(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4825686号
(P4825686)
(45)発行日　平成23年11月30日(2011.11.30)　(24)登録日　平成23年9月16日(2011.9.16)

(51)Int.Cl.　　F I
C07D 239/42 (2006.01)　C07D 239/42　CSPZ
C07D 239/38 (2006.01)　C07D 239/38
C07D 401/04 (2006.01)　C07D 401/04
C07D 401/12 (2006.01)　C07D 401/12
C07D 401/14 (2006.01)　C07D 401/14

請求項の数 14　(全 86 頁)　最終頁に続く

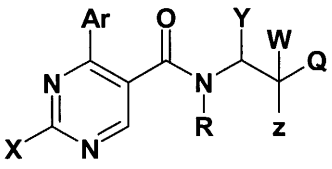
(21)出願番号　特願2006-552698 (P2006-552698)
(86)(22)出願日　平成17年2月8日(2005.2.8)
(65)公表番号　特表2007-522197 (P2007-522197A)
(43)公表日　平成19年8月9日(2007.8.9)
(86)国際出願番号　PCT/HU2005/000010
(87)国際公開番号　WO2005/075458
(87)国際公開日　平成17年8月18日(2005.8.18)
審査請求日　平成19年11月12日(2007.11.12)
(31)優先権主張番号　P0400405
(32)優先日　平成16年2月10日(2004.2.10)
(33)優先権主張国　ハンガリー(HU)

(73)特許権者　504456798
サノフイ－アベンテイス
フランス国、エフ－７５０１３・パリ、アブニユ・ドウ・フランス、１７４
(74)代理人　100062007
弁理士　川口　義雄
(74)代理人　100114188
弁理士　小野　誠
(74)代理人　100140523
弁理士　渡邊　千尋
(74)代理人　100119253
弁理士　金山　賢教
(74)代理人　100103920
弁理士　大崎　勝真

最終頁に続く

(54)【発明の名称】オレキシン受容体アンタゴニストとしてのピリミジン誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式（Ｉ）の化合物
【化１】



(I)

（式中、
Ｘは、C_{1-4}アルキル基；アミノ基（場合によっては１又は２個のC_{1-4}アルキル基で置換される。）；C_{1-4}アルキル－Ｓ－基；１もしくは２もしくは３個のヘテロ原子（Ｎ、ＯもしくはＳ）を含有し、窒素原子を介してピリミジン環と連結する、飽和もしくは部分飽和単環もしくは二環式部分；又は
ベンジルアミノ－、フェニルエチルアミノ－、Ｎ－C_{1-4}アルキルベンジルアミノ－、Ｎ－C_{1-4}アルキルフェニルエチルアミノ－、Ｎ－C_{1-4}ヒドロキシアルキルベンジルアミノ－、Ｎ－C_{1-4}ヒドロキシアルキルフェニルエチルアミノ－、シクロヘキシルメチルアミノ－、Ｎ－（C_{1-4}シクロヘキシルメチル）アミノ－基（ここで、芳香環は、１又は２個の同一であるかもしくは異なる、C_{1-4}アルキル又はC_{1-4}アルコキシ又はヒドロキシル基又はハロゲン原子で場合によっては置換される。）を表すか；又は

Ｘは、Ｈｅｔ－Ｃ$_{1-4}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{1}）基（ここでＨｅｔは、１以上の、同一もしくは異なる、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ又はハロゲン原子で場合によっては置換される、１もしくは２個の同一もしくは異なるヘテロ原子（Ｎ、ＯもしくはＳ）を含有する、飽和又は不飽和複素環を表し、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1-4}$アルキル基又はＣ$_{1-4}$ヒドロキシアルキル基を表す。）を表し；

Ａｒは、フェニル基又は、１個から３個の同一もしくは異なるヘテロ原子を含有する５もしくは６員の複素環又はメチレンジオキシフェニル基を表し、これらの基は、１以上の同一もしくは異なるＣ$_{1-4}$アルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基、トリハロゲノメチル基、－ＮＨＣ$_{1-4}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_{2}$又は－ＮＨＣ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-4}$アルキル基で、場合によっては置換され得；

Ｒは、水素原子又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表し；

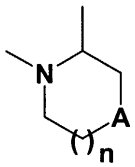
Ｙは、水素原子又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表し；

Ｗは、水素原子又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表し；

Ｚは、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基、アミノ基、Ｃ$_{1-4}$アルキルアミノ基又は－ＮＨＣＯＣ$_{1-4}$アルキル基を表すか；又は

Ｒ＋Ｙは、含まれる窒素及び炭素原子と一緒に、

【化２】



－基

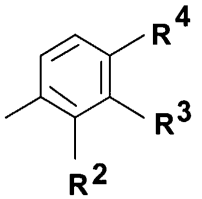
（ここで、Ａは、ＣＨ$_{2}$基、酸素原子、ＮＨ基又はＮＣ$_{1-4}$アルキル基を表し、ｎ＝０、１、２である。）を表し得

Ｒ＋Ｚは、一緒に、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｇ基（ここでｍ＝１、２、３であり、Ｇは、酸素原子、ＣＨ$_{2}$、ＮＨ、ＮＣ$_{1-4}$アルキル基を意味する。）を表し得；

Ｚ＋Ｗは一緒に、オキソ基を表し得；

Ｑは、１個から３個のヘテロ原子を含有する５もしくは６員の複素環（場合によっては、１以上の同一もしくは異なる、Ｃ$_{1-4}$アルキル－、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ－もしくはヒドロキシル基もしくはハロゲン原子で置換される。）を表すか；又は

【化３】



－基

（ここで、Ｒ^{2}は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル－、シアノ－又はＣ$_{1-4}$－アルコキシ－又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表し；

Ｒ^{3}は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、トリハロゲノメチル基、アミノ－、シアノ－、Ｃ$_{1-4}$アルキルアミノ－、ジ（Ｃ$_{1-4}$）アルキルアミノ－、ベンジルアミノ－、ベンジル－（Ｃ$_{1-4}$）アルキルアミノ基、ニトロ基、ベンジル基、フェニルエチル基もしくはＣ$_{1-4}$アルキル基、

－ＯＲ^{5}基（ここでＲ^{5}は、Ｃ$_{1-4}$アルキル基又はベンジル基（１以上のハロゲン原子、トリハロゲノメチル基で場合によっては置換される。）を表す。）又は、

－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{6}基（ここでＲ^{6}は、フェニル基もしくは４から７員のシクロアルキル基、メチレンジオキシフェニル基、Ｃ$_{1-4}$アルキル基、ベンジル基、又は、１もしくは２もしくは３個のヘテロ原子を含有する複素環（場合によってはハロゲン原子、Ｃ$_{1-4}$アルキル基、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基で置換される。）を表す。）；又は

－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－Ｒ^{7}基（ここでＲ^{7}は、Ｃ$_{1-4}$アルキル基、ベンジル基

又はフェニル基（場合によっては、ハロゲン原子、C_{1-4}アルコキシ基、C_{1-4}アルキル基又はトリハロゲノメチル基で、モノもしくはポリ置換される。）を表す。）を表し、

R^4は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、C_{1-4}アルコキシ基又はC_{1-4}アルキル基を表すか；又は

R^3及びR^4は一緒に、－Ｏ－CH_2－Ｏ基を意味する。）

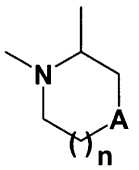
を意味し；ただし、

Ｑが、１個から３個のヘテロ原子を含有する５もしくは６員の複素環（場合によっては１以上の同一もしくは異なる、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、ヒドロキシル基又はハロゲン原子で置換される。）を表し、

Ｗが、水素原子を表し、Ｚがヒドロキシル基を表し、

Ｒ＋Ｙが、含まれる窒素及び炭素原子と一緒に、

【化４】



－基

（ここで、ｎ＝１、Ａは、ＮＨ－又はNC_{1-4}アルキル又は－CH_2－基を表す。）

を形成し得、

Ａｒの意味が、上記で定義するとおりである場合、

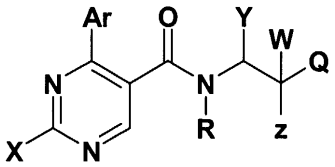
Ｘの意味は、C_{1-4}アルキル基又はアミノ基（場合によっては１又は２個のC_{1-4}アルキル基で置換される。）とは異なる。）

又は、それらの塩、異性体もしくは溶媒和物。

【請求項２】

一般式（Ｉ）の化合物

【化５】



(I)

（式中、

Ｘは、C_{1-4}アルキル基；アミノ基（場合によっては１又は２個のC_{1-4}アルキル基で置換される。）；C_{1-4}アルキル－Ｓ－基；１もしくは２もしくは３個のヘテロ原子（Ｎ、ＯもしくはＳ）を含有し、窒素原子を介してピリミジン環と連結する、飽和もしくは部分飽和単環もしくは二環式部分；もしくは

ベンジルアミノ－、フェニルエチルアミノ－、Ｎ－C_{1-4}アルキルベンジルアミノ－、Ｎ－C_{1-4}アルキルフェニルエチルアミノ－、Ｎ－C_{1-4}ヒドロキシアルキルベンジルアミノ－、Ｎ－C_{1-4}ヒドロキシアルキルフェニルエチルアミノ－、シクロヘキシルメチルアミノ－、Ｎ－（C_{1-4}－シクロヘキシルメチル）アミノ－基（ここで、該芳香環は、１又は２個の同一もしくは異なるC_{1-4}アルキル又はC_{1-4}アルコキシ又はヒドロキシル基又はハロゲン原子で場合によっては置換される。）を表すか；又は

Ｘは、Ｈｅｔ－C_{1-4}アルキル－Ｎ（R^1）基（ここでＨｅｔは、１以上の同一もしくは異なるC_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アルコキシもしくはハロゲン原子で場合によっては置換される、１もしくは２個の同一もしくは異なるヘテロ原子（Ｎ、ＯもしくはＳ）を含有する、飽和もしくは不飽和複素環を表し、R^1は、C_{1-4}アルキル基又はC_{1-4}ヒドロキシアルキル基を表す。）を表し；

Ａｒは、フェニル基又は、１個から３個の同一もしくは異なるヘテロ原子を含有する５

もしくは６員の複素環又はメチレンジオキシフェニル基を表し、これらの基は、１以上の同一もしくは異なる、C_{1-4}アルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、C_{1-4}アルコキシ基、トリハロゲノメチル基、－ＮＨC_{1-4}アルキル、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$又は－ＮＨＣ（＝Ｏ）－C_{1-4}アルキル基で、場合によっては置換され得；

Ｒは、水素原子又はC_{1-4}アルキル基を表し；

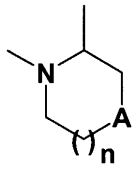
Ｙは、水素原子又はC_{1-4}アルキル基を表し；

Ｗは、水素原子又はC_{1-4}アルキル基を表し；

Ｚは、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、C_{1-4}アルコキシ基、アミノ基、C_{1-4}アルキル－アミノ基又は－ＮＨＣＯC_{1-4}アルキル基を表すか；又は

Ｒ＋Ｙは、含まれる窒素及び炭素原子と一緒に、

【化６】



－基

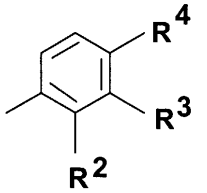
（ここで、Ａは、CH_2基、酸素原子、ＮＨ基又はＮC_{1-4}アルキル基を表し、ｎ＝０、１、２である。）を表し得

Ｒ＋Ｚは、一緒に、－（CH_2）$_m$－Ｇ基（ここでｍ＝１、２、３であり、Ｇは、酸素原子、CH_2、ＮＨ、ＮC_{1-4}アルキル基を意味する。）を表し得；

Ｚ＋Ｗは一緒に、オキソ基を表し得；

Ｑは、１個から３個のヘテロ原子を含有する５もしくは６員の複素環（場合によっては、１以上の同一もしくは異なるC_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アルコキシ－又はヒドロキシル基又はハロゲン原子で置換される。）を表すか；又は、

【化７】



－基

（ここで、R^2は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル－、C_{1-4}－アルコキシ－又はC_{1-4}アルキル基を表し；

R^3は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、トリハロゲノメチル基、アミノ－、C_{1-4}アルキルアミノ－、ジ（C_{1-4}）アルキルアミノ－、ベンジルアミノ－、ベンジル－（C_{1-4}）アルキルアミノ基、ニトロ基、ベンジル基、フェニルエチル基もしくはC_{1-4}－アルキル基、

－ＯR^5基（ここでR^5は、C_{1-4}アルキル基又はベンジル基（１以上のハロゲン原子、トリハロゲノメチル基で場合によっては置換される。）を表す。）、又は、

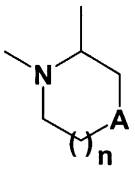
－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－R^6基（ここでR^6は、フェニル基又は４から７員のシクロアルキル基、メチレンジオキシフェニル基、C_{1-4}アルキル基、ベンジル基又は１もしくは２もしくは３個のヘテロ原子を含有する複素環（場合によってはハロゲン原子、C_{1-4}アルキル基、C_{1-4}アルコキシ基で置換される。）を表す。）；又は

－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－R^7基（ここでR^7は、C_{1-4}アルキル基、ベンジル基又はフェニル基（場合によっては、ハロゲン原子、C_{1-4}アルコキシ基、C_{1-4}アルキル基又はトリハロゲノメチル基で、モノもしくはポリ置換される。）を表す。）を表し、

R^4は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、C_{1-4}アルコキシ基又はC_{1-4}アルキル基を表す。）

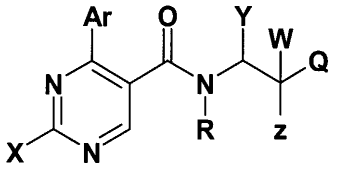
を意味し；ただし、

Ｑが、１個から３個のヘテロ原子を含有する５もしくは６員の複素環（場合によっては１以上の同一もしくは異なる、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、ヒドロキシル基又はハロゲン原子で置換される。）を表し、
Ｗが、水素原子を表し、Ｚがヒドロキシル基を表し、
Ｒ＋Ｙが、含まれる窒素及び炭素原子と一緒に、
【化８】



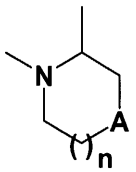
－基

（ここで、ｎ＝１、Ａは、ＮＨ－又はＮＣ$_{1-4}$アルキル又は－ＣＨ$_2$－基を表す。）を形成し得、
Ａｒの意味が、上記で定義するとおりである場合、
Ｘの意味は、Ｃ$_{1-4}$アルキル基又はアミノ基（場合によっては１又は２個のＣ$_{1-4}$アルキル基で置換される。）とは異なる。）
又は、それらの塩、異性体もしくは溶媒和物。
【請求項３】
請求項１又は２で定義される、一般式（Ｉ）の化合物
【化９】



(I)

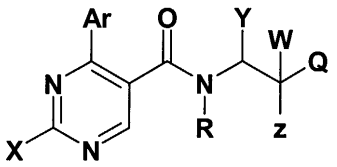
（式中、
Ｘ及びＡｒの意味は、請求項１で定義されるとおりであり；
Ｗは、水素原子又はＣ$_{1-4}$アルキル基を意味し；
Ｚは、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基、アミノ基、Ｃ$_{1-4}$アルキルアミノ基、－ＮＨＣＯＣ$_{1-4}$アルキル基を表すか；又は
Ｚ＋Ｗは、一緒にオキソ基を形成し；
Ｒ＋Ｙは、含まれる窒素及び炭素原子と一緒に、
【化１０】



－基

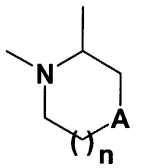
（ここで、Ａは、酸素原子、－ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－、－ＮＣ$_{1-4}$アルキル－基を表し、ｎの値は、０、１又は２である。）を形成し；
Ｑは、１個から３個のヘテロ原子を含有する５又は６員の複素環（場合によっては、１以上の同一もしくは異なるＣ$_{1-4}$アルキル－、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ－又はヒドロキシル基又はハロゲン原子で置換される。）を表し、ただし、
Ｗが、水素原子を表し、
Ｚがヒドロキシル基を表し、
ｎが１であり、
Ａが、－ＮＨ－又は－ＮＣ$_{1-4}$アルキル－又は－ＣＨ$_2$－基を表す場合、
Ｘの意味は、Ｃ$_{1-4}$アルキル基とは異なりおよびアミノ基（場合によっては１以上のＣ$_{1-4}$アルキル基で置換される。）とは異なる。）
又は、それらの塩、異性体もしくは溶媒和物。

【請求項４】
請求項１又は２で定義される、一般式（Ｉ）の化合物
【化１１】



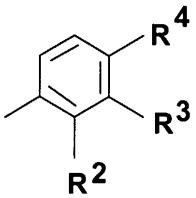
(I)

（式中、
Ｘ及びＡｒの意味は、請求項１で定義されるとおりであり；
Ｗは、水素原子又はＣ$_{1-4}$アルキル基を意味し；
Ｚは、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基、アミノ基、Ｃ$_{1-4}$アルキルアミノ基、－ＮＨＣＯＣ$_{1-4}$－アルキル基を表し；又は
Ｚ＋Ｗは、一緒にオキソ基を形成し；
Ｒ＋Ｙは、含まれる窒素及び炭素原子と一緒に、
【化１２】



－基

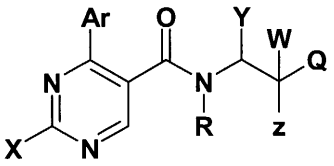
（ここで、Ａは、酸素原子、－ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－、－ＮＣ$_{1-4}$アルキル－基を表し、ｎの値は、０、１又は２である。）を形成し得；
Ｑは、
【化１３】



－基

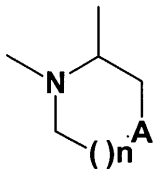
（ここで、
Ｒ^{2}は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表し；
Ｒ^{3}は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、トリハロゲノメチル基、アミノ－、Ｃ$_{1-4}$アルキルアミノ－、ジ（Ｃ$_{1-4}$）アルキルアミノ－、ベンジルアミノ－、ベンジル－（Ｃ$_{1-4}$）アルキルアミノ基、ニトロ基、ベンジル基、フェニルエチル基もしくはＣ$_{1-4}$－アルキル基、
－ＯＲ^{5}基（ここでＲ^{5}は、Ｃ$_{1-4}$アルキル基又はベンジル基（１以上のハロゲン原子、トリハロゲノメチル基により場合により置換される。）を表す。）；又は
－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{6}基（ここでＲ^{6}は、フェニル基、４から７員のシクロアルキル基、メチレンジオキシフェニル基、Ｃ$_{1-4}$アルキル基、ベンジル基又は、１もしくは２もしくは３個のヘテロ原子を含有する複素環（場合によってはハロゲン原子、Ｃ$_{1-4}$アルキル基、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基で置換される。）を表す。）；又は
－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－Ｒ^{7}基（ここでＲ^{7}は、Ｃ$_{1-4}$アルキル基又はベンジル基；又はフェニル基（場合によっては、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基、Ｃ$_{1-4}$アルキル基又はトリハロゲノメチル基で、モノもしくはポリ置換される。）を表す。）を表し；

Ｒ^{4}は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表す。）
を表す。）
又は、それらの塩、異性体もしくは溶媒和物。
【請求項５】
請求項１、２、３又は４で定義される一般式（Ｉ）の化合物
【化１４】



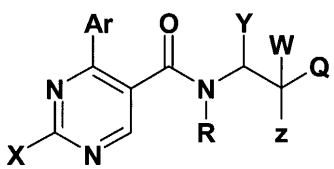
(I)

（式中、
Ｘは、ベンジルアミノ基、－Ｎ－Ｃ$_{1-4}$アルキルベンジルアミノ基（ここで、ベンジル基の芳香環は、１以上の同一もしくは異なるＣ$_{1-4}$アルキル基、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基、ハロゲン原子又はヒドロキシル基で場合によっては置換され得る。）を表し；
Ａｒは、フェニル基（１以上の同一もしくは異なるＣ$_{1-4}$アルキル基、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基又はヒドロキシル基で、場合によっては置換される。）を表し；
Ｒ＋Ｙは、含まれる窒素及び炭素原子と一緒に、
【化１５】



－基

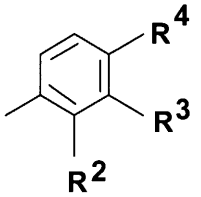
（ここで、Ａは、酸素原子、－ＣＨ$_{2}$－、－ＮＨ－又は－Ｎ－Ｃ$_{1-4}$アルキル基を意味し、
ｎの値は、０、１又は２である。）を形成し得、
Ｗは、水素原子を表し；
Ｚは、ヒドロキシル基を表し；
Ｑは、フェニル基又は、１個から３個の同一もしくは異なるヘテロ原子を含有する５又は６員の複素環を表し、ここでこれらの基は、場合によっては、１以上の同一もしくは異なるハロゲン原子、Ｃ$_{1-4}$アルキル－、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ－、ヒドロキシル基で置換され得る。）
又は、それらの塩、異性体もしくは溶媒和物。
【請求項６】
請求項１又は２で定義される、一般式（Ｉ）の化合物
【化１６】



(I)

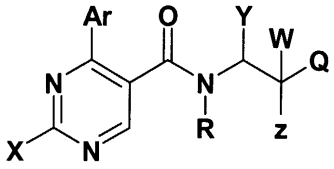
（式中、
Ｘ及びＡｒは、請求項１で定義される意味を有し、
Ｙは、水素原子又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表し；
Ｗは、水素原子又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表し；
Ｒ＋Ｚは、一緒に、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｇ基（ｍは、１、２又は３であり、Ｇは、酸素原

子、－ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－又は－ＮＣ$_{1-4}$アルキル－基を表す。）を形成し；
Ｑは、１個から３個のヘテロ原子を含有する５又は６員の複素環（場合によっては、１以上の同一もしくは異なる、Ｃ$_{1-4}$アルキル－、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ－、ヒドロキシル基又はハロゲン原子で置換される。）；又は、
【化１７】



－基

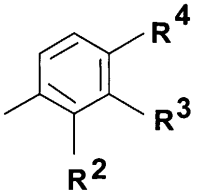
（ここで、Ｒ^{2}は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、Ｃ$_{1-4}$－アルコキシ基又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表し；
Ｒ^{3}は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、トリハロゲノメチル基、アミノ－、Ｃ$_{1-4}$アルキルアミノ－、ジ（Ｃ$_{1-4}$）アルキルアミノ－、ベンジルアミノ－、ベンジル－（Ｃ$_{1-4}$）アルキルアミノ基、ニトロ基、ベンジル基、フェニルエチル基もしくはＣ$_{1-4}$アルキル基、
－ＯＲ^{5}基（ここでＲ^{5}は、Ｃ$_{1-4}$アルキル基；又はベンジル基（１以上のハロゲン原子、トリハロゲノメチル基で場合によっては置換される。）を表す。）；又は
－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{6}基（ここでＲ^{6}は、フェニル基（場合によってはハロゲン原子、Ｃ$_{1-4}$アルキル基、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基で置換される。）もしくは４から７員のシクロアルキル基、メチレンジオキシフェニル基、Ｃ$_{1-4}$アルキル基、ベンジル基又は１もしくは２もしくは３個のヘテロ原子を含有する複素環を表す。）；又は
－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－Ｒ^{7}基（ここでＲ^{7}は、Ｃ$_{1-4}$アルキル基、ベンジル基又はフェニル基（場合によっては、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基、Ｃ$_{1-4}$アルキル基又はトリハロゲノメチル基で、置換される。）を意味する。）
を表し；
Ｒ^{4}は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表す。）
を表す。）
又は、それらの塩、異性体もしくは溶媒和物。
【請求項７】
請求項１又は２で定義される一般式（Ｉ）の化合物
【化１８】



(I)

（式中、
Ｘ及びＡｒは、請求項１で定義される意味を有し、
Ｒは、水素原子又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表し；
Ｙは、水素原子又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表し；
Ｗは、水素原子又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表し；
Ｚは、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基、アミノ基、Ｃ$_{1-4}$アルキルアミノ基、－ＮＨＣＯＣ$_{1-4}$－アルキル基を表すか；又は
Ｚ＋Ｗは、一緒にオキソ基を形成し；
Ｑは、

【化１９】

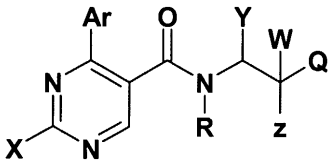


－基

（ここで、
Ｒ^{2}は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表し；
Ｒ^{3}は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、トリハロゲノメチル基、アミノ－、Ｃ$_{1-4}$－アルキルアミノ－、ジ（Ｃ$_{1-4}$）アルキルアミノ－、ベンジルアミノ－、ベンジル－（Ｃ$_{1-4}$）－アルキルアミノ基、ニトロ基、ベンジル基、フェニルエチル基もしくはＣ$_{1-4}$－アルキル基、
－ＯＲ^{5}基（ここでＲ^{5}は、Ｃ$_{1-4}$アルキル基；又はベンジル基（１以上のハロゲン原子、トリハロゲノメチル基で場合によっては置換される。）を表す。）；又は、
－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{6}基（ここでＲ^{6}は、フェニル基（場合によってはハロゲン原子、Ｃ$_{1-4}$アルキル基、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基で置換される。）又は４から７員のシクロアルキル基、メチレンジオキシフェニル基、Ｃ$_{1-4}$アルキル基、ベンジル基又は１もしくは２もしくは３個のヘテロ原子を含有する複素環を表す。）；又は
－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－Ｒ^{7}基（ここでＲ^{7}は、Ｃ$_{1-4}$アルキル基、ベンジル基又はフェニル基（場合によっては、１以上の、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基、Ｃ$_{1-4}$アルキル基又はトリハロゲノメチル基で置換される。）を意味する。）
を表し；
Ｒ^{4}は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表す。）を表す。）
又は、それらの塩、異性体もしくは溶媒和物。

【請求項８】
請求項１又は２で定義される一般式（Ｉ）の化合物

【化２０】



(I)

（式中、
Ｘ及びＡｒは、請求項１で定義される意味を有し、
Ｒは、水素原子又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表し、
Ｙは、水素原子又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表し、
Ｗは、水素原子又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表し、
Ｚは、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基、アミノ基、Ｃ$_{1-4}$アルキルアミノ基、－ＮＨＣＯＣ$_{1-4}$－アルキル基を表すか；又は
Ｚ＋Ｗは、一緒にオキソ基を形成し；
Ｑは、１個から３個の同一もしくは異なるヘテロ原子を含有する５又は６員の複素環（場合によっては、１以上の同一もしくは異なるＣ$_{1-4}$アルキル－、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ－、ヒドロキシル基もしくはハロゲン原子で置換される。）を表す。）
又は、それらの塩、異性体もしくは溶媒和物。

【請求項９】
請求項１又は２で定義される、一般式（Ｉ）の次の化合物：

２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル］メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－（２－クロロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル］メチルアミド；
４－フェニル－２－［（チオフェン－２－イル－メチル）アミノ］ピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル］メチルアミド；
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル］メチルアミド；
２－ベンジルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル］メチルアミド；
２－［ベンジル－（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル］メチルアミド；
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－クロロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル］メチルアミド；
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－メチルフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル］メチルアミド；
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル］メチルアミド；
２－（２－クロロベンジルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル］メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－（３－ベンジルオキシフェニル）－２－フルオロエチル］メチルアミド；
４－フェニル－２－［メチル－（ピリジン－２－イルメチル）アミノ］ピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル］メチルアミド；
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－ヨードフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル］メチルアミド；
２，２－ジメチルプロピオン酸３－｛２－［（２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボニル）メチルアミノ］－１－ヒドロキシエチル｝フェニルエステル；
２，２－ジメチルプロピオン酸３－｛２－［（２－ジメチルアミノ－４－チオフェン－３－イル－ピリミジン－５－カルボニル）メチルアミノ］－１－ヒドロキシエチル｝フェニルエステル；
２，２－ジメチルプロピオン酸３－｛２－［（２－ジメチルアミノ－４－チオフェン－２－イル－ピリミジン－５－カルボニル）メチルアミノ］－１－ヒドロキシエチル｝フェニルエステル；
２，２－ジメチルプロピオン酸３－｛２－［（２－ジメチルアミノ－４－（２－クロロフェニル）ピリミジン－５－カルボニル）メチルアミノ］－１－ヒドロキシエチル｝フェニルエステル；
２，２－ジメチルプロピオン酸３－｛２－［（２－ジメチルアミノ－４－（３－クロロフェニル）ピリミジン－５－カルボニル）メチルアミノ］－１－ヒドロキシエチル｝フェニルエステル；
２，２－ジメチルプロピオン酸３－｛２－［（２－ジメチルアミノ－４－（３－フルオロフェニル）ピリミジン－５－カルボニル）メチルアミノ］－１－ヒドロキシエチル｝フェニルエステル；
２，２－ジメチルプロピオン酸３－｛２－［（２－ジメチルアミノ－４－（４－メトキシフェニル）ピリミジン－５－カルボニル）メチルアミノ］－１－ヒドロキシエチル｝フェニルエステル；
２，２－ジメチルプロピオン酸３－｛２－［（２－ジメチルアミノ－４－(３，４－メチレンジオキシフェニル）ピリミジン－５－カルボニル）メチルアミノ］－１－ヒドロキシエチル｝フェニルエステル；

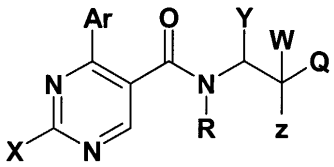
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－（３－ベンジルオキシフェニル）－２－ヒドロキシエチル］メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－（２－フルオロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸［２－（３－ベンジルオキシフェニル）－２－ヒドロキシエチル］メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－（２－クロロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸［２－（３－ベンジルオキシフェニル）－２－ヒドロキシエチル］メチルアミド；
４－フェニル－２－［（ピリジン－２－イル－メチル）アミノ］ピリミジン－５－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１－メチル－２－フェニルエチル）メチルアミド；
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１－メチル－２－フェニルエチル）メチルアミド；
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－クロロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１－メチル－２－フェニルエチル）メチルアミド；
２－ベンジルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１－メチル－２－フェニルエチル）メチルアミド；
４－フェニル－２－［（チオフェン－２－イル－メチル）アミノ］ピリミジン－５－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１－メチル－２－フェニルエチル）メチルアミド；
４－フェニル－２－［（ピリジン－２－イルメチル）アミノ］ピリミジン－５－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１－メチル－２－フェニルエチル）メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸（２－ヒドロキシ－２－｛３－［（ピリジン－２－カルボニル）アミノ］フェニル｝エチル）メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－（３－ベンゾイルアミノフェニル）－２－ヒドロキシエチル］メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸｛２－ヒドロキシ－２－［３－（２－メトキシベンゾイルアミノ）フェニル］エチル｝メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸｛２－ヒドロキシ－２－［３－（３－メトキシベンゾイルアミノ）フェニル］エチル｝メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸（２－ヒドロキシ－２－｛３－［（チオフェン－２－カルボニル）アミノ］フェニル｝エチル）メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸（２－ヒドロキシ－２－｛３－［（チオフェン－３－カルボニル）アミノ］フェニル｝エチル）メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸（２－｛３－［（フラン－３－カルボニル）アミノ］フェニル｝－２－ヒドロキシエチル）メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸（２－ヒドロキシ－２－｛３－［（ピリジン－３－カルボニル）アミノ］フェニル｝エチル）メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸（２－ヒドロキシ－２－｛３－［（ピリジン－４－カルボニル）アミノ］フェニル｝エチル）メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸｛２－［３－（２，２－ジメチルプロピオニルアミノ）フェニル］－２－ヒドロキシエチル｝メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸｛２－［３－（シクロペンタンカルボニルアミノ）フェニル］－２－ヒドロキシエチル｝メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸｛２－ヒドロキシ－２－［３－（３－クロロベンゾイルアミノ）フェニル］エチル｝メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸｛２－［３－（３－ｔｅｒｔ－ブチルウレイド）フェニル］－２－ヒドロキシエチル｝メチルアミド；
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシ－フェニル）エチル］メチルアミド；
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－フルオロフェニル）エチル］メチルアミド；
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（４－フルオロフェニル）エチル］メチルアミド；

２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－メトキシ－フェニル）エチル］メチルアミド；
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（４－メトキシフェニル）エチル］メチルアミド；
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸（２－フェニル－２－ヒドロキシエチル）－メチルアミド；
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－（３－アミノフェニル）－２－ヒドロキシエチル］メチルアミド；
２－ベンジルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－（３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－ヒドロキシエチル］メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－（３－ベンジルオキシフェニル）－２－フルオロエチル］メチルアミド；
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシフェニルメチル）－ピペリジン－１－イル］メタノン；
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－｛２－［ヒドロキシ－（３－メトキシフェニル）メチル］ピペリジン－１－イル｝メタノン；
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－｛２－［ヒドロキシ－（３－ヒドロキシフェニル）メチル］ピペリジン－１－イル｝メタノン；
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－｛２－［（３－フルオロフェニル）ヒドロキシメチル］ピペリジン－１－イル｝メタノン；
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシピリジン－３－イル－メチル）ピペリジン－１－イル］メタノン；
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－クロロフェニル）ピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシフェニルメチル）ピペリジン－１－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシピリジン－２－イルメチル）ピペリジン－１－イル］メタノン
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－ブロモフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸［２－（３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－ヒドロキシエチル］メチルアミド
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－ブロモフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル］メチルアミド
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－フルオロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸［２－（４－クロロ－フェニル）－２－ヒドロキシエチル］メチルアミド
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－（４－クロロフェニル）－２－ヒドロキシエチル］メチルアミド
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸（２－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－２－ヒドロキシエチル）メチルアミド
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－クロロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸［２－（３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－ヒドロキシエチル］メチルアミド
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－（４－シアノフェニル）－２－ヒドロキシエチル］メチルアミド
４－（２－クロロフェニル）－２－ジメチルアミノピリミジン－５－カルボン酸（２－ヒドロキシ－２－｛３－［（ピリジン－４－カルボニル）アミノ］フェニル｝エチル）メチルアミド
２－（エチル－ピリジン－３－イルメチル－アミノ）－４－（２－フルオロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル

］メチルアミド
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－｛２－［（４－フルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］ピペリジン－１－イル｝メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシ－ｐ－トリルメチル）ピペリジン－１－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ヒドロキシフェニルメチル）ピペリジン－１－イル］－［２－（３－メトキシベンジルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－｛２－［（３－クロロフェニル）－ヒドロキシメチル］ピペリジン－１－イル｝メタノン
（±）Ａｎｔｉ－｛２－［（４－クロロベンジル）メチルアミノ］－４－フェニルピリミジン－５－イル｝－［２－（ヒドロキシフェニルメチル）ピペリジン－１－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシ－ｍ－トリルメチル）ピペリジン－１－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－｛２－［（４－フルオロベンジル）メチルアミノ］－４－フェニルピリミジン－５－イル｝－［２－（ヒドロキシフェニルメチル）ピペリジン－１－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシ－ｏ－トリルメチル）ピペリジン－１－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－｛２－［（２－フルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］ピペリジン－１－イル｝メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－｛２－［ヒドロキシ－（４－メトキシフェニル）メチル］ピペリジン－１－イル｝メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（４－フルオロベンジルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシ－フェニルメチル）ピペリジン－１－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－｛２－［（３－クロロ－４－フルオロフェニル）ヒドロキシメチル］ピペリジン－１－イル｝メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－｛２－［（３，４－ジフルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］ピペリジン－１－イル｝メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（３－クロロベンジルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシフェニルメチル）ピペリジン－１－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－クロロフェニル）－ピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシフェニルメチル）ピペリジン－１－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシピリジン－４－イルメチル）ピペリジン－１－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－フルオロフェニル）ピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシフェニルメチル）ピペリジン－１－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－２－［（３－クロロベンジル）メチルアミノ］－４－フェニルピリミジン－５－イル｝－［２－（ヒドロキシフェニルメチル）ピペリジン－１－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－｛２－［（２－クロロフェニル）－ヒドロキシメチル］ピペリジン－１－イル｝メ

タノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシ－チオフェン－３－イル－メチル）ピペリジン－１－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（３－クロロ－４－フルオロベンジルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシフェニルメチル）ピペリジン－１－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－｛２－［（３－クロロ－４－フルオロベンジル）メチルアミノ］－４－フェニルピリミジン－５－イル｝－［２－（ヒドロキシフェニルメチル）－ピペリジン－１－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（４－クロロフェニル）ピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシフェニルメチル）ピペリジン－１－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（３－クロロ－４－フルオロベンジルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシチオフェン－３－イル－メチル）ピペリジン－１－イル］メタノン。

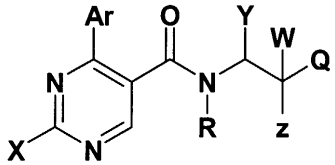
【請求項１０】
一般式（Ｉ）
【化２１】



(I)

（式中、Ｘ、Ａｒ、Ｒ、Ｚ、Ｗ、Ｙ及びＱの意味は、請求項１又は２で定義されるとおりである。）の化合物又はその塩、異性体もしくは溶媒和物を含有することを特徴とする、医薬組成物。

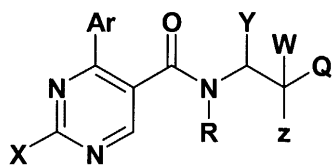
【請求項１１】
請求項２から８のいずれか１項で定義される、一般式（Ｉ）
【化２２】



(I)

（式中、Ｘ、Ａｒ、Ｒ、Ｚ、Ｗ、Ｙ及びＱの意味は、請求項２から請求項６のいずれか１項で定義されるとおりである。）の化合物又はその塩、異性体もしくは溶媒和物を含有することを特徴とする、請求項１０で定義される医薬組成物。

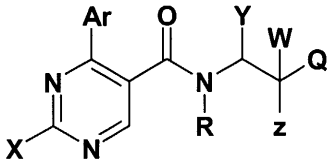
【請求項１２】
一般式（Ｉ）
【化２３】



(I)

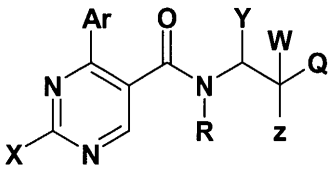
（式中、Ｘ、Ａｒ、Ｒ、Ｚ、Ｗ、Ｙ及びＱの意味は、請求項１又は２で定義されるとおりである。）の化合物又はその塩、異性体もしくは溶媒和物と、少なくとも１つの製薬業界で使用される賦形剤と、を含有することを特徴とする、医薬組成物。

【請求項１３】
オレキシン－１受容体又は、オレキシン－１及びオレキシン－２受容体に拮抗するのに適切であり、したがって、オレキシン受容体の活性と関連する疾患を治療又は予防するために適切である、医薬品、医薬組成物を調製するための、
一般式（Ｉ）
【化２４】



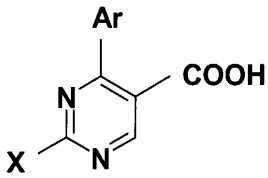
(I)

（式中、Ｘ、Ａｒ、Ｒ、Ｚ、Ｗ、Ｙ及びＱの意味は、請求項１又は２で定義されるとおりである。）の化合物の使用。
【請求項１４】
一般式（Ｉ）の化合物
【化２５】



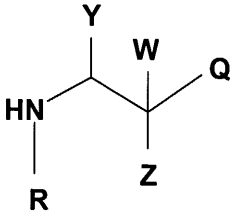
(I)

（式中、
Ｘ、Ａｒ、Ｒ、Ｚ、Ｗ、Ｙ及びＱの意味は、上記で定義されるとおりである。）の調製のためのプロセスであって、
一般式（ＩＩ）の化合物又はそのエステルもしくはその活性誘導体
【化２６】



(II)

（式中、Ｘ及びＡｒの意味は、請求項１又は２で定義されるとおりである。）が、
一般式（ＩＩＩ）の化合物
【化２７】



(III)

（式中、Ｒ，Ｙ、Ｗ、Ｚ及びＱの意味は、請求項１又は２で定義されるとおりである。）と、反応させられ、得られる一般式（Ｉ）の化合物が、その塩から遊離されるか、又は得られる該化合物がその塩に変換されることを特徴とする、プロセス。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、一般式（Ｉ）のオレキシン受容体アンタゴニスト化合物ならびにそれらの異性体、塩及び溶媒和物、それらを含有する医薬組成物及びそれらの治療への応用に関する

。本発明のさらなる目的は、一般式（Ｉ）の化合物の調製の方法及びこれらのプロセスの新規中間体である。

【背景技術】

【０００２】

ヒポクレチンニューロペプチドという別名を持つオレキシン、及びそれらの受容体は、１９９８年に分子生物学的方法により発見された。オレキシンにより調節される（ｏｒｅｘｉｎｅｒｇｉｃ）ニューロペプチドは、外側視床下部のニューロンにおいて大量に形成されるが、軸索輸送プロセスを介して、それらはまた、神経系の多くの遠隔部位に到達する。実験的観察に基づき、オレキシンにより調節される系は、摂食、睡眠－覚醒サイクル及び自律神経系プロセス制御において重要な役割を果たすと思われる。

【０００３】

オレキシンＡ及びオレキシンＢタンパク質は、それらの唯一の共通前駆体である、プレプロオレキシンタンパク質分子の酵素的切断により形成される。オレキシンＡは、２個の分子内ジスルフィド架橋を有する、３３個のアミノ酸残基からなる。オレキシンＢは、２８個のアミノ酸残基からなる線状のタンパク質である。哺乳動物の進化の間、オレキシンペプチドのアミノ酸配列は大部分保存されてきた。ヒト、ブタ、イヌ、マウス及びラット種において、オレキシンＡペプチドのアミノ酸配列は、完全に同一であり、一方で、オレキシンＢタンパク質のアミノ酸配列は、数個のアミノ酸のみが異なる。脳のオレキシン産生ニューロンは、不均一な細胞集団を形成し、それらのある一部は、レプチン感受性を示し、一方、他の一部は、グルコース感受性を示す。オレキシンにより調節されるニューロンのさらなるサブグループは、オレキシンに加えて、ガラニン、ニューロペプチドＹ又はジノルフィンを発現することができる。

【０００４】

オレキシンＡ及びオレキシンＢは、標的細胞の表面において、特異的受容体、つまり、オレキシン１及びオレキシン２受容体に結合する。ヒトにおいて、オレキシン－１受容体は、４２５個のアミノ酸残基からなり、オレキシン－２受容体は、４４４個のアミノ酸残基からなり、それらのアミノ酸配列は、６４％の同一性がある。様々な哺乳動物種（ヒト、ブタ、イヌ、マウス、ラット）において生じるこの２種類のオレキシン受容体タイプの変異体間で、非常に高い配列相同性（９１％から９８％）を見出すことができる。ヒトオレキシン－１受容体のアミノ酸配列は、ラットのアミノ酸配列と９４％の同一性があり、一方、ヒト及びラットのオレキシン－２受容体の配列は、９５％の同一性を有する。

【０００５】

オレキシンＡ及びＢペプチドは、高親和性で、両受容体タイプと結合する。この２つの受容体タイプのオレキシン親和性を、組み換え系（ＣＨＯ細胞）及び視床下部ニューロンにおける細胞内Ca^{2+}濃度測定により調べた。オレキシンＢと比較して、オレキシンＡペプチドは、オレキシン－１受容体に対して１０倍から５０倍効果が高いことが示され、このことから、この受容体タイプがオレキシンＡに対して選択的であることが分かった。オレキシン－２受容体において、両ニューロペプチドが同様の高い活性を示し、つまり、オレキシン－２受容体は、これらのオレキシンペプチドに対して選択的でない。

【０００６】

この実験結果によると、$G_{q/11}$サブクラスＧタンパク質を介したオレキシン－１受容体は、ホスホリパーゼＰ（ＰＬＣβ）酵素を活性化し、一方、オレキシン－２受容体は、Ｇタンパク質の$G_{q/11}$及び$G_{i/o}$又はＧｓサブクラスにも結合することが示唆され、したがって、ＰＬＣβ経路の他に、それらは、また、ｃＡＭＰ経路にも影響を与え得る。オレキシンの、シナプス活性刺激効果において、それらの、イオンチャネルのリン酸化反応惹起能が重要な役割を果たし得る。オレキシン－１及び２受容体タイプは、中枢神経系（脳、脊髄）で最も多いが、それらはまた、多くの末梢組織タイプ（例えば、下垂体、副腎、胃腸管、膵臓及び腎臓）においても見出すことができる。

【０００７】

オレキシンは、摂食行動、睡眠－覚醒サイクル、神経内分泌的プロセスの制御において

、及びエネルギー消費の複雑な制御において重要な役割を果たす。中枢神経系のオレキシンは、多くの特異的ニューロン－核と相互作用し、その例としては、視床下部の摂食中枢、脳幹の睡眠－覚醒サイクル、交感神経及び副交感神経ニューロン核及び辺縁系が挙げられる。脳室内投与後、オレキシンは、用量依存的に、食物摂食、覚醒時間の長さ、運動活動、代謝プロセスの速度、心拍及び血圧を上昇させる。最新の電気生理学的実験により、オレキシン産生ニューロンの機能制御において、レプチン、グルコース、グレリン、モノアミン及びアセチルコリンなどの、代謝プロセスの重要なメディエーターが関与することが分かった（これらは、オレキシン産生ニューロンが、摂食中枢との、脳幹のモノアミン調節性－アセチルコリン調節性中枢との、及び食物供給を反映する要素との、機能的連結を進展させることを意味する。）。

【０００８】

オレキシン及びそれらの受容体はまた、末梢組織において見出すことができる。オレキシンは、下垂体において、及び、副腎のホルモン分泌において、直接的影響を与え、それらは、胃腸管と一緒に局所的に作用する、消化及び吸収プロセスに大きな影響を与える。

【０００９】

オレキシンＡは、インビトロ及びインビボの両方で、膵臓のインスリン分泌及び脂肪のレプチン分泌を効果的に増加させることができる。

【００１０】

これらの観察から、オレキシンにより調節されるニューロペプチド及びそれらの受容体が、エネルギー摂取－消費バランス及び適応行動プロセスのより高度な制御において重要な役割を果たすことが証明される。

【００１１】

上記をもとに、発明者らは、オレキシン－１受容体及びオレキシン－２受容体においてアンタゴニスト効果を与える化合物が、とりわけ、睡眠障害、発作、悪心及び嘔吐の治療のために、インスリン非依存性糖尿病患者の肥満を含む、肥満などの疾患の治療に適切であると予想することができる。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【００１２】

発明者らは、オレキシン－１受容体及びオレキシン－２受容体、まずは、オレキシン－１受容体に対して強力なアンタゴニスト効果を与える、薬物開発に適切な新規化合物の調製を目的とした。

【課題を解決するための手段】

【００１３】

発明者らは、一般式（Ｉ）の化合物（式中、

Ｘは、C_{1-4}アルキル基；アミノ基（場合によっては１又は２個のC_{1-4}アルキル基で置換される。）；C_{1-4}アルキル－Ｓ－基；１もしくは２もしくは３個のヘテロ原子（Ｎ、ＯもしくはＳ）を含有し、窒素原子を介してピリミジン環と連結する、飽和もしくは部分飽和単環もしくは二環式部分；又は

ベンジルアミノ、フェニルエチルアミノ、Ｎ－C_{1-4}アルキルベンジルアミノ、Ｎ－C_{1-4}アルキルフェニルエチルアミノ－、Ｎ－C_{1-4}ヒドロキシアルキルベンジルアミノ、Ｎ－C_{1-4}ヒドロキシアルキルフェニルエチルアミノ、シクロヘキシルメチルアミノ－、Ｎ－（C_{1-4}－シクロヘキシル－メチル）アミノ－基（ここで、該芳香環は、１又は２個の同一であるかもしくは異なる、C_{1-4}アルキル又はC_{1-4}アルコキシ又はヒドロキシル基又はハロゲン原子で場合によっては置換される。）を表すか；又は

Ｘは、Ｈｅｔ－C_{1-4}アルキル－Ｎ（R^1）基（Ｈｅｔの意味は、１以上の同一もしくは異なるC_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ基又はハロゲン原子で場合によっては置換される、１もしくは２個の同一もしくは異なるヘテロ原子（Ｎ、ＯもしくはＳ）を含有する、飽和又は不飽和複素環を表し、R^1は、C_{1-4}アルキル基又はC_{1-4}ヒドロキシアルキル基を意味する。）を表し；

Ａｒは、フェニル基又は、１個から３個の同一もしくは異なるヘテロ原子を含有する５もしくは６員の複素環、又はメチレンジオキシフェニル基を表し、これらの基は、１以上の同一もしくは異なるＣ$_{1-4}$アルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基、トリハロゲノメチル基、－ＮＨＣ$_{1-4}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$又は－ＮＨＣ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-4}$アルキル基で、場合によっては置換され；

Ｒは、水素原子又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表し；

Ｙは、水素原子又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表し；

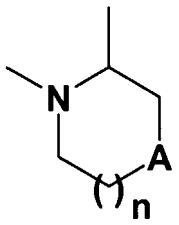
Ｗは、水素原子又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表し；

Ｚは、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基、アミノ基、Ｃ$_{1-4}$アルキル－アミノ基又は－ＮＨＣＯＣ$_{1-4}$アルキル基を表し；

Ｒ＋Ｙは、含まれる窒素及び炭素原子と一緒に、

【００１４】

【化２９】



－基

（式中、Ａは、ＣＨ$_2$基、酸素原子、ＮＨ基、ＮＣ$_{1-4}$－アルキル基を表し、

ｎ＝０、１、２である。）を意味し得、

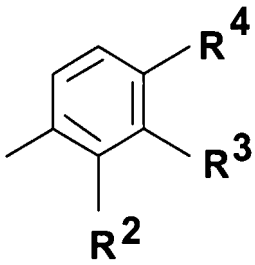
Ｒ＋Ｚは、一緒に、－（ＣＨ$_2$）$_m$－Ｇ基（ｍ＝１、２、３であり、Ｇは、酸素原子、ＣＨ$_2$、ＮＨ、ＮＣ$_{1-4}$アルキル基を意味する。）を意味し得、

Ｚ＋Ｗは一緒に、オキソ基を意味し得、

Ｑの意味は、１個から３個のヘテロ原子を含有する５又は６員の複素環であり、これらは、場合によっては、１以上の同一もしくは異なる、Ｃ$_{1-4}$アルキル－、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ－もしくはヒドロキシル基もしくはハロゲン原子で置換されるか、又はそれは、

【００１５】

【化３０】



－基

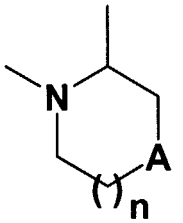
（式中、Ｒ^{2}の意味は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル－、シアノ－、Ｃ$_{1-4}$－アルコキシ－又はＣ$_{1-4}$アルキル基であり；

Ｒ$_3$は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、トリハロゲノメチル基、アミノ－、シアノ－、Ｃ$_{1-4}$アルキルアミノ－、ジ（Ｃ$_{1-4}$）アルキルアミノ－、ベンジルアミノ－、ベンジル－（Ｃ$_{1-4}$）アルキルアミノ基、ニトロ基、ベンジル基、フェニルエチル基もしくはＣ$_{1-4}$－アルキル基、

－ＯＲ^{5}基（Ｒ^{5}は、Ｃ$_{1-4}$アルキル基又はベンジル基を表し、これらは、１以上のハロゲン原子、トリハロゲノメチル基で場合によっては置換される。）又は、

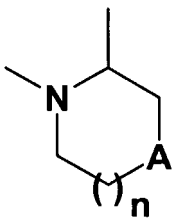
－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{6}基（Ｒ^{6}は、フェニル基もしくは４から７員のシクロアルキル基、メチレンジオキシフェニル基、Ｃ$_{1-4}$アルキル基、ベンジル基、又は、１もしくは２もしくは３個のヘテロ原子を含有する複素環を表し、場合によってはハロゲン原子、Ｃ$_{1-4}$アルキル基、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基で置換される。）；又は

－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－Ｒ^{7}基（Ｒ^{7}の意味は、Ｃ$_{1-4}$アルキル基、ベンジル基又はフェニル基を表し、場合によっては、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基、Ｃ$_{1-4}$アルキル基又はトリハロゲノメチル基で、モノもしくはポリ置換される。）
を表し；
Ｒ^{4}は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表すか；又は
Ｒ^{3}及びＲ^{4}は一緒に、－Ｏ－ＣＨ$_{2}$－Ｏ基を意味する。）であり；ただし、
Ｑが、１個から３個のヘテロ原子を含有する５もしくは６員の複素環を表し、これが、場合によっては１以上の同一もしくは異なる、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、ヒドロキシル基又はハロゲン原子で置換され、
Ｗが、水素原子を表し、Ｚがヒドロキシル基を表し、
Ｒ＋Ｙが、含まれる窒素及び炭素原子と一緒に、
【００１６】
【化３１】



－基

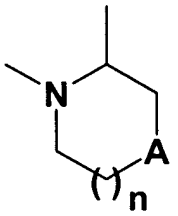
（式中、ｎ＝１、Ａは、ＮＨ－又はＮＣ$_{1-4}$アルキル又は－ＣＨ$_{2}$－基を表す。）
を形成し得、
Ａｒの意味が、上記で定義するとおりである場合、
Ｘの意味は、Ｃ$_{1-4}$アルキル基又はアミノ基（場合によっては１又は２個のＣ$_{1-4}$アルキル基で置換される。）とは異なる。）
及び、それらの塩、異性体及び溶媒和物が、著しい、オレキシン－１及びオレキシン－２受容体アンタゴニスト活性（第一に、オレキシン－１アンタゴニスト活性）を発揮し、それらが薬物開発に適切であることを見出した。
【００１７】
上記のファミリーのあるグループは、式中、
Ｘ及びＡｒの意味は、請求項１で定義され、
Ｗは、水素原子又はＣ$_{1-4}$アルキル基を意味し；
Ｚは、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基、アミノ基、Ｃ$_{1-4}$アルキルアミノ基、－ＮＨＣＯＣ$_{1-4}$アルキル基を表すか；又は
Ｚ＋Ｗは、一緒にオキソ基を形成し；
Ｒ＋Ｙは、含まれる窒素及び炭素原子と一緒に、
【００１８】
【化３２】



－基

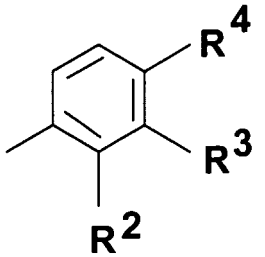
（式中、Ａは、酸素原子、－ＣＨ$_{2}$－、－ＮＨ－、ＮＣ$_{1-4}$アルキル－基を表し、ｎの値は、０、１又は２である。）を形成し；
Ｑは、１個から３個のヘテロ原子を含有する５又は６員の複素環を表し、これらは、場

合によっては、１以上の同一もしくは異なる、C_{1-4}アルキル－、C_{1-4}アルコキシ－、ヒドロキシル基もしくはハロゲン原子で置換され、ただし、
Ｗが、水素原子を表し、
Ｚがヒドロキシル基を表し、
ｎが１であり、
Ａが、－ＮＨ－又はＮC_{1-4}アルキル又は－CH_2－基を表す場合、
Ｘの意味は、C_{1-4}アルキル基とは異なり、アミノ基とは異なる（場合によっては１以上のC_{1-4}アルキル基で置換される。）、
一般式（Ｉ）の化合物により形成され；
一般式（Ｉ）の化合物のさらなるグループは、式中、
Ｘ及びＡｒは、請求項１で定義される意味を有し、
Ｗは、水素原子又はC_{1-4}アルキル基を表し；
Ｚは、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、C_{1-4}アルコキシ基、アミノ基、C_{1-4}アルキルアミノ基、－ＮＨＣＯC_{1-4}アルキル基を表すか；又は
Ｚ＋Ｗは、一緒にオキソ基を形成し；
Ｒ＋Ｙは、含まれる窒素及び炭素原子と一緒に、
【００１９】
【化３３】



－基

（式中、Ａは、酸素原子、－CH_2－、－ＮＨ－、ＮC_{1-4}－アルキル－基を表し、ｎの値は、０、１又は２である。）を形成し得；
Ｑは、
【００２０】
【化３４】

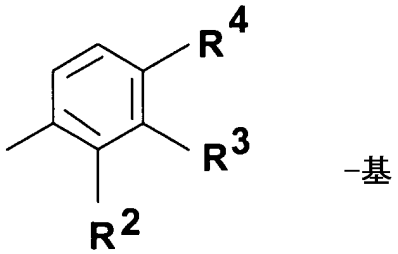


－基

（式中、
R^2は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、C_{1-4}アルコキシ基又はC_{1-4}アルキル基を表し；
R^3は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、トリハロゲノメチル基、アミノ－、C_{1-4}－アルキルアミノ－、ジ（C_{1-4}）アルキルアミノ－、ベンジルアミノ－、ベンジル－（C_{1-4}）アルキルアミノ基、ニトロ基、ベンジル基、フェニルエチル基もしくはC_{1-4}－アルキル基、
－OR^5基（R^5は、C_{1-4}アルキル基又はベンジル基を表し、これらは、１以上のハロゲン原子、トリハロゲノメチル基により場合により置換される。）；又は
－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－R^6基（R^6は、フェニル基（場合によってはハロゲン原子、C_{1-4}アルキル基、C_{1-4}アルコキシ基で置換される。）；もしくは４から７員のシクロアルキル基、メチレンジオキシフェニル基、C_{1-4}アルキル基、ベンジル基又は、１

もしくは２もしくは３個のヘテロ原子を含有する複素環を表す。）；又は
－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－Ｒ^{7}基（Ｒ^{7}は、Ｃ$_{1-4}$アルキル基、ベンジル基又はフェニル基（場合によっては、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基、Ｃ$_{1-4}$アルキル基又はトリハロゲノメチル基で、モノもしくはポリ置換される。）を表す。）を表し；
Ｒ^{4}は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表す。）
を表すか；又は
Ｘ及びＡｒが、請求項１で定義される意味を有し、
Ｙが、水素原子又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表し；
Ｗが、水素原子又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表し；
Ｚが、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基、アミノ基、Ｃ$_{1-4}$アルキルアミノ基、－ＮＨＣＯＣ$_{1-4}$－アルキル基を表すか；又は
Ｒ＋Ｚが、一緒に、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｇ基（ｍの値は、１、２又は３であり、Ｇは、酸素原子、－ＣＨ$_{2}$－、－ＮＨ－又は－ＮＣ$_{1-4}$－アルキル基を意味する。）を形成し；
Ｑが、１個から３個のヘテロ原子を含有する５又は６員の複素環（場合によっては、１以上の同一もしくは異なる、Ｃ$_{1-4}$アルキル－、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ－、ヒドロキシル基又はハロゲン原子で置換される。）；又は、

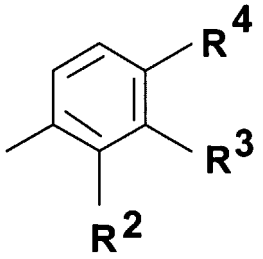
【００２１】
【化３５】



－基

（式中、Ｒ^{2}は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、Ｃ$_{1-4}$－アルコキシ基又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表し；
Ｒ^{3}は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、トリハロゲノメチル基、アミノ－、Ｃ$_{1-4}$－アルキルアミノ－、ジ（Ｃ$_{1-4}$）アルキルアミノ－、ベンジルアミノ－、ベンジル－（Ｃ$_{1-4}$）アルキルアミノ基、ニトロ基、ベンジル基、フェニルエチル基もしくはＣ$_{1-4}$アルキル基、
－ＯＲ^{5}基（Ｒ^{5}は、Ｃ$_{1-4}$アルキル基又はベンジル基（１以上のハロゲン原子、トリハロゲノメチル基で場合によっては置換される。）を表す。）；又は
－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{6}基（Ｒ^{6}は、フェニル基（場合によってはハロゲン原子、Ｃ$_{1-4}$アルキル基、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基で置換される。）；又は４から７員のシクロアルキル基、メチレンジオキシフェニル基、Ｃ$_{1-4}$アルキル基、ベンジル基又は１もしくは２もしくは３個のヘテロ原子を含有する複素環を表す。）；又は
－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－Ｒ^{7}基（Ｒ^{7}は、Ｃ$_{1-4}$アルキル基、ベンジル基又はフェニル基（場合によっては、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基、Ｃ$_{1-4}$アルキル基又はトリハロゲノメチル基で置換される。）を意味する。）を表し；
Ｒ^{4}は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表す。）を表すものであり；
一般式（Ｉ）の化合物のさらなるグループは、
Ｘ及びＡｒは、請求項１で定義される意味を有し、
Ｒは、水素原子又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表し；
Ｙは、水素原子又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表し；
Ｗは、水素原子又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表し；
Ｚは、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基、アミノ基、Ｃ$_{1-4}$ア

ルキルアミノ基、－ＮＨＣＯＣ$_{1-4}$－アルキル基を表すか；又は
Ｚ＋Ｗは、一緒にオキソ基を形成し；
Ｑは、
【００２２】
【化３６】



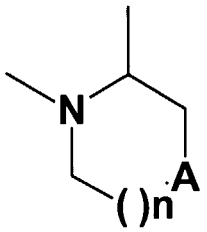
－基

（式中、
Ｒ^{2}は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表し；
Ｒ^{3}は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、トリハロゲノメチル基、アミノ－、Ｃ$_{1-4}$－アルキルアミノ－、ジ（Ｃ$_{1-4}$）アルキルアミノ－、ベンジルアミノ－、ベンジル－（Ｃ$_{1-4}$）アルキルアミノ基、ニトロ基、ベンジル基、フェニルエチル基、Ｃ$_{1-4}$－アルキル基又は、
－ＯＲ^{5}基（Ｒ^{5}は、Ｃ$_{1-4}$アルキル基又はベンジル基（１以上のハロゲン原子、トリハロゲノメチル基で場合によっては置換される。）を表す。）；又は、
－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{6}基（Ｒ^{6}は、フェニル基（場合によってはハロゲン原子、Ｃ$_{1-4}$アルキル基、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基で置換される。）、４から７員のシクロアルキル基、メチレンジオキシフェニル基、Ｃ$_{1-4}$アルキル基、ベンジル基又は１もしくは２もしくは３個のヘテロ原子を含有する複素環を表す。）；又は
－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－Ｒ^{7}基（Ｒ^{7}は、Ｃ$_{1-4}$アルキル基、ベンジル基又はフェニル基を表し、場合によっては、１以上の、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基、Ｃ$_{1-4}$アルキル基又はトリハロゲノメチル基で置換される。）を表し；
Ｒ^{4}は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表す。）
を表すものであり；
一般式（Ｉ）の化合物のさらなるグループは、
Ｘ及びＡｒは、請求項１で定義される意味を有し、
Ｒは、水素原子又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表し、
Ｙは、水素原子又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表し、
Ｗは、水素原子又はＣ$_{1-4}$アルキル基を表し、
Ｚは、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-4}$－アルコキシ基、アミノ基、Ｃ$_{1-4}$－アルキルアミノ基、－ＮＨＣＯＣ$_{1-4}$－アルキル基を表すか；又は
Ｚ＋Ｗは、一緒にオキソ基を形成し；
Ｑは、１個から３個のヘテロ原子を含有する５又は６員の複素環を表し、これらは、場合によっては、１以上の同一もしくは異なる、Ｃ$_{1-4}$アルキル－、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ－、ヒドロキシル基又はハロゲン原子で置換されるものであり；
一般式（Ｉ）の化合物のさらなるグループは、
Ｘは、ベンジルアミノ基、－Ｎ－Ｃ$_{1-4}$－アルキルベンジルアミノ基（ここで、ベンジル基の芳香環は、１以上の同一もしくは異なる、Ｃ$_{1-4}$－アルキル、Ｃ$_{1-4}$－アルコキシ基、ハロゲン原子又はヒドロキシル基で場合によっては置換され得る。）を表し；
Ａｒは、フェニル基（１以上の同一もしくは異なる、Ｃ$_{1-4}$アルキル基、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基又はヒドロキシル基で、場合によっては置換される。）を意味し、；

Ｒ＋Ｙは、含まれる窒素原子及び炭素原子と一緒に、

【００２３】

【化３７】



－基

（式中、Ａは、酸素原子、－ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－又は－Ｎ－Ｃ$_{1-4}$アルキル基を意味し、
ｎの値は、０、１又は２である。）を形成し得、

Ｗは、水素原子を表し；

Ｚは、ヒドロキシル基を表し；

Ｑは、フェニル基又は、１個から３個の同一もしくは異なるヘテロ原子を含有する５又は６員の複素環（場合によっては、１以上の同一もしくは異なるハロゲン原子、Ｃ$_{1-4}$アルキル－、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ－、ヒドロキシル基で置換され得る。）を表すものである。

【００２４】

「１個から３個の同一もしくは異なるヘテロ原子を含有する５又は６員の複素環」という名称は、例えば、２－、３－、４－ピリジル又は２－チエニルもしくは３－チエニル基を意味し得る。

【００２５】

「１個から３個のヘテロ原子を含有する飽和もしくは部分飽和単環又は二環式環」という名称は、例えば、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル又はテトラヒドロイソキノリニル部分を意味し得る。

【００２６】

「Ｈｅｔ」という名称は、例えば、フラニル－、ピリジル－、チエニル－又はモルホリニル基など、１もしくは２個の同一もしくは異なるヘテロ原子（Ｎ、Ｏ又はＳ）を含有する複素環部分を意味する。

【００２７】

「４から７員のシクロアルキル基」とは、例えば、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル基を意味し得る。

【００２８】

「Ｃ$_{1-4}$アルキル基」とは、例えばｎ－プロピル、エチル、ｎ－ブチル又はｔｅｒｔ－ブチル基など、直鎖もしくは分枝鎖の炭素鎖を有する基を意味する。

【００２９】

「Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基」とは、例えば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ又は第二ブチルオキシ基などの、直鎖もしくは分枝鎖の炭素鎖を有する基を意味する。

【００３０】

ヘテロ原子を場合によっては含有する二環式環とは、例えば、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、ベンゾトリアジン又はベンズチアゾール環を意味する。ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。

【００３１】

トリハロゲノメチル基とは、例えば、トリフルオロメチル－、トリクロロメチル－又はトリブロモメチル－基を意味する。

【００３２】

完全とは言い難いが、本明細書により、発明者らは、本発明による一般式（Ｉ）の非常に活性の高い化合物の一部を列挙する：

２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル］メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－（２－クロロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル］メチルアミド；
４－フェニル－２－［（チオフェン－２－イル－メチル）アミノ］ピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル］メチルアミド；
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル］メチルアミド；
２－ベンジルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル］メチルアミド；
２－［ベンジル－（２－ヒドロキシエチル）アミノ］－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル］メチルアミド；
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－クロロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル］メチルアミド；
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－メチルフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル］メチルアミド；
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－メトキシフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル］メチルアミド；
２－（２－クロロベンジルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル］メチルアミド；
４－フェニル－２－［メチル－（ピリジン－２－イルメチル）アミノ］ピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル］メチルアミド；
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－ヨードフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル］メチルアミド；
２，２－ジメチルプロピオン酸３－｛２－［（２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボニル）メチルアミノ］－１－ヒドロキシエチル｝フェニルエステル；
２，２－ジメチルプロピオン酸３－｛２－［（２－ジメチルアミノ－４－チオフェン－３－イル－ピリミジン－５－カルボニル）メチルアミノ］－１－ヒドロキシエチル｝フェニルエステル；
２，２－ジメチルプロピオン酸３－｛２－［（２－ジメチルアミノ－４－チオフェン－２－イル－ピリミジン－５－カルボニル）メチルアミノ］－１－ヒドロキシエチル｝フェニルエステル；
２，２－ジメチルプロピオン酸３－｛２－［（２－ジメチルアミノ－４－（２－クロロフェニル）ピリミジン－５－カルボニル）メチルアミノ］－１－ヒドロキシエチル｝フェニルエステル；
２，２－ジメチルプロピオン酸３－｛２－［（２－ジメチルアミノ－４－（３－クロロフェニル）ピリミジン－５－カルボニル）メチルアミノ］－１－ヒドロキシエチル｝フェニルエステル；
２，２－ジメチルプロピオン酸３－｛２－［（２－ジメチルアミノ－４－（３－フルオロフェニル）ピリミジン－５－カルボニル）メチルアミノ］－１－ヒドロキシエチル｝フェニルエステル；
２，２－ジメチルプロピオン酸３－｛２－［（２－ジメチルアミノ－４－（４－メトキシフェニル）ピリミジン－５－カルボニル）メチルアミノ］－１－ヒドロキシエチル｝フェニルエステル；
２，２－ジメチルプロピオン酸３－｛２－［（２－ジメチルアミノ－４－(３，４－メチレンジオキシフェニル）ピリミジン－５－カルボニル）メチルアミノ］－１－ヒドロキシエチル｝フェニルエステル；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－（３－ベンジルオキシフェニル）－２－ヒドロキシエチル］メチルアミド；

２－ジメチルアミノ－４－（２－フルオロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸［２－（３－ベンジルオキシフェニル）－２－ヒドロキシエチル］メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－（２－クロロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸［２－（３－ベンジルオキシフェニル）－２－ヒドロキシエチル］メチルアミド；
４－フェニル－２－［（ピリジン－２－イル－メチル）アミノ］ピリミジン－５－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１－メチル－２－フェニルエチル）メチルアミド；
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１－メチル－２－フェニルエチル）メチルアミド；
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－クロロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１－メチル－２－フェニルエチル）メチルアミド；
２－ベンジルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１－メチル－２－フェニルエチル）メチルアミド；
４－フェニル－２－［（チオフェン－２－イル－メチル）アミノ］ピリミジン－５－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１－メチル－２－フェニルエチル）メチルアミド；
４－フェニル－２－［（ピリジン－２－イルメチル）アミノ］ピリミジン－５－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１－メチル－２－フェニルエチル）メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸（２－ヒドロキシ－２－｛３－［（ピリジン－２－カルボニル）アミノ］フェニル｝エチル）メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－（３－ベンゾイルアミノフェニル）－２－ヒドロキシエチル］メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸｛２－ヒドロキシ－２－［３－（２－メトキシベンゾイルアミノ）フェニル］エチル｝メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸｛２－ヒドロキシ－２－［３－（３－メトキシベンゾイルアミノ）フェニル］エチル｝メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸（２－ヒドロキシ－２－｛３－［（チオフェン－２－カルボニル）アミノ］フェニル｝エチル）メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸（２－ヒドロキシ－２－｛３－［（チオフェン－３－カルボニル）アミノ］フェニル｝エチル）メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸（２－｛３－［（フラン－３－カルボニル）アミノ］フェニル｝－２－ヒドロキシエチル）メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸（２－ヒドロキシ－２－｛３－［（ピリジン－３－カルボニル）アミノ］フェニル｝エチル）メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸（２－ヒドロキシ－２－｛３－［（ピリジン－４－カルボニル）アミノ］フェニル｝エチル）メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸｛２－［３－（２，２－ジメチルプロピオニルアミノ）フェニル］－２－ヒドロキシエチル｝メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸｛２－［３－（シクロペンタンカルボニルアミノ）フェニル］－２－ヒドロキシエチル｝メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸｛２－ヒドロキシ－２－［３－（３－クロロベンゾイルアミノ）フェニル］エチル｝メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸｛２－［３－（３－ｔｅｒｔ－ブチルウレイド）フェニル］－２－ヒドロキシエチル｝メチルアミド；
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシ－フェニル）エチル］メチルアミド；
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－フルオロフェニル）エチル］メチルアミド；
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（４－フルオロフェニル）エチル］メチルアミド；
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－メトキシ－フェニル）エチル］メチルアミド；

２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（４－メトキシフェニル）エチル］メチルアミド；
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸（２－フェニル－２－ヒドロキシエチル）－メチルアミド；
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－（３－アミノフェニル）－２－ヒドロキシエチル］メチルアミド；
２－ベンジルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－（３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－ヒドロキシエチル］メチルアミド；
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－（３－ベンジルオキシフェニル）－２－フルオロエチル］メチルアミド；
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシフェニルメチル）－ピペリジン－１－イル］メタノン；
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－｛２－［ヒドロキシ－（３－メトキシフェニル）メチル］ピペリジン－１－イル｝メタノン；
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－｛２－［ヒドロキシ－（３－ヒドロキシフェニル）メチル］ピペリジン－１－イル｝メタノン；
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－｛２－［（３－フルオロフェニル）ヒドロキシメチル］ピペリジン－１－イル｝メタノン；
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシピリジン－３－イル－メチル）ピペリジン－１－イル］メタノン；
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－クロロフェニル）ピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシフェニルメチル）ピペリジン－１－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシピリジン－２－イルメチル）ピペリジン－１－イル］メタノン
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－ブロモフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸［２－（３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－ヒドロキシエチル］メチルアミド
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－ブロモフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル］メチルアミド
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－フルオロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸［２－（４－クロロフェニル）－２－ヒドロキシエチル］メチルアミド
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－（４－クロロフェニル）－２－ヒドロキシエチル］メチルアミド
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸（２－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－２－ヒドロキシエチル）メチルアミド
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－クロロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸［２－（３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－ヒドロキシエチル］メチルアミド
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－（４－シアノフェニル）－２－ヒドロキシエチル］メチルアミド
４－（２－クロロフェニル）－２－ジメチルアミノピリミジン－５－カルボン酸（２－ヒドロキシ－２－｛３－［（ピリジン－４－カルボニル）アミノ］フェニル｝エチル）メチルアミド
２－（エチル－ピリジン－３－イルメチル－アミノ）－４－（２－フルオロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル］メチルアミド
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イ

ル］－｛２－［（４－フルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］ピペリジン－１－イル｝メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシ－ｐ－トリル－メチル）ピペリジン－１－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ヒドロキシフェニルメチル）ピペリジン－１－イル］－［２－（３－メトキシベンジルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－｛２－［（３－クロロフェニル）－ヒドロキシメチル］ピペリジン－１－イル｝メタノン
（±）Ａｎｔｉ－｛２－［（４－クロロベンジル）メチルアミノ］－４－フェニルピリミジン－５－イル｝－［２－（ヒドロキシフェニルメチル）ピペリジン－１－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシ－ｍ－トリル－メチル）ピペリジン－１－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－｛２－［（４－フルオロベンジル）メチルアミノ］－４－フェニルピリミジン－５－イル｝－［２－（ヒドロキシフェニルメチル）ピペリジン－１－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシ－ｏ－トリル－メチル）ピペリジン－１－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－｛２－［（２－フルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］ピペリジン－１－イル｝メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－｛２－［ヒドロキシ－（４－メトキシ－フェニル）メチル］ピペリジン－１－イル｝メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（４－フルオロベンジルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシ－フェニルメチル）ピペリジン－１－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－｛２－［（３－クロロ－４－フルオロフェニル）ヒドロキシメチル］ピペリジン－１－イル｝メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－｛２－［（３，４－ジフルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］ピペリジン－１－イル｝メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（３－クロロベンジルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシフェニルメチル）ピペリジン－１－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－クロロフェニル）－ピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシ－フェニルメチル）ピペリジン－１－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシピリジン－４－イル－メチル）ピペリジン－１－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－フルオロフェニル）ピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシフェニルメチル）ピペリジン－１－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－２－［（３－クロロベンジル）メチルアミノ］－４－フェニルピリミジン－５－イル｝－［２－（ヒドロキシフェニルメチル）ピペリジン－１－イル］メタノン
（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－｛２－［（２－クロロフェニル）－ヒドロキシメチル］ピペリジン－１－イル｝メタノン

（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシ－チオフェン－３－イル－メチル）ピペリジン－１－イル］メタノン

（±）Ａｎｔｉ－［２－（３－クロロ－４－フルオロベンジルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシフェニルメチル）ピペリジン－１－イル］メタノン

（±）Ａｎｔｉ－｛２－［（３－クロロ－４－フルオロベンジル）メチルアミノ］－４－フェニルピリミジン－５－イル｝－［２－（ヒドロキシフェニルメチル）－ピペリジン１－イル］メタノン

（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（４－クロロフェニル）ピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシフェニルメチル）ピペリジン－１－イル］メタノン

（±）Ａｎｔｉ－［２－（３－クロロ－４－フルオロベンジルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシ－チオフェン－３－イル－メチル）ピペリジン－１－イル］メタノン

【００３３】

一般式（Ｉ）の化合物のＩＣ$_{50}$値は、通常、１０００ｎＭより小さく、好ましい化合物は、１００ｎＭより小さいＩＣ$_{50}$値を示す。実証のため、一般式（Ｉ）の発明者らの化合物の一部のＩＣ$_{50}$値を下記に示す：

２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－メチルフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸［２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル］メチルアミド

Ｏｒｅｘ－１　ＩＣ$_{50}$　２２ｎＭ、Ｏｒｅｘ－２　ＩＣ$_{50}$　５８００ｎＭ

２，２－ジメチルプロピオン酸３－｛２－［（２－ジメチルアミノ－４－（２－クロロフェニル）ピリミジン－５－カルボニル）メチルアミノ］－１－ヒドロキシエチル｝フェニルエステル

Ｏｒｅｘ－１　ＩＣ$_{50}$　３０ｎＭ、Ｏｒｅｘ－２　ＩＣ$_{50}$　２９００ｎＭ

２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸［２－（３－ベンジルオキシフェニル）－２－ヒドロキシエチル］メチルアミド

Ｏｒｅｘ－１　ＩＣ$_{50}$　３０ｎＭ、Ｏｒｅｘ－２　ＩＣ$_{50}$　３６００ｎＭ

４－フェニル－２－［（ピリジン－２－イルメチル）アミノ］ピリミジン－５－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１－メチル－２－フェニルエチル）メチルアミド

Ｏｒｅｘ－１　ＩＣ$_{50}$　１２ｎＭ、Ｏｒｅｘ－２　ＩＣ$_{50}$　５４００ｎＭ

２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸｛２－ヒドロキシ－２－［３－（２－メトキシベンゾイルアミノ）フェニル］エチル｝メチルアミド

Ｏｒｅｘ－１　ＩＣ$_{50}$　１５ｎＭ、Ｏｒｅｘ－２　ＩＣ$_{50}$　３２０ｎＭ

（±）Ａｎｔｉ－［２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル］－［２－（ヒドロキシフェニルメチル）ピペリジン－１－イル］メタノン

Ｏｒｅｘ－１　ＩＣ$_{50}$　１１ｎＭ、Ｏｒｅｘ－２　ＩＣ$_{50}$　６７００ｎＭ

【００３４】

【化３８】

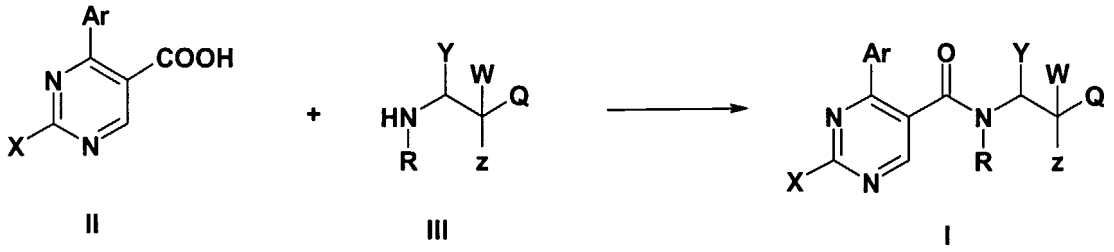


図１

【００３５】

図１は、一般式（Ｉ）の化合物の調製の方法を示す。プロセスの１つに従い、一般式（ＩＩ）の酸（式中、Ａｒ及びＸの意味は、上記で定義されるとおりである。）を、酸ハロゲン化物形成試薬により、好ましくは塩化チオニルを用いて、酸塩化物に変換し、次に、それを、室温又は還流温度にて、塩基（例えばトリエチルアミン）の存在下又はピリジン中で、不活性溶媒（例えば、ジクロロメタン又はクロロホルム）中の一般式（ＩＩＩ）のアミン（式中、Ｒ、Ｙ、Ｚ、Ｗ、Ｑの意味は、上記で定義されるとおりである。）と反応させる。

【００３６】

他のプロセスによると、一般式（ＩＩ）の酸（式中、Ａｒ及びＸは、上記で定義されるとおりである。）を、活性化剤の存在下で、一般式（ＩＩＩ）のアミン（式中、Ｒ、Ｙ、Ｚ、Ｗ、Ｑの意味は、上記で定義されるとおりである。）と反応させる。この活性化剤は、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ－トリス（ピロリジノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（ＰｙＢＯＰ）又はベンゾトリアゾール－１－イルオキシ－トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（ＢＯＰ）又は４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロライド（ＤＭＴＭＭ）又は、１－ヒドロキシベンゾトリアゾールもしくは２，３，４，５，６－ペンタフルオロフェノールを伴う、１－エチル－３－（３’－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣ）であり得る。この反応は、室温又は還流状態下で、不活性溶媒（例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル又はそれらの混合物）中で行われる。一般式（Ｉ）の化合物はまた、カルボン酸を活性化するために、固相ポリマー性支持体（例えば、ポリスチロール－ジビニルベンゼン樹脂（Ｊ．Ｍ．Ｓａｌｖｉｎｏら、Ｊ．Ｃｏｍｂ．Ｃｈｅｍ．２０００，２，６９１）に結合させたテトラフルオロフェノールを使用することによっても調製することができる。

【００３７】

一般式（Ｉ）の化合物の官能基は、その他の官能基に変換することができる（例えば、置換基、Ｑ、$Ｒ^{2}$、$Ｒ^{3}$、$Ｒ^{4}$、Ｚ、Ｗを、他のＱ、$Ｒ^{2}$、$Ｒ^{3}$、$Ｒ^{4}$、Ｚ、Ｗ置換基に変換することができる。）。一般式（ＩＩ）のカルボン酸（式中、Ａｒ及びＸの意味は上記で定義されるとおりである。）は、ある部分、文献から知られているか、又はそれらは、文献から公知の方法により調製することができる（図２）。

【００３８】

一般式（ＩＶ）のβ－ケト－エステルは、市販のものを入手可能であるか、又はそれらは、公知の方法（Ｇｉｌｍａｎ Ｈら、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９４８，７０，２７５５，Ｓｉｃｋｅｒ Ｄら、Ｃｏｌｌ．Ｃｚｅｃｈ．Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍｕｎ．１９８８，５３，８３９－８５０，Ｗｉｅｒｅｎｇａ Ｗ．ら、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９７９，４４，３１０－３１１）により合成することができる。溶媒の存在下（例えば、トルエン中で６０℃；Ｈｅｒｒｅｒｏ Ｍ．Ｔ．ら、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ２００２，

５８，８５８１）、又は、１００℃から１２０℃、又はマイクロ波反応器（１０から３０Ｗ）中で、溶媒なしで、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタールとの一般式（ＩＶ）の化合物の反応を行うことができる。

【００３９】

Ｎ－Ｃ－Ｎジ求核剤（例えば、グアニジン（ＶＩ）、アミジン（ＶＩ）、Ｓ－メチルイソチオカルバミド（ＶＩＩ）、Ｏ－メチルイソカルバミド（ＶＩＩＩ）により、一般式（Ｖ）のエナミノエステル（ｅｎａｍｉｎｏｅｓｔｅｒ）を、２－置換－ピリミジンカルボン酸エステル（ＩＸ、Ｘ、ＸＩ）に変換することができる（Ｂｒｅａｕｘ　Ｅ．Ｊ．ら、Ｊ．Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ　Ｃｈｅｍ．１９８１，１８，１８３、ＷＯ００／７３２７９）。室温又は高温（８０から１００℃）にて、エタノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド又はＮ－メチルピロリジノン中の、塩基（ナトリウムエチラート又は炭酸水素ナトリウム）の存在下で、閉環を行うことができる。一般式（Ｘ）の化合物の２－メチルスルファニル基を、酸化剤を用いて（例えば３－クロロ－過安息香酸を用いて）、２－メチルスルホニル基に酸化することができる。溶媒（例えばジオキサン中）存在下で第一級又は第二級アミンと反応させることにより、一般式（ＸＩＩ）の化合物を、一般式（ＩＸ）のエステルに変換することができる（式中、Ｘは、ジアルキルアミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、アリールアルキルアミノ基、アルキル－アリールアルキルアミノ基、ヘタリールアルキルアミノ基（例えばヘタリールメチルアミノ基）、アルキル－ヘタリールアルキルアミノ基（例えば、メチル－ヘタリールメチルアミノ基）、アミノ基、３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル基を表し；該アリール基は、１以上の置換基（例えば、ハロゲン原子、$Ｃ_{1-4}$アルキル基、$Ｃ_{1-4}$アルコキシ基）を場合によっては含有するフェニル基であり；該ヘタリール基は、１個から３個のヘテロ原子（窒素、酸素又はイオウ原子）を含有する５又は６員のヘテロ芳香環（例えば、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、２－チエニル、３－チエニル基）である。）。一般式（ＩＸ）のエステル（式中、Ｘは、ジアルキルアミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、アリールアルキルアミノ基、アルキル－アリールアルキルアミノ基、ヘタリールアルキルアミノ基（例えばヘタリールメチルアミノ基）、アルキル－ヘタリールアルキルアミノ基（例えば、メチル－ヘタリールメチルアミノ基）、アミノ基、３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル基を表し；該アリール基は、１以上の置換基（例えば、ハロゲン原子、$Ｃ_{1-4}$アルキル基、$Ｃ_{1-4}$アルコキシ基）を場合によっては含有するフェニル基であり；該ヘタリール基は、１個から３個のヘテロ原子（窒素、酸素又はイオウ原子）を含有する５又は６員のヘテロ芳香環（例えば、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、２－チエニル、３－チエニル基）である。）はまた、式（ＸＩ）のエステルを一級又は二級アミンと、高温（１７０℃以下）で、溶媒存在下又は非存在下で反応させることにより、調製することができる。

【００４０】

一般式（ＩＸ）のエステル（式中、Ａｒ及びＸの意味は上記で定義されるとおりである。）を、酸性もしくは塩基性条件下で、一般式（ＩＩ）の酸（式中、Ａｒ及びＸの意味は、上記で定義されるとおりである。）に、加水分解することができる。水性エタノール又は水性メタノールにおいて、酸の場合、例えば塩酸を、塩基の場合、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムを使用することができる。

【００４１】

【化３９】

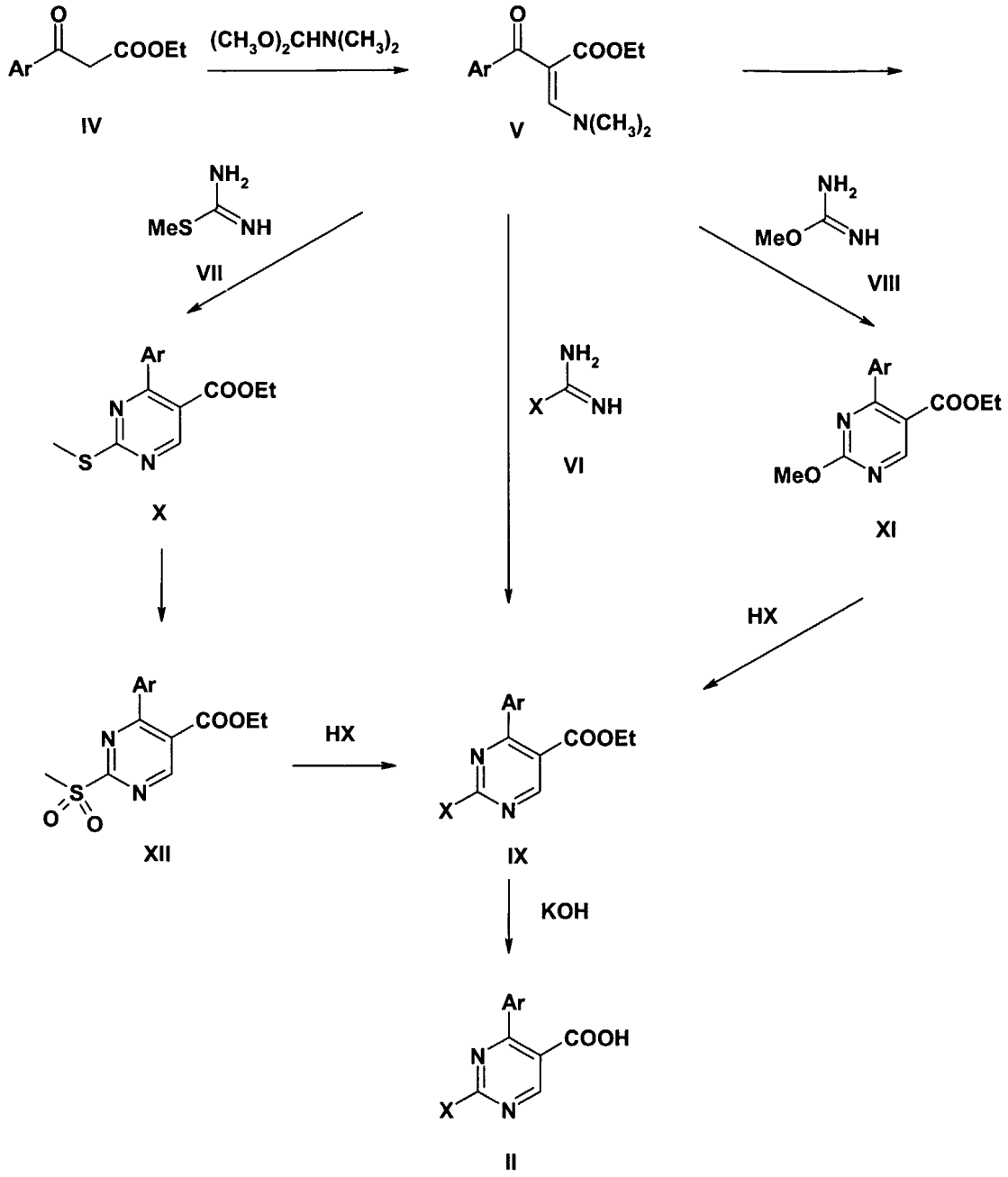


図２

【００４２】

一般式（ＩＩ）の酸は、また、図３で示すような新規方法により、調製することができる。一般式（ＸＩＩＩ）の化合物は、公知の方法により、ジエチルエトキシメチレンマロナートとのアミジンの塩基触媒による縮合により、合成することができる。得られる化合物は、塩化ホスホリルにより、一般式（ＸＩＶ）のクロロ化合物を与える（Ｄｏｓｔｅｒｔ　Ｐ．ら、Ｅｕｒ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｃｈｉｍ．Ｔｈｅｒ．１９８２，１７，４３７－４４４）。この新規プロセスにおいて、一般式（ＸＩＶ）のクロロ化合物を、ジメトキシエタン中のアリールボロン酸を用いて、テトラキス（トリフェニルホスフィノ）パラジウム触媒の存在下で、一般式（ＩＸ）（式中、Ａｒ及びＸは上記で定義される意味を有する。）の化合物に変換する。一般式（ＩＸ）のエステルを、酸性又は塩基性条件下で、好ましくは、塩基存在下で、加水分解する。

【００４３】

【化４０】

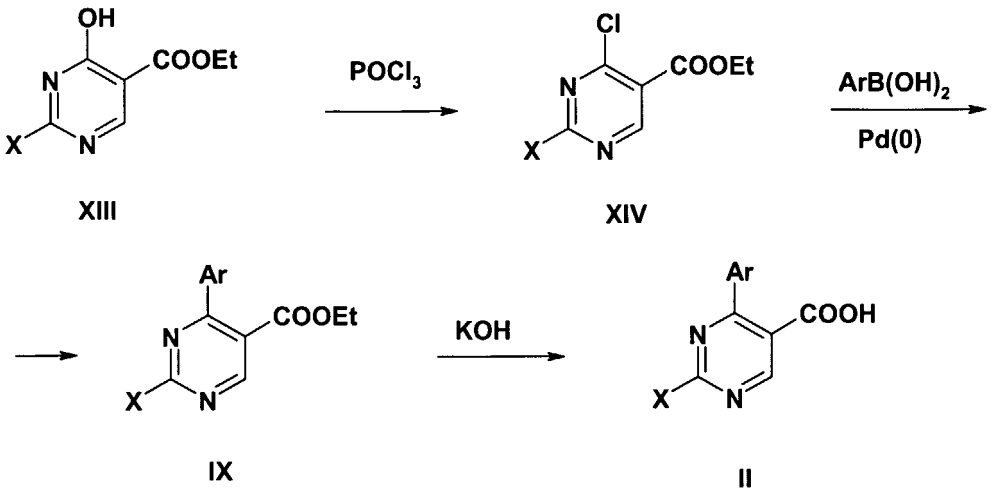


図３

【００４４】

一般式（ＩＩＩ）のアミン（式中、Ｒ、Ｙ、Ｚ、Ｗ及びＱの意味は、上記で定義されるとおりである。）は、市販物を購入することができるか、又は文献で公知の方法により合成することができる。一般式（ＩＩＩ）の化合物（式中、Ｒ及びＹは、それらが結合する窒素原子及び炭素原子と一緒に、環、つまり化合物（ＩＩＩａ）を形成する。）は、図４に従い調製することができる。一般式（ＸＶ）の化合物（式中、Ａは、ＣＨ、ＮＨ、Ｎ－Ｂｏｃ、Ｎ－（$Ｃ_{1-4}$）－アルキル基を表し、ｎ＝１、２、３であり、ＰＧは、保護基を意味する（例えば、ｔ－ブチルオキシカルボニル、トリフルオロアセチル－、ベンジルオキシカルボニル基もしくはその他の保護基。Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，第二版、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋを参照のこと。）。）は、市販の物を購入するか、文献において公知の方法により合成することができる（Ｂｅａｋ Ｐ．ら、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９３，５８，１１０９－１１１７，Ｂｒｏｓｉｕｓ Ａ．Ｄ．ら、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９９９，１２１、７００－７０９，ＷＯ９８／３３７９３、ＷＯ０１／００２１３）。一般式（ＸＶＩ）の化合物は、式中、Ｍは、金属原子（例えばリチウム又はマグネシウム原子）を表し、Ｂは、ＣＨ基又は窒素原子を表し、$Ｒ^{5}$は、水素原子、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、$Ｃ_{1-4}$アルキル基、$Ｃ_{1-4}$アルコキシ基を表すものである。置換基$Ｒ^{5}$は、ｏ－、ｍ－又はｐ－位置を取り得る。化合物（ＸＶ）の、化合物（ＸＶＩ）との反応は、不活性溶媒中、例えば、テトラヒドロフラン又はエーテル中で、低温（０℃から－７８℃）にて行われる。

【００４５】

【化４１】

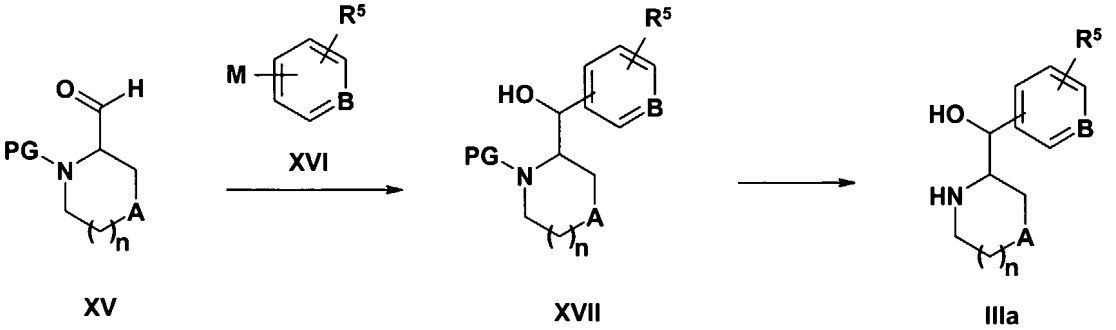


図4

【００４６】
一般式（ＸＶＩＩ）の化合物の保護基（例えば、ｔ－ブチルオキシカルボニル－、トリフルオロアセチル－、ベンジルオキシカルボニル基）は、酸性条件下で（例えば、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸、ジオキサンもしくはジクロロメタン中の塩酸により）、塩基性条件下で（例えば、水性メタノール中の水酸化ナトリウムにより）、又は、接触水素添加分解（例えば、アルコール又は酢酸エチル中の、チャコール担持パラジウム触媒を用いて）により、除去することができる。
【００４７】
一般式（Ｉ）の化合物の医薬的に許容される塩は、塩基を適切な酸と反応させることにより調製することができる。一般式（Ｉ）の化合物の溶媒和物は、また、水和物も意味する。
【００４８】
一般式（Ｉ）の化合物、ならびにそれらの医薬的に許容される誘導体は、ヒトオレキシン受容体が関与する疾患の治療、及びオレキシン受容体アンタゴニストを必要とする治療に使用することができる。
【００４９】
一般式（Ｉ）のオレキシン受容体アンタゴニスト性化合物及びそれらの医薬的に許容される誘導体は、肥満及び２型糖尿病（インスリン非依存性糖尿病）の治療、さらには、睡眠障害、ナルコレプシー、不眠症、時差ぼけ症候群の治療、神経障害と関連する睡眠障害、うつ、不安、行動障害、性的障害、神経因性疼痛、感染に関連する疼痛（ＨＩＶなど）、幻想痛、術後痛の治療に適切であり得る。一般式（Ｉ）の化合物及びそれらの医薬的に許容される誘導体を、発作、心臓及び肺の疾患の治療に使用し得る。
【００５０】
治療にヒトオレキシン受容体アンタゴニストを必要とする疾患の治療及び予防に、一般式（Ｉ）の化合物、ならびにそれらの医薬的に許容される誘導体を使用することができる。一連の治療において、医薬組成物の形態で本発明による化合物を使用する。本医薬組成物は、医薬的に許容される担体及び賦形剤とともに、一般式（Ｉ）の化合物又はそれらの誘導体を含有する。
【００５１】
一般式（Ｉ）の化合物及びそれらの医薬的に許容される誘導体は、従来からの経路のいずれかにより、例えば、経口、非経口、舌下、鼻腔、直腸又は経皮経路により、投与することができる。
【００５２】
一般式（Ｉ）の化合物及びそれらの医薬的に許容される誘導体は、固体又は液体処方（例えば、シロップ、懸濁液、エマルジョン、錠剤もしくはカプセル）の形態で、経口投与し得る。

【００５３】
液体処方は、溶液又は懸濁液の形態で、適切な液体ビヒクル（例えば、水、エタノール、グリセリン、ポリエチレングリコール、油）の他に、活性成分を含有する。
【００５４】
それらはまた、着色料及び香料を含有し得る。
【００５５】
錠剤は、通常の添加物、例えば、ステアリン酸マグネシウム、デンプン、ラクトース、スクロース及びセルロースを含有し得る。
【００５６】
硬ゼラチン及び軟ゼラチンカプセルを標準的操作により調製することができる。
【００５７】
非経口処方は、滅菌水性担体又は適切な油（例えばポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ゴマ油もしくはレシチン）を用いて調製される、溶液又は懸濁液の形態で、活性成分を含有する。
【００５８】
鼻腔適用エアロゾルの場合、ドロップ、ジェル又は粉末を適用することができる。エアロゾルは、水溶液もしくは非水性溶液又は懸濁液の形態で、密閉容器中で、単回又は複数回投与で、活性成分を含有する。
【００５９】
直腸投与の場合、通常の賦形剤（例えば、ココアバター又はココナツバター）を含有する坐薬を使用し得る。
【００６０】
経皮適用の場合、軟膏、ジェル又は皮膚パッチを使用し得る。
【００６１】
上記疾患の治療又は予防に使用される一般式（Ｉ）の化合物及びそれらの医薬的に許容される誘導体の用量は、疾患の性質に依存し、通常、１回量は、０．０５ｍｇから１０００ｍｇの間であり、１日用量は、０．０１ｍｇ／ｋｇから１００ｍｇ／ｋｇの間である。
【００６２】
上記投与計画において、一般式（Ｉ）の化合物は、毒性のある副作用を起こさないと予想される。
【実施例】
【００６３】
化学実施例
【００６４】
（実施例１）
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸[２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシ－フェニル）エチル]メチルアミド（Ｌ－異性体）
（方法Ａ）
２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸（１．２２ｇ、５ｍｍｏｌ）を、テトラヒドロフラン（６０ｍｌ）中に溶解する。５分間の撹拌後、テトラヒドロフラン（５０ｍｌ）中のＬ－フェニレフリン塩酸塩（１．２２ｇ、６ｍｍｏｌ）をその溶液に添加し、更に５分間の撹拌後、Ｎ－メチルモルホリン（１．２１ｇ、１２ｍｍｏｌ）を前記溶液に添加し、２分間の撹拌後、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド（１．６６ｇ、６ｍｍｏｌ）を前記溶液に添加する。その反応混合物を室温で、２時間、撹拌し、次いで還流温度で、２時間、加熱する。溶媒を真空除去し、その残留物に水（５０ｍｌ）を添加する。前記混合物をクロロホルム（７５ｍｌ）で抽出し、その抽出物を１０％の炭酸ナトリウム溶液（３５ｍｌ）で洗浄し、水（３５ｍｌ）で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させる。１００／１－１００／５の割合のクロロホルム－メタノールの混合物の溶出液を使用し、シリカゲル上で、前記残留物をクロマトグラフにかける。０．３６ｇの表題化合物を

得る。ｍ．ｐ．：７９－８１℃。

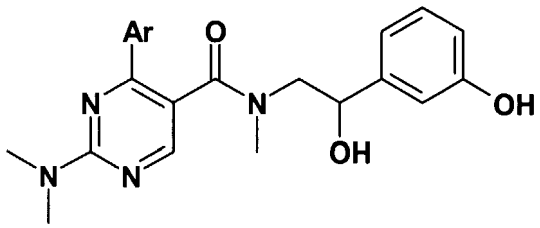
【００６５】

実施例１に記載の方法に従い、表１及び表２の化合物を調製する。

【００６６】

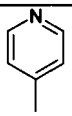
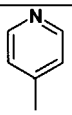
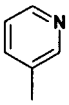
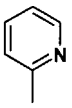
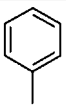
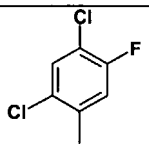
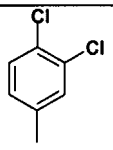
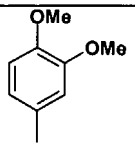
【表１】

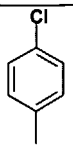
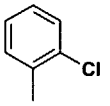
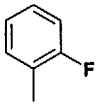
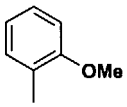
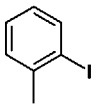
表1



I

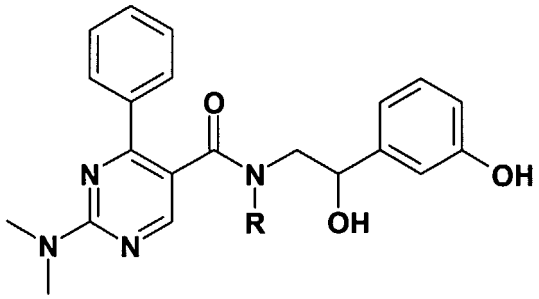
$X = Me_2N$, R = Me, Y = H, Z = OH, W = H, Q = m-フェニレン, R^2 = H, R^3 = OH, R^4 = H

実施例	Ar	Mp (°C)
実施例1		79-81 白色の結晶
実施例2		1 mol H_2O 92-98 淡黄色の結晶
実施例3		215-216 (EtOH) 白色の結晶
実施例4		180-181 白色の結晶
実施例5		0.5 mol H_2O 95-97 黄色の結晶
実施例6		0.5 mol H_2O 80-81 白色の結晶
実施例7		1 mol H_2O 115-117 白色の結晶
実施例8		0.5 mol H_2O 99-103 白色の結晶
実施例9		1 mol H_2O 85-90 灰白色の結晶

実施例10		1 mol H_2O 1 mol DMF HCl 塩 96 淡黄色の結晶
実施例11		0.5 mol H_2O 149 白色の結晶
実施例12		1 mol H_2O 71 白色の結晶
実施例13		1.5 mol H_2O 122 白色の結晶
実施例14		0.5 mol H_2O 97-98 白色の結晶

【００６７】
【表２】

表2



I

Ar = フェニル , X = Me_2N, Y = H, Z = OH, W = H, Q = m-フェニレン, R^2= H, R^3= OH, R^4=H

	R	Mp (℃)
実施例15	H	0.5 mol H_2O 132-133 白色の結晶
実施例16	Et	1.5 mol H_2O 84-88 白色の結晶

【００６８】
（実施例１７）
４－フェニル－２－[（チオフェン－２－イルメチル）アミノ]ピリミジン－５－カルボン酸[２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル]メチルアミド（Ｉ）
ａ）４－フェニル－２－メチルスルファニルピリミジン－５－カルボン酸エチル
ベンゾイル酢酸エチル（９．６１ｇ、５０ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（６．５５ｇ、５５ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波反応装置で、１０分間、加熱した（３０Ｗ、→１３０℃）。生じたオレンジ色の油状物にエタノール（１００ｍｌ）、Ｓ－メチルイソチウロニウム硫酸（６．９６ｇ、２５ｍｍｏｌ）及びナトリウムエチラート（３．４０ｇ、５０ｍｍｏｌ）を添加し、その反応混合物を２．５時間、沸騰させた。エタノールを真空除去し、残留物に水（２００ｍｌ）を添加した。その混合物を酢酸エチル（３×１００ｍｌ）で抽出し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。１１．４１ｇ（８３％）の黄色の油を得た。$[M+H]^+$ ２７５。
【００６９】
ｂ）４－フェニル－２－メタンスルホニルピリミジン－５－カルボン酸エチル
４－フェニル－２－メチルスルファニルピリミジン－５－カルボン酸エチル（６．４ｇ、２３．３ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（２５０ｍｌ）中で溶解し、０－５℃にて、１５分間の撹拌下で、７０％の３－クロロ過安息香酸（１４．３６ｇ、５８．２ｍｍｏｌ）をその混合物に添加した。反応混合物を室温で、４時間、撹拌し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（２×２５０ｍｌ）で抽出し、次いで水（２×２５０ｍｌ）で抽出して、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。その残留物をジイソプロピルエーテル（１５ｍｌ）で結晶化した。４．５７ｇ（６４％）の表題エステルを、白色の結晶として得た。ｍ．ｐ．：８５－８６℃；$[M+H]^+$ ３０７。
【００７０】
ｃ）４－フェニル－２－[（チオフェン－２－イルメチル）アミノ]ピリミジン－５－カルボン酸エチル
４－フェニル－２－メタンスルホニルピリミジン－５－カルボン酸エチル（２．３０ｇ、７．５ｍｍｏｌ）、２－チエニルメチルアミン（２．１２ｇ、１８．７５ｍｍｏｌ）及びジオキサン（３０ｍｌ）の混合物を、室温で、１６時間、撹拌し、その溶媒を真空除去した。その残留物に、エタノール（１０ｍｌ）を添加し、生じた結晶を真空ろ過し、エタノール（５ｍｌ）で洗浄して、１．９９ｇ（７８％）の表題エステルを、白色の結晶形態で得た。ｍ．ｐ．：１２３－１２４℃；$[M+H]^+$ ３４０。
【００７１】
ｄ）４－フェニル－２－[（チオフェン－２－イルメチル）アミノ]ピリミジン－５－カルボン酸
４－フェニル－２－[（チオフェン－２－イルメチル）アミノ]ピリミジン－５－カルボン酸エチル（１．７０ｇ、５ｍｍｏｌ）を、エタノール（１０ｍｌ）中で溶解した。その溶液へ、１０ｍｌの水中に溶解された水酸化カリウム（０．５６ｇ、１０ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を３時間還流した。溶媒を真空留去し、その残留物を水中（３５ｍｌ）

に溶解し、１０％の塩化水素酸で、ｐＨ＝３に酸性化した。沈殿した白色の結晶をろ過し、水（２×２０ｍｌ）で洗浄し、乾燥させた。１．５２ｇ（９２％）の表題酸を得た。ｍ．ｐ．：２１２－２１３℃；[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$３１２。

【００７２】

ｅ）４－フェニル－２－[（チオフェン－２－イルメチル）アミノ]ピリミジン－５－カルボン酸[２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル]メチルアミド（Ｉ）

（方法Ｂ）

４－フェニル－２－[（チオフェン－２－イルメチル）アミノ]ピリミジン－５－カルボン酸（０．４９ｇ、１．５ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（３５ｍｌ）中で溶解し、その溶液に、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ－トリス（ピロリジノ）ホスホニウムヘキサフルオロリン酸（ＰｙＢＯＰ）（０．７８ｇ、１．５ｍｍｏｌ）、Ｄ，Ｌ－フェニレフリン塩酸塩（０．３０５ｇ、１．５ｍｍｏｌ）及びエチルジイソプロピルアミン（０．５３ｇ、４．１ｍｍｏｌ）を添加した。その溶液を室温で、１６時間、撹拌し、真空蒸発させて、残留物に水（５０ｍｌ）を添加し、その混合物をジクロロメタン（５０ｍｌ）で抽出して、有機相を１０％の炭酸水素ナトリウム溶液（１５ｍｌ）で洗浄し、次いで水（３×２５ｍｌ）で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、酢酸エチル溶出液を使用して、シリカゲル上でクロマトグラフにかけた。０．５１ｇ（７４％）の表題アミドを、溶媒和物として１ｍｏｌの水を含有する、白色の結晶形態で得た。ｍ．ｐ．：８５－８７℃；[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$４６１。

【００７３】

（実施例２８）

２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－クロロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸[２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル]メチルアミド（Ｌ－異性体）（Ｉ）

ａ）２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－クロロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸（ＩＩ）

Ａｒ＝２－Ｃｌ－C_6H_4，Ｘ＝Ｍｅ（$C_6H_5CH_2$）Ｎ

テトラキス（トリフェニルホスフィノ）パラジウム触媒（０．２５ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を、窒素雰囲気下にて、ジメトキシエタン（２０ｍｌ）中で溶解し、この溶液に、ジメトキシエタン（２０ｍｌ）中の、２－（ベンジルメチルアミノ）－４－クロロピリミジン－５－カルボン酸エチルの溶液（２．７５ｇ、９．０ｍｍｏｌ）を添加する。生じた混合物へ、２－クロロフェニルボロン酸（１．５５ｇ、９．９ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（２．４３ｇ、２３ｍｍｏｌ）、ジメトキシエタン（２０ｍｌ）及び水（４０ｍｌ）を添加する。前記混合物を１００℃で、１６時間、撹拌し、室温に冷却して、ジクロロメタン（１００ｍｌ）を添加した後、それを水（１００ｍｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させる。エーテルを添加すると沈殿したパラジウムの不純物をろ過し、そのろ過物を蒸発させる。さらなる精製を行なわず、酸に加水分解される３．１３ｇのエステルを得る。９５％のアルコール（２５ｍｌ）中の、エステルの溶液へ、９５％のアルコール（２５ｍｌ）中の、水酸化カリウム（１．１２ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）の溶液を添加する。その混合物を８０℃で、３時間、加熱し、真空蒸発させる。ｐＨ＝５になるまで、残留物に、水（５０ｍｌ）、次いで１０％の塩化水素酸を添加し、その混合物をジクロロメタン（５０ｍｌ）で抽出して、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させる。２．７７ｇ（８７％）の白色の表題酸を得る。ｍ．ｐ．：９２℃；ＨＰＬＣ－ＭＳによる純度：９５％。

【００７４】

ｂ）２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－クロロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸[２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル]メチルアミド（Ｌ－異性体）（Ｉ）

（方法Ｂ）

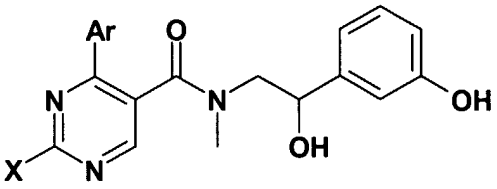
実施例１７に記載の方法に従って、前記物質を調製する。２－（ベンジルメチルアミノ

）－４－（２－クロロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸及びＬ－フェニレフリン塩酸塩から開始する。ｍ．ｐ．：１３９℃

【００７５】

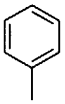
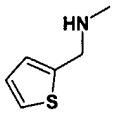
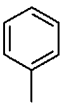
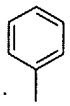
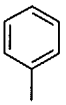
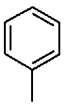
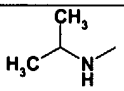
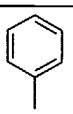
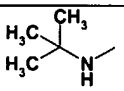
【表３】

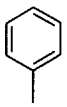
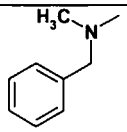
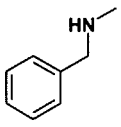
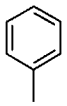
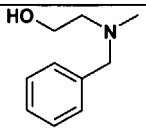
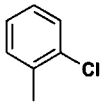
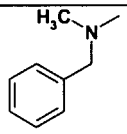
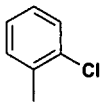
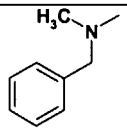
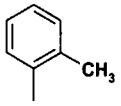
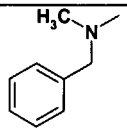
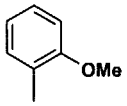
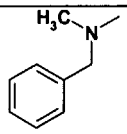
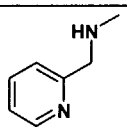
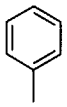
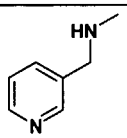
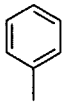
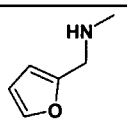
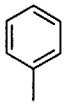
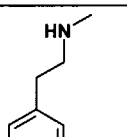
表3

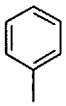
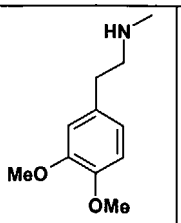
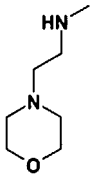
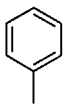
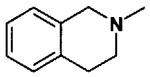
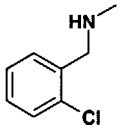
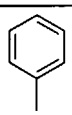
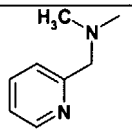
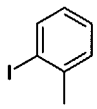
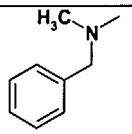


I

R = Me,Y = H, Z = OH, W = H, Q = m-ﾌｪﾆﾚﾝ, R^2 = H, R^3 = OH, R^4 = H

	Method	Ar	X	Mp (°C)
実施例17	B			1 mol H_2O 85-87 白色の結晶
実施例18	A		Me	1 mol H_2O 69-70 白色の結晶
実施例19	B		MeS	1 mol DMF 油
実施例20	B			115 白色の結晶
実施例21	A		$-NH_2$	138-140 白色の結晶
実施例22	B			1 mol H_2O 89-92 白色の結晶
実施例23	B			0.5 mol H_2O 98-102 白色の結晶

実施例24	B			0.5 mol H_2O 78-84 白色の結晶
実施例25	B			1 mol H_2O 97-100 白色の泡状物
実施例26	B			1 mol H_2O 88-91 白色の結晶
実施例27	B			1 mol H_2O 123 白色の結晶
実施例28	B			139 白色の結晶
実施例29	B			104 淡黄色の結晶
実施例30	B			137 白色の結晶
実施例31	B			0.5 mol H_2O 96-98 白色の結晶
実施例32	B			1 mol H_2O 89-92 白色の結晶
実施例33	B			1 mol H_2O 73-76 淡黄色の結晶
実施例34	B			1 mol H_2O 84-86 白色の結晶

実施例35	B			2 mol H_2O 90-98 白色の泡状物
実施例36	B			0.5 mol H_2O 98-102 白色の泡状物
実施例37	B			1 mol H_2O 98-101 白色の結晶
実施例38	B			98-102 白色の結晶
実施例39	B			1 mol H_2O 83-94 白色の結晶
実施例40	B			0.5 mol H_2O 91-92 淡黄色の結晶

【００７６】

（実施例４１）

２，２－ジメチルプロピオン酸３－{２－[（２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボニル）メチルアミノ]－１－ヒドロキシエチル}フェニルエステル（Ｌ－異性体）

２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸[２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル]メチルアミド（Ｌ－異性体）（０．５２ｇ、１．３２ｍｍｏｌ）、ピバロイルクロリド（０．１６ｇ、１．３２ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．１４５ｇ、１．４３ｍｍｏｌ）及びジクロロメタン（２０ｍｌ）の混合物を、４時間、撹拌下にて、沸騰させる。その反応混合物を室温に冷まし、ジクロロメタン（１５ｍｌ）を添加し、水（３×２５ｍｌ）で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、酢酸エチルを溶出液として使用して、その残留物を、シリカ上で、クロマトグラフにかける。０．３６ｇ（５７％）の白い表題化合物を得る。ｍ．ｐ．：１４５－１４６℃；$[M+H]^+$ ４７７。

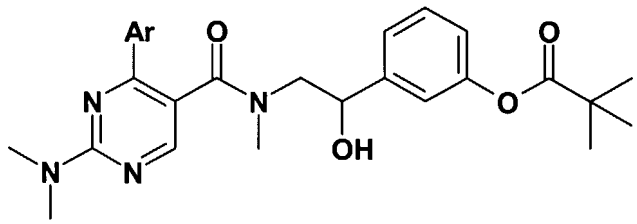
【００７７】

実施例４１に記載の方法に従って、表４の化合物を調製する。

【００７８】

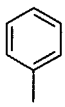
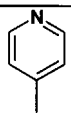
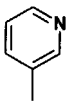
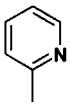
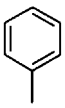
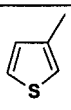
【表４】

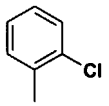
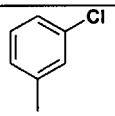
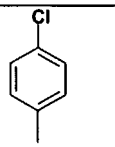
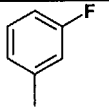
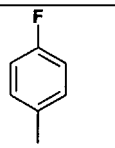
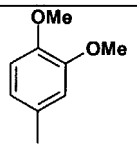
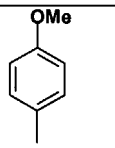
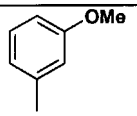
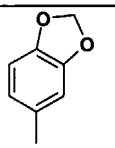
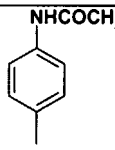
表4

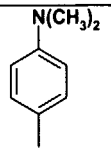


I

$X = Me_2N$, R = Me, Y = H, Z = OH, W = H, Q = m-フェニレン , R^2 = H, $R^3 = (CH_3)_3CCOO$, R^4 = H

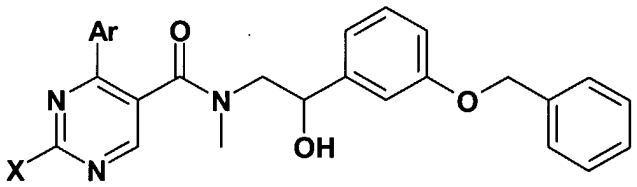
	Ar	Mp (°C)
実施例41		76-77 白色の結晶 145-146
実施例42		79-83 淡黄色の結晶
実施例43		2 mol H_2O 116-118 黄色の結晶
実施例44		1 mol H_2O 52-57 黄色の結晶
実施例45		1.5 mol H_2O 123-124 白色の結晶
実施例46		72 淡黄色の結晶
		HCl-塩

実施例47		127 黄色の結晶
実施例48		70 白色の結晶
実施例49		79 白色の結晶
実施例50		HCl-塩 120 黄色の結晶
実施例51		76 白色の結晶
実施例52		168 白色の結晶
実施例53		0.5 mol H_2O 0.5 mol CHCl3 64-70 灰白色の結晶
実施例54		84 白色の結晶
実施例55		76-77 白色の結晶
実施例56		101 淡黄色の結晶
実施例57		1 mol H_2O 147 淡黄色の結晶

実施例58		115 淡黄色の結晶

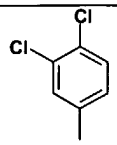
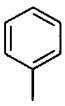
【００７９】
（実施例５９）
２－ジメチルアミノ－４－（３，４－ジクロロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸[２－（３－ベンジルオキシフェニル）－２－ヒドロキシエチル]メチルアミド（Ｉ）
２－ジメチルアミノ－４－（３，４－ジクロロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸[２－ヒドロキシ－２－（３－ヒドロキシフェニル）エチル]メチルアミド（０．９２ｇ、２ｍｍｏｌ）、臭化ベンジル（１．７１ｇ、１０ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１．３０ｇ、４ｍｍｏｌ）及びアセトニトリル（２５ｍｌ）を、５時間、撹拌下で、沸騰させる。その反応混合物を真空蒸発させ、それにジクロロメタン（５０ｍｌ）を添加して、水（３×５０ｍｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させる。１００／１のジクロロメタン－メタノールの混合物を溶出液として使用し、その残留物を、シリカゲル上で、クロマトグラフにかける。０．５０ｇ（４５．４％）の淡黄色の結晶物質を得る。ｍ．ｐ．：６８－７０℃；$[M+H]^+$ ５５１。
【００８０】
実施例５９に記載の方法に従って、表５及び表６の化合物を調製する。
【００８１】
【表５】

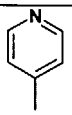
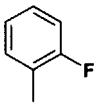
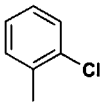
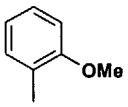
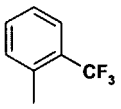
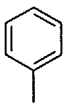
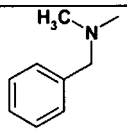
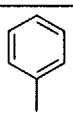
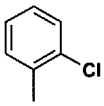
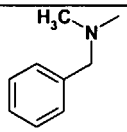
表5



I

R = Me,Y = H, Z = OH, W = H, Q = m-ﾌｪﾆﾚﾝ, R^2 = H, R^3 = OCH_2Ph, R^4 = H

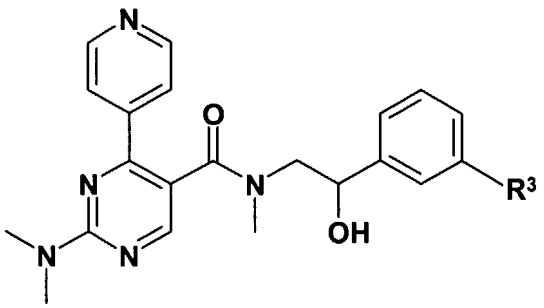
	Ar	X	Mp (°C)
実施例59		Me_2N	68-70 淡黄色の結晶
実施例60		Me_2N	77 白色の結晶

実施例61		Me_2N	2 HCl-塩 1 mol H_2O 125 黄色の結晶
実施例62		Me_2N	HCl-塩 1.5 mol H_2O 142 淡黄色の結晶
実施例63		Me_2N	HCl-塩 90 淡黄色の結晶
実施例64		Me_2N	0.5 mol H_2O 79 淡黄色の結晶
実施例65		Me_2N	0.5 mol H_2O 77 白色の結晶
実施例66			0.2 mol H_2O 86 白色の結晶
実施例67		Me	$[M+H]^+$ 454 白色の結晶
実施例68			77 白色の結晶

【００８２】

【表６】

表6



I

Ar = 4-ﾋﾟﾘｼﾞﾙ , X = Me_2N, Y = H, Z = OH, W = H, Q = m-ﾌｪﾆﾚﾝ, R^2 = H, R^4 = H

	R^3	Mp (°C)
実施例69	H	165 黄色の結晶
実施例70	CH_3O	1 mol H_2O 136 黄色の結晶
実施例71	C_2H_5O	2 HCl-塩 85-91 黄色の結晶
実施例72	$(CH_3)_2CHO$	2 HCl-塩 115 黄色の結晶
実施例73	CH_3CONH	2 HCl-塩 158 黄色の結晶

【００８３】

（実施例７４）

４－フェニル－２－[（ピリジン－２－イルメチル）アミノ]ピリミジン－５－カルボン酸（２－ヒドロキシ－１－メチル－２－フェニルエチル）メチルアミド（Ｉ）

（方法Ｂ）

実施例１７に記載の方法に従って、４－フェニル－２－[（ピリジン－２－イルメチル）アミノ]ピリミジン－５－カルボン酸（０．４８ｇ、１．５ｍｍｏｌ）及び（１Ｒ，２Ｓ）－２－メチルアミノ－１－フェニル－１－プロパノール[（－）－エフェドリン]（０．２５ｇ、１．５ｍｍｏｌ）から開始し、０．４２ｇ（５８％）の表題アミドを、白色の

結晶物質として得る。ｍ．ｐ．：８２℃；[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$４６８。

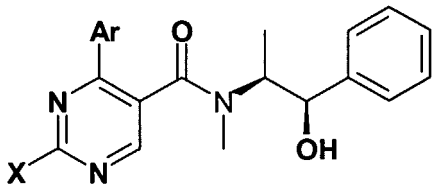
【００８４】

実施例７４に記載の方法に従って、表７の化合物を調製する。

【００８５】

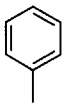
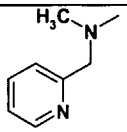
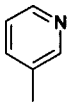
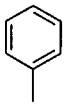
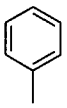
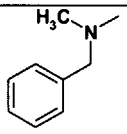
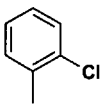
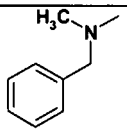
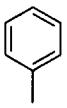
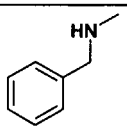
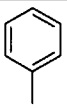
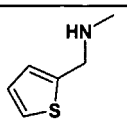
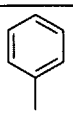
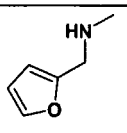
【表７】

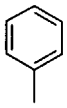
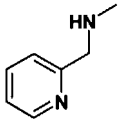
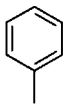
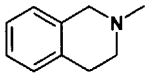
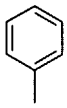
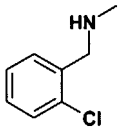
表7



I

R = Me, Y = Me, Z = OH, W = H, Q = フェニル , R^2 = H, R^3 = H, R^4 = H

	Ar	X	Mp (°C)
実施例74			1 mol H_2O 82 白色の結晶
実施例75		Me_2N	0.5 mol H_2O 82-83 淡黄色の結晶
実施例76		Me_2N	181 (EtOH) 白色の結晶
実施例77			0.25 mol H_2O 90-91 白色の結晶
実施例78			157 白色の結晶
実施例79			0.5 mol H_2O 84-86 白色の結晶
実施例80			1 mol H_2O 79-81 白色の結晶
実施例81			0.5 mol H_2O 86-88 白色の結晶

実施例82			0.5 mol H_2O 81-83 白色の結晶
実施例83			0.5 mol H_2O 98-105 白色の結晶
実施例84			0.5mol H_2O 79-80 淡黄色の結晶

【００８６】

（実施例８５）

２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸（２－ヒドロキシ－２－{３－[（ピリジン－２－カルボニル）アミノ]フェニル}エチル）メチルアミド（Ｉ）

Ａｒ＝フェニル，Ｘ＝Me_2N，Ｒ＝Ｍｅ，Ｙ＝Ｈ，Ｚ＝ＯＨ，Ｗ＝Ｈ，R^2＝Ｈ，R^3＝２－ピリジル－ＣＯＮＨ，R^4＝Ｈ

（方法Ｃ）（表８）

３００ｍｇのＰＳ－ＴＦＰ樹脂（０．３９ｍｍｏｌ、１．３０ｍｍｏｌ／ｇ）を、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍｌ）中で、室温にて、５分間、膨潤させ、ついで２－ピコリン酸（９９ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、４－（ジメチルアミノ）ピリジン（１５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及びジイソプロピルカルボジイミド（１２５μｌ、０．８０ｍｍｏｌ）をこれに添加する。その混合物を室温で、２０時間、撹拌する。前記樹脂をろ過して、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドで洗浄し、テトラヒドロフランで洗浄して、最後にジクロロメタン（３×１０－１０ｍｌ）で洗浄する。

【００８７】

次いで試薬樹脂を、２ｍｌのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中で、５分間、撹拌下にて、膨潤させた後、２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸[２－（３－アミノフェニル）－２－ヒドロキシエチル]メチルアミド（３９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）をそれに添加する。その混合物を室温で、２０時間、撹拌する。前記樹脂をろ過して、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２×１ｍｌ）で洗浄する。生じた溶液に、酢酸エチル（１５ｍｌ）を添加し、前記混合物を５％のクエン酸（３×７ｍｌ）で抽出し、次いで水（７ｍｌ）で抽出する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させる。生じた固体物質を、少量の水で溶解し、生じた白色の結晶物質をろ過する。２６ｍｇ（５２％）の表題化合物を得る。ｍ．ｐ．：１１１℃。ＨＰＬＣ－ＭＳによる純度：９７％。

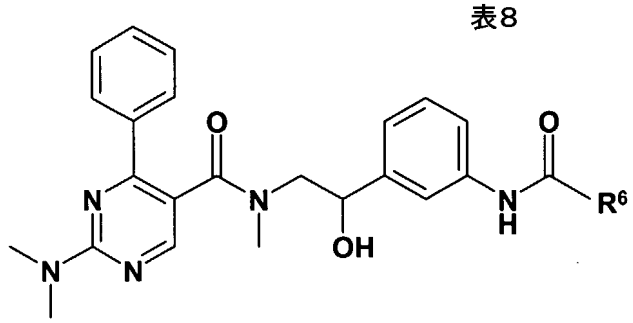
【００８８】

実施例８５に記載の方法に従って、表８の化合物を調製する。

【００８９】

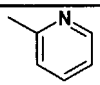
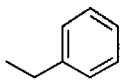
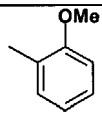
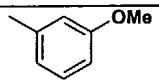
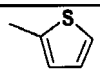
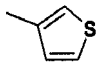
【表８】

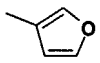
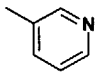
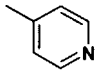
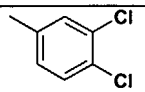
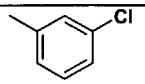
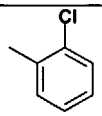
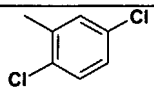
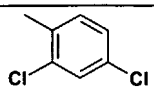
表8

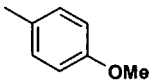
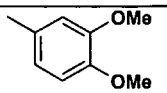
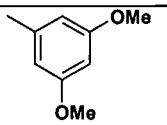
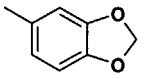


I

X = Me_2N, R = Me, Y = H, Z = OH, W = H, Q = m-フェニレン, R^2 = H, R^3 = $NHCOR^6$, R^4 = H

	R^6	Mp (°C)
実施例85		111 白色の結晶
実施例86		1 mol H_2O 115 白色の結晶
実施例87		1 mol H_2O 112 白色の結晶
実施例88		112 白色の結晶
実施例89		104 白色の結晶
実施例90		115 白色の結晶
実施例91		126 白色の結晶

実施例92		133 白色の結晶
実施例93		135 白色の結晶
実施例94		136 白色の結晶
実施例95	-C(CH$_3$)$_3$	0.5 mol H_2O 118 白色の結晶
実施例96		2.5 mol H_2O 116-117 白色の結晶
実施例97		1.5 mol H_2O 122-123 白色の結晶
実施例98		0.5 mol H_2O 118 白色の結晶
実施例99		128 白色の結晶
実施例100		113 白色の結晶
実施例101		120 白色の結晶
実施例102		122 白色の結晶

実施例103		114 白色の結晶
実施例105		130 白色の結晶
実施例104		124 白色の結晶
実施例106		128 白色の結晶

【００９０】

（実施例１０７）

２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸{２－[３－（３－ｔｅｒｔ－ブチルウレイド）フェニル]－２－ヒドロキシエチル}メチルアミド（Ｉ）

Ａｒ＝フェニル，Ｘ＝Ｍｅ$_2$Ｎ，Ｒ＝Ｍｅ，Ｙ＝Ｈ，Ｚ＝ＯＨ，Ｗ＝Ｈ，Ｒ^2＝Ｈ，Ｒ^3＝ｔ－ＢｕＮＨＣＯＮＨ，Ｒ^4＝Ｈ

（表９）

２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸[２－（３－アミノフェニル）－２－ヒドロキシエチル]メチルアミド（２００ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍｌ）から構成される溶液に、室温で、ｔｅｒｔ－ブチルイソシアネート（６０μｌ、０．５２ｍｍｏｌ）を添加する。その反応混合物を６０℃で、２０時間、撹拌し、次いで酢酸エチル（１５ｍｌ）を添加し、その混合物を５％のクエン酸溶液（３×７ｍｌ）で抽出し、水（７ｍｌ）で抽出する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させる。酢酸エチルを溶出液として使用して、この残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフにかける。０．１５ｇ（６０％）の表題カルバミドを、白色の結晶形態で得る。ｍ．ｐ．：１３９℃。ＨＰＬＣ－ＭＳによる純度：９９％。

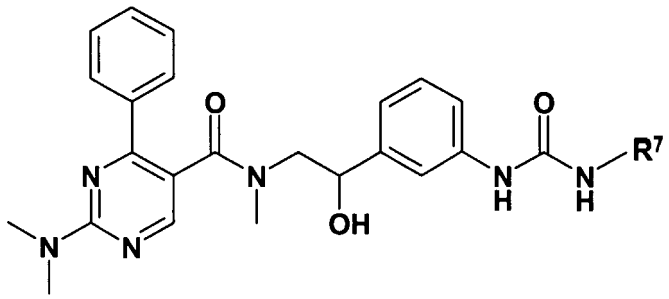
【００９１】

実施例１０７に記載の方法に従って、表９の化合物を調製する。

【００９２】

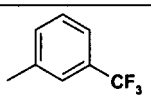
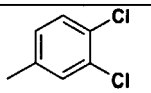
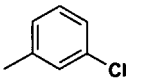
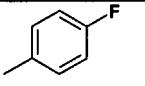
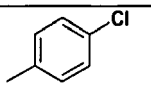
【表９】

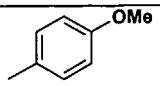
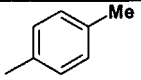
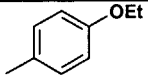
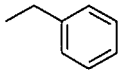
表９



I

X = Me_2N, R = Me, Y = H, Z = OH, W = H, Q = m-フェニレン, R^2 = H, R^3 = $NHCONHR^7$, R^4 = H

	R^7	Mp (°C)
実施例１０７	$(CH_3)_3C$-	0.5 mol H_2O 139 白色の結晶
実施例１０８		0.5 mol H_2O 173 白色の結晶
実施例１０９		154 (decomp) 白色の結晶
実施例１１０		176 白色の結晶
実施例１１１		178 (decomp) 白色の結晶
実施例１１２		125 (decomp) 白色の結晶
実施例１１３		175 (decomp) 白色の結晶

実施例114		128 (decomp) 白色の結晶
実施例115		155 (decomp) 白色の結晶
実施例116		166 (decomp.) 白色の結晶
実施例117		120 白色の結晶

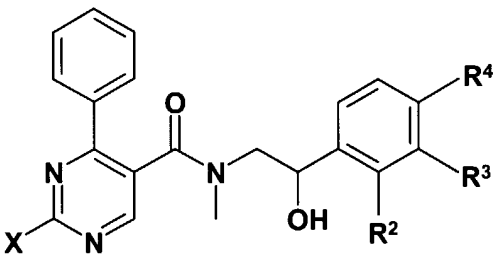
【００９３】

方法Ｂ（ＰｙＢＯＰ）に従って、表１０の化合物を調製する。

【００９４】

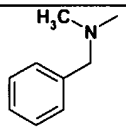
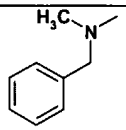
【表１０】

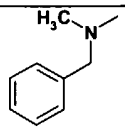
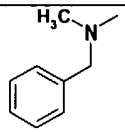
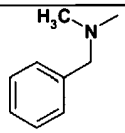
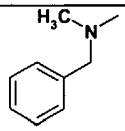
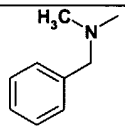
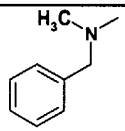
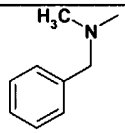
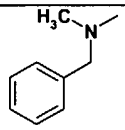
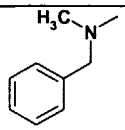
表10

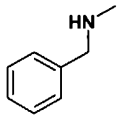
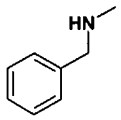
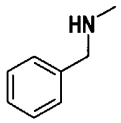
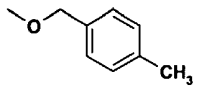
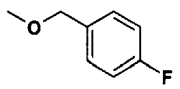
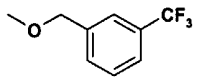


I

Ar = フェニル , R = Me, Y = H, Z = OH, W = H, Q = m-フェニレン

	X	R^2	R^3	R^4	Mp (°C)
実施例118		H	H	OH	1 mol H_2O 123 白色の結晶
実施例119		OH	H	H	0.25 mol H_2O 91 白色の結晶

実施例120		OCH_3	H	H	0.2 mol H_2O 87 白色の結晶
実施例121		H	F	H	65 淡黄色の結晶
実施例122		H	H	F	1 mol H_2O 82-83 白色の結晶
実施例123		H	OCH_3	H	1 mol H_2O 98 淡黄色の結晶
実施例124		H	H	OCH_3	0.25 mol H_2O 72 白色の結晶
実施例125		H	H	H	1 mol H_2O 84 白色の結晶
実施例126		H	$OCH(CH_3)_2$	H	0.2 mol H_2O 60 淡黄色の結晶
実施例127	Me_2N	H	NH_2	H	1 mol H_2O 69-74 白色の結晶
実施例128		H	NH_2	H	0.5 mol H_2O 88 白色の結晶
実施例129		H	$NHCOC(CH_3)_3$	H	1 mol H_2O 92 白色の結晶
実施例130	Me_2N	H	CF_3	H	1 mol H_2O HCl-塩 69-70

					ベージュ色の結晶
実施例131		H	OH	OH	1 mol H_2O 104-106 白色の結晶
実施例132		H	NO_2	H	1 mol H_2O 76-77 白色の結晶
実施例133		H	NH_2	H	2 HCl-塩 2 mol H_2O 105-120 白色の泡状物
実施例134	Me_2N	H	NO_2	H	0.2 mol H_2O 89 黄色の結晶
実施例135	Me_2N	H		H	0.5 mol H_2O 57-59 白色の結晶
実施例136	Me_2N	H		H	57-58 白色の結晶
実施例137	Me_2N	H		H	119-120 白色の結晶
実施例138	Me_2N	H	H	OH	2 mol H_2O 125 白色の結晶

【００９５】

（実施例１３９）

２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸[２－（３－ベンジルオキシフェニル）－２－フルオロエチル]メチルアミド（Ｉ）

Ａｒ＝フェニル，Ｘ＝Ｍｅ$_2$Ｎ，Ｒ＝Ｍｅ，Ｙ＝Ｈ，Ｚ＝Ｆ，Ｗ＝Ｈ，Ｒ^2＝Ｈ，Ｒ^3＝ＯＣＨ$_2$Ｃ$_6$Ｈ$_5$，Ｒ^4＝Ｈ

（表１１）

ジクロロメタン（２ｍｌ）中の、２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸[２－（３－ベンジルオキシフェニル）－２－ヒドロキシエチル]メチルアミド（０．３０ｇ、０．６２ｍｍｏｌ）溶液に、窒素雰囲気下にて、－７８℃で、ジクロロメタン（２ｍｌ）中の、（ジエチルアミノ）三フッ化硫黄（ＤＡＳＴ）の溶液（１３２μｌ、１．０ｍｍｏｌ）の溶液を、２分間、滴加する。その混合物を室温に温め、更に２時間

、撹拌を継続し、０℃に冷却して、少量の水で慎重に反応させる。その反応混合物を水で抽出し、次いでジクロロメタン（２０－２０ｍｌ）で抽出して、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させる。酢酸エチルを溶出液として使用し、その残留物をシリカゲル上で、クロマトグラフにかける。０．０８ｇ（２７％）の淡褐色の表題化合物を得た。ｍ．ｐ．：７５℃。

【００９６】

（実施例１４０）

２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジンカルボン酸[２－（３－ヒドロキシフェニル）－２－オキソエチル]メチルアミド

Ａｒ＝フェニル、Ｘ＝Me_2N、Ｒ＝Ｍｅ、Ｙ＝Ｈ、Ｗ及びＺは両者でＣ＝Ｏ、R^2＝Ｈ、R^3＝ＯＨ、R^4＝Ｈ

（表１１）

ジクロロメタン（５ｍｌ）中の、２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジンカルボン酸[２－（３－ヒドロキシフェニル）－２－ヒドロキシエチル]メチルアミド（０．２１ｇ、０．５４ｍｍｏｌ）及びジクロム酸ピリジニウム（１．０ｇ、２．６６ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で、４時間、撹拌する。その懸濁液に、エーテル（２０ｍｌ）を添加し、その混合物をセライトでろ過して、蒸発させ、クロロホルム、次いでクロロホルム：酢酸エチルの４：１、２：１、１：１混合物を溶出液として使用し、シリカゲル上で、クロマトグラフにかける。０．０８ｇ（３８％）の白色の結晶質のアミドを得た。ｍ．ｐ．：１０６℃。

【００９７】

（実施例１４４）

（２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－イル）－[２－（３－ヒドロキシフェニル）モルホリン－４－イル]－メタノン

Ａｒ＝フェニル、Ｘ＝Me_2N、Ｒ及びＺは両者でCH_2CH_2O、Ｙ＝Ｈ、Ｗ＝Ｈ、R^2＝Ｈ、R^3＝ＯＨ、R^4＝Ｈ

ａ）１－（３－ベンジルオキシフェニル）－２－（２－ヒドロキシエチルアミノ）エタノール

氷水での冷却下において、メタノール（８０ｍｌ）中の、１－（３－ベンジルオキシフェニル）－２－ブロモメタノン（４．５８ｇ、１５ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（２．８０ｇ、７４ｍｍｏｌ）を、少量ずつ、３０分間にわたり、添加する。その混合物を０℃で、３０分間、撹拌し、次いで室温で、１時間、撹拌する。その反応混合物を蒸発させ、クロロホルム（５０ｍｌ）をそれに添加して、２％の塩化水素酸溶液（５０ｍｌ）で洗浄し、次いで水（５０ｍｌ）で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて、ＨＰＬＣ－ＭＳによる純度が９０％で、黄色の油状の、１－（３－ベンジルオキシフェニル）－２－ブロモメタノール（３．４３ｇ）を得る。この粗生成物にエタノールアミン（２０ｍｌ）を添加し、この混合物を９０℃で、３時間、撹拌する。冷却後、酢酸エチル（８０ｍｌ）を前記混合物へ添加し、水（３×１００ｍｌ）で洗浄する。有機相から、希釈した塩化水素酸で、生成物を抽出する。炭酸ナトリウムでのアルカリ化に続き、水相をジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させる。酢酸エチル（１５ｍｌ）からの再結晶後、１．５５ｇの１－（３－ベンジルオキシフェニル）－２－（２－ヒドロキシエチルアミノ）エタノールを、黄色の固体形態で得る。ｍ．ｐ．：１１４℃。

【００９８】

ｂ）２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸[２－（３－ベンジルオキシフェニル）－２－ヒドロキシエチル]－（２－ヒドロキシエチル）アミド

ＰＳ－ＴＦＰ樹脂に結合された、活性化された２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸（１．４８ｇ、約１ｍｍｏｌ／ｇ、１．４８ｍｍｏｌ）に、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍｌ）を添加し、次いで５分の膨潤後、１－（３－ベンジルオキシフェニル）－２－（２－ヒドロキシエチルアミノ）エタノール（０．４０ｇ、

１．３９ｍｍｏｌ）を添加する。この反応混合物を室温で、１８時間、撹拌し、次いでろ過して、５０－５０ｍｌのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン及びジクロロメタンで、連続的に洗浄する。蒸発後、生じた油（０．３６ｇ）を、クロロホルム及び９：１、４：１の割合のクロロホルム－酢酸エチルの混合物を溶出液として使用し、シリカゲル上で、クロマトグラフにかける。０．２１ｇの表題アミドを、白い固体物質として得る。ｍ．ｐ．：８９℃。

【００９９】

ｃ）（２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－イル）－[２－（３－ヒドロキシフェニル）モルホリン－４－イル]－メタノン

２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸[２－（３－ベンジルオキシフェニル）－２－ヒドロキシエチル]－（２－ヒドロキシエチル）アミン（０．２０ｇ、０．３９ｍｍｏｌ）に、４８％の臭化水素溶液（４ｍｌ）を添加する。この混合物を１００℃で、１時間、加熱し、室温に冷まし、水に注ぎ入れて、炭酸ナトリウム溶液で、中和する（ｐＨ＝７）。この沈殿物をろ過し、水で洗浄して、乾燥させる。クロロホルム及び９：１の割合のクロロホルム－酢酸エチルの混合物を溶出液として使用し、粗生成物を、シリカゲル上で、クロマトグラフにかける。０．０２３ｇの淡黄色の表題化合物を得る。ｍ．ｐ．：１４０℃。

【０１００】

（実施例１４５）

２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸[２－（３－ベンジルオキシフェニル）－２－クロロエチル]メチルアミド

Ａｒ＝フェニル、Ｘ＝Me_2N、Ｒ＝Ｍｅ、Ｙ＝Ｈ、Ｚ＝Ｃｌ、Ｗ＝Ｈ、R^2＝Ｈ、R^3＝$OCH_2C_6H_5$、R^4＝Ｈ

（表１１）

トルエン（２０ｍｌ）中の、２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸[２－（３－ベンジルオキシフェニル）－２－ヒドロキシエチル]メチルアミド（１．０ｇ、２．０７ｍｍｏｌ）の溶液へ、塩化チオニル（１．０ｍｌ）を添加する。この反応混合物を４０℃で、１時間、撹拌し、真空蒸発させる。１．０ｇ（９６％）の淡黄色の結晶質のアミドを得る。ｍ．ｐ．：６５℃。

【０１０１】

（実施例１４６）

２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸[２－アミノ－２－（３－ベンジルオキシフェニル）エチル]メチルアミド

Ａｒ＝フェニル、Ｘ＝Me_2N、Ｒ＝Ｍｅ、Ｙ＝Ｈ、Ｚ＝NH_2、Ｗ＝Ｈ、R^2＝Ｈ、R^3＝$OCH_2C_6H_5$、R^4＝Ｈ

（表１１）

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１３ｍｌ）中の、２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸[２－（３－ベンジルオキシフェニル）－２－クロロエチル]メチルアミド（０．６４ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、フタルイミドカリウム（０．３６ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）を添加し、この反応混合物を室温で、１６時間、撹拌して、次いで水（７０ｍｌ）をそれに添加する。この沈殿物質をろ過し、水で十分洗浄し、乾燥させる（０．９７ｇ）。この物質へ、エタノール（８ｍｌ）及びヒドラジン水和物（１２１μｌ、２．５ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を、８０℃で、２時間、加熱する。冷却後、生じた白い沈殿物をろ過し、そのろ過物を蒸発させ、残留物を酢酸エチルで溶解して、水（５０ｍｌ）で洗浄する。有機相から、５％のクエン酸溶液（３×５０ｍｌ）を使用し、塩形態で、生成物を抽出し、次いで水相をアルカリ化して（ｐＨ＝９）、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させる。０．４０ｇ（６５％）の白色の結晶物質を得る。ｍ．ｐ．：１４７℃。

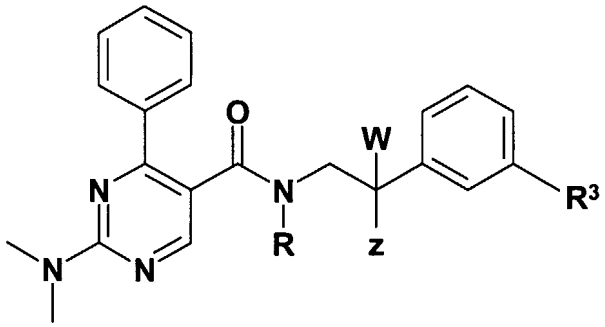
【０１０２】

（実施例１４８）

２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸[２－（３－ベンジルオキシフェニル）－２－ヒドロキシプロピル]メチルアミド
Ａｒ＝フェニル、Ｘ＝Me_2N、Ｒ＝Ｍｅ、Ｙ＝Ｈ、Ｚ＝ＯＨ、Ｗ＝Ｍｅ、R^2＝Ｈ、R^3＝$OCH_2C_6H_5$、R^4＝Ｈ
（表１１）
テトラヒドロフラン（１５ｍｌ）中の、２－ジメチルアミノ－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸[２－（３－ベンジルオキシフェニル）－２－オキソエチル]メチルアミド（０．６０ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下にて、ジエチルエーテル（３ｍｌ、９．０ｍｍｏｌ）中の、氷水で冷却した、３ｍｏｌ／ｌの臭化メチルマグネシウム溶液を添加する。その反応混合物を０℃で、１時間、撹拌し、次いで室温で、２４時間、撹拌する。その混合物を氷上に注ぎ、５％のクエン酸溶液（５０ｍｌ）をそれに添加して、前記混合物を酢酸エチル（５０ｍｌ）で抽出し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、酢酸エチルを溶出液として使用してシリカゲル上にて、残留物をクロマトグラフにかける。０．１０ｇ（１６％）の白色の結晶質の表題化合物を得る。ｍ．ｐ．：６８℃。ＨＰＬＣ－ＭＳによる純度：９９％。
【０１０３】

【表１１】

表11



(I)

Ar = フェニル , X = Me_2N, Y = H, Q = m-フェニレン

	R	Z	W	R^3	Mp (°C)
実施例139	Me	F	H	OCH_2Ph	1 mol H_2O 75 白色の結晶 HCl-塩
実施例140	Me	C=O		OH	0.5 mol H_2O 106 白色の結晶
実施例141	Me	C=O		OCH_2Ph	0.2 mol H_2O 162 白色の結晶
実施例142	Me	MeO	H	OH	0.2 mol H_2O 180 白色の結晶

実施例143	Me	MeO	H	OCH_2Ph	64 淡黄色の結晶
実施例144	CH_2CH_2O		H	OH	140 淡黄色の結晶
実施例145	Me	Cl	H	OCH_2Ph	65 淡黄色の結晶
実施例146	Me	NH_2	H	OCH_2Ph	0.2 mol H_2O 147 白色の結晶
実施例147	Me	$NHCOCH_3$	H	OCH_2Ph	0.5 mol H_2O 103 白色の結晶
実施例148	Me	OH	Me	OCH_2Ph	0.2 mol H_2O 68 白色の結晶

【０１０４】

（実施例１４９）

（±）Ａｎｔｉ－[２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル]－[２－（ヒドロキシフェニルメチル）ピペリジン－１－イル]メタノン（Ｉ）

Ａｒ＝フェニル、Ｘ＝Ｍｅ（$C_6H_5CH_2$）Ｎ、Ｒ及びＹは両者で－（CH_2）$_4$－、R^2＝R^3＝R^4＝Ｈ

（表１２）

ａ）（２－ベンゾイル－３－ジメチルアミノ）アクリル酸エチル（Ｖ）

（Ｈｅｒｒｅｒｏ，Ｍ．Ｔ．　ｅｔ　ａｌ．，　Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　２００２，５８（４２），８５８１－８５８９）

ベンゾイル酢酸エチル（２５ｇ、１１７ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（１８．２ｍｌ、１２８ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波反応装置（５０Ｗ）中で、１１０℃にて、４０分間、撹拌する。真空蒸発後、２９ｇ（１００％）の表題化合物を得て、さらなる精製なしで使用する。

ＬＣ／ＭＳ：[MH^+]２４８．３（$C_{14}H_{17}NO_3$　２４７．２９２）

【０１０５】

ｂ）４－フェニル－２－メトキシピリミジン－５－カルボン酸（ＸＩ）

Ａｒ＝フェニル、Ｘ＝ＭｅＯ

２－ベンゾイル－３－（ジメチルアミノ）アクリル酸エチル（５７．９ｇ、２３４．１２ｍｍｏｌ）、Ｏ－メチルイソカルバミド硫酸塩（３５ｇ、２８４．６８ｍｏｌ）、炭酸水素ナトリウム（２３．９ｇ、２８４．６８ｍｍｏｌ）及びＮ－メチルピロリジノン（６４７ｍｌ）の混合物を、８０℃で、１２時間、加熱する。その反応混合物に、酢酸エチル及び水を添加し、有機相を塩化水素酸溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空

蒸発させ、ジクロロメタン－ヘプタンの溶媒混合物を溶出液として使用してシリカゲル上でのクロマトグラフにかける。２８ｇ（４６％）の表題化合物を得た。
ＬＣ／ＭＳ：[MH^+]２５９．１（$C_{14}H_{14}N_2O_3$　２５８．２７６）
【０１０６】
ｃ）２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸エチル（ＩＸ）
Ａｒ＝フェニル、Ｘ＝Ｍｅ（$C_6H_5CH_2$）Ｎ
エチル－４－フェニル－２－メトキシピリミジン－５－カルボキシラート（２８ｇ、１０８．４１ｍｍｏｌ）及びベンジルメチルアミン（７０ｍｌ、５４２ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波反応装置（２００Ｗ）中で、１７０℃にて、４０分間、撹拌する。この混合物へ、ジクロロメタンを添加し、塩化水素酸溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空蒸発させ、ジクロロメタン－ヘプタンの溶媒混合物を溶出液として使用し、シリカゲル上でのクロマトグラフにかける。４．７４ｇ（１２％）の表題化合物を得る。
^{1}Ｈ－ＮＭＲδ：１．０５（ｔ，３Ｈ），３．１５（ｓ，３Ｈ），４．１（ｑ，２Ｈ），４．９５（ｓ，２Ｈ），７．１－７．５５（ｍ，１０Ｈ），８．８（ｓ，１Ｈ）．
【０１０７】
ｄ）２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸（ＩＩ）
Ａｒ＝フェニル，Ｘ＝Ｍｅ（$C_6H_5CH_2$）Ｎ
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸エチル（４．７４ｇ、１３．６４ｍｍｏｌ）、水酸化カリウム（２．７ｇ、４０．９３ｍｍｏｌ）、エタノール（９０ｍｌ）及び水（１００ｍｌ）の混合物を、８０℃で、２時間、撹拌する。その反応混合物を３Ｎ塩化水素酸溶液に注ぐ。沈殿物質をろ過し、４０℃で、１２時間、乾燥させる。４．２４ｇ（９７％）の表題化合物を得る。
^{1}Ｈ－ＮＭＲδ：３．１８（ｓ，３Ｈ），４．８４（ｓ，２Ｈ），６．９－７．５（ｍ，１０Ｈ），８．８（ｓ，１Ｈ）．
【０１０８】
ｅ）（±）Ａｎｔｉ－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（ヒドロキシフェニルメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（ＸＶＩＩ）
Ａ＝CH_2、Ｂ＝ＣＨ、R^5＝Ｈ、ｎ＝１、ＰＧ＝Ｂｏｃ
無水テトラヒドロフラン（３５ｍｌ）中の、ブロモベンゼン（１．１１ｍｌ、７．０３ｍｍｏｌ）の溶液へ、－７８℃で、窒素雰囲気下にて、ヘキサン（２．５Ｎ、４．２２ｍｌ、１０．５５ｍｍｏｌ）中の、ブチルリチウムの溶液を添加する。前記溶液を－７８℃で、１０分間、撹拌し、次いでテトラヒドロフラン（５ｍｌ）中に溶解された、ｔｅｒｔ－ブチル－２－ホルミルピペリジン－１－カルボキシラート（１．５ｇ、７．０３ｍｍｏｌ）をそれに添加する。この反応混合物を室温まで温め、1時間、撹拌し、水－酢酸エチルの混合物上へ注ぎ入れる。水相を酢酸エチル（２×５０ｍｌ）で抽出し、有機相を水で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空蒸発させ、酢酸エチル－ヘプタンの溶媒混合物を溶出液として使用し、シリカゲル上で、クロマトグラフにかける。０．３０５ｇ（１５％）の表題化合物を得る。
【０１０９】
ＬＣ／ＭＳ：[MH^+]２９２．４（$C_{17}H_{25}NO_3$　２９１．３８８）
^{1}Ｈ－ＮＭＲδ：１．１５（ｓ，９Ｈ），１．３－１．８（ｍ，４Ｈ），１．９５－２．１５（ｂｄ，１Ｈ），２．１５－２．３（ｂｓ，１Ｈ），２．７８（ｄｔ，１Ｈ），３．７５－４（ｂｄ，１Ｈ），４．１５－４．３（ｍ，１Ｈ），４．９（ｄｄ，１Ｈ），７．１－７．３５（ｍ，５Ｈ）。
【０１１０】
ｆ）（±）Ａｎｔｉ－フェニルピペリジン－２－イルメタノール（ＩＩＩａ）
Ａ＝CH_2、Ｂ＝ＣＨ、R^5＝Ｈ、ｎ＝１
（Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　（１９９０），５５

（９），２５７８－８０）。
【０１１１】
（±）Ａｎｔｉ　ｔｅｒｔ－ブチル－２－（ヒドロキシフェニルメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（０．４８５ｇ、１．６６ｍｍｏｌ）及びトリフルオロ酢酸（１．９２ｍｌ、２４．９７ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で、１時間、撹拌する。水及び１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を添加し、その混合物を、ジクロロメタンで、２度、抽出する。有機相を水で洗浄し、乾燥させ、真空蒸発させる。０．２４３ｇ（７６％）の表題化合物を得る。
【０１１２】
^{1}Ｈ－ＮＭＲδ：１－１．８（ｍ，６Ｈ），２．４－２．７（ｍ，２Ｈ），２．８－３．１（ｍ，１Ｈ），４．５３（ｄ，１Ｈ），７．１－７．４（ｍ，５Ｈ）。
【０１１３】
ｇ）（±）Ａｎｔｉ－[２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル]－[２－（ヒドロキシフェニルメチル）ピペリジン－１－イル]メタノン（Ｉ）
Ａｒ＝フェニル、Ｘ＝Ｍｅ（$C_6H_5CH_2$）Ｎ、Ｒ及びＹは両者で－（CH_2）$_4$－、R^2＝R^3＝R^4＝Ｈ
２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸（０．１４９ｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、（±）ａｎｔｉ－フェニルピペリジン－２－イルメタノール（０．０８９ｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、１－エチル－３－（３’－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（０．１７８ｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．１２６ｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．１３ｍｌ、０．９３ｍｍｏｌ）、アセトニトリル（１２ｍｌ）及びジクロロメタン（６ｍｌ）の混合物を、室温で、１２時間、撹拌し、次いで水－酢酸エチルの混合物に注ぐ。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空蒸発させる。酢酸エチル－ヘプタンの溶媒混合物を溶出液として使用し、残留物を、シリカゲル上で、クロマトグラフにかける。０．３０５ｇ（１５％）の表題アミドを得る。
【０１１４】
ＬＣ／ＭＳ：[MH^+]４９３（$C_{31}H_{32}N_4O_2$　４９２．６２）
【０１１５】
（実施例１５０）
（表１２）
（±）Ａｎｔｉ－[２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル]－{２－[ヒドロキシ－（３－メトキシフェニル）メチル]ピペリジン－１－イル}メタノン（Ｉ）
Ａｒ＝フェニル、Ｘ＝Ｍｅ（$C_6H_5CH_2$）Ｎ、Ｒ及びＹは両者で－（CH_2）$_4$－、R^2＝Ｈ、R^3＝ＯＨ、R^4＝Ｈ
ａ）（±）Ａｎｔｉ－ｔｅｒｔ－ブチル２－[ヒドロキシ－（３－メトキシフェニル）メチル]ピペリジン－１－カルボキシラート（ＸＶＩＩ）
Ａ＝CH_2、Ｂ＝ＣＨ、R^5＝３－ＭｅＯ、ｎ＝１、ＰＧ＝Ｂｏｃ
実施例１４９ｅ）に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル－２－ホルミルピペリジン－１－カルボキシラート（１．５ｇ）及び３－メトキシブロモベンゼン（１．３４ｍｌ）から開始し、表題化合物（０．２４３ｇ）を調製した。
【０１１６】
ＬＣ／ＭＳ：[MH^+]３２２．４（$C_{18}H_{27}NO_4$　３２１．４１４）
^{1}Ｈ－ＮＭＲδ：１．１２（ｓ，９Ｈ），１．３－１．７５（ｍ，３Ｈ），１．９５－２．１５（ｂｄ，１Ｈ），２．１－２．３（ｂｓ，１Ｈ），２．７８（ｄｔ，１Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．７５－４（ｂｄ，１Ｈ），４．１５－４．３（ｍ，１Ｈ），４．８５（ｄｄ，１Ｈ），６．７－６．９（ｍ，３Ｈ），７．１２（ｄ，１Ｈ）。
【０１１７】
ｂ）（±）Ａｎｔｉ－（３－メトキシフェニル）ピペリジン－２－イルメタノール（Ｉ

ＩＩａ）
Ａ＝ＣＨ$_2$、Ｂ＝ＣＨ、Ｒ^5＝３－ＭｅＯ、ｎ＝１
（Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ （１９８０），１５（２），１１１－１７．ＷＯ０２／３４７１８）
実施例１４９ｆ）に記載の方法に従って、（±）ａｎｔｉ－ｔｅｒｔ－ブチル２－[ヒドロキシ－（３－メトキシフェニル）メチル]ピペリジン－１－カルボキシラート（０．２４３ｇ）から開始し、表題化合物（０．１６０ｇ）を調製した。
【０１１８】
ＬＣ／ＭＳ：[ＭＨ$^+$]２２２（Ｃ$_{13}$Ｈ$_{19}$ＮＯ$_2$　２２１．２９８）
^{1}Ｈ－ＮＭＲδ：１．１－２．１（ｍ，６Ｈ），２．４５－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．９－３．１（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），４．４８（ｄ，１Ｈ），６．７－６．９（ｍ，３Ｈ），７．２（ｄ，１Ｈ）．
【０１１９】
ｃ）±）Ａｎｔｉ[２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル]－{２－[ヒドロキシ－（３－メトキシ－フェニル）メチル]ピペリジン－１－イル}メタノン（Ｉ）
実施例１４９ｇ）に記載の方法に従って、２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸（０．２８３ｇ）及び（±）Ａｎｔｉ－（３－メトキシフェニル）ピペリジン－２－イルメタノール（０．１９６ｇ）から開始し、表題化合物（０．１７０ｇ）を調製した。
【０１２０】
ＬＣ／ＭＳ：[ＭＨ$^+$]５２３；（Ｃ$_{32}$Ｈ$_{34}$Ｎ$_4$Ｏ$_3$　５２２．６４６）
【０１２１】
（実施例１５１）
（表１２）
（±）Ａｎｔｉ－[２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル]－{２－[ヒドロキシ－（３－ヒドロキシフェニル）メチル]ピペリジン－１－イル}－メタノン（Ｉ）
Ａｒ＝フェニル、Ｘ＝Ｍｅ（Ｃ$_6$Ｈ$_5$ＣＨ$_2$）Ｎ、Ｒ及びＹは両者で－（ＣＨ$_2$）$_4$－、Ｒ^2＝Ｈ、Ｒ^3＝ＯＨ、Ｒ^4＝Ｈ
ジクロロメタン（３ｍｌ）中の、（±）Ａｎｔｉ[２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル]－{２－[ヒドロキシ－（３－メトキシ－フェニル）メチル]ピペリジン－１－イル}メタノン（０．０６６ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、－６０℃にて、三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液（１Ｎ、０．９５ｍｌ、０．９５ｍｍｏｌ）を添加する。生じた溶液を－１５℃で、２時間、撹拌し、次いで水及びジクロロメタンの混合物に注ぐ。水相をジクロロメタンで２度抽出する。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させる。酢酸エチル－ヘプタンの溶媒混合物を溶出液として使用して、その残留物を、シリカゲル上でのクロマトグラフにかける。０．０４７ｇ（７３％）の表題化合物を得る。
【０１２２】
ＬＣ／ＭＳ：[ＭＨ$^+$]５０９；（Ｃ$_{31}$Ｈ$_{32}$Ｎ$_4$Ｏ$_3$　５０８．６１９）
【０１２３】
（実施例１５２）
（表１２）
（±）Ａｎｔｉ－[２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル]－{２－[（３－フルオロフェニル）－ヒドロキシメチル]ピペリジン－１－イル}メタノン（Ｉ）
Ａｒ＝フェニル、Ｘ＝Ｍｅ（Ｃ$_6$Ｈ$_5$ＣＨ$_2$）Ｎ、Ｒ及びＹは両者で－（ＣＨ$_2$）$_4$－、Ｒ^2＝Ｈ、Ｒ^3＝Ｆ、Ｒ^4＝Ｈ
ａ）（±）Ａｎｔｉ－ｔｅｒｔ－ブチル２－[（３－フルオロフェニル）ヒドロキシメ

チル]ピペリジン－１－カルボキシラート（ＸＶＩＩ）
実施例１４９ｅ）に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル－２－ホルミルピペリジン－１－カルボキシラート（１．７９ｇ）及び３－フルオロブロモベンゼン（１．４１ｍｌ）から開始し、表題化合物（０．２０７ｇ）を調製した。
【０１２４】
ＬＣ／ＭＳ：[MH^+]３１０．１；（$C_{17}H_{24}FNO_3$　３０９．３７９）
^{1}Ｈ－ＮＭＲδ：１－１．２５（ｓ，９Ｈ），１．３－１．７５（ｍ，３Ｈ），１．９５－２．１５（ｂｄ，１Ｈ），２．２－２．５（ｂｓ，１Ｈ），２．６８（ｄｔ，１Ｈ），３．７５－３．９５（ｂｄ，１Ｈ），４－４．２（ｍ，１Ｈ），４．７５（ｄｄ，１Ｈ），６．７－７．１５（ｍ，４Ｈ）。
【０１２５】
ｂ）（±）Ａｎｔｉ－（３－フルオロフェニル）ピペリジン－２－イルメタノール（ＩＩＩａ）
（米国４，２６０，６２３）
実施例１４９ｆ）に記載の方法に従って、（±）ａｎｔｉ－ｔｅｒｔ－ブチル２－[（３－フルオロフェニル）ヒドロキシメチル]ピペリジン－１－カルボキシラート（０．２７ｇ）から開始し、表題化合物（０．１２２ｇ）を調製した。
ＬＣ／ＭＳ：[MH^+]２１０（$C_{12}H_{16}FNO_2$　２０９．２６２）
【０１２６】
ｃ）（±）Ａｎｔｉ－[２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル]－{２－[（３－フルオロフェニル）－ヒドロキシメチル]ピペリジン－１－イル}メタノン（Ｉ）
実施例１４９ｇ）に記載の方法に従って、２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸（０．１２２ｇ）及び（±）ａｎｔｉ－（３－フルオロフェニル）ピペリジン－２－イルメタノール（０．１８６ｇ）から開始し、表題化合物（０．０５３ｇ）を調製した。
【０１２７】
ＬＣ／ＭＳ：[MH^+]５１１；（$C_{31}H_{31}FN_4O_2$　５１０．６１）
【０１２８】
（実施例１５３）
（表１２）
（±）Ａｎｔｉ－[２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル]－[２－（ヒドロキシピリジン－３－イル－メチル）ピペリジン－１－イル]メタノン
ａ）（±）Ａｎｔｉ－ｔｅｒｔ－ブチル２－（ヒドロキシピリジン－３－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（ＸＶＩＩ）
無水テトラヒドロフラン（６ｍｌ）中の、３－ブロモピリジン（０．５４ｍｌ、５．５８ｍｍｏｌ）の溶液に、室温にて、ｉ－プロピルマグネシウム塩化物（２Ｎ、０．５４ｍｌ、５．５８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン溶液を添加する。この反応混合物を室温で、２時間、撹拌し、次いでテトラヒドロフラン（６ｍｌ）中の、ｔｅｒｔ－ブチル２－ホルミルピペリジン－１－カルボキシラートの溶液（１．１９ｇ、５．５８ｍｍｏｌ）をそれに添加し、１２時間、撹拌を継続する。この反応混合物を水及びジクロロメタンの混合物に注ぐ。水相をジクロロメタン（２×５０ｍｌ）で２度抽出する。有機相を水で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させる。酢酸エチル－ヘプタンの溶媒混合物を溶出液として使用し、この残留物を、シリカゲル上で、クロマトグラフにかける。０．４７８ｇ（４０％）の表題化合物を得る。
【０１２９】
^{1}Ｈ－ＮＭＲδ：１．３８（ｓ，９Ｈ），１－１．９５（ｍ，４Ｈ），２．２－２．３２（ｂｄ，１Ｈ），２．９４（ｄｔ，１Ｈ），３．０５－３．３（ｂｓ，１Ｈ），４－４．２（ｂｄ，１Ｈ），４．４－４．５５（ｍ，１Ｈ），５．１５（ｄｄ，１Ｈ），７．３４－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．９（ｄ，１Ｈ），８．６－８．７５（ｍ，２Ｈ）。

【０１３０】
ｂ）（±）Ａｎｔｉ－ピペリジン－２－イル－ピリジン－３－イルメタノール（ＩＩＩａ）
実施例１４９ｆ）に記載の方法に従って、（±）ａｎｔｉ－ｔｅｒｔ－ブチル２－（ヒドロキシ－ピリジン－３－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（０．４７８ｇ）から開始し、表題化合物（０．１７ｇ）を調製した。
【０１３１】
^{1}Ｈ－ＮＭＲδ：１－１．８（ｍ，６Ｈ），２．２－２．８（ｍ，５Ｈ），３（ｄ，１Ｈ），４．６（ｄ，１Ｈ），７．１－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．６（ｄ，１Ｈ），８．３－．５（ｍ，２Ｈ）。
【０１３２】
ｃ）（±）Ａｎｔｉ－[２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリンミジン－５－イル]－[２－（ヒドロキシピリジン－３－イル－メチル）ピペリジン－１－イル]メタノン（Ｉ）
実施例１４９ｇ）に記載の方法に従って、２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸（０．２３２ｇ）及び（±）ａｎｔｉ－ピペリジン－２－イル－ピリジン－３－イルメタノール（０．１３９ｇ）から開始し、表題化合物（０．１３ｇ）を調製した。
【０１３３】
ＬＣ／ＭＳ：[ＭＨ$^{+}$]４９４；（$C_{30}H_{31}N_5O_2$　４９３．６）
【０１３４】
（実施例１５４）
（表１２）
（±）Ａｎｔｉ－[２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－クロロフェニル）ピリミジン－５－イル]－[２－（ヒドロキシフェニルメチル）ピペリジン－１－イル]メタノン（Ｉ）
ａ）２－（２－クロロベンゾイル）－３－（ジメチルアミノ）アクリル酸エチル（Ｖ）（ＥＰ０６３８５５７　Ａ１）
実施例１４９ａ）に記載の方法に従って、２－クロロベンゾイル酢酸エチル（２５ｇ）から開始し、表題化合物（３１ｇ）を調製した。
ＬＣ／ＭＳ：[ＭＨ$^{+}$]２８２．２；（$C_{14}H_{16}ClNO_3$　２８１．７３７）
【０１３５】
ｂ）４－（２－クロロフェニル）－２－メトキシピリミジン－５－カルボン酸エチル（ＸＩ）
実施例１４９ｂ）に記載の方法に従って、２－（２－クロロベンゾイル）－３－（ジメチルアミノ）アクリル酸エチル（３１ｇ）から開始し、表題化合物（１２．９６ｇ）を調製した。
【０１３６】
ＬＣ／ＭＳ：[ＭＨ$^{+}$]２９３．３；（$C_{14}H_{13}ClN_2O_3$　２９２．７２１）
^{1}Ｈ－ＮＭＲδ：１（ｔ，３Ｈ），４．０５（ｓ，３Ｈ），４．１（ｑ，２Ｈ），７．２－７．４（ｍ，４Ｈ），９．０５（ｓ，１Ｈ）。
【０１３７】
ｃ）２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－クロロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸エチル（ＩＸ）
実施例１４９ｃ）に記載の方法に従って、４－（２－クロロフェニル）－２－メトキシピリミジン－５－カルボン酸エチル（１２．９６ｇ）から開始し、表題化合物（２．６９ｇ）を調製した。
^{1}Ｈ－ＮＭＲδ：１．１５（ｔ，３Ｈ），３．３（ｓ，３Ｈ），４．２（ｑ，２Ｈ），５．０５（ｂｓ，２Ｈ），７．１－７．６（ｍ，９Ｈ），９．０８（ｓ，１Ｈ）．
【０１３８】

ｄ）２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－クロロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸（ＩＩ）
実施例１４９ｄ）に記載の方法に従って、２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－クロロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸エチル（２．６９ｇ）から開始し、表題化合物（１．５５ｇ）を調製した。
【０１３９】
^{1}Ｈ－ＮＭＲδ：３．１３（ｂｓ，３Ｈ），４．８８（ｂｓ，２Ｈ），７－７．４（ｍ，９Ｈ），８．９２（ｓ，１Ｈ）。
【０１４０】
ｅ）（±）Ａｎｔｉ－[２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－クロロフェニル）ピリミジン－５－イル]－[２－（ヒドロキシフェニルメチル）ピペリジン－１－イル]メタノン（Ｉ）
実施例１４９ｅ）に記載の方法に従って、２－（ベンジルメチルアミノ）－４－（２－クロロフェニル）ピリミジン－５－カルボン酸（０．２９８ｇ）及び（±）ａｎｔｉ－フェニル－ピペリジン－２－イルメタノール（０．１６１ｇ）から開始し、表題化合物（０．０６８ｇ）を調製した。
【０１４１】
ＬＣ／ＭＳ：[MH^{+}]５２７；（$C_{31}H_{31}ClN_4O_2$　５２６）
【０１４２】
（実施例１５５）
（表１２）
（±）Ａｎｔｉ－[２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル]－[２－（ヒドロキシピリジン－２－イルメチル）ピペリジン－１－イル]メタノン
ａ）（±）Ａｎｔｉ－ｔｅｒｔ－ブチル２－（ヒドロキシピリジン－２－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（ＸＶＩＩ）
実施例１５３ａ）に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル２－ホルミルピペリジン－１－カルボキシラート（１．５ｇ）及び２－ブロモピリジン（０．６７ｍｌ）から開始し、表題化合物（０．１１ｇ）を調製した。
【０１４３】
^{1}Ｈ－ＮＭＲδ：１．１（ｓ，９Ｈ），１－１．９（ｍ，４Ｈ），２－２．２（ｍ，１Ｈ），３（ｔ，１Ｈ），３．９－４．２（ｍ，２Ｈ），４．５（ｄ，１Ｈ），４．９（ｔ，１Ｈ），７－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．５５（ｔ，１Ｈ），８．５（ｄ，１Ｈ）。
ＬＣ／ＭＳ：[MH^{+}]２９３．３；（$C_{16}H_{24}N_2O_3$　２９２．３）
【０１４４】
ｂ）（±）Ａｎｔｉ－ピペリジン－２－イル－ピリジン－２イルメタノール（ＩＩＩａ）
実施例１４９ｆ）に記載の方法に従って、（±）ａｎｔｉ－ｔｅｒｔ－ブチル２－（ヒドロキシ－ピリジン－２－イルメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（０．１１ｇ）から開始し、表題化合物（０．０５７ｇ）を調製した。
【０１４５】
^{1}Ｈ－ＮＭＲδ：１－２（ｍ，６Ｈ），２．４５－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．８－２．９５（ｍ，１Ｈ），３－３．２（ｍ，１Ｈ），４．６３（ｄ，１Ｈ），７．１－７．４（ｍ，３Ｈ），７．５５－７．７（ｍ，１Ｈ），８．４５－８．５５（ｍ，１Ｈ）。
【０１４６】
ｃ）（±）Ａｎｔｉ－[２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－イル]－[２－（ヒドロキシピリジン－２－イルメチル）ピペリジン－１－イル]メタノン（Ｉ）
実施例１４９ｇ）に記載の方法に従って、２－（ベンジルメチルアミノ）－４－フェニルピリミジン－５－カルボン酸（０．０９５ｇ）及び（±）ａｎｔｉ－ピペリジン－２－イル－ピリジン－２－イルメタノール（０．０５７ｇ）から開始し、表題化合物（０．０

３ｇ）を調製した。

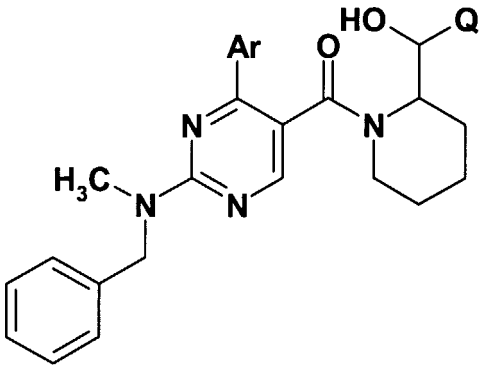
【０１４７】

ＬＣ／ＭＳ：[MH^+]４９４；（$C_{30}H_{31}N_5O_2$　４９３）

【０１４８】

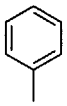
【表１２】

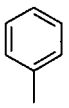
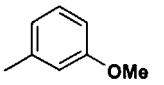
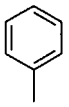
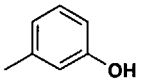
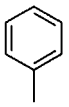
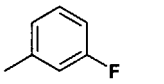
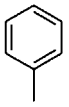
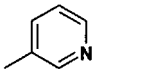
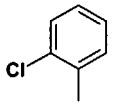
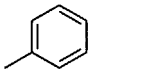
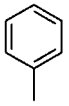
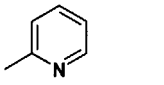
表12



I

Ar = フェニル , X = $Me(C_6H_5CH_2)N$

	Ar	Q	Mp (°C)
実施例149			84-90

実施例150			85-90
実施例151			105-115
実施例152			92-105
実施例153			92-106
実施例154			85-105
実施例155			113-130

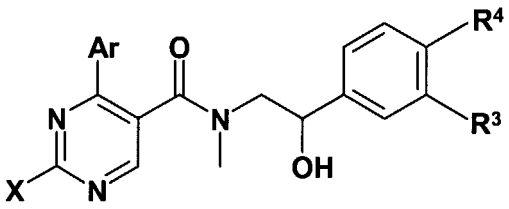
【０１４９】

実施例１７ｅ）に記載の方法Ｂに従って、表１２Ａの化合物を調製した。

【０１５０】

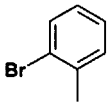
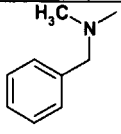
【表１３】

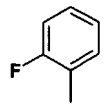
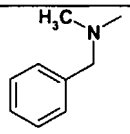
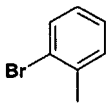
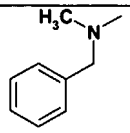
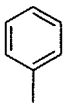
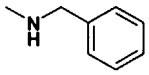
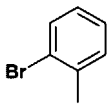
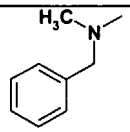
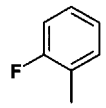
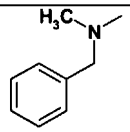
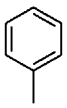
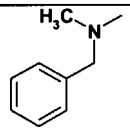
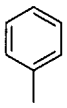
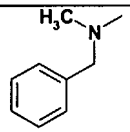
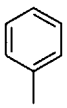
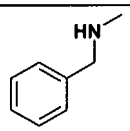
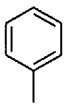
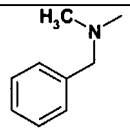
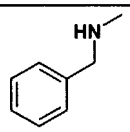
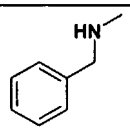
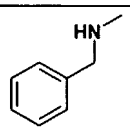
表12A

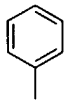
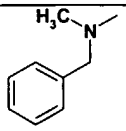
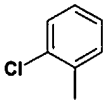
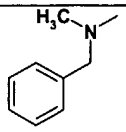
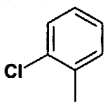
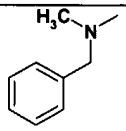
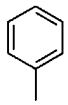
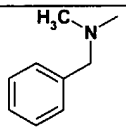
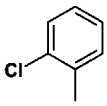
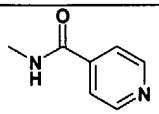
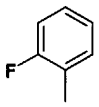
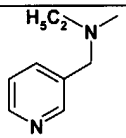


I

R = Me, Y = H, Z = OH, W = H

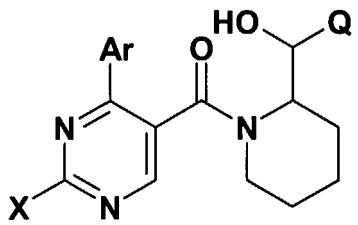
	Ar	X	R^3	R^4	Mp (°C)
実施例156			Cl	Cl	1 mol H_2O 77-79

実施例157			Cl	Cl	0.5 mol H_2O 68-72
実施例158			OH	OH	1 mol H_2O 99-103
実施例159		Me_2N		H	0.5 mol H_2O 60-64
実施例160			OH	H	1 mol H_2O 74-78
実施例161			H	Cl	68-72
実施例162			Cl	H	0.5 mol H_2O 74-77
実施例163			F	F	0.5 mol H_2O 64-66
実施例164			Cl	H	1.5 mol H_2O 74-77
実施例165			H	Cl	77-81
実施例166			H	CN	1 mol H_2O 86-87
実施例167			H	Cl	1 mol H_2O 75-78
実施例168			OCH_2O		1.5 mol H_2O 85-89

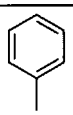
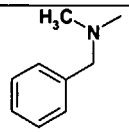
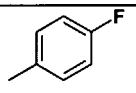
実施例169			OCH_2O		1 mol H_2O 73-75
実施例170			H	Cl	1 mol H_2O 72-74
実施例171			OH	OH	1 mol H_2O 95-97
実施例172			H	CN	0.5 mol H_2O 65-67
実施例173		Me_2N		H	0.5 mol H_2O 135-140
実施例174			OH	H	1 mol H_2O 82-86

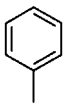
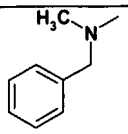
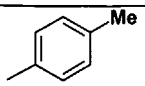
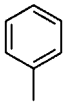
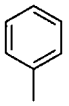
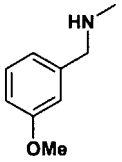
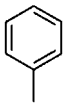
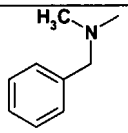
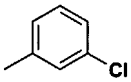
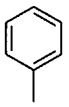
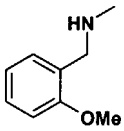
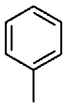
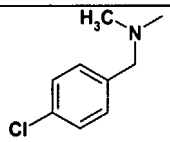
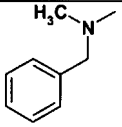
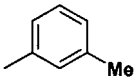
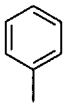
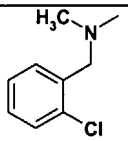
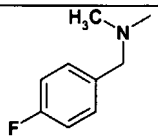
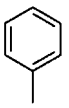
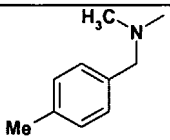
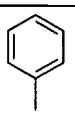
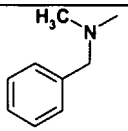
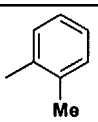
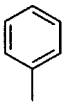
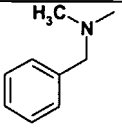
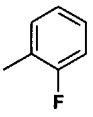
【０１５１】
【表１４】

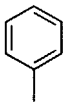
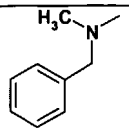
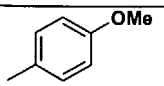
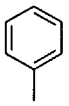
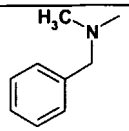
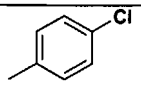
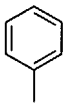
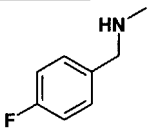
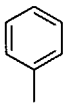
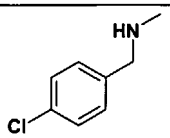
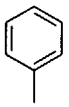
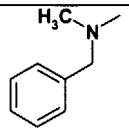
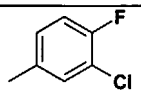
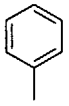
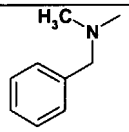
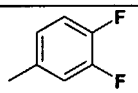
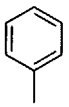
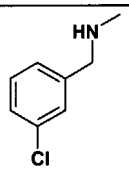
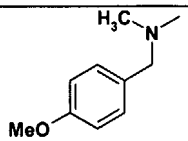
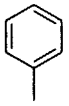
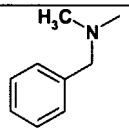
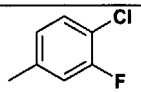
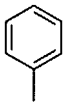
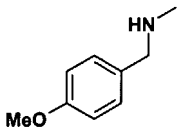
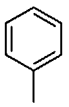
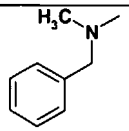
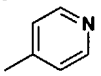
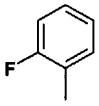
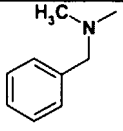
表12B

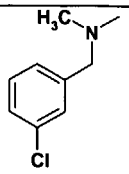
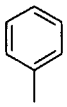
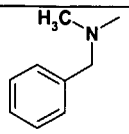
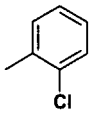
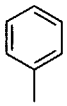
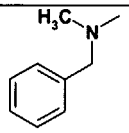
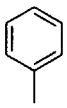
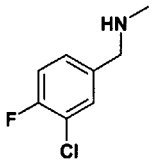
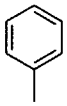
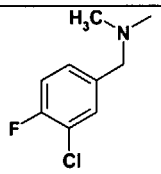
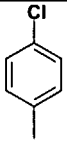
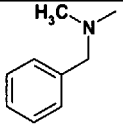
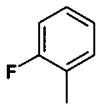
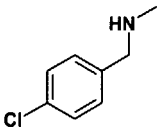
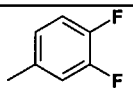
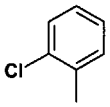
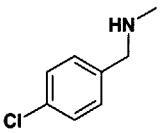
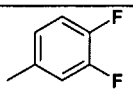
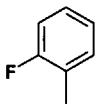
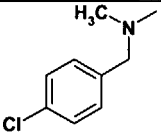
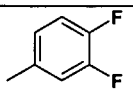
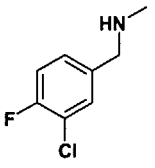


I

	Ar	X	Q	Mp (°C)
実施例175				85-90

実施例176				80-85
実施例177		MeS		M+H+ = 420
実施例178				85-95
実施例179				85-115
実施例180				208
実施例181				180-184
実施例182				95-100
実施例183				>200
実施例184				172
実施例185				180
実施例186				95-100
実施例187				100-105

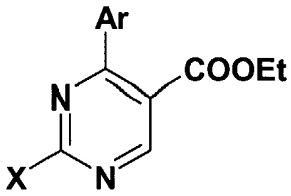
実施例188				86-98
実施例189				85-90
実施例190				115-130
実施例191				172-176
実施例192				90-100
実施例193				79-83
実施例194				155-162
実施例195				208-212
実施例196				85-95
実施例197				105-115
実施例198				95-108
実施例199				107-110

実施例200				125-130
実施例201				95-100
実施例202				90-100
実施例203				88-92
実施例204				194-196
実施例205				187-195
実施例206				168-170
実施例207				151-154
実施例208				171-174
実施例209				83-95

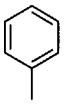
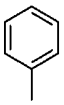
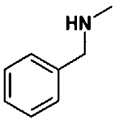
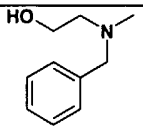
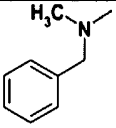
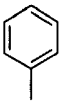
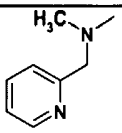
【０１５２】

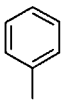
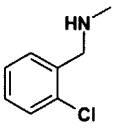
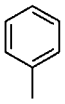
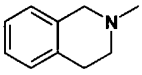
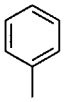
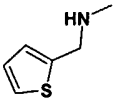
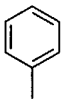
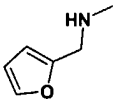
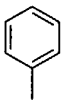
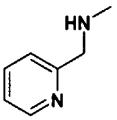
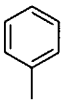
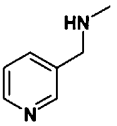
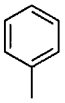
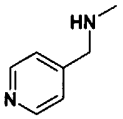
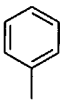
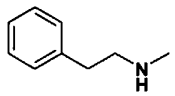
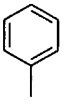
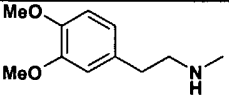
【表１５】

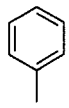
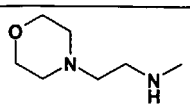
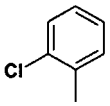
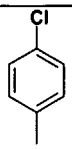
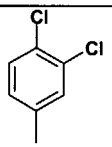
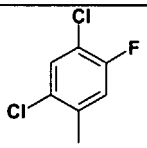
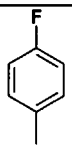
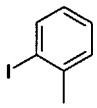
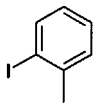
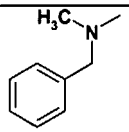
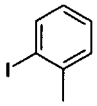
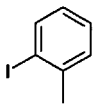
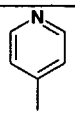
表13

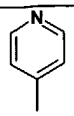
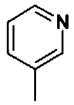
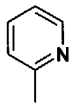
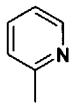


IX

	Ar	**X**	**Mp °C** 又は **^{1}H-NMR** 若しくは **HPLC**
IX-1		$(CH_3)_2N$	J. Heterocyclic Chem. **18,** 183, (1981) 35-36 °C 白色の結晶
IX-2		NH_2	J. Heterocyclic Chem. **18,** 183, (1981) 156 °C 白色の結晶
IX-3			91-92 °C 淡黄色の結晶
IX-4			$[M+H]^+$ 378 淡黄色の油
IX-5			1.05 (t, 3H), 3.15 (s, 3H), 4.1 (q, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.1-7.55 (m, 10H), 8.8 (s, 1H).
IX-6			$[M+H]^+$ 349 淡黄色の油

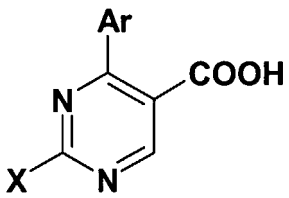
IX-7			101-102 白色の結晶
IX-8			$[M+H]^+$ 360 淡黄色の油
IX-9			123-124 (EtOH) 白色の結晶
IX-10			99-100 (EtOH) 白色の結晶
IX-11			$[M+H]^+$ 335 無色の油
IX-12			$[M+H]^+$ 335 淡黄色の油
IX-13			$[M+H]^+$ 335 黄色の油
IX-14		$(CH_3)_3CNH$	1.1 (t, 3H), 1.5 (s, 9H), 4.14 (q, 2H), 4.97 (s, 1H), 7.3-7.55 (m, 5H), 8.81 (broad s, 1H).
IX-15		$(CH_3)_2CHNH$	$[M+H]^+$ 286
IX-16			$[M+H]^+$ 348
IX-17			100-101 白色の結晶

IX-18			$[M+H]^+$ 357 淡黄色の油
IX-19		$(CH_3)_2N$	黄色の結晶
IX-20		$(CH_3)_2N$	69 °C 白色の結晶
IX-21		$(CH_3)_2N$	143-144 (EtOH) 淡黄色の結晶
IX-22 Methyl ester		$(CH_3)_2N$	163-164 °C 白色の結晶
IX-23		$(CH_3)_2N$	94-95 °C J. Heterocyclic Chem. **18,** 183, (1981)
IX-24		$(CH_3)_2N$	黄色の結晶
IX-25			$[M+H]^+$ 474
IX-26		CH_3S	$[M+H]^+$ 401 油
IX-27		CH_3SO_2	$[M+H]^+$ 433
IX-28		$(CH_3)_2N$	103-104 °C

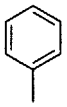
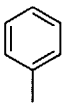
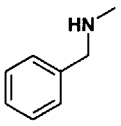
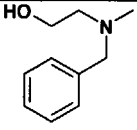
IX-29		NH_2	245-246 °C
IX-30		$(CH_3)_2N$	90-91 °C 淡黄色の結晶
IX-31		NH_2	150-151 °C
IX-32		$(CH_3)_2N$	80-81 °C 白色の結晶

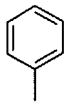
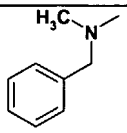
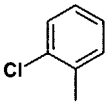
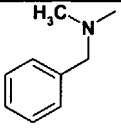
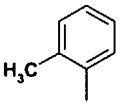
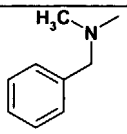
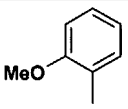
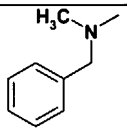
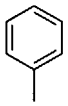
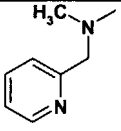
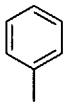
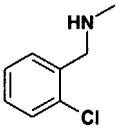
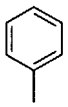
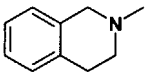
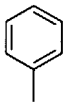
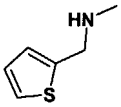
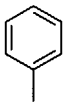
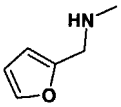
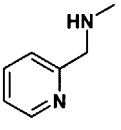
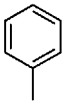
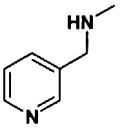
【０１５３】
【表１６】

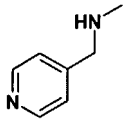
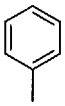
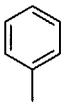
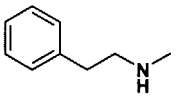
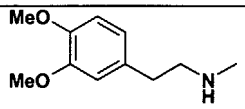
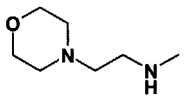
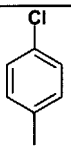
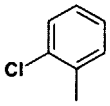
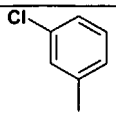
表14

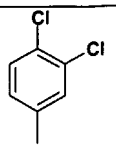
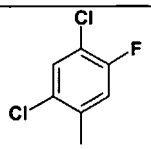
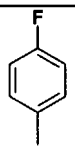
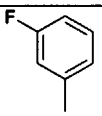
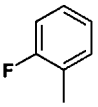
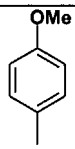
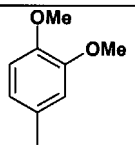
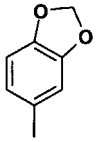
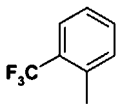
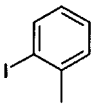
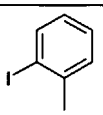
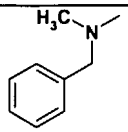


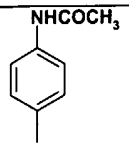
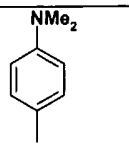
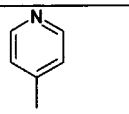
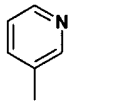
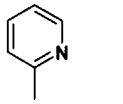
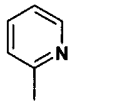
II

	Ar	X	Mp °C又は^{1}H-NMR
II-1		$(CH_3)_2N$	J. Med. Chem. 1996, **39**(19), 3671 224-225 °C 白色の結晶
II-2		NH_2	J. Heterocyclic Chem. 1990, **27**, 295 268-270 °C 白色の結晶
II-3			231-232 (EtOH) 白色の結晶
II-4			184-185 白色の結晶

II-5			3.18 (s, 3H), 4.84 (s, 2H), 6.9-7.5 (m, 10H), 8.8 (s, 1H).
II-6			92 °C
II-7			142 °C
II-8			71-72 °C 淡黄色の結晶
II-9			225-227 白色の結晶
II-10			196 (EtOH) 白色の結晶
II-11			159-160 白色の結晶
II-12			212-213 白色の結晶
II-13			190-194 白色の結晶
II-14			176 (CH_2Cl_2) 白色の結晶
II-15			99-101 淡黄色の結晶

II-16			$[M+H]^+$ 307
II-17		$(CH_3)_3CNH$	228-230 淡黄色の結晶
II-18			250 °C 白色の結晶
II-19		$(CH_3)_2CHNH$	198-200 (EtOH) 白色の結晶
II-20			198-199 °C (EtOH) 白色の結晶
II-21			182-183 白色の結晶
II-22			242-243 °C 淡黄色の結晶
II-23		$(CH_3)_2N$	228 °C
II-24		$(CH_3)_2N$	
II-25		$(CH_3)_2N$	273 °C 淡黄色の結晶
II-26		$(CH_3)_2N$	205-207 °C 白色の結晶
II-27		$(CH_3)_2N$	213 °C

II-28		$(CH_3)_2N$	255-256 °C 白色の結晶
II-29		$(CH_3)_2N$	224-225 °C 白色の結晶
II-30		$(CH_3)_2N$	259 °C
II-31		$(CH_3)_2N$	250 °C
II-32		$(CH_3)_2N$	252 °C 白色の結晶
II-33		$(CH_3)_2N$	249-250 °C
II-34		$(CH_3)_2N$	195-197 °C 白色の結晶
II-35		$(CH_3)_2N$	214 °C
II-36		$(CH_3)_2N$	201 °C 白色の結晶
II-37		$(CH_3)_2N$	208-209 °C 淡黄色の結晶
II-38			$[M+H]^+$ 446

II-39		$(CH_3)_2N$	270 °C 淡黄色の結晶
II-40		$(CH_3)_2N$	227 °C 黄色の結晶
II-41		$(CH_3)_2N$	261-262 °C 淡黄色の結晶
II-42		$(CH_3)_2N$	> 270 °C 白色の結晶
II-43		NH_2	218-220 °C
II-44		$(CH_3)_2N$	193-195 °C 黄色の結晶

【０１５４】

生物学的スクリーニング法

オレキシン－１及びオレキシン－２両受容体に対する化合物の親和性を決定するため、インビトロ放射性リガンド結合アッセイを使用した。

【０１５５】

ｈｒ－^{125}Ｉ－オレキシン－Ａ放射性リガンド競合（置換）実験の構造において、ｈｒ－^{125}Ｉ－オレキシン－Ａの固定濃度を、ヒト組換えオレキシン－１（ｈｒ－ＯＸ－１）受容体又はヒト組換えオレキシン－２（ｈｒ－ＯＸ－２）受容体の何れかを有する高純度の形質膜の存在下で、非標識の試験化合物の濃度を増加させながら、インキュベートする。ｈｒ－^{125}Ｉ－オレキシン－Ａの形質膜への特異結合を、非標識の化合物の各濃度で測定し、このようにして競合曲線を作成する。５０％の特異結合（IC_{50}）を置換する非標識の化合物の濃度を算出する。競合的相互作用の場合には、非標識の化合物（K_1）の結合親和定数は、Ｃｈｅｎｇ－Ｐｒｕｓｏｆｆ式（$K_1 = IC_{50} / (1 + L^* / K_D)$）に従って算出される。非標識化合物の受容体に対する親和性は、$1 / K_1$に等しい。

【０１５６】

インビトロ細胞培養及びオレキシン受容体を含有する高度に精製された形質膜画分の調製

ヒト組換えオレキシン－１受容体又はオレキシン－２受容体タンパク質（ＣＨＯ－ｈｒ－ＯＸ－１細胞又はＣＨＯ－ｈｒ－ＯＸ－２細胞）を発現するチャイニーズハムスターの卵巣細胞の培養は、細胞培養培地（ＭＥＭ培地、４０ｍｇ／ｌのプロリン、２０ｍｇ／ｌのゲンタマイシン、３００ｍｇ／ｌのジェネテシン、１０％の透析ウシ胎児血清を補充）で行なった。

【０１５７】
本発明者らは、オレキシン－１又はオレキシン－２受容体タンパク質が濃縮された形質膜画分を分離するための新規方法を確立した。
【０１５８】
接着細胞をＧｒｅｉｎフラスコ（１７５ｃｍ^2）に入れた。４－６日後、培養培地を除去し、カルシウム及びマグネシウムが含まれていないリン酸塩緩衝剤食塩水（ＰＢＳ、２０ｍｌ／フラスコ）中に、細胞を掻き出した。細胞懸濁液を１，０００ｇで、５分間、遠心分離した（４℃）。得られたペレットを、テフロン製の乳棒で、再懸濁及びホモゲナイズし（４℃）、次いで不連続ショ糖密度勾配に重層し、１０５，０００ｇで遠心分離した。１４％～３４％のショ糖層の界面中に蓄積した形質膜画分を分離し、６０分間（４℃）、１０５，０００ｇでのさらなる遠心分離工程によってペレット化した。最終ペレットを結合アッセイバッファ中に再懸濁し、放射性リガンド結合の実験日まで、－８０℃で保存した。
【０１５９】
インビトロ^{125}Ｉ－オレキシン－Ａ結合
^{125}Ｉ－オレキシン－Ａ競合結合の研究において、ｈｒ－オレキシン－１受容体又はｈｒ－オレキシン－２受容体の何れかを含有する細胞膜画分のアリコートを、結合アッセイバッファ中の^{125}Ｉ－オレキシン－Ａとともに、２５℃にて、６０分間、インキュベートした。何れの場合にも、非特異性結合は１μＭ　ｈｒ－オレキシン－Ａによって定義した。
【０１６０】
ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）中、１ｍＭの濃度で、試験化合物を溶解した。各試験が、受容体結合反応混合物中に１％ＤＭＳＯの最終濃度を含有するように、結合アッセイバッファを使用し、原液（１００％ＤＭＳＯ）から段階希釈系列を調製した。インキュベーション後、ＳＫＡＴＲＯＮセルハーベスターを使用して、Ｗｈａｔｍａｎ　ＧＦ／Ｃガラス繊維フィルターを通して試料をろ過し、前記フィルターを５ｍｌの氷冷バッファで洗浄した。前記フィルター上に残留した放射能を、ガンマカウンター（Ｗａｌｌａｃ　Ａｕｔｏｍａｔｉｃ　Ｇａｍｍａ　Ｃｏｕｎｔｅｒ　１４７０Ｗｉｚａｒｄ）で計算した。
【０１６１】
略称
ＥＧＴＡ　　エチレングリコール－ビス（β－アミノエチルエーテル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラ酢酸
Ｔｒｉｓ　　トリス－（ヒドロキシメチル）アミノメタン
ＨＥＰＥＳ　Ｎ－２－ヒドロキシエチルピペラジン－Ｎ’－２－エタンスルホン酸

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
C07D 405/12	*(2006.01)*	C07D 405/12	
C07D 405/04	*(2006.01)*	C07D 405/04	
C07D 409/04	*(2006.01)*	C07D 409/04	
C07D 409/12	*(2006.01)*	C07D 409/12	
C07D 409/14	*(2006.01)*	C07D 409/14	
A61K 31/505	*(2006.01)*	A61K 31/505	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P 43/00	１１１
A61K 31/5377	*(2006.01)*	A61K 31/5377	
A61P 25/20	*(2006.01)*	A61P 25/20	
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P 25/00	１０１
A61P 3/10	*(2006.01)*	A61P 3/10	
A61P 3/04	*(2006.01)*	A61P 3/04	

(74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
(72)発明者 アラーニ，ペーター
ハンガリー国、ハー－１０２６・ブダペシユト、ビンボー・ウツツア・２１６－２２６
(72)発明者 バローグ，マーリア
ハンガリー国、ハー－２１２０・ドウナケシ、バラートシヤーグ・ウツツア・２１
(72)発明者 バートリ，シヤーンドル
ハンガリー国、ハー－１２１４・ブダペシユト、マーシヨデイク・ラコーツイ・エフ・ウツツア・２６８／アー
(72)発明者 ベンツエ，ユデイト
ハンガリー国、ハー－１０３１・ブダペシユト、シルバヌス・シエタニユ・３３
(72)発明者 フイネ，ミシエル
ハンガリー国、ハー－１０２９・ブダペシユト、セント・イシユトバーン・ウツツア・４１
(72)発明者 カプイ，ゾルターン
ハンガリー国、ハー－１１１５・ブダペシユト、エテール・ウツツア・５６／ツエー
(72)発明者 フイリツポ，クリストフ
フランス国、エフ－９２５００・リユイユ－マルメゾン、リユ・ジユール・パラン、１７
(72)発明者 サボー，テイボール
ハンガリー国、ハー－１１２３・ブダペシユト、アルコターシユ・ウツツア・２５
(72)発明者 スラービク，ゾルターン
ハンガリー国、ハー－１１２１・ブダペシユト、ケルテ・ウツツア・２－４・デー
(72)発明者 テメスケジ，ジユジヤンナ
ハンガリー国、ハー－１０３８・ブダペシユト、ラービユ・エム・ウツツア・３０
(72)発明者 ウルバーン－サボー，カタリン
ハンガリー国、ハー－１１３１・ブダペシユト、セント・ラースロウ・ウツツア・１５８
(72)発明者 ブニエ，オリビエ
フランス国、エフ－９２５００・リユイユ・マルメゾン、アブニユ・ドユ・デイジユイツト・ジユアン・ミルヌフサンキヤラント、１１

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 特開昭５０－０４９２８８（ＪＰ，Ａ）
西独国特許出願公開第０１９５５３１８（ＤＥ，Ａ）
特開平０７－１０１９４０（ＪＰ，Ａ）

国際公開第０２／０２０４９５（WO，Ａ１）
特表２００３－５００４７８（ＪＰ，Ａ）
BREZUX E J, JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, 米国, HETEROCORPORATION, １９８１年 １月, V18, P183-184
DORIGO P, JOUNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, １９９６年, V39, P3671-3683
PALANKI M S S, BIOORGANIC & MEDICINAL CEMISTRY LETTERS, ２００２年, V12, P2573-2577
BAKER B R, JOUNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, １９６３年１１月, V6, P664-669
DESHMUKH, M. B. et al, Efficient method for deamination of amino pyridines, NATIONAL ACADEMY SCIENCE LETTERS, １９９８年, vol.21, no.7, p.247-249

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)

C07D 239/42
C07D 239/38
C07D 401/04
C07D 401/12
C07D 401/14
C07D 405/04
C07D 405/12
C07D 409/04
C07D 409/12
C07D 409/14
A61K 31/505
A61K 31/5377
A61P 3/04
A61P 3/10
A61P 25/00
A61P 25/20
A61P 43/00
CAplus/REGISTRY(STN)