(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4529685号
(P4529685)
(45)発行日　平成22年8月25日(2010.8.25)　(24)登録日　平成22年6月18日(2010.6.18)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 239/48	(2006.01)	C07D 239/48	CSP
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 401/12	
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 401/14	
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 403/12	
C07D 405/12	(2006.01)	C07D 405/12	

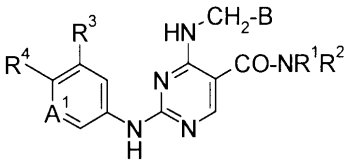
請求項の数 16　(全 73 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2004-517299 (P2004-517299)
(86)(22)出願日　平成15年6月26日 (2003.6.26)
(86)国際出願番号　PCT/JP2003/008129
(87)国際公開番号　WO2004/002964
(87)国際公開日　平成16年1月8日 (2004.1.8)
審査請求日　平成18年5月23日 (2006.5.23)
(31)優先権主張番号　特願2002-190959 (P2002-190959)
(32)優先日　平成14年6月28日 (2002.6.28)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

(73)特許権者　000006677
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町２丁目３番１１号
(74)代理人　100098501
弁理士　森田　拓
(74)代理人　100109357
弁理士　矢野　恵美子
(74)代理人　100117846
弁理士　鈴木　▲頼▼子
(72)発明者　永嶋　信也
茨城県つくば市御幸が丘２１　アステラス製薬株式会社内
(72)発明者　長田　宏
茨城県つくば市御幸が丘２１　アステラス製薬株式会社内
最終頁に続く

(54)【発明の名称】ジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体

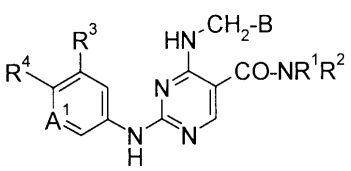
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式（Ia）で示されるジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその塩。
【化１２】


(Ia)

（式中の記号は以下の意味を有する。
A^1：CR^5又はN、
R^5：-H、-低級アルキル、-O-低級アルキル、-ハロゲン、
R^3：-R^0、-ハロゲンで置換された低級アルキル、-ハロゲン、-OR^0、-S-低級アルキル、-CO-低級アルキル、-CO_2-低級アルキル、-低級アルキレン-OH、-飽和ヘテロ環、-X^b-ヘテロアリール、-X^b-飽和ヘテロ環、-X^b-ヘテロアリール、-低級アルキレン-$N(R^0)_2$、-SO_2-$N(R^0)$-低級アルキル又は-低級アルキレン-$N(R^0)$-CO_2-低級アルキレン-フェニル、
X^b：-低級アルキレン-、-O-低級アルキレン-、-S-低級アルキレン-、-SO-低級アルキレン-、-SO_2-低級アルキレン-、-$N(R^0)$-低級アルキレン-又は-低級アルキレン-CO-、
R^0：同一又は互いに異なって、H又は低級アルキル、
R^4：-X^a-飽和ヘテロ環、-低級アルキレン-飽和ヘテロ環、又は-低級アルケニレン-飽和ヘ

テロ環、
X^a：単結合、-O-、-CO-、-S-、-SO_2-、-N(R^0)-、-N(R^0)CO-、-N(R^0)SO_2-、-低級アルキレン-O-、-低級アルキレン-N(R^0)-、-低級アルキレン-N(R^0)CO-又は-低級アルキレン-N(R^0)SO_2-、-低級アルキレン-N(R^0)CO_2-、-N(CO-R^0)-、-N(SO_2-低級アルキル)-、-CON(R^0)-、-低級アルキレン-O-CO-、-低級アルケニレン-CO-、-低級アルケニレン-CON(R^0)-、-低級アルケニレン-CO_2-、-O-$(CH_2)_k$-シクロアルキレン-$(CH_2)_m$-、-N(R^0)-$(CH_2)_k$-シクロアルキレン-$(CH_2)_m$-、-CO-$(CH_2)_k$-シクロアルキレン-$(CH_2)_m$-、-CON(R^0)-$(CH_2)_k$-シクロアルキレン-$(CH_2)_m$-又は-N(R^0)CO-$(CH_2)_k$-シクロアルキレン-$(CH_2)_m$-、
k及びm：同一又は互いに異なって、０、１、２、３又は４、
ここに、R^3及びR^4における飽和ヘテロ環は、１～５個の、低級アルキル、ハロゲン、-OR^0、-S-低級アルキル、-S(O)-低級アルキル、-SO_2-低級アルキル、低級アルキレン-OR^0、-N(R^0)$_2$、-CO_2R^0、-CON(R^0)$_2$、CN、CHO、-SO_2N(R^0)$_2$、-N(R^0)-SO_2-低級アルキル、-N(R^0)-CO-N(R^0)$_2$、-N(R^0)-CO_2-低級アルキル、-N(R^0)-CO_2-シクロアルキル、-NH-C(=NH)-NH-低級アルキル、-NH-C(=N-CN)-NH-低級アルキル、飽和ヘテロ環(当該ヘテロ環は低級アルキル、OH及び低級アルキレン-OHから選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい)、ヘテロアリール、-低級アルキレン-NH-C(=NH)-NH_2、-O-フェニル、-CO-フェニル、-N(R^0)-CO-低級アルキル、-N(R^0)-CO-低級アルキレン-N(R^0)$_2$、-低級アルキレン-N(R^0)-CO-低級アルキレン-N(R^0)$_2$、-CO-N(R^0)-低級アルキレン-N(R^0)$_2$、-CO-低級アルキレン-N(R^0)$_2$、-CO-低級アルキレン-CO_2R^0、-低級アルキレン-N(R^0)$_2$、-低級アルキレン-CO_2R^0、-低級アルキレン-CO-N(R^0)$_2$、-低級アルキレン-N(R^0)-CO-低級アルキル、-低級アルキレン-N(R^0)-CO_2-低級アルキル、-低級アルキレン-N(R^0)-SO_2-低級アルキル、-低級アルキレン-ヘテロ環(当該ヘテロ環は低級アルキル、OH及び低級アルキレン-OHから選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい)、-低級アルキレン-O-低級アルキレン-フェニル、=N-O-R^0又はオキソで置換されていてもよく、フェニル及びシクロアルキルは、１～５個の、低級アルキル、OH、O-低級アルキル又はN(R^0)$_2$で置換されていてもよい、
また、R^3、R^4及X^aにおける低級アルキレンは、１～５個の、-OR^0、-CO_2R^0、-CON(R^0)$_2$、-N(R^0)$_2$、-N(R^0)COR^{0}又はヘテロ環で置換されていてもよい、
或いは、R^3及びR^4が一体となって、*-N(R^7)-$(CH_2)_2$-、*-$(CH_2)_2$-N(R^7)-、*-CH_2-N(R^7)-CH_2-、*-N(R^7)-$(CH_2)_3$-、*-$(CH_2)_3$-N(R^7)-、*-CH_2-N(R^7)-$(CH_2)_2$-、*-$(CH_2)_2$-N(R^7)-CH_2-、*-C(O)-N(R^7)-$(CH_2)_2$-、*-$(CH_2)_2$-N(R^7)-C(O)-、*-N(R^7)-CH=CH-、*-CH=CH-N(R^7)-、*-N=CH-CH=CH-、*-CH=N-CH=CH-、*-CH=CH-N=CH-、*-CH=CH-CH=N-、*-N=CH-CH=N-、*-CH=N-N=CH-、*-N(R^7)-N=CH-、*-CH=N-N(R^7)-、*-O-CH_2-O-、*-O-$(CH_2)_2$-O-、*-O-$(CH_2)_3$-O-、*-O-$(CH_2)_2$-N(R^7)-、*-$(CH_2)_2$-C(O)-、*-CH=CH-C(O)-O-又は*-N=C(CF_3)-NH-、ここに、*はR^3で示す位置への結合を示す、
R^7：-H、-低級アルキル、-CO-低級アルキル
B：置換基を有していてもよいアリール、又は置換基を有していてもよいヘテロアリール、
R^1及びR^2：同一又は互いに異なって、H、置換基を有していてもよい低級アルキル又はO-低級アルキル。）

【請求項２】
一般式（Ib）で示されるジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその塩。
【化１３】



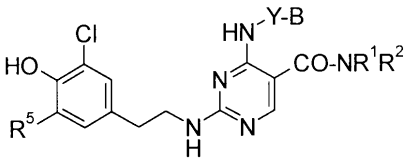
(Ib)

（式中の記号は以下の意味を有する。
A^1：CR^5又はN、
R^5：-H、-低級アルキル、-O-低級アルキル、-ハロゲン、

R^3：-飽和ヘテロ環、又は-X^b-飽和ヘテロ環、
X^b：-低級アルキレン-、-O-、-N(R^0)-、-O-低級アルキレン-、-S-低級アルキレン-、-SO-低級アルキレン-、-SO_2-低級アルキレン-、-N(R^0)-低級アルキレン-又は-低級アルキレン-CO-、
R^0：同一又は互いに異なって、H又は低級アルキル、
R^4：-H、-ハロゲンで置換された低級アルキル、-OH、-NH-CHO、-CON(R^0)$_2$、-ハロゲンで置換された低級アルキレン-OH、-低級アルキレン-NH_2、-低級アルキレン-NHCONH$_2$、-低級アルキレン-CO_2H、-低級アルキレン-CO_2-低級アルキル、-低級アルキレン-CN、-CH(低級アルキレン-OH)$_2$又は-X^a-R^{4a}、
X^a：単結合、-O-、-CO-、-S-、-SO_2-、-N(R^0)-、-N(R^0)CO-、-N(R^0)SO_2-、-低級アルキレン-O-、-低級アルキレン-N(R^0)-、-低級アルキレン-N(R^0)CO-又は-低級アルキレン-N(R^0)SO_2-、-低級アルキレン-N(R^0)CO_2-、-N(CO-R^0)-、-N(SO_2-低級アルキル)-、-CON(R^0)-、-低級アルキレン-O-CO-、-低級アルケニレン-CO-、-低級アルケニレン-CON(R^0)-、-低級アルケニレン-CO_2-、-O-$(CH_2)_k$-シクロアルキレン-$(CH_2)_m$-、-N(R^0)-$(CH_2)_k$-シクロアルキレン-$(CH_2)_m$-、-CO-$(CH_2)_k$-シクロアルキレン-$(CH_2)_m$-、-CON(R^0)-$(CH_2)_k$-シクロアルキレン-$(CH_2)_m$-又は-N(R^0)CO-$(CH_2)_k$-シクロアルキレン-$(CH_2)_m$-、
k及びm：同一又は互いに異なって、０、１、２、３又は４、
R^{4a}：低級アルキル、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、低級アルキレン-フェニル、低級アルキレン-ヘテロアリール、低級アルキレン-OH、低級アルケニル、低級アルケニレン-フェニル又は低級アルケニレン-ヘテロアリール、
ここに、R^3及びR^{4a}における飽和ヘテロ環及びヘテロアリールは、１～５個の、低級アルキル、ハロゲン、-OR^0、-S-低級アルキル、-S(O)-低級アルキル、-SO_2-低級アルキル、低級アルキレン-OR^0、-N(R^0)$_2$、-CO_2R^0、-CON(R^0)$_2$、-CN、-CHO、-SO_2N(R^0)$_2$、-N(R^0)-SO_2-低級アルキル、-N(R^0)-CO-N(R^0)$_2$、-N(R^0)-CO_2-低級アルキル、-N(R^0)-CO_2-シクロアルキル、-NH-C(=NH)-NH-低級アルキル、-NH-C(=N-CN)-NH-低級アルキル、ヘテロ環(当該ヘテロ環は低級アルキル、OH及び低級アルキレン-OHから選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい)、-低級アルキレン-NH-C(=NH)-NH_2、-O-フェニル、-CO-フェニル、-N(R^0)-CO-低級アルキル、-N(R^0)-CO-低級アルキレン-N(R^0)$_2$、-低級アルキレン-N(R^0)-CO-低級アルキレン-N(R^0)$_2$、-CO-N(R^0)-低級アルキレン-N(R^0)$_2$、-CO-低級アルキレン-N(R^0)$_2$、-CO-低級アルキレン-CO_2R^0、-低級アルキレン-N(R^0)$_2$、-低級アルキレン-CO_2R^0、-低級アルキレン-CO-N(R^0)$_2$、-低級アルキレン-N(R^0)-CO-低級アルキル、-低級アルキレン-N(R^0)-CO_2-低級アルキル、-低級アルキレン-N(R^0)-SO_2-低級アルキル、-低級アルキレン-ヘテロ環(当該ヘテロ環は低級アルキル、OH及び低級アルキレン-OHから選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい)、-低級アルキレン-O-低級アルキレン-フェニル、=N-O-R^0又はオキソで置換されていてもよく、フェニル及びシクロアルキルは、１～５個の、低級アルキル、OH、O-低級アルキル又はN(R^0)$_2$で置換されていてもよい、
また、R^3、R^4、R^{4a}及X^aにおける低級アルキレンは、１～５個の、-OR^0、-CO_2R^0、-CON(R^0)$_2$、-N(R^0)$_2$、-N(R^0)COR^{0}又はヘテロ環で置換されていてもよい、
或いは、R^3及びR^4が一体となって、*-N(R^7)-$(CH_2)_2$-、*-$(CH_2)_2$-N(R^7)-、*-CH_2-N(R^7)-CH_2-、*-N(R^7)-$(CH_2)_3$-、*-$(CH_2)_3$-N(R^7)-、*-CH_2-N(R^7)-$(CH_2)_2$-、*-$(CH_2)_2$-N(R^7)-CH_2-、*-C(O)-N(R^7)-$(CH_2)_2$-、*-$(CH_2)_2$-N(R^7)-C(O)-、*-N(R^7)-CH=CH-、*-CH=CH-N(R^7)-、*-N=CH-CH=CH-、*-CH=N-CH=CH-、*-CH=CH-N=CH-、*-CH=CH-CH=N-、*-N=CH-CH=N-、*-CH=N-N=CH-、*-N(R^7)-N=CH-、*-CH=N-N(R^7)-、*-O-CH_2-O-、*-O-$(CH_2)_2$-O-、*-O-$(CH_2)_3$-O-、*-O-$(CH_2)_2$-N(R^7)-、*-$(CH_2)_2$-C(O)-、*-CH=CH-C(O)-O-又は*-N=C(CF_3)-NH-、ここに、*はR^3で示す位置への結合を示す、
R^7：-H、-低級アルキル、-CO-低級アルキル
B：置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよいヘテロアリール、R^1及びR^2：同一又は互いに異なって、H、置換基を有していてもよい低級アルキル又はO-低級アルキル。）
【請求項３】

一般式（Ic）で示されるジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその塩。

【化１４】



(Ic)

（式中の記号は以下の意味を有する。

R^5：-H又は-ハロゲン、

B：低級アルキル及びハロゲンから選択される１～３個の置換基を有していてもよいフェニル、

Y：単結合又は$-CH_2-$、

R^1及びR^2：同一又は互いに異なって、H又は置換基を有していてもよい低級アルキル。

【請求項４】

4-ベンジルアミノ-2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、4-[(2,6-ジフルオロベンジル)アミノ]-2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、4-[(2,5-ジフルオロベンジル)アミノ]-2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、4-[(2-メトキシベンジル)アミノ]-2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、4-[(2-フルオロ-6-メトキシベンジル)アミノ]-2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、2-({4-[(1-メチルピペリジン-3-イル)オキシ]フェニル}アミノ)-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、2-{[4-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルオキシ)フェニル]アミノ}-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、2-[(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-7-イル)アミノ]-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、2-({4-[4-(2-アミノ-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、2-{[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]アミノ}-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、2-{[4-(β-D-グルコピラノシルオキシ)フェニル]アミノ}-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、4-ベンジルアミノ-2-{[2-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド、4-ベンジルアミノ-2-{[2-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミドからなる群から選択されるジアミノピリミジンカルボキサミド、2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]-4-[(2-チエニルメチル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、4-{[(3-クロロ-2-チエニル)メチル]アミノ}-2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド及び2-{[3-(2-モルホリン-4-イルエチル)フェニル]アミノ}-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド又はその塩。

【請求項５】

請求の範囲１に記載のジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

【請求項６】

請求の範囲２に記載のジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

【請求項７】

請求の範囲３に記載のジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

【請求項８】

請求の範囲４に記載のジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその塩と、製薬学的

に許容される担体とからなる医薬組成物。
【請求項９】
呼吸器疾患の予防又は治療剤である請求の範囲５記載の組成物。
【請求項１０】
呼吸器疾患の予防又は治療剤である請求の範囲６記載の組成物。
【請求項１１】
呼吸器疾患の予防又は治療剤である請求の範囲７記載の組成物。
【請求項１２】
呼吸器疾患の予防又は治療剤である請求の範囲８記載の組成物。
【請求項１３】
呼吸器疾患が喘息又は慢性閉塞性肺疾患である請求の範囲９記載の組成物。
【請求項１４】
呼吸器疾患が喘息又は慢性閉塞性肺疾患である請求の範囲１０記載の組成物。
【請求項１５】
呼吸器疾患が喘息又は慢性閉塞性肺疾患である請求の範囲１１記載の組成物。
【請求項１６】
呼吸器疾患が喘息又は慢性閉塞性肺疾患である請求の範囲１２記載の組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、医薬、特にSTAT6(Signal transducer and activator of transcription 6)の関与する呼吸器疾患の治療剤として有用なSTAT6阻害剤並びに新規なジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体に関する。
【背景技術】
【０００２】
喘息は気道の慢性炎症、過剰反応を伴う可逆的な気道閉塞を特徴とする疾患であり、$CD4^+$T細胞、特にTh2細胞が重要な働きをしていることが知られている。Th2細胞はThp細胞からIL-4によって分化誘導され、また、Th2細胞から産生されるIL-4やIL-13は、IgE抗体産生、好酸球の活性化・浸潤及び粘液分泌上昇を誘導し、気道収縮及び気道の慢性炎症を引き起こすことが知られている。更に、IL-13は、喘息や慢性閉塞性肺疾患(COPD)等の呼吸器疾患で認められる気道上皮肥厚、気道上皮下線維化(J. Clin. Invest. 103, 6, 779-788, 1999)及び肺胞破壊(J. Clin. Invest. 106, 1081-1093, 2000)等の症状にも関与していることが報告されている。
IL-4及びIL-13の細胞内のシグナル伝達にはSTAT6(Signal transducer and activator of transcription 6)が介在している。STAT6の欠損によりThp細胞からTh2細胞への分化が起こらないこと(Immunity 4, 313-319, 1996)、並びに、STAT6欠損マウスによる喘息モデルにおいて、IgE産生、気道反応性亢進、気道及び肺への好酸球浸潤が抑制されること(J. Exp. Med. 187, 9, 1537-1542, 1998)が報告されており、STAT6の喘息等炎症性呼吸器疾患への関与が示唆されている。
また、アレルギー性鼻炎患者への抗原投与により鼻粘膜のSTAT6及びIL-4 mRNAが上昇すること(Clin. Exp. Allergy 30, 86-93, 1709-1716, 2000)、更に、IL-4をマウスに過剰発現させることにより皮膚への炎症細胞浸潤等皮膚炎様症状が誘発されること（J. Invest. Dermatol. 117, 4, 977-983 (2001)）が報告されており、STAT6のアレルギー性鼻炎や皮膚炎への関与が示唆されている。
STAT6は、IL-4受容体及びIL-13受容体の構成因子であるIL-4受容体α鎖（IL-4Rα）のGYKXFモチーフに結合しており(Science 165, 1265-1267, 1994)、それら受容体には、JAKファミリーキナーゼも結合している。IL-4又はIL-13が受容体に結合すると、STAT6はJAKファミリーキナーゼによりチロシンリン酸化され、２量体化して核内へ移行し、転写因子として機能を発揮する(Science 165, 1265-1267, 1994)。従って、これらの過程のいずれか、例えばSTAT6のチロシンリン酸化を阻害できれば、STAT6の転写因子としての機能を抑

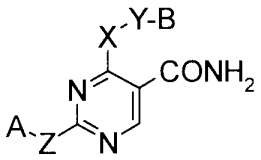
制することが可能となり、前述のIL-4やIL-13の関与する種々の疾患の治療に有効であることが期待される。

遺伝子配列系統樹よりJAKファミリーキナーゼとは異なる系統関係に分類されるZap/SykファミリーキナーゼであるSykチロシンキナーゼ（Genome Biology 3, research0043.1-0043.12）が、抗体受容体（Fc・RI、Fc・R）及び抗原受容体（BCR、TCR）からのシグナルやGM-CSFによる好酸球のアポトーシス阻害シグナルを介在していることから、Syk阻害剤が喘息を含む炎症若しくはアレルギー疾患として期待されることが報告されている（例えば、特許文献１）。しかしながら、SykがIL-4やIL-13のシグナルに関与することを示す報告はない。Syk阻害剤は、B細胞やT細胞それぞれの抗原受容体を介した活性化の全てを抑制し、抗体ではサブクラスに関わらず抗体産生を阻害し、またT細胞サブセットでは非特異的にヘルパーT細胞分化を抑制することによりその効果を発現すると考えられる。即ち、Syk阻害剤では感染防御や免疫機能等の抑制作用が必ず伴うことが予測される。一方、STAT6阻害剤は、STAT6の機能がIL-4やIL-13に特異的であることから、抗体ではIgE産生を、T細胞サブセットではTh2分化を特異的に抑制する。よって、STAT6阻害剤は、感染防御や免疫機能等に影響の少ないアレルギー又は炎症性呼吸器疾患の治療剤として有効であると期待される（J. Clin. Inves., 109, 1279-1283, 2002）。

【０００３】

Sykチロシンキナーゼ阻害に基づく炎症性・アレルギー性疾患や免疫性疾患等の治療に有用なジアミノピリミジン-5-カルボキサミド誘導体が報告されており、例えば特許文献１には下記化合物が報告されている。

【化１】



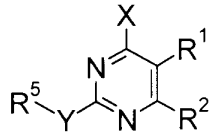
（ZはO、NR^2又は結合部、Aは置換基を有していてもよい低級アルキルやアリール等をそれぞれ示し、当該置換基を有していてもよいアリールの置換基としては、$-NH_2$、-NH-低級アルキル、$-N(低級アルキル)_2$、-NH-低級アルキレン-アリール、-NH-シクロアルキル、-NH-アリール、-NH-ヘテロアリール等が開示されているものの飽和ヘテロ環であることはなく、また置換基を有していてもよい低級アルキルの置換基として3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル基の具体的開示はない。詳細は当該公報参照。）

しかしながら、当該化合物のSTAT6への作用はおろか、IL-4やIL-13への作用は開示されていない。また、Sykチロシンキナーゼは、B細胞、T細胞、肥満細胞等を抗原刺激した際のシグナル伝達に関与していることから、その阻害剤は炎症性疾患の治療剤としての効果が期待できるものの、免疫抑制等の作用も考慮しなければならない。

【０００４】

また、ジアミノピリミジン-5-カルボキサミド誘導体を包含する一般式で表される、抗ウイルス活性を有する下記化合物も報告されている（例えば、特許文献２）。

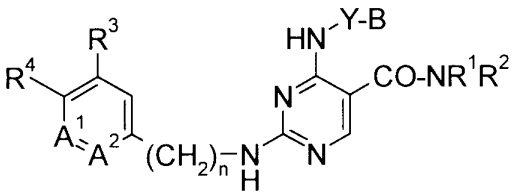
【化２】



（Xは$-NR^3R^4$等、Yは$-N(R^6)-$等、R^1は$-C(O)NR^7R^8$等、R^5はアリール等を示し、当該アリールは-NR'R''、-R'等で置換されていてもよく、ここに当該R'及びR''は、水素、(C1-C8)アルキル、アリール、アリール-(C1-C4)アルキル又はアリールオキシ-(C1-C4)アルキルを示すものの、飽和ヘテロ環であることはなく、またR^5-Y部が4-ヒドロキシフェネチル基であ

る具体的化合物の開示はない。詳細は当該公報参照。）
【０００５】
その他、PDE5阻害剤（例えば、特許文献３。ピリミジン環の２位置換基は置換されていてもよい低級アルキルアミノ又はインダニルアミノ基）、NOS阻害剤（例えば、特許文献４。イミダゾリルフェニル基及び1,3-ベンゾジオキソール-5-イル基が必須）、抗癌剤（例えば、特許文献５。ピリミジン環の４位置換基は環基が直接結合したアミノ基）、抗真菌剤（例えば、特許文献６。ピリミジン環の４位置換基上にアルキニル基が必須）等に有用なピリミジン-5-カルボキサミド誘導体が報告されているが、いずれもSTAT6活性化阻害作用については開示も示唆もない。
また、STAT6活性化阻害剤としてはジヒドロチアジアゾール誘導体（例えば、特許文献７）、イミダゾピリミジン誘導体（例えば、特許文献８）、ベンゾフラン誘導体（例えば、特許文献９）、イミダゾ[2,1-b]チアゾール誘導体（例えば、特許文献１０）、テトラヒドロキノリン誘導体（例えば、特許文献１１）等が報告されているが、ピリミジン誘導体に関する報告はない。
【０００６】
【特許文献１】国際公開第９９／３１０７３号パンフレット
【特許文献２】国際公開第９９／４１２５３号パンフレット
【特許文献３】国際公開第０１／８３４６０号パンフレット
【特許文献４】国際公開第０１／７２７４４号パンフレット
【特許文献５】国際公開第００／３９１０１号パンフレット
【特許文献６】独国特許出願公開第４０２９６５０号明細書
【特許文献７】特開２０００－２２９９５９号公報
【特許文献８】国際公開第０２／１４３２１号パンフレット
【特許文献９】国際公開第０２／５３５５０号パンフレット
【特許文献１０】特開平１１－１０６３４０号公報
【特許文献１１】国際公開第０２／７９１６５号パンフレット
【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【０００７】
STAT6活性化阻害剤は、喘息やCOPD等の呼吸器疾患の治療剤として期待され、新たな化合物の創製が切望されている。
【課題を解決するための手段】
【０００８】
本発明者等は、特許文献１に一部開示のジアミノピリミジン-5-カルボキサミド誘導体がSTAT6活性化阻害活性を有することを見出した。当該阻害活性を有することは、免疫機能の抑制作用が少ない、喘息やCOPD等の呼吸器疾患の治療剤として期待できるだけでなく、その他の炎症性・アレルギー性疾患の治療剤としても有用である。そこで、副作用の少ない、呼吸器疾患等の治療に有用な新規化合物を提供すること、さらにはこれらを含有する医薬を提供することを目的として、STAT6の活性化阻害活性を有する化合物につき鋭意検討した。その結果、２位に特定の結合手でリンクされた芳香環基、４位に置換アミノ基を有する新規なジアミノピリミジン-5-カルボキサミド誘導体を見出し、該化合物が強力かつ選択的なSTAT6阻害作用を有することを知見し、本発明を完成した。
【０００９】
即ち、本発明は、下記式（Ｉ）で示されるジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその塩を有効成分として含有する、STAT6の活性化阻害剤に関する。

【化３】



（Ｉ）

（式中の記号は以下の意味を有する。
A^1：CR^5又はN、
R^5：-H、-低級アルキル、-O-低級アルキル、-ハロゲン、
A^2：CR^6又はN、
R^6：-H、-ハロゲン、
R^3：-R^0、-ハロゲンで置換された低級アルキル、-ハロゲン、-OR^0、-S-低級アルキル、-CO-低級アルキル、-CO_2-低級アルキル、-低級アルキレン-OH、-ヘテロ環、-O-ヘテロ環、-$N(R^0)$-ヘテロ環、-低級アルキレン-ヘテロ環、-O-低級アルキレン-ヘテロ環、-S-低級アルキレン-ヘテロ環、-SO-低級アルキレン-ヘテロ環、-SO_2-低級アルキレン-ヘテロ環、-$N(R^0)$-低級アルキレン-ヘテロ環、-低級アルキレン-CO-ヘテロ環、-低級アルキレン-$N(R^0)_2$、-SO_2-$N(R^0)$-低級アルキル又は-低級アルキレン-$N(R^0)$-CO_2-低級アルキレン-フェニル、
R^0：同一又は互いに異なって、H又は低級アルキル、
n：０又は２、
R^4：(i) n＝２のとき、-R^0、-ハロゲンで置換された低級アルキル、-OR^0、-$N(R^0)$-CHO、-$N(R^0)$-CO-低級アルキル又は-$N(R^0)$-SO_2-低級アルキル、
(ii) n＝０のとき、-H、-ハロゲンで置換された低級アルキル、-OH、-NH-CHO、-$CON(R^0)_2$、-ハロゲンで置換された低級アルキレン-OH、-低級アルキレン-NH_2、-低級アルキレン-$NHCONH_2$、-低級アルキレン-CO_2H、-低級アルキレン-CO_2-低級アルキル、-低級アルキレン-CN又は-$CH(低級アルキレン-OH)_2$、或いは式-X^a-R^{4a}で示される基、
X^a：単結合、-O-、-CO-、-S-、-SO_2-、-$N(R^0)$-、-$N(R^0)$CO-、-$N(R^0)SO_2$-、-低級アルキレン-O-、-低級アルキレン-$N(R^0)$-、-低級アルキレン-$N(R^0)$CO-、-低級アルキレン-$N(R^0)SO_2$-、-低級アルキレン-$N(R^0)CO_2$-、-$N(CO-R^0)$-、-$N(SO_2$-低級アルキル)-、-$CON(R^0)$-、-低級アルキレン-O-CO-、-低級アルケニレン-CO-、-低級アルケニレン-$CON(R^0)$-、-低級アルケニレン-CO_2-、-O-$(CH_2)_k$-シクロアルキレン-$(CH_2)_m$-、-$N(R^0)$-$(CH_2)_k$-シクロアルキレン-$(CH_2)_m$-、-CO-$(CH_2)_k$-シクロアルキレン-$(CH_2)_m$-、-$CON(R^0)$-$(CH_2)_k$-シクロアルキレン-$(CH_2)_m$-又は-$N(R^0)$CO-$(CH_2)_k$-シクロアルキレン-$(CH_2)_m$-、
k及びm：同一又は互いに異なって、０、１、２、３又は４、
R^{4a}：低級アルキル、フェニル、ヘテロ環、シクロアルキル、低級アルキレン-フェニル、低級アルキレン-ヘテロ環、低級アルキレン-OH、低級アルケニル、低級アルケニレン-フェニル又は低級アルケニレン-ヘテロ環、
ここに、R^3及びR^{4a}におけるヘテロ環は、１～５個の、低級アルキル、ハロゲン、-OR^0、-S-低級アルキル、-S(O)-低級アルキル、-SO_2-低級アルキル、低級アルキレン-OR^0、-$N(R^0)_2$、-CO_2R^0、-$CON(R^0)_2$、-CN、-CHO、-$SO_2N(R^0)_2$、-$N(R^0)$-SO_2-低級アルキル、-$N(R^0)$-CO-$N(R^0)_2$、-$N(R^0)$-CO_2-低級アルキル、-$N(R^0)$-CO_2-シクロアルキル、-NH-C(=NH)-NH-低級アルキル、-NH-C(=N-CN)-NH-低級アルキル、ヘテロ環(当該ヘテロ環は低級アルキル、OH及び低級アルキレン-OHから選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい)、-低級アルキレン-NH-C(=NH)-NH_2、-O-フェニル、-CO-フェニル、-$N(R^0)$-CO-低級アルキル、-$N(R^0)$-CO-低級アルキレン-$N(R^0)_2$、-低級アルキレン-$N(R^0)$-CO-低級アルキレン-$N(R^0)_2$、-CO-$N(R^0)$-低級アルキレン-$N(R^0)_2$、-CO-低級アルキレン-$N(R^0)_2$、-CO-低級アルキレン-CO_2R^0、-低級アルキレン-$N(R^0)_2$、-低級アルキレン-CO_2R^0、-低級アルキレン-CO-$N(R^0)_2$、-低級アルキレン-$N(R^0)$-CO-低級アルキル、-低級アルキレン-$N(R^0)$-CO_2-低級アルキル、-低級アルキレン-$N(R^0)$-SO_2-低級アルキル、-低級アルキレン-ヘテロ環(当該ヘテロ環は低

級アルキル、OH及び低級アルキレン-OHから選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい)、-低級アルキレン-O-低級アルキレン-フェニル、=N-O-R^0又はオキソで置換されていてもよく、フェニル及びシクロアルキルは、１～５個の、低級アルキル、OH、O-低級アルキル又は$N(R^0)_2$で置換されていてもよい、

また、R^3、R^4、R^{4a}及X^aにおける低級アルキレンは、１～５個の、$-OR^0$、$-CO_2R^0$、$-CON(R^0)_2$、$-N(R^0)_2$、$-N(R^0)COR^0$又はヘテロ環で置換されていてもよい、

或いは、R^3及びR^4が一体となって、*-$N(R^7)$-$(CH_2)_2$-、*-$(CH_2)_2$-$N(R^7)$-、*-CH_2-$N(R^7)$-CH_2-、*-$N(R^7)$-$(CH_2)_3$-、*-$(CH_2)_3$-$N(R^7)$-、*-CH_2-$N(R^7)$-$(CH_2)_2$-、*-$(CH_2)_2$-$N(R^7)$-CH_2-、*-C(O)-$N(R^7)$-$(CH_2)_2$-、*-$(CH_2)_2$-$N(R^7)$-C(O)-、*-$N(R^7)$-CH=CH-、*-CH=CH-$N(R^7)$-、*-N=CH-CH=CH-、*-CH=N-CH=CH-、*-CH=CH-N=CH-、*-CH=CH-CH=N-、*-N=CH-CH=N-、*-CH=N-N=CH-、*-$N(R^7)$-N=CH-、*-CH=N-$N(R^7)$-、*-O-CH_2-O-、*-O-$(CH_2)_2$-O-、*-O-$(CH_2)_3$-O-、*-O-$(CH_2)_2$-$N(R^7)$-、*-$(CH_2)_2$-C(O)-、*-CH=CH-C(O)-O-又は*-N=$C(CF_3)$-NH-、

ここに、*はR^3で示す位置への結合を示す、

R^7：-H、-低級アルキル、-CO-低級アルキル、

B：H、低級アルケニル、低級アルキニル、ハロゲンで置換された低級アルキル、CN、S-低級アルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいシクロアルキル、又は置換基を有していてもよいヘテロ環、

Y：単結合；あるいは、ハロゲン、OH、O-低級アルキル、$-NH_2$、-NH-低級アルキル及び-N(低級アルキル)$_2$から選択される１～５個の基で置換されていてもよい低級アルキレン、

R^1及びR^2：同一又は互いに異なって、H、置換基を有していてもよい低級アルキル又はO-低級アルキル。）

【００１０】

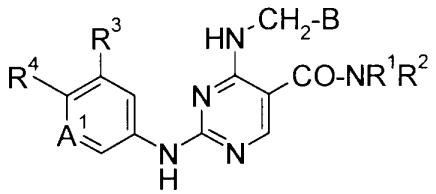
また、本発明によれば、ジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその塩を有効成分として含有する、Th2細胞の分化抑制剤が提供される。

また、本発明は、STAT6の活性化阻害剤若しくはTh2細胞の分化抑制剤製造のための、式（Ｉ）で示されるジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその塩の使用にも関する。更に、本発明は、有効量の式（Ｉ）で示されるジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその塩を、哺乳動物に投与することからなる、STAT6の活性化を阻害する方法若しくはTh2細胞の分化を抑制する方法にも関する。

【００１１】

更に、本発明は、上記式（Ｉ）の化合物に包含され、式（Ｉ）のR^4に１個以上の飽和ヘテロ環基を有することを特徴とする、下記式（Ia）で示される新規なジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその塩にも関する。

【化４】



(Ia)

（式中の記号は以下の意味を有する。

A^1：CR^5又はN、

R^5：-H、-低級アルキル、-O-低級アルキル、-ハロゲン、

R^3：-R^0、-ハロゲンで置換された低級アルキル、-ハロゲン、-OR^0、-S-低級アルキル、-CO-低級アルキル、-CO_2-低級アルキル、-低級アルキレン-OH、-飽和ヘテロ環、-X^b-ヘテロアリール、-X^b-飽和ヘテロ環、-X^b-ヘテロアリール、-低級アルキレン-$N(R^0)_2$、-SO_2-$N(R^0)$-低級アルキル又は-低級アルキレン-$N(R^0)$-CO_2-低級アルキレン-フェニル、

X^b：-低級アルキレン-、-O-低級アルキレン-、-S-低級アルキレン-、-SO-低級アルキレン-、-SO_2-低級アルキレン-、-$N(R^0)$-低級アルキレン-又は-低級アルキレン-CO-、

R^0：同一又は互いに異なって、H又は低級アルキル、

R^4：-X^a-飽和ヘテロ環、-低級アルキレン-飽和ヘテロ環、又は-低級アルケニレン-飽和ヘテロ環、

X^a：単結合、-O-、-CO-、-S-、-SO_2-、-N(R^0)-、-N(R^0)CO-、-N(R^0)SO_2-、-低級アルキレン-O-、-低級アルキレン-N(R^0)-、-低級アルキレン-N(R^0)CO-又は-低級アルキレン-N(R^0)SO_2-、-低級アルキレン-N(R^0)CO_2-、-N(CO-R^0)-、-N(SO_2-低級アルキル)-、-CON(R^0)-、-低級アルキレン-O-CO-、-低級アルケニレン-CO-、-低級アルケニレン-CON(R^0)-、-低級アルケニレン-CO_2-、-O-$(CH_2)_k$-シクロアルキレン-$(CH_2)_m$-、-N(R^0)-$(CH_2)_k$-シクロアルキレン-$(CH_2)_m$-、-CO-$(CH_2)_k$-シクロアルキレン-$(CH_2)_m$-、-CON(R^0)-$(CH_2)_k$-シクロアルキレン-$(CH_2)_m$-又は-N(R^0)CO-$(CH_2)_k$-シクロアルキレン-$(CH_2)_m$-、

k及びm：同一又は互いに異なって、０、１、２、３又は４、

ここに、R^3及びR^4における飽和ヘテロ環は、１～５個の、低級アルキル、ハロゲン、-OR^0、-S-低級アルキル、-S(O)-低級アルキル、-SO_2-低級アルキル、低級アルキレン-OR^0、-N(R^0)$_2$、-CO_2R^0、-CON(R^0)$_2$、CN、CHO、-SO_2N(R^0)$_2$、-N(R^0)-SO_2-低級アルキル、-N(R^0)-CO-N(R^0)$_2$、-N(R^0)-CO_2-低級アルキル、-N(R^0)-CO_2-シクロアルキル、-NH-C(=NH)-NH-低級アルキル、-NH-C(=N-CN)-NH-低級アルキル、飽和ヘテロ環(当該ヘテロ環は低級アルキル、OH及び低級アルキレン-OHから選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい)、ヘテロアリール、-低級アルキレン-NH-C(=NH)-NH_2、-O-フェニル、-CO-フェニル、-N(R^0)-CO-低級アルキル、-N(R^0)-CO-低級アルキレン-N(R^0)$_2$、-低級アルキレン-N(R^0)-CO-低級アルキレン-N(R^0)$_2$、-CO-N(R^0)-低級アルキレン-N(R^0)$_2$、-CO-低級アルキレン-N(R^0)$_2$、-CO-低級アルキレン-CO_2R^0、-低級アルキレン-N(R^0)$_2$、-低級アルキレン-CO_2R^0、-低級アルキレン-CO-N(R^0)$_2$、-低級アルキレン-N(R^0)-CO-低級アルキル、-低級アルキレン-N(R^0)-CO_2-低級アルキル、-低級アルキレン-N(R^0)-SO_2-低級アルキル、-低級アルキレン-ヘテロ環(当該ヘテロ環は低級アルキル、OH及び低級アルキレン-OHから選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい)、-低級アルキレン-O-低級アルキレン-フェニル、=N-O-R^0又はオキソで置換されていてもよく、フェニル及びシクロアルキルは、１～５個の、低級アルキル、OH、O-低級アルキル又はN(R^0)$_2$で置換されていてもよい、

また、R^3、R^4及X^aにおける低級アルキレンは、１～５個の、-OR^0、-CO_2R^0、-CON(R^0)$_2$、-N(R^0)$_2$、-N(R^0)COR^0又はヘテロ環で置換されていてもよい、

或いは、R^3及びR^4が一体となって、*-N(R^7)-$(CH_2)_2$-、*-$(CH_2)_2$-N(R^7)-、*-CH_2-N(R^7)-CH_2-、*-N(R^7)-$(CH_2)_3$-、*-$(CH_2)_3$-N(R^7)-、*-CH_2-N(R^7)-$(CH_2)_2$-、*-$(CH_2)_2$-N(R^7)-CH_2-、*-C(O)-N(R^7)-$(CH_2)_2$-、*-$(CH_2)_2$-N(R^7)-C(O)-、*-N(R^7)-CH=CH-、*-CH=CH-N(R^7)-、*-N=CH-CH=CH-、*-CH=N-CH=CH-、*-CH=CH-N=CH-、*-CH=CH-CH=N-、*-N=CH-CH=N-、*-CH=N-N=CH-、*-N(R^7)-N=CH-、*-CH=N-N(R^7)-、*-O-CH_2-O-、*-O-$(CH_2)_2$-O-、*-O-$(CH_2)_3$-O-、*-O-$(CH_2)_2$-N(R^7)-、*-$(CH_2)_2$-C(O)-、*-CH=CH-C(O)-O-又は*-N=C(CF_3)-NH-、ここに、*はR^3で示す位置への結合を示す、

R^7：-H、-低級アルキル、-CO-低級アルキル

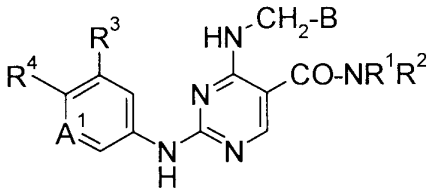
B：置換基を有していてもよいアリール、又は置換基を有していてもよいヘテロアリール、

R^1及びR^2：同一又は互いに異なって、H、置換基を有していてもよい低級アルキル又はO-低級アルキル。）

【００１２】

更に、本発明は、上記式（Ｉ）の化合物に包含され、式（Ｉ）のR^3に１個以上の飽和ヘテロ環基を有することを特徴とする、下記式（Ib）で示される新規なジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその製薬学的に許容される塩にも関する。

【化５】



(Ib)

（式中の記号は以下の意味を有する。
A^1：CR^5又はN、
R^5：-H、-低級アルキル、-O-低級アルキル、-ハロゲン、
R^3：-飽和ヘテロ環、又は-X^b-飽和ヘテロ環、
X^b：-低級アルキレン-、-O-、-N(R^0)-、-O-低級アルキレン-、-S-低級アルキレン-、-SO-低級アルキレン-、-SO_2-低級アルキレン-、-N(R^0)-低級アルキレン-又は-低級アルキレン-CO-、
R^0：同一又は互いに異なって、H又は低級アルキル、
R^4：-H、-ハロゲンで置換された低級アルキル、-OH、-NH-CHO、-CON(R^0)$_2$、-ハロゲンで置換された低級アルキレン-OH、-低級アルキレン-NH_2、-低級アルキレン-$NHCONH_2$、-低級アルキレン-CO_2H、-低級アルキレン-CO_2-低級アルキル、-低級アルキレン-CN、-CH(低級アルキレン-OH)$_2$又は-X^a-R^{4a}、
X^a：単結合、-O-、-CO-、-S-、-SO_2-、-N(R^0)-、-N(R^0)CO-、-N(R^0)SO_2-、-低級アルキレン-O-、-低級アルキレン-N(R^0)-、-低級アルキレン-N(R^0)CO-又は-低級アルキレン-N(R^0)SO_2-、-低級アルキレン-N(R^0)CO_2-、-N(CO-R^0)-、-N(SO_2-低級アルキル)-、-CON(R^0)-、-低級アルキレン-O-CO-、-低級アルケニレン-CO-、-低級アルケニレン-CON(R^0)-、-低級アルケニレン-CO_2-、-O-$(CH_2)_k$-シクロアルキレン-$(CH_2)_m$-、-N(R^0)-$(CH_2)_k$-シクロアルキレン-$(CH_2)_m$-、-CO-$(CH_2)_k$-シクロアルキレン-$(CH_2)_m$-、-CON(R^0)-$(CH_2)_k$-シクロアルキレン-$(CH_2)_m$-又は-N(R^0)CO-$(CH_2)_k$-シクロアルキレン-$(CH_2)_m$-、
k及びm：同一又は互いに異なって、０、１、２、３又は４、
R^{4a}：低級アルキル、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、低級アルキレン-フェニル、低級アルキレン-ヘテロアリール、低級アルキレン-OH、低級アルケニル、低級アルケニレン-フェニル又は低級アルケニレン-ヘテロアリール、
ここに、R^3及びR^{4a}における飽和ヘテロ環及びヘテロアリールは、１～５個の、低級アルキル、ハロゲン、-OR^0、-S-低級アルキル、-S(O)-低級アルキル、-SO_2-低級アルキル、低級アルキレン-OR^0、-N(R^0)$_2$、-CO_2R^0、-CON(R^0)$_2$、-CN、-CHO、-SO_2N(R^0)$_2$、-N(R^0)-SO_2-低級アルキル、-N(R^0)-CO-N(R^0)$_2$、-N(R^0)-CO_2-低級アルキル、-N(R^0)-CO_2-シクロアルキル、-NH-C(=NH)-NH-低級アルキル、-NH-C(=N-CN)-NH-低級アルキル、ヘテロ環(当該ヘテロ環は低級アルキル、OH及び低級アルキレン-OHから選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい)、-低級アルキレン-NH-C(=NH)-NH_2、-O-フェニル、-CO-フェニル、-N(R^0)-CO-低級アルキル、-N(R^0)-CO-低級アルキレン-N(R^0)$_2$、-低級アルキレン-N(R^0)-CO-低級アルキレン-N(R^0)$_2$、-CO-N(R^0)-低級アルキレン-N(R^0)$_2$、-CO-低級アルキレン-N(R^0)$_2$、-CO-低級アルキレン-CO_2R^0、-低級アルキレン-N(R^0)$_2$、-低級アルキレン-CO_2R^0、-低級アルキレン-CO-N(R^0)$_2$、-低級アルキレン-N(R^0)-CO-低級アルキル、-低級アルキレン-N(R^0)-CO_2-低級アルキル、-低級アルキレン-N(R^0)-SO_2-低級アルキル、-低級アルキレン-ヘテロ環(当該ヘテロ環は低級アルキル、OH及び低級アルキレン-OHから選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい)、-低級アルキレン-O-低級アルキレン-フェニル、=N-O-R^0又はオキソで置換されていてもよく、フェニル及びシクロアルキルは、１～５個の、低級アルキル、OH、O-低級アルキル又はN(R^0)$_2$で置換されていてもよい、
また、R^3、R^4、R^{4a}及X^aにおける低級アルキレンは、１～５個の、-OR^0、-CO_2R^0、-CON(R^0)$_2$、-N(R^0)$_2$、-N(R^0)COR^{0}又はヘテロ環で置換されていてもよい、
或いは、R^3及びR^4が一体となって、*-N(R^7)-$(CH_2)_2$-、*-$(CH_2)_2$-N(R^7)-、*-CH_2-N(R^7)-CH_2-、*-N(R^7)-$(CH_2)_3$-、*-$(CH_2)_3$-N(R^7)-、*-CH_2-N(R^7)-$(CH_2)_2$-、*-$(CH_2)_2$-N(R^7)-CH_2-

、*-C(O)-N(R^7)-(CH_2)$_2$-、*-(CH_2)$_2$-N(R^7)-C(O)-、*-N(R^7)-CH=CH-、*-CH=CH-N(R^7)-、*-N=CH-CH=CH-、*-CH=N-CH=CH-、*-CH=CH-N=CH-、*-CH=CH-CH=N-、*-N=CH-CH=N-、*-CH=N-N=CH-、*-N(R^7)-N=CH-、*-CH=N-N(R^7)-、*-O-CH_2-O-、*-O-(CH_2)$_2$-O-、*-O-(CH_2)$_3$-O-、*-O-(CH_2)$_2$-N(R^7)-、*-(CH_2)$_2$-C(O)-、*-CH=CH-C(O)-O-又は*-N=C(CF_3)-NH-、ここに、*はR^3で示す位置への結合を示す、

R^7：-H、-低級アルキル、-CO-低級アルキル

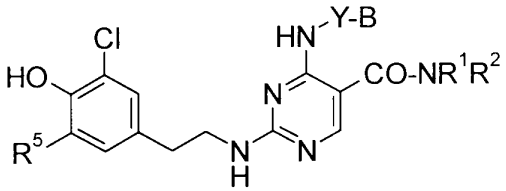
B：置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよいヘテロアリール、

R^1及びR^2：同一又は互いに異なって、H、置換基を有していてもよい低級アルキル又はO-低級アルキル。）

【００１３】

更に、本発明は、上記式（Ｉ）の化合物に包含され、２位アミノ基が(置換フェニル)エチルアミノ基である、下記式（Ic）で示される新規なジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその製薬学的に許容される塩にも関する。

【化６】



(Ic)

（式中の記号は以下の意味を有する。

R^5：-H又は-ハロゲン、

B：低級アルキル及びハロゲンから選択される１～３個の置換基を有していてもよいフェニル、

Y：単結合又は-CH_2-、

R^1及びR^2：同一又は互いに異なって、H又は置換基を有していてもよい低級アルキル。

更に、また、本発明は、上記式（Ia）、（Ib）又は（Ic）で示される新規なジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬、殊に、喘息やCOPD等の呼吸器疾患の予防・治療剤として有効な医薬組成物にも関する。

【発明の効果】

【００１４】

本発明の有効成分として有用な化合物（Ｉ）は、後記実施例でも確認している通り、STAT6活性化阻害活性に優れており、STAT6が関与する呼吸器疾患（喘息、COPD等）、アレルギー性疾患（鼻炎、皮膚炎等）の予防・治療剤として有用である。また、化合物（Ｉ）は、抗原受容体刺激による免疫細胞の活性化阻害に比しSTAT6活性化阻害活性が高く、その選択性が100倍以上の化合物もあることから、免疫抑制機能への作用が少ない、上記予防・治療剤として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【００１５】

以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書中、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「アルキレン」及び「アルケニレン」なる語は、直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖を意味する。「低級アルキル」は、好ましくはC_{1-6}のアルキル、より好ましくはC_{1-4}のアルキルであり、更に好ましくは、メチル、エチル、イソプロピル等のC_{1-3}アルキルである。「低級アルキレン」は、好ましくはC_{1-6}のアルキレンであり、より好ましくはC_{1-4}のアルキレン、更に好ましくはC_{1-2}のアルキレンである。「低級アルケニル」は、C_{2-6}のアルキルの任意の位置に１個以上の二重結合を有することを、「低級アルキニル」は、C_{2-6}のアルキル鎖の任意の位置に１個以上の三重結合を有することを、「低級アルケニレン」は、C_{2-6}のアルキレンの任意の位置に１個以上の二重結合を有することを意味する。

「ハロゲン」は、F、Cl、Br及びIを示し、好ましくは、F、Cl及びBrである。

「ハロゲンで置換された低級アルキル」とは、１個以上のハロゲンで置換された低級アルキルであり、好ましくは、１～５個のFを有するC_{1-2}のアルキルであり、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチルが挙げられる。「ハロゲンで置換された低級アルキレン」とは、１個以上のハロゲンで置換された低級アルキレンであり、好ましくは、１～６個のFを有するC_{1-3}のアルキレンである。

「アリール基」として、好ましくは炭素数６～１４個の単環乃至３環式アリール基である。更に好ましくは、フェニル及びナフチル基である。また、フェニル基に５～８員のシクロアルキル環が縮環し、例えばインダニル、テトラヒドロナフチル基等を形成していても良い。「シクロアルキル基」は、炭素数３～１２個のシクロアルキル基であり、架橋環やスピロ環を形成していてもよい。好ましくは炭素数３～１０個のシクロアルキル基であり、より好ましくはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル及びノルボルニルである。

「シクロアルキレン」とは、「シクロアルキル基」の任意の位置の水素原子を１個除去してなる二価基を意味し、例えば、シクロヘキサン-1,4-ジイル、シクロヘキサン-1,1-ジイル、シクロペンタン-1,1-ジイル等が挙げられる。

【００１６】

「飽和ヘテロ環」とは、O、S及びNから選択されるヘテロ原子を１～４個含有する４～８員の飽和単環ヘテロ環基、及び、該飽和ヘテロ環同士、又は該ヘテロ環がシクロアルキル環と縮環した二又は三環式ヘテロ環基を示す。環原子であるS又はNが酸化されオキシドやジオキシドを形成してもよく、架橋環やスピロ環を形成してもよい。好ましくは、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ホモピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソラニル、ホモモルホリニル等の飽和ヘテロ環、又は、2,5-ジアザビシクロ[2,2,1]ヘプチル、2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン等の架橋環が挙げられる。

「ヘテロアリール」とは、O、S及びNから選択されるヘテロ原子を１～４個含有する５又は６員の単環ヘテロアリール、及び、(i) ヘテロアリール同士、(ii) ヘテロアリールとシクロアルキル環、(iii) ヘテロアリールとベンゼン環、(iv) 飽和ヘテロ環とヘテロアリール又は(v) 飽和ヘテロ環とベンゼン環が縮環した二又は三環式ヘテロ環基を示す。環原子であるS又はNが酸化されオキシドやジオキシドを形成してもよく、また、架橋環やスピロ環を形成してもよい。好ましくは、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、クロマニル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、ピロリジニル等が挙げられる。

「ヘテロ環基」とは、前記「飽和ヘテロ環」及び「ヘテロアリール」並びにジヒドロピリジル、ジヒドロピロリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロイミダゾリル、テトラヒドロピリミジニル等の「一部不飽和化されたヘテロ環」を包含する。

【００１７】

「置換基を有していてもよい」とは、「置換されていない」、あるいは「同一又は異なる１～５個の置換基で置換された」ことを意味する。

「置換基を有していてもよいシクロアルキル」における置換基としては、これらの環の置換基として用いることができる基であり、好ましくは以下のG群から選択される基である。

G群：-低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、-アリール、-ヘテロ環及びオキソ。

「置換基を有していてもよいアリール」及び「置換基を有していてもよいヘテロ環」における置換基としては、これらの環の置換基として用いることができる基であり、好ましくは以下のP群から選択される基である。

P群：-Q群の基で置換されていてもよい低級アルキル、-ハロゲンで置換された低級アルキル、-ハロゲン、-OH、-CN、-O-(Q群の基で置換されていてもよい低級アルキル)、-O-ハロゲンで置換された低級アルキル、-S-低級アルキル、$-NH_2$、-NH-(Q群の基で置換されていてもよい低級アルキル)、-N(Q群の基で置換されていてもよい低級アルキル)$_2$、-CO-低級アルキル、-低級アルキレン-OH、-低級アルキレン-ヘテロ環、-低級アルキレン-フェニル、-ヘテロ環、-CO-ヘテロ環、-CHO、$-CO_2H$、$-CO_2$低級アルキル、-ニトロ、-SO-低級アルキル、$-SO_2$-低級アルキル及び-NHCO-(Q群の基で置換されていてもよい低級アルキル)。ここにヘテロ環及びフェニルは、-低級アルキル、-ハロゲン又は-OHで置換されていてもよい。

「置換基を有していてもよい低級アルキル」における置換基としては、これらの環の置換基として用いることができる基であり、好ましくは以下のQ群から選択される基である。

Q群：-OH、-O-低級アルキル、-S-低級アルキル、$-NH_2$、-NH-低級アルキル、-N(低級アルキル)$_2$、$-CO_2H$、$-CONH_2$、-アリール及び-ヘテロ環。ここにアリールは、-低級アルキル、-ハロゲン又は-OHで置換されていてもよく、ヘテロ環は、-低級アルキル、-OH又はオキソで置換されていてもよい。

【００１８】

本発明の有効成分として有用な化合物（Ｉ）における好ましい化合物は、式（Ia）、式（Ib）又は式（Ic）で示される化合物であり、別の好ましい態様としては、R^3及びR^4が一体となって、*-N(R^7)-$(CH_2)_2$-、*-$(CH_2)_2$-N(R^7)-、*-N(R^7)-$(CH_2)_3$-、*-$(CH_2)_3$-N(R^7)-、*-CH_2-N(R^7)-$(CH_2)_2$-又は*-$(CH_2)_2$-N(R^7)-CH_2-である。ここにR^7としては、好ましくは、H、メチル又はアセチルである。

【００１９】

化合物（Ia）の好ましい態様を以下に示す：

A^1として、好ましくは、CH、C-ハロゲン、C-(O-低級アルキル)又はNである。より好ましくは、CH、C-ハロゲン又はC-(O-低級アルキル)、更に好ましくは、CH又はC-ハロゲン、より更に好ましくは、CHである。

R^3として、好ましくは、-R^0、-ハロゲンで置換された低級アルキル、-ハロゲン、-OR^0、-飽和ヘテロ環、-低級アルキレン-ヘテロアリール又は-低級アルキレン-飽和ヘテロ環、より好ましくは、-H、-ハロゲン、-OH、-O-C_{1-3}アルキル又は-低級アルキレン-飽和ヘテロ環であり、更に好ましくは、-H、-Cl、-F又は-Brであり、ここに当該飽和ヘテロ環は、１～５個の低級アルキル、OH、O-低級アルキル又はオキソで置換されていてもよい。

R^4として、好ましくは-X^a-飽和ヘテロ環であり；

ここにX^aとしては、単結合、-O-、-CO-、-S-、$-SO_2$-、-N(R^0)-、-N(R^0)CO-、-低級アルキレン-O-、-低級アルキレン-N(R^0)-又は-低級アルキレン-N(R^0)CO-が好ましく、更に好ましくは単結合、-O-、-CO-、-S-、-N(R^0)-、-N(R^0)CO-又は-低級アルキレン-N(R^0)CO-である；

より好ましくは、-O-ピペリジル、-O-ピロリジル、-O-キヌクリジニル、-O-テトラヒドロフラニル、-O-テトラヒドロピラニル、-CO-モルホリニル、-CO-ピペリジル、-CO-ピペラジニル、-S-テトラヒドロフラニル、$-SO_2$-ピペリジル、$-SO_2$-ピペラジニル、-C_{1-4}アルキレン-N(Me)-ピペリジル、-C_{1-4}アルキレン-N(Me)-テトラヒドロピラニル、-C_{1-4}アルキレン-ピロリジル、-C_{1-4}アルキレン-ピペリジル、-C_{1-4}アルキレン-ピペラジニル、-C_{1-4}アルキレン-モルホリニル、-C_{1-4}アルキレン-チオモルホリニル、-O-C_{1-4}アルキレン-ピロリジル、-O-C_{1-4}アルキレン-ピペリジル、-O-C_{1-4}アルキレン-ピペラジニル、-O-C_{1-4}アルキレン-モルホリニル、-O-C_{1-4}アルキレン-チオモルホリニル、-ピペリジル、-モルホリニル、-チオモルホリニル、ホモモルホリニル、2,5-ジアザビシクロ[2,2,1]-ヘプチル、-ピペラジニル又は-ホモピペラジニルである。ここに、C_{1-4}アルキレンとしては、エチレン又はジメチルエチレンが特に好ましい。また、上記ピペリジル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルを含むヘテロ環は、低級アルキル、OH、O-低級アルキル、-CO-低級

アルキレン-N(低級アルキル)$_2$、低級アルキレン-NHCO-低級アルキレン-N(低級アルキル)$_2$、-低級アルキレン-N(低級アルキル)$_2$、低級アルキレン-CO_2H、-CO_2H、低級アルキレン-CO_2-低級アルキル、-CO_2-低級アルキル、低級アルキレン-$CONH_2$、-$CONH_2$、低級アルキレン-$HNCONH_2$、低級アルキレン-NH-SO_2低級アルキル、低級アルキレン-N(低級アルキル)-SO_2低級アルキル、-低級アルキレン-OH又はオキソで置換されていてもよい。

Bとして、好ましくは、フェニル、インドリル、インダゾリル、フリル又はチエニルであり、当該フェニル、インドリル、インダゾリル、フリル及びチエニルは前記P群から選択される置換基を有していてもよい。

R^1及びR^2として、好ましくは、R^1がH、且つR^2がH又は前記Q群から選択される置換基を有していてもよい低級アルキルであり、より好ましくはR^1及びR^2が共にHである。

従って、化合物（Ia）としては上記記載の好ましい基の組合せからなる化合物がより好ましい。

【００２０】

化合物（Ib）の好ましい態様を以下に示す：

A^1として、好ましくは、CH、C-ハロゲン、C-(O-低級アルキル)又はNである。より好ましくは、CH又はC-ハロゲン、より更に好ましくは、CHである。

R^3として、好ましくは、-飽和ヘテロ環、-O-飽和ヘテロ環、-N(R^0)-飽和ヘテロ環又は-低級アルキレン-飽和ヘテロ環、より好ましくは、-低級アルキレン-含窒素飽和ヘテロ環であり、ここに当該含窒素飽和ヘテロ環は、無置換又は１～５個の低級アルキル、OH、O-低級アルキル又はオキソで置換されていてもよい。

R^4として、好ましくは、-H、-OH、-NH-CHO、-CON(R^0)$_2$、-ハロゲンで置換された低級アルキレン-OH、-低級アルキレン-NH_2、-低級アルキレン-$NHCONH_2$、-低級アルキレン-CO_2H、-低級アルキレン-CO_2-低級アルキル、-低級アルキレン-CN又は-CH(低級アルキレン-OH)$_2$、或いは式-X^a-R^{4a}で示される基であり；

ここにX^aとしては、単結合、-O-、-CO-、-S-、-SO_2-、-N(R^0)-、-N(R^0)CO-、-低級アルキレン-O-、-低級アルキレン-N(R^0)-又は-低級アルキレン-N(R^0)CO-が好ましく、更に好ましくは単結合、-O-、-CO-、-N(R^0)-、-N(R^0)CO-又は-低級アルキレン-N(R^0)CO-である；

より好ましくは、-OH、-CON(R^0)$_2$、-ハロゲンで置換された低級アルキレン-OH、-低級アルキレン-CN又は-CH(低級アルキレン-OH)$_2$、或いは式-X^a-R^{4a}で示される基、更に好ましくは、-CH(低級アルキレン-OH)$_2$又は式-X^a-R^{4a}で示される基であり、より更に好ましくは、-OH、-C_{1-4}アルキレン-OH、-$CH_2N(Me)_2$、-C_{1-4}アルキレン-N(Me)-C_{5-6}シクロアルキル又は-CH(CH_2OH)$_2$である。ここに、C_{1-4}アルキレンとしては、エチレン又はジメチルエチレンが特に好ましい。また、上記シクロアルキルは、低級アルキル、OH、O-低級アルキル又は-N(低級アルキル)$_2$で置換されていてもよい。

Bとして、好ましくは、フェニル、インドリル、インダゾリル、フリル又はチエニルであり、当該フェニル、インドリル、インダゾリル、フリル及びチエニルは前記P群から選択される置換基を有していてもよい。

R^1及びR^2として、好ましくは、R^1がH、且つR^2がH又は前記Q群から選択される置換基を有していてもよい低級アルキルであり、より好ましくはR^1及びR^2が共にHである。

従って、化合物（Ib）としては上記記載の好ましい基の組合せからなる化合物がより好ましい。

【００２１】

化合物（Ic）の好ましい態様を以下に示す：

R^5として、好ましくは、-H、-Cl、-F又は-Brであり、より好ましくは-H又は-Clである。

Bとして、好ましくは、H、ハロゲンで置換されたC_{1-6}アルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいシクロアルキル、又は置換基を有していてもよいヘテロ環であり、より好ましくは、フェニル、C_{3-8}シクロアルキル、インドリル、インダゾリル、フリル、チエニル、アダマンチル、ノルボルニル又はテトラヒドロフラニルで

あり、当該フェニル、インドリル、インダゾリル、フリル及びチエニルは前記P群から選択される置換基を有していてもよく、C_3-C_8シクロアルキルは前記G群から選択される置換基を有していてもよい。

Yとして、好ましくは、単結合、あるいは、OH又はO-C_{1-2}アルキルで置換されていてもよい低級アルキレン基であり、より好ましくは、単結合又はC_{1-6}アルキレン基である。更に好ましくは、単結合、メチレン、メチルメチレン又はエチレンである。あるいは、BがHの場合、Y-Bとして好ましくは、2-プロピル、2-メチルプロピル、tert-ブチル、2,2-ジメチルプロピル又は3-メチルブチルである。

R^1及びR^2として、好ましくは、R^1がH、且つR^2がH又は前記Q群から選択される置換基を有していてもよい低級アルキルであり、より好ましくはR^1及びR^2が共にHである。

従って、化合物（Ic）としては上記記載の好ましい基の組合せからなる化合物がより好ましい。

【００２２】

化合物（Ｉ）における特に好ましい化合物は以下の化合物である：4-ベンジルアミノ-2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、4-[(2,6-ジフルオロベンジル)アミノ]-2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、4-[(2,5-ジフルオロベンジル)アミノ]-2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、4-[(2-メトキシベンジル)アミノ]-2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、4-[(2-フルオロ-6-メトキシベンジル)アミノ]-2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、2-({4-[(1-メチルピペリジン-3-イル)オキシ]フェニル}アミノ)-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、2-{[4-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルオキシ)フェニル]アミノ}-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、2-[(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-7-イル)アミノ]-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、2-({4-[4-(2-アミノ-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、2-{[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]アミノ}-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、2-{[4-(β-D-グルコピラノシルオキシ)フェニル]アミノ}-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、4-ベンジルアミノ-2-{[2-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド、4-ベンジルアミノ-2-{[2-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド、2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]-4-[(2-チエニルメチル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、4-{[(3-クロロ-2-チエニル)メチル]アミノ}-2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド及び2-{[3-(2-モルホリン-4-イルエチル)フェニル]アミノ}-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド。

【００２３】

本発明の有効成分として有用な化合物（Ｉ）並びに新規化合物（Ia）、（Ib）及び（Ic）（以下、「化合物（Ｉ）」）は、置換基の種類によっては幾何異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物をも包含する。また、化合物（Ｉ）は不斉炭素原子を有する場合があり、不斉炭素原子に基づく異性体が存在しうる。本発明にはこれら光学異性体の混合物や単離されたものを包含する。また、本発明には、化合物（Ｉ）を放射性同位元素でラベル化した化合物も包含する。

化合物（Ｉ）は、酸付加塩又は置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容され得る塩である限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グル

タミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。さらに、本発明は、化合物（Ｉ）及びその製薬学的に許容される塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

また、本発明の化合物には、薬理学的に許容されるプロドラッグも含まれる。薬理学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で本発明のNH_2、OH、CO_2H等に変換できる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985)や「医薬品の開発」（廣川書店、1990年）第７巻　分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

【００２４】

（製造法）

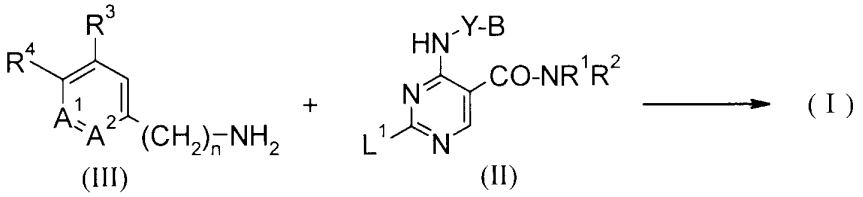
化合物（Ｉ）及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基で保護、又は当該官能基に容易に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等であり、それらの保護基としては例えばグリーン（T. W. Greene）及びウッツ（P. G. M. Wuts）著、「Protective Groups in Organic Synthesis（第3版、1999年）」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去、あるいは所望の基に転化することにより、所望の化合物を得ることができる。また、化合物（Ｉ）のプロドラッグは上記保護基と同様、原料乃至中間体の段階で特定の基を導入、あるいは得られた化合物（Ｉ）を用い反応を行うことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、カルバマート化、脱水等、当業者により公知の方法を適用することにより行うことができる。

以下本発明化合物の代表的な製造法を式（Ｉ）の化合物について説明するが、式（Ia）、（Ib）及び（Ic）の化合物も同様にして製造できる。

【００２５】

製法Ａ　置換反応（１）

【化７】



（式中、L^1は脱離基を示す。以下同様。）

本製法はピリミジン化合物（II）とアミン化合物（III）とを反応させ、化合物（Ｉ）を得る方法である。ここで、L^1の脱離基としては、例えばハロゲン原子、メチルスルファニル、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ、メチルスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

反応は無溶媒中若しくはベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドン（NMP）、酢酸エチル、アセトニトリル等反応に不活性な溶媒中、化合物（II）と（III）を等モル乃至一方を過剰量用い、室温乃至加熱還流下に行うことができる。反応温度は化合物に応じて適宜設定できる。化合物によっては、有機塩基（好ましくは、ジイソプロピルエチルアミン、N-メ

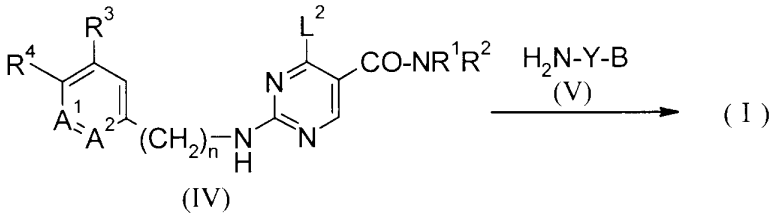
チルモルホリン、ピリジン又は4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン）又は金属塩基（好ましくは、炭酸カリウム又は水酸化ナトリウム）の存在下に行うのが有利な場合がある。また、化合物によっては、酸性条件下（4M 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液、4M 塩化水素/酢酸エチル溶液等の存在下）や、フッ化物イオン（フッ化カリウム、フッ化セシウム、テトラブチルアンモニウムフロリド等）の存在下に行うのが有利な場合がある。

尚、化合物（Ｉ）が１級または２級のアミノ基を有する場合には、原料である化合物（II）や化合物（III）のアミノ基を予め保護基で保護しておき、当該置換反応を実施後、保護基を除去することにより製造できる。保護基としては前述の「Protective Groups in Organic Synthesis」に記載の保護基を適宜選択することができる。

【００２６】

製法Ｂ　置換反応（２）

【化８】



(IV)

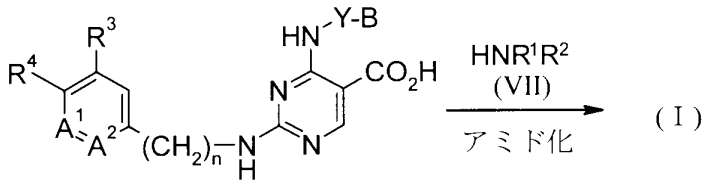
（式中、L^2は脱離基を示す。以下同様。）

本製法はピリミジン化合物（IV）とアミン化合物（V）を反応させ、化合物（Ｉ）を得る方法であり、上記製法Ａに記載の方法と同様にして製造できる。ここで、脱離基L^2は、前記脱離基L^1と同様の基が使用できる。

【００２７】

製法Ｃ　アミド化反応

【化９】



(VI)

本製法はカルボン酸誘導体（VI）のカルボキシル基をアミド化し、化合物（Ｉ）を得る方法である。

本反応においてカルボン酸誘導体（VI）は、遊離カルボン酸又はその反応性誘導体を用いることができ、当該反応性誘導体としては酸ハロゲン化物（酸クロリド、酸ブロミド等）、酸無水物（クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸ベンジル、クロロ炭酸フェニル、p-トルエンスルホン酸、イソ吉草酸等との反応で得られる混合酸無水物、或いは対称酸無水物）、活性エステル（ニトロ基あるいはフッ素原子などの電子吸引基で置換していてもよいフェノール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）、N-ヒドロキシスクシンイミド（HONSu）等を用いて調製できるエステル）、低級アルキルエステル、酸アジド等が挙げられる。これらの反応性誘導体は常法により製造することができる。

遊離カルボン酸を用いる場合には、縮合剤（N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド(WSC)、1,1'-カルボニルビスイミダゾール(CDI)、N,N'-ジスクシンイミジルカルボナート、Bop試薬(Aldrich、米国)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート(TBTU)、ジフェニルリン酸アジド(DPPA)、オキシ塩化リン、三塩化リン、トリフェニルホスフィン／N-ブロモスクシンイミド等）、場合によっては、更に添加剤（例えば、HONSu、HOBt等）を用いるのが好ましい。

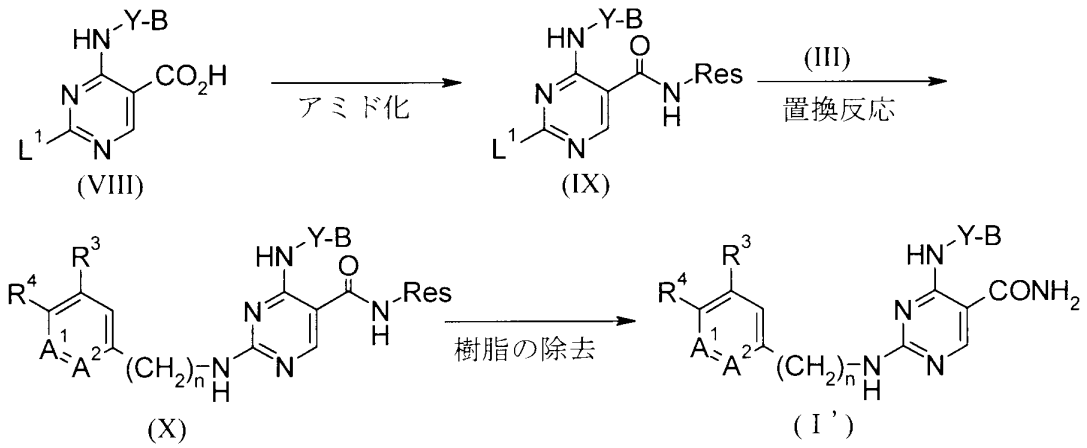
反応はカルボン酸誘導体（VI）とアミン（VII）とを等モルあるいは一方を過剰量用い

て、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、DMF、DMA、NMP、酢酸エチル又はアセトニトリル等の不活性溶媒中、冷却下～加熱下、好ましくは、－20℃～60℃で行う。反応性誘導体の種類によっては、塩基（好ましくは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン等）の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ピリジンは溶媒を兼ねることもできる。

【００２８】

製法Ｄ　固相合成

【化１０】



（式中、Resは固相合成用樹脂を示す。以下同様。）

本製法は固相合成法により製造する方法であり、以下の３工程よりなる。

（１）樹脂への固定（アミド化）

カルボン酸化合物（VIII）とアミノ末端を有する固相合成用樹脂（例えば、アミノ（メチル）樹脂、Rinkアミド樹脂等）とを上記製法Ｃと同様にして縮合する。

（２）置換反応

アミン化合物（III）を用い、製法Ａと同様にして置換反応を行い製造する。

（３）樹脂の除去

化合物（X）より樹脂を脱離させることにより化合物（Ｉ'）を製造する。反応は、無溶媒若しくは芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、DMF、DMA、NMP、ピリジン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、酢酸エチル、アセトニトリル等の反応に不活性な溶媒中、塩酸、臭化水素酸等の鉱酸又はトリフルオロ酢酸等の有機酸で処理することにより行う。ジフルオロエタノール、トリエチルシラン、トリイソプロピルシラン又は（チオ）アニソール等の添加剤の存在下に行うのが有利な場合がある。

【００２９】

製法Ｅ　その他の製法

種々の官能基、例えばアミド基、ウレイド基、アルキルアミノ基等を有する本発明化合物は、対応するアミノ基等を有する本発明化合物等を原料とし、当業者に自明の方法又は公知の製造法、或いはその変法を適用することによっても製造することができる。例えば以下の反応が適用できる。

Ｅ－１：アミド化

種々のカルボン酸化合物やその反応性誘導体を、アミノ基を有する本発明化合物と反応させることにより、種々のアミド化合物を製造することができる。反応は前記製法Ｃの方法が適用できる。また、カルボン酸化合物の代わりに、種々のスルホン酸誘導体（スルホン酸ハライドやスルホン酸無水物等の反応性誘導体が好ましい）を使用することで、種々のスルホンアミド誘導体を製造することができる。

Ｅ－２：ウレア化

シアン酸ナトリウム、シアン酸カリウム等のシアン酸誘導体、イソシアナート誘導体、

尿素、シアノゲンブロミド等のウレア化剤を、無溶媒中若しくは芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、水、DMF、DMA、NMP、ピリジン、DMSO、酢酸エチル、アセトニトリル等反応に不活性な溶媒中、アミノ基を有する本発明化合物と反応させることにより製造することができる。これらの溶媒は単独で、又は２種以上混合して用いられる。酢酸、塩酸等の酸や水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。反応は冷却下から加熱還流下行うことができ、反応温度は化合物により適宜設定できる。

Ｅ－３：アルキル化（１）

アミノ基を有する化合物を、種々のアルキル化剤（例えば、アルキルハライドやアルキルスルホン酸エステル等）と常法により反応させることで、アルキル基を導入することができる。また、一級アミンより二級アミンを製造する場合、一旦、トリフルオロアセチルアミノ体とし、アルキル化後、加水分解する方法（Tetrahedron Letters，1978，4987等）が適用できる。

【００３０】

Ｅ－４：アルキル化（２）

アミノ基を有する化合物を、種々のカルボニル化合物と還元的アルキル化の反応に付すことにより、アルキル化体を製造することができる。反応は、例えば日本化学会編「実験化学講座（丸善）」（第４版、２０巻、１９９２年、３００）等に記載の方法が適用できる。

Ｅ－５：酸化

三級アミノ基やピリジン等の含窒素芳香環を有する化合物を、種々の酸化剤で処理することにより、オキシド体を得ることができる。反応は、例えば日本化学会編「実験化学講座（丸善）」（第４版、２３巻、１９９１年、２７１）等に記載の方法が適用できる。

Ｅ－６：還元

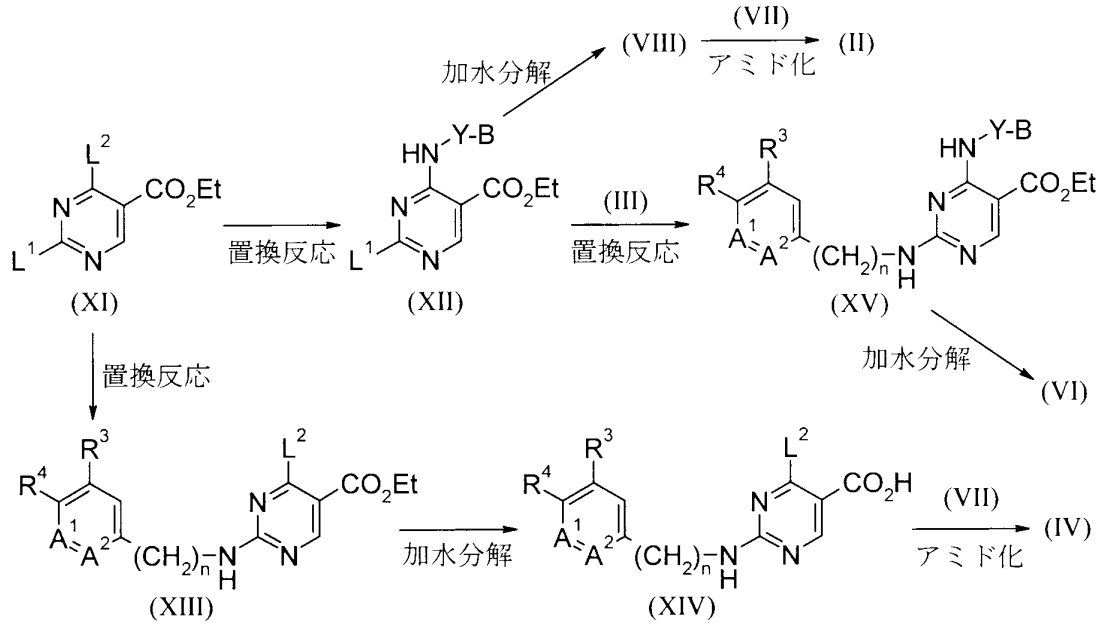
オキシドアミノ基を有する化合物を、還元的処理（例えば亜硫酸水素ナトリウム等との反応）を行うことで、アミノ基を有する化合物を製造することができる。

【００３１】

製法Ｆ　原料化合物の製法

化合物（Ｉ）の製造に使用する原料化合物は、例えば下記合成経路図に示される公知の反応を用いて常法により製造できる。

【化１１】



上記式中、置換反応は前記製法Ａ又はＢと同様にして、アミド化は前記製法Ｃと同様にしてそれぞれ行うことができる。加水分解は、前記「Protective Groups in Organic Syn

thesis」に記載のカルボキシル基の脱保護の条件が適用でき、エチルエステルに代わり、他のアルキルエステルやベンジルエステル等も使用できる。

【００３２】

上記各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩あるいは水和物など各種の溶媒和物として単離、精製することができる。塩は通常の造塩処理に付すことにより製造できる。

単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行うことができる。

各種異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。例えば、光学異性体は一般的な光学分割法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学異性体は、適当な光学活性な原料化合物より製造することもできる。

【００３３】

化合物（Ｉ）又はその塩の１種又は２種以上を有効成分として含有する製剤は通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮剤、経鼻剤あるいは吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常、経口投与の場合、成人１日当たり0.001 mg/kg乃至100 mg/kg程度であり、これを１回で、あるいは２～４回に分けて投与する。また、静脈投与される場合は、通常、成人１回当たり0.0001 mg/kg乃至10 mg/kgの範囲で１日に１回乃至複数回投与される。また、経鼻投与の場合、通常、成人１回当たり0.0001 mg/kg乃至10 mg/kgの範囲で１日に１回乃至複数回投与される。また、吸入の場合は、通常、成人１回当たり0.0001 mg/kg乃至1 mg/kgの範囲で１日に１回乃至複数回投与される。

【００３４】

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な溶剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な溶剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁化剤のような補助剤、甘味剤、矯味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

【００３５】

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤を含む。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用することもできる。

吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体、半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば、ラクトースや澱粉のような賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方され

た混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

【実施例】

【００３６】

以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。原料化合物の製法を参考例に示す。また式（Ｉ）には包含されるが式（Ia）、（Ib）又は（Ic）に包含されない化合物の製造法を製造例に示す。

参考例及び後記表中以下の略号を用いる。Rex：参考例番号、Pre：製造例番号、Ex：実施例番号、Cmpd：化合物番号、Str：構造式、Syn：製造法（数字は同様に製造した実施例又は製造例番号を示す）、Me：メチル、Et：エチル、Pr：1-プロピル、iPr：2-プロピル、Bu：ブチル、tBu：tert-ブチル、Boc：tBu-O-CO-、Ac：アセチル、Ms：Me-SO_2-、Ph：フェニル、Bn：ベンジル、Bz：ベンゾイル、cPr：シクロプロピル、cBu：シクロブチル、cPen：シクロペンチル、cHex：シクロヘキシル、cHep：シクロヘプチル、cOct：シクロオクチル、2Ad：2-アダマンチル、2Py：2-ピリジル、3Py：3-ピリジル、4Py：4-ピリジル、3Qui：3-キノリル、Dat：物理化学的データ（F：FAB-MS(M+H)$^+$；FN：FAB-MS(M-H)$^-$；ESI：ESI-MS(M+H)$^+$；EI：EI-MS(M+H)$^+$；NMR1：DMSO-d_6中の^{1}H NMRにおける特徴的なピークのδ(ppm)；NMR2：$CDCl_3$中の^{1}H NMRにおける特徴的なピークのδ(ppm)；MP：融点(℃)；Sal：塩（無記載：フリー体；HCl：塩酸塩；数字は酸成分の比率を示し、例えば、2HClは二塩酸塩を意味する。））をそれぞれ示す。また、置換基の前の数字は置換位置を示し、数字が複数個あるものは複数の置換を示す。例えば2-MeO-Phは2-メトキシフェニルを、2,4-F_2-Phは2,4-ジフルオロフェニルを示す。

【００３７】

参考例１

4-(2-アミノエチル)アニリンをTHF中、ジtert-ブチルジカーボネートと反応して得られたBoc体を、ジクロロメタン中、WSC塩酸塩存在下、ギ酸と反応させ、ホルミルアミノフェニル体を得た。更に、酢酸エチル中、4 M塩化水素/酢酸エチル溶液で処理し、4-(2-アミノエチル)フェニルホルムアミド塩酸塩を得た。F：165。

参考例２

3-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル)アニリンをTHF中、水素化リチウムアルミニウムで処理し、3-(2-モルホリン-4-イルエチル)アニリンを得た。F：207。

参考例３

4-ニトロベンジルブロミド及び2-(モルホリン-4-イル)エチルアミンをDMF中、炭酸カリウム存在下反応させて得た化合物を、1,4-ジオキサン中、ジtert-ブチルジカーボネートと反応させ、Boc体を得た。更に、メタノール中、10%パラジウム/炭素存在下、接触還元して、tert-ブチル 4-アミノベンジル(2-モルホリン-4-イルエチル)カーバメートを得た。F：336。

参考例４

2-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸のトルエン溶液に、トリエチルアミン存在下、DPPAと室温下、次いで加熱下反応させ、更にtert-ブタノールと加熱下反応して、Boc体(F：366)を得た。得られた化合物を参考例３に示す接触還元と同様にして、tert-ブチル 1-(4-アミノフェニル)エチルカーバメイトを得た。NMR1：1.23 (3H, d, J=8.8Hz), 1.35 (9H, s), 6.48 (2H, d, J=8.4Hz)。

参考例５

4-(4-ニトロフェニル)ブタン酸とピペリジンを、DMF中、WSC塩酸塩及びHOBtを用いて反応させ、次いで、参考例３に示す接触還元と同様にしてニトロ基を還元後、参考例２と同様にして還元して得られた化合物を、4 M塩化水素/酢酸エチル溶液で造塩して、4-(4-ピペリジン-1-イルブチル)アニリン2塩酸塩を得た。F：233。

【００３８】
参考例６
N-(4-ニトロフェニル)モルホリン-4-カルボキサミドを、DMF中、水素化ナトリウム及びヨウ化メチルと反応させN-メチル化し、得られた化合物を参考例３に示す接触還元と同様に処理して、N-(4-アミノフェニル)-N-メチルモルホリン-4-カルボキサミドを得た。F：236。
参考例７及び８
4-フルオロニトロベンゼンと2,6-ジメチルモルホリンを、DMF中、ジイソプロピルエチルアミン存在下反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによりcis及びtrans体を分離・精製し、それぞれを参考例３に示す接触還元と同様に処理して、cis-4-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)アニリン（参考例７；F：207）及びtrans-4-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)アニリン（参考例８；F：207）を得た。
参考例９
2-フルオロ-4-ニトロトルエンとパラホルムアルデヒドを、DMSO中、ナトリウムメトキシド存在下反応させて得られた化合物を、更に、参考例３に示す接触還元と同様に処理して、3-フルオロ-4-(2-ヒドロキシエチル)アニリンを得た。F：156。
参考例１０
3,4,5-トリフルオロ安息香酸を濃硫酸存在下エタノールと反応させ、次いでDMF溶液中、モルホリンと反応させ、3,5-ジフルオロ-(4-モルホリン-4-イル)安息香酸エチルエステル(EI(M^+)：271)を得た。更に、メタノール中、1M水酸化ナトリウム水溶液で加水分解後、トルエン中、トリエチルアミン存在下、DPPAと室温下反応後、加熱し、更にtert-ブタノールと加熱下反応させて、Boc体（F：315)を得た。更に4M塩化水素/酢酸エチル溶液で処理し、3,5-ジフルオロ-4-(モルホリン-4-イル)アニリン塩酸塩を得た。F:215。
【００３９】
参考例１１
WO99/31073号公報に記載の方法に準じて合成した2-クロロ-4-{[3-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルと2-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン塩酸塩を、NMP中、ジイソプロピルエチルアミン存在下、８０～９０℃で反応させ、得られた化合物をメタノール-THF混合溶液中、1M水酸化ナトリウム水溶液と加熱下反応して、2-{[2-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}-4-{[3-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボン酸を得た。F：463。
参考例１２
2,4-ジクロロピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルを、THF中、-10℃で、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド存在下、ナトリウムチオメチレートと反応させ、次いでNMP中、ジイソプロピルエチルアミン存在下、70℃でチラミン塩酸塩と反応させた。得られた化合物をメタノール中、1M水酸化ナトリウム水溶液で加水分解後、NMP中、WSC塩酸塩及びHOBt存在下、アンモニア水で処理しカルボキサミド体とし、更に、NMP中、m-クロロ過安息香酸と反応させ、2-{[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}-4-(メチルスルフィニル)ピリミジン-5-カルボキサミドを得た。F：321。
参考例１３
2-クロロ-4-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルを、NMP中、4M塩化水素/ジオキサン存在下、90℃で4-(モルホリン-4-イル)アニリン反応させ、更に、参考例１２の加水分解以降と同様に処理して、4-(メチルスルフィニル)-2-{[4-(4-オキシドモルホリン-4-イル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミドを得た。F：378。
参考例１４
4-クロロ-2-メチルチオピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルとベンジルアミンをアセトニトリル中、ジイソプロピルエチルアミン存在下反応させ、更に、参考例１２の加水分解以降と同様に処理して、4-ベンジルアミノ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-5-カルボンキサミドを得た。F：307。

参考例１５
WO99/31073号公報参考例６の方法と同様にして、2-(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-4-{[3-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミドを合成した。F：392。
【００４０】
参考例１６
2,4-ジクロロピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル及びm-トルイジンをアセトニトリル中、ジイソプロピルアミン存在下反応させ、2-クロロ-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルを得た。該エステル体をTHF中、1M水酸化ナトリウム水溶液で加水分解して得たカルボン酸体を、ジクロロメタン中、触媒量のDMF存在下、塩化オキザリルと反応後、アンモニア水と氷の混合物で処理して、2-クロロ-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミドを得た。F：263。
参考例１７
2-クロロ-N-メチル-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミドtert-ブチル (4-アミノフェニル)メチルカーバメイトを用い、後記製造例８と同様にして、2-{[4-(アミノメチル)フェニル]アミノ}-N-メチル-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミドを得た。F：363。
参考例１８
2-ベンジルオキシ-6-フルオロベンズアミドを参考例２と同様に還元し、2-ベンジルオキシ-6-フルオロベンジルアミンを得た。F：232。
参考例１９
1-[2-(4-ニトロフェノキシ)エチル]モルホリンを参考例３と同様に接触還元した後、4M塩化水素/酢酸エチルで処理し、4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)アニリン ２塩酸塩を得た。F：223。
参考例２０
1-(4-ニトロフェニル)ピロリジン-3-オール及び塩化メタンスルホニルを、THF中、トリエチルアミン存在下反応させた。得られた化合物とシアン化ナトリウムを1-メチル-2-ピロリドン中、加熱下反応した。得られた化合物を参考例３に示す接触還元と同様に処理して、1-(4-アミノフェニル)ピロリジン-3-カルボニトリルを得た。NMR2：1.48(9H,s), 3.12-3.19(2H,m), 6.46-6.50(2H,m)。
【００４１】
参考例２１
1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン及びN,N-ジメチルグリシン塩酸塩を、1-メチル-2-ピロリドン中、トリエチルアミン存在下、WSC塩酸塩及びHOBtを用いて反応させた。得られた化合物を参考例３に示す接触還元と同様に処理して、1-[4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-ジメチルアミノエタノンを得た。NMR2：2.30(6H, s), 3.74-3.76(4H, m), 6.64-6.68(2H, m)。
参考例２２
2-[1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル]エタノール及び塩化メタンスルホニルをTHF中、トリエチルアミン存在下反応させた。得られた化合物とモルホリンを1-メチル-2-ピロリドン中、加熱下反応した。得られた化合物を参考例３に示す接触還元と同様に処理して、4-[4-(2-モルホリン-4-イルエチル)ピペリジン-1-イル]アニリンを得た。NMR2($CDCl_3$): 3.21-3.45(4H, m), 3.71-3.80(4H, m), 6.63-6.66(2H, m)。
参考例２３
6-(4-ニトロフェニル)モルホリン-3-オンを参考例６に示すN-メチル化と同様に処理し、得られた化合物を参考例３に示す接触還元と同様に処理し6-(4-アミノフェニル)-N-メチルモルホリン-3-オンを得た。F：207。
参考例２４
6-(4-アミノフェニル)-N-メチルモルホリン-3-オンを参考例２に示す還元と同様に処理し、更に、酢酸エチル中、4M塩化水素/酢酸エチル溶液で処理し、4-(4-メチルモルホリン

-2-イル)フェニルアミン 2塩酸塩を得た。F：193。
参考例２５
(R)-5-フェニルモルホリン-3-オンを濃硫酸中、硝酸と反応して得られた(R)-5-(4-ニトロフェニル)モルホリン-3-オン（F：223）を参考例３に示す接触還元と同様に処理し、(R)-5-(4-アミノフェニル)モルホリン-3-オンを得た。F：193。
【００４２】
参考例２６
4-フルオロニトロベンゼン及びピペリジン-４-オン塩酸塩をTHF中、炭酸カリウム存在下反応させた。得られた化合物をTHF中、水素化ナトリウム及びジエチルホスホノ酢酸エチルと反応させた。得られた化合物を参考例３に示す接触還元と同様に処理して、[1-(4-アミノフェニル)ピペリジン-4-イル]酢酸 エチルエステルを得た。NMR2：1.27(3H, t, J=7.2Hz), 2.33(2H, d, J=7.2Hz), 6.66-6.89(2H, m)。
参考例２７
(R)-5-(4-ニトロフェニル)モルホリン-3-オンをTHF中、ボラン・THFで処理し、得られた化合物をジクロロメタン中、ジtert-ブチルジカーボネートと反応してBoc体（F：309）を得、次いで参考例３に示す接触還元と同様に処理し(R)-3-(4-アミノフェニル)モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た。F：279。
参考例２８
2-[1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル]エタノール及び塩化メタンスルホニルをTHF中、トリエチルアミン存在下反応させた。得られた化合物とフタルイミドカリウムを、1-メチル-2-ピロリドン中、ヨウ化カリウム存在下、加熱下反応した。得られた化合物をヒドラジン１水和物とクロロホルム-メタノール中反応させた。得られた化合物とジtert-ブチルジカルボネートをTHF中反応させた。得られた化合物と参考例３に示す接触還元と同様に処理して、{2-[1-(4-アミノフェニル)-ピペリジン-4-イル]エチル}-カルバミン酸 tert-ブチルを得た。FN：318。
参考例２９
1-(4-ニトロフェニル)ピペラジンとN-(３-ブロモプロピル)フタルイミドを1-メチル-2-ピロリドン中、炭酸カリウム存在下、加熱下反応した。得られた化合物をヒドラジン１水和物とTHF中反応させた。得られた化合物とジtert-ブチルジカルボネートをTHF中反応させた。得られた化合物と参考例３に示す接触還元と同様に処理して、{3-[4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル}カルバミン酸 tert-ブチルを得た。F：335。
参考例３０
1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン及び4-ブロモブタン酸エチルを1-メチル-2-ピロリドン中、炭酸カリウム存在下、加熱下反応した。得られた化合物と参考例３に示す接触還元と同様に処理して、4-[4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-イル]ブタン酸エチルを得た。F：264。
【００４３】
参考例３１
4-フルオロニトロベンゼン及びモルホリン-3-カルボン酸 エチルエステルをDMSO中、ジイソプロピルエチルアミン存在下100℃で反応後、得られた化合物を参考例３に示す接触還元と同様に処理し、4-(4-アミノフェニル)モルホリン-3-カルボン酸 エチルエステルを得た。ESI：251。
参考例３２
1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン及び4-ブロモブチロニトリルを1-メチル-2-ピロリドン中、炭酸カリウム存在下、加熱下反応した。得られた化合物をポリ燐酸と加熱下反応し、次いで参考例３に示す接触還元と同様に処理して、4-[4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-イル]ブタナミドを得た。F：263。
参考例３３
4-フルオロニトロベンゼン及び1-メチルピロリジン-3-オールを1-メチルピロリドン中、水素化ナトリウム存在下、反応させた。得られた化合物を参考例３と同様に接触還元し

、4-(1-メチルピロリジン-3-イル)オキソアニリンを得た。F：193。
参考例３４
1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン及びN-(３-ブロモプロピル)フタルイミドを1-メチル-2-ピロリドン中、炭酸カリウム存在下、加熱下反応した。得られた化合物をヒドラジン１水和物とTHF中反応させた。得られた化合物をトリメチルシリルイソニアネートとTHF中反応させ、次いで参考例３と同様の接触還元と同様に処理して{3-[4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル}ウレアを得た。FN：276。
参考例３５
3-フルオロニトロベンゼン及び2-モルホリン-4-イルエチルアミンを加え、得られた化合物を参考例３に示す接触還元と同様に処理し、更に、酢酸エチル中、4M塩化水素/酢酸エチル溶液で処理し3-[N-(2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ]アニリン 塩酸塩を得た。F：222。
【００４４】
参考例３６
2-モルホリン-4-イル-5-ニトロフェノール及び4-(2-クロロエチル)モルホリンをDMF中、炭酸カリウム存在下反応後、得られた化合物を参考例３に示す接触還元と同様に処理し、更に、酢酸エチル中、4M塩化水素/酢酸エチル溶液で処理し4-モルホリン-4-イル-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)アニリン塩酸塩を得た。F：308。
参考例３７
6-ヒドロキシ-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オンをジクロロメタン中、2,6-ルチジン及びジメチルアミノピリジン存在下、無水トリフルオロメタンスルホン酸と反応させ、得られた化合物をメタノール、DMF、トリエチルアミン、酢酸パラジウム及び1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン混合物中、一酸化炭素ガスを導入させ、メチルエステル体（F：220）を得た。更に、メタノール中、1M水酸化ナトリウム水溶液で加水分解後、トルエン中、トリエチルアミン存在下、DPPAと室温下反応後、加熱し、更にtert-ブタノールと加熱下反応させて、Boc体(F：277)を得た。更に、4M塩化水素/酢酸エチル溶液で処理し、6-アミノ-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン 塩酸塩を得た。EI：176。
参考例３８
2-メチル-2H-イソキノリン-1-オンをエタノール中、パラジウム炭素存在下、水素雰囲気下で接触還元した。得られた化合物と濃硝酸を濃硫酸中反応させた。得られた化合物を参考例３に示す接触還元と同様に処理して、7-アミノ-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オンを得た。NMR2：2.88(2H, t, J=6.8Hz), 3.13(3H, s), 6.95(1H, d, J=8.0Hz)。
参考例３９
2-メトキシ-5-メチルベンズアミドを参考例２に示す還元と同様に処理し、更に4M塩化水素/酢酸エチル溶液で処理し、2-メトキシ-5-メチルベンジルアミン塩酸塩を得た。F：152。
参考例４０
2-フルオロ-5-ホルミルベンゾニトリルをTHF中、水素化ホウ素ナトリウムとジメチル硫酸で処理し、5-ヒドロキシメチル-2-フルオロベンジルアミンを得た。F：156。
【００４５】
参考例４１
2,6-ジメトキシベンジルアミンを48%臭化水素酸で処理し、2,6-ジヒドロキシベンジルアミン臭化水素酸塩を得た。F：140。
参考例４２
3-フルオロベンゾニトリルをN-メチルエタノールアミンで加熱処理し、3-(N-2-ヒドロキシエチル-N-メチルアミノ)ベンゾニトリルを得た(F：177)。このベンゾニトリルを参考例２と同様に処理し、3-(N-2-ヒドロキシエチル-N-メチルアミノ)ベンジルアミンを得た。F：181。

参考例４３
4-ニトロ桂皮酸及び1-メチルピペリジンを参考例５に示すアミド化と同様に縮合した後、エタノール中、亜鉛末及び塩化カルシウムを用いてニトロ基を還元して、4-[(1E)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-プロペン-1-イルアニリンを得た。ESI：246。
参考例４４
1-Boc-ピペラジン及び4-ニトロベンゾイルクロライドをDMF中トリエチルアミン存在下反応させた後、参考例３に示す接触還元と同様にしてニトロ基を還元してtert-ブチル 4-(4-アミノベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートを得た。ESI：307。
参考例４５
1-Boc-ピペラジン及び4-ニトロベンゼンスルホニルクロライドをDMF中トリエチルアミン存在下反応させた後、参考例３に示す接触還元と同様にしてニトロ基を還元してtert-ブチル 4-[(4-アミノフェニル)スルホニル]ピペラジン-1-カルボキシレートを得た。FN：340。
【００４６】
参考例４６
4-ヨードニトロベンゼン及びtert-ブチル 5-オキソ-[1,4]ジアゼパン-1-カルボキシレートを1,2-ジクロロベンゼン中、銅粉及び炭酸カリウム存在下反応させた後、エタノール中、亜鉛末及び塩化カルシウムを用いてニトロ基を還元して、ベンジル 4-(4-アミノフェニル)-5-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートを得た。ESI：340。
参考例４７
tert-ブチル 4-[(4-ニトロフェニル)アセチル]ピペラジン-1-カルボキシレート及びブロモ酢酸メチルをDMF中、水素化ナトリウム存在下反応させた後、参考例３に示す接触還元と同様にしてニトロ基を還元し、次いで水素化リチウムアルミニウムで処理した後、参考例1と同様に造塩し、3-(4-アミノフェニル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ブタン-1-オール３塩酸塩を得た。ESI：264。
参考例４８
1-[(4-ニトロフェニル)アセチル]ピペリジンを参考例４７と同様に、ブロモ酢酸メチルでアルキル化した後、メタノール中、1M水酸化ナトリウム水溶液で加水分解し、次いで参考例５と同様の方法で、1-メチルピペラジンと縮合し、1-メチル-4-[3-(4-ニトロフェニル)-4-オキソ-4-ピペリジン-1-イルブタノイル]ピペラジンを得た(ESI：389)。このピペラジン化合物を、参考例３に示す接触還元と同様にしてニトロ基を還元し、次いで水素化リチウムアルミニウムで処理し、4-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(ピペリジン-1-イルメチル)プロピル]アニリンを得た。ESI：331。
【００４７】
また、参考例２と同様にして参考例４９～５１の化合物を、参考例３と同様にして参考例５２及び５３の化合物を、参考例３に示す接触還元と同様にして参考例５４及び５５の化合物を、参考例７と同様にして参考例５６～７７の化合物を、参考例９と同様にして参考例７８の化合物を、参考例１１と同様にして参考例７９～８６の化合物を、参考例１２と同様にして参考例８７の化合物を、参考例１３と同様にして参考例８８の化合物を、参考例１４と同様にして参考例８９の化合物を、参考例１６と同様にして参考例９０～１０３の化合物を、参考例１９と同様にして参考例１０４及び１０５の化合物を、参考例２３と同様にして参考例１０６及び１０７の化合物を、参考例２５と同様にして参考例１０８の化合物を、参考例２７と同様にして参考例１０９の化合物を、参考例３２と同様にして参考例１１０の化合物を、参考例３３と同様にして参考例１１１の化合物を、参考例３５と同様にして参考例１１２の化合物を、参考例３９と同様にして参考例１１３及び１１４の化合物を、参考例４０と同様にして参考例１１５～１１８の化合物を、参考例４２と同様にして参考例１１９の化合物をそれぞれ得た。参考例４９～１１９の化合物の構造及び物理化学的データを表１～５に示す。
【００４８】
実施例１

4-ベンジルアミノ-2-メチルスルホニルピリミジン-5-カルボキサミド 750 mgのNMP 8 ml溶液に、2-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン塩酸塩 765 mgとジイソプロピルエチルアミン 1.07 mlを加え、110℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール：アンモニア水)で精製して得た粗結晶を再結晶（メタノール-酢酸エチル）して、4-ベンジルアミノ-2-{[2-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 280 mgを無色結晶として得た。

実施例２

40%メチルアミン水溶液 1.32 g、ジイソプロピルエチルアミン 2.53 ml及びTHF 10 mlの混合物に、2-クロロ-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボニルクロライド 4.0 gのジクロロメタン 30 ml溶液を-50℃で加え、30分間攪拌した。この反応物を1M塩酸30 mlと氷の混合物に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去して得た5-カルボキサミド体 3.30 gの800 mgを用い、NMP 8 ml溶液とし、4-(2-アミノエチル)-2,6-ジクロロフェノール 1.05 g及びジイソプロピルエチルアミン 1.26 mlを加え、80℃で終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール)で精製後、再結晶（メタノール-THF）して、2-{[2-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}-N-メチル-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 265 mgを無色結晶として得た。

【００４９】

実施例３

4-モルホリノアニリン 352 mgのNMP 5 ml溶液に、4 M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 0.95 ml及び4-ベンジルアミノ-2-クロロピリミジン-5-カルボキサミド 400 mgを加え、90℃で３時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、析出物をろ取した。濾取した固体に飽和重曹水を加え、THF-酢酸エチルの混合液で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣にメタノールを加えて結晶化後、再結晶（メタノール-THF）して、4-ベンジルアミノ-2-{[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 264 mgを無色結晶として得た。

実施例４

4-ベンジルアミノ-2-{[4-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 397 mgのDMA 5 ml溶液に-7℃で、mCPBA 429 mgを徐々に加え、30分間攪拌した。反応液を濃縮後、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：アンモニア水)で精製し、更に再結晶（メタノール-酢酸エチル）して、4-ベンジルアミノ-2-({4-[(1-オキシドピペリジル-1-イル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 228 mgを無色結晶として得た。

【００５０】

実施例５

tert-ブチル 4-(4-{[5-(アミノカルボニル)-4-(ベンジルアミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ}フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート 738 mgの1,4-ジオキサン 10 ml溶液に4M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 2.77 mlと水 3 mlを加え、90℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水で希釈し、飽和重曹水を加え、酢酸エチル-THF混合液で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、得られた固体を再結晶（THF-エタノール）して、4-ベンジルアミノ-2-{[4-(ピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 413 mgを象牙色結晶として得た。

実施例６

4-ベンジルアミノ-2-{[4-(ピペリジン-4-イルオキソ)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 564 mgのDMF 7 ml溶液に35%ホルマリン水溶液 175 mgとトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 452 mgを加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール：ア

ンモニア水)で精製し、更に再結晶（THF-メタノール）して、4-ベンジルアミノ-2-{[4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキソ)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 273 mgを無色結晶として得た。

【００５１】

実施例７

製造例１３と同様にして合成した4-[(2-ベンジルオキシ-6-フルオロベンジル)アミノ]-2-[(4-モルホリノ-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド290 mgのTHF-メタノール(2:1) 20 ml混合溶液に10%パラジウム炭素50 mgを加え、水素雰囲気下1時間攪拌した。反応液を濾過後、10%パラジウム炭素100 mgを加え水素雰囲気下6時間攪拌した。反応液を濾過後、溶媒を留去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）で精製した。得られた粗結晶を再結晶（THF-メタノール）して、4-[(2-ヒドロキシ-6-フルオロベンジル)アミノ]-2-[(4-モルホリノ-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 117 mgを無色結晶として得た。

実施例８

4-(2-アミノベンジル)アミノ-2-{[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド304 mgのピリジン 5 ml溶液に、氷冷下、無水酢酸 0.1 mlを加え、室温で３０分間攪拌した。反応液を水で希釈後、析出物をろ取した。濾取した固体を洗浄（メタノール-THF）して、4-(2-アセチルアミノベンジル)アミノ-2-{[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 285 mgを無色固体として得た。

【００５２】

実施例９

1-(4-{[5-(アミノカルボニル)-4-(ベンジルアミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ}フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル 750 mgのTHF-メタノール(1：1) 15 ml溶液に1M水酸化ナトリウム水溶液3 mlを加え60℃で1時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、1M塩酸3 mlを加え析出した固体を濾取し、水及びメタノールで洗浄した。得られた固体をTHF-メタノール混合溶媒から再結晶して、1-(4-{[5-(アミノカルボニル)-4-(ベンジルアミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ}フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸 361 mgを無色固体として得た。

実施例１０

4-ベンジルアミノ-2-{[4-(2-アミノメチルモルホリン-4-イル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 300 mg、トリエチルアミン0.25 ml及びDMF 5 ml混合物に、氷冷下、メタンスルホニルクロリド 0.05 mlを加え、室温で攪拌した。反応液を濃縮後、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)で精製した。得られた粗結晶をメタノール-THFの混合液に溶解し、4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 0.5 mlを加え、析出した結晶をろ取し、更に再結晶（エタノール-水）して、4-ベンジルアミノ-2-{[4-(2-{[(メチルスルホニル)アミノ]メチル}モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 塩酸塩 285 mgを無色固体として得た。

【００５３】

実施例１１

4-ベンジルアミノ-2-[(4-ピペラジン-1-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド400 mgの1-メチル-２-ピロリドン 5 ml溶液にブロモ酢酸エチル0.12 ml、炭酸カリウム 200 mgを加え室温で30分間攪拌した。反応液に水を加え、有機層を酢酸エチル-THF混合溶媒で抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣をメタノールで洗浄して、[4-(4-{[5-(アミノカルボニル)-4-(ベンジルアミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ}フェニル)ピペラジン-1-イル]酢酸エチルを淡褐色固体として得た。

実施例１２

4-ベンジルアミノ-2-{[4-(2-N-メチル-N-トリフルオロアセチルアミノメチルモルホリン-4-イル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド680 mgのTHF 5 ml-メタノール 5 ml溶液に、炭酸カリウム518 mgと水4 mlを加え室温で攪拌した。反応液に酢酸エチルを

加え、水洗後、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(クロロホルム-メタノール-アンモニア水)で精製し、粗結晶500 mgを得た。この粗結晶120 mgをメタノール-THFの混合液に溶解し、4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 0.3 mlを加え、析出した結晶をろ取し、更に再結晶（エタノール-水）して、4-ベンジルアミノ-2-[(4-{2-[(メチルアミノ)メチル]モルホリン-4-イル}フェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド２塩酸塩 110 mgを薄緑色固体として得た。

【００５４】

実施例１３

(2-{1-[4-(4-ベンジルアミノ-5-カルボニルピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ピペリジン-4-イル}エチル)カルバミン酸 tert-ブチル 780 mgにトリフルオロ酢酸10 mlを加え室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣に1M水酸化ナトリウムを加え、析出した固体を濾取した。固体をクロロホルム-メタノールに溶解し飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られた残渣をクロロホルム-メタノールに溶解し4M塩化水素/ジオキサン溶液を加えた。溶媒を留去し得られた残渣をTHF-メタノール-水より再結晶して、2-({4-[4-(2-アミノエチル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-4-(ベンジルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 3塩酸塩 215 mgを無色固体として得た。

実施例１４

4-(ベンジルアミノ)-2-{[4-(β-D-アセチルグルコピラノシロキシ)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 80 mgのメタノール 5 ml溶液にナトリウムメトキシドを加え室温で終夜攪拌した。反応液にイオン交換樹脂(Dowex 50WX8-100)を加えろ過後、濃縮して、得られた結晶をメタノールで洗浄して、4-(ベンジルアミノ)-2-{[4-(β-D-グルコピラノシロキシ)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 22 mgを淡茶色結晶として得た。

【００５５】

実施例１５

2-{[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ}-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 800 mgの1-メチル-２-ピロリドン 10 ml溶液にヨウ化メチル0.12 mlと炭酸カリウム300 mgを加え、室温で1時間攪拌後、60℃で30分間攪拌した。ヨウ化メチル0.1 mlを加えさらに30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え酢酸エチル-THF混合溶媒で抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去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(クロロホルム-メタノール-アンモニア水)で精製し、さらにエタノールで再結晶して、2-({4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]フェニル}アミノ)-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 197 mgを無色結晶として得た。

【００５６】

製造例１

2-(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 600 mgのNMP 6 ml溶液に2-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 538 mg及びジイソプロピルエチルアミン 0.72 mlを加え、80℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、得られた残渣を再結晶（エタノール-THF）して、2-{[2-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 200 mgを無色結晶として得た。

製造例２

2-クロロ-4-[(3-エチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 533 mgのNMP 6 ml溶液に2-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン塩酸塩 624 mg及びジイソプロピルエチルアミン 0.87 mlを加え、80℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、得られ

た残渣を再結晶（メタノール-THF）して、2-{[2-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}-4-[(3-エチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 460 mgを無色結晶として得た。

【００５７】

製造例３

2-{[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}-4-(メチルスルフィニル)ピリミジン-5-カルボキサミド 800 mgのNMP 8 ml溶液に、シクロヘキシルアミン 372 mgとジイソプロピルエチルアミン 0.87 mlを加え、100℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール)で精製して得た粗結晶を再結晶（メタノール-酢酸エチル）して、2-{[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}-4-シクロヘキシルアミノピリミジン-5-カルボキサミド 547 mgを無色結晶として得た。

製造例４

2-{[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸 352 mgのDMF 4 ml溶液にWSC塩酸塩223 mg、HOBt 157 mg及び2-ジメチルアミノエチルアミン 103 mgを加え、室温下、終夜攪拌した。反応液を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール：アンモニア水)で精製後、再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）して、N-(2-ジメチルアミノエチル)-2-{[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 291 mgを無色結晶として得た。

【００５８】

製造例５

WO99/31073公報実施例8記載の方法で製造した2-{[4-(アミノメチル)フェニル]アミノ}-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド2塩酸塩 500 mgのNMP 10 ml溶液にトリエチルアミン 0.53 ml及び無水酢酸 0.12 mlを加え、室温下で終夜攪拌した。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で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣にメタノールを加えて粉砕、洗浄して、2-({4-[(アセチルアミノ)メチル]フェニル}アミノ)-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 270 mgを淡黄色固体として得た。

製造例６

2-{[4-(アミノメチル)フェニル]アミノ}-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド2塩酸塩 500 mgの酢酸 20 ml-THF 10 mlの混合液に室温下シアン酸カリウム 5.76 gを６回に分けて加え6時間攪拌した。反応液を濃縮後、水に注ぎ、析出した固体をろ取し、アセトニトリルで洗浄した。得られた固体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)で精製して、4-[(3-メチルフェニル)アミノ]-2-[(4-ウレイドメチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 150 mgを淡黄色固体として得た。

【００５９】

製造例７

2-{[4-(アミノメチル)フェニル]アミノ}-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド2塩酸塩 1.0 gのNMP 10 ml溶液にトリエチルアミン 0.83 mlを加え、氷冷下、トリフルオロ酢酸無水物 0.4 mlを加え、室温下、2時間攪拌した。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、溶媒を留去し、残渣をクロロホルム-ヘキサンより結晶化させてトリフルオロアセチルアミノ体 660 mgを得た。トリフルオロアセチルアミノ体 640 mgのDMF 7 ml溶液に炭酸カリウム 400 mg及びヨードメタン 0.11 mlを加え、室温下、終夜攪拌した。反応液を水で希釈後酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール)で精製し、N-メチル体280 mgを得た。N-メチル体160

mgのメタノール5 ml-THF 5 ml混合溶液に濃アンモニア水2 mlを加え、室温下、終夜攪拌した。反応液を水で希釈後酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた固体を再結晶（メタノール-水）して、2-({4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}アミノ)-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 100 mgを無色結晶として得た。

製造例８

2-クロロ-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 1.0 g、tert-ブチル 4-アミノベンジル(2-モルホリン-4-イルエチル)カーバメイト 1.6 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.33 ml及びNMP 10 ml混合物を、130℃で終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール)で精製して得た化合物 780 mg中の 750 mgを用い、メタノール 75 ml及び6 M塩酸 30 ml混合液中、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、得られた結晶をメタノールで洗浄し、4-[(3-メチルフェニル)アミノ]-2-[(4-{[(2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ]メチル}フェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド3塩酸塩 510 mgを無色結晶として得た。

【００６０】

製造例９

2-{[4-(アミノメチル)フェニル]アミノ}-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド2塩酸塩 685 mgのDMF 7 ml溶液にトリエチルアミン 0.45 ml、35%ホルマリン水溶液 420 mg及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 1.09 gを加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えた後濃縮し、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：アンモニア水)で精製し粗結晶を得た。これをメタノール-酢酸エチルの混合液に溶解し、4 M塩化水素/酢酸エチル溶液 1 mlを加え、析出した結晶をろ取し、更に再結晶（メタノール-水）して、2-({4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}アミノ)-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド2塩酸塩 164 mgを無色結晶として得た。

製造例１０

2-クロロ-4-{(3-メチルフェニル)アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 2.0 g、4-アミノフェネチルアルコール 1.25 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.99 ml及びNMP 10 mlの混合物を、110℃で終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水及び酢酸エチルを加え、析出した固体をろ取し、再結晶（メタノール）して、2-{[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ}-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン5-カルボキサミド 560 mgを淡黄色結晶として得た。

【００６１】

製造例１１

4-ベンジルアミノ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-5-カルボキサミド 300 mgのNMP 5 ml溶液に、p-アニシジン 122 mgとフッ化カリウム 58 mgを加え、90-100℃で21時間攪拌した。その間フッ化カリウム 58 mgを３回加えた。反応液を室温まで冷却後、水で希釈し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール)で精製後、再結晶（メタノール-THF）して、4-ベンジルアミノ-2-[(4-メトキシフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 82 mgを無色結晶として得た。

製造例１２

4-シクロヘキシルアミノ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-5-カルボキサミド 303 mgのNMP 6 ml溶液に、1M フッ化n-テトラブチルアンモニウム/THF溶液 1.05 mlを加え、90℃で1時間攪拌した。次いで、4-モルホリノアニリン 200 mg及び4 M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 2.77 mlを加え、90℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水で希釈し、飽和重曹水を加え、酢酸エチル-THF混合液で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール)で精製して、4-シクロヘキシルアミノ-2-[(4-モルホリノフェニル)アミノ]ピリ

ミジン-5-カルボキサミド 54 mgを薄茶色固体として得た。

【００６２】

製造例１３

4-メチルスルフィニル-2-({4-[(N-オキシドモルホリン-4-イル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 450 mg、イソプロピルアミン0.29 ml、ジイソプロピルエチルアミン0.24 ml及びDMA 5 ml混合物を、80℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、5%亜硫酸水素ナトリウム水溶液 8 mlを加え、1時間攪拌した。反応液に濃アンモニア水0.5 mlを加えpHを9とし、水で希釈後クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール：アンモニア水)で精製して得た薄茶色油状物を酢酸エチルから結晶化して、2-{[4-(モルホリノメチル)フェニル]アミノ}4-(2-プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 50 mgを無色結晶として得た。

製造例１４

4-メチルスルフィニル-2-({4-[(N-オキシドモルホリン-4-イル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 11.7 mgのクロロホルム 1 ml溶液にシクロプロピルアミン 5.1 mg及びジイソプロピルエチルアミン 5.8 mgを加え、90℃で15時間攪拌した。反応液に亜硫酸水素ナトリウム 50 mgの水 1 ml溶液を加え、室温で4時間攪拌した。アンモニア水 0.1 mlを加え、クロロホルム 2 mlで抽出した。溶媒を減圧留去して、HPLC（Wakosil-II 5C18AR、0.1% HCOOH-H_2O/MeOH=7/3～0/10）で分取して、4-シクロプロピルアミノ-2-(4-モルホリン-4-イルメチルフェニルアミノ)-ピリミジン-5-カルボキサミド 2.6 mgを得た。

【００６３】

製造例１５

4-ベンジルアミノ-2-クロロピリミジン-5-カルボキサミド 7.9 mg及びアニリン 3.7 mgのTHF 1 ml溶液を90℃で20時間攪拌した後、PS-トシルクロライド(Argonaut Technologies社製、2.44 mmol/g) 60 mgを加え室温で3時間攪拌した。反応液に飽和重曹水 2 mlを加え、クロロホルム 2 mlで抽出した。溶媒を減圧留去して、4-ベンジルアミノ-2-フェニルアミノピリミジン-5-カルボキサミド 6.6 mgを得た。

製造例１６～５７

2-{[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}-4-(メチルスルフィニル)ピリミジン-5-カルボキサミド 960 mgをn-ブタノール 100 mlに溶解し、試験管96本に 1.0 mlずつ加えた。対応するアミン化合物のDMF 1.0 M溶液を50μlずつ加え、100℃で10時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得た粗成生物をメタノール500μlに溶解し、MSの同時測定により分子量をトリガーとしたHPLC分取により精製し、製造例１６～５７の化合物を得た。

【００６４】

製造例５８～７３

ピリミジンの４位に種々の置換アミノ基を有する2-クロロ-4-(置換アミノ)ピリミジン-5-カルボン酸に、ピペラジン処理によりFmoc保護基を除去しアミノ体としたRink Amide AM樹脂及びジクロロメタンとDMFの混合溶媒を加え、更にジイソプロピルカルボジイミドを加え、室温で５時間攪拌した。樹脂を濾取し、ジクロロメタン、DMF、THF、メタノールで順次洗浄した。もう一度、同じ一連の洗浄を繰り返し、最後にジエチルエーテルで洗浄した。減圧下、樹脂を乾燥し、アミド部の窒素原子を介し樹脂に付着した種々の2-クロロ-4-(置換アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド（樹脂）を得た。得られた樹脂 100 mg（40μM相当）ずつを合成機（島津製作所SY-2000）の反応容器のウエル２穴へそれぞれ加えた。さらにチラミン塩酸塩又は2-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン塩酸塩のNMP 0.5 M溶液1.0 ml、及びジイソプロピルエチルアミンのNMP 2.5 M溶液200μlを各ウエルに加え、100℃で12時間振盪させた。反応液を濾去後、DMF（２回）、ジクロロメタン、DMF、THF、メタノール及びTHFで順次それぞれの樹脂を洗浄した。樹脂を40%トリフルオロ酢酸のジクロロメタン溶液 4 mlと混合し、室温で５分間振盪させた。それぞれの樹脂を濾去し、反応液を集めた。溶媒を減圧下留去して、製造例５８～７３の各化合物を得た

。化合物の純度が50%以下のサンプルはMSの同時測定により分子量をトリガーとしたHPLC分取により精製を行った。

【００６５】

製造例７４～９３

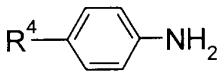
2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ]-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸 1.09 gをDMF 200 mlに溶解し、2.0 mlずつ試験管96本へ分注した。各試験管に1.0 M HOBt／DMF溶液 35μl及びPS-カルボジイミド樹脂(アルゴノート社製)（1.0-1.5 mmol/g） 70 mgを加えた。更に、目的化合物に対応するアミン化合物のDMF 1.0 M溶液25μlずつを加え、室温で終夜振盪させた。PS-トリスアミン樹脂（3-5 mmol/g） 70 mgを加え、室温で3時間攪拌し、未反応の2-{2-[(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸とHOBtをPS-トリスアミン樹脂に結合させた。樹脂を濾去し、溶媒を減圧下留去して、製造例７４～９３の化合物を得た。

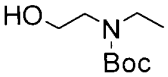
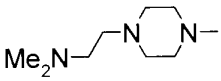
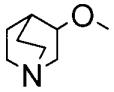
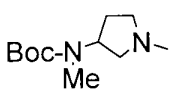
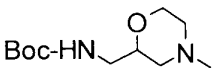
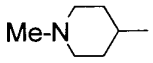
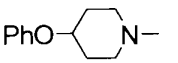
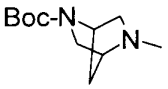
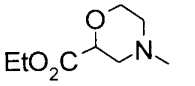
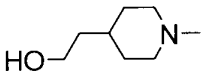
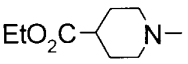
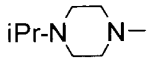
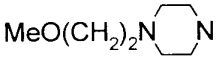
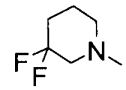
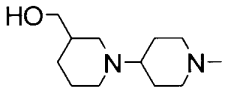
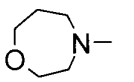
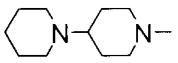
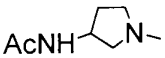
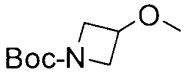
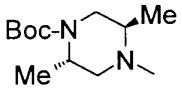
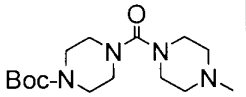
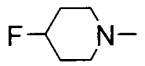
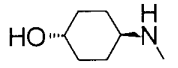
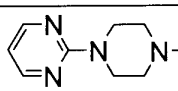
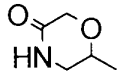
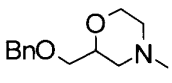
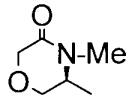
上記実施例又は製造例の方法と同様にして、後記表６～２０に示す実施例１６～２５８及び製造例９４～２７５の化合物をそれぞれ得た。実施例１～２５８及び製造例１～２７５の化合物の構造及び物理化学的データを表６～２０に示す。

また、表２１～２５に本発明の別の化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例に記載の方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより、容易に合成することができる。

【００６６】

表１



Rex	R^4	Dat	Rex	R^4	Dat
52		F: 267	66		NMR2:2.27(6H,s), 3.05-3.08 (4H, m), 3.63-6.67(2H,m)
53		F: 219	67		NMR2:1.48(9H,s), 3.12-3.19 (2H, m), 6.46-6.50 (2H,m)
54		F: 191	68		F:338
55		F: 191	69		F: 269 Sal: HCl
56		F: 290	70		F: 250
57		NMR2: 2.55-2.61(2H, m), 3.72-3.75(2H,m) 6.62-6.66(2H,m)	71		NMR2: 1.26 (3H, t, J=7.2Hz),3.40-3.48 (4H,m),6.62-6.66(2H, m)
58		F: 220	72		F: 236
59		F: 213 Sal: HCl	73		ESI: 290
60		F: 193 Sal: 2HCl	74		ESI: 260
61		F:220	75		EI: 265
62		F: 306	76		ESI: 390
63		F: 195 Sal: HCl	77		ESI: 207
64		F: 256 Sal:HCl	104		EI:193 Sal:HCl
65		ESI:299	106		F: 207

【００６７】

（表１　続き）

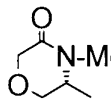
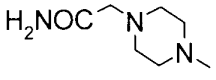
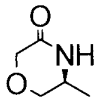
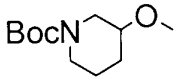
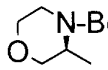
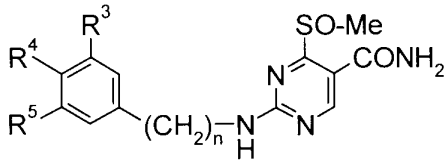
107		F: 207	110		NMR1:2.89(2H, s),2.92-2.95(4H,m) 6.47-6.50 (2H,m)
108		F: 193	111		NMR2:1.46(9H, s), 4.05-4.08 (1H, m), 6.67-6.79(2H, m)
109		F: 279			

表２



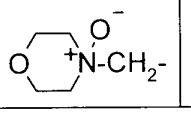
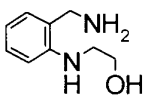
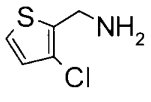
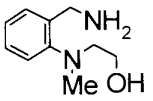
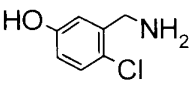
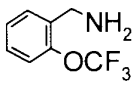
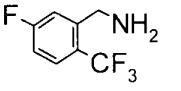
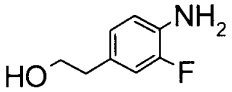
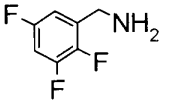
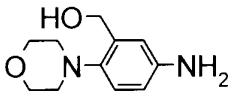
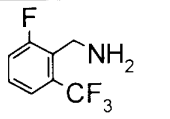
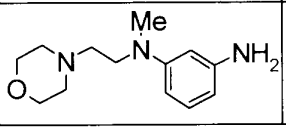
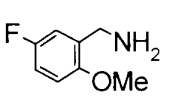
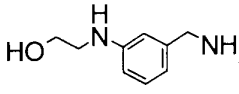
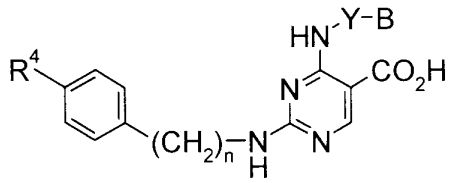
Rex	R^3	R^4	R^5	n	Dat
87	Cl	HO	Cl	2	F: 389
88	H		H	0	F: 392

表３

Rex	Str	Dat	Rex	Str	Dat
49		F:167	113		F:148 Sal HCl
50		F:181	114		F:158
51		F:192 Sal HCl	115		F:194 Sal HCl
78		F: 156	116		F:162 Sal HCl
105		F: 209 Sal HCl	117		F:194 Sal HCl
112		EI: 236 Sal HCl	118		F:156 Sal HCl
			119		F:167

【００６８】

表４



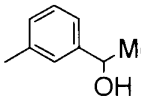
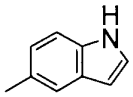
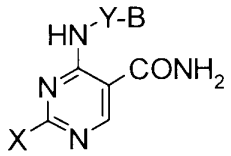
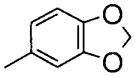
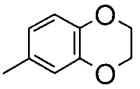
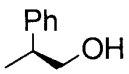
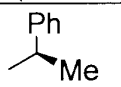
Rex	R^4	n	Y-B	Dat
79	HO	2	3-Me-Ph	F: 365
80	$HOCH_2CH_2$	0		F: 395
81	$HOCH_2CH_2$	0		FN: 388
82	$HOCH_2CH_2$	0	2,6-F_2-Ph	F: 387
83	$HOCH_2CH_2$	0	3,5-F_2-Ph	F: 387
84	$HOCH_2CH_2$	0	2,5-F_2-Ph	F: 387
85	$HOCH_2CH_2$	0	3,4-F_2-Ph	NMR: 2.69(2H, t, J=7.1Hz), 7.32-7.44(2H, m), 8.70(1H, s)
86	$HOCH_2CH_2$	0	2,4-F_2-Ph	NMR: 2.67(2H, t, J=7.1Hz), 7.07-7.09(4H, m), 8.69(1H, s)

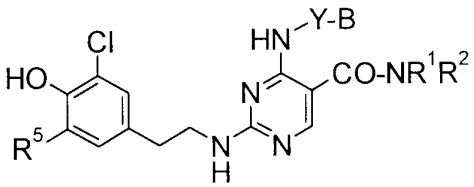
表５



Rex	Y-B	X	Dat	Rex	Y-B	X	Dat
89	cHex	$MeSO_2$	F: 299	97	3-Et-Ph	Cl	F: 277
90	3-CN-Ph	Cl	F: 274	98	3-F_3C-Ph	Cl	F: 317
91		Cl	F: 293	99		Cl	FN: 305
92	Bn	Cl	F: 263	100	-CH_2-(2-F-Ph)	Cl	F: 281
93	-CH_2-(2,6-F_2-Ph)	Cl	F: 299	101	-CH_2-(2,5-F_2-Ph)	Cl	F: 299
94		Cl	F: 293	102		Cl	F: 277
95	-CH_2-(2-F_3C-Ph)	Cl	FN: 329	103	-CH_2-(2-O_2N-Ph)	Cl	F: 308
96	-CH_2-(2,3,6-F_3-Ph)	Cl	F: 317				

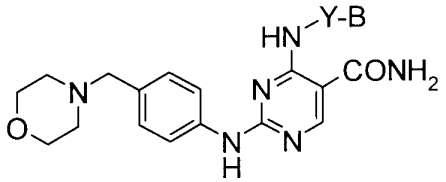
【００６９】

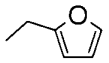
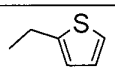
表６



Ex	Syn	R^5	R^1	R^2	-Y-B	Dat
1	Ex 1	H	H	H	Bn	F: 398 ; NMR1: 4.60-4.66(2H, br m), 8.38(0.7H, s),8.45(0.3H, s),9.87(1H, s)
2	Ex 2	Cl	Me	H	3-Me-Ph	F: 446 ; NMR1: 2.75-2.79 (5H, m), 8.49(0.7H, s), 8.54(0.3H,s), 9.88(1H,s)
16	Ex 1	Cl	H	H	Bn	F: 432 ; NMR1: 4.60-4.66(2H, br m), 8.38(0.7H, s),8.45(0.3H, s),9.85(1H, s)
17	Pre 3	Cl	H	H	CH_2-(2,5-F_2-Ph)	F: 468

表７

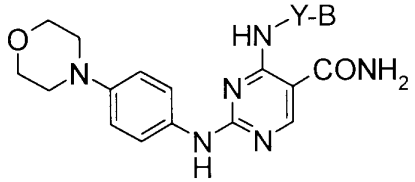


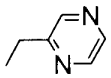
Ex	Syn	-Y-B	Dat
18	Ex 3	Bn	F: 419
19	Pre 14	CH_2(3-Cl-Ph)	F: 453
20	Pre 14		F: 409
21	Pre 14		F: 425
22	Pre 14	CH_2-2Py	F: 420
23	Pre 14	CH_2-3Py	F: 420
24	Pre 14	CH_2-4Py	F: 420

Ex	Syn	-Y-B	Dat
25	Pre 14	CH_2(2-Cl-Ph)	F: 453
26	Pre 14	CH_2(2-F_3C-Ph)	F: 487
27	Pre 14	CH_2(2-MeO-Ph)	F: 449
28	Pre 14	CH_2(3-F_3C-Ph)	F: 487
29	Pre 14	CH_2(3-MeO-Ph)	F: 449
30	Pre 14	CH_2(4-Cl-Ph)	F: 453
31	Pre 14	CH_2(4-F_3C-Ph)	F: 487
32	Pre 14	CH_2(4-MeO-Ph)	F: 449

【００７０】

表８



Ex	Syn	-Y-B	Dat
3	Ex 3	Bn	F: 405 ; NMR1: 3.71-3.74(4H, m), 4.66(2H, d, J=6.3Hz), 7.33-7.35 (4H, m), 8.51(1H, s)
7	Ex 7	CH_2-(2-F-6-HO-Ph)	F: 439 ; NMR1: 3.70-3.73(4H, m), 7.13-7.19 (1H, m),8.47(1H, s), 10.25(1H, s)
8	Ex 8	CH_2-(2-AcHN-Ph)	F:462
33	Pre 13	CH_2-(2-Me-Ph)	F: 419
34	Pre 13	CH_2-(2-Cl-Ph)	F: 439 ; NMR1: 2.95-3.03(m, 4H), 4.72(d, 2H, J=5.9Hz), 7.48-7.53(m, 1H), 8.53(s, 1H)
35	Pre 13	CH_2-(2-MeO-Ph)	F: 435 ; NMR1: 2.97-3.05(m, 4H), 3.85(s, 3H), 4.61(d, 2H, J=5.8Hz), 8.50(s, 1H)
36	Pre 13	CH_2-(2,4-F_2-Ph)	F: 441
37	Pre 13	CH_2-(2,3,6-F_3-Ph)	F: 459 ; NMR1: 3.00-3.08(m, 4H), 4.83(d, 2H, J=5.9Hz), 7.43-7.52 (1H, m),8.52(s, 1H)
38	Pre 13	CH_2-(3,5-F_2-Ph)	F: 441 ; NMR1: 2.98-3.03(m, 4H), 4.66(d, 2H, J=5.8Hz), 7.04-7.12(m, 1H), 8.52(s, 1H)
39	Pre 13	CH_2-(2-F-5-Cl-Ph)	FN: 455 ; NMR1: 2.98-3.04(4H, m), 4.67(d, 2H, J=5.8 Hz), 7.34-7.39(m, 1H), 8.53(1H, s)
40	Pre 13	CH_2-(2-HO-Ph)	F: 421
41	Pre 13	CH_2-(3-MeO-Ph)	F: 435 ; NMR1: 2.97-3.05(4H, m), 3.70(s, 3H), 4.62(2H, d, J=5.4Hz), 8.51(1H, s)
42	Pre 13	CH_2-(2,5-$(MeO)_2$-Ph)	F: 465 ; NMR1: 2.96-3.04(4H, m), 3.80(s, 3H), 4.58(2H, d, J=4.7Hz), 8.50(1H, s)
43	Pre 13	CH_2-(3-F-Ph)	F: 423 ; NMR1: 2.97-3.04(4H, m), 4.67(2H, d, J=5.9Hz), 7.34-7.41(m, 1H), 8.52(1H, s)
44	Pre 13	CH_2-(3-F_3C-Ph)	F: 473 ; NMR1: 2.96-3.03(4H, m), 4.75(2H, d, J=5.8Hz), 6.95-7.04(m, 2H), 8.52(1H, s)
45	Pre 13	CH_2-(2,3-$(MeO)_2$-Ph)	F: 465 ; NMR1: 2.97-3.03(4H, m), 3.82(s, 3H), 4.64(2H, d, J=5.9Hz), 8.50(1H, s)
46	Pre 13		F: 407
47	Pre 13	CH_2-(3-$HOCH_2$-Ph)	F: 433 ; NMR1: 2.95-3.04(4H, m), 4.60(2H, d, J=5.3Hz), 4.68(2H, d, J=5.9Hz), 8.51(1H, s)
48	Pre 13	CH_2-(2,3-F_2-Ph)	F: 441 ; NMR1: 2.97-3.03(4H, m), 4.74(2H, d, J=5.9Hz), 7.28-7.36(m, 1H), 8.53(1H, s)
49	Pre 13	CH_2-(4-F-Ph)	F: 423
50	Pre 13	CH_2-(2-EtO-Ph)	F: 449
51	Pre 13	CH_2-(2,4-$(MeO)_2$-Ph)	F: 465
52	Pre 13	CH_2-(2,6-Me_2-Ph)	F: 433

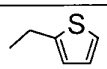
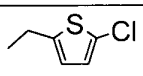
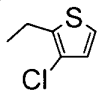
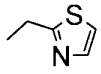
【００７１】

（表８　続き）

53	Pre 13	CH_2-(2-F-5-Me-Ph)	F: 437 ; NMR1: 2.20(3H, s), 4.66(2H, d, J=4.5Hz), 7.08-7.11 (3H, m),8.51(1H, s)
54	Pre 13	CH_2-(2-(Et_2NCH_2)-Ph)	F: 490
55	Pre 13	CH_2-(3-HO-Ph)	F: 421 ; NMR1: 2.96-3.05(4H, m), 4.58(2H, d, J=5.9Hz), 8.51(1H, s)
56	Pre 13	CH_2-(3,5-$(MeO)_2$-Ph)	F: 465
57	Pre 13	CH_2-(2-Me-3-Cl-Ph)	FN: 451
58	Pre 13	CH_2-(2-Cl-6-F-Ph)	F: 457 ; NMR1: 3.00-3.06(4H, m), 4.84(2H, d, J=4.4Hz), 8.52(1H, s)
59	Pre 13	CH_2-(2,6-F_2-3-Cl-Ph)	FN: 473 ; NMR1: 3.01-3.07(4H, m), 4.82(2H, d, J=5.4Hz), 7.18-7.26(m, 1H), 8.52(1H, s)
60	Pre 13	CH_2-(2-F-6-MeO-Ph)	F: 453 ; NMR1: 3.01-3.06(4H, m), 3.86(3H, s), 4.70(2H, d, J=4.9Hz), 8.48(1H, s)
61	Pre 13	CH_2-(2,6-Cl_2-Ph)	F: 473 ; NMR1: 3.01-3.06(4H, m), 4.92(2H, d, J=4.9Hz), 7.39-7.45(m, 1H), 8.53(1H, s)
62	Ex 3	CH_2-(2-F-Ph)	F: 423 ; NMR1:: 3.01-3.03(4H, m), 4.71(2H, d, J=5.9Hz), 7.12-7.16 (1H, m),8.52(1H, s)
63	Ex 3	CH_2-(2,6-F_2-Ph)	F: 441 ; NMR1: 4.79(2H, d, J=5.8Hz), 7.40-7.47(1H, m), 8.52(1H, s)
64	Ex 3	CH_2-(2,5-F_2-Ph)	F: 441 ; NMR1: 2.97-3.05(4H, m), 4.68(2H, d, J=5.9Hz), 7.28-7.33 (1H, m),8.53(1H, s)
65	Ex 3	CH_2-(2-F_3C-Ph)	F: 473
66	Pre 13	CH_2-(2-$HOCH_2$-Ph)	F: 434 ; NMR1: 3.69-3.75(4H, m), 4.47(2H, d, J=5.3Hz), 4.65(2H, d, J=5.8Hz), 8.51(1H, s)
67	Pre 13	CH_2-(2-OMe-6-Me-Ph)	F: 449 ; NMR1: 3.70-3.75(4H, m), 3.81(3H, s), 4.65(2H, d, J=5.3Hz), 8.47(1H, s)
68	Pre 13	CH_2-[2-$HO(CH_2)_2O$-Ph]	F: 465 ; NMR1: 3.69-3.75(4H, m), 4.05(2H, t, J=4.9Hz), 4.65(2H, d, J=5.9Hz), 8.49(1H, s)
69	Pre 13	CH_2-(2-OH-5-Cl-Ph)	F: 455 ; NMR1: 3.71-3.76(4H, m), 4.56(2H, d, J=5.9Hz), 7.07-7.13(m, 1H), 8.50(1H, s)
70	Pre 13	CH_2-(2-F-5-$HOCH_2$-Ph)	F:453 ; NMR1: 3.71-3.74(4H, m), 4.40(2H, d, J=5.9Hz), 4.70(2H, d, J=5.9Hz), 8.52(1H, s)
71	Pre 13	CH_2-[2-$HO(CH_2)_2HN$-Ph]	F: 464 Sal: 3HCl
72	Pre 13	CH_2[2-$HO(CH_2)_2N$(Me)-Ph]	F:478 ; NMR1: 2.70 (3H, s) 3.52-3.57(2H, m) 3.70-3.73(4H, m), 4.74(2H, d, J=5.8Hz), 8.52 (1H, s)
73	Pre 13	CH_2-(3-Et_2NCH_2-Ph)	F:490
74	Pre 13	CH_2-[2,6-$(MeO)_2O$-Ph]	F: 465 ; NMR1: 3.71-3.75(4H, m), 3.79(6H, s), 4.66(2H, d, J=4.9Hz), 8.46(1H, s)
75	Pre 13	CH_2-[3-$HO(CH_2)_2O$-Ph]	F: 465 ; NMR1: 3.70-3.75(4H, m), 3.91(2H, t, J=4.9Hz), 4.63(2H, d, J=6.4Hz), 8.51(1H, s)
76	Pre 13	CH_2-(2-CF_3O-Ph)	F: 489
77	Pre 13	CH_2-(2-F-6-CF_3-Ph)	F: 491 ; NMR1: 3.70-3.75(4H, m), 4.85(2H, d, J=4.0Hz), 7.62-7.71(m, 5H), 8.53(1H, s)
78	Pre 13	CH_2-(3-F-6-CF_3-Ph)	F: 491 ; NMR1: 3.69-3.74(4H, m), 4.86(2H, d, J=5.9Hz), 7.85-7.91(m, 1H), 8.56(1H, s)

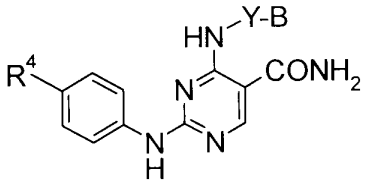
【００７２】

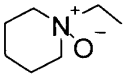
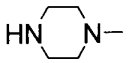
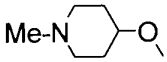
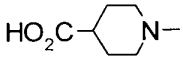
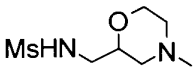
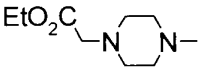
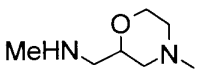
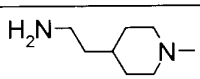
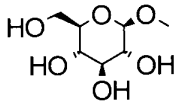
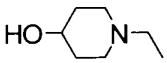
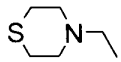
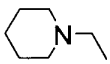
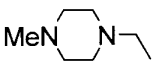
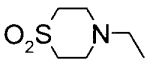
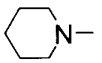
（表８　続き）

79	Pre 13	CH_2-(2-F-3-CF_3-Ph)	F: 491
80	Pre 13	CH_2-[2-HO(CH_2)$_3$-Ph]	F: 463 ; NMR1: 1.68-1.75(2H, m), 4.70(2H, d, J=5.3Hz), 8.53(1H,s)
81	Pre 13	CH_2-[3-HO(CH_2)$_3$-Ph]	F: 463 ; NMR1: 1.65-1.72(2H, m), 4.63(2H, d, J=5.9Hz), 8.51(1H,s)
82	Pre 13	CH_2-[2-HO(CH_2)$_2$-Ph]	F: 449 ; NMR1: 2.82(2H, t, J=7.3Hz), 6.80(2H, d, J=8.8Hz), 8.52(1H,s)
83	Pre 13	CH_2-[3-HO(CH_2)$_2$-Ph]	F: 449 ; NMR1: 2.70(2H, t, J=7.0Hz), 6.82(2H, d, J=9.3Hz), 8.51(1H,s)
84	Pre 13	CH_2-(2-MeS-Ph)	F: 451 ; NMR1: 3.73-3.78(4H, m), 4.67(2H, d, J=5.3Hz), 7.26-7.39(m, 4H), 8.52(1H, s) Sal HCl
85	Pre 13	CH_2-(2,6-(HO)$_2$-Ph)	F: 437
86	Ex 3	CH_2-(2-$MeSO_2$-Ph)	F: 483
87	Pre 13	CH_2[3-HO(CH_2)$_2$N(Me)-Ph]	F: 478 ; NMR1: 2.87(3H, s), 3.70-3.75(4H, m), 4.57(2H, d, J=5.8Hz), 8.50(1H, s) Sal HCl
88	Pre 13	CH_2-(3-MeO-6-F-Ph)	F: 453 ; NMR1: 3.75-3.78(4H,m), 3.64(3H, s), 4.70(2H, d, J=5.4Hz), 8.55(1H,s)
89	Pre 13	CH_2-(3-EtO_2C-Ph)	F: 477
90	Pre 13	CH_2-[3-HO(CH_2)$_2$NH-Ph]	FN: 462 ; NMR1: 3.70-3.75(4H, m), 4.54(2H, d, J=5.9Hz), 8.55(1H, s)
91	Pre 13	CH_2-(2-MeO-5-F-Ph)	F: 453 ; NMR1: 3.71-3.75(4H, m), 3.85(3H, s), 4.60(2H, d, J=5.9Hz), 8.52(1H, s)
92	Pre 13	CH_2-(2,3,5-F_3-Ph)	F: 459 ; NMR1: 3.71-3.76(4H, m), 4.73(2H, d, J=5.9Hz), 7.35-7.47(m, 3H), 8.54(1H, s)
93	Ex 3	CH_2-(2-O_2N-Ph)	F:450 ; NMR1: 3.72-3.75(4H, m), 4.95(2H, d, J=5.9Hz), 8.14 (1H, d, J=7.8Hz), 8.51(1H, s)
94	Ex 7	CH_2-(2-H_2N-Ph)	F:420
95	Pre 13	CH_2-(3-Cl-Ph)	F: 439 ; NMR1: 3.70-3.75(4H, m), 4.65(2H, d, J=5.8Hz), 7.33-7.39(m, 2H), 8.52(1H, s)
96	Pre 13		F: 411 ; NMR1: 3.69-3.74(4H, m), 4.84(2H, d, J=5.9Hz), 7.36-7.40(m, 1H), 8.52(1H, s)
97	Pre 13		F: 445 ; NMR1: 3.70-3.75(4H, m), 4.74(2H, d, J=6.4Hz), 8.52(1H, s)
98	Pre 13		F: 445 ; NMR1: 3.70-3.75(4H, m), 4.79(2H, d, J=5.8Hz), 7.47-7.54(m, 3H), 8.54(1H, s)
99	Pre 13		F: 412

【００７３】

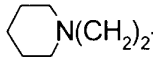
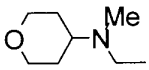
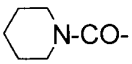
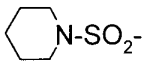
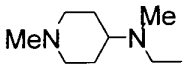
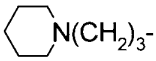
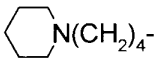
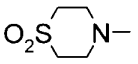
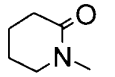
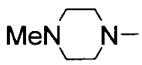
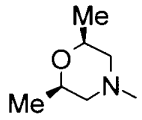
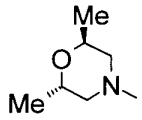
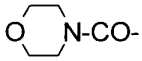
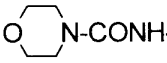
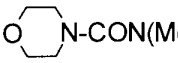
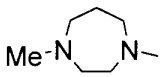
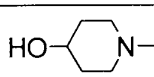
表９



Ex	Syn	R^4	-Y-B	Dat
4	Ex 4		Bn	F: 433
5	Ex 5		Bn	F: 404
6	Ex 6		Bn	F: 433 ; NMR1: 4.20-4.26(1H, m), 4.66 (2H, d, J=5.8Hz), 8.53(1H, s)
9	Ex 9		Bn	F: 447
10	Ex 10		Bn	F: 512 ; NMR1: 2.94 (3H, s), 4.67 (2H, d, J=5.8Hz), 8.55 (1H, s) Sal: HCl
11	Ex 11		Bn	NMR1: 1.18(3H, t, J=7.2Hz), 4.66 (2H, d, J=6.0Hz), 8.51(1H,s)
12	Ex 12		Bn	F: 448 ; NMR1: 2.70-2.75 (1H, m), 4.68 (2H, d, J=5.8Hz), 8.61 (1H, s) Sal: 2HCl
13	Ex 13		Bn	F: 446 ; NMR1: 2.80-2.88(2H, m), 4.71 (2H, d, J=5.9Hz), 8.68(1H,s) Sal: 3HCl
14	Ex 14		Bn	F: 498
100	Ex 3		Bn	F: 433
101	Ex 3		Bn	F: 435
102	Ex 3		Bn	F: 417
103	Ex 3		Bn	F: 432 Sal: 3HCl
104	Ex 3		Bn	F: 467
105	Ex 3		Bn	F: 403 ; NMR1: 3.00-3.03 (4H, m), 4.66 (2H, d, J=5.9Hz), 8.51(1H, s)

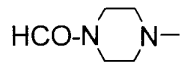
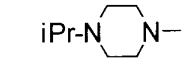
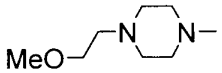
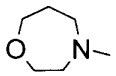
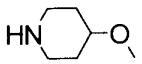
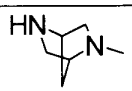
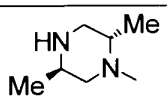
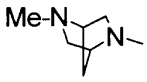
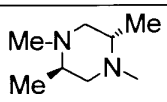
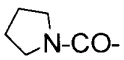
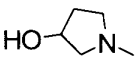
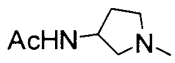
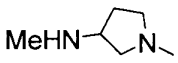
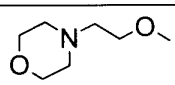
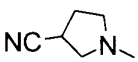
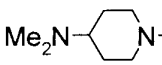
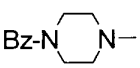
【００７４】

（表９　続き）

106	Ex 3		Bn	F: 431
107	Ex 3		Bn	F: 447 ; NMR1: 2.08(3H, s), 4.69(2H, d, J=5.8Hz), 8.55(1H, s)
108	Ex 3		Bn	F: 431 ; NMR1: 1.50(4H, br), 4.71 (2H, d, J=5.9Hz), 8.58(1H, s)
109	Ex 3		Bn	F: 467
110	Ex 3		Bn	F: 460
111	Ex 3		Bn	F: 445
112	Ex 3		Bn	F: 459
113	Ex 3		Bn	F: 453 ; NMR1: 3.66-3.68(4H, m), 4.67 (2H, d, J=5.9Hz), 8.52(1H, s)
114	Ex 3		Bn	F: 417 ; NMR1: 2.36(2H, t, J=6.3Hz), 4.69 (2H, d, J=5.9Hz), 8.56(1H, s)
115	Ex 3		Bn	F: 417
116	Ex 3		Bn	F: 418 ; NMR1: 2.24(3H, s), 4.66(2H, d, J=5.8Hz), 8.51(1H, s)
117	Ex 3		Bn	F: 433 ; NMR1: 3.65-3.72 2H, m), 4.67 (2H, d, J=6.3Hz), 8.52(1H, s)
118	Ex 3		Bn	F: 433 ; NMR1: 4.00-4.07(2H, m), 4.66 (2H, d, J=5.8Hz), 8.51(1H, s)
119	Ex 3		Bn	F: 433 ; NMR1: 3.49(4H, br), 4.71 (2H, d, J=5.8Hz), 8.58(1H, s)
120	Ex 3		Bn	F: 448
121	Ex 3		Bn	F: 462
122	Ex 3		Bn	F: 432
123	Ex 3		Bn	F: 419

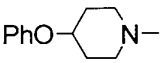
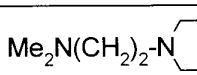
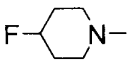
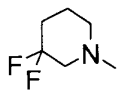
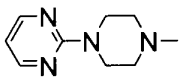
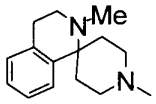
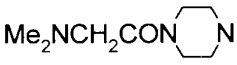
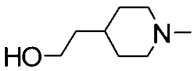
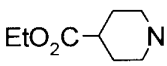
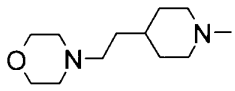
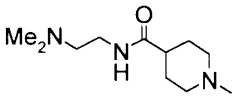
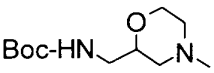
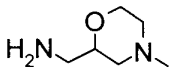
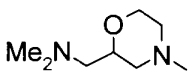
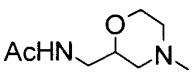
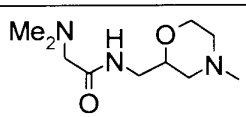
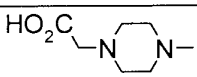
【００７５】

（表９　続き）

124	Ex 3		Bn	F: 432
125	Ex 3		Bn	F: 446 ; NMR1: 0.996(6H,d,J=6.4Hz), 4.66(2H, d, J=5.9Hz), 8.50(1H, s)
126	Ex 3		Bn	F: 462
127	Ex 3		Bn	F: 419 ; NMR1: 1.88(2H, quint, J=5.8 Hz), 4.65(2H, d, J=5.9Hz), 8.56(1H,s)
128	Ex 5		Bn	F: 419 ; NMR1: 4.34-4.40(1H, m), 4.66 (2H, d, J=5.9Hz), 8.53(1H, s)
129	Ex 5		Bn	FN: 414
130	Ex 5		Bn	F: 432
131	Ex 6		Bn	F: 430
132	Ex 6		Bn	F: 446
133	Pre 15		Bn	F: 417
134	Ex 3		Bn	F: 389 Sal HCl
135	Ex 3		Bn	F: 405 ; NMR1: 2.00-2.07(1H,m), 6.39(2H, d, J=8.8Hz), 8.48(1H,s)
136	Ex 3		Bn	F: 446 ; NMR1: 1.81(3H,s),4.30-4.40 (1H, m), 6.53(2H, d, J=7.8Hz) Sal: 2HCl
137	Ex 3		Bn	F: 418 ; NMR1:3.84-3.87(1H,m),4.67 (2H, d, J=5.6Hz),6.57(2H, d,J=8.3Hz) Sal: 2HCl
138	Ex 3		Bn	F: 449 ; NMR1: 3.70-3.75(4H, m), 4.68 (2H, d, J=5.9Hz), 8.64(1H, s) Sal: 2HCl
139	Ex 3		Bn	F: 414 ; NMR1: 2.17-2.15(1H, m), 4.65 (2H, d, J=5.9Hz), 8.50(1H,s)
140	Ex 3		Bn	F: 446 ; NMR1: 3.75-3.80(4H, m), 4.80 (2H, d, J=5.3Hz), 8.56(1H, s) Sal: 2HCl
141	Ex 3		Bn	F: 508 ; NMR1: 3.40-3.85(4H, m), 4.66 (2H, d, J=6.3Hz), 8.52(1H, s)

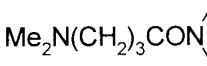
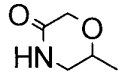
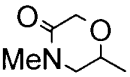
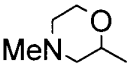
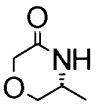
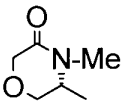
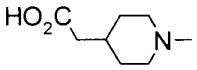
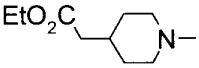
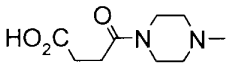
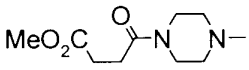
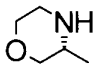
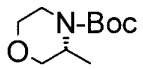
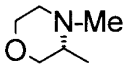
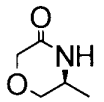
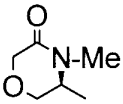
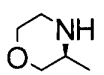
【００７６】

（表９　続き）

142	Ex 3		Bn	F: 495 Sal: HCl
142	Ex 3		Bn	F: 475 ; NMR1: 2.15(6H, s), 4.66(2H, d, J=5.9Hz), 8.51(1H,s)
144	Ex 3		Bn	F: 421 ; NMR1: 4.66(2H, d, J=5.4Hz), 4.70-4.90(1H, m), 8.51(1H, s)
145	Ex 3		Bn	F: 439 ; NMR1: 3.29-3.39(2H, m), 4.67 (2H, d, J=5.8Hz), 8.51(1H, s)
146	Ex 3		Bn	F: 482 ; NMR1: 3.29-3.39(2H, m), 4.67 (2H, d, J=5.8Hz), 8.51(1H, s) Sal: HCl
147	Ex 3		Bn	F: 534 ; NMR1: 3.64-3.72(2H, m), 4.71 (2H, d, J=6.3Hz), 8.61(1H, s) Sal: 3HCl
148	Ex 3		Bn	F: 489 ; NMR1: 2.83(6H, s), 4.68(2H, d, J=5.8Hz), 8.60(1H,s) Sal: 2HCl
149	Ex 3		Bn	F: 447 ; NMR1: 1.18-1.30(2H, m), 4.66(2H, d, J=5.9Hz), 8.51(1H,s)
150	Ex 3		Bn	NMR1: 1.19(3H, t, J=7.2Hz), 4.66(2H, d, J=6.0Hz), 8.51(1H,s)
151	Ex 3		Bn	F: 516 ; NMR1: 3.81-3.97(4H,m), 4.70 (2H, d, J=5.9Hz), 8.63(1H,s) Sal: 3HCl
152	Pre 4		Bn	F: 517 ; NMR1: 2.77(s,3H),3.13-3.17 (2H, m), 4.70(2H, d, J=6.4Hz) Sal: 3HCl
153	Ex 3		Bn	F: 534 ; NMR1: 1.39 (9H, s), 2.29 (1H, t, J=11.2Hz), 8.51 (1H, s)
154	Ex 5		Bn	F: 434 ; NMR1: 2.70-2.75 (1H, m), 4.68 (2H, d, J=5.8Hz), 8.61 (1H, s) Sal: 2HCl
155	Ex 6		Bn	F: 462 ; NMR1: 2.68-2.74 (1H, m), 4.67 (2H, d, J=5.9Hz), 8.52 (1H, s) Sal: 2HCl
156	Ex 8		Bn	F: 476 ; NMR1: 1.84 (3H, s), 2.41 (1H, t, J=11.3Hz), 8.53 (1H, s) Sal: HCl
157	Pre 4		Bn	F: 519 ; NMR1: 4.69 (2H, d,J=5.9Hz), 7.11 (2H, brd, J=6.8Hz), 8.69 (1H, s) Sal: 2HCl
158	Ex 9		Bn	F: 462 Sal: HCl

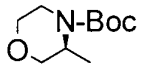
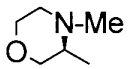
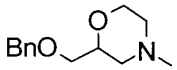
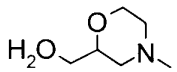
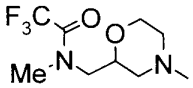
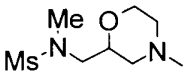
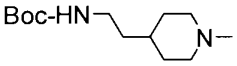
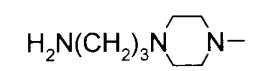
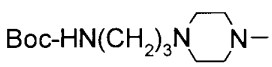
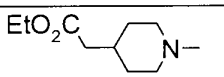
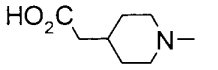
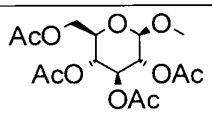
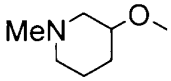
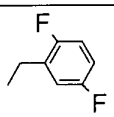
【００７７】

（表９　続き）

159	Pre 4		Bn	MP: 218-223 ; NMR1: 2.73(3H, s), 4.69(2H, d, J=5.8Hz) , 8.62(1H, s) Sal: 3HCl
160	Ex 3		Bn	F: 419 ; NMR1: 4.51-4.58(1H, m), 4.78(2H, d, J=5.8Hz), 8.57(1H, s)
161	Ex 3		Bn	F: 433 ; NMR1: 2.82(1.5H, s),2.89 (1.5H, s),4.70(2H, d, J=5.9Hz), 8.58 (0.5H, s), 8.60(0.5H, s) Sal: HCl
162	Ex 3		Bn	F: 419 ; NMR1: 2.74(3H, s),4.75(2H, d, J=6.4Hz), 8.61(1H, s) Sal: 2HCl
163	Ex 3		Bn	F: 419 ; NMR1: 4.58-4.62(1H, m), 4.71 (2H, d, J=5.8Hz), 8.61(1H, s) Sal: HCl
164	Ex 3		Bn	F: 433 ; NMR1: 2.69(3H, s),4.70(2H, d, J=5.8Hz), 8.61(1H, s) Sal: HCl
165	Ex 9		Bn	F: 461
166	Ex 3		Bn	NMR1:1.78-1.22(3H,m), 4.66(2h, d, J=6.0Hz), 8.51(1H,s)
167	Ex 9		Bn	F: 504
168	Ex 3		Bn	NMR1: 3.58(3H, s), 4.67(2H, d, J=4.0Hz), 8.51(1H,s)
169	Ex 5		Bn	F: 405 ; NMR1: 4.23-4.32(1H, m), 4.68-4.81 (2H, m), 8.65(1H, s) Sal: 2HCl
170	Ex 3		Bn	F: 505
171	Ex 6		Bn	F: 419 ; NMR1: 4.35-4.45(1H, m), 4.71 (2H, d, J=5.9Hz), 8.67(1H, s) Sal: 2HCl
172	Ex 3		Bn	F: 419 ; NMR1: 4.58-4.62(1H, m), 4.71 (2H, d, J=5.8Hz), 8.61(1H, s) Sal: HCl
173	Ex 3		Bn	F: 433 ; NMR1: 2.69(3H, s),4.70(2H, d, J=5.8Hz), 8.61(1H, s) Sal: HCl
174	Ex 5		Bn	F: 405 ; NMR1: 4.23-4.32(1H, m), 4.68-4.81(2H, m), 8.65(1H, s) Sal: 2HCl

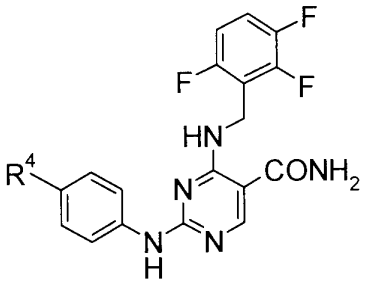
【００７８】

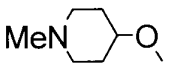
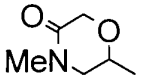
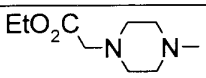
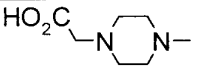
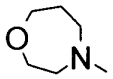
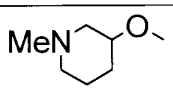
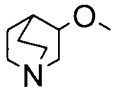
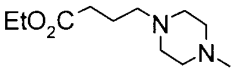
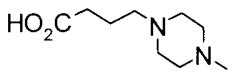
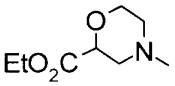
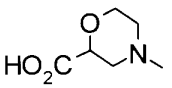
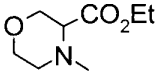
（表９　続き）

175	Ex 3		Bn	F: 505
176	Ex 6		Bn	F: 419 ; NMR1: 4.35-4.45(1H, m), 4.71(2H, d, J=5.9Hz), 8.67(1H, s) Sal: 2HCl
177	Ex 3		Bn	F: 525 ; NMR1: 2.70 (1H, br t, J=10.3 Hz), 4.53(2H, s), 8.53 (1H, s) Sal: HCl
178	Ex 7		Bn	F: 435 ; NMR1: 2.54-2.60 (1H, m), 4.68 (2H, d, J=5.9Hz), 8.57 (1H, s) Sal: HCl
179	Ex 3		Bn	F: 544 (ESI)
180	Ex 10		Bn	F: 526 ; NMR1: 2.86 (3H, s), 2.92 (3H, s), 8,55 (1H, s) Sal: HCl
181	Ex 3		Bn	F: 546
182	Ex 13		Bn	F: 461 NMR1: 2.06-2.33(2H,m), 4.68 (2H, d, J=5.9Hz), 8.60(1H,s) Sal: 3HCl
183	Ex 3		Bn	F: 561
184	Ex 3		Bn	F: 543 ; NMR1: 1.19(3H, t, J=7.1Hz), 4.82(2H, d, J=5.4Hz), 8.51(1H,s)
185	Ex 9		Bn	F: 515 ; NMR1: 2.19(2H, d, J=6.8Hz), 4.82(2H, d, J=5.9Hz), 8.51(1H, s)
186	Ex 3		Bn	F: 666
187	Ex 3			F: 469

【００７９】

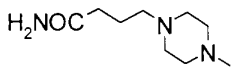
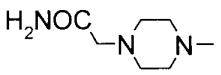
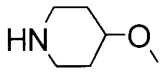
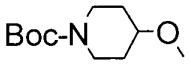
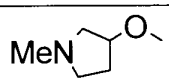
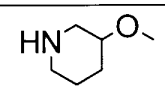
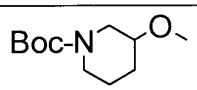
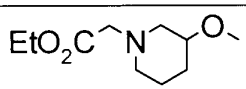
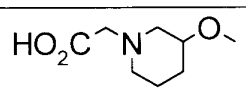
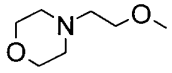
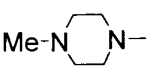
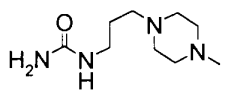
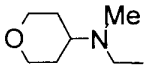
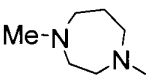
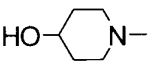
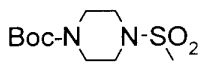
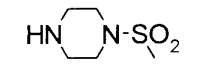
表１０



Ex	Syn	R^4	Dat
15	Ex 15		F: 487 ; NMR1: 2.17(3H,s), 4.82(2H, d, J=5.8Hz), 8.52(1H,s)
188	Ex 3		F: 487 ; NMR1: 2.90(3H, s),4.88(2H, d, J=5.9Hz), 8.63(1H, s) Sal: HCl
189	Ex 3		F: 544 ; NMR1: 1.20(3H, t, J=7.1Hz), 4.83(2H, d, J=5.4Hz), 8.52(1H, s)
190	Ex 9		F: 516 ; NMR1: 3.20(2H, s), 4.83(2H, d, J=5.9Hz), 8.52(1H,s)
191	Ex 3		F: 473 ; NMR1: 3.70-3.76(4H, m), 4.85(2H, d, J=5.9Hz), 8.52(1H, s) Sal: HCl
192	Ex 3		F: 487 ; NMR1: 2.78(3H, d, J=3.9Hz), 4.81-4.89 (2H, m), 8.64(1H, s) Sal: 2HCl
193	Ex 3		F: 499 ; NMR1: 3.72-3.81(1H, m), 4.85(2H, d, J=5.6Hz), 8.69(1H, s) Sal: 2HCl
194	Ex 5		F: 459 ; NMR1: 4.40-4.48(1H, m), 4.88 (2H, d, J=5.4Hz), 8.69(1H, s) Sal: 2HCl
195	Ex 3		F: 572
196	Ex 9		F: 544
197	Ex 3		F: 531
198	Ex 9		F: 503
199	Ex 3		F: 531 NMR1: 4.59-4.64(1H, m), 4.84(2H, d, J=5.8Hz), 8.52(1H, s) Sal: HCl

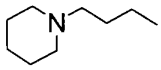
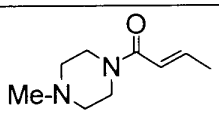
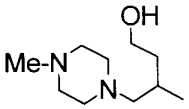
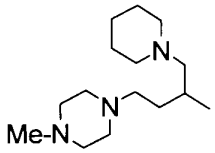
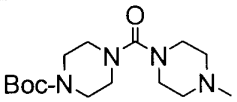
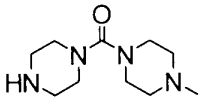
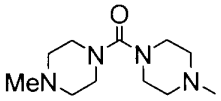
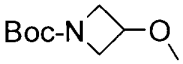
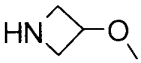
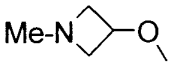
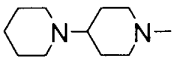
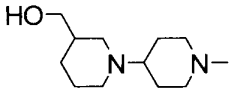
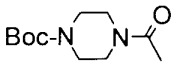
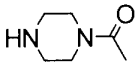
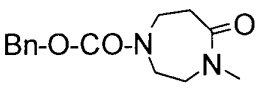
【００８０】

（表１０　続き）

200	Ex 3		F: 543 NMR1: 1.63-1.70(2H, m), 4.83(2H, d, J=5.9Hz), 8.51(1H, s)
201	Ex 3		F: 515　NMR1: 4.02(2H, s), 4.86(2H, d, J=5.9Hz), 8.67(1H, s) Sal: 2HCl
202	Ex 13		F: 473 ; NMR1: 4.25-4.32(1H, m), 4.83(2H, d, J=5.9Hz), 8.53(1H, s)
203	Ex 3		F: 573
204	Ex 3		F: 473 ; NMR1: 2.27(3H, s), 4.82(2H, d, J=5.3Hz), 8.52(1H, s)
205	Ex 13		F: 473 ; NMR1: 4.11-4.16(1H, m), 4.82(2H, d, J=5.9Hz), 8.53(1H, s)
206	Ex 3		NMR2: 1.42(9H, s), 4.83(2H, d, J=5.6Hz), 8.24(1H, s)
207	Ex 11		F: 559 ; NMR1: 1.17(3H, t, =7.1Hz), 4.82(2H, d, J=5.8Hz), 8.52(1H, s)
208	Ex 9		F: 531 ; NMR1: 1.17-1.98(4H, m), 4.83(2H, d, J=5.9Hz), 8.54(1H, S)
209	Ex 3		F: 503 ; NMR1: 4.42-4.44 (2H, m), 4.85 (2H, d, J=5.9Hz), 8.58 (1H, s) Sal: 2HCl
210	Ex 3		F: 472 ; NMR1: 4.85 (2H, d, J=5.9Hz) 7.01 (2H, d, J=9.2Hz), 8.57 (1H, s) Sal: 2HCl
211	Ex 3		F: 558 ; NMR1: 1.51-1.58(2H, m), 4.82(2H, d, J=5.9Hz), 8.51(1H, s)
212	Ex 3		F: 501 ; NMR1: 2.10 (3H, s), 3.49 (2H, s), 8.55 (1H, s)
213	Ex 3		F: 486 ; NMR1: 4.85 (2H, d,J=5.8Hz), 6.78 (2H, d, J=8.3Hz), 8.57 (1H, br s) Sal: 2HCl
214	Ex 3		F: 473 Sal: HCl
215	Ex 3		ESI: 622
216	Ex 5		F: 522

【００８１】

（表１０　続き）

217	Ex 3		F: 499 ; NMR1: 1.34-1.40 (1H,m), 2.96-3.01 (2H,m), 4.88 (2H, d, J=5.8Hz), 8.67 (1H, s) Sal: 2HCl
218	Ex 3		F: 526 Sal: 2HCl
219	Ex 3		F: 544 Sal: 2.9HCl
220	Ex 3		F: 611 Sal: 3.7HCl
221	Ex 3		ESI: 670
222	Ex 5		F: 570 ; NMR1: 3.04-3.13(4H, m), 4.86(2H, d, J=5.8Hz), 7.44-7.56(4H, m), 8.65(1H, s) Sal: 3HCl
223	Ex 6		F: 584 ; NMR1: 2.75(3H, d, J=4.3Hz), 2.95-3.07(2H, m), 4.86(2H, d, J=5.9Hz), 8.61(1H, s) Sal: 2HCl
224	Ex 3		F: 545
225	Ex 5		F: 445 ; NMR1: 3.93-4.03(2H, m), 4.83(2H, d, J=5.8Hz), 5.03-5.11(1H, m), 8.59(1H, s) Sal: 2HCl
226	Ex 6		F: 459 ; NMR1: 3.98-4.07(1H, m), 4.83(2H, d, J=5.9Hz), 4.93-5.01(0.5H, m), 5.13-5.20(0.5H, m), 8.62(1H, s) Sal: 2HCl
227	Ex 3		F: 540 ; NMR1: 1.70-2.29 (7H,m), 3.50 (2H, d, J=11.1Hz), 4.86 (2H, d, J=5.8Hz), 8.64 (1H, s) Sal: 3HCl
228	Ex 3		F: 570 Sal: 2HCl
229	Ex 3		ESI: 586
230	Ex 5		F: 486 Sal: 2HCl
231	Ex 3		ESI: 620

【００８２】

（表１０　続き）

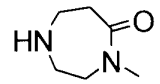
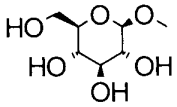
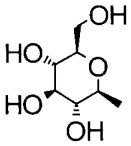
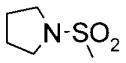
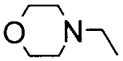
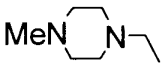
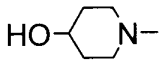
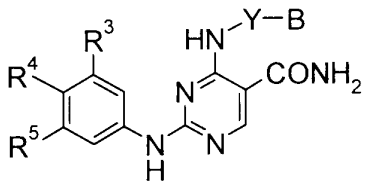
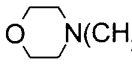
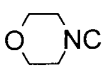
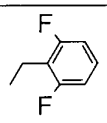
232	Ex 7		F: 486 ; NMR1: 2.94-2.96 (2H,br d), 4.03 (2H, br), 7.48-7.52 (1H,m), 8.60 (1H, s) Sal: 2HCl
233	Ex 14		F: 552 ; NMR1: 4.83(2H, d,J=5.8Hz), 5.25-5.30(1H, m),8.53(1H, s)
234	Ex 14		F: 536
235	Pre 15		ESI: 507
236	Pre 15		ESI: 473
237	Pre 15		ESI: 486
238	Pre 15		ESI: 473

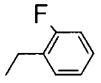
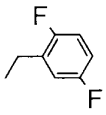
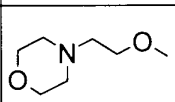
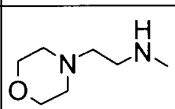
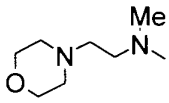
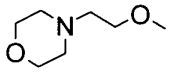
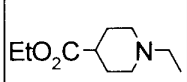
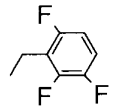
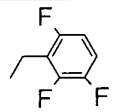
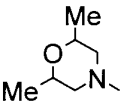
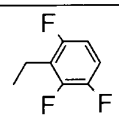
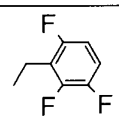
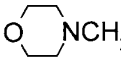
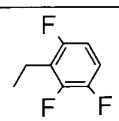
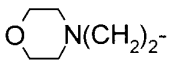
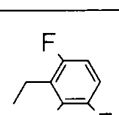
表１１



Ex	Syn	R^3	R^4	R^5	-Y-B	Dat
239	Ex 3	H		F	Bn	F: 423 ; NMR1: 4.69(2H, d, J= 6.4Hz), 6.90(1H, t, J=9.3Hz), 8.55(1H, s)
240	Ex 3	H		F_3C	Bn	F: 473
241	Ex 3		H	H	Bn	F: 405
242	Ex 3		H	H	Bn	F: 433 ; NMR1: 2.41-2.45 (2H, m), 4.72(2H, d, J=5.9 Hz), 8.62(1H, s)
243	Ex 3		H	H	Bn	F: 419
244	Ex 3	H		F		F: 459 ; NMR1: 4.81(2H, d, J= 5.4Hz), 6.95-7.00(1H, m), 8.55(1H, s)

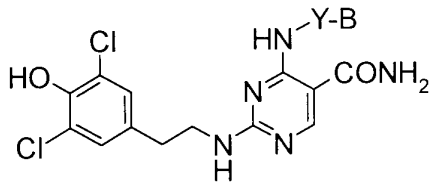
【００８３】

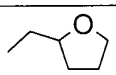
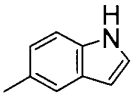
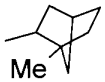
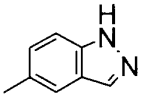
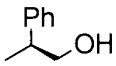
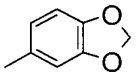
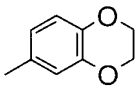
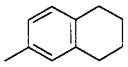
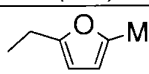
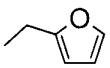
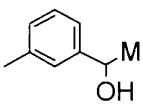
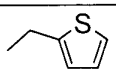
（表１１　続き）

245	Ex 3	F		F	Bn	F: 441
246	Ex 3	F		H		F: 441 ; NMR1 2.91-2.93(4H, m), 4.75(2H, d, J=5.8Hz), 8.57(1H, s,)
247	Ex 3	F		H		F: 459 ; NMR1: 4.72(2H, d, J= 6.1Hz), 6.86-6.90(1H, m), 8.57(1H, s)
248	Ex 3		H	H	Bn	F: 449 ; NMR1 4.35-4.42(2H, m),4.75(2H, d, J=6.4Hz), 8.69(1H, s) Sal: 2HCl
249	Ex 3		H	H	Bn	F: 448 ; NMR1: 3.37-3.47 (4H, m),4.73(2H, d, J=5.8 Hz), 8.56(1H, s) Sal: 2HCl
250	Ex 3		H	H	Bn	F: 462 ; NMR1: 2.85(3H, s), 4.74(2H, d, J=5.8Hz), 8.64 (1H, s) Sal: 2HCl
251	Ex 3			H	Bn	F: 534 ; NMR1: 3.67-3.71 (4H, s),4.72(2H, d, J=5.9Hz), 8.54(1H, s)
252	Ex 3	$HOCH_2$-		H	Bn	F: 435 ; NMR1: 4.53(2H, s), 4.71(2H, d, J=5.9Hz), 8.53 (1H, s)
253	Pre 15		H	H		ESI: 543
254	Pre 15	Et_2NCH_2-	H	H		ESI: 459
255	Pre 15	HO_2C-		H		ESI: 531
256	Pre 15		H	H		ESI: 459
257	Pre 15		H	H		ESI: 473
258	Ex 3		H	H		F: 487 ; NMR1:3.09-3.14(4H, m), 3.81-3.87 (2H,m), 4.89 (2H, d, J=5.9Hz), 8.68(1H, s) Sal: 2HCl

【００８４】

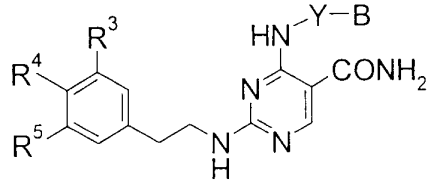
表１２

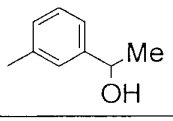
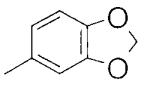


Pre	Syn	-Y-B	Dat	Pre	Syn	-Y-B	Dat
16	—	4-Me-cHex	F: 438	34	—		F: 426
17	—	cBu	F: 396	35	—	CH_2-tBu	F: 412
18	—	cPen	F: 410	36	—	$(CH_2)_2CHMe_2$	F: 412
19	—		F: 436	37	—		F: 457
20	—		F: 478	38	—		F: 458
21	—		F: 462	39	—		F: 462
22	—		F: 452	40	—		F: 476
23	—	cHep	F: 438	41	—		F: 472
24	—	cOct	F: 452	42	—	3-HO-Ph	F: 434
25	—	2Ad	F: 476	43	—	4-MeO-Ph	F: 448
26	—	CH_2-(2-Cl-Ph)	F: 466	44	—	CH_2-(2-F_3C-Ph)	F: 500
27	—	CH_2-(2-Br-Ph)	F: 510	45	—	CH_2-(2-MeO-Ph)	F: 462
28	—	CH_2-(2,6-F_2-Ph)	F: 468	94	Ex 1	cHex	F: 424
29	—	CH_2-(3-F-Ph)	F: 450	95	Pre 3	CH_2CHMe_2	F: 398
30	—	CH_2-(3-Cl-Ph)	F: 466	96	Pre 3	CH(Me)Ph	F: 446
31	—	CH_2-(2,6-F_2-Ph)	F: 468	97	Pre 3		F: 436
32	—		F: 422	98	Pre 4		F: 462
33	—		F: 438				

【００８５】

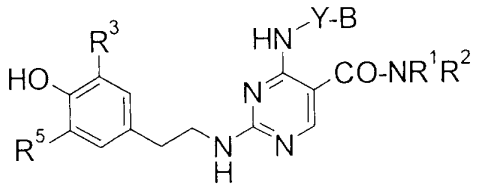
表１３

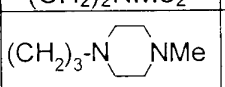
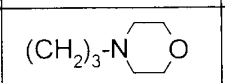
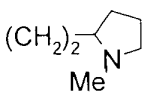
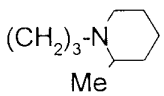
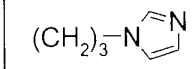
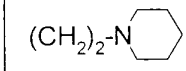
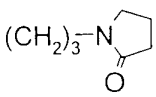
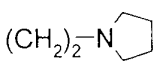
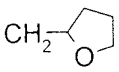
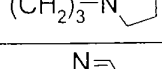
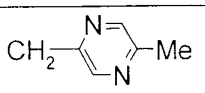


Pre	Syn	R^3	R^4	R^5	-Y-B	Dat
1	Pre 1	Br	HO	H	3-Me-Ph	F: 443 ; NMR1:2.75(2H,t,J=7.3 Hz), 8.55(0.8H,s),8.61(0.2H,s),9.99(1H,s)
2	Pre 2	Cl	HO	H	3-Et-Ph	F: 412
58	—	Cl	HO	H	3Qui	F: 435
59	—	Cl	HO	H	2-Me-Ph	F: 398
60	—	Cl	HO	H	3-iPr-Ph	F: 426
61	—	Cl	HO	H	3-$HOCH_2$-Ph	F: 414
62	—	Cl	HO	H	3-MeS-Ph	F: 430
63	—	Cl	HO	H	4-Me-Ph	F: 398
64	—	Cl	HO	H	3,5-Me_2-Ph	F: 412
65	—	Cl	HO	H	3,5-Cl_2-Ph	F: 453
66	—	Cl	HO	H	3-Ac-Ph	F: 426
67	—	Cl	HO	H	4-F-3-Me-Ph	F: 416
68	—	Cl	HO	H	2,4-F_2-Ph	F: 420
69	—	Cl	HO	H	CH_2-(3-Me-Ph)	F: 412
99	Pre 1	Cl	HO	H	3-Me-Ph	F: 398 ; NMR1: 2.75(2H,t,J=6.9Hz), 8.55(0.7H,s),8.61(0.3H,s),9.91(1H,s)
100	Pre 1	H	AcNH	H	3-Me-Ph	F: 405
101	Pre 1	HO	H	H	3-Me-Ph	F: 364
102	Pre 1	H	$MeSO_2NH$	H	3-Me-Ph	F: 441
103	Pre 1	H	HCOHN	H	3-Me-Ph	F: 391
104	Pre 1	F	HO	H	3-Me-Ph	F: 382 ; NMR1:2.75(2H,t,J=7.3 Hz), 8.55(0.7H,s),8.61(0.3H,s),9.58(1H,s)
105	Pre 1	MeO	HO	H	3-Me-Ph	F: 394
106	Pre 1	Me	HO	H	3-Me-Ph	F: 378
107	Pre 1	MeO	HO	MeO	3-Me-Ph	F: 424
108	Pre 1	Cl	HO	Cl	3-Me-Ph	F: 432 ; NMR1:2.77(2H,t,J=7.3Hz), 8.55(0.7H,s),8.61(0.3H,s),9.88(1H,s)
109	Pre 1	Cl	HO	H		F: 428 ; NMR1: 5.12(1H, d, J=3.9 Hz), 8.54(0.7H, s), 8.61(0.3H, s), 9.90(1H, s)
110	Pre 2	Cl	HO	H	3-NC-Ph	F: 409
111	Pre 2	Cl	HO	H		F: 428
112	Ex 1	Cl	HO	H	cHex	F: 390

【００８６】

表１４



Pre	Syn	R^3	R^5	R^1	R^2	-Y-B	Dat
4	Pre 4	H	H	$(CH_2)_2NMe_2$	H	3-Me-Ph	F: 435
74	—	H	H		H	3-Me-Ph	F: 504
75	—	H	H		H	3-Me-Ph	F: 491
76	—	H	H	$(CH_2)_2OMe$	H	3-Me-Ph	F: 422
77	—	H	H		H	3-Me-Ph	F: 475
78	—	H	H	$(CH_2)_3NMe_2$	H	3-Me-Ph	F: 449
79	—	H	H	$(CH_2)_3OMe$	H	3-Me-Ph	F: 436
80	—	H	H		H	3-Me-Ph	F: 503
81	—	H	H		H	3-Me-Ph	F: 472
82	—	H	H	OMe	H	3-Me-Ph	F: 394
83	—	H	H	$(CH_2)_3NMe_2$	H	3-Me-Ph	F: 463
84	—	H	H		H	3-Me-Ph	F: 475
85	—	H	H	$(CH_2)_2$-3Py	H	3-Me-Ph	F: 469
86	—	H	H	CH_2-3Py	H	3-Me-Ph	F: 455
87	—	H	H		H	3-Me-Ph	F: 489
88	—	H	H		H	3-Me-Ph	F: 461
89	—	H	H		H	3-Me-Ph	F: 448
90	—	H	H		H	3-Me-Ph	F: 475
91	—	H	H		H	3-Me-Ph	F: 470
92	—	H	H	$(CH_2)_2SMe$	H	3-Me-Ph	F: 438

【００８７】

（表１４　続き）

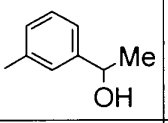
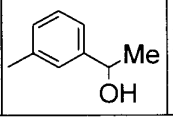
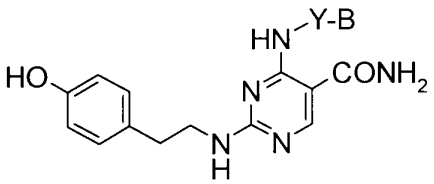
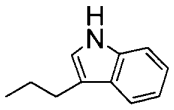
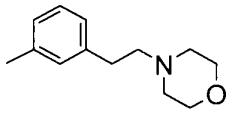
93	—	H	H	CH_2-2Py	H	3-Me-Ph	F: 455
113	Ex 2	H	H	Me	H	3-Me-Ph	F: 378
114	Ex 2	H	H	Me	Me	3-Me-Ph	F: 392
115	Ex 2	H	H	Et	H	3-Me-Ph	F: 392
116	Ex 2	H	H	^{i}Pr	H	3-Me-Ph	F: 406
117	Ex 2	H	H	$(CH_2)_2$-N⟨O⟩	H	3-Me-Ph	F: 477
118	Ex 2	H	H	$(CH_2)_2OH$	H	3-Me-Ph	F: 408
119	Ex 2	Cl	H	Me	H	3-Me-Ph	F: 412
120	Pre 4	Cl	Cl	Me	H		F: 476 ; NMR1: 1.30(3H, d, J=6.3Hz), 2.76-2.80 (5H, m), 8.65(1H, s) Sal: HCl
121	Ex 2	Cl	Cl	$(CH_2)_2$-N⟨O⟩	H	3-Me-Ph	F: 511 Sal: 2HCl
122	Pre 4	Cl	Cl	$(CH_2)_2OH$	H		F: 506 Sal: HCl

表１５

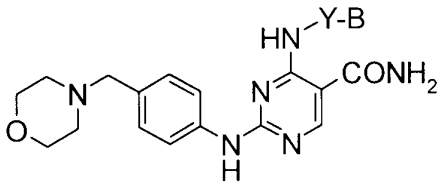


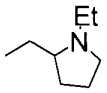
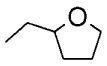
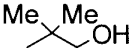
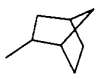
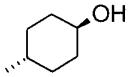
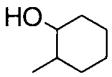
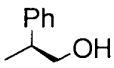
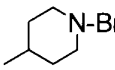
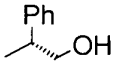
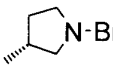
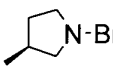
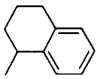
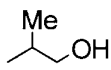
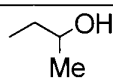
Pre	Syn	-Y-B	Dat
3	Pre 3	-cHex	F: 356
46	—	-CH_2-(2,6-F_2-Ph)	F: 400
47	—	-CH_2-(2-MeO-Ph)	F: 394
48	—	-CH_2-tBu	F: 344
49	—	-$(CH_2)_2$-$CHMe_2$	F: 344
50	—	-cPen	F: 342
51	—	-CH_2-2Py	F: 365
52	—	-CH_2-(2-Cl-Ph)	F: 398
54	—		F: 417
53	—	-CH_2-(3-Me-Ph)	F: 378
55	—	-$(CH_2)_2$-SEt	F: 362

Pre	Syn	-Y-B	Dat
56	—	-CH_2-(3,5-F_2-Ph)	F: 400
57	—	-CH_2-(2,3-Cl_2-Ph)	F: 433
70	—	-(2-Me-Ph)	F: 364
71	—	-(3-MeS-Ph)	F: 396
72	—	-(4-Me-Ph)	F: 364
73	—	-(3,5-Me_2-Ph)	F: 378
123	Pre 3	-Ph	F: 350
124	Pre 3	-Bn	F: 364
125	Pre 3		F: 463 Sal: 2HCl
126	Pre 3	-CH_2-cHex	F: 370

【００８８】

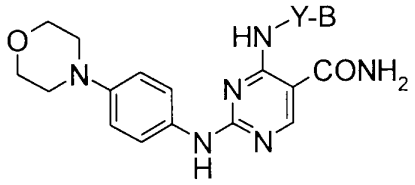
表１６

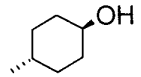
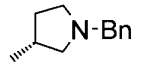
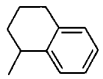
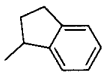
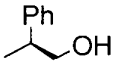
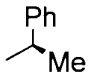


Pre	Syn	-Y-B	Dat	Pre	Syn	-Y-B	Dat
13	Pre 13	iPr	F: 371 ; NMR1: 3.00-3.03 (6H,d, J=6.8Hz), 3.55-3.57(4H, m), 8.50(1H, s)	143	Pre 14		F: 440
14	Pre 14	cPr	F: 369	144	Pre 14	CH_2-CH=CH_2	F: 369
127	Pre 13	CH_2-iPr	F: 385	145	Pre 14	CH_2-C≡CH	F: 367
128	Pre 13	tBu	F: 385 Sal: 2HCl	146	Pre 14		F: 413
129	Ex 3	3-Me-Ph	F: 419 Sal: 2HCl	147	Pre 14		F: 401
130	Pre 14	cPen	F: 397	148	Pre 14	CH_2CF_3	F: 411
131	Pre 14	cHex	F: 411	149	Pre 14	CH_2-cPr	F: 383
132	Pre 14	cHep	F: 425	150	Pre 14	$(CH_2)_2$Ph	F: 433
133	Pre 14	cOct	F: 439	151	Pre 14	$C(Me)_2$Ph	F: 447
134	Pre 14		F: 423	152	Pre 14		F: 433
135	Pre 14		F: 427	153	Pre 14		F: 433
136	Pre 14		F: 427	154	Pre 14		F: 449
137	Pre 14		F: 502	155	Pre 14		F: 449
138	Pre 14		F: 488	156	Pre 14		F: 439
139	Pre 14		F: 488	157	Pre 14		F: 439
140	Pre 14		F: 459	158	Pre 14		F: 387
141	Pre 14	$(CH_2)_2$OMe	F: 387	159	Pre 14		F: 387
142	Pre 14	CH_2-CN	F: 368				

【００８９】

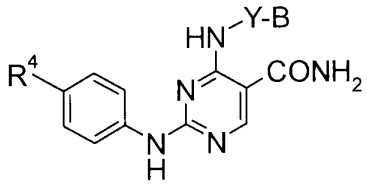
表１７

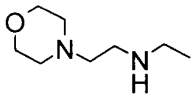
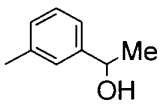
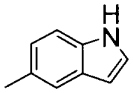
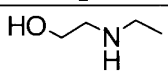


Pre	Syn	-Y-B	Dat
12	Pre 12	cHex	F: 397 ; NMR1: 1.95-1.98(2H, m), 3.02-3.04(4H, m), 8.47(1H, s)
160	Pre 13		F: 413
161	Pre 13		F: 475
162	Pre 13		F: 445 ; NMR1: 2.97-3.03(m, 4H), 5.36-5.44(m, 1H), 8.56(s, 1H)
163	Pre 13		F: 431 ; NMR1: 2.96-3.06(m, 4H), 5.60-5.70(m, 1H), 8.54(s, 1H)
164	Pre 13	$C(Me)_2$-Ph	F: 433 ; NMR1: 1.67(6H, s), 2.94-3.02(4H, m), 8.49 (1H, s)
165	Pre 13	CH(Me)-(2-F-Ph)	F: 437 ; NMR1: 8.52 (1H,s), 3.73-3.76 (4H, m), 1.49 (3H, d, J=6.9Hz)
166	Pre 13	CH(2-F-Ph)-CH_2OH	F: 453 ; NMR1: 5.13-5.16(1H, m), 6.78(2H, d, J=9.3Hz), 8.51(1H,s)
167	Ex 3	3-Me-Ph	F: 405 Sal: HCl
168	Ex 3	3-F_3C-Ph	F: 459
169	Ex 3	CH_2CF_3	F: 397
170	Ex 3		F: 435
171	Ex 3		F: 419
172	Pre 13	CH(Me)-(2-F-Ph)	F: 437 ; NMR1: 1.49(3H, d, J=6.9Hz), 6.79(2H, d, J=9.1HZ), 8.52(1H,s)
173	Pre 13	$(CH_2)_2$-Ph	F: 419 ; NMR1: 3.62-3.70(2H, m), 3.72-3.76(4H, m), 8.48(1H, s)

【００９０】

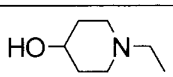
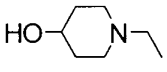
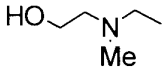
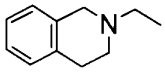
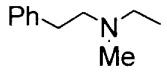
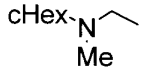
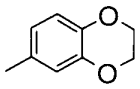
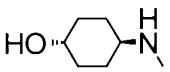
表１８



Pre	Syn	R^4	-Y-B	Dat
5	Pre 5	$AcNHCH_2$	3-Me-Ph	F: 391
6	Pre 6	$H_2NCONHCH_2$	3-Me-Ph	F: 392
7	Pre 7	$MeNHCH_2$	3-Me-Ph	F: 363
8	Pre 8		3-Me-Ph	F: 462 Sal: 3HCl
9	Pre 9	Me_2NCH_2	3-Me-Ph	F: 377 Sal: 2HCl
10	Pre 10	$HO(CH_2)_2$	3-Me-Ph	F: 364
11	Pre 11	MeO	Bn	F: 350
15	Pre 15	H	Bn	F: 320
174	Pre 4	$HO(CH_2)_2$		F: 394
175	Pre 4	$HO(CH_2)_2$		F: 389
176	Pre 4	$HO(CH_2)_2$	3,5-F_2-Ph	F: 386
177	Pre 4	$HO(CH_2)_2$	2,5-F_2-Ph	F: 386 ; NMR1: 2.70(2H, t, J=7.3Hz), 6.84-6.90(1H, m), 8.77(1H, s)
178	Pre 4	$HO(CH_2)_2$	2,6-F_2-Ph	F: 386
179	Pre 4	$HO(CH_2)_2$	3,4-F_2-Ph	F: 386
180	Pre 4	$HO(CH_2)_2$	2,4-F_2-Ph	F: 386 ; NMR1: 2.68(2H, t, J=7.3Hz), 7.03-7.07(1H, m), 8.72(1H, s)
181	Pre 5	$MeSO_2NHCH_2$	3-Me-Ph	F: 427
182	Pre 8		3-Me-Ph	F: 393 Sal: 2HCl
183	Pre 8		3-Me-Ph	F: 363 ; NMR1: 1.52 (3H, d, J=6.8Hz), 2.32(3H, s), 8.86(1H, s) Sal: 2HCl
184	Pre 10	$HOCH_2$	3-Me-Ph	F: 350
185	Pre 10	HO	3-Me-Ph	F: 336
186	Pre 10	4-OH-Ph	3-Me-Ph	F: 412
187	Pre 10	Et	3-Me-Ph	F: 348
188	Ex 3	Et_2NCO	3-Me-Ph	F: 419 Sal: HCl
189	Ex 3	Me_2NCH_2	Bn	F: 377

【００９１】

（表１８　続き）

190	Ex 3	$HO(CH_2)_2$	Bn	F: 364 Sal: HCl
191	Ex 3		3-Me-Ph	F: 433 Sal: 2HCl
192	Ex 3		3-NC-Ph	F: 444
193	Ex 3		Bn	F: 407 Sal: 2HCl
194	Ex 3		Bn	F: 465
195	Ex 3		Bn	F: 467
196	Ex 3		Bn	F: 445 Sal: 2HCl
197	Ex 3	$(HOCH_2)_2CH$	Bn	F: 394
198	Ex 3	$HO(CH_2)_3$	Bn	F: 378
199	Ex 3	$HO(CH_2)_2$	3-Et-Ph	F: 378
200	Ex 3	$HOC(CF_3)_2$	Bn	F: 486 Sal: HCl
201	Ex 3	$HO(CH_2)_2$	3-NC-Ph	F: 375
202	Ex 3	$HO(CH_2)_2$	3-F_3C-Ph	F: 418
203	Ex 3	$HO(CH_2)_2$		F: 408
204	Ex 3	$HOCH_2CMe_2$	3-Me-Ph	F: 392 ; NMR1: 1.22(6H, s), 2.30(3H, s), 8.70(1H, s)
205	Ex 3	$MeO(CH_2)_2$	3-Me-Ph	F: 378
206	Ex 3	$HOCH_2C(Me)_2$	Bn	F: 392 ; NMR1: 1.19(6H, s), 4.69(2H, d, J=5.8Hz), 8.54(1H, s)
207	Ex 3		CH_2-(2,3,6-F_3-Ph)	F: 487 ; NMR1: 4.04-4.12(1H, m), 4.52(1H, d, J=4.4Hz), 4.81(2H, d, J=5.9Hz),8.48(1H, s)
208	Pre 15	Me_2N	Bn	F: 363
209	Pre 15	Et_2N	Bn	F: 391
210	Pre 15	MeS	Bn	F: 366
211	Pre 15	AcHN	Bn	F: 377
212	Pre 15	EtO_2CCH_2	Bn	F: 406
213	Pre 15	$NCCH_2$	Bn	F: 359
214	Pre 15		Bn	F: 387
215	Pre 15	HO	Bn	F: 336
216	Pre 15	$MeSO_2$	Bn	F: 398
217	Pre 15	Ac	CH_2-(2,3,6-F_3-Ph)	ESI: 416
218	Pre 15	$CH_3(CH_2)_3O$-	CH_2-(2,3,6-F_3-Ph)	ESI: 446

【００９２】

（表１８　続き）

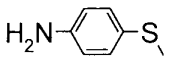
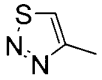
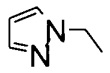
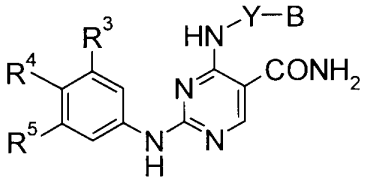
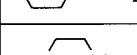
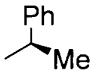
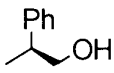
219	Pre 15		CH_2-(2,3,6-F_3-Ph)	ESI: 497
220	Pre 15		CH_2-(2,3,6-F_3-Ph)	ESI: 458
221	Pre 15	Ph-HN-	CH_2-(2,3,6-F_3-Ph)	ESI: 465
222	Pre 15		CH_2-(2,3,6-F_3-Ph)	ESI: 459
223	Pre 15	BnO-CONH-	CH_2-(2,3,6-F_3-Ph)	ESI: 537
224	Pre 15		CH_2-(2,3,6-F_3-Ph)	ESI: 454
225	Pre 15	AcN(Me)-	CH_2-(2,3,6-F_3-Ph)	ESI: 445
226	Pre 15	EtO-	CH_2-(2,3,6-F_3-Ph)	ESI: 418

表１９



Pre	Syn	R^3	R^4	R^5	-Y-B	Dat
227	Ex 3		H	H	3-Me-Ph	F: 433
228	Ex 3		H	H	3-Me-Ph	F: 405
229	Ex 3	H	$HO(CH_2)_2$	F	Bn	F: 382
230	Ex 3	H		MeO	Bn	F: 417
231	Ex 3	F		H		F: 437 ; NMR1: 1.50(3H, d, J=6.9Hz), 2.93-2.95(4H, m), 8.54(1H, s)
232	Ex 3	F		H		F: 453 ; NMR1: 2.93-2.95 (4H, m), 5.07-5.09(1H, m), 8.53(1H, s)
233	Pre 15	MeO	H	H	Bn	F: 350
234	Pre 15	Ac	H	H	Bn	F: 362
235	Pre 15	HO	H	H	Bn	F: 336
236	Pre 15	$HOCH_2$	H	H	Bn	F: 350
237	Pre 15	MeS	H	H	Bn	F: 366
238	Pre 15	MeO	MeO	H	Bn	F: 380
239	Pre 15	Cl	HO	H	Bn	F: 370

【００９３】

（表１９　続き）

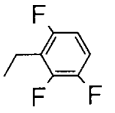
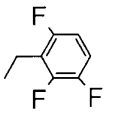
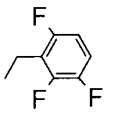
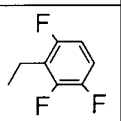
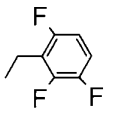
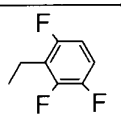
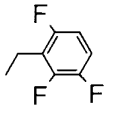
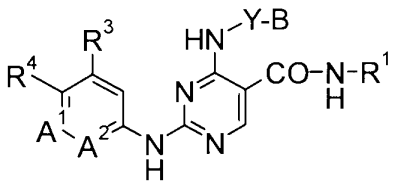
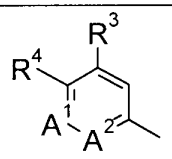
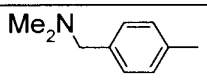
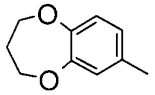
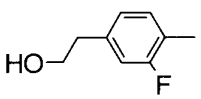
240	Pre 15	Et_2NCH_2-	HO-	H		ESI: 475
241	Pre 15	Cl	MeO-	H		ESI: 438
242	Pre 15	$BuNH\text{-}SO_2$-	H	H		ESI: 509
243	Pre 15	F	MeO-	H		ESI: 422
244	Pre 15	HO-CH(Me)-	H	H		ESI: 418
245	Pre 15	BnOCONH-	H	H		ESI: 537
246	Pre 15	HOH_2C-	HO-	H		ESI: 420

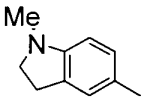
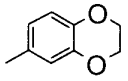
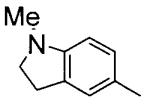
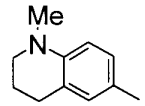
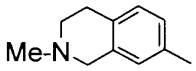
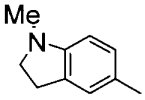
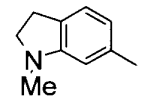
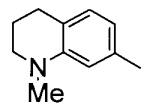
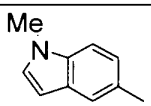
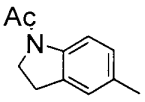
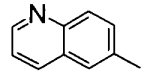
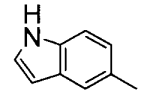
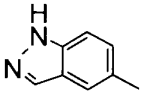
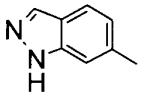
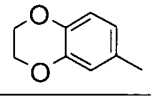
表２０



Pre	Syn	R^1		-Y-B	Dat
247	Pre 9	Me		3-Me-Ph	F: 391
248	Pre 11	H		Bn	F: 392
249	Ex 3	H		Bn	F: 382

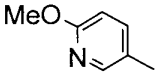
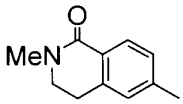
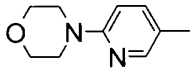
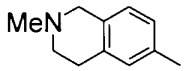
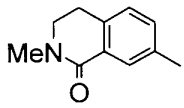
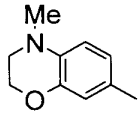
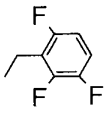
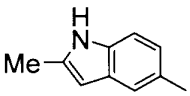
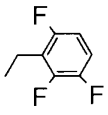
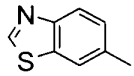
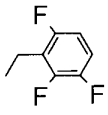
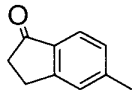
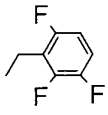
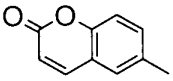
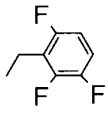
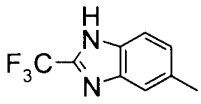
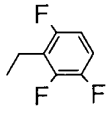
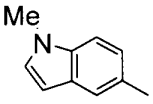
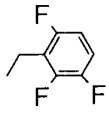
【００９４】

（表２０　続き）

250	Ex 3	H			FN: 417
251	Ex 3	H		CH_2-(2-F-Ph)	FN: 393 ; NMR1: 2.64(3H, s), 4.71(2H, d, J=6.4Hz), 8.50(1H, s)
252	Ex 3	H		Bn	F: 389
253	Ex 3	H		Bn	F: 389 ; NMR1: 2.28(3H, s), 4.70(2H, d, J=6.3Hz), 8.55(1H, s)
254	Ex 3	H		Bn	F: 375 ; NMR1: 3.14-3.18(2H, m), 4.66(2H, d, J=5.9Hz), 8.49 (1H, s)
255	Ex 3	H		Bn	F: 375
256	Ex 3	H		Bn	F: 389
257	Ex 3	H		Bn	F: 373
258	Ex 3	H		Bn	F: 403 ; NMR1: 2.11(3H, s), 4.69 (2H, d, J=5.9Hz), 8.55(1H, s)
259	Pre 15	H		Bn	F: 371
260	Pre 15	H		Bn	F: 359
261	Pre 15	H		Bn	F: 360
262	Pre 15	H		Bn	F: 360
263	Pre 15	H		Bn	F: 378

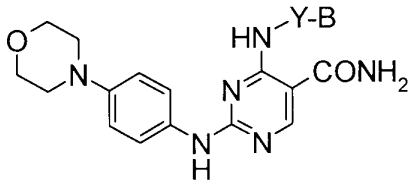
【００９５】

（表２０　続き）

264	Pre 15	H		Bn	F: 351
265	Ex 3	H		Bn	F: 403 ; NMR1: 2.99(3H, s),4.76 (2H, d, J=5.8Hz), 8.63(1H, s) Sal: 2HCl
266	Ex 3	H		Bn	F: 406 Sal: 2HCl
267	Ex 3	H		Bn	F: 389 ; NMR1: 2.97(3H, s),4.73 (2H, d, J=5.9Hz), 8.63(1H, s) Sal: 2HCl
268	Ex 3	H		Bn	F: 403 Sal: HCl
269	Ex 3	H			F: 445 ; NMR1: 2.84(3H, s),4.86 (2H, d, J=5.9Hz), 8.59(1H, s) Sal: HCl
270	Pre 15	H			ESI: 427
271	Pre 15	H			ESI: 431
272	Pre 15	H			ESI: 428
273	Pre 15	H			ESI: 442
274	Pre 15	H			ESI: 482
275	Pre 15	H			ESI: 427

【００９６】

表２１



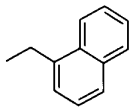
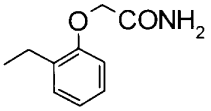
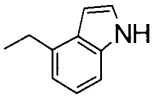
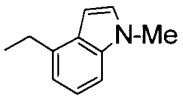
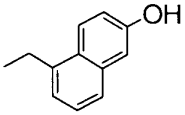
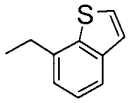
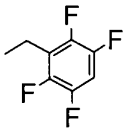
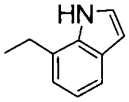
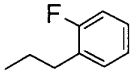
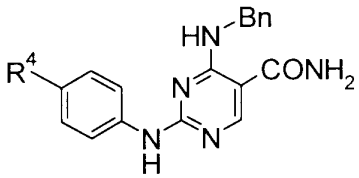
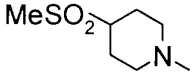
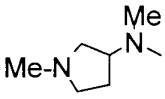
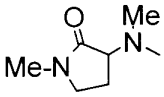
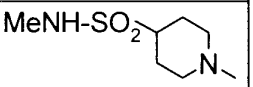
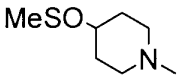
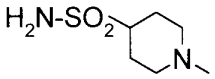
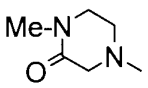
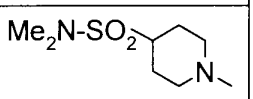
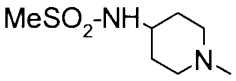
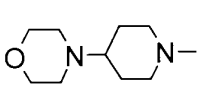
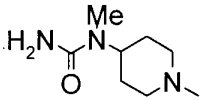
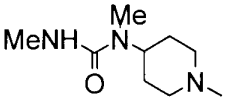
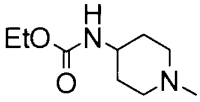
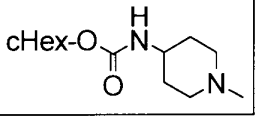
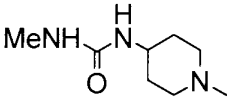
Cmpd	-Y-B	Cmpd	-Y-B	Cmpd	-Y-B
1		4		7	
2		5		8	
3		6		9	

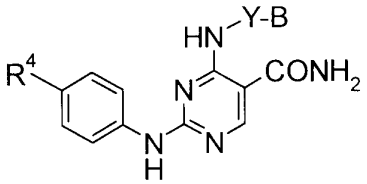
表２２

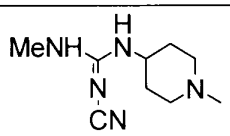
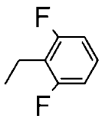
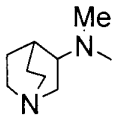
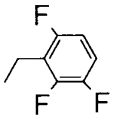
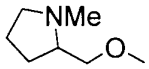
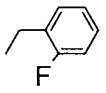
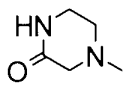
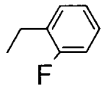
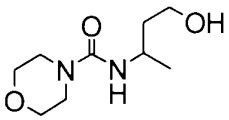
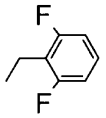
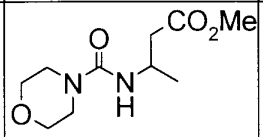
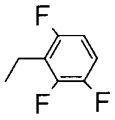
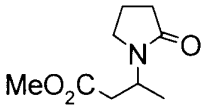
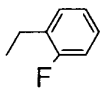
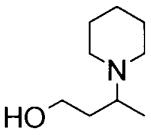
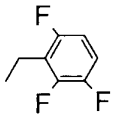
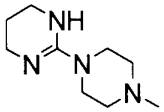
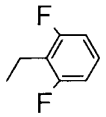
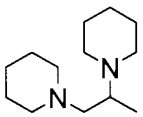
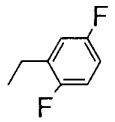
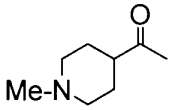
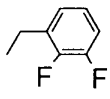
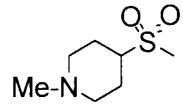
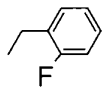
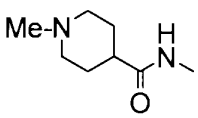
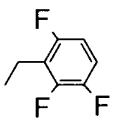
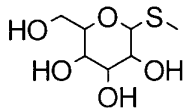
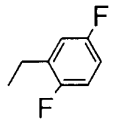
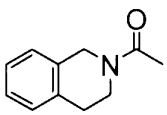
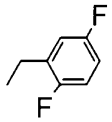
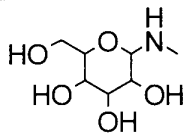
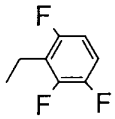
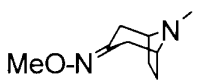
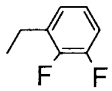
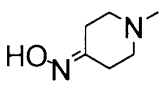
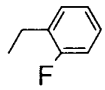
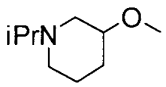
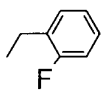
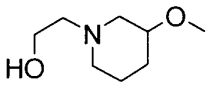


Cmpd	R^4	Cmpd	R^4	Cmpd	R^4
10		15		20	
11		16		21	
12		17		22	
13		18		23	
14		19		24	

【００９７】

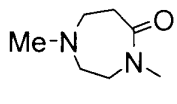
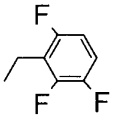
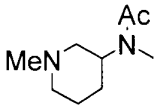
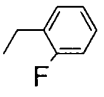
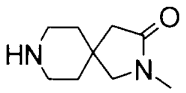
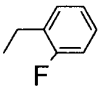
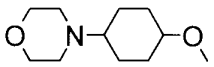
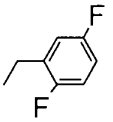
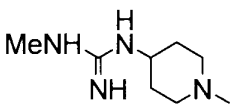
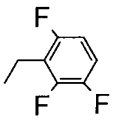
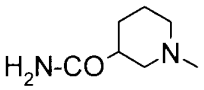
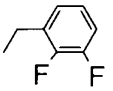
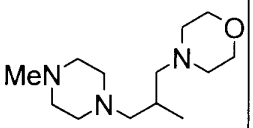
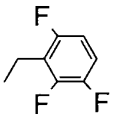
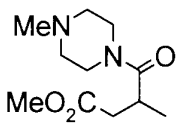
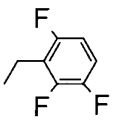
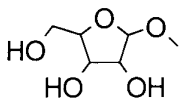
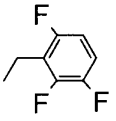
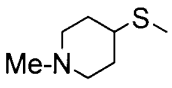
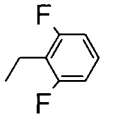
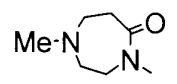
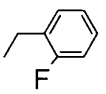
表２３

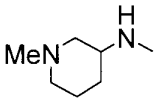
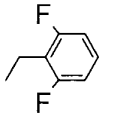
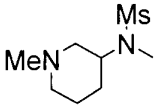
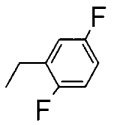
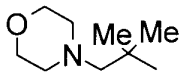
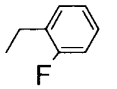
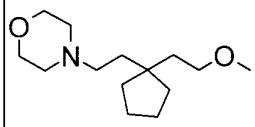
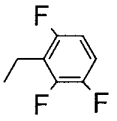
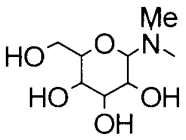
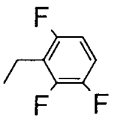
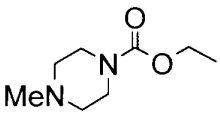
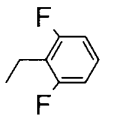
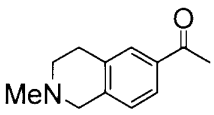
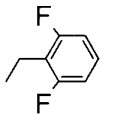
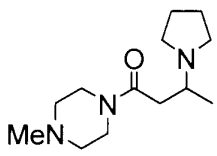
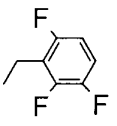
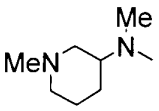
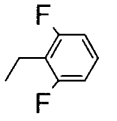


Cmpd	R^4	Y-B	Cmpd	R^4	Y-B
25			35		
26			36		
27			37		
28			38		
29			39		
30			40		
31			41		
32			42		
33			43		
34			44		

【００９８】

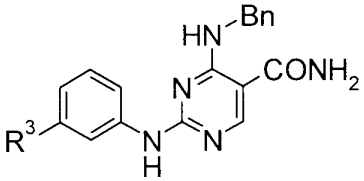
（表２３　続き）

45		
46		
47		
48		
49		
50		
51		
52		
53		
54		
55		

56		
57		
58		
59		
60		
61		
62		
63		
64		
65		
66		

【００９９】

表２４



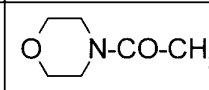
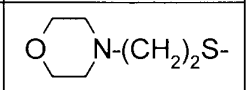
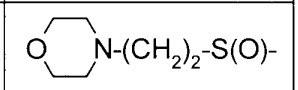
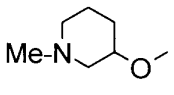
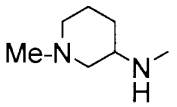
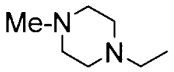
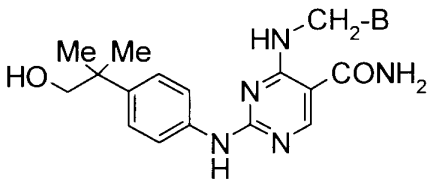
Cmpd	R^3	Cmpd	R^3	Cmpd	R^3
67		68		69	
70		71		72	

表２５



Cmpd	B
73	2-F-Ph
74	2,5-F_2-Ph
75	3,5-F_2-Ph
76	2,6-F_2-Ph

【０１００】

実施例２５９　STAT6依存的レポーター活性測定

１）STAT6反応性レポータープラスミドの構築

STAT6レポータープラスミドpGL2-CIは以下の方法で調製した。germline ε プロモーター配列中にあるC/EBP結合配列及びIL-4反応性配列をタンデムに含む合成DNA（配列番号１及び２)をアニールし、pGL2-Basicベクター（Promega社）のXhoI及びBglII部位へ挿入した。さらにadenovirus major lateプロモーター上に存在するTATA box配列DNA（配列番号３及び４)を合成、アニールし、同ベクターのBglII及びHindIII部位へ挿入した。更に構築したpGL2-CIのBamHI部位へ、pUCSV-BSD（フナコシ社)のblasticidin耐性遺伝子を挿入したpGL2-CI/bsを構築した。

２）STAT6レポーター細胞の構築

ヒトIL-4反応性細胞のFW4細胞(Mol. Cell. Biol. 14: 5433-5440)にpGV-CI/bsをエレクトロポレーション法(320V, 960μF／0.4 cm cuvettes（日本バイオラッド社))により遺伝子導入し、40時間後より6μg/mlのblasticidin（フナコシ社)を加え耐性細胞を選択した。レポータープラスミドが恒常的に導入されたかどうかはIL-4刺激により誘導されるルシフェラーゼの検出により行なった。以上の操作によりSTAT6レポーター細胞CI/FW4を構築した。

３）CI/FW4細胞を用いたSTAT6 レポーターアッセイ

CI/FW4細胞(1 x 10^4 cells／0.1 ml) を白色96 well プレート(Nunc社)にて10 ng/mlのヒトIL-4 (Genzyme Techne社)刺激を行なった。化合物評価の場合は細胞を96 well プレートへ蒔く前に化合物希釈液をwell内へ加えた。また、化合物の希釈は10% FBSを含むRPMI1640を使用し、化合物を溶解してあるDMSOの最終濃度が0.1%以下になるように希釈した。IL-4刺激16時間後に50μlの細胞溶解緩衝液(10 mM Tris-HCl pH7.8、0.5 mM $MgCl_2$、10 mM ditiothreitol及び0.1% (v/v) Triton X-100)を添加し、1分間攪拌した。更にルシフェラーゼ基質溶液(10 mM Tris-HCl pH7.8、5 mM luciferin、2 mM coenzyme A、2 mM ATP、0.5 mM $MgCl_2$及び2 mM $Mg(OH)_2$) 50μlを添加し、1分間攪拌後にML3000 luminometer (Dynatech Laboratories, Inc.社)を用いてルシフェラーゼ活性を測定した。化合物の代わりにDMSOを添加した時のML3000での測定値の発光強度（Relative Light Unit：RLU）を10

0%、IL-4を刺激しない場合のRLUを0%とし、試験化合物の阻害活性を評価した。

結果を下記表２６に示す。Exは実施例化合物番号を、Preは製造例化合物番号を、Inhは試験化合物が1μM及び0.1μMのときの阻害率を、NTは未実施をそれぞれ示す。また、ref 1及びref 2はWO99/31073号公報に最も好ましい化合物として開示の化合物であり、ref 1は実施例１５に記載の化合物（2-(2-アミノエチルアミノ)-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド）を、ref 2は実施例３５に記載の化合物（2-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド）をそれぞれ示す。

【０１０１】

表２６

Ex	Inh (%)	
	1 μ M	0.1 μ M
1	100	89
2	96	48
3	100	100
35	100	95
37	100	100
38	100	100
39	100	100
62	100	99
63	100	100
64	100	100
125	100	100
127	100	96
128	100	94

Ex	Inh (%)	
	1 μ M	0.1 μ M
148	100	94
180	100	91
189	100	100
190	100	100
191	100	100
192	100	100
193	100	100
201	100	100
209	100	100
233	100	25
244	100	97
258	100	98

Pre	Inh (%)	
	1 μ M	0.1 μ M
1	100	67
9	91	33
12	100	91
127	100	60
178	100	69
253	100	94
269	100	96
ref 1	19	NT
ref 2	0	NT

【０１０２】

また、以下に示す実施例及び製造例化合物も上記表２６に示す化合物と同様、良好な活性を示した：実施例１６、４３、４８、５８、６０、７２、８４、９６、９８、１１７、２３９及び２４９、並びに製造例９９、１０９、２０４及び２６５。

【０１０３】

実施例２６０　STAT6チロシンリン酸化の測定

H292細胞（ATCC）(5 x 10^5 cells／0.5 ml) を12 wellプレート(IWAKI社)に播種し、一晩培養後に10 ng/mlのヒトIL-4 (Genzyme Techne社)刺激を行なった。化合物評価の場合はIL-4刺激20分前に化合物希釈液をwell内へ加えた。また、化合物の希釈は10% FBSを含むRPMI1640を使用し、化合物を溶解してあるDMSOの最終濃度が0.1%以下になるように希釈した。IL-4刺激20分後に氷冷した生理的リン酸緩衝液で3回洗浄した。洗浄後、細胞溶解液（TNE buffer：10 mM Tris-HCl pH7.8、1% NP-40、0.15 M NaCl、1 mM EDTA、10μg/ml aprotinin、1 mM NaF及び1 mM Na_3VO_4）100μl/wellを加えた。細胞溶解液を回収し、15μlをSDS電気泳動及び抗チロシンリン酸化STAT6抗体（Cell Signaling社）によるウエスタンブロットに供した。IL-4刺激依存的に検出される110kDa付近のチロシンリン酸化バンドが消失するか否かを判定した。また、同じ転写膜を用いて抗STAT6抗体(SantaCruz社)を用いたウエスタンブロットにより、STAT6蛋白が均一に転写されていることを確認した。

上記試験の結果、本発明化合物によりチロシンリン酸化が阻害されることが確認された。例えば、実施例３、３７、３５、６０、７２、８４、９６、９８、１４８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、２０１、２０９、２４９及び製造例９９、２６５、２６９の化合物は1μMで完全に阻害した。

【０１０４】

実施例２６１　Th2分化測定

C57BL/6マウス（日本チャールズリバー社）脾臓細胞からナイロンウール（和光純薬社）接着性の細胞を除きT細胞を調製した。あらかじめ抗CD3ε抗体（10 μg/ml）（Sederlane社）を固定化した96wellプレートを用いて抗CD28抗体（1 μg/ml）（Pharmingen社）、IL-2（10 ng/ml）（Peprotech社）及びIL-4（10 ng/ml）（Peprotech社）刺激下にT細胞(2 x 10^5 cells／0.2 ml)を播種した。2日間培養後、細胞懸濁全量をIL-2（10 ng/ml）及びIL-4（10 ng/ml）を含む培地で2 mlに希釈した。さらに3日間の培養を行い分化を誘導した。細胞濃度を計数し、1 x 10^6 cells/mlに調製した分化後の細胞をIL-4産生誘導のために抗CD3ε抗体を固定化した96 wellプレートへ播いた。24時間刺激後の上清を回収し、ELISA法によりIL-4産生量を定量した。ELISAに使用した抗体はPharmingen社より購入した。また、ビオチン化抗体の検出にはHRPO標識ストレプトアビジン（Amersham Pharmacia社）を使用し、HRPO発色にはペルオキシダーゼ発色試薬（住友ベークライト社）を使用した。化合物評価の場合はT細胞添加前に化合物希釈液をwell内へ加え、さらに2日後の希釈時点においても初期濃度と等しい化合物を添加した。また、化合物の希釈は10% FBSを含むRPMI1640を使用し、化合物を溶解してあるDMSOの最終濃度が0.1%以下になるように希釈した。化合物の代わりにDMSOを添加した時のIL-4産生量を100%とし、抗CD28抗体及びIL-4を添加しない場合のIL-4産生量を0%とし、試験化合物の阻害活性を評価した。試験化合物10 nM濃度における阻害率を下記表２７に示す。

【０１０５】

表２７

Ex	Inh (%)	Ex	Inh (%)	Pre	Inh (%)
1	88	48	92	99	85
3	98	60	99		
16	82	63	96		
35	94	64	93	ref 1	0
37	93	117	85	ref 2	0

【０１０６】

実施例２６２　マウス喘息モデルでの評価

雌性Balb/cマウスにovalbumin (OA)及びアジュバントである水酸化アルミニウムゲル(Alum)を2回腹腔内投与することにより能動感作した。初回感作より12日後にOAを吸入暴露し、暴露後72時間後に、マウスを放血致死させた後、肺胞洗浄を行った。被験化合物及びコントロールとして0.5%メチルセルロースをOA暴露前から肺胞洗浄前まで３日間経口投与した。肺胞洗浄液中の総白血球数を測定した後、細胞塗末標本を染色し、形態的特徴から好酸球の存在比率を算出した。総白血球数および各細胞存在比率より、好酸球数の総数を算出した。その結果、実施例３の化合物の塩酸塩は1 mg/kg経口投与で抗原誘発好酸球浸潤を約60%抑制した。

【０１０７】

実施例２６３　SO_2ガス誘発肺胞内好中球浸潤モデルでの評価

雄性C57BL/6マウスにSO_2ガス(600 ppm)を3時間暴露し、暴露終了48時間後にマウスを放血致死させた後、肺胞洗浄を行った。肺胞洗浄液中の総白血球数を測定した後、細胞塗末標本を染色し、形態的特徴から好中球の存在比率を算出した。総白血球数および各細胞存在比率より、好中球数を算出した。被験化合物又はコントロールとしての0.5%メチルセルロースは、暴露直前又は暴露終了直後から肺胞洗浄前まで２日間経口投与した。その結果、実施例３の化合物の塩酸塩は10 mg/kg経口投与で、好中球浸潤を約70％抑制した。

実施例２６４　タバコ及びオゾン誘発肺胞内好中球浸潤モデルでの評価

雄性B6C3F1マウスに3%タバコ煙を1日3時間、1日目から3日目まで3日間連続暴露した。4日目に0.5 ppmオゾンを6時間暴露し、5日目にマウスを放血致死させた後、肺放洗浄を行った。肺胞洗浄液中の総白血球数を測定した後、細胞塗末標本を染色し、形態的特徴から

好中球の存在比率を算出した。総白血球数および各細胞存在比率より、好中球数を算出した。被験化合物又はコントロールとしての0.5%メチルセルロースは、タバコ暴露直前又は暴露終了後及びオゾン暴露前に投与した。

【０１０８】

本発明の有効成分として有用な化合物は、上記実施例２５９～２６１の結果より、良好なSTAT6の活性化阻害活性及びTh2分化阻害活性を有し、更に実施例２６２～２６４の結果より、喘息又はCOPD等STAT6が関与する呼吸器疾患等の予防・治療薬として有用である事が明らかである。

【産業上の利用可能性】

【０１０９】

本発明の有効成分として有用な化合物（Ｉ）は、後記実施例でも確認している通り、STAT6活性化阻害活性に優れており、STAT6が関与する呼吸器疾患（喘息、COPD等）、アレルギー性疾患（鼻炎、皮膚炎等）の予防・治療剤として有用である。

また、化合物（Ｉ）は、抗原受容体刺激による免疫細胞の活性化阻害に比しSTAT6活性化阻害活性が高く、その選択性が100倍以上の化合物もあることから、免疫抑制機能への作用が少ない、上記予防・治療剤として有用である。なお、抗原受容体刺激による免疫細胞の活性化阻害は、例えば、抗IgM抗体刺激によるB細胞株（RAMOS細胞）における細胞内カルシウム濃度上昇の阻害や抗CD3抗体刺激によるマウス脾臓由来T細胞からのIL-2産生阻害により評価することができる。

【配列表フリーテキスト】

【０１１０】

以下の配列表の数字見出し＜223＞には、「Artificial Sequence」の説明を記載する。具体的には、配列表の配列番号1，2の配列で表される各塩基配列はエンハンサー、配列番号3，4の配列で表される各塩基配列はTATA-boxを含む人工配列である。

【配列表】

0004529685000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
C07D 409/12	*(2006.01)*	C07D 409/12	
C07D 413/12	*(2006.01)*	C07D 413/12	
C07D 417/12	*(2006.01)*	C07D 417/12	
C07D 453/02	*(2006.01)*	C07D 453/02	
C07D 487/08	*(2006.01)*	C07D 487/08	
C07D 487/10	*(2006.01)*	C07D 487/10	
C07H 15/203	*(2006.01)*	C07H 15/203	
A61K 31/505	*(2006.01)*	A61K 31/505	
A61K 31/506	*(2006.01)*	A61K 31/506	
A61K 31/5377	*(2006.01)*	A61K 31/5377	
A61K 31/541	*(2006.01)*	A61K 31/541	
A61K 31/551	*(2006.01)*	A61K 31/551	
A61K 31/553	*(2006.01)*	A61K 31/553	
A61K 31/7034	*(2006.01)*	A61K 31/7034	
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61P 11/00	
A61P 11/06	*(2006.01)*	A61P 11/06	
A61P 37/08	*(2006.01)*	A61P 37/08	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P 43/00	１０５

(72)発明者　岩田　正洋
茨城県つくば市御幸が丘２１　アステラス製薬株式会社内
(72)発明者　横田　正樹
茨城県つくば市御幸が丘２１　アステラス製薬株式会社内
(72)発明者　森友　博幸
茨城県つくば市御幸が丘２１　アステラス製薬株式会社内
(72)発明者　中居　英一
茨城県つくば市御幸が丘２１　アステラス製薬株式会社内
(72)発明者　黒光　貞夫
茨城県つくば市御幸が丘２１　アステラス製薬株式会社内
(72)発明者　大賀　圭子
茨城県つくば市御幸が丘２１　アステラス製薬株式会社内
(72)発明者　竹内　誠
茨城県つくば市御幸が丘２１　アステラス製薬株式会社内

審査官　瀬下　浩一

(56)参考文献　国際公開第９９／０３１０７３（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D 239/48
C07D 401/12
C07D 401/14
C07D 403/12
C07D 405/12
C07D 409/12
C07D 413/12
C07D 417/12

C07D 453/02
C07D 487/08
C07D 487/10
C07H 15/203
A61K 31/505
A61K 31/506
A61K 31/5377
A61K 31/541
A61K 31/551
A61K 31/553
A61K 31/7034
A61P 11/00
A61P 11/06
A61P 37/08
A61P 43/00
CAplus/REGISTRY(STN)