

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2008 年 9 月 18 日 (18.09.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/111604 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 401/12 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)

代沢 勝利 (MIYOSAWA, Katsutoshi); 〒3591141 埼玉県所沢市小手指町 2-9-9-303 Saitama (JP). 柴田 治樹 (SHIBATA, Haruki); 〒1890022 東京都東村山市野口町 2-17-43 Tokyo (JP). 渋谷 公幸 (SHIBUYA, Kimiyuki); 〒3591142 埼玉県所沢市大字上新井 729-1-403 Saitama (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/054459

(22) 国際出願日: 2008 年 3 月 12 日 (12.03.2008)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
60/894,534 2007 年 3 月 13 日 (13.03.2007) US(71) 出願人: 興和株式会社 (KOWA COMPANY, LTD.)
[JP/JP]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦 3 丁目 6 番 29 号 Aichi (JP).

(72) 発明者: 扇谷 忠明 (OHGIYA, Tadaaki); 〒3591143 埼玉県所沢市宮本町 2-23-36-408 Saitama (JP). 三浦 徹 (MIURA, Toru); 〒1890022 東京都東村山市野口町 2-17-43-408 Tokyo (JP). 奥田 歩 (OKUDA, Ayumu); 〒1890022 東京都東村山市野口町 2-17-43 Tokyo (JP). 荒井 俊晴 (ARAI, Toshiharu); 〒3500206 埼玉県坂戸市中小坂 958-24 Saitama (JP). 山崎 浩市 (YAMAZAKI, Koichi); 〒1890022 東京都東村山市野口町 2-17-43 Tokyo (JP). 青木 太郎 (AOKI, Taro); 〒3590037 埼玉県所沢市くすのき台 3-19-1-301 Saitama (JP). 三

(74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS & Co.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目 8 番 7 号 京橋日殖ビル 8 階 Tokyo (JP).

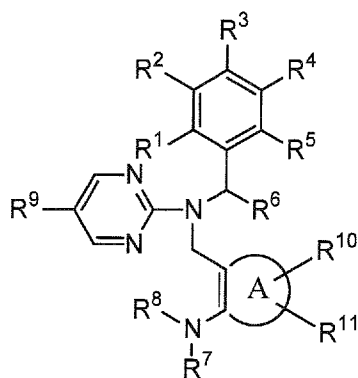
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) Title: NOVEL PYRIMIDINE COMPOUND HAVING BENZYL(HETEROCYCLICMETHYL)AMINE STRUCTURE AND PHARMACEUTICAL PRODUCT CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: 新規なベンジル (ヘテロサイクリックメチル) 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



(I)

(57) Abstract: Disclosed is a compound represented by the general formula (I) below, which exhibits a strong cholesterol ester transfer protein (CETP) inhibitory activity. (In the formula below, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 represent a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group or the like; R^6 represents an alkyl group, a cycloalkyl group or the like; R and R^8 represent a hydrogen atom, a lower alkyl group, a lower cycloalkyl-lower alkyl group or the like; R^9 represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkoxy group or the like; R^{10} and R^{11} represent a hydrogen atom, a lower alkyl group, a lower alkoxy group, a halogenated lower alkyl group or the like; and A represents a heterocyclic ring composed of 6-10 atoms.)

(57) 要約: 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、ハロゲン原子、低級アルキル基などを

示し、 R^6 はアルキル基、シクロアルキル基などを示し、 R^7 及び R^8 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などを示し、 R^9 は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基などを示し、 R^{10} 及び R^{11} は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルキル基などを示し、A は 6 から 10 原子で構成される複素環を示す)。

明 細 書

新規なベンジル(ヘテロサイクリックメチル)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

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ベンジル(ヘテロサイクリックメチル)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、高齢化等により高脂血症およ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)コレステロール値およ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、これまでの高脂血症およ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、動悸など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高脂血症の予防また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コレステロール値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および小腸で産生され、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開示されている(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、ジベンジルアミン誘導体等も開示されている(特許文献7～9)。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、ベンジル(ヘテロサイクリックメチル)アミン構造を有する化合物も開示されている(特許文献10)。しかしながら、本発明のベンジル(ヘテロサイクリックメチル)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、後述する試験例に具体的に示されている通り、十分なCETP阻害活性が得られるもの

ではなかった。

特許文献1:国際公開第2006/098394号パンフレット

特許文献2:日本国公開特許公報平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2004/020393号パンフレット

特許文献9:国際公開第2006/056854号パンフレット

特許文献10:国際公開第 2006/073973号パンフレット

非特許文献1:Circulation 105(18), 2159-2165 (2002)

発明の開示

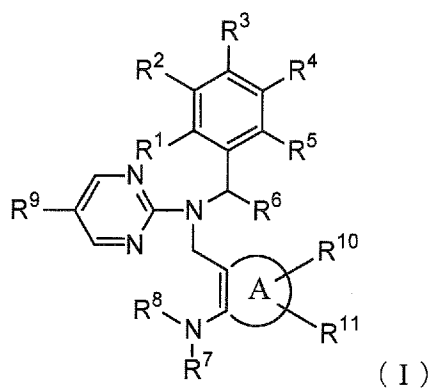
発明が解決しようとする課題

[0010] 従って、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の創製にある。

課題を解決するための手段

[0011] 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]



(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、

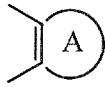
R^6 は、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級シクロアルキル基、又は低級シクロアルキル低級アルキル基を示し、

R^7 、及び R^8 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^7 、及び R^8 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^9 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、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、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、

R^{10} 、及び R^{11} 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、
[化2]



は、環構成原子が6～10個であり、環構成原子の少なくとも一つが窒素原子である
単環性又は二環性の複素環を示し、

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。

[0012] 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して含む医薬、好適には高脂血症、動脈硬化症、アテローム
性動脈硬化症、末梢血管疾患、異常脂血症、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及び／又は予防のための医薬を提供するものである。

[0013] 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して含む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を含む医薬組成物を提供するものである。

[0014] さらに、本発明は、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、異常脂血症、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及び
／又は予防方法であつて、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。

[0015] さらに、本発明は、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、異常脂血症、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及び／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。

[0016] 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還元酵素阻害薬の組み合わせを含む医薬、より好適には、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、異常脂血症、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及び／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、(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。

[0018] 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、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阻害活性により、医薬の有効成分として、より具体的には高脂血症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、異常脂血症、

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及び／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。

発明を実施するための最良の形態

- [0019] 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。
- [0020] 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。
- [0021] 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。

- [0022] 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。
- [0023] 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。
- [0024] 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。
- [0025] 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。

[0026] 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。

[0027] 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。

[0028] 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($\text{ジ}C_1-C_6$ アルキルアミノと表記する)、例えば、(メチル)(エチル)アミノ基、(n-プロピル)(イソプロピル)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-メチルブチル)(2, 2-ジメチルプロピル)アミノ基等が挙げられる。

[0029] 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。

[0030] 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。

[0031] 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。

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。

[0032] 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等が挙げられ、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。

[0033] 一般式(I)中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 における、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。これらの置換基を1～2個有していてもよい。

[0034] 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ことが好ましく、水素原子、ハロ C_1-C_6 アルキル基、又はシアノ基であることがより好ましく、 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ことが特に好ましい。

[0035] 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。

[0036] 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等が挙げられる。

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。

[0037] 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が挙げられる。

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 アルキル基であることが好ましく、 C_1-C_6 アルキル基であることがより好ましく、メチル基、又はエチル基であるのがさらに好ましく、メチル基であることが特に好ましい。

[0038] 一般式(I)中、 R^7 、及び R^8 における低級アルキル基としては例えば、エチル基、 n -プロピル基等が挙げられ、エチル基が好ましい。

一般式(I)中、 R^7 、及び R^8 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 アルキル基等が挙げられ、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好ましい。

[0039] 一般式(I)中、 R^7 、及び R^8 における、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、低級シクロアルキル低級アルキル基の低級アルキル基上に置換するのが好ましい。このような基としては、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 アルキル基を有しても良い C_3-C_8 シクロアルキル C_1-C_6 アルキル基、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等が挙げられる。

[0040] 一般式(I)中、 R^7 、及び R^8 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、N-低級アルキルピペラジノ基等が挙げられる。 R^7 、及び R^8 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。

[0041] 一般式(I)中、 R^7 、及び R^8 における、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、アリール低級アルキル基のアリール環上に置換することが好ましい。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。

[0042] 一般式(I)中 R^7 、及び R^8 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、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 アルキル基を有してもよい C_3-C_8 シクロアルキル C_1-C_6 アルキル基、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^7 、及び R^8 が一緒になって隣接する窒素原子とともにピロリジノ基を形成するものであることが好ましく、 C_1-C_6 アルキル基、又は C_3-C_8 シクロアルキル C_1-C_6 アルキル基であることがより好ましく、エチル基、又はシクロペンチルメチル基であることが特に好ましい。

[0043] 一般式(I)中、 R^9 における低級アルキルチオ低級アルコキシ基としては例えば、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 アルコキシ基等が挙げられ、2-メチルチオエトキシ基が好ましい。

[0044] 一般式(I)中、 R^9 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例えば、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 アルコキシ基等が挙げられ、2-メチルスルフィニルエトキシ基が好ましい。

[0045] 一般式(I)中、 R^9 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例えば、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 アルコキシ基等が挙げられ、2-メチルスルホニルエトキシ基が好ましい。

[0046] 一般式(I)中、 R^9 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、ピペリジニル基等が挙げられ、モルホリノ基、ピペリジノ基が好ましい。

[0047] 一般式(I)中、 R^9 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、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ことが好ましい。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。

[0048] 一般式(I)中、 R^9 としては、ハロゲン原子、 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、 C_1-C_6 アリール C_1-C_6 アルコキシ基(当該 C_1-C_6 アリール C_1-C_6 アルコキシ基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、又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ことが好ましく、 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、又は C_1-C_6 アルキルスルホニル C_1-C_6 アルコキシ基であることがより好ましく、2-メチルチオエトキシ基、2-メチルスルフィニルエトキシ基、又は2-メチルスルホニルエトキシ基であることが特に好ましい。

[0049] 一般式(I)中、 R^{10} 、及び R^{11} 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。

一般式(I)中、 R^{10} 、及び R^{11} 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等が挙げられる。

一般式(I)中、 R^{10} 、及び R^{11} における低級アルコキシ基としては例えば、メキシ基等が挙げられる。

[0050] 一般式(I)中 R^{10} 、及び R^{11} における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。

一般式(I)中、 R^{10} 、及び R^{11} としては、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、ハロ C_1-C_6 アルキル基、ハロゲン原子、又は C_1-C_6 アルコキシ基であることが好ましく、水素原子、 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ことがより好ましく、水素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、又はメキシ基であることが特に好ましい。

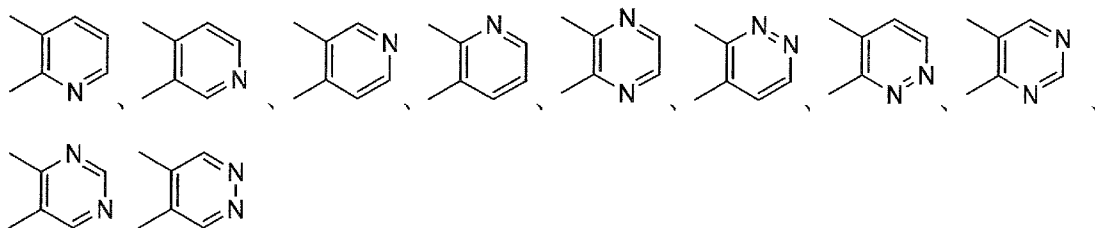
[0051] 一般式(I)中、

[化3]



で表される、環構成原子が6～10個であり、環構成原子の少なくとも一つが窒素原子である単環性の複素環は、少なくとも1つの不飽和結合を有していればよく、芳香族性を有する単環性の複素環も芳香族性を有しない単環性の複素環も含まれるが、芳香族性を有する単環性の複素環が好ましい。また、環構成原子としては、少なくとも一つ窒素原子を有していればよく、さらに他に窒素原子、酸素原子、硫黄原子等のヘテロ原子を複数有していてもよい。こうした単環性の複素環としては例えば、

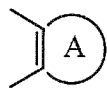
[化4]



等が挙げられる。

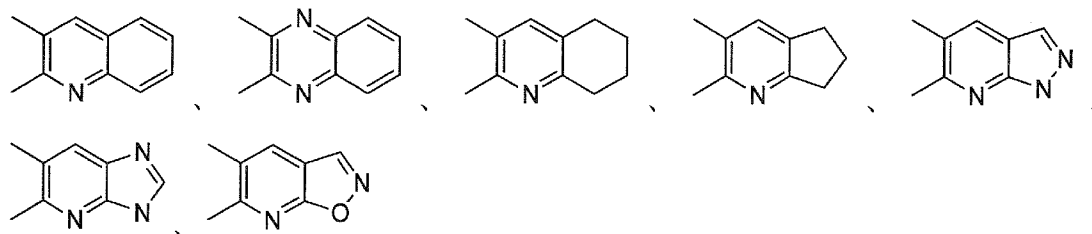
[0052] 一般式(I)中、

[化5]



で表される、環構成原子が6～10個であり、環構成原子の少なくとも一つが窒素原子である二環性の複素環は、少なくとも1つの不飽和結合を有していればよく、芳香族性を有する二環性の複素環も芳香族性を有しない二環性の複素環も含まれるが、縮合する二個の環のうち少なくとも一方が芳香族性を有する環であるのが好ましい。また、環構成原子としては、少なくとも一つ窒素原子を有していればよく、さらに他に窒素原子、酸素原子、硫黄原子等のヘテロ原子を複数有していてもよい。こうした二環性の複素環としては例えば、

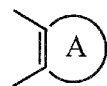
[化6]



等が挙げられる。

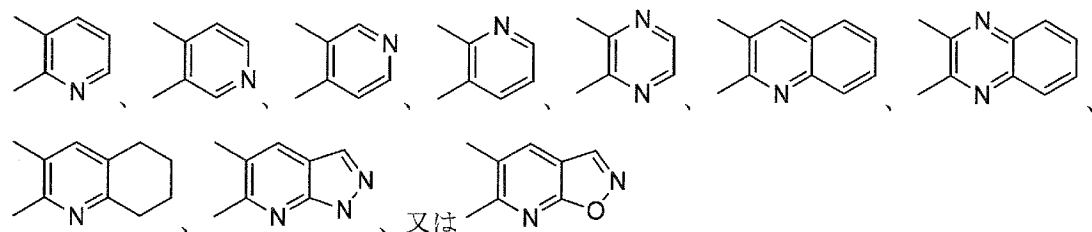
[0053] 上記一般式(I)中、

[化7]



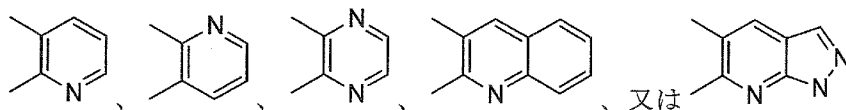
としては、

[化8]



が好ましく、

[化9]



がより好ましい。

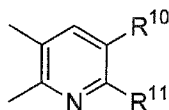
[0054] 一般式(I)中、 R^{10} 、及び R^{11} の

[化10]



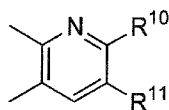
上の結合位置は、特に限定されるものではないが、例えば

[化11]



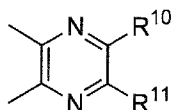
(この場合において、 R^{10} 、及び R^{11} は上記と同様であるが、 R^{10} 、及び R^{11} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、又は C_1-C_6 アルキル基であることが好ましく、 R^{10} は、水素原子、又は C_1-C_6 アルキル基であり、 R^{11} は、 C_1-C_6 アルキル基であるのがより好ましい。)、

[化12]



(この場合において、 R^{10} 、及び R^{11} は上記と同様であるが、 R^{10} 、及び R^{11} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、又は C_1-C_6 アルコキシ基であることが好ましく、 R^{10} は、 C_1-C_6 アルコキシ基であり、 R^{11} は、水素原子であるのがより好ましい。)、

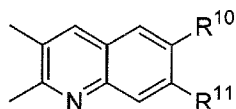
[化13]



(この場合において、 R^{10} 、及び R^{11} は上記と同様であるが、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素原子

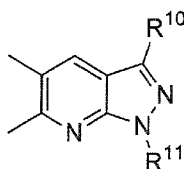
であるのが好ましい。)、

[化14]



(この場合において、 R^{10} 、及び R^{11} は上記と同様であるが、 R^{10} 、及び R^{11} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 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ことが好ましく、 R^{10} は、水素原子、 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} は、水素原子であるのがより好ましい。)、

[化15]



(この場合において、 R^{10} 、及び R^{11} は上記と同様であるが、 R^{10} 、及び R^{11} は、 C_1-C_6 アルキル基であるのが好ましい。)等が挙げられる。

[0055] 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、

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 、及び R^8 が、それぞれ同一又は異なって、 C_1-C_6 アルキル基、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 アルキル基を有してもよい C_3-C_8 シクロアルキル C_1-C_6 アルキル基、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^7 、及び R^8 が一緒になって隣接する窒素原子とともにピロリジノ基を形成するものであり、

R^9 が、ハロゲン原子、 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、 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、又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り、

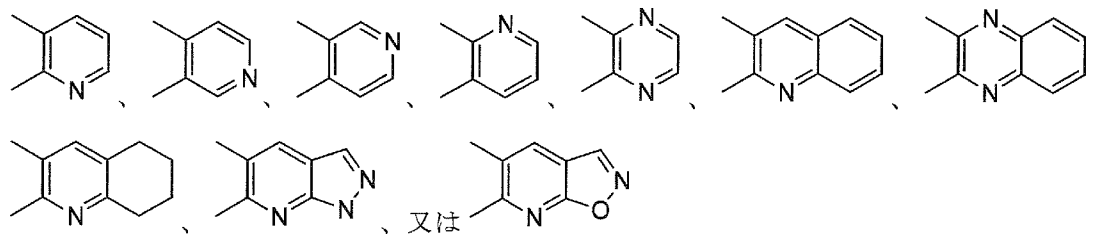
R^{10} 、及び R^{11} が、それぞれ同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、ハロ C_1-C_6 アルキル基、又は C_1-C_6 アルコキシ基であり、

[化16]



が

[化17]



であることが好ましく、

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 、及び R^8 が、それぞれ同一又は異なって、 C_1-C_6 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^9 が、 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、又は C_1-C_6 アルキルスルホニル C_1-C_6 アルコキシ基であり、

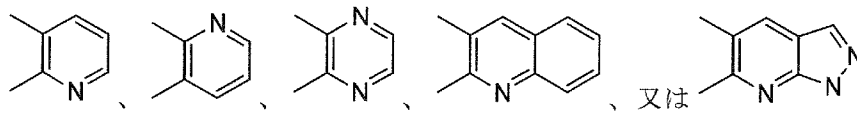
R^{10} 、及び R^{11} が、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、ハロ C_1-C_6 アルキル基、又は C_1-C_6 アルコキシ基であり、

[化18]



が

[化19]



であることがより好ましく、

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 、及び R^8 が、それぞれ同一又は異なって、 C_1-C_6 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^9 が、 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、又は C_1-C_6 アルキルスルホニル C_1-C_6 アルコキシ基であり、

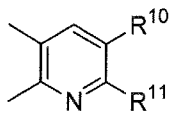
R^{10} 、 R^{11} 、及び

[化20]



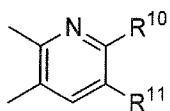
が

[化21]



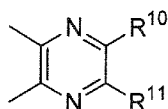
(R^{10} 、及び R^{11} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、又は C_1-C_6 アルキル基である。)、

[化22]



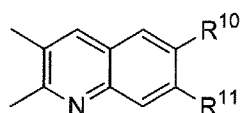
(R^{10} 、及び R^{11} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、又は C_1-C_6 アルコキシ基である。)、

[化23]



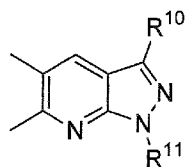
(R^{10} 、及び R^{11} は、水素原子である。)、

[化24]



(R^{10} 、及び R^{11} は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、 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。)、又は

[化25]



(R^{10} 、及び R^{11} は、 C_1-C_6 アルキル基である。)

であることが特に好ましい。

[0056] 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-({3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシピリジン-2-イル}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-({3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシピリジン-2-イル}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-({3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシピリジン-2-イル}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)、

5-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチル-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-アミン(実施例4)、

5-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチル-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-アミン(実施例5)、

3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチルキノリン-2-アミン(実施例6)、

3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチルキノリン-2-アミン(実施例7)、

3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチル-6-メトキシキノリン-2-アミン(実施例8)、

3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチル-6-メトキシキノリン-2-アミン(実施例9)、

3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチル-6-トリフルオロメチルキノリン-2-アミン(実施例10)、

3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチル-6-トリフルオロメチルキノリン-2-アミン(実施例11)、

3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-

エチル-6-メチルキノリン-2-アミン(実施例12)、

3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチル-6-メチルキノリン-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]-6-メチルピリジン-3-イル}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)、

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]-6-メチルピリジン-3-イル}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]-6-エチルピリジン-3-イル}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]-6-エチルピリジン-3-イル}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-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-5, 6-ジメチルピリジン-3-イル}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]-5, 6-ジメチルピリジン-3-イル}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19)、

3-[(1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル){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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチルキノリン-2-アミン(実施例20)、

3-[(1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル){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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチルキノリン-2-アミン(実施例21)、

3-{1-[(6-{(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ}-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)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)ベンズニトリル(実施例22)

、

3-{1-[(6-{(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ}-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)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)ベンズニトリル(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-({3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]ピラジン-2-イル)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24)、若しくは

N-{1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-N-({3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]ピラジン-2-イル)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25)、

若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物が挙げられる。

[0057] 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、R⁶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。

[0058] 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。

[0059] 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。

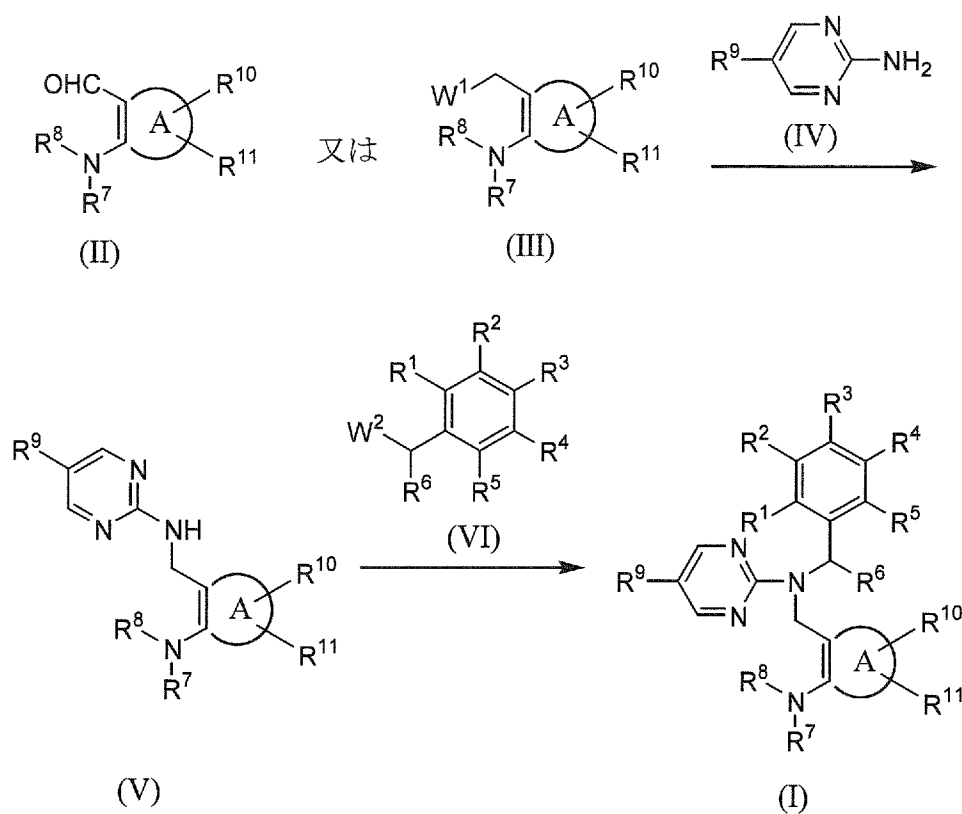
[0060] 上記一般式(I)で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は種々の公知の方法で製造することができ、特に制限されるものではなく、例えば、次の反応工程に従い製造することができるが、その製造方法はこれに限定されるものではない。また、下記反応を行う際において、反応部位以外の官能基については必要に応じてあらかじめ保護しておき、適当な段階においてこれを脱保護してもよい。さらに、各工程において、反応は通常行われる方法で行えばよく、単離精製は結晶化、再結晶化、クロマトグラフィー等の慣用される方法を適宜選択し、または組み合わせて行えばよい。

[0061] 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2-アミノピリミジ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2-アミノピリミジ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。

[0062] この反応経路を化学反応式で示すと次の通りである。

反応経路図1

[化26]



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、及び

[化27]



は、前記の一般式(I)におけるものと同じものを示し、W¹ 及びW² 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。)

[0063] アルデヒド誘導体(II)と2-アミノピリミジン誘導体(IV)との反応は、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、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。酸としては特に制限はないが、例えば、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、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。

[0064] 脱離基 W^1 を有する化合物(III)と2-アミノピリミジン誘導体(IV)との反応は、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。

[0065] 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)との反応は溶媒中、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

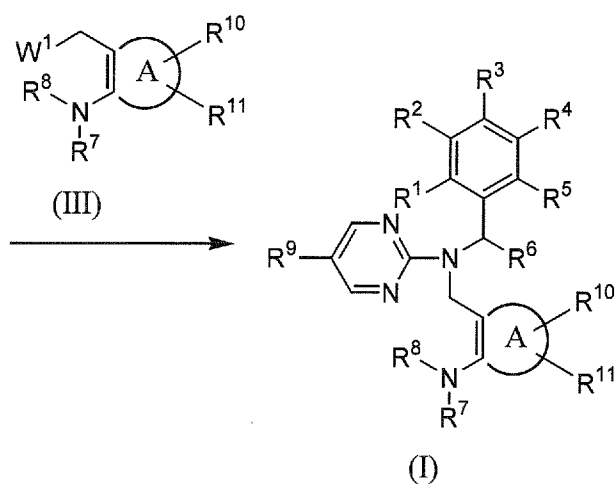
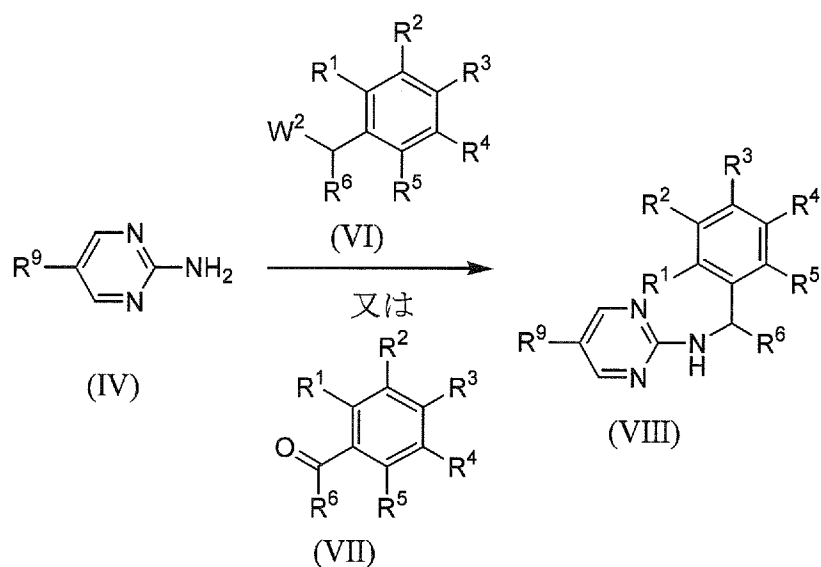
用することができ、塩基としては特に制限は無いが、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、金属リチウム、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、*t*-ブトキシナトリウム、*t*-ブトキシカリウム、*n*-ブチルリチウム、*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。

[0066] 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2-アミノピリミジン誘導体に一般式(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2-アミノピリミジン誘導体に一般式(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)で表わされる脱離基 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。

[0067] この反応経路を化学反応式で示すと次の通りである。

反応経路図2

[化28]



(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
[化29]



は、前記の一般式(I)におけるものと同じものを示し、 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スルホニルオキシ基を示す。)

[0068] 2-アミノピリミジン誘導体(IV)と脱離基 W^2 を有する化合物(VI)との反応は溶媒中、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-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。

[0069] 2-アミノピリミジン誘導体(IV)とケトン誘導体(VII)との反応は、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、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。酸としては特に制限はないが、例えば、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、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。

[0070] アミン化合物(VIII)と脱離基 W^1 を有する化合物(III)との反応は溶媒中、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。

[0071] 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)、2-アミノピリミジン誘導体(IV)、脱離基 W^2 を有する化合物(VI)の製造方法の例を示す。

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 W^1 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。

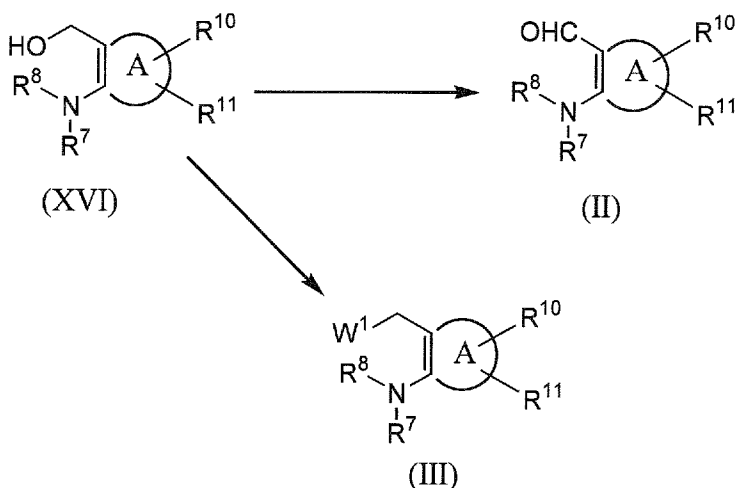
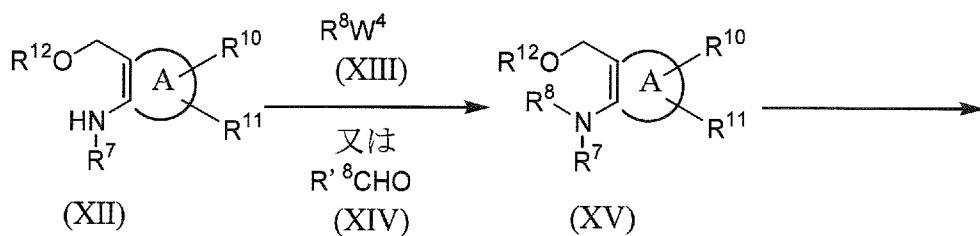
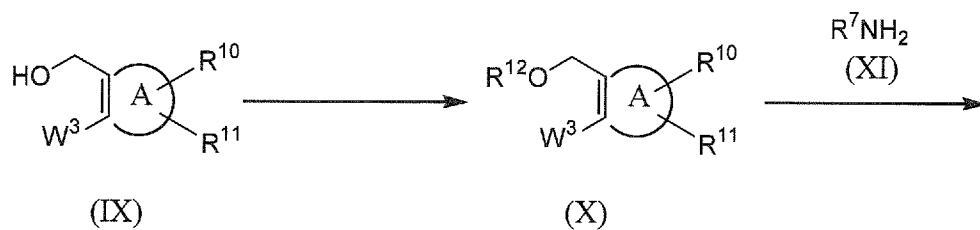
[0072] 下記反応経路図3に記載の通り、一般式(IX)で表されるアルコール誘導体の水酸基を保護基 R^{12} で保護すると、一般式(X)で表されるエーテル化合物が得られる。一般式(X)中の保護基 R^{12} は、一般に水酸基の保護基として用いられる保護基であり、特に制限はないが、メキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、4-メキシベンジルオキシメチル基、メキシエトキシメチル基、エトキシエチル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、トリエチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基、トリスプロピルシリル基、トリフェニルシリル基、4-メキシベンジル基、ベンジル基、3, 4-ジメキシベンジル基、2, 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(X)で表される

エーテル化合物と一般式(XI)で表されるアミン類を反応させると、一般式(XII)で表されるアミン誘導体を得られる。得られた一般式(XII)で表されるアミン誘導体は、一般式(XIII)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(XIV)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(XV)で表されるアミン誘導体を得られる。得られた一般式(XV)で表されるアミン誘導体の保護基 R^{12} を脱保護して一般式(XVI)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を得られる。また、一般式(XVI)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 を有する化合物を得られる。

[0073] この反応経路を化学反応式で示すと次の通りである。

反応経路図3

[化30]



(式中、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び

[化31]



は、前記の一般式(I)におけるものと同じものを示し、 W^1 、 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スルホニルオキシ基を示し、 R^{12} は保護基を示す。 R'^8 は R^8 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低級アルキル基又は低級シクロアルキル基を示す。)

[0074] アルコール誘導体(IX)への保護基 R^{12} 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 Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.) を参考にして行うことができる。

- [0075] 得られたエーテル化合物(X)とアミン類(XI)との反応は、塩基の存在下又は非存在下、金属触媒存在下又は非存在下にて行われるアリールハライドとアミン類との反応手法を適用することができる。この反応は、例えば、アミン類(XI)を溶媒としエーテル化合物(X)と反応させることによって目的物であるアミン誘導体(XII)が得られる。その際、塩基存在下にて行ってもよく、またマイクロウェーブ照射を行ってもよい。また、塩基の存在下溶媒中にて両化合物を反応させることにより目的物であるアミン誘導体(XII)が得られる。その際、金属触媒存在下にて行ってもよく、また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)パラジウムなど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、80~1

50℃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。

[0076] 上記反応で得られたアミン誘導体(XII)と脱離基 W^4 を有する化合物(XIII)との反応は、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。

[0077] アミン誘導体(XII)とアルデヒド誘導体(XIV)との反応は、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、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。酸としては特に制限はないが、例えば、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、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。

[0078] 上記の方法で得られたアミン誘導体(XV)の保護基 R^{12} 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 Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考にして行うことができる。

[0079] アルコール化合物(XVI)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)など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が挙げられる。

[0080] 一方、アルコール化合物(XVI)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。

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(XVI)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)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクテン(DABCO)、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、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。

- [0081] 脱離基 W^1 を有する化合物(III)の W^1 がハロゲン原子の場合、化合物(III)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(XVI)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、塩化メタンスルホニルとDMAP等の塩素化剤又は臭素化剤が挙げられる。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、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、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。

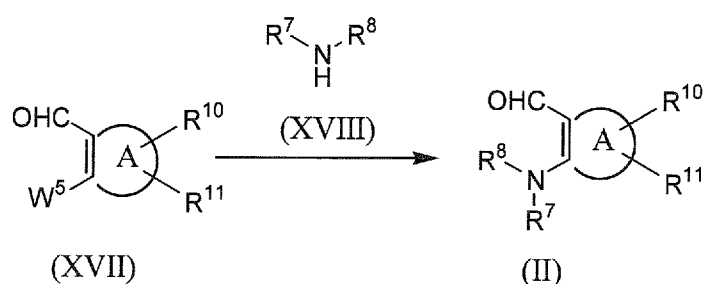
[0082] なお、 W^1 はハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基を示し、これらに該当するものであれば特に制限はないが、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、ベンジルスルホニルオキシ基、アリルスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、*p*-トルエンスルホニルオキシ基、*o*-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、*p*-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基などが好ましい。

[0083] また、アルデヒド誘導体(II)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(XVII)で表されるアルデヒド誘導体と一般式(XVIII)で表されるアミン類を反応させることにより、一般式(II)で表されるアルデヒド誘導体を得られる。

[0084] この反応経路を化学反応式で示すと次のとおりである。

反応経路図4

[化32]



(式中、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び

[化33]



は、前記の一般式(I)におけるものと同じものを示し、 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す。)

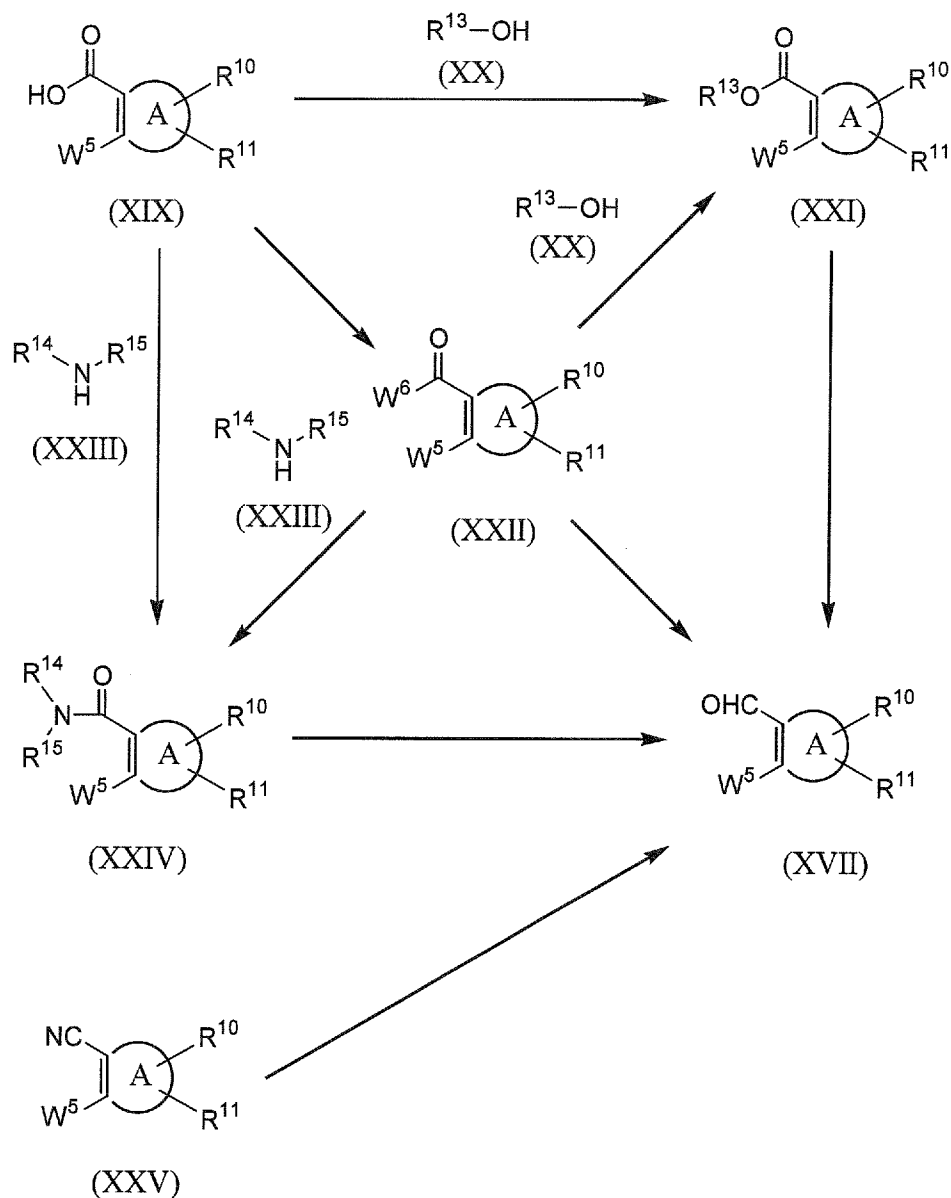
[0085] アルデヒド誘導体 (XVII) とアミン類 (XVIII) との反応は、塩基の存在下又は非存在下、金属触媒存在下又は非存在下にて行われるアリールハライドとアミン類との反応手法を適用することができる。この反応は、例えば、アミン類 (XVIII) を溶媒としアルデヒド誘導体 (XVII) と反応させることによって目的物であるアルデヒド誘導体 (II) が得られる。その際、塩基存在下にて行ってもよく、またマイクロウェーブ照射を行ってもよい。また、塩基の存在下溶媒中にて両化合物を反応させることにより目的物が得られる。その際、金属触媒存在下にて行ってもよく、またマイクロウェーブ照射を行ってもよい。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ン)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)パラジウムなど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で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~10時間反応させることによって目的物が得られる。

[0086] なお、上記反応で用いるアルデヒド誘導体(XVII)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。すなわち、下記反応経路図5に記載の通り、一般式(XIX)で表されるカルボン酸誘導体と一般式(XX)で表されるアルコール誘導体を縮合して一般式(XXI)で表されるエステル誘導体を得、次いで一般式(XXI)で表されるエステル誘導体のエステル残基を部分還元して一般式(XVII)で表されるアルデヒド誘導体を得られる。なお、一般式(XXI)で表されるエステル誘導体は、一般式(XIX)で表されるカルボン酸誘導体より一般式(XXII)で表される酸ハライド又は酸無水物等の活性カルボニル誘導体を得、次いで一般式(XX)で表されるアルコール誘導体と反応させても得られる。また、一般式(XXII)で表される活性カルボニル誘導体の部分還元により一般式(XVII)で表されるアルデヒド誘導体を得られる。さらに、一般式(XIX)で表されるカルボン酸誘導体と一般式(XXIII)で表されるアミン誘導体を縮合して一般式(XXIV)で表されるアミド誘導体を得、次いで一般式(XXIV)で表されるアミド誘導体のアミド残基を部分還元して一般式(XVII)で表されるアルデヒド誘導体を得られる。なお、一般式(XXIV)で表されるアミド誘導体は、一般式(XXII)で表される活性カルボニル誘導体と一般式(XXIII)で表されるアミン誘導体との反応によっても得られる。さらに、一般式(XXV)で表されるニトリル誘導体の還元反応によっても一般式(XVII)で表されるアルデヒド誘導体を得られる。

[0087] この反応経路を化学反応式で示すと以下の通りである。

反応経路図5

[化34]



(式中、 R^{10} 、 R^{11} 、及び

[化35]



は、前記の一般式(I)におけるものと同じものを示し、 R^{13} 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^{14} 、及び R^{15} は、それぞれ同一又は異なって、低級アルキル基、低級アルコキシ基、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

ル基を示すか、又は R^{14} と R^{15} が一緒になって隣接する窒素原子と飽和複素環を形成してもよく、 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、 W^6 はハロゲン原子、低級アルキルカルボニルオキシ基、ハロ低級アルキルカルボニルオキシ基又はアリールカルボニルオキシ基を示す。)

[0088] カルボン酸誘導体(XIX)とアルコール誘導体(XX)の縮合反応は、溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、活性化剤の存在下又は非存在下において縮合剤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。活性化剤としては特に制限はないが、DMAP、1-ヒドロキシ-7-アゾベンゾトリアゾール(HOAt)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、3-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール(HODhbt)、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド(HONB)、ペンタフルオロフェノール(HOPfp)、N-ヒドロキシフタルイミド(HOPht)、N-ヒドロキシコハク酸イミド(HOSu)等を使用することができる。縮合剤としては特に制限はないが、シアノリン酸ジエチル(DEPC)、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド(DIPCI)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSCI)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSC·HCl)等を使用することができる。

[0089] 一般式(XXI)で表されるエステル誘導体の部分還元は、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、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオ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。還元試薬としては特に制限はないが、例えば、水素化ホウ素リチウム、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等を使用することができる。

[0090] カルボン酸誘導体(XIX)から活性カルボニル誘導体(XXII)を合成する反応は、下記の通り W^6 によって選択できる。

活性カルボニル誘導体(XXII)が、酸ハライドの場合(すなわち、 W^6 がハロゲン原子の場合)、溶媒中又は無溶媒にて塩基の存在下又は非存在下、活性化剤の存在下又は非存在下、ハロゲン化剤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を使用することができる。活性化剤としては特に制限はないが、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る。ハロゲン化剤としては特に制限はないが、塩化オキサリル、塩化チオニル等を使用することができる。

[0091] 活性カルボニル誘導体(XXII)が、酸無水物の場合(すなわち、 W^6 が低級アルキルカルボニルオキシ基、ハロ低級アルキルカルボニルオキシ基又はアリールカルボニルオキシ基の場合)、溶媒中又は無溶媒にて塩基の存在下又は非存在下、アシル化剤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を使用することができる。アシル化剤としては特に制限はないが、無水酢酸、プロピオン酸無水物、安息香酸無水物、トリフルオロ酢酸無水物等の酸無水物、又は塩化アセチル、塩化プロピオニル、塩化ベンゾイル、塩化2, 4, 6-トリクロロベンゾイル等の酸ハライドを使用することができる。

[0092] 活性カルボニル誘導体(XXII)とアルコール誘導体(XX)との反応は、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、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を使用することができる。

[0093] 活性カルボニル誘導体(XXII)とアミン誘導体(XXIII)との反応は、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、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を使用することができる。

[0094] 活性カルボニル誘導体(XXII)の部分還元は、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、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオ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。還元試薬としては特に制限はないが、例えば、水素化ホウ素リチウム、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、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] カルボン酸誘導体(XIX)とアミン誘導体(XXIII)の縮合反応は、溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、活性化剤の存在下又は非存在下において縮合剤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。活性化剤としては特に制限はないが、DMAP、HOAt、HOBt、HODhbt、HON)、HOPfp、HOPht、HOSu等を使用することができる。縮合剤としては特に制限はないが、DEPC、DCC、DIPCI、WSCl、WSC・HCl等を使用することができる。

[0096] アミド誘導体(XXIV)の部分還元は、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、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオ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。還元試薬としては特に制限はないが、例えば、水素化ホウ素リチウム、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等を使用することができる。

[0097] ニトリル誘導体(XXV)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、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオ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。還元試薬としては特に制限はないが、例えば、水素化ホウ素リチウム、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等を使用することができる。

[0098] 2-2-アミノピリミジン誘導体(IV)の製造方法

上記2-アミノピリミジン誘導体(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、2-アミノピリミジン誘導体(IV)の5位に置換したR⁹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。

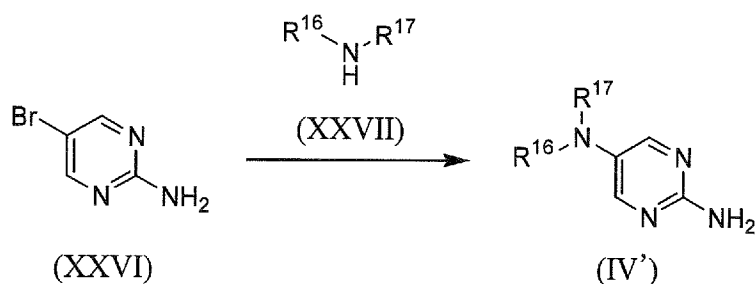
[0099] 2-1 R⁹が低級ジアルキルアミノ基、又は環構成原子にヘテロ原子を有してもよい環状アミノ基である2-アミノピリミジン誘導体(IV')の製造方法

下記反応経路図6に記載の通り、2-アミノ-5-ブロモピリミジン(XXVI)と一般式(XXVII)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との反応により、一般式(IV')で表される、R⁹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2-アミノピリミジン誘導体を得られる。

[0100] この反応経路を化学反応式で示すと次の通りである。

反応経路図6

[化36]



(式中、R¹⁶及びR¹⁷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R¹⁶及びR¹⁷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。)

- [0101] 2-アミノ-5-ブロモピリミジン(XXVI)と一般式(XXVII)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との反応は、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ールハライドとアミン類と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)ジー-*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。

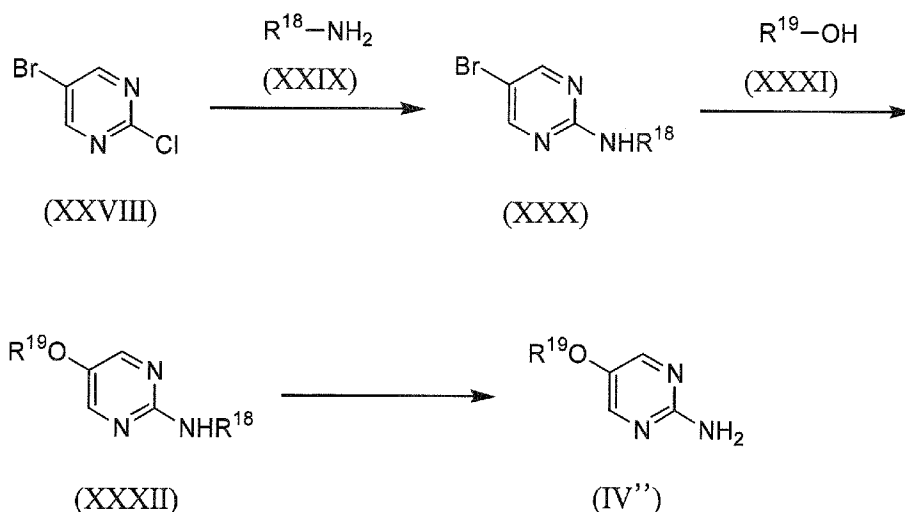
[0102] 2-2 R⁹が低級アルコキシ基、低級アルキルチオ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、又は低級ジアルキルアミノ低級アルコキシ基である2-アミノピリミジン誘導体(IV'')の製造方法-1

下記反応経路図7に記載の通り、5-ブロモ-2-クロロピリミジン(XXVIII)と脱保護可能な官能基R¹⁸で置換された一般式(XXIX)で表されるアミンとの反応により一般式(XXX)で表されるアミノピリミジン化合物が得られる。この得られた一般式(XXX)で表されるアミノピリミジン化合物と一般式(XXXI)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反応により一般式(XXXII)で表されるエーテル化合物を得、一般式(XXXII)で表されるエーテル化合物のR¹⁸の脱保護を行い、一般式(IV'')で表わされる、R⁹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を得られる。

[0103] この反応経路を化学反応式で示すと次の通りである。

反応経路図7

[化37]



(式中、R¹⁸は保護基を示し、R¹⁹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。)

[0104] 5-ブロモ-2-クロロピリミジン(XXVIII)とアミン(XXIX)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(XXIX)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。

[0105] 得られたアミノピリミジン化合物(XXX)とアルコール(XXXI)との反応は、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アルハライドとアルコール類と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(XXXII)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ン)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-*tert*-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。

[0106] 上記の方法で得られたエーテル化合物(XXXII)の保護基 R^{18} 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 Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考にして行うことができる。

[0107] 2-3 R^9 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

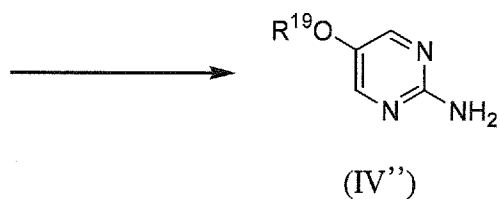
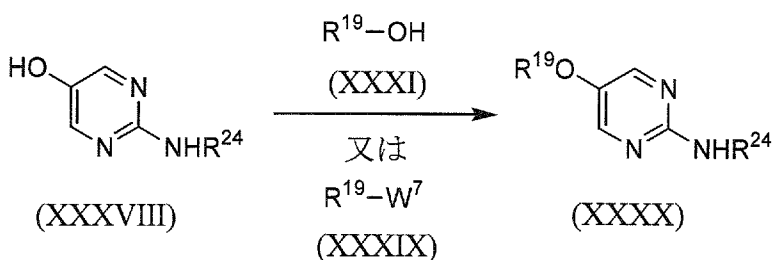
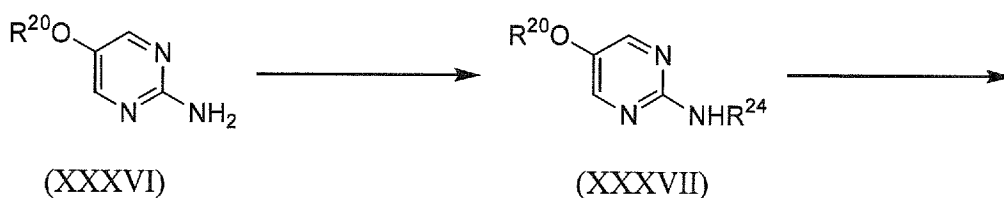
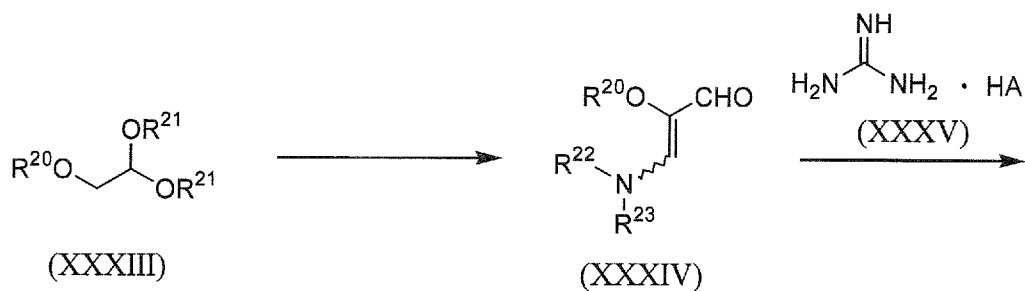
下記反応経路図8に記載の通り、一般式(XXXIII)で表されるアセタール誘導体をVilsmeier反応に付し、一般式(XXXIV)で表されるアミノアクロレイン誘導体を得られる。一般式(XXXIII)中の R^{20} 及び R^{21} は、低級アルキル基又は一般に水酸基の保護基として用いられる保護基であり、特に制限はないが、同一又は異なってメチル基、エチル基、プロピル基、ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、2, 4, 6-トリメチルベンジル基などが好ましい。一般式(XXXIV)中の R^{22} 及び R^{23} は、それぞれ同一又は異なって、低級アルキル基又は置換基を有してもよいアリ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。この得られた一般式(XXXIV)で表されるアミノアクロレイン誘導体とグアニジン塩(XXXV)との反応により一般式(XXXVI)で表されるアミノピリミジン誘導体を得られる。一般式(XXXV)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(XXXVI)のアミノ基を保護基 R^{24} で保護し、一般式(XXXVII)で表される化合物が得ら

れる。一般式(XXXVII)中の保護基 R^{24} 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ン基などが好ましい。この得られた一般式(XXXVII)で表される化合物の R^{20} の脱保護により一般式(XXXVIII)で表されるヒドロキシピリミジン誘導体を得られる。このヒドロキシピリミジン誘導体(XXXVIII)と一般式(XXXI)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^7 を有する化合物(XXXIX)との反応により一般式(XXXX)で表されるエーテル化合物を得、一般式(XXXX)で表されるエーテル化合物の R^{24} の脱保護を行い、一般式(IV'')で表される、 R^9 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を得られる。

[0108] この反応経路を化学反応式で示すと次の通りである。

反応経路図8

[化38]



(式中、 R^{19} 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^{20} 及び R^{21} は低級アルキル基又は保護基を示し、 R^{22} 及び R^{23} 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^{24} は保護基を示し、 W^7 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。)

[0109] アセタール誘導体(XXXIII)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(XXXIII)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。

- [0110] 得られたアミノアクロレイン誘導体(XXXIV)とグアニジン塩(XXXV)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(XXXVI)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、メトシカリウム、エトキシナトリウム、エトシカリウム、*t*-ブトキシナトリウム、*t*-ブトシカリウム、*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(XXXIV)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。

[0111] アミノピリミジン誘導体(XXXVI)のアミノ基への保護基 R^{24} 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 Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考にして行うことができる。

[0112] 一般式(XXXVII)で表される化合物の R^{20} 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(XXXVII)で表される化合物によって異なるが、一般に $-20\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 120^{\circ}\text{C}$ 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^{20} 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(XXXVII)で表される化合物によって異なるが、一般に $0\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ 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。

[0113] ヒドロキシピリミジン誘導体(XXXVIII)とアルコール(XXXI)の光延反応、又は脱離基 W^7 を有する化合物(XXXIX)との反応によりエーテル化合物(XXXX)が得られる。

ヒドロキシピリミジン誘導体(XXXVIII)とアルコール化合物(XXXI)との光延反応は溶媒中、ホスフィン試薬とアゾ系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、トリスプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリスブチルホスフィン、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。アゾ系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、使用する一般式(XXXVIII)で示されるヒドロキシピリミジン誘導体によって異なるが、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。

- [0114] ヒドロキシピリミジン誘導体(XXXVIII)と脱離基 W^7 を有する化合物(XXXIX)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。

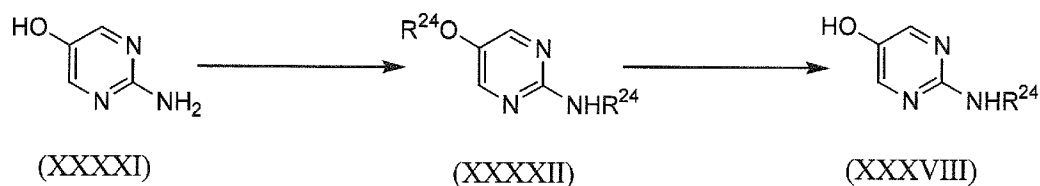
[0115] 上記の方法で得られたエーテル化合物(XXXX)の保護基 R^{24} の脱保護は特に制限はないが、当該保護基の脱保護条件として一般に用いられる方法(Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考にして行うことができる。

[0116] 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(XXXVIII)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9に記載の通り、5-ヒドロキシピリミジン-2-アミン(XXXXI)のアミノ基及び水酸基を保護基 R^{24} で保護し、一般式(XXXXII)で表される化合物を得、酸素官能基の保護基 R^{24} を選択的に脱保護し製造することができる。一般式(XXXXII)中の保護基 R^{24} 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。

[0117] この反応経路を化学反応式で示すと次の通りである。

反応経路図9

[化39]



(式中、 R^{24} は保護基を示す。)

[0118] 5-ヒドロキシピリミジン-2-アミン(XXXXI)のアミノ基及び水酸基への保護基 R^{24}

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 Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考にして行うことができる。

[0119] 上記の方法で得られた化合物(XXXXII)の酸素官能基に導入した保護基 R^{24} 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 Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考にして行うことができる。

[0120] 3 脱離基 W^2 を有する化合物(VI)の製造方法

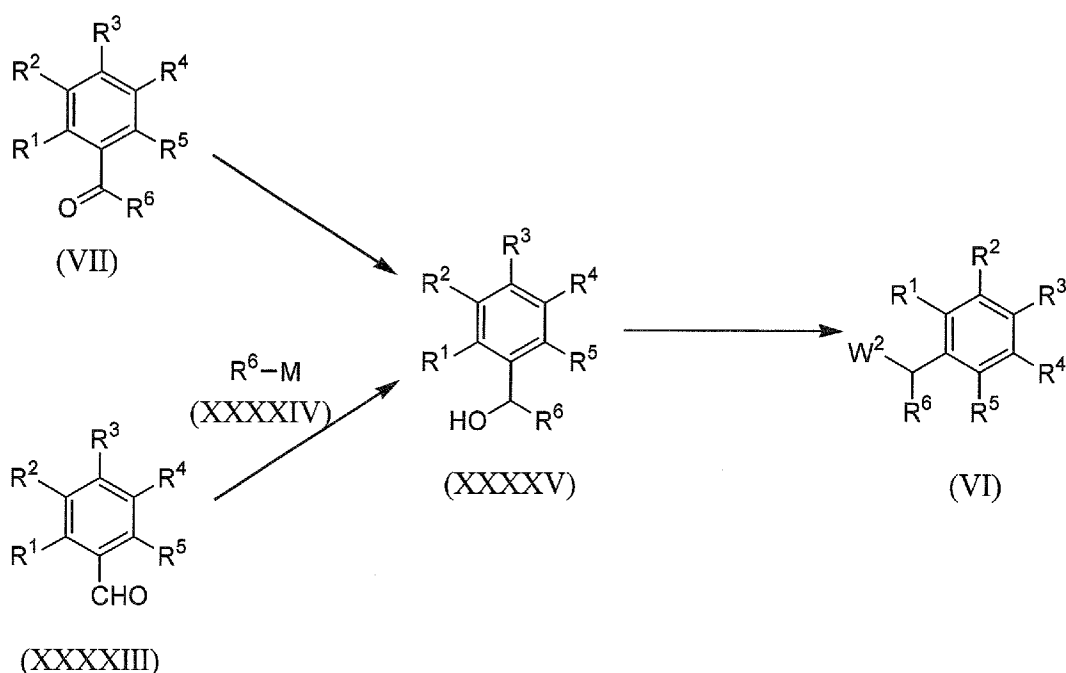
上記脱離基 W^2 を有する化合物(VI)は、入手可能なものをそのまま使用するか、あるいは、公知の方法により適宜製造でき、例えば以下の方法により製造することが可能であるが、これに限定されるものではない。

[0121] 下記反応経路図10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(XXXXV)で表されるアルコール誘導体を得られる。また一般式(XXXXIII)で表されるアルデヒド誘導体に一般式(XXXXIV)で表されるアルキル金属試薬を反応させると一般式(XXXXV)で表されるアルコール誘導体を得られる。一般式(XXXXIV)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(XXXXV)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 を有する化合物を得られる。

[0122] この反応経路を化学反応式で示すと次の通りである。

反応経路図10

[化40]



(式中、 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 、及び R^6 は前記の一般式(I)におけるものと同じものを示し、 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ールスルホニルオキシ基を示す。)

[0123] 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。

[0124] アルデヒド誘導体(XXXXIII)と一般式(XXXXIV)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 $-100\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-78\sim 50^{\circ}\text{C}$ 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(XXXXV)が得られる。

[0125] アルコール化合物(XXXXV)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。

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(XXXXV)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。

[0126] 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(XXXXV)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、塩化メタンスルホニルとDMAP等の塩素化剤又は臭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。

[0127] R^9 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^9 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^9 が低級アルキルチオ低級アルコキシ基である2-アミノピリミジン誘導体(IV'')を用いて製造した、 R^9 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。

[0128] 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)、N-ヨードコハク酸イミド(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。

[0129] また、 R^9 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^9 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。

[0130] 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。

[0131] 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。

[0132] 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して含む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、シロップ剤など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、点鼻剤など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。

[0133] 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、H

MG-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。

- [0134] 本発明の医薬、CETP阻害剤、HDL上昇剤の投与量は、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0.1～500mg、特に1～300mg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

- [0135] 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

^1H -NMR:プロトン核磁気共鳴

IR:赤外線吸収スペクトル

- [0136] 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-({3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシピリジン-2-イル}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)ヘキサナムイドについては、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。

[0137] 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(2.1 g, 15.4 mmol)に120°C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(445.4 mg, 98%)を無色非晶質固体にて得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8.4$ Hz), 8.28 (2H, s).

[0138] 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)、および炭酸セシウム(400 mg, 1.22 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下110°C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)にて分離した後、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(172.4 mg)を無色非晶質固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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).

[0139] 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(172.4 mg)をトリフルオロ酢酸(3 mL)に室温にて溶解し、60°C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。

$^1\text{H-NMR}$ (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).

[0140] 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°Cで1Mグリシン水溶液(98.3 mL)を加え1時間攪拌した後、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。

$^1\text{H-NMR}$ (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).

[0141] N-(5-メトキシピリミジン-2-イル)ヘキサンアミド(17.26 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, 59%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$) 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).

[0142] 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)およ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。これらに無水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(5.4 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、濃縮残渣を過熱下、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}ヘキサナムド(6.8 g, 61%)を淡茶褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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).

[0143] N-{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}ヘキサナムド(6.8 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°C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。

[0144] c) N-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ヘキサナムドの製造-2

5-ヒドロキシキシピリミジン-2-アミン(40 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時間攪拌した。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、氷冷攪拌下、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攪拌した。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)ヘキサナムド(39.5 g, 52 %)を無色固体とし

て得た。

[0145] d) N-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ヘキサナムドの製造-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) を氷冷下攪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分間攪拌の後、75°C油浴にて75分間加熱攪拌した。室温にて20分間攪拌し、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日間攪拌した。氷浴中にてpH 8以上になるまで8M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。有機層を水およ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。

$^1\text{H-NMR}$ (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).

[0146] 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 (10.95 g, 53.3 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、氷浴中にて攪拌しつつ水素化ナトリウム (50% in oil, 15.3 g, 320 mmol) を加え、80°C油浴にて1時間攪拌した。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、有機層を水およ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、濃縮残渣をエーテル-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。

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

[0147] 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) を加え氷浴中にて攪拌しつつヘキサン酸クロリド (46 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時間攪拌した。1M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

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(87.1g, 98%)を無色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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).

[0148] 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時間攪拌した。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。

[0149] 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1M塩酸を加えた(pH < 7)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。

$^1\text{H-NMR}$ (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).

[0150] 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(550.0 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(257.9 mg, 41%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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).

[0151] 工程3:3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシピコリンアルデヒド

の製造

Organic & Biomolecular Chemistry 1 (16) 2865-2876 (2003) に記載の方法により合成した(3-ブロモ-6-メトキシピリジン-2-イル)メタノール(10.6 g, 48.6 mmol)のジクロロメタン(150 mL)溶液に氷冷下で、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(31.4 g, 243 mmol)及びクロロメチルメチルエーテル(13.3 g, 165 mmol)を順次滴下した。室温に昇温し16時間攪拌後、メタノール(30 mL)を加え30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 30:1 → 20:1)を用いて精製し、3-ブロモ-6-メトキシ-2-[(メトキシメトキシ)メチル]ピリジン(12.1g, 95%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.46 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.73 (2H, s), 4.81 (2H, s), 6.59 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

[0152] 3-ブロモ-6-メトキシ-2-[(メトキシメトキシ)メチル]ピリジン(1.50 g, 5.72 mmol)、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(O)(592 mg, 0.572 mmol)、(2-ビフェニル)ジー-*t*-ブチルホスフィン(680 mg, 2.28 mmol)、*t*-ブトキシナトリウム(1.65 g, 17.2 mmol)及びエチルアミン(2.0M テトラヒドロフラン溶液, 15 mL, 30 mmol)のテトラヒドロフラン(15 mL)溶液をマイクロウェーブ照射条件(500W)にて3分間かけて135°Cまで昇温した。反応液を冷却後、セライトろ過し、酢酸エチルで洗浄した。反応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(ヘキサン:酢酸エチル = 8:1)を用いて精製し、N-エチル-6-メトキシ-2-[(メトキシメトキシ)メチル]ピリジン-3-アミン(954 mg, 74%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.12 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.43 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.23 (1H br s), 4.68 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.64 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

[0153] N-エチル-6-メトキシ-2-[(メトキシメトキシ)メチル]ピリジン-3-アミン(7.20 g, 31.8 mmol)及びシクロペンタンカルボアルデヒド(3.75 g, 38.2 mmol)の1, 2-ジクロロエタン(240 mL)溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(8.75 g, 41.3 mmol)を加え、室温で12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。有機層を併せ、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 = 8:1）を用いて精製し、N-（シクロペンチルメチル）-N-エチル-6-メトキシ-2-[(メトキシメトキシ)メチル]ピリジン-3-アミン（8.39 g, 86%）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.05-1.23 (2H, m), 1.34-1.70 (6H, m), 1.82 (1H, m), 2.78 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 2.90 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.47 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.76 (2H, s), 4.85 (2H, s), 6.67 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

- [0154] N-（シクロペンチルメチル）-N-エチル-6-メトキシ-2-[(メトキシメトキシ)メチル]ピリジン-3-アミン（8.39 g, 27.2 mmol）のジオキサン（400 mL）-水（100 mL）混合溶液に濃塩酸（20 mL）を滴下し、50°Cで19時間攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を併せ、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 = 15:1）を用いて精製し、{3-[(シクロペンチルメチル)（エチル）アミノ]-6-メトキシピリジン-2-イル}メタノール（6.72 g, 94%）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.05-1.23 (2H, m), 1.33-1.77 (6H, m), 1.87 (1H, m), 2.77 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 2.86 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.94 (3H, s), 4.79 (2H, s), 5.04 (1H, br s), 6.64 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

- [0155] {3-[(シクロペンチルメチル)（エチル）アミノ]-6-メトキシピリジン-2-イル}メタノール（2.0 g, 7.57 mmol）のクロロホルム（200 mL）溶液に二酸化マンガン（20 g, 230 mmol）を加え、55°Cで16時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、クロロホルムで洗浄後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣にクロロホルム（200 mL）及び二酸化マンガン（20 g, 230 mmol）を加え、55°Cで6時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、クロロホルムで洗浄後、ろ液を減圧濃縮して3-[(シクロペンチルメチル)（エチル）アミノ]-6-メトキシピコリンアルデヒド（1.68 g, 85%）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.05-1.23 (2H, m), 1.36-1.73 (6H, m), 1.95 (1H, m), 2.99 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.13 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.99 (3H, s), 6.9

3 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 9.0 Hz), 10.4 (1H, s).

- [0156] 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- ({3- [(シクロペンチルメチル) (エチル) アミノ] -6-メトキシピリジン-2-イル}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 (1.03 g, 5.5 mmol) 及び工程3で得られた3- [(シクロペンチルメチル) (エチル) アミノ] -6-メトキシピコリンアルデヒド (1.60 g, 6.10 mmol) の1, 2-ジクロロエタン (60 mL) 溶液を室温で10分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.24 g, 5.83 mmol) を加え、室温で12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。有機層を併せ、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 = 5: 1) を用いて精製し、N- ({3- [(シクロペンチルメチル) (エチル) アミノ] -6-メトキシピリジン-2-イル}メチル) -5- [2- (メチルチオ) エトキシ]ピリミジン-2-アミン (1.60 g, 67%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.08-1.25 (2H, m), 1.34-1.70 (6H, m), 1.84 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.81 (2H, d, J = 7.5 Hz), 2.85 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.91 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.94 (3H, s), 4.12 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.70 (2H, d, J = 4.6 Hz), 6.33 (1H, t, J = 4.6 Hz), 6.64 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.12 (2H, s).

- [0157] N- ({3- [(シクロペンチルメチル) (エチル) アミノ] -6-メトキシピリジン-2-イル}メチル) -5- [2- (メチルチオ) エトキシ]ピリミジン-2-アミン (168 mg, 0.39 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を氷冷下攪拌する中に水素化ナトリウム (50% in oil, 24 mg, 1.4 mmol) を加え、50°Cにて30分間攪拌した。反応液を-78°Cに冷却し、工程2で得られた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 (250 mg, 0.78 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液を加え室温まで昇温しつつ12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 = 3: 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-({3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシピリジン-2-イル}メチル)-5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-アミン(88.1 mg, 34%)を淡黄色油状物として得た。

[0158] 実施例2および実施例3

N-{1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-N-({3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシピリジン-2-イル}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-({3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシピリジン-2-イル}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-({3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシピリジン-2-イル}メチル)-5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-アミン(82 mg, 0.12 mmol)のアセトニトリル(3 mL)溶液に二塩化二酸化モリブデン(3.6 mg, 0.018 mmol)及び30%過酸化水素水(55 mg, 0.49 mmol)を加え、室温で23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、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)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-({3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシピリジン-2-イル}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: 8.4 mg, 10%)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-({3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシピリジン-2-イル}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: 59.5 mg, 69%)を淡黄色油状物として得た。

[0159] 実施例4

5-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチル-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-アミンの製造:

工程1: 6-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボアルデヒドの製造

6-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボアルデヒド (3.90 g, 18.6 mmol)、及び国際公開第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 (11.70g, 92.0 mmol) を混合し、アルゴン雰囲気下100°Cにて8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カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 10:1 → 5:1)を用いて精製し、6-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボアルデヒド (9.96g, 99%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09-1.18 (2H, m), 1.21 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.46-1.60 (4H, m), 1.61-1.71 (2H, m), 2.30 (1H, m), 2.49 (3H, s), 3.45 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.52 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.93 (3H, s), 8.33 (1H, s), 10.01 (1H, s).

[0160] 工程2: 5-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチル-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-アミンの製造

3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシピコリンアルデヒドの代わりに6-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボ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5-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチル-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-アミンを淡褐色油状物として得た。

[0161] 実施例5

5-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチル-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-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-({3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシピリジン-2-イル}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5-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチル-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-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5-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチル-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-アミンを無色油状物として得た。

[0162] 実施例6

3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチルキノリン-2-アミンの製造:

6-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボアルデヒドの代わりに2-クロロキノリン-3-カルボアルデヒドを用いて実施例4の工程1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]キノリン-3-カルボアルデヒドを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10-1.25 (5H, m), 1.41-1.62 (4H, m), 1.63-1.75 (2H, m), 2.34 (1H, m), 3.48 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.53 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.32 (1H, ddd, $J = 1.2, 7.1, 8.1$ Hz), 7.65 (1H, ddd, $J = 1.2, 7.1, 8.1$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J = 1.2, 8.1$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 1.2, 8.1$ Hz), 8.45 (1H, s), 10.15 (1H, s).

[0163] 3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシピコリン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]キノリン-3-カルボ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3-[(1-[3,5-

ービス(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチルキノリン-2-アミンを黄色油状物として得た。

[0164] 実施例7

3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチルキノリン-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-({3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシピリジン-2-イル}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3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチルキノリン-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3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチルキノリン-2-アミンを淡黄色油状物として得た。

[0165] 実施例8

3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチル-6-メトキシキノリン-2-アミンの製造:

6-クロロ-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボアルデヒドの代わりに2-クロロ-6-メトキシキノリン-3-カルボアルデヒドを用いて実施例4の工程1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]-6-メトキシキノリン-3-カルボアルデヒドを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08-1.20 (5H, m), 1.43-1.72 (6H, m), 2.30 (1H, m), 3.42 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.47 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.89 (3H, s), 7.05 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.38 (1H, s), 10.19 (1H, s).

[0166] 3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシピコリンアルデヒドの代

わりに2-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシキノリン-3-カルボ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3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチル-6-メトキシキノリン-2-アミンを淡黄色油状物として得た。

[0167] 実施例9

3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチル-6-メトキシキノリン-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-({3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシピリジン-2-イル}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3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチル-6-メトキシキノリン-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3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチル-6-メトキシキノリン-2-アミンを淡黄色油状物として得た。

[0168] 実施例10

3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチル-6-トリフルオロメチルキノリン-2-アミンの製造:

4-トリフルオロメチルアニリン (3.00 g, 18.6 mmol) をピリジン (1.62 g, 20.5 mmol) に溶解し、氷浴中にて攪拌しつつ無水酢酸 (2.38 g, 23.3 mmol) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮の後、トルエン共沸して得られた残渣をヘキサンに懸濁し、ろ取した。ヘキサンにて洗浄した後、減圧乾燥し、4-トリフルオロメチルアセトアニリド (3.76 g, 99%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.09 (3H, s), 7.66 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.78 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)

), 10.30 (1H, br).

[0169] N, N-ジメチルホルムアミド (3.38 g, 46.2 mmol) を氷浴中にて攪拌する中にオキシ塩化リン (20 g, 130 mmol) 及び 4-トリフルオロメチルアセトアニリド (3.76 g, 18.5 mmol) を順次加え、65°C にて 22 時間攪拌した。反応液を氷中に注ぎ、酢酸エチルー水より抽出した。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-クロロ-6-トリフルオロメチルキノリン-3-カルボアルデヒド (33 mg, 0.7%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.05 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.31 (1H, s), 8.84 (1H, s), 10.58 (1H, s).

[0170] 6-クロロ-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボアルデヒドの代わりに 2-クロロ-6-トリフルオロメチルキノリン-3-カルボアルデヒドを用いて実施例 4 の工程 1 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]-6-トリフルオロメチルキノリン-3-カルボアルデヒドを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14-1.27 (5H, m), 1.50-1.71 (6H, m), 2.35 (1H, m), 3.53 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.59 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 7.76-7.84 (2H, m), 8.03 (1H, s), 8.46 (1H, s), 10.10 (1H, s).

[0171] 3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシピコリン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]-6-トリフルオロメチルキノリン-3-カルボ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 3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチル-6-トリフルオロメチルキノリン-2-アミンを淡褐色油状物として得た。

[0172] 実施例 11

3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)

—N—エチル—6—トリフルオロメチルキノリン—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—({3—[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]—6—メトキシピリジン—2—イル}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3—[{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}—N—(シクロペンチルメチル)—N—エチル—6—トリフルオロメチルキノリン—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3—[{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}—N—(シクロペンチルメチル)—N—エチル—6—トリフルオロメチルキノリン—2—アミンを淡黄色油状物として得た。

[0173] 実施例12

3—[{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}—N—(シクロペンチルメチル)—N—エチル—6—メチルキノリン—2—アミンの製造:

6—クロロ—1, 3—ジメチル—1H—ピラゾロ[3, 4—b]ピリジン—5—カルボアルデヒドの代わりに2—クロロ—6—メチルキノリン—3—カルボアルデヒドを用いて実施例4の工程1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]—6—メチルキノリン—3—カルボアルデヒドを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10-1.21 (5H, m), 1.41-1.72 (6H, m), 2.32 (1H, m), 2.47 (3H, s), 3.45 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.50 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.48-7.52 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.37 (1H, s), 10.15 (1H, s).

[0174] 3—[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]—6—メトキシピコリン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]—6—メチルキノリン—3—カルボ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3—[{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}—N—(シクロペンチルメチル)—N—エチル—6—メチルキノリン—2—アミンを黄色油状物として得た。

[0175] 実施例13

3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチル-6-メチルキノリン-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-({3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシピリジン-2-イル}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3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチル-6-メチルキノリン-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3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチル-6-メチルキノリン-2-アミンを淡黄色油状物として得た。

[0176] 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]-6-メチルピリジン-3-イル}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-クロロ-6-メチルニコチン酸(1.00 g, 5.83 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液に氷浴中にてN, O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩(910 mg, 9.33 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(3.00 g, 23.2 mmol)及びDEPC(1.43 g, 8.77 mmol)を順次加え、室温にて30分間攪拌した。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 = 1:1)を用いて精製し、2-クロロ-N-メトキシ-N, 6-ジメチルピリジン-3-カルボキシアミドを無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.58 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.49 (3H, s), 7.14 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

[0177] 2-クロロ-N-メトキシ-N, 6-ジメチルピリジン-3-カルボキシアミド(1.30 g, 5.

83 mmol)をジクロロメタン(15 mL)の溶液に -78°C にてジイソブチル水素化アルミニウム(0.99 Mトルエン溶液, 12 mL, 11.66 mmol)を加え、同温にて30分間攪拌した。反応液に2 M水酸化ナトリウム水溶液を加え室温にて30分間攪拌した後、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 = 3:1)を用いて精製し、2-クロロ-6-メチルニコチンアルデヒド(828 mg, 91%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.63 (3H, s), 7.25 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 10.40 (1H, s).

[0178] 6-クロロ-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボアルデヒドの代わりに2-クロロ-6-メチルニコチンアルデヒドを用いて実施例4の工程1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]-6-メチルニコチンアルデヒドを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07-1.21 (5H, m), 1.45-1.85 (6H, m), 2.11 (1H, m), 2.44 (3H, s), 3.44 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.50 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 9.94 (1H, s).

[0179] 3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシピコリン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]-6-メチルニコチン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]-6-メチルピリジン-3-イル}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]-6-メチルピリジン-3-イル}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-({3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシピリジン-2-イル}メチル)-5-[2

ー(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]-6-メチルピリジン-3-イル}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]-6-メチルピリジン-3-イル}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]-6-エチルピリジン-3-イル}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: 2-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-エチルニコチンアルデヒドの製造

国際公開第 1997/19078号パンフレットに記載の方法により合成した2-クロロ-6-エチルピリジン-3-カルボニトリル(500 mg, 3.00 mmol)及びN-(シクロペンチルメチル)-N-エチルアミン(1.50 g, 11.8 mmol)を混合し、アルゴン雰囲気下100°Cにて8時間攪拌した。N-(シクロペンチルメチル)-N-エチルアミン(0.19 g, 1.49 mmol)を追加し、100°Cにて8時間攪拌した後、反応液をトルエン共沸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 = 50:1)を用いて精製し、2-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-エチルピリジン-3-カルボニトリル(484 mg, 63%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.27 (8H, m), 1.49-1.81 (6H, m), 2.33 (1H, m), 2.65 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.64 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.77 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.42 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

[0182] 2-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-エチルピリジン-3-カルボニトリル(484 mg, 1.87 mmol)のジクロロメタン(5 mL)溶液に-78°Cにてジイソブチル水素化アルミニウム(0.99 M トルエン溶液, 1.99 mL, 1.97 mmol)を加え、同温にて4時

間攪拌した。同温にてジイソブチル水素化アルミニウム (0.99 M トルエン溶液, 0.2 mL, 0.198 mmol) を追加し、同温にて45分間攪拌した後、2 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え室温にて30分間攪拌し、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 = 50:1) を用いて精製し、2-[(シクロペンチルメチル) (エチル) アミノ]-6-エチルニコチンアルデヒド (233 mg, 48%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13-1.28 (8H, m), 1.48-1.78 (6H, m), 2.29 (1H, m), 2.71 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.45 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.51 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 9.94 (1H, s).

[0183] 工程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]-6-エチルピリジン-3-イル}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-[(シクロペンチルメチル) (エチル) アミノ]-6-メトキシピコリン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]-6-エチルニコチン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]-6-エチルピリジン-3-イル}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。

[0184] 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-[(シクロペンチルメチル) (エチル) アミノ]-6-エチルピリジン-3-イル}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- ({3-[(シクロペンチルメチル) (エチル) アミノ]-6-メトキシピリジン-2-イル}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16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]-6-エチルピリジン-3-イル}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]-6-エチルピリジン-3-イル}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。

[0185] 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]-5, 6-ジメチルピリジン-3-イル}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-クロロ-6-エチルピリジン-3-カルボニトリルの代わりに、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2-クロロ-5, 6-ジメチルピリジン-3-カルボニトリルを用いて実施例16の工程1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, 6-ジメチルニコチンアルデヒドを淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09-1.29 (5H, m), 1.44-1.75 (6H, m), 2.25 (3H, s), 2.27 (1H, m), 2.41 (3H, s), 3.39 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.44 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.69 (1H, s), 9.99 (1H, s).

[0186] 3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシピコリン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, 6-ジメチルニコチン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, 6-ジメチルピリジン-3-イル}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。

[0187] 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]-5, 6-ジメチルピリジン-3-イル}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-({3-[(シクロ

ペンチルメチル) (エチル) アミノ] - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル} 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18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, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル} 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, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル} 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。

[0188] 実施例20

3 - [(1 - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル) フェニル] プロピル) {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] - N - (シクロペンチルメチル) - N - エチルキノリン - 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 1 M 塩酸を加えた後 (pH < 7)、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。

$^1\text{H-NMR}$ (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).

[0189] 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。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.14-2.34 (2H, m), 4.90 (1H, m), 7.8

0 (1H, s), 7.83 (2H, s).

[0190] 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、3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシピコリン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]キノリン-3-カルボ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3-[(1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル){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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチルキノリン-2-アミンを黄色油状物として得た。

[0191] 実施例21

3-[(1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル){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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチルキノリン-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-({3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシピリジン-2-イル}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20で得た3-[(1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル){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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチルキノリン-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3-[(1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル){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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチルキノリン-2-アミンを無色アモルファスとして得た。

[0192] 実施例22

3-{1-[(6-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル}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:

日本国公開特許公報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、2 M-ジョーンズ試薬(26.8 mL, 53.6 mmol)を加え、12時間攪拌した。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。有機層を合わせ、2 M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-シアノー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。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.18 (1H, s), 8.60 (2H, s).

- [0193] 3-シアノー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)溶液に氷浴中にて攪拌しつつ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)、DEPC(227 mg, 1.39 mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。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-シアノー-N-メトキシ-N-メチルー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。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.42 (3H, s), 3.56 (3H, s), 8.00 (1H, s), 8.22 (2H, s).

- [0194] 3-シアノー-N-メトキシ-N-メチルー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)溶液に氷浴中にて攪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分間攪拌した。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-アセチルー5-(トリフルオロメチル)ベンズニトリル(167.4 mg, 100%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.70 (3H, s), 8.10 (1H, s), 8.41 (2H, s).

- [0195] 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-アセチルー5-(トリフルオロメチル)ベンズ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romoエチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズニトリルを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.07 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 5.57 (1H, m), 7.90 (1H, s), 7.92 (2H, s).

[0196] 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、3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシピコリンアルデヒドの代わりに6-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボ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3-{1-[(6-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル}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。

[0197] 実施例23

3-{1-[(6-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル}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-({3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシピリジン-2-イル}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22で得られた3-{1-[(6-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル}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-[(6-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル}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。

[0198] 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-({3-[(シクロペン

チルメチル) (エチル) アミノ]ピラジン-2-イル}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-[(シクロペンチルメチル) (エチル) アミノ]-6-メトキシピコリンアルデヒド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3-[(シクロペンチルメチル) (エチル) アミノ]ピラジン-2-カルボ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-({3-[(シクロペンチルメチル) (エチル) アミノ]ピラジン-2-イル}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。

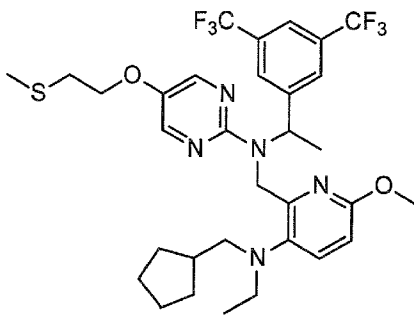
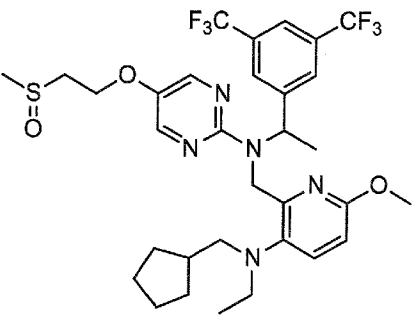
[0199] 実施例25

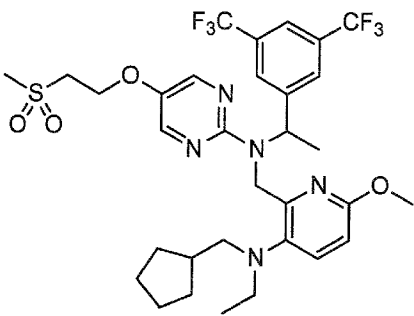
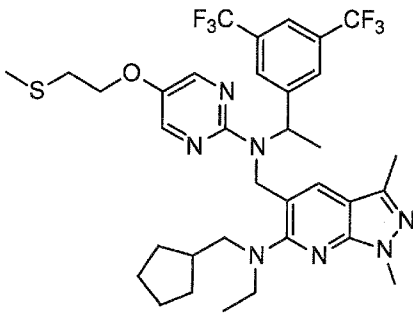
N-{1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-N-({3-[(シクロペンチルメチル) (エチル) アミノ]ピラジン-2-イル}メチル) -5-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン-2-アミンの製造:

N-{1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-N-({3-[(シクロペンチルメチル) (エチル) アミノ]-6-メトキシピリジン-2-イル}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24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-({3-[(シクロペンチルメチル) (エチル) アミノ]ピラジン-2-イル}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-({3-[(シクロペンチルメチル) (エチル) アミノ]ピラジン-2-イル}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。

[0200] 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 : 0.89 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.04-1.18 (2H, m), 1.36-1.69 (9H, m), 1.86 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.66-2.86 (6H, m), 3.43 (3H, s), 4.10 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.66 (1H, d, J = 17.6 Hz), 5.10 (1H, d, J = 17.6 Hz), 6.17 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.49 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.74 (1H, s), 7.80 (2H, s), 8.08 (2H, s).
2		IR (ATR) cm ⁻¹ : 2949, 1606, 1547, 1474, 1277, 1132. ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.89 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.04-1.18 (2H, m), 1.33-1.67 (9H, m), 1.86 (1H, m), 2.66-2.77 (5H, m), 2.78-2.87 (2H, m), 3.02 (1H, td, J = 4.2, 13.7 Hz), 3.16 (1H, ddd, J = 5.1, 8.6, 13.7 Hz), 3.44 (3H, s), 4.32-4.43 (2H, m), 4.66 (1H, d, J = 17.6 Hz), 5.10 (1H, d, J = 17.6 Hz), 6.19 (1H, q, J = 6.8 Hz), 6.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.69 (1H, s), 7.80 (2H, s), 8.09 (2H, s).

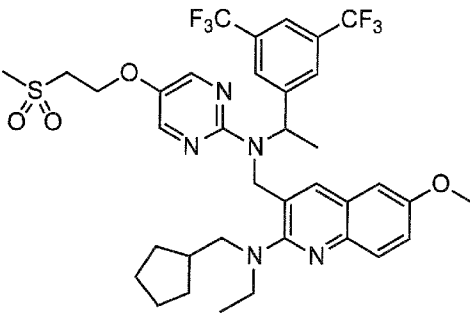
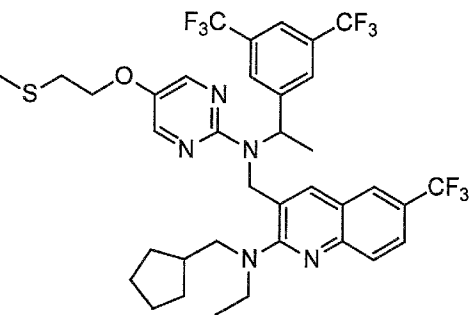
実施例	構造式	物性値
3		IR (ATR) cm^{-1} : 2949, 1607, 1548, 1476, 1278, 1176, 1134. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.12–1.19 (2H, m), 1.40–1.67 (9H, m), 1.87 (1H, m), 2.67–2.87 (4H, m), 3.06 (3H, s), 3.41 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.44 (3H, s), 4.37 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 17.3$ Hz), 5.11 (1H, d, $J = 17.3$ Hz), 6.16 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.50 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.70 (1H, s), 7.79 (2H, s), 8.08 (2H, s).
4		IR (ATR) cm^{-1} : 2947, 1611, 1547, 1481, 1277, 1133. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.14–1.18 (2H, m), 1.41 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.45–1.73 (6H, m), 2.11 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.95 (1H, m), 3.05–3.17 (2H, m), 3.40 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.18 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.55 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 4.87 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 6.20 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.50 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.77 (2H, s), 8.19 (2H, s).

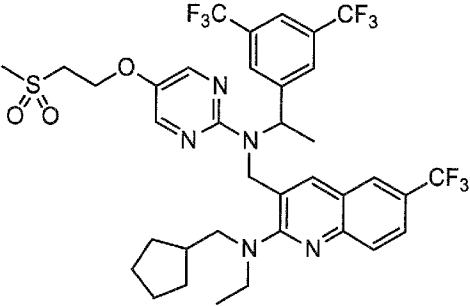
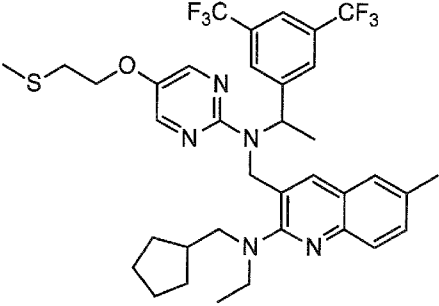
[0201] [表1-2]

実施例	構造式	物性値
5		IR (ATR) cm^{-1}: 2947, 1611, 1549, 1482, 1277, 1132. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 1.06–1.21 (5H, m), 1.41–1.70 (9H, m), 2.13 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.96 (1H, m), 3.05–3.17 (5H, m), 3.39 (1H, m), 3.47 (2H, t, $J = 5.3$ Hz), 3.95 (3H, s), 4.46 (2H, t, $J = 5.3$ Hz), 4.58 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 4.88 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 6.18 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.20 (2H, s).
6		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 1.07–1.25 (5H, m), 1.40–1.68 (9H, m), 2.14–2.22 (4H, m), 2.89 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.01 (1H, m), 3.08–3.24 (2H, m), 3.49 (1H, m), 4.17 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.54 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 4.95 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 6.28 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.29 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.51–7.55 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.80 (2H, s), 7.84 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.18 (2H, s).

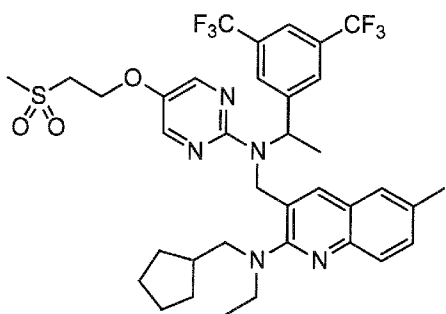
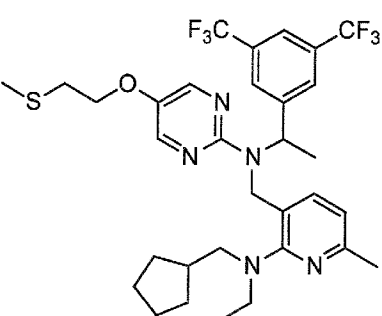
実施例	構造式	物性値
7		IR (ATR) cm^{-1} : 2949, 1603, 1549, 1479, 1277, 1133. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08-1.24 (5H, m), 1.41-1.71 (9H, m), 2.18 (1H, m), 3.02 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.10-3.24 (2H, m), 3.44-3.50 (3H, m), 4.45 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.57 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 4.94 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 6.34 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.29 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.52-7.56 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.79 (2H, s), 7.84 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.19 (2H, s).
8		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05-1.23 (5H, m), 1.43-1.67 (9H, m), 2.14 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.98 (1H, m), 3.10 (2H, m), 3.41 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.17 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.60 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 4.94 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 6.27 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.84 (1H, s), 7.20 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.56 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.76 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.80 (2H, s), 8.18 (2H, s).

[0202] [表1-3]

実施例	構造式	物性値
9		IR (ATR) cm^{-1}: 2948, 1606, 1549, 1480, 1278, 1133. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 1.05–1.28 (5H, m), 1.43–1.64 (9H, m), 2.14 (1H, m), 2.94–3.19 (6H, m), 3.37–3.48 (3H, m), 3.85 (3H, s), 4.45 (2H, t, $J = 5.3$ Hz), 4.61 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 4.94 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 6.28 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.85 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.55 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.76 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.80 (2H, s), 8.19 (2H, s).
10		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 1.09–1.20 (5H, m), 1.39–1.68 (9H, m), 2.16–2.28 (4H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.08 (1H, m), 3.17–3.28 (2H, m), 3.50 (1H, m), 4.19 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.54 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 4.90 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 6.30 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.66–7.69 (3H, m), 7.77 (2H, s), 7.80 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J = 8.8$), 8.19 (2H, s).

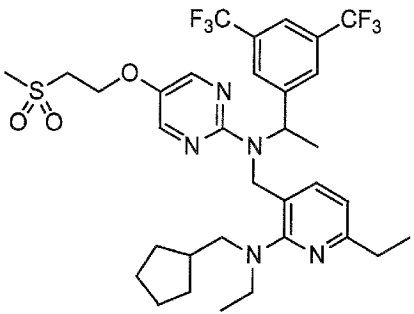
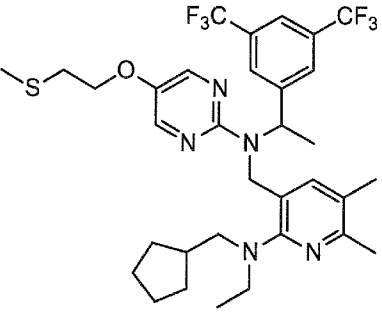
実施例	構造式	物性値
1 1		IR (ATR) cm^{-1} : 2950, 1630, 1608, 1550, 1476, 1278, 1133. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10–1.20 (5H, m), 1.41–1.68 (9H, m), 2.20 (1H, m), 3.07–3.12 (4H, m), 3.22 (2H, m), 3.49 (3H, m), 4.47 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.56 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 4.90 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 6.29 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.66 (2H, s), 7.69 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.76 (2H, s), 7.80 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.20 (2H, s).
1 2		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06–1.18 (5H, m), 1.39–1.64 (9H, m), 2.14–2.22 (4H, m), 2.43 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.99 (1H, m), 3.13 (2H, m), 3.45 (1H, m), 4.17 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.54 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 4.95 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 6.26 (1H, q, $J = 7.3$ Hz), 7.30 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.74 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.79 (2H, s), 8.17 (2H, s).

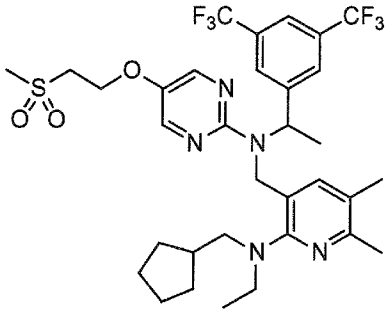
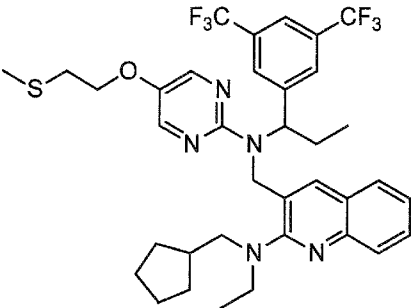
[0203] [表1-4]

実施例	構造式	物性値
1 3		IR (ATR) cm^{-1} : 2949, 1606, 1549, 1480, 1278, 1134. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06–1.23 (5H, m), 1.41–1.67 (9H, m), 2.16 (1H, m), 2.43 (3H, s), 3.00 (1H, m), 3.09–3.21 (5H, m), 3.42–3.47 (3H, m), 4.45 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 4.57 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 4.95 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 6.29 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.32 (1H, s), 7.38 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.55 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.79 (2H, s), 8.18 (2H, s).
1 4		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.05–1.20 (2H, m), 1.37–1.66 (9H, m), 2.02 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.86 (1H, m), 2.87 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.93–3.09 (2H, m), 3.23 (1H, m), 4.15 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.47 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 4.77 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 6.15 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.70 (1H, s), 7.74 (2H, s), 8.14 (2H, s).

実施例	構造式	物性値
1 5		IR (ATR) cm^{-1} : 2951, 1576, 1549, 1484, 1279, 1134. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.05–1.20 (2H, m), 1.40–1.66 (9H, m), 2.03 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.86 (1H, m), 2.97–3.08 (5H, m), 3.22 (1H, m), 3.44 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.43 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.49 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 4.78 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 6.13 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.74 (2H, s), 8.15 (2H, s).
1 6		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85–1.34 (8H, m), 1.40–1.56 (9H, m), 2.03 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.67 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.80–3.14 (5H, m), 3.25 (1H, m), 4.15 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 4.77 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 6.17 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.61 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.70 (1H, s), 7.75 (2H, s), 8.15 (2H, s).

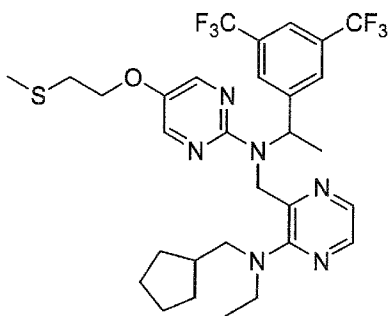
[0204] [表1-5]

実施例	構造式	物性値
1 7		IR (ATR) cm^{-1}: 2956, 1575, 1548, 1483, 1278, 1134. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 1.00 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.06–1.28 (5H, m), 1.42–1.64 (9H, m), 2.03 (1H, m), 2.67 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.86 (1H, m), 2.94–3.15 (5H, m), 3.25 (1H, m), 3.45 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.43 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.49 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 4.79 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 6.14 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.61 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.74 (2H, s), 8.16 (2H, s).
1 8		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 0.97 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.11–1.14 (2H, m), 1.43–1.60 (9H, m), 1.97–2.05 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.80–3.05 (5H, m), 3.15 (1H, m), 4.17 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.54 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 4.75 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 6.13 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.94 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.74 (2H, s), 8.08 (2H, s).

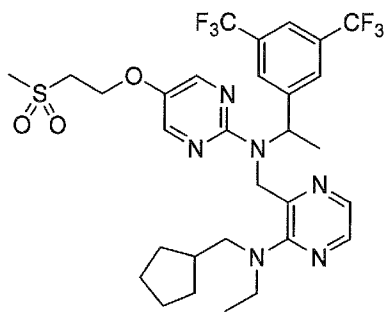
実施例	構造式	物性値
19		IR (ATR) cm^{-1} : 2949, 1605, 1548, 1482, 1278, 1134. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.08–1.19 (2H, m), 1.40–1.65 (9H, m), 1.97–2.06 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.80–3.17 (7H, m), 3.45 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 4.44 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 4.56 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 4.77 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 6.16 (1H, q, $J = 7.3$ Hz), 6.92 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.73 (2H, s), 8.16 (2H, s).
20		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.13 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.15–1.30 (2H, m), 1.42–1.77 (6H, m), 1.80–1.97 (2H, m), 2.18–2.26 (4H, m), 2.89 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.07–3.24 (3H, m), 3.45 (1H, m), 4.18 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.76 (2H, s), 6.06 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.25 (1H, m), 7.42 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.49–7.52 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.83 (2H, s), 8.18 (2H, s).

[0205] [表1-6]

実施例	構造式	物性値
2 1		IR (ATR) cm^{-1} : 2954, 1603, 1549, 1477 1420, 1277, 1174, 1133. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.81 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.12–1.26 (5H, m), 1.49–1.70 (6H, m), 1.88–1.96 (2H, m), 2.23 (1H, m) 3.10–3.25 (6H, m), 3.40–3.47 (3H, m), 4.46 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.78 (2H, s), 6.05 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.26 (1H, m), 7.42 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.48–7.54 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.82 (2H, s), 8.19 (2H, s).
2 2		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06–1.63 (14H, m), 2.13–2.23 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.88–3.17 (5H, m), 3.38 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.19 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 4.57 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 4.87 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 6.16 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.74 (2H, s), 8.19 (2H, s).
2 3		IR (ATR) cm^{-1} : 2946, 1614, 1551, 1484, 1457, 1262, 1133. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08–1.18 (5H, m), 1.40–1.72 (9H, m), 2.17 (1H, m), 2.40 (3H, s), 3.00–3.21 (6H, m), 3.37 (1H, m), 3.48 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.98 (3H, s), 4.48 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.60 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 4.86 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 6.14 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.44 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.73 (1H, s), 8.21 (2H, s).

実施例	構造式	物性値
24		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.03-1.12 (5H, m), 1.48-1.64 (9H, m), 2.07 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.85 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.00-3.24 (4H, m), 4.12 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.63 (1H, d, J = 17.0 Hz), 4.89 (1H, d, J = 17.0 Hz), 6.18 (1H, q, J = 7.0 Hz), 7.69 (1H, s), 7.83 (2H, s), 7.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.07 (2H, s).

[0206] [表1-7]

実施例	構造式	物性値
25		IR (ATR) cm ⁻¹ : 2953, 1607, 1550, 1482, 1277, 1130. ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.04-1.19 (5H, m), 1.46-1.68 (9H, m), 2.06 (1H, m), 3.03-3.08 (4H, m), 3.12-3.22 (3H, m), 3.42 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.39 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.64 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.89 (1H, d, J = 17.1 Hz), 6.17 (1H, q, J = 7.1 Hz), 7.70 (1H, s), 7.84 (2H, s), 7.93 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.08 (2H, s).

[0207] 試験例1:ヒト血漿中CETP阻害作用の測定

実施例化合物、又は比較化合物を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。

[0208]
$$\text{CETP活性 (\% of control)} = (\text{Sample FLU} - \text{Blank FLU}) \times 100 / (\text{Control FLU} - \text{Blank FLU}) \quad (\text{式1})$$

式中、

BlankFLU: 血漿非添加サンプルの蛍光強度

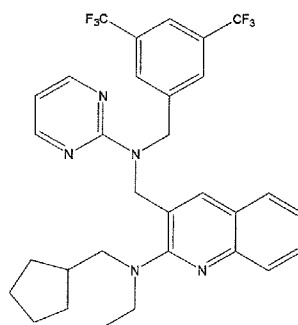
ControlFLU: 化合物溶液非添加血漿の蛍光強度

SampleFLU: 化合物溶液添加血漿の蛍光強度

をそれぞれ示す。

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。なお、比較化合物として、特許文献10 (国際公開第2006/073973号パンフレット) のExample66に記載のベンジル (ヘテロサイクリックメチル) アミン構造を有するピリミジン化合物である下記化合物を用いた。

[0209] [化41]



比較化合物 1

[0210] [表2]

実施例番号	IC ₅₀ (μM)
2	0.15
3	0.15
5	0.035
7	0.05
9	0.5
11	0.08
13	0.08
15	0.2
17	0.045
19	0.03
23	0.15
比較化合物 1	20.0

[0211] 以上の試験結果により、特許文献10に記載の、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しない比較化合物1と比較しても、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、優れたCETP阻害作用を有するものであった。

[0212] 試験例2: ハムスター血中CETP阻害活性の測定(単回経口投与)

1: ドナーリポ蛋白(HDL₃分画)の³H-cholesterolによる標識及びアクセプターリポ蛋白(LDL分画)の調製

ドナーリポ蛋白の調製は、健常人血漿(50mL)にKBrを加え、比重(d)=1.125に調製し、100,000rpm、4℃、2.5時間遠心分離し(Optima Max-E TLA-100.2ロータ: Beckman)、下層(HDL₃分画: d>1.125)を採取することにより行なった。得られた分画を、PBS(10mM Na₂HPO₄, 10mM NaH₂PO₄, 0.15M NaCl, 1mM EDTA-2Na pH7.4)で透析した。次いで、9.25MBq 1,2-³H(N) cholesterol(NENTM: Life Science Products, USA)の95%エタノール溶液を攪拌しながら加え、37℃、18時間インキュベートした。インキュベート後、KBrを加えてd=1.210に調製し、上記同条件にて遠心分離後、上層(³H標識HDL₃分画: 1.125<d<1.210)を得た。³H標識HDL₃はPBSにて透析し、CETP活性の測定に供した。

アクセプターリポ蛋白は、健常人血漿(30mL)を上記同条件にて遠心分離後、上層(カイロミクロン及びVLDL分画: $d < 1.006$)を除去した。下層にKBrを加えて $d = 1.063$ に調製し、同条件にて遠心分離し上層(LDL分画: $1.006 < d < 1.063$)を得た。LDL分画はPBSにて透析し、CETP活性の測定に供した。

[0213] 2: CETP阻害活性の測定

実施例5に記載の化合物、又は比較化合物をolive oilに溶解後、単回経口投与を行い、投与2時間後にペントバルビタール麻酔下で腹部大静脈より採血を行った。また、コントロールとして化合物を溶解しないolive oilを同様に投与し採血を行った(各 $n = 3$)。

ハムスター血漿 $10 \mu\text{L}$ に ^3H 標識 HDL $5 \mu\text{L}$ 及び LDL $20 \mu\text{L}$ を添加し、TBS溶液(10 mM Tris, 0.15M NaCl, pH7.4)で終量を $600 \mu\text{L}$ とした。 37°C 、18時間インキュベートした後、0.15M MgCl_2 、0.3%デキストラン硫酸を含むTBS溶液 $400 \mu\text{L}$ を添加し、VORTEX-2 (Scientific Industries Inc.)にて攪拌($10\text{sec} \times 2$)、氷上で30分間放置し、8,000rpm、 4°C 、10分間遠心分離した(MX-301: TOMY)。得られた遠心上清(^3H 標識 HDL₃ 分画) $300 \mu\text{L}$ をバイアルに採取し、シンチレーター(Aquazol-2: Packard) 3.6 mLを加えて攪拌後、 ^3H 放射能を液体シンチレーションカウンター(TRI-CARB 2700TR: Packard)にて測定した。下記式2よりCETP活性(%)を求めた。結果を表3に示す。

[0214] $\text{CETP活性}(\%) = (\text{Blank dpm} - \text{Sample dpm}) \times 100 / (\text{Blank dpm})$ (式2)

式中、

Blank dpm: 血漿非添加サンプルの ^3H 放射能の値

Sample dpm: 各化合物サンプル、又はコントロールサンプルの ^3H 放射能の値をそれぞれ示す。

[0215] [表3]

化合物	投与量 (mg/kg)	平均 CETP 活性 $\pm$ 標準偏差 (%)
コントロール	-	33.7 ± 2.3
実施例 5	30	3.7 ± 3.2
比較化合物 1	30	30.3 ± 4.2

[0216] 以上の試験結果により、特許文献10に記載の、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しない比較化合物1と比較しても、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生体内においても優れたCETP阻害活性を有していることが明らかとなった。

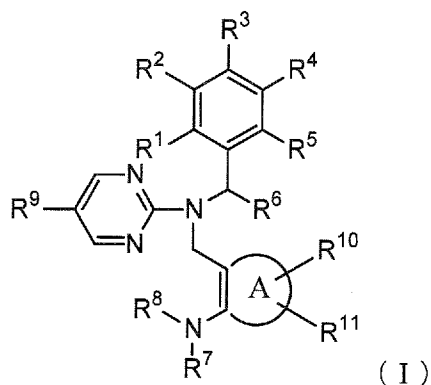
産業上の利用可能性

- [0217] 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、更には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。
- [0218] 本出願は、2007年3月13日に提出された米国仮出願60/894, 534の利益を享受し、その内容は本明細書に全て包含される。

請求の範囲

[1] 下記の一般式(I)：

[化1]



(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 、及び R^8 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^7 、及び R^8 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^9 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、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、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、 R^{10} 、及び R^{11} 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、
[化2]



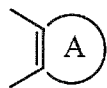
は、環構成原子が6～10個であり、環構成原子の少なくとも一つが窒素原子である単環性又は二環性の複素環を示し、

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。))

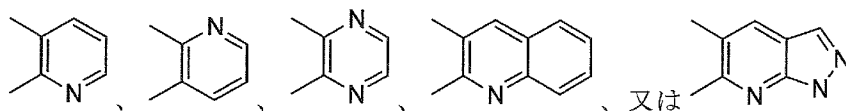
で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

- [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 、及び R^8 が、それぞれ同一又は異なって、 C_1 — C_6 アルキル基、シクロアルキル環上に置換基としてヒドロキシカルボニル C_1 — C_6 アルキル基を有してもよい C_3 — C_8 シクロアルキル C_1 — C_6 アルキル基、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

[化5]



[化6]



である請求項1に記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[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-({3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシピリジン-2-イル}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-({3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシピリジン-2-イル}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-({3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-6-メトキシピリジン-2-イル}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、

5-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチル-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-アミン、

5-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチル-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-アミン、

3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチルキノリン-2-アミン、

3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)
-N-エチルキノリン-2-アミン、

3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-
エチル-6-メトキシキノリン-2-アミン、

3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)
-N-エチル-6-メトキシキノリン-2-アミン、

3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-
エチル-6-トリフルオロメチルキノリン-2-アミン、

3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)
-N-エチル-6-トリフルオロメチルキノリン-2-アミン、

3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-
エチル-6-メチルキノリン-2-アミン、

3-[(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]-N-(シクロペンチルメチル)
-N-エチル-6-メチルキノリン-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]-6-メチルピリジン-3-イル}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]-6-メチルピリジン-3-イル}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]-6-エチルピリジン-3-イル}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]-6-エチルピリジン-3-イル}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, 6-ジメチルピリジン-3-イル}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, 6-ジメチルピリジン-3-イル}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-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル){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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチルキノリン-2-アミン、

3-[(1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル){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]-N-(シクロペンチルメチル)-N-エチルキノリン-2-アミン、

3-{1-[(6-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル}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-[(6-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル}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]エチル}-N-({3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]ピラジン-2-イル}メチル)-5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-アミン、又は

N-{1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-N-({3-[(シクロペンチルメチル)(エチル)アミノ]ピラジン-2-イル}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

である、請求項1に記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

- [5] 請求項1～4のいずれかに記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含む医薬。
- [6] 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、異常脂血症、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及び／又は予防剤である請求項5に記載の医薬。
- [7] 請求項1～4のいずれかに記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含むCETP阻害剤。
- [8] 請求項1～4のいずれかに記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含むHDL上昇剤。
- [9] 請求項1～4のいずれかに記載の化合物、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を含む医薬組成物。
- [10] 請求項1～4のいずれかに記載の化合物、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、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、異常脂血症、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及び／又は予防方法。
- [11] 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、異常脂血症、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、又は高血圧の治療及び／又は予防のための医薬を製造するための、請求項1～4のいずれかに記載の化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/054459

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/12(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D401/12, A61K31/506, A61P3/06, A61P9/10, A61P9/12, A61P43/00, C07D403/12, C07D471/04

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

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

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/073973 A2 (REDDY US THERAPEUTICS INC), 13 July, 2006 (13.07.06), & WO 2007/075194 A1 & US 2006/178514 A1 & US 2007/015758 A1 & EP 1848430 A2	1-9, 11
P, A	WO 2008/018529 A1 (KOWA CO.), 14 February, 2008 (14.02.08), (Family: none)	1-9, 11
P, A	WO 2007/073934 A1 (REDDY US THERAPEUTICS INC), 05 July, 2007 (05.07.07), (Family: none)	1-9, 11
P, A	WO 2007/041494 A2 (MERCK & CO., INC), 12 April, 2007 (12.04.07), (Family: none)	1-9, 11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 April, 2008 (21.04.08)

Date of mailing of the international search report
13 May, 2008 (13.05.08)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/054459

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 10 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest
the

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

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D401/12(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D401/12, A61K31/506, A61P3/06, A61P9/10, A61P9/12, A61P43/00, C07D403/12, C07D471/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 8 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 8 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 8 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2006/073973 A2 (REDDY US THERAPEUTICS INC) 2006.07.13, & WO 2007/075194 A1 & US 2006/178514 A1 & US 2007/015758 A1 & EP 1848430 A2	1-9, 11
PA	WO 2008/018529 A1 (KOWA COMPANY) 2008.02.14 (ファミリーなし)	1-9, 11
PA	WO 2007/073934 A1 (REDDY US THERAPEUTICS INC) 2007.07.05 (ファミリーなし)	1-9, 11

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 1 . 0 4 . 2 0 0 8

国際調査報告の発送日

1 3 . 0 5 . 2 0 0 8

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

9 8 3 7

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	WO 2007/041494 A2 (MERCK & CO., INC) 2007.04.12 (ファミリーなし)	1-9, 11

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 1 0 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 1 0 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってP C T規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。