

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4834441号  
(P4834441)

(45) 発行日 平成23年12月14日(2011.12.14)

(24) 登録日 平成23年9月30日(2011.9.30)

(51) Int. Cl. F I  
**C O 7 D 239/42 (2006.01)** C O 7 D 239/42 C S P Z  
**C O 7 D 401/12 (2006.01)** C O 7 D 401/12  
**A 6 1 K 31/506 (2006.01)** A 6 1 K 31/506  
**C O 7 D 401/14 (2006.01)** C O 7 D 401/14  
**A 6 1 K 31/5377 (2006.01)** A 6 1 K 31/5377

請求項の数 8 (全 59 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-96388 (P2006-96388)  
 (22) 出願日 平成18年3月31日(2006.3.31)  
 (65) 公開番号 特開2006-306861 (P2006-306861A)  
 (43) 公開日 平成18年11月9日(2006.11.9)  
 審査請求日 平成19年3月19日(2007.3.19)  
 (31) 優先権主張番号 特願2005-101994 (P2005-101994)  
 (32) 優先日 平成17年3月31日(2005.3.31)  
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000177634  
 参天製薬株式会社  
 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番1  
 9号  
 (74) 代理人 100083149  
 弁理士 日比 紀彦  
 (74) 代理人 100060874  
 弁理士 岸本 瑛之助  
 (74) 代理人 100079038  
 弁理士 渡邊 彰  
 (74) 代理人 100069338  
 弁理士 清末 康子  
 (72) 発明者 田島 久嗣  
 奈良県生駒市高山町8916-16 参天  
 製薬株式会社内

最終頁に続く

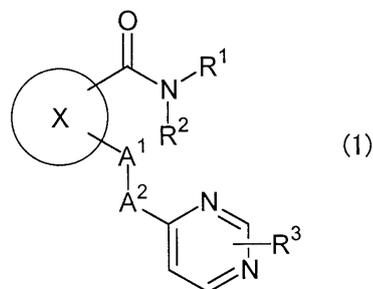
(54) 【発明の名称】 ピリミジニルアルキルチオ基を有する新規環式化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

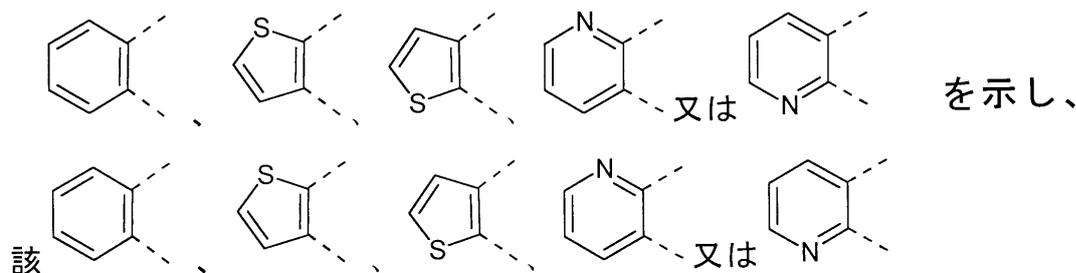
下記一般式(1)で表される化合物又はその塩。

【化1】



[式中、環 X は

## 【化2】



10

はハロゲン原子及びアルキル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；  
 $R^1$ と $R^2$ は同一又は異なって水素原子、アルキル基、アリール基又は芳香族複素環基を示し；

$R^1$ 又は $R^2$ がアルキル基の場合、該アルキル基はアリール基、ハロゲノアリール基、アルコキシアリール基及びアルキルアリール基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

$R^1$ 又は $R^2$ がアリール基の場合、該アリール基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アルキル基、ハロゲノアルキル基、アリール基、ハロゲノアリール基、アルコキシアリール基及びアルキルアリール基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

20

$R^1$ と $R^2$ が一緒になって非芳香族複素環を形成してもよく；

$R^3$ は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、アリール基、アミノ基、アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、アリールアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルスルフィニル基又は非芳香族複素環基を示し；

$R^3$ がアルキルアミノ基又はアルキルカルボニルアミノ基の場合、そのアルキル部分はヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基、アミノ基、アルキルアミノ基及び非芳香族複素環基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

$R^3$ がシクロアルキルアミノ基の場合、そのシクロアルキル部分はヒドロキシ基及びアルコキシ基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

30

$R^3$ が非芳香族複素環基の場合、その環はアルキル基、ヒドロキシアルキル基及びアルコキシアルキル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

$A^1$ は硫黄原子、スルフィニル基又はスルホニル基を示し；

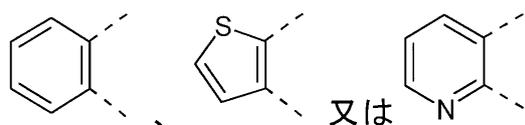
$A^2$ はアルキレン基を示す。]

## 【請求項2】

一般式(1)において、

環Xが

## 【化3】



40

を示し；

$R^1$ がアリール基又は芳香族複素環基を示し；

$R^1$ がアリール基の場合、該アリール基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アルキル基、ハロゲノアルキル基及びアリール基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

$R^2$ が水素原子を示し；

50

R<sup>3</sup>が水素原子、アミノ基、アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、アリーールアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリーールチオ基、アルキルスルフィニル基又は非芳香族複素環基を示し；

R<sup>3</sup>がアルキルアミノ基の場合、そのアルキル部分はヒドロキシ基、アルコキシ基、アリーール基及び非芳香族複素環基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R<sup>3</sup>がシクロアルキルアミノ基の場合、そのシクロアルキル部分はヒドロキシ基及びアルコキシ基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R<sup>3</sup>が非芳香族複素環基の場合、その環はアルキル基、ヒドロキシアルキル基及びアルコキシアルキル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

A<sup>1</sup>が硫黄原子を示し；

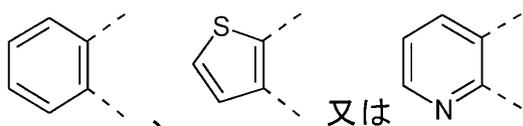
A<sup>2</sup>がアルキレン基を示す請求項1記載の化合物又はその塩。

【請求項3】

一般式(1)において、

環Xが

【化4】



を示し；

R<sup>1</sup>がアリーール基又は芳香族複素環基を示し；

R<sup>1</sup>がアリーール基の場合、該アリーール基はハロゲン原子、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アルキル基及びハロゲノアルキル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R<sup>2</sup>が水素原子を示し；

R<sup>3</sup>が水素原子、アミノ基、アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アルキルチオ基又は非芳香族複素環基を示し；

R<sup>3</sup>がアルキルアミノ基の場合、そのアルキル部分はヒドロキシ基、アルコキシ基、アリーール基及び非芳香族複素環基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R<sup>3</sup>がシクロアルキルアミノ基の場合、そのシクロアルキル部分は1又は複数のヒドロキシ基を置換基として有してもよく；

R<sup>3</sup>が非芳香族複素環基の場合、その環はアルキル基及びヒドロキシアルキル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

A<sup>1</sup>が硫黄原子を示し；

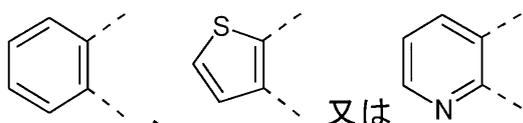
A<sup>2</sup>がアルキレン基を示す請求項1又は2記載の化合物又はその塩。

【請求項4】

一般式(1)において、

環Xが

【化5】



を示し；

R<sup>1</sup>がフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-トリフルオロメトキシフェニル基、4-n-プロピルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、4-tert-ブチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、5-クロロ-2,4-ジメトキシフェニル基、3,5-ジメチルフェニル基、インダン-5-イル基、1H-インダゾール-6-イ

10

20

30

40

50

ル基、キノリン-6-イル又はイソキノリン-3-イル基を示し；

R<sup>2</sup>が水素原子を示し；

R<sup>3</sup>が水素原子、アミノ基、メチルアミノ基、n-ブチルアミノ基、ジメチルアミノ基、2-ヒドロキシエチルアミノ基、2-エトキシエチルアミノ基、1-フェニルエチルアミノ基、2-モルホリノエチルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ基、アセチルアミノ基、ジアセチルアミノ基、メチルチオ基、モルホリノ基、ピペラジニル基、4-メチルピペラジニル基又は4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジニル基を示し；

A<sup>1</sup>が硫黄原子を示し；

A<sup>2</sup>がメチレン基を示す請求項1～3記載の化合物又はその塩。

10

【請求項5】

・ 2 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (3, 5 - ジメチルフェニル)ピリジン - 3 - カルボキサミド、

・ 2 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (4 - クロロフェニル)ピリジン - 3 - カルボキサミド、

・ 2 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (4 - トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン - 3 - カルボキサミド、

・ 2 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (3 - イソプロピルフェニル)ピリジン - 3 - カルボキサミド、

・ 2 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (キノリン - 6 - イル)ピリジン - 3 - カルボキサミド、

20

・ 2 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (イソキノリン - 3 - イル)ピリジン - 3 - カルボキサミド、

・ 2 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (3, 5 - ジメチルフェニル)ベンザミド、

・ 2 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (4 - クロロフェニル)ベンザミド、

・ 3 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (3, 5 - ジメチルフェニル)チオフエン - 2 - カルボキサミド、

・ N - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 2 - (ピリミジン - 4 - イルメチルチオ)ピリジン - 3 - カルボキサミド、

30

・ N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (ピリミジン - 4 - イルメチルチオ)ピリジン - 3 - カルボキサミド、

・ N - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 2 - (2 - メチルチオピリミジン - 4 - イルメチルチオ)ピリジン - 3 - カルボキサミド、

・ N - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 2 - (2 - メチルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ)ピリジン - 3 - カルボキサミド、

・ 2 - (2 - ジメチルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (3, 5 - ジメチルフェニル)ピリジン - 3 - カルボキサミド、

・ 2 - (2 - アセチルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (3, 5 - ジメチルフェニル)ピリジン - 3 - カルボキサミド、

40

・ 2 - (2 - アセチルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (4 - クロロフェニル)ピリジン - 3 - カルボキサミド、

・ 2 - (2 - アセチルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (4 - トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン - 3 - カルボキサミド、

・ 2 - (2 - アセチルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (インダン - 5 - イル)ピリジン - 3 - カルボキサミド、

・ 2 - (2 - ジアセチルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (3, 5 - ジメチルフェニル)ピリジン - 3 - カルボキサミド、

・ 2 - (2 - シクロプロピルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (3, 5 -

50

ジメチルフェニル)ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ・ N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 - モルホリノピリミジン - 4 - イルメチルチオ )  
 )ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ・ 2 - ( 2 - モルホリノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) - N - ( 4 - トリフルオロメ  
 トキシフェニル )ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ・ N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 2 - ( 2 - モルホリノピリミジン - 4 - イルメチ  
 ルチオ )ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ・ N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 - シクロプロピルアミノピリミジン - 4 - イル  
 メチルチオ )ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ・ 2 - ( 2 - シクロプロピルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) - N - ( 4 - トリ  
 フルオロメトキシフェニル )ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ・ 2 - ( 2 - シクロプロピルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) - N - ( 3 - トリ  
 フルオロメチルフェニル )ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ・ 2 - ( 2 - n - ブチルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) - N - ( 3 , 5 - ジメ  
 チルフェニル )ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ・ 2 - [ 2 - ( 4 - アセチルピペラジン - 1 - イル )ピリミジン - 4 - イルメチルチオ ]  
 - N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル )ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ・ N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 2 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル )アミノピリ  
 ミジン - 4 - イルメチルチオ ]ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ・ 2 - [ 2 - ( 2 - エトキシエチル )アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ] - N - ( 20  
 4 - トリフルオロメトキシフェニル )ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ・ N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( ピリミジン - 4 - イルメチルチオ )ピリジン - 3  
 - カルボキサミド、  
 ・ N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 2 - [ 2 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル )ピペ  
 ラジン - 1 - イル )ピリミジン - 4 - イルメチルチオ ]ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ・ N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 2 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル )  
 ピリミジン - 4 - イルメチルチオ ]ピリジン - 3 - カルボキサミド、及び  
 ・ 2 - [ 2 - ( ピペラジン - 1 - イル )ピリミジン - 4 - イルメチルチオ ] - N - ( 3 -  
 トリフルオロフェニル )ピリジン - 3 - カルボキサミド  
 から選択される化合物又はその塩。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか1記載の化合物又はその塩を含有する医薬組成物。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 5 のいずれか1記載の化合物又はその塩を含有する血管新生が関与する疾患の  
 治療剤。

【請求項 8】

血管新生が関与する疾患が、癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児  
 網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬又は粥  
 状動脈硬化である請求項 7 記載の治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は医薬として有用なピリミジニルアルキルチオ基を有する新規環式化合物又はそ  
 の塩に関する。それらの化合物は血管新生が関与する疾患の治療剤、特に癌、関節リウマ  
 チ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜  
 血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の治療剤として有用である。

【背景技術】

【0002】

血管新生とは既存の血管から新しい血管ネットワークが形成される現象であり、おもに  
 細小血管で観察される。血管新生は本来生理的な現象であり、胎生期の血管形成にとって

10

20

30

40

50

必須であるが、成人では通常、子宮内膜、卵胞等の限られた部位や創傷治癒の過程等の限られた時期にしか観察されない。ところが、癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の疾患において病的な血管新生が観察され、それらの疾患の病態進展と密接に関係している。血管新生はその促進因子と抑制因子のバランスにより調節されており、それらのバランスが崩れることにより血管新生が発生すると考えられている（非特許文献1、非特許文献2参照）。

【0003】

血管内皮細胞増殖因子（以下、『VEGF』とする）は、血管内皮細胞表面に存在する受容体（Flt-1、KDR/Flk-1等）に特異的に作用して、血管内皮細胞の増殖、遊走、管腔形成による毛細血管ネットワークの構築を促進する因子であり、血管新生の発生において非常に重要な役割を担っている。そのため、このVEGFを阻害して、血管新生の発生を制御することにより、血管新生が関与する疾患を治療する試みが数多く報告されている。このような治療に用いる薬物として、例えば、インドリン-2-オン誘導体（特許文献1参照）、フタラジン誘導体（特許文献2参照）、キナゾリン誘導体（特許文献3参照）、アントラニル酸アミド誘導体（特許文献4参照）、2-アミノニコチン酸誘導体（特許文献5参照）、4-ピリジニルアルキルチオ誘導体（特許文献6参照）等を挙げることができる。

【0004】

しかし、これらの特許文献には、ピリミジニルアルキルチオ基を有する環式化合物に関する記載はなされていない。

【0005】

一方、ピリミジニルアルキルチオ基を有する環式化合物が、特許文献7に報告されている。特許文献7は、HIV阻害活性を有するピリミジン誘導体に関するものであるが、その特許文献には膨大な組み合わせの化学構造が開示されているだけで、本発明に係るピリミジニルアルキルチオ基を有する環式化合物の具体的な開示は一切なされていない。

【非特許文献1】Molecular Medicine vol.35 臨時増刊号 「症候・病態の分子メカニズム」、中山書店、73-74（1998）

【非特許文献2】蛋白質 核酸 酵素 増刊 「最先端創薬」、共立出版、1182-1187（2000）

【特許文献1】国際公開WO98/50356号パンフレット

【特許文献2】国際公開WO98/35958号パンフレット

【特許文献3】国際公開WO97/30035号パンフレット

【特許文献4】国際公開W000/27819号パンフレット

【特許文献5】国際公開W001/55114号パンフレット

【特許文献6】国際公開W004/078723号パンフレット

【特許文献7】国際公開W003/016306号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

ピリミジニルアルキルチオ基を有する新規環式化合物の合成研究及びそれらの化合物の薬理作用を見出すことは非常に興味深い課題である。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者等はピリミジニルアルキルチオ基を有する環式化合物の合成研究を行い、数多くの新規化合物を創製することに成功した。

【0008】

さらに、それらの化合物の薬理作用を種々研究したところ、それらの化合物は血管新生阻害作用を有し、血管新生が関与する疾患の治療剤、特に癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の治療剤として有用であることを見出し、本発明

10

20

30

40

50

を完成させた。

【発明の効果】

【0009】

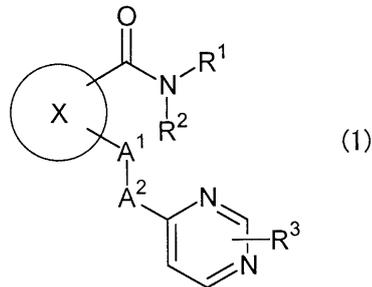
本発明は医薬として有用なピリミジニルアルキルチオ基を有する新規環式化合物又はその塩を提供する。本発明に係る新規環式化合物は、優れた血管新生阻害作用を有し、血管新生が関与する疾患、例えば、癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の治療剤として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

本発明は一般式(1)で表される化合物又はその塩（以下、特記なき限り『本発明化合物』とする）及び本発明化合物を含有する医薬組成物に関する。本発明化合物の医薬用途をより詳しく説明すると、本発明化合物を有効成分とする血管新生が関与する疾患の治療剤に関するものであり、例えば、癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の治療剤に関するものである。

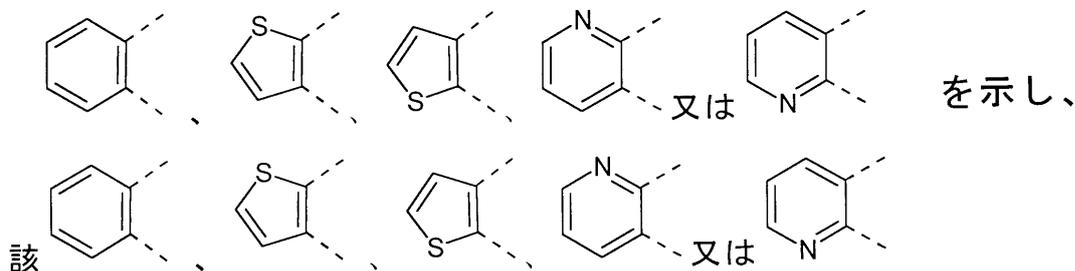
【化1】



【0011】

[式中、環 X は

【化2】



【0012】

はハロゲン原子及びアルキル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；  
R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は同一又は異なって水素原子、アルキル基、アリール基又は芳香族複素環基を示し；

R<sup>1</sup>又はR<sup>2</sup>がアルキル基の場合、該アルキル基はアリール基、ハロゲノアリール基、アルコキシアリール基及びアルキルアリール基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R<sup>1</sup>又はR<sup>2</sup>がアリール基の場合、該アリール基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アルキル基、ハロゲノアルキル基、アリール基、ハロゲノアリール基、アルコキシアリール基及びアルキルアリール基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一緒になって非芳香族複素環を形成してもよく；

R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリーロキシ基、アルキル基、アリール基、アミノ基、アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、アリールアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルスルフィニル基又は非芳香族複素環基を示し；

R<sup>3</sup>がアルキルアミノ基又はアルキルカルボニルアミノ基の場合、そのアルキル部分はヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基、アミノ基、アルキルアミノ基及び非芳香族複素環基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

R<sup>3</sup>がシクロアルキルアミノ基の場合、そのシクロアルキル部分はヒドロキシ基及びアルコキシ基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

10

R<sup>3</sup>が非芳香族複素環基の場合、その環はアルキル基、ヒドロキシアルキル基及びアルコキシアルキル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；

A<sup>1</sup>は硫黄原子、スルフィニル基又はスルホニル基を示し；

A<sup>2</sup>はアルキレン基を示す。以下、同じ。]

【0013】

特許請求の範囲及び明細書中で使用される各原子又は基は、特許請求の範囲及び明細書全体を通して下記の意味を有するものとする。

【0014】

『ハロゲン原子』とはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素を示す。

【0015】

20

『アルキル』とは炭素原子数1～6個の、直鎖又は分枝のアルキルを示す。具体例としてメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル等が挙げられる。

【0016】

『シクロアルキル』とは炭素原子数3～8個のシクロアルキルを示す。具体例としてシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

【0017】

『アリール』とは炭素原子数6～14個の、単環式芳香族炭化水素又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族炭化水素を示す。また、それら単環式芳香族炭化水素又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族炭化水素とシクロアルカン環の縮合により形成される縮合多環式炭化水素も本願発明の『アリール』に含まれる。単環式芳香族炭化水素の具体例としてフェニルが、縮合多環式芳香族炭化水素の具体例としてナフチル、アントリル、フェナントリル等が、縮合多環式炭化水素の具体例としてインダニル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロアントリル等が挙げられる。

30

【0018】

『芳香族複素環』とは1又は複数のヘテロ原子（窒素原子、酸素原子、硫黄原子）を環内に有する単環式芳香族複素環又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族複素環を示す。

【0019】

40

単環式芳香族複素環の具体例として、ピロール、フラン、チオフェン、ピリジン等の環内に1個のヘテロ原子を有する芳香族複素環；イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール等のアゾール系芳香族複素環；ピラジン、ピリミジン等の環内に2個の窒素原子を有する芳香族複素環等が、2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族複素環の具体例として、インドール、イソインドール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、キノリン、イソキノリン、チアントレン、フェノキサチン、フェナントロリン等の縮合芳香族複素環等が挙げられる。

【0020】

『非芳香族複素環』とは1又は複数のヘテロ原子（窒素原子、酸素原子、硫黄原子）を環内に有する単環式非芳香族複素環又は2環式若しくは3環式の縮合多環式非芳香族複素

50

環を示す。

【 0 0 2 1 】

単環式非芳香族複素環の具体例として、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、ホモピペラジン等の環内に1個のヘテロ原子を有する飽和非芳香族複素環；イミダゾリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、ピラゾリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ホモピペリジン、ホモモルホリン等の環内に2個のヘテロ原子を有する飽和非芳香族複素環；ピロリン、ジヒドロフラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロピラン、ピラン等の環内に1個のヘテロ原子を有する不飽和非芳香族複素環；イミダゾリン、オキサゾリン、チアゾリン、ピラゾリン等の2個のヘテロ原子を有する不飽和非芳香族複素環等が、2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族複素環の具体例として、クロマン、インドリン、イソインドリン、キサントリン等が挙げられる。

10

【 0 0 2 2 】

『アルコキシ』とは炭素原子数1～6個の、直鎖又は分枝のアルコキシを示す。具体例としてメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、*n*-ヘキシルオキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、イソペントキシ等が挙げられる。

【 0 0 2 3 】

『アリールオキシ』とは炭素原子数6～14個の、単環式芳香族炭化水素オキシ又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族炭化水素オキシを示す。単環式芳香族炭化水素オキシの具体例としてフェノキシが、縮合多環式芳香族炭化水素オキシの具体例としてナフチルオキシ、アントリルオキシ、フェナントリルオキシ等が挙げられる。

20

【 0 0 2 4 】

『アルキルアミノ』とは炭素原子数1～6個のモノアルキルアミノ又は炭素原子数2～12個のジアルキルアミノを示す。モノアルキルアミノの具体例としてメチルアミノ、エチルアミノ、ヘキシルアミノ等が、ジアルキルアミノの具体例としてエチルメチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジヘキシルアミノ等が挙げられる。

【 0 0 2 5 】

『シクロアルキルアミノ』とは炭素原子数3～22個のモノシクロアルキルアミノ又は炭素原子数6～16個のジシクロアルキルアミノを示す。モノシクロアルキルアミノの具体例としてシクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノアミノ、シクロヘキシルアミノ、シクロプロピルフェニルアミノ等が、ジシクロアルキルアミノの具体例としてジシクロプロピルアミノ、ジシクロブチルアミノ、ジシクロペンチルアミノ、ジシクロヘキシルアミノ、ジシクロヘプチルアミノ、ジシクロオクチルアミノ等が挙げられる。

30

【 0 0 2 6 】

『アリールアミノ』とは炭素原子数6～20個のモノアリールアミノ又は炭素原子数12～28個のジアリールアミノを示す。モノアリールアミノの具体例としてフェニルアミノ、ナフチルアミノ、エチルフェニルアミノ等が、ジアリールアミノの具体例としてジフェニルアミノ、ジアントリルアミノ等が挙げられる。

【 0 0 2 7 】

『アルキルカルボニルアミノ』とは炭素原子数2～7個のモノアルキルカルボニルアミノ又は炭素原子数4～14個のジアルキルカルボニルアミノを示す。モノアルキルカルボニルアミノの具体例としてメチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、ヘキシルカルボニルアミノ等が、ジアルキルカルボニルアミノの具体例としてエチルメチルカルボニルアミノ、ジメチルカルボニルアミノ、ジエチルカルボニルアミノ、ジヘキシルカルボニルアミノ等が挙げられる。

40

【 0 0 2 8 】

『アリールカルボニルアミノ』とは炭素原子数7～21個のモノアリールカルボニルアミノ又は炭素原子数14～30個のジアリールカルボニルアミノを示す。モノアリールカルボニルアミノの具体例としてフェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ、

50

エチルフェニルカルボニルアミノ、フェニルカルボニルアミノ等が、ジアリールアミノの具体例としてジフェニルカルボニルアミノ、ジアントリルカルボニルアミノ等が挙げられる。

【0029】

『アルキルチオ』とは炭素原子数1～6個の、直鎖又は分枝のアルキルチオを示す。具体例としてメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、n-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ、イソプロピルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、イソペンチルチオ等が挙げられる。

【0030】

『アリールチオ』とは炭素原子数6～14個の、単環式芳香族炭化水素チオ又は2環式若しくは3環式の縮合多環式芳香族炭化水素チオを示す。単環式芳香族炭化水素チオの具体例としてフェニルチオが、縮合多環式芳香族炭化水素チオの具体例としてナフチルチオ、アントリルチオ、フェナントリルチオ等が挙げられる。

10

【0031】

『アルキルスルフィニル』とは炭素原子数1～6個の、直鎖又は分枝のアルキルスルフィニルを示す。具体例としてメチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n-プロピルスルフィニル、n-ブチルスルフィニル、n-ペンチルスルフィニル、n-ヘキシルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、sec-ブチルスルフィニル、tert-ブチルスルフィニル、イソペンチルスルフィニル等が挙げられる。

【0032】

『アルキレン』とは炭素原子数1～6個の、直鎖又は分枝のアルキレンを示す。具体例としてメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、プロピレン、2-メチルトリメチレン等が挙げられる。

20

【0033】

『ハロゲノアルコキシ』とは、同一又は異なる1又は複数のハロゲン原子を置換基として有するアルコキシを示す。

【0034】

『ハロゲノアルキル』とは、同一又は異なる1又は複数のハロゲン原子を置換基として有するアルキルを示す。

30

【0035】

『ハロゲノアリール』とは、同一又は異なる1又は複数のハロゲン原子を置換基として有するアリールを示す。

【0036】

『アルコキシアリール』とは、同一又は異なる1又は複数のアルコキシを置換基として有するアリールを示す。

【0037】

『アルキルアリール』とは、同一又は異なる1又は複数のアルキルを置換基として有するアリールを示す。

【0038】

本発明化合物が遊離の、ヒドロキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、アリールアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基又はメルカプト基を置換基として有する場合、それらの置換基は保護基で保護されていてもよい。また、芳香族複素環基又は非芳香族複素環が遊離の窒素原子を有する場合も、該窒素原子は保護基で保護されていてもよい。

40

【0039】

『遊離のヒドロキシ基の保護基』とは、メチル基、メトキシメチル基、ベンジル基、4-メトキシフェニルメチル基、アリル基等の置換若しくは無置換アルキル基、又は無置換アルケニル基；3-プロモテトラヒドロピラニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基等の置換若しくは無置換非芳香族複素環基；アセチル基、トリフルオロア

50

セチル基、ベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基等の置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、又は置換若しくは無置換アリールカルボニル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基、p-ニトロフェニルオキシカルボニル基等の置換若しくは無置換アルキルオキシカルボニル基、無置換アルケニルオキシカルボニル基、又は置換若しくは無置換アリールオキシカルボニル基；トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基；等の遊離のヒドロキシ基の保護基として汎用されるものを示す。

10

## 【0040】

『遊離のアミノ基、遊離のアルキルアミノ基、遊離のシクロアルキルアミノ基、遊離のアリールアミノ基、遊離のアルキルカルボニルアミノ基、遊離のアリールカルボニルアミノ基遊離の窒素原子を有する芳香族複素環基又は遊離の窒素原子を有する非芳香族複素環基の保護基』とは、アリル基等の無置換アルケニル基；ホルミル基等のヒドロカルボニル基；アセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基、ピコリノイル基等の置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、置換若しくは無置換アリールカルボニル基、又は無置換芳香族複素環カルボニル基；メトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジフェニルメトキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、m-ニトロフェノキシカルボニル基等の置換若しくは無置換アルキルオキシカルボニル、又は置換若しくは無置換アリールオキシカルボニル基；メチルスルホニル基、ベンジルスルホニル基、フェニルスルホニル基、4-クロロフェニルスルホニル基、トリルスルホニル基、2,4,6-トリメチルフェニルスルホニル基等の置換若しくは無置換アルキルスルホニル基、又は置換若しくは無置換アリールスルホニル基；等の遊離のアミノ基、遊離のアルキルアミノ基、遊離のシクロアルキルアミノ基、遊離のアリールアミノ基、遊離のアルキルカルボニルアミノ基、遊離のアリールカルボニルアミノ基、遊離の窒素原子を有する芳香族複素環基又は遊離の窒素原子を有する非芳香族複素環基の保護基として汎用されるものを示す。

20

30

## 【0041】

『遊離のメルカプト基の保護基』とは、メチル基、メトキシメチル基、ベンジル基、4-メトキシフェニルメチル基、アリル基等の置換若しくは無置換アルキル基、又は無置換アルケニル基；3-プロモテトラヒドロピラニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基等の置換若しくは無置換非芳香族複素環基；アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基等の置換若しくは無置換アルキルカルボニル基、又は置換若しくは無置換アリールカルボニル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基、p-ニトロフェニルオキシカルボニル基等の置換若しくは無置換アルキルオキシカルボニル基、無置換アルケニルオキシカルボニル基、又は置換若しくは無置換アリールオキシカルボニル基；等の遊離のメルカプト基の保護基として汎用されるものを示す。

40

## 【0042】

前記の置換アルキル基、置換非芳香族複素環基、置換アルキルカルボニル基、置換アリールカルボニル基、置換アルキルオキシカルボニル基、置換アリールオキシカルボニル基、置換シリル基、置換アルキルスルホニル基又は置換アリールスルホニル基は、それぞれ、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、アリール基、ハロゲノアリール基、アルコシアリール基及びニトロ基から選択される1又は複数の基で置換された、アルキル基、

50

非芳香族複素環基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、シリル基、アルキルスルホニル基又はアリールスルホニル基を示す。

## 【0043】

本発明でいう『複数の基』は、それぞれの基が同一でも異なってもよく、また、好ましくは2又は3の基を、より好ましくは2の基を示す。

## 【0044】

また、本発明でいう『基』には、水素原子及びハロゲン原子も含まれる。

## 【0045】

本発明化合物における『塩』とは、医薬として許容される塩であれば、特に制限はなく、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、グルコン酸、グルコヘプト酸、グルクロン酸、テレフタル酸、メタンスルホン酸、乳酸、馬尿酸、1,2-エタンジスルホン酸、イセチオン酸、ラクトピオン酸、オレイン酸、パモ酸、ポリガラクトロン酸、ステアリン酸、タンニン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、硫酸ラウリルエステル、硫酸メチル、ナフタレンスルホン酸、スルホサリチル酸等の有機酸との塩、臭化メチル、ヨウ化メチル等との四級アンモニウム塩、臭素イオン、塩素イオン、ヨウ素イオン等のハロゲンイオンとの塩、リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、鉄、亜鉛等との金属塩、アンモニアとの塩、トリエチレンジアミン、2-アミノエタノール、2,2-イミノビス(エタノール)、1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-2-D-ソルビトール、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール、プロカイン、N,N-ビス(フェニルメチル)-1,2-エタンジアミン等の有機アミンとの塩等が挙げられる。

## 【0046】

本発明化合物に幾何異性体又は光学異性体が存在する場合は、それらの異性体も本発明の範囲に含まれる。

## 【0047】

また、本発明化合物は水和物又は溶媒和物の形態をとっていてもよい。

## 【0048】

さらに、本発明化合物にプロトン互変異性が存在する場合には、それらの互変異性体も本発明の範囲に含まれる。

## 【0049】

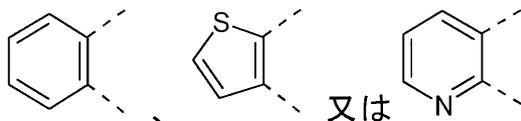
(a) 本発明化合物における好ましい例として、一般式(1)で示される化合物において、各基が下記に示す基である化合物又はその塩が挙げられる。

## 【0050】

一般式(1)において、

(a1) 環Xが

## 【化3】



## 【0051】

を示し；及び/又は

(a2) R<sup>1</sup>がアリール基又は芳香族複素環基を示し；及び/又は

(a3) R<sup>1</sup>がアリール基の場合、該アリール基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、アルキル基、ハロゲノアルキル基及びアリール基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；及び/又は

10

20

30

40

50

(a 4)  $R^2$ が水素原子を示し；及び／又は

(a 5)  $R^3$ が水素原子、アミノ基、アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、アリー  
ルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリー  
ルチオ基、アルキルスルフィニル基又は非芳香族複素環基を示し；及び／又は

(a 6)  $R^3$ がアルキルアミノ基の場合、そのアルキル部分はヒドロキシ基、アルコキシ  
基、アリール基及び非芳香族複素環基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；  
及び／又は

(a 7)  $R^3$ がシクロアルキルアミノ基の場合、そのシクロアルキル部分はヒドロキシ基及  
びアルコキシ基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；及び／又は

(a 8)  $R^3$ が非芳香族複素環基の場合、その環はアルキル基、ヒドロキシアルキル基及び  
アルコキシアルキル基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；及び／又は

(a 9)  $A^1$ が硫黄原子を示し；及び／又は

(a 10)  $A^2$ がアルキレン基を示す。

【0052】

すなわち、一般式(1)で示される化合物において、上記(a 1)、(a 2)、(a 3)  
、(a 4)、(a 5)、(a 6)、(a 7)、(a 8)、(a 9)及び(a 10)から選  
択される1又は2以上の各組み合わせからなる化合物又はその塩。

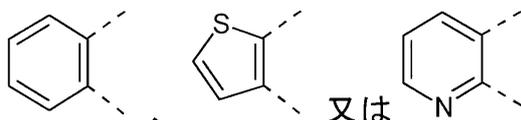
【0053】

(b) 本発明化合物におけるより好ましい例として、一般式(1)で示される化合物におい  
て、各基が下記に示す基である化合物又はその塩が挙げられる。

【0054】

(b 1) 環 X が

【化 4】



【0055】

を示し；及び／又は

(b 2)  $R^1$ がアリール基又は芳香族複素環基を示し；及び／又は

(b 3)  $R^1$ がアリール基の場合、該アリール基はハロゲン原子、アルコキシ基、ハロゲ  
ノアルコキシ基、アルキル基及びハロゲノアルキル基から選択される1又は複数の置換基  
を有してもよく；及び／又は

(b 4)  $R^2$ が水素原子を示し；及び／又は

(b 5)  $R^3$ が水素原子、アミノ基、アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、アル  
キルカルボニルアミノ基、アルキルチオ基又は非芳香族複素環基を示し；及び／又は

(b 6)  $R^3$ がアルキルアミノ基の場合、そのアルキル部分はヒドロキシ基、アルコキシ  
基、アリール基及び非芳香族複素環基から選択される1又は複数の置換基を有してもよく  
；及び／又は

(b 7)  $R^3$ がシクロアルキルアミノ基の場合、そのシクロアルキル部分は1又は複数の  
ヒドロキシ基を置換基として有してもよく；及び／又は

(b 8)  $R^3$ が非芳香族複素環基の場合、その環はアルキル基及びヒドロキシアルキル基  
から選択される1又は複数の置換基を有してもよく；及び／又は

(b 9)  $A^1$ が硫黄原子を示し；及び／又は

(b 10)  $A^2$ がアルキレン基を示す。

【0056】

すなわち、一般式(1)で示される化合物において、上記(b 1)、(b 2)、(b 3)  
、(b 4)、(b 5)、(b 6)、(b 7)、(b 8)、(b 9)及び(b 10)から選  
択される1又は2以上の各組み合わせからなる化合物又はその塩。

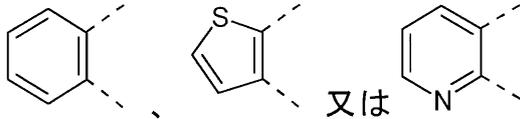
## 【0057】

(c) 本発明化合物における特に好ましい例として、一般式(1)で示される化合物において、各基が下記に示す基である化合物又はその塩が挙げられる。

## 【0058】

(c1) 環 X が

## 【化5】



10

## 【0059】

を示し；及び/又は

(c2)  $R^1$ がフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-トリフルオロメトキシフェニル基、4-n-プロピルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、4-tert-ブチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、5-クロロ-2,4-ジメトキシフェニル基、3,5-ジメチルフェニル基、インダン-5-イル基、1H-インダゾール-6-イル基、キノリン-6-イル又はイソキノリン-3 イル基を示し；及び/又は

(c3)  $R^2$ が水素原子を示し；及び/又は

(c4)  $R^3$ が水素原子、アミノ基、メチルアミノ基、n-ブチルアミノ基、ジメチルアミノ基、2-ヒドロキシエチルアミノ基、2-エトキシエチルアミノ基、1-フェニルエチルアミノ基、2-モルホリノエチルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ基、アセチルアミノ基、ジアセチルアミノ基、メチルチオ基、モルホリノ基、ピペラジニル基、4-メチルピペラジニル基又は4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジニル基を示し；及び/又は

20

(c5)  $A^1$ が硫黄原子を示し；及び/又は

(c6)  $A^2$ がメチレン基を示す。

## 【0060】

すなわち、一般式(1)で示される化合物において、上記(c1)、(c2)、(c3)、(c4)、(c5)及び(c6)から選択される1又は2以上の各組み合わせからなる化合物又はその塩。

30

## 【0061】

(d) 本発明化合物における特に好ましい具体例として、下記の化合物又はその塩が挙げられる。

## 【0062】

・ 2-(2-アミノピリミジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

・ 2-(2-アミノピリミジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

・ 2-(2-アミノピリミジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

40

・ 2-(2-アミノピリミジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-イソプロピルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド、

・ 2-(2-アミノピリミジン-4-イルメチルチオ)-N-(キノリン-6-イル)ピリジン-3-カルボキサミド、

・ 2-(2-アミノピリミジン-4-イルメチルチオ)-N-(イソキノリン-3-イル)ピリジン-3-カルボキサミド、

・ 2-(2-アミノピリミジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ベンザミド、

・ 2-(2-アミノピリミジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)ベ

50

ンザミド、

- ・ 3 - ( 2 - アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) - N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) チオフェン - 2 - カルボキサミド、
- ・ N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 2 - ( ピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( ピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 2 - ( 2 - メチルチオピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 2 - ( 2 - メチルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ 2 - ( 2 - ジメチルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) - N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ 2 - ( 2 - アセチルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) - N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ 2 - ( 2 - アセチルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) - N - ( 4 - クロロフェニル ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ 2 - ( 2 - アセチルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) - N - ( 4 - トリフルオロメトキシフェニル ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ 2 - ( 2 - アセチルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) - N - ( インダン - 5 - イル ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ 2 - ( 2 - ジアセチルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) - N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ 2 - ( 2 - シクロプロピルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) - N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 - モルホリノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ 2 - ( 2 - モルホリノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) - N - ( 4 - トリフルオロメトキシフェニル ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 2 - ( 2 - モルホリノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 - シクロプロピルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ 2 - ( 2 - シクロプロピルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) - N - ( 4 - トリフルオロメトキシフェニル ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ 2 - ( 2 - シクロプロピルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) - N - ( 3 - トリフルオロメチルフェニル ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ 2 - ( 2 - n - ブチルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) - N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ 2 - [ 2 - ( 4 - アセチルピペラジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イルメチルチオ ] - N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 2 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ 2 - [ 2 - ( 2 - エトキシエチル ) アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ] - N - ( 4 - トリフルオロメトキシフェニル ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( ピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 2 - [ 2 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イルメチルチオ ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- ・ N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 2 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル )

ピリミジン - 4 - イルメチルチオ ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、及び  
 ・ 2 - [ 2 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イルメチルチオ ] - N - ( 3 -  
 トリフルオロフェニル ) ピリジン - 3 - カルボキサミド。

【 0 0 6 3 】

本発明化合物は、以下の方法により製造することができる。尚、個々の具体的な製造方法については、後述の実施例 [ 製造例の項 ] で詳細に説明する。また、下記の合成経路中で使用されている H a 1 はハロゲン原子を示す。

【 0 0 6 4 】

本発明化合物の主合成経路は、以下に示す二つの経路 ( 合成経路 A , B ) に大別することができ、置換基の種類に応じて、適宜その方法を選択することができる。

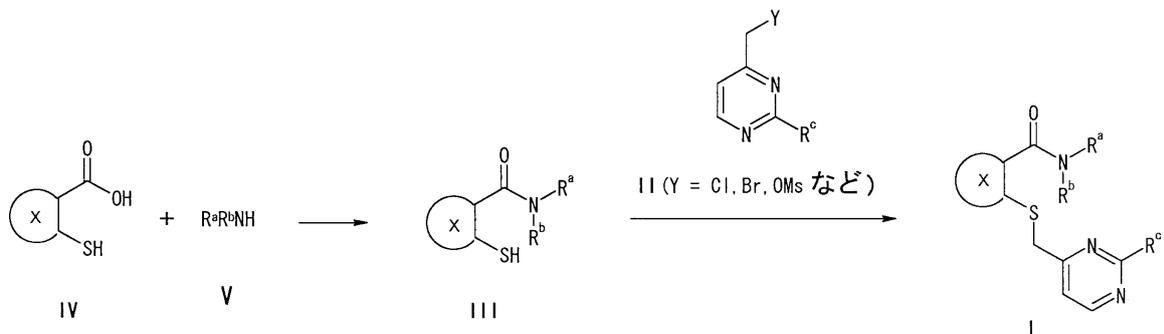
【 0 0 6 5 】

本発明化合物 ( I ) は、合成経路 A に従い製造することができる。すなわち、化合物 ( I V ) と一級又は二級のアミン ( V ) を N , N - ジメチルホルムアミド ( 以下 D M F と略す ) 等の有機溶媒中、O - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロフォスフェート ( 以下 H A T U と略す ) 等の縮合剤、及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 以下 D I E A と略す ) 等の塩基存在下、室温から 5 0 ° で、1 時間から 2 4 時間反応させることで化合物 ( I I I ) を得ることが出来る。続いて化合物 ( I I I ) と化合物 ( I I ) を D M F 等の有機溶媒中、トリエチルアミン ( 以下 T E A と略す ) 等の塩基存在下、室温から 5 0 ° で、1 時間から 2 4 時間反応させることで本発明化合物 ( I ) を得ることができる。

【 0 0 6 6 】

合成経路 A

【 化 6 】



【 0 0 6 7 】

本発明化合物 ( I ) は、合成経路 B に従い製造することもできる。すなわち、化合物 ( I I ) と化合物 ( I V ) を D M F 等の有機溶媒中、T E A 等の塩基存在下、室温から 5 0 ° で、1 時間から 2 4 時間反応させることで化合物 ( V I ) を得た後、化合物 ( V I ) と一級又は二級のアミン ( V ) を D M F 等の有機溶媒中、H A T U 等の縮合剤、及び D I E A 等の塩基存在下、室温から 5 0 ° で、1 時間から 2 4 時間反応させることにより本発明化合物 ( I ) が得られる。

【 0 0 6 8 】

合成経路 B

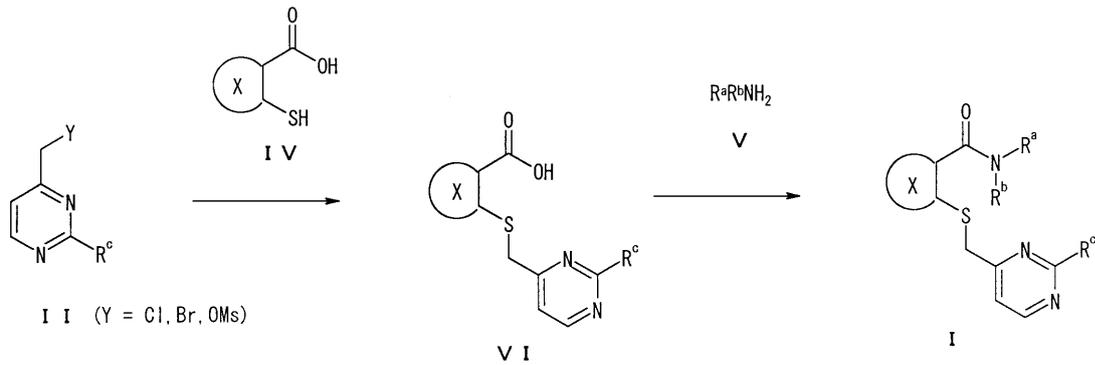
10

20

30

40

## 【化7】



10

## 【0069】

主合成経路で得られた本発明化合物 (I) は、さらに以下に示す方法で  $\text{R}^c$  基の変換ができる。

## 【0070】

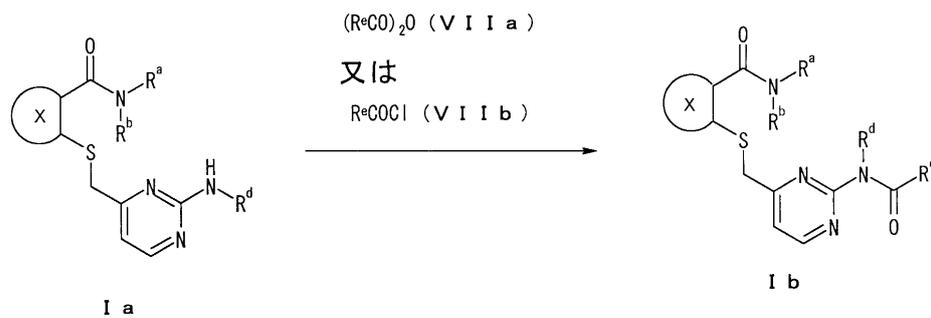
$\text{R}^c$  基がアミノ ( $-\text{NHR}^d$ ) 基の本発明化合物 (Ia) は合成経路 C に従いアミノ ( $-\text{NHR}^d$ ) 基上に  $\text{R}^e\text{CO}$  基の導入ができる。すなわち、前述の方法で得られる化合物 (Ia) と無水酢酸や塩化アセチルなどのアシル化剤 (VIIa、VIIb) を DMF 等の有機溶媒中又は無溶媒で、ピリジン等の塩基存在下、室温から 50 で、1 時間から 24 時間

20

## 【0071】

合成経路 C

## 【化8】



30

## 【0072】

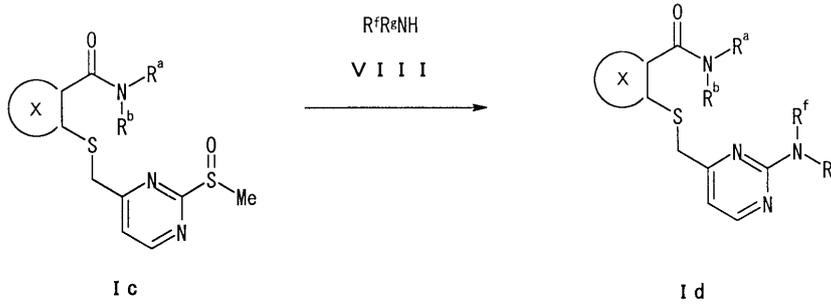
一方  $\text{R}^c$  基がメチルスルフィニル ( $-\text{S}(=\text{O})\text{Me}$ ) 基の本発明化合物 (Ic) は合成経路 D に従いメチルスルフィニル基のアミノ ( $-\text{NR}^f\text{R}^g$ ) 基への変換ができる。すなわち、前述の方法で得られる化合物 (Ic) と一級又は二級アミン (VIII) を DMF 等の有機溶媒中又は無溶媒で、室温から 100 で、1 時間から 12 時間反応させることで本発明化合物 (Id) を得ることができる。

40

## 【0073】

合成経路 D

## 【化9】



10

## 【0074】

主合成経路で用いる化合物(II)は以下に示す合成経路E、F又はGで調製できる。

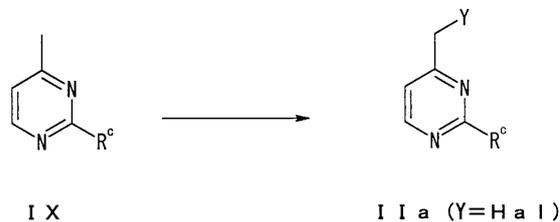
## 【0075】

化合物(IIa)は、合成経路Eに従い製造することができる。すなわち、化合物(X)をベンゼン等の有機溶媒中、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル等のラジカル開始剤及びN-プロモコハク酸イミド等のハロゲン化剤存在下、加熱還流下で1時間から12時間反応させることで、化合物(IIa)を得ることができる。

## 【0076】

合成経路E

## 【化10】



20

## 【0077】

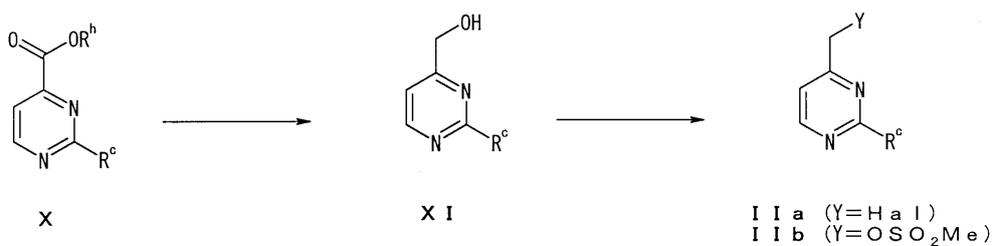
また化合物(IIa, b)は、化合物(X)をメタノール等の有機溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤でアルコール体(XI)とした後、塩化チオニルなどのハロゲン化剤を用いて塩化メチレン等の有機溶媒中、0 から50 で、1時間から24時間反応させることでハロゲン体(IIa)とするか、塩化メタンスルホニルとTEA等の塩基によってメタンスルホニルエーテル体(IIb)として得ることができる。

30

## 【0078】

合成経路F

## 【化11】



40

## 【0079】

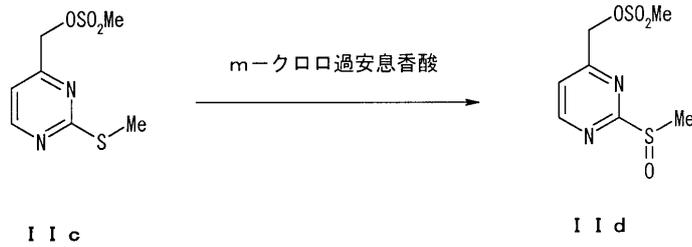
R<sup>c</sup>基がメチルスルフィニル(-S(=O)Me)基の原料化合物(IId)は合成経路Gに示した方法で調整することができる。すなわち合成経路Fで調製した化合物(IIc、R<sup>c</sup>: -SMe)を塩化メチレン等の有機溶媒中、m-クロロ過安息香酸で、0 から50 で、1時間から24時間酸化することで化合物(IId、R<sup>c</sup>: -S(=O)Me)を得ることができる。

50

## 【0080】

合成経路 G

## 【化12】



10

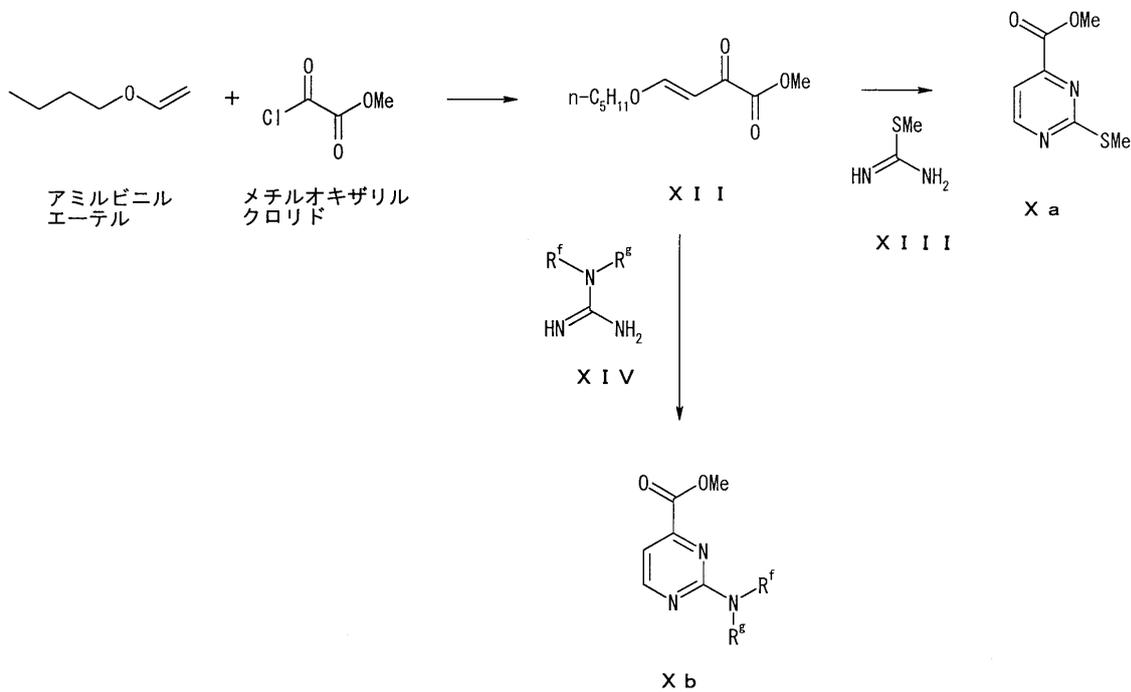
## 【0081】

また化合物(X)は合成経路Hに示すように特開2003-89690「2-置換チオピリジン-4-カルボン酸エステルの製法」に記載の化合物から調整した。すなわちR<sup>o</sup>基がメチルチオ基(-SMe)の化合物(Xa)は化合物(XII)とメチルイソチオウレア(XIII)からプロピオニトリル等の有機溶媒中、加熱還流することで得ることが出来る。一方R<sup>o</sup>基がアミノ基(-NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>)の化合物(Xb)も同様の条件で化合物(XII)と種々のグアニジン(XIV)から得ることができる。

## 【0082】

合成経路 H

## 【化13】



20

30

40

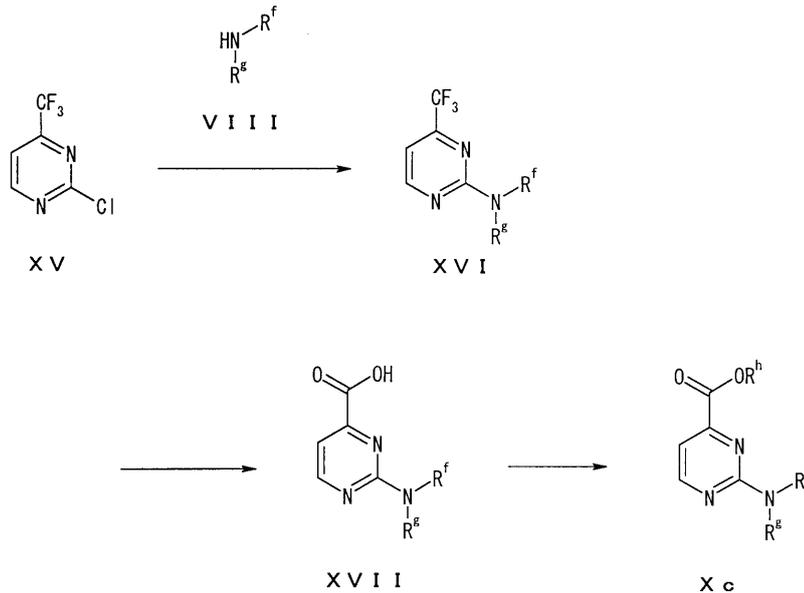
## 【0083】

化合物(Xc)は合成経路Iに示す方法で調製することが出来る。すなわち化合物(XV)と化合物(VIII)をメタノール等の有機溶媒中、室温から80℃で15分から5時間反応させることで化合物(XVI)とした後、水酸化ナトリウムなどの塩基でアルカリ加水分解して得られる中間体(XVII)を重曹などの塩基中、ヨウ化メチルなどのアルキル化剤と室温で1時間から24時間反応させることで得ることが出来る。

## 【0084】

合成経路 I

## 【化14】



10

## 【0085】

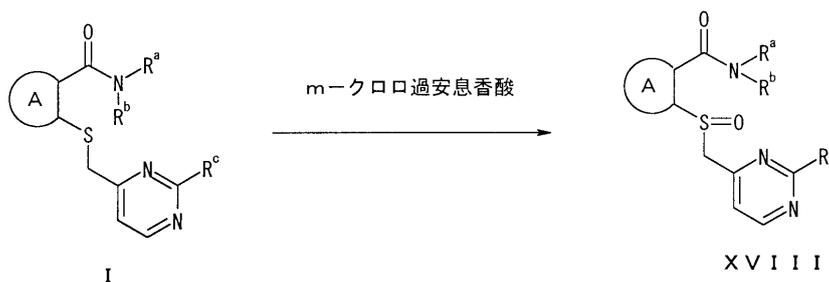
本発明化合物（I）は合成経路Jに従い対応するスルオキシドを有する本発明化合物（XVIIII）に変換することができる。すなわち主合成経路A、B及び合成経路C、Dで調製した本発明化合物（I）をm-クロロ過安息香酸で塩化メチレン等の有機溶媒中、0から50℃で、1時間から24時間酸化することで本発明化合物（XVIIII）を得ることができる。

20

## 【0086】

合成経路J

## 【化15】



30

## 【0087】

前記の合成経路により製造した本発明化合物は、汎用されている技術により、前述した塩、水和物又は溶媒和物の形態とすることもできる。

## 【0088】

本発明化合物の有用性を見出すため、薬物の血管新生阻害効果を評価する方法であるVEGF誘発HUVEC増殖反応評価系（HUVEC：正常ヒトさい帯静脈由来血管内皮細胞）を使用して、本発明化合物の細胞増殖阻害効果試験を実施し、その血管新生阻害効果を評価した。その詳細については、後述の実施例〔薬理試験の項〕で説明するが、本発明化合物は優れた細胞増殖阻害作用を示し、血管新生阻害効果を有することを見出した。

40

## 【0089】

前述したように血管新生は癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、糖尿病黄斑浮腫、尋常性乾癬、粥状動脈硬化等の疾患と深く関係していることが報告されている。したがって、本発明化合物は、血管新生が関与するそれら疾患の治療剤として非常に期待されるものである。

50

## 【0090】

本発明化合物は経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型として、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤、軟膏、点眼剤、眼軟膏等が挙げられ、それらは汎用される技術を使用して製剤化することができる。

## 【0091】

例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤は、乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム等の賦形剤、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコーン樹脂等のコーティング剤、パラオキシ安息香酸エチル、ベンジルアルコール等の安定化剤、甘味料、酸味料、香料等の矯味矯臭剤等を必要に応じて使用して、調製することができる。

10

## 【0092】

また、注射剤、点眼剤等の非経口剤は、塩化ナトリウム、濃グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、塩化カリウム、ソルビトール、マンニトール等の等張化剤、リン酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸、氷酢酸、トロメタモール等の緩衝化剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキシ40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤、クエン酸ナトリウム、エドト酸ナトリウム等の安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベン、塩化ベンゾトニウム、パラオキシ安息香酸エステル、安息香酸ナトリウム、クロロブタノール等の防腐剤等、塩酸、クエン酸、リン酸、氷酢酸、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のpH調整剤、ベンジルアルコール等の無痛化剤等を必要に応じて使用し、調製することができる。

20

## 【0093】

本発明化合物の投与量は、症状、年齢、剤型等により適宜選択して使用することができる。例えば、経口剤では通常1日当たり0.01~1000mg、好ましくは1~100mgを1回又は数回に分けて投与することができる。また、点眼剤は通常0.0001%~10%(w/v)、好ましくは0.01%~5%(w/v)の濃度のものを1回又は数回に分けて投与することができる。

30

## 【0094】

以下に本発明化合物の製造例、製剤例及び薬理試験の結果を示す。尚、これらの例示は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

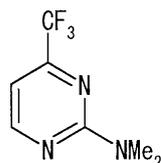
## 【0095】

## [製造例]

## 参考例1

2-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチルピリミジン(参考化合物1-1)

## 【化16】



40

## 【0096】

2-クロロ-4-トリフルオロメチルピリミジン(600μL、5.0mmol)を2.0Mジメチルアミン-メタノール溶液(10mL)に溶解し、封管中60℃で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(50mL)で希釈し、水(50mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記参考化合物640mgを無色油状物

50

質として得た（収率 67%）。

【0097】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

3.22 (s, 6H), 6.72 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.48 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H)

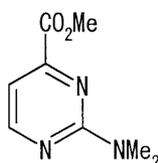
【0098】

参考例 2

2 - ジメチルアミノ - 4 - メトキシカルボニルピリミジン（参考化合物 2 - 1）

【化 17】

10



【0099】

2 - ジメチルアミノ - 4 - トリフルオロメチルピリミジン（320 mg、1.7 mmol、参考化合物 1 - 1）と水酸化ナトリウム（670 mg、17 mmol）をメタノール（5.0 mL）と水（5.0 mL）の混合溶媒に懸濁させ、封管中マイクロウェーブを照射しながら 160 で 2 時間半加熱撹拌した。反応液を酢酸エチル（30 mL）で希釈し、水（30 mL）と飽和重曹水（30 mL）で順次抽出した。抽出した水層は 6 M 塩酸で pH 7 とした後、減圧下濃縮した。残渣を N, N - ジメチルホルムアミド（5.0 mL）に懸濁し、重曹（1.3 g、14 mmol）とヨウ化メチル（0.87 mL、17 mmol）を加え、室温で 23 時間撹拌した。反応液を酢酸エチル（100 mL）で希釈し、飽和重曹水（100 mL）と飽和食塩水（100 mL）で 2 回ずつ順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記参考化合物 28 mg を無色針状晶として得た（収率 9.3%）。

20

【0100】

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

3.24 (s, 6H), 3.95 (d,  $J = 0.6$  Hz, 3H), 7.07 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.49 (dd,  $J = 4.8, 0.6$  Hz, 1H)

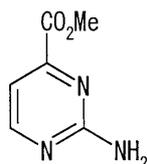
30

【0101】

参考例 3

2 - アミノ - 4 - メトキシカルボニルピリミジン（参考化合物 3 - 1）

【化 18】



40

【0102】

4 - ブトキシ - 2 - オキソ - 3 - プテン酸メチル（37 g、200 mmol、特開 2003 - 89690）とグアニジン塩酸塩（23 g、240 mmol）のプロピオニトリル（50 mL）懸濁液にトリエチルアミン（29 mL、210 mmol）を加え 100 で 4 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。目的物と目的物のブチルエステル体との混合物が 18 g 灰白色固体として得られた（収率 60%）。

50

## 【0103】

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  
3.85 (s, 3H), 6.99 - 7.06 (m, 3H), 8.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H)

## 【0104】

以下、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を用いて、参考化合物3-1の製造方法に準じ、参考化合物3-2~4を得た。

## 【0105】

4-メトキシカルボニル-2-メチルチオピリミジン(参考化合物3-2)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
2.62 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.61 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 4.9 Hz, 1H)

10

## 【0106】

2-メチルアミノ-4-メトキシカルボニルピリミジン(参考化合物3-3)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
2.82 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.04 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.58 (br s, 1H), 8.52 (br s, 1H)

## 【0107】

2-アセチルアミノ-4-メトキシカルボニルピリミジン(参考化合物3-4)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
2.19 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.65 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 10.90 (s, 1H)

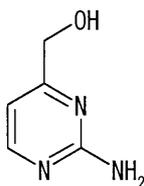
20

## 【0108】

参考例4

2-アミノ-4-ヒドロキシメチルピリミジン(参考化合物4-1)

## 【化19】



30

## 【0109】

2-アミノ-4-メトキシカルボニルピリミジン(3.0 g、20 mmol、参考化合物3-1)をエタノール(150 mL)とジクロロメタン(20 mL)の混合溶媒に懸濁させ、室温にて水素化ホウ素ナトリウム(2.2 g、59 mmol)を加え24時間撹拌した。氷冷下アセトン(20 mL)を徐々に加え、さらに2 M塩酸を泡が出なくなるまで加えた。飽和重曹水を加えpH 8とし、析出した固体をろ去した。ろ液を減圧下濃縮した後、10%メタノール-クロロホルム溶液に懸濁させ、シリカゲル(5.0 g)を用いてろ過した。ろ液を減圧下濃縮した後、析出した固体を酢酸エチルでろ取り、減圧下乾燥し標記参考化合物1.8 gを薄黄色固体として得た(収率73%)。

40

## 【0110】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
4.30 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.65 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 4.9 Hz, 1H)

## 【0111】

以下、参考化合物3-1~4、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を用いて、参考化合物4-1の製造方法に準じ、参考化合物4-2~4を得た。

## 【0112】

50

2 - ジメチルアミノ - 4 - ヒドロキシメチルピリミジン ( 参考化合物 4 - 2 )

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )

3.21 ( s, 6 H ), 3.88 ( s, 1 H ), 4.57 ( s, 2 H ), 6.35 ( d, J = 4.9 Hz, 1 H ), 8.24 ( d, J = 4.9 Hz, 1 H )

【 0 1 1 3 】

2 - アセチルアミノ - 4 - ヒドロキシメチルピリミジン ( 参考化合物 4 - 3 )

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  )

2.17 ( s, 3 H ), 4.48 ( d, J = 5.4 Hz, 2 H ), 5.60 ( t, J = 5.4 Hz, 1 H ), 7.22 ( d, J = 4.9 Hz, 1 H ), 8.61 ( d, J = 4.9 Hz, 1 H ), 10.46 ( s, 1 H )

10

【 0 1 1 4 】

4 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルチオピリミジン ( 参考化合物 4 - 4 )

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )

2.58 ( s, 3 H ), 3.27 ( t, J = 4.9 Hz, 1 H ), 4.70 ( d, J = 4.9 Hz, 2 H ), 6.96 ( d, J = 5.0 Hz, 1 H ), 8.47 ( d, J = 5.0 Hz, 1 H )

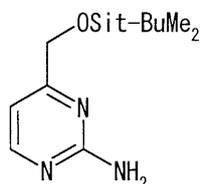
【 0 1 1 5 】

参考例 5

2 - アミノ - 4 - ( tert - ブチルジメチルシリルオキシメチル ) ピリミジン ( 参考化合物 5 - 1 )

20

【 化 2 0 】



【 0 1 1 6 】

2 - アミノ - 4 - ヒドロキシメチルピリミジン ( 750 mg、6.0 mmol、参考化合物 4 - 1 ) と塩化 tert - ブチルジメチルシラン ( 990 mg、6.6 mmol ) を無水 N, N - ジメチルホルムアミド ( 8.0 mL ) に懸濁し、イミダゾール ( 0.90 g、13 mmol ) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル ( 50 mL ) で希釈し、飽和重曹水 ( 50 mL ) で 2 回、飽和食塩水 ( 50 mL ) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、析出した固体を 50 % 酢酸エチル - n - ヘキサン溶液でろ取し、減圧下乾燥し標記参考化合物 1.2 g を白色固体として得た ( 収率 84 % )。

30

【 0 1 1 7 】

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )

0.11 ( s, 6 H ), 0.95 ( s, 9 H ), 4.59 ( s, 2 H ), 5.03 ( s, 2 H ), 6.87 ( d, J = 5.1 Hz, 1 H ), 8.29 ( d, J = 5.1 Hz, 1 H )

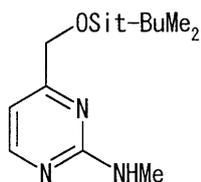
40

【 0 1 1 8 】

参考例 6

4 - tert - ブチルジメチルシリルオキシメチル - 2 - ( メチルアミノ ) ピリミジン ( 参考化合物 6 - 1 )

## 【化 2 1】



## 【0119】

窒素雰囲気下、氷冷下水素化ナトリウム（60%、37 mg、0.92 mmol）の無水テトラヒドロフラン（1.0 mL）懸濁液へ、2-アミノ-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリミジン（200 mg、0.84 mmol、参考化合物5-1）の無水テトラヒドロフラン（4.0 mL）溶液を滴下した。氷冷のまま15分間撹拌した後、ヨウ化メチル（57  $\mu$ L、0.92 mmol）を加え、室温にて2時間撹拌した。反応液を飽和食塩水（30 mL）に注いだ後、酢酸エチル（30 mL）で抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記参考化合物43 mgを無色油状物質として得た（収率20%）。

10

## 【0120】

$^1\text{H-NMR}$ （500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ）

0.11 (s, 6H), 0.95 (s, 9H), 2.99 (d,  $J = 4.9$  Hz, 3H), 4.59 (s, 2H), 5.06 (s, 1H), 6.77 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.29 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H)

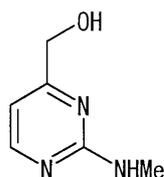
20

## 【0121】

参考例7

4-ヒドロキシメチル-2-メチルアミノピリミジン（参考化合物7-1）

## 【化 2 2】



30

## 【0122】

4-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル-2-メチルアミノピリミジン（40 mg、0.16 mmol、参考化合物6-1）をテトラヒドロフラン（3.0 mL）に溶解し、そこへフッ化テトラブチルアンモニウム・3水和物（55 mg、0.17 mmol）のテトラヒドロフラン（3.0 mL）溶液を加え室温で40分間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、25%メタノール-クロロホルム溶液に懸濁し、シリカゲル（2.0 g）を用いてろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、標記参考化合物とフッ化テトラブチルアンモニウムの混合物60 mgを褐色油状物質として得た。

40

## 【0123】

$^1\text{H-NMR}$ （500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ）

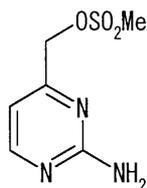
3.01 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 6.50 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H)

## 【0124】

参考例8

2-アミノ-4-メタンスルホニルオキシメチルピリミジン（参考化合物8-1）

## 【化23】



## 【0125】

氷冷下、2-アミノ-4-ヒドロキシメチルピリミジン(170mg、1.3mmol、参考化合物4-1)の無水テトラヒドロフラン(5.0mL)懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(490μL、2.9mmol)と塩化メタンスルホニル(110μL、1.5mmol)を順次加え、室温で7時間撹拌した。反応液を酢酸エチル(300mL)で希釈し、水(300mL)で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、析出した固体を酢酸エチルでろ取した後、減圧下乾燥し標記参考化合物140mgを白色固体として得た(収率53%)。

10

## 【0126】

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

3.30 (s, 3H), 5.06 (s, 2H), 6.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H)

## 【0127】

20

以下、参考化合物4-4、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を用いて、参考化合物8-1の製造方法に準じ、参考化合物8-2を得た。

## 【0128】

4-メタンスルホニルオキシメチル-2-メチルチオピリミジン(参考化合物8-2)

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, CDCl $_3$ )

2.57 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 7.13 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H)

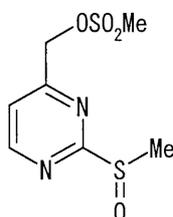
## 【0129】

参考例9

4-メタンスルホニルオキシメチル-2-メチルスルフィニルピリミジン(参考化合物9-1)

30

## 【化24】



## 【0130】

40

氷冷下、4-メタンスルホニルオキシメチル-2-メチルチオピリミジン(2.4g、10mmol、参考化合物8-2)の無水塩化メチレン(30mL)溶液にm-クロロ過安息香酸(75%、2.4g、10mmol)を加え15分間撹拌した。さらに氷冷下、m-クロロ過安息香酸(0.29g、1.3mmol)を加え10分間撹拌した。反応液を酢酸エチル(100mL)で希釈し、飽和重曹水(30mL)で2回洗浄した後、飽和食塩水(30mL)で洗浄した。水層をクロロホルム(100mL)で2回抽出し酢酸エチル層と合わせた後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し標記参考化合物2.2gを無色油状物質として得た(収率88%)。

## 【0131】

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )

50

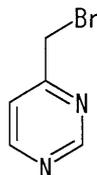
2.97 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 7.62 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 4.9 Hz, 1H)

【0132】

参考例10

4-ブロモメチルピリミジン(参考化合物10-1)

【化25】



10

【0133】

4-メチルピリミジン(0.97 mL, 11 mmol)とN-プロモこはく酸イミド(1.9 g, 11 mmol)の無水ベンゼン(25 mL)溶液に、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル(170 mg, 1.0 mmol)を加え、70 で16時間攪拌した。不溶物をろ去後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標記参考化合物400 mgを黄色油状物として得た(収率21%)。

【0134】

<sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

4.65 (s, 2H), 7.67 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 9.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H)

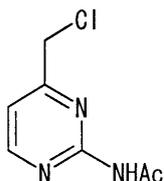
20

【0135】

参考例11

2-アセチルアミノ-4-クロロメチルピリミジン(参考化合物11-1)

【化26】



30

【0136】

室温下、2-アセチルアミノ-4-ヒドロキシメチルピリミジン(290 mg, 1.7 mmol、参考化合物4-3)の無水塩化メチレン(10 mL)懸濁液に、塩化チオニル(0.18 mL, 2.4 mmol)を加え、30分間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後、水(50 mL)と酢酸エチル(100 mL)を加え分配し、さらに水層を酢酸エチル(50 mL)で2回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、標記参考化合物68 mgを黄色固体として得た(収率18%)。

40

【0137】

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

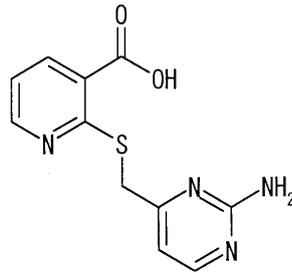
2.19 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 7.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 10.64 (s, 1H)

【0138】

参考例12

2-(2-アミノピリミジン-4-イルメチルチオ)ニコチン酸(参考化合物12-1)

## 【化 27】



## 【0139】

10

2 - アミノ - 4 - メタンスルホニルオキシメチルピリミジン ( 580 mg、2.9 mmol、参考化合物 8 - 1 ) を N, N - ジメチルホルムアミド ( 15 mL ) に懸濁させ、氷冷下 2 - メルカプトニコチン酸 ( 400 mg、2.6 mmol ) とトリエチルアミン ( 1.2 mL、8.6 mmol ) を加え、室温で 21 時間撹拌した。反応液を酢酸エチル ( 50 mL ) で希釈し、水 ( 50 mL ) と飽和重曹水 ( 30 mL ) で抽出した。水層に 2 M 塩酸を泡が出なくなるまで加え、析出した固体をろ取した。固体を 55 °C で減圧下乾燥させ、標記参考化合物 470 mg を白色固体として得た ( 収率 70% )。

## 【0140】

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> )

4.23 ( s, 2H ), 6.60 ( s, 2H ), 6.61 ( d, J = 5.1 Hz, 1H ), 7.25 ( dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H ), 8.10 ( d, J = 5.1 Hz, 1H ), 8.22 ( dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H ), 8.60 ( dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H ), 13.48 ( s, 1H )

20

## 【0141】

以下、参考化合物 8 - 1 ~ 2、9 - 1、10 - 1、11 - 1、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を用いて、参考化合物 12 - 1 の製造方法に準じ、参考化合物 12 - 2 ~ 6 を得た。

## 【0142】

2 - ( 2 - アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) 安息香酸 ( 参考化合物 12 - 2 )

<sup>1</sup>H - NMR ( 500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> )

4.05 ( s, 2H ), 6.67 - 6.69 ( m, 3H ), 7.21 ( td, J = 7.3, 1.4 Hz, 1H ), 7.45 - 7.49 ( m, 2H ), 7.88 ( dd, J = 7.3, 1.4 Hz, 1H ), 8.16 ( d, J = 5.0 Hz, 1H ), 13.08 ( s, 1H )

30

## 【0143】

3 - ( 2 - アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 参考化合物 12 - 3 )

<sup>1</sup>H - NMR ( 500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> )

4.19 ( s, 2H ), 6.74 ( d, J = 5.5 Hz, 1H ), 7.01 ( s, 2H ), 7.22 ( d, J = 5.5 Hz, 1H ), 7.85 ( d, J = 5.5 Hz, 1H ), 8.20 ( d, J = 5.5 Hz, 1H ), 13.00 ( s, 1H )

40

## 【0144】

2 - ( ピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) ニコチン酸 ( 参考化合物 12 - 4 )

<sup>1</sup>H - NMR ( 500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> )

4.47 ( s, 2H ), 7.26 ( dd, J = 7.6, 4.6 Hz, 1H ), 7.59 ( dd, J = 5.4, 1.5 Hz, 1H ), 8.24 ( dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H ), 8.59 ( dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H ), 8.68 ( d, J = 5.4 Hz, 1H ), 9.08 ( d, J = 1.5 Hz, 1H ), 13.52 ( s, 1H )

50

## 【0145】

2 - (2 - メチルチオピリミジン - 4 - イルメチルチオ)ニコチン酸 (参考化合物 12 - 5)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

2.55 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 7.10 - 7.13 (m, 2H), 8.30 (dd,  $J = 7.6, 1.9$  Hz, 1H), 8.38 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 8.56 (dd,  $J = 4.6, 1.9$  Hz, 1H)

## 【0146】

2 - (2 - メチルスルフィニルピリミジン - 4 - イルメチルチオ)ニコチン酸 (参考例 12 - 6)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

2.73 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 7.27 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.25 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz, 1H), 8.85 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 13.59 (br s, 1H)

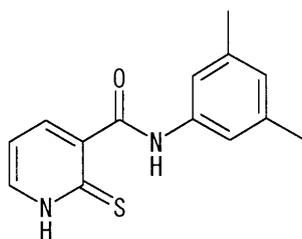
## 【0147】

参考例 13

N - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 2 - チオキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (参考化合物 13 - 1)

氷冷下、2 -メルカプトニコチン酸 (90 g、0.58 mol) を N, N - ジメチルホルムアミド (660 mL) に懸濁させ、カルボニルジイミダゾール (110 g、0.70 mol) を加え室温で 2 時間攪拌した。水 (5.4 mL) を加え 40 分間攪拌した後、3, 5 - キシリジン (76 mL、0.61 mol) を加え、60 で 16 時間攪拌した。放冷後、水 (1.3 L) を加え析出する固体をろ取り、減圧下 45 にて乾燥し標記参考化合物 130 g を黄色固体として得た (収率 89%)。

【化 28】



## 【0148】

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

2.27 (s, 6H), 6.77 (s, 1H), 7.10 (dd,  $J = 7.6, 6.0$  Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 8.03 (dd,  $J = 6.0, 1.8$  Hz, 1H), 8.55 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 12.90 (s, 1H), 14.18 (s, 1H)

## 【0149】

以下、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を用いて、参考化合物 13 - 1 の製造方法に準じ、参考化合物 13 - 2 ~ 4 を得た。

## 【0150】

2 - チオキソ - N - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (参考化合物 13 - 2)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

7.08 (dd,  $J = 7.5, 5.8$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.82 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.03 (dd

10

20

30

40

50

, J = 5.8, 1.8 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 12.91 (s, 1H), 14.19 (s, 1H)

## 【0151】

N-(4-クロロフェニル)-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(参考化合物13-3)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

7.08 (dd, J = 7.6, 6.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.03 (dd, J = 6.1, 1.8 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 12.90 (s, 1H), 14.19 (s, 1H)

10

## 【0152】

N-(インダン-5-イル)-2-チオキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(参考化合物13-4)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

1.98-2.06 (m, 2H), 2.81-2.89 (m, 4H), 7.09 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 12.93 (s, 1H), 14.18 (s, 1H)

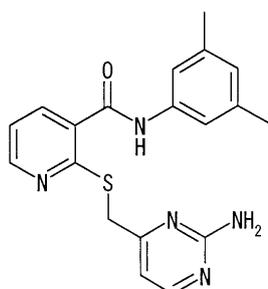
20

## 【0153】

実施例1

2-(2-アミノピリミジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物1-1)

## 【化29】



30

## 【0154】

室温下、2-(2-アミノピリミジン-4-イルメチルチオ)ニコチン酸(60mg、0.24mmol、参考化合物12-1)、3,5-ジメチルアニリン(33μL、0.27mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.93μL、0.53mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(1.0mL)溶液にO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラウロニウムヘキサフルオロフォスフェート(110mg、0.29mmol)を加え、18時間攪拌した。酢酸エチル(30mL)を加え、飽和重曹水(50mL)と飽和食塩水(50mL)で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、析出した固体をろ取り、50%ジエチルエーテル-酢酸エチル溶液で洗浄した。60℃で減圧下乾燥し、標的化合物35mgを薄褐色固体として得た(収率41%)。

40

## 【0155】

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

2.26 (s, 6H), 4.26 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 6.62 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.92 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.55 (

50

dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.32 (s, 1H)

【0156】

以下、参考化合物12-1~6、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を用いて、化合物1-1の製造方法に準じ、化合物1-2~34を得た。

【0157】

2-(2-アミノピリミジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物1-2)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

4.27(s, 2H), 6.60(s, 2H), 6.62(d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.29(dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.42(d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.74(d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.97(dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.11(d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.57(dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.62(s, 1H)

10

【0158】

2-(2-アミノピリミジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物1-3)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

4.27(s, 2H), 6.60(s, 2H), 6.62(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.30(dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.38(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.82(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.98(dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 8.11(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.57(dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.68(s, 1H)

20

【0159】

2-(2-アミノピリミジン-4-イルメチルチオ)-N-(インダン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物1-4)

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

1.99-2.05(m, 2H), 2.81-2.89(m, 4H), 4.26(s, 2H), 6.59(s, 2H), 6.62(d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.18(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27(dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.39(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.92(dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.11(d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.56(dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 10.36(s, 1H)

30

【0160】

2-(2-アミノピリミジン-4-イルメチルチオ)-N-(3-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物1-5)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

2.31(s, 3H), 4.27(s, 2H), 6.59(s, 2H), 6.62(d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.94(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28(dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.47(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.93(dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.11(d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.56(dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.40(s, 1H)

40

【0161】

2-(2-アミノピリミジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-tert-ブチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物1-6)

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

50

1.28 (s, 9H), 4.26 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 6.62 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.4, 4.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.93 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.9, 1.9 Hz, 1H), 10.41 (s, 1H)

## 【0162】

2 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (3 - イソプロピルフェニル)ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 1 - 7)

<sup>1</sup>H - NMR (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>)

1.20 (d, J = 9.1 Hz, 6H), 2.88 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 6.62 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.7, 1.9 Hz, 1H), 10.42 (s, 1H)

10

## 【0163】

2 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (5 - クロロ - 2, 4 - ジメトキシフェニル)ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 1 - 8)

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>)

3.86 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 6.60 (s, 2H), 6.62 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 9.74 (s, 1H)

20

## 【0164】

2 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (4 - メトキシフェニル)ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 1 - 9)

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>)

3.74 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 6.60 (s, 2H), 6.62 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.93 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.34 (s, 1H)

30

## 【0165】

2 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (4' - メトキシフェネチル)ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 1 - 10)

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>)

2.75 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.36 - 3.42 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.21 (s, 2H), 6.59 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.85 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.59 (t, J = 5.6 Hz, 1H)

40

## 【0166】

2 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (キノリン - 6 - イル)ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 1 - 11)

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>)

50

4.28 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 6.63 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.00 - 8.06 (m, 2H), 8.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 4.1, 1.4 Hz, 1H), 10.83 (s, 1H)

## 【0167】

2 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (イソキノリン - 3 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 1 - 12)

10

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>)

4.28 (s, 2H), 6.60 (s, 2H), 6.63 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.08 - 8.13 (m, 2H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 11.18 (s, 1H)

## 【0168】

[2 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) ピリジン - 3 - イル] モルホリノメタン (化合物 1 - 13)

20

<sup>1</sup>H - NMR (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>)

3.11 (br s, 2H), 3.50 (br s, 2H), 3.63 (d, J = 5.5 Hz, 4H), 4.31 (s, 2H), 6.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 7.24 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H)

## 【0169】

2 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (インダゾール - 6 - イル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 1 - 14)

30

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>)

4.28 (s, 2H), 6.60 - 6.64 (m, 3H), 7.25 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.97 - 8.00 (m, 2H), 8.11 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 10.63 (s, 1H), 12.97 (s, 1H)

## 【0170】

2 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (4 - n - プロピルフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 1 - 15)

40

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>)

0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.55 - 1.60 (m, 2H), 2.50 - 2.54 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 6.60 - 6.63 (m, 3H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.7, 1.8 Hz, 1H), 10.41 (s, 1H)

## 【0171】

2 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (3, 5 - ジメチルフェニル) ベンザミド (化合物 1 - 16)

50

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 2.25 (s, 6H), 4.06 (s, 2H), 6.60 - 6.63 (m, 3H),  
 6.74 (s, 1H), 7.27 (td,  $J$  = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 7.  
 35 (s, 2H), 7.42 (td,  $J$  = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.47  
 - 7.51 (m, 2H), 8.13 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 10.21 (s,  
 1H)

## 【0172】

2 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (4 - クロロフェニル) ベン  
 ザミド (化合物 1 - 17)

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 4.07 (s, 2H), 6.60 - 6.63 (m, 3H), 7.29 (td,  $J$  =  
 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.  
 45 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.75 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H  
 ), 8.12 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 10.51 (s, 1H)

## 【0173】

[2 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) フェニル] モルホリノメタノン (化合物 1 - 18)

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 2.98 - 3.05 (m, 2H), 3.46 - 3.48 (m, 2H), 3.57 - 3.  
 66 (m, 4H), 4.06 (s, 2H), 6.52 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1  
 H), 6.64 (s, 2H), 7.21 (dd,  $J$  = 7.6, 1.4 Hz, 1H)  
 , 7.27 (td,  $J$  = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (td,  $J$  =  
 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 8.1  
 2 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H)

## 【0174】

2 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (4' - メトキシフェネチル)  
 ベンザミド (化合物 1 - 19)

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 2.76 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 3.36 - 3.41 (m, 2H),  
 3.72 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 6.60 (d,  $J$  = 4.9 Hz,  
 1H), 6.64 (s, 2H), 6.85 (dd,  $J$  = 6.7, 2.1 Hz, 2H  
 ), 7.15 - 7.21 (m, 3H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.41 (d  
 ,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 8.13 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 8.  
 39 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H)

## 【0175】

3 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (3, 5 - ジメチルフェニル)  
 ) チオフエン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 - 20)

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 2.26 (s, 6H), 4.09 (s, 2H), 6.55 (d,  $J$  = 4.9 Hz,  
 1H), 6.60 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.25 - 7.28 (m,  
 3H), 7.82 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (d,  $J$  = 5.2  
 Hz, 1H), 9.89 (s, 1H)

## 【0176】

[3 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) チオフエン - 2 - イル] モルホリ  
 ノメタノン (化合物 1 - 21)

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, CDCl $_3$ )  
 3.39 (br s, 4H), 3.52 - 3.58 (m, 4H), 4.02 (s, 2  
 H), 6.48 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 7.21  
 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H),  
 8.12 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H)

10

20

30

40

50

## 【0177】

N - (3,5 - ジメチルフェニル) - 2 - (ピリミジン - 4 - イルメチルチオ)ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 1 - 22)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO -  $d_6$ )

2.26 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.28 (dd,  $J = 7.6, 4.6$  Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.59 (dd,  $J = 5.1, 1.2$  Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.54 (dd,  $J = 4.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.69 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 9.08 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 10.31 (s, 1H)

10

## 【0178】

N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (ピリミジン - 4 - イルメチルチオ)ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 1 - 23)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO -  $d_6$ )

4.51 (s, 2H), 7.29 (dd,  $J = 7.6, 4.6$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.59 (dd,  $J = 5.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.99 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.55 (dd,  $J = 4.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.68 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 9.07 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 10.62 (s, 1H)

20

## 【0179】

N - (インダン - 5 - イル) - 2 - (ピリミジン - 4 - イルメチルチオ)ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 1 - 24)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO -  $d_6$ )

1.98 - 2.05 (m, 2H), 2.81 - 2.88 (m, 4H), 4.50 (s, 2H), 7.18 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 7.95 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.53 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 8.69 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 9.07 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 10.37 (s, 1H)

30

## 【0180】

N - (4 - tert - ブチルフェニル) - 2 - (ピリミジン - 4 - イルメチルチオ)ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 1 - 25)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO -  $d_6$ )

1.28 (s, 9H), 4.50 (s, 2H), 7.28 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J = 6.8, 2.0$  Hz, 2H), 7.57 - 7.62 (m, 3H), 7.96 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.54 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 8.69 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 9.08 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 10.42 (s, 1H)

40

## 【0181】

N - (3,5 - ジメチルフェニル) - 2 - (2 - メチルチオピリミジン - 4 - イルメチルチオ)ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 1 - 26)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

2.33 (d,  $J = 0.5$  Hz, 6H), 2.53 (s, 3H), 4.54 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.10 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.93 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.39 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.50 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H)

50

## 【 0 1 8 2 】

N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 2 - ( 2 - メチルスルフィニルピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) ピリジン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 1 - 2 7 )

<sup>1</sup>H - NMR ( 5 0 0 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> )

2 . 2 6 ( s , 6 H ) , 2 . 8 4 ( s , 3 H ) , 4 . 5 8 ( s , 2 H ) , 6 . 7 7 ( s , 1 H ) , 7 . 2 9 ( dd , J = 7 . 6 , 4 . 9 Hz , 1 H ) , 7 . 3 3 ( s , 2 H ) , 7 . 7 1 ( d , J = 5 . 2 Hz , 1 H ) , 7 . 9 8 ( dd , J = 7 . 6 , 1 . 8 Hz , 1 H ) , 8 . 5 3 ( dd , J = 4 . 9 , 1 . 8 Hz , 1 H ) , 8 . 8 7 ( d , J = 5 . 2 Hz , 1 H ) , 1 0 . 3 3 ( s , 1 H )

## 【 0 1 8 3 】

N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 - メチルスルフィニルピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) ピリジン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 1 - 2 8 )

<sup>1</sup>H - NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> )

2 . 8 4 ( s , 3 H ) , 4 . 5 9 ( s , 2 H ) , 7 . 3 1 ( dd , J = 7 . 6 , 4 . 9 Hz , 1 H ) , 7 . 4 3 ( d , J = 8 . 8 Hz , 2 H ) , 7 . 7 1 ( d , J = 5 . 1 Hz , 1 H ) , 7 . 7 4 ( d , J = 8 . 8 Hz , 2 H ) , 8 . 0 3 ( dd , J = 7 . 6 , 1 . 7 Hz , 1 H ) , 8 . 5 5 ( dd , J = 4 . 9 , 1 . 7 Hz , 1 H ) , 8 . 8 6 ( d , J = 5 . 1 Hz , 1 H ) , 1 0 . 6 3 ( s , 1 H )

## 【 0 1 8 4 】

2 - ( 2 - メチルスルフィニルピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) - N - ( 4 - トリフルオロメトキシフェニル ) ピリジン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 1 - 2 9 )

<sup>1</sup>H - NMR ( 5 0 0 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> )

2 . 8 4 ( s , 3 H ) , 4 . 5 9 ( s , 2 H ) , 7 . 3 2 ( dd , J = 7 . 6 , 4 . 9 Hz , 1 H ) , 7 . 3 9 ( d , J = 8 . 2 Hz , 2 H ) , 7 . 7 1 ( d , J = 4 . 9 Hz , 1 H ) , 7 . 8 2 ( d , J = 8 . 2 Hz , 2 H ) , 8 . 0 4 ( dd , J = 7 . 6 , 1 . 8 Hz , 1 H ) , 8 . 5 5 ( dd , J = 4 . 9 , 1 . 8 Hz , 1 H ) , 8 . 8 7 ( d , J = 4 . 9 Hz , 1 H ) , 1 0 . 6 8 ( s , 1 H )

## 【 0 1 8 5 】

N - ( イソキノリン - 3 - イル ) - 2 - ( 2 - メチルスルフィニルピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) ピリジン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 1 - 3 0 )

<sup>1</sup>H - NMR ( 5 0 0 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> )

2 . 8 4 ( s , 3 H ) , 4 . 6 0 ( s , 2 H ) , 7 . 2 9 ( dd , J = 7 . 6 , 4 . 9 Hz , 1 H ) , 7 . 5 9 ( t , J = 7 . 6 Hz , 1 H ) , 7 . 7 3 ( d , J = 5 . 2 Hz , 1 H ) , 7 . 7 6 ( t , J = 7 . 6 Hz , 1 H ) , 7 . 9 9 ( d , J = 7 . 6 Hz , 1 H ) , 8 . 0 8 - 8 . 1 3 ( m , 2 H ) , 8 . 5 5 ( dd , J = 4 . 9 , 1 . 5 Hz , 1 H ) , 8 . 6 0 ( s , 1 H ) , 8 . 8 7 ( d , J = 5 . 2 Hz , 1 H ) , 9 . 2 0 ( s , 1 H ) , 1 1 . 1 9 ( s , 1 H )

## 【 0 1 8 6 】

N - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 - メチルスルフィニルピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) ピリジン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 1 - 3 1 )

<sup>1</sup>H - NMR ( 5 0 0 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> )

2 . 8 4 ( s , 3 H ) , 4 . 6 0 ( s , 2 H ) , 7 . 2 0 ( m , 1 H ) , 7 . 3 2 ( dd , J = 7 . 6 , 4 . 9 Hz , 1 H ) , 7 . 4 0 ( m , 1 H ) , 7 . 6 0 ( m , 1 H ) , 7 . 7 1 ( d , J = 5 . 2 Hz , 1 H ) , 7 . 9 0 ( m , 1 H ) , 8 . 0 4 ( dd , J = 7 . 6 , 1 . 8 Hz , 1 H ) , 8 . 5 5 ( dd , J = 4 . 9 , 1 . 8 Hz , 1 H ) , 8 . 8 7 ( d , J = 5 . 2 Hz , 1 H ) , 1 0 . 6 7 ( s , 1 H )

## 【 0 1 8 7 】

10

20

30

40

50

2 - ( 2 - メチルスルフィニルピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) - N - ( 3 - トリフル  
オロメチルフェニル ) ピリジン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 1 - 3 2 )

$^1\text{H-NMR}$  ( 500 MHz , DMSO -  $d_6$  )

2 . 8 4 ( s , 3 H ) , 4 . 6 0 ( s , 2 H ) , 7 . 3 3 ( dd , J = 7 . 6 ,  
4 . 9 Hz , 1 H ) , 7 . 4 9 ( d , J = 7 . 6 Hz , 1 H ) , 7 . 6 2 ( dd  
, J = 7 . 9 , 7 . 6 Hz , 1 H ) , 7 . 7 2 ( d , J = 5 . 2 Hz , 1 H  
) , 7 . 9 3 ( d , J = 7 . 9 Hz , 1 H ) , 8 . 0 8 ( dd , J = 7 . 6 ,  
1 . 8 Hz , 1 H ) , 8 . 1 9 ( s , 1 H ) , 8 . 5 6 ( dd , J = 4 . 9 , 1 .  
8 Hz , 1 H ) , 8 . 8 7 ( d , J = 5 . 2 Hz , 1 H ) , 1 0 . 8 1 ( s , 1  
H )

10

【 0 1 8 8 】

N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 2 - ( 2 - メチルアミノピリミジン - 4 - イルメチ  
ルチオ ) ピリジン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 1 - 3 3 )

$^1\text{H-NMR}$  ( 500 MHz , DMSO -  $d_6$  )

2 . 2 6 ( s , 6 H ) , 2 . 7 6 ( d , J = 4 . 6 Hz , 3 H ) , 4 . 2 8 ( s , 2 H ) , 6 . 6 1 ( d , J = 4 . 9 Hz , 1 H ) , 6 . 7 6 ( s , 1 H ) , 7 . 0 4 ( d , J = 4 . 3 Hz , 1 H ) , 7 . 2 9 ( dd , J = 7 . 6 , 4 . 9 Hz , 1 H ) , 7 . 3 3 ( s , 2 H ) , 7 . 9 2 ( dd , J = 7 . 6 , 1 . 6 Hz , 1 H ) , 8 . 1 5 ( s , 1 H ) , 8 . 5 6 ( dd , J = 4 . 9 , 1 . 6 Hz , 1 H ) , 1 0 . 3 2 ( s , 1 H )

20

【 0 1 8 9 】

2 - ( 2 - ジメチルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) - N - ( 3 , 5 - ジメチル  
フェニル ) ピリジン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 1 - 3 4 )

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> )

2 . 3 2 ( s , 6 H ) , 3 . 1 2 ( s , 6 H ) , 4 . 4 6 ( s , 2 H ) , 6 . 5 5 ( d , J = 5 . 0 Hz , 1 H ) , 6 . 8 1 ( s , 1 H ) , 7 . 1 5 ( dd , J = 7 . 6 , 4 . 8 Hz , 1 H ) , 7 . 2 3 ( s , 2 H ) , 7 . 9 6 ( dd , J = 7 . 6 , 1 . 8 Hz , 1 H ) , 8 . 1 4 ( s , 1 H ) , 8 . 2 0 ( d , J = 5 . 0 Hz , 1 H ) , 8 . 5 3 ( dd , J = 4 . 8 , 1 . 8 Hz , 1 H )

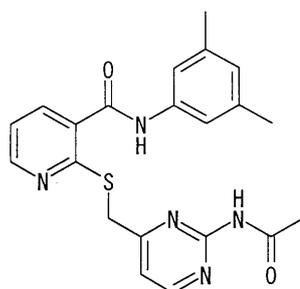
30

【 0 1 9 0 】

実施例 2

2 - ( 2 - アセチルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) - N - ( 3 , 5 - ジメチル  
フェニル ) ピリジン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 2 - 1 )

【 化 3 0 】



40

【 0 1 9 1 】

室温下、N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン  
- 3 - カルボキサミド ( 2 8 mg 、 0 . 1 1 mmol 、 参考化合物 1 3 - 1 ) 、 2 - アセ  
チルアミノ - 4 - ( クロロメチル ) ピリミジン ( 1 8 mg 、 0 . 1 0 mmol 、 参考化  
合物 1 1 - 1 ) の無水 N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 . 0 mL ) 溶液にトリエチルア  
ミン ( 4 5  $\mu$ L 、 0 . 3 2 mmol ) を加え、1 6 時間攪拌した。酢酸エチル ( 3 0 mL )  
を加え、飽和重曹水 ( 3 0 mL ) と飽和食塩水 ( 3 0 mL ) で洗浄した後、有機層を無水

50

硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、析出した固体をジエチルエーテルで取、洗浄した。50℃で減圧下乾燥し、標的化合物 21 mg を薄橙色固体として得た（収率 52%）。

## 【0192】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

2.16 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 4.43 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.95 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.33 (s, 1H), 10.49 (s, 1H)

10

## 【0193】

以下、参考化合物 13-2~4、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を用いて、化合物 2-1 の製造方法に準じ、化合物 2-2~4 を得た。

## 【0194】

2-(2-アセチルアミノピリミジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物 2-2)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

2.15 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 7.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.00 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.49 (s, 1H), 10.62 (s, 1H)

20

## 【0195】

2-(2-アセチルアミノピリミジン-4-イルメチルチオ)-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物 2-3)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

2.15 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 7.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.01 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.49 (s, 1H), 10.68 (s, 1H)

30

## 【0196】

2-(2-アセチルアミノピリミジン-4-イルメチルチオ)-N-(インダン-5-イル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物 2-4)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

1.97-2.04 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.80-2.88 (m, 4H), 4.43 (s, 2H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 7.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.37 (s, 1H), 10.49 (s, 1H)

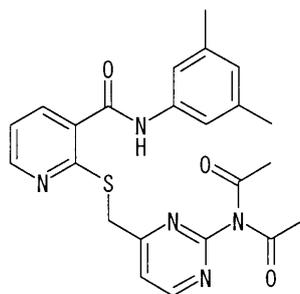
40

## 【0197】

実施例 3

2-(2-ジアセチルアミノピリミジン-4-イルメチルチオ)-N-(3,5-ジメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物 3-1)

## 【化 3 1】



10

## 【0198】

2 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (3, 5 - ジメチルフェニル)ピリジン - 3 - カルボキサミド (2.0 g、5.5 mmol、化合物 1 - 1) を無水酢酸 (20 mL) に懸濁し、100 で4時間撹拌した。反応液を酢酸エチル (1.0 L) で希釈し、水 (1.0 L) で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標的化合物 0.69 g を薄黄色固体として得た (収率 30%)。

## 【0199】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

2.17 (s, 6H), 2.32 (s, 6H), 4.60 (s, 2H), 6.82 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.25 - 7.27 (m, 2H), 7.53 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.87 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 8.69 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H)

20

## 【0200】

以下、化合物 1 - 4、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を用いて、化合物 3 - 1 の製造方法に準じ、化合物 3 - 2 を得た。

## 【0201】

2 - (2 - ジアセチルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (インダン - 5 - イル)ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 3 - 2)

30

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

2.04 - 2.12 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.86 - 2.92 (m, 4H), 4.59 (s, 2H), 7.14 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.88 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 8.69 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.89 (s, 1H)

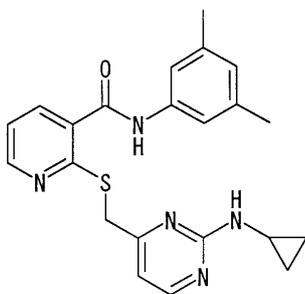
## 【0202】

## 実施例 4

40

2 - (2 - シクロプロピルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (3, 5 - ジメチルフェニル)ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 4 - 1)

## 【化32】



10

## 【0203】

N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 2 - ( 2 - メチルスルフィニルピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) ピリジン - 3 - カルボキサミド ( 990 mg、2.4 mmol、化合物 1 - 27 ) にシクロプロピルアミン ( 6.0 mL ) を加え、80 で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル ( 80 mL ) で希釈し、水 ( 50 mL ) で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標的化合物 650 mg ( エタノール再結晶 ) を無色固体として得た ( 収率 67% )。

## 【0204】

<sup>1</sup>H - NMR ( 500 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> )  
 0.40 - 0.45 ( m , 2 H ) , 0.55 - 0.65 ( m , 2 H ) , 2.26 ( s , 6 H ) , 2.67 ( m , 1 H ) , 4.29 ( s , 2 H ) , 6.66 ( d , J = 5.2 Hz , 1 H ) , 6.76 ( s , 1 H ) , 7.27 ( dd , J = 7.6 , 4.9 Hz , 1 H ) , 7.30 - 7.35 ( m , 3 H ) , 7.92 ( dd , J = 7.6 , 1.8 Hz , 1 H ) , 8.19 ( d , J = 5.2 Hz , 1 H ) , 8.56 ( dd , J = 4.9 , 1.8 Hz , 1 H ) , 10.32 ( s , 1 H )

20

## 【0205】

以下、化合物 1 - 27 ~ 32、市販化合物及び既知化合物から選択される化合物を用いて、化合物 4 - 1 の製造方法に準じ、化合物 4 - 2 ~ 36 を得た。

## 【0206】

N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 - モルホリノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) ピリジン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 4 - 2 )

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> )  
 3.60 - 3.66 ( m , 8 H ) , 4.33 ( s , 2 H ) , 6.71 ( d , J = 5.1 Hz , 1 H ) , 7.29 ( dd , J = 7.6 , 4.9 Hz , 1 H ) , 7.42 ( d , J = 8.8 Hz , 2 H ) , 7.73 ( d , J = 8.8 Hz , 2 H ) , 7.99 ( dd , J = 7.6 , 1.7 Hz , 1 H ) , 8.26 ( d , J = 5.1 Hz , 1 H ) , 8.57 ( dd , J = 4.9 , 1.7 Hz , 1 H ) , 10.61 ( s , 1 H )

30

## 【0207】

2 - ( 2 - モルホリノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) - N - ( 4 - トリフルオロメトキシフェニル ) ピリジン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 4 - 3 )

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> )  
 3.61 - 3.65 ( m , 8 H ) , 4.34 ( s , 2 H ) , 6.72 ( d , J = 4.9 Hz , 1 H ) , 7.31 ( dd , J = 7.6 , 4.9 Hz , 1 H ) , 7.38 ( d , J = 8.7 Hz , 2 H ) , 7.81 ( d , J = 8.7 Hz , 2 H ) , 7.99 ( dd , J = 7.6 , 1.7 Hz , 1 H ) , 8.27 ( d , J = 4.9 Hz , 1 H ) , 8.58 ( dd , J = 4.9 , 1.7 Hz , 1 H ) , 10.68 ( s , 1 H )

40

## 【0208】

50

N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 2 - ( 2 - モルホリノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) ピリジン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 4 - 4 )

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> )

2 . 26 ( s , 6 H ) , 3 . 61 - 3 . 66 ( m , 8 H ) , 4 . 33 ( s , 2 H ) , 6 . 71 ( d , J = 4 . 9 Hz , 1 H ) , 6 . 77 ( s , 1 H ) , 7 . 28 ( dd , J = 7 . 6 , 4 . 9 Hz , 1 H ) , 7 . 33 ( s , 2 H ) , 7 . 93 ( dd , J = 7 . 6 , 1 . 7 Hz , 1 H ) , 8 . 27 ( d , J = 4 . 9 Hz , 1 H ) , 8 . 56 ( dd , J = 4 . 9 , 1 . 7 Hz , 1 H ) , 10 . 32 ( s , 1 H )

【 0209 】

N - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 - シクロプロピルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) ピリジン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 4 - 5 )

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> )

0 . 40 - 0 . 45 ( m , 2 H ) , 0 . 59 - 0 . 64 ( m , 2 H ) , 2 . 67 ( m , 1 H ) , 4 . 29 ( s , 2 H ) , 6 . 66 ( d , J = 4 . 9 Hz , 1 H ) , 7 . 29 ( dd , J = 7 . 6 , 4 . 9 Hz , 1 H ) , 7 . 35 ( m , 1 H ) , 7 . 42 ( d , J = 8 . 8 Hz , 2 H ) , 7 . 73 ( d , J = 8 . 8 Hz , 2 H ) , 7 . 97 ( dd , J = 7 . 6 , 1 . 7 Hz , 1 H ) , 8 . 19 ( d , J = 4 . 9 Hz , 1 H ) , 8 . 57 ( dd , J = 4 . 9 , 1 . 7 Hz , 1 H ) , 10 . 62 ( s , 1 H )

【 0210 】

2 - ( 2 - シクロプロピルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) - N - ( 4 - トリフルオロメトキシフェニル ) ピリジン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 4 - 6 )

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> )

0 . 40 - 0 . 45 ( m , 2 H ) , 0 . 58 - 0 . 64 ( m , 2 H ) , 2 . 67 ( m , 1 H ) , 4 . 29 ( s , 2 H ) , 6 . 66 ( d , J = 4 . 9 Hz , 1 H ) , 7 . 30 ( dd , J = 7 . 6 , 4 . 9 Hz , 1 H ) , 7 . 35 ( m , 1 H ) , 7 . 38 ( d , J = 8 . 7 Hz , 2 H ) , 7 . 81 ( d , J = 8 . 7 Hz , 2 H ) , 7 . 98 ( dd , J = 7 . 6 , 1 . 7 Hz , 1 H ) , 8 . 19 ( d , J = 4 . 9 Hz , 1 H ) , 8 . 58 ( dd , J = 4 . 9 , 1 . 7 Hz , 1 H ) , 10 . 68 ( s , 1 H )

【 0211 】

2 - ( 2 - シクロプロピルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) - N - ( イソキノリン - 3 - イル ) ピリジン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 4 - 7 )

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> )

0 . 40 - 0 . 44 ( m , 2 H ) , 0 . 58 - 0 . 64 ( m , 2 H ) , 2 . 67 ( m , 1 H ) , 4 . 31 ( s , 2 H ) , 6 . 68 ( d , J = 4 . 9 Hz , 1 H ) , 7 . 27 ( dd , J = 7 . 6 , 4 . 9 Hz , 1 H ) , 7 . 36 ( br s , 1 H ) , 7 . 58 ( ddd , J = 8 . 1 , 7 . 8 , 1 . 2 Hz , 1 H ) , 7 . 75 ( ddd , J = 8 . 1 , 7 . 3 , 1 . 2 Hz , 1 H ) , 7 . 98 ( d , J = 7 . 8 Hz , 1 H ) , 8 . 05 ( dd , J = 7 . 6 , 1 . 7 Hz , 1 H ) , 8 . 10 ( d , J = 7 . 3 Hz , 1 H ) , 8 . 19 ( d , J = 4 . 9 Hz , 1 H ) , 8 . 57 ( dd , J = 4 . 9 , 1 . 7 Hz , 1 H ) , 8 . 60 ( br s , 1 H ) , 9 . 20 ( s , 1 H ) , 11 . 18 ( s , 1 H )

【 0212 】

N - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 - シクロプロピルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ ) ピリジン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 4 - 8 )

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> )

0 . 40 - 0 . 45 ( m , 2 H ) , 0 . 59 - 0 . 64 ( m , 2 H ) , 2 . 67 ( m , 1 H ) , 4 . 30 ( s , 2 H ) , 6 . 66 ( d , J = 4 . 9 Hz , 1 H ) , 7 . 20 ( ddd , J = 8 . 1 , 7 . 1 , 2 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 30 ( dd , J

10

20

30

40

50

= 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 8.3, 8.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.67 (s, 1H)

## 【0213】

2 - (2 - シクロプロピルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (3 - トリフルオロメチルフェニル)ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 4 - 9)

<sup>1</sup>H - NMR (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>)

0.41 - 0.45 (m, 2H), 0.59 - 0.63 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 6.67 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 1.9, 1.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.18 - 8.19 (m, 2H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.81 (s, 1H)

10

## 【0214】

2 - (2 - n - ブチルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (3, 5 - ジメチルフェニル)ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 4 - 10)

<sup>1</sup>H - NMR (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>)

0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.25 - 1.33 (m, 2H), 1.43 - 1.50 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 3.19 - 3.24 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 6.59 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.27 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.92 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.32 (s, 1H)

20

## 【0215】

2 - (2 - n - ブチルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (4 - クロロフェニル)ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 45 - 11)

<sup>1</sup>H - NMR (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>)

0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.24 - 1.33 (m, 2H), 1.43 - 1.49 (m, 2H), 3.18 - 3.23 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 6.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.97 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.61 (s, 1H)

30

## 【0216】

2 - (2 - n - ブチルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (4 - トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 4 - 12)

<sup>1</sup>H - NMR (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>)

0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.24 - 1.32 (m, 2H), 1.42 - 1.49 (m, 2H), 3.18 - 3.23 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 6.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.11 (br s, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.98 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.68 (s, 1H)

40

## 【0217】

50

2 - (2 - シクロブチルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ) - N - (イソキノリン - 3 - イル)ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 4 - 13)

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>)

1.50 - 1.65 (m, 2H), 1.85 - 2.00 (m, 2H), 2.15 - 2.20 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 6.61 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.81 (s, 1H)

10

【0218】

N - (3 - クロロフェニル) - 2 - (2 - シクロブチルアミノピリミジン - 4 - イルメチルチオ)ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 4 - 14)

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>)

1.56 - 1.65 (m, 2H), 1.88 - 1.99 (m, 2H), 2.14 - 2.21 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 6.61 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.42 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.66 (s, 1H)

20

【0219】

2 - [2 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル)ピリミジン - 4 - イルメチルチオ] - N - (3, 5 - ジメチルフェニル)ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 4 - 15)

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>)

2.03 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 3.42 - 3.49 (m, 4H), 3.64 - 3.68 (m, 2H), 3.72 - 3.75 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 6.71 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.94 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.33 (s, 1H)

30

【0220】

2 - [2 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル)ピリミジン - 4 - イルメチルチオ] - N - (4 - クロロフェニル)ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 4 - 16)

<sup>1</sup>H - NMR (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>)

2.03 (s, 3H), 3.46 - 3.50 (m, 4H), 3.64 - 3.67 (m, 2H), 3.72 - 3.75 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 6.71 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.89 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.62 (s, 1H)

40

【0221】

2 - [2 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル)ピリミジン - 4 - イルメチルチオ] - N - (4 - トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 4 - 17)

<sup>1</sup>H - NMR (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>)

2.03 (s, 3H), 3.48 - 3.50 (m, 4H), 3.64 - 3.67 (m, 2H), 3.72 - 3.75 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 6.71 (d, J

50

= 4.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.00 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 10.68 (s, 1H)

## 【0222】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(1-フェニルエチル)アミノピリミジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-18)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

1.40 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 2.26 (s, 6H), 4.27 (s, 2H), 5.07 (m, 1H), 6.59 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.22-7.38 (m, 7H), 7.69 (br s, 1H), 7.92 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.32 (s, 1H)

10

## 【0223】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(2-ヒドロキシエチル)アミノピリミジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-19)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

2.26 (s, 6H), 3.27-3.31 (m, 2H), 3.38-3.50 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.65 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.00 (br s, 1H), 7.27 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.92 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.33 (s, 1H)

20

## 【0224】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(2-エトキシエチル)アミノピリミジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-20)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

1.07 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 2.26 (s, 6H), 3.30-3.50 (m, 6H), 4.28 (s, 2H), 6.62 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.06 (br s, 1H), 7.27 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.92 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.32 (s, 1H)

30

## 【0225】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(2-モルホリノエチル)アミノピリミジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド 1塩酸塩(化合物4-21)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

2.26 (s, 6H), 3.27 (br s, 2H), 3.60-4.00 (m, 10H), 4.34 (s, 2H), 6.77 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.50 (br s, 1H), 7.95 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 10.20 (s, 1H), 10.36 (s, 1H)

40

## 【0226】

2-[2-(2-エトキシエチル)アミノピリミジン-4-イルメチルチオ]-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-22)

50

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

1.07 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 3.30 - 3.50 (m, 6H), 4.29 (s, 2H), 6.63 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.07 (br s, 1H), 7.29 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.82 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.98 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 10.68 (s, 1H)

【0227】

N-(4-クロロフェニル)-2-[2-(2-モルホリノエチル)アミノピリミジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-23)

10

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

2.30 - 2.50 (m, 8H), 3.53 (br s, 4H), 4.28 (s, 2H), 6.62 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.29 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.74 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.98 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.57 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 10.61 (br s, 1H)

【0228】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(1,4-trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)ピリミジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-24)

20

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

1.15 - 1.20 (m, 4H), 1.76 - 1.88 (m, 4H), 2.26 (s, 6H), 3.35 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.50 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 6.58 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.97 (br s, 1H), 7.27 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.92 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.56 (dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz, 1H), 10.31 (s, 1H)

30

【0229】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-25)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

2.32 (s, 6H), 2.54 (t,  $J = 5.1$  Hz, 4H), 2.58 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.66 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.81 (t,  $J = 5.1$  Hz, 4H), 4.44 (s, 2H), 6.61 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.15 (dd,  $J = 7.7, 4.8$  Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.95 (dd,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 8.05 (br s, 1H), 8.20 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.54 (dd,  $J = 4.8, 1.8$  Hz, 1H)

40

【0230】

2-[2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イルメチルチオ]-N-(イソキノリン-3-イル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-26)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

2.50 - 2.65 (m, 6H), 3.66 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.83 (t,  $J = 5.1$  Hz, 4H), 4.45 (s, 2H), 6.64 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J = 7.7, 4.8$  Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J = 7.2, 7.0$  Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J$

50

= 8.1, 7.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.97 (s, 1H)

## 【0231】

N-(3-クロロフェニル)-2-[2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-27)

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

2.53 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.58 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 4.46 (s, 2H), 6.60 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H)

## 【0232】

2-[2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イルメチルチオ]-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-28)

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

2.53 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.58 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 4.47 (s, 2H), 6.61 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.1, 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.57 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H)

## 【0233】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-29)

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

2.32 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 4H), 3.76-3.88 (m, 4H), 4.44 (s, 2H), 6.60 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.95 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.06 (br s, 1H), 8.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H)

## 【0234】

N-(イソキノリン-3-イル)-2-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-30)

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

2.34 (s, 3H), 2.40-2.51 (m, 4H), 3.80-3.90 (m, 4H), 4.45 (s, 2H), 6.65 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.7, 5.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.1, 7.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.1, 7.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz

10

20

30

40

50

, 1 H), 7.99 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.99 (s, 1H)

## 【0235】

N-(3-クロロフェニル)-2-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-31)

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

2.34 (s, 3H), 2.44 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.80 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 4.46 (s, 2H), 6.59 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.98 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.56 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H)

10

## 【0236】

2-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イルメチルチオ]-N-(3-トリフルオロフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩(化合物4-32)

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

2.74 (br s, 3H), 2.90-3.10 (m, 2H), 3.25-3.50 (m, 4H), 4.36 (s, 2H), 4.63 (br d, J = 4.1 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.58 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 10.91 (s, 1H), 11.06 (br s, 1H)

20

## 【0237】

N-(3,5-ジメチルフェニル)-2-[2-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-33)

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

2.32 (s, 6H), 2.85-2.95 (m, 4H), 3.76-3.83 (m, 4H), 4.44 (s, 2H), 6.60 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.95 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 8.06 (br s, 1H), 8.19 (dd, J = 5.0 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 1H)

30

## 【0238】

N-(イソキノリン-3-イル)-2-[2-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イルメチルチオ]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物4-34)

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

2.91 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.80 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 4.45 (s, 2H), 6.65 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.86-7.90 (m, 2H), 7.99 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.27 (br s, 1H)

40

## 【0239】

50

N - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - [ 2 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イルメチルチオ ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 4 - 3 5 )

$^1\text{H-NMR}$  ( 300 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  )

2 . 9 2 ( t , J = 5 . 0 Hz , 4 H ) , 3 . 7 9 ( t , J = 5 . 0 Hz , 4 H ) , 4 . 4 5 ( s , 2 H ) , 6 . 5 9 ( d , J = 5 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 1 4 - 7 . 2 1 ( m , 2 H ) , 7 . 2 8 ( t , J = 8 . 1 Hz , 1 H ) , 7 . 4 4 ( d , J = 8 . 1 Hz , 1 H ) , 7 . 7 1 ( s , 1 H ) , 7 . 9 8 ( dd , J = 7 . 5 , 1 . 7 Hz , 1 H ) , 8 . 2 0 ( d , J = 5 . 0 Hz , 1 H ) , 8 . 3 1 ( br s , 1 H ) , 8 . 5 6 ( dd , J = 4 . 8 , 1 . 7 Hz , 1 H )

10

【 0 2 4 0 】

2 - [ 2 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - イルメチルチオ ] - N - ( 3 - トリフルオロフェニル ) ピリジン - 3 - カルボキサミド ( 化合物 4 - 3 6 )

$^1\text{H-NMR}$  ( 300 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  )

2 . 8 4 ( t , J = 5 . 0 Hz , 4 H ) , 3 . 7 2 ( t , J = 5 . 0 Hz , 4 H ) , 4 . 4 5 ( s , 2 H ) , 6 . 5 8 ( d , J = 5 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 1 6 ( dd , J = 7 . 7 , 4 . 8 Hz , 1 H ) , 7 . 4 0 ( d , J = 7 . 9 Hz , 1 H ) , 7 . 4 7 ( t , J = 7 . 9 Hz , 1 H ) , 7 . 8 0 ( d , J = 7 . 9 Hz , 1 H ) , 7 . 8 7 ( s , 1 H ) , 7 . 9 8 ( dd , J = 7 . 7 , 1 . 7 Hz , 1 H ) , 8 . 2 0 ( d , J = 5 . 0 Hz , 1 H ) , 8 . 5 5 ( m , 2 H )

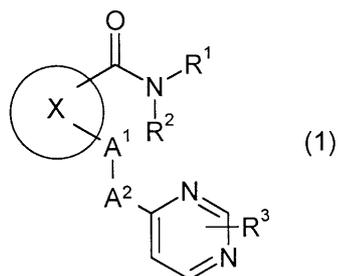
20

【 0 2 4 1 】

前記した本発明化合物の化学構造を表 1 ~ 6 に示す。尚、表中 $R^3$ 内に記載の数字はピリミジン環に対する $R^3$ の置換位置を示す。

【 0 2 4 2 】

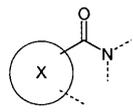
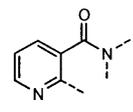
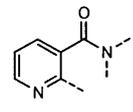
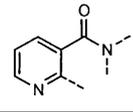
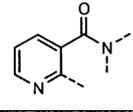
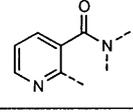
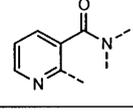
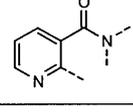
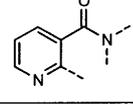
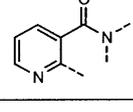
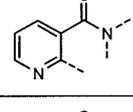
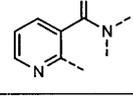
【 化 3 3 】



30

【 0 2 4 3 】

【表 1】

| 化合物  |    | A <sup>1</sup> | A <sup>2</sup>        | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>     |
|------|---|----------------|-----------------------|---|----------------|--------------------|
| 1-1  |    | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |    | H              | 2 -NH <sub>2</sub> |
| 1-2  |    | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |    | H              | 2 -NH <sub>2</sub> |
| 1-3  |    | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |    | H              | 2 -NH <sub>2</sub> |
| 1-4  |    | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |    | H              | 2 -NH <sub>2</sub> |
| 1-5  |    | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |    | H              | 2 -NH <sub>2</sub> |
| 1-6  |   | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | 2 -NH <sub>2</sub> |
| 1-7  |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | 2 -NH <sub>2</sub> |
| 1-8  |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | 2 -NH <sub>2</sub> |
| 1-9  |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | 2 -NH <sub>2</sub> |
| 1-10 |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | 2 -NH <sub>2</sub> |
| 1-11 |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | 2 -NH <sub>2</sub> |

10

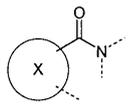
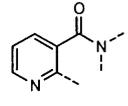
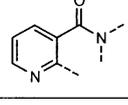
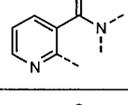
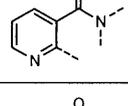
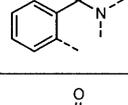
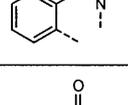
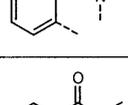
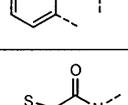
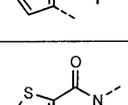
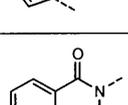
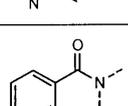
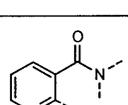
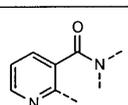
20

30

40

【 0 2 4 4 】

【表 2】

| 化合物  |    | A <sup>1</sup> | A <sup>2</sup>        | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>     |
|------|---|----------------|-----------------------|---|----------------|--------------------|
| 1-12 |    | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |    | H              | 2 -NH <sub>2</sub> |
| 1-13 |    | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |    |                | 2 -NH <sub>2</sub> |
| 1-14 |    | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |    | H              | 2 -NH <sub>2</sub> |
| 1-15 |    | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |    | H              | 2 -NH <sub>2</sub> |
| 1-16 |    | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |    | H              | 2 -NH <sub>2</sub> |
| 1-17 |   | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | 2 -NH <sub>2</sub> |
| 1-18 |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  |                | 2 -NH <sub>2</sub> |
| 1-19 |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | 2 -NH <sub>2</sub> |
| 1-20 |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | 2 -NH <sub>2</sub> |
| 1-21 |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  |                | 2 -NH <sub>2</sub> |
| 1-22 |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | H                  |
| 1-23 |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | H                  |
| 1-24 |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | H                  |
| 1-25 |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | H                  |

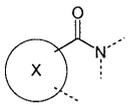
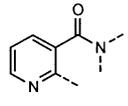
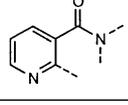
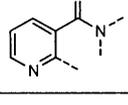
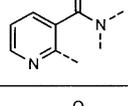
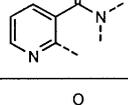
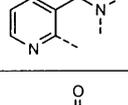
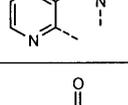
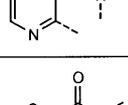
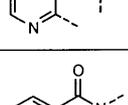
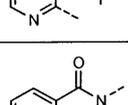
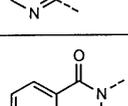
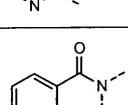
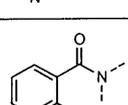
10

20

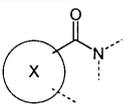
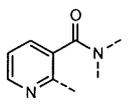
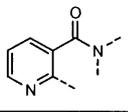
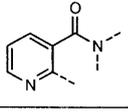
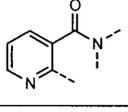
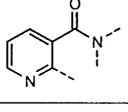
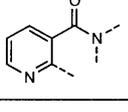
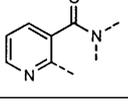
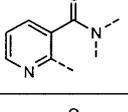
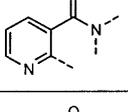
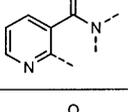
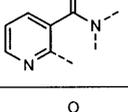
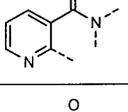
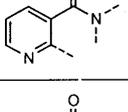
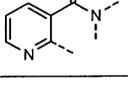
30

40

【表 3】

| 化合物  |    | A <sup>1</sup> | A <sup>2</sup>        | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>      |
|------|---|----------------|-----------------------|---|----------------|---------------------|
| 1-26 |    | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |    | H              | 2 -SMe              |
| 1-27 |    | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |    | H              | 2 -S(O)Me           |
| 1-28 |    | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |    | H              | 2 -S(O)Me           |
| 1-29 |    | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |    | H              | 2 -S(O)Me           |
| 1-30 |    | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |    | H              | 2 -S(O)Me           |
| 1-31 |   | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | 2 -S(O)Me           |
| 1-32 |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | 2 -S(O)Me           |
| 1-33 |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | 2 -NHMe             |
| 1-34 |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | 2 -NMe <sub>2</sub> |
| 2-1  |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | 2 -NHAc             |
| 2-2  |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | 2 -NHAc             |
| 2-3  |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | 2 -NHAc             |
| 2-4  |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | 2 -NHAc             |
| 3-1  |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | 2 -NAc <sub>2</sub> |

【表 4】

| 化合物  |    | A <sup>1</sup> | A <sup>2</sup>        | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  |
|------|---|----------------|-----------------------|---|----------------|---|
| 3-2  |    | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |    | H              | 2 -NAC <sub>2</sub>   |
| 4-1  |    | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |    | H              | 2    |
| 4-2  |    | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |    | H              | 2    |
| 4-3  |    | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |    | H              | 2    |
| 4-4  |    | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |    | H              | 2    |
| 4-5  |   | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |   | H              | 2   |
| 4-6  |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | 2  |
| 4-7  |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | 2  |
| 4-8  |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | 2  |
| 4-9  |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | 2  |
| 4-10 |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | 2 -NHBu-n   |
| 4-11 |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | 2 -NHBu-n   |
| 4-12 |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | 2 -NHBu-n   |
| 4-13 |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |  | H              | 2  |

10

20

30

40

【表 5】

| 化合物  |  | A <sup>1</sup> | A <sup>2</sup>        | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> |
|------|--|----------------|-----------------------|----------------|----------------|----------------|
| 4-14 |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |                | H              | 2              |
| 4-15 |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |                | H              | 2              |
| 4-16 |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |                | H              | 2              |
| 4-17 |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |                | H              | 2              |
| 4-18 |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |                | H              | 2              |
| 4-19 |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |                | H              | 2              |
| 4-20 |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |                | H              | 2              |
| 4-21 |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |                | H              | 2              |
| 4-22 |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |                | H              | 2              |
| 4-23 |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |                | H              | 2              |
| 4-24 |  | S              | -CH <sub>2</sub><br>- |                | H              | 2              |

10

20

30

40

【 0 2 4 8 】

【表 6】

|      |  |   |                    |  |   |          |
|------|--|---|--------------------|--|---|----------|
| 4-25 |  | S | -CH <sub>2</sub> - |  | H | 2        |
| 4-26 |  | S | -CH <sub>2</sub> - |  | H | 2        |
| 4-27 |  | S | -CH <sub>2</sub> - |  | H | 2        |
| 4-28 |  | S | -CH <sub>2</sub> - |  | H | 2        |
| 4-29 |  | S | -CH <sub>2</sub> - |  | H | 2        |
| 4-30 |  | S | -CH <sub>2</sub> - |  | H | 2        |
| 4-31 |  | S | -CH <sub>2</sub> - |  | H | 2        |
| 4-32 |  | S | -CH <sub>2</sub> - |  | H | 2  · HCl |
| 4-33 |  | S | -CH <sub>2</sub> - |  | H | 2        |
| 4-34 |  | S | -CH <sub>2</sub> - |  | H | 2        |
| 4-35 |  | S | -CH <sub>2</sub> - |  | H | 2        |
| 4-36 |  | S | -CH <sub>2</sub> - |  | H | 2        |

10

20

30

40

【 0 2 4 9 】

〔 製 剤 例 〕

本発明化合物の代表的な製剤例を以下に示す。

50

## 【 0 2 5 0 】

1) 錠剤 100mg 中

|                    |         |
|--------------------|---------|
| 本発明化合物             | 1 mg    |
| 乳糖                 | 66.4 mg |
| トウモロコシデンプン         | 20 mg   |
| カルボキシメチルセルロースカルシウム | 6 mg    |
| ヒドロキシプロピルセルロース     | 4 mg    |
| ステアリン酸マグネシウム       | 0.6 mg  |

## 【 0 2 5 1 】

上記処方錠剤に、コーティング剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコーン樹脂等の通常のコーティング剤）2mgを用いてコーティングを施し、目的とするコーティング錠を得る。また、本発明化合物並びに添加物の種類及び量を適宜変更することにより、所望の錠剤を得ることができる。

10

## 【 0 2 5 2 】

2) カプセル剤

処方2 150mg 中

|        |        |
|--------|--------|
| 本発明化合物 | 5 mg   |
| 乳糖     | 145 mg |

## 【 0 2 5 3 】

本発明化合物と乳糖の混合比を適宜変更することにより、所望のカプセル剤を得ることができる。

20

## 【 0 2 5 4 】

3) 点眼剤

処方3 100mL 中

|           |        |
|-----------|--------|
| 本発明化合物    | 100 mg |
| 塩化ナトリウム   | 900 mg |
| ポリソルベート80 | 200 mg |
| 水酸化ナトリウム  | 適量     |
| 塩酸        | 適量     |
| 滅菌精製水     | 適量     |

30

## 【 0 2 5 5 】

本発明化合物並びに添加物の種類及び量を適宜変更することにより、所望の点眼剤を得ることができる。

## 【 0 2 5 6 】

[ 薬理試験 ]

1. 血管新生阻害効果の評価試験

薬物の血管新生阻害効果を評価する汎用される方法の一つとして、VEGF誘発HUV EC増殖反応評価系を用いた細胞増殖阻害作用試験がCancer Res., 59, 99-106 (1999)に報告されている。そこで、前記文献記載の方法に準じて、本発明化合物の細胞増殖阻害作用試験を行い、その細胞増殖阻害率を算出して、それを指標に本発明化合物の血管新生阻害効果を評価した。

40

## 【 0 2 5 7 】

(被験化合物溶液の調製)

被験化合物をジメチルスルホキシド(以下、DMSO)に溶解し、得られた溶液を市販のリン酸緩衝溶液(以下、PBS)で希釈し、20µg/mLの被験化合物溶液を調製した。

## 【 0 2 5 8 】

(HUV EC懸濁液の調製)

HUV ECを0.5%ウシ胎児血清(以下、FBS)含有F12K培地に懸濁し、 $2 \times 10^4$  cells/mLのHUV EC懸濁液を調製した。

50

## 【 0 2 5 9 】

( V E G F 溶液の調製 )

V E G F を 0 . 1 % ウシ血清アルブミン含有 P B S に溶解し、得られた溶液を 0 . 5 % F B S 含有 F 1 2 K 培地で希釈し、4 0 0 n g / m L の V E G F 溶液を調製した。

## 【 0 2 6 0 】

( 試験方法及び測定方法 )

1 ) I 型コラーゲンでコートした 9 6 穴プレートの各穴に H U V E C 懸濁液を 1 0 0 μ L ずつ播種した ( 1 穴あたり  $2 \times 10^3$  c e l l s ) 。

## 【 0 2 6 1 】

2 ) 播種 1 日後、被験化合物溶液を 1 穴あたり 5 μ L ずつ添加した。

10

## 【 0 2 6 2 】

3 ) 被験化合物溶液の添加 1 時間後、V E G F 溶液を 1 穴あたり 5 μ L ずつ添加した。

## 【 0 2 6 3 】

4 ) V E G F 溶液の添加 3 日後、W S T - 8 アッセイ試薬 ( 同仁化学 ) を 1 穴あたり 1 0 μ L ずつ添加した。

## 【 0 2 6 4 】

5 ) 3 時間後、吸光光度計 ( マルチラベルカウンター A R V O ) に前記プレートを装着して、4 5 0 n m における各穴懸濁液 ( 以下、被験化合物懸濁液 ) の吸光度を測定した。

## 【 0 2 6 5 】

6 ) 被験化合物溶液に代えて 1 . 0 % D M S O を使用し、他は前記 1 ~ 5 ) と同じ方法で試験を行い、その結果をコントロールとした。

20

## 【 0 2 6 6 】

尚、前記の各試験工程間は、全てインキュベータ内にて、3 7 ° C 、 5 % 二酸化炭素、9 5 % 酸素の条件下で、インキュベーションを行った。

## 【 0 2 6 7 】

( 細胞増殖阻害率の算出 )

以下に示す計算式から、血管新生阻害効果の指標となる細胞増殖阻害率 ( % ) を算出した。

## 【 0 2 6 8 】

( 計算式 )

30

細胞増殖阻害率 ( % )

$$= 100 - \{ ( \text{被験化合物懸濁液の吸光度} - A ) / ( \text{コントロールの吸光度} - A ) \} \times 100$$

A : 細胞懸濁液 ( 細胞 + 培地 ) のみの吸光度

## 【 0 2 6 9 】

( 試験結果及び考察 )

試験結果の一例として、被験化合物 ( 化合物 1 - 1 、化合物 1 - 7 、化合物 1 - 1 2 、化合物 1 - 1 6 、化合物 1 - 2 0 、化合物 1 - 2 2 、化合物 1 - 2 6 、化合物 1 - 3 3 、化合物 2 - 1 、化合物 2 - 2 、化合物 2 - 4 、化合物 3 - 1 、化合物 4 - 1 、化合物 4 - 4 、化合物 4 - 6 、化合物 4 - 9 、化合物 4 - 1 9 、化合物 4 - 2 2 、化合物 4 - 2 5 及び化合物 4 - 3 6 の細胞増殖阻害率 ( % ) を表 7 に示す。

40

【表 7】

| 化合物  | 細胞増殖阻害率 (%) | 化合物  | 細胞増殖阻害率 (%) |
|------|-------------|------|-------------|
| 1-1  | 96          | 2-4  | 99          |
| 1-7  | 96          | 3-1  | 100         |
| 1-12 | 84          | 4-1  | 100         |
| 1-16 | 100         | 4-4  | 100         |
| 1-20 | 100         | 4-6  | 100         |
| 1-22 | 100         | 4-9  | 100         |
| 1-26 | 100         | 4-19 | 100         |
| 1-33 | 100         | 4-22 | 100         |
| 2-1  | 100         | 4-25 | 100         |
| 2-2  | 97          | 4-36 | 100         |

10

20

## 【0270】

表 7 に示されるとおり、本発明化合物は優れた細胞増殖阻害作用を示した。よって、本発明化合物は優れた血管新生阻害効果を有する。

30

## フロントページの続き

|                |           |                     |
|----------------|-----------|---------------------|
| (51)Int.Cl.    |           | F I                 |
| A 6 1 K 31/505 | (2006.01) | A 6 1 K 31/505      |
| C 0 7 D 409/12 | (2006.01) | C 0 7 D 409/12      |
| A 6 1 P 9/00   | (2006.01) | A 6 1 P 9/00        |
| A 6 1 P 35/00  | (2006.01) | A 6 1 P 35/00       |
| A 6 1 P 19/02  | (2006.01) | A 6 1 P 19/02       |
| A 6 1 P 29/00  | (2006.01) | A 6 1 P 29/00 1 0 1 |
| A 6 1 P 27/02  | (2006.01) | A 6 1 P 27/02       |
| A 6 1 P 9/10   | (2006.01) | A 6 1 P 9/10        |
| A 6 1 P 3/10   | (2006.01) | A 6 1 P 3/10        |
| A 6 1 P 7/10   | (2006.01) | A 6 1 P 7/10        |
| A 6 1 P 17/06  | (2006.01) | A 6 1 P 17/06       |
| A 6 1 P 43/00  | (2006.01) | A 6 1 P 9/10 1 0 1  |
|                |           | A 6 1 P 43/00 1 1 1 |
|                |           | A 6 1 P 43/00 1 0 5 |

- (72)発明者 本田 崇宏  
 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社内
- (72)発明者 川島 健二  
 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社内
- (72)発明者 岡本 和義  
 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社内
- (72)発明者 山本 実  
 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社内

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 4 / 0 7 8 7 2 3 ( W O , A 1 )  
 国際公開第 2 0 0 4 / 0 0 5 2 7 9 ( W O , A 1 )  
 特開 2 0 0 4 - 5 3 1 4 8 4 ( J P , A )  
 最新 創薬化学 上巻, 株式会社 テクノミック, 1 9 9 8 年 8 月 1 5 日, 235-271

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 3 9 / 4 2  
 A 6 1 K 3 1 / 5 0 5  
 A 6 1 K 3 1 / 5 0 6  
 A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7  
 A 6 1 P 3 / 1 0  
 A 6 1 P 7 / 1 0  
 A 6 1 P 9 / 0 0  
 A 6 1 P 9 / 1 0  
 A 6 1 P 1 7 / 0 6  
 A 6 1 P 1 9 / 0 2  
 A 6 1 P 2 7 / 0 2  
 A 6 1 P 2 9 / 0 0  
 A 6 1 P 3 5 / 0 0  
 A 6 1 P 4 3 / 0 0  
 C 0 7 D 4 0 1 / 1 2

C07D 401/14

C07D 409/12

CAPLUS/REGISTRY(STN)