

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-516945

(P2008-516945A)

(43) 公表日 平成20年5月22日 (2008.5.22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 239/22 (2006.01)	C O 7 D 239/22	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/505	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C O 7 D 409/10 (2006.01)	C O 7 D 409/10 C S P	
C O 7 D 407/10 (2006.01)	C O 7 D 407/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 160 頁) 最終頁に続く		

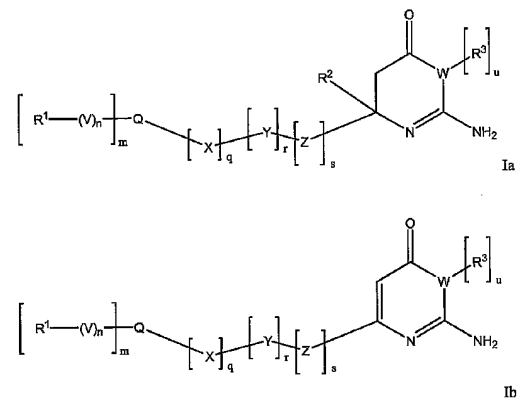
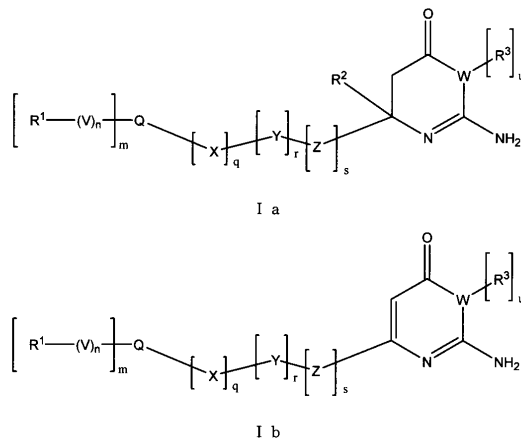
(21) 出願番号	特願2007-536655 (P2007-536655)	(71) 出願人	391008951
(86) (22) 出願日	平成17年10月14日 (2005.10.14)		アストラゼネカ・アクチエボラード
(85) 翻訳文提出日	平成19年6月7日 (2007.6.7)		ASTRAZENECA AKTIEBO
(86) 国際出願番号	PCT/SE2005/001533		LAG
(87) 国際公開番号	W02006/041404		スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ
(87) 国際公開日	平成18年4月20日 (2006.4.20)		ーデルテイエ
(31) 優先権主張番号	60/619, 309	(71) 出願人	506025512
(32) 優先日	平成16年10月15日 (2004.10.15)		アステックス・セラピューティクス・リミ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		テッド
			ASTEX THERAPEUTICS
			LIMITED
			英国シービー4・Oキューエイ、ケンブリ
			ッジ、ミルトン・ロード、ケンブリッジ・
			サイエンス・パーク436番
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 置換されたアミノ化合物およびそれらの使用

(57) 【要約】

本発明は、構造式 I a または式 I b :

【化 1】



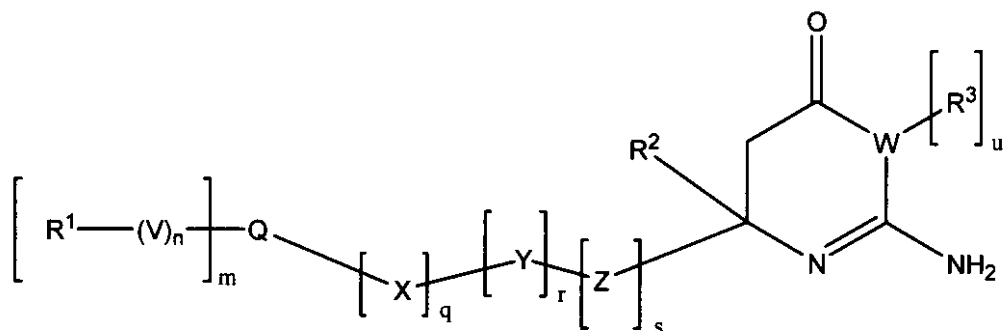
を有する新規の化合物、およびそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体または生体内で加水分解可能な前駆体、それらの組成物および使用方法に関する。これらの新規な化合物は、認知障害、アルツハイマー病、神経変性

【特許請求の範囲】

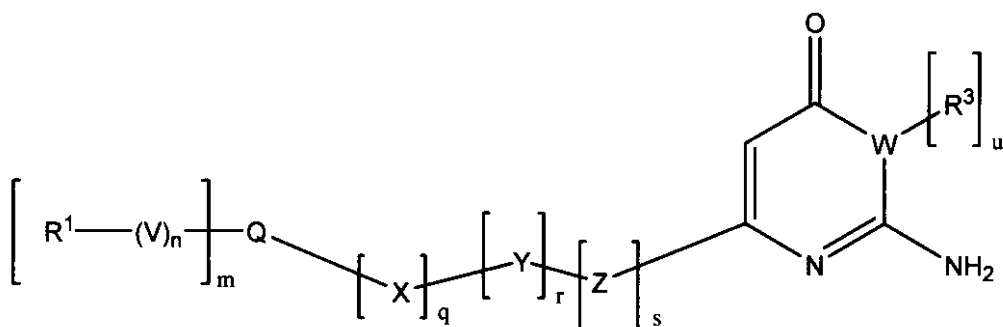
【請求項 1】

式 I a または式 I b :

【化 1】



I a



I b

で示される化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体、もしくは生体内で加水分解可能な前駆体。

式中、

Wは、CまたはNであり；

Qは、C₃₋₁₂シクロアルキル、C₃₋₁₂シクロアルケニル、C₆₋₁₄アリール、またはC₅₋₁₅ヘテロシクリルから選択され；

R¹は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、C₂₋₆アルケニル、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₂シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキル-C₆₋₁₀アリール、またはC₅₋₁₅ヘテロシクリルから選択され、ここにおいて、該C₁₋₆アルキル、該C₃₋₁₂シクロアルキル、該C₆₋₁₀アリール、該C₁₋₆アルキル-C₆₋₁₀アリール、または該C₅₋₁₅ヘテロシクリルは、場合により、独立して以下：ハロゲン、CN、NH₂、OH、COOH、OC₁₋₆アルキル、CH₂OH、SO₂H、S(=O)、C₂₋₆アルケニル、C₁₋₆アルキル-R^a、OC₁₋₆アルキル-R^a、C(=O)C₁₋₆アルキル-R^a、C(=O)OC₁₋₆アルキル-R^a、C(=O)NH₂、C(=O)NHC₁₋₆アルキル-R^a、C(=O)N(C₁₋₆アルキル-R^a)₂、S(=O)C₁₋₆アルキル-R^a、S(=O)NHC₁₋₆アルキル-R^a、S(=O)N(C₁₋₆アルキル-R^a)₂、SO₂C₁₋₆アルキル-R^a、SO₂NHC₁₋₆アルキル-R^a、SO₂N(C₁₋₆アルキル-R^a)₂、NH(C₁₋₆アルキル-R^a)₂、NHC(=O)C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール-R^a、OC₆₋₁₀アリール-R^a、C(=O)C₆₋₁₀アリール-R^a、C(=O)OC₆₋₁₀アリール-R^a、C(=O)NHC₆₋₁₀アリール-R^a、C(=O)N(C₆₋₁₀アリール-R^a)₂、S(=O)C₆₋₁₀アリール-R^a、S(=O)NHC₆₋₁₀アリール-R^a、S(=O)N(C₆₋₁₀アリール-R^a)₂、SO₂C₆₋₁₀アリール-R^a、SO₂NHC₆₋₁₀アリール-R^a、SO₂N(C₆₋₁₀アリール-R^a)₂、NH(C₆₋₁₀アリール-R^a)₂、NC(

= O) C₆₋₁₀アリール、C₅₋₆ヘテロシクリル - R^a、O C₅₋₆ヘテロシクリル - R^a、C (= O) C₅₋₆ヘテロシクリル - R^a、C (= O) O C₅₋₆ヘテロシクリル - R^a、C (= O) N H C₅₋₆ヘテロシクリル - R^a、C (= O) N (C₅₋₆ヘテロシクリル - R^a)₂、S (= O) C₅₋₆ヘテロシクリル - R^a、S (= O) N H C₅₋₆ヘテロシクリル - R^a、S (= O) N (C₅₋₆ヘテロシクリル - R^a)₂、S O₂ C₅₋₆ヘテロシクリル - R^a、S O₂ N H C₅₋₆ヘテロシクリル - R^a、S O₂ N (C₅₋₆ヘテロシクリル - R^a)₂、N H (C₅₋₆ヘテロシクリル - R^a)、N (C₅₋₆ヘテロシクリル - R^a)₂、N H C (= O) C₅₋₆ヘテロシクリル、S O₂ R^a、S (= O) R^a、N (C₁₋₆アルキル - R^a) (C₆₋₁₀アリール - R^a)、N (C₁₋₆アルキル - R^a) (C₆₋₁₀ヘテロアリール - R^a)、N (C₆₋₁₀アリール - R^a) (C₆₋₁₀ヘテロアリール - R^a)、C (= O) (C₁₋₆アルキル - R^a) (C₆₋₁₀アリール - R^a)、C (= O) (C₁₋₆アルキル - R^a) (C₆₋₁₀ヘテロアリール - R^a)、C (= O) (C₆₋₁₀アリール - R^a) (C₆₋₁₀ヘテロアリール - R^a)、C (= O) O (C₁₋₆アルキル - R^a) (C₆₋₁₀アリール - R^a)、C (= O) O (C₁₋₆アルキル - R^a) (C₆₋₁₀ヘテロアリール - R^a)、C (= O) O (C₆₋₁₀アリール - R^a) (C₆₋₁₀ヘテロアリール - R^a)、S (= O) (C₁₋₆アルキル - R^a) (C₆₋₁₀アリール - R^a)、S (= O) (C₁₋₆アルキル - R^a) (C₆₋₁₀ヘテロアリール - R^a)、S (= O) (C₆₋₁₀アリール - R^a) (C₆₋₁₀ヘテロアリール - R^a)、S O₂ (C₁₋₆アルキル - R^a) (C₆₋₁₀アリール - R^a)、S O₂ (C₁₋₆アルキル - R^a) (C₆₋₁₀ヘテロアリール - R^a)、または S O₂ (C₆₋₁₀アリール - R^a) (C₆₋₁₀ヘテロアリール - R^a) ; から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換され、

R^aは、それぞれ独立して、H、ハロゲン、C N、N H₂、O H、C₁₋₆アルキル、O C₁₋₆アルキル、C (= O) C₁₋₆アルキル、C (= O) O C₁₋₆アルキル、C (= O) N H₂、C (= O) N H C₁₋₆アルキル、C (= O) N (C₁₋₆アルキル)₂、S O C₁₋₆アルキル、S O N H C₁₋₆アルキル、S O N (C₁₋₆アルキル)₂、S O₂ C₁₋₆アルキル、S O₂ N H C₁₋₆アルキル、S O₂ N (C₁₋₆アルキル)₂、N H (C₁₋₆アルキル)、N (C₁₋₆アルキル)₂、N C (= O) C₁₋₆アルキル、C₅₋₆アリール、O C₅₋₆アリール、C (= O) C₅₋₆アリール、C (= O) O C₅₋₆アリール、C (= O) N H₂、C (= O) N H C₅₋₆アリール、C (= O) N (C₅₋₆アリール)₂、S O₂ C₅₋₆アリール、S O₂ N H C₅₋₆アリール、S O₂ N (C₅₋₆アリール)₂、N H (C₅₋₆アリール)、N (C₅₋₆アリール)₂、N C (= O) C₅₋₆アリール、C₅₋₆ヘテロシクリル、O C₅₋₆ヘテロシクリル、C (= O) C₅₋₆ヘテロシクリル、C (= O) O C₅₋₆ヘテロシクリル、C (= O) N H₂、C (= O) N H C₅₋₆ヘテロシクリル、C (= O) N (C₅₋₆ヘテロシクリル)₂、S (= O) C₅₋₆ヘテロシクリル、S (= O) N H C₅₋₆ヘテロシクリル、S (= O) N (C₅₋₆ヘテロシクリル)₂、S O₂ N H C₅₋₆ヘテロシクリル、S O₂ N (C₅₋₆ヘテロシクリル)₂、N H (C₅₋₆ヘテロシクリル)、N (C₅₋₆ヘテロシクリル)₂、N C (= O) C₅₋₆ヘテロシクリル、C (= O) N H C₁₋₆アルキル C₅₋₆アリール、N R^b R^b、C (= O) R^b、C (= O) N R^b R^b、O C (= O) N R^b R^b、S (= O) R^b、S (= O) N R^b R^b、または S O₂ N R^b R^b から選択され ;

R^bは、それぞれ独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₅₋₆アリール、または C₅₋₆ヘテロシクリルから選択され ;

Vは、それぞれ独立して、N H、O、S、S (= O)、S O₂、N H S (= O)、N H S O₂、S (= O) N H、S O₂ N H、N H C (= O)、C (= O) N H、N R^a S O₂、N R^a S (= O)、N R^a C (O)、C (O) N R^a、S (O)₂ N R^a、S (= O) N R^a、O C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニル、または C₁₋₆アルキレニルから選択され、ここにおいて、該 O C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニル、および C₁₋₆アルキレニルは、場合により、独立して R^a から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されており ;

X、Y、および Z は、独立して、N H、O、S、S (= O)、S O₂、N H S (= O)、N H S O₂、S (= O) N H、S O₂ N H、N H C (= O)、C (= O) N H、N R^a S O₂、N R^a S (= O)、N R^a C (O)、C (O) N R^a、S (O)₂ N R^a、S (= O) N

10

20

30

40

50

R^a 、または C_{1-6} アルキルから選択され、ここにおいて、該 C_{1-6} アルキルは、場合により、独立して R^a から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

m は、0、1、2 または 3 であり；

n 、 q 、 r 、 s 、および u は、それぞれ独立して、0 または 1 であり；

R^2 は、H、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキル - C_{6-10} アリール、 C_{5-10} ヘテロシクリル、または C_{1-6} アルキル - C_{5-10} ヘテロシクリルから選択され、ここにおいて、該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキル - C_{6-10} アリール、 C_{5-10} ヘテロシクリル、および C_{1-6} アルキル - C_{5-10} ヘテロシクリルは、場合により、独立して以下：ハロゲン、CN、 NH_2 、OH、 C_{1-6} アルキル - R^a 、 OC_{1-6} アルキル - R^a 、 $C(=O)C_{1-6}$ アルキル - R^a 、 $C(=O)OC_{1-6}$ アルキル - R^a 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHC_{1-6}$ アルキル - R^a 、 $C(=O)N(C_{1-6}$ アルキル - R^a)₂、 $S(=O)C_{1-6}$ アルキル - R^a 、 $S(=O)NHC_{1-6}$ アルキル - R^a 、 $S(=O)N(C_{1-6}$ アルキル - R^a)₂、 SO_2C_{1-6} アルキル - R^a 、 SO_2NHC_{1-6} アルキル - R^a 、 $SO_2N(C_{1-6}$ アルキル - R^a)₂、 $NH(C_{1-6}$ アルキル) - R^a 、 $N(C_{1-6}$ アルキル - R^a)₂、 $NHC(=O)C_{1-6}$ アルキル、 C_{5-6} アリール - R^a 、 OC_{5-6} アリール - R^a 、 $C(=O)C_{5-6}$ アリール - R^a 、 $C(=O)OC_{5-6}$ アリール - R^a 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHC_{5-6}$ アリール - R^a 、 $C(=O)N(C_{5-6}$ アリール - R^a)₂、 $S(=O)C_{5-6}$ アリール - R^a 、 $S(=O)NHC_{5-6}$ アリール - R^a 、 $S(=O)N(C_{5-6}$ アリール - R^a)₂、 SO_2C_{5-6} アリール - R^a 、 $SO_2NH(C_{5-6}$ アリール - R^a)₂、 $SO_2N(C_{5-6}$ アリール - R^a)₂、 $NH(C_{5-6}$ アリール) - R^a 、 $N(C_{5-6}$ アリール - R^a)₂、 $NHC(=O)C_{5-6}$ アリール、 C_{5-6} ヘテロシクリル - R^a 、 OC_{5-6} ヘテロシクリル - R^a 、 $C(=O)C_{5-6}$ ヘテロシクリル - R^a 、 $C(=O)OC_{5-6}$ ヘテロシクリル - R^a 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHC_{5-6}$ ヘテロシクリル - R^a 、 $C(=O)N(C_{5-6}$ ヘテロシクリル - R^a)₂、 SO_2C_{5-6} ヘテロシクリル - R^a 、 SO_2NHC_{5-6} ヘテロシクリル - R^a 、 $SO_2N(C_{5-6}$ ヘテロシクリル - R^a)₂、 $S(=O)C_{5-6}$ ヘテロシクリル - R^a 、 $S(=O)NHC_{5-6}$ ヘテロシクリル - R^a 、 $S(=O)N(C_{5-6}$ ヘテロシクリル - R^a)₂、 $NH(C_{5-6}$ ヘテロシクリル) - R^a 、 $N(C_{5-6}$ ヘテロシクリル - R^a)₂、または $NHC(=O)C_{5-6}$ ヘテロシクリル；から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換され、

10

20

30

40

R^3 は、 R^1 、 C_{1-6} アルキル R^c 、 C_{1-6} アルキル NR^cR^c 、 C_{1-6} アルキル OR^c 、 C_{1-6} アルキル SR^c 、 C_{1-6} アルキル NHC_{1-6} アルキル C_{5-6} アリール R^d 、 C_{1-6} アルキル NHC_{6-10} アリール R^d 、 C_{1-6} アルキル $NHC(=O)C_{6-10}$ アリール R^d 、 C_{1-6} アルキル OC_{1-6} アルキル C_{5-6} アリール R^d 、 C_{1-6} アルキル SC_{1-6} アルキル C_{5-6} アリール R^d 、 C_{1-6} アルキル C_{5-9} ヘテロシクリル R^d 、 C_{1-6} アルキル C_{3-9} シクロアルキル R^d 、 C_{1-6} アルキル NHC_{1-6} アルキル C_{5-9} ヘテロシクリル R^d 、 C_{1-6} アルキル NHC_{5-9} ヘテロシクリル (R^d)_t、 C_{1-6} アルキル $NHC(=O)C_{5-9}$ ヘテロシクリル R^d 、 C_{1-6} アルキル OC_{1-6} アルキル C_{5-9} ヘテロシクリル R^d 、 C_{1-6} アルキル SC_{1-6} アルキル C_{5-9} ヘテロシクリル R^d 、 C_{1-6} アルキル NHC_{1-6} アルキル C_{3-9} シクロアルキル R^d 、 C_{1-6} アルキル OC_{1-6} アルキル C_{3-9} シクロアルキル R^d 、または C_{1-6} アルキル SC_{1-6} アルキル C_{3-9} シクロアルキル R^d から選択され；

t は、0、1、2、3、4 または 5 であり；

R^c は、それぞれ独立して、H、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキル OC_{1-4} アルキル、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキル $C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキル $C(=O)OH$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキル $OC(=O)C_{1-4}$ アルキル、 C_{5-6} アリール R^d 、 C_{5-9} ヘテロシクリル R^d 、 C_{3-9} シクロアルキル R^d 、 $C(=O)C_{5-6}$ アリール R^d 、 $C(=O)C_{5-9}$ ヘテロシクリル R^d 、 $C(=O)C_{3-9}$ シクロアルキル R^d 、 C_{1-4} アルキル - C_{5-6} アリール R^d 、 C_{1-4} アルキル - C_{5-9} ヘテロシクリル R^d 、または C_{1-4} アルキル - C_{3-9} シクロアルキル R^d から選択され；および

R^d は、H、 C_{1-3} アルキル、 NH_2 、OH、COOH、 OC_{1-3} アルキル、または OC_{1-3} アルキル OH から選択され；

50

ただし、

a) 該化合物が式 I a を有し、W が N であり、 R^2 が C_{1-4} アルキルであり、q が 0 であり、r が 0 であり、s が 0 である場合、 $[R^1 - (V)_n]_m - Q$ は、フェニル以外であり；

b) 該化合物が式 I a を有し、W が N であり、 R^2 が C_{1-4} アルキルであり、q が 0 であり、r が 0 であり、s が 0 であり、Q がフェニルであり、m が 1 である場合、 $R^1 - (V)_n -$ は、ブromo、ピリジルまたはメトキシフェニル以外であり；

c) 該化合物が式 I b を有し、W が N であり、 $- [X]_q - [Y]_r - [Z]_s -$ が $- C H_2 -$ である場合、 $[R^1 - (V)_n]_m - Q$ は、フェニル以外であり；

d) 該化合物が式 I b を有し、W が N であり、 $- [X]_q - [Y]_r - [Z]_s -$ が $- C H_2 -$ 、または $- C H (C H_3) -$ であり、Q がフェニルであり、m が 2 である場合、少なくとも 1 個の $R^1 - (V)_n -$ は、フルオロ以外であり；

e) 該化合物が式 I b を有し、W が N であり、 $- [X]_q - [Y]_r - [Z]_s -$ が $- N H -$ であり、Q がフェニルであり、m が 2 である場合、少なくとも 1 個の $R^1 - (V)_n -$ は、 C_{1-4} アルキル以外であり；そして

f) 該化合物が式 I b を有し、W が N であり、 $- [X]_q - [Y]_r - [Z]_s -$ が $- O -$ である場合、 $[R^1 - (V)_n]_m - Q$ は、フェニル以外である。

【請求項 2】

化合物は、式 I a で示される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体、もしくは生体内で加水分解可能な前駆体。

【請求項 3】

化合物は、式 I b で示される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体、もしくは生体内で加水分解可能な前駆体。

【請求項 4】

W は、N である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体、もしくは生体内で加水分解可能な前駆体。

【請求項 5】

R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル $N R^c R^c$ 、 C_{1-6} アルキル $O R^c$ 、 C_{1-6} アルキル $N H C_{1-6}$ アルキル C_{6-10} アリール R^d 、 C_{1-6} アルキル $N H C (O) C_{6-10}$ アリール R^d 、 C_{1-6} アルキル $O C_{1-6}$ アルキル C_{5-6} アリール R^d 、 C_{1-6} アルキル C_{6-10} アリール R^d 、 C_{1-6} アルキル C_{5-9} ヘテロシクリル R^d 、または C_{1-6} アルキル C_{3-9} シクロアルキル R^d から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体、もしくは生体内で加水分解可能な前駆体。

【請求項 6】

R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル $N R^c R^c$ 、または C_{1-6} アルキル - C_{5-9} ヘテロシクリル R^d から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体、もしくは生体内で加水分解可能な前駆体。

【請求項 7】

R^3 は、 C_{1-3} アルキルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体、もしくは生体内で加水分解可能な前駆体。

【請求項 8】

Q は、 C_{6-10} アリール、 C_{3-10} シクロアルキル、または C_{3-10} シクロアルケニルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体、もしくは生体内で加水分解可能な前駆体。

【請求項 9】

Q は、 C_6 アリール、または C_{3-10} シクロアルケニルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体、もしくは生体内で加水分解可能な前駆体。

【請求項 10】

$- [X]_q - [Y]_r - [Z]_s -$ は、 $O C_{1-3}$ アルキル、 $N (C_{1-3}$ アルキル) C_{1-3} アル

10

20

30

40

50

キル、 C_{1-3} アルキル O C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキル $N(H)$ C_{1-3} アルキル、または場合により OH で置換された C_{1-3} アルキルである、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体、もしくは生体内で加水分解可能な前駆体。

【請求項11】

q は、0であり、 r は、0であり、 s は、0である、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体、もしくは生体内で加水分解可能な前駆体。

【請求項12】

m は、1であり、 V は、 S であり、 n は、0または1であり、 R^1 は、 C_{6-10} アリール、または C_{5-15} ヘテロシクリルであり、ここにおいて、該アリールおよびヘテロシクリルは、それぞれ場合により、独立して、ハロゲン、 CN 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 OC_{1-4} アルキル、 OC_{1-4} ハロアルキル、 $-C(O)H$ 、 $COOH$ 、 OC_{1-4} アルキル- C_{6-10} アリール、 OH 、 $NHC(=O)C_{1-4}$ アルキル、および $-C_6$ アリール- OC_{1-4} アルキルから選択される1または2個の置換基で置換されている、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体、もしくは生体内で加水分解可能な前駆体。

10

【請求項13】

m は、1であり、 n は、0であり、 R^1 は、 C_{6-10} アリールであり、ここにおいて、該アリールは、場合により、独立して、ハロゲン、 CN 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 OC_{1-4} アルキル、 OC_{1-4} ハロアルキル、 $-C(O)H$ 、 $COOH$ 、 OC_{1-4} アルキル- C_{6-10} アリール、 OH 、 $NHC(=O)C_{1-4}$ アルキル、および $-C_6$ アリール- OC_{1-4} アルキルから選択される1または2個の置換基で置換されている、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体、もしくは生体内で加水分解可能な前駆体。

20

【請求項14】

R^1 は、独立して、 H 、ハロゲン、 C_6 アリール、または C_{5-6} ヘテロシクリルから選択され、ここにおいて、該 C_6 アリール、または C_{5-6} ヘテロシクリルは、場合により、独立して、ハロゲン、 OH 、 NH_2 、 CN 、 $C(=O)NH_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルキル OH 、 C_{1-4} アルキル OC_{1-3} アルキル、 CH_2OH 、 SO_2H 、 $SO_2NHCH(CH_3)_3$ 、 SO_2C_{1-6} アルキル、 SO_2NHC_{1-6} アルキル、 OC_{1-3} アルキル OC_{1-3} アルキル、 OC_{1-3} アルキル OH 、 OC_{1-3} アルキル $OC(=O)C_{1-3}$ アルキル、 $C(=O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(=O)OC_{1-6}$ アルキル、 $C(=O)NH_2$ 、 C_{5-6} ヘテロシクリル、 OC_{5-6} アリール、 $-C_6$ アリール- OC_{1-4} アルキル、または OC_{1-6} アルキル- C_{5-6} アリールから選択される1、2または3個の置換基で置換されており；

30

R^2 は、 H 、または C_{1-6} アルキルであり；そして、

R^3 は、 H 、または C_{1-3} アルキルである、

請求項1に記載の化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体、もしくは生体内で加水分解可能な前駆体。

【請求項15】

40

Q は、 C_6 アリール、または C_{5-9} ヘテロシクリルであり；

W は、 N であり；

R^1 は、独立して、 H 、ハロゲン、 C_6 アリール、または C_{5-6} ヘテロシクリルから選択され、ここにおいて、該 C_6 アリール、または C_{5-6} ヘテロシクリルは、場合により、独立して、ハロゲン、 OH 、 NH_2 、 CN 、 $C(=O)NH_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルキル OH 、 C_{1-4} アルキル OC_{1-3} アルキル、 CH_2OH 、 SO_2H 、 $SO_2NHCH(CH_3)_3$ 、 SO_2C_{1-6} アルキル、 SO_2NHC_{1-6} アルキル、 OC_{1-3} アルキル OC_{1-3} アルキル、 OC_{1-3} アルキル OH 、 OC_{1-3} アルキル $OC(=O)C_{1-3}$ アルキル、 $C(=O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(=O)OC_{1-6}$ アルキル、 $C(=O)NH_2$ 、 C_{5-6} ヘテロシクリル、 OC_{5-6} アリール、 $-C_6$ アリール- OC_{1-4} アルキル、または OC_{1-6} アルキル- C

50

5-6 アリールから選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されており；そして、

R^2 は、 C_{1-3} アルキルである、

請求項 1 に記載の化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体、もしくは生体内で加水分解可能な前駆体。

【請求項 16】

Q は、 C_{6-10} アリールであり；

W は、N であり；

- [X]_q - [Y]_r - [Z]_s - は、 OC_{1-3} アルキルであり；

m は、1 であり；

n は、0 であり；そして、

10

R^1 は、独立して、 OC_{1-4} アルキル、および - C_6 アリール - OC_{1-4} アルキルから選択される 1 または 2 個の置換基で場合により置換された C_{6-10} アリールである、

請求項 3 に記載の化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体、もしくは生体内で加水分解可能な前駆体。

【請求項 17】

Q は、 C_{3-10} シクロアルケニルであり；

W は、N であり；

- [X]_q - [Y]_r - [Z]_s - は、存在せず；

m は、1 であり；

n は、0 であり；そして、

20

R^1 は、独立して、 OC_{1-4} アルキル、および - C_6 アリール - OC_{1-4} アルキルから選択される 1 または 2 個の置換基で場合により置換された C_{6-10} アリールである、

請求項 3 に記載の化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体、もしくは生体内で加水分解可能な前駆体。

【請求項 18】

Q は、 C_{6-10} アリール、 C_{3-10} シクロアルキル、または C_{3-10} シクロアルケニルであり；

W は、N であり；

- [X]_q - [Y]_r - [Z]_s - は、 OC_{1-3} アルキル、N (C_{1-3} アルキル) C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキル OC_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキル N (H) C_{1-3} アルキル、または場合により OH で置換された C_{1-3} アルキルであり；

30

m は、1 であり；

V は、S であり；

n は、0 または 1 であり；そして、

R^1 は、 C_{6-10} アリール、または C_{5-15} ヘテロシクリルであり、ここにおいて、該アリールおよびヘテロシクリルは、それぞれ場合により、独立して、ハロゲン、CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 OC_{1-4} アルキル、 OC_{1-4} ハロアルキル、- C (O) H、COOH、 OC_{1-4} アルキル - C_{6-10} アリール、OH、NH C (= O) C_{1-4} アルキル、および - C_6 アリール - OC_{1-4} アルキルから選択される 1 または 2 個の置換基で置換されている、

40

請求項 2 に記載の化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体、もしくは生体内で加水分解可能な前駆体。

【請求項 19】

2 - アミノ - 6 - [[3 - (3 - メトキシフェニル) フェノキシ] メチル] - 3 - メチル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン；および

2 - アミノ - 6 - [2 - [3 - (3 - メトキシフェニル) フェニル] - 3 - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - エニル] - 3 - メチル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン、から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体、もしくは生体内で加水分解可能な前駆体。

【請求項 20】

50

請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体、もしくは生体内で加水分解可能な前駆体の、医薬としての使用。

【請求項 21】

請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体、もしくは生体内で加水分解可能な前駆体の、A 関連の病状を治療または予防するための医薬としての使用。

【請求項 22】

A に関連する病状は、ダウン症候群、 - アミロイド血管症、脳のアミロイド血管症、遺伝性の脳出血、認知障害に関連する障害、MCI (「軽度認知機能障害」)、アルツハイマー病、物忘れ、アルツハイマー病に関連する注意欠陥症状、アルツハイマー病に関連する神経変性、混合型血管性起源の認知症、変性性起源の認知症、初老期認知症、老年認知症、パーキンソン病に関連する認知症、進行性核上麻痺、または皮質基底の変性症である、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体、もしくは生体内で加水分解可能な前駆体の、A に関連する病状を治療または予防するための医薬としての使用。

10

【請求項 23】

A に関連する病状を治療または予防するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体、もしくは生体内で加水分解可能な前駆体の使用。

【請求項 24】

20

A 関連の病状は、ダウン症候群、 - アミロイド血管症、脳のアミロイド血管症、遺伝性の脳出血、認知障害に関連する障害、MCI (「軽度認知機能障害」)、アルツハイマー病、物忘れ、アルツハイマー病に関連する注意欠陥症状、アルツハイマー病に関連する神経変性、混合型血管性起源の認知症、変性性起源の認知症、初老期認知症、老年認知症、パーキンソン病に関連する認知症、進行性核上麻痺、または皮質基底の変性症である、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体、もしくは生体内で加水分解可能な前駆体の、A 関連の病状を治療または予防するための医薬の製造における使用。

【請求項 25】

BACE と、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体、もしくは生体内で加水分解可能な前駆体とを接触させることを含む、BACE 活性を阻害する方法。

30

【請求項 26】

患者に、治療有効量の請求項 1 に記載の化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体、もしくは生体内で加水分解可能な前駆体を投与することを含む、哺乳動物における A に関連する病状を治療または予防する方法。

【請求項 27】

A 関連の病状は、ダウン症候群、 - アミロイド血管症、脳のアミロイド血管症、遺伝性の脳出血、認知障害に関連する障害、MCI (「軽度認知機能障害」)、アルツハイマー病、物忘れ、アルツハイマー病に関連する注意欠陥症状、アルツハイマー病に関連する神経変性、混合型血管性起源の認知症、変性性起源の認知症、初老期認知症、老年認知症、パーキンソン病に関連する認知症、進行性核上麻痺、または皮質基底の変性症である、請求項 26 に記載の方法。

40

【請求項 28】

哺乳動物は、ヒトである、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 29】

患者に、治療有効量の請求項 1 に記載の化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体、もしくは生体内で加水分解可能な前駆体、及び、少なくとも 1 種の向知性薬、記憶増強剤、またはコリンエステラーゼ阻害剤を投与することを含む、哺乳動物における A 関連の病状を治療または予防する方法。

50

【請求項 3 0】

A 関連の病状は、ダウン症候群、 - アミロイド血管症、脳のアミロイド血管症、遺伝性の脳出血、認知障害に関連する障害、M C I (「軽度認知機能障害」)、アルツハイマー病、物忘れ、アルツハイマー病に関連する注意欠陥症状、アルツハイマー病に関連する神経変性、混合型血管性起源の認知症、変性性起源の認知症、初老期認知症、老年認知症、パーキンソン病に関連する認知症、進行性核上麻痺、または皮質基底の変性症である、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

哺乳動物は、ヒトである、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 2】

請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体、もしくは生体内で加水分解可能な前駆体、および少なくとも 1 種の製薬上許容できるキャリアー、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、新規な置換されたアミノ化合物、それらの医薬組成物、使用方法、およびこのような化合物の製造方法に関する。加えて、本発明は、アミロイド - タンパク質に関連する病状 (「A に関連する病状」)、例えばダウン症候群、および - アミロイド血管症、例えば、これらに限定されないが、脳のアミロイド血管症、遺伝性の脳出血、認知障害に関連する障害、例えば、これらに限定されないが、M C I (「軽度認知機能障害」)、アルツハイマー病、記憶障害、アルツハイマー病に関連する注意欠陥症状、アルツハイマー病または認知症 (d e m e n t i a) のような病気に関連する神経変性、例えば、混合型の血管性および変性性起源の認知症、初老期認知症、老年認知症、およびパーキンソン病に関連する認知症など、進行性核上麻痺、または皮質基底の変性症の治療および/または予防のための治療方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

いくつかのグループが、 - セクレターゼ活性を有するアスパルテートプロテイナーゼを同定し、分離している (H u s s a i n 等, 1 9 9 9 ; L i n 等, 2 0 0 0 ; Y a n 等, 1 9 9 9 ; S i n h a 等, 1 9 9 9、および V a s s a r 等, 1 9 9 9)。また、文献では、 - セクレターゼは、A s p 2 (Y a n 等, 1 9 9 9)、A P P (アミロイド前駆体タンパク質) 部位切断酵素 (B A C E) (V a s s a r 等, 1 9 9 9)、またはメマプシン - 2 (L i n 等, 2 0 0 0) としても知られている。B A C E は、多数の実験アプローチを用いて同定されており、例えば、E S T データベース解析 (H u s s a i n 等, 1 9 9 9) ; 発現クローニング (V a s s a r 等, 1 9 9 9) ; C . エレガンス (C . e l e g a n s) タンパク質予測の公開データベースからのヒト相同体の同定 (Y a n 等, 1 9 9 9)、および最後に、ヒト脳からの上記タンパク質を精製するための阻害剤の利用 (S i n h a 等, 1 9 9 9) である。従って、3 種の異なる実験アプローチを用いた 5 つのグループにより、同じ酵素が同定されており、B A C E は - セクレターゼであると証拠を挙げて強く主張されている。また、以下の特許文献にも記載されている: W O 9 6 / 4 0 8 8 5、E P 8 7 1 7 2 0、米国特許第 5, 9 4 2, 4 0 0 号および 5, 7 4 4, 3 4 6、E P 8 5 5 4 4 4、U S 6, 3 1 9, 6 8 9、W O 9 9 / 6 4 5 8 7、W O 9 9 / 3 1 2 3 6、E P 1 0 3 7 9 7 7、W O 0 0 / 1 7 3 6 9、W O 0 1 / 2 3 5 3 3、W O 0 0 4 7 6 1 8、W O 0 0 / 5 8 4 7 9、W O 0 0 / 6 9 2 6 2、W O 0 1 / 0 0 6 6 3、W O 0 1 / 0 0 6 6 5、U S 6, 3 1 3, 2 6 8。

【0 0 0 3】

B A C E は、ペプシン様のアスパラギン酸プロテイナーゼ、すなわち N 末端触媒ドメイン、膜貫通ドメイン、および小さい細胞質内ドメインからなる成熟した酵素であることが見出された。B A C E は、p H 4 . 0 ~ 5 . 0 で最適な活性を有し (V a s s a r 等, 1 9

10

20

30

40

50

99))、ペプスタチンのような標準的なペプシン阻害剤による阻害は弱い。膜貫通および細胞質内ドメインを除いた触媒ドメインは、基質ペプチドに対して活性を有することが示されている(Lin等, 2000)。BACEは、膜結合型の1型タンパク質であり、これは、部分的に活性なプロ酵素として合成され、脳組織で豊富に発現する。これは、主要な - セクレターゼ活性を示すと考えられ、さらにアミロイド - タンパク質(A)生産における律速段階と考慮されている。従って、それはアルツハイマー病の病理において、およびアルツハイマー病の治療剤としての薬物の開発において特に興味深いものである。

【0004】

A またはアミロイド - タンパク質は、アルツハイマー病に特徴的な脳のプラークの主成分である(De Strooper等, 1999)。A は、39~42個の残基からなるペプチドであり、これは、APPまたはアミロイド前駆体タンパク質と呼ばれるI型膜貫通タンパク質の特異的な切断によって形成される。A - セクレターゼ活性は、このタンパク質をMet671残基とAsp672残基(APPの770aaアイソフォームのナンバリング)との間で切断して、A のN末端を形成する。このペプチドの2回目の切断は、 - セクレターゼが関係しており、それによりA ペプチドのC末端を形成する。

【0005】

世界中で2000万人を超える人々がアルツハイマー病(AD)に悩まされていると推定され、アルツハイマー病は最も一般的な認知症の形態であると考えられている。アルツハイマー病は、脳内において、凝集したタンパク質分解産物の広範な沈着 - アミロイドプラーク及び神経原線維のもつれが蓄積する進行性の認知症である。アミロイドプラークがアルツハイマー患者で観察される精神的退化に関与すると考えられている。

【0006】

アルツハイマー病を発症させる可能性は加齢に伴って増加するが、先進国における老年人口が増加するにつれて、この病気は、ますます大規模で深刻な問題になる。これに加えて、アルツハイマー病に関連する家族性があり、すなわち、スウェーデン型変異として知られているAPPの二重の突然変異を有するあらゆる個体(突然変異したAPPが、顕著に改善されたBACEの基質を形成する)は、ADを発症させる機会がかなり大きく、さらに、それを若年齢で発症させる機会も大きい(スウェーデン型APPを含むトランスジェニック齧歯動物に関して、US6,245,964、およびUS5,877,399も参照)。その結果として、これらの個体のために予防の様式で用いることができる化合物を開発する強い必要性がある。

【0007】

APPをコードする遺伝子は21番染色体で見出されており、これはまた、ダウン症候群において余分なコピーとして見出された染色体でもある。ダウン症候群の患者は、若年齢でアルツハイマー病になる傾向があり、40歳を超えるほとんど全ての人々がアルツハイマー型の病状を示す(Oyama等, 1994)。これは、これらの患者に見出されるAPP遺伝子の余分なコピーが原因と考えられ、それにより、APPを過剰発現して、APP のレベルを高め、その結果、この個体群で観察されるアルツハイマー病の高発生率を引き起こす。従って、BACE阻害剤は、ダウン症候群の患者におけるアルツハイマー型の病状を減少させることに有用となる。

【0008】

従って、BACE活性を減少させる、またはブロックする薬物は、脳で、またはA またはそれらのフラグメントが沈着するその他の場所で、A やA のフラグメントのレベルを減少させることによって、アミロイドプラークの形成を遅延させ、AD、またはA やそれらのフラグメントの沈着を伴うその他の疾患の進行を遅延させると予想される(Yankner, 1996; De StrooperおよびKonig, 1999)。それゆえに、BACEは、A に関連する病状、例えばダウン症候群、および - アミロイド血管症、例えば、これらに限定されないが、脳のアミロイド血管症、遺伝性の脳出血、認

10

20

30

40

50

知障害に関連する障害、例えば、これらに限定されないが、MCI（「軽度認知機能障害」）、アルツハイマー病、記憶障害、アルツハイマー病に関連する注意欠陥症状、アルツハイマー病または認知症のような病気に関連する神経変性、例えば、混合型の血管性および変性性起源の認知症、初老期認知症、老年認知症、およびパーキンソン病に関連する認知症など、進行性核上麻痺、または皮質基底の変性症の治療薬および/または予防薬としての薬物を開発するための重要な候補物質である。

【0009】

従って、本明細書で示された化合物のような阻害剤によって、BACEを阻害しAの沈着やそれらの一部を阻害することは有用であると予想される。

【発明の開示】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

A沈着阻害の治療的な可能性が多くのグループに対して、セクレターゼ酵素を分離し、それらの特徴付け、さらにそれらの見込みのある阻害剤を同定することの研究意欲を与えている（例えば、WO01/23533A2、EP0855444、WO00/17369、WO00/58479、WO00/47618、WO00/77030、WO01/00665、WO01/00663、WO01/29563、WO02/25276、US5,942,400、US6,245,884、US6,221,667、US6,211,235、WO02/02505、WO02/02506、WO02/02512、WO02/02518、WO02/02520、WO02/14264を参照）。

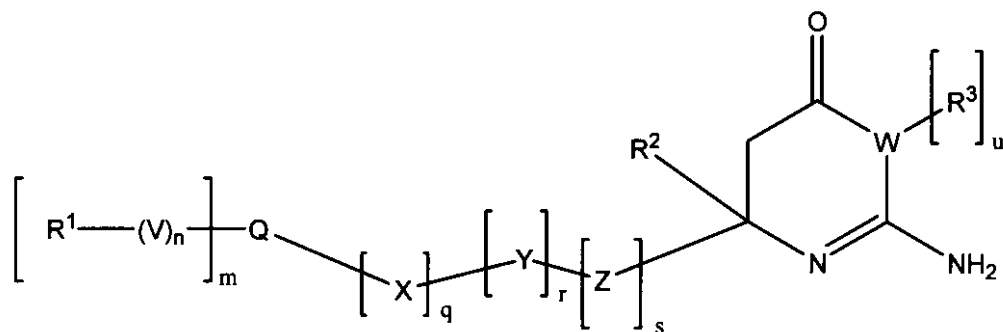
20

【課題を解決するための手段】

【0011】

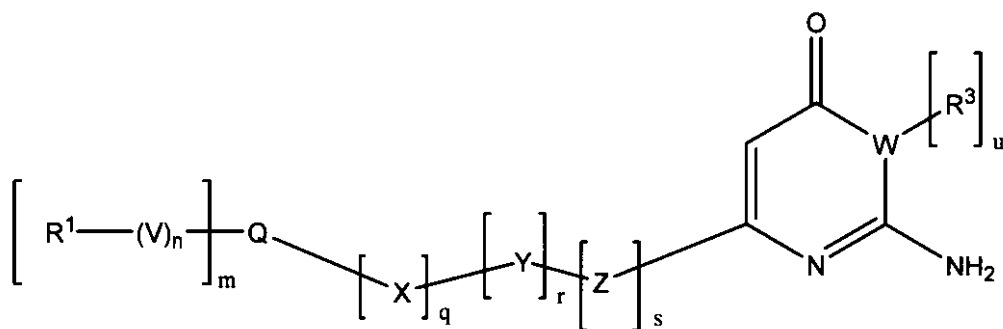
本発明において、構造式Iaまたは式Ibで示される新規な化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体、もしくは生体内で加水分解可能な前駆体が提供される：

【化1】



I a

30



I b

40

【0012】

式中、

50

Wは、CまたはNであり；

Qは、C₃₋₁₂シクロアルキル、C₃₋₁₂シクロアルケニル、C₆₋₁₄アリール、またはC₅₋₁₅ヘテロシクリルから選択され；

R¹は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、C₂₋₆アルケニル、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₂シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキル-C₆₋₁₀アリール、またはC₅₋₁₅ヘテロシクリルから選択され、前記C₁₋₆アルキル、前記C₃₋₁₂シクロアルキル、前記C₆₋₁₀アリール、前記C₁₋₆アルキル-C₆₋₁₀アリール、または前記C₅₋₁₅ヘテロシクリルは、場合により、独立して以下から選択される1、2または3個の置換基で置換される：ハロゲン、CN、NH₂、OH、COOH、OC₁₋₆アルキル、CH₂OH、SO₂H、S(=O)、C₂₋₆アルケニル、C₁₋₆アルキル-R^a、OC₁₋₆アルキル-R^a、C(=O)C₁₋₆アルキル-R^a、C(=O)OC₁₋₆アルキル-R^a、C(=O)NH₂、C(=O)NHC₁₋₆アルキル-R^a、C(=O)N(C₁₋₆アルキル-R^a)₂、S(=O)C₁₋₆アルキル-R^a、S(=O)NHC₁₋₆アルキル-R^a、S(=O)N(C₁₋₆アルキル-R^a)₂、SO₂C₁₋₆アルキル-R^a、SO₂NHC₁₋₆アルキル-R^a、SO₂N(C₁₋₆アルキル-R^a)₂、NH(C₁₋₆アルキル)-R^a、N(C₁₋₆アルキル-R^a)₂、NHC(=O)C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール-R^a、OC₆₋₁₀アリール-R^a、C(=O)C₆₋₁₀アリール-R^a、C(=O)OC₆₋₁₀アリール-R^a、C(=O)NHC₆₋₁₀アリール-R^a、C(=O)N(C₆₋₁₀アリール-R^a)₂、S(=O)C₆₋₁₀アリール-R^a、S(=O)NHC₆₋₁₀アリール-R^a、S(=O)N(C₆₋₁₀アリール-R^a)₂、SO₂C₆₋₁₀アリール-R^a、SO₂NHC₆₋₁₀アリール-R^a、SO₂N(C₆₋₁₀アリール-R^a)₂、NH(C₆₋₁₀アリール)-R^a、N(C₆₋₁₀アリール-R^a)₂、NC(=O)C₆₋₁₀アリール、C₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、OC₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、C(=O)C₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、C(=O)OC₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、C(=O)NHC₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、C(=O)N(C₅₋₆ヘテロシクリル-R^a)₂、S(=O)C₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、S(=O)NHC₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、S(=O)N(C₅₋₆ヘテロシクリル-R^a)₂、SO₂C₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、SO₂NHC₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、SO₂N(C₅₋₆ヘテロシクリル-R^a)₂、NH(C₅₋₆ヘテロシクリル)-R^a、N(C₅₋₆ヘテロシクリル-R^a)₂、NHC(=O)C₅₋₆ヘテロシクリル、SO₂R^a、S(=O)R^a、N(C₁₋₆アルキル-R^a)(C₆₋₁₀アリール-R^a)、N(C₁₋₆アルキル-R^a)(C₆₋₁₀ヘテロアリール-R^a)、N(C₆₋₁₀アリール-R^a)(C₆₋₁₀ヘテロアリール-R^a)、C(=O)(C₁₋₆アルキル-R^a)(C₆₋₁₀アリール-R^a)、C(=O)(C₁₋₆アルキル-R^a)(C₆₋₁₀ヘテロアリール-R^a)、C(=O)(C₆₋₁₀アリール-R^a)(C₆₋₁₀ヘテロアリール-R^a)、C(=O)O(C₁₋₆アルキル-R^a)(C₆₋₁₀アリール-R^a)、C(=O)O(C₁₋₆アルキル-R^a)(C₆₋₁₀ヘテロアリール-R^a)、C(=O)O(C₆₋₁₀アリール-R^a)(C₆₋₁₀ヘテロアリール-R^a)、S(=O)(C₁₋₆アルキル-R^a)(C₆₋₁₀ヘテロアリール-R^a)、S(=O)(C₆₋₁₀アリール-R^a)(C₆₋₁₀ヘテロアリール-R^a)、SO₂(C₁₋₆アルキル-R^a)(C₆₋₁₀アリール-R^a)、SO₂(C₁₋₆アルキル-R^a)(C₆₋₁₀ヘテロアリール-R^a)、またはSO₂(C₆₋₁₀アリール-R^a)(C₆₋₁₀ヘテロアリール-R^a)；

【0013】

R^aは、それぞれ独立して、H、ハロゲン、CN、NH₂、OH、C₁₋₆アルキル、OC₁₋₆アルキル、C(=O)C₁₋₆アルキル、C(=O)OC₁₋₆アルキル、C(=O)NH₂、C(=O)NHC₁₋₆アルキル、C(=O)N(C₁₋₆アルキル)₂、SOC₁₋₆アルキル、SONHC₁₋₆アルキル、SON(C₁₋₆アルキル)₂、SO₂C₁₋₆アルキル、SO₂NHC₁₋₆アルキル、SO₂N(C₁₋₆アルキル)₂、NH(C₁₋₆アルキル)、N(C₁₋₆アルキル)₂、NC(=O)C₁₋₆アルキル、C₅₋₆アリール、OC₅₋₆アリール、C(=O)C₅₋₆アリール、C(=O)OC₅₋₆アリール、C(=O)NH₂、C(=O)NHC₅₋₆アリール、C(=O)N(C₅₋₆アリール)₂、SO₂C₅₋₆アリール、SO₂NHC₅₋₆アリール、SO₂N(C₅₋₆アリール)₂、NH(C₅₋₆アリール)、N(C₅₋₆アリール)₂、NC(=

O) C_{5-6} アリール、 C_{5-6} ヘテロシクリル、 OC_{5-6} ヘテロシクリル、 $C(=O)C_{5-6}$ ヘテロシクリル、 $C(=O)OC_{5-6}$ ヘテロシクリル、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHC_{5-6}$ ヘテロシクリル、 $C(=O)N(C_{5-6}ヘテロシクリル)_2$ 、 $S(=O)C_{5-6}$ ヘテロシクリル、 $S(=O)NHC_{5-6}$ ヘテロシクリル、 $S(=O)N(C_{5-6}ヘテロシクリル)_2$ 、 SO_2NHC_{5-6} ヘテロシクリル、 $SO_2N(C_{5-6}ヘテロシクリル)_2$ 、 $NH(C_{5-6}ヘテロシクリル)$ 、 $N(C_{5-6}ヘテロシクリル)_2$ 、 $NC(=O)C_{5-6}$ ヘテロシクリル、 $C(=O)NHC_{1-6}$ アルキル C_{5-6} アリール、 NR^bR^b 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^bR^b$ 、 $OC(=O)NR^bR^b$ 、 $S(=O)R^b$ 、 $S(=O)NR^bR^b$ 、または $SO_2NR^bR^b$ から選択され；

R^b は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{5-6} アリール、または C_{5-6} ヘテロシクリルから選択され；

Vは、それぞれ独立して、NH、O、S、 $S(=O)$ 、 SO_2 、 $NHS(=O)$ 、 $NHSO_2$ 、 $S(=O)NH$ 、 SO_2NH 、 $NHC(=O)$ 、 $C(=O)NH$ 、 NR^aSO_2 、 $NR^aS(=O)$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $C(O)NR^a$ 、 $S(O)_2NR^a$ 、 $S(=O)NR^a$ 、 OC_{1-6} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニル、または C_{1-6} アルキレニルから選択され、ここにおいて、前記 OC_{1-6} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニル、および C_{1-6} アルキレニルは、場合により、独立して R^a から選択される1、2または3個の置換基で置換されており；

X、Y、およびZは、独立して、NH、O、S、 $S(=O)$ 、 SO_2 、 $NHS(=O)$ 、 $NHSO_2$ 、 $S(=O)NH$ 、 SO_2NH 、 $NHC(=O)$ 、 $C(=O)NH$ 、 NR^aSO_2 、 $NR^aS(=O)$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $C(O)NR^a$ 、 $S(O)_2NR^a$ 、 $S(=O)NR^a$ 、または C_{1-6} アルキルから選択され、ここにおいて、前記 C_{1-6} アルキルは、場合により、独立して R^a から選択される1、2または3個の置換基で置換されており；

mは、0、1、2または3であり；

n、q、r、s、およびuは、それぞれ独立して、0または1であり；

【0014】

R^2 は、H、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキル- C_{6-10} アリール、 C_{5-10} ヘテロシクリル、または C_{1-6} アルキル- C_{5-10} ヘテロシクリルから選択され、ここにおいて、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキル- C_{6-10} アリール、 C_{5-10} ヘテロシクリル、および C_{1-6} アルキル- C_{5-10} ヘテロシクリルは、場合により、独立して以下から選択される1、2または3個の置換基で置換される：ハロゲン、CN、 NH_2 、OH、 C_{1-6} アルキル- R^a 、 OC_{1-6} アルキル- R^a 、 $C(=O)C_{1-6}$ アルキル- R^a 、 $C(=O)OC_{1-6}$ アルキル- R^a 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHC_{1-6}$ アルキル- R^a 、 $C(=O)N(C_{1-6}アルキル-R^a)_2$ 、 $S(=O)C_{1-6}アルキル-R^a$ 、 $S(=O)NHC_{1-6}アルキル-R^a$ 、 $S(=O)N(C_{1-6}アルキル-R^a)_2$ 、 $SO_2C_{1-6}アルキル-R^a$ 、 $SO_2NHC_{1-6}アルキル-R^a$ 、 $SO_2N(C_{1-6}アルキル-R^a)_2$ 、 $NH(C_{1-6}アルキル-R^a)$ 、 $N(C_{1-6}アルキル-R^a)_2$ 、 $NHC(=O)C_{1-6}アルキル$ 、 C_{5-6} アリール- R^a 、 OC_{5-6} アリール- R^a 、 $C(=O)C_{5-6}$ アリール- R^a 、 $C(=O)OC_{5-6}$ アリール- R^a 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHC_{5-6}$ アリール- R^a 、 $C(=O)N(C_{5-6}アリール-R^a)_2$ 、 $S(=O)C_{5-6}$ アリール- R^a 、 $S(=O)NHC_{5-6}$ アリール- R^a 、 $S(=O)N(C_{5-6}アリール-R^a)_2$ 、 SO_2C_{5-6} アリール- R^a 、 SO_2NHC_{5-6} アリール- R^a 、 $SO_2N(C_{5-6}アリール-R^a)_2$ 、 $NH(C_{5-6}アリール-R^a)$ 、 $N(C_{5-6}アリール-R^a)_2$ 、 $NHC(=O)C_{5-6}$ アリール、 C_{5-6} ヘテロシクリル- R^a 、 OC_{5-6} ヘテロシクリル- R^a 、 $C(=O)C_{5-6}$ ヘテロシクリル- R^a 、 $C(=O)OC_{5-6}$ ヘテロシクリル- R^a 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHC_{5-6}$ ヘテロシクリル- R^a 、 $C(=O)N(C_{5-6}ヘテロシクリル-R^a)_2$ 、 SO_2C_{5-6} ヘテロシクリル- R^a 、 SO_2NHC_{5-6} ヘテロシクリル- R^a 、 $SO_2N(C_{5-6}ヘテロシクリル-R^a)_2$ 、 $S(=O)C_{5-6}$ ヘテロシクリル- R^a 、 $S(=O)NHC_{5-6}$ ヘテロシクリル- R^a 、 $S(=O)N(C_{5-6}ヘテロシクリル-R^a)_2$ 、 $NH(C_{5-6}ヘテロシクリル-R^a)$ 、 $N(C_{5-6}ヘテロシクリル-R^a)_2$ 、またはNH

10

20

30

40

50

C (=O) C₅₋₆ヘテロシクリル；

R³は、R¹、C₁₋₆アルキルR^c、C₁₋₆アルキルNR^cR^c、C₁₋₆アルキルOR^c、C₁₋₆アルキルSR^c、C₁₋₆アルキルNH C₁₋₆アルキルC₅₋₆アリーールR^d、C₁₋₆アルキルNH C₆₋₁₀アリーールR^d、C₁₋₆アルキルNH C(=O) C₆₋₁₀アリーールR^d、C₁₋₆アルキルOC₁₋₆アルキルC₅₋₆アリーールR^d、C₁₋₆アルキルSC₁₋₆アルキルC₅₋₆アリーールR^d、C₁₋₆アルキルC₅₋₉ヘテロシクリルR^d、C₁₋₆アルキルC₃₋₉シクロアルキルR^d、C₁₋₆アルキルNH C₁₋₆アルキルC₅₋₉ヘテロシクリルR^d、C₁₋₆アルキルNH C₅₋₉ヘテロシクリル(R^d)_t、C₁₋₆アルキルNH C(=O) C₅₋₉ヘテロシクリルR^d、C₁₋₆アルキルOC₁₋₆アルキルC₅₋₉ヘテロシクリルR^d、C₁₋₆アルキルSC₁₋₆アルキルC₅₋₉ヘテロシクリルR^d、C₁₋₆アルキルNH C₁₋₆アルキルC₃₋₉シクロアルキルR^d、C₁₋₆アルキルOC₁₋₆アルキルC₃₋₉シクロアルキルR^d、またはC₁₋₆アルキルSC₁₋₆アルキルC₃₋₉シクロアルキルR^dから選択され；

tは、0、1、2、3、4または5であり；

R^cは、それぞれ独立して、H、C(=O) C₁₋₄アルキル、C(=O) C₁₋₄アルキルOC₁₋₄アルキル、C(=O) C₁₋₄アルキルC(=O) OC₁₋₄アルキル、C(=O) C₁₋₄アルキルC(=O) OH、C(=O) C₁₋₄アルキルOC(=O) C₁₋₄アルキル、C₅₋₆アリーールR^d、C₅₋₉ヘテロシクリルR^d、C₃₋₉シクロアルキルR^d、C(=O) C₅₋₆アリーールR^d、C(=O) C₅₋₉ヘテロシクリルR^d、C(=O) C₃₋₉シクロアルキルR^d、C₁₋₄アルキル - C₅₋₆アリーールR^d、C₁₋₄アルキル - C₅₋₉ヘテロシクリルR^d、またはC₁₋₄アルキル - C₃₋₉シクロアルキルR^dから選択され；および

R^dは、H、C₁₋₃アルキル、NH₂、OH、COOH、OC₁₋₃アルキル、またはOC₁₋₃アルキルOHから選択される。

【0015】

本発明はさらに、式I aもしくは式I bで示される化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体もしくは生体内で加水分解可能な前駆体、および少なくとも1種の製薬上許容できるキャリアー、希釈剤または賦形剤を含む組成物を提供する。

【0016】

本発明はさらに、BACE活性を調節する方法を提供し、本方法は、BACEと、式I aもしくは式I bで示される化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体もしくは生体内で加水分解可能な前駆体とを接触させることを含む。

【0017】

本発明はさらに、患者におけるAに関連する病状を治療または予防する方法を提供し、本方法は、上記患者に、治療有効量の式I aもしくは式I bで示される化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体もしくは生体内で加水分解可能な前駆体を投与することを含む。

【0018】

本発明はさらに、医薬として使用するための、本明細書で記載されている式I aもしくは式I bで示される化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体もしくは生体内で加水分解可能な前駆体を提供する。

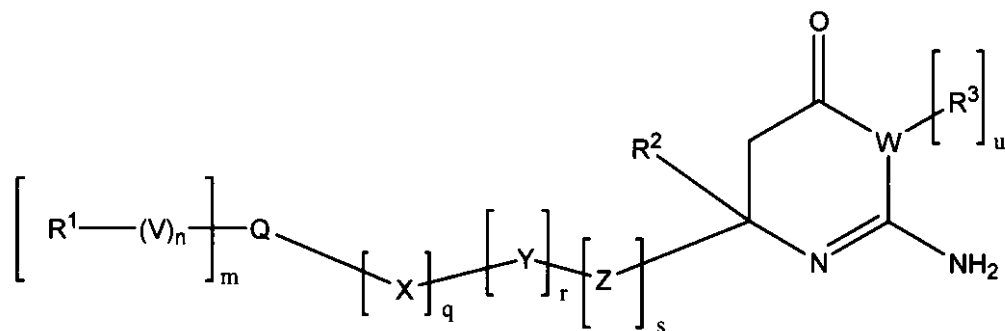
【0019】

本発明はさらに、医薬を製造するための、本明細書で記載されている式I aもしくは式I bで示される化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体もしくは生体内で加水分解可能な前駆体を提供する。

【0020】

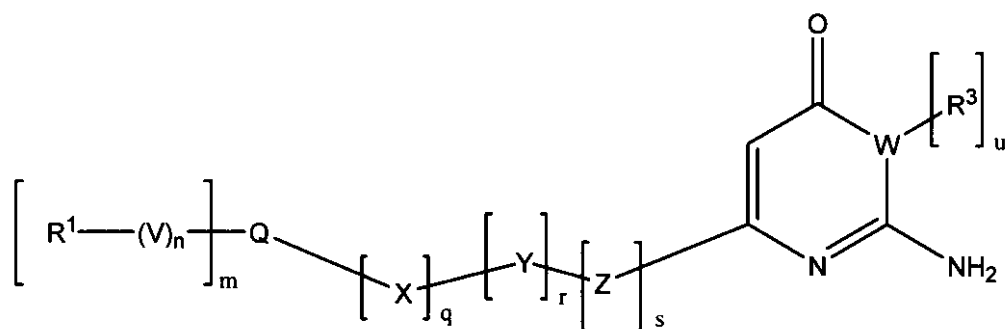
本発明において、構造式I aもしくは式I bで示される新規な化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体もしくは生体内で加水分解可能な前駆体が提供される：

【化 2】



10

I a



20

I b

【0021】

式中、

Wは、CまたはNであり；

Qは、C₃₋₁₂シクロアルキル、C₃₋₁₂シクロアルケニル、C₆₋₁₄アリール、またはC₅₋₁₅ヘテロシクリルから選択され；

R¹は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、C₂₋₆アルケニル、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₂シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキル-C₆₋₁₀アリール、またはC₅₋₁₅ヘテロシクリルから選択され、ここにおいて、前記C₁₋₆アルキル、前記C₃₋₁₂シクロアルキル、前記C₆₋₁₀アリール、前記C₁₋₆アルキル-C₆₋₁₀アリール、または前記C₅₋₁₅ヘテロシクリルは、場合により、独立して以下から選択される1、2または3個の置換基で置換される：ハロゲン、CN、NH₂、OH、COOH、OC₁₋₆アルキル、CH₂OH、SO₂H、S(=O)、C₂₋₆アルケニル、C₁₋₆アルキル-R^a、OC₁₋₆アルキル-R^a、C(=O)C₁₋₆アルキル-R^a、C(=O)OC₁₋₆アルキル-R^a、C(=O)NH₂、C(=O)NHC₁₋₆アルキル-R^a、C(=O)N(C₁₋₆アルキル-R^a)₂、S(=O)C₁₋₆アルキル-R^a、S(=O)NHC₁₋₆アルキル-R^a、S(=O)N(C₁₋₆アルキル-R^a)₂、SO₂C₁₋₆アルキル-R^a、SO₂NHC₁₋₆アルキル-R^a、SO₂N(C₁₋₆アルキル-R^a)₂、NH(C₁₋₆アルキル)-R^a、N(C₁₋₆アルキル-R^a)₂、NHC(=O)C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール-R^a、OC₆₋₁₀アリール-R^a、C(=O)C₆₋₁₀アリール-R^a、C(=O)OC₆₋₁₀アリール-R^a、C(=O)NHC₆₋₁₀アリール-R^a、C(=O)N(C₆₋₁₀アリール-R^a)₂、S(=O)C₆₋₁₀アリール-R^a、S(=O)NHC₆₋₁₀アリール-R^a、S(=O)N(C₆₋₁₀アリール-R^a)₂、SO₂C₆₋₁₀アリール-R^a、SO₂NHC₆₋₁₀アリール-R^a、SO₂N(C₆₋₁₀アリール-R^a)₂、NH(C₆₋₁₀アリール)-R^a、N(C₆₋₁₀アリール-R^a)₂、NC(=O)C₆₋₁₀アリール、C₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、OC₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、C(=O)C₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、C(=O)OC₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、C(=O)NHC₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、C(=O)N(C₅₋₆ヘテロシクリル-R^a)₂、S(=O)C₅₋₆ヘテロシ

30

40

50

クリル - R^a 、 $S(=O)NHC_{5-6}$ ヘテロシクリル - R^a 、 $S(=O)N(C_{5-6}$ ヘテロシクリル - $R^a)_2$ 、 SO_2C_{5-6} ヘテロシクリル - R^a 、 SO_2NHC_{5-6} ヘテロシクリル - R^a 、 $SO_2N(C_{5-6}$ ヘテロシクリル - $R^a)_2$ 、 $NH(C_{5-6}$ ヘテロシクリル - $R^a)$ 、 $N(C_{5-6}$ ヘテロシクリル - $R^a)_2$ 、 $NHC(=O)C_{5-6}$ ヘテロシクリル、 SO_2R^a 、 $S(=O)R^a$ 、 $N(C_{1-6}$ アルキル - $R^a)(C_{6-10}$ アリール - $R^a)$ 、 $N(C_{1-6}$ アルキル - $R^a)(C_{6-10}$ ヘテロアリール - $R^a)$ 、 $N(C_{6-10}$ アリール - $R^a)(C_{6-10}$ ヘテロアリール - $R^a)$ 、 $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル - $R^a)(C_{6-10}$ アリール - $R^a)$ 、 $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル - $R^a)(C_{6-10}$ ヘテロアリール - $R^a)$ 、 $C(=O)(C_{6-10}$ アリール - $R^a)(C_{6-10}$ ヘテロアリール - $R^a)$ 、 $C(=O)O(C_{1-6}$ アルキル - $R^a)(C_{6-10}$ アリール - $R^a)$ 、 $C(=O)O(C_{1-6}$ アルキル - $R^a)(C_{6-10}$ ヘテロアリール - $R^a)$ 、 $C(=O)O(C_{6-10}$ アリール - $R^a)(C_{6-10}$ ヘテロアリール - $R^a)$ 、 $S(=O)(C_{1-6}$ アルキル - $R^a)(C_{6-10}$ アリール - $R^a)$ 、 $S(=O)(C_{1-6}$ アルキル - $R^a)(C_{6-10}$ ヘテロアリール - $R^a)$ 、 $S(=O)(C_{6-10}$ アリール - $R^a)(C_{6-10}$ ヘテロアリール - $R^a)$ 、 $SO_2(C_{1-6}$ アルキル - $R^a)(C_{6-10}$ アリール - $R^a)$ 、 $SO_2(C_{1-6}$ アルキル - $R^a)(C_{6-10}$ ヘテロアリール - $R^a)$ 、または $SO_2(C_{6-10}$ アリール - $R^a)(C_{6-10}$ ヘテロアリール - $R^a)$ ；

10

【0022】

R^a は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、CN、 NH_2 、OH、 C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 $C(=O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(=O)OC_{1-6}$ アルキル、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $C(=O)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 SOC_{1-6} アルキル、 $SONHC_{1-6}$ アルキル、 $SON(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 SO_2C_{1-6} アルキル、 SO_2NH C_{1-6} アルキル、 $SO_2N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $NC(=O)C_{1-6}$ アルキル、 C_{5-6} アリール、 OC_{5-6} アリール、 $C(=O)C_{5-6}$ アリール、 $C(=O)OC_{5-6}$ アリール、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHC_{5-6}$ アリール、 $C(=O)N(C_{5-6}$ アリール) $_2$ 、 SO_2C_{5-6} アリール、 SO_2NHC_{5-6} アリール、 $SO_2N(C_{5-6}$ アリール) $_2$ 、 $NH(C_{5-6}$ アリール)、 $N(C_{5-6}$ アリール) $_2$ 、 $NC(=O)C_{5-6}$ アリール、 C_{5-6} ヘテロシクリル、 OC_{5-6} ヘテロシクリル、 $C(=O)C_{5-6}$ ヘテロシクリル、 $C(=O)OC_{5-6}$ ヘテロシクリル、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHC_{5-6}$ ヘテロシクリル、 $C(=O)N(C_{5-6}$ ヘテロシクリル) $_2$ 、 $S(=O)C_{5-6}$ ヘテロシクリル、 $S(=O)NHC_{5-6}$ ヘテロシクリル、 $S(=O)N(C_{5-6}$ ヘテロシクリル) $_2$ 、 SO_2NHC_{5-6} ヘテロシクリル、 $SO_2N(C_{5-6}$ ヘテロシクリル) $_2$ 、 $NH(C_{5-6}$ ヘテロシクリル)、 $N(C_{5-6}$ ヘテロシクリル) $_2$ 、 $NC(=O)C_{5-6}$ ヘテロシクリル、 $C(=O)NHC_{1-6}$ アルキル C_{5-6} アリール、 NR^bR^b 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^bR^b$ 、 $OC(=O)NR^bR^b$ 、 $S(=O)R^b$ 、 $S(=O)NR^bR^b$ 、または $SO_2NR^bR^b$ から選択され；

20

30

R^b は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{5-6} アリール、または C_{5-6} ヘテロシクリルから選択され；

Vは、それぞれ独立して、NH、O、S、 $S(=O)$ 、 SO_2 、 $NHS(=O)$ 、 $NHSO_2$ 、 $S(=O)NH$ 、 SO_2NH 、 $NHC(=O)$ 、 $C(=O)NH$ 、 NR^aSO_2 、 $NR^aS(=O)$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $C(O)NR^a$ 、 $S(O)_2NR^a$ 、 $S(=O)NR^a$ 、 OC_{1-6} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニル、または C_{1-6} アルキレニルから選択され、ここにおいて、前記 OC_{1-6} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニル、および C_{1-6} アルキレニルは、場合により、独立して R^a から選択される1、2または3個の置換基で置換されており；

40

X、Y、およびZは、独立して、NH、O、S、 $S(=O)$ 、 SO_2 、 $NHS(=O)$ 、 $NHSO_2$ 、 $S(=O)NH$ 、 SO_2NH 、 $NHC(=O)$ 、 $C(=O)NH$ 、 NR^aSO_2 、 $NR^aS(=O)$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $C(O)NR^a$ 、 $S(O)_2NR^a$ 、 $S(=O)NR^a$ 、または C_{1-6} アルキルから選択され、ここにおいて、前記 C_{1-6} アルキルは、場合により、独立して R^a から選択される1、2または3個の置換基で置換されており；

mは、0、1、2または3であり；

50

n、q、r、s、およびuは、それぞれ独立して、0または1であり；

【0023】

R²は、H、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₂シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキル-C₆₋₁₀アリール、C₅₋₁₀ヘテロシクリル、またはC₁₋₆アルキル-C₅₋₁₀ヘテロシクリルから選択され、ここにおいて、前記C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₂シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₆アルキル-C₆₋₁₀アリール、C₅₋₁₀ヘテロシクリル、およびC₁₋₆アルキル-C₅₋₁₀ヘテロシクリルは、場合により、独立して以下から選択される1、2または3個の置換基で置換される：ハロゲン、CN、NH₂、OH、C₁₋₆アルキル-R^a、OC₁₋₆アルキル-R^a、C(=O)C₁₋₆アルキル-R^a、C(=O)OC₁₋₆アルキル-R^a、C(=O)NH₂、C(=O)NHC₁₋₆アルキル-R^a、C(=O)N(C₁₋₆アルキル-R^a)₂、S(=O)C₁₋₆アルキル-R^a、S(=O)NHC₁₋₆アルキル-R^a、S(=O)N(C₁₋₆アルキル-R^a)₂、SO₂C₁₋₆アルキル-R^a、SO₂NHC₁₋₆アルキル-R^a、SO₂N(C₁₋₆アルキル-R^a)₂、NH(C₁₋₆アルキル-R^a)₂、N(C₁₋₆アルキル-R^a)₂、NHC(=O)C₁₋₆アルキル、C₅₋₆アリール-R^a、OC₅₋₆アリール-R^a、C(=O)C₅₋₆アリール-R^a、C(=O)OC₅₋₆アリール-R^a、C(=O)NH₂、C(=O)NHC₅₋₆アリール-R^a、C(=O)N(C₅₋₆アリール-R^a)₂、S(=O)C₅₋₆アリール-R^a、S(=O)NHC₅₋₆アリール-R^a、S(=O)N(C₅₋₆アリール-R^a)₂、SO₂C₅₋₆アリール-R^a、SO₂NHC₅₋₆アリール-R^a、SO₂N(C₅₋₆アリール-R^a)₂、NH(C₅₋₆アリール-R^a)₂、N(C₅₋₆アリール-R^a)₂、NHC(=O)C₅₋₆アリール、C₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、OC₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、C(=O)C₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、C(=O)OC₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、C(=O)NH₂、C(=O)NHC₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、C(=O)N(C₅₋₆ヘテロシクリル-R^a)₂、SO₂C₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、SO₂NHC₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、SO₂N(C₅₋₆ヘテロシクリル-R^a)₂、S(=O)C₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、S(=O)NHC₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、S(=O)N(C₅₋₆ヘテロシクリル-R^a)₂、NH(C₅₋₆ヘテロシクリル-R^a)₂、N(C₅₋₆ヘテロシクリル-R^a)₂、またはNHC(=O)C₅₋₆ヘテロシクリル；

10

20

R³は、R¹、C₁₋₆アルキルR^c、C₁₋₆アルキルNR^cR^c、C₁₋₆アルキルOR^c、C₁₋₆アルキルSR^c、C₁₋₆アルキルNHC₁₋₆アルキルC₅₋₆アリールR^d、C₁₋₆アルキルNHC₆₋₁₀アリールR^d、C₁₋₆アルキルNHC(=O)C₆₋₁₀アリールR^d、C₁₋₆アルキルOC₁₋₆アルキルC₅₋₆アリールR^d、C₁₋₆アルキルSC₁₋₆アルキルC₅₋₆アリールR^d、C₁₋₆アルキルC₅₋₉ヘテロシクリルR^d、C₁₋₆アルキルC₃₋₉シクロアルキルR^d、C₁₋₆アルキルNHC₁₋₆アルキルC₅₋₉ヘテロシクリルR^d、C₁₋₆アルキルNHC₅₋₉ヘテロシクリル(R^d)_t、C₁₋₆アルキルNHC(=O)C₅₋₉ヘテロシクリルR^d、C₁₋₆アルキルOC₁₋₆アルキルC₅₋₉ヘテロシクリルR^d、C₁₋₆アルキルSC₁₋₆アルキルC₅₋₉ヘテロシクリルR^d、C₁₋₆アルキルNHC₁₋₆アルキルC₃₋₉シクロアルキルR^d、C₁₋₆アルキルOC₁₋₆アルキルC₃₋₉シクロアルキルR^d、またはC₁₋₆アルキルSC₁₋₆アルキルC₃₋₉シクロアルキルR^dから選択され；

30

tは、0、1、2、3、4または5であり；

R^cは、それぞれ独立して、H、C(=O)C₁₋₄アルキル、C(=O)C₁₋₄アルキルOC₁₋₄アルキル、C(=O)C₁₋₄アルキルC(=O)OC₁₋₄アルキル、C(=O)C₁₋₄アルキルC(=O)OH、C(=O)C₁₋₄アルキルOC(=O)C₁₋₄アルキル、C₅₋₆アリールR^d、C₅₋₉ヘテロシクリルR^d、C₃₋₉シクロアルキルR^d、C(=O)C₅₋₆アリールR^d、C(=O)C₅₋₉ヘテロシクリルR^d、C(=O)C₃₋₉シクロアルキルR^d、C₁₋₄アルキル-C₅₋₆アリールR^d、C₁₋₄アルキル-C₅₋₉ヘテロシクリルR^d、またはC₁₋₄アルキル-C₃₋₉シクロアルキルR^dから選択され；および

40

R^dは、H、C₁₋₃アルキル、NH₂、OH、COOH、OC₁₋₃アルキル、またはOC₁₋₃アルキルOHから選択される。

【0024】

いくつかの実施態様において、本化合物が式I aを有し、WがNであり、R²がC₁₋₄ア

50

ルキルであり、 q が 0 であり、 r が 0 であり、 s が 0 である場合、 $[R^1 - (V)_n]_m - Q$ は、フェニル以外である。

いくつかの実施態様において、本化合物が式 I a を有し、 W が N であり、 R^2 が C_{1-4} アルキルであり、 q が 0 であり、 r が 0 であり、 s が 0 であり、 Q がフェニルであり、 m が 1 である場合、 $R^1 - (V)_n -$ は、プロモ、ピリジルまたはメトキシフェニル以外である。

いくつかの実施態様において、本化合物が式 I b を有し、 W が N であり、 $-[X]_q - [Y]_r - [Z]_s -$ が $-CH_2 -$ である場合、 $[R^1 - (V)_n]_m - Q$ は、フェニル以外である。

いくつかの実施態様において、本化合物が式 I b を有し、 W が N であり、 $-[X]_q - [Y]_r - [Z]_s -$ が $-CH_2 -$ 、または $-CH(CH_3) -$ であり、 Q がフェニルであり、 m が 2 である場合、 $R^1 - (V)_n -$ のうち少なくとも 1 つは、フルオロ以外である。

いくつかの実施態様において、本化合物が式 I b を有し、 W が N であり、 $-[X]_q - [Y]_r - [Z]_s -$ が $-NH -$ であり、 Q がフェニルであり、 m が 2 である場合、 $R^1 - (V)_n -$ のうち少なくとも 1 つは、 C_{1-4} アルキル以外である。

いくつかの実施態様において、本化合物が式 I b を有し、 W が N であり、 $-[X]_q - [Y]_r - [Z]_s -$ が $-O -$ である場合、 $[R^1 - (V)_n]_m - Q$ は、フェニル以外である。

いくつかの実施態様において、本発明の化合物は、式 I a で示される構造を有する。

いくつかの実施態様において、本発明の化合物は、式 I b で示される構造を有する。

【0025】

いくつかの実施態様において、 W は、 N である。

いくつかの実施態様において、 R^3 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル NR^cR^c 、 C_{1-6} アルキル OR^c 、 C_{1-6} アルキル NHC_{1-6} アルキル C_{6-10} アリール R^d 、 C_{1-6} アルキル $NHC(O)C_{6-10}$ アリール R^d 、 C_{1-6} アルキル OC_{1-6} アルキル C_{5-6} アリール R^d 、 C_{1-6} アルキル C_{6-10} アリール R^d 、 C_{1-6} アルキル C_{5-9} ヘテロシクリル R^d 、または C_{1-6} アルキル C_{3-9} シクロアルキル R^d から選択される。

いくつかの実施態様において、 R^3 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル NR^cR^c 、または C_{1-6} アルキル $-C_{5-9}$ ヘテロシクリル R^d から選択される。

いくつかの実施態様において、 R^3 は、 C_{1-3} アルキルである。

いくつかの実施態様において、 Q は、 C_{6-10} アリール、 C_{3-10} シクロアルキル、または C_{3-10} シクロアルケニルである。

いくつかの実施態様において、 Q は、 C_6 アリール、または C_{3-10} シクロアルケニルである。

いくつかの実施態様において、 Q は、 C_6 アリールである。

いくつかの実施態様において、 Q は、 C_{3-10} シクロアルケニルである。

いくつかの実施態様において、 $-[X]_q - [Y]_r - [Z]_s -$ は、 OC_{1-3} アルキル、 $N(C_{1-3} \text{ アルキル})C_{1-3}$ アルキル、 C_{1-3} アルキル OC_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキル $N(H)C_{1-3}$ アルキル、または場合により OH で置換された C_{1-3} アルキルである。

いくつかの実施態様において、 $-[X]_q - [Y]_r - [Z]_s -$ は、 OC_{1-3} アルキル、または C_{1-3} アルキル OC_{1-3} アルキルである。

いくつかの実施態様において、 $-[X]_q - [Y]_r - [Z]_s -$ は、 OC_{1-3} アルキルである。

いくつかの実施態様において、 q は、0 であり、 r は、0 であり、 s は、0 である（すなわち、 $-[X]_q - [Y]_r - [Z]_s -$ は、存在しない）。

【0026】

いくつかの実施態様において、 R^1 は、それぞれ独立して、 C_{6-10} アリール、または C_{5-15} ヘテロシクリルであり、ここにおいて、前記アリールおよびヘテロシクリルは、それぞれ場合により、独立して、ハロゲン、 CN 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 OC_{1-4} アルキル、 OC_{1-4} ハロアルキル、 $-C(O)H$ 、 $COOH$ 、 OC_{1-4} アルキル $-C_{6-1$

10

20

30

40

50

$_0$ アリール、OH、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、および $-\text{C}_6$ アリール $-\text{R}^a$ から選択される1または2個の置換基で置換されている。

【0027】

いくつかの実施態様において、 R^1 は、それぞれ独立して、 C_{6-10} アリール、または C_{5-15} ヘテロシクリルであり、ここにおいて、前記アリールおよびヘテロシクリルは、それぞれ場合により、独立して、ハロゲン、 CN 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 OC_{1-4} アルキル、 OC_{1-4} ハロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 COOH 、 OC_{1-4} アルキル $-\text{C}_{6-10}$ アリール、OH、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、および $-\text{C}_6$ アリール $-\text{OC}_{1-4}$ アルキルから選択される1または2個の置換基で置換されている。

【0028】

いくつかの実施態様において：

R^1 は、それぞれ独立して、 C_{6-10} アリール、または C_{5-10} ヘテロシクリルから選択され、これらはそれぞれ、独立して、ハロゲン、 OC_{1-4} アルキル、 C_{5-6} ヘテロシクリル、または $-\text{C}_6$ アリール R^a から選択される1、2または3個の置換基で場合により置換され；および

R^a は、H、OH、 C_{1-6} アルキル、または OC_{1-6} アルキルである。

【0029】

いくつかの実施態様において、 m は、1であり、 V は、 S であり、 n は、0または1であり、 R^1 は、 C_{6-10} アリール、または C_{5-15} ヘテロシクリルであり、ここにおいて、前記アリールおよびヘテロシクリルは、それぞれ場合により、独立して、ハロゲン、 CN 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 OC_{1-4} アルキル、 OC_{1-4} ハロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 COOH 、 OC_{1-4} アルキル $-\text{C}_{6-10}$ アリール、OH、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、および $-\text{C}_6$ アリール $-\text{OC}_{1-4}$ アルキルから選択される1または2個の置換基で置換されている。

【0030】

いくつかの実施態様において、 m は、1であり、 n は、0であり、 R^1 は、 C_{6-10} アリールであり、ここにおいて、前記アリールは、場合により、独立して、ハロゲン、 CN 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 OC_{1-4} アルキル、 OC_{1-4} ハロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 COOH 、 OC_{1-4} アルキル $-\text{C}_{6-10}$ アリール、OH、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、および $-\text{C}_6$ アリール $-\text{OC}_{1-4}$ アルキルから選択される1または2個の置換基で置換されている。

【0031】

いくつかの実施態様において：

R^1 は、独立して、H、ハロゲン、 C_6 アリール、または C_{5-6} ヘテロシクリルから選択され、ここにおいて、前記 C_6 アリール、または C_{5-6} ヘテロシクリルは、場合により、独立して、ハロゲン、OH、 NH_2 、 CN 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルキルOH、 C_{1-4} アルキル OC_{1-3} アルキル、 CH_2OH 、 SO_2H 、 $\text{SO}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}$ アルキル、 OC_{1-3} アルキル OC_{1-3} アルキル、 OC_{1-3} アルキルOH、 OC_{1-3} アルキル $\text{OC}(=\text{O})\text{C}_{1-3}$ アルキル、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 C_{5-6} ヘテロシクリル、 OC_{5-6} アリール、 $-\text{C}_6$ アリール $-\text{OC}_{1-4}$ アルキル、または OC_{1-6} アルキル $-\text{C}_{5-6}$ アリールから選択される1、2または3個の置換基で置換されており；および

R^2 は、H、または C_{1-6} アルキルであり；および

R^3 は、H、または C_{1-3} アルキルである。

【0032】

いくつかの実施態様において：

Q は、 C_6 アリール、または C_{5-9} ヘテロシクリルであり；

W は、 N であり；

R^1 は、独立して、H、ハロゲン、 C_6 アリール、または C_{5-6} ヘテロシクリルから選択され、ここにおいて、前記 C_6 アリール、または C_{5-6} ヘテロシクリルは、場合により、独

10

20

30

40

50

立して、ハロゲン、OH、NH₂、CN、C(=O)NH₂、C₁₋₆アルキル、OC₁₋₆アルキル、C₁₋₄アルキルOH、C₁₋₄アルキルOC₁₋₃アルキル、CH₂OH、SO₂H、SO₂NHC(CH₃)₃、SO₂C₁₋₆アルキル、SO₂NHC₁₋₆アルキル、OC₁₋₃アルキルOC₁₋₃アルキル、OC₁₋₃アルキルOH、OC₁₋₃アルキルOC(=O)C₁₋₃アルキル、C(=O)C₁₋₆アルキル、C(=O)OC₁₋₆アルキル、C(=O)NH₂、C₅₋₆ヘテロシクリル、OC₅₋₆アリール、-C₆アリール-OC₁₋₄アルキル、またはOC₁₋₆アルキル-C₅₋₆アリールから選択される1、2または3個の置換基で置換されており；および

R²は、C₁₋₃アルキルである。

【0033】

いくつかの実施態様において：

本発明の化合物は、式I bを有し；

Qは、C₆₋₁₀アリールであり；

Wは、Nであり；

- [X]_q - [Y]_r - [Z]_s - は、OC₁₋₃アルキルであり；

mは、1であり；

nは、0であり；および

R¹は、独立して、OC₁₋₄アルキル、および-C₆アリール-OC₁₋₄アルキルから選択される1または2個の置換基で場合により置換されたC₆₋₁₀アリールである。

【0034】

いくつかの実施態様において：

本発明の化合物は、式I bを有し；

Qは、C₃₋₁₀シクロアルケニルであり；

Wは、Nであり；

- [X]_q - [Y]_r - [Z]_s - は、存在せず；

mは、1であり；

nは、0であり；および

R¹は、独立して、OC₁₋₄アルキル、および-C₆アリール-OC₁₋₄アルキルから選択される1または2個の置換基で場合により置換されたC₆₋₁₀アリールである。

【0035】

いくつかの実施態様において：

本発明の化合物は、式I aを有し；

Qは、C₆₋₁₀アリール、C₃₋₁₀シクロアルキル、またはC₃₋₁₀シクロアルケニルであり；

Wは、Nであり；

- [X]_q - [Y]_r - [Z]_s - は、OC₁₋₃アルキル、N(C₁₋₃アルキル)C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキルOC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキルN(H)C₁₋₃アルキル、または場合によりOHで置換されたC₁₋₃アルキルであり；

mは、1であり；

Vは、Sであり；

nは、0または1であり；および

R¹は、C₆₋₁₀アリール、またはC₅₋₁₅ヘテロシクリルであり、ここにおいて、前記アリールおよびヘテロシクリルは、それぞれ場合により、独立して、ハロゲン、CN、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、OC₁₋₄アルキル、OC₁₋₄ハロアルキル、-C(O)H、COOH、OC₁₋₄アルキル-C₆₋₁₀アリール、OH、NHC(=O)C₁₋₄アルキル、および-C₆アリール-OC₁₋₄アルキルから選択される1または2個の置換基で置換されている。

【0036】

いくつかの実施態様において、本発明は、以下から選択される式I aもしくは式I bで示される化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体もしくは生体内で加水分解可能な前駆体を提供する：

10

20

30

40

50

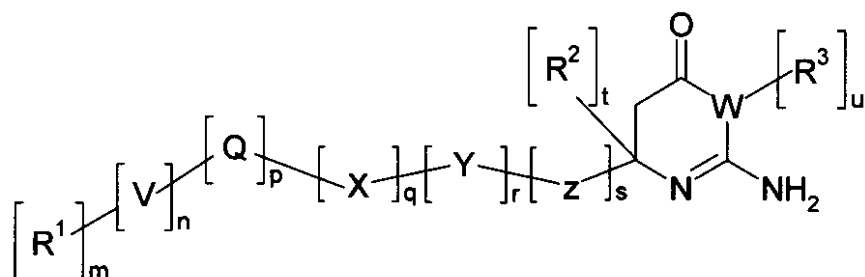
2 - アミノ - 6 - [[3 - (3 - メトキシフェニル) フェノキシ] メチル] - 3 - メチル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン ; および

2 - アミノ - 6 - [2 - [3 - (3 - メトキシフェニル) フェニル] - 3 - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - エニル] - 3 - メチル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン。

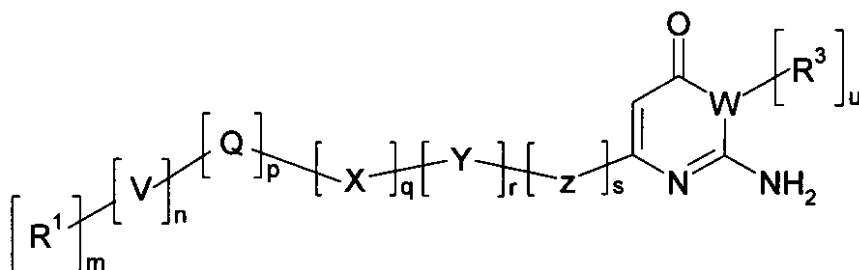
【 0 0 3 7 】

本発明のその他の側面において、本発明により、構造式 I I a もしくは式 I I b で示される新規な化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体もしくは生体内で加水分解可能な前駆体が提供される :

【 化 3 】



I I a



I I b

【 0 0 3 8 】

式中、

W は、C、または N から選択され ;

Q は、C₃₋₁₂シクロアルキル、C₃₋₁₂シクロアルケニル、C₅₋₁₄アリール、または C₅₋₁₄ヘテロシクリルから選択され ;

R¹ は、独立して、H、ハロゲン、場合により置換された C₁₋₆アルキル、場合により置換された C₃₋₁₂シクロアルキル、場合により置換された C₅₋₁₀アリール、場合により置換された C₁₋₆アルキル - C₅₋₁₀アリール、または場合により置換された C₅₋₁₀ヘテロシクリルから選択され、ここにおいて、上記置換基は、独立して以下から選択される : ハロゲン、CN、NH₂、OH、COOH、OC₁₋₆アルキル、CH₂OH、SO₂H、S(=O)、C₁₋₆アルキル - R^a、OC₁₋₆アルキル - R^a、C(=O)C₁₋₆アルキル - R^a、C(=O)OC₁₋₆アルキル - R^a、C(=O)NH₂、C(=O)NHC₁₋₆アルキル - R^a、C(=O)N(C₁₋₆アルキル - R^a)₂、S(=O)C₁₋₆アルキル - R^a、S(=O)NHC₁₋₆アルキル - R^a、S(=O)N(C₁₋₆アルキル - R^a)₂、SO₂C₁₋₆アルキル - R^a、SO₂NHC₁₋₆アルキル - R^a、SO₂N(C₁₋₆アルキル - R^a)₂、NH(C₁₋₆アルキル) - R^a、N(C₁₋₆アルキル - R^a)₂、NHC(=O)C₁₋₆アルキル、C₅₋₆アリール - R^a、OC₅₋₆アリール - R^a、C(=O)C₅₋₆アリール - R^a、C(=O)OC₅₋₆アリール - R^a、C(=O)NHC₅₋₆アリール - R^a、C(=O)N(C₅₋₆アリール - R^a)₂、S(=O)C₅₋₆アリール - R^a、S(=O)NHC₅₋₆アリール - R^a、S(=O)N(C₅₋₆アリール - R^a)₂、SO₂C₅₋₆アリール - R^a、SO₂NHC₅₋₆アリール - R^a、S

$O_2N(C_{5-6}\text{アリール}-R^a)_2$ 、 $NH(C_{5-6}\text{アリール})-R^a$ 、 $N(C_{5-6}\text{アリール})_2$ 、 $-R^a$ 、 $NC(=O)C_{5-6}\text{アリール}$ 、 $C_{5-6}\text{ヘテロシクリル}-R^a$ 、 $OC_{5-6}\text{ヘテロシクリル}-R^a$ 、 $C(=O)C_{5-6}\text{ヘテロシクリル}-R^a$ 、 $C(=O)OC_{5-6}\text{ヘテロシクリル}-R^a$ 、 $C(=O)NHC_{5-6}\text{ヘテロシクリル}-R^a$ 、 $C(=O)N(C_{5-6}\text{ヘテロシクリル}-R^a)_2$ 、 $S(=O)C_{5-6}\text{ヘテロシクリル}-R^a$ 、 $S(=O)NHC_{5-6}\text{ヘテロシクリル}-R^a$ 、 $S(=O)N(C_{5-6}\text{ヘテロシクリル}-R^a)_2$ 、 $SO_2C_{5-6}\text{ヘテロシクリル}-R^a$ 、 $SO_2NHC_{5-6}\text{ヘテロシクリル}-R^a$ 、 $SO_2N(C_{5-6}\text{ヘテロシクリル}-R^a)_2$ 、 $NH(C_{5-6}\text{ヘテロシクリル})-R^a$ 、 $N(C_{5-6}\text{ヘテロシクリル}-R^a)_2$ 、 $NC(=O)C_{5-6}\text{ヘテロシクリル}$ 、 SO_2R^a 、 $S(=O)R^a$ 、 $N(C_{1-6}\text{アルキル}-R^a)(C_{1-6}\text{アリール}-R^a)$ 、 $N(C_{1-6}\text{アルキル}-R^a)(C_{1-6}\text{ヘテロアリール}-R^a)$ 、 $N(C_{1-6}\text{アリール}-R^a)(C_{1-6}\text{ヘテロアリール}-R^a)$ 、 $C(=O)(C_{1-6}\text{アルキル}-R^a)(C_{1-6}\text{アリール}-R^a)$ 、 $C(=O)(C_{1-6}\text{アルキル}-R^a)(C_{1-6}\text{ヘテロアリール}-R^a)$ 、 $C(=O)(C_{1-6}\text{アリール}-R^a)(C_{1-6}\text{ヘテロアリール}-R^a)$ 、 $C(=O)O(C_{1-6}\text{アルキル}-R^a)(C_{1-6}\text{アリール}-R^a)$ 、 $C(=O)O(C_{1-6}\text{アルキル}-R^a)(C_{1-6}\text{ヘテロアリール}-R^a)$ 、 $C(=O)O(C_{1-6}\text{アリール}-R^a)(C_{1-6}\text{ヘテロアリール}-R^a)$ 、 $S(=O)(C_{1-6}\text{アルキル}-R^a)(C_{1-6}\text{アリール}-R^a)$ 、 $S(=O)(C_{1-6}\text{アルキル}-R^a)(C_{1-6}\text{ヘテロアリール}-R^a)$ 、 $S(=O)(C_{1-6}\text{アリール}-R^a)(C_{1-6}\text{ヘテロアリール}-R^a)$ 、 $SO_2(C_{1-6}\text{アルキル}-R^a)(C_{1-6}\text{アリール}-R^a)$ 、 $SO_2(C_{1-6}\text{アルキル}-R^a)(C_{1-6}\text{ヘテロアリール}-R^a)$ 、 $SO_2(C_{1-6}\text{アリール}-R^a)(C_{1-6}\text{ヘテロアリール}-R^a)$ ；

10

20

【0039】

R^a は、H、ハロゲン、CN、 NH_2 、OH、 C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 $C(=O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(=O)OC_{1-6}$ アルキル、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $C(=O)N(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 SOC_{1-6} アルキル、 $SONHC_{1-6}$ アルキル、 $SON(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 SO_2C_{1-6} アルキル、 SO_2NHC_{1-6} アルキル、 $SO_2N(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $NH(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $N(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $NC(=O)C_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $C_{5-6}\text{アリール}$ 、 $OC_{5-6}\text{アリール}$ 、 $C(=O)C_{5-6}\text{アリール}$ 、 $C(=O)OC_{5-6}\text{アリール}$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHC_{5-6}\text{アリール}$ 、 $C(=O)N(C_{5-6}\text{アリール})_2$ 、 $SO_2C_{5-6}\text{アリール}$ 、 $SO_2NHC_{5-6}\text{アリール}$ 、 $SO_2N(C_{5-6}\text{アリール})_2$ 、 $NH(C_{5-6}\text{アリール})$ 、 $N(C_{5-6}\text{アリール})_2$ 、 $NC(=O)C_{5-6}\text{アリール}$ 、 $C_{5-6}\text{ヘテロシクリル}$ 、 $OC_{5-6}\text{ヘテロシクリル}$ 、 $C(=O)C_{5-6}\text{ヘテロシクリル}$ 、 $C(=O)OC_{5-6}\text{ヘテロシクリル}$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHC_{5-6}\text{ヘテロシクリル}$ 、 $C(=O)N(C_{5-6}\text{ヘテロシクリル})_2$ 、 $S(=O)C_{5-6}\text{ヘテロシクリル}$ 、 $S(=O)NHC_{5-6}\text{ヘテロシクリル}$ 、 $S(=O)N(C_{5-6}\text{ヘテロシクリル})_2$ 、 $SO_2NHC_{5-6}\text{ヘテロシクリル}$ 、 $SO_2N(C_{5-6}\text{ヘテロシクリル})_2$ 、 $NH(C_{5-6}\text{ヘテロシクリル})$ 、 $N(C_{5-6}\text{ヘテロシクリル})_2$ 、 $NC(=O)C_{5-6}\text{ヘテロシクリル}$ 、 $C(=O)NHC_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $C_{5-6}\text{アリール}$ 、 NR^bR^b 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^bR^b$ 、 $CO_2NR^bR^b$ 、 $S(=O)R^b$ 、 $S(=O)NR^bR^b$ 、 $SO_2NR^bR^b$ から選択され；

30

40

R^b は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{5-6} アリール、または C_{5-6} ヘテロシクリルから選択され；

V は、N、O、S、 $S(=O)$ 、 SO_2 、 $NHS(=O)$ 、 $NHSO_2$ 、 $S(=O)NH$ 、 SO_2NH 、 $NHC(=O)$ 、 $C(=O)NH$ 、 NR^aSO_2 、 $NR^aS(=O)$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $C(O)NR^a$ 、 $S(O)_2NR^a$ 、 $S(=O)NR^a$ 、または場合により置換された C_{1-6} アルキルから選択され、ここにおいて、このような置換基（一つまたは複数）は、独立して、 R^a から選択され；

X は、N、O、S、 $S(=O)$ 、 SO_2 、 $NHS(=O)$ 、 $NHSO_2$ 、 $S(=O)NH$ 、 SO_2NH 、 $NHC(=O)$ 、 $C(=O)NH$ 、 NR^aSO_2 、 $NR^aS(=O)$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $C(O)NR^a$ 、 $S(O)_2NR^a$ 、 $S(=O)NR^a$ 、または場合により置換された C_{1-6} アルキルから選択され、ここにおいて、このような置換基（一つまたは複数）は、独立して、 R^a から選択され；

50

Yは、N、O、S、S(=O)、SO₂、NHS(=O)、NHSO₂、S(=O)NH、SO₂NH、NHC(=O)、C(=O)NH、NR^aSO₂、NR^aS(=O)、NR^aC(O)、C(O)NR^a、S(O)₂NR^a、S(=O)NR^a、または場合により置換されたC₁₋₆アルキルから選択され、ここにおいて、このような置換基(一つまたは複数)は、独立して、R^aから選択され；

Zは、N、O、S、S(=O)、SO₂、NHS(=O)、NHSO₂、S(=O)NH、SO₂NH、NHC(=O)、C(=O)NH、NR^aSO₂、NR^aS(=O)、NR^aC(O)、C(O)NR^a、S(O)₂NR^a、S(=O)NR^a、または場合により置換されたC₁₋₆アルキルから選択され、ここにおいて、このような置換基(一つまたは複数)は、独立して、R^aから選択され；

mは、0、1、2または3であり；

nは、0または1であり；

pは、0または1であり；

qは、0または1であり；

rは、0または1であり；

sは、0または1であり；

tは、0または1であり；

uは、0または1であり；

ただし、m、n、p、q、r、s、t、およびuが、全て同時に0であってはならない。

【0040】

R²は、独立して、H、ハロゲン、場合により置換されたC₁₋₆アルキル、場合により置換されたC₃₋₁₂シクロアルキル、場合により置換されたC₅₋₁₀アリール、場合により置換されたC₁₋₆アルキル-C₅₋₁₀アリール、場合により置換されたC₅₋₁₀ヘテロシクリル、または場合により置換されたC₁₋₆アルキル-C₅₋₁₀ヘテロシクリルから選択され、ここにおいて、上記置換基は、独立して以下から選択される：ハロゲン、CN、NH₂、OH、C₁₋₆アルキル-R^a、OC₁₋₆アルキル-R^a、C(=O)C₁₋₆アルキル-R^a、C(=O)OC₁₋₆アルキル-R^a、C(=O)NH₂、C(=O)NHC₁₋₆アルキル-R^a、C(=O)N(C₁₋₆アルキル-R^a)₂、S(=O)C₁₋₆アルキル-R^a、S(=O)NHC₁₋₆アルキル-R^a、S(=O)N(C₁₋₆アルキル-R^a)₂、SO₂C₁₋₆アルキル-R^a、SO₂NHC₁₋₆アルキル-R^a、SO₂N(C₁₋₆アルキル-R^a)₂、NH(C₁₋₆アルキル-R^a)、N(C₁₋₆アルキル-R^a)₂、NC(=O)C₁₋₆アルキル、C₅₋₆アリール-R^a、OC₅₋₆アリール-R^a、C(=O)C₅₋₆アリール-R^a、C(=O)OC₅₋₆アリール-R^a、C(=O)NH₂、C(=O)NHC₅₋₆アリール-R^a、C(=O)N(C₅₋₆アリール-R^a)₂、S(=O)C₅₋₆アリール-R^a、S(=O)NHC₅₋₆アリール-R^a、S(=O)N(C₅₋₆アリール-R^a)₂、SO₂C₅₋₆アリール-R^a、SO₂NHC₅₋₆アリール-R^a、SO₂N(C₅₋₆アリール-R^a)₂、NH(C₅₋₆アリール-R^a)、N(C₅₋₆アリール-R^a)₂、NC(=O)C₅₋₆アリール、C₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、OC₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、C(=O)C₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、C(=O)OC₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、C(=O)NH₂、C(=O)NHC₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、C(=O)N(C₅₋₆ヘテロシクリル-R^a)₂、SO₂C₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、SO₂NHC₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、SO₂N(C₅₋₆ヘテロシクリル-R^a)₂、S(=O)C₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、S(=O)NHC₅₋₆ヘテロシクリル-R^a、S(=O)N(C₅₋₆ヘテロシクリル-R^a)₂、NH(C₅₋₆ヘテロシクリル-R^a)、N(C₅₋₆ヘテロシクリル-R^a)₂、NC(=O)C₅₋₆ヘテロシクリル；

R³は、独立して、R¹、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルR^cR^c、C₁₋₆アルキルNR^cR^c、C₁₋₆アルキルOR^cR^c、C₁₋₆アルキルSR^cR^c、C₁₋₆アルキルNC₁₋₆アルキルC₅₋₆アリールR^d、またはC₁₋₆アルキルOC₁₋₆アルキルC₅₋₆アリールR^d、C₁₋₆アルキルSC₁₋₆アルキルC₅₋₆アリールR^d、C₁₋₆アルキルC₅₋₉ヘテロシクリルR^d、C₁₋₆アルキルNC₁₋₆アルキルC₅₋₉ヘテロシクリルR^d、C₁₋₆アルキルOC₁₋₆アルキルC₅₋

10

20

30

40

50

$_9$ ヘテロシクリル R^d 、 C_{1-6} アルキル S C_{1-6} アルキル C_{5-9} ヘテロシクリル R^d 、 C_{1-6} アルキル N C_{1-6} アルキル C_{3-9} シクロアルキル R^d 、 C_{1-6} アルキル O C_{1-6} アルキル C_{3-9} シクロアルキル R^d 、 C_{1-6} アルキル S C_{1-6} アルキル C_{3-9} シクロアルキル R^d から選択され；

R^e は、独立して、 H 、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキル O C_{1-4} アルキル、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキル $C(=O)O$ C_{1-4} アルキル、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキル $C(=O)OH$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキル O $C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 C_{5-6} アリール R^d 、 C_{5-9} ヘテロシクリル R^d 、 C_{3-9} シクロアルキル R^d 、 $C(=O)C_{5-6}$ アリール R^d 、 $C(=O)C_{5-9}$ ヘテロシクリル R^d 、 $C(=O)C_{3-9}$ シクロアルキル R^d 、 C_{1-4} アルキル - C_{5-6} アリール R^d 、 C_{1-4} アルキル - C_{5-9} ヘテロシクリル R^d 、 C_{1-4} アルキル - C_{3-9} シクロアルキル R^d から選択され；

10

R^d は、独立して、 H 、 C_{1-3} アルキル、 NH_2 、 OH 、 $COOH$ 、 O C_{1-3} アルキル、 O C_{1-3} アルキル OH から選択される。

【0041】

本発明の一実施態様は、式 IIa もしくは式 IIb で示される化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体もしくは生体内で加水分解可能な前駆体を提供し、式中、 Q は、 C_{5-6} アリールであり、 W 、 R^1 、 R^a 、 R^b 、 V 、 X 、 Y 、 Z 、 m 、 n 、 o 、 p 、 q 、 r 、 s 、 t 、 u 、 R^2 、 R^3 、 R^c 、および R^d は、上記で定義された意味のいずれかを有する。

20

【0042】

本発明の一実施態様は、式 IIa もしくは式 IIb で示される化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体もしくは生体内で加水分解可能な前駆体を提供し、式中、 Q は、 C_6 アリールであり、 W 、 R^1 、 R^a 、 R^b 、 V 、 X 、 Y 、 Z 、 m 、 n 、 o 、 p 、 q 、 r 、 s 、 t 、 u 、 R^2 、 R^3 、 R^c 、および R^d は、上記で定義された意味のいずれかを有する。

【0043】

本発明の一実施態様は、式 IIa もしくは式 IIb で示される化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体もしくは生体内で加水分解可能な前駆体を提供し、式中、 R^2 は、 C_{1-3} アルキルであり、 Q 、 W 、 R^1 、 R^a 、 R^b 、 V 、 X 、 Y 、 Z 、 m 、 n 、 o 、 p 、 q 、 r 、 s 、 t 、 u 、 R^3 、 R^c 、および R^d は、上記で定義された意味のいずれかを有する。

30

【0044】

本発明の一実施態様は、式 IIa もしくは式 IIb で示される化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体もしくは生体内で加水分解可能な前駆体を提供し、式中、 R^3 は、 C_{1-3} アルキルであり、 Q 、 W 、 R^1 、 R^a 、 R^b 、 V 、 X 、 Y 、 Z 、 m 、 n 、 o 、 p 、 q 、 r 、 s 、 t 、 u 、 R^2 、 R^c 、および R^d は、上記で定義された意味のいずれかを有する。

【0045】

本発明の一実施態様は、式 IIa もしくは式 IIb で示される化合物、または製薬上許容できる塩、互変異性体もしくは生体内で加水分解可能な前駆体を提供し、式中、 Q は、 C_9 ヘテロシクリルであり、 W 、 R^1 、 R^a 、 R^b 、 V 、 X 、 Y 、 Z 、 m 、 n 、 o 、 p 、 q 、 r 、 s 、 t 、 u 、 R^2 、 R^3 、 R^c 、および R^d は、上記で定義された意味のいずれかを有する。

40

【0046】

本発明の一実施態様は、式 IIa もしくは式 IIb で示される化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体もしくは生体内で加水分解可能な前駆体を提供し、式中、

Q は、 C_{6-10} アリール、または C_{5-9} ヘテロシクリルであり；

X は、 C_{1-3} アルキルであり；

q は、0または1であり；

50

m は、0 または 1 または 2 であり；

R¹ は、独立して、H、ハロゲン、場合により置換された C₅₋₁₀ アリール、場合により置換された O C₅₋₁₀ アリール、または場合により置換された C₅₋₁₀ ヘテロシクリルから選択され、ここにおいて、これらの置換基は、独立して、以下から選択される：ハロゲン、OH、NH₂、CN、C(=O)NH₂、C₁₋₆ アルキル、O C₁₋₆ アルキル、C₁₋₄ アルキル OH、C₁₋₄ アルキル O C₁₋₃ アルキル、CH₂OH、SO₂H、SO₂NHC(CH₃)₃、SO₂C₁₋₆ アルキル、SO₂NHC₁₋₆ アルキル、O C₁₋₃ アルキル O C₁₋₃ アルキル、O C₁₋₃ アルキル OH、O C₁₋₃ アルキル O C(=O) C₁₋₃ アルキル、C(=O) C₁₋₆ アルキル、C(=O) O C₁₋₆ アルキル、C(=O)NH₂、C₅₋₆ ヘテロシクリル、O C₅₋₆ アリール、O C₁₋₆ アルキル - C₅₋₆ アリール；

10

R² は、H、C₁₋₆ アルキルであり；

t は、0 または 1 であり；

R³ は、独立して、H、C₁₋₃ アルキルから選択される。

【0047】

本発明の一実施態様は、式 I I a もしくは式 I I b で示される化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体もしくは生体内で加水分解可能な前駆体を提供し、式中：

W は、N であり；

Q は、C₆ アリール、または C₉ ヘテロシクリルであり；

X は、C₁₋₃ アルキルであり；

20

q は、0 または 1 であり；

m は、0 または 1 または 2 であり；

R¹ は、独立して、H、ハロゲン、場合により置換された C₆ アリール、または場合により置換された C₅₋₆ ヘテロシクリルから選択され、ここにおいて、これらの置換基は、独立して以下から選択される：ハロゲン、OH、NH₂、CN、C(=O)NH₂、C₁₋₆ アルキル、O C₁₋₆ アルキル、C₁₋₄ アルキル OH、C₁₋₄ アルキル O C₁₋₃ アルキル、CH₂OH、SO₂H、SO₂NHC(CH₃)₃、SO₂C₁₋₆ アルキル、SO₂NHC₁₋₆ アルキル、O C₁₋₃ アルキル O C₁₋₃ アルキル、O C₁₋₃ アルキル OH、O C₁₋₃ アルキル O C(=O) C₁₋₃ アルキル、C(=O) C₁₋₆ アルキル、C(=O) O C₁₋₆ アルキル、C(=O)NH₂、C₅₋₆ ヘテロシクリル、O C₅₋₆ アリール、O C₁₋₆ アルキル - C₅₋₆ アリール；

30

R² は、C₁₋₃ アルキルであり；

t は、0 または 1 であり；および

V、Y、Z、n、o、p、r、s、u、R³、R^c、および R^d は、上記で定義された意味のいずれかを有する。

【0048】

本発明の一実施態様は、式 I I a もしくは式 I I b で示される化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体もしくは生体内で加水分解可能な前駆体を提供し、式中：

W は、N であり；

Q は、C₆ アリール、または C₉ ヘテロシクリルであり；

40

X は、C₁₋₃ アルキルであり；

q は、0 または 1 であり；

m は、0 または 1 または 2 であり；

R¹ は、独立して、H、ハロゲン、場合により置換された C₆ アリール、または場合により置換された C₅₋₆ ヘテロシクリルから選択され、ここにおいて、これらの置換基（一つまたは複数）は、独立して、ハロゲン、OH、NH₂、CN、C(=O)NH₂、C₁₋₆ アルキル、O C₁₋₆ アルキル、C₁₋₄ アルキル OH、C₁₋₄ アルキル O C₁₋₃ アルキル、CH₂OH、SO₂H、SO₂NHC(CH₃)₃、SO₂C₁₋₆ アルキル、SO₂NHC₁₋₆ アルキル、O C₁₋₃ アルキル O C₁₋₃ アルキル、O C₁₋₃ アルキル OH、O C₁₋₃ アルキル O C(=O) C₁₋₃ アルキル、C(=O) C₁₋₆ アルキル、C(=O) O C₁₋₆ アルキル、C(=O)

50

NH_2 、 C_{5-6} ヘテロシクリル、 OC_{5-6} アリール、 OC_{1-6} アルキル - C_{5-6} アリールから選択され；

R^2 は、 C_{1-3} アルキルであり；

t は、0または1であり；

R^3 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル NR^cR^c 、 C_{1-6} アルキル - C_{5-9} ヘテロシクリル R^d であり；

および V 、 Y 、 Z 、 n 、 o 、 p 、 r 、 s 、 u 、 R^c 、および R^d は、上記で定義された意味のいずれかを有する。

【0049】

本発明の一実施態様は、式 I I a もしくは式 I I b で示される化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体もしくは生体内で加水分解可能な前駆体を提供し、式中

10

Q は、 C_6 アリール、または C_9 ヘテロシクリルであり；

X は、 C_{1-3} アルキルであり；

q は、0または1であり；

m は、0または1または2であり；

R^1 は、独立して、 H 、ハロゲン、場合により置換された C_6 アリール、または場合により置換された C_{5-6} ヘテロシクリルから選択され、ここにおいて、これらの置換基（一つまたは複数）は、独立して、ハロゲン、 OH 、 NH_2 、 CN 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルキル OH 、 C_{1-4} アルキル OC_{1-3} アルキル、 CH_2
 OH 、 SO_2H 、 $\text{SO}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}$ アルキル、 OC_{1-3} アルキル OC_{1-3} アルキル、 OC_{1-3} アルキル OH 、 OC_{1-3} アルキル $\text{OC}(=\text{O})$
 C_{1-3} アルキル、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}(=\text{O})$
 NH_2 、 C_{5-6} ヘテロシクリル、 OC_{5-6} アリール、 OC_{1-6} アルキル - C_{5-6} アリールから選択され；

20

R^2 は、 C_{1-3} アルキルであり；

t は、0または1であり；

R^3 は、 C_{1-3} アルキルであり；および

u は、1である。

【0050】

30

本発明の化合物はまた、式 I a および / または式 I b で示される化合物の、製薬上許容できる塩、互変異性体および生体内で加水分解可能な前駆体も含む。本発明の化合物はさらに、水和物および溶媒和物を含む。

【0051】

本発明の化合物は、医薬として用いることができる。いくつかの実施態様において、本発明は、医薬として使用するための、式 I a もしくは式 I b で示される化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体もしくは生体内で加水分解可能な前駆体を提供する。いくつかの実施態様において、本発明は、A に関連する病状を治療または予防する医薬として使用するための本明細書に記載されている化合物を提供する。いくつかのさらなる実施態様において、A に関連する病状は、ダウン症候群、 α -アミロイド血管症、
脳のアミロイド血管症、遺伝性の脳出血、認知障害に関連する障害、MCI（「軽度認知機能障害」）、アルツハイマー病、記憶障害、アルツハイマー病に関連する注意欠陥症状、アルツハイマー病に関連する神経変性、混合型血管性起源の認知症、変性性起源の認知症、初老期認知症、老年認知症、パーキンソン病に関連する認知症、進行性核上麻痺、または皮質基底の変性症である。

40

【0052】

いくつかの実施態様において、本発明は、A に関連する病状を治療または予防するための医薬の製造における、式 I a もしくは式 I b で示される化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体もしくは生体内で加水分解可能な前駆体を提供する。いくつかのさらなる実施態様において、A に関連する病状としては、例えば、ダウン症候群、

50

および - アミロイド血管症、例えば、これらに限定されないが、脳のアミロイド血管症、遺伝性の脳出血、認知障害に関連する障害、例えば、これらに限定されないが、MCI（「軽度認知機能障害」）、アルツハイマー病、記憶障害、アルツハイマー病に関連する注意欠陥症状、アルツハイマー病または認知症（血管性および変性性起源の混合型認知症、初老期認知症、老年認知症、およびパーキンソン病に関連する認知症を含む）のような病気に関連する神経変性、進行性核上麻痺、または皮質基底の変性症が挙げられる。

【0053】

いくつかの実施態様において、本発明は、BACE活性を阻害する方法を提供し、本方法は、BACEと本発明の化合物とを接触させることを含む。BACEは主要な - セクレターゼ活性を示すと考えられ、これはアミロイド - タンパク質（A β ）生産における律速段階と考慮されている。従って、本明細書で示された化合物のような阻害剤によってBACEを阻害することは、A β およびその一部の沈着を阻害するのに有用となる。A β

およびその一部の沈着はアルツハイマー病のような病気に関連するため、BACEは、A β に関連する病状、例えばダウン症候群、および - アミロイド血管症、例えば、これらに限定されないが、脳のアミロイド血管症、遺伝性の脳出血、認知障害に関連する障害、例えば、これらに限定されないが、MCI（「軽度認知機能障害」）、アルツハイマー病、記憶障害、アルツハイマー病に関連する注意欠陥症状、アルツハイマー病または認知症（血管性および変性性起源の混合型認知症、初老期認知症、老年認知症、およびパーキンソン病に関連する認知症を含む）のような病気に関連する神経変性、進行性核上麻痺、または皮質基底の変性症の治療剤および/または予防剤として薬物を開発するための重要な候補物質である。

【0054】

いくつかの実施態様において、本発明は、A β に関連する病状、例えばダウン症候群、および - アミロイド血管症、例えば、これらに限定されないが、脳のアミロイド血管症、遺伝性の脳出血、認知障害に関連する障害、例えば、これらに限定されないが、MCI（「軽度認知機能障害」）、アルツハイマー病、記憶障害、アルツハイマー病に関連する注意欠陥症状、アルツハイマー病または認知症（血管性および変性性起源の混合型認知症、初老期認知症、老年認知症、およびパーキンソン病に関連する認知症を含む）のような病気に関連する神経変性、進行性核上麻痺、または皮質基底の変性症を治療する方法を提供し、本方法は、哺乳動物（例えばヒトなど）に、治療有効量の式I aもしくは式I bで示される化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体もしくは生体内で加水分解可能な前駆体を投与することを含む。

【0055】

いくつかの実施態様において、本発明は、A β に関連する病状、例えばダウン症候群、および - アミロイド血管症、例えば、これらに限定されないが、脳のアミロイド血管症、遺伝性の脳出血、認知障害に関連する障害、例えば、これらに限定されないが、MCI（「軽度認知機能障害」）、アルツハイマー病、記憶障害、アルツハイマー病に関連する注意欠陥症状、アルツハイマー病または認知症（血管性および変性性起源の混合型認知症、初老期認知症、老年認知症、およびパーキンソン病に関連する認知症を含む）のような病気に関連する神経変性、進行性核上麻痺、または皮質基底の変性症を予防する方法を提供し、本方法は、哺乳動物（例えばヒトなど）に、治療有効量の式I aもしくは式I bで示される化合物、または製薬上許容できる塩、互変異性体もしくは生体内で加水分解可能な前駆体を投与することを含む。

【0056】

いくつかの実施態様において、本発明は、A β に関連する病状、例えばダウン症候群、および - アミロイド血管症、例えば、これらに限定されないが、脳のアミロイド血管症、遺伝性の脳出血、認知障害に関連する障害、例えば、これらに限定されないが、MCI（「軽度認知機能障害」）、アルツハイマー病、記憶障害、アルツハイマー病に関連する注意欠陥症状、アルツハイマー病または認知症（血管性および変性性起源の混合型認知症、初老期認知症、老年認知症、およびパーキンソン病に関連する認知症を含む）のような

病気に関連する神経変性、進行性核上麻痺、または皮質基底の変性症を治療または予防する方法を提供し、本方法は、哺乳動物（例えばヒトなど）に、式 I a もしくは式 I b で示される化合物、または製薬上許容できる塩、互変異性体もしくは生体内で加水分解可能な前駆体、ならびに向知性薬および / または記憶増強剤を投与することによってなされる。

【 0 0 5 7 】

いくつかの実施態様において、本発明は、A に関連する病状、例えばダウン症候群、および - アミロイド血管症、例えば、これらに限定されないが、脳のアミロイド血管症、遺伝性の脳出血、認知障害に関連する障害、例えば、これらに限定されないが、MCI（「軽度認知機能障害」）、アルツハイマー病、記憶障害、アルツハイマー病に関連する注意欠陥症状、アルツハイマー病または認知症（血管性および変性性起源の混合型認知症、初老期認知症、老年認知症、およびパーキンソン病に関連する認知症を含む）のような病気に関連する神経変性、進行性核上麻痺、または皮質基底の変性症を治療または予防する方法を提供し、本方法は、哺乳動物（例えばヒトなど）に、式 I a もしくは式 I b で示される化合物、またはそれらの製薬上許容できる塩、互変異性体もしくは生体内で加水分解可能な前駆体（ここにおいて、構成要素は本明細書で示されている）、ならびにコリンエステラーゼ阻害剤または抗炎症薬を投与することによってなされる。

10

【 0 0 5 8 】

いくつかの実施態様において、本発明は、A に関連する病状、例えばダウン症候群および - アミロイド血管症、例えば、これらに限定されないが、脳のアミロイド血管症、遺伝性の脳出血、認知障害に関連する障害、例えば、これらに限定されないが、MCI（「軽度認知機能障害」）、アルツハイマー病、記憶障害、アルツハイマー病に関連する注意欠陥症状、アルツハイマー病または認知症（血管性および変性性起源の混合型認知症、初老期認知症、老年認知症、およびパーキンソン病に関連する認知症を含む）のような病気に関連する神経変性、進行性核上麻痺、または皮質基底の変性、または本明細書に記載されているその他のあらゆる病気、障害または状態を治療または予防する方法を提供し、本方法は、哺乳動物（例えばヒトなど）に、本発明の化合物、ならびに非定型抗精神病薬を投与することによってなされる。非定型抗精神病薬としては、これらに限定されないが、オランザピン（ジプレキサとして販売されている）、アリピプラゾール（エビリファイとして販売されている）、リスペリドン（リスパダールとして販売されている）、クエチアピン（セロクエルとして販売されている）、クロザピン（クロザリルとして販売されている）、ジブラシドン（ゲオドンとして販売されている）、およびオランザピン / フルオキセチン（シンビアックスとして販売されている）が挙げられる。

20

30

【 0 0 5 9 】

いくつかの実施態様において、本発明の化合物で治療を受けている哺乳動物またはヒトは、特定の病気または障害、例えば本明細書に記載されている病気または障害を有することがすでに診断されている。このような場合において、治療を受けている哺乳動物またはヒトは、このような治療の必要性がある。しかしながら、それまでに診断が行われていなくてもよい。

【 0 0 6 0 】

本発明はまた、少なくとも 1 種の製薬上許容できるキャリアー、希釈剤または賦形剤と共に、活性成分として 1 種またはそれ以上の本発明の化合物を含む医薬組成物も含む。

40

【 0 0 6 1 】

医薬組成物、医薬、医薬の製造、BACE 活性を阻害すること、または A に関連する病状を治療または予防することに用いられる場合、本発明の化合物は、式 I a および / または式 I b で示される化合物、ならびに製薬上許容できる塩、互変異性体、およびそれらの生体内で加水分解可能な前駆体を含む。本発明の化合物はさらに、水和物および溶媒物を含む。

【 0 0 6 2 】

本願に記載の定義は、本願を通して用いられている用語を明確にすることを目的とする。用語「本明細書において (herein)」は、本願全体を意味する。

50

【 0 0 6 3 】

本願で用いられる用語「場合により置換された」は、本明細書で用いられるように、置換は任意であり、従って、指示された原子または成分は置換されていなくてもよいことを意味する。置換が望ましい状況において、このような置換は、指示された原子または成分の通常の原子価を超過せず、さらに、置換により安定な化合物が生じるという条件で、指示された原子または成分上のいくつかの水素が、指定された群から選択された基で置き換えられていることを意味する。例えば、メチル基（すなわち CH_3 ）が、場合により置換される場合、その炭素原子上の 3 個の水素が置き換え可能である。その他の例としては、置換基がオキソ（すなわち $=\text{O}$ ）である場合、置換が行われる原子または成分上の 2 個の水素が置き換えられる。例えば、V が O であり、n が、1 である場合、m は、1 を超えることはできない。適切な置換基の例としては、これらに限定されないが、以下が挙げられる：ハロゲン、 CN 、 NH_2 、 OH 、 SO 、 SO_2 、 COOH 、 OC_{1-6} アルキル、 CH_2OH 、 SO_2H 、 C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}$ アルキル、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{NC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 C_{5-6} アリール、 OC_{5-6} アリール、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{5-6}$ アリール、 $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{5-6}$ アリール、 $\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{5-6}$ アリール、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{5-6}\text{アリール})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{C}_{5-6}$ アリール、 $\text{SO}_2\text{NHC}_{5-6}$ アリール、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{5-6}\text{アリール})_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{5-6}\text{アリール})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{5-6}\text{アリール})_2$ 、 $\text{NC}(=\text{O})\text{C}_{5-6}$ アリール、 $\text{NC}(=\text{O})(\text{C}_{5-6}\text{アリール})_2$ 、 C_{5-6} ヘテロシクリル、 OC_{5-6} ヘテロシクリル、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{5-6}$ ヘテロシクリル、 $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{5-6}$ ヘテロシクリル、 $\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{5-6}$ ヘテロシクリル、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{5-6}\text{ヘテロシクリル})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{C}_{5-6}$ ヘテロシクリル、 $\text{SO}_2\text{NHC}_{5-6}$ ヘテロシクリル、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{5-6}\text{ヘテロシクリル})_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{5-6}\text{ヘテロシクリル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{5-6}\text{ヘテロシクリル})_2$ 、 $\text{NC}(=\text{O})\text{C}_{5-6}$ ヘテロシクリル、 $\text{NC}(=\text{O})(\text{C}_{5-6}\text{ヘテロシクリル})_2$ 。

10

20

【 0 0 6 4 】

本発明における多様な化合物は、特に、幾何異性体または立体異性体の形態で存在してもよい。本発明は、このような全ての化合物も考慮しており、例えば、シスおよびトランス異性体、R および S - 鏡像異性体、ジアステレオ異性体、(D) - 異性体、(L) - 異性体、それらのラセミ混合物、および本発明の範囲内に含まれるようなその他のそれらの混合物が挙げられる。置換基（例えばアルキル基）上に、追加の不斉炭素原子が存在していてもよい。このような全ての異性体、同様にそれらの混合物も、本発明に含まれるものとする。本明細書に記載されている化合物は、不斉中心を有することができる。非対称的に置換された原子を含む本発明の化合物は、光学的に活性な形態、またはラセミ体の形態で単離してもよい。光学的に活性な形態を製造する方法は当該技術でよく知られており、例えば、ラセミ体の形態を光学分割したり、または光学活性な出発原料から合成することによって製造される。必要に応じて、ラセミ物質の分離は、当該技術既知の方法によって達成できる。本明細書に記載されている化合物中、オレフィン、 $\text{C}=\text{N}$ 二重結合などの多くの幾何異性体が存在していてもよく、本発明においてこのような全ての安定な異性体が考慮される。本発明の化合物のシスおよびトランス幾何異性体が記載されており、これらは、異性体の混合物として単離してもよいし、または分離した異性体の形態として単離してもよい。具体的な立体化学的な形態または異性体の形態が特に示されない限り、構造の全てのキラル、ジアステレオマー、ラセミ体の形態、および全ての幾何異性体の形態が対象である。

30

40

【 0 0 6 5 】

置換基への結合が、環中の 2 個の原子間を連結する結合と交差するように示されている場合、このような置換基は、環上のどの原子に結合していてもよい。置換基が、所与の式の化合物の残りの部分との結合にこのような置換基のどの原子を介するかを示さないで列挙されている場合、このような置換基は、このような置換基中のどの原子を介して結合し

50

ていてもよい。置換基および／または変数の組み合わせは、このような組み合わせにより安定な化合物が生じる場合に限り許容される。

【0066】

本明細書で用いられるような、単独で、または接尾辞または接頭辞として用いられる「アルキル」、「アルキレニル」または「アルキレン」は、1～12個の炭素原子を有する分岐鎖および直鎖いずれかの飽和脂肪族炭化水素基を含み、また、特定の炭素原子数が示されている場合は、その特定の数のものが対象となる。例えば「C₁₋₆アルキル」は、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキルを意味する。アルキルの例としては、これらに限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、およびヘキシルが挙げられる。本明細書で用いられる「C₁₋₃アルキル」は、末端の置換基か、または2個の置換基を連結するアルキレン（またはアルキレニル）基にかかわらず、具体的には、分岐鎖および直鎖の双方のメチル、エチルおよびプロピルを含むと解釈される。

10

【0067】

本明細書で用いられる「アルケニル」は、1個またはそれ以上の二重炭素-炭素結合を有するアルキル基を意味する。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、シクロヘキセニルなどが挙げられる。用語「アルケニレニル」は、2価の連結しているアルケニル基を意味する。

【0068】

本明細書で用いられる「アルキニル」は、1個またはそれ以上の三重炭素-炭素結合を有するアルキル基を意味する。アルキニル基の例としては、エチニル、プロピニルなどが挙げられる。用語「アルキニレニル (alkynylene)」は、2価の連結しているアルキニル基を意味する。

20

【0069】

本明細書で用いられる「芳香族」は、芳香族の特徴（例えば、4n+2個の非局在化電子）を有し、さらに、約14個以下の炭素原子を含む、1個またはそれ以上の多不飽和炭素環を有するヒドロカルビル基を意味する。

【0070】

本明細書で用いられる用語「アリール」は、5～14個の炭素原子で構成されている芳香族環構造を意味する。5、6、7および8個の炭素原子を含む環構造であれば、単環の芳香族基となると予想され、例えばフェニルである。8、9、10、11、12、13または14個を含む環構造であれば、多環式の基と予想され、この場合、任意の2つの隣接する環が少なくとも1個の炭素を共有する（例えば、この環は「縮合環」である）基、例えばナフチルである。芳香環は、1つまたはそれ以上の環位置で、上述したような置換基で置換されていてもよい。また、用語「アリール」は、2つの隣接する環が2個またはそれ以上の炭素を共有する（この環は「縮合環」である）2個またはそれ以上の環を有する多環式の環系も含み、この場合、上記環のうち少なくとも1個は、芳香族であり、その他の環は、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはシクロアルキニルであってもよい。用語オルト、メタおよびパラは、それぞれ1,2位、1,3位、および1,4位で二置換されたベンゼンに適用される。例えば、1,2-ジメチルベンゼンと、オルト-ジメチルベンゼンという名称は、同義語である。

30

40

【0071】

本明細書で用いられる「シクロアルキル」は、非芳香族環状炭化水素を意味し、例えば、特定の数の炭素原子を有する環化したアルキル、アルケニルおよびアルキニル基が挙げられる。シクロアルキル基としてはさらに、単環式または多環式の（例えば、2、3または4個の縮合した環、または架橋された環を有する）基も挙げられる。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルピニル (norpinyl)、ノルカルニル (nornorcaranyl)、アダマンチルなどが挙げられる。また、シクロアルキルの定義には、シ

50

クロアルキル環に縮合した（すなわち、共有の結合を有する）１個またはそれ以上の芳香環を有する基も含まれ、例えば、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサンなどのベンゾ誘導体（すなわちシクロペンタンではインダニル）である。用語「シクロアルキル」はさらに、特定の数の炭素原子を有する飽和した環の基も含む。これらは、縮合した、または架橋された多環式系を含んでいてもよい。好ましいシクロアルキルは、それらの環構造中に、３～１０個の炭素原子を有し、より好ましくは環構造中に３、４、５および６個の炭素を有する。例えば「 C_{3-6} シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルのような基を意味する。

【００７２】

本明細書で用いられる「シクロアルケニル」は、環中に少なくとも１個の炭素 - 炭素二重結合を有し、３～１２個の炭素原子を有する環含有ヒドロカルビル基を意味する。

【００７３】

本明細書で用いられる「シクロアルキニル」は、環中に少なくとも１個の炭素 - 炭素三重結合を有し、７～１２個の炭素原子を有する環含有ヒドロカルビル基を意味する。

【００７４】

本明細書で用いられる「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを意味する。

【００７５】

「対イオン」は、低分子量の負電荷または正電荷を有する種を示すものとして用いられ、例えば、塩素（ Cl^- ）、臭素（ Br^- ）、水酸基（ OH^- ）、酢酸（ CH_3COO^- ）、硫酸（ SO_4^{2-} ）、トシラート（ CH_3 -フェニル- SO_3^- ）、ベンゼンスルホナート（フェニル- SO_3^- ）、ナトリウムイオン（ Na^+ ）、カリウム（ K^+ ）、アンモニウム（ NH_4^+ ）などである。

【００７６】

本明細書で用いられる用語「ヘテロシクリル」または「複素環式の」または「複素環」は、 N 、 O および S から独立して選択される１またはそれ以上のヘテロ原子を環構造の一部として有し、環中に３～２０個の原子を含むより好ましくは３～７員環である環含有１価および２価構造を意味する。ヘテロシクリル中の環を形成する原子の数は、本明細書においては範囲で示される。例えば、 C_{5-10} ヘテロシクリルは、環を形成する原子を５～１０個含む環構造を意味し、ここにおいて、環を形成する原子のうち少なくとも１個が、 N 、 O または S である。ヘテロ環式基は、飽和していてもよいし、または１またはそれ以上の二重結合を含む部分的に飽和もしくは不飽和であってもよく、さらに、ヘテロ環式基は、多環式系の場合と同様、２個以上の環を含んでいてもよい。本明細書に記載されている複素環は、得られる化合物が安定であるならば、炭素上で、またはヘテロ原子上で置換されていてもよい。具体的にいえば、ヘテロシクリル中の窒素は、場合により四級化されていてもよい。ヘテロシクリル中の S と O 原子の総数が１を超える場合、これらのヘテロ原子は、当然互いに隣接していない。

【００７７】

ヘテロシクリルの例としては、これらに限定されないが、１ H -インダゾール、２-ピロリドニル、２ H 、６ H -１，５，２-ジチアジニル、２ H -ピロリル、３ H -インドリル、４-ピペリドニル、４ aH -カルバゾール、４ H -キノリジニル、６ H -１，２，５-チアジアジニル、アクリジニル、アザビシクロ、アゼチジン、アゼパン、アジリジン、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾロニル（benzimidazolonyl）、カルバゾリル、４ aH -カルバゾリル、 b -カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、ジアゼパン、デカヒドロキノリニル、２ H ，６ H -１，５，２-ジチアジニル、ジオキサラン、フリル、２，３-ジヒドロフラン、２，５-ジヒドロフラン、ジヒドロフロ[２，３- b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、ホモピペリジニル、イミダゾリジン、イミダゾリジニ

10

20

30

40

50

ル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキシラン、オキサゾリジニル、ペリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、プリニル、ピラニル、ピロリジニル、ピロリン、ピロリジン、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、N-オキシド-ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジニルジオン、ピロリニル、ピロリル、ピリジン、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、カルボリニル、テトラヒドロフラニル、テトラメチルピペリジニル、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリニル、チオフアン、チオテトラヒドロキノリニル、6H-1,2,5-チアジアジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエンイル(thiopheneyl)、チイラン、トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、キサンテニルが挙げられる。

10

20

30

40

50

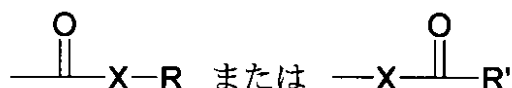
【0078】

本明細書で用いられる「アルコキシ」または「アルキルオキシ」は、酸素の架橋を介して結合される、指定された数の炭素原子を有する上記で定義されたアルキル基を示す。アルコキシの例としては、これらに限定されないが、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ、n-ペントキシ、イソペントキシ、シクロプロピルメトキシ、アリルオキシ、およびプロパルギルオキシが挙げられる。同様に、「アルキルチオ」または「チオアルコキシ」は、硫黄の架橋を介して結合される、指定された数の炭素原子を有する上記で定義されたアルキル基を示す。

【0079】

本明細書で用いられる用語「カルボニル」は、当該技術分野で広く認識されており、以下の一般式で示されるような基を含む：

【化4】



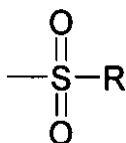
式中、Xは、結合か、または酸素もしくは硫黄を示し、Rは、水素、アルキル、アルケニル、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}''$ 、または製薬上許容できる塩を示し、R'は、水素、アルキル、アルケニル、または $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}''$ を示し、ここにおいて、mは、10以下の整数であり、R''は、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、またはヘテロアリールである。Xが酸素であり、RおよびR'が水素ではない場合、上記式は「エステル」を示す。Xが酸素であり、Rが上記で定義された通りである場合、上記基は、カルボキシル基として本明細書で言及され、特に、R'が水素である場合、上記式は「カルボン酸」を示す。Xが酸素であり、R'が水素である場合、上記式は「ホルマート」を示す。一般的に、上記式の酸素原子が硫黄で置き換えられる場合、上記式は「チオールカルボニル」基を示す。Xが硫黄であり、RおよびR'が水素ではない場合、上記式は「チオールエステル」を示す。Xが硫黄であり、Rが水素である場合、上記式は「チオールカルボン酸」を示す。Xが硫黄であり、R'が水素である場合、上記式は「チオールホルマート」を示す。一方で、Xが結合であり、Rが水素ではない場合、上記式は「ケトン」基を示す。X

が結合であり、R が水素である場合、上記式は「アルデヒド」基を示す。

【0080】

本明細書で用いられる用語「スルホニル」は、以下の一般式で示すことができる基を意味する：

【化5】



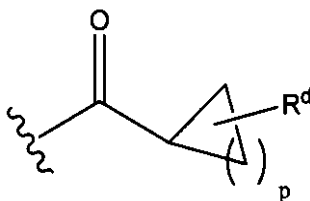
10

式中、R は、これらに限定されないが、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、またはヘテロアラルキルで示される。

【0081】

本明細書で用いられるように、いくつかの置換基は、2個またはそれ以上の基と組み合わせて記載される。例えば、「 $C(=O)C_{3-9}$ シクロアルキル R^d 」という表現は、以下の構造を意味する：

【化6】



20

式中、p は、1、2、3、4、5、6 または 7 であり (C_{3-9} シクロアルキル)； C_{3-9} シクロアルキルは、 R^d で置換され；および「 $C(=O)C_{3-9}$ シクロアルキル R^d 」の結合点は、上記式の左側にあるカルボニル基の炭素原子を介するところである。

【0082】

本明細書で用いられるように、いくつかの置換基は、複数回存在していてもよい。例えば、「 C_{1-6} アルキル $NH C_{5-9}$ ヘテロシクリル(R^d) $_t$ 」という表現は、 R^d が、ヘテロシクリル基に t 回存在していてもよく、さらに R^d は、その定義において出現ごとに異なる置換基であってもよいことを意味する。

30

【0083】

本明細書で用いられるように、語句「保護基」は、反応性の可能性がある官能基を望ましくない化学転換から保護するための一時的な置換基を意味する。このような保護基の例としては、カルボン酸のエステル、アルコールのシリルエーテル、ならびに、アルデヒドおよびケトンのそれぞれアセタールおよびケタールが挙げられる。保護基化学の分野は概説されている (Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版; Wiley (Wiley): ニューヨーク, 1999)。

40

【0084】

本明細書で用いられるように、「製薬上許容できる」は、本明細書では過剰な毒性、刺激性、アレルギー性応答、またはその他の問題、もしくは合併症を起こすことなく、理にかなったベネフィット・リスク比に相応しており、当を得た医学的判断の範囲内でヒトおよび動物の組織との接触に使用するのに適した化合物、物質、組成物および/または投薬形態を意味するものとして用いられている。

【0085】

本明細書で用いられる「製薬上許容できる塩」は、親化合物がそれらの酸または塩基の塩を形成することによって修飾される (言い換えれば、対イオンも含まれる) 開示された化合物の誘導体を意味する。製薬上許容できる塩の例としては、これらに限定されないが

50

、塩基性残基（例えばアミン）の無機または有機酸塩；酸性残基（例えばカルボン酸）のアルカリ性または有機の塩；などが挙げられる。製薬上許容できる塩としては、例えば非毒性の無機または有機酸から形成された親化合物の、従来の非毒性塩または第四アンモニウム塩が挙げられる。例えば、このような従来の非毒性塩としては、無機酸（例えば塩化水素酸、リン酸など）から誘導されたもの；および有機酸（例えば乳酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、メタンスルホン酸など）から製造された塩が挙げられる。

【0086】

本発明の製薬上許容できる塩は、従来の化学的な方法によって塩基性または酸性の基を含む親化合物から合成することができる。一般的に、このような塩は、これらの化合物の遊離の酸または塩基の形態と、理論量の適切な塩基または酸とを、水または有機溶媒中で、またはこれら2種の混合物中で反応させることによって製造することができ、一般的に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体が用いられる。

10

【0087】

本明細書で用いられる「生体内で加水分解可能な前駆体」は、式I aまたは式I bで示されるカルボキシまたはヒドロキシ基を含む化合物の、生体内で加水分解可能な（または切断可能な）エステルを意味する。例えば、アミノ酸エステル、 C_{1-6} アルコキシメチルエステル（例えばメトキシメチル）、 C_{1-6} アルカノイルオキシメチルエステル（例えばピバロイルオキシメチル）、 C_{3-8} シクロアルコキシカルボニルオキシ C_{1-6} アルキルエステル（例えば1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル、アセトキシメトキシ）、またはホスホルアミド酸環状エステルである。

20

【0088】

本明細書で用いられる「互変異性体」は、水素原子の移動により生ずる平衡状態で存在するその他の構造異性体を意味する。例えば、生じた化合物が、ケトンと不飽和アルコールの両方の特性を有するケト-エノール互変異性である。

【0089】

本明細書で用いられる「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な純度で単離するのに、および効果的な治療剤を製剤化するのに耐えられる程十分に強固な化合物を示すためのものである。

【0090】

本発明の化合物はさらに、水和物および溶媒和物を含む。

30

【0091】

本発明はさらに、同位体で標識された本発明の化合物を含む。「同位体で」または「放射標識した」化合物とは、1個またはそれ以上の原子が、自然界で一般的に見出される（すなわち自然発生の）原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子で置き換えられているか、または置換されている本発明の化合物である。本発明の化合物に包含され得る適切な放射性核種としては、これらに限定されないが、 2H （また、重水素はDとも表記される）、 3H （また、トリチウムは、Tとも表記される）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I および ^{131}I が挙げられる。本発明の放射標識化合物に組み入れられる放射性核種は、放射標識化合物の具体的な用途に依存することになる。例えば、インビトロでの受容体の標識や競合分析のためには、 3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S を組み入れた化合物が一般的に最も有用であると予想される。放射線を用いたイメージング用途には、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br または ^{77}Br が、一般的に最も有用であると予想される。

40

【0092】

当然ながら、「放射標識した化合物」は、少なくとも1種の放射性核種を組み入れた化合物である。いくつかの実施態様において、放射性核種は、 3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S および ^{82}Br からなる群より選択される。

【0093】

50

本明細書で定義される抗認知症の治療は、単独療法として施されてもよいし、または本発明の化合物に加えて、従来の化学療法を併用してもよい。このような化学療法は、以下の物質のカテゴリーの１種またはそれ以上を含んでいてもよい。

【００９４】

このような併用療法は、個々の治療の要素を、同時に、連続的に、または別々に施すことによって達成することができる。このような組み合わせ製品に、本発明の化合物が用いられる。

【００９５】

本発明の化合物は、経口、非経口、口腔、膣、直腸、吸入、吹入、舌下、筋肉内、皮下、局所、鼻腔内、腹腔内、胸腔内、静脈内、硬膜外、髄腔内、脳室内に投与してもよいし、関節へ注射によって投与してもよい。

10

【００９６】

患者それぞれに最適の個々の処方計画および用量レベルを決定する際に、用量は、投与経路、病気の重症度、患者の年齢および体重、ならびに通常担当医によって考察されるその他の因子に依存すると予想される。

【００９７】

認知症の治療に使用する場合の本発明の化合物の有効量は、温血動物（特にヒト）の認知症の症状を臨床的に軽減する、認知症の進行を遅らせる、または認知症の症状を有する患者において症状が悪化する危険を減少させるのに十分な量である。

【００９８】

本発明の化合物から医薬組成物を製造するために、不活性な製薬上許容できるキャリアーは、固体または液体のいずれでもよい。固体形態の製剤としては、散剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤、および坐剤が挙げられる。

20

【００９９】

固体のキャリアーは、これらはまた、希釈剤、矯味矯臭薬剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤、または錠剤崩壊剤としても作用し得る１種またはそれ以上の物質であってよく；さらに、カプセル化材料であってもよい。

【０１００】

散剤の場合、キャリアーは細粒化した固体であり、これは、細粒化した活性成分との混合物中にある。錠剤の場合、活性成分は、適切な比率で必要な結合特性を有するキャリアーと混合され、望ましい形状およびサイズに圧縮される。

30

【０１０１】

坐剤用組成物を製造するために、最初に低融点ワックス（例えば脂肪酸グリセリドおよびカカオバターの混合物）を融解させ、そこに、例えば攪拌することによって活性成分を分散させる。次に、溶融した均一な混合物を手ごろなサイズの型に注入し、冷却し、凝固させる。

【０１０２】

適切なキャリアーとしては、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラクトース、糖、ペクチン、デキストリン、スターチ、トラガント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、カカオバターなどが挙げられる。

40

【０１０３】

本発明の化合物のうちいくつかは、様々な無機および有機酸ならびに塩基と塩を形成することができる。このような塩もまた本発明の範囲内である。例えば、このような従来の非毒性の塩としては、塩化水素酸、リン酸などの無機酸から誘導された塩；および乳酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸から製造された塩が挙げられる。

【０１０４】

いくつかの実施態様において、本発明は、哺乳動物（ヒトなど）の治療的処置（予防的処置を含む）のための、式Ⅰ a もしくは式Ⅰ b で示される化合物、またはそれらの製薬上

50

許容できる塩を提供し、これらは通常、標準的な製薬上の実施方法に従って医薬組成物として製剤化される。

【0105】

また、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物に加えて、本明細書で述べられた1またはそれ以上の病気の状態の治療に有用な1種またはそれ以上の薬理作用のある物質を含んでいてもよいし、または該物質と共に投与 (co-administered) してもよい (同時に、または連続的に)。

【0106】

組成物という用語は、活性成分または製薬上許容できる塩と、製薬上許容できるキャリアーとの配合物を含むものとする。例えば、本発明は、当該技術で既知の手段によって、例えば、錠剤、カプセル剤、水性もしくは油性液剤、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、鼻内噴霧剤、坐剤、吸入のための微粉化散剤もしくはエアゾール剤もしくはネブライザー剤、および非経口で使用するための (例えば、静脈内、筋肉内または輸液など) 滅菌された水性もしくは油性の液剤もしくは懸濁剤、または滅菌乳剤の形態に製剤化することができる。

10

【0107】

液状の組成物としては、液剤、懸濁剤、および乳剤が挙げられる。非経口投与に適した液状製剤の例として、活性な本化合物の滅菌した水または水-プロピレングリコールの液剤が挙げられる。また、液体組成物は、ポリエチレングリコール水溶液に溶解させて製剤化することもできる。経口投与のための水溶液は、活性成分を水に溶解させ、適切な着色剤、矯味矯臭剤、安定剤、および増粘剤を必要に応じて添加することによって製造することができる。経口で使用するための水性懸濁液は、粘性物質 (例えば天然および合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム)、および医薬製剤の技術分野において既知のその他の懸濁化剤と共に、細粒化した活性成分を水に分散することによって製造することができる。

20

【0108】

本医薬組成物は、単位投与形態が可能である。このような形態では、本組成物は、適切な量の活性成分を含む単位用量に分割される。単位投与形態は、パッケージ化された製剤であってもよく、このパッケージには、量を分割した調製物が含まれ、例えば、バックされた錠剤、カプセル剤およびバイアルまたはアンプル中の散剤である。また、単位投与形態は、カプセル、カシェまたは錠剤そのものでもよいし、または適切な数の、上記いずれかのパッケージ化された形態であってもよい。

30

【0109】

組成物は、あらゆる適切な投与経路と投与手段に応じて製剤化することができる。製薬上許容できるキャリアーまたは希釈剤としては、経口、直腸、鼻腔、局所 (例えば口腔および舌下など)、腔、または非経口 (例えば皮下、筋肉内、静脈内、皮内、髄腔内および硬膜外など) 投与に適した製剤に用いられるものが挙げられる。本製剤は、便利のように単位投与形態で提供してもよく、薬局の技術でよく知られたあらゆる方法によって調製してもよい。

【0110】

固体組成物のためには、従来の非毒性の固体キャリアー、例えば、医薬品グレードのマニトール、ラクトース、セルロース、セルロース誘導体、スターチ、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムなどを用いてもよい。液状の製薬的に投与可能な組成物は、例えば、上記で定義された活性な化合物と任意の製薬用アジュバントとを、キャリアー (例えば水、食塩水、水性デキストロース、グリセロール、エタノールなど) に溶解、分散するなどして、溶液または懸濁液を形成することによって製造することができる。必要に応じて、投与予定の医薬組成物はまた、少量の非毒性の補助物質、例えば、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝剤など、例えば、酢酸ナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン、トリエタノールアミン 酢酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレイン酸塩などを含んでいて

40

50

もよい。このような投与形態を製造する実際の方法は既知であるか、または当業者には明白であると予想される；例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, メルク・パブリッシング・カンパニー (Mack Publishing Company, イーストン, ペンシルベニア州), 第15版, 1975を参照。

【0111】

本発明の化合物は、様々な方法で誘導体化が可能である。本明細書で用いられる本化合物の「誘導体」には、塩（例えば、製薬上許容できる塩）、あらゆる錯体（例えば、シクロデキストリン類のような化合物との包接錯体もしくはクラスレート、または例えば Mn^{2+} や Zn^{2+} のような金属イオンとの配位錯体）、エステル（例えば生体内で加水分解可能なエステル）、遊離酸もしくは塩基、本化合物の多形体、溶媒和物（例えば、水和物）、プロドラッグもしくは脂質、カップリングパートナー、および保護基が含まれる。「プロドラッグ」は、例えば、生体内で生物学的に活性な化合物に変換されるあらゆる化合物を意味する。

10

【0112】

本発明の化合物の塩は、好ましくは生理学的に十分に許容され、かつ非毒性のものである。塩の例のほとんどは当業者既知である。このような塩はいずれも、本発明の範囲内であり、化合物の例としては、本化合物の塩の形態が挙げられる。

【0113】

酸性の基（例えばカルボキシレート、リン酸または硫酸基）を有する化合物は、アルカリ金属またはアルカリ土類金属（例えばNa、K、Mg、およびCa）や、有機アミン（例えばトリエチルアミン、およびトリス（2-ヒドロキシエチル）アミン）と塩を形成することができる。塩は、塩基性の基を有する化合物（例えばアミン）と、無機酸（例えば塩酸、リン酸または硫酸）、または有機酸（例えば酢酸、クエン酸、安息香酸、フマル酸または酒石酸）とで形成することができる。酸性の基と塩基性の基の両方を有する化合物は、内部塩を形成することができる。

20

【0114】

酸付加塩は、多種多様の酸（無機および有機のいずれでもよい）と共に形成することができる。酸付加塩の例としては、塩化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、クエン酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、リンゴ酸の、イセチオン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、吉草酸、酢酸、プロパン酸、ブタン酸、マロン酸、グルクロン酸、およびラクツビオン酸と形成された塩が挙げられる。

30

【0115】

本化合物がアニオン性である場合、またはアニオン性になる（例えば、 $-COOH$ が、 $-COO^-$ になる）可能性がある官能基を有する場合、適切なカチオンと塩を形成することができる。適切な無機カチオンの例としては、これらに限定されないが、アルカリ金属イオン（例えば Na^+ 、および K^+ ）、アルカリ土類カチオン（例えば Ca^{2+} 、および Mg^{2+} ）、ならびに、その他のカチオン（例えば Al^{3+} ）が挙げられる。適切な有機カチオンの例としては、これらに限定されないが、アンモニウムイオン（すなわち NH_4^+ ）、および置換されたアンモニウムイオン（例えば、 NH_3R^+ 、 $NH_2R_2^+$ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+ ）が挙げられる。適切な置換されたアンモニウムイオンのいくつかの例は、以下から誘導されたものである：エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミン、ならびにトロメタミン、加えてアミノ酸、例えばリシンおよびアルギニン。一般的な第四アンモニウムイオンの例は、 $N(CH_3)_4^+$ である。

40

【0116】

本化合物がアミン官能基を含む場合、これらは、例えば、当業者のよく知られた方法に従って、アルキル化剤と反応させることによって第四アンモニウム塩を形成させてもよい

50

。このような第四アンモニウム化合物は、本発明の範囲内である。

【0117】

また、アミン官能基を含む化合物は、N - 酸化物を形成する可能性もある。アミン官能基を含む化合物の例としても、N - 酸化物が含まれる。

【0118】

本化合物が数種のアミン官能基を含む場合、1個または2個以上の窒素原子が酸化されてN - 酸化物を形成する可能性がある。N - 酸化物の特定の例は、第三アミン、または窒素を含む複素環の窒素原子のN - 酸化物である。

【0119】

N - 酸化物は、対応するアミンを、酸化剤、例えば過酸化水素または過酸（例えば、ペルオキシカルボン酸）で処理することによって形成することができ、例えば、Advanced Organic Chemistry, Jerry March 著, 第4版, ワiley・インターサイエンス(Wiley Interscience), 頁を参照。より具体的には、N - 酸化物は、L. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509 ~ 514) の手法によって製造することができ、この場合、アミン化合物を、例えば不活性溶媒（例えばジクロロメタン）中で、m - クロロペルオキシ安息香酸(MCPBA)と反応させる。

10

【0120】

エステルは、当該技術でよく知られた手法の技術を用いて、化合物中に存在するヒドロキシルまたはカルボン酸基と、適切なカルボン酸またはアルコールの反応パートナーとの間で形成することができる。エステルの例は、 $-C(=O)OR$ 基を含む化合物であり、式中、R は、エステル置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、または C_{5-20} アリール基であり、好ましくは C_{1-7} アルキル基である。エステル基の特定の例としては、これらに限定されないが、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 、および $-C(=O)OPh$ が挙げられる。アシルオキシ（逆エステル(reverse ester)）基の例は、 $-OC(=O)R$ で示され、式中、R は、アシルオキシ置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、または C_{5-20} アリール基であり、好ましくは C_{1-7} アルキル基である。アシルオキシ基の特定の例としては、これらに限定されないが、 $-OC(=O)CH_3$ （アセトキシ）、 $-OC(=O)CH_2CH_3$ 、 $-OC(=O)C(CH_3)_3$ 、 $-OC(=O)Ph$ 、および $-OC(=O)CH_2Ph$ が挙げられる。

20

30

【0121】

本化合物のプロドラッグである誘導体は、生体内でまたはインビトロで親化合物の一つに変換可能である。典型的には、本化合物のプロドラッグの形態では、化合物の少なくとも1種の生物活性が減少しているが、プロドラッグを変換することによって活性化されて、本化合物またはその代謝産物を放出することができる。あるプロドラッグは、活性な化合物のエステル（例えば、生理学的に許容できる代謝的に不安定なエステル）である。代謝中に、エステル基（ $-C(=O)OR$ ）が切断されて、活性な薬物が生じる。このようなエステルは、例えば、適切な場合には、親化合物中に存在するその他のあらゆる反応性基を予め保護した状態で（その後、必要に応じて脱保護する）、親化合物中の任意のカルボン酸基（ $-C(=O)OH$ ）をエステル化することによって形成することができる。

40

【0122】

このような代謝的に不安定なエステルの例としては、式 $-C(=O)OR$ で示されるものが挙げられ、式中、R は、以下の通り： C_{1-7} アルキル（例えば、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 、 $-iPr$ 、 $-nBu$ 、 $-sBu$ 、 $-iBu$ 、 $-tBu$ ）； C_{1-7} アミノアルキル（例えば、アミノエチル；2 - (N, N - ジエチルアミノエチル)エチル；2 - (4 - モルホリノ)エチル）；およびアシルオキシ - C_{1-7} アルキル（例えば、アシルオキシメチル；アシルオキシエチル；ピバロイルオキシメチル；アセトキシメチル；1 - アセトキシエチル；1 - (1 - メトキシ - 1 - メチル)エチル - カルボニルオキシエチル；1 - (ベンゾイルオキシ)エチル；イソプロポキシ - カルボニルオキシメチル；1 - イソプロポキ

50

シ - カルボニルオキシエチル ; シクロヘキシル - カルボニルオキシメチル ; 1 - シクロヘキシル - カルボニルオキシエチル ; シクロヘキシルオキシ - カルボニルオキシメチル ; 1 - シクロヘキシルオキシ - カルボニルオキシエチル ; (4 - テトラヒドロピラニルオキシ) カルボニルオキシメチル ; 1 - (4 - テトラヒドロピラニルオキシ) カルボニルオキシエチル ; (4 - テトラヒドロピラニル) カルボニルオキシメチル ; および 1 - (4 - テトラヒドロピラニル) カルボニルオキシエチル) 。

【 0 1 2 3 】

また、あるプロドラッグは、酵素によって活性化されて、活性な化合物、またはさらなる化学反応で活性な化合物を生成する（例えば、A D E P T、G D E P T、L I D E P T などにおいて）化合物を生じる。例えば、プロドラッグは、糖誘導体またはその他の配糖体の複合体であってもよいし、またはアミノ酸エステル誘導体であってもよい。

10

【 0 1 2 4 】

他の誘導体としては、本化合物のカップリングパートナーもあり、この場合、例えば、本化合物に化学的にカップリングさせるか、またはそれと物理的に連結させることによって、本化合物はカップリングパートナーに連結している。カップリングパートナーの例としては、標識またはレポーター分子、支持基板、キャリアー、または輸送分子、エフェクター、薬物、抗体、または阻害剤が挙げられる。カップリングパートナーは、化合物上の適切な官能基（例えばヒドロキシル基、カルボキシル基、またはアミノ基）を介して、本発明の化合物に共有結合していてもよい。その他の誘導体としては、リボソームを用いて本化合物を製剤化したものが挙げられる。

20

【 0 1 2 5 】

本化合物がキラル中心を含む場合、あらゆる光学的な形態、例えば本化合物の鏡像異性体、エピマーおよびジアステレオ異性体、ならびにラセミ混合物もそれぞれ、本発明の範囲内である。

【 0 1 2 6 】

化合物は、多数の様々な幾何異性および互変異性の形態で存在していてもよく、このような化合物の例としては、上記の全ての形態が挙げられる。誤解を避けるために言えば、化合物が、数種の幾何異性または互変異性の一つの形態で存在可能であり、そのうち 1 種のみを特定して記載または示している場合でも、その他の全てのものも本発明の範囲に含まれる。

30

【 0 1 2 7 】

本化合物の投与すべき量は、治療されている患者に応じて変動し、1日あたり約 1 0 0 n g / k g 体重 ~ 1 0 0 m g / k g 体重の範囲で変動することになるが、好ましくは、1日あたり 1 0 p g / k g ~ 1 0 m g / k g になる。例えば、投与量は、当業者であればこの開示と当技術分野における知見から容易に確認することができる。従って、当業者であれば、組成物中の化合物、および任意の添加剤、媒体および / またはキャリアーの量を容易に決定することができ、本発明の方法で投与することができる。

【 0 1 2 8 】

本発明の化合物は、インビトロでベータセクレターゼ（例えば B A C E など）活性を阻害することが示されている。ベータセクレターゼ阻害剤は、A ペプチドの形成または凝集をブロックすることにおいて有用であることが示されており、それゆえに、アルツハイマー病や、高レベルの A ペプチドおよび / または A ペプチドの沈着に関連するその他の神経変性疾患の治療において有益な作用を有する。従って、本発明の化合物は、アルツハイマー病、および認知症に関連する病気を治療するために使用可能であると考えられる。それ故、本発明の化合物およびそれらの塩は、加齢に関連した病気、例えばアルツハイマー、同様に、その他の A 関連の病状、例えばダウン症候群、および b - アミロイド血管症に対しても活性を有すると期待される。本発明の化合物は、広範囲の認知欠損を改善する物質と併用される可能性が最も高いと期待されるが、単一の物質として用いることも可能である。

40

【 0 1 2 9 】

50

一般的に、本発明の化合物は、以下に記載する一方または両方の分析で、100マイクロモルまたはそれ未満のIC₅₀値を有すると同定されている。例えば、実施例34の化合物は、36nMのIC₅₀値を有する。

【0130】

IGEN分析

酵素を40mMのMES (pH 5.0) で1:30に希釈する。ストック基質を40mMのMES (pH 5.0) で12μMに希釈する。PALMEB溶液を基質溶液(1:100希釈)に添加する。化合物のDMSOストック溶液またはDMSO単独を、40mMのMES (pH 5.0) で所望の濃度に希釈する。ヌンク(Nunc)製の96ウェルのPCRプレートで分析を行う。プレートにDMSO(3μL)中の化合物を添加し、続いて酵素(27μL)を添加し、化合物と共に5分間ブレインキュベートする。次に、基質(30μL)を用いて反応を開始させる。酵素の最終的な希釈度は、1:60であり；基質の最終濃度は、6μMである(K_mは、150μMである)。室温で20分反応させた後、10μLの反応混合物を取り出し、それらを0.20Mのトリス(pH 8.0)で1:25に希釈することによって反応を止める。化合物は、手動でプレートに添加し、続いて、残りの全ての液体の取り扱いは、CyBi-ウェル(CyBi-well)装置で行う。

10

【0131】

全ての抗体およびストレプトアビジン結合ビーズを、0.5%BSAと0.5%ツイーン20(Tween 20)を含むPBSに希釈する。反応混合物の1:25希釈液(50μL)に、ネオエピトープ抗体の1:5000希釈液(50μL)を添加することによって、生成物を定量する。次に、0.2mg/mlのIGENビーズを含むPBS(0.5%BSA、0.5%ツイーン20)100μLと、ルテニウム化した(ruthinylated)ヤギ抗ウサギ(Ru-Gar)抗体の1:5000希釈液を添加する。ネオエピトープ抗体の最終的な希釈度は1:20,000であり、Ru-GARの最終的な希釈度は、1:10,000であり、ビーズの最終濃度は、0.1mg/mlである。この混合物を、室温で2時間インキュベートした後、IGEN装置でCindyAB40プログラムを用いて読み取る。DMSO単独の添加を用いて、100%の活性を定義する。20μMのコントロール阻害剤を用いて、0%のコントロール活性を定義し、100nMの阻害剤で、単一ピーク(single-peak)分析におけるコントロール活性の50%コントロールを定義する。また、用量反応分析において、コントロール阻害剤は、100nMのIC₅₀でも用いられる。

20

30

【0132】

蛍光分析

酵素を40mMのMES (pH 5.0) で1:30に希釈する。ストック基質を40mMのMES (pH 5.0) で30μMに希釈する。PALMEB溶液を基質溶液に添加する(1:100希釈)。酵素および基質ストック溶液を、ストックプレートに置くまでの間、氷上で維持する。プレートメイト-プラス(Platamate-plus)装置を用いて、全ての液体の取り扱いを行う。酵素(9μL)をプレートに添加し、続いて、DMSO中の化合物1μLを添加し、5分間ブレインキュベートする。化合物に関する用量反応曲線を試験する場合、上述した通りに、純粋なDMSOで希釈を行い、DMSOストックを添加する。基質(10μL)を添加し、暗所で、室温で1時間、反応を進める。コーニング(Corning)の384ウェルを有し、丸底で低容量の、何も結合させていない表面(コーニング#3676)で分析を行う。酵素の最終的な希釈度は、1:60であり；基質の最終濃度は、15μMである(K_mは25μM)。生成物の蛍光は、標識されたEdansペプチドのプロトコールを用いて、ビクターII(Victor II)プレートリーダーで、励起波長360nm、および発光波長485nmを用いて測定する。DMSOコントロールによって、100%活性レベルを定義し、酵素の機能を完全にブロックする50μMのコントロール阻害剤を用いることによって、0%活性を定義する。また、用量反応分析においてもコントロール阻害剤が用いられ、95nMのIC₅₀を有

40

50

する。

【0133】

ベータ - セクレターゼ全細胞分析

HEK - Fc33 - 1の作製：

全長BACEをコードするcDNAを、アミノ酸104位から開始するヒトIgG1のFc部位に、3個のアミノ酸からなるリンカー（Ala - Val - Thr）と共にフレーム内に融合した。次に、哺乳動物細胞中でタンパク質発現させるために、BACE - Fcコンストラクトを、GFP / pGEN - IRES - neoKベクター（アストラゼネカ（AstraZeneca）の登録商標を有するベクター）にクローニングした。この発現ベクターを、リン酸カルシウム法を用いてHEK - 293細胞に安定してトランスフェクションさせた。250 µg / mLのG - 418を用いてコロニーを選択した。均一な細胞系を作製するために、限定的な希釈率でクローニングを行った。社内で開発されたELISA分析を用いたところ、クローンは、調整培地に分泌されたAPP発現とA が所定レベルでみられることを特徴とする。BACE / FcクローンFc33 - 1のA 分泌は、中程度であった。

10

【0134】

細胞培養：

ヒトBACEを安定して発現するHEK293細胞（HEK - Fc33）を、10%熱で不活性化したFBS、0.5 mg / mLの抗生物質 - 抗真菌性溶液、および0.05 mg / mLの選択抗生物質G - 418を含むDMEM中で、37 で増殖させた。

20

【0135】

A 40の放出分析：

80 ~ 90%の密集度になったら細胞を回収した。細胞密度1,500,000個 / mLの細胞100 µLを、DMSOを最終濃度1%で含む細胞培地中に阻害剤100 µLを含む透明な平底を有する白色の96ウェル細胞培養プレート（コースター3610）、または透明な平底を有する96ウェル細胞培養プレート（コースター3595）に添加した。プレートを37 で24時間インキュベートした後、細胞培地100 µLを、丸底96ウェルプレート（コースター3365）に移し、A 40レベルを定量した。以下のATP分析で説明されるATP分析のためにこの細胞培養プレートを保存した。丸底プレートの各ウェルに、0.2 µg / mLのR A 40抗体、および0.25 µg / mLのビオチン化した4G8抗体（0.5%BSA、および0.5%ツイーン - 20を含むDPBS中で調製された）を含む検出溶液50 µLを添加し、4 で少なくとも7時間インキュベートした。次に、各ウェルごとに、0.062 µg / mLのルテニウム化したヤギ抗ウサギ抗体、および0.125 mg / mLのストレプトアビジン結合ダイナビーズ（Dynabead）を含む溶液50 µL（上記同様に同じ緩衝液中で調製された）を添加した。プレートを、プレート振盪機で、22 で1時間振盪し、続いて、IGEN M8解析器でプレートをECLの数について測定した。細胞ベースの分析で用いられるのと同じ細胞培地中、既知の濃度のA ストック溶液を2回連続希釈して、A の標準曲線を得た。

30

【0136】

ATP分析：

上述したように、A 40検出のために、細胞培養プレートから培地100 µLを移した後、キャンプレックス・バイオサイエンス（Cambrex BioScience）製の、細胞のATP総量を測定するための分析キット（Vialight™plus）を用いて細胞毒性分析を行うために、プレート（同様に細胞を含む）を保存した。手短に、プレートの各ウェルに、細胞溶解試薬50 µLを添加した。プレートを室温で10分間インキュベートした。ATP測定のための再溶解したヴィアライト™プラス（Vialight™plus）試薬100 µLを添加して2分後に、LJLプレートリーダー、またはワラック（Wallac）のトップカウント（Topcount）で各ウェルの発光を測定した。

40

【0137】

50

BACE ピアコア (BIAcore) のプロトコール センサーチップの作製:

ピアコア 3000 装置で、ピアコア CM5 センサーチップの表面に、ペプチドの遷移状態の同配体 (TSI)、またはペプチド TSI のスクランブル化した形態のいずれかを付着させることによって BACE を分析した。CM5 センサーチップの表面は、4 つの別個のチャンネルを有し、これらはペプチドカップリングするのに用いることができる。チャンネル 1 には、スクランブル化したペプチド KFE S - スタチン - ETIAEVENV をカップリングし、同チップのチャンネル 2 には、TSI 阻害剤 KTEEISEVN - スタチン - VAEF をカップリングした。20 mM の酢酸 Na (pH 4.5) 中に 2 種のペプチドを 0.2 mg/ml で溶解させ、続いて、この溶液を 14,000 rpm で遠心分離して、全ての微粒子を除去した。0.5 M の N - エチル - N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) - カルボジイミド (EDC) と、0.5 M の N - ヒドロキシスクシンイミド (NHS) との 1 対 1 の混合物を 5 µL / 分で 7 分間注入することによって、デキストラン層のカルボキシル基を活性化した。次に、チャンネル 1 に、コントロールペプチドのストック溶液を 5 µL / 分で 7 分間注入し、続いて、1 M エタノールアミンを 5 µL / 分で 7 分間注入することによって残存する活性化されたカルボキシル基をブロックした。

10

【0138】

分析プロトコール:

BACE を酢酸 Na 緩衝液 (pH 4.5) (DMSO 非含有のランニング緩衝液) で 0.5 µM に希釈することによって、BACE のピアコア分析を行った。希釈した BACE を DMSO と混合するか、または化合物を DMSO で希釈し、最終濃度を 5 % DMSO にした。BACE / 阻害剤混合物を 4 で 1 時間インキュベートし、続いて、CM5 ピアコアチップのチャンネル 1 および 2 の上に 20 µL / 分の速度で注入した。BACE をチップに結合させ、シグナルを反応単位 (RU) で測定した。チャンネル 2 で TSI 阻害剤に結合する BACE は、一定のシグナルを示した。BACE 阻害剤が存在すると、BACE に結合して、チップ上でのペプチド TSI との相互作用を阻害するためにシグナルが減少した。チャンネル 1 への結合は全て非特異的なので、これをチャンネル 2 の反応から差し引いた。DMSO コントロールを 100 % と定義し、化合物の作用を DMSO コントロールの阻害のパーセントとして報告した。BACE ピアコア分析において、2 - アミノ - 3 - メチル - 6 - (2 - ナフタレン - 2 - イル - エチル) - 3 H - ピリミジン - 4 - オン、AZ12066871 は、1 mM の濃度で試験したところ、BACE 結合を 69 % 阻害した。

20

30

【0139】

本発明の化合物は、有機合成分野の当業者によく知られた多数の方法で製造することができる。本発明の化合物は、以下に記載される方法と、合成有機化学分野で既知の合成方法、または当業者が理解しているそれらの変法とを併用して合成することができる。このような方法としては、これらに限定されないが、以下に記載される方法が挙げられる。本明細書で引用された全ての参考文献は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【0140】

本発明の新規の化合物は、本明細書に記載される反応および手法を用いて製造することができる。この反応は、用いられる試薬および物質に適した溶媒中で行われ、もたらされている変換に適している。また、以下に記載される合成方法の説明において、当然ながら全ての提案されている反応条件、例えば、溶媒の選択、反応の雰囲気、反応温度、実験の持続時間およびワークアップ法などは、その反応に標準的な条件になるように選択され、これは、当業者であれば容易に認識すべきである。有機合成分野の当業者であれば当然ながら、分子の様々な部分に存在する官能基は、提案されている試薬および反応に適合していなければならない。このような反応条件に適合しない置換基の制限は、当業者であれば容易に理解できると予想され、代替法を用いる必要がある。

40

【0141】

50

本明細書に記載の実施例のための出発物質は、市販のものか、または標準的な方法で既知の材料から容易に製造されるもののいずれかである。例えば、以下の反応を説明として挙げるが、本発明で用いられるいくつかの出発物質の製造と実施例を限定するものではない。

【0142】

一般的な本発明の化合物の製造方法は、以下の通りである：

ここで、以下の非限定的な実施例によって本発明を説明するが、特に他の指定がない限り以下の通りとする：

I．温度は、セルシウス度（ $^{\circ}\text{C}$ ）で示す；特に他の指定がない限り、操作は室温または周囲温度（ $18 \sim 25$ の温度範囲）で行った；

II．有機溶液は、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた；溶媒の蒸発は、ロータリーエバポレーターを減圧下で（ $600 \sim 4000$ パスカ； $4.5 \sim 30$ mmHg）用いて、 60 以下の浴温で行った；

III．クロマトグラフィーとは、シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーを意味する；薄層クロマトグラフィー（TLC）は、シリカゲルプレート上で行った；

IV．一般的に、反応経過はTLCまたはHPLCで追跡し、反応時間は説明でのみ示した；

V．融点は未補正であり、（dec）は分解を示す；

VI．最終生成物は、十分なプロトン核磁気共鳴（NMR）スペクトルを有していた；

VII．NMRデータが示されている場合、データは主要な特徴的プロトンについてのデルタ値の形態であり、溶媒として重水素化したクロロホルム（ CDCl_3 ）、ジメチルスルホキシド（ d_6 -DMSO）、またはジメチルスルホキシド/TFA（ d_6 -DMSO/TFA）を用いて 300 MHz で測定され、内部標準のテトラメチルシラン（TMS）に対するもので 100 万分の 1 （ppm）で示される；シグナル形状に関する慣習的な略語が用いられる；ABスペクトルについては、直接観察されたシフトを報告する；結合定数（J）は、Hzで示される；帰属がなされる場合、Arは、芳香族プロトンを示す；

VIII．低い圧力は、絶対圧力としてパスカル（Pa）で示される；高い圧力は、ゲージ圧力としてバールで示される；

IX．非水反応は、窒素雰囲気下で行った；

X．溶媒比率は、体積：体積（v/v）という用語で示される；および

XI．マスマスペクトル（MS）は、自動化システムで大気圧化学イオン化（APCI）またはエレクトロスプレーイオン化（ESI）を用いて行った。一般的に、親質量が観察されるスペクトルだけを報告する。同位体の分裂（splitting）により複数のマスマスペクトルピークが生じるような分子については（例えば、塩素が存在する場合）、最も低い質量の主要なイオンを報告する。

【0143】

XII．市販の試薬は、さらに精製しないで用いた。

【0144】

XIII．スキーム1または2に従って製造された化合物のケトン出発物質は、特に他の指摘がない限り、市販のものか、または以下の参考文献手法に従って製造されたもののいずれかである：実施例14は、Chemical Abstracts, CAN 123:115721, AN 2000:718846；実施例10は、Broxton等, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1974, 1769~1771；実施例12は、Boatman等, J. Org. Chem., 1965, 30, 3321~3324。

【0145】

XIV．（スキーム1のA）のようなオレフィンを製造するのに用いられるホスホノアセタートは、トリメチルホスホノアセタート、エチルジメチルホスホノアセタート、tert-ブチルジメチルホスホノアセタート、トリエチルホスホノアセタート、メチルジエチルホスホノアセタート、またはtert-ブチルジエチルホスホノアセタートのいずれ

10

20

30

40

50

かが可能である。

【0146】

XV. マススペクトルは、ヒューレット・パッカード (Hewlett Packard) 5988A、またはマイクロマス・クワトロ-1 (MicroMass Quattro-1) マススペクトロメーターのいずれかを用いて記録し、親分子イオンについて m/z として報告した。

【0147】

XVI. 室温は、20 ~ 25 を意味する。

【0148】

XVII. LC-MS HPLC の条件：カラム：アジレント (Agilent) のゾルボックス (Zorbax) SB-C8、直径 2 mm x 50 mm、フロー：1.4 mL / 分、濃度勾配：3 分間かけて 95 % A から 90 % B にし、1 分間保持し、続いて 1 分間かけて 95 % A に一定比率で減少させ、1 分間保持した。ここにおいて、A は、水中に 2 % のアセトニトリルを含む溶液 (0.1 % ギ酸を含む) であり、B は、アセトニトリル中に 2 % の水を含む溶液 (0.1 % ギ酸を含む) である。UV-DAD は 210 ~ 400 nm である。

10

【0149】

XVIII. 分取用逆相 HPLC の条件 (A)：アジレントのシステムを用いて、フェノメネックス (Phenomenex) のルナ (Luna) C18 逆相カラム (250 x 21 mm、粒径 10 ミクロン) で化合物を精製した。粗製化合物をアセトニトリル：水：TFA (75 : 25 : 0.1) に溶解させた。溶離液の濃度勾配 (12 分間かけて 0 ~ 50 % アセトニトリル、50 % アセトニトリルで 3 分間保持、7 分間かけて 50 ~ 100 % アセトニトリル、流速 40 mL / 分、220 nm) により、精製した表題化合物を得た。保持時間 (t_R) = 分。この方法は、実施例 1 ~ 28 に用いられた。

20

【0150】

XIX. 分取用逆相 HPLC の条件 (B)：ギルソン (Gilson) のシステムを用いて、フェノメネックスのルナ C18 (2) 逆相カラム (60 x 21.2 mm、粒径 10 ミクロン) で化合物を精製した。濃度勾配による溶離は、水中に 0.1 % トリフルオロ酢酸を含む水溶液とアセトニトリルを用い (典型的には、15 分間かけて 25 ~ 75 % アセトニトリル)、流速は 50 mL / 分、UV 回収は 220 nm で行われた。この方法は、実施例 29 ~ 87 で用いられた。

30

【0151】

XX. 分取用逆相 HPLC の条件 (C)：ギルソンの装置 (215 インジェクター、333 ポンプ、および 155 UV / Vis 検出器)：バリアン (Varian) の C8 逆相カラム (粒径 8 mm で 60 オングストロームの不規則荷重 (irregular load)、直径 21 mm x 25 cm)。粗製化合物は、ジメチルスルホキシド：メタノール (約 1 : 1) に溶解させた。濃度勾配による溶離は、水中に 0.1 % トリフルオロ酢酸を含む水溶液 / アセトニトリルを用いて (典型的には、30 分間かけて 25 ~ 75 % アセトニトリル、7 分間かけて 95 % アセトニトリル)、流速は 22 mL / 分、UV 回収は 254 nm で行われた。保持時間 (t_R) = 分。この方法は、実施例 88 ~ 94 で用いられた。

40

【0152】

XXI. 順相クロマトグラフィーの条件：選択された中間体の精製法として、フラッシュクロマトグラフィーが用いられた。イスコ (Isco) のコンビフラッシュ (Combiflash) Sq 装置：プレパックされた使い捨てのレディセップ (RediSep) SiO₂ 固定相カラム (4、12、40、120 グラムのサイズ)、選択された二溶媒混合物を 5 ~ 125 mL / 分で用いた濃度勾配による溶離、UV 検出 (190 ~ 760 nm の範囲)、または一定時間での回収、0.1 mm のフローセルパス長を使用した。

【0153】

XXII. マイクロ波加熱装置：反応物のマイクロ波加熱に、パーソナル・ケミストリー・スミス・シンセサイザーユニット (Personal Chemistry Smi

50

the Synthesizer unit、単一モード、2.45GHz、最大300W)を利用した。

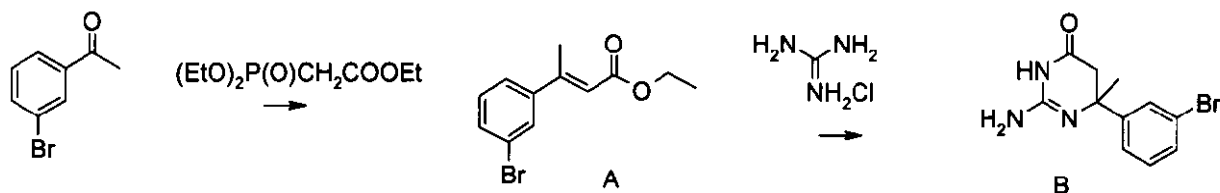
【0154】

XXXXI.用語および略語：溶媒混合組成物は、体積のパーセンテージまたは体積比で示される。NMRスペクトルが複雑な場合；特徴的なシグナルのみを報告した。atm：大気圧；Boc：t-ブトキシカルボニル；Cbz：ベンジルオキシカルボニル；DCM：塩化メチレン；DIPEA：ジイソプロピルエチルアミン；DMF：N,N-ジメチルホルムアミド；DMSO：ジメチルスルホキシド；Et₂O：ジエチルエーテル；EtOAc：酢酸エチル；h：時間；HPLC：高圧液体クロマトグラフィー；分：min.；NMR：核磁気共鳴；psi：ポンド/平方インチ；TFA：トリフルオロ酢酸；THF：テトラヒドロフラン；ACN：アセトニトリル。

10

【0155】

【化7】

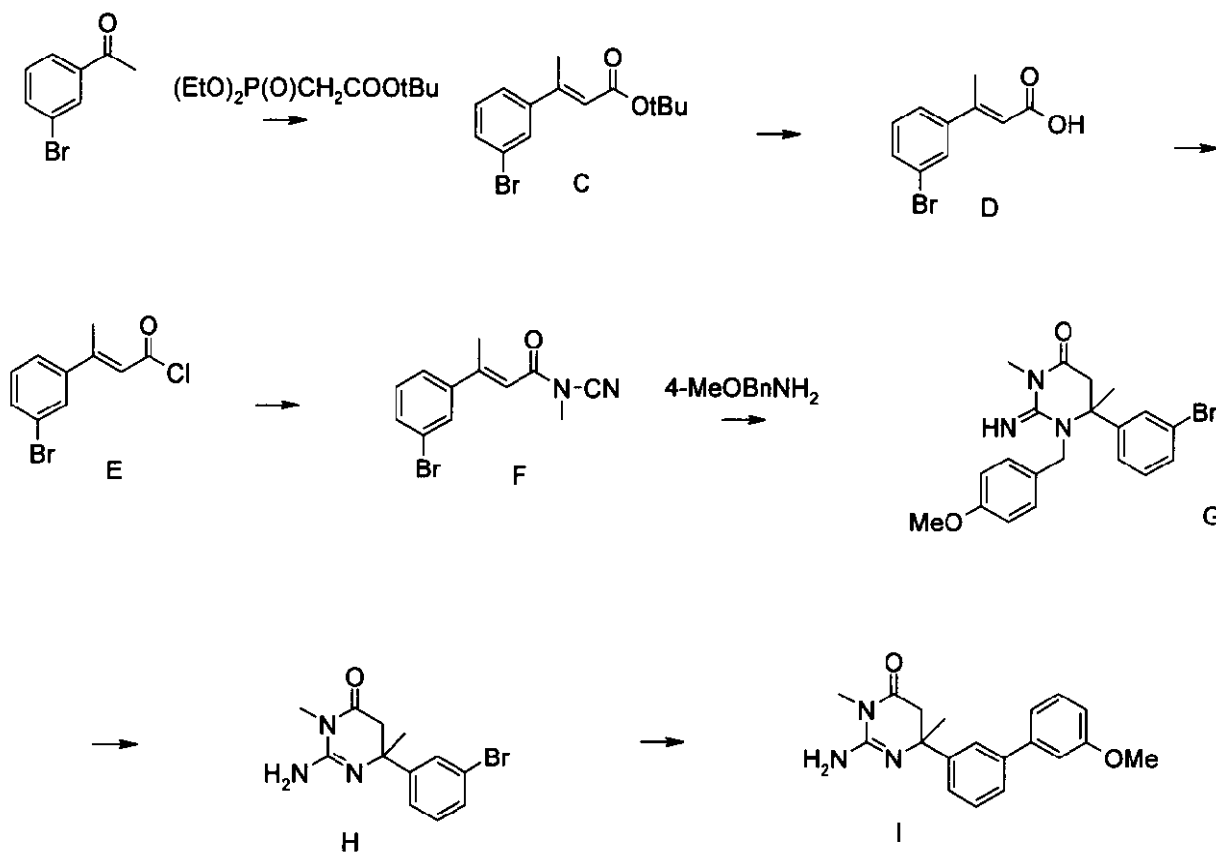


スキーム 1

20

【0156】

【化8】



スキーム 2

40

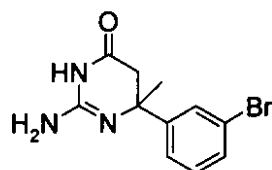
【実施例】

【0157】

50

実施例 1 : 2 - アミノ - 6 - (3 - ブロモ - フェニル) - 6 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 3 H - ピリミジン - 4 - オン (スキーム 1 , B)

【化 9】



NMP (2 mL) 中のグアニジン塩酸塩 (0.35 g , 3.72 mmol)、およびナトリウムメトキシド (0.16 g , 4.09 mmol) の溶液に、(E) - 3 - (3 - ブロモ - フェニル) - ブタ - 2 - エン酸エチルエステル (スキーム 1 , A) (0.5 g , 1.86 mmol) を添加し、この反応液を、マイクロ波で 200 で 15 分間処理した。NMP を減圧下で除去し、暗いコハク色のシロップ状物を得た。これに、アセトニトリル : 水 : TFA (75 : 25 : 0.1 , 10 mL) を添加し、生じた沈殿を除去した。ろ液を RP - HPLC を用いて精製した (t_R = 8.33)。合わせた精製した分画を凍結乾燥し、表題の化合物を淡褐色の粉末として得た (0.21 g , 40 %)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 1.64 (s, 3H) ; 3.14 (d, 1H, J = 16.5 Hz) ; 3.34 (d, 1H, J = 16.5 Hz) ; 7.44 (m, 2H) ; 7.55 (m, 1H) ; 7.64 (s, 1H)。m/z (ES) 282 M^+ 。

10

【 0 1 5 8 】

20

当業者には当然であるが、環化で用いられるオレフィン、エステル、または t - ブチルである。しかしながら、t - ブチルエステルは、環化反応における効率が低い場合がある。このような場合、フィッシャーエステル合成を介して、すなわち濃硫酸 : メタノール (1 : 10 v : v) での処理によって、t - ブチルエステルをメチルエステルに変換することができる。

【 0 1 5 9 】

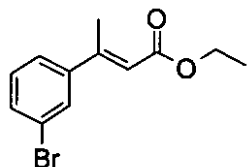
(E) - 3 - (3 - ブロモ - フェニル) - ブタ - 2 - エン酸エチルエステル (スキーム 1 , A) を以下のように製造した。

【 0 1 6 0 】

30

(E) - 3 - (3 - ブロモ - フェニル) - ブタ - 2 - エン酸エチルエステル (スキーム 1 , A)

【化 10】



THF (70 mL) 中のトリエチルホスホノアセタート (6.19 g , 27.63 mmol) の、- 78 の攪拌溶液に、n - BuLi のヘキサン溶液 (1.6 N , 18.06 mL , 28.89 mmol) を添加し、この反応液を - 78 で 30 分間攪拌した。この混合物に、3' - ブロモアセトフェノン (3.34 mL , 25.12 mmol) を添加し、この反応液を - 78 で 30 分間で攪拌した。この混合物を室温に温め、18 時間攪拌した。THF を減圧下で除去し、濁った黄色の油状物を得た。これに、ヘキサン (250 mL) を添加し、この反応液を 10 分間攪拌した。生じた沈殿を除去し、ろ液を回収し、減圧下で濃縮した。粗製の化合物をフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製した (シリカゲル , 5 : 95 の酢酸エチル : ヘキサン)、表題の化合物を薄い透明な黄色の油状物として得た (5.63 g , 83 %)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 1.26 (t, 3H, J = 7.2 Hz) ; 2.44 (s, 3H) ; 4.10 (q, 2H, J = 7.2 Hz) ; 6.17 (s, 1H) ; 7.35 (t, 1H, J = 7.8 Hz) ; 7.56 (m, 2H) ; 7.68 (s, 1H)。m/z (ES) 269 M^+ 。

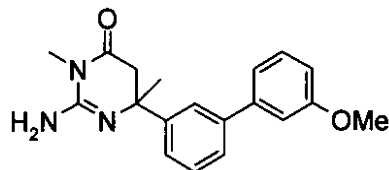
40

50

【 0 1 6 1 】

実施例 2 : 2 - アミノ - 6 - (3 ' - メトキシ - ビフェニル - 3 - イル) - 3 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 3 H - ピリミジン - 4 - オン (スキーム 2 , I)

【 化 1 1 】



10

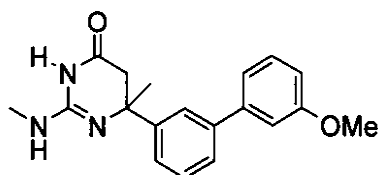
一般的なスズキ (S u z u k i) の条件による方法 A : 7 : 3 : 2 の 1 , 2 - ジメトキシエタン : 水 : エタノール (1 . 5 m L) 中の 2 - アミノ - 6 - (3 - プロモ - フェニル) - 3 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 3 H - ピリミジン - 4 - オン (スキーム 2 , H) (4 7 m g , 0 . 1 3 2 m m o l) の溶液に、炭酸セシウム (1 2 9 m g , 0 . 3 9 6 m m o l) 、 3 - メトキシフェニルボロン酸 (2 6 m g , 0 . 1 7 2 m m o l) 、 およびジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) (4 . 6 m g , 0 . 0 0 6 5 m m o l) を添加した。この反応液を、マイクロ波で 1 5 0 で 1 5 分間処理し、その後、溶媒を窒素流下で除去した。この褐色のゴム状物に、A C N : 水 : T F A (7 5 : 2 5 : 0 . 1 , 2 . 0 m l) を添加し、生じた沈殿を除去した。ろ液を R P - H P L C を用いて精製した (保持時間 : 1 4 . 2 分) 。合わせた精製した分画を凍結乾燥し、表題の化合物を白色の粉末として得た (2 5 m g , 4 3 %) 。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆/TFA-d) : 1 . 71 (s , 3 H) ; 3 . 13 (s , 3 H) ; 3 . 21 (d , 1 H , J = 16 . 5 H z) ; 3 . 59 (d , 1 H , J = 16 . 2 H z) ; 3 . 85 (s , 3 H) ; 6 . 98 (d , 1 H , J = 3 . 9 H z) ; 7 . 23 (m , 2 H) ; 7 . 41 (m , 2 H) ; 7 . 51 (t , 1 H , J = 7 . 8 H z) ; 7 . 64 (d , 1 H , J = 7 . 5 H z) ; 7 . 71 (s , 1 H) ; m / z (A P C I +) M + 1 (324 . 17) ; LCMS t_R 1 . 97 分。

20

【 0 1 6 2 】

実施例 3 : 6 - (3 ' - メトキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - イル) - 6 - メチル - 2 - (メチルアミノ) - 5 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 (3 H) - オン

【 化 1 2 】



30

実施例 2 の H P L C 精製により、表題の化合物が白色の粉末として単離された (4 . 7 m g , 1 0 %) 。¹H NMR (300 . 132 MHz, DMSO) d 1 . 77 (s , 3 H) , 3 . 04 (s , 3 H) , 3 . 13 (d , J = 16 . 6 H z , 1 H) , 3 . 48 (d , J = 16 . 6 H z , 1 H) , 3 . 85 (s , 3 H) , 6 . 99 (dd , J = 10 . 0 H z , J = 2 . 4 H z , 1 H) 7 . 23 (m , 2 H) , 7 . 42 (m , 2 H) , 7 . 52 (t , J = 7 . 7 H z , 1 H) , 7 . 65 (d , J = 7 . 5 H z , 1 H) , 7 . 73 (s , 1 H) ; m / z (E S +) M + 1 = 324 ; LCMS t_R = 1 . 7 分。

40

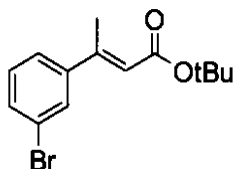
【 0 1 6 3 】

2 - アミノ - 6 - (3 - プロモ - フェニル) - 3 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 3 H - ピリミジン - 4 - オン (実施例 4 , スキーム 2 , H) を以下のように製造した。

【 0 1 6 4 】

(E) - 3 - (3 - プロモ - フェニル) - ブタ - 2 - エン酸 t e r t - ブチルエステル (スキーム 2 , C)

【化 1 3】



THF (150 mL) 中の *tert*-ブチルジメチルホスホノアセタート (21.9 mL, 0.111 mol) の -78 の攪拌溶液に、*n*-BuLi のヘキサン溶液 (1.6 N, 72.0 mL, 0.116 mol) を添加し、この反応液を -78 で 10 分間攪拌した。この混合物に、3'-プロモアセトフェノン (13.4 mL, 0.100 mol) を添加し、この反応液を室温に温め、18 時間攪拌した。THF を減圧下で除去し、黄色の固体を得た。これに、ヘキサン (300 mL) を添加し、固体を 1 時間摩砕した。この混合物をセライトでろ過し、ろ液を減圧下で濃縮し、表題の化合物を粗製の油として得た (28.9 g)。これを次の反応に直接用いた。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 1.47 (s, 9H); 2.44 (s, 3H); 6.05 (s, 1H); 7.36 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz); 7.53 (m, 2H); 7.71 (s, 1H)。

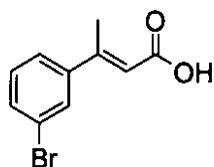
10

【0165】

(*E*)-3-(3-プロモ-フェニル)-ブタ-2-エン酸 (スキーム 2, D)

【化 1 4】

20



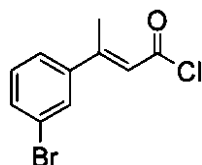
トリフルオロ酢酸：塩化メチレン (1:1, 300 mL) 中の粗製の (*E*)-3-(3-プロモ-フェニル)-ブタ-2-エン酸 *tert*-ブチルエステル C (28.9 g) の溶液を室温で 15 分間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。粗製の黄色の固体をヘキサン (400 mL) 中で摩砕し、ろ過し、真空下で乾燥させ、表題の化合物を白色の固体として得た (8.87 g, 38%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2.46 (s, 3H); 6.11 (s, 1H); 7.37 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz); 7.53 (m, 2H); 7.72 (t, 1H, *J* = 1.5 Hz)。

30

【0166】

塩化 (*E*)-3-(3-プロモ-フェニル)-ブタ-2-エノイル (スキーム 2, E)

【化 1 5】



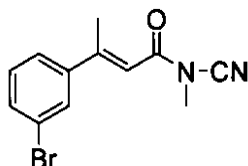
塩化メチレン 10 mL 中の (*E*)-3-(3-プロモ-フェニル)-ブタ-2-エン酸 (スキーム 2, D) (1.00 g, 4.148 mmol) の懸濁液に、塩化オキサリル (434 μL, 4.98 mmol)、続いて DMF (15 μL, 0.207 mmol) を添加し、この反応液を室温で攪拌した。2 時間後、溶媒を減圧下で除去し、表題の化合物を黄色の油状物として得て、これはオフホワイト色の固体に固化した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2.51 (s, 3H); 6.44 (s, 1H); 7.29 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz); 7.43 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz); 7.57 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz); 7.63 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz)。

40

【0167】

(*E*)-3-(3-プロモ-フェニル)-*N*-シアノ-*N*-メチル-ブタ-2-エンアミド (スキーム 2, F)

【化 16】



THF (100 mL) 中の臭化シアン (4.24 g, 40.00 mmol) の -60 の
 攪拌溶液に、炭酸ナトリウム (6.36 g, 60.00 mmol) を添加し、続いて 2.0
 M のメチルアミン溶液の THF (20.0 mL, 40.00 mmol) 溶液を滴下して添加
 した。浴温を -20 未満に 2 時間維持した。反応液を、窒素雰囲気下で、セライトを通
 して冷却ろ過し、ろ液に、THF (100 mL) 中の塩化 (E)-3-(3-ブロモ-フェ
 ニル)-ブタ-2-エノイル (スキーム 2, E) (5.19 g, 20.00 mmol) 溶
 液を添加した。この混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (4.2 mL, 24.
 00 mmol) を添加し、反応液を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、得ら
 れた油状物を高真空下に一晚置いた。粗製の化合物を、シリカゲルのフラッシュクロマト
 グラフィーを用いて、DCM で溶離して精製し、表題の化合物をオフホワイト色の固体と
 して得た (4.29 g, 75%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 2.44 (s, 3H); 3.22 (s, 3H); 6.65 (s, 1H); 7.42 (t, 1H, J = 7.8 Hz); 7.58 (d, 1H, J = 8.4 Hz); 7.65 (d, 1H, J = 7.8 Hz); 7.76 (t, 1H, J = 1.8 Hz)。

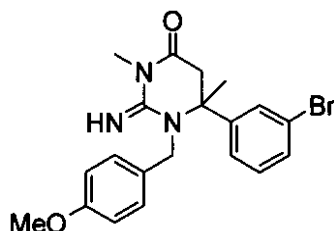
10

【0168】

20

6-(3-ブロモ-フェニル)-1-(4-メトキシ-ベンジルアミノ)-3,6-ジ
 メチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン (スキーム 2, G)

【化 17】



30

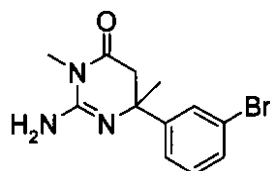
DMF (50 mL) 中の (E)-3-(3-ブロモ-フェニル)-N-シアノ-N-メ
 チル-ブタ-2-エンアミド (スキーム 2, F) (12.77 g, 45.75 mmol) の
 溶液に、4-メトキシベンジルアミン (14.9 mL, 114.38 mmol) を添加した
 。4 時間後、溶媒を減圧下で除去し、得られた粘性の油状物を高真空下に一晚置いた。粗
 製の化合物を、シーケンシャルフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製した。第一回
 目の精製で、シリカゲル上で、DCM、2.5 : 97.5 の MeOH : DCM、5 : 95 の
 MeOH : DCM で溶離して、粗生成物 (18.96 g) を得た。2 回目の精製は、シリ
 カゲル上で、Et₂O、EtOAc、5 : 95 の MeOH : EtOAc、10 : 90 の M
 eOH : EtOAc で溶離して行い、きれいな表題の化合物をオフホワイト色の固体とし
 て得た (15.48 g, 81%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆/TFA-d): 1.65 (s, 3H);
 3.20 (s, 3H); 3.30 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 3.58 (d, 1H, J = 16.8 Hz); 3.78 (s, 3H)
 ; 4.97 (dd, 2H, J = 4.8 Hz); 6.96 (d, 2H, J = 8.7 Hz); 7.34 (m, 4H); 7.57 (m, 2H)
); m/z (APCI+) M+1 (416.08); LCMS t_R 1.80 分。

40

【0169】

実施例 4 : 2-アミノ-6-(3-ブロモ-フェニル)-3,6-ジメチル-5,6-ジ
 ヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン (スキーム 2, H)。

【化 18】



ACN (150 mL) 中の 6 - (3 - ブロモ - フェニル) - 1 - (4 - メトキシ - ベンジルアミノ) - 3, 6 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 3H - ピリミジン - 4 - オン (スキーム 2, G) (15.48 g, 37.18 mmol) の溶液に、水 50 mL、続いて硝酸セリウムアンモニウム (61.15 g, 111.55 mmol) を添加し、この反応液を 18 時間攪拌した。セライト (32 g)、続いて炭酸水素ナトリウム (31.23 g, 371.8 mmol) を添加し、反応液を 2 時間攪拌した。中間点で追加のセライト (15 g) を添加した。この反応液をセライトでろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られたオレンジ色の固体を高真空下に置いた。粗製品の精製を、シリカゲルを用いて、15 : 85 : 0.1 の MeOH : DCM : 酢酸で溶離することによって行った。得られたオレンジ色の固体を、メタノールで摩砕し、表題の化合物の第一のバッチを得た。ろ液から溶媒を減圧下で除去し、得られたオレンジ色の固体を、エタノールで摩砕し、表題の化合物の第二のバッチを得た。このバッチを合わせて、表題の化合物をオフホワイト色の固体として得た (8.75 g, 79%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆/TFA-d): 1.64 (s, 3H); 3.14 (s, 3H); 3.19 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 3.49 (d, 1H, J = 16.2 Hz); 7.39 (m, 2H); 7.55 (m, 1H); 7.67 (s, 1H); m/z (APCI+) M+1 (296.0); LCMS t_R 1.30 分。

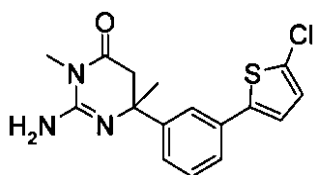
【0170】

いくつかの実施例において、1 - (4 - メトキシ - ベンジルアミノ) 基は、1 - ベンジルアミノ基で置き換えてもよい。この場合、ベンジル基の開裂は、5% ギ酸 / メタノール中の 10% Pd/C を用いた触媒的水素移動型水素化 (catalytic transfer hydrogenation) によって達成することができる。(例えば、実施例 5, 表 1)。

【0171】

実施例 6 : 2 - アミノ - 6 - [3 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - 3, 6 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 3H - ピリミジン - 4 - オン

【化 19】



一般的なスズキ (Suzuki) の条件による方法 B : バイアル中の実施例 4 からの固体生成物 (47 mg, 0.13 mmol) に、リン酸三カリウム (83 mg, 0.39 mmol)、5 - クロロチオフェン - 2 - ボロン酸 (55 mg, 0.33 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (12 mg, 0.016 mmol)、および 7 : 3 : 2 の 1, 2 - ジメトキシエタン : 水 : エタノール (2.0 mL) を添加した。この反応液を密封し、100 °C の浴に 15 分間置き、その後、溶媒を真空下で除去した。この褐色のゴム状物に、アセトニトリル : 水 : TFA (75 : 25 : 0.1, 2.0 mL) を添加し、生じた沈殿を除去した。ろ液を RP - HPLC を用いて精製した (保持時間 : 15.0 分)。合わせた精製した分画を凍結乾燥し、表題の化合物を白色の粉末として得た (46 mg, 61%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆/TFA-d): 1.68 (s, 3H); 3.12 (s, 3H); 3.21 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 3.54 (d, 1H, J = 16.2 Hz); 7.16 (d, 1H, J = 3.9 Hz); 7.43 (m, 3H); 7.57 (d, 1H, J = 7.8 Hz); 7.66 (s, 1H); m/z (APCI+) M+1 (334.0); LCMS t_R 1.91 分。

【0172】

10

20

30

40

50

以下の化合物を、適切な市販のボロン酸を用いて、上述の実施例 1 または 4 の方法に類似した方法を用いて合成した。「方法」の列は、3つの行からなる：第一の行は、用いられたスキーム；第二は、実施例 2 (A) または実施例 6 (B) で説明されたスズキ法；および第三の行は、スズキ法で用いられた臭化アリールである。NA は、臭化アリールとのスズキカップリングが用いられなかったことを意味する。

【0173】

【表 1】

表 1

実施例	化合物	構造	方法	NMR	m/z M+1 (イオン化)	LCMS t _R (分)
5	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-ナフタレン-2-イル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		スキーム 2 NA	¹ H NMR (300.132 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 1.72 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.21 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.94 (m, 4H)	268 (APCI+)	1.67
7	2-アミノ-6-(3,4-ジクロロフェニル)-6-エチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		スキーム 1 NA	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 0.80 (t, 3H, J = 7.4 Hz); 1.94 (m, 2H); 3.18 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 3.34 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 6.37 (dd, 1H, J = 8.6 Hz); 7.69 (m, 2H)	288 (ES+)	1.45
8	2-アミノ-6-(3,4-ジクロロフェニル)-6-イソブチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		スキーム 1 NA	¹ H NMR (300.132 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 0.7 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 3.20 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H)	314 (ES+)	1.99
9	2-アミノ-6-(3,4-ジクロロフェニル)-3-メチル-6-(2-フェニルエチル)-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		スキーム 2 NA	¹ H NMR (300.132 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 2.26 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.35 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H)	376 (ES+)	1.93

10

20

30

40

50

【 0 1 7 4 】

【 表 2 】

(表 1 続き)

10	2-アミノ-6-(3-ブロモ-4-クロロフェニル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		スキーム 2 NA	¹ H NMR (300.132 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 1.63 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.20 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H)	330 (ES+)	1.76
11	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-(2-フェニルエチル)-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		スキーム 2 NA	¹ H NMR (300.132 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 1.36 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.73 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 7.16-7.32 (br m, 5H)	246 (ES+)	1.33
12	2-アミノ-6-[2-(3-ブロモフェニル)-エチル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		スキーム 2 NA	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 1.33 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 2.64 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 7.26 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.40 (td, J = 4.5, 1.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H)	324 (APCI+)	1.83
13	2-アミノ-6-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		スキーム 2 NA	¹ H NMR (300.132 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 1.61 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.15 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 6.94-7.05 (br m, 3H), 7.31-7.47 (br m, 6H)	324 (ES+)	1.65
14	2-アミノ-6-メチル-6-(3-フェノキシフェニル)-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		スキーム 1 NA	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d): δ 1.65 (s, 3H); 3.14 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 3.31 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 6.93 (dd, 1H, J = 8.0 Hz); 7.02 (d, 2H, J = 7.8 Hz); 7.17 (m, 3H); 7.42 (m, 3H)	296 (ES+)	1.46

10

20

30

40

50

【 0 1 7 5 】

【 表 3 】

(表 1 続き)

15	2-アミノ-6-(3-ブロモ-4-クロロフェニル)-6-メチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		スキーム 1 NA	¹ H NMR (300.132 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 1.65 (s, 3H), 3.15 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H)	316 (ES+)	1.37
16	2-アミノ-6-(3'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-6-メチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		スキーム 1 スズキ-A 1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d): δ 1.71 (s, 3H); 3.17 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 3.45 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 3.85 (s, 3H); 6.98 (d, 1H, J = 8.1 Hz); 7.23 (m, 2H); 7.41 (m, 2H); 7.52 (m, 1H); 7.68 (m, 2H)	310 (APCI+)	1.89
17	2-アミノ-6-メチル-6-[3-(5-メチルチエン-2-イル)フェニル]-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		スキーム 1 スズキ-A 1		300 (ES+)	1.65
18	2-アミノ-6-[3-(2-フリル)フェニル]-6-メチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		スキーム 1 スズキ-A 1		270 (APCI+)	1.65
19	2-アミノ-6-(3'-ブトキシ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-6-メチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		スキーム 1 スズキ-A 1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d): δ 0.95 (m, 3H); 1.47 (m, 2H); 1.71 (m, 5H); 3.17 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 3.46 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 4.06 (t, 2H, J = 6.3 Hz); 6.95 (m, 1H); 7.24 (m, 2H); 7.38 (m, 2H); 7.52 (t, 1H, J = 7.8); 7.66 (m, 2H)	352 (APCI+)	2.22

【 0 1 7 6 】

【表 4】

(表 1 続き)

20	2-アミノ-6-(6-クロロ-3'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-6-メチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		スキーム 1 スズキ A 15	¹ H NMR (300.132 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 1.68 (s, 3H), 3.15 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 6.99 - 7.03 (m, 3H), 7.38 - 7.53 (m, 3H), 7.60 - 7.64 (m, 1H)	344 (ES+)	1.65
21	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-[3-(5-メチルチエン-2-イル)フェニル]-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		スキーム 2 スズキ B4	¹ H NMR (300.132 MHz, DMSO) δ 1.68 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.20 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H)	314 (APCI+)	1.97
22	2-アミノ-6-(3'-イソプロポキシ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		スキーム 2 スズキ B4	¹ H NMR (300.132 MHz, DMSO) δ 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.70 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.21 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.72 (七重項, J = 6.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H)	352 (ES+)	1.82
23	2-アミノ-6-(6-クロロ-3'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		スキーム 1 スズキ A 15	¹ H NMR (300.132 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 1.66 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.19 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 7.00 (m, 3H), 7.38-7.48 (br m, 3H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H)	358 (ES+)	2.03

10

20

30

40

【表 5】

(表 1 続き)

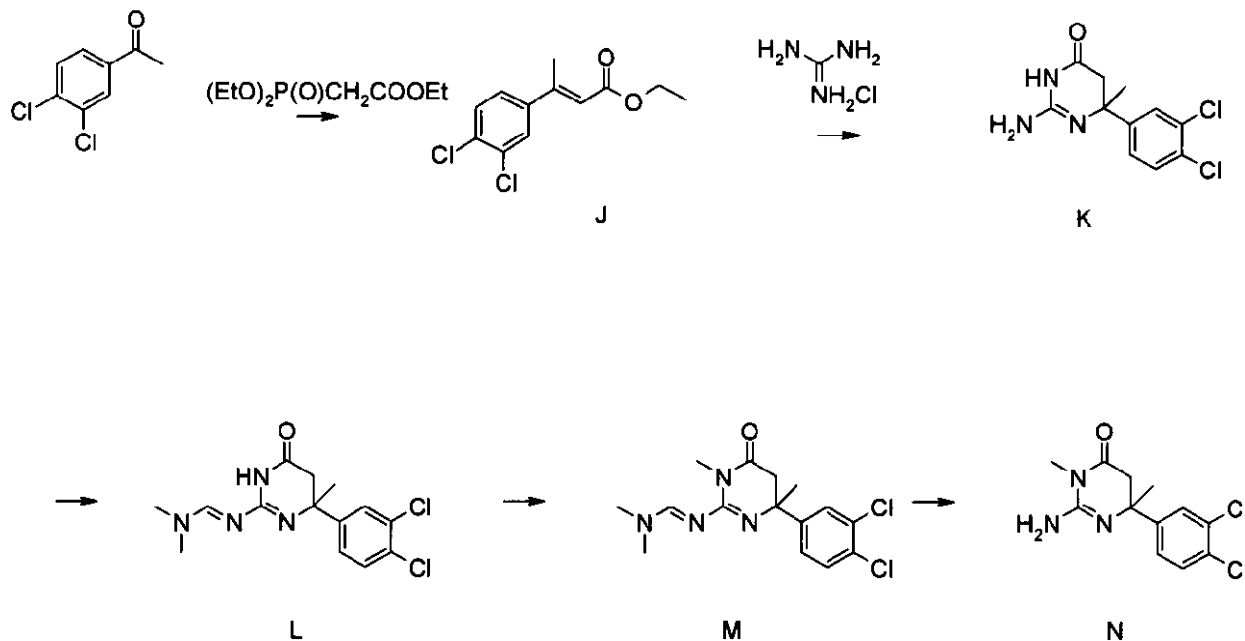
24	2-アミノ-6-(4-クロロ-3-キノリン-5-イル-フェニル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		スキーム 1 スズキ A 15	¹ H NMR (300.132 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 1.68 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.23 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 8.19 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.31 (m, 2H), 9.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H)	379 (APCI+)	1.50
25	2-アミノ-6-[2-(3'-メトキシ-ビフェニル-3-イル)-エチル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		スキーム 2 スズキ-B 12	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 1.37 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.82 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.95 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.51 (m, 2H)	352 (ES+)	1.83
26	2-アミノ-6-メチル-6-キノリン-6-イル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		スキーム 1 NA	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 1.79 (s, 3H), 3.33 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 9.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 9.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H)	255 (APCI+)	0.36

10

20

30

【化 2 0】



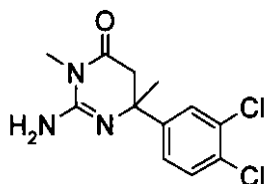
10

20

【 0 1 7 9】

実施例 27：2 - アミノ - 6 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 3 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 3 H - ピリミジン - 4 - オン (スキーム 3 , N)

【化 2 1】



30

MeOH (15 mL) 中の N' - [4 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 1 , 4 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピリミジン - 2 - イル] - N , N - ジメチル - ホルムアミジン (スキーム 3 , M) (0.16 g , 0.47 mmol) の溶液に、7 N メタノール含有アンモニア (3 mL , 21.0 mmol) を添加し、この反応液を 60 に 3 時間加熱した。MeOH を減圧下で除去し、コハク色のシロップ状物を得た。これに、アセトニトリル：水：TFA (75 : 25 : 0.1 , 4 mL) を添加し、生じた沈殿を除去した。ろ液を RP - HPLC を用いて精製した (保持時間：13.03 分)。合わせた精製した分画を凍結乾燥し、表題の化合物を白色の粉末として得た (0.03 g , 22 %)。¹H NMR (300 MHz , DMSO-d₆) : 1.65 (s , 3H) ; 3.12 (s , 3H) ; 3.19 (d , 1H , J = 16.5 Hz) ; 3.50 (d , 1H , J = 16.5 Hz) ; 7.41 (d , 1H , J = 8.4 Hz) ; 7.67 (d , 1H , J = 8.4 Hz) ; 7.72 (s , 1H)。m/z MS (ES) 286 M⁺。

40

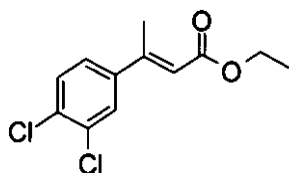
【 0 1 8 0】

N' - [4 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 1 , 4 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピリミジン - 2 - イル] - N , N - ジメチル - ホルムアミジン (スキーム 3 , M) を以下のように製造した。

【 0 1 8 1】

(E) - 3 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - ブタ - 2 - エン酸エチルエステル (スキーム 3 , J)

【化 2 2】



THF (100 mL) 中のトリエチルホスホノアセタート (11.5 mL, 58.2 mmol) の -78 の攪拌溶液に、n-BuLi のヘキサン溶液 (1.6 N, 38 mL, 61 mmol) を添加し、この反応液を -78 で 10 分間攪拌した。この混合物に、THF (10 mL) 中の 3, 4 - ジクロロアセトフェノン (10.0 g, 52.9 mmol) の溶液を添加し、反応液を室温に温め、18 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、黄色の固体を得た。これに、1 : 3 の Et₂O : ヘキサン 400 mL を添加し、固体を 1 時間摩砕した。生じた沈殿を、セライトでろ過することによって除去し、ろ液を回収し、減圧下で濃縮し、高真空下に置き、表題の化合物を粗製の油状物として得た (12.14 g)。これを次の反応に直接用いた。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.24 (t, 3H, J = 6.9); 2.48 (s, 3H); 6.22 (s, 1H); 7.50 (d, 1H, J = 2.4 Hz); 7.84 (d, 2H, J = 2.1 Hz)。

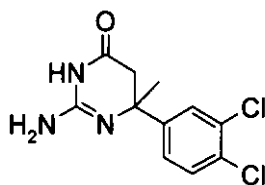
10

【0182】

実施例 28 : 2 - アミノ - 6 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 3 H - ピリミジン - 4 - オン (スキーム 3, K)

20

【化 2 3】



NMP (2.0 mL) 中の (E) - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - ブタ - 2 - エン酸エチルエステル (スキーム 3, J) (100 mg, 0.386 mmol) の溶液に、塩酸グアニジン (147 mg, 1.54 mmol)、ナトリウムメトキシド (62 mg, 1.62 mmol) を添加し、この反応液を、マイクロ波で、200 で 10 分間処理した。この反応液から固体をろ過し、ろ液を、RP - HPLC を用いた精製に直接用いた (保持時間 : 12.6 分)。合わせた精製した分画を凍結乾燥し、表題の化合物を白色の固体として得た (49 mg, 33%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆/TFA-d) : 1.65 (s, 3H); 3.17 (m, 1H); 3.36 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 7.42 (d, 1H, J = 8.4 Hz); 7.70 (m, 2H); m/z (+ES) M+1 (271.98); LCMS t_R 1.35 分。

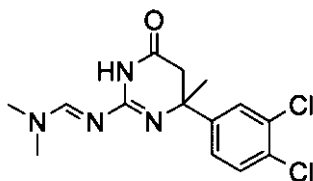
30

【0183】

N' - [4 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 6 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピリミジン - 2 - イル] - N, N - ジメチル - ホルムアミジン (スキーム 3, L)

40

【化 2 4】



DMF (5 mL) 中の実施例 28 (0.25 g, 0.94 mmol) の周囲温度の攪拌溶液に、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (0.16 mL, 1.17 mmol) を添加し、この反応液を 2 時間攪拌した。DMF を減圧下で除去し、薄黄色の油状物を得た。

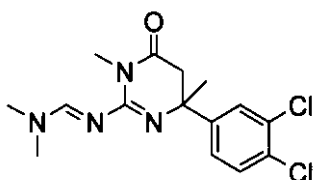
50

この油状物をエーテルで摩砕 (2 × 20 mL) して精製し、表題の化合物を無色透明の油状物として得た (0.30 g, 99%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.67 (s, 3H); 3.11-3.17 (br s, 4H); 3.20-3.29 (br s, 4H); 7.47 (d, 1H, J = 8.4 Hz); 7.69 (d, 1H, J = 8.4 Hz); 7.76 (s, 1H); 8.56 (s, 1H)。m/z (ES) 327 M⁺。

【0184】

N' - [4 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 4 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピリミジン - 2 - イル] - N, N - ジメチル - ホルムアミジン (スキーム 3, M)

【化25】



10

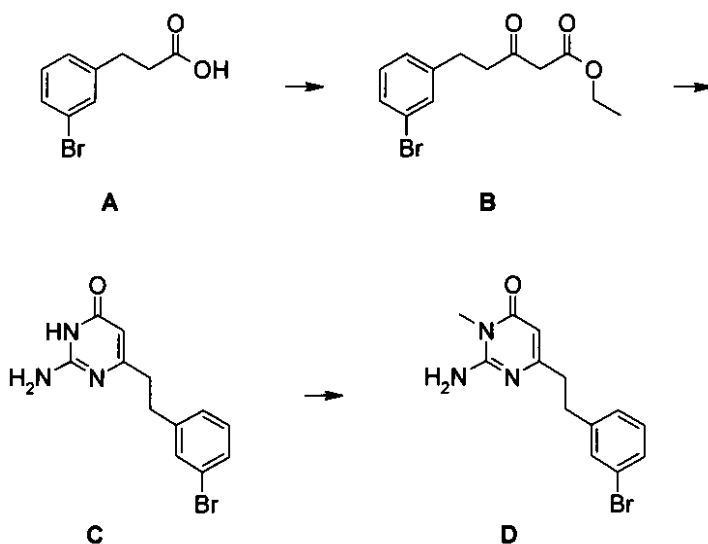
DMF (70 mL) 中の N' - [4 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - メチル - 6 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピリミジン - 2 - イル] - N, N - ジメチル - ホルムアミジン (スキーム 3, L) (0.31 g, 0.94 mmol)、および炭酸カリウム (0.14 g, 1.03 mmol) の周囲温度の攪拌溶液に、ヨードメタン (0.06 mL, 1.03 mmol) を添加し、この反応液を 18 時間攪拌した。この混合物に、追加の炭酸カリウム (0.14 g, 1.03 mmol e)、およびヨードメタン (0.06 mL, 1.03 mmol e) を添加し、反応液を周囲温度でさらに 18 時間攪拌した。THF を減圧下で除去し、濁った黄色の油状物を得た。これにヘキサン (250 mL) を添加し、反応液を 10 分間攪拌した。生じた沈殿を除去し、ろ液を回収し、減圧下で濃縮した。粗製の化合物をフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製した (シリカゲル, 5 : 95 の酢酸エチル : ヘキサン)、表題の化合物を薄い透明な黄色の油状物として得た (5.63 g, 83%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.67 (s, 3H); 3.11 (s, 3H); 3.19 (s, 3H); 3.22 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 3.36 (s, 3H); 3.57 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 7.49 (d, 1H, J = 8.3 Hz); 7.65 (d, 1H, J = 8.4 Hz); 7.82 (s, 1H); 8.65 (s, 1H)。m/z (ES) 341 M⁺。

20

30

【0185】

【化26】






40

スキーム 4

【0186】

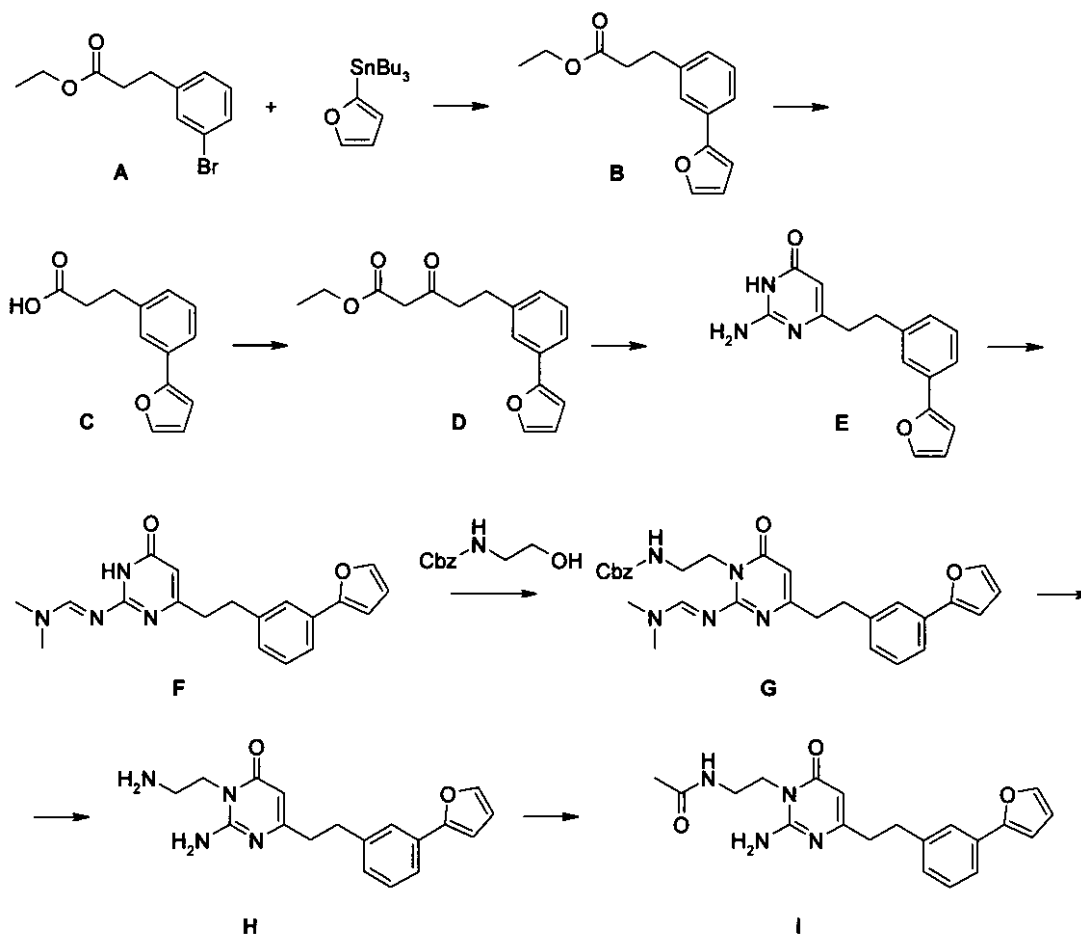
50

A **B** **C**

スキーム5

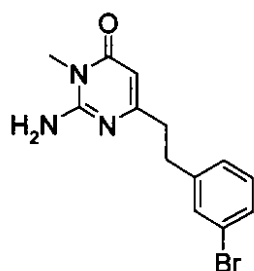
10



スキーム 6

40

【化 2 9】



50

[2 - (3 - ブロモフェニル) エチル] ピリミジン - 4 (3 H) - オン (6 . 7 g , 2 3 mmol) (スキーム 4 , C) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (2 . 8 g , 2 0 mmol) 、およびヨードメタン (1 . 3 mL , 2 0 mmol) を添加した。この反応液を 3 日間攪拌させ、次に、さらに追加の炭酸カリウム (0 . 9 4 g , 7 mmol) 、およびヨードメタン (0 . 4 3 mL , 7 mmol) を添加した。この反応液を一晩攪拌させ、次に、さらに追加の炭酸カリウム (0 . 9 4 g , 7 mmol) 、およびヨードメタン (0 . 4 3 mL , 7 mmol) を添加した。反応液を再度、一晩攪拌させ、次に、大量の水 (約 8 L) に添加した。物質をジエチルエーテルに抽出し (6 × 2 0 0 mL) 、得られた溶液を減圧下で濃縮した。得られた固体の一部 (3 . 0 g) を塩化メチレン (2 6 0 mL) 中で攪拌し、次に、ろ過して、所望の生成物を白色の固体として得た (2 . 2 g , 9 2 %) 。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : 7.43 (s , 1H) , 7.37 (多重項 , 1H) , 7.24 (多重項 , 2H) , 7.07 (s , 2H) , 5.50 (s , 1H) , 3.22 (s , 3H) , 2.87 (t , 2H , $J = 7.7\text{Hz}$) , 2.54 (t , 2H , $J = 8.5\text{Hz}$) ; m/z (APCI) 308 (MH^+) , HRMS (ES) M^+ , 測定値 : 308.0348 ; $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}$ は、308.0398 を必要とする。

10

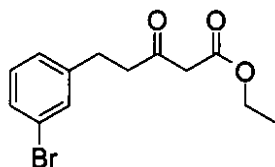
【 0 1 8 9 】

2 - アミノ - 6 - [2 - (3 - ブロモフェニル) エチル] ピリミジン - 4 (3 H) - オン (スキーム 4 , C) を以下のように製造した。

【 0 1 9 0 】

エチル 5 - (3 - ブロモフェニル) - 3 - オキソペンタノアート (スキーム 4 , B)
【 化 3 0 】

20



丸底フラスコに、塩化マグネシウム (1 0 . 4 g , 1 0 9 mmol) 、アセトニトリル (5 8 0 mL) 、マロン酸カリウム (1 5 . 6 g , 9 2 mmol) 、およびトリエチルアミン (triethylamine) (1 9 . 5 mL , 1 4 0 mmol) を添加した。それとは別に、3 - (3 - ブロモフェニル) プロピオン酸 (1 0 g , 4 4 mmol) (スキーム 4 , A) をアセトニトリル (2 0 0 mL) に溶解し、これに、1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール (CDI) (7 . 8 g , 4 8 mmol) を添加した。これら両方を約 2 . 5 時間攪拌させ、次に、 MgCl_2 、カリウムエチルマロネート、および Et_3N の混合物に 3 - (3 - ブロモフェニル) プロピオン酸 / CDI 溶液を滴下して添加した。この反応液を一晩攪拌し、次に、90 で 3 時間加熱した。次に、これを室温に冷まし、ろ過し、アセトニトリルでリンスした (3 × 1 0 0 mL) 。合わせたる液を減圧下で濃縮し、次に、塩化メチレンと水とで分配した。生成物を塩化メチレン層に抽出し、次に、これを 1 0 % クエン酸水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、所望の生成物を得た (9 . 7 2 g , 7 5 %) 。この物質を精製しないで用いた。

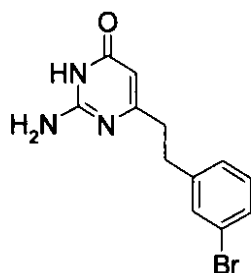
30

【 0 1 9 1 】

40

2 - アミノ - 6 - [2 - (3 - ブロモフェニル) エチル] ピリミジン - 4 (3 H) - オン (スキーム 4 , C)

【化 3 1】

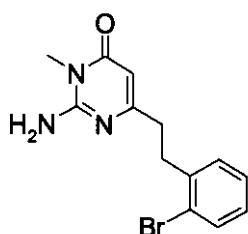


エタノール (120 mL) 中のエチル 5 - (3 - ブロモフェニル) - 3 - オキソペンタ
ノアート (9.72 g, 32 mmol) の溶液に、炭酸グアニジン (2.9 g, 16 mmol)
を添加し、この反応液を還流下で一晩加熱した。この反応液を冷却させ、次
に、得られた固体をろ過によって回収し、エタノール (20 mL) でリンスした。固
体を高真空下で乾燥させ、所望の生成物を白色の固体として得た (6.8 g, 71%)。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.58 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (多重項, 1H), 7.23 (多重項, 2H),
6.46 (s, 2H), 5.39 (s, 1H), 2.86 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 8.1 Hz, 2H);
m/z (APCI) 294 (MH⁺)。 10

【0192】

実施例 30 : 2 - アミノ - 6 - [2 - (3 - ブロモフェニル) エチル] - 3 - メチルピ
リミジン - 4 (3 H) - オン 20

【化 3 2】

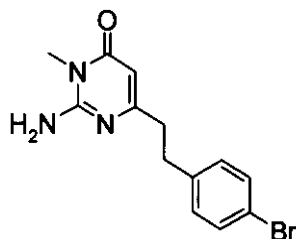


この化合物を、2 - アミノ - 6 - [2 - (3 - ブロモフェニル) エチル] - 3 - メチル
ピリミジン - 4 (3 H) - オンに関して説明されている方法に従って製造した (ただし、
3 - (3 - ブロモフェニル) プロピオン酸の代わりに 3 - (2 - ブロモフェニル) プロピ
オン酸を用いた)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (多重項, 2H),
7.15 (多重項, 1H), 7.07 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.97 (t, J = 8.0 Hz, 2H),
2.54 (t, J = 8.4 Hz, 2H); m/z (APCI) 308.2 (MH⁺), HRMS (ES) M⁺, 測定値 : 308.037;
C₁₃H₁₄BrN₃Oは、308.0398を必要とする。 30

【0193】

実施例 31 : 2 - アミノ - 6 - [2 - (4 - ブロモフェニル) エチル] - 3 - メチルピ
リミジン - 4 (3 H) - オン

【化 3 3】



この化合物を、2 - アミノ - 6 - [2 - (3 - ブロモフェニル) エチル] - 3 - メチル
ピリミジン - 4 (3 H) - オンに関して説明されている方法に従って製造した (ただし、
3 - (3 - ブロモフェニル) プロピオン酸の代わりに 3 - (4 - ブロモフェニル) プロピ
オン酸を用いた)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.17 (d 40

10

20

30

40

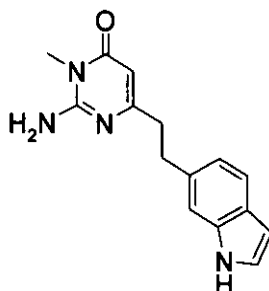
50

, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.05 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.84 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.53 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H); m/z (APCI) 294 (MH^+), HRMS (ES) M^+ , 測定値:308.0388; $C_{13}H_{14}BrN_3O$ は、308.0398を必要とする。

【0194】

実施例 32: 2 - アミノ - 6 - [2 - (1 H - インドール - 6 - イル) エチル] - 3 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オン

【化 3 4】



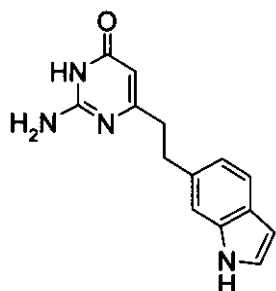
10

この化合物を、2 - アミノ - 6 - [2 - (3 - プロモフェニル) エチル] - 3 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オンに関して説明されている方法に従って製造した(ただし、2 - アミノ - 6 - [2 - (3 - プロモフェニル) エチル] ピリミジン - 4 (3 H) - オンの代わりに2 - アミノ - 6 - [2 - (1 H - インドール - 6 - イル) エチル] ピリミジン - 4 (3 H) - オンを用いた)。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 10.97 (s, 1H), 8.40 (bs, 1H), 7.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.26 (mult, 2H), 6.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.95 (bs, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.96 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H);); m/z (APCI) 269 (MH^+)。 20

【0195】

実施例 33: 2 - アミノ - 6 - [2 - (1 H - インドール - 6 - イル) エチル] ピリミジン - 4 (3 H) - オン

【化 3 5】



30

アルゴン下で、エチル 5 - (1 H - インドール - 6 - イル) - 3 - オキシペンタノアート (約 65 % の純度であり、主要な不純物として過剰に還元された生成物) (20 g , 77 mmol) を、エタノール (160 mL) に溶解し、これに炭酸グアニジン (9.0 g , 50 mmol) を添加した。この反応液を還流下で一晩加熱し、次に、エタノールの残留量が約 50 mL になるまで濃縮した。これに水 (50 mL) を添加し、この混合物を 3 時間撹拌した。得られた固体をろ過によって回収し、水 (約 50 mL) でリンスし、次に、高真空下で、60 で一晩乾燥し、所望の生成物を黄色の固体として得た (7.9 g , 62 %)。残りのバッチ (2.4 g , 19 %) は、ろ液からゆっくり結晶化させた。 1H NMR (300.132 MHz, DMSO- d_6) 10.90 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 2.93 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H); m/z (APCI) 255 (MH^+)。 40

【0196】

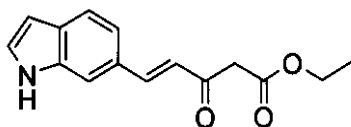
エチル 5 - (1 H - インドール - 6 - イル) - 3 - オキシペンタノアート (スキーム 5 50

, C) を以下のように製造した。

【0197】

エチル(4E)-5-(1H-インドール-6-イル)-3-オキソペンタ-4-エノ
アート(スキーム5, B)

【化36】



10

6-ホルミルインドール(15g, 103mmol)(スキーム5, A)を、アルゴン
下で乾燥THF(410mL)に溶解し、これに、塩化[3-(エトキシカルボニル)-
2-オキソプロピル]トリフェニルホスホニウム(66g, 155mmol)を添加し、
この反応液を5 に冷却した。次に、水素化ナトリウム(60%, 6.5g, 412mm
ol)を10分間かけて一部ずつ添加し、冷却浴を取り除き、この反応液を一晩攪拌させ
た。さらに追加の水素化ナトリウム(60%, 4.1g, 102mmol)を添加し、こ
の反応液を2時間攪拌させ、次に、さらに追加の塩化[3-(エトキシカルボニル)-2
-オキソプロピル]トリフェニルホスホニウム(22g, 51mmol)を添加した。こ
の反応液を再度、一晩攪拌させ、5 に冷却し、これに、飽和塩化アンモニウム水(20
0mL)と水(100mL)を添加した。酢酸エチル(100mL)を添加し、生成物を
有機相に抽出した。次にこれを、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮し
、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し(30%酢酸エチル/ヘキサン)、所望
の生成物を油状物として得て、この油状物は後に固化した(20.6g, 78%)。¹H N
R (300 MHz, DMSO-d₆) 11.38 (s, 1H), 7.79 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H),
7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (多重項, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.83 (d,
J = 16.1 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 1.20 (t,
J = 7.1 Hz, 3H); m/z (ES) 256 (M-H)⁻。

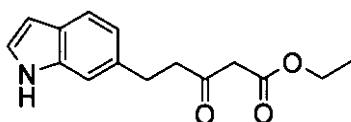
20

【0198】

エチル5-(1H-インドール-6-イル)-3-オキソペンタノアート(スキーム5
, C)

30

【化37】



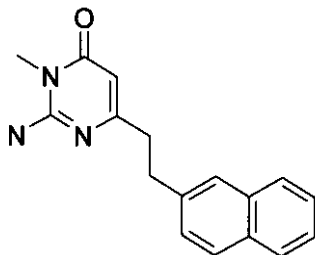
アルゴン下で、エチル(4E)-5-(1H-インドール-6-イル)-3-オキソペ
ンタ-4-エノアート(20.6g, 80mmol)(スキーム5, B)を、エタノール
(160mL)に溶解した。アルゴンで脱気して溶媒を除き、次に、10%Pd/C(4
.25g, 4.0mmol)を添加した。この混合物を1気圧の水素下に置き、激しく2時
間攪拌した。次に、これをセライトでろ過して、エタノールでリンスし、次に、減圧下で
濃縮し、所望の生成物を得た(20g, 65%の純度であり、その残部は、過剰に還元さ
れた物質); m/z (ES) 258 (M-H)⁻。

40

【0199】

実施例34: 2-アミノ-3-メチル-6-[2-(2-ナフチル)エチル]ピリミジ
ン-4(3H)-オン

【化 3 8】



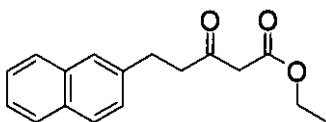
この化合物を、2 - アミノ - 6 - [2 - (3 - ブロモフェニル) エチル] - 3 - メチル
ピリミジン - 4 (3 H) - オンに関して説明されている方法に従って製造した (ただし、
エチル 5 - (3 - ブロモフェニル) - 3 - オキソペンタノアートの代わりにエチル 5 - (2 -
ナフチル) - 3 - オキソペンタノアートをを用いた)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)
8.46 (s, 2H), 7.86 (多重項, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (多重項, 3H), 5.82 (s, 1H),
3.26 (s, 3H), 3.07 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.7 Hz, 2H); m/z (APCI) 280
(MH⁺), HRMS (ES) M⁺, 測定値:280.1417; C₁₇H₁₇N₃Oは、280.145を必要とする。

10

【 0 2 0 0】

エチル 5 - (2 - ナフチル) - 3 - オキソペンタノアートを以下のように製造した。

【化 3 9】



20

窒素下で、ジイソプロピルアミン (8.7 mL , 62 mmol) を THF (100 mL) に溶解し、0 に冷却し、これに、N - ブチルリチウム (butyllithium) (1.6 M、3.8 mL , 65 mmol) を添加した。次に、得られた溶液をエチルアセト
アセタート (3.8 mL , 30 mmol) に添加し、0 で約 25 分間撹拌させた。次に
、THF (90 mL) 中の 2 - (ブロモメチル) ナフタレン (6.6 g , 30 mmol)
の溶液を約 45 分間かけて添加した。この反応液を 0 で 3 時間撹拌させ、次に、濃 HCl (5.2 mL)、水 (14 mL)、およびジエチルエーテル (40 mL) の混合物でク
エンチした。混合物を 20 分間撹拌した。次に、ジエチルエーテル (300 mL) と水 (150 mL) とで分配した。層を分離し、水層を再度ジエチルエーテル (150 mL) で
抽出した。合わせた有機層を水で約 10 回洗浄し (10 × 100 mL)、硫酸ナトリウム
上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた物質を、シリカゲルクロマトグラフィーで溶
離液として塩化メチレン / ヘキサンを用いて精製し、所望の生成物を淡黄色の液体として
得た (2.83 g , 36%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.78 (多重項, 3H), 7.62 (s,
1H), 7.44 (多重項, 2H), 7.31 (多重項, 1H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.43 (s,
2H), 3.08 (多重項, 2H), 2.97 (多重項, 2H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H); m/z (APCI)
293 (MNa⁺)。

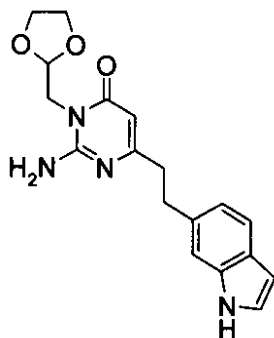
30

40

【 0 2 0 1】

実施例 35 : 2 - アミノ - 3 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イルメチル) - 6 - [2
- (1 H - インドール - 6 - イル) エチル] ピリミジン - 4 (3 H) - オン

【化 4 0】



10

DMF (20 mL) 中の 2 - アミノ - 6 - [2 - (1 H - インドール - 6 - イル) エチル] ピリミジン - 4 (3 H) - オン (1.0 g , 3.9 mmol) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (0.82 g , 5.91 mmol)、および 2 - プロモメチル - 1, 3 - ジオキソラン (0.57 mL , 5.51 mmol) を添加した。この反応液を 90 で 2 時間加熱し、ヨウ化ナトリウム (0.03 g , 0.2 mmol) を添加し、次に、この混合物を 100 で一晩加熱した。温度を 2 時間かけて 110 に高め、次に、さらに 2 時間かけて 120 に高めた。次に、温度を 100 に低くし、追加量の 2 - プロモメチル - 1, 3 - ジオキソラン (0.08 mL , 0.8 mmol)、および炭酸カリウム (0.11 g , 0.8 mmol) を添加した。この反応液を 8 時間攪拌し、冷却し、次に、減圧下で濃縮した。これを酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、再度減圧下で濃縮した。得られた材料を、シリカゲルクロマトグラフィー (60 ~ 100 % 酢酸エチル / ヘキサン , 1 % メタノール / 酢酸エチル) で精製し、所望の生成物を固体として得た (370 mg , 28 %)。¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.87 (多重項, 1H), 6.35 (多重項, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.09 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.93 (多重項, 4H), 3.00 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.8 Hz, 2H); m/z (APCI) 341 (MH⁺), HRMS (ES) M⁺, 測定値: 341.1595; C₁₈H₂₀N₄O₃ は 341.1613 を必要とする。

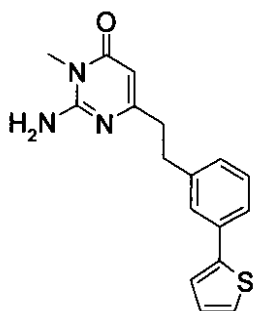
20

【 0 2 0 2】

実施例 36 : 2 - アミノ - 3 - メチル - 6 - { 2 - [3 - (2 - チエニル) フェニル] エチル } ピリミジン - 4 (3 H) - オン

30

【化 4 1】



40

2 - アミノ - 6 - [2 - (3 - プロモフェニル) エチル] - 3 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オン (0.15 g , 0.49 mmol) を、ジメトキシエタン / 水 / エタノールの溶液 (7 : 3 : 2 の比率 , 4 mL) と合わせた。次に、チオフェン - 2 - ボロン酸 (0.081 g , 0.63 mmol)、炭酸セシウム (0.32 g , 0.97 mmol)、およびジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (0.017 g , 0.024 mmol) を添加し、この混合物をマイクロ波で、150 で 15 分間加熱した。次に、不溶性物質を、ろ過によって除去し、溶液を逆相 HPLC (CH₃CN / H₂O / 0.1 % TFA) によって精製し、所望の生成物を白色の固体として得た (70 mg , 45 %)。¹H NMR (300 MHz, DMSO) 8.30 (s, 2H), 7.52 (多重項, 4H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz,

50

1H), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (多重項, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.94 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 7.8 Hz, 2H); m/z (APCI) 312 (MH⁺)。

【 0 2 0 3 】

以下の化合物を、示した臭化アリール前駆体と共に適切なボロン酸を用いて、上述の実施例 3 6 の方法に類似した方法を用いて合成した。

【 0 2 0 4 】

【表 6】

表 2

実施例	化合物	構造	¹ H NMR	m/z	臭化アリール前駆体
37	2-アミノ-3-メチル-6-{2-[4'-(メチルスルホニル)ビフェニル-3-イル]エチル}ピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (多重項, 2H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.97 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.8 Hz, 2H)	384	29
38	2-アミノ-6-{2-[3-(1H-インドール-5-イル)フェニル]エチル}-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.12 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (多重項, 3H), 7.36 (多重項, 3H), 7.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.97 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.7 Hz, 2H)	345	29
39	2-アミノ-6-{2-[3-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)フェニル]エチル}-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.39 (多重項, 2H), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (多重項, 5H), 6.91 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.22 (s, 3H), 2.91 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.9 Hz, 2H)	364	29
40	2-アミノ-3-メチル-6-{2-[3'-(1H-ピラゾール-1-イル)ビフェニル-3-イル]エチル}ピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (多重項, 1H), 7.77 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.58 (多重項, 4H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.57 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.97 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.9 Hz, 2H)	372	29

10

20

30

40

【表 7】

(表 2 続き)

41	2-アミノ-6- {2-[3-(2,3- ジヒドロ-1- ベンゾフラン- 5-イル) フェニル]エ チル}-3-メ チルピリミ ジン-4(3H)- オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.49 (s, 1H), 7.34 (多重項, 4H), 7.12 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.56 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.91 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.7 Hz, 2H)	348	29
42	2-アミノ-3- メチル-6- {2-[3-(1H-- ピロール-2- イル)フェニ ル]エチル} ピリミジン- 4(3H)-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.25 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 7.52 (多重項, 2H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.10 (多重項, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.90 (多重項, 2H), 2.75 (t, J = 7.5 Hz, 2H)	295	29
43	メチル 3'- [2-(2-アミ ノ-1-メチ ル-6-オキ ソ-1,6-ジ ヒドロピ リミジン- 4-イル) エチル] ビフェニル- 4-カルボ キシラート		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (多重項, 2H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.96 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.8 Hz, 2H)	364	29
44	2-アミノ-6- {2-[3'-(ヒ ドロキシメ チル)ビフ エニル-3- イル] エチル}-3- メチルピ リミジン- 4(3H)-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.57 (s, 1H), 7.40 (多重項, 6H), 7.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.94 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.8 Hz, 2H)	336	29

10

20

30

40

【表 8】

(表 2 続き)

45	2-アミノ-6-[2-(3'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)エチル]-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.51 (s, 1H), 7.20 (多重項, 9H), 6.75 (多重項, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.93 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.9 Hz, 2H)	322	29
46	6-[2-(3'-アセチルビフェニル-3-イル)エチル]-2-アミノ-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.16 (s, 1H), 7.92 (多重項, 2H), 7.58 (多重項, 3H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.97 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.63 (多重項, 5H)	348	29
47	2-アミノ-3-メチル-6-[2-(3-ピリジン-4-イルフェニル)エチル]ピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.81 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 8.55 (s, 2H), 8.06 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (多重項, 2H), 5.82 (s, 1H), 3.01 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.8 Hz, 2H).	307	29
48	2-アミノ-6-{2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル}-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.73 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.52 (多重項, 2H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.91 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.58 (多重項, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.91 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.9 Hz, 2H)	296	29
49	2-アミノ-3-メチル-6-{2-[3-(5-メチル-2-チエニル)フェニル]エチル}ピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300.132 MHz, DMSO) δ 8.23 (s, 2H), 7.42 (多重項, 2H), 7.30 (多重項, 2H), 7.15 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.92 (多重項, 2H), 2.72 (多重項, 2H), 2.46 (s, 3H)	326	29

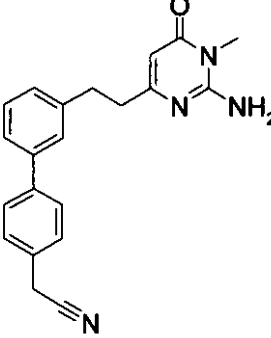
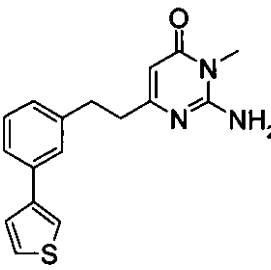
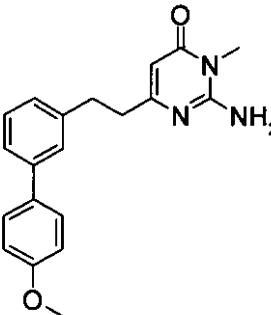
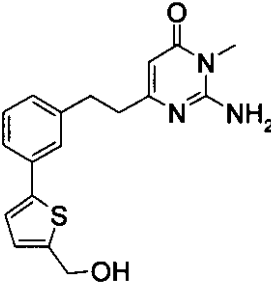
【表 9】

(表 2 続き)

50	2-アミノ-6-[2-(3'-メトキシビフェニル-3-イル)エチル]-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.47 (多重項, 2H), 7.36 (多重項, 2H), 7.18 (多重項, 3H), 7.06 (s, 2H), 6.93 (多重項, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.94 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H)	336	29
51	2-アミノ-3-メチル-6-{2-[3-(4-メチル-2-チエニル)フェニル]エチル}ピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300.132 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 2H), 7.47 (多重項, 2H), 7.32 (多重項, 2H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.92 (多重項, 2H), 2.73 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H)	326	29
52	2-アミノ-6-(2-ビフェニル-3-イルエチル)-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.63 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.46 (多重項, 4H), 7.36 (多重項, 2H), 7.21 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.94 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H)	306	29
53	2-アミノ-6-[2-(4'-クロロビフェニル-3-イル)エチル]-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (多重項, 4H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.94 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.60 (多重項, 2H)	340	29
54	2-アミノ-6-[2-(4'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)エチル]-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 (多重項, 3H), 7.09 (多重項, 3H), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.91 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.8 Hz, 2H)	322	29

【表 10】

(表 2 続き)

55	{3'-[2-(2-アミノ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)エチル]ビフェニル-4-イル}アセトニトリル		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 2H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (多重項, 3H), 7.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.97 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 7.8 Hz, 2H)	345	29
56	2-アミノ-3-メチル-6-{2-[3-(3-チエニル)フェニル]エチル}ピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.82 (多重項, 1H), 7.62 (多重項, 1H), 7.53 (多重項, 3H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.91 (多重項, 2H), 2.60 (多重項, 2H)	312	29
57	2-アミノ-6-[2-(4'-メトキシビフェニル-3-イル)エチル]-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 2H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.95 (多重項, 2H), 2.75 (t, J = 7.7 Hz, 2H)	336	29
58	2-アミノ-6-(2-{3-[5-(ヒドロキシメチル)-2-チエニル]フェニル}エチル)-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.98 (s, 2H), 7.46 (多重項, 2H), 7.32 (多重項, 2H), 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.92 (多重項, 2H), 2.71 (t, J = 7.3 Hz, 2H)	342	29

10

20

30

40

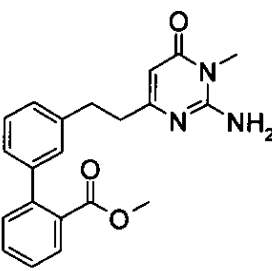
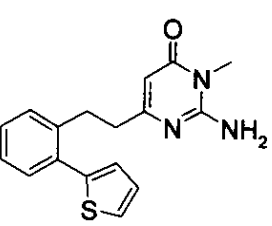
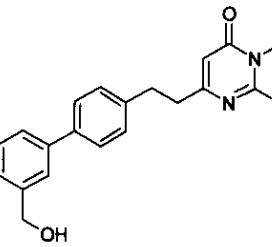
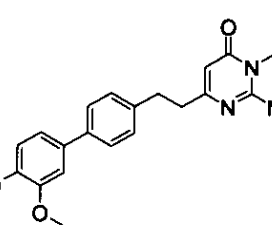
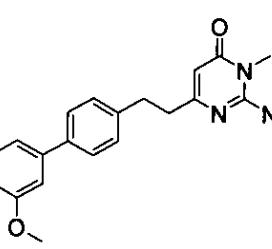
【表 1 1】

(表 2 続き)

59	2-アミノ-3-メチル-6-[2-(3-ピリジン-3-イルフェニル)エチル]ピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.99 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (多重項, 3H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.99 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.7 Hz, 2H)	307	29
60	2-アミノ-6-[2-(3'-エトキシビフェニル-3-イル)エチル]-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300. MHz, DMSO) δ 7.46 (多重項, 2H), 7.35 (多重項, 2H), 7.19 (多重項, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.91 (多重項, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.10 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.94 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 6.9 Hz, 3H)	350	29
61	2-アミノ-6-{2-[3-(3-フリル)フェニル]エチル}-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.29 (多重項, 5H), 7.08 (多重項, 5H), 5.53 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.90 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.8 Hz, 2H)	296	29
62	2-アミノ-6-[2-(2'-メトキシビフェニル-3-イル)エチル]-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.29 (多重項, 5H), 7.08 (多重項, 5H), 5.53 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.90 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.8 Hz, 2H)	336	29
63	3'-[2-(2-アミノ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)エチル]-N-(tert-ブチル)ビフェニル-2-スルホンアミド		¹ H NMR (300 MHz), DMSO) δ 8.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.58 (多重項 2H), 7.28 (多重項 5H), 7.04 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.91 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 0.98 (s, 9H)	441	29

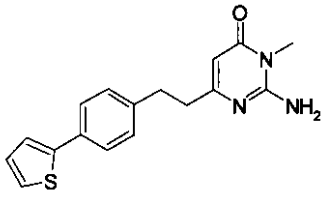
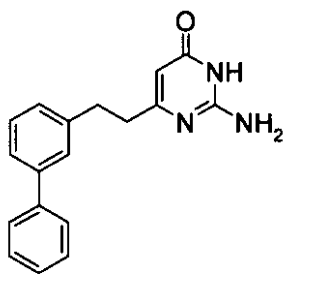
【表 1 2】

(表 2 続き)

64	メチル 3'-[2-(2-アミノ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)エチル]ビフェニル-2-カルボキシラート		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 2H), 7.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (多重項, 2H), 7.25 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.93 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 7.4 Hz, 2H).	364	29
65	2-アミノ-3-メチル-6-{2-[2-(2-チエニル)フェニル]エチル}ピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300. MHz, DMSO) δ 7.60 (多重項 1H), 7.29 (多重項 4H), 7.16 (多重項 2H), 7.03 (多重項 2H), 5.37 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.97 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 8.1 Hz, 2H)	312	30
66	2-アミノ-6-{2-[3'-(ヒドロキシメチル)ビフェニル-4-イル]エチル}-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300. MHz, DMSO) δ 7.53 (多重項, 4H), 7.39 (多重項, 2H), 7.29 (多重項, 2H), 7.06 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 5.18 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.91 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.9 Hz, 2H)	336	31
67	2-アミノ-6-[2-(3',4'-ジメトキシビフェニル-4-イル)エチル]-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300. MHz, DMSO) δ 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 7.19 (多重項, 2H), 6.92 (多重項, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.94 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.7 Hz, 2H)	366	31
68	2-アミノ-6-[2-(3'-メトキシビフェニル-4-イル)エチル]-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.24 (s, 2H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (多重項, 3H), 7.19 (多重項, 2H), 6.92 (多重項, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.94 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.7 Hz, 2H)	336	31

【表 1 3】

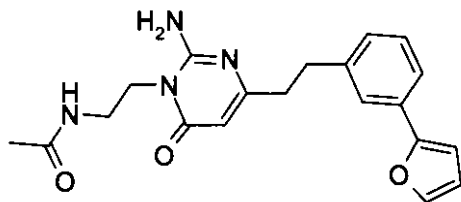
(表 2 続き)

69	2-アミノ-3-メチル-6-{2-[4-(2-チエニル)フェニル]エチル}ピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300. MHz, DMSO) δ 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.91 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.7 Hz, 2H)	312	31
70	2-アミノ-6-[2-(1,1'-ビフェニル-3-イル)エチル]ピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300. MHz, DMSO) δ 7.63 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 7.36 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.94 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H)	292	29

【0212】

実施例 71: N - { 2 - [2 - アミノ - 4 - { 2 - [3 - (2 - フリル) フェニル] エチル } - 6 - オキソピリミジン - 1 (6 H) - イル] エチル } アセトアミド (スキーム 6 , I)

【化 4 2】



この物質をスキーム 6 に従って製造した。CH₂Cl₂ (1 mL) および DMF (0.5 mL) 中の 2 - アミノ - 3 - (2 - アミノエチル) - 6 - { 2 - [3 - (2 - フリル) フェニル] エチル } ピリミジン - 4 (3 H) - オン (40 mg , ピス T F A 塩として 0.072 mmol) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (33 μL , 0.24 mmol)、次に、塩化アセチル (5.7 μL , 0.080 mmol) を添加した。この反応液を 15 分間攪拌し、次に、濃縮して、CH₂Cl₂ を除去した。次に、EtOH (0.5 mL)、および H₂O (0.5 mL) を添加し、この物質を、逆相 HPLC によって精製し (CH₃CN / H₂O / 0.1 % T F A)、所望の生成物を白色の固体として得た (20 mg , 77 %)。
¹H NMR (300 MHz, d₃-MeOD) 7.60 (s, 1H), 7.55 (多重項, 2H), 7.33 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.50 (多重項, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.09 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H); m/z (APCI) 367 (MH⁺)。

【0213】

2 - アミノ - 3 - (2 - アミノ - エチル) - 6 - [2 - (3 - フラン - 2 - イル - フェニル) - エチル] - 3 H - ピリミジン - 4 - オン (スキーム 6 , H) を以下のように製造した。

【0214】

10

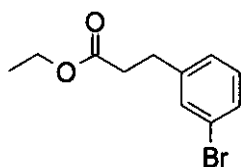
20

30

40

50

3 - (3 - ブロモ - フェニル) - プロピオン酸エチルエステル (スキーム 6 , A)
 【化 4 3】



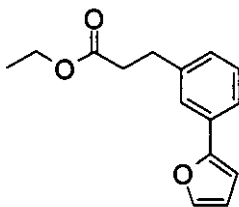
D C M (3 0 0 . 0 m L) 中の 3 - (3 - ブロモフェニル) - プロピオン酸 (2 5 . 0 g , 1 0 9 m m o l) の溶液に、塩化オキサリル (1 1 . 9 m L , 1 3 6 m m o l) と、2 滴の D M F を添加した。2 時間撹拌した後、この溶液を減圧下で濃縮し、D C M (8 0 m L) に溶解し、- 1 0 に冷却した。この溶液に、エタノール (8 0 m L) を滴下して添加し、室温で 4 時間撹拌した。この溶液を減圧下で濃縮し、真空中で乾燥させ、生成物を定量的な収率で得た。¹H NMR (300.132 MHz, DMSO) 7.45 (s, 1H), 7.38 (mult 1H), 7.24 (d, J = 20.8 Hz, 2H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H); m/z (APCI) 258 (MH⁺).

10

【 0 2 1 5 】

3 - (3 - フラン - 2 - イル - フェニル) - プロピオン酸エチルエステル (スキーム 6 , B)
 【化 4 4】

20



ジオキサン (3 3 8 m L) 中の 3 - (3 - ブロモ - フェニル) - プロピオン酸エチルエステル (1 3 . 0 g , 5 0 . 5 m m o l) の溶液に、2 - (トリブチルスタンニル) フラン (9 . 5 m L , 3 0 . 3 m m o l , 0 . 6 当量)、およびジクロロ - ビス - (トリフェニルホスフィン) パラジウム (2 . 4 8 g , 3 . 5 3 m m o l , 0 . 0 7 当量) を添加した。この混合物を 1 0 0 で 2 0 分間加熱した。次に、2 - (トリブチルスタンニル) フラン (9 . 5 m L , 3 0 . 3 m m o l , 0 . 6 当量) を、出発物質が消費されるまで 2 0 分間の間隔で一部ずつ添加した。この溶液を減圧下で濃縮し、シリカゲル上に吸着させ、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し (ヘキサン, ヘキサン : D C M ; 9 . 5 / 0 . 5 D C M , ヘキサン : D C M ; 4 / 1 , ヘキサン : D C M ; 1 / 1)、所望の生成物を黄色 / 褐色の固体として得た (1 1 . 1 6 g , 4 5 . 6 8 m m o l , 9 0 %)。¹H NMR (300.132 MHz, DMSO) 7.73 (s, 1H), 7.54 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (mult 1H), 7.14 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 8.0 Hz, 3H); m/z (APCI) 245 (MH⁺).

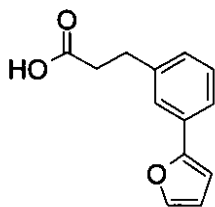
30

40

【 0 2 1 6 】

3 - (3 - フラン - 2 - イル - フェニル) - プロピオン酸エステル (スキーム 6 , C)

【化 4 5】



THF (438 mL)、および水 (218 mL) 中の 3 - (3 - フラン - 2 - イル - フェニル) - プロピオン酸エチルエステル (23.23 g, 95.09 mmol) の溶液に、
 水 (40 mL) 中の LiOH (4.38 g, 104 mmol) の溶液を滴下して添加した。
 一晩攪拌した後に、この混合物を減圧下で濃縮して、THF を除去した。得られた溶液をジエチルエーテルで洗浄し、水相を HCl の添加によって酸性化し、DCM で洗浄した。
 この DCM 溶液を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させ、望ましい生成物を黄色の固体として得た (18.32 g, 84.72 mmol, 90%)。¹H NMR (300.132 MHz, DMSO) 12.09 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.87 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H); m/z (APCI) 217 (MH⁺)

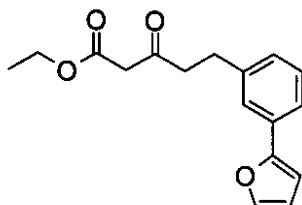
10

【0217】

20

5 - (3 - フラン - 2 - イル - フェニル) - 3 - オキソ - ペンタン酸エチルエステル (スキーム 6, D)

【化 4 6】



30

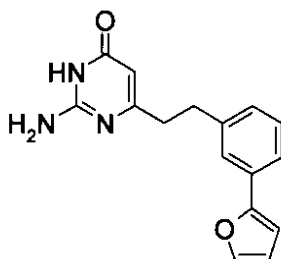
この物質を、エチル 5 - (3 - プロモフェニル) - 3 - オキソペンタノアートに関して説明されている手法に従って製造し (ただし、3 - (3 - プロモフェニル) プロピオン酸の代わりに 3 - (3 - フラン - 2 - イル - フェニル) - プロピオン酸エステルを用いた)、所望の生成物を得た (11.69 g, 40.83 mmol, 48%)。¹H NMR (300. MHz, DMSO) 7.73 (s, 1H), 7.52 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.58 (mult, 1H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.87 (mult, 4H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H); m/z (APCI) 287 (MH⁺)。

【0218】

40

2 - アミノ - 6 - [2 - (3 - フラン - 2 - イル - フェニル) - エチル] - 3 H - ピリミジン - 4 - オン (スキーム 6, E)

【化 4 7】



50

この物質を、2 - アミノ - 6 - [2 - (3 - ブロモフェニル) エチル] ピリミジン - 4 (3 H) - オンに関して記載されている手法に従って製造し (ただし、エチル 5 - (3 - ブロモフェニル) - 3 - オキソペンタノアートの代わりに 5 - (3 - フラン - 2 - イル - フェニル) - 3 - オキソ - ペンタン酸エチルエステルを用いた)、所望の生成物を淡褐色の固体として得た (8.86 g, 31.4 mmol, 77%)。¹H NMR (300. MHz, DMSO)

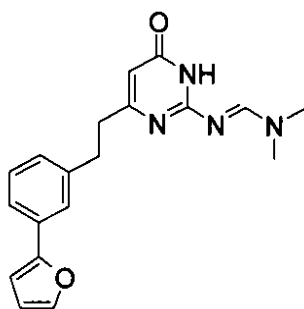
7.73 (s, 1H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.56 (多重項, 4H), 5.40 (s, 1H), 2.90 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.9 Hz, 2H); m/z (APCI) 282 (MH⁺)。

【0219】

N' - (4 - { 2 - [3 - (2 - フリル) フェニル] エチル } - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 2 - イル) - N, N - ジメチルイミドホルムアミド (スキーム 6, F)

10

【化48】



20

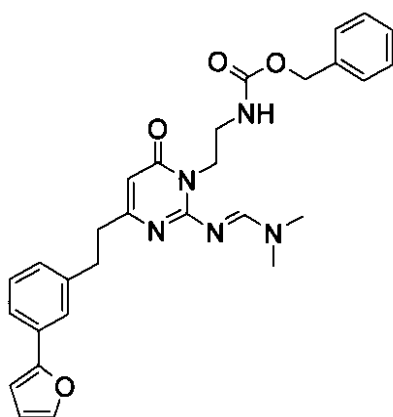
窒素下の DMF (54 mL) 中の 2 - アミノ - 6 - { 2 - [3 - (2 - フリル) フェニル] エチル } ピリミジン - 4 (3 H) - オン (5.0 g, 17.8 mmol) の攪拌溶液に、で、DMF ジメチルアセタール (3.5 mL, 26.7 mmol) を添加した。この反応液を一晚攪拌させ、次に、H₂O (0.5 mL) を添加し、溶液を減圧下で濃縮した。次に、得られた物質を CH₃CN に溶解させ、再度、減圧下で濃縮し、所望の生成物をゴム状物として得た (定量的な収率)。¹H NMR (300 MHz, d₃-MeOD) 8.58 (s, 1H), 7.52 (多重項, 3H), 7.28 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.49 (多重項, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.00 (多重項, 2H), 2.78 (多重項, 2H); m/z (APCI) 337 (MH⁺)。

30

【0220】

ベンジル { 2 - [2 - { [(1 E) - (ジメチルアミノ) メチレン] アミノ } - 4 - { 2 - [3 - (2 - フリル) フェニル] エチル } - 6 - オキソピリミジン - 1 (6 H) - イル] エチル } カルバマート (スキーム 6, G)

【化49】



40

窒素雰囲気下の THF (60 mL) 中の N' - (4 - { 2 - [3 - (2 - フリル) フェニル] エチル } - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 2 - イル) - N, N - ジメ

50

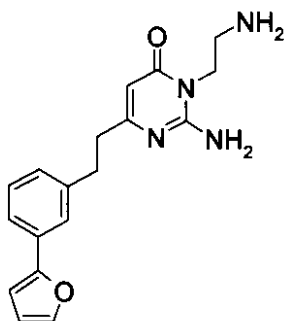
チルイミドホルムアミド (4.0 g, 11.9 mmol) の攪拌溶液に、ベンジル N - (2 - ヒドロキシエチル) カルバマート (4.6 g, 23.8 mmol)、およびトリフェニルホスフィン (6.2 g, 23.8 mmol) を添加した。この溶液を 10 分間攪拌し、次に、アゾジカルボン酸ジエチル (DEAD) (3.7 mL, 23.8 mmol) を添加し、反応液を 0.5 時間攪拌した。添加の後、穏やかな発熱が起こった。この物質を精製しないで用いた。m/z (APCI) 514 (MH⁺)。

【0221】

2 - アミノ - 3 - (2 - アミノエチル) - 6 - {2 - [3 - (2 - フリル) フェニル] エチル} ピリミジン - 4 (3H) - オン (スキーム 6, H)

【化 50】

10



ベンジル {2 - [2 - {[(1E) - (ジメチルアミノ) メチレン] アミノ} - 4 - {2 - [3 - (2 - フリル) フェニル] エチル} - 6 - オキソピリミジン - 1 (6H) - イル] エチル} カルバマート (11.9 mmol) を、窒素雰囲気下で、EtOH に溶解した。この溶液を窒素で脱気し、次に、Pd/C (10%, 4.0 g) を添加し、この混合物を 1 気圧の水素下に置いた。この反応液を激しく 2.5 時間攪拌し、ろ過によって触媒を除去し、残存する溶液を減圧下で濃縮した。次に、残留物を、CH₃CN (50 mL) に溶解し、これに NH₄OH 水溶液 (50 mL) を添加し、この反応液を、密封容器中で、70 °C で 6 時間加熱した。次に、これを冷却し、減圧下で濃縮し、DCM と 1 N の HCl 水とで分配した。相を分離し、水相を再度 DCM で洗浄した。次に、水相を 50% 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にし、EtOAc (2 回) で抽出した。次に、有機溶液を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、逆相 HPLC によって精製し (CH₃CN / H₂O, 0.1% TFA を含む)、所望の生成物を白色の固体として得た (2.7 g のピストン A 塩, 3 工程; 40%)。¹H NMR (300 MHz, d₃-MeOD) 7.61 (s, 1H), 7.54 (多重項, 2H), 7.32 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.50 (多重項, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.29 (多重項, 2H), 3.25 (多重項, 2H), 3.01 (多重項, 2H), 2.83 (多重項, 2H); m/z (APCI) 325 (MH⁺)。

20

30

【0222】

以下の化合物を、実施例 71 で記載されている手法に従って、2 - アミノ - 3 - (2 - アミノエチル) - 6 - {2 - [3 - (2 - フリル) フェニル] エチル} ピリミジン - 4 (3H) - オン (スキーム 6, H) と、適切な酸塩化物との反応によって製造した。

【0223】

40

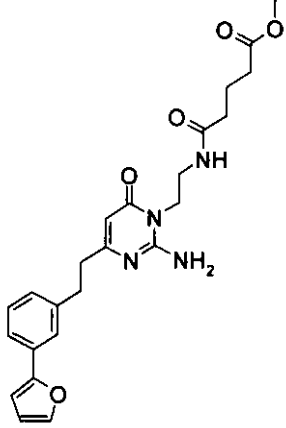
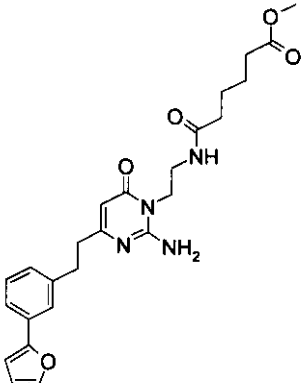
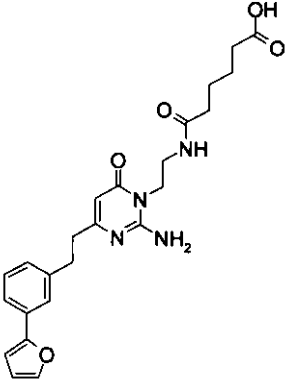
【表 1 4】

表 3

実施例	化合物	構造	¹ H NMR	m/z
72	N-{2-[2-アミノ-4-{2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル}-6-オキソピリミジン-1(6H)-イル]エチル}ブタンアミド		¹ H NMR (300 MHz, d ₃ -MeOD) δ 7.50 (多重項, 3H), 7.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.48 (多重項, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.04 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.16 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.62 (多重項, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H)	395
73	1-{2-[2-アミノ-4-{2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル}-6-オキソピリミジン-1(6H)-イル]エチル}ピロリジン-2,5-ジオン		¹ H NMR (300 MHz, d ₃ -MeOD) δ 7.51 (多重項, 3H), 7.28 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.48 (多重項, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.18 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.65 (多重項, 2H), 2.58 (s, 4H)	407
74	メチル 3-({2-[2-アミノ-4-{2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル}-6-オキソピリミジン-1(6H)-イル]エチル}アミノ)-3-オキソプロパノアート		¹ H NMR (300 MHz, d ₃ -MeOD) δ 7.50 (多重項, 3H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.49 (多重項, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.07 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.43 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.8 Hz, 2H)	425

【表 15】

(表 3 続き)

75	メチル 5-({2-[2-アミノ-4-{2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル}-6-オキソピリミジン-1(6H)-イル]エチル}アミノ)-5-オキソペンタノアート		¹ H NMR (300 MHz, d ₃ -MeOD) δ 7.50 (多重項, 3H), 7.28 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.48 (多重項, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.05 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.38 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.88 (多重項, 2H)	453
76	メチル 6-({2-[2-アミノ-4-{2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル}-6-オキソピリミジン-1(6H)-イル]エチル}アミノ)-6-オキソヘキサノアート		¹ H NMR (300 MHz, d ₃ -MeOD) δ 7.50 (多重項, 3H), 7.28 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.48 (多重項, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.05 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.38 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.67 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 2.34 (多重項, 2H), 2.20 (多重項, 2H), 1.61 (多重項, 4H)	467
77	6-({2-[2-アミノ-4-{2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル}-6-オキソピリミジン-1(6H)-イル]エチル}アミノ)-6-オキソヘキサノン酸		¹ H NMR (300 MHz, d ₃ -MeOD) δ 7.50 (多重項, 3H), 7.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.48 (多重項, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.04 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.21 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.62 (t, J = 3.5 Hz, 4H)	453

10

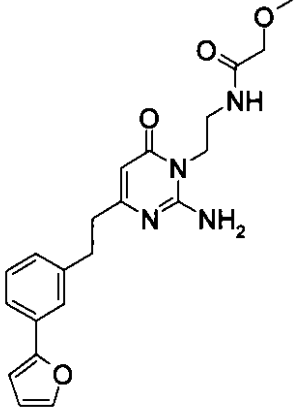
20

30

40

【表 16】

(表 3 続き)

78	N-{2-[2-アミノ-4-{2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル}-6-オキソピリミジン-1(6H)-イル]エチル}-2-メトキシアセトアミド		¹ H NMR (300 MHz, d ₃ -MeOD) δ 7.56 (多重項, 3H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.50 (多重項, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.13 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.50 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.00 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H)	397
----	--	---	---	-----

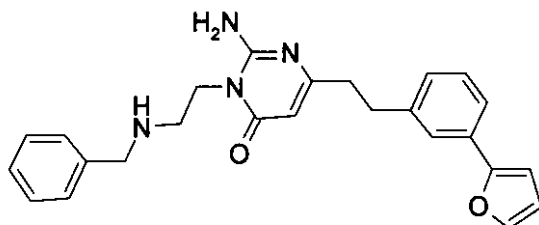
10

【0226】

実施例 79 : 2 - アミノ - 3 - [2 - (ベンジルアミノ) エチル] - 6 - { 2 - [3 - (2 - フリル) フェニル] エチル } ピリミジン - 4 (3 H) - オン

20

【化 51】



MeOH (800 mL) 中の 2 - アミノ - 3 - (2 - アミノエチル) - 6 - { 2 - [3 - (2 - フリル) フェニル] エチル } ピリミジン - 4 (3 H) - オン (スキーム 6 , H) (40 mg , 0.073 mmol) の溶液に、ベンズアルデヒド (7.7 mg , 0.073 mmol)、および Et₃N (14.7 mg , 0.145 mmol) を添加した。30 分間攪拌した後に、MeOH (200 mL) 中の NaBH₃CN (6.9 mg , 0.109 mmol) の溶液を添加し、30 分間攪拌した。この溶液を減圧下で濃縮し、逆相 HPLC によって 0.1 % TFA と共に水 / アセトニトリルを用いて精製し、所望の生成物を白色の固体として得た (6.0 mg , 0.015 mmol , 20 %)。 ¹H NMR (300. MHz, DMSO)

30

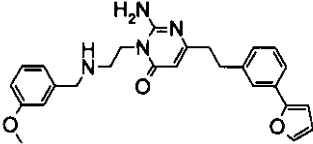
7.73 (s, 1H), 7.50 (多重項, 9H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.59 (多重項, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.18 (多重項, 5H), 3.17 (多重項, 2H), 2.92 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 8.1 Hz, 2H); m/z (APCI) 415 (MH⁺)。

40

【0227】

【表 17】

表 4

実施例	化合物	構造	¹ H NMR	m/z
80	2-アミノ-6-{2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル}-3-{2-[(3-メトキシベンジル)アミノ]エチル}ピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.71 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (多重項, 3H), 7.35 (多重項, 2H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (多重項, 3H), 6.92 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.78 (s, 8H), 2.92 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.8 Hz, 2H)	445

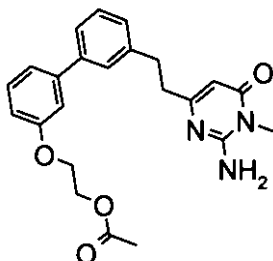
10

【0228】

実施例 81 : 2 - ({ 3 ' - [2 - (2 - アミノ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) エチル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - イル } オキシ) エチルアセテート

20

【化 52】



30

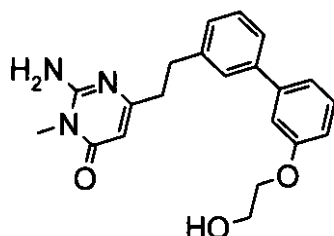
DMF (2.60 mL) 中の 2 - アミノ - 6 - [2 - (3 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イル) エチル] - 3 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オン (実施例 45) (80 mg , 0.249 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (0.0344 g , 0.2489 mmol) 、酢酸 2 - プロモエチル (0.42 mg , 0.25 mmol) を添加し、一晚撹拌した。追加の K₂CO₃ と酢酸 2 - プロモエチル (追加の 1 当量) を、出発物質が消費されるまで 6 時間毎に添加した。この混合物を、逆相 HPLC で 0.1 % TFA と共に水 / アセトニトリルを用いて精製し、所望の生成物を白色の固体として得た (24 mg , 0.059 mmol , 24 %) 。¹H NMR (300. MHz, DMSO) 7.48 (多重項, 2H), 7.36 (多重項, 2H), 7.20 (多重項, 3H), 7.06 (s, 2H), 6.95 (多重項, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.36 (多重項, 2H), 4.27 (多重項, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.94 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H); m/z (APCI) 408 (MH⁺)。

40

【0229】

実施例 82 : 2 - アミノ - 6 - { 2 - [3 ' - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - イル] エチル } - 3 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オン

【化 5 3】



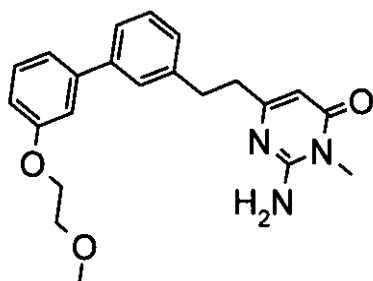
CH₃CN (0.200 mL)、H₂O (0.200 mL) 中の酢酸 2 - ({ 3' - [2 - (2 - アミノ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) エチル] - 1 , 1' - ビフェニル - 3 - イル } オキシ) エチル (実施例 8 1) (10 mg , 0.025 mmol) の溶液に、1 N の NaOH (0.0246 mL) を添加した。4 時間後に、追加の 1 N の NaOH (0.0140 mL) を添加した。この混合物を 1 N の AcOH (0.0386 mL) の添加によって中和し、逆相 HPLC によって 0.1 % TFA と共に水 / アセトニトリルを用いて精製し、所望の生成物を白色の固体として得た (7 mg , 0.019 mmol , 78 %)。¹H NMR (300. MHz, DMSO) 7.47 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.18 (多重項, 3H), 7.05 (s, 2H), 6.93 (多重項, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.06 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.94 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.8 Hz, 2H); m/z (APCI) 366 (MH⁺)。 10

【 0 2 3 0 】

20

実施例 8 3 : 2 - アミノ - 6 - { 2 - [3' - (2 - メトキシエトキシ) - 1 , 1' - ビフェニル - 3 - イル] エチル } - 3 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オン

【化 5 4】



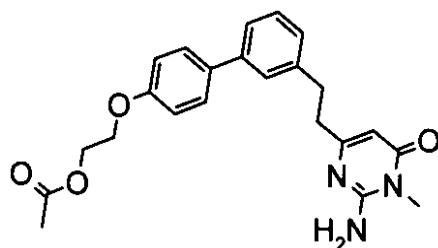
30

この化合物を、2 - ({ 3' - [2 - (2 - アミノ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) エチル] - 1 , 1' - ビフェニル - 3 - イル } オキシ) エチルアセテート (実施例 8 1) に関して記載されている方法に従って製造し (ただし、酢酸 2 - プロモエチルの代わりに 2 - プロモエチルメチルエーテルを用いた)、所望の生成物を白色の固体として得た (30 mg , 0.079 mmol , 32 %)。¹H NMR (300. MHz, DMSO) 7.47 (多重項, 2H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.18 (多重項, 3H), 7.05 (s, 2H), 6.93 (多重項, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.17 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.94 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.8 Hz, 2H); m/z (APCI) 380 (MH⁺)。 40

【 0 2 3 1 】

実施例 8 4 : 2 - ({ 3' - [2 - (2 - アミノ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) エチル] - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - イル } オキシ) エチルアセテート

【化 5 5】

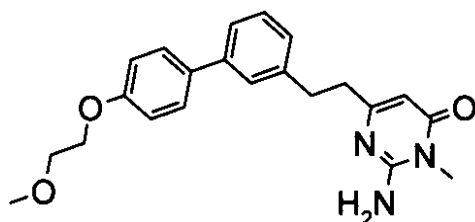


DMF (2.60 mL) 中の 2 - アミノ - 6 - [2 - (4 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イル) エチル] - 3 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オン (実施例 5 4) (0.80 g , 0.249 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (0.0344 g , 0.2489 mmol) 、 2 - プロモエチルアセタート (0.0416 g , 0.2489 mmol) を添加し、一晩撹拌した。追加の K_2CO_3 と 2 - プロモエチルアセタート (6 時間毎に 1 当量) を出発物質が消費されるまで添加した。この混合物を、逆相 HPLC で 0.1 % TFA と共に水 / アセトニトリルを用いて精製し、所望の生成物を白色の固体として得た (34.0 mg , 0.084 mmol , 34 %) 。 1H NMR (300. MHz, DMSO) 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2 H) , 7.42 (多重項, 2H) , 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H) , 7.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H) , 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 3H) , 5.53 (s, 1H) , 4.35 (多重項, 2H) , 4.23 (多重項, 2H) , 3.22 (s, 3H) , 2.92 (t, J = 7.8 Hz, 2H) , 2.60 (t, J = 7.8 Hz, 2H) , 2.05 (s, 3H) ; m/z (APCI) 408 (MH^+)。 10

【 0 2 3 2 】

実施例 8 5 : 2 - アミノ - 6 - { 2 - [4 ' - (2 - メトキシエトキシ) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 3 - イル] エチル } - 3 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オン

【化 5 6】



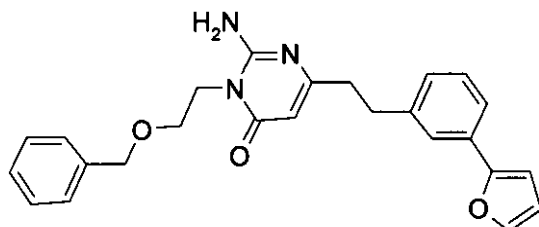
30

この化合物を、2 - ({ 3 ' - [2 - (2 - アミノ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) エチル] - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル } オキシ) エチルアセタート (実施例 8 4) に関して記載されている方法に従って製造し (ただし、酢酸 2 - プロモエチルの代わりに 2 - プロモエチルメチルエーテルを用いた) 、所望の生成物を白色の固体として得た (16.0 mg , 0.042 mmol , 17 %) 。 1H NMR (300. MHz, DMSO) 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H) , 7.42 (多重項, 2H) , 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H) , 7.14 (d, J = 7.4 Hz, 1H) , 7.03 (t, J = 7.9 Hz, 3H) , 5.53 (s, 1H) , 4.13 (t, J = 4.5 Hz, 2H) , 3.68 (t, J = 4.5 Hz, 2H) , 3.32 (s, 3H) , 3.22 (s, 3H) , 2.92 (t, J = 7.8 Hz, 2H) , 2.60 (t, J = 7.8 Hz, 2H) ; m/z (APCI) 380 (MH^+)。 40

【 0 2 3 3 】

実施例 8 6 : 2 - アミノ - 3 - [2 - (ベンジルオキシ) エチル] - 6 - { 2 - [3 - (2 - フリル) フェニル] エチル } ピリミジン - 4 (3 H) - オン

【化 5 7】



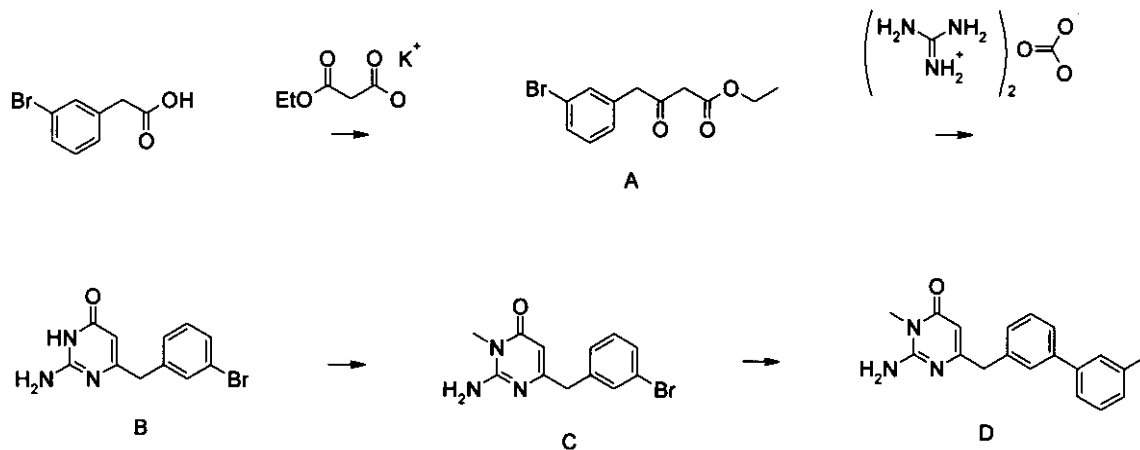
DMF (2.0 mL) 中の 2 - アミノ - 6 - { 2 - [3 - (2 - フリル) フェニル] エチル } ピリミジン - 4 (3 H) - オン (スキーム 6 , E) (60 mg , 0.21 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (30 mg , 0.21 mmol)、ベンジル - 2 - プロモエチルエーテル (46 mg , 0.21 mmol) を添加し、この混合物を室温で撹拌した。追加の K_2CO_3 (30 mg , 0.21 mmol)、ベンジル - 2 - プロモエチルエーテル (46 mg , 0.21 mmol) を添加し、出発物質が消費されるまで撹拌し続けた。この混合物を、逆相 HPLC で 0.1 % TFA と共に水 / アセトニトリルを用いて精製し、所望の生成物を白色の固体として得た (14 mg , 0.034 mmol , 16 %)。 1H NMR (300.132 MHz, DMSO) 8.05 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.31 (多重項, 6H), 7.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.15 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.62 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H); m/z (APCI) 416 (MH^+), HRMS (ES) M^+ , 測定値: 416.1959; $C_{25}H_{25}N_3O_3$ は、416.1974 を必要とする。

10

20

【 0 2 3 4 】

【化 5 8】



A

B

C

D

スキーム 7

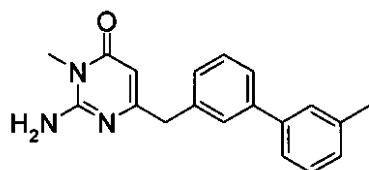
30

【 0 2 3 5 】

実施例 : 87 : 2 - アミノ - 3 - メチル - 6 - (3 ' - メチル - ビフェニル - 3 - イルメチル) - 3 H - ピリミジン - 4 - オン (スキーム 7 , D)

40

【化 5 9】



厚肉のガラスバイアルに、撹拌棒、2 - アミノ - 6 - (3 - プロモ - ベンジル) - 3 - メチル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン (スキーム 7 , C) (60 mg , 0.2 mmol)、3 - メチルフェニルボロン酸 (26 mg , 0.19 mmol)、ジクロロビス (トリフ

50

エニルホスフィン) - パラジウム (I I) (2.7 mg, 0.003 mmol)、Cs₂CO₃ (123 mg, 0.38 mmol)、および DME / H₂O / EtOH (7 : 3 : 2 - 約 5 mL) を入れた。クrimpシーリング (crimp sealed)、150 で5分間マイクロ波照射して処理した。得られた黒色のスラリーをセライトと0.7 μmのGMFフィルターでろ過し、MeOH (3 × 3 mL) で洗浄し、次に、真空中で濃縮した。得られた残留物を、RP - HPLC精製 (t_R = 11.1分) で処理した。適切な分画を遠心で蒸発させて濃縮し、表題の化合物の白色のトリフルオロ酢酸塩を得た (62 mg, 78%)。¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) 2.40 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.38-7.46 (m, 3H), 7.52-7.57 (m, 2H); m/z (APCI+) M+1 = 306.2; LCMS t_R = 1.81分。

10

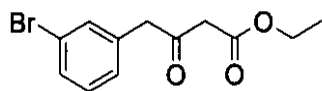
【0236】

2 - アミノ - 6 - (3 - ブロモ - ベンジル) - 3 - メチル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン (スキーム 7, C) を以下のように製造した。

【0237】

4 - (3 - ブロモフェニル) - 3 - オキソ - 酪酸エチルエステル (スキーム 7, A)

【化60】



20

周囲温度の無水アセトニトリル (100 mL) 中のマロン酸カリウム (7.42 g, 43.6 mmol) の攪拌懸濁液に、アルゴン雰囲気下で、トリエチルアミン (9.0 mL, 64.4 mmol)、および塩化マグネシウム (4.94 g, 51.9 mmol) を添加した。3時間攪拌し続け、その後、乾燥アセトニトリル (60 mL) 中での3 - ブロモフェニル酢酸 (4.47 g, 20.8 mmol) と、1, 1' - カルボニルジイミダゾール (4.04 g, 24.9 mmol) との反応の20分間前に製造した、前記と同じ溶媒 (60 mL) 中の2 - (3 - ブロモフェニル) エタン酸イミダゾリドを迅速に添加した。この反応混合物を室温で17時間攪拌させ、続いて還流下で1.5時間加熱し、その後、5 で約13% HCl水溶液 (100 mL) をゆっくり添加することによってクエンチした。透明な二相の混合物を分離し、有機層をロータリーエバポレーションで濃縮して残留物を得て、これを酢酸エチル (80 mL) で処理し、一方、水性の残部をさらに、酢酸エチル (2 × 50 mL) 中に抽出した。合わせた有機抽出物を飽和炭酸ナトリウム水溶液 (2 × 80 mL)、ブライン中 (1 × 50 mL) で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、次に、真空中で濃縮し、所望の4 - (3 - ブロモフェニル) - 3 - オキソ - 酪酸エチルエステル (スキーム 7, A) を透明な黄色の油状物として得た (5.93 g, 定量的)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.13-7.26 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 2H); m/z (ES+) M+1 = 285.0; LCMS t_R = 2.52分。

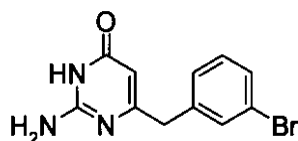
30

【0238】

2 - アミノ - 6 - (3 - ブロモ - ベンジル) - 3 H - ピリミジン - 4 - オン (スキーム 7, B)

40

【化61】



エタノール (60 mL) 中の4 - (3 - ブロモフェニル) - 3 - オキソ - 酪酸エチルエステル (スキーム 7, A) (5.93 g, 20.8 mmol) の溶液に、炭酸グアニジン (2.06 g, 11.4 mmol) を添加し、この反応液を還流下で16時間加熱した。ロー

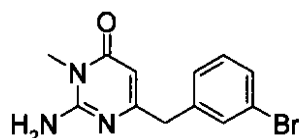
50

タリーエバポレーションで約半分の体積に濃縮し、冷却し、得られた固体をろ過によって回収し、冷エタノール（ $3 \times 10 \text{ mL}$ ）で洗浄した。沈殿を高真空下 30°C で一晚乾燥させ、表題の化合物を白色の固体として得た（ 4.8 g ， 83% ）。 $^1\text{H NMR}$ （ 300 MHz ， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 3.63（s，2H），5.49（s，1H），6.47（s，2H），7.25-7.29（m，2H），7.40-7.43（m，1H），7.45（s，1H），10.61（s，1H）； m/z （ ES^+ ） $M+1 = 280.0$ LCMS $t_R = 1.28$ 分。

【0239】

アミノ - 6 - （3 - ブロモ - ベンジル） - 3 - メチル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン（スキーム 7，C）

【化 6 2】



10

無水エタノール（ 35 mL ）中の 2 - アミノ - 6 - （3 - ブロモ - ベンジル） - 3 H - ピリミジン - 4 - オン（スキーム 7，B）（ 1.63 g ， 5.83 mmol ）の懸濁液に、固体の水酸化カリウム（ 589 mg ， 10.5 mmol ）を添加し、均一な溶液が得られるまでこれを撹拌した。ヨードメタン（ 1.31 mL ， 20.9 mmol ）を一度に（in one portion）添加し、この反応液を密封した試験管中で 78°C に 17 時間加熱した。完了後、真空で濃縮し、薄黄色の残留物を得て、フラッシュクロマトグラフィー（ SiO_2 - 40 g ；濃度勾配による溶離： 60 mL/分 で $0.5\% \text{ MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ を 3 分間、続いて $0.5 \sim 5\% \text{ MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ を 24 分間かけて）で処理し、2 - アミノ - 6 - （3 - ブロモ - ベンジル） - 3 - メチル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン（スキーム 7，C）を白色の固体として得た（ 1.3 g ， 76% ）。 $^1\text{H NMR}$ （ 300 MHz ， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 3.20（s，3H），3.58（s，2H），5.52（s，1H），7.07（s，2H），7.26（m，2H），7.41（m，1H），7.46（s，1H）； m/z （ ES^+ ） $M+1 = 294.0$ LCMS $t_R = 1.39$ 分。

20

【0240】

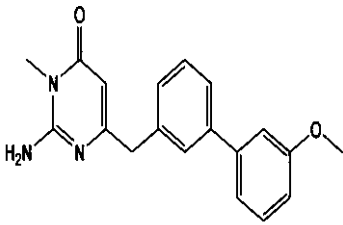
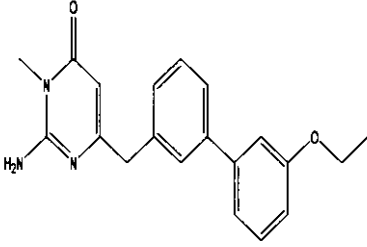
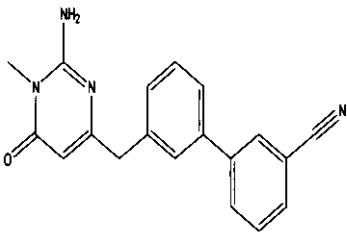
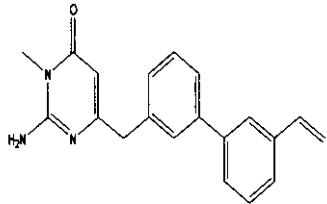
以下の化合物を、臭化アリール前駆体（スキーム 7，C）と共に適切なボロン酸を用いて、前述の実施例 87 の方法に類似した方法を用いて合成した。

【0241】

30

【表 18】

表 5

実施例	化合物名称 (Compound Namw)	構造	NMR	m/z M+1	LCMS t _R (分)
88	2-アミノ-6-(3'-メトキシ- ピフェニル-3- イルメチル)-3- メチル-3H-ピ リミジン-4-オ ン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 3.27 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 5.98 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.25 (m, 2H), 7.36 - 7.48 (m, 3H), 7.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H).	322.1 (ES+)	1.73
89	2-アミノ-6-(3'-エトキシ- ピフェニル-3- イルメチル)-3- メチル-3H-ピ リミジン-4-オ ン		¹ H NMR (300 MHz, MeOH-d ₄) δ 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 3.39 (s, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.07 (q, J = 7.0 Hz, 3H), 5.83 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.52 - 7.67 (m, 7H).	336.1 (ES+)	1.80
90	3'-(2-アミノ- 1-メチル-6-オ キソ-1,6-ジヒ ドロ-ピリミジ ン-4-イルメチ ル)-ピフェニ ル-3-カルボニ トリル		¹ H NMR (300 MHz, MeOH-d ₄) δ 3.41 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.75 (m, 4H), 7.95 - 8.00 (m, 2H).	317.1 (ES+)	1.64
91	2-アミノ-3-メ チル-6-(3'-ビ ニル-ピフェニ ル-3-イルメチ ル)-3H-ピリミ ジン-4-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 3.27 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 5.33 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 17.7, 11.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.52 (m, 4H), 7.59 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.73 (m, 2H).	318.2 (APCI+)	2.17

10

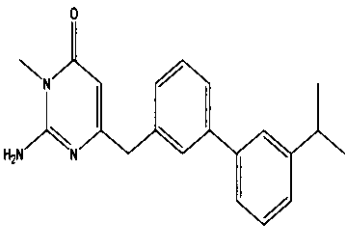
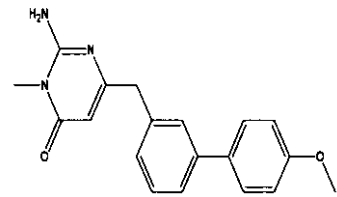
20

30

40

【表 19】

(表 5 続き)

92	2-アミノ-6-(3'-イソプロピル-ビフェニル-3-イルメチル)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 2.98 (五重項, J = 6.9 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 5.98 (s, 1H), 7.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.51 (m, 3H), 7.58 - 7.61 (m, 2H), 7.65 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H).	334.1 (APCI+)	2.33
93	2-アミノ-6-(4'-メトキシ-ビフェニル-3-イルメチル)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン		¹ H NMR (300MHz DMSO-d ₆) δ 3.22 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 5.75 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.60 (m, 3H), 7.92 (s, 2H).	322.1 (ES+)	1.71

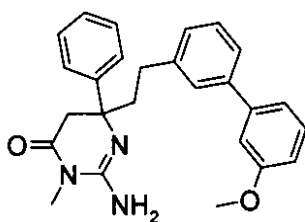
10

20

【0243】

実施例 94 : 2 - アミノ - 6 - [2 - [3 - (3 - メトキシフェニル) フェニル] エチル] - 3 - メチル - 6 - フェニル - 5 , 6 - ジヒドロ - 3 H - ピリミジン - 4 - オン

【化 6 3】



30

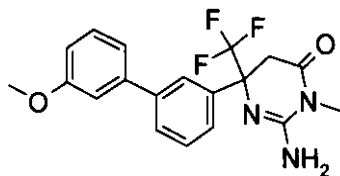
N a h m 等 , T e t . L e t t , 1 9 8 1 , 2 2 , 3 8 1 5 ~ 3 8 1 8 に従って、適切な有機金属化合物との標準的なワインレブアミド置換物質を用いて製造されたケトンを用いて、スキーム 2 に従って製造した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆/TFA-d) 2.27 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.43 (dd, J = 36.4, 16.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.94 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.36 (m, 3H), 7.47 (m, 6H); m/z (APCI+) M+1 (414); LCMS t_R = 2.37 分。

40

【0244】

実施例 95 : 2 - アミノ - 6 - [3 - (3 - メトキシフェニル) フェニル] - 3 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 3 H - ピリミジン - 4 - オン

【化 6 4】



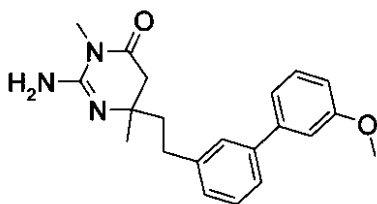
Kogon等, Leibigs Ann. Chem, 1992, 8, 879~882に記載の方法に従って臭素化剤としてNBSを用いて製造されたケトンを用いて、スキーム2に従って製造された。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆/TFA-d) 3.18 (s, 3H), 3.75 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.02 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.80-7.87 (m, 1H), 7.93 (s, 1H); m/z (APCI+) M+1 (378); LCMS t_R = 2.05分。

10

【0245】

実施例96: (R) - 2 - アミノ - 6 - [2 - (3' - メトキシ - ビフェニル - 3 - イル) - エチル] - 3 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 3 H - ピリミジン - 4 - オン

【化 6 5】



20

スキーム2に従って製造されたラセミ体の2 - アミノ - 6 - [2 - (3' - メトキシ - ビフェニル - 3 - イル) - エチル] - 3 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 3 H - ピリミジン - 4 - オン (実施例25の表題の化合物) 165mgをメタノールに溶解し、鏡像異性体を、分取用超臨界流体クロマトグラフィー (分取用SFC) システム (保持時間: 3.78分) で以下の条件を用いて分離した: 21 × 250mmのキラルパックAS-H (Chiral Pak AS-H) 5ミクロンカラム、50.0mL / 分、15 : 85 (0.5%ジメチルエチルアミンを含むメタノール) : 超臨界二酸化炭素、UV - 260nm。ジーンバック・エバポレーター (Genevac evaporator) で生成物分画から溶媒を除去し、ろう状の固体を得た。次に、この固体をアジレント (Agilent) のRP - HPLC (保持時間: 15.58分) で精製した。合わせた精製した分画を凍結乾燥し、表題の化合物を白色の粉末として得た (0.036g, 22%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO) 1.36 (s, 3H), 1.93 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 14.7 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.95 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 2H), m/z (APCI+) M+1 (352);

30

LC RT 1.98分、分析用キラルSCF RT 4.36分間、>99% ee 条件: 4.6 × 250mmのキラルパックAS-H 5ミクロンカラム、2.20mL / 分、15 : 85 (0.5%ジメチルエチルアミンを含むメタノール) : 超臨界二酸化炭素、UV - 260nm。

40

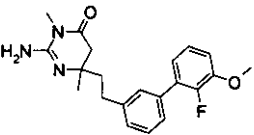
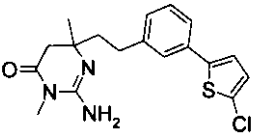
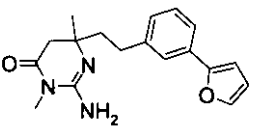
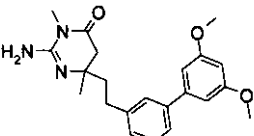
【0246】

以下の化合物を、上述の実施例94および95方法に類似した方法を用いて、適切な出発物質を用いて合成した。

【0247】

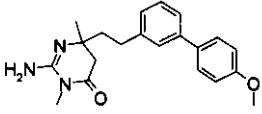
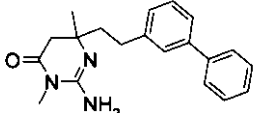
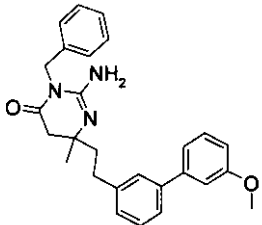
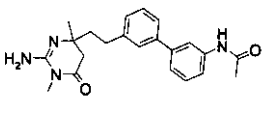
【表 20】

表6

実施例	化合物	構造	NMR	m/z M+1 (イオン化)	LC t _R (分)
97	2-アミノ-6-[2-(2'-フルオロ-3'-メトキシ-ビフェニル-3-イル)-エチル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ -/TFA-d): δ 1.35 (s, 3H), 1.92 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.65 - 2.74 (m, 2H), 2.81 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.99 - 7.07 (m, 1H), 7.13 - 7.31 (m, 3H), 7.33 - 7.44 (m, 3H)	370 (APCI+)	1.90
98	2-アミノ-6-{2-[3-(5-クロロチオフェン-2-イル)-フェニル]-エチル}-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ -/TFA-d): δ 1.36 (s, 3H), 1.92 (t, J = 14.9 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 16.8 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 7.14 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.39 (m, 2H), 7.42 - 7.51 (m, 2H)	362 (ES+)	1.97
99	2-アミノ-6-[2-(3-フラン-2-イル-フェニル)-エチル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ -/TFA-d): δ 1.36 (s, 3H), 1.92 (t, J = 14.4 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 6.59 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.72 (d, J = 1.1 Hz, 1H)	312 (ES+)	1.71
100	2-アミノ-6-[2-(3',5'-ジメトキシ-ビフェニル-3-イル)-エチル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ -/TFA-d): δ 1.36 (s, 3H), 1.93 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.66 - 2.75 (m, 2H), 2.82 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 6.52 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.55 (m, 2H)	382 (APCI+)	1.94

【表 2 1】

(表 6 続き)

101	2-アミノ-6-[2-(4'-メトキシ-ビフェニル-3-イル)-エチル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ -TFA-d): δ 1.36 (s, 3H), 1.93 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.82 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H)	352 (APCI+)	1.97
102	2-アミノ-6-(2-ビフェニル-3-イル-エチル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ -TFA-d): δ 1.37 (s, 3H), 1.94 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.52 (m, 5H), 7.55 (s, 1H), 7.66 (d, J = 21.2 Hz, 2H)	322 (ES+)	1.82
103	2-アミノ-3-ベンジル-6-[2-(3'-メトキシ-ビフェニル-3-イル)-エチル]-6-メチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ -TFA-d): δ 1.37 (s, 3H), 1.82 - 1.92 (m, 2H), 2.56 - 2.77 (m, 2H), 3.02 (dd, J = 28.0, 16.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 5.09 (dd, J = 21.1, 16.6 Hz, 2H), 6.96 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.33 (m, 8H), 7.34 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.53 (m, 2H)	428 (APCI+)	2.34
104	N-{3'-[2-(2-アミノ-1,4-ジメチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル)-エチル]-ビフェニル-3-イル}-アセトアミド		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ -TFA-d): δ 1.36 (s, 3H), 1.93 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.82 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 7.21 - 7.50 (m, 7H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H)	379 (ES+)	1.72

10

20

30

40

【表 2 2】

(表 6 続き)

105	2-アミノ-6-[2-(3'-ヒドロキシメチル-ビフェニル-3-イル)-エチル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ -/TFA-d): δ 1.37 (s, 3H), 1.94 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 16.7 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.58 (m, 6H), 7.61 (s, 1H)	352 (ES+)	1.50
106	2-アミノ-6-メチル-6-ナフタレン-2-イル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ -/TFA-d): δ 1.76 (s, 3H), 3.22 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.68 (m, 3H), 7.84 - 8.04 (m, 4H)	254 (APCI+)	1.48
107	2-アミノ-3-ベンジル-6-[2-(3-ブromoフェニル)-エチル]-6-メチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ -/TFA-d): δ 1.34 (s, 3H), 1.76 - 1.85 (m, 2H), 2.55 - 2.68 (m, 2H), 2.99 (dd, J = 27.2, 16.2 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 - 7.45 (m, 8H)	400 (APCI+)	2.14
108	2-アミノ-6-[2-(4'-メタンスルホニル-ビフェニル-3-イル)-エチル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ -/TFA-d): δ 1.36 (s, 3H), 1.94 (t, J = 14.6 Hz, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.82 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H)	400 (APCI+)	1.75
109	2-アミノ-6-[2-(3',4'-ジメトキシ-ビフェニル-3-イル)-エチル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ -/TFA-d): δ 1.36 (s, 3H), 1.92 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.82 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 9.0 Hz, 12H)	382 (APCI+)	1.87

10

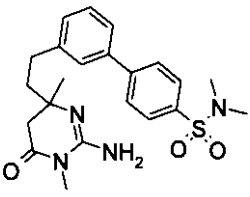
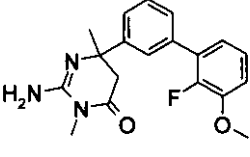
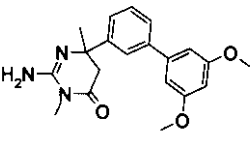
20

30

40

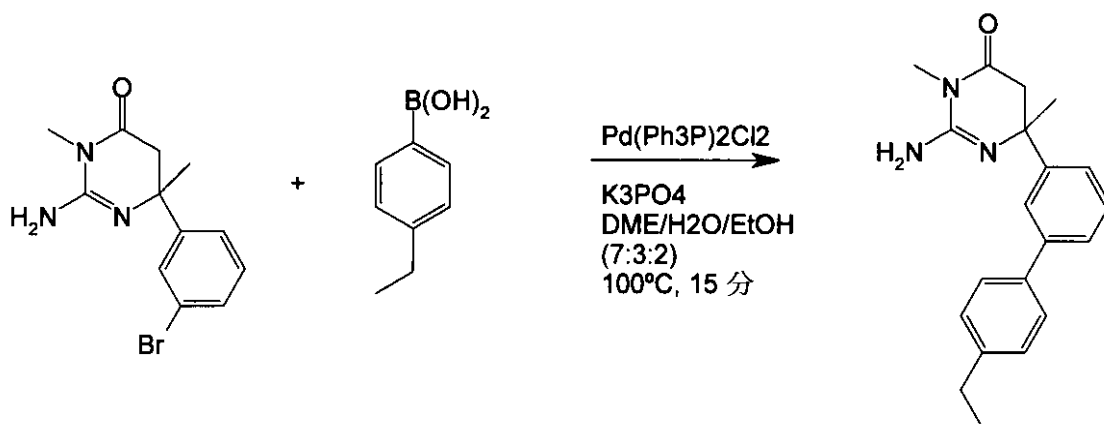
【表 2 3】

(表 6 続き)

110	3'-[2-(2-アミノ-1,4-ジメチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリミジン-4-イル)-エチル]-ビフェニル-4-スルホン酸ジメチルアミド		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ -/TFA-d): δ 1.36 (s, 3H), 1.94 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.63 - 2.77 (m, 8H)	429 (APCI+)	1.92
111	2-アミノ-6-(2'-フルオロ-3'-メトキシ-ビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ -/TFA-d): δ 1.68 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.21 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 7.01 - 7.10 (m, 1H), 7.14 - 7.28 (m, 2H), 7.43 - 7.59 (m, 4H)	342 (APCI+)	1.88
112	2-アミノ-6-(3',5'-ジメトキシ-ビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ -/TFA-d): δ 1.69 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.21 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 6H), 6.56 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.71 (m, 2H)	354 (APCI+)	1.90

【 0 2 5 1 】

【 化 6 6 】



スキーム 8

【 0 2 5 2 】

実施例 113: 2-アミノ-6-(4'-エチルビフェニル-3-イル)-3,6-ジ

10

20

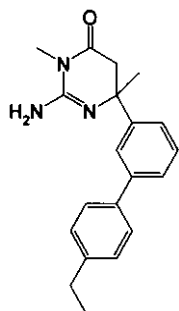
30

40

50

メチル - 5 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 (3 H) - オン

【化 6 7】



10

表題の化合物を、スキーム 8 に示される方法に従って製造した。1, 2 - ジメトキシエタン / 水 / エタノール (7 : 3 : 2 v / v) 2 mL 中の 2 - アミノ - 6 - (3 - プロモフェニル) - 3 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 (3 H) - オン (50 mg , 0.169 mmol) の溶液を、4 - エチルフェニルボロン酸 (51 mg , 0.338 mmol)、リン酸カリウム (90 mg , 0.39 mmol)、および二塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (12 mg , 0.017 mmol) の混合物に添加した。得られた混合物を 100 で 15 分間加熱し、次に、室温に冷した。パラジウムの捕捉剤として Si - T A A c O H 樹脂 (シリサイクル (S i l i c y c l e) , 100 mg) を添加し、得られた混合物を 1 時間攪拌し、次にろ過した。ジーンバック HT - 4 で揮発成分を蒸発させ、残留物を、MS 接続 LCMS によって精製し [ウォーターズ (W a t e r s) のエクステラ (E x t e r r a) カラム、30 x 100 mm、5 μ、2.5 mM 炭酸アンモニウムで緩衝化した 12 ~ 88 % アセトニトリル / 水で、52 mL / 分で溶離]、表題の化合物をオフホワイト色の固体として得た。(23 mg , 43 %)。¹H NMR (500.132 MHz, DMSO-d₆) 7.66 (s, 1H), 7.62-7.56 (m, 3H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 3.55 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.66 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

20

【 0 2 5 3 】

以下の表 7 に記載の化合物を、上述の実施例 1 1 3 の方法に類似した方法を用いて適切な利用可能なボロン酸を用いて合成した。

30

【表 2 4】

表 7

実施例	化合物		NMR	m/z M+1 (イオン化)	LC t _R (分)
114	2-アミノ-6-(2'-エチル ビフェニル-3-イル)- 3,6-ジメチル-5,6-ジヒ ドロピリミ ジン- 4(3H)-オン		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ, 8.13 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 3H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.49 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.52 - 2.47 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	321	6.04
115	2-アミノ-6-(3-イソキノ リン-5-イル フェニル)- 3,6-ジメチル-5,6-ジヒ ドロピリミ ジン- 4(3H)-オン		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ, 9.43 (s, 1H), 8.51 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.80 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 3H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.32 - 3.27 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)	345	3.56
116	2-アミノ- 3,6-ジメチル-6-[3'- (1H-ピラゾ ール-1-イル) ビフェニル-3-イ ル]-5,6-ジ ヒドロピリ ミジン- 4(3H)-オン		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ, 8.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 3H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.56 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.61 - 6.59 (m, 1H), 3.59 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.21 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.10 (s, 2H), 1.70 (s, 3H)	359	5.37
117	2-アミノ-6-(4'-イソプ ロポキシビ フェニル-3- イル)-3,6- ジメチル- 5,6-ジヒド ロピリミジ ン-4(3H)- オン		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ, 7.63 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.67 (七重項, J = 5.1 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 6H)	351	6.1

10

20

30

40

【表 2 5】

(表 7 続き)

118	2-アミノ-6-(3'-エトキシビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ, 7.68 (s, 1H), 7.63 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.36 (t, J = 6.6 Hz, 3H)	337	5.82
119	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-[2'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル]-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ, 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.61 (s, 3H)	361	5.82
120	2-アミノ-6-(2'-クロロビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ, 7.66 - 7.38 (m, 8H), 3.08 (s, 3H), 1.65 (s, 3H)	327	5.67
121	2-アミノ-6-(2'-フルオロビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ, 7.58 - 7.49 (m, 4H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 3.49 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.66 (s, 3H)	311	5.41
122	2-アミノ-6-(2'-メトキシビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ, 7.50 (s, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.47 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.63 (s, 3H)	323	5.49

【表 2 6】

(表 7 続き)

123	2-アミノ-6-(2'-エトキシビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ, 7.58 (s, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.38 - 7.27 (m, 3H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H)	337	5.8
124	2-アミノ-6-(4'-エトキシビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ, 7.64 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.08 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.35 (t, J = 6.9 Hz, 3H)	337	5.81
125	2-アミノ-6-(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ, 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.08 (m, 5H), 3.48 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.64 (s, 3H)	321	6.04
126	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-[3'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル]-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ, 8.02 - 7.98 (m, 2H), 7.80 - 7.77 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)	361	6.13
127	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-[4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル]-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ, 7.91 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)	361	6.26

10

20

30

40

【表 27】

(表 7 続き)

128	2-アミノ-6-[3',5'-ビス(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 1.71 (s, 3H)	429	6.83
129	2-アミノ-6-(4'-tert-ブチルビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.65 (s, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 3H), 7.53 - 7.48 (m, 3H), 7.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)	349	6.84
130	2-アミノ-6-(3',4'-ジメトキシビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.64 - 7.58 (m, 3H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.55 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.67 (s, 3H)	353	5.05
131	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-(4'-フェノキシビフェニル-3-イル)-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.71 (s, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)	385	6.66
132	2-アミノ-6-(2',4'-ジメトキシビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.45 (s, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.61 (s, 3H)	353	5.49

【表 28】

(表 7 続き)

133	2-アミノ-6-[3-(1-ベンゾフラン-2-イル)フェニル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ. 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 1.69 (s, 3H)	333	5.93
134	2-アミノ-6-[3-(1,3-ベンゾジ옥ソール-5-イル)フェニル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ. 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.46 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.65 (s, 3H)	337	5.34
135	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-[3'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-3-イル]-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ. 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.68 - 7.61 (m, 3H), 7.52 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)	377	6.29
136	2-アミノ-6-[3'-(ヒドロキシメチル)ビフェニル-3-イル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ. 7.68 (s, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 3.56 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)	323	4.48
137	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-[3-(1-ナフチル)フェニル]-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ. 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 3H), 7.54 - 7.48 (m, 3H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.65 (s, 3H)	343	6.09

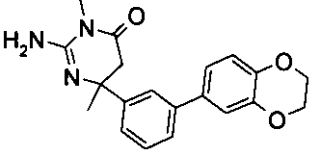
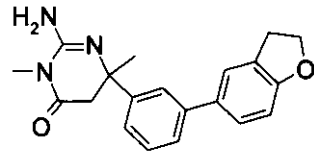
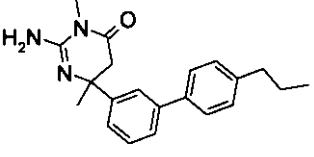
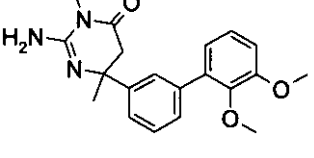
【表 2 9】

(表 7 続き)

138	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-(1,1':3',1''-テルフェニル-3-イル)-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		^1H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.88 (s, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 3H), 7.72 - 7.63 (m, 3H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 3H), 7.42 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.63 (s, 3H)	369	6.57
139	2-アミノ-6-[4'-(ベンジルオキシ)ビフェニル-3-イル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		^1H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.65 - 7.57 (m, 4H), 7.50 - 7.44 (m, 3H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.56 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.67 (s, 3H)	399	6.66
140	2-アミノ-6-[3'-(ベンジルオキシ)ビフェニル-3-イル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		^1H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 3H), 7.45 - 7.34 (m, 5H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.57 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)	399	6.64
141	2-アミノ-6-(4'-ブチルビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		^1H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.66 - 2.61 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (五重項, J = 7.6 Hz, 2H), 1.33 (五重項, J = 7.6 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	349	6.97

【表 30】

(表 7 続き)

142	2-アミノ-6-[3-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシ-6-イル)フェニル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.62 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 10H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 4H), 3.56 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)	351	5.34
143	2-アミノ-6-[3-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)フェニル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.62 (s, 1H), 7.57 - 7.54 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.66 (s, 3H)	335	5.36
144	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-(4'-プロピルビフェニル-3-イル)-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.64 (qt, J = 7.4 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H)	335	6.61
145	2-アミノ-6-(2',3'-ジメトキシビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.51 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.15 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.59 - 3.50 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 1.60 (s, 3H)	353	5.32

10

20

30

40

【表 3 1】

(表 7 続き)

146	3'-(2-アミノ-1,4-ジメチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)ビフェニル-3-カルボン酸		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ. 8.19 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)	337	4.7
147	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-(3-チアントレン-1-イルフェニル)-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ. 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 1.69 (s, 3H)	431	6.79
148	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-(1,1':2',1''-テルフェニル-3-イル)-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ. 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 4H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 3H), 3.23 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.69 (s, 3H)	369	6.37
149	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-[3-(2-チエニル)フェニル]-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ. 7.67 (s, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.56 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.67 (s, 3H)	299	5.21
150	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-[3-(3-チエニル)フェニル]-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ. 7.89 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.57 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 1.60 (s, 3H)	299	4.94

【表 3 2】

(表 7 続き)

151	2-アミノ-6-(3',5'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ, 7.65 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.55 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 1.67 (s, 3H)	321	6.24
152	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-[3-(2-ナフチル)フェニル]-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ, 8.21 (s, 1H), 8.05 - 7.94 (m, 3H), 7.89 - 7.79 (m, 2H), 7.70 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.42 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 1.56 (s, 3H)	343	6.28
153	2-アミノ-6-[4'-(ヒドロキシメチル)ビフェニル-3-イル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ, 7.70 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 4H), 4.54 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.54 (s, 3H)	323	4.4
154	2-アミノ-6-[3-(2-フリル)フェニル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ, 7.77 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.63 - 6.60 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.56 (s, 3H)	283	4.95
155	2-アミノ-6-(4'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ, 7.61 (s, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 3H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)	309	4.53

10

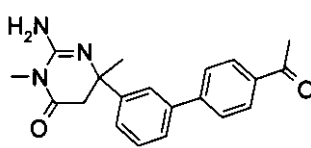
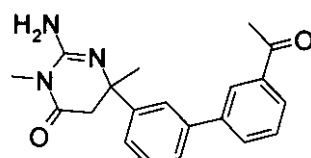
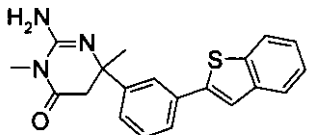
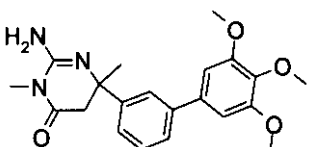
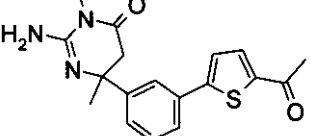
20

30

40

【表 3 3】

(表 7 続き)

156	6-(4'-アセチルビフェニル-3-イル)-2-アミノ-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ. 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.55 (s, 3H)	335	5.03
157	6-(3'-アセチルビフェニル-3-イル)-2-アミノ-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ. 8.14 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.53 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.63 (s, 3H)	335	5.08
158	2-アミノ-6-[3-(1-ベンゾチエン-2-イル)フェニル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ. 8.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 3H), 3.56 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)	349	6.22
159	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-(3',4',5'-トリメトキシビフェニル-3-イル)-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ. 7.64 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 3.13 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 1.63 (s, 3H)	383	5.14
160	6-[3-(5-アセチル-2-チエニル)フェニル]-2-アミノ-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ. 7.99 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.65 (s, 3H)	341	4.9

10

20

30

40

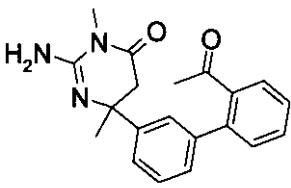
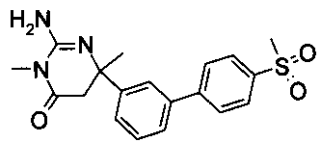
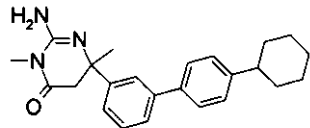
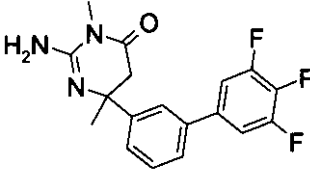
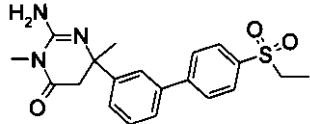
【表 3 4】

(表 7 続き)

161	2-アミノ-6-(3'-フルオロ-1,1':4',1''-テルフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.13 MHz, DMSO) δ 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 2H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 3H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 3.60 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 1.69 (s, 3H)	387	6.79
162	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-(3-ピリジン-3-イルフェニル)-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.92 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.67 (s, 3H)	294	2.63
163	2-アミノ-6-[3-(1-ベンゾチエン-3-イル)フェニル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 8.12 - 8.07 (m, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 5H), 3.08 (s, 3H), 1.59 (s, 3H)	349	6.11
164	3'-(2-アミノ-1,4-ジメチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)ビフェニル-3-カルボニトリル		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.52 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.33 - 3.27 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.61 (s, 3H)	318	5.22
165	3'-(2-アミノ-1,4-ジメチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)ビフェニル-4-カルボニトリル		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 1.66 (s, 3H)	318	5.19

【表 3 5】

(表 7 続き)

166	6-(2'-アセチルビフェニル-3-イル)-2-アミノ-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.40 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)	335	4.97
167	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-[4'-(メチルスルホニル)ビフェニル-3-イル]-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.21 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)	371	4.99
168	2-アミノ-6-(4'-シクロヘキシルビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.65 (s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 3H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 3H), 3.55 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 1.84 - 1.78 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.50 - 1.33 (m, 4H), 1.30 - 1.22 (m, 3H)	375	7.45
169	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-(3',4',5'-トリフルオロビフェニル-3-イル)-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.78 (s, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.31 - 3.28 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.83 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H)	347	6
170	2-アミノ-6-[4'-(エチルスルホニル)ビフェニル-3-イル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.131 MHz, DMSO) δ 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.65 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	385	4.64

10

20

30

40

【表 3 6】

(表 7 続き)

171	2-アミノ-6-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.64 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.33 - 3.28 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.81 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H)	339	4.59
172	2-アミノ-6-(4'-ヒドロキシ-3',5'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.131 MHz, DMSO) δ 7.58 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.37 (s, 3H)	337	5.19
173	2-アミノ-6-(2'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.131 MHz, DMSO) δ 7.35 (s, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 2H), 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.58 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H)	309	4.88
174	2-アミノ-6-(3'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.66 (s, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.26 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.79 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H)	309	4.7
175	5-[3-(2-アミノ-1,4-ジメチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)フェニル]チオフェン-2-カルボニトリル		¹ H NMR (500.131 MHz, DMSO) δ 8.03 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.81 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H)	324	5.16

【表 3 7】

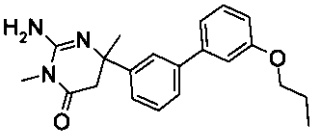
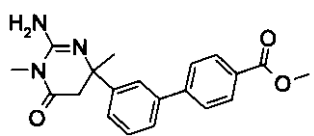
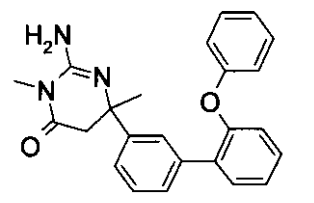
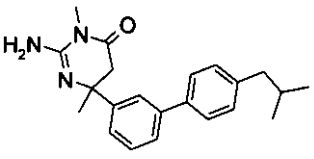
(表 7 続き)

176	N-[3'-(2-アミノ-1,4-ジメチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)ビフェニル-4-イル]アセトアミド		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.72 - 7.65 (m, 4H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.80 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.44 (s, 3H)	350	4.44	10
177	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-{3-[1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル]フェニル}-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 8.22 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.84 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H)	472	6.66	20
178	2-アミノ-6-[3-(3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジオキセピン-7-イル)フェニル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.131 MHz, DMSO) δ 7.67 (s, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.81 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 1.44 (s, 3H)	365	5.52	30
179	2-アミノ-6-[3-(6-エトキシ-2-ナフチル)フェニル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 8.11 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.83 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H)	387	6.68	40

【 0 2 6 7 】

【表 3 8】

(表 7 続き)

180	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-(3'-プロポキシビフェニル-3-イル)-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.131 MHz, DMSO) δ 7.85 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 3H), 7.33 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.95 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.91 (六重項, J = 7.3 Hz, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	351	6.39
181	メチル 3'-(2-アミノ-1,4-ジメチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)ビフェニル-4-カルボキシラート		#N/A	351	5.47
182	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-(2'-フェノキシビフェニル-3-イル)-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.59 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 6H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.89 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H)	385	6.42
183	2-アミノ-6-(4'-イソブチルビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.61 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.29 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 2.72 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.78 (七重項, J = 6.7 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 0.80 (d, J = 6.8 Hz, 6H)	349	7.01

10

20

30

40

【表 3 9】

(表 7 続き)

184	2-アミノ-6-[2'-(ベンジルオキシ)ビフェニル-3-イル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.63 (s, 1H), 7.44 - 7.26 (m, 10H), 7.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.91 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H)	399	6.59
185	メチル 3'-(2-アミノ-1,4-ジメチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)ビフェニル-3-カルボキシレート		¹ H NMR (500.131 MHz, DMSO) δ 7.96 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.61 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.24 (s, 3H)	351	5.45
186	ベンジル 3'-(2-アミノ-1,4-ジメチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)ビフェニル-3-カルボキシレート		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.34 (m, 7H), 5.41 (s, 2H), 3.16 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.82 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H)	427	6.72
187	2-アミノ-6-(2'-メトキシ-5'-メチルビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.131 MHz, DMSO) δ 3.04 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.83 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 7.39 - 7.29 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H)	337	5.89

10

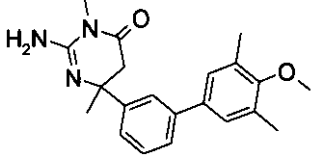
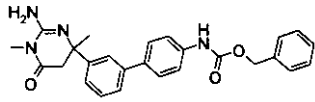
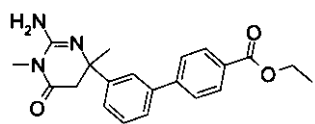
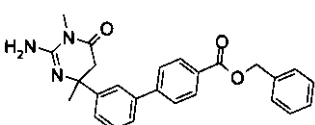
20

30

40

【表 40】

(表 7 続き)

188	2-アミノ-6-(4'-メトキシ-3',5'-ジメチルピフェニル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		$^1\text{H NMR}$ (500.132 MHz, DMSO) δ 7.66 (s, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.29 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.07 - 2.97 (m, 4H), 2.82 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.30 (s, 6H), 1.45 (s, 3H)	351	6
189	ベンジル [3'-(2-アミノ-1,4-ジメチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)ピフェニル-4-イル]カルバマート		$^1\text{H NMR}$ (500.131 MHz, DMSO) δ 7.69 (s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 5H), 7.50 - 7.34 (m, 7H), 5.18 (s, 2H), 3.04 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.83 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H)	442	6.44
190	エチル 3'-(2-アミノ-1,4-ジメチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)ピフェニル-4-カルボキシラート		$^1\text{H NMR}$ (500.132 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.83 - 7.78 (m, 3H), 7.59 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.07 - 2.97 (m, 4H), 2.84 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H)	365	5.91
191	ベンジル 3'-(2-アミノ-1,4-ジメチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)ピフェニル-4-カルボキシラート		$^1\text{H NMR}$ (500.131 MHz, DMSO) δ 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.71 - 7.65 (m, 3H), 7.45 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 6H), 7.24 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 4H), 2.69 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H)	427	6.79

10

20

30

40

【表 4 1】

(表 7 続き)

192	N-[3'-(2-アミノ-1,4-ジメチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)ビフェニル-2-イル]メタンスルホンアミド		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.52 (s, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 6H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.86 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)	386	4.66
193	3'-(2-アミノ-1,4-ジメチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)-N-(tert-ブチル)ビフェニル-2-スルホンアミド		¹ H NMR (500.131 MHz, DMSO) δ 7.99 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.73 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.72 (s, 9H)	428	5.8
194	2-アミノ-6-[3-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)フェニル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.22 - 7.14 (m, 3H), 7.00 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.78 - 2.73 (m, 4H), 2.55 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)	312	4.53
195	N-[3'-(2-アミノ-1,4-ジメチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)ビフェニル-3-イル]アセトアミド		¹ H NMR (500.131 MHz, DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 3H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.08 - 3.00 (m, 4H), 2.87 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.49 (s, 3H)	350	4.62

10

20

30

40

【表 4 2】

(表 7 続き)

196	2-アミノ-6-(2',6'-ジクロロビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 6.94 - 6.91 (m, 1H), 2.92 - 2.76 (m, 4H), 1.23 (s, 3H)	361	5.95
197	2-アミノ-6-(3'-クロロ-2'-フルオロビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.131 MHz, DMSO) δ 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.04 - 2.96 (m, 4H), 2.83 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H)	345	5.98
198	2-アミノ-6-(4'-ブトキシ-3'-クロロビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.83 - 7.77 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.13 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.91 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.85 (五重項, J = 7.0 Hz, 2H), 1.59 (六重項, J = 7.4 Hz, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H)	399	7.19
199	[3'-(2-アミノ-1,4-ジメチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)ビフェニル-3-イル]ホルムアミド		-	308	

【 0 2 7 2 】

【表 4 3】

(表 7 続き)

200	2-アミノ-6-[3-(2-フルオロピリジン-3-イル)フェニル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.24 (dd, J = 27.2, 3.9 Hz, 1H), 8.08 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.97 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H)	312	4.44
201	2-アミノ-6-(3'-ブromo-2'-エトキシ-5'-メチルビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.67 - 7.51 (m, 1H), 7.49 - 7.28 (m, 4H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 3.48 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.0 Hz, 3H)	429	6.75
202	2-アミノ-6-[3-(2-エトキシ-1-ナフチル)フェニル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.131 MHz, DMSO) δ 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 4H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 2H), 3.07 - 2.95 (m, 4H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.22 - 1.11 (m, 3H)	387	6.48
203	2-アミノ-6-[4'-(ベンジルオキシ)-2'-フルオロビフェニル-3-イル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.131 MHz, DMSO) δ 7.78 (s, 1H), 7.64 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 3H), 7.54 - 7.39 (m, 7H), 5.33 (s, 2H), 3.16 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.93 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H)	417	6.86

【 0 2 7 3 】

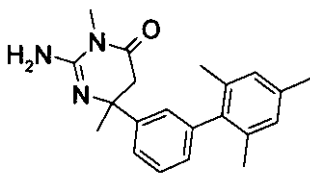
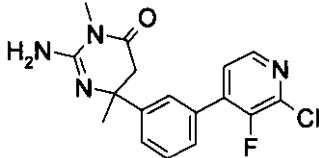
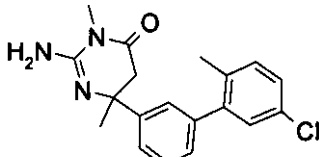
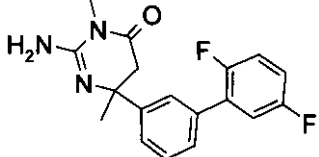
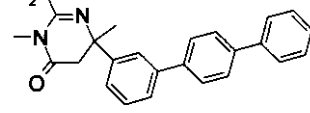
【表 4 4】

(表 7 続き)

204	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-[2'-(モルホリン-4-イルメチル)ビフェニル-3-イル]-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.131 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.54 - 7.39 (m, 6H), 5.33 (s, 2H), 3.16 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.93 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H)	392	3.12
205	3'-(2-アミノ-1,4-ジメチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)-3-フルオロビフェニル-4-カルバルデヒド		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 7.94 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.86 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H)	339	5.21
206	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-[4'-(トリメチルシリル)ビフェニル-3-イル]-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.131 MHz, DMSO) δ 7.54 (s, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 4H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 4H), 2.64 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.12 (s, 9H)	365	7.27
207	2-アミノ-6-(3'-ブトキシビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.62 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 4H), 2.70 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 1.65 (五重項, J = 7.2 Hz, 0H), 1.43 - 1.32 (m, 5H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 0H)	365	6.86

【表 4 5】

(表 7 続き)

208	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-(2',4',6'-トリメチルピフェニル-3-イル)-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		^1H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 6.91 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.73 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.42 (s, 3H)	335	6.51
209	2-アミノ-6-[3-(2-クロロ-3-フルオロピリジン-4-イル)フェニル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン			346	5.1
210	2-アミノ-6-(5'-クロロ-2'-メチルピフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		^1H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.60 - 7.50 (m, 3H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.90 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.54 (s, 3H)	341	6.31
211	2-アミノ-6-(2',5'-ジフルオロピフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.53 - 7.35 (m, 3H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.82 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H)	329	5.58
212	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-(1,1':4',1''-テルフェニル-3-イル)-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		^1H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.82 - 7.71 (m, 7H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.46 - 7.43 (m, 2H), 7.40 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.84 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H)	369	6.73

10

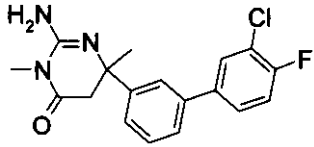
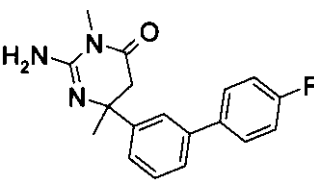
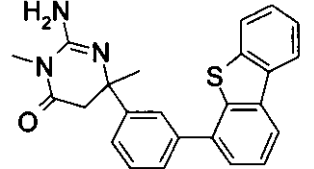
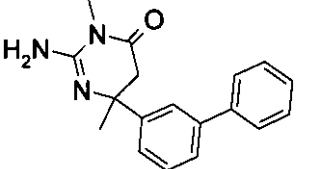
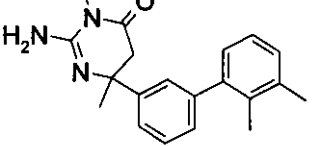
20

30

40

【表 4 6】

(表 7 続き)

213	2-アミノ-6-(3'-クロロ-4'-フルオロビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 8.9, 9.3 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.60 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.22 (s, 3H)	345	6.06
214	2-アミノ-6-(4'-フルオロビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン			311	5.56
215	2-アミノ-6-(3-ジベンゾ[b,d]チエン-4-イルフェニル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン			399	6.72
216	2-アミノ-6-ビフェニル-3-イル-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		^1H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.51 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 3H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 7.16 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.61 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.24 (s, 3H)	293	5.2
217	2-アミノ-6-(2',3'-ジメチルビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		^1H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 3H), 6.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.87 - 2.78 (m, 4H), 2.62 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)	321	6.06

10

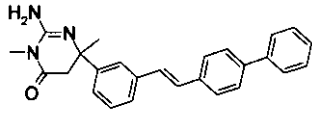
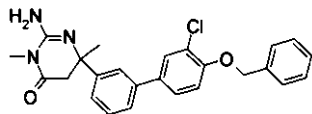
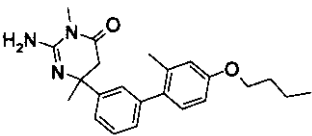
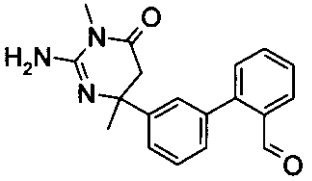
20

30

40

【表 4 7】

(表 7 続き)

218	2-アミノ-6-{3-[(E)-2-ビフェニル-4-イルピニル]フェニル}-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン			395	7.21
219	2-アミノ-6-[4'-(ベンジルオキシ)-3'-クロロビフェニル-3-イル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.65 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 3H), 7.36 - 7.22 (m, 6H), 5.18 (s, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 4H), 2.71 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H)	433	7.05
220	2-アミノ-6-(4'-ブトキシ-2'-メチルビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.39 - 7.33 (m, 3H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.07 - 2.95 (m, 4H), 2.80 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.71 (五重項, J = 7.0 Hz, 1H), 1.50 - 1.41 (m, 6H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H)	379	7.05
221	3'-(2-アミノ-1,4-ジメチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)ビフェニル-2-カルバルデヒド		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 9.58 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 3H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.57 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H)	321	4.97

10

20

30

40

【表 4 8】

(表 7 続き)

222	2-アミノ-6-(3'-ブromo-2'-イソプロポキシ-5'-メチルビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.79 (七重項, J = 6.4 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.75 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H)	443	6.92
223	3'-(2-アミノ-1,4-ジメチル-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)ビフェニル-4-カルボキサミド		¹ H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 3.20 - 3.09 (m, 4H), 2.95 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H)	336	3.93
224	2-アミノ-6-(3',5'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.99 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 3H), 7.01 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 4H), 2.60 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 1.21 (s, 3H)	329	5.76
225	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-[3-(1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300.132 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.75 - 7.57 (m, 2H), 7.41 - 7.27 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 3.07 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.87 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H)	283	3.62
226	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-(3-キノリン-5-イルフェニル)-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300.132 MHz, DMSO) δ 8.94 (s, 1H), 8.28 - 8.00 (m, 3H), 7.83 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.32 (m, 5H), 3.14 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.91 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H)	344	3.43

10

20

30

40

【表 4 9】

(表 7 続き)

227	2-アミノ-6-(2',5'-ジメトキシビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (600.134 MHz, CDCl ₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.05 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.21 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.96 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H)	353	5.28
228	2-アミノ-6-(3'-クロロビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.52 (s, 3H), 3.27 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.97 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.38 (m, 8H), 8.31 (s, 1H)	328	5.76
229	2-アミノ-6-(4'-クロロビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.31 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.48 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.28 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.05 - 2.93 (m, 4H), 1.53 (s, 3H)	328	6.42
230	2-アミノ-6-(3'-ブromo-2'-プトキシ-5'-メチルビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロピリミジン-4(3H)-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 3.41 (t, J = 3.2 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.92 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.37 (五重項, J = 3.3 Hz, 2H), 1.14 (五重項, J = 3.8 Hz, 2H), 0.65 (t, J = 3.7 Hz, 3H)	458	7.17

【0279】

以下の表に記載の化合物を、実施例 29 の表題の化合物の臭化アリール前駆体と共に適切なボロン酸を用いて、上述の実施例 36 の方法に類似した方法を用いて合成した。

10

20

30

40

【表 5 0】

表 8

実施例	名称	構造	m/z	NMR データ
231	2-アミノ-6-[2-[3-(2-アミノフェニル)フェニル]エチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン		321	(300 MHz, DMSO) δ 8.55 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.2
232	2-アミノ-3-メチル-6-[2-[3-(p-トリル)フェニル]エチル]-3H-ピリミジン-4-オン		320	(400 MHz, DMSO) δ 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.93 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7
233	2-アミノ-3-メチル-6-[2-[3-(m-トリル)フェニル]エチル]-3H-ピリミジン-4-オン		320	(400 MHz, DMSO) δ 7.47 - 7.40 (m, 4H), 7.36 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.94 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H)
234	2-アミノ-3-メチル-6-[2-[3-(o-トリル)フェニル]エチル]-3H-ピリミジン-4-オン		320	(400 MHz, DMSO) δ 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 4H), 7.13 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 7.03 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.92 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H)
235	2-アミノ-6-[2-[3-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]フェニル]エチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン		336	(400 MHz, DMSO) δ 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 7.47 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 4H), 7.39 (d, J = 9.6 Hz, 5H), 7.35 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 4.54 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 3.22 (s, 4H), 2.9

10

20

30

40

【表 5 1】

(表 8 続き)

236	2-アミノ-6-[2-[3-(4-エチルスルホニルフェニル)フェニル]エチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン		398	(400 MHz, DMSO) δ 7.93 (d, J = 2.8 Hz, 4H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.31 (q, J = 10.5 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.96 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.62 (t, J =
237	2-アミノ-6-[2-[3-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]フェニル]エチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン		336	(400 MHz, DMSO) δ 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 7.20 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 7.04 (s, 2H), 5.52 (s, 1H), 4.37 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.20 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.91 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.58
238	2-アミノ-6-[2-[3-(4-ヒドロキシ-2-メチル-フェニル)フェニル]エチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン		336	(300 MHz, DMSO) δ 8.13 (s, 1H), 7.32 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.92 (t, J = 7.8 Hz, 2H),
239	2-アミノ-6-[2-[3-(4-メトキシ-2-メチル-フェニル)フェニル]エチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン		350	(300 MHz, DMSO) δ 8.13 (s, 2H), 7.34 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.86 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.93 (t, J
240	2-アミノ-6-[2-[3-(5-クロロ-2-チエニル)フェニル]エチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン		346	(300 MHz, DMSO) δ 7.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 7.36 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.91 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.5 Hz, 2H)

10

20

30

40

【表 5 2】

(表 8 続き)

241	6-[2-[3-(5-アセチル-2-チエニル)フェニル]エチル]-2-アミノ-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン		354	(300 MHz, DMSO) δ 8.13 (s, 2H), 7.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.93 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 6
242	2-アミノ-6-[2-[3-[4-(メトキシメチル)フェニル]フェニル]エチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン		350	(300 MHz, DMSO) δ 7.61 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.94 (t, J = 7.8 Hz, 2
243	4-[3-[2-(2-アミノ-1-メチル-6-オキソ-1H-ピリミジン-4-イル)エチル]フェニル]ベンズアミド		349	(300 MHz, DMSO) δ 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.95 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J =
244	2-アミノ-3-メチル-6-[2-[3-(2-メチルスルホニルフェニル)フェニル]エチル]-3H-ピリミジン-4-オン		384	(300 MHz, DMSO) δ 8.13 (s, 1H), 8.01 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 5.53 (s, 1H),
245	2-アミノ-3-メチル-6-[2-[3-(5-キノリル)フェニル]エチル]-3H-ピリミジン-4-オン		357	(300 MHz, DMSO) δ 8.93 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.04 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.98 (t

10

20

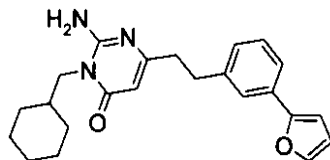
30

40

【 0 2 8 2 】

実施例 246 : 2 - アミノ - 3 - (シクロヘキシルメチル) - 6 - [2 - [3 - (2 - フリル) フェニル] エチル] - 3 H - ピリミジン - 4 - オン

【化 6 8】



N' - (4 - { 2 - [3 - (2 - フリル) フェニル] エチル } - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 2 - イル) - N , N - ジメチルイミドホルムアミド (スキーム 6 , F) (4 0 m g) の溶液を、DMF (3 0 0 μ L) に溶解した。この混合物を 5 5 に加熱し、これに、炭酸水素カリウム (1 0 0 m g)、および臭化シクロヘキシルメチル (1 0 0 μ L) を 2 4 時間かけて少しずつ添加した。冷却した混合物に、アセトニトリル (1 0 0 μ L)、および濃水酸化アンモニウム水 (3 0 0 μ L) を添加した。この混合物を密封した試験管中で 8 0 に加熱した。冷却した溶液を H C l の添加によって中和し、分取用逆相 H P L C によって精製し、所望の生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た (6 . 7 m g)。¹H NMR (300 MHz, DMSO) 8.23 (s, 4H), 7.73 (s, 5H), 7.58-7.52 (m, 12H), 7.33 (t, J = 7.7 Hz, 7H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 6H), 6.90 (s, 6H), 6.60-6.58 (m, 6H), 5.73 (s, 5H), 3.74 (d, J = 7.6 Hz, 23H), 2.94 (t, J = 7.8 Hz, 14H), 2.71 (t, J = 7.7 Hz, 13H), 1.65-1.51 (m, 36H), 1.11 (s, 16H), 1.01-0.93 (m, 16H); m/z 378.2。

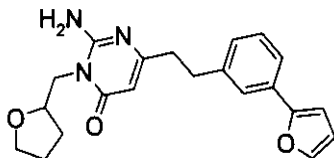
10

【 0 2 8 3 】

20

実施例 2 4 7 : 2 - アミノ - 6 - [2 - [3 - (2 - フリル) フェニル] エチル] - 3 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) - 3 H - ピリミジン - 4 - オン

【化 6 9】



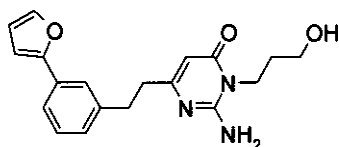
この物質を、実施例 2 4 6 で記載されている手法に従って製造した (ただし、臭化シクロヘキシルメチルの代わりに臭化テトラヒドロフルフリルを用いた)。続いて、分取用逆相クロマトグラフィーで精製したところ、所望の生成物に、約 1 0 % の不純物である対応するイソシトシン 4 - オキソエーテルが含まれていた。¹H NMR (300 MHz, DMSO) 7.73 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.16-3.59 (m, 4H), 2.93 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.97-1.53 (m, 4H); m/z 366.1。

30

【 0 2 8 4 】

実施例 2 4 8 : 2 - アミノ - 6 - [2 - [3 - (2 - フリル) フェニル] エチル] - 3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 H - ピリミジン - 4 - オン

【化 7 0】



この物質を、実施例 2 4 6 で記載されている手法に従って製造した (ただし、臭化シクロヘキシルメチルの代わりに 1 - プロモ - 3 - (テトラヒドロピラニルオキシ) プロパンを用いた)。DMF ジメチルアセタールの脱保護の後 (記載した水酸化アンモニウムを使用)、この混合物を 6 M の H C l で希釈し、テトラヒドロピランの脱保護が完了するまでインキュベートした。この混合物を中和し、分取用逆相 H P L C によって精製し、所望の生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO) 8.02 (s, 1H), 7.

40

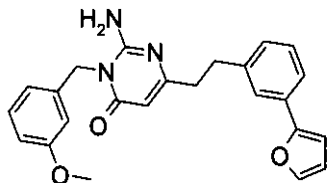
50

74 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.34 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.60-6.58 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.90 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.74-1.65 (m, 2H); m/z 340.1。

【 0 2 8 5 】

実施例 2 4 9 : 2 - アミノ - 6 - [2 - [3 - (2 - フリル) フェニル] エチル] - 3 - [(3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 H - ピリミジン - 4 - オン

【 化 7 1 】



10

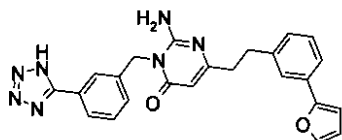
この物質を、実施例 2 4 6 に記載の手法に従って製造した（ただし、臭化シクロヘキシルメチルの代わりに臭化 3 - メトキシベンジルを用いた）。¹H NMR (300 MHz, DMSO) 7.87 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.86-6.81 (m, 2H), 6.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.60-6.58 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.95 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 7.7 Hz, 2H); m/z 402.2。

20

【 0 2 8 6 】

実施例 2 5 0 : 2 - アミノ - 6 - [2 - [3 - (2 - フリル) フェニル] エチル] - 3 - [[3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル] メチル] - 3 H - ピリミジン - 4 - オン

【 化 7 2 】



30

反応管に、3 - [[2 - アミノ - 4 - [2 - (3 - フラン - 2 - イル - フェニル) - エチル] - 6 - オキソ - 6 H - ピリミジン - 1 - イルメチル] - ベンゾニトリル (5 6 . 6 mg , 0 . 1 2 6 mmol)、DMF (1 . 4 mL)、Na N₃ (1 3 1 mg , 2 . 0 0 7 mmol)、NH₄Cl (1 2 8 mg , 2 . 3 8 3 mmol)を添加し、1000 オイルバス中で2時間加熱した。冷却した反応液をろ過し、分取用逆相クロマトグラフィーによって精製し、トリフルオロ酢酸塩として生成物を得た (1 5 mg , 0 . 0 3 4 mmol , 2 7 %)。¹H NMR (300 MHz, DMSO) 7.95-7.92 (m, 4H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.97 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 8.0 Hz, 2H)。m/z (AP Cl⁺) M+1 (440.0); t_R 2.17分。

40

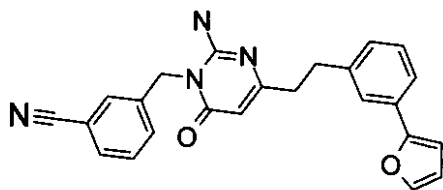
【 0 2 8 7 】

3 - [[2 - アミノ - 4 - [2 - (3 - フラン - 2 - イル - フェニル) - エチル] - 6 - オキソ - 6 H - ピリミジン - 1 - イルメチル] - ベンゾニトリルを以下のように製造した。

【 0 2 8 8 】

実施例 2 5 1 : 3 - [[2 - アミノ - 4 - [2 - (3 - フラン - 2 - イル - フェニル) - エチル] - 6 - オキソ - 6 H - ピリミジン - 1 - イルメチル] - ベンゾニトリル

【化 7 3】



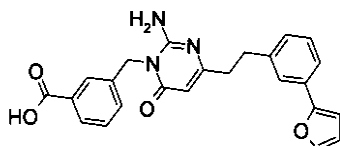
この物質を、以下の実施例 2 5 2 に記載の手法に従って製造した（ただし、3 - プロモメチル - 安息香酸メチルエステルの代わりに 3 - プロモメチル - ベンゾニトリル（58.2 mg, 0.297 mmol）を用いた）。分取用逆相 HPLC で精製し、生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た（67.6 mg, 0.171 mmol, 58%）。¹H NMR (300 MHz, DMSO) 7.77-7.73 (m, 3H), 7.68 (s, 2H), 7.59-7.48 (m, 4H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.96 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.7 Hz, 2H). m/z (APCI) M (396.9); t_R 2.36 分。

10

【0 2 8 9】

実施例 2 5 2 : 3 - [[2 - アミノ - 4 - [2 - [3 - (2 - フリル) フェニル] エチル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリミジン - 1 - イル] メチル] 安息香酸

【化 7 4】



20

反応管に、3 - [[2 - アミノ - 4 - [2 - [3 - (2 - フリル) フェニル] エチル] - 6 - オキソ - 6 H - ピリミジン - 1 - イル] メチル] 安息香酸メチルエステル（43 mg, 0.100 mmol）、THF（0.46 mL）、水（0.23 mL）、LiOH（4.6 mg, 0.110 mmol）を添加し、室温で撹拌した。1 時間後、追加の LiOH（4.6 mg, 0.110 mmol）を添加し、反応液を一晩撹拌した。この混合物を 1 N - HCl を用いて pH 1 ~ 2 にし、分取用逆相クロマトグラフィーによって精製し、トリフルオロ酢酸塩として生成物を得た（7 mg, 0.017 mmol, 17%）。¹H NMR (300 MHz, DMSO) d 7.83 (s, 2H), 7.73 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.33 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.95 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.6 Hz, 2H); m/z (APCI+) M+1(416.1); t_R 2.17 分。

30

【0 2 9 0】

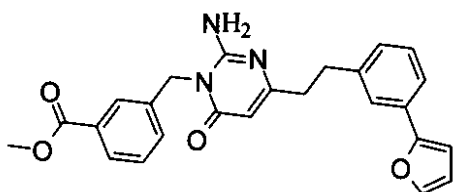
3 - [[2 - アミノ - 4 - [2 - [3 - (2 - フリル) フェニル] エチル] - 6 - オキソ - 6 H - ピリミジン - 1 - イル] メチル] 安息香酸メチルエステルを以下のように製造した。

40

【0 2 9 1】

実施例 2 5 3 : 3 - [[2 - アミノ - 4 - [2 - [3 - (2 - フリル) フェニル] エチル] - 6 - オキソ - 6 H - ピリミジン - 1 - イル] メチル] 安息香酸メチルエステル

【化 7 5】



50

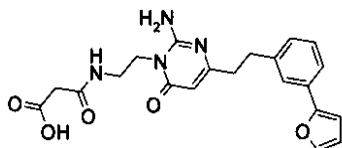
反応管中の、N' - (4 - { 2 - [3 - (2 - フリル) フェニル] エチル } - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 2 - イル) - N , N - ジメチルイミドホルムアミド (1 0 0 m g , 0 . 2 9 7 m m o l) の D M F (2 m L) 溶液に、炭酸カリウム (4 1 m g , 0 . 2 9 7 m m o l) 、 3 - プロモメチル - 安息香酸メチルエステル (6 8 m g , 0 . 2 9 7 m m o l) を添加し、室温で一晩撹拌した。この反応混合物に、アセトニトリル (0 . 3 0 m L) 、 および濃水酸化アンモニウム (0 . 9 0 m L) を添加し、80 のオイルバス中で4時間加熱した。冷却した溶液を H C l の添加によって中和し、分取用逆相 H P L C によって精製し、トリフルオロ酢酸塩として生成物を得た (5 0 m g , 0 . 1 1 7 m m o l , 3 9 %) 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) 7.86 (s, 2H), 7.73 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.58-7.46 (m, 6H), 7.34 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.94 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 10.1 Hz, 2H), m/z (APCI+) M+1 (430.0); t_R 2.44分。

10

【 0 2 9 2 】

実施例 2 5 4 : 3 - [2 - [2 - アミノ - 4 - [2 - [3 - (2 - フリル) フェニル] エチル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリミジン - 1 - イル] エチルアミノ] - 3 - オキソ - プロパン酸

【 化 7 6 】



20

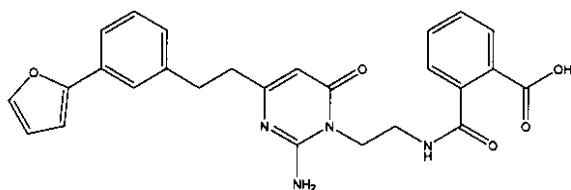
D M F (0 . 5 m L) 中の 2 - アミノ - 3 - (2 - アミノエチル) - 6 - { 2 - [3 - (2 - フリル) フェニル] エチル } ピリミジン - 4 (3 H) - オン (3 0 m g のビス T F A 塩 , 0 . 0 5 4 m m o l) の撹拌溶液に、E t ₃ N (0 . 0 2 3 m L , 0 . 1 7 m m o l) 、続いてメチル - 3 - クロロ - 3 - オキソプロピオナート (0 . 0 0 6 m L , 0 . 0 5 4 m m o l) を添加した。この反応液を30分間撹拌し、その間に、さらなる E t ₃ N およびメチル - 3 - クロロ - 3 - オキソプロピオナートを添加して、この反応を促進して完了させた。次に、1 N の N a O H 水溶液 (1 m L) を添加し、反応液を1時間撹拌し、その後、1 N の H C l で中和し、逆相 H P L C によって精製し、所望の生成物を白色の固体として得た (T F A 塩として 1 0 m g , 3 5 %) 。 (300 MHz, MeOH) 7.59-7.53 (m, 3H), 7.33 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.51-6.49 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.12 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.03-2.98 (m, 2H), 2.84; m/z 411.2

30

【 0 2 9 3 】

実施例 2 5 5 : 2 - [2 - [2 - アミノ - 4 - [2 - [3 - (2 - フリル) フェニル] エチル] - 6 - オキソ - 1 H - ピリミジン - 1 - イル] エチルカルバモイル] 安息香酸

【 化 7 7 】



40

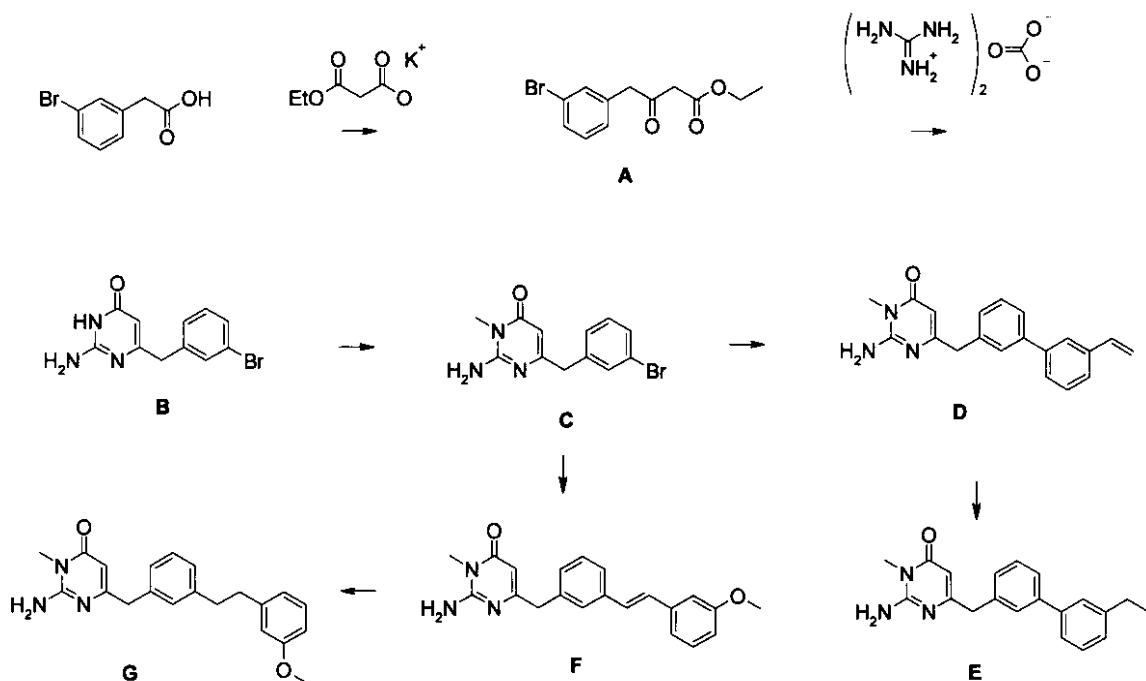
反応管中で、2 - アミノ - 3 - (2 - アミノエチル) - 6 - { 2 - [3 - (2 - フリル) フェニル] エチル } ピリミジン - 4 (3 H) - オン (3 0 m g のビス T F A 塩 , 0 . 0 5 4 m m o l) 、フタル酸水素メチル (1 1 m g , 0 . 0 6 0 m m o l) 、および H O B t (8 m g , 0 . 0 6 0 m m o l) を混合し、D M F (1 m L) に溶解させた。トリエチルアミン (0 . 0 2 4 m L , 0 . 1 8 m m o l) 、次に、E D C I . H C l (1 2 m g , 0

50

. 0 6 5 m m o l) を添加し、この反応液を一晩撹拌した。1 N の N a O H 水 (0 . 5 m L) を添加し、反応液を週末にわたり撹拌させた。次に、これをわずかに塩基性になるまで濃 H C l を用いて中和し、逆相 H P L C によって精製し、所望の生成物を固体として得た (T F A 塩として 1 2 m g , 3 8 %) 。 (300 M H z , M e O H) 7.99-7.96 (m , 1 H) , 7.64-7.52 (m , 5 H) , 7.44-7.41 (m , 1 H) , 7.30 (t , J = 7.7 H z , 1 H) , 7.15 (d , J = 7.8 H z , 1 H) , 6.75 (d , J = 3.3 H z , 1 H) , 6.51-6.49 (m , 1 H) , 5.88 (s , 1 H) , 4.25 (t , J = 6.6 H z , 2 H) , 3.60 (t , J = 6.8 H z , 2 H) ; m / z 473.2。

【 0 2 9 4 】

【 化 7 8 】



スキーム 9

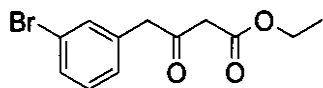
【 0 2 9 5 】

スキーム 9 中の前駆化合物を以下のように製造した。

【 0 2 9 6 】

4 - (3 - ブロモフェニル) - 3 - オキソ - 酪酸エチルエステル (スキーム 9 , A)

【 化 7 9 】



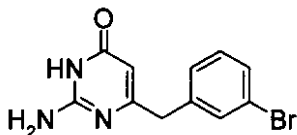
周囲温度の無水アセトニトリル (1 0 0 m L) 中のマロン酸カリウム (7 . 4 2 g , 4 3 . 6 m m o l) の撹拌懸濁液に、アルゴン雰囲気下で、トリエチルアミン (9 . 0 m L , 6 4 . 4 m m o l) 、および塩化マグネシウム (4 . 9 4 g , 5 1 . 9 m m o l) を添加した。3 時間撹拌し続け、その後、乾燥アセトニトリル (6 0 m L) 中の 3 - ブロモフェニル酢酸 (4 . 4 7 g , 2 0 . 8 m m o l) と、1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール (4 . 0 4 g , 2 4 . 9 m m o l) との反応の 2 0 分前に製造された、前記と同じ溶媒 (6 0 m L) 中の 2 - (3 - ブロモフェニル) エタン酸イミダゾリドを迅速に添加した。この反応混合物を室温で 1 7 時間撹拌し、続いて還流下で 1 . 5 時間加熱し、その後、5 % H C l 水溶液 (1 0 0 m L) をゆっくり添加することによってクエンチした。透明な二相混合物を分離し、有機層を残留物が得られるまでロータリーエバポレーションで濃縮し、この残留物を酢酸エチル (8 0 m L) で処理し、一方、残留した水層を、さらに酢酸エチル (2 × 5 0 m L) に抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和炭酸ナトリウム水溶液

(2 × 80 mL)、およびブライン(1 × 50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、真空で濃縮し、所望の4-(3-プロモフェニル)-3-オキソ-酪酸エチルエステル(スキーム100, A)を透明な黄色の油として得た(5.93 g, 定量的)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.13-7.26 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 2H); m/z (ES+) M+1 = 285.0; t_R = 2.52分。

【0297】

2-アミノ-6-(3-プロモ-ベンジル)-3H-ピリミジン-4-オン(スキーム9, B)

【化80】



10

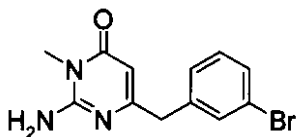
エタノール(60 mL)中の4-(3-プロモフェニル)-3-オキソ-酪酸エチルエステル(スキーム9, A)(5.93 g, 20.8 mmol)の溶液に、炭酸グアニジン(2.06 g, 11.4 mmol)を添加し、この反応液を還流下で16時間加熱した。ロータリーエバポレーションでもとの体積の約半分まで濃縮し、冷却し、得られた固体を、ろ過によって回収し、冷エタノールで洗浄した(3 × 10 mL)。沈殿を高真空下30で一晩乾燥させ、表題の化合物を白色の固体として得た(4.8 g, 83%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 3.63 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 10.61 (s, 1H); m/z (ES+) M+ = 280.0; HPLC t_R = 2.28分。

20

【0298】

アミノ-6-(3-プロモ-ベンジル)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン(スキーム9, C)

【化81】



30

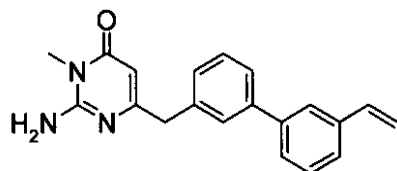
無水エタノール(35 mL)中の2-アミノ-6-(3-プロモ-ベンジル)-3H-ピリミジン-4-オン(スキーム9, B)(1.63 g, 5.83 mmol)の懸濁液に、固体の水酸化カリウム(589 mg, 10.5 mmol)を添加し、これを均一な溶液が得られるまで撹拌した。ヨードメタン(1.31 mL, 20.9 mmol)を一度に添加し、この反応液を密封管中で78に17時間加熱した。完了後、真空で濃縮して薄黄色の残留物を得て、フラッシュクロマトグラフィー処理でDCM中の0.5~5% MeOHで溶離して、2-アミノ-6-(3-プロモ-ベンジル)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン(スキーム100, C)を白色の固体として得た(1.3 g, 76%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 3.20 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 5.52 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.46 (s, 1H); m/z (ES+) M+ = 294.0; HPLC t_R = 1.39分。

40

【0299】

2-アミノ-3-メチル-6-(3'-ビニル-ピフェニル-3-イルメチル)-3H-ピリミジン-4-オン(スキーム9, D)

【化 8 2】



厚肉のガラスバイアルに、攪拌棒、2 - アミノ - 6 - (3 - プロモ - ベンジル) - 3 - メチル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン (スキーム 9 , C) (1 2 0 m g , 0 . 2 m m o l)、3 - ビニルフェニルボロン酸 (4 6 m g , 0 . 3 9 m m o l)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (I I) (約 6 m g , 0 . 0 0 6 m m o l)、 Cs_2CO_3 (2 4 6 m g , 0 . 7 6 m m o l)、および DME / H_2O / EtOH (7 : 3 : 2 ; 5 m L) を入れた。バイアルをクリンプシールし、1 5 0 ° で 5 分間マイクロ波照射して処理した。得られた黒色のスラリーをろ過し、メタノール (3 × 3 m L) で洗浄し、次に、真空中で濃縮した。次に、得られた残留物を、逆相 HPLC で精製した。適切な分画を遠心蒸発で濃縮した表題の化合物の白色のトリフルオロ酢酸塩を得た (6 2 m g , 3 5 %)。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 /TFA- d) 3.27 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 5.33 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 17.7, 11.0 Hz, 1H), 7.36-7.52 (m, 4H), 7.59 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 7.72-7.73 (m, 2H); m/z (APCI+) M+1 = 318.2; t_R = 2.17分。

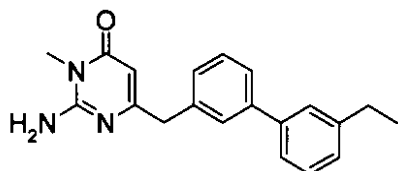
10

20

【 0 3 0 0】

実施例 2 5 7 : 2 - アミノ - 6 - (3 ' - エチル - ビフェニル - 3 - イルメチル) - 3 - メチル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン (スキーム 9 , E)

【化 8 3】



ガラス製の反応容器に、エタノール (1 m L) 中のパラジウム (活性炭に 1 0 % 担持 , 約 5 m g , 約 2 5 % w / w)、および 2 - アミノ - 3 - メチル - 6 - (3 ' - ビニル - ビフェニル - 3 - イルメチル) - 3 H - ピリミジン - 4 - オン (スキーム 9 , D) (2 1 m g , 0 . 0 7 m m o l) を入れ、次に、2 7 ° 5 分間、水素 (h y d r i g e n) (4 0 p s i) で処理した。得られた黒色のスラリーをろ過し、エタノール (3 × 3 m L) で洗浄し、次に、真空中で一晩濃縮し、表題の化合物を無色のフィルム状物として得た (1 8 m g , 8 2 %)。¹H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.68 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 5.67 (s, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.28-7.48 (m, 6H); m/z (ES+) M+1 = 320.2; t_R = 1.88分。

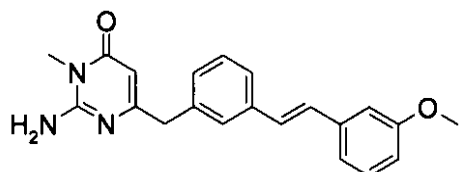
30

【 0 3 0 1】

実施例 2 5 8 : 2 - アミノ - 6 - { 3 - [(E) - 2 - (3 - メトキシ - フェニル) - ビニル] - ベンジル } - 3 - メチル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン (スキーム 9 , F)

40

【化 8 4】



厚肉のガラスバイアルに、攪拌棒、2 - アミノ - 6 - (3 - プロモ - ベンジル) - 3 - メチル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン (スキーム 9 , C) (1 3 0 m g , 0 . 4 4 m m o l)、3 - ビニルアニソール (8 9 m g , 0 . 6 6 m m o l)、トリス (ジベンジリデン

50

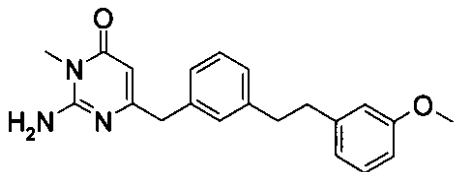
アセトン)ジパラジウム(0)(8mg, 0.009mmol)、トリ-t-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート(10mg, 0.035mmol)、N,N-ジシクロヘキシルメチルアミン(104mg, 0.53mmol)、および無水1,4-ジオキサン(2mL)を入れた。この反応バイアルを密封し、マイクロ波照射で、150℃で1時間処理した。得られたスラリーをろ過し、メタノール(3×3mL)で洗浄し、次に、真空中で濃縮した。得られた残留物を、逆相による精製(35分かけて13~50%アセトニトリル)で処理した。適切な分画を遠心蒸発で濃縮し、表題の化合物の白色のトリフルオロ酢酸塩(148mg, 73%)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆/TFA-d) 3.29 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.87 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.36 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H); m/z (ES+) M+1 = 348.2; t_R = 1.87分。

10

【0302】

実施例259: 2-アミノ-6-{3-[2-(3-メトキシ-フェニル)-エチル]-ベンジル}-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン(スキーム9, G)

【化85】



20

ガラス製のエンデバー(Endeavor(C))反応容器に、酢酸エチル/エタノール(1:4、5mL)中のパラジウム(活性炭に10%担持, 約9mg, 約10%w/w)、および2-アミノ-6-{3-[2-(3-メトキシ-フェニル)-ビニル]-ベンジル}-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン(実施例258, スキーム9, F)(98mg, 0.28mmol)を入れ、次に、水素(40psi)で27℃で20分間処理した。得られた黒色のスラリーをろ過し、エタノール(3×3mL)で洗浄し、次に、真空中で濃縮した。得られた残留物を、逆相HPLC精製(35分かけて13~55%アセトニトリル)で処理した。適切な分画を遠心蒸発で濃縮し、表題の化合物の白色のトリフルオロ酢酸塩(48mg, 37%)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆/TFA-d) 2.52 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 2.87 (app s, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 6.72-6.79 (m, 3H), 7.14-7.30 (m, 5H); m/z (ES+) M+1 = 350.1; t_R = 2.18分。

30

【0303】

以下の表10に記載の化合物を、臭化アリール前駆体(スキーム9, C)と共に適切なアリールオレフィンを用いて、上述の実施例258の方法(スキーム9, F)に類似した方法を用いて合成した。

【表 5 3】

表 10

実施例	名称	構造	NMR	m/z M+1 (イオン化)
266	2-アミノ-3-メチル-6-[3-((E)-スチリル)-ベンジル]-3H-ピリミジン-4-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) 3.29 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 7.25 - 7.31 (m, 4H), 7.37 - 7.41 (m, 3H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.61 (m, 3H).	318.2 (ES+)
267	2-アミノ-6-{3-[(E)-2-(4-メトキシフェニル)-ビニル]-ベンジル}-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 3.28 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 5.94 (s, 1H), 6.92 - 6.98 (m, 2H), 7.07 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.24 (m, 2H), 7.33 - 7.38 (m, 2H), 7.49 - 7.57 (m, 3H).	348.1 (ES+)
268	2-アミノ-3-メチル-6-[3-((E)-3-メチルペンタ-1-エニル)-ベンジル]-3H-ピリミジン-4-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.38 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.16 - 2.25 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 6.19 (dd, J = 16.1, 7.7 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.31 (m, 2H), 7.41 (s, 1H).	298.1 (ES+)
269	2-アミノ-3-メチル-6-[3-((E)-4-メチルペンタ-1-エニル)-ベンジル]-3H-ピリミジン-4-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.71 (五重項, J = 6.6 Hz, 1H), 2.08 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 6.25 - 6.34 (m, 1H), 6.38 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.32 (m, 2H), 7.40 (s, 1H).	298.1 (ES+)

【 0 3 0 4 】

以下の表 1 1 に記載の化合物を、前駆体として、適切なベンジルスチリル類似体（例えば表 1 0 を参照）を用いて、上述の実施例 2 5 9 の方法（スキーム 9 , G）に類似した方法を用いて合成した。

10

20

30

40

【表 5 4】

表 11

実施例	化合物	構造	NMR	m/z M+1 (イオン化)
270	2-アミノ-3-メチル-6-(3-フェネチル-ベンジル)-3H-ピリミジン-4-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 2.88 (大体(app) s, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 7.16 - 7.26 (m, 9H).	320.1 (ES+)
271	2-アミノ-3-メチル-6-[3-(2-ピリジン-4-イル-エチル)-ベンジル]-3H-ピリミジン-4-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 3.02 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 7.19 - 7.32 (m, 4H), 7.97 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 8.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H).	321.2 (ES+)
272	2-アミノ-3-メチル-6-[3-(3-メチル-ペンチル)-ベンジル]-3H-ピリミジン-4-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.16 (app 五重項, J = 3.4 Hz, 1H), 1.30 - 1.41 (m, 3H), 1.57 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 5.87 (s, 1H), 7.11 - 7.29 (m, 4H).	300.4 (ES+)
273	2-アミノ-3-メチル-6-[3-(4-メチル-ペンチル)-ベンジル]-3H-ピリミジン-4-オン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d) δ 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.19 (dd, J = 14.7, 6.7 Hz, 2H), 1.55 (app 五重項, J = 6.7 Hz, 2H), 2.55 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 7.11 - 7.29 (m, 4H).	300.4 (ES+)

【0305】

以下の表 1 2 に記載の化合物を、適切な市販のボロン酸を用いて、上述の実施例 1 または 4 の方法に類似した方法を用いて合成した。「方法」の列は、3 つの行からなる：第一の行は、用いられるスキーム；第二は、実施例 2 (A) または実施例 6 (B) に記載されているスズキ法；および第三の行は、スズキ法で用いられる臭化アリールである。NA は、臭化アリールとのスズキカップリングが用いられなかったことを意味する。

10

20

30

40

【表 5 5】

表 12

実施例	化合物	構造	方法	NMR	m/z M+1 (イオン化)	LC t _R (分)
274	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-ナフタレン-1-イル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		スキーム 2 NA	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d): δ 1.72 (s, 3H); 3.09 (s, 3H); 3.27 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 3.57 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 7.59 (m, 3H); 7.97 (m, 4H)	268 (APCI+)	1.56
276	2-アミノ-6-(4-クロロ-3-ナフタレン-1-イル-フェニル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		スキーム 2 スズキ B 10	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d): δ 1.68 (s, 3H); 3.12 (d, 3H, J = 6.6 Hz); 3.19 (dd, 1H, J = 16.5 Hz); 3.50 (dd, 1H, J = 16.5 Hz); 7.27 (t, 1H, J = 7.8 Hz); 7.41-7.72 (br m, 7H); 8.02 (d, 1H, J = 6.6 Hz); 8.71 (d, 1H, J = 6.6 Hz).	378 (APCI+)	2.01
277	2-アミノ-6-(6,4'-ジクロロ-ビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		スキーム 2 スズキ B 10	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d): δ 1.66 (s, 3H); 3.11 (s, 3H); 3.19 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 3.52 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 7.38-7.64 (br m, 7H).	362 (ES+)	1.89
278	2-アミノ-6-(4-クロロ-3-イソキノリン-5-イル-フェニル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		スキーム 2 スズキ B 10	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d): δ 1.69 (s, 3H); 3.13 (d, 3H, J = 6.6 Hz); 3.22 (dd, 1H, J = 16.5 Hz); 3.50 (dd, 1H, J = 16.5 Hz); 7.62 (m, 2H); 7.78 (m, 2H); 8.17 (m, 2H); 8.66 (m, 2H); 10.66 (s, 1H).	379 (APCI+)	1.35

10

20

30

【0306】

【表 5 6】

(表 12 続き)

279	2-アミノ-6-(6-クロロ-4'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-イル-フェニル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		スキーム 2 スズキ B 10	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d): δ 1.65 (s, 3H); 3.11 (s, 3H); 3.19 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 3.52 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 6.87 (m, 2H), 7.25-7.34 (br m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.56 (d, 1H, J = 7.5 Hz).	344 (APCI+)	1.66
280	2-アミノ-6-(4-クロロ-3-ジベンゾフラン-4-イル-フェニル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		スキーム 2 スズキ B 10	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d): δ 1.69 (s, 3H); 3.16 (s, 3H); 3.21 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 3.54 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 7.38-7.57 (br m, 5H), 7.65-7.75 (br m, 4H), 8.20 (m, 2H).	418 (APCI+)	2.25
281	2-アミノ-6-[4-クロロ-3-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジ옥シン-6-イル-フェニル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		スキーム 2 スズキ B 10	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d): δ 1.64 (s, 3H); 3.11 (s, 3H); 3.17 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 3.51 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 4.30 (s, 4H), 6.94 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.43 (s, 1H); 7.56 (d, 1H, J = 8.4 Hz).	386 (APCI+)	1.97
282	2-アミノ-3-ベンジル-6-(3-ブロモフェニル)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		スキーム 2 NA	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d): δ 1.65 (s, 3H); 3.35 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 3.68 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 4.72 (d, 1H, J = 16.8 Hz); 5.25 (d, 1H, J = 16.8 Hz); 6.68 (m, 2H); 7.15 (m, 3H); 7.35 (m, 2H); 7.57 (m, 2H).	372 (APCI+)	1.79

10

20

30

40

【 0 3 0 7 】

【表 5 7】

(表 12 続き)

283	2-アミノ-6-[4-クロロ-3-(1H-インドール-6-イル)-フェニル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		スキーム 2 スズキ B 10	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d): δ 1.67 (s, 3H); 3.12 (s, 3H); 3.19 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 3.52 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 6.49 (s, 1H); 7.05 (d, 1H, J = 9.6 Hz); 7.43 (m, 4H); 7.61 (m, 2H).	367 (APCI+)	1.94
284	2-アミノ-3-ベンジル-6-(3'-メトキシ-ビフェニル-3-イル)-6-メチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		スキーム 2 スズキ B 282	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d): δ 1.68 (s, 3H); 3.38 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 3.78 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 4.70 (d, 1H, J = 16.8 Hz); 5.24 (d, 1H, J = 16.8 Hz); 6.60 (d, 2H, J = 7.2 Hz); 6.94 - 7.16 (m, 4H); 7.37 (m, 2H); 7.49 (t, 1H, J = 7.2 Hz); 7.62 (s, 1H); 7.67 (d, 1H, 7.2 Hz).	400 (APCI+)	2.03
285	2-アミノ-3-ベンジル-6-メチル-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		スキーム 2 NA	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d): δ 1.64 (s, 3H); 3.35 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 3.64 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 4.71 (d, 1H, J = 16.8 Hz); 5.24 (d, 1H, J = 16.8 Hz); 6.40 (d, 2H, J = 7.2 Hz); 7.01-7.20 (br m, 3H); 7.35 (s, 5H).	294 (ES+)	1.44
286	2-アミノ-6-(6-クロロ-ビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		スキーム 2 スズキ B 10	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d): δ 1.65 (s, 3H); 3.11 (s, 3H); 3.18 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 3.52 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 7.45 (m, 7H); 7.61 (d, 1H, J = 8.4 Hz).	328 (ES+)	1.72
287	2-アミノ-3,6-ジメチル-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		スキーム 2 NA	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d): δ 1.63 (s, 3H); 3.08 (s, 3H); 3.18 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 3.42 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 7.42 (m, 5H).	218 (APCI+)	0.88

10

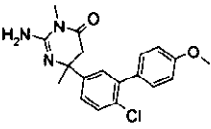
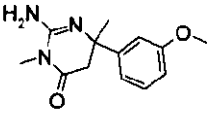
20

30

40

【表 5 8】

(表 12 続き)

288	2-アミノ-6-(6-クロロ-4'-メトキシ-ビフェニル-3-イル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		スキーム 2 スズキ B 10	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d): δ 1.65 (s, 3H); 3.11 (s, 3H); 3.19 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 3.52 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 3.83 (s, 3H); 7.04 (d, 2H, J = 8.4 Hz); 7.41 (m, 4H); 7.58 (d, 1H, J = 8.4 Hz).	358 (ES+)	1.73
289	2-アミノ-6-(3-メトキシ-フェニル)-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン		スキーム 2 NA	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ /TFA-d): δ 1.62 (s, 3H); 3.10 (s, 3H); 3.16 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 3.49 (d, 1H, J = 16.5 Hz); 3.77 (s, 3H); 6.95 (m, 3H); 7.34 (t, 1H, J = 8.4 Hz).	248 (APCI+)	1.13

10

【 0 3 0 9】

20

また、以下の表 1 3 に記載の化合物も製造し、最大の親和性の値が、0.001 ~ 100 μMであることを実証した。

【表 5 9】

表 13

IUPAC 名称	
2-アミノ-3-メチル-6-[2-[3-(2-チエニル)フェニル]エチル]-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[2-[3-(3-メトキシフェニル)フェニル]エチル]-3,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-3-メチル-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン	
3-[2-[2-アミノ-4-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-6-オキソ-1H-ピリミジン-1-イル]エチルカルバモイル]安息香酸	10
2-アミノ-6-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-3-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-3-[2-[ビス(3-フリルメチル)アミノ]エチル]-6-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-3H-ピリミジン-4-オン	
N-[2-[2-アミノ-4-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-6-オキソ-1H-ピリミジン-1-イル]エチル]-2-(1H-テトラゾール-5-イル)アセトアミド	
5-[2-[2-アミノ-4-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-6-オキソ-1H-ピリミジン-1-イル]エチルアミノ]-5-オキソ-ペンタン酸	
酢酸 2-[2-アミノ-4-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-6-オキソ-1H-ピリミジン-1-イル]エチルカルバモイルメチルエステル	20
N-[2-[2-アミノ-4-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-6-オキソ-1H-ピリミジン-1-イル]エチル]-3-ヒドロキシ-ベンズアミド	
N-[2-[2-アミノ-4-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-6-オキソ-1H-ピリミジン-1-イル]エチル]-4-ヒドロキシ-ベンズアミド	
4-アミノ-N-[2-[2-アミノ-4-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-6-オキソ-1H-ピリミジン-1-イル]エチル]ベンズアミド	
N-[2-[2-アミノ-4-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-6-オキソ-1H-ピリミジン-1-イル]エチル]ピペリジン-4-カルボキサミド	
2-アミノ-6-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-3-(2-フェネチルアミノエチル)-3H-ピリミジン-4-オン	
4-[2-[2-アミノ-4-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-6-オキソ-1H-ピリミジン-1-イル]エチルアミノメチル]安息香酸	30
2-アミノ-6-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-3-[2-[(3-ヒドロキシフェニル)メチルアミノ]エチル]-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-3-[2-[[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]メチルアミノ]エチル]-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-3-(2-イソブチルアミノエチル)-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-3-[2-(1H-インドール-5-イルメチルアミノ)エチル]-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-3-[2-[(4-ヒドロキシフェニル)メチルアミノ]エチル]-3H-ピリミジン-4-オン	40
2-アミノ-6-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-3-[2-(3-ピリジルメチルアミノ)エチル]-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-3-ベンジル-6-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-3-(2-ヒドロキシエチル)-3H-ピリミジン-4-オン	

【表 6 0】

(表 13 続き)

2-アミノ-6-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-3-イソペンチル-3H-ピリミジン-4-オン	10
2-アミノ-6-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-3-[2-[(1-ヒドロキシ-2,2,6,6-テトラメチル-4-ピペリジル)アミノ]エチル]-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-3-[2-[(1-ヒドロキシ-2,2,6,6-テトラメチル-4-ピペリジル)アミノ]エチル]-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-3-[2-(1,3-ジオキサン-2-イル)エチル]-6-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-3H-ピリミジン-4-オン	
4-[[2-アミノ-4-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-6-オキソ-1H-ピリミジン-1-イル]メチル]ベンゾニトリル	
2-アミノ-6-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-3-[[4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]メチル]-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-3-(2-モルホリノエチル)-3H-ピリミジン-4-オン	
2-[[2-アミノ-4-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-6-オキソ-1H-ピリミジン-1-イル]メチル]ベンゾニトリル	
2-アミノ-6-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-3-[2-(1-ピペリジル)エチル]-3H-ピリミジン-4-オン	20

【 0 3 1 1】

以下の表 1 4 に記載の化合物を製造し、最大の親和性の値が、100 μ M 以上であることを実証した。

【表 6 1】

表 14

IUPAC 名称	
2-アミノ-6-[3-(4-ヒドロキシフェニル)フェニル]-6-メチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン	10
2-アミノ-3-ベンジル-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-メチル-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-(3,4-ジクロロフェニル)-6-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-(3,4-ジクロロフェニル)-3-メチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-(3-フリル)-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-(3,4-ジクロロフェニル)-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-メチル-6-(3-ピリジル)-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-ベンジル-6-メチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[3-(4-ヒドロキシフェニル)フェニル]-6-メチル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン	20
2-アミノ-3-ベンジル-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-3-メチル-6-(o-トリル)-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-(3-ブロモフェニル)-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-(o-トリル)-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン	30
2-アミノ-6-[2-[3-(2-ヒドロキシフェニル)フェニル]エチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[[3-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]フェニル]メチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-3-メチル-6-[[3-[2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エチル]フェニル]メチル]-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-3-メチル-6-[[3-[2-(4-ピリジル)ビニル]フェニル]メチル]-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[2-[4-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]フェニル]エチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-3-メチル-6-[2-[3-(8-キノリル)フェニル]エチル]-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[2-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)フェニル]エチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[2-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]エチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-3-(2-フェノキシエチル)-3H-ピリミジン-4-オン	40
2-アミノ-6-[2-[3-(2,6-ジオキサビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7,9,11-トリエン-9-イル)フェニル]エチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-3-メチル-6-フェネチル-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-3-(2-アミノエチル)-6-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	

【表 6 2】

(表 14 続き)

2-アミノ-6-[2-(3-プロモフェニル)エチル]-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[2-[3-(4-ジメチルアミノフェニル)フェニル]エチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-3-[(3-アミノフェニル)メチル]-6-[2-(3-テトラヒドロフラン-2-イルフェニル)エチル]-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-3-メチル-6-[[3-[2-(2-ピリジル)ビニル]フェニル]メチル]-3H-ピリミジン-4-オン	10
2-アミノ-6-[2-[3-(3-ピリジル)フェニル]エチル]-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-(4-ベンジルオキシフェニル)-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-フェネチル-3-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[[3-[3-(メトキシメチル)フェニル]フェニル]メチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[3-(3-メトキシフェニル)フェニル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-3H-ピリミジン-4-オン	20
2-アミノ-3-メチル-6-[2-[3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]フェニル]エチル]-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[2-[3-(3-イソプロピルフェニル)フェニル]エチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	
酢酸 2-[2-アミノ-4-[2-(1H-インドール-6-イル)エチル]-6-オキソ-1H-ピリミジン-1-イル]エチルエステル	
2-アミノ-3-メチル-6-(3-フェニルフェニル)-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-3-[2-(3-フリルメチルアミノ)エチル]-6-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[[5-(3-メトキシフェニル)-3-ピリジル]メチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	30
2-アミノ-6-[2-[2-(3-メトキシフェニル)フェニル]エチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-3-メチル-6-(1-メチル-2-フェニル-エチル)-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[2-[3-[4-(アミノメチル)フェニル]フェニル]エチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[[3-[2-[4-(ジメチルアミノメチル)フェニル]ビニル]フェニル]メチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[(3-プロモフェニル)メチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	
2-[3-[2-(2-アミノ-1-メチル-6-オキソ-1H-ピリミジン-4-イル)エチル]フェニル]安息香酸	40
2-アミノ-6-[(3-プロモフェニル)メチル]-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[(5-プロモ-3-ピリジル)メチル]-3H-ピリミジン-4-オン	
N-[2-[2-アミノ-4-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-6-オキソ-1H-ピリミジン-1-イル]エチル]-3-シアノ-ベンズアミド	
N-[2-[2-アミノ-4-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-6-オキソ-1H-ピリミジン-1-イル]エチル]-3-フェニル-プロパンアミド	

【表 6 3】

(表 14 続き)

N-[2-[2-アミノ-4-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-6-オキソ-1H-ピリミジン-1-イル]エチル]ベンズアミド	
2-アミノ-3-(2-ジベンジルアミノエチル)-6-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-3-メチル-6-[[3-[2-(2-ピリジル)エチル]フェニル]メチル]-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[[3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]フェニル]メチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	10
3-[2-[2-アミノ-4-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-6-オキソ-1H-ピリミジン-1-イル]エトキシ]安息香酸	
2-アミノ-3-メチル-6-[[3-[2-(4-メチルチアゾール-5-イル)ビニル]フェニル]メチル]-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-(3-プロモフェニル)-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-(3-プロモフェニル)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-3-メチル-6-フェニル-3H-ピリミジン-4-オン	
N-[2-[2-アミノ-4-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-6-オキソ-1H-ピリミジン-1-イル]エチル]-3-メトキシ-ベンズアミド	20
N-[2-[2-アミノ-4-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-6-オキソ-1H-ピリミジン-1-イル]エチル]-2-(4-メトキシフェニル)-アセトアミド	
2-アミノ-6-(2-プロモフェニル)-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-(2-プロモフェニル)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-3-メチル-6-(2-フェニルフェニル)-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[2-(3-メトキシフェニル)フェニル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-3-[[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]メチル]-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-3-[(3-ニトロフェニル)メチル]-3H-ピリミジン-4-オン	30
3-[2-[2-アミノ-4-[2-[3-(2-フリル)フェニル]エチル]-6-オキソ-1H-ピリミジン-1-イル]エチルカルバモイル]安息香酸メチルエステル	
2-アミノ-6-ベンジル-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-3-メチル-6-(2-フェニルプロピル)-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[(5-プロモ-3-ピリジル)メチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[[5-(4-メトキシフェニル)-3-ピリジル]メチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[4-[3-(4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル)フェニル]スルファニルフェニル]-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-[(3,5-ジフルオロフェニル)メチル]-3H-ピリミジン-4-オン	40
4-[2-(2-アミノ-6-オキソ-1H-ピリミジン-4-イル)エチル]ベンゾニトリル	
2-(2-アミノ-6-オキソ-4-フェネチル-1H-ピリミジン-1-イル)-N-ベンジル-アセトアミド	
2-アミノ-6-(3-ベンジルオキシフェニル)-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-(2-ベンジルオキシフェニル)-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-3-メチル-6-(1-メチル-1-フェニル-エチル)-3H-ピリミジン-4-オン	
2-アミノ-6-(1-メチル-1-フェニル-エチル)-3H-ピリミジン-4-オン	

【表 6 4】

(表 14 続き)

2-アミノ-3-メチル-6-(1-フェニルエチル)-3H-ピリミジン-4-オン
2-アミノ-3-メチル-6-[2-[3-(4-フェニルフェニル)フェニル]エチル]-3H-ピリミジン-4-オン
2-アミノ-3-メチル-6-(3-ピリジルメチル)-3H-ピリミジン-4-オン
2-アミノ-6-メチル-3H-ピリミジン-4-オン
2-アミノ-6-フェニル-3H-ピリミジン-4-オン
2-アミノ-3-[2-(2-ナフチル)エチル]-6-フェネチル-3H-ピリミジン-4-オン
2-アミノ-6-[2-[4-(アミノメチル)フェニル]エチル]-3H-ピリミジン-4-オン
2-アミノ-6-[2-(2-ナフチル)エチル]-3H-ピリミジン-4-オン
2-アミノ-6-フェネチル-3H-ピリミジン-4-オン
2-アミノ-3,6-ジメチル-6-[3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)フェニル]-5,6-ジヒドロ-3H-ピリミジン-4-オン
2-アミノ-6-[2-[3-(1H-インドール-2-イル)フェニル]エチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン

10

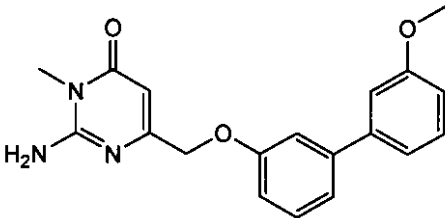
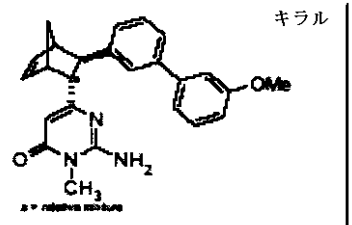
【 0 3 1 5】

20

また、以下の表 1 5 に記載の化合物も製造し、最大の親和性の値が、0.001 ~ 100 μ M であることを実証した。

【表 6 5】

表 15

実施例番号	Iupac 名／構造
290	<p>2-アミノ-6-[[3-(3-メトキシフェニル)フェノキシ]メチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン</p> 
291	<p>2-アミノ-6-[2-[3-(3-メトキシフェニル)フェニル]-3-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エニル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン</p>  <p>キラル</p>

30

40

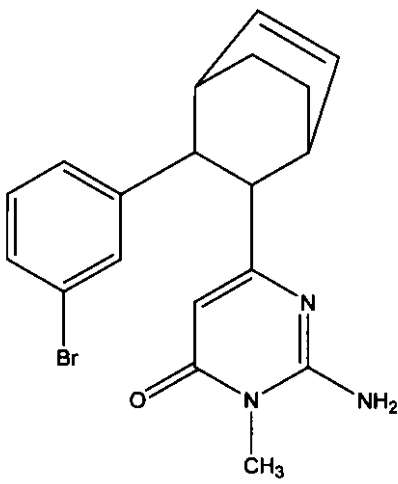
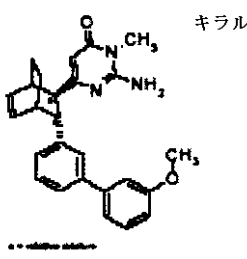
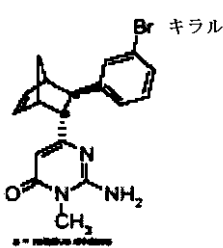
【 0 3 1 6】

以下の表 1 6 に記載の化合物を製造し、最大の親和性の値が、100 μ M 以上であることを実証した。

50

【表 6 6】

表 16

Iupac 名／構造
<p>2-アミノ-6-[7-(3-ブロモフェニル)-8-ビシクロ[2.2.2] オクタ-5-エニル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン</p> 
<p>2-アミノ-6-[2-[3-(3-メトキシフェニル)フェニル]-3-ビシクロ[2.2.2] オクタ-8-エニル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン</p>  <p>キラル</p>
<p>2-アミノ-6-[6-(3-ブロモフェニル)-5-ビシクロ[2.2.1] ヘプタ-2-エニル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン</p>  <p>キラル</p>

10

20

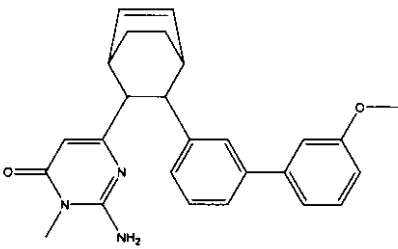
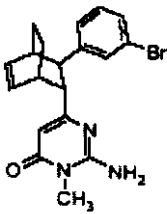
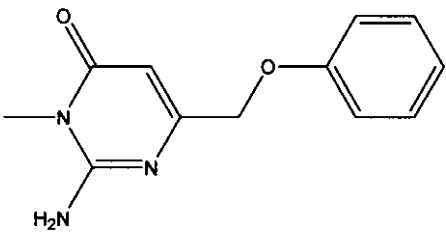
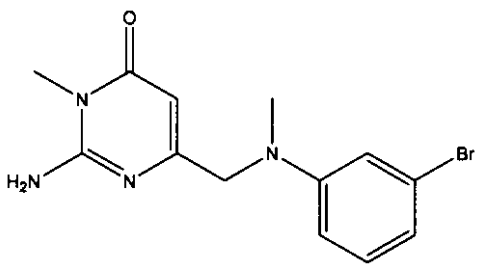
30

40

【 0 3 1 7 】

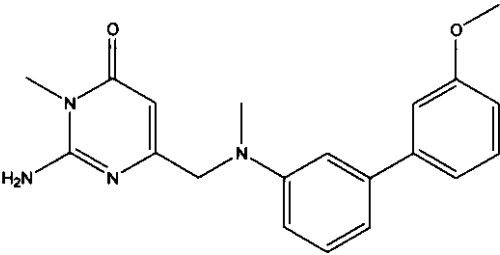
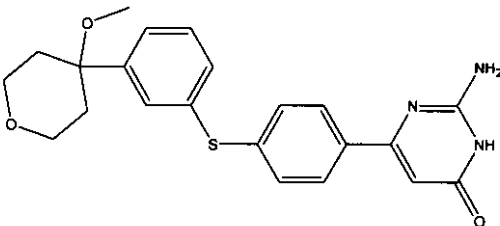
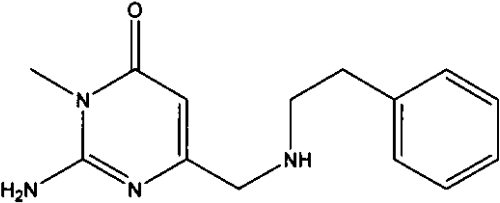
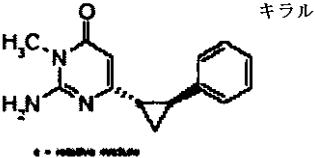
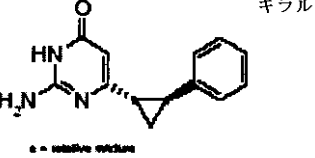
【表 6 7】

(表 16 続き)

<p>2-アミノ-6-[8-[3-(3-メトキシフェニル)フェニル]-7-ビシクロ[2.2.2]オクタ-5-エニル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン</p> 	10
<p>2-アミノ-6-[3-(3-ブロモフェニル)-2-ビシクロ[2.2.2]オクタ-8-エニル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン</p> 	20
<p>2-アミノ-3-メチル-6-(フェノキシメチル)-3H-ピリミジン-4-オン</p> 	30
<p>2-アミノ-6-[(3-ブロモフェニル)メチルアミノメチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン</p> 	40

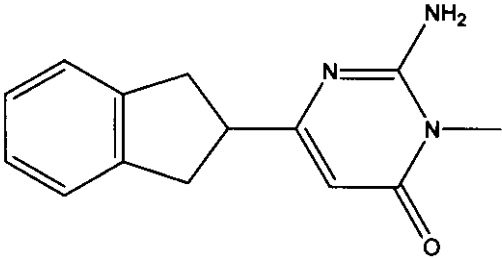
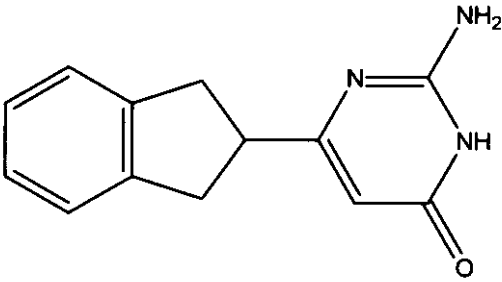
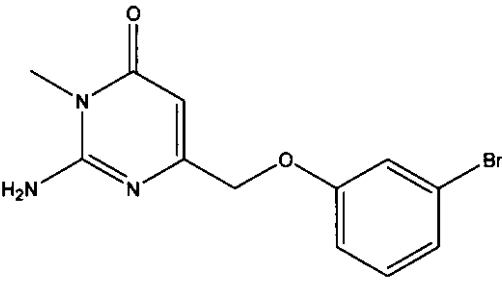
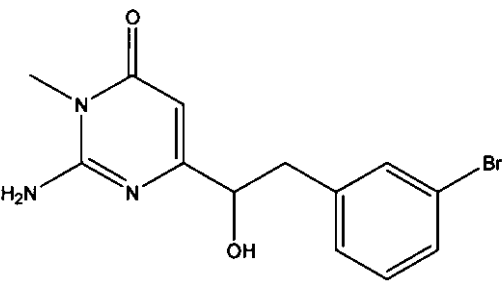
【表 6 8】

(表 16 続き)

<p>2-アミノ-6-[[3-(3-メトキシフェニル)フェニル]メチルアミノメチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン</p> 	10
<p>2-アミノ-6-[4-[3-(4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル)フェニル]スルファニルフェニル]-3H-ピリミジン-4-オン</p> 	20
<p>2-アミノ-3-メチル-6-(フェネチルアミノメチル)-3H-ピリミジン-4-オン</p> 	30
<p>2-アミノ-3-メチル-6-(2-フェニルシクロプロピル)-3H-ピリミジン-4-オン</p>  <p>キラル</p>	
<p>2-アミノ-6-(2-フェニルシクロプロピル)-3H-ピリミジン-4-オン</p>  <p>キラル</p>	40

【表 6 9】

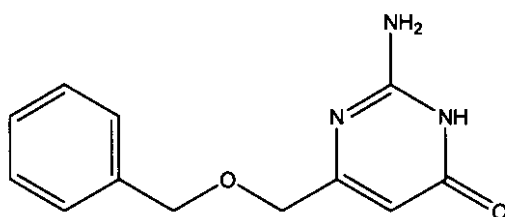
(表 16 続き)

2-アミノ-6-インダン-2-イル-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン		10
2-アミノ-6-インダン-2-イル-3H-ピリミジン-4-オン		20
2-アミノ-6-[(3-ブロモフェノキシ)メチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン		30
2-アミノ-6-[2-(3-ブロモフェニル)-1-ヒドロキシ-エチル]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン		40

【表 7 0】

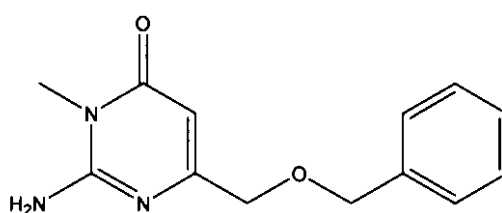
(表 16 続き)

2-アミノ-6-(ベンジルオキシメチル)-3H-ピリミジン-4-オン



10

2-アミノ-6-(ベンジルオキシメチル)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン



20

【国際調査報告】

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2005/001533

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 0018758 A1 (MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION), 6 April 2000 (06.04.2000), claims 1,11-12, compound 157, page 34	1,3-6,11, 20-24,32
A	---	2,7-10, 12-19,25-31
X	WO 03015776 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA), 27 February 2003 (27.02.2003), RN: 499796-00-8	1,3-6,11-13
X	WO 0119801 A1 (RIMMA ILIINICHNA), 22 March 2001 (22.03.2001), RN:329311-73-1	1,3-6,8-9

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 January 2006

Date of mailing of the international search report

19-01-2006

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Eva Johansson/Els

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2005/001533

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>JI-WANG CHERN et al, "Nucleosides.5.1 Synthesis of Guanine and Formycin B Derivatives as Potential Inhibitors of Purine Nucleoside Phosphorylase", J.Med.Chem. 1993, vol. 36, pages 1024-1031, RN:146203-13-6</p> <p>--</p>	1,3-6,8
X	<p>ANDREAS SCHMIDT et al, "Molecular recognition of modified nucleobases. Self-complementarity and base-pairing of betainic guanine model compounds", J.Chem.Soc.Perkin Trans. 2002, vol. 1, pages 982-990, RN:446021-37-0</p> <p>--</p>	1,3-6,11
X	<p>WO 2004016605 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 26 February 2004 (26.02.2004), RN:98305-74-9</p> <p>--</p>	1,3-6,8-9,11
X	<p>WO 02096867 A2 (LG BIOMEDICAL INSTITUTE), 5 December 2002 (05.12.2002), RN: 47727-55-2</p> <p>--</p>	1,3-6,8-9,11
X	<p>WO 0162233 A2 (F. HOFFMANN LA ROCHE AG), 30 August 2001 (30.08.2001), RN: 56741-94-7</p> <p>--</p>	1,3-6,8-9,11
A	<p>WO 0170683 A2 (MITSUBISHI-TOKYO PHARMACEUTICALS, INC. ET AL), 27 Sept 2001 (27.09.2001)</p> <p>--</p>	1-32
A	<p>WO 03037888 A1 (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION), 8 May 2003 (08.05.2003)</p> <p>--</p>	1-32
A	<p>WO 2004085408 A1 (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION ET AL), 7 October 2004 (07.10.2004)</p> <p>--</p>	1-32

3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2005/001533

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004055007 A1 (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION ET AL), 1 July 2004 (01.07.2004) -----	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2005/001533

INTERNATIONAL PATENT CLASSIFICATION (IPC):

C07D 239/47 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2005/001533

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 25-31
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 25-31 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic
.../...
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2005/001533

Box II.1

methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

26/11/2005

 International application No.
PCT/SE 2005/001533

WO	0018758	A1	06/04/2000	AT	256123 T	15/12/2003
				AU	5759999 A	17/04/2000
				CA	2345065 A	06/04/2000
				CN	1328552 A,T	26/12/2001
				DE	69913545 D,T	16/09/2004
				DK	1115721 T	19/04/2004
				EP	1115721 A,B	18/07/2001
				SE	1115721 T3	
				ES	2214045 T	01/09/2004
				JP	2002525366 T	13/08/2002
				PT	1115721 T	30/04/2004
WO	03015776	A1	27/02/2003	BR	0211910 A	19/10/2004
				CA	2451981 A	27/02/2003
				CN	1633294 A	29/06/2005
				HR	20040098 A	30/06/2004
				HU	0401160 A	28/09/2004
				IL	160327 D	00/00/0000
				JP	2005504767 T	17/02/2005
				MX	PA04001400 A	27/05/2004
				NO	20040631 A	12/03/2004
				PL	368241 A	21/03/2005
				US	20040254192 A	16/12/2004
				ZA	200401164 A	12/05/2005
WO	0119801	A1	22/03/2001	AU	2582600 A	17/04/2001
WO	2004016605	A1	26/02/2004	AU	2002950853 D	00/00/0000
				AU	2003265170 A	00/00/0000
WO	02096867	A2	05/12/2002	EP	1412327 A	28/04/2004
				JP	2004534779 T	18/11/2004
				US	20030187007 A	02/10/2003
				US	20030208067 A	06/11/2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

26/11/2005

 International application No.
 PCT/SE 2005/001533

WO	0162233	A2	30/08/2001	AT	293962	T	15/05/2005
				AU	780527	B	24/03/2005
				AU	5464301	A	03/09/2001
				BR	0108611	A	06/05/2003
				CA	2398274	A	30/08/2001
				CN	1438890	A,T	27/08/2003
				CZ	20023199	A	14/05/2003
				DE	60110391	D	00/00/0000
				EP	1261327	A,B	04/12/2002
				SE	1261327	T3	
				ES	2240449	T	16/10/2005
				HR	20020673	A	31/12/2004
				HU	0300029	A	28/05/2003
				IL	150912	D	00/00/0000
				JP	2003523380	T	05/08/2003
				MA	26878	A	20/12/2004
				MX	PA02008240	A	29/11/2002
				NO	20024006	A	22/08/2002
				NZ	520241	A	28/05/2004
				PL	365140	A	27/12/2004
				US	6586441	B	01/07/2003
				US	20010027196	A	04/10/2001
				ZA	200206077	A	30/10/2003
WO	0170683	A2	27/09/2001	AU	4277201	A	03/10/2001
				JP	2005289808	A	20/10/2005
WO	03037888	A1	08/05/2003	BR	0212892	A	03/08/2004
				BR	0212893	A	03/08/2004
				CA	2460121	A	08/05/2003
				CA	2460177	A	03/04/2003
				CN	1555367	A	15/12/2004
				CN	1556804	A	22/12/2004
				EP	1427709	A	16/06/2004
				EP	1427720	A	16/06/2004
				HU	0401898	A	28/12/2004
				HU	0401900	A	28/12/2004
				IL	160700	D	00/00/0000
				IL	160701	D	00/00/0000
				JP	2005510472	T	21/04/2005
				JP	2005510506	T	21/04/2005
				NO	20041600	A	16/06/2004
				NO	20041604	A	17/06/2004
				PL	368671	A	04/04/2005
				PL	368816	A	04/04/2005
				US	20050090490	A	28/04/2005
				US	20050130967	A	16/06/2005
				WO	03027080	A	03/04/2003
				ZA	200401845	A	07/03/2005
				ZA	200401850	A	07/03/2005
WO	2004085408	A1	07/10/2004	NONE			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

26/11/2005

International application No.
PCT/SE 2005/001533

WO	2004055007	A1	01/07/2004	AU	2003285777	A	09/07/2004
				BR	0316785	A	25/10/2005
				CA	2510170	A	01/07/2004
				EP	1572681	A	14/09/2005
				NO	20053449	A	15/07/2005

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 401/10 (2006.01)	C 0 7 D 401/10	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 403/06 (2006.01)	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 239/47 (2006.01)	C 0 7 D 239/47	Z
C 0 7 D 407/14 (2006.01)	C 0 7 D 407/14	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100091731

弁理士 高木 千嘉

(74) 代理人 100127926

弁理士 結田 純次

(74) 代理人 100105290

弁理士 三輪 昭次

(74) 代理人 100140132

弁理士 竹林 則幸

(74) 代理人 100106769

弁理士 新井 信輔

(74) 代理人 100128543

弁理士 犬山 広樹

(72) 発明者 ジェフリー・スコット・アルバート

アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . コンコードパイク 1 8 0 0 . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . アストラゼネカ・ウィルミントン

(72) 発明者 ドン・アンディシク

アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . コンコードパイク 1 8 0 0 . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . アストラゼネカ・ウィルミントン

(72) 発明者 ジェイムズ・アーノルド

アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . コンコードパイク 1 8 0 0 . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . アストラゼネカ・ウィルミントン

(72) 発明者 ディーン・ブラウン

アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . コンコードパイク 1 8 0 0 . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . アストラゼネカ・ウィルミントン

(72) 発明者 オーウェン・カラハン

イギリス国ケンブリッジ C B 4 0 Q A . ミルトンロード . ケンブリッジサイエンスパーク 4 3 6 . アステックス・セラピューティクス

(72) 発明者 ジェイムズ・キャンベル

アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . コンコードパイク 1 8 0 0 . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . アストラゼネカ・ウィルミントン

(72) 発明者 ロビン・アーサー・エリス・カー

イギリス国ケンブリッジ C B 4 0 Q A . ミルトンロード . ケンブリッジサイエンスパーク 4 3 6

- ．アステックス・セラピューティクス
- (72)発明者 ジャンニ・チェッサーリ
イギリス国ケンブリッジCB4 0QA．ミルトンロード．ケンブリッジサイエンスパーク436
．アステックス・セラピューティクス
- (72)発明者 マイルズ・ステュアート・コングリーヴ
イギリス国ケンブリッジCB4 0QA．ミルトンロード．ケンブリッジサイエンスパーク436
．アステックス・セラピューティクス
- (72)発明者 フィル・エドワーズ
アメリカ合衆国デラウェア州19850-5437．ウィルミントン．コンコードパイク1800
．ピー・オー・ボックス15437．アストラゼネカ・ウィルミントン
- (72)発明者 ジェイムズ・アール・エムプフィールド
アメリカ合衆国デラウェア州19850-5437．ウィルミントン．コンコードパイク1800
．ピー・オー・ボックス15437．アストラゼネカ・ウィルミントン
- (72)発明者 マーティン・フレデリクソン
イギリス国ケンブリッジCB4 0QA．ミルトンロード．ケンブリッジサイエンスパーク436
．アステックス・セラピューティクス
- (72)発明者 ジェラード・エム・ケーター
アメリカ合衆国デラウェア州19850-5437．ウィルミントン．コンコードパイク1800
．ピー・オー・ボックス15437．アストラゼネカ・ウィルミントン
- (72)発明者 ジェニファー・クラムライン
アメリカ合衆国デラウェア州19850-5437．ウィルミントン．コンコードパイク1800
．ピー・オー・ボックス15437．アストラゼネカ・ウィルミントン
- (72)発明者 ラス・モーガー
アメリカ合衆国デラウェア州19850-5437．ウィルミントン．コンコードパイク1800
．ピー・オー・ボックス15437．アストラゼネカ・ウィルミントン
- (72)発明者 クリストファー・ウィリアム・マレー
イギリス国ケンブリッジCB4 0QA．ミルトンロード．ケンブリッジサイエンスパーク436
．アステックス・セラピューティクス
- (72)発明者 サーヒル・パテール
イギリス国ケンブリッジCB4 0QA．ミルトンロード．ケンブリッジサイエンスパーク436
．アステックス・セラピューティクス
- (72)発明者 マーク・シルヴェスター
アメリカ合衆国デラウェア州19850-5437．ウィルミントン．コンコードパイク1800
．ピー・オー・ボックス15437．アストラゼネカ・ウィルミントン
- (72)発明者 スコット・スローナー
アメリカ合衆国デラウェア州19850-5437．ウィルミントン．コンコードパイク1800
．ピー・オー・ボックス15437．アストラゼネカ・ウィルミントン
- F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB03 BB06 CC29 CC75 CC76 CC81 CC82
CC92 CC94 CC97 DD04 DD06 DD14 DD15 DD22 DD29 EE01
4C086 AA01 AA03 BC42 BC62 BC73 GA04 GA07 MA01 MA04 NA14
ZA02 ZA15 ZA16 ZA36

【要約の続き】

および認知症のようなA に関連する病状の治療または予防を提供する。