.00 - 3.12 (m, 1H), 1.77-2.12 (m, 5H), 1.10 - 1.69 (m, 9H), 0.94 (d, J=6.64 Hz, 3H)。

【０５２９】

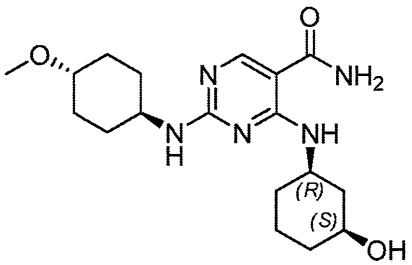
ピーク４：　４－（（１Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド。０．４７１５ｇ，１．２４９ｍｍｏｌ，収率２９．８％であった。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.46 - 9.75 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 4.57 (br. s., 1H), 4.35 (br. s., 1H), 3.60-3.79 (m, 1H), 3.23 (s, 4H), 3.00 - 3.15 (m, 1H), 2.87 - 2.99 (m, 1H), 1.75 - 2.06 (m, 5H), 1.06 - 1.73 (m, 11H), 0.94 (d, J=6.25 Hz, 3H)。

【０５３０】

＜実施例１８：　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０５３１】

【化１２０】



【０５３２】

Ａ．　２－シクロヘキサ－２－エニル－イソインドール－１，３－ジオン

ＤＭＦ（２０００ｍＬ）中の３－ブロモシクロヘキセン（５００ｇ，３．１２ｍｍｏｌ）の溶液にカリウムフタルイミド（５８０ｇ，３．１２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で３０時間撹拌した。反応混合物を水（１０００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチルで（３回）抽出し、合わせた有機層を濃縮し、２－シクロヘキサ－２－エニル－イソインドール－１，３－ジオン（５２０ｇ，２．３０ｍｏｌ）を灰色固体として得た。

【０５３３】

Ｂ．　２－（２－ブロモ－３－ヒドロキシ－シクロヘキシル）－イソインドール－１，３－ジオン

２－シクロヘキサ－２－エニル－イソインドール－１，３－ジオン（５２０ｇ，２．３０ｍｏｌ）およびＮ－ブロモスクシンイミド（４１６ｇ，２．３５ｍｏｌ）を、クロロホルム（３０００ｍＬ）およびエタノール（１２０ｍＬ）の共溶媒中で混合し、室温で１６時間撹拌した。出発物質が消費されたことをＨＰＬＣが示したとき、反応混合物を濃縮し、残渣を得、これを塩酸（４５０ｍＬ，２．０ｍｏｌ）およびＴＨＦ（２０００ｍＬ）で希釈し、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をエタノール（２回）で洗浄し、２－（２－ブロモ－３－ヒドロキシ－シクロヘキシル）－イソインドール－１，３－ジオン（４００ｇ，１．２３Ｍｏｌ）を白色固体として得た。^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ ppm 7.87 (m, 4H), 4.70 (m, 1H), 4.33 (m, 1H),3.70 (m, 1H), 2.15 (m, 2H),1.88 (m, 2H), 1.53 (m, 2H)。

【０５３４】
Ｃ．　２－（３－ヒドロキシ－シクロヘキシル）－イソインドール－１，３－ジオン
トルエン（４０００ｍＬ）およびメタノール（４００ｍＬ）中の２－（２－ブロモ－３－ヒドロキシ－シクロヘキシル）－イソインドール－１，３－ジオン（４００ｇ，１．２３ｍｏｌ）および２，２’－アゾビス（２－メチルプロピオニトリル）（２０ｇ）の撹拌溶液に、トリ－ｎ－ブチル水素化スズ（４３０ｇ，１．４８ｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で６４時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を石油エーテルおよび酢酸エチル（１：１）で洗浄し、２－（３－ヒドロキシ－シクロヘキシル）－イソインドール－１，３－ジオン（２４０ｇ，０．９８ｍｏｌ）を白色固体として得た。^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ ppm 7.82 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.98 (d, 2H), 1.89 (m, 1H),1.68 (t, 1H), 1.46 (m, 1H),1.31(m, 1H)。

【０５３５】
Ｄ．　（１Ｓ，３Ｒ）－２－（３－ヒドロキシ－シクロヘキシル）－イソインドール－１，３－ジオンおよび（１Ｒ，３Ｓ）酢酸－３－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－シクロヘキシルエステル
ＴＨＦ（３０００ｍＬ）中の２－（３－ヒドロキシ－シクロヘキシル）－イソインドール－１，３－ジオン（２４０ｇ，０．９８ｍｏｌ）およびリパーゼＢ（８７ｇ）の溶液を室温で窒素下、１～２時間撹拌した。次いで、溶液に酢酸ビニルエステル（２５２ｇ，２．８８ｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で３～５時間撹拌した。次いで、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル（石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１で溶出）で精製し、（１Ｓ，３Ｒ）－２－（３－ヒドロキシ－シクロヘキシル）－イソインドール－１，３－ジオン（R_f＝０．６，石油エーテル／酢酸エチル＝３／１，９０ｇ，０．３７ｍｏｌ，収率：３９％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ ppm 7.82 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.31(m, 1H)。

【０５３６】
（１Ｒ，３Ｓ）酢酸－３－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－シクロヘキシルエステル（R_f＝０．２，石油エーテル／酢酸エチル＝３／１，１１０ｇ，０．３８ｍｏｌ，収率：３９％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ ppm 7.83 (m, 4H), 4.78 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.07 (m, 5H), 1.95 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.46 (m, 1H)。

【０５３７】
Ｅ．　（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノ－シクロヘキサノール
エタノール（１５００ｍＬ）中の（１Ｓ，３Ｒ）－２－（３－ヒドロキシ－シクロヘキシル）－イソインドール－１，３－ジオン（９０ｇ，０．３７ｍｏｌ）の溶液にヒドラジン（９０ｇ，１．８ｍｏｌ）を加え、反応溶液を１００℃で３時間撹拌した。反応溶液を濾過し、濾液を濃縮して、（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノ－シクロヘキサノール（２５ｇ，０．２１ｍｍｏｌ）を黄色固体として得た。^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ ppm 3.54 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.32 (m, 1H), 1.06 (m, 2H)。

【０５３８】
Ｆ．　エチル－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキシレート
エタノール（７５ｍｌ）中のエチル－４－クロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキシレート（４．３８ｇ，１８．８２ｍｍｏｌ）および（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロヘキサノール（２．２７６ｇ，１９．７６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＥＡ（４．９３ｍｌ，２８．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を６０℃にまで２時間加熱し、熱を除去し、濃縮し、次いで、シリカゲルクロマトグラフィー（２０～１００％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製した。所望の生成物画分を合わせ、濃縮し、エチル－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジ

ン－５－カルボキシレート（５ｇ，１６．０６ｍｍｏｌ，収率８５％）を白色泡として得た。MS (ESI) m/z 312.1 $[M+1]^+$。

【０５３９】

Ｇ．　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸

エタノール（５０ｍｌ）中のエチル－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシル－アミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキシレート（５ｇ，１６．０６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２Ｍの水酸化ナトリウム（２０ｍｌ，４０．０ｍｍｏｌ）を加えた。撹拌を室温で１時間続けた。飽和クエン酸を加えることによって、反応混合物を中和した。得られた沈殿物を濾過し、乾燥して、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシル－アミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸（４．５ｇ，１５．８８ｍｍｏｌ，収率９９％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.21 (br. s., 1 H), 8.44 - 8.54 (m, 2H), 4.74 (d, J=3.90 Hz, 1 H), 3.97 - 4.12 (m, 1 H), 3.56 (d, J=3.12 Hz, 1 H), 2.46 (s, 3H), 2.05 - 2.16 (m, 1 H), 1.84 (d, J=10.15 Hz, 1 H), 1.65 - 1.80 (m, 2 H), 1.11 - 1.36 (m, 4H)。MS (ESI) m/z 284.1 $[M+1]^+$。

【０５４０】

Ｈ．　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＤＭＦ（７５ｍｌ）中に、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸（４．５ｇ，１５．８８ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（９．０６ｇ，２３．８２ｍｍｏｌ）を溶解させ、室温で５分撹拌し、その後、塩化アンモニウム（４．２５ｇ，７９ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１３．８７ｍｌ，７９ｍｍｏｌ）を加えた。塩基を加えると、反応液は黄色に変わった。反応液を室温で１時間撹拌し、次いで、水と酢酸エチルとの間で分離した。有機層を塩水で一度洗浄し、その後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（４．１９ｇ，１４．８４ｍｍｏｌ，収率９３％）を、オフホワイトの固体として得た。MS (ESI) m/z 283.2 $[M+1]^+$。

【０５４１】

Ｉ．　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＤＣＭ（１０ｍｌ）およびアセトン（１０ｍｌ）中の４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（３０２ｍｇ，１．０７０ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、３－クロロペルオキシ安息香酸（４７９ｍｇ，２．１３９ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温で１．５時間撹拌した。１０％チオ硫酸ナトリウム溶液１０ｍＬを加えることによって粗反応混合物をクエンチし、５分間撹拌し、次いで、酢酸エチルと水との間で分離した。有機層を飽和重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗浄した。合わせた水層を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシル－アミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（２５９ｍｇ，０．８２４ｍｍｏｌ，収率７７％）を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 315.2 $[M+1]^+$。

【０５４２】

Ｊ．　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロ－ヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＤＭＳＯ（１．１３２ｍｌ）中の４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－シクロヘキシルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．１７８ｇ，０．５６６ｍｍｏｌ）および（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキサンアミン（０．１４６ｇ，１．１３２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＥＡ（０．３９５ｍｌ，２．２６

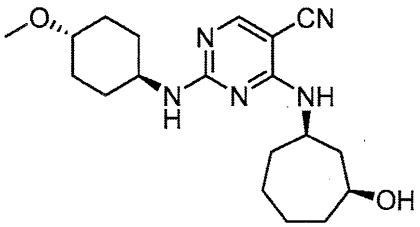
５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で１７時間撹拌した。粗反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（０～１５％メタノール／酢酸エチル）によって精製した。生成物画分を合わせ、濃縮し、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．０８ｇ，０．２２０ｍｍｏｌ，収率３８．９％）を薄黄褐色固体として得た。^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ ppm 8.29 (s, 1H), 3.99-4.04 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.50-3.63 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 1.92-2.12 (m, 6H), 1.83-1.87 (m, 1H), 1.19-1.41(m, 8H)。MS (ESI) m/z 364.6 $[M+1]^+$。

【０５４３】

＜実施例１９：　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル＞

【０５４４】

【化１２１】



【０５４５】

Ａ．　４－クロロ－２－（（１Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

ＴＨＦ（１８０ｍＬ）中、（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキサンアミン（６．３７ｇ，４９．３ｍｍｏｌ）、２，４－ジクロロピリミジン－５－カルボニトリル（６ｇ，３４．５ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（９．０３ｍＬ，５１．７ｍｍｏｌ）を－１０℃（塩氷浴）で混合し、同じ温度で５時間撹拌した。温度を室温にまでゆっくり上昇させながら、反応混合物を一晩さらに撹拌した。ＬＣ／ＭＳによる反応混合物の分析は、約３：７の比の生成物の形成を示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×）で抽出した。合わせた有機層を水および塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥した物質を濾過によって除去し、溶液を濃縮した。得られた粗混合物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中、０～２０％酢酸エチル）で精製し、４－クロロ－２－（（１Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（５．７９ｇ，２１．７１ｍｍｏｌ，収率６２．９％；^{1}H NMR (DMSO-d_6 ,400 MHz): δ ppm 8.74 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 8.60 - 8.72 (m, 1 H), 3.58 - 3.80 (m, 1 H), 3.18 (d, J=2.0 Hz, 3 H), 2.97 - 3.12 (m, 1 H), 1.96 (d, J=10.9 Hz, 2 H), 1.83 (d, J=10.5 Hz, 2 H), 1.21 - 1.39 (m, 2H), 1.06 - 1.22 (m, 2 H); MS (ES) m/z 267.2 $[M+1]^+$）を白色固体として、および、２－クロロ－４－（（１Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（２．５ｇ，９．３７ｍｍｏｌ，収率２７．２％；^{1}H NMR (DMSO-d_6 ,400 MHz): δ ppm 8.50 (s, 1 H), 8.31 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 3.90 (dtd, J=11.6, 7.6, 4.1 Hz, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 2.98 - 3.10 (m, 1 H), 1.98 (d, J=10.5 Hz, 2H), 1.77 (d, J=11.3 Hz, 2 H), 1.36 - 1.54 (m, 2 H), 1.05 - 1.22 (m, 2 H). MS (ES) m/z 267.1 $[M+1]^+$）を白色固体として得た。

【０５４６】

分離された異性体の位置化学を、以下の実験によって確認した。

【０５４７】

メタノール（１ｍＬ）中の、４－クロロ－２－（（１Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（５０ｍｇ，０．１８７ｍｍｏｌ），

ジアセトキシパラジウム（４２．１ｍｇ，０．１８７ｍｍｏｌ）およびアンモニウムギ酸塩（５９．１ｍｇ，０．９３７ｍｍｏｌ）を７０℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温にまで冷却し、セライトパッドを介して濾過した。得られた溶液を濃縮してフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ中、０～１５％メタノール）に供し、２－（（１Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシル－アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリルを白色固体として得た。^{1}H NMR (DMSO-d_6 ,400 MHz; 室温で測定): δ ppm 8.66 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 8.59 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 3.62 - 3.77 (m, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 2.99 - 3.12 (m, 1 H), 1.90 - 2.02 (m, 2 H), 1.84 (d, J=10.5 Hz, 2 H), 1.21 - 1.37 (m, 2 H), 1.06 - 1.21 (m, 2 H)。

【０５４８】

^{1}H NMR (DMSO-d_6 ,400 MHz; ８０℃で測定): δ ppm 8.57 (br. s., 1 H), 7.91 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 3.68 - 3.85 (m, 1 H), 3.05 - 3.16 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 1.92 - 2.05 (m, 2 H), 1.87 (d, J=10.2 Hz, 2 H), 1.26 - 1.41 (m, 2 H), 1.11 - 1.26 (m, 2 H)。

【０５４９】

上記と同じ方法を２－クロロ－４－（（１Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリルに適用して、４－（（１Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシ－シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリルを白色固体として得た。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400Mhz; 室温で測定): δ ppm 8.56 (d, J=15.2 Hz, 1 H), 7.74 - 7.91 (m, 1 H), 3.86 - 4.11 (m, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 3.12 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 1.92 - 2.04 (m, 2 H), 1.78 (d, J=10.5 Hz, 2 H), 1.35 - 1.52 (m, 2 H), 1.05 - 1.18 (m, 2H)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400Mhz; ８０℃で測定): δ ppm 8.53 (d, J=28.1 Hz, 1 H), 7.47 (br. s., 1 H), 3.93-4.08 (m, 1 H), 3.16 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 1.91 - 2.07 (m, 2
H), 1.84 (d, J=10.5 Hz, 2H), 1.37 - 1.54 (m, 2 H), 1.10 - 1.21 (m, 2 H)。

【０５５０】

Ｂ．　（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロヘプタノール塩酸塩

激しく撹拌したメタノール（６０ｍＬ）に０℃で塩化アセチル（５．１１ｍＬ，７２．０ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を３０分間撹拌した。ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－シクロヘプチルカルバメート（５５００ｍｇ，２３．９８ｍｍｏｌ；本書に記載のように合成）を加え、次いで、得られた混合物を室温にて一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、油を得、これをエチルエーテル（１００ｍＬ）で一晩粉砕した。固形物を濾過し、ジエチルエーテルですすぎ、減圧下で数時間乾燥させ、（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロヘプタノール塩酸塩（３７８０ｍｇ，２２．８２ｍｍｏｌ，収率９５％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (br. s., 3 H), 4.69 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 3.64 (t, J=8.79 Hz, 1 H), 3.07 - 3.21 (m, 1 H), 2.05 (d, J=12.89 Hz, 1 H), 1.69 - 1.94 (m, 2 H), 1.28 - 1.68 (m, 7 H)。MS (ESI) m/z 130.1 $[M+1]^{+}$。

【０５５１】

Ｃ．　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

ＤＭＦ（４ｍＬ）中の４－クロロ－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（２００ｍｇ，０．７５０ｍｍｏｌ）および（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロヘプタノール塩酸塩（１８６ｍｇ，１．１２５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＥＡ（０．４５８ｍＬ，２．６２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を７０℃で４時間撹拌し、次いで、周囲温度にまで一晩冷却した。減圧下でＤＭＦを除去し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中のメタノール中の０～５０％酢酸エチル＋１０％７Ｎアンモニア）を用いて、残った残渣を精製し、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（２１０ｍｇ，０．５８４ｍｍｏｌ，収

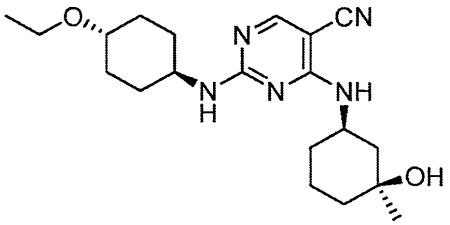
率７８％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.07 - 8.23 (m, 1 H), 7.06 - 7.61 (m, 2 H), 4.49 - 4.63 (m, 1 H), 4.00 - 4.27 (m, 1 H), 3.55 - 3.82 (m, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 3.00 - 3.16 (m, 1 H), 1.07 - 2.08 (m, 18 H)。MS (ESI) m/z 360.5 $[M+1]^+$。

【０５５２】

＜実施例２０：　２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル＞

【０５５３】

【化１２２】



【０５５４】

Ａ．　（１ｒ，４ｒ）－４－（トリチルアミノ）シクロヘキサノール

ＤＣＭ（２５０ｍＬ）およびＴＥＡ（１１．２ｇ，１１２ｍｍｏｌ）中の（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキサノール（１０ｇ，８７ｍｍｏｌ）の冷却（０℃）溶液に塩化トリチル（２４．２ｇ，８７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温にて一晩撹拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えて、反応液をクエンチし、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。真空下で濾過および濃縮し、粗生成物を得、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中、５０％酢酸エチル）によって精製し、標題の化合物（２４．８ｇ，７０ｍｍｏｌ，収率８０％）を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 243.2 [M - 4-アミノシクロヘキサノール]$^+$。

【０５５５】

Ｂ．　（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシ－Ｎ－トリチルシクロヘキサンアミン

ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の（１ｒ，４ｒ）－４－（トリチルアミノ）シクロヘキサノール（１５．０ｇ，４２ｍｍｏｌ）の冷却（０℃）溶液に、水素化ナトリウム（３．４ｇ，８４ｍｍｏｌ，鉱物油中、６０％）およびヨウ化エチル（７．２ｇ，４６ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。得られた混合物を室温にて窒素雰囲気下、一晩撹拌した。飽和塩化アンモニア水溶液を加え、反応液をクエンチし、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。真空下での濾過および濃縮により、粗生成物を得、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中、５％酢酸エチル）によって精製し、標題の化合物（１１．９ｇ，３１ｍｍｏｌ，収率７９％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.56-7.54 (m, 6H), 7.27-7.20 (m, 6H), 7.18-7.14 (m, 3H), 3.42-3.38 (q, 2H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 1.80-1.78 (m, 2H), 1.38 (s, 1H), 1.27-1.25 (m, 2H), 1.10 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 1.01-0.88 (m, 4H); MS (ESI) m/z 243.2 [M - 4-エトキシシクロヘキサンアミン]$^+$。

【０５５６】

Ｃ．　（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキサンアミン

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシ－Ｎ－トリチルシクロヘキサンアミン（１３．１ｇ，３４ｍｍｏｌ）の冷却（０℃）溶液に、トリフルオロ酢酸（１８ｍＬ）を０℃で加えた。得られた混合物は暗赤色であった。得られた混合物が無色になるまでトリエチルシラン（５ｍＬ）を加えた。反応液を０℃でさらに１５分間撹拌した。真空で全ての揮発性物質を除去した後、残渣を高真空下でさらに２時間乾燥させ、粗生成物を白色固体として得た。粗生成物を酢酸エチルおよび塩酸（１５０ｍＬ，０．２５ｍｏｌ／

Ｌ）に溶解させた。有機層を除去し、水層を酢酸エチルで２回洗浄した。高真空下で水層を濃縮し、所望のアミンの粗塩酸塩（６．１ｇ，３４ｍｍｏｌ，収率１００％）を白色固体として得、それを、さらなる精製はせずに、次のステップで用いた。MS (ESI) m/z 144.0 $[M+H]^+$。

【０５５７】

Ｄ．　４－クロロ－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

ＴＨＦ（１１５ｍＬ）中の、（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキサンアミン（６．８２ｇ，３７．９ｍｍｏｌ）および２，４－ジクロロピリミジン－５－カルボニトリル（６ｇ，３４．５ｍｍｏｌ）の冷却（－６０℃）溶液に、ＤＩＥＡ（１５．０２ｍＬ，８６ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた混合物を－６０℃で１時間撹拌し、次いで、一晩室温にまで加温した。得られた混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中、１４％酢酸エチル）によって精製した。生成物画分を合わせ、濃縮し、２－クロロ－４－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（３．３３ｇ，１１．８６ｍｍｏｌ，収率３４．４％）および４－クロロ－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（５．５ｇ，１９．５９ｍｍｏｌ，収率５６．８％；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.62 - 8.87 (m, 2 H), 3.61 - 3.86 (m, 1 H), 3.44 (dd, J=7.03, 2.34 Hz, 2 H), 3.12 - 3.26 (m, 1 H), 1.75 - 2.15 (m, 4 H), 1.13 - 1.44 (m, 4 H), 1.08 (td, J=6.93, 1.76 Hz, 3 H)；MS (ESI) m/z 281.1 $[M+1]^+$）を白色固体として得た。主要な異性体の位置化学は、４－クロロ－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（本書に記載のように合成）のプロトンスペクトルとの比較によって確認した。

【０５５８】

Ｅ．　（１Ｓ，３Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）シクロヘキサノール

エタノール（１００ｍＬ）中の（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロヘキサノール（５ｇ，４３．４ｍｍｏｌ；Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ：　Ａｓｙｍｍｅｔｒｙ　１５（２００４）２０５１－２０５６に記載のように調製した）および重炭酸ナトリウム（１２．０３ｇ，１４３ｍｍｏｌ）の懸濁液に、（クロロメチル）ベンゼン（１５．０１ｍＬ，１３０ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を一晩７５℃にて加熱した。ＬＣＭＳおよびＴＬＣによって示されるような反応の完了時に反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。次いで、残渣をＤＣＭ（２５０ｍＬ）に溶解させ、水酸化ナトリウム水溶液（１Ｎ，２×１００ｍＬ）および塩水（２×１００ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ，濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中、０％～８０％酢酸エチル）によって精製し、（１Ｓ，３Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）シクロヘキサノール（１１．７０ｇ，９１％）を濃黄色油として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.26 - 7.37 (m, 8H), 7.17 - 7.22 (m, 2H), 4.56 (d, J = 4.30 Hz, 1H), 3.57 (s, 4H), 3.16 - 3.26 (m, 1H), 2.41 (tt, J = 3.17, 11.86 Hz, 1H), 1.99 - 2.06 (m, 1H), 1.72 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 1.63 - 1.69 (m, 1H), 1.18 - 1.28 (m, 2H), 0.98 (t, 2H); MS (ESI) m/z 296.4 $[M+1]^+$。

【０５５９】

Ｆ．　（Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）シクロヘキサノン

乾燥ＤＣＭ（１５０ｍＬ）に塩化オキサリル（３．８１ｍＬ，４３．６ｍｍｏｌ）を溶解させ、－７８℃にまで冷却した。反応混合物に、乾燥ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のＤＭＳＯ（６．７５ｍＬ，９５．０ｍｍｏｌ）を滴下し、反応液を－７８℃で１５分間撹拌した。次に、さらなる漏斗を用いて、乾燥ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の（１Ｓ，３Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）シクロヘキサノール（１１．７ｇ，３９．６ｍｍｏｌ）を滴下し、反応液を－７８℃で１５分間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（２７．６ｍＬ，１９８ｍｍｏｌ）を加え、反応液を－７８℃で１時間撹拌した。ドライアイス浴を除去し、一晩、反応混合物を室温にまで加温し、撹拌した。反応混合物を塩水で洗浄し（５×５００ｍＬ）、有機層

を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮し、（Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）シクロヘキサノン（１０．２ｇ，８８％）を黄褐色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.26 - 7.39 (m, 8H), 7.17 - 7.25 (m, 2H), 3.56 - 3.70 (m, 4H), 2.71 - 2.81 (m, 1H), 2.60 - 2.69 (m, 1H), 2.25 - 2.42 (m, 2H), 2.04 - 2.11 (m, 1H), 1.88 - 1.99 (m, 2H), 1.69 - 1.82 (m, 1H), 1.18 - 1.33 (m, 1H); MS (ESI) m/z 294.4 $[M+1]^+$。

【０５６０】

Ｇ．　（３Ｒ，５Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジベンジル－１－オキサスピロ［２．５］オクタン－５－アミンおよび（３Ｓ，５Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジベンジル－１－オキサスピロ［２．５］オクタン－５－アミン

乾燥ＤＭＳＯ（２６０ｍＬ）中の（Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）シクロヘキサノン（１０．２ｇ，３４．８ｍｍｏｌ）およびヨウ化トリメチルスルホニウム（１４．９０ｇ，７３．０ｍｍｏｌ）の黄色溶液に、ナトリウム ｔｅｒｔ－ブトキシド（６．６８ｇ，６９．５ｍｍｏｌ）を室温で窒素雰囲気下、一度に加えた。反応混合物を室温にて一晩窒素下、撹拌した。ＬＣＭＳおよびＴＬＣによって示されるような反応の完了時に反応液を１Ｌの水でクエンチし、酢酸エチル（２×８００ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ，濃縮し、乾燥させて、（３Ｒ，５Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジベンジル－１－オキサスピロ［２．５］オクタン－５－アミンおよび（３Ｓ，５Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジベンジル－１－オキサスピロ［２．５］オクタン－５－アミン（１０．６ｇ，９９％）の混合物を黄色固体として得た。混合物を、さらなる精製はせずに、次のステップで用いた。MS (ESI) m/z 308.4 $[M+1]^+$。

【０５６１】

Ｈ．　（１Ｒ，３Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）－１－メチルシクロヘキサノールおよび（１Ｓ，３Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）－１－メチルシクロヘキサノール

ＴＨＦ（２３０ｍＬ）中の、固体の水素化リチウムアルミニウム（９５％ＬＡＨ，３．４７ｇ，８７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＨＦ（２３０ｍＬ）中の、（３Ｒ，５Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジベンジル－１－オキサスピロ［２．５］オクタン－５－アミンおよび（３Ｓ，５Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジベンジル－１－オキサスピロ［２．５］オクタン－５－アミン（１０．６９ｇ，３４．８ｍｍｏｌ）の上記混合物の透明淡黄色溶液を、０℃で窒素下、非常にゆっくり加えた。反応混合物を室温にし、次いで、一晩窒素下、６５℃で加熱した。ＬＣＭＳおよびＴＬＣによって示されるような反応の完了時に、反応混合物を丸底フラスコに移し、次いで、ＴＨＦ（１００ｍＬ）で希釈し、０℃にまで冷却し、撹拌しながら、反応液が泡立ちを停止するまで硫酸ナトリウムの飽和水溶液を滴下した。混合物を一晩室温で撹拌し、次いで、セライトを介して、粗いフリット漏斗にて丸底フラスコへと濾過した。濾過固形物をＴＨＦで完全に洗浄し、無色濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中、０％～６０％酢酸エチル）によって精製し、より速く溶出する異性体（１Ｒ，３Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）－１－メチルシクロヘキサノール（５．５ｇ，５０％；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.25 - 7.36 (m, 8H), 7.15 - 7.21 (m, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.55 (s, 4H), 2.86 (tt, J=3.37, 12.06 Hz, 1H), 1.70 - 1.81 (m, 2H), 1.38 - 1.49 (m, 3H), 1.32 (t, J = 12.30 Hz, 1H), 1.15 - 1.27 (m, 2H), 1.12 (s, 3H); MS (ESI) m/z 310.4 $[M+1]^+$）を白色固体として、次いで、より遅く溶出する異性体（１Ｓ，３Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）－１－メチルシクロヘキサノール（５．１ｇ，４７％；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.26 - 7.36 (m, 8H), 7.16 - 7.23 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 3.49 - 3.63 (m, 4H), 2.46 (d, J = 8.98 Hz, 1H), 1.67 - 1.80 (m, 2H), 1.59 (d, J=9.76 Hz, 1H), 1.33 - 1.47 (m, 2H), 1.17 - 1.30 (m, 2H), 0.98 - 1.13 (m, 1H), 0.89 (s, 3H); MS (ESI) m/z 310.4 $[M+1]^+$）を濃黄色油として得た。アミノアルコールの位置化学を検証するために、ＣＯＳＹＮＭＲ実験および上記^{1}Ｈ ＮＭＲデータを用いた。より遅く溶出する異性体については、アミノ基のシクロヘキシル－炭素上のプロトンとメチル基の炭素のプロトンとの間のＮＯＥ（ＮＯＥＳＹ実験を介して）を観察した。これは、これら２つの官能基の間のシスの

関係を検証し（トランスの関係は、この空間的な近接を欠いているため、このような効果は示さない）、今度は、この異性体が（１Ｓ，３Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）－１－メチルシクロヘキサノールであることを確認する。

【０５６２】

Ｉ．　（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノ－１－メチルシクロヘキサノール

エタノール（１５０ｍＬ）中の（１Ｓ，３Ｒ）－３－（ジベンジルアミノ）－１－メチルシクロヘキサノール（５．０ｇ，１６．１６ｍｍｏｌ）の溶液を水酸化パラジウム炭素で処理し、水素ガスで充填されたバルーン下、一晩撹拌した。ＬＣＭＳによって示されるように反応の完了時、セライトパッドを介して反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、（１Ｒ，３Ｒ）－３－アミノ－１－メチルシクロヘキサノール（１．３ｇ，６２％）を濃黄色油として得た。^{1}H NMR (400Mhz, DMSO-d_6) δ ppm 2.87 (br. s., 1H), 1.64 - 1.74 (m, 1H), 1.47 - 1.59 (m, 2H), 1.21-1.40 (m, 4H), 1.11 - 1.20 (m, 1H), 1.02 (s, 3H); MS (ESI) m/z 130.2 $[M+1]^+$。

【０５６３】

Ｊ．　２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

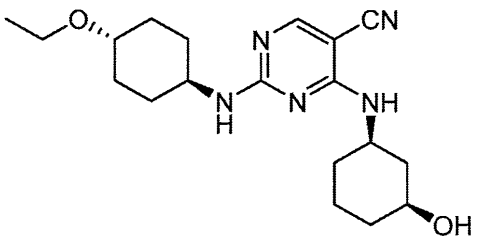
ネジ蓋付きガラスビンで、ＤＭＦ（３．５ｍＬ）中、４－クロロ－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（３５０ｍｇ，１．２４７ｍｍｏｌ）、（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノ－１－メチルシクロヘキサノール（２４２ｍｇ，１．８７０ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（０．３２７ｍＬ，１．８７０ｍｍｏｌ）を溶解させた。反応混合物を７０℃で４時間撹拌した。ＬＣＭＳおよびＴＬＣによって示されるように反応の完了後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣を、ヘキサン中、０～１００％酢酸エチルの濃度勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物画分を合わせ、濃縮し、２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（０．３５６ｇ，収率７６％，純度９８．０％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.09 - 8.24 (m, 1H), 7.28 - 7.63 (m, 2H), 4.71 - 4.90 (m, 1H), 4.21 (d, J = 3.51 Hz, 1H), 3.57 - 3.78 (m, 1H), 3.43 (q, J = 7.03 Hz, 2H), 3.11 - 3.23 (m, 1H), 1.78 - 2.02 (m, 4H), 1.48 - 1.74 (m, 5H), 1.16 - 1.47 (m, 6H), 1.11 - 1.16 (m, 4H), 1.08 (t, 3H); MS (ESI) m/z 374.5 $[M+1]^+$。

【０５６４】

＜実施例２１：　２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル＞

【０５６５】

【化１２３】



【０５６６】

Ａ．　２－クロロ－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリルおよび４－クロロ－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

無水エタノール（５ｍＬ）中の２，４－ジクロロピリミジン－５－カルボニトリル（９００ｍｇ，５．１７ｍｍｏｌ）および無水エタノール（５ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノ－シクロヘキサノール（６２４ｍｇ，５．４３ｍｍｏｌ；Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ：　Ａｓｙｍｍｅｔｒｙ　１５（２００４）２０５１－２０５６に記載のように調製した）を－６０℃で混合し、次いで、ＤＩＥＡ（１．０ｇ，７．７５ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を－６０℃で１時間撹拌し、次いで、室温にて一晩撹拌した。揮発性物質の画分を除去し、残渣をシリカゲル（石油エーテル中、９．１％～３３％酢酸エチルで溶出）で精製し、４－クロロ－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（６００ｍｇ，２．３８ｍｍｏｌ，収率４６％）を白色固体として、および、２－クロロ－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（２７０ｍｇ，１．０７ｍｍｏｌ，収率２０％；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.55 (s, 1 H), 8.46 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 4.83 (d, J=3.90 Hz, 1 H), 3.95 - 4.11 (m, 1 H), 3.45 - 3.61 (m, 1 H), 1.93 (d, J=11.71 Hz, 1 H), 1.60 - 1.84 (m, 3 H), 1.03 - 1.50 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 253.2 [M+1]$^{+}$）を白色固体として得た。マイナーな部位異性体の位置化学は、以下のステップＢにて確認した。

【０５６７】

Ｂ．　（１Ｓ，３Ｒ）－３－（５－（アミノメチル）ピリミジン－４－イルアミノ）シクロヘキサノール

エタノール（４ｍＬ）中の２－クロロ－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシル－アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（７０Ｍｇ，０．２７７ｍｍｏｌ）および水酸化アンモニウム（５００μＬ，１２．８４ｍｍｏｌ）の混合物に、ラネーニッケル（１６．２６ｍｇ，０．２７７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を出し、次いで、水素バルーン下、常圧、周囲温度で、一晩撹拌した。エタノールを真空で除去し、逆相分取ＨＰＬＣ（５～８０％アセトニトリル＋０．１％ＴＦＡ水溶液＋０．１％ＴＦＡ，３０分）を用いて、残っている残渣を精製した。生成物を含む画分を減圧下で濃縮した。得られた残渣をメタノール（５ｍＬ）に再溶解させ、ＴＦＡ除去（０．９ｍｍｏｌ重炭酸塩当量）のためにＶａｒｉａｎ　ＳｔｒａｔｏＳｐｈｅｒｅｓ　ＨＣＯ３樹脂ＳＰＥチューブに通し、次いで、減圧下で濃縮し、標題の化合物を油として得、これは、ＮＭＲの目的のみに用いられた。^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトルにおける２つの異なる芳香族のピークの存在によって、および、Ｃ５メチレン水素間のＮＯＥシグナルを観察することおよびＮＯＥＳＹスペクトルにおけるこれらの芳香族のピークのうちの１つのみを観察することによって、位置化学を確認した。^{1}H NMR (400Mhz, DMSO-d_6) δ ppm 8.32 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.32 (d, J=7.48 Hz, 1 H), 4.67 (d, J=3.87 Hz, 1 H), 3.88 - 4.01 (m, 1 H), 3.59 (s, 2 H), 3.49 (d, J=3.61 Hz, 1 H), 2.06 - 2.16 (m, 1 H), 1.99 (br. s., 2 H), 1.81 (t, J=13.28 Hz, 2 H), 1.69 (dt, J=13.35, 3.51 Hz, 1 H), 1.01 - 1.35 (m, 4 H)。MS (ESI) m/z 223.5 [M+1]$^{+}$。

【０５６８】

Ｃ．　２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

無水ｎ－ブタノール（１０ｍＬ）中で、２－クロロ－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（２７０ｍｇ，１．０７ｍｍｏｌ）、（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキサンアミン塩酸塩（２８９ｍｇ，１．６０ｍｍｏｌ；本書に記載のように合成）および炭酸セシウム（６９８ｍｇ，２．１４ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で１日間撹拌し、次いで、１２０℃で５時間撹拌した。混合物を水とＤＣＭとの間で抽出した。有機層を合わせ、濃縮し、シリカゲル（石油エーテル中、９．１％～３３％酢酸エチルで溶出）で精製し、２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシル－アミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（２０２ｍｇ，０．５６ｍｍｏｌ，収率５２％）を白色粉末として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.10 (s,

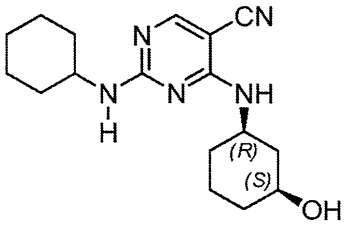
1H), 6.95 (s, 1H), 4.51 (d, J=3.6, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.58-3.55 (m,1H), 3.47 (q, J=6.8, 2H), 3.24-3.19 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 5H), 1.73 (s, 3H), 1.47-1.25 (m, 8H), 1.10 (t, J=7.2, 3H); MS(ESI): m/z 359.9 $[M+1]^+$。

【０５６９】

＜実施例２２：　２－（シクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル＞

【０５７０】

【化１２４】



【０５７１】

Ａ．　２－（シクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシル－アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

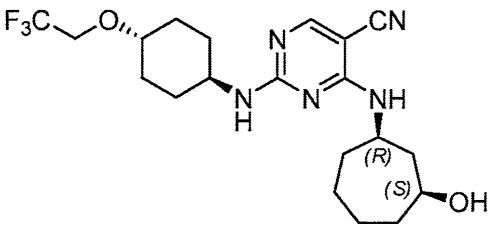
ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の、シクロヘキサンアミン（０．１８１ｍＬ，１．５８３ｍｍｏｌ），２－クロロ－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（０．２００ｇ，０．７９１ｍｍｏｌ；本書に記載のように合成）およびＤＩＥＡ（０．２７６ｍＬ，１．５８３ｍｍｏｌ）の溶液を７０℃で一晩加熱した。ＬＣＭＳおよびＴＬＣによって示されるように反応の完了後、反応混合物を室温にまで冷却し、濃縮した。得られた粗物質を、ヘキサン中０％～７０％の酢酸エチル（１０％アンモニア飽和メタノールを含む）の濃度勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物画分を合わせ、濃縮し、２－（シクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（０．２２０ｇ，収率８８％，純度９８．１％）を淡黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 - 8.21 (m, 1H), 7.08 - 7.56 (m, 2H), 4.74 (d, J=3.90 Hz, 1H), 3.93 - 4.13 (m, 1H), 3.44 - 3.77 (m, 2H), 1.83 - 2.02 (m, 2H), 1.65 - 1.82 (m, 6H), 1.58 (d, J = 14.84 Hz, 1H), 1.32 - 1.45 (m, 2H), 1.08 - 1.30 (m, 7H); MS (ESI) m/z 316.4 $[M+1]^+$。

【０５７２】

＜実施例２３：　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１Ｒ，４Ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル＞

【０５７３】

【化１２５】



【０５７４】

Ａ．　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－クロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル（０．４ｇ，２．１５５ｍｍｏｌ）および（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロヘプタノール塩酸塩（０．４２８ｇ，２．５９ｍｍｏｌ；本書に記載のように合成）の撹拌溶液にＤＩＥＡ（１．１２６ｍＬ，６．４６ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応の完了を示す。反応混合物を室温にまで冷却し、水（５０ｍＬ）に注いだ。懸濁液を５分間撹拌し、次いで、濾過し、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル（０．４０４ｇ，１．４５１ｍｍｏｌ，収率６７．４％）を、オフホワイトの固体として得た。^{1}H NMR (DMSO-d_6 ,400 MHz): δ ppm 8.39 (s, 1 H), 8.00 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 4.63 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 4.21 (br. s., 1 H), 3.74 (td, J=8.5, 4.1 Hz, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 1.66 - 1.97 (m, 5 H), 1.35 - 1.66 ppm (m, 5 H); MS (ESI) m/z 138.1 $[M+1]^+$。

【０５７５】

Ｂ．　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

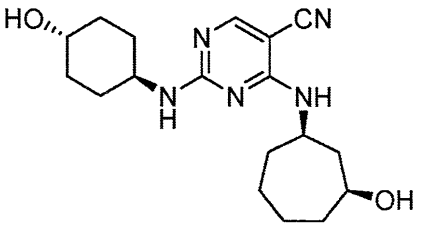
ＮＭＰ（７ｍＬ）に、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル（３８１ｍｇ，１．３６９ｍｍｏｌ）を溶解させた。次いで、０℃で、ｍＣＰＢＡ（６７５ｍｇ，３．０１ｍｍｏｌ）を一度に加え、反応液を室温で９０分間撹拌した。反応混合物に、（１ｒ，４ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキサンアミン（０．４０５ｇ，２．０５４ｍｍｏｌ）（本書に記載のように調製）およびＤＩＥＡ（０．９５６ｍＬ，５．４８ｍｍｏｌ）を加え、室温で５分間撹拌した。反応混合物を８０℃で３０分間さらに撹拌し、その後、ＬＣＭＳが反応の完了を示した。反応混合物を室温にまで冷却し、水（３０ｍＬ）で希釈した。混合物を室温で４時間保ち、その間に、所望の生成物が沈殿した。生成物を濾過し、回収した固形物を水、次いでヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させて、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１Ｒ，４Ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（０．４４４ｇ，１．０３９ｍｍｏｌ，収率７６％）を黄褐色固体として得た。^{1}H NMR (DMSO-d_6 ,400 MHz): δ ppm 8.08 - 8.22 (m, 1 H), 7.06 - 7.59 (m, 2 H), 4.51-4.60 (m, 1 H), 4.01 - 4.24 (m, 1 H), 3.54 - 3.78 (m, 2 H), 3.44 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 3.11 - 3.24 (m, 1 H), 1.88 - 2.05 (m, 4 H), 1.12 - 1.88 (m, 14 H), 1.08 ppm (t, J=7.0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 374.2 $[M+1]^+$。

【０５７６】

＜実施例２４：　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル＞

【０５７７】

【化１２６】



【０５７８】

Ａ．　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボニトリル

ＮＭＰ（１０ｍＬ）に、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル（４５７ｍｇ，１．６４２ｍｍ

ｏｌ；本書に記載のように合成）を溶解させた。次いで、０℃で、ｍＣＰＢＡ（７３６ｍｇ，３．２８ｍｍｏｌ）を一度に加え、反応液を室温で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、出発物質の消費と、スルホン中間体の形成とを示した。この反応液を、さらなる精製はせずに次のステップに渡した。

【０５７９】

Ｂ．　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

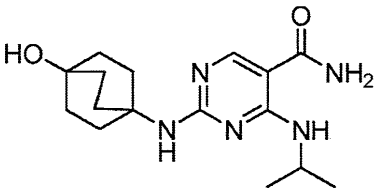
前のステップの反応混合物に、（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキサノール塩酸塩（０．３７４ｇ，２．４６５ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１．４３５ｍＬ，８．２２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で１時間撹拌し、次いで、反応混合物を室温にまで冷却した。溶媒を減圧下で濃縮し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ中、０～１０％アンモニア飽和メタノール）によって精製し、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（０．２５０ｇ，０．７２４ｍｍｏｌ，収率４４．０％）を黄褐色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 - 8.21 (m, 1H), 7.05 - 7.55 (m, 2H), 4.52 - 4.59 (m, 2H), 4.02 - 4.25 (m, 1H), 3.51 - 3.79 (m, 2H), 3.35 - 3.42 (m, 1H), 1.75 - 1.97 (m, 8H), 1.39 - 1.70 (m, 6H), 1.14 - 1.31 (m, 4H); MS (ESI) m/z 346.1 $[M+1]^+$。

【０５８０】

＜実施例２５：　２－（４－ヒドロキシビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イルアミノ）－４－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０５８１】

【化１２７】



【０５８２】

Ａ．　ジメチル シクロヘキサン－１，４－ジカルボキレート

無水メタノール（８００ｍＬ）中のシクロヘキサン－１，４－ジカルボン酸の撹拌溶液（１００ｇ、０．５８ｍｏｌ）に、０℃で、二塩化硫黄（２０８ｇ、１．７５ｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、一晩室温で撹拌した。続いて溶液を濃縮し、残渣を水に流し込んだ。混合物を、酢酸エチル（３×２００ｍＬ）を用いて抽出した。合わせた有機層を、塩水を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。減圧下で濃縮することにより、ジメチル シクロヘキサン－１，４－ジカルボキレート（１０５ｇ、０．５３ｍｏｌ、収率９０．５％）を得、これをさらに精製することなく次のステップに用いた。

【０５８３】

Ｂ．　ジメチル １－（２－クロロエチル）シクロヘキサン－１，４－ジカルボキレート

無水ＴＨＦ（５００ｍＬ）中のジイソプロピルアミン（８８ｍＬ、０．６２ｍｏｌ）の溶液に、－７８℃で、２０分以上かけてｎ－ブチルリチウム（２４０ｍＬ、０．６ｍｏｌ、ヘキサン中の２．５Ｍの溶液）を添加した。混合物を、３０分間、窒素下において０℃で撹拌した。無水ＴＨＦ（８００ｍＬ）中のシクロヘキサン－１，４－ジカルボキレート（１００ｇ、０．５ｍｏｌ）およびヘキサメチルホスホルアミド（３６０ｍＬ、２ｍｏｌ）の混合物に、リチウムジイソプロピルアミン（上記において新たに調製した）を、－４０℃で、３０分以上かけて添加した。この温度で１時間撹拌した後、１－ブロモ－２－ク

ロロエタン（４２ｍＬ、０．５ｍｏｌ）を１時間以上かけて添加した。混合物を－７８℃で３時間攪拌し、続いて室温まで温め、一晩攪拌した。反応混合物に、塩酸水溶液（３Ｎ、４２０ｍＬ）を添加し、混合物を１０分間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて除去した。水層を、酢酸エチル（３×２００ｍＬ）を用いて抽出し、合わせた抽出物を、塩水（２×３００ｍＬ）を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で濃縮することにより、ジメチル－１－（２－クロロエチル）シクロヘキサン－１，４－ジカルボキシレート（１１６ｇ、収率８８％）を得、これをさらに精製することなく次のステップに用いた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.72 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.46-3.42 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 3H), 2.05-1.85 (m, 4H), 1.58-1.42 (m, 2H), 1.25-1.15 (m, 2H)。

【０５８４】

Ｃ．　ジメチル－ビシクロ［２．２．２］オクタン－１，４－ジカルボキシレート

無水ＴＨＦ（５００ｍＬ）中のジイソプロピルアミンの溶液（７７ｍＬ、０．５４ｍｏｌ）に、ｎ－ブチルリチウム（２１０ｍＬ、０．５３ｍｏｌ、ヘキサン中の２．５Ｍの溶液）を、－７８℃で、２０分以上かけて添加した。続いて混合物を、３０分間、窒素下において０℃で攪拌した。無水ＴＨＦ（８００ｍＬ）中のジメチル－１－（２－クロロエチル）シクロヘキサン－１，４－ジカルボキシレート（１１６ｇ、０．４４ｍｏｌ）およびヘキサメチルホスホルアミド（３１７ｍＬ、１．７ｍｏｌ）混合物に、リチウムジイソプロピルアミン（上記において新たに調製した）を、－４０℃で、３０分以上かけて添加した。混合物を－７８℃で２時間攪拌し、続いて室温まで温まるように、一晩攪拌した。反応混合物に、飽和塩化アンモニウム水溶液（２００ｍＬ）を添加し、混合物を１０分間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて除去した。水層を、酢酸エチル（３×２００ｍＬ）を用いて抽出した。合わせた抽出物を、塩水（２×３００ｍＬ）を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で濃縮することにより粗生成物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の１０％酢酸エチル）によって精製して、標題の化合物（５８ｇ、０．２５ｍｏｌ、２つのステップにおいて収率５０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.65 (s, 6H), 1.81 (s, 12H)。

【０５８５】

Ｄ．　４－（メトキシカルボニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸

メタノール（６００ｍＬ）中のジメチル－ビシクロ［２．２．２］オクタン－１，４－ジカルボキシレート（５８ｇ、０．２５ｍｏｌ）の溶液を、還流下で加熱した。この溶液に、メタノール（１００ｍＬ）および水（１２ｍＬ）中の水酸化カリウム（９．８ｇ、０．１７５ｍｏｌ）の溶液を３０分以上かけて添加した。反応混合物を２４時間還流した。続いて溶媒を除去し、残渣を水で希釈した。出発物質（２２．０ｇ）を回収するために、水溶液を、酢酸エチル（２×２００ｍＬ）を用いて抽出し、水層を、塩酸を添加することによってｐＨ３まで酸性化した。沈殿が形成され、酢酸エチル（３×３００ｍＬ）を用いて抽出した。合わせた有機層を、塩水を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、標題の生成物（３０．０ｇ、０．１４ｍｏｌ、収率５５％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.65 (s, 3H), 1.81 (s. 12H); MS (ESI) m/z 211.3 $[M-H]^-$。

【０５８６】

Ｅ．　メチル－４－ブロモビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボキシレート

アセトン（８０ｍＬ）中の４－（メトキシカルボニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸（１１．０ｇ、５．１８ｍｍｏｌ）の懸濁液に、１Ｍの水酸化ナトリウム（５１．８ｍＬ、５１．８ｍｍｏｌ）を添加した。続いて水（１０ｍＬ）中の硝酸銀（８．８ｇ、５１．９ｍｏｌ）の溶液を添加した。形成された沈殿を、濾過によって回収し、水、アセトンおよびジエチルエーテルを用いて洗浄し、４時間、１１５℃で、真空中で乾燥した。得られた（４－（メトキシカルボニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボニルオキシ）銀（１５．３ｇ、４７．９ｍｍｏｌ）をヘキサン（１２５ｍＬ）に懸濁し、臭素（７．７ｇ、４８．１ｍｍｏｌ）を、３０分以上かけて反応混合物に室温で添加した。添加を完了した後、反応混合物をさらに３０分間室温で攪拌した。反応混合物を、固体を除去するために濾過し、濾過ケーキを、ヘキサン（４×１５０ｍＬ）を用い

て洗浄した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム（２×１５０ｍＬ）および塩水（２００ｍＬ）を用いて洗浄し、続いて硫酸マグネシウムで乾燥した。真空下で濃縮することにより粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の５％酢酸エチル）によって精製して、標題の化合物（４．２ｇ、０．１７ｍｏｌ、２つのステップにおいて収率３３％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.64 (s, 3H), 2.27-2.20 (m, 6H), 1.98-1.94 (m. 6H)。

【０５８７】

Ｆ．　４－ヒドロキシビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸

メチル－４－ブロモビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボキレート（１７ｇ、６９．０ｍｏｌ）を、水酸化ナトリウム水溶液（１５００ｍＬ、１％）中で２４時間還流した。冷却後、塩酸（６Ｎ、１００ｍＬ）を用いて反応溶液を酸性化し、ジエチルエーテル（６×５００ｍＬ）を用いて抽出した。合わせたエーテル層を、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、標題の化合物（１０．４ｇ、６１．１ｍｏｌ、収率８９％）を得、これをさらに精製することなく次のステップに用いた。MS (ESI) m/z 169.2 $[M-H]^-$。

【０５８８】

Ｇ．　ベンジル－４－ヒドロキシビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イルカルバメート

ジオキサン（１５０ｍＬ）中の４－ヒドロキシビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸（１０．４ｇ、６１．１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＥＡ（１１．８ｇ、９１．５ｍｍｏｌ）、ジフェニルホスホリルアジド（２５ｇ、９１．５ｍｍｏｌ）およびベンジルアルコール（１３１ｇ、１．２２ｍｏｌ）を添加した。混合物を、一晩８０℃で攪拌した。続いて反応物を減圧下で濃縮して、ジオキサンおよびベンジルアルコール除去した（１００℃、２ｍｍＨｇ）。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中の５％メタノール）によって精製し、標題の生成物（１５．４ｇ、５４ｍｍｏｌ、収率９１％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.35-7.30 (m, 5H), 5.03 (s. 2H), 4.55 (br s, 1H), 2.01-1.95 (m, 6H), 1.77-1.72 (m, 6H); MS (ESI) m/z 276.3 $[M+H]^+$。

【０５８９】

Ｈ．　４－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－１－オール塩酸塩

メタノール（２００ｍＬ）中のベンジル－４－ヒドロキシビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イルカルバメートの溶液（１４．８ｇ、５３ｍｍｏｌ）に、パラジウムチャコール（０．５ｇ、１０％）を添加した。反応混合物を、水素雰囲気下（５０Ｐｓｉ）、５０℃で一晩撹拌し、セライトを通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣をメタノール中の塩酸（１０％、５０ｍＬ）に添加した。混合物を室温で２時間攪拌した。続いて混合物を再び濃縮し、ＴＨＦ（２０ｍＬ）を添加した。混合物を１時間室温で攪拌し、沈殿を回収し、乾燥して、標題の生成物（６．７ｇ、３６ｍｍｏｌ、収率７０％）を得た。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.00 (s, 3H), 4.48 (br s,1H) ,1.76-1.80 (m, 6H), 1.58-1.61 (m, 6H)。MS (ESI) m/z 142.1$[M+1]^+$。

【０５９０】

Ｉ．　エチル－４－（イソプロピルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキレート

エタノール（１４０ｍＬ）中の、エチル－４－クロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキレート（１０ｇ、４３．０ｍｍｏｌ）、プロパン－２－アミン（４．２１ｍＬ、４９．４ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（９．７６ｍＬ、５５．９ｍｍｏｌ）の混合物を、一晩６０℃で加熱した。室温まで冷却後、溶媒を減圧下で濃縮し、水を添加した。酢酸エチルを用いて水層を３回抽出し、合わせた有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過および蒸発させて、エチル－４－（イソプロピルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキレート（１０．１０ｇ、３９．５ｍｍｏｌ、収率９２％）を無色の油として得た。MS (ESI) m/z 256.1 $[M+1]^+$。

【０５９１】

Ｊ．　４－（イソプロピルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸

丸底フラスコ中で、エチル－４－（イソプロピルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキレート（１０．９７ｇ、４３．０ｍｍｏｌ）をエタノール（１５０ｍＬ）に溶解させ、次いで水酸化ナトリウム水溶液（１Ｍ、１２９ｍＬ、１２９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、室温で一晩攪拌し、続いて溶媒を減圧下で蒸発させた。クエン酸水溶液（２Ｍ、１２９ｍｌ、２５８ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加し、得られた混合物を、室温で０．５時間攪拌した。懸濁液を濾過し、固体を水（２×５０ｍＬ）で２回洗浄し、続いて一晩４５℃で、真空オーブン中で乾燥し、４－（イソプロピルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸（８．３８ｇ、３６．９ｍｍｏｌ、収率８６％）を得た；MS (ESI) m/z 228.4 $[M+1]^+$。

【０５９２】

Ｋ．　４－（イソプロピルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド

４－（イソプロピルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸（８．３８ｇ、３６．９ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（２１．０３ｇ、５５．３ｍｍｏｌ）を、２５０ｍＬの丸底フラスコにおいて混合し、次いでＤＭＦ（９２ｍＬ）を添加した。その後、アンモニア塩酸塩（９．８６ｇ、１８４ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（３２ｍＬ、１８４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を一晩室温で攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮し、水（１５０ｍＬ）を添加した。得られた懸濁液を濾過し、水で洗浄し、高真空下で一晩乾燥して、４－（イソプロピルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（８ｇ、３５．４ｍｍｏｌ、収率９６％）を得た;MS (ESI) m/z 227.4 $[M+1]^+$。

【０５９３】

Ｌ．　４－（イソプロピルアミノ）－２－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミドおよび４－（イソプロピルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＮＭＰ（６ｍＬ）中の、４－（イソプロピルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（６４１ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）の溶液に、ｍＣＰＢＡ（８５２ｍｇ、４．２ｍｍｏｌ、純度８５％）を、０℃において添加した。反応溶液を、室温で一時間攪拌した。続いて水（２５ｍｌ）を添加したが、当該水は短い時間で懸濁液を溶解し、別の厚い沈殿を形成するのみであった。当該別の厚い沈殿を濾過除去した。得られた濾液を減圧下で濃縮して、標題の混合物をＮＭＰ中で得た。当該化合物をさらに精製することなく次のステップに用いた。MS (ESI) m/z 243.3, 259.2 $[M+1]^+$。

【０５９４】

Ｍ．　２－（４－ヒドロキシビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イルアミノ）－４－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

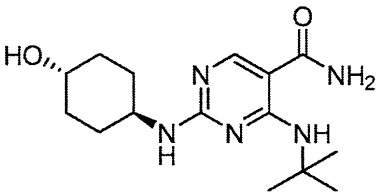
ＮＭＰ（前のステップ由来、２．８ｍｍｏｌ）中の４－（イソプロピルアミノ）－２－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミドおよび４－（イソプロピルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミドの溶液に、４－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－１－オール塩酸塩（５００ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１．１ｇ、８．４ｍｍｏｌ）を添加し、３日間１００℃で加熱した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィーによって精製し、最終生成物（７４．１ｍｇ、収率８．２％）を得た。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 8.88 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.5-6.5 (br s, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.11 (brs, 1H), 2.05-1.97 (m, 6H), 1.61-1.54 (m, 6H), 1.24-1.12(m, 6H); MS (ESI) m/z 320.2 $[M+H]^+$;２１４ｎｍにおいて純度＝９６．５％、２５４ｎｍにおいて純度＝９７．７％。

【０５９５】

＜実施例２６：　４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０５９６】

【化１２８】



【０５９７】

Ａ．　エチル－４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキレート

エタノール（２０ｍＬ）中のエチル－４－クロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキレート（３ｇ、１２．８９ｍｍｏｌ）、２－メチルプロパン－２－アミン（１．５６５ｍＬ、１４．８３ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（２．９３ｍＬ、１６．７６ｍｍｏｌ）の混合物を一晩６０℃で加熱した。室温まで冷却後、溶媒を減圧下で濃縮し、水を添加した。酢酸エチルを用いて水層を３回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、エチル－４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキレート（３．２０ｇ、１１．８６ｍｍｏｌ、収率９２％）を無色の油として得た。MS (ESI) m/z 269.5 $[M+1]^+$。

【０５９８】

Ｂ．　４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸

丸底フラスコ中で、エチル－４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキレート（３．２ｇ、１１．８８ｍｍｏｌ）をエタノール（４０ｍＬ）に溶解させ、次いで１Ｍの水酸化ナトリウム水溶液（３５．６ｍＬ、３５．６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、室温で一晩攪拌し、続いて溶媒を減圧下で蒸発させた。２Ｍのクエン酸水溶液（３５．６ｍＬ、７１．３ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加し、得られた混合物を０．５時間室温で攪拌した。懸濁液を濾過し、固形物を水（２×５０ｍＬ）で２回洗浄し、続いて一晩４５℃で、真空オーブン中で乾燥し、４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸（２．８３ｇ、１１．７３ｍｍｏｌ、収率９９％）を得た。MS (ESI) m/z 242.3 $[M+1]^+$。

【０５９９】

Ｃ．　４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド

４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸（２．８３ｇ、１１．７３ｍｍｏｌ）と、２－（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルイソウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩(Ｖ)（６．６９ｇ、１７．５９ｍｍｏｌ）とを、２５０ｍＬの丸底フラスコにおいて混合し、次いでＤＭＦ（２９ｍＬ）を添加した。その後、アンモニア塩酸塩（３．１４ｇ、５８．６ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１０．２１ｍＬ、５８．６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を一晩室温で攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮し、水（１５０ｍＬ）を添加した。得られた懸濁液を濾過し、水で洗浄し、高真空下で一晩乾燥して、４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（２．５４ｇ、１０．５７ｍｍｏｌ、収率９０％）を得た。MS (ESI) m/z 241.2 $[M+1]^+$。

【０６００】

Ｄ．　４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＮＭＰ（５ｍＬ）中の４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．６ｇ、２．４９７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ｍＣＰＢＡ（０．８３９ｇ、３．７４ｍｍｏｌ）を０℃において添加し、１時間室温で攪拌し続けた。

ＬＣＭＳは、所望の生成物への完全な転換を示した。反応混合物を、さらに精製することなく次の反応に用いた。MS (ESI) m/z 273.2 $[M+1]^+$。

【０６０１】

Ｅ．　４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

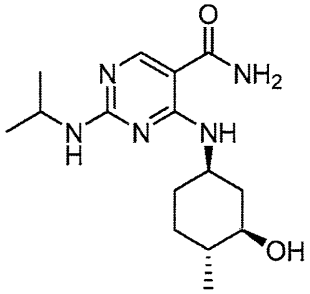
前のステップからの４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミドの溶液に、ＤＩＥＡ（２．１８１ｍＬ、１２．４９ｍｍｏｌ）および（１ｒ、４ｒ）－４－アミノシクロヘキサノール塩酸塩（０．５６８ｇ、３．７５ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を１６時間、９０℃で攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた残渣を逆相分取ＨＰＬＣ（０～５０％のアセトニトリル＋０．１％ＴＦＡ水溶液＋０．１％ＴＦＡ、３０分間にわたる）を用いて精製した。生成物を含んでいる画分を減圧下で濃縮した。得られた残渣をメタノール（５ｍＬ）に再溶解し、Ｖａｒｉａｎ ＳｔｒａｔｏＳｐｈｅｒｅｓ ＨＣＯ３樹脂ＳＰＥチューブ（０．９ｍｍｏｌ重炭酸塩相当）に通してＴＦＡを除去し、続いて減圧下で濃縮して４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．３５０ｇ、１．１３９ｍｍｏｌ、収率４５．６％）を得た。^{1}H NMR (DMSO-d_6 ,400 MHz) δ ppm 0.82 - 0.88 (m, 1 H) 1.14 - 1.30 (m, 5 H) 1.42 (s, 9 H) 1.85 (d, J=4.30 Hz, 4 H) 3.38 (br. s, 1 H) 3.59 (d, J=7.42 Hz, 1 H) 4.54 (s, 1 H) 7.02 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 9.18 (s, 1 H); MS(ESI): m/z 308.1 $[M+1]^+$。

【０６０２】

＜実施例２７：　４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０６０３】

【化１２９】



【０６０４】

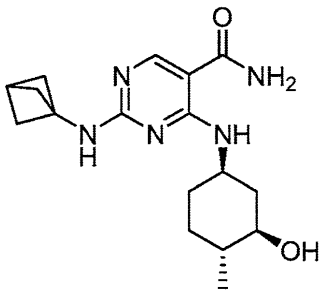
Ａ．　４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル

ＤＭＦ（２．４ｍＬ）中の４－クロロ－２－（メチルチオ）－ピリミジン－５－カルボニトリル（３１０ｍｇ、１．６７０ｍｍｏｌ）および（１Ｒ，２Ｒ，５Ｒ）－５－アミノ－２－メチルシクロ－ヘキサノール塩酸塩（３０４ｍｇ、１．８３７ｍｍｏｌ；本書に記載したとおり合成）の攪拌溶液に、ＤＩＥＡ（０．８７３ｍＬ、５．０１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を２時間、６０℃で攪拌した。ＬＣＭＳは反応が完了していることを示した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を１５０ｍＬの酢酸エチルおよび５０ｍＬの水で希釈した。層を分離し、水層を７５ｍＬの酢酸エチルを用いて抽出した。合わせた酢酸エチル層を塩水（２×５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、油状物まで濃縮し、油状物を固化して、４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル（４１８ｍｇ、１．５０３ｍｍｏｌ、収率９０％）を得た。MS (ESI) m/z 279.3 $[M+1]^+$。

【０６０５】

Ｂ．　４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミ

ノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボニトリル
ＮＭＰ（５ｍＬ）中の４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル（４００ｍｇ、１．４３７ｍｍｏｌ）の溶液に、ｍＣＰＢＡ（８０５ｍｇ、３．５９ｍｍｏｌ）を、０℃において添加し、反応液を室温で３時間攪拌した。得られた溶液を、さらに精製することなく次のステップに直接用いた。MS (ESI) m/z 311.4 $[M+1]^+$。
【０６０６】
Ｃ．　４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル
前のステップからの４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルスルホニル）－５－カルボニトリル（４４６ｍｇ、１．４３７ｍｍｏｌ）の溶液に、プロパン－２－アミン（０．３６７ｍＬ、４．３１ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１．００４ｍＬ、５．７５ｍｍｏｌ）を添加した。反応液を、４時間８０℃で攪拌し、周囲温度まで冷却した後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～９０％酢酸エチル）によって精製し、４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（３８１ｍｇ、１．３１７ｍｍｏｌ、収率９２％）を得た。MS (ESI) m/z 290.2 $[M+1]^+$。
【０６０７】
Ｄ．　４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド
４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（０．３８ｇ、１．３１３ｍｍｏｌ）をＤＭＳＯ（５ｍＬ）中に溶解した。この溶液に、５０％の水酸化ナトリウム水溶液（０．１０３ｍｌ、１．９７０ｍｏｌ）および３０％の過酸化水素水溶液（０．１０１ｍｌ、０．９８５ｍｍｏｌ）を、室温で添加した。続いて、反応混合物を１時間５０℃で攪拌した。その後、反応混合物を氷水（１５ｍＬ）に注ぎ込み、得られた混合物を１時間攪拌した。得られた沈殿を濾過し、水で洗浄して、４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．２１０ｇ、０．６８３ｍｍｏｌ、収率５２％）を得た。
^{1}H NMR (DMSO-d_6 ,400 MHz) δ ppm 0.94 (d, J=6.40 Hz, 4 H) 1.12 (d, J=5.91 Hz, 9 H) 1.65 (dd, J=13.29, 2.95 Hz, 1 H) 1.92 (br. s., 1 H) 2.15 (br. s., 1 H) 2.97 (br. s., 1 H) 3.81 - 4.14 (m, 2 H) 4.55 (d, J=5.41 Hz, 1 H) 6.70 - 7.02 (m, 1 H) 8.34 (br. s., 1 H) 8.92 (br. s., 1 H); MS(ESI) m/z 308.0 $[M+1]^+$。
【０６０８】
＜実施例２８：　２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞
【０６０９】
【化１３０】



【０６１０】

Ａ．　２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

ＮＭＰ（５ｍＬ）中の、４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボニトリル（４４６ｍｇ、１．４３７ｍｍｏｌ；本書に記載したとおり合成）の溶液に、ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－アミン塩酸塩（２５８ｍｇ、２．１５５ｍｍｏｌ；Org. Lett., 13(17): 4746-4748 (2011)に従って調製した）およびＤＩＥＡ（１．２５５ｍＬ、７．１８ｍｍｏｌ）を添加した。４時間、８０℃で攪拌し、周囲温度まで冷却した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～９０％酢酸エチル）によって精製し、２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（３８１ｍｇ、１．２１６ｍｍｏｌ、収率８５％）を得た。MS(ESI): m/z 314.0 $[M+1]^+$。

【０６１１】

Ｂ．　２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

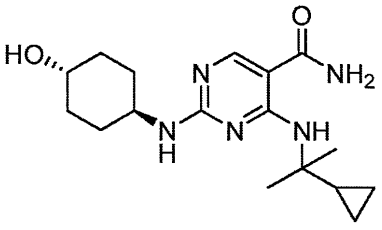
２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（０．３８ｇ、１．２１３ｍｍｏｌ）をＤＭＳＯ（２６．９ｍＬ）中に溶解し、この溶液に、５０％の水酸化ナトリウム水溶液（０．０９７ｍｌ、１．２１３ｍｍｏｌ）および３０％の過酸化水素水溶液（０．１３７ｍｌ、１．２１３ｍｍｏｌ）を、室温で添加した。続いて、反応混合物を１時間、５０℃で攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、５０ｍＬの氷水に注ぎ込んだ。得られた白色沈殿を濾紙上に回収し、水で２回洗浄した。沈殿を乾燥して、２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．２６９ｇ、０．８１２ｍｍｏｌ、収率６７％）を得た。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ ppm 0.94 (d, J=6.25 Hz, 3 H) 1.10 - 1.26 (m, 3 H) 1.68 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 1.92 (d, J=10.93 Hz, 1 H) 2.06 (s, 6 H) 2.17 (d, J=9.76 Hz, 1 H) 2.46 (s, 1 H) 2.98 (br. s., 1 H) 3.82 - 3.95 (m, 1 H) 4.63 (br. s., 1 H) 7.16 (br. s., 1 H) 7.77 (br. s., 1 H) 8.11 (br. s., 1 H) 8.33 (s, 1 H) 9.24 (br. s., 1 H); MS(ESI): m/z 332.3 $[M+1]^+$。

【０６１２】

＜実施例２９：　４－（（２－シクロプロピルプロパン－２－イル）アミノ）－２－（（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０６１３】

【化１３１】



【０６１４】

Ａ．　４－（（２－シクロプロピルプロパン－２－イル）アミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル

ＤＭＦ（８ｍＬ）中の４－クロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリ

ル（７５０ｍｇ，４．０ｍｍｏｌ）の溶液に、２－シクロプロピルプロパン－２－アミン（４００ｍｇ，４．０ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１５６０ｍｇ，１２．０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を６０℃で２時間撹拌した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。結合された有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、粗生成物を得、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中、０～３０％酢酸エチル）によって精製し、標題の化合物（６６５ｍｇ，２．６８ｍｍｏｌ，収率６６％）を白色固体として得た。MS (ESI) m/z = 249.2 $[M+H]^+$。

【０６１５】

Ｂ．　４－（（２－シクロプロピルプロパン－２－イル）アミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＤＭＳＯ（４ｍＬ）中の、４－（（２－シクロプロピルプロパン－２－イル）アミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル（６６５ｍｇ，２．６８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、過酸化水素水（０．１６２ｍＬ，３０％）および水酸化ナトリウム水溶液（２．２ｍＬ，６ｍｏｌ／Ｌ）を添加した。得られた混合物を５０℃で１２分間撹拌し、次いで、水を添加した。所望の生成物を濾過し、真空で乾燥させ、粗生成物（３９２ｍｇ，１．４７ｍｍｏｌ，収率５５％）を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 267.3 $[M+H]^+$。

【０６１６】

Ｃ．　４－（（２－シクロプロピルプロパン－２－イル）アミノ）－２－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミドおよび４－（（２－シクロプロピルプロパン－２－イル）アミノ）－２－（メチルスルフォニル）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＴＨＦ（６ｍＬ）中の、４－（（２－シクロプロピルプロパン－２－イル）アミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（３９０ｍｇ，１．４６ｍｍｏｌ）の冷却（０℃）溶液に、ｍＣＰＢＡ（４４７ｍｇ，２．２ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応混合物を０℃で０．５時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール中、２．５％～１０％ＤＣＭ）によって精製し、４－（（２－シクロプロピルプロパン－２－イル）アミノ）－２－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミドおよび４－（（２－シクロプロピルプロパン－２－イル）アミノ）－２－（メチルスルフォニル）ピリミジン－５－カルボキサミドの混合物（３８２ｍｇ，１．３２ｍｍｏｌ，収率９０％）を得た。MS (ESI) m/z 299.1 $[M+H]^+$ and 283.1 $[M+H]^+$。

【０６１７】

Ｄ．　４－（（２－シクロプロピルプロパン－２－イル）アミノ）－２－（（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

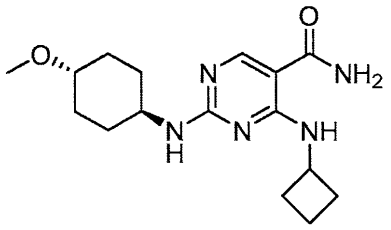
４－（（２－シクロプロピルプロパン－２－イル）アミノ）－２－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド、４－（（２－シクロプロピルプロパン－２－イル）アミノ）－２－（メチルスルフォニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（１９１ｍｇ，０．６６ｍｍｏｌ）、（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキサノール（１１４ｍｇ，０．９９ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（２５６ｇ，１．９８ｍｍｏｌ）およびＮＭＰ（５ｍＬ）の混合物を合わせて、１００℃にて一晩加熱した。得られた混合物を濃縮し、残渣をＨＰＬＣ（水中、５～９５％アセトニトリル）によって精製し、標題の化合物（１２９．５ｍｇ，０．３９ｍｍｏｌ，収率５９％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.96 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.98-4.96 (m, 1H), 3.79-3.77 (m, 1H), 3.69-3.67 (m, 1H), 2.14-2.11 (d, J=11.6Hz, 2H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.48-1.41 (m, 4H), 1.38 (s, 6H), 1.32-1.22 (m, 2H), 0.48-0.39 (m, 4H); MS (ESI) m/z 334.3 $[M+H]^+$。

【０６１８】

＜実施例３０：　４－シクロブチルアミノ－２－（（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０６１９】

【化１３２】



【０６２０】

Ａ．　４－（シクロブチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の、４－クロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル（２ｇ，１０．８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＩＥＡ（４．２ｇ，３２．４ｍｍｏｌ）およびシクロブタンアミン（２．３ｇ，３２．４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム中に注ぎ、酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮しし、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中、１０％酢酸エチル）を介して精製し、所望の生成物（１．７ｇ，７．７ｍｍｏｌ，収率７１％）を白色固体として得た。MS（ESI）m/z = 221.2[M+H]$^+$。

【０６２１】

Ｂ．　４－（シクロブチルアミノ）－２－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボニトリルおよび４－（シクロブチルアミノ）－２－（メチルスルフォニル）ピリミジン－５－カルボニトリル

４－（シクロブチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル（１．７ｇ，７．７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３０ｍＬ）に溶解させ、０℃にまで冷却した。この混合物にｍＣＰＢＡ（４．６ｇ，２３ｍｍｏｌ）を一度に添加し、反応液を１時間撹拌した。得られた混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注いだ。水層をＤＣＭで３回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、４－（シクロブチル－アミノ）－２－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボニトリルおよび４－（シクロブチルアミノ）－２－（メチル－スルフォニル）ピリミジン－５－カルボニトリルの混合物（１．６ｇ粗製）を黄色の濃い油として得、これを、さらなる精製はせずに次のステップで用いた。MS（ESI）m/z =237.2/253.2 [M+H]$^+$。

【０６２２】

Ｃ．　４－（シクロブチルアミノ）－２－（（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

前のステップからの、４－（シクロブチルアミノ）－２－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボニトリルおよび４－（シクロブチルアミノ）－２－（メチルスルフォニル）ピリミジン－５－カルボニトリル（１．６ｇ、粗製）の混合物に、（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキサンアミン（０．９６ｇ，７．４ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）およびＤＩＥＡ（４．３ｇ，３３．４ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を１００℃にて一晩撹拌した。減圧下で全ての揮発性溶媒を除去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中、３３．３％酢酸エチル）によって精製し、所望の生成物（１．３ｇ，収率５７％）を白色固体として得た。MS（ESI）m/z =302.1 [M+H]$^+$。

【０６２３】

Ｄ．　４－（シクロブチルアミノ）－２－（（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＤＭＳＯ（８ｍＬ）中の、４－（シクロブチルアミノ）－２－（（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（７００ｍｇ，２．３ｍｍｏｌ）の混合物に、過酸化水素水（１．３ｇ，３０％，１１．５ｍｍｏｌ）を添

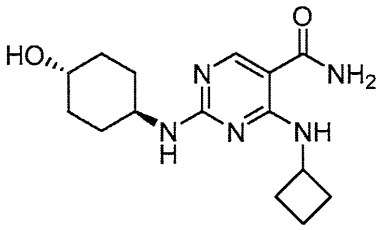
加し、次いで、水酸化ナトリウム水溶液（２ｍＬ，６ｍｏｌ／Ｌ，１１．５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で０．５時間撹拌し、次いで、反応混合物に水（３０ｍＬ）を添加し、生成物を回収し、乾燥させ、所望の化合物（４００ｍｇ，１．２５ｍｍｏｌ，収率５４％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.21-3.16 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.15-1.96 (m, 6H), 1.78 (s, 2H), 1.43-1.20 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 319.9 $[M+H]^+$。

【０６２４】

＜実施例３１：　４－（シクロブチルアミノ）－２－（（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０６２５】

【化１３３】



【０６２６】

Ａ．　４－（シクロブチルアミノ）－２－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボニトリルおよび４－（シクロブチルアミノ）－２－（メチルスルフォニル）ピリミジン－５－カルボニトリル

４－（シクロブチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル（８８９ｍｇ，４．０４ｍｍｏｌ；本書に記載のように合成）をＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解させ、０℃にまで冷却した。この混合物にｍＣＰＢＡ（２．１ｇ，１２．１ｍｍｏｌ）を一度に添加し、反応液を１時間撹拌した。得られた混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注いだ。水層をＤＣＭで３回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、４－（シクロブチルアミノ）－２－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボニトリルおよび４－（シクロブチルアミノ）－２－（メチルスルフォニル）ピリミジン－５－カルボニトリルの混合物（８９３ｍｇ粗製）を、黄色の濃い油として得、これをさらなる精製はせずに次のステップで用いた。MS (ESI) m/z =237.2/253.2 $[M+H]^+$。

【０６２７】

Ｂ．　４－（シクロブチルアミノ）－２－（（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

前のステップからの４－（シクロブチルアミノ）－２－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボニトリルおよび４－（シクロブチルアミノ）－２－（メチルスルフォニル）ピリミジン－５－カルボニトリル（４２４ｍｇ，約１．９３ｍｍｏｌ）の混合物に、（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキサノール（２４４ｍｇ，２．１２ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）およびＤＩＥＡ（１．２ｇ，９．６５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を１００℃にて一晩撹拌した。減圧下で全ての揮発性溶媒を除去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中、５０％酢酸エチル）によって精製し、所望の生成物（３０５ｍｇ，１．０６ｍｍｏｌ，収率５５．４％）を白色固体として得た。MS (ESI) m/z =288.2 $[M+H]^+$。

【０６２８】

Ｃ．　４－（シクロブチルアミノ）－２－（（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＤＭＳＯ（６ｍＬ）中の、４－（シクロブチルアミノ）－２－（（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（３０５ｍｇ，１．０６ｍｍｏｌ）の溶液に、過酸化水素水（６００．１ｍｇ，３０％，５．３ｍｍｏｌ

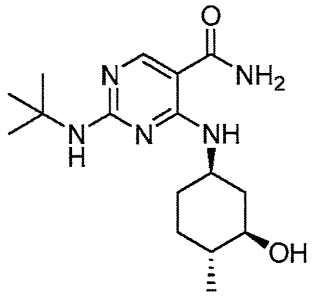
）を添加し、次いで、水酸化ナトリウム水溶液（１ｍＬ，６ｍｏｌ／Ｌ，５．３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で０．５時間撹拌し、次いで、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。減圧下で濃縮させて、粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中、０～１０％メタノール）によって精製し、標題の化合物（２４８．２ｍｇ，０．８１ｍｍｏｌ，収率７６．６％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 5.46 (brs, 2H), 5.07-4.96 (m, 1H), 4.53-4.43 (m, 1H), 3.80-3.79 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 2.40-2.34 (m, 2H), 2.15-1.97 (m, 6H), 1.91-1.88 (s, 2H), 1.55-1.19 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 306.0 $[M+H]^+$。

【０６２９】

＜実施例３２：　２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０６３０】

【化１３４】



【０６３１】

Ａ．　（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メチルシクロヘキサ－３－エニルカルバメートおよび（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メチルシクロヘキサ－３－エニルカルバメート

エチルエーテル（４９８ｍＬ）中の、（Ｒ）－４－メチルシクロヘキサ－３－エンアミンおよび（Ｓ）－４－メチルシクロヘキサ－３－エンアミン（４０．２９７３ｇ，３５９ｍｍｏｌ；Ｊ．　Ｏｒｇ．　Ｃｈｅｍ．　１９９２，５７，３４５４－３４６２に記載のように調製した）の混合物の撹拌溶液に、０℃で、エチルエーテル（１００ｍＬ）中の、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジカルボン酸（８１ｇ，３６２ｍｍｏｌ）の溶液を、３０分かけて滴下した。反応液を０℃で１時間撹拌し、４時間かけてゆっくり室温に到達させ、次いで、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣を得た。粗残渣をヘキサン（５００ｍＬ）で粉砕し、０℃で５分間撹拌し、次いで、濾過し、ヘキサン（５０ｍＬ）で洗浄して、第１群の生成物（～５５ｇ）を得た。濾液を減圧下で濃縮し、ヘキサンで粉砕し、沈殿物を濾過して、第２群の生成物（～１５ｇ）を得た。これを繰り返して、第３群の生成物（４．２５ｇ）を得た。３つの群を合わせて、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メチルシクロヘキサ－３－エニルカルバメートと（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メチルシクロヘキサ－３－エニルカルバメートとの混合物（７４．２５ｇ，３５１ｍｍｏｌ，収率９８％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.72 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 5.26 (br. s., 1 H), 3.35 - 3.47 (m, 1 H), 1.93 (br. s., 5 H), 1.60 (s, 3 H), 1.32 - 1.44 (m, 10 H)。

【０６３２】

Ｂ．　ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルカルバメート、ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルカルバメート、ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルカルバメート、ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルカルバメート

ＴＨＦ（７８０ｍＬ）中の、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メチルシクロヘキサ－３－エニルカルバメートおよび（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メチルシクロヘキサ－３－

エニルカルバメート（１３ｇ，６１．６ｍｍｏｌ）の混合物の撹拌溶液に、０℃で、１ＭのボランＴＨＦ錯体（２７７ｍＬ，２７７ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を０℃で撹拌し、１時間かけて室温に到達させ、次いで、室温で２０時間撹拌した。反応液を水（３３０ｍＬ）で非常にゆっくり冷却し、エタノール（３２６ｍＬ）で希釈し、５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（３０８ｍＬ，１．５４ｍｏｌ）でアルカリ性化した。撹拌している二相性の混合物に、３０％過酸化水素（３１６ｍＬ，３．０８ｍｏｌ）をゆっくり添加し、得られた混合物を４５℃にまで２０時間撹拌した。粗反応液を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液（５７３ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（４×１Ｌ）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。（３×１３ｇおよび２×１１ｇの出発物質を用いて）上記の反応を５回繰り返した。６つ全ての反応からの、合わせた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中、０～１００％酢酸エチル）によって精製した。生成物を含む画分を合わせて、減圧下で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルカルバメート、ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルカルバメート、ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルカルバメート、およびｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルカルバメートの混合物（５５ｇ，２４２ｍｍｏｌ，収率７２％）を得た。一連の３つの分離カラム上で多重注入を用いる分取キラルＳＦＣによって、４つの構成の立体異性体を分離した。第１カラム：キラルＰａｋ ＡＤ－Ｈ，２５０×５０ｍｍ Ｉ．Ｄ．、CO_2中、定組成の３５％メタノール。第２カラム：キラルＰａｋ ＡＤ－Ｈ，２５０×５０ｍｍ Ｉ．Ｄ．、CO_2中、定組成の２５％メタノール。第３カラム：キラルＰａｋ ＡＤ－Ｈ，２５０×５０ｍｍ Ｉ．Ｄ．、CO_2中、定組成の１５％エタノール。分離された異性体を、分析スケールキラルＰａｋ ＡＤ－３カラム，１５０×４．６ｍｍ Ｉ．Ｄ．、CO_2中、５－４０％メタノール（および０．０５％ジエチルアミン）（１５分ランタイム）に基づいて特徴付けて、中間体１～中間体４とラベルした。

【０６３３】

中間体１：２．０ｇ（８．７２ｍｍｏｌ，ＳＦＣ精製からの収率３．６％）、保持時間：４．７７分、MS (ESI) m/z 252.1 $[M + 23]^+$。

【０６３４】

中間体２：１．５ｇ（６．５４ｍｍｏｌ，ＳＦＣ精製からの収率２．７％）、保持時間：５．０８分、MS (ESI) m/z 252.1 $[M + 23]^+$。

【０６３５】

中間体３：１６．０ｇ（６９．７８ｍｍｏｌ，ＳＦＣ精製からの収率２９．１％）、保持時間：５．４８分、^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.64 - 6.86 (m, 1 H), 4.43 - 4.60 (m, 1 H), 3.10 - 3.29 (m, 1 H), 2.81 - 2.96 (m, 1 H), 1.84 - 2.01 (m, 1 H), 1.49 - 1.72 (m, 2 H), 1.37 (s, 9 H), 0.98 - 1.14 (m, 3 H), 0.76 - 0.96 (m, 4 H)、MS (ESI) m/z 252.1 $[M + 23]^+$。

【０６３６】

中間体４：１８．５ｇ（８０．６８ｍｍｏｌ，ＳＦＣ精製からの収率３３．６％）、保持時間:７．７９分、MS (ESI) m/z 252.1 $[M + 23]^+$。

【０６３７】

中間体３について、低分子Ｘ線結晶構造を解明し、その構造がｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルカルバメートであることが示された。Ｘ線構造は以下のように解明された。単一の結晶Ｘ線回析実験を、Ｃｕ Ｋα放射線（λ＝１．５４７８）を備えたＢｒｕｋｅｒ Ｋａｐｐａ ＡＰＥＸ ＣＣＤ回折計において行った。対象化合物の結晶を、ヘキサン／ＴＨＦ溶液へのヘキサンの蒸気拡散によって成長させた。０．２１×０．０５×０．０３ｍｍの無色の針状物を、パラトン油と共にクライオループ上に載置した。φおよびωスキャンを用いて、１２０（２）Ｋの窒素ガス流中でデータを収集した。１．０°のスキャン幅を有するθに依存する可変露出

時間（２ｓ～２０ｓ）を用い、結晶と検出器との距離は６０ｍｍであった。θにおける６８．００°に対し、データ収集は９７．０％完了であった。合計９０００個の反射を、インデックス－３３≦ｈ≦３２，－３１≦ｋ≦３０，－６≦ｌ≦５をカバーして収集した。２５５４個の反射は、０．０６０２のR_{int}で独立対称になることがわかった。インデックスおよび単位セル点は、菱面体晶、六方格子を示した。空間群はＲ３であることがわかった。データは、Ｂｒｕｋｅｒ　ＳＡＩＮＴソフトウエアプログラムを用いて統合し、ＳＡＤＡＢＳソフトウエアプログラムを用いて調整された。直接法（ＳＨＥＬＸＳ）による解は、ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルカルバメートの構造と一致する完全な相モデルを生成した。

【０６３８】

全ての非水素原子を、完全行列最小二乗法（full-matrix least-squares）（ＳＨＥＬＸＬ－９７）によって、異方性的に精製した。全ての水素原子を、ライディングモデル（riding model）を用いて配置した。それらの位置を、ＳＨＥＬＸＬ－９７における適切なＨＦＩＸコマンドを用いて、親原子に関して制約した。

【０６３９】

Ｃ．　（１Ｒ，２Ｒ，５Ｒ）－５－アミノ－２－メチルシクロヘキサノール塩酸塩

激しく撹拌させたメタノール（１４９ｍＬ）に、０℃で、塩化アセチル（１５．８７ｍＬ，２２３ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を１０分間撹拌した。この溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルカルバメート（１７．０８ｇ，７４．５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で２２時間撹拌した。粗反応物を濃縮し、次いで、エチルエーテル（２×３００ｍＬ）で粉砕し、（１Ｒ，２Ｒ，５Ｒ）－５－アミノ－２－メチルシクロヘキサノール塩酸塩（１２．２ｇ，７３．６ｍｍｏｌ，９９％収率）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.02 (br. s., 3 H), 4.77 (d, J=5.86 Hz, 1 H), 2.85 - 3.10 (m, 2 H), 2.03 - 2.21 (m, 1 H), 1.83 (d, J=11.71 Hz, 1 H), 1.65 (dd, J=13.47, 3.32 Hz, 1 H), 1.24 (q, J=11.58 Hz, 2 H), 1.12 (dd, J=6.05, 3.32 Hz, 1 H), 0.82 - 1.03 (m, 4 H)。

【０６４０】

Ｄ．　５－ブロモ－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－４－（メチルチオ）ピリミジン－２－アミン

ジオキサン（１２．５３ｍＬ）中の、５－ブロモ－２－クロロ－４－（メチルチオ）ピリミジン（３ｇ，１２．５３ｍｍｏｌ）に、２－メチルプロパン－２－アミン（７．９３ｍＬ，７５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を密封容器内で、１００℃にて一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を１００ｍＬの酢酸エチルに溶解させ、５０ｍＬの１Ｍリン酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水層を５０ｍＬの酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、５－ブロモ－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－４－（メチルチオ）ピリミジン－２－アミン（３．４ｇ，１２．３１ｍｍｏｌ，収率９８％）を固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.61 - 8.72 (m, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 6.95 - 7.17 (m, 1 H), 2.48 (s, 2 H), 1.38 (s, 9 H)。MS (ESI) m/z 276.0 $[M+1]^+$and 278.2 $[M+1]^+$。

【０６４１】

Ｅ．　２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル

５－ブロモ－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－４－（メチルチオ）ピリミジン－２－アミン（３４００ｍｇ，１２．３１ｍｍｏｌ）、亜鉛粉（２０１ｍｇ，３．０８ｍｍｏｌ）、シアン化亜鉛（９４０ｍｇ，８．００ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス－（ジフェニルホスフィノ）－フェロセン（５５２ｍｇ，０．９８５ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（５６４ｍｇ，０．６１６ｍｍｏｌ）、およびＤＭＦ（２０．５ｍＬ）を合わせ、窒素下、９０℃にて一晩加熱した。反応混合物を１２５ｍＬの酢酸エチルおよび５０ｍＬの水で希釈し、次いで、セライトパッドを介して濾過した。濾液の層を分離し、水層を７５ｍＬの酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を２×５０ｍＬの塩

水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して油を得た。粗油をシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製し、２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル（２．２６ｇ，１０．１７ｍｍｏｌ，収率８３％）を得た。^{1}H NMR (400Mhz, DMSO-d_6) δ ppm 8.37 - 8.51 (m, 1 H), 7.85 - 8.10 (m, 1 H), 2.53 - 2.62 (m, 3 H), 1.41 (s, 9 H)。MS (ESI) m/z 223.1 $[M+1]^+$。

【０６４２】

Ｆ．　２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＤＭＳＯ（７ｍＬ）中の、２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル（０．６ｇ，２．７０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、６Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２．２４９ｍＬ，１３．４９ｍｍｏｌ）および３０％過酸化水素水（１．５３０ｍＬ，１３．４９ｍｍｏｌ）溶液を０℃で添加した。次いで、混合物を５０℃で１５分間撹拌した。反応混合物を水（４０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中、５％メタノール）によって精製し、２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．４６２ｇ，１．９２２ｍｍｏｌ，収率７１．２％）を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 241.0 $[M+1]^+$。

【０６４３】

Ｇ．　２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド

クロロホルム（１２ｍＬ）中の、２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．１ｇ，０．４１６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、３－フェニル－２－（フェニルスルフォニル）－１，２－オキサジリジン（０．１３０ｇ，０．４９９ｍｍｏｌ）を一度に添加した。得られた淡黄色溶液を周囲温度にて一晩撹拌した。反応溶液を減圧下で濃縮し、粗生成物を白色固体として得た。酢酸エチル（１ｍＬ）を添加し、スラリーを室温で１時間撹拌した。固形物を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、真空下で乾燥させて、２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．０９２ｇ，０．３５９ｍｍｏｌ，収率８６％）を得た。MS (ESI) m/z 257.3 $[M+1]^+$。

【０６４４】

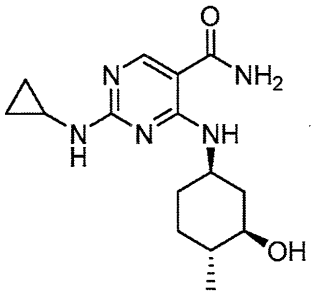
Ｈ．　２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル－アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の、２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．０９２ｇ，０．３５９ｍｍｏｌ）および（１Ｒ，２Ｒ，５Ｒ）－５－アミノ－２－メチルシクロヘキサノール塩酸塩（０．０６５ｇ，０．３９５ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．１５７ｍＬ，０．８９７ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を９０℃にまで一晩加熱した。粗反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで、残渣に氷冷水（２０ｍＬ）を添加した。得られた混合物を１時間激しく撹拌し、次いで、生成物を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．０７４ｇ，０．２３０ｍｍｏｌ，収率６４．１％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.94 (br. s., 1 H), 8.34 (s, 1 H), 6.69 (br. s., 1 H), 4.59 (d, J=5.47 Hz, 1 H), 3.87 (br. s., 1 H), 2.92 - 3.01 (m, 1 H), 2.14 (d, J=10.15 Hz, 1 H), 1.91 (d, J=11.71 Hz, 1 H), 1.67 (dd, J=13.28, 3.12 Hz, 1H), 1.07 - 1.24 (m, 3 H), 0.91 - 0.99 (m, 4 H)。MS (ESI) m/z 322.3 $[M+1]^+$。

【０６４５】

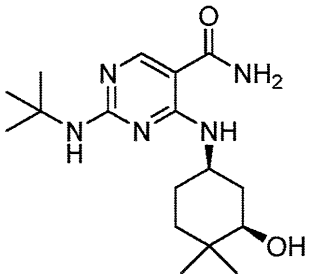
＜実施例３３：　２－（シクロプロピルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－

ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞
【０６４６】
【化１３５】



【０６４７】
Ａ．　２－（シクロプロピルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロ－ヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル
ＮＭＰ（５．８３２ｍＬ）中の、４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルスルフォニル）ピリミジン－５－カルボニトリル（３６２ｍｇ，１．１６６ｍｍｏｌ；本書に記載のように合成）の溶液に、シクロプロパンアミン（０．４８５ｍＬ，７．００ｍｍｏｌ）を添加した。反応液を密封容器中で８０℃にて５時間撹拌し、次いで、周囲温度にまで一晩冷却した。反応混合物を減圧下で濃縮して油を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（０～６０％酢酸エチル／ヘキサン）によって精製し、２－（シクロプロピルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（２６５ｍｇ，０．９２２ｍｍｏｌ，収率７９％）を固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.99 - 8.32 (m, 3 H), 4.54 (d, J=5.08 Hz, 1 H), 3.85 - 4.13 (m, 1 H), 2.80 - 3.03 (m, 1 H), 2.58 - 2.75 (m, 1 H), 1.50 - 2.08 (m, 3 H), 1.03 - 1.42 (m, 3 H), 0.88 (d, J=6.25 Hz, 4 H), 0.29 - 0.68 (m, 4 H)。MS (ESI) m/z 288.1 [M+1]$^{+}$。
【０６４８】
Ｂ．　２－（シクロプロピルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロ－ヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド
２－（シクロプロピルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（２６５ｍｇ，０．９２２ｍｍｏｌ）をＤＭＳＯ（９．２２２ｍＬ）に溶解させた。室温で、溶液に、５０％水酸化ナトリウム水溶液を１０滴添加し、次いで、３０％過酸化水素水を１０滴添加した。得られた反応混合物を５０℃で２時間撹拌し、次いで、６０ｍＬの氷水にゆっくり添加した。得られた沈殿物を３０分間撹拌し、濾過し、水で洗浄した。固形物を真空オーブンで、４５℃にて一晩乾燥させ、２－（シクロプロピルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル－アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（２２９ｍｇ，０．７５０ｍｍｏｌ，収率８１％）を得た。^{1}H NMR (400Mhz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 - 8.95 (m, 1 H), 8.18 - 8.42 (m, 1 H), 7.17 - 7.37 (m, 1 H), 4.39 -4.62 (m, 1 H), 3.75 - 3.99 (m, 1 H), 2.81 - 3.06 (m, 1 H), 2.53 - 2.74 (m, 1 H), 2.09 - 2.34 (m, 1 H), 1.82 - 2.05 (m, 1 H), 1.50 - 1.69 (m, 1 H), 0.99 - 1.24 (m, 3 H), 0.81 - 0.98 (m, 4 H), 0.50 - 0.67 (m, 2 H), 0.26 - 0.47 (m, 2 H)。MS (ESI) m/z 306.3 [M+1]$^{+}$。
【０６４９】
＜実施例３４：　２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞
【０６５０】

【化１３６】



【０６５１】

Ａ．　４，４－ジメチルシクロヘキサ－２－エノール

４，４－ジメチルシクロヘキサ－２－エノン（１５．０ｇ、１２１ｍｍｏｌ）のメタノール（４０３ｍＬ）溶液を、水浴中で撹拌しながら、水素化ホウ素ナトリウム（５．０３ｇ、１３３ｍｍｏｌ）を一度に添加した。添加を完了してすぐに、室温の窒素雰囲気下において３時間撹拌した。反応混合物を水（１５０ｍＬ）で希釈し、メタノールの大部分を減圧下で除去した。酢酸エチル（２×２００ｍＬ）を用いて、水層を抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下において油に濃縮し、４，４－ジメチルシクロヘキサ－２－エノール（１３．４ｇ、１０６ｍｍｏｌ、収率８８％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5.41 - 5.57 (m, 1 H), 5.24 - 5.42 (m, 1 H), 4.61 (d, J=5.47 Hz, 1 H), 3.82- 3.99 (m, 1 H), 1.65 - 1.83 (m, 1 H), 1.21 - 1.59 (m, 3 H), 0.93 (d, J=15.23 Hz, 6 H)。

【０６５２】

Ｂ．　２－（４，４－ジメチルシクロヘキサ－２－エニル）イソインドリン－１，３－ジオン

樹脂担持型トリフェニルホスフィン（３２．７ｇ、１０６ｍｍｏｌ）、イソインドリン－１，３－ジオン（１７．１９ｇ、１１７ｍｍｏｌ）、および、４，４－ジメチルシクロヘキサ－２－エノール（１３．４ｇ、１０６ｍｍｏｌ）を混合し、ＴＨＦ（１９７ｍＬ）を添加した。混合物を撹拌し、０℃に冷却した後、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（２１．０９ｍＬ、１０７ｍｍｏｌ）を、２分以上かけて滴下して添加した。反応液を撹拌し、室温に一晩置いてゆっくりと温めた。反応混合物を濾過した後、減圧下において黄色固形物に濃縮した。得られた固形物に酢酸エチル（２００ｍＬ）を添加して、再度濾過した。酢酸エチル濾過物を水（１００ｍＬ）で洗浄し、水層を酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウム（１００ｍＬ）で乾燥し、濾過して、シリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／ヘキサン）により精製した油に濃縮し、２－（４，４－ジメチルシクロヘキサ－２－エニル）イソインドリン－１，３－ジオン（１１．５９ｇ、４５．４ｍｍｏｌ、収率４２．８％）を、油として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (s, 4 H), 5.51 - 5.62 (m, 1 H), 5.43 (d, J=10.15 Hz, 1 H), 4.59 - 4.74 (m, 1H), 2.14 - 2.30 (m, 1 H), 1.67 - 1.81 (m, 1 H), 1.44 - 1.68 (m, 2 H), 1.09 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 256.2 $[M + 1]^{+}$。

【０６５３】

Ｃ．　２－（（１Ｒ，２Ｓ，３Ｓ）－２－ブロモ－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオン、２－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ）－２－ブロモ－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオン、２－（（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ）－３－ブロモ－２－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオン、２－（（１Ｓ，２Ｓ，３Ｓ）－３－ブロモ－２－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオンの混合物

２－（４，４－ジメチルシクロヘキサ－２－エニル）イソインドリン－１，３－ジオン（１１．５９ｇ、４５．４ｍｍｏｌ）のクロロホルム（１１０ｍＬ）およびエタノール（３．８３ｍＬ）溶液に、固体のＮ－ブロモスクシンイミド（１０．３４ｇ、５８．１ｍｍ

ｏｌ）を、室温で数分以上かけて添加した。添加完了後の反応混合物を、窒素下において、室温で一晩撹拌した。反応混合物を、チオ硫酸ナトリウム（１００ｍＬ）の１Ｍ水溶液で洗浄した。水層をクロロホルム（１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して油に濃縮した。この油に１５０ｍＬのＴＨＦ（１５０ｍＬ）と、１Ｎ 塩酸水溶液（３０ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。ＴＨＦを減圧下で除去し、残留した水層を酢酸エチル（１５０ｍＬ）、および、水：飽和重炭酸ナトリウム水溶液が１：１の混合物 ７５ｍＬで希釈した。層を分離し、酢酸エチル（７５ｍＬ）を用いて、水層を抽出液に戻した。合わせた酢酸エチル層を、塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して、シリカゲルクロマトグラフィー（０～２５％酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、２－（（１Ｒ，２Ｓ，３Ｓ）－２－ブロモ－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオン、２－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ）－２－ブロモ－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオン、２－（（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ）－３－ブロモ－２－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオン、および、２－（（１Ｓ，２Ｓ，３Ｓ）－３－ブロモ－２－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオンの混合物を得た（１１．４ｇ、３２．４ｍｍｏｌ、収率７１．３％）。MS (ESI) m/z 374.5 $[M + 1]^+$ and 376.5 $[M + 1]^+$。

【０６５４】

Ｄ．　２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオンと、２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオンとの混合物

２－（（１Ｒ，２Ｓ，３Ｓ）－２－ブロモ－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオン、２－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ）－２－ブロモ－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオン、２－（（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ）－３－ブロモ－２－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオン、および、２－（（１Ｓ，２Ｓ，３Ｓ）－３－ブロモ－２－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオンの混合物（５．７ｇ、１６．１８ｍｍｏｌ）を、トルエン（９０ｍＬ）およびメタノール（９ｍＬ）中に溶解させた。この溶液に、窒素下でシリンジを介して、１０分以上かけて水素化トリブチルチン（５．６６ｍＬ、２１．０４ｍｍｏｌ）を添加した後、アゾビスイソブチロニトリル（０．２６６ｇ、１．６１８ｍｍｏｌ）を一度に添加した。混合物を、窒素雰囲気下において一晩、還流で撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％酢酸エチル／ヘキサン）により精製した残渣を、２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオンと、２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオンとの混合物として得た（０．９ｇ、３．２９ｍｍｏｌ、収率２０．３５％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.82 (s, 4 H), 4.51 - 4.80 (m, 1 H), 3.80 - 4.03 (m, 2 H), 2.84 - 3.11 (m, 1 H), 1.49 - 1.67 (m, 3 H), 1.37 - 1.47 (m, 1 H), 1.22 - 1.35 (m, 1 H), 1.13 (s, 3 H), 0.80 - 0.93 (m, 3 H)。MS (ESI) m/z 274.0 $[M + 1]^+$。生成物の混合物の位置化学を、低分子Ｘ線結晶回析により検証した。Ｘ線構造を以下のとおり解明した。単一の結晶Ｘ線回析実験を、Ｍｏ Ｋα放射線（λ＝０．７１０７３Å）を備えたＢｒｕｋｅｒ Ｋａｐｐａ ＡＰＥＸ－ＩＩ ＣＣＤ回折計において行った。結晶を、ペンタンの蒸気拡散によってＤＣＭ溶液中に成長させた。０．２５×０．２０×０．０５ｍｍの無色の板状物をパラトン油と共にクライオループ上に載置した。φおよびωスキャンを用いて、９０（２）Ｋの窒素ガス流中でデータを収集した。結晶と検出器との距離を６０ｍｍとし、スキャン幅０．５°でフレーム毎の暴露時間を２０秒とした。データ収集は、θにおいて２５．００°に対して１００％完了した。合計１０８２７個の反射を、インデックス－２１≦ｈ≦１２、－７≦ｋ≦８、－２８≦ｌ≦２９をカバーして収集した。２８９２個の反射は、０．０８２１の

R_{int}で独立対称になることがわかった。インデックスおよび単位セル点は、基本斜方格子を示した。空間群はＰｂｃｎになることがわかった。データをＢｒｕｋｅｒ ＳＡＩＮＴソフトウエアプログラムを用いて統合し、ＳＡＤＡＢＳソフトウエアプログラムを用いて調整された。直接法（ＳＨＥＬＸＳ）による解は、２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオンと２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオンとの、一対の鏡像体の混合物の提案した構造と一致する完全な相モデルを生成した。

【０６５５】

全ての非水素原子を、完全行列最小二乗法（ＳＨＥＬＸＬ－９７）によって、異方性的に精製した。全ての水素原子を、ライディングモデルを用いて配置した。それらの位置を、ＳＨＥＬＸＬ－９７における適切なＨＦＩＸコマンドを用いて、親原子に関して制約した。

【０６５６】

Ｅ．　（１Ｒ，５Ｒ）－５－アミノ－２，２－ジメチルシクロヘキサノール アセテートと、（１Ｓ，５Ｓ）－５－アミノ－２，２－ジメチルシクロヘキサノール アセテートとの混合物

エタノール（５０ｍＬ）中の２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオンと、２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオンとの混合物（１．１ｇ、４．０２ｍｍｏｌ）に、ヒドラジン水化物（０．１９５ｍＬ、４．０２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を窒素雰囲気下で一晩、還流で撹拌した。反応液を室温に冷却した後、濃塩酸水を添加してｐＨを＜２に調整した。沈殿物を濾過して除去し、エタノールですすいだ後、得られた濾液を減圧下で２０ｍＬに濃縮した。同量の水を添加し、この混合物を１５分間室温で撹拌した。固形物を濾過して除去し、水ですすいだ後、濾液を減圧下で濃縮して固形物を得、数時間真空オーブンで乾燥させて、（１Ｒ，５Ｒ）－５－アミノ－２，２－ジメチルシクロヘキナノール塩酸塩と、（１Ｓ，５Ｓ）－５－アミノ－２，２－ジメチルシクロヘキサノール塩酸塩との混合物（８３５ｍｇ、４．６５ｍｏｌ、収率１１５％）を得、それをさらに精製することなく用いた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 - 8.21 (m, 3 H), 2.98 - 3.23 (m, 1 H), 2.75 - 3.02 (m, 1 H), 1.49 - 1.92 (m, 2H), 1.26 - 1.47 (m, 3 H), 0.96 - 1.16 (m, 1 H), 0.48 - 0.93 (m, 6 H)。

【０６５７】

Ｆ．　２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシル－アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、および、２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（３７５ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液、および、ＤＭＦ（４．８７７ｍＬ）中の（１Ｒ，５Ｒ）－５－アミノ－２，２－ジメチルシクロヘキサノール塩酸塩と（１Ｓ，５Ｓ）－５－アミノ－２，２－ジメチルシクロヘキサノール塩酸塩との混合物（３４２ｍｇ、１．９０２ｍｍｏｌ）を、ＤＩＥＡ（０．７６７ｍＬ、４．３９ｍｍｏｌ）に添加し、反応液を一晩、９０℃に加熱した。粗反応混合物を減圧下で濃縮した後、逆相分取ＨＰＬＣ（５～８０％アセトニトリル＋０．１％ＴＦＡ水溶液＋０．１％ＴＦＡ、３０分以上）を用いて精製した。生成物を含む画分を減圧下で濃縮し、酢酸エチル混合物（１２５ｍＬ）および飽和重炭酸ナトリウム水溶液中に再び溶解した。層を分離し、水層を酢酸エチル（７５ｍＬ）で抽出した。合わせた酢酸エチル層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残渣をメタノール（５ｍＬ）中に再度溶解し、Ｖａｒｉａｎ ＳｔｒａｔｏＳｐｈｅｒｅｓ ＨＣＯ３樹脂ＳＰＥチューブを通過させてＴＦＡを除去（０．９ｍｍｏｌ重炭酸当量）した後、減圧下で濃縮し、ジエチルエー

テルと共に粉砕した油として得て、再度濃縮して固形物を得た。固形物を、４５℃の真空オーブン中において数時間乾燥させ、２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドと、２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（３７３ｍｇ、１．１１２ｍｍｏｌ、収率７６％）の混合物を得た。

【０６５８】

Ｇ．　２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、および、２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドの混合物のＳＦＣ分離

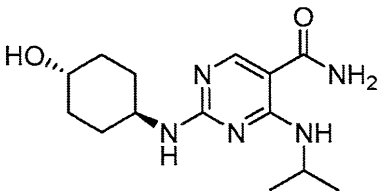
２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、および、２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドの鏡像異性体の混合物（３７３ｍｇ）を、ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＡＤ－Ｈ、流速５０ｍＬ／分において、二酸化炭素勾配中の定組成３２％エタノール＋０．１％水酸化アンモニウムを含む２５０×３０ｍｍ　Ｉ.Ｄ.カラムを利用して、分取キラルＳＦＣ（ｐｒｅｐａｒａｔｉｖｅ　ｃｈｉｒａｌ　ＳＦＣ）により分離した。より速く抽出した異性体をピーク１として表示し、１５５ｍｇ（０．４６２ｍｍｏｌ）を得た。より遅く抽出した異性体をピーク２として表示し、１７０．０ｍｇ（０．５０２ｍｍｏｌ）を得た。ピーク１：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.82 - 9.11 (m, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 6.50 - 6.82 (m, 1 H), 4.40 - 4.72 (m, 1 H), 3.72 - 4.01 (m, 1 H), 3.01 - 3.25 (m, 1 H), 1.83 - 1.99 (m, 1 H), 1.65 - 1.81 (m, 1 H), 1.37 (s, 13 H), 0.89 - 0.95 (m, 3 H), 0.72 - 0.88 (m, 3 H). MS (ESI) m/z 336.2 $[M+1]^+$。ピーク２：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.52 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.15 (dt, J = 11.3, 4.6 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.40 (s, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.34 -1.05 (m, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.82 (s, 3H). MS (ESI) m/z 336.2 $[M+1]^+$。本書で提供される既知の絶対的な立体化学の類似化合物とのＳＡＲ効力比較によって、ピーク１は２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドとして特定された。ピーク２は、２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドとして特定された。

【０６５９】

＜実施例３５：　２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０６６０】

【化１３７】



【０６６１】

Ａ．　４－（イソプロピルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸エチル

４－クロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸エチル（９００ｇ、３．８７ｍｏｌ）、エタノール（１２Ｌ）、ＤＩＥＡ（８７６ｍＬ、５．０５ｍｏｌ）および

イソプロピルアミン（３７９ｍＬ、４．４５ｍｏｌ）を合わせ、４時間室温で混合した。追加量のイソプロピルアミン（５０ｍＬ、０．５９ｍｏｌ）を添加し、混合物を一晩室温で撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、粗生成物を水（２Ｌ）で希釈した。水層をクロロホルム（２×３Ｌ）で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して減圧下で濃縮し、さらに精製することなく使用する淡茶色の油として、４－（イソプロピルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸エチル（１０４２ｇ、４．０８ｍｏｌ、収率＞１００％、微量のＤＩＥＡ混入）を得た。MS (ESI) m/z 256.4 $[M+1]^+$。

【０６６２】

Ｂ．　４－（イソプロピルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸

４－（イソプロピルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸エチル（１０４２ｇ、４．０８ｍｏｌ、収率＞１００％、微量のＤＩＥＡ混入）をエタノール（１０Ｌ）に溶解し、得られた溶液に２Ｍ 水酸化ナトリウム水溶液（３．８７Ｌ、７．７４ｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を２Ｌの水で希釈した後、メチル ｔ－ブチルエタノール（２×１．２Ｌ）で洗浄した。水層のｐＨを、２Ｎ 塩酸水溶液でｐＨ４．２～４．５に調節した。得られた固形物を濾過して回収し、水（２Ｌ）およびヘキサン（２Ｌ）で洗浄した後、４５℃の真空オーブンで一晩乾燥させ、オフホワイトの固体として、４－（イソプロピルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸（８４８ｇ、２段階以上の収率９６．５％）を得た。MS (ESI) m/z 228.1 $[M+1]^+$。

【０６６３】

Ｃ．　４－（イソプロピルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド

４－（イソプロピルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸（１８０ｇ、０．７９２ｍｏｌ）および無水ＴＨＦ（６．９Ｌ）中のＨＯＢｔ（１２３ｇ、０．９１１ｍｏｌ）の溶液に、室温で、アセトニトリル（３．７Ｌ）中のＥＤＣ（１７４．６ｇ、０．９１１ｍｏｌ）混合物を滴下して添加した。混合物を室温で１時間撹拌した後、水酸化アンモニウム水溶液（９８９ｍＬ、２８～３０％濃度、１０ｅｑ）を３０分以上かけて滴下して添加した。得られた混合物を緩やかな還流で３時間加熱した後、減圧下で濃縮した。残った残渣を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（５Ｌ）で希釈した後、酢酸エチル（それぞれ９Ｌおよび２Ｌ）で２回抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（４Ｌ）、水（４Ｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して減圧下で濃縮し、固体として、４－（イソプロピルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（１７１．２ｇ、収率９５．５％）を得た。MS (ESI) m/z 227.4 $[M+1]^+$。

【０６６４】

Ｄ．　４－（イソプロピルアミノ）－２－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド

クロロホルム（２２Ｌ）中の４－（イソプロピルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（１７０ｇ、０．７５１ｍｏｌ）の撹拌溶液に、３－フェニル－２－（フェニルスルホニル）－１，２－オキサジリジン（２３５．６ｇ、０．９０２ｍｏｌ）を一度に添加し、得られた溶液を室温で一晩撹拌した。追加量の３－フェニル－２－（フェニルスルホニル）－１，２－オキサジリジン（１９．６ｇ、０．０７５ｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。反応溶液を減圧下で濃縮し、白色固体として粗生成物を得た。固形物を酢酸エチル（１．５Ｌ）と共に室温で１時間粉砕し、濾過して酢酸エチル（２５０ｍＬ）で洗浄し、４５℃の真空オーブンで一晩乾燥させ、白色固体として、４－（イソプロピルアミノ）－２－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（１６７．７ｇ、収率９２％）を得た。MS (ESI) m/z 243.2 $[M+1]^+$。

【０６６５】

Ｅ．　２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

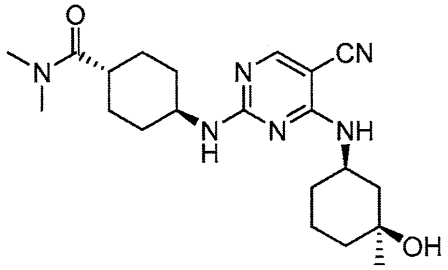
（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキサノール（２６２．４ｇ、２．２７８ｍｏｌ）と無水ＤＭＦ（７９ｍＬ）との混合物を１００℃に加熱した。この混合物に、４－（イソプロピルアミノ）－２－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（１５７．７ｇ、０．６５１ｍｏｌ）を一度に添加した。得られた混合物を、１１０℃の窒素雰囲気下で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＤＭＦを除去した。残った残渣に水（２Ｌ）を添加し、混合物を酢酸エチル（３×２Ｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（２×２Ｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、減圧下で残留量が５００ｍＬに達するまで濃縮した。得られた物質を濾過し、酢酸エチル（８００ｍＬ）で洗浄した。生成物を４５℃の真空オーブンで一晩乾燥させた。生成物を水（２．１Ｌ）と共に、５０℃で４．５時間粉砕し、濾過した後、４５℃の真空オーブンで一晩乾燥させ、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（１３４ｇ、収率７０％）を得た。^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 - 9.01 (m, 1 H), 8.33 (br. s., 1 H), 7.42 - 7.70 (m, 1 H), 6.67 - 7.12 (m, 2 H), 4.51 (d, J=3.94 Hz, 1 H), 3.98 - 4.25 (m, 1 H), 3.51 - 3.77 (m, 1 H), 3.34 - 3.41 (m, 1 H), 1.82 (br. s., 4 H), 1.06 - 1.33 (m, 10 H)。MS (ESI) m/z 294.1 $[M+1]^+$。

【０６６６】

＜実施例３６：　（１Ｒ，４ｒ）－４－（５－シアノ－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド＞

【０６６７】

【化１３８】



【０６６８】

Ａ．　ｔｅｒｔ－ブチル－（１ｒ，４ｒ）－４－（ジメチルカルバモイル）シクロヘキシルカルバメート

（１ｒ，４ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）シクロヘキサンカルボン酸（７．５ｇ、３０．８ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（２０．０９ｇ、１０５ｍｍｏｌ）、ＮＭＰ（６０ｍＬ）中のＨＯＢｔ（１６．０５ｇ、１０５ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。水および酢酸エチルを添加して、相分離した。有機相を、飽和炭酸カリウム水溶液で２回洗浄した後、１Ｍ 塩化水素水溶液および塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、溶媒を蒸発させて所望の生成物（５．８ｇ、１９．３ｍｍｏｌ、収率９６％）を得た。MS (ESI)　m/z 271.4 $[M+1]^+$。

【０６６９】

Ｂ．　（１ｒ，４ｒ）－４－アミノ－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド塩酸塩

ｔｅｒｔ－ブチル（１ｒ，４ｒ）－４－（ジメチルカルバモイル）シクロヘキシルカルバメート（８．２７ｇ、３０．６ｍｍｏｌ）をジオキサン（１１０ｍＬ）中に溶解し、塩酸（３８．５ｍＬ、１２６７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で４時間撹拌し、トルエンを添加して、溶媒を蒸発させ、生成物を得た（６．０ｇ、２９．０ｍｍｏｌ、収率９５％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22 (br. S., 3 H), 3.01 (s, 3 H), 2.86 - 2.98 (m, 1 H), 2.79 (s, 3 H), 1.93 - 2.04 (m, 2 H), 1.72 (d, J=7.81 Hz, 2 H), 1.31 - 1.48 (m, 4 H)。MS (ESI) m/z 171.4 $[M+1]^+$。

【０６７０】
Ｃ．　（１ｒ，４ｒ）－４－（５－ブロモ－４－（メチルチオ）ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド
エタノール（７．５ｍＬ）中の５－ブロモ－２－クロロ－４－（メチルチオ）ピリミジン（１．５ｇ、６．２６ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、（１ｒ，４ｒ）－４－アミノ－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド塩酸塩（１．６１８ｇ、７．８３ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（３．２８ｍＬ、１８．７９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を８０℃で一晩撹拌した。エタノールを減圧下で除去し、残った残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～９０％酢酸エチル）を用いて精製し、（１ｒ，４ｒ）－４－（５－ブロモ－４－（メチルチオ）ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド（１０８５ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ、収率４６．４％）を得た。MS (ESI) m/z 373.0 $[M+1]^+$, 375.2 $[M+1]^+$。
【０６７１】
Ｄ．　（１ｒ，４ｒ）－４－（５－シアノ－４－（メチルチオ）ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド
（１ｒ，４ｒ）－４－（５－ブロモ－４－（メチルチオ）ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド（５００ｍｇ、１．３３９ｍｍｏｌ）、亜鉛粉（２１．９０ｍｇ、０．３３５ｍｍｏｌ）、シアン化亜鉛（１０２ｍｇ、０．８７１ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス－（ジフェニルホスフィノ）－フェロセン（６０．０ｍｇ、０．１０７ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（６１．３ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）、および、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（２．１７８ｍＬ）を合わせ、得られた混合物を混合し、一晩、９０℃に加熱した。反応混合物を酢酸エチル（１２５ｍＬ）および水（５０ｍＬ）で希釈し、セライトのパッドを通して濾過した。濾過層を分離し、水層を酢酸エチル（７５ｍＬ）で抽出した。合わせた酢酸エチル層を塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濾過し、減圧下で油に濃縮した。油を、シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中の０～１０％メタノール）を用いて精製し、固体として、（１ｒ，４ｒ）－４－（５－シアノ－４－（メチルチオ）ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド（４００ｍｇ、１．２５２ｍｍｏｌ、収率９３％）を得た。MS (ESI) m/z 320.2 $[M+1]^+$。
【０６７２】
Ｅ．　（１ｒ，４ｒ）－４－（５－シアノ－４－（メチルスルホニル）ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド
０℃のＮＭＰ（６．２６１ｍＬ）中の（１ｒ，４ｒ）－４－（５－シアノ－４－（メチルチオ）ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド（４００ｍｇ、１．２５２ｍｍｏｌ）溶液に、ｍＣＰＢＡ（７０２ｍｇ、３．１３ｍｍｏｌ）を添加した。反応液を０℃で１時間撹拌した後、室温に一晩おいた。その後、溶液をさらに精製することなく、（１ｒ，４ｒ）－４－（５－シアノ－４－（メチルスルホニル）ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサンカルボキサミドの理論的収率を仮定し（４４０ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ、収率１００％）、直接次のステップに使用した。MS (ESI) m/z 352.3 $[M+1]^+$。
【０６７３】
Ｆ．　（１Ｒ，４ｒ）－４－（５－シアノ－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド
ＮＭＰ（６．２６１ｍＬ）中の（１ｒ，４ｒ）－４－（５－シアノ－４－（メチルスルホニル）ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド（４４０ｍｇ、１．２５２ｍｍｏｌ）溶液に、（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノ－１－メチルシクロヘキサノール塩酸塩（２５９ｍｇ、１．５６５ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１．３１２ｍＬ、７．５１ｍｍｏｌ）を添加した。反応液を８０℃で４時間撹拌した後、一晩室温に冷却した。粗反応混合物を減圧下で濃縮し、逆相分取ＨＰＬＣ（５～６０％アセト

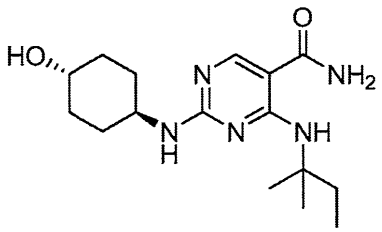
ニトリル＋０．１％ＴＦＡ水溶液＋０．１％ＴＦＡ、３０分以上）を用いて精製した。生成物を含む画分を、減圧下で濃縮した。得られた残渣をメタノール（５ｍＬ）中に再度溶解させ、Ｖａｒｉａｎ ＳｔｒａｔｏＳｐｈｅｒｅｓ ＨＣＯ３樹脂ＳＰＥチューブを通して、ＴＦＡを除去し（チューブ当たり０．９ｍｍｏｌ重炭酸塩当量）、減圧下で濃縮し、４５℃の真空オーブンにおいて一晩乾燥させ、（１Ｒ，４ｒ）－４－（５－シアノ－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド（１３８ｍｇ、０．３４５ｍｍｏｌ、収率２７．５％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.11 (s, 1 H), 7.58 (d, J=7.81 Hz, 2 H), 4.70 - 5.01 (m, 1 H), 4.12 - 4.42 (m, 2 H), 3.52 - 3.79 (m, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 2.79 (s, 3 H), 1.21 - 2.07 (m, 16 H), 1.03 - 1.20 (m, 3 H)。MS (ESI) m/z 401.5 $[M+1]^+$。

【０６７４】

＜実施例３７：　２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（ｔｅｒｔ－ペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０６７５】

【化１３９】



【０６７６】

Ａ．　２－（メチルチオ）－４－（ｔｅｒｔ－ペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

４－クロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル（５００ｍｇ、２．６９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍＬ）中に溶解し、２－メチルブタン－２－アミン（０．３７８ｍＬ、３．２４ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１．４１１ｍＬ、８．０８ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を一晩、７０℃に加熱した。ＬＣＭＳは、所望の生成物のマスをドミナントピークとして示し、出発物質の残留はなかった。反応液から熱を除去し、酢酸エチルおよび水の間に分離した。有機層を塩水で一度洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過および濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した（１６５０ｍＬ以上のヘキサン中の０～８０％酢酸エチル、４０ｍＬ／分）。生成物画分を合わせて、蒸発させ、高真空下で乾燥させ、白色固体として、２－（メチルチオ）－４－（ｔｅｒｔ－ペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（３５９ｍｇ、１．５１９ｍｍｏｌ収率５６．４％）を得た。MS (ESI) m/z 236.9 $[M+1]^+$。

【０６７７】

Ｂ．　２－（メチルスルホニル）－４－（ｔｅｒｔ－ペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

２－（メチルチオ）－４－（ｔｅｒｔ－ペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（３５０ｍｇ、１．４８１ｍｍｏｌ）をＮＭＰ（５ｍＬ）中に溶解し、０℃に冷却した後、ｍＣＰＢＡ（６６４ｍｇ、２．９６ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応液を０℃に維持し、ゆっくりと室温に温めた。２時間後、ＬＣＭＳは、所望の生成物のマスをドミナントピークとして示し、出発物質は存在しなかった。スルフォンの理論的収率を仮定し、粗反応混合物を、次のステップに直接使用した。MS (ESI) m/z 269.2 $[M+1]^+$。

【０６７８】

Ｃ．　２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（ｔｅｒｔ－ペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

前のステップからの粗反応混合物に、（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキサノール塩酸塩（２６９ｍｇ、１．７７５ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１．０３４ｍＬ、５．９２ｍｍｏｌ）を添加した。その後、反応液を一晩、７０℃に加熱した。ＬＣＭＳは、所望の生成物のマスをドミナントピークとして示し、出発物質の残留はなかった。反応液から熱を取り除いたのち、酢酸エチルと水との間に分離した。有機層を塩水により一度洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。物質を分取ＨＰＬＣ（５～８０％アセトニトリル＋０．１％ＴＦＡ水溶液＋０．１％ＴＦＡ）により精製した。生成物画分を合わせ、減圧下で濃縮して＜５ｍＬ量にした。その後、物質を飽和重炭酸ナトリウムで中和し、酢酸エチル（２×）で抽出した。合わせた有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた固形物をメタノール中に溶解し、ＳｔｒａｔｏＳｐｈｅｒｅｓ ＳＰＥ ＰＬ－ＨＣＯ３ ＭＰ－樹脂カラムを通して洗浄し、メタノールで抽出した。減圧下で溶媒を蒸発させ、白色固体として２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（ｔｅｒｔ－ペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（２００ｍｇ、０．６５９ｍｍｏｌ、収率４５％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.07 - 8.24 (m, 1 H), 7.24 - 7.63 (m, 1 H), 5.67 - 5.95 (m, 1 H), 4.56 (d, J=4.69 Hz, 1 H), 3.35 - 3.60 (m, 2 H), 1.74 - 1.96 (m, 6 H), 1.09 - 1.43 (m, 10 H), 0.72 - 0.86 (m, 3 H); MS (ESI) m/z 304.1 $[M+1]^+$。

【０６７９】

Ｄ． ２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（ｔｅｒｔ－ペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

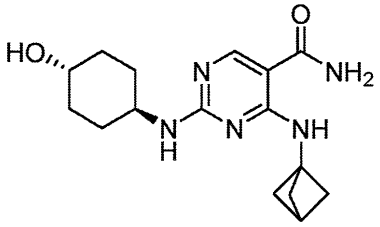
２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（ｔｅｒｔ－ペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（１４１ｍｇ、０．４６５ｍｍｏｌ）をＤＭＳＯ（３ｍＬ）中に溶解し、５０％水酸化ナトリウム水溶液および３０％過酸化水素水溶液をそれぞれ１０滴、室温で添加した。その後、反応液を５０℃に加熱した。３０分後、ＬＣＭＳは、所望の生成物のマスをドミナントピークとして示し、出発物質の残留はなかった。反応液から熱を除去し、５０ｍＬ以下の氷水をゆっくりと添加した。得られた物質を3時間混合した後濾過し、６０℃で一晩高真空下において乾燥させた。２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（ｔｅｒｔ－ペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（１２５ｍｇ、０．３８９ｍｍｏｌ、収率８４％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.14 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.00 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 4.53 (d, J=4.29 Hz, 1 H), 3.38 (d, J=3.51 Hz, 2 H), 1.74 - 1.92 (m, 6 H), 1.36 (s, 7 H), 1.13 - 1.31 (m, 4 H), 0.80 (t, J=7.42 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 322.0 $[M+1]^+$。

【０６８０】

＜実施例３８： ４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（（１Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０６８１】

【化１４０】



【０６８２】

Ａ． ４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸エチル

４－クロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸エチル（２００ｇ、０．８６ｍｏｌ）、ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－アミン塩酸塩（１７１ｇ、１．１１ｍｏｌ、Org. Lett., 13(17): 4746-4748 (2011)に従って調製）、および、ＤＩＥＡ（２７８ｇ、２．１５ｍｏｌ）のエタノール溶液の混合物を、一晩室温で撹拌した。反応の完了後、溶媒を減圧下で濃縮して粗生成物を得て、水（１Ｌ）で希釈した。水層をクロロホルム（２×１Ｌ）で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を蒸発させ、所望の化合物を、微量のＤＩＥＡを不純物として含む淡茶色の油として得た（２３１ｇ、０．８３ｍｏｌ、収率９６％）。この生成物を、さらに精製することなく次の反応に用いた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.61 (s, 2H), 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.51 (s, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【０６８３】

Ｂ．　４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸

４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸エチル（１２０ｇ、０．４３ｍｏｌ）をエタノール（１．５Ｌ）中に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液（５３０ｍＬ、１．０６ｍｏｌ、２Ｍ）を添加し、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。その後、減圧下（＜４２℃の浴温）で溶媒を蒸発させた。混合物を５００ｍＬの水で希釈し、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（２×５００ｍＬ）で洗浄した。水層を塩酸水溶液（２Ｎ）でｐＨ４．２～４．５に処理した。得られた固形物を濾過して回収した後、水（５００ｍＬ）およびヘキサン（５００ｍＬ）で洗浄した。ウエットケーキを４５℃で一晩減圧下において乾燥させ、所望の化合物（１０８ｇ、０．４３ｍｏｌ、収率１００％）をオフホワイトの固体（１１６ｍｇ、０．３６５ｍｍｏｌ、収率５４．７％）として得た。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.52 (s, 1H), 2.24 (s, 6H)。

【０６８４】

Ｃ．　４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド

無水ＴＨＦ（４Ｌ）中の４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボン酸（１０８ｇ、０．４３ｍｏｌ）およびＨＯＢｔ（６７ｇ、０．４９ｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥＤＣ（９４ｇ、０．４９ｍｏｌ）のアセトニトリル（２Ｌ）混合物を室温で滴下して添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、水酸化アンモニウム水溶液（６００ｍＬ、２８～３０％濃度、１０ｅｑ）を３０分以上かけて滴下して添加した後、混合物を緩やかな還流で３時間加熱した（６０±５℃）。その後、全ての溶媒を減圧下で除去し、残留したペースト／固体を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２Ｌ）で希釈し、得られた懸濁液を濾過して、オフホワイトの綿毛状の固体として所望の化合物（１００ｇ、０．４ｍｏｌ、収率９３％）を得た。MS(ESI): m/z 251.1 $[M+1]^+$。

【０６８５】

Ｄ．　４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド

クロロホルム（７Ｌ）中の４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（７６ｇ、０．３０４ｍｏｌ）の撹拌溶液に、３－フェニル－２－（フェニルスルホニル）－１，２－オキサジリジン（１４３ｇ、０．５４７ｍｏｌ、１．８当量）を添加し、得られた淡黄色溶液を室温で一晩撹拌した。反応溶液を減圧下で濃縮し、白色固体として粗生成物を得て、酢酸エチル（１．５Ｌ）で希釈し、スラリーを室温で１時間撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、真空下で乾燥させて、白色固体として所望の化合物（７３ｇ、０．２７４ｍｏｌ、収率９０％）を得た。MS(ESI): m/z 267.0 $[M+1]^+$。

【０６８６】

Ｅ．　４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

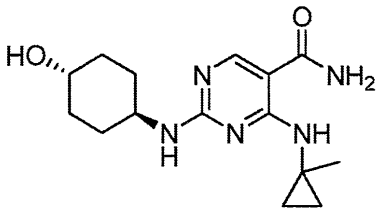
（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキサノール（１５１．４ｇ、１．３１４ｍｏｌ）および無水ＤＭＦ（５００ｍＬ）の混合物を１００℃まで加熱した。この混合物に、窒素雰囲気下で、４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（１００ｇ、０．３７６ｍｏｌ）を一度に添加し、反応混合物を１１０℃で一晩撹拌した。反応混合物を４５℃まで冷却し、減圧下でＤＭＦを除去した後、水（５００ｍＬ）および酢酸エチル（５００ｍＬ）を添加した。得られた白色スラリーを濾過し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。固形物を５５℃の真空下において４８時間乾燥させ、１００ｇの粗生成物を得た。有機溶媒の微量物を取り除くために、粗生成物を水（１Ｌ）中に懸濁し、内部温度を５０±１℃に維持して４．５時間撹拌した。スラリーを４５～５０℃で濾過し、水（５０ｍＬ）で処理した。ウエットケーキを４５～５０℃の真空下において４８時間乾燥させ、所望の化合物（９２ｇ、０．２８９ｍｏｌ、収率７７％）を得た。^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ ppm 8.26 (s, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.56-3.58 (m, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.98-2.06 (m, 4H), 1.32-1.39 (m, 4H); MS(ESI): m/z318.1 $[M+1]^+$。

【０６８７】

＜実施例３９：　２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（１－メチルシクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０６８８】

【化１４１】



【０６８９】

Ａ．　（１ｒ，４ｒ）－４－（５－ブロモ－４－（メチルチオ）ピリミジン－２－イルアミノ）シクロヘキサノール

Ｊ－ＫＥＭ温度調節器、撹拌機および窒素注入口を備えた、３Ｌの三口丸底フラスコを準備した。このフラスコを、５－ブロモ－２－クロロ－４－（メチルチオ）ピリミジン（１００ｇ、４１７．５ｍｍｏｌ）、（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキサノール（７６．４ｇ、６６３．４ｍｍｏｌ）およびエタノール（１Ｌ）で満たした。ＤＩＥＡ（１０９ｍＬ、６２６．３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を一晩、還流で加熱した。ＴＬＣ（１：１　ヘキサン／酢酸エチル）分析で２０時間後に反応完了を示した。反応液を室温で冷却した。水（３００ｍＬ）を添加し、徐々に沈殿させた。固形物を濾過し、水で洗浄して１１１．７ｇの白色固体を得た。濾液を酢酸エチル（３×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、半固形物に濃縮した。半固形物を１：１　ヘキサン／酢酸エチル中でスラリー状にし、濾過してさらに１２．１ｇの白色固体を得た。２つのバッチを合わせ、１２３．８ｇ（９３％）の（１ｒ，４ｒ）－４－（５－ブロモ－４－（メチルチオ）ピリミジン－２－イルアミノ）シクロヘキサノールを白色固体として得た。MS (ESI) m/z 318, 320 $[M+1]^+$。

【０６９０】

Ｂ．　２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル

Ｊ－ＫＥＭ温度調節器、撹拌機および窒素注入口を備えた、２Ｌの三口丸底フラスコを準備した。このフラスコに、窒素雰囲気下で、（１ｒ，４ｒ）－４－（５－ブロモ－４－（メチルチオ）ピリミジン－２－イルアミノ）シクロヘキサノール（１２３．８ｇ、３８

９ｍｍｏｌ）、シアン化亜鉛（２９．２ｇ、２４９ｍｍｏｌ）、亜鉛粉末（６．３６ｇ、９７ｍｍｏｌ）、および、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（４７８ｍＬ）を充填した。トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（１７．８ｇ、０．０５当量）および１，１’－ビス－（ジフェニルホスフィノ）－フェロセン（１７．２５ｇ、０．０８当量）を添加し、混合物を窒素でパージした。反応液を１００℃で一晩加熱した。ＴＬＣ（２：１　酢酸エチル／ヘキサン）分析で１７時間後に反応完了を示した。反応液を室温に冷却し、酢酸エチル（２Ｌ）で希釈した。混合物を短いセライトパッドを通して濾過し、パッドを酢酸エチル（３×４００ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を水（１Ｌ）および塩水（４００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を濃縮して溶液の多くを除去し、ベージュ色の沈殿物を生成した。固形物を濾過し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で洗浄し、５５ｇ（５４％）の２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル－アミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリルをベージュ色の固体として得た。MS (ESI) m/z 265 $[M + 1]^+$。

【０６９１】

Ｃ．　２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボニトリルおよび２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボニトリル

ＮＭＰ（１０ｍＬ）中の２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル（０．７００ｇ、２．６５ｍｍｏｌ）の撹拌無色溶液に、０℃でｍＣＰＢＡ（１．３０６ｇ、５．８３ｍｍｏｌ）を添加した。その後、ＬＣＭＳが反応完了を示すまで、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を、さらに精製することなく次のステップを行った。MS (ESI) m/z 281.4 $[M+1]^+$ and 297.2 $[M+1]^+$。

【０６９２】

Ｄ．　２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（１－メチルシクロプロピル－アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

前のステップからの、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボニトリルと２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボニトリルとの反応混合物に、ＤＩＥＡ（２．７８ｍＬ、１５．８９ｍｍｏｌ）および１－メチルシクロプロパンアミン塩酸塩（０．６２７ｇ、５．８３ｍｍｏｌ）を添加した。反応液を９０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳが反応完了を示した時点で、ＴＬＣ反応混合物を濃縮し、ヘキサン中の０％～８０％の酢酸エチル勾配を用いて、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を混合して濃縮し、２－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（１－メチルシクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリルを、淡黄色固体として得た（０．１４７ｇ、収率１９％）。MS (ESI) m/z 288.2 $[M+1]^+$。

【０６９３】

Ｅ．　２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（１－メチルシクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロヘキシクロヘキシルアミノ）－４－（１－メチルシクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（０．２２５ｇ、０．７８３ｍｍｏｌ）をＤＭＳＯ（１５ｍＬ）中に溶解した。水酸化ナトリウム（５０重量％、１７５μＬ、０．７８３ｍｍｏｌ）および３０％過酸化水素（１７５μＬ、１．５４３ｍｍｏｌ）を、室温で、反応混合物に添加した。反応混合物を５０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳおよびＴＬＣが示す反応完了時に、反応混合物を室温に冷却し、３００ｍＬの氷水を注いだ。水層をクロロホルム（×３）中で２０％イソプロパノールにより抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。粗混合物を、水中の０％～９０％メタノール勾配を用いて、逆相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を合

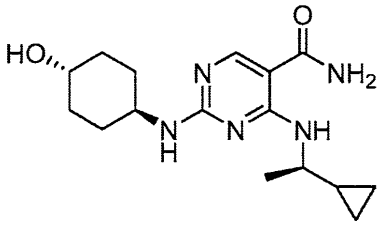
わせて濃縮し、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（１－メチルシクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．１８１ｇ、収率７６％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.10 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.06 (d, J= 7.42 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 4.30 Hz, 1H), 3.59 - 3.70 (m, 1H), 3.35 - 3.46 (m, 1H), 1.96 (d, J = 9.76 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 9.76 Hz, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.20 - 1.34 (m, 4H), 0.81 - 0.89 (m, 1H), 0.58 - 0.71 (m, 4H); MS (ESI) m/z 306.4 $[M+1]^+$。

【０６９４】

＜実施例４０：　４－（（Ｒ）－１－シクロプロピルエチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０６９５】

【化１４２】



【０６９６】

Ａ．　２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド

Ｊ－ＫＥＭ温度調節器、攪拌機および窒素注入口を備えた２Ｌの三口丸底フラスコを準備した。このフラスコに、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル（５４ｇ、２０４．３ｍｍｏｌ、本書に記載したとおり合成した）およびＤＭＳＯ（２７０ｍＬ）を充填し、この溶液を０℃に冷却した。水酸化ナトリウム溶液（１７０ｍＬ、１０２１ｍｍｏｌ、水中で６Ｍ）および過酸化水素溶液（９９ｍＬ、１０２１ｍｍｏｌ、水中で３５％）を、反応混合物にゆっくりと添加した。３０℃の発熱を観察した。反応液を５０℃で１５分間加熱した。ＴＬＣ（１０％メタノール／酢酸エチル）分析が反応完了を示した。混合物を１０℃に冷却し、水（８００ｍＬ）で希釈し、１０分間撹拌した。混合物を濾過し、１８ｇの粗固形物を得た。より多くの生成物を回収するために、濾液を酢酸エチル（１８×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を塩水（７５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、３３ｇの粗固形物を得た。粗固形物を合わせ、０～１５％メタノール／酢酸エチルで抽出してシリカゲルにおいて精製し、２６ｇのオフホワイトの固体を得た。固体をアセトニトリル中でスラリー状にし、濾過して、１９．５ｇ（３３％）の１－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミドを、オフホワイトの固体として得た。MS(ESI) m/z 283.3 $[M+1]^+$。

【０６９７】

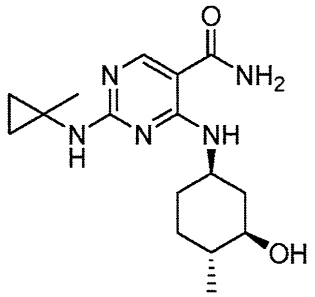
Ｂ．　２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミドおよび２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＮＭＰ（５ｍＬ）中の２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．４００ｇ、１．４２ｍｍｏｌ）の撹拌黄色溶液に、０℃のｍＣＰＢＡ（０．６３５ｇ、２．８３ｍｍｏｌ）を添加した。その後、反応混合物を、ＬＣＭＳが反応完了を示すまで、室温で１．５時間撹拌した。反応混合物を、さらに精製することなく次のステップを行った。MS (ESI) m/z 298.0 $[M+1]^+$ and 315.1 $[M+1]^+$。

【０６９８】
Ｃ．　４－（（Ｒ）－１－シクロプロピルエチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド
前の反応からの、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミドおよび２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミドの反応混合物に、ＤＩＥＡ（１．５６ｍＬ、８．９５ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－１－シクロプロピルエタンアミン（０．２５４ｇ、２．９８ｍｍｏｌ）を添加した。反応液を９０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳおよびＴＬＣが示す反応完了時に、反応混合物を濃縮し、水中の０％～９０％メタノール勾配を用いて逆相シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。所望の画分を、ＤＣＭ中のアンモニアで飽和した０％～１５％メタノール勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより再度精製した後、逆相分取ＨＰＬＣ（０～５０％アセトニトリル＋０．１％ＴＦＡ水溶液＋０．１％ＴＦＡ、３０分以上）により精製した。生成物を含む画分を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、メタノール（５ｍＬ）中に再度溶解し、Ｖａｒｉａｎ　ＳｔｒａｔｏＳｐｈｅｒｅｓ　ＨＣＯ３樹脂ＳＰＥチューブを通してＴＦＡを除去した後（チューブ当たり０．９ｍｍｏｌ重炭酸塩当量）、減圧下で濃縮して４－（（Ｒ）－１－シクロプロピルエチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．１０４ｇ、収率２２％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.87 - 9.10 (m, 1H), 8.32 (br. s., 1H), 6.68 - 7.02 (m, 1H), 4.51 (d, J = 3.94 Hz, 1H), 3.52 - 3.72 (m, 2H), 3.36 (br. s., 1H), 1.82 (br. s., 4H), 1.12 - 1.32 (m, 8H), 0.95 (d, J = 6.89 Hz, 1H), 0.25 - 0.50 (m, 3H), 0.10 - 0.23 (m, 1H); MS (ESI) m/z 320.1 $[M+1]^+$。

【０６９９】
＜実施例４１：　４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０７００】
【化１４３】



【０７０１】
Ａ．　５－ブロモ－Ｎ－（１－メチルシクロプロピル）－４－（メチルチオ）ピリミジン－２－アミン
エタノール（６．０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－クロロ－４－（メチルチオ）ピリミジン（１．０ｇ、４．１８ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、１－メチルシクロプロパンアミン塩酸塩（０．６７４ｇ、６．２６ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（２．１８８ｍＬ、１２．５３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を９０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳおよびＴＬＣによる反応完了が示された時に、反応混合物を濃縮し、ヘキサン中の０％～２０％酢酸エチル勾配を用いて、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を合わせて濃縮し、白色固体として、５－ブロモ－Ｎ－（１－メチルシクロプロピル）－４－（メチルチオ）ピリミジン－２－アミン（０．６６５ｇ、収率５８％）を得た。MS (ESI) m/z 276.2 $[M+1]^+$。

【０７０２】
Ｂ．　２－（１－メチルシクロプロピルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５

－カルボニトリル
５－ブロモ－Ｎ－（１－メチルシクロプロピル）－４－（メチルチオ）ピリミジン－２－アミン（０．６６５ｇ、２．４２５ｍｍｏｌ）、亜鉛（０．０４０ｇ、０．６０６ｍｍｏｌ）、シアン化亜鉛（０．１８５ｇ、１．５７７ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス－（ジフェニルホスフィノ）－フェロセン（０．１０９ｇ、０．１９４ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．１１１ｇ、０．１２１ｍｍｏｌ）、および、Ｎ，Ｎ’－ジメチルアセトアミド（６ｍＬ）の黒色懸濁液に窒素を流して、９０℃で１６時間加熱した。ＬＣＭＳおよびＴＬＣが反応完了を示したとき、反応混合物を１２５ｍＬの酢酸エチルおよび５０ｍＬの水で希釈し、セライトのパッドを通して濾過した。濾液層を分離し、水層を７５ｍＬの酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を２×５０ｍＬの塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して油に濃縮した。粗油を、ヘキサン中の０％～３０％酢酸エチル勾配を用いて、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を混合して濃縮し、淡黄色固体として、２－（１－メチルシクロプロピルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル（０．４４９ｇ、収率８４％）を得た。MS (ESI) m/z 221.2 $[M+1]^+$。

【０７０３】
Ｃ．　２－（１－メチルシクロプロピルアミノ）－４－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボニトリル
ＮＭＰ（６ｍＬ）中の２－（１－メチルシクロプロピルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル（０．４４９ｇ、２．０４ｍｍｏｌ）の撹拌無色溶液に、ｍＣＰＢＡ（１．１４２ｇ、５．１０ｍｍｏｌ）を添加した。その後、反応混合物を、ＬＣＭＳが反応完了を示すまで、室温で１時間撹拌した。反応混合物をさらに精製することなく、次のステップを行った。 MS (ESI) m/z 253.3 $[M+1]^+$。

【０７０４】
Ｄ．　４－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（１－メチルシクロプロピル－アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル
前のステップからの、２－（１－メチルシクロプロピルアミノ）－４－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボニトリルの反応混合物に、ＤＩＥＡ（２．１４ｍＬ、１２．２２ｍｍｏｌ）および（１Ｒ，２Ｒ，５Ｒ）－５－アミノ－２－メチルシクロヘキサノール塩酸塩（０．３７１ｇ、２．２４１ｍｍｏｌ、本書で説明したとおり合成した）を添加した。反応液を９０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳおよびＴＬＣが反応完了を示したとき、反応混合物を濃縮し、ヘキサン中の０％～６０％酢酸エチル勾配を用いて、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を混合して濃縮し、淡黄色固体として、４－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（１－メチルシクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（０．１８５ｇ、収率３０％）を得た。MS (ESI) m/z 302.1 $[M+1]^+$。

【０７０５】
Ｅ．　４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（１－メチルシクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド
４－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（１－メチルシクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（０．１８１ｇ、０．６０１ｍｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（６ｍＬ）中に溶解した。５０％水酸化ナトリウム水溶液（０．０４７ｍＬ、０．９０１ｍｍｏｌ）および３０％過酸化水素水溶液を、それぞれ１０滴ずつ、室温で添加した。反応混合物を５０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳおよびＴＬＣが反応完了を示した時点で、反応混合物を室温に冷却し、３００ｍＬの氷水を注いだ。水層を２０％ ｉ－ＰｒＯＨ／クロロホルム（×３）を用いて抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。粗混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（０～５０％アセトニトリル＋０．１％ＴＦＡ水溶液＋０．１％ＴＦＡ、３０分以上）により精製した。生成物を含む画分を減圧下で濃縮した。得られた残渣をメタノール（５ｍＬ）に再度溶解し、Ｖａｒｉａｎ ＳｔｒａｔｏＳｐｈｅｒｅｓ ＨＣＯ３樹脂ＳＰＥチューブを通して

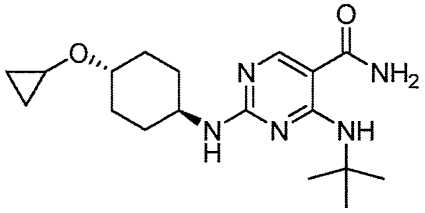
ＴＦＡを除去し（チューブ当たり０．９ｍｍｏｌ重炭酸塩当量）、その後、減圧下で濃縮して、４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（１－メチルシクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．０６９ｇ、収率３６％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.79 - 8.92 (m, 1H), 8.28 - 8.39 (m, 1H), 7.32 - 7.48 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.83 - 3.97 (m, 1H), 2.89 - 3.08 (m, 1H), 2.18 - 2.31 (m, 1H), 1.97 - 2.08 (m, 1H), 1.61 - 1.74 (m, 1H), 1.35 (s, 4H), 1.05 - 1.26 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.64 Hz, 5H), 0.66 (s, 3H), 0.54 (br. s., 3H); MS (ESI) m/z 320.2 $[M+1]^+$。

【０７０６】

＜実施例４２：　４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－シクロプロポキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０７０７】

【化１４４】



【０７０８】

Ａ．　２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオン

トルエン（２５０ｍＬ）およびＤＭＦ（２５０ｍＬ）中のイソベンゾフラン－１，３－ジオン（９０ｇ、０．６ｍｏｌ）および（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキサノール（７０ｇ、０．６ｍｏｌ）の撹拌溶液を、１３０℃で一晩撹拌した。反応液を室温に冷却し、水を添加して生成物を濾過し、水で洗浄して真空下で乾燥させ、白色固体として所望の生成物を得て、さらに精製することなく次のステップに用いた（１１９ｇ、０．４８ｍｏｌ、収率８１％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.84-7.79 (m, 2H), 7.72-7.68 (m, 2H), 4.18-4.10 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 2.40-2.29 (qd, J1=3.4Hz, J2=130Hz, 2H), 2.12-2.09 (dd, J=6.2Hz, 2H), 1.78-1.74 (dd, J=6.6Hz, 2H), 1.49-1.39 (qd, J1=3.3Hz, J2=125Hz, 2H)。

【０７０９】

Ｂ．　２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（ビニルオキシ）シクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオン

エトキシエテン（５００ｍＬ）中の酢酸パラジウム（１１ｇ、０．０４８ｍｏｌ）を、０℃で１５分間撹拌した後、エトキシエテン（１０００ｍＬ）中の２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオン（１１８ｇ、０．４８ｍｏｌ）溶液を添加した。混合物を６０℃で３日間撹拌した。混合物を室温に冷却した後、濾過し、酢酸エチルを用いて洗浄した。得られた濾液を濃縮し、粗生成物を得て、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の１６．７％～２５％酢酸エチル）により精製し、白色固体として標題の化合物を得た（８０ｇ、０．２９ｍｏｌ、収率６１％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.84-7.80 (m, 2H), 7.72-7.68 (m, 1H), 6.37-6.32 (dd,J=6.4Hz, 1H), 4.34-4.30 (dd,J=1.2Hz, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H),4.04-4.02 (dd, J=2.0Hz, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 2.40-2.29 (qd, J1=3.4Hz, J2=130.6Hz, 2H), 2.21-2.17 (dd, J=64Hz, 2H), 1.82-1.78 (dd, J=64Hz, 2H), 1.53-1.43 (qd,J1=33Hz, J2=126.6Hz, 2H)。

【０７１０】

Ｃ．　２－（（１ｒ，４ｒ）－４－シクロプロポキシシクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオン

ジエチルエーテル（１００ｍＬ）および水酸化カリウム（２．５Ｎ、５０ｍＬ）の撹拌混合物に、０℃の１－ニトロソウレア（３８ｇ、０．３７ｍｏｌ）を添加した。１５分後、エーテル層を回収し、ジエチルエーテル（１００ｍＬ）およびＤＣＭ（１００ｍＬ）中の２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（ビニルオキシ）シクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオン（１０ｇ、３６．９ｍｍｏｌ）および酢酸パラジウム（８２６ｍｇ、３．６９ｍｍｏｌ）の混合物を、注意深く添加した。得られた溶液を０℃で０．５時間撹拌した。その後、生成処理およびジアゾメタンのエーテル溶液の添加を３回繰り返した。反応完了後、反応混合物中の固形物を濾過して取り除き、濾液を回収して濃縮し、粗生成物を得て、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の２５％酢酸エチルの後、石油エーテル中の３３％酢酸エチル）により精製し、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－シクロプロポキシシクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオン（９．３ｇ、３２．６ｍｍｏｌ、収率８８％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.84-7.79 (m, 2H), 7.72-7.67 (m, 1H), 4.18-4.09 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H),3.37-3.33 (m, 1H),2.38-2.27 (qd, J1=3.6Hz, J2=130.6Hz, 2H),2.21-2.18 (dd, J=6.4Hz, 1H), 1.79-1.76 (dd, J=6.4Hz, 2H), 1.50-1.33(qd, J1=35Hz, J2=126Hz, 2H), 0.60-0.56 (m, 2H), 0.50-0.46 (m, 2H)。

【０７１１】

Ｄ．　（１ｒ，４ｒ）－４－シクロプロポキシシクロヘキサンアミン

メタノール（６００ｍＬ）中の２－（（１ｒ，４ｒ）－４－シクロプロポキシシクロヘキシル）イソインドリン－１，３－ジオン（３０ｇ、０．１０ｍｏｌ）およびヒドラジン水化物（１８．９ｇ、０．３１ｍｏｌ）の混合物を、８０℃で２時間加熱した。反応液を室温に冷却し、濾過した。濾液を回収して濃縮し、粗生成物を得て、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中の３．３３％メタノール）により精製し、黄色油として、（１ｒ，４ｒ）－４－シクロプロポキシシクロヘキサンアミン（１０ｇ、６４．５ｍｍｏｌ、収率６１％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.40-3.28 (m, 2H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.06-2.03 (dd, J=3.8Hz, 2H), 1.88-1.85 (dd, J=6.2Hz, 2H), 1.34-1.24 (qd, J1=28Hz, J2=123.3Hz, 2H), 1.19-1.09 (qd, J1=28Hz, J2=123.3Hz, 2H), 0.56-0.51 (m, 2H), 0.49-0.44(m, 2H); MS(ESI) m/z = 156.1 $[M+1]^+$。

【０７１２】

Ｅ．　４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＮＭＰ（６ｍＬ）中の４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．５００ｇ、２．０８１ｍｍｏｌ、本書に記載したとおりに合成）の撹拌溶液に、０℃のｍＣＰＢＡ（０．９３３ｇ、４．１６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、ＬＣＭＳが反応完了を示すまで、室温で１時間撹拌した。反応混合物をさらに精製することなく次のステップを行った。MS (ESI) m/z 273.2 $[M+1]^+$。

【０７１３】

Ｆ．　４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－シクロプロポキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

前のステップからの、４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミドの反応混合物に、ＤＩＥＡ（１．５ｍＬ、８．３３ｍｍｏｌ）および（１ｒ，４ｒ）－４－シクロプロポキシシクロヘキサンアミン（０．４６５ｇ、３．１２ｍｍｏｌ）を添加した。反応液を、９０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳおよびＴＬＣが示す反応完了時に、反応混合物に７０ｍＬまでの氷水をゆっくりと添加した。この生成物を濾過し、水で洗浄した後、最少量のエタノールおよびジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、標題の化合物である４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－シクロプロポキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．２１４ｇ、収率３０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.02 - 7.08 (m, 1H), 3.57 - 3.67 (m, 1H), 3.30 (t, J = 2.93 Hz, 1H), 1.99 - 2.09 (m, 2H), 1.85 - 1.94 (m, 2H), 1.41 (s, 11H), 1.28 (br. s., 5H),

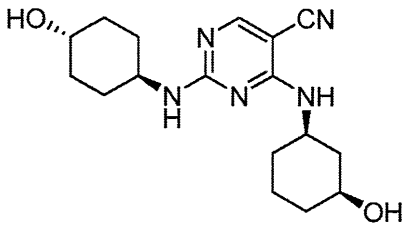
0.37 - 0.46 (m, 4H); MS (ESI) m/z 348.3 $[M+1]^+$。

【０７１４】

＜実施例４３：　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル＞

【０７１５】

【化１４５】



【０７１６】

Ａ．　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

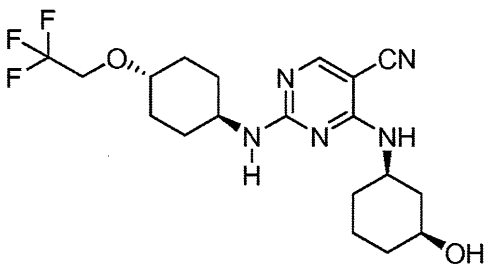
２－クロロ－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（２４０ｍｇ，０．９５０ｍｍｏｌ、本書に記載したとおりに合成）、（１Ｒ，４Ｒ）－４－アミノシクロヘキサノール塩酸塩（２１６ｍｇ、１．４２５ｍｍｏｌ）、および、塩化セシウム（６１９ｍｇ、１．８９９ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中に懸濁し、８０℃で３時間加熱した。ＬＣＭＳは、所望の生成物のマスをドミナントピークとして示し、出発物質の残留はなかった。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の１０～１００％酢酸エチル、次いでＤＣＭ中の０～１５％メタノール）により精製し、標題の化合物を得た（１５９ｍｇ、０．４８０ｍｍｏｌ、収率５０．５％）。^{1}H NMR (DMSO-d_6 ,400 MHz) δ ppm 8.06 - 8.24 (m, 1 H), 7.09 - 7.57 (m, 2 H), 4.74 (d, J=4.3 Hz, 1 H), 4.48 - 4.63 (m, 1 H), 3.89 - 4.16 (m, 1 H), 3.34 - 3.74 (m, 3 H), 1.53 - 2.09 (m, 8 H), 0.99 - 1.51 ppm (m, 8 H); MS (ESI)　m/z 332.1 $[M+1]^+$。

【０７１７】

＜実施例４４：　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル＞

【０７１８】

【化１４６】



【０７１９】

Ａ．　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ、４Ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

ＤＭＳＯ（６．０ｍＬ）中の２－クロロ－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（１１３ｍｇ、０．４４７ｍｍｏｌ、本書に記載したとおりに合成）および（１ｒ，４ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオ

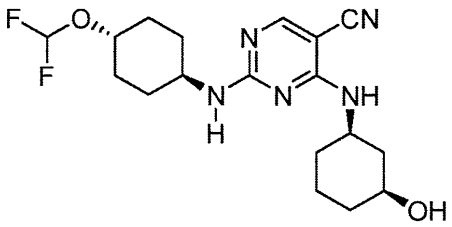
ロエトキシ）シクロヘキサンアミン（１５０ｍｇ、０．７６１ｍｍｏｌ、本書に記載したとおりに合成）の撹拌溶液に、ＤＩＥＡ（０．１５６ｍＬ、０．８９５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で３日間撹拌した。ＤＭＳＯを減圧下で除去し、残った残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～４０％酢酸エチル＋メタノール中の１０％ ７Ｎ アンモニア）を用いて精製し、標題の化合物を得た（１５６ｍｇ、０．３７８ｍｍｏｌ、収率８４．６％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.03 - 8.29 (m, 1 H), 7.10 - 7.62 (m, 2 H), 4.74 (d, J=3.90 Hz, 1 H), 4.05 (q, J=9.37 Hz, 3 H), 3.36 - 3.82 (m, 3 H), 1.55 - 2.13 (m, 8 H), 1.00 - 1.50 (m, 8 H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -73.64 (t, J=9.19 Hz, 3 F)。MS (ESI) m/z 414.2 $[M+1]^+$。

【０７２０】

＜実施例４５： ２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル＞

【０７２１】

【化１４７】



【０７２２】

Ａ． ２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロ－ヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

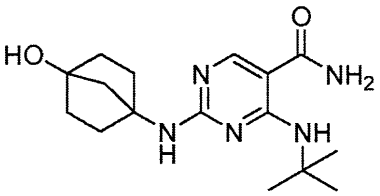
ＤＭＳＯ（４．０ｍＬ）中の２－クロロ－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（１００ｍｇ、０．３９６ｍｍｏｌ、本書に記載したとおりに合成）および（１ｒ，４ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキサンアミン（１３１ｍｇ、０．７９１ｍｍｏｌ、本書に記載したとおりに合成）の撹拌溶液に、ＤＩＥＡ（０．１３８ｍＬ、０．７９１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。ＤＭＳＯを減圧下で除去し、残った残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の５～４０％エチルアセテート＋１０％アンモニア飽和メタノール）を用いて精製し、標題の化合物を得た（１３０ｍｇ、０．３４０ｍｍｏｌ、収率８６．０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.08 - 8.25 (m, 1 H), 7.12 - 7.62 (m, 2 H), 6.47 - 6.94 (m, 1 H), 4.74 (d, J=4.29 Hz, 1 H), 3.88 - 4.18 (m, 2 H), 3.41 - 3.85 (m, 2 H), 1.01 - 2.11 (m, 16 H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -79.21 - -78.76 (m, 2 F)。MS (ESI) m/z 382.3 $[M+1]^+$。

【０７２３】

＜実施例４６： ４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（４－ヒドロキシビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０７２４】

【化１４８】



【０７２５】

Ａ．　シクロペンタン－１，３－ジカルボン酸

撹拌機、Ｊ－ＫＥＭ温度調節器および窒素注入口を備えた、２２Ｌの三口丸底フラスコを準備した。このフラスコに、ノルボルネン（２００ｇ、２．１２３ｍｏｌ）、酢酸エチル（１．９５Ｌ）およびアセトニトリル（１．９５Ｌ）を充填した。反応混合物を、アセトン／ドライアイス浴を用いて５℃に冷却した。三塩化ルテニウム（９．６９ｇ、４６．７２ｍｍｏｌ）を一度に添加した後、過ヨウ素酸ナトリウム（１．８１６ｋｇ、８．７０７ｍｏｌ）水懸濁液（２．９２５Ｌ）を、３０分以上かけてゆっくりと添加した。反応液がゆっくりと発熱し始め、温度を１０℃から１５℃の間に維持して観察した。９０分後、反応混合物は、撹拌が困難なポイントまで突然濃くなり、３９℃に至るまで急激に発熱した（発熱を制御するために、大量のドライアイスを冷浴に添加した）。反応混合物を２０℃に冷却し、ドライアイス／アセトン浴を除去し、反応液を室温で一晩撹拌した。セライトパッドを通した濾過により固形物を除去し、濾液を固形物に濃縮し、ヘキサン（２Ｌ）と共に粉砕し、濾過してヘキサン（２×５００ｍＬ）で処理して、収量１９５ｇ（５８％）のシクロペンタン－１，３－ジカルボン酸を得た。^{1}H NMR (500 Hz, DMSO-d_6) δ ppm 12.07 (s, 2H), 2.66-2.73 (m, 2H), 2.06-2.12 (m, 1H), 1.85-1.89 (m, 1H), 1.72-1.85 (m, 4H)。

【０７２６】

Ｂ．　ジメチル シクロペンタン－１，３－ジカルボキシレート

撹拌機、Ｊ－ＫＥＭ温度調節器および還流冷却器を備えた、５Ｌの三口丸底フラスコを準備した。このフラスコに、シクロペンタン－１，３－ジカルボン酸（３５７ｇ、２．２６２ｍｏｌ）およびメタノール（１．７５Ｌ）を充填した。氷／水浴を用いて、溶液を７℃に冷却した。濃硫酸（７０ｍＬ）を３０分以上かけて滴下して添加したところ、１２℃に達するまで発熱した。反応混合物を還流で加熱し、ＴＬＣ分析（１０％メタノール／酢酸エチル）が反応完了を示す時点まで１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル中に再度溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２×１５０ｍＬ）および塩水（２×１５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。得られた透明の油を、ヘキサン（２Ｌ）中に溶解し、ｐＨが１０以下になるまで、２Ｎ 水酸化ナトリウム水溶液で処理した。層を分離し、水層をヘキサン（４×１Ｌ）で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、３６０ｇのジメチル シクロペンタン－１，３－ジカルボキシレート（１００％）を透明の油として得た。^{1}H NMR (500 Hz, $CDCl_3$) δ ppm 3.67 (s, 6H), 2.75-2.83 (m, 2H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.05-2.12 (m, 1H), 1.90-2.0 (m, 4H)。

【０７２７】

Ｃ．　ジメチル－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１，４－ジカルボキシレート

Ｊ－ＫＥＭ温度調節器、撹拌機、窒素注入口および追加漏斗を備えた、２２Ｌの三口丸底フラスコを準備した。フラスコに窒素を流した後、無水ＴＨＦ（５Ｌ）およびジイソプロピルアミン（７３１ｍＬ、５．２１９ｍｏｌ）を充填した。ドライアイス／アセトン浴を用いて溶液を－２０℃に冷却した。温度を－２０℃から－２７℃の間に維持し、撹拌混合物を、ヘキサン（３．０２Ｌ、４．８３３ｍｏｌ）中の１．６Ｍ ｎ－ブチルリチウムで、１時間以上かけてゆっくりとカニューレを介して処理した。反応混合物を－４０℃に

冷却し、ヘキサメチルホスホルアミド（２．７Ｌ、１６．３１７ｍｏｌ）を、追加漏斗を介して４０分以上かけてゆっくりと添加した。反応混合物を、－７３℃に冷却し、ＴＨＦ（２Ｌ）中に溶解したジメチル シクロペンタン－１，３－ジカルボキシレート（３６０ｇ、１．９３３ｍｏｌ）を、追加漏斗を介して２時間以上かけてゆっくりと添加した。反応混合物を－１０℃まで温め、その温度で３０分間撹拌した後、－７０℃に冷却し、１－ブロモ－２－クロロエタン（２６７ｍＬ、３．２０９ｍｏｌ）で、４時間かけて追加漏斗を介して処理した。反応混合物を１２時間以上かけてゆっくりと室温に温めた後、飽和塩化アンモニウム水溶液（２Ｌ）で９０分以上かけてクエンチした。反応混合物をヘキサン（２Ｌ）で希釈し、層を分離し、水層をヘキサン（３×２Ｌ）でさらに抽出した。合わせた有機層を塩水（２×１Ｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して茶色の油に濃縮した。粗生成物をシリカゲル精製（０～１０％酢酸エチル／ヘキサン）により精製した。生成物を含む画分を、概ね乾燥するように濃縮し、ヘキサンで希釈した。得られた結晶固形物を濾過してヘキサン（２００ｍＬ）で洗浄し、透明な結晶性固体として純生成物を得た。追加の生成物のバッチを、同様の方法で濾液から得た。全ての生成物のバッチを合わせ、２０８ｇのジメチル－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１，４－ジカルボキシレート（５１％）を透明な結晶性固体として得た。^{1}H NMR (500 Hz, $CDCl_3$) δ ppm 3.68 (s, 6H), 2.03 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 1.90 (s, 2H), 1.67 (d, J = 7.0, 4H)。

【０７２８】

Ｄ．　４－（メトキシカルボニル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸

撹拌機、Ｊ－ＫＥＭ温度調節器および２５０ｍＬの追加漏斗を備えた、１２Ｌの三口丸底フラスコを準備した。フラスコに、ジメチル－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１，４－ジカルボキシレート（２０８ｇ、９８０ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（６．７Ｌ）を充填した。氷／水浴を用いて、得られた溶液を１５℃に冷却した。水酸化ナトリウムペレット（３９．２ｇ、９８０ｍｍｏｌ）をメタノール（４００ｍＬ）中に溶解し、撹拌溶液中に３０分以上かけてゆっくりと添加した。添加が完了した後、白色固体が沈殿し始めた。反応混合物を、ＴＬＣ分析（１００％酢酸エチル）が約９０％の転換を示すまで、１６時間室温で撹拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、ヘキサン（２Ｌ）でスラリー状にし、濾過してヘキサン（２×４００ｍＬ）で洗浄した。得られたカルボン酸ナトリウムを、撹拌機を備えた３Ｌの三口丸底フラスコに移し、水（１Ｌ）に溶解し、１０℃の２Ｎ 塩酸水溶液（４３０ｍＬ）で、ｐＨが４以下になるまでゆっくりと処理した。濁った懸濁液を酢酸エチル（１Ｌ）で希釈し、分離漏斗に移した。層を分離し、水層を酢酸エチル（２×５００ｍＬ）でさらに抽出し、塩水（２００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮し、１７０ｇの４－（メトキシカルボニル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸（８７％）を得た。^{1}H NMR (500 Hz, DMSO-d_6) δ ppm 12.21 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.91 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 1.75 (s, 2H), 1.56-1.62 (m, 4H)。

【０７２９】

Ｅ．　４－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸

撹拌機、Ｊ－ＫＥＭ温度調節器、還流冷却器および窒素注入口を備えた、２Ｌの三口丸底フラスコを準備した。このフラスコに、４－（メトキシカルボニル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸（１００ｇ、０．５０４ｍｏｌ）および無水トルエン（５００ｍＬ）を充填した。フラスコを１０℃に冷却し、ＤＩＥＡ（１７５ｍＬ、１．００８ｍｏｌ）を５分以上かけてゆっくりと添加したところ、１４℃に達するまで緩やかに発熱した。ジフェニルホスホン酸アジド（１３０ｍＬ、０．６０５ｍｏｌ）を反応混合物にゆっくりと添加した。混合物を、ガス発生が開始するまで約６０℃に加熱した。反応液は、即座に大量のガスを生成し、還流まで発熱した。反応液を還流（１１０℃）において２時間撹拌した後５０℃に冷却し、ベンジルアルコール（１０４ｍＬ、１．００８ｍｏｌ）で５分以上かけてゆっくり処理した。反応液を再度１１０℃に加熱し、４０時間撹拌した。反応混合物を真空下で油に濃縮し、酢酸エチル（２Ｌ）に溶解し、塩水（５００ｍＬ）で洗浄し、塩水層を酢酸エチル（２×４００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を硫酸ナ

トリウムで乾燥し、濾過して粗油に濃縮し、撹拌機、Ｊ－ＫＥＭ温度調節器および窒素注入口を備えた、５Ｌの三口丸底フラスコに移した。このフラスコにメタノール（２Ｌ）を充填した。混合物を１０℃に冷却し、２Ｎ 水酸化ナトリウムで５分以上かけて処理したところ、１６℃に達するまで発熱した。反応液を、ＴＬＣ分析（２０％メタノール／酢酸エチル）が反応完了を示すまで、６０℃で２０時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、メタノールを真空下で除去した。冷却すると共に、２Ｎ 塩酸（４８０ｍＬ）を用いて反応混合物をｐＨ２～３に酸性化した。混合水溶液を、酢酸エチル（２Ｌの後５００ｍＬ）を用いて抽出した。合わせた有機層を塩水（４００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、茶色の油として粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（２０～１００％酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、１３２ｇの４－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸（９１％）を得た。^{1}H NMR (500 Hz, DMSO- d_6) δ ppm 12.12 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.34-7.38 (m, 4H), 7.28-7.32 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 1.80-1.93 (m, 4H), 1.79 (s, 2H), 1.64 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 1.57 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。

【０７３０】

Ｆ．　４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸

２Ｌのパーボトル（Parr bottle）に、４－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸（１０５ｇ、３６３ｍｍｏｌ）、メタノール（５００ｍＬ）、０．８Ｎ 塩酸（５００ｍＬ）および１０％パラジウム炭素（３８．６ｇ、１８．１５ｍｍｏｌ、５０％含水）を充填した。反応混合物を、ＴＬＣ分析（１０％メタノール／酢酸エチル）が反応完了を示すまで、１０時間、水素３０ｇｐｓｉ下で、パーシェーカー（Parr shaker）において反応させた。触媒を、短いセライトプラグを通して濾過することによって除去し、プラグを水（４×１００ｍＬ）で十分に洗浄した。濾液を濃縮し、含水白色固体として、４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸（５６．３ｇ、１００％）を得て、さらに精製することなく次のステップに用いた。MS (ESI) m/z 156.2 $[M+1]^+$。

【０７３１】

Ｇ．　４－ヒドロキシビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸

撹拌機、還流冷却器、Ｊ－ＫＥＭ温度調節器および窒素注入口を備えた、２Ｌの三口丸底フラスコを準備した。このフラスコに、４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸（５６．３ｇ、３６３ｍｍｏｌ）および１０％酢酸水溶液（３４０ｍＬ）を充填した。反応混合物を１０℃に冷却し、亜硝酸ナトリウム（７５．０ｇ、１．０８８ｍｏｌ）の水溶液（１２５ｍＬ）で、４５分以上かけてゆっくりと追加漏斗を介して処理した。大量のガス放出を観察し、反応混合物を６５℃で一晩撹拌した。反応液を５℃に冷却し、水酸化カリウム（１８３ｇ、３．２６５ｍｏｌ）のメタノール溶液（４００ｍＬ）で、３０分以上かけてゆっくりと追加漏斗を介して処理した。反応液を、ＴＬＣ分析（１０％メタノール／酢酸エチル）が反応完了を示すまで、６５℃で５時間撹拌した。反応混合物を濃縮してメタノールを除去し、残留する混合水溶液を酢酸エチル（２×４００ｍＬ）で抽出した。水層を、氷／水浴において冷却しながら、濃塩酸（２１０ｍＬ）を用いてｐＨ３まで酸性化した。得られた固形物（不純物）を濾過し、水（２×３０ｍＬ）で洗浄した。濾液を酢酸エチル（１０×４００ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥するまで濃縮し、５３ｇの４－ヒドロキシビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸（９４％）を得た。MS (ESI) m/z 155.2 $[M-1]^-$。

【０７３２】

Ｈ．　ベンジル－４－ヒドロキシビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イルカルバメート

撹拌機、Ｊ－ＫＥＭ温度調節器、窒素注入口および１２５ｍＬの追加漏斗を備えた、３Ｌの三口丸底フラスコを準備した。フラスコに窒素を流し、４－ヒドロキシビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸（５３ｇ、３３９ｍｍｏｌ）および無水トルエン（３５０ｍＬ）を充填した。反応混合物を１０℃に冷却し、ベンジルアルコール（１７５ｍ

Ｌ、１．６９５ｍｏｌ）で処理した。その後、反応混合物を、ＤＩＥＡ（１１８ｍＬ、６７８ｍｍｏｌ）およびジフェニルホスホン酸アジド（８７．７ｍＬ、４０７ｍｍｏｌ）でゆっくりと処理した。反応混合物を、ガス発生が開始する、５０℃に達するまでゆっくりと加熱した。マントルヒーターを除去し、反応混合物を、相当量のガスが発生するように、７５℃に達するまでゆっくりと発熱させた。反応液を１１０℃に加熱し、ＴＬＣ分析（１０％メタノール／酢酸エチル）が反応完了を示すまで２０時間撹拌した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、酢酸エチル（１．２Ｌ）と塩水（７００ｍＬ）との間で分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（２０～６０％酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、６１ｇのベンジル－４－ヒドロキシビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イルカルバメート（６９％）を得た。MS (ESI) m/z 260.1 $[M-1]^-$。

【０７３３】

Ｉ．　４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－オール塩酸塩

２Ｌのパーボトルに、ベンジル－４－ヒドロキシビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イルカルバメート（６１ｇ、２３３ｍｍｏｌ）、メタノール（４００ｍＬ）および水（２００ｍＬ）を充填した。パーボトルに窒素を流し、１０％パラジウム炭素（２５ｇ、１１．６５ｍｍｏｌ、５０％含水）を充填した。ＴＬＣ分析（２％水酸化アンモニウムを含む１５％メタノール／ＤＣＭ）が反応完了を示すまで、パーシェーカーにおいて、３０ｇｐｓｉの水素下で、3時間反応を進行させた。反応液を、セライトプラグを通して濾過し、濃縮してメタノールを除去した。得られた混合水溶液を、ｐＨ１～２に達するまで、２Ｎ 塩酸（１１５ｍＬ）で処理した。混合水溶液を、酢酸エチル（５×４００ｍＬ）を用いて抽出し、不純物を除去した。混合水溶液を乾燥するまで濃縮し、４０℃の真空オーブンで一晩乾燥させ、３６．９１ｇの４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－オール塩酸塩（９７％）を得た。MS (ESI) m/z 128.1 $[M+1]^+$。

【０７３４】

Ｊ．　４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（４－ヒドロキシビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

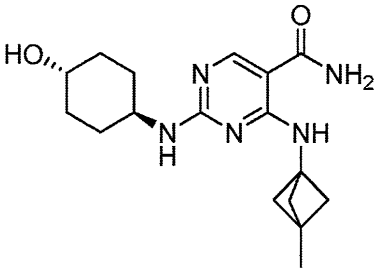
４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．１６５ｇ、０．６０６ｍｏｌ、本書に記載したとおり合成）、４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－オール塩酸塩（０．１０５ｇ、０．６４４ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．３３７ｍＬ、１．９３１ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（８ｍＬ）中で混合し、９０℃で一晩加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル中の０～１０％メタノール）により精製し、所望の生成物を得た（４１ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ、２１％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.43 (br. s., 0 H) 8.32 (s, 1 H) 7.07 (br. s., 1 H) 4.88 (br. s., 1 H) 1.94 - 2.14 (m, 2 H) 1.61 - 1.87 (m, 6 H) 1.49 - 1.60 (m, 2 H) 1.42 (s, 9 H)。MS (ESI) m/z 320.0 $[M+1]^+$。

【０７３５】

＜実施例４７：　２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０７３６】

【化１４９】



【０７３７】

Ａ．　３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボン酸

１－ヨード－３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン（１．６２ｇ、７．７９ｍｍｏｌ、Eur. J. Org. Chem. 1137-1155 (2000)に従って調製）のジエチルエーテル（２６ｍＬ）溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルリチウム（９．１６ｍＬ、１５．５７ｍｍｏｌ、ペンタン中で１．７Ｍ）を、－７８℃で４０分間以上添加した。反応混合物を、この温度で１時間撹拌した後、二酸化炭素ガスを反応混合物に５分間通し、混合物を室温に温めた。反応混合物を、５％重炭酸ナトリウム水溶液で２回抽出した。合わせた水相を、０℃の濃塩酸によりｐＨ２～３に酸性化し、塩化ナトリウムで飽和し、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、減圧下で溶媒を蒸発させた後、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～２０％酢酸エチル）により精製して、３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボン酸を得た（０．５ｇ、３．９６ｍｍｏｌ、収率５０．９％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.21 (s, 1 H), 1.82 (s, 6 H), 1.14 (s, 3 H)。

【０７３８】

Ｂ．　ｔｅｒｔ－ブチル－３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバメート

ジフェニルホスホン酸アジド（０．３４０ｍＬ、１．５７７ｍｍｏｌ）を、３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボン酸（０．１９９ｇ、１．５７７ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．２２０ｍＬ、１．５７７ｍｍｏｌ）の乾燥ｔｅｒｔ－ブタノール（６ｍＬ）溶液に、滴下して添加した。溶液を室温で４時間撹拌した後、２４時間還流に加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルで３回抽出した。合わせた有機相を飽和重クロム酸水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過および減圧下での溶媒の蒸発の後、残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～５％酢酸エチル）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチル－３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバメート（０．１１１ｇ、０．５６３ｍｍｏｌ、収率３５．７％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.74 (s, 6 H), 1.36 (s, 9 H), 1.17 (s, 3 H)。

【０７３９】

Ｃ．　３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－アミン塩酸塩

ｔｅｒｔ－ブチル－３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルカルバメート（０．１ｇ、０．５０７ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１０ｍＬ）溶液に、室温で塩酸（０．７６０ｍＬ、３．０４ｍｍｏｌ、ジオキサン中で４Ｍ）を添加した。反応液を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた固形物をジエチルエーテルで洗浄し、得られた懸濁液を濾過して、３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－アミン塩酸塩（０．０４ｇ、０．２９９ｍｍｏｌ、収率５９．１％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.59 (br. s., 3 H), 1.84 (s, 6 H), 1.22 (s, 3 H)。

【０７４０】

Ｄ．　２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

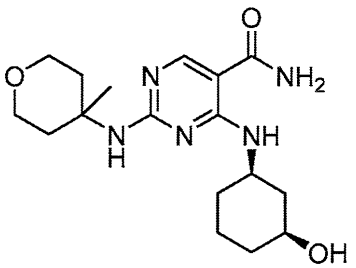
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．２５ｇ、０．８３８ｍｍｏｌ、本書に記載したとおり合成）および３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－アミン塩酸塩（０．１２３ｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、ＤＩＥＡ（０．３６６ｍＬ、２．０９５ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を８０℃で一晩加熱した。粗反応混合物を減圧下で濃縮した後、氷冷水（２０ｍＬ）を残渣に添加した。反応混合物を力強く１時間撹拌した後、形成した沈殿を濾過し、水で洗浄して真空下で乾燥させ、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．２２２ｇ、０．６７０ｍｍｏｌ、収率８０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 - 1.31 (m, 7 H), 1.81 - 1.93 (m, 4 H), 1.98 (s, 6 H), 3.35 - 3.44 (m, 1 H), 3.54 - 3.63 (m, 1 H), 4.56 (d, J=4.29 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 332.4 $[M+1]^+$。

【０７４１】

＜実施例４８：　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０７４２】

【化１５０】



【０７４３】

Ａ．　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

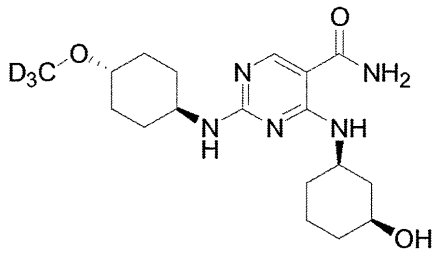
４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．７４０ｇ、２．３５４ｍｍｏｌ、本書に記載したとおり合成）、４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－アミン塩酸塩（０．８９２ｇ、５．８８ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１．６４５ｍＬ、９．４２ｍｍｏｌ）およびＮＭＰ（２０ｍＬ）を混合し、電子レンジで１８０℃に１時間加熱した。溶媒を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中の０～１０％メタノール）で精製し、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（８８ｍｇ、０．２５２ｍｍｏｌ、収率１０．７０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.96 (br. s., 1H), 8.35 (s, 1H), 6.76 (br. s., 1H), 4.65 (d, J = 4.69 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 3.32, 6.83 Hz, 4H), 3.40 - 3.47 (m, 1H), 2.20 - 2.29 (m, 2H), 2.10 (d, J = 10.93 Hz, 1H), 1.76 - 1.89 (m, 2H), 1.66 - 1.73 (m, 1H), 1.50 - 1.59 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.16 - 1.26 (m, 1H), 1.03 - 1.12 (m, 3H)。MS (ESI) m/z 350.4 $[M+1]^+$。

【０７４４】

＜実施例４９：　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－［（^{2}Ｈ$_{3}$）メチルオキシ］シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０７４５】

【化１５１】



【０７４６】

Ａ．　（１ｒ，４ｒ）－４－［（$^{2}H_{3}$）メチルオキシ］－Ｎ－トリチルシクロヘキサンアミン

（１ｒ，４ｒ）－４－（トリチルアミノ）シクロヘキサノール（２．３４ｇ、６．５５ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液に、０℃の水素化ナトリウム（５２４ｍｇ、１３．１ｍｍｏｌ、鉱油中で６０％）を添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、０℃で３０分間撹拌した後、ヨウ素（$^{2}H_{3}$）メタン（１．０ｇ、６．８９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液を、０℃で滴下して添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で一晩、室温で撹拌した後、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を真空下で蒸発させて粗生成物を得て、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の５％酢酸エチル）により精製し、白色固体として標題の化合物（２．０ｇ、５．３５ｍｍｏｌ、収率８３％）を得た。MS (ESI) m/z 375.0 $[M+1]^{+}$。

【０７４７】

Ｂ．　（１ｒ，４ｒ）－４－［（$^{2}H_{3}$）メチルオキシ］シクロヘキサンアミン

（１ｒ，４ｒ）－４－［（$^{2}H_{3}$）メチルオキシ］－Ｎ－トリチルシクロヘキサンアミン（２．０ｇ、５．３５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）冷却（０℃）溶液に、０℃のＴＦＡ（３ｍＬ）を添加した。反応混合物は暗赤色であった。トリエチルシラン（０．４ｍＬ）を、反応混合物が無色に変わるまで添加した。反応液をさらに１５分間、０℃で撹拌した。真空下で全ての揮発性溶媒を除去した後、残渣を高真空下で２時間さらに乾燥させ、白色固体として粗生成物を得た。粗生成物を酢酸エチルおよび塩酸塩水溶液（２０ｍＬ、０．２５ｍｏｌ／Ｌ）に溶解した。有機層を除去し、無機層を酢酸エチルで２回洗浄した。アンモニア水溶液（２ｍＬ）を無機層に添加し、混合物を１５分間撹拌した。真空下で濃縮し、白色固体として粗生成物を得た（７０６ｍｇ、５．３５ｍｍｏｌ、収率１００％）。MS (ESI) m/z 133.0 [M+1]。

【０７４８】

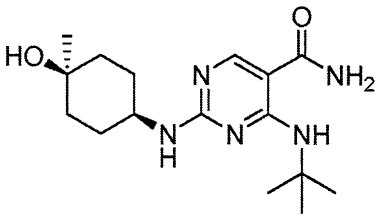
Ｃ．　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－［（$^{2}H_{3}$）メチルオキシ］シクロヘキサンアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（１６０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、本書に記載したとおり合成）、（１ｒ，４ｒ）－４－［（$^{2}H_{3}$）メチルオキシ］－シクロヘキサンアミン（１３２ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１９４ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）およびＮＭＰ（１ｍＬ）を混合した混合物を、一晩、８０℃に加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中の０～１５％メタノール）により精製し、白色粉末として所望の生成物を得た（１２０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、収率６３％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CD_{3}OD$) δ ppm 8.17 (s, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.06-1.72 (m, 7H), 1.29-0.99 (m, 8H); MS (ESI) m/z 367.3 $[M+1]^{+}$。

【０７４９】

＜実施例５０：　４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

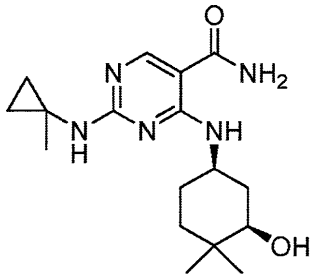
【０７５０】
【化１５２】



【０７５１】
Ａ．　４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド
４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．１１０ｇ、０．４０４ｍｍｏｌ、本書に記載したとおり合成）、（１ｓ，４ｓ）－４－アミノ－１－メチルシクロヘキサノール（０．０５５ｇ、０．４２９ｍｍｏｌ、ＰＣＴ国際出願公開ＷＯ２０１００２７５００号に従って調製）、および、ＤＩＥＡ（０．２２５ｍＬ、１．２８７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍＬ）中で混合し、９０℃で一晩加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル中の０～１０％メタノール）で精製し、所望の生成物を得た（３７ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ、２７％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.08 - 9.23 (m, 1 H) 8.25 - 8.37 (m, 1 H) 6.89 - 7.06 (m, 1 H) 3.97 - 4.04 (m, 1 H) 3.46 - 3.62 (m, 1 H) 1.48 - 1.71 (m, 6 H) 1.40 (s, 9 H) 1.19 - 1.36 (m, 2 H) 1.10 (s, 4 H). MS (ESI) m/z 322.4 $[M+1]^{+}$。

【０７５２】
＜実施例５１：　４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）－２－（１－メチルシクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０７５３】
【化１５３】



【０７５４】
Ａ．　２－（１－メチルシクロプロピルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド
ＤＭＳＯ（８ｍＬ）中の２－（１－メチルシクロプロピルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．６５３ｇ、２．９６ｍｍｏｌ、本書に記載したとおり合成）の撹拌溶液に、６Ｎ 水酸化ナトリウム水溶液（２．４７０ｍＬ、１４．８２ｍｍｏｌ）および３０％過酸化水素水溶液（１．８７３ｍＬ、１６．５２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。その後、混合物を５０℃で２０分間撹拌し、１００ｍＬの酢酸エチルおよび３０ｍＬの水で希釈した。層を分離し、水層を５０ｍＬの酢酸エチルに再度抽出した。合わせた酢酸エチル層を無水硫化マグネシウムで乾燥し、濾過して濃縮し、４５℃の真空オーブンにおいて乾燥させ、２－（１－メチルシクロプロピルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミドを得た（３０５ｍｇ、１．２８０ｍｍｏｌ、収率４３．２％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31 - 8.54 (m, 1 H), 7.80 - 8.07 (m, 1 H), 6.97 - 7.77 (m, 1 H), 2.39 (br. s., 3 H), 1.37 (s, 3 H), 0.52 - 0.79

(m, 4 H)。MS (ESI) m/z 239.0 $[M+1]^+$。

【０７５５】

Ｂ．　２－（１－メチルシクロプロピルアミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド

クロロホルム（２５．６ｍＬ）中の２－（１－メチルシクロプロピルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（３０５ｍｇ、１．２８０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、３－フェニル－２－（フェニルスルホニル）－１，２－オキサジリジン（５０２ｍｇ、１．９２０ｍｍｏｌ）を一度に添加した。得られた淡黄色溶液を、室温で一晩撹拌した。反応溶液を減圧下で濃縮し、白色固体として粗生成物を得た。酢酸エチル（１０ｍＬ）を添加し、スラリーを室温で１時間撹拌し、濾過して酢酸エチルで洗浄し、真空オーブンで数時間乾燥させ、２－（１－メチルシクロプロピルアミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（２４２ｍｇ、０．９５２ｍｍｏｌ、収率７４．４％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.35 - 8.90 (m, 2 H), 7.88 - 8.14 (m, 1 H), 7.28 - 7.59 (m, 1 H), 2.74 (s, 3 H), 1.32 - 1.46 (m, 3 H), 0.68 - 0.84 (m, 2 H), 0.50 - 0.70 (m, 2 H)。MS (ESI) m/z 255.0 $[M+1]^+$。

【０７５６】

Ｃ．　４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）－２－（１－メチルシクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

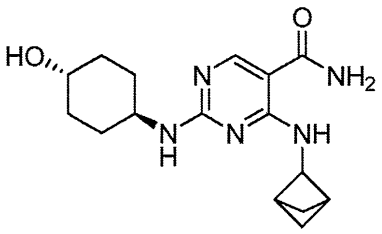
２－（１－メチルシクロプロピルアミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（２４２ｍｇ、０．９５２ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液、並びに、ＤＭＦ（４．５４３ｍＬ）中の（１Ｒ，５Ｒ）－５－アミノ－２，２－ジメチルシクロヘキサノール塩酸塩および（１Ｓ，５Ｓ）－５－アミノ－２，２－ジメチルシクロヘキサノール塩酸塩（２２２ｍｇ、１．２３７ｍｍｏｌ、本書に記載したとおり合成）の混合物に、ＤＩＥＡ（０．４９９ｍＬ、２８５ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を一晩、９０℃に加熱した。粗反応混合物を５０ｍＬの氷水に注いだ。得られた固形物を１時間以下スラリー状にし、濾過して水で処理し、４５℃の真空オーブンで数時間乾燥させ、４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）－２－（１－メチルシクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドおよび４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）－２－（１－メチルシクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドの混合物を得た（１６９ｍｇ、０．５０７ｍｍｏｌ、収率５３．３％）。この物質を、二酸化炭素勾配中の定組成４０％エタノール＋０．１％水酸化アンモニウムを有する、ＣｈｉｒａｌＰａｋ ＡＤ－Ｈ，２５０×３０ ｍｍＩ.Ｄ.を利用した、流速６０ｍＬ／分および３８℃での分取キラルＳＦＣにより分離した。より速く溶出した異性体をピーク１として表示し、４９ｍｇ（０．１４７ｍｍｏｌ）を得た。より遅く溶出した異性体をピーク２として表示し、５１ｍｇ（０．１５３ｍｍｏｌ）を得た。ピーク１：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 - 9.02 (m, 1 H), 8.21 - 8.43 (m, 1 H), 7.03 - 7.54 (m, 1 H), 4.44 - 4.58 (m, 1 H), 3.81 - 3.99 (m, 1 H), 3.07 - 3.25 (m, 1 H), 1.74 - 2.08 (m, 1 H), 1.35 (s, 8 H), 0.87 - 0.97 (m, 3 H), 0.77 - 0.86 (m, 3 H), 0.62 - 0.70 (m, 2 H), 0.47 - 0.59 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 334.2 $[M+1]^+$。ピーク２：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 - 9.00 (m, 1 H), 8.18 - 8.46 (m, 1 H), 7.12 - 7.60 (m, 1 H), 4.38 - 4.61 (m, 1 H), 3.76 - 3.98 (m, 1 H), 3.04 - 3.26 (m, 1 H), 1.75 - 2.10 (m, 1 H), 1.35 (s, 8 H), 0.92 (s, 3 H), 0.82 (s, 3 H), 0.61 - 0.72 (m, 2 H), 0.47 - 0.60 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 334.2 $[M+1]^+$。既知の絶対的な立体化学の類似化合物とのＳＡＲ効力比較によって、ピーク１は、４－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）－２－（１－メチル－シクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドとして特定された。ピーク２は、４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）－２－（１－メチルシクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドとして特定された。

【０７５７】

＜実施例５２：　４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－２－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０７５８】

【化１５４】



【０７５９】

Ａ．　２－フェニルビシクロ［１．１．１］ペンタン－２－オール

８００ｍＬのベンゼン中のシクロブチル（フェニル）メタノン（３．０ｇ、１８．８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液を、窒素雰囲気下、室温で４８時間、１０００Ｗの水銀アークランプで照らした。溶液を濃縮し、残渣（３．１ｇ）をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の１０％～２５％酢酸エチル）により精製し、白色固体として所望の生成物を得た（０．９ｇ、５．６ｍｍｏｌ、収率３０％）。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.41-7.28 (m, 5 H), 3.04 (s, 2 H), 2.82 (dd, J1= 10.2 Hz, J2= 2.4 Hz, 1 H), 2.09 (s, 1 H), 1.78 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 1.50 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 1.33 (dd, J1= 9.9, J2= 3.3 Hz, 1 H)。

【０７６０】

Ｂ．　２－フェニルビシクロ［１．１．１］ペンタン－２－イル アセテート

２－フェニルビシクロ［１．１．１］ペンタン－２－オール２．７ｇ（１６．８ｍｍｏｌ）を含むピリジン（１５ｍＬ）の０℃の撹拌溶液に、窒素雰囲気下で、塩化アセチル（１．５ｍＬ、２１．０ｍｍｏｌ）を滴下して添加した。反応混合物を、０℃で０．５時間および室温で１時間撹拌した。溶液を氷上に注ぎ、５０ｍＬのジエチルエーテルで２回抽出した。合わせたジエチルエーテル溶液を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和硫酸銅水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶液を濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の０～５％酢酸エチル）により精製し、所望の生成物を得た（２．７ｇ、１３．４ｍｍｏｌ、収率８０％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.47-7.26 (m, 5 H), 3.31 (s, 2 H), 2.43 (dd, J1= 10.4 Hz, J2= 2.8 Hz, 1 H), 1.95 (s, 3 H), 1.80 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 1.66 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 1.49 (dd, J1= 10.4, J2= 3.2 Hz, 1 H)。

【０７６１】

Ｃ．　２－フェニルビシクロ［１．１．１］ペンタン

５０ｍＬの無水エーテル中の２－フェニル－ビシクロ［１．１．１］ペンタン－２－イル アセテート（２．７ｇ、１３．４ｍｏｌ）の溶液を、三口フラスコに入れた。フラスコを－７８℃に冷却し、１５０ｍＬの液体アンモニアを添加した。撹拌溶液にナトリウム（０．６２ｇ、２７０ｍｍｏｌ）の小片を１０分間以上添加した。青色がなくなるまで撹拌を継続した。反応液を、飽和塩化アンモニア水溶液（５ｍＬ）の添加によりクエンチし、溶媒を一晩蒸発させた。ペンタン（４０ｍＬ）を残渣に添加し、溶液を３０ｍＬの飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（１００％ペンタン）により精製し、無色の液体として所望の化合物を得た（１．８ｇ、１２．５ｍｍｏｌ、収率９３％）。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.40-7.21 (m, 5 H), 3.48 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 2.81 (s, 2 H), 2.20 (dd, J1= 9.9Hz, J2= 2.7 Hz, 1 H), 2.00 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 1.94-1.85 (m, 2 H)。

【０７６２】

Ｄ．　ビシクロ［１．１．１］ペンタン－２－カルボン酸
２－フェニルビシクロ［１．１．１］ペンタン（２．８ｇ、１９．４ｍｍｏｌ）、ルテニウム（ＩＶ）酸化物（０．１ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、過ヨウ素酸ナトリウム（４１．５ｇ、１９４ｍｍｏｌ）、水（１５５ｍＬ）、ペルクロロメタン（１１０ｍＬ）、および、アセトニトリル（１１０ｍＬ）の混合物を４日間撹拌した。この混合物にＤＣＭ（２００ｍＬ）を添加し、固形物を濾過により除去した。母液を水酸化ナトリウム水溶液（１Ｍ）でアルカリ性にし、有機溶媒を減圧下で除去した。残った無機層をジエチルエーテル（１００ｍＬ×２）で抽出し、水層を塩酸水溶液（２Ｍ）でｐＨ３以下まで酸性化した後、ジエチルエーテル（１００ｍＬ×５）で抽出した。有機層を合わせて濃縮し、黄色の液体として粗酸を得た。その後、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の１０％酢酸エチル）により精製し、４００ｍｇの所望の生成物を得た（３．５７ｍｍｏｌ、収率１８％）。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.97 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 2.82 (s, 2 H), 2.49 (dd, J1= 7.2 Hz, J2= 3.3 Hz, 1 H), 1.92 (dd, J1= 7.2Hz, J2= 3.3 Hz, 1 H), 1.79-1.76 (m, 2 H)。

【０７６３】

Ｅ．　ビシクロ［１．１．１］ペンタン－２－アミン塩酸塩
無水トルエン（２５ｍＬ）および２－メチルプロパン－２－オール（５ｍＬ）中のビシクロ［１．１．１］ペンタン－２－カルボン酸（１．０ｇ、８．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＩＥＡ（２．３ｇ、１７．８ｍｍｏｌ）およびジフェニルホスホラジデート（２．９ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、窒素雰囲気下で１６時間、９０℃に加熱した。その後、反応混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の１０％酢酸エチル）により精製し、粗ｔｅｒｔ－ブチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－２－イルカルバメートを得た。粗生成物を１５ｍＬの塩酸溶液（メタノール中で１Ｍ）中に溶解し、溶液を室温で１６時間撹拌した。溶液を濃縮し、残渣を５０ｍＬのジエチルエーテル中に懸濁した。混合物を１５分間撹拌し、沈殿物を回収して乾燥させ、標題の化合物を得た（３５０ｍｇ、収率３３％）。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 8.58 (brs, 3H), 3.35 (s, 1H), 2.62 (s, 2H), 2.60-2.57 (m, 1H), 1.90 (t, J= 5.0 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.50 (dd, J1= 10.0 Hz, J1= 2.8 Hz, 1H)。

【０７６４】

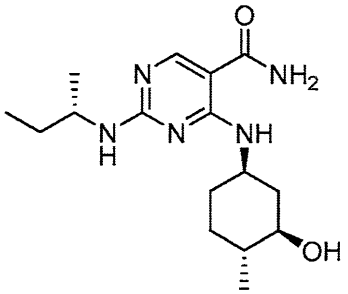
Ｆ．　４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－２－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド
ＮＭＰ（３ｍＬ）中の、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（３００ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ、本書に記載したとおり合成）、ビシクロ［１．１．１］ペンタン－２－アミン塩酸塩（２２０ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（３００ｍｇ、２．３３ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１６時間加熱した。得られた混合物を分取高性能液体クロマトグラフィー（水中の５～８０％アセトニトリル）により２回精製して粗生成物を得て（１０５ｍｇ）、クロロホルムから再結晶化し、所望の化合物を得た（８５．２ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、収率２８％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.33 (s, 1H), 4.19 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.60-3.57 (m, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.54 (dd, J1 = 9.6Hz, J2 = 3.2 Hz, 1H), 2.07-1.88 (m, 6H), 1.66 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.39-1.34 (m, 4H); MS (ESI) m/z 318.1 $[M+H]^+$。

【０７６５】

＜実施例５３：　２－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチルアミノ）－４－（（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０７６６】

【化１５５】



【０７６７】

Ａ．４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド

４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル（０．３３５ｇ、１．２０３ｍｍｏｌ、本書に記載したとおり合成）を、ＤＭＳＯ（３ｍＬ）に溶解した。その後、水酸化ナトリウム水溶液（１．００３ｍＬ、６Ｍ、６．０２ｍｍｏｌ）および過酸化水素水溶液（０．６８２ｍＬ、６．０２ｍｍｏｌ、３０％）を室温で添加した。その後、反応混合物を５０℃で２時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、１００ｍＬの氷水に注いだ。白色沈殿物を回収し、水で２回洗浄した。固形物を乾燥させ、４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミドを得た（０．２６０ｇ、０．８７７ｍｍｏｌ、収率７２．９％）。MS (ESI) m/z 297.7 $[M+1]^+$。

【０７６８】

Ｂ．　４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド

４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（３１５ｍｇ、１．０６３ｍｍｏｌ）をＮＭＰ（４ｍＬ）中に溶解し、０℃に冷却した後、ｍＣＰＢＡ（４７６ｍｇ、２．１２６ｍｍｏｌ）を一度に添加した。１時間後、７５ｍＬの氷冷水を直接反応混合物に添加し、スラリーを２時間撹拌した後、濾過して白色沈殿物を除去した。その後、濾液を減圧下で濃縮して水を除去した。所望の生成物への量的転換を仮定し、ＮＭＰ溶液を直接次のステップに使用した。MS (ESI) m/z 329.4 $[M+1]^+$。

【０７６９】

Ｃ．　２－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチルアミノ）－４－（（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（０．２ｇ、０．６０９ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、（Ｓ）－（＋）－ｓｅｃ－ブチルアミン（０．３０５ｍＬ、３．０５ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を一晩、９０℃に加熱した。粗反応混合物を減圧下で濃縮した後、逆相分取ＨＰＬＣ（５～７５％メタノール＋０．１％ギ酸水溶液＋０．１％ギ酸、２６分以上）を用いて精製した。生成物を含む画分を減圧下で濃縮し、得られた残渣をメタノール（５ｍＬ）中に再度溶解し、Ｖａｒｉａｎ ＳｔｒａｔｏＳｐｈｅｒｅｓ ＨＣＯ３樹脂ＳＰＥチューブを通してギ酸を除去した後（０．９ｍｍｏｌ重炭酸塩当量）、減圧下で濃縮して２－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチルアミノ）－４－（（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドを得た（０．１２９ｇ、０．４０２ｍｍｏｌ、収率６６％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.80 - 1.24 (m, 15 H) 1.35 - 1.45 (m, 1 H) 1.54 (br. s., 1 H) 1.66 (d, J=12.89 Hz, 1 H) 1.92 (br. s., 1 H) 2.14 (br. s., 1 H) 2.97 (br. s., 1 H) 3.71 - 3.99 (m, 1 H) 4.55 (d, J=5.86 Hz, 1 H) 6.96 (br. s.,

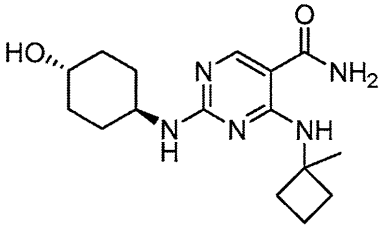
1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.90 (br. s., 1 H); MS (ESI) m/z 322.5 $[M+1]^+$。

【０７７０】

＜実施例５４：　２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（１－メチルシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０７７１】

【化１５６】



【０７７２】

Ａ．　２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（１－メチルシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

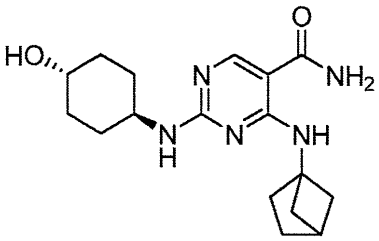
ＮＭＰ（１８ｍＬ）中の２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミドおよび２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（１．４１４ｍｍｏｌ総量、本書に記載したとおり合成）の混合物に、１－メチルシクロブタンアミン塩酸塩（０．１８９ｇ、１．５５６ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．９８８ｍＬ、５．６６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を一晩、１００℃に加熱した。酢酸エチルおよび水を反応混合物に添加し、得られた層を分離した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して減圧下で油に濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中の０～２０％メタノール）により精製して、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（１－メチルシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドを得た（０．１９３ｇ、０．６０４ｍｍｏｌ、収率４２．７％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.13 (s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 7.57 (br. s., 1 H) 7.01 (d, J=7.81 Hz, 2 H) 4.53 (d, J=4.69 Hz, 1 H) 3.58 (br. s., 1 H) 2.32 (d, J=10.54 Hz, 2 H) 1.94 - 2.11 (m, 2 H) 1.84 (d, J=5.08 Hz, 6 H) 1.52 (s, 3 H) 1.05 - 1.36 (m, 4 H)。MS (ESI) m/z 320.1 $[M+1]^+$。

【０７７３】

＜実施例５５：　４－（ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０７７４】

【化１５７】



【０７７５】

Ａ．　２－メチルビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－オール

ジエチルエーテル（２５０ｍＬ）中のビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－オン（２５ｇ、０．２３ｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ（３ｍｏｌ／Ｌ、９０ｍＬ、０．２７ｍｏｌ）中の臭化メチルマグネシウムの溶液を、０℃で１時間以上かけて添加した。反応混合物が室温に温められるように、さらに３０分間撹拌した。その後、反応液を４０ｍＬの飽和塩

化アンモニウム溶液でクエンチした。得られた混合物をジエチルエーテル（３×８０ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせて濃縮し、所望の生成物を得た（２６ｇ、０．２０５ｍｏｌ、収率９０％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.20 (s, 1 H), 2.01 (s, 1 H), 1.94 (s, 1 H), 1.61-1.49 (m, 3 H), 1.34-1.20 (m, 7H)。

【０７７６】

Ｂ．　１－メチルビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－オール

酢酸（５０ｇ、０．８３ｍｏｌ）中の２－メチル－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－オール（２６ｇ、０．２０ｍｏｌ）に、１ｍＬの硫酸を添加した。混合物を３時間還流した後、減圧下で濃縮した。残渣を１００ｍＬの水中に注いだ。得られた混合物を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた抽出物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）、塩水（１００ｍＬ）で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し、１－メチル－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル アセテートを無色の油として得て（３１ｇ、０．１７３ｍｏｌ、収率８９％）、さらに精製することなく用いた。

【０７７７】

１－メチルビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル アセテート（３１ｇ、０．１７ｍｏｌ）および水酸化ナトリウム水溶液（５％、２５０ｍＬ）の混合物を、２時間還流した。室温に冷却した後、反応混合物をジエチルエーテル（３×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮し、所望の化合物を得て（２１ｇ、０．１６７ｍｏｌ、収率８２％）、さらに精製することなく次のステップで用いた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.47-3.46 (m, 1H), 2.16-2.14 (m, 1H), 1.81-1.75(m, 1H), 1.57-1.52(m, 1H), 1.43-1.30(m, 3H), 1.15(brs, 3H), 1.01-0.97(m, 2H)。

【０７７８】

Ｃ．　メチレンビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル トリフルオロメタンスルホネート

ＤＣＭ（３００ｍＬ）中のシュウ酸ジクロライド（３１．７５ｇ、０．２５ｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＳＯ（１９．５ｇ、０．２５ｍｏｌ）、ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の１－メチルビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－オール（２１ｇ、０．１６７ｍｏｌ）の溶液、および、トリエチルアミン（５０ｇ、０．５ｍｏｌ）を、この順に連続して、－７８℃で添加した。得られた混合物をＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）、塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮し、粗メチルビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－オンを得て、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の１０％酢酸エチル）により精製し、１２．４ｇのこの化合物を得た（０．１０ｍｏｌ、収率６０％）。

【０７７９】

ＤＣＭ（３００ｍＬ）中のメチルビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－オン（２６ｇ、０．２０９ｍｏｌ）および２，６－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メチル－ピリジン（６４ｇ、０．３１５ｍｏｌ）溶液に、ＤＣＭ（５０ｍＬ）中のトリフルオロメタンスルホン酸無水物（８８ｇ、０．３１５ｍｏｌ）を０℃で滴下し添加した。反応混合物を室温で２４時間撹拌した。混合物を水中に注ぎ、ＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物を、１０％塩酸溶液（３×１００ｍＬ）、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）、塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（１００％ ｎ－ペンタン）により精製して、所望の生成物を得た（７．６ｇ、０．０３ｍｏｌ、１４％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 5.15 (brs, 1H), 4.89 (brs, 1H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.26-2.17 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.53-1.50 (m, 1H)。

【０７８０】

Ｄ．　２－オキソビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル トリフルオロメタンスルホネート

メタノール（１００ｍＬ）中のメチレンビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イルト

リフルオロメタンスルホネート（７．６ｇ、０．０３ｍｏｌ）の溶液を、－４０℃に冷却し、反応混合物にオゾン流を通した。混合物の色が青に変わったとき、溶液に１０分間アルゴン流を通してオゾンを取り除いた。硫化ジメチル（５ｍＬ）を混合物に添加し、反応混合物を室温に温めた。得られた混合物を水中に注ぎ、ＤＣＭ（２×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物を塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の１０％酢酸エチル）により精製し、黄色がかった油として所望の生成物を得た（４．６ｇ、１８．１ｍｍｏｌ、収率６０％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.73(br s, 1H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.26-2.13 (m, 4H), 2.06-2.02(m, 1H), 1.70-1.66 (m, 1H)。

【０７８１】

Ｅ．　ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－カルボン酸

６００ｍＬのエタノール／水（６０％ ｗ／ｗ）中の２－オキソビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル トリフルオロメタンスルホネート（４．６ｇ、１８．１ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（３．７ｇ、３６．２ｍｍｏｌ）の混合物を、１３０℃で１００時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を塩酸水溶液（１ｍｏｌ／Ｌ、１５０ｍＬ）中に注ぎ、ジエチルエーテル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物を塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の１０％酢酸エチル）により生成して、所望の生成物を得た（１．００ｇ、８．０９ｍｍｏｌ、収率４５％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.47-2.45(m, 1H), 1.94-1.90 (m, 4H),1.79-1.74 (m, 2H), 1.37-1.35 (m, 2H)。

【０７８２】

Ｆ．　ベンジル－ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルカルバメート

ジオキサン（２０ｍＬ）中のビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－カルボン酸（１．０ｇ、８．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＥＡ（２．５ｇ、１２．４ｍｍｏｌ）、ジフェニルホスホリルアジド（３．１ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）、および、フェニルメタノール（１．５ｇ、１４．２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、窒素雰囲気下、８０℃で一晩撹拌し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の１０％酢酸エチル）により精製し、所望の生成物を得た（１．２ｇ、５．２ｍｍｏｌ、収率６５％）。MS (ESI) m/z = 231.2$[M+H]^+$。

【０７８３】

Ｇ．　ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－アミン塩酸塩

メタノール（３０ｍＬ）中のベンジル－ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルカルバメート（１．２ｇ、５．２ｍｍｏｌ）の溶液に、パラジウムチャコール（１０％、０．１ｇ）を添加した。反応混合物を、水素雰囲気下（５０Ｐｓｉ）、５０℃で一晩撹拌し、セライトを通して濾過した。濾液に塩酸溶液（メタノール中で１０％、２０ｍＬ）を添加した。混合物を濃縮し、残渣をＴＨＦ（２０ｍＬ）中に懸濁した。混合物を、室温で１時間撹拌した。沈殿物を回収し、乾燥して所望の生成物を得た（５５０ｍｇ、４．１３ｍｍｏｌ、収率７９％）。^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73 (br. s, 3H), 2.4 (br. s, 1H), 1.71-1.69 (m, 6H), 1.32-1.31 (m, 2H)。MS (ESI) m/z = 98.2 $[M+H]^+$。

【０７８４】

Ｈ．　４－（ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル

１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の４－クロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル（４２７ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（８９０ｍｇ、６．９ｍｍｏｌ）およびビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－アミン塩酸塩（３２０ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を飽和塩水溶液中に注いだ後、酢酸エチル（２０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、粗生成物を得て、シリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー（石油エーテル中の１５％酢酸エチル）により精製し、所望の生成物を得た（５０２ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ、収率８９％）。MS(ESI) m/z =247.2 [M+1] $^{+}$。

【０７８５】

Ｉ．　４－（ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の４－（ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル（５０２．０ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）の溶液に、過酸化水素水溶液（１．２ｇ、３０％、１０．２ｍｍｏｌ）および水酸化ナトリウム水溶液（１．７ｍＬ、６ｍｏｌ／Ｌ、１０．２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を５０℃で１５分間撹拌した後、水（３０ｍＬ）の添加によりクエンチした。生成した固形物を回収し、真空下で乾燥させ、所望の生成物を得た（５００ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ、収率９３％）。MS (ESI) m/z =265.3 [M+1] $^{+}$。

【０７８６】

Ｊ．　４－（ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルアミノ）－２－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミドおよび４－（ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド

０℃の、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の４－（ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（５００ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）の溶液に、ｍＣＰＢＡ（４９０ｍｇ，２．８ｍｍｏｌ）を一度に添加した。１時間後、反応混合物を濃縮した。得られた粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中の５～１０％メタノール）により精製し、５１０ｍｇの所望の混合物を得た。MS(ESI) m/z =281.3, 297.3 [M+1] $^{+}$。

【０７８７】

Ｋ．　４－（ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルアミノ）－２－（（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

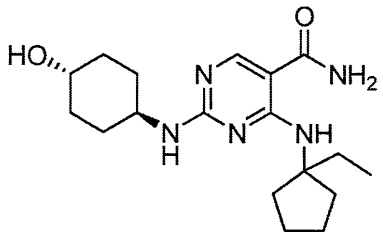
４－（ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルアミノ）－２－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミドと４－（ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミドとの混合物（２００ｍｇ、約０．７１ｍｍｏｌ）、および、ＮＭＰ（１０ｍＬ）中の（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキサノール（１２３．３ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）にＤＩＥＡ（１８３．０ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、１００℃で一晩撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製し、所望の生成物を得た（１８７．３ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、収率７２％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.29(s, 1H), 3.77(m, 1H), 3.60(m, 1H), 2.43(s, 1H), 2.07-1.93(m, 8H), 1.79-1.77(m, 2H), 1.60(s, 2H), 1.41-1.35(m, 4H)。MS (ESI) m/z =332.2 [M+H] $^{+}$。

【０７８８】

＜実施例５６：　４－（１－エチルシクロペンチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０７８９】

【化１５８】



【０７９０】

Ａ．　エチル シクロペンター３－エンカルボキシレート

無水エタノール（３０ｍＬ）中のシクロペンター３－エンカルボン酸（１０ｇ、８９．３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃で、二塩化硫黄（１５．９ｇ、１３４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した後、濃縮した。残渣を水中に注いだ。得られた混合物を酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の２．５％酢酸エチル）により精製し、所望の生成物を黄色油として得て（６．７ｇ、４７．９ｍｍｏｌ）、さらに精製することなく次のステップに使用した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.66 (s, 2H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.16-3.05(m, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.63 (s, 2H), 1.29-1.24 (t, J=9.4, 3H)。

【０７９１】

Ｂ．　エチル－１－エチルシクロペンター３－エンカルボキシレート

無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のジイソプロピルアミン（１０ｍＬ、７２ｍｍｏｌ）の溶液に、－７８℃で、２０分以上かけてｎ－ブチルリチウム（２９ｍＬ、７２ｍｍｏｌ、ヘキサン中の２．５Ｍの溶液）を添加した。混合物を、窒素下において、０℃で１時間撹拌した。新たに調製したリチウムジイソプロピルアミドに、無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のエチル シクロペンター３－エンカルボキシレート（６．７ｇ、４７．９ｍｍｏｌ）の混合物を、－７８℃で２０分以上かけて添加した。この温度でさらに１時間後、ヨードエタン（１１．２ｇ、７２ｍｍｏｌ）を２０分以上かけて添加した。その後、混合物を室温で２時間撹拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液によりクエンチした。水層をエーテル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を希塩酸（１Ｎ）で洗浄した後、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮して標題の化合物（７ｇ、粗製）を得て、さらに精製することなく次のステップに用いた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.60 (s, 2H), 4.21-4.12 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.31-2.25 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.29-1.24 (m, 3H), 0.88-0.82 (m, 3H)。

【０７９２】

Ｃ．　１－エチルシクロペンター３－エンカルボン酸

メタノール（３０ｍＬ）中の、エチル－１－エチルシクロペンター３－エンカルボキシレート（３．５ｇ、２０．８ｍｍｏｌ）および水酸化ナトリウム水溶液（２０．８ｍＬ、２ｍｏｌ／Ｌ）の溶液を、８０℃で２時間撹拌した後、濃縮した。残渣を水中に注ぎ、エーテル（３×１００ｍＬ）で抽出した。水層を４ｍｏｌ／Ｌの塩酸溶液でｐＨ３以下に酸性化し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。減圧下で濃縮して粗生成物を得て、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の５％酢酸エチル）により精製し、標題の化合物を得た（１．９ｇ、１３．６ｍｍｏｌ、収率６５．５％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.61 (s, 2H), 2.91 (d, J=14.8, 2H), 2.32 (d, J=14.4, 2H), 1.78-1.72 (m, 2H), 0.92-0.88 (t, J=7.4, 3H)。

【０７９３】

Ｄ．　ベンジル（１－エチルシクロペンター３－エン－１－イル）カルバメート

ジオキサン（３０ｍＬ）中の１－エチルシクロペンター３－エンカルボン酸（１．９ｇ、１３．６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＥＡ（５．３ｇ、４１ｍｍｏｌ）、ジフェニルホスホリルアジド（４．５ｇ、１６．３ｍｍｏｌ）およびベンジルアルコール（２．２ｇ、２０．４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で一晩撹拌し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の２．５％酢酸エチル）により精製し、標題の生成物を得た（１．３ｇ、５．３ｍｍｏｌ、収率３９％）。MS (ESI) m/z = 246.2 $[M+1]^{+}$。

【０７９４】

Ｅ．　１－エチルシクロペンタンアミン塩酸塩

メタノール（２０ｍＬ）中のベンジル（１－エチルシクロペンター３－エン－１－イル）カルバメート（１．３ｇ、５．３ｍｍｏｌ）の溶液に、パラジウムチャコール（１３０ｍｇ、１０％）を添加した。反応混合物を、水素雰囲気下において、５０℃で一晩撹拌し

た。塩酸溶液（２０ｍＬ、メタノール中で１ｍｏｌ／Ｌ）を反応液に添加し、反応混合物を、セライトを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して粗生成物（９００ｍｇ）を得て、さらに精製することなく次のステップに用いた。MS (ESI) m/z = 114.2 $[M+H]^+$。

【０７９５】

Ｆ．　４－（１－エチルシクロペンチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル

ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の４－クロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル（９８４ｍｇ、５．３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＩＥＡ（２．１ｇ、１５．９ｍｍｏｌ）および１－エチルシクロペンタンアミン塩酸塩（９００ｍｇ、粗製）を添加した。得られた混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクトマトグラフィ（石油エーテル中の５％酢酸エチル）により精製し、黄色油として所望の生成物を得た（８３０ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ、収率５３．５％）。MS (ESI) m/z = 263.2 $[M+H]^+$。

【０７９６】

Ｇ．　４－（１－エチルシクロペンチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の４－（１－エチルシクロペンチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル（８３０ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、過酸化水素水溶液（１．８ｇ、３０％、１６ｍｍｏｌ）および水酸化ナトリウム水溶液（２．７ｍＬ，６ｍｏｌ／Ｌ、１６ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を５０℃で１５分間撹拌し、水で希釈した。混合物を酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過した。減圧下で濃縮して粗生成物を得て、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中の５％メタノール）により精製し、白色固体として所望の生成物を得た（８００ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ、収率９０％）。MS (ESI) m/z = 281.2 [M+1]。

【０７９７】

Ｈ．　４－（１－エチルシクロペンチルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の４－（１－エチルシクロペンチルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（８００ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ）に、０℃で一度に、ｍＣＰＢＡ（８７３ｍｇ、４．３ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、反応混合物を濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中の５％メタノール）により精製し、所望の生成物を得た（８００ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ、収率９０％）。MS (ESI) m/z = 313.2 $[M+1]^+$。

【０７９８】

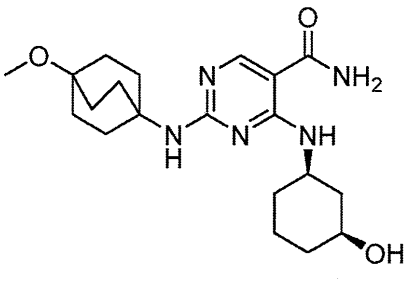
Ｉ．　４－（１－エチルシクロペンチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＮＭＰ（１０ｍＬ）中の４－（１－エチルシクロペンチルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（２００ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）および（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキサノール（１１５ｍｇ、１ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＥＡ（２５５ｍｇ，１．９８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を１００℃で一晩撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣにより精製し、所望の生成物を得た（１１７．０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、収率５１％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.17 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.46 (s, 1H), 2.06-2.04 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 6H), 1.66-1.58 (m, 6H), 1.26-1.24 (m, 4H), 1.77-0.73 (t, J=7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z = 348.2 $[M+1]^+$。

【０７９９】

＜実施例５７：　４－（（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）－２－（（４－メトキシビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）アミノ）ピリミジ

ン－５－カルボキサミド＞
【０８００】
【化１５９】



【０８０１】
Ａ．　ジメチル－１－（２－クロロエチル）シクロヘキサン－１，４－ジカルボキシレート
無水メタノール（８００ｍＬ）中のシクロヘキサン－１，４－ジカルボン酸（１００ｇ、０．５８ｍｏｌ）の撹拌溶液に、二塩化硫黄（２０８ｇ，１．７５ｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した後、減圧下で濃縮した。残渣を水中に注いだ。得られた混合物を酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過した。濃縮し、ジメチル－シクロヘキサン－１，４－ジカルボキシレートの粗生成物（１０５ｇ、０．５３ｍｏｌ、収率９０．５％）を得て、さらに精製することなく用いた。
【０８０２】
無水ＴＨＦ（５００ｍＬ）中のジイソプロピルアミン（８８ｍＬ、０．６２ｍｏｌ）の溶液に、ｎ－ブチルリチウム（２４０ｍＬ、０．６ｍｏｌ、ヘキサン中の２．５Ｍ溶液）を、－７８℃で２０分以上かけて添加した。混合物を、窒素下において０℃で３０分間撹拌した。
【０８０３】
無水ＴＨＦ（８００ｍＬ）中の、ジメチル－シクロヘキサン－１，４－ジカルボキシレート（１００ｇ、０．５ｍｏｌ）およびヘキサメチルホスホルアミド（３６０ｍＬ、２ｍｏｌ）の上述した混合物に、新たに調製したリチウムジイソプロピルアミド溶液（上述したとおり調製）を、－４０℃で３０分以上かけて添加した。この温度で１時間撹拌した後、１－ブロモ－２－クロロエタン（４２ｍＬ、０．５ｍｏｌ）を１以上添加した。混合物を－７８℃で３時間撹拌した後、室温で一晩撹拌した。反応液に塩酸水溶液（３Ｎ、４２０ｍＬ）を添加してクエンチした。溶媒を減圧下で除去した。水層を酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた抽出物を塩水（２×３００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮して標題の化合物を得て（１１６ｇ、収率８８％）、さらに精製することなく次のステップに用いた。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.72 (s, 3H), 3.65 (s. 3H), 3.46-3.42 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 3H), 2.05-1.85(m, 4H), 1.58-1.42 (m, 2H), 1.25-1.15(m, 2H)。
【０８０４】
Ｂ．　ジメチル－ビシクロ［２．２．２］オクタン－１，４－カルボキシレート
無水ＴＨＦ（５００ｍＬ）中のジイソプロピルアミン（７７ｍＬ、０．５４ｍｏｌ）の溶液に、ｎ－ブチルリチウム（２１０ｍＬ、０．５３ｍｏｌ、ヘキサン中の２．５Ｍ溶液）を、－７８℃で２０分以上かけて添加した。混合物を、窒素下において０℃で３０分間撹拌した。
【０８０５】
無水ＴＨＦ（８００ｍＬ）中のジメチル－１－（２－クロロエチル）シクロヘキサン－１，４－ジカルボキシレート（１１６ｇ、０．４４ｍｏｌ）およびヘキサメチルホスホルアミド（３１７ｍＬ、１．７ｍｏｌ）の混合物に、新たに調製したリチウムジイソプロピ

ルアミド（上述したとおり調製）を、－４０℃で３０分以上かけて添加した。混合物を－７８℃で2時間撹拌し、一晩撹拌して室温にした。反応混合物に、飽和塩化アンモニウム水溶液（２００ｍＬ）を添加し、混合物を１０分間撹拌した。揮発性溶媒を減圧下で蒸発させて除去した。水層を酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出し、合わせた抽出物を塩水（３００ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮して粗生成物を得て、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の１０％酢酸エチル）により精製し、標題の化合物を得た（５８．０ｇ、０．２５ｍｏｌ、２ステップ以上で収率５０％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3.65 (s, 6H), 1.81 (s. 12H)。

【０８０６】

Ｃ．　４－（メトキシカルボニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸

メタノール（６００ｍＬ）中のジメチル－ビシクロ［２．２．２］オクタン－１，４－ジカルボキシレート（５８．０ｇ、０．２５ｍｏｌ）の溶液を加熱して還流させた後、メタノール（１００ｍＬ）および水（１２ｍＬ）中の水酸化カリウム（９．８ｇ、０．１７５ｍｏｌ）の溶液を３０分以上かけて添加した。反応混合物を２４時間還流し、濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ×２）で抽出して、出発物質のいくらかを回収した（２２．０ｇ）。得られた水層に塩酸を添加してｐＨ＝３に酸性化し、酢酸エチル（３００ｍＬ×３）を抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮し、標題の生成物を得た（３０．０ｇ、０．１４ｍｏｌ、収率５５％）^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.65 (s, 3H), 1.81 (s. 12H); MS (ESI) m/z = 211.3 $[M-H]^-$。

【０８０７】

Ｄ．　メチル－４－ブロモビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボキシレート

アセトン（８０ｍＬ）中の４－（メトキシカルボニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸（１１．０ｇ、５１．８ｍｍｏｌ）の懸濁液に、水酸化ナトリウム水溶液（１Ｍ、５１．８ｍＬ、５１．８ｍｍｏｌ）および水（１０ｍＬ）中の硝酸銀（８．８ｇ、５１．９ｍｏｌ）溶液を添加した。形成した沈殿物を濾過して回収し、水、アセトンおよびジエチルエーテルで洗浄し、１１５℃の真空下で４時間乾燥させた。得られた（（４－（メトキシカルボニル）－ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボニル）オキシ）銀（１５．３ｇ、４７．９ｍｍｏｌ）をヘキサン（１２５ｍＬ）中に懸濁した後、臭素（７．７ｇ、４８．１ｍｍｏｌ）を、室温で３０分以上かけて添加した。添加が完了した後、反応混合物を、室温でさらに３０分間撹拌した。反応混合物を濾過して固形物を除去し、濾過ケーキをヘキサン（１５０ｍＬ×４）により洗浄した。合わせた有機濾液を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（１５０ｍＬ×２）および塩水（２００ｍＬ）で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の５％酢酸エチル）により精製し、標題の化合物を得た（４．２ｇ、０．１７ｍｏｌ、２ステップ以上の収率３３％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3.64 (s, 3H), 2.27-2.20 (m, 6H), 1.98-1.94 (m. 6H)。

【０８０８】

Ｅ．　４－ヒドロキシビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸

メチル－４－ブロモビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボキシレート（１７．０ｇ、６９．０ｍｍｏｌ）を、１．５Ｌの１％水酸化ナトリウム水溶液中で２４時間還流した。冷却後、反応溶液を塩酸（６Ｎ、１００ｍＬ）で酸性化し、ジエチルエーテル（６×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して標題の化合物を得て（１０．４ｇ、６１．１ｍｍｏｌ、収率８９％）、さらに精製することなく次のステップに用いた。MS (ESI) m/z = 169.2 $[M-H]^-$。

【０８０９】

Ｆ．　メチル－４－ヒドロキシビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボキシレート

メタノール（３００ｍＬ）中の４－ヒドロキシビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸（１４ｇ、８２．４ｍｍｏｌ）の溶液に濃硫酸（１ｍＬ）を添加した。混合物

を１０時間還流した後、濃縮した。残渣を水（１００ｍＬ）に溶解し、混合物を酢酸エチル（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）、塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮して標題の化合物を得た（１４．５ｇ、収率９６％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.64 (s, 3H), 1.96-1.89 (m, 6H), 1.69-1.64 (m. 6H)。

【０８１０】

Ｇ．　メチル－４－メトキシビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボキシレート

－７８℃の、無水ＴＨＦ（１５０ｍＬ）中のメチル－４－ヒドロキシビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボキシレート（８．９ｇ、４８ｍｍｏｌ）の溶液に、３０分以上かけて、ｎ－ブチルリチウム（２３ｍＬ、５７．５ｍｍｏｌ、ヘキサン中の２．５Ｍ溶液）を添加した後、ヨードメタン（１４ｇ、９８ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。混合物を６０℃で３時間撹拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液（５０ｍＬ）を添加してクエンチした。得られた溶液を濃縮し、残渣を酢酸エチル（１５０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を混合して塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の１０％酢酸エチル）により精製し、標題の生成物を得た（６．５ｇ、６７％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm3.64 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.95-1.89 (m, 6H), 1.70-1.65 (m. 6H)。

【０８１１】

Ｈ．　４－メトキシビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸

メチル－４－メトキシビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボキシレート（６．５ｇ、３３ｍｍｏｌ）を、水酸化ナトリウム水溶液（５％、１５０ｍＬ）中で２時間還流した。冷却後、反応溶液を塩酸溶液（６Ｎ、５０ｍＬ）で酸性化し、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して標題の化合物を得て（５．９ｇ、３２ｍｍｏｌ、収率９７％）、さらに精製することなく次のステップに用いた。MS (ESI) m/z = 183.2 $[M-H]^-$。

【０８１２】

Ｉ．　ベンジル－（４－メトキシビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）カルボキシレート

ジオキサン（８０ｍＬ）中の４－メトキシビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸（５．９ｇ、３２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＥＡ（８．３ｇ、６４．２ｍｍｏｌ）、ジフェニルホスホリルアジド（１３．２ｇ、４８ｍｍｏｌ）およびフェニルメタノール（１７．３ｇ、１６０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で一晩撹拌した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中の５％メタノール）により精製し、所望の生成物を得た（９ｇ、３１ｍｍｏｌ、収率９６＆）。MS (ESI) m/z = 290.2 $[M+H]^+$。

【０８１３】

Ｊ．　４－メトキシビシクロ［２．２．２］オクタン－１－アミン塩酸塩

メタノール（１５０ｍＬ）中のベンジル（４－メトキシビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）カルバメート（９ｇ、３１ｍｍｏｌ）の溶液に、パラジウムチャコール（０．５ｇ、１０％）を添加した。反応混合物を、水素雰囲気下（５０ｐｓｉ）において、５０℃で一晩撹拌した後、セライトを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を塩酸溶液（メタノール中で１０％、５０ｍＬ）に溶解し、室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣をＴＨＦ（２０ｍＬ）中に懸濁した。混合物を室温で１時間撹拌し、沈殿物を回収して乾燥し、所望の生成物を得た（３．８ｇ、２０ｍｍｏｌ、収率６８％）。^{1}H-NMR (400MHz, DMS-d_6) δ ppm 8.14 (brs, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.83-1.80 (m, 6H), 1.68-1.64 (m, 6H); MS (ESI) m/z = 156.1$[M+1]^+$。

【０８１４】

Ｋ．　４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（４－メトキシ－ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

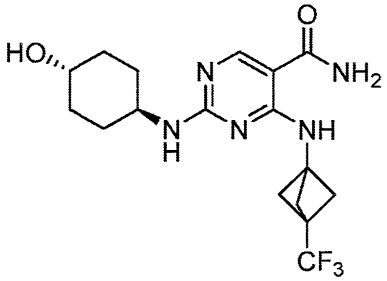
ＮＭＰ（１２ｍＬ）中の、４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（１．２ｇ、３．８ｍｍｏｌ、本書に記載したとおり合成）および４－メトキシビシクロ［２．２．２］オクタン－１－アミン塩酸塩（６００ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＥＡ（１．０３ｇ、８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、電磁波照射下において、１３０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を、逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を得た（２３０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ、収率１５．５％）。^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.70 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 5.40 (brs, 2H), 5.01 (br. s, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.37-2.34 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 6H), 1.99-1.97 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 6H), 1.38-1.22 (m, 4H)。MS (ESI) m/z = 390.2$[M+1]^+$。

【０８１５】

＜実施例５８：　２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（３－（トリフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０８１６】

【化１６０】



【０８１７】

Ａ．　２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（３－（トリフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（４４５ｍｇ、１．４１６ｍｍｏｌ）の５ｍＬのＮＭＰ溶液に、３－（トリフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－アミン塩酸塩（２６６ｍｇ、１．４１６ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．４９４ｍＬ、２．８３ｍｍｏｌ）を添加した。その後、反応液を９０℃で一晩加熱した。ＬＣＭＳは、所望の生成物のマスをドミナントピークとして示した。粗反応物をセミ分取ＨＰＬＣ（方法：５～８０％アセトニトリル＋０．１％ＴＦＡ水溶液＋０．１％ＴＦＡ）において直接精製した。生成物画分を合わせ、減圧下で＜５ｍＬに蒸発させた。その後、物質を飽和重炭酸ナトリウムにより中和し、酢酸エチル（２×）で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して濃縮した。得られた固形物をメタノール中に溶解させ、ＳｔｒａｔｏＳｐｈｅｒｅｓ　ＳＰＥ　ＰＬ－ＨＣＯ３　ＭＰ－レジンカラムを通して洗浄し、メタノールで抽出した。減圧下で溶媒を蒸発させ、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（３－（トリフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドを得た。物質をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中の０～１０％メタノール１６５０ｍＬ以上、４０ｍＬ／分）により精製した。生成物画分を合わせ、乾燥するまで蒸発させ、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（３－（トリフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（１３５ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ、収率２４．８％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.57 - 7.86 (m, 1H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 6.91 - 7.17 (m,

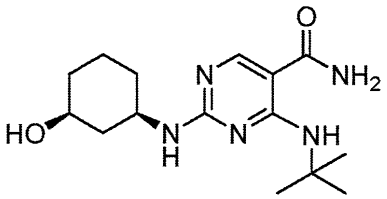
1H), 4.60 (d, J=4.29 Hz, 1H), 3.49 - 3.73 (m, 1H), 3.35 - 3.46 (m, 1H), 2.38 (s, 6H), 1.86 (d, J=11.32 Hz, 4H), 1.26 (br. s., 4H); MS (ESI) m/z 386.0 $[M+1]^+$。

【０８１８】

＜実施例５９：　４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０８１９】

【化１６１】



【０８２０】

Ａ．　４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

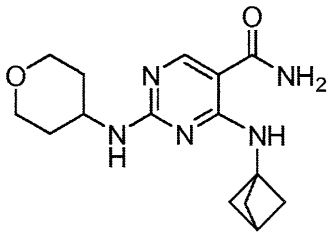
ＮＭＰ（１０ｍＬ）中の、４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（２５０ｍｇ、０．９１８ｍｍｏｌ、本書に記載したとおり合成）および（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロヘキサノール（１３８ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ、Tetrahedron: Asymmetry 15:2051-2056 (2004)に記載したとおり調製）の混合物に、ＤＩＥＡ（３７４ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を１００℃で一晩撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣにより精製し、所望の生成物を得た（２１２．２ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ、収率７５％）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.86 (brs, 1H), 8.12 (s, 1H), 5.53 (brs, 3H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 2.27-2.25 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.42-1.25 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 308.2 $[M+1]^+$。

【０８２１】

＜実施例６０：　４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０８２２】

【化１６２】

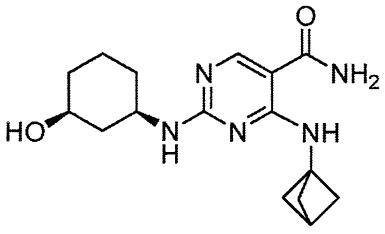


【０８２３】

Ａ．　４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル

ＤＭＳＯ（２０ｍＬ）中の４－クロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル（３．０ｇ、１６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＤＩＥＡ（６．２ｇ、４８ｍｍｏｌ）およびビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－アミン塩酸塩（１．９ｇ、１６ｍｍｏｌ、Org. Lett., 13(17): 4746-4748 (2011)に従って調製）を添加した。得られた混合物を６０℃で２時間撹拌した後、水中に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、粗生成物を得て、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の１０％酢酸エチル）により精製し、所望の生成物を得た（３．５ｇ、１４．９ｍｍｏｌ、収率９３％）。MS (ESI) m/z = 233.2 $[M+1]^+$。

【０８２４】
Ｂ．　４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド
ＤＭＳＯ（１５ｍＬ）中の４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル（３．４５ｇ、１４．９ｍｍｏｌ）の溶液に、過酸化水素水溶液（８．４ｇ、３０％、７４．５ｍｍｏｌ）および水酸化ナトリウム水溶液（１２．４ｍＬ、６ｍｏｌ／Ｌ、７４．５ｍｍｏｌ）を、０℃で添加した。混合物を５０℃で１５分間撹拌した後、水（３０ｍＬ）を添加してクエンチした。形成された固形物を回収し、真空下で乾燥させて所望の生成物を得た（３．５ｇ、１４．０ｍｍｏｌ、収率９４％）。MS (ESI) m/z =251.2 $[M+1]^+$。
【０８２５】
Ｃ．　４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミドおよび４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド
ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（３．５ｇ、１４ｍｍｏｌ）に、ｍＣＰＢＡ（４．３ｇ、２１ｍｍｏｌ）を、０℃で一度に添加した。反応を薄層クロマトグラフィーによりモニターした。１時間後、反応混合物を濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中の５％メタノール）により精製し、３．１ｇの標題の混合物を得た。MS (ESI) m/z =267.2 $[M+1]^+$/283.2 $[M+1]^+$。
【０８２６】
Ｄ．　４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド
ＮＭＰ（１０ｍＬ）中の４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド、４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（３００ｍｇ）、および、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－アミン塩酸塩（１８１．５ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＥＡ（４２６ｍｇ、３．３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を１００℃で一晩撹拌した。その後、反応混合物を分取ＨＰＬＣにより精製し、黄色粉末として所望の生成物を得た（２２１．３ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ、収率６７％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.19 (s, 1H), 3.95-3.88 (m, 3H), 3.44-3.38 (m, 2H), 2.40 (s, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H); MS (ESI) m/z = 304.2 $[M+1]^+$。
【０８２７】
＜実施例６１：　４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞
【０８２８】
【化１６３】



【０８２９】
Ａ．　４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミドおよび４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（３．５０ｍｇ、１４ｍｍｏｌ、本書に記載したとおり合成）に、３－クロロベンゾペルオキソ酸（3-Chlorobenzoperoxoic acid）（４．２７ｇ、２１ｍｍｏｌ）を、０℃で一度に添加した。得られた溶液を０℃で１時間混合し、減圧下で油に濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中の５％メタノール）により精製し、３１０ｍｇの、４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミドおよび４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミドを、黄色固体として得た。MS (ESI) m/z =267.2 $[M+1]^+$/283.2 $[M+1]^+$。

【０８３０】

Ｂ．　４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド

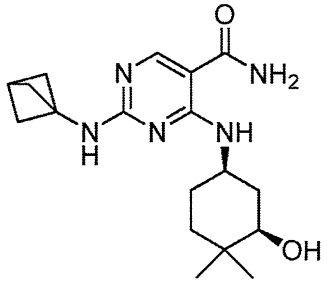
ＮＭＰ（１０ｍＬ）中の、４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド、４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（メチルスルホニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（３００ｍｇ）、および、（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロヘキサノール（１５２ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ、Tetrahedron: Asymmetry 15:2051-2056 (2004)の記載のとおり調製）に、ＤＩＥＡ（４２６ｍｇ、３．３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を１００℃で一晩撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣにより精製し、所望の生成物を得た（２３０．２ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ、収率６６％）。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.29 (s, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.29-2.25 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.97-1.83 (m, 3H), 1.41-1.21 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 318.2 $[M+1]^+$。

【０８３１】

＜実施例６２：　２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド＞

【０８３２】

【化１６４】



【０８３３】

Ａ．　Ｎ－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－５－ブロモ－４－（メチルチオ）ピリミジン－２－アミン

ＮＭＰ（１０．０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－クロロ－４－（メチルチオ）ピリミジン（１．０ｇ、４．１８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－アミン塩酸塩（７４９ｍｇ、６．２６ｍｍｏｌ、Org. Lett., 13(17): 4746-4748 (2011)に従って調製）およびＤＩＥＡ（２．１９ｍＬ、１２．５３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１００℃で１６時間撹拌した後、溶媒を減圧下で除去した。１００ｍＬの酢酸エチルおよび５０ｍＬの１Ｍ リン酸水素ナトリウム水溶液で残渣を希釈した。層を分離し、水層を５０ｍＬの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して減圧下で濃縮し、Ｎ－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－５－

ブロモ－４－（メチルチオ）ピリミジン－２－アミンを固体として得て（１２５０ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ、収率１０５％）、さらに精製することなく用いた。MS (ESI) m/z 286.0 $[M+1]^+$and 288.0 $[M+H]^+$。

【０８３４】

Ｂ．　２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル

Ｎ－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－５－ブロモ－４－（メチルチオ）ピリミジン－２－アミン（１２５０ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ）、亜鉛粉末（７１．４ｍｇ、１．０９２ｍｍｏｌ）、シアン化亜鉛（３３３ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス－（ジフェニルホスフィノ）－フェロセン（１９６ｍｇ、０．３４９ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（２００ｍｇ、０．２１８ｍｍｏｌ）、および、ＤＭＡ（８．３５ｍＬ）を混合し、窒素雰囲気下において、９０℃で一晩加熱した。反応混合物を１２５ｍＬの酢酸エチルおよび５０ｍＬの水で希釈し、セライトパッドを通して濾過した。濾液の層を分離し、水層を７５ｍＬの酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を２×５０ｍＬの塩水で洗浄し、無水硫化マグネシウムで乾燥し、濾過して油に濃縮した。粗油をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の０％～３０％酢酸エチル）により精製した。生成物を含む画分を合わせて濃縮し、２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリルを固体として得た（５６６ｍｇ、２．４３６ｍｍｏｌ、収率５５．８％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.81 - 9.08 (m, 1 H), 8.31 - 8.57 (m, 1 H), 2.55 - 2.63 (m, 3 H), 2.11 (s, 7 H)。MS (ESI) m/z 233.3 $[M+1]^+$。

【０８３５】

Ｃ．　２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド

ＤＭＳＯ（７ｍＬ）中の２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボニトリル（５６６ｍｇ、２．４３６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、６Ｍ 水酸化ナトリウム水溶液（２．０３０ｍＬ、１２．１８ｍｍｏｌ）および３０％過酸化水素水溶液（１．３８１ｍＬ、１２．１８ｍｍｏｌ）を、０℃で添加した。混合物を５０℃で３０分間撹拌した後、氷水（５０ｍＬ）中に注いだ。生成した固形物を氷浴中において３０分間撹拌して濾過し、水で洗浄した後、４５℃の真空オーブンで一晩乾燥させ、２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミドを得た（４１０ｍｇ、１．６３８ｍｍｏｌ、収率６７．２％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.41 (s, 1 H), 7.03 - 8.34 (m, 2 H), 2.43 - 2.48 (m, 1 H), 2.35 (br. s., 3 H), 2.09 (s, 6 H)。MS (ESI) m/z 251.3 $[M+1]^+$。

【０８３６】

Ｄ．　２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド

クロロホルム（３９．０ｍＬ）中の２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－４－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキサミド（４１０ｍｇ，１．６３８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、３－フェニル－２－（フェニルスルホニル）－１，２－オキサジリジン（５１４ｍｇ、１．９６５ｍｍｏｌ）を、一度に添加した。得られた淡黄色溶液を、窒素下において、二晩室温で撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、白色固体として粗生成物を得た。この固体に酢酸エチル（１５ｍＬ）を添加し、スラリーを室温で１時間撹拌し、濾過して酢酸エチルで洗浄し、真空オーブン中で数時間乾燥させて、２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミドを、白色固体として得た（３９７ｍｇ、１．４９１ｍｍｏｌ、収率９１％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 - 9.14 (m, 2 H), 7.93 - 8.11 (m, 1 H), 7.41 - 7.54 (m, 1 H), 2.68 - 2.79 (m, 3 H), 2.43 - 2.48 (m, 1 H), 2.02 - 2.21 (m, 6 H)。MS (ESI) m/z 267.0 $[M+1]^+$。

【０８３７】
Ｅ．　２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド
ＤＭＦ（４．８８ｍＬ）中の、２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－４－（メチルスルフィニル）ピリミジン－５－カルボキサミド（３９７ｍｇ、１．４９１ｍｍｏｌ）、（１Ｒ，５Ｒ）－５－アミノ－２，２－ジメチルシクロヘキサノール塩酸塩、および、（１Ｓ，５Ｓ）－５－アミノ－２，２－ジメチルシクロヘキサノール塩酸塩（３４８ｍｇ、１．９３８ｍｍｏｌ、本書に記載したとおり合成）の混合物の撹拌懸濁液に、ＤＩＥＡ（０．７８ｍＬ、４．４７ｍｍｏｌ）を添加し、反応液を一晩、９０℃に加熱した。粗反応混合物を６０ｍＬの氷水中に注いだ、得られた固形物を１時間までの間にスラリー状にし、濾過して水で処理し、４５℃の真空オーブン中で数時間乾燥させ、２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド、および、２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－４－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドを得た（４８１ｍｇ、１．３９２ｍｍｏｌ、収率９３％）この物質を、二酸化炭素勾配中の定組成４０％エタノール＋０．１％水酸化アンモニウムを有するｈｉｒａｌＰａｋ　ＡＤ－Ｈ，２５０×３０ｍｍ　Ｉ.Ｄ.カラムを利用した、分取キラルＳＦＣにより、流速１２０ｍＬ／分および３８℃において分離した。より速く抽出した異性体をピーク１として表示し、１３２ｍｇ（０．３８２ｍｍｏｌ）を得た。より遅く抽出した異性体をピーク２として表示し、１２０ｍｇ（０．３４９ｍｍｏｌ）を得た。
【０８３８】
ピーク１：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.85 - 9.12 (m, 1H), 8.14 - 8.44 (m, 1H), 7.63 - 7.90 (m, 1H), 4.47 - 4.63 (m, 1H), 3.76 - 3.96 (m, 1H), 3.08 - 3.23 (m, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.87 - 1.99 (m, 1H), 1.66 - 1.83 (m, 1H), 1.04 - 1.47 (m, 4H), 0.92 (s, 3H), 0.82 (s, 3H)　MS (ESI) m/z 346.3 $[M+1]^{+}$。
【０８３９】
ピーク２：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.88 - 9.07 (m, 1H), 8.25 - 8.45 (m, 1H), 7.57 - 7.90 (m, 1H), 4.46 - 4.59 (m, 1H), 3.78 - 3.96 (m, 1H), 3.09 - 3.22 (m, 1H), 2.35 - 2.47 (m, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.87 - 1.99 (m, 1H), 1.66 - 1.80 (m, 1H), 1.37 - 1.48 (m, 1H), 1.12 - 1.34 (m, 3H), 0.88 - 0.94 (m, 3H), 0.71 - 0.86 (m, 3H).　MS (ESI) m/z 346.3 $[M+1]^{+}$。本書に記載された既知の絶対的な立体化学の類似化合物とのＳＡＲ効力比較によって、ピーク１は２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－４－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドとして特定された。ピーク２は、２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドとして特定された。
【０８４０】
（分析）
＜生化学分析＞
Ａ．　時間分解蛍光分析
ＪＮＫ１分析
ＪＮＫ１活性をモニターするために、３８４ウェル時間分解蛍光分析を用いた。ＪＮＫ１分析を下記の分析バッファ中で行った：５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、１０ｍＭ　$MgCl_2$、１ｍＭ　ＥＧＴＡ、２ｍＭ　ＤＴＴ、および、０．０１％　Ｔｗｅｅｎ　２０。１００ｎＭのＵＬｉｇｈｔ^{TM}標識４ＥＢＰ１ペプチド（Ｐｅｒｋｉｎ－Ｅｌｍｅｒ）および５μＭのＡＴＰを、５００ｐＭのＪＮＫ１（Ｃａｒｎａ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）と混合して反応を開始させ、それぞれのウェルにおける総分析量を２０μＬとした。分析物を室

温で１時間インキュベートし、各ウェルに２０μＬの停止液を添加することによって、３０ｍＭ　ＥＤＴＡおよび４ｎＭ　Ｅｕ抗４ＥＢＰ１の混合物を用いて終了した。プレートをＰｅｒｋｉｎ－Ｅｌｍｅｒ　Ｅｎｖｉｓｉｏｎ　Ｒｅａｄｅｒにおいて読み取った。

【０８４１】

ＪＮＫ２分析

ＪＮＫ２活性をモニターするために、３８４ウェル時間分解蛍光分析を用いた。ＪＮＫ２分析を下記の分析バッファ中で行った；５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、１０ｍＭ　$MgCl_2$、１ｍＭ　ＥＧＴＡ、２ｍＭ　ＤＴＴ、および、０．０１％　Ｔｗｅｅｎ　２０。１００ｎＭのＵＬｉｇｈｔ^{TM}標識４ＥＢＰ１ペプチド（Ｐｅｒｋｉｎ－Ｅｌｍｅｒ）および５μＭのＡＴＰを、５００ｐＭのＪＮＫ２（Ｃａｒｎａ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）と混合して反応を開始させ、それぞれのウェルにおける総分析量を２０μＬとした。分析物を室温で１時間インキュベートし、各ウェルに２０μＬの停止液を添加することによって、３０ｍＭ　ＥＤＴＡおよび４ｎＭ　Ｅｕ抗４ＥＢＰ１の混合物を用いて終了した。プレートをＰｅｒｋｉｎ－Ｅｌｍｅｒ　Ｅｎｖｉｓｉｏｎ　Ｒｅａｄｅｒにおいて読み取った。

【０８４２】

Ｂ．　Ｚ’－ＬＹＴＥ（登録商標）カスケード分析

ＪＮＫ１分析

ＪＮＫ１Ｚ’－ＬＹＴＥ（登録商標）カスケードキナーゼ分析を、下記のバッファ中で行った：ｐＨ７．５の５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、０．０１％　ＢＲＩＪ－３５、１０ｍＭ　$MgCl_2$、１ｍＭ　ＥＧＴＡ、および、１ｍＭ　ＤＴＴ。１０μＬのキナーゼ反応混合物を、１．８１～７．２５ｎｇのＪＮＫ１、２５ｎｇの不活性ＭＡＰＫＡＰＫ２、１００μＭ　ＡＴＰ、および、２μＭ　Ｓｅｒ／Ｔｈｒ０４ペプチドを含有させて調製した。分析物を室温で１時間インキュベートした。次に、発色試薬Ａ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，ＰＶ３２９５）の１：５１２希釈液　５μＬを、反応混合物に添加し、室温でさらに１時間インキュベートした。その後、データを蛍光プレートリーダーにおいて読み取り、分析した。

【０８４３】

ＪＮＫ２分析

ＪＮＫ２Ｚ’－ＬＹＴＥ（登録商標）カスケードキナーゼ分析を、下記のバッファ中で行った：ｐＨ７．５の５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、０．０１％　ＢＲＩＪ－３５、１０ｍＭ　$MgCl_2$、１ｍＭ　ＥＧＴＡ、および、２ｍＭ　ＤＴＴ。１０μＬのキナーゼ反応混合物を、０．３８～１．５ｎｇのＪＮＫ２、１００ｎｇの不活性ＭＡＰＫＡＰＫ２、１００μＭ　ＡＴＰ、および、２μＭ　Ｓｅｒ／Ｔｈｒ０４ペプチドを含有させて調製した。分析物を室温で１時間インキュベートした。次に、発色試薬Ａ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，ＰＶ３２９５）の１：５１２希釈液　５μＬを、反応混合物に添加し、室温でさらに１時間インキュベートした。その後、データを蛍光プレートリーダーにおいて読み取り、分析した。

【０８４４】

Ｃ．　放射性分析

ＪＮＫ１分析

放射性ＪＮＫキナーゼ分析を、９６ウェルプレートフォーマットにおいて、終量１００μＬで行った。分析終濃度は、６．６μＭ　ＡＴＰ（３倍ＡＴＰ　Ｋｍ）、２．６４～５μｇ／ｍＬのＪＮＫ１および１００μｇ／ｍＬのｃＪＵＮであった。ＪＮＫ１を希釈バッファ（ｐＨ７．６の２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、０．１ｍＭ　ＥＤＴＡ、２．５ｍＭ　$MgCl_2$、０．００４％（ｗ／ｖ）Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ１００、２μｇ／ｍＬのロイペプチン、２０ｍＭのＢ－グリセロールリン酸塩、０．１ｍＭ　Na_3VO_4ジチオスレイトール）で希釈した後、基質溶液バッファ（ｐＨ７．６の２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、５０ｍＭ　ＮａＣｌ、０．１ｍＭ　ＥＤＴＡ、２．５ｍＭ　$MgCl_2$、０．０５％（ｗ／ｖ）Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ１００）で希釈したｃＪｕｎをプレミックスした。ＪＮＫ１／ｃＪｕｎ混合物（８５μＬ）を１００％ＤＭＳＯで希釈した阻害剤（５μＬ）に添加し、ＤＭＳＯの分析終

濃度を５％（ｖ／ｖ）にした。酵素、基質および阻害剤混合物を、室温で１５分間平衡化させた。キナーゼバッファ（１３０ｍＭ $MgCl_2$、６ｍＭ ジチオスレイトール、１５０ｍＭ パラニトロフェニルリン酸塩、１００μＣｉ／ｍＬ γ－[^{33}Ｐ]－ＡＴＰ）中の１０Ｘ ＡＴＰ １０μＬの添加により反応を開始させた。トリクロロ酢酸（７．２％ ＴＣＡ最終）を介してタンパク質が沈殿する前、６０分間反応を進行させた。ＴＣＡとのインキュベーションの３０分後、Ｐａｃｋａｒｄ Ｆｉｌｔｅｒｍａｔｅを用いて、ガラスマイクロフィルター９６ウェルプレート（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ ＭＡＨＦ ＣＩＨ６０）において、反応生成物を回収した。沈殿物をリン酸緩衝生理食塩水で洗浄し、ｃＪｕｎに取り込まれたリン酸塩の量を、Ｐａｃｋａｒｄ Ｔｏｐｃｏｕｎｔ－ＮＸＴを用いたシンチレーション計数により計量した。時間および酵素濃度に対するリン酸塩取り込みが直線状になる条件下において、全ての分析を行った。IC_{50}値を、ｃ－Ｊｕｎリン酸化反応がコントロール値の５０％に減少する時点における、阻害剤の濃度として計算した。

【０８４５】

ＪＮＫ２分析

分析を、９６ウェルプレートフォーマットにおいて、終量１００μＬで行った。分析終濃度は、６．６μＭ ＡＴＰ（３倍ＡＴＰ Ｋｍ）、０．２から０．５３μｇ／ｍＬのＪＮＫ２および１００μｇ／ｍＬのｃＪＵＮであった。ＪＮＫ２を希釈バッファ（ｐＨ７．６の２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、０．１ｍＭ ＥＤＴＡ、２．５ｍＭ $MgCl_2$、０．００４％（ｗ／ｖ）Ｔｒｉｔｏｎ Ｘ１００、２μｇ／ｍＬのロイペプチン、２０ｍＭのＢ－グリセロールリン酸塩、０．１ｍＭ Na_3VO_4ジチオスレイトール）で希釈した後、基質溶液バッファ（ｐＨ７．６の２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、５０ｍＭ ＮａＣｌ、０．１ｍＭ ＥＤＴＡ、２．５ｍＭ $MgCl_2$、０．０５％（ｗ／ｖ）Ｔｒｉｔｏｎ Ｘ１００）で希釈したｃＪｕｎをプレミックスした。ＪＮＫ２／ｃＪｕｎ混合物（８５μＬ）を１００％ＤＭＳＯで希釈した阻害剤（５μＬ）に添加し、ＤＭＳＯの分析終濃度を５％（ｖ／ｖ）にした。酵素、基質および阻害剤混合物を、室温で１５分間平衡化させた。キナーゼバッファ（１３０ｍＭ $MgCl_2$、６ｍＭ ジチオスレイトール、１５０ｍＭ パラニトロフェニルリン酸塩、１００μＣｉ／ｍＬ γ－[^{33}Ｐ]－ＡＴＰ）中の１０Ｘ ＡＴＰ １０μＬの添加により反応を開始させた。トリクロロ酢酸（７．２％ ＴＣＡ最終）を介してタンパク質が沈殿する前、６０分間反応を進行させた。ＴＣＡとのインキュベーションの３０分後、Ｐａｃｋａｒｄ Ｆｉｌｔｅｒｍａｔｅを用いて、ガラスマイクロフィルター９６ウェルプレート（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ ＭＡＨＦ ＣＩＨ６０）において、反応生成物を回収した。沈殿物をリン酸緩衝生理食塩水で洗浄し、ｃＪｕｎに取り込まれたリン酸塩の量を、Ｐａｃｋａｒｄ Ｔｏｐｃｏｕｎｔ－ＮＸＴを用いたシンチレーション計数により計量した。時間および酵素濃度に対するリン酸塩取り込みが直線状になる条件下において、全ての分析を行った。IC_{50}値を、ｃ－Ｊｕｎリン酸化反応がコントロール値の５０％に減少する時点における、阻害剤の濃度として計算した。

【０８４６】

＜細胞分析＞

ＲＡＷ２６４．７ Ｐｈｏｓｐｈｏ－ｃＪｕｎ全細胞分析

ＲＡＷ２６４．７細胞をＡｍｅｒｉｃａｎ Ｔｉｓｓｕｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎから購入し、９０％高グルコースダルベッコ修正イーグル培地（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）、１０％胎仔血清（Ｈｙｃｌｏｎｅ）、および、２ｍＭ Ｌ－グルタミン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を含む成長培地中に維持した。全ての細胞を、９５％空気および５％CO_2環境下において３７℃で培養した。９６ウェルプレート中の細胞を１２０μＬの成長培地中に、１ウェルあたり細胞１．０×10^5個の濃度で細胞を播種した。ジアミノピリミジン化合物ストック（３０ｍＭ）をＤＭＳＯで連続的に希釈し、さらに成長培地で希釈し、１５μＬ量における１０倍濃縮溶液として、各ウェルに添加し、混合して細胞と共にインキュベートした。化合物媒体（ＤＭＳＯ）を、全てのウェルにおいて、終濃度０．２％に維持した。３０分後、終濃度２５ｎｇ／ｍＬのリポ多糖類（ＡＬＥＸＩＳ Ｂ

ｉｏｃｈｅｍｉｃａｌｓ）により細胞を活性化した。リポ多糖類を１０倍濃縮溶液として成長培地に添加し、１ウェルあたり１５μＬ量添加した。細胞培地を除去した後、細胞プレートを１時間培養した。リシスバッファにおけるＮａＣｌ濃度を終濃度３５０ｍＭに増加した以外は、Ｗｈｏｌｅ Ｃｅｌｌ Ｌｙｓａｔｅ Ｋｉｔ－Ｐｈｏｓｐｈｏ－ｃ－Ｊｕｎ （Ｓｅｒ ６３） Ａｓｓａｙ （Ｍｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ）の取扱説明書に従って、セリン６３においてリン酸化されたｃ－Ｊｕｎタンパク質レベルを測定した。IC_{50}値を、リン酸化ｃ－Ｊｕｎタンパク質のレベルがシグナル表示の５０％に減少した時点における、ジアミノピリミジン化合物の濃度として算出した。この分析において、表１、２および３の特定の化合物が、０．０１～３０μＭの範囲のIC_{50}値を有する。

【０８４７】

Ｊｕｒｋａｔ Ｔ細胞 ＩＬ－２産生分析

Ｊｕｒｋａｔ Ｔ細胞（クローンＥ６－１）をＡｍｅｒｉｃａｎ Ｔｉｓｓｕｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎから購入し、２ｍＭ Ｌ－グルタミン（Ｍｅｄｉａｔｅｃｈ）を含有するＲＰＭＩ １６４０培地、１０％胎仔血清（Ｈｙｃｌｏｎｅ）およびペニシリン／ストレプトマイシンからなる成長培地に維持する。全ての細胞を、９５％空気および５％CO_2環境下において、３７℃で培養する。９６ウェルプレート中の細胞を１２０μＬの成長培地中に、１ウェルあたり細胞１．０×10^5個の濃度で細胞を播種する。ジアミノピリミジン化合物ストック（２０ｍＭ）を成長培地で希釈し、１５μＬ量における１０倍濃縮溶液として各ウェルに添加し、混合して細胞と共に３０分間インキュベートする。化合物媒体（ジメチルスルホキシド）を、全てのサンプルにおいて、終濃度０．２％に維持する。３０分後、終濃度２５ｎｇ／ｍＬのリポ多糖類（ＡＬＥＸＩＳ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌｓ）により細胞を活性化させる。３０分後、細胞をＰＭＡ（酢酸ミリスチン酸ホルボール、終濃度５０ｎｇ／ｍＬ）およびＰＨＡ（フィトヘムアグルチニン、終濃度１μｇ／ｍＬ）で活性化させる。ＰＭＡおよびＰＨＡを、１０倍濃縮溶液として成長培地に添加し、１ウェルあたり１５μＬ量添加する。細胞プレートを６時間培養する。細胞を遠心分離によりペレット状にし、培地を除去して－２０℃で保管する。等分した培地を、Ｈｕｍａｎ ＩＬ－２ Ｔｉｓｓｕｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｋｉｔ （Ｍｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ）の取扱説明書に従って分析する。IC_{50}値を、ＩＬ－２産生がシグナル表示の５０％に減少した時点における、ジアミノピリミジン化合物の濃度として算出する。この分析において、表１、２および３の特定の化合物が、０．０１～１０μＭの範囲のIC_{50}値を有する。

【０８４８】

（動物モデル）

ラットまたはマウスのインビボにおけるＬＰＳ誘発ＴＮＦ－α産生およびｐｃＪｕｎ分析

それぞれ７週齢および体重２０ｇのオスＣＤラットまたはＣ５７Ｂｌ／６マウスを、Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓから得て、使用前に１週間順応させた。ラットにおいて、２２ゲージの針カテーテルを用いて、短時間のイソフルラン麻酔および２０μｇのＬＰＳ（Ｅ．Ｃｏｌｉ ０５５：ＢＳ）下で、外側尾静脈に経皮的にカニューレ挿入し、カテーテルに、２．５ｍＬ／ｋｇの標準注射用生理食塩水を流した。マウスにおいて、生理食塩水中の１ｍｇ／ｋｇのＬＰＳ（Ｅ．Ｃｏｌｉ ０５５：ＢＳ）を２００μＬ量腹膜内投与した。これらの動物に、ＬＰＳ注入前に、１５～１８０分間、経口栄養補給によりジアミノピリミジン化合物を投与した。ラットおよびマウスそれぞれから、ＬＰＳ抗原投与後９０分または２時間において、心臓穿刺を介して血液を回収し、ｐｃＪｕｎ分析のために、Ｍｅｓｏｓｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｐｌａｔｆｏｒｍを用いて、肝臓および副睾丸脂肪を単離した。リチウムヘパリン分離チューブを用いて血漿を準備し、分析まで－８０℃で凍結した。ＴＮＦ－αレベルを、ラットまたはマウス特異的ＴＮＦ－α ＥＬＩＳＡキット（Ｍｅｓｏｓｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ）を用いて決定した。肝臓および副睾丸脂肪をホモジナイズし、Ｍｅｓｏｓｃａｌｅリシスバッ

ファ中で超音波分解し、タンパク質含有量を決定し（ＢＣＡタンパク質決定キット）、ｐｃＪｕｎレベルを測定した（Ｍｅｓｏｓｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ）。ＥＤ$_{50}$値を、ＴＮＦ－αまたはｐｃＪｕｎレベルがコントロール値の５０％に減少した時点における、ジアミノピリミジン化合物の投与量として算出した。この分析において、表１、２および３からの特定の化合物が、３０～１００ｍｇ／ｋｇの範囲のＥＤ$_{50}$値を有すると示された、または、示されるであろう。

【０８４９】

コリン欠乏アミノ酸サプリメント誘発非アルコール性脂肪肝炎（ＮＡＳＨ）ラットモデル

Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓから得た、７週齢のオスのＷｉｓｔａｒラットを、使用前に１週間順応させる。ラットに、コリン欠乏アミノ酸サプリメント（ＣＤＡＡ）食（Ｄｙｅｔｓ Ｉｎｃ）を１２週間まで与える。ラットに、２～１２週間、ジアミノピリミジン化合物を、食事時間に１日に１回または２回経口強制投与する。実験の終了時に心臓穿刺を介して血液を回収し、肝臓および副睾丸脂肪を単離する。肝臓組織を組織学的に処理し、脂肪症または線維症の量を、Ｈ＆Ｅ（ヘマトキシリンおよびエオシン）またはピクロシリウスレッド（picro Sirius red）染色により定量する。肝機能を、肝酵素（例えば、血漿または血清中のＡＬＴおよびＡＳＴ）を分析することにより評価する。さらに、肝臓におけるリン酸化ｃＪｕｎレベルを、Ma F. et. al. Lab Invest.; 89(4):470-84 (2009)に記載されたＩＨＣにより定量する。ＥＤ$_{50}$値を、線維症、脂肪症、肝酵素、および／またはｐ－ｃＪｕｎレベルが、コントロール値よりも５０％減少したときのジアミノピリミジン化合物の投与量として計測する。この分析において、表１、２および３の特定の化合物が、１０～１００ｍｇ／ｋｇの範囲のＥＤ$_{50}$値を有する、または、有すると示されるであろう。

【０８５０】

線維症の胆管結紮モデル

オスＢＡＬＢ／ｃマウス（２２～２４ｇ）を、Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓから得て、手術前に１週間順応させた。腹腔内投与によるケタミン（８０～１００ｍｇ／ｋｇ）／キシラジン（８ｍｇ／ｋｇ）麻酔を、胆管結紮手術治療のために用いた。腹部切開により胆管にアクセスし、２つの６．０絹縫合糸により、胆管と腸を繋ぐ嘴部分を結紮した。３～０バイクリル（vicryl）縫合糸を、腹壁および皮膚を閉じるために用いた。手術の後、マウスに、実験継続のための水分のある食事と同様に毎日、皮下に１ｍＬの乳酸リンゲル液を投与した。試験化合物の経口投与を、手術翌日から開始した。実験を、胆管結紮後１４日で終了した。心臓穿刺を介して血液を回収し、肝機能（ＡＬＴ、ＡＳＴおよびビリルビン）の臨床化学分析のために、血清を単離した。肝臓組織を回収し、Ｈ＆Ｅ（ヘマトキシリンおよびエオシン）またはピクロシリウスレッドにより染色して組織学的に処理し、胆管結紮手術治療により誘発された炎症、門脈周囲過形成、壊死、および、線維症の量を評価した。さらに、肝臓におけるリン酸化ｃＪｕｎのレベルを、Ma F. et. al. Lab Invest.; 89(4):470-84 (2009)に記載されたＩＨＣにより計量した。表１、２および３の特定の化合物が、１０～３００ｍｇ／ｋｇのＱＤまたはＢＩＤ投与レベルにおいて、炎症、門脈周囲過形成、壊死、線維症、および、リン酸化ｃＪｕｎレベルの、統計的に有意な阻害が見られる、または見られるであろう。

【０８５１】

線維症の四塩化炭素モデル

到着時の体重２２～２４ｇのオスＣ５７Ｂｌ／６マウスをＨａｒｌａｎから得て、使用前に１週間順応させた。線維症を、鉱油中のCCl_4（０．７５ｍＬ／ｋｇ）（鉱油中のCCl_4 １５％ｖ／ｖ）を週３回腹腔内投与することにより確立した。最初のCCl_4投与の１時間前に、動物にジアミノピリミジン化合物を経口投与し、その後、２８日後の実験終了まで１日１回または１日２回投与した。実験終了時に、心臓穿刺により血液を回収し、肝臓を単離した。肝臓組織を組織学的に処理し、脂肪症または線維症の量を、Ｈ＆Ｅ（ヘマトキシリンおよびエオシン）またはピクロシリウスレッドにより染色により計量

した。肝機能を、肝酵素（例えば、血漿または血清中のＡＬＴおよびＡＳＴ）の分析により評価した。さらに、肝臓におけるリン酸化ｃＪｕｎのレベルを、Ma F. et. al. Lab Invest.; 89(4):470-84 (2009)に記載されたＩＨＣにより計量した。表１、２および３の特定の化合物が、１０～３００ｍｇ／ｋｇのＱＤまたはＢＩＤ投与レベルにおいて、炎症、門脈周囲過形成、壊死、線維症、および、リン酸化ｃＪｕｎレベルの、統計的に有意な阻害が見られる、または見られるであろう。

【０８５２】

皮膚ブレオマイシンモデル

到着時の体重２２～２４ｇのオスまたはメスＤＢＡ／２マウスをＨａｒｌａｎから得て、使用前に１週間順応させる。上背の規定された領域に、６週間隔日に、ブレオマイシン（総量１００μＬ中に０．５ｍｇ／ｍＬ）を皮内注入することにより、皮膚線維症を誘発する。最初のブレオマイシン投与の１時間前に、動物にジアミノピリミジン化合物を経口投与し、その後、３週間後または６週間後の実験終了まで１日１回または１日２回投与する。実験終了時に、心臓穿刺により血液を回収し、皮膚を単離する。皮膚を組織学的に処理し、皮膚の厚さを、Ｈ＆Ｅ（ヘマトキシリンおよびエオシン）により染色により計量する。表１、２および３の特定の化合物が、１０～３００ｍｇ／ｋｇのＱＤまたはＢＩＤ投与レベルにおいて、皮膚の厚さの、統計的に有意な阻害が見られるであろう。

【０８５３】

肺ブレオマイシンモデル

オスＣ５７Ｂｌ／６マウスを、Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓから得て、少なくとも５日間順応させる。動物を１２時間の明暗サイクルに維持し、実験開始時に約８週齢である。マウスをイソフルランにより軽く麻酔し、気管を露出させる。０日目に、ブレオマイシン（３０μＬ、０．０５Ｕ）を気管に注入する。ブレオマイシンの注入後、クリップにより傷口を閉じ、動物を回復させる。ブレオマイシン投与の３０分から２時間前（予防モデル）、または、ブレオマイシン投与４日後（治療モデル）に、プレドニゾロン（ポジティブコントロール、腹膜内投与）、ビヒクル（経口投与）、または、ジアミノピリミジン化合物（経口投与）を投与する。ビヒクルまたはジアミノピリミジン化合物の投与は、全ての実験を通して１日２回行い、プレドニゾロンの投与は、１日１回行う。マウスにおいて、体重に対する影響を含む、被験物質投与の悪影響を毎日観察する。マウスを１３日目に安楽死させる。気管支肺胞洗浄を、１ｍＬのリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）を用いて行い、総ＷＢＣ数を評価する。結果を、回収した細胞の総数として表す。マクロファージ、好酸球、および、リンパ球を、ＢＡＬＦサンプルにおいて計量する。肺葉を、Ｈ＆Ｅ（ヘマトキシリンおよびエオシン）、トリクロム、または、ＴＵＮＥＬ染色を用いて組織学的に処理する。トリクロム部分を、上述したように、線維症の重症度として評価する（Ashcroft et al. J. Clin. Pathol. 41:467-470 (1988)）。表１、２および３の特定の化合物が、１０～３００ｍｇ／ｋｇのＱＤまたはＢＩＤ投与レベルにおいて、肺線維症の、統計的に有意な阻害が見られるであろう。

【０８５４】

狼瘡モデル

到着時に４～１２週齢のメスＮＺＢ／ＮＺＷ Ｆ１マウスをＪａｃｋｓｏｎ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓから得て、使用前に１週間順応させ、自然発生ＳＬＥ様疾患を進行させる。実験開始時に、動物にジアミノピリミジン化合物を経口投与し、その後、６週間後の実験終了まで１日１回または１日２回投与する。実験を通して血液を回収し、血清を単離して、標準ＥＬＩＳＡ法を介してｄｓＤＮＡの発生を測定し、尿中のタンパクウレアを測定する。表１、２および３の特定の化合物が、１０～３００ｍｇ／ｋｇのＱＤまたはＢＩＤ投与レベルにおいて、タンパクウレアまたはｄｓＤＮＡの、統計的に有意な阻害が見られるであろう。

【０８５５】

肝臓線維症のＵＵＯモデル

体重約１５０～１６０ｇのオスＣＤ－ＩＧＳラットをＣｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ Ｌ

ａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓから得て、実験開始前に１週間順応させる。ラットを、ケタミン／キシラジンを用いて麻酔し、手術領域を７０％エタノールおよびベータダインで消毒する。正中切開後に尿管を露出させ、５．０絹縫合糸を用いて１ｃｍ間隔で２回結紮し、結紮部間を切開する。３．０絹縫合糸を用いて切開部を閉じ、動物を回復させる。尿管結紮１時間前に、動物にジアミノピリミジン化合物を経口投与し、その後、７日後の実験終了まで１日１回または１日２回投与する。実験終了時に心臓穿刺を介して血液を回収し、肝臓を単離する。肝臓を組織学および形態学的に処理し、線維症の量を、Ｈ＆Ｅ（ヘマトキシリンおよびエオシン）、ピクロシリウスレッド、または、α－平滑筋アクチン染色により計量する。表１、２および３の特定の化合物が、１０～３００ｍｇ／ｋｇのＱＤまたはＢＩＤ投与レベルにおいて、線維症またはα－平滑筋アクチン染色の、統計的に有意な阻害が見られるであろう。

【０８５６】

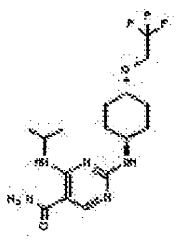
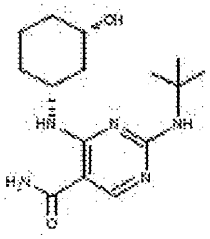
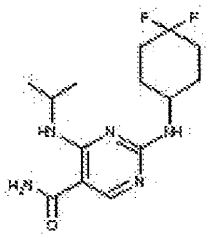
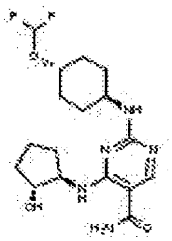
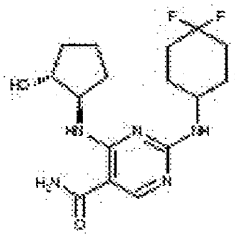
（活性の一覧表）

表１、２および３中の各化合物が、１または２以上のＪＮＫ１生化学分析において試験されて、そこで活性を有していることが見出され、当該分析において１０μＭ未満のＩＣ$_{50}$を有する全ての化合物と、２００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$を有するいくつかの化合物（活性レベルＤ）と、２００ｎＭ～８００ｎＭのＩＣ$_{50}$を有するいくつかの化合物（活性レベルＣ）と、８００ｎＭ～１μＭのＩＣ$_{50}$を有するいくつかの化合物（活性レベルＢ）と、１μＭ～１０μＭのＩＣ$_{50}$を有する他の化合物（活性レベルＡ）とが見出された。

【０８５７】

【表２】

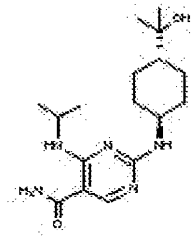
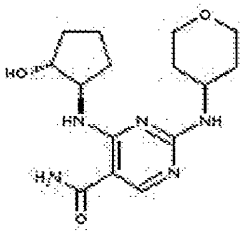
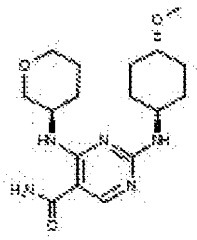
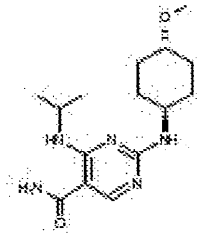
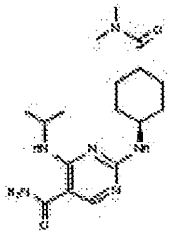
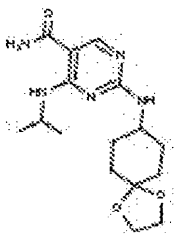
表１．

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
1		４－（イソプロピルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	376.3	D
2		２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	308.4	D
3		２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－４－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	314.2	D
4		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	386.4	D
5		２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	356.3	D

【０８５８】

【表３】

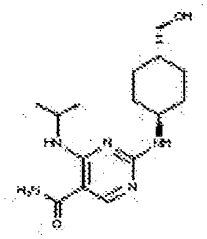
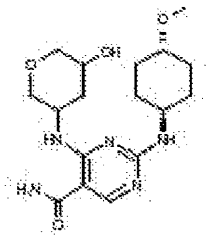
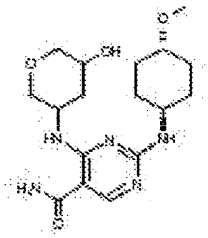
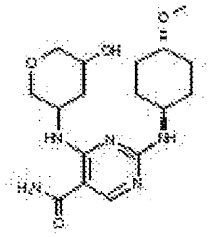
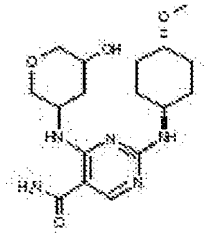
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
6		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシルアミノ）－４－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.2	D
7		４－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	322.1	D
8		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	349.4	D
9		４－（イソプロピルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	308.3	D
10		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジメチルカルバモイル）シクロヘキシルアミノ）－４－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	349.3	D
11		２－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イルアミノ）－４－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.2	C

【０８５９】

【表４】

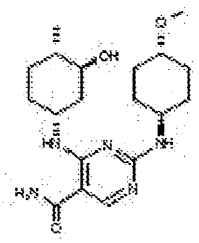
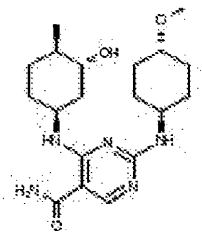
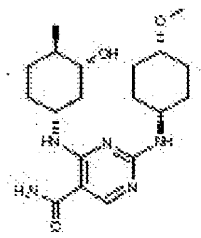
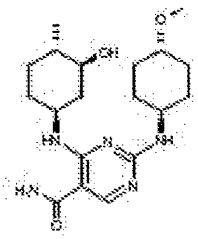
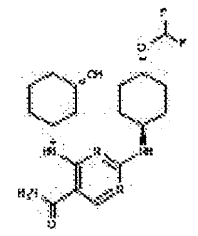
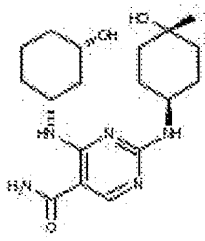
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
12		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシルアミノ）－４－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	308.3	D
13	可能な異性体	ピーク4	366.3	D
14		ピーク3	336.3	D
15		ピーク2	366.3	D
16		ピーク1	366.3	D
		４－（５－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド； ４－（５－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド； ４－（５－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド；または ４－（５－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド ：のうちの一つ		

【０８６０】

【表５】

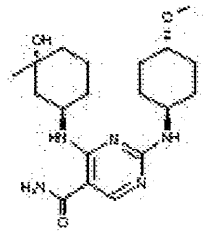
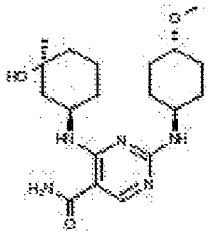
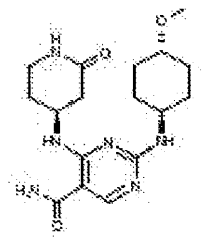
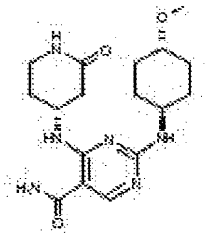
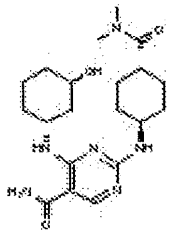
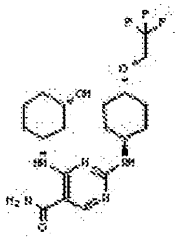
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
17		４－（（１Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	378	D
18		４－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	378	C
19		４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	378	D
20		４－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	378	D
21		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	400.5	D
22		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.5	D

【０８６１】

【表６】

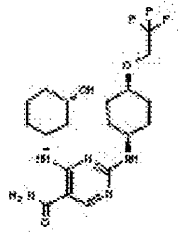
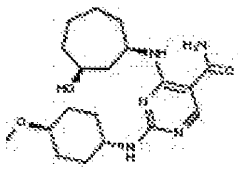
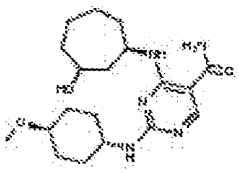
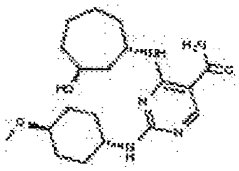
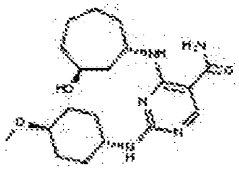
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
23		４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	378.5	D
24		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	378.5	D
25		２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（Ｓ）－２－オキソピペリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	363.2	D
26		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（Ｒ）－２－オキソピペリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	363.2	C
27		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（ジメチルカルバモイル）シクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	405	D
28		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノピリミジン－５－カルボキサミド	432	D

【０８６２】

【表７】

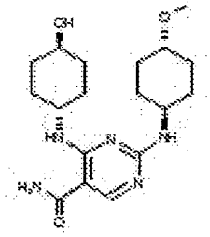
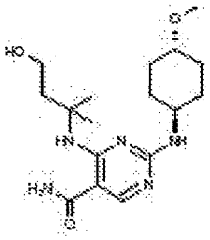
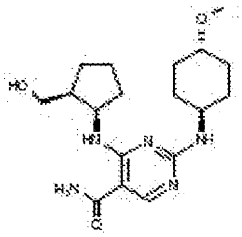
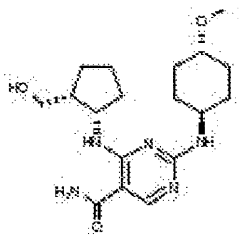
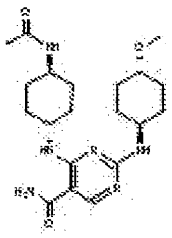
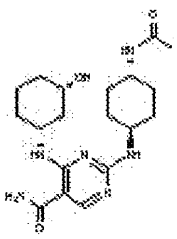
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
29		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｓ，４Ｓ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	432	D
30		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	378.3	D
31		４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	378.3	D
32		４－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	378.3	D
33		４－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	378.3	D

【０８６３】

【表８】

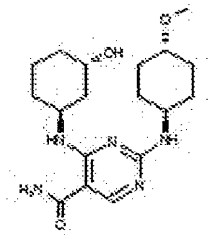
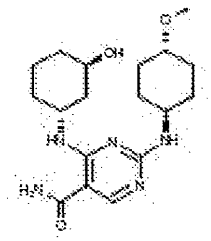
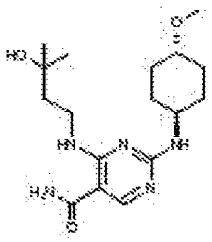
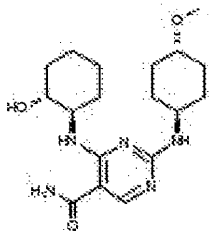
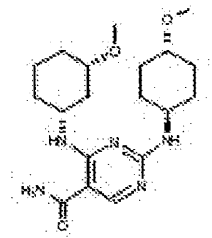
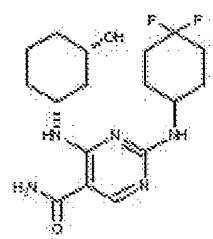
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
34		４－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキキサミド	364.2	D
35		４－（４－ヒドロキシ－２－メチルブタン－２－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	352.2	D
36		４－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.5	D
37		４－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.5	C
38		４－（（１ｒ，４ｒ）－４－アセトアミドシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	405.2	D
39		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－アセトアミドシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	391.2	D

【０８６４】

【表９】

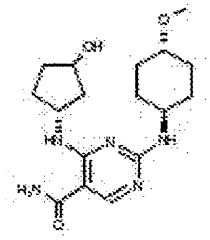
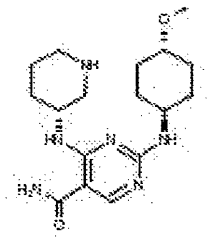
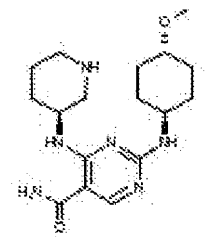
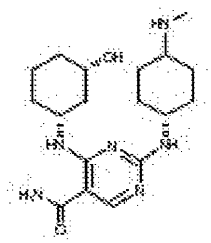
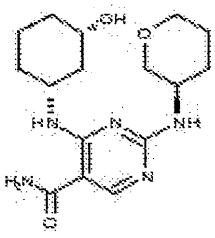
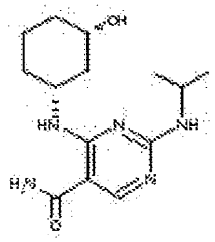
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
40		４－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	363.9	D
41		４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	363.9	D
42		４－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	352.4	D
43		４－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.2	D
44		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－メトキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	378.4	D
45		２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	370.2	D

【０８６５】

【表１０】

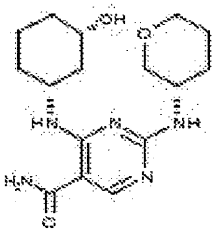
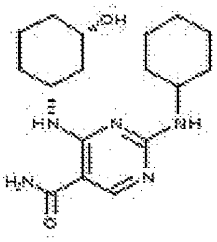
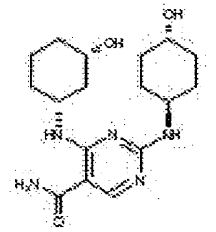
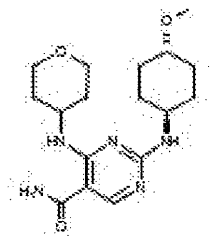
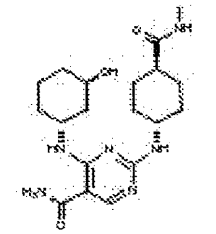
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
46		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	350.1	D
47		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（Ｒ）－ピペリジン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	349.2	D
48		２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（Ｓ）－ピペリジン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	349.4	B
49		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（メチルアミノ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	363.5	D
50		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.2	D
51		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	294.2	D

【０８６６】

【表１１】

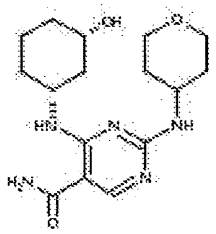
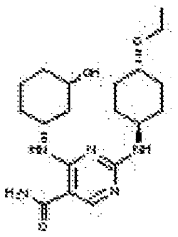
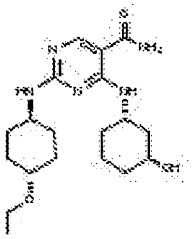
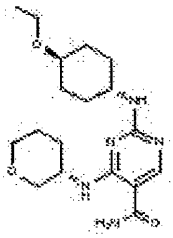
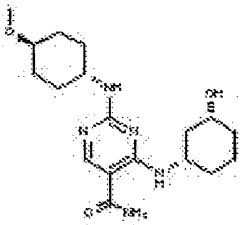
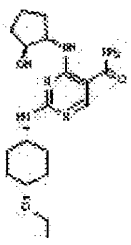
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
52		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.2	D
53		２－（シクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D
54		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	350.3	D
55		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	350.1	C
56		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	391.2	D

【０８６７】

【表１２】

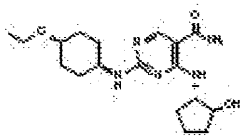
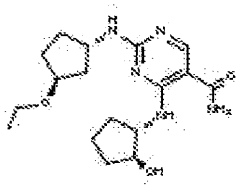
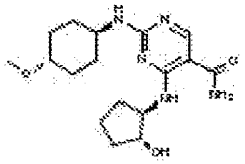
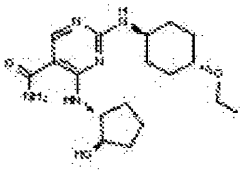
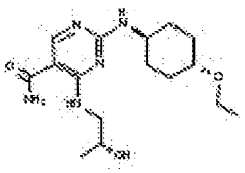
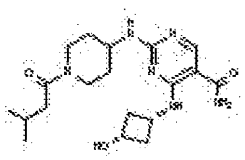
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
57		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.2	D
58		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	377.9	D
59		２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	377.9	D
60		２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.3	D
61		４－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.3	D
62		２－（（１ｓ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.3	B

【０８６８】

【表１３】

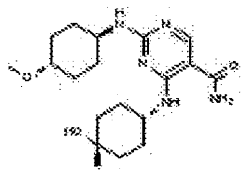
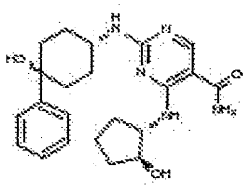
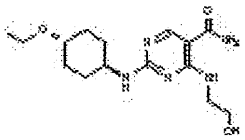
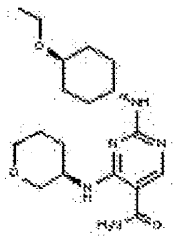
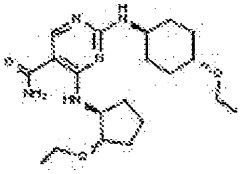
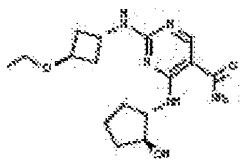
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
63		２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.3	C
64		２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－エトキシシクロペンチルアミノ）－４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	350.3	C
65		４－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	350.3	D
66		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.3	D
67		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	338.3	D
68		４－（（１ｓ，３ｓ）－３－ヒドロキシシクロブチルアミノ）－２－（１－（３－メチルブタノイル）ピペリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	391.3	D

【０８６９】

【表１４】

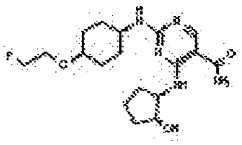
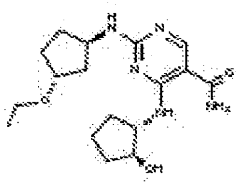
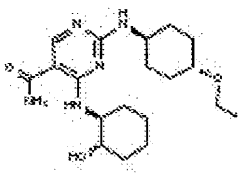
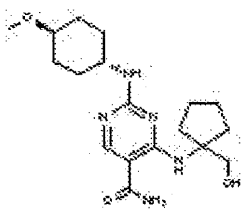
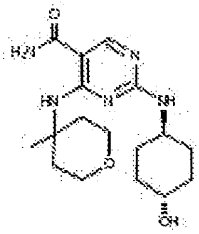
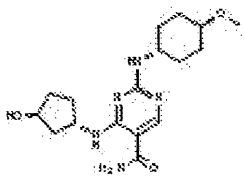
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
69		４－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	378.3	D
70		２－（（１ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－４－フェニルシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	412.3	C
71		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（２－ヒドロキシエチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	324.2	D
72		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.3	D
73		２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－エトキシシクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	392.4	D
74		２－（（１ｒ，３Ｓ）－３－エトキシシクロブチルアミノ）－４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.3	C

【０８７０】

【表１５】

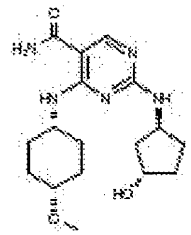
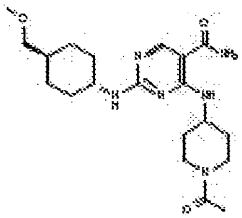
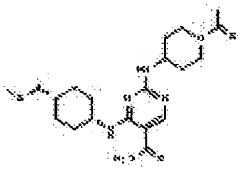
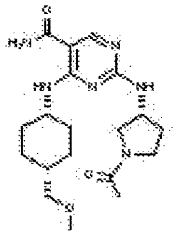
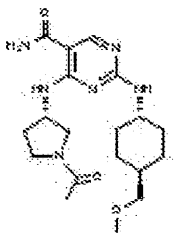
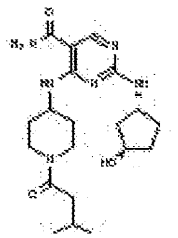
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
75		２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（２－フルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	382.3	D
76		２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－エトキシシクロペンチルアミノ）－４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	350.3	C
77		２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	378.3	D
78		４－（１－（ヒドロキシメチル）シクロペンチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.3	D
79		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	350.3	D
80		４－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	350.3	D

【０８７１】

【表１６】

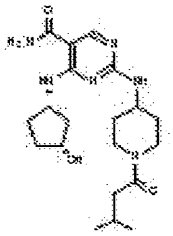
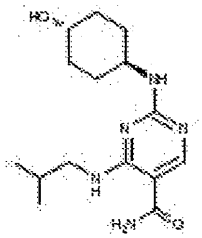
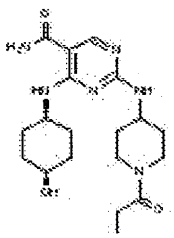
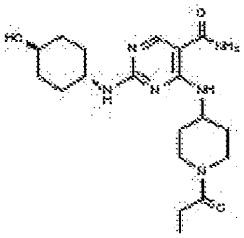
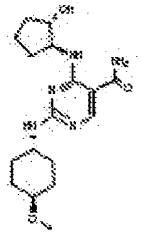
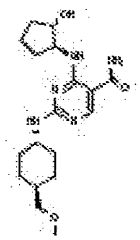
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
81		２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－４－（（１ｓ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	350.3	D
82		４－（１－アセチルピペリジン－４－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（メトキシメチル）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	405.3	C
83		２－（１－アセチルピペリジン－４－イルアミノ）－４－（（１ｓ，４ｓ）－４－（メトキシメチル）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	405.4	C
84		２－（（Ｒ）－１－アセチルピロリジン－３－イルアミノ）－４－（（１ｓ，４Ｓ）－４－（メトキシメチル）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	391.4	C
85		４－（（Ｓ）－１－アセチルピロリジン－３－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（メトキシメチル）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	391.3	C
86		２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－４－（１－（３－メチルブタノイル）ピペリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	405.3	C

【０８７２】

【表１７】

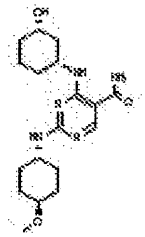
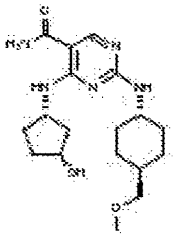
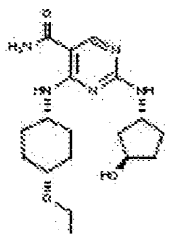
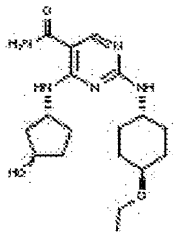
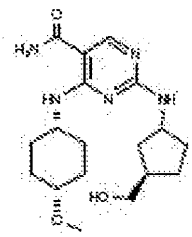
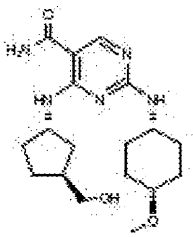
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
87		４－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－２－（１－（３－メチルブタノイル）ピペリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	405.3	D
88		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（イソブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	308.3	D
89		４－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（１－プロピオニルピペリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	391.3	D
90		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（１－プロピオニルピペリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	391.3	D
91		４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	350.3	D
92		４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（メトキシメチル）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.4	D

【０８７３】

【表１８】

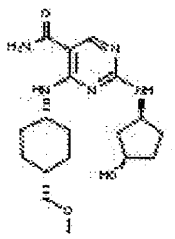
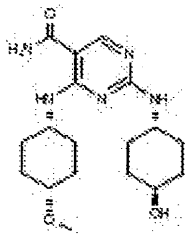
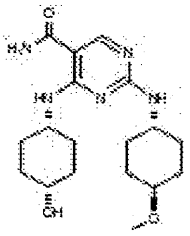
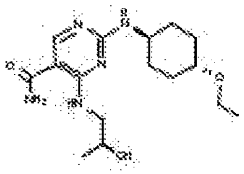
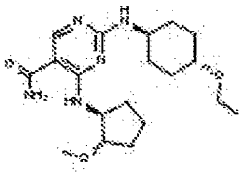
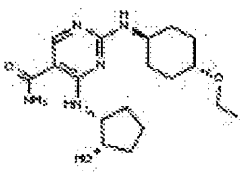
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
93		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.3	D
94		４－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（メトキシメチル）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.3	D
95		４－（（１ｓ，４Ｓ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.3	D
96		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.3	D
97		２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（ヒドロキシメチル）シクロペンチルアミノ）－４－（（１ｓ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.3	D
98		４－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）シクロペンチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.3	D

【０８７４】

【表１９】

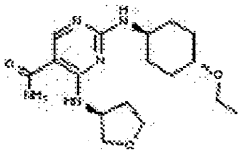
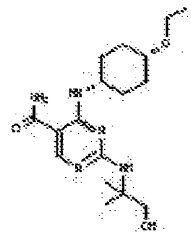
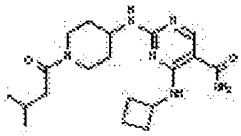
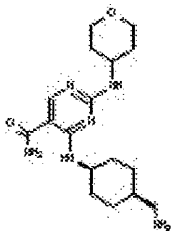
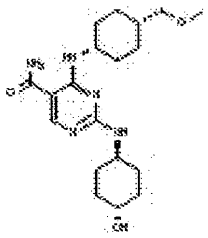
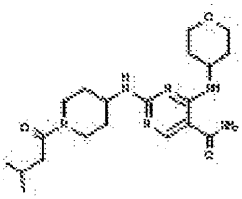
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
99		２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－４－（（１ｓ，４Ｒ）－４－（メトキシメチル）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.3	D
100		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１ｓ，４ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.3	D
101		４－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.3	D
102		２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（Ｓ）－２－ヒドロキシプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	338.3	D
103		２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－メトキシシクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	378.3	D
104		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.3	D

【０８７５】

【表２０】

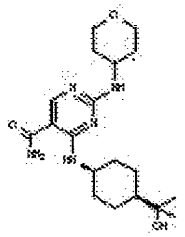
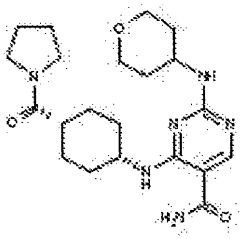
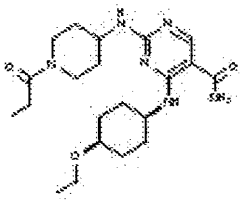
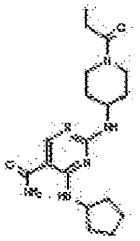
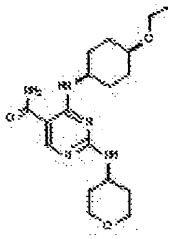
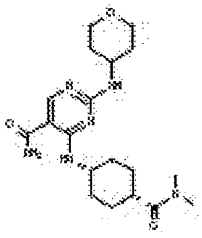
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
105		２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	350.3	D
106		４－（（１ｓ，４ｓ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－２－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	352.3	C
107		４－（シクロブチルアミノ）－２－（１（３－メチルブタノイル）ピペリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	375.2	D
108		４－（（１ｓ，４ｓ）－４－（アミノメチル）シクロヘキシルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	349.3	D
109		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１ｓ，４ｓ）－（メトキシメチル）－シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	378.1	D
110		２－（１－（３－メチルブタノイル）ピペリジン－４－イルアミノ）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	405.2	C

【０８７６】

【表２１】

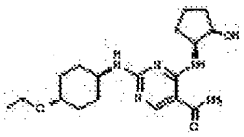
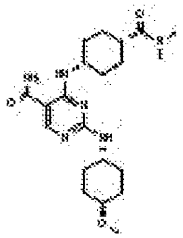
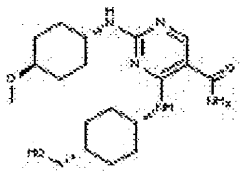
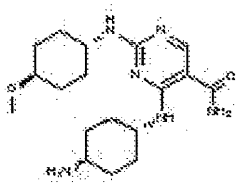
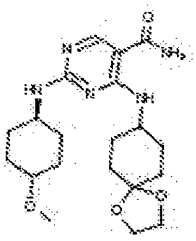
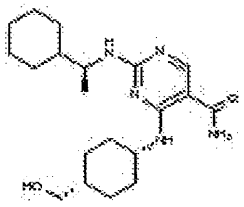
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
111		４－（（１ｓ，４ｓ）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	378.3	D
112		４－（（１ｓ，４ｓ）－４－（ピロリジン－１－カルボニル）シクロヘキシルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	417.3	B
113		４－（（１ｓ，４ｓ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－２－（１－プロピオニルピペリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	419.4	D
114		４－（シクロペンチルアミノ）－２－（１－プロピオニルピペリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	361.2	D
115		４－（（１ｓ，４ｓ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.3	D
116		４－（（１ｓ，４ｓ）－４－（ジメチルカルバモイル）シクロヘキシルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	391.3	C

【０８７７】

【表２２】

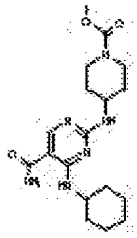
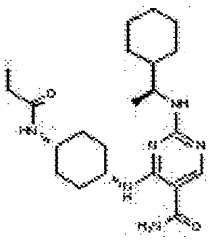
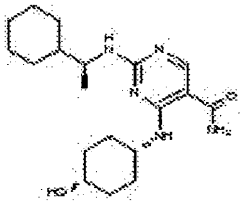
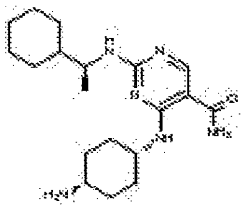
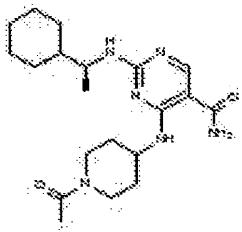
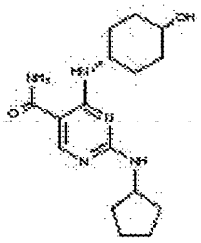
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
117		２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.3	D
118		４－（（１ｓ，４ｓ）－４－（ジメチルカルバモイル）シクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	419.3	D
119		４－（（１ｓ，４ｓ）－４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	378.3	D
120		４－（（１ｓ，４ｓ）－４－アミノシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	363.3	D
121		４－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	406.3	D
122		２－（（Ｓ）－１－シクロヘキシルエチルアミノ）－４－（（１ｓ，４Ｒ）－４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	376.3	D

【０８７８】

【表２３】

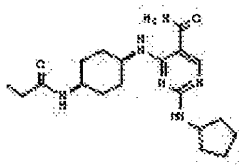
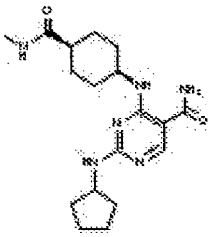
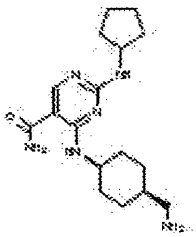
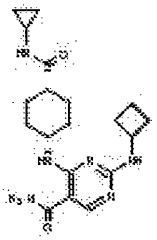
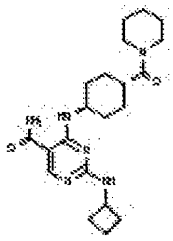
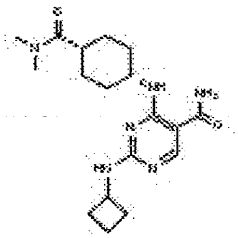
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
123		メチル　４－（５－カルバモイル－４－（シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート	377.1	D
124		２－（（Ｓ）－１－シクロヘキシルエチルアミノ）－４－（（１ｓ，４Ｒ）－４－プロピオンアミドシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	417.3	D
125		２－（（Ｓ）－１－シクロヘキシルエチルアミノ）－４－（（１ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	362.3	D
126		４－（（１ｓ，４Ｒ）－４－アミノシクロヘキシルアミノ）－２－（（Ｓ）－１－シクロヘキシルエチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	361.3	D
127		（Ｓ）－４－（１－アセチルピペリジン－４－イルアミノ）－２－（１－シクロヘキシルエチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	389.3	D
128		２－（シクロペンチルアミノ）－４－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.1	D

【０８７９】

【表２４】

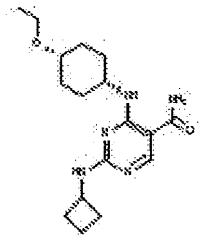
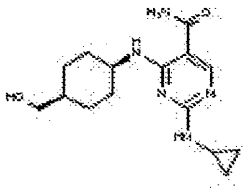
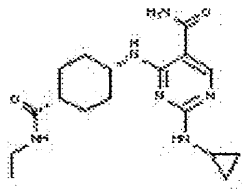
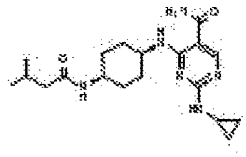
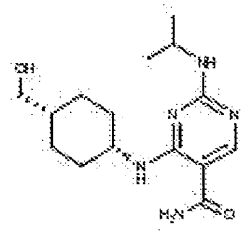
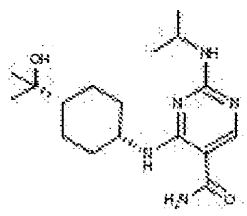
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
129		２－（シクロペンチルアミノ）－４－（（１ｓ，４ｓ）－４－プロピオンアミドシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	375.3	C
130		２－（シクロペンチルアミノ）－４－（（１ｓ，４ｓ）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	361.3	A
131		４－（（１ｓ，４ｓ）－４－（アミノメチル）シクロヘキシルアミノ）－２－（シクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	333.3	D
132		２－（シクロブチルアミノ）－４－（（１ｓ，４ｓ）－４－（シクロプロピルカルバモイル）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	373.2	A
133		２－（シクロブチルアミノ）－４－（（１ｓ，４ｓ）－４－（ピペリジン－１－カルボニル）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	401.2	B
134		２－（シクロブチルアミノ）－４－（（１ｓ，４ｓ）－４－（ジメチルカルバモイル）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	361.5	A

【０８８０】

【表２５】

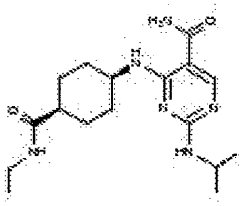
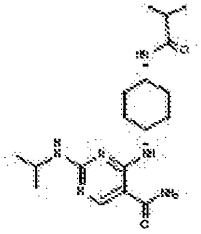
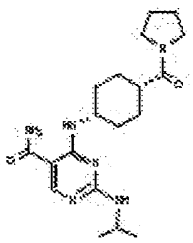
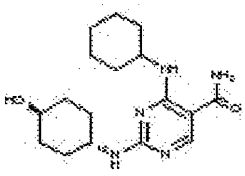
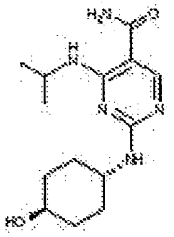
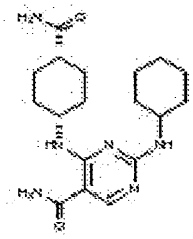
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
135		２－（シクロブチルアミノ）－４－（（１ｓ，４ｓ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.3	C
136		２－（シクロプロピルアミノ）－４－（（１ｓ，４ｓ）－４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	306.1	C
137		２－（シクロプロピルアミノ）－４－（（１ｓ，４ｓ）－４－（エチルカルバモイル）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	347.2	A
138		２－（シクロプロピルアミノ）－４－（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－メチルブタンアミド）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	375.3	B
139		４－（（１ｓ，４ｓ）－４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシルアミノ）－２－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	308.3	C
140		４－（（１ｓ，４ｓ）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシルアミノ）－２－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.3	C

【０８８１】

【表２６】

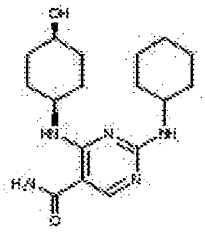
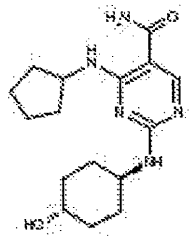
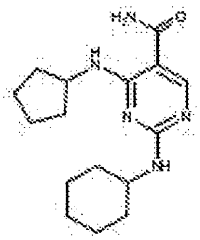
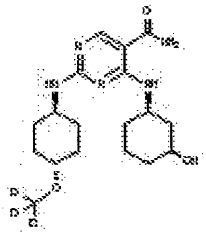
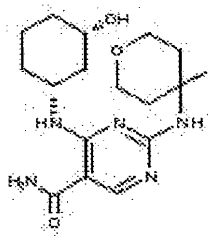
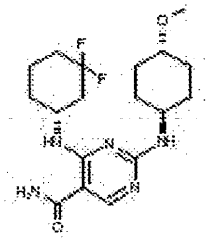
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
141		４－（（１ｓ，４ｓ）－４－（エチルカルバモイル）シクロヘキシルアミノ）－２－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	349.3	A
142		４－（（１ｓ，４ｓ）－４－イソブチルアミドシクロヘキシルアミノ）－２－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	363.3	C
143		２－（イソプロピルアミノ）－４－（（１ｓ，４ｓ）－４－（ピロリジン－１－カルボニル）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	375.1	B
144		４－（シクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D
145		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	294.2	D
146		４－（（１ｓ，４ｓ）－４－カルバモイルシクロヘキシルアミノ）－２－（シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	361.2	D

【０８８２】

【表２７】

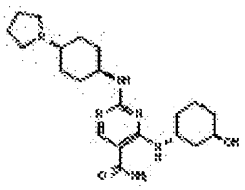
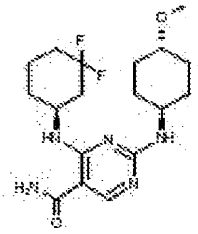
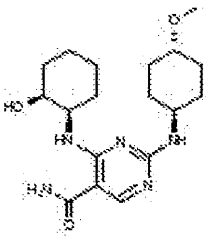
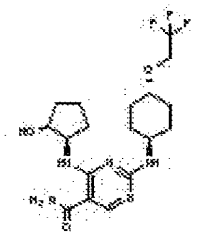
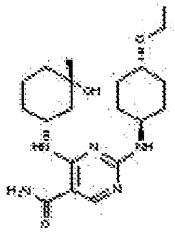
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
147		２－（シクロヘキシルアミノ）－４－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D
148		４－（シクロペンチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.2	D
149		２－（シクロヘキシルアミノ）－４－（シクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	304.3	D
150		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（（$^2H_3$）メチルオキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	367.3	D
151		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	350.1	D
152		４－（（Ｒ）－３，３－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	384.2	D

【０８８３】

【表２８】

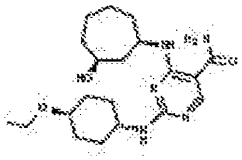
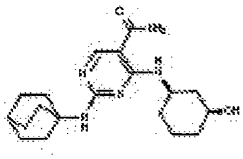
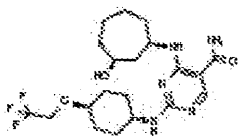
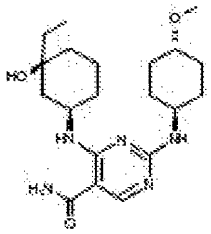
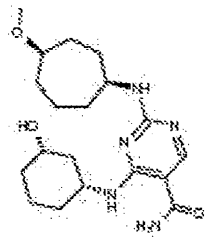
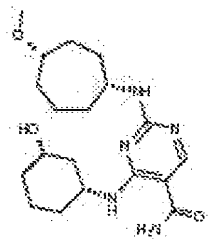
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
153		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（ピロリジン－１－イル）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	403.3	D
154		４－（（Ｓ）－３，３－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	384.2	D
155		４－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.2	D
156		４－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	418.2	D
157		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	392.3	D

【０８８４】

【表２９】

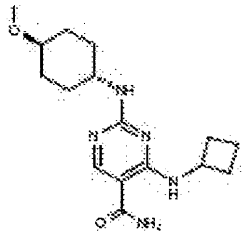
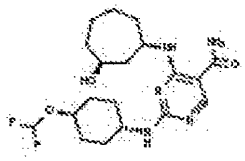
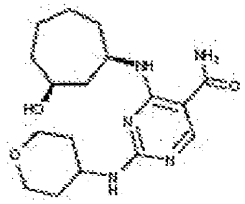
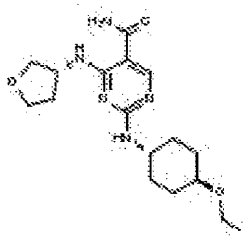
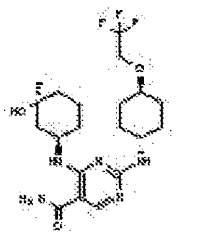
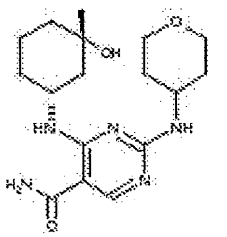
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
158		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	392.5	D
159		２－（ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	360.1	D
160		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	446.6	D
161		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－エチル－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	392.6	D
162		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘプチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	378.3	D
163		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘプチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	378.3	D

【０８８５】

【表３０】

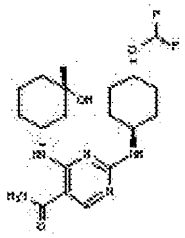
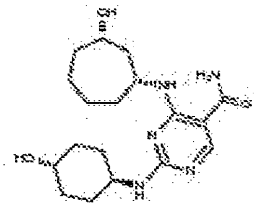
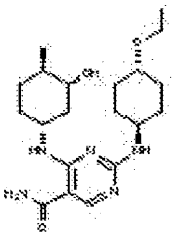
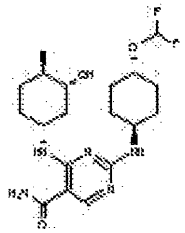
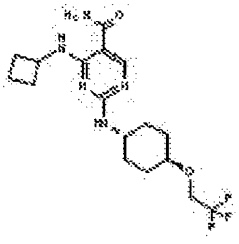
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
164		４－（シクロブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	319.9	D
165		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	414.2	D
166		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	350.3	D
167		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	350	D
168		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	446.2	D
169		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	349.8	D

【０８８６】

【表３１】

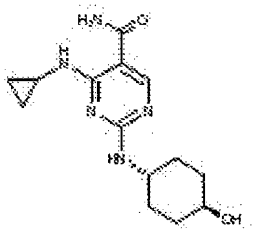
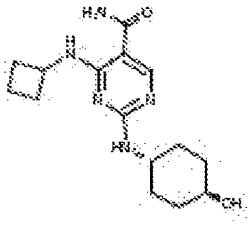
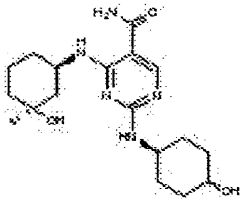
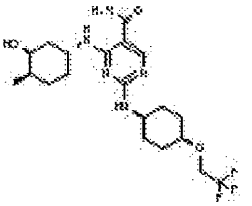
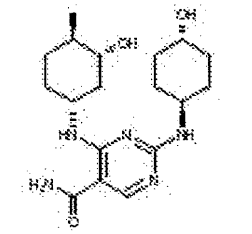
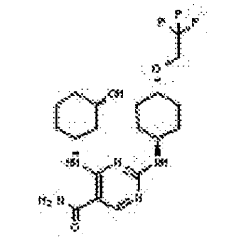
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
170		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	413.7	D
171		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364	D
172		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	391.8	D
173		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	413.7	D
174		４－（シクロブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	387.5	D

【０８８７】

【表３２】

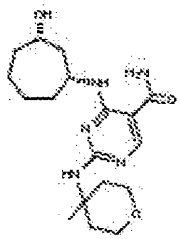
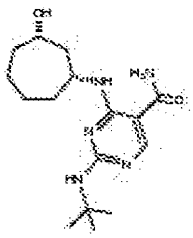
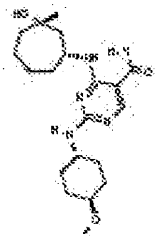
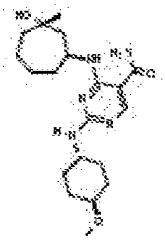
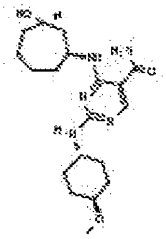
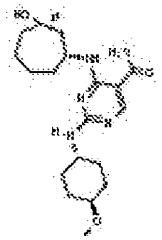
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
175		４－（シクロプロピルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	292	D
176		４－（シクロブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	306	D
177		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.5	D
178		４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	445.9	D
179		４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.7	D
180		４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	432.5	D

【０８８８】

【表３３】

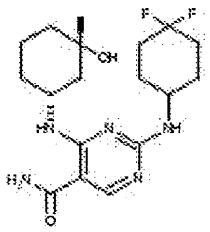
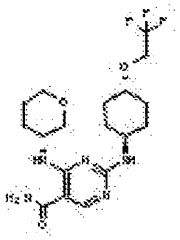
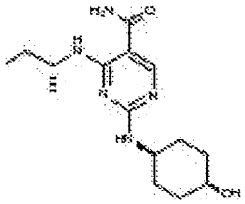
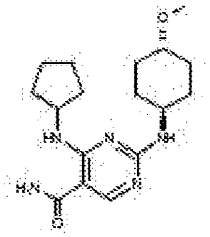
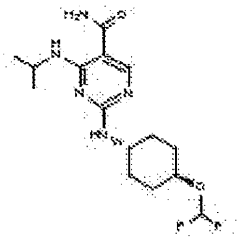
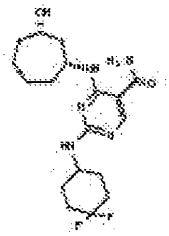
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
181		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364	D
182		２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	322	D
183		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	392.2	D
184		４－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	392.3	C
185		４－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	392.3	D
186		４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	392.2	D

【０８８９】

【表３４】

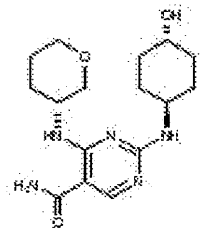
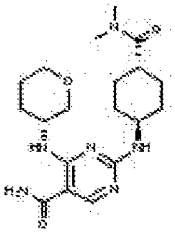
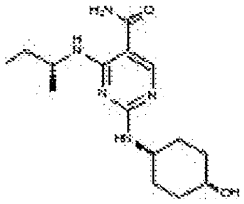
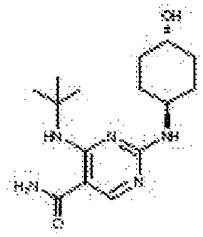
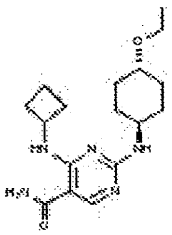
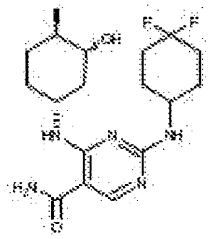
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
187		２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	384.6	D
188		４－（（Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	418.7	D
189		４－（ｓｅｃ－ブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	308.4	D
190		４－（シクロペンチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	333.8	D
191		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキシルアミノ）－４－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	344.2	D
192		２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	384.2	D

【０８９０】

【表３５】

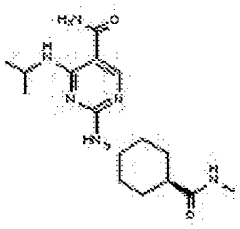
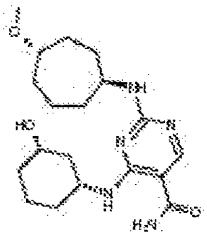
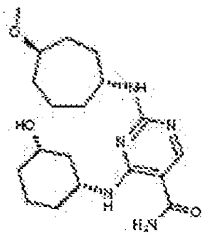
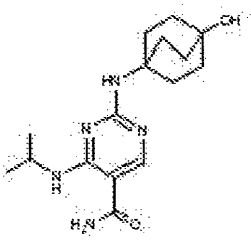
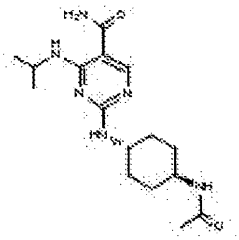
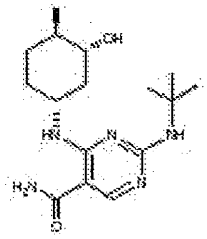
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
193		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.5	D
194		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（ジメチルカルバモイル）シクロヘキシルアミノ）－４－（（Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	391.7	D
195		４－（ｓｅｃ－ブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	308.3	D
196		４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	307.7	D
197		４－（シクロブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	333.8	D
198		２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	384.5	D

【０８９１】

【表３６】

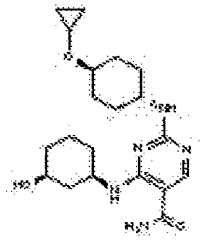
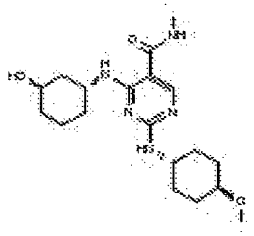
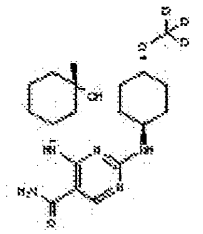
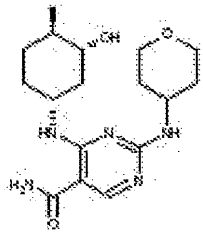
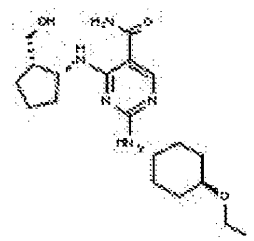
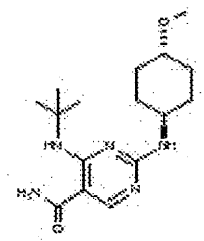
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
199		４－（イソプロピルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	335.2	D
200		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１Ｓ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘプチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	378.5	D
201		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘプチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	378.5	D
202		２－（４－ヒドロキシビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イルアミノ）－４－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.2	D
203		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－アセトアミドシクロヘキシルアミノ）－４－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	335.2	D
204		２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	321.7	D

【０８９２】

【表３７】

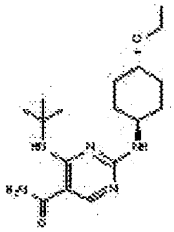
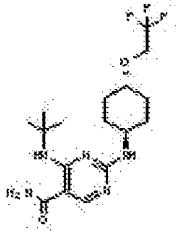
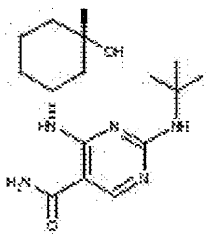
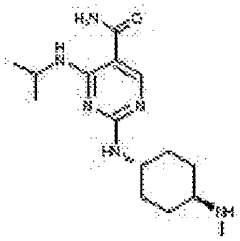
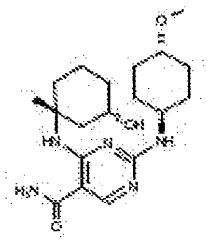
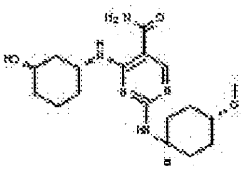
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
205		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－シクロプロポキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	390.1	D
206		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－Ｎ－メチルピリミジン－５－カルボキサミド	378.2	C
207		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（（$^2H_3$）メチルオキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	381.2	D
208		４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	350.3	D
209		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	378.2	D
210		４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	322.2	D

【０８９３】

【表３８】

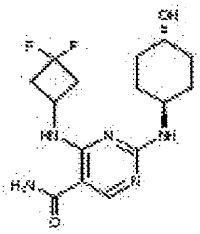
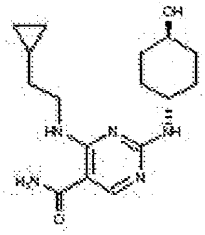
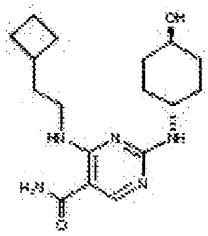
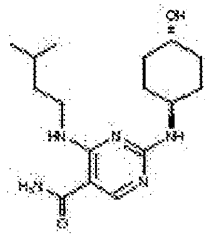
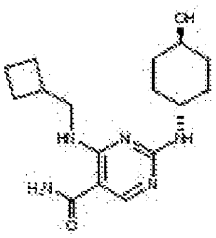
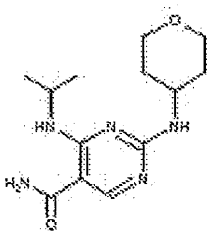
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
211		４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.4	D
212		４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	390.3	D
213		２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	322.3	D
214		４－（イソプロピルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（メチルアミノ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	307.2	D
215		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－１－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	378.2	D
216		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	378.2	D

【０８９４】

【表３９】

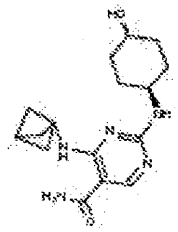
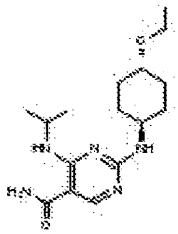
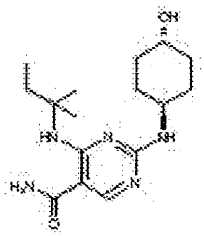
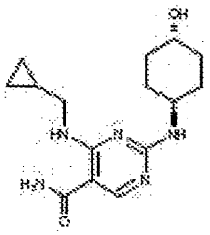
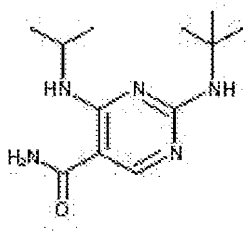
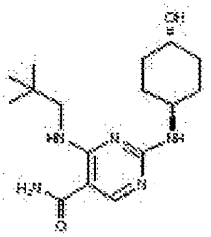
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
217		４－（３，３－ジフルオロシクロブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	342	D
218		４－（２－シクロプロピルエチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.1	D
219		４－（２－シクロブチルエチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.1	D
220		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（イソペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	322.5	D
221		４－（シクロブチルメチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.1	D
222		４－（イソプロピルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	280	C

【０８９５】

【表４０】

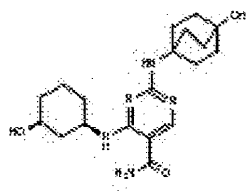
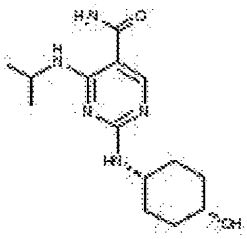
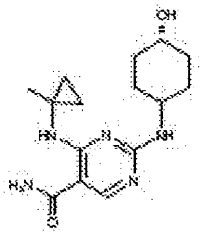
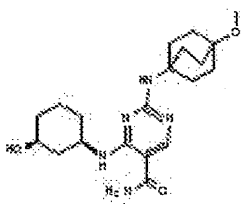
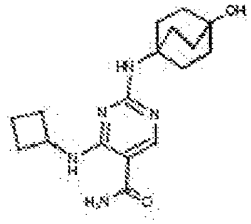
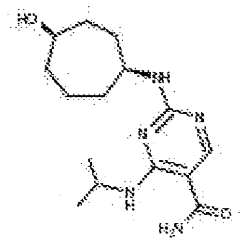
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
223		４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	318.6	D
224		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	322	D
225		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（ｔｅｒｔ－ペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	322	D
226		４－（シクロプロピルメチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	306	D
227		２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	252.4	C
228		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（ネオペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	322.7	D

【０８９６】

【表４１】

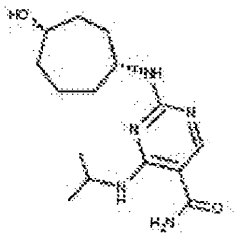
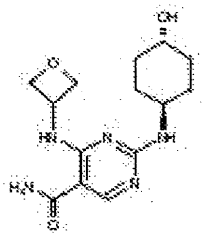
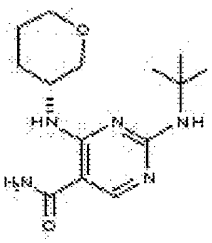
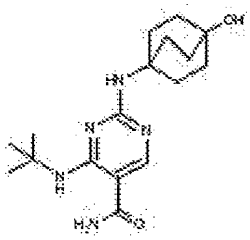
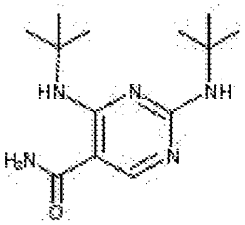
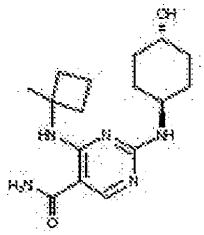
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
229		２－（４－ヒドロキシビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	376.2	D
230		２－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	294.1	C
230		２－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（１－メチルシクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	306.4	D
231		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（４－メトキシビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	390.2	D
232		４－（シクロブチルアミノ）－２－（４－ヒドロキシビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	332.2	D
233		２－（（１Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－４－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	308	D

【０８９７】

【表４２】

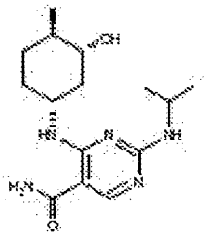
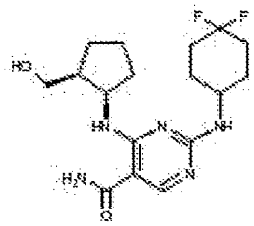
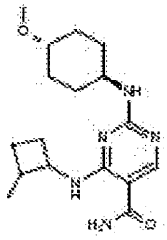
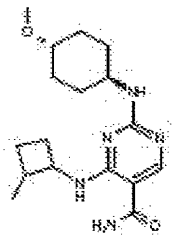
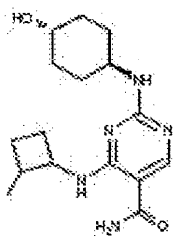
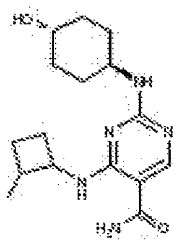
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
234		２－（（１Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－４－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	308	D
235		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	308.5	D
236		[0001]　（Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	294	C
237		４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（４－ヒドロキシビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D
238		２，４－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	266.4	C
239		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（１－メチルシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.2	D

【０８９８】

【表４３】

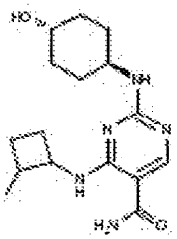
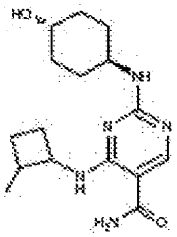
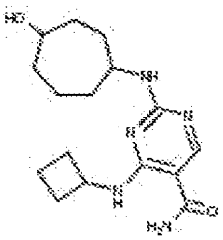
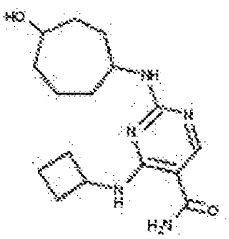
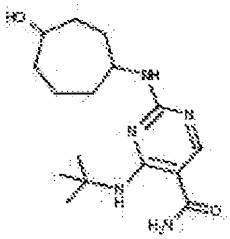
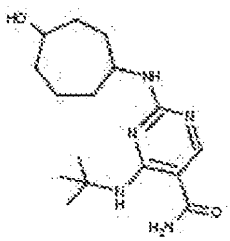
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
240		４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	308	D
241		２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	370.6	D
242		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（２－メチルシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D
243		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（２－メチルシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D
244		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（２－メチルシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.2	D
245		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（２－メチルシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.2	D

【０８９９】

【表４４】

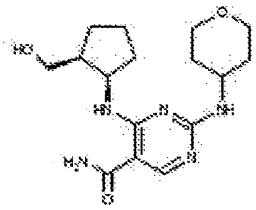
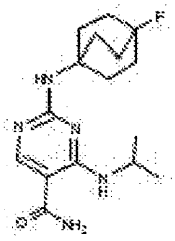
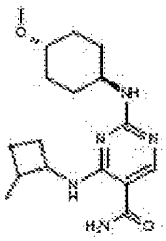
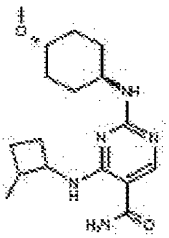
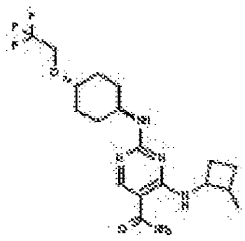
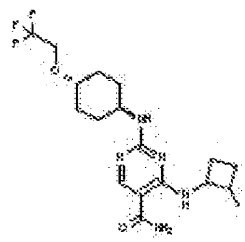
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
246		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（２－メチルシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.2	D
247		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（２－メチルシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.2	D
248		４－（シクロブチルアミノ）－２－（４－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320	D
249		４－（シクロブチルアミノ）－２－（４－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320	D
250		４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（４－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	322	D
251		４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（４－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	322.5	D

【０９００】

【表４５】

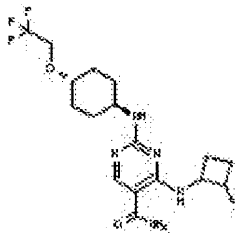
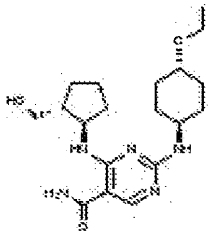
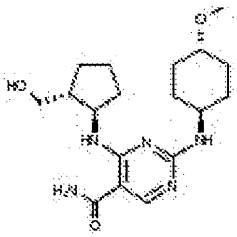
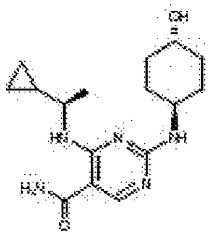
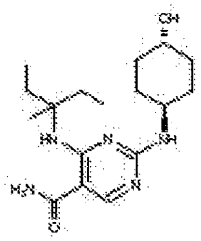
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
252		４－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336	D
253		２－（４－フルオロビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イルアミノ）－４－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	322.1	D
254		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（２－メチルシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D
255		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（２－メチルシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D
256		４－（２－メチルシクロブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	402.2	D
257		４－（２－メチルシクロブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	402.2	D

【０９０１】

【表４６】

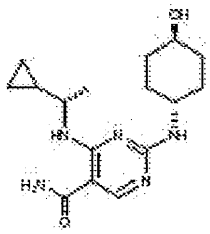
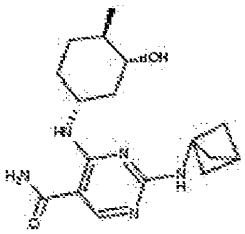
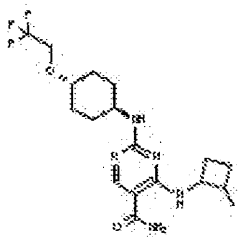
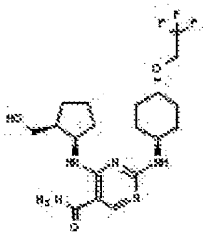
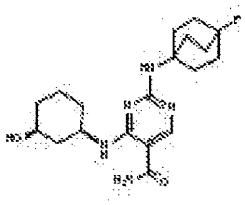
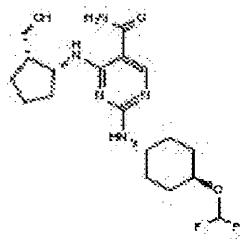
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
258		４－（２－メチルシクロブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	402.2	D
259		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	378.2	D
260		４－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.2	D
261		４－（（Ｒ）－１－シクロプロピルエチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.2	D
262		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（３－メチルペンタン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.2	D

【０９０２】

【表４７】

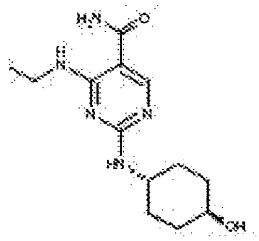
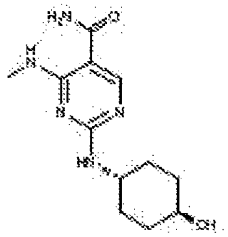
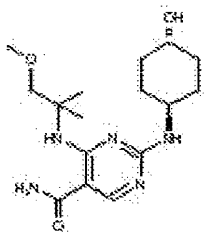
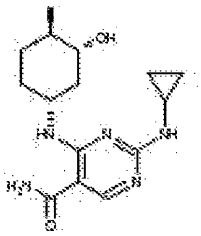
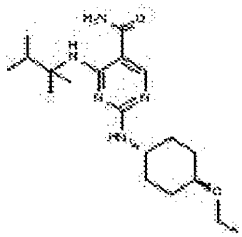
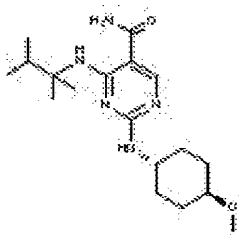
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
263		４－（（Ｓ）－１－シクロプロピルエチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.2	D
264		２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	332.2	D
265		４－（２－メチルシクロブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	402.2	D
266		４－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（ヒドロキシルメチル）シクロペンチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	432.2	D
267		２－（４－フルオロビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	378.2	D
268		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	400.2	D

【０９０３】

【表４８】

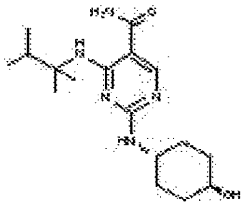
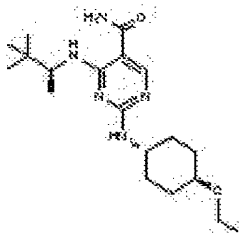
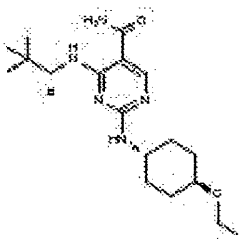
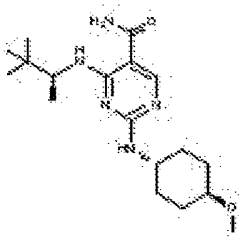
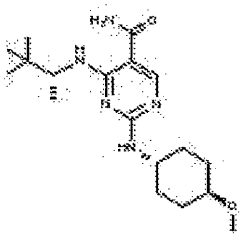
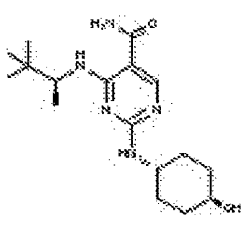
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
269		４－（エチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	280.1	D
270		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（メチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	266.1	C
271		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（１－メトキシ－２－メチルプロパン－２－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	338.3	D
272		２－（シクロプロピルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	306.3	D
273		４－（２，３－ジメチルブタン－２－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.2	D
274		４－（２，３－ジメチルブタン－２－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	350.2	D

【０９０４】

【表４９】

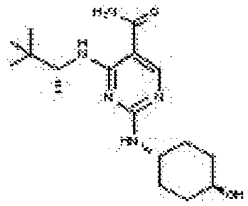
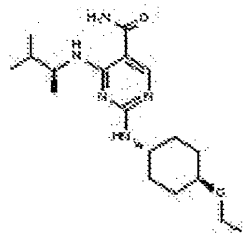
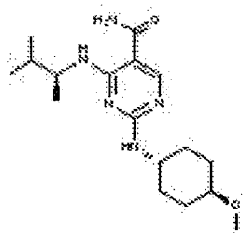
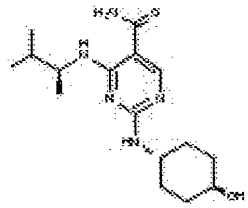
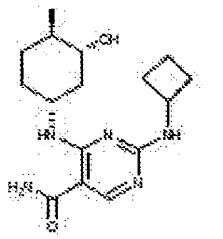
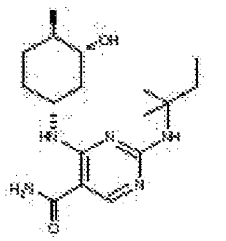
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
275		４－（２，３－ジメチルブタン－２－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.3	D
276		４－（（Ｓ）－３，３－ジメチルブタン－２－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.2	D
277		４－（（Ｒ）－３，３－ジメチルブタン－２－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.2	D
278		４－（（Ｓ）－３，３－ジメチルブタン－２－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	350.2	D
279		４－（（Ｒ）－３，３－ジメチルブタン－２－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	350.2	D
280		４－（（Ｓ）－３，３－ジメチルブタン－２－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.2	D

【０９０５】

【表５０】

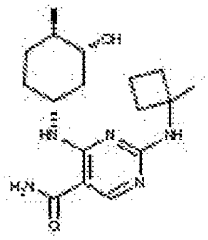
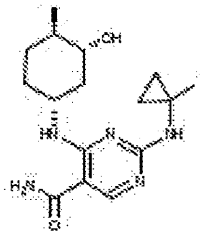
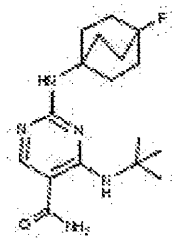
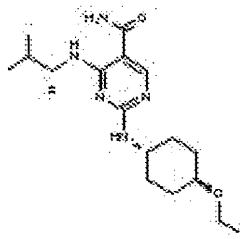
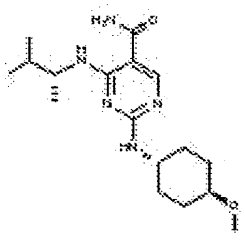
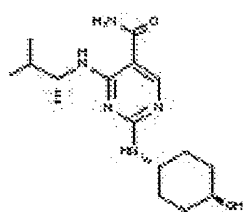
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
281		４－（（Ｒ）－３，３－ジメチルブタン－２－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.2	D
282		２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（Ｓ）－３－メチルブタン－２－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	350.2	D
283		２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（Ｓ）－３－メチルブタン－２－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.2	D
284		２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（Ｓ）－３－メチルブタン－２－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	322.2	D
285		２－（シクロブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.2	D
286		４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（ｔｅｒｔ－ペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.2	D

【０９０６】

【表５１】

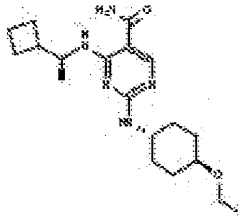
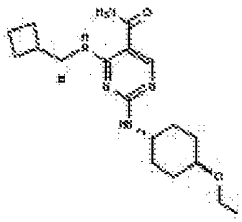
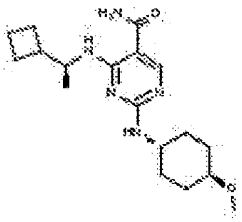
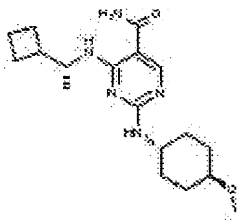
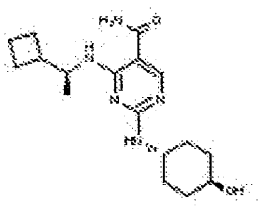
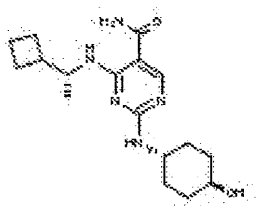
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
287		４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（１－メチルシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.1	D
288		４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（１－メチルシクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.2	D
289		４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（４－フルオロビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.2	D
290		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（Ｒ）－３－メチルブタン－２－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	350.2	D
291		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（Ｒ）－３－メチルブタン－２－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.2	D
292		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（Ｒ）－３－メチルブタン－２－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	322.2	D

【０９０７】

【表５２】

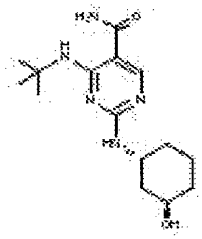
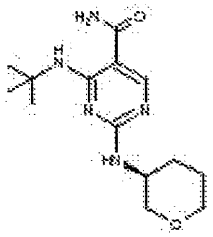
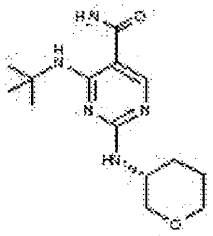
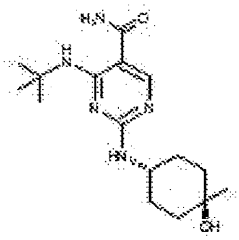
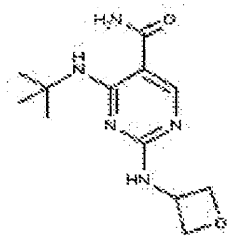
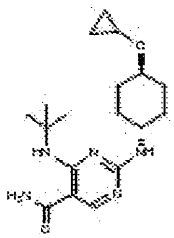
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
293		４－（（Ｓ）－１－シクロブチルエチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	362.2	D
294		４－（（Ｒ）－１－シクロブチルエチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	362.2	A
295		４－（（Ｓ）－１－シクロブチルエチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	348.2	D
296		４－（（Ｒ）－１－シクロブチルエチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	348.2	A
297		４－（（Ｓ）－１－シクロブチルエチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D
298		４－（（Ｒ）－１－シクロブチルエチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D

【０９０８】

【表５３】

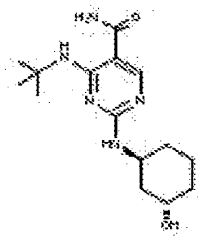
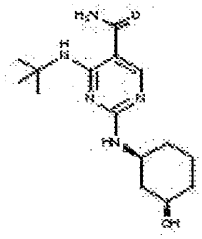
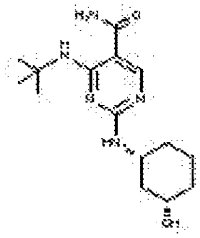
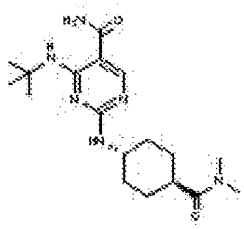
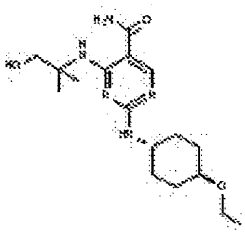
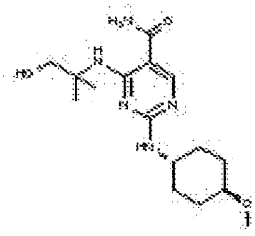
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
299		４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	308.2	D
300		（Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	294.1	D
301		（Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	294.1	D
302		４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	322.2	D
303		４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	266.1	C
304		４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－シクロプロポキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	348.3	D

【０９０９】

【表５４】

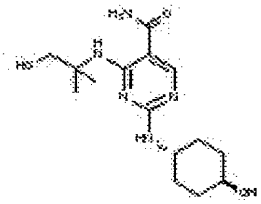
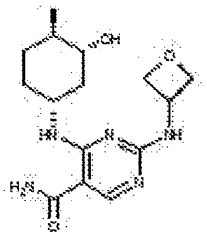
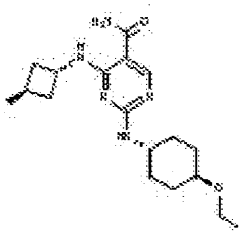
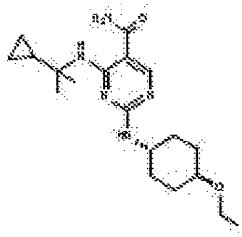
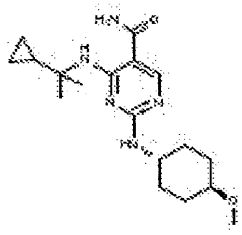
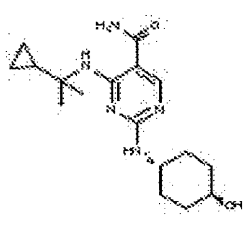
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
305		４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	308.1	D
306		４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	308.2	D
307		４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	308.2	D
308		４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジメチルカルバモイル）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	363.2	D
309		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	353.2	D
310		４－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	338.2	D

【０９１０】

【表５５】

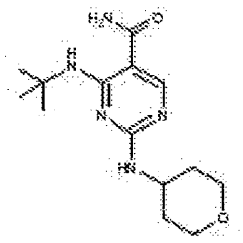
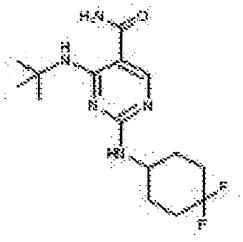
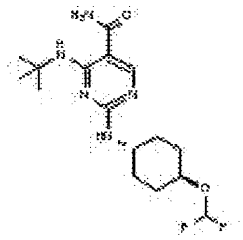
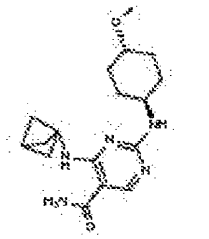
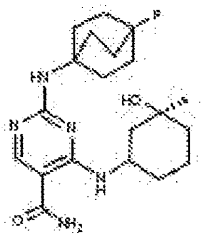
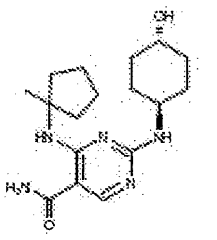
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
311		４－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	324.2	D
312		４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	322.3	D
313		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１ｒ，３ｒ）－３－メチルシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	348.3	D
314		４－（２－シクロプロピルプロパン－２－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	362.2	D
315		４－（２－シクロプロピルプロパン－２－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	348.2	D
316		４－（２－シクロプロピルプロパン－２－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D

【０９１１】

【表５６】

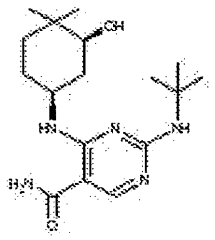
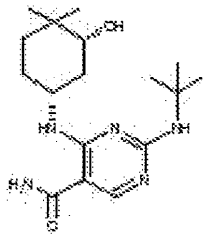
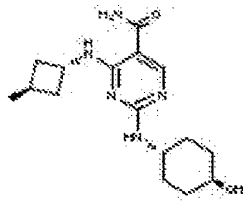
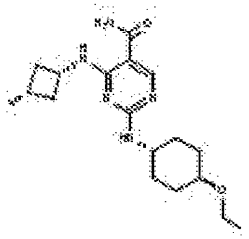
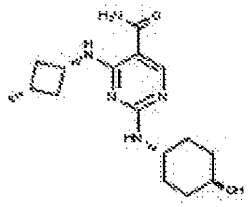
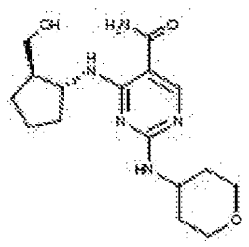
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
317		４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	294.1	D
318		４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	328.1	D
319		４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジフルオロメチル）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	358.2	D
320		４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	332.1	D
321		２－（４－フルオロビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イルアミノ）－４－（（３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	392.4	D
322		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（１－メチルシクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D

【０９１２】

【表５７】

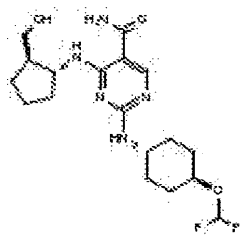
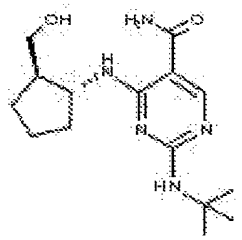
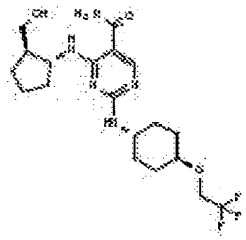
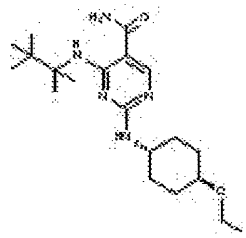
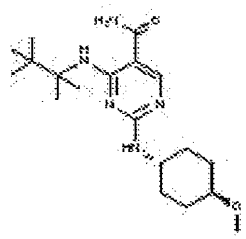
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
323		２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.2	C
324		２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.2	D
325		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１ｒ，３ｒ）－３－メチルシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.2	D
326		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１ｓ，３ｓ）－３－メチルシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	348.2	D
327		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１ｓ，３ｓ）－３－メチルシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.2	D
328		４－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.1	D

【０９１３】

【表５８】

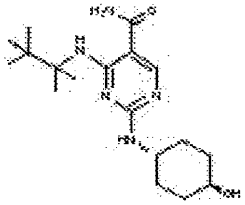
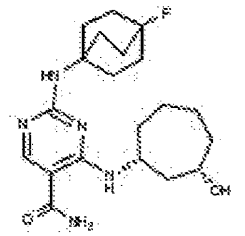
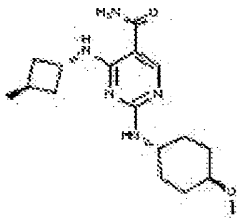
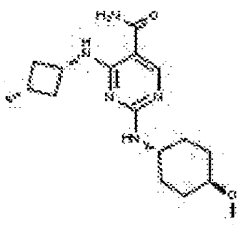
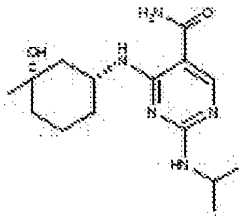
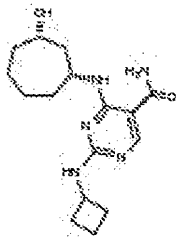
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
329		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	400.2	D
330		２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	308.2	D
331		４－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	432.2	D
332		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（２，３，３－トリメチルブタン－２－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	378.2	D
333		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（２，３，３－トリメチルブタン－２－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.2	D

【０９１４】

【表５９】

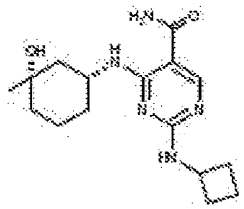
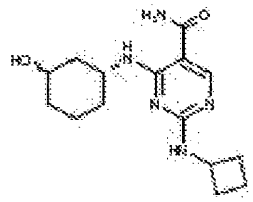
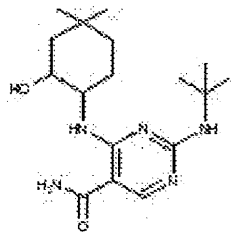
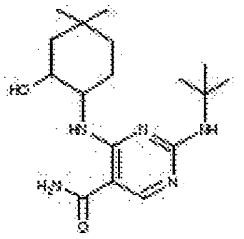
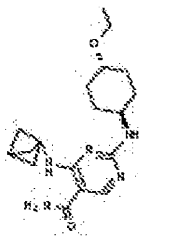
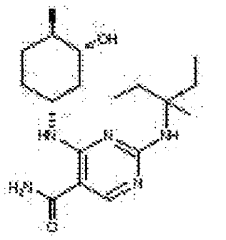
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
334		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（２，３，３－トリメチルブタン－２－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	350.2	D
335		２－（４－フルオロビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	392.4	D
336		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１ｒ，３ｒ）－３－メトキシシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D
337		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１ｓ，３ｓ）－３－メトキシシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D
338		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（イソプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	308.2	D
339		２－（シクロブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.2	D

【０９１５】

【表６０】

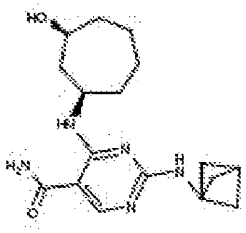
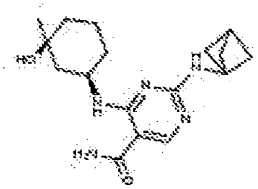
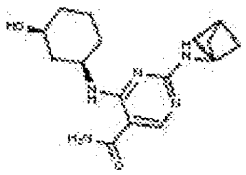
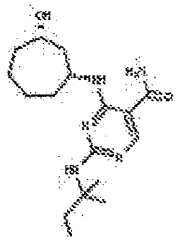
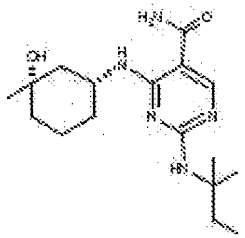
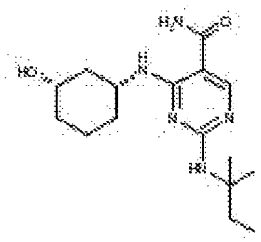
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
340		２－（シクロブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.2	D
341		２－（シクロブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	306.2	D
342		２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（２－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.2	C
343		２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（２－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.2	D
344		４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	346.4	D
345		４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（３－メチルペンタン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	350.5	D

【０９１６】

【表６１】

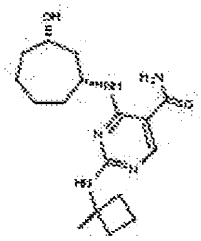
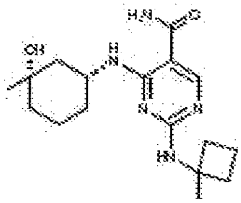
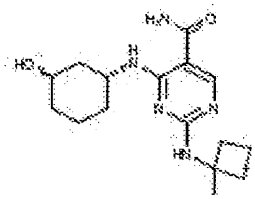
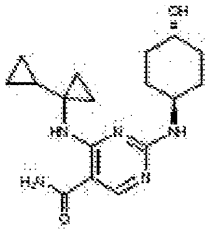
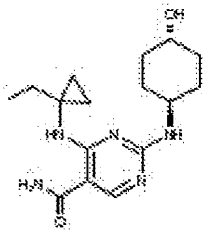
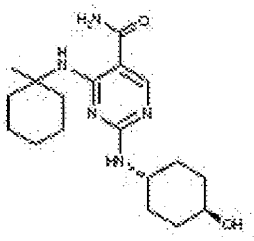
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
346		２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	332.2	D
347		２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	332.2	D
348		２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	318.1	D
349		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（ｔｅｒｔ－ペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.2	D
350		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（ｔｅｒｔ－ペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.2	D
351		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（ｔｅｒｔ－ペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	332.2	D

【０９１７】

【表６２】

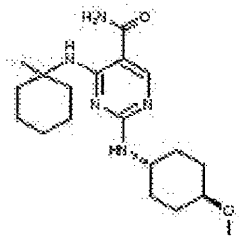
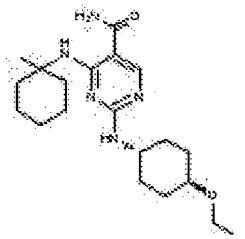
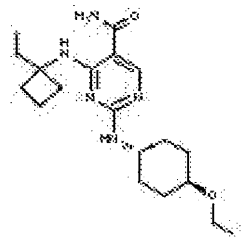
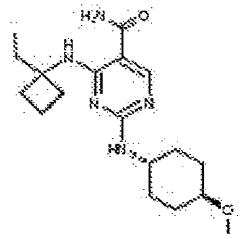
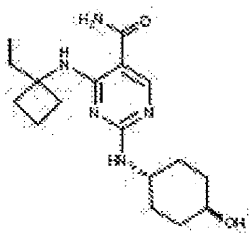
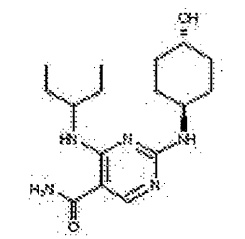
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
352		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（１－メチルシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D
353		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（１－メチルシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D
354		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（１－メチルシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.2	D
355		４－（ビ（シクロプロパ）イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	332.4	D
356		４－（１－エチルシクロプロピルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.3	D
357		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（１－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	348.2	D

【０９１８】

【表６３】

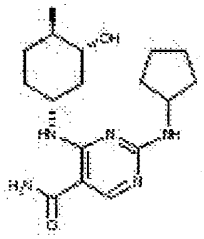
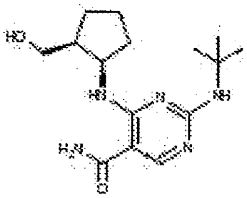
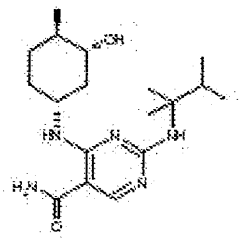
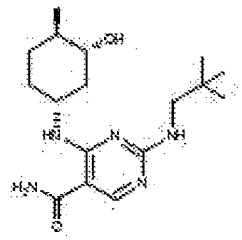
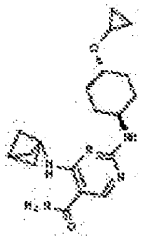
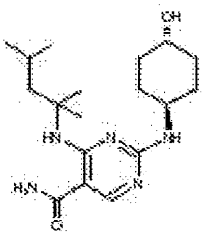
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
358		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（１－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	362.2	D
359		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（１－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	376.3	D
360		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（１－エチルシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	362.2	D
361		４－（１－エチルシクロブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	348.2	D
362		４－（１－エチルシクロブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D
363		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（ペンタン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	322.4	D

【０９１９】

【表６４】

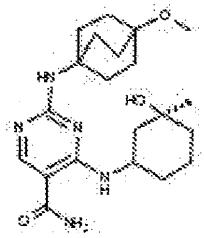
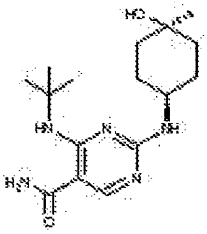
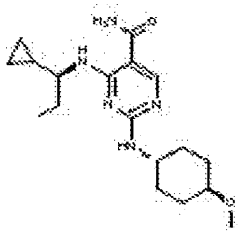
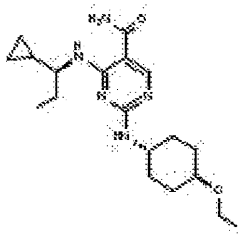
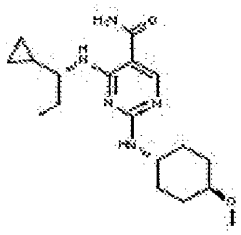
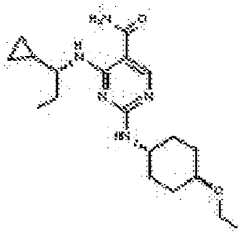
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
364		２－（シクロペンチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D
365		２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	308.3	D
366		２－（２，３－ジメチルブタン－２－イルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	350.4	D
367		４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（ネオペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.2	D
368		４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－シクロプロポキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	358.3	D
369		４－（２，４－ジメチルペンタン－２－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	350.3	D

【０９２０】

【表６５】

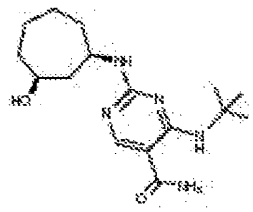
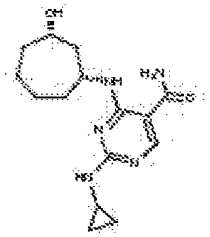
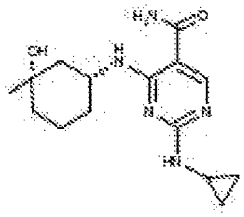
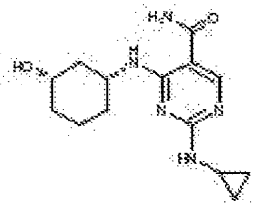
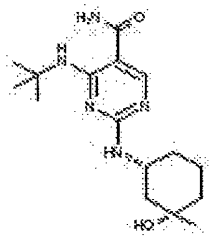
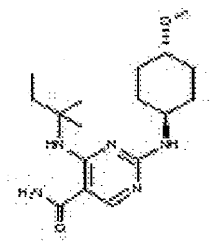
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
370		４－（（３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（４－メトキシビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	404.4	D
371		４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	322.2	D
372		４－（（Ｓ）－１－シクロプロピルプロピルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	348.2	D
373		４－（（Ｓ）－１－シクロプロピルプロピルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	362.2	D
374		４－（（Ｒ）－１－シクロプロピルプロピルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	348.2	D
375		４－（（Ｒ）－１－シクロプロピルプロピルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	362.3	D

【０９２１】

【表６６】

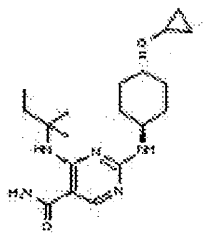
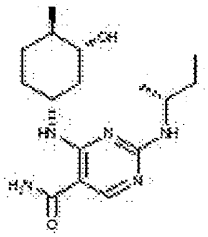
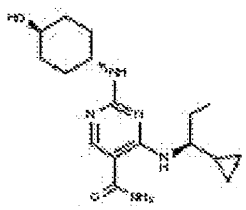
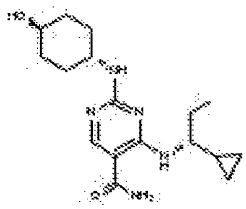
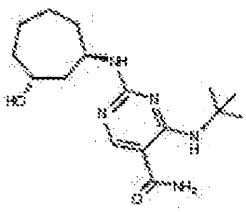
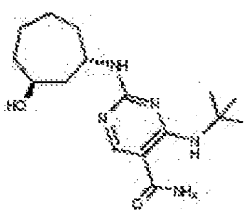
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
376		４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	322.2	D
377		２－（シクロプロピルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	306.2	D
378		２－（シクロプロピルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	306.2	D
379		２－（シクロプロピルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	292.1	D
380		４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	322.2	D
381		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（ｔｅｒｔ－ペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.2	D

【０９２２】

【表６７】

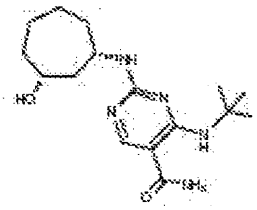
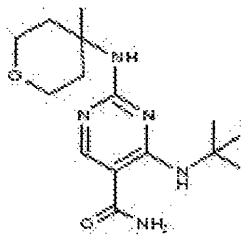
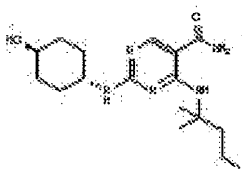
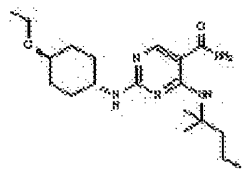
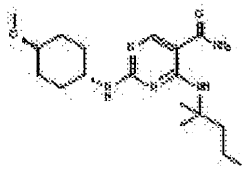
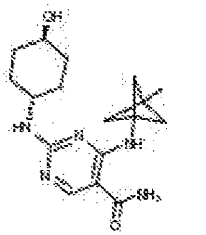
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
382		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－シクロプロポキシシクロヘキシルアミノ）－４－（ｔｅｒｔ－ペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	362.3	D
383		２－（ｓｅｃ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	322.3	D
384		４－（（Ｓ）－１－シクロプロピルプロピルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D
385		４－（（Ｒ）－１－シクロプロピルプロピルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D
386		４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	322.2	D
387		４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	322.2	D

【０９２３】

【表６８】

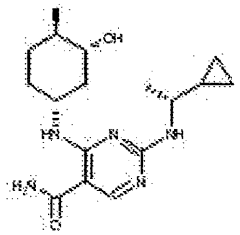
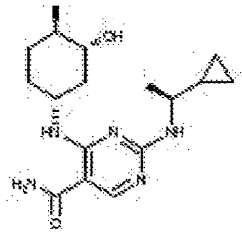
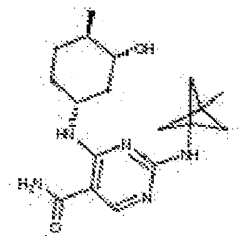
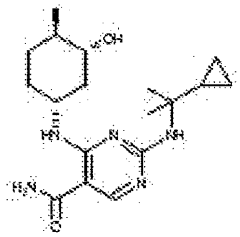
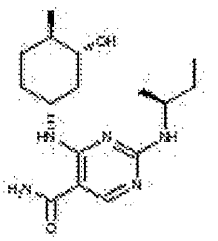
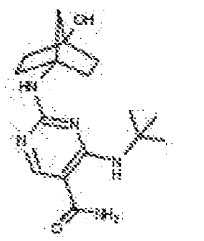
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
388		４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	322.2	D
389		４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	308.2	D
390		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（２－メチルペンタン－２－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.2	D
391		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（２－メチルペンタン－２－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	364.3	D
392		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（２－メチルペンタン－２－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	350.2	D
393		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	332.3	D

【０９２４】

【表６９】

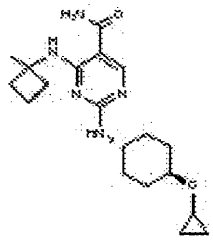
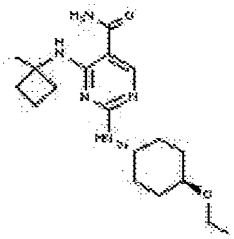
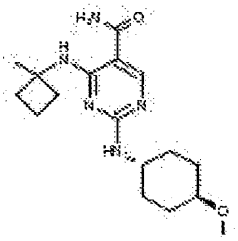
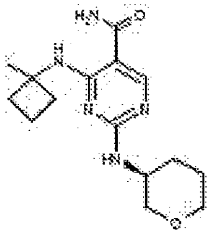
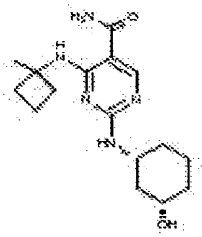
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
394		２－（（Ｒ）－１－シクロプロピルエチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.4	D
395		２－（（Ｓ）－１－シクロプロピルエチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D
396		４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	346.3	D
397		２－（２－シクロプロピルプロパン－２－イルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	348.3	D
398		２－（ｓｅｃ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	322.3	D
399		４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－２－（４－ヒドロキシビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.2	D

【０９２５】

【表７０】

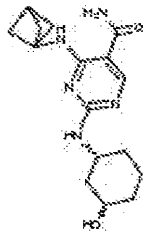
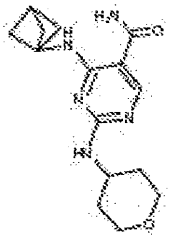
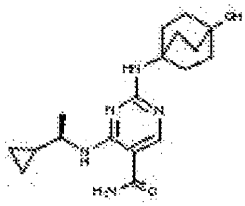
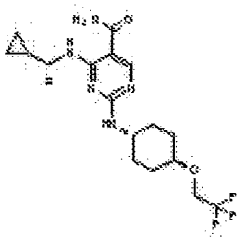
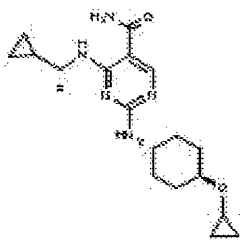
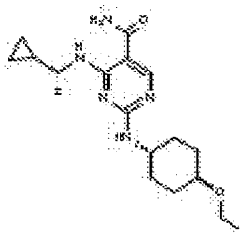
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
400		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－シクロプロポキシシクロヘキシルアミノ）－４－（１－メチルシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	360.2	D
401		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（１－メチルシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	348.2	D
402		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（１－メチルシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D
403		（Ｓ）－４－（１－メチルシクロブチルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	306.2	D
404		２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（１－メチルシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.2	D
405		（Ｓ）－４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	304.2	D

【０９２６】

【表７１】

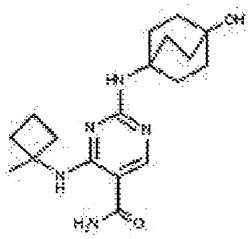
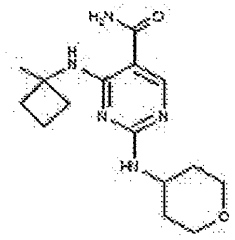
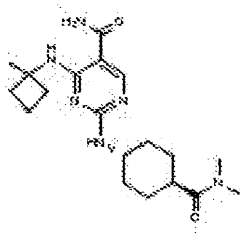
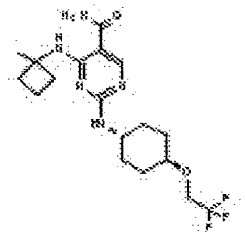
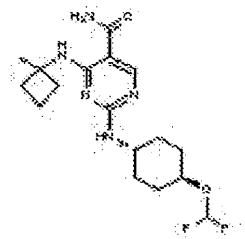
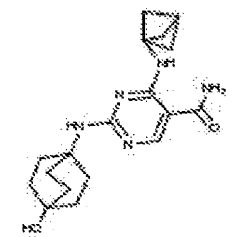
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
406		４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	318.2	D
407		４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	304.2	D
408		（Ｒ）－４－（１－シクロプロピルエチルアミノ）－２－（４－ヒドロキシビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	346.2	D
409		４－（（Ｒ）－１－シクロプロピルエチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	402.2	D
410		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－シクロプロポキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（Ｒ）－１－シクロプロピルエチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	360.2	D
411		４－（（Ｒ）－１－シクロプロピルエチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	348.2	D

【０９２７】

【表７２】

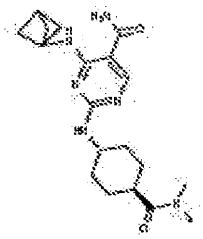
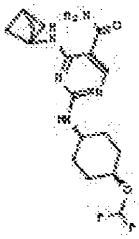
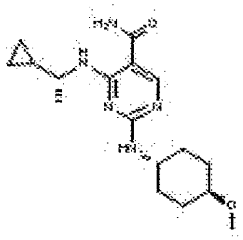
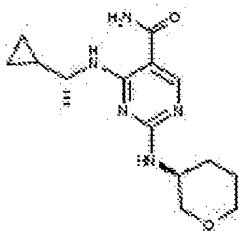
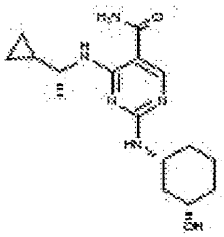
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
412		２－（４－ヒドロキシビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イルアミノ）－４－（１－メチルシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	346.2	D
413		４－（１－メチルシクロブチルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	306.2	D
414		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジメチルカルバモイル）シクロヘキシルアミノ）－４－（１－メチルシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	375.2	D
415		４－（１－メチルシクロブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	402.2	D
416		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキシルアミノ）－４－（１－メチルシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	370.2	D
417		４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（４－ヒドロキシビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	344.2	D

【０９２８】

【表７３】

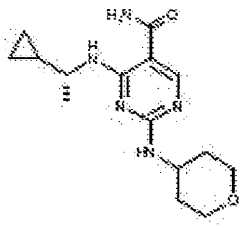
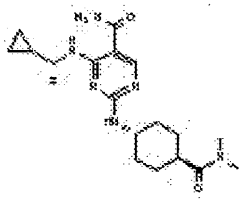
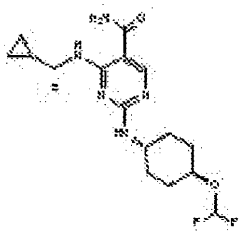
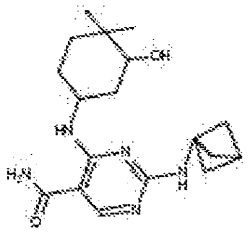
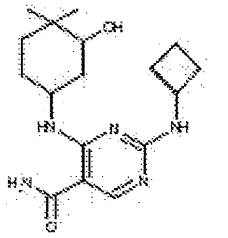
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
418		４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジメチルカルバモイル）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	373.3	D
419		４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	400.2	D
420		４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	368.2	D
421		４－（（Ｒ）－１－シクロプロピルエチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D
422		４－（（Ｒ）－１－シクロプロピルエチルアミノ）－２－（（Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	306.2	D
423		４－（（Ｒ）－１－シクロプロピルエチルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.2	D

【０９２９】

【表７４】

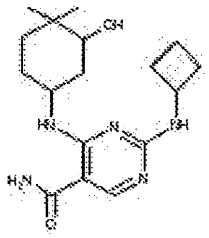
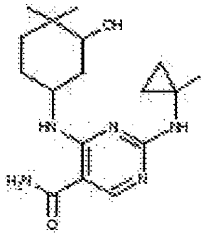
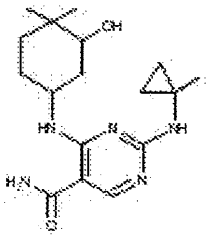
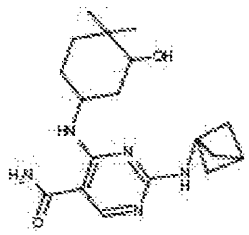
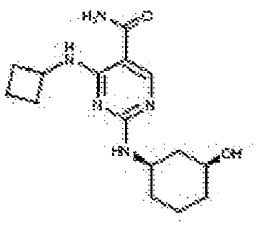
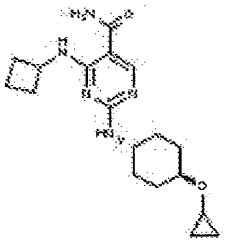
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
424		（Ｒ）－４－（１－シクロプロピルエチルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	306.2	D
425		４－（（Ｒ）－１－シクロプロピルエチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（ジメチルカルバモイル）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	375.2	D
426		４－（（Ｒ）－１－シクロプロピルエチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	370.2	D
427		２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－４－（３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	346.3	C
428		２－（シクロブチルアミノ）－４－（３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D

【０９３０】

【表７５】

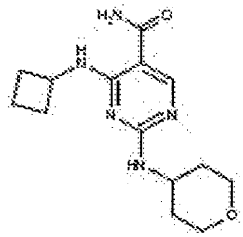
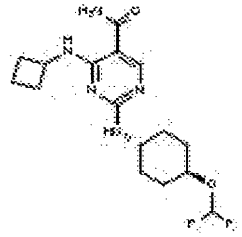
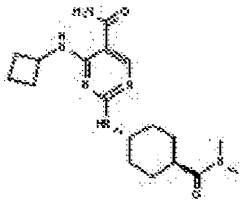
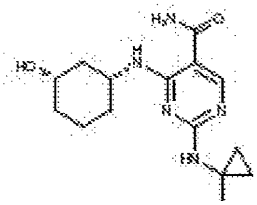
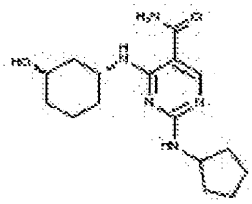
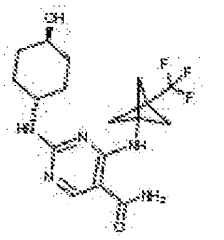
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
429		２－（シクロブチルアミノ）－４－（３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D
430		４－（３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）－２－（１－メチルシクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D
431		４－（３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）－２－（１－メチルシクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D
432		２－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－４－（３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	346.3	D
433		４－（シクロブチルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	306.2	D
434		４－（シクロブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－シクロプロポキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	346.2	D

【０９３１】

【表７６】

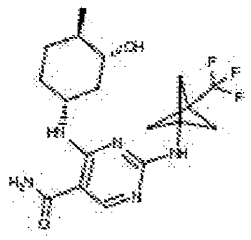
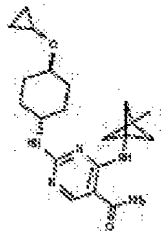
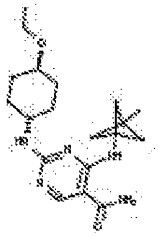
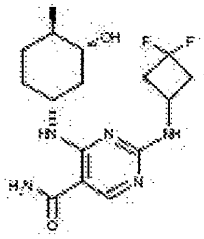
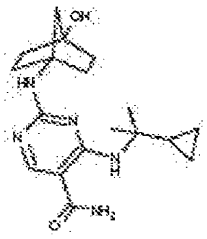
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
435		４－（シクロブチルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	292.2	D
436		４－（シクロブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	356.2	D
437		４－（シクロブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジメチルカルバモイル）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	361.2	D
438		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（１－メチルシクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	306.2	D
439		２－（シクロペンチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.2	D
440		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（３－（トリフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	386	D

【０９３２】

【表７７】

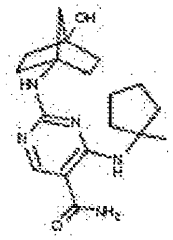
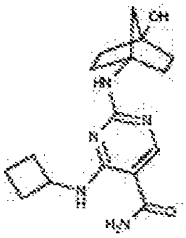
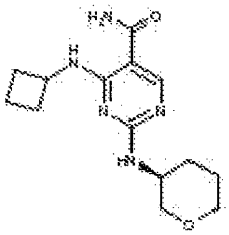
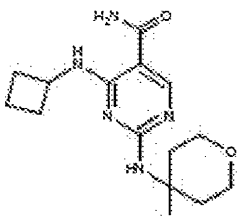
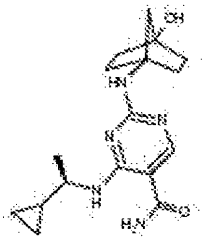
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
441		４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（３－（トリフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	400	D
442		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－シクロプロポキシシクロヘキシルアミノ）－４－（３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	372.3	D
443		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	360.3	D
444		２－（３，３－ジフルオロシクロブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	356.1	D
445		４－（２－シクロプロピルプロパン－２－イルアミノ）－２－（４－ヒドロキシビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	346.3	D

【０９３３】

【表７８】

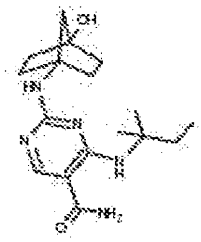
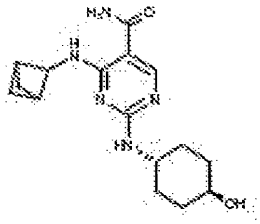
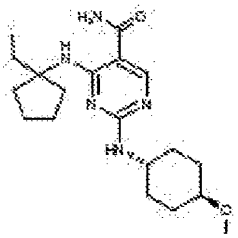
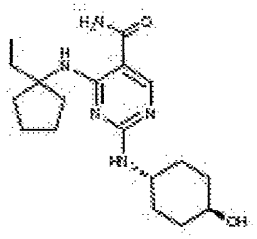
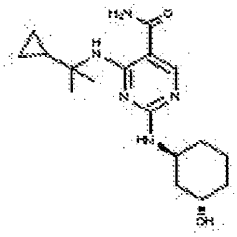
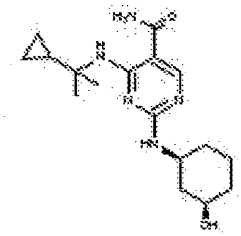
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
446		２－（４－ヒドロキシビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イルアミノ）－４－（１－メチルシクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	346.3	D
447		４－（シクロブチルアミノ）－２－（４－ヒドロキシビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	318.2	D
448		（Ｓ）－４－（シクロブチルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	292.1	D
449		４－（シクロブチルアミノ）－２－（４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	306.2	D
450		（Ｒ）－４－（１－シクロプロピルエチルアミノ）－２－（４－ヒドロキシビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	332.2	D
451		２－（４－ヒドロキシビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イルアミノ）－４－（１－メチルシクロブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	332.2	D

【０９３４】

【表７９】

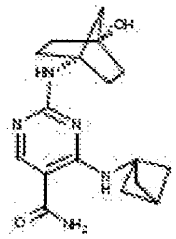
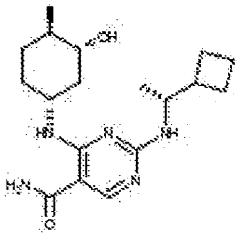
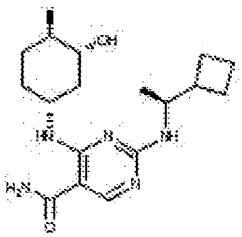
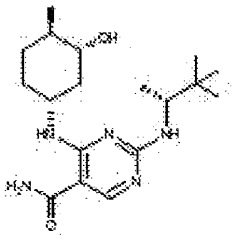
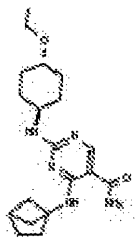
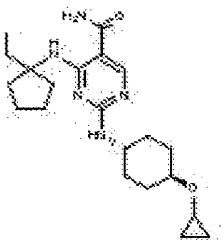
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
452		２－（４－ヒドロキシビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イルアミノ）－４－（ｔｅｒｔ－ペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D
453		４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－２－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	318.1	D
454		４－（１－エチルシクロペンチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	362.2	D
455		４－（１－エチルシクロペンチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	348.2	D
456		４－（２－シクロプロピルプロパン－２－イルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D
457		４－（２－シクロプロピルプロパン－２－イルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D

【０９３５】

【表８０】

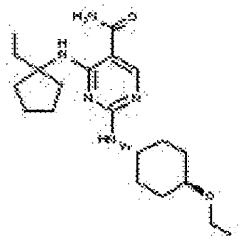
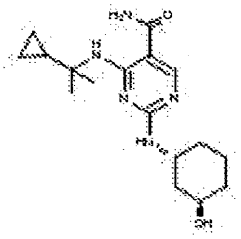
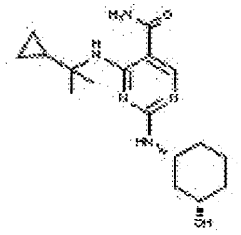
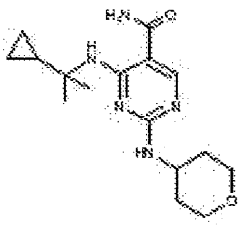
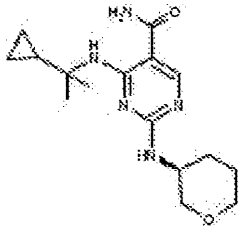
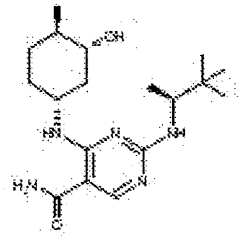
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
458		４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	330	D
459		２－（（Ｒ）－１－シクロブチルエチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	348.3	D
460		２－（（Ｓ）－１－シクロブチルエチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	348.3	D
461		２－（（Ｒ）－３，３－ジメチルブタン－２－イルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	350.2	D
462		４－（ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	360.2	D
463		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－シクロプロポキシシクロヘキシルアミノ）－４－（１－エチルシクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	388.2	D

【０９３６】

【表８１】

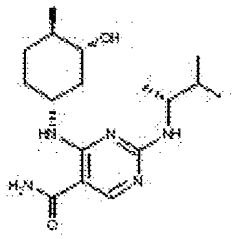
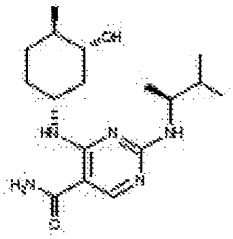
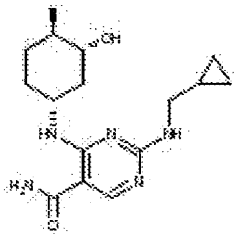
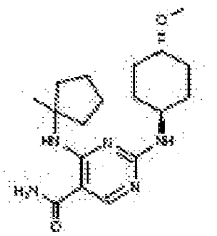
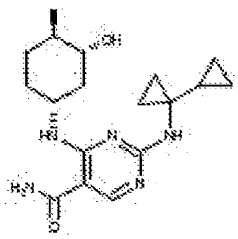
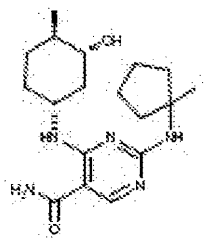
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
464		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（１－エチルシクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	376.2	D
465		４－（２－シクロプロピルプロパン－２－イルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D
466		４－（２－シクロプロピルプロパン－２－イルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.2	D
467		４－（２－シクロプロピルプロパン－２－イルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.2	D
468		（Ｓ）－４－（２－シクロプロピルプロパン－２－イルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.2	D
469		２－（（Ｓ）－３，３－ジメチルブタン－２－イルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	350.3	D

【０９３７】

【表８２】

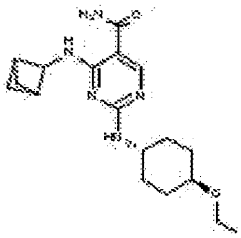
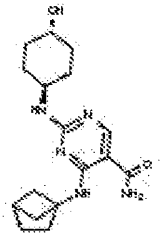
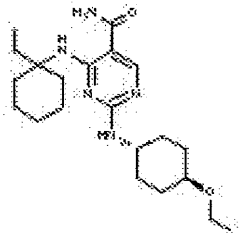
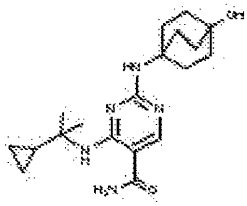
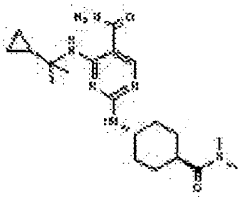
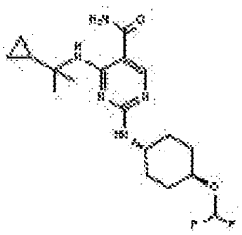
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
470		４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（Ｒ）－３－メチルブタン－２－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.2	D
471		４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（Ｓ）－３－メチルブタン－２－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.3	D
472		２－（シクロプロピルメチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.1	D
473		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（１－メチルシクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	348.3	D
474		２－（ビ（シクロプロパ）イルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	346.2	D
475		４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（１－メチルシクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	348.2	D

【０９３８】

【表８３】

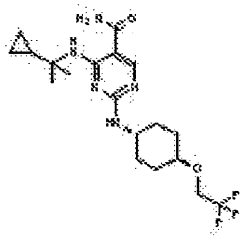
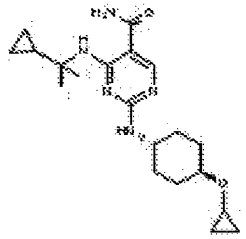
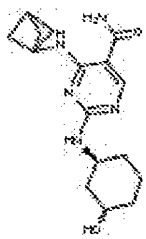
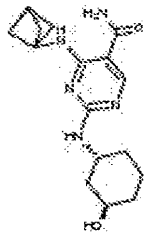
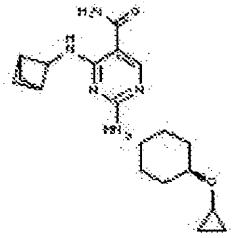
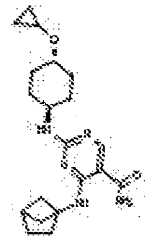
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
476		４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－２－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	346.2	D
477		４－（ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	332.2	D
478		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（１－エチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	390.2	D
479		４－（２－シクロプロピルプロパン－２－イルアミノ）－２－（４－ヒドロキシビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	360.2	D
480		４－（２－シクロプロピルプロパン－２－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジメチルカルバモイル）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	389.2	D
481		４－（２－シクロプロピルプロパン－２－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	384.2	D

【０９３９】

【表８４】

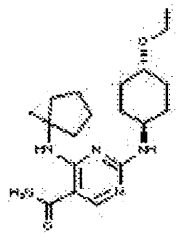
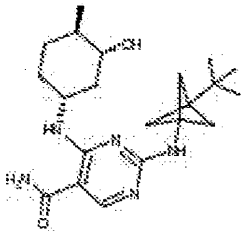
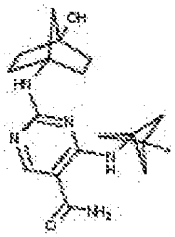
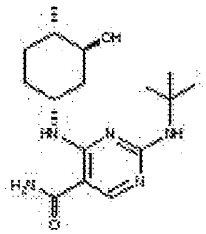
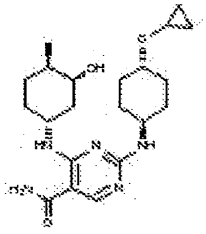
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
482		４－（２－シクロプロピルプロパン－２－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	416.2	D
483		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－シクロプロポキシシクロヘキシルアミノ）－４－（２－シクロプロピルプロパン－２－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	374.2	D
484		４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	318.1	D
485		４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	318.2	D
486		４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－２－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－シクロプロポキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	358.2	D
487		４－（ビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－シクロプロポキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	372.2	D

【０９４０】

【表８５】

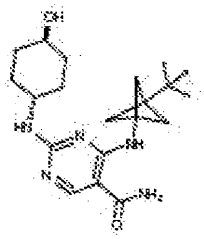
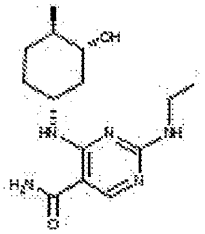
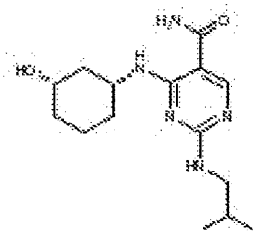
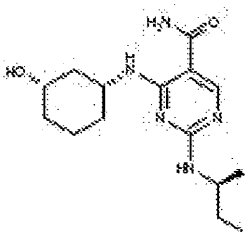
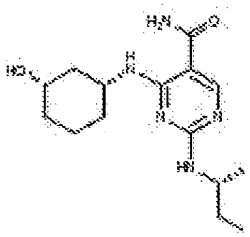
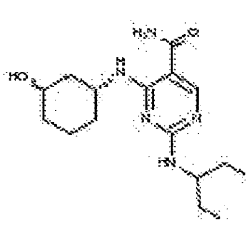
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
488		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（１－メチルシクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	362.3	D
489		２－（３－ｔｅｒｔ－ブチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	388.4	D
490		２－（４－ヒドロキシビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イルアミノ）－４－（３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	344	D
491		２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	322.3	D
492		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－シクロプロポキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	404.2	D

【０９４１】

【表８６】

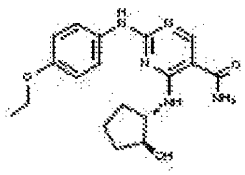
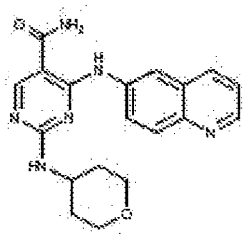
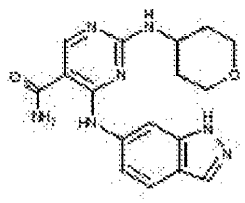
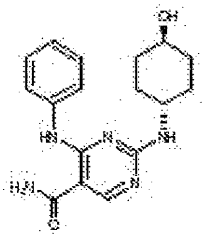
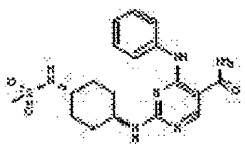
（表１の続き）

化合物 A-	構造	名称	MH^+	活性レベル
493		４－（３－ｔｅｒｔ－ブチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	374.4	D
494		２－（エチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	294	D
495		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（イソブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	308.2	D
496		２－（ｓｅｃ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	308.2	D
497		２－（ｓｅｃ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	308.2	D
498		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（ペンタン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	322.2	D

【０９４２】

【表８７】

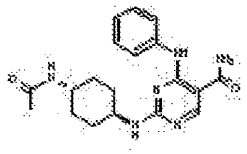
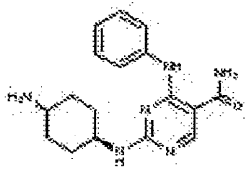
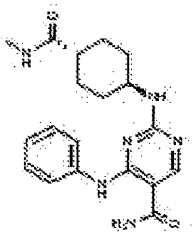
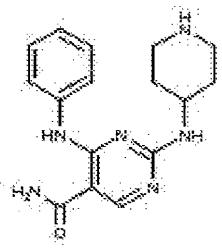
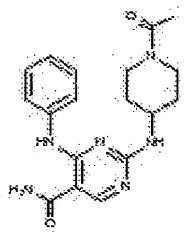
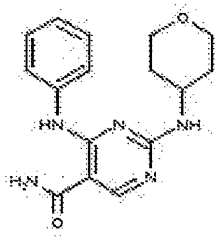
表２.

化合物 B-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
1		２－（４－エトキシフェニルアミノ）－４－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	376.2	D
2		４－（キノリン－６－イルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	365.2	D
3		４－（１Ｈ－インダゾール－６－イルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	354.2	D
4		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	328	D
5		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（メチルスルホンアミド）シクロヘキシルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	405	D

【０９４３】

【表８８】

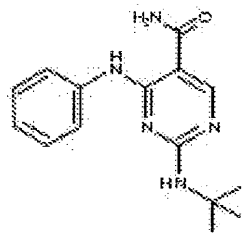
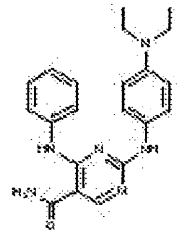
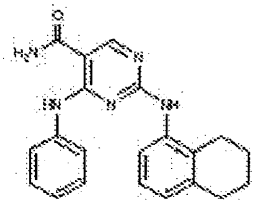
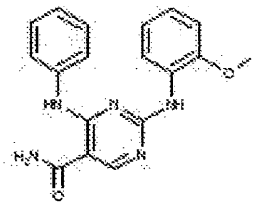
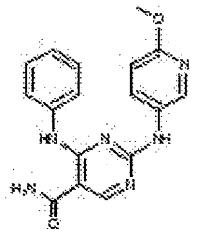
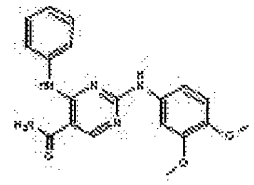
（表２の続き）

化合物 B-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
6		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－アセトアミドシクロヘキシルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	369	D
7		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	327.2	D
8		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（メチルカルバモイル）シクロヘキシルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	369.3	D
9		４－（フェニルアミノ）－２－（ピペリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	313	A
10		２－（１－アセチルピペリジン－４－イルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	355	A
11		４－（フェニルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	314.3	D

【０９４４】

【表８９】

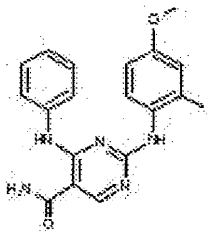
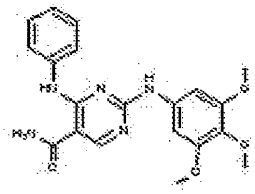
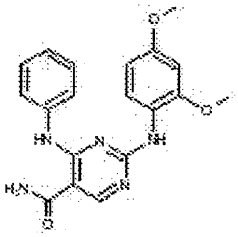
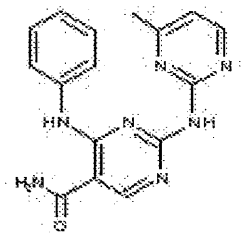
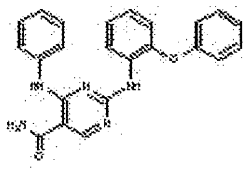
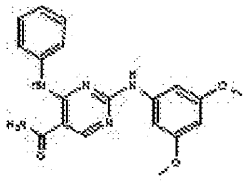
（表２の続き）

化合物 B-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
12		２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	286.2	D
13		２－（４－（ジエチルアミノ）フェニルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	377.5	D
14		４－（フェニルアミノ）－２－（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	360.4	C
15		２－（２－メトキシフェニルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.4	D
16		２－（６－メトキシピリジン－３－イルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	337.4	D
17		２－（３，４－ジメトキシフェニルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	366.4	D

【０９４５】

【表９０】

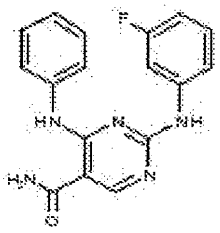
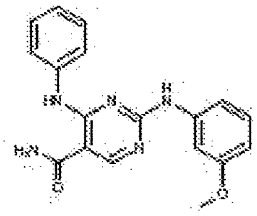
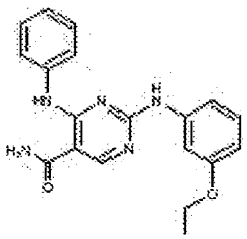
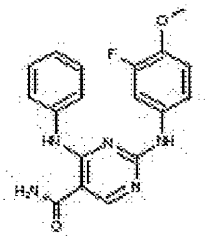
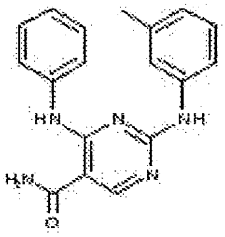
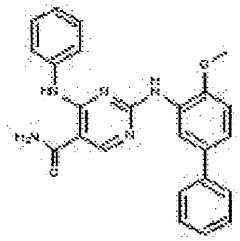
（表２の続き）

化合物 B-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
18		２－（４－メトキシ－２－メチルフェニルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	350.4	D
19		４－（フェニルアミノ）－２－（３，４，５－トリメトキシフェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	395.9	D
20		２－（２，４－ジメトキシフェニルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	365.9	D
21		２－（４－メチルピリミジン－２－イルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	321.9	A
22		２－（２－フェノキシフェニルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	397.9	C
23		２－（３，５－ジメトキシフェニルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	365.9	D

【０９４６】

【表９１】

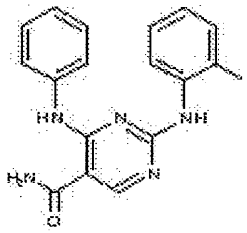
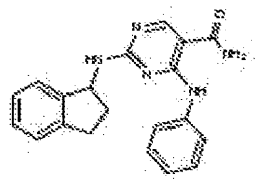
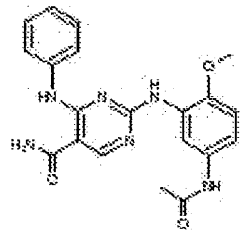
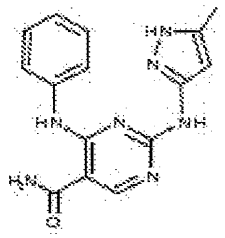
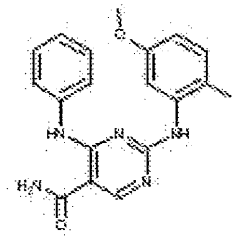
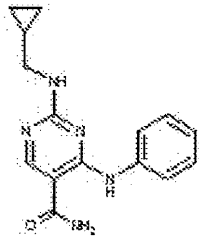
（表２の続き）

化合物 B-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
24		２－（３－フルオロフェニルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	324.4	D
25		２－（３－メトキシフェニルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	336.4	D
26		２－（３－エトキシフェニルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	349.9	D
27		２－（３－フルオロ－４－メトキシフェニルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	353.9	D
28		４－（フェニルアミノ）－２－（ｍ－トリルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320	D
29		２－（４－メトキシビフェニル－３－イルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	412.4	A

【０９４７】

【表９２】

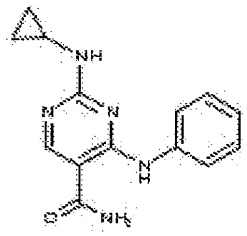
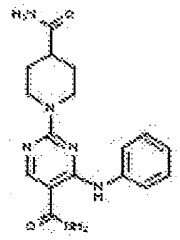
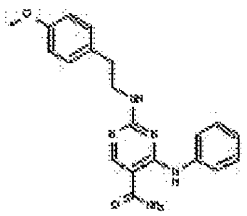
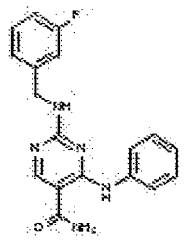
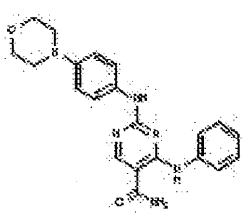
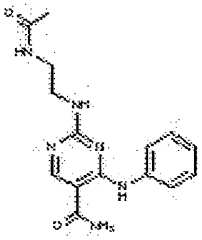
（表２の続き）

化合物 B-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
30		４－（フェニルアミノ）－２－（ｏ－トリルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.4	D
31		２－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	345.9	C
32		２－（５－アセトアミド－２－メトキシフェニルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	393.4	C
33		２－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	310.4	C
34		２－（５－メトキシ－２－メチルフェニルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	349.9	D
35		２－（シクロプロピルメチルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	283.9	C

【０９４８】

【表９３】

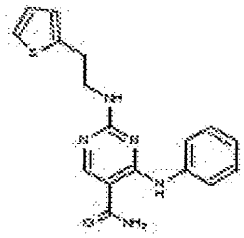
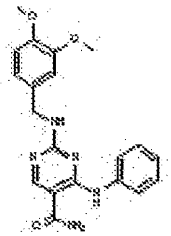
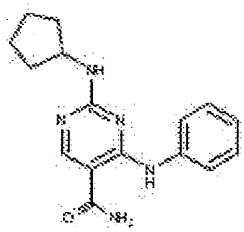
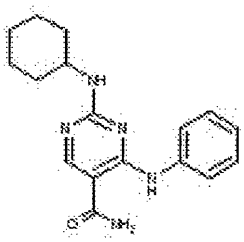
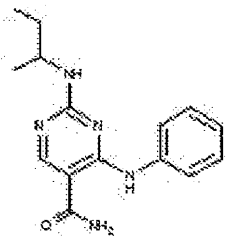
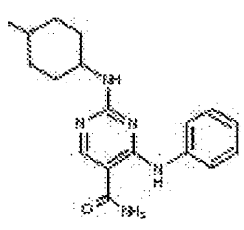
（表２の続き）

化合物 B-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
36		２－（シクロプロピルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	270	D
37		２－（４－カルバモイルピペリジン－１－イル）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	340.9	A
38		２－（４－メトキシフェネチルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	363.9	C
39		２－（３－フルオロベンジルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	337.9	C
40		２－（４－モルホリノフェニルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	391.4	D
41		２－（２－アセトアミドエチルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	315.4	A

【０９４９】

【表９４】

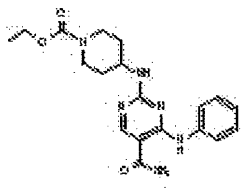
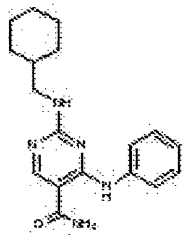
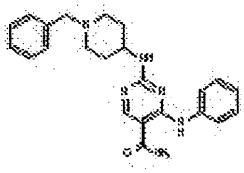
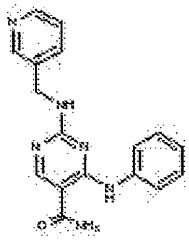
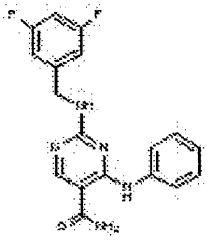
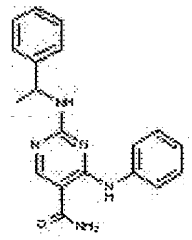
（表２の続き）

化合物 B-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
42		４－（フェニルアミノ）－２－（２－（チオフェン－２－イル）エチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	340.4	C
43		２－（３，４－ジメトキシベンジルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	380.5	C
44		２－（シクロペンチルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	298	D
45		２－（シクロヘキシルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	312	D
46		２－（ｓｅｃ－ブチルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	286	D
47		２－（４－メチルシクロヘキシルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	326	D

【０９５０】

【表９５】

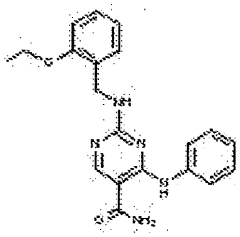
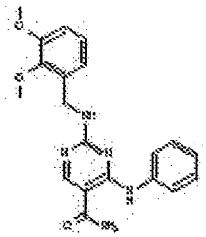
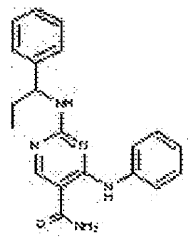
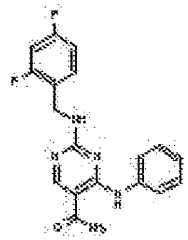
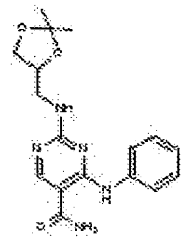
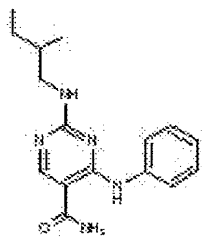
（表２の続き）

化合物 B-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
48		エチル　４－（５－カルバモイル－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート	384.9	D
49		２－（シクロヘキシルメチルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	326	C
50		２－（１－ベンジルピペリジン－４－イルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	402.9	C
51		４－（フェニルアミノ）－２－（ピリジン－３－イルメチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.9	C
52		２－（３，５－ジフルオロベンジルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	355.9	B
53		４－（フェニルアミノ）－２－（１－フェニルエチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	333.9	C

【０９５１】

【表９６】

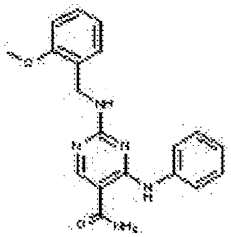
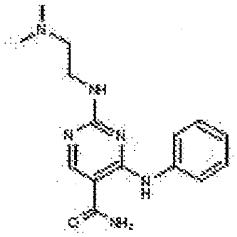
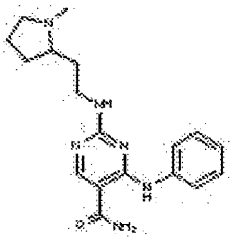
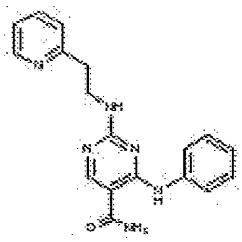
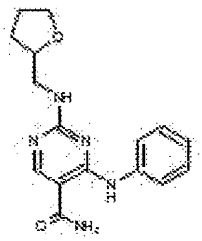
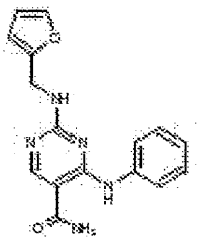
（表２の続き）

化合物 B-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
54		２－（２－エトキシベンジルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	363.9	B
55		２－（２，３－ジメトキシベンジルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	379.9	C
56		４－（フェニルアミノ）－２－（１－フェニルプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	347.9	C
57		２－（２，４－ジフルオロベンジルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	355.9	C
58		２－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	343.9	C
59		２－（２－メチルブチルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	300	D

【０９５２】

【表９７】

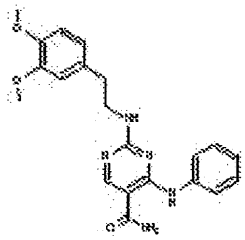
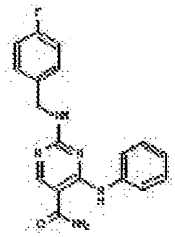
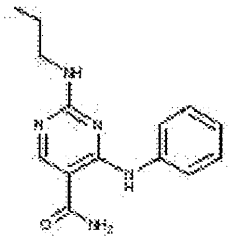
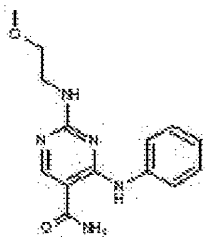
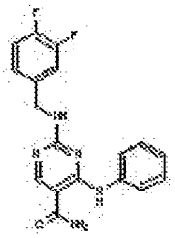
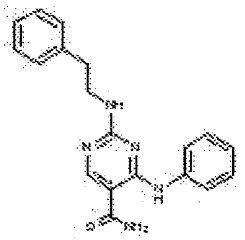
（表２の続き）

化合物 B-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
60		２－（２－メトキシベンジルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	349.9	C
61		２－（２－（ジメチルアミノ）エチルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	301.4	A
62		２－（２－（１－メチルピロリジン－２－イル）エチルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	341.5	A
63		４－（フェニルアミノ）－２－（２－（ピリジン－２－イル）エチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	335.5	C
64		４－（フェニルアミノ）－２－（（テトラヒドロフラン－２－イル）メチルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	314.5	C
65		２－（フラン－２－イルメチルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	310.4	A

【０９５３】

【表９８】

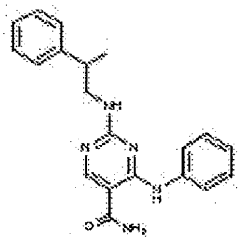
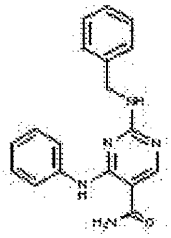
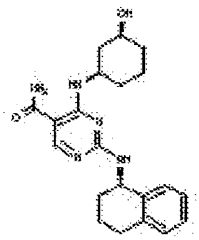
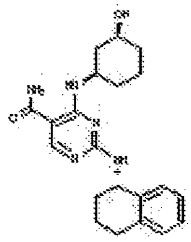
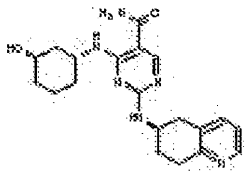
（表２の続き）

化合物 B-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
66		２－（３，４－ジメトキシフェネチルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	394.4	C
67		２－（４－フルオロベンジルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	338.3	C
68		４－（フェニルアミノ）－２－（プロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	272.4	C
69		２－（２－メトキシエチルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	288.4	B
70		２－（３，４－ジフルオロベンジルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	356.3	C
71		２－（フェネチルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	334.9	C

【０９５４】

【表９９】

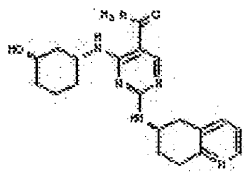
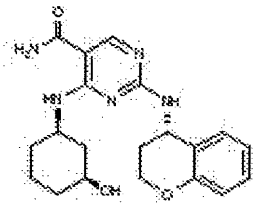
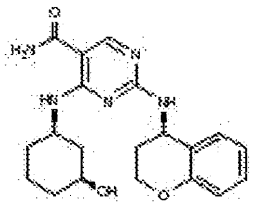
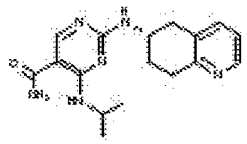
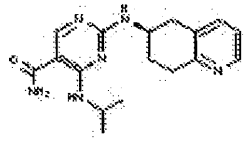
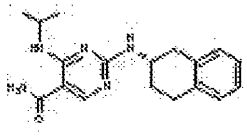
（表２の続き）

化合物 B-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
72		４－（フェニルアミノ）－２－（２－フェニルプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	348.9	C
73		２－（ベンジルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	320.3	B
74		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	382.2	D
75		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（Ｓ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	382.2	D
76		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（Ｒ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	383.2	D

【０９５５】

【表１００】

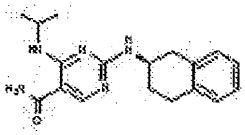
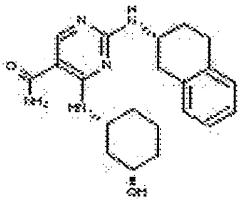
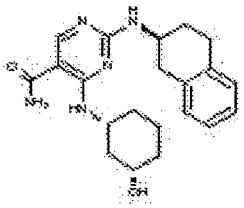
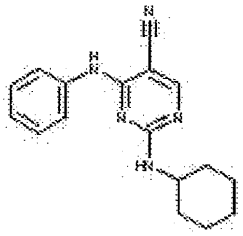
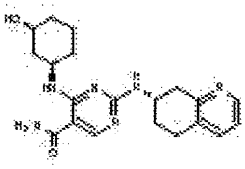
（表２の続き）

化合物 B-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
77		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（Ｓ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	383.2	D
78		２－（（Ｓ）－クロマン－４－イルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	384.4	B
79		２－（（Ｒ）－クロマン－４－イルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	383.7	D
80		（Ｓ）－４－（イソプロピルアミノ）－２－（５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	327.1	D
81		（Ｒ）－４－（イソプロピルアミノ）－２－（５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	327.1	C
82		（Ｓ）－４－（イソプロピルアミノ）－２－（１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	326.1	C

【０９５６】

【表１０１】

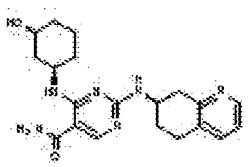
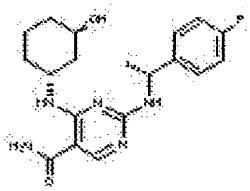
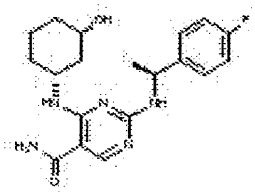
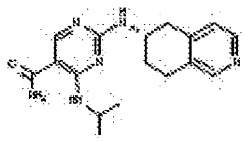
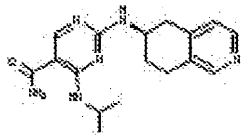
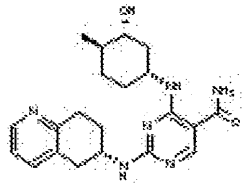
（表２の続き）

化合物 B-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
83		（Ｒ）－４－（イソプロピルアミノ）－２－（１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	326.1	D
84		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	382.0	D
85		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（Ｓ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	382.0	B
86		２－（シクロヘキシルアミノ）－４－（フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	294.1	A
87		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（Ｓ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－７－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	383.2	D

【０９５７】

【表１０２】

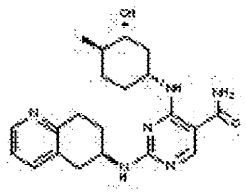
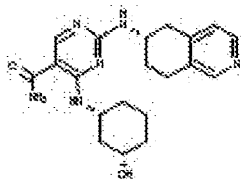
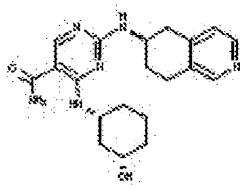
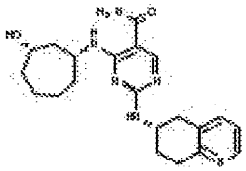
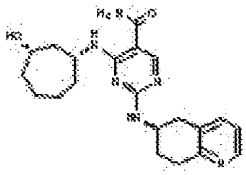
（表２の続き）

化合物 B-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
88		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（Ｒ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－７－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	383.2	D
89		２－（（Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	374.2	D
90		２－（（Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）エチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	374.1	A
91		（Ｓ）－４－（イソプロピルアミノ）－２－（５，６，７，８－テトラヒドロイソキノリン－６－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	327.1	C
92		（Ｒ）－４－（イソプロピルアミノ）－２－（５，６，７，８－テトラヒドロイソキノリン－６－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	327.1	D
93		４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（Ｓ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	397.2	D

【０９５８】

【表１０３】

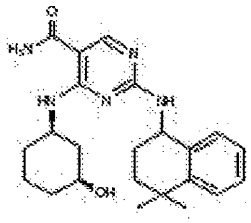
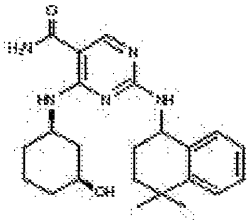
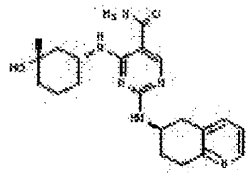
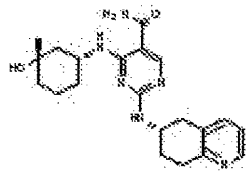
（表２の続き）

化合物 B-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
94		４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（Ｒ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	397.2	D
95		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（Ｓ）－５，６，７，８－テトラヒドロイソキノリン－６－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	383.2	D
96		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（Ｒ）－５，６，７，８－テトラヒドロイソキノリン－６－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	383.2	D
97		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（Ｓ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	397.2	D
98		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（Ｒ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	397.2	D

【０９５９】

【表１０４】

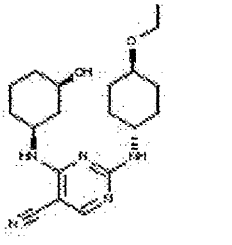
（表２の続き）

化合物 B-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
99		２－（４，４－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	410.2	C
100		２－（４，４－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	410.2	D
101		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（Ｒ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	397.2	D
102		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（Ｓ）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド	397.2	D

【０９６０】

【表１０５】

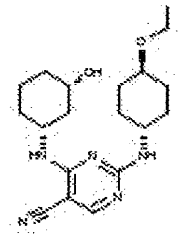
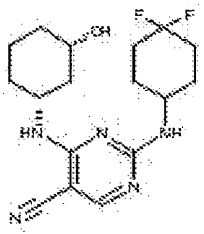
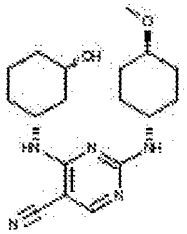
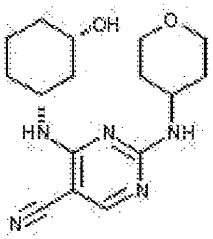
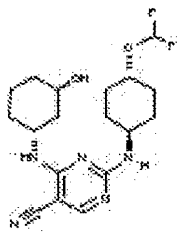
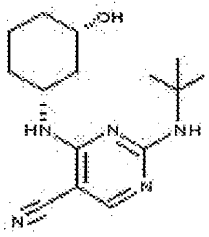
表３．

化合物 C-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
1		２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	359.8	C

【０９６１】

【表１０６】

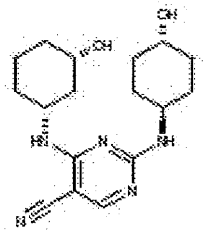
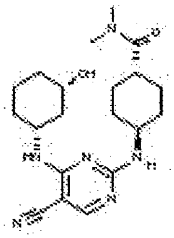
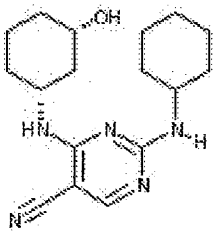
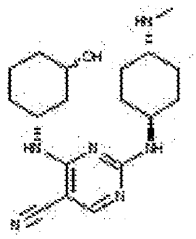
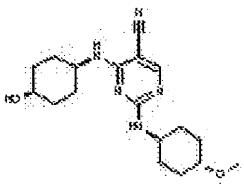
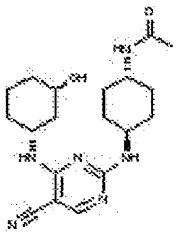
（表３の続き）

化合物 C-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
2		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	360.3	D
3		２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	352.3	C
4		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	346.2	D
5		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	318.2	C
6		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	382.3	D
7		２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	290.1	C

【０９６２】

【表１０７】

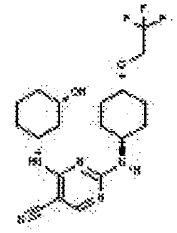
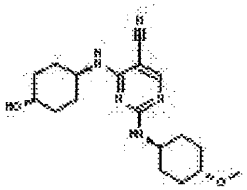
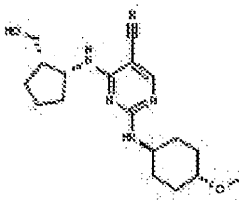
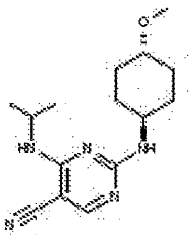
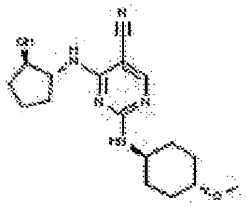
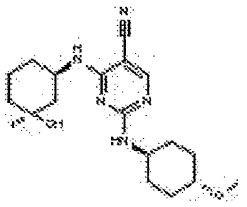
（表３の続き）

化合物 C-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
8		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	332.1	D
9		（１Ｒ，４ｒ）－４－（５－シアノ－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド	387.1	D
10		２－（シクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	316.1	D
11		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（メチルアミノ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	345.2	D
12		４－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	346.2	C
13		Ｎ－（（１Ｒ，４ｒ）－４－（５－シアノ－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）シクロヘキシル）アセトアミド	373.3	D

【０９６３】

【表１０８】

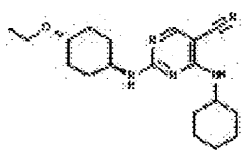
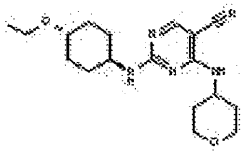
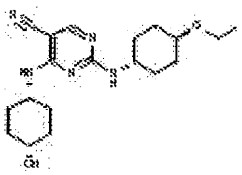
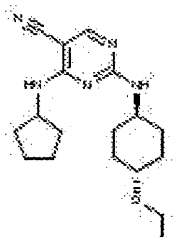
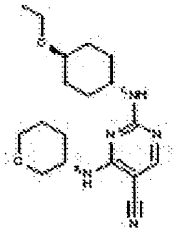
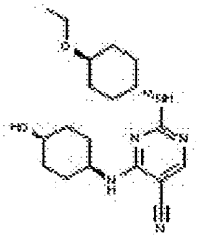
（表３の続き）

化合物 C-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
14		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	414.2	D
15		４－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	346.2	B
16		４－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	346.1	D
17		４－（イソプロピルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	290.1	B
18		４－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロペンチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	332.2	D
19		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	360.2	D

【０９６４】

【表１０９】

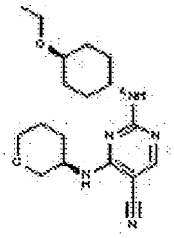
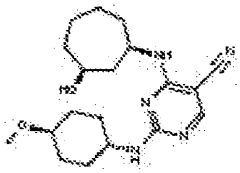
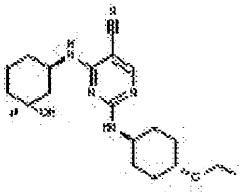
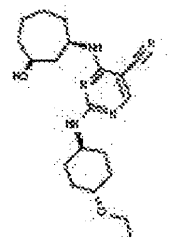
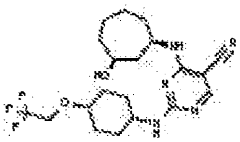
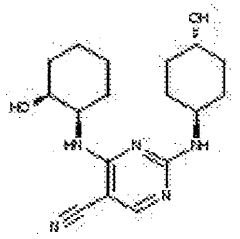
（表３の続き）

化合物 C-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
20		４－（シクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	344.2	C
21		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	346.2	A
22		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	360.1	C
23		４－（シクロペンチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	330.1	C
24		２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（Ｓ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	346.1	A
25		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	360.1	B

【０９６５】

【表１１０】

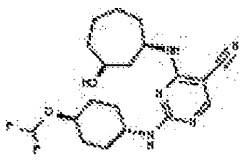
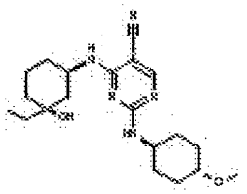
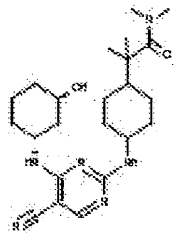
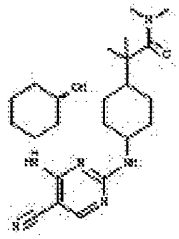
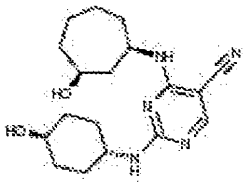
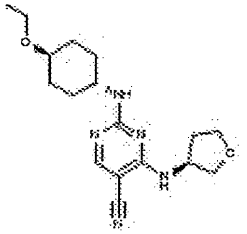
（表３の続き）

化合物 C-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
26		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	346.1	C
27		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	360.5	D
28		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	374.3	D
29		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	374.2	D
30		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	428.3	D
31		４－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	346.2	C

【０９６６】

【表１１１】

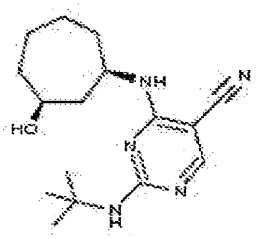
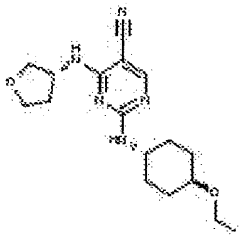
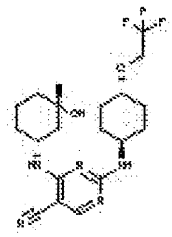
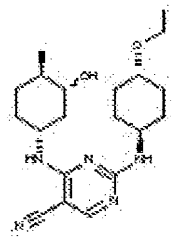
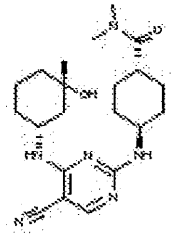
（表３の続き）

化合物 C-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
32		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	396.1	D
33		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－エチル－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	374.2	D
34		２－（４－（５－シアノ－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）シクロヘキシル）－Ｎ，Ｎ，２－トリメチルプロパンアミド	429.2	D
35		２－（４－（５－シアノ－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）シクロヘキシル）－Ｎ，Ｎ，２－トリメチルプロパンアミド	429.2	C
36		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	346.3	D
37		２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	332.9	C

【０９６７】

【表１１２】

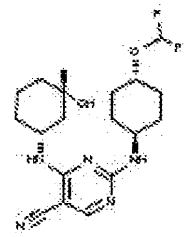
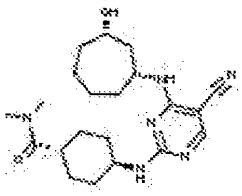
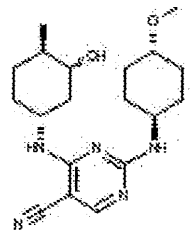
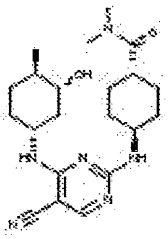
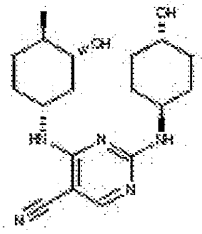
（表３の続き）

化合物 C-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
38		２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	304.5	D
39		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	331.9	A
40		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	428.6	D
41		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－エトキシシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	373.8	D
42		４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	360.3	D
43		（１Ｒ，４ｒ）－４－（５－シアノ－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド	401.5	D

【０９６８】

【表１１３】

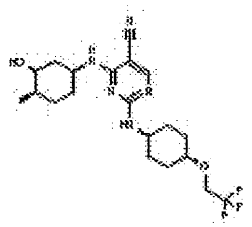
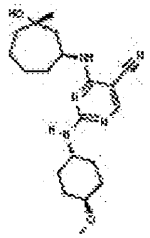
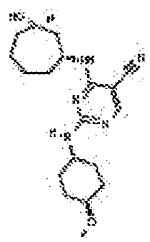
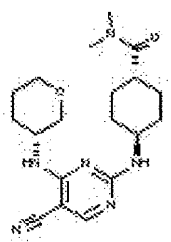
（表３の続き）

化合物 C-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
44		２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（ジフルオロメトキシ）シクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	395.7	D
45		（１Ｒ，４ｒ）－４－（５－シアノ－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘプチルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド	401	D
46		４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	359.9	D
47		（１Ｒ，４ｒ）－４－（５－シアノ－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド	400.8	D
48		４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	346.7	D

【０９６９】

【表１１４】

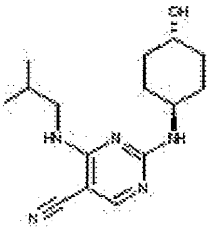
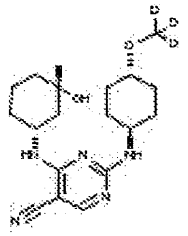
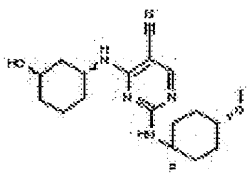
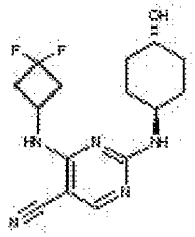
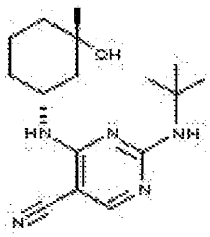
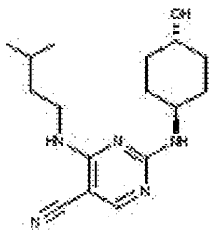
（表３の続き）

化合物 C-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
49		４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	427.9	D
50		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	374	C
51		４－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	374	A
52		４－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｓ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	374	D
53		４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘプチルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	374	D
54		（１Ｒ，４ｒ）－４－（５－シアノ－４－（（Ｒ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド	373.7	C

【０９７０】

【表１１５】

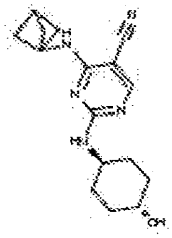
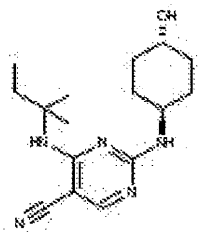
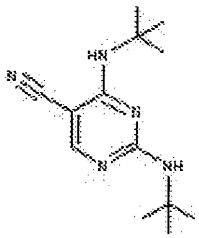
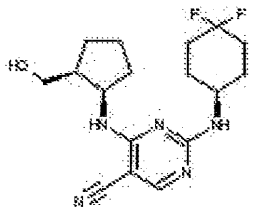
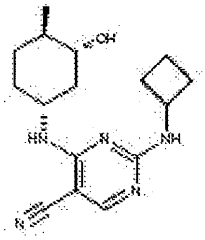
（表３の続き）

化合物 C-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
55		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（イソブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	290.5	A
56		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（（$^2H_3$）メチルオキシ）シクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	362.8	D
57		４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－２－（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシ－１－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	360.2	C
58		４－（３，３－ジフルオロシクロブチルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	324.5	A
59		２－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	304.3	C
60		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（イソペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	304.7	A

【０９７１】

【表１１６】

（表３の続き）

化合物 C-	構造	化合物名	MH^+	活性レベル
61		４－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルアミノ）－２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	300.6	C
62		２－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）－４－（ｔｅｒｔ－ペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	304.1	D
63		２，４－ビス（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	248.5	C
64		２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルアミノ）－４－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	352.6	C
65		２－（シクロブチルアミノ）－４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル	302.3	D

【０９７２】

多数の参考文献が引用されており、それらの開示はその全体の内容が参照によって本書に組み込まれる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P 1/16	101	
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P 43/00	111	
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61P 35/00		
A61P 13/12	*(2006.01)*	A61P 11/00		
A61P 17/00	*(2006.01)*	A61P 13/12		
A61P 21/00	*(2006.01)*	A61P 17/00		
A61P 19/02	*(2006.01)*	A61P 21/00		
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P 19/02		
A61P 11/06	*(2006.01)*	A61P 29/00	101	
A61P 1/04	*(2006.01)*	A61P 11/06		
A61P 1/18	*(2006.01)*	A61P 1/04		
A61P 25/14	*(2006.01)*	A61P 1/18		
A61P 3/10	*(2006.01)*	A61P 25/14		
A61P 3/04	*(2006.01)*	A61P 3/10		
A61P 9/10	*(2006.01)*	A61P 3/04		
A61P 9/00	*(2006.01)*	A61P 9/10		
A61P 25/18	*(2006.01)*	A61P 9/00		
A61P 17/02	*(2006.01)*	A61P 25/18		
A61P 17/06	*(2006.01)*	A61P 17/02		
A61P 19/00	*(2006.01)*	A61P 17/06		
C07D 401/12	*(2006.01)*	A61P 19/00		
A61K 31/5377	*(2006.01)*	C07D 401/12		
C07D 409/12	*(2006.01)*	A61K 31/5377		
		C07D 409/12		

(72)発明者 エルスナー，ジャン
アメリカ合衆国，９２１２２ カリフォルニア州，サン ディエゴ，＃９０２，チャーマント ドライブ ７５９７
(72)発明者 エルドマン，ポール
アメリカ合衆国，９２１２６ カリフォルニア州，サン ディエゴ，アイボリー コースト ドライブ ８５７０
(72)発明者 ヒルグラフ，ロバート
アメリカ合衆国，９２１２６ カリフォルニア州，サン ディエゴ，アパートメント ５４，コンパス ポイント ドライブ ノース １１５６８
(72)発明者 レブルン，ローリエ，アン
アメリカ合衆国，９２１２２ カリフォルニア州，サン ディエゴ，トスカーナ ウェイ エフ４０６ ５３４０
(72)発明者 マッカーリック，メグ
アメリカ合衆国，９２１３０ カリフォルニア州，サン ディエゴ，コート ルーズ デル ソル １０９０４
(72)発明者 モハダム，メヘラン，エフ.
アメリカ合衆国，９２０１１ カリフォルニア州，カールズバッド，ナビゲーター サークル ７５９３
(72)発明者 ネイギー，マーク，エー.
アメリカ合衆国，９２１３０ カリフォルニア州，サン ディエゴ，アパートメント ２０９，シグネチャー ポイント １３０６９
(72)発明者 ノリス，ステファン

アメリカ合衆国，９２１２２　カリフォルニア州，サン　ディエゴ，＃２１１６，チャーマント　ドライブ　７４０５
(72)発明者　ペイスナー，デビッド，エー.
アメリカ合衆国，９７２１７　オレゴン州，ポートランド，ウィルバー　アベニュー　６１２５
(72)発明者　スロス，マリアンヌ
アメリカ合衆国，９２１２８　カリフォルニア州，サン　ディエゴ，ダップル　ウェイ　１１９７９
(72)発明者　ロマナウ，ウィリアム，ジェイ.
アメリカ合衆国，９２１２１　カリフォルニア州，サン　ディエゴ，シークレスト　ビュー　ロード　６１４９
(72)発明者　佐藤　嘉高
アメリカ合衆国，９２０６４　カリフォルニア州，パウェイ　クラウドクラフト　ドライブ　１７０４１
(72)発明者　ティクヘー，ジャヤシュリー
アメリカ合衆国，９２１３０　カリフォルニア州，サン　ディエゴ，ショアーポイント　ウェイ　４５０４
(72)発明者　ヨン，ウォン，ヒュン
アメリカ合衆国，９２１２２　カリフォルニア州，サン　ディエゴ，リージェンツ　ロード　＃２　ジェイ　８３３２
(72)発明者　デルガド，メルセデス
アメリカ合衆国，９２１２６　カリフォルニア州，サン　ディエゴ，エンブリー　ポイント　７８４２

Ｆターム(参考)　4C063　AA01　BB09　CC29　CC72　CC73　CC75　CC78　CC79　CC81　CC92
DD03　DD10　DD11　DD14　DD29　EE01
4C086　AA01　AA02　AA03　AA04　BC42　BC73　GA02　GA04　GA07　GA08
GA09　GA12　MA01　MA04　NA14　ZA02　ZA16　ZA18　ZA36　ZA59
ZA66　ZA68　ZA75　ZA76　ZA89　ZA94　ZA96　ZB07　ZB08　ZB13
ZB15　ZB26　ZC39