(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2010-77116
(P2010-77116A)
(43)公開日　平成22年4月8日(2010.4.8)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 239/47	(2006.01)	C07D 239/47	CSP	4C063
A61K 31/505	(2006.01)	A61K 31/505		4C086
A61K 31/506	(2006.01)	A61K 31/506		
A61K 31/5377	(2006.01)	A61K 31/5377		
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 403/12		

審査請求 未請求　請求項の数 11　ＯＬ　（全 99 頁）　最終頁に続く

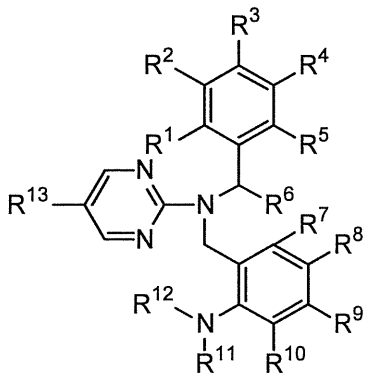
(21)出願番号　特願2009-192755 (P2009-192755)
(22)出願日　平成21年8月24日 (2009.8.24)
(31)優先権主張番号　特願2008-214778 (P2008-214778)
(32)優先日　平成20年8月25日 (2008.8.25)
(33)優先権主張国　日本国 (JP)

(71)出願人　000163006
興和株式会社
愛知県名古屋市中区錦３丁目６番２９号
(74)代理人　110000109
特許業務法人特許事務所サイクス
(72)発明者　扇谷　忠明
東京都東村山市野口町２－１７－４３　興和株式会社東京創薬研究所内
(72)発明者　三浦　徹
東京都東村山市野口町２－１７－４３　興和株式会社東京創薬研究所内
(72)発明者　奥田　歩
東京都東村山市野口町２－１７－４３　興和株式会社東京創薬研究所内

最終頁に続く

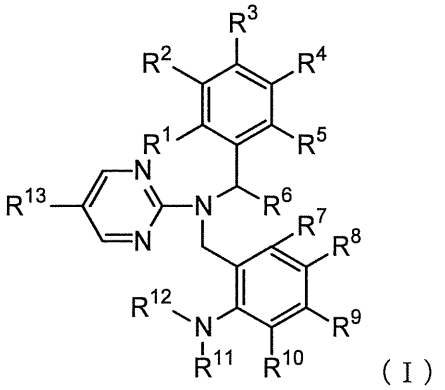
(54)【発明の名称】新規なジベンジルアミン構造を有するピリミジン化合物及びこれを含有する医薬

(57)【要約】　（修正有）
【課題】コレステロールエステル転送タンパク（CETP）に対し強い阻害活性を示す物質の提供。
【解決手段】下記一般式（Ｉ）で表される化合物（R^1、R^2、R^3、R^4及びR^5は水素原子、ハロ低級アルキル基、シアノ基等を示し、R^6はアルキル基、シクロアルキル基等を示し、R^7、R^8、R^9、及びR^{10}は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基等を示し、R^{11}及びR^{12}は水素原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル低級アルキル基等を示し、R^{13}は、水素原子、ハロゲン原子等を示す）。



（Ｉ）

【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記の一般式（Ｉ）
【化１】



（Ｉ）

（式中、
R^1、R^2、R^3、R^4、及びR^5は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ハロ低級アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、置換基を有してもよいアミノ基、カルボキシル基、低級アルキルカルボニル基、又は低級アルコキシカルボニル基を示し、
R^6は、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級シクロアルキル基、又は低級シクロアルキル低級アルキル基を示し、
R^7、R^8、R^9、及びR^{10}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級シクロアルキル低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ハロ低級アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、置換基を有してもよいアミノ基、カルボキシル基、低級アルキルカルボニル基、又は低級アルコキシカルボニル基を示し、
R^{11}、及びR^{12}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、置換基を有してもよい低級シクロアルキル低級アルキル基、アリール基、置換基を有してもよいアリール低級アルキル基、若しくは低級シクロアルキル基を示すか、又はR^{11}、及びR^{12}が一緒になって隣接する窒素原子とともに置換基を有してもよい含窒素飽和複素環を形成してもよく、
R^{13}は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ低級アルコキシ基、低級アルキルスルフィニル低級アルコキシ基、低級アルキルスルホニル低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアリール低級アルコキシ基、水酸基、低級アルキルアミノ基、低級ジアルキルアミノ基、低級アルキルチオ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルフィニル低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニル低級アルキルアミノ基、アリールアミノ基、環構成原子にヘテロ原子を有してもよい環状アミノ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、ヒドロキシカルボニル低級アルコキシ基、アミノ低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ低級アルコキシ基、又は低級ジアルキルアミノ低級アルコキシ基を示し、
さらに一般式（Ｉ）は個々の鏡像異性体、及びその混合物の両方を示す。）
で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。
【請求項２】

R^1、R^2、R^3、R^4、及びR^5が、それぞれ同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、C_1－C_6アルキル基、ハロC_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、ハロC_1－C_6アルコキシ基、又はシアノ基であり、
R^6が、C_1－C_6アルキル基、ハロC_1－C_6アルキル基、C_3－C_8シクロアルキル基、又はC_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル基であり、
R^7、R^8、R^9、及びR^{10}が、それぞれ同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、C_1－C_6アルキル基、ハロC_1－C_6アルキル基、又はC_1－C_6アルコキシ基であり、
R^{11}、及びR^{12}が、それぞれ同一又は異なって、C_1－C_6アルキル基、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル基（当該C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル基は、そのシクロアルキル基上に置換基としてヒドロキシカルボニルC_1－C_6アルキル基若しくはC_2－C_6アルコキシカルボニルC_1－C_6アルキル基を有してもよい）、若しくはアリール環上に置換基としてC_1－C_6アルコキシ基を有してもよいC_6－C_{10}アリールC_1－C_6アルキル基を示すか、又はR^{11}、及びR^{12}が一緒になって隣接する窒素原子とともに置換基としてC_1－C_6アルキル基を有してもよい５～８員の含窒素飽和複素環（当該複素環は、R^{11}とR^{12}が隣接する窒素原子の他に、窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれる１種以上のヘテロ原子を１～２個有していてもよい）を形成するものであり、
R^{13}が、ハロゲン原子、C_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6アルキルチオC_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6アルキルスルフィニルC_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6アルキルスルホニルC_1－C_6アルコキシ基、水酸基、C_2－C_6アルコキシカルボニルC_1－C_6アルコキシ基、ヒドロキシカルボニルC_1－C_6アルコキシ基、C_6－C_{10}アリールC_1－C_6アルコキシ基（当該C_6－C_{10}アリールC_1－C_6アルコキシ基は、そのアリール環上に置換基としてハロゲン原子、ハロC_1－C_6アルキル基、若しくはシアノ基を有してもよい）、モルホリニル基、又はピペリジニル基、
である請求項１記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。
【請求項３】
R^1、R^2、R^3、R^4、及びR^5が、それぞれ同一又は異なって、水素原子、ハロC_1－C_6アルキル基、又はシアノ基であり、
R^6が、C_1－C_6アルキル基であり、
R^7、R^8、R^9、及びR^{10}が、それぞれ同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、C_1－C_6アルキル基、ハロC_1－C_6アルキル基、又はC_1－C_6アルコキシ基であり、
R^{11}、及びR^{12}が、それぞれ同一又は異なって、C_1－C_6アルキル基、若しくはC_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル基（当該C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル基は、そのシクロアルキル基上に置換基としてヒドロキシカルボニルC_1－C_6アルキル基若しくはC_2－C_6アルコキシカルボニルC_1－C_6アルキル基を１個有してもよい）であるか、又はR^{11}、及びR^{12}が一緒になって隣接する窒素原子とともにモルホリノ基、若しくはピペリジノ基（当該モルホリノ基、若しくはピペリジノ基は、置換基としてC_1－C_6アルキル基を１～２個有してもよい）を形成するものであり、
R^{13}が、C_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6アルキルチオC_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6アルキルスルフィニルC_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6アルキルスルホニルC_1－C_6アルコキシ基、水酸基、C_2－C_6アルコキシカルボニルC_1－C_6アルコキシ基、又はヒドロキシカルボニルC_1－C_6アルコキシ基、
である請求項１記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。
【請求項４】
一般式（Ｉ）で表される化合物が、
Ｎ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
Ｎ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルフィニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－メトキシフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－メトキシフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－３，５－ジフルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－３，５－ジフルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－メチルフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－メチルフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－フルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－フルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－メトキシフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－メトキシフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルフィニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－クロロ－６－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－３－メチルフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－クロロ－６－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－３－メチルフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチ

オ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４，５－ジフルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４，５－ジフルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛４－クロロ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛４－クロロ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－フルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－フルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛４－ブロモ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛４－ブロモ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛５－ブロモ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛５－ブロモ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
３－｛１－［（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－トリフルオロメチルフェニル｝メチル）｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ］エチル｝－５－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル、
３－｛１－［（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－トリフルオロメチルフェニル｝メチル）｛５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ］エチル｝－５－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］プロピル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］プロピル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（ピペリジノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（ピ

ペリジノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（モルホリノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（モルホリノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（４－メチルピペリジノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（４－メチルピペリジノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（cis－２，６－ジメチルモルホリノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（cis－２，６－ジメチルモルホリノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
trans－｛４－［（｛２－［（｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）メチル］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝（エチル）アミノ）メチル］シクロヘキシル｝酢酸エチル、
trans－｛４－［（｛２－［（｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）メチル］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝（エチル）アミノ）メチル］シクロヘキシル｝酢酸、
trans－｛４－［（｛２－［（｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝｛５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）メチル］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝（エチル）アミノ）メチル］シクロヘキシル｝酢酸エチル、
trans－｛４－［（｛２－［（｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝［５－（ヒドロキシ）ピリミジン－２－イル］アミノ）メチル］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝（エチル）アミノ）メチル］シクロヘキシル｝酢酸、
trans－｛４－［（｛２－［（｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝｛５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）メチル］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝（エチル）アミノ）メチル］シクロヘキシル｝酢酸、
N－（｛２－［ビス（シクロプロピルメチル）アミノ］－３，５－ジフルオロフェニル｝メチル）－N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－（｛２－［ビス（シクロプロピルメチル）アミノ］－３，５－ジフルオロフェニル｝メチル）－N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－メトキシピリミジン－２－アミン、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メ

チル）－５－ヒドロキシピリミジン－２－アミン、
４－（２－｛［｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）］アミノ｝ピリミジン－５－イル）酪酸エチル、又は
４－（２－｛［｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）］アミノ｝ピリミジン－５－イル）酪酸、
である請求項１記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。
【請求項５】
請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬。
【請求項６】
脂質異常症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、高LDL血症、低HDL血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、家族性高コレステロール血症、心臓血管障害、狭心症、虚血、心虚血、血栓症、心筋梗塞、再灌流障害、血管形成性再狭窄、又は高血圧の疾患の治療又は予防剤である請求項５に記載の医薬。
【請求項７】
請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とするCETP阻害剤。
【請求項８】
請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とするHDL上昇剤。
【請求項９】
請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物、及び製薬上許容される担体からなる医薬組成物。
【請求項１０】
請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、脂質異常症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、高LDL血症、低HDL血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、家族性高コレステロール血症、心臓血管障害、狭心症、虚血、心虚血、血栓症、心筋梗塞、再灌流障害、血管形成性再狭窄、又は高血圧の疾患の治療又は予防方法。
【請求項１１】
脂質異常症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、高LDL血症、低HDL血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、家族性高コレステロール血症、心臓血管障害、狭心症、虚血、心虚血、血栓症、心筋梗塞、再灌流障害、血管形成性再狭窄、又は高血圧の治療又は予防のための製剤を製造するための、請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、コレステロールエステル転送タンパク（CETP）阻害活性を有する新規なジベンジルアミン構造を有するピリミジン化合物及びこれを含有する医薬に関する。
【背景技術】
【０００２】
近年、生活水準の向上に伴う高カロリー、高コレステロール型食への変化、肥満、運動不足、高齢化等により脂質異常症（高脂血症）及びこれに起因する動脈硬化性疾患が急増している。低比重リポタンパク質（LDL）コレステロール値及びトリグリセリド値が心疾患の発症率に正相関することから、これまでの脂質異常症及び動脈硬化症の薬物治療は血中脂質を低下させることに重点が置かれてきた。一方、血漿中の高比重リポタンパク質（HDL）コレステロール値と虚血性心疾患の発症は逆相関することが、これまでの数多くの

研究によって明らかにされており、低HDL血症は動脈硬化の危険因子の一つとして考えられている。しかしながらHDL値を選択的かつ顕著に上昇させる薬剤は現時点において存在せず、その開発が期待されている。

【０００３】

コレステロールエステル転送タンパク（CETP）は、コレステロールエステルをHDLコレステロールからLDLコレステロールや超低比重リポタンパク質（VLDL）コレステロール等に転送する極めて疎水性の高いタンパクであり、CETPによる転送を阻害することによりHDLコレステロールを増加させることが可能である。

【０００４】

ナイアシンも有意にHDLコレステロールを増加させるが、ほてり、めまい、動悸等コンプライアンスを減少させる重大な耐性問題を有する。フィブラートやHMG－CoA還元酵素阻害剤はHDLコレステロール値を僅かだけ上昇させる（10～12％）が、血漿HDLコレステロール濃度を大きく高め、アテローム性動脈硬化の進行を遅らせるという医学的要求に十分に対処されていない。これに対しCETP阻害剤によるHDLコレステロール値の上昇は強力であり、フィブラートやHMG－CoA還元酵素阻害剤では凌駕できない動脈硬化病巣の退縮が期待でき、従来にはない動脈硬化もしくは脂質異常症の予防又は治療剤の供給が可能と考えられる。また、CETP阻害剤はHMG－CoA還元酵素阻害剤とは異なる機序でHDLコレステロールの増加とLDLコレステロールやVLDLコレステロールの低下をもたらすことから、CETP阻害剤とHMG－CoA還元酵素阻害剤の併用による相乗効果も期待される。

【０００５】

CETPはヒトでは主に肝臓及び小腸で産生され、小腸に発現しているCETPが脂質吸収に関与していることが考えられる。小腸のCETPを阻害することによる脂質吸収抑制効果を目的とした報告もなされている（特許文献１）。

【０００６】

これまでに、CETP活性の阻害を目的とした化合物の報告が幾つかなされている。例えば、CETPのシステイン残基との反応によりジスルフィド結合を形成しCETP活性を阻害するチオール誘導体が報告されている（特許文献２、非特許文献１）。しかしながら、チオール誘導体は作用発現のためには大量投与が必要であり、他のタンパクとのジスルフィド結合形成による副作用も懸念される。また、本発明の化合物を示唆する記載も無い。

【０００７】

チオール誘導体とは作用機作の異なるCETP阻害剤としてテトラヒドロキノリン誘導体が開示されている（特許文献３～５）。しかしながら、これらは高脂溶性化合物であり、その水溶性の低さによる経口吸収性の低さから、薬効発現に十分な血中濃度を得るには製剤的工夫を必要としている（特許文献６）。また、本発明の化合物を示唆する記載も無い。

【０００８】

他にもCETP阻害活性を示す化合物としてテトラヒドロナフチリジン誘導体、ベンジル（ヘテロサイクリックメチル）アミン誘導体等も開示されている（特許文献７～１２）。しかしながら、上記テトラヒドロキノリン誘導体と同様に非常に高脂溶性化合物である。また、本発明の化合物を示唆する記載も無い。

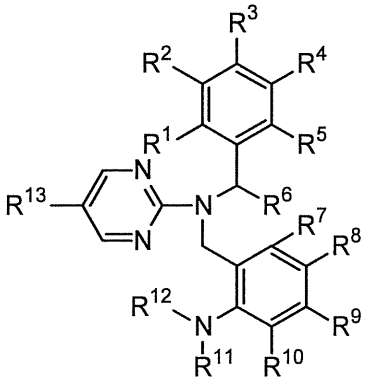
【０００９】

さらに、ジベンジルアミン構造を有する化合物も開示されている（特許文献１３）。しかしながら、本発明のジベンジルアミン構造を有するピリミジン化合物と異なりベンジル位の炭素原子に低級アルキル基等の置換基を有するものでなく、また、本発明の化合物を示唆する記載も無い。さらに、十分なCETP阻害活性が得られるものではなかった。

【００１０】

また、CETP阻害活性を有するトリ置換アミン誘導体が報告されている（特許文献１４）。しかしながら、この刊行物には本発明の化合物の特徴であるベンジル位の炭素原子にアルキル基等の置換基（下記一般式中、R^6）を有する化合物の具体的な開示はなく、CETP阻害活性についてはIC_{50}値が50μM以下（特許文献１４、８９頁）であるとの記載があるのみで、本発明化合物が有する程度に強力なCETP阻害活性（IC_{50}値が1μM未満）を有する化

合物の具体的な記載やその存在を示唆する記述はない。
【先行技術文献】
【特許文献】
【００１１】
【特許文献１】国際公開第2006/098394号パンフレット
【特許文献２】特開平11-49743号公報
【特許文献３】国際公開第2000/17164号パンフレット
【特許文献４】国際公開第2000/17165号パンフレット
【特許文献５】国際公開第2000/17166号パンフレット
【特許文献６】国際公開第2003/63868号パンフレット
【特許文献７】国際公開第2005/095395号パンフレット
【特許文献８】国際公開第2006/056854号パンフレット
【特許文献９】国際公開第 2006/073973号パンフレット
【特許文献１０】国際公開第2007/073934号パンフレット
【特許文献１１】国際公開第2007/128568号パンフレット
【特許文献１２】国際公開第2007/088999号パンフレット
【特許文献１３】国際公開第2004/020393号パンフレット
【特許文献１４】国際公開第2007/088996号パンフレット
【非特許文献】
【００１２】
【非特許文献１】Circulation 105(18), 2159-2165 (2002)
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００１３】
本発明の課題は、CETPに対し強い阻害活性を示す新規な化合物を提供することにある。
【課題を解決するための手段】
【００１４】
本発明者らは、上記目的を達成するため鋭意研究を続けた結果、一般式（Ｉ）
【化１】



（Ｉ）

（式中、
R^1、R^2、R^3、R^4、及びR^5は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ハロ低級アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、置換基を有してもよいアミノ基、カルボキシル基、低級アルキルカルボニル基、又は低級アルコキシカルボニル基を示し、
R^6は、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級シクロアルキル基、又は低級シクロアルキル低級アルキル基を示し、
R^7、R^8、R^9、及びR^{10}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級ア

ルキル基、低級シクロアルキル基、低級シクロアルキル低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ハロ低級アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、置換基を有してもよいアミノ基、カルボキシル基、低級アルキルカルボニル基、又は低級アルコキシカルボニル基を示し、

R^{11}、及びR^{12}は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、置換基を有してもよい低級シクロアルキル低級アルキル基、アリール基、置換基を有してもよいアリール低級アルキル基、若しくは低級シクロアルキル基を示すか、又はR^{11}、及びR^{12}が一緒になって隣接する窒素原子とともに置換基を有してもよい含窒素飽和複素環を形成してもよく、

R^{13}は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ低級アルコキシ基、低級アルキルスルフィニル低級アルコキシ基、低級アルキルスルホニル低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアリール低級アルコキシ基、水酸基、低級アルキルアミノ基、低級ジアルキルアミノ基、低級アルキルチオ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルフィニル低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニル低級アルキルアミノ基、アリールアミノ基、環構成原子にヘテロ原子を有してもよい環状アミノ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、ヒドロキシカルボニル低級アルコキシ基、アミノ低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ低級アルコキシ基、又は低級ジアルキルアミノ低級アルコキシ基を示し、

さらに一般式（Ｉ）は個々の鏡像異性体、及びその混合物の両方を示す。）

で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物が優れたCETP阻害活性を有することを見出し、本発明を完成した。

【００１５】

本発明のジベンジルアミン構造を有するピリミジン化合物は新規化合物であり、特にベンジル位の炭素原子に置換基（上記一般式中、R^{6}）を有する点で、公知のCETP阻害活性を有する化合物とは、構造が全く異なる。

【００１６】

すなわち本発明は、前記一般式（Ｉ）で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を提供するものである。

また、本発明は、前記一般式（Ｉ）で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬、好適には脂質異常症（高脂血症）、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、高LDL血症、低HDL血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、家族性高コレステロール血症、心臓血管障害、狭心症、虚血、心虚血、血栓症、心筋梗塞、再灌流障害、血管形成性再狭窄、又は高血圧等の疾患の治療、又は予防のための医薬を提供するものである。

【００１７】

さらに、本発明は、前記一般式（Ｉ）で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とするCETP阻害剤、及びHDL上昇剤を提供するものである。

さらに、本発明は、前記一般式（Ｉ）で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物、及び製薬上許容される担体からなる医薬組成物を提供するものである。

【００１８】

さらに、本発明は、脂質異常症（高脂血症）、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、高LDL血症、低HDL血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、家族性高コレステロール血症、心臓血管障害、狭心症、虚血、心虚血、血栓症、心筋梗塞、再灌流障害、血管形成性再狭窄、又は高血圧等の疾患の治療、又は予防方法であって、前記一般式（Ｉ）で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を、ヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法を提供するものである。

【００１９】
また、本発明は、ヒトを含む哺乳類動物の生体内においてCETPを阻害する方法であって、前記一般式（Ｉ）で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を、ヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法を提供するものである。
また、本発明は、ヒトを含む哺乳類動物の生体内において血中HDLコレステロール値を上昇させる方法であって、前記一般式（Ｉ）で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を、ヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法を提供するものである。
【００２０】
さらに、本発明は、脂質異常症（高脂血症）、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、高LDL血症、低HDL血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、家族性高コレステロール血症、心臓血管障害、狭心症、虚血、心虚血、血栓症、心筋梗塞、再灌流障害、血管形成性再狭窄、又は高血圧等の疾患の治療、又は予防のための製剤を製造するための、前記一般式（Ｉ）で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用を提供するものである。
【００２１】
また、本発明は、ヒトを含む哺乳類動物の生体内においてCETPを阻害するための製剤を製造するための、前記一般式（Ｉ）で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用を提供するものである。
また、本発明は、ヒトを含む哺乳類動物の生体内において血中HDLコレステロール値を上昇させるための製剤を製造するための、前記一般式（Ｉ）で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用を提供するものである。
【００２２】
さらに、本発明は、（ａ）前記一般式（Ｉ）で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物、及び（ｂ）HMG－CoA還元酵素阻害薬を組み合わせてなる医薬、より好適には、脂質異常症（高脂血症）、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、高LDL血症、低HDL血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、家族性高コレステロール血症、心臓血管障害、狭心症、虚血、心虚血、血栓症、心筋梗塞、再灌流障害、血管形成性再狭窄、又は高血圧等の疾患の治療、又は予防のための医薬を提供するものである。
【００２３】
さらに、本発明は、（ａ）前記一般式（Ｉ）で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物、及び（ｂ）HMG－CoA還元酵素阻害薬を含有する組合せ医薬組成物を提供するものである。
【発明の効果】
【００２４】
本発明の前記一般式（Ｉ）で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、後述する試験例に具体的に開示されている通り、CETPに対し強い阻害活性を示し、強い血中HDLコレステロール増加作用を有していることから、CETP阻害剤の有効成分として、さらにはHDL上昇剤の有効成分として好適に使用できる。
【００２５】
また、本発明の前記一般式（Ｉ）で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、CETP阻害活性、血中HDLコレステロール増加作用により、医薬の有効成分として、好適には脂質異常症（高脂血症）、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、高LDL血症、低HDL血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、家族性高コレステロール血症、心臓血管障害、狭心症、虚血、心虚血、血栓症、心筋梗塞、再灌流障害、血管形成性再狭窄、又は高血圧等の疾患の治療、又は予防のための医薬の有効成分として好適に使用できる。さらに、CYP阻害作用の低い上記医薬の有効成分としても好適に使用できる。
【図面の簡単な説明】

【００２６】
【図１】図１は、Ｎ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例３）を１０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ、１００ｍｇ／ｋｇの用量で７日間反復投与した時における、ハムスターの血漿中のＨＤＬコレステロール濃度を示す図である。
【発明を実施するための形態】
【００２７】
本発明における低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級シクロアルキル低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基における低級アルキル基としては、直鎖、又は分岐鎖の炭素数１～６のもの（C_1－C_6アルキルと表記する）、例えば、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、２－メチルブチル基、２，２－ジメチルプロピル基等が挙げられる。
【００２８】
本発明における低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基、低級アルキルチオ低級アルコキシ基、低級アルキルスルフィニル低級アルコキシ基、低級アルキルスルホニル低級アルコキシ基、アリール低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシカルボニル低級アルコキシ基、アミノ低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ低級アルコキシ基、低級ジアルキルアミノ低級アルコキシ基における低級アルコキシ基としては、直鎖、又は分岐鎖の炭素数１～６のもの（C_1－C_6アルコキシと表記する）、例えば、メトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロポキシ基、イソプロポキシ基、ｎ－ブトキシ基、イソブトキシ基、ｔ－ブトキシ基、ｎ－ペンチルオキシ基、２－メチルブトキシ基、２，２－ジメチルプロポキシ基等が挙げられる。
【００２９】
本発明における低級アルキルチオ基、低級アルキルチオ低級アルコキシ基、低級アルキルチオ低級アルキルアミノ基における低級アルキルチオ基としては、直鎖、又は分岐鎖の炭素数１～６のもの（C_1－C_6アルキルチオと表記する）、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、ｎ－プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ｎ－ブチルチオ基、イソブチルチオ基、ｔ－ブチルチオ基、ｎ－ペンチルチオ基、２－メチルブチルチオ基、２，２－ジメチルプロピルチオ基等が挙げられる。
【００３０】
本発明における、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルフィニル低級アルコキシ基、低級アルキルスルフィニル低級アルキルアミノ基における低級アルキルスルフィニル基としては、直鎖、又は分岐鎖の炭素数１～６のもの（C_1－C_6アルキルスルフィニルと表記する）、例えば、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、ｎ－プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、ｎ－ブチルスルフィニル基、イソブチルスルフィニル基、ｔ－ブチルスルフィニル基、ｎ－ペンチルスルフィニル基、２－メチルブチルスルフィニル基、２，２－ジメチルプロピルスルフィニル基等が挙げられる。
【００３１】
本発明における、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニル低級アルコキシ基、低級アルキルスルホニル低級アルキルアミノ基における低級アルキルスルホニル基としては、直鎖、又は分岐鎖の炭素数１～６のもの（C_1－C_6アルキルスルホニルと表記する）、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、ｎ－プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ｎ－ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、ｔ－ブチルスルホニル基、ｎ－ペンチルスルホニル基、２－メチルブチルスルホニル基、２，２－ジメチルプロピルスルホニル基等が挙げられる。
【００３２】

本発明における、低級アルキルカルボニル基としては、直鎖又は分岐鎖の炭素数２～６のもの（C_2－C_6アルキルカルボニルと表記する）、例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、ｎ－プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、ｎ－ブチルカルボニル基、イソブチルカルボニル基、ｔ－ブチルカルボニル基、ｎ－ペンチルカルボニル基、２－メチルブチルカルボニル基、２，２－ジメチルプロピルカルボニル基等が挙げられる。

【００３３】

本発明における、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基における低級アルコキシカルボニル基としては、直鎖又は分岐鎖の炭素数２～６のもの（C_2－C_6アルコキシカルボニルと表記する）、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ｎ－プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ｎ－ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、ｔ－ブトキシカルボニル基、ｎ－ペンチルオキシカルボニル基、２－メチルブトキシカルボニル基、２，２－ジメチルプロポキシカルボニル基等が挙げられる。

【００３４】

本発明における、アシルアミノ基としては、直鎖又は分岐鎖の炭素数２～６のもの（C_2－C_6アシルアミノと表記する）、例えば、アセチルアミノ基、ｎ－プロピオニルアミノ基、イソプロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、ｔ－ブチリルアミノ基、ｎ－ペンタノイルアミノ基、２－メチルブチリルアミノ基、２，２－ジメチルプロピオニルアミノ基等が挙げられる。

【００３５】

本発明における、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルフィニル低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニル低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノ低級アルコキシ基における低級アルキルアミノ基としては、直鎖又は分岐鎖の炭素数１～６のもの（C_1－C_6アルキルアミノと表記する）、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ｎ－プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ｎ－ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、ｔ－ブチルアミノ基、ｎ－ペンチルアミノ基、２－メチルブチルアミノ基、２，２－ジメチルプロピルアミノ基等が挙げられる。

【００３６】

本発明における、低級ジアルキルアミノ基、低級ジアルキルアミノ低級アルコキシ基における低級ジアルキルアミノ基としては、それぞれ同一又は異なる直鎖又は分岐鎖の炭素数１～６のアルキル基が2個置換したアミノ基（ジC_1－C_6アルキルアミノと表記する）、例えば、（エチル）（メチル）アミノ基、（イソプロピル）（ｎ－プロピル）アミノ基、（ｎ－ブチル）（イソブチル）アミノ基、（ｔ－ブチル）（ｎ－ペンチル）アミノ基、（２，２－ジメチルプロピル）（２－メチルブチル）アミノ基等が挙げられる。

【００３７】

本発明における、低級アルキルスルホニルアミノ基、ハロ低級アルキルスルホニルアミノ基における低級アルキルスルホニルアミノ基としては、直鎖又は分岐鎖の炭素数１～６のもの（C_1－C_6アルキルスルホニルアミノと表記する）、例えば、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、ｎ－プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、ｎ－ブチルスルホニルアミノ基、イソブチルスルホニルアミノ基、ｔ－ブチルスルホニルアミノ基、ｎ－ペンチルスルホニルアミノ基、２－メチルブチルスルホニルアミノ基、２，２－ジメチルプロピルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

【００３８】

本発明における低級シクロアルキル基、低級シクロアルキル低級アルキル基における低級シクロアルキル基としては、環状の炭素数３～８のもの（C_3－C_8シクロアルキルと表記する）、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

【００３９】

本発明におけるアリール基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルコキシ基、アリールアミノ基、アリールスルホニルアミノ基におけるアリール基としては、炭素数６～１０のもの（C_6－C_{10}アリールと表記する）、例えば、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。

【００４０】

本発明におけるハロゲン原子、ハロ低級アルキル基、ハロ低級アルコキシ基におけるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

【００４１】

一般式（Ｉ）中、R^1、R^2、R^3、R^4、及びR^5におけるハロ低級アルキル基としては、例えば、トリフルオロメチル基、２，２，２－トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基等のハロゲン原子が１～５個置換した低級アルキル基が挙げられ、トリフルオロメチル基が好ましい。また、ハロ低級アルコキシ基としては、例えば、トリフルオロメトキシ基、２，２，２－トリフルオロエトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基等のハロゲン原子が１～５個置換した低級アルコキシ基が挙げられる。

【００４２】

一般式（Ｉ）中、R^1、R^2、R^3、R^4、及びR^5において、置換基を有してもよいアミノ基における置換基としては、例えば、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基等が挙げられる。これらの置換基が１～２個置換していてもよい。

【００４３】

一般式（Ｉ）中、R^1、R^2、R^3、R^4、及びR^5としては、それぞれ同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、C_1－C_6アルキル基、ハロC_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、ハロC_1－C_6アルコキシ基、又はシアノ基であるのが好ましく、水素原子、ハロC_1－C_6アルキル基、又はシアノ基であるのがより好ましく、R^1、R^3、及びR^5が水素原子であり、R^2、及びR^4が、それぞれ同一又は異なって、ハロC_1－C_6アルキル基、又はシアノ基であるのが特に好ましい。

【００４４】

一般式（Ｉ）中、R^6における低級アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基等が挙げられる。R^6における低級アルキル基としては、直鎖又は分岐鎖の炭素数１～４のアルキル基がより好ましく、メチル基、又はエチル基がさらに好ましく、メチル基が特に好ましい。

【００４５】

一般式（Ｉ）中、R^6におけるハロ低級アルキル基としては、例えば、モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、２，２，２－トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基等のハロゲン原子が１～５個置換した低級アルキル基が挙げられる。

【００４６】

一般式（Ｉ）中、R^6における低級シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基等が挙げられる。

【００４７】

一般式（Ｉ）中、R^6における低級シクロアルキル低級アルキル基としては、例えば、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基等のC_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル基が挙げられる。

【００４８】

一般式（Ｉ）中、R^6としては、C_1－C_6アルキル基、ハロC_1－C_6アルキル基、C_3－C_8シクロアルキル基、又はC_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル基であるのが好ましく、C_1－C_6アルキル基であるのがより好ましく、メチル基、又はエチル基であるのがさらに好ましく、メチル基であるのが特に好ましい。

【００４９】

一般式（Ｉ）中、R^7、R^8、R^9、及びR^{10}におけるハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。

【００５０】
一般式（Ｉ）中、R^7、R^8、R^9、及びR^{10}における低級アルキル基としては、例えば、メチル基等が挙げられる。R^7、R^8、R^9、及びR^{10}における低級アルキル基としては、直鎖又は分岐鎖の炭素数１～４のアルキル基がより好ましく、メチル基、又はエチル基がさらに好ましく、メチル基が特に好ましい。
【００５１】
一般式（Ｉ）中、R^7、R^8、R^9、及びR^{10}におけるハロ低級アルキル基としては、例えば、トリフルオロメチル基、２，２，２－トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基等のハロゲン原子が１～５個置換した低級アルキル基が挙げられ、トリフルオロメチル基が好ましい。
【００５２】
一般式（Ｉ）中、R^7、R^8、R^9、及びR^{10}における低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基等が挙げられる。R^7、R^8、R^9、及びR^{10}における低級アルコキシ基としては、直鎖又は分岐鎖の炭素数１～４のアルコキシ基がより好ましく、メトキシ基、又はエトキシ基がさらに好ましく、メトキシ基が特に好ましい。
【００５３】
一般式（Ｉ）中、R^7、R^8、R^9、及びR^{10}において、置換基を有してもよいアミノ基における置換基としては、例えば、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アリール基等が挙げられる。
【００５４】
一般式（Ｉ）中、R^7、R^8、R^9及びR^{10}としては、それぞれ同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、C_1－C_6アルキル基、ハロC_1－C_6アルキル基、又はC_1－C_6アルコキシ基であるのが好ましく、R^7、R^9、及びR^{10}が水素原子であり、R^8がハロゲン原子、C_1－C_6アルキル基、ハロC_1－C_6アルキル基、又はC_1－C_6アルコキシ基であるのがより好ましい。
【００５５】
R^7、R^8、R^9、及びR^{10}における一つの好適な態様としては、R^8、R^9、及びR^{10}のうちの少なくとも一つがハロゲン原子であり、R^7、R^8、R^9、及びR^{10}における残りが水素原子であるのが好ましく、R^7、R^9、及びR^{10}が水素原子であり、R^8がハロゲン原子、さらに好適には臭素原子であるのがより好ましい。
【００５６】
また、R^7、R^8、R^9、及びR^{10}における別の好適な態様としては、R^8がC_1－C_6アルキル基であり、R^7、R^9、及びR^{10}が、それぞれ同一又は異なって、水素原子、又はハロゲン原子であるのが好ましく、R^8がC_1－C_6アルキル基であり、R^7、R^9、及びR^{10}が、水素原子であるのがより好ましい。
【００５７】
また、R^7、R^8、R^9、及びR^{10}における別の好適な態様としては、R^8、及びR^9のうちの少なくとも一つが、ハロC_1－C_6アルキル基であり、R^7、R^8、R^9、及びR^{10}における残りが水素原子であるのが好ましく、R^8がハロC_1－C_6アルキル基であり、R^7、R^9、R^{10}が水素原子であるのがさらに好ましい。
【００５８】
また、R^7、R^8、R^9、及びR^{10}における別の好適な態様としては、R^8、及びR^9のうちの少なくとも一つが、C_1－C_6アルコキシ基であり、R^7、R^8、R^9、及びR^{10}における残りが水素原子であるのが好ましく、R^8がC_1－C_6アルコキシ基であり、R^7、R^9、及びR^{10}が水素原子であるのがさらに好ましい。
【００５９】
一般式（Ｉ）中、R^{11}、及びR^{12}における低級アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基等が挙げられる。R^{11}、及びR^{12}における低級アルキル基としては、直鎖又は分岐鎖の炭素数１～４のアルキル基がより好ましく、メチル基、又はエチル基がさらに好ましく、エチル基が特に好ましい。

【００６０】
一般式（Ｉ）中、R^{11}、及びR^{12}における低級シクロアルキル低級アルキル基としては、例えば、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルエチル基等のC_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル基が挙げられる。R^{11}、及びR^{12}における低級シクロアルキル低級アルキル基としては、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル基が好ましく、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基がさらに好ましく、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基が特に好ましい。
【００６１】
一般式（Ｉ）中、R^{11}、及びR^{12}において、置換基を有してもよい低級シクロアルキル低級アルキル基における置換基としては、例えば、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、ヒドロキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基等が挙げられ、ヒドロキシカルボニルC_1－C_6アルキル基、又はC_2－C_6アルコキシカルボニルC_1－C_6アルキル基が好ましい。また、これらの置換基の置換位置は特に限定されないが、本発明においては、低級シクロアルキル基上に置換するのが好ましい。さらに、こうした置換基の数としては、１～３個が好ましい。このような置換基を有する低級シクロアルキル低級アルキル基としては例えば、｛４－［（ヒドロキシカルボニル）メチル］シクロヘキシル｝メチル基、｛４－［（エトキシカルボニル）メチル］シクロヘキシル｝-メチル基等の、シクロアルキル基上に置換基としてヒドロキシカルボニルC_1－C_6アルキル基、又はC_2－C_6アルコキシカルボニルC_1－C_6アルキル基を１個有するC_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル基が挙げられる。
【００６２】
一般式（Ｉ）中、R^{11}、及びR^{12}が一緒になって隣接する窒素原子とともに形成する含窒素飽和複素環としては、例えば、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ホモピペリジノ基、モルホリノ基等の、R^{11}とR^{12}が隣接する窒素原子の他に、窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれる１種又は２種以上のヘテロ原子を１～２個有していてもよい５～８員の含窒素飽和複素環が挙げられる。R^{11}、及びR^{12}が一緒になって隣接する窒素原子とともに形成する含窒素飽和複素環は置換基を有していてもよく、置換基としては、例えば、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級シクロアルキル基等が挙げられる。また、こうした置換基の数としては、１～２個が好ましい。こうした置換基を有する、R^{11}、及びR^{12}が一緒になって隣接する窒素原子とともに形成する含窒素飽和複素環としては、４－メチルピペリジノ基、cis－２，６－ジメチルモルホリノ基等の、置換基としてC_1－C_6アルキル基を１～２個有するピペリジノ基、又はモルホリノ基が挙げられる。
【００６３】
一般式（Ｉ）中、R^{11}、及びR^{12}において、置換基を有してもよいアリール低級アルキル基における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基、又はシアノ基が挙げられる。また、こうした置換基の数としては、１～３個が好ましい。また、これらの置換基の置換位置は特に限定されないが、本発明においては、アリール低級アルキル基のアリール環上に置換するのが好ましい。このような基としては、フェニル基上に置換基としてC_1－C_6アルコキシ基を有してもよいフェニルC_1－C_6アルキル基、例えば、４－メトキシベンジル基等が挙げられる。
【００６４】
一般式（Ｉ）中R^{11}、及びR^{12}としては、それぞれ同一又は異なって、C_1－C_6アルキル基、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル基（当該C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル基は、そのシクロアルキル基上に置換基としてヒドロキシカルボニルC_1－C_6アルキル基若しくはC_2－C_6アルコキシカルボニルC_1－C_6アルキル基を有してもよい）、若しくはアリール環上に置換基としてC_1－C_6アルコキシ基を有してもよいC_6－C_{10}ア

リールC_1－C_6アルキル基であるか、又はR^{11}、及びR^{12}が一緒になって隣接する窒素原子とともに置換基としてC_1－C_6アルキル基を有してもよい５～８員の含窒素飽和複素環（当該複素環は、R^{11}とR^{12}が隣接する窒素原子の他に、窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれる１種以上のヘテロ原子を１～２個有していてもよい）を形成するものであるのが好ましく、C_1－C_6アルキル基、若しくはC_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル基（当該C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル基は、そのシクロアルキル基上に置換基としてヒドロキシカルボニルC_1－C_6アルキル基若しくはC_2－C_6アルコキシカルボニルC_1－C_6アルキル基を１個有してもよい）であるか、又はR^{11}、及びR^{12}が一緒になって隣接する窒素原子とともにモルホリノ基、若しくはピペリジノ基（当該モルホリノ基、若しくはピペリジノ基は、置換基としてC_1－C_6アルキル基を１～２個有してもよい）を形成するものであるのがより好ましく、エチル基、シクロペンチルメチル基、エトキシカルボニルメチルシクロヘキシルメチル基、若しくはヒドロキシカルボニルメチルシクロヘキシルメチル基であるか、又はR^{11}、及びR^{12}が一緒になって隣接する窒素原子とともにモルホリノ基、ピペリジノ基、メチルピペリジノ基、ジメチルモルホリノ基を形成するのが特に好ましい。

【００６５】

一般式（Ｉ）中、R^{13}における低級アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等のC_1－C_6アルコキシ基が挙げられ、メトキシ基が好ましい。

【００６６】

一般式（Ｉ）中、R^{13}における低級アルキルチオ低級アルコキシ基としては、メチルチオメトキシ基、２－メチルチオエトキシ基、３－メチルチオプロポキシ基等のC_1－C_6アルキルチオC_1－C_6アルコキシ基が挙げられ、２－メチルチオエトキシ基が好ましい。

【００６７】

一般式（Ｉ）中、R^{13}における低級アルキルスルフィニル低級アルコキシ基としては、メチルスルフィニルメトキシ基、２－メチルスルフィニルエトキシ基、３－メチルスルフィニルプロポキシ基等のC_1－C_6アルキルスルフィニルC_1－C_6アルコキシ基が挙げられ、２－メチルスルフィニルエトキシ基が好ましい。

【００６８】

一般式（Ｉ）中、R^{13}における低級アルキルスルホニル低級アルコキシ基としては、メチルスルホニルメトキシ基、２－メチルスルホニルエトキシ基、３－メチルスルホニルプロポキシ基等のC_1－C_6アルキルスルホニルC_1－C_6アルコキシ基が挙げられ、２－メチルスルホニルエトキシ基が好ましい。

【００６９】

一般式（Ｉ）中、R^{13}における低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基としては、メトキシカルボニルメトキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基、メトキシカルボニルエトキシ基、エトキシカルボニルエトキシ基、メトキシカルボニルプロポキシ基、エトキシカルボニルプロポキシ基、メトキシカルボニルブトキシ基、エトキシカルボニルブトキシ基等のC_2－C_6アルコキシカルボニルC_1－C_6アルコキシ基が挙げられ、エトキシカルボニルプロポキシ基が好ましい。

【００７０】

一般式（Ｉ）中、R^{13}におけるヒドロキシカルボニル低級アルコキシ基としては、ヒドロキシカルボニルメトキシ基、ヒドロキシカルボニルエトキシ基、ヒドロキシカルボニルプロポキシ基、ヒドロキシカルボニルブトキシ基等のヒドロキシカルボニルC_1－C_6アルコキシ基が挙げられ、ヒドロキシカルボニルプロポキシ基が好ましい。

【００７１】

一般式（Ｉ）中、R^{13}における構成原子にヘテロ原子を有してもよい環状アミノ基としては、例えば、ピロリジニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基が挙げられ、モルホリノ基、ピペリジノ基が好ましい。

【００７２】

一般式（Ｉ）中、R^{13}における置換基を有してもよいアリール低級アルコキシ基における置換基としては、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、シアノ基等が挙げられる。また、これらの置換基の置換位置は特に限定されないが、本発明においては、アリール低級アルコキシ基のアリール環上に置換するのが好ましい。さらに、こうした置換基の数としては、１～３個が好ましい。このような基としては、フェニル基上に置換基としてハロゲン原子、ハロC_1－C_6アルキル基、又はシアノ基を１～３個有してもよいフェニルC_1－C_6アルコキシ基、例えば、３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル基、３－シアノ－５－トリフルオロメチルベンジルオキシ基、２，３－ジフルオロベンジルオキシ基等が挙げられる。

【００７３】

一般式（Ｉ）中、R^{13}としては、ハロゲン原子、C_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6アルキルチオC_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6アルキルスルフィニルC_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6アルキルスルホニルC_1－C_6アルコキシ基、水酸基、C_2－C_6アルコキシカルボニルC_1－C_6アルコキシ基、ヒドロキシカルボニルC_1－C_6アルコキシ基、C_6－C_{10}アリールC_1－C_6アルコキシ基（当該C_6－C_{10}アリールC_1－C_6アルコキシ基は、そのアリール環上に置換基としてハロゲン原子、ハロC_1－C_6アルキル基、若しくはシアノ基を有してもよい）、モルホリニル基、又はピペリジニル基であるのが好ましく、C_1－C_6アルキルチオC_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6アルキルスルフィニルC_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6アルキルスルホニルC_1－C_6アルコキシ基、水酸基、C_2－C_6アルコキシカルボニルC_1－C_6アルコキシ基、又はヒドロキシカルボニルC_1－C_6アルコキシ基であるのが特に好ましい。

【００７４】

上記一般式（Ｉ）における、置換基の好ましい組合せとしては、上記一般式（Ｉ）において、

R^1、R^2、R^3、R^4、及びR^5が、それぞれ同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、C_1－C_6アルキル基、ハロC_1－C_6アルキル基、C_1－C_6アルコキシ基、ハロC_1－C_6アルコキシ基、又はシアノ基であり、

R^6が、C_1－C_6アルキル基、ハロC_1－C_6アルキル基、C_3－C_8シクロアルキル基、又はC_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル基であり、

R^7、R^8、R^9、及びR^{10}が、それぞれ同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、C_1－C_6アルキル基、ハロC_1－C_6アルキル基、又はC_1－C_6アルコキシ基であり、

R^{11}、及びR^{12}が、それぞれ同一又は異なって、C_1－C_6アルキル基、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル基（当該C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル基は、そのシクロアルキル基上に置換基としてヒドロキシカルボニルC_1－C_6アルキル基若しくはC_2－C_6アルコキシカルボニルC_1－C_6アルキル基を有してもよい）、若しくはアリール環上に置換基としてC_1－C_6アルコキシ基を有してもよいC_6－C_{10}アリールC_1－C_6アルキル基を示すか、又はR^{11}、及びR^{12}が一緒になって隣接する窒素原子とともに置換基としてC_1－C_6アルキル基を有してもよい５～８員の含窒素飽和複素環（当該複素環は、R^{11}とR^{12}が隣接する窒素原子の他に、窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれる１種以上のヘテロ原子を１～２個有していてもよい）を形成するものであり、

R^{13}が、ハロゲン原子、C_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6アルキルチオC_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6アルキルスルフィニルC_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6アルキルスルホニルC_1－C_6アルコキシ基、水酸基、C_2－C_6アルコキシカルボニルC_1－C_6アルコキシ基、ヒドロキシカルボニルC_1－C_6アルコキシ基、C_6－C_{10}アリールC_1－C_6アルコキシ基（当該C_6－C_{10}アリールC_1－C_6アルコキシ基は、そのアリール環上に置換基としてハロゲン原子、ハロC_1－C_6アルキル基、若しくはシアノ基を有してもよい）、モルホリニル基、又はピペリジニル基であるのが好ましく、

R^1、R^2、R^3、R^4、及びR^5が、それぞれ同一又は異なって、水素原子、ハロC_1－C_6アルキル基、又はシアノ基であり、

R^6が、C_1－C_6アルキル基であり、

R^7、R^8、R^9、及びR^{10}が、それぞれ同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、C_1－C_6アルキル基、ハロC_1－C_6アルキル基、又はC_1－C_6アルコキシ基であり、
R^{11}及びR^{12}が、それぞれ同一又は異なって、C_1－C_6アルキル基、若しくはC_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル基（当該C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル基は、そのシクロアルキル基上に置換基としてヒドロキシカルボニルC_1－C_6アルキル基若しくはC_2－C_6アルコキシカルボニルC_1－C_6アルキル基を１個有してもよい）であるか、又はR^{11}、及びR^{12}が一緒になって隣接する窒素原子とともにモルホリノ基若しくはピペリジノ基（当該モルホリノ基、若しくはピペリジノ基は、置換基としてC_1－C_6アルキル基を１～２個有してもよい）を形成するものであり、
R^{13}が、C_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6アルキルチオC_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6アルキルスルフィニルC_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6アルキルスルホニルC_1－C_6アルコキシ基、水酸基、C_2－C_6アルコキシカルボニルC_1－C_6アルコキシ基、又はヒドロキシカルボニルC_1－C_6アルコキシ基、
であるのがより好ましく、
R^1、R^3、及びR^5が水素原子であり、
R^2、及びR^4が、それぞれ同一又は異なって、ハロC_1－C_6アルキル基、又はシアノ基であり、
R^6が、C_1－C_6アルキル基であり、
R^7、R^8、R^9、及びR^{10}が、次のi）～iv）のいずれかであり、
i）R^8、R^9、及びR^{10}のうちの少なくとも一つがハロゲン原子、好適には臭素原子であり、R^7、R^8、R^9、及びR^{10}における残りが水素原子である。
ii）R^8がC_1－C_6アルキル基であり、R^7、R^9、及びR^{10}が、それぞれ同一又は異なって、水素原子、又はハロゲン原子である。
iii）R^8、及びR^9のうちの少なくとも一つがハロC_1－C_6アルキル基であり、R^7、R^8、R^9、及びR^{10}における残りが水素原子である。
iv）R^8、及びR^9のうちの少なくとも一つがC_1－C_6アルコキシ基であり、R^7、R^8、R^9、及びR^{10}における残りが水素原子である。
R^{11}及びR^{12}が、それぞれ同一又は異なって、C_1－C_6アルキル基、若しくはC_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル基（当該C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル基は、そのシクロアルキル基上に置換基としてヒドロキシカルボニルC_1－C_6アルキル基若しくはC_2－C_6アルコキシカルボニルC_1－C_6アルキル基を有してもよい）であるか、又はR^{11}、及びR^{12}が一緒になって隣接する窒素原子とともにモルホリノ基若しくはピペリジノ基（当該モルホリノ基、若しくはピペリジノ基は、置換基としてC_1－C_6アルキル基を１～２個有してもよい）を形成するものであり、
R^{13}が、C_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6アルキルチオC_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6アルキルスルフィニルC_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6アルキルスルホニルC_1－C_6アルコキシ基、水酸基、C_2－C_6アルコキシカルボニルC_1－C_6アルコキシ基、又はヒドロキシカルボニルC_1－C_6アルコキシ基、
であるのが特に好ましい。

【００７５】

本発明における好ましい化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物としては、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例１）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルフィニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例２）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メ

チル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例３）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－メトキシフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例４）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－メトキシフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例５）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－３，５－ジフルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例６）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－３，５－ジフルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例７）、

【００７６】

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－メチルフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例８）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－メチルフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例９）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－フルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例１０）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－フルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例１１）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－メトキシフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例１２）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－メトキシフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例１３）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例１４）、

【００７７】

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルフィニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例１５）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例１６）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－クロロ－６－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－３－メチルフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例１７）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－クロロ－６－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－３－メチルフェニル｝メチル

）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例１８）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例１９）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例２０）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４，５－ジフルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例２１）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４，５－ジフルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例２２）、

【００７８】

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛４－クロロ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例２３）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛４－クロロ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例２４）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－フルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例２５）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－フルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例２６）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛４－ブロモ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例２７）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛４－ブロモ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例２８）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛５－ブロモ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例２９）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛５－ブロモ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例３０）、

【００７９】

３－｛１－［（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－トリフルオロメチルフェニル｝メチル）｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ］エチル｝－５－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル（実施例３１）、
３－｛１－［（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－トリフルオロメチルフェニル｝メチル）｛５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ］エチル｝－５－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル（実施例３２）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］プロピル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例３３）

、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］プロピル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例３４）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（ピペリジノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例３５）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（ピペリジノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例３６）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（モルホリノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例３７）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（モルホリノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例３８）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（４－メチルピペリジノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例３９）、
【００８０】
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（４－メチルピペリジノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例４０）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（cis－２，６－ジメチルモルホリノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例４１）、
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（cis－２，６－ジメチルモルホリノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例４２）、
trans－｛４－［（｛２－［（｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）メチル］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝（エチル）アミノ）メチル］シクロヘキシル｝酢酸エチル（実施例４３）、
trans－｛４－［（｛２－［（｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）メチル］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝（エチル）アミノ）メチル］シクロヘキシル｝酢酸（実施例４４）、
trans－｛４－［（｛２－［（｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝｛５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）メチル］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝（エチル）アミノ）メチル］シクロヘキシル｝酢酸エチル（実施例４５）、
【００８１】
trans－｛４－［（｛２－［（｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝［５－（ヒドロキシ）ピリミジン－２－イル］アミノ）メチル］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝（エチル）アミノ）メチル］シクロヘキシル｝酢酸（実施例４６）、
trans－｛４－［（｛２－［（｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝｛５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）メチル］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝（エチル）アミノ）メチル］シクロヘ

キシル}酢酸（実施例４７）、
N－（{２－［ビス（シクロプロピルメチル）アミノ］－３，５－ジフルオロフェニル}メチル）－N－{１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル}－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例４８）、
N－（{２－［ビス（シクロプロピルメチル）アミノ］－３，５－ジフルオロフェニル}メチル）－N－{１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル}－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例４９）、
N－{１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル}－N－（{２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル}メチル）－５－メトキシピリミジン－２－アミン（実施例５０）、
N－{１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル}－N－（{２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル}メチル）－５－ヒドロキシピリミジン－２－アミン（実施例５１）、
４－（２－{［{１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル}（{２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル}メチル）］アミノ}ピリミジン－５－イル）酪酸エチル（実施例５２）、又は
４－（２－{［{１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル}（{２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル}メチル）］アミノ}ピリミジン－５－イル）酪酸（実施例５３）、
若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物が挙げられる。

【００８２】

また、一般式（Ｉ）は個々の鏡像異性体、及びその混合物の両方を示す。すなわち、本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物において、R^6の結合する炭素原子は、不斉炭素であるが、本発明は該不斉炭素に基づくいずれの立体配置からなる異性体をも包含し、例えば、ラセミ体やいずれか一方の鏡像異性体を包含する。さらに、本発明は、生じることのある他の立体異性体を全て包含する。

【００８３】

一般式（Ｉ）で表される化合物の塩としては、例えば、塩酸付加塩等が挙げられ、薬学上許容される塩であれば特に制限されない。例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩のような鉱酸の酸付加塩；安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、酢酸塩等の有機酸の酸付加塩が挙げられるが、これに限定されるものではない。

一般式（Ｉ）で表される化合物、又はその塩の溶媒和物としては、例えば、水和物等が挙げられるが、これに限定されるものではない。

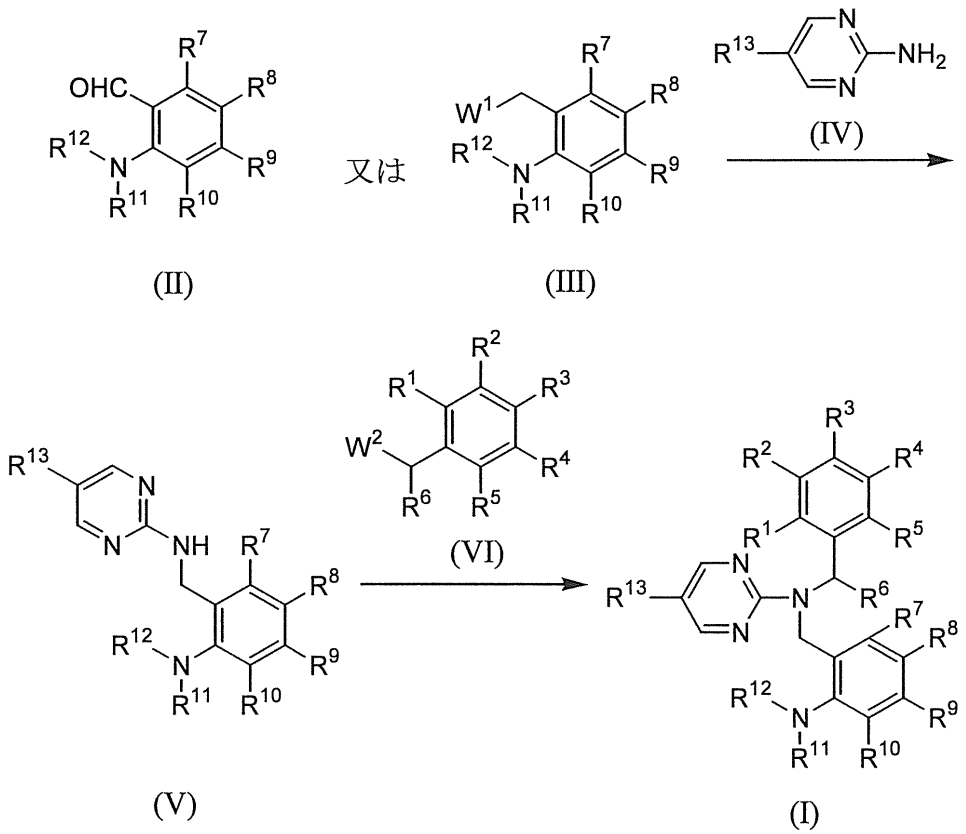
【００８４】

なお、本発明の上記一般式（Ｉ）で表される化合物には、生体内において代謝されて本発明の上記一般式（Ｉ）で表される化合物に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて包含される。本発明化合物のプロドラッグを形成する基としては、「プログレス・イン・メディシン（Progress in Medicine）」、ライフサイエンス・メディカ社、1985年、5巻、2157-2161ページに記載されている基や、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻 分子設計163-198ページに記載されている基が挙げられる。

【００８５】

上記一般式（Ｉ）で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は種々の公知の方法で製造することができ、特に制限されるものではなく、例えば、次の反応工程に従い製造することができるが、その製造方法はこれに限定されるものではない。また、下記反応を行う際において、反応部位以外の官能基については必要に応じてあらかじめ保護しておき、適当な段階においてこれを脱保護してもよい。さらに、各工程において、反応は通常行われる方法で行えばよく、単離精製は結晶化、再結晶化、クロマトグラフィー等の慣用される方法を適宜選択し、又は組み合わせて行えばよい。

【００８６】
一般式（Ｉ）で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の製造方法
Ｉ．一般式（Ｉ）で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の製造方法
本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物は、下記の方法により製造することができる。すなわち、下記反応経路図１に記載の通り、一般式（II）で表されるアルデヒド誘導体に一般式（IV）で表されるピリミジン－２－アミン誘導体を還元的アミノ化の手法を用いて反応させるか、一般式（III）で表される脱離基W^1を有する化合物に一般式（IV）で表されるピリミジン－２－アミン誘導体を塩基で反応させると、一般式（Ｖ）で表されるアミン化合物が得られる。一般式（Ｖ）で表されるアミン化合物に一般式（VI）で表される脱離基W^2を有する化合物を塩基で反応させると、本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物を製造することができる。
この反応経路を化学反応式で示すと次の通りである。
【００８７】
【化２】
反応経路図１



（式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、及びR^{13}は、前記の一般式（Ｉ）におけるものと同義であり、W^1、及びW^2はハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基又はアリールスルホニルオキシ基を示す。）
【００８８】
アルデヒド誘導体（II）とピリミジン－２－アミン誘導体（IV）の反応は、溶媒中、酸の存在下又は非存在下にて還元試薬を用いて行うことができる。その際、Dean－Stark装置等を用いて脱水操作を行ってもよい。溶媒としては特に制限はないが、例えば、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノール等を単独又は組み合わせて使用することができる。酸としては特に制限はないが、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸等のプロトン酸、四塩化チタン、三フッ化ホウ素、塩化第二スズ等のルイス酸を使用することができる。還元試薬としては特に制限はないが、例えば、トリアセトキ

シ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素テトラメチルアンモニウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、トリメトキシ水素化ホウ素ナトリウム、トリエチル水素化ホウ素リチウム等の水素化ホウ素試薬、水素化アルミニウムリチウム、ジイソプロピル水素化アルミニウム、ビス（２－メトキシエトキシ）水素化アルミニウムナトリウム等の水素化アルミニウム試薬、金属触媒及び水素源を用いた接触還元を使用することができる。接触還元の水素源としては、例えば、水素、シクロヘキサジエン、ギ酸、ギ酸アンモニウム等を使用することができ、金属触媒としては、例えば、パラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム炭素粉末、ラネーニッケル、二酸化白金、白金黒等を使用することができる。

【００８９】

脱離基をW^1有する化合物（III）とピリミジン－２－アミン誘導体（IV）の反応は、溶媒中、塩基の存在下により行うことができる。溶媒としては特に制限は無いが、例えば、N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、プロピオニトリル等を単独又は組み合わせて使用することができ、塩基としては特に制限は無いが、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、金属リチウム、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ｔ－ブトキシナトリウム、ｔ－ブトキシカリウム、ｎ－ブチルリチウム、ｓ－ブチルリチウム、ｔ－ブチルリチウム等を使用することができる。

【００９０】

上記方法で得られたアミン化合物（Ｖ）と脱離基W^2を有する化合物（VI）の反応は溶媒中、塩基の存在下により行うことができる。溶媒としては、特に制限は無いが、例えば、N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、プロピオニトリル等を単独又は組み合わせて使用することができ、塩基としては特に制限は無いが、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、金属リチウム、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ｔ－ブトキシナトリウム、ｔ－ブトキシカリウム、ｎ－ブチルリチウム、ｓ－ブチルリチウム、ｔ－ブチルリチウム等を使用することができる。

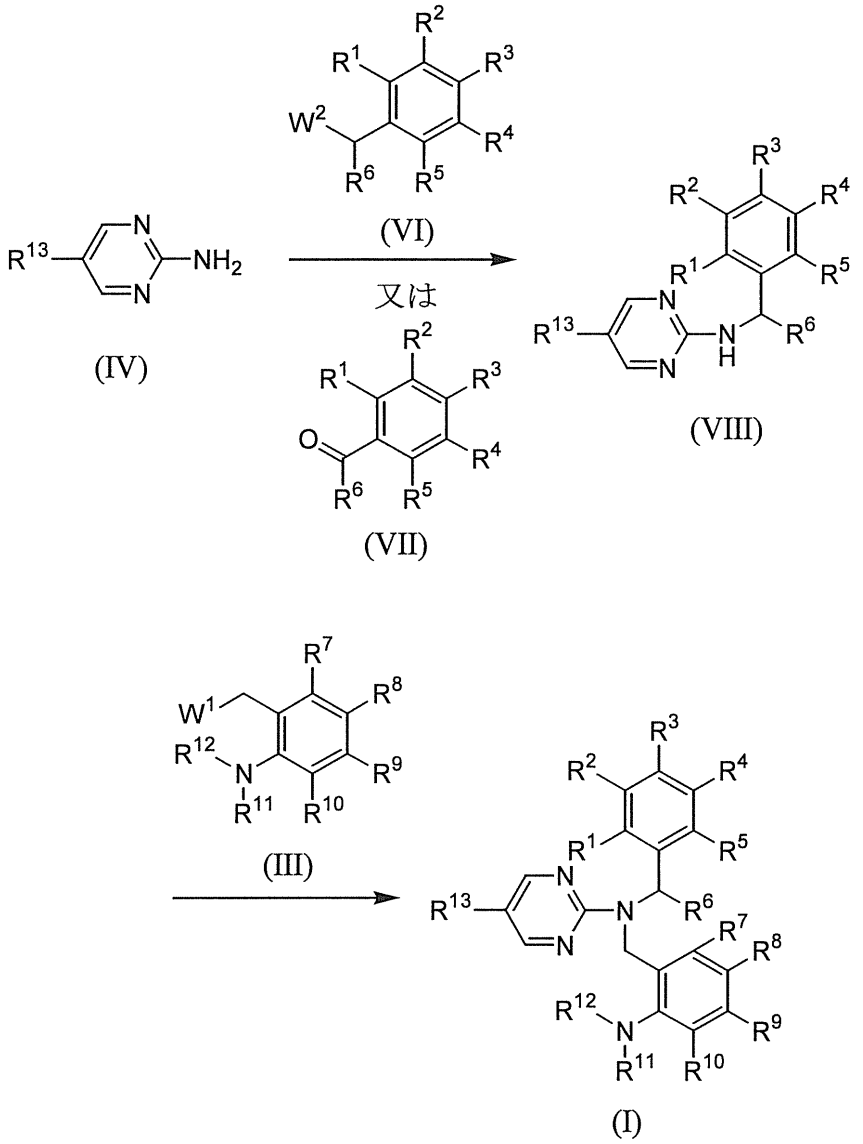
【００９１】

また、上記した方法とは別に、本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物は、下記の方法によっても製造することができる。すなわち、下記反応経路図２に記載の通り、一般式（IV）で表されるピリミジン－２－アミン誘導体に一般式（VI）で表される脱離基W^2を有する化合物を塩基で反応させるか、一般式（IV）で表されるピリミジン－２－アミン誘導体に一般式（VII）で表されるケトン誘導体を還元的アミノ化の手法を用いて反応させることにより、一般式（VIII）で表されるアミン化合物が得られる。一般式（VIII）で表されるアミン化合物に一般式（III）で表される脱離基W^1を有する化合物を塩基で反応させると、本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物を製造することができる。

この反応経路を化学反応式で示すと次の通りである。

【００９２】

【化３】
反応経路図２



（式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、及びR^{13}は、前記の一般式（Ｉ）におけるものと同義であり、W^1、及びW^2はハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基又はアリールスルホニルオキシ基を示す。）

【００９３】

ピリミジン－２－アミン誘導体（IV）と脱離基W^2を有する化合物（VI）の反応は溶媒中、塩基の存在下により行うことができる。溶媒としては特に制限は無いが、例えば、N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、プロピオニトリル等を使用することができ、塩基としては特に制限は無いが、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、金属リチウム、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ｔ－ブトキシナトリウム、ｔ－ブトキシカリウム、ｎ－ブチルリチウム、ｓ－ブチルリチウム、ｔ－ブチルリチウム等を使用することができる。

【００９４】
ピリミジン－２－アミン誘導体（IV）とケトン誘導体（VII）の反応は、溶媒中、酸の存在下又は非存在下にて還元試薬を用いて行うことができる。その際、Dean－Stark装置等を用いて脱水操作を行ってもよい。溶媒としては特に制限はないが、例えば、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノール等を単独又は組み合わせて使用することができる。酸としては特に制限はないが、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸等のプロトン酸、四塩化チタン、三フッ化ホウ素、塩化第二スズ等のルイス酸を使用することができる。還元試薬としては特に制限はないが、例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素テトラメチルアンモニウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、トリメトキシ水素化ホウ素ナトリウム、トリエチル水素化ホウ素リチウム等の水素化ホウ素系試薬、水素化アルミニウムリチウム、ジイソプロピル水素化アルミニウム、ビス（２－メトキシエトキシ）水素化アルミニウムナトリウム等の水素化アルミニウム試薬、金属触媒及び水素源を用いた接触還元を使用することができる。接触還元の水素源としては、例えば、水素、シクロヘキサジエン、ギ酸、ギ酸アンモニウム等を使用することができ、金属触媒としては、例えば、パラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム炭素粉末、ラネーニッケル、二酸化白金、白金黒等を使用することができる。

【００９５】
脱離基W^1を有する化合物（III）とアミン化合物（VIII）の反応は溶媒中、塩基の存在下により行うことができる。溶媒としては特に制限は無いが、例えば、N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、プロピオニトリル等を使用することができ、塩基としては特に制限は無いが、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、金属リチウム、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ｔ－ブトキシナトリウム、ｔ－ブトキシカリウム、ｎ－ブチルリチウム、ｓ－ブチルリチウム、ｔ－ブチルリチウム等を使用することができる。

【００９６】
次に、上記反応で用いるアルデヒド誘導体（II）、脱離基W^1を有する化合物（III）、ピリミジン－２－アミン誘導体（IV）、脱離基W^2を有する化合物（VI）の製造方法の例を示す。

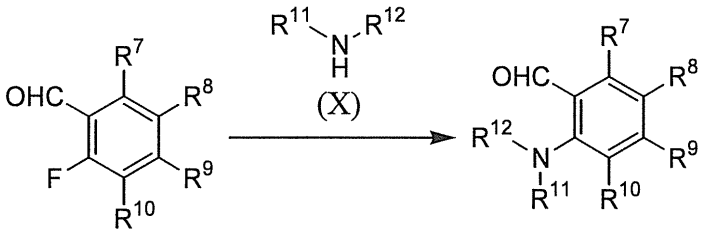
【００９７】
１　一般式（II）で表されるアルデヒド誘導体、及び一般式（III）で表される脱離基W^1を有する化合物の製造方法
上記アルデヒド誘導体（II）、及び脱離基W1を有する化合物（III）は、入手可能なものをそのまま使用するか、あるいは、公知の方法により適宜製造でき、例えば以下の方法により製造できるが、これに限定されるものではない。

【００９８】
下記反応経路図３に記載の通り、一般式（IX）で表されるo－フルオロアルデヒド誘導体と一般式（Ｘ）で示されるアミン類を反応させると、一般式（II）で表されるアルデヒド誘導体が得られる。
この反応経路を化学反応式で示すと次の通りである。

【００９９】

【化４】

反応経路図３



（式中、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、及びR^{12}は、前記の一般式（Ｉ）におけるものと同じものを示す。）

【０１００】

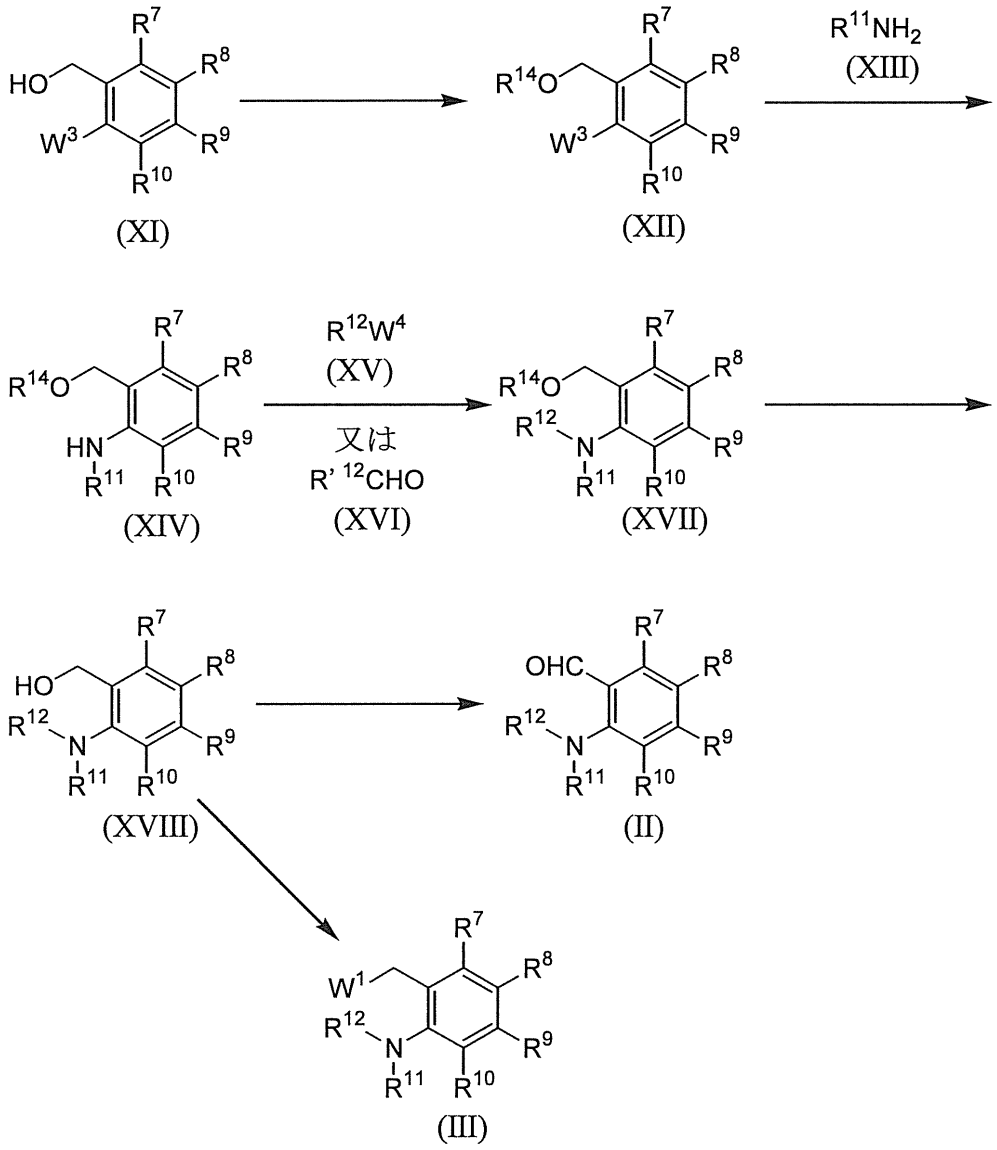
ｏ－フルオロアルデヒド誘導体（IX）とアミン類（Ｘ）の反応は溶媒中、塩基の存在下にて行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基としては特に制限はないが、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、金属リチウム、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクテン（DABCO）、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ｔ－ブトキシナトリウム、ｔ－ブトキシカリウム、ｎ－ブチルリチウム、ｓ－ブチルリチウム、ｔ－ブチルリチウム等を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に0～180℃、好ましくは50～160℃にて5分～２週間、好ましくは3時間～１週間反応させることによって目的物が得られる。

【０１０１】

また、アルデヒド誘導体（II）、及び脱離基W^1を有する化合物（III）は、以下の方法により製造することも可能である。すなわち、下記反応経路図４に記載の通り、一般式（XI）で表されるアルコール誘導体の水酸基を保護基R^{14}で保護し、一般式（XII）で表されるエーテル誘導体が得られる。一般式（XII）中の保護基R^{14}は、一般に水酸基の保護基として用いられる保護基であり、特に制限はないが、メトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、４－メトキシベンジルオキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、エトキシエチル基、ｔ－ブチルジメチルシリル基、トリエチルシリル基、ｔ－ブチルジフェニルシリル基、トリイソプロピルシリル基、トリフェニルシリル基、４－メトキシベンジル基、ベンジル基、３，４－ジメトキシベンジル基、２，４，６－トリメチルベンジル基、トリチル基等が好ましい。一般式（XII）で表されるエーテル誘導体と一般式（XIII）で表されるアミン類を反応させると、一般式（XIV）で表されるアミン誘導体が得られる。得られた一般式（XIV）で表されるアミン誘導体は、一般式（XV）で表される脱離基W^4を有する化合物を反応させるか、あるいは一般式（XVI）で表されるアルデヒド誘導体との反応により得られるイミン体を還元反応に処す還元的アミノ化の手法を用いると、一般式（XVII）で表されるアミン誘導体が得られる。得られた一般式（XVII）で表されるアミン誘導体の保護基R^{14}を脱保護して一般式（XVIII）で表されるアルコール化合物を得、次いで生じた水酸基を酸化して一般式（II）で表されるアルデヒド誘導体が得られる。また、一般式（XVIII）で表されるアルコール化合物のアルコール部分を脱離基W^1へと変換して一般式（III）で表される脱離基W^1を有する化合物が得られる。

この反応経路を化学反応式で示すと次の通りである。

【０１０２】
【化５】
反応経路図４



（式中、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}は、前記の一般式(I)におけるものと同義であり、W^3、W^4はハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基又はアリールスルホニルオキシ基を示し、R^{14}は保護基を示す。R'^{12}はR^{12}よりも窒素原子との結合位置の炭素数が一つ少ない低級アルキル基、低級シクロアルキルアルキル基又は低級シクロアルキル基を示す。）

【０１０３】
アルコール誘導体（XI）への保護基R^{14}の導入は特に制限はないが、当該保護基の保護条件として一般に用いられる方法（Protective Groups in Organic Synthesis Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc.）を参考にして行うことができる。

【０１０４】
得られたエーテル誘導体（XII）とアミン類（XIII）の反応は溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、金属触媒存在下にて行われるアリールハライドとアミン類の反応手法を適用することができる。その際、マイクロウェーブ照射を行ってもよい。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、N,N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリドン、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基は特に制限はないが、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、金属リチウム、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ

金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ｔ－ブトキシナトリウム、ｔ－ブトキシカリウム、ｎ－ブチルリチウム、ｓ－ブチルリチウム、ｔ－ブチルリチウム等を使用することができる。金属触媒としては、例えば、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）（クロロホルム）ジパラジウム（０）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（II）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等を単独で用いてもよいが、（２－ビフェニル）ジ－ｔ－ブチルホスフィンや（２－ビフェニル）ジシクロヘキシルホスフィン等の配位子を組み合わせて使用することもできる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に0～180℃、好ましくは80～160℃にて5分～72時間、好ましくは10分～24時間反応させることによって目的物が得られる。また、マイクロウェーブを照射する場合においては0～180℃、好ましくはマイクロウェーブ照射下室温より反応を開始し、80～150℃まで昇温し、昇温時間を含めて1分～20時間、好ましくは1分～3時間反応させることによって目的物が得られる。

【０１０５】

上記反応で得られたアミン誘導体（XIV）と脱離基W^4を有する化合物（XV）の反応は、溶媒中、塩基の存在下により行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、プロピオニトリル等を単独又は組み合わせて使用することができ、塩基としては特に制限はないが、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、金属リチウム、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ｔ－ブトキシナトリウム、ｔ－ブトキシカリウム、ｎ－ブチルリチウム、ｓ－ブチルリチウム、ｔ－ブチルリチウム等を使用することができる。

【０１０６】

アミン誘導体（XIV）とアルデヒド誘導体（XVI）の反応は、溶媒中、酸の存在下又は非存在下にて還元試薬を用いて行うことができる。その際、Dean－Stark装置等を用いて脱水操作を行ってもよい。溶媒としては特に制限はないが、例えば、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノール等を単独又は組み合わせて使用することができる。酸としては特に制限はないが、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸等のプロトン酸、四塩化チタン、三フッ化ホウ素、塩化第二スズ等のルイス酸を使用することができる。還元試薬としては特に制限はないが、例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素テトラメチルアンモニウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、トリメトキシ水素化ホウ素ナトリウム、トリエチル水素化ホウ素リチウム等の水素化ホウ素試薬、水素化アルミニウムリチウム、ジイソプロピル水素化アルミニウム、ビス（２－メトキシエトキシ）水素化アルミニウムナトリウム等の水素化アルミニウム試薬、金属触媒及び水素源を用いた接触還元を使用することができる。接触還元の水素源としては、例えば、水素、シクロヘキサジエン、ギ酸、ギ酸アンモニウム等を使用することができ、金属触媒としては、例えば、パラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム炭素粉末、ラネーニッケル、二酸化白金、白金黒等を使用することができる。

【０１０７】
上記の方法で得られたアミン誘導体（XVII）の保護基R^{14}の脱保護は特に制限はないが、当該保護基の脱保護条件として一般に用いられる方法（Protective Groups in Organic Synthesis Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc.）を参考にして行うことができる。
【０１０８】
アルコール化合物（XVIII）からアルデヒド誘導体（II）への酸化反応は、水酸基をアルデヒドに酸化する通常の方法を適用することができ、例えば、Swern酸化、Moffatt酸化、Dess-Martin酸化等の酸化条件や、ピリジニウムクロロクロメート（PCC）、ピリジニウムジクロメート（PDC）、二酸化マンガン、テトラプロピルアンモニウムペルルテナート（TPAP）等を使用することができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、N,N－ジメチルホルムアミド等を単独又は組み合わせて使用することができる。
一方、アルコール化合物（XVIII）から脱離基W^1を有する化合物（III）を合成する反応は、下記の通り脱離基の種類によって選択できる。
【０１０９】
脱離基W^1を有する化合物（III）のW^1がアルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基又はアリールスルホニルオキシ基の場合、化合物（III）は溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、アルコール化合物（XVIII）とアルキルスルホン酸エステル化剤、ハロアルキルスルホン酸エステル化剤又はアリールスルホン酸エステル化剤との反応により得ることができる。アルキルスルホン酸エステル化剤としては特に制限はないが、例えば、塩化メタンスルホニル、メタンスルホン酸無水物、塩化エタンスルホニル、塩化ベンジルスルホニル、塩化アリルスルホニル等を使用することができる。ハロアルキルスルホン酸エステル化剤としては特に制限はないが、例えば、塩化トリフルオロメタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、塩化クロロメタンスルホニル等を使用することができる。アリールスルホン酸エステル化剤としては特に制限はないが、例えば、塩化ベンゼンスルホニル、塩化ｐ－トルエンスルホニル、塩化ｏ－ニトロベンゼンスルホニル、塩化ｐ－ニトロベンゼンスルホニル等を使用することができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル、N,N－ジメチルホルムアミド等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基としては特に制限はないが、例えば、ピリジン、４－ジメチルアミノピリジン（DMAP）、コリジン、ルチジン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（DBU）、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナ－5－エン（DBN）、DABCO、トリエチルアミン、２，６－ジ－ｔ－ブチルピリジン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルペンチルアミン、トリメチルアミン等の有機塩基、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の重炭酸金属類等を使用することができる。
【０１１０】
脱離基W^1を有する化合物（II）のW^1がハロゲン原子の場合、化合物（II）は溶媒中又は無溶媒下、塩基の存在下又は非存在下、アルコール化合物（XVIII）とハロゲン化剤との反応により得ることができる。ハロゲン化剤としては特に制限はないが、オキシ塩化リン、五塩化リン、二塩化トリフェニルホスフィン、二臭化トリフェニルホスフィン、二塩化トリフェニルホスファイト、二臭化トリフェニルホスファイト、三臭化リン、塩化チオニル、トリフェニルホスフィンと四塩化炭素、トリフェニルホスフィンと四臭化炭素、トリフェニルホスフィンとヨウ素とイミダゾール、トリフェニルホスフィンとN－ヨードコハク酸イミド（NIS）、塩化メタンスルホニルとDMAP等の塩素化剤、臭素化剤又はヨウ素化剤が挙げられる。例えば、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、

ジエチルエーテル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基としては特に制限はないが、例えば、ピリジン、DMAP、コリジン、ルチジン、DBU、DBN、DABCO、トリエチルアミン、２，６－ジ－ｔ－ブチルピリジン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルペンチルアミン、トリメチルアミン等の有機塩基、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の重炭酸塩等を使用することができる。

【０１１１】

２　ピリミジン－２－アミン誘導体（IV）の製造方法

上記ピリミジン－２－アミン誘導体（IV）は、入手可能なものをそのまま使用するか、あるいは、公知の方法により適宜製造でき、例えば、ピリミジン－２－アミン誘導体（IV）の５位に置換したR^{13}の種類に応じて、以下の方法により製造することが可能であるが、これに限定されるものではない。

【０１１２】

２－１　R^{13}が低級ジアルキルアミノ基、又は環構成原子にヘテロ原子を有してもよい環状アミノ基であるピリミジン－２－アミン誘導体（IV’）の製造方法

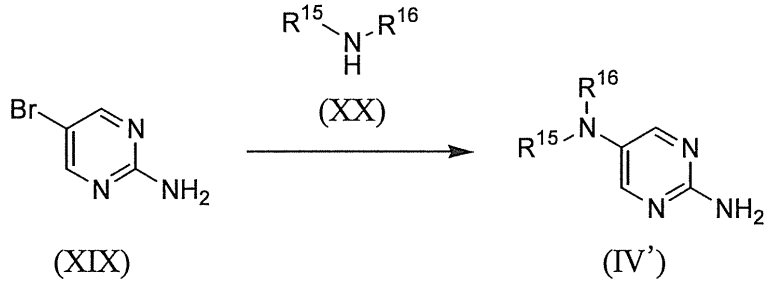
下記反応経路図５に記載の通り、５－ブロモピリミジン－２－アミン（XIX）と一般式（XX）で表される低級ジアルキルアミン又は環構成原子にヘテロ原子を有してもよい環状アミンの反応により、一般式（IV’）で表される、R^{13}が低級ジアルキルアミノ基、又は環構成原子にヘテロ原子を有してもよい環状アミノ基であるピリミジン－２－アミン誘導体が得られる。

この反応経路を化学反応式で示すと次の通りである。

【０１１３】

【化６】

反応経路図５



（式中、R^{15}及びR^{16}は、それぞれ同一または異なって、低級アルキル基であるか、又はR^{15}、及びR^{16}が一緒になって隣接する窒素原子とともに環構成原子にヘテロ原子を有してもよい環状アミンを形成する。）

【０１１４】

５－ブロモピリミジン－２－アミン（XIX）と一般式（XX）で表される低級ジアルキルアミン又は環構成原子にヘテロ原子を有してもよい環状アミンの反応は、溶媒中又は無溶媒にて、塩基の存在下又は非存在下、金属触媒存在下にて行われるアリールハライドとアミン類の反応手法を適用することができる。この反応は、例えば、金属触媒の存在下に両化合物を溶媒中で反応させることによって行うことができる。その際、マイクロウェーブ照射を行ってもよい。金属触媒としては、例えば、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）（クロロホルム）ジパラジウム（０）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（II）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等のパラジウム錯体、又はヨウ化第一銅、臭化第一銅、青酸第一銅等の一価銅試薬を単独として用いてもよいが、（２－ビフェニル）ジ－ｔ－ブチルホスフィンや（２－ビフェニル）ジシクロヘキシルホスフィン

、テトラメチルエチレンジアミン、N,N’－ジメチルエチレンジアミン、グリシン、N,N－ジメチルグリシン、N－メチルグリシン等の配位子を組み合わせて使用することもできる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、N,N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基は特に制限はないが、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、金属リチウム、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、t－ブトキシナトリウム、t－ブトキシカリウム、n－ブチルリチウム、s－ブチルリチウム、t－ブチルリチウム等を使用することができる。反応条件は、0～180℃、好ましくは80～150℃にて1分～５日間、好ましくは1時間～３日間反応させることによって目的物が得られる。

【０１１５】

２－２　R^{13}が低級アルコキシ基、低級アルキルチオ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、又は低級ジアルキルアミノ低級アルコキシ基である２－アミノピリミジン誘導体（IV’’）の製造方法－１

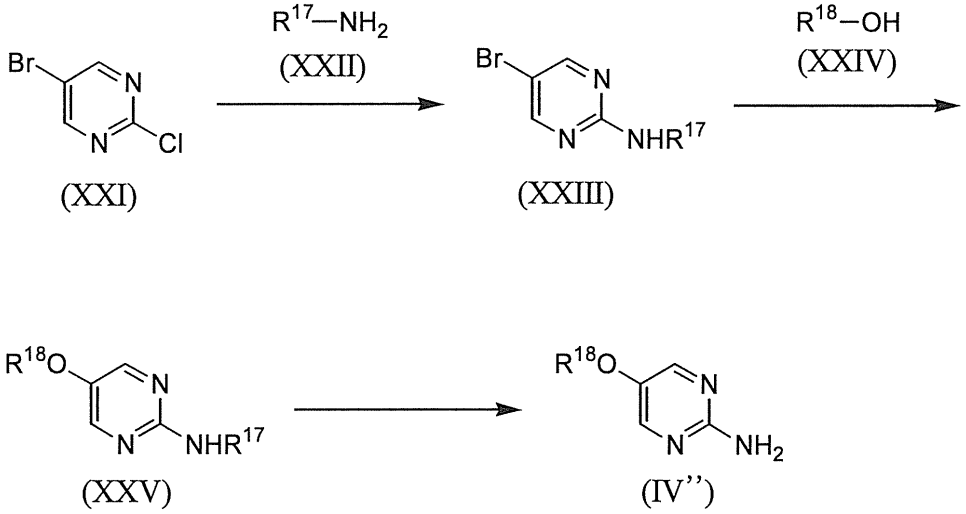
下記反応経路図６に記載の通り、５－ブロモ－２－クロロピリミジン（XXI）と脱保護可能な官能基R^{17}で置換された一般式（XXII）で表されるアミンとの反応により一般式（XXIII）で表されるピリミジン－２－アミン誘導体が得られる。この得られた一般式（XXIII）で表されるピリミジン－２－アミン誘導体と一般式（XXIV）で表される低級アルキルアルコール、低級アルキルチオ低級アルキルアルコール、低級アルコキシ低級アルキルアルコール、又は低級ジアルキルアミノ低級アルキルアルコールの反応により一般式（XXV）で表されるエーテル化合物を得、一般式（XXV）で表されるエーテル化合物のR^{17}の脱保護を行い、一般式（IV’’）で表される、R^{13}が低級アルコキシ基、低級アルキルチオ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、又は低級ジアルキルアミノ低級アルコキシ基であるピリミジン－２－アミン誘導体が得られる。

この反応経路を化学反応式で示すと次の通りである。

【０１１６】

【化７】

反応経路図６



（式中、R^{17}は保護基を示し、R^{18}は低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、又は低級ジアルキルアミノ低級アルキル基を示す。）

【０１１７】
５－ブロモ－２－クロロピリミジン（XXI）とアミン（XXII）との反応は、溶媒中又は無溶媒にて反応させることによって目的物が得られる。その際、マイクロウェーブ照射を行ってもよい。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は、使用する一般式（XXII）で表されるアミンの種類によって異なるが、一般に－20～180℃、好ましくは0～150℃にて1分～24時間、好ましくは5分～10時間反応させることによって目的物が得られる。

【０１１８】
得られたピリミジン－２－アミン誘導体（XXIII）とアルコール（XXIV）の反応は、溶媒中又は無溶媒にて、塩基の存在下又は非存在下、金属触媒存在下にて行われるアリールハライドとアルコール類の反応手法を適用することができる。この反応は、例えば、金属触媒の存在下に両化合物を溶媒中で反応させることによって目的物であるエーテル化合物（XXV）が得られる。その際、マイクロウェーブ照射を行ってもよい。金属触媒としては、例えば、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）（クロロホルム）ジパラジウム（０）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（II）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等のパラジウム錯体、又はヨウ化第一銅、臭化第一銅、青酸第一銅等の一価銅試薬を単独として用いてもよいが、（２－ビフェニル）ジ－t－ブチルホスフィンや（２－ビフェニル）ジシクロヘキシルホスフィン、テトラメチルエチレンジアミン、N，N’－ジメチルエチレンジアミン、グリシン、N，N－ジメチルグリシン、N－メチルグリシン等の配位子を組み合わせて使用することもできる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基は特に制限はないが、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、金属リチウム、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、t－ブトキシナトリウム、t－ブトキシカリウム、n－ブチルリチウム、s－ブチルリチウム、t－ブチルリチウム等を使用することができる。反応条件は、0～180℃、好ましくは80～150℃にて1分～５日間、好ましくは1時間～３日間反応させることによって目的物が得られる。

【０１１９】
上記の方法で得られたエーテル化合物（XXV）の保護基R^{17}の脱保護は特に制限はないが、当該保護基の脱保護条件として一般に用いられる方法（Protective Groups in Organic Synthesis Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc.）を参考にして行うことができる。

【０１２０】
２－３　R^{13}が低級アルコキシ基、低級アルキルチオ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、又は低級ジアルキルアミノ低級アルコキシ基である２－アミノピリミジン化合物（IV’’）の製造方法－２
下記反応経路図７に記載の通り、一般式（XXVI）で表されるアセタール誘導体をVilsmeier反応に付し、一般式（XXVII）で表されるアミノアクロレイン誘導体が得られる。一般式（XXVI）中のR^{19}及びR^{20}は、低級アルキル基又は一般に水酸基の保護基として用いられる保護基であり、特に制限はないが、同一又は異なってメチル基、エチル基、プロピル基、ベンジル基、p－メトキシベンジル基、２，４，６－トリメチルベンジル基などが好ましい。一般式（XXVII）中のR^{21}及びR^{22}は、それぞれ同一又は異なって、低級アルキル基

又は置換基を有してもよいアリールアルキル基を示すか、又は一緒になって隣接する窒素原子とともに含窒素飽和複素環を形成してもよく、特に制限はないが、同一又は異なってメチル基、エチル基、プロピル基、ベンジル基、p－メトキシベンジル基、２，４，６－トリメチルベンジル基などが好ましく、一緒になって隣接する窒素原子とともに形成する含窒素飽和複素環としてはピペリジン、ピロリジン、モルホリンなどが好ましい。

【０１２１】

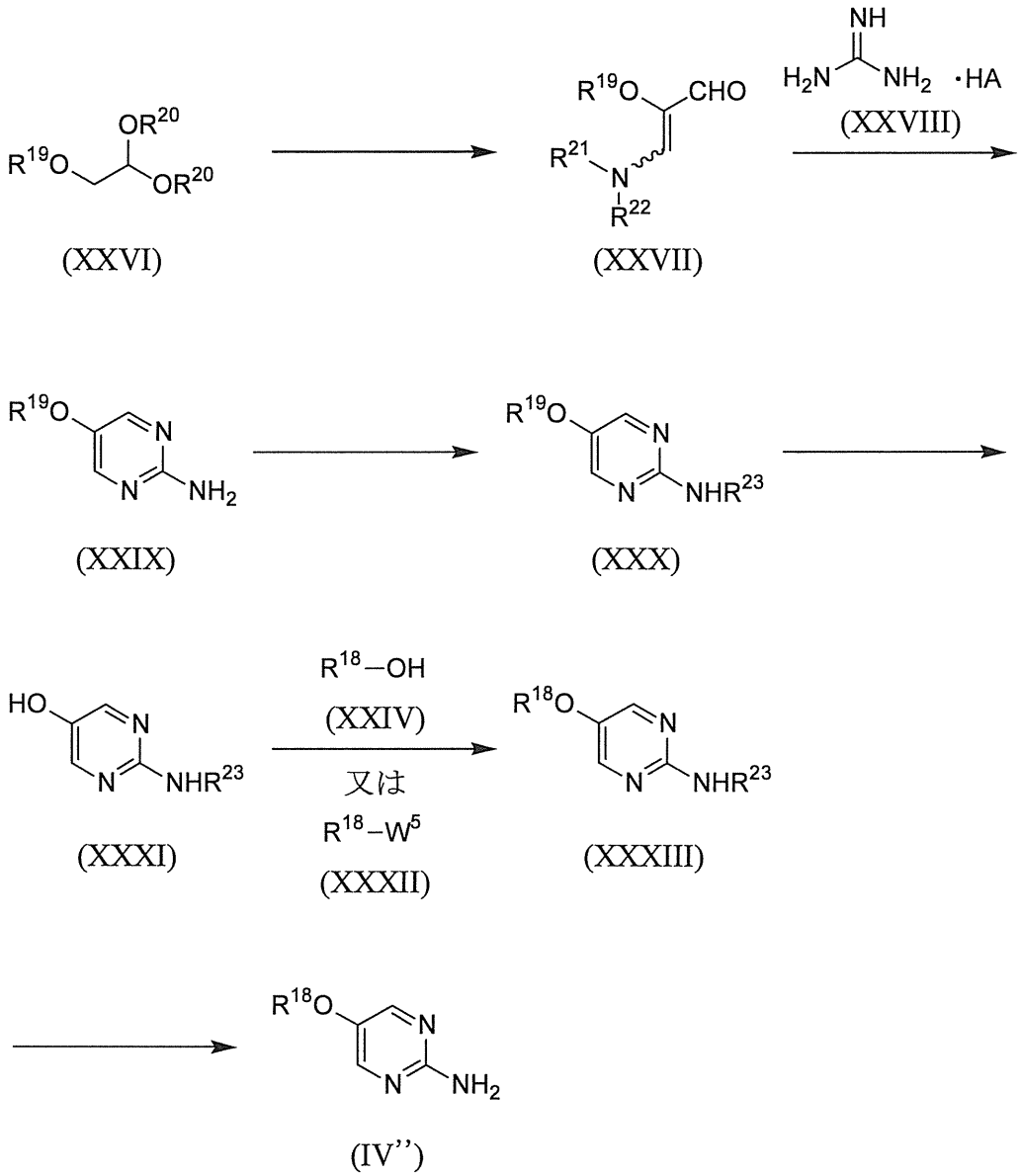
得られた一般式（XXVII）で表されるアミノアクロレイン誘導体とグアニジン塩（XXVIII）との反応により一般式（XXIX）で表されるアミノピリミジン誘導体が得られる。一般式（XXVIII）中のHAはグアニジンと塩を形成する酸を示す。ここで用いるグアニジン塩を形成する酸は、特に制限はないが、塩酸、硫酸、硝酸、炭酸、酢酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸などが好ましい。アミノピリミジン誘導体（XXIX）のアミノ基を保護基R^{23}で保護し、一般式（XXX）で表される化合物が得られる。一般式（XXX）中の保護基R^{23}は、一般にアミノ基の保護基として用いられる保護基であり、特に制限はないが、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ヘキサノイル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、シクロヘキシルカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、２，２，２－トリクロロエチルカルボニル基、ｔ－ブトキシカルボニル基、４－メトキシベンジル基、ベンジル基、３，４－ジメトキシベンジル基、２，４，６－トリメチルベンジル基、トリフルオロメタンスルホニル基などが好ましい。この得られた一般式（XXX）で表される化合物のR^{19}の脱保護により一般式（XXXI）で表されるヒドロキシピリミジン誘導体が得られる。このヒドロキシピリミジン誘導体（XXXI）と一般式（XXIV）で表される低級アルキルアルコール、低級アルキルチオ低級アルキルアルコール、低級アルコキシ低級アルキルアルコール、又は低級ジアルキルアミノ低級アルキルアルコールとの光延反応、又は脱離基W^{5}を有する化合物（XXXII）との反応により一般式（XXXIII）で表されるエーテル化合物を得、一般式（XXXIII）で表されるエーテル化合物のR^{23}の脱保護を行い、一般式（IV’’）で表される、R^{13}が低級アルコキシ基、低級アルキルチオ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、又は低級ジアルキルアミノ低級アルコキシ基である２－アミノピリミジン誘導体が得られる。

この反応経路を化学反応式で示すと次の通りである。

【０１２２】

【化８】

反応経路図７



（式中、R^{18}は低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、又は低級ジアルキルアミノ低級アルキル基を示し、R^{19}及びR^{20}は低級アルキル基又は保護基を示し、R^{21}及びR^{22}は、それぞれ同一又は異なって、低級アルキル基又は置換基を有してもよいアリール低級アルキル基を示すか、又は一緒になって隣接する窒素原子とともに形成する含窒素飽和複素環を示し、R^{23}は保護基を示し、W^5はハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基又はアリールスルホニルオキシ基を示し、HAはグアニジンと塩を形成する酸を示す。）

【０１２３】

アセタール誘導体（XXVI）のVilsmeier反応は、溶媒中又は無溶媒にてVilsmeier試薬と反応させることによって目的物が得られる。Vilsmeier試薬としては特に制限はないが、用いるホルムアミドとしては、例えば、N, N－ジメチルホルムアミド、N, N－ジエチルホルムアミド、N－ホルミルピペリジン、N－ホルミルピロリジン、N－ホルミルモルホリン等を使用することができ、用いるリン試薬としては、例えば、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン等のオキシハロゲン化リン、又は五塩化リン、五臭化リン等のハロゲン化リンを使用することができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ト

ルエン、ベンゼン、ジオキサン、クロロホルム、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は、使用する一般式（XXVI）で表されるアセタール誘導体によって異なるが、一般に－20～150℃、好ましくは0～100℃にて5分～1週間、好ましくは30分～100時間反応させることによって目的物が得られる。

【０１２４】

得られたアミノアクロレイン誘導体（XXVII）とグアニジン塩（XXVIII）との反応は溶媒中、塩基の存在下にて反応させることによって目的物であるアミノピリミジン誘導体（XXIX）が得られる。塩基としては特に制限はないが、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、金属リチウム、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、メトキシナトリウム、メトキシカリウム、エトキシナトリウム、エトキシカリウム、t－ブトキシナトリウム、t－ブトキシカリウム、n－ブチルリチウム、s－ブチルリチウム、t－ブチルリチウム等を使用することができる。溶媒としては特に制限はないが、メタノール、エタノール、イソプロパノール、N，N－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン、ジオキサン、クロロホルム、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、アセトニトリル、ニトロメタン、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は、使用するアミノアクロレイン誘導体（XXVII）によって異なるが、一般に－20～150℃、好ましくは0～100℃にて30分～1週間、好ましくは30分～5日間反応させることによって目的物が得られる。

【０１２５】

アミノピリミジン誘導体（XXIX）のアミノ基への保護基R^{23}の導入は、当該保護基の保護条件として一般に用いられる方法（Protective Groups in Organic Synthesis Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc.）を参考にして行うことができる。

【０１２６】

一般式（XXX）で表される化合物のR^{19}の脱保護は特に制限はないが、溶媒中、ルイス酸又はプロトン酸を用いて行うことができる。ルイス酸としては特に制限はないが、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素、塩化アルミニウム、ヨウ化トリメチルシリル、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル、エチル二塩化アルミニウム、ジエチル塩化アルミニウム等を使用することができる。プロトン酸としては特に制限はないが、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等を使用することができる。溶媒としては特に制限はないが、トルエン、ベンゼン、クロロホルム、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン、アセトニトリル、ニトロメタン、酢酸等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は、使用する一般式（XXX）で表される化合物によって異なるが、一般に－20～150℃、好ましくは0～120℃にて10分～3日間、好ましくは10分～30時間反応させることによって目的物が得られる。R^{19}がベンジル基、p－メトキシベンジル基、２，４，６－トリメチルベンジル基等のアリールメチル基の場合は、上記以外に水素添加の手法にて脱保護を行うことができる。水素添加の水素源としては特に制限はないが、水素、ギ酸、ギ酸アンモニウム、シクロヘキサジエン等を使用することができる。水素添加触媒としては特に制限はないが、パラジウム炭素、パラジウム黒、白金黒、二酸化白金、ラネーニッケル、水酸化パラジウム炭素粉末等を使用することができる。溶媒としては特に制限はないが、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、N，N－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、酢酸、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は、使用する一般式（XXX）で表される化合物によって異なるが、一般に0～150℃、好ましくは0～100℃にて30分～3日間、好ましくは30分～50時間反応させることによって目的物が得られる。

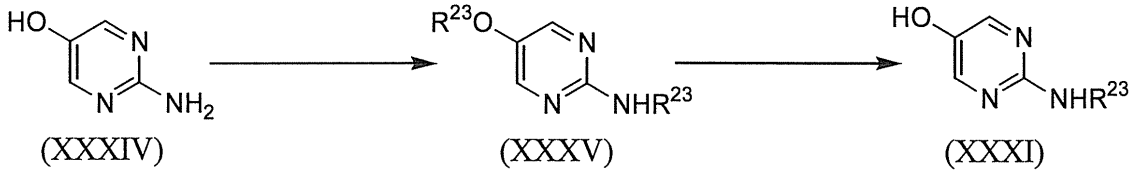
【０１２７】
ヒドロキシピリミジン誘導体（XXXI）とアルコール（XXIV）の光延反応、又は脱離基W^5を有する化合物（XXXII）との反応によりエーテル化合物（XXXIII）が得られる。ヒドロキシピリミジン誘導体（XXXI）とアルコール化合物（XXIV）との光延反応は溶媒中、ホスフィン試薬とアゾ試薬又はエチレンジカルボン酸試薬を使用するか、又はホスホニウムイリド試薬を使用し行うことができる。ホスフィン試薬としては特に制限はないが、トリアルキルホスフィン又はトリアリールホスフィン、具体的にはトリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリイソプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリイソブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリフェニルホスフィン、ジフェニルホスフィノポリスチレン等を使用することができる。アゾ試薬としては特に制限はないが、アゾジカルボン酸ジエチル（DEAD）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、１，１’－（アゾジカルボニル）ピペリジン（ADDP）、１，１’－アゾビス（N，N’－ジイソプロピルホルムアミド）（TIPA）、１，６－ジメチル－１，５，７－ヘキサヒドロ－１，４，６，７－テトラゾシン－２，５－ジオン（DHTD）等を使用することができる。エチレンジカルボン酸試薬としては特に制限はないが、マレイン酸ジメチル、マレイン酸ジエチル、フマル酸ジメチル、フマル酸ジエチル等を使用することができる。溶媒としては特に制限はないが、N，N’－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル、ニトロメタン、アセトン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、クロロホルム、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は、使用するヒドロキシピリミジン誘導体（XXXI）によって異なるが、一般に0～120℃、好ましくは0～100℃にて30分～3日間、好ましくは30分～50時間反応させることによって目的物が得られる。

【０１２８】
ヒドロキシピリミジン誘導体（XXXI）と脱離基W^5を有する化合物（XXXII）との反応は溶媒中、塩基の存在下にて行うことができる。溶媒としては、特に制限は無いが、例えばN，N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、プロピオニトリル等を単独又は組み合わせて使用することができ、塩基としては特に制限は無いが、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、金属リチウム、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、t－ブトキシナトリウム、t－ブトキシカリウム、n－ブチルリチウム、s－ブチルリチウム、t－ブチルリチウム等を使用することができる。

【０１２９】
上記の方法で得られたエーテル化合物（XXXIII）の保護基R^{23}の脱保護は特に制限はないが、当該保護基の脱保護条件として一般に用いられる方法（Protective Groups in Organic Synthesis Fourth Edition，John Wiley & Sons，Inc.）を参考にして行うことができる。

【０１３０】
なお、上記製造方法で用いるヒドロキシピリミジン誘導体（XXXI）は、上述の方法のほか、下記方法によっても製造できる。すなわち、下記反応経路図８に記載の通り、５－ヒドロキシピリミジン－２－アミン（XXXIV）のアミノ基及び水酸基を保護基R^{23}で保護し、一般式（XXXV）で表される化合物を得、酸素官能基の保護基R^{23}を選択的に脱保護し製造することができる。一般式（XXXV）中の保護基R^{23}は、一般に水酸基及びアミノ基の両方に導入可能な保護基であり、特に制限はないが、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ヘキサノイル基、トリメチルアセチル基、トリフルオロアセチル基、ベ

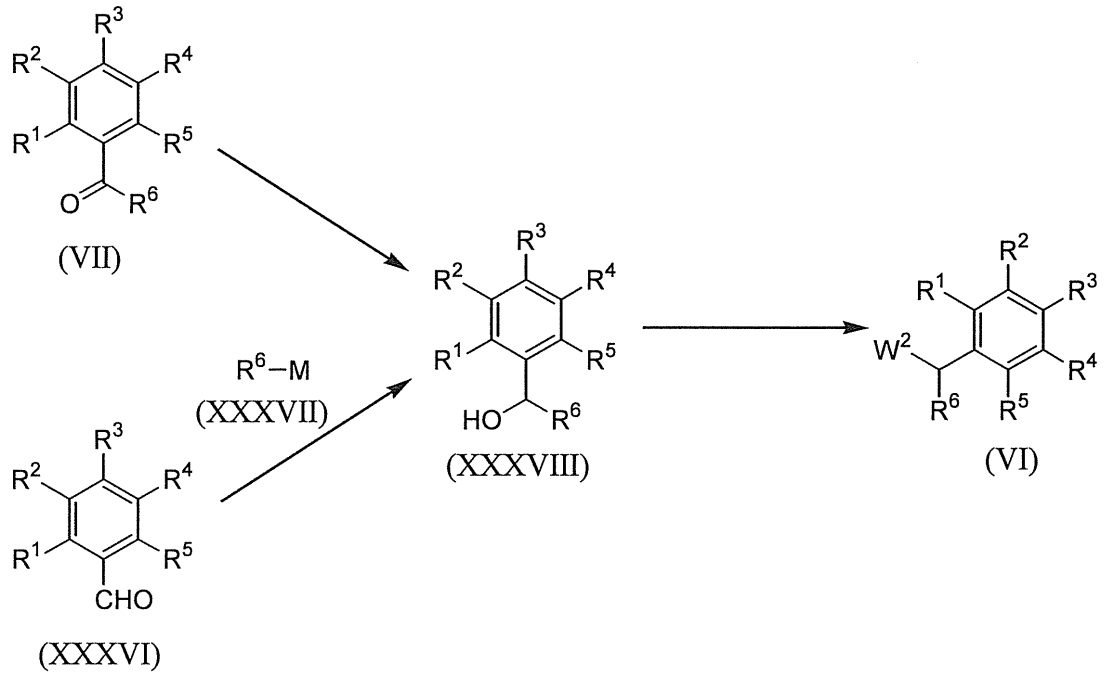
ンゾイル基、シクロヘキシルカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、２，２，２－トリクロロエチルカルボニル基、ｔ－ブトキシカルボニル基、４－メトキシベンジル基、ベンジル基、３，４－ジメトキシベンジル基、２，４，６－トリメチルベンジル基、トリフルオロメタンスルホニル基などが好ましい。
この反応経路を化学反応式で示すと次の通りである。
【０１３１】
【化９】
反応経路図８



(XXXIV) (XXXV) (XXXI)

（式中、R^{23}は保護基を示す。）
【０１３２】
５－ヒドロキシピリミジン－２－アミン（XXXIV）のアミノ基及び水酸基への保護基R^{23}の導入は特に制限はないが、当該保護基の保護条件として一般に用いられる方法（Protective Groups in Organic Synthesis Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc.）を参考にして行うことができる。
【０１３３】
上記の方法で得られた化合物（XXXV）の酸素官能基に導入した保護基R^{23}の脱保護は特に制限はないが、当該保護基の脱保護条件として一般に用いられる方法（Protective Groups in Organic Synthesis Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc.）を参考にして行うことができる。
【０１３４】
３　脱離基W^2を有する化合物（VI）の製造方法
上記脱離基W^2を有する化合物（VI）は、入手可能なものをそのまま使用するか、あるいは、公知の方法により適宜製造でき、例えば以下の方法により製造することが可能であるが、これに限定されるものではない。
【０１３５】
下記反応経路図９に記載の通り、一般式（VII）で表されるケトン誘導体を還元し、一般式（XXXVIII）で表されるアルコール誘導体が得られる。また一般式（XXXVI）で表されるアルデヒド誘導体に一般式（XXXVII）で表されるアルキル金属試薬を反応させると一般式（XXXVIII）で表されるアルコール誘導体が得られる。一般式（XXXVII）中の金属Mはリチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、あるいはマグネシウム塩化物、マグネシウム臭化物、マグネシウムヨウ化物等のGrignard試薬を形成するマグネシウムハロゲン化物が好ましい。一般式（XXXVIII）で表されるアルコール誘導体のアルコール部分を脱離基W^2へと変換し、一般式（VI）で表される脱離基W^2を有する化合物が得られる。
この反応経路を化学反応式で示すと次の通りである。
【０１３６】

【化１０】
反応経路図９



（式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、及びR^6は前記の一般式（Ｉ）におけるものと同義であり、W^2 はハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基又はアリールスルホニルオキシ基を示す。）

【０１３７】
ケトン誘導体（VII）の還元反応は、溶媒中還元試薬を用いて行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸、トリフルオロ酢酸等を単独又は組み合わせて使用することができる。還元試薬としては特に制限はないが、例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素テトラメチルアンモニウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、トリメトキシ水素化ホウ素ナトリウム、トリエチル水素化ホウ素リチウム等の水素化ホウ素系試薬、水素化アルミニウムリチウム、ジイソプロピル水素化アルミニウム、ビス（２－メトキシエトキシ）水素化アルミニウムナトリウム等の水素化アルミニウム試薬を使用することができる。

【０１３８】
アルデヒド誘導体（XXXVI）と一般式（XXXVII）で表されるアルキル金属試薬との反応は無水溶媒中にて両化合物を反応させることにより行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、ヘキサン等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は使用する原料によって異なるが、一般に－100～100℃、好ましくは－78～50℃にて5分～72時間、好ましくは10分～24時間反応させることによって目的物であるアルコール化合物（XXXVIII）が得られる。

アルコール化合物（XXXVIII）から脱離基W^2を有する化合物（VI）を合成する反応は、下記の通り脱離基W^2の種類によって選択できる。

【０１３９】
脱離基W^2を有する化合物（VI）のW^2 がスルホニルオキシ基の場合、化合物（VI）は溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、アルコール化合物（XXXVIII）とスルホン酸エステル化剤との反応により得ることができる。スルホン酸エステル化剤としては特に制限はないが、例えば、塩化メタンスルホニル、メタンスルホン酸無水物、塩化エタンスルホニル、

塩化ベンジルスルホニル、塩化アリルスルホニル、塩化トリフルオロメタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、塩化クロロメタンスルホニル、塩化ベンゼンスルホニル、塩化ｐ－トルエンスルホニル、塩化o－ニトロベンゼンスルホニル、塩化p－ニトロベンゼンスルホニルを使用することができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル、N，N－ジメチルホルムアミド等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基としては特に制限はないが、例えば、ピリジン、DMAP、コリジン、ルチジン、DBU、DBN、DABCO、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルペンチルアミン、トリメチルアミン等の有機塩基、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の重炭酸塩等を使用することができる。

【０１４０】

脱離基W^2を有する化合物（VI）のW^2がハロゲン原子の場合、化合物（VI）は溶媒中又は無溶媒下、塩基の存在下又は非存在下、アルコール化合物（XXXVIII）とハロゲン化剤との反応により得ることができる。ハロゲン化剤としては特に制限はないが、オキシ塩化リン、五塩化リン、二塩化トリフェニルホスフィン、二臭化トリフェニルホスフィン、二塩化トリフェニルホスファイト、二臭化トリフェニルホスファイト、三臭化リン、塩化チオニル、トリフェニルホスフィンと四塩化炭素、トリフェニルホスフィンと四臭化炭素、トリフェニルホスフィンとヨウ素とイミダゾール、トリフェニルホスフィンとNIS、塩化メタンスルホニルとDMAP等の塩素化剤、臭素化剤、又はヨウ素化剤が挙げられる。例えば、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基としては特に制限はないが、例えば、ピリジン、DMAP、コリジン、ルチジン、DBU、DBN、DABCO、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルペンチルアミン、トリメチルアミン等の有機塩基、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の重炭酸塩等を使用することができる。

【０１４１】

R^{13}が低級アルキルスルフィニル低級アルコキシ基、又は低級アルキルスルホニル低級アルコキシ基である、一般式（Ｉ）で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の製造方法

R^{13}が低級アルキルスルフィニル低級アルコキシ基あるいは低級アルキルスルホニル低級アルコキシ基である、一般式（Ｉ）で表される化合物は、上述した方法によるほか、次の反応工程によっても製造することができる。すなわち、R^{13}が低級アルキルチオ低級アルコキシ基であるピリミジン－２－アミン誘導体（IV’’）を用いて製造した、R^{13}が低級アルキルチオ低級アルコキシ基である、一般式（Ｉ）で表される化合物の硫黄原子を酸化することによっても得ることができる。

【０１４２】

酸化方法としては硫黄原子をスルフィニル基あるいはスルホニル基へと変換する通常の方法を適用することができ、例えば、触媒量のタングステン酸ナトリウム、二塩化二酸化モリブデンあるいは五塩化タンタルを用いた過酸化水素水による酸化反応や、過ヨウ素酸ナトリウム、過ヨウ素酸カリウム、メタクロロ過安息香酸（mCPBA）、PCC、PDC、N－クロロコハク酸イミド（NCS）、N－ブロモコハク酸イミド（NBS）、NIS、ヨウ素、臭素等を使用することができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、アセトン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、１，2－ジクロロエタン、四塩化炭素、N，N－ジメチルホルムア

ミド、酢酸等を単独又は組み合わせて使用することができる。

【０１４３】

また、R^{13}が低級アルキルスルホニル低級アルコキシ基である、一般式（Ｉ）で表される化合物は、上記方法にて得られたR^{13}が低級アルキルスルフィニル低級アルコキシ基である、一般式（Ｉ）で表される化合物より同様の酸化反応条件を用いて製造することもできる。

【０１４４】

一般式（Ｉ）で表される化合物のうち、R^{13}が水酸基である構造式（Ｉ’’）で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の製造方法

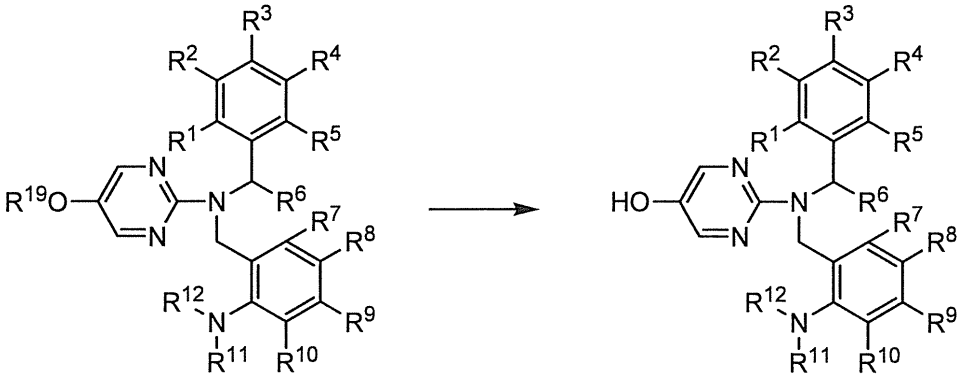
一般式（Ｉ）で表される化合物のうち、R^{13}が水酸基である構造式（Ｉ’’）で表される化合物は、上述した方法を適宜応用するほか、次の反応工程によっても製造することができる。すなわち、一般式（Ｉ）で表される化合物のうちアミノピリミジン誘導体（XXIX）をピリミジン－２－アミン誘導体（IV）として用いて反応経路図１又は２に従い製造した構造式（Ｉ’）で表される化合物のR^{19}に該当する部分を脱保護することにより、R^{13}が水酸基である一般式（Ｉ’’）で表される化合物を製造することができる。

この反応経路を化学反応式で示すと次の通りである。

【０１４５】

【化１１】

反応経路図 10



（式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、及びR^{12}は前記の一般式（Ｉ）におけるものと同義であり、R^{19}は低級アルキル基、又は保護基を示す。）

【０１４６】

化合物（Ｉ’’）のR^{19}の脱保護は特に制限はないが、溶媒中、ルイス酸又はプロトン酸を用いて行うことができる。ルイス酸としては特に制限はないが、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素、塩化アルミニウム、ヨウ化トリメチルシリル、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル、エチル二塩化アルミニウム、ジエチル塩化アルミニウム等を使用することができる。プロトン酸としては特に制限はないが、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等を使用することができる。溶媒としては特に制限はないが、トルエン、ベンゼン、クロロホルム、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン、アセトニトリル、ニトロメタン、酢酸等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は、使用する一般式（Ｉ’’）で表される化合物によって異なるが、一般に－20～150℃、好ましくは0～120℃にて10分～3日間、好ましくは10分～30時間反応させることによって目的物が得られる。

【０１４７】

R^{19}がベンジル基、p－メトキシベンジル基、２，４，６－トリメチルベンジル基等のアリールメチル基の場合は、上記以外に水素添加の手法にて脱保護を行うことができる。水

素添加の水素源としては特に制限はないが、水素、ギ酸、ギ酸アンモニウム、シクロヘキサジエン等を使用することができる。水素添加触媒としては特に制限はないが、パラジウム炭素、パラジウム黒、白金黒、二酸化白金、ラネーニッケル、水酸化パラジウム炭素粉末等を使用することができる。溶媒としては特に制限はないが、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、N，N－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、酢酸、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は、使用する一般式（Ｉ’’）で表される化合物によって異なるが、一般に0～150℃、好ましくは0～100℃にて30分～3日間、好ましくは30分～50時間反応させることによって目的物が得られる。また、当該保護基の脱保護条件として一般に用いられる方法（Protective Groups in Organic Synthesis Fourth Edition，John Wiley & Sons，Inc.）を参考にして行うこともできる。

【０１４８】

R^{13}が水酸基である構造式（Ｉ’’）で表される化合物は、R^{13}が低級アルキルスルフィニル低級アルコキシ基あるいは低級アルキルスルホニル低級アルコキシ基である、一般式（Ｉ）で表される化合物の低級アルキルスルフィニル低級アルキル基あるいは低級アルキルスルホニル低級アルキル基を脱保護することによっても製造することができる。

【０１４９】

低級アルキルスルフィニル低級アルキル基あるいは低級アルキルスルホニル低級アルキル基の脱保護反応は、溶媒中、塩基と反応させることにより行うことができる。溶媒としては、特に制限は無いが、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、プロピオニトリル、水等を単独又は組み合わせて使用することができ、塩基としては特に制限は無いが、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、金属リチウム、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、t－ブトキシナトリウム、t－ブトキシカリウム、n－ブチルリチウム、s－ブチルリチウム、t－ブチルリチウム等を使用することができる。

【０１５０】

R^{13}が置換基を有してもよい低級アルコキシ基である、一般式（Ｉ）で表される化合物は、上記方法にて得られたR^{13}が水酸基である一般式（Ｉ’’）で表される化合物のエーテル化反応によっても製造することができる。

【０１５１】

エーテル化反応は光延反応、あるいはハロゲン化アルキルを用いた通常の方法を適用することができる。光延反応は溶媒中、ホスフィン試薬とアゾ試薬又はエチレンジカルボン酸試薬を使用するか、又はホスホニウムイリド試薬を使用し行うことができる。ホスフィン試薬としては特に制限はないが、トリアルキルホスフィン又はトリアリールホスフィン、具体的にはトリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリイソプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリイソブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリフェニルホスフィン、ジフェニルホスフィノポリスチレン等を使用することができる。アゾ試薬としては特に制限はないが、DEAD、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、ADDP、TIPA、DHTD等を使用することができる。エチレンジカルボン酸試薬としては特に制限はないが、マレイン酸ジメチル、マレイン酸ジエチル、フマル酸ジメチル、フマル酸ジエチル等を使用することができる。溶媒としては特に制限はないが、N，N’－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル、ニトロメタン、アセトン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、クロロホルム、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン

等を単独又は組み合わせて使用することができる。

【０１５２】

ハロゲン化アルキルを用いた反応は溶媒中、塩基の存在下にて行うことができる。溶媒としては、特に制限は無いが、例えばN, N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、プロピオニトリル等を単独又は組み合わせて使用することができ、塩基としては特に制限は無いが、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、金属リチウム、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、t－ブトキシナトリウム、t－ブトキシカリウム、n－ブチルリチウム、s－ブチルリチウム、t－ブチルリチウム等を使用することができる。

【０１５３】

前記の各反応で得られた中間体及び目的物は、有機合成化学で常用されている精製法、例えば、ろ過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して必要に応じて単離、精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次反応に供することもできる。

【０１５４】

さらに、各種の異性体は異性体間の物理化学的性質の差を利用した常法を適用して単離できる。たとえばラセミ混合物は、例えば酒石酸等の一般的な光学活性酸とのジアステレオマー塩に導き光学分割する方法又は光学活性カラムクロマトグラフィーを用いた方法等の一般的ラセミ分割法により、光学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオマー混合物は、例えば分別結晶化または各種クロマトグラフィー等により分割できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

得られた化合物（Ｉ）は通常の方法で酸付加塩とすることができる。また、反応溶媒、再結晶溶媒等の溶媒の溶媒和物や水和物とすることもできる。

【０１５５】

本発明の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬の投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等による経口投与又は静脈内注射剤、筋肉注射剤、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、点眼剤、点鼻剤等による非経口投与が挙げられる。また、このような種々の剤型の医薬製剤を調製するには、この有効成分を単独で、又は他の製薬上許容される担体、すなわち、賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、矯味剤、香料、被膜剤、希釈剤等を適宜組み合わせて医薬組成物として調製できる。

【０１５６】

本発明の医薬用組合せ組成物に用いられるHMG－CoA還元酵素阻害薬とは、HMG－CoA還元酵素によって触媒されるヒドロキシメチルグルタリル－補酵素Ａのメバロン酸への生物学的変換を阻害する化合物であり、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、ピタバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン等が挙げられる。

【０１５７】

本発明の医薬の投与量は、患者の体重、年齢、性別、症状等によって異なるが、通常成人の場合、一般式（Ｉ）で表わされる化合物として、1日0.1～500 mg、特に1～300 mgを、一回又は数回に分けて経口投与又は非経口投与し得る。

【実施例】

【０１５８】

次に、実施例を挙げて本発明をさらに説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なお、下記実施例中で用いられている略号は下記の意味を示す。

ｓ：シングレット（ｓｉｎｇｌｅｔ）
ｄ：ダブレット（ｄｏｕｂｌｅｔ）
ｔ：トリプレット（ｔｒｉｐｌｅｔ）
ｑ：クアルテット（ｑｕａｒｔｅｔ）
ｍ：マルチプレット（ｍｕｌｔｉｐｌｅｔ）
ｂｒ：ブロード（ｂｒｏａｄ）
Ｊ：カップリング定数（ｃｏｕｐｌｉｎｇ ｃｏｎｓｔａｎｔ）
Ｈｚ：ヘルツ（Ｈｅｒｔｚ）
$CDCl_3$：重クロロホルム
d_6－ＤＭＳＯ：重ジメチルスルホキシド
^{1}H-ＮＭＲ：プロトン核磁気共鳴
ＩＲ：赤外線吸収スペクトル

【０１５９】

実施例１

Ｎ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：

工程１：５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造

５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを、下記ａ）記載の方法により製造した。また、別途下記ｂ）記載の方法によっても製造した。この際、下記ｂ）記載の方法における製造中間体であるＮ－（５－ヒドロキシピリミジン－２－イル）ヘキサンアミドについては、ｂ）記載の方法の他、別途下記ｃ）、ｄ）記載の方法によっても製造した。

【０１６０】

ａ）５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造－１

５－ブロモ－２－クロロピリミジン（300 mg, 1.55 mmol）を４－メトキシベンジルアミン（2.10 g, 15.4 mmol）に120℃にて加熱溶解し、同温にて2時間攪拌した。反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 30：1 → 5：1）にて精製し、５－ブロモ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）ピリミジン－２－アミン（445 mg, 98%）を無色非晶質固体にて得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.80 (3H, s), 4.52 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.45 (1H, br), 6.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.28 (2H, s).

【０１６１】

５－ブロモ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）ピリミジン－２－アミン（300 mg, 1.02 mmol）をトルエン（20 mL）に懸濁し、ヨウ化第一銅（200 mg, 1.05 mmol）、２－メチルチオエタノール（1.06 g, 11.5 mmol）、Ｎ, Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（0.83 g, 9.42 mmol）、及び炭酸セシウム（400 mg, 1.22 mmol）を加え、アルゴン雰囲気下110℃にて66時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）に直接添着し、分離した後、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 1：1）にて精製し、Ｎ－（４－メトキシベンジル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（172 mg）を無色非晶質固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.20 (3H, s), 2.85 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.80 (3H, s), 4.10 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.51 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.31 (1H, br), 6.86 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.05 (2H, s).

【０１６２】

Ｎ－（４－メトキシベンジル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（172 mg）をトリフルオロ酢酸（3 mL）に室温にて溶解し、60℃にて2.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 15：1）にて精製し、５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（34 mg, ２段階18%）を無色非晶質固体にて得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.21 (3H, s), 2.85 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.93 (2H, br), 8.06 (2H, s).

【０１６３】

ｂ）５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造－２

５－メトキシピリミジン－２－アミン（12.3 g, 98.3 mmol）をピリジン（123 mL）に溶解し、氷浴中にてヘキサン酸クロリド（14.5 g, 108 mmol）を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液に0℃で1 Mグリシン水溶液（98.3 mL）を加え1時間撹拌した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し得られた残渣をトルエン共沸した。得られた残渣をクロロホルム－ヘキサンにて再結晶し、N－（５－メトキシピリミジン－２－イル）ヘキサンアミド（18.4 g, 84%）を無色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.30-1.40 (4H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 2.50-2.70 (2H, m), 3.89 (3H, s), 8.10 (1H, br), 8.28 (2H, s).

【０１６４】

N－（５－メトキシピリミジン－２－イル）ヘキサンアミド（17.3 g, 77 mmol）を１，２－ジクロロエタン（170 mL）に懸濁し、三臭化ホウ素（20.5 mL, 216 mmol）を加え、30分間加熱還流した。反応液を氷冷下メタノール（170 mL）で失活し、減圧濃縮して得られた残渣に氷冷下にて飽和アンモニアメタノール（85 mL）を加えて均一とした。減圧濃縮し得られた残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：アセトン ＝ 2：1）にて分離精製し、N－（５－ヒドロキシピリミジン－２－イル）ヘキサンアミド（9.36g, 58%）を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ: 0.86 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.24-1.31 (4H, m), 1.51-1.58 (2H, m), 2.35 (2H, t, J = 7.3 Hz), 8.20 (2H, s), 10.09 (1H, br s), 10.21(1H, s).

【０１６５】

N－（５－ヒドロキシピリミジン－２－イル）ヘキサンアミド（8.18 g, 39 mmol）及びトリフェニルホスフィン（20.5 g, 78 mmol）を混合し、減圧乾燥の後、アルゴン雰囲気置換した。これらを無水N, N－ジメチルホルムアミド（80 mL）に加熱溶解し、室温まで冷却した後、２－メチルチオエタノール（5.40 g, 58.6 mmol）を加えた。氷浴中にてDEAD（2.2 M トルエン溶液, 26.6 mL, 58.6 mmol）を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に水（300 mL）を加えて15分間攪拌の後、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し得られた残渣を飽和アンモニアメタノール（60 mL）に溶解し、室温にて1時間放置した。反応液を減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル ＝ 3：1 → ヘキサン：アセトン ＝ 2：1）にて精製し、溶出液を減圧濃縮後、残渣を過熱下にてクロロホルムに溶解した。氷冷して得られた結晶を除去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をクロロホルム－ヘキサンで再結晶し、N－｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝ヘキサンアミド（6.80 g, 61%）を淡茶褐色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.26-1.41 (4H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.52-2.68 (2H, m), 2.90 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.22 (2H, t, J = 6.6 Hz), 8.21 (1H, br), 8.30 (2H, s).

【０１６６】

N－｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝ヘキサンアミド（6.80 g, 24 mmol）をメタノール（68 mL）に懸濁し、ナトリウムメトキシド（1 M メタノール溶液, 120 mL, 120 mmol）を加え、60℃油浴にて溶解し、同温にて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルム－水より抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をエーテル－ヘキサンにて洗浄ろ取し、５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（2.93 g, 59%）を淡黄色固体として得た。

【０１６７】

ｃ）Ｎ－（５－ヒドロキシピリミジン－２－イル）ヘキサンアミドの製造－２

５－ヒドロキシピリミジン－２－アミン（40.0 g, 360 mmol）をピリジン（200 mL）に溶解し、ヘキサン酸クロリド（121 g, 899 mmol）を加え、室温にて0.5時間撹拌した。反応液にメタノール（100 mL）を加え、減圧濃縮し、得られた残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をメタノール（200 mL）に溶解し、氷冷撹拌下、飽和アンモニア－メタノール溶液（250 mL）を加え室温にて一晩撹拌した。反応液を減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：アセトン ＝ 2：1）で精製し、Ｎ－（５－ヒドロキシピリミジン－２－イル）ヘキサンアミド（39.5 g, 52 %）を無色固体として得た。

【０１６８】

ｄ）Ｎ－（５－ヒドロキシピリミジン－２－イル）ヘキサンアミドの製造－３

［（２, ２－ジエトキシエトキシ）メチル］ベンゼン（8.30 g, 37.0 mmol）を氷冷下撹拌する中に五塩化リン（8.09 g, 38.8 mmol）を15分間かけて加えた。同温にて15分間撹拌の後、75℃油浴にて75分間加熱撹拌した。室温にて20分間撹拌し、冷却した後、同温にて無水N, N－ジメチルホルムアミド（8.6 mL, 111 mmol）を加え、室温にて3日間撹拌した。氷浴中にてpH 8以上になるまで8 M水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、水で希釈し、エーテルにて抽出した。有機層を水及び飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：アセトン ＝ 4：1 → 2：1）にて精製し、２－（ベンジルオキシ）－３－（ジメチルアミノ）アクリルアルデヒド（4.05 g, 53%）を褐色油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.04 (6H, s), 4.96 (2H, s), 6.17 (1H, s), 7.28-7.43 (5H, m), 8.64 (1H, s).

【０１６９】

２－（ベンジルオキシ）－３－（ジメチルアミノ）アクリルアルデヒド（10.9 g, 53 mmol）をN－メチルピロリドン（85 mL）に溶解し、グアニジン塩酸塩（15.3 g, 160 mmol）を加えた後、氷浴中にて撹拌しつつ水素化ナトリウム（50% in oil, 15.3 g, 320 mmol）を加え、80℃油浴にて1時間撹拌した。氷浴中にて水を加え、過剰の水素化ナトリウムを分解した後、エーテル－水より抽出し、有機層を水及び飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：アセトン ＝ 10：1 → 4：1 → 2：1 → 1：1）にて精製し、溶出液を減圧濃縮の後、残渣をエーテル－ヘキサンにて洗浄ろ取し、５－（ベンジルオキシ）ピリミジン－２－アミン（6.99 g, 65%）を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.76 (2H, br s), 5.03 (2H, s), 7.28-7.43 (5H, m), 8.08 (2H, s).

【０１７０】

５－（ベンジルオキシ）ピリミジン－２－アミン（60.0 g, 0.30 mmol）のジクロロメタン（400 mL）溶液にピリジン（30 mL, 0.37 mmol）を加え氷浴中にて撹拌しつつヘキサン酸クロリド（46.0 g, 0.34 mmol）のジクロロメタン（100 mL）溶液を滴下し、同温にて1時間撹拌した。1 M塩酸（500 mL）を加えクロロホルムにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルム－ヘキサンより再結晶し、Ｎ－［５－（ベンジルオキシ）ピリミジン－２－イル］ヘキサンアミド（87.1 g, 98%）を無色針状晶として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.90 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.34-1.39 (4H, m), 1.69-1.75 (2H, m), 2.55-2.61 (2H, m), 5.12 (2H, s), 7.34-7.44 (5H, m), 7.96 (1H, br), 8.32 (2H, s).

【０１７１】

Ｎ－［５－（ベンジルオキシ）ピリミジン－２－イル］ヘキサンアミド（87.1 g, 0.29 mmol）をメタノール（2.4 L）に溶解し、10%パラジウム炭素（20 g）を加え水素雰囲気下室温にて3時間撹拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール ＝ 30：1）にて精製し、N－（５－ヒドロキシピリミジン－２－イル）ヘキサンアミド（28.0 g, 46%）を淡黄色固体として得た。

【０１７２】

工程２：１－ブロモ－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エタンの製造

３，５－ビス（トリフルオロメチル）アセトフェノン（2.00 g, 7.81 mmol）のメタノール溶液（20 mL）に氷浴中にて攪拌しつつ水素化ホウ素ナトリウム（591 mg, 15.6 mmol）を加え、同温度にて 30 分間攪拌した。反応液に氷浴中にてpH 7以下になるまで1 M塩酸を加えた後、反応液を減圧濃縮し得られた残渣に水（20 mL）を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エタノール（2.00 g, 99%）を無色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.55 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.00 (1H, br s), 5.05 (1H, q, J = 6.6 Hz), 7.79 (1H, s), 7.85 (2H, s).

【０１７３】

１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エタノール（500 mg, 1.94 mmol）のトルエン（5 mL）溶液に三臭化リン（550 mg, 2.03 mmol）を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル ＝ 10：1）で精製し、１－ブロモ－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エタン（258 mg, 41%）を無色油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.08 (3H, d, J = 7.1 Hz), 5.21 (1H, q, J = 7.1 Hz), 7.81 (1H, s), 7.87 (2H, s).

【０１７４】

工程３：２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの製造

２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（3.00 g, 15.6 mmol）のトルエン（60 mL）溶液に国際公開第2006/073973号パンフレットに記載の方法により合成したN－（シクロペンチルメチル）－N－エチルアミン（2.70 g, 21.2 mmol）及び炭酸カリウム（6.50 g, 47.0 mmol）を加え、68時間加熱還流を行った。反応液を室温まで放冷後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 20：1）を用いて精製し、２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（3.34 g, 71%）を黄色油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.09-1.19 (5H, m), 1.43-1.72 (6H, m), 2.15 (1H, m), 3.17 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.33 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.18 (1H, s).

【０１７５】

工程４：N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造

工程３で得られた２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（3.34 g, 11.2 mmol）及び工程１で得られた５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（2.27 g, 12.3 mmol）のトルエン（80 mL）溶液に酢酸（317 mg, 5.19 mmol）を加え、Dean－Stark装置を用い4時間加熱還流を行った。反応液を室温まで放冷後、氷浴中にて攪拌しつつトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（4.73 g, 22.3 mmol）を加え、室温で60時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを

用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 20：1 → 10：1 → 4：1）を用いて精製し、N－（｛2－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－5－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－5－［2－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－2－アミン（4.39 g，84%）を淡黄色油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.03 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.15-1.23 (2H, m), 1.43-1.66 (4H, m), 1.67-1.76 (2H, m), 2.00 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.85 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.95 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.04 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.12 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.69 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.54 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (1H, s), 8.07 (2H, s).

【０１７６】

N－（｛2－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－5－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－5－［2－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－2－アミン（4.39 g，9.37 mmol）のテトラヒドロフラン（40 mL）溶液を氷冷下撹拌する中に水素化ナトリウム（50% in oil，1.80 g，37.5 mmol）を加え、50℃にて1時間撹拌した。反応液を－78℃に冷却し、工程２で得た１－ブロモ－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エタン（6.02 g，18.7 mmol）のN，N－ジメチルホルムアミド（40 mL）溶液を加え室温まで昇温しつつ2.5時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 20：1）を用いて精製し、目的化合物であるN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛2－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－5－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－5－［2－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－2－アミン（6.03 g，91%）を淡黄色油状物として得た。

【０１７７】

実施例2及び実施例３

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛2－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－5－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－5－［2－（メチルスルフィニル）エトキシ］ピリミジン－2－アミン及びN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛2－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－5－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－5－［2－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－2－アミンの製造：

実施例１で得られたN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛2－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－5－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－5－［2－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－2－アミン（348 mg，0.49 mmol）のアセトニトリル（7 mL）溶液に二塩化二酸化モリブデン（14.6 mg，0.073 mmol）及び30%過酸化水素水（220 mg，1.94 mmol）を加え、室温で23時間撹拌した。反応液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：アセトン = 2：1）を用いて精製し、N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛2－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－5－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－5－［2－（メチルスルフィニル）エトキシ］ピリミジン－2－アミン（実施例２化合物：32.8 mg，9%）を黄色油状物として、N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛2－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－5－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－5－［2－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－2－アミン（実施例３化合物：295 mg，81%）を淡黄色油状物として得た。

【０１７８】

実施例４

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－メトキシフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：
２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２－フルオロ－５－メトキシベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－メトキシベンズアルデヒドを黄色油状物として得た。
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.98 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.09-1.24 (2H, m), 1.38-1.70 (6H, m), 1.94 (1H, m), 2.94 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.06 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.83 (3H, s), 7.12 (1H, dd, J = 3.2, 8.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 3.2 Hz), 10.49 (1H, s).

【０１７９】
２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－メトキシベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、目的化合物であるN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－メトキシフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを淡黄色油状物として得た。

【０１８０】
実施例５
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－メトキシフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの代わりに実施例４で得られたN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－メトキシフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを用いて実施例３と同様に反応・処理し、目的化合物であるN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－メトキシフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを淡黄色油状物として得た。

【０１８１】
実施例６
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－３，５－ジフルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：
２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２，３，５－トリフルオロベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－３，５－ジフルオロベンズアルデヒドを黄色油状物として得た。
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.99 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.07-1.20 (2H, m), 1.41-1.70 (6H, m), 1.89 (1H, m), 3.03 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.13 (2H, q, J = 6.6 Hz), 7.04 (1H, m), 7.34 (1H, m), 10.50 (1H, d, J = 3.4 Hz).

【０１８２】
２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－３，５－ジフルオロベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、目的化合物であるN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（

｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－３，５－ジフルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを淡黄色油状物として得た。

【０１８３】

実施例７

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－３，５－ジフルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの代わりに実施例６で得られたN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－３，５－ジフルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを用いて実施例３と同様に反応・処理し、目的化合物であるN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－３，５－ジフルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを淡黄色油状物として得た。

【０１８４】

実施例８

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－メチルフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：

２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２－フルオロ－５－メチルベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－メチルベンズアルデヒドを黄色油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.14-1.19 (2H, m), 1.43-1.67 (6H, m), 2.01 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.99 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.12 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 2.2, 8.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.39(1H, s).

【０１８５】

２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－メチルベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、目的化合物であるN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－メチルフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを淡黄色油状物として得た。

【０１８６】

実施例９

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－メチルフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの代わりに実施例８で得られたN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－メチルフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを用いて実施例３と同様に反応・処理し、目的化合物であるN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル

）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－メチルフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを淡黄色油状物として得た。

【０１８７】

実施例１０

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－フルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：

２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２，４－ジフルオロベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－フルオロベンズアルデヒドを黄色油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.07 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.10-1.21 (2H, m), 1.42-1.73 (6H, m), 2.11 (1H, m), 3.06 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.23 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.75 (1H, m), 6.82 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 7.1, 8.8 Hz), 10.18 (1H, s).

【０１８８】

２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－フルオロベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、目的化合物であるN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－フルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを淡黄色油状物として得た。

【０１８９】

実施例１１

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－フルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの代わりに実施例１０で得られたN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－フルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを用いて実施例３と同様に反応・処理し、目的化合物であるN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－フルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを淡黄色油状物として得た。

【０１９０】

実施例１２

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－メトキシフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：

２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２－フルオロ－４－メトキシベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－メトキシベンズアルデヒドを黄色油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.05 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.14-1.19 (2H, m), 1.46-1.68 (6H, m), 2.10 (1H, m), 3.03 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.20 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.89 (3H, s), 6.60-6.64 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 9.5 Hz), 10.18 (1H, s).

【０１９１】
２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－メトキシベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、目的化合物であるN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－メトキシフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを淡黄色油状物として得た。
【０１９２】
実施例１３
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－メトキシフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの代わりに実施例１２で得られたN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－メトキシフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを用いて実施例３と同様に反応・処理し、目的化合物であるN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－メトキシフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを淡黄色油状物として得た。
【０１９３】
実施例１４
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：
２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドを黄色油状物として得た。
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.05-1.19 (5H, m), 1.50-1.71 (6H, m), 2.08 (1H, m), 3.12 (2H, d, J = 7.8 Hz), 3.26 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.37 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 7.8 Hz), 10.28 (1H, s).
【０１９４】
２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、目的化合物であるN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを淡黄色油状物として得た。
【０１９５】
実施例１５及び実施例１６
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルフィニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン及びN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの代わりに実施例１４で得られたN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを用いて実施例２及び実施例３と同様に反応・処理し、N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルフィニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例１５化合物）を淡黄色油状物として、N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例１６化合物）を淡黄色油状物として、それぞれ得た。

【０１９６】

実施例１７

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－クロロ－６－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－３－メチルフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：

２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２－クロロ－６－フルオロ－３－メチルベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－クロロ－６－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－３－メチルベンズアルデヒドを黄色油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.01 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.08-1.20 (2H, m), 1.43-1.73 (6H, m), 2.05 (1H, m), 2.36 (3H, s), 3.00 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.11 (2H, q, J = 6.8 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.25 (1H, s).

２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２－クロロ－６－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－３－メチルベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、目的化合物であるN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－クロロ－６－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－３－メチルフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを淡黄色油状物として得た。

【０１９７】

実施例１８

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－クロロ－６－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－３－メチルフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの代わりに実施例１７で得られたN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－クロロ－６－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－３－メチルフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを用いて実施例３と同様に反応・処理し、目的化合物であるN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－クロロ－６－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－３－メチルフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを淡黄色油状物として得た。

【０１９８】

実施例１９

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：

２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２－フルオロベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］ベンズアルデヒドを黄色油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.04 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.11-1.21 (2H, m), 1.42-1.72 (6H, m), 2.07 (1H, m), 3.06 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.19 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.08 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.49 (1H, dt, J = 1.6, 8.1 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 1.6, 8.1 Hz), 10.35 (1H, s).

【０１９９】

２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］ベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、目的化合物であるN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを淡黄色油状物として得た。

【０２００】

実施例２０

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの代わりに実施例１９で得られたN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを用いて実施例３と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

【０２０１】

実施例２１

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４，５－ジフルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：

２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２，４，５－トリフルオロベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４，５－ジフルオロベンズアルデヒドを黄色油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.04 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.09-1.23 (2H, m), 1.43-1.71 (6H, m), 2.02 (1H, m), 2.99 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.15 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 6.6, 12.0 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 9.3, 10.2 Hz), 10.26 (1H, d, J = 2.9 Hz).

【０２０２】

２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４，５－ジフルオロベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、目的化合物であるN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４，５－ジフルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを淡黄色油状物として得た。

【０２０３】
実施例２２
Ｎ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４，５－ジフルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：
Ｎ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの代わりに実施例２１で得られたＮ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４，５－ジフルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを用いて実施例３と同様に反応・処理し、目的化合物であるＮ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４，５－ジフルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを淡褐色油状物として得た。
【０２０４】
実施例２３
Ｎ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛４－クロロ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：
２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに４－クロロ－２－フルオロベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、４－クロロ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］ベンズアルデヒドを黄色油状物として得た。
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.07 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.09-1.20 (2H, m), 1.43-1.73 (6H, m), 2.10 (1H, m), 3.06 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.22 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 2.0, 8.3 Hz), 7.12 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.22 (1H, s).
【０２０５】
２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに４－クロロ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］ベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、目的化合物であるＮ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛４－クロロ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを淡黄色油状物として得た。
【０２０６】
実施例２４
Ｎ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛４－クロロ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：
Ｎ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの代わりに実施例２３で得られたＮ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛４－クロロ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを用いて実施例３と同様に反応・処理し、目的化合物であるＮ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛４－クロロ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを淡褐色油状物として得た。

【０２０７】
実施例２５
Ｎ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－フルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：
２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２，５－ジフルオロベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－フルオロベンズアルデヒドを黄色油状物として得た。
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.01 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.11-1 21 (2H, m), 1.42-1.69 (6H, m), 1.98 (1H, m), 2.99 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.11 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.21-7.25 (2H, m), 7.48 (1H, m), 10.40 (1H, d, J = 3.2 Hz).
【０２０８】
２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－フルオロベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、目的化合物であるＮ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－フルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを淡褐色油状物として得た。
【０２０９】
実施例２６
Ｎ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－フルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：
Ｎ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの代わりに実施例２５で得られたＮ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－フルオロフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを用いて実施例３と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。
【０２１０】
実施例２７
Ｎ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛４－ブロモ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：
２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに４－ブロモ－２－フルオロベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、４－ブロモ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］ベンズアルデヒドを黄色油状物として得た。
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.04-1.19 (5H, m), 1.49-1.69 (6H, m), 2.10 (1H, m), 3.05 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.21 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 8.4 Hz), 10.22 (1H, s).
【０２１１】
２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに４－ブロモ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］ベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、目的化合物であるＮ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛４－ブロモ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを淡黄色油状物として得た。

【０２１２】
実施例２８
Ｎ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛４－ブロモ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：
Ｎ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの代わりに実施例２７で得られたＮ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－４－ブロモフェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを用いて実施例３と同様に反応・処理し、目的化合物であるＮ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛４－ブロモ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを淡黄色油状物として得た。
【０２１３】
実施例２９
Ｎ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛５－ブロモ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：
２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに５－ブロモ－２－フルオロベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、５－ブロモ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］ベンズアルデヒドを黄色油状物として得た。
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.04-1.19 (5H, m), 1.49-1.69 (6H, m), 2.04 (1H, m), 3.03 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.19 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.89 (1H, s), 10.23 (1H, s).
【０２１４】
２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに５－ブロモ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］ベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、目的化合物であるＮ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛５－ブロモ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを淡黄色油状物として得た。
【０２１５】
実施例３０
Ｎ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛５－ブロモ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：
Ｎ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの代わりに実施例２９で得られたＮ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛５－ブロモ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを用いて実施例３と同様に反応・処理し、目的化合物であるＮ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛５－ブロモ－２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを淡黄色油状物として得た。
【０２１６】

実施例３１
３－｛１－［（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－トリフルオロメチルフェニル｝メチル）｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ］エチル｝－５－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリルの製造：
特開2003-221376号公報に記載の方法により合成した３－（ヒドロキシメチル）－５－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル（2.70 g, 13.4 mmol）をアセトン（30 mL）に溶解し、２Ｍ－ジョーンズ試薬（26.8 mL, 53.6 mmol）を加え、12時間撹拌した。反応液に水（15 mL）を加えて希釈した後、エーテルで抽出した。有機層合わせ、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液で逆抽出した後、水層に1 M塩酸を加えて中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧濃縮して３－シアノ－５－（トリフルオロメチル）安息香酸（2.44 g, 85%）を無色固体として得た。
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8.18 (1H, s), 8.60 (2H, s).
【０２１７】
３－シアノ－５－（トリフルオロメチル）安息香酸（200 mg, 0.93 mmol）のテトラヒドロフラン（2 mL）溶液を氷浴中にて撹拌しつつN, O－ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩（145 mg, 1.49 mmol）及びＮ, Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（470 mg, 3.64 mmol）、シアノリン酸ジエチル（DEPC）(227 mg, 1.39 mmol) を加え、室温にて1 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に1 M塩酸（0.5 mL）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル ＝ 3：1）で精製し、3－シアノ－N－メトキシ－N－メチル－５－（トリフルオロメチル）ベンズアミド（196 mg, 82%）を淡黄色固体として得た。
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.42 (3H, s), 3.56 (3H, s), 8.00 (1H, s), 8.22 (2H, s).
【０２１８】
3－シアノ－N－メトキシ－N－メチル－５－（トリフルオロメチル）ベンズアミド（196 mg, 0.76 mmol）の無水テトラヒドロフラン（2 mL）溶液を氷浴中にて撹拌しつつ臭化メチルマグネシウム（0.96 M エーテル溶液, 0.95 mL, 0.91 mmol）を加え、室温にて15分間撹拌した。反応液に1 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧濃縮し、３－アセチル－５－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル（162 mg, 100%）を淡黄色油状物として得た。
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.70 (3H, s), 8.10 (1H, s), 8.41 (2H, s).
【０２１９】
３, ５－ビス（トリフルオロメチル）アセトフェノンの代わりに３－アセチル－５－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリルを用いて実施例１の工程２と同様に反応・処理し、３－（１－ブロモエチル）－５－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリルを無色油状物として得た。
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.07 (3H, d, J = 7.1 Hz), 5.57 (1H, m), 7.90 (1H, s), 7.92 (2H, s).
【０２２０】
１－ブロモ－１－［３, ５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エタンの代わりに３－（１－ブロモエチル）－５－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリルを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、目的化合物である３－｛１－［（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－トリフルオロメチルフェニル｝メチル）｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ］エチル｝－５－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリルを淡黄色油状物として得た。
【０２２１】
実施例３２
３－｛１－［（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－トリフルオロメチルフェニル｝メチル）｛５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ］エチル｝－５－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリルの製造：

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの代わりに実施例３１で得られた３－｛１－［（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－トリフルオロメチルフェニル｝メチル）｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ］エチル｝－５－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリルを用いて実施例３と同様に反応・処理し、目的化合物である３－｛１－［（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－トリフルオロメチルフェニル｝メチル）｛５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ］エチル｝－５－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリルを淡黄色油状物として得た。

【０２２２】

実施例３３

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］プロピル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：

３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（300 mg，1.24 mmol）の無水テトラヒドロフラン（3 mL）溶液に氷浴中にて攪拌しつつ臭化エチルマグネシウム（1.00 M 無水テトラヒドロフラン溶液，1.86 mL，1.86 mmol）を加え、同温にて 30 分間攪拌した。反応液に氷浴中にてpH 7以下になるまで1 M 塩酸を加えた後、反応液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 10：1）を用いて精製し、1－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］－１－プロパノール（165 mg，49%）を無色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.77-1.84 (2H, m), 2.01 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.79 (1H, m), 7.79 (1H, s), 7.82 (2H, s).

【０２２３】

１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エタノールの代わりに1－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］－１－プロパノールを用いて実施例１の工程２と同様に反応・処理し、１－ブロモ－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］プロパンを淡黄色油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.05 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.14-2.34 (2H, m), 4.90 (1H, m), 7.80 (1H, s), 7.83 (2H, s).

【０２２４】

１－ブロモ－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エタンの代わりに１－ブロモ－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］プロパンを用い、実施例１の工程４と同様に反応・処理し、目的化合物であるN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］プロピル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを淡黄色油状物として得た。

【０２２５】

実施例３４

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］プロピル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの代わりに実施例３３で得られたN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］プロピル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－ア

ミンを用いて実施例３と同様に反応・処理し、目的化合物であるN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］プロピル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを淡黄色油状物として得た。

【０２２６】

実施例３５

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（ピペリジノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：

N－（シクロペンチルメチル）－N－エチルアミンの代わりにピペリジンを用い、実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－（ピペリジノ）－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドを黄色油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.57-1.69 (2H, m), 1.70-1.82 (4H, m), 3.08-3.18 (4H, m), 7.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 2.3, 8.5 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.3 Hz), 10.20 (1H, s).

【０２２７】

２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２－（ピペリジノ）－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、目的化合物であるN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（ピペリジノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを黄色油状物として得た。

【０２２８】

実施例３６

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（ピペリジノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの代わりに実施例３５で得られたN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（ピペリジノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを用いて実施例３と同様に反応・処理し、目的化合物であるN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（ピペリジノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを無色アモルファスとして得た。

【０２２９】

実施例３７

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（モルホリノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：

N－（シクロペンチルメチル）－N－エチルアミンの代わりにモルホリンを用い、実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－（モルホリノ）－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドを黄色油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.12-3.20 (4H, m), 3.87-3.95 (4H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.25 (1H, s).

【０２３０】

２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２－（モルホリノ）－５－（トリフルオロメチル）ベンズアル

デヒドを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、目的化合物であるN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（モルホリノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを褐色油状物として得た。

【０２３１】

実施例３８

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（モルホリノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの代わりに実施例３７で得られたN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（モルホリノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを用いて実施例３と同様に反応・処理し、目的化合物であるN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（モルホリノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを淡黄色結晶性粉末として得た。

【０２３２】

実施例３９

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（４－メチルピペリジノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：

N－（シクロペンチルメチル）－N－エチルアミンの代わりに４－メチルピペリジンを用い、実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－（４－メチルピペリジノ）－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドを黄色油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.03 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.36-1.51 (2H, m), 1.59 (1H, m), 1.70-1.84 (2H, m), 2.88-3.02 (2H, m), 3.28-3.42 (2H, m), 7.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 2.2, 8.5 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.18 (1H, s).

【０２３３】

２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２－（４－メチルピペリジノ）－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、目的化合物であるN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（４－メチルピペリジノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを黄色油状物として得た。

【０２３４】

実施例４０

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（４－メチルピペリジノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの代わりに実施例３９で得られたN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（４－メチルピペリジノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを用いて実施例３と同様に反応・処理し、目的化合物であるN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（４－メチルピペリジノ）－５－（トリフルオロメ

チル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを無色アモルファスとして得た。

【０２３５】

実施例４１

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（cis－２，６－ジメチルモルホリノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：

N－（シクロペンチルメチル）－N－エチルアミンの代わりにcis－２，６－ジメチルモルホリンを用い、実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－（cis－２，６－ジメチルモルホリノ）－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドを黄色油状物として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.24 (6H, d, J = 6.4 Hz), 2.66-2.77 (2H, m), 3.08-3.20 (2H, m), 3.84-3.98 (2H, m), 7.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 1.7, 8.5 Hz), 8.05 (1H, d, J = 1.7 Hz), 10.22 (1H, s).

【０２３６】

２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２－（cis－２，６－ジメチルモルホリノ）－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、目的化合物であるN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（cis－２，６－ジメチルモルホリノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを黄色油状物として得た。

【０２３７】

実施例４２

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（cis－２，６－ジメチルモルホリノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの代わりに実施例４１で得られたN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（cis－２，６－ジメチルモルホリノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを用いて実施例３と同様に反応・処理し、目的化合物であるN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－｛［２－（cis－２，６－ジメチルモルホリノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル｝－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを無色アモルファスとして得た。

【０２３８】

実施例４３及び実施例４４

trans－｛４－［（｛２－［（｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）メチル］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝（エチル）アミノ）メチル］シクロヘキシル｝酢酸エチル及びtrans－｛４－［（｛２－［（｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）メチル］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝（エチル）アミノ）メチル］シクロヘキシル｝酢酸の製造：

N－（シクロペンチルメチル）－N－エチルアミンの代わりに国際公開第2004/020393号パンフレットに記載の方法により合成したtrans－｛４－［（エチルアミノ）メチル］シクロヘキシル｝酢酸エチルを用い、実施例１の工程３と同様に反応・処理し、trans－［４－（｛［２－（ホルミル）－４－（トリフルオロメチル）フェニル］（エチル）アミノ

} メチル）シクロヘキシル］酢酸エチルを黄色油状物として得た。
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.86-1.01 (4H, m), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.24 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.54 (1H, m), 1.64-1.85 (5H, m), 2.15 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.09 (2H, d, J = 7.1 Hz), 3.31 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.17 (1H, s).

【０２３９】

２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりにtrans－［４－（｛［２－（ホルミル）－４－（トリフルオロメチル）フェニル］（エチル）アミノ｝メチル）シクロヘキシル］酢酸エチルを用いて実施例１の工程４と同様に５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンと反応・処理し、trans－｛４－［（｛２－［（｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）メチル］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝（エチル）アミノ）メチル］シクロヘキシル｝酢酸エチルを淡黄色油状物として得た。
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.88-0.96 (4H, m), 1.02 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.24 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.40 (1H, m), 1.60-1.85 (5H, m), 2.15 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.20 (3H, s), 2.84-2.87 (4H, m), 3.00 (2H, q, J = 7.1Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.12 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.67 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.48 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 1.4, 8.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.07 (2H, s).

【０２４０】

trans－｛４－［（｛２－［（｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）メチル］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝（エチル）アミノ）メチル］シクロヘキシル｝酢酸エチル（10.2 mg, 0.018 mmol）のテトラヒドロフラン（0.3 mL）溶液を氷冷下攪拌する中に水素化ナトリウム（50% in oil, 3.4 mg, 0.072 mmol）を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を－78℃に冷却し、１－ブロモ－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エタン（6.9 mg, 0.021 mmol）のN, N－ジメチルホルムアミド（0.3 mL）溶液を加え室温まで昇温しつつ14時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を二度水洗した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル ＝ 20：1 → クロロホルム：メタノール = 20：1）を用いて精製し、trans－｛４－［（｛２－［（｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）メチル］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝（エチル）アミノ）メチル］シクロヘキシル｝酢酸エチル（実施例４３化合物：1.8 mg, 12%）を淡黄色油状物として、trans－｛４－［（｛２－［（｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）メチル］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝（エチル）アミノ）メチル］シクロヘキシル｝酢酸（実施例４４化合物：3.2 mg, 23%）を淡黄色油状物として得た。

【０２４１】

実施例４５

trans－｛４－［（｛２－［（｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝｛５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）メチル］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝（エチル）アミノ）メチル］シクロヘキシル｝酢酸エチルの製造：

実施例４３で得られたtrans－｛４－［（｛２－［（｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）メチル］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝（エチル）アミノ）メチル］シクロヘキシル｝酢酸エチル（284 mg, 0.351 mmol）のメタノール（4 mL）溶液に30%過酸化水素水（0.2 mL, 1.76 mmol）及び五塩化タンタル（12.6 mg, 0.035 mmol）

を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：アセトン＝３：２）にて精製し、trans－｛４－［（｛２－［（｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝｛５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）メチル］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝（エチル）アミノ）メチル］シクロヘキシル｝酢酸エチル（277 mg，94%）を白色アモルファスとして得た。

【０２４２】

実施例４６

trans－｛４－［（｛２－［（｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝［５－（ヒドロキシ）ピリミジン－２－イル］アミノ）メチル］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝（エチル）アミノ）メチル］シクロヘキシル｝酢酸の製造：

実施例４５で得られたtrans－｛４－［（｛２－［（｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝｛５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）メチル］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝（エチル）アミノ）メチル］シクロヘキシル｝酢酸エチル（100 mg，0.119 mmol）のエタノール（1 mL）溶液に２M水酸化ナトリウム水溶液を加え50℃で2時間攪拌した。反応液に１M塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１，2%酢酸）を用いて精製し、trans－｛４－［（｛２－［（｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝［５－（ヒドロキシ）ピリミジン－２－イル］アミノ）メチル］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝（エチル）アミノ）メチル］シクロヘキシル｝酢酸（57.6 mg，68%）を黄色油状物として得た。

【０２４３】

実施例４７

trans－｛４－［（｛２－［（｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝｛５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）メチル］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝（エチル）アミノ）メチル］シクロヘキシル｝酢酸の製造：

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの代わりに実施例４４で得られたtrans－｛４－［（｛２－［（｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）メチル］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝（エチル）アミノ）メチル］シクロヘキシル｝酢酸を用いて実施例３と同様に反応・処理し、目的化合物であるtrans－｛４－［（｛２－［（｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝｛５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝アミノ）メチル］－４－（トリフルオロメチル）フェニル｝（エチル）アミノ）メチル］シクロヘキシル｝酢酸を淡黄色油状物として得た。

【０２４４】

実施例４８

N－（｛２－［ビス（シクロプロピルメチル）アミノ］－３，５－ジフルオロフェニル｝メチル）－N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：

２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２，３，５－トリフルオロベンズアルデヒドを用い、N－（シクロペンチルメチル）－N－エチルアミンの代わりに国際公開第2006/073973号パンフレットに記載の方法により合成したN，N－

ビス（シクロプロピルメチル）アミンを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－［ビス（シクロプロピルメチル）アミノ］－３，５－ジフルオロベンズアルデヒドを黄色油状物として得た。
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: -0.08-0.07 (4H, m), 0.31-0.39 (4H, m), 0.68-0.80 (2H, m), 2.97 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.98 (2H, d, J = 7.1 Hz), 7.04 (1H, ddd, J = 2.9, 8.0, 11.5 Hz), 7.35 (1H, ddd, J = 1.5, 2.9, 8.0 Hz), 10.69 (1H, d, J = 3.4 Hz).

【０２４５】

２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２－［ビス（シクロプロピルメチル）アミノ］－３，５－ジフルオロベンズアルデヒドを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、目的化合物であるN－（｛２－［ビス（シクロプロピルメチル）アミノ］－３，５－ジフルオロフェニル｝メチル）－N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを淡黄色油状物として得た。

【０２４６】

実施例４９

N－（｛２－［ビス（シクロプロピルメチル）アミノ］－３，５－ジフルオロフェニル｝メチル）－N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの製造：

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンの代わりに実施例４６で得られたN－（｛２－［ビス（シクロプロピルメチル）アミノ］－３，５－ジフルオロフェニル｝メチル）－N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを用いて実施例３と同様に反応・処理し、目的化合物であるN－（｛２－［ビス（シクロプロピルメチル）アミノ］－３，５－ジフルオロフェニル｝メチル）－N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミンを淡黄色油状物として得た。

【０２４７】

実施例５０

N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－メトキシピリミジン－２－アミンの製造：

２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド (320 mg, 1.069 mmol) 及び２－アミノ－５－メトキシピリミジン (147 mg, 1.176 mmol) のトルエン (8 mL) 溶液に酢酸 (64 mg, 1.069 mmol) を加え、Dean-Stark装置を用い4時間加熱還流を行った。反応溶液を室温まで放冷後、氷浴中にて撹拌しつつトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (453 mg, 2.138 mmol) を加え、室温で28時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝4：1) を用いて精製し、N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－メトキシピリミジン－２－アミンを (388 mg, 87%) 淡黄色油状物として得た。
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.04 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.15-1.26 (2H, m), 1.43-1.58 (4H, m), 1.66-1.73 (2H, m), 1.96-2.05 (1H, m), 2.95 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.04 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.81 (1H, s), 4.69 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.44 (1H, br t, J = 6.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.62 (1H, s), 8.07 (2 H, s).

【０２４８】
N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－メトキシピリミジン－２－アミン（378 mg，0.925 mmol）のテトラヒドロフラン（4 mL）溶液を氷冷下撹拌する中に、水素化ナトリウム（50 % in oil，178 mg，3.70 mmol）を加えた後、50℃にて1時間撹拌した。反応溶液を －78℃に冷却し、１－ブロモ－１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エタン（594 mg，1.85 mmol）の無水N，N－ジメチルホルムアミド（4 mL）溶液を滴下した後、氷冷下3時間撹拌した。反応溶液に水を加え、ヘキサン：酢酸エチル＝2：1で3回抽出した後、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝20：1）を用いて精製し、N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－メトキシピリミジン－２－アミンを（477 mg，80%）淡橙色油状物として得た。

【０２４９】
実施例５１
N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－ヒドロキシピリミジン－２－アミンの製造：
実施例５０で得られたN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－メトキシピリミジン－２－アミン（200 mg，0.31 mmol）の１，２－ジクロロエタン（4 mL）溶液に、氷浴中にて三臭化ホウ素（1.0 M ジクロロメタン溶液，1.54 mL，1.54 mmol）を加え、60℃にて1時間撹拌した。反応溶液を室温まで放冷後、氷冷下メタノール（4 mL）を加え、室温にて2時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：クロロホルム：メタノール＝10：10：１）を用いて精製し、N－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－ヒドロキシピリミジン－２－アミン（182 mg，93%）を淡橙色結晶として得た。

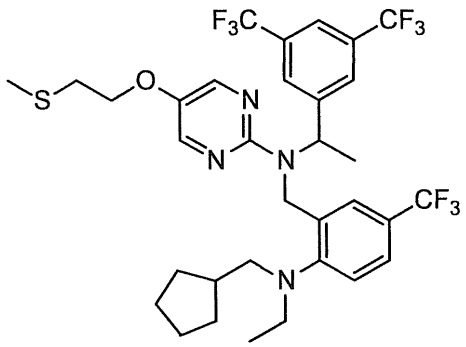
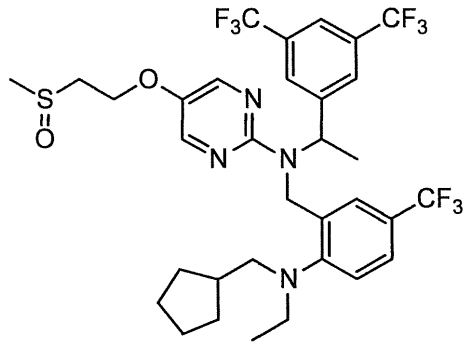
【０２５０】
実施例５２
４－（２－｛［｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）］アミノ｝ピリミジン－５－イル）酪酸エチルの製造：
実施例５１で得られたN－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－N－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－ヒドロキシピリミジン－２－アミン（156 mg，0.25 mmol）のN，N－ジメチルホルムアミド（4 mL）溶液に４－ブロモ酪酸エチル（58 mg，0.30 mmol）および炭酸カリウム（102 mg，0.74 mmol）を加え、室温にて16時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）を用いて精製し、４－（２－｛［｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）］アミノ｝ピリミジン－５－イル）酪酸エチル（155 mg，84%）を淡黄色油状物として得た。

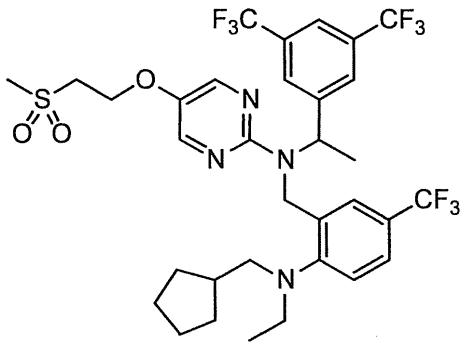
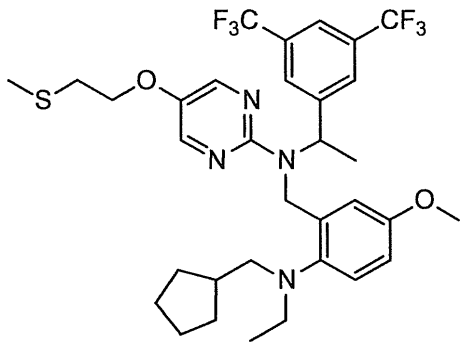
【０２５１】
実施例５３
４－（２－｛［｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニ

ル｝メチル）］アミノ｝ピリミジン－５－イル）酪酸の製造：
実施例５２で得られた４－（２－｛［｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）］アミノ｝ピリミジン－５－イル）酪酸エチルのエタノール（4 mL）溶液に２M水酸化ナトリウム水溶液（0.34 mL，0.69 mmol）を加え、室温にて9時間撹拌した。反応溶液に氷冷下、２M塩酸を加え中和した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10：1）を用いて精製し、４－（２－｛［｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）］アミノ｝ピリミジン－５－イル）酪酸（156 mg，94%）を無色泡状物質として得た。

【０２５２】
上記実施例によって得られた化合物を表1に示す。

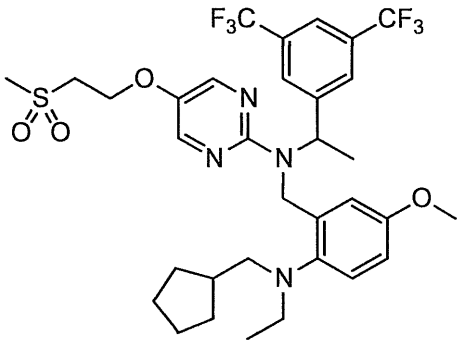
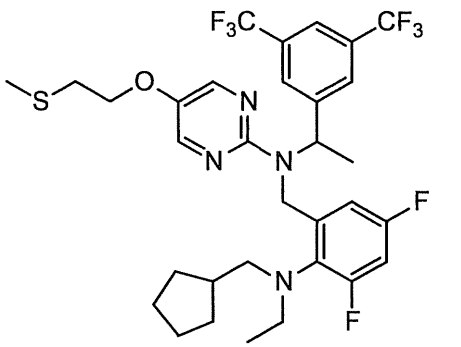
【表１－１】

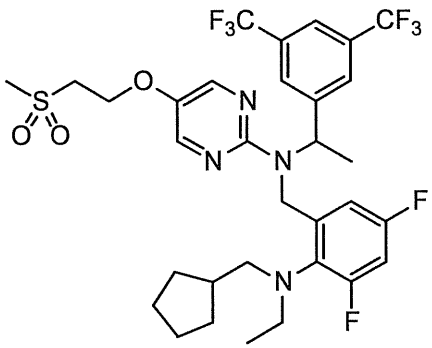
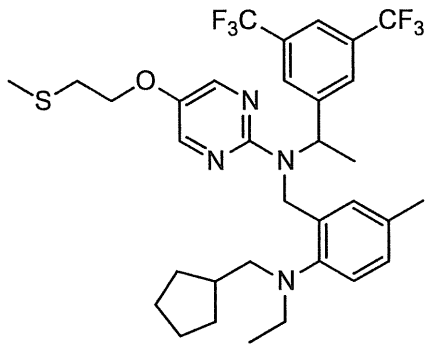
実施例	構造式	物性値
1		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.96 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.03-1.17 (2H, m), 1.41-1.67 (9H, m), 1.99 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.80 (1H, dd, J = 8.0, 12.9 Hz), 2.85-2.95 (5H, m), 4.16 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.63 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.84 (1H, d, J = 17.1 Hz), 6.22 (1H, q, J = 6.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.23 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.70 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.15 (2H, s).
2		IR (ATR) cm^{-1}: 2954, 1613, 1548, 1477, 1278, 1134. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.96 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.05-1.20 (2H, m), 1.40-1.70 (9H, m), 1.99 (1H, m), 2.71 (3H, s), 2.81 (1H, dd, J = 8.0, 12.9 Hz), 2.88-2.97 (3H, m), 3.05 (1H, td, J = 3.7, 13.7 Hz), 3.19 (1H, ddd, J = 5.1, 8.3, 13.7 Hz), 4.38-4.50 (2H, m), 4.64 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.84 (1H, d, J = 17.1 Hz), 6.22 (1H, q, J = 7.1 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.22 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.71 (1H, s), 7.75 (2H, s), 8.17 (2H, s).

3		IR (ATR) cm^{-1}: 2949, 1614, 1550, 1477, 1277, 1131. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.96 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.05-1.19 (2H, m), 1.40-1.68 (9H, m), 1.99 (1H, m), 2.81 (1H, dd, J = 8.0, 12.9 Hz), 2.88-2.97 (3H, m), 3.09 (3H, s), 3.45 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.44 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.65 (1H, d, J = 17.3 Hz), 4.85 (1H, d, J = 17.3 Hz), 6.21 (1H, q, J = 7.5 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.20 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.71 (1H, s), 7.75 (2H, s), 8.16 (2H, s).
4		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.91 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.04-1.19 (2H, m), 1.38-1.68 (9H, m), 1.93 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.69 (1H, dd, J = 8.0, 12.4 Hz), 2.73-2.89 (5H, m), 3.66 (3H, s), 3.13 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.68 (1H, d, J = 17.3 Hz), 4.91 (1H, d, J = 17.3 Hz), 6.15 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.91 (1H, d, J = 2.9 Hz), 6.70 (1H, dd, J = 2.9, 8.8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.70 (1H, s), 7.70 (2H, s), 8.11 (2H, s).

【0253】

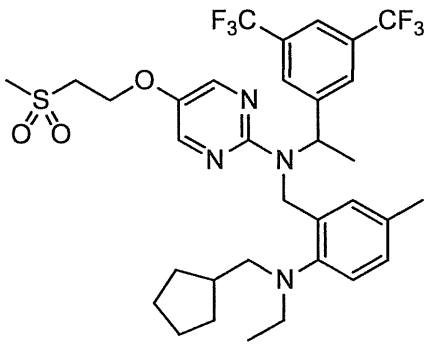
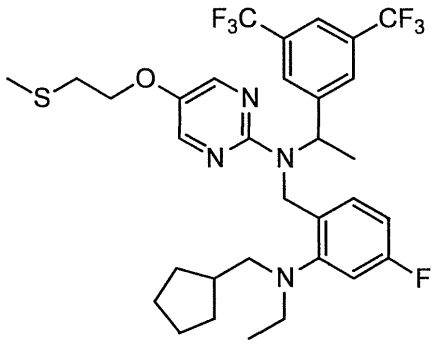
【表１－２】

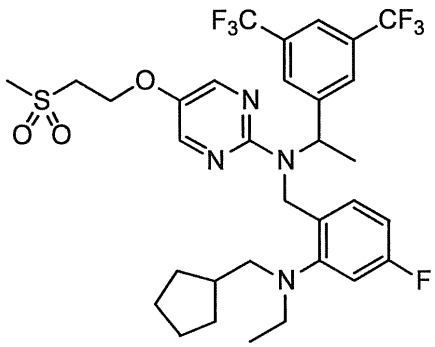
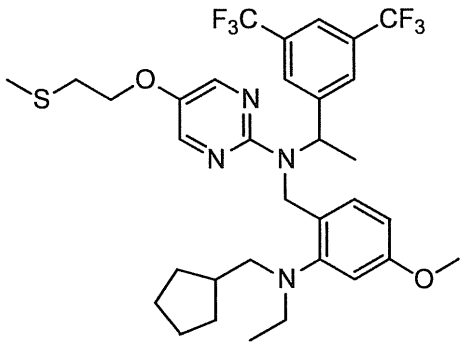
実施例	構造式	物性値
5		IR (ATR) cm^{-1}: 2937, 1607, 1548, 1478, 1277, 1132. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.91 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.04-1.19 (2H, m), 1.38-1.68 (9H, m), 1.93 (1H, m), 2.69 (1H, dd, J = 7.8, 12.5 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 7.01, 12.5 Hz), 2.82 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.07 (3H, s), 3.43 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.67 (3H, s), 4.41 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.69 (1H, d, J = 17.4 Hz), 4.93 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.13 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.59 (1H, d, J = 2.9 Hz), 6.70 (1H, dd, J = 2.9, 8.8 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.71 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.12 (2H, s).
6		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.88-1.12 (5H, m), 1.43-1.59 (9H, m), 1.92 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.64-3.04 (6H, m), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.63 (1H, d, J = 16.8 Hz), 4.86 (1H, d, J = 16.8 Hz), 6.26 (1H, q, J = 7.0 Hz), 6.51 (1H, d, J = 9.3 Hz), 6.60 (1H, t, J = 9.9 Hz), 7.71 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.11 (2H, s).

7		IR (ATR) cm^{-1}: 2950, 1606, 1550, 1476, 1277, 1133. ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.88-1.14 (5H, m), 1.41-1.62 (9H, m), 1.92 (1H, m), 2.71-3.00 (4H, m), 3.07 (3H, s), 3.44 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.43 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.65 (1H, d, J = 17.8 Hz), 4.88 (1H, d, J = 17.8 Hz), 6.26 (1H, q, J = 6.9 Hz), 6.48 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.61 (1H, t, J = 10.0 Hz), 7.73 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.14 (2H, s).
8		^1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.06-1.20 (2H, m), 1.40-1.80 (9H, m), 1.96 (1H, m) 2.17 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.69-2.88 (6H, m), 4.14 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.70 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.90 (1H, d, J = 17.1 Hz), 6.09 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.81 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.69 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.13 (2H, s).

【0254】

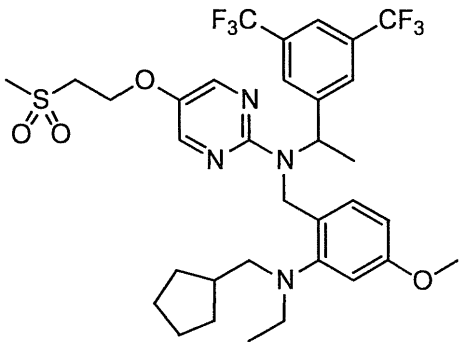
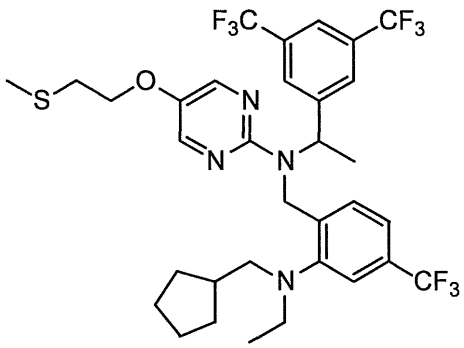
【表１－３】

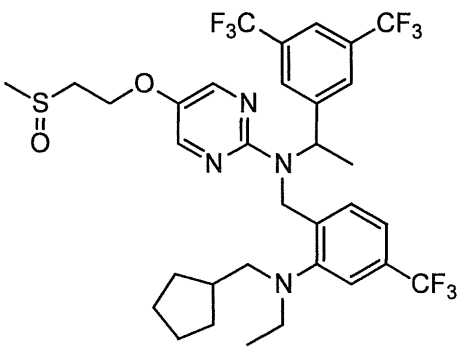
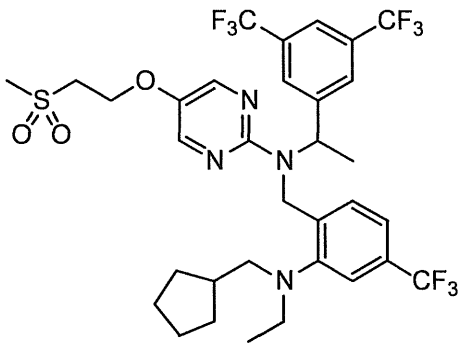
実施例	構造式	物性値
9		IR (ATR) cm^{-1}: 2949, 1606, 1548, 1478, 1277, 1173, 1132. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.10-1.20 (2H, m), 1.35-1.71 (9H, m), 1.96 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.69-2.92 (4H, m), 3.08 (3H, s), 3.43 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.42 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.72 (1H, t, J = 17.1 Hz), 4.92 (1H, d, J = 17.1 Hz), 6.07 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.79 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.70 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.14 (2H, s).
１０		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.95 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.08-1.17 (2H, m), 1.46-1.64 (9H, m), 1.99 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.73 (1H, m), 2.81-2.90 (5H, m), 4.16 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.59 (1H, d, J = 16.8 Hz), 4.83 (1H, d, J = 16.8 Hz), 6.15 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.61 (1H, dt, J = 2.4, 8.3 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 2.4, 11.0 Hz), 6.97 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.71 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.14 (2H, s).

11		IR (ATR) cm^{-1}: 2953, 1608, 1548, 1480, 1278, 1133. ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.95 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.08-1.17 (2H, m), 1.44-1.64 (9H, m), 1.99 (1H, m), 2.74 (1H, m), 2.81-2.90 (3H, m), 3.08 (3H, s), 3.44 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.43 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.61 (1H, d, J = 16.8 Hz), 4.85 (1H, d, J = 16.8 Hz), 6.14 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.62 (1H, dt, J = 2.4, 8.3Hz), 6.80 (1H, dd, J = 2.4, 11.0 Hz), 6.95 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.71 (1H, s), 7.75 (2H, s), 8.15 (2H, s).
12		^1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.94 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.10-1.20 (2H, m), 1.44-1.66 (9H, m), 1.96 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.71-2.88 (6H, m), 3.75 (3H, s), 4.13 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.60 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.85 (1H, d, J = 17.1 Hz), 6.08 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 2.4, 8.5 Hz), 6.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.69 (1H, s), 7.75 (2H, s), 8.12 (2H, s).

【0255】

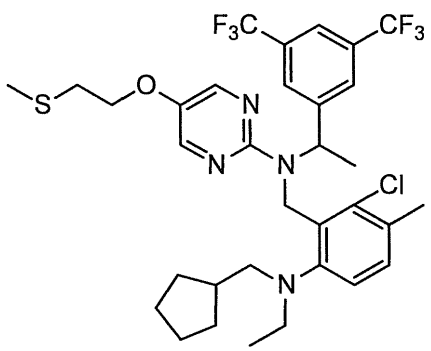
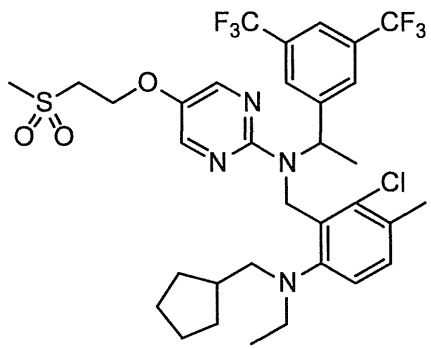
【表１－４】

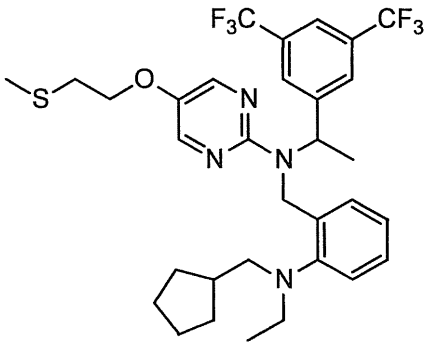
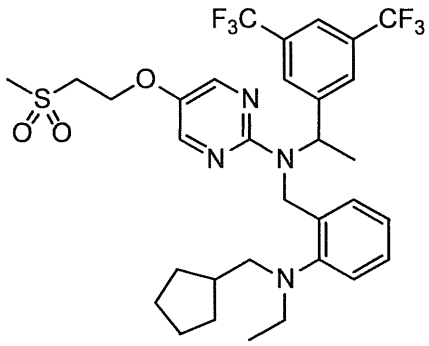
実施例	構造式	物性値
１３		IR (ATR) cm^{-1}: 2950, 1606, 1547, 1439, 1278, 1182, 1133. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.95 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.07-1.20 (2H, m), 1.40-1.58 (9H, m), 2.01 (1H, m), 2.70-2.88 (4H, m), 3.07 (3H, s), 3.43 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.76(3H, s), 4.41 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.64 (1H, d, J = 16.6 Hz), 4.88 (1H, d, J = 16.6 Hz), 6.06 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 2.7, 8.6 Hz), 6.67 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.70 (1H, s), 7.75 (2H, s), 8.14 (2H, s).
１４		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.94 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.12-1.20 (2H, m), 1.42-1.68 (9H, m), 1.97 (1H, m) 2.21 (3H, s), 2.75-2.93 (6H, m), 4.15 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.65 (1H, d, J = 17.3 Hz), 4.87 (1H, d, J = 17.3 Hz), 6.23 (1H, q, J = 6.8 Hz), 7.10-7.16 (2H, m), 7.29 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.75 (2H, s), 8.14 (2H, s).

15		IR (ATR) cm^{-1}: 2958, 1606, 1548, 1477, 1421, 1278, 1171, 1132. ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.94 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.12-1.20 (2H, m), 1.42-1.68 (9H, m), 1.98 (1H, m) 2.71 (3H, s), 2.75-2.93 (4H, m), 3.01-3.07 (1H, m), 3.15-3.22 (1H, m), 4.42-4.44 (2H, m), 4.66 (1H, d, J = 17.1Hz), 4.87 (1H, d, J = 17.1 Hz), 6.22 (1H, q, J = 7.3 Hz), 7.08-7.16 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.75 (2H, s), 8.16 (2H, s).
16		IR (ATR) cm^{-1}: 2950, 1607, 1549, 1478, 1420, 1278, 1171, 1132. ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.95 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.06-1.19 (2H, m), 1.40-1.62 (9H, m), 1.98 (1H, m) 2.76-2.95 (4H, m), 3.08 (3H, s), 3.45 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.43 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.67 (1H, d, J = 17.3 Hz), 4.89 (1H, d, J = 17.3 Hz), 6.22 (1H, q, J = 7.1 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.31 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.75 (2H, s), 8.15 (2H, s).

【0256】

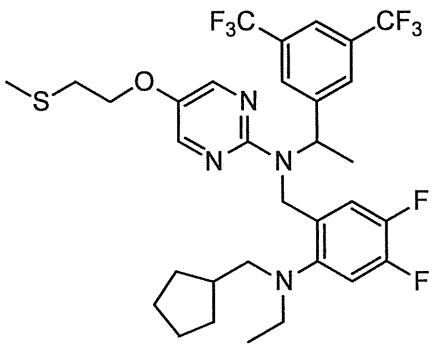
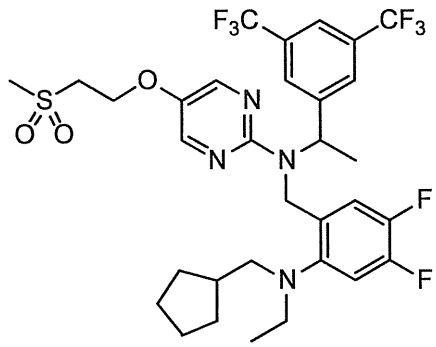
【表１－５】

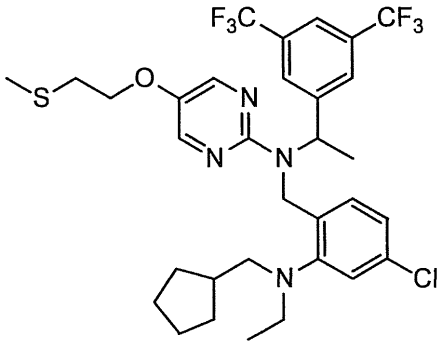
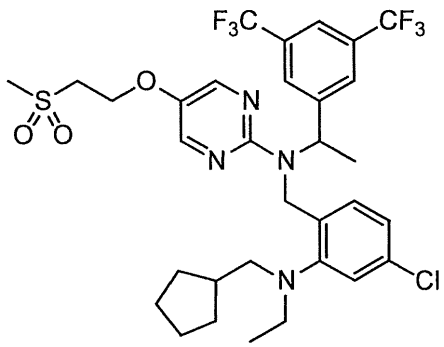
実施例	構造式	物性値
１７		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.98 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.11-1.16 (2H, m), 1.46-1.60 (6H, m), 1.67 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.04 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.78-2.89 (4H, m), 2.99 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.11 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.83 (1H, br), 5.21 (1H, d, J = 13.9 Hz), 5.35 (1H, d, J = 13.9 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.52 (3H, br s), 8.05 (2H, s).
１８		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.98 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.13-1.16 (2H, m), 1.47-1.68 (9H, m), 2.04 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.78-2.89 (2H, m), 3.00 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.07 (3H, s), 3.42 (2H, t, 5.2 Hz), 4.39 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.81 (1H, br), 5.22 (1H, d, J = 13.7 Hz), 5.41 (1H, d, J = 13.7 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.51 (2H, s), 7.54 (1H, s), 8.06 (2H, s).

19		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.94 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.10-1.18 (2H, m), 1.40-1.66 (9H, m), 1.98 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.75 (1H, m), 2.84-2.91 (5H, m), 4.14 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.68 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.93 (1H, d, J = 17.1Hz), 6.15 (1H, q, J = 6.8 Hz), 6.93 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.03 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.09-7.17 (2H, m), 7.70 (1H, s), 7.77 (2H, s), 8.13 (2H, s).
20		IR (ATR) cm^{-1}: 2947, 1607, 1548, 1477, 1277, 1132. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.94 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.07-1.20 (2H, m), 1.43-1.65 (9H, m), 1.98 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.83-2.93 (3H, m), 3.07 (3H, s), 3.43 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.41 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.70 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.95 (1H, d, J = 17.1 Hz), 6.14 (1H, q, J = 7.2 Hz), 6.93 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.10-7.17 (2H, m), 7.71 (1H, s), 7.77 (2H, s), 8.14 (2H, s).

【0257】

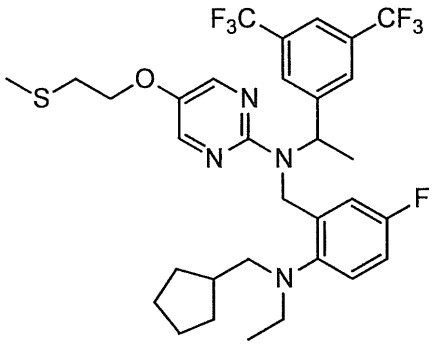
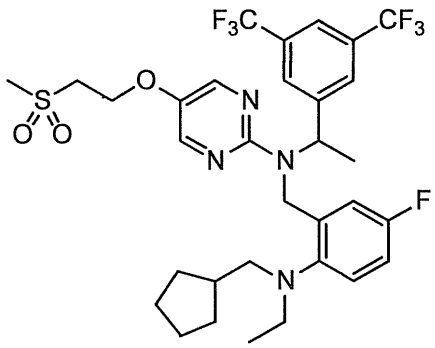
【表１－６】

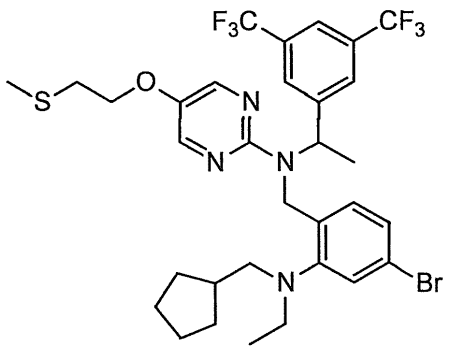
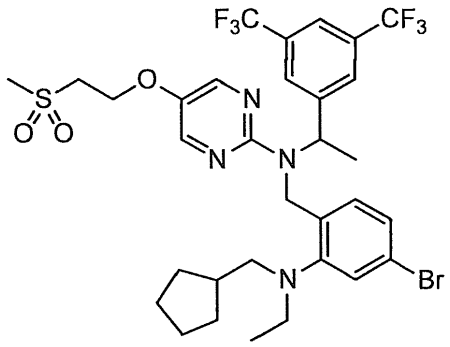
実施例	構造式	物性値
２１		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.03-2.00 (2H, m), 1.40-1.67 (9H, m), 1.94 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.68 (1H, dd, J = 8.1, 12.7 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 6.8, 12.7 Hz), 2.82 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.88 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.15 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.57 (1H, d, J = 17.3 Hz), 4.78 (1H, d, J = 17.3 Hz), 6.21 (1H, q, J = 6.8 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 9.0, 11 7 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 7.3, 12 0 Hz), 7.72 (1H, s), 7.75 (2H, s), 8.14 (2H, s).
２２		IR (ATR) cm^{-1}: 2953, 1607, 1549, 1504, 1478, 1277, 1132. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.03-1.18 (2H, s), 1.40-1.67 (9H, m), 1.94 (1H, m), 2.68 (1H, dd, J = 7.8, 12.7 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 6.8, 12.7 Hz), 2.82 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.08 (3H, s), 3.45 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.44 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.59 (1H, d, J = 16.8 Hz), 4.79 (1H, d, J = 16.8 Hz), 6.20 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 9.3, 11 7 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 7.3, 12 0 Hz), 7.73 (1H, s), 7.75 (2H, s), 8.15 (2H, s).

23		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.94 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.04-1.18 (2H, m), 1.40-1.68 (9H, m), 1.98 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.74 (1H, dd, J = 8.1, 13.0 Hz), 2.79-2.91 (5H, m), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.57 (1H, d, J = 17.3 Hz), 4.82 (1H, d, J = 17.3 Hz), 6.17 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 2.0, 8.3 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.71 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.12 (2H, s).
24		IR (ATR) cm^{-1}: 2950, 1606, 1591, 1548, 1478, 1423, 1278, 1132. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.95 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.04-1.20 (2H, m), 1.40-1.69 (9H, m), 1.98 (1H, m), 2.74 (1H, dd, J = 7.8, 12.9 Hz), 2.80-2.92 (5H, m), 3.08 (3H, s), 4.42 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.59 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.84 (1H, d, J = 17.1 Hz), 6.16 (1H, q, J = 6.8 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 2.0, 8.3 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.05 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.72 (1H, s), 7.75 (2H, s), 8.14 (2H, s).

【0258】

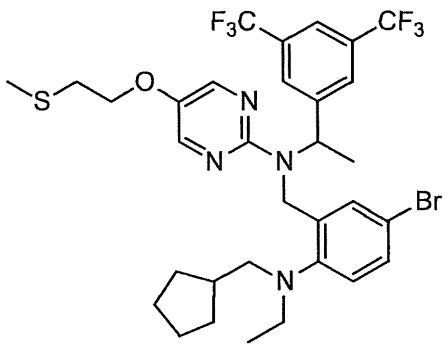
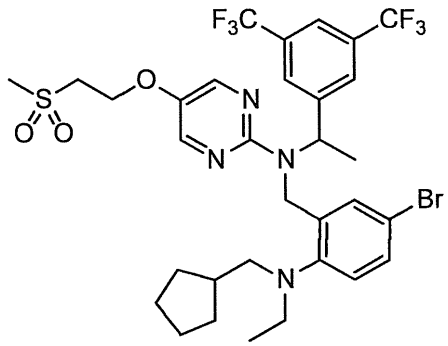
【表１－７】

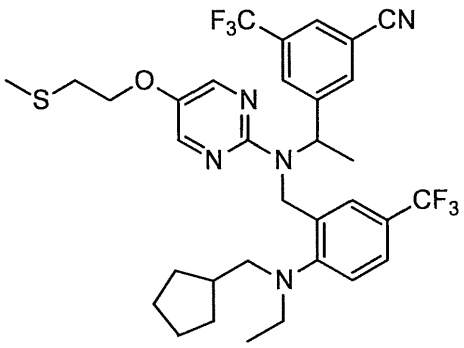
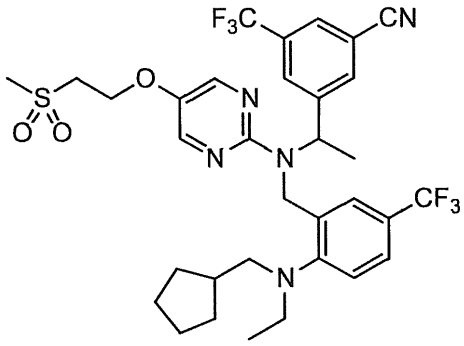
実施例	構造式	物性値
２５		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.91 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.04-1.18 (2H, m), 1.40-1.64 (9H, m), 1.94 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.70 (1H, m), 2.77-2.89 (5H, m), 4.15 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.65 (1H, d, J = 17.3 Hz), 4.87 (1H, d, J = 17.3 Hz), 6.22 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 3.2, 10.1 Hz), 6.83 (1H, dt, J = 3.2, 8.8 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 5.1, 8.8 Hz), 7.71 (1H, s), 7.77 (2H, s), 8.13 (2H, s).
２６		IR (ATR) cm^{-1}: 2954, 1607, 1549, 1477, 1278, 1132. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.91 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.05-1.16 (2H, m), 1.42-1.64 (9H, m), 1.94 (1H, m), 2.68-2.86 (4H, m), 3.08 (3H, s), 3.44 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.43 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.66 (1H, d, J = 17.6 Hz), 4.88 (1H, d, J = 17.6 Hz), 6.20 (1H, q, J = 7.2 Hz), 6.70 (1H, dd, J = 2.9, 9.2 Hz), 6.84 (1H, dt, J = 2.9, 8.8 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 5.4, 8.8 Hz), 7.72 (1H, s), 7.77 (2H, s), 8.15 (2H, s).

27		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.94 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.07-1.18 (2H, m), 1.42-1.70 (9H, m), 1.98 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.71-2.88 (6H, m), 4.13 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.55 (1H, d, J = 17.3 Hz), 4.81 (1H, d, J = 17.3 Hz), 6.17 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 8.3 Hz, 2.0 Hz), 7.18 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.71 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.12 (2H, s).
28		IR (ATR) cm^{-1}: 2945, 1586, 1549, 1478, 1279, 1134. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.95 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.05-1.20 (2H, m), 1.44-1.67 (9H, m), 1.98 (1H, m), 2.71-2.88 (4H.m), 3.07 (3H, s), 3.44 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.42 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.57 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.82 (1H, d, J = 17.1 Hz), 6.16 (1H, q, J = 7.6 Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 1.9, 8.3 Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.72 (1H, s), 7.75 (2H, s), 8.14 (2H, s).

【0259】

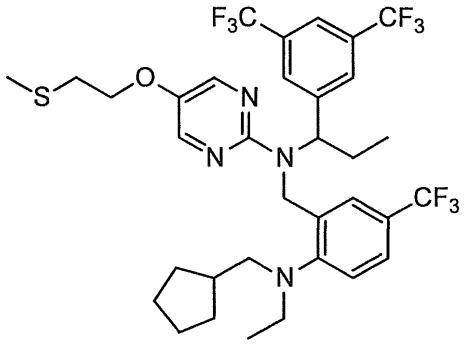
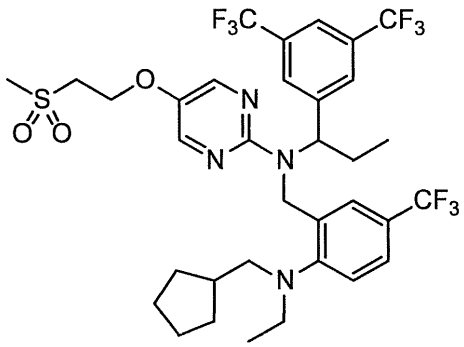
【表１－８】

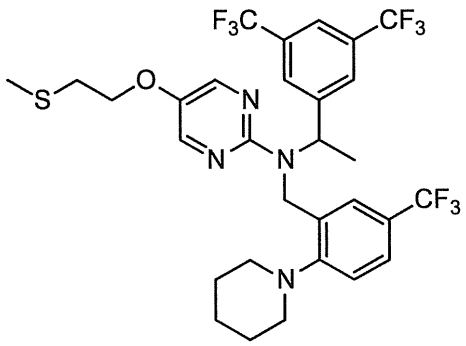
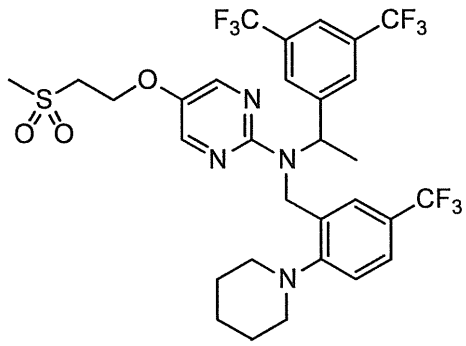
実施例	構造式	物性値
２９		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.05-1.20 (2H, m), 1.40-1.65 (9H, m), 1.95 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.70-2.89 (6H, m), 4.16 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.61 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.84 (1H, d, J = 17.1 Hz), 6.20 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.11 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.25 (1H, m), 7.72 (1H, s), 7.77 (2H, s), 8.14 (2H, s).
３０		IR (ATR) cm^{-1}: 2958, 1608, 1550, 1474, 1377, 1278, 1176, 1133. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.04-1.18 (2H, m), 1.40-1.67 (9H, m), 1.95 (1H, m), 2.71-2.91 (4H, m), 3.08 (3H, s), 3.45 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.44 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.64 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.86 (1H, d, J = 17.1 Hz), 6.18 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.26 (1H, m), 7.73 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.15 (2H, s).

31		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.98 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.07-1.23 (2H, m), 1.39-1.75 (9H, m), 2.01 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.81-3.05 (6H, m), 4.17 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.64 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.87 (1H, d, J = 17.1 Hz), 6.16 (1H, q, J = 7.1 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.21 (2H, br s), 7.72 (1H, s), 7.78 (2H, s), 8.15 (2H, s).
32		IR (ATR) cm^{-1}: 2949, 1613, 1550, 1477, 1418, 1268, 1134. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.98 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.07-1.20 (2H, m), 1.40-1.80 (9H, m), 2.03 (1H, m), 2.80-3.12 (7H, m), 3.46 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.46 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.66 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.88 (1H, d, J = 17.1 Hz), 6.15 (1H, q, J = 7.1 Hz), 7.13-7.18 (2H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.73 (1H, s), 7.75 (2H, s), 8.17 (2H, s).

【0260】

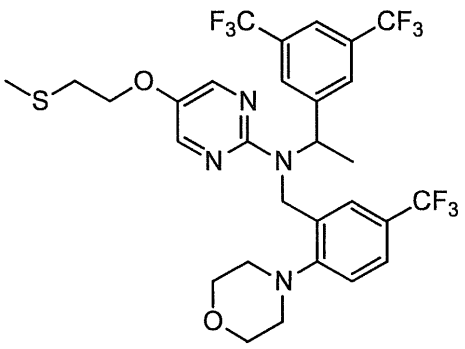
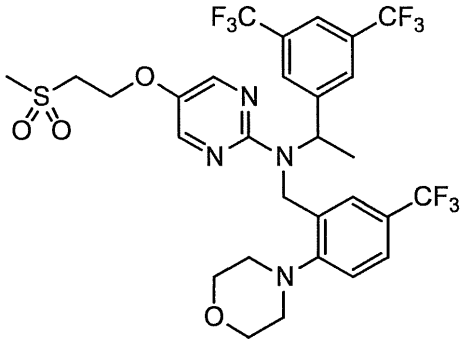
【表１－９】

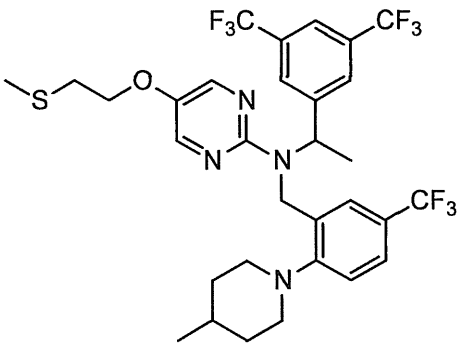
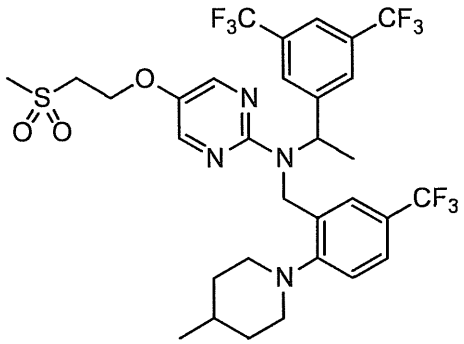
実施例	構造式	物性値
３３		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.86 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.01 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.12-1.75 (8H, m), 1.92-2.09 (3H, m), 2.22 (3H, s), 2.82-3.02 (6H, m), 4.16 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.72 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.85 (1H, d, J = 17.1 Hz), 6.02 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.03 (1H, s), 7.11 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.31(1H, d, J = 8.3 Hz), 7.66 (1H, s), 7.78 (2H, s), 8.15 (2H, s).
３４		IR (ATR) cm^{-1}: 2942, 1613, 1549, 1475, 1277, 1172, 1132. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.87 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.02 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.10-1.35 (2H, m), 1.37-1.75 (6H, m), 1.85-2.10 (3H, m) 2.81-3.09 (7H, m), 3.45 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.45 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.73 (1H, d, J = 16.8 Hz), 4.87 (1H, d, J = 16.8 Hz), 6.02 (1H, m), 6.98 (1H, s), 7.12 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.30 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.17 (2H, s).

35		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.47 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.50-1.75 (6H, m), 2.23 (3H, s), 2.67-2.84 (4H, m), 2.90 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.18 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.72 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.78 (1H, d, J = 16.5 Hz), 6.19 (1H, q, J = 7.0 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.31 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.63 (1H, s), 7.72 (2H, s), 8.19 (2H, s).
36		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.48 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.50-1.74 (6H, m), 2.66-2.84 (4H, m), 3.10 (3H, s), 3.47 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.47 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.73 (1H, d, J = 16.6 Hz), 4.80 (1H, d, J = 16.6 Hz), 6.18 (1H, q, J = 7.0 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.29 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.64 (1H, s), 7.71 (2H, s), 8.20 (2H, s).

【0261】

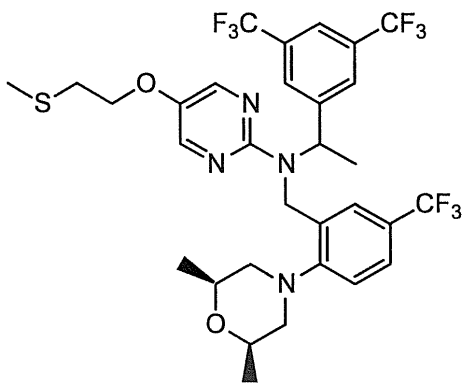
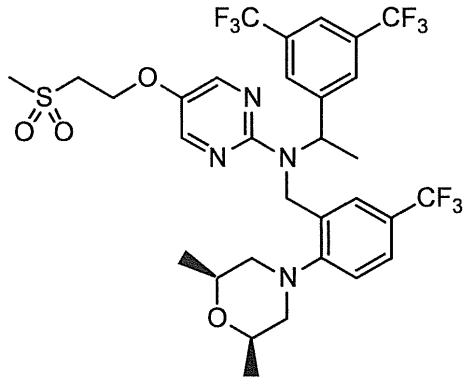
【表１－１０】

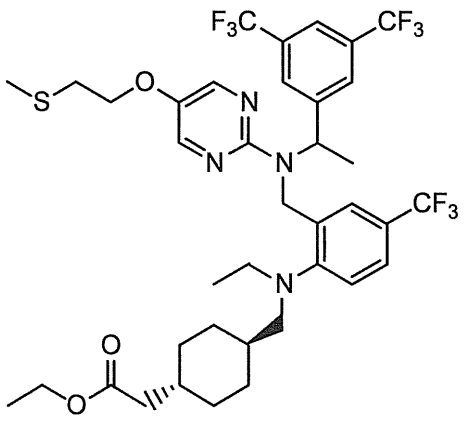
実施例	構造式	物性値
３７		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.51 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.23 (3H, s), 2.71-2.88 (4H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.70-3.84 (4H, m), 4.19 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.73 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.79 (1H, d, J = 17.1 Hz), 6.22 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.31 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (1H, s), 7.69 (2H, s), 8.19 (2H, s).
３８		IR (ATR) cm^{-1}: 2970, 2852, 1612, 1551, 1504, 1483. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.52 (3H, d, J = 7.0 Hz), 2.68-2.91 (4H, m), 3.10 (3H, s), 3.47 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.68-3.85 (4H, m), 4.47 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.75 (1H, d, J = 17.3 Hz), 4.80 (1H, d, J = 17.3 Hz), 6.22 (1H, q, J = 7.0 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.28 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.63 (1H, s), 7.68 (2H, s), 8.21 (2H, s).

39		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.98 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.13-1.35 (2H, m), 1.37-1.57 (4H, m), 1.67 (2H, br t, J = 15.1 Hz), 2.23 (3H, s), 2.50-2.74 (2H, m), 2.78-2.94 (3H, m), 2.99 (1H, br d, J = 11.5 Hz), 4.18 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.71 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.79 (1H, d, J = 16.5 Hz), 6.18 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.30 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.63 (1H, s), 7.71 (2H, s), 8.19 (2H, s).
40		IR (ATR) cm^{-1}: 2931, 1614, 1549, 1479, 1420, 1378. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.98 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.12-1.36 (2H, m), 1.40-1.55 (4H, m), 1.72 (2H, br t, J = 12.6 Hz), 2.51-2.72 (2H, m), 2.85 (1H, d, J = 12.6 Hz), 2.99 (1H, d, J = 12.6 Hz), 3.10 (3H, s), 3.47 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.47 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.74 (1H, d, J = 16.3 Hz), 4.81 (1H, d, J = 16.3 Hz), 6.18 (1H, q, J = 7.0 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.29 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, s), 7.71 (2H, s), 8.21 (2H, s).

【0262】

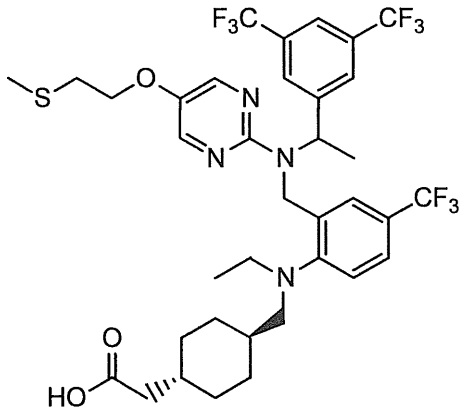
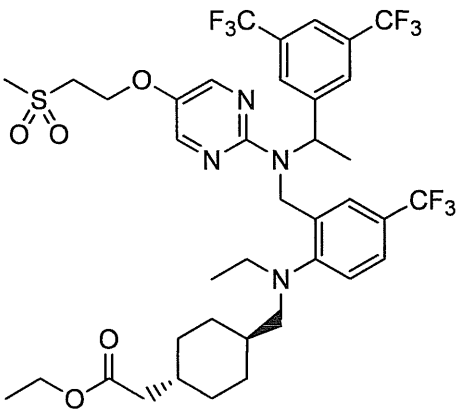
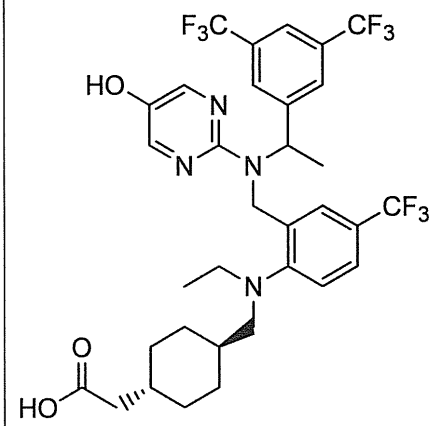
【表１－１１】

実施例	構造式	物性値
４１		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.19 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.20 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.51 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.23 (3H, s), 2.34-2.47 (2H, m), 2.64 (1H, d, J = 11.6 Hz), 2.82 (1H, d, J = 11.6 Hz), 2.90 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.62-3.82 (2H, m), 4.19 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.74 (2H, s), 6.20 (1H, q, J = 6.9 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.30 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.60 (1H, s), 7.66 (2H, s), 8.20 (2H, s).
４２		IR (ATR) cm^{-1}: 2977, 2939, 2880, 1613, 1549, 1479. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.19 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.20 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.52 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.35-2.50 (2H, m), 2.65 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.82 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.10 (3H, s), 3.48 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.60-3.80 (2H, m), 4.48 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.76 (2H, s), 6.20 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.28 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, s), 7.65 (2H, s), 8.22 (2H, s).

43		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.86-0.95 (7H, m), 1.24 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.35-1.45 (4H, m), 1.65-1.80 (5H, m), 2.14 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.21 (3H, s), 2.69 (1H, m), 2.82-2.91 (5H, m), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.16 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.62 (1H, d, J = 16.8 Hz), 4.86 (1H, d, J = 16.8 Hz), 6.21 (1H, q, J = 7.1 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.22 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.70 (1H, s), 7.73 (2H, s), 8.14 (2H, s).

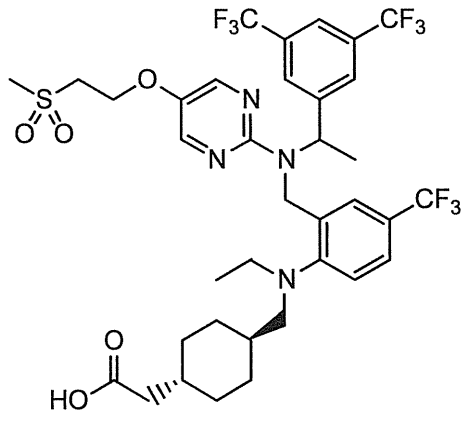
【0263】

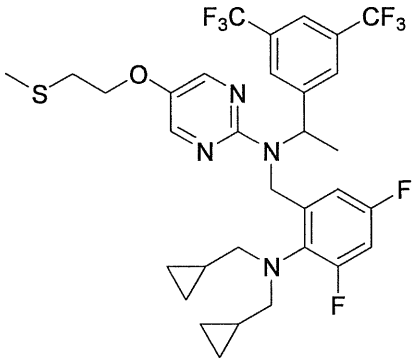
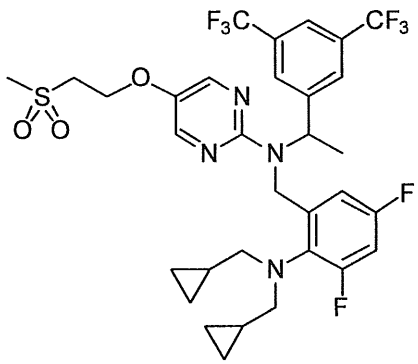
【表１－１２】

実施例	構造式	物性値
４４		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.85-0.96 (7H, m), 1.35-1,45 (4H, m), 1.60-1.78 (5H, m), 2.18-2.21 (5H, m), 2.69 (1H, m), 2.81-2.91 (5H, m), 4.16 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.61 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.85 (1H, d, J = 17.1 Hz), 6.22 (1H, q, J = 6.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.23 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.70 (1H, s), 7.73 (2H, s), 8.14 (2H, s).
４５		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.87-0.96 (7H, m), 1.24 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.35 (1H, m), 1.45 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.65-1.80 (5H, m), 2.14 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.70 (1H, m), 2.83-2.90 (3H, m), 3.09 (3H, s), 3.45 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.45 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.64 (1H, d, J = 16.6 Hz), 4.87 (1H, d, J = 17.1 Hz), 6.19 (1H, q, J = 7.1 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.19 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.77 (3H, s), 8.16 (2H, s).
４６		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.85-0.93 (7H, m), 1.37 (1H, m), 1.45 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.60-1.80 (5H, m), 2.16 (2H, d, J = 5.1 Hz), 2.71 (1H, m), 2.78-2.86 (3H, m), 4.58 (1H, d, J = 17.4 Hz), 4.80 (1H, d, J = 17.1 Hz), 6.20 (1H, q, J = 7.0 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.22 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.69 (1H, s), 7.72 (1H, s), 8.05 (2H, s).

【０２６４】

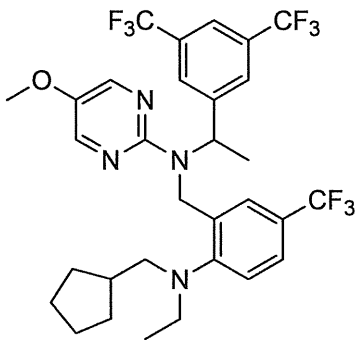
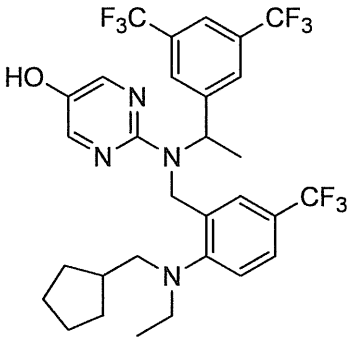
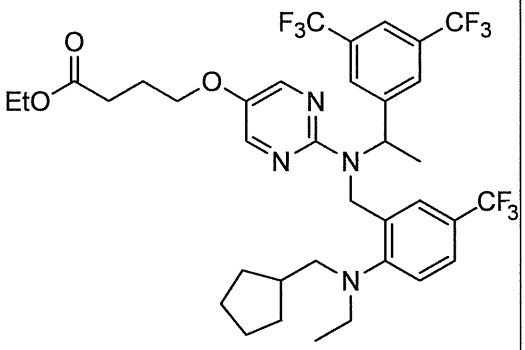
【表１－１３】

実施例	構造式	物性値
４７		IR (ATR) cm^{-1}: 2921, 1706, 1653, 1618, 1558, 1479, 1279, 1134. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.80-0.96 (7H, m), 1.38 (1H. m), 1.47 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.65-1.77 (5H, m), 2.19 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.72 (1H, m), 2.81-2.91 (3H, m), 3.08 (3H, s), 3.45 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.44 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.62 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.86 (1H, d, J = 17.1 Hz), 6.21 (1H, q, J = 7.1 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.19 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.71 (1H, s), 7.73 (2H, s), 8.15 (2H, s).

48		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : -0.13-0.07 (4H, m), 0.23-0.42 (4H, m), 0.67-0.78 (2H, m), 1.58 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.21 (3H, s), 2.75-2.96 (6H, m), 4.14 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.77 (1H, d, J = 17.6 Hz), 4.98 (1H, d, J = 17.6 Hz), 6.24 (1H, q, J = 7.3 Hz), 6.53 (1H, m), 6.60 (1H, ddd, J = 3.2, 8.6, 11.7 Hz), 7.72 (1H, s), 7.78 (2H, s), 8.09 (2H, s).
49		IR (ATR) cm^{-1}: 1606, 1549, 1475, 1278, 1176, 1133. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : -0.12-0.08 (4H, m), 0.24-0.38 (4H, m), 0.67-0.79 (2H, m), 1.59 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.78 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 6.8, 13.1 Hz), 2.92 (1H, dd, J = 6.8, 13.1 Hz), 3.07 (3H, s), 3.44 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.42 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.79 (1H, d, J = 17.8 Hz), 5.00 (1H, d, J = 17.8 Hz), 6.23 (1H, q, J = 7.3 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 2.7, 9.5 Hz), 6.61 (1H, ddd, J = 2.7, 8.8, 11.5 Hz), 7.73 (1H, s), 7.77 (2H, s), 8.11 (2H, s).

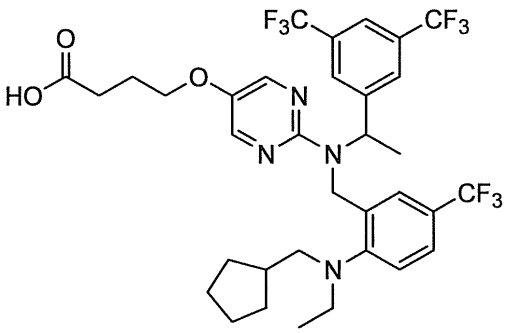
【0265】

【表１－１４】

実施例	構造式	物性値
５０		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.96 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.08-1.16 (2H, m), 1.45-1.67 (9H, m), 1.99 (1H, m), 2.78-2.95 (4H, m), 3.84 (3H, s), 4.62 (1H, d, J = 17.2 Hz), 4.83 (1H, d, J = 17.2 Hz), 6.22 (1H, q, J = 7.0 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.25 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.70 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.14 (2H, s).
５１		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.95 (3H, t, 7.0 Hz), 1.07-1.18 (2H, m), 1.44-1.64 (9H, m), 1.99 (1H, m), 2.77-2.94 (4H, m), 4.62 (1H, d, J = 17.0 Hz), 4.81 (1H, d, J = 17.0 Hz), 4.88 (1H, br s), 6.22 (1H, q, J = 6.8 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.70 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.08 (2H, s).
５２		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.95 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.08-1.16 (2H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.45-1.62 (9H, m), 1.99 (1H, m), 2.11 (2H, quintet, J = 6.4 Hz), 2.52 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.78-2.95 (4H, m), 4.02 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.17 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.63 (1H, d, J = 17.0 Hz), 4.83 (1H, d, J = 17.0 Hz), 6.21 (1H, q, J = 7.2 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.24 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.70 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.12 (2H, s).

【０２６６】

【表１－１５】

実施例	構造式	物性値
５３		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.95 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.08 (2H, m), 1.45-1.62 (9H, m), 1.99 (1H, m), 2.12 (2H, quintet, J = 6.4 Hz), 2.60 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.77-2.94 (4H, m), 4.03 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.63 (1H, d, J = 17.0 Hz), 4.83 (1H, d, J = 17.0 Hz), 6.21 (1H, q, J = 7.2 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.24 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.70 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.12 (2H, s).

【０２６７】

試験例１

ヒト血漿中CETP阻害作用の測定

実施例化合物をPolyethyleneglycol/N-methyl-2-pyrrolidone (vol/vol=1/1) に溶解した化合物溶液をヒト血漿に加え、37℃の恒温槽で4時間インキュベートした。この血漿中のCETP活性をCholesteryl Ester Transfer Protein Activity kit (Roar Biomedical、カタログ番号：RB-CETP) で測定した。すなわち、96穴プレートに緩衝液95 μL (10 mM tris, 150 mM NaCl, 2 mM EDTA, pH 7.4) 、Donor particle 2 μLおよびAcceptor particle 2 μLを入れ、インキュベートを終えたヒト血漿を1 μL加え、37℃の恒温槽で2時間インキュベートした。インキュベート終了後、蛍光プレートリーダーにて蛍光強度（Fluorescence intensity; FLU） を測定した（励起波長465 nm、蛍光波長535 nm）。下記式１より各実施例化合物について複数の濃度におけるCETP活性（% of control）を求めた。

CETP活性（% of control）=（Sample FLU－Blank FLU）×100／（Control FLU－Blank FLU） （式１）

式中、

BlankFLU：血漿非添加サンプルの蛍光強度

ControlFLU：化合物溶液非添加血漿の蛍光強度

SampleFLU：化合物溶液添加血漿の蛍光強度

をそれぞれ示す。

【０２６８】

100からCETP活性の値を差し引いた値を実施例化合物のCETP阻害率とし、各実施例化合物について、複数の濃度でのCETP阻害率の値よりCETP活性を50％阻害する濃度（IC_{50}）を算出した。結果を表２に示した。

【０２６９】

【表２】

実施例番号	IC_{50}（μM）	実施例番号	IC_{50}（μM）
２	0.04	２２	0.5
３	0.03	２４	0.3
５	0.05	２６	0.25
７	0.3	２８	0.2
９	0.07	３０	0.045
１１	0.25	３２	0.03
１３	0.1	４６	0.3
１５	0.3	４７	0.12
１６	0.15	４９	0.4
２０	0.8	５３	0.2

【０２７０】

試験例２

正常ハムスターにおける血中HDLコレステロール増加作用の測定

Ｎ－｛１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］エチル｝－Ｎ－（｛２－［（シクロペンチルメチル）（エチル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）フェニル｝メチル）－５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（実施例３）、又は国際公開第2000/17164号パンフレットに開示されている４（Ｓ）－［（３，５－ビス－トリフルオロメチル－ベンジル）－メトキシカルボニル－アミノ］－２（Ｒ）－エチル－６－トリフルオロメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－キノリン－１－カルボン酸エチルエステル（Torcetrapib）を5%Tween80溶液（コントロールビークル）に懸濁させた後、正常ハムスター（雄性Syrian Hamster）に金属ゾンデを用いて1日1回7日間反復経口投与した。投与7日目の投与2時間後に血液を採取し、血漿を得た。血漿中のリポ蛋白質の分析は、J. Lipid. Res., 43, p805- 814に記載の方法に準じ、ポストラベル法を用いたHPLCシステムにより自動測定することで行った。すなわち、血漿サンプル15μLを1mM EDTAを含むPBSで10倍希釈後、HPLCシステム（送液ユニット：Shimadzu LC-20A system、島津製作所製）に接続したゲル濾過カラム（Superose 6 カラム（カラムサイズ：10×300mm）、GEヘルスケアバイオサイエンス製）に80μL注入した。ランニングバッファとして1mM EDTAを含むPBSを用い、流速0.5mL/min、カラム温度40℃にて分離を行った。カラムからの溶出液に対しコレステロール測定試薬（コレステロールＥ　テストワコー、和光純薬工業社製）を流速0.25mL/minで混合し、反応コイル（0.5mm×15m）中にて送液下40℃にて反応させた。反応コイルからの溶出液中のコレステロールを、波長600nmで検出した。得られたコレステロールのピーク総面積に占めるHDL画分の面積割合を求め、あらかじめコレステロールE　テストワコーを用いて測定した総コレステロール量に、HDL画分の面積割合を乗じてHDLコレステロール量を算出した。

【０２７１】

なお、コントロール群（コントロールビークル投与群）、及び各化合物投与群（実施例化合物３につき10mg/kg、30mg/kg、100mg/kg投与群、Torcetrapibにつき10mg/kg、100mg/kg投与群）それぞれにつき、あらかじめ血漿総コレステロール値を指標に群分けした正常ハムスター５匹を用いた。

各群の血漿中のHDLコレステロール濃度（HDL－C、mg/dl）を図１、及び表３に示す。なお、図１、表３中の＊印、及び＊＊＊印はそれぞれ、コントロール群と各化合物投与群の

間で行った多群比較検定（Dunnettの多重比較検定）の結果、危険率５％以下（ｐ＜０．０５）、及び危険率０．１％以下（ｐ＜０．００１）で有意差があることを示す。
また、各化合物投与群における、コントロール群に対するHDLコレステロール量の増加率を、HDLコレステロール増加率として下記式２により算出し、％で示した。結果を表３に示す。

ＨＤＬコレステロール増加率（％）＝［（各化合物投与群の平均ＨＤＬコレステロール量－コントロール群の平均ＨＤＬコレステロール量）／コントロール群の平均ＨＤＬコレステロール量］×１００　（式２）

【０２７２】

【表３】

化合物	用量（ｍｇ／ｋｇ）	平均ＨＤＬコレステロール量±標準偏差(ｍｇ／ｄｌ)	ＨＤＬコレステロール増加率（％）
コントロール	－	８６．４±３．７	－
実施例３	１０	１１８．５±７．６***	３７．１
	３０	１２４．４±８．４***	４３．９
	１００	１２６．９±１３．２***	４６．８
Torcetrapib	１０	９０．６±７．７	４．８
	１００	１１３．０±２３．２*	３０．７

（ｎ＝５）

【０２７３】

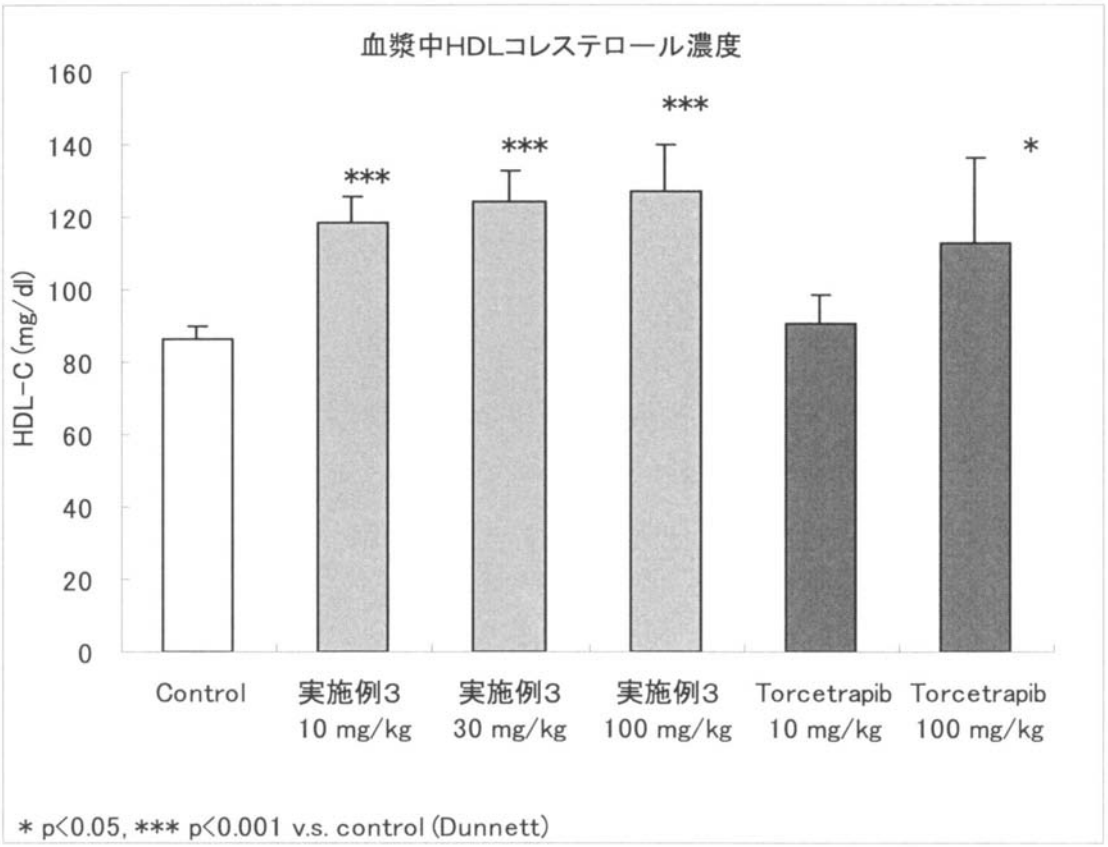
以上の薬理試験結果より、本発明の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、強力なCETP阻害活性、及び血中HDLコレステロール増加作用を有し、CETP阻害剤、及びHDL上昇剤の有効成分として好適に使用できることが明らかとなった。さらに、CETP阻害活性、血中HDLコレステロール増加作用により、医薬の有効成分として、より具体的には脂質異常症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、高LDL血症、低HDL血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、家族性高コレステロール血症、心臓血管障害、狭心症、虚血、心虚血、血栓症、心筋梗塞、再灌流障害、血管形成性再狭窄又は高血圧等の疾患の治療又は予防のための医薬の有効成分として好適に使用できることが明らかとなった。

【産業上の利用可能性】

【０２７４】

本発明の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、試験例に具体的に開示されている通り、CETPに対し強い阻害活性を示し、さらに、強い血中HDLコレステロール増加作用を有しておりCETP阻害剤の有効成分として、さらにはHDL上昇剤の有効成分として好適に使用できる。さらに、CETP阻害活性、血中HDLコレステロール増加作用により、医薬の有効成分として、より具体的には脂質異常症（高脂血症）、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、高LDL血症、低HDL血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、家族性高コレステロール血症、心臓血管障害、狭心症、虚血、心虚血、血栓症、心筋梗塞、再灌流障害、血管形成性再狭窄、又は高血圧等の疾患の治療、又は予防のための医薬の有効成分として好適に使用できる。さらに、CYP阻害作用の少ない上記医薬の有効成分としても好適に使用できる。

【図１】


血漿中HDLコレステロール濃度
HDL-C (mg/dl)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
***
***
***
*
Control
実施例3 10 mg/kg
実施例3 30 mg/kg
実施例3 100 mg/kg
Torcetrapib 10 mg/kg
Torcetrapib 100 mg/kg
* p<0.05, *** p<0.001 v.s. control (Dunnett)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I			テーマコード（参考）
C07D	*413/12*	*(2006.01)*	C07D	413/12		
A61P	*3/06*	*(2006.01)*	A61P	3/06		
A61P	*9/10*	*(2006.01)*	A61P	9/10	１０１	
A61P	*9/00*	*(2006.01)*	A61P	9/00		
A61P	*9/12*	*(2006.01)*	A61P	9/10		
A61P	*7/02*	*(2006.01)*	A61P	9/12		
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	7/02		
			A61P	43/00	１１１	

(72)発明者　荒井　俊晴
埼玉県坂戸市中小坂９５８－２４
(72)発明者　山▲崎▼　浩市
東京都東村山市野口町２－１７－４３　興和株式会社東京創薬研究所内
(72)発明者　青木　太郎
東京都東村山市野口町２－１７－４３　興和株式会社東京創薬研究所内
(72)発明者　三代沢　勝利
東京都東村山市野口町２－１７－４３　興和株式会社東京創薬研究所内
(72)発明者　柴田　治樹
東京都東村山市野口町２－１７－４３　興和株式会社東京創薬研究所内
(72)発明者　渋谷　公幸
東京都東村山市野口町２－１７－４３　興和株式会社東京創薬研究所内
(72)発明者　日下部　太一
東京都東村山市野口町２－１７－４３　興和株式会社東京創薬研究所内

Ｆターム(参考)　4C063 AA01 BB09 CC29 CC54 DD10 DD29 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC73 GA07 GA09 GA12 MA01 MA04
NA14 ZA36 ZA42 ZA45 ZA54 ZC33 ZC41

【要約の続き】
【選択図】なし