

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-526966
(P2008-526966A)

(43) 公表日 平成20年7月24日(2008.7.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 4	4 C O 5 0
A61K 31/519 (2006.01)	C O 7 D 487/04 C S P	4 C O 8 6
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A61P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A61P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 40 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-551307 (P2007-551307)
 (86) (22) 出願日 平成18年1月9日 (2006.1.9)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年7月13日 (2007.7.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/000656
 (87) 国際公開番号 W02006/076284
 (87) 国際公開日 平成18年7月20日 (2006.7.20)
 (31) 優先権主張番号 60/643, 805
 (32) 優先日 平成17年1月14日 (2005.1.14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

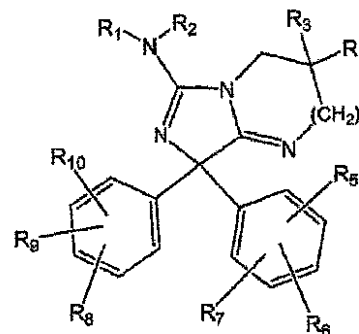
(71) 出願人 502161704
 ワイス
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
 940, マディソン, ファイブ ジラ
 ルダ ファームズ
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72) 発明者 マラマス, マイケル ソティリオス
 アメリカ合衆国 ペンシルベニア 189
 29, ジャミソン, オリンダー サー
 クル 2443

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 β-セクレターゼの阻害のためのアミノ-イミダゾロン

(57) 【要約】

本発明は、式 I のアミノ-イミダゾロン化合物を提供する。本発明はまた、β-セクレターゼ (BACE) を阻害し、β-アミロイド沈着および神経細線維もつれを処置するための組成物およびそのためにそれらを使用するための方法も提供する。本発明の化合物および組成物は、アルツハイマー病、認知欠陥、ダウン症候群、HCHWA-D、認知減退、老年痴呆、脳のアミロイド血管障害、変性痴呆、もしくは神経性変性障害の処置に有用である。



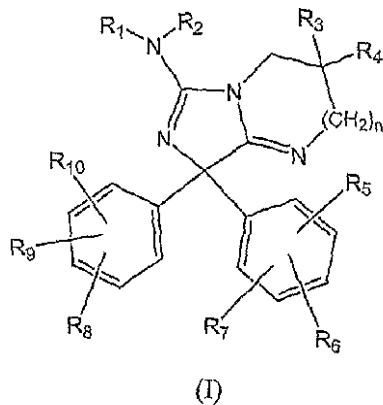
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



10

の化合物、あるいはその変互異性体、その立体異性体、または薬学的に受容可能なその塩であって、ここで、

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して H、もしくは必要に応じて置換された C_{1-4} アルキル基であり；

20

R_3 および R_4 は、それぞれ独立して H、もしくは必要に応じて置換された C_{1-4} アルキル基であるか、あるいは R_3 および R_4 は、一緒になって、O、N もしくは S から選択される 1 つもしくは 2 つのヘテロ原子を必要に応じて含む 4 ~ 7 員の環を形成し得；

R_5 、 R_6 、および R_7 は、それぞれ独立して H、ハロゲン、 NO_2 、 CN 、 OR_{11} 、 NR_{12} 、 R_{13} またはそれぞれが必要に応じて置換される、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、もしくはアリール (C_{1-4}) アルキル基であるか、あるいは隣接する炭素原子と結合する場合、 R_5 および R_6 は、それらが結合している原子と一緒に、O、N もしくは S から選択される 1 つもしくは 2 つのヘテロ原子を必要に応じて含む必要に応じて置換された 5 ~ 7 員の環を形成し得；

30

R_8 、 R_9 、および R_{10} は、それぞれ独立して H、ハロゲン、 NO_2 、 CN 、 OR_{14} 、 NR_{15} 、 R_{16} またはそれぞれが必要に応じて置換される、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、もしくはアリール (C_{1-4}) アルキル基であるか、あるいは隣接する炭素原子と結合する場合、 R_8 および R_9 は、それらが結合している原子と一緒に、O、N もしくは S から選択される 1 つもしくは 2 つのヘテロ原子を必要に応じて含む必要に応じて置換された 5 ~ 7 員の環を形成し得；

n は、0、1 もしくは 2 であり；

R_{11} および R_{14} は、それぞれ独立して H、またはそれぞれが必要に応じて置換される、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、もしくはアリール基であり；そして

40

R_{12} 、 R_{13} 、 R_{15} および R_{16} は、それぞれ独立して H、 C_{1-4} アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキルであるか、あるいは R_{12} と R_{13} もしくは R_{15} もしくは R_{16} とが、それらが結合している原子と一緒に、O、N もしくは S から選択されるさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む 5 ~ 7 員の環を形成し得る、

化合物、あるいはその変互異性体、その立体異性体、または薬学的に受容可能なその塩。

【請求項 2】

R_1 および R_2 が H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_5 が、それぞれが必要に応じて置換される、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコ

50

キシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルもしくはベンジル基である、請求項 1 もしくは請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R_5 が、*t*-ブチル、 CF_3 、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、もしくは必要に応じて置換されたベンジル基である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R_8 が、水素、それぞれが必要に応じて置換される、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルもしくはベンジル基である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R_8 が、H もしくは $C_1 - C_3$ アルコキシである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R_9 が、H もしくは $C_1 - C_3$ アルキルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R_6 、 R_7 、および R_{10} が H である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

n が 1 である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

n が 0 である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

R_3 および R_4 が独立して H もしくはメチルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R_3 および R_4 が両方 H である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

請求項 1 に記載の化合物であって、該化合物が：

8 - (4-tert-ブチルフェニル) - 8 - フェニル - 2, 3, 4, 8 - テトラヒドロイミダゾール [1, 5-a] ピリミジン - 6 - アミン；

8 - (3-ベンジルフェニル) - 8 - フェニル - 2, 3, 4, 8 - テトラヒドロイミダゾール [1, 5-a] ピリミジン - 6 - アミン；

8 - [3 - (4-フルオロフェノキシ)フェニル] - 8 - フェニル - 2, 3, 4, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピリミジン - 6 - アミン；

8 - [3 - (4-メトキシベンジル)フェニル] - 8 - フェニル - 2, 3, 4, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピリミジン - 6 - アミン；

8 - [3 - (4-フルオロベンジル)フェニル] - 8 - フェニル - 2, 3, 4, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピリミジン - 6 - アミン；

8 - フェニル - 8 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 2, 3, 4, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピリミジン - 6 - アミン；

8 - (3-メトキシフェニル) - 8 - フェニル - 2, 3, 4, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピリミジン - 6 - アミン；

7 - (4-メトキシ-3-メチルフェニル) - 7 - (3-プロポキシフェニル) - 2, 7 - ジヒドロ-3H-イミダゾ [1, 5-a] イミダゾール - 5 - アミン；

8 - (4-メトキシ-3-メチルフェニル) - 8 - (3-プロポキシフェニル) - 2, 3, 4, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピリミジン - 6 - アミン；

8 - (4-メトキシ-3-メチルフェニル) - 3, 3-ジメチル-8 - (3-プロポキシフェニル) - 2, 3, 4, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピリミジン - 6 - アミン；

8, 8 - ジフェニル - 2, 3, 4, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピリミジ

10

20

30

40

50

ン - 6 - アミン ;

8 - [3 - (2 - シクロプロピル - エチル) - フェニル] - 8 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - イルアミン ;

8 - (3 - アリルフェニル) - 8 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 2 , 3 , 4 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - イルアミン ;

8 - (3 - プロピル - フェニル) - 8 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - イルアミン ;

3 - [6 - アミノ - 8 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリミジン - 8 - イル] - N - エチル - ベンズアミド ;

N - { 3 - [6 - アミノ - 8 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリミジン - 8 - イル] - フェニル } - プロピオンアミド塩酸塩 ;

これらの互変異性体 ;

これらの立体異性体 ; および

薬学的に受容可能なこれらの塩からなる群から選択される、化合物。

【請求項 1 4】

過剰な B A C E 活性に関連した疾患もしくは障害を処置する必要のある患者の過剰な B A C E 活性に関連した疾患もしくは障害を処置するための方法であって、該方法は、有効な量の請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物を、該患者に提供する工程を包含する、方法。

【請求項 1 5】

前記疾患もしくは障害が、アルツハイマー病、認知欠陥、ダウン症候群、H C H W A - D、認知減退、老年痴呆、脳のアミロイド血管障害、変性痴呆、もしくは神経性変性障害である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

薬学的に受容可能なキャリアおよび有効な量の請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の式 I の化合物、その互変異性体、その立体異性体もしくは薬学的に受容可能なその塩を含む、薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、アミノ - イミダゾロン、その誘導体、ならびに - セクレターゼ (B A C E) を好ましく阻害し、 - アミロイド沈着および神経細線維もつれを処置するためにそれを使用する方法に関連している。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

主に老化に関連した脳の進行性の変性疾患であるアルツハイマー病 (A D) は、約 1 世紀前の最初の叙述以来、より深刻な保健の問題となってきた (非特許文献 1) 。例えば、日本での A D の罹患症例数は、毎年 5 % よりも高い、警戒心を抱かせる割合で増え続けている (非特許文献 2) 。臨床的には、A D は、記憶、認知、論理的思考、判断、および見当識の喪失という特徴によって示される。複数の認知機能の全体的欠陥が起こるまで、疾患の進行につれて、運動能力、知覚能力、および言語能力もまた影響を受ける。これらの認知喪失は、徐々に起こるが、典型的には重度の欠陥および結果として 4 ~ 1 2 年以内の死をもたらす。ゆえに、アルツハイマー病の進行を停止し得る、予防し得るもしくは逆転し得る薬学的物質の早急の必要性がある。

【0003】

10

20

30

40

50

- アミロイドプラーク（圧倒的にA β として公知のペプチドフラグメントの凝集体）および神経細線維もつれは、アルツハイマー病に関連する2つの主な病理学的特徴である。AD患者は、脳内に特有の β -アミロイド沈着（ β -アミロイドプラーク）および大脳血管内に特有の β -アミロイド沈着（ β -アミロイド血管障害）ならびに神経細線維もつれを示す。アミロイド生成性プラークおよび血管のアミロイド血管障害はまた、21トリソミー症候群（ダウン症候群）、オランダでの遺伝性脳出血家系（HCHWA-D）、および他の神経変性の障害を有する患者の脳も特徴づける。神経細線維もつれはまた、他の痴呆誘発性障害でも起こる（非特許文献3）。

【0004】

- アミロイド沈着は圧倒的にA β ペプチドの凝集体であり、これは次にアミロイド前駆体タンパク質（APP）のタンパク分解の生成物である。さらに具体的には、A β ペプチドは、 β -アミロイド生成性経路の一部として、APPの、1つ以上の β -セクレターゼによるC末端における切断および β -セクレターゼ酵素（BACE）（アスパルチルプロテアーゼとしても公知）によるN末端における切断によって生じる。

【0005】

BACE活性は、APPからのA β ペプチド生成と直接相互関係があり（非特許文献4）、研究は、BACE阻害がA β ペプチド生成を阻害することをますます示している（非特許文献5）。

【0006】

ゆえに、前述に基づいて、BACE阻害因子が有用であり、そして新たなBACE阻害因子の開発は大変望ましいことは明らかである。

【非特許文献1】Alzheimer, A. Centralblatt für Nervenheilkunde und Psychiatrie, 1907, 30, 117-179

【非特許文献2】Citron, M. J. Neuroscience Research, 2002, 70, 373-379

【非特許文献3】Varghese, J. S. Journal of Medicinal Chemistry, 2003, 46, 4625-4630

【非特許文献4】Sinha S. Nature, 1999, 402: 537-540

【非特許文献5】Roberds, S. L. S. Human Molecular Genetics, 2001, 10, 1317-1324

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0007】

（発明の要旨）

本発明は、式Iの化合物、あるいはその変互異性体、その立体異性体、または薬学的に受容可能なその塩を提供する：

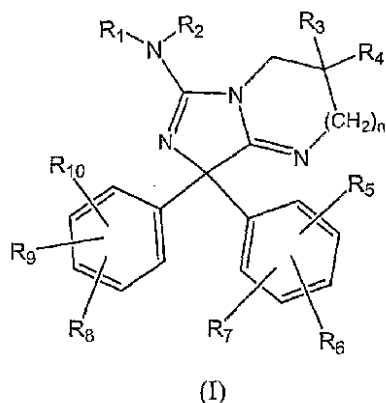
【0008】

10

20

30

【化 2】



10

ここで、

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して H、もしくは必要に応じて置換された C_{1-4} アルキル基であり；

R_3 および R_4 は、それぞれ独立して H、もしくは必要に応じて置換された C_{1-4} アルキル基であるか、あるいは R_3 および R_4 は、一緒になって、O、N もしくは S から選択される 1 つもしくは 2 つのヘテロ原子を必要に応じて含む 4 ~ 7 員の環を形成し得；

R_5 、 R_6 、および R_7 は、それぞれ独立して H、ハロゲン、 NO_2 、 CN 、 OR_{11} 、 NR_{12} 、 R_{13} またはそれぞれが必要に応じて置換される、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、もしくはアリール (C_{1-4}) アルキル基であるか、あるいは隣接する炭素原子と結合する場合、 R_5 および R_6 は、それらが結合している原子と一緒に、O、N もしくは S から選択される 1 つもしくは 2 つのヘテロ原子を必要に応じて含む必要に応じて置換された 5 ~ 7 員の環を形成し得；

20

R_8 、 R_9 、および R_{10} は、それぞれ独立して H、ハロゲン、 NO_2 、 CN 、 OR_{14} 、 NR_{15} 、 R_{16} またはそれぞれが必要に応じて置換される、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、もしくはアリール (C_{1-4}) アルキル基であるか、あるいは隣接する炭素原子と結合する場合、 R_8 および R_9 は、それらが結合している原子と一緒に、O、N もしくは S から選択される 1 つもしくは 2 つのヘテロ原子を必要に応じて含む必要に応じて置換された 5 ~ 7 員の環を形成し得；

30

n は、0、1 もしくは 2 であり；

R_{11} および R_{14} は、それぞれ独立して H、またはそれぞれが必要に応じて置換される、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、もしくはアリール基であり；そして

R_{12} 、 R_{13} 、 R_{15} および R_{16} は、それぞれ独立して H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルであるか、もしくは R_{12} と R_{13} もしくは R_{15} もしくは R_{16} とが、それらが結合している原子と一緒に、O、N もしくは S から選択されるさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む 5 ~ 7 員の環を形成し得る。

40

【0009】

本発明はまた、薬学的組成物および - アミロイド沈着および神経細線維もつれを処置するための方法も提供する。本発明の化合物および組成物は、アルツハイマー病、認知欠陥、ダウン症候群、HCHWA-D、認知減退、老年痴呆、脳のアミロイド血管障害、変性痴呆、もしくは他の神経性変性障害の処置に特に有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

(発明の詳細な説明)

アルツハイマー病 (AD) は、脳の主な変性疾患であり、これは臨床的に、記憶、認知

50

、論理的思考、判断および情緒安定の進行的喪失として表れ、そして徐々に深い精神的衰退および死をもたらす。ADの正確な原因は分かっていないが、ますます多くの証拠が、アミロイド ペプチド (A - ベータ) が、この疾患の病因において中心的な役割を果たすことを示している。(D. B. Schenk; R. E. Rydelら、Journal of Medicinal Chemistry、1995、21、4141およびD. J. Selkoe、Physiology Review、2001、81、741)。AD患者は、特徴的な神経病理的マーカー (例えば、神経炎性プラーク (および β -アミロイド血管障害では、大脳の血管内に沈着する)、ならびに検死の際に脳内に検出される神経細線維もつれ) を示す。A - ベータは、AD患者の脳内の神経炎性プラークの主な成分である。さらに、 β -アミロイド沈着および血管の β -アミロイド血管障害もまた、ダウン症候群、オランダでの遺伝性脳出血家系 (HCHWA - D)、ならびに他の神経変性障害および痴呆誘発性障害の個体を特徴付ける。アミロイド前駆体タンパク (APP) の過剰発現、A - ベータへのAPPの変化した切断、もしくは患者の脳からのA - ベータのクリアランスの減少は、脳内のA - ベータの可溶性もしくは繊維 (fibrillar) 形態のレベルを上昇させ得る。この部位APP切断酵素であるBACE1はまた、メマプシン - 2 (memapsin - 2) もしくはAsp - 2とも呼ばれ、1999年に同定された (R. Vassar、B. D. Bennettら、Nature、1999、402、537)。BACE1は、 β -セクレターゼの公知の機能的特性および特徴の全てを有する膜に結合したアスパラギン酸プロテアーゼである。BACE1に並行して、BACE2と名付けられた第二の相同なアスパルチルプロテアーゼは、インビトロで β -セクレターゼ活性を有することが分かった。BACE1もしくは β -セクレターゼの、低分子量の非ペプチド非基質関連の阻害因子が、 β -セクレターゼ酵素の研究での助力として、そして可能性を有する治療剤として熱心に求められている。

10

20

30

40

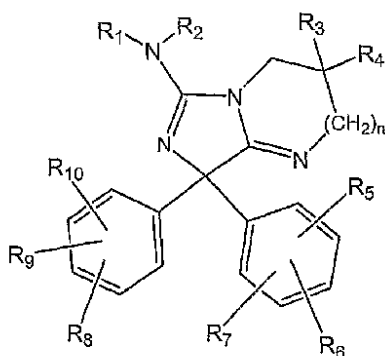
50

【0011】

驚くべきことに、式Iのアミノ - イミダゾロン化合物が β -セクレターゼの阻害およびBACE1の選択的阻害を実証することがいまや分かっている。有利なことに、この前述のアミノ - イミダゾロン化合物は、患者の上昇した β -アミロイド沈着もしくは β -アミロイドレベルによって特徴付けられる疾患もしくは障害の処置、予防もしくは改善のための有効な治療剤として使用され得る。したがって、本発明は、式Iの化合物、アミノ - イミダゾロン化合物、あるいはその変互異性体、その立体異性体、または薬学的に受容可能なその塩を提供する：

【0012】

【化3】



(I)

ここで、

R_1 および R_2 は、それぞれ独立してH、もしくは必要に応じて置換された C_{1-4} アルキル基であり；

R_3 および R_4 は、それぞれ独立してH、もしくは必要に応じて置換された C_{1-4} アルキル基であるか、あるいは R_3 および R_4 は、一緒になって、O、NもしくはSから

選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を必要に応じて含む4～7員の環を形成し得；

R_5 、 R_6 、および R_7 は、それぞれ独立してH、ハロゲン、 NO_2 、CN、 OR_{11} 、 NR_{12} 、 R_{13} またはそれぞれが必要に応じて置換される、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、もしくはアリール($C_1 - C_4$)アルキル基であるか、あるいは隣接する炭素原子と結合する場合、 R_5 および R_6 は、それらが結合している原子と一緒にあって、O、NもしくはSから選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を必要に応じて含む必要に応じて置換された5～7員の環を形成し得；

R_8 、 R_9 、および R_{10} は、それぞれ独立してH、ハロゲン、 NO_2 、CN、 OR_{14} 、 NR_{15} 、 R_{16} またはそれぞれが必要に応じて置換される、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、もしくはアリール($C_1 - C_4$)アルキル基であるか、あるいは隣接する炭素原子と結合する場合、 R_8 および R_9 は、それらが結合している原子と一緒にあって、O、NもしくはSから選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を必要に応じて含む必要に応じて置換された5～7員の環を形成し得；

n は、0、1もしくは2であり；

R_{11} および R_{14} は、それぞれ独立してH、またはそれぞれが必要に応じて置換される、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、もしくはアリール基であり；そして

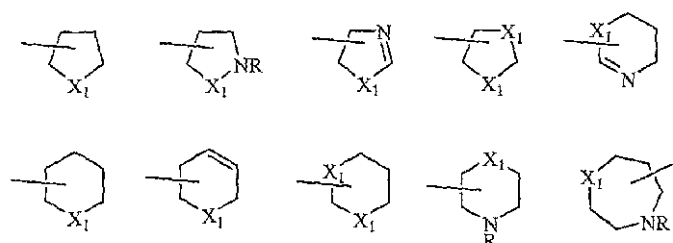
R_{12} 、 R_{13} 、 R_{15} および R_{16} は、それぞれ独立してH、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルであるか、または R_{12} と R_{13} もしくは R_{15} もしくは R_{16} とが、それらが結合している原子と一緒にあって、O、NもしくはSから選択されるさらなるヘテロ原子を必要に応じて含む5～7員の環を形成し得る。

【0013】

本明細書および請求項で使用される場合、用語、ハロゲンはF、Cl、BrもしくはIを示す。用語、シクロヘテロアルキルは1つもしくは2つのヘテロ原子を有する5～7員のシクロアルキル環系を示し、このヘテロ原子は同じでも異なってもよく、N、OもしくはSから選択され、このシクロアルキル環系は必要に応じて1つの二重結合を有し、そしてこの窒素は必要に応じて置換される。本明細書中に示すようなこの用語に含まれるこのシクロヘテロアルキル環系の例は、以下の環であり、ここで、 X_1 はNR、OもしくはSであり；RはHもしくは本明細書中の以下で述べるとおりの、必要に応じた置換基である；

【0014】

【化4】



【0015】

同様に、本明細書および請求項で使用される場合、用語、アリールは、例えば6～14個の炭素原子の炭素環式の芳香族環系を示す(例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニルなど)。用語、アリール($C_1 - C_4$)アルキルは、直鎖状または分枝状であり得る $C_1 - C_4$ アルキル基に結合した、本明細書の上記で定義したとおりのアリール基を示す。このアリール($C_1 - C_4$)アルキル基としては、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチルなどが挙げられ、好ましくはベンジルである。本明細書中で使用される場合、用語、

ハロアルキルは、 $1 \sim 2n + 1$ 個のハロゲン原子を有する $C_n H_{2n+1}$ 基を示し、このハロゲン原子は同じでも異なってもよい。本明細書中で使用される場合、用語、ハロアルコキシは、 $1 \sim 2n + 1$ 個のハロゲン原子を有する $OC_n H_{2n+1}$ 基を示し、このハロゲン原子は同じでも異なってもよい。好ましくは、用語、ハロアルキルは CF_3 を示し、用語、ハロアルコキシは OCF_3 を示す。

【0016】

本明細書および請求項内で、用語、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、もしくはアリール ($C_1 - C_4$) アルキルが必要に応じて置換されると示された場合、必要に応じて存在するこの置換基は、薬学的化合物の開発もしくはこのような化合物の改変において通常使用されて、これらの構造/活性、永続性、吸収性、安定性、もしくは他の有益な特性に影響を与えるもののうちの1つ以上であり得る。このような置換基の特定の例としては、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、チオシアナト基、シアナト基、ヒドロキシル基、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ホルミル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、アルキルカルボニル基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル (alkylsulphiny) 基、アルキルスルホニル基、カルバモイル基、アルキルアミド基、フェニル基、フェノキシ基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、ヘテロシクリル基 (例えば、O、NおよびSから選択される1~3個のヘテロ原子を有する、5~10個の環原子のシクロヘテロアルキルもしくは芳香族ヘテロアリール) もしくはシクロアルキル基 (例えば、3~8個の炭素原子を有するもの) が挙げられ、好ましくはハロゲン原子もしくは低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基である。典型的に、0~3個の置換基が存在し得る。前述の置換基のいずれかがアルキル置換基を表すもしくは含む場合、この置換基は直鎖状または分枝状であり得、そして12個までの炭素原子を含み得、好ましくは6個まで、さらに好ましくは4個までの炭素原子を含み得る。典型的な置換基としては、ハロゲン (例えば、フッ素)、アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピルおよびt-ブチル)、アルコキシ (例えば、メトキシ、エトキシおよびプロポキシ) が挙げられる。

10

20

【0017】

薬学的に受容可能な塩は、式Iの化合物と薬学的に受容可能な酸 (例えば、リン酸、硫酸、塩酸、臭化水素酸、クエン酸、マレイン酸、マロン酸、マンデル酸、コハク酸、フマル酸、酢酸、乳酸、硝酸、スルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸など) とから形成される、あらゆる酸付加塩であり得る。

30

【0018】

本発明の化合物としては、エステル、カルバメートもしくは他の従来のプロドラッグの形態が挙げられ、一般的にこれらは、本発明の化合物の機能的誘導体であり、そしてインビボで本発明の活性部分へと容易に変換される。相応じて、本発明の方法は、本明細書の上記で述べた多種の状態を式Iの化合物で処置する工程、もしくは具体的に開示されていないが、投与されるとインビボで式Iの化合物へと変換される化合物で処置する工程を包含する。また、これらの化合物が生体系内に導入されると生成される活性種と定義される、本発明の化合物の代謝産物も含まれる。

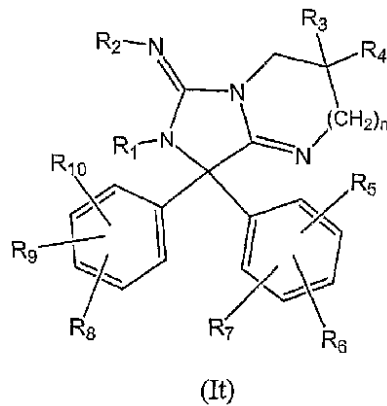
40

【0019】

本発明の化合物は、1つ以上の互変異性体として存在し得る。式Iの化合物はまた、以下に示す互変異性体 (It) としても存在し得ることを当業者は理解する：

【0020】

【化5】



10

【0021】

互変異性体は、しばしば互いに平衡して存在する。これらの互変異性体は、環境条件および生理的条件下で相互変換するので、これらは同様の有用な生体的影響を提供する。本発明は、このような互変異性体の混合物ならびに式 I および式 I I の個々の互変異性体を含む。

【0022】

本発明の化合物は、1つ以上の不斉炭素原子、もしくは1つ以上の不斉（キラル）中心を含み得、ゆえに、光学異性体およびジアステレオマーを生じ得る。ゆえに、本発明はこのような光学異性体およびジアステレオマー；ならびにラセミ体の立体異性体および分割されたエナンチオマー的に純粋な立体異性体；ならびに R 立体異性体および S 立体異性体の他の混合物を含む。1つの立体異性体が残りの立体異性体に比べて富化された場合、もしくは残りの立体異性体から分離された場合、この1つの立体異性体はより活性であり得るか、もしくは有益な影響を示し得ることを、当業者は理解する。さらに、この立体異性体を分離、富化、もしくは選択的に調製する仕方は当業者には公知である。したがって、本発明は、式 I の化合物、その立体異性体、その互変異性体、および薬学的に受容可能なその塩を含む。本発明の化合物は、立体異性体の混合物として、個々の立体異性体として、あるいは光学活性形態もしくはエナンチオマー的に純粋な形態として存在し得る。本発明は式 I の立体化学を考慮せずに示されているが、本発明はこのような光学異性体およびジアステレオマー；ならびにラセミ体の立体異性体および分割されたエナンチオマー的に純粋な R 立体異性体および S 立体異性体；ならびに R 立体異性体および S 立体異性体の他の混合物、ならびに薬学的に受容可能なその塩を含む。立体異性体が好ましい場合、いくつかの実施形態において、これは、対応するエナンチオマーを実質的に含まずに提供され得る。ゆえに、対応するエナンチオマーを実質的に含まないエナンチオマーとは、分離技術によって単離もしくは分離された化合物が、もしくは対応するエナンチオマーを含まずに調製された化合物を意味する。本明細書中で使用される場合、「実質的に含まずに」は、この化合物が極めて大きな割合の1つの立体異性体から構成されることを意味し、好ましくは約50%未満、さらに好ましくは約75%未満、そしてなおさらに好ましくは約90%未満である。

20

30

40

【0023】

本発明の好ましい化合物は、 R_1 および R_2 は H である式 I の化合物である。別のグループの好ましい化合物は、 n が 1 である式 I の化合物である。いくつかの実施形態において、 n は 0 である。また、好ましいのは、 R_5 が $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルもしくはベンジル基であり、それぞれが必要に応じて置換される、式 I の化合物である。また、好ましいのは、 R_8 が、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルもしくはベンジル基であり、これらそれぞれが必要に応じて置換される、式 I の化合物である。いくつかの実施形態において、

50

R₆、R₇、およびR₁₀はHである。いくつかの実施形態において、R₉はHもしくはC₁-C₃アルキルである。R₅は、t-ブチル、CF₃、C₁-C₃アルコキシもしくは必要に応じて置換されたベンジル基である。

【0024】

さらに好ましい本発明の化合物は、R₁およびR₂がHであって、nが1である、式Iの化合物である。さらに好ましい別のグループの式Iの化合物は、R₁、R₂、R₃およびR₄がHであり；nが1であり；R₅がt-ブチル、CF₃、C₁-C₃アルコキシもしくは必要に応じて置換されたベンジル基であり；R₈が、HもしくはC₁-C₃アルコキシであり；R₉がHもしくはC₁-C₃アルキルである、化合物である。

【0025】

本発明の好ましい化合物としては：

8-(4-tert-ブチルフェニル)-8-フェニル-2,3,4,8-テトラヒドロイミダゾール[1,5-a]ピリミジン-6-アミン；

8-(3-ベンジルフェニル)-8-フェニル-2,3,4,8-テトラヒドロイミダゾール[1,5-a]ピリミジン-6-アミン；

8-[3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]-8-フェニル-2,3,4,8-テトラヒドロイミダゾール[1,5-a]ピリミジン-6-アミン；

8-[3-(4-メトキシベンジル)フェニル]-8-フェニル-2,3,4,8-テトラヒドロイミダゾール[1,5-a]ピリミジン-6-アミン；

8-[3-(4-フルオロベンジル)フェニル]-8-フェニル-2,3,4,8-テトラヒドロイミダゾール[1,5-a]ピリミジン-6-アミン；

8-フェニル-8-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,3,4,8-テトラヒドロイミダゾール[1,5-a]ピリミジン-6-アミン；

8-(3-メトキシフェニル)-8-フェニル-2,3,4,8-テトラヒドロイミダゾール[1,5-a]ピリミジン-6-アミン；

7-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-7-(3-プロポキシフェニル)-2,7-ジヒドロ-3H-イミダゾール[1,5-a]イミダゾール-5-アミン；

8-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-8-(3-プロポキシフェニル)-2,3,4,8-テトラヒドロイミダゾール[1,5-a]ピリミジン-6-アミン；

8-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-3,3-ジメチル-8-(3-プロポキシフェニル)-2,3,4,8-テトラヒドロイミダゾール[1,5-a]ピリミジン-6-アミン；

8,8-ジフェニル-2,3,4,8-テトラヒドロイミダゾール[1,5-a]ピリミジン-6-アミン；

8-[3-(2-シクロプロピル-エチル)-フェニル]-8-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-2,3,4,8-テトラヒドロ-イミダゾール[1,5-a]ピリミジン-6-イルアミン；

8-(3-アシルフェニル)-8-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2,3,4,8-テトラヒドロ-イミダゾール[1,5-a]ピリミジン-6-イルアミン；

8-(3-プロピル-フェニル)-8-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-2,3,4,8-テトラヒドロ-イミダゾール[1,5-a]ピリミジン-6-イルアミン；

3-[6-アミノ-8-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-2,3,4,8-テトラヒドロ-イミダゾール[1,5-a]ピリミジン-8-イル]-N-エチル-ベンズアミド；

N-{3-[6-アミノ-8-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-2,3,4,8-テトラヒドロ-イミダゾール[1,5-a]ピリミジン-8-イル]-フェニル}-プロピオンアミド塩酸塩；

これらの互変異性体、これらの立体異性体；もしくは薬学的に受容可能なこれらの塩が挙げられる。

【0026】

10

20

30

40

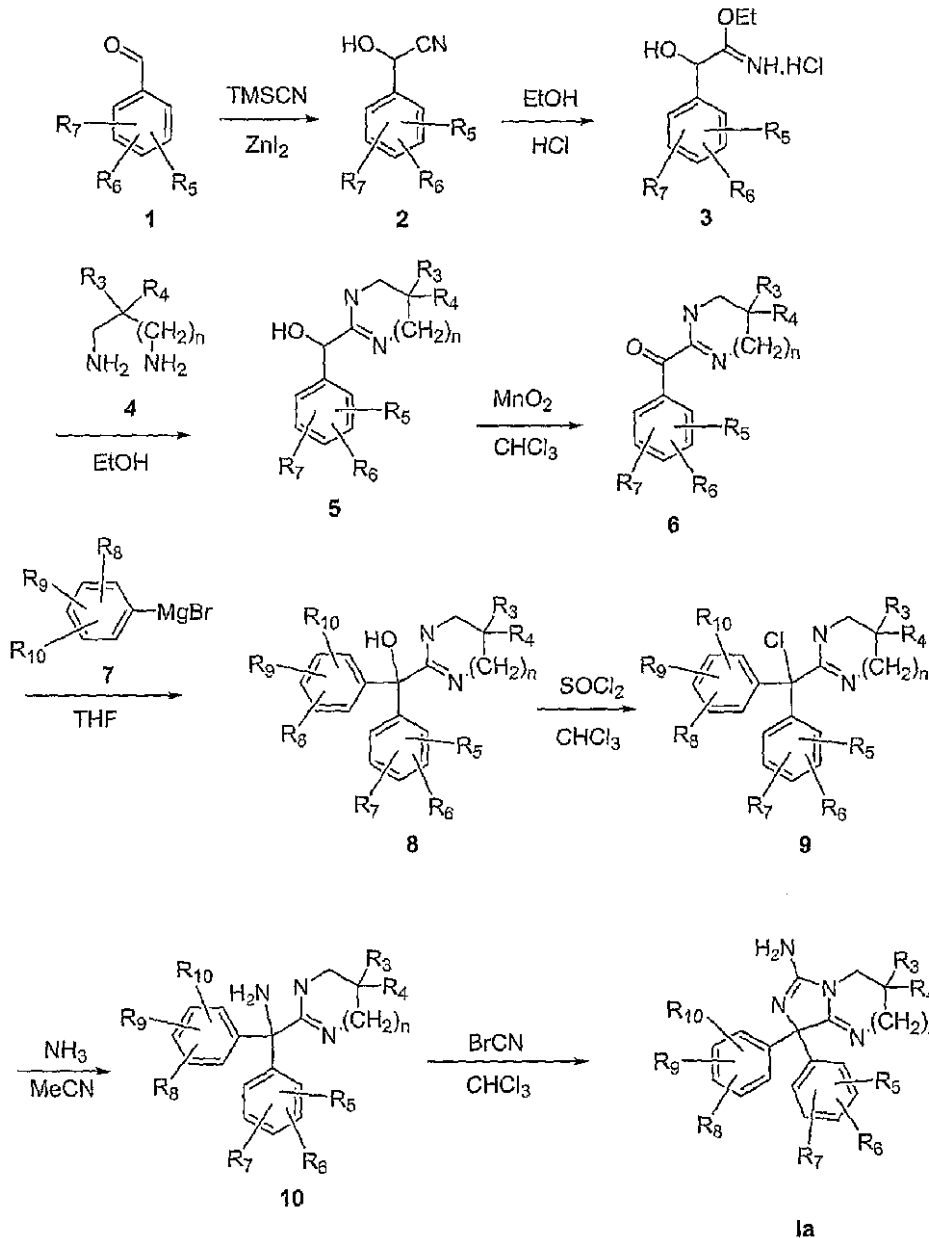
50

本発明の化合物は、以下の反応スキーム、もしくはその変更したものにしたがって、容易に入手できる出発物質、試薬および従来の合成方法を使用して、容易に調製され得る。これらの合成方法の変法を利用することも可能である。例えば、 R_1 および R_2 が H である式 I の化合物 (I a) は、スキーム I に示されたとおりに調製され得る。最終分子の対称性のために、 $R_5 - R_7$ および $R_8 - R_9$ の値は示される式内で交換され得る。

【0027】

【化6】

スキーム 1



スキーム I において、ベンズアルデヒド 1 はトリメチルシリルシアニド (TMSCN) とヨウ化亜鉛の存在下で反応して、シアノヒドリン 2 を生成する。酸性条件下で、2 をエタノールで処理して、イミデート 3 を得る。ジアミン 4 で 3 を環化して、化合物 5 を得る。二酸化マンガンによって 5 を酸化して、ケトン 6 を得る。Grignard 試薬 7 で 6 を処理して、アルコール 8 を得、このアルコールは塩化チオニルによって塩化物 9 に変換される。塩化物 9 はアンモニアと反応され、アミン 10 が得られる。臭化シアンによる

10

20

30

40

50

10のその後の処理により、所望する式I aの化合物が得られる。

【0028】

有利なことに、本発明の化合物は、患者の - アミロイド沈着もしくは - アミロイドのレベルの上昇によって特徴付けられる疾患もしくは障害（アルツハイマー病、ダウン症候群、オランダでの遺伝性脳出血家系（HCHWA-D）、あるいは他の神経変性障害もしくは痴呆誘発性障害が挙げられる）を処置、予防もしくは改善するのに有用である。したがって、本発明はまた、過剰なBACE活性に関連する疾患もしくは障害を処置する必要のある患者においてこの疾患もしくは障害を処置するための方法も提供し、この方法は、この患者に有効な量の式Iの化合物を提供する工程を包含する。代表的な疾患としては、アルツハイマー病、認知欠陥、ダウン症候群、HCHWA-D、認知減退、老年痴呆、
10 脳のアミロイド血管障害、変性痴呆、もしくは他の神経変性障害が挙げられる。これらの疾患のいくつかは、 - アミロイド沈着もしくは神経細線維もつれの生成によって特徴付けられる。

【0029】

本発明はまた、BACEの活性を調整、好ましくは阻害するための方法も提供し、この方法は、有効な量の式Iの化合物を患者に投与する工程、もしくは有効な量の式Iの化合物とその受容体とを接触させる工程を包含する。

【0030】

本発明はまた、哺乳動物の - アミロイド沈着を改善もしくは予防するための方法も提供し、この方法はこの哺乳動物に有効な量の式Iの化合物を投与する工程を包含する。さら
20 さらに提供されるのは、哺乳動物の神経細線維もつれを改善もしくは予防するための方法であって、この方法はこの哺乳動物に有効な量の式Iの化合物を投与する工程を包含する。

【0031】

また、哺乳動物のアルツハイマー病、認知欠陥、ダウン症候群、HCHWA-D、認知減退、老年痴呆、脳のアミロイド血管障害、変性痴呆、もしくは神経性変性障害を改善もしくは予防するための方法も提供され、この方法はこの哺乳動物に有効な量の式Iの化合物を投与する工程を包含する。

【0032】

本発明にしたがって使用される場合、用語、「提供する」は、本発明によって包含される化合物もしくは物質を提供することに関して、このような化合物もしくは物質を直接投
30 与すること、あるいは体内で有効な量の化合物もしくは物質を形成するプロドラッグ、誘導体もしくは類似体を投与することのいずれかを意味する。

【0033】

用語、「投与する」、「投与すること」もしくは「投与」は、本明細書中で使用される場合、化合物もしくは組成物を患者に直接投与すること、あるいは患者の体内で等量の活性化合物もしくは物質を形成する、この化合物のプロドラッグ、誘導体もしくは類似体を患者に投与することのいずれかを意味する。

【0034】

用語、「患者」は、本明細書中で使用される場合、哺乳動物、好ましくはヒトを意味する。
40

【0035】

用語、「有効な量」、「治療上有効な量」および「有効な投薬量」は、本明細書中で使用される場合、患者に投与された場合に、この患者が苦しんでいると疑われる状態を少なくとも部分的に改善するのに（そして、好ましい実施形態では、治療する）有効な化合物の量を意味する。特定の疾患もしくは障害の処置において提供される治療上有効な量は、処置される特定の状態、患者の大きさ、年齢および反応パターン、障害の重症度、担当医師の判断などにしたがって変わり得る。一般的に、一日の経口投与の有効な量は、約0.01~1,000mg/kg、好ましくは約0.5~500mg/kgであり得、非経口投与の有効な量は、約0.1~100mg/kg、好ましくは約0.5~50mg/kgであり得る。

10

20

30

40

50

【0036】

実際の実践において、本発明の化合物は、この化合物もしくはその前駆物質を、固体もしくは液体の形態で、混ぜ物のない状態あるいは1つ以上の従来の薬学的キャリアもしくは賦形剤と組み合わせた状態のいずれかで投与することで提供される。したがって、本発明は、薬学的に受容可能なキャリアおよび上記で述べたような有効な量の式Iの化合物を含む薬学的組成物を提供する。

【0037】

用語、「キャリア」は、本明細書中で使用される場合、キャリア、賦形剤および希釈剤を包含するものとする。キャリアの例は当業者には周知であり、これらは受容可能な薬学的手順（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985)内に記述されている手順）にしたがって調製される。薬学的に受容可能なキャリアは、処方物中の残りの成分と適合し、かつ生物学的に受容可能なキャリアである。

10

【0038】

本発明の組成物は、経口もしくは非経口で、混ぜ物のない状態もしくは従来の薬学的キャリアと組み合わせた状態で投与され得る。適用できる固体キャリアは1つ以上の物質を含み得、この物質は矯味矯臭剤、滑沢剤、可溶化剤、懸濁化剤、充填剤、流動補助物質（glidant）、圧縮補助物、結合剤もしくは錠剤崩壊剤、あるいは被包物質としても作用し得る。これらは従来の方法（例えば、公知の抗高血圧薬、利尿薬および遮断薬を処方するために使用される方法と同様の方法で）で処方される。本発明の活性化合物を含む経口処方物は、任意の従来使用されている経口形態（錠剤、カプセル剤、パッカル形態、トローチ、ロゼンジ、および経口の液体、懸濁液もしくは溶液が挙げられる）を含み得る。粉末では、このキャリアは細かく分割された固体であり、これは細かく分割された活性成分との混合物である。錠剤では、活性成分は、適切な割合で必要な圧縮特性を有するキャリアと混合され、そして所望する形およびサイズに圧縮される。この粉末および錠剤は、好ましくは99%までの活性成分を含む。

20

【0039】

カプセル剤は、活性化合物と不活性な充填剤および/もしくは希釈剤（例えば、薬学的に受容可能なデンプン（例えば、トウモロコシ、ジャガイモもしくはタピオカのデンプン）、糖、人工甘味料、粉末セルロース（例えば、結晶性および微結晶性のセルロース）、小麦粉、ゼラチン、ゴムなど）との混合物を含み得る。

30

【0040】

有用な錠剤処方物は、従来の圧縮、湿式造粒法もしくは乾式造粒法で作製され得、薬学的に受容可能な希釈剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、表面改変剤（界面活性剤が挙げられる）、懸濁化剤もしくは安定剤を利用し得、これらとしては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、糖、ラクトース、デキストリン、デンプン、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ポリビニルピロリジン、アルギン酸、アラビアゴム、キサンタンゴム、クエン酸ナトリウム、複合ケイ酸塩、炭酸カルシウム、グリシン、スクロース、ソルビトール、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、低融点ろう、およびイオン交換樹脂が挙げられるが、これらに限定されない。好ましい表面改変剤としては、非イオン性および陰イオン性の表面改変剤が挙げられる。表面改変剤の代表的な例としては、ポロキサマー188、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ソルビタンエステル、コロイド状二酸化ケイ素（colliodol silicon dioxide）、リン酸塩、ドデシル硫酸ナトリウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、およびトリエタノールアミンが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書中の経口処方物は、活性化合物の吸収を変更するために標準的な遅延放出処方物もしくは時間放出処方物を利用し得る。この経口処方

40

50

はまた、適切な可溶化剤もしくは乳化剤を必要であれば含む水もしくはフルーツジュース中の活性成分を投与することからなり得る。

【0041】

溶液、懸濁液、エマルジョン、シロップおよびエリキシルを調製する際に、液体キャリアが使用され得る。本発明の活性成分は、薬学的に受容可能な液体キャリア（例えば、水、有機溶媒、両方の混合物）中、または薬学的に受容可能なオイルもしくは脂肪中に、溶解または懸濁され得る。この液体キャリアは、他の適切な薬学的添加物（例えば、可溶化剤、乳化剤、緩衝剤、保存剤、甘味料、矯味矯臭剤、懸濁化剤、増粘剤、着色剤、粘度調節剤、安定剤、もしくは浸透圧調節剤）を含み得る。経口投与用および非経口投与用の適切な液体キャリアの例としては、水（特に上記のような添加剤（例えば、セルロース誘導体、好ましくはカルボキシメチルセルロースナトリウム溶液を含む））、アルコール（一価アルコールおよび多価アルコール、例えばグリコールが挙げられる）およびその誘導体、ならびにオイル（例えば、分別されたココナッツオイルおよび落花生オイル）が挙げられる。非経口投与では、このキャリアはまた、油性エステル（例えば、オレイン酸エチルおよびイソプロピルミリスレート）でもあり得る。非経口投与用の滅菌液体の形態の組成物では、滅菌液体キャリアが使用される。加圧組成物用の液体キャリアは、ハロゲン化された炭化水素もしくは他の薬学的に受容可能なプロペラントであり得る。

10

【0042】

滅菌の溶液もしくは懸濁液である液体の薬学的組成物は、例えば、筋肉内、腹腔内、もしくは皮下の注入によって利用され得る。滅菌溶液もまた静脈内投与され得る。経口投与用の組成物は、液体形態もしくは固体形態のいずれかであり得る。

20

【0043】

好ましくは、薬学的組成物は、単位投薬形態（例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、もしくは坐剤として）の状態である。このような形態では、この組成物は、適切な量の活性成分を含む単位投与量に細分され；この単位投薬形態は、包装された組成物（例えば、包装された粉末、バイアル、アンプル、あらかじめ充填された注射器、または液体を含む小袋）であり得る。この単位投薬形態は、例えば、カプセル剤もしくは錠剤自体であり得るか、または適切な数の任意のこのような組成物の包装形態であり得る。このような単位投薬形態は、約1mg/kg～約250mg/kgを含み得、そして単回投与量で与えられてもよく、もしくは2つ以上に分割した投与量で与えられてもよい。このような投与量は、本明細書中の活性化化合物を受容者の血流に導くのに有用な任意の方法（経口、移植をとおして、非経口（静脈内、腹腔内もしくは皮下での注入が挙げられる）、直腸内、腔内、および経皮が挙げられる）で投与され得る。このような投与は、ローション剤、クリーム剤、泡沫、パッチ、懸濁剤、液剤および坐剤（直腸、腔）中での本化合物もしくは薬学的に受容可能なその塩を使用して行われ得る。

30

【0044】

特定の疾患状態もしくは障害の処置もしくは阻害のために有効な投薬が投与される場合、この有効な投薬量は、利用される特定の化合物、投与の方法、処置される状態の状態およびその重症度、ならびに処置される個体に関連する種々の身体的要因に依存して変わり得ることが理解される。治療上の適用において、本発明の化合物は、既に疾患で苦しんでいる患者に、この疾患の症状およびその合併症を治癒もしくは少なくとも部分的に改善するに十分な量で提供される。これを成し遂げるのに十分な量は、「治療上有効な量」と定義される。特定の症例の処置において使用される投薬量は、担当医師によって主観的に決定されなければならない。関連する不確定要素としては、特定の状態、ならびに患者の大きさ、年齢および反応パターンが挙げられる。

40

【0045】

いくつかの場合において、エアロゾルの形態で気道に化合物を直接投与することが所望され得る。鼻腔内もしくは気管支内の吸入による投与では、本発明の化合物は水性もしくは部分的に水性の溶液に処方され得る。

【0046】

50

本発明の化合物は、非経口もしくは腹腔内で投与され得る。遊離塩基もしくは薬学的に受容可能な塩としてのこれらの活性化化合物の溶液もしくは懸濁液は、界面活性剤（例えば、ヒドロキシル-プロピルセルロース）と適切に混合された水中に調製され得る。分散液もまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびオイル中のそれらの混合物中に調製され得る。貯蔵および使用の通常の条件下で、微生物の増殖を阻害するためにこれらの調製物は保存剤を含む。

【0047】

注入可能な使用に適切な薬学的形態としては、滅菌された水溶液もしくは分散液、および滅菌された注入可能な溶液もしくは分散液の即時調製のための滅菌された粉末が挙げられる。全ての場合において、この形態は滅菌でなければならず、そして容易に注射器使用可能である程度に流動性でなければならない。これは、製造および貯蔵の条件下では安定でなければならず、そして微生物（例えば、細菌および真菌）の汚染作用に備えて保存されなければならない。このキャリアは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール）、これらの適切な混合物および植物油を含む、溶媒もしくは分散媒であり得る。

10

【0048】

本発明の化合物は、経皮パッチを使用して経皮的に投与され得る。本開示の目的で、経皮投与（transdermal administration）は、身体の表面および身体通路の内部の内層（上皮組織および粘膜組織が挙げられる）を越える全ての投与を包含すると理解される。このような投与は、ローション剤、クリーム剤、泡沫、パッチ、懸濁剤、液剤および坐剤（直腸および膣）中で本化合物もしくは薬学的に受容可能なその塩を使用して行われ得る。

20

【0049】

皮下投与は、活性化化合物、およびこの活性化化合物に対して不活性で、皮膚に無毒で、かつ皮膚をとおして血流中へと全身的吸収のためにこの因子が送達されるのを可能にするキャリアを含む経皮パッチを使用して成し遂げられ得る。このキャリアは、任意の形態（例えば、クリーム剤および軟膏、パスタ、ゲルおよび閉塞デバイス）を取り得る。クリーム剤および軟膏は水中油型もしくは油中水型のいずれかの、粘性の液体もしくは半固体のエマルジョンであり得る。活性成分を含む石油もしくは親水性の石油中に分散された吸収性の粉末を含むパスタもまた適切であり得る。活性成分を血流中に放出するために、種々の閉塞デバイス（例えば、活性成分をキャリアと一緒にもしくはキャリア抜きで含むレザバーを覆った半透性膜、または活性成分を含む基質）が使用され得る。他の閉塞デバイスは、文献内で公知である。

30

【0050】

本発明の化合物は、従来坐剤の形態で直腸もしくは膣をとおして投与され得る。坐剤処方物は、従来物質（坐剤の融点を変更するためのろうの添加ありもしくはなしのカカオ脂およびグリセリンが挙げられる）から作製され得る。水溶性坐剤基剤（例えば、種々の分子量のポリエチレングリコール）もまた使用され得る。

【0051】

特定の実施形態において、本化合物はプロドラッグに関する。種々の形態のプロドラッグは当該分野において公知であり、例えば、Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krosgaard-Larsen (ed.), 「Design and Application of Prodrugs」, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-191 (1991), Bundgaard, Journal of Drug Deliver reviews, 8: 1-38 (1992), Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77: 285以降 (1988); ならびに Higuchi および Stella (eds.) Prodrugs

40

50

as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975) 中で論じられている。

【0052】

これらの化合物の投薬量、レジメンおよび投与の方法は、処置される疾病および個体にしたがって変わり、そして関係する医療従事者の判断を受けることを要することは理解される。本明細書中の1つ以上の化合物の投与は、低い投与量から始めて、そして所望する効果が得られるまで増加させることが好ましい。

【0053】

本発明のより明確な理解のため、および本発明をより明確に説明するために、その特定の実施例が本明細書の以下に述べられる。以下の実施例は単なる説明的なものであって、決して本発明の範囲および根底となる原理を限定するものとして理解されるべきでない。本明細書中に述べているものに加えて、前述の解説から、本発明の種々の変更が当業者には明確となる。このような変更はまた、添付する特許請求の範囲の範囲内に入ることも意図される。

10

【0054】

そうでないと述べられていない限り、全ての部は重量による部である。以下の略語が使用される：EtOHはエタノールであり、MeOHはメタノールであり、EtOAcは酢酸エチルであり、IPAはイソプロパノールであり、Et₃Nはトリエチルアミンであり、DMSOはジメチルスルホキシドであり、HPLCは高性能液体クロマトグラフィーであり、NMRはプロトン核磁気共鳴であり、そしてMSは質量分析であり、(+)はポジティブモードを意味し、これは一般的にM+1(もしくはM+H)吸収を与え、ここで、Mは分子量を示す。

20

【実施例】

【0055】

(実施例1)

(8-(4-tert-ブチルフェニル)-8-フェニル-2,3,4,8-テトラヒドロイミダゾール[1,5-a]ピリミジン-6-アミンの調製)

(工程a エチル-マンデルイミデート塩酸塩(ethyl-mandelimidate hydrochloride))

窒素雰囲気下で、エーテル中のベンズアルデヒドシアノヒドリン(100g、0.75mol)およびエタノールの冷たい(0℃)溶液に、新たに調製したエーテル-HCl溶液(0.5mol、150mL)を一滴ずつ30分にわたって加えた。この反応混合物を0℃で6時間攪拌し、その後40℃で18時間保った。生じた懸濁液をヘキサンで希釈し、ろ過した。このフィルターケーキを乾燥して、エチル-マンデルイミデート塩酸塩を明るい黄色の固体(110g、82%収率、mp116℃)として得た。MS m/e (M+H)⁺ 180.1; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 1.22(t, 3H), 3.64(bs, 2H), 4.41(m, 2H), 5.51(s, 1H), 7.41(m, 5H)。

30

【0056】

(工程b 2-(4,5,6,テトラヒドロピリミジル)フェニルメタノール)

窒素雰囲気下で、エタノール中のエチル-マンデルイミデート塩酸塩(52g、0.241mol)の冷たい(0℃)懸濁液に、ジアミノプロパン(18.1g、0.241mol)を一滴ずつ10分にわたって加えた。この懸濁液を還流温度で18時間熱して、室温まで冷まし、そして真空中で濃縮した。エタノールおよびイソプロパノールからの生じた残渣の結晶化により、2-(4,5,6,テトラヒドロピリミジル)フェニルメタノール塩酸塩を得た。この塩酸塩の塩を水に溶解し、ろ過した。このろ液を、冷却しながらNaOH(2.5N、30mL)で塩基性化し、ろ過した。このフィルターケーキを風乾し、2-(4,5,6,テトラヒドロピリミジル)フェニルメタノールを白色固体(36.5g、80%収率、mp180℃)として得た。MS m/e (M+H)⁺ 191; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 1.57(m, 2H), 3.16(m, 4

40

50

H), 4.78 (s, 1H), 6.20 (bs, 2H), 7.30, (m, 3H), 7.38 (m, 2H)。

【0057】

(工程c 2-(4,5,6,テトラヒドロピリミジル)フェニルケトン)

塩化メチレン中の2-(4,5,6,テトラヒドロピリミジル)フェニルメタノール(28.2g、0.148mol)の攪拌した懸濁液に、酸化マンガ(50mol)を一度に加えた。この混合物を室温で48時間攪拌し、ソルカフロック(solkafloc)を通してろ過した。このフィルターケーキをクロロホルムで洗浄した。ろ液を合わせて、濃縮した。生じた残渣をクロロホルム、エーテルおよびヘキサンから結晶化して、2-(4,5,6-テトラヒドロピリミジル)フェニルケトンを明るい黄色の固体(26.1g、85%収率、mp80)として得た。MS m/e (M+H)⁺ 189; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.68 (m, 2H), 3.31 (m, 4H), 7.09 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.60, (m, 1H), 8.04 (m, 2H)。

10

【0058】

(工程d (4-tert-ブチルフェニル)(フェニル)-1,4,5,6, -テトラヒドロピリミジン-2-イルメタノール)

窒素雰囲気下で、新たに調製した4-tert-ブチルフェニルマグネシウム臭化物、[Mg(0.96g、39.31mmol)および1-ブromo-tert-ブチルベンゼン(8.49g、39.83mmol)]をTHF(40mL)中で4時間還流させて作製]に、CuI(50mg)を室温に加え、続いてTHF(20mL)中の2-(4,5,6,テトラヒドロピリミジル)フェニルケトン(実施例1、工程c、3g、15.9mmol)の溶液を加えた。この反応混合物を還流温度で20時間熱し、室温まで冷まし、そして真空中で濃縮した。生じた残渣を水性NH₄Cl中に分散させ、HCl(6N、16mL)で酸性化し、エーテルで抽出した。冷却しながら、この水相をNH₄OH(30%、50mL)で塩基性化し、クロロホルムで抽出した。このクロロホルム抽出物を合わせ、MgSO₄で乾燥し、そして真空中で濃縮した。この残渣のイソプロパノールからの結晶化によって、(4-tert-ブチルフェニル)(フェニル)-1,4,5,6, -テトラヒドロピリミジン-2-イルメタノールを白色固体(1.55g、30%収率、mp151)として得た。MS m/e (M+H)⁺ 323.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.27 (s, 9H), 1.64 (m, 2H) 3.24 (m, 4H), 6.4 (bs, 2H), 7.23 - 7.34 (m, 9H)。

20

30

【0059】

(工程e 2-[(4-tert-ブチルフェニル)(クロロ)フェニルメチル]-1,4,5,6, -テトラヒドロピリミジン)

窒素雰囲気下で、CHCl₃中の(4-tert-ブチルフェニル)(フェニル)-1,4,5,6, -テトラヒドロピリミジン-2-イルメタノール(2.7g、8.37mmol)の冷たい(0)溶液に、SOCl₂(1.9mL)を10分にわたって加えた。この反応混合物を還流温度で4時間熱し、そして真空中で濃縮した。生じた残渣をベンゼン中に溶解し、再度、乾燥するまで濃縮した。最終残渣をクロロホルムおよびエーテルから結晶化し、2-[(4-tert-ブチルフェニル)(クロロ)フェニルメチル]-1,4,5,6, -テトラヒドロピリミジンをオフホワイト色の固体(2.4g、84%収率、mp79)として得た。MS m/e (M+H)⁺ 341; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.26 (s, 9H), 1.90 (m, 2H) 3.43 (m, 4H), 7.26 (d, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.48 (m, 5H), 9.42 (bs, 1H)。

40

【0060】

(工程f (4-tert-ブチルフェニル)(フェニル)-1,4,5,6, -テトラヒドロピリミジン-2-イルメチルアミン)

EtOH中の2-[(4-tert-ブチルフェニル)(クロロ)フェニルメチル]-

50

1, 4, 5, 6, -テトラヒドロピリミジン (1 g、2.65 mmol) の溶液および新たに調製した EtOH-NH₃ 飽和溶液 (10 mL) を封をした容器内で 60 で 24 時間熱した。真空中で揮発性物質を取り除き、そしてこの残渣を NaOH (2.5 N) 中に溶解し、クロロホルムで抽出した。合わせたクロロホルム抽出物を K₂CO₃ で乾燥し、真空中で濃縮して、(4-tert-ブチルフェニル)(フェニル)-1, 4, 5, 6, -テトラヒドロピリミジン-2-イルメチルアミンを茶色の濃厚な油状物 (0.76 g、89%) として得た。MS m/e (M+H)⁺ 322.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.23 (s, 9H), 1.60 (m, 2H) 3.20 (m, 4H), 3.35 (bs, 3H), 7.18-7.38 (m, 9H)。

【0061】

(工程 g 8 - (4-tert-ブチルフェニル)-8-フェニル-2, 3, 4, 8-テトラヒドロイミダゾール [1, 5-a] ピリミジン-6-アミン)

窒素雰囲気下で、CHCl₃ 中の (4-tert-ブチルフェニル)(フェニル)-1, 4, 5, 6, -テトラヒドロピリミジン-2-イルメチルアミン (0.76 g、2.36 mmol) および臭化シアン (1.1 g、9.45 mmol) の溶液を、還流温度で 40 時間熱し、室温まで冷まし、そして真空中で濃縮した。この生じた残渣を水性 NH₄Cl 中に分散させ、NaOH (2.5 N) で塩基性化し、そしてクロロホルムで抽出した。この有機抽出物を合わせ、K₂CO₃ で乾燥し、そして真空中で濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH/Et₃N、2/2/5.9/0.1) によるこの残渣の精製によって、表題の化合物を白色固体 (0.075 g、9.1% 収率; mp 139) として得た。MS m/e (M-H)⁻ 345; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.22 (s, 9H), 1.66 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 6.15 (bs, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.22 (m, 4H), 7.40 (d, 2H), 7.52 (d, 2H)。

【0062】

(実施例 2)

(8-(3-ベンジルフェニル)-8-フェニル-2, 3, 4, 8-テトラヒドロイミダゾール [1, 5-a] ピリミジン-6-アミンの調製)

(工程 a 1 - ベンジル-3-プロモベンゼン)

窒素雰囲気下で、トリフルオロ酢酸の冷たい (10) 溶液 (240 mL) に、CH₂Cl₂ (120 mL) 中の 3-プロモベンゾフェノン (11 g、42.1 mmol) の溶液を 10 分にわたって加え、続いて NaBH₄-ペレット (19 g) を 1 時間にわたってゆっくり加えた。この反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、氷内に注ぎ、NaOH (50%) で pH 8 まで塩基性化し、そしてエーテルで抽出した。この有機抽出物を合わせ、MgSO₄ で乾燥し、木炭で処理し、そしてろ過した。このろ液を真空中で濃縮して、1-ベンジル-3-プロモベンゼンを油状物 (9.65 g、92% 収率) として得た。MS m/e (M+H)⁺ 248; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.89 (s, 2H), 7.19-7.39 (m, 9H)。

【0063】

(工程 b (3-ベンジルフェニル)フェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルメタノール)

実施例 1 の工程 d に述べている手順と本質的に同じ手順を使用し、(3-ベンジルフェニル)(プロモ)マグネシウムおよび 2-(4, 5, 6, テトラヒドロピリミジン)フェニルケトンを使用して、残渣を得た。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH/Et₃N 1.9/8/0.1) によるこの残渣の精製、およびイソプロパノールからの結晶化によって、(3-ベンジルフェニル)(フェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルメタノールを白色固体 (1.2 g、19% 収率; m.p. 86) として得た; MS m/e (M+H)⁺ 357.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.60 (m, 2H), 3.30 (m, 4H),

10

20

30

40

50

3.90 (s, 2H), 6.71 (bs, 2H), 7.19 - 7.29 (m, 14H)。

【0064】

(工程 c 2 - [(3-ベンジルフェニル)(クロロ)フェニルメチル] - 1, 4, 5, 6, -テトラヒドロピリミジン)

実施例1の工程 e に述べている手順と本質的に同じ手順を使用し、(3-ベンジルフェニル)(フェニル)1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルメタノールを使用して、2-[(3-ベンジルフェニル)(クロロ)フェニルメチル] - 1, 4, 5, 6, -テトラヒドロピリミジンを明るい茶色の固体(1.3g、91%収率、m.p. 70)として得た。MS m/e (M+H)⁺ 375.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆) 1.90 (m, 2H), 3.43 (m, 4H), 3.99 (s, 2H), 7.21 - 7.48 (m, 14H), 9.44 (s, 2H)。

10

【0065】

(工程 d (3-ベンジルフェニル)(フェニル) - 1, 4, 5, 6, -テトラヒドロピリミジン-2-イルメチルアミン)

実施例1の工程 f に述べている手順と本質的に同じ手順を使用し、2-[(3-ベンジルフェニル)(クロロ)フェニルメチル] - 1, 4, 5, 6, -テトラヒドロピリミジンを使用して、(3-ベンジルフェニル)(フェニル) - 1, 4, 5, 6, -テトラヒドロピリミジン-2-イルメチルアミンを茶色の濃厚な油状物(0.85g、89%収率)として得た; MS m/e (M+H)⁺ 356.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆) 1.55 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 6.15 (bs, 3H), 7.18 - 7.26 (m, 14H)。

20

【0066】

(工程 e 8 - (3-ベンジルフェニル) - 8-フェニル - 2, 3, 4, 8-テトラヒドロイミダゾール [1, 5-a]ピリミジン - 6-アミン)

実施例1の工程 g に述べている手順と本質的に同じ手順を使用し、[(3-ベンジルフェニル)(フェニル) - 1, 4, 5, 6, -テトラヒドロピリミジン-2-イルメチルアミン]を使用し、そしてシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH/Et₃N、2/2/5.9/0.1)によって精製して、表題の化合物を白色固体(0.07g、8%収率、mp 80)として得た; MS m/e (M-H)⁻ 379; ¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆) 1.65 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 6.50 (bs, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.15 (m, 5H), 7.22 (m, 4H), 7.31 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.44 (m, 2H)。

30

【0067】

(実施例3)

(8 - [3 - (4-フルオロフェノキシ)フェニル] - 8-フェニル - 2, 3, 4, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a]ピリミジン - 6-アミンの調製)

(工程 a [3 - (4-メトキシベンジル)フェニル] (フェニル)1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルメタノール)

実施例1の工程 d に述べている手順と本質的に同じ手順を使用し、プロモ [3 - (4-フルオロフェノキシ)フェニル] マグネシウムを使用し、そしてシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH/Et₃N 1.9/8/0.1)により精製し、その後イソプロパノールからの結晶化によって、[3 - (4-メトキシベンジル)フェニル] (フェニル)1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルメタノールを白色固体(3.56g、71%収率、m.p. 64)として得た; MS m/e (M-H)⁻ 375.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆) 1.61 (m, 2H), 3.23 (bs, 4H), 6.89 (dd, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.04 (m, 3H), 7.19 (d, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.32 (m, 6H)。

40

【0068】

50

(工程 b 2 - {クロロ [3 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル] フェニルメチル } - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン)

実施例 1 の工程 e に述べている手順と本質的に同じ手順を使用し、 [3 - (4 - メトキシベンジル) フェニル] (フェニル) 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルメタノールを使用して、 2 - {クロロ [3 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル] フェニルメチル } - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジンを明るい茶色の固体 (1 . 4 g、79 % 収率、m . p . 109) として得た ; MS m / e (M + H) + 395 . 1 ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO d₆) 1 . 90 (m , 2 H) , 3 . 44 (bs , 4 H) , 6 . 90 (t , 1 H) , 7 . 09 (m , 4 H) , 7 . 24 (m , 2 H) , 7 . 43 (m , 2 H) , 7 . 49 (m , 3 H) , 9 . 50 (s , 2 H) 。

10

【 0069 】

(工程 c [3 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル] (フェニル) 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルメチルアミン)

実施例 1 の工程 f に述べている手順と本質的に同じ手順を使用し、 2 - {クロロ [3 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル] フェニルメチル } - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジンを使用して、 [3 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル] (フェニル) 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルメチルアミンをオフホワイト色の固体 (0 . 635 g、53 % 収率、mp 78) として得た。MS m / e (M + H) + 376 ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO d₆) 1 . 53 (m , 2 H) , 2 . 62 (bs , 2 H) , 3 . 17 (bs , 4 H) , 6 . 0 (bs , 1 H) , 6 . 82 (m , 1 H) , 7 . 01 (m , 4 H) , 7 . 19 (m , 3 H) , 7 . 21 (m , 3 H) , 7 . 29 (m , 2 H) 。

20

【 0070 】

(工程 d 8 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル] - 8 - フェニル - 2 , 3 , 4 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - アミン)

実施例 1 の工程 g に述べている手順と本質的に同じ手順を使用し、 [3 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル] (フェニル) 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルメチルアミンを使用して、そしてシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ (C H₂Cl₂ / EtOAc / MeOH / Et₃N、2 / 2 / 5 . 9 / 0 . 1) によって精製して、表題の化合物を白色固体 (0 . 09 g、13 % 収率、mp 165) として得た ; MS m / e (M + H) + 401 ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO d₆) 1 . 74 (m , 2 H) , 3 . 40 (m , 2 H) , 3 . 63 (m , 2 H) , 6 . 85 (dd , 1 H) , 7 . 02 (m , 2 H) , 7 . 14 (m , 1 H) , 7 . 18 - 7 . 32 (m , 7 H) , 7 . 40 (d , 2 H) , NH₂ は大変広い共鳴である。

30

【 0071 】

(実施例 4)

(8 - [3 - (4 - メトキシベンジル) フェニル] - 8 - フェニル - 2 , 3 , 4 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - アミンの調製)

(工程 a 1 - プロモ - 3 - (4 - メトキシベンジル) ベンゼン)

実施例 2 の工程 a に述べている手順と本質的に同じ手順を使用し、 (3 - プロモフェニル) (4 ' - メトキシフェニル) メタノンを使用し、そして、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン / EtOAc 95 / 5) によって精製して、1 - プロモ - 3 - (4 - メトキシベンジル) ベンゼンを無色の油状物 (15 . 2 g、80 % 収率) として得た。MS m / e (M) + 276 ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO d₆) 3 . 66 (s , 3 H) , 3 . 82 (s , 2 H) , 6 . 82 (m , 2 H) , 7 . 17 (d , 2 H) , 7 . 19 (d , 2 H) , 7 . 35 (m , 2 H) 。

40

【 0072 】

(工程 b [3 - (4 - メトキシベンジル) フェニル] (フェニル) 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルメタノール)

実施例 1 の工程 b に述べている手順と本質的に同じ手順を使用し、 1 - プロモ [3 - (

50

4 - メトキシベンジル)フェニル]マグネシウムを使用し、そしてシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (CHCl₃ / MeOH / Et₃N 1.9 / 8 / 0.1) により精製し、その後イソプロパノールからの結晶化によって、[3 - (4 - メトキシベンジル)フェニル] (フェニル) 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルメタノールを白色固体 (2.2 g、50% 収率、m.p. 92) として得た。MS m/e (M+H)⁺ 387.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.59 (m, 2H), 3.22 (bs, 4H), 6.20 (bs, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.1 (m, 4H), 7.23 (m, 4H), 7.29 (m, 4H)。

【0073】

(工程 c 2 - {クロロ[3 - (4 - メトキシベンジル)フェニル]フェニルメチル} - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン)

実施例 1 の工程 e に述べている手順と本質的に同じ手順を使用し、[3 - (4 - メトキシベンジル)フェニル] (フェニル) 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルメタノールを使用して、2 - {クロロ[3 - (4 - メトキシベンジル)フェニル]フェニルメチル} - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジンを明るい茶色の固体 (1.65 g、81% 収率、m.p. 125) として得た。MS m/e (M+H)⁺ 405.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.90 (m, 2H), 3.44 (bs, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 6.85 (dd, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.41 (t, 1H), 7.49 (m, 3H), 9.44 (s, 1H)。

【0074】

(工程 d [3 - (4 - メトキシベンジル)フェニル] (フェニル) 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルメチルアミン)

実施例 1 の工程 f に述べている手順と本質的に同じ手順を使用し、2 - {クロロ[3 - (4 - メトキシベンジル)フェニル]フェニルメチル} - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジンを使用して、[3 - (4 - メトキシベンジル)フェニル] (フェニル) 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルメチルアミンを茶色の濃厚な油状物 (1.55 g、98% 収率) として得た。MS m/e (M+H)⁺ 386.7; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.52 (m, 2H), 3.12 (m, 4H), 3.27 (bs, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 6.79 (d, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.22 (m, 8H)。

【0075】

(工程 e 8 - [3 - (4 - メトキシベンジル)フェニル] - 8 - フェニル - 2, 3, 4, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピリミジン - 6 - アミン)

実施例 1 の工程 g に述べている手順と本質的に同じ手順を使用し、[3 - (4 - メトキシベンジル)フェニル] (フェニル) 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルメチルアミンを使用し、そして、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / EtOAc / MeOH / Et₃N、2 / 2 / 5.9 / 0.1) によって精製して、表題の生成物を白色固体 (0.13 g、8% 収率、mp 132) として得た; MS m/e (M+H)⁺ 411; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.66 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 6.30 (bs, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.16 (q, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.30 (md, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.44 (d, 2H)。

【0076】

(実施例 5)

(8 - [3 - (4 - フルオロベンジル)フェニル] - 8 - フェニル - 2, 3, 4, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピリミジン - 6 - アミンの調製)

(工程 a 1 - プロモ - 3 - (4 - フルオロベンジル)ベンゼン)

実施例 2 の工程 a に述べている手順と本質的に同じ手順を使用し、(3 - プロモフェニ

10

20

30

40

50

ル) (4-フルオロフェニル)メタノンを使用し、そしてシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc 95/5) によって精製して、1-ブromo-3-(4-フルオロベンジル)ベンゼンを無色の油状物 (15.2 g、80%収率) として得た。MS $m/e (M)^+ 266$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.92 (s, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.23 (m, 4H), 7.36 (m, 1H), 7.43 (bs, 1H)。

【0077】

(工程 b [3-(4-フルオロベンジル)フェニル] (フェニル) 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルメタノール)

実施例 1 の工程 d に述べている手順と本質的に同じ手順を使用し、1-ブromo [3-(4-フルオロベンジル)フェニル] マグネシウムを使用し、そしてシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/EtOAc/IPA/Et₃N 3.9/2/4/0.1) によって精製し、その後イソプロパノールからの結晶化によって、[3-(4-フルオロベンジル)フェニル] (フェニル) 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルメタノールを白色固体 (2.2 g、77%収率、mp 60) として得た。MS $m/e (M+H)^+ 375.2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.62 (m, 2H), 3.23 (bs, 4H), 3.90 (s, 2H), 6.80 (bs, 2H), 7.09 (m, 4H), 7.20 (m, 4H), 7.29 (m, 5H)。

【0078】

(工程 c 2-{クロロ [3-(4-フルオロベンジル)フェニル] フェニルメチル} - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン)

実施例 1 の工程 e に述べている手順と本質的に同じ手順を使用し、[3-(4-フルオロベンジル)フェニル] (フェニル) 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルメタノールを使用して、2-{クロロ [3-(4-フルオロベンジル)フェニル] フェニルメチル} - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジンを明るい黄色の固体 (2.2 g、98%収率、mp 74) として得た。MS $m/e (M+H)^+ 393.1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.89 (m, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.19 (m, 4H), 7.21 (m, 3H), 7.38 (t, 1H), 7.45 (m, 3H), 9.40 (s, 1H)。

【0079】

(工程 d [[3-(4-フルオロベンジル)フェニル] (フェニル) 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルメチル] アミン)

実施例 1 の工程 f に述べている手順と本質的に同じ手順を使用し、2-{クロロ [3-(4-フルオロベンジル)フェニル] フェニルメチル} - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジンを使用して、残渣を得た。この残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/EtOAc/IPA/Et₃N 1.9/2/6/0.1) によって精製して、[[3-(4-フルオロベンジル)フェニル] (フェニル) 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルメチル] アミンを濃厚な黄色の油状物 (1.35 g、64%収率) として得た。MS $m/e (M+H)^+ 374.2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.53 (m, 2H), 2.65 (bs, 2H), 3.17 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 6.0 (bs, 1H), 7.0-7.25 (m, 13H)。

【0080】

(工程 e 8-[3-(4-フルオロベンジル)フェニル] - 8-フェニル - 2, 3, 4, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピリミジン - 6-アミン)

実施例 1 の工程 g に述べている手順と本質的に同じ手順を使用し、[[3-(4-フルオロベンジル)フェニル] (フェニル) 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルメチル] アミンを使用して残渣を得た。この残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH/Et₃N、2/2/5.9/0.1) によって精製して、8-[3-(4-フルオロベンジル)フェニル] - 8-フェニル

10

20

30

40

50

- 2, 3, 4, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピリミジン - 6 - アミンを白色固体 (0.30 g、21% 収率、mp 152) として得た; MS m/e (M + H)⁺ 399; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.66 (m, 2 H), 3.35 (m, 2 H), 3.52 (m, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 6.50 (bs, 2 H), 6.99 (d, 1 H), 7.07 (m, 2 H), 7.17 (m, 4 H), 7.22 (m, 2 H), 7.23 (m, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.43 (d, 2 H)。

【 0081 】

(実施例 6)

(8 - フェニル - 8 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2, 3, 4, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピリミジン - 6 - アミンの調製)

(工程 a 3 - トリフルオロメチルフェニルマグネシウム臭化物)

3 - ブロモ - トリフルオロメチルベンゼン (15 g、65 mmol) および THF (50 mL) の溶液に、マグネシウム金属 (1.6 g、66 mmol) を加えた。この反応物を、還流で 18 時間熱した。その後、室温まで冷まし、即座に使用した。

【 0082 】

(工程 b フェニル - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピリミジン - 2 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - メタノール)

上記で調製した Grignard 溶液に、CuI (0.8 g、4.4 mmol) を室温に加え、続いて 2 - (4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン) フェニルケトン (5 g、26.5 mmol) を加えた。この反応物を還流で 18 時間熱し、そして真空中で濃縮した。生じた残渣を 1 N の HCl に入れ、エーテルで洗浄し、固体 NaHCO₃ で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。この有機抽出物を合わせ、MgSO₄ で乾燥し、乾燥するまで濃縮して、フェニル - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピリミジン - 2 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - メタノールをオフホワイト色の固体 (5 g、57% 収率) として得た。MS m/e 255 (M)⁺; ¹H NMR (DMSO - d₆, 300 MHz) 1.75 (m, 2 H), 3.3 (m, 4 H), 7.4 (m, 5 H), 7.65 (m, 4 H)。

【 0083 】

(工程 c 2 - [(3 - トリフルオロメチルフェニル) (クロロ) フェニルメチル] - 1, 4, 5, 6, - テトラヒドロピリミジン)

CHCl₃ 中のフェニル - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピリミジン - 2 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - メタノール (4.5 g、13 mmol) の溶液を、SOCl₂ (3 mL) で処理し、還流温度で 4 時間熱し、室温まで冷まし、そして真空中で濃縮して、2 - [(3 - トリフルオロメチルフェニル) (クロロ) フェニルメチル] - 1, 4, 5, 6, - テトラヒドロピリミジンを黄色の固体 (4.5 g、96% 収率) として得た。MS m/e 255 (M)⁺; ¹H NMR (DMSO - d₆, 300 MHz) 1.95 (m, 2 H), 3.5 (m, 5 H), 7.39 (m, 2 H), 7.5 (m, 3 H), 7.7 (m, 2 H), 7.85 (m, 1 H), 9.6 (b, 2 H)。

【 0084 】

(工程 d 2 - [(3 - トリフルオロメチルフェニル) (フェニル)] - 1, 4, 5, 6, - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルメチルアミン)

30 まで冷却した容器内に、2 - [(3 - トリフルオロメチルフェニル) (クロロ) フェニルメチル] - 1, 4, 5, 6, - テトラヒドロピリミジン (2 g、5.6 mmol) およびイソプロピルアルコール中に溶解したアンモニア 8 N (20 mL) を加えた。この容器に封をして、60 まで 16 時間熱して、そして室温まで冷ました。この反応混合物を取り出し、真空中で濃縮した。この残渣を 2.5 N の NaOH 中に分散させ、そして CH₂Cl₂ で抽出した。この抽出物を合わせ、MgSO₄ で乾燥し、真空中で濃縮して、2 - [(3 - トリフルオロメチルフェニル) (フェニル)] - 1, 4, 5, 6, - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルメチルアミンを茶色の油状物 (1.5 g) として得た。MS m/e 334 (M)⁺。

10

20

30

40

50

【0085】

(工程 e 8 - フェニル - 8 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 2 , 3 , 4 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - アミン)

CHCl₃ 中の 2 - [(3 - トリフルオロメチルフェニル) (フェニル)] - 1 , 4 , 5 , 6 , - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルメチルアミン (1 . 3 g , 3 . 9 mmol) の溶液を、BrCN (1 . 6 g , 15 . 6 mmol) で処理し、還流温度で 48 時間熱し、室温まで冷まし、そして NaOH 2 . 5 N 中に注いだ。層を分離させ、水相を CHCl₃ で抽出した。この抽出物をもとの有機相と一緒にして、MgSO₄ で乾燥し、乾燥するまで濃縮した。生じた残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (イソプロピルアルコール / エタノール / 塩化メチレン / トリエチルアミン (6 : 2 : 2 : 1 滴下)) で精製して、表題の生成物を明るい茶色の固体 (0 . 2 g , 20 % 収率) として回収した。MS m/e 357 (M)⁻; ¹H NMR (DMSO - d₆ , 300 MHz) 1 . 75 (m , 2 H) , 3 . 4 (m , 2 H) , 3 . 6 (m , 2 H) , 7 . 2 (m , 3 H) , 7 . 5 (m , 4 H) , 7 . 95 (m , 2 H) 。

10

【0086】

(実施例 7)

(8 - (3 - メトキシフェニル) - 8 - フェニル - 2 , 3 , 4 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - アミンの調製)

(工程 a フェニル - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピリミジン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - フェニル) - メタノール)

20

実施例 6 の工程 b に述べている手順と本質的に同じ手順を使用し、2 - (4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン) フェニルケトンおよび 3 - メトキシ - フェニルマグネシウム臭化物を使用して、フェニル - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピリミジン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - フェニル) - メタノールを明るい茶色の固体として得た。¹H NMR (DMSO - d₆ , 300 MHz) 1 . 8 (m , 2 H) , 3 . 4 (m , 4 H) , 3 . 75 (s , 3 H) , 6 . 95 (m , 3 H) , 7 . 3 (m , 3 H) , 7 . 4 (m , 3 H) 。

【0087】

(工程 b 2 - [(3 - メトキシ - フェニル) (クロロ)フェニルメチル] - 1 , 4 , 5 , 6 , - テトラヒドロピリミジン)

実施例 6 の工程 c に述べている手順と本質的に同じ手順を使用し、フェニル - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピリミジン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - フェニル) - メタノールを使用して、2 - [(3 - メトキシ - フェニル) (クロロ)フェニルメチル] - 1 , 4 , 5 , 6 , - テトラヒドロピリミジンを茶色の固体として得た。¹H NMR (DMSO - d₆ , 300 MHz) 1 . 95 (m , 2 H) , 3 . 4 (m , 4 H) , 3 . 75 (s , 3 H) , 6 . 8 (s , 1 H) , 6 . 9 (dd , 1 H) , 7 . 1 (dd , 1 H) , 7 . 4 (m , 4 H) , 7 . 5 (m , 4 H) , 9 . 4 (b , 2 H) 。

30

【0088】

(工程 c 2 - [(3 - メトキシフェニル) (フェニル)] - 1 , 4 , 5 , 6 , - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルメチルアミン)

実施例 6 の工程 d に述べている手順と本質的に同じ手順を使用し、2 - [(3 - メトキシフェニル) (クロロ)フェニルメチル] - 1 , 4 , 5 , 6 , - テトラヒドロピリミジンを使用して、2 - [(3 - メトキシフェニル) (フェニル)] - 1 , 4 , 5 , 6 , - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルメチルアミンを茶色の油状物として得た。MS m/e 296 (M)⁺ 。

40

【0089】

(工程 d 8 - (3 - メトキシフェニル) - 8 - フェニル - 2 , 3 , 4 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - アミン)

実施例 6 の工程 e に述べている手順と本質的に同じ手順を使用し、2 - [(3 - メトキシフェニル) (フェニル)] - 1 , 4 , 5 , 6 , - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルメチルアミンを使用して、表題の化合物を白色固体として得た。MS m/e 319 (M

50

) - ; ¹H NMR (DMSO - d₆, 300 MHz) 1.6 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.6 (s, 3H), 6.7 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.4 (d, 2H)。

【0090】

(実施例8)

(7 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) - 7 - (3 - プロポキシフェニル) - 2, 7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ [1, 5 - a] イミダゾール - 5 - アミンの調製)

(工程 a エチル 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) エタンイミデート塩酸塩 (Ethyl 2 - hydroxy - 2 - (4 - methoxy - 3 - methylphenyl) ethanimidoate hydrochloride

10

))
4 - メトキシ - 3 - メチルベンズアルデヒド (17.6 mL) とトリメチルシリルシアニド (18.7 mL) との混合物を、ヨウ化亜鉛 (0.600 g) で処理し、3 時間攪拌し、ジエチルエーテルで処理し、そしてセライトパッドをとおしてろ過した。ろ液をエバポレートした。生じた残渣を無水エタノールに溶解し、-20 まで冷却して、そして塩化水素ガス (40 g) で飽和させた。この溶液を室温までゆっくり温め、そして真空中で濃縮した。生じた残渣をジエチルエーテルで粉砕し、ろ過した。このフィルターケーキを真空下で乾燥して、エチル 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) エタンイミデート塩酸塩を黄色の固体 (28.55 g) として得、LCMS 分析で特徴を明らかにした。LCMS 条件: HP 1100 HPLC システム; Waters Xterra MS C18、2 mm (i.d.) x 50 mm (長さ)、3.5 μm カラム、50 に設定; 流量 1.0 mL / 分; 溶媒 A: 水中 0.02% NH₄OH; 溶媒 B: ACN 中 0.02% NH₄OH; 勾配: 時間 0: 10% B; 2.5 分 90% B; 3 分 90% B; サンプル濃度: 約 2.0 mM; 注入容積: 5 μL; 検知: 220 nm、254 nm DAD。

20

【0091】

(工程 b [4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) (3 - プロポキシフェニル) メチル] アミン)

米国特許第 3926994 号に開示されている手順と類似した手順を使用し、エチル 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) エタンイミデート塩酸塩を 1, 2 - エチルジアミンと一緒に使用し、そしてその後の 3 - プロピルオキシフェニルマグネシウム臭化物との反応物をクロロホルム (20 mL) 中に溶解して、反応混合物を得た。この反応混合物にジイソプロピルエチルアミン (2 mL) を加え、続いて塩化チオニル (1 mL) を加えた。1 時間後、この反応混合物をアセトニトリルで希釈し、-78 まで冷却した。この反応溶液をアンモニアガス (20 g) で飽和させた。フラスコに封をして、室温まで温めた。1 時間後、この溶液を再び -78 まで冷却し、アンモニアをゆっくりエバポレートした。アンモニアの除去に続いて、残りの溶媒をエバポレートして、残渣を酢酸エチル内に溶解し、シリカパッドをとおしてろ過した。このシリカパッドを酢酸エチルで溶出し、その後、酢酸エチル / メタノール / 水酸化アンモニウム (40 / 5 / 5) で溶出した。この溶出物を合わせ、真空中で濃縮して、[4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) (3 - プロポキシフェニル) メチル] アミンを黄色の非晶質固体 (0.6 g) として得、LCMS 分析で特徴を明らかにした。LCMS 条件: HP 1100 HPLC システム; Waters Xterra MS C18、2 mm (i.d.) x 50 mm (長さ)、3.5 μm カラム、50 に設定; 流量 1.0 mL / 分; 溶媒 A: 水中 0.02% NH₄OH; 溶媒 B: ACN 中 0.02% NH₄OH; 勾配: 時間 0: 10% B; 2.5 分 90% B; 3 分 90% B; サンプル濃度: 約 2.0 mM; 注入容積: 5 μL; 検知: 220 nm、254 nm DAD。

30

40

【0092】

(工程 c 7 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) - 7 - (3 - プロポキシフェニル)

50

ル) - 2, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [1, 5 - a] イミダゾール - 5 - アミン)

クロロホルム中の [4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) (3 - プロポキシフェニル) メチル] アミン (0.6 g) の溶液を臭化シアン (0.581 g) で処理し、60 で5日間熱して、シリカパッドをとおしてろ過する。このシリカパッドを酢酸エチルで溶出し、続いて酢酸エチル : メタノール : 水酸化アンモニウム (40 : 5 : 5) で溶出した。この溶出物を合わせ、真空中で濃縮して、濃厚な黄色の油状物を得、これを G i l s o n 分取用逆相 H P L C システム (Y M C P r o C 1 8、20 mm x 50 mm I D、5 u M カラム ; 2 mL 注入 ; 溶媒 A : 0.02 % N H ₄ O H / 水 ; 溶媒 B : 0.02 % N H ₄ O H / アセトニトリル ; 勾配 : 時間 0 : 95 % A ; 2分 : 95 % A ; 14分 : 10 % A、15分 : 10 % A、16分 : 95 % A ; 流量 22.5 mL / 分 ; 検知 : 254 nm D A D) により精製し、表題の化合物をオフホワイト色の非晶質固体 (0.131 g) として得、これを L C M S 分析で特徴を明らかにした。L C M S 条件 : H P 1100 H P L C システム ; W a t e r s X t e r r a M S C 1 8、2 mm (i . d .) x 50 mm (長さ)、3.5 u m カラム、50 に設定 ; 流量 1.0 mL / 分 ; 溶媒 A : 水中 0.02 % N H ₄ O H ; 溶媒 B : A C N 中 0.02 % N H ₄ O H ; 勾配 : 時間 0 : 10 % B ; 2.5分 90 % B ; 3分 90 % B ; サンプル濃度 : 約 2.0 m M ; 注入容積 : 5 u L ; 検知 : 220 nm、254 nm D A D ; 保持時間 : 2.34分、[M - H] 377, [M + H] 379。

【 0093 】

(実施例 9)

(8 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) - 8 - (3 - プロポキシフェニル) - 2, 3, 4, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピリミジン - 6 - アミンの調製)

実施例 8 に述べている手順と本質的に同じ手順を使用し、1, 2 - エチルジアミンの代わりに 1, 3 - プロピルジアミンを使用して、表題の化合物をオフホワイト色の非晶質固体として得、これを L C M S 分析で特徴を明らかにした。L C M S 条件 : H P 1100 H P L C システム ; W a t e r s X t e r r a M S C 1 8、2 mm (i . d .) x 50 mm (長さ)、3.5 u m カラム、50 に設定 ; 流量 1.0 mL / 分 ; 溶媒 A : 水中 0.02 % N H ₄ O H ; 溶媒 B : A C N 中 0.02 % N H ₄ O H ; 勾配 : 時間 0 : 10 % B ; 2.5分 90 % B ; 3分 90 % B ; サンプル濃度 : 約 2.0 m M ; 注入容積 : 5 u L ; 検知 : 220 nm、254 nm D A D ; 保持時間 : 2.43分、[M - H] 391, [M + H] 393。

【 0094 】

(実施例 10)

(8 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) - 3, 3 - ジメチル - 8 - (3 - プロポキシフェニル) - 2, 3, 4, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピリミジン - 6 - アミンの調製)

実施例 8 に述べている手順と本質的に同じ手順を使用し、1, 2 - エチルジアミンの代わりに 1, 3 - ジアミノ - 2, 2 - ジメチルプロパンを使用して、表題の化合物をオフホワイト色の非晶質固体として得、これを L C M S 分析で特徴を明らかにした。L C M S 条件 : H P 1100 H P L C システム ; W a t e r s X t e r r a M S C 1 8、2 mm (i . d .) x 50 mm (長さ)、3.5 u m カラム、50 に設定 ; 流量 1.0 mL / 分 ; 溶媒 A : 水中 0.02 % N H ₄ O H ; 溶媒 B : A C N 中 0.02 % N H ₄ O H ; 勾配 : 時間 0 : 10 % B ; 2.5分 90 % B ; 3分 90 % B ; サンプル濃度 : 約 2.0 m M ; 注入容積 : 5 u L ; 検知 : 220 nm、254 nm D A D ; 保持時間 : 2.74分、[M - H] 419, [M + H] 421。

【 0095 】

(実施例 11)

(8, 8 - ジフェニル - 2, 3, 4, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5 a] ピリミジン - 6 - アミンの調製)

実施例 8 に述べている手順と本質的に同じ手順を使用し、ベンズアルデヒド、1, 3 -

10

20

30

40

50

プロピルジアミンおよび臭化フェニルマグネシウムを使用して、表題の化合物を得た；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.62 (m, 2H), 3.4 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 6.2 (br s, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.3 (m, 4H), 7.55 (m, 4H)；MS m/e (M)⁺ 291。

【0096】

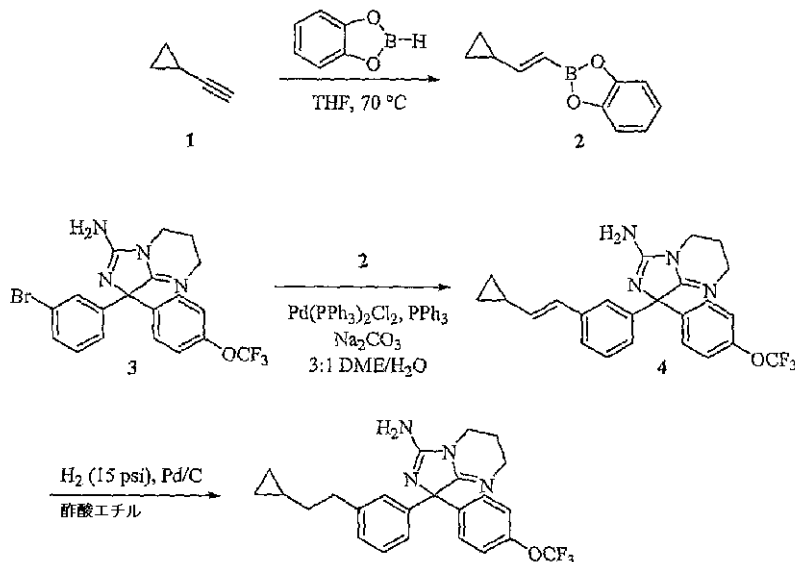
(実施例12)

(8-[3-(2-シクロプロピル-エチル)-フェニル]-8-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-2,3,4,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-6-イルアミンの調製)

【0097】

【化7】

10



20

(化合物2の調製)

テトラヒドロフラン(70 mL)中の3-シクロプロピル-1-プロピン(1.00 g、15.1 mmol)およびカテコールボラン(2.72 g、22.6 mmol)の混合物を還流で3時間熱し、室温まで冷まし、そして濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカ 1:1 ヘキサン/酢酸エチル)による精製から、1.05 gの2を無色のシロップ状物として得、これは、¹H NMRより、約50%純粋であると決定された：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.22 - 7.16 (m, 2H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.45 (dd, J = 17.8, 9.4 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 0.98 - 0.89 (m, 2H), 0.68 - 0.61 (m, 2H)。

30

【0098】

(化合物4の調製)

3:1のDME/水(8 mL)中の3(0.106 g、0.23 mmol)、2(0.130 g、純度約50%、0.35 mmol)、塩化ビス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム(II)(0.008 g、0.011 mmol)、トリフェニルホスフィン(0.006 g、0.023 mmol)および炭酸ナトリウム(0.073 g、0.69 mmol)の混合物を、80°Cで2時間熱した。この反応物を室温まで冷まし、濃縮し、残渣を酢酸エチル(50 mL)および水(20 mL)で希釈した。有機層を分離し、ブライン(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、そして濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカ、95:5:0.5 塩化メチレン/メタノール/濃縮水酸化アンモニウム)による精製から、4(0.073 g、72%)を白色固体として得た：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (br s, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 3H), 7.12 (d, J =

40

50

8.6 Hz, 2H), 6.42 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 15.7, 8.9 Hz, 1H), 3.68 - 3.53 (m, 4H), 2.00 - 1.85 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 1H), 0.82 - 0.77 (m, 2H), 0.50 - 0.44 (m, 2H); ESI MS m/z 441 [C₂₄H₂₃F₃N₄O + H]⁺.

【0099】

(8 - [3 - (2 - シクロプロピル - エチル) - フェニル] - 8 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 2, 3, 4, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1, 5 - a] ピリミジン - 6 - イルアミンの調製)

酢酸エチル中の4 (0.073 g、0.16 mmol) および炭素担持パラジウム (0.020 g、10重量%、湿性) の混合物を水素雰囲気下 (15 psi) で2.75時間振とうした。この反応混合物をセライトをとおしてろ過し、ろ液を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、95 : 5 : 0.5 塩化メチレン / メタノール / 濃縮水酸化アンモニウム) により精製し、続いてアセトニトリル / 水 (1 : 1、4 mL) からの凍結乾燥によって、0.038 g の白色固体を得た。この固体を半分取用クロマトグラフィー (方法3) によりさらに精製し、適切なフラクションを合わせ、10% の水性炭酸ナトリウムで中和した。減圧下で、アセトニトリルを除去し、残渣を塩化メチレン (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (25 mL) で洗浄し、炭酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、その後、アセトニトリル / 水 (1 : 1、4 mL) からの凍結乾燥によって、表題の生成物を白色固体 (0.024 g、33% 収率、mp 65 ~ 77) として得た; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23 - 7.10 (m, 6H), 3.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.45 (dd, J = 15.0, 7.0 Hz, 2H), 0.68 - 0.61 (m, 1H), 0.38 - 0.34 (m, 2H), -0.01 - -0.03 (m, 2H); ESI MS m/z 443 [C₂₄H₂₅F₃N₄O + H]⁺.

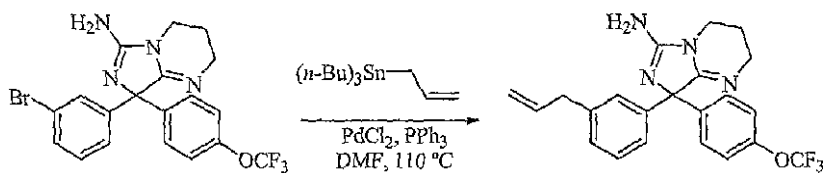
【0100】

(実施例13)

(8 - (3 - アリルフェニル) - 8 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 2, 3, 4, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1, 5 - a] ピリミジン - 6 - イルアミンの調製)

【0101】

【化8】



1

DMF (6.0 mL) 中の1 (0.700 g、1.54 mmol)、アリルトリブチルスズ (0.611 g、1.85 mmol)、塩化パラジウム (0.013 g、0.08 mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.081 g、0.31 mmol) の混合物を脱気し、その後、110 で17時間熱した。この混合物を室温まで冷まし、ジエチルエーテル (100 mL) で希釈し、水 (2 × 30 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、そして濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、97 : 2.5 : 0.5 塩化メチレン / メタノール / 濃縮水酸化アンモニウム) により精製し、2 (0.353 g、55%) を白色固体として得た。この物質の一部分 (0.065 g) を、半分取用LC (方法3) でさらに精製した。適切なフラクションを合わせ、飽和した水性炭酸ナトリウム (10 mL) で中和し、アセトニトリルのほとんど

を除去し、その後、この混合物を塩化メチレン(3 × 25 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、その後、2 : 1のアセトニトリル/水(3 mL)からの凍結乾燥によって、表題の生成物を白色固体(0.027 g、mp 89 ~ 111)として得た；¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) 7.42(d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.25 - 7.10(m, 6H), 5.96 - 5.88(m, 1H), 5.07 - 4.99(m, 2H), 3.68(t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.47(t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.34 - 3.29(m, 2H), 1.88 - 1.84(m, 2H)；ESI MS m/z 415 [C₂₂H₂₁F₃N₄O + H]⁺。

【0102】

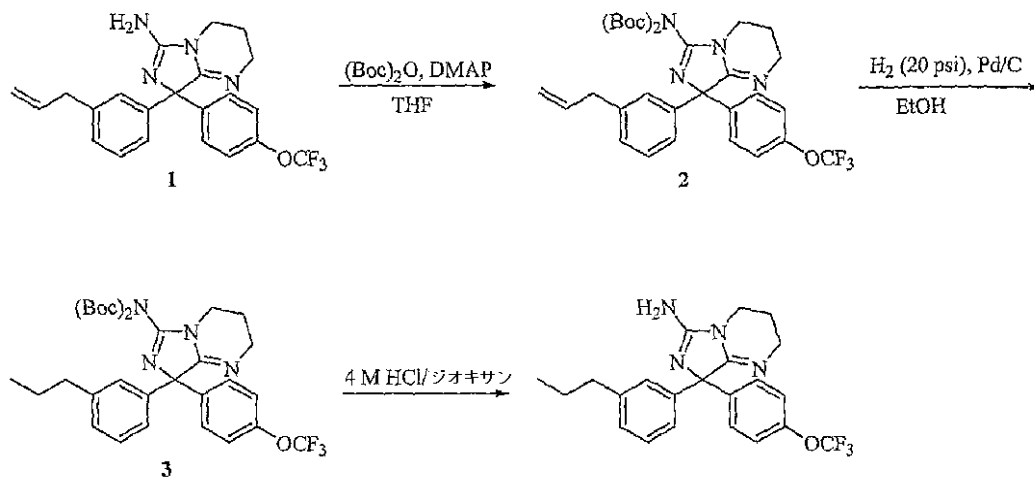
10

(実施例14)

(8-(3-プロピル-フェニル)-8-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-2,3,4,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-6-イルアミンの調製)

【0103】

【化9】



20

30

(化合物2の調製)

テトラヒドロフラン(10 mL)中の1(0.288 g、0.70 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(0.085 g、0.70 mmol)およびジ-tert-ブチルジカルボネート(0.379 g、1.74 mmol)の混合物を、室温で17時間攪拌した。この混合物を塩化メチレン(75 mL)で希釈し、1Nのクエン酸溶液(2 × 25 mL)およびブライン(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、2(0.38 g、89%)を黄色の油状物として得た；¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) 7.57(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.43 - 7.15(m, 6H), 5.96 - 5.88(m, 1H), 5.07 - 5.02(m, 2H), 3.76 - 3.67(m, 4H), 3.37(d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.89 - 1.83(m, 2H), 1.37(s, 18H)；ESI MS m/z 615 [C₃₂H₃₇F₃N₄O₅ + H]⁺。

40

【0104】

(化合物3の調製)

エタノール中の2(0.088 g、0.14 mmol)および炭素担持パラジウム(0.020 g、10重量%、湿性)の混合物を水素雰囲気下(20 psi)で1時間振とうした。その後、反応混合物をセライトをとおしてろ過し、ろ液を濃縮して、3(0.075 g、86%)を無色の油状物として得た；¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) 7.53 - 7.46(m, 2H), 7.31 - 7.05(m, 6H), 3.68 - 3

50

. 59 (m, 2H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 2.60 - 2.51 (m, 2H), 1.87 - 1.82 (m, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 1.35 (s, 18H), 0.97 - 0.84 (m, 3H); ESI MS m/z 617 [C₃₂H₃₉F₃N₄O₅ + H]⁺.

【0105】

(8 - (3 - プロピル - フェニル) - 8 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 2, 3, 4, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1, 5 - a] ピリミジン - 6 - イルアミンの調製)

4 M の HCl / ジオキサン (2 mL) 中の 3 (0.075 g, 0.12 mmol) の溶液を、室温で 17 時間攪拌した。この反応物を濃縮し、塩化メチレン (25 mL) と飽和した水性炭酸水素ナトリウム (25 mL) とに分配した。有機層を分離し、ブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、97 : 2.5 : 0.5 塩化メチレン / メタノール / 濃縮水酸化アンモニウム) により精製し、無色の油状物を 0.055 g (100% 収率) 得た。この油状物を 2 : 1 のアセトニトリル / 水 (3 mL) から凍結乾燥して、表題の生成物を白色固体 (0.035 g, mp 75 ~ 79) として得た; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 7.42 (dt, J = 8.9, 2.9 Hz, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 3H), 7.14 - 7.09 (m, 3H), 3.68 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.48 - 3.46 (m, 2H), 2.54 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.88 - 1.84 (m, 2H), 1.61 - 1.56 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ESI MS m/z 417 [C₂₂H₂₃F₃N₄O + H]⁺.

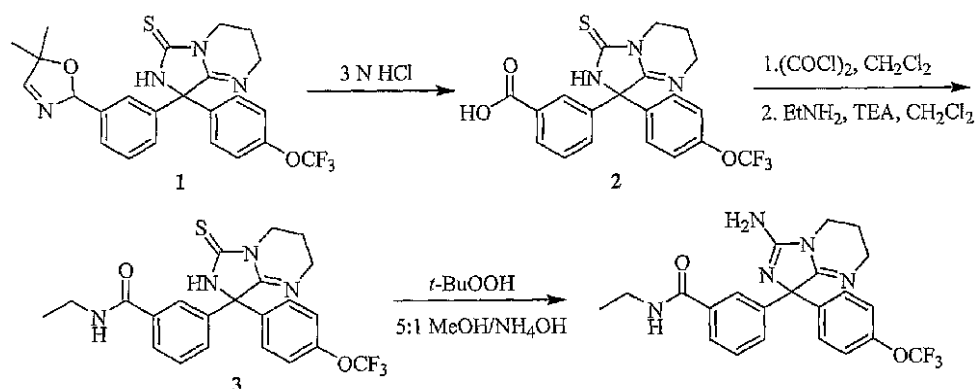
【0106】

(実施例 15)

(3 - [6 - アミノ - 8 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 2, 3, 4, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1, 5 - a] ピリミジン - 8 - イル] - N - エチル - ベンズアミドの調製)

【0107】

【化 10】



(化合物 2 の調製)

1 (0.95 g, 1.94 mmol) と 3 N の HCl (25 mL) との混合物を、還流で 30 分熱した。この後、この反応混合物を室温まで冷まし、乾燥するまで濃縮した。得られた残渣に、20% の水性 KOH (10 mL) およびメタノール (10 mL) を加え、この混合物を還流で 30 分熱した。その後、この混合物を室温まで冷まし、濃縮してほとんどのメタノールを除去し、濃縮 HCl で酸性化し、形成した固体をろ過により収集し、乾燥して、2 (0.83 g, 97%) を白色固体として得た: ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 8.11 - 8.03 (m, 2H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.47 - 7.44 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 2.06 (m, 2H); ESI MS m/z 43

6 [C₂₀ H₁₆ F₃ N₃ O₃ S + H]⁺。

【0108】

(化合物3の調製)

塩化オキサリル(0.12g、0.96mmol)を、塩化メチレン(3.0mL)中の2(0.20g、0.46mmol)の懸濁液に加えた。ジメチルホルムアミド(1滴)を加え、この混合物を室温で2時間攪拌し、その後、溶媒を除去した。この残渣を塩化メチレン(3.0mL)中に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミン(0.148g、1.15mmol)を加え、続いてエチルアミン(THF中に2.0Mの0.25mL溶液、0.50mmol)を加え、この反応物を2時間攪拌した。この混合物を水(30mL)および塩化メチレン(30mL)で希釈した。有機層を分離し、1NのHCl(15mL)、飽和した水性炭酸水素ナトリウム(15mL)およびブライン(15mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル)による精製から、3(0.085g、40%)を白色固体として得た：¹H NMR(500MHz, CD₃OD) 7.81-7.77(m, 2H), 7.53-7.42(m, 4H), 7.33-7.27(m, 2H), 3.95-3.84(m, 2H), 3.58-3.51(m, 2H), 3.38(q, J=7.2Hz, 2H), 1.97-1.89(m, 2H), 1.19(t, J=7.2Hz, 3H)。

10

【0109】

(3-[6-アミノ-8-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-2,3,4,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-イル]-N-エチル-ベンズアミドの調製)

20

メタノール(10mL)および濃縮水性水酸化アンモニウム(2mL)中の3(0.085g、0.18mmol)とt-ブチルヒドロペルオキシド(0.49gの水中70%溶液、5.50mmol)との混合物を室温で一晩攪拌した。その後、10%の水性チオ硫酸ナトリウム(2mL)を加え；この混合物を濃縮して、ほとんどのメタノールを除去し、その後、この水性混合物を塩化メチレン(2×30mL)で抽出した。この塩化メチレン抽出物を合わせ、ブライン(30mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカ、95:5:0.25 塩化メチレン/メタノール/濃縮水酸化アンモニウム)による精製から、白色固体を得、これを1:1のアセトニトリル/水(4mL)から凍結乾燥し、表題の生成物を白色固体(0.041g、52%収率、mp 129~136)として得た；¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 7.88(t, J=1.7Hz, 1H), 7.71(dt, J=6.3, 1.5Hz, 1H), 7.64(dt, J=6.6, 1.6Hz, 1H), 7.48(d, J=8.9Hz, 2H), 7.38(t, J=7.7Hz, 1H), 7.14(d, J=8.1Hz, 2H), 6.36(br s, 1H), 3.62(t, J=6.0Hz, 2H), 3.59(t, J=5.6Hz, 2H), 3.49-3.42(m, 2H), 1.89(五重線, J=5.8Hz, 2H), 1.22(t, J=7.2Hz, 3H)；ESI MS m/z 446 [C₂₂H₂₂F₃N₅O₂+H]⁺。

30

【0110】

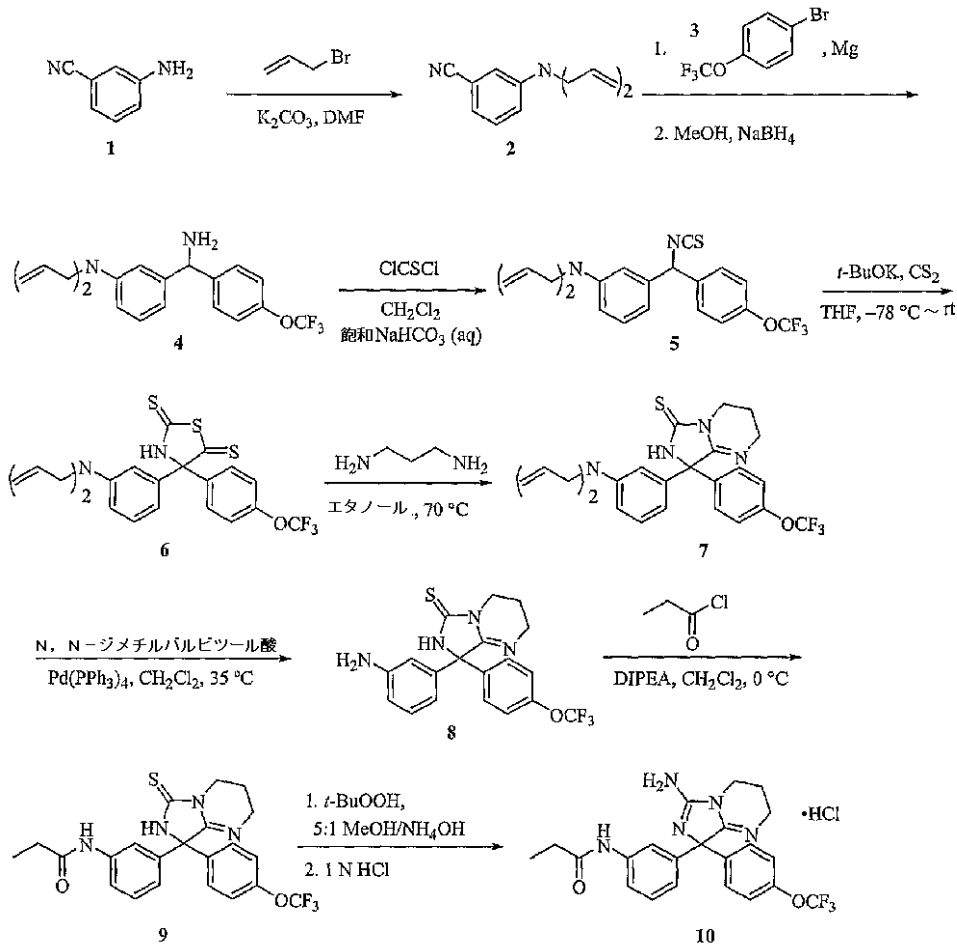
(実施例16)

40

(N-{3-[6-アミノ-8-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-2,3,4,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-イル]-フェニル}-プロピオンアミド塩酸塩の調製)

【0111】

【化 1 1】



10

20

(化合物 2 の調製)

ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の 1 (3.00 g、25.4 mmol)、臭化アリル (9.22 g、76.2 mmol) および炭酸カリウム (10.5 g、76.2 mmol) の混合物を還流で 18 時間熱した。その後、この反応を室温まで冷まし、水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 150 mL) で抽出した。この有機抽出物を合わせて、ブライン (3 × 100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、95 : 5 ヘキサン / 酢酸エチル) による精製から、2 (4.10 g、81%) を黄色の油状物として得た：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.23 (m, 1H), 6.92 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 2H), 5.88 - 5.76 (m, 2H), 5.23 - 5.10 (m, 4H), 3.93 (t, J = 2.3 Hz, 4H); ESI MS m/z 199 [C₁₃H₁₄N₂ + H]⁺。

30

【0 1 1 2】

(化合物 4 の調製)

THF (7 mL) 中のマグネシウム (0.271 g、11.3 mmol) およびヨウ素の小さい結晶の混合物を、50 °C まで熱し、THF (15 mL) 中の 3 (2.74 g、11.3 mmol) の溶液を 10 分にわたって 1 滴ずつ加えて処理した。50 °C でさらに 2 時間攪拌した後、この混合物を室温まで冷まし、THF (15 mL) 中の 2 (1.50 g、7.57 mmol) の溶液で処理した。その後、この混合物を 65 °C で 2 時間再び熱した。その後、この反応物を室温まで冷まし、その後、氷浴内に置き、無水メタノール (30 mL) を加えた。氷浴温度での 30 分の攪拌の後、水素化ホウ素ナトリウム (0.573 g、15.1 mmol) を少しずつ加え、氷浴をはずして、そしてこの混合物を室温で 2 時間攪拌した。その後、飽和した水性塩化アンモニウム (15 mL) を加え、減圧下でほとんどのメタノールおよび THF を除去した。生じた水性混合物を塩化メチレン (2 ×

40

50

100 mL)で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカ、1:1 酢酸エチル/ヘキサン)による精製から、4(1.16 g、42%)をオレンジ色のシロップ状物として得た：¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) 7.41(d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.16 - 7.10(m, 3H), 6.67(s, 1H), 6.64(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.57(dd, J = 5.7, 2.6 Hz, 1H), 5.87 - 5.75(m, 2H), 5.15(t, J = 1.7 Hz, 1H), 5.13(t, J = 1.6 Hz, 1H), 5.11(d, J = 2.5 Hz, 3H), 3.89(d, J = 4.8 Hz, 4H), 1.73(br s, 2H); ESI MS m/z 363 [C₂₀H₂₁F₃N₂O + H]⁺。

【0113】

(化合物5の調製)

塩化メチレン(15 mL)中の4(1.16 g、3.20 mmol)と飽和した水性炭酸水素ナトリウム(15 mL)との混合物を氷浴で冷却し、チオホスゲン(0.405 g、3.52 mmol)で処理し、勢いよく1時間攪拌した。この有機層を分離し、ブライン(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、5(1.26 g、98%)を茶色のシロップ状物として得た：¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) 7.34(d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.22 - 7.14(m, 3H), 6.63(d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.59 - 6.54(m, 2H), 5.88(s, 1H), 5.86 - 5.77(m, 2H), 5.18 - 5.11(m, 4H), 3.93 - 3.88(m, 4H); ESI MS m/z 405 [C₂₁H₁₉F₃N₂OS + H]⁺。

【0114】

(化合物6の調製)

THF(15 mL)中のカリウムt-ブトキシド(0.38 g、3.38 mmol)の混合物に、THF(15 mL)中の5(1.24 g、3.07 mmol)と二硫化炭素(0.35 g、4.61 mmol)との溶液を、-78で10分にわたって1滴ずつ加えた。この反応物を-78で30分間攪拌し、その後、室温までゆっくり温め、20時間攪拌した。その後、この反応を濃縮して、ほとんどのTHFを除去し、残渣を酢酸エチル(75 mL)、水(75 mL)および1NのHCl(30 mL)で希釈した。有機層を分離して、ブライン(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、6(1.58 g、100%)を赤色のシロップ状物として得た：¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 7.36(m, 2H), 7.24 - 7.06(m, 3H), 6.74 - 6.53(m, 3H), 5.88 - 5.68(m, 2H), 5.17 - 5.06(m, 4H), 3.95 - 3.81(m, 4H); ESI MS m/z 483 [C₂₂H₁₉F₃N₂OS₃ + H]⁺。

【0115】

(化合物7の調製)

エタノール(36 mL)中の6(1.48 g、3.08 mmol)と1,3-ジアミノプロパン(0.68 g、9.24 mmol)との混合物を70で1.5時間熱した。その後、この反応物を室温まで冷まし、濃縮し、残渣を酢酸エチル(150 mL)と水(75 mL)とに分配した。有機層を分離し、ブライン(75 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカ、1:3 酢酸エチル/ヘキサン)による精製から、7(0.622 g、41%)を黄色の固体として得た：¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) 7.41(d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.20 - 7.13(m, 3H), 7.04(br s, 1H), 6.64(dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.61(t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.53(d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.83 - 5.72(m, 2H), 5.14 - 5.05(m, 4H), 3.92 - 3.81(m, 6H), 3.63 - 3.51(m, 2H), 1.89(q, J = 5.8 Hz, 2H); ESI MS m/z 489 [C₂₅H₂₅F₃N₄OS + H]⁺。

10

20

30

40

50

【0116】

(化合物8の調製)

ジクロロメタン(2.0 mL)中の7(0.408 g、0.84 mmol)、N,N-ジメチルバルピツール酸(0.786 g、5.03 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.019 g、0.017 mmol)の混合物を、35 で3時間熱した。その後、この反応を室温まで冷まし、濃縮し、残渣をエーテル(80 mL)と10%水性炭酸ナトリウム(30 mL)とに分配した。有機層を分離し、10%水性炭酸ナトリウム(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカ、95:5:0.25 塩化メチレン/メタノール/濃縮水酸化アンモニウム)による精製から、8(0.278 g、82%)を黄色の固体として得た：¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) 7.39(d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.19-7.09(m, 4H), 6.67-6.61(m, 3H), 3.88(t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.72(s, 2H), 3.58(q, J = 6.1 Hz, 2H), 1.89(q, J = 5.5 Hz, 2H); ESI MS m/z 407 [C₁₉H₁₇F₃N₄O₅ + H]⁺。

10

【0117】

(化合物9の調製)

ジクロロメタン(2.0 mL)中の8(0.100 g、0.246 mmol)の混合物を0 まで冷却し、塩化プロピオン(0.025 g、0.270 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.048 g、0.369 mmol)を加えた。0 で1時間攪拌した後、この反応物をジクロロメタン(30 mL)と水(20 mL)とに分配した。有機層を分離し、その後、1Nの塩酸(20 mL)、飽和した水性炭酸水素ナトリウム(20 mL)およびブライン(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカ、1:1 酢酸エチル/ヘキサン)による精製から、9(0.044 g、39%)を黄色の油状物として得た：¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) 7.70(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41-7.31(m, 4H), 7.17(d, J = 7.0 Hz, 4H), 7.04(d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.89(t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.65-3.54(m, 2H), 2.36(q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.23(q, J = 7.5 Hz, 3H); ESI MS m/z 463 [C₂₂H₂₁F₃N₄O₂S + H]⁺。

20

30

【0118】

(N-{3-[6-アミノ-8-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-2,3,4,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-イル]-フェニル}-プロピオンアミド塩酸塩の調製)

メタノール(4.0 mL)および濃縮した水性水酸化アンモニウム(1.0 mL)中の8(0.040 g、0.086 mmol)およびt-ブチルペルオキシド(0.33 gの水中70%溶液、2.59 mmol)の混合物を、室温で一晩攪拌した。その後、10%水性チオ硫酸ナトリウム(5 mL)を加え；この混合物を濃縮して、ほとんどのメタノールを除去し、その後、この水性混合物を塩化メチレン(3×20 mL)で抽出した。この塩化メチレン抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカ、95:5:0.25 塩化メチレン/メタノール/濃縮水酸化アンモニウム)による精製から、0.017 gの白色固体を得た。その後、この物質を1Nの塩酸(3 mL)に溶解し、凍結乾燥して、表題の生成物を白色固体(0.022 g、54%収率、mp 148~150)として得た；¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) 7.85(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.50-7.59(m, 3H), 7.47-7.37(m, 3H), 7.07(d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.91-3.04(m, 2H), 3.81-3.66(m, 2H), 2.44-2.34(m, 2H), 2.19-2.10(m, 2H), 1.21-1.16(m, 3H); ESI MS m/z 446 [C₂₂H₂₂F₃N₅O₂ + H]⁺。

40

【0119】

50

(実施例 17)

(テスト化合物の BACE - 1 結合親和力の評価)

(1. 蛍光反応速度アッセイ)

(最終アッセイ条件)

10 nM のヒト BACE 1 (もしくは 10 nM のマウス BACE 1、1, 5 nM のヒト BACE 2)、25 μM の基質 (WABC - 6、MW 1549.6、AnaSpec から)、緩衝液: 50 mM の酢酸ナトリウム、pH 4.5、0.05% CHAPS、25% PBS、室温。酢酸ナトリウムは Aldrich からの Cat. # 24, 124 - 5 であり、CHAPS は Research Organics からの Cat. # 1304 C 1x であり、PBS は Mediatech (Cellgro) からの Cat # 21 - 031 - CV であり、ペプチド基質 AbzSEVNLD AEF RDpa は AnaSpec からのペプチド名: WABC - 6 であった。

10

【0120】

(ストック基質 (AbzSEVNLD AEF RDpa) の濃度の決定)

ペプチドの重量および MW を使用して、約 25 mM のストック溶液を DMSO 中に作製し、そして 1x PBS 中に約 25 μM (1:1000) まで希釈する。18172 M⁻¹ cm⁻¹ の消衰係数を使用して 354 nm での吸光度によって濃度を決定し、ストック基質の濃度を修正し、この基質ストックを -80 で小さいアリコート内に保存する。

[基質ストック] = ABS^{354nm} * 10⁶ / 18172 (mM)

消衰係数^{354nm}は、TACE ペプチド基質から適合され、これは同じ消光物質 - 発蛍光団の対を有した。

20

【0121】

(ストック酵素濃度の決定)

それぞれの酵素のストック濃度を、6 M の塩酸グアニジニウム (Research Organics から、Cat. # 5134G - 2)、pH 約 6 中での hBACE 1 および MuBACE 1 に対しては 64150 M⁻¹ cm⁻¹ の、hBACE 2 に対しては 62870 M⁻¹ cm⁻¹ のを使用して 280 nm での吸光度によって決定する。それぞれの酵素に対する消衰係数^{280nm}は、既知のアミノ酸組成物ならびに Trp 残基についての公開された消衰係数 (5.69 M⁻¹ cm⁻¹) および Tyr 残基についての公開された消衰係数 (1.28 M⁻¹ cm⁻¹) (Anal. Biochem. 182、319 - 326) を基に、計算された。

30

【0122】

(希釈および混合の工程: 総反応体積: 100 μL)

緩衝液 A (66.7 mM の酢酸ナトリウム、pH 4.5、0.0667% CHAPS) 中に 2x 阻害因子希釈液を調製し、

緩衝液 A (66.7 mM の酢酸ナトリウム、pH 4.5、0.0667% CHAPS) 中に 4x 酵素希釈液を調製し、

1x PBS 中に 100 μM の基質希釈液を調製した。そして

50 μL の 2x 阻害因子、25 μL の 100 μM の基質を、96 ウェルプレート (DYNEX Technologies より、VWR # : 11311 - 046) のそれぞれのウェルに加え、その直後に 25 μL の 4x 酵素 (阻害因子および基質の混合物に加える) を加え、蛍光の読み取りを始める。

40

【0123】

(蛍光の読み取り)

室温で 30 分間、 v_x 320 nm および v_m 420 nm での読み取りを 40 秒毎に行ない、基質の切断速度 (v_1) の直線の傾きを決定する。

【0124】

(阻害%の計算)

阻害% = 100 * (1 - v_1 / v_0)

v_1 : 阻害因子存在下での基質の切断速度

50

v_0 : 阻害因子がない状態での基質の切断速度。

【0125】

(IC_{50} の決定)

$$\text{阻害\%} = \left((B * IC_{50}^n) + (100 * I_0^n) \right) / (IC_{50}^n + I_0^n)$$

(ExcelのLSW Tool BarからのModel #39、ここで、Bは、酵素コントロール(0付近であるべき)からの阻害%である。) 阻害%を阻害因子の濃度(I_0)に対してプロットし、データを上記の式にあてはめ、それぞれの化合物の IC_{50} 値およびHill数(n)を得る。少なくとも10の異なる阻害因子濃度でテストを行なうことが好ましい。結果を以下の表1に示す。

【0126】

10

【表1】

表1

実施例	BACE1 $IC_{50}, \mu M$
1	30.0
2	5.3
3	4.7
4	7.1
5	8.2
6	25 μM で 48%
7	25 μM で 49%
8	0.4
9	0.3
10	1.1
11	38
12	0.21
13	5 μM で 53%
14	1.43
15	0.5 μM で 40%
16	2.5 μM で 43%

20

30

(結果および検討)

表1に示されたデータから分かり得るように、本発明の化合物はBACE1の有用な阻害因子である。

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/000656

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D487/04 A61K31/519 A61P25/28		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/094854 A2 (ELAN PHARM INC [US]; TUNG JAY S [US]; GUINN ASHLEY C [US]; THORSETT GE) 20 November 2003 (2003-11-20) examples 1,5,6,17-21	1-16
A	WO 2004/031139 A (MERCK SHARP & DOHME [GB]; CHURCHER IAN [GB]; HARRISON TIMOTHY [GB]; KE) 15 April 2004 (2004-04-15) the whole document	1-16
E	WO 2006/009655 A (WYETH CORP [US]; MALAMAS MICHAEL SOTIRIOS [US]; ERDEI JAMES JOSEPH [US]) 26 January 2006 (2006-01-26) claims 1-8	1-16
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
1 December 2006		07/12/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo.nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Goss, Ilaria

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/000656

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03094854 A2	20-11-2003	AU 2003229024 A1	11-11-2003
WO 2004031139 A	15-04-2004	AU 2003269211 A1	23-04-2004
		CA 2500969 A1	15-04-2004
		EP 1551799 A1	13-07-2005
		JP 2006501295 T	12-01-2006
		US 2004121995 A1	24-06-2004
WO 2006009655 A	26-01-2006	AR 049399 A1	26-07-2006
		US 2005282826 A1	22-12-2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 P 25/00

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 エルディ, ジェームス ジョセフ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 19016, フィラデルフィア, チェリー ストリート
304ビー

(72)発明者 グナワン, イワン スワンディ

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08873, サマーセット, リュ シャガール 29

(72)発明者 ノワク, パウエル

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07645, モントベール, ノッティンガム コート
6

(72)発明者 ハリソン, ボイド リン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08550, プリンストン, ウィーツトン コート 9

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF02 FF05 GG04 HH01

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA15 ZA16

ZA18 ZC41

【要約の続き】

