

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6723217号
(P6723217)

(45) 発行日 令和2年7月15日(2020.7.15)

(24) 登録日 令和2年6月25日(2020.6.25)

(51) Int.Cl.		F I	
C O 7 D 401/14	(2006.01)	C O 7 D 401/14	
C O 7 D 403/04	(2006.01)	C O 7 D 403/04	C S P
C O 7 D 403/14	(2006.01)	C O 7 D 403/14	
C O 7 D 471/04	(2006.01)	C O 7 D 471/04	I O 6 H
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	

請求項の数 13 (全 109 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-502119 (P2017-502119)	(73) 特許権者	390035404 グリュネンタール・ゲゼルシャフト・ミト ・ベシュレンクテル・ハフツング ドイツ連邦共和国、52078 アーヒエ ン、ツイーグレルストラーセ、6
(86) (22) 出願日	平成27年7月16日(2015.7.16)	(74) 代理人	100069556 弁理士 江崎 光史
(65) 公表番号	特表2017-520598 (P2017-520598A)	(74) 代理人	100111486 弁理士 鍛冶澤 實
(43) 公表日	平成29年7月27日(2017.7.27)	(74) 代理人	100139527 弁理士 上西 克礼
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/001473	(72) 発明者	ナルディ・アントニオ ドイツ連邦共和国、52134 ヘルツォ ーゲンラート、マリア・モンテソーリ・ス トラーセ、101
(87) 国際公開番号	W02016/008590		
(87) 国際公開日	平成28年1月21日(2016.1.21)		
審査請求日	平成30年3月13日(2018.3.13)		
(31) 優先権主張番号	14002450.6		
(32) 優先日	平成26年7月16日(2014.7.16)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

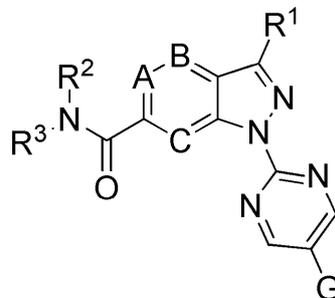
(54) 【発明の名称】 PDE 4阻害剤としての新規2, 5-置換ピリミジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の一般式(I)を有する2, 5-置換ピリミジン

【化1】



(I)

[式中、

A、B、CはそれぞれCHを表し、

R¹は、(C₁~C₆)-アルキル、(C₁~C₆)-ヒドロキシアルキル、(C₁~C₆)-ハロアルキル、(C₃~C₆)-シクロアルキル、SO_x-(C₁~C₆)-アルキル、CONH₂、CONH-(C₁~C₆)-アルキル、CON((C₁~C₆)-アルキル)₂を表し、

x は、0、1または2であり、

G は、任意選択的に少なくとも1個の置換基 Y で置換されたフェニルまたは少なくとも1個の酸素、硫黄もしくは窒素原子を含有する5員もしくは6員のヘテロアリアルであり、ただし、ヘテロアリアル中に存在する窒素原子は、R⁴ で置換されていてもよく、

R⁴ は、水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、(C₁ ~ C₆) - ハロアルキル、CO - (C₁ ~ C₆) - アルキル、SO₂ (C₁ ~ C₆) - アルキルであり、

Y は、互いに独立して、ハロゲン、OH、CN、SH、(C₁ ~ C₆) - アルキル、(C₃ ~ C₆) - シクロアルキル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、(C₁ ~ C₆) - チオアルキル、(C₁ ~ C₆) - ハロアルキル、(C₁ ~ C₆) - チオハロアルキル、(C₁ ~ C₆) - ハロアルコキシ、CO₂H、CO₂ (C₁ ~ C₆) - アルキル、CO (C₁ ~ C₆) - アルキル、OCO (C₁ ~ C₆) - アルキル、CONH₂、CONH - (C₁ ~ C₆) - アルキル、CON (C₁ ~ C₆) - アルキル)₂、OCO - NH (C₁ ~ C₆) - アルキル、OCO - N (C₁ ~ C₆) - アルキル)₂、NH₂、NH (C₁ ~ C₆) - アルキル、N (C₁ ~ C₆) - アルキル)₂、N - ピロリジニル、N - ピペリジニル、N - モルホリニル、NH - SO₂ - (C₁ ~ C₆) - アルキル、N (C₁ ~ C₆) アルキル - SO₂ - (C₁ ~ C₆) - アルキル、S - (C₁ ~ C₆) - アルキル、SO (C₁ ~ C₆) - アルキル、SO₂ - (C₁ ~ C₆) - アルキル、SO₂NH₂、SO₂NH (C₁ ~ C₆) - アルキル、SO₂N (C₁ ~ C₆) - アルキル)₂ であり、ここで、上記のアルキル鎖は、以下の置換基 OH、CN、(C₃ ~ C₆) - シクロアルキル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、CO₂H、CO₂ (C₁ ~ C₆) - アルキルまたは - NH₂ のうちの少なくとも1個で置換されていてもよく、

R² および R³ は、互いに独立して、水素もしくは任意選択的に置換された (C₁ ~ C₆) - アルキル、(C₁ ~ C₆) - ヒドロキシアルキル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ (C₁ ~ C₆) - アルキレン、(C₁ ~ C₆) - アルキレン - CO₂H、(C₁ ~ C₆) - アルキレン - CO₂ (C₁ ~ C₆) - アルキル、(C₁ ~ C₆) - アルキレン - CONH₂、(C₁ ~ C₆) - アルキレン - CONH (C₁ ~ C₆) - アルキル、(C₁ ~ C₆) - アルキレン - CON (C₁ ~ C₆) - アルキル)₂、(C₁ ~ C₆) - アルキレン - (C₃ ~ C₆) - シクロアルキル、(C₁ ~ C₆) - ヒドロキシアルキル - (C₃ ~ C₆) - シクロアルキレン、基 L¹ V、基 L² W を表すか、または

R² および R³ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、任意選択的に少なくとも1個の置換基 X^Q で置換された3 ~ 12員の単環式もしくは二環式ヘテロ脂肪族基 Q を形成し、Q は、少なくとも1個の酸素、硫黄もしくはさらなる窒素原子をさらに含有してもよく、ただし、これらの1個もしくは複数の追加の窒素原子は、R⁵ で置換されており、

X^Q は、互いに独立して、=O (カルボニル)、ハロゲン、OH、CN、(C₁ ~ C₆) - アルキル、(C₁ ~ C₆) - ヒドロキシアルキル、(C₃ ~ C₆) - シクロアルキル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ (C₁ ~ C₆) - アルキレン、(C₁ ~ C₆) - チオアルキル、(C₁ ~ C₆) - ハロアルキル、(C₁ ~ C₆) - ハロアルコキシ、-NH₂、NH (C₁ ~ C₆) - アルキル、N (C₁ ~ C₆) - アルキル)₂、(C₁ ~ C₆) - アルキレン - NH (C₁ ~ C₆) - アルキル、(C₁ ~ C₆) - アルキレン - N (C₁ ~ C₆) - アルキル)₂、NH - CO (C₁ ~ C₆) - アルキル、N (C₁ ~ C₆) - アルキル - CO (C₁ ~ C₆) - アルキル、CO₂H、CO₂ (C₁ ~ C₆) - アルキル、CO (C₁ ~ C₆) - アルキル、O - CO (C₁ ~ C₆) - アルキル、CO - NH₂、CO - NH (C₁ ~ C₆) - アルキル、CO - N (C₁ ~ C₆) - アルキル)₂、SO₂ - (C₁ ~ C₆) - アルキル、SO₂NH (C₁ ~ C₆) - アルキル、SO₂N (C₁ ~ C₆) - アルキル)₂ を表し、ここで、上記のアルキル鎖は、以下の置換基 OH、CN、(C₃ ~ C₆) - シクロアルキル、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、CO₂H、CO₂ (C₁ ~ C₆) - アルキルまたは - NH₂ のうちの少なくとも1個で置換されていてもよく、

R⁵ は、水素、(C₁ ~ C₆) - アルキル、(C₁ ~ C₆) - ハロアルキル、CO - (

10

20

30

40

50

$C_1 \sim C_6$) - アルキルであり、

L^1 は、アミド窒素に接続している結合または分岐鎖もしくは直鎖の ($C_1 \sim C_6$) - アルキレン基であり、

V は、任意選択的に少なくとも1個の置換基 X^V で置換された3～12員の単環式の脂肪族基または3～12員の単環式のヘテロ脂肪族基であり、ただし、単環式ヘテロ脂肪族基中に1個または複数の窒素原子が存在する場合、これらの窒素原子の少なくとも1個は、 R^6 で置換されており、

X^V は、互いに独立して、 $=O$ (カルボニル)、ハロゲン、 OH 、 CN 、($C_1 \sim C_6$) - アルキル、($C_1 \sim C_6$) - ヒドロキシアルキル、($C_3 \sim C_6$) - シクロアルキル、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ($C_1 \sim C_6$) - アルキレン、($C_1 \sim C_6$) - チオアルキル、($C_1 \sim C_6$) - ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$) - ハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $NH(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $N((C_1 \sim C_6)$ - アルキル) $_2$ 、($C_1 \sim C_6$) - アルキレン - $NH(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、($C_1 \sim C_6$) - アルキレン - $N((C_1 \sim C_6)$ - アルキル) $_2$ 、 $NH-CO(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $N(C_1 \sim C_6)$ - アルキル - $CO(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 CO_2H 、 $CO_2(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $CO(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $O-CO(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $CO-NH_2$ 、 $CO-NH(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $CO-N((C_1 \sim C_6)$ - アルキル) $_2$ 、 $SO_2-(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $SO_2NH(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $SO_2N((C_1 \sim C_6)$ - アルキル) $_2$ を表し、ここで、上記のアルキル鎖は、以下の置換基 OH 、 CN 、($C_3 \sim C_6$) - シクロアルキル、($C_1 \sim C_6$) - アルコキシ、 CO_2H 、 $CO_2(C_1 \sim C_6)$ - アルキルまたは $-NH_2$ のうちの少なくとも1個の置換基で置換されていてもよく、

R^6 は、水素、($C_1 \sim C_6$) - アルキル、($C_1 \sim C_6$) - ハロアルキル、 $CO-(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $SO(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $SO_2(C_1 \sim C_6)$ - アルキルであり、

L^2 は、アミド窒素に接続している結合または分岐鎖もしくは直鎖の ($C_1 \sim C_6$) - アルキレン基であり、

W は、フェニルまたは少なくとも1個の酸素、硫黄もしくは窒素原子を含有する5員もしくは6員のヘテロアリアルである]。

【請求項2】

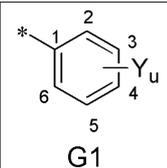
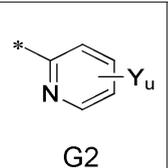
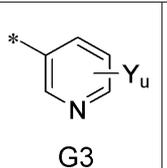
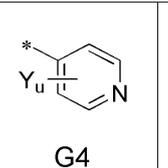
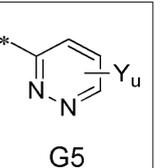
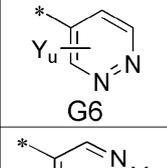
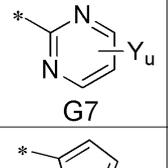
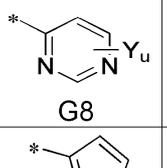
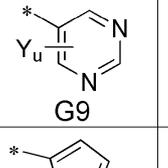
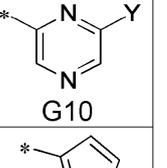
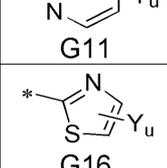
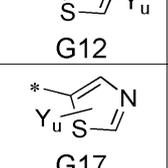
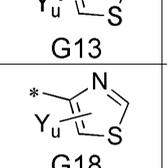
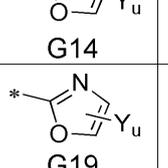
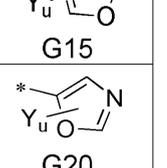
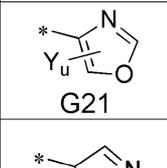
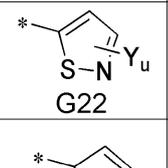
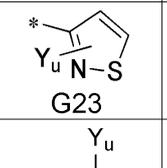
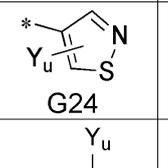
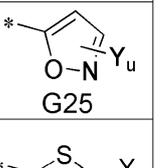
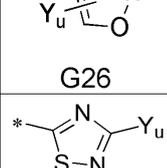
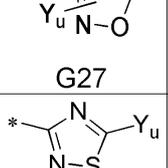
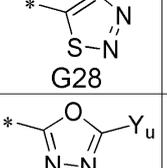
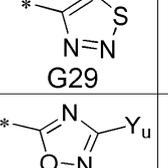
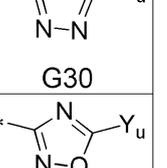
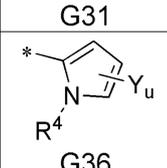
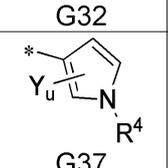
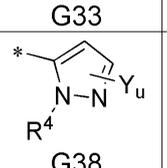
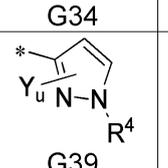
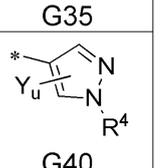
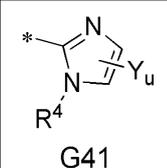
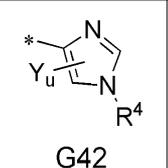
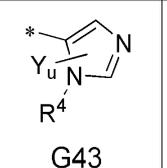
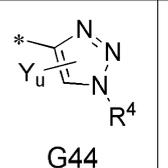
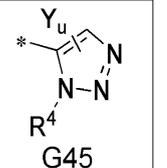
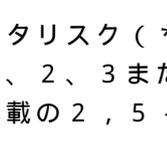
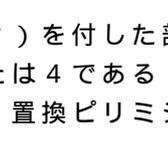
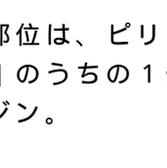
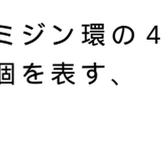
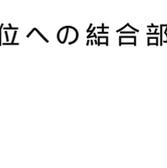
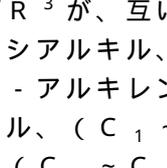
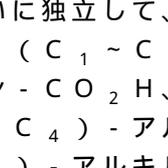
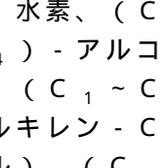
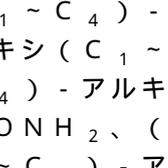
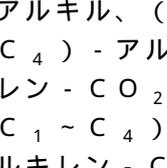
G が、任意選択的に少なくとも1個の置換基 Y で置換されたフェニル、ピリジル、ピリミジル、フリル、チオフェニル、オキサゾリル、チアゾリルを表すか、または以下の基 $G_1 \sim G_4$

10

20

30

【表 1】

 G1	 G2	 G3	 G4	 G5
 G6	 G7	 G8	 G9	 G10
 G11	 G12	 G13	 G14	 G15
 G16	 G17	 G18	 G19	 G20
 G21	 G22	 G23	 G24	 G25
 G26	 G27	 G28	 G29	 G30
 G31	 G32	 G33	 G34	 G35
 G36	 G37	 G38	 G39	 G40
 G41	 G42	 G43	 G44	 G45

[式中、アスタリスク (*) を付した部位は、ピリミジン環の 4 位への結合部位を示し、
u は、0、1、2、3 または 4 である] のうちの 1 個を表す、
請求項 1 に記載の 2, 5 - 置換ピリミジン。

【請求項 3】

R² および R³ が、互いに独立して、水素、(C₁ ~ C₄) - アルキル、(C₁ ~ C₄)
- ヒドロキシアルキル、(C₁ ~ C₄) - アルコキシ (C₁ ~ C₄) - アルキレン、
(C₁ ~ C₄) - アルキレン - CO₂H、(C₁ ~ C₄) - アルキレン - CO₂ (C₁ ~ C₄)
- アルキル、(C₁ ~ C₄) - アルキレン - CONH₂、(C₁ ~ C₄) - アルキレン
- CONH (C₁ ~ C₂) - アルキル)、(C₁ ~ C₄) - アルキレン - CON ((C₁ ~ C₂)
- アルキル)₂、(C₁ ~ C₄) - アルキレン - (C₃ ~ C₆) - シクロアル
キル、(C₁ ~ C₄) - ヒドロキシアルキル - (C₃ ~ C₆) - シクロアルキレン、基 L¹ V、
基 L² W を表し、

L¹ は、結合、または分岐鎖もしくは直鎖の (C₁ ~ C₄) - アルキレン基であり、
V は、以下の基 V₁ ~ V₄₀

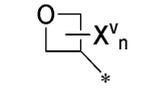
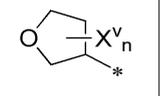
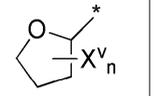
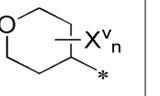
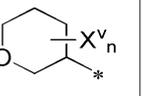
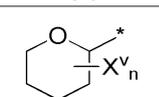
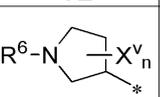
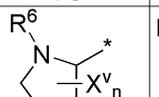
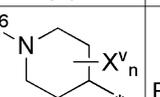
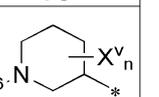
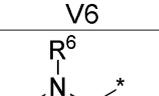
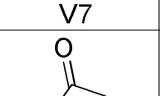
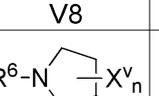
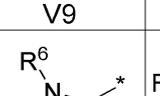
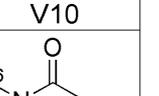
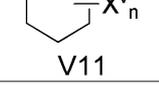
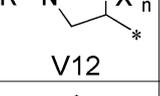
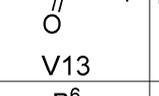
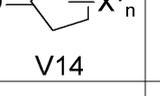
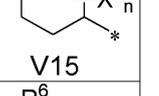
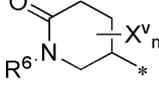
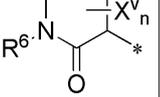
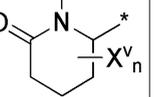
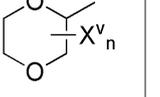
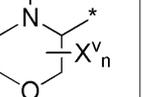
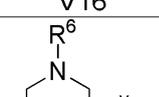
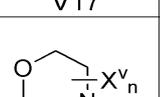
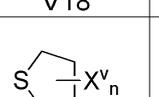
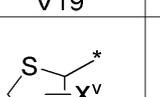
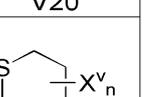
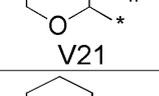
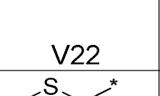
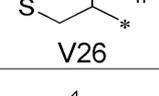
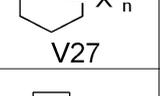
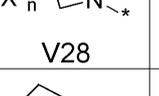
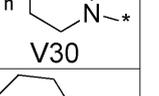
10

20

30

40

【表 2】

 V1	 V2	 V3	 V4	 V5
 V6	 V7	 V8	 V9	 V10
 V11	 V12	 V13	 V14	 V15
 V16	 V17	 V18	 V19	 V20
 V21	 V22	 V23	 V24	 V25
 V26	 V27	 V28	 V29	 V30
 V31	 V32	 V33	 V34	 V35
 V36	 V37	 V38	 V39	 V40

10

20

30

[式中、 R^6 および X^V は請求項 1 に定義したとおりであり、 n は 0、1 または 2 である]

のうちの 1 個であり、

L^2 は、結合、または分岐鎖もしくは直鎖の $(C_1 \sim C_4)$ - アルキレンであり、

W は、フェニル、ピリジル、ピリミジル、フリルを表す、

請求項 1 または請求項 2 に記載の 2, 5 - 置換ピリミジン。

【請求項 4】

R^2 および R^3 が、互いに独立して、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ - ヒドロキシアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルコキシ $(C_1 \sim C_4)$ - アルキレン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキレン - CO_2H 、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキレン - CO_2 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキレン - $CONH_2$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキレン - $CONH$ $(C_1 \sim C_2)$ - アルキル)、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキレン - CON $(C_1 \sim C_2)$ - アルキル) $_2$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキレン - $(C_3 \sim C_6)$ - シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ - ヒドロキシアルキル - $(C_3 \sim C_6)$ - シクロアルキレン、基 $L^1 V$ を表し、

L^1 は、結合またはメチレンもしくはエチレンであり、

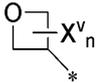
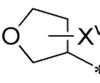
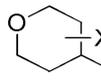
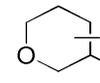
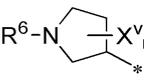
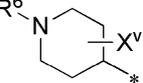
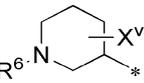
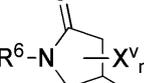
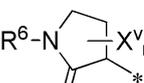
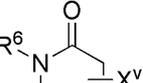
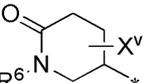
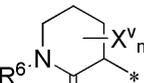
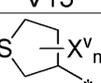
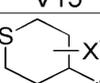
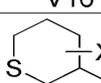
V は、以下の基 $V1$ 、 $V2$ 、 $V4$ 、 $V5$ 、 $V7$ 、 $V9$ 、 $V10$ 、 $V12$ 、 $V13$ 、 $V1$

40

50

5 ~ V 1 7、V 2 3、V 2 5、V 2 6、V 3 1 ~ V 3 6、V 3 8

【表 3】

 V1	 V2	 V4	 V5
 V7	 V9	 V10	 V12
 V13	 V15	 V16	 V17
 V23	 V25	 V26	 V31
 V32	 V33	 V34	 V35
 V36	 V38		

10

20

[式中、 R^6 および X^v は請求項 1 に定義したとおりであり、 n は 0、1 または 2 である]

のうちの 1 個である、

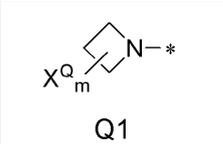
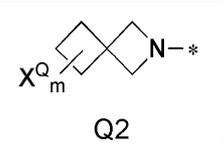
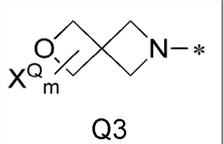
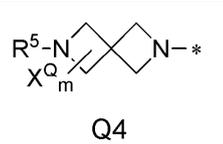
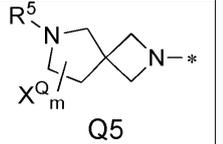
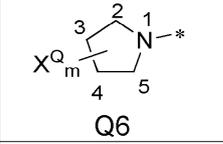
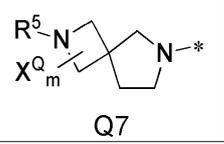
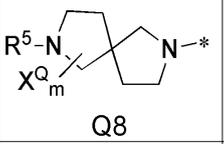
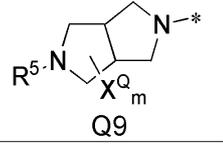
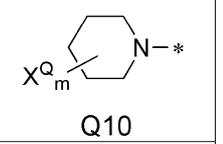
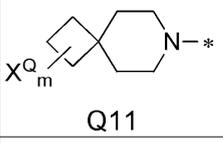
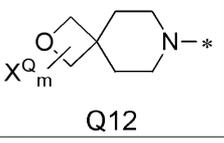
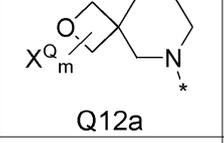
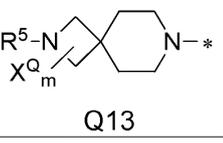
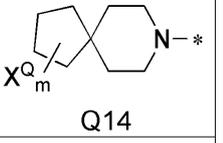
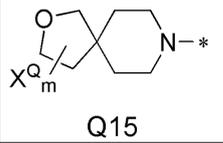
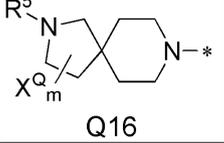
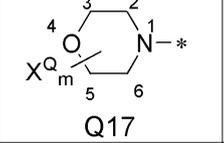
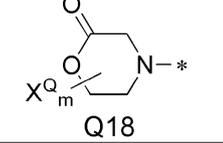
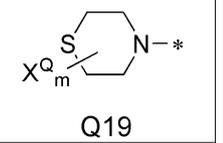
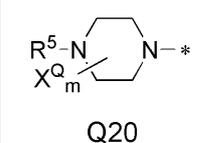
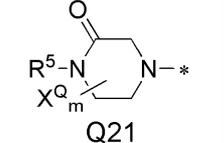
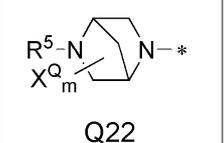
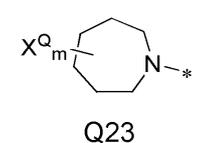
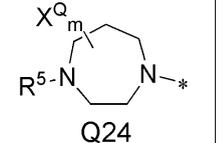
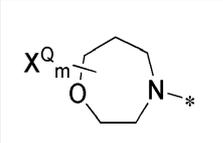
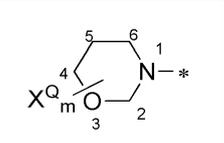
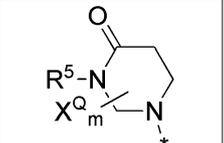
請求項 1 または請求項 2 に記載の 2, 5 - 置換ピリミジン。

30

【請求項 5】

R^2 および R^3 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、基 Q 1 ~ Q 2 7

【表 4】

				
Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
				
Q6	Q7	Q8	Q9	Q10
				
Q11	Q12	Q12a	Q13	Q14
				
Q15	Q16	Q17	Q18	Q19
				
Q20	Q21	Q22	Q23	Q24
				
Q25	Q26	Q27		

10

20

[式中、 R^5 および X^Q は請求項 1 に定義したとおりであり、 m は 0、1 または 2 である]

から選択される、任意選択的に少なくとも 1 個の置換基 X^Q で置換された 3 ~ 12 員の単環式または二環式ヘテロ脂肪族基 Q を形成する、請求項 1 または請求項 2 に記載の 2, 5 - 置換ピリミジン。

30

【請求項 6】

R^1 が、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、シクロプロピル、 CF_3 、 $CONH_2$ 、 SOC_2H_3 または SO_2CH_3 を表す、請求項 1 ~ 5 のいずれか一つに記載の 2, 5 - 置換ピリミジン。

【請求項 7】

R^1 が、メチルまたはシクロプロピルを表す、請求項 1 ~ 5 のいずれか一つに記載の 2, 5 - 置換ピリミジン。

【請求項 8】

R^1 が、 SOC_2H_3 または SO_2CH_3 を表す、請求項 1 ~ 5 のいずれか一つに記載の 2, 5 - 置換ピリミジン。

40

【請求項 9】

R^1 が、ヒドロキシエチルまたは 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イルを表す、請求項 1 ~ 5 のいずれか一つに記載の 2, 5 - 置換ピリミジン。

【請求項 10】

G が、請求項 2 に定義される任意選択的に少なくとも 1 個の置換基 Y で置換された基 G1、G2、G3、G4、G5、G12、G13、G16 または G17 を表し、

Y が、互いに独立して、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 $N((C_1 \sim C_4) - \text{アルキル})_2$ 、 $CONH_2$ 、 $(C_1 \sim C_4) - \text{アルキル}$ 、 $(C_1 \sim C_4) - \text{アルコキシ}$ 、 $(C_3$

50

～C₆) - シクロアルキルである、
請求項 2 ～ 9 のいずれか一つに記載の 2 , 5 - 置換ピリミジン。

【請求項 1 1】

請求項 1 ～ 1 0 のいずれか一つに記載の少なくとも 1 種の化合物を含有する医薬。

【請求項 1 2】

以下：関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、痛風、変形性関節症、乾癬、アトピー性皮膚炎、扁平苔癬、ぶどう膜炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、ならびに胆嚢および胆管の、偽ポリープおよび若年性ポリープの急性および慢性炎症、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、慢性前立腺炎、間質性膀胱炎、良性前立腺肥大症、COPD、慢性気管支炎、喘息、肺線維症、アレルギー性および非アレルギー性鼻炎、閉塞性睡眠時無呼吸、
10
嚢胞性線維症、慢性副鼻腔炎、気腫、咳嗽、胞隔炎、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫、気管支拡張症、肺炎、肝線維症、全身性硬化症、強皮症、がん、血液がん、B細胞性リンパ腫、T細胞性リンパ腫、慢性リンパ性および慢性骨髄性白血病、急性リンパ性および急性骨髄性白血病、ならびに神経膠腫、2型糖尿病、メタボリック症候群、肥満/脂肪過多症、脂肪肝疾患（非アルコール誘発性）、および心血管疾患、統合失調症、うつ病、双極性うつ病または躁うつ病、認知症、記憶喪失、全般性不安障害、パーキンソン病、多発性硬化症、アルツハイマー病、脳卒中、筋萎縮性側索硬化症から選択される状態または疾患を治療するための医薬として使用するための、一般式（I）により表される形態、またはそれらの酸もしくは塩基の形態、または生理学的に認容性の塩の形態、またはそれらの溶媒和物の形態にあり、任意選択的に、それらのラセミ体、それらの純粋な立体異性体の形態
20
、または任意の混合比の立体異性体の混合物の形態にある、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか一つに記載の 2 , 5 - 置換ピリミジン。

【請求項 1 3】

PDE 4 酵素の阻害によって治療することができる、以下の群：関節、皮膚および眼の炎症性疾患、胃腸の疾患および病訴、内部器官の炎症性疾患、増殖性疾患、粘液産生の上昇を伴う呼吸器または肺疾患、気道の炎症および/または閉塞、線維性スペクトルの疾患、がん、代謝性疾患、精神障害、ならびに末梢または中枢神経系の疾患から選択される状態または疾患を治療するための、請求項 1 1 に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規 2 , 5 - 置換ピリミジンおよび医薬品（医薬）としてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ある特定のピリミジン化合物は、特定のホスホジエステラーゼ（PDEと略される）を阻害するのに好適であることが公知である。例えば、WO 95 / 01338 A 1（特許文献 1）は、ある特定の PDE 阻害剤を、炎症性呼吸器疾患、皮膚症、ならびに他の増殖性、炎症性、およびアレルギー性皮膚疾患の処置に使用することができること記載している。ホスホジエステラーゼは、11種の遺伝子ファミリー（PDE 1～11）を包含する酵素群であり、これらは、とりわけ、cAMP および cGMP に対するその親和性が異なる。

【0003】

セカンドメッセンジャー cAMP が多くの炎症過程において重要な役割を果たし、PDE 4 が炎症過程を制御する細胞において強く発現されるという発見（とりわけ、Schudt, C.ら（1995）. PDE isoenzymes as targets for anti-asthma drugs. European Respiratory Journal 8, 1179～1183（非特許文献 1）参照）により、抗炎症作用を有する PDE 4 阻害剤が開発されている。抗炎症作用を有するそのような PDE 4 阻害剤の 1 個は、例えば、ロフルミラスト（商標名 Daxas（登録商標）で知られている）であり、これは、COPD（慢性閉塞性肺疾患）を処置するための医薬として承
50

認められている。しかしながら、ロフルミラストは、極めて多数の望ましくない（有害な）副作用、例えば、悪心、下痢、および頭痛などを有することが公知であり、これらの副作用により、ヒトにおける用量が制限される。

【0004】

ヒトにおける望ましくない副作用は、ロフルミラストだけではなく、他のPDE4阻害剤でも観察されており、その結果、そのような医薬の治療域（治療濃度域）は比較的狭い。したがって、有害な副作用が比較的軽度であるかまたは存在せず、より良好な治療濃度域を有するPDE4阻害剤を提供することが望ましい。

【0005】

ホスホジエステラーゼ4（PDE4）は、cAMP特異的であり、4種の異なるサブタイプ（PDE4A、PDE4B、PDE4C、およびPDE4D）を包含する。下記のように、有害な副作用が比較的軽度であるかまたは存在しないサブタイプ選択的PDE4阻害剤、中でも、PDE4B選択的阻害剤を見出すための努力がなされており、その結果、これらの化合物の治療域が著しく拡大している。

【0006】

PDE4Dの阻害は、下痢、嘔吐、および悪心などの望ましくない有害な副作用の発生を伴うことが公知である（Mori, F.ら（2010）. The human area postrema and other nuclei related to the emetic reflex express cAMP phosphodiesterases 4B and 4D. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 40、36~42（非特許文献2）；Press, N. J., Banner K. H（2009）. PDE4 inhibitors - A review of the current field. *Progress in Medicinal Chemistry* 47、37~74（非特許文献3）；Robichaud, A.ら（2002）. Deletion of phosphodiesterase 4D in mice shortens 2-adrenoceptor-mediated anesthesia, a behavioral correlate of emesis. *The Journal of Clinical Investigation* 110、1045~52（非特許文献4）；またはLeeら、（2007）. Dynamic regulation of CFTR by competitive interactions of molecular adaptors. *Journal of Biological Chemistry* 282、10414~10422（非特許文献5）；またはGiembycz, M. A.（2002）. 4D or not 4D - the emetogenic basis of PDE4 inhibitors uncovered? *Trends in Pharmacological Sciences* 23、548（非特許文献6）参照）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】WO95/01338A1

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Schudt, C.ら（1995）. PDE isoenzyme as targets for anti-asthma drugs. *European Respiratory Journal* 8、1179~1183

【非特許文献2】Mori, F.ら（2010）. The human area postrema and other nuclei related to the emetic reflex express cAMP phosphodiesterases 4B and 4D. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 40、36~42（非特許文献2）

10

20

30

40

50

uroanatomy 40、36~42

【非特許文献3】Press, N.J., Banner K. H (2009). PDE4 inhibitors - A review of the current field. Progress in Medicinal Chemistry 47、37~74

【非特許文献4】Robichaud, A. (2002). Deletion of phosphodiesterase 4D in mice shortens 2-adrenoceptor-mediated anesthesia, a behavioral correlate of emesis. The Journal of Clinical Investigation 110、1045~52

10

【非特許文献5】Lee (2007). Dynamic regulation of CFTR by competitive interactions of molecular adaptors. Journal of Biological Chemistry 282、10414~10422

【非特許文献6】Giembycz, M.A. (2002). 4D or not 4D - the emetogenic basis of PDE4 inhibitors uncovered? Trends in Pharmacological Sciences 23、548

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0009】

この知識に基づいて、本発明の目的は、好ましくはPDE4B選択的である化合物を見出すこと(すなわち、特定の量の活性成分で、PDE4Bサブタイプを阻害するが、PDE4Dサブタイプを阻害しないかまたは弱く阻害するのみである活性化合物を見出すこと)であった。上記のそのようなPDE4B選択性の利点は、様々な副作用が発生しないかまたは小程度に発生するのみであり、したがって、医薬活性成分のより大きな治療域を得ることができることである。医薬活性成分および医薬のそれぞれの治療域は、その治療用量と毒性または望ましくない作用をもたらす用量との間の間隔を表す。治療域が大きくなるほど、そのような毒性または望ましくない作用が発生する頻度または可能性が低くなり、したがって、医薬活性成分および医薬のそれぞれがより安全かつより許容可能なものになる。治療域は、多くの場合、治療濃度域または治療指数とも称される。これらの名称は、本出願において同義に使用される。

30

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは今回、所望の阻害に加えてPDE4B選択的な特性を示す2,5-置換ピリミジンを見出した。したがって、これらは、PDE4酵素、特にPDE4B酵素を阻害することが有利である疾患および状態の治療に特に好適である。

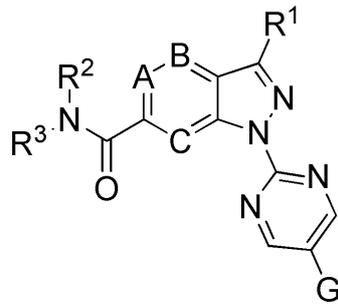
【0011】

したがって、第1の態様では、本発明は、以下の一般式(I)を有する2,5-置換ピリミジン

40

【0012】

【化1】



(I)

10

[式中、

A、B、Cはそれぞれ、互いに独立して、NまたはCHを表し、好ましくは、A、B、Cはそれぞれ、CHを表し、

R¹は、(C₁~C₆)-アルキル、(C₁~C₆)-ヒドロキシアルキル、(C₁~C₆)-ハロアルキル、(C₃~C₆)-シクロアルキル、SO_x-(C₁~C₆)-アルキル、CONH₂、CONH-(C₁~C₆)-アルキル、CON((C₁~C₆)-アルキル)₂を表し、好ましくは、R¹は、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、シクロプロピル、CF₃、CONH₂、SOCH₃、またはSO₂CH₃を表し、より好ましくは、R¹は、メチル、シクロプロピル、CF₃、CONH₂、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、SOCH₃、SO₂CH₃を表し、最も好ましくは、R¹は、シクロプロピル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、SOCH₃、SO₂CH₃を表し、

20

xは、0、1、または2であり、好ましくは、xは、1または2であり、

Gは、任意選択的に少なくとも1個の置換基Yで置換されたフェニルまたは少なくとも1個の酸素、硫黄もしくは窒素原子を含有する5員もしくは6員のヘテロアリアルであり、ただし、ヘテロアリアル中に存在する窒素原子は、R⁴で置換されていてもよく、好ましくは、Gは、任意選択的に少なくとも1個の置換基Yで置換されたフェニル、ピリジル、ピリミジル、フリル、チオフェニル、オキサゾリル、チアゾリルを表し、より好ましくは、Gは、本明細書に示した基G1~G45のうち1個を表し、

30

R⁴は、水素、(C₁~C₆)-アルキル、(C₁~C₆)-ハロアルキル、CO-(C₁~C₆)-アルキル、SO(C₁~C₆)-アルキル、SO₂(C₁~C₆)-アルキルであり、好ましくは、R⁴は、水素またはメチルを表し、

Yは、互いに独立して、ハロゲン、OH、CN、SH、(C₁~C₆)-アルキル、(C₂~C₆)-アルケニル、(C₂~C₆)-アルキニル、(C₃~C₆)-シクロアルキル、(C₁~C₆)-アルコキシ、(C₁~C₆)-チオアルキル、(C₁~C₆)-ハロアルキル、(C₁~C₆)-チオハロアルキル、(C₁~C₆)-ハロアルコキシ、CO₂H、CO₂(C₁~C₆)-アルキル、CHO、CO(C₁~C₆)-アルキル、OCO(C₁~C₆)-アルキル、CONH₂、CONH-(C₁~C₆)-アルキル、CON((C₁~C₆)-アルキル)₂、OCO-NH(C₁~C₆)-アルキル、OCO-N((C₁~C₆)-アルキル)₂、NH₂、NH(C₁~C₆)-アルキル、N((C₁~C₆)-アルキル)₂、N-ピロリジニル、N-ピペリジニル、N-モルホリニル、NH-CO-(C₁~C₆)-アルキル、NH-CO₂(C₁~C₆)-アルキル、N(C₁~C₆)-アルキル-CO₂(C₁~C₆)-アルキル、NH-CO-NH₂、NH-CO-NH(C₁~C₆)-アルキル、NH-CO-N((C₁~C₆)-アルキル)₂、N(C₁~C₆)-アルキル-CO-NH₂、N(C₁~C₆)-アルキル-CO-NH(C₁~C₆)-アルキル、N(C₁~C₆)-アルキル-CO-N((C₁~C₆)-アルキル)₂、NH-SO₂-(C₁~C₆)-アルキル、N(C₁~C₆)-アルキル-SO₂-(C₁~C₆)-アルキル、S-(C₁~C₆)-アルキル、SO(C₁~C₆

40

50

) - アルキル、 $\text{SO}_2 - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 SO_2H 、 SO_2OH 、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル})_2$ 、 $\text{C}(=\text{N}) - \text{NH}$ 、 $\text{NHC}(=\text{N}) - \text{NH}_2$ 、 $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 、 $-\text{S}-\text{CN}$ であり、ここで、上記のアルキル鎖は、 OH 、 CN 、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6) - \text{シクロアルキル}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルコキシ}$ 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、または $-\text{NH}_2$ のうちの少なくとも1個の置換基で置換されているとしてもよく、好ましくは、 Y は、互いに独立して、ハロゲン、 CN 、 OH 、 NH_2 、 $\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_4) - \text{アルキル})_2$ 、 CONH_2 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4) - \text{アルキル}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4) - \text{アルコキシ}$ 、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6) - \text{シクロアルキル}$ であり、より好ましくは、 Y は、互いに独立して、 F 、 Cl 、 CN 、 OH 、 NH_2 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 CONH_2 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、シクロアルキルであり、

10

R^2 および R^3 は、互いに独立して、水素もしくは任意選択的に置換された $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{ハロアルキル}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{ヒドロキシアルキル}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルコキシ}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキレン}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキレン} - \text{CO}_2\text{H}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキレン} - \text{CO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキレン} - \text{CONH}_2$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキレン} - \text{CONH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキレン} - \text{CON}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル})_2$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキレン} - (\text{C}_3 \sim \text{C}_6) - \text{シクロアルキル}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{ヒドロキシアルキル} - (\text{C}_3 \sim \text{C}_6) - \text{シクロアルキレン}$ 、基 L^1V 、基 L^2W を表し、または

20

R^2 および R^3 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、任意選択的に少なくとも1個の置換基 X^Q で置換された3～12員の単環式もしくは二環式ヘテロ脂肪族残基 Q を形成し、 Q は、少なくとも1個の酸素、硫黄、もしくはさらなる窒素原子をさらに含有してもよく、ただし、これらの1個もしくは複数の追加の窒素原子は、 R^5 で置換されており、

X^Q は、互いに独立して、 $=\text{O}$ (カルボニル)、ハロゲン、 OH 、 CN 、 SH 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{ヒドロキシアルキル}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{シアノアルキル}$ 、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6) - \text{アルケニル}$ 、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6) - \text{アルキニル}$ 、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6) - \text{シクロアルキル}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルコキシ}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルコキシ}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキレン}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{チオアルキル}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{ハロアルキル}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{チオハロアルキル}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{ハロアルコキシ}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル})_2$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキレン} - \text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキレン} - \text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル})_2$ 、 $\text{NH} - \text{CHO}$ 、 $\text{NH} - \text{CO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{CO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{NH} - \text{CO} - \text{O}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{CO} - \text{O}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{NH} - \text{CO} - \text{NH}_2$ 、 $\text{NH} - \text{CO} - \text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{NH} - \text{CO} - \text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル})_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{CO} - \text{NH}_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{CO} - \text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{CO} - \text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル})_2$ 、 $\text{NH} - \text{SO}_2 - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{SO}_2 - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 CHO 、 $\text{CO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{O} - \text{CO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{CO} - \text{NH}_2$ 、 $\text{CO} - \text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{CO} - \text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル})_2$ 、 $\text{O} - \text{CO} - \text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{O} - \text{CO} - \text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル})_2$ 、 $\text{S} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{SO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{SO}_2 - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 SOOH 、 SO_2OH 、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル})_2$ 、 $\text{C}(=\text{N}) - \text{NH}$ 、 $\text{NHC}(=\text{N}) - \text{NH}_2$ 、 $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 、 $-\text{S}-\text{CN}$ を表し、ここで、上記のアルキル鎖は、 OH 、 CN 、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6) - \text{シクロアルキル}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルコキシ}$ 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、または $-\text{NH}_2$ のうちの少なくとも1個の置

30

40

50

換基で置換されていてもよく、好ましくは、 X^Q は、互いに独立して、カルボニル(=O)、F、Cl、CN、 NH_2 、OH、SH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、 CH_2OCH_3 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN 、シクロプロピル、 $N(CH_3)_2$ 、 $CH_2NH(CH_3)$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 SCF_3 、 SCF_2H 、 $SCFH_2$ 、 OCF_3 、 OCF_2H 、および $OCFH_2$ を表し、より好ましくは、(=O)、 NH_2 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 CH_2OCH_3 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN 、 $N(CH_3)_2$ 、 $CH_2NH(CH_3)$ を表し、 R^5 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -ハロアルキル、 $CO-(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $SO-(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $SO_2-(C_1 \sim C_6)$ -アルキルであり、好ましくは、 R^5 は、水素、メチル、またはエチルを表し、

好ましくは、 R^2 および R^3 は、互いに独立して、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ -ヒドロキシアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルコキシ $(C_1 \sim C_4)$ -アルキレン、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキレン- CO_2H 、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキレン- $CO_2(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキレン- $CONH_2$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキレン- $CONH(C_1 \sim C_2)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキレン- $CON((C_1 \sim C_2)$ -アルキル) $_2$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキレン- $(C_3 \sim C_6)$ -シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ -ヒドロキシアルキル- $(C_3 \sim C_6)$ -シクロアルキレン、基 L^1V 、基 L^2W を表し、または R^2 および R^3 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、本明細書に示した基 $Q1 \sim Q27$ のうちの1個を形成し、

より好ましくは、 R^2 および R^3 は、互いに独立して、H、 CH_3 、 CH_2 -シクロプロピル、2-ヒドロキシプロピル、ヒドロキシエチル、2-メトキシエチル、1-ヒドロキシメチルシクロプロピル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、 CH_2CO_2H 、 CH_2CONH_2 、 $CH_2CO_2CH_3$ 、 L^1V1 、 L^1V2 、 L^1V7 、 L^1V12 を表し、または R^2 および R^3 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、本明細書に示した基 $Q6$ 、 $Q10$ 、 $Q17$ 、 $Q18$ 、 $Q19$ 、 $Q20$ 、 $Q21$ 、 $Q22$ 、 $Q24$ 、および $Q25$ のうちの1個を形成し、

L^1 は、アミド窒素に接続している結合または分岐鎖もしくは直鎖の任意選択的に置換された $(C_1 \sim C_6)$ -アルキレン基であり、好ましくは、 L^1 は、結合、または分岐鎖もしくは直鎖の任意選択的に置換された $(C_1 \sim C_4)$ -アルキレンであり、より好ましくは、 L^1 は、結合またはメチレンもしくはエチレン基であり、

V は、任意選択的に少なくとも1個の置換基 X^V で置換された3~12員(好ましくは、3~8員)の単環式または二環式の脂肪族またはヘテロ脂肪族残基であり、ただし、単環式または二環式ヘテロ脂肪族残基中に1個または複数の窒素原子が存在する場合、これらの窒素原子の少なくとも1個は、 R^6 で置換されており、

X^V は、互いに独立して、=O(カルボニル)、ハロゲン、OH、CN、SH、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -ヒドロキシアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -シアノアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ -アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ -アルキニル、 $(C_3 \sim C_6)$ -シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ -アルキレン、 $(C_1 \sim C_6)$ -チオアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -チオハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -ハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $NH(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $N((C_1 \sim C_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキレン- $NH(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキレン- $N((C_1 \sim C_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $NH-CHO$ 、 $NH-CO(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $N(C_1 \sim C_6)$ -アルキル- $CO(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $NH-CO-O(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $N(C_1 \sim C_6)$ -アルキル- $CO-O(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $NH-CO-NH_2$ 、 $NH-CO-NH(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $NH-CO-N((C_1 \sim C_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $N(C_1 \sim C_6)$ -アルキル- $CO-NH_2$ 、 $N(C_1 \sim C_6)$ -アルキル- $CO-NH(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $N(C_1 \sim C_6)$ -アルキル- $CO-N((C_1 \sim C_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $NH-SO_2-(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $N(C_1 \sim C$

10

20

30

40

50

C_6) - アルキル - SO_2 - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキル、 CO_2H 、 CO_2 ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)
 - アルキル、 CHO 、 CO ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキル、 $\text{O}-\text{CO}$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキ
 ル、 $\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $\text{CO}-\text{NH}$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキル、 $\text{CO}-\text{N}$ ($(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -
 アルキル) $_2$ 、 $\text{O}-\text{CO}-\text{NH}$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキル、 $\text{O}-\text{CO}-\text{N}$ ($(\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)
) - アルキル) $_2$ 、 $\text{S}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキル、 SO ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキル、 S
 O_2 - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキル、 SOOH 、 SO_2OH 、 SO_2NH_2 、 SO_2NH ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)
) - アルキル、 SO_2N ($(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ - アルキル) $_2$ 、 $\text{C}(=\text{N})-\text{NH}$
 、 $\text{NHC}(=\text{N})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 、 $-\text{S}-\text{CN}$ を表し、ここで、上記のアルキル
 鎖は、 OH 、 CN 、($\text{C}_3 \sim \text{C}_6$) - シクロアルキル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルコキシ、 C
 O_2H 、 CO_2 ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキル、または $-\text{NH}_2$ のうちの少なくとも 1 個の置
 換基で置換されていてもよく、好ましくは、 X^V は、互いに独立して、カルボニル (=O)
)、 F 、 Cl 、 CN 、 NH_2 、 OH 、 SH 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2
 CH_3 、 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、 CH_2OCH_3 、 CH_2OH 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、
 CH_2CN 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、シクロプロピル、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$
)、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 SCF_3 、 SCF_2H 、 SCFH_2 、 OCF_3 、 OC
 F_2H 、および OCFH_2 を表し、より好ましくは、(=O)、 NH_2 、 OH 、 CH_3 、
 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 CH_2OCH_3 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2
 OH 、 CH_2CN 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ を表し、
 R^6 は、水素、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - ハロアルキル、 $\text{CO}-$ (C
 $_1 \sim \text{C}_6$) - アルキル、 SO ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキル、 SO_2 ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキ
 ルであり、好ましくは、 R^6 は、水素、メチル、またはエチルであり、
 L^2 は、アミド窒素に接続している結合または分岐鎖もしくは直鎖の任意選択的に置換さ
 れた ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキレン基であり、好ましくは、 L^2 は、結合、または分岐鎖も
 しくは直鎖の任意選択的に置換された ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) - アルキレンであり、より好ましく
 は、 L^2 は、結合またはメチレンもしくはエチレン基であり、
 W は、任意選択的に少なくとも 1 個の置換基 Z で置換されたフェニルまたは少なくとも 1
 個の酸素、硫黄もしくは窒素原子を含有する 5 員もしくは 6 員のヘテロアリアルであり、
 好ましくは、 W は、任意選択的に少なくとも 1 個の置換基 Z で置換されたフェニル、ピリ
 ジル、ピリミジル、フリルを表し、
 Z は、互いに独立して、ハロゲン、 OH 、 CN 、 SH 、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキル、(C
 $_2 \sim \text{C}_6$) - アルケニル、($\text{C}_2 \sim \text{C}_6$) - アルキニル、($\text{C}_3 \sim \text{C}_6$) - シクロアルキ
 ル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルコキシ、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - チオアルキル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - ハ
 ロアルキル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - チオハロアルキル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - ハロアルコキシ、
 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ - アルキル) $_2$ 、 N -ピロ
 リジニル、 N -ピペリジニル、 N -モルホリニル、 $\text{NH}-\text{CHO}$ 、 $\text{NH}-\text{CO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$
) - アルキル、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ - アルキル - $\text{CO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{NH}-$
 $\text{CO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ - アルキル - $\text{CO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$
) - アルキル、 $\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{NH}-$
 $\text{CO}-\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ - アルキル) $_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ - アルキル - $\text{CO}-\text{NH}_2$
) - アルキル、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ - アルキル - $\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$
) - アルキル - $\text{CO}-\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ - アルキル) $_2$ 、 $\text{NH}-\text{SO}_2$ - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)
) - アルキル、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ - アルキル - SO_2 - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキル、 CO
 $_2\text{H}$ 、 CO_2 ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキル、 CHO 、 $\text{CO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{O}-$
 $\text{CO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ - アルキル、
 $\text{CO}-\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ - アルキル) $_2$ 、 $\text{O}-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ - アルキル、
 $\text{O}-\text{CO}-\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ - アルキル) $_2$ 、 $\text{S}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキル、 SO ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)
) - アルキル、 SO_2 - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) - アルキル、 SO_2H 、 SO_2OH 、
 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{SO}_2\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ - アル
 キル) $_2$ 、 $\text{C}(=\text{N})-\text{NH}$ 、 $\text{NHC}(=\text{N})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 、 $-\text{S}-\text{CN}$ を表
 し、ここで、上記のアルキル鎖は、 OH 、 CN 、($\text{C}_3 \sim \text{C}_6$) - シクロアルキル、(C

10

20

30

40

50

$C_1 \sim C_6$) - アルコキシ、 CO_2H 、 $CO_2(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、または $-NH_2$ のうちの少なくとも 1 個の置換基で置換されていてもよく、好ましくは、Z は、互いに独立して、ハロゲン、カルボニル ($=O$)、F、Cl、CN、 NH_2 、OH、SH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、 CH_2OCH_3 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN 、シクロプロピル、 $N(CH_3)_2$ 、 $CH_2NH(CH_3)$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 SCF_3 、 SCF_2H 、 $SCFH_2$ 、 OCF_3 、 OCF_2H 、 $OCFH_2$ を表し、より好ましくは、($=O$)、 NH_2 、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 CH_2OCH_3 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN 、 $N(CH_3)_2$ 、 $CH_2NH(CH_3)$ を表す] に関する。

10

【0013】

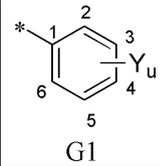
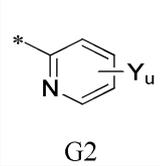
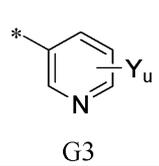
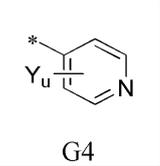
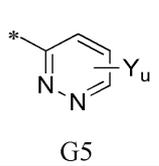
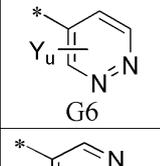
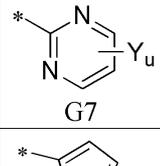
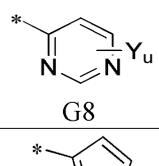
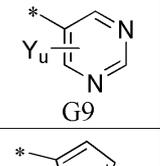
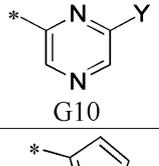
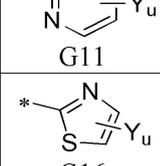
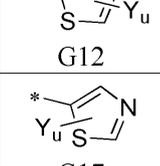
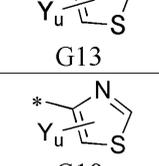
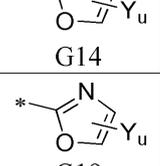
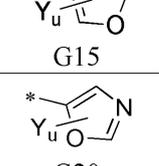
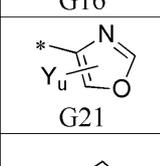
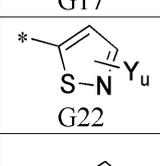
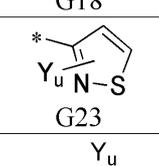
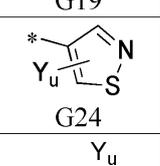
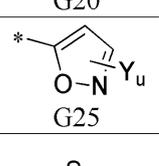
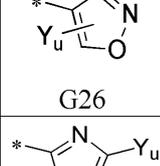
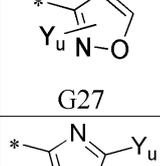
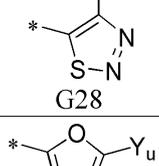
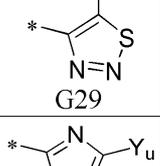
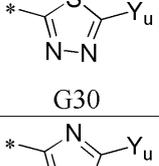
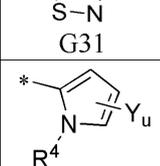
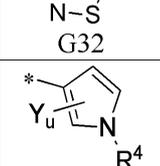
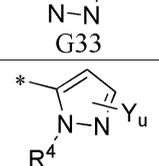
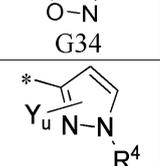
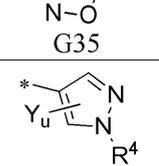
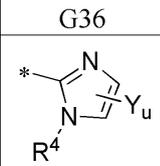
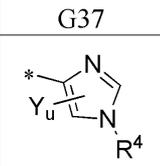
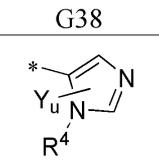
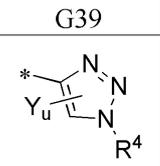
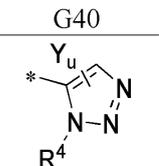
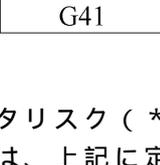
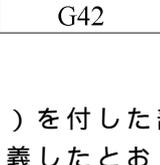
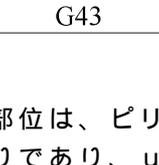
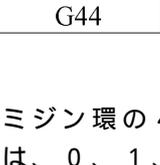
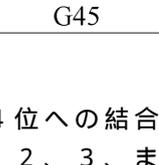
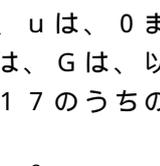
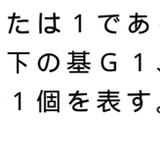
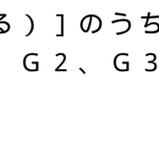
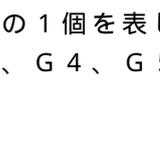
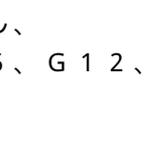
さらに、本発明に関連して、以下の原子団 (grouping) (基または残基) および添え字が好ましい。

【0014】

G は、好ましくは、任意選択的に少なくとも 1 個の置換基 Y で置換されたフェニル、ピリジル、ピリミジル、フリル、チオフェニル、オキサゾリル、チアゾリルを表すか、または以下の基 G1 ~ G45

【0015】

【表 1】

 G1	 G2	 G3	 G4	 G5
 G6	 G7	 G8	 G9	 G10
 G11	 G12	 G13	 G14	 G15
 G16	 G17	 G18	 G19	 G20
 G21	 G22	 G23	 G24	 G25
 G26	 G27	 G28	 G29	 G30
 G31	 G32	 G33	 G34	 G35
 G36	 G37	 G38	 G39	 G40
 G41	 G42	 G43	 G44	 G45

10

20

30

【0016】

[式中、アスタリスク(*)を付した部位は、ピリミジン環の4位への結合部位を示し、 R^4 およびYは、上記に定義したとおりであり、uは、0、1、2、3、または4である(好ましくは、uは、0または1である)]のうちの1個を表し、より好ましくは、Gは、以下の基G1、G2、G3、G4、G5、G12、G13、G16、またはG17のうちの1個を表す。

40

【0017】

R^2 および R^3 は、好ましくは、互いに独立して、水素、(C₁~C₄)-アルキル、(C₁~C₄)-ヒドロキシアルキル、(C₁~C₄)-アルコキシ(C₁~C₄)-アルキレン、(C₁~C₄)-アルキレン-CO₂H、(C₁~C₄)-アルキレン-CO₂(C₁~C₄)-アルキル、(C₁~C₄)-アルキレン-CONH₂、(C₁~C₄)-アルキレン-CONH(C₁~C₂)-アルキル、(C₁~C₄)-アルキレン-CON((C₁~C₂)-アルキル)₂、(C₁~C₄)-アルキレン-(C₃~C₆)-シクロアルキル、(C₁~C₄)-ヒドロキシアルキル-(C₃~C₆)-シクロアルキレン、基L¹V、基L²Wを表し、または

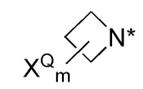
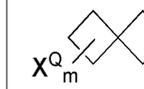
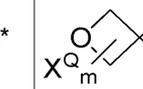
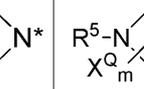
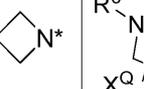
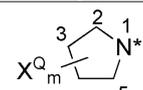
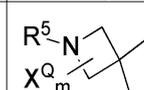
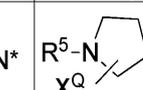
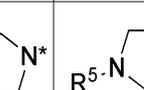
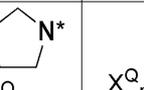
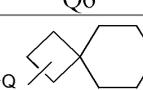
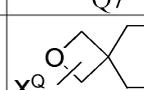
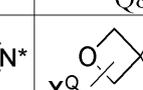
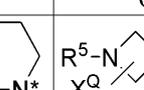
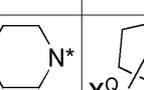
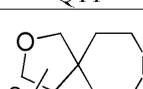
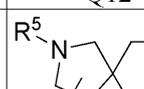
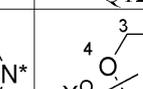
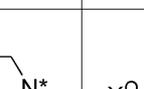
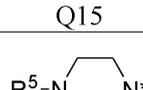
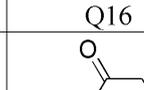
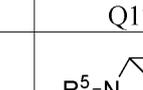
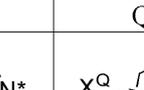
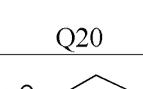
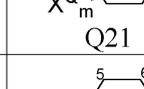
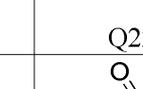
R^2 および R^3 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意選択的に少なく

50

とも1個の置換基 X^Q で置換された3~12員の単環式もしくは二環式ヘテロ脂肪族残基Qであって、少なくとも1個の酸素、硫黄、もしくはさらなる窒素原子をさらに含有してもよく、ただし、これらの1個もしくは複数の追加の窒素原子が、 R^5 で置換されている、単環式もしくは二環式ヘテロ脂肪族残基Qを形成する場合、以下の基Q1~Q27が好ましく、より好ましくは、Qは、以下の基Q6、Q10、Q17、Q18、Q19、Q20、Q21、Q22、Q24、およびQ25のうち1個を表し、更により好ましくは、基Q6、Q10、Q17、Q20、Q21、Q22、Q24、およびQ25を表し、最も好ましくは、QはQ17を表す。

【0018】

【表2】

【0019】

ただし、アスタリスク(*)を付した窒素原子は、カルボニル炭素原子に結合しており、式中、 R^5 および X^Q は、本明細書に定義したとおりであり、mは、0、1、2、3、もしくは4である(好ましくは、mは、0、1、または2である)。

【0020】

R^2 および R^3 の一方または両方が、基 L^1V を表し、 L^1 は、分岐鎖または直鎖で任意選択的に置換された($C_1 \sim C_6$)-または($C_1 \sim C_4$)-アルキレン基である場合、Vは、好ましくは、以下の基V1~V40のうち1個を表し、より好ましくは、基V1、V2、V3、V4、V6、V7、V8、V11、V12、V14、V18、V19、V20、V21、V22、V24、V27、V28、V29、V30、V31、V34、V37、V40のうち1個を表す。

【0021】

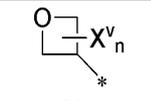
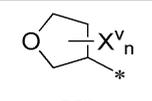
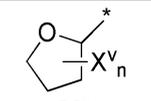
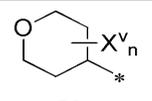
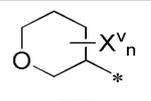
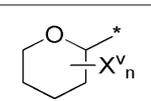
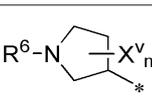
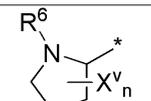
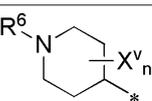
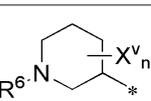
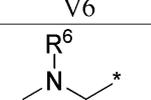
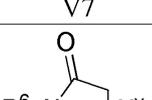
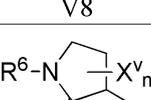
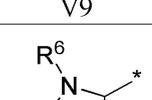
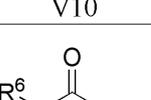
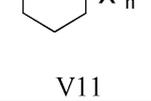
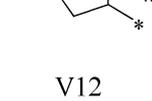
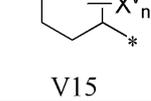
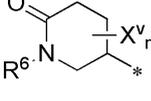
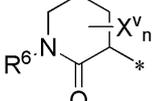
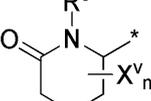
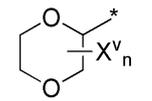
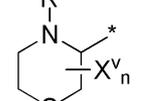
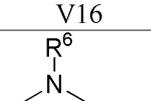
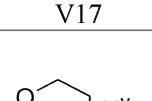
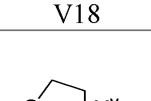
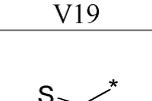
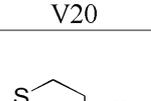
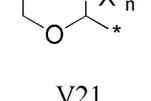
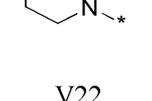
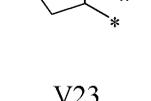
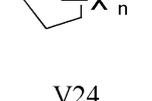
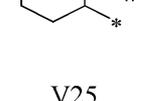
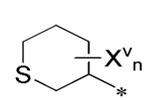
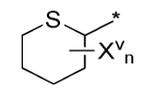
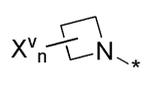
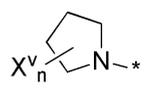
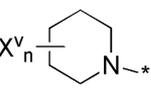
10

20

30

40

【表 3】

 V1	 V2	 V3	 V4	 V5
 V6	 V7	 V8	 V9	 V10
 V11	 V12	 V13	 V14	 V15
 V16	 V17	 V18	 V19	 V20
 V21	 V22	 V23	 V24	 V25
 V26	 V27	 V28	 V29	 V30
 V31	 V32	 V33	 V34	 V35
 V36	 V37	 V38	 V39	 V40

【0022】

[式中、アスタリスク(*)を付した部位は、 L^1 への結合部位を示し、 R^6 および X^V は、本明細書に定義したとおりであり、 n は、0、1、2、3、または4である(好ましくは、 n は、0、1、または2である)]。

【0023】

R^2 および R^3 の一方または両方が、基 L^1V を表し、 L^1 は、結合である場合、 V は、好ましくは、上記の基V1、V2、V4、V5、V7、V9、V10、V12、V13、V15~V17、V23、V25、V26、V31~V36、V38のうちの1個から選択され、好ましくは、V1、V2、V4、V7、V9、V12、V13、V34、V38を表し、更により好ましくは、V1、V2、V7、またはV12を表す。

【0024】

本明細書に示したように定義され、A、B、およびCがそれぞれ、CHを表すか、またはA、B、もしくはCのうちの1個が、Nを表し、その他の基が、CHを表す、式(I)の化合物が好ましい。

【0025】

10

20

30

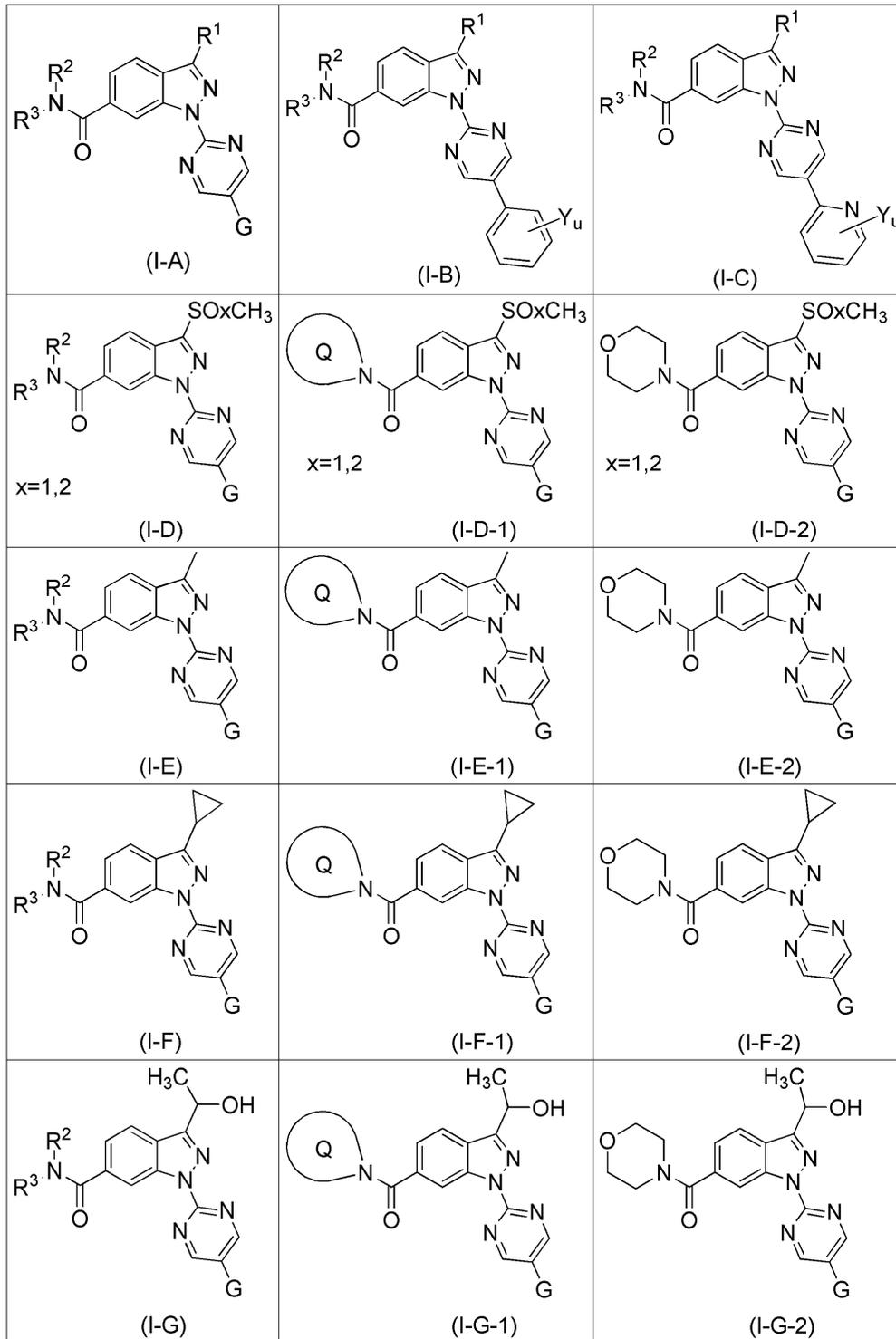
40

50

本発明によれば、下記に示した以下の式のうちの1個を有する化合物が好ましい。

【0026】

【表4】



【0027】

一実施形態では、本発明は、式(I-A)、(I-B)、および(I-C)のうちの1個を有する化合物に関し、式中、R¹は、メチル、CF₃、CONH₂、シクロプロピル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロパン-2-イル、SOCH₃、SO₂CH₃を表し、他のすべての基および添え字は、一般式(I)の化合物に関連して定義したとおりである。

【0028】

「生理学的に許容可能な塩」という用語は、本発明の意味において、好ましくは、本発

明による少なくとも1種の化合物および少なくとも1種の生理学的に許容可能な酸または塩基の塩を含む。

【0029】

本発明による少なくとも1種の化合物および少なくとも1種の生理学的に許容可能な酸または1種の生理学的に許容可能な塩基の生理学的に許容可能な塩は、好ましくは、本発明の意味において、本発明による少なくとも1種の化合物の、特にヒトおよび/または他の哺乳動物において使用する場合に生理学的に許容可能な少なくとも1種の無機もしくは有機酸または少なくとも1種の無機もしくは有機塩基のそれぞれとの塩を指す。「生理学的に許容可能な溶媒物」という用語は、本発明の意味において、好ましくは、本発明による1種の化合物および/または本発明による少なくとも1種の化合物の生理学的に許容可能な塩と、明白な分子当量の1種または複数の溶媒との付加物を含む。

10

【0030】

本発明に関連して、本明細書に別段の規定がない限り、「ハロゲン」という用語は、好ましくは、基F、Cl、Br、およびI、特に基FおよびClを表す。

【0031】

別段の規定がない限り、「(C₁~C₆)-アルキル」という用語は、1~6個の炭化水素原子からなる分岐鎖および非分岐鎖のアルキル基を意味すると理解される。(C₁~C₆)-アルキル基の例は、メチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル(イソプロピル)、n-ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル(tert-ブチル)、n-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチルである。(C₁~C₄)-アルキル基が好ましく、(C₁~C₃)-アルキル基が特に好ましく、特に、メチル、エチル、n-プロピル、またはイソプロピルである。別段の記述がない限り、プロピル、ブチル、ペンチル、およびヘキシルの定義は、個々の基のすべての可能な異性体型を包含する。

20

【0032】

別段の規定がない限り、ハロアルキル基は、少なくとも1個の水素がハロゲン原子、好ましくはフッ素、塩素、臭素、特に好ましくはフッ素と交換されている、アルキル基であると理解される。ハロアルキル基は、分岐鎖または非分岐鎖であってよく、任意選択的に一置換または多置換されていてよい。好ましいハロアルキル基は、CHF₂、CH₂F、CF₃、CH₂-CH₂F、CH₂-CHF₂、CH₂CF₃である。(C₁~C₆)-ハロアルキル基が好ましく、(C₁~C₄)-ハロアルキル基が特に好ましく、(C₁~C₃)-ハロアルキル基が最も特に好ましく、特に、CHF₂、CH₂F、CF₃、CH₂-CH₂F、CH₂-CHF₂、およびCH₂CF₃である。

30

【0033】

別段の規定がない限り、ハロアルコキシ基は、少なくとも1個の水素がハロゲン原子、好ましくはフッ素、塩素、臭素、特に好ましくはフッ素と交換されている、アルコキシ基であると理解される。ハロアルコキシ基は、分岐鎖または非分岐鎖であってよく、任意選択的に一置換または多置換されていてよい。好ましいハロアルコキシ基は、OCHF₂、OCH₂F、OCF₃、OCH₂-CFH₂、OCH₂-CF₂H、OCH₂CF₃である。(C₁~C₆)-ハロアルコキシ基が好ましく、(C₁~C₄)-ハロアルコキシ基が特に好ましく、(C₁~C₃)-ハロアルコキシ基が最も特に好ましく、特に、OCHF₂、OCH₂F、OCF₃、OCH₂-CFH₂、OCH₂-CF₂H、OCH₂CF₃である。

40

【0034】

別段の規定がない限り、ヒドロキシアルキル基は、少なくとも1個の水素がヒドロキシル基と交換されている、アルキル基であると理解される。ヒドロキシアルキル基は、分岐鎖または非分岐鎖であってよく、任意選択的に一置換または多置換されていてよい。(C₁~C₆)-ヒドロキシアルキル基が好ましく、(C₁~C₄)-ヒドロキシアルキル基

50

が特に好ましく、(C₁ ~ C₃) - ヒドロキシル基が最も特に好ましく、特に、C₁H₂ - OH、CH₂ - CH₂ - OH、およびCH₂ - CH₂ - CH₂ - OHである。

【0035】

別段の規定がない限り、シアノアルキル基は、少なくとも1個の水素がシアノ基と交換されている、アルキル基であると理解される。シアノアルキル基は、分岐鎖または非分岐鎖であってよく、任意選択的に一置換または多置換されていてよい。(C₁ ~ C₆) - シアノアルキル基が好ましく、(C₁ ~ C₄) - シアノアルキル基が特に好ましく、(C₁ ~ C₃) - シアノアルキル基が最も特に好ましく、特に、CH₂ - CN、CH₂ - CH₂ - CN、およびCH₂ - CH₂ - CH₂ - CNである。

【0036】

本発明に関連して、「(C₁ ~ C₆) - アルキレン基」または「(C₁ ~ C₄) - アルキレン基」という表現は、それぞれ1、2、3、4、5、もしくは6個の炭素原子または1、2、3、もしくは4個の炭素原子を有する非環式飽和炭化水素基を含み、これは、分岐鎖または非分岐鎖であってよく、無置換であるか、または同一もしくは異なる置換基で、1回もしくは複数回、例えば、2、3、4、もしくは5回置換されていてよく、対応する部分を主要構造に連結させる。そのようなアルキレン基は、好ましくは、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH(CH₃)-CH₂-、-CH(CH₂CH₃)-、-CH₂-(CH₂)₂-CH₂-、-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、-CH(CH₃)-CH(CH₃)-、-CH(CH₂CH₃)-CH₂-、-C(CH₃)₂-CH₂-、-CH(CH₂CH₂CH₃)-、-C(CH₃)(CH₂CH₃)-、-CH₂-(CH₂)₃-CH₂-、-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-、-CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)-、-CH(CH₃)-CH(CH₃)-CH₂-、-C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-、-CH(CH₂CH₃)-CH₂-CH₂-、-C(CH₃)₂-CH(CH₃)-、-CH(CH₂CH₃)-CH(CH₃)-、-C(CH₃)(CH₂CH₃)-CH₂-、-CH(CH₂CH₂CH₃)-CH₂-、-C(CH₂CH₂CH₃)CH₂-、-CH(CH₂CH₂CH₂CH₃)-、-C(CH₃)(CH₂CH₂CH₃)-、-C(CH₂CH₃)₂-および-CH₂-(CH₂)₄-CH₂-からなる群から選択することができる。アルキレン基は、特に好ましくは、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、および-CH₂-CH₂-CH₂-からなる群から選択することができる。

【0037】

別段の規定がない限り、「(C₂ ~ C₆) - アルケニル」という用語は、2 ~ 6個の炭化水素原子からなり、少なくとも1個の二重結合を有する、分岐鎖および非分岐鎖の不飽和アルキル基を意味すると理解される。(C₂ ~ C₆) - アルケニルの例は、エテニル(ビニルとも称される)、プロパ-1-エニル、プロパ-2-エニル(アリルとも称される)、ブタ-1-エニル、ブタ-2-エニル、ブタ-3-エニル、ペンタ-1-エニル、およびヘキサ-1-エニルである。(C₂ ~ C₆) - アルケニルという呼称は、すべての可能な異性体、すなわち、構造異性体(構成異性体)ならびに立体異性体((Z)および(E)異性体)を含む。別段の規定がない限り、「(C₂ ~ C₆) - アルキニル」という用語は、2 ~ 6個の炭化水素原子からなり、少なくとも1個の三重結合を有する、分岐鎖および非分岐鎖の不飽和アルキル基を意味すると理解される。(C₂ ~ C₆) - アルキニルの例は、エチニルである。

【0038】

別段の規定がない限り、「3 ~ 12員の環状脂肪族環」という用語は、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12個の炭素原子を含有する環状脂肪族炭化水素を意味すると理解され、該炭化水素は、各場合において、飽和または不飽和(ただし、芳香族でない)であってよく、無置換であるか、または一置換もしくは多置換されていてよい。残基は、単環式または二環式であってよい。

10

20

30

40

50

望かつ可能な任意の位置にあってよい。そのようなヘテロアリアル部分の例は、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ - チエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、カルバゾリル、キノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチエニル、フリル (フラニル)、イミダゾリル、イミダゾ - チアゾリル、インダゾリル、インドリジニル、インドリル、イソキノリニル、イソオキサゾイル、イソチアゾリル、インドリル、ナフチリジニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フタラジニル、ピラゾリル、ピリジル (2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル)、ピロリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、プリニル、フェナジニル、チエニル (チオフェニル)、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリルおよびトリアジニルである。

10

【0044】

本発明に関連する非芳香族部分、例えば、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「アルキレン」、「脂環式」、「ヘテロ脂環式」、「炭素環式環」、「ヘテロ環式」、「シクロアルキル」、および「ヘテロシクリル」に関して、「置換された」という用語は、=O、OH、CN、ハロゲン、SH、ニトロ、(C₁~C₆)-アルキル、(C₂~C₆)-アルケニル、(C₂~C₆)-アルキニル、(C₁~C₆)-ヒドロキシアルキル、(C₁~C₆)-シアノアルキル、(C₁~C₆)-アルコキシ、(C₁~C₆)-チオアルキル、(C₁~C₆)-ハロアルキル、(C₁~C₆)-チオハロアルキル、(C₁~C₆)-ハロアルコキシ、(C₁~C₆)-アルキレン-S-(C₁~C₆)-アルキル、(C₃~C₈)-シクロアルキル、(C₃~C₆)-シクロアルキル-(C₁~C₃)-アルキレニル、(C₃~C₈)-ヘテロシクロアルキル、NH₂、NH(C₁~C₆)-アルキル、N((C₁~C₆)-アルキル)₂、NH-CO-(C₁~C₆)-アルキル、NH-CO-O-(C₁~C₆)-アルキル、NH-C(O)NH₂、NH-CO-NH-(C₁~C₆)-アルキル、NH-CO-N((C₁~C₆)-アルキル)₂、NH((C₁~C₆)-アルキレン)-CO-(C₁~C₆)-アルキル、NH((C₁~C₆)-アルキレン)-CO-O-(C₁~C₆)-アルキル、NH((C₁~C₆)-アルキレン)-CONH₂、NH((C₁~C₆)-アルキレン)-CO-NH-(C₁~C₆)-アルキル、NH((C₁~C₆)-アルキレン)-CO-N((C₁~C₆)-アルキル)₂、NH-S(O)₂OH、NH-S(O)₂(C₁~C₆)-アルキル、NH-S(O)₂O(C₁~C₆)-アルキル、NH-S(O)₂NH₂、NH-S(O)₂NH(C₁~C₆)-アルキル、NH-S(O)₂N((C₁~C₆)-アルキル)₂、NH((C₁~C₆)-アルキレン)-S(O)₂OH、NH((C₁~C₆)-アルキレン)-S(O)₂(C₁~C₆)-アルキル、NH((C₁~C₆)-アルキレン)-S(O)₂O(C₁~C₆)-アルキル、NH((C₁~C₆)-アルキレン)-S(O)₂NH₂、NH((C₁~C₆)-アルキレン)-S(O)₂NH(C₁~C₆)-アルキル、CO₂H、CO(C₁~C₆)-アルキル、CO-O(C₁~C₆)-アルキル、O-CO(C₁~C₆)-アルキル、O-CO-O(C₁~C₆)-アルキル、CONH₂、CO-NH(C₁~C₆)-アルキル、CO-N((C₁~C₆)-アルキル)₂、O-CO-NH(C₁~C₆)-アルキル、O-CO-N((C₁~C₆)-アルキル)₂、O-S(O)₂-(C₁~C₆)-アルキル、O-S(O)₂OH、O-S(O)₂-(C₁~C₆)-アルコキシ、O-S(O)₂NH₂、O-S(O)₂-NH(C₁~C₆)-アルキル、O-S(O)₂-N((C₁~C₆)-アルキル)₂、S(O)(C₁~C₆)-アルキル、S(O)₂(C₁~C₆)-アルキル、S(O)₂OH、S(O)₂O(C₁~C₆)-アルキル、S(O)₂NH₂、S(O)₂NH(C₁~C₆)-アルキル、およびS(O)₂N((C₁~C₆)-アルキル)₂からなる群から選択される置換基で水素基が置き換えられていることを意味すると理解される。ある部分が2個以上の置換基で、例えば2、3、4、または5個の置換基で置換されている場合、これらの置換基は、異なるまたは同じ原子上に存在してよく、例えば、CF₃もしくはCH₂CF₃の場合のように、またはCH(Cl)-CH=CH-CHCl₂の場合

20

30

40

50

のように異なる場所に存在してよい。2個以上の置換基による置換は、同一または異なる置換基を含むことができ、例えば、 $\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$ の場合などである。好ましくは、置換基は、 F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OCF_3 、 OH 、 CN 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ -アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ -ヒドロキシアルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ -アルコキシ、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ -シクロアルキル、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ -アルキル、 $\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ -アルキル) $_2$ 、 $\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ -アルキル、 $\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{NH}-\text{CO}-\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ -アルキル、 CONH_2 、 $\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{CO}-\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $\text{S}(\text{O})(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ -アルキルおよび $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ -アルキルからなる群から選択することができる。

10

【0045】

本発明に関連する芳香族部分、例えば、「フェニル」および「ヘテロアリール」に関して、「置換された」という用語は、 OH 、ハロゲン、 CN 、 SH 、ニトロ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ -アルケニル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ -アルキニル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -ヒドロキシアルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -シアノアルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルコキシ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -チオアルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -ハロアルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -チオハロアルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -ハロアルコキシ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキレン- $\text{S}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ -シクロアルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ -シクロアルキル- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ -アルキレニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ -ヘテロシクロアルキル、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{NH}-\text{CO}-\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $\text{NH}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキレン)- $\text{CO}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{NH}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキレン)- $\text{CO}-\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{NH}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキレン)- CONH_2 、 $\text{NH}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキレン)- $\text{CO}-\text{NH}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{NH}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキレン)- $\text{CO}-\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2\text{O}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $\text{NH}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキレン)- $\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $\text{NH}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキレン)- $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{NH}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキレン)- $\text{S}(\text{O})_2\text{O}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{NH}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキレン)- $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキレン)- $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、 CO_2H 、 $\text{CO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{CO}-\text{O}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{O}-\text{CO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{O}-\text{CO}-\text{O}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、 CONH_2 、 $\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{CO}-\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $\text{O}-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{O}-\text{CO}-\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{O}-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルコキシ、 $\text{O}-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $\text{S}(\text{O})(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{O}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル、および $\text{S}(\text{O})_2\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ -アルキル) $_2$ からなる群から選択される置換基で水素基が置き換えられていることを意味すると理解される。ある部分が2個以上の置換基で、例えば2、3、4、または5個の置換基で置換されている場合、これらの置換基は、同一であっても異なってもよい。好ましくは、置換基は、 F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OCF_3 、 OH 、 CN 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ -アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ -ヒドロキシアルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ -アルコキシ、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ -シクロアルキル、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ -アル

20

30

40

50

キル、 $N((C_1 \sim C_4) - \text{アルキル})_2$ 、 $NH - CO - (C_1 \sim C_4) - \text{アルキル}$ 、 $NH - CO - NH - (C_1 \sim C_6) - \text{アルキル}$ 、 $NH - CO - N((C_1 \sim C_6) - \text{アルキル})_2$ 、 $NH - S(O)_2(C_1 \sim C_4) - \text{アルキル}$ 、 $CONH_2$ 、 $CO - NH(C_1 \sim C_6) - \text{アルキル}$ 、 $CO - N((C_1 \sim C_6) - \text{アルキル})_2$ 、 $S(O)(C_1 \sim C_4) - \text{アルキル}$ および $S(O)_2(C_1 \sim C_4) - \text{アルキル}$ からなる群から選択することができる。

【0046】

それらの優れた薬理活性のため、本発明の第1の態様による化合物は、PDE4酵素を阻害することが有利である様々な疾患または状態の治療に好適である。

【0047】

そのような状態および疾患は、とりわけ、

- 関節の炎症性疾患、特に、関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎（ベヒテレフ病）、痛風、変形性関節症；
- 皮膚の炎症性疾患、特に、乾癬、アトピー性皮膚炎、扁平苔癬；
- 眼の炎症性疾患、特に、ぶどう膜炎；
- 胃腸の疾患および病訴、特に、消化器官の炎症性疾患、中でも、クローン病、潰瘍性大腸炎、ならびに胆嚢および胆管の、偽ポリープおよび若年性ポリープの急性および慢性炎症；
- 内部器官の炎症性疾患、特に、ループス腎炎を含むSLE（全身性エリテマトーデス）、慢性前立腺炎、間質性膀胱炎；
- 増殖性疾患、特に、良性前立腺肥大症；
- 粘液産生の上昇を伴う呼吸器または肺疾患、気道の炎症および/または閉塞、特に、COPD（慢性閉塞性肺疾患）、慢性気管支炎、喘息、肺線維症、アレルギー性および非アレルギー性鼻炎、閉塞性睡眠時無呼吸、嚢胞性線維症、慢性副鼻腔炎、気腫、咳嗽、胞隔炎、ARDS（急性呼吸窮迫症候群）、肺水腫、気管支拡張症、肺炎；
- 線維性スペクトルの疾患、特に、肝線維症、全身性硬化症、強皮症；
- がん、特に、血液がん、とりわけ、B細胞性リンパ腫、T細胞性リンパ腫、特に、CLLおよびCML（慢性リンパ性および慢性骨髄性白血病）、ALLおよびAML（急性リンパ性および急性骨髄性白血病）、ならびに神経膠腫；
- 代謝性疾患、特に、2型糖尿病、メタボリック症候群、肥満/脂肪過多症、脂肪肝疾患（非アルコール誘発性）、および心血管疾患、特に、動脈硬化症、PAH（肺動脈性肺高血圧症）；
- 精神障害、特に、統合失調症、うつ病、特に、双極性うつ病または躁うつ病、認知症、記憶喪失、全般性不安障害（GAD）；ならびに
- 末梢または中枢神経系の疾患、特に、パーキンソン病、多発性硬化症、アルツハイマー病、脳卒中、ALS（筋萎縮性側索硬化症）

である。

【0048】

本発明の第1の態様による化合物の利点の一つは、これらが選択的PDE4B阻害剤であることである。この選択性の利点は、例えばPDE4D酵素が阻害されないかまたは部分的に阻害されるのみであるということにあり、したがって、そのような選択的PDE4B阻害剤の使用は、副作用を生じないかまたは著しく低減された副作用を生じる。望ましくない副作用は、例えば、嘔吐（emesis）および悪心、特に、不快感、嘔吐（vomiting）、および嘔気である。したがって、本発明による化合物の治療域は有利である。

【0049】

したがって、本発明の第2の態様では、本発明はまた、本発明の第1の態様による少なくとも1種の化合物を含有する医薬組成物（医薬）を提供する。

【0050】

したがって、本発明の第3の態様では、本発明はまた、PDE4酵素、特にPDE4B

10

20

30

40

50

酵素の阻害によって治療することができる状態または疾患を治療するための、本発明の第1の態様による化合物を提供する。

【0051】

したがって、本発明の第4の態様では、本発明はまた、関節の炎症性疾患、特に、関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎（ベヒテレフ病）、痛風、変形性関節症；ならびに／または、皮膚の炎症性疾患、特に、乾癬、アトピー性皮膚炎、扁平苔癬；ならびに／または、眼の炎症性疾患、特に、ぶどう膜炎；胃腸の疾患および病訴、特に、消化器官の炎症性疾患、中でも、クローン病、潰瘍性大腸炎、ならびに胆嚢および胆管の、偽ポリープおよび若年性ポリープの急性および慢性炎症；内部器官の炎症性疾患、特に、ループス腎炎を含むSLE（全身性エリテマトーデス）、慢性前立腺炎、間質性膀胱炎；ならびに
10
／または、過形成性疾患、特に、良性前立腺肥大症；粘液産生の上昇を伴う呼吸器もしくは肺疾患、気道の炎症および／もしくは閉塞、特に、COPD（慢性閉塞性肺疾患）、慢性気管支炎、喘息、肺線維症、アレルギー性および非アレルギー性鼻炎、閉塞性睡眠時無呼吸、嚢胞性線維症、慢性副鼻腔炎、気腫、咳嗽、胞隔炎、ARDS（急性呼吸窮迫症候群）、肺水腫、気管支拡張症、肺炎；線維性スペクトルの疾患、特に、肝線維症、全身性硬化症、強皮症；がん、特に、血液がん、とりわけ、B細胞性リンパ腫、T細胞性リンパ腫、特に、CLLおよびCML（慢性リンパ性および慢性骨髄性白血病）、ALLおよびAML（急性リンパ性および急性骨髄性白血病）、ならびに神経膠腫；代謝性疾患、特に、2型糖尿病、メタボリック症候群、肥満／脂肪過多症、脂肪肝疾患（非アルコール誘発性）、および心血管疾患、特に、動脈硬化症、PAH（肺動脈性肺高血圧症）；精神障害
20
、特に、統合失調症、うつ病、特に、双極性うつ病もしくは躁うつ病、認知症、記憶喪失、全般性不安障害（GAD）；ならびに／または、末梢もしくは中枢神経系の疾患、特に、パーキンソン病、多発性硬化症、アルツハイマー病、脳卒中、ALS（筋萎縮性側索硬化症）を治療するための、本発明の第1の態様による化合物を提供する。

【0052】

したがって、本発明の第4の態様の好ましい実施形態では、本発明は、関節の炎症性疾患（特に、関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎（ベヒテレフ病）、痛風、変形性関節症）、皮膚の炎症性疾患（特に、乾癬、アトピー性皮膚炎、扁平苔癬）、または眼の炎症性疾患（特に、ぶどう膜炎）；粘液産生の上昇を伴う呼吸器または肺疾患、気道の炎症および／または閉塞、特に、COPD（慢性閉塞性肺疾患）、慢性気管支炎、喘息、肺
30
線維症、アレルギー性および非アレルギー性鼻炎、閉塞性睡眠時無呼吸、嚢胞性線維症、慢性副鼻腔炎、気腫、咳嗽、胞隔炎、ARDS（急性呼吸窮迫症候群）、肺水腫、気管支拡張症、肺炎；代謝性疾患、特に、2型糖尿病、メタボリック症候群、肥満／脂肪過多症、脂肪肝疾患（非アルコール誘発性）、および／または心血管疾患、特に、動脈硬化症、PAH（肺動脈性肺高血圧症）を治療するための本発明の第1の態様による化合物を提供する。

【0053】

本発明の別の態様では、本発明はまた、本発明の第4の態様による疾患および状態を治療するための、本発明の第1の態様による化合物の使用を提供する。

【0054】

本発明のさらに別の態様では、本発明はまた、ヒトにおいて本発明の第4の態様による疾患および状態を処置するための方法であって、本発明の第1の態様による少なくとも1種の化合物の治療有効量を投与することを特徴とする方法を提供する。

【0055】

人または患者に投与すべき活性成分の量は変動し、患者の体重、年齢および病歴、ならびに投与のタイプ、疾病の兆候および重症度に依存する。一般的には、本発明の第1の態様による少なくとも1種の化合物を体重1kg当たり0.01~500mg/kg、特に0.05~50mg/kg、好ましくは0.1~25mg/kg投与する。

【0056】

すべての実施形態、特に、本発明の第1の態様の好ましい実施形態は、本発明の他のす

10

20

30

40

50

すべての態様に準用される。

【0057】

本発明による医薬、薬物、および医薬組成物は、液体、半固体、または固体の剤形、および例えば、注射液剤、ドロップ剤、ジュース剤、シロップ剤、スプレー剤、懸濁剤、顆粒剤、錠剤、ペレット剤、経皮治療システム、カプセル剤、硬膏剤、坐剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、乳剤、またはエアゾール剤としての形態をとり、本発明の第1の態様による少なくとも1種の化合物に加えて、医薬品形態によって、また投与経路に応じて、医薬補助物質、例えば、担体材料、増量剤、溶媒、希釈剤、界面活性物質、色素、保存剤、崩壊剤、スリッパ添加剤、滑沢剤、香料、および/または結合剤などを含有することができる。

10

【0058】

補助物質およびその使用量の選択は、医薬/薬物を経口、皮下、非経口、静脈内、腔内、肺内、腹腔内、経皮、筋肉内、鼻腔、頬側、もしくは直腸手段によって投与すべきか、または局所的に、例えば、皮膚、粘膜、および眼の感染症のために投与すべきかに依存する。とりわけ、錠剤、トローチ剤、カプセル剤、顆粒剤、ドロップ剤、ジュース剤、およびシロップ剤の形態にある調製物は、経口投与に好適であり、液剤、懸濁剤、容易に復元可能な吸入用粉末剤、およびスプレー剤は、非経口、局所、および吸入投与に好適である。任意選択的に皮膚浸透を促進する薬剤を添加した、デポー製剤、溶解形態、または硬膏剤の状態にある本発明の第1の態様による化合物は、経皮投与のための好適な調製物である。直腸、経粘膜、非経口、経口、または経皮投与に好適な調製形態は、本発明の第1の態様による化合物を遅延放出方式で送達することができる。

20

【0059】

本発明による医薬および医薬組成物の調製は、医薬製剤の先行技術から周知である薬剤、設備、方法、および手順、例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences」、A. R. Gennaro編、第17版、Mack Publishing Company、Easton PD (1985)、特に、第8部、第76章~第93章に記載されているものなどを使用して行う。本発明による化合物は、本明細書に記載した様式でまたは同様の様式で製造することができる。

【0060】

別段の指示がない限り、本発明の第1の態様による化合物は、有機化学の分野における一般知識に従って、または本明細書に記載した様式で(下記の反応スキーム参照)もしくは同様に合成することができる。本明細書に記載した合成経路における反応条件は、当業者に公知であり、一部の場合について、本明細書の合成例に例示している。

30

【0061】

別段の表示がない場合、下記の反応スキーム中、すべての置換基、化学原子団、および添え字は、一般式(I)の化合物に関連して本明細書に定義したとおりであり、R^xは、(C₁~C₆)アルキル、好ましくは、メチルおよびブチルであり、R^cは、脱離基、例えば、メチル、エチル、tert-ブチル、またはベンジルなどである。

【0062】

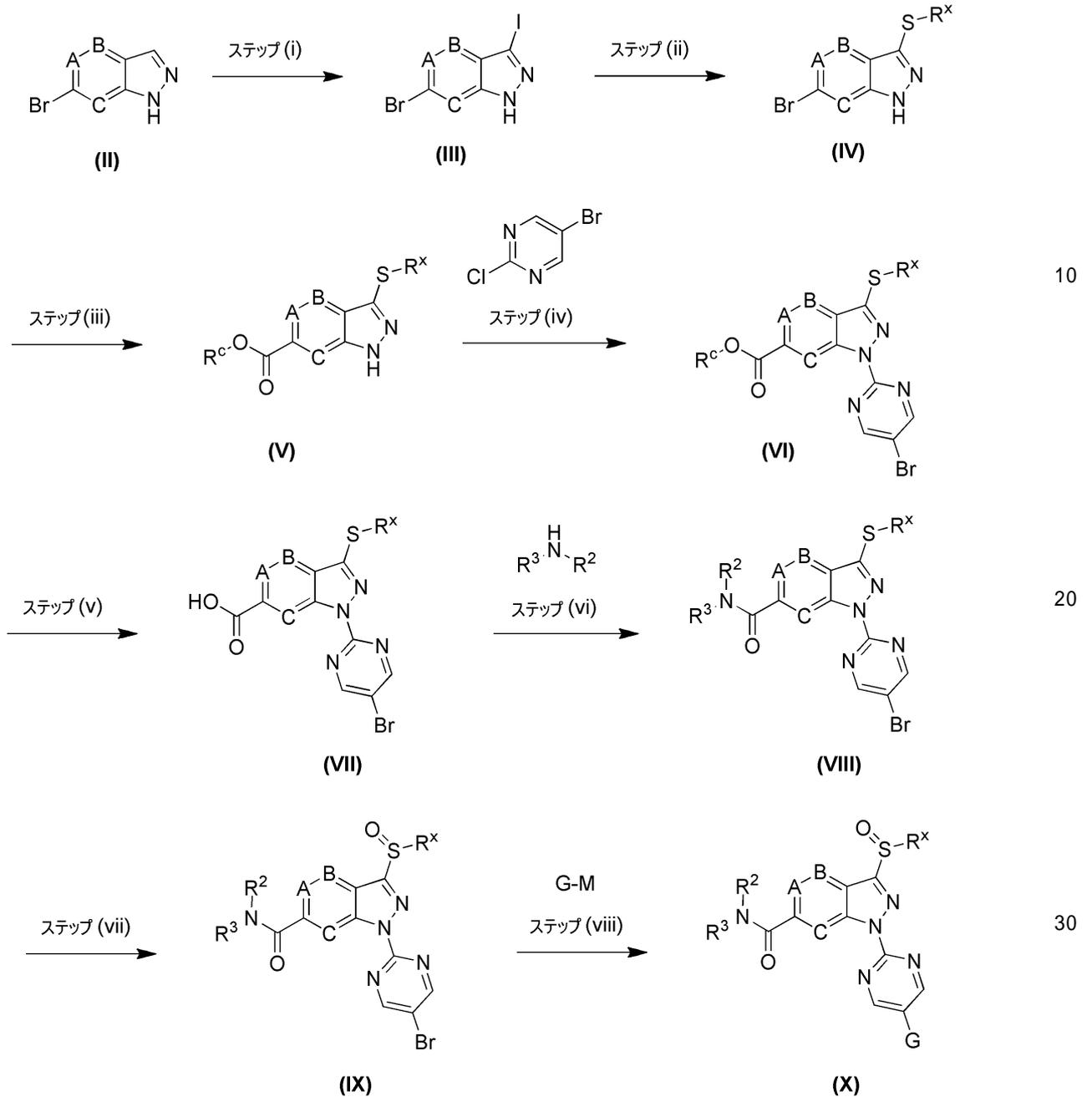
合成方法(01)

40

反応スキーム01:

【0063】

【化3】



【0064】

ステップ (i) : 一般式 (II) の化合物から一般式 (III) の化合物へのハロゲン化。

ステップ (i) では、当技術分野で公知の方法に従って、一般式 (II) の化合物 (例えば、6-ブromo-1H-インダゾール) のヘテロ環の3位をヨウ素化することによって、一般式 (III) の化合物を得る (例えば、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006、16 (23)、6069)。例えば、一般式 (II) の化合物を、0 ~ 30 の間の温度で、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、水酸化カリウムの存在下、ヨウ素で処理することによる。

40

【0065】

ステップ (ii) : 一般式 (IV) の3-(アルキルチオ)-1H-インダゾール化合物を形成するための、一般式 (III) の化合物のチオメチル化

ステップ (ii) では、一般式 (III) の化合物を、例えば、イソプロパノールなどの溶媒中、高温で、ヨウ化銅(I)、炭酸カリウム、ナトリウムチオメトキシド、およびエチレングリコールで処理することによって、式 (IV) の対応する3-(アルキルチオ

50

) - 1H - インドゾール化合物へと変換する。

【0066】

ステップ(iii)：一般式(IV)の3-(アルキルチオ)-1H-インドゾール化合物の遷移金属触媒カルボメトキシ化

合成方法(01)のステップ(iii)は、一般式(IV)のプロモ化合物から一般式(V)の対応するメチルエステルへのカルボメトキシ化である。このタイプの反応のための方法は、文献に記載されている(Moser, W. R.ら、J. Am. Chem. Soc. 1988、110、2816; TerceI, M.ら、J. Med. Chem. 2009、52、7258)。典型的には、プロモ化合物を、オートクレーブにおいて高温で、メタノールおよびトリエチルアミンなどのアミン塩基の存在下、パラジウム触媒作用下で一酸化炭素ガスと反応させ、ここで、触媒は、例えば、酢酸パラジウム(II)および1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(dppp)から、*in situ*で調製する。

10

【0067】

ステップ(iv)：5-プロモ-2-クロロピリミジンと一般式(V)の化合物との反応

合成方法(01)のステップ(iv)は、一般式(VI)の化合物を形成するための、5-プロモ-2-クロロピリミジンと一般式(V)の3-(アルキルチオ)-1H-インドゾール化合物との反応である。この反応は、溶媒中、塩基の存在下で、芳香族求核置換のための公知の方法に従って実施する。好適な溶媒の例は、ジオキサソ、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドンまたはジメチルスルホキシドである。好適な塩基の例は、カリウム *tert*-ブチレート、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、水酸化ナトリウム水溶液、および炭酸カリウムである。この反応は、およそ50 ~ およそ200 の範囲の温度で行うことができる。好ましくは、100 ~ 150 の範囲の温度で反応を行う。5-プロモ-2-クロロピリミジンの代わりに、2個のハロゲンが好適な脱離基で置き換えられた他の2,5-二置換ピリミジンを使用することもできる。5-プロモ-2-クロロピリミジンと一般式(V)の化合物と、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、酸、例えば塩酸などの存在下で、または合成方法(01)のステップ(viii)に記載したパラジウム触媒クロスカップリング反応の条件下で反応させることによって、一般式(VI)の化合物を得ることもできる。

20

30

【0068】

ステップ(v)：式(VI)のエステルから式(VII)のカルボン酸への変換

この合成方法(01)のステップ(v)、つまり、一般式(VII)の化合物を形成するための、式(VI)の化合物のエステル開裂(エステル加水分解)は、公知の方法によって行う。エステル開裂は、例えば、P.G.M. Wuts、T.W. Greene著、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis、第4版、2007、538~616頁、Wiley-Interscienceに記載されている。これは、例えば、種々の割合の水を添加した有機溶媒中、酸または塩基(例えば、アルカリ水酸化物、例えば、水酸化リチウムもしくはナトリウムなど)の存在下で、加水分解により実施することができる。他の頻繁に使用されるエステル開裂方法は、一般的に知られている方法による、例えば、ジクロロメタン中トリフルオロ酢酸を使用した *tert*-ブチルエステル($R^c = \text{tert-ブチル}$)の酸触媒開裂、またはベンジルエステル($R^c = \text{ベンジル}$ の場合)の水素化分解を伴う。

40

【0069】

ステップ(vi)：一般式(VIII)を有する対応するカルボキサミドを形成するための、アミンと式(VII)のカルボン酸との反応

ステップ(vi)では、第一級または第二級アミンと一般式(VII)の化合物とのカップリングを、ペプチド化学反応による公知の方法に従って実施する(例えば、Tetrahedron 2004、60、2447~2467)。好適なカップリング試薬は、当業者に公知であり、例えば、好適な溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミドまた

50

はジクロロメタン)中の、カルボジイミド(例えば、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)またはウロニウム塩(例えば、(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU))を含む。

【0070】

ステップ(vii):一般式(VIII)のアルキルチオ化合物から一般式(IX)の対応するスルホキシドへの酸化

この合成方法(01)のステップ(vii)は、式(VIII)の化合物を酸化剤と適切な反応条件下で反応させることを含む。好適な酸化剤は、例えば、ある特定の期間にわたる冷却下または室温の、ジクロロメタンなどの溶媒中のm-クロロペルオキシ安息香酸である。式(VIII)の出発材料の量に対する酸化剤の適切な量または当量を選択することによって、式(IX)のスルホキシドまたは対応するスルホンのいずれかが得られるように、酸化反応を制御することができる。

10

【0071】

ステップ(viii):パラジウム触媒クロスカップリング反応の条件下における、式(X)の化合物を形成するための、式(IX)の化合物と化合物「G-M」との反応

化合物「G-M」中のGは、本発明による化合物に関して記載した意味を有し、Mは、以下のように定義される。

【0072】

鈴木カップリングを実施する場合、Mは、 $B(OH)_2$ (ボロン酸)、 $B(OR^a)_2$ (ボロン酸エステル)(R^a は、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、好ましくは、メチルを表す)、または任意選択的に $(C_1 \sim C_6)$ アルキルで置換された1,3,2-ジオキサボロラン(例えば、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン、ピナコールボロン酸エステル)を示し、スティルカップリングを実施する場合、Mは、 SnR^b_3 (R^b は、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、好ましくは、メチルおよびブチルを表し、例えば、 $M = Sn(CH_3)_3$ (トリメチルスタニル)または $SnBn_3$ (トリブチルスタニル)である)を示す。

20

【0073】

この合成方法(01)のステップ(viii)、つまり、スティルまたは鈴木カップリング反応条件下における反応は、当技術分野で公知の方法に従って実施する(Tetrahedron 2005, 61, 2245~67参照)。鈴木カップリングは、例えば、溶媒または溶媒の混合物(溶媒ブレンド)(例えば、水を含むまたは含まない、THF、ジオキサン、またはアセトニトリル)中、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム/トリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、または[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)錯体などの触媒および塩基(例えば、炭酸セシウムまたはカリウム)の存在下で実施することができる。

30

【0074】

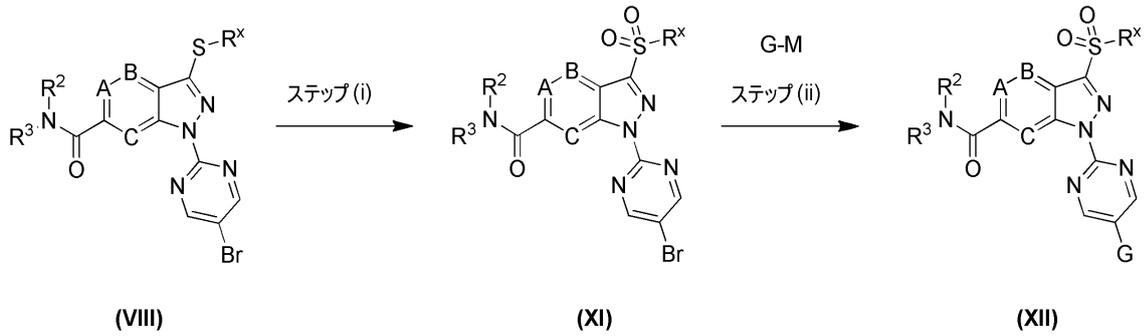
合成方法(02)

反応スキーム02:

40

【0075】

【化4】



10

【0076】

ステップ(i)：一般式(VIII)の化合物から一般式(XI)の対応するスルホキシドへの酸化

この合成方法(02)のステップ(i)、つまり、式(XI)のスルホキシドを形成するための、式(VIII)の化合物の酸化剤による処理は、例えば、合成方法(01)のステップ(vii)に記載した条件下で行う。

【0077】

ステップ(ii)：パラジウム触媒クロスカップリング反応の条件下における、式(XI)の化合物を形成するための、式(XII)の化合物と化合物「G-M」との反応

この合成方法(02)のステップ(ii)、つまり、一般式(XII)の化合物を得るための、式(XI)の化合物と化合物G-Mとの反応は、合成方法(01)のステップ(viii)に記載したスティルまたは鈴木カップリング反応の条件下で実施することができる。

20

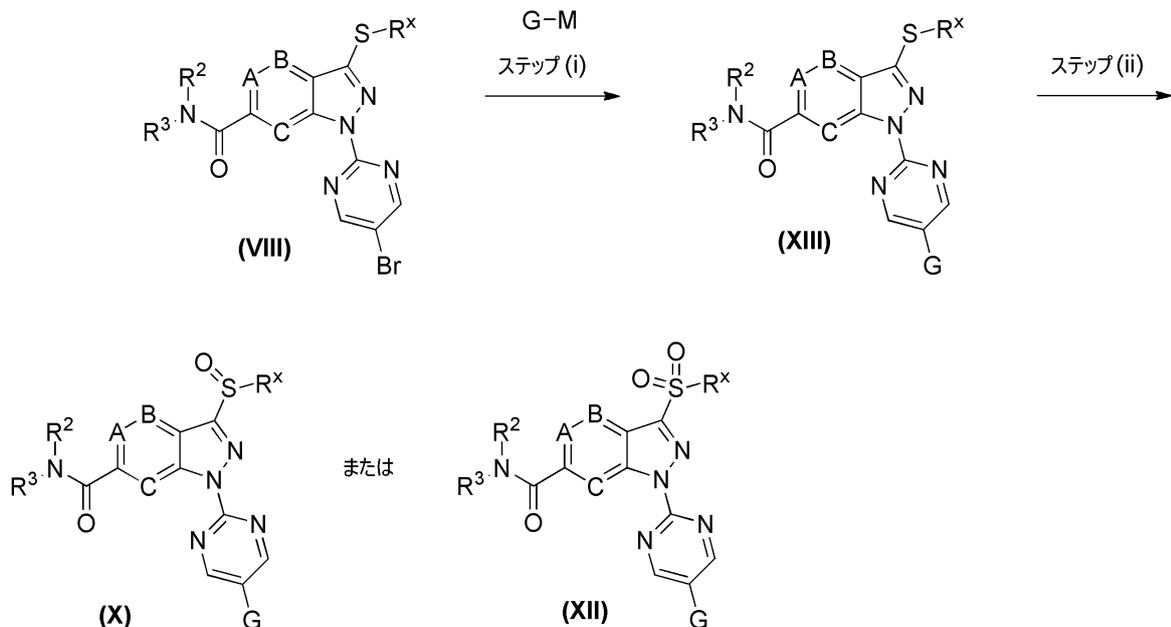
【0078】

合成方法(03)

反応スキーム03：

【0079】

【化5】



30

40

【0080】

ステップ(i)：パラジウム触媒クロスカップリング反応の条件下における、式(XII)の化合物を形成するための、式(VIII)の化合物と化合物G-Mとの反応

この合成方法(03)のステップ(i)、つまり、一般式(XII)の化合物を得るための、式(VIII)の化合物と化合物G-Mとの反応は、合成方法(01)のステップ(viii)に記載したスティルまたは鈴木カップリング反応の条件下で実施すること

50

ができる。

【0081】

ステップ(i)：一般式(XIII)のアルキルチオ化合物からそれぞれ一般式(X)および(XII)の対応するスルホキッドまたはスルホンへの酸化

この合成方法(03)のステップ(ii)、つまり、式(X)のスルホキッドまたは式(XII)のスルホンを形成するための、式(XIII)の化合物の酸化剤による処理は、例えば、合成方法(01)のステップ(vii)に記載した条件下で行う。

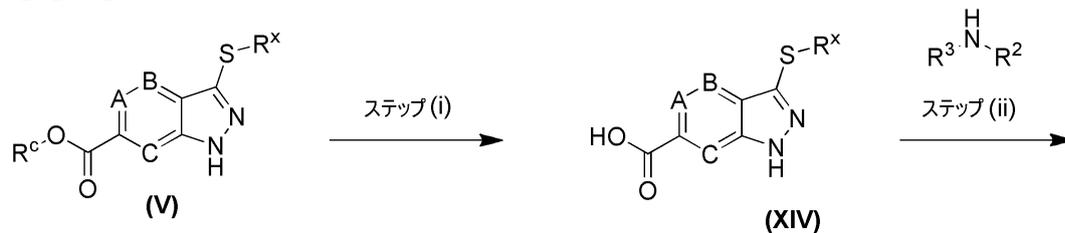
【0082】

合成方法(04)

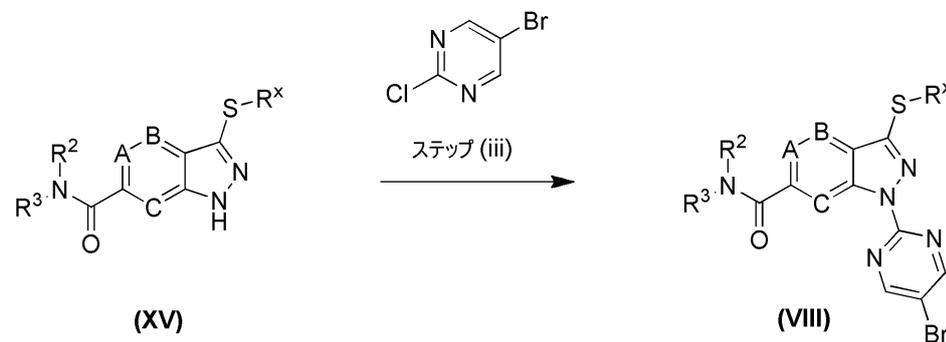
反応スキーム04：

【0083】

【化6】



10



20

【0084】

ステップ(i)：式(V)のエステルから式(XIV)の対応するカルボン酸への変換

この合成方法(04)のステップ(i)、つまり、一般式(XIV)の化合物を形成するための、式(V)の化合物のエステル開裂(エステル加水分解)は、例えば、合成方法(01)のステップ(v)に記載した方法を適用して行う。

【0085】

ステップ(ii)：一般式(XV)のカルボキサミドを得るための、アミンと式(XIV)のカルボン酸との反応

合成方法(04)のステップ(ii)、つまり、アミンと一般式(XIV)のカルボン酸とのカップリングは、例えば合成方法(04)のステップ(vi)に記載した公知の条件下で行う。

【0086】

ステップ(iii)：5-ブロモ-2-クロロピリミジンと一般式(XV)の化合物との反応

この合成方法(04)のステップ(iii)、つまり、5-ブロモ-2-クロロピリミジンと一般式(XV)の化合物との反応は、合成方法(01)のステップ(iv)に記載した方法を使用して行うことができる。

【0087】

合成方法(05)

反応スキーム05：

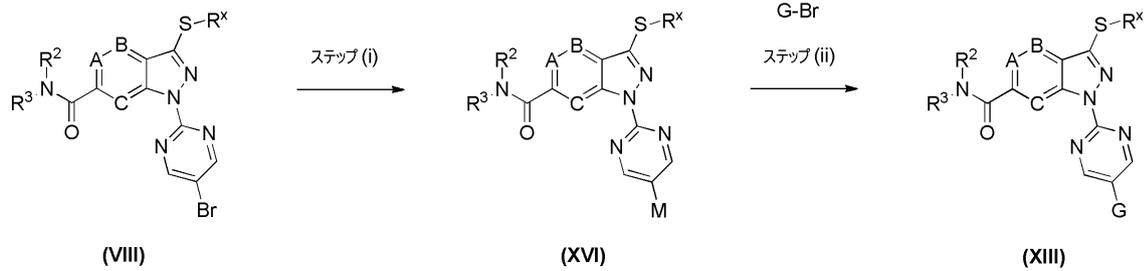
【0088】

30

40

50

【化7】



ここで、上記の反応スキーム05中、「M」は、合成方法(01)中の化合物「G-M」に関して記載した意味を有する。

10

【0089】

ステップ(i)：パラジウム触媒クロスカップリング反応の条件下における、式(VIII)の化合物から式(XVI)の化合物への転換

この合成方法(05)のステップ(i)、つまり、式(VIII)の化合物から、Mが $B(OH)_2$ (ボロン酸)、 $B(OR^a)_2$ (ボロン酸エステル、 R^a は、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、好ましくは、メチルを表す)、または任意選択的に $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルで置換された1,3,2-ジオキサボロラン(例えば、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン、ピナコールボロン酸エステル)を示す式(XVI)の化合物への転換は、文献から公知であるパラジウム触媒反応の条件下で実施することができる(Journal of Organic Chemistry 1995、60、7508~7510; Journal of Organic Chemistry 2000、65、164~168参照)。好適な反応条件は、例えば、ジオキサンまたはDMSOなどの溶媒中の[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)錯体および酢酸カリウムなどの触媒の使用を含む。プロモ置換基がトリフレート、スルホネート、またはヨージドなどの別のハライドで置き換えられた式(VIII)の化合物もまた、この反応における好適な基質として使用することができる。

20

【0090】

あるいは、式(VIII)の化合物を、Mが SnR^b_3 (式中、 R^b は、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、好ましくは、メチルおよびブチルを表し、例えば、 $M = Sn(CH_3)_3$ (トリメチルスタニル)または $SnBu_3$ (トリブチルスタニル)である)を示す式(XVI)の化合物へと転換することもできる。

30

【0091】

ステップ(ii)：鈴木またはスチール反応の条件下における、式(XVI)の化合物と化合物G-Brとの反応

この合成方法(05)のステップ(ii)、つまり、式(XVI)の化合物と化合物G-Brとの反応は、合成方法(01)のステップ(viii)に記載したスチールまたは鈴木カップリング反応の条件下で実施する。プロモ置換基「-Br」がトリフレート、スルホネート、またはヨージドもしくはクロリドなどの別のハライドで置き換えられた化合物G-Brを用いて、反応を実施することもできる。

40

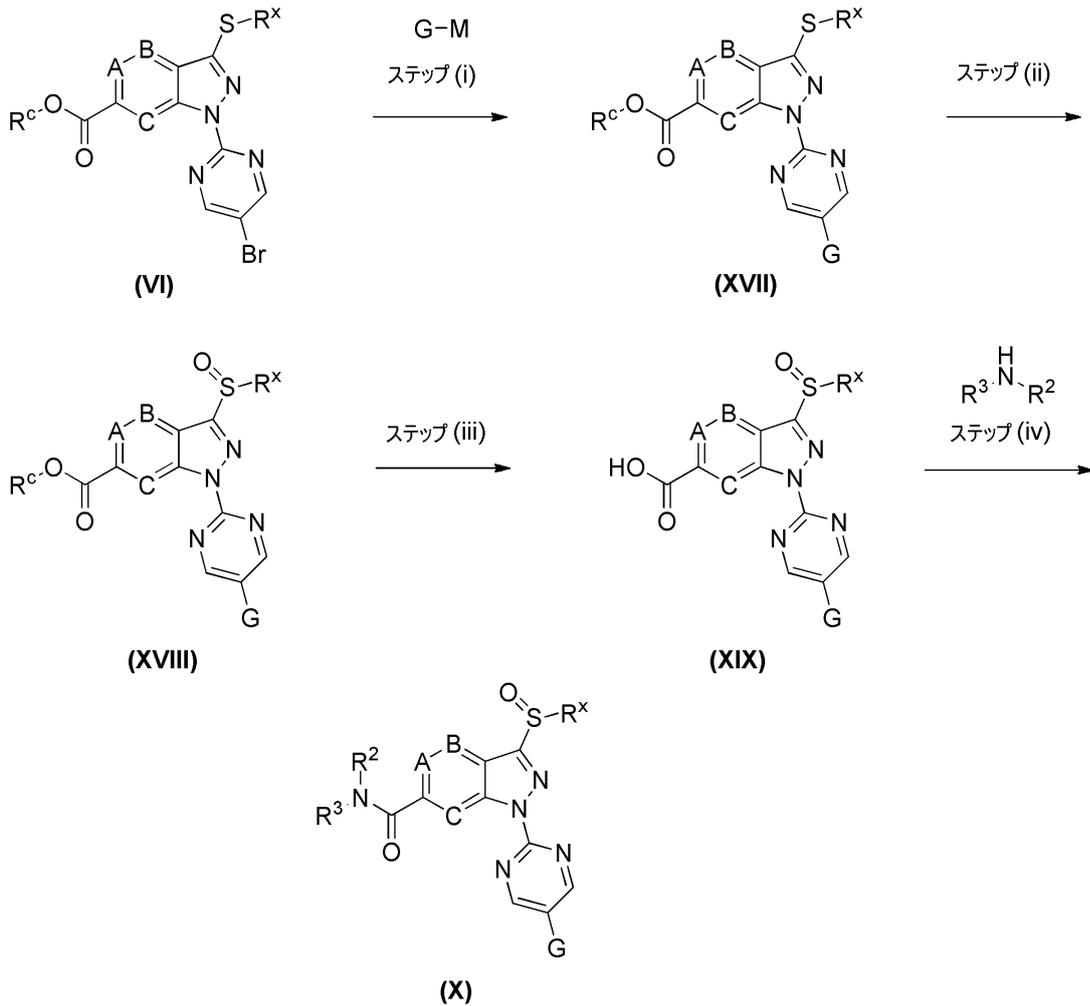
【0092】

合成方法(06)

反応スキーム06:

【0093】

【化 8】



10

20

【0094】

ステップ (i) : パラジウム触媒クロスカップリング反応の条件下における、式 (XVII) の化合物を形成するための、式 (VI) の化合物と化合物 G - M との反応

30

この合成方法 (06) のステップ (i)、つまり、一般式 (XVII) の化合物を得るための、式 (VI) の化合物と化合物 G - M との反応は、合成方法 (01) のステップ (viii) に記載したスティルまたは鈴木カップリング反応の条件下で実施することができる。

【0095】

ステップ (ii) : 一般式 (XVII) の化合物から一般式 (XVIII) の対応するスルホキシドへの酸化

この合成方法 (06) のステップ (ii)、つまり、式 (XVIII) のスルホキシドを形成するための、式 (XVII) の化合物の酸化剤による処理は、例えば、合成方法 (01) のステップ (vi) に記載した条件で行う。

40

【0096】

ステップ (iii) : 式 (XVIII) のエステルから式 (XIX) のカルボン酸への変換

この合成方法 (06) のステップ (iii)、つまり、一般式 (XIX) の化合物を形成するための、式 (XVIII) の化合物のエステル開裂 (エステル加水分解) は、合成方法 (01) のステップ (v) に記載した方法に基づき実施することができる。

【0097】

ステップ (iv) : 一般式 (X) のカルボキサミドを得るための、アミンと式 (XIX) のカルボン酸との反応

合成方法 (06) のステップ (iv)、つまり、アミンと一般式 (X) のカルボン

50

酸とのカップリングは、例えば合成方法(01)のステップ(vi)に記載した公知の条件下で行う。

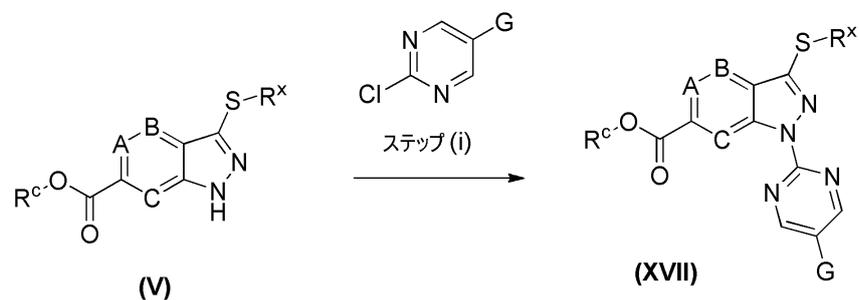
【0098】

合成方法(07)

反応スキーム07:

【0099】

【化9】



10

Gは、本明細書に定義したとおりであり、式中、R^cは、脱離基、例えば、メチル、エチル、tert-ブチル、またはベンジルである。

【0100】

ステップ(i): 合成方法(01)のステップ(iv)に記載した芳香族求核置換またはパラジウム触媒クロスカップリング反応の条件下における、式(XVII)の化合物を形成するための、式(V)の化合物と2-クロロピリミジンとの反応。

20

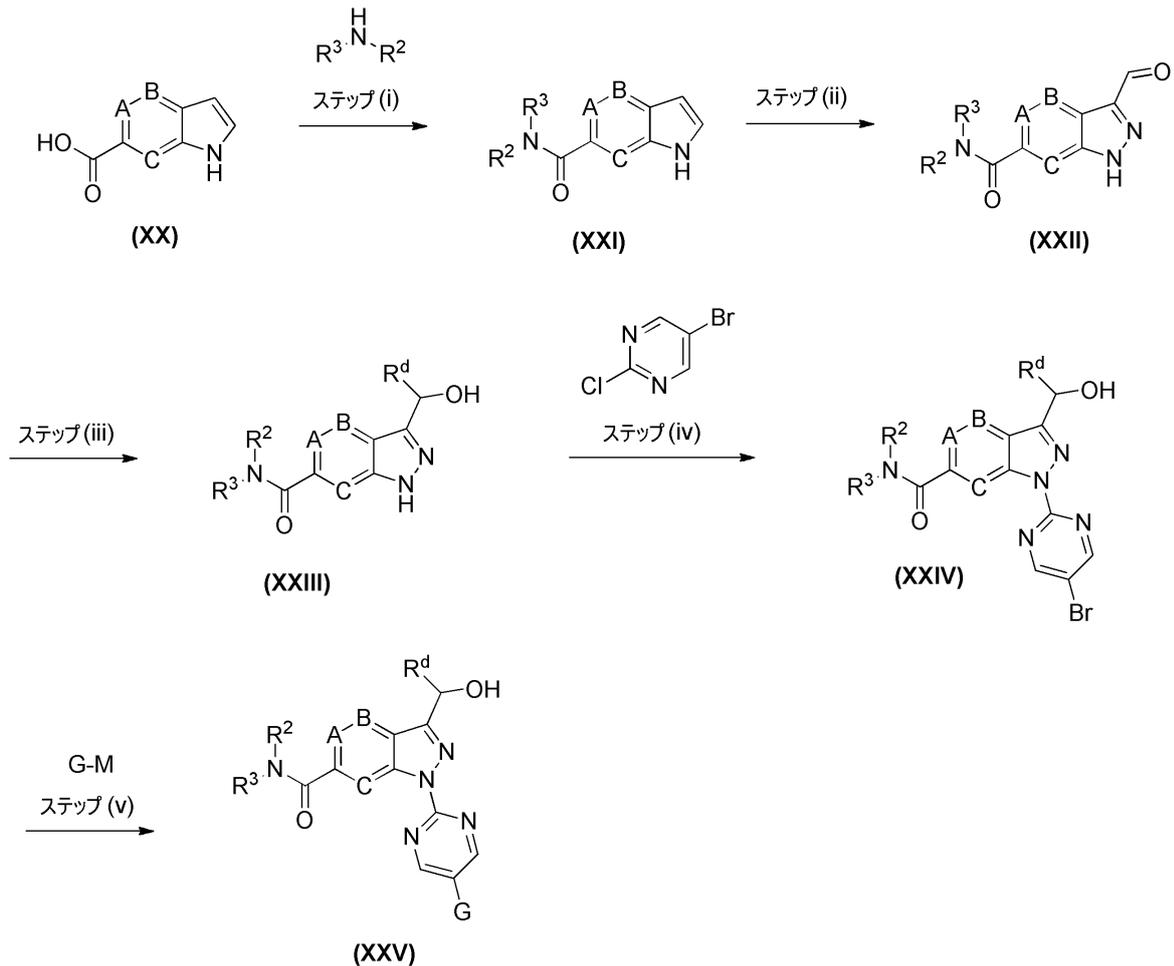
【0101】

合成方法(08)

反応スキーム08:

【0102】

【化10】



10

20

この反応スキーム08中、 R^d は、水素および($C_1 \sim C_6$)-アルキルを表し、化合物G-M中のGおよびMは、上記の意味を有する。

【0103】

ステップ(i)：一般式(XXI)のカルボキサミド(1H-インドール-6-カルボキサミド)を得るための、アミンと式(XX)のカルボン酸(1H-インドール-6-カルボン酸)との反応

30

合成方法(08)のステップ(i)、つまり、アミンと一般式(XX)のカルボン酸とのカップリングは、例えば合成方法(01)のステップ(vi)に記載した公知の条件下で行う。

【0104】

ステップ(ii)：式(XXI)の化合物からの、式(XXII)の3-ホルミル-インダゾール化合物の調製

この合成方法(08)のステップ(ii)、つまり、一般式(XXI)の化合物から一般式(XXII)の3-ホルミル-インダゾール化合物への転換は、公知の方法に従って行う(Buechi, G.ら、J. Am. Chem. Soc. 1986、108、4115~4119; WO200102369 313頁以下(特許文献2))。したがって、一般式(XXI)の化合物を亜硝酸ナトリウムおよび塩化水素水溶液から *in situ*で生成した亜硝酸と、水またはジオキサンなどの溶媒中、室温で反応させることにより、3-ホルミル-インダゾール化合物(XXII)を形成する。

40

【0105】

ステップ(iii)：式(XXII)の化合物から一般式(XXIII)の化合物への転換

この合成方法(08)のステップ(iii)、つまり、式(XXII)の3-ホルミル-インダゾール化合物から R^d が水素である一般式(XXIII)の化合物への転換は、

50

アルデヒドから第一級アルコールへの還元の標準的条件下で行う。好適な還元試薬は、0 ~ 30 の間の範囲の温度の、メタノールなどの溶媒中のアルキル水素化ホウ素、例えば、水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化ホウ素リチウムなどである。R^dが(C₁ ~ C₆) - アルキルである一般式(X X I I I)の化合物は、一般式(X X I I)の化合物をアルキルマグネシウムハライドと、グリニャール反応の条件下で反応させることにより得る。典型的には、ジエチルエーテルまたはTHFなどの溶媒中で、好ましくは-70 ~ 0 の範囲の温度で、反応を実施する。

【0106】

ステップ(i v) : 5 - プロモ - 2 - クロロピリミジンと式(X X I I I)の化合物との反応

10

この合成方法(08)のステップ(i v)、つまり、一般式(X X I V)の化合物を形成するための、5 - プロモ - 2 - クロロピリミジンと一般式(X X I I I)の化合物との反応は、それぞれ合成方法(01)のステップ(i v)に記載した方法によって行う。

【0107】

ステップ(v) : パラジウム触媒クロスカップリング反応の条件下における、式(X X V)の化合物を形成するための、式(X X I V)の化合物と化合物G - Mとの反応

合成方法(08)のステップ(v)、つまり、化合物G - Mと一般式(X X I V)の化合物との反応は、合成方法(01)のステップ(v i i i)に記載したスティルまたは鈴木カップリング反応の条件下で行う。

【0108】

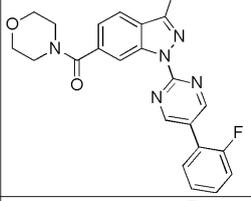
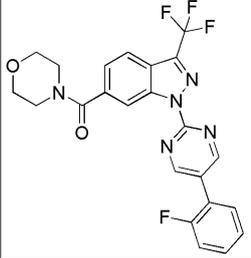
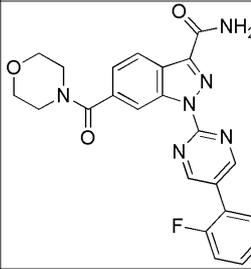
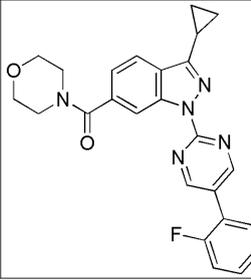
20

本発明の第1の態様による化合物を下記の表1に明示するが、本発明はそれらに限定されない。

【0109】

【表5】

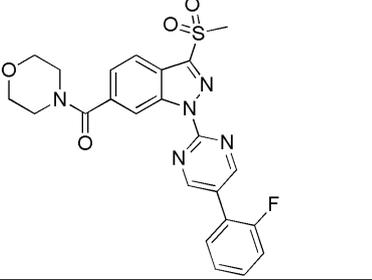
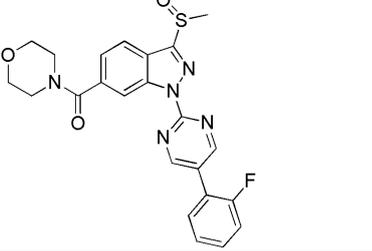
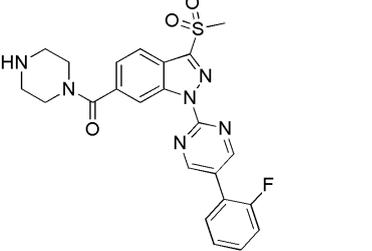
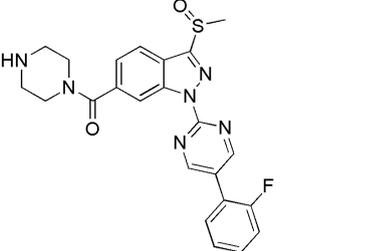
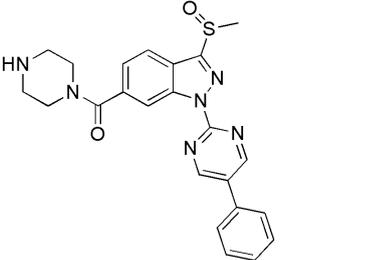
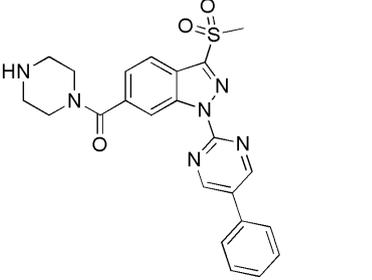
表1:

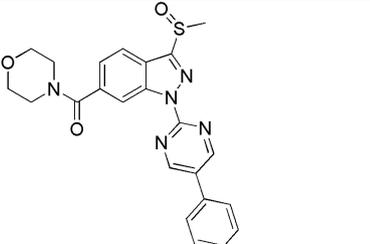
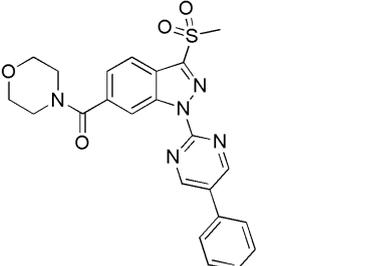
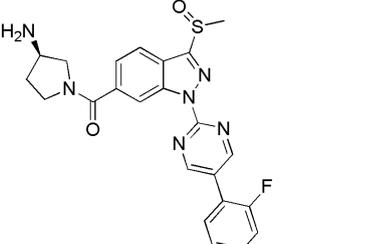
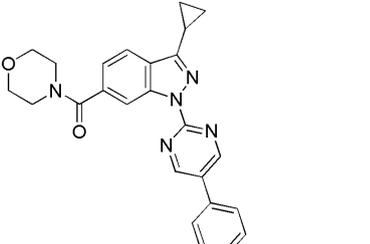
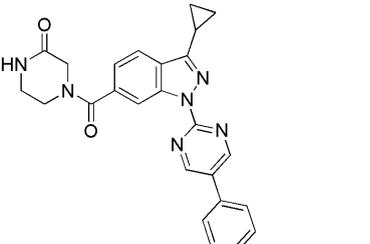
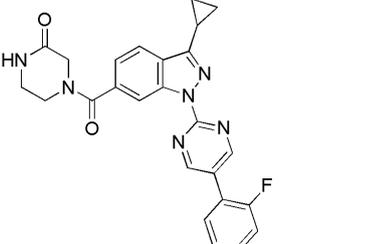
化合物番号	構造	名称
1		(1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン
2		(1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン
3		1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-6-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド
4		(3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

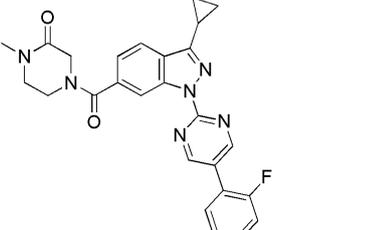
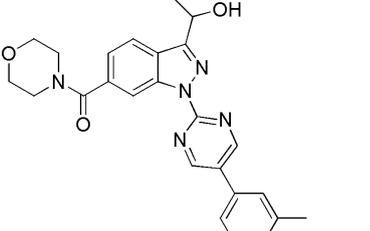
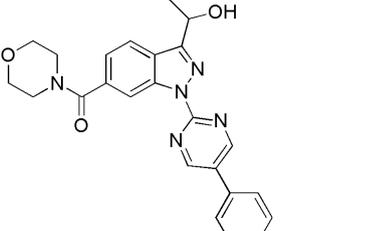
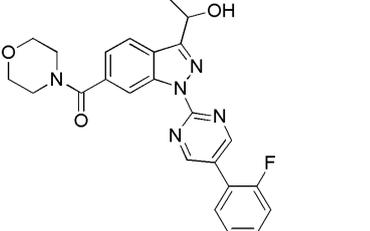
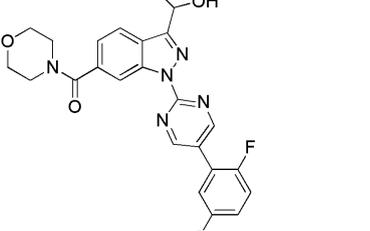
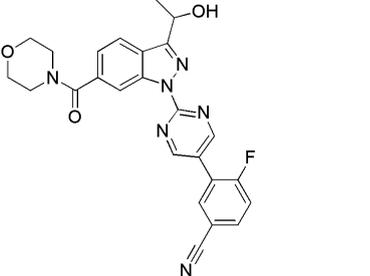
10

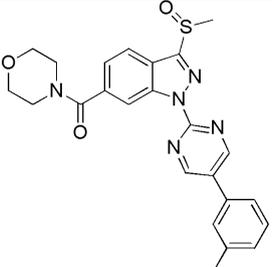
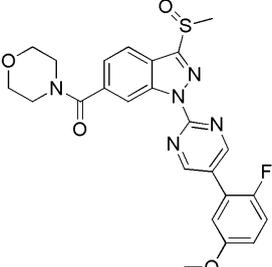
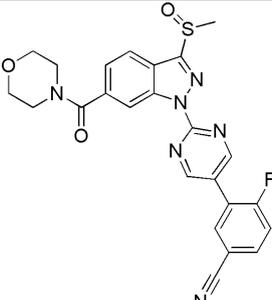
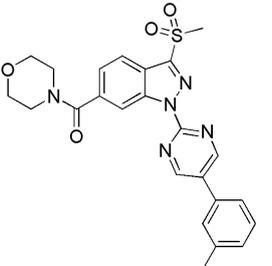
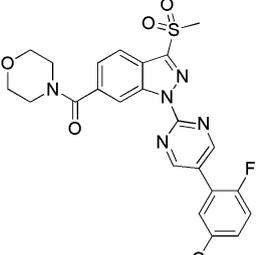
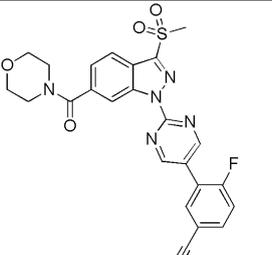
20

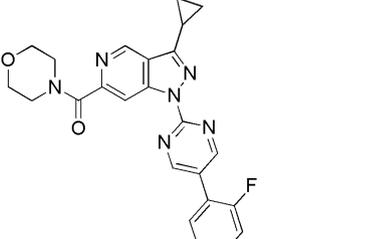
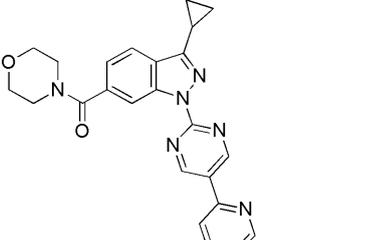
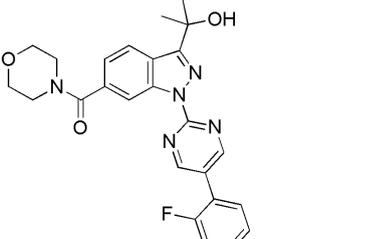
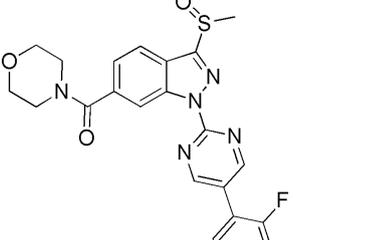
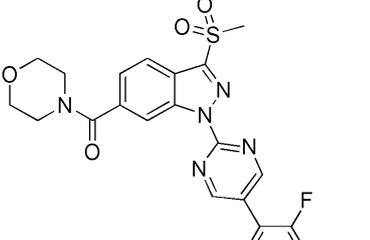
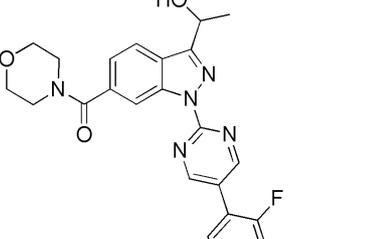
30

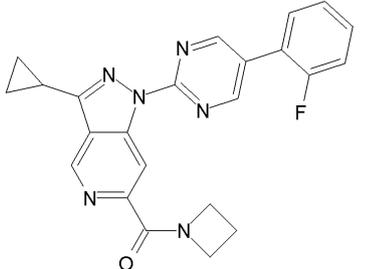
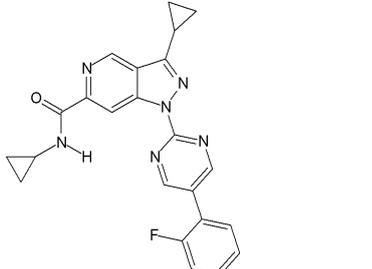
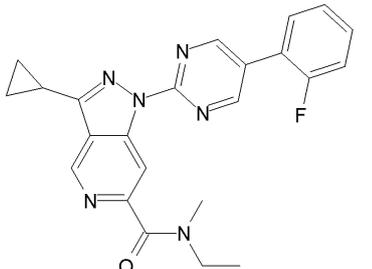
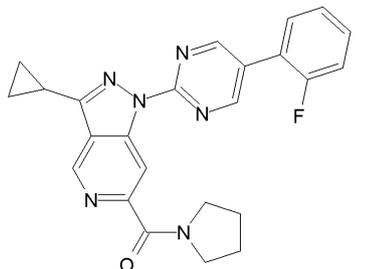
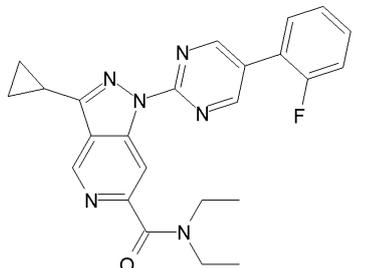
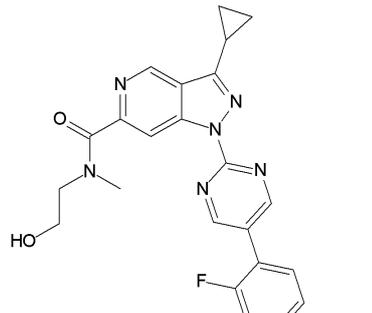
5		(1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(メチルスルホニル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	
6		(1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(メチルスルフィニル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	10
7		(1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(メチルスルホニル)-1H-インダゾール-6-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノン	20
8		(1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(メチルスルフィニル)-1H-インダゾール-6-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノン	
9		(3-(メチルスルフィニル)-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノン	30
10		(3-(メチルスルホニル)-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノン	40

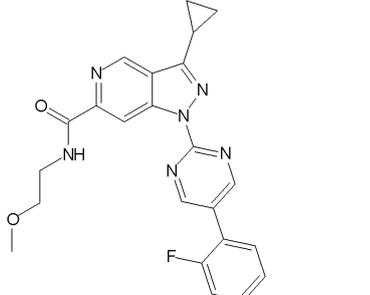
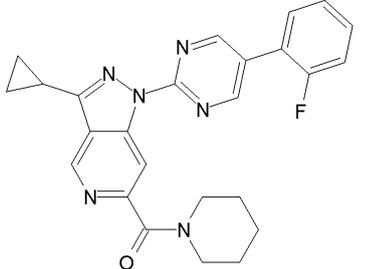
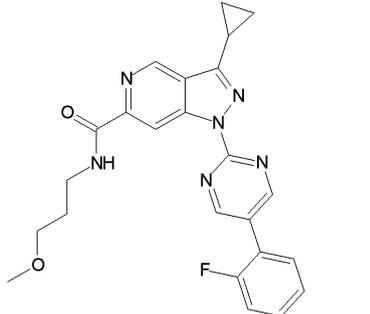
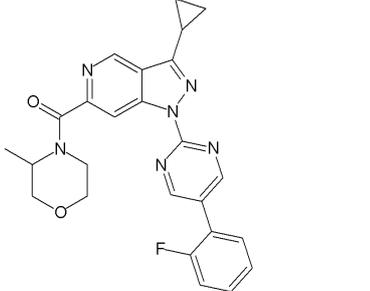
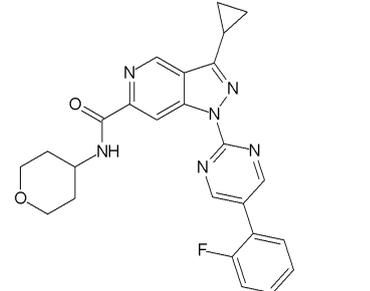
11		(3-(メチルスルフィニル)-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	
12		(3-(メチルスルホニル)-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	10
13		((R)-3-アミノピロリジン-1-イル)(1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(メチルスルフィニル)-1H-インダゾール-6-イル)メタノン	20
14		(3-シクロプロピル-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	
15		4-(3-シクロプロピル-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボニル)ピペラジン-2-オン	30
16		4-(3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボニル)ピペラジン-2-オン	40

17		4-(3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボニル)-1-メチルピペラジン-2-オン	
18		(3-(1-ヒドロキシエチル)-1-(5-(m-トリル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	10
19		(3-(1-ヒドロキシエチル)-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	20
20		(1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	20
21		(1-(5-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	30
22		フルオロ-3-(2-(3-(1-ヒドロキシエチル)-6-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-イル)ベンズニトリル	40

23		(3-(メチルスルフィニル)-1-(5-(m-トリル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	
24		(1-(5-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(メチルスルフィニル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	10
25		4-フルオロ-3-(2-(3-(メチルスルフィニル)-6-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-イル)ベンズニトリル	20
26		(3-(メチルスルホニル)-1-(5-(m-トリル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	30
27		(1-(5-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(メチルスルホニル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	40
28		4-フルオロ-3-(2-(3-(メチルスルホニル)-6-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-イル)ベンズニトリル	40

29		(3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)(モルホリノ)メタノン	
30		(3-シクロプロピル-1-(5-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	10
31		(1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	20
32		(1-(5-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(メチルスルフィニル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	
33		(1-(5-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(メチルスルホニル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	30
34		(1-(5-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	40

35		アゼチジン-1-イル(3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)メタノン	
36		N,3-ジシクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボキサミド	10
37		3-シクロプロピル-N-エチル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボキサミド	20
38		(3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン	30
39		3-シクロプロピル-N,N-ジエチル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボキサミド	
40		3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボキサミド	40

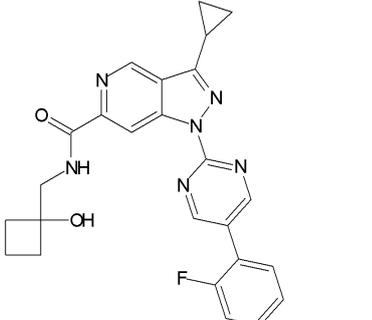
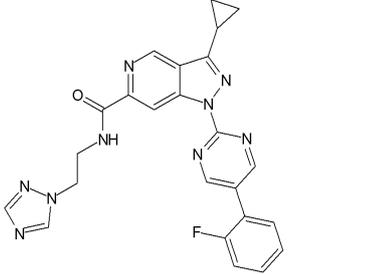
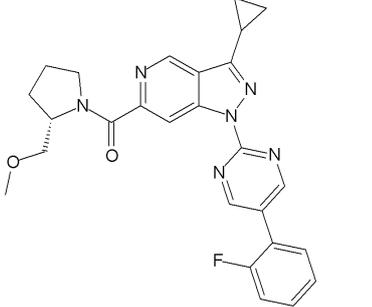
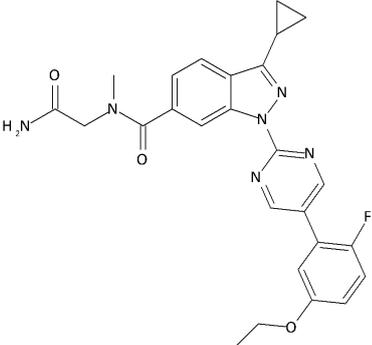
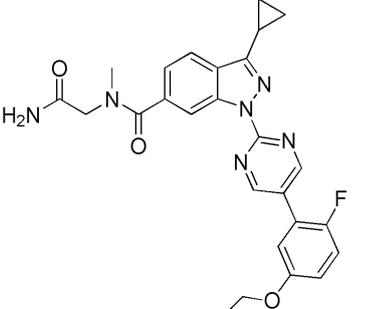
41		3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボキサミド
42		(3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン
43		3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メトキシプロピル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボキサミド
44		(3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)(3-メチルモルホリノ)メタノン
45		3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボキサミド

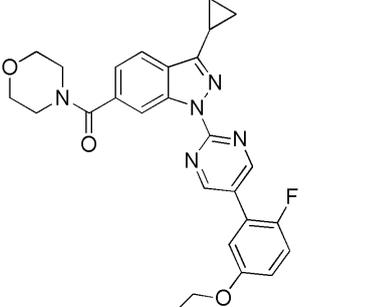
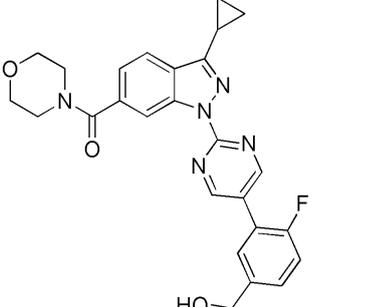
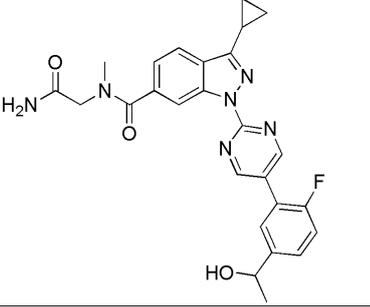
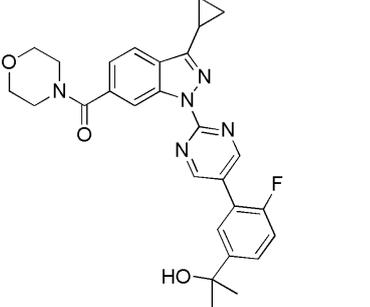
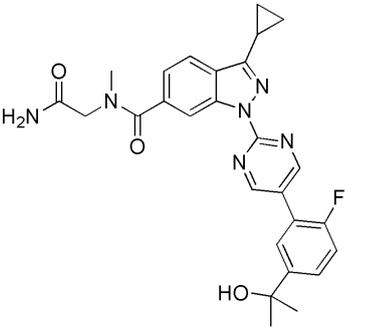
10

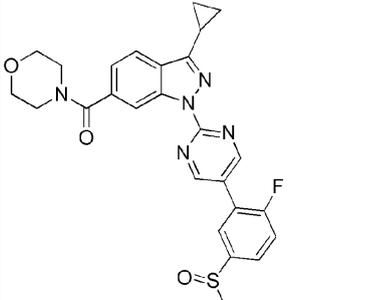
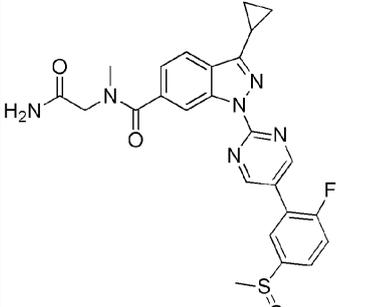
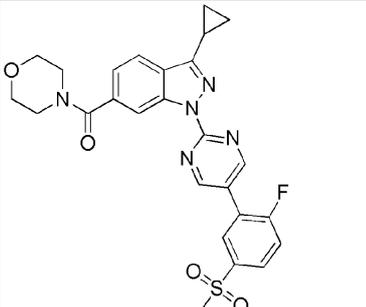
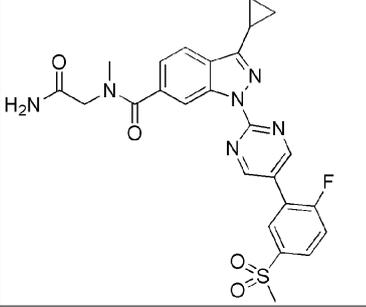
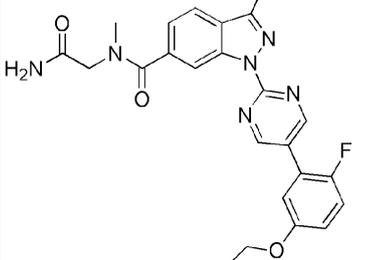
20

30

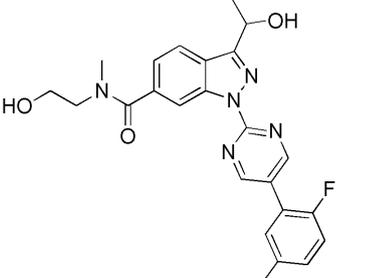
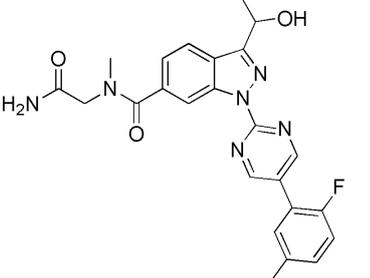
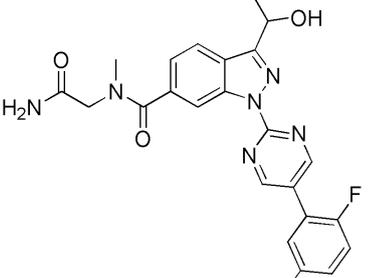
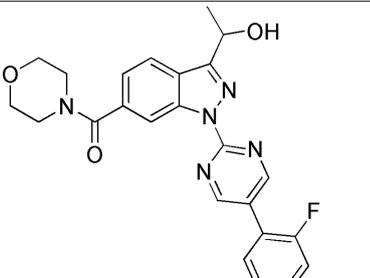
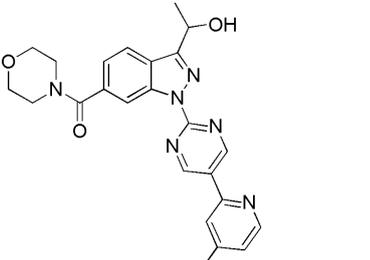
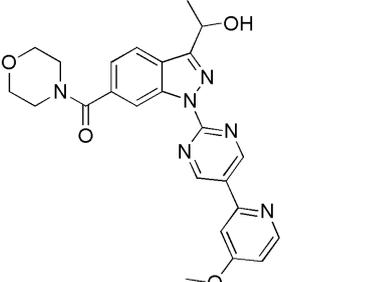
40

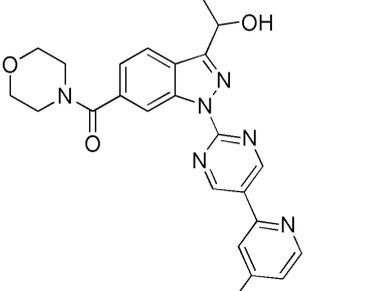
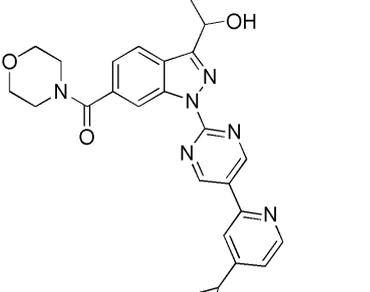
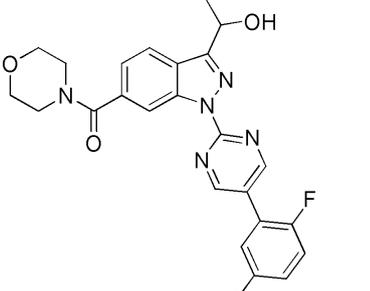
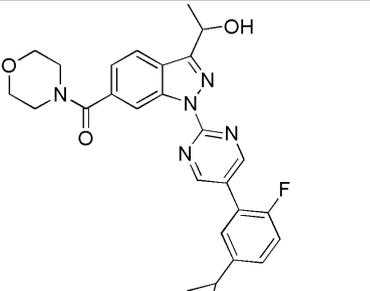
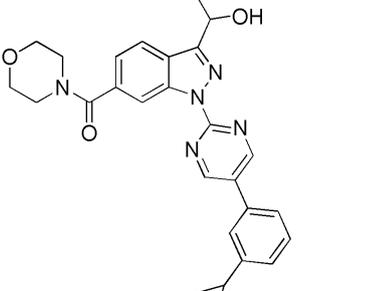
46		3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-((1-ヒドロキシシクロブチル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボキサミド	
47		N-(2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル)-3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボキサミド	10
48		(S)-(3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)(2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)メタノン	20
49		(3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)(3,5-ジメチルモルホリノ)メタノン	30
50		N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-シクロプロピル-1-(5-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミド	40

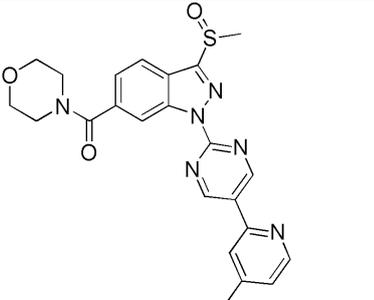
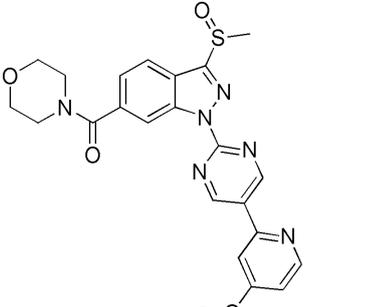
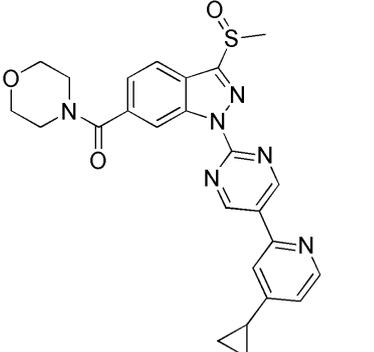
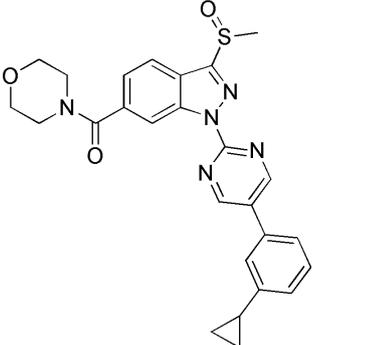
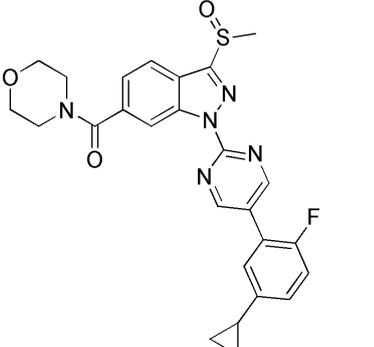
51		(3-シクロプロピル-1-(5-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	
52		(3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロ-5-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	10
53		N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロ-5-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミド	20
54		(3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	30
55		N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミド	40

56		(3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロ-5-(メチルスルフィニル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタン	
57		N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロ-5-(メチルスルフィニル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミド	10
58		(3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロ-5-(メチルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタン	20
59		N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロ-5-(メチルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミド	30
60		N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-1-(5-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N,3-ジメチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミド	40

61		N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-1-(5-(2-フルオロ-5-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N,3-ジメチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミド	
62		N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-1-(5-(2-フルオロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N,3-ジメチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミド	10
63		N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-1-(5-(2-フルオロ-5-(メチルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N,3-ジメチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミド	20
64		N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-1-(5-(2-フルオロ-5-(メチルスルフィニル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N,3-ジメチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミド	30
65		(1-(5-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(メチルスルフィニル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン (単一エナンチオマー)	40

66		1-(5-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミド	
67		N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-1-(5-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-N-メチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミド	10
68		N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-1-(5-(5-エチル-2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-N-メチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミド	20
69		(1-(5-(5-エチル-2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	30
70		(3-(1-ヒドロキシエチル)-1-(5-(4-メチルピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	
71		(3-(1-ヒドロキシエチル)-1-(5-(4-メトキシピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	40

72		(1-(5-(4-エチルピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	10
73		(1-(5-(4-シクロプロピルピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	10
74		(1-(5-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	20
75		(1-(5-(5-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	30
76		(1-(5-(3-シクロプロピルフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	40

77		(1-(5-(4-メチルピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)-3-(メチルスルフィニル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	
78		(1-(5-(4-メトキシピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)-3-(メチルスルフィニル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	10
79		(1-(5-(4-シクロプロピルピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)-3-(メチルスルフィニル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	20
80		(1-(5-(3-シクロプロピルフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(メチルスルフィニル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	30
81		(1-(5-(5-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(メチルスルフィニル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン	40

【 0 1 1 0 】

実験の説明において、以下の略語を使用する：

min = 分； h = 時間； d = 日； calc. = 計算値； eq. = 当量； f. = 実測値； APCI = 大気圧化学イオン化； (AtaPhos)₂PdCl₂ = ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)-ジクロロパラジウム(II)； C

DI = カルボニルジイミダゾール ; dba = ジベンジリデン - アセトン ; DMF = N , N - ジメチルホルムアミド ; DMSO = ジメチルスルホキシド ; EDC · HCl = 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 ; ES - MS = エレクトロスプレー質量分析法 (ES - MS) ; HATU = 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート ; HOBt = 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール - 水合物 ; MTBE = メチル - tert - ブチルエーテル ; PdCl₂ (dppf) = [1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ・ ジクロロメタン錯体 ; R_t = 保持時間 ; SFC = 超臨界流体クロマトグラフィー ; TBTU = N , N , N' , N' - テトラメチル - O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムテトラフルオロ

10

【 0 1 1 1 】

以下の分析法を使用した。

【 0 1 1 2 】

方法 1 (LC - MS)

カラム : Waters XSelect (C18 , 50 × 2 . 1 mm , 3 . 5 μ) ; カラム

温度 : 35 、 流量 : 0 . 8 ml / 分

溶離液 A : 95 % アセトニトリル + 5 % 水中 10 mM NH₄HCO₃

溶離液 B : 水中 10 mM NH₄HCO₃ (pH = 9 . 0)

勾配 : t = 0 分 2 % A 、 t = 3 . 5 分 98 % A 、 t = 6 分 98 % A

検出 : DAD (220 ~ 320 nm) 、 検出 : MSD (ESI 正 / 負) 質量範囲 : 100 ~ 800

勾配 :

【 0 1 1 3 】

【 表 6 】

時間 (分)	%A	%B	流速 (ml / 分)
0.0	2.0	98.0	0.8
3.5	98.0	2.0	0.8
6.0	98.0	2.0	0.8
8.0	2.0	98.0	0.8

20

30

【 0 1 1 4 】

方法 2 (LC - MS) :

カラム : Zorbax Extend C18 (4 . 6 × 50 mm , 5 μ m) 、 機器 : 島津 Prominence 、

流速 : 1 . 2 mL / 分 、 カラム温度 : 25 、 注入量 : 2 μ L

検出 : 220 および 260 nm 、

移動相 A : 水中 10 mM 酢酸アンモニウム 、 移動相 B : アセトニトリル

勾配 :

【 0 1 1 5 】

【 表 7 】

時間 (分)	%A	%B	流速 (ml / 分)
0	90	10	1.2
1.5	70	30	1.2
3.0	10	90	1.2
4.0	10	90	1.2
5.0	90	10	1.2

40

【 0 1 1 6 】

質量分析条件 :

50

機器：Applied Biosystem製のAPI 2000 LC/MS/MS
 イオン化法：API源を使用したESI
 デクラスタリング電位：化合物のイオン化に応じて10～70V
 質量範囲：100～800amu、スキャンタイプ：Q1、極性：+Ve、イオン源：ターボスプレー、イオンスプレー電圧：+Veモード用の+5500、質量源温度：200

【0117】

方法3(LC-MS)：

カラム：XBridge C18(4.6×50mm、5.0μm)、機器：島津Prominence

流速：1.2mL/分、カラム温度：25、注入量：2μL

検出：220および260nm

移動相A：水中10mM酢酸アンモニウム、移動相B：アセトニトリル

勾配：

【0118】

【表8】

時間(分)	%A	%B	流速(mL/分)
0	90	10	1.2
1.5	70	30	1.2
3.0	10	90	1.2
4.0	10	90	1.2
5.0	90	10	1.2

【0119】

方法4：

方法2の場合と同じ設定であるが、以下の勾配を使用した点のみが異なった。

【0120】

【表9】

時間(分)	%A	%B	流速(mL/分)
0	90	10	1.2
1.5	70	30	1.2
3.0	10	90	1.2
4.0	10	90	1.2
6.0	90	10	1.2

【0121】

方法5：

カラム：XBridge C18(150mm×4.6mm、3.5μm)、カラム温度：25

流速：1.0mL/分

注入量：2μl

検出：215および254nm

移動相A：アセトニトリル、移動相B：水中10mM酢酸アンモニウム

勾配：

【0122】

10

20

30

40

【表 10】

時間 (分)	%A	%B	流速 (ml/分)
0	5	95	1.0
1.5	5	95	1.0
3	15	85	1.0
7	55	45	1.0
10	95	5	1.0
14	95	5	1.0
16	100	0	1.0
18	5	95	1.0
20	5	95	1.0

10

【0123】

方法 6 :

カラム : X B r i d g e C 1 8 (1 5 0 m m × 4 . 6 m m 、 5 . 0 μ m) 、 カラム温度 : 2 5

流速 : 1 . 0 m L / 分

注入量 : 2 μ l

検出 : 2 1 5 および 2 5 4 n m

移動相 A : アセトニトリル、移動相 B : 水中 1 0 m M 酢酸アンモニウム

勾配 :

20

【0124】

【表 11】

時間 (分)	%A	%B	流速 (ml/分)
0	70	30	1.0
7	45	55	1.0
10	5	95	1.0
15	5	95	1.0
16	0	100	1.0
18	70	30	1.0
20	70	30	1.0

30

【0125】

方法 7 :

カラム : X B r i d g e C 1 8 (1 5 0 m m × 4 . 6 m m 、 5 . 0 μ m) 、 カラム温度 : 2 5

流速 : 1 . 2 m L / 分

注入量 : 2 μ l

検出 : 2 1 5 および 2 5 4 n m

移動相 A : 水中 1 0 m M 酢酸アンモニウム B : アセトニトリル、移動相

勾配 :

【0126】

40

【表 1 2】

時間 (分)	%A	%B	流速 (m l /分)
0	5	95	1.2
1.2	5	95	1.2
3	55	45	1.2
5	70	30	1.2
7	95	5	1.2
10	95	5	1.2
12	100	0	1.2
14	5	95	1.2
16	5	95	1.2

10

【0 1 2 7】

方法 8 :

カラム : X B r i d g e C 1 8 (1 5 0 m m × 4 . 6 m m 、 3 . 5 μ m) 、 カラム温度 : 2 5

流速 : 1 . 2 m L / 分

注入量 : 2 μ l

検出 : 2 1 5 および 2 5 4 n m

移動相 A : 水中 1 0 m M 酢酸アンモニウム B : アセトニトリル、移動相

勾配 :

20

【0 1 2 8】

【表 1 3】

時間 (分)	%A	%B	流速 (m l /分)
0	5	95	1.2
2	30	70	1.2
4	50	50	1.2
7	98	2	1.2
13	98	2	1.2
14	5	95	1.2

【0 1 2 9】

30

方法 9 :

カラム : X B r i d g e S h i e l d R P 1 8 (1 5 0 m m × 4 . 6 m m 、 3 . 5 μ m) 、 カラム温度 : 3 5

流速 : 1 . 0 m L / 分

注入量 : 2 μ l

検出 : 2 1 5 および 2 5 4 n m

移動相 A : 水中 1 0 m M 酢酸アンモニウム B : アセトニトリル、移動相

勾配 :

【0 1 3 0】

【表 1 4】

40

時間 (分)	%A	%B	流速 (m l /分)
0	5	95	1.0
1.2	5	95	1.0
3	55	45	1.0
5	70	30	1.0
7	95	5	1.0
10	95	5	1.0
12	100	0	1.0
14	5	95	1.0
16	5	95	1.0

50

【0131】

質量分析条件：

機器：Applied Biosystem製のAPI2000 LC/MS/MS、イオン化法：API源を使用したESI、デクラスタリング電位：化合物のイオン化に応じて10~70V、

質量範囲：100~800amu、スキャンタイプ：Q1、極性：+Ve、イオン源：ターボスプレー、イオンスプレー電圧：+Veモード用の+5500、質量源温度：200。

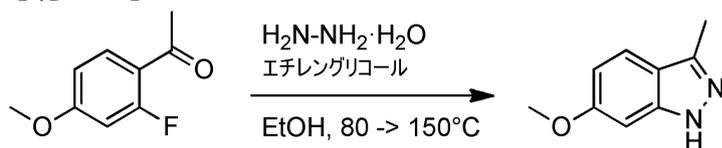
【0132】

化合物番号1：(1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン(1)

10

【0133】

【化11】



90%

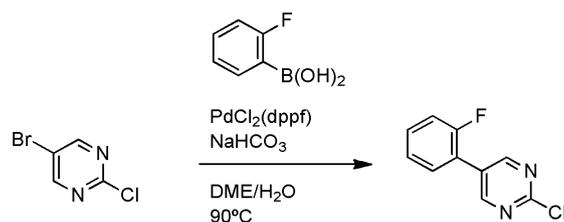
INT-1A

エタノール(50mL)中の1-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)エタノン(4.85g、28.8mmol)の溶液に、ヒドラジン水和物(5.61mL、115mmol)を添加し、混合物を還流温度で6時間加熱した。この混合物を蒸発乾固した。次いで、エチレングリコール(24.12mL、433mmol)を添加し、混合物を150で96時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を水(75mL)で希釈した。固体が形成され、懸濁液を30分間攪拌した。濾過した後、インダゾールINT-1A(4.20g、26mmol、90%)を灰白色固体として単離した。LCMS：[M+H]⁺の計算値：163、実測値：163。

20

【0134】

【化12】



52%

INT-1B

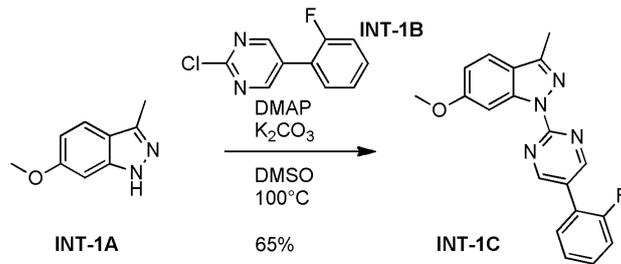
5-プロモ-2-クロロピリミジン(10.0g、51.7mmol)、2-フルオロフェニルボロン酸(7.23g、51.7mmol)、およびNaHCO₃(6.51g、78mmol)の混合物を、DME(160mL)/水(40mL)に溶解した。溶液を15分間アルゴンで脱気した。PdCl₂(dppf)(2.13g、2.58mmol)を添加し、混合物を90で18時間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液に空気を吹き込み、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘプタン中5% 25%酢酸エチル、シリカ上にコーティングした化合物)によって精製して、いくらかの少量不純物を含む生成物を得た。ジエチルエーテルで摩砕して、最終化合物INT-1B(5.60g、26.8mmol、52%)を白色固体として得た。LCMS：[M+H]⁺の計算値：209、実測値：209。

30

40

【0135】

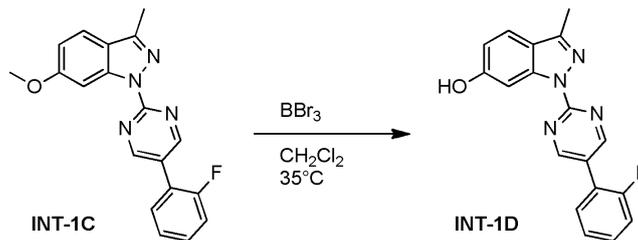
【化13】



DMSO (10 mL) 中のインダゾール INT-1A (600 mg、3.70 mmol)、ピリミジン INT-1B (772 mg、3.70 mmol)、 K_2CO_3 (1.02 g、7.40 mmol)、および 4-ジメチルアミノピリジン (113 mg、0.93 mmol) の混合物を、100 で 2 時間攪拌した。室温に冷却した後、水 (100 mL) を添加し、有機層をジクロロメタン (100 mL) で抽出した。有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、蒸発させた。カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘプタン中 0-100% 酢酸エチル) によって精製して、INT-1C (0.81 g、2.42 mmol、65%) を微黄色固体として得た。LCMS: $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 335、実測値: 335。

【0136】

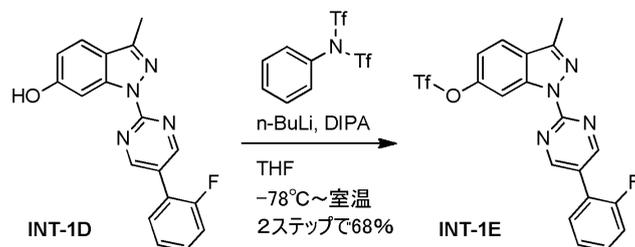
【化14】



ジクロロメタン (25 mL) 中の三臭化ホウ素 (1.14 mL、12.1 mmol) の溶液を、ジクロロメタン (25 mL) 中のインダゾール INT-1C (808 mg、2.42 mmol) の攪拌および昇温 (35) した溶液に滴下添加した。反応混合物を 35 で 18 時間攪拌した。反応混合物を H_2O でクエンチし、 NaHCO_3 を添加して pH 約 9 とし、固体が残存した。固体を濾別し、ジエチルエーテルで洗浄し、空気流で乾燥して、フェノール INT-1D (940 mg) を灰白色固体として得た。LCMS: $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値: 321、実測値: 321。これをそのまま使用した。

【0137】

【化15】



テトラヒドロフラン (10 mL) 中のジイソプロピルアミン (379 μL 、2.66 mmol) の攪拌溶液に、 -78 で、 $n\text{-BuLi}$ (ヘキサン中 2.5 M、1.07 mL、2.66 mmol) を、温度を -60 未満に保持しながら 10 分で滴下添加した。得られた溶液を -78 で 15 分間攪拌した。次いで、テトラヒドロフラン (5 mL) 中の粗製アルコール INT-1D (940 mg) の溶液を滴下添加した。得られた溶液を -78 で 15 分間攪拌した。その後、テトラヒドロフラン (5 mL) 中の Tf_2 -アニリン (951 mg、2.66 mmol) を、温度を -60 未満に保持しながら 5 分以内で滴下添加した。懸濁液が形成された。反応物を室温に昇温させ、72 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) に注ぎ入れ、ジクロロメタン (10 mL) を

10

20

30

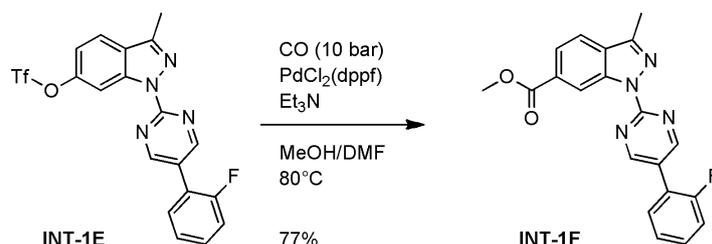
40

50

添加し、層を分離した。有機層を H_2O で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン中0 100%酢酸エチル）によって精製して、化合物INT-1E（740mg、1.64mmol、2ステップで68%）を得た。LCMS： $[M+H]^+$ の計算値：453、実測値：453。

【0138】

【化16】



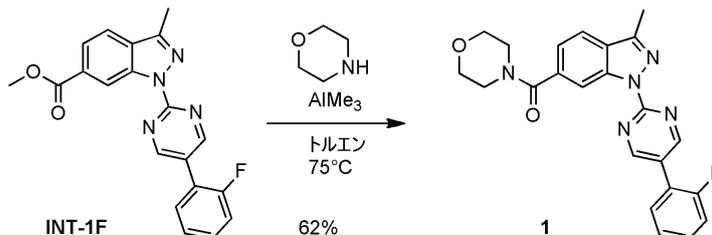
10

オートクレーブにおいて、ジメチルホルムアミド（6mL）/メタノール（4mL）中のトリフレートINT-1E（620mg、1.37mmol）の溶液を、アルゴンで5分間フラッシュした。次いで、 $PdCl_2(dppf)$ （224mg、0.27mmol）およびトリエチルアミン（411 μ L、2.95mmol）を添加した。CO雰囲気を用い（10bar）、混合物を80で18時間撹拌した。溶液を H_2O （100mL）に注ぎ入れ、酢酸エチル（3 \times 75mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン中0% 100%酢酸エチル）によって精製して、エステルINT-1F（382mg、1.05mmol、77%）を白色/黄色固体として得た。LCMS： $[M+H]^+$ の計算値：363、実測値：363。

20

【0139】

【化17】



30

トリメチルアルミニウム（トルエン中2M、552 μ L、1.10mmol）の溶液を、0で、トルエン（4mL）中のメチルエステルINT-1F（200mg、0.55mmol）およびモルホリン（48 μ L、0.55mmol）の撹拌懸濁液にゆっくりと添加した。直ちに、発泡および発熱が観察された。反応混合物を85で4時間加熱した。氷浴冷却下、ブライン（25mL）を慎重に添加することによって混合物をクエンチした。酢酸エチルを添加し、層を分離した。水性層を酢酸エチル（3 \times 25mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン中0% 100%酢酸エチル）によって精製して、最終化合物1（143mg、0.34mmol、62%）を微黄色泡状物として得た。LCMS： $[M+H]^+$ の計算値：418、実測値：418。

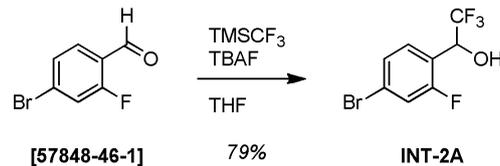
40

【0140】

化合物番号2：（1-（5-（2-フルオロフェニル）ピリミジン-2-イル）-3-（トリフルオロメチル）-1H-インダゾール-6-イル）（モルホリノ）メタノン（2）

【0141】

【化18】



トリフルオロメチルトリメチルシラン (7 . 8 3 m L 、 4 9 . 3 m m o l) を、0 で、乾燥テトラヒドロフラン (3 0 0 m L) 中の 4 - ブロモ - 2 - フルオロベンズアルデヒド (1 0 . 0 g 、 4 9 . 3 m m o l) の攪拌溶液に滴下添加し、反応混合物を 3 0 分間攪拌した。次に、フッ化テトラ - n - ブチルアンモニウム (テトラヒドロフラン中 1 . 0 M 、 4 . 9 3 m L 、 4 . 9 3 m m o l) を滴下添加し、反応混合物をゆっくりと室温に升温させ、3日間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して体積を小さくした。残渣を、1 M H C l 水溶液 (2 5 0 m L) と酢酸エチル (2 5 0 m L) との間で分配した。水性層を酢酸エチル (2 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 0 0 m L) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘプタン中 0 % 2 5 % 酢酸エチル) によって精製して、アルコール I N T - 2 A (1 0 . 7 g 、 3 9 . 1 m m o l 、 7 9 %) を無色油状物として得た。G C M S : [M + H] ⁺ の計算値 : 2 7 2 / 2 7 4 、実測値 : 2 7 2 / 2 7 4 、モノ - B r 同位体パターンが観察された。

【0142】

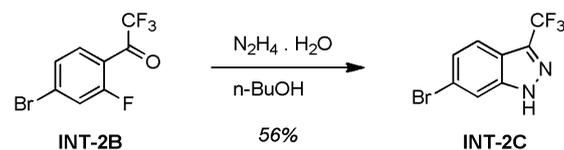
【化19】



デス・マーチン・ペルヨージナン (1 8 . 6 g 、 4 4 . 0 m m o l) を、無溶媒で、酢酸エチル (2 0 0 m L) 中のアルコール I N T - 2 A (1 0 . 0 g 、 3 6 . 6 m m o l) の攪拌溶液に添加した。反応混合物を還流下で 1 . 5 時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮して体積を小さくした (1 0 0 m L) 。固体をセライトで濾別し、酢酸エチル (5 0 m L) で十分にすすいだ。濾液を飽和 Na H C O ₃ 水溶液 (3 × 1 0 0 m L) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発させて、粗製ケトン I N T - 2 B (9 . 5 4 g 、 3 5 . 2 m m o l 、 9 4 %) を淡色油状物として得た。G C M S : [M + H] ⁺ の計算値 : 2 7 0 / 2 7 2 、実測値 : 2 7 0 / 2 7 2 、モノ - B r 同位体パターンが観察された。

【0143】

【化20】



ヒドラジン水和物 (2 0 . 0 m L 、 4 1 2 m m o l) を、無溶媒で、n - ブタノール (9 5 . 0 m L) 中のケトン I N T - 2 B (9 . 5 g 、 3 5 . 0 m m o l) の攪拌溶液に添加した。反応混合物を還流下で 3 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水 (5 0 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 × 2 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 5 0 m L) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘプタン中 5 % 5 0 % 酢酸エチル) によって精製して、インダゾール I N T - 2 C (5 . 2 1 g 、 1 9 . 6 m m o l 、 5 6 %) を淡色固体として得た。G C M S : [M + H] ⁺ の計算値 : 2 6 4 / 2 6 6 、実測値 : 2 6 4 / 2 6 6 、モノ - B r 同位体パターンが観察された。

【0144】

10

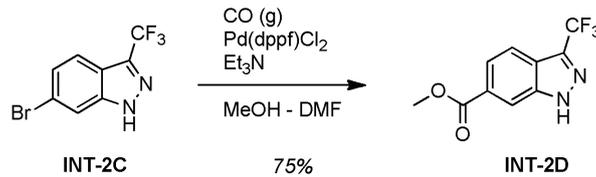
20

30

40

50

【化21】



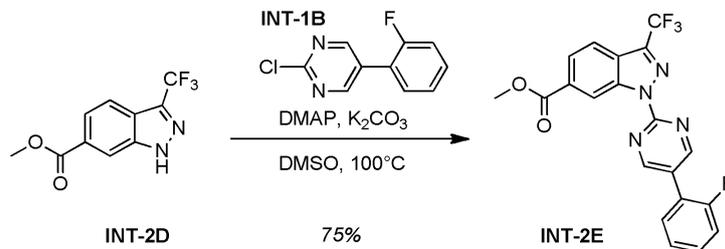
メタノール（50 mL）および乾燥ジメチルホルムアミド（20 mL）の混合物中のインダゾールINT-2C（2.50 g、9.43 mmol）およびトリエチルアミン（2.88 mL、20.7 mmol）の溶液を、金属製オートクレーブにおいて、COガスで10分間十分にフラッシュした。次に、PdCl₂(dppf)（1.16 g、1.42 mmol）を無溶媒で添加し、反応混合物をCOガスで5分間再度フラッシュした。オートクレーブを閉鎖し、COガスにより40 barで加圧した。次いで、オートクレーブを激しく攪拌しながら70 °Cで18時間加熱した。LCMSサンプルにより、出発材料から所望の生成物への部分的変換が示された。過剰分量のトリエチルアミン（2.88 mL、20.7 mmol）およびPdCl₂(dppf)（1.16 g、1.42 mmol）を添加した。次いで、40 barのCO圧力下、70 °Cで2日間反応を継続した。完全な変換が認められた。シリカ（約10 g）を反応混合物に添加し、溶媒を減圧下で慎重に除去した。吸収された物質をフラッシュカラム（シリカ、ヘプタン中0% - 50% 酢酸エチル）にロードし精製して、エステルINT-2D（1.72 g、7.04 mmol、75%）を淡色固体として得た。LCMS：[M-H]⁻の計算値：243、実測値：243

10

20

【0145】

【化22】



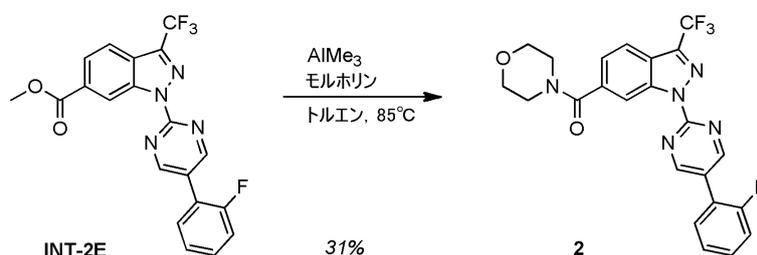
30

K₂CO₃（2.89 g、20.9 mmol）および4-ジメチルアミノピリジン（212 mg、1.74 mmol）を、無溶媒で、乾燥ジメチルスルホキシド（25 mL）中のエステルINT-2D（1.70 g、6.96 mmol）およびクロロピリミジンINT-1B（1.45 g、6.96 mmol）の攪拌溶液に添加し、反応混合物を100 °Cに2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、終夜攪拌させた。混合物を、水（200 mL）と酢酸エチル（200 mL）との間で分配した。水性相を酢酸エチル（2 × 100 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（3 × 75 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン中0% - 50% 酢酸エチル）によって精製して、インダゾールINT-2E（2.18 g、5.24 mmol、75%）を淡黄色固体として得た。LCMS：[M+H]⁺の計算値：417、実測値：417。

40

【0146】

【化23】



50

トリメチルアルミニウム（トルエン中 2 M、0.90 mL、1.80 mmol）を、室温で、乾燥トルエン（4.0 mL）中のインダゾール INT-2E（0.30 g、0.72 mmol）およびモルホリン（0.069 mL、0.79 mmol）の攪拌溶液にゆっくりと添加した（ガス生成！）。ガス発生が収まった後、反応バイアルを閉鎖し、85 で 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和 NaHCO₃ 水溶液（25 mL）と酢酸エチル（25 mL）との間で分配した。水性相を酢酸エチル（25 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン中 0% 50% 酢酸エチル）によって精製して、最終化合物 2（106 mg、0.23 mmol、31%）を淡色固体として得た。LCMS：[M+H]⁺ の計算値：472、実測値：472。

10

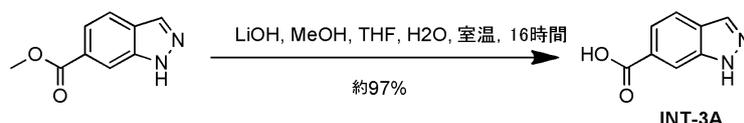
¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） 9.28（d, J = 1.2 Hz, 2H）、8.88（s, 1H）、8.06（d, J = 8.3 Hz, 1H）、7.81（td, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H）、7.64~7.54（m, 2H）、7.52~7.40（m, 2H）、3.81~3.36（m, 8H）。

【0147】

化合物番号 3：1 - (5 - (2 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1H - インダゾール - 3 - カルボキサミド (3)

【0148】

【化24】



20

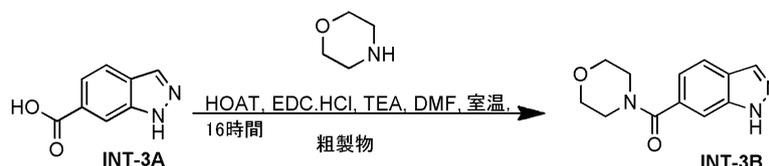
テトラヒドロフラン/メタノール/H₂O（1：1：1、10 mL）中の化合物メチル 1H - インダゾール - 6 - カルボキシレート（1.0 g、5.676 mmol、1 当量）の攪拌溶液に、LiOH（476 mg、11.353 mmol、2 当量）を室温で添加し、次いで、16 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を水（10 mL）で希釈し、2 N HCl で酸性化して（pH 約 4 ~ 5）固体析出物を得、濾過し、乾燥して、化合物 2（900 mg、約 97%）を灰白色固体として得た。TLC 系：メタノール/ジクロロメタン（1：9）、R_f：0.1。

¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）： 13.36（s, 1H）、13.04（s, 1H）、8.24~8.08（m, 2H）、7.85（dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H）、7.67（dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H）。

30

【0149】

【化25】



ジメチルホルムアミド（30 mL）中の化合物 3A（900 mg、5.555 mmol、1.0 当量）の攪拌溶液に、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール（37 mg、0.277 mmol、0.05 当量）、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩（1.1 g、6.11 mmol、1.1 当量）、続いてモルホリン（0.6 mL、6.666 mmol、1.2 当量）、テトラエチルアンモニウム（1.5 mL、11.11 mmol、2.0 当量）を添加し、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水（50 mL）で希釈し、酢酸エチル（2 × 50 mL）で抽出し、ブライン（50 mL）で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発させて、化合物 INT-3B（1 g、粗製物）を無色液体として得た。化合物 3 を精製することなく次のステップに使用した。TLC 系：メタノール/ジクロロメタン（1：9）、R_f：0.4。

40

¹H NMR：（300 MHz, DMSO-d₆）： 13.24（s, 1H）、8.1

50

3 (s, 1H)、7.83 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H)、7.56 (s, 1H)、7.12 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H)、3.71 ~ 3.35 (m, 8H)。

【0150】

【化26】

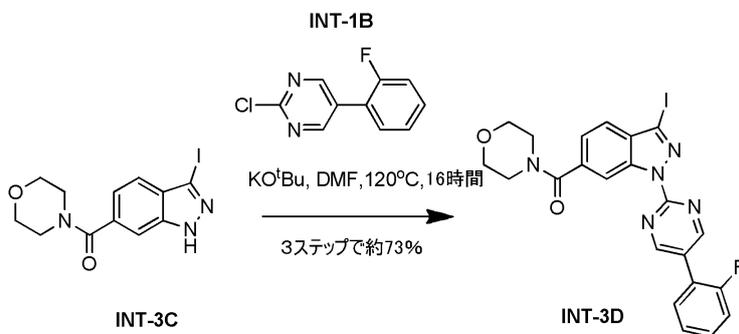


ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の化合物 INT-3B (800 mg、3.463 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、KOH (672 mg、12.01 mmol、3.47 当量) およびヨウ素 (1.7 g、6.92 mmol、2.0 当量) を添加した。反応混合物を室温で1時間室温で攪拌した。次いで、反応混合物をハイポ (20 mL) 溶液でクエンチし、酢酸エチル (2 × 20 mL) で抽出し、水 (2 × 20 mL)、ブライン溶液 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発させて、化合物 INT-3C (800 mg、粗製物) を無色液体として得、これを精製することなく次のステップに使用した。TLC系：メタノール/ジクロロメタン (0.5 : 0.9)、R_f : 0.4。

¹H NMR : (400 MHz, DMSO-d₆) 13.68 (s, 1H)、7.95 (s, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.50 (dd, 8.4, 1.2 Hz, 1H)、7.20 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H)、3.60 (s, 8H)。

【0151】

【化27】



ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の化合物 INT-3C (800 mg、2.240 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、カリウム tert-ブトキシド (377 mg、3.361 mmol、1.5 当量) および化合物 INT-1B (605 mg、2.913 mmol、1.5 当量) を添加した。反応混合物を 120 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル / H₂O (20 / 20 mL) で希釈し、析出物が形成され、濾過し、酢酸エチルで洗浄して、化合物 INT-3D (800 mg、3ステップで約73%) を純粋な灰白色固体として得た。TLC系：酢酸エチル/石油エーテル (7 : 3)、R_f : 0.4

¹H NMR : (300 MHz, DMSO-d₆) 9.19 (s, 2H)、8.76 (s, 1H)、7.84 ~ 7.75 (m, 1H)、7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.56 ~ 7.50 (m, 1H)、7.47 ~ 7.38 (m, 3H)、3.69 ~ 3.50 (m, 8H)。

【0152】

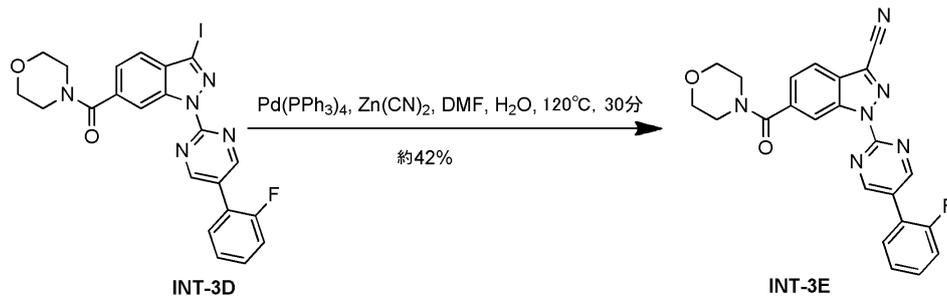
10

20

30

40

【化28】

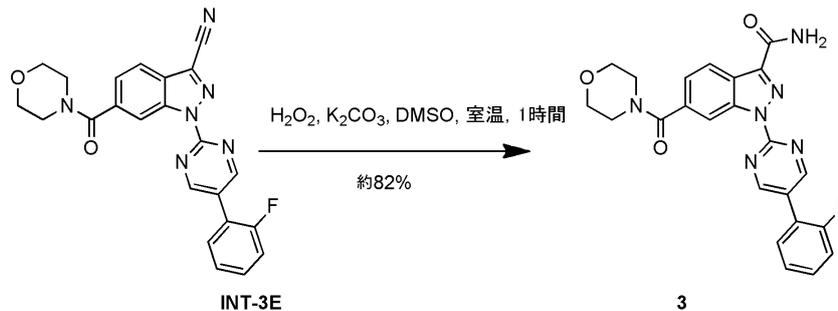


ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の化合物 INT-3D (300 mg、0.567 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、室温で不活性雰囲気下、Zn(CN)₂ (73 mg、0.623 mmol、1.1 当量) および Pd(PPh₃)₄ (327 mg、0.283 mmol、0.5 当量) を添加した。反応混合物を 15 分間脱気し、次いで、120 で 30 分間マイクロ波を照射した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 20 mL) で抽出し、ブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、蒸発させた。粗製物を、溶離液としてジクロロメタン中 2% アセトンを使用して、分取用シリカゲル TLC によって精製して、化合物 INT-3E (100 mg、約 42%) を灰白色固体として得た。TLC 系：メタノール/ジクロロメタン (1 : 9)、R_f : 0.45

¹H NMR : (300 MHz, DMSO-d₆) : 9.30 (d, J = 1.4 Hz, 2H)、8.87 (s, 1H)、8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.84 ~ 7.79 (m, 1H)、7.67 ~ 7.55 (m, 2H)、7.50 ~ 7.41 (m, 2H)、3.69 (s, 8H)。

【0153】

【化29】



ジメチルスルホキシド (5 mL) 中の化合物 INT-3E (100 mg、0.235 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、K₂CO₃ (8 mg、0.058 mmol、0.25 当量) および 30% H₂O₂ (0.04 mL、0.042 mmol、0.18 当量) を 0 で添加し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈して、固体析出物を得た。固体を濾過し、石油エーテル (2 mL) で洗浄して、3 (85 mg、約 82%) を白色固体として得た。TLC 系：酢酸エチル/石油エーテル (1 : 1)、R_f : 0.2。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 9.25 (s, 2H)、8.81 (s, 1H)、8.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、8.09 (s, 1H)、7.86 ~ 7.75 (m, 2H)、7.59 ~ 7.54 (m, 1H)、7.52 ~ 7.39 (m, 3H)、3.69 ~ 3.53 (m, 8H)。

【0154】

化合物番号 4 : (3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン(4)

【0155】

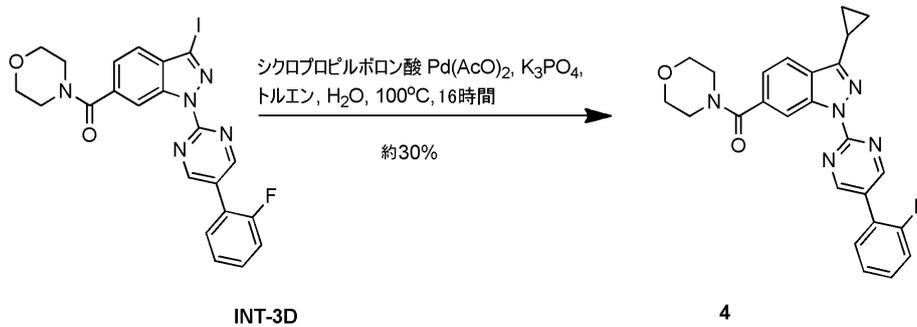
10

20

30

40

【化30】



10

トルエン / H₂O (5 / 1 mL) 中の化合物 INT - 3 D (200 mg、0.378 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、室温で不活性雰囲気下、K₃PO₄ (320 mg、1.51 mmol、4.0 当量) および Pd (PPh₃)₄ (47 mg、0.037 mmol、0.1 当量) を添加し、反応混合物を 15 分間脱気し、次いで、100 で 16 時間を攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 20 mL) で抽出し、ブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、蒸発させた。粗製物を、溶離液としてジクロロメタン中 2% アセトンを使用して、シリカゲル分取用 TLC によって精製して、4 (50 mg、約 30%) を白色固体として得た。TLC 系：メタノール / ジクロロメタン (1 : 9)、R_f : 0.4。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 9.14 (d, J = 1.5 Hz, 2 H)、8.74 (s, 1 H)、8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1 H)、7.78 ~ 7.73 (m, 1 H)、7.56 ~ 7.51 (m, 1 H)、7.48 ~ 7.34 (m, 3 H)、3.70 ~ 3.51 (m, 8 H)、2.53 ~ 2.47 (m, 1 H)、1.20 ~ 1.10 (m, 4 H)。

20

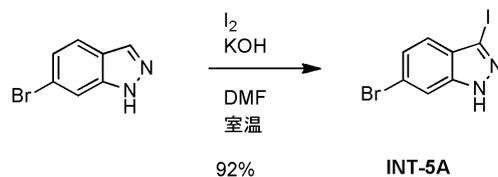
【0156】

化合物番号 5 : (1 - (5 - (2 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 - イル) - 3 - (メチルスルホニル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) (モルホリノ) メタノン (5)

分析法 1

【0157】

【化31】



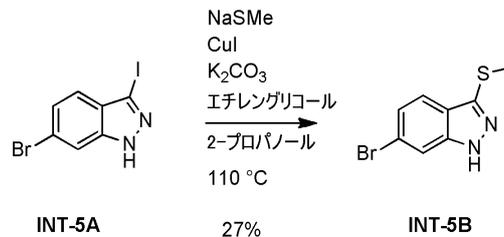
30

乾燥ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の 6 - ブロモ - 1 H - インダゾール (10 g、50.8 mmol) の溶液に、I₂ (28.3 g、112 mmol) および KOH (6.83 g、122 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチルと飽和 NaCl および飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液の 1 : 1 混合物との間で分配した。水性層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、ヨードインダゾール INT - 5 A (15.0 g、46.4 mmol、92%) を固体として得た。LCMS : [M + H]⁺ の計算値 : 323 / 325、実測値 : 323 / 325。

40

【0158】

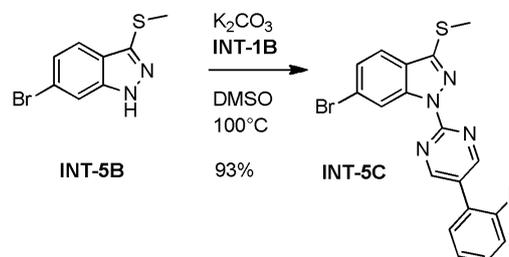
【化32】



イソプロピルアルコール (300 mL) 中のヨード - インダゾール INT - 5 A (11.3 g、35.0 mmol)、CuI (1.0 g、2.25 mmol)、および K_2CO_3 (9.67 g、70.0 mmol) の混合物に、NaSMe (4.91 g、70.0 mmol) およびエチレングリコール (3.9 mL、70.0 mmol) を、オートクレーブにおいて添加した。反応混合物を 110 に 18 時間加熱した。水および酢酸エチルを添加した。混合物を、セライトを通して濾過した。層を分離し、有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。この残渣で上記の手順を繰り返した。カラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘプタン中 0% - 60% 酢酸エチル) によって精製して、出発材料および生成物の 1 : 1 混合物 (60%) ならびに出発材料 (18%) を得た。混合物に対して上記の手順を繰り返し、生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘプタン中 0% - 60% 酢酸エチル) によって精製して、インダゾール INT - 5 B (2.3 g、9.46 mmol、27%) を灰白色固体として得た。LCMS : $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値 : 243 / 245、実測値 : 243 / 245。

【0159】

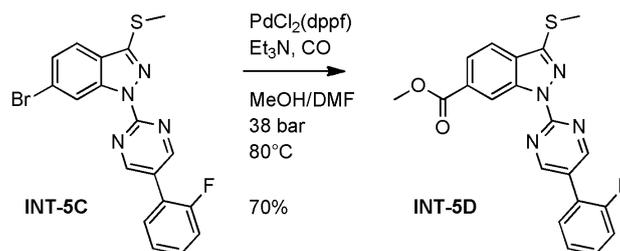
【化33】



乾燥ジメチルスルホキシド (30 mL) 中のインダゾール INT - 5 B (2.3 g、9.46 mmol) およびピリミジン INT - 1 B (1.97 g、9.46 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (3.92 g、28.4 mmol) を添加し、混合物を 100 で 18 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水および酢酸エチルを添加し、層を分離した。水性層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮して、インダゾール INT - 5 C (3.65 g、8.80 mmol、93%) を固体として得た。LCMS : $[\text{M} + \text{H}]^+$ の計算値 : 415 / 417、実測値 : 415 / 417。

【0160】

【化34】

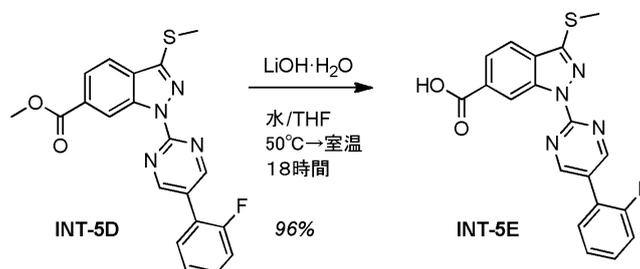


乾燥ジメチルホルムアミド (160 mL) / メタノール (80 mL) の混合物中のインダゾール INT - 5 C (3.65 g、8.80 mmol) およびトリエチルアミン (2.95 mL、21.2 mmol) の溶液を、オートクレーブにおいて、窒素で 10 分間十分にフラッシュした。 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1.06 g、1.45 mmol) を添加し

、オートクレーブを閉鎖し、COガスにより33 barに加圧した。混合物を80 で3日間攪拌した(38 barのCO圧力)。混合物を減圧下で濃縮して体積を小さくした。残渣を酢酸エチルで希釈し、セライトを通して濾過した。濾液を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン中0% 10%酢酸エチル)によって精製して、メチルエステルINT-5D(2.43 g、6.16 mmol、70%)を得た。LCMS:[M+H]⁺の計算値:395、実測値:395。

【0161】

【化35】



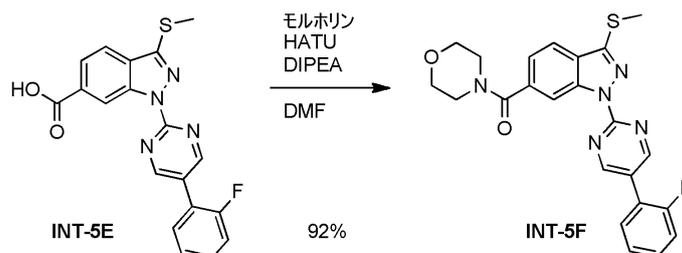
10

テトラヒドロフラン(80 mL)中のメチルエステルINT-5D(2.43 g、6.16 mmol)の溶液に、H₂O(40 mL)中のLiOH·H₂O(1.03 g、24.6 mmol)の溶液を添加し、反応混合物を50 に2時間、続いて室温に18時間加熱した。有機溶媒を蒸発させ、水性残渣を、1N HCl水溶液を添加することによってpH約3に酸性化した。水性層を酢酸エチル(3×)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、蒸発させて、カルボン酸INT-5E(2.26 g、5.94 mmol、96%)を灰白色固体として得た。LCMS:[M+H]⁺の計算値:381、実測値:381。

20

【0162】

【化36】



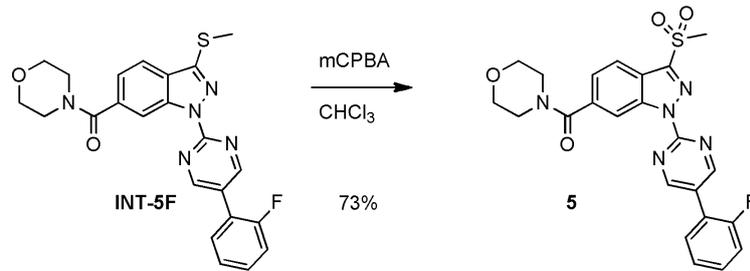
30

乾燥ジメチルホルムアミド(40 mL)中のカルボン酸INT-5E(1.0 g、2.63 mmol)の懸濁液に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(1.10 g、2.89 mmol)、続いてモルホリン(0.28 mL、3.15 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.15 mL、6.57 mmol)を添加し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチルと水/ブライン(1/1)との間で分配した。層を分離し、水性層を酢酸エチル(2×)で抽出した。合わせた有機層を水(2×)およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン中0% 5%メタノール)によって精製して、アミドINT-5F(1.09 g、2.43 mmol、92%)を白色泡状物として得た。LCMS:[M+H]⁺の計算値:450、実測値:450。

40

【0163】

【化37】



CHCl₃ (4 mL) 中のインダゾール INT-5F (150 mg、0.33 mmol) の溶液に、3-クロロ過安息香酸 (70~75%、192 mg、0.83 mmol) を添加し、反応混合物を 50 で 5 時間攪拌した。飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (4 mL) を添加することによって反応混合物をクエンチし、二相混合物を振盪し、相分離器で濾過した。有機層を真空中で濃縮して、最終化合物 5 (117 mg、0.24 mmol、73%) を白色固体として得た。LCMS: [M+H]⁺ の計算値: 482、実測値: 482。

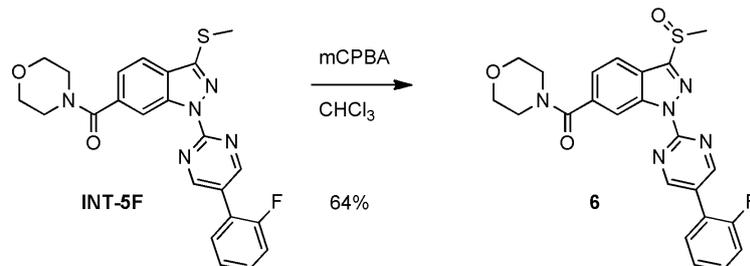
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.29 (d, J = 1.1 Hz, 2H)、8.86 (s, 1H)、8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.82 (td, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H)、7.65~7.55 (m, 2H)、7.52~7.41 (m, 2H)、3.83~3.64 (m, 4H)、3.61~3.51 (m, 2H)、3.56 (s, 3H)、3.42~3.36 (m, 2H)。

【0164】

化合物番号 6: (1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(メチルスルフィニル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン(6) 分析法 1

【0165】

【化38】



CHCl₃ (4 mL) 中のインダゾール INT-5F (150 mg、0.33 mmol) の溶液を、0 に冷却した。3-クロロ過安息香酸 (70~75%、92 mg、0.40 mmol) を添加し、反応混合物を 0 で 1 時間攪拌した。飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (4 mL) を添加することによって反応混合物をクエンチし、二相混合物を振盪し、相分離器で濾過した。有機層を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカ、ジクロロメタン中 0% 6% メタノール) によって精製し、続いて、分取用 HPLC によって精製して、最終化合物 6 (100 mg、0.22 mmol、64%) を白色固体として得た。LCMS: [M+H]⁺ の計算値: 466、実測値: 466。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.25 (d, J = 0.8 Hz, 2H)、8.85 (s, 1H)、8.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.80 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H)、7.62~7.51 (m, 2H)、7.51~7.40 (m, 2H)、3.77~3.64 (m, 4H)、3.61~3.52 (m, 2H)、3.44~3.35 (m, 2H)、3.23 (s, 3H)。

【0166】

化合物番号 7: (1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(メチルスルホニル)-1H-インダゾール-6-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノン(7) 分析法 1

10

20

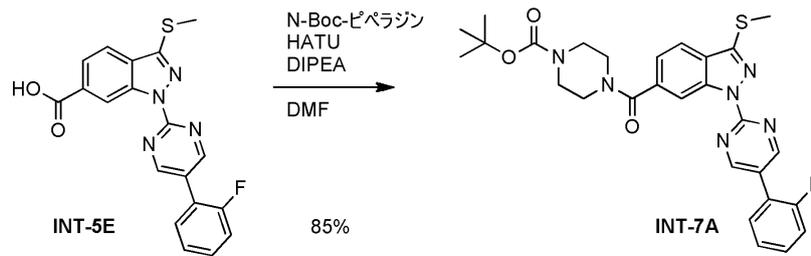
30

40

50

【 0 1 6 7 】

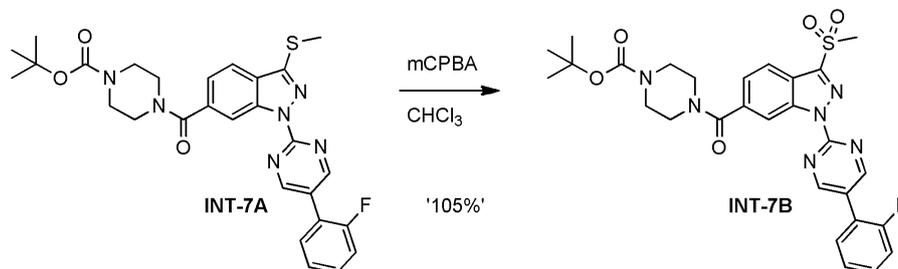
【 化 3 9 】



乾燥ジメチルホルムアミド (4 5 m L) 中のカルボン酸 I N T - 5 E (1 . 2 5 g 、 3 . 2 9 m m o l) の懸濁液に、1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (1 . 3 7 g 、 3 . 6 1 m m o l) 、続いて N - B o c - ピペラジン (7 3 4 m g 、 3 . 9 4 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 . 4 4 m L 、 8 . 2 2 m m o l) を添加し、反応混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。反応混合物を、ジクロロメタンと水との間で分配した。層を分離し、水性層をジクロロメタン (2 x) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィー (シリカ、ジクロロメタン中 0 % 3 % メタノール) によって精製して、アミド I N T - 7 A (1 . 5 4 g 、 2 . 8 1 m m o l 、 8 5 %) を白色泡状物として得た。L C M S : [M + H] ⁺ の計算値 : 5 4 9 、実測値 : 5 4 9 。

【 0 1 6 8 】

【 化 4 0 】



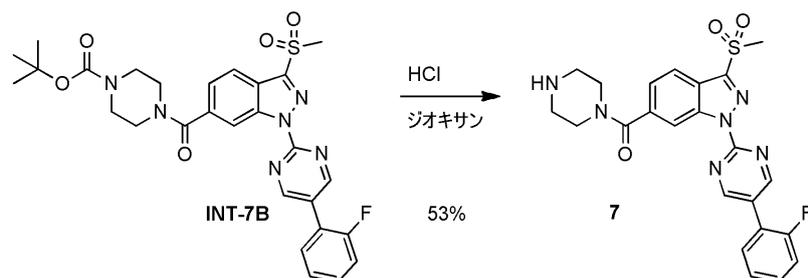
CHCl₃ (1 4 m L) 中のインダゾール I N T - 7 A (5 0 0 m g 、 0 . 9 1 m m o l) の溶液に、m - C P B A (7 0 ~ 7 5 % 、 5 2 4 m g 、 2 . 2 8 m m o l) を添加し、反応混合物を 5 0 で 1 8 時間攪拌した。飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (4 m L) を添加することによって反応混合物をクエンチし、二相混合物を振盪し、相分離器で濾過した。有機層を真空中で濃縮して、スルホン I N T - 7 B (5 5 7 m g 、 0 . 9 6 m m o l 、 「 1 0 5 % 」) を白色固体として得た。L C M S : [M + H] ⁺ の計算値 : 5 8 1 、実測値 : 5 8 1 。

【 0 1 6 9 】

分析法 1

【 0 1 7 0 】

【 化 4 1 】



ジオキサソ (1 5 m L) 中のインダゾール I N T - 7 B (5 2 7 m g 、 0 . 9 1 m m o l) の懸濁液に、H C l (ジオキサソ中 4 M 、 2 . 3 9 m L 、 9 . 5 8 m m o l) を添加

し、反応混合物を室温で72時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、 NaHCO_3 水溶液でクエンチした。層を分離し、水層をジクロロメタン(2x)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン中0% 7%メタノール)によって精製して、最終化合物7(232mg、0.48mmol、53%)を白色固体として得た。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値: 481、実測値: 481。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.29 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 2H)、8.82 (s, 1H)、8.20 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H)、7.82 (dt, $J=7.9, 1.6\text{Hz}$, 1H)、7.65~7.53 (m, 2H)、7.53~7.38 (m, 2H)、3.62 (m, 2H)、3.56 (s, 3H)、3.35~3.25 (m, 2H+NH)、2.88~2.72 (m, 2H)、2.72~2.57 (m, 2H)。

10

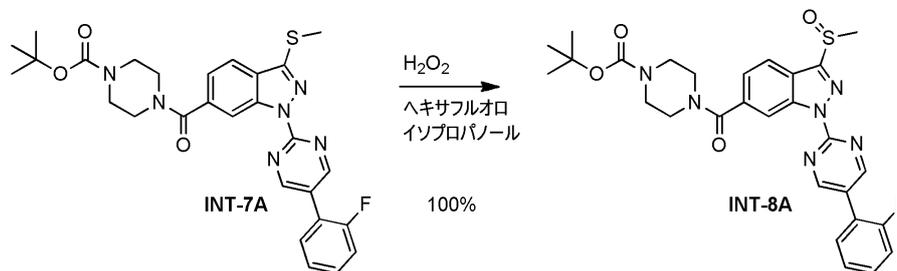
【0171】

化合物番号8: (1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(メチルスルフィニル)-1H-インダゾール-6-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノン(8)

分析法1

【0172】

【化42】



20

ヘキサフルオロ-イソプロパノール(5mL)中のインダゾールINT-7A(500mg、0.91mmol)の溶液に、過酸化水素(水中30%(w/w)、0.11mL、1.09mmol)を添加し、反応混合物を室温で18時間撹拌した。反応混合物を、酢酸エチルと水との間で分配した。層を分離し、水性層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発させて、スルホキシドINT-8A(513mg、0.91mmol、100%)を黄色油状物として得た。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値: 565、実測値: 565。

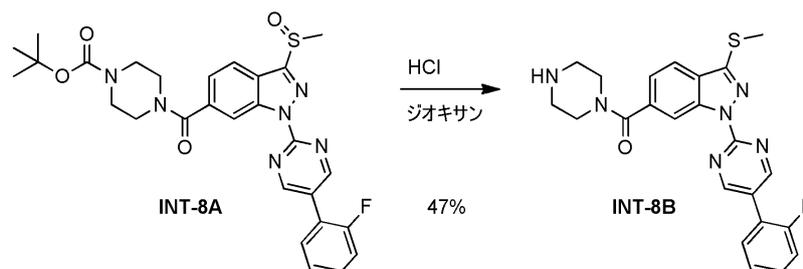
30

【0173】

分析法1

【0174】

【化43】



40

ジオキサン(15mL)/メタノール(2mL)中のインダゾールINT-8A(500mg、0.91mmol)の溶液に、HCl(ジオキサン中4M、2.21mL、8.86mmol)を添加し、反応混合物を室温で72時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、 NaHCO_3 水溶液でクエンチした。層を分離し、水性層をジクロロメタン(2x)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン中0% 7%メタノール)

50

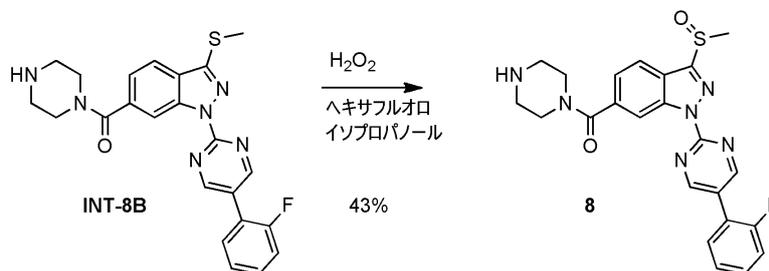
ル)によって精製して、スルフィドINT-8B(190mg、0.42mmol、47%)を白色固体として得た。LCMS:[M+H]⁺の計算値:449、実測値:449

【0175】

分析法1

【0176】

【化44】



10

ヘキサフルオロ-イソプロパノール(3mL)中のインダゾールINT-8B(190mg、0.42mmol)の溶液に、過酸化水素(水中30%(w/w)、0.052mL、0.51mmol)を添加し、反応混合物を室温で18時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン中0%~7%メタノール)によって精製して、最終化合物8(86mg、0.19mmol、43%)を白色固体として得た。LCMS:[M+H]⁺の計算値:465、実測値:465。

20

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 9.25(s, 2H)、8.82(s, 1H)、8.32(d, J=8.3Hz, 1H)、7.80(dt, J=8.0; 1.5Hz, 1H)、7.64~7.54(m, 1H)、7.53~7.37(m, 3H)、3.77~3.52(m, 2H)、3.32~3.24(m, 2H+NH)、3.23(s, 3H)、2.90~2.73(m, 2H)、2.73~2.59(m, 2H)。

【0177】

化合物番号9:(3-(メチルスルフィニル)-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノン

9a)メチル3-(メチルチオ)-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボキシレート

30

乾燥DMSO(30mL)中のメチル3-(メチルチオ)-1H-インダゾール-6-カルボキシレート(2.2g、9.90mmol)の溶液に、2-クロロ-5-フェニルピリミジン(1.89g、9.90mmol)および炭酸カリウム(4.10g、29.7mmol)を添加し、混合物を100に18時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。層を分離し、水性相を最初に酢酸エチルで、次いでジクロロメタンで抽出した。合わせた酢酸エチル層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ジクロロメタン層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、酢酸エチル画分と合わせ、蒸発させた。カラムクロマトグラフィー[シリカ、0~3%メタノールを含むジクロロメタン]によって精製した。黄色固体。収量:3.25g(理論値の87%)。LCMS:[M+H]⁺の計算値:377、実測値:377。

40

【0178】

9b)3-(メチルチオ)-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボン酸

THF(100mL)中のメチルエステル9a)(3.25g、8.63mmol)の溶液に、水(50mL)中の水酸化リチウム水和物(1.45g、34.5mmol)を添加した。反応混合物を50で1時間、次いで室温で18時間撹拌した。反応混合物を、1N塩化水素水溶液を添加することによってpH約6に酸性化すると、生成物が溶液から析出した。生成物を濾取し、トルエンで3回ストリッピングした。白色固体。収量:2.98g(理論値の95%)。LCMS:[M+H]⁺の計算値:363、実測値:363。

50

【0179】

9c) tert-ブチル4-(3-(メチルチオ)-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

乾燥DMF(80 mL)中のカルボン酸9b)(1.95 g、5.38 mmol)の懸濁液に、HATU(2.25 g、5.92 mmol)、続いてN-Boc-ピペラジン(1.20 g、6.46 mmol)およびジイソプロピエチルアミン(diisopropylethylamine)(2.35 mL、13.5 mmol)を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌し、次いで、ジクロロメタンおよび水/ブライン(1/1)で希釈した。層を分離し、水性層をジクロロメタン(2x)で抽出した。合わせた有機層を水(2x)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィー[シリカゲル、0~5%メタノールを含むジクロロメタン]によって精製した。白色泡状物。収量:2.65 g(理論値の93%)。LCMS:[M+H]⁺の計算値:531、実測値:531

10

【0180】

9d)(3-(メチルチオ)-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノン

塩化水素溶液(ジオキサン中4M、4.71 mL、18.9 mmol)を、ジオキサン(30 mL)に溶解したインダゾール9c)(1.0 g、1.88 mmol)に添加した。反応混合物を室温で18時間、次いで50℃で4時間攪拌した。混合物を炭酸水素ナトリウムで塩基性化し、ジクロロメタン(3x)で抽出した。合わせた有機層を炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。白色固体。収量:865 mg。LCMS:[M+H]⁺の計算値:431、実測値:431。

20

【0181】

9e)(3-(メチルスルフィニル)-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノン

過酸化水素(水中30w/v%、0.25 mL、2.39 mmol)を、ヘキサフルオロイソプロパノール(15 mL)中のチオエーテル9d)(860 mg、1.99 mmol)の溶液に添加し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。次いで、混合物を真空中で濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、2~8%メタノールを含むジクロロメタン]によって精製した。ジエチルエーテルで摩砕して、生成物を白色固体として得た。収量:416 mg(理論値の46%)。LCMS:[M+H]⁺の計算値:447、実測値:447。

30

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 9.36(s, 2H)、8.82(s, 1H)、8.32(d, J=8.3 Hz, 1H)、7.94~7.86(m, 2H)、7.63~7.54(m, 2H)、7.54~7.47(m, 2H)、3.64(bs, 2H)、3.31(bs, 2H+NH)、3.23(s, 3H)、2.83(bs, 2H)、2.69(bs, 2H)。

【0182】

化合物番号10:(3-(メチルスルホニル)-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノン

40

tert-ブチル4-(3-(メチルチオ)-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレートから、化合物番号7を得るための最後の2段階の反応ステップの手順と同様にして、標的化合物を得た。白色固体。収量:616 mg。LCMS:[M+H]⁺の計算値:463、実測値:463。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 9.40(s, 2H)、8.84(s, 1H)、8.20(d, J=8.3 Hz, 1H)、7.94~7.90(m, 2H)、7.61~7.46(m, 4H)、3.68(bs, 2H)、3.56(s, 3H)、3.34(bs, 2H+NH)、2.89(bs, 2H)、2.75(bs, 2H)。

50

【0183】

化合物番号11：(3-(メチルスルフィニル)-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

3-(メチルチオ)-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボン酸から、手順9c)および9d)と同様に、2ステップで合成した。アセトニトリルで摩砕して、最終生成物を白色固体として得た。収量：139mg。LCMS：[M+H]⁺の計算値：448、実測値：448。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm)：9.36 (s, 2H)、8.85 (s, 1H)、8.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.91 (d, J = 7.2 Hz, 2H)、7.59 (t, J = 7.5 Hz, 2H)、7.56 ~ 7.46 (m, 2H)、3.84 ~ 3.9 (m, 6H)、3.49 ~ 3.37 (m, 2H)、3.23 (s, 3H)。

10

【0184】

化合物番号12：(3-(メチルスルホニル)-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

クロロホルム(5 mL)中の(3-(メチルチオ)-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン(200 mg、0.46 mmol)の溶液に、m-クロロペルオキシ安息香酸(267 mg、1.16 mmol)を添加し、反応混合物を50 °Cで18時間攪拌した。混合物を炭酸水素ナトリウムでクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。温酢酸エチルで摩砕して、標的化合物を白色固体として得た。収量：154 mg (理論値の71%)。LCMS：[M+H]⁺の計算値：464、実測値：464。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm)：9.41 (s, 2H)、8.86 (s, 1H)、8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.92 (d, J = 7.4 Hz, 2H)、7.61 (m, 3H)、7.53 (t, J = 7.3 Hz, 1H)、3.82 ~ 3.48 (m, 6H)、3.56 (s, 3H)、3.46 ~ 3.36 (m, 2H)。

【0185】

化合物番号13：((R)-3-アミノピロリジン-1-イル)(1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(メチルスルフィニル)-1H-インダゾール-6-イル)メタノン

30

3-(メチルチオ)-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボン酸および(R)-tert-ブチルピロリジン-3-イルカルバメートから、化合物番号9の手順に従って、3ステップで調製した。微黄色固体。収量：460 mg。LCMS [M+H]⁺の計算値：465、実測値：465。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm)：9.25 (s, 2H)、8.92 (d, J = 3.3 Hz, 1H)、8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.85 ~ 7.75 (m, 1H)、7.67 ~ 7.52 (m, 2H)、7.51 ~ 7.38 (m, 2H)、3.75 ~ 3.39 (m, 4H)、3.28 ~ 3.03 (m, 1H)、3.22 (s, 3H)、2.09 ~ 1.79 (m, 3H)、1.73 ~ 1.56 (m, 1H)。

40

【0186】

化合物番号14：(3-シクロプロピル-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)-メタノン

14a)メチル3-ヨード-1H-インダゾール-6-カルボキシレート

水酸化カリウム(11 g、19.69 mmol、3.47当量)およびヨウ素(28.8 g、11.35 mmol、2.0当量)を、DMF(100 mL)中のメチル1H-インダゾール-6-カルボキシレート(10 g、5.68 mmol、1.0当量)の攪拌溶液に添加した。室温で1時間攪拌を継続し、次いで、反応混合物をチオ硫酸ナトリウム水溶液(20%、20 mL)でクエンチした。析出する固体を濾別し、水(20 mL)で洗

50

浄し、乾燥した。標的化合物を白色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップにおいて使用した。収量：15 g

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 13.86 (s, 1H)、8.16 (s, 1H)、7.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H)、7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H)、3.90 (s, 3H)。

【0187】

14b) 1-tert-ブチル6-メチル3-ヨード-1H-インダゾール-1,6-ジカルボキシレート

炭酸水素ナトリウム (8.3 g、99.33 mmol、2.0当量) および二炭酸ジ-tert-ブチル (16 mL、74.50 mmol、1.5当量) を、THF (150 mL) 中のメチル3-ヨード-1H-インダゾール-6-カルボキシレート (15 g、49.66 mmol、1.0当量) の攪拌溶液に添加し、混合物を60 で2時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を水 (40 mL) で希釈した。析出物を濾別し、水 (20 mL) で洗浄し、乾燥した。単離された白色固体を精製することなく次のステップで使用した。収量：18 g

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 8.71 (s, 1H)、7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、7.70 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1H)、3.93 (s, 3H)、1.67 (s, 9H)。

【0188】

14c) 1-tert-ブチル6-メチル3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1,6-ジカルボキシレート

リン酸カリウム (10.5 g、49.72 mmol、4.0当量)、シクロプロピルボロン酸 (2.1 g、24.87 mmol、2.0当量)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1.43 g、1.24 mmol、0.1当量) を、アルゴン雰囲気下室温で、トルエン/水 (9:1、50 mL) 中の1-tert-ブチル6-メチル3-ヨード-1H-インダゾール-1,6-ジカルボキシレート (5.0 g、12.43 mmol、1.0当量) の攪拌溶液に添加した。混合物を100 で16時間攪拌し、次いで、水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、蒸発させた。最後に、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [100 ~ 200メッシュ、5%酢酸エチルを含む石油エーテル] によって精製した。白色固体。収量：2.8 g (理論値の71%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 8.68 (s, 1H)、8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、3.90 (s, 3H)、2.50 ~ 2.40 (m, 1H)、1.25 (s, 9H)、1.12 ~ 1.06 (m, 4H)。

【0189】

14d) メチル3-シクロプロピル-1H-インダゾール-6-カルボキシレート

ジクロロメタン (20 mL) 中の1-tert-ブチル6-メチル3-シクロプロピル-1H-インダゾール-1,6-ジカルボキシレート (1.2 g、3.79 mmol、1.0当量) およびTFA (0.12 mL) を、室温で1時間攪拌した。揮発物を蒸発させ、水 (10 mL) を添加し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液でpH値を約10 ~ 11に調整した。混合物をジクロロメタン (2 x 20 mL) で抽出し、乾燥し (Na_2SO_4)、蒸発させた。黄色固体。収量：800 mg (理論値の90%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 12.92 (s, 1H)、8.06 (s, 1H)、7.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)、7.75 ~ 7.52 (m, 1H)、3.89 (s, 3H)、2.50 ~ 2.40 (m, 1H)、1.04 ~ 0.93 (m, 4H)。

【0190】

14e) メチル3-シクロプロピル-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H

10

20

30

40

50

- インダゾール - 6 - カルボキシレート

カリウム *tert*-ブチレート (147 mg、1.32 mmol、1.5 当量) および 2-クロロ-5-フェニルピリミジン (167 mg、0.88 mmol、1.0 当量) を、DMF (10 mL) 中の生成物 14d) (190 mg、0.88 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に添加した。混合物を 120 で 16 時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー [100 ~ 200 メッシュシリカゲル、20% 酢酸エチルを含む石油エーテル] によって精製した。淡褐色固体。収量: 150 mg (理論値の 46%)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 9.34 (s, 1H)、9.29 (s, 2H)、8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.89 (d, J = 7.5 Hz, 2H)、7.58 ~ 7.46 (m, 3H)、3.95 (s, 3H)、2.50 ~ 2.40 (m, 1H)、1.16 ~ 1.14 (s, 4H)。

【0191】

14f) 3-シクロプロピル-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボン酸

THF/MeOH/水 (1:1:1、6 mL) 中の生成物 14e) (100 mg、0.270 mmol、1 当量) および水酸化リチウム (22 mg、0.540 mmol、2 当量) を、室温で 16 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣を水 (5 mL) で希釈し、2 N 塩化水素溶液で酸性化した (pH 約 4 ~ 5)。析出する固体を濾別し、乾燥した。白色固体。収量: 90 mg (理論値の 90%)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 13.1 (s, 1H)、9.31 (s, 1H)、9.28 (s, 2H)、8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.93 ~ 7.86 (m, 3H)、7.58 ~ 7.54 (m, 2H)、7.49 ~ 7.46 (m, 1H)、2.50 ~ 2.41 (m, 1H)、1.15 ~ 1.14 (m, 4H)。

【0192】

14g) (3-シクロプロピル-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル) (モルホリノ) - メタノン

1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (2 mg、0.012 mmol、0.05 当量)、EDC·HCl (50 mg、0.261 mmol、1.1 当量)、およびモルホリン (0.025 mL、0.286 mmol、1.2 当量) を、DMF (5 mL) 中の生成物 14f) (85 mg、0.238 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に添加し、室温で 16 時間攪拌を継続した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル (7:3) を用いて、分取用シリカゲル TLC によって精製した。白色固体。収量: 65 mg (理論値の 60%)。溶融範囲: 218 ~ 222。HPLC (方法 5): R_t = 10.34 分。質量分析: m/z: [M+H]⁺ = 426.3

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 9.24 (s, 2H)、8.74 (s, 1H)、8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.86 (d, J = 7.6 Hz, 2H)、7.58 ~ 7.54 (m, 2H)、7.50 ~ 7.48 (m, 1H)、7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、3.60 ~ 3.50 (m, 8H)、2.50 ~ 2.45 (m, 1H)、1.15 ~ 1.14 (m, 4H)。

【0193】

化合物番号 15: 4-(3-シクロプロピル-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボニル)ピペラジン-2-オン

カルボン酸 14f) (140 mg、0.393 mmol、1.0 当量) およびピペラジン-2-オン (60 mg、0.589 mmol、1.5 当量) から、14g) の手順と同様にして得た。白色固体。収量: 80 mg (理論値の 46%)。溶融範囲: 175 ~ 17

10

20

30

40

50

9。HPLC (方法5) : $R_t = 9.04$ 分。質量分析 : $m/z : [M+H]^+ = 438.9$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : 9.24 (s, 2H)、8.77 (s, 1H)、8.12 (s, 1H)、8.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)、7.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H)、7.58 ~ 7.54 (m, 2H)、7.52 ~ 7.38 (m, 2H)、4.16 ~ 3.81 (m, 3H)、3.55 ~ 3.45 (m, 1H)、3.29 (s, 2H)、2.50 ~ 2.40 (m, 1H)、1.15 ~ 1.14 (m, 4H)。

【0194】

化合物番号16 : 4-(3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボニル)ピペラジン-2-オン 10

メチル3-シクロプロピル-1H-インダゾール-6-カルボキシレートおよび2-クロロ-5-(2-フルオロフェニル)ピリミジンから、化合物番号14のプロトコルと同様に、3ステップで合成した。白色固体。収量 : 100 mg。溶融範囲 : 252 ~ 255。HPLC (方法5) : $R_t = 9.13$ 分。質量分析 : $m/z : [M+H]^+ = 457.3$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : 9.13 (s, 2H)、8.77 (s, 1H)、8.12 (s, 1H)、8.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)、7.80 ~ 7.69 (m, 1H)、7.64 ~ 7.51 (m, 1H)、7.47 ~ 7.36 (m, 3H)、4.23 ~ 4.12 (m, 2H)、3.57 ~ 3.54 (m, 2H)、3.30 (s, 2H)、2.50 ~ 2.40 (m, 1H)、1.16 ~ 1.14 (m, 4H)。

【0195】

化合物番号17 : 4-(3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボニル)-1-メチルピペラジン-2-オン

3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボン酸 (200 mg, 0.534 mmol, 1.0当量) および1-メチルピペラジン-2-オン塩酸塩 (120 mM, 0.801 mmol, 1.2当量) から合成した。白色固体。収量 : 130 mg (理論値の52%)。溶融範囲 : 217 ~ 221。HPLC (方法5) : $R_t = 9.53$ 分。質量分析 : $m/z : [M+H]^+ = 471.2$ 30

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : 9.13 (s, 2H)、8.78 (s, 1H)、8.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、7.75 ~ 7.73 (m, 1H)、7.56 ~ 7.51 (m, 1H)、7.46 ~ 7.31 (m, 3H)、4.28 ~ 4.20 (m, 2H)、3.70 ~ 3.61 (m, 2H)、3.38 (s, 2H)、2.88 (s, 3H)、2.50 ~ 2.40 (m, 1H)、1.16 ~ 1.14 (m, 4H)。

【0196】

化合物番号18 : (3-(1-ヒドロキシエチル)-1-(5-(*m*-トリル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)-メタノン 40

18a) (1H-インドール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

ジクロロメタン (300 mL) 中の1H-インドール-6-カルボン酸 (10.0 g, 62.1 mmol) およびCDI (11.07 g, 68.32 mmol) の溶液を、30分間還流した。モルホリン (3.25 mL) を反応混合物に添加し、16時間加熱を続けた。次いで、反応混合物を冷却し、1N塩化水素溶液 (100 mL) でクエンチした。有機層を分離し、1N水酸化ナトリウム溶液 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させて、生成物を白色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。収量 : 13.0 g (理論値の91%)。HPLC-MS (方法3) : $R_t = 2.45$ 分、 $m/z [M+H]^+$ 50

= 231.2 (MW計算値230.26)

【0197】

18b) 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1H - インダゾール - 3 - カルバルデヒド

濃塩化水素溶液 (30 mL) を、水 (720 mL) 中の (1H - インドール - 6 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン (9.0 g、39.1 mmol) および亜硝酸ナトリウム (27.00 g、391.3 mmol) の混合物に、pH 値 2 に達するまで滴下添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで、酢酸エチル (3 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空中で除去し、残留物をフラッシュカラムクロマト

10

【0198】

18c) (3 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) (モルホリノ) メタノン

ヨウ化メチルマグネシウム (ジエチルエーテル中 3 M) (19.3 mL、57.9 mmol) を、0 で、乾燥 THF (500 mL) 中の 18b) で得られた生成物 (5.0 g、19.3 mmol) の溶液に添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、飽和塩化アンモニウム溶液 (100 mL) でクエンチした。水性相を分離し、酢酸エチル/エタノール = 9 : 1 (4 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。最後に、残渣をカラムクロマトグラフィー [100 ~ 200 メッシュシリカ、5 ~ 10% メタノールを含むジクロロメタン] によって精製した。褐色固体。収量 : 3.0 g (理論値の 56%)。LC - MS (方法 2) : $R_t = 1.83$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 276.3$ (MW 計算値 275.3)

20

【0199】

18d) (1 - (5 - プロモピリミジン - 2 - イル) - 3 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) (モルホリノ) メタノン

DMSO (15 mL) 中の 18c) からのインダゾール (2.5 g、9.09 mmol)、5 - プロモ - 2 - クロロ - ピリミジン (1.75 g、9.09 mmol)、および炭酸カリウム (3.76 g、27.27 mmol) を、70 で 16 時間攪拌した。反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、メタノール/ジクロロメタン = 3 : 97] によって精製した。褐色固体。収量 : 1.5 g (理論値の 38%)。LC - MS (方法 2) : $R_t = 2.63$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 432.0 / 434.0$ (MW 計算値 432.27)

30

【0200】

18e) (3 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - (m - トリル) ピリミジン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) (モルホリノ) メタノン

炭酸カリウム (190 mg、1.38 mmol)、Pd₂(dba)₃ (42 mg、0.046 mmol)、および tert - butyl boronic acid pinacol boronate (66 mg、0.023 mmol) を、アルゴン雰囲気下、THF (6 mL) および水 (1.5 mL) 中の生成物 18d) (200 g、0.46 mmol) および 3 - メチルフェニル硼酸 (94 mg、0.69 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を 30 ~ 40 で 2 時間攪拌し、次いで、セライトで濾過した。濾液を蒸発させ、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、メタノール/ジクロロメタン = 2 : 98] によって精製した。白色固体。収量 : 46 mg (理論値の 23%)。LC - MS (方法 2) : $R_t = 3.04$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 444.3$ (MW 計算値 443.5)

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆, ppm) : 9.25 (s, 2H)、8

50

. 75 (s, 1H)、8.14 (d, 1H, J = 8.4 Hz)、7.69 (bs, 1H)、7.64 (d, 1H, J = 8.0 Hz)、7.45 (t, 1H, J = 8.0 Hz)、7.38 (d, 1H, J = 8.0 Hz)、7.31 ~ 7.29 (m, 1H)、5.69 (d, 1H, J = 4.8 Hz)、5.25 ~ 5.22 (m, 1H)、3.68 ~ 3.37 (m, 8H)、2.42 (s, 3H)。1.63 (3H, d, J = 6.4 Hz)。

【0201】

手順18e)と同様にして、化合物番号19~21を合成した。

【0202】

化合物番号19：(3-(1-ヒドロキシエチル)-1-(5-フェニルピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

10

白色固体。収量：75mg(理論値の39%)。LC-MS(方法3)：R_t = 2.78分、m/z [M+H]⁺ = 430.2(MW計算値429.47)

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, ppm)：9.27(s, 2H)、8.76(s, 1H)、8.15(d, 1H, J = 8.0 Hz)、7.87(d, 2H, J = 8.0 Hz)、7.57(t, 2H, J = 7.6 Hz)、7.5 ~ 7.47(m, 1H)、7.38(d, 1H, J = 8.3 Hz)、5.69(d, 1H, J = 4.9 Hz)、5.25 ~ 5.22(m, 1H)、3.68 ~ 3.36(m, 8H)、1.63(d, 3H, J = 6.6 Hz)。

【0203】

化合物番号20：(1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

20

白色固体。収量：63mg(理論値の30%)。LC-MS(方法2)：R_t = 2.93分、m/z [M+H]⁺ = 448.2(MW計算値447.46)

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, ppm)：9.16(s, 2H)、8.75(s, 1H)、8.15(d, 1H, J = 8.2 Hz)、7.77(t, 1H, J = 7.9 Hz)、7.57 ~ 7.52(m, 1H)、7.43 ~ 7.38(m, 3H)、5.71(d, 1H, J = 4.8 Hz)、5.26 ~ 5.22(m, 1H)、3.7 ~ 3.39(m, 8H)、1.63(d, 3H, J = 6.6 Hz)。

【0204】

化合物番号21：(1-(5-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

30

最後に、分取用HPLCによって精製した。白色固体。収量：60mg(理論値の27%)。LC-MS(方法2)：R_t = 2.96分、m/z [M+H]⁺ = 478.3(MW計算値477.49)

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, ppm)：9.16(s, 2H)、8.75(s, 1H)、8.15(d, 1H, J = 8.1 Hz)、7.4 ~ 7.3(m, 3H)、7.08 ~ 7.06(m, 1H)、5.71(d, 1H, J = 4.8 Hz)、5.25 ~ 5.21(m, 1H)、3.84(s, 3H)、3.69 ~ 3.39(m, 8H)、1.63(d, 3H, J = 6.5 Hz)。

40

【0205】

化合物番号22：4-フルオロ-3-(2-(3-(1-ヒドロキシエチル)-6-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-イル)ベンゾニトリル

炭酸カリウム(possassum)(191mg、1.38mmol)および(AtaPhos)₂PdCl₂(33mg、0.046mmol)を、不活性雰囲気下、t-アミルアルコール(8mL)および水(0.8mL)のブレンド中の1d)の生成物(200mg、0.46mmol)および5-シアノ-2-フルオロフェニルボロン酸(152.3mg、0.92mmol)に添加した。反応混合物を80℃で1時間攪拌し、次いで、セライトで濾過した。溶媒を真空中で除去し、粗生成物を最初にフラッシュカラムクロ

50

マトグラフィー（シリカゲル、メタノール/ジクロロメタン = 2 : 98）によって精製し、最後に、ジエチルエーテル/ジクロロメタンで洗浄することによって精製した。白色固体。収量：102 mg（理論値の47%）。LC-MS（方法2）： $R_t = 2.86$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 472.47$ （MW計算値473.1）

1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 , ppm）：9.21（s, 2H）、8.75（s, 1H）、8.37（dd, 1H, $J = 1.6, 7.2$ Hz）、8.15（d, 1H, $J = 8.4$ Hz）、8.09~8.05（m, 1H）、7.69（t, 1H, $J = 10.0$ Hz）、7.4（d, 1H, $J = 8.4$ Hz）、5.72（d, 1H, $J = 4.8$ Hz）、5.26~5.22（m, 1H）、3.69~3.38（m, 8H）、1.63（d, 3H, $J = 6.4$ Hz）。

10

【0206】

化合物番号23：（3-（メチルスルフィニル）-1-（5-（*m*-トリル）ピリミジン-2-イル）-1*H*-インダゾール-6-イル）（モルホリノ）メタノン

23a）メチル3-（メチルチオ）-1*H*-インダゾール-6-カルボキシレート

メタノール（100 mL）中の6-ブロモ-3-メチルスルファニル-1*H*-インダゾール（2.5 g、10.28 mmol）およびトリエチルアミン（2.9 mL、20.56 mmol）を、不活性雰囲気下、オートクレーブ容器に入れた。酢酸パラジウム（II）（0.69 g、3.08 mmol）およびジフェニルホスフィノプロパン（1.52 g、3.7 mmol）を添加し、オートクレーブを一酸化炭素により50 psiに加圧した。混合物を60 で16時間攪拌し、次いで、セライトで濾過した。濾液を蒸発させ、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、5%酢酸エチルを含むヘキサン〕によって精製した。黄色固体。収量：1.35 g（理論値の56%）。LC-MS（方法3）： $R_t = 2.97$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 223$ （MW計算値222.26）

20

【0207】

23b）メチル1-（5-ブロモピリミジン-2-イル）-3-（メチルチオ）-1*H*-インダゾール-6-カルボキシレート

5-ブロモ-2-クロロ-ピリミジン（1.13 g、5.85 mmol）および炭酸カリウム（2.42 g、17.55 mmol）を、DMSO（20 mL）中のメチル3-（メチルチオ）-1*H*-インダゾール-6-カルボキシレート（1.3 g、5.85 mmol）の溶液に添加した。反応混合物を100 で16時間攪拌し、周囲温度に冷却し、氷で希釈した。析出する固体を濾別し、トルエン（3 × 10 mL）と共蒸発させ、ペンタンで洗浄した。白色固体。収量：1.6 g（理論値の72%）。LC-MS（方法2）： $R_t = 3.66$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 379.1 / 381.1$ （MW計算値379.23）

30

【0208】

23c）1-（5-ブロモピリミジン-2-イル）-3-（メチルチオ）-1*H*-インダゾール-6-カルボン酸

水酸化リチウム一水和物（0.88 g、21.1 mmol）を、0 で、THF（50 mL）および水（25 mL）中の23b）の生成物（1.6 g、4.22 mmol）の溶液に添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、飽和硫酸水素ナトリウム溶液で酸性化した。析出物を濾別し、トルエン（3 × 10 mL）を繰り返し添加し蒸発させた後、エーテルで洗浄した。白色固体。収量：1.55 g。LC-MS（方法2）： $R_t = 2.13$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 365.0 / 367.0$ （MW計算値365.21）

40

【0209】

23d）（1-（5-ブロモピリミジン-2-イル）-3-（メチルチオ）-1*H*-インダゾール-6-イル）（モルホリノ）メタノン

ジソプロピルエチルアミン（2.15 mL、12.36 mmol）、HATU（1.72 g、4.53 mmol）、およびモルホリン（0.39 mL）を、ジクロロメタン（50 mL）中の生成物23c）（1.5 g、4.12 mmol）の溶液に添加した。反応

50

混合物を室温で16時間攪拌した。さらなるモルホリン(0.5 mL、5.8 mmol)およびHATU(0.6 g、2.2 mmol)を添加し、室温で4時間攪拌を継続した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチした。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(30 mL)およびブライン(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下で除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、1%メタノールを含むジクロロメタン]によって精製した。黄色固体。収量: 1.42 g (理論値の79%)。LC-MS(方法3): $R_t = 3.07$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 433.9 / 435.9$ (MW計算値434.31)

【0210】

23e) (1-(5-プロモピリミジン-2-イル)-3-(メチルスルフィニル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン 10

m-クロロペルオキシ安息香酸(77%、1.03 g、4.61 mmol)を、0で、ジクロロメタン(80 mL)中の生成物23d)(2.0 g、4.61 mmol)の溶液に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(30 mL)でクエンチした。水性相をジクロロメタン(3×50 mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を蒸発させ、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、2%メタノールを含むジクロロメタン]によって精製した。白色固体。収量: 1.5 g (理論値の72%)。LC-MS(方法3): $R_t = 2.49$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 450.0 / 451.9$ (MW計算値450.31) 20

【0211】

23f) (3-(メチルスルフィニル)-1-(5-(m-トリル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

炭酸カリウム(0.18 g、1.32 mmol)および(AtaPhos)₂PdCl₂(0.031 g、0.044 mmol)を、アルゴン雰囲気下、t-アミルアルコール(5 mL)および水(0.5 mL)中の臭化ピリミジン23d)(0.20 g、0.44 mmol)および3-メチルフェニルボロン酸(0.12 g、0.88 mmol)に添加した。反応混合物を110に1時間加熱し、次いで、冷却し、MTBE(10 mL)で希釈した。析出する固体を濾過によって取り出し、メタノール/ジクロロメタン(1:4)に溶解した。溶媒を減圧下で留去し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、1.5%メタノールを含むジクロロメタン]によって精製した。褐色固体。収量: 0.10 g (理論値の83%)。LC-MS(方法2): $R_t = 2.91$ 分、 $m/z [M+NH_4]^+ = 479.3$ (MW計算値461.54) 30

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, 100, ppm): 9.27(s, 2H)、8.81(s, 1H)、8.3(d, 1H, J = 8.2 Hz)、7.68~7.63(m, 2H)、7.51~7.44(m, 2H)、7.33~7.31(m, 1H)、3.67(bs, 4H)、3.57(bs, 4H)、3.21(s, 3H)、2.44(s, 3H)。

【0212】

同様の様式で、以下の例(化合物番号24および25)を調製した。 40

【0213】

化合物番号24: (1-(5-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(メチルスルフィニル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

白色固体。収量: 0.14 g (理論値の48%)。LC-MS(方法2): $R_t = 2.78$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 496.2$ (MW計算値495.53)

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 9.25(s, 2H)、8.84(s, 1H)、8.32(d, 1H, J = 8.3 Hz)、7.53(d, 1H, J = 8.3 Hz)、7.4~7.32(m, 2H)、7.11~7.07(m, 1H)、3.84(s, 3H)、3.7~3.38(m, 8H)、3.17(s, 3H)。 50

【0214】

化合物番号25：4-フルオロ-3-(2-(3-(メチルスルフィニル)-6-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-5-イル)ベンゾニトリル

白色固体。収量：0.12g(理論値の54%)。LC-MS(方法2)： $R_t = 2.64$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 491.3$ (MW計算値490.51)

1H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 100, ppm)：9.25(s, 2H)、8.82(s, 1H)、8.31(d, 2H, J = 8.0 Hz)、8.01(bs, 1H)、7.63(t, 1H, J = 9.6 Hz)、7.52(d, 1H, J = 8 Hz)、3.67(bs, 4H)、3.57(bs, 4H)、3.21(s, 3H)。

10

【0215】

化合物番号26：(3-(メチルスルホニル)-1-(5-(m-トリル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

26a)(1-(5-プロモピリミジン-2-イル)-3-(メチルスルホニル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

m-クロロペルオキシ安息香酸(77%、3.6g、16.16mmol)を、0で、ジクロロメタン(70mL)中のチオエーテル23d)(1.4g、3.23mmol)の溶液に添加した。溶液を室温で3時間攪拌し、次いで、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(40mL)でクエンチした。水性相を分離し、ジクロロメタン(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。最後に、残渣をアセトン/エーテル(20mL)で洗浄した。白色固体。収量：1.3g(理論値の86%)。LC-MS(方法2)： $R_t = 2.7$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 466.2 / 468.2$ (MW計算値466.31)

20

【0216】

26b)(3-(メチルスルホニル)-1-(5-(m-トリル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

スルホン26a)(0.20g、0.43mmol)および3-メチルフェニルボロン酸(0.12g、0.86mmol)から、手順23f)と同様にして鈴木反応を行うことによって、生成物を得た。白色固体。収量：0.10g(理論値の48%)。LC-MS(方法3)： $R_t = 3.19$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 478.2$ (MW計算値477.54)

30

1H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 100, ppm)：9.31(s, 2H)、8.83(s, 1H)、8.21(d, 1H, J = 8.4 Hz)、7.7~7.65(m, 2H)、7.58(d, 1H, J = 8.0 Hz)、7.47(t, 1H, J = 7.6 Hz)、7.33(d, 1H, J = 7.2 Hz)、3.68~3.66(m, 4H)、3.57(bs, 4H)、3.51(s, 3H)、2.45(s, 3H)。

【0217】

同様の様式で、化合物27および28を調製した。

【0218】

化合物番号27：(1-(5-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(メチルスルホニル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

40

白色固体。収量：0.14g(最終ステップについて理論値の63%)。LC-MS(方法3)： $R_t = 3.09$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 512$ (MW計算値511.53)

1H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 100, ppm)：9.25(s, 2H)、8.84(s, 1H)、8.22(d, 1H, J = 8.0 Hz)、7.59(d, 1H, J = 8.0 Hz)、7.36~7.31(m, 2H)、7.13~7.09(m, 1H)、3.88(s, 3H)、3.66(bs, 4H)、3.57(bs, 7H)。

【0219】

化合物番号28：4-フルオロ-3-(2-(3-(メチルスルホニル)-6-(モルホ

50

リン - 4 - カルボニル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ベンゾニトリル

白色固体。収量：0.12 g (最後のステップについて28%)。LC-MS (方法3) : $R_t = 2.93$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 507.2$ (MW計算値506.51)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 100 °C, ppm) : 9.31 (s, 2H)、8.84 (s, 1H)、8.34 (dd, 1H, $J = 1.7, 7.0$ Hz)、8.21 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz)、8.06 ~ 8.03 (m, 1H)、7.69 ~ 7.59 (m, 2H)、3.69 (bs, 4H)、3.56 (bs, 7H)。

【0220】

化合物番号29 : (3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)(モルホリノ)メタノン

10

29a) 4,6-ジクロロ-N-メトキシ-N-メチルニコチンアミド

THF (1 L) 中の4,6-ジクロロニコチン酸 (42 g, 214.65 mmol, 1当量) およびCDI (52.16 g, 321.98 mmol, 1.5当量) の溶液を、室温で30分間攪拌した。ジイソプロピルエチルアミン (76.28 ml, 429.31 mmol, 2当量)、続いてN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (25.12 g, 257.59 mmol, 1.2当量) を添加し、得られた溶液を室温で18時間さらに攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (400 ml) で希釈し、水 (3 × 200 ml) およびブライン (200 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をジエチルエーテル/石油エーテル (1 : 9) で摩砕し、濾過し、真空下で乾燥した。淡黄色固体。収量：32 g (理論値の62%)。LC-MS : $m/z [M+H]^+ = 235.0$

20

【0221】

29b) シクロプロピル(4,6-ジクロロピリジン-3-イル)メタノン

臭化シクロプロピルマグネシウム (THF 中 0.5 M, 544.60 ml, 272.34 mmol, 2当量) を、0 °C で、THF (150 ml) 中の29a) (32 g, 136.17 mmol, 1当量) の攪拌溶液に滴下添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌し、次いで、0 °C で飽和塩化アンモニウム溶液 (100 ml) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 200 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 × 200 ml) およびブライン (200 ml) で洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過した。濾液を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー [100 ~ 200 メッシュシリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル = 3 : 7] によって精製した。白色固体。収量：18 g (理論値の62%)。LC-MS : $m/z [M+H]^+ = 216.1$

30

【0222】

29c) 6-クロロ-3-シクロプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン

ジイソプロピルエチルアミン (40 ml) およびヒドラジン水和物 (14.60 g, 293.02 mmol, 3.5当量) を、室温で、DMF (300 ml) 中の化合物29b) (18 g, 83.72 mmol, 1当量) に添加し、得られた溶液を80 °C で18時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (800 ml) で希釈し、水 (3 × 200 ml) およびブライン (200 ml) で洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー [100 ~ 200 メッシュシリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル = 2 : 3] によって精製した。淡黄色固体。収量：12.5 g (理論値の77%)。LC-MS : $m/z [M+H]^+ = 194.1$

40

【0223】

29d) 6-クロロ-3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン

DMF (80 ml) 中の化合物29c) (4 g, 20.72 mmol, 1当量)、カリウムtert-ブチレート (3.48 g, 31.08 mmol, 1.5当量)、および2-クロロ-5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン (4.74 g, 22.79 mmol

50

、1.1当量)の溶液を、120 で18時間攪拌した(TLCによってモニタリングした)。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(300ml)で希釈し、水(3×100ml)およびブライン(100ml)で洗浄した。有機相を乾燥し(硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテル/石油エーテル(1:4)で摩砕した。褐色固体。収量:4g(理論値の53%)。LC-MS:m/z[M+H]⁺=366.1

【0224】

29e)エチル3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボキシレート

29d)(4g、10.95mmol、1当量)、エタノール(1L)、トリエチルアミン(triethylamine)(80ml)、およびPdCl₂(dppf)(894mg、1.09mmol、0.1当量)の混合物を、オートクレーブにおいて、一酸化炭素雰囲気下150 で18時間攪拌した。オートクレーブを室温に冷却し、反応混合物を、セライトプラグを通して濾過した。フィルターをエタノール(100ml)ですすぎ、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー[100~200メッシュシリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル=3:7]によって精製した。白色固体。収量:2.5g(理論値の56%)。LC-MS:m/z[M+H]⁺=404.2

【0225】

29f)(3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)(モルホリノ)メタノン

トリメチルアルミニウム(トルエン中2M、1.11ml、2.22mmol、3当量)を、室温で、トルエン(20ml)中の化合物29e)(300mg、0.742mmol、1当量)およびモルホリン(0.13ml、1.48mmol、2当量)の攪拌溶液に滴下添加した。得られた溶液をこの温度で18時間攪拌し、0 に冷却し、メタノール(5ml)でクエンチし、酢酸エチル(3×50ml)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50ml)で洗浄し、乾燥し(硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取用TLC(酢酸エチル/石油エーテル=1:4)によって精製した。淡黄色固体。収量:90mg(理論値の27%)。溶融範囲:232~235 。LC-MS(方法5):R_t=9.73分、m/z[M+H]⁺=445.2

【0226】

化合物番号30:(3-シクロプロピル-1-(5-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

メチル3-シクロプロピル-1H-インダゾール-6-カルボキシレートおよび2-クロロ-5-(ピリジン-2-イル)ピリミジンから、化合物番号14について記載したと同様の様式で、3段階の化学的ステップで、標的化合物を得た。淡緑色固体。収量:80mg。溶融範囲:260~263 。HPLC(方法5):R_t=9.08分。質量分析:m/z:[M+H]⁺=427.5

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, ppm):9.54(s, 2H)、8.76(s, 2H)、8.15(d, J=7.9Hz, 1H)、8.06(d, J=6.0Hz, 1H)、8.01~7.97(m, 1H)、7.49~7.46(m, 1H)、7.42(d, J=1.3Hz, 1H)、3.60~3.50(m, 8H)、2.50~2.45(m, 1H)、1.16~1.14(m, 4H)。

【0227】

化合物31:(1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

31a)メチル6-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インダゾール-3-カルボキシレート

トリエチルアミン(0.84ml、6.16mmol、2.2当量)およびPdCl₂(dppf)(283g、0.347mmol、0.124当量)を、室温で、メタノー

10

20

30

40

50

ルノトルエン(10/10 mL、1:1)中の(3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン(1.0 g、2.801 mmol、1.0当量)の溶液を含有するオートクレーブ容器に入れた。反応混合物を一酸化炭素ガスにより600 psiに加圧し、70 で16時間攪拌した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、水(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×10 mL)で抽出した。有機層をブライン(10 mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[100~200メッシュ、ジクロロメタン中3%メタノール]によって精製した。褐色固体。収量:800 mg(理論値の66%)。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 14.09(s, 1H)、8.12(d, J=8.3 Hz, 1H)、7.69(s, 1H)、7.33(d, J=8.5 Hz, 1H)、3.93(s, 3H)、3.6~3.50(m, 8H)。

10

【0228】

31b)メチル1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-6-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インダゾール-3-カルボキシレート

カリウムtert-ブチレート(406 mg、3.63 mmol、1.5当量)および2-クロロ-5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン(654 mg、3.148 mmol、1.2当量)を、DMF(10 mL)中の31a)(700 mg、2.42 mmol、1.0当量)の攪拌溶液に添加した。混合物を120 で16時間攪拌し、次いで、水(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×10 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10 mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、蒸発させた。最後に、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[100~200メッシュ、酢酸エチル/石油エーテル=1:1]によって精製した。白色固体。収量:500 mg(理論値の63%)

20

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 9.26(s, 2H)、8.84(s, 1H)、8.29(d, J=8.3 Hz, 1H)、7.85~7.76(m, 1H)、7.60~7.54(m, 2H)、7.48~7.37(m, 2H)、4.03(s, 3H)、3.60~3.50(m, 8H)。

【0229】

31c)(1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

30

ヨウ化メチルマグネシウム(THF中3M、0.64 mL、1.948 mmol、1.5当量)を、-20 で不活性雰囲気下、THF(10 mL)中の31b)(300 mg、0.643 mmol、1.0当量)の攪拌溶液に添加した。混合物をこの温度で2時間攪拌し、次いで、飽和塩化アンモニウム溶液(10 mL)でクエンチし、酢酸エチル(2×10 mL)で抽出した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、蒸発させた。残留物を、溶離液として酢酸エチル/石油エーテル(7:3)を用いて、分取用シリカゲルTLCによって精製した。淡黄色固体。収量:60 mg(理論値の20%)。溶融範囲:235~237。HPLC(方法6):R_t=9.73分。質量分析:m/z:[M+H]⁺=462.1

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 9.16(s, 2H)、8.76(s, 1H)、8.25(d, J=8.2 Hz, 1H)、7.79~7.74(m, 1H)、7.58~7.52(m, 1H)、7.47~7.32(m, 3H)、5.58(s, 1H)、3.6~3.50(m, 8H)、1.70(s, 6H)。

40

【0230】

化合物番号32:(1-(5-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(メチルスルフィニル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

1-(5-プロモ-ピリミジン-2-イル)-3-メタンサルフィニル-1H-インダゾール-6-イル]-モルホリン-4-イル-メタノン(0.5 g、1.11 mmol)および2-フルオロ-5-メチル-フェニルボロン酸(0.343 g、2.22 mmol

50

) から、手順 23f) の指示と同様にして調製した。白色固体。収量：0.33 g (理論値の 62%)。LC-MS (方法 2) : $R_t = 7.18$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 480.2$ (MW 計算値 480.53)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 100, ppm) : 9.18 (s, 2H)、8.81 (s, 1H)、8.31 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz)、7.55 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz)、7.5 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz)、7.34 ~ 7.24 (m, 2H)、3.66 (bs, 4H)、3.56 (bs, 4H)、3.21 (s, 3H)、2.41 (s, 3H)。

【0231】

化合物番号 33 : (1 - (5 - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 - イル) - 3 - (メチルスルホニル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) (モルホリノ) メタノン

m - クロロペルオキシ安息香酸 (77%、117 mg、0.52 mmol) を、0 で、ジクロロメタン (50.0 mL) 中の化合物番号 32 (0.25 g、0.52 mmol) の溶液に添加した。得られた溶液を室温で 3 時間攪拌し、次いで、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 mL) でクエンチした。有機層を分離し、ブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固した。最後に、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、1.5% メタノールを含むジクロロメタン] によって精製した。白色固体。収量：0.2 g (理論値の 77%)。LC-MS (方法 3) : $R_t = 3.15$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 496.3$ (MW 計算値 496.53)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 100, ppm) : 9.22 (s, 2H)、8.83 (s, 1H)、8.21 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz)、7.59 ~ 7.57 (m, 2H)、7.35 ~ 7.26 (m, 2H)、3.66 (bs, 4H)、3.56 (bs, 4H)、3.51 (s, 3H)、2.41 (s, 3H)。

【0232】

化合物番号 34 : (1 - (5 - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 - イル) - 3 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) (モルホリノ) メタノン

(1 - (5 - プロモピリミジン - 2 - イル) - 3 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) (モルホリノ) - メタノン (230 mg、0.53 mmol) および 2 - フルオロ - 5 - メチル - フェニルボロン酸 (164 mg、1.06 mmol) から、手順 23f) と同様にして合成した。白色固体。収量：90 mg (理論値の 37%)。LC-MS (方法 2) : $R_t = 7.37$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 462.3$ (MW 計算値 462.49)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : 9.14 (s, 2H)、8.75 (s, 1H)、8.14 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz)、7.57 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz)、7.39 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz)、7.33 ~ 7.28 (m, 2H)、5.71 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz)、5.27 ~ 5.21 (m, 1H)、3.68 ~ 3.39 (m, 8H)、2.39 (s, 3H)、1.62 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz)。

【0233】

以下の一般的な手順に従って、下記の表 1a に示した化合物番号 35 ~ 49 を合成した。

【0234】

ジクロロメタン (1 mL) 中の 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (30 μ mol) およびジイソプロピルエチルアミン (200 μ mol) を、ジクロロメタン (1 mL) 中の 1 - 3 - シクロプロピル - 1 - (5 - (2 - フルオロフェニル) ピリミジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [4,3-c] ピリジン - 6 - カルボン酸 (100 μ mol) およびジイソプロピルエチルアミン (180 μ mol) の溶液にピペットで添加した。ジクロロメタン (1 mL) 中の EDC \cdot HCl (150 μ mol) を添加し、得られた混合物を室温で 15 分間振盪した。次いで、ジクロロメタン (1 mL) に溶解したアミン (12

10

20

30

40

50

5 μmol) を導入し、反応管を室温で終夜振盪器中に保持した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (2.5 mL) を添加することによって反応を停止させ、有機層を分離し、ジクロロメタン (2 x 3 mL) で抽出した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取用 HPLC によって精製して、所望の化合物を得た。

【0235】

【表15】

表1a

化合物番号	名称	質量ピーク [M+H] ⁺	
35	アゼチジン-1-イル(3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)メタノン	415.2	10
36	N,3-ジシクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボキサミド	415.2	
37	3-シクロプロピル-N-エチル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボキサミド	417.2	
38	(3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン	429.2	
39	3-シクロプロピル-N,N-ジエチル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボキサミド	431.2	
40	3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボキサミド	433.2	20
41	3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボキサミド	433.2	
42	(3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン	443.2	
43	3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メトキシプロピル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボキサミド	447.2	
44	(3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)(3-メチルモルホリノ)メタノン	459.2	
45	3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボキサミド	459.2	30
46	3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-((1-ヒドロキシシクロブチル)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボキサミド	459.2	
47	N-(2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル)-3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボキサミド	470.2	
48	(S)-(3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)(2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)メタノン	473.2	40
49	(3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)(3,5-ジメチルモルホリノ)メタノン	473.2	

【0236】

化合物番号 50 : N-(2-アミノ-2-オキシエチル)-3-シクロプロピル-1-(5-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミド

メチル 3-シクロプロピル-1H-インダゾール-6-カルボキシレートおよび 2-クロロ-5-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)ピリミジンから、プロトコル 14e) ~ g) と同様に、3段階の化学的ステップで調製した。白色固体。収量 : 80 mg。溶解範囲 : 228 ~ 231。LC-MS (方法 7) : R_t = 5.82 分、m/z [M+H]

$J^+ = 489.0$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 9.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H)、8.74 (s, 1H)、8.07 ~ 8.01 (m, 1H)、7.50 ~ 7.26 (m, 4H)、7.15 ~ 7.13 (m, 1H)、7.07 ~ 7.03 (m, 1H)、4.14 ~ 4.07 (m, 3H)、3.83 (s, 1H)、3.01 (d, $J = 19.5$ Hz, 3H)、2.45 ~ 2.43 (m, 1H)、1.35 (t, $J = 5.3$ Hz, 3H)、1.15 ~ 1.14 (m, 4H)。

【0237】

化合物番号51: (3-シクロプロピル-1-(5-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

10

手順14g)と同様にして、3-シクロプロピル-1-(5-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボン酸(160mg、0.382mmol、1.0当量)とモルホリン(0.040mL、0.459mmol、1.2当量)とのアミドカップリングを行った。白色固体:収量:80mg(理論値の43%)。溶融範囲:155~158。LC-MS(方法7): $R_t = 5.82$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 488.0$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 9.13 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H)、8.73 (s, 1H)、8.05 (d, $J = 7.60$ Hz, 1H)、7.41 ~ 7.26 (m, 3H)、7.70 ~ 7.03 (m, 1H)、4.09 (q, $J = 6.80$ Hz, 2H)、3.69 ~ 3.31 (m, 8H)、2.51 ~ 2.49 (m, 1H)、1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)、1.16 ~ 1.14 (m, 4H)。

20

【0238】

化合物番号52: (3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロ-5-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

化合物番号50と同様に調製した。白色固体。収量:80mg。溶融範囲:256~260。LC-MS(方法7): $R_t = 5.68$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 488.2$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 9.11 (s, 2H)、8.74 (s, 1H)、8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、7.67 ~ 7.65 (m, 1H)、7.50 ~ 7.49 (m, 1H)、7.41 ~ 7.34 (m, 2H)、5.31 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H)、4.82 (s, 1H)、3.68 ~ 3.58 (m, 8H)、2.51 ~ 2.50 (m, 1H)、1.39 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)、1.15 ~ 1.14 (m, 4H)。

30

【0239】

化合物番号53: N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロ-5-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミド

化合物番号50と同様に調製した。白色固体。収量:70mg。溶融範囲:248~252。LC-MS(方法7): $R_t = 5.07$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 489.2$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 9.12 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H)、8.75 (s, 1H)、8.07 ~ 8.01 (m, 1H)、7.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)、7.50 ~ 7.33 (m, 4H)、7.13 (bs, 1H)、5.30 (s, 1H)、4.83 ~ 4.80 (m, 1H)、4.08 (s, 1H)、3.83 (s, 1H)、3.01 ~ 2.96 (m, 3H)、2.50 ~ 2.49 (m, 1H)、1.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)、1.16 ~ 1.13 (m, 4H)。

40

【0240】

化合物番号54: (3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

50

化合物番号50と同様に調製した。白色固体。収量：90mg。溶融範囲：211~215。LC-MS(方法7)： $R_t = 5.89$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 502.1$ 1H NMR(300MHz, DMSO-d6, ppm)：9.10(s, 2H)、8.74(s, 1H)、8.05(d, $J = 8.10$ Hz, 1H)、7.76(dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1H)、7.63~7.58(m, 1H)、7.42~7.31(m, 2H)、5.18(s, 1H)、3.81~3.32(m, 8H)、2.50~2.46(m, 1H)、1.50(s, 6H)、1.18~1.15(m, 4H)。

【0241】

化合物番号55：N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミド

10

化合物番号50と同様に調製した。白色固体。収量：90mg。溶融範囲：177~180。LC-MS(方法7)： $R_t = 5.17$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 503.1$ 1H NMR(300MHz, DMSO-d6, ppm)：9.06(d, $J = 0.4$ Hz, 2H)、8.73(s, 1H)、7.97(d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、7.75~7.73(m, 1H)、7.61~7.57(m, 1H)、7.37(d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、7.30~7.25(m, 1H)、7.01~6.84(m, 2H)、4.82(s, 1H)、3.95(bs, 2H)、3.02~2.96(m, 3H)、2.45~2.41(m, 1H)、1.51(s, 6H)、1.15~1.12(m, 4H)。

20

【0242】

化合物番号56：(3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロ-5-(メチルスルフィニル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

56a)(3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロ-5-(メチルチオ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

化合物番号50と同様に調製した。白色固体。収量：150mg。質量分析： $m/z [M+H]^+ = 490.2$

1H NMR(400MHz, CDCl3, ppm)：8.97(d, $J = 1.2$ Hz, 2H)、8.91(s, 1H)、7.84(d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、7.37~7.31(m, 3H)、7.21~7.16(m, 1H)、3.84~3.49(m, 8H)、2.53(s, 3H)、2.39~2.35(m, 1H)、1.34~1.29(m, 2H)、1.18~1.14(m, 2H)。

30

【0243】

56b)(3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロ-5-(メチルスルフィニル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

過酸化水素(水中30w/v%、0.5mL)を、室温で、酢酸(5mL)中の化合物56a)(120mg、0.245mmol、1.0当量)の攪拌溶液に添加し、1時間攪拌を継続した。反応混合物をジクロロメタン(20mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。残留物質を、溶離液として2%メタノールを含むジクロロメタンを使用して、分取用TLCによって精製した。白色固体。収量：70mg(理論値の56%)。溶融範囲：243~247。LC-MS(方法7)： $R_t = 5.24$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 506.1$

40

1H NMR(400MHz, DMSO-d6, ppm)：9.19(d, $J = 1.2$ Hz, 2H)、8.74(s, 1H)、8.07~8.03(m, 2H)、7.89~7.85(m, 1H)、7.70~7.65(m, 1H)、7.42(dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H)、3.81~3.35(m, 8H)、2.85(s, 3H)、2.47~2.45(m, 1H)、1.16~1.14(m, 4H)。

50

【0244】

化合物番号57：N-(2-アミノ-2-オキシエチル)-3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロ-5-(メチルスルフィニル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミド

化合物番号56と同様に合成した。白色固体。収量：70mg。溶融範囲：274~277。LC-MS(方法7)： $R_t = 4.82$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 507.2$
 1H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 90, ppm)：9.12(s, 2H)、8.73(s, 1H)、8.01~7.96(m, 2H)、7.86~7.82(m, 1H)、7.62~7.58(m, 1H)、7.39(d, J=8.0, 1H)、7.05~6.84(m, 2H)、4.08~3.60(m, 2H)、3.20~3.02(m, 3H)、2.85(s, 3H)、2.44~2.43(m, 1H)、1.15~1.13(m, 4H)。

10

【0245】

化合物番号58：(3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロ-5-(メチルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

m-クロロペルオキシ安息香酸(70重量%、302mg、1.226mmol、3.0当量)を、0で、ジクロロメタン(10mL)中の化合物56a)(200mg、0.408mmol、1.0当量)の攪拌溶液に添加した。混合物をこの温度で1時間攪拌し、次いで、ジクロロメタン(20mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10mL)およびブライン(10mL)で洗浄した。混合物を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[100~200メッシュ、3%メタノールを含むジクロロメタン]によって精製した。白色固体。収量：95mg、(理論値の45%)。溶融範囲：276~280。LC-MS(方法8)： $R_t = 6.49$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 522.1$

20

1H NMR(400MHz, DMSO-d₆, ppm)：9.21(s, 2H)、8.74(s, 1H)、8.32(dd, J=7.0, 2.2Hz, 1H)、8.10~8.05(m, 2H)、7.75~7.71(m, 1H)、7.42(dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H)、3.80~3.41(m, 8H)、3.34(s, 3H)、2.50~2.49(m, 1H)、1.16~1.15(m, 4H)。

30

【0246】

化合物番号59：N-(2-アミノ-2-オキシエチル)-3-シクロプロピル-1-(5-(2-フルオロ-5-(メチルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-メチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミド

化合物番号58と同様に合成した。白色固体。収量：140mg。溶融範囲：311~315。LC-MS(方法7)： $R_t = 5.27$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 523.1$
 1H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 90, ppm)：9.14(s, 2H)、8.74(s, 1H)、8.27(dd, J=7.0, 1.8, 1H)、8.08~8.04(m, 1H)、7.98(d, J=8.4, 1H)、7.67~7.62(m, 1H)、7.40(d, J=8.0, 1H)、7.05~6.84(m, 2H)、3.97(bs, 2H)、3.27(s, 3H)、3.00(s, 3H)、2.43~2.40(m, 1H)、1.15~1.13(m, 4H)。

40

【0247】

化合物番号60：N-(2-アミノ-2-オキシエチル)-1-(5-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N,3-ジメチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミド

メチル3-メチル-1H-インダゾール-6-カルボキシレートおよび2-クロロ-5-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)ピリミジンから、プロトコル14e)~g)と同様に調製した。白色固体。収量：90mg。溶融範囲：254~257。LC-MS(方法7)： $R_t = 5.42$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 463.0$

50

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 9.13 (d, J = 9.6 Hz, 2H)、8.74 (s, 1H)、7.94 (dd, J = 13.6, 8.4 Hz, 1H)、7.49 ~ 7.30 (m, 4H)、7.13 ~ 7.04 (m, 2H)、4.14 ~ 4.08 (m, 3H)、3.83 (s, 1H)、3.01 (d, J = 27.6 Hz, 3H)、2.64 (d, J = 5.2 Hz, 3H)、1.35 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0248】

化合物番号61: N-(2-アミノ-2-オキシエチル)-1-(5-(2-フルオロ-5-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N,3-ジメチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミド

化合物番号60と同様に合成した。白色固体。収量: 160 mg。溶融範囲: 191 ~ 195。LC-MS (方法7): R_t = 4.83分、m/z [M+H]⁺ = 463.2
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 9.06 (s, 2H)、8.72 (s, 1H)、7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.66 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H)、7.49 ~ 7.46 (m, 1H)、7.37 (d, J = 8.40 Hz, 1H)、7.32 ~ 7.27 (m, 1H)、6.93 (bs, 2H)、4.95 (s, 1H)、4.84 ~ 4.81 (m, 1H)、3.96 (bs, 2H)、2.99 (s, 3H)、2.63 (s, 3H) 1.42 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

10

【0249】

化合物番号62: N-(2-アミノ-2-オキシエチル)-1-(5-(2-フルオロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N,3-ジメチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミド

化合物番号60と同様に合成した。白色固体。収量: 110 mg。溶融範囲: 187 ~ 190。LC-MS (方法7): R_t = 4.93分、m/z [M+H]⁺ = 477.1
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 9.07 (d, J = 0.6 Hz, 2H)、8.72 (s, 1H)、7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.76 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H)、7.61 ~ 7.57 (m, 1H)、7.37 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、7.30 ~ 7.25 (m, 1H)、6.94 (bs, 2H)、4.83 (s, 1H)、3.96 (bs, 2H)、3.02 ~ 2.97 (m, 3H)、2.63 (s, 3H)、1.51 (s, 6H)。

20

【0250】

化合物番号63: N-(2-アミノ-2-オキシエチル)-1-(5-(2-フルオロ-5-(メチルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N,3-ジメチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミド

化合物番号60と同様に、N-(2-アミノ-2-オキシエチル)-1-(5-(2-フルオロ-5-(メチルチオ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N,3-ジメチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミドを調製し、次いで、化合物番号58の手順に記載したように、m-クロロペルオキシ安息香酸で酸化した。白色固体。収量: 250 mg。溶融範囲: 255 ~ 259。LC-MS (方法9): R_t = 5.60分、m/z [M+H]⁺ = 497.0

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 90, ppm): 9.16 (s, 2H)、8.70 (d, J = 8.4, 1H)、8.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、8.08 ~ 8.05 (m, 1H)、7.93 (s, 1H)、7.68 ~ 7.64 (m, 2H)、7.10 ~ 6.90 (m, 2H)、3.97 (s, 2H)、3.28 (s, 3H)、3.01 (s, 3H)、2.63 (s, 3H)。

40

【0251】

化合物番号64: N-(2-アミノ-2-オキシエチル)-1-(5-(2-フルオロ-5-(メチルスルフィニル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N,3-ジメチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミド

化合物番号60と同様にして、前駆体N-(2-アミノ-2-オキシエチル)-1-(5-(2-フルオロ-5-(メチルチオ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N,3-

50

ジメチル - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキサミドを調製し、次いで、合成プロトコル 56b) に記載した方法を利用して酸化した。白色固体。収量：200 mg。溶融範囲：164 ~ 168。LC-MS (方法9)： $R_t = 5.37$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 481.1$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm)：9.18 (s, 2H)、8.71 (s, 1H)、8.07 ~ 8.00 (m, 2H)、7.92 ~ 7.85 (m, 1H)、7.70 ~ 7.65 (m, 2H)、7.15 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H)、7.13 (s, 1H)、4.08 (s, 1H)、3.86 (s, 1H)、3.01 (s, 3H)、2.05 (s, 3H)、2.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0252】

化合物番号65：(1-(5-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(メチルスルフィニル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン(単一エナンチオマー)

65a) (1-(5-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(メチルチオ)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

炭酸カリウム(1.71 g、12.42 mmol)および2-フルオロ-5-メチルフェニルボロン酸(1.27 g、8.28 mmol)を、室温で、*t*-アミルアルコール/水(10:1、80 mL)中の(1-(5-プロモピリミジン-2-イル)-3-(メチルチオ)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン(1.8 g、4.14 mmol)の溶液に添加した。反応装置をアルゴン雰囲気下に設置し、(Ataphos) 2 PdCl₂(0.293 g、0.414 mmol)を添加し、得られた混合物を100で5時間攪拌した。次いで、反応混合物を周囲温度に冷却し、セライトプラグを通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ、アセトン/ヘキサン=3:7]によって精製した。白色固体。収量：1.3 g (理論値の68%)。LC-MS (方法3)： $R_t = 3.51$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 464.1$ (MW計算値463.53)

【0253】

65b) (1-(5-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(メチルスルフィニル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン(単一エナンチオマー)

ジクロロメタン(18 mL)中のN1, N2-ビス(2-((R)-4-イソプロピル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)フェニル)ベンゼン-1,2-ジアミン(31.2 mg、0.065 mmol、この配位子の合成および適用については、Dai. W.ら、Org. Lett. 2013、15、5658; Dai. W.ら、Org. Lett. 2013、15、4138参照)、およびMn(OTf)₂(22.95 mg、0.065 mmol)を、室温で3時間攪拌した。化合物65a)(1.5 g、3.24 mmol)、酢酸(0.93 mL、16.2 mmol)、および30%過酸化水素水溶液(0.57 mL、5.67 mmol)を添加し、得られた混合物を直ちに氷浴で冷却し(5~8)、この温度で30分間攪拌した。反応混合物を飽和亜硫酸ナトリウム溶液(30 mL)でクエンチし、15分間攪拌を継続した。混合物をジクロロメタン(75 mL)で希釈し、ブライン(30 mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ、2.5%メタノールを含むジクロロメタン]によって精製した。収量：0.48 g (理論値の31%)

【0254】

生成物(ee = 91%、分析用キラルHPLC)を、別のバッチからの物質とともに、キラル分取用HPLCに供することによって、エナンチオマー的に純粋な化合物番号65を得た。白色固体。収量：0.6 g。LC-MS (方法3)： $R_t = 2.93$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 479.9$ (MW計算値479.53)

比旋光度：[α]_D²⁵ = -95.2° (c. 0.5、クロロホルム)

10

20

30

40

50

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 9.22 (s, 2H)、8.84 (s, 1H)、8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.60 (d, J = 7.4 Hz, 1H)、7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.35 ~ 7.30 (m, 2H)、3.70 (bs, 4H)、3.57 (bs, 2H)、3.39 (bs, 2H)、3.22 (s, 3H)、2.39 (s, 3H)。

分析用キラルHPLC法によって決定されたエナンチオマー過剰率: 100% (R_t = 7.40分)

【0255】

エナンチオマー過剰率は、以下の分析法を用いて測定した。カラム: Chiralpak IC 4.6 × 150 mm、5 μm、注入量: 5 μL、移動相: ジクロロメタン/イソプロピルアルコール/ジエチルアミン = 90/10/0.1、流速: 1.0 mL/分。

【0256】

化合物番号 66: 1-(5-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミド

66a) メチル3-ホルミル-1H-インダゾール-6-カルボキシレート

水(500 mL)中の亜硝酸ナトリウム(19.7 g、285.7 mmol)を、0で、THF(100 mL)中のメチル1H-インドール-6-カルボキシレート(5.0 g、28.57 mmol)の懸濁液に添加し、続いて、濃塩化水素水溶液(22.5 mL)を滴下添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、酢酸エチル(100 mL)で希釈した。水性相を分離し、酢酸エチル(3 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空中で除去し、残渣をエーテル/ヘキサンで摩砕した。帯褐色固体。収量: 3.2 g (理論値の55%)。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 205.0 (MW計算値204.18)

【0257】

66b) メチル3-(1-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-6-カルボキシレート

臭化メチルマグネシウム(エーテル中3 M、14.7 mL、44.11 mmol)を、0で、THF(500 mL)中のメチル3-ホルミル-1H-インダゾール-6-カルボキシレート(3.0 g、14.7 mmol)の溶液に滴下添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、飽和塩化アンモニウム溶液(50 mL)でクエンチした。水性相を分離し、酢酸エチル(3 × 30 mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィ- [シリカ、3%メタノールを含むジクロロメタン] によって精製した。帯褐色固体。収量: 1.2 g (理論値の37%)。LC-MS (方法2): R_t = 2.34分、m/z [M+H]⁺ = 221.0 (MW計算値220.22)

【0258】

66c) メチル1-(5-プロモピリミジン-2-イル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-6-カルボキシレート

DMSO(10 mL)中の炭酸カリウム(2.5 g、16.35 mmol)、5-プロモ-2-クロロ-ピリミジン(1.05 g、5.45 mmol)、およびメチル3-(1-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-6-カルボキシレート(1.2 g、5.45 mmol)を、70で8時間攪拌した。次いで、反応混合物を冷却し、氷冷水(100 mL)へ注ぎ入れた。析出する固体を濾別し、THF/酢酸エチルに溶解した。有機相をブライン(100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をエーテル/ヘキサンで洗浄した。黄色固体。収量: 1.5 g (理論値の73%)。LC-MS (方法2): R_t = 3.09分、m/z [M+H]⁺ = 377.2 (MW計算値377.19)

【0259】

66d) メチル1-(5-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)ピリミジン-2-イル

) - 3 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート

炭酸カリウム (1 . 2 g、8 . 7 5 m m o l) および (A t a p h o s) 2 P d C l 2 (0 . 2 1 g、0 . 2 9 m m o l) を、アルゴン雰囲気下で保持した t - アミルアルコール (2 0 m L) および水 (2 m L) 中の化合物 6 6 c) (1 . 1 g、2 . 9 2 m m o l) および 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニルボロン酸 (0 . 8 9 g、5 . 8 3 m m o l) の溶液に添加した。反応混合物を 1 0 0 で 1 6 時間攪拌し、次いで、冷却し、セライトプラグを通して濾過した。濾液を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカ、1 . 5 % メタノールを含むジクロロメタン] によって精製した。帯黄色固体。収量 : 0 . 8 g (理論値の 6 9 %)。LC - MS (方法 2) : $R_t = 3 . 4 8$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 4 0 7 . 1$ (MW 計算値 4 0 6 . 4 1)

10

【 0 2 6 0 】

6 6 e) 1 - (5 - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 - イル) - 3 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 H - インダゾール - 6 - カルボン酸

T H F / 水 (1 : 1、4 0 m L) 中の化合物 6 6 d) (0 . 8 0 g、1 . 9 7 m m o l) および水酸化リチウム一水和物 (0 . 1 2 g、2 . 9 5 m m o l) を、室温で 1 6 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を水 (2 0 m L) に溶解し、1 M 硫酸水素カリウム溶液で酸性化した。析出物を濾別し、残留水をトルエン (3 × 1 0 m L) と繰り返し共沸蒸留することによって除去した。エーテル (3 0 m L) で洗浄して、生成物を白色固体として得た。収量 : 0 . 7 g (理論値の 9 0 %)。LC - MS (方法 2) : $R_t = 2 . 3 8$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 3 9 3 . 2$ (MW 計算値 3 9 2 . 3 8)

20

【 0 2 6 1 】

6 6 f) 1 - (5 - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 - イル) - 3 - (1 - ヒドロキシエチル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキサミド

T B T U (0 . 2 4 g、0 . 7 6 m m o l)、N - メチル - モホリン (0 . 1 4 m L、1 . 2 7 m m o l)、および 2 - メチルアミノ - エタノール (0 . 1 5 m L、1 . 9 1 m m o l) を、0 で、DMF (3 m L) 中の化合物 6 6 e) (0 . 2 5 g、0 . 6 4 m m o l) の溶液に順次添加した。得られた混合物を室温で 1 6 時間攪拌し、次いで、氷冷水へ注ぎ入れた。析出する固体を濾別し、ジクロロメタンに溶解した。有機相をブライン (1 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ、5 % メタノールを含むジクロロメタン] によって精製し、ジクロロメタン / ペンタンから再結晶した。白色固体。収量 : 0 . 1 4 g (理論値の 4 8 %)。LC - MS (方法 2) : $R_t = 3 . 2$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 4 5 0 . 0$ (MW 計算値 4 4 9 . 4 8)

30

1H NMR (4 0 0 M H z、DMSO - d 6、1 0 0、ppm) : 9 . 0 9 (s、2 H)、8 . 7 1 (s、1 H)、8 . 1 3 (d、1 H、 $J = 8 . 2$ H z)、7 . 5 4 (d、1 H、 $J = 7 . 1$ H z)、7 . 3 6 ~ 7 . 2 3 (m、3 H)、5 . 3 1 ~ 5 . 2 6 (m、2 H)、4 . 4 3 (b s、1 H)、3 . 6 4 ~ 3 . 6 2 (m、2 H)、3 . 4 7 (b s、2 H)、3 . 0 4 (s、3 H)、2 . 4 0 (s、3 H)、1 . 3 8 ~ 1 . 6 7 (d、3 H、 $J = 6 . 1$ H z)。

40

【 0 2 6 2 】

化合物番号 6 6 と同様に、合成例 6 7 および 6 8 を調製した。

【 0 2 6 3 】

化合物番号 6 7 : N - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) - 1 - (5 - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) ピリミジン - 2 - イル) - 3 - (1 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキサミド

白色固体。収量 : 0 . 0 6 g。LC - MS (方法 2) : $R_t = 2 . 6 1$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 4 6 2 . 9$ (MW 計算値 4 6 2 . 4 8)

1H NMR (4 0 0 M H z、DMSO - d 6、8 0、ppm) : 9 . 1 0 (s、2 H)、8 . 7 5 (s、1 H)、8 . 1 4 (d、1 H、 $J = 7 . 7$ H z)、7 . 5 6 (d、

50

1 H, $J = 6.7 \text{ Hz}$), $7.39 \sim 7.03$ (m, 3 H), 7.03 (bs, 2 H), 5.43 (d, 1 H, $J = 4.8 \text{ Hz}$), $5.30 \sim 5.24$ (m, 1 H), 3.98 (bs, 2 H), 3.05 (d, 3 H, $J = 13.7 \text{ Hz}$), 2.49 (s, 3 H), 1.67 (d, 3 H, $J = 6.5 \text{ Hz}$).

【0264】

化合物番号68: N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-1-(5-(5-エチル-2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-N-メチル-1H-インダゾール-6-カルボキサミド

白色固体。収量: 0.13 g。LC-MS (方法2): $R_t = 2.83$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 477.0$ (MW計算値476.5)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 9.10 (s, 2 H), 8.75 (s, 1 H), 8.14 (d, 1 H, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.57 (d, 1 H, $J = 7.4 \text{ Hz}$), $7.38 \sim 7.25$ (m, 3 H), 6.92 (bs, 2 H), $5.31 \sim 5.26$ (m, 2 H), 3.99 (s, 2 H), 3.02 (s, 3 H), $2.75 \sim 2.70$ (m, 2 H), 1.68 (d, 3 H, $J = 6 \text{ Hz}$), 1.29 (t, 3 H, $J = 7.4 \text{ Hz}$).

【0265】

化合物番号69: (1-(5-(5-エチル-2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

(1-(5-プロモピリミジン-2-イル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン(18 d, 0.25 g, 0.578 mmol)および5-エチル-2-フルオロ-フェニルボロン酸(0.194 g, 1.15 mmol)から、手順66 d)と同様に調製した。白色固体。収量: 0.16 g (理論値の58%)。LC-MS (方法2): $R_t = 3.02$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 476.2$ (MW計算値475.51)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 9.15 (s, 2 H), 8.75 (s, 1 H), 8.14 (d, 1 H, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.58 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1 H), $7.4 \sim 7.3$ (m, 3 H), 5.72 (d, 1 H, $J = 4.8 \text{ Hz}$), $5.25 \sim 5.22$ (m, 1 H), $3.66 \sim 3.38$ (m, 8 H), $2.71 \sim 2.66$ (m, 2 H), 1.64 (d, 3 H, $J = 6.5 \text{ Hz}$), $1.26 \sim 1.22$ (m, 3 H).

【0266】

化合物番号70: (3-(1-ヒドロキシエチル)-1-(5-(4-メチルピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

ビス(ピナコラト)ジボロン(0.706 g, 2.81 mmol)および酢酸カリウム(0.273 g, 2.81 mmol)を、室温で、乾燥ジオキサン(30 mL)中の化合物18 d)(0.4 g, 0.927 mmol)に添加した。反応装置をアルゴン雰囲気下に設置し、続いて、PdCl₂(dppf)(38 mg, 0.046 mmol)を添加し、110 で1時間(出発材料が完全に消費されるまで)撹拌した。2-プロモ-4-メチル-ピリジン(0.319 g, 1.85 mmol)、2 M炭酸カリウム溶液(1.8 mL)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(53 mg, 0.046 mmol)を順次添加し、100 で16時間撹拌を継続した。次いで、反応混合物を周囲温度に冷却し、セライトプラグを通して濾過した。濾液を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー[シリカ、0~3%メタノールを含むジクロロメタン]によって精製した。白色固体。収量: 0.1 g (理論値の24%)。LC-MS (方法3): $R_t = 3.04$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 445.2$ (MW計算値444.49)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 9.55 (s, 2 H), 8.77 (s, 1 H), 8.6 (d, 1 H, $J = 4.9 \text{ Hz}$), 8.14 (d, 1 H, $J =$

10

20

30

40

50

8.1 Hz)、8.03 (s, 1H)、7.38 (d, 1H, J = 8.3 Hz)、7.3 (d, 1H, J = 4.8 Hz)、5.71 (d, 1H, J = 4.8 Hz)、5.26 ~ 5.23 (m, 1H)、3.69 ~ 3.4 (m, 8H)、2.44 (s, 3H)、1.64 (d, 3H, J = 6.5 Hz)。

【0267】

化合物番号70と同様に、例71~73を調製した。

【0268】

化合物番号71：(3-(1-ヒドロキシエチル)-1-(5-(4-メトキシピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

10

白色固体。収量：58 mg。LC-MS(方法2)：R_t = 2.57分、m/z [M+H]⁺ = 461.1 (MW計算値460.49)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) : 9.57 (s, 2H)、8.78 (s, 1H)、8.57 (d, 1H, J = 5.6 Hz)、8.16 (d, 1H, J = 8.1 Hz)、7.75 (d, 1H, J = 1.7 Hz)、7.41 (d, 1H, J = 8.2 Hz)、7.07 ~ 7.06 (m, 1H)、5.76 ~ 5.72 (m, 1H)、5.26 ~ 5.23 (m, 1H)、3.95 (s, 3H)、3.69 ~ 3.39 (m, 8H)、1.64 (d, 3H, J = 6.5 Hz)。

【0269】

化合物番号72：(1-(5-(4-エチルピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

20

黄色固体。収量：75 mg。LC-MS(方法2)：R_t = 2.80分、m/z [M+H]⁺ = 459.3 (MW計算値458.51)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 100, ppm) : 9.53 (s, 2H)、8.76 (s, 1H)、8.63 (s, 1H)、8.16 (d, 1H, J = 8.1 Hz)、7.97 (s, 1H)、7.38 ~ 7.31 (m, 2H)、5.33 ~ 5.29 (m, 2H)、3.67 ~ 3.58 (m, 8H)、2.78 ~ 2.76 (m, 2H)、1.69 (d, 3H, J = 5.7 Hz) 1.31 (t, 3H, J = 7.1 Hz)。

【0270】

30

化合物番号73：(1-(5-(4-シクロプロピルピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

白色固体。収量：65 mg。LC-MS(方法2)：R_t = 2.78分、m/z [M+H]⁺ = 471.2 (MW計算値470.52)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 100, ppm) : 9.52 (s, 2H)、8.76 (s, 1H)、8.56 (d, 1H, J = 4.7 Hz)、8.16 (d, 1H, J = 8.2 Hz)、7.79 (s, 1H)、7.38 (d, 1H, J = 8.1 Hz)、7.16 (d, 1H, J = 4.3 Hz)、5.32 ~ 5.29 (m, 2H)、3.67 ~ 3.57 (m, 8H)、2.09 ~ 2.08 (m, 1H)、1.69 (d, 3H, J = 6.3 Hz) 1.14 (d, 2H, J = 6.3 Hz)、0.97 (bs, 2H)。

40

【0271】

(1-(5-プロモピリミジン-2-イル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノンおよびそれぞれのボロン酸の鈴木反応を、プロトコル65a)と同様に実施することにより、化合物74~76を得た。

【0272】

化合物番号74：(1-(5-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

白色固体。収量：80 mg。LC-MS(方法2)：R_t = 3.03分、m/z [M+H]

50

$J^+ = 492.2$ (MW計算値491.51)

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 100 °C, ppm): 9.12 (s, 2H)、8.74 (s, 1H)、8.16 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz)、7.38 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz)、7.31~7.27 (m, 2H)、7.06~7.04 (m, 1H)、5.32~5.27 (m, 2H)、4.17~4.12 (m, 2H)、3.66~3.56 (m, 8H)、1.68 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz)、1.37 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz)。

【0273】

化合物番号75: (1-(5-(5-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

10

白色固体。収量: 120 mg。LC-MS (方法2): $R_t = 3.11$ 分、 m/z [M+H]⁺ = 488.1 (MW計算値487.53)

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 100 °C, ppm): 9.11 (s, 2H)、8.74 (s, 1H)、8.16 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz)、7.44~7.36 (m, 2H)、7.28~7.23 (m, 2H)、5.33~5.27 (m, 2H)、3.66~3.56 (m, 8H)、2.05~2.03 (m, 1H)、1.69 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz)、1.00 (d, 2H, $J = 6.5$ Hz)、0.78 (bs, 2H)。

【0274】

20

化合物番号76: (1-(5-(3-シクロプロピルフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

白色固体。収量: 90 mg。LC-MS (方法2): $R_t = 3.12$ 分、 m/z [M+H]⁺ = 470.3 (MW計算値469.54)

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 100 °C, ppm): 9.20 (s, 2H)、8.74 (s, 1H)、8.16 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz)、7.59 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz)、7.53 (s, 1H)、7.45~7.35 (m, 2H)、7.21 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz)、5.31~5.27 (m, 2H)、3.66~3.65 (m, 4H)、3.57 (s, 4H)、2.08~2.05 (m, 1H)、1.69 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz)、1.02 (d, 2H, $J = 6.5$ Hz)、0.82 (d, 2H, $J = 3.6$ Hz)。

30

【0275】

(1-(5-プロモピリミジン-2-イル)-3-(メチルチオ)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノンをボロン酸エステルへと転換し、これを鈴木反応に供し(化合物番号70も参照)、最後に、カップリング生成物をm-クロロペルオキシ安息香酸で酸化して、化合物番号77~79を得た。

【0276】

化合物番号77: (1-(5-(4-メチルピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)-3-(メチルスルフィニル)-1H-インダゾール-6-イル)(モルホリノ)メタノン

40

収量: 0.075 g。白色固体。LC-MS (方法2): $R_t = 2.61$ 分、 m/z [M+H]⁺ = 463.2 (MW計算値462.53)

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 9.62 (s, 2H)、8.85 (s, 1H)、8.61 (d, 1H, $J = 4.7$ Hz)、8.31 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz)、8.07 (s, 1H)、7.52 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz)、7.33 (d, 1H, $J = 4.3$ Hz)、3.7~3.39 (m, 8H)、3.22 (s, 3H)、2.44 (s, 3H)。

【0277】

化合物番号78: (1-(5-(4-メトキシピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イ

50

ル) - 3 - (メチルスルフィニル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) (モルホリノ)メ
タノン

収量: 0.1 g。白色固体。LC - MS (方法2): $R_t = 2.54$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 479.1$ (MW計算値478.52)

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6 , 100, ppm): 9.6 (s, 2 H)、8.84 (s, 1 H)、8.57 (d, 1 H, $J = 5.2$ Hz)、8.3 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz)、7.71 (s, 1 H)、7.5 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz)、7.06 (bs, 1 H)、3.98 (s, 3 H)、3.67 (bs, 4 H)、3.57 (bs, 4 H)、3.21 (s, 3 H)。

【0278】

化合物番号79: (1 - (5 - (4 - シクロプロピルピリジン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イル) - 3 - (メチルスルフィニル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) (モルホリノ)メ
タノン

白色固体。収量: 0.065 g。LC - MS (方法2): $R_t = 2.71$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 489.2$ (MW計算値488.56)

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6 , 100, ppm): 9.59 (s, 2 H)、8.84 (s, 1 H)、8.56 (d, 1 H, $J = 5.0$ Hz)、8.32 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz)、7.83 (s, 1 H)、7.5 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz)、7.18 (d, 1 H, $J = 5.0$ Hz)、3.67 ~ 3.66 (m, 4 H)、3.57 (bs, 4 H)、3.21 (s, 3 H)、2.08 (bs, 1 H)、1.15 ~ 1.13 (m, 2 H)、0.98 ~ 0.97 (m, 2 H)。

【0279】

化合物番号80: (1 - (5 - (3 - シクロプロピルフェニル)ピリミジン - 2 - イル) - 3 - (メチルスルフィニル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) (モルホリノ)メ
タノン

化合物番号23と同様に調製した。収量: 0.11 g。白色固体。LC - MS (方法2): $R_t = 2.91$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 487.8$ (MW計算値487.57)

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6 , 100, ppm): 9.28 (s, 2 H)、8.82 (s, 1 H)、8.29 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz)、7.62 (d, 1 H, $J = 7.2$ Hz)、7.56 (s, 1 H)、7.51 ~ 7.42 (m, 2 H)、7.21 (d, 1 H, $J = 7.2$ Hz)、3.67 (bs, 4 H)、3.57 (bs, 4 H)、3.21 (s, 3 H)、2.06 (bs, 1 H)、1.03 ~ 1.01 (m, 2 H)、0.83 (bs, 2 H)。

【0280】

化合物番号81: (1 - (5 - (5 - シクロプロピル - 2 - フルオロフェニル)ピリミジン - 2 - イル) - 3 - (メチルスルフィニル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) (モル
ホリノ)メタノン

化合物番号23と同様に調製した。収量: 0.1 g。白色固体。LC - MS (方法2): $R_t = 3.02$ 分、 $m/z [M+H]^+ = 506.2$ (MW計算値505.57)

1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6 , 100, ppm): 9.19 (s, 2 H)、8.82 (s, 1 H)、8.3 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz)、7.5 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz)、7.44 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz)、7.27 ~ 7.25 (m, 2 H)、3.67 ~ 3.65 (m, 4 H)、3.56 (bs, 4 H)、3.21 (s, 3 H)、2.08 ~ 2.02 (m, 1 H)、1.02 ~ 0.97 (m, 2 H)、0.8 ~ 0.76 (m, 2 H)。

【0281】

生物学的試験

hPDE4B1の活性を決定するためのcAMP HTRF (登録商標)アッセイ

3', 5' - 環状アデノシンーリン酸 (cAMP) から形成される5' - アデノシンー
リン酸 (5' - AMP) を定量することによって、ヒトPDE4B1の酵素活性に対する

10

20

30

40

50

本化合物の阻害作用を測定した。Sf9細胞において発現させたヒト組換え酵素およびHTRF（ホモジニアス時間分解蛍光）検出法を、アッセイにおいて使用した。

【0282】

試験化合物または水（対照）を、ヒト組換えPDE4B1酵素（4.8U）と、44.4mM tris-HCl、5.28mM MgCl₂、2.64mM DTT、および0.044% Tween 20からなるバッファー（pH7.8）中で混合した。cAMP酵素基質（最終濃度40nM）を添加した後、混合物を室温で30分間インキュベートした。次いで、蛍光アクセプター（cAMPで標識したDye2）、蛍光ドナー（ユウロピウムクリプレートで標識した抗cAMP抗体）、および非特異的ホスホジエステラーゼ阻害剤IBMX（3-イソブチル-1-メチルキサンチン、最終濃度1mM）を添加した。60分後に、残存するcAMPの量と相関する蛍光移動を、マイクロプレートリーダー（RUBYSTAR、BMG）を用いて、 $ex = 337\text{ nm}$ 、 $em = 620\text{ nm}$ 、および $em = 665\text{ nm}$ で測定した。酵素活性を、665nmにおける測定シグナルおよび620nmにおける測定シグナルにより生じた商から計算した。結果を、対照（PDE4阻害剤なし）の酵素活性に対する阻害百分率として表した。ベースとなる対照の測定については、酵素を除外した。8種の異なる濃度での用量応答測定（ $n = 2$ 、 $N = 1 \sim 3$ ）から、IC50値（IC50 = 対照比活性の最大阻害の半分を引き起こす濃度）を導出した。

10

【0283】

文献：N. Saldouら、Comparison of recombinant human PDE4 isoforms: interaction with substrate and inhibitors、Cell. Signal. 第10巻、第6号、427~440、1998

20

【0284】

hPDE4B1の活性を決定するためのLANCER（登録商標）Ultra cAMPキットを使用したTR-FRETアッセイ

Sf9細胞において発現させたヒト組換え酵素およびPerkinElmerによるTR-FRET検出法、LANCER（登録商標）Ultra cAMPキットを使用して、cAMPからの5'AMPの産生を測定することによって、ヒトPDE4B1の活性に対する本化合物の作用を定量した。ヒトPDE4B1酵素は、SignalChem Lifesciencesから購入した（カタログ番号P92-31BG、ロット番号H296-2）。

30

【0285】

試験化合物、参照化合物、または水（対照）を、酵素（0.96U）と、50mM Tris-HCl、50mM MgCl₂、および5mM DTTを含有する反応バッファー（pH8.5）中で混合した。その後、500nM cAMP（基質）を添加することによって反応を開始させ、混合物を室温で30分間インキュベートした。対照のベース測定については、反応混合物から酵素を除外した。30分後に、反応を停止させ、500μM IBMXを補充した反応バッファーで100倍に希釈した。次いで、蛍光ドナー（ユウロピウムキレート標識cAMP）および蛍光アクセプター（ULIGHT（商標）色素で標識した抗cAMP抗体）を、500μM IBMXとともに、10μlのアリコートに添加した。60分後に、残留cAMPの量に対応する蛍光移動を、マイクロプレートリーダー（PHERASTAR、BMG）を使用して、 $ex = 337\text{ nm}$ 、 $em = 620\text{ nm}$ 、および $em = 665\text{ nm}$ で測定した。酵素活性を、665nmで測定されたシグナルを620nmで測定されたシグナルによって除したものの（比率）に10000を乗じることによって決定した。結果を、対照酵素活性に対する阻害パーセントとして表した。10種の異なる濃度での用量応答測定（ $n = 3$ 、 $N = 1 \sim 3$ ）から、IC50値（IC50 = 対照比活性の最大阻害の半分を引き起こす濃度）を導出した。

40

【0286】

【表 16】

表 2 : cAMP HTRF (登録商標) アッセイによって決定された、1 μ M の試験基質濃度における PDE 4 B の阻害 [%]

化合物番号	阻害 (%)	化合物番号	阻害 (%)	化合物番号	阻害 (%)
1	99	18	96	36	81
2	102	19	112	37	73
3	83	20	102	38	85
4	106	21	112	39	67
5	96	22	112	40	40
6	97	23	101	41	69
8	64	24	100	42	39
9	46	25	85	43	44
11	115	26	91	44	61
12	62	27	85	45	27
13	108	28	86	46	31
14	92	29	73	47	67
15	96	30	96	48	43
16	99	31	102	49	54
17	95	35	59		

10

【0287】

20

【表 17】

表 3 : LANCE (登録商標) Ultra cAMP キットを使用した TR-FRET アッセイによって決定された、10 μ M の試験基質濃度における PDE 4 B の阻害 [%]

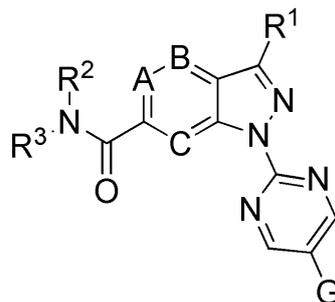
化合物番号	阻害 (%)	化合物番号	阻害 (%)	化合物番号	阻害 (%)
32	96	58	105	69	77
33	102	59	96 (10 μ M)	70	105 (10 μ M)
34	107	60	100	71	108 (10 μ M)
50	95	61	103	73	105 (10 μ M)
51	103	62	108	74	102 (10 μ M)
52	117	63	75 (10 μ M)	76	102 (10 μ M)
53	101	64	42 (10 μ M)		
54	107	65	100		
55	115	66	105		
56	106	67	90		
57	120	68	106		

30

なお、本願は、特許請求の範囲に記載の発明に関するものであるが、他の態様として以下も包含し得る。

1. 以下の一般式 (I) を有する 2, 5 - 置換ピリミジン

【化 45】



(I)

40

[式中、

50

A、B、Cはそれぞれ、互いに独立して、NまたはCHを表し、

R^1 は、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -ヒドロキシアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ -シクロアルキル、 SO_x - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $CONH_2$ 、 $CONH$ - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 CON - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル $_2$ を表し、

xは、0、1または2であり、

Gは、任意選択的に少なくとも1個の置換基Yで置換されたフェニルまたは少なくとも1個の酸素、硫黄もしくは窒素原子を含有する5員もしくは6員のヘテロアリアルであり、ただし、ヘテロアリアル中に存在する窒素原子は、 R^4 で置換されていてもよく、

R^4 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -ハロアルキル、 CO - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 SO - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 SO_2 - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルであり、

Yは、OH、CN、SH、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ -アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ -アルキニル、 $(C_3 \sim C_6)$ -シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ -チオアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -チオハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -ハロアルコキシ、 CO_2H 、 CO_2 - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、CHO、 CO - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 OCO - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $CONH_2$ 、 $CONH$ - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 CON - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル $_2$ 、 $OCO-NH$ - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $OCO-N$ - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル $_2$ 、 NH_2 、 NH - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 N - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル $_2$ 、N-ピロリジニル、N-ピペリジニル、N-モルホリニル、 $NH-CO$ - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $NH-CO_2$ - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 N - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル- CO_2 - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $NH-CO-NH_2$ 、 $NH-CO-NH$ - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $NH-CO-N$ - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル $_2$ 、 N - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル- $CO-NH_2$ 、 N - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル- $CO-NH$ - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 N - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル- $CO-N$ - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル $_2$ 、 $NH-SO_2$ - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 N - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル- SO_2 - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 S - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 SO - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 SO_2 - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 SO_2H 、 SO_2OH 、 SO_2NH_2 、 SO_2NH - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 SO_2N - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル $_2$ 、 $C(=N)-NH$ 、 NH 、 $C(=N)-NH_2$ 、 $-N=C=O$ 、 $-S-CN$ であり、ここで、上記のアルキル鎖は、以下の置換基OH、CN、 $(C_3 \sim C_6)$ -シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ、 CO_2H 、 CO_2 - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルまたは $-NH_2$ のうちの少なくとも1個で置換されていてもよく、

R^2 および R^3 は、互いに独立して、水素もしくは任意選択的に置換された $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -ヒドロキシアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキレン、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキレン- CO_2H 、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキレン- CO_2 - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキレン- $CONH_2$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキレン- $CONH$ - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキレン- CON - $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル $_2$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキレン- $(C_3 \sim C_6)$ -シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -ヒドロキシアルキル- $(C_3 \sim C_6)$ -シクロアルキレン、基 L^1V 、基 L^2W を表すか、または

R^2 および R^3 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意選択的に少なくとも1個の置換基 X^Q で置換された3~12員の単環式もしくは二環式ヘテロ脂肪族残基Qを形成し、Qは、少なくとも1個の酸素、硫黄もしくはさらなる窒素原子をさらに含有してもよく、ただし、これらの1個もしくは複数の追加の窒素原子は、 R^5 で置換されており、

X^Q は、互いに独立して、 $=O$ (カルボニル)、ハロゲン、OH、CN、SH、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -ヒドロキシアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -シアノア

10

20

30

40

50

ルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ -アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ -アルキニル、 $(C_3 \sim C_6)$ -シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ -アルキレン、 $(C_1 \sim C_6)$ -チオアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -チオハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -ハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $NH(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $N((C_1 \sim C_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキレン- $NH(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキレン- $N((C_1 \sim C_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $NH-CHO$ 、 $NH-CO(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $N(C_1 \sim C_6)$ -アルキル- $CO(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $NH-CO-O(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $N(C_1 \sim C_6)$ -アルキル- $CO-O(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $NH-CO-NH_2$ 、 $NH-CO-NH(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $NH-CO-N((C_1 \sim C_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $N(C_1 \sim C_6)$ -アルキル- $CO-NH_2$ 、 $N(C_1 \sim C_6)$ -アルキル- $CO-NH(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $N(C_1 \sim C_6)$ -アルキル- $CO-N((C_1 \sim C_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $NH-SO_2-(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $N(C_1 \sim C_6)$ -アルキル- $SO_2-(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 CO_2H 、 $CO_2(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 CHO 、 $CO(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $O-CO(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $CO-NH_2$ 、 $CO-NH(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $CO-N((C_1 \sim C_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $O-CO-NH(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $O-CO-N((C_1 \sim C_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $S-(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $SO(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $SO_2-(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $SOOH$ 、 SO_2OH 、 SO_2NH_2 、 $SO_2NH(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $SO_2N((C_1 \sim C_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $C(=N)-NH$ 、 $NHC(=N)-NH_2$ 、 $-N=C=O$ 、 $-S-CN$ を表し、ここで、上記のアルキル鎖は、以下の置換基 OH 、 CN 、 $(C_3 \sim C_6)$ -シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ、 CO_2H 、 $CO_2(C_1 \sim C_6)$ -アルキルまたは $-NH_2$ のうち少なくとも1個で置換されていてもよく、

R^5 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -ハロアルキル、 $CO-(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $SO-(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $SO_2-(C_1 \sim C_6)$ -アルキルであり、

L^1 は、アミド窒素に接続している結合または分岐鎖もしくは直鎖の任意選択的に置換された $(C_1 \sim C_6)$ -アルキレン基であり、

V は、任意選択的に少なくとも1個の置換基 X^V で置換された3~12員の単環式または二環式の脂肪族またはヘテロ脂肪族残基であり、ただし、単環式または二環式ヘテロ脂肪族残基中に1個または複数の窒素原子が存在する場合、これらの窒素原子の少なくとも1個は、 R^6 で置換されており、

X^V は、互いに独立して、 $=O$ (カルボニル)、ハロゲン、 OH 、 CN 、 SH 、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -ヒドロキシアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -シアノアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ -アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ -アルキニル、 $(C_3 \sim C_6)$ -シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ -アルキレン、 $(C_1 \sim C_6)$ -チオアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -チオハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -ハロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $NH(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $N((C_1 \sim C_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキレン- $NH(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ -アルキレン- $N((C_1 \sim C_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $NH-CHO$ 、 $NH-CO(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $N(C_1 \sim C_6)$ -アルキル- $CO(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $NH-CO-O(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $N(C_1 \sim C_6)$ -アルキル- $CO-O(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $NH-CO-NH_2$ 、 $NH-CO-NH(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $NH-CO-N((C_1 \sim C_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $N(C_1 \sim C_6)$ -アルキル- $CO-NH_2$ 、 $N(C_1 \sim C_6)$ -アルキル- $CO-NH(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $N(C_1 \sim C_6)$ -アルキル- $CO-N((C_1 \sim C_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $NH-SO_2-(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $N(C_1 \sim C_6)$ -アルキル- $SO_2-(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 CO_2H 、 $CO_2(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 CHO 、 $CO(C_1 \sim C_6)$ -アルキル、 $O-CO(C_1 \sim C_6)$ -アル

10

20

30

40

50

キル、 CO-NH_2 、 $\text{CO-NH(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{CO-N((C}_1\sim\text{C}_6)$
 -アルキル)_2 、 $\text{O-CO-NH(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{O-CO-N((C}_1\sim\text{C}_6)$
 -アルキル)_2 、 $\text{S-(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{SO(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル、
 $\text{SO}_2\text{-(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル、 SOOH 、 SO_2OH 、 SO_2NH_2 、 SO_2NH
 $\text{(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{SO}_2\text{N((C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル) $_2$ 、 C(=N)-N
 H 、 NHC(=N)-NH_2 、 -N=C=O 、 -S-CN を表し、ここで、上記のアルキ
 ル鎖は、以下の置換基 OH 、 CN 、 $\text{(C}_3\sim\text{C}_6)$ - シクロアルキル、 $\text{(C}_1\sim\text{C}_6)$ -
 アルコキシ、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキルまたは -NH_2 のうちの少なく
 とも 1 個の置換基で置換されていてもよく、

R^6 は、水素、 $\text{(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{(C}_1\sim\text{C}_6)$ - ハロアルキル、 $\text{CO-(C}_1\sim\text{C}_6)$
 -アルキル 、 $\text{SO(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{SO}_2\text{(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アル
 キルであり、

L^2 は、アミド窒素に接続している結合または分岐鎖もしくは直鎖の任意選択的に置換
 された $\text{(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキレン基であり、

W は、任意選択的に少なくとも 1 個の置換基 Z で置換されたフェニルまたは少なくとも
 1 個の酸素、硫黄もしくは窒素原子を含有する 5 員もしくは 6 員のヘテロアリアルであり

Z は、互いに独立して、ハロゲン、 OH 、 CN 、 SH 、 $\text{(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{(C}_2\sim\text{C}_6)$
 -アルケニル 、 $\text{(C}_2\sim\text{C}_6)$ - アルキニル、 $\text{(C}_3\sim\text{C}_6)$ - シクロアル
 キル、 $\text{(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルコキシ、 $\text{(C}_1\sim\text{C}_6)$ - チオアルキル、 $\text{(C}_1\sim\text{C}_6)$ -
 ハロアルキル $\text{(C}_1\sim\text{C}_6)$ - チオハロアルキル、 $\text{(C}_1\sim\text{C}_6)$ - ハロアルコキシ、 -
 NH_2 、 $\text{NH(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{N((C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル) $_2$ 、 N-ピロ
 リジニル 、 N-ピペリジニル 、 N-モルホリニル 、 NH-CHO 、 $\text{NH-CO(C}_1\sim\text{C}_6)$
 -アルキル 、 $\text{N(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル - $\text{CO(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル、 NH-
 $\text{CO}_2\text{(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{N(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル - $\text{CO}_2\text{(C}_1\sim\text{C}_6)$
 -アルキル 、 NH-CO-NH_2 、 $\text{NH-CO-NH(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル、 NH-
 $\text{CO-N((C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル) $_2$ 、 $\text{N(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル - CO-NH_2
 $\text{、N(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル - $\text{CO-NH(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{N(C}_1\sim\text{C}_6)$
 $\text{-アルキル - CO-N((C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル) $_2$ 、 $\text{NH-SO}_2\text{-(C}_1\sim\text{C}_6)$
 -アルキル 、 $\text{N(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル - $\text{SO}_2\text{-(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル、 CO
 $\text{、CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル、 CHO 、 $\text{CO(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル、 O-
 $\text{CO(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル、 CO-NH_2 、 $\text{CO-NH(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル、
 $\text{CO-N((C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル) $_2$ 、 $\text{O-CO-NH(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル、
 $\text{O-CO-N((C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル) $_2$ 、 $\text{S-(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{SO(C}_1\sim\text{C}_6)$
 -アルキル 、 $\text{SO}_2\text{-(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル、 SO_2H 、 SO_2OH 、
 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NH(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{SO}_2\text{N((C}_1\sim\text{C}_6)$ - アル
 キル) $_2$ 、 C(=N)-NH 、 NHC(=N)-NH_2 、 -N=C=O 、 -S-CN を表
 し、ここで、上記のアルキル鎖は、以下の置換基 OH 、 CN 、 $\text{(C}_3\sim\text{C}_6)$ - シクロア
 ルキル、 $\text{(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルコキシ、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{(C}_1\sim\text{C}_6)$ - アルキルまた
 は -NH_2 のうちの少なくとも 1 個で置換されていてもよい]。

2. G が、任意選択的に少なくとも 1 個の置換基 Y で置換されたフェニル、ピリジル、ピ
 リミジル、フリル、チオフェニル、オキサゾリル、チアゾリルを表すか、または以下の基
 $\text{G1}\sim\text{G45}$

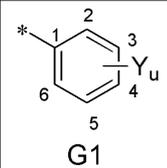
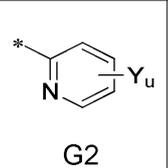
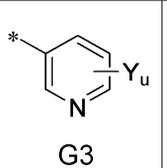
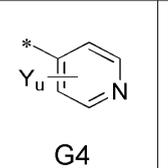
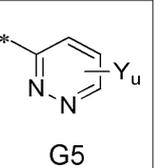
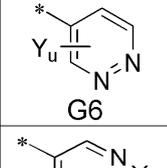
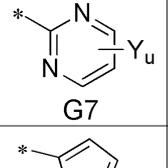
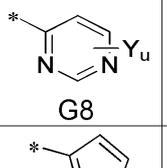
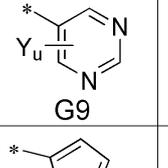
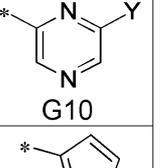
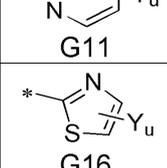
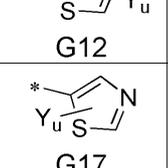
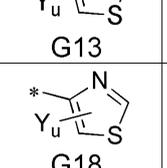
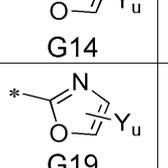
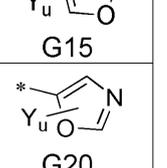
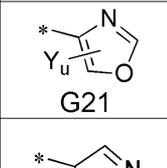
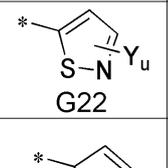
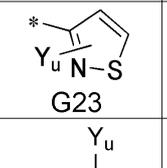
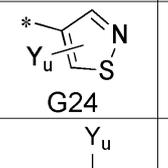
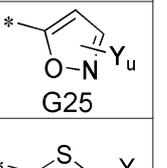
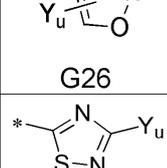
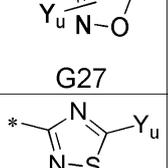
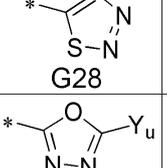
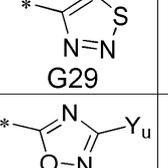
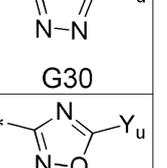
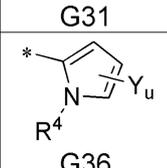
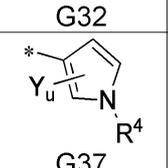
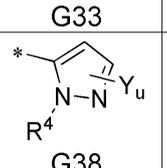
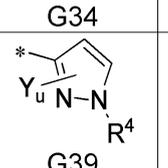
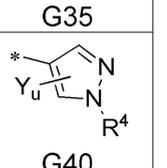
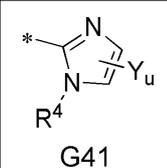
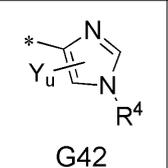
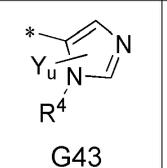
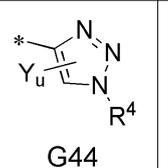
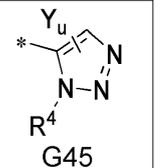
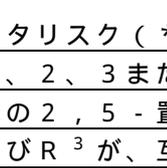
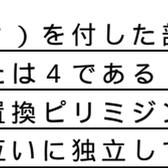
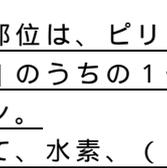
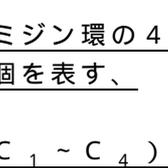
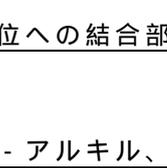
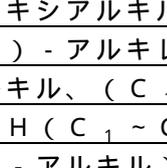
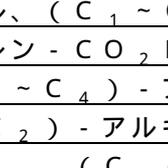
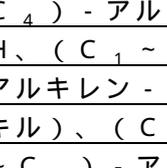
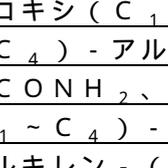
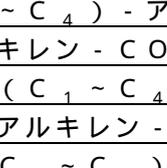
10

20

30

40

【表 18】

 G1	 G2	 G3	 G4	 G5
 G6	 G7	 G8	 G9	 G10
 G11	 G12	 G13	 G14	 G15
 G16	 G17	 G18	 G19	 G20
 G21	 G22	 G23	 G24	 G25
 G26	 G27	 G28	 G29	 G30
 G31	 G32	 G33	 G34	 G35
 G36	 G37	 G38	 G39	 G40
 G41	 G42	 G43	 G44	 G45

10

20

30

[式中、アスタリスク (*) を付した部位は、ピリミジン環の 4 位への結合部位を示し、
u は、0、1、2、3 または 4 である] のうちの 1 個を表す、
上記 1 に記載の 2, 5 - 置換ピリミジン。

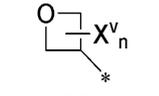
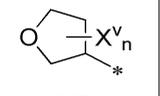
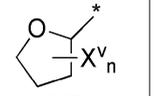
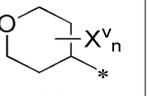
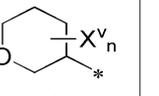
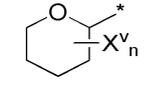
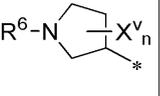
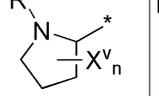
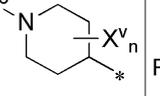
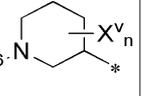
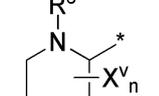
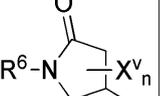
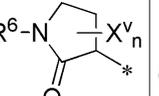
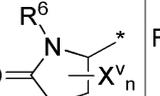
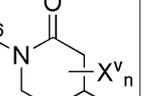
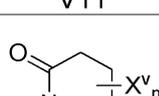
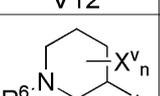
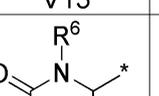
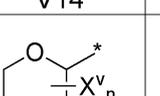
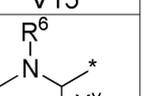
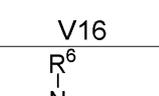
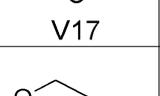
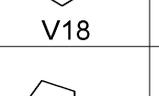
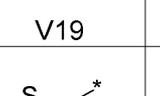
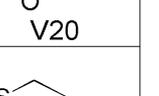
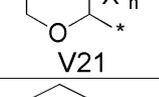
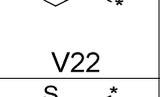
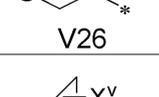
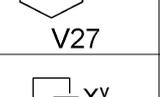
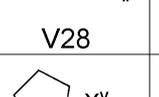
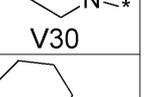
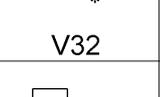
3. R² および R³ が、互いに独立して、水素、(C₁ ~ C₄) - アルキル、(C₁ ~ C₄) - ヒドロキシアルキル、(C₁ ~ C₄) - アルコキシ (C₁ ~ C₄) - アルキレン、(C₁ ~ C₄) - アルキレン - CO₂H、(C₁ ~ C₄) - アルキレン - CO₂ (C₁ ~ C₄) - アルキル、(C₁ ~ C₄) - アルキレン - CONH₂、(C₁ ~ C₄) - アルキレン - CONH (C₁ ~ C₂) - アルキル)、(C₁ ~ C₄) - アルキレン - CON ((C₁ ~ C₂) - アルキル)₂、(C₁ ~ C₄) - アルキレン - (C₃ ~ C₆) - シクロアルキル、(C₁ ~ C₄) - ヒドロキシアルキル - (C₃ ~ C₆) - シクロアルキレン、基 L¹ V、基 L² W を表し、

40

L¹ は、結合、または分岐鎖もしくは直鎖の任意選択的に置換された (C₁ ~ C₄) - アルキレン基であり、

V は、以下の基 V 1 ~ V 4 0

【表 19】

 V1	 V2	 V3	 V4	 V5
 V6	 V7	 V8	 V9	 V10
 V11	 V12	 V13	 V14	 V15
 V16	 V17	 V18	 V19	 V20
 V21	 V22	 V23	 V24	 V25
 V26	 V27	 V28	 V29	 V30
 V31	 V32	 V33	 V34	 V35
 V36	 V37	 V38	 V39	 V40

10

20

30

のうちの 1 個であり、

L^2 は、結合、または分岐鎖もしくは直鎖の任意選択的に置換された $(C_1 \sim C_4)$ - アルキレンであり、

W は、任意選択的に少なくとも 1 個の置換基 Z で置換されたフェニル、ピリジル、ピリミジル、フリルを表す、

上記 1 または上記 2 に記載の 2, 5 - 置換ピリミジン。

4. R^2 および R^3 が、互いに独立して、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ - ヒドロキシアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルコキシ $(C_1 \sim C_4)$ - アルキレン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキレン - CO_2H 、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキレン - $CO_2(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキレン - $CONH_2$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキレン - $CONH(C_1 \sim C_2)$ - アルキル)、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキレン - $CON((C_1 \sim C_2)$ - アルキル) $_2$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキレン - $(C_3 \sim C_6)$ - シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ - ヒドロキシアルキル - $(C_3 \sim C_6)$ - シクロアルキレン、基 $L^1 V$ を表し、

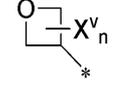
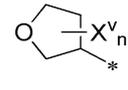
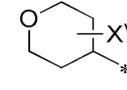
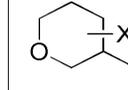
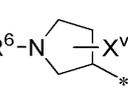
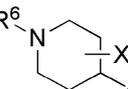
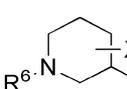
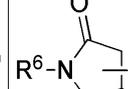
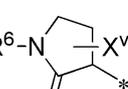
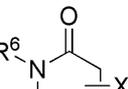
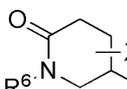
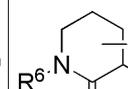
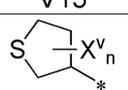
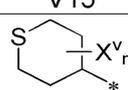
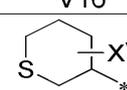
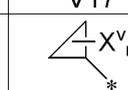
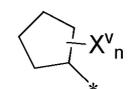
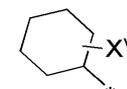
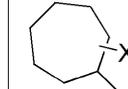
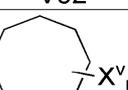
40

L^1 は、結合またはメチレンもしくはエチレンであり、

V は、以下の基 V1、V2、V4、V5、V7、V9、V10、V12、V13、V15 ~ V17、V23、V25、V26、V31 ~ V36、V38

50

【表 20】

 V1	 V2	 V4	 V5
 V7	 V9	 V10	 V12
 V13	 V15	 V16	 V17
 V23	 V25	 V26	 V31
 V32	 V33	 V34	 V35
 V36	 V38		

10

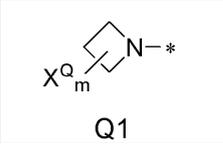
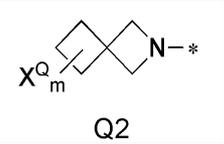
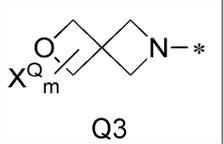
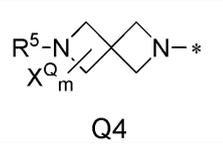
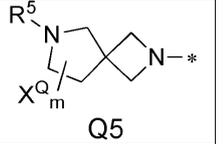
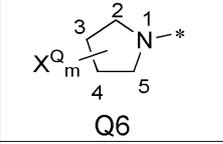
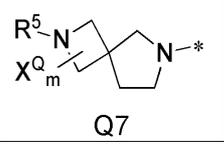
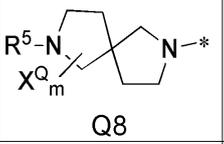
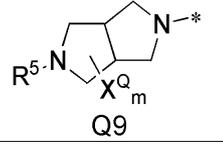
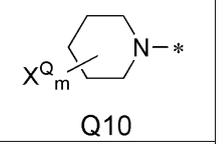
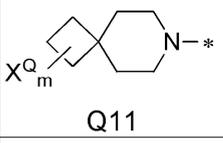
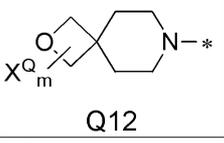
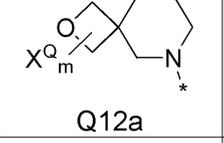
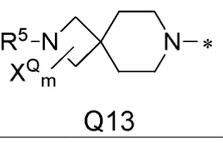
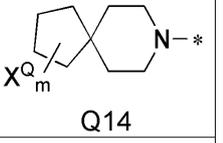
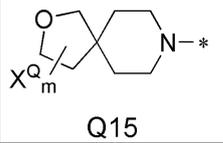
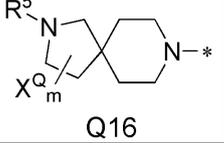
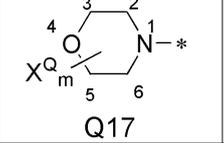
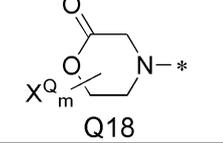
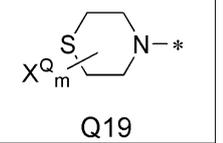
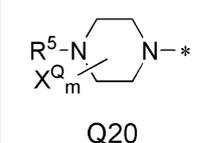
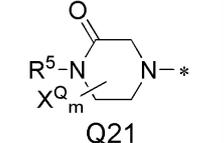
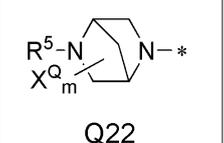
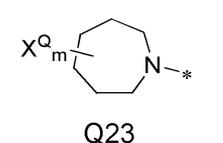
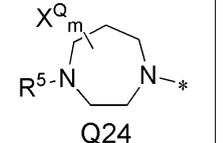
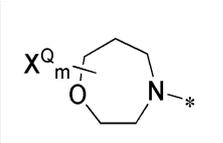
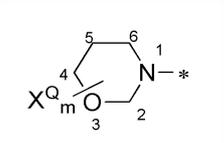
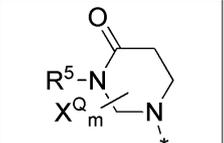
20

のうちの 1 個である、

上記 1 または上記 2 に記載の 2, 5 - 置換ピリミジン。

5 . R² および R³ が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、基 Q 1 ~ Q 2 7

【表 2 1】

				
Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
				
Q6	Q7	Q8	Q9	Q10
				
Q11	Q12	Q12a	Q13	Q14
				
Q15	Q16	Q17	Q18	Q19
				
Q20	Q21	Q22	Q23	Q24
				
Q25	Q26	Q27		

10

20

から選択される、任意選択的に少なくとも1個の置換基 X^Q で置換された3~12員の単環式または二環式ヘテロ脂肪族残基Qを形成する、上記1または上記2に記載の2,5-置換ピリミジン。

6. R^1 が、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、シクロプロピル、 CF_3 、 $CONH_2$ 、 $SOCH_3$ または SO_2CH_3 を表す、上記1~5のいずれか一つに記載の2,5-置換ピリミジン。

30

7. R^1 が、メチルまたはシクロプロピルを表す、上記1~5のいずれか一つに記載の2,5-置換ピリミジン。

8. R^1 が、 $SOCH_3$ または SO_2CH_3 を表す、上記1~5のいずれか一つに記載の2,5-置換ピリミジン。

9. R^1 が、ヒドロキシエチルまたは2-ヒドロキシプロパン-2-イルを表す、上記1~5のいずれか一つに記載の2,5-置換ピリミジン。

10. A、BおよびCがそれぞれ、CHを表す、上記1~9のいずれか一つに記載の2,5-置換ピリミジン。

40

11. Gが、任意選択的に少なくとも1個の置換基Yで置換された基G1、G2、G3、G4、G5、G12、G13、G16またはG17を表し、最も好ましくは、Gが、上記2に定義されるG1、G2、G3、G4またはG5を表し、

Yが、互いに独立して、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 $N((C_1 \sim C_4)\text{-アルキル})_2$ 、 $CONH_2$ 、 $(C_1 \sim C_4)\text{-アルキル}$ 、 $(C_1 \sim C_4)\text{-アルコキシ}$ 、 $(C_3 \sim C_6)\text{-シクロアルキル}$ である、

上記2~10のいずれか一つに記載の2,5-置換ピリミジン。

12. 上記1~11のいずれか一つに記載の少なくとも1種の化合物を含有する医薬。

13. 以下：関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、痛風、変形性関節症、乾癬、

50

アトピー性皮膚炎、扁平苔癬、ぶどう膜炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、ならびに胆嚢および胆管の、偽ポリープおよび若年性ポリープの急性および慢性炎症、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、慢性前立腺炎、間質性膀胱炎、良性前立腺肥大症、COPD、慢性気管支炎、喘息、肺線維症、アレルギー性および非アレルギー性鼻炎、閉塞性睡眠時無呼吸、嚢胞性線維症、慢性副鼻腔炎、気腫、咳嗽、胞隔炎、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫、気管支拡張症、肺炎、肝線維症、全身性硬化症、強皮症、がん、血液がん、B細胞性リンパ腫、T細胞性リンパ腫、慢性リンパ性および慢性骨髄性白血病、急性リンパ性および急性骨髄性白血病、ならびに神経膠腫、2型糖尿病、メタボリック症候群、肥満/脂肪過多症、脂肪肝疾患（非アルコール誘発性）、および心血管疾患、特に、動脈硬化症、肺動脈性肺高血圧症、統合失調症、うつ病、双極性うつ病または躁うつ病、認知症、記憶喪失、全般性不安障害、パーキンソン病、多発性硬化症、アルツハイマー病、脳卒中、筋萎縮性側索硬化症から選択される状態または疾患を治療するための医薬として使用するための、提示した形態、またはそれらの酸もしくは塩基の形態、または生理学的に認容性の塩の形態、またはそれらの溶媒和物の形態にあり、任意選択的に、それらのラセミ体、それらの純粋な立体異性体、特にエナンチオマーもしくはジアステレオマーの形態、または任意の混合比の立体異性体、特にエナンチオマーもしくはジアステレオマーの混合物の形態にある、上記1～11のいずれか一つに記載の2,5-置換ピリミジン。

14. PDE4酵素の阻害によって治療することができる状態または疾患が、以下の群：関節、皮膚および眼の炎症性疾患、胃腸の疾患および病訴、内部器官の炎症性疾患、増殖性疾患、粘液産生の上昇を伴う呼吸器または肺疾患、気道の炎症および/または閉塞、線維性スペクトルの疾患、がん、代謝性疾患、精神障害、ならびに末梢または中枢神経系の疾患から選択される、上記12に記載の医薬として使用するための化合物。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	11/08	(2006.01)	A 6 1 P	11/08	
A 6 1 P	11/14	(2006.01)	A 6 1 P	11/14	
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/06	(2006.01)	A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	1 0 1
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
			A 6 1 P	37/08	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

- (72)発明者 ヤーコブ・フロリアン
ドイツ連邦共和国、5 2 0 6 6 アーヘン、オッペンホッフアレー、1 4 アー
- (72)発明者 コーネッツキ・インゴ
ドイツ連邦共和国、5 2 0 7 8 アーヘン、リングストラッセ、1 3 9
- (72)発明者 クラーン・トピウス
ドイツ連邦共和国、6 3 7 3 9 アシャッフエンブルク、ルートヴィヒストラッセ、2
- (72)発明者 ヘスリンガー・クリスティアン
ドイツ連邦共和国、9 4 1 6 7 テッテンヴァイス、アホルンヴェーク、7

審査官 神谷 昌克

- (56)参考文献 特表2017-520602(JP,A)
特開2000-198734(JP,A)
特表2009-523779(JP,A)
国際公開第2001/027105(WO,A1)
特開2001-233875(JP,A)
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008年, Vol.18, p.4237-4241

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
A61K
CAplus/REGISTRY(STN)