

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6038151号
(P6038151)

(45) 発行日 平成28年12月7日(2016.12.7)

(24) 登録日 平成28年11月11日(2016.11.11)

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 D 239/28	(2006.01)	C O 7 D 239/28	C S P
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/505	(2006.01)	A 6 1 K 31/505	

請求項の数 4 (全 113 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-528519 (P2014-528519)
 (86) (22) 出願日 平成24年8月28日(2012.8.28)
 (65) 公表番号 特表2014-525445 (P2014-525445A)
 (43) 公表日 平成26年9月29日(2014.9.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/052648
 (87) 国際公開番号 W02013/033085
 (87) 国際公開日 平成25年3月7日(2013.3.7)
 審査請求日 平成27年5月21日(2015.5.21)
 (31) 優先権主張番号 61/528,998
 (32) 優先日 平成23年8月30日(2011.8.30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 511027183
 シーエイチディーアイ ファウンデーション、インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国 10001 ニューヨーク州、ニューヨーク、スイート 601、セブンス アベニュー 350
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔
 (74) 代理人 100118773
 弁理士 藤田 節
 (74) 代理人 100122389
 弁理士 新井 栄一
 (74) 代理人 100111741
 弁理士 田中 夏夫

最終頁に続く

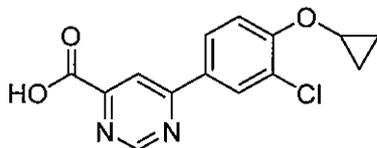
(54) 【発明の名称】 キヌレニン-3-モノオキシゲナーゼインヒビターおよびその医薬組成物ならびにこれらの使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式

【化1】



の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、および少なくとも1種類の薬学的に許容され得る賦形剤を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項3】

治療有効量の請求項1に記載の化合物または請求項2に記載の医薬組成物を含む、キヌレニン3-モノ-オキシゲナーゼ活性によって媒介される状態または障害に苦しんでいるまたはそのリスクがある被験体を処置するための医薬。

【請求項4】

前記状態または障害がハンティングトン病である、請求項3に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2011年8月30日に出願された米国特許出願第61/528,998号の優先権の利益を主張する。この米国特許出願第61/528,998号は、あらゆる目的で参考として本明細書に援用される。

【0002】

本明細書において特定のキヌレニン-3-モノオキシゲナーゼインヒビターおよびその医薬組成物、ならびにこれらの使用方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

キヌレニン-3-モノオキシゲナーゼ(KMO)は、トリプトファン分解経路の酵素であり、これは、キヌレニン(KYN)から3-ヒドロキシキヌレニン(3-HK)(これは、さらに、興奮毒性NMDA受容体アゴニストQUIN(3-ヒドロキシアントラニル酸オキシゲナーゼ)に分解される)への変換を触媒する。3-OH-KYNおよびQUINは相乗的に作用する、すなわち、3-OH-KYNはQUINの興奮毒性作用を有意に増強する。いくつかの研究所での研究により、KYN経路の代謝が3-OH-KYN/QUIN分岐から離れる方向にシフトすると、脳内での神経保護性KYNAの形成が増大し、神経保護がもたらされるという証拠が得られている。脳内において効果を有することに加え、KMOの阻害は、さらに、末梢組織に影響を及ぼすことが想定される。したがって、KMOの阻害は、末梢疾患ならびに脳の疾患の処置に有用であり得る。さらに、KMO阻害とAA(アントラニル酸)の上昇との関係もまた、有意な生物学的効果を有し得る。

【0004】

また、KMO発現は、炎症性の状態において、または免疫刺激後に増大することが報告されている。3-OH-KYN(活性をもつ生成物)は、ビタミンB-6欠乏新生子ラットの脳内に蓄積し、一次培養物の神経細胞に添加した場合、または脳内に局所注射した場合、細胞毒性を引き起こす。最近、比較的低い濃度(ナノモル)の3-OH-KYNにより、ニューロン一次培養物においてニューロンのアポトーシス細胞死が引き起こされることが報告された。実際、構造-活性試験により、3-OH-KYNおよび他のo-アミノフェノールは、これらのキノイミンへの変換(酸素由来フリーラジカルの同時生成を伴うプロセス)によって開始される酸化反応に供されることが示された。このような反応性種の虚血性ニューロン死の病因における関与は、ここ数年間の間で広く研究されており、酸素由来フリーラジカルおよびグルタミン酸媒介性神経伝達が、虚血性ニューロン死の発生において協働していることが示されている。

【0005】

また、最近、KMO活性が虹彩-毛様体において特に高いこと、および新たに形成された3-OH-KYNはレンズ内液中に分泌されることが示された。レンズ内での3-OH-KYNの過剰な蓄積によって白内障が引き起こされることがあり得る。

【0006】

QUINは、NMDA受容体亜群のアゴニストであり、脳領域内に直接注射すると、ほとんどの神経細胞体が破壊され、アンパサン線維と神経末端がスペアリング(spare)される。QUINは、NR2CまたはNR2Dのいずれかのサブユニットを含むNMDA受容体複合体の相対的に不十分なアゴニストであるが、これは、NR2AおよびNR2Bサブユニットを含むNMDA受容体複合体と比較的高い親和性で相互作用する。QUINの線条体内注射後に見られた神経毒性プロフィールは、ハンティングトン病患者の基底核において見られるものと非常によく似ている：一方、ほとんどの内在線条体ニューロンは破壊され、NADHジアホラーゼ染色ニューロン(現在、これは、一酸化窒素シンターゼを発現することができると考えられている)と神経ペプチドYを含むニューロンが、軸索末端およびアンパサン線維と一緒にスペアリングされるようである。

【0007】

10

20

30

40

50

K Y N A のインビボ注入により、認知プロセスおよび感情的心的能力に關与している重要な神経伝達物質、例えば、アセチルコリン、ドパミンおよびグルタメートのシナプスからの放出がモジュレートされることが示されている。したがって、脳内の K Y N A の上昇は、認知障害および神経伝達物質グルタメート、ドパミンまたは A c h のレベルの変化により生じる障害、またはこれらの影響を受ける障害（アルツハイマー病、M C I、P D、統合失調症、H D、O C D およびツレット病など）に効果を有し得る。

【 0 0 0 8 】

インビトロでは、該化合物の神経毒性効果が、種々のモデル系において試験されており、さまざまな結果が得られている：皮質線条体系の器官型培養物をマイクロモル以下の濃度の Q U I N に慢性的に曝露すると病態の組織学的徴候が引き起こされ、培養神経細胞の慢性曝露後でも同様の結果が得られている。

10

【 0 0 0 9 】

炎症性の神経系障害（実験的アレルギー性脳炎、細菌およびウイルス感染症、前脳の全脳虚血または脊髄の外傷など）のモデルでは、脳内 Q U I N レベルは極めて高い。この脳内 Q U I N 濃度の増大は、興奮性毒の循環濃度の上昇または活性化小グリアもしくは浸潤マクロファージのデノボ合成の増大のいずれかによるものであり得る。レトロウイルス感染マカクザルにおいて、増大した脳内 Q U I N 含量の大部分（およそ 9 8 %）は局所生成によるものであることが提案されている。実際、脳の炎症領域内で I D O、K M O およびキヌレニナーゼの活性の堅固な増大がみられた。

20

【 0 0 1 0 】

これまでの研究では、脳内 K Y N A 含量を増大させ得る剤により、沈静、軽度の無痛覚、痙攣閾値の増大、および興奮毒性または虚血性損傷に対する神経保護が引き起こされることが示されている。報告された上記の証拠に加え、最近、脳内での K Y N A 形成を増大させ得るいくつかの化合物は、脳の細胞外空間内の G L U 濃度を低下させることにより、グルタミン酸（G L U）媒介性神経伝達の堅固な低減を引き起こし得ることが示されている。

【 0 0 1 1 】

K M O の有効なインヒビターであり神経変性障害の処置に使用され得る化合物の必要性が依然として存在している。

30

【 発明の概要 】

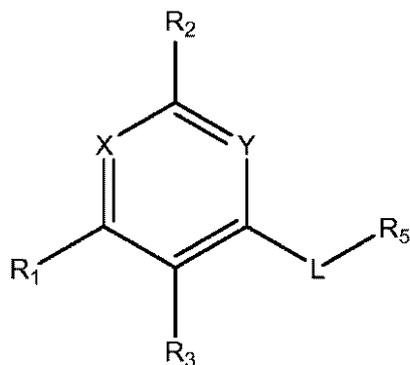
【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 2 】

式 I

【 0 0 1 3 】

【 化 1 】



式 I

40

(式中 :

X および Y は、独立して - N - および - C H - から選択されるが、ただし、X と Y のうち少なくとも一方は - N - であるものとし；

50

R_1 は、アリールまたは単環式ヘテロアリールであり、該アリールまたは単環式ヘテロアリールの各々は、

式 - Z - R_6 の第 1 の基、および
第 2 の基

で置換されており、ここで、

Z は、- O -、- S -、- S (O) -、- S (O)₂ -、- C R₁₁ R₁₂ -、- O C R₁₁ R₁₂ -、- N R₁₃ -、- N R₁₃ C R₁₁ R₁₂ -、- C R₁₁ R₁₂ N R₁₃ -、および - C (O) - (式中、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} は独立して、水素、低級アルキル、ヒドロキシルおよび低級アルコキシから選択される) から選択され、

R_6 は、水素、任意選択的に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているアリール、任意選択的に置換されているヘテロアリール、および任意選択的に置換されているヘテロシクロアルキルから選択されるが、ただし、Z が - O - である場合、 R_6 は、任意選択的に置換されているベンジルでも任意選択的に置換されているピリジルメチルでもないものとするか、または

R_6 と R_{13} が、これらが結合している窒素と一体となって、任意選択的に置換されている 5 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル環を形成しており、

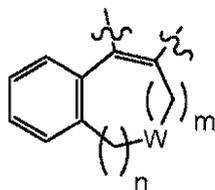
該第 2 の基は、ハロおよびハロで任意選択的に置換されている低級アルキルから選択されるか、あるいは

R_1 は、2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル、クロマン - 6 - イル、1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル、1, 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル、ベンゾイミダゾール - 5 - イル、1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル、2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル、ベンゾチオフェン - 5 - イル、ベンゾチアゾール - 5 - イル、ベンゾフラン - 5 - イル、1 H - インドール - 5 - イル、1 H - インダゾール - 5 - イル、イソインドリン - 5 - イル、ベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール - 5 - イル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル、イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル、ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル、キノリン - 6 - イル、キナゾリン - 6 - イル、キナゾリン - 7 - イルおよびキノキサリン - 6 - イル (これらの各々は、任意選択的に置換されている) から選択されるか、あるいは

R_1 と R_3 が、介在原子と一体となって、式

【 0 0 1 4 】

【 化 2 】



(これは任意選択的に置換されており、式中、m は 0 または 1 であり、n は 0 または 1 であるが、ただし、m と n のうち少なくとも一方は 1 であり、W は - O - または - N (R_8) - (式中、 R_8 は水素もしくは低級アルキルである) であるものとする) の二環式環を形成しており；

R_2 は、水素および任意選択的に置換されている低級アルキルから選択され；

R_3 は、水素、ハロ、任意選択的に置換されている低級アルキル、ヒドロキシル、任意選択的に置換されている低級アルコキシ、および任意選択的に置換されているアミノから選択され；

L は、- C (O) -、- C (O) O -、- C (O) N (R_4) -、- C (O) N (O R_7) -、- N (R_4) S (O)₂ -、- S (O)₂ N (R_4) -、および - C (O) N (R_4) - S (O)₂ - から選択され；

R_4 は、水素および低級アルキルから選択され；

R₅ は、水素、任意選択的に置換されている低級アルキル、任意選択的に置換されているアリール、任意選択的に置換されているヘテロアリール、任意選択的に置換されているシクロアルキル、および任意選択的に置換されているヘテロシクロアルキルから選択されるが、ただし、L が - N (R₄) S (O)₂ - である場合、R₅ は水素でないものとするか、あるいは

R₄ と R₅ が、これらが結合している窒素と一体となって、任意選択的に置換されている 4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル環を形成しており、該環は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環と任意選択的に縮合しているか、あるいは

R₃ と R₅ が、介在原子と一体となって、任意選択的に置換されている 5 ~ 7 員の環を形成しており；

R₇ は、水素および低級アルキルから選択される) の化合物ならびにその薬学的に許容され得る塩およびプロドラッグから選択される少なくとも 1 種類の化学物質であるが、

ただし、式 I の化合物は

6 - (3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸メチルエステル；

6 - (3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸；

6 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸メチルエステル；および

6 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸から選択されるものではない、化学物質を提供する。

【 0 0 1 5 】

また、本明細書に記載の少なくとも 1 種類の化学物質、および少なくとも 1 種類の薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 1 6 】

また、キヌレニン 3 - モノ - オキシゲナーゼ活性によって媒介される状態または障害の処置を、かかる処置を必要とする被験体において行う方法であって、該被験体に治療有効量の本明細書に記載の少なくとも 1 種類の化学物質を投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 1 7 】

また、キヌレニン 3 - モノ - オキシゲナーゼ活性によって媒介される状態または障害の処置を、かかる処置を必要とする被験体において行う方法であって、該被験体に治療有効量の本明細書に記載の少なくとも 1 種類の化学物質を投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 1 8 】

また、本明細書に記載の少なくとも 1 種類の医薬組成物と、キヌレニン 3 - モノ - オキシゲナーゼ活性によって媒介される状態または障害に苦しんでいる被験体を処置するために該組成物を使用するための使用説明書とを含むパッケージ化医薬組成物を提供する。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 9 】

本明細書で用いる場合、以下の文言、語句および記号は、一般的に、使用されている文脈においてそうでないことが示されていない限り、以下に示す意味を有することを意図する。以下の略号および用語は、全体を通して、表示した意味を有する。

【 0 0 2 0 】

2 つの文字間または記号間のものでないダッシュ (「 - 」) は、置換基の結合点を示すために用いている。例えば、 - C O N H₂ は、該炭素原子を介して結合する。

【 0 0 2 1 】

「任意選択の」または「任意選択的に」は、続いて記載する事象または状況が存在して

10

20

30

40

50

いてもよく、存在していなくてもよいこと、およびその記載が、該事象または状況が存在する場合、および存在しない場合を含むことを意図する。例えば、「任意選択的に置換されているアルキル」は、「アルキル」と「置換アルキル」（以下に定義）の両方を包含する。当業者には、1個もしくは複数の置換基を含む任意の基に関して、かかる基が、立体上実現可能でない、合成上実現可能でない、そして/または本質的に不安定である、任意の置換または置換パターンを導入するものであることは意図していないことは理解されよう。

【0022】

「アルキル」は、表示した数の炭素原子、通常、1～20個の炭素原子、例えば、1～8個の炭素原子（例えば、1～6個の炭素原子など）を有する直鎖および分枝鎖を包含する。例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、1～6個の炭素原子の直鎖および分枝鎖のどちらのアルキルも包含する。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、3-メチルペンチルなどが挙げられる。アルキレンは、アルキルの別のサブセットであり、アルキルと同じ残基であるが結合点を2つ有するものをいう。アルキレン基は、通常、2～20個の炭素原子、例えば、2～8個の炭素原子（例えば、2～6個の炭素原子など）を有する。例えば、 C_0 アルキレンは共有結合を示し、 C_1 アルキレンはメチレン基である。具体的な数の炭素を有するアルキル残基の名前が挙げられている場合、その炭素数を有するすべての幾何異性体を包含していることを意図する；したがって、例えば、「ブチル」は、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチルおよび*t*-ブチルを含んでいることを意図し；「プロピル」は、*n*-プロピルおよびイソプロピルを含んでいる。「低級アルキル」は1～4個の炭素を有するアルキル基をいう。

【0023】

「シクロアルキル」は、明示した数の炭素原子、通常、3～7個の環内炭素原子を有する飽和炭化水素環基を示す。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルならびに橋状結合型および籠形の飽和環基（例えば、ノルボルナンなど）が挙げられる。

【0024】

「アルコキシ」は、酸素橋状結合を介して結合する、表示した数の炭素原子のアルキル基、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペントキシ、2-ペンチルオキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシ、3-メチルペントキシなどを意図する。アルコキシ基は、さらに、上記の通りのシクロアルキル基を包含することを意図し、このシクロアルキル基は、同様に酸素橋状結合を介して結合する。アルコキシ基は、通常、1～6個の炭素原子を有し、酸素橋状結合を介して結合する。「低級アルコキシ」は、1～4個の炭素を有するアルコキシ基をいう。

【0025】

「アリール」は、
5員および6員の炭素環式芳香環、例えば、ベンゼン；
少なくとも1つの環が炭素環式芳香族である二環式環系、例えば、ナフタレン、インダ
ン、およびテトラリン；ならびに
少なくとも1つの環が炭素環式芳香族である三環式環系、例えば、フルオレン
を包含する。

【0026】

例えば、アリールとしては、N、OおよびSから選択される1個以上のヘテロ原子を含む5～7員のヘテロシクロアルキル環と縮合している5員および6員の炭素環式芳香環が挙げられるが、ただし、結合点は炭素環式芳香環に存在しているものとする。置換ベンゼン誘導体から形成され、環内原子に遊離原子価を有する二価の原子団は置換フェニレン原子団と呼称される。名称が「-イル(-yl)」で終わる一価の多環式炭化水素原子団が

10

20

30

40

50

ら、遊離原子価を有する炭素原子から1個の水素原子を除去することによって誘導される二価の原子団は、対応する一価の原子団の名称に「-イデン(-idene)」を付けることによって呼称され、例えば、2つの結合点を有するナフチル基はナフチリデンと呼称される。しかしながら、アリアルはヘテロアリアル(別途、以下に定義する)を決して包含もせず、重複もしない。したがって、1つもしくは複数の炭素環式芳香環がヘテロシクロアルキル芳香環と縮合している場合、得られる環系は、本明細書において定義する場合、ヘテロアリアルであり、アリアルではない。

【0027】

用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを包含しており、用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を包含している。

10

【0028】

「ヘテロアリアル」は、

1個もしくは複数、例えば1~4個、または一部の実施形態では1~3個のN、OおよびSから選択されるヘテロ原子を含み、残りの環内原子が炭素である5~7員の単環式の芳香環；ならびに

1個もしくは複数、例えば1~4個、または一部の実施形態では1~3個のN、OおよびSから選択されるヘテロ原子を含み、残りの環内原子が炭素であり、少なくとも1個のヘテロ原子が芳香環内に存在している二環式のヘテロシクロアルキル環

を包含する。例えば、ヘテロアリアルとしては、5~7員のヘテロシクロアルキル、5~7員のシクロアルキル環と縮合している芳香環が挙げられる。また、例えば、ヘテロアリアルとしては、5員または6員のヘテロシクロアルキル、5~7員のアリアル環と縮合している芳香環も挙げられる。環の一方のみが1個もしくは複数のヘテロ原子を含むかかる縮合二環式ヘテロアリアル環系では、結合点はヘテロ芳香環またはシクロアルキル環に存在し得る。ヘテロアリアル基内のS原子とO原子の総数が1を超える場合、該ヘテロ原子は互いに隣接していない。一部の実施形態では、ヘテロアリアル基内のS原子とO原子の総数は2以下である。一部の実施形態では、芳香族複素環内のS原子とO原子の総数は1以下である。ヘテロアリアル基の例としては、限定されないが、(1位と指定した結合位置から番号付けした場合)、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2,3-ピラジニル、3,4-ピラジニル、2,4-ピリミジニル、3,5-ピリミジニル、2,3-ピラゾリニル、2,4-イミダゾリニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、オキサジアゾリル、チアゾリニル、チアジアゾリニル、テトラゾリル、チエニル、ベンゾチオフェニル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリニル、ベンゾオキサゾリル、インドリニル、ピリジジニル、トリアゾリル、キノリニル、ピラゾリル、および5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリンが挙げられる。名称が「-イル」で終わる一価のヘテロアリアル原子団から、遊離原子価を有する炭素原子から1個の水素原子を除去することによって誘導される二価の原子団は、対応する一価の原子団の名称に「-イデン」を付けることによって呼称され、例えば、2つの結合点を有するピリジル基はピリジリデンと呼称される。ヘテロアリアルは、上で定義したアリアルを包含もせず、重複もしない。

20

30

【0029】

また、置換ヘテロアリアルは、1つもしくは複数のオキシド(-O-)置換基で置換されている環系(例えば、ピリジニルN-オキシドなど)も包含する。

40

【0030】

「ヘテロシクロアルキル」は、通常、3~7個の環内原子を有し、酸素、イオウおよび窒素ならびに前述のヘテロ原子の少なくとも1個を含む組合せから独立して選択される1~3個のヘテロ原子に加えて少なくとも2個の炭素原子を含む単一の脂肪族環を意図する。また、「ヘテロシクロアルキル」は、N、OおよびSから選択される1個以上のヘテロ原子を含む5~7員のヘテロシクロアルキル環と縮合している5員および6員の炭素環式芳香環もいうが、ただし、結合点はヘテロシクロアルキル環に存在しているものとする。好適なヘテロシクロアルキル基としては、例えば(1位と指定した結合位置から番号付け

50

した場合)、2 - ピロリニル、2, 4 - イミダゾリジニル、2, 3 - ピラゾリジニル、2 - ピペリジニル、3 - ピペリジニル、4 - ピペリジニル、および 2, 5 - ピペラジニル (piperziny l) が挙げられる。また、モルホリニル基、例えば、2 - モルホリニルおよび 3 - モルホリニル (酸素を 1 位と指定して番号付け) も想定される。また、置換ヘテロシクロアルキルは、1 つもしくは複数のオキソ部分で置換されている環系 (例えば、ピペリジニル N - オキシド、モルホリニル - N - オキシド、1 - オキソ - 1 - チオモルホリニルおよび 1, 1 - ジオキソ - 1 - チオモルホリニルなど) も包含する。

【0031】

用語「置換されている」は、本明細書で用いる場合、指定した原子上または基上のいずれかの 1 個もしくは複数の水素が表示した群の選択枝で置き換えられていることを意味するが、ただし、指定した原子の通常の結合価を超えないものとする。置換基がオキソである場合は (すなわち、= O)、該原子上の 2 個の水素が置き換えられる。置換基および / または可変部の組合せは、かかる組合せによって安定な化合物または有用な合成中間体をもたらされる場合にのみ許容され得る。安定な化合物または安定な構造は、反応混合物からの単離、続く、少なくとも実用的有用性を有する剤としての製剤化に耐えるのに十分に頑強である化合物を意味することを意図する。特に記載のない限り、置換基の名称はコア構造に組み込まれる。例えば、(シクロアルキル) アルキルが可能な置換基として挙げられている場合、この置換基のコア構造との結合点はアルキル部分に存在することは理解されよう。

【0032】

用語「置換」アルキル (例えば、限定されないが低級アルキル)、シクロアルキル、アリール (例えば、限定されないがフェニル)、ヘテロシクロアルキル (例えば、限定されないがモルホリン - 4 - イル、3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル、インドリン - 1 - イル、3 - オキソピペラジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、ピペラジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、アゼチジン - 1 - イル、およびイソインドリン - 2 - イル)、ならびにヘテロアリール (例えば、限定されないがピリジニル) は、明白に定義していない限り、1 個もしくは複数 (例えば、5 個まで、例えば、3 個までなど) の水素原子が、

- R^a、- OR^b、- O (C₁ ~ C₂ アルキル) O - (例えば、メチレンジオキシ -)、- SR^b、グアニジン、グアニジン水素の 1 個もしくは複数が低級アルキル基で置き換えられているグアニジン、- NR^bR^c、ハロ、シアノ、オキソ (ヘテロシクロアルキルの置換基として)、ニトロ、- COR^b、- CO₂R^b、- CONR^bR^c、- OCOR^b、- OCO₂R^a、- OCONR^bR^c、- NR^cCOR^b、- NR^cCO₂R^a、- NR^cCONR^bR^c、- SOR^a、- SO₂R^a、- SO₂NR^bR^c、および - NR^cSO₂R^a から独立して選択される置換基によって置き換えられているアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールをそれぞれいい、

ここで、R^a は、任意選択的に置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているアリール、任意選択的に置換されているヘテロシクロアルキル、および任意選択的に置換されているヘテロアリールから選択され；

R^b は、H、任意選択的に置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているアリール、任意選択的に置換されているヘテロシクロアルキル、および任意選択的に置換されているヘテロアリールから選択され；

R^c は、水素、および任意選択的に置換されている C₁ ~ C₄ アルキルから選択されるか；あるいは

R^b と R^c およびこれらが結合している窒素が、任意選択的に置換されているヘテロシクロアルキル基を形成しており；

ここで、任意選択的に置換されている基は、各々、非置換であるか、または独立して、C₁ ~ C₄ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリー

10

20

30

40

50

ル、アリール - C₁ ~ C₄ アルキル - 、ヘテロアリール - C₁ ~ C₄ アルキル - 、 C₁ ~ C₄ ハロアルキル - 、 - O C₁ ~ C₄ アルキル、 - O C₁ ~ C₄ アルキルフェニル、 - C₁ ~ C₄ アルキル - OH、 - C₁ ~ C₄ アルキル - O - C₁ ~ C₄ アルキル、 - O C₁ ~ C₄ ハロアルキル、ハロ、 - OH、 - NH₂、 - C₁ ~ C₄ アルキル - NH₂、 - N (C₁ ~ C₄ アルキル) (C₁ ~ C₄ アルキル)、 - NH (C₁ ~ C₄ アルキル)、 - N (C₁ ~ C₄ アルキル) (C₁ ~ C₄ アルキルフェニル)、 - NH (C₁ ~ C₄ アルキルフェニル)、シアノ、ニトロ、オキソ (ヘテロアリールの置換基として)、 - CO₂H、 - C (O) O C₁ ~ C₄ アルキル、 - CON (C₁ ~ C₄ アルキル) (C₁ ~ C₄ アルキル)、 - CONH (C₁ ~ C₄ アルキル)、 - CONH₂、 - NHC (O) (C₁ ~ C₄ アルキル)、 - NHC (O) (フェニル)、 - N (C₁ ~ C₄ アルキル) C (O) (C₁ ~ C₄ アルキル)、 - N (C₁ ~ C₄ アルキル) C (O) (フェニル)、 - C (O) C₁ ~ C₄ アルキル、 - C (O) C₁ ~ C₄ フェニル、 - C (O) C₁ ~ C₄ ハロアルキル、 - O C (O) C₁ ~ C₄ アルキル、 - SO₂ (C₁ ~ C₄ アルキル)、 - SO₂ (フェニル)、 - SO₂ (C₁ ~ C₄ ハロアルキル)、 - SO₂ NH₂、 - SO₂ NH (C₁ ~ C₄ アルキル)、 - SO₂ NH (フェニル)、 - NHSO₂ (C₁ ~ C₄ アルキル)、 - NHSO₂ (フェニル)、および - NHSO₂ (C₁ ~ C₄ ハロアルキル) から独立して選択される1つもしくは複数 (例えば、1つ、2つまたは3つ) の置換基で置換されている。

10

【0033】

用語「置換アルコキシ」は、構成要素のアルキルが置換されている (すなわち、 - O - (置換アルキル)) アルコキシをいい、ここで、「置換アルキル」は本明細書に記載のとおりである。また、「置換アルコキシ」は、グリコシド (すなわち、グリコシル基) およびアスコルビン酸の誘導体も包含している。

20

【0034】

用語「置換アミノ」は、基 - NHR^d または - NR^dR^d をいい、式中、各 R^d は、独立して、ヒドロキシ、任意選択的に置換されているアルキル、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているアシル、アミノカルボニル、任意選択的に置換されているアリール、任意選択的に置換されているヘテロアリール、任意選択的に置換されているヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されているアルコキシカルボニル、スルフィニルおよびスルホニル (各々、本明細書に記載のとおり) から選択されるが、ただし、1つだけの R^d はヒドロキシルであってもよいものとする。また、用語「置換アミノ」は、基 - NHR^d および NR^dR^d (各々、上記のとおり) の N - オキシドもいう。N - オキシドは、対応するアミノ基を、例えば、過酸化水素または m - クロロペルオキシ安息香酸で処理することによって調製され得る。当業者は、N - 酸化を行うための反応条件を熟知している。

30

【0035】

「アミノカルボニル」は、式 - (C = O) (任意選択的に置換されているアミノ) の基を包含し、ここで、置換アミノは本明細書に記載のとおりである。

【0036】

「アシル」は、基 (アルキル) - C (O) - ; (シクロアルキル) - C (O) - ; (アリール) - C (O) - ; (ヘテロアリール) - C (O) - ; および (ヘテロシクロアルキル) - C (O) - をいい、ここで、該基は親構造にカルボニル官能基を介して結合しており、該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは本明細書に記載のとおりである。アシル基は表示した数の炭素原子を有するものであり、ケト基の炭素はその炭素原子の数に含める。例えば、C₂ アシル基は、式 CH₃ (C = O) - を有するアセチル基である。

40

【0037】

「アルコキシカルボニル」は、カルボニル炭素を介して結合する、式 (アルコキシ) (C = O) - のエステル基を意図し、ここで、アルコキシ基は表示した数の炭素原子を有するものである。したがって、C₁ ~ C₆ アルコキシカルボニル基は、その酸素を介してカルボニル連結基に結合した 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシ基である。

50

【 0 0 3 8 】

「アミノ」は、基 - NH₂ を意図する。

【 0 0 3 9 】

用語「スルフィニル」は、基： - S (O) - (任意選択的に置換されている (C₁ ~ C₆) アルキル)、 - S (O) - 任意選択的に置換されているアリール)、 - S (O) - 任意選択的に置換されているヘテロアリール)、 - S (O) - (任意選択的に置換されているヘテロシクロアルキル) ; および - S (O) - (任意選択的に置換されているアミノ) を包含する。

【 0 0 4 0 】

用語「スルホニル」は、基： - S (O₂) - (任意選択的に置換されている (C₁ ~ C₆) アルキル)、 - S (O₂) - 任意選択的に置換されているアリール)、 - S (O₂) - 任意選択的に置換されているヘテロアリール)、 - S (O₂) - (任意選択的に置換されているヘテロシクロアルキル)、 - S (O₂) - (任意選択的に置換されているアルコキシ)、 - S (O₂) - 任意選択的に置換されているアリールオキシ)、 - S (O₂) - 任意選択的に置換されているヘテロアリールオキシ)、 - S (O₂) - (任意選択的に置換されているヘテロシクリルオキシ) ; および - S (O₂) - (任意選択的に置換されているアミノ) を包含する。

10

【 0 0 4 1 】

用語「置換アシル」は、基 (置換アルキル) - C (O) - ; (置換シクロアルキル) - C (O) - ; (置換アリール) - C (O) - ; (置換ヘテロアリール) - C (O) - ; および (置換ヘテロシクロアルキル) - C (O) - をいい、ここで、該基は親構造にカルボニル官能基を介して結合しており、該置換されているアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルは本明細書に記載のとおりである。

20

【 0 0 4 2 】

用語「置換アルコシカルボニル」は、基 (置換アルキル) - O - C (O) - をいい、ここで、該基は親構造にカルボニル官能基を介して結合しており、該置換されているアルキルは本明細書に記載のとおりである。

【 0 0 4 3 】

「グリコシド」は、糖の酸素または窒素原子に結合した非糖基を含み、かつ加水分解されると該糖がもたらされるいくつかの糖誘導体の任意のものをいう。グリコシル基の一例はグルコシルである。

30

【 0 0 4 4 】

「アスコルビン酸の誘導体」または「アスコルビン酸誘導体」は、アスコルビン酸の酸素または窒素原子に結合した非糖基を含み、かつ加水分解されるとアスコルビン酸 (すなわち、 (R) - 5 - ((S) - 1 , 2 - ジヒドロキシエチル) - 3 , 4 - ジヒドロキシフラン - 2 (5 H) - オン) がもたらされるいくつかの誘導体の任意のものをいう。

【 0 0 4 5 】

本明細書に記載の化合物は、限定されないが、その光学異性体、ラセミ化合物、およびこれらの他の混合物を包含している。該状況において、単一のエナンチオマーまたはジアステレオマー、すなわち、光学的に活性な形態は、不斉合成またはラセミ化合物の分割によって得られ得る。ラセミ化合物の分割は、例えば、分割剤の存在下での晶出、またはクロマトグラフィ (例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィ (HPLC) カラムを使用) などの慣用的な方法によって行われ得る。また、かかる化合物は、炭素 - 炭素二重結合を有する化合物の Z 形および E 形 (またはシス形およびトランス形) を包含する。本明細書に記載の化合物が種々の互変異性形態で存在するものである場合、用語「化合物」は、該化合物のあらゆる互変異性形態を包含することを意図する。また、かかる化合物は、多形およびクラスレートなどの結晶形態も包含する。同様に、用語「塩」は、該化合物のあらゆる互変異性形態および結晶形態を包含することを意図する。

40

【 0 0 4 6 】

化学物質としては、限定されないが、本明細書に記載の化合物およびその薬学的に許容

50

され得るあらゆる形態が挙げられる。本明細書に記載の化合物の薬学的に許容され得る形態としては、薬学的に許容され得る塩、プロドラッグ、およびその混合物が挙げられる。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、薬学的に許容され得る塩およびプロドラッグの形態である。したがって、用語「化学物質（1種類または複数種）」は、その薬学的に許容され得る塩、プロドラッグおよび混合物もまた包含する。

【0047】

「薬学的に許容され得る塩」としては、限定されないが、無機酸との塩、例えば、塩化水素酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、スルフィン酸塩、硝酸塩などの塩；ならびに有機酸との塩、例えば、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエチルスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、およびアルカン酸塩（酢酸塩など）、 $\text{HOOC} - (\text{CH}_2)_n - \text{COOH}$ （式中、 n は0~4である）などの塩が挙げられる。同様に、薬学的に許容され得るカチオンとしては、限定されないが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウム、およびアンモニウムが挙げられる。

10

【0048】

また、本明細書に記載の化合物が酸付加塩として得られる場合、その遊離塩基は、該酸塩の溶液を塩基性化することにより得られ得る。逆に、生成物が遊離塩基である場合、付加塩、特に、薬学的に許容され得る付加塩は、塩基化合物から酸付加塩を調製するための慣用的な手順に従って、遊離塩基を適当な有機溶媒に溶解させ、この溶液を酸で処理することにより生成され得る。当業者には、無毒性の薬学的に許容され得る付加塩を調製するために使用され得る種々の合成方法論が認識されよう。

20

【0049】

上記のように、プロドラッグもまた本明細書に記載の化学物質の範囲に含まれる。一部の実施形態では、本明細書に記載の「プロドラッグ」としては、患者に投与されると、例えば、プロドラッグが代謝過程を受けると式Iの化合物になる任意の化合物が挙げられる。プロドラッグの例としては、式Iの化合物の官能基、例えば、カルボン酸基の誘導体が挙げられる。カルボン酸基の例示的なプロドラッグとしては、限定されないが、アルキルエステル、ヒドロキシアルキルエステル、アリールアルキルエステル、およびアリーロキシアルキルエステルなどのカルボン酸エステルが挙げられる。他の例示的なプロドラッグとしては、低級アルキルエステル（例えば、エチルエステルなど）、アシルオキシアルキルエステル（例えば、ピパロイルオキシメチル（POM）など）、グリコシド、およびアスコルビン酸誘導体が挙げられる。

30

【0050】

他の例示的なプロドラッグとしては、カルボン酸のアミドが挙げられる。例示的なアミドプロドラッグとしては、例えば、アミンとカルボン酸により形成される代謝を受けやすいアミドが挙げられる。例示的なアミンとしては、 NH_2 、第1級および第2級アミン（ NHR^x 、および NR^xR^y などであり、式中の R^x は、水素、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_{18})$ -アルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ -シクロアルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ -シクロアルキル- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ -アルキル-、 $(\text{C}_6 \sim \text{C}_{14})$ -アリール（これは、非置換、あるいは残基 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_2)$ -アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_2)$ -アルコキシ、フルオロ、もしくはクロロで置換されている）、ヘテロアリール-、 $(\text{C}_6 \sim \text{C}_{14})$ -アリール- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ -アルキル-（該アリールは、非置換、あるいは残基 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_2)$ -アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_2)$ -アルコキシ、フルオロ、もしくはクロロで置換されている）、またはヘテロアリール- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ -アルキル-であり、 R^y は、 R^x （水素を除く）について示した意味を有するか、あるいは R^x と R^y は、これらが結合している窒素と一緒に、窒素、酸素およびイオウから選択される1個または2個のさらなるヘテロ原子を任意選択的に含む任意選択的に置換されている4~7員のヘテロシクロアルキル環を形成している）が挙げられる。プロドラッグの論考は、T. HiguchiおよびV. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, A.C.S. Sympo

40

50

sium Seriesの第14巻, Edward B. Roche編, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ならびに Design of Prodrugs, H. Bundgaard編, Elsevier, 1985に示されている。

【0051】

「溶媒和物」は、溶媒と化合物の相互作用によって形成されるものである。用語「化合物」は、該化合物の溶媒和物を包含することを意図する。同様に、「塩」は、該塩の溶媒和物を包含する。好適な溶媒和物は、水和物（例えば、一水和物および半水和物）などの薬学的に許容され得る溶媒和物である。

10

【0052】

「キレート」は、化合物が金属イオンに2つ（以上）の点で配位することによって形成されるものである。用語「化合物」は、該化合物のキレートを包含することを意図する。同様に、「塩」は該塩のキレートを包含する。

【0053】

「非共有結合性複合体」は、化合物と別の分子との相互作用によって形成されるものであるが、該化合物と分子との間に共有結合は形成されていない。例えば、複合体形成は、ファン・デル・ワールス相互作用、水素結合、および静電的相互作用（イオン結合とも称される）によって起こり得る。かかる非共有結合性複合体は、用語「化合物」に包含される。

20

【0054】

用語「水素結合」は、電気陰性原子（水素結合受容体としても知られている）と、第2の比較的電気陰性の原子（水素結合供与体としても知られている）に結合している水素原子との会合の一形態をいう。好適な水素結合の供与体および受容体は、医薬品化学において充分理解されている（G. C. PimentelおよびA. L. McClellan, The Hydrogen Bond, Freeman, San Francisco, 1960; R. TaylorおよびO. Kennard, "Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals", Accounts of Chemical Research, 17, pp. 320-326 (1984)）。

30

【0055】

「水素結合受容体」は、酸素または窒素を含む基、例えば、 sp^2 混成型である酸素もしくは窒素、エーテル酸素、またはスルホキシドもしくはN-オキシドの酸素をいう。

【0056】

用語「水素結合供与体」は、酸素、窒素、または環内窒素を含む水素基を有するヘテロ芳香族炭素もしくは環内窒素を含むヘテロアリアル基をいう。

【0057】

本明細書で用いる場合、用語「基」、「原子団」または「断片」は同義的であり、官能基または結合もしくは他の分子断片に結合可能な分子断片を示すことを意図する。

【0058】

用語「活性剤」は、生物学的活性を有する化学物質を示すために用いている。一部の実施形態では、「活性剤」は、医薬的有用性を有する化合物である。例えば、活性剤は、抗神経変性治療薬であり得る。

40

【0059】

本明細書に記載の化学物質の「治療有効量」という用語は、ヒトまたは非ヒト被験体に投与すると、治療上の有益性（例えば、症状の改善、疾患進行の遅滞、または疾患の予防など）がもたらされるのに有効な量を意味する。例えば、治療有効量は、KMO活性の阻害に応答性である疾患の症状およびキヌレニン経路の代謝産物（キヌレニン、キヌレン酸、アントラニル酸、3-OH-キヌレニン、3-OHアントラニル酸、またはキノリン酸）のモジュレーションが低減されるのに十分な量であり得る。一部の実施形態では、治療

50

有効量は、神経変性性の経路または疾患の症状が処置されるのに十分な量である。一部の実施形態では、治療有効量は、神経変性疾患の徴候または副作用が低減されるのに十分な量である。一部の実施形態では、化学物質の治療有効量は、神経細胞死レベルの有意な増大が抑制されるか、または該レベルが有意に低減されるのに十分な量である。一部の実施形態では、化学物質の治療有効量は、神経細胞死と関連しているQUINレベルの有意な増大が抑制されるか、または該レベルが有意に低減されるのに十分な量である。一部の実施形態では、化学物質の治療有効量は、神経細胞の健全性と関連しているKYNAレベルの増大がもたらされるのに十分な量である。一部の実施形態では、化学物質の治療有効量は、QUINレベルの低下およびKYNAレベルの増大と関連している鎮痙特性および神経保護特性が増大するのに十分な量である。一部の実施形態では、治療有効量は、体内での炎症過程（例えば、限定されないが、脳、脊髄、および末梢神経系または髄膜内での炎症）がモジュレートされるのに十分な量である。一部の実施形態では、治療有効量は、有効な免疫応答（例えば、IL-1 もしくはTNF- など）の高まり（mount）を担うサイトカインの生成がモジュレートされるのに十分な量、または末梢もしくは脳内の血液脳関門が障害された状態（例えば、多発性硬化症など）において単球/マクロファージの炎症促進性活性が影響を受けるのに十分な量である。

10

【0060】

また、神経変性障害を処置するための本明細書に記載の方法では、治療有効量は、患者に投与されると、神経変性疾患の進行が検出可能な程度に遅れるか、または該化学物質が投与される患者が神経変性疾患の症状を呈することが抑制されるのに十分な量であり得る。また、神経変性障害を処置するための本明細書に記載の一部の方法では、治療有効量は、神経細胞死レベルの検出可能な減少がもたらされるのに十分な量であり得る。例えば、一部の実施形態では、治療有効量は、QUINの量の検出可能な減少、およびキヌレン、KYNAまたはアントラニル酸の量の増大がもたらされることにより、ニューロン死レベルが有意に低減されるのに十分な本明細書に記載の化学物質の量である。

20

【0061】

また、量は、上記の基準または実験条件のうちの少なくとも1つをそれだけで特徴とする場合、異なる基準または実験条件の組の下での一貫性のない、または相反するあらゆる結果に関係なく、治療有効量であるとみなす。

【0062】

用語「阻害」は、生物学的活性または生物学的プロセスのベースライン活性の有意な低下を示す。「KMO活性の阻害」は、本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質の存在に対する直接的または間接的応答としてのKMO活性が、少なくとも1種類の該化学物質の非存在下でのKMOの活性と比べて低下することをいう。該活性の低下は、該化合物とKMOとの直接的な相互作用によるもの、または本明細書に記載の化学物質（1種類または複数種）と1種もしくは複数種の他の因子（これも同様にKMO活性に影響を及ぼす）との相互作用によるものであり得る。例えば、化学物質（1種類または複数種）の存在によって、KMOに直接結合することにより、（直接的もしくは間接的に）別の因子がKMO活性を低下させることを引き起こすことにより、または（直接的もしくは間接的に）細胞内もしくは生物体内に存在するKMOの量を減少させることにより、KMO活性が低減させられ得る。

30

40

【0063】

「KMO活性の阻害」は、本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質の存在に対する直接的または間接的応答としてのKMO活性が、少なくとも1種類の該化学物質の非存在下でのKMOの活性と比べて低下することをいう。該活性の低下は、該化合物とKMOまたは1種もしくは複数種の他の因子（これも同様にKMO活性に影響を及ぼす）との直接的な相互作用によるものであり得る。

【0064】

また、KMO活性の阻害は、標準的なアッセイ（例えば、後述するアッセイなど）における観察可能な3-HKおよびQUINの生成の阻害をいう。また、KMO活性の阻害は

50

、観察可能なKYNA生成の増大をいう。一部の実施形態では、本明細書に記載の化学物質は、1マイクロモル濃度以下のIC₅₀値を有するものである。一部の実施形態では、該化学物質は100マイクロモル濃度以下 (less than or equal to less than) のIC₅₀値を有するものである。一部の実施形態では、該化学物質は10ナノモル濃度以下のIC₅₀値を有するものである。

【0065】

また、「KMO活性」は、1種もしくは複数種の種々のKMO膜結合タンパク質（例えば、ミトコンドリアに見られる受容体など）の活性化、再分布、再編成もしくはキャッピングも包含するか、または結合部位で再分布およびキャッピングが行われ得、これによりシグナル伝達を開始され得る。また、KMO活性によりキヌレニンのアベイラビリティが

10

【0066】

「KMO活性の阻害に応答性である疾患」は、KMOの阻害によって治療上の有益性、例えば、症状の改善、疾患進行の低減、疾患発症の予防もしくは遅延、炎症応答の予防もしくは改善、または特定の細胞型（例えば、神経細胞など）の異常な活性および/または死滅の抑止がもたらされる疾患である。

【0067】

「処置」または「処置する」は、患者の疾患の任意の処置を意味し、その処置には、例えば：

20

- a) 疾患の予防、すなわち、疾患の臨床症状を発現させなくすること；
- b) 疾患進行の抑止；
- c) 臨床症状の発現の遅滞もしくは停止；および/または
- d) 疾患の軽減、すなわち、臨床症状の後退を引き起こすこと

が含まれる。

【0068】

「被験体」または「患者」は、処置、観察または実験の対象である、または対象となる動物（例えば、哺乳動物など）をいう。本明細書に記載の方法は、ヒトの治療と獣医学的用途のどちらにも有用であり得る。一部の実施形態では、被験体は哺乳動物であり；一部の実施形態では、被験体はヒトである。

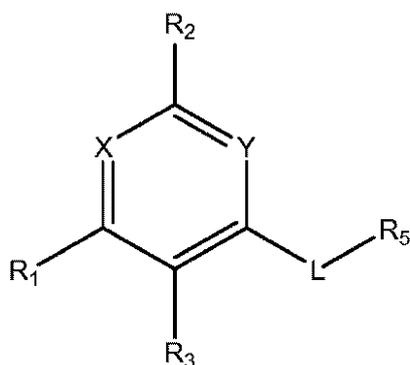
30

【0069】

式 I

【0070】

【化3】



式 I

40

(式中：

XおよびYは、独立して - N - および - CH - から選択されるが、ただし、XとYのうち少なくとも一方は - N - であるものとし；

R₁は、アリールまたは単環式ヘテロアリールであり、該アリールまたは単環式ヘテロ

50

アリーの各々は、

式 - Z - R₆ の第 1 の基、および
第 2 の基

で置換されており、ここで、

Z は、- O -、- S -、- S (O) -、- S (O)₂ -、- C R_{1 1} R_{1 2} -、- O C R_{1 1} R_{1 2} -、- N R_{1 3} -、- N R_{1 3} C R_{1 1} R_{1 2} -、- C R_{1 1} R_{1 2} N R_{1 3} -、および - C (O) - (式中、R_{1 1}、R_{1 2} および R_{1 3} は独立して、水素、低級アルキル、ヒドロキシルおよび低級アルコキシから選択される) から選択され、

R₆ は、水素、任意選択的に置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているアリール、任意選択的に置換されているヘテロアリール、および任意選択的に置換されているヘテロシクロアルキルから選択されるが、ただし、Z が - O - である場合、R₆ は、任意選択的に置換されているベンジルでも任意選択的に置換されているピリジルメチルでもないものとするか、または

R₆ と R_{1 3} が、これらが結合している窒素と一体となって、任意選択的に置換されている 5 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル環を形成しており、

該第 2 の基は、八口および八口で任意選択的に置換されている低級アルキルから選択されるか、あるいは

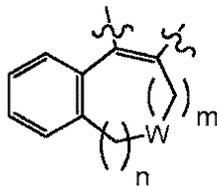
R₁ は、2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル、クロマン - 6 - イル、1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル、1, 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル、1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル、2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル、ベンゾチオフェン - 5 - イル、ベンゾチアゾール - 5 - イル、ベンゾイミダゾール - 5 - イル、ベンゾフラン - 5 - イル、1 H - インドール - 5 - イル、1 H - インダゾール - 5 - イル、イソインドリン - 5 - イル、ベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール - 5 - イル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル、イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル、ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル、キノリン - 6 - イル、キナゾリン - 6 - イル、キナゾリン - 7 - イルおよびキノキサリン - 6 - イル (これらの各々は、任意選択的に置換されている) から選択されるか、

あるいは

R₁ と R₃ が、介在原子と一体となって、式

【 0 0 7 1 】

【 化 4 】



(これは任意選択的に置換されており、式中、m は 0 または 1 であり、n は 0 または 1 であるが、ただし、m と n のうち少なくとも一方は 1 であり、W は - O - または - N (R₈) - (式中、R₈ は水素もしくは低級アルキルである) であるものとする) の二環式環を形成しており、

R₂ は、水素および任意選択的に置換されている低級アルキルから選択され；

R₃ は、水素、八口、任意選択的に置換されている低級アルキル、ヒドロキシル、任意選択的に置換されている低級アルコキシ、および任意選択的に置換されているアミノから選択され；

L は、- C (O) -、- C (O) O -、- C (O) N (R₄) -、- C (O) N (O R₇) -、- N (R₄) S (O)₂ -、- S (O)₂ N (R₄) -、および - C (O) N (R₄) - S (O)₂ - から選択され；

R₄ は、水素および低級アルキルから選択され；

R₅ は、水素、任意選択的に置換されている低級アルキル、任意選択的に置換されているアリール、任意選択的に置換されているヘテロアリール、任意選択的に置換されているシクロアルキル、および任意選択的に置換されているヘテロシクロアルキルから選択されるが、ただし、L が - N (R₄) S (O)₂ - である場合、R₅ は水素でないものとするか、あるいは

R₄ と R₅ が、これらが結合している窒素と一体となって、任意選択的に置換されている 4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル環を形成しており、該環は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環と任意選択的に縮合しているか、あるいは

R₃ と R₅ が、介在原子と一体となって、任意選択的に置換されている 5 ~ 7 員の環を形成しており；

R₇ は、水素および低級アルキルから選択される) の化合物ならびにその薬学的に許容され得る塩およびプロドラッグから選択される少なくとも 1 種類の化学物質であるが、

ただし、式 I の化合物は

6 - (3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸メチルエステル；

6 - (3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸；

6 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸メチルエステル；および

6 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸から選択されるものではない、化学物質を提供する。

【 0 0 7 2 】

一部の実施形態では、R₁ が、

式 - Z - R₆ の第 1 の基 (式中、Z は、- O - 、 - S - 、 - S (O) - 、 - S (O)₂ - 、および - C R_{1 1} R_{1 2} - から選択され；R₆ は、水素、任意選択的に置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、任意選択的に置換されているシクロアルキル、および任意選択的に置換されているヘテロシクロアルキルから選択される) 、ならびに

八口および八口で任意選択的に置換されている低級アルキルから選択される第 2 の基で置換されているフェニルである。

【 0 0 7 3 】

一部の実施形態では、R₁ が、

式 - Z - R₆ の第 1 の基 (式中、Z は、- O - 、 - S - 、 - S (O) - 、 - S (O)₂ - 、および - C R_{1 1} R_{1 2} - から選択され；R₆ は、水素、任意選択的に置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、任意選択的に置換されているシクロアルキル、および任意選択的に置換されているヘテロシクロアルキルから選択される) 、ならびに

八口および八口で任意選択的に置換されている低級アルキルから選択される第 2 の基で置換されているピリジニルである。

【 0 0 7 4 】

一部の実施形態では、Z が - O - である。

【 0 0 7 5 】

一部の実施形態では、Z が - S - である。

【 0 0 7 6 】

一部の実施形態では、Z が - S (O)₂ - である。

【 0 0 7 7 】

一部の実施形態では、Z が - C R_{1 1} R_{1 2} - である。

【 0 0 7 8 】

一部の実施形態では、R₆ が、水素、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル、イソプロピル、(S) - s

10

20

30

40

50

ec - ブチル、(R) - sec - ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、2 - モルホリン - 4 - イル - エチル、2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル、ピロリジン - 3 - イル、およびテトラヒドロ - フラン - 3 - イルから選択される。

【0079】

一部の実施形態では、R₁が、3 - クロロ - 4 - シクロブトキシ - フェニル、3 - クロロ - 4 - シクロペンチルオキシ - フェニル、3 - クロロ - 4 - シクロプロボキシ - フェニル、3 - クロロ - 4 - イソプロボキシ - フェニル、3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル、[4 - クロロ - 3 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - フェニル、3 - クロロ - 4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル、3 - クロロ - 4 - (ピロリジン - 3 - イルオキシ) - フェニル、4 - (S) - sec - ブトキシ - 3 - クロロ - フェニル、4 - (R) - sec - ブトキシ - 3 - クロロ - フェニル、4 - クロロ - 3 - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イルオキシ) - フェニル、3 - クロロ - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル、3 - クロロ - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ、3 - メトキシ - フェニル、4 - メトキシ - フェニル、3, 4 - ジメトキシフェニル、3 - クロロ - 4 - イソプロピルフェニル、3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル、および 3 - フルオロ - 4 - イソプロピルフェニル、3, 4 - ビス(メチルスルファニル)フェニル、3, 4 - ビス(メチルスルホニル)フェニル、3, 4 - ビス(トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - クロロ - 4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル、3 - クロロ - 4 - (メチルスルファニル)フェニル、3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル、3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - クロロ - 4 - (シクロプロボキシメチル)フェニル、3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルメチル)フェニル、3 - クロロ - 4 - (シクロプロパンスルフィニル)フェニル、3 - クロロ - 4 - (シクロプロパンスルホニル)フェニル、3 - クロロ - 4 - [シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]フェニル、3 - クロロ - 4 - (1 - シクロプロボキシエチル)フェニル、3 - クロロ - 4 - シクロプロパンカルボニルフェニル、3 - クロロ - 4 - シクロプロピルフェニル、4 - (アジリジン - 1 - イルメチル) - 3 - クロロフェニル、3 - クロロ - 4 - [(ジメチルアミノ)メチル]フェニル、3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノ)フェニル、3 - クロロ - 4 - [シクロプロピル(メチル)アミノ]フェニル、3 - クロロ - 4 - [(シクロプロピルアミノ)メチル]フェニル、3 - クロロ - 4 - {[シクロプロピル(メチル)アミノ]メチル}フェニル、3 - クロロ - 4 - (1 - メトキシシクロプロピル)フェニル、4 - クロロ - 3 - [(1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)オキシ]フェニル、4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、4 - クロロ - 3 - (2 - メチルプロボキシ)フェニル、4 - クロロ - 3 - (プロパン - 2 - イルオキシ)フェニル、4 - クロロ - 3 - (プロパン - 2 - イルオキシ)フェニル、4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル、4 - クロロ - 3 - シクロプロボキシフェニル、および 3 - クロロ - 4 - {[1 - (モルホリン - 4 - イル)プロパン - 2 - イル]オキシ}フェニルから選択される。

【0080】

一部の実施形態では、R₁が、3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル、3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - クロロ - 4 - シクロブトキシ - フェニル、3 - クロロ - 4 - シクロプロボキシ - フェニル、3 - クロロ - 4 - イソプロボキシ - フェニル、3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル、3 - クロロ - 4 - (ピロリジン - 3 - イルオキシ) - フェニル、4 - (S) - sec - ブトキシ - 3 - クロロ - フェニル、4 - (R) - sec - ブトキシ - 3 - クロロ - フェニル、4 - クロロ - 3 - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イルオキシ) - フェニル、3 - クロロ - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル、3 - クロロ - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ、3 - メトキシ - フェニル、4 - メトキシ - フェニル、3, 4 - ジメトキシフェニル、3 - クロロ - 4 - イソプロピルフェニル、3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル、および 3 - フルオロ - 4 - イソプロピルフェニル、3, 4 - ビス(トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - クロロ - 4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル、3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - クロロ - 4 - (シクロプロボキシメチル)フェニル、3 - クロロ - 4 - (シクロブ

10

20

30

40

50

ロピルメチル)フェニル、3-クロロ-4-(シクロプロパンスルフィニル)フェニル、3-クロロ-4-(シクロプロパンスルホニル)フェニル、3-クロロ-4-[シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]フェニル、3-クロロ-4-(1-シクロプロポキシエチル)フェニル、3-クロロ-4-シクロプロパンカルボニルフェニル、3-クロロ-4-シクロプロピルフェニル、4-(アジリジン-1-イルメチル)-3-クロロフェニル、3-クロロ-4-[ジメチルアミノ)メチル]フェニル、3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)フェニル、3-クロロ-4-[シクロプロピル(メチル)アミノ]フェニル、3-クロロ-4-[(シクロプロピルアミノ)メチル]フェニル、3-クロロ-4-{{[シクロプロピル(メチル)アミノ]メチル}フェニル、3-クロロ-4-(1-メトキシシクロプロピル)フェニル、4-クロロ-3-[(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ]フェニル、4-クロロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル、4-クロロ-3-(2-メチルプロポキシ)フェニル、4-クロロ-3-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル、4-クロロ-3-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル、4-クロロ-3-メトキシフェニル、および4-クロロ-3-シクロプロポキシフェニルから選択される。

10

【0081】

一部の実施形態では、 R_1 が、1,3-ベンゾジオキサール-5-イル、クロマン-6-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル、ベンゾフラン-5-イル、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル、1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル、1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル、1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル、キノリン-6-イル、およびピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル(これらの各々は、八口、八口で任意選択的に置換されている低級アルキル、シクロアルキル、および八口で任意選択的に置換されている低級アルコキシから選択される1つまたは2つの基で任意選択的に置換されている)から選択される。

20

【0082】

一部の実施形態では、 R_1 が、1,3-ベンゾジオキサール-5-イル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル、8-クロロ-クロマン-6-イル、7-クロロ-ベンゾフラン-5-イル、7-クロロ-2-シクロプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル、7-クロロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル、7-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル、7-クロロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル、7-クロロ-2-シクロプロピル-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル、8-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル、4-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル、キノリン-6-イル、およびピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イルから選択される。

30

【0083】

一部の実施形態では、 R_1 が、1,3-ベンゾジオキサール-5-イル、2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル、8-クロロ-クロマン-6-イル、7-クロロ-ベンゾフラン-5-イル、7-クロロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル、7-クロロ-2-シクロプロピル-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル、8-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル、4-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル、キノリン-6-イル、およびピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イルから選択される。

40

【0084】

一部の実施形態では、 R_2 が水素である。

【0085】

一部の実施形態では、 R_2 が低級アルキルである。

【0086】

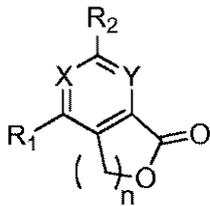
一部の実施形態では、 R_2 がメチルまたはエチルである。

50

- 【 0 0 8 7 】
 一部の実施形態では、 R_2 がメチルである。
- 【 0 0 8 8 】
 一部の実施形態では、 R_3 が水素である。
- 【 0 0 8 9 】
 一部の実施形態では、 R_3 がフルオロまたはクロロである。
- 【 0 0 9 0 】
 一部の実施形態では、 R_3 がメチルである。
- 【 0 0 9 1 】
 一部の実施形態では、 R_3 が $-CH_2OH$ である。 10
- 【 0 0 9 2 】
 一部の実施形態では、 X が $-N-$ である。
- 【 0 0 9 3 】
 一部の実施形態では、 Y が $-N-$ である。
- 【 0 0 9 4 】
 一部の実施形態では、 X と Y が $-N-$ である。
- 【 0 0 9 5 】
 一部の実施形態では、 L が $-C(O)O-$ である。
- 【 0 0 9 6 】
 一部の実施形態では、 L が $-C(O)N(R_4)-$ である。 20
- 【 0 0 9 7 】
 一部の実施形態では、 L が $-N(R_4)S(O)_2-$ である。
- 【 0 0 9 8 】
 一部の実施形態では、 R_4 が水素である。
- 【 0 0 9 9 】
 一部の実施形態では、 R_5 が低級アルキルである。
- 【 0 1 0 0 】
 一部の実施形態では、 R_5 が水素である。
- 【 0 1 0 1 】
 一部の実施形態では、 R_4 と R_5 が、これらが結合している窒素と一体となって、任意選択的に置換されている 5 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル環を形成している。一部の実施形態では、 R_4 と R_5 が、これらが結合している窒素と一体となって、3 - オキソピペラジン - 1 - イル、5, 6 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル、4 - オキソヘキサヒドロピロロ [3, 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル、ペペリジン - 1 - イル、アゼチジン - 3 - イル、5 - オキソ - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル、1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル、5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル、3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキノキサリン - 1 (2 H) - イル、7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル、4 - オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - イル、4 - オキソジヒドロ - 1 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 2 (6 H, 7 H, 8 H, 9 H, 9 a H) - イル、ピロリジン - 1 - イル、1, 1 - ジオキシド - 1, 2, 5 - チアジアジアナン - 5 - イル、5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3, 4 - d] プリミジン - 6 - イル、5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3, 4 - b] プリジン - 6 - イル、および 2, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - プラゾロ [3, 4 - c] プリジン - 6 - イル (これらの各々は、任意選択的に置換されている) から選択される環を形成している。一部の実施形態では、任意選択の置換基は、八口、八口で任意選択的に置換されている低級アルキル、シクロアルキル、および八口で任意選択的に置換されている低級アルコキシから独立して選択される 1 つまたは 2 つの基である。 30 40
- 【 0 1 0 2 】
 また、式 I I 50

【 0 1 0 3 】

【 化 5 】



式 II

(式中、 n は 1 および 2 から選択され、 R_1 、 R_2 、 X および Y は式 I の化合物について記載のとおりである)

の化合物ならびにその薬学的に許容され得る塩およびプロドラッグから選択される少なくとも 1 種類の化学物質を提供する。

【 0 1 0 4 】

一部の実施形態では、 n が 1 である。一部の実施形態では、 n が 2 である。

【 0 1 0 5 】

また、

- 6 - (4 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - (3 - アミノ - 4 - クロロ - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - [4 - クロロ - 3 - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イルオキシ) - フェニル] - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - [4 - クロロ - 3 - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イルオキシ) - フェニル] - ピリミジン - 4 - カルボン酸ピリジン - 3 - イルアミド、
- 6 - [4 - クロロ - 3 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - フェニル] - ピリミジン - 4 - カルボン酸ピリジン - 3 - イル - アミド、
- 6 - (3 - クロロ - 4 - イソプロピル - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - (3 - クロロ - 4 - イソプロポキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - (3 - クロロ - 4 - イソプロポキシ - フェニル) - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - (3 - クロロ - 4 - シクロペンチルオキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - (3 - クロロ - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロピル - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - (4 - (R) - sec - ブトキシ - 3 - クロロ - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - (4 - (S) - sec - ブトキシ - 3 - クロロ - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロポキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - [3 - クロロ - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ) - フェニル] - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 4 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロポキシ - フェニル) - ピリジン - 2 - カルボン酸、
- 6 - (4 - (R) - sec - ブトキシ - 3 - クロロ - フェニル) - ピリジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - (4 - (S) - sec - ブトキシ - 3 - クロロ - フェニル) - ピリジン - 4 - カル

10

20

30

40

50

ボン酸、

4 - (3 - クロロ - 4 - イソプロポキシ - フェニル) - ピリジン - 2 - カルボン酸、

4 - (3 - クロロ - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ピリジン - 2 - カルボン酸、

6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロポキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - [3 - クロロ - 4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - キノリン - 6 - イル - ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (8 - クロロ - クロマン - 6 - イル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (7 - クロロ - ベンゾフラン - 5 - イル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - [3 - クロロ - 4 - (ピロリジン - 3 - イルオキシ) - フェニル] - ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (8 - クロロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキシレート、

N - [6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロポキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル] ベンゼンスルホンアミド、

N - [6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロポキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 4 - フルオロベンゼン - 1 - スルホンアミド、

N - [6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロポキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホンアミド、

N - [6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロポキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 3 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホンアミド、

N - [6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロポキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - フルオロベンゼン - 1 - スルホンアミド、

N - [6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロポキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル] シクロプロパンスルホンアミド、

6 - (8 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキシレート、

6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロポキシフェニル) - 5 - メチルピリミジン - 4 - カルボキシレート、

6 - { 3 - クロロ - 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エトキシ] フェニル } ピリミジン - 4 - カルボキシレート、

6 - [3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボキシレート、

6 - [3 - クロロ - 4 - (オキセタン - 3 - イルオキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボキシレート、

4 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロポキシフェニル) - 5 H , 7 H - フロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 7 - オン、

6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロポキシフェニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

4 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロポキシフェニル) - 5 H , 6 H , 8 H - ピラノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン、

6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロポキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸 [(2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロキオキササン - 2 - イル] メチル、

6 - (3 - クロロ - 4 - { [1 - (モルホリン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル] オキシ } フェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - [3 - クロロ - 4 - (シクロプロポキシメチル) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、

10

20

30

40

50

- 6 - [3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルメチル) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - [3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルスルファニル) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - [3 - クロロ - 4 - (シクロプロパンスルフィニル) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - [3 - クロロ - 4 - (シクロプロパンスルホニル) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - { 3 - クロロ - 4 - [シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル] フェニル } ピリミジン - 4 - カルボン酸、 10
- 6 - [3 - クロロ - 4 - (1 - シクロプロポキシエチル) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロパンカルボニルフェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロピルフェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - [4 - (アジリジン - 1 - イルメチル) - 3 - クロロフェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - { 3 - クロロ - 4 - [(ジメチルアミノ)メチル] フェニル } ピリミジン - 4 - カルボン酸
- 6 - [3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノ) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、 20
- 6 - { 3 - クロロ - 4 - [シクロプロピル(メチル)アミノ] フェニル } ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - { 3 - クロロ - 4 - [(シクロプロピルアミノ)メチル] フェニル } ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - (3 - クロロ - 4 - { [シクロプロピル(メチル)アミノ]メチル } フェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - (7 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - [3 - クロロ - 4 - (フラン - 2 - イル) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸 30
- 、
- 6 - [3 - クロロ - 4 - (1 - メトキシシクロプロピル) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - (7 - クロロ - 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - (7 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - (7 - クロロ - 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、 40
- 6 - (7 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - { 8 - クロロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル } ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - (4 - クロロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - (キノリン - 6 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - {ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル} ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - (4 - クロロ - 3 - シクロプロポキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、 50

- 6 - (4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - [4 - クロロ - 3 - (プロパン - 2 - イルオキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - カ
 ルボン酸、
 6 - [4 - クロロ - 3 - (2 - メチルプロポキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボ
 ン酸、
 6 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボ
 ン酸、
 6 - { 4 - クロロ - 3 - [(1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ]
 フェニル } ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸 10
 、
 6 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) ピリミジ
 ン - 4 - カルボン酸、
 6 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシ - 6 - イル) ピリミジン -
 4 - カルボン酸、
 6 - (7 - クロロベンゾ [b] チオフェン - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - (7 - クロロベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - (7 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸
 、
 6 - (7 - クロロベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 5 - イル) ピリミジ 20
 ン - 4 - カルボン酸、
 6 - (7 - クロロ - 2 , 3 , 3 a , 7 a - テトラヒドロベンゾフラン - 5 - イル) ピリ
 ミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - (7 - クロロ - 3 a , 7 a - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) ピリミジン
 - 4 - カルボン酸、
 6 - (7 - クロロ - 1 - メチル - 3 a , 7 a - ジヒドロ - 1 H - インダゾール - 5 - イ
 ル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - (8 - クロロキナゾリン - 6 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - (5 - クロロキナゾリン - 7 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - (8 - クロロキノキサリン - 6 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、 30
 6 - (8 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) ピリミジン -
 4 - カルボン酸、
 6 - (7 - クロロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カ
 ルボン酸、
 6 - (3 - クロロ - 4 - (1 - メチルシクロプロピル) フェニル) ピリミジン - 4 - カ
 ルボン酸、
 6 - (3 - クロロ - 4 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) フェニル) ピ
 リミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - (3 - クロロ - 4 - (3 - メチルオキセタン - 3 - イル) フェニル) ピリミジン -
 4 - カルボン酸、 40
 6 - (3 - クロロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 4 - カルボ
 ン酸、
 6 - (3 - クロロ - 4 - (ピロリジン - 3 - イル) フェニル) ピリミジン - 4 - カルボ
 ン酸、
 6 - (3 - クロロ - 4 - (ピロリジン - 2 - イル) フェニル) ピリミジン - 4 - カルボ
 ン酸、
 6 - (3 - クロロ - 4 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェニル) ピリミジン - 4
 - カルボン酸、
 6 - (3 - クロロ - 4 - (1 H - ピロール - 2 - イル) フェニル) ピリミジン - 4 - カ
 ルボン酸、 50

6 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - クロロフェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、および

7 - クロロ - 8 - シクロプロポキシ - 5 H - クロメノ [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - カルボン酸

から選択される化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくはプロドラッグを提供する。

【 0 1 0 6 】

また、

6 - [3 - クロロ - 4 - (メチルスルファニル) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、

10

6 - [3 - クロロ - 4 - (メチルスルフィニル) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - [3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - { 3 - クロロ - 4 - [シクロプロピル (ヒドロキシ) メチル] フェニル } ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロパンカルボニルフェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - [3 - クロロ - 4 - (メトキシメチル) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - [3 - クロロ - 4 - (1 - メトキシエチル) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、

20

6 - { 3 - クロロ - 4 - [(ジメチルアミノ) メチル] フェニル } ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - [3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノ) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - { 3 - クロロ - 4 - [シクロプロピル (メチル) アミノ] フェニル } ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (3 - クロロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (7 - クロロ - 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

30

6 - (8 - クロロキノキサリン - 6 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (7 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (7 - クロロ - 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

40

6 - (2 H - 1 , 3 - ベンゾジオキサゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、
4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸、

6 - (3 - クロロ - 4 - { [1 - (モルホリン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル] オキシ } フェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - [3 - クロロ - 4 - (シクロプロポキシメチル) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - [3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルメチル) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - [3 - クロロ - 4 - (1 - シクロプロポキシエチル) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、

50

- 6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロピルフェニル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - [4 - (アジリジン - 1 - イルメチル) - 3 - クロロフェニル]ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - {3 - クロロ - 4 - [(シクロプロピルアミノ)メチル]フェニル}ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - (3 - クロロ - 4 - {[シクロプロピル(メチル)アミノ]メチル}フェニル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - (7 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 5 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - [3 - クロロ - 4 - (フラン - 2 - イル)フェニル]ピリミジン - 4 - カルボン酸 10
 、
 6 - [3 - クロロ - 4 - (1 - メトキシシクロプロピル)フェニル]ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - (7 - クロロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - {8 - クロロイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - イル}ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - (4 - クロロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、 20
 6 - (キノリン - 6 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - {ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル}ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - (4 - クロロ - 3 - シクロプロポキシフェニル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - (4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - [4 - クロロ - 3 - (プロパン - 2 - イルオキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - [4 - クロロ - 3 - (2 - メチルプロポキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - カルボン酸、 30
 6 - {4 - クロロ - 3 - [(1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)オキシ]フェニル}ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサゾール - 5 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン - 6 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - (7 - クロロベンゾ[b]チオフェン - 5 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - (7 - クロロベンゾ[d]チアゾール - 5 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - (7 - クロロベンゾ[d]オキサゾール - 5 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸 40
 、
 6 - (7 - クロロベンゾ[c][1, 2, 5]オキサジアゾール - 5 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - (7 - クロロ - 3a, 7a - ジヒドロ - 1H - インドール - 5 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - (7 - クロロ - 1 - メチル - 3a, 7a - ジヒドロ - 1H - インダゾール - 5 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - (8 - クロロキナゾリン - 6 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - (5 - クロロキナゾリン - 7 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、
 6 - (7 - クロロ - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル)ピリミジン - 4 - カ 50

ルボン酸、

6 - (3 - クロロ - 4 - (1 - メチルシクロプロピル) フェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (3 - クロロ - 4 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) フェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (3 - クロロ - 4 - (3 - メチルオキセタン - 3 - イル) フェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (3 - クロロ - 4 - (ピロリジン - 2 - イル) フェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (3 - クロロ - 4 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、 10

6 - (3 - クロロ - 4 - (1 H - ピロール - 2 - イル) フェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (4 - tert - ブチル - 3 - クロロフェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、および

7 - クロロ - 8 - シクロプロポキシ - 5 H - クロメノ [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - カルボン酸、

から選択される化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくはプロドラッグを提供する。

【 0 1 0 7 】

20

本明細書に記載の化学物質を得るための方法は当業者に自明であり、好適な手順は、例えば、以下の実施例および本明細書中で挙げた参考文献に記載されている。

【 0 1 0 8 】

KMOの触媒活性の阻害方法であって、前記KMOを有効量の明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質と接触させることを含む方法を提供する。

【 0 1 0 9 】

また、KMO活性によって媒介される状態または障害の処置を、かかる処置を必要とする被験体において行う方法であって、該被験体に治療有効量の明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質を投与することを含む方法を提供する。

【 0 1 1 0 】

30

また、KMO活性によって媒介される神経変性病態の処置を、かかる処置を必要とする被験体において行う方法であって、該被験体に治療有効量の明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質を投与することを含む方法を提供する。

【 0 1 1 1 】

また、3-OH-KYN、QUINおよび/またはKYNAの存在によって(または該存在によって少なくとも一部)媒介される障害の処置方法を提供する。また、脳内のQUIN、3-OH-KYNの合成の増大またはGLUの放出の増大が関与しており、ニューロンの損傷が引き起こされ得る変性性または炎症性の状態の処置方法を提供する。

【 0 1 1 2 】

かかる疾患としては、例えば、ハンティングトン病および他のポリグルタミン障害(例えば、脊髄小脳失調など)、神経変性疾患、精神系または(of)神経系の疾患または障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性(amytropic)側索硬化症、クロイツフェルト-ヤコブ病、外傷誘発性神経変性、高圧神経症候群、ジストニー、オリブ橋小脳萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、癲癇、卒中の結果、脳虚血、虚血性障害、例えば、卒中(局所的虚血)、低酸素症、多発梗塞性認知症、脳の外傷または損傷の結果、脊髄に対する損傷、認知症(例えば、老人性認知症およびAIDS認知症複合など)、AIDS誘発性脳症、他の感染関連脳症、ウイルスまたは細菌性髄膜炎、ウイルス、細菌および他の寄生生物によって引き起こされる感染性疾患、例えば、一般的な中枢神経系(例えば、CNS)感染症(ウイルス、細菌または寄生生物によるものなど)、例えば、灰白髄炎、ライム病(ボレリア・ブルグドルフェリ感染)敗血症性ショック 40 50

、ならびにマラリア、癌、大脳機能局在、肝性脳症、全身性狼瘡、無痛覚症およびアヘン
 剤離脱症状を伴う癌、摂食行動、精神障害、例えば、不眠症、鬱、統合失調症、作業記憶
 における重度の欠陥、長期記憶保持における重度の欠陥、認知低下、注意における重度の
 欠陥、実行機能における重度の欠陥、情報処理の遅滞 (s l o w e n e s s)、神経活動
 の遅滞、不安、全般性不安障害、パニック不安、強迫性障害、対人恐怖症、演奏不安、外
 傷後ストレス障害、急性ストレス反応、適応反応、分離不安障害、アルコール離脱不安、
 うつ病性障害、発育脳または老齢脳の障害、糖尿病およびその合併症、ツレット症候群、
 ぜい弱 X 症候群、自閉症スペクトラム障害、思考や感情、言語および他人と関わる能力に
 おいて重度および広汎性の障害を引き起こす障害、気分障害、情動状態の異常を特徴とす
 る心理的障害、例えば限定されないが、双極性障害、単極性うつ病、大うつ病、内因性 (10
 o n d o u g e n o u s) うつ病、退行期うつ病、反応性抑うつ、心因性うつ病、基礎疾
 患 (u n d e r l y i n g m e d i c a l c o n d i t i o n) によって引き起こさ
 れるうつ病、うつ病性障害、循環病、気分変調性障害、全身病状 (g e n e r a l m e
 d i c a l c o n d i t i o n) による気分障害、特定不能な気分障害ならびに物質誘
 発性気分障害が挙げられる。また、かかる疾患としては、例えば、急性壊死性膵炎、A I
 D S (疾患)、無痛覚症、無菌性髄膜炎、脳疾患、例えば、ジル・ド・ラ・ツレット症候
 群、アスペルガー症候群、レット症候群、広汎発達障害、加齢に伴う脳疾患および発育脳
 疾患、燃え尽き症候群、一酸化炭素中毒、心停止または心不全および出血性ショック (全
 脳虚血)、白内障形成および目の加齢、中枢神経系の疾患、脳血管疾患、慢性疲労症候群
 20
 、慢性ストレス、認知障害、痙攣性障害 (例えば、大発作および小発作の異型ならびに複
 合発生型癲癇など)、真性糖尿病、神経系の疾患 (例えば、ジスキネジー、L - D O P A
 誘導性運動障害、薬物中毒、疼痛および白内障)、薬物依存、薬物離脱症状、摂食障害、
 ギラン-バレー症候群および他の神経障害 (n e u r o p h a t i e s)、肝性脳症、免
 疫疾患、免疫性 (i m m u n i t a r y) 障害および生物学的応答の改良を目的とした治
 療的処置 (例えば、インターフェロンまたはインターロイキンの投与)、炎症 (全身性炎
 症応答症候群)、中枢および / または末梢神経系の炎症性障害、傷害 (外傷、多発外傷)
 、精神障害および行動障害、代謝疾患、炎症性疼痛、神経障害性 (n e u r o p h a t h
 i c) 疼痛または片頭痛、異痛症、痛覚過敏症疼痛、幻想痛、糖尿病性神経障害に関連す
 る神経障害性 (n e u r o p h a t i c) 疼痛の群から選択される疼痛疾患または障害、
 多臓器不全、溺水、壊死、脳の新生物、新生物性障害、例えば、リンパ腫および他の悪性
 30
 血液障害、神経系の疾患 (高圧神経症候群、感染)、ニコチン中毒および他の中毒性障害
 、例えば、アルコール依存症、大麻、ベンゾジアゼピン、バルビツレート、モルヒネおよ
 びコカイン依存、食欲の変化、睡眠障害、睡眠パターンの変化、エネルギー欠乏、疲労、
 自尊心 (s e l f s t e e m) の低下、不相応な罪に対する自責、死または自殺の頻繁
 な思考、自殺行為の計画または試行、絶望および無価値の感情、精神運動の煽動または遅
 滞、思考、集中または決定する能力の低下 (神経保護剤として)、疼痛、外傷後ストレス
 障害、敗血症、脊髄疾患、脊髄小脳性運動失調、全身性エリテマトーデス、脳および脊髄
 に対する外傷性損傷、ならびに振せん症候群および種々の運動障害 (ジスキネジー) も挙
 げられる。バランス不良、運動緩徐 (b r a k y k i n e s i a)、硬直、振せん、話法
 40
 の変化、顔の表情の喪失、小字症、嚔下困難、流涎、認知症、錯乱、恐怖、性的機能不全
 、言語障害、決定力の欠陥、激しい発狂、攻撃性、幻覚、感情鈍麻、抽象的思考の欠陥。

【 0 1 1 3 】

かかる疾患としては、例えば心血管疾患が挙げられ、これは、心臓および循環器系の疾
 患および障害をいう。これらの疾患は、多くの場合、異常リポ蛋白血症および / または脂
 質異常症を伴う。心血管疾患としては、限定されないが、心臓肥大、アテローム性動脈硬
 化、心筋梗塞、ならびにうつ血性心不全、冠状動脈性心臓病、高血圧症および低血圧症が
 挙げられる。

【 0 1 1 4 】

他のかかる疾患としては、種々の組織および器官の細胞が異常なパターンの成長、増殖
 、遊走、シグナル伝達、配列および死を示す良性または悪性挙動の過剰増殖性疾患が挙げ
 50

られる。一般的に、過剰増殖性 (hyperplastic) 疾患は、制御不能な細胞増殖を伴う疾患および障害をいい、限定されないが、癌および良性腫瘍をもたらす器官および組織細胞の制御不能な成長が挙げられる。内皮細胞と関連している過剰増殖性障害は、血管新生疾患、例えば、血管腫、子宮内膜症、肥満、加齢性黄斑変性および種々の網膜症、ならびにアテローム性動脈硬化の処置におけるステント留置の結果として再狭窄を引き起こす EC および平滑筋細胞の増殖をもたらすことがあり得る。線維芽細胞が関与している過剰増殖性障害 (すなわち、線維形成) としては、限定されないが、過剰癒着 (scarring) 障害 (disorder) (すなわち、線維症)、例えば、加齢性黄斑変性、心筋梗塞に伴う心臓リモデリングおよび心不全、過度な創傷治癒、例えば、手術または負傷、ケロイドおよび類線維腫ならびにステント留置の結果として一般的に生じるものが挙げられる。

10

【0115】

さらなる疾患としては、移植片拒絶 (T細胞の抑制) および対宿主性移植片病、慢性腎臓疾患、全身性炎症性障害、脳の炎症性障害、例えば、マラリアおよびアフリカトリパノソーマ症、卒中、ならびに肺炎球菌髄膜炎が挙げられる。

【0116】

また、本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質が被験体に投与される唯一の活性剤である処置方法を提供し、本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質が1種もしくは複数種のさらなる活性剤と併せて被験体に投与される処置方法も含む。

【0117】

一般に、本明細書に記載の化学物質は、治療有効量で、同様の有用性をもたらす剤に許容された任意の投与様式のいずれかによって投与される。該化合物 (すなわち、活性成分) の実際の量は、数多くの要素、例えば、処置対象の疾患の重症度、被験体の年齢および相対的な健康状態、使用される化合物の効力、投与の経路および形態、ならびに当業者によく知られた他の要素に依存する。該薬物は、1日少なくとも1回 (例えば、1日1回または2回など) で投与され得る。

20

【0118】

一部の実施形態では、本明細書に記載の化学物質は医薬組成物として投与される。したがって、本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質を、担体、佐剤および賦形剤から選択される少なくとも1種類の薬学的に許容され得るビヒクルと一緒に含む医薬組成物を提供する。

30

【0119】

薬学的に許容され得るビヒクルは、処置対象の動物への投与に適したものであるためには、十分に高い純度および十分に低い毒性のものでなければならない。ビヒクルは、不活性なものであってもよく、医薬的有益性を有するものであってもよい。上記化学物質とともに使用されるビヒクルの量は、該化学物質の単位用量ごとに実用的な投与物質の量がもたらされるのに十分な量である。

【0120】

例示的な薬学的に許容され得る担体またはその成分は、糖 (例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロースなど) ; デンプン (例えば、コーンスターチおよびジャガイモデンプンなど) ; セルロースおよびその誘導体 (例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、およびメチルセルロースなど) ; 粉末トラガカント; 麦芽; ゼラチン; タルク; 固形滑沢剤 (例えば、ステアリン酸およびステアリン酸マグネシウムなど) ; 硫酸カルシウム; 合成油; 植物油 (例えば、ピーナッツ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、およびコーン油など) ; ポリオール (例えば、プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコールなど) ; アルギン酸; リン酸緩衝溶液; 乳化剤 (例えば、TWEENなど) ; 湿潤剤 (例えば、ラウリル硫酸ナトリウムなど) ; 着色剤; フレーバー剤; 錠剤形成剤; 安定剤; 酸化防止剤; 保存料; パイロジェンフリー水; 等張性生理食塩水; ならびにリン酸緩衝溶液である。

40

【0121】

50

本明細書に記載の化学物質の活性を実質的に妨げない任意選択の活性剤を医薬組成物に含めてもよい。

【0122】

有効濃度の本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質を、適当な薬学的に許容され得るビヒクルと混合する。化学物質が示す溶解性が不十分な場合は、化合物を可溶化させるための方法を使用してもよい。かかる方法は、当業者に知られており、限定されないが、共溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド（DMSO）など）の使用、界面活性剤（例えば、TWEENなど）の使用、または重炭酸ナトリウム水溶液中への溶解が挙げられる。

【0123】

本明細書に記載の化学物質を混合または添加したとき、得られる混合物は液剤、懸濁剤、乳剤などであり得る。得られる混合物の形態は、いくつかの要素、例えば、意図される投与様式および選択されたビヒクルへの化学物質の溶解性に依存する。処置される疾患の症状を改善するのに十分な有効濃度は経験的に決定され得る。

10

【0124】

本明細書に記載の化学物質は、経口、非経口、静脈内、筋肉内注射、吸入またはスプレー、舌下、経皮、口腔内投与、経直腸により、局所的に、眼科用液剤として、または他の手段によって、単位投薬製剤にて投与され得る。

【0125】

医薬組成物は、経口使用のために、例えば、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性もしくは油性の懸濁剤、分散性の散剤もしくは顆粒剤、乳剤、硬質もしくは軟質のカプセル剤、またはシロップ剤もしくはエリキシル剤などに製剤化され得る。経口使用が意図される医薬組成物は、医薬組成物の製造のための当該技術分野で知られた任意の方法に従って調製され得、かかる組成物には、医薬として美的で口当たりのよい調製物を得るために甘味剤、フレーバー剤、着色剤および保存剤などの1種もしくは複数種の剤が含有され得る。一部の実施形態では、経口医薬組成物には、0.1～99%の本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質が含有される。一部の実施形態では、経口医薬組成物には、少なくとも5%（重量%）の本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質が含有される。一部の実施形態では、25%～50%または5%～75%の本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質が含有される。

20

【0126】

また、経口投与される医薬組成物としては、液状の液剤、乳剤、懸濁剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、シロップ剤なども挙げられる。かかる組成物の調製に適した薬学的に許容され得る担体は、当該技術分野でよく知られている。経口医薬組成物には、保存料、フレーバー剤、甘味剤（例えば、スクロースまたはサッカリンなど）、矯味剤、および着色剤が含有され得る。

30

【0127】

シロップ剤、エリキシル剤、乳剤および懸濁剤用の担体の典型的な成分としては、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、液状スクロース、ソルビトールおよび水が挙げられる。シロップ剤およびエリキシル剤は、甘味剤、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースとともに製剤化され得る。また、かかる医薬組成物には粘滑剤が含有されることもあり得る。

40

【0128】

本明細書に記載の化学物質は、経口液状調製物、例えば、水性もしくは油性の懸濁剤、液剤、乳剤、シロップ剤またはエリキシル剤などに組み込まれ得る。さらに、このような化学物質を含む医薬組成物は、使用前に水または他の適当なビヒクルを用いる構成用の乾燥製品として提示してもよい。かかる液状調製物には、慣用的な添加剤、例えば、懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロース、グルコース/糖、シロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル、および水添食用脂）、乳化剤（例えば、レシチン、ソルビタンモノオレート（monosorbate）、またはアカシア）、非水性ビヒクル（食用油（例えば、

50

アーモンド油、分別ココナッツ油、シリルエステル、プロピレングリコールおよびエチルアルコール)が挙げられ得る)、ならびに保存料(例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピルおよびソルビン酸)が含有され得る。

【0129】

懸濁剤では、典型的な懸濁化剤としては、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、AVICEL RC-591、トラガカントおよびアルギン酸ナトリウムが挙げられ;典型的な湿潤剤としては、レシチンおよびpoly sorbate 80が挙げられ;典型的な保存料としては、メチルパラベンおよび安息香酸ナトリウムが挙げられる。

【0130】

水性懸濁剤には、活性物質(1種類または複数種)が、水性懸濁剤の製造に適した賦形剤と混合された状態で含有される。かかる賦形剤は、懸濁化剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアカシアゴム;分散化剤または湿潤剤であり、天然に存在しているホスファチド(例えば、レシチン)、またはアルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物(例えば、ポリオキシエチレンステアレート)、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物(例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール)、またはエチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトールから得られる部分エステルとの縮合生成物(例えば、ポリオキシエチレンソルビトール代用物など)、またはエチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトール無水物から得られる部分

10

20

【0131】

油性懸濁剤は、活性成分を植物油、例えば、ピーナッツ油、オリーブ油、ゴマ油もしくはココナッツ油、または鉱油(例えば、液状パラフィン)中に懸濁させることにより製剤化され得る。油性懸濁剤には、増粘剤、例えば、蜜蝋、硬質パラフィンまたはセチルアルコールが含有され得る。口当たりのよい経口調製物を得るために甘味剤(例えば、上記のものなど)およびフレーバー剤を添加してもよい。このような医薬組成物は、酸化防止剤(例えば、アスコルビン酸など)を添加することによって保存され得る。

30

【0132】

また、医薬組成物は、水中油型の乳剤の形態であってもよい。油相は、植物油(例えば、オリーブ油もしくはピーナッツ油)、または鉱油(例えば、液状パラフィン)またはこれらの混合であり得る。好適な乳化剤は、天然に存在しているゴム(例えば、アカシアゴムまたはトラガカントゴム)、天然に存在しているホスファチド(例えば、ダイズおよびレシチン)、ならびに脂肪酸とヘキシトール無水物から得られるエステルまたは部分エステル(例えば、ソルビタンモノオレエート)、ならびに前記部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物(例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート)であり得る。

【0133】

水を添加することによる水性懸濁剤の調製に適した分散性の散剤および顆粒剤では、活性成分が、分散化剤または湿潤剤、懸濁化剤および1種類もしくは複数種の保存料と混合された状態で提供される。好適な分散化剤または湿潤剤および懸濁化剤は、既に上で挙げたものが例示される。

40

【0134】

錠剤には、典型的には、薬学的に許容され得る慣用的な佐剤が、不活性な希釈剤(例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、マンニトール、ラクトースおよびセルロース);結合剤(例えば、デンプン、ゼラチンおよびスクロースなど);崩壊剤(例えば、デンプン、アルギン酸およびクロスカルメロースなど);滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびタルクなど)として含まれる。粉末混合物の流動特性を改善

50

するために流動促進剤（例えば、二酸化ケイ素など）を使用してもよい。見栄えのために着色剤（例えば、FD&C色素など）を添加してもよい。甘味料およびフレーバー剤（例えば、アスパルテーム、サッカリン、メントール、ペパーミント、およびフルーツフレーバーなど）は、チュアブル錠に有用な佐剤であり得る。カプセル剤（例えば、時限放出および徐放製剤）には、典型的には、上で開示した1種もしくは複数種の固形希釈剤が含まれる。担体成分の選択は、多くの場合、味、コストおよび貯蔵安定性などの二次的考慮事項に依存する。

【0135】

また、かかる医薬組成物を、慣用的な方法によって、典型的にはpH依存性または時間依存性コーティングで、化学物質が所望の局所的適用の近くで胃腸管にて放出されるように、または種々の時点で放出されて所望の作用を延ばすようにコーティングしてもよい。かかる投薬形態には、典型的には、限定されないが、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアセテートフタレート、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、Eudragitコーティング、ワックスおよびシエラックのうちの1種もしくは複数種が含まれる。

10

【0136】

また、経口使用のための医薬組成物は、硬質ゼラチンカプセル剤として提示してもよく（この場合、活性成分は、不活性な固形希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合される）、軟質ゼラチンカプセル剤として提示してもよい（この場合、活性成分は、水または油性媒体、例えば、ピーナッツ油、液状パラフィンもしくはオリーブ油と混合される）。

20

【0137】

医薬組成物は、滅菌された水性または油性の注射用懸濁剤の形態であってもよい。この懸濁剤は、上に記載した適当な分散化剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて、既知技術に従って製剤化され得る。また、滅菌された注射用調製物は、非経口に許容され得る無毒性のビヒクル中の滅菌された注射用の液剤または懸濁剤（例えば、1,3-ブタンジオールでの液剤）であってもよい。中でも、使用されてもよい許容され得るビヒクルは、水、リンゲル液、および等張性塩化ナトリウム溶液である。また、滅菌された固定油は、溶媒または懸濁媒体として慣用的に使用されている。この目的には、任意の無刺激性の固定油、例えば、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドが使用され得る。また、脂肪酸（例えば、オレイン酸など）は注射可能物質の調製に有用であり得る。

30

【0138】

本明細書に記載の化学物質は、滅菌された媒体にて非経口投与され得る。非経口投与としては、皮下注射、静脈内、筋肉内、髄腔内注射または注入手法が挙げられる。本明細書に記載の化学物質は、使用されるビヒクルおよび濃度に応じて、ビヒクルに懸濁させるか、または溶解させるかのいずれかであり得る。好都合には、局所麻酔薬、保存料および緩衝剤などの佐剤をビヒクルに溶解させるのがよい。非経口投与のための多くの医薬組成物では、担体は、組成物全体の少なくとも90重量%を構成する。一部の実施形態では、非経口投与のための担体は、プロピレングリコール、オレイン酸エチル、ピロリドン、エタノール、およびゴマ油から選択される。

40

【0139】

また、本明細書に記載の化学物質を、薬物の経直腸投与のための坐剤の形態で投与してもよい。このような医薬組成物は、該薬物を、常温では固形であるが直腸温度では液状であり、したがって直腸内で融解して該薬物を放出する適当な非刺激性の賦形剤と混合することにより調製され得る。かかる物質としては、ココアバターおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

【0140】

本明細書に記載の化学物質は、局部的または局所的適用のため、例えば、皮膚および粘膜（眼内）への局所的適用のために、ゲル剤、クリーム剤およびローション剤の形態で、ならびに目への適用のために製剤化され得る。局所的医薬組成物は、例えば、液剤、クリ

50

ーム剤、軟膏、ゲル剤、ローション剤、乳状液、洗浄剤、保湿剤、スプレー剤、皮膚貼付剤などの任意の形態であり得る。

【0141】

かかる液剤は、適切な塩と共に0.01%～10%の等張性液剤(pH5～7)として製剤化され得る。また、本明細書に記載の化学物質は、経皮投与のために経皮パッチとして製剤化してもよい。

【0142】

本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質を含む局所的医薬組成物は、当該技術分野でよく知られたさまざまな担体物質、例えば、水、アルコール、アロエベラゲル、アラントイン、グリセリン、ビタミンAおよびE油、鉱油、プロピレングリコール、PPG-2ミリスチルプロピオネートなどと混合され得る。

10

【0143】

局所用担体における使用に適した他の物質としては、例えば、エモリエント剤、溶媒、保湿剤、増粘剤および粉末剤が挙げられる。単一で、または1種もしくは複数種の物質の混合物として使用され得るこれらの各型の物質の例は、以下のとおりである。

【0144】

代表的なエモリエント剤としては、ステアリルアルコール、モノリシンオレイン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、プロパン-1,2-ジオール、ブタン-1,3-ジオール、ミンク油、セチルアルコール、イソステアリン酸イソプロピル、ステアリン酸、パルミチン酸イソブチル、ステアリン酸イソセチル、オレイルアルコール、ラウリン酸イソプロピル、ラウリン酸ヘキシル、オレイン酸デシル、オクタデカン-2-オール、イソセチルアルコール、パルミチン酸セチル、ジメチルポリシロキサン、セバシン酸ジ-n-ブチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、ポリエチレングリコール、トリエチレングリコール、ラノリン、ゴマ油、ココナッツ油、ラッカセイ油、ヒマシ油、アセチル化ラノリンアルコール、石油、鉱油、ミリスチン酸ブチル、イソステアリン酸、パルミチン酸、リノレン酸イソプロピル、乳酸ラウリル、乳酸ミリスチル、オレイン酸デシル、およびミリスチン酸ミリスチルが挙げられる；噴射剤(例えば、プロパン、ブタン、イソブタン、ジメチルエーテル、二酸化炭素、および亜酸化窒素など)；溶媒(例えば、エチルアルコール、塩化メチレン、イソプロパノール、ヒマシ油、エチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなど)；保湿剤(例えば、グリセリン、ソルビトール、2-ピロリドン-5-カルボン酸ナトリウム、可溶性コラーゲン、フタル酸ジブチル、およびゼラチンなど)；ならびに粉末剤(例えば、胡粉、タルク、フラー土、カオリン、デンプン、ゴム、コロイド状二酸化ケイ素、ポリアクリル酸ナトリウム、テトラアルキルアンモニウムスメクタイト、トリアルキルアリアルアンモニウムスメクタイト、化学修飾されたケイ酸マグネシウムアルミニウム、有機修飾されたモンモリロナイトクレイ、水和ケイ酸アルミニウム、ヒュームドシリカ、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、およびエチレングリコールモノステアレートなど)。

20

30

40

【0145】

また、本明細書に記載の化学物質は、リポソーム送達系、例えば、小型の単層小胞、大型の単層小胞および多層小胞の形態で局所投与され得る。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンなどのさまざまなリン脂質から形成され得る。

【0146】

化学物質の全身性送達を達成するのに有用な他の医薬組成物としては、舌下、口腔内および経鼻投薬形態が挙げられる。かかる医薬組成物には、典型的には、可溶性充填剤物質(例えば、スクロース、ソルビトールおよびマンニトールなど)、ならびに結合剤(例えば、アカシア、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロース、およびヒドロキシブ

50

ロピルメチルセルロースなど)のうちの1種もしくは複数種が含まれる。また、上で開示した流動促進剤、滑沢剤、甘味料、着色料、酸化防止剤およびフレーバー剤を含めてもよい。

【0147】

吸入用の医薬組成物は、典型的には、乾燥粉末剤として投与され得る液剤、懸濁剤もしくは乳剤の形態、または慣用的な噴射剤(例えば、ジクロロジフルオロメタンもしくはトリクロロフルオロメタン)を用いるエアゾル剤の形態で提供され得る。

【0148】

また、医薬組成物に、任意選択で活性促進剤を含めてもよい。活性促進剤は、種々の様式で促進機能を果たすか、または本明細書に記載の化学物質の治療効果とは独立している多種多様な分子から選択され得る。活性促進剤の具体的な類型としては、皮膚浸透促進剤および吸収促進剤が挙げられる。

10

【0149】

また、医薬組成物に、さらなる活性剤を含有させてもよく、該剤は、種々の様式で本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質の治療効果を向上させる機能を果たし得る多種多様な分子から選択され得る。このような任意選択の他の活性剤は、存在させる場合は、典型的には、医薬組成物中に0.01%~15%の範囲のレベルで使用される。一部の実施形態では、該組成物の0.1重量%~10重量%を含める。他の実施形態では、該組成物の0.5重量%~5重量%を含める。

【0150】

20

また、パッケージ化医薬組成物を提供する。かかるパッケージ化組成物は、本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質を含む医薬組成物と、被験体(典型的には、ヒト患者)を処置するために該組成物を使用するための使用説明書を含むものである。一部の実施形態では、使用説明書は、キヌレニン3-モノ-オキシゲナーゼ活性によって媒介される状態または障害に苦しんでいる被験体を処置するために該医薬組成物を使用するためのものである。パッケージ化医薬組成物には、処方情報を;例えば、患者もしくは保険医療提供者に、またはパッケージ化医薬組成物におけるラベル表示として提供することが含まれ得る。処方情報としては、例えば、有効性、投薬量および投与、医薬組成物に関する禁忌および有害反応情報が挙げられ得る。

【0151】

30

前述のすべてにおいて、化学物質は単独で投与しても、混合物として投与しても、他の活性剤と併用して投与してもよい。

【0152】

本明細書に記載の方法としては、ハンティングトン病の処置のための方法(ハンティングトン病と関連している記憶障害および/または認知障害の処置を含む)であって、被験体に、本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質と、ハンティングトン病の処置に使用される1種もしくは複数種のさらなる剤(例えば、限定されないが、アミトリプチリン、イミプラミン、デシプラミン(Despiramine)、ノルトリプチリン、パロキセチン、フルオキセチン、セルトラリン(Setraline)、テトラベナジン(Terabenzazine)、ハロペリドール、クロロプロマジン、チオリダジン、スルピリド(Sulpride)、クエチアピン、クロザピンおよびリスペリドンなど)とを同時または逐次投与することを含む方法が挙げられる。同時投与が使用される方法では、該剤を併用される組成物内に存在させてもよく、別々に投与してもよい。その結果、本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質と、ハンティングトン病の処置に使用される1種もしくは複数種のさらなる医薬用剤(例えば、限定されないが、アミトリプチリン、イミプラミン、デシプラミン、ノルトリプチリン、パロキセチン、フルオキセチン、セルトラリン、テトラベナジン、ハロペリドール、クロロプロマジン、チオリダジン、スルピリド、クエチアピン、クロザピンおよびリスペリドンなど)とを含む医薬組成物もまた提供する。同様に、本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質を含む医薬組成物と、ハンティングトン病の処置に使用される1種もしくは複数種のさらなる医薬用剤(例えば、限定さ

40

50

れないが、アミトリプチリン、イミプラミン、デシプラミン、ノルトリプチリン、パロキセチン、フルオキセチン、セルトラリン、テトラベナジン、ハロペリドール、クロロプロマジン、チオリダジン、スルピリド、クエチアピン、クロザピンおよびリスペリドンなど)を含む別の組成物とを含むパッケージ化医薬組成物も提供する。

【0153】

また、パーキンソン病の処置のための方法(パーキンソン病と関連している記憶障害および/または認知障害の処置を含む)であって、被験体に、本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質と、パーキンソン病の処置に使用される1種もしくは複数種のさらなる剤(例えば、限定されないが、レボドパ、パーロデル、ペルマックス、ミラペックス、タスマール、コンタン(Contan)、ケマジン(Kemadin)、アーテン、およびコゲンチンなど)とを同時または逐次投与することを含む方法を提供する。同時投与が使用される方法では、該剤を併用される組成物内に存在させてもよく、別々に投与してもよい。また、本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質と、パーキンソン病の処置に使用される1種もしくは複数種のさらなる医薬用剤(例えば、限定されないが、レボドパ、パーロデル、ペルマックス、ミラペックス、タスマール、コンタン、ケマジン、アーテン、およびコゲンチンなど)とを含む医薬組成物を提供する。また、本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質を含む医薬組成物と、パーキンソン病の処置に使用される1種もしくは複数種のさらなる医薬用剤(例えば、限定されないが、レボドパ、パーロデル、ペルマックス、ミラペックス、タスマール、コンタン、ケマジン、アーテン、およびコゲンチンなど)を含む別の組成物とを含むパッケージ化医薬組成物を提供する。

【0154】

また、アルツハイマー病と関連している記憶障害および/または認知障害の処置のための方法であって、被験体に、本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質と、アルツハイマー病の処置に使用される1種もしくは複数種のさらなる剤(例えば、限定されないが、レミニール、コグネックス(Cognex)、アリセプト、イクセロン、アカチノール、ネオトロピン、エルデプリル、エストロゲンおよびクリオキノール(Cliquinol)など)とを同時または逐次投与することを含む方法を提供する。同時投与が使用される方法では、該剤を併用される組成物内に存在させてもよく、別々に投与してもよい。また、本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質と、アルツハイマー病の処置に使用される1種もしくは複数種のさらなる医薬用剤(例えば、限定されないが、レミニール、コグネックス、アリセプト、イクセロン、アカチノール、ネオトロピン、エルデプリル、エストロゲンおよびクリオキノールなど)とを含む医薬組成物を提供する。同様に、本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質を含む医薬組成物と、アルツハイマー病の処置に使用される1種もしくは複数種のさらなる医薬用剤(例えば、限定されないが、レミニール、コグネックス、アリセプト、イクセロン、アカチノール、ネオトロピン、エルデプリル、エストロゲンおよびクリオキノールなど)を含む別の組成物とを含むパッケージ化医薬組成物も提供する。

【0155】

また、認知症または認知障害と関連している記憶障害および/または認知障害の処置のための方法であって、被験体に、少なくとも1種類の化学物質と、認知症の処置に使用される1種もしくは複数種のさらなる剤(例えば、限定されないが、チオリダジン、ハロペリドール、リスペリドン、コグネックス、アリセプト、およびイクセロンなど)とを同時または逐次投与することを含む方法を提供する。同時投与が使用される方法では、該剤を併用される組成物内に存在させてもよく、別々に投与してもよい。また、本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質と、認知症の処置に使用される1種もしくは複数種のさらなる医薬用剤(例えば、限定されないが、チオリダジン、ハロペリドール、リスペリドン、コグネックス、アリセプト、およびイクセロンなど)とを含む医薬組成物を提供する。また、本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質を含む医薬組成物と、認知症の処置に使用される1種もしくは複数種のさらなる医薬用剤(例えば、限定されないが、チオリダジン、ハロペリドール、リスペリドン、コグネックス、アリセプト、およびイクセロン

など)を含む別の組成物とを含むパッケージ化医薬組成物を提供する。

【0156】

また、癲癇と関連している記憶障害および/または認知障害の処置のための方法であって、被験体に、本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質と、癲癇の処置に使用される1種もしくは複数種のさらなる剤(例えば、限定されないが、ジランチン、ルミノール、テグレート、デパコート、デパケン、ザロンチン、ニューロンチン、バルビタ(B a r b i t a)、ソルフェトン(S o l f e t o n)、およびフェルバトールなど)とを同時または逐次投与することを含む方法を提供する。同時投与が使用される方法では、該剤を併用される組成物内に存在させてもよく、別々に投与してもよい。また、本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質と、癲癇の処置に使用される1種もしくは複数種のさらなる医薬用剤(例えば、限定されないが、ジランチン、ルミノール、テグレート、デパコート、デパケン、ザロンチン、ニューロンチン、バルビタ、ソルフェトン、およびフェルバトールなど)とを含む医薬組成物を提供する。また、本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質を含む医薬組成物と、癲癇の処置に使用される1種もしくは複数種のさらなる医薬用剤(例えば、限定されないが、ジランチン、ルミノール、テグレート、デパコート、デパケン、ザロンチン、ニューロンチン、バルビタ、ソルフェトン、およびフェルバトールなど)を含む別の組成物とを含むパッケージ化医薬組成物を提供する。

10

【0157】

また、多発性硬化症と関連している記憶障害および/または認知障害の処置のための方法であって、被験体に、本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質と、多発性硬化症の処置に使用される1種もしくは複数種のさらなる剤(例えば、限定されないが、デトロール、ジトロパン(D i t r o p a n) X L、オキシコンチン、ベタセロン、アボネックス、アザチオプリン(A z o t h i o p r i n e)、メトトレキサート、およびコパクソンなど)とを同時または逐次投与することを含む方法を提供する。同時投与が使用される方法では、該剤を併用される組成物内に存在させてもよく、別々に投与してもよい。また、本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質と、多発性硬化症の処置に使用される1種もしくは複数種のさらなる医薬用剤(例えば、限定されないが、デトロール、ジトロパンX L、オキシコンチン、ベタセロン、アボネックス、アザチオプリン、メトトレキサート、およびコパクソンなど)とを含む医薬組成物を提供する。また、本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質を含む医薬組成物と、多発性硬化症の処置に使用される1種もしくは複数種のさらなる医薬用剤(例えば、限定されないが、デトロール、ジトロパンX L、オキシコンチン、ベタセロン、アボネックス、アザチオプリン、メトトレキサート、およびコパクソンなど)を含む別の組成物とを含むパッケージ化医薬組成物を提供する。

20

30

【0158】

1種もしくは複数種のさらなる医薬用剤(1種類または複数種)と併用して使用する場合、本明細書に記載のものは、該さらなる医薬用剤(1種類または複数種)の投与の前に投与しても、同時に投与しても後に投与してもよい。

【0159】

本明細書に記載の化合物の投薬量は、さまざまな要素、例えば、数ある考慮事項の中でも、処置対象の具体的な症候群、症状の重症度、投与経路、投薬間隔の頻度、使用される具体的な化合物、該化合物の有効性、毒物学的プロファイル、薬物動態プロファイル、ならびに任意の有害な副作用の存在に依存する。

40

【0160】

本明細書に記載の化学物質は、典型的には、KMOインヒビターに対して慣用的な投薬量レベルおよび様式で投与される。例えば、化学物質は、単回用量または複数回用量で経口投与によって、一般的には0.001~100mg/kg/日、例えば、0.01~100mg/kg/日(例えば、0.1~70mg/kg/日、例えば、0.5~10mg/kg/日など)の投薬量レベルで投与され得る。単位投薬形態には、通常、0.01~1000mgの本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質、例えば、0.1~50mgの本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質が含有され得る。静脈内投与では、該

50

化合物は、単回投薬量または複数回投薬量で、例えば、0.001～50 mg/kg/日（例えば、0.001～10 mg/kg/日、例えば、0.01～1 mg/kg/日など）の投薬量レベルで投与され得る。単位投薬形態には、例えば、0.1～10 mgの本明細書に記載の少なくとも1種類の化学物質が含有され得る。

【0161】

標識された形態の本明細書に記載の化学物質を、本明細書に記載のKMOの活性をモジュレートする機能を有する化合物を特定および/または取得するために、診断薬として使用してもよい。さらに、本明細書に記載の化学物質をバイオアッセイの確認、最適化および標準化のために使用してもよい。

【0162】

本明細書において「標識された」とは、該化合物が、検出可能なシグナルをもたらす標識（例えば、放射性同位体、蛍光タグ、酵素、抗体、粒子（例えば、磁気粒子など）、化学発光タグ、または特異的結合分子など）で直接的または間接的に標識されていることを意図する。特異的結合分子としては、例えば、ピオチンとストレプトアビジン、ジゴキシンと抗ジゴキシンなどのペアが挙げられる。特異的結合構成員について、相補的な構成員は、通常、上で概要を示したような既知の手順に従って、検出をもたらす分子で標識され得る。標識は、検出可能なシグナルを直接もたらすものであっても、間接的にもたらすものであってもよい。

【0163】

本明細書に記載の方法の手順を実施する際、具体的なバッファー、培地、試薬、細胞、培養条件などに対する言及は、限定を意図するものではなく、該論考が提示される具体的な状況において重要または有益であると当業者によって認識され得るすべての関連物質を包含するように読まれるべきであることはもちろん理解されよう。例えば、多くの場合、あるバッファー系または培養培地を別のものに置き換えることが可能であり、それでもなお、（同一ではない場合）同様の結果が得られる。当業者は、必要以上に実験を行うことなくかかる置き換えを行うことができるような、かかる系および方法論の十分な知識を有しており、それを、本明細書に開示した方法および手順の使用において目的に合うよう最適に役立てられよう。

【実施例】

【0164】

（実施例）

本明細書に記載の化学物質、組成物および方法を、以下の非限定的な実施例によってさらに例示する。

【0165】

本明細書で用いる場合、以下の略号は以下の意味を有する。略号を定義していない場合は、一般的に認識されている意味を有する。

【0166】

C D I = カルボニルジイミダゾール

D C M = ジクロロメタン

D M E = ジメチルエーテル

D M E M = ダルベッコ改変イーグル培地

D M F = N, N - ジメチルホルムアミド

D M S O = ジメチルスルホキシド

E D C · H C l = 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩

E t O H = エタノール

E t ₂ O = ジエチルエーテル

E t O A c = 酢酸エチル

g = グラム

h r = 時間

10

20

30

40

50

h r s = 時間 (複数)

H O B t = 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール

L i H M D S = リチウムヘキサメチル - ジシラジド

L C / M S = 液体クロマトグラフィー / 質量分析

m g = ミリグラム

m i n = 分

m L = ミリリットル

m m o l = ミリモル

m M = ミリモル濃度

n g = ナノグラム

n m = ナノメートル

n M = ナノモル濃度

P B S = リン酸緩衝生理食塩水

r t = 室温

T B M E = t - ブチルメチルエーテル

T H F = テトラヒドロフラン

T M O F = オルトギ酸トリメチル

μ L = マイクロリットル

μ M = マイクロモル濃度

1 g / 1 m l = 1 体積。

10

【 0 1 6 7 】

実験

市販の試薬および溶媒 (H P L C 等級) は、さらに精製することなく使用した。

【 0 1 6 8 】

薄層クロマトグラフィー (T L C) 解析は、K i e s e l g e l 6 0 F ₂₅₄ (M e r c k) プレートを用いて行い、U V 光を用いて可視化した。マイクロ波反応は、C E M 集束マイクロ波を用いて行った。

【 0 1 6 9 】

解析用 H P L C - M S は、A g i l e n t H P 1 1 0 0 および S h i m a d z u 2 0 1 0 で行い、システムには、逆相 A t l a n t i s d C 1 8 カラム (5 μ m , 2 . 1 × 5 0 m m) 、 3 分間で 5 から 1 0 0 % までの B の勾配 (A = 水 / 0 . 1 % ギ酸 , B = アセトニトリル / 0 . 1 % ギ酸) 、 インジェクション体積 3 μ l 、 流量 = 1 . 0 m l / 分を使用した。U V スペクトルは 2 1 5 n m で、W a t e r s 2 4 8 7 二波長 U V 検出器または S h i m a d z u 2 0 1 0 システムを用いて記録した。質量スペクトルは、m / z 1 5 0 ~ 8 5 0 の範囲にわたって 2 スキャン / 秒のサンプリングレートで W a t e r s Z M D を用いて、そして、m / z 1 0 0 ~ 1 0 0 0 にわたって 2 H z のサンプリングレートでエレクトロスプレーイオン化を用いて S h i m a d z u 2 0 1 0 L C - M S システムによって取得するか、または解析用 H P L C - M S を A g i l e n t H P 1 1 0 0 および S h i m a d z u 2 0 1 0 で行い、システムには、逆相 W a t e r A t l a n t i s d C 1 8 カラム (3 μ m , 2 . 1 × 1 0 0 m m) 、 7 分間で 5 から 1 0 0 % までの B の勾配 (A = 水 / 0 . 1 % ギ酸 , B = アセトニトリル / 0 . 1 % ギ酸) 、 インジェクション体積 3 μ l 、 流量 = 0 . 6 m l / 分を使用した。U V スペクトルは、2 1 5 n m で、W a t e r s 2 9 9 6 光ダイオードアレイを用いて、または S h i m a d z u 2 0 1 0 システムで記録した。質量スペクトルは、m / z 1 5 0 ~ 8 5 0 の範囲にわたって 2 スキャン / 秒のサンプリングレートで W a t e r s Z Q を用いて、そして、m / z 1 0 0 ~ 1 0 0 0 にわたって 2 H z のサンプリングレートでエレクトロスプレーイオン化を用いて S h i m a d z u 2 0 1 0 L C - M S システムによって取得した。データは、O p e n L y n x a n d O p e n L y n x B r o w s e r ソフトウェアを用いて、または S h i m a d z u P s i P o r t ソフトウェアによって積分し、報告した。

30

40

50

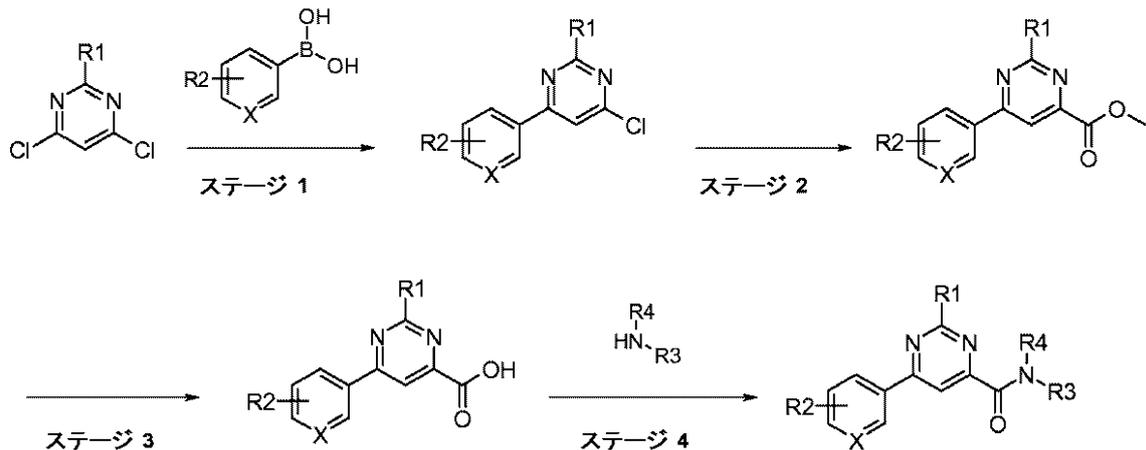
【0170】

実施例 1

反応スキーム 1

【0171】

【化6】



10

反応スキーム 1, ステージ 1 を参照されたい。1, 4 - ジオキサン (15 体積) 中のジクロロピリミジン (1 当量) の攪拌懸濁液に、ボロン酸 (0.7 当量) と Pd (PPh₃)₄ (0.025 当量) を添加した。得られた混合物に 2 M K₂CO₃ 溶液 (7.5 体積) を添加し、これを 90 ° で一晩、N₂ 雰囲気下で加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、真空濃縮した。残渣を EtOAc : 水 (1 : 1) (100 体積) に溶解させ、得られた溶液をセライトに通して濾過した。有機層を分離し、水層を EtOAc (50 体積) でさらに抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl (20 体積) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空除去した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: [0 : 1 から 1 : 19 までの] EtOAc : ヘプタン) によって精製し、必要とする目的化合物を得た。

20

【0172】

反応スキーム 1, ステージ 2 を参照されたい。4 - クロロ - 6 - 置換 - フェニル - ピリミジン (1 当量)、PdCl₂(dppf) · DCM (0.05 当量) およびトリエチルアミン (2 当量) を、磁気攪拌バーを備えたボンベ (bomb) 内の脱気 MeOH (50 体積) 中に懸濁させた。反応槽内の雰囲気を実連続的なエバキュエーション / N₂ ガス充填によって N₂ と交換した (このプロセスを 3 回繰り返した)。次いで、連続的な CO 充填 / エバキュエーションによってボンベに CO をフラッシングした。CO が 5 バールになるまで槽を加圧し、攪拌しながら 50 ° で 5 時間加熱した。反応槽を室温まで放冷した後、CO を放出させ、N₂ をフラッシングした。反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣を EtOAc (30 体積) と水 (30 体積) に溶解させた。この溶液を脱脂綿に通して濾過し、有機層を分離し、飽和水性 NaCl (15 体積) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: [0 : 1 から 1 : 9 までの] EtOAc : ヘプタン) によって精製し、目的化合物を得た。

30

40

【0173】

反応スキーム 1, ステージ 3 を参照されたい。6 - 置換 - フェニル - ピリミジン - 4 - カルボン酸メチルエステル (1 当量) を、MeOH (20 体積)、1 M NaOH 溶液 (20 体積) 中に懸濁させ、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を 2 M HCl で酸性化した。可溶性生成物を DCM (2 × 20 体積) で抽出し、合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、目的化合物を得た。不溶性生成物を、濾過し、水 (3 × 10 体積) とヘプタン (3 × 10 体積) で洗浄した後、真空乾燥させ、目的化合物を得た。

【0174】

反応スキーム 1, ステージ 4 を参照されたい。必要とするアミド類似体を方法 A、B、

50

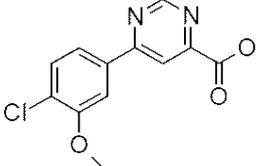
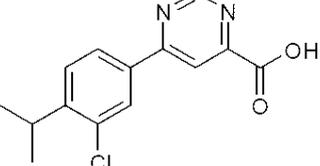
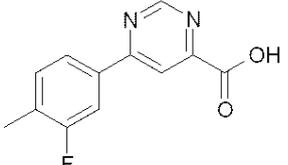
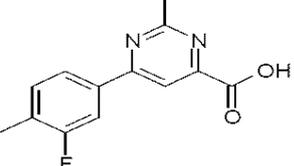
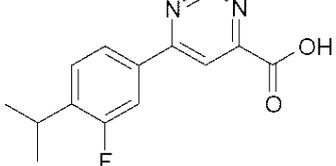
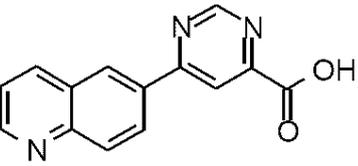
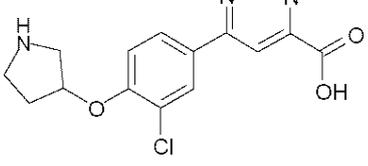
CまたはDに記載の手順に従って調製した。

【 0 1 7 5 】

以下の化合物を、実質的に上記のようにして調製した。

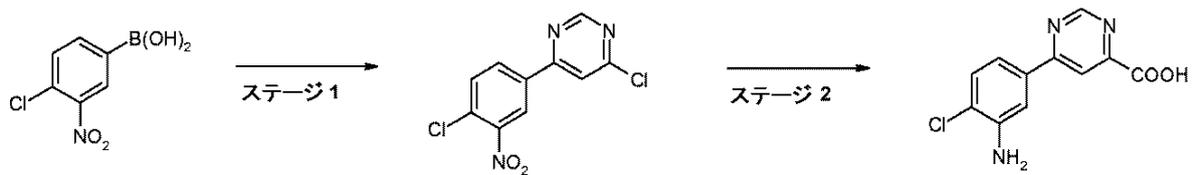
【 0 1 7 6 】

【表 1】

構造	分子量	質量スペクトルの結果
	264.67	[M+H] ⁺ = 265/267, 100% 保持時間 = 3.53および3.70分にて
	276.72	[M+H] ⁺ = 277/279, 99.9% 保持時間 = 4.32分にて
	232.22	[M+H] ⁺ = 232, 100% 保持時間 = 3.52分にて
	246.24	[M+H] ⁺ = 247, 100% 保持時間 = 3.66分にて
	260.27	[M+H] ⁺ = 261.4, 100% 保持時間 = 4.13分にて
	251.25	[M+H] ⁺ = 252, 99% 保持時間 = 2.32分にて
	319.75	[M+H] ⁺ = 320, 97% 保持時間 = 2.29分にて

【 0 1 7 7 】

【 化 7 】



反応スキーム 2 , ステージ 1 を参照されたい。1 , 4 - ジオキサン (1 6 体積) と 2 N K 2 C O 3 (8 体積) 中の 4 - クロロ - 3 - ニトロ - ベンゼンボロン酸 (1 当量) と 4 , 6 - ジクロロピリミジン (1 . 4 4 当量) の脱気攪拌溶液に P d (P P h 3) 4 (0 . 0 6 当量) を添加し、混合物を窒素ガス雰囲気下で 9 0 まで 3 . 7 5 時間加熱した。冷却した反応混合物の溶媒を減圧除去した。次いで、D C M (2 5 体積) と水 (2 5 体積) を添加し、未溶解物質をセライトに通す濾過によって除去した。濾液の有機相を減圧濃縮しながら、シリカゲル (8 . 2 g) 上に吸着させた。残渣を乾式フラッシュクロマトグラフィーを用いて精製し (1 0 % までの E t O A c : ヘプタンの勾配) 、目的化合物を得た。

10

【 0 1 7 8 】

反応スキーム 2 , ステージ 2 を参照されたい。高圧反応が行えるように装備した金属槽内で、4 - クロロ - 6 - (4 - クロロ - 3 - ニトロ - フェニル) - ピリミジン (1 当量) の脱気懸濁液を M e O H (6 2 体積) 中で攪拌した。次いで、トリエチルアミン (2 当量) と P d (P P h 3) 4 (0 . 0 5 当量) を添加し、槽を密封した。次いで、槽に一酸化炭素ガスを 5 バールの圧力まで充填させ、5 0 まで 1 8 時間加熱した。過剰の一酸化炭素ガスを噴出させた後、有機溶媒を減圧濃縮した。残渣に D C M (2 6 体積) を添加し、未溶解物質を濾別し、D C M (1 0 体積) で洗浄した。濾液を 2 N H C l (1 0 体積) 、水とブラインの 1 : 1 の混合物 (1 0 体積) で洗浄し、次いで減圧 (r e d u c e p r e s s u r e) 濃縮しながら、シリカゲル (3 . 2 g) 上に吸着させた。残渣を乾式フラッシュカラムクロマトグラフィー (6 0 % までの E t O A c : ヘプタンの勾配) によって精製し、生成物の混合物を得、主要生成物はメチルエステルと同定された。次いで固形物を 2 N H C l (3 0 体積) に溶解させ、T B M E (1 × 3 0 体積および 1 × 2 0 体積) で洗浄した。水層を p H 7 に調整し、形成された析出物を濾別し、水 (2 × 5 体積) で洗浄し、風乾させ、目的化合物を得た。

20

30

【 0 1 7 9 】

【 表 2 】

構造	分子量	質量スペクトルの結果
	249.66	[M+H] ⁺ = 250/252, 96% 保持時間 = 3.43分にて

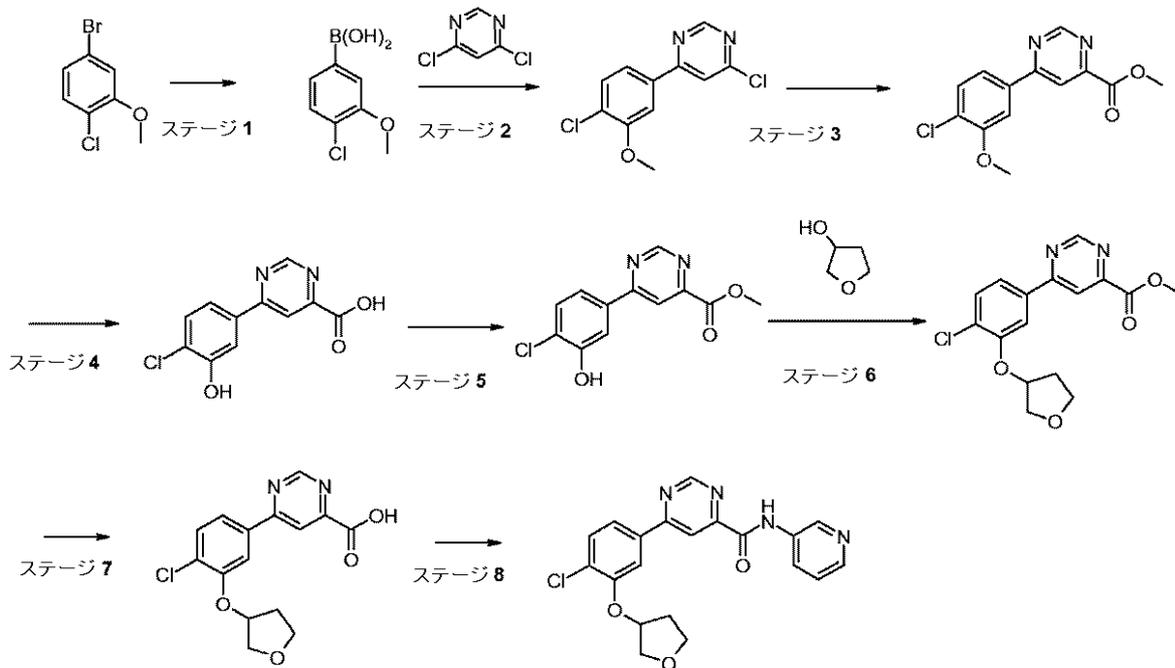
40

実施例 3

反応スキーム 3

【 0 1 8 0 】

【化 8】



10

反応スキーム 3，ステージ 1 を参照されたい。トルエン（8 体積）と THF（3 体積）中の 5 - プロモ - 2 - クロロアニソール（1 当量）（ - 78 ）に、*n* - BuLi（1.5 当量）を滴下した。得られた混合物を N₂ 雰囲気下で - 78 にて 30 分間攪拌した。次いで、トリメチルボレート（2 当量）を反応混合物に添加し、これを室温まで昇温させ、16 時間攪拌した。反応混合物を 1 M HCl でクエンチし、有機層を分離した。有機層を飽和水性 NaCl（20 体積）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空除去した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶離液：[1 : 1] EtOAc : ヘプタン）によって精製し、必要とする目的化合物（1.15 g，31%）を得た。

20

【0181】

反応スキーム 3，ステージ 2 を参照されたい。1，4 - ジオキサン（20 体積）中のジクロロピリミジン（1 当量）の攪拌懸濁液に、ボロン酸（0.7 当量）と Pd(PPh₃)₄（0.05 当量）を添加した。得られた混合物に 2 M K₂CO₃ 溶液（10 体積）を添加し、これを N₂ 雰囲気下で 90 にて 3 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、真空濃縮した。残渣を EtOAc : 水（1 : 1）（100 体積）に溶解させ、得られた溶液をセライトに通して濾過した。有機層を分離し、水層を EtOAc（50 体積）でさらに抽出した。合わせた有機層を飽和水性 NaCl（20 体積）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空除去した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶離液：[1 : 8] EtOAc : ヘプタン）によって精製し、必要とする目的化合物（1.14 g，73%）を得た。

30

【0182】

反応スキーム 3，ステージ 3 を参照されたい。4 - クロロ - 6 - 置換 - フェニル - ピリミジン（1 当量）、PdCl₂(dppf)·DCM（0.05 当量）およびトリエチルアミン（2 当量）を、磁気攪拌バーを備えたポンベ内の脱気 MeOH（50 体積）中に懸濁させた。反応槽内の雰囲気を実連続的なエバキュエーション / N₂ ガス充填によって N₂ と交換した（このプロセスを 3 回繰り返した）。次いで、連続的な CO 充填 / エバキュエーションによってポンベに CO をフラッシングした。CO が 5 パールになるまで槽を加圧し、攪拌しながら 50 で 16 時間加熱した。反応槽を室温まで放冷した後、CO を放出させ、N₂ をフラッシングした。反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣を EtOAc（30 体積）と水（30 体積）に溶解させた。有機層を分離し、飽和水性 NaCl（15 体積）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。フラッシュカラムクロ

40

50

マトグラフィー（溶離液：[2 : 3] EtOAc : ヘプタン）によって精製し、目的化合物（1.15 g, 96%）を得た。

【0183】

反応スキーム3, ステージ4を参照されたい。6-置換-フェニル-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル（1当量）のDCM（80体積）溶液（-78）に、窒素下でBBr₃（3当量）を添加した。反応混合物を0まで昇温させ、1時間攪拌し、次いで、室温で16時間攪拌した。反応混合物を水（100体積）に注入し、EtOAc（150体積）で抽出した。有機層を分離し、飽和水性NaCl（15体積）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗製混合物（0.45 g）をさらに精製せずに次の工程で使用した。

10

【0184】

反応スキーム3, ステージ5を参照されたい。6-置換-フェニル-ピリミジン-4-カルボン酸（1当量）のMeOH（100体積）溶液に濃H₂SO₄（2滴）を添加した。反応混合物を4時間還流した。反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣をEtOAc（30体積）と水（30体積）に溶解させた。有機層を分離し、飽和水性NaCl（15体積）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗製混合物（0.48 g）をさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0185】

反応スキーム3, ステージ6を参照されたい。6-置換-フェニル-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル（1.05当量）のTHF（10体積）溶液に、3-ヒドロキシフラン（1当量）とPPh₃（1.5当量）を窒素下で添加した。反応混合物を0まで冷却し、DIAD（1.5当量）をゆっくり添加した。反応混合物を室温まで昇温させ、16時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣をEtOAc/ヘプタン（1:2）とともに摩砕し、固形物を濾過し、所望の化合物（0.42 g, 70%）を得た。

20

【0186】

反応スキーム3, ステージ7を参照されたい。6-置換-フェニル-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル（1当量）を、THF（20体積）、2M NaOH（3.14 ml, 6.28 mmol, 5当量）中に懸濁させ、室温で4時間攪拌した。THFを真空除去し、MeCN（10体積）を添加し、反応混合物を6M HClで酸性化した。得られた固形物を濾過し、水およびMeCN:水（1:1）の混合物で洗浄し、所望の生成物（0.335 g, 83%）を得た。

30

【0187】

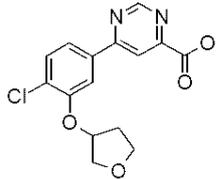
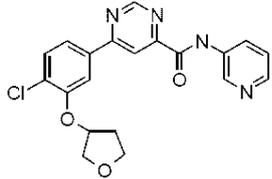
反応スキーム3, ステージ3を参照されたい。必要とするアミド類似体を方法Bに記載の手順に従って調製した。

【0188】

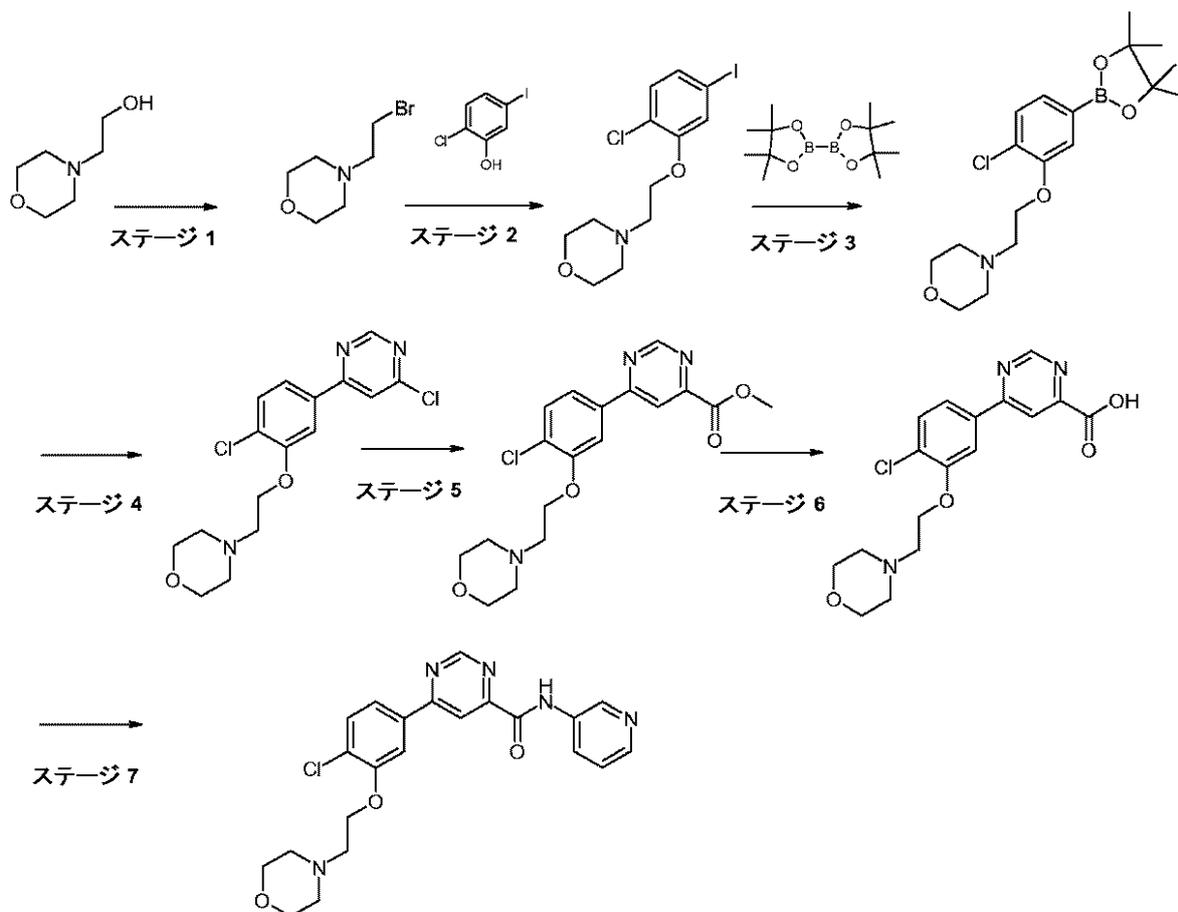
以下の化合物を、実質的に上記のようにして調製した。

【0189】

【表 3】

構造	分子量	質量スペクトルの結果
	320.73	[M+H] ⁺ = 321/323, 100% 保持時間 = 3.55~3.82分 にて
	396.84	[M+H] ⁺ = 397/399, 98% 保持時間 = 3.7分にて

実施例 4
反応スキーム 4
【0190】
【化9】



反応スキーム 4, ステージ 1 を参照されたい。DCM (70 体積) 中の N - (2 - ヒドロキシエチル) モルホリン (1 当量) (0) を、ジブロモトリフェニルホスホラン (1.2 当量) に添加した。反応混合物を室温まで昇温させ、16 時間攪拌した。溶媒を真空除去した。DCM (10 体積) を反応混合物に添加した。析出物を濾過し、目的化合物を得た。粗製混合物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0191】

10

20

30

40

50

反応スキーム4, ステージ2を参照されたい。DMF(15体積)中のN-(2-プロモエチル)モルホリン(1.1当量)を、2-クロロ-5-ヨードフェノール(1当量)とCs₂CO₃(2.5当量)に添加した。反応混合物を窒素下で3時間還流した。反応混合物を室温まで放冷し、EtOAc(40体積)とアンモニア水(40体積)を添加した。有機層を分離し、水層をEtOAc(50体積)でさらに抽出した。合わせた有機層を飽和水性NaCl(20体積)で洗浄し、Na₂CO₃で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空除去した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離液:[3:1] EtOAc:ヘプタン)によって精製し、必要とする目的化合物を得た。

【0192】

反応スキーム4, ステージ3を参照されたい。脱気DMF(15体積)中の3-置換(substituted)-4-クロロ-ヨードベンゼン(1当量)の攪拌懸濁液に、ビス-ジボラン(1.05当量)、Pd(OAc)₂(0.04当量)およびKOAc(3.0当量)を添加した。反応混合物をN₂雰囲気下で90℃にて5時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、セライトに通して濾過し、次いで真空濃縮し、粗生成物を得た。この粗製物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

10

【0193】

反応スキーム4, ステージ4を参照されたい。1,4-ジオキサン(90体積)中のジクロロピリミジン(1当量)の攪拌懸濁液に、ボロン酸エステル(1.0当量)とPd(PPh₃)₄(0.03当量)を添加した。得られた混合物に2M K₂CO₃(3当量)溶液を添加し、これをN₂雰囲気下で90℃にて16時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、真空濃縮した。残渣をEtOAc:水(1:1)(100体積)に溶解させ、得られた溶液をセライトに通して濾過した。有機層を分離し、水層をEtOAc(50体積)でさらに抽出した。合わせた有機層を飽和水性NaCl(20体積)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空除去した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離液:[3:1] EtOAc:ヘプタン)によって精製し、必要とする目的化合物を得た。

20

【0194】

反応スキーム4, ステージ5を参照されたい。4-クロロ-6-置換-フェニル-ピリミジン(1当量)、PdCl₂(dppf)·DCM(0.05当量)およびトリエチルアミン(2当量)を、磁気攪拌バーを備えたボンベ内の脱気MeOH(50体積)中に懸濁させた。反応槽内の雰囲気を連続的なエバキュエーション/N₂ガス充填によってN₂と交換した(このプロセスを3回繰り返した)。次いで、連続的なCO充填/エバキュエーションによってボンベにCOをフラッシングした。COが5パールになるまで槽を加圧し、攪拌しながら50℃で16時間加熱した。反応槽を室温まで放冷した後、COを放出させ、N₂をフラッシングした。反応混合物を真空濃縮し、得られた残渣をEtOAc(30体積)と水(30体積)に溶解させた。有機層を分離し、飽和水性NaCl(15体積)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。MeOHを用いた再結晶によって精製し、目的化合物を得た。

30

【0195】

反応スキーム4, ステージ6を参照されたい。6-置換-フェニル-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル(1当量)を、THF(20体積)、2M NaOH(2.5当量)中に懸濁させ、室温で4時間攪拌した。溶媒(THF)を除去し、反応混合物を2M HClで酸性化した。得られた固形物を濾過し、水で洗浄して所望の生成物を得た。反応スキーム4, ステージ7を参照されたい。必要とするアミド類似体を方法Bに記載の手順に従って調製した。

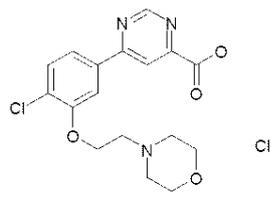
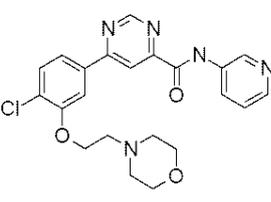
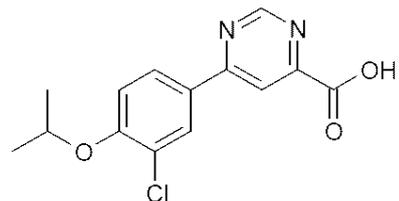
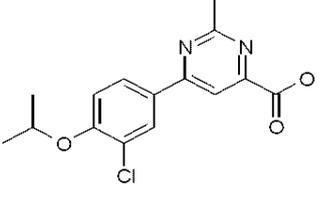
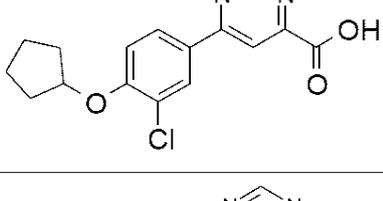
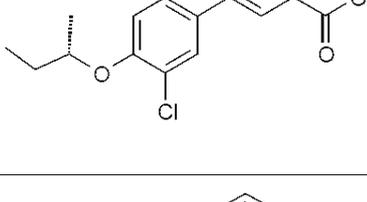
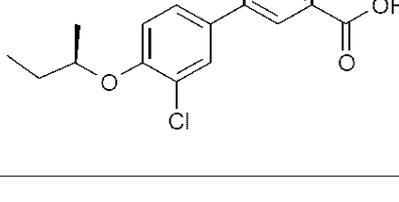
40

【0196】

以下の化合物を、実質的に上記のようにして調製した。

【0197】

【表 4 - 1】

構造	分子量	質量スペクトルの結果
	400.26	[M+H] ⁺ = 364, 98% 保持時間 = 2.41分にて
	439.91	[M+H] ⁺ = 440, 99% 保持時間 = 2.54分にて
	292.72	[M+H] ⁺ = 293/295, 100% 保持時間 = 4.18分にて
	306.75	[M+H] ⁺ = 307/309, 100% 保持時間 = 4.10分にて
	318.76	[M+H] ⁺ = 319, 100% 保持時間 = 4.61分にて
	306.75	[M+H] ⁺ = 307/309, 100% 保持時間 = 4.37分にて
	306.75	[M+H] ⁺ = 307/309, 100% 保持時間 = 4.37分にて

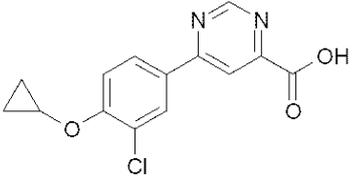
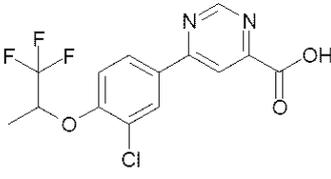
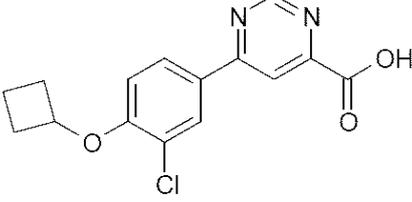
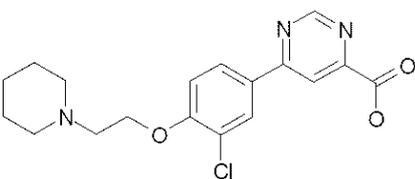
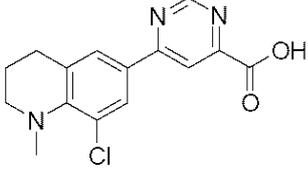
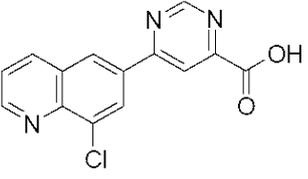
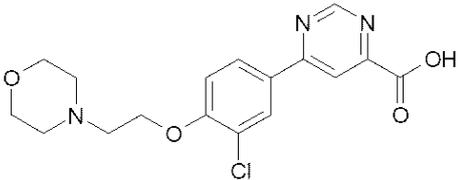
10

20

30

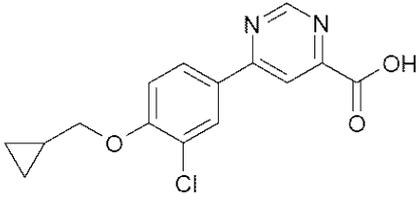
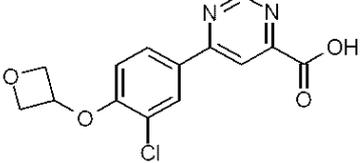
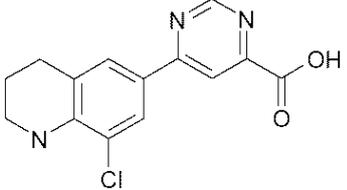
40

【表 4 - 2】

	290.71	[M+H] ⁺ = 291/293, 100% 保持時間 = 3.93分にて	
	346.69	[M+H] ⁺ = 347/349, 92/8% 保持時間 = 4.22分にて	10
	304.79	[M+H] ⁺ = 305/307, 100% 保持時間 = 4.20分にて	20
	360.82	[M+H] ⁺ = 362/364, 100% 保持時間 = 2.55分にて	
	303.75	[M+H] ⁺ = 304, 100% 保持時間 = 3.78分にて	30
	307.67	[M+H] ⁺ = 286/288, 99% 保持時間 = 3.26分にて	
	363.8	[M+H] ⁺ = 364/366 100% 保持時間 = 2.29分にて	40

【 0 1 9 9 】

【表 4 - 3】

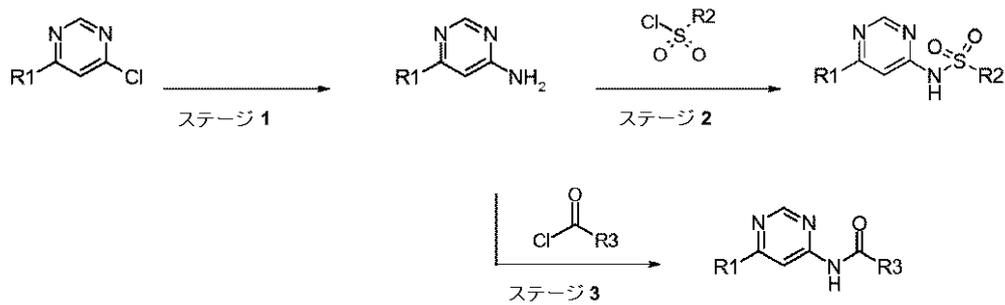
	302.72	[M-Na] ⁻ = 303/305 100% 保持時間 = 4.14分にて	
	305.89	[M+H] ⁺ = 307/309, 95% 保持時間 = 3.37分にて	10
	289.71	[M+H] ⁺ = 290, 100% 保持時間 = 3.74分にて	20

実施例 5

反応スキーム 5

【0200】

【化10】



反応スキーム 5, ステージ 1 を参照されたい。4 - (クロロ - 6 - 置換) - フェニル - ピリミジン (1 当量) を 1, 4 - ジオキサン (3 体積) 中に懸濁させ、この懸濁液に水酸化アンモニウム (6 体積) を添加した。反応混合物を攪拌しながら、圧力管内で 95 °C にて 16 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、析出物を濾別し、水で洗浄し、目的化合物を得た。

【0201】

反応スキーム 5, ステージ 2 を参照されたい。6 - (置換 - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミン (1 当量) を 1, 4 - ジオキサン (20 体積) 中に懸濁させた。水素化ナトリウム (6 当量) を添加し、懸濁液を周囲温度で 1 時間攪拌した。3 - ピリジンスルホニルクロリドまたはベンゼンスルホニルクロリド (1.2 当量) を添加し、反応混合物を 80 °C で 24 時間攪拌した。ピリジンスルホニルクロリド誘導体の場合は、水の添加によって反応液をクエンチし、溶媒を真空除去した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: [0:1 から 1:4 までの] MeOH: EtOAc) によって精製し、目的化合物を得た。ベンゼンスルホニルクロリド誘導体の場合は、アセトニトリル/水を添加し、固形物を濾別した。濾液を真空濃縮し、残渣を EtOAc 中で摩砕し、ナトリウム塩を粉末として得た。次いで、このナトリウム塩をクエン酸水溶液、続いて水で洗浄し、乾燥さ

30

40

50

せ、所望の化合物を得た。

【0202】

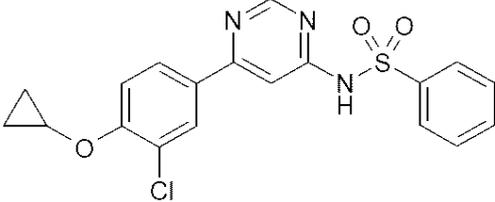
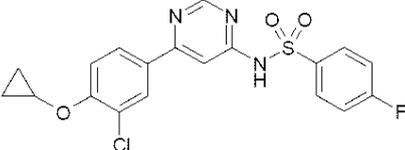
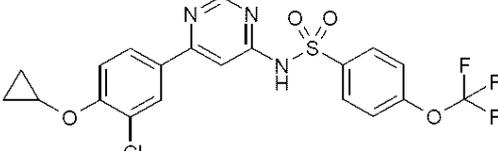
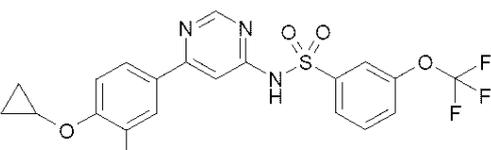
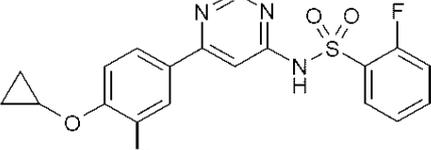
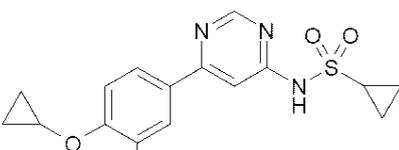
反応スキーム5, ステージ3を参照されたい。6-置換-フェニル-ピリミジン-4-イルアミン(1当量)を1,4-ジオキサンまたはDMF(20体積)中に懸濁させた。水素化ナトリウム(3当量)を添加し、懸濁液を室温で10~60分間攪拌した。適切な酸塩化物(1.5当量)を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応をLCMSによってモニタリングした。反応が終了していない場合は、水素化ナトリウム(1当量)を反応混合物に添加し、次いでこれを50℃で16時間加熱した。終了したら、反応液を水でクエンチした。析出が起これたら、析出物を濾過し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(適切な溶離液を使用)によってさらに精製し、析出が起これない場合には、所望の物質をEtOAcで抽出した。有機層を飽和NaCl水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空除去した。所望の化合物を、磨砕または必要な場合は分取用HPLCのいずれかによってさらに精製した。

【0203】

以下の化合物を、実質的に上記のようにして調製した。

【0204】

【表 5】

構造	分子量	質量スペクトルの結果
	401.87	[M+H] ⁺ = 402, 99% 保持時間 = 4.53分にて
	419.87	[M+H] ⁺ = 420, 100% 保持時間 = 4.61分にて
	485.87	[M+H] ⁺ = 486, 100% 保持時間 = 5.01分にて
	485.87	[M+H] ⁺ = 487, 100% 保持時間 = 4.91分にて
	419.87	[M+H] ⁺ = 420, 99.5% 保持時間 = 4.51分にて
	365.84	[M+H] ⁺ = 366, 100% 保持時間 = 4.28分にて

実施例 6

反応スキーム 6

【 0 2 0 5 】

10

20

30

40

50

【化 1 1】



反応スキーム 6 , ステージ 1 を参照されたい。THF (20 体積) 中の 6 - (3 - クロロ - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (1 当量) または 6 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸メチルエステルの攪拌溶液に、1 M NaOH 溶液を滴下した。混合物を周囲温度で攪拌し、得られた析出物を濾過し、水 / THF または水、次いでヘプタンで洗浄し、記載の塩を得た。

【 0 2 0 6 】

【表 6】

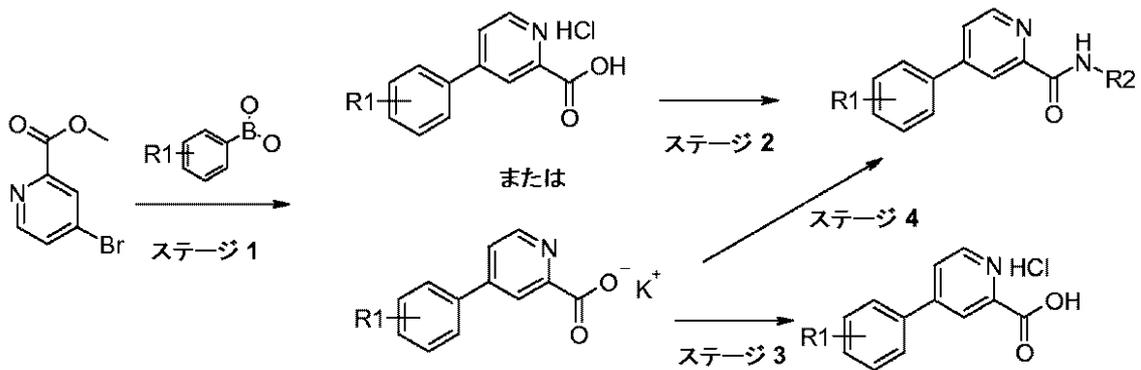
構造	分子量	質量スペクトルの結果
	312.68	[M+H] ⁺ = 291/293, 100% 保持時間 = 3.97分にて
	383.81	[M+H] ⁺ = 362/364, 100% 保持時間 = 2.55分にて
	328.73	[M+H] ⁺ = 307/309, 100% 保持時間 = 4.35分にて
	307.67	[M+H] ⁺ = 286/288, 99% 保持時間 = 3.26分にて
	385.8	[M-Na+2H] ⁺ = 364/366, 100% 保持時間 = 2.29分にて
	328.69	[M+H] ⁺ = 307/309, 87% 保持時間 = 3.37分にて

実施例 7

反応スキーム 7

【 0 2 0 7 】

【化12】



10

反応スキーム7，ステージ1を参照されたい。1，4 - ジオキサン（20体積）中の4 - プロモ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル（1当量）の攪拌懸濁液に、適切な置換フェニルボロン酸（1.1当量）とPd（PPh₃）₄（0.05当量）を添加した。2M K₂CO₃溶液（7.5体積）を添加し、反応混合物を攪拌しながら、N₂雰囲気下で90℃にて16時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、得られた析出物を濾過によって単離し、酸中間体をカリウム塩として得、これをさらに精製せずに該ステージで使用した。3 - クロロフェニル類似体の場合は、冷却時に析出物は形成されず、したがって溶媒を真空除去した。得られた残渣をEtOAcと水に溶解させた。両相を分離した。EtOAcを真空除去し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶液：[5：95]メタノール：DCM）によって精製し、所望の4 - （3 - クロロ - フェニル） - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステルを得た。水相を酸性化し、得られた析出物を濾過によって単離し、そのままの状態ですテージ2において使用した。分取用HPLCによってさらなる精製を行い、必要とする4 - （3 - クロロ - フェニル） - ピリジン - 2 - カルボン酸を得た。

20

【0208】

反応スキーム7，ステージ2を参照されたい。必要とするアミド類似体を4 - （3 - クロロ - フェニル） - ピリジン - 2 - カルボン酸，塩酸塩から、方法Aに記載の手順に従って調製し、アセトニトリル/水（1/1）中または水中での磨砕によって、続いてヘプタンによって精製した。

30

【0209】

反応スキーム7，ステージ3を参照されたい。ステージ1で単離したカリウム塩をHCl（2M）中に懸濁させ、周囲温度で2時間攪拌した。固形物を濾過し、水で洗浄し、所望の目的化合物を得た。

【0210】

反応スキーム7，ステージ4を参照されたい。必要とするアミド類似体を4 - （置換 - フェニル） - ピリジン - 2 - カルボン酸カリウム塩から、方法Aに記載の手順に従って調製し、アセトニトリル/水（1/1）中または水中での磨砕、続く、ヘプタン中での磨砕によって精製した。

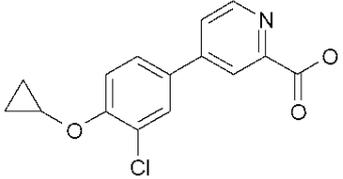
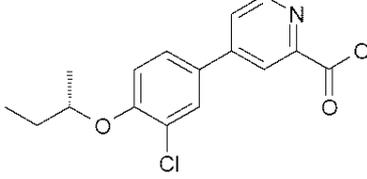
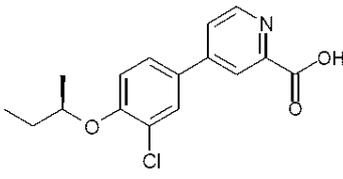
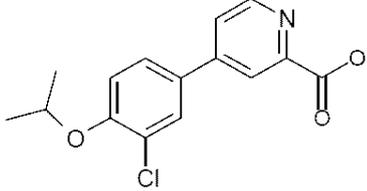
40

【0211】

以下の化合物を、実質的に上記のようにして調製した。

【0212】

【表 7】

構造	分子量	質量スペクトルの結果
	289.72	[M+H] ⁺ = 290/292, 98% 保持時間 = 3.31分にて
	305.76	[M+H] ⁺ = 306/308, 99% 保持時間 = 3.73分にて
	305.76	[M+H] ⁺ = 306/308, 99% 保持時間 = 3.71分にて
	291.74	[M+H] ⁺ = 292/294, 100% 保持時間 = 3.44分にて

10

20

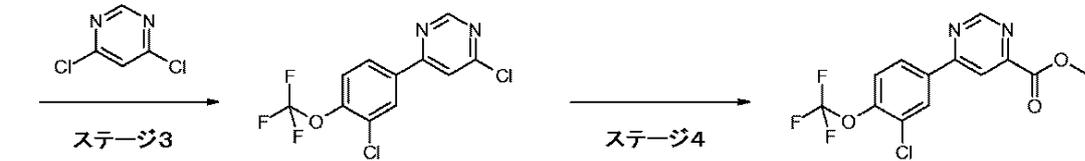
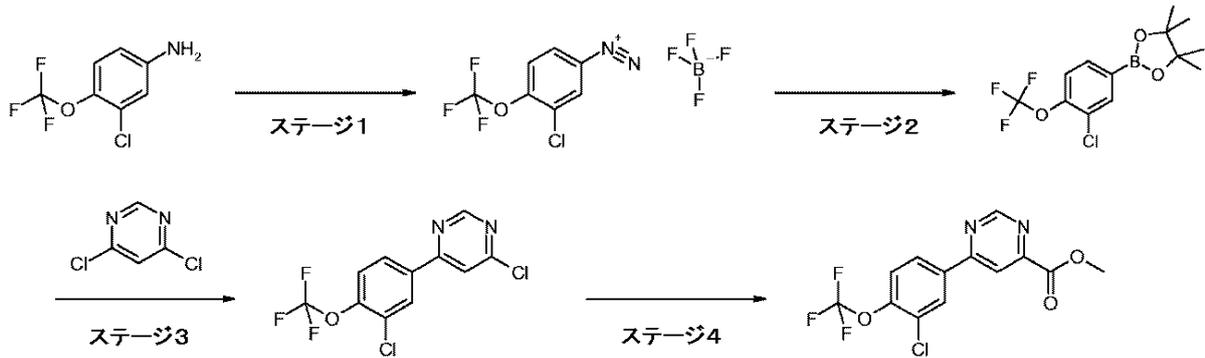
実施例 8

反応スキーム 8

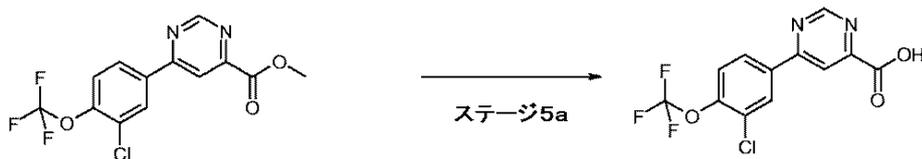
【 0 2 1 3 】

30

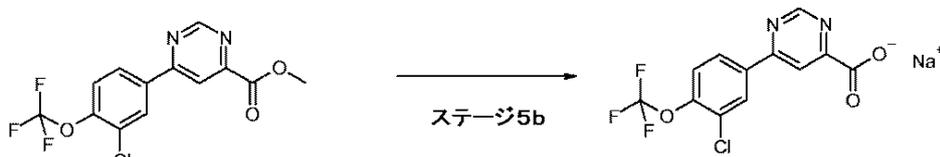
【化13】



10



20



反応スキーム 8 , ステージ 1 を参照されたい。NaNO₂ (2 . 4 当量) の水 (5 体積) 溶液を、(7 体積) の 15 % HCl 中の [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミン (1 当量) の懸濁液に - 5 で、30 分間かけてゆっくり添加した。固形物質を濾過によって除去し、NaBF₄ (1 . 6 当量) の水 (4 体積) 溶液を濾液と混合した。得られた固形物を濾過によって収集し、最小限の水で洗浄し、焼結式漏斗上で 1 時間、真空乾燥させた。次いで、これを一定の重量になるまで真空炉内で 40 にて乾燥させ、必要とする生成物を得た。

30

【0214】

反応スキーム 8 , ステージ 2 を参照されたい。3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - ジアゾニウムテトラフルオロボラニド (1 当量) をビス (ピナコラト) ジボロン (1 . 05 当量) と、氷浴によって冷却したフラスコ内で混合した。MeOH (8 体積) を添加し、混合物を窒素で 10 分間脱気した後、PdCl₂ (dppf)₂ . DCM (0 . 025 当量) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した後、LCMSによって解析した。反応液をエバポレートして乾固させ、DCMに再度溶解させ、シリカ上に乗せ、乾式フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン中 0 から 20 % までの EtOAc で、ゆっくりと勾配をつけた) によって精製した。きれいな画分を合わせ、エバポレートして乾固させ、必要とする生成物を油状物として得た。

40

【0215】

反応スキーム 8 , ステージ 3 を参照されたい。4 , 6 - ジクロロピリミジン (1 当量) と 2 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (0 . 7 当量) をジオキサン (12 体積) に室温で溶解させ、2 M 炭酸カリウム (2 当量) を添加した。この溶液を窒素で 5 分間脱気した。Pd (PPh₃)₄ (0 . 05 当量) を添加し、反応物を 90 で 2 時間攪拌した後、LCMSによって解析した。反応物を室温まで冷却し、溶媒をエバポレートした。DCMを添加し、有機層を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ を用いて乾燥させた。溶媒をエバポレートして乾固させ、油状物を得、これを乾式フラッシュクロマトグラフィー (ヘブ

50

タン中0から6%までのEtOAcで溶出)によって精製した。得られた油状物を真空炉内で40℃にて乾燥させ、必要とする生成物を得た。

【0216】

反応スキーム8, ステージ4を参照されたい。4-クロロ-6-(3-クロロ-4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピリミジン(1当量)とトリエチルアミン(2当量)を、MeOHに溶解させ、窒素で5分間脱気した。Pd(dppf)2Cl2·DCM(0.05当量)を添加し、反応物を500ml容ボンベ内部に密封した。このボンベにCO(5バル)を充満させ、50℃で一晩加熱した後、LCMSによって解析した。反応物を室温まで冷却し、溶媒をエバポレートした。残渣をEtOAcに再度溶解させ、水、ブラインで洗浄し、MgSO4を用いて乾燥させた。溶媒をエバポレートし、得られた固形物を乾式フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン中30から40%までのEtOAcで溶出)によって精製し、必要とする生成物を得た。

10

【0217】

反応スキーム8, ステージ5aを参照されたい。6-(3-クロロ-4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステルをTHF(16体積)に溶解させ、2M NaOH(2当量)を添加した。反応混合物を室温で17時間撹拌した。水(32体積)を添加し、混合物をEtOAc(2×32体積)で抽出した。2MHCl(2当量)を添加し、溶液をEtOAc(3×32体積)で抽出した。合わせた有機層をMgSO4で乾燥させ、溶媒を除去して乾固させた。粗製化合物をアセトニトリル(20体積)から再結晶し、濾過し、真空炉内で40℃にて乾燥させ、所望の目的の6-(3-クロロ-4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピリミジン-4-カルボン酸を得た。

20

【0218】

反応スキーム8, ステージ5bを参照されたい。6-(3-クロロ-4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステルをTHFに溶解させた。2M NaOH(2当量)を添加し、反応物を室温で12時間撹拌した後、LCMSによって解析した。反応液をエバポレートして乾固させ、得られた固形物を水とジエチルエーテルで洗浄した。固形物を真空炉内で40℃にて乾燥させ、目的化合物6-(3-クロロ-4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピリミジン-4-カルボン酸をナトリウム塩として得た。

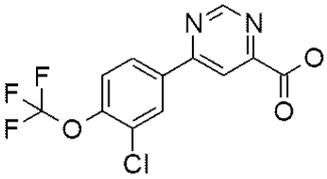
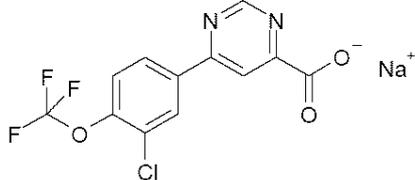
30

【0219】

以下の化合物を、実質的に上記のようにして調製した。

【0220】

【表8】

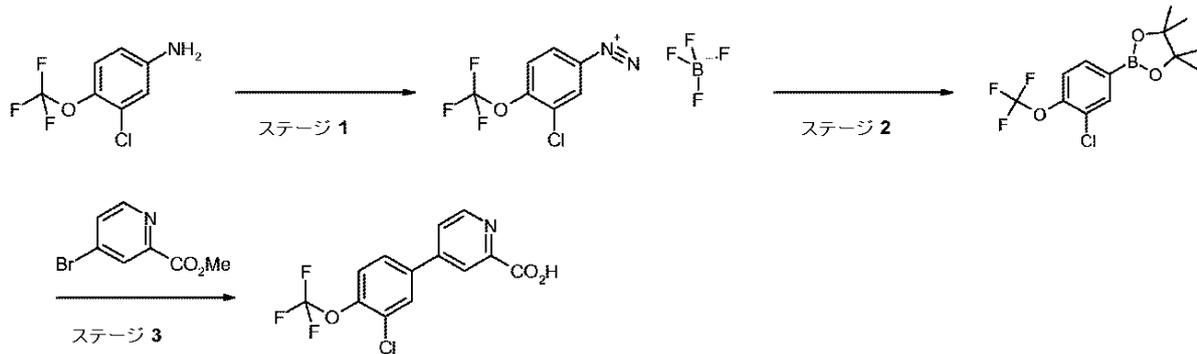
構造	分子量	質量スペクトルの結果
	318.64	[M+H] ⁺ = 319/321, 74% 保持時間 = 4.32分にて
	340.62	[M+H] ⁺ = 319/321, 100% 保持時間 = 4.19分にて

40

反応スキーム 9

【0221】

【化14】



10

反応スキーム 9, ステージ 1 を参照されたい。NaNO₂ (2.4 当量) の水 (5 体積) 溶液を、(7 体積) の 15% HCl 中の [3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] アミン (1 当量) の懸濁液に -5 で、30 分間かけてゆっくり添加した。固形物質を濾過によって除去し、NaBF₄ (1.6 当量) の水 (4 体積) 溶液を濾液と混合した。得られた固形物を濾過によって収集し、最小限の水で洗浄し、焼結式漏斗上で 1 時間、真空乾燥させた。次いで、これを一定の重量になるまで真空炉内で 40 にて乾燥させ、必要とする生成物を得た。

20

【0222】

反応スキーム 9, ステージ 2 を参照されたい。3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-ジアゾニウムテトラフルオロボラニド (1 当量) をビス(ピナコラト)ジボロン (1.05 当量) と、氷浴によって冷却したフラスコ内で混合した。MeOH (8 体積) を添加し、混合物を窒素で 10 分間脱気した後、PdCl₂(dppf)₂・DCM (0.025 当量) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した後、LCMS によって解析した。反応液をエバポレートして乾固させ、DCM に再度溶解させ、シリカ上にドライロードし、乾式フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン中 0 から 20% までの EtOAc で、ゆっくりと勾配をつけた) によって精製した。きれいな画分を合わせ、エバポレートして乾固させ、必要とする生成物を油状物として得た。

30

【0223】

反応スキーム 9, ステージ 3 を参照されたい。1,4-ジオキサン (20 体積) 中の 4-ブロモ-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル (1 当量) の攪拌懸濁液に、適切な置換フェニルボロン酸 (1.1 当量) と Pd(PPh₃)₄ (0.05 当量) を添加した。2M K₂CO₃ 溶液 (7.5 体積) を添加し、反応混合物を攪拌しながら、N₂ 雰囲気下で 90 にて 16 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、得られた析出物を濾過によって単離し、酸生成物をカリウム塩として得、これを HCl (2M) 中に懸濁させ、周囲温度で 2 時間攪拌した。固形物を濾過し、水で洗浄し、所望の目的化合物を得た。

【0224】

以下の化合物を、実質的に上記のようにして調製した。

40

【0225】

【表 9】

構造	分子量	質量スペクトルの結果
	317.65	[M+H] ⁺ = 317, 100% 保持時間 = 3.76分にて

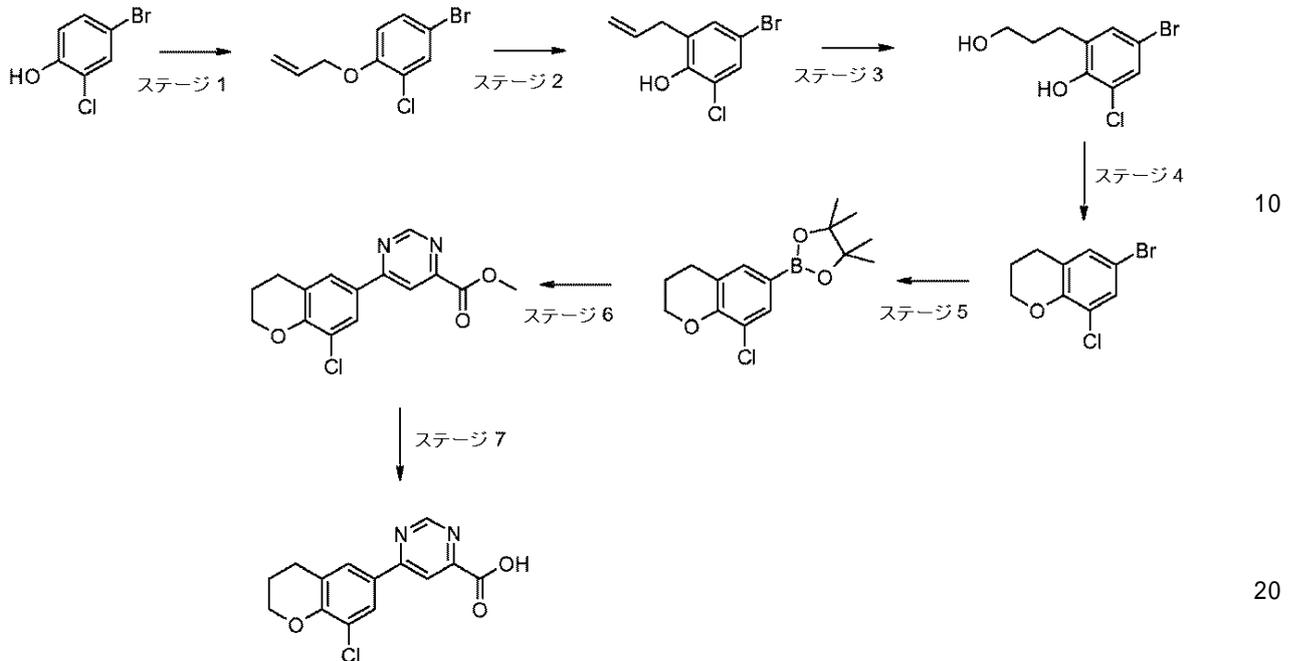
50

実施例 10

反応スキーム 10

【0226】

【化15】



反応スキーム 10, ステージ 1 を参照されたい。水素化ナトリウム (1.1 当量) を分割して、DMF (6 体積) 中の 4 - ブロモ - 2 - クロロフェノール (1.0 当量) の冷 (0) 攪拌溶液に添加し、混合物をこの温度で窒素雰囲気下にて 30 分間攪拌した。その後、3 - ブロモプロパ - 1 - エン (1.1 当量) を滴下し、反応混合物を室温まで昇温させた後、この温度で一晩攪拌した。その後、反応混合物を氷水 (10 体積) に注入し、混合物を酢酸エチル (3 ×) で抽出し、有機層を合わせ、ブライン (5 体積) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出: 20% 酢酸エチル, 80% ヘプタン) によって精製し、所望の化合物を黄色ガム状物として得た。

30

【0227】

反応スキーム 10, ステージ 2 を参照されたい。1 - アリルオキシ - 4 - ブロモ - 2 - クロロベンゼン (1 当量) をメシチレン (12 体積) 中に懸濁させ、混合物を 160 °C まで加熱し、この温度で一晩攪拌した。その後、反応混合物を室温まで冷却し、濃縮した。得られた残渣を Biotage Isolera を用いて精製し (340 g のシリカカラム (ヘプタンから 100% DCM までの勾配で溶出))、所望の化合物を黄色油状物として得た。

【0228】

反応スキーム 10, ステージ 3 を参照されたい。ボラン (THF 中 1 M 溶液, 1 当量) を、THF (10 体積) 中の 2 - アリル - 4 - ブロモ - 6 - クロロ - フェノール (1 当量) の攪拌溶液に滴下し、反応混合物を室温で窒素雰囲気下にて 4 時間攪拌した。その後、水 (1 当量)、NaOH (1 当量) および過酸化水素 (1 当量) を逐次添加することによって反応混合物をクエンチし、混合物を室温でさらに 2 時間攪拌した。得られた混合物をジエチルエーテル (5 体積) と水 (5 体積) との間で分配した。有機層を分離し、ブライン (2 体積) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、所望の化合物を無色のガム状物として得た。

40

【0229】

反応スキーム 10, ステージ 3 を参照されたい。ジアゼン - 1, 2 - ジカルボン酸ジエチル (1 当量) を、トリフェニルホスファン (phospane) (1 当量) と 4 - ブロ

50

モ - 2 - クロロ - 6 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - フェノール (1 当量) の攪拌溶液に滴下し、反応混合物を室温で窒素雰囲気下にて一晩攪拌した。その後、反応混合物を濃縮し、Biotage Isoleraを用いて精製し (50 g のシリカカラム (0 % ヘプタンから 20 % 酢酸エチル / 80 % ヘプタンまでの勾配で溶出))、所望の化合物を薄黄色油状物として得た。

【 0 2 3 0 】

反応スキーム 10 , ステージ 4 を参照されたい。ビス - ピナコールボラン (1 . 5 当量) を一気に、DMSO (5 体積) 中の 6 - プロモ - 8 - クロロ - クロマン (1 . 0 当量) と酢酸カリウム (3 . 5 当量) の冷 (0) 攪拌溶液に添加した。混合物を窒素で 5 分間脱気し、その後、Pd (dppf) 2 Cl 2 (0 . 1 当量) を一気に添加し、混合物を室温まで昇温させ、この温度で窒素雰囲気下にて 1 時間攪拌した。その後、無機析出物を濾過によって除去し、濾液を濃縮した。得られた残渣を Biotage Isolera を用いて精製し (50 g のシリカカラム (0 % ヘプタンから 40 % DCM / 60 % ヘプタンまでの勾配で溶出))、所望の化合物を薄黄色油状物として得た。

10

【 0 2 3 1 】

反応スキーム 10 , ステージ 5 を参照されたい。リン酸三カリウム (2 当量) を一気に、DMF (10 体積) 中の 8 - クロロ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - クロマン (1 当量) と 4 - プロモピリジン - 2 - カルボン酸メチル (2 当量) の攪拌溶液に添加した。混合物を窒素で 5 分間脱気し、その後、Pd (dppf) 2 Cl 2 (0 . 2 当量) を一気に添加し、次いで混合物を 60 まで加熱し、この温度で窒素雰囲気下にて 16 時間攪拌した。その後、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (5 体積) と水 (5 体積) との間で分配した。有機層を分離し、水 (5 体積)、次いでブライン (5 体積) で逐次洗浄した後、乾燥させ (MgSO4)、濾過し、濃縮した。得られた残渣を Biotage Isolera を用いて精製し (100 g のシリカカラム (0 % ヘプタンから 80 % DCM / 20 % ヘプタンまでの勾配で溶出))、所望の化合物を白色固形物として得た。

20

【 0 2 3 2 】

反応スキーム 10 , ステージ 5 を参照されたい。2 M NaOH (4 当量) を一気に、エタノール (1 体積) 中の 6 - (8 - クロロ - クロマン - 6 - イル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸メチルエステル (1 当量) の攪拌溶液に添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。その後、反応混合物を水で希釈し、エタノールを減圧除去した。残留した溶液を 1 M HCl で pH 1 に酸性化し、得られた析出物を濾過によって収集し、水 (5 体積) と TBME (5 体積) で洗浄し、真空炉内で 40 にて一晩乾燥させ、所望の化合物を白色固形物として得た。

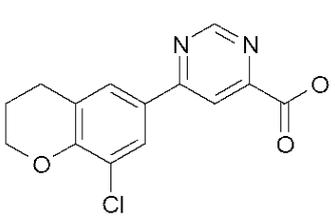
30

【 0 2 3 3 】

以下の化合物を、実質的に上記のようにして調製した。

【 0 2 3 4 】

【表 10】

構造	分子量	質量スペクトルの結果
	290.71	[M+H] ⁺ = 291, 100% 保持時間 = 3.71分にて

40

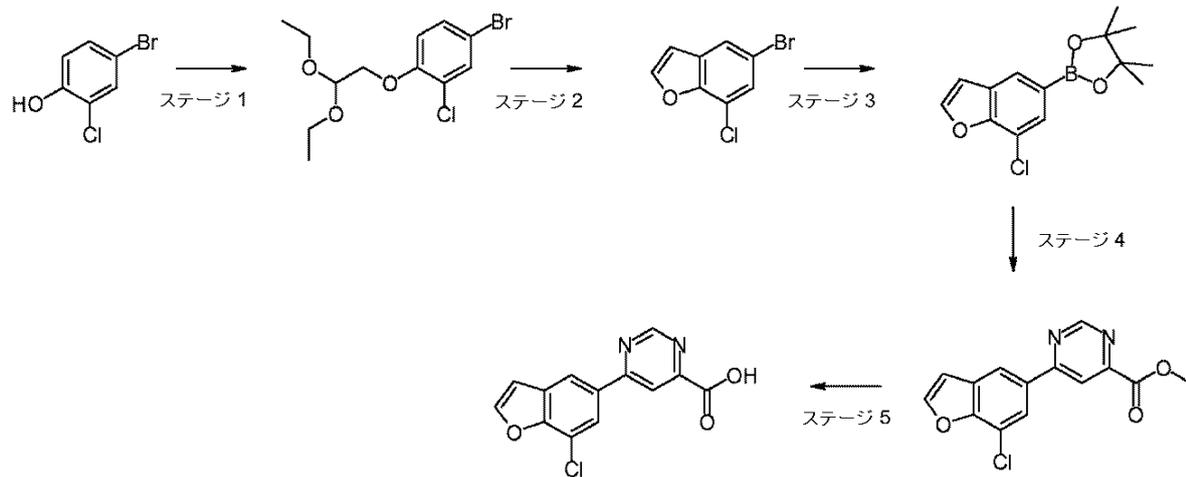
実施例 11

反応スキーム 11

【 0 2 3 5 】

50

【化16】



反応スキーム11，ステージ1を参照されたい。炭酸カリウム（2当量）を分割して、DMF（6体積）中の4-プロモ-2-クロロフェノール（1当量）とプロモアセトアルデヒドジエチルアセタール（1.5当量）の攪拌溶液に添加し、混合物を140℃まで加熱し、この温度で窒素雰囲気下にて3時間加熱した。その後、反応混合物を室温まで冷却し、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル（20体積）と水（5体積）との間で分配し、有機層を分離し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮した。得られた残渣をBiotage Isoleraを用いて精製し（340gのシリカカラム（0%DCMから60%DCM/40%ヘプタンまでの勾配で溶出））、所望の化合物を無色の油状物として得た。

【0236】

反応スキーム11，ステージ2を参照されたい。4-プロモ-2-クロロ-1-(2,2-ジエトキシ-エトキシ)-ベンゼン（1当量）を、トルエン（5体積）溶液として分割して、ポリホスホン酸（8当量）に0℃で添加した。得られた懸濁液を室温まで昇温させた後、還流加熱し、1時間攪拌した。その後、混合物を室温まで冷却し、水（10体積）と酢酸エチル（30体積）との間で分配した。得られた残渣を酢酸エチル（30体積）と水（5体積）との間で分配し、有機層を分離し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮した。得られた残渣をBiotage Isoleraを用いて精製し（340gのシリカカラム（100%ヘプタンで溶出））、所望の化合物を白色固形物として得た。

【0237】

反応スキーム11，ステージ3を参照されたい。酢酸カリウム（3当量）を一気に、DMF（3体積）中の5-プロモ-7-クロロ-ベンゾフラン（1当量）とビス-ピナコールボラン（1.1当量）の攪拌溶液に添加した。混合物を窒素で5分間脱気し、その後、Pd(dppf)Cl₂（0.3当量）を一気に添加し、次いで混合物を80℃まで加熱し、この温度で窒素雰囲気下にて18時間攪拌した。その後、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル（20体積）と水（10体積）との間で分配した。この二相懸濁液をガラス繊維濾紙に通して濾過し、有機層を分離し、水（3回）で逐次洗浄した後、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮した。得られた残渣をBiotage Isoleraを用いて精製し（100gのシリカカラム（100%ヘプタンから50%DCM/50%ヘプタンまでで溶出））、所望の化合物を白色固形物として得た。

【0238】

反応スキーム11，ステージ4を参照されたい。リン酸三カリウム（1.4当量）を一気に、DMF（4体積）中の7-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ベンゾフラン（1当量）と6-クロロピリミジン-4-カルボン酸メチル（2当量）の攪拌溶液に添加した。混合物を窒素で5分間脱気し、その後、Pd(dppf)Cl₂（0.2当量）を一気に添加し、次いで混合物を60℃まで加熱し、この温度で窒素雰囲気下にて16時間攪拌した。その後、反応混合物

を室温まで冷却し、酢酸エチル（20体積）と水（10体積）との間で分配した。有機層を分離し、水（10体積）、次いでブライン（10体積）で逐次洗浄した後、乾燥させ（ $MgSO_4$ ）、濾過し、濃縮した。得られた残渣をBiotage Isoleraを用いて精製し（50gのシリカカラム（100%ヘプタンから20%酢酸エチル/50%ヘプタンまでで溶出））、所望の化合物を白色固形物として得た。

【0239】

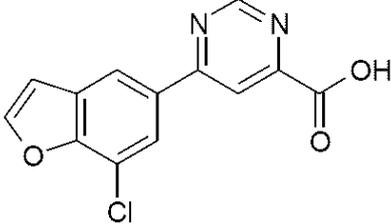
反応スキーム11, ステージ5を参照されたい。NaOH（1.5当量）を一気に、THF（8体積）中の6-（7-クロロ-ベンゾフラン-5-イル）-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル（1.0当量）の攪拌溶液に添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。その後、得られた析出物を濾過によって収集し、水（1体積）とDCM（2体積）で洗浄した後、真空乾燥させた。次いで、この固形物をHCl（2M溶液, 6体積）とアセトニトリル（6体積）中に懸濁させ、完全に溶解するまで80℃に加熱し、次いで室温まで冷却した。アセトニトリルを減圧除去し、固形析出物を濾過によって収集し、水（1体積）で洗浄した後、一晩中、真空乾燥させ、所望の化合物の塩酸塩を白色固形物として得た。

【0240】

以下の化合物を、実質的に上記のようにして調製した。

【0241】

【表11】

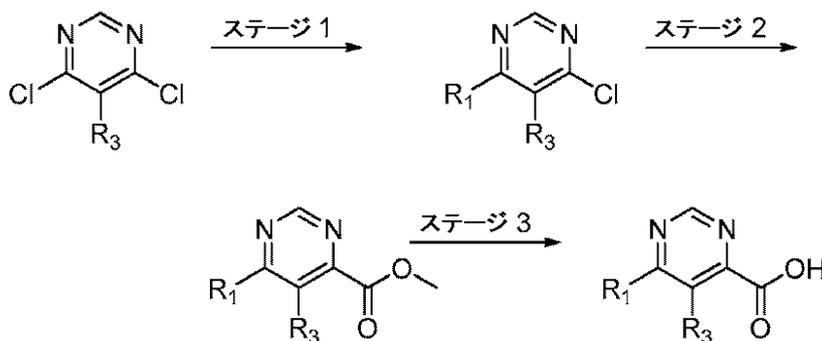
構造	分子量	質量スペクトルの結果
	274.67	$[M+H]^+ = 275/277, 98\%$ 保持時間 = 3.70分にて

実施例12

反応スキーム12

【0242】

【化17】



反応スキーム12, ステージ1を参照されたい。炭酸カリウム（2M溶液, 52.0ml, 104.0mmol）を一気に、ジオキサン（150ml）中の3,4-ジクロロフェニル硼酸（6.9g, 37.0mmol）と4,6-ジクロロ-5-メチルピリミジン（8.5g, 52.0mmol）の攪拌溶液に添加した。混合物を窒素で5分間脱気し、その後、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン（3.0g, 3.0mmol）を一気に添加し、次いで混合物を90℃まで加熱し、この温度で窒素雰囲気下にて16時間攪拌した。その後、反応混合物を室温まで冷却し、濃縮した。得られた残渣を、DCM（500ml）に溶解させ、水（500ml）次いで、ブライン（500ml）で逐次

洗浄した後、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出: 6% EtOAc, 94% ヘプタン) によって精製し、所望の化合物 (6.05 g, 42% 収率) を白色固形物として得た。H (500 MHz, DMSO) 8.91 - 9.00 (1 H, m) 7.88 - 7.96 (1 H, m) 7.76 - 7.88 (1 H, m) 7.58 - 7.69 (1 H, m) 2.36 (3 H, s). Tr = 2.30分 m/z (ES+) (M+H+) 275, 277。

【0243】

反応スキーム12, ステージ2を参照されたい。トリエチルアミン (6.1 ml, 44.0 mmol) を一気に、メタノール (80 ml) 中の4-クロロ-6-(3,4-ジクロロ-フェニル)-5-メチル-ピリミジン (5.95 g, 22.0 mmol) の攪拌溶液を入れた熱量計に添加した。混合物を窒素で5分間脱気し、その後、Pd(dppf)Cl₂ (0.9 g, 1.0 mmol) を一気に添加し、熱量計を密封し、一酸化炭素 (5 パール) で加圧し、50 まで一晩加熱した。その後、反応混合物を室温まで冷却し、メタノールで希釈し、濃縮した。得られた残渣を、DCM (300 ml) に溶解させ、水 (250 ml) とブライン (250 ml) で逐次洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出: 40% EtOAc, 60% ヘプタン) によって精製し、所望の化合物 (5.2 g, 80% 収率) を白色固形物として得た。H (500 MHz, DMSO) 9.19 (1 H, s) 7.92 - 7.97 (1 H, m) 7.79 - 7.85 (1 H, m) 7.63 - 7.70 (1 H, m) 3.95 (3 H, s) 2.30 - 2.42 (3 H, m). Tr = 2.10分 m/z (ES+) (M+H+) 297, 299。

【0244】

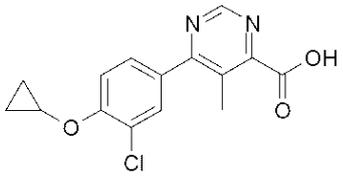
反応スキーム12, ステージ3を参照されたい。NaOH (2 M 溶液, 1.1 ml, 2.0 mmol) を一気に、THF (10 ml) 中の6-(3,4-ジクロロ-フェニル)-5-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル (0.32 g, 1.0 mmol) の攪拌溶液に添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。その後、得られた析出物を濾過によって収集し、水 (1 ml) とDCM (20 ml) で洗浄した後、真空乾燥させた。次いで、この固形物をHCl (2 M 溶液, 60 ml) とアセトニトリル (60 ml) 中に懸濁させ、完全に溶解するまで80 に加熱し、次いで室温まで冷却した。アセトニトリルを減圧除去し、固形析出物を濾過によって収集し、水 (10 ml) で洗浄した後、一晩中、真空乾燥させ、所望の化合物の塩酸塩 (0.22 g, 75% 収率) を白色固形物として得た。

【0245】

以下の化合物を、実質的に上記のようにして調製した。

【0246】

【表12】

構造	分子量	質量スペクトルの結果
	304.72	[M+H] ⁺ = 305/307, 100% 保持時間 = 3.64分にて

実施例13

反応スキーム13

【0247】

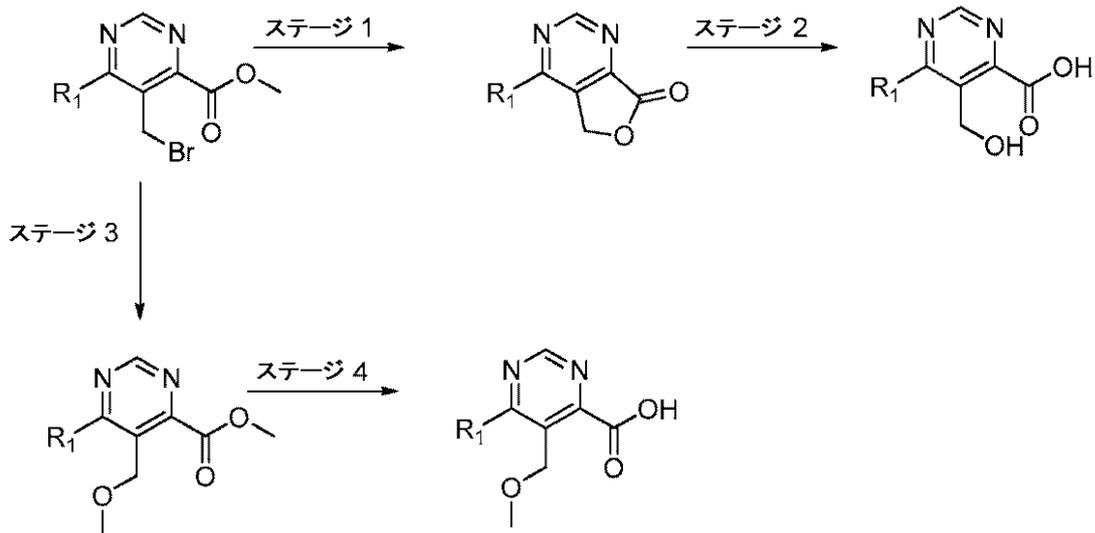
10

20

30

40

【化18】



反応スキーム13, ステージ1を参照されたい。重炭酸ナトリウム(0.46g, 5.0mmol)を一気に、DMSO(5ml)中の5-プロモメチル-6-(3,4-ジクロロフェニル)-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル(0.24g, 0.64mmol)の攪拌溶液に添加し、混合物を室温で窒素雰囲気下にて20時間攪拌した。その後、混合物を酢酸エチル(20ml)と水(20ml)との間で分配し、有機層を分離し、水層を酢酸エチル(2×20ml)で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルとともに摩砕した。得られた析出物を濾過によって収集し、真空乾燥させ、所望の化合物(0.08g, 45%収率)をオレンジ色の固形物として得た。

【0248】

反応スキーム13, ステージ2を参照されたい。ナトリウムメトキシド(0.02g, 0.36mmol)を一気に、メタノール(5ml)中の4-(3,4-ジクロロフェニル)-5H-フロ[3,4-d]ピリミジン-7-オン(0.05g, 0.18mmol)の攪拌溶液に添加し、混合物を室温で窒素雰囲気下にて20時間攪拌した。その後、水酸化ナトリウム(2M溶液, 0.05ml, 0.89mmol)を添加し、混合物を70℃まで加熱し、この温度でさらに4時間攪拌した。その後、反応混合物を室温まで冷却し、得られた析出物を濾過によって収集し、メタノール(5ml)で洗浄し、真空乾燥させ、所望の化合物(0.01g, 5%収率)をオフホワイト色固形物として得た。

【0249】

反応スキーム13, ステージ3を参照されたい。ナトリウムメトキシド(0.03g, 0.53mmol)を一気に、メタノール(5ml)中の5-プロモメチル-6-(3,4-ジクロロフェニル)-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル(0.1g, 0.26mmol)の攪拌溶液に添加し、混合物を室温で窒素雰囲気下にて20時間攪拌した。その後、混合物を濃縮し、得られた残渣をDCM(10ml)に溶解させた。この溶液を、連続的に、水(2×50ml)とブライン(2×50ml)で洗浄した後、分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出: 100%DCMから99%DCM:1%メタノールまで)によって精製し、所望の化合物(0.02g, 20%収率)を白色固形物として得た。Tr = 2.11分 m/z (ES+) (M+H+) 327, 329。

【0250】

反応スキーム13, ステージ4を参照されたい。水酸化ナトリウム(0.05ml, 0.1mmol)を一気に、THF(5ml)中の6-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(メトキシメチル)ピリミジン-4-カルボン酸メチル(0.1g, 0.26mmol)の攪拌溶液に添加し、混合物を室温で窒素雰囲気下にて20時間攪拌した。その後、得

10

20

30

40

50

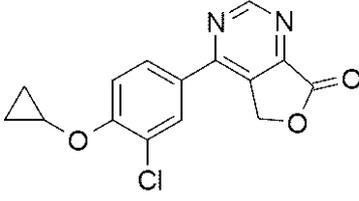
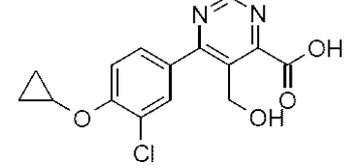
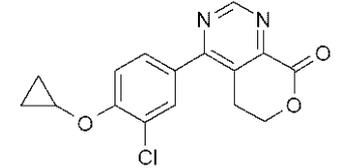
られた析出物を濾過によって収集し、水 (1 m l) で洗浄し、真空乾燥させ、所望の化合物 (0 . 0 0 4 g , 1 5 % 収率) を白色固形物として得た。

【 0 2 5 1 】

以下の化合物を、実質的に上記のようにして調製した。

【 0 2 5 2 】

【表 1 3 】

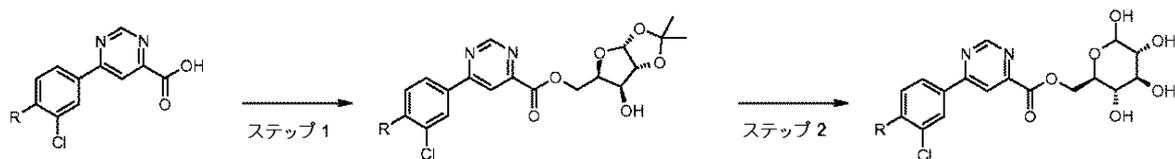
構造	分子量	質量スペクトルの結果
	302.72	[M+H] ⁺ = 303/305, 100% 保持時間 = 4.20分にて
	320.72	[M+H] ⁺ = 321/323, 100% 保持時間 = 3.29分にて
	316.75	[M+H] ⁺ = 317/319, 100% 保持時間 = 3.89分にて

実施例 1 4

反応スキーム 1 4

【 0 2 5 3 】

【化 1 9 】



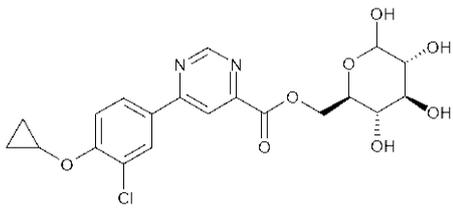
反応スキーム 1 4 , ステージ 1 を参照されたい。2, 2 - ジメチルプロパノイルクロリド (0 . 0 7 m l , 0 . 5 3 m m o l) を、THF (1 0 m l) 中の 6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロポキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸 (0 . 1 5 g , 0 . 4 8 m m o l) の攪拌溶液に滴下し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。その後、この混合物を分割して、ピリジン (1 0 m l) 中の (1 R) - 1 - [(3 a R , 5 R , 6 S , 6 a R) - 6 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - 2 H - フロ [2, 3 - d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル] エタン - 1, 2 - ジオール (0 . 3 2 g , 1 . 4 4 m m o l) の溶液に添加し、反応混合物を室温で窒素雰囲気下にて 1 8 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣を D C M (5 0 m l) と水 (2 0 m l) との間で分配した。有機層を分離し、乾燥させ (M g S O 4) 、濾過し、濃縮した。次いで、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出 : 1 0 0 % 酢酸エチル) によって精製し、所望の化合物 (0 . 0 9 5 g , 3 4 % 収率) を無色の油状物として得た。T r = 1 . 9 5 分 m / z (E S +) (M + H +) 4 9 3 。

【 0 2 5 4 】

反応スキーム 14, ステージ 2 を参照されたい。HCl のジオキサン溶液 (4 M、5 ml) を一気に、ジオキサン (2 ml) 中の 6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロポキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸 6 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - フロ [2, 3 - d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチルエステル (0.095 g, 0.19 mmol) の攪拌溶液に添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。得られた混合物を濃縮し、次いで、得られた残渣を分取用 HPLC によって精製し、標題化合物 (0.01 g, 13% 収率) を無色のガラス状物として得た。

【0255】

【表 14】

構造	分子量	質量スペクトルの結果
	452.85	[M+Na] ⁺ = 475.0, 保持時間 = 3.36+3.41分 にて

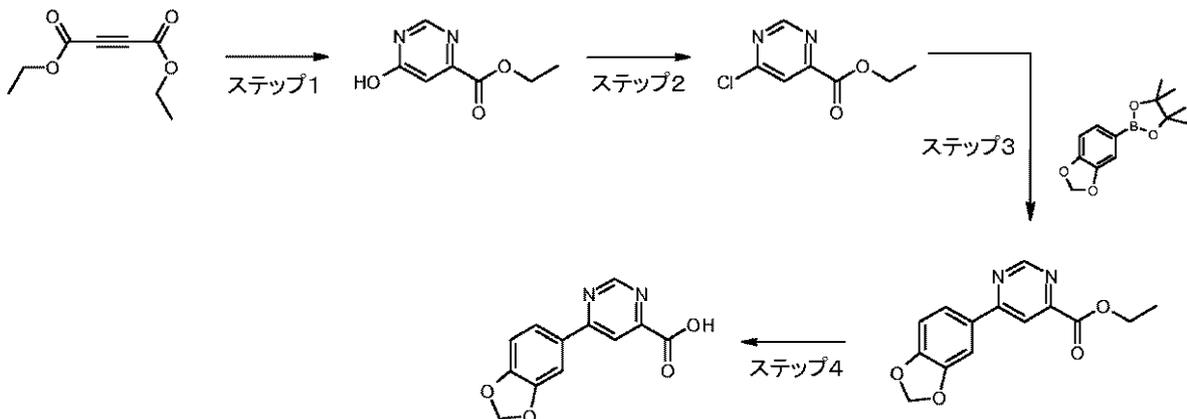
10

実施例 15

反応スキーム 15

【0256】

【化 20】



20

30

反応スキーム 15, ステージ 1 を参照されたい。トリエチルアミン (19.01 ml, 146.92 mmol) を、アセトニトリル (500 ml) 中のブタ - 2 - イン二酸ジエチル (25.0 g, 146.92 mmol) とホルムアミジン塩酸塩 (11.83 g, 146.92 mmol) の溶液に滴下した。得られた赤色溶液を 80 °C で 2.5 時間加熱した。その後、反応混合物を飽和 NaCl / 氷浴を用いて 5 °C まで冷却し、反応物をこの温度で 25 分間攪拌した。その後、得られた固形析出物を吸引下で収集し、焼結式漏斗上で室温にて 30 分間真空乾燥させた後、真空炉内で室温にて 3 時間乾燥させ、所望の化合物 (21.3 g, 86% 収率) を薄褐色固形物として得た。Tr = 0.85 分 (3.5 分間法) m/z (ES⁺) (M+H⁺) 169。

【0257】

反応スキーム 15, ステージ 2 を参照されたい。6 - ヒドロキシピリミジン - 4 - カルボン酸エチル (21.3 g, 126.67 mmol) を、2 口フラスコ内で乾燥 DMF (100 ml) に溶解させた。氷浴中で冷却しながらフラスコに窒素流を 10 分間パージした。その後、塩化チオニル (15.6 ml, 215.6 mmol) を 20 分間にわたって滴下した後、室温まで昇温させ、窒素雰囲気下で 2 時間攪拌した。その後、反応混合物を

40

50

注意深く約100 mLの氷水に注入した。TBME(100 mL)を添加し、有機層を分離し、水層をさらなるTBME(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を、連続的に、水(2×100 mL)とブライン(100 mL)で洗浄した後、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、所望の化合物(8.8 g, 37%収率)を淡いオレンジ色の粉末として得た。H(500 MHz, DMSO) 9.23(d, J=0.95 Hz, 1 H), 8.16(d, J=1.10 Hz, 1 H), 4.39(q, J=7.09 Hz, 2 H), 1.34(t, J=7.17 Hz, 3 H). Tr=1.43分(3.5分間法) m/z(ES+)(M+H+)187。

【0258】

反応スキーム15, ステージ3を参照されたい。リン酸三カリウム(1.12 g, 5.63 mmol)を一気に、DMF(20 mL)中の2-(2H-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.93 g, 3.75 mmol)と6-クロロピリジン-4-カルボン酸エチル(0.7 g, 3.75 mmol)の攪拌溶液に添加した。混合物を窒素で5分間脱気し、その後、Pd(dppf)Cl₂(0.14 g, 0.19 mmol)を一気に添加し、次いで混合物を80℃まで加熱し、この温度で窒素雰囲気下にて16時間攪拌した。その後、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(200 mL)と水(100 mL)との間で分配した。有機層を分離し、水(100 mL)、次いでブライン(100 mL)で逐次洗浄した後、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。得られた褐色固形物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出: 40% EtOAc, 60% ヘプタン)によって精製し、所望の化合物(0.31 g, 31%収率)を白色固形物として得た。Tr=1.87分 m/z(ES+)(M+H+)273。

【0259】

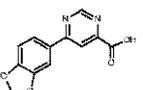
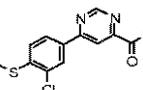
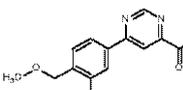
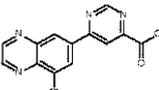
反応スキーム15, ステージ4を参照されたい。NaOH(2 M溶液, 0.63 mL, 1.27 mmol)を一気に、THF(10 mL)中の6-(2H-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ピリミジン-4-カルボン酸エチル(0.31 g, 1.15 mmol)の攪拌溶液に添加し、混合物を室温で16時間攪拌した後、2時間還流加熱した。その後、反応混合物を室温まで冷却し、得られた析出物を濾過によって収集し、THF(20 mL)で洗浄した後、真空乾燥させ、所望の化合物(0.17 g, 56%収率, >99%純度)を白色固形物として得た。

【0260】

以下の化合物を、実質的に上記のようにして調製した。

【0261】

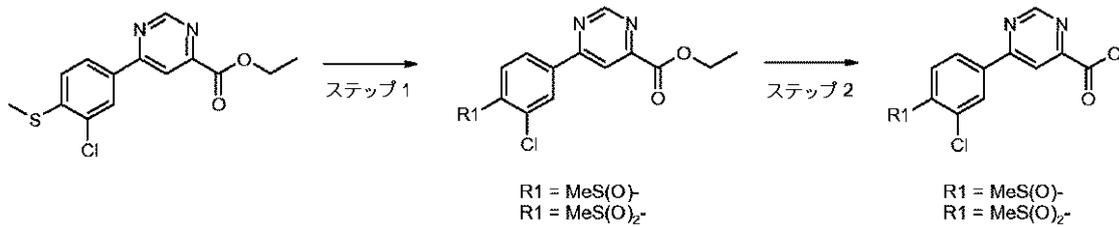
【表15】

構造	分子量	質量スペクトルの結果
	244.04	[M+H] ⁺ =245/247, 99% 保持時間=3.08分にて
	260.73	[M+H] ⁺ =281/283, 99% 保持時間=2.61分にて
	278.04	[M+H] ⁺ =279/281, 100% 保持時間=3.65分にて
	266.2	[M+H] ⁺ =287/289, 100% 保持時間=3.03分にて

反応スキーム 16

【0262】

【化21】



10

反応スキーム 16, ステージ 1 を参照されたい。水 (12 mL) 中のオキソン (0.25 g, 0.40 mmol) の溶液を分割して、15 分間にわたって、アセトン (12 mL) 中の 6-[3-クロロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]ピリミジン-4-カルボン酸エチル (0.25 g, 81 mmol) の攪拌溶液に添加し、得られた混合物を室温で窒素雰囲気下にて 18 時間攪拌した。その後、反応液を水 (20 mL) と酢酸エチル (50 mL) との間で分配した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (2 x 50 mL) でさらに抽出した。次いで、合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。得られた残渣を Biotage isolera で精製し (15% 酢酸エチル, 90% ヘプタンから 100% 酢酸エチルまで)、所望の化合物 (0.2 g, 76% 収率) を白色固形物として得た。H (500 MHz, DMSO-d₆) 9.48 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 1.22 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 1.64, 8.22 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 1.58 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.21 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.11 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.11 Hz, 3H). Tr = 1.64 分 m/z (ES+) (M+H+) 325, 327.

20

【0263】

反応スキーム 16, ステージ 2 を参照されたい。NaOH (2 M 溶液, 0.33 mL, 0.66 mmol) を一気に、THF (30 mL) 中の 6-(3-クロロ-4-メタンスルフィニルフェニル)ピリミジン-4-カルボン酸エチル (0.19 g, 0.61 mmol) の攪拌溶液に添加し、混合物を室温で 7 時間攪拌した。その後、得られた析出物を濾過によって収集し、THF (10 mL) で洗浄した後、真空乾燥させ、所望の化合物 (0.17 g, 84% 収率, >99% 純度) を白色固形物として得た。

30

【0264】

以下の化合物を、実質的に上記のようにして調製した。

【0265】

【表 16】

構造	分子量	質量スペクトルの結果
	296.73	[M+H] ⁺ =297/299 98.9% 保持時間 = 2.83 分にて
	312.73	[M+H] ⁺ = 313/315 100% 保持時間 = 2.92 分にて

40

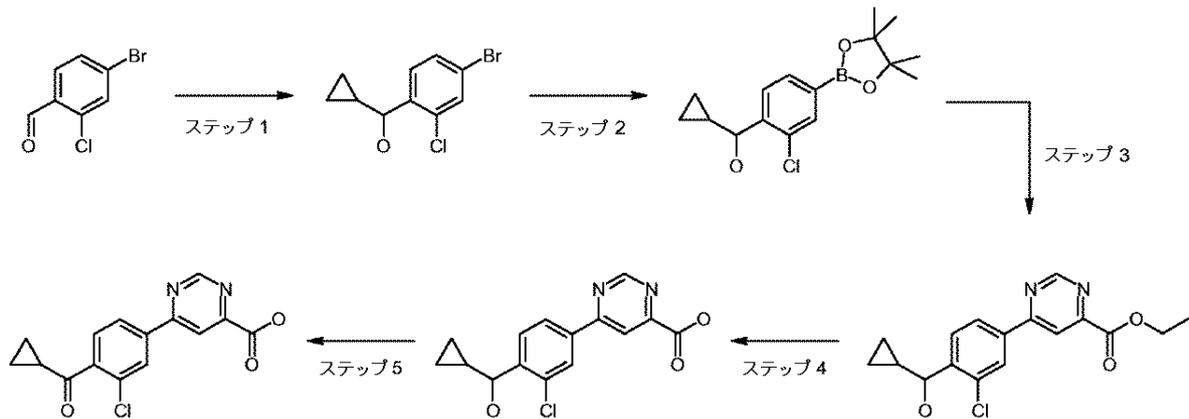
実施例 17

反応スキーム 17

50

【0266】

【化22】



10

反応スキーム17, ステージ1を参照されたい。シクロプロピルマグネシウムブロミド (THF中0.5M溶液, 100.0mL, 50.0mmol)を分割して、1時間にわたって、THF(100mL)中の4-ブロモ-2-クロロベンズアルデヒド(5.5g, 25.0mmol)の冷(-78)攪拌溶液に添加し、混合物を1時間攪拌した後、室温まで昇温させ、さらに18時間攪拌した。その後、飽和塩化アンモニウム(100mL)の添加によって反応物をクエンチし、混合物を酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を合わせ、水(100mL)とブライン(100mL)で洗浄した後、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出: 10%酢酸エチル, 90%ヘプタン)によって精製し、所望の化合物(5.05g, 77%収率)を薄黄色油状物として得た。H(500MHz, DMSO)7.66(d, J=1.89Hz, 1H)7.50-7.60(m, 2H)5.43(br.s., 1H)4.59(d, J=5.20Hz, 1H)1.04-1.15(m, 1H)0.29-0.46(m, 4H)。

20

【0267】

反応スキーム17, ステージ2を参照されたい。酢酸カリウム(3.72g, 40.0mmol)を一気に、DMSO(35mL)中の(4-ブロモ-2-クロロフェニル)(シクロプロピル)メタノール(3.3g, 1.3mmol)とビス-ピナコールボラン(3.85g, 1.5mmol)の攪拌溶液に添加した。混合物を窒素で5分間脱気し、その後、Pd(dppf)2Cl₂(0.46g, 0.6mmol)を一気に添加し、次いで混合物を80℃まで加熱し、この温度で窒素雰囲気下にて16時間攪拌した。その後、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(100mL)と水(50mL)との間で分配した。この二相懸濁液をガラス繊維濾紙に通して濾過し、有機層を分離し、水(3×100mL)で逐次洗浄した後、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出: 80%ヘプタン, 20%DCMおよび2mLのトリエチルアミン)によって精製し、所望の化合物(3.5g, 90%収率)を無色の油状物として得た。H(500MHz, DMSO)7.61(s, 2H)7.56(s, 1H)5.39(d, J=4.41Hz, 1H)4.66(t, J=5.20Hz, 1H)1.24-1.36(m, 12H)1.05-1.12(m, 1H)0.24-0.47(m, 4H)。

30

40

【0268】

反応スキーム17, ステージ3を参照されたい。リン酸三カリウム(1.03g, 4.8mmol)を一気に、DMF(20mL)中の[2-クロロ-4-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル](シクロプロピル)メタノール(1.0g, 3.2mmol)と6-クロロピリミジン-4-カルボン酸エチル(0.73g, 3.89mmol)の攪拌溶液に添加した。混合物を窒素で5分間脱気し、その後、Pd(dppf)2Cl₂(0.13g, 0.16mmol)を一気に添加し、次いで混合

50

物を60℃まで加熱し、この温度で窒素雰囲気下にて16時間撹拌した。その後、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(100 mL)と水(50 mL)との間で分配した。有機層を分離し、水(50 mL)、次いでブライン(50 mL)で逐次洗浄した後、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。得られた赤色ガム状物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出: 40% EtOAc, 60% ヘプタン)によって精製し、所望の化合物(0.74 g, 65% 収率)を無色の油状物として得た。H (500 MHz, DMSO) 9.42 (d, J = 1.10 Hz, 1 H) 8.57 (d, J = 1.10 Hz, 1 H) 8.22 - 8.36 (m, 2 H) 7.79 (d, J = 8.20 Hz, 1 H) 5.52 (br. s., 1 H) 4.72 (d, J = 5.99 Hz, 1 H) 4.43 (q, J = 7.09 Hz, 2 H) 1.38 (t, J = 7.09 Hz, 3 H) 1.15 - 1.22 (m, 1 H) 0.29 - 0.53 (m, 4 H). Tr = 2.27分 m/z (ES+) (M+H+) 321。

10

【0269】

反応スキーム17, ステージ4を参照されたい。NaOH(2 M溶液, 0.24 mL, 0.48 mmol)を一気に、THF(2 mL)中の6-{3-クロロ-4-[シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]フェニル}ピリミジン-4-カルボン酸エチル(0.16 g, 0.48 mmol)の撹拌溶液に添加し、混合物を室温で16時間撹拌した。その後、得られた析出物を濾過によって収集し、水(1 mL)とDCM(20 mL)で洗浄した後、真空乾燥させ、所望の化合物(0.065 g, 41% 収率)を白色固形物として得た。

20

【0270】

反応スキーム17, ステージ5を参照されたい。デス・マーチンペルヨージナン(0.36 g, 1.08 mmol)を分割して、DCM(3 mL)中の6-{3-クロロ-4-[シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]フェニル}ピリミジン-4-カルボン酸(0.36 g, 1.08 mmol)の冷(0℃)撹拌溶液に添加し、混合物を室温まで昇温させ、18時間撹拌した。その後、混合物をDCM(20 mL)と飽和重炭酸ナトリウム(20 mL)との間で分配した。有機層を分離し、水(100 mL)とブライン(50 mL)で洗浄した後、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出: 20% 酢酸エチル, 80% ヘプタン)によって精製し、所望の化合物(0.26 g, 74% 収率)を白色固形物として得た。

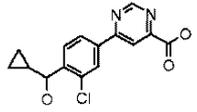
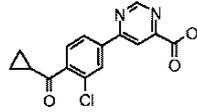
30

【0271】

以下の化合物を、実質的に上記のようにして調製した。

【0272】

【表17】

構造	分子量	質量スペクトルの結果
	304.74	[M+H] ⁺ = 305/307, 98% 保持時間 = 3.25 分にて
	302.72	[M+H] ⁺ = 303/305, 100% 保持時間 = 3.54 分にて

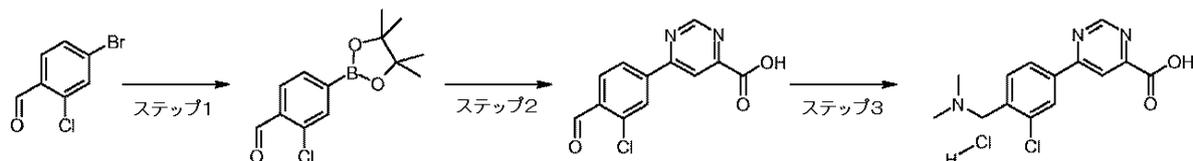
40

実施例18

反応スキーム18

【0273】

【化23】



反応スキーム18, ステージ1を参照されたい。乾燥ジオキサン(2.5 mL)と乾燥DMF(0.60 mL)の混合物中の4-ブromo-2-クロロベンズアルデヒド(0.51 g, 2.32 mmol)の攪拌溶液に、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン(0.64 g, 2.52 mmol)と酢酸カリウム(0.7 g, 7.13 mmol)を添加した。混合物を脱気し、次いで、1,1'-ビス(ジフェニルホスファニル)フェロセン-ジクロロパラジウム(1:1)(0.08 g, 0.11 mmol)を添加した。混合物をさらに脱気した後、窒素ガス雰囲気下で80℃まで3時間加熱した。冷却した反応混合物に、水(30 mL)とEtOAc(15 mL)を添加し;次いで有機層を水とブラインの3:1の混合物(2×40 mL)、ブリン(5 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。次いで、得られた残渣をシリカゲル(1.6 g)に吸収させ、乾式フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン中0から20%までのEtOAc)によって精製し、所望の化合物(0.25 g, 90%のNMR純度で37%の収率)を白色の部分固形物として得た。Tr = 1.46分(63%) & 2.45分(30%) m/z (ES⁺)(M+H⁺)イオン化なし。

10

20

【0274】

反応スキーム18, ステージ2を参照されたい。ジオキサン(2.5 mL)中の6-クロロピリミジン-4-カルボン酸エチル(0.17 g, 0.9 mmol)と2-クロロ-4-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアルデヒド(0.22 g, 0.81 mmol)の脱気攪拌溶液に、2M K₂CO₃(1.25 mL)を添加した。次いで、Pd(PPh₃)₄(57 mg, 0.055 mmol)を添加し、反応混合物をさらに脱気した後、窒素ガス雰囲気下で90℃まで2時間加熱した。その後、反応混合物を室温まで冷却し、濃縮した。次いで、水(5 mL)を添加し、固形物を濾過し、水(2 mL)、アセトン(3×2 mL)で洗浄し、真空乾燥させた。固形物をEtOAc(30 mL)と1N HCl(10 mL)の混合物中に懸濁させ、次いで、一部が溶液状になるまで加熱した。次いで、冷却した二相の系を超音波処理して完全に溶解させた。水層をEtOAc(10 mL)で再抽出し;合わせた有機液をブリン(5 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、所望の化合物(0.1 g, 85%の純度で42%の収率)をベージュ色の固形物として得た。Tr = 1.58分 m/z (ES⁺)(M+H⁺) 263/265。

30

【0275】

反応スキーム18, ステージ3を参照されたい。1,2-ジクロロエタン(5 mL)中の6-(3-クロロ-4-ホルミルフェニル)ピリミジン-4-カルボン酸(93 mg, 0.35 mmol)の攪拌懸濁液に、ジメチルアミン(THF中2M溶液, 0.53 mL)を室温で添加した後、モレキュラーシーブスとナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(125 mg, 0.59 mmol)を添加した。1.5時間後、酢酸(31 μl, 0.54 mmol)を添加し、反応液を室温で2.5日間攪拌した。さらなるジメチルアミン(THF中2M溶液, 1.0 mL)とナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(130 mg)を添加し、混合物を6時間攪拌した後、さらなる量のジメチルアミン(THF中2M, 1.0 mL)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(130 mg)およびAcOH(62 mL)。次いで混合物を18時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣に、MeCN:水(0.5 mL)の1:1(v/v)溶液を添加し、次いで濃HCl(0.5 mL)を滴下した。粗生成物を溶解させ、分取用HPLC(アセトニトリルと水)によって精製し、14 mgのオフホワイト色固形物を得た。この固形物をTB

40

50

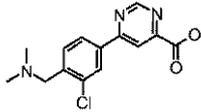
ME (1 mL) 中での超音波処理によってさらに精製し、濾過によって収集した。固形物を TBME (4 × 1 mL) で洗浄し、乾燥させ、所望の化合物 (7.8 mg, 95% の純度で 7.9% の収率) をオフホワイト色固形物として得た。

【0276】

以下の化合物を、実質的に上記のようにして調製した。

【0277】

【表18】

構造	分子量	質量スペクトルの結果
	291.74	[M+H] ⁺ = 292/294, 100% 保持時間 = 2.00 分にて

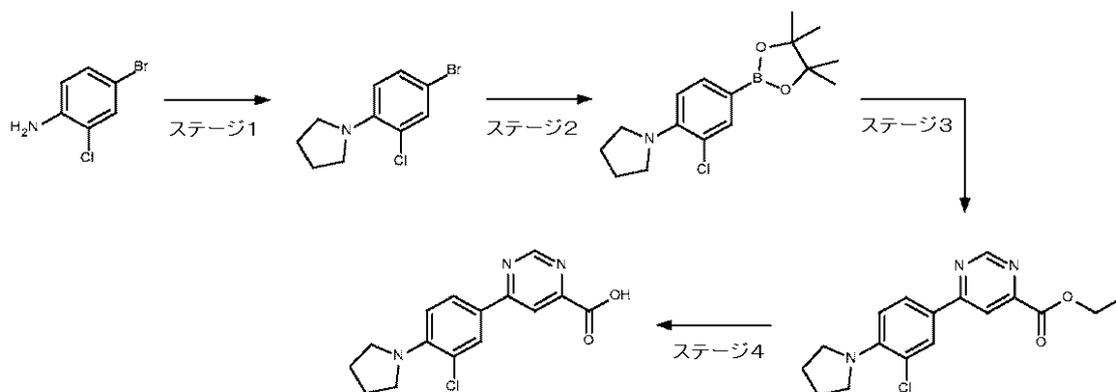
10

実施例 19

反応スキーム 19

【0278】

【化24】



20

30

反応スキーム 19, ステージ 1 を参照されたい。4 - ブロモ - 2 - クロロアニリン (2.0 g, 9.69 mmol)、1, 4 - ジプロモブタン (2.31 mL, 19.4 mmol)、炭酸カリウム (2.68 g, 19.4 mmol)、水 (25 mL) およびジオキサン (10 mL) を、激しく攪拌しながら 100 °C まで一晩加熱した。反応混合物を放冷し、次いで EtOAc (2 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機液をブライン (15 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、オレンジ色の油状物を得た。カラムクロマトグラフィーにより (溶出: 0 から 20% までの EtOAc - ヘプタン)、所望の化合物 (1.16 g, 45% 収率) を黄色油状物として得た。H (500 MHz, DMSO - d₆) 7.48 (d, J = 2.36 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 2.36, 8.83 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.83 Hz, 1H), 3.29 - 3.33 (m, 4H), 1.87 (td, J = 3.43, 6.38 Hz, 4H); Tr (3分) = 2.68分 m/z (ES⁺) (M+H)⁺ 260, 262。

40

【0279】

反応スキーム 19, ステージ 2 を参照されたい。酢酸カリウム (1.31 g, 13.4 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (1.36 g, 5.32 mmol) および 1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) ピロリジン (1.16 g, 4.45 mmol) を DMSO (15 mL) 中に懸濁させた。この溶液を N₂ で 5 分間脱気した。PdCl₂ (dppf) (0.16 g, 0.22 mmol) を添加し、反応混合物を 80 °C まで 3 時間加熱した。反応液を室温まで冷却した。水 (30 mL) を反応液に添加し、水性物を EtO

50

Ac (5 × 20 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を水 (100 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、黒色油状物を得た。カラムクロマトグラフィーにより (溶出; 8% EtOAc - ヘプタン)、所望の化合物 (1.14 g, 83% 収率) を薄黄色油状物として得た。Tr (3分) = 2.70分 m/z (ES+) (M+H) + 307。

【0280】

反応スキーム19を参照されたい。ステージ3と4は、反応スキーム15に記載のようにして行った。

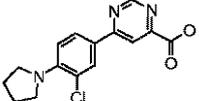
【0281】

以下の化合物を、実質的に上記のようにして調製した。

10

【0282】

【表19】

構造	分子量	質量スペクトルの結果
	303.74	[M+H] ⁺ = 304/306, 100% 保持時間 = 4.14 分にて

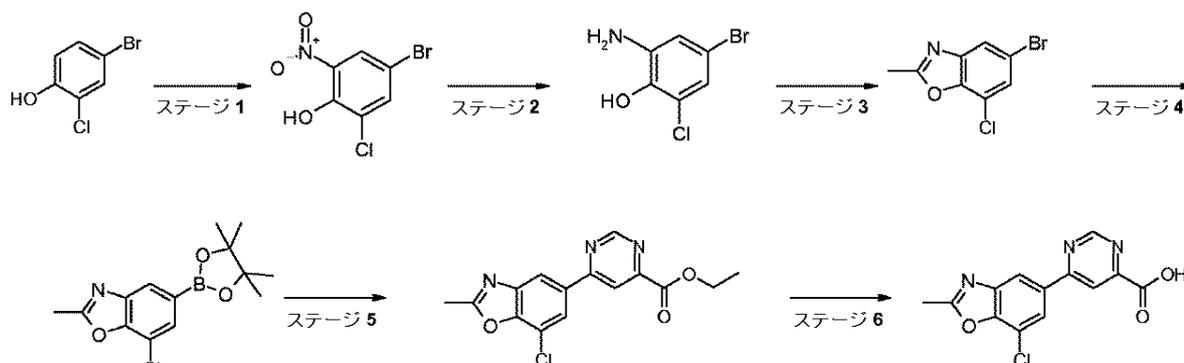
20

実施例20

反応スキーム20

【0283】

【化25】



30

反応スキーム20, ステージ1を参照されたい。滴下漏斗、温度計および窒素起泡装置 (窒素供給口なし) を備えた3つ口フラスコ内で、4-ブromo-2-クロロフェノール (5.0 g, 0.024 mol) を酢酸 (25 mL) に室温で完全に溶解させた。温度を30より下に維持しながら、硝酸 (70%, 2.9 mL, 0.048 mol) をおよそ15分間にわたってゆっくり滴下した。反応物がオレンジ色の析出物によりオレンジ色に変化した。反応物を20でさらに4時間攪拌した。その後、反応混合物を慎重に、ピペットによっておよそ50 mLの氷上に移した。氷が融けたら、黄色析出物を濾過し、水 (50 mL) で洗浄した。黄色固形物を真空下で1時間風乾させた後、DCMに溶解させ、5.5 gのシリカ上にドライロードした (dry load)。化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出; 100%ヘプタンからヘプタン中20%DCM、ヘプタン中40%DCM、ヘプタン中50%DCMまで) によって精製し、所望の化合物 (4.38 g, 100%のUV純度で72%の収率) を黄色固形物として得た。Tr = 1.97分 m/z (ES+) イオン化なし。

40

【0284】

反応スキーム20, ステージ2を参照されたい。4-ブromo-6-クロロ-2-ニトロフェノール (4.38 g, 17.35 mmol) をエタノール (120 mL) に溶解させ

50

た。水 (2 8 m L) と飽和水性塩化アンモニウム (2 8 m L) を添加した後、鉄粉末 (7 . 7 5 g , 1 3 9 m m o l) を添加した。反応物を 5 0 まで加熱し、1 時間攪拌し、その後、反応液を室温まで冷却し、セライトパッド (およそ 5 c m , J o n e s チューブ内) に通して濾過し、5 0 m L の E t O H で洗浄した後、液が透明な状態で流れ出るまで過剰の E t O A c で洗浄した。有機層を水 (5 0 m L) で洗浄した。この水を E t O A c (2 × 2 0 0 m L) で再抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (2 0 m L) で洗浄し、乾燥させ (M g S O 4) 、濾過し、濃縮した。得られた残渣を 5 g のシリカ上にドライロードし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出 ; ヘプタン中 0 から 3 0 % までの E t O A c) によって精製し、所望の化合物 (2 . 7 6 g , 1 0 0 % の U V 純度で 7 2 % の収率) を薄褐色固形物として得た。T r = 1 . 6 5 分 m / z (E S +) (M + H +) 2 2 2 / 2 2 4 / 2 2 6 。

10

【 0 2 8 5 】

反応スキーム 2 0 , ステージ 3 を参照されたい。2 - アミノ - 4 - ブロモ - 6 - クロロフェノール (2 . 6 6 g , 1 1 . 9 6 m m o l) をトリエチルオルトアセテート (2 4 m L) に溶解させた。p T S A - 水和物 (0 . 0 6 8 g , 0 . 3 5 9 m m o l) を添加し、反応液を 1 4 0 で一晩攪拌した。その後、反応液を室温まで冷却し、得られた固形物を濾過によって収集し、室温で 2 時間吸引乾燥させ、標題化合物 (1 . 5 8 g , 1 0 0 % の U V 純度で 5 4 % の収率) を白色固形物として得た。T r = 2 . 0 7 分 m / z (E S +) (M + H +) 2 4 6 / 2 4 8 。

【 0 2 8 6 】

20

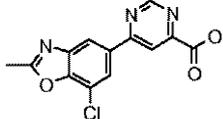
反応スキーム 2 0 を参照されたい。ステージ 4 , 5 および 6 は、反応スキーム 1 5 に記載のようにして行った。

【 0 2 8 7 】

以下の化合物を、実質的に上記のようにして調製した。

【 0 2 8 8 】

【 表 2 0 】

構造	分子量	質量スペクトルの結果
	289.68	[M+H] ⁺ = 290/292, 100% 保持時間 = 3.42 分にて

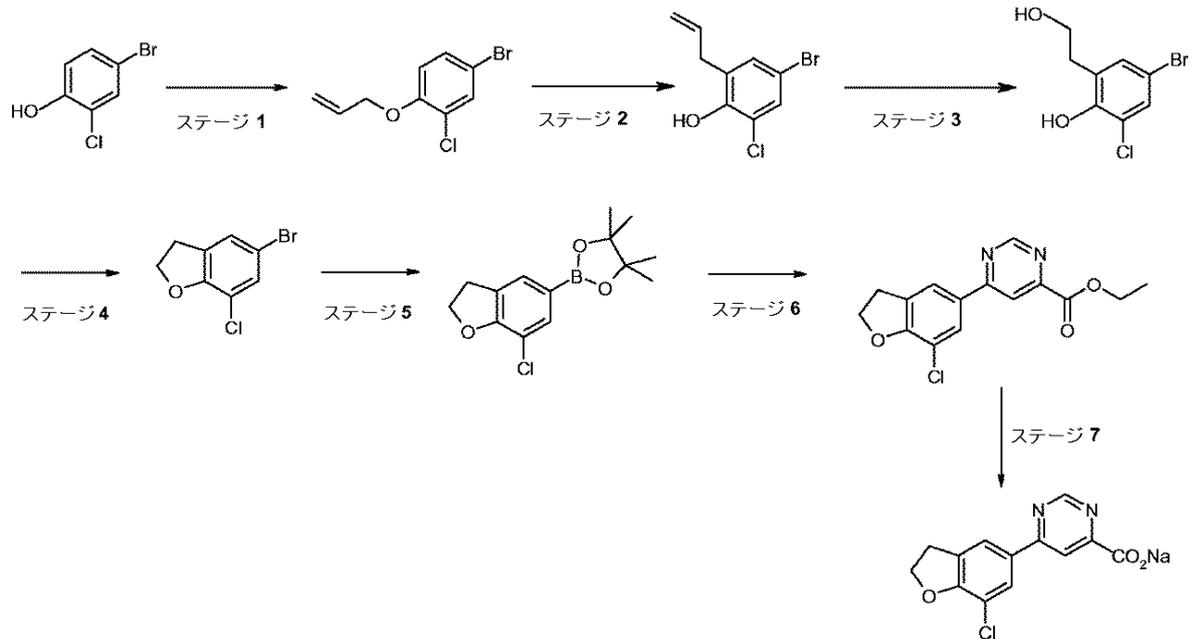
30

実施例 2 1

反応スキーム 2 1

【 0 2 8 9 】

【化26】



10

反応スキーム21, ステージ1を参照されたい。無水DMF (30 mL) 中の4-プロモ-2-クロロフェノール (10.0 g, 48.0 mmol) の溶液を、0 °Cまで冷却したDMF (20 mL) 中の水素化ナトリウム (2.31 g, 58.0 mmol) の攪拌懸濁液に窒素下で15分間にわたって添加し、攪拌を30分間継続した。3-プロモプロパ-1-エン (7.00 g, 58.0 mmol) を0 °Cで滴下した。1時間後、混合物を室温まで昇温させ、次いで3日間攪拌した。氷冷しながら水性飽和NH₄Cl (50 mL) を10分間にわたって添加し、混合物を濃縮した。残渣を水 (100 mL) で処理し、混合物を酢酸エチル (3 × 120 mL) で抽出した。合わせた乾燥 (Na₂SO₄) 有機抽出物を濃縮し、DMFを含む油状物を得た。酢酸エチル (100 mL) 中のこの油状物の溶液を水 (100 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) 有機層を濃縮し、所望の化合物 (11.6 g, 87% 収率) を無色の油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.50 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 2.40, 8.77 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 6.04 (ddt, J = 5.10, 10.38, 17.14 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 1.44, 17.26 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 1.33, 10.57 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.10 Hz, 2H)。

20

30

【0290】

反応スキーム21, ステージ2を参照されたい。メシチレン (200 mL) 中の1-アリルオキシ-4-プロモ-2-クロロ-ベンゼン (90%, 11.6 g, 42 mmol) の溶液を、攪拌しながら窒素下で190 °Cにて48時間加熱した。反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (溶出: 0から10%までのEtOAc-ヘプタン) によって精製し、所望の化合物 (4.66 g, 36% 収率) を無色の油状物として得た。Tr (3分) = 2.22分 m/z (ES+) (M+H+) 245, 247。

40

【0291】

反応スキーム21, ステージ3を参照されたい。過ヨウ素酸ナトリウム (9.04 g, 42.3 mmol) を2-アリル-4-プロモ-6-クロロ-フェノール (5.23 g, 21.1 mmol)、THF (100 mL) および水 (100 mL) の攪拌混合物に室温で添加した。5分後、四酸化オスミウム (0.157 M水溶液の13.5 mL, 2.1 mmol) を添加し、攪拌を1.5時間継続した。混合物をブライン (100 mL) に注入し、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出し、合わせた乾燥 (Na₂SO₄) 有機抽出物を濃縮し、暗色油状物を得た。メタノール (100 mL) 中のこの暗色油状物の攪拌溶液 (窒素下) を0 °Cまで冷却し、温度を0 ~ 10 °Cに維持しながら、水素化ホウ素ナトリウム

50

ム (2 . 4 0 g , 6 3 . 4 m m o l) (少量に分けて) で 2 0 分間にわたって処理した。16時間攪拌した後、混合物を濃縮し、水性 1 M 塩酸 (8 0 m L) で処理し、酢酸エチル (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた乾燥 (N a 2 S O 4) 有機抽出物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (溶出 : 5 から 4 0 % までの E t O A c - ヘプタン) によって精製し、所望の化合物 (1 . 6 0 g , 2 7 % 収率) を無色の油状物として得た。Tr (3 分) = 1 . 8 1 分 m / z (E S +) (M + H +) 2 4 9 , 2 5 1 。

【 0 2 9 2 】

反応スキーム 2 1 , ステージ 4 を参照されたい。DIAD (1 . 5 2 m l , 7 . 7 0 m m o l) を、乾燥 THF (1 . 5 m L) 中の 4 - ブロモ - 2 - クロロ - 6 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - フェノール (1 . 4 9 g , 5 . 9 2 m m o l) とトリフェニルホスフィン (2 . 0 2 g , 7 . 7 0 m m o l) の攪拌溶液に、窒素下で氷冷しながら添加した。室温で 1 6 時間攪拌した後、この溶液をエバポレートし、残留油状物をカラムクロマトグラフィー (溶出 : 0 から 1 0 % までの E t O A c - ヘプタン) によって精製し、所望の化合物 (1 . 2 0 g , 6 8 % 収率) を無色の油状物として得た。Tr (3 分) = 2 . 2 7 分 m / z (E S +) イオン化なし。

【 0 2 9 3 】

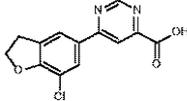
反応スキーム 2 1 を参照されたい。ステージ 5、6 および 7 は、反応スキーム 1 5 に記載のようにして行った。

【 0 2 9 4 】

以下の化合物を、実質的に上記のようにして調製した。

【 0 2 9 5 】

【 表 2 1 】

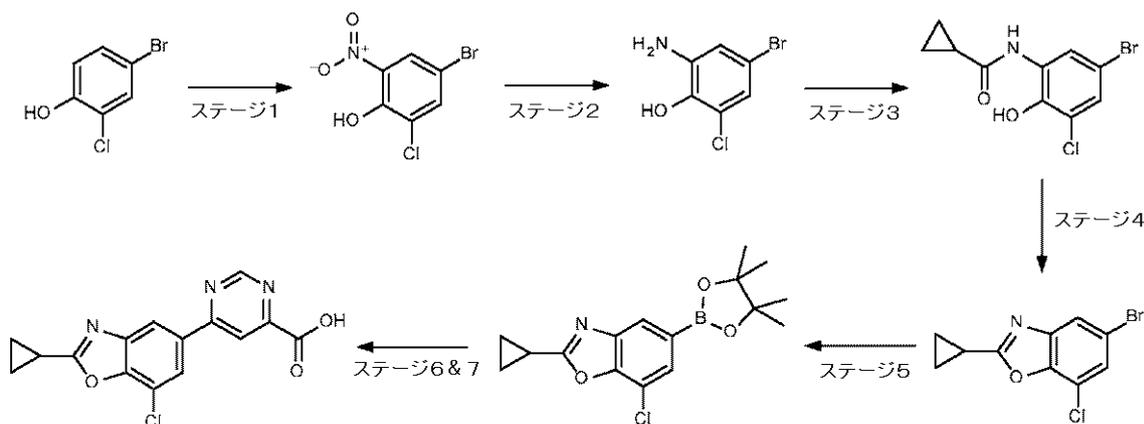
構造	分子量	質量スペクトルの結果
	276.03	[M+H] ⁺ = 277/279, 100% 保持時間 = 3.53 分にて

実施例 2 2

反応スキーム 2 2

【 0 2 9 6 】

【 化 2 7 】



反応スキーム 2 2 , ステージ 1 を参照されたい。4 - ブロモ - 2 - クロロフェノール (1 4 . 0 g , 0 . 0 6 7 m o l) を室温で酢酸 (7 5 m L) に溶解させた。温度をおおよそ 2 0 ~ 2 2 に維持しながら、硝酸 (7 0 % , 8 . 0 0 m l , 0 . 1 4 5 m o l) をおおよそ 3 0 分間にわたって滴下した。室温で 1 時間後、反応混合物を慎重に、ピペットによ

っておよそ100 mLの氷上に移した。氷が融けたら、黄色析出物を濾過し、非常に少ない量の水で洗浄した。黄色固形物を吸引乾燥させた。乾式フラッシュクロマトグラフィーによる精製により（溶出：0から50%までのDCM-ヘプタン）、所望の化合物（12.0 g, 70%収率）を黄色粉末として得た。H(500 MHz, DMSO) 11.35 (br. s., 1 H) 8.09 (d, J = 2.52 Hz, 1 H) 8.07 (d, J = 2.52 Hz, 1 H); Tr(3分) = 1.97分 m/z (ES+) イオン化なし。

【0297】

反応スキーム22, ステージ2を参照されたい。4-プロモ-2-クロロ-6-ニトロフェノール(12.0 g, 47.5 mmol)をエタノール(350 mL)に溶解させた。水(80 mL)と飽和水性塩化アンモニウム(80 mL)を添加した後、鉄粉末(21.2 g, 380 mmol)を添加した。反応液を50℃まで加熱し、2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、予備洗浄したセライトパッドに通して濾過し、100 mLのEtOHで洗浄した後、液が透明な状態で流れ出るまで過剰のEtOAc(およそ1.5 L)で洗浄した。濾液を濃縮して有機溶媒を除去した。EtOAc(およそ400 mL)を水性残渣に添加し、層を分離した。有機相を水(150 mL)とブライン(100 mL)で洗浄した。水層をEtOAc(2×150 mL)で再抽出した。合わせた有機液を濾過して薄褐色固形物を取り出し、エバポレートして乾固させ、紫色の固形物を得た。乾式フラッシュクロマトグラフィーにより（溶出：0から30%までのEtOAc-ヘプタン）、所望の化合物(6.5 g, 61%収率)を青白い色の固形物として得た。H(500 MHz, DMSO) 9.01 (br. s., 1 H) 6.71 (d, J = 2.36 Hz, 1 H) 6.66 (d, J = 2.36 Hz, 1 H) 5.23 (br. s., 2 H); Tr(3分) = 1.70分 m/z (ES+) (M+H) + 222, 224, 226。

【0298】

反応スキーム22, ステージ3を参照されたい。2-アミノ-4-プロモ-6-クロロフェノール(2.04 g, 9.18 mmol)をDCM(無水, 30 mL)に溶解させた。トリエチルアミン(1.6 mL, 11.5 mmol)を添加し、反応物を窒素下で室温にて1時間攪拌した。反応液を氷浴中で15分間冷却し、次いで、シクロプロパンカルボニルクロリド(0.700 mL, 7.65 mmol)を20分間にわたって滴下し、反応物を徐々に室温まで昇温させ、室温で2時間攪拌した。反応物を氷浴中で冷却し、余分の0.2当量の酸塩化物を滴下した。反応物を室温まで昇温させ、室温で2時間攪拌した。DCM(20 mL)を反応物に添加した後、水(50 mL)を添加した。有機層と水層を分離した。有機層を水(3×50 mL)、ブライン(30 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、所望の生成物を得、これをさらに精製せずに先に持ち越した。

【0299】

反応スキーム22, ステージ4を参照されたい。N-(5-プロモ-3-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)シクロプロパンカルボキサミド、2-アミノ-4-プロモ-6-クロロフェニルシクロプロパンカルボキシレートおよび4-プロモ-2-クロロ-6-シクロプロパンアミドフェニルシクロプロパンカルボキシレートの粗製の4:1:1の混合物(2.77 g)をトルエン(30 mL)に溶解させた。TsOH-水合物(2.54 g, 13.4 mmol)を添加し、反応液を115℃で16時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、濃縮し、褐色油状物を得た。残渣をEtOAc(100 mL)に再度溶解させた。この溶液を飽和水性重炭酸ナトリウム(3×100 mL)、水(3×100 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥させた(MgSO₄)。濾過および濃縮により褐色油状物を得た。カラムクロマトグラフィーにより（溶出：0から10%までのEtOAc-ヘプタン）、所望の化合物(1.18 g, 42%)をオレンジ色の結晶性固形物として得た。H(500 MHz, DMSO) 7.85 (d, J = 1.73 Hz, 1 H) 7.68 (d, J =

10

20

30

40

50

1.58 Hz, 1 H) 2.27 - 2.40 (m, 1 H) 1.08 - 1.38 (m, 4 H); Tr (3分) = 2.38分 m/z (ES+) (M+H)+ 272, 274。

【0300】

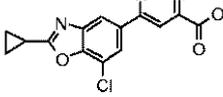
反応スキーム22を参照されたい。ステージ5、6および7は、反応スキーム15に記載のようにして行った。

【0301】

以下の化合物を、実質的に上記のようにして調製した。

【0302】

【表22】

構造	分子量	質量スペクトルの結果
	315.72	[M+H] ⁺ = 316/318, 100% 保持時間 = 3.84分にて

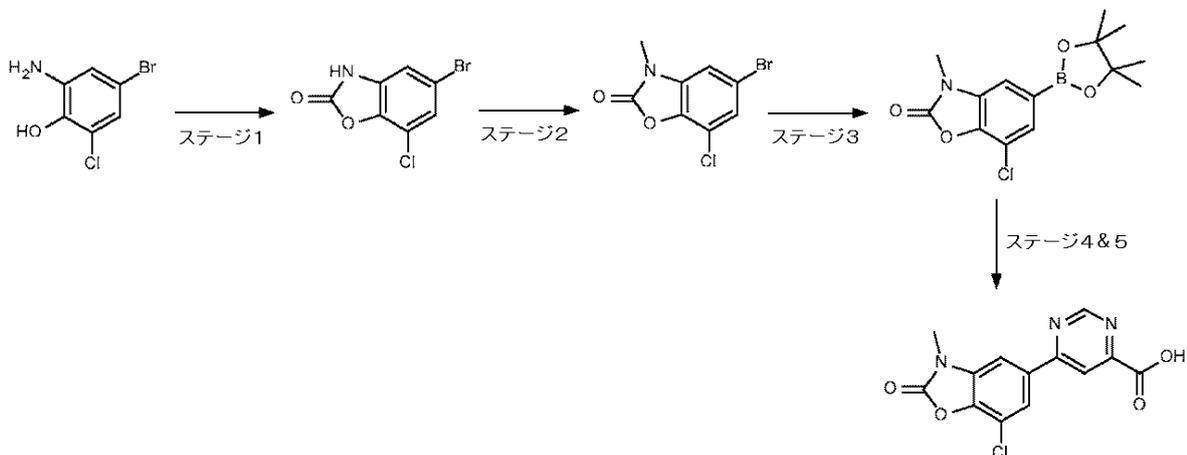
10

実施例23

反応スキーム23

【0303】

【化28】



20

30

反応スキーム23，ステージ1を参照されたい。2-アミノ-4-ブロモ-6-クロロフェノール (2.50 g, 11.2 mmol) を THF (30 mL) に溶解させた。CDI (2.73 g, 16.9 mmol) を添加し、反応液を65 で攪拌した。2時間後、反応液を室温まで冷却し、濃縮し、オレンジ色の固形物を得た。残渣を EtOAc (100 mL) に再度溶解させ、有機相を水 (50 mL)、2M HCl (3 x 50 mL)、水 (100 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥させた (MgSO₄)。濾過および濃縮により所望の化合物 (2.7 g, 97% 収率) を白色固形物として得た。H (500 MHz, DMSO-d₆) 12.01 (br. s., 1 H) 7.44 (d, J = 1.73 Hz, 1 H) 7.26 (d, J = 1.73 Hz, 1 H); Tr (3分) = 1.87分 m/z (ES-) (M-H) - 246, 248。

40

【0304】

反応スキーム23，ステージ2を参照されたい。5-ブロモ-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-オン (0.60 g, 2.4 mmol) を無水 DMF (10 mL) に溶解させ、反応物を氷浴中で冷却した。水素化ナトリウム (油中60%, 0.15 g, 3.6 mmol) を分割して添加し、反応物を氷浴中で1時間攪拌し

50

た。ヨウ化メチル (0.18 ml, 0.29 mmol) を添加し、反応物を室温で2時間攪拌した。反応物をスラッシュ浴 (slush bath) 中で冷却した。水 (5 mL) を慎重に添加した後、EtOAc (20 mL) を添加した。層を分離した。水層を EtOAc (2 × 15 mL) で再抽出した。合わせた有機層を水 (10 mL) とブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させた (MgSO₄)。濾過および濃縮により無色の油状物を得た。カラムクロマトグラフィーにより (溶出: 0 から 20% までの EtOAc - ヘプタン)、所望の化合物 (540 mg, 85% 収率) をピンク色の固形物として得た。H (500 MHz, CDCl₃) 7.30 (d, J = 1.73 Hz, 1 H) 7.03 (d, J = 1.73 Hz, 1 H) 3.41 (s, 3 H); Tr (3分) = 1.97分 m/z (ES+) イオン化なし。

10

【0305】

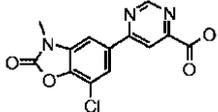
反応スキーム23を参照されたい。ステージ3、4および5は、反応スキーム15に記載のようにして行った。

【0306】

以下の化合物を、実質的に上記のようにして調製した。

【0307】

【表23】

構造	分子量	質量スペクトルの結果
	305.68	[M+H] ⁺ = 306/308, 98% 保持時間 = 3.35分にて

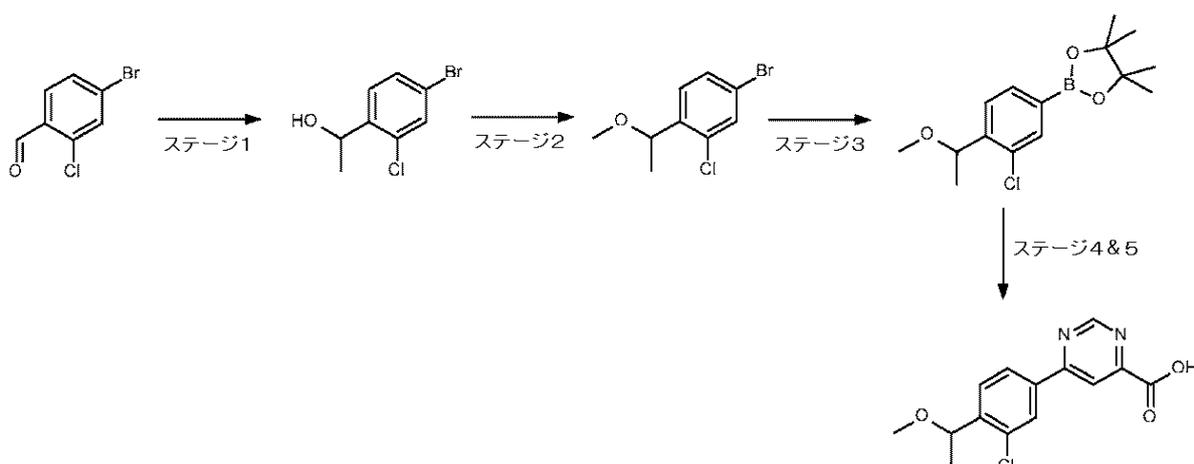
20

実施例24

反応スキーム24

【0308】

【化29】



30

40

反応スキーム24, ステージ1を参照されたい。メチルマグネシウムプロミド (トルエン/THF中1.4M, 1.5 mL, 0.046 mol) を、1時間にわたって、THF (100 mL) 中の4-プロモ-2-クロロベンズアルデヒド (5.0 g, 0.023 mol) の冷 (-78) 攪拌溶液に滴下し、混合物をこの温度で窒素雰囲気下にて1時間攪拌した。その後、反応混合物を1時間にわたって室温まで昇温させた後、さらに1.5時間攪拌した。次いで反応混合物を5まで氷浴中で冷却し、10分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム (40 mL) を滴下し、攪拌をこの温度でさらに10分間継続した後、室温まで昇温させた。次いで、得られた混合物を酢酸エチル (1 × 100 mL) で抽出し

50

、有機層を水(100 mL)とブライン(100 mL)で逐次洗浄した後、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出:10%酢酸エチル,90%ヘプタン)によって精製し、所望の化合物(4.33 g,81%収率)を無色の油状物として得た。H(500 MHz, DMSO) 7.64 (d, J = 1.58 Hz, 1 H) 7.49 - 7.60 (m, 2 H) 5.47 (d, J = 3.00 Hz, 1 H) 4.96 (dd, J = 6.07, 2.60 Hz, 1 H) 1.28 (d, J = 6.31 Hz, 3 H)。

【0309】

反応スキーム24,ステージ2を参照されたい。水素化ナトリウム(油中60%,0.38 g,9.6 mmol)を分割して、5分間にわたって、DMF(15 mL)中の1-(4-プロモ-2-クロロフェニル)エタン-1-オール(1.5 g,6.4 mmol)の冷(0)撹拌溶液に添加し、反応物をこの温度で窒素雰囲気下にて20分間撹拌した。その後、ヨウ化メチル(0.48 mL,7.6 mmol)を一気に添加し、反応混合物を室温まで昇温させた後、さらに18時間撹拌した。10分間にわたる水(15 mL)の滴下によって反応液をクエンチし、得られた溶液を酢酸エチル(2×30 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水(100 mL)とブライン(10 mL)で逐次洗浄した後、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、所望の化合物(1.5 g,99%収率)を黄色油状物として得た。H(500 MHz, DMSO) 7.71 (d, J = 1.89 Hz, 1 H) 7.60 (dd, J = 8.35, 1.89 Hz, 1 H) 7.39 (d, J = 8.35 Hz, 1 H) 4.63 (q, J = 6.46 Hz, 1 H) 3.16 (s, 3 H) 1.26 - 1.38 (m, 3 H)。

【0310】

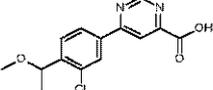
反応スキーム24を参照されたい。ステージ3、4および5は、反応スキーム15に記載のように行った。

【0311】

以下の化合物を、実質的に上記のようにして調製した。

【0312】

【表24】

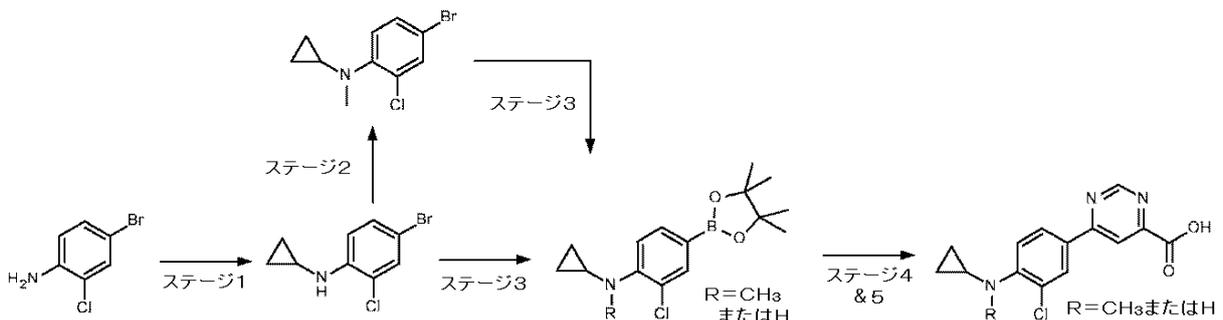
構造	分子量	質量スペクトルの結果
	292.72	[M+H] ⁺ = 293/295, 99% 保持時間 = 3.72 分にて

実施例25

反応スキーム25

【0313】

【化30】



反応スキーム25,ステージ1を参照されたい。[(1-エトキシシクロプロピル)オ

キシ] (トリメチル) シラン (5.6 mL, 27.85 mmol) を、10 分間にわたって、メタノール (50 mL) と酢酸 (95 mL) の混合物中の 4 - ブロモ - 2 - クロロアニリン (5.0 g, 24.22 mmol) の攪拌溶液に滴下し、得られた溶液を 70 °C まで加熱し、この温度で 4 時間攪拌した。その後、反応混合物を室温まで冷却し、濃縮した。次いで、得られた残渣を THF (25 mL) に溶解させ、THF (50 mL) 中の水素化ホウ素ナトリウム (1.87 g, 49.4 mmol) と (ジエチルエーテル) (トリフルオロ) ボロン (6.2 mL, 48.9 mmol) の冷 (0 °C) 攪拌溶液に滴下した。次いで、得られた混合物を 70 °C まで加熱し、この温度で 4 時間攪拌した後、室温まで冷却し、一晩放置した。得られた反応混合物を水 (100 mL) の添加によってクエンチした後、酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (100 mL) とブライン (100 mL) で逐次洗浄した後、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。得られた残渣を Biotage isolera で精製し (5% 酢酸エチル, 95% ヘプタン)、所望の化合物 (4.8 g, 76% 収率) を無色の油状物として得た。Tr = 2.44 分 m/z (ES+) (M+H+) 246 / 248。

【0314】

反応スキーム 25, ステージ 2 を参照されたい。水素化ナトリウム (油中 60% 分散液, 0.29 g, 7.28 mmol) を一気に、乾燥 DMF (35 mL) 中の 4 - ブロモ - 2 - クロロ - N - シクロプロピルアニリン (1.4 g, 5.68 mmol) の冷 (0 °C) 攪拌溶液に添加し、得られた溶液を 5 分間攪拌した。その後、ヨードメタン (0.35 mL, 5.62 mmol) を添加し、反応混合物を 10 分間攪拌した後、室温まで昇温させ、窒素雰囲気下でさらに 6 時間攪拌した。得られた反応混合物を酢酸エチル (3 × 25 mL) で抽出し、有機層を水 (75 mL) とブライン (75 mL) で逐次洗浄した後、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。得られた残渣を乾式フラッシュクロマトグラフィー (溶出: 100% ヘプタン) によって精製し、所望の化合物 (1.44 g, 78% 収率) を無色の油状物として得た。H (500 MHz, DMSO) 7.56 (d, J = 2.36 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 8.67, 2.36 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 8.67 Hz, 1 H), 2.81 (s, 3 H), 2.53 - 2.58 (m, 1 H), 0.63 - 0.69 (m, 2 H), 0.27 - 0.33 (m, 2 H)。

【0315】

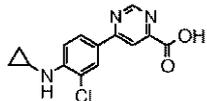
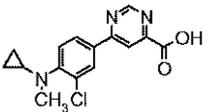
反応スキーム 25 を参照されたい。ステージ 3、4 および 5 は、反応スキーム 15 に記載のように行った。

【0316】

以下の化合物を、実質的に上記のようにして調製した。

【0317】

【表 25】

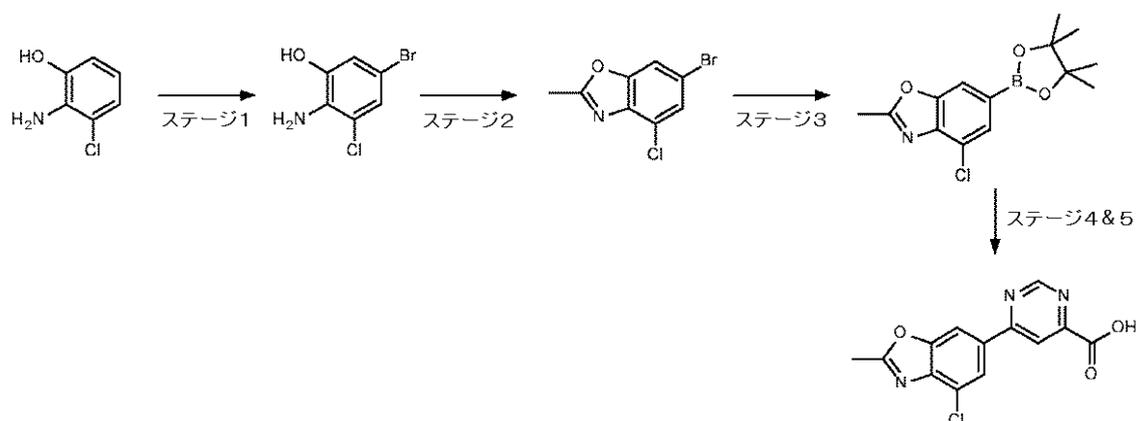
構造	分子量	質量スペクトルの結果
	289.72	[M+H] ⁺ = 290/292, 98% 保持時間 = 3.77 分にて
	303.75	[M+H] ⁺ = 304/306, 100% 保持時間 = 4.40 分にて

実施例 26

反応スキーム 26

【0318】

【化31】



10

反応スキーム26, ステージ1を参照されたい。臭素(0.54 mL, 10.4 mmol)を、DCM(50 mL)中の2-アミノ-3-クロロフェノール(1.0 g, 6.97 mmol)の冷(0) 攪拌溶液に滴下し、得られた溶液を室温まで昇温させ、16時間攪拌した。その後、反応混合物を氷浴中で冷却し、臭素(0.11 mL, 2.09 mmol)を添加した後、室温まで昇温させ、さらに1時間攪拌した。得られた固形析出物を濾過によって収集し、DCM(100 mL)中に懸濁させ、飽和重炭酸ナトリウム(50 mL)で洗浄した。有機層を取り出し、水(10 mL)とブライン(10 mL)で逐次洗浄した後、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、所望の化合物(1.0 g, 64% 収率)を赤色固形物として得た。H(500 MHz, DMSO) 10.13 (br. s., 1 H), 6.89 (d, J = 2.21 Hz, 1 H), 6.75 (d, J = 2.21 Hz, 1 H), 4.82 (br. s., 2 H)。

20

【0319】

反応スキーム26, ステージ2を参照されたい。p-トルエンスルホン酸(0.02 g, 0.12 mmol)を一気に、トリエチルオルトアセテート(10 mL)中の2-アミノ-5-ブロモ-3-クロロフェノール(0.9 g, 4.05 mmol)の攪拌溶液に添加し、得られた反応混合物を140 まで加熱し、この温度で18時間攪拌した。その後、反応混合物を室温まで冷却し、水(10 mL)と酢酸エチル(20 mL)との間で分配した。有機層を取り出し、水(10 mL)、飽和重炭酸ナトリウム(2 x 20 mL)およびブライン(10 mL)で逐次洗浄した後、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。得られた残渣をBiotage isoleraで精製し(0%酢酸エチル, 100%ヘプタンから40%酢酸エチル, 60%ヘプタンまで)、所望の化合物(0.68 g, 48% 収率)を赤色固形物として得た。H(500 MHz, CDCl₃) 7.58 (d, J = 1.42 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 1.58 Hz, 1 H), 2.61 - 2.73 (m, 3 H)。

30

【0320】

反応スキーム26を参照されたい。ステージ3、4および5は、反応スキーム15に記載のように行った。

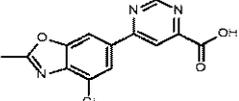
40

【0321】

以下の化合物を、実質的に上記のようにして調製した。

【0322】

【表 2 6】

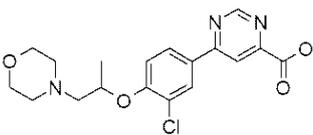
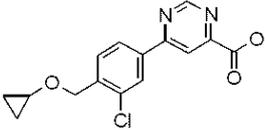
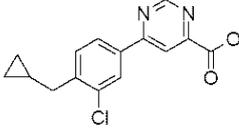
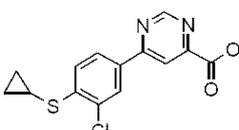
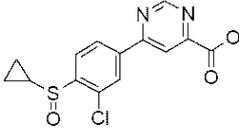
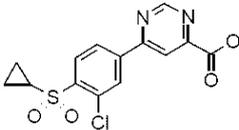
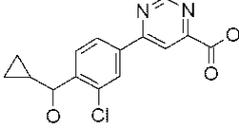
構造	分子量	質量スペクトルの結果
 <chem>Cc1nc2cc(Cl)ccc2o1C(=O)N=C3N=CN=C3</chem>	289.67	[M+H] ⁺ =290/292 100% 保持時間 = 3.26 分にて

実施例 2 7

以下の化合物は実質的に上記のようにして調製され得る。

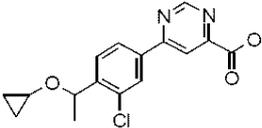
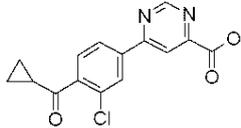
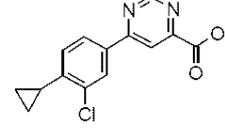
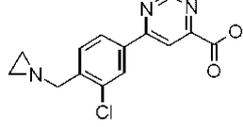
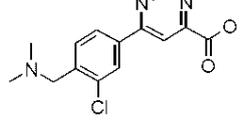
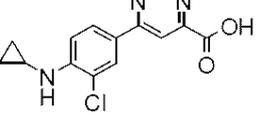
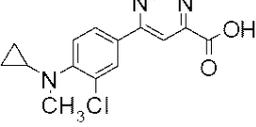
【 0 3 2 3 】

【表 27 - 1】

	<p>6-(3-クロロ-4-[[1-(モルホリン-4-イル)プロパン-2-イル]オキシ]フェニル)ピリミジン-4-カルボン酸</p>	
	<p>6-[3-クロロ-4-(シクロプロポキシメチル)フェニル]ピリミジン-4-カルボン酸</p>	10
	<p>6-[3-クロロ-4-(シクロプロピルメチル)フェニル]ピリミジン-4-カルボン酸</p>	20
	<p>6-[3-クロロ-4-(シクロプロピルスルファニル)フェニル]ピリミジン-4-カルボン酸</p>	
	<p>6-[3-クロロ-4-(シクロプロパンスルフィニル)フェニル]ピリミジン-4-カルボン酸</p>	30
	<p>6-[3-クロロ-4-(シクロプロパンスルホニル)フェニル]ピリミジン-4-カルボン酸</p>	40
	<p>6-[3-クロロ-4-[シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]フェニル]ピリミジン-4-カルボン酸</p>	

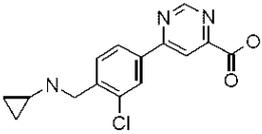
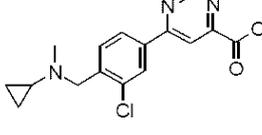
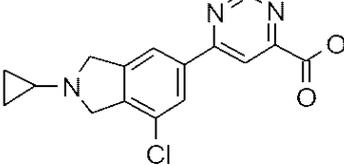
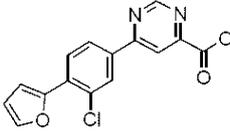
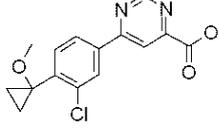
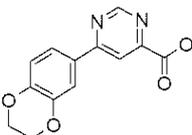
【 0 3 2 4 】

【表 27 - 2】

	6-[3-クロロ-4-(1-シクロプロポキシエチル)フェニル]ピリミジン-4-カルボン酸	
	6-(3-クロロ-4-シクロプロパンカルボニルフェニル)ピリミジン-4-カルボン酸	10
	6-(3-クロロ-4-シクロプロピルフェニル)ピリミジン-4-カルボン酸	20
	6-[4-(アジリジン-1-イルメチル)-3-クロロフェニル]ピリミジン-4-カルボン酸	
	6-[3-クロロ-4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル]ピリミジン-4-カルボン酸	30
	6-[3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)フェニル]ピリミジン-4-カルボン酸	40
	6-[3-クロロ-4-[シクロプロピル(メチル)アミノ]フェニル]ピリミジン-4-カルボン酸	

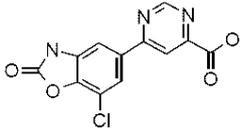
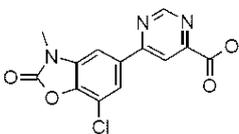
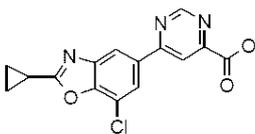
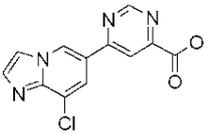
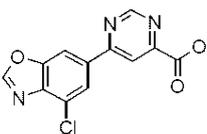
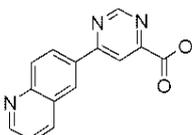
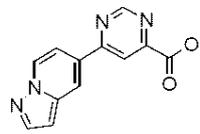
【 0 3 2 5 】

【表 27 - 3】

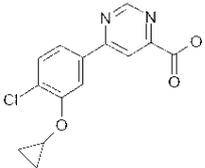
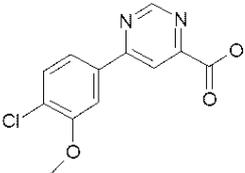
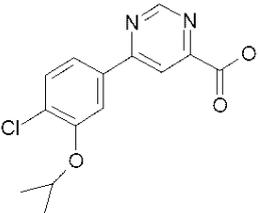
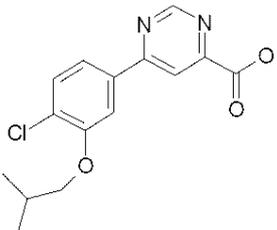
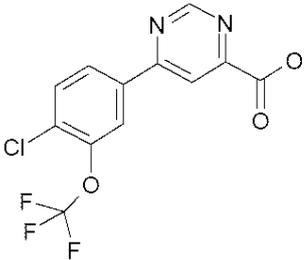
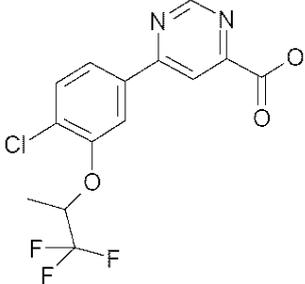
	6-[3-クロロ-4-[(シクロプロピルアミノ)メチル]フェニル]ピリミジン-4-カルボン酸	
	6-(3-クロロ-4-[[シクロプロピル(メチル)アミノ]メチル]フェニル)ピリミジン-4-カルボン酸	10
	6-(7-クロロ-2-シクロプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル)ピリミジン-4-カルボン酸	20
	6-[3-クロロ-4-(フラン-2-イル)フェニル]ピリミジン-4-カルボン酸	
	6-[3-クロロ-4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル]ピリミジン-4-カルボン酸	30
	6-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)ピリミジン-4-カルボン酸	40
	6-(7-クロロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)ピリミジン-4-カルボン酸	

【 0 3 2 6 】

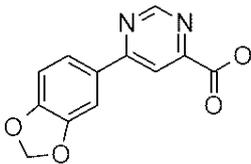
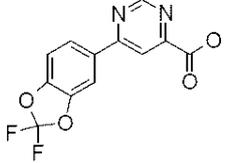
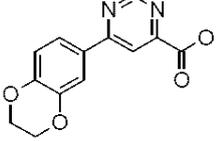
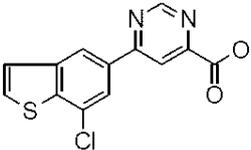
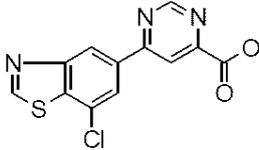
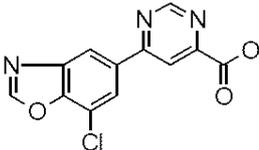
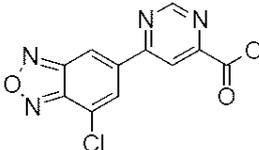
【表 27 - 4】

	<p>6-(7-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)ピリミジン-4-カルボン酸</p>	
	<p>6-(7-クロロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)ピリミジン-4-カルボン酸</p>	10
	<p>6-(7-クロロ-2-シクロプロピル-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)ピリミジン-4-カルボン酸</p>	20
	<p>6-[8-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]ピリミジン-4-カルボン酸</p>	
	<p>6-(4-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)ピリミジン-4-カルボン酸</p>	30
	<p>6-(キノリン-6-イル)ピリミジン-4-カルボン酸</p>	40
	<p>6-[ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]ピリミジン-4-カルボン酸</p>	

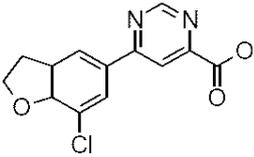
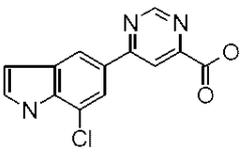
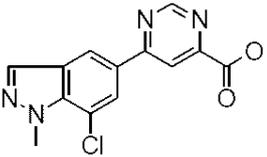
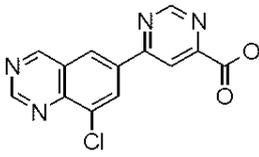
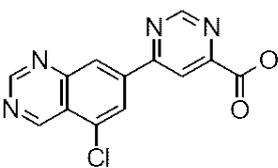
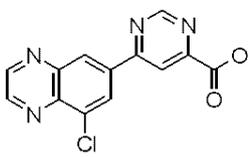
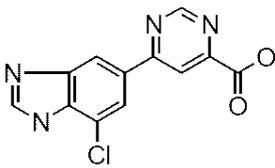
【表 27 - 5】

	6-(4-クロロ-3-シクロプロポキシフェニル)ピリミジン-4-カルボン酸	
	6-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボン酸	10
	6-[4-クロロ-3-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]ピリミジン-4-カルボン酸	20
	6-[4-クロロ-3-(2-メチルプロポキシ)フェニル]ピリミジン-4-カルボン酸	30
	6-[4-クロロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-カルボン酸	40
	6-[4-クロロ-3-[(1,1,1-トリフルオロ)プロパン-2-イル)オキシ]フェニル]ピリミジン-4-カルボン酸	40

【表 27 - 6】

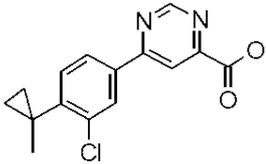
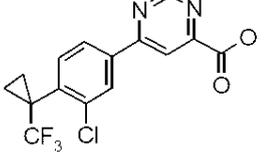
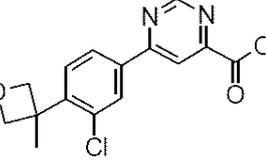
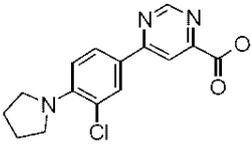
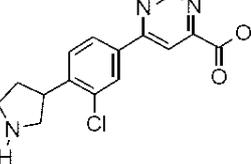
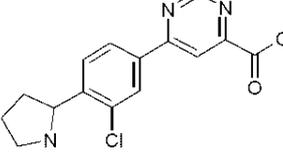
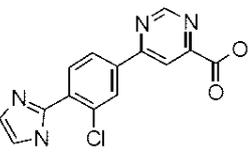
	6-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)ピリミジン-4-カルボン酸	
	6-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)ピリミジン-4-カルボン酸	10
	6-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)ピリミジン-4-カルボン酸	20
	6-(7-クロロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)ピリミジン-4-カルボン酸	
	6-(7-クロロベンゾ[d]チアゾール-5-イル)ピリミジン-4-カルボン酸	30
	6-(7-クロロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)ピリミジン-4-カルボン酸	40
	6-(7-クロロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ピリミジン-4-カルボン酸	

【表 27 - 7】

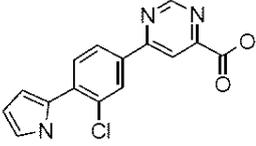
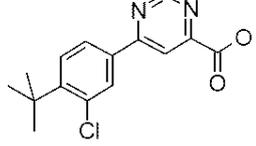
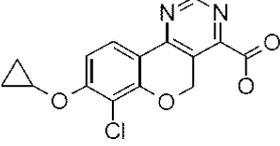
	6-(7-クロロ-2, 3, 3a, 7a-テトラヒドロベンゾフラン-5-イル)ピリミジン-4-カルボン酸	
	6-(7-クロロ-3a, 7a-ジヒドロ-1H-インドル-5-イル)ピリミジン-4-カルボン酸	10
	6-(7-クロロ-1-メチル-3a, 7a-ジヒドロ-1H-インダゾール-5-イル)ピリミジン-4-カルボン酸	20
	6-(8-クロロキノザリン-6-イル)ピリミジン-4-カルボン酸	
	6-(5-クロロキノザリン-7-イル)ピリミジン-4-カルボン酸	30
	6-(8-クロロキノキサリン-6-イル)ピリミジン-4-カルボン酸	40
	6-(7-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ピリミジン-4-カルボン酸	

【 0 3 3 0 】

【表 27 - 8】

	6-(3-クロロ-4-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)ピリミジン-4-カルボン酸	
	6-(3-クロロ-4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)ピリミジン-4-カルボン酸	10
	6-(3-クロロ-4-(3-メチルオキセタン-3-イル)フェニル)ピリミジン-4-カルボン酸	20
	6-(3-クロロ-4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-カルボン酸	
	6-(3-クロロ-4-(ピロリジン-3-イル)フェニル)ピリミジン-4-カルボン酸	30
	6-(3-クロロ-4-(ピロリジン-2-イル)フェニル)ピリミジン-4-カルボン酸	40
	6-(3-クロロ-4-(1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)ピリミジン-4-カルボン酸	

【表 27 - 9】

	6-(3-クロロ-4-(1H-ピロル-2-イル)フェニル)ピリミジン-4-カルボン酸
	6-(4-tert-ブチル-3-クロロフェニル)ピリミジン-4-カルボン酸
	7-クロロ-8-シクロプロポキシ-5H-クロメノ[4,3-d]ピリミジン-4-カルボン酸

10

20

実施例 28

L-キヌレニン (KYN) のヒドロキシル化による生成物 3-ヒドロキシ-キヌレニン (3OH-KYN) の形成を LC/MS によってモニタリングするための一般化手順を以下に記載する。生成物は、MS を用いた多重反応モニタリングによって定量する。

【0332】

主な試薬：

化合物：ストック濃度：100% DMSO 中 10 mM。

細胞株：CHO GST HIS KMO 細胞株，1E4 細胞/ウェル/100 μl (96 ウェル細胞プレート内)。

基質：L-キヌレニン (Sigma：カタログ番号 K3750，ストック濃度：100 mM リン酸カリウムバッファー (pH 7.4) 中 10 mM)。

アッセイ条件：

培地：OptiMem (Reduced Serum Medium 1x，+L-グルタミン+HEPES-フェノールレッド；GIBCO：カタログ番号 11058)。

アッセイ体積：200 μl。

プレート形式：96 ウェルプレート，透明 (Corning)。

読み出し：生成物特異的 MRM を用いた生成物 (3OH-KYN) の定量。

読取り装置：LC/MS/MS。

アッセイプロトコル：

・100% DMSO 中で化合物の連続希釈物 (係数 3) を調製する (最高濃度 = 6.67 mM，100% DMSO)

[8点：6.67 mM；2.22 mM；0.74 mM；0.247 mM；0.082 mM；0.027 mM；0.009 mM；0.003 mM]。

・OptiMem 培地中で各化合物濃度の 300 倍濃縮溶液 (最高濃度 22.22 μM，0.3% DMSO) を調製する

[22.2 μM；7.41 μM；2.47 μM；0.82 μM；0.27 μM；0.09 μM；0.03 μM；0.01 μM]。

・基質 (10 mM) を培地中 1.1 mM の濃度に調製する。

・細胞プレート内の培地を廃棄する。

30

40

50

- ・細胞をOptiMem (100 μ l / ウェル) で洗浄し、再度培地を廃棄する。
- ・アッセイミックス: 90 μ l のOptiMem / ウェル + 90 μ l の化合物 / ウェル (各濃度)

[最終化合物の最高濃度: 10 μ M; 0.15% DMSO]

[最終化合物の最低濃度: 0.004 μ M; 0.15% DMSO]。

- ・プレインキュベーション: 37 で30分間。

- ・20 μ l / ウェルの1.1 mM基質溶液を添加する (最終アッセイ濃度: 100 μ M)

- ・陽性対照: 200 μ l のOptiMem。

- ・陰性対照: 180 μ l のOptiMem + 20 μ l の1.1 mM基質。

10

- ・37 で約24時間インキュベートする。

- ・各ウェル内の100 μ l を透明な96ウェルプレート (Corning) に移す。

- ・100 μ l / ウェルの10%トリクロロ酢酸 (TCA) 含有水を添加する。

- ・プレートを4000 rpmで3分間遠心分離する。

- ・生成物をLC/MSによって検出する (50 μ l / ウェルをインジェクション; 20 μ l 容の試料ループの2.5倍過剰を充填)。

データ解析: IC₅₀ を、自動フィッティングアルゴリズム (A + Analysis) を用いて計算する。

【0333】

実施例29

20

L-キヌレニン (KYN) のヒドロキシル化による生成物3-ヒドロキシ-キヌレニン (3OH-KYN) の形成をLC/MSによってモニタリングする方法を以下に記載する。生成物は、多重反応モニタリングによって定量する。

【0334】

主な試薬:

化合物: ストック濃度: 100% DMSO 中 10 mM。

酵素: EvotecにおいてCHO-GST HIS KMO細胞からのミトコンドリアの単離によって調製されたKMO酵素。

基質: L-キヌレニン (Sigma: カタログ番号K3750)

[ストック濃度: 100 mMリン酸カリウムバッファー (pH 7.4) 中 10 mM]。

30

アッセイ条件:

バッファー: 100 mMリン酸カリウム, pH 7.4, 200 μ M NADPH, 0.4 U/ml G6P-DH (グルコース6-リン酸デヒドロゲナーゼ), 3 mM G6P (D-グルコース6-リン酸)。

アッセイ体積: 40 μ l。

プレート形式: 384ウェルプレート, 透明 (Matrix)。

読み出し: 生成物特異的MRMを用いた生成物 (3OH-KYN) の定量。

読取り装置: LC/MS/MS。

アッセイプロトコル:

- ・100% DMSO中で化合物の連続希釈物 (係数3) を調製する (最高濃度 = 10 mM, 100% DMSO)

40

[8点: 10 mM; 3.33 mM; 1.11 mM; 0.37 mM; 0.12 mM; 0.04 mM; 0.0137 mM; 0.0045 mM, 0.0015 mM]。

- ・アッセイバッファー中で各化合物濃度の3.33倍濃縮溶液を調製する (最高濃度 300 μ M, 3% DMSO)

[濃度: 300 μ M; 100 μ M; 33.3 μ M; 11.1 μ M; 3.70 μ M; 1.23 μ M; 0.41 μ M; 0.137 μ M]。

- ・基質 (10 mM) をアッセイバッファー中 1 mMの濃度に調製する。

- ・アッセイミックス: 4 μ l の化合物 / ウェル (各濃度) + 24 μ l のアッセイバッファー / ウェル + 8 μ l のKMOヒト酵素 + 4 μ l の1 mM基質 (終濃度 = 100 μ M)

50

[最終化合物の最高濃度：30 μM；0.3% DMSO]
 [最終化合物の最低濃度：0.0137 μM；0.3% DMSO]。
 ・陽性対照：4 μlの50 μM FCE28833（アッセイバッファー [0.5% DMSO] 中）（最終アッセイ濃度 = 5 μM）+ 24 μlのアッセイバッファー/ウェル + 8 μlのKMOヒト酵素 + 4 μlの1 mM基質（終濃度 = 100 μM）。
 ・陰性対照：28 μlのアッセイバッファー/ウェル + 8 μlのKMOヒト酵素 + 4 μlの1 mM基質（終濃度 = 100 μM）。
 ・室温で400分間インキュベートする。
 ・40 μl/ウェルの10%トリクロロ酢酸含有水を添加してアッセイを終了させ、タンパク質を沈殿させる。
 ・プレートを4000 rpmで3分間遠心分離する。
 ・LC/MSによって生成物を検出する（50 μl/ウェルをインジェクション；20 μl容の試料ループの2.5倍過剰を充填）。
 データ解析：IC₅₀を、自動フィッティングアルゴリズム（A + Analysis）を用いて計算する。

10

【0335】

実施例30

L-キヌレニン（KYN）のヒドロキシル化による3-ヒドロキシ-キヌレニン（3OH-KYN）の形成をLC/MSによってモニタリングする方法を記載する。生成物は、多重反応モニタリング（MRM法）によって定量する。

20

【0336】

主な試薬：

化合物：ストック濃度：100% DMSO中10 mM。

酵素：Evotecにおいてマウス肝臓（4～6週齢）からミトコンドリア単離によって文献に記載のようにして調製されたKMO酵素。

基質：L-キヌレニン（Sigma：カタログ番号K3750，ストック濃度：100 mMリン酸カリウムバッファー（pH 7.4）中10 mM）。

アッセイ条件：

バッファー：100 mMリン酸カリウム，pH 7.4，200 μM NADPH，0.4 U/ml G6P-DH（グルコース6-リン酸デヒドロゲナーゼ），3 mM G6P（D-グルコース6-リン酸）。

30

アッセイ体積：40 μl。

プレート形式：384ウェルプレート，透明（Matrix）。

読み出し：生成物特異的MRMを用いた生成物（3OH-KYN）の定量。

読取り装置：LC/MS/MS。

アッセイプロトコル：

・100% DMSO中で化合物の連続希釈物（係数3）を調製する（最高濃度 = 10 mM，100% DMSO）

[8点：10 mM；3.33 mM；1.11 mM；0.37 mM；0.12 mM；0.04 mM；0.0137 mM；0.0045 mM，0.0015 mM]。

40

・アッセイバッファー中で各化合物濃度の3.33倍濃縮溶液を調製する（最高濃度300 μM，3% DMSO）

[濃度：300 μM；100 μM；33.3 μM；11.1 μM；3.70 μM；1.23 μM；0.41 μM；0.137 μM]。

・基質（10 mM）をアッセイバッファー中1 mMの濃度に調製する。

・アッセイミックス：4 μlの化合物/ウェル（各濃度）+ 24 μlのアッセイバッファー/ウェル + 8 μlのKMOマウス酵素 + 4 μlの1 mM基質（終濃度 = 100 μM）

[最終化合物の最高濃度：30 μM；0.3% DMSO]

[最終化合物の最低濃度：0.0137 μM；0.3% DMSO]。

・陽性対照：4 μlの50 μM FCE28833（アッセイバッファー（0.5% DM

50

S O) 中) [最終アッセイ濃度 = 5 μ M] + 24 μ l のアッセイバッファー / ウェル + 8 μ l の K M O マウス酵素 + 4 μ l の 1 m M 基質 [終濃度 = 100 μ M] 。

・陰性対照：28 μ l のアッセイバッファー / ウェル + 8 μ l の K M O マウス酵素 + 4 μ l の 1 m M 基質 [終濃度 = 100 μ M] 。

・室温で40分間インキュベートする。

・40 μ l / ウェルの10%トリクロロ酢酸含有水を添加してアッセイを終了させ、タンパク質を沈殿させる。

・プレートを4000 r p m で3分間遠心分離する。

・L C / M S によって生成物を検出する (20 μ l / ウェルをインジェクション , 10 μ l の試料ループの2倍過剰を充填) 。

データ解析：I C ₅₀ を、自動フィッティングアルゴリズム (A + A n a l y s i s) を用いて計算する。

【 0 3 3 7 】

実施例 3 1

本明細書に記載のものと同様の手順を使用し、以下の化合物を活性についてアッセイした。

【 0 3 3 8 】

【表 28 - 1】

IUPAC名	10 μ Mでの阻害%*	
6-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-ピリミジン-4-カルボン酸	99.62	
6-(3-アミノ-4-クロロフェニル)-ピリミジン-4-カルボン酸	101.01	
6-[4-クロロ-3-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)フェニル]- ピリミジン-4-カルボン酸ピリジン-3-イルアミド	88.39	
6-[4-クロロ-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]- ピリミジン-4-カルボン酸 塩酸塩	61.41	10
6-(3-クロロ-4-イソプロピルフェニル)-ピリミジン-4-カルボン酸	100	
6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-ピリミジン-4-カルボン酸	100	
6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニル)-ピリミジン-4-カルボン酸	100	
6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニル)-2-メチルピリミジン-4-カルボン酸	70	20
6-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルピリミジン-4-カルボン酸	96	
6-(3-クロロ-4-シクロペンチルオキシフェニル)-ピリミジン-4-カルボン酸	97	
6-(3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-ピリミジン-4-カルボン酸	100	
6-(3-フルオロ-4-イソプロピルフェニル)-ピリミジン-4-カルボン酸	85	30
6-(4-(R)-sec-ブトキシ-3-クロロフェニル)-ピリミジン-4-カルボン酸	100	
6-(4-(S)-sec-ブトキシ-3-クロロフェニル)-ピリミジン-4-カルボン酸	100	
6-(3-クロロ-4-シクロプロポキシフェニル)-ピリミジン-4-カルボン酸	100	40
6-[3-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-ピリミジン-4-カルボン酸	94	

【0339】

【表 28 - 2】

IUPAC名	10 μ Mでの阻害%*	
4-(3-クロロ-4-シクロプロポキシフェニル)-ピリジン-2-カルボン酸	100	
6-(4-(R)-sec-ブトキシ-3-クロロフェニル)-ピリジン-4-カルボン酸	50	
6-(4-(S)-sec-ブトキシ-3-クロロフェニル)-ピリジン-4-カルボン酸	82	10
4-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニル)-ピリジン-2-カルボン酸	80	
4-(3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-ピリジン-2-カルボン酸	89	
6-(3-クロロ-4-シクロブトキシフェニル)-ピリミジン-4-カルボン酸	100	
6-[3-クロロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-ピリミジン-4-カルボン酸	90	20
6-キノリン-6-イル-ピリミジン-4-カルボン酸	100	
6-(8-クロロクロマン-6-イル)-ピリミジン-4-カルボン酸	100	
6-(7-クロロベンゾフラン-5-イル)-ピリミジン-4-カルボン酸	100	
6-[3-クロロ-4-(ピロリジン-3-イルオキシ)フェニル]-ピリミジン-4-カルボン酸	80	
6-(8-クロロ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル)ピリミジン-4-カルボン酸	100	30
6-(8-クロロキノリン-6-イル)ピリミジン-4-カルボキシレート	100	
N-[6-(3-クロロ-4-シクロプロポキシフェニル)ピリミジン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド	73	
N-[6-(3-クロロ-4-シクロプロポキシフェニル)ピリミジン-4-イル]-4-フルオロベンゼン-1-スルホンアミド	98	
N-[6-(3-クロロ-4-シクロプロポキシフェニル)ピリミジン-4-イル]-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホンアミド	88	40
N-[6-(3-クロロ-4-シクロプロポキシフェニル)ピリミジン-4-イル]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホンアミド	77	
N-[6-(3-クロロ-4-シクロプロポキシフェニル)ピリミジン-4-イル]-2-フルオロベンゼン-1-スルホンアミド	96	

【 0 3 4 0 】

【表 28 - 3】

IUPAC名	10 μ Mでの阻害%*	
N-[6-(3-クロロ-4-シクロプロポキシフェニル)ピリミジン-4-イル] シクロプロパンスルホンアミド	33	
6-(8-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル)ピリミジン- 4-カルボキシレート	100	
6-(3-クロロ-4-シクロプロポキシフェニル)-5-メチルピリミジン-4- カルボキシレート	100	10
6-[3-クロロ-4-[2-(モルホリン-4-イル)エトキシ]フェニル]ピリ ミジン-4-カルボキシレート	99	
6-[3-クロロ-4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-カ ルボキシレート	101	
6-[3-クロロ-4-(オキセタン-3-イルオキシ)フェニル]ピリミジン- 4-カルボキシレート	100	
4-(3-クロロ-4-シクロプロポキシフェニル)-5H, 7H-フロ[3, 4- d]ピリミジン-7-オン	100	20
6-(3-クロロ-4-シクロプロポキシフェニル)-5-(ヒドロキシメチル) ピリミジン-4-カルボン酸	100	
4-(3-クロロ-4-シクロプロポキシフェニル)-5H, 6H, 8H-ピラノ[3, 4-d]ピリミジン-8-オン	100	
6-(3-クロロ-4-シクロプロポキシフェニル)ピリミジン-4-カルボン 酸[(2R, 3S, 4S, 5R)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロキシオキサン-2-イル]メチル	102	30
6-[3-クロロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]ピリミジン-4-カル ボン酸	103	
6-[3-クロロ-4-(メチルスルフィニル)フェニル]ピリミジン-4-カル ボン酸	100	
6-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリミジン-4-カルボ ン酸	100	
6-[3-クロロ-4-[シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]フェニル]ピリミジ ン-4-カルボン酸	90	40
6-(3-クロロ-4-シクロプロパンカルボニルフェニル)ピリミジン-4- カルボン酸	101	
6-[3-クロロ-4-(メトキシメチル)フェニル]ピリミジン-4-カルボン 酸	105	

【0341】

【表 28 - 4】

IUPAC名	10 μ Mでの阻害%*	
6-[3-クロロ-4-(1-メトキシエチル)フェニル]ピリミジン-4-カルボン酸	101	
6-[3-クロロ-4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル]ピリミジン-4-カルボン酸	65	
6-[3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)フェニル]ピリミジン-4-カルボン酸	101	10
6-[3-クロロ-4-[シクロプロピル(メチル)アミノ]フェニル]ピリミジン-4-カルボン酸	96	
6-(3-クロロ-4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-カルボン酸	100	
6-(7-クロロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)ピリミジン-4-カルボン酸	102	
6-(8-クロロキノキサリン-6-イル)ピリミジン-4-カルボン酸	102	20
6-(7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)ピリミジン-4-カルボン酸	102	
6-(7-クロロ-2-シクロプロピル-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)ピリミジン-4-カルボン酸	100	
6-(4-クロロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)ピリミジン-4-カルボン酸	102	
6-(7-クロロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)ピリミジン-4-カルボン酸	100	30
6-(2H-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)ピリミジン-4-カルボン酸	101	

* アミドの活性の一部は酸前駆体の寄与によるものである場合があり得る。

【0342】

実施例 32 : 一般手順

方法 A . アミドカップリング . DMF 中のカルボン酸 (1 当量) の溶液に、EDC . HCl (1 当量) と HOBt (1 ~ 1 . 2 当量) または HATU (1 ~ 1 . 2 当量) を添加した。反応混合物を周囲温度で 30 分間攪拌し、その後、適切なアミン (1 当量) を添加した。反応を終了まで LCMS によってモニタリングし、終了したら反応混合物を水に注入した。得られた析出物を濾過し、水 (2 回)、ヘプタン (2 回) で洗浄し、真空乾燥させ、目的化合物を得た。析出物が形成されなかった場合は、反応混合物を EtOAc (3 回) で抽出し、合わせた有機層を水 (2 回)、飽和水性 NaCl (2 回) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄ または MgSO₄) 溶媒を真空除去し、粗生成物を得た。精製を、フラッシュカラムクロマトグラフィー、分取用 HPLC または両方の組合せによって行った。

【0343】

方法 B . アミドカップリング . DCM (20 体積) 中のカルボン酸 (1 当量) の溶液 (

40

50

窒素下)に、塩化オキサリル(3当量)と1滴のDMF(触媒量)を添加した。反応混合物を周囲温度で30分間攪拌し、その後、溶媒を真空除去した。DCM(20体積)またはTHF(20体積)を添加した後、必要とされるアミン(1~3当量)とトリエチルアミン(2当量)またはDIPEA(1.5当量)を添加した。反応混合物を周囲温度で攪拌した。反応を終了までLCMSによってモニタリングし、終了したら水を添加した。次いで反応混合物をDCMで抽出し、有機層を水、飽和水性NaClで洗浄し、Na₂SO₄またはMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空除去し、粗生成物を得た。精製を、フラッシュカラムクロマトグラフィー、分取用HPLC、両方の組合せによって、または適切な溶媒との磨砕によって行った。

【0344】

方法C. アミドカップリング. DMF中のカルボン酸(1当量)の溶液にEDC・HCl(1当量)とHOBT(1当量)を添加した。反応混合物を周囲温度で30分間攪拌し、その後、適切なアミンを添加した。反応をLCMSによってモニタリングした。終了後、反応混合物を水に注入し、その後、析出物が溶液から出現し、これを濾過し、水、ヘプタンで洗浄し、真空乾燥させ、目的化合物を得るか、または析出物が形成されなかった場合は、反応混合物をEtOAc(3回)で抽出し、合わせた有機層を水、飽和水性NaClで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄またはMgSO₄)、溶媒を真空除去し、粗生成物を得た。精製を、フラッシュカラムクロマトグラフィー、分取用HPLCまたは両方の組合せによって行った。

【0345】

方法D. アミドカップリング. DCM(20体積)中のカルボン酸(1当量)の溶液(窒素下)に塩化オキサリル(3当量)とDMF(触媒量)を添加した。反応混合物を周囲温度で30分間攪拌し、その後、溶媒を真空除去した。DCM(20体積)またはTHF(20体積)を添加した後、必要とするアミン(1~3当量)とトリエチルアミン(2当量)を添加し、反応混合物を周囲温度で攪拌した。反応を終了までLCMSによってモニタリングし、終了したら水を添加した。次いで反応混合物をDCMで抽出し、有機層を水、飽和水性NaClで洗浄し、Na₂SO₄またはMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空除去し、粗生成物を得た。精製を、フラッシュカラムクロマトグラフィー、分取用HPLC、両方の組合せによって、または適切な溶媒との磨砕によって行った。

【0346】

いくつかの実施形態を示し、記載したが、これらに対して、本発明の趣旨および範囲から逸脱せずに種々の改良および置き換えが行われ得る。例えば、請求項の構成の解釈では、本明細書において以下に示す特許請求の範囲は、なんら文言よりも狭く解釈されることを意図せず、したがって、本明細書の例示的な実施形態が特許請求の範囲に読み替えられることを意図しない。したがって、本発明は、特許請求の範囲の実例として記載したものであって限定するものではないことは理解されよう。

以下は、本発明の実施形態の一つである。

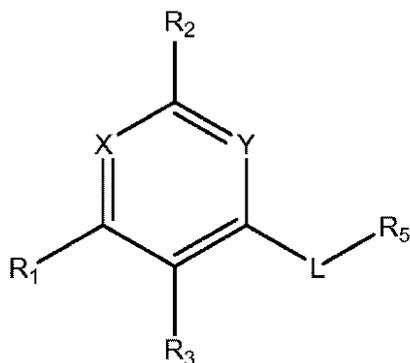
(1)式I

10

20

30

【化 3 2】



式 I

10

(式中 :

X および Y は、独立して - N - および - C H - から選択されるが、ただし、X と Y のうち少なくとも一方は - N - であるものとし；

R₁ は、アリールまたは単環式ヘテロアリールであり、該アリールまたは単環式ヘテロアリールの各々は、

式 - Z - R₆ の第 1 の基、および

第 2 の基

で置換されており、ここで、

Z は、- O -、- S -、- S (O) -、- S (O)₂ -、- C R₁₁ R₁₂ -、- O C R₁₁ R₁₂ -、- N R₁₃ -、- N R₁₃ C R₁₁ R₁₂ -、- C R₁₁ R₁₂ N R₁₃ -、および - C (O) - (式中、R₁₁、R₁₂ および R₁₃ は独立して、水素、低級アルキル、ヒドロキシルおよび低級アルコキシから選択される) から選択され、

R₆ は、水素、任意選択的に置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているアリール、任意選択的に置換されているヘテロアリール、および任意選択的に置換されているヘテロシクロアルキルから選択されるが、ただし、Z が - O - である場合、R₆ は、任意選択的に置換されているベンジルでも任意選択的に置換されているピリジルメチルでもないものとするか、または

R₆ と R₁₃ が、これらが結合している窒素と一体となって、任意選択的に置換されている 5 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル環を形成しており、

該第 2 の基は、八口および八口で任意選択的に置換されている低級アルキルから選択されるか、あるいは

R₁ は、2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル、クロマン - 6 - イル、1, 3 - ベンゾジオキサゾール - 5 - イル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル、1, 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル、1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル、2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル、ベンゾチオフェン - 5 - イル、ベンゾチアゾール - 5 - イル、ベンゾイミダゾール - 5 - イル、ベンゾフラン - 5 - イル、1 H - インドール - 5 - イル、1 H - インダゾール - 5 - イル、イソインドリン - 5 - イル、ベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール - 5 - イル、1, 2, 3, 4 - テ트라ヒドロキノリン - 6 - イル、イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル、ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル、キノリン - 6 - イル、キナゾリン - 6 - イル、キナゾリン - 7 - イルおよびキノキサリン - 6 - イル (これらの各々は、任意選択的に置換されている) から選択されるか、あるいは

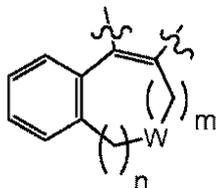
R₁ と R₃ が、介在原子と一体となって、式

20

30

40

【化 3 3】



(これは任意選択的に置換されており、式中、 m は0または1であり、 n は0または1であるが、ただし、 m と n のうち少なくとも一方は1であり、 W は $-O-$ または $-N(R_8)$ - (式中、 R_8 は水素もしくは低級アルキルである)であるものとする) の二環式環を形成しており；

R_2 は、水素および任意選択的に置換されている低級アルキルから選択され；

R_3 は、水素、ハロ、任意選択的に置換されている低級アルキル、ヒドロキシル、任意選択的に置換されている低級アルコキシ、および任意選択的に置換されているアミノから選択され；

L は、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R_4)-$ 、 $-C(O)N(OR_7)-$ 、 $-N(R_4)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R_4)-$ 、および $-C(O)N(R_4)-S(O)_2-$ から選択され；

R_4 は、水素および低級アルキルから選択され；

R_5 は、水素、任意選択的に置換されている低級アルキル、任意選択的に置換されているアリール、任意選択的に置換されているヘテロアリール、任意選択的に置換されているシクロアルキル、および任意選択的に置換されているヘテロシクロアルキルから選択されるが、ただし、 L が $-N(R_4)S(O)_2-$ である場合、 R_5 は水素でないものとするか、あるいは

R_4 と R_5 が、これらが結合している窒素と一体となって、任意選択的に置換されている4~7員のヘテロシクロアルキル環を形成しており、該環は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環と任意選択的に縮合しているか、あるいは

R_3 と R_5 が、介在原子と一体となって、任意選択的に置換されている5~7員の環を形成しており；

R_7 は、水素および低級アルキルから選択される)

の化合物ならびにその薬学的に許容され得る塩およびプロドラッグから選択される少なくとも1種類の化学物質であるが、

ただし、式Iの化合物は

6-(3-クロロ-4-メチル-フェニル)-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル；

6-(3-クロロ-4-メチル-フェニル)-ピリミジン-4-カルボン酸；

6-(3-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル；および

6-(3-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-ピリミジン-4-カルボン酸から選択されるものではない、化学物質。

(2) R_1 が、

式 $-Z-R_6$ の第1の基(式中、 Z は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、および $-CR_{11}R_{12}$ から選択され； R_6 は、水素、任意選択的に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択的に置換されているシクロアルキル、および任意選択的に置換されているヘテロシクロアルキルから選択される)、ならびに

ハロおよびハロで任意選択的に置換されている低級アルキルから選択される第2の基で置換されているフェニルである、(1)に記載の少なくとも1種類の化学物質。

10

20

30

40

50

(3) Zが - O - である、(1)または(2)に記載の少なくとも1種類の化学物質。

(4) Zが - S - である、(1)または(2)に記載の少なくとも1種類の化学物質。

(5) Zが - S(O)₂ - である、(1)または(2)に記載の少なくとも1種類の化学物質。

(6) Zが - CR₁₁R₁₂ - である、(1)または(2)に記載の少なくとも1種類の化学物質。

(7) R₆が、水素、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エチル、イソプロピル、(S)-sec-ブチル、(R)-sec-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、2-モルホリン-4-イル-エチル、2-ピペリジン-1-イル-エチル、ピロリジン-3-イル、およびテトラヒドロ-フラン-3-イルから選択される、(1)~(6)のいずれかに記載の少なくとも1種類の化学物質。

(8) R₁が、3-クロロ-4-シクロブトキシ-フェニル、3-クロロ-4-シクロペンチルオキシ-フェニル、3-クロロ-4-シクロプロポキシ-フェニル、3-クロロ-4-イソプロポキシ-フェニル、3-クロロ-4-メトキシ-フェニル、[4-クロロ-3-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニル、3-クロロ-4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル、3-クロロ-4-(ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル、4-(S)-sec-ブトキシ-3-クロロ-フェニル、4-(R)-sec-ブトキシ-3-クロロ-フェニル、4-クロロ-3-(テトラヒドロ-フラン-3-イルオキシ)-フェニル、3-クロロ-4-トリフルオロメトキシ-フェニル、3-クロロ-4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ、3-メトキシ-フェニル、4-メトキシ-フェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、3-クロロ-4-イソプロピルフェニル、3-フルオロ-4-メチルフェニル、および3-フルオロ-4-イソプロピルフェニル、3, 4-ビス(メチルスルファニル)フェニル、3, 4-ビス(メチルスルホニル)フェニル、3, 4-ビス(トリフルオロメトキシ)フェニル、3-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)フェニル、3-クロロ-4-(メチルスルファニル)フェニル、3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル、3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、3-クロロ-4-(シクロプロポキシメチル)フェニル、3-クロロ-4-(シクロプロピルメチル)フェニル、3-クロロ-4-(シクロプロパンスルフィニル)フェニル、3-クロロ-4-(シクロプロパンスルホニル)フェニル、3-クロロ-4-[シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]フェニル、3-クロロ-4-(1-シクロプロポキシエチル)フェニル、3-クロロ-4-シクロプロパンカルボニルフェニル、3-クロロ-4-シクロプロピルフェニル、4-(アジリジン-1-イルメチル)-3-クロロフェニル、3-クロロ-4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル、3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)フェニル、3-クロロ-4-[シクロプロピル(メチル)アミノ]フェニル、3-クロロ-4-[(シクロプロピルアミノ)メチル]フェニル、3-クロロ-4-{[シクロプロピル(メチル)アミノ]メチル}フェニル、3-クロロ-4-(1-メトキシシクロプロピル)フェニル、4-クロロ-3-[(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ]フェニル、4-クロロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル、4-クロロ-3-(2-メチルプロポキシ)フェニル、4-クロロ-3-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル、4-クロロ-3-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル、4-クロロ-3-メトキシフェニル、4-クロロ-3-シクロプロポキシフェニル、および3-クロロ-4-{[1-(モルホリン-4-イル)プロパン-2-イル]オキシ}フェニルから選択される、(1)に記載の少なくとも1種類の化学物質。

(9) R₁が、3-クロロ-4-メトキシ-フェニル、3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル、3-クロロ-4-シクロブトキシ-フェニル、3-クロロ-4-シクロプロポキシ-フェニル、3-クロロ-4-イソプロポキシ-フェニル、3-クロロ-4-メトキシ-フェニル、3-クロロ-4-(ピロリジン-3-イルオキシ)-フェニル、4-(S)-sec-ブトキシ-3-クロロ-フェニル、4-(R)-sec-ブトキ

10

20

30

40

50

シ - 3 - クロロ - フェニル、4 - クロロ - 3 - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イルオキシ) - フェニル、3 - クロロ - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル、3 - クロロ - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ、3 - メトキシ - フェニル、4 - メトキシ - フェニル、3, 4 - ジメトキシフェニル、3 - クロロ - 4 - イソプロピルフェニル、3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル、および 3 - フルオロ - 4 - イソプロピルフェニル、3, 4 - ビス(トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - クロロ - 4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル、3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、3 - クロロ - 4 - (シクロプロポキシメチル)フェニル、3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルメチル)フェニル、3 - クロロ - 4 - (シクロプロパンスルフィニル)フェニル、3 - クロロ - 4 - (シクロプロパンスルホニル)フェニル、3 - クロロ - 4 - [シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]フェニル、3 - クロロ - 4 - (1 - シクロプロポキシエチル)フェニル、3 - クロロ - 4 - シクロプロパンカルボニルフェニル、3 - クロロ - 4 - シクロプロピルフェニル、4 - (アジリジン - 1 - イルメチル) - 3 - クロロフェニル、3 - クロロ - 4 - [(ジメチルアミノ)メチル]フェニル、3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノ)フェニル、3 - クロロ - 4 - [シクロプロピル(メチル)アミノ]フェニル、3 - クロロ - 4 - [(シクロプロピルアミノ)メチル]フェニル、3 - クロロ - 4 - {[シクロプロピル(メチル)アミノ]メチル}フェニル、3 - クロロ - 4 - (1 - メトキシシクロプロピル)フェニル、4 - クロロ - 3 - [(1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)オキシ]フェニル、4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル、4 - クロロ - 3 - (2 - メチルプロポキシ)フェニル、4 - クロロ - 3 - (プロパン - 2 - イルオキシ)フェニル、4 - クロロ - 3 - (プロパン - 2 - イルオキシ)フェニル、4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル、および 4 - クロロ - 3 - シクロプロポキシフェニルから選択される、(8)に記載の少なくとも 1 種類の化学物質。

10

20

(10) R₁ が、1, 3 - ベンゾジオキサール - 5 - イル、クロマン - 6 - イル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル、ベンゾフラン - 5 - イル、2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 5 - イル、1, 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル、2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル、1, 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル、イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - イル、1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル、キノリン - 6 - イル、およびピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル(これらの各々は、八口、八口で任意選択的に置換されている低級アルキル、シクロアルキル、および八口で任意選択的に置換されている低級アルコキシから選択される 1 つまたは 2 つの基で任意選択的に置換されている)から選択される、(1)に記載の少なくとも 1 種類の化学物質。

30

(11) R₁ が、1, 3 - ベンゾジオキサール - 5 - イル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキサール - 5 - イル、8 - クロロ - クロマン - 6 - イル、7 - クロロ - ベンゾフラン - 5 - イル、7 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 5 - イル、7 - クロロ - 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル、7 - クロロ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル、7 - クロロ - 3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル、7 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル、8 - クロロイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - イル、4 - クロロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル、キノリン - 6 - イル、およびピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イルから選択される、(10)に記載の少なくとも 1 種類の化学物質。

40

(12) R₁ が、1, 3 - ベンゾジオキサール - 5 - イル、2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキサール - 5 - イル、8 - クロロ - クロマン - 6 - イル、7 - クロロ - ベンゾフラン - 5 - イル、7 - クロロ - 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル、7 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル、8 - クロロイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - イル、4 - クロロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル、キノリン - 6 - イル、およびピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イルから選択される、(11)に記載の少なくとも 1 種類の化学物質。

50

(13) R₂ が水素である、(1) ~ (12) のいずれかに記載の少なくとも1種類の化学物質。

(14) R₂ が低級アルキルである、(1) ~ (12) のいずれかに記載の少なくとも1種類の化学物質。

(15) R₂ がメチルまたはエチルである、(14) に記載の少なくとも1種類の化学物質。

(16) R₂ がメチルである、(15) に記載の少なくとも1種類の化学物質。

(17) R₃ が水素である、(1) ~ (16) のいずれかに記載の少なくとも1種類の化学物質。

(18) R₃ がフルオロまたはクロロである、(1) ~ (16) のいずれかに記載の少なくとも1種類の化学物質。

(19) R₃ がメチルである、(1) ~ (16) のいずれかに記載の少なくとも1種類の化学物質。

(20) R₃ が -CH₂OH である、(1) ~ (16) のいずれかに記載の少なくとも1種類の化学物質。

(21) X が -N- である、(1) ~ (20) のいずれかに記載の少なくとも1種類の化学物質。

(22) Y が -N- である、(1) ~ (20) のいずれかに記載の少なくとも1種類の化学物質。

(23) X と Y が -N- である、(1) ~ (20) のいずれかに記載の少なくとも1種類の化学物質。

(24) L が -C(O)O- である、(1) ~ (23) のいずれかに記載の少なくとも1種類の化学物質。

(25) L が -C(O)N(R₄)- である、(1) ~ (23) のいずれかに記載の少なくとも1種類の化学物質。

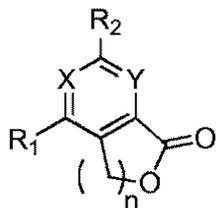
(26) L が -N(R₄)S(O)₂- である、(1) ~ (23) のいずれかに記載の少なくとも1種類の化学物質。

(27) R₄ が水素である、(25) または (26) に記載の少なくとも1種類の化学物質。

(28) R₅ が低級アルキルである、(1) ~ (27) のいずれかに記載の少なくとも1種類の化学物質。

(29) R₅ が水素である、(1) ~ (27) のいずれかに記載の少なくとも1種類の化学物質。

(30) 式 I の化合物が、式 I I
【化 3 4】



式 II

(式中、n は 1 および 2 から選択される)

の化合物から選択される、(1) ~ (16) のいずれかに記載の少なくとも1種類の化学物質。

(31) n が 1 である、(30) に記載の少なくとも1種類の化学物質。

(32) n が 2 である、(30) に記載の少なくとも1種類の化学物質。

(33) 式 I の化合物が、

6 - (4 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸、

10

20

30

40

50

- 6 - (3 - アミノ - 4 - クロロ - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - [4 - クロロ - 3 - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イルオキシ) - フェニル] - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - [4 - クロロ - 3 - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イルオキシ) - フェニル] - ピリミジン - 4 - カルボン酸ピリジン - 3 - イルアミド、
6 - [4 - クロロ - 3 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - フェニル] - ピリミジン - 4 - カルボン酸ピリジン - 3 - イル - アミド、
6 - (3 - クロロ - 4 - イソプロピル - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - (3 - クロロ - 4 - イソプロポキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - (3 - クロロ - 4 - イソプロポキシ - フェニル) - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - (3 - クロロ - 4 - シクロペンチルオキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - (3 - クロロ - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロピル - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - (4 - (R) - s e c - ブトキシ - 3 - クロロ - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - (4 - (S) - s e c - ブトキシ - 3 - クロロ - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロポキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - [3 - クロロ - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ) - フェニル] - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
4 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロポキシ - フェニル) - ピリジン - 2 - カルボン酸、
6 - (4 - (R) - s e c - ブトキシ - 3 - クロロ - フェニル) - ピリジン - 4 - カルボン酸、
6 - (4 - (S) - s e c - ブトキシ - 3 - クロロ - フェニル) - ピリジン - 4 - カルボン酸、
4 - (3 - クロロ - 4 - イソプロポキシ - フェニル) - ピリジン - 2 - カルボン酸、
4 - (3 - クロロ - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ピリジン - 2 - カルボン酸、
6 - (3 - クロロ - 4 - シクロブトキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - [3 - クロロ - 4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - キノリン - 6 - イル - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - (8 - クロロ - クロマン - 6 - イル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - (7 - クロロ - ベンゾフラン - 5 - イル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - [3 - クロロ - 4 - (ピロリジン - 3 - イルオキシ) - フェニル] - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - (8 - クロロ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) - ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - ピリミジン - 4 - カルボキシレート、
N - [6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロポキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - ベンゼンスルホンアミド、
N - [6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロポキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - フルオロベンゼン - 1 - スルホンアミド、

10

20

30

40

50

- N - [6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロポキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホンアミド、
- N - [6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロポキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 3 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホンアミド、
- N - [6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロポキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 - フルオロベンゼン - 1 - スルホンアミド、
- N - [6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロポキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル] シクロプロパンスルホンアミド、
- 6 - (8 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキシレート、
- 6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロポキシフェニル) - 5 - メチルピリミジン - 4 - カルボキシレート、
- 6 - { 3 - クロロ - 4 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エトキシ] フェニル } ピリミジン - 4 - カルボキシレート、
- 6 - [3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボキシレート、
- 6 - [3 - クロロ - 4 - (オキセタン - 3 - イルオキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボキシレート、
- 4 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロポキシフェニル) - 5 H , 7 H - フロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 7 - オン、
- 6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロポキシフェニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 4 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロポキシフェニル) - 5 H , 6 H , 8 H - ピラノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - オン、
- 6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロポキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸 [(2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロキシオキサソ - 2 - イル] メチル、
- 6 - (3 - クロロ - 4 - { [1 - (モルホリン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル] オキシ } フェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - [3 - クロロ - 4 - (シクロプロポキシメチル) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - [3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルメチル) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - [3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルスルファニル) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - [3 - クロロ - 4 - (シクロプロパンスルフィニル) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - [3 - クロロ - 4 - (シクロプロパンスルホニル) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - { 3 - クロロ - 4 - [シクロプロピル (ヒドロキシ) メチル] フェニル } ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - [3 - クロロ - 4 - (1 - シクロプロポキシエチル) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロパンカルボニルフェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロピルフェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - [4 - (アジリジン - 1 - イルメチル) - 3 - クロロフェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、
- 6 - { 3 - クロロ - 4 - [(ジメチルアミノ) メチル] フェニル } ピリミジン - 4 - カルボン酸

10

20

30

40

50

6 - [3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノ) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - { 3 - クロロ - 4 - [シクロプロピル (メチル) アミノ] フェニル } ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - { 3 - クロロ - 4 - [(シクロプロピルアミノ) メチル] フェニル } ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (3 - クロロ - 4 - { [シクロプロピル (メチル) アミノ] メチル } フェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (7 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - [3 - クロロ - 4 - (フラン - 2 - イル) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸

6 - [3 - クロロ - 4 - (1 - メトキシシクロプロピル) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (7 - クロロ - 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (7 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (7 - クロロ - 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (7 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - { 8 - クロロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル } ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (4 - クロロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (キノリン - 6 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - { ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル } ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (4 - クロロ - 3 - シクロプロポキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - [4 - クロロ - 3 - (プロパン - 2 - イルオキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - [4 - クロロ - 3 - (2 - メチルプロポキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - { 4 - クロロ - 3 - [(1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ] フェニル } ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸

6 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (7 - クロロベンゾ [b] チオフェン - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (7 - クロロベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (7 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸

、

10

20

30

40

50

6 - (7 - クロロベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (7 - クロロ - 2 , 3 , 3 a , 7 a - テトラヒドロベンゾフラン - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (7 - クロロ - 3 a , 7 a - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (7 - クロロ - 1 - メチル - 3 a , 7 a - ジヒドロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (8 - クロロキナゾリン - 6 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (5 - クロロキナゾリン - 7 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (8 - クロロキノキサリン - 6 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (8 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (7 - クロロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (3 - クロロ - 4 - (1 - メチルシクロプロピル) フェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (3 - クロロ - 4 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) フェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (3 - クロロ - 4 - (3 - メチルオキセタン - 3 - イル) フェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (3 - クロロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (3 - クロロ - 4 - (ピロリジン - 3 - イル) フェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (3 - クロロ - 4 - (ピロリジン - 2 - イル) フェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (3 - クロロ - 4 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (3 - クロロ - 4 - (1 H - ピロール - 2 - イル) フェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (4 - tert - ブチル - 3 - クロロフェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、および

7 - クロロ - 8 - シクロプロポキシ - 5 H - クロメノ [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - カルボン酸

から選択される、(1)に記載の少なくとも1種類の化学物質。

(34)式Iの化合物が、

6 - [3 - クロロ - 4 - (メチルスルファニル) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - [3 - クロロ - 4 - (メチルスルフィニル) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - [3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - { 3 - クロロ - 4 - [シクロプロピル (ヒドロキシ) メチル] フェニル } ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロパンカルボニルフェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - [3 - クロロ - 4 - (メトキシメチル) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - [3 - クロロ - 4 - (1 - メトキシエチル) フェニル] ピリミジン - 4 - カルボン酸、

10

20

30

40

50

6 - { 3 - クロロ - 4 - [(ジメチルアミノ)メチル]フェニル }ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - [3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノ)フェニル]ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - { 3 - クロロ - 4 - [シクロプロピル(メチル)アミノ]フェニル }ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (3 - クロロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル)フェニル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (7 - クロロ - 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (8 - クロロキノキサリン - 6 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (7 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (7 - クロロ - 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (2 H - 1 , 3 - ベンゾジオキサソール - 5 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、

4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸、

6 - (3 - クロロ - 4 - { [1 - (モルホリン - 4 - イル)プロパン - 2 - イル]オキシ }フェニル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - [3 - クロロ - 4 - (シクロプロポキシメチル)フェニル]ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - [3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルメチル)フェニル]ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - [3 - クロロ - 4 - (1 - シクロプロポキシエチル)フェニル]ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (3 - クロロ - 4 - シクロプロピルフェニル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - [4 - (アジリジン - 1 - イルメチル) - 3 - クロロフェニル]ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - { 3 - クロロ - 4 - [(シクロプロピルアミノ)メチル]フェニル }ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (3 - クロロ - 4 - { [シクロプロピル(メチル)アミノ]メチル }フェニル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (7 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - [3 - クロロ - 4 - (フラン - 2 - イル)フェニル]ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - [3 - クロロ - 4 - (1 - メトキシシクロプロピル)フェニル]ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (7 - クロロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - { 8 - クロロイミダゾ [1 , 2 - a]ピリジン - 6 - イル }ピリミジン - 4 - カルボン酸、

6 - (4 - クロロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、

10

20

30

40

50

- 6 - (キノリン - 6 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - {ピラゾロ [1 , 5 - a]ピリジン - 5 - イル}ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - (4 - クロロ - 3 - シクロプロポキシフェニル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - (4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - [4 - クロロ - 3 - (プロパン - 2 - イルオキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - カ
ルボン酸、
6 - [4 - クロロ - 3 - (2 - メチルプロポキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - カルボ
ン酸、
6 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン - 4 - カルボ
ン酸、
6 - { 4 - クロロ - 3 - [(1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)オキシ]
フェニル }ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3]ジオキソール - 5 - イル)ピリミジ
ン - 4 - カルボン酸、
6 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4]ジオキシン - 6 - イル)ピリミジン -
4 - カルボン酸、
6 - (7 - クロロベンゾ [b]チオフェン - 5 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - (7 - クロロベンゾ [d]チアゾール - 5 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - (7 - クロロベンゾ [d]オキサゾール - 5 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸
、
6 - (7 - クロロベンゾ [c] [1 , 2 , 5]オキサジアゾール - 5 - イル)ピリミジ
ン - 4 - カルボン酸、
6 - (7 - クロロ - 3 a , 7 a - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル)ピリミジン
- 4 - カルボン酸、
6 - (7 - クロロ - 1 - メチル - 3 a , 7 a - ジヒドロ - 1 H - インダゾール - 5 - イ
ル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - (8 - クロロキナゾリン - 6 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - (5 - クロロキナゾリン - 7 - イル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、
6 - (7 - クロロ - 1 H - ベンゾ [d]イミダゾール - 5 - イル)ピリミジン - 4 - カ
ルボン酸、
6 - (3 - クロロ - 4 - (1 - メチルシクロプロピル)フェニル)ピリミジン - 4 - カ
ルボン酸、
6 - (3 - クロロ - 4 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)ピ
リミジン - 4 - カルボン酸、
6 - (3 - クロロ - 4 - (3 - メチルオキセタン - 3 - イル)フェニル)ピリミジン -
4 - カルボン酸、
6 - (3 - クロロ - 4 - (ピロリジン - 2 - イル)フェニル)ピリミジン - 4 - カルボ
ン酸、
6 - (3 - クロロ - 4 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル)フェニル)ピリミジン - 4
- カルボン酸、
6 - (3 - クロロ - 4 - (1 H - ピロール - 2 - イル)フェニル)ピリミジン - 4 - カ
ルボン酸、
6 - (4 - tert - ブチル - 3 - クロロフェニル)ピリミジン - 4 - カルボン酸、お
よび
7 - クロロ - 8 - シクロプロポキシ - 5 H - クロメノ [4 , 3 - d]ピリミジン - 4 -
カルボン酸
から選択される、(1)に記載の少なくとも 1 種類の化学物質。
(35) (1) ~ (34) のいずれかに記載の少なくとも 1 種類の化学物質および少なく
とも 1 種類の薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物。
(36) キヌレニン 3 - モノ - オキシゲナーゼ活性によって媒介される状態または障害の

10

20

30

40

50

処置を、かかる処置を必要とする被験体において行う方法であって、該被験体に治療有効量の(1)～(34)のいずれかに記載の少なくとも1種類の化学物質を投与する工程を含む方法。

(37)前記状態または障害が神経変性病態を伴うものである、(36)に記載の方法。

(38)(35)に記載の少なくとも1種類の医薬組成物、およびキヌレニン3-モノ-オキシゲナーゼ活性によって媒介される状態または障害に苦しんでいる被験体を処置するために該組成物を使用するための使用説明書を含む、パッケージ化医薬組成物。

(39)前記状態または障害がハンティングトン病である、(38)に記載のパッケージ化医薬組成物。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 213/79	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 D 491/048	(2006.01)	C 0 7 D 213/79	
C 0 7 D 491/052	(2006.01)	C 0 7 D 491/048	
C 0 7 H 13/10	(2006.01)	C 0 7 D 491/052	
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 H 13/10	
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 239/42	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 405/04	(2006.01)	C 0 7 D 239/42	Z
C 0 7 D 413/04	(2006.01)	C 0 7 D 405/04	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	C 0 7 D 413/04	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/519	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/44	(2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/7064	(2006.01)	A 6 1 K 31/44	
		A 6 1 K 31/7064	

(74)代理人 100169971

弁理士 菊田 尚子

(72)発明者 コートニー, スティーブン マーティン

イギリス国 エスエヌ7 8エフエフ オックスフォードシャー, スタンフォード イン ザ
ベール, フォークナー ウェイ 43

(72)発明者 プライム, マイケル

イギリス国 オーエックス14 5エヌビー オックスフォードシャー, アビンドン, オーバ
ーミード 7

(72)発明者 ミッチェル, ウィリアム

イギリス国 エルエヌ7 6ディーイー リンカンシャー, マーケット ラセン, スワロー,
チャペル レーン, ハンターズ ミート

(72)発明者 ブラウン, クリストファー ジョン

イギリス国 オーエックス136ピーダブリュー オクソン, アビンドン, マーチャン, ハ
ワード コーニッシュ ロード 48

(72)発明者 ドゥ アギア ペナ, パウラ セー.

イギリス国 オーエックス28 1エーエフ オックスフォードシャー, ウィットニー, マド
リー パーク, ファロウフィールド クレセント 22

(72)発明者 ジョンソン, ピーター

イギリス国 オーエックス14 5エヌディー オックスフォードシャー, アビンドン, オー
バーミード, 59

(72)発明者 ドミンゲス, セリア

アメリカ合衆国 カリフォルニア 90046, ロサンゼルス, アレンウッド ロード 86
06

(72)発明者 トレド-シャーマン, レティシア エム.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 90405, サンタ モニカ, ゴールドスミス ストリ
ト 3015

(72)発明者 ムノス, イグナシオ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 90046, ウェスト ハリウッド, エヌ. ビスタ ス

トリート 1029, ユニット 101

審査官 伊佐地 公美

- (56)参考文献 特開昭63-162690(JP,A)
特表2004-532227(JP,A)
国際公開第2004/108686(WO,A2)
特表2008-515812(JP,A)
特表2008-519021(JP,A)
特表2009-527515(JP,A)
特表2009-526809(JP,A)
国際公開第2007/097403(WO,A1)
特開2009-203238(JP,A)
国際公開第2010/020432(WO,A2)
国際公開第2010/045188(WO,A1)
国際公開第2010/044404(WO,A1)
国際公開第2010/052448(WO,A2)
国際公開第2010/125402(WO,A1)
国際公開第2011/008709(WO,A1)
国際公開第2011/043568(WO,A2)
特表2003-534257(JP,A)
特開2008-266634(JP,A)
国際公開第2010/055077(WO,A1)
国際公開第2010/079443(WO,A1)
国際公開第2010/117323(WO,A1)
米国特許出願公開第2011/0183957(US,A1)
国際公開第2011/091153(WO,A1)
特表2014-500277(JP,A)
特開平10-067761(JP,A)
LEVIN, J. I., Europium Catalyzed Intramolecular Oxazole Diels-Alder Reactions for the Synthesis of Benzopyrano[4,3-b]pyridines and Benzo[h]-1,6-naphthyridines, *Tetrahedron Letters*, 1989年, Vol. 30, No. 18, pp. 2355-2358
MOLINA, P. et al., Unusual Reactivity of (Vinylimino)phosphoranes and Their Utility in the Preparation of Pyridine and Dihydropyridine Derivatives, *Journal of Organic Chemistry*, 1996年, Vol. 61, No. 23, pp. 8094-8098
HURST, T. E. et al., Intramolecular Diels-Alder Reactions of α,β -Unsaturated Oxime Ethers as 1-Azadienes: Synthesis of [c]-Fused Pyridines, *Tetrahedron*, 2008年, Vol. 64, No. 5, pp. 874-882

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D
A61K
A61P
CAplus/REGISTRY(STN)