The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	高選択的ホスホジエステラーゼ5阻害薬アバナフィルの創製
Author(s)	坂本, 敏昭
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/56180
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

高選択的ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬
アバナフィルの創製

2015 年

坂本　敏昭

目次

略号 1

総論 3

本論 8

第一章　高選択的 PDE5 阻害作用を有する新規ピリミジン誘導体の合成と薬理活性 8

第一節　研究背景と合成展開方針 8

第二節　新規イソキノリン誘導体の合成と薬理活性 10

第三節　イソキノリン誘導体 10b からの合成展開方針 14

第四節　新規ピリミジン誘導体の合成と薬理活性 16

第二章　高選択的 PDE5 阻害剤 アバナフィルの創出 20

第一節　新規リード T-6932 の問題点と合成展開方針 20

第二節　ピリミジン環 2 位置換基の探索 21

第三節　ピリミジン環 5 位置換基の探索 24

第四節　ピリミジン-5-カルボキサミド誘導体の 2 位および 4 位置換基の探索 30

第五節　アバナフィルのプロファイル 37

第三章　高選択的 PDE5 阻害作用を有する 新規ピリドピリミジノン誘導体の合成と薬理活性 39

第一節　背景と合成展開方針 39

第二節　5-アシルピリミジン誘導体の合成と薬理活性 41

第三節　ピリドピリミジノン誘導体の合成と薬理活性 44

結論 48

謝辞.....50

実験の部.....51
第一章の実験.....51
第二章の実験.....58
第三章の実験.....82

引用文献.....92

略号

Ac	acethyl
aq.	aqueous solution
Ar	aryl
Bn	benzyl
Bu	butyl
cAMP	cyclic adenosine monophosphate
cGMP	cyclic guanosine monophosphate
*c*LogP	calculated LogP (partition coefficient)
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-*para*-benzoquinone
DMA	*N,N*-dimethylacetamide
DMF	*N,N*-dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
EC_{30}	30% effective concentration
ED	erectile dysfunction
EDC	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride
Et	ethyl
eq.	equivalent
FDA	Food and Drug Administration
GC	guanylate cyclase
5'-GMP	guanosine 5'-monophosphate
GTP	guanosine triphosphate
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration
i-Pr	isopropyl
KDR	kinase domain receptor
L-Arg	L-arginine
L-Cit	L-citrulline
LDA	lithium diisopropylamide
*m*CPBA	*meta*-chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
Mp	melting point
M.W.	molecular weight
NMR	nuclear magnetic resonance

nNOS	neuronal nitric oxide synthase
NO	nitric monoxide
NT	not tested
PDE	phosphodiesterase
PDE5	phosphodiesterase 5
Ph	phenyl
PK	pharmacokinetics
Pr	propyl
quant.	quantitative yield
r.t.	room temperature
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin-layer chromatography
vs.	versus

総論

ED（Erectile Dysfunction; 勃起不全）の有病者数は、全世界で 1 億 5000 万人以上と推定されており、人口の高齢化に伴い 2015 年にはその数は倍増すると予測されている。[1] 1998 年に日本で行われた疫学調査によると、30 歳から 79 歳における推定有病者数は 1130 万人。有病率は加齢に伴い増加するが、40 歳代でも 20%近い有病率であることが報告された。[2]

勃起は、性的刺激により海綿体神経において生成した一酸化窒素が神経終末より放出されることが引金となって起こる。放出された一酸化窒素は陰茎海綿体において GC（グアニル酸シクラーゼ）を活性化し、GTP（グアノシン三リン酸）より生成する cGMP（環状グアノシン一リン酸）の濃度が上昇する。セカンドメッセンジャーである cGMP は、海綿体平滑筋を弛緩し，陰茎海綿体への血流量が増大することにより勃起が成立する（Figure 1）。[3] 一方、陰茎海綿体内には cGMP を 5'-GMP（5'-グアノシン一リン酸）へ分解する酵素 PDE5（ホスホジエステラーゼ 5）も存在し、これによって cGMP の細胞内濃度・働きが調節されている。この PDE5 を阻害することにより陰茎海綿体内の cGMP 濃度を保ち、勃起状態を維持するというコンセプトに基づく ED 治療薬の研究が、1990 年代後半から 2000 年代にかけて世界中の多くの製薬企業で進められていた。[4]

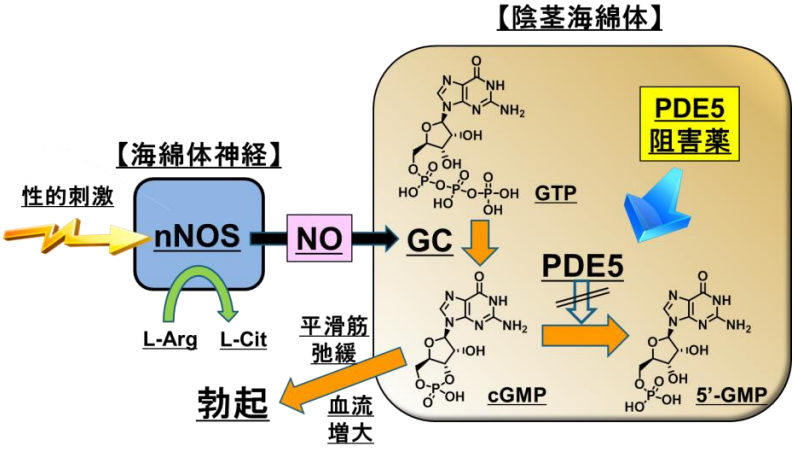


Figure 1. 勃起のメカニズムと PDE5 阻害薬

PDE には 11 種類のファミリー（PDE1 – 11）の存在が報告されており、基質特異性＜cAMP（環状アデノシン一リン酸）と GMP のいずれか一方、或いは両方を基質とし

て認識＞、補酵素、アミノ酸配列の相同性等によって分類されている（Table 1）。[5), 6)] このうち PDE5 は cGMP を特異的に代謝する酵素で、血管平滑筋、血小板等に分布が確認されており、[7)] 阻害薬が血管拡張作用、血小板凝集抑制作用等を示すことが報告されている。[8), 9)] また、その他のアイソザイムも生体内の様々な組織で多くの役割を果たしていることより、PDE 阻害作用のアイソザイム選択性は、副作用の回避に極めて重要となる。

Table 1. PDE ファミリー

	PDE1	PDE2	PDE3	PDE4	PDE5	PDE6	PDE7	PDE8	PDE9	PDE10	PDE11
発現部位	脳 平滑筋 脂肪 細胞 など 全身	脳 副腎 など 全身	心臓 平滑筋 脂肪 細胞 血小板	免疫 細胞 脳 など 全身	平滑筋 血小板 小脳	網膜	骨格筋 免疫 細胞 脳	免疫 細胞 肝臓 腎臓 精巣 甲状腺	脳 腎臓	脳線 条体 精巣	骨格筋 精巣 前立腺 下垂体
基質	cAMP cGMP	cAMP cGMP	cAMP	cAMP	cGMP	cGMP	cAMP	cAMP	cGMP	cAMP cGMP	cAMP cGMP

1998 年に Pfizer 社より、世界初の経口投与可能な ED 治療薬であるシルデナフィル（PDE5 阻害薬 / 製品名：バイアグラ®）が上市され、ED 治療は大きな前進を遂げた（Figure 2）。しかしながらシルデナフィルは、網膜に存在する PDE6 を阻害することより、副作用として視覚異常が報告されている。[10), 11)] また、血管平滑筋に存在する PDE1 阻害作用を僅かに併せ持っているため、循環動態への影響が懸念される。特にニトログリセリン製剤との併用は、過度の血圧低下のリスクがあるため、禁忌とされている。そこで著者は、より PDE 阻害作用の選択性に優れ、且つ、適度な時間で作用が消失する安全な薬剤が必要であると考えた。

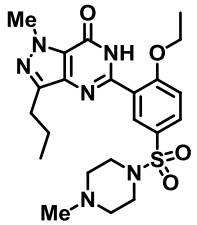


Figure 2. シルデナフィル（バイアグラ®）

さらに、シルデナフィルは服用後 30 分から 60 分で効果が発現するが、[12)] より薬効発現が早く使いやすい薬剤が ED 治療薬には望ましいと考えた。

本研究はこのような背景のもと、独自性の高い構造を有し、既存薬より優れた性質、

即ち、
① 高い PDE5 選択性（副作用の軽減 / 特に PDE6 に対する選択性は 2000 倍以上）
② 数時間から 8 時間程度の適度な作用持続（副作用の軽減）
③ 服用後 20 分以内で効果を発揮する即効性（使いやすい薬剤）
を示す次世代型の PDE5 阻害薬の創製を目的として行ったものである。

まず著者は、田辺製薬（現田辺三菱製薬）の浮田らによって見出された 4-アリール-1-イソキノリノン誘導体 **2**（T-1032）[13]を端緒とした周辺化合物合成において、高活性、且つ、PDE6 阻害作用と比較して優れた PDE5 選択性を示すイソキノリン誘導体 **10b** を見出した（Figure 3）。

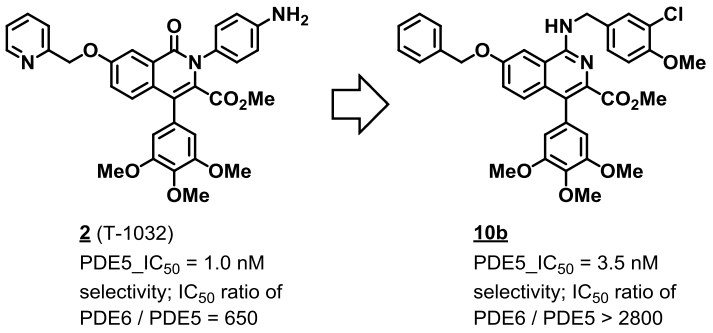


Figure 3. イソキノリン誘導体 10b

さらに、より有効性・安全性の高い新規骨格化合物の取得を目指して、分子内水素結合を利用した *"疑似二環性化合物"* を設計し、T-1032 およびシルデナフィルを上回る PDE5 阻害活性と PDE5 選択性を示す新規 5-ベンゾイル-4-アミノピリミジン誘導体 **19a**（T-6932）を見出すことに成功した（Figure 4）。【第 1 章】

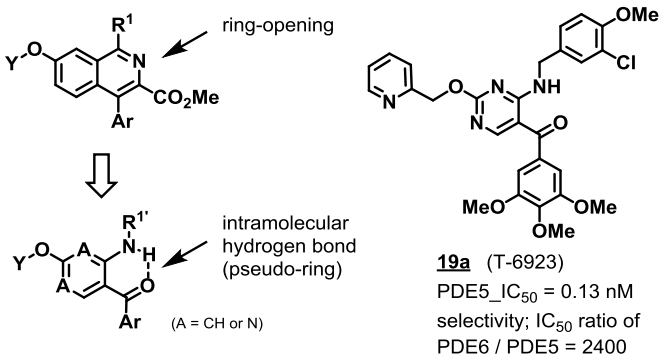


Figure 4. 分子内水素結合を利用した新規骨格化合物 19a（T-6932）の取得

次に、T-6932 をリード化合物としてピリミジン環上の置換基変換を中心とした構造最適化を行った。新規リード T-6932 は強力な酵素阻害活性を示す一方、摘出組織を用いた薬効試験においては効果が不十分であったことより、化合物の親油性を低下させることが必要であると考えた。また、即効性や適度な作用持続という我々の理想とする特徴を化合物に付与するために、水溶性官能基や比較的代謝されやすい官能基（例えば、1 級或いは 2 級水酸基、アミン類、含窒素芳香族ヘテロ環）の導入について優先的に検討を行った。その結果、シルデナフィルを上回る海綿体弛緩作用と PDE6 阻害と比較して優れた PDE5 選択性を示す **50f**（アバナフィル）を見出すことに成功した（Figure 5）。アバナフィルは PDE6 以外のアイソザイムに対する選択性にも優れ、[14] 臨床試験では、シルデナフィルにおいて認められた視覚異常も大幅に軽減されていることが明らかとなった。[15] また、服用後 15 分以内で効果を発揮する即効性も確認され、[16] 2011 年に韓国、2012 年に米国、2013 年には欧州において、ED 治療薬として承認を取得した。【第 2 章】

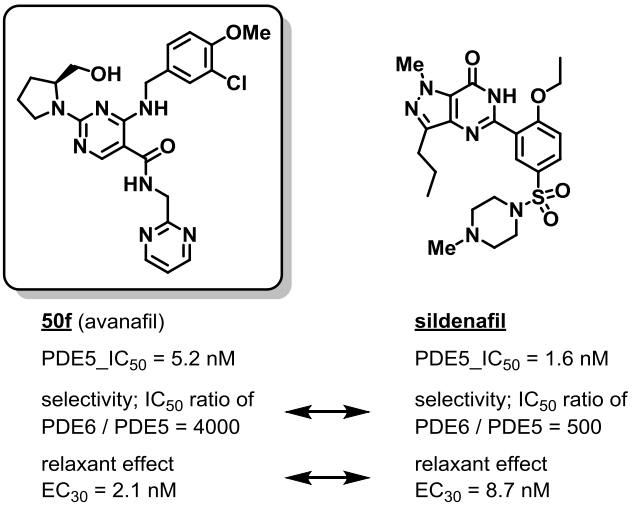


Figure 5. 高選択的 PDE5 阻害薬アバナフィル

さらに筆者は、上記合成研究の過程で得られた 5-ベンゾイルピリミジン誘導体 **62** に着目し、これを端緒としたバックアップ化合物探索を継続した（Figure 6）。3,4,5-トリメトキシフェニル基部位の変換はいずれも活性低下を招いたが、これら 5-アシルピリミジン誘導体の活性向上を目指して、4 位および 5 位置換基を固定化した 8*H*-ピリド[2,3-*d*]-ピリミジン-7-オン誘導体を設計した。その結果、得られた新規骨格化合物群はいずれも対応する環化前駆体（5-アシルピリミジン誘導体）よりも高い活性を示し、この中から、シルデナフィルさらにはアバナフィルをも上回る海綿体弛緩作用を示す 5-

メチル体 **68b** を見出すことに成功した。【第 3 章】

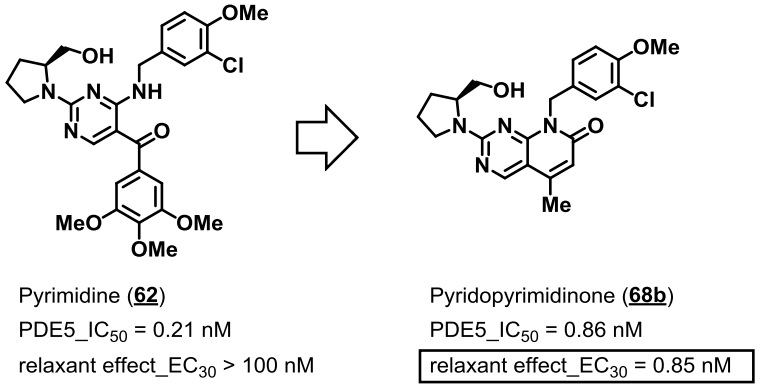


Figure 6. 新規化合物系統の取得（ピリドピリミジノン誘導体）

以下にこれらの研究の詳細を記す。

本論

【第一章】高選択的 PDE5 阻害作用を有する新規ピリミジン誘導体の合成と薬理活性

第一節　研究背景と合成展開方針

1998 年のシルデナフィル （製品名：バイアグラ®）上市以降、それまで経口薬が存在しなかった ED 治療は飛躍的な前進を遂げた。しかしながらシルデナフィルは、網膜に存在する PDE6 を阻害することより、副作用として視覚異常が報告され、[5), 6)] 血管平滑筋に存在する PDE1 阻害作用を僅かに併せ持つことより、循環動態への影響が懸念された。PDE には、少なくとも 11 種類存在するアイソザイムが生体内の様々な組織で重要な役割を果たしていることより、阻害作用の選択性は副作用の回避に極めて重要となってくる。

著者が新規 PDE5 阻害薬の探索を開始した時点で、田辺製薬（現・田辺三菱製薬）においては浮田らにより、4-アリール-1-イソキノリノン誘導体 **2**（T-1032）が見出されていた（Figure 1-1）。[13)] T-1032 はランダムスクリーニングによって見出された 1-アリールナフタレンリグナン誘導体 **1** をリードとし、[17)] PDE5 の基質である cGMP の構造を参考に骨格変換することにより見出された新規化合物で、シルデナフィルに匹敵する強力な PDE5 阻害活性（IC_{50} = 1.0 nM）を有していた。

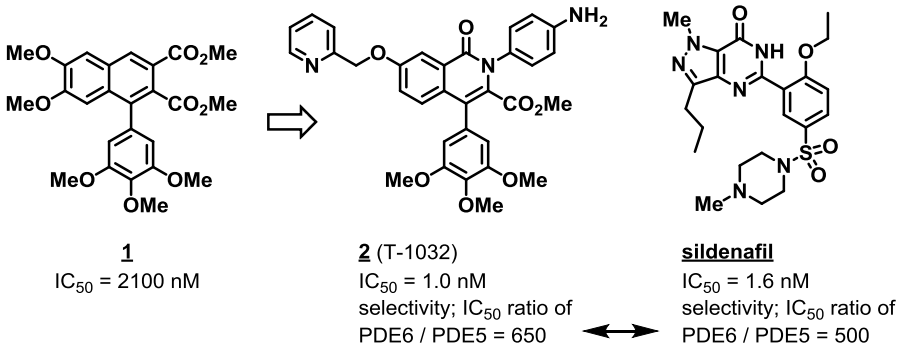


Figure 1-1. T-1032 とシルデナフィルの PDE5 阻害活性と選択性

しかしながら、T-1032 は PDE6 阻害作用に対する PDE5 選択性がシルデナフィル

と同程度（T-1032; 650 倍，シルデナフィル; 500 倍）であったことに加え、イヌ毒性試験において重篤な毒性所見が認められたことより、更なる化合物探索が必要となった。そこで著者は T-1032 を端緒化合物として、独自性・安全性の高い骨格を有する高選択的 PDE5 阻害薬の探索を目的とした合成研究に着手した。

選択性向上に向けて、著者はまず T-1032 のカルボニル基の役割について検証することとした。カルボニル基を有する 2 環性骨格は、T-1032、シルデナフィル、更には PDE5 および PDE6 の基質である cGMP に共通する部分構造であることに加え、Beavo らにより、cGMP と PDE との相互作用において、カルボニル基が水素結合受容体として重要な役割を果たしていることが報告されており、[18] 本部位の変換が PDE 阻害活性および選択性に影響を与える可能性があるのではないかと考えた。そこで著者は、1-イソキノロン骨格の 1 位カルボニル基を除去した、イソキノリン誘導体を設計し合成を行った（Figure 1-2）。

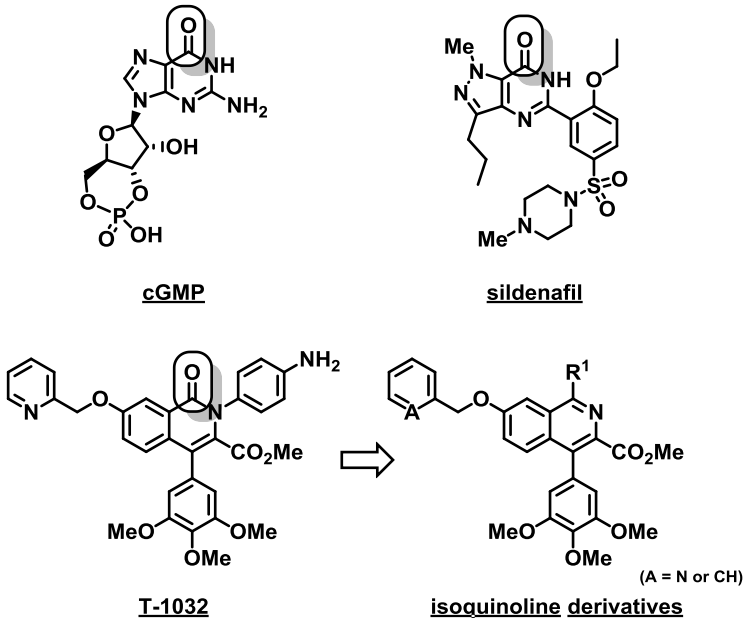
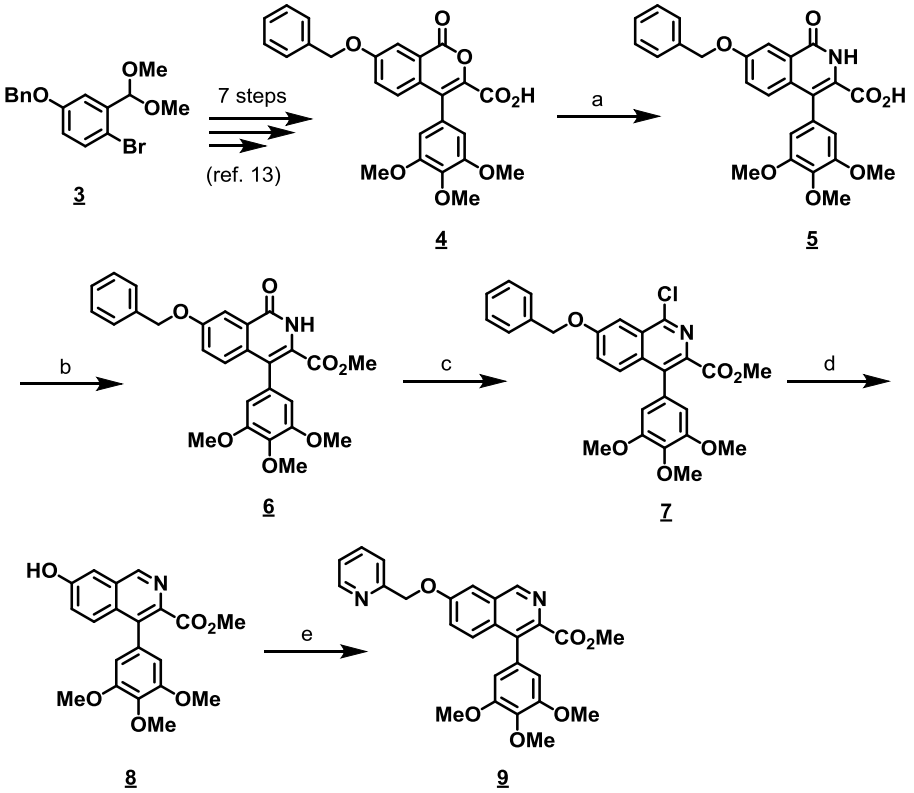


Figure 1-2. イソキノリン誘導体の設計

第二節　新規イソキノリン誘導体の合成と薬理活性

Scheme 1-1 にイソキノリン誘導体 **9** の合成法を示す。浮田らの方法に従い、4-ベンジルオキシ-1-ブロモ-2-ジメトキシメチルベンゼン（**3**）を出発物質として、7 工程でイソクマリン誘導体 **4** を得た。[13] これを 12%アンモニア-メタノール溶液中、室温で 24 時間撹拌し、1-イソキノロン **5** へ誘導した後に、3 位カルボキシル基を塩化チオニルおよびメタノールを用いてエステル化することで、**6** を 2 工程 84%の収率で得た。得られた **6** をオキシ塩化リン中加熱還流することにより、1-クロロイソキノリン **7** を定量的に得た。パラジウム炭素を触媒とした接触還元により、1 位クロロ基および 7 位ベンジルオキシ基を同時に還元し、7-ヒドロキシイソキノリン **8** とした後、2-クロロメチルピリジンを用いて 7 位水酸基にエーテル結合を形成することにより、2 工程 53%の収率で、目的とするイソキノリン誘導体 **9** を得た。



Scheme 1-1. Reagents and conditions: (a) NH_3-MeOH, r.t.; (b) $SOCl_2$, MeOH, reflux (84% from **4**); (c) $POCl_3$, reflux (quant.); (d) Pd-C, H_2, Et_3N, EtOH, r.t.; (e) 2-chloromethylpyridine, K_2CO_3, DMF, 50°C (53% from **7**).

得られたイソキノリン誘導体 **9** の PDE 阻害活性を測定したところ、期待通り

PDE6 阻害活性は大幅に減弱（PDE6; IC_{50} > 10000 nM）していた。一方、PDE5 に対しては IC_{50} = 34 nM の阻害活性が認められたものの、T-1032 と比較して約 30 倍低下しており、PDE5 阻害活性の向上が課題となった（Figure 1-3）。しかしながら、上記 Scheme 1-1 中の合成中間体の薬効評価を行ったところ、非常に興味深いことに、1-クロロイソキノリン誘導体 **7** が IC_{50} = 2.3 nM の強力な PDE5 阻害活性を示すことが明らかとなった。

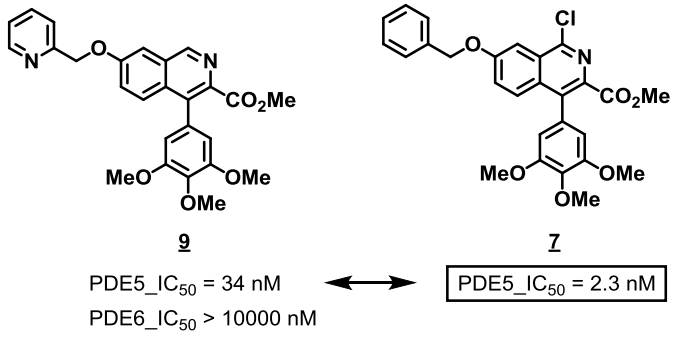


Figure 1-3. イソキノリン誘導体 **7**, **9** の PDE 阻害活性

浮田らが報告した 1-イソキノロン誘導体では、7 位ベンジルオキシ置換体と 2-ピリジルメチルオキシ置換体がほぼ同等の活性を示していたことより、[13] 上記の結果は、イソキノリン環 1 位への置換基導入が活性向上をもたらすことを示唆していると考えられた。そこで、イソキノリン誘導体 **7** の 1 位置換基探索を行うこととしたが、この際、エーザイの渡辺らによって報告されたフタラジン誘導体 E-4010（PDE5_IC_{50} = 0.56 nM, selectivity; IC_{50} ratio of PDE6 / PDE5 = 1100）[19] が **7** と同様に 1, 4-置換の 2 環性芳香族化合物であることに着目し、E-4010 との構造の重ね合わせから Figure 1-4 に示す **10a** および **10b** を設計した。

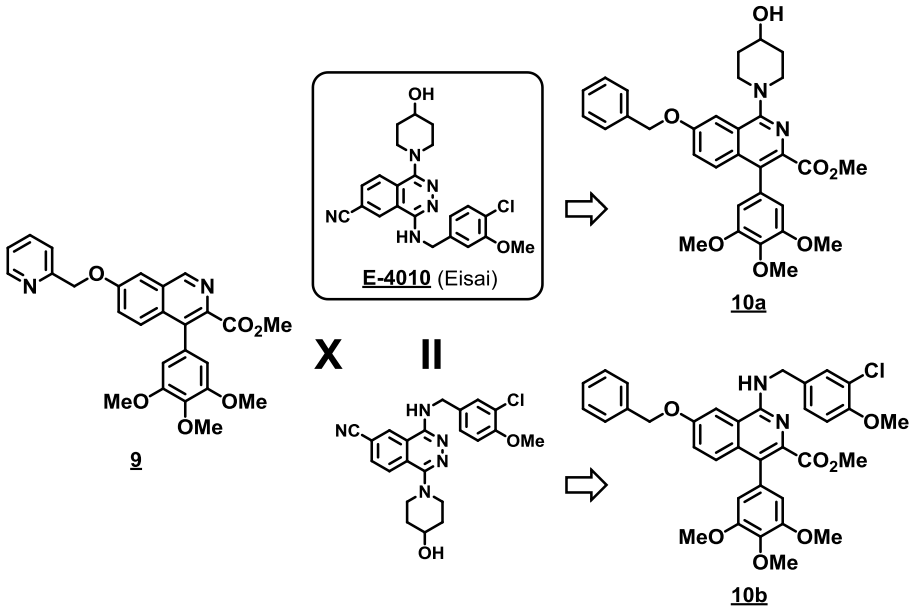
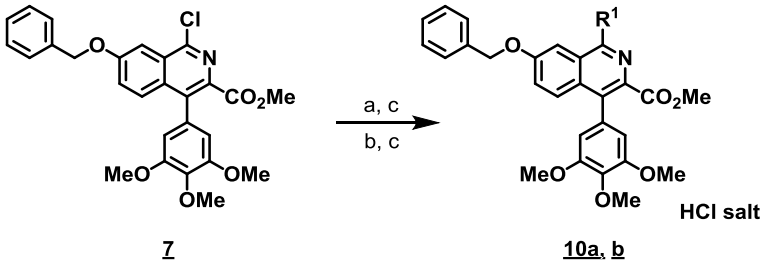


Figure 1-4. E-4010 との重ね合わせ（1 位置換イソキノリン誘導体の設計）

Scheme 1-2 に示したとおり、**10a** および **10b** は 1-クロロイソキノリン **7** に対する置換反応により合成した。**7** と 4-ヒドロキシピペリジンのイソプロパノール溶液を 24 時間加熱還流することにより 50%の収率で **10a** が得られたが、求核力の劣る 1 級アミン（3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン）を用いた場合、同様の反応条件下では目的物を得ることはできなかった。そこで、ピリジン溶媒中、酸化銅を添加することで、目的とする **10b** を収率 22%で得た。[20)]



Scheme 1-2. Reagents and conditions: (a) 4-hydroxypiperidine *i*-PrOH, reflux; (b) 3-chloro-4-methoxybenzylamine, CuO, pyridine, 100 °C; (c) HCl-MeOH (**10a** 50%, **10b** 22%).

得られたイソキノリン誘導体 **10a** および **10b** の PDE 阻害活性を測定した。1 位への置換基導入により、いずれの化合物も 1 位無置換体 **9** より強力な PDE5 阻害活

性を示した（**10a**; IC_{50} = 2.0 nM, **10b**; IC_{50} = 3.5 nM）。一方、PDE6 阻害活性については、**10a** が IC_{50} = 590 nM の中程度の活性を示したものの、**10b** の IC_{50} 値は 10000 nM 以上と非常に弱く、高い PDE5 選択性が維持された（Figure 1-5）。

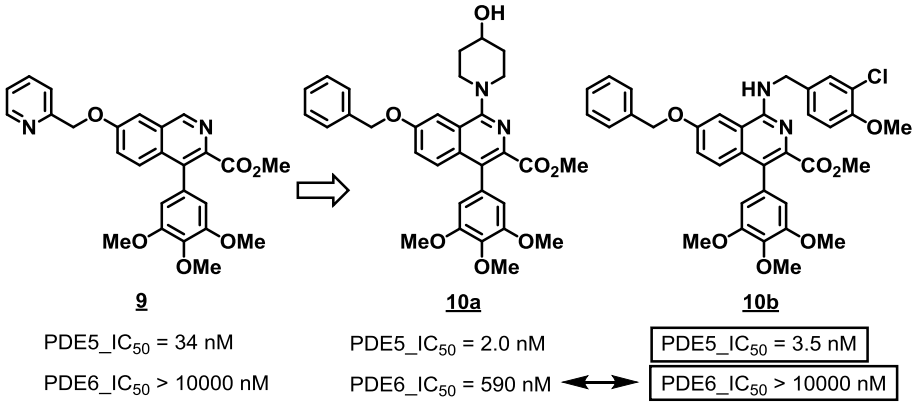


Figure 1-5. 1 位置換イソキノリン誘導体 **10a, 10b** の PDE 阻害活性

以上のように著者は、1-イソキノロン誘導体（T-1032）を端緒化合物とした合成展開において、フタラジン誘導体 E-4010 との構造の重ね合わせを利用することで、IC_{50} = 3.5 nM の強力な PDE5 阻害活性と、PDE6 阻害に対して 2800 倍以上の優れた PDE5 選択性を示す、新規イソキノリン誘導体 **10b** を見出した。

第三節　イソキノリン誘導体 10b からの合成展開方針

前節で見出した新規イソキノリン誘導体 **10b** は、強力な PDE5 阻害活性と、PDE6 阻害に対して高い PDE5 選択性を示す一方、Lipinski の Rule of 5 [21] を大きく逸脱するプロファイル（M.W. = 629, *c*LogP = 7.42）を有しており、経口吸収性に懸念が持たれた。また、重篤な毒性が認められた T-1032 と構造が比較的類似しており、毒性発現のリスク軽減のためにも更なる骨格変換が必要と考えた（Figure 1-6）。

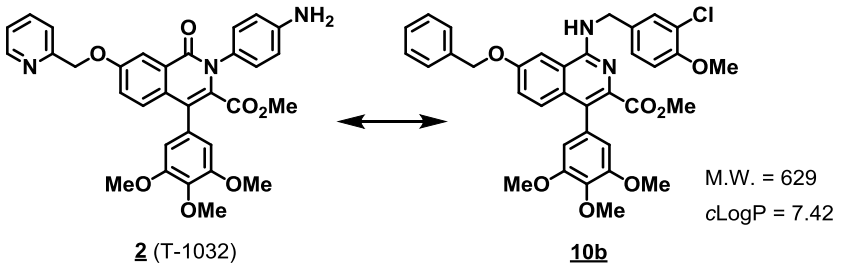


Figure 1-6. イソキノリン誘導体 **10b** の構造、分子量、*c*LogP

Scaffold-hopping、即ち、生理活性物質の中心（環）構造を変換することにより新たなケミカルクラスを得る手法は、メディシナルケミストに広く利用されており、化合物権利の問題解決のみならず、時として薬理活性や薬物動態面の改善ももたらされる。[22] PDE5 阻害薬の研究においても、シルデナフィルの 1,6-dihydropyrazolo[4,3-*d*]-pyrimidin-7-one 環を 3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-one 環に変換することにより、Bayer 社がバルデナフィルを創製した例が知られている（Figure 1-7）。[23]

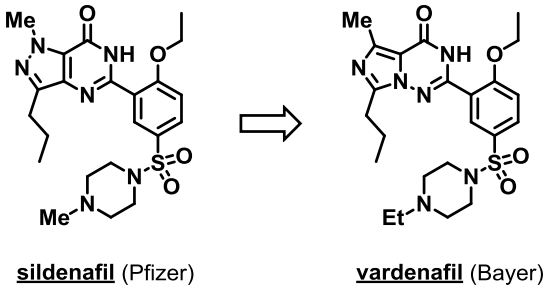


Figure 1-7. Scaffold-hopping の例（バルデナフィル）

著者らも同様に Scaffold-hopping の手法を取り入れることとしたが、上記課題を克服するために、単に他の 2 環性芳香族ヘテロ環に変換するのではなく、骨格変換も取り

入れることとした。即ち、Figure 1-8 に示すように、イソキノリン環の 1 位から 3 位を開裂し、単環系化合物へ変換しながら、アミノ基（NH）とカルボニル基の分子内水素結合を利用し，適度にコンフォメーションを固定化した*“疑似二環性化合物”*を考案した。この際、化合物の水溶性向上を考慮し、ベンゼン誘導体に加えピリミジン誘導体も設計した。また、ベンジルオキシ部位についても 2-ピリジルメチルオキシ基へ変換することとした。

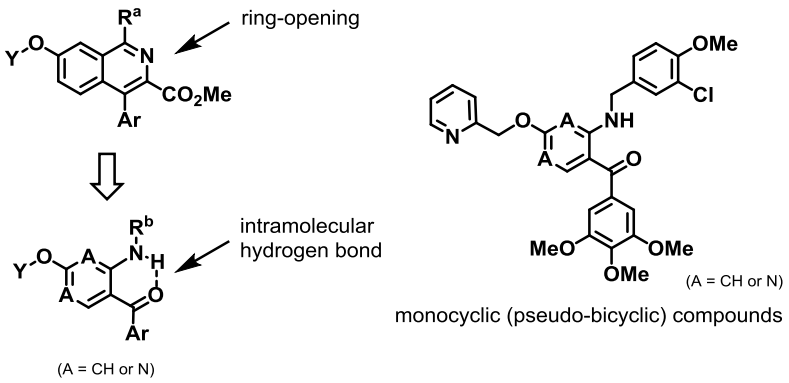
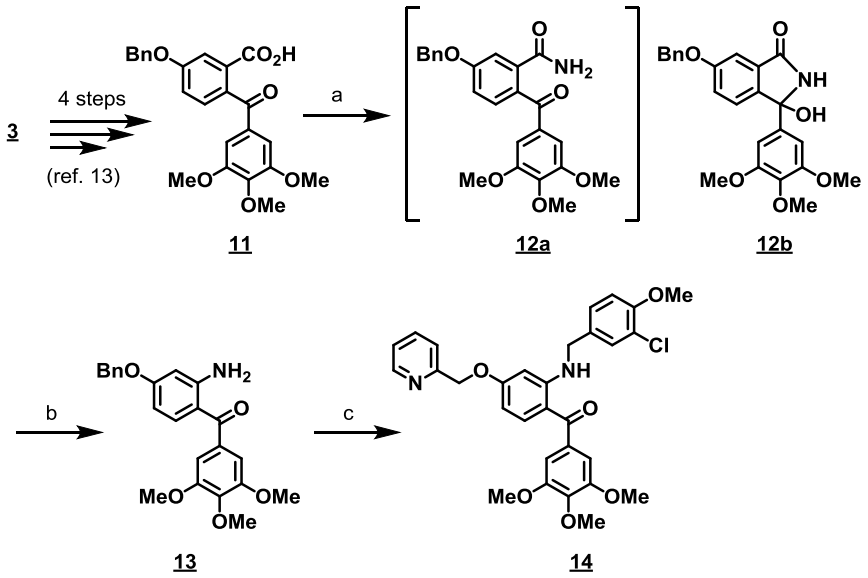


Figure 1-8. 分子内水素結合を利用した疑似二環性化合物の設計

なお、著者は 1998 年に上記の骨格変換、即ち分子内水素結合を利用する疑似二環性化合物を考案したが、著者の知る限りではそれまで同様の化合物デザインに関する報告例は無かった。その後 2003 年になって Furet らが KDR 阻害薬の探索研究において、1-アミノフタラジン骨格の代替としてアントラニルアミドが利用可能であることを報告している。[24)]

第四節　新規ピリミジン誘導体の合成と薬理活性

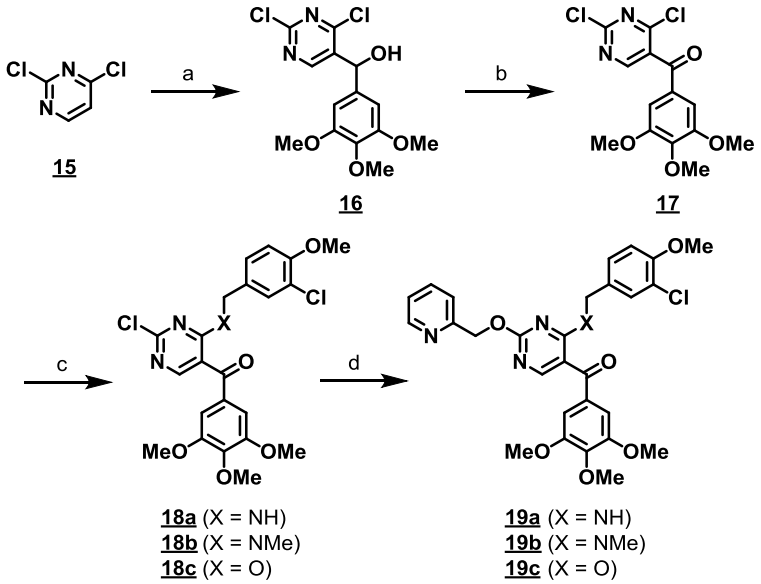
Scheme 1-3 にベンゼン誘導体 **14** の合成法を示す。浮田らの方法に従い、4-ベンジルオキシ-1-ブロモ-2-ジメトキシメチルベンゼン **3** を出発物質として、4 工程で安息香酸誘導体 **11** を得た。[13] ベンザミド **12a** の取得を目指して **11** とアンモニアの縮合を行ったところ、**12a** のカルバモイル基とカルボニル基が環化しイソインドリノン環を構築した **12b** が 94%の収率で得られた。これを Hofmann 転位の条件に附したところ、目的とするアニリン誘導体 **13** が 67%の収率で得られ、ベンジルオキシ部の変換、アミノ基のアルキル化を経てベンゼン誘導体 **14** を得た。



Scheme 1-3. Reagents and conditions: (a) NH_3 aq., EDC, HOBt, DMF, r.t., (94%); (b) NaOBr, NaOH aq., 1,4-dioxane, r.t. (67%); (c) (i) Pd-C, H_2, MeOH, THF, r.t., (ii) 2-chloromethypyridine, NaH, DMF, r.t., (iii) 3-chloro-4-methoxybenzyl chloride, NaH, THF, reflux (8% from **13**).

また、ピリミジン誘導体 **19a-c** は Scheme 1-4 に記載の方法で合成した。2,4-ジクロロピリミジン **15** に-78 °C で LDA を作用し 5 位をリチオ化した後に、3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒドを加え、ベンジルアルコール体 **16** を得た。2 級アルコールを二酸化マンガンで酸化し、ケトン体 **17** へと誘導した。2,4-ジクロロピリミジン誘導体の求核置換反応は 4 位で優先的に進行するため、まず塩基存在下 3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン或いはアルコールを作用し、4 位置換体 **18a-c** を得た。次いで NaH 存在下、2-ヒドロキシメチルピリジンを作用させることで、ピリミジン誘導体 **19a-c** を合成した。なお、**19a** の ^{1}H-NMR スペクトル（$CDCl_3$ 溶液）では、ピリミジン環 4

位アミノ基プロトン（NH）は δ = 9.46 ppm に観測された。通常、δ = 5 ~ 6 ppm 付近に観測されるアミノ基が低磁場シフトしていることより、**19a** の4位アミノ基（NH）と5位カルボニル基は分子内水素結合を形成していると考えられた。



Scheme 1-4. Reagents and conditions: (a) (i) LDA, THF, -78 °C, (ii) 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde, -78 °C (30%); (b) MnO_2, $CHCl_3$, r.t. (96%); (c) 3-chloro-4-methoxybenzylamine, Et_3N, DMF, r.t. (**18a** 71%) or *N*-methyl-(3-chloro-4-methoxybenzyl)-amine, Et_3N, DMF, 0 °C (**18b** 63%) or 3-chloro-4-methoxybenzyl alcohol, NaH, THF, 0 °C (**18C**); (d) 2-hydroxymethylpyridine, NaH, THF, r.t. (**19a** quant., **19b** 82%, **19c** 22% from **17**).

得られたベンゼン誘導体 **14** およびピリミジン誘導体 **19a-c** の PDE5 阻害活性を測定したところ、ピリミジン誘導体 **19a**（T-6932）に IC_{50} = 0.13 nM の非常に強力な阻害活性が認められた。一方、疑似環の効果を確認する目的で合成した分子内水素結合を形成しない N-Me 体（**19b**）、およびエーテル体（**19c**）は、それぞれ IC_{50} = 5.0 nM, 1.5 nM の活性を示し、T-6932 と比較していずれも 10 分の 1 以下に活性が減弱していた（Figure 1-9）。本結果は、T-6932 の強力な PDE5 阻害活性が、アミノ基（NH）とカルボニル基の分子内水素結合による疑似環の効果（活性コンフォメーションへの固定化）に起因していることを示唆していると考えられた。

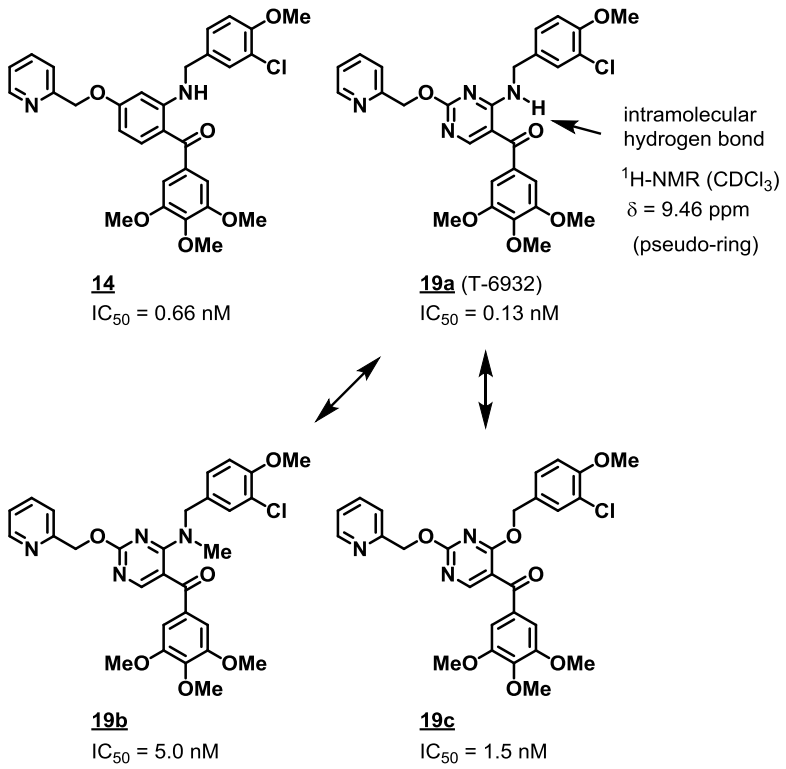


Figure 1-9. 新規骨格リード T-6932 の取得と疑似環の効果

このうち、ベンゼン誘導体 **14** およびピリミジン誘導体 **19a** について、PDE6 阻害作用との選択性、及び、ウサギ摘出陰茎海綿体弛緩作用を測定した。Table1-1 に示したとおり、両化合物とも高い PDE5 選択性が維持され（**14**; 18000 倍, **19a**; 2400 倍）、また **19a** については EC_{30} = 53 nM の海綿体弛緩作用も確認され、ED 治療薬としての可能性が示された。

Table 1-1. 新規単環系化合物の PDE5 選択性と海綿体弛緩作用

compound	M.W.	*c*LogP	IC_{50} (nM)	selectivity IC_{50} rato of PDE6 / PDE5	EC_{30} (nM)[a]
14	549	5.33	0.66	18000	> 100
19a	551	4.58	0.13	2400	53

[a] EC_{30} values were determined from the logarithmic concentration-inhibition curve.
The value is given as the average of at least two experiments, where the variation from the mean value is +/-30% or less.

以上のように著者は、前節で見出した新規イソキノリン誘導体を端緒とし、分子内水素結合を利用した単環系（疑似二環性）化合物へ骨格変換することにより、IC_{50} = 0.13 nM の非常に強力な PDE5 阻害活性と 2400 倍の高い PDE5 選択性を示す新規ピリミジン誘導体 **19a**（T-6932）を見出すことに成功した。今日までバルデナフィルに代表されるシルデナフィルの類縁体以外に、テトラヒドロ-β-カルボリン、[25),26)] キナゾリン、[27)] キノリン、[28)] ピリドピラジノン、[29)] ピラゾロピリドピリダジン [30)] 等、様々な骨格を有する PDE5 阻害剤が報告されているが、T-6932 はそのいずれとも異なる独自性の高い構造を有している点が特徴である（Figure 1-10）。

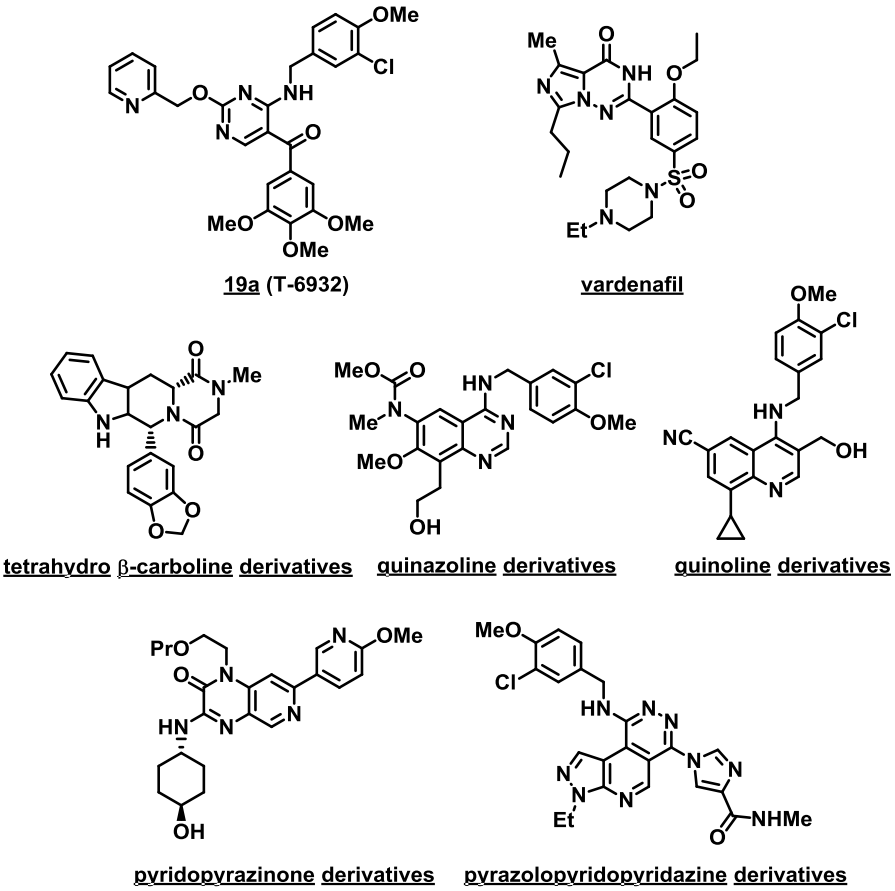


Figure 1-10. PDE5 阻害薬の構造

【第二章】高選択的 PDE5 阻害剤 アバナフィルの創出

第一節　新規リード T-6932 の問題点と合成展開方針

第一章で見出された新規単環系リード化合物 T-6932 は、非常に強力な酵素阻害活性（IC_{50} = 0.13 nM）と、PDE6 阻害作用と比較して 2400 倍の優れた PDE5 選択性を有するものの、摘出組織を用いた高次の薬効試験（ウサギ摘出陰茎海綿体弛緩作用）において効果は不十分であった（EC_{30} = 53 nM）。また、イヌ PK 試験（0.3 mg/kg 経口投与）においては、血中への暴露が認められなかった。著者は T-6932 の高い親油性（cLogP = 4.59）と低い水溶性がその原因ではないかと考え、物性改善を目指してピリミジン環上の各置換基の最適化を行うこととした。またこの際、即効性や適度な作用持続という我々の理想とする特徴を化合物に付与するために、水溶性官能基や比較的代謝されやすい官能基（例えば、1 級或いは 2 級水酸基、アミン類、含窒素芳香族ヘテロ環）の導入について優先的に検討する合成戦略を立てた。

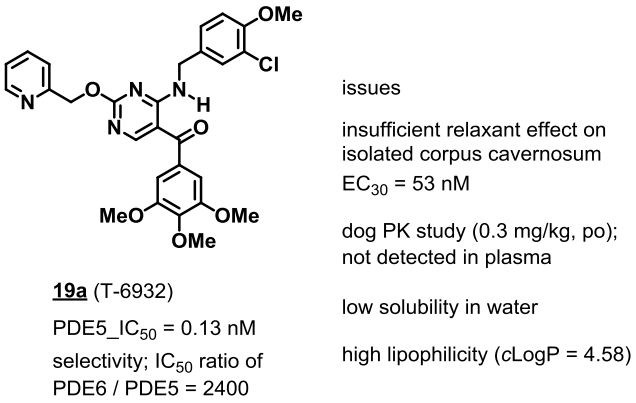
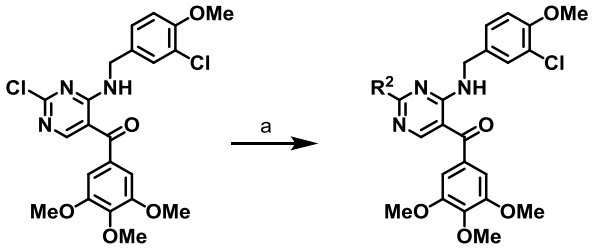


Figure 2-1. 新規骨格リード T-6932 の問題点

第二節　ピリミジン環 2 位置換基の探索

Scheme 2-1 に示すとおり、ピリミジン誘導体 **20-32** は、2-クロロピリミジン **18a** に、対応するアルコール或いはアミンを用いて置換反応を行うことにより合成した。

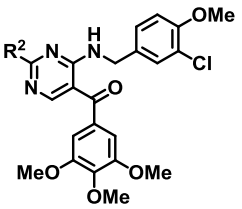


Scheme 2-1. Reagents and conditions: (a) R^2-H (corresponding alcohol), NaH, THF, r.t. (**20** 63%, **21** 85%, **22** 75%, **23** 83%, **24** 72%, **25** 66%) or R^2-H (corresponding amine), Et_3N, DMF or THF, r.t. (**26** quant., **27** quant., **28** 91%, **29** 91%, **30** 83%, **31** 79%, **32** 86%).

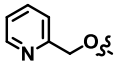
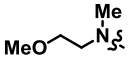
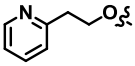
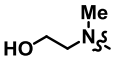
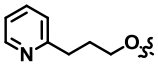
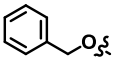
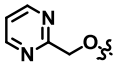
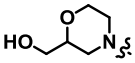
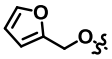
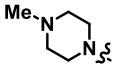
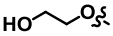
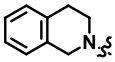
Table2-1 に示すように、T-6932（**19a**）の 2 位メチレン鎖の伸長により PDE5 阻害活性の減弱傾向が認められた（**20**; IC_{50} = 22 nM, **21**; IC_{50} = 81 nM）。また、ピリジン環部の C-analogue への変換により活性はほぼ維持されたものの（**22**; IC_{50} = 0.38 nM）、他の芳香族ヘテロ環への変換においては、活性の減弱傾向が認められた（**23**; IC_{50} = 3.4 nM, **24**; IC_{50} = 1.7 nM）。芳香環を持たない **25** においても中程度の PDE5 阻害活性（IC_{50} = 16 nM）が認められ、ピリミジン母核とのエーテル結合をアミノ基（-NMe-）へと変換した **27** には活性向上傾向が認められた（**27**; IC_{50} = 2.7 nM）。また、環状アミン置換体はいずれも高い PDE5 阻害活性を示し、この中ではテトラヒドロイソキノリン置換体 **30** が最も強力な活性を示した（**30**; IC_{50} = 0.053 nM）。更に、エーテル（**29**; IC_{50} = 1.5 nM vs. **28**; IC_{50} = 0.74 nM）、アルコール（**30**; IC_{50} = 1.8 nM vs. **29**; IC_{50} = 1.5 nM）、アミン（**31**; IC_{50} = 4.7 nM vs. **28**; IC_{50} = 0.74 nM）等の極性官能基を許容することも明らかとなった。

また、PDE6 阻害作用との選択性については、合成したエーテル結合体は全て T-6932 を下回る中程度の選択性（210～1600 倍）であったのに対し、アミン置換体は全体的に高い選択性を示す傾向が認められ、特にモルホリン置換体 **29** は 6700 倍の非常に優れた PDE5 選択性を示した。

Table 2-1. 2 位置換基の PDE5 阻害活性と海綿体弛緩作用に対する影響



19a, 20-32

compound	R^2-	IC_{50}[a] (nM)	selectivity IC_{50} rato of PDE6 / PDE5	EC_{30}[b] (nM)	compound	R^2-	IC50[a] (nM)	selectivity IC_{50} rato of PDE6 / PDE5	EC_{30}[b] (nM)
19a		0.13	2400	53	26		2.6	2100	>100
20		22	210	90	27		2.7	> 3700	29
21		81	NT	NT	28		0.74	2000	NT
22		0.38	1600	>100	29		1.5	6700	>100
23		3.4	560	3.1	30		1.8	2800	11
24		1.7	780	NT	31		4.7	> 2100	>100
25		16	560	8.0	32		0.053	3200	>100

[a] IC_{50} values of these compounds were calculated by an equation of the first degree using two data; just above and below 50% inhibition. Some of the IC_{50} values were calculated using Prism, version 3.0.

[b] EC_{30} values were determined from the logarithmic concentration-inhibition curve. The value is given as the average of at least two experiments, where the variation from the meanvalue is +/-30% or less.

また、ウサギ摘出陰茎海綿体弛緩作用については非常に興味深い知見が得られた。前節で述べたとおり **19a** (T-6932; IC_{50} = 0.13 nM, *c*LogP = 4.58) の海綿体弛緩作用は不十分なものであったが（EC_{30} = 53 nM)、ピリジン環をピリミジン環へと変換した **23**（IC_{50} = 3.4 nM, *c*LogP = 3.63）は、PDE5 阻害活性が約 30 分の 1 に減弱したものの、海綿体弛緩作用は T-6932 よりも 10 倍以上強力なものであった（EC_{30} = 3.1 nM)。また、メトキシエチルアミン置換体 **26**（IC_{50} = 2.6 nM, *c*LogP = 4.64）と、ヒドロキシエチルアミン置換体 **27**（IC_{50} = 2.7 nM, *c*LogP = 3.88）は同等の PDE5 阻害活性にも関わらず、**27** の方が強力な海綿体弛緩作用を示した（**26**; EC_{30} > 100 nM vs. **27**; EC_{30} = 29 nM)。同様の水酸基の効果はモルホリン置換体 **29** (IC_{50} = 1.5 nM, *c*LogP = 3.91）と **30**（IC_{50} = 1.8 nM, *c*LogP = 3.22）の比較においても認められ、ヒドロキシメチル

基を有する **30** が、より強力な海綿体弛緩作用を示した（**29**; EC_{30} > 100 nM vs. **30**; EC_{30} = 11 nM）。一方、IC_{50} 値が 1 nM を切る強力な PDE5 阻害活性を示しながら、T-6932 を上回る高い親油性を有するベンジルオキシ置換体 **22**（IC_{50} = 0.38 nM, *c*LogP = 6.08）およびテトラヒドロイソキノリン置換体 **32**（IC_{50} = 0.053 nM, *c*LogP = 5.95）の海綿体弛緩作用（EC_{30} 値）は、100 nM を超える弱いものであった。以上の結果は、T6932 周辺展開において化合物の親油性低下が海綿体弛緩作用向上につながることを示唆しており、前節で設定した合成方針は妥当であったと考えられた。

以上のように著者は、新規ピリミジン誘導体（T-6932）を端緒化合物とした 2 位置換基探索において、PDE 5 阻害活性との構造活性相関とともに、化合物の親油性低減による海綿体弛緩作用増強傾向を確認した。PDE6 阻害作用との選択性および海綿体弛緩作用の観点から、2 位置換基としては 2-ヒドロキシメチルモルホリン-4-イル基が最適と考えられた。以上の検討より、シルデナフィルと同等の海綿体弛緩作用を有し、PDE6 阻害作用に対する PDE5 選択性の向上した新規ピリミジン誘導体 **30** を見出した（Figure 2-2）。

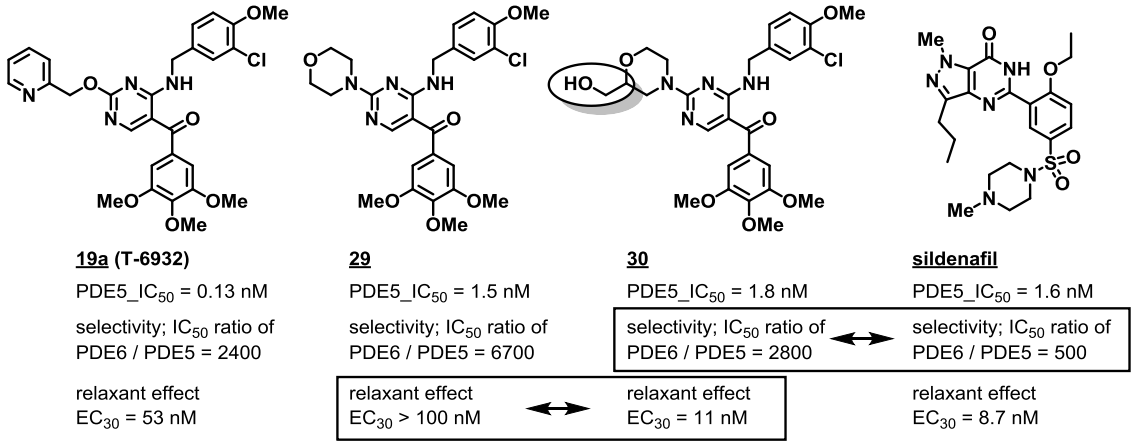


Figure 2-2. ピリミジン誘導体 **19a, 29, 30** とシルデナフィルの薬理活性

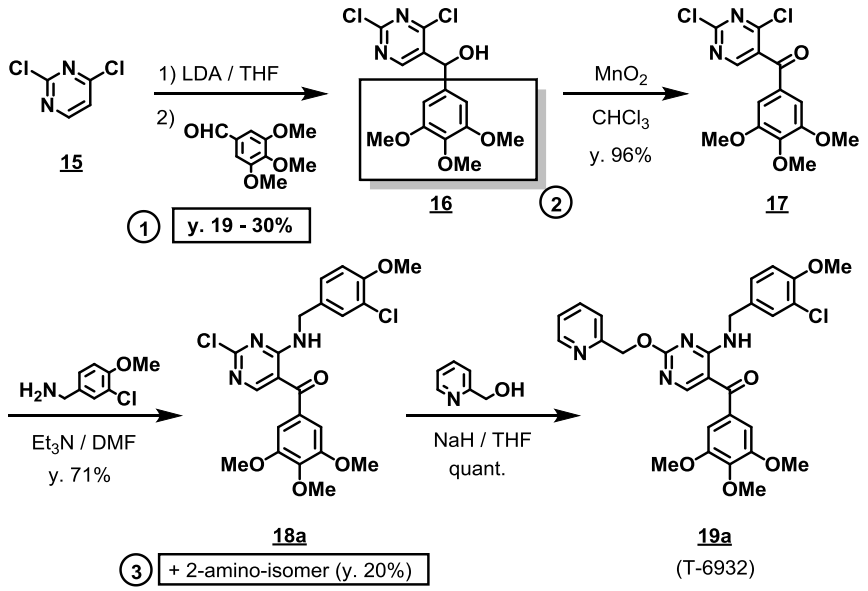
第三節　ピリミジン環 5 位置換基の探索

次に著者は、T-6932 の高い親油性および低い水溶性に影響を及ぼしていると考えられる 5 位トリメトキシベンゾイル部の探索を行うこととした。しかしながら Scheme 2-2 に示した現行の合成法には以下の問題点が挙げられ、より効率的な合成法が必要となった。

① 第一工程の収率（19～30%）

② 第一工程で、種々変換を行う 5 位置換基を導入（非効率な合成ルート）

③ ジクロロピリミジン **17** の置換反応において 2 位置換体が副生（精製が煩雑）



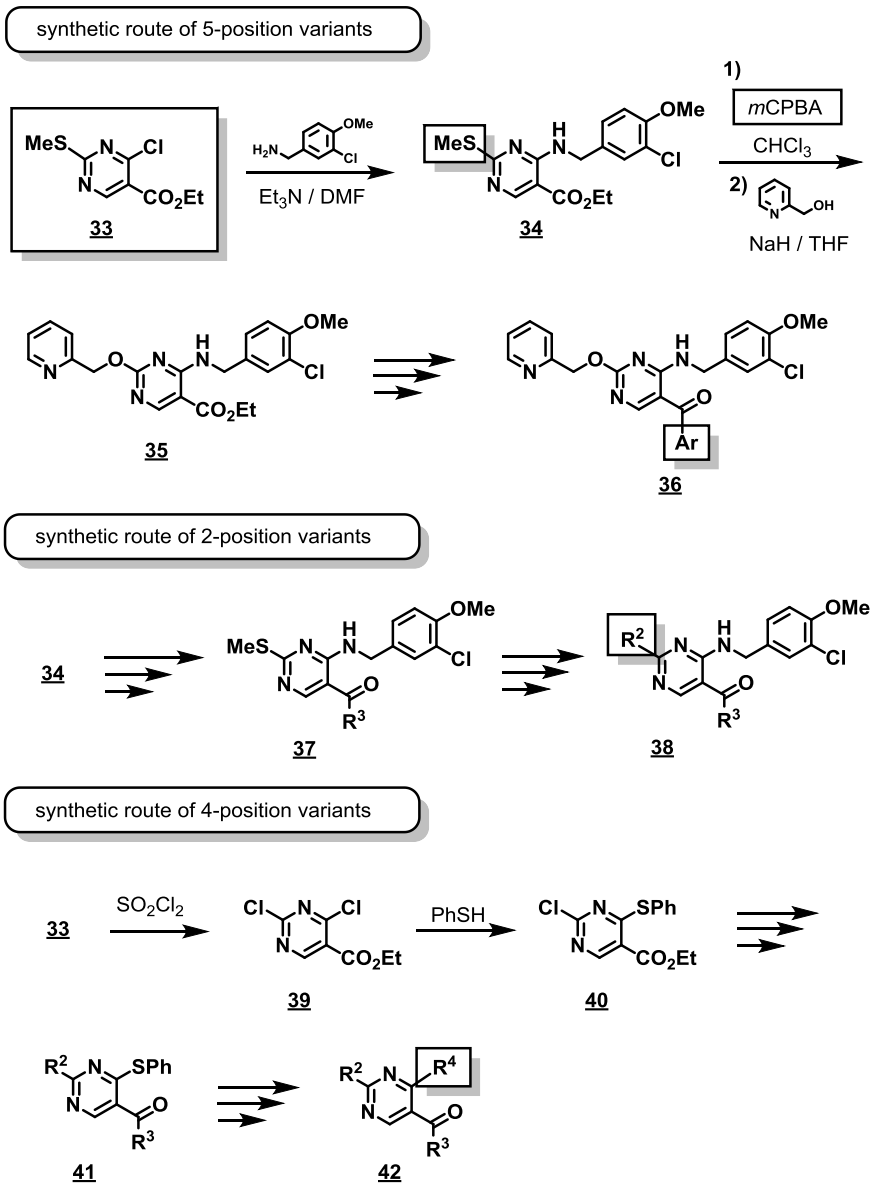
Scheme 2-2. T-6932 合成法の問題点

そこで著者は、上記課題を克服するために市販の 4-クロロ-2-メチルスルファニル 5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル（ **33** ）に着目し、これを出発原料とした効率的な新規合成ルートを設計した（Scheme 2-3）。即ち、**33** はピリミジン環 5 位にエステル基を有しており、上記第一工程で低収率であった炭素-炭素結合形成が不要となるため、課題①の解決につながると考えられた。また、2 位がメチルスルファニル基であることより、3-クロロ-4-メトキシベンジルアミンによる置換反応が 4 位選択的に進行し、課題③の解決につながると考えられた。この 2 位メチルスルファニル基は、*m*CPBA を用いて酸化し、スルホキサイド或いはスルホンへと誘導し脱離能を高めることにより、種々のアルコキサイドやアミンによる置換が可能になると考えられる。最後にエステル基を足掛かりに、種々のアロイル基へと変換することにより、課題②の解決につながる

と考えた。

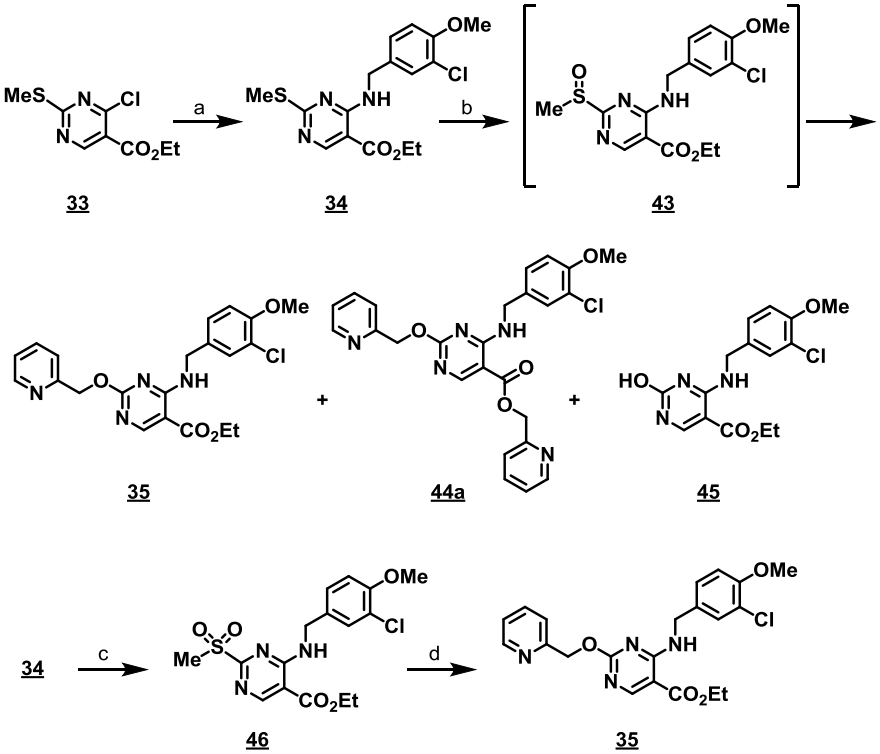
また、4 位アミン置換体 **34** に対してまず 5 位を変換し、その後 2 位メチルスルファニル基を上記と同様に処理することにより、最終工程での 2 位置換基変換も可能となる。

さらに 4 位置換基探索を行う場合にも、**33** を塩化スルフリルで処理することにより得られるジクロロピリミジン誘導体 **39** に対し、チオフェノールを用いた置換反応を行い **40** へと誘導する。2 位クロロ基を選択的に置換した後に、*m*CPBA 酸化により 4 位フェニルスルファニル基の脱離能を高めることで、最終工程での 4 位置換基変換も可能になると考えられた。



Scheme 2-3. 新規合成ルートの設計

上記に従い、実際に 5 位置換基探索に着手した。**33** を出発原料としてトリエチルアミン存在下、3-クロロ-4-メトキシベンジルアミンを用いて置換反応を行ったところ、期待通り 4 位選択的に反応が進行し、定量的に **34** を得た（Scheme 2-4）。2 位メチルスルファニル基を 1.1 等量の *m*CPBA を用いてスルホキサイドへと誘導した後に、2-ヒドロキシメチルピリジンと NaH から生成するアルコキサイドを用いて置換することにより、目的とする **35** を 2 工程収率 37%で得た。この時、エステル交換が進行した **44** および 2 位が加水分解された 2-ヒドロキシピリミジン誘導体 **45** が副生したが、これらの生成は 2-メタンスルホニルピリミジン誘導体 **46** に対する置換反応においては抑制され、81%の収率で **35** が得られた。



Scheme 2-4. Reagents and conditions: (a) 3-chloro-4-methoxybenzylamine, Et_3N, THF, r.t. (quant.); (b) (i) *m*CPBA (1.1 eq.), $CHCl_3$, 0^oC, (ii) 2-hydroxymethypyridine, NaH, THF, 0^oC. (**35** 37%, **44a** 4%, **45** 43% from **34**); (c) *m*CPBA (2.7 eq.), $CHCl_3$, r.t. (41%); (d) 2-hydroxymethypyridine, NaH, THF, r.t. (81%).

またこの時非常に興味深いことに、当初は **36** を得るための合成中間体と考えていたエチルエステル **35** と、これを得る際に副生した 2-ピリジルメチルエステル **44a** が PDE5 阻害活性を示すことが明らかとなった。Figure 2-3 に示すように、エチルエス

テル **35** は非常にシンプルな構造ながら IC_{50} = 5.5 nM の PDE5 阻害活性を示した。この値は T-6932 と比較して数十分の一に低下している一方、海綿体弛緩作用についてはむしろ増強傾向が認められた（EC_{30} = 37 nM）。*c*LogP がわずかに低下していることに加え（*c*LogP = 4.38）、ベンゾイル置換体よりも水溶性の向上が期待できる構造であることに興味が持たれた。2-ピリジルメチルエステル **44a** については更に強力な海綿体弛緩作用を示し注目された（EC_{30} = 3.1 nM）。これらの結果より、当初は化合物 **36** の Ar 部の探索を計画していたが、より優れた物性が期待されるピリミジン-5-エステル誘導体或いはピリミジン-5-カルボキサミド誘導体へ展開することに方針変更した。

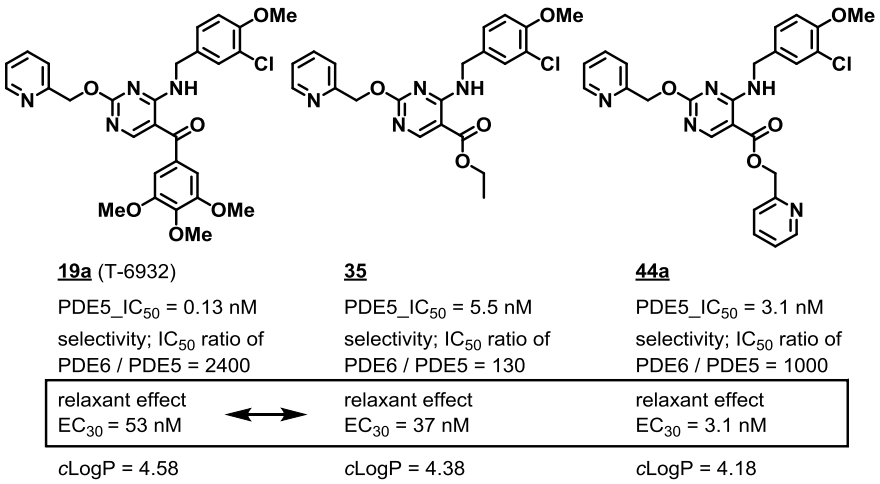
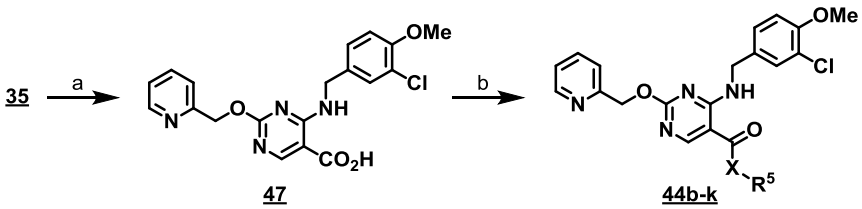


Figure 2-3. ピリミジン-5-エステル誘導体 **35**, **44a** の薬理活性



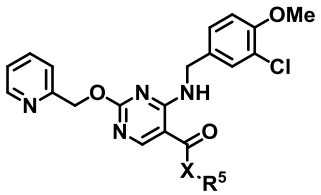
Scheme 2-5. Reagents and conditions: (a) NaOH aq., EtOH, r.t. (81%); (b) EDC, HOBt, R^5XH, DMF, r.t. (**44b** 49%, **44d** 86%, **44e** 78%, **44f** 72%, **44g** 65%, **44h** 93%, **44i** 91%, **44j** 93%) or (i) $SOCl_2$, CH_2Cl_2, r.t. (ii) R^5XH, $NaHCO_3$ aq., CH_2Cl_2, r.t. (**44c** 19%) or r (i) $SOCl_2$, CH_2Cl_2, r.t. (ii) R^5XH, Et_3N, CH_2Cl_2, r.t. (**44k** 44%).

Scheme 2-5 に示すように、ピリミジン-5-エチルエステル誘導体 **35** の加水分解により得られたカルボン酸 **47** に対し、EDC を用いた縮合反応、或いは塩化チオニルを用

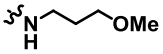
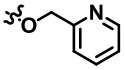
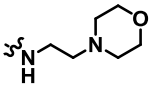
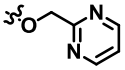
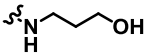
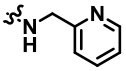
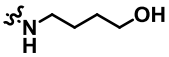
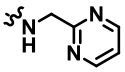
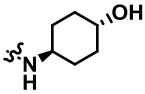
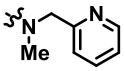
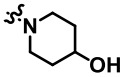
いた酸クロリド経由のアミド化反応により、ピリミジン-5-エステル誘導体 **44b** およびピリミジン-5-カルボキサミド誘導体 **44c-k** の合成を行った。

Table 2-2 に PDE5 阻害活性と PDE6 阻害作用に対する PDE5 選択性を示す。**44a** の 5 位ピリジン環をピリミジンに変換した **44b** は端緒化合物とほぼ同等の PDE5 阻害活性を示した（IC_{50} = 4.2 nM）。また、エステル結合を 2 級アミドへ変換した **44c**（IC_{50} = 2.7 nM）が活性を維持した一方、3 級アミド **44e** は活性が大幅に減弱した（IC_{50} = 85 nM）。アミド側鎖については上記芳香族メチル基以外にも鎖状および環状アルキル基も許容されたが、**44e** と同様に 3 級アミド誘導体 **44k** には大幅な活性減弱が認められた。また、官能基についてもエーテル（**44f**）、アミン（**44g**）、アルコール（**44h-j**）等の極性官能基が許容され、ピリミジン環 2 位と同様に物性調整可能な部位であることが明らかとなった。

Table 2-2. 5 位置換基の PDE5 阻害活性と選択性に対する影響



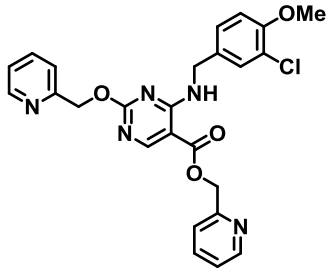
35, **44a-k**

compound	-XR5	IC_{50}[a] (nM)	selectivity IC_{50} rato of PDE6 / PDE5	compound	-XR5	IC_{50}[a] (nM)	selectivity IC_{50} rato of PDE6 / PDE5
35		5.5	130	**44f**		15	240
44a		2.1	1000	**44g**		5.6	630
44b		4.2	640	**44h**		13	420
44c		2.7	480	**44i**		12	480
44d		12	720	**44j**		3.5	510
44e		85	NT	**44k**		>100	NT

[a] IC_{50} values of these compounds were calculated by an equation of the first degree using two data; just above and below 50% inhibition. Some of the IC_{50} values were calculated using Prism, version 3.0.

以上のように著者は、新規ピリミジン誘導体（T-6932）を端緒化合物とした 5 位置換

基探索において、**44a** に代表されるピリミジン-5-エステル誘導体やピリミジン-5-カルボキサミド誘導体が PDE5 阻害作用を示すことを見出すとともに、側鎖の構造活性相関を取得した。



44a

PDE5_IC_{50} = 3.1 nM

selectivity; IC_{50} ratio of PDE6 / PDE5 = 1000

relaxant effect

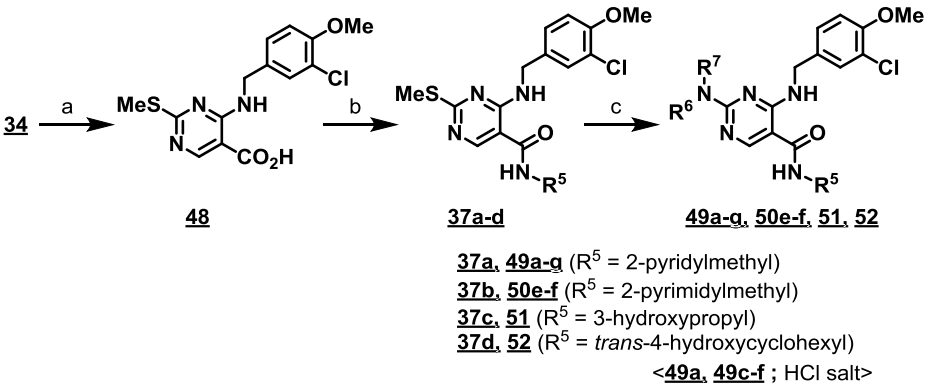
EC_{30} = 3.1 nM

Figure 2-4. ピリミジン-5-エステル誘導体 **44a**

第四節　ピリミジン-5-カルボキサミド誘導体の 2 位および 4 位置換基の探索

前節において著者は、ピリミジン-5-エステル誘導体およびピリミジン-5-カルボキサミド誘導体が PDE5 阻害作用を示すことを見出したが、Table 2-2 に示すように、一連の誘導体の PDE6 阻害作用に対する PDE5 選択性は中程度（≦1000 倍）であった。そこで著者はピリミジン-5-カルボキサミド誘導体 **44c** および **44d** を端緒化合物として、選択性向上を目的とした 2 位置換基探索を行った。なおこの時、第二節で取得した構造活性相関を参考にアミン置換体を中心に合成した。また前述のとおり、即効性や適度な作用持続を達成するために、水溶性官能基や比較的代謝されやすい官能基（例えば、1 級或いは 2 級水酸基、アミン類、含窒素芳香族ヘテロ環）の導入について優先的に検討した。

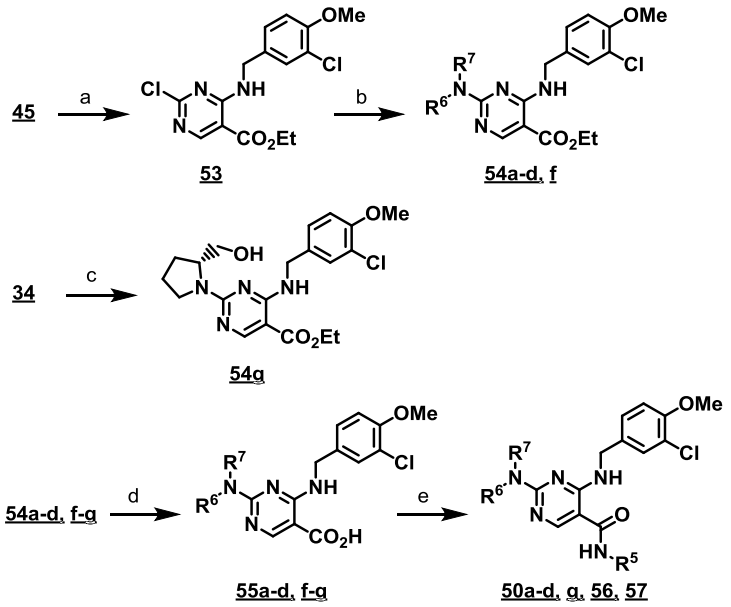
ピリミジン-5-カルボキサミド誘導体 **49a-g**、**50a-g**、**51-52**、および **56-57** は、Scheme 2-6 および Scheme 2-7 記載の方法に従い合成した。市販のピリミジン-5-エチルエステルから 1 工程で得られる **34** のエステル基を加水分解し、カルボン酸 **48** を得た。種々のアミンを縮合し **37a-d** を得た後に、それぞれの 2 位置換基の変換を行い、**49a-g**、**50e-f**、**51-52** を得た（Scheme 2-6）。



Scheme 2-6. Reagents and conditions: (a) NaOH aq., EtOH, r.t. (quant); (b) EDC, HOBt, R^5NH_2, DMF, r.t. (**37a** 94%, **37b** 89%, **37c** quant., **37d** 88%); (c) (i) *m*CPBA, CH_2Cl_2 or $CHCl_3$, 0°C, (ii) R^6R^7NH, CH_2Cl_2 or $CHCl_3$ or THF or DMA, r.t. – 120 °C (**49b** 72%, **49g** 40%, **50e** 25%, **50f** 52%, **51** quant., **52** 88%), (iii) HCl-EtO_2, MeOH (**49a** 93%, **49c** 90%, **49d** 66%, **49e** 68%, **49f** 91%).

或いは Scheme 2-7 に示すように、まずピリミジン環 2 位置換基の変換を行った後に、エステル部を種々のアミドへと誘導した。この際、2-アミノ-5-エトキシカルボニルピリミジン誘導体 **54a-d, f** については、Scheme 2-4 記載の反応で取得した 2-ヒドロ

キシピリミジン誘導体 **45** をオキシ塩化リンで処理することによって得られた 2-クロロピリミジン誘導体 **53** に対する置換反応によって取得した。また、**54g** についてはこれまでと同様に、**34** の 2 位メチルスルファニル基をスルホキサイドへと誘導した後に、(*R*)-prolinol を用いた置換反応により合成した。



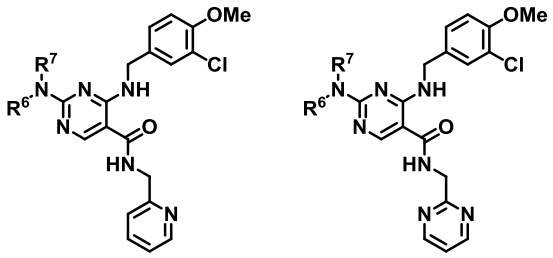
54a, **55a**, **50a** (R^6R^7N =5,8-dihydro-6*H*-[1,7]naphthyridin-7-yl)
54b, **55b**, **50b** (R^6R^7N = 5,6-dihydro-8*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrazin-7-yl)
54c, **55c**, **50c** (R^6R^7N = 3-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)
54d, **55d**, **50d** (R^6R^7N = 3-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)
54f, **55f**, **56**, **57** (R^6R^7N = (*S*)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)
54g **55g**, **50g** (R^6R^7N = (*R*)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)

Scheme 2-7. Reagents and conditions: (a) $POCl_3$, $PhNEt_2$, 100 °C (71%); (b) R^6R^7NH, DMA or THF, r.t. (**54a** 92%, **54b** 82%, **54c** 97%, **54d** 91%, **54f** quant.); (c) (i) *m*CPBA, $CHCl_3$, 5°C, (ii) (*R*)-prolinol, Et_3N, THF, r.t. (**52g** 81%); (d) NaOH aq., DMSO or DMA, r.t. (**55a** 86%, **55b** 69%, **55c** 96%, **55d** 93%, **55f** 80%, **55g** 89%); (e) EDC, HOBt, R^5NH_2, DMF, r.t. (**50a** 74%, **50b** 99%, **50c** 69%, **50d** 92%, **50g** 74%, **56** 55%, **57** 58%).

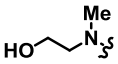
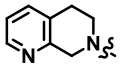
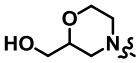
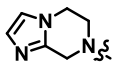
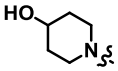
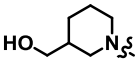
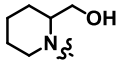
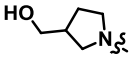
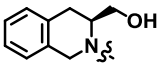
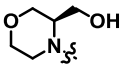
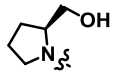
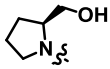
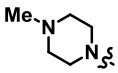
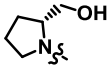
得られたピリミジン-5-カルボキサミド誘導体 **49a-g**、**50a-g** の PDE5 阻害活性と PDE6 阻害作用に対する PDE5 選択性を Table 2-3 に示す。第二節で検討を行った 5-ベンゾイルピリミジン誘導体と同様に、2 環性アミン置換体 **49e**（IC_{50} = 6.5 nM）、**50a**（IC_{50} = 0.35 nM）、および **50b**（IC_{50} = 2.5 nM）は比較的強い PDE5 阻害作用を示したものの、PDE 選択性は中程度であった（**49e**; 1200 倍, **50a**; 650 倍, **50b**; 590 倍）。しかしながら、水酸基を有する誘導体（**46a-d**, **50c-e**）が概ね IC_{50} = 50 nM 前後の弱い活性を示す中、(*S*)-prolinol 置換体 **49f** および **50f** がそれぞれ IC_{50} = 1.2 nM, 5.2

nM の強力な PDE5 阻害活性を示すことを見出した。(*R*)-prolinol 置換体 **50g** が、約 7 分の 1 の活性（IC_{50} = 36 nM）であったことより、ピロリジン環 2 位ヒドロキシメチル基の立体は、PDE 阻害作用に重要な役割を果たしていると考えられた。さらにこれら(*S*)-prolinol 置換体 **49f** および **50f** は PDE6 阻害作用に対する PDE5 選択性もそれぞれ、4300 倍、4000 倍と非常に優れており、注目された。

Table 2-3. 2 位置換基の PDE5 阻害活性と選択性に対する影響



49a-g **50a-g**

compound	-NR^{6}R^7	IC_{50}[a] (nM)	selectivity IC_{50} rato of PDE6 / PDE5	compound	-NR^{6}R^7	IC_{50}[a] (nM)	selectivity IC_{50} rato of PDE6 / PDE5
49a		32	>310	**50a**		0.35	650
49b		32	>320	**50b**		2.5	590
49c		59	NT	**50c**		63	NT
49d		54	NT	**50d**		25	NT
49e		6.5	1200	**50e**		> 100	NT
49f		1.2	4300	**50f**		5.2	4000
49g		>100	NT	**50g**		36	NT

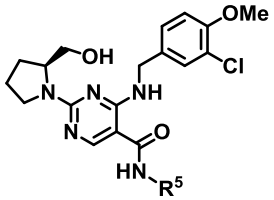
[a] IC_{50} values of these compounds were calculated by an equation of the first degree using two data; just above and below 50% inhibition. Some of the IC_{50} values were calculated using Prism, version 3.0.

また、Table 2-4 に示すように、**49f**、**50f** 以外の（*S*)-prolinol 置換体も、アミド側鎖として水酸基（**51**, **52**）、エーテル（**56**）、アミン（**57**）等の様々な官能基を許容しながらいずれも高い選択性を示すことが明らかとなった。このうち *trans*-4-ヒドロキシシクロヘキシル体 **52** および *trans*-4-メトキシシクロヘキシル体 **56** がそれぞれ、

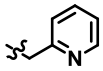
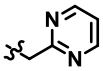
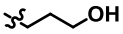
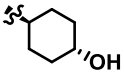
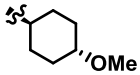
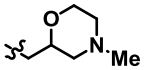
5600 倍以上、7700 倍の非常に優れた PDE5 選択性を示した。

これら (*S*)-prolinol 置換体の海綿体弛緩作用についても Table 2-4 に示す。このうち、**50f** (EC_{30} = 2.1 nM)、**51** (EC_{30} = 4.9 nM)、**56** (EC_{30} = 6.8 nM)、および **57** (EC_{30} = 2.7 nM) がシルデナフィルを上回る海綿体弛緩作用を示した。特に、2-ピリミジルメチルアミド体 **50f** は強力な海綿体弛緩作用と優れた PDE5 選択性 (4000 倍) を兼ね備えており、非常に注目された。

Table 2-4. (*S*)-prolinol 置換体の PDE5 選択性と海綿体弛緩作用



49f, **50f**, **51**, **52**, **56**, **57**

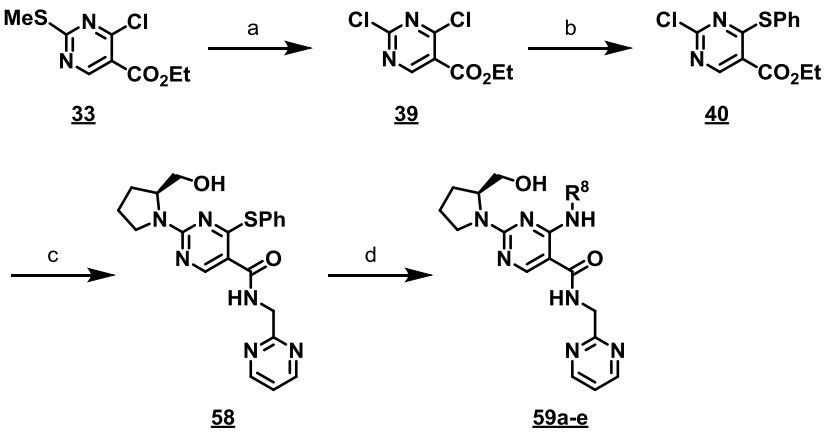
compound	-R^5	IC_{50}[a] (nM)	selectivity IC_{50} rato of PDE6 / PDE5	EC_{30}[b] (nM)
49f		1.2	4300	22
50f		5.2	4000	2.1
51		6.6	1500	4.9
52		1.8	>5600	> 100
56		0.90	7700	6.8
57		6.1	2000	2.7
sildenafil		1.6	500	8.7

[a] IC_{50} values of these compounds were calculated by an equation of the first degree using two data; just above and below 50% inhibition. Some of the IC_{50} values were calculated using Prism, version 3.0.

[b] EC_{30} values were determined from the logarithmic concentration-inhibition curve. The value is given as the average of at least two experiments, where the variation from the meanvalue is +/-30% or less.

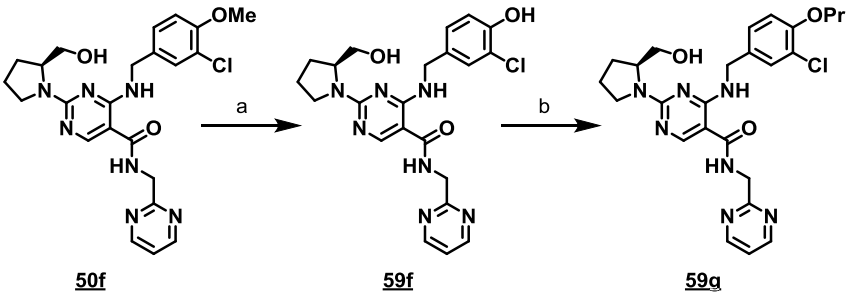
この **50f** をテンプレートとして 4 位置換基探索を行った。Scheme 2-3 で設計したルートに従い **33** を出発原料とすることで、最終工程で 4 位置換基変換が可能となっ

た（Scheme 2-8）。33 を塩化スルフリル中 50 °C で加熱撹拌することにより、ジクロライド 39 へ誘導し、チオフェノールを用いて 4 位クロロ基を優先的に置換し 40 を得た。残った 2 位クロロ基を (*S*)-prolinol で置換した後に、常法に従いフェニルスルファニル基をアミンへ変換し、59a-e を得た。



Scheme 2-8. Reagents and conditions: (a) SO_2Cl_2, 50 °C (quant.); (b) Ph-SH, K_2CO_3, toluene, r.t. (80%); (c) (i) (*S*)-prolinol, Et_3N, THF, r.t., (ii) NaOH aq., EtOH, r.t., (iii) 2-aminomethylpyrimidine, EDC, HOBt, DMF, r.t. (55%), (d) (i) *m*CPBA, $CHCl_3$, 0 °C, (ii) amine (R^8-NH_2), Et_3N, $CHCl_3$, reflux (59a 75%) or r.t. (59b 20%, 59c 83%, 59d 63%, 59e 89%,).

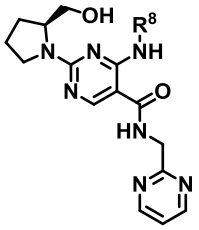
また、50f に対して BBr_3 を作用し、フェノール 59f とした後に、ヨウ化プロピルを用いてアルキル化することで 59g を合成した（Scheme 2-9）。



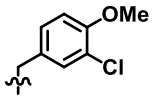
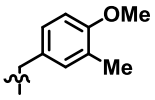
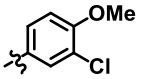
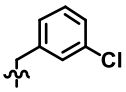
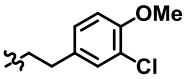
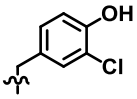
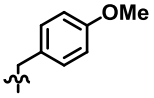
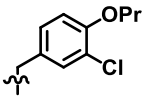
Scheme 2-9. Reagents and conditions: (a) BBr_3, CH_2Cl_2, 0 °C (43%); (b) Pr-I, K_2CO_3, DMF, r.t. (94%).

得られた **59a-g** の PDE5 阻害活性を測定したところ、Table 2-5 に示すように炭素鎖の伸長およびベンゼン環上の僅かな置換基変換により活性が大きく減弱したことより、ピリミジン環 4 位置換基は活性発現に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

Table 2-5. 4 位置換基の PDE5 阻害活性に対する影響



50f, **59a-g**

compound	-R^8	IC$_{50}$ (nM)^a	compound	-R^8	IC$_{50}$ (nM)^a
50f		5.2	**59d**		40
59a		>100	**59e**		>100
59b		>100	**59f**		95
59c		>100	**59g**		>100

^{a} IC$_{50}$ values of these compounds were calculated by an equation of thefirst degree using two data; just above and below 50% inhibition.Some of the IC$_{50}$ values were calculated using Prism, version 3.0.

以上のように著者は、新規ピリミジン-5-カルボキサミド誘導体の 2 位および 4 位置換基探索において、各部位の構造活性相関を確認するとともに、2 位（*S*)-prolinol 置換体が優れた PDE5 選択性を示すことを見出した。また、これらの探索合成研究を通じて、既存薬のシルデナフィルを上回る強力な海綿体弛緩作用（EC$_{30}$ = 2.1 nM）と、PDE6 阻害作用に対する優れた PDE5 選択性（4000 倍）を示す 2-ピリミジルメチルアミド体 **50f**（アバナフィル）を見出すことに成功した（Figure 2-5）。

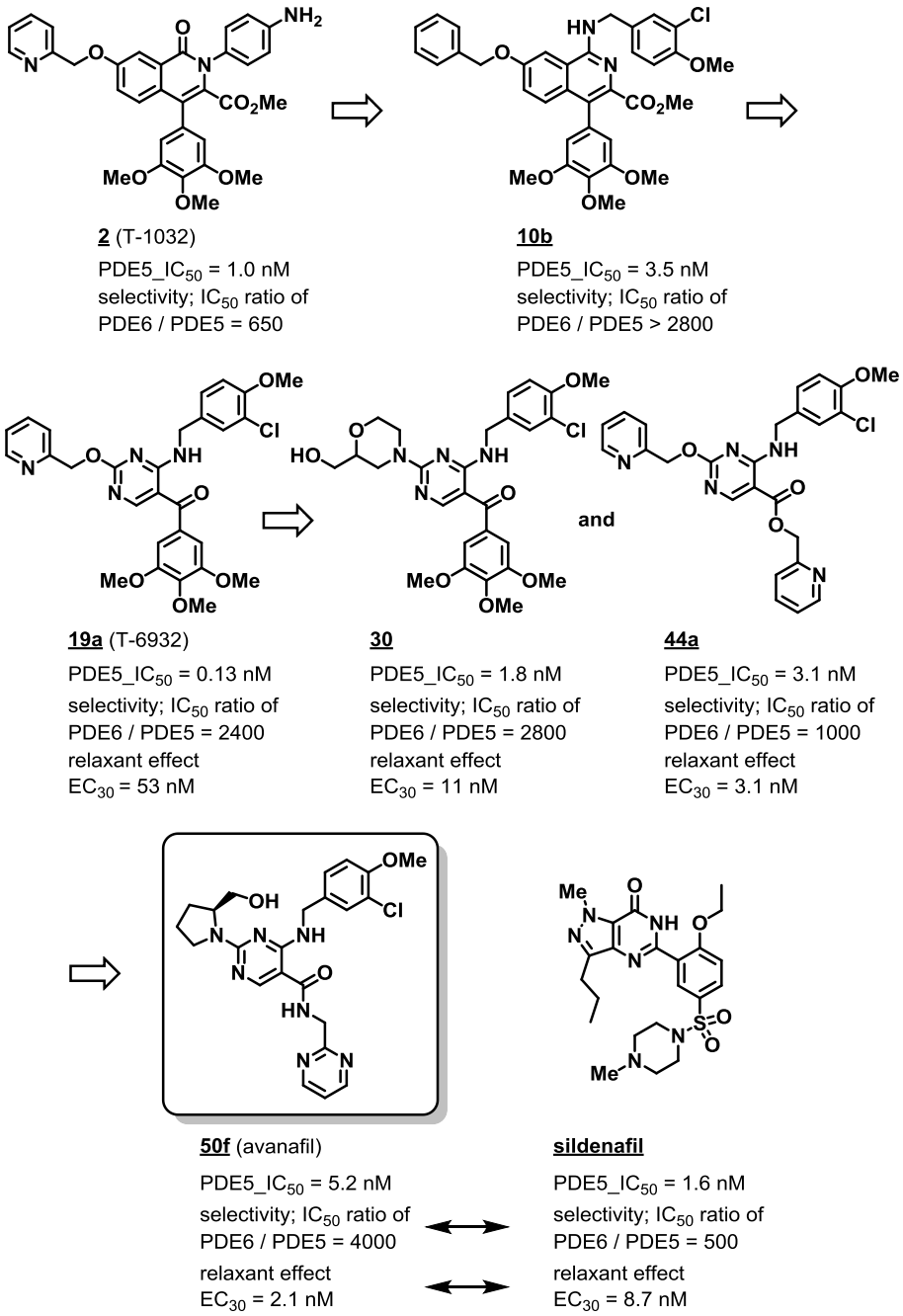


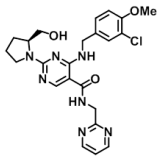
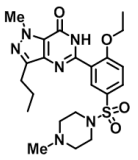
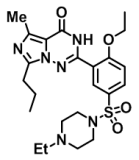
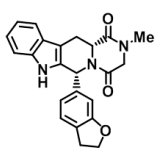
Figure 2-5. アバナフィル創出の経緯とシルデナフィルとの活性比較

第五節　アバナフィルのプロファイル

前節において著者は、既存薬のシルデナフィルを上回る強力な海綿体弛緩作用と、PDE6 阻害作用に対する優れた PDE5 選択性を示す **50f**（アバナフィル）を見出したが、その後の検討において、アバナフィルは以下に記す特徴的なプロファイルを有することが明らかとなった。

まず、PDE5 選択性については、アバナフィルは PDE6 のみならず、他のアイソザイムに対しても優れた選択性を有していることが判明した。[14] Table 2-6 にアバナフィルとシルデナフィル、およびその後に米国 FDA に承認された 2 剤（バルデナフィル、タダラフィル）の PDE 選択性を示す。まず、循環動態への影響が懸念される PDE1 阻害作用に対する選択性はシルデナフィルが 375 倍であるのに対し、アバナフィルは 10000 倍以上の優れた選択性を示した。また、Eli Lilly 社のタダラフィルは PDE6 に対してアバナフィル以上の選択性を示す一方、背部痛への影響が懸念される PDE11 に対する選択性は 25 倍しか示さなかったが、このアイソザイムに対してもアバナフィルは 10000 倍以上の優れた選択性を示した。このようにアバナフィルは他の 3 剤とは異なり、全てのアイソザイムに対して 100 倍以上のバランスの取れた PDE5 選択性を示す点が特徴である。

Table 2-6. アバナフィルおよび市販薬の PDE5 選択性 [14]

	Selectivity (fold difference)			
	avanafil	sildenafil	vardenafil	tadalafil
structure				
PDE 1	10192	375	1012	10500
PDE 2	9808	39375	273810	> 25000
PDE 3	> 19231	16250	26190	> 25000
PDE 4	1096	3125	14286	14750
PDE 6*	121	16	21	550
PDE 7 - 10	> 1000			
PDE 11	> 19231	4875	5952	25

* trypsin-activated PDE6

また、イヌを用いた *in vivo* 薬効試験（陰茎海綿体内圧上昇作用）において、十二指腸内投与後 10 分で陰茎海綿体内圧が最大となり（シルデナフィルは 30 分）、即効性が示された。[14] また作用持続についてもシルデナフィルと比べて短く、切れの良い短時

間作用型であることが示された。前述のとおり、化合物デザイン段階では水酸基の酸化を期待して (*S*)-prolinol の導入を行い、実際にヒト肝ミクロソームを用いた試験においても、アルデヒド体 **60** およびカルボン酸体 **61** 等が主要代謝物として同定されていた（Figure 2-6）。当初はこれらの PDE5 阻害活性が減弱しているため短い作用持続が実現されていると考察していたが、後の臨床試験においてヒト血漿中の主要代謝物は、カルボン酸体 **61** に加え、ピロリジン環 3 位および 5 位の酸化体であることが明らかとなった。[31] いずれにしてもアバナフィルの特徴的な性質（高い PDE5 選択性と短い作用持続）に対して、(*S*)-prolinol は大きな役割を果たしていると言える。

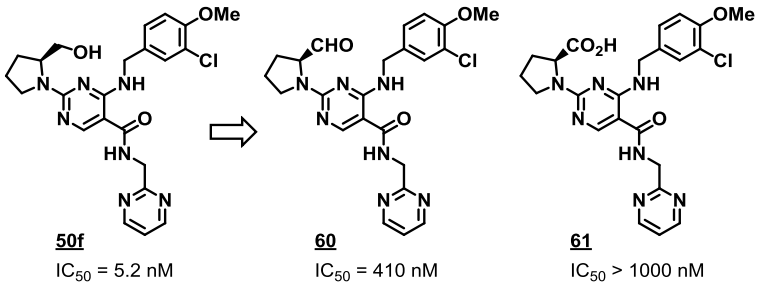


Figure 2-6. アルデヒド **60** とカルボン酸 **61** の PDE5 阻害活性

イヌ毒性試験においても 1-イソキノロン誘導体 T-1032（**2**）に認められた重篤な所見は確認されなかったことより、アバナフィルは臨床試験に進められた。臨床試験ではヒトにおいても薬剤の速やかな吸収と消失が確認され、[32] 服用後 15 分以内で効果を発揮する即効性も示された（シルデナフィルは 30～60 分）。[12), 16)] また安全性面でもシルデナフィルの服用において認められていた視覚異常も大幅に軽減されていることが明らかとなった。[6), 15)]

以上のような検討を経てアバナフィル（**50f**）は、2011 年に韓国、2012 年に米国、さらに 2013 年には欧州において、ED 治療薬としての承認を取得した。

【第三章】高選択的 PDE5 阻害作用を有する

新規ピリドピリミジノン誘導体の合成と薬理活性

第一節　背景と合成展開方針

著者はこれまでに、1-イソキノリノン誘導体 T-1032（**2**）を端緒化合物とした新規高選択的 PDE5 阻害剤の探索研究において、中心骨格を変換することにより新規ピリミジン誘導体を（第一章）、また、5 位ベンゾイル体からアミドへの変換と各置換基の最適化により、強力な海綿体弛緩作用と PDE6 阻害に対して優れた PDE5 選択性を示すアバナフィル（ **50f** ）を見出した（第二章）。第二章第四節で述べたとおり、一連の(*S*)-prolinol 置換ピリミジン-5-カルボキサミド誘導体はいずれも優れた選択性を示すが、同様の傾向は 5-ベンゾイルピリミジン誘導体においても認められ、**62** は PDE6 阻害作用に対して 5700 倍の優れた PDE5 選択性を示していた（Figure 3-1）。**50f** は後に新規 ED 治療薬としての承認を取得するに至るが、化合物探索段階では **50f** に続くバックアップ化合物の取得が必要と考えられた。そこで著者はこの **62** に着目し、これを端緒としたバックアップ化合物探索に着手した。

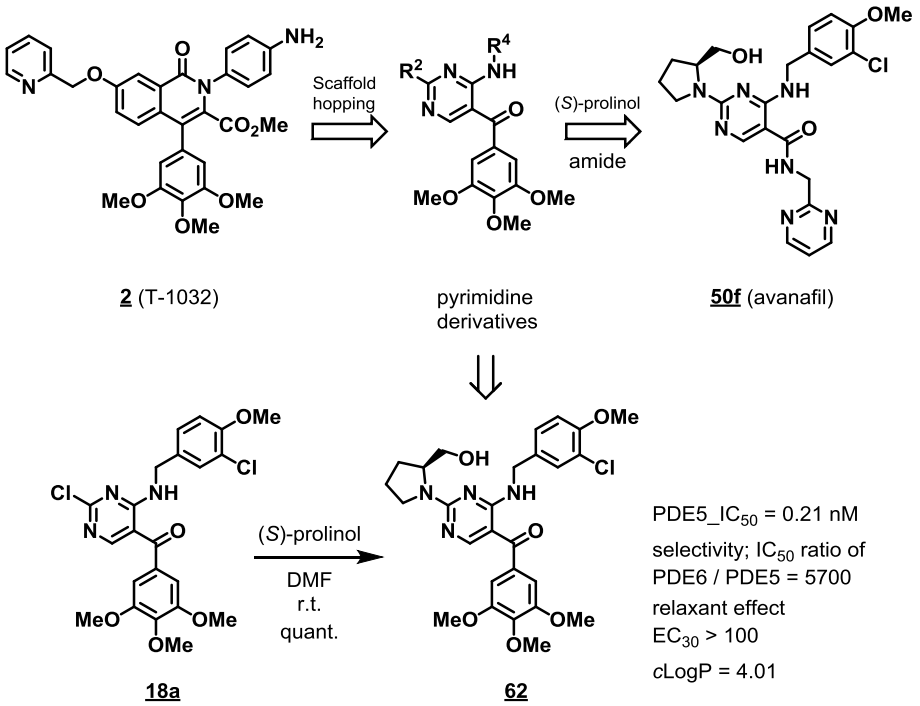


Figure 3-1. これまでの合成展開とピリミジン誘導体 **62** の問題点

ピリミジン誘導体 **62** は強力な PDE5 阻害活性（IC_{50} = 0.21 nM）と優れた選択性を示すが、T6932（**19a**）と同様に、海綿体弛緩作用は不十分であった（EC_{30} > 100 nM）。これまでに得られた知見から、ピリミジン環 4 位の 3-クロロ-4-メトキシベンジル基は活性発現に、また、2 位（*S*)-prolinol 部位は PDE6 に対する選択性に重要であるため、これらは維持することとした。一方、5 位のトリメトキシフェニル基は高い親油性の原因となっているため、この部位の削除、或いはより親水性の置換基に変換することにより、海綿体弛緩作用の向上をめざすこととした（Figure 3-2）。また、バックアップ化合物であることより、可能な限り **50f** とは異なる骨格へ誘導することを念頭に置いて合成研究に着手した。

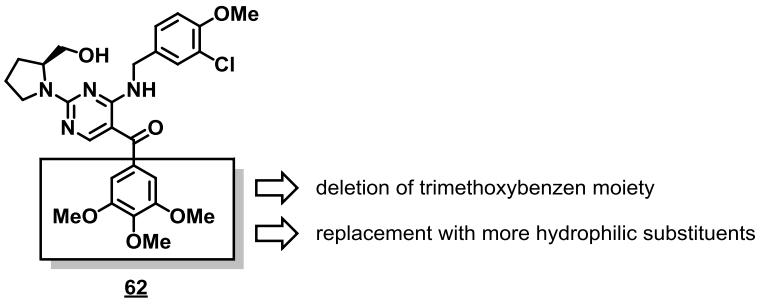
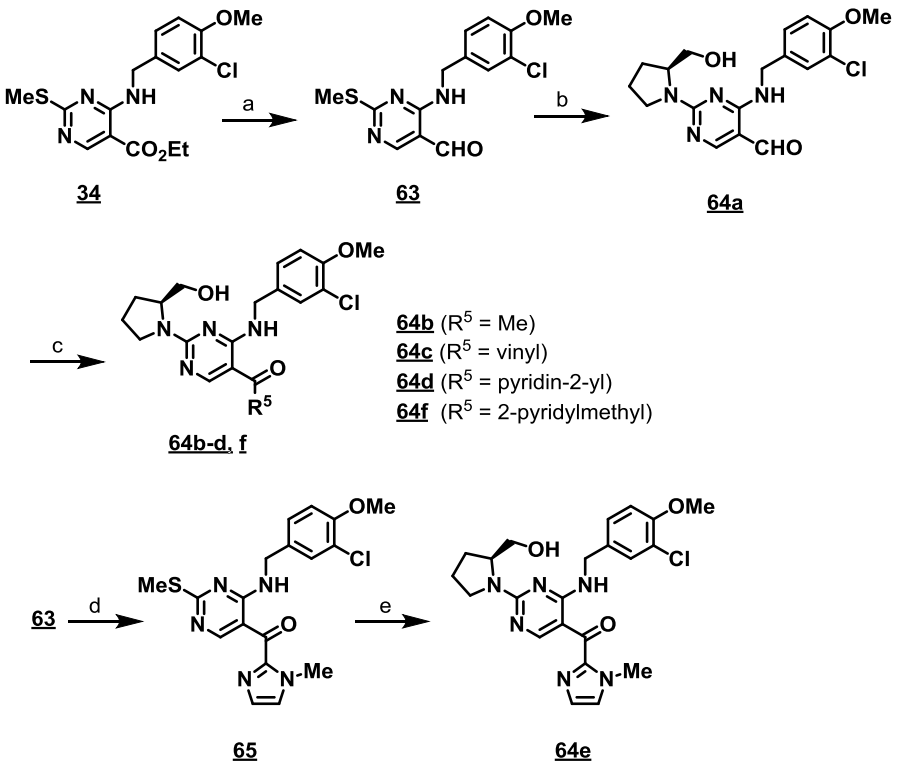


Figure 3-2. 合成展開方針

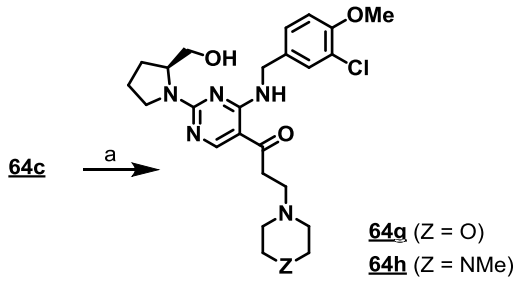
第二節　5-アシルピリミジン誘導体の合成と薬理活性

Scheme 3-1 に 5-ホルミルピリミジン誘導体 **64a** および 5-アシルピリミジン誘導体 **64b-f** の合成法を示す。**34** のエステル基を水素化リチウムアルミニウムで還元し、得られた 5-ヒドロキシメチル体を二酸化マンガンで酸化することにより **63** へ誘導した。**63** のピリミジン環 2 位メチルスルファニル基を常法により (*S*)-prolinol で置換することにより、5-ホルミルピリミジン誘導体 **64a** を得た。5-アシルピリミジン誘導体 **64b-d** および **64f** は、**64a** の 5 位ホルミル基に対して種々の有機金属種を付加し、得られた 2 級アルコールを二酸化マンガンで酸化することにより合成した。また、イミダゾール置換体 **64e** は、5-ホルミルピリミジン **63** に対し、まず 5 位を変換した後に 2 位を (*S*)-prolonol で置換することにより合成した。

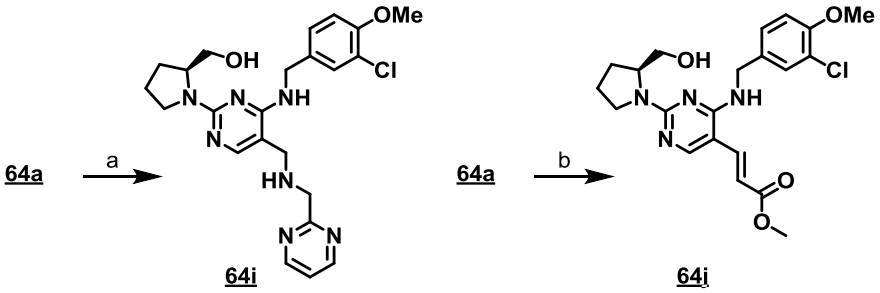


Scheme 3-1. Reagents and conditions: (a) (i) $LiAlH_4$, THF, r.t. (83%), (ii) MnO_2, CH_2Cl_2, r.t. (76%); (b) (i) *m*CPBA, $CHCl_3$, 0°C, (ii) (*S*)-prolinol, Et_3N, $CHCl_3$, 0 °C (83%); (c) (i) MeLi, Et_2O, THF, -78 °C or vinylmagnesium bromide, THF, 0 °C or *n*-BuLi, 2-bromopyridine, Et_2O, THF, -78 °C or *n*-BuLi, 2-methylpyridine, THF, -78 °C, (ii) MnO_2, $CHCl_3$, r.t. (**64b** 60%, **64c** 43%, **64d** 57%, **64f** 8%); (d) (i) 1-methylimidazole, *n*-BuLi, THF, -78 °C, (ii) MnO_2, $CHCl_3$, r.t. (95%); (e) (i) *m*CPBA, $CHCl_3$, 0 °C, (ii) (*S*)-prolinol, Et_3N, $CHCl_3$, r.t. (86%).

また、Scheme 3-2 に示すように、**64c** に対する Michael 付加反応により、*β*-アミノケトン体 **64g** および **64h** を合成した。**50f** のデオキシ体 **64i** は、5-ホルミルピリミジン **64a** と 2-アミノメチルピリミジンとの還元的アミノ化反応により合成し、**64a** に対する Horner-Wadsworth-Emmons 反応により、*α*, *β*-不飽和エステル置換体 **64j** を取得した（**Scheme 3-3**）。



Scheme 3-2. Reagents and conditions: (a) morpholine or 1-methylpiperazine, EtOH, r.t. (**64g** 98%, **64h** quant.).

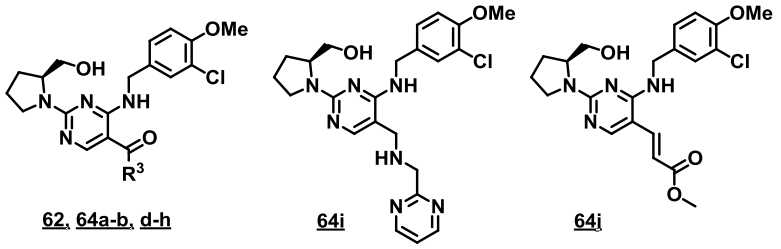


Scheme 3-3. Reagents and conditions: (a) 2-aminomethylpyrimidine, $NaBH_4$, AcOH, 1,2-dichloroethane, r.t. (26%); (b) $(EtO)_2P(O)CH_2CO_2Me$, NaH, THF, r.t. (13%).

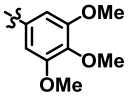
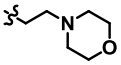
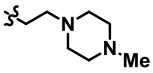
得られた 5-ホルミルピリミジン誘導体 **64a**、5-アシルピリミジン誘導体 **64b-h**、および **64i-j** の PDE5 阻害活性を Table 3-1 に示す。親油性低減を目的としてトリメトキシフェニル基を取り除いたホルミル体 **64a** (IC_{50} = 33 nM) は大幅に活性が減弱した。一方、メチル基を残したアセチル体 **64b** には IC_{50} = 5.2 nM の活性が認められ、本部位（疑似二環性骨格の下部）の置換基の存在が活性向上に寄与することが確認された。トリメトキシフェニル基を含窒素ヘテロ環へ変換した場合には中程度の阻害活性（**64d**; IC_{50} = 12 nM、**64e**; IC_{50} = 12 nM）を示したが、アルキル基をリンカーとして含窒素ヘテロ環を導入した **64f**（IC_{50} = 3.5 nM）、**64g**（IC_{50} = 2.9 nM）、**64h**（IC_{50} = 5.2 nM）

は、アセチル体 **64b** と同程度の阻害活性を示し、中心環からの距離や位置によっては極性基（塩基性窒素）が導入可能であることが示唆された。また、**50f** のデオキシ体 **64i**（IC_{50} > 100 nM）は大幅な活性の減弱が認められたが、*α*, *β*-不飽和エステル置換体 **64j** はこれらの中では最も強い活性（IC_{50} = 2.2 nM）を示した。

Table 3-1. 5 位置換基の PDE5 阻害活性に対する影響



62, **64a-b**, **d-h** **64i** **64j**

compound	-R^3	*c*LogP	IC_{50}[a] (nM)	compound	-R^3	*c*LogP	IC_{50}[a] (nM)
62		4.01	0.21	**64f**		3.52	3.5
64a		2.78	33	**64g**		3.48	2.9
64b		3.25	5.2	**64h**		2.55	5.2
64d		3.79	12	**64i**	—	0.87	>100
64e		3.07	12	**64j**	—	3.12	2.2

[a] IC_{50} values of these compounds were calculated by an equation of the first degree using two data; just above and below 50% inhibition. Some of the IC_{50} values were calculated using Prism, version 3.0.

第三節　ピリドピリミジノン誘導体の合成と薬理活性

前節において著者は、ピリミジン誘導体 **62** の 5 位ベンゾイル部の変換により親油性低減の可能性を検討したが、得られた化合物は全て端緒化合物と比較して PDE5 阻害活性が 10 分の 1 以下に減弱しており、また構造面でも **50f** と比較的類似した骨格であったことより、バックアップ化合物としては好ましくないと考えられた。

そこで著者は Figure 3-3 に示すように、アシルピリミジン誘導体の 4 位および 5 位置換基を環化し、8*H*-ピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7-オン環へと誘導することで、新規骨格化合物を取得しようと考えた。このような環化による骨格変換（scaffold-hopping）は、著者が第一章で行った展開の逆のアプローチと言えるが、Larsen らの Rho/MKL1 transcriptional pathway 阻害剤の研究では、鎖状の *β*-アラニンアミド骨格の一部を環化しイソニペコチン酸アミド骨格へと変換することで、選択性および細胞毒性を改善している。[33] このように環化を行うことで薬効プロファイルを改善した幾つかの例がこれまでに報告されている。そこで著者も、各側鎖を薬理活性コンフォメーションにより強固に固定化することで、新規骨格化合物を取得しながら薬理活性の向上を目指すこととした。なお、この骨格変換により本研究の端緒化合物である T-1032（**2**）と同じく 2 環性骨格化合物となるが、これまでの合成展開において側鎖置換基や中心環自体も大きく変化しており、T-1032 と同様の毒性が発生する可能性は非常に低いと考えた。

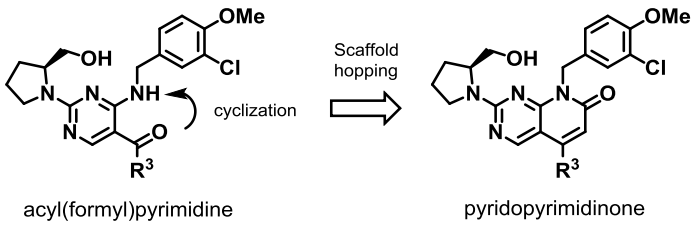
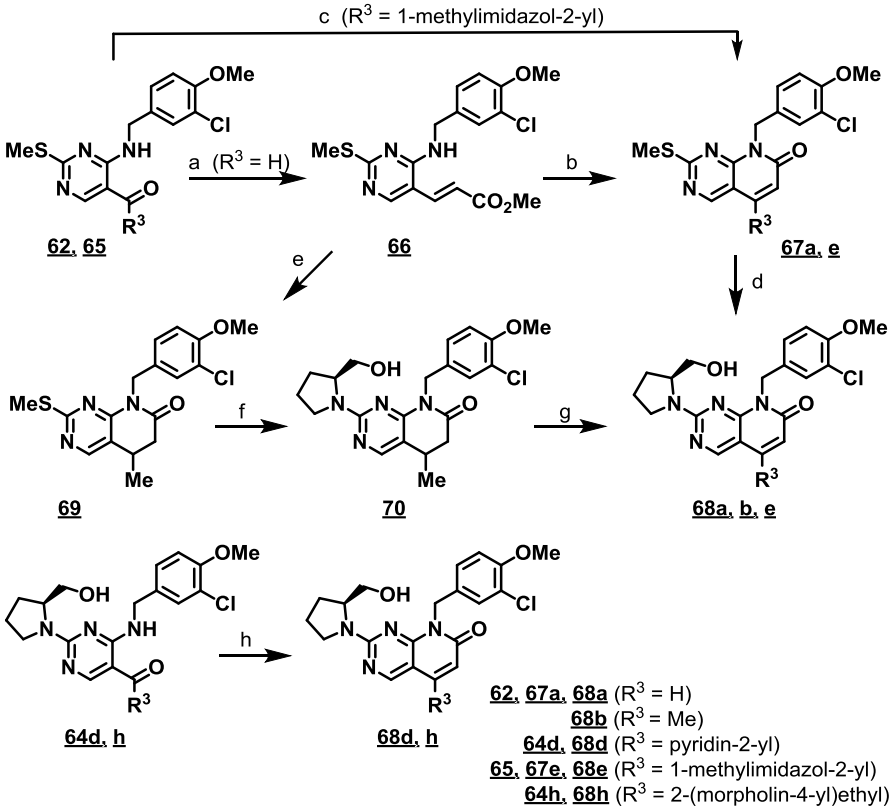


Figure 3-3. 側鎖環化によるピリドピリミジノン誘導体の設計

Scheme 3-4 にピリドピリミジノン誘導体 **68a-b, d-e, h** の合成法を示す。5-ホルミルピリミジン **63** に対する Horner-Wadsworth-Emmons 反応により得られた *α, β*-不飽和エステル **66** を NaH 存在下メタノール溶液中で撹拌することにより、ピリドピリミジノン **67a** を得た。また、5 位イミダゾール置換体 **67e** は 5-アセチルピリミジン **65** を出発原料とし、トルエン溶媒中 100 °C で Horner-Wadsworth-Emmons 反応を行うことにより、1 工程で合成した。これらの 2 位メチルスルファニル基を常法に従い（*S*)-prolinol で置換することにより、**68a** および **68e** を合成した。また、*α, β*-不飽和エステル **66** に対し、メチルリチウムとシアン化銅より調整した cuprate を用いて 1,4-付加反応を行うことにより、同時に環化反応も進行し、5,6-ジヒドロ-イソキノ

ロン誘導体 **69** を得た。2 位を変換した後に、DDQ を用いて中心環を酸化することにより、5-メチル体 **68b** を合成した。また、2-ピリジル置換体 **68d** は **64d** を出発原料とした Horner-Wadsworth-Emmons 反応により 17%の収率で得られたが、同様の条件下モルホリノエチル置換体 **68h** は全く得られなかった。そこで Horner-Wadsworth-Emmons 試薬の代わりにトリメチルシリル酢酸メチルを用いることで、[34] 低収率 (8%) ながら目的とする **68h** を取得した。

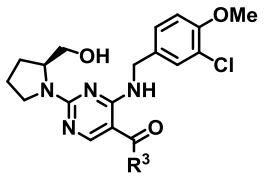


Scheme 3-4. Reagents and conditions: (a) $(MeO)_2P(O)CH_2CO_2Me$, NaH, THF, r.t. (59%); (b) NaH, MeOH, r.t. (**65a** 96%); (c) $(MeO)_2P(O)CH_2CO_2Me$, NaH, toluene 100 °C (**65e** 13%); (d) (i) *m*CPBA, $CHCl_3$, 0 °C, (ii) (*S*)-prolinol, Et_3N, $CHCl_3$, 0 °C (**66a** 77%, **66e** 96%); (e) MeLi, CuCN, EtO_2, THF, 0 °C, (67%); (f) (i) *m*CPBA, $CHCl_3$, 0 °C, (ii) (*S*)-prolinol, Et_3N, $CHCl_3$, 60 °C (75%); (g) DDQ, dioxane, 60 °C (**66b** 30%).; (h) $(MeO)_2P(O)CH_2CO_2Me$, NaH, toluene, 100 °C (**66d** 17%) or $TMSCH_2CO_2Me$, dicyclohexylamine, *n*-BuLi, THF, r.t. (**66h** 8%).

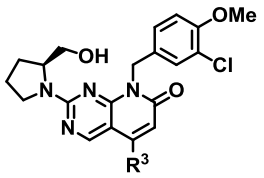
得られたピリドピリミジノン誘導体の PDE5 阻害活性を測定したところ、Table3-2 に示すようにいずれの化合物も 10 nM を下回る IC_{50} 値を示した。また非常に興味深いことに、ピリドピリミジノン誘導体 **68a-b, d-e, h** は、それぞれの対応する環化前駆

体（5-ホルミルピリミジン誘導体 **64a**、5-アシルピリミジン誘導体 **68b, d-e, g**）と比較して、全て強い活性を示すことが明らかとなった。この結果は、ピリドピリミジノン環構築により、各側鎖のコンフォメーションが薬効発現型に強固に固定化されたことによるものと考えている。特にこの中で 5 位メチル置換体 **68b**（IC_{50} = 0.86 nM）およびモルホリノエチル置換体 **68g**（IC_{50} = 0.98 nM）は、IC_{50} 値が 1 nM を切る強力な PDE5 阻害活性を示した。また、PDE6 阻害作用と比較した PDE5 選択性については端緒化合物 **62** と比較していずれも減弱したものの、5 位メチル置換体 **68b** には 2300 倍の優れた PDE5 選択性が確認された。

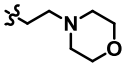
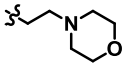
Table 3-2. ピリドピリミジノン誘導体の PDE5 阻害活性と選択性



64a-b, d-e, g



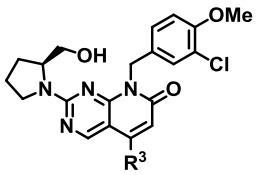
68a-b, d-e, g

compound	-R^3	IC_{50}[a] (nM)	compound	-R^3	cLogP	IC_{50}[a] (nM)	selectivity IC_{50} rato of PDE6 / PDE5
64a		33	**68a**		1.91	3.3	850
64b		5.2	**68b**		2.41	0.86	2300
64d		12	**68d**		2.52	1.7	1900
64e		12	**68e**		1.86	7.2	NT
64g		2.9	**68g**		2.03	0.98	1600

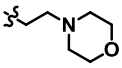
[a] IC_{50} values of these compounds were calculated by an equation of the first degree using two data; just above and below 50% inhibition. Some of the IC_{50} values were calculated using Prism, version 3.0.

ピリドピリミジノン誘導体 **68b, d, g** のウサギ摘出海綿体弛緩作用を測定した。Table 3-3 に示すようにいずれも強力な薬効を示したが、この中でも特に 5 位メチル置換体 **68b** が EC_{30} = 0.85 nM の非常に強力な海綿体弛緩作用を示した。この作用は、シルデナフィル（EC_{30} = 8.7 nM）の約 10 倍強力なものであることに加え、第二章で著者が見出したアバナフィル（EC_{30} = 2.1 nM）をも上回るものであった。

Table 3-3. ピリドピリミジノン誘導体の摘出陰茎海綿体弛緩作用



68a-b, d, g

compound	-R³	EC₃₀[a] (nM)
68a		2.2
68b		0.85
68d		13
68g		8.6
sildenafil		8.7
avanafil		2.1

[a] EC_{30} values were determined from the logarithmic concentration-inhibition curve. The value is given as the average of at least two experiments, where the variation from the mean value is +/-30% or less.

以上のように著者は、ピリミジン誘導体 **62** を端緒化合物とした合成研究において、5 位アシル部位の変換および 2 環性母核構築による側鎖固定化により、強力な PDE5 阻害活性を示す新規骨格化合物群、ピリドピリミジノン誘導体を見出した。更にこの中から、シルデナフィルの約 10 倍強力な海綿体弛緩作用（EC_{30} = 0.85 nM）と PDE6 阻害作用に対し、2300 倍の優れた PDE5 選択性を示すバックアップ候補化合物 **68b** を見出すことに成功した。

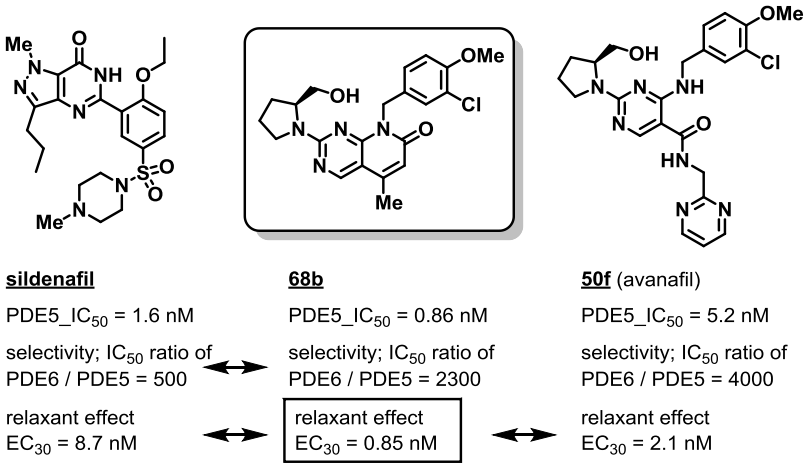


Figure 3-4. ピリドピリミジノン誘導体 **68b** の薬理活性

結論

著者は、独自性の高い構造を有し、PDE5 選択性に優れた次世代型の ED 治療薬の創製を目指して合成研究を行い、以下の研究成果を得た。

1. 1-イソキノロン誘導体（**2**; T-1032）を端緒化合物とした合成展開において、フタラジン誘導体 E-4010 との構造の重ね合わせを利用することにより、IC_{50} = 3.5 nM の強力な PDE5 阻害活性と、PDE6 阻害と比較して 2800 倍以上の優れた PDE5 選択性を示す新規骨格化合物、イソキノリン誘導体 **10b** を見出した。

2. イソキノリン誘導体 **10b** の 2 環性骨格を、分子内水素結合を利用した単環系（疑似二環性）化合物へ骨格変換することにより、非常に強力な PDE5 阻害活性（IC_{50} = 0.13 nM）と PDE6 阻害と比較して 2400 倍の高い PDE5 選択性を示す新規骨格化合物 **19a**（T-6932）を見出した。

3. ピリミジン誘導体 T-6932 の 2 位置換基探索において、構造活性相関および親油性低減による海綿体弛緩作用増強傾向を見出すとともに、シルデナフィルと同等の海綿体弛緩作用（EC_{30} = 11 nM）を有し、PDE6 阻害と比較した作用選択性が 2800 倍に向上した 2-ヒドロキシメチルモルホリン置換体 **30** を見出した。

4. ピリミジン誘導体 T-6932 の 5 位置換基探索において、**44a** に代表されるピリミジン-5-エステル誘導体やピリミジン-5-カルボキサミド誘導体が PDE5 阻害作用を示すことを見出した。

5. ピリミジン-5-カルボキサミド誘導体の 2 位および 4 位置換基探索において、各部位の構造活性相関を明らかにするとともに、2 位（*S*)-prolinol 置換体が PDE5 阻害作用に対して優れた選択性を示すことを見出した。

6. これらの探索合成研究を通じて、既存薬のシルデナフィルを上回る強力な海綿体弛緩作用（EC_{30} = 2.1 nM, ）と PDE5 選択性（PDE6 阻害作用と比較して 4000 倍）、更に服用後 15 分以内で効果を発揮する即効性、および適度な作用持続（約 6 時間）を示す 2-ピリミジルメチルアミド体 **50f**（アバナフィル）を見出すことに成功した。

7. ピリミジン誘導体 **62** の5位アシル部位の変換および2環性母核構築による側鎖固

定化により、強力な PDE5 阻害活性を示す新規骨格化合物群、ピリドピリミジノン誘導体を見出した。更にこの中から、シルデナフィルの約 10 倍強力な海綿体弛緩作用（EC_{30} = 0.85 nM）と、PDE6 阻害と比較して 2300 倍の優れた PDE5 選択性を示すバックアップ候補化合物 **68b** を見出すことに成功した。

上記合成研究において見出された新規高選択的 PDE5 阻害薬アバナフィルの ED 治療への貢献が期待される。

謝辞

本論文をまとめるにあたり、終始御指導と御教示を戴き、さらに御高閲を賜りました大阪大学大学院薬学研究科　藤岡弘道教授に心より感謝いたします。また、御指導と御助言を賜りました小林資正教授、赤井周司教授、有澤光弘准教授、村井健一助教に心より感謝の意を表します。

本研究は著者の所属する田辺三菱製薬株式会社で行われたものであり、本研究の機会を与えて戴きました、三津家正之　代表取締役社長、子林孝司　研究本部長、榊敏朗　研究企画部長、北嶋浩　創薬化学第二研究所長に深く感謝いたします。

本研究の遂行にあたり、終始多大なる御指導と御教示を賜りました山田幸一郎博士に心より感謝いたします。

本研究に際し、終始御指導、御助言を賜りました、松木健司博士、森本啓氏博士、彦田匡毅博士、古賀雄一博士に深く感謝いたします。また、薬理試験を担当して戴いた、大森謙司博士、吉川公平博士、小寺淳博士に感謝いたします。

また、論文作成にあたり多大な御高配と御指導を賜りました、高橋政巳博士に心より感謝の意を表します。

本研究に際し、機器分析をお願いした分析部門の皆様、御助言を頂きました創薬化学研究所の皆様に感謝いたします。

実験の部

融点は Büchi 535 デジタル融点測定器を用いて測定した。核磁気共鳴スペクトル（^{1}H-NMR）には JOEL JNM-FX200、Varian Gemini 300、或いは JOEL JNM-GSX400 を使用し、テトラメチルシランを内部標準物質として用い、ppm 単位で記載した。赤外線（IR）スペクトルは Analect RFX-65 或いは Analect FX-6200 FT-IR で測定した。質量分析スペクトル（MS）は Finnigan MAT SSQ 7000C (APCI, ESI)、或いは Finnigan MAT Incos 50 (EI) で測定した。元素分析は Perkin-Elmer 2400 C, H, N 分析器を使用した。旋光度は Horoba SEPA-200 high sensitive polarimeter を使用し測定した。反応に用いた溶媒はモレキュラーシーブズ 4A 或いは 3A 上で乾燥したものを使用した。

第一章の実験

Methyl 7-benzyloxy-1-oxo-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2*H*-isoquinoline-3-carboxylate (**6**) の合成

浮田らの方法に従い合成した化合物 **4** (1.0 g, 2.16 mmol)[13]に 12%-アンモニア-メタノール溶液を加え、室温にて 24 時間撹拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に 10%-塩酸-酢酸エチル溶液を加えた。溶媒を減圧留去した後、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をメタノール(100 mL)に懸濁し、塩化チオニル 514 mg, 4.32 mmol)を氷冷下滴下した。反応液を 24 時間加熱還流した後、室温まで冷却し硫酸 (5 mL)を加えた。反応液を 18 時間加熱還流した後、氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を水、重曹水、および飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($CHCl_3$：MeOH = 50 ： 1)で精製することにより、**6** (861 mg, 84%)を白色固体として得た。mp 200-202 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11.28 (1H, S), 7.83 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.3-7.6 (6H, m), 7.25 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.55 (2H, s), 5.28 (2H, s), 3.73, 3.74 (9H, s), 3.60 (3H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 1727, 1659; MS (APCI) *m/z* 476 [M+H]$^+$.

Methyl 7-benzyloxy-1-chloro-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)isoquinoline-3-carboxylate (**7**) の合成

化合物 **6** (1.48 g, 3.11 mmol)をオキシ塩化リン(30 mL)に溶解し、3 時間加熱還流した。オキシ塩化リンを減圧留去した後、残渣に酢酸エチルを加え、重曹水、および飽和

食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、**7** (1.60 g, quant.)を白色固体として得た。mp 148-150 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7.30-7.80 (8H, m), 6.64 (2H, s), 5.39 (2H, s), 3.75, 3.76 (9H, s), 3.66 (3H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 1725; MS (APCI) *m/z* 494 / 496 [M+H]$^+$.

Methyl 7-(2-pyridylmethoxy)-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)isoquinoline-3-carboxylate (**9**) の合成

アルゴン雰囲気下、化合物 **7** (490 mg, 0.992 mmol)、トリエチルアミン (100 mg)、およびエタノール (50 mL)の混合物に、10%-パラジウム炭素(200 mg)を加えた。反応混合物を水素雰囲気下(1 atm)室温にて撹拌した。触媒を濾別した後、濾液を減圧濃縮することで、白色固体を得た。この白色固体 (200 mg)を DMF (5 mL)に溶解し、2-クロロメチルピリジン塩酸塩(120 mg, 0.732 mmol)および炭酸カリウム(200 mg, 1.55 mmol)を加えた。反応液を 50 °C で 3 時間撹拌した後、水に注ぎ酢酸エチル抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー ($CHCl_3$: hexane = 1 : 3 → 1 : 2)で精製することにより、**9** (132 mg, 53%)を白色固体として得た。mp 146-148 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.42 (1H, d, J = 0.7 Hz), 8.62 (1H, m), 7.86 (1H, dt, J = 0.7, 2.7 Hz), 7.80 (1H, d, 2.0Hz), 7.50-7.75 (3H, m), 7.38 (1H, m), 6.63 (2H, s), 5.39 (2H, s), 3.76 (9H, s), 3.64 (3H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 1735; MS (APCI) *m/z* 461 [M+H]$^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{26}H_{24}N_2O_6$: C 67.82, H 5.25, N 6.08, Found: C 67.35, H 5.13, N 5.75.

Methyl 7-benzyloxy-1-(4-hydroxy-1-piperidyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-isoquinoline-3-carboxylate hydrochloride (**10a**)の合成

化合物 **7** (150 mg, 0.304 mmol)、4-ヒドロキシピペリジン(153 mg, 0.912 mmol)、およびイソプロパノール(5 mL)の混合物を 24 時間加熱還流した。室温まで冷却した後に、溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー ($CHCl_3$: hexane = 1 : 1)で精製した後に、塩酸-メタノール溶液を加え、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にイソプロピルエーテルを加え沈殿物を濾取することにより **10a** (90 mg, 50%)を黄色固体として得た。^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 7.3-7.7 (8H, m), 6.57 (2H, s), 5.36 (2H, s), 5.2 (2H, m), 3.74 (9H, s), 3.59 (3H, s), 3.4-3.6 (2H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 1.5-1.8 (2H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 1733; MS (APCI) *m/z* 559 [M+H]$^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{25}H_{35}ClN_2O_7$: C 64.59, H 5.93, Cl 5.96, N 4.71, Found: C 60.10, H 6.20, Cl 5.86, N 4.19.

Methyl 7-benzyloxy-1-[(3-chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)isoquinoline-3-carboxylate hydrochloride (**10b**)の合成

化合物 **7** (100 mg, 0.204 mmol)、3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン(0.5 mL)、酸化銅(II)、およびピリジン(0.5 mL)の混合物を 100 °C で 5 時間撹拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane：AcOEt = 5：1)で精製した後に、塩酸-メタノール溶液を加え、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にイソプロピルエーテルを加え沈殿物を濾取することにより **10b** (30 mg, 22%)を淡黄色固体として得た。^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 8.05 (1H, s), 7.0-7.7 (10H, m), 6.52 (2H, s), 5.29 (2H, s), 4.74 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.73 (9H, s), 3.61 (3H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 1751; MS (APCI) *m/z* 629 / 631 [M+H]$^+$.

6-Benzyloxy-3-hydroxy-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)isoindolin-1-one (**12b**)の合成

浮田らの方法に従い合成した化合物 **11** (50 mg, 0.118 mmol)[13]を *N,N*-ジメチルホルムアミド (2 mL)に溶解し、氷冷下アンモニア水溶液(50 μL, 0.743 mmol)および EDC (68 mg, 0.355 mmol)を加え、室温まで徐々に昇温しながら終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、重曹水、および飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($CHCl_3$：AcOEt= 1：1)で精製した後に、酢酸エチルおよびイソプロピルエーテルを加え析出した固体を濾取することにより **12b** (46 mg, 94%)を白色固体として得た。mp 187-189 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.30-7.46 (5H, m), 7.29 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.25 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.14 (1H, dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz), 6.76 (2H, s), 6.71 (1H, br), 5.08 (2H, s), 3.82 (9H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 3270, 1703, 1326, 1243, 1233, 1129; MS (APCI) *m/z* 422 [M+H]$^+$, 422 [M+H-H_2O]$^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{24}H_{23}NO_6$: C 67.53, H 5.57, N 3.28, Found: C 67.55, H 5.46, N 3.07.

(2-Amino-4-benzyloxy-phenyl)-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone (**13**)の合成

化合物 **12b** (1.06 g, 2.53 mmol)を 1,4-ジオキサン(20 mL)に懸濁し、室温にて 2*N*-水酸化ナトリウム水溶液(10.11 mL, 20.24 mmol)、および 0.97M-NaOBr (12.42 mL, 12.07 mmol)を加え、同温にて終夜撹拌した。反応液に重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane：AcOEt= 1：1)で精製することにより **13** (662 mg, 67%)を黄色粘体として得た。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.31-7.49 (6H, m), 6.84 (2H, s), 6.22-6.30 (2H, m), 6.26 (2H, br), 5.09 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.87 (6H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 1730, 1647, 1621, 1581, 1291, 1233, 1125, 1090, 1004; MS (APCI) *m/z* 394 [M+H]$^+$.

[2-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-4-(2-pyridylmethoxy)phenyl]-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone (**14**)の合成

アルゴン雰囲気下、化合物 **13** (4.0 g, 10.17 mmol)、メタノール (100 mL)、およびテトラヒドロフラン(35 mL)の混合物に、10%-パラジウム炭素(800 mg)を加えた。反応混合物を水素雰囲気下(1 atm)室温にて 2 時間撹拌し、触媒を濾別した後、濾液を減圧濃縮することで、黄色固体を得た。これを アルゴン雰囲気下 *N,N*-ジメチルホルムアミド(50 mL)に溶解し、氷冷下 2-クロロメチルピリジン塩酸塩(917 mg, 5.59 mmol)、次いで水素化ナトリウム(497 mg, 11.2 mmol)を加え室温で終夜撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($CHCl_3$：AcOEt= 1：2)で精製することにより黄色固体を得た。得られた固体(100 mg, 0.254 mmol) をテトラヒドロフラン(4 mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下 3-クロロ-4-メトキシベンジルクロリド(53 mg, 0.279 mmol)、次いで水素化ナトリウム(22 mg, 0.559 mmol)を加え 24 時間加熱還流した。室温まで冷却した後に、反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($CHCl_3$：AcOEt = 20：1)で精製した後に、メタノールを加え析出した固体を濾取することにより **14** (21 mg, 15%)を黄色固体として得た。mp 142-144 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.20 (1H, t, *J* = 5.1 Hz), 8.55-8.58 (1H, m), 7.68 (1H, dd, *J* = 1.8, 7.7 Hz), 7.54 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.43 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.35 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.20-7.23 (2H, m), 6.88 (1H, d, *J* = 8.4), 6.82 (2H, s), 6.25 (1H, dd, *J* = 2.4, 9.0), 6.20 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 5.19 (2H, s), 4.36 (2H, d, *J* = 5.3 Hz), 3.91 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.87 (6H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 3320, 2923, 2853, 1625, 1595, 1575, 1508; MS (APCI) *m/z* 549 $[M+H]^+$.

(2,4-Dichloropyrimidin-5-yl)-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanol (**16**)の合成

アルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン(1.56 g, 15.4 mmol)のテトラヒドロフラン(30 mL)溶液に-78 °C にて *n*-ブチルリチウム(1.6 M-ヘキサン溶液, 9.65 mL, 15.4 mmol)を滴下し、同温にて 30 分撹拌した。これに、2,4-ジクロロピリミジン(1.0 g, 6.70 mmol)のテトラヒドロフラン(50 mL)溶液を滴下し、同温にて 1 時間撹拌した。次いで、3,4,5-トリメトキシベンザルデヒド(1.71 g, 8.70 mmol) のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液を滴下し、同温にて 1 時間撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、室温まで徐々に昇温した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($CHCl_3$：AcOEt = 50：1 → 25：1)で精製した後に、イソプロピルエーテルを加え析出した固体を濾取することにより **16** (706 mg, 30%)を

淡褐色固体として得た。mp 117-119 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.85 (1H, d, *J* = 0.6 Hz), 6.57 (2H, s), 5.99 (1H, d, *J* = 3.5 Hz), 3.84 (6H, s), 3.82 (3H, s), 2.76 (1H, d, *J* = 3.3 Hz); IR (Nujol) cm^{-1} 3444, 3049, 1591, 1556, 1525, 1506, 1472, 1419; MS (APCI) *m/z* 345 / 347 $[M+H]^+$.

(2,4-Dichloropyrimidin-5-yl)-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone (**17**)の合成

化合物 **16** (100 mg, 0.290 mmol)のクロロホルム(3 mL)溶液に、二酸化マンガン(500 mg)を加え、室温で 14 時間撹拌した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮することにより、**17** (95 mg, 96%)を白色固体として得た。mp 106-107 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.62 (1H, s), 7.02 (2H, s), 3.98 (3H, s), 3.88 (6H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 1675, 1585, 1553, 1513, 1503, 1462; MS (EI) *m/z* 342 / 343 $[M+H]^+$.

[2-Chloro-4-[(3-chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]pyrimidin-5-yl]-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone (**18a**)の合成

化合物 **17** (96 mg, 0.286 mmol)の *N,N*-ジメチルホルムアミド(2 mL)溶液に 3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン(54 mg, 0.314 mmol)およびトリエチルアミン(58 mg, 0.572 mmol)を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane：AcOEt = 7：2 → 1 ： 1)で精製することにより **18a** (97 mg, 71%)を固体として得た。mp 146-148 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.26 (brt, 1H), 8.51 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.27 (1H, dd, *J* = 2.3, 8.3 Hz), 6.92 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.86 (2H, s), 4.72 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 3.94 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.89 (6H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 3311, 2924, 2853, 1635, 1605, 1584, 1506, 1464, 1374, 1162, 1127; MS (APCI) *m/z* 478 / 480 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{22}H_{21}Cl_2N_3O_5$: C 55.24, H 4.43, Cl 14.82, N 8.79, Found: C 54.43, H 4.31, N 8.61.

化合物 **18b** は、化合物 **18a** と同様の方法により合成した。収率および分析データを以下に示す。

[2-Chloro-4-[(3-chloro-4-methoxyphenyl)methyl-methyl-amino]pyrimidin-5-yl]-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone (**18b**)

Yield 63%; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.18 (1H, s), 7.28 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.13 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 7.04 (2H, s), 6.85 (1H, d *J* = 8.4 Hz), 4.80 (2H, s), 3.95 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.87 (6H, s), 2.83 (3H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 1649, 1567, 1535, 1501, 1492, 1461; MS (APCI) *m/z* 492 / 494 $[M+H]^+$.

[4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-(2-pyridylmethoxy)pyrimidin-5-yl]-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone (**19a**)の合成

2-ヒドロキシメチルピリジン(68 mg, 0.63 mmol)のテトラヒドロフラン(3 mL)溶液に水素化ナトリウム(25 mg, 0.63 mmol)を加え、室温で 30 分撹拌した。これに化合物 **18a** (45 mg, 0.094 mmol)のテトラヒドロフラン(3 mL)溶液を滴下し、同温にて 1 時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($CHCl_3$: MeOH = 50 : 1)で精製した後に、酢酸エチル、イソプロピルエーテル、およびヘキサンを加え析出した固体を濾取することにより **19a** (56 mg, quant.)を白色固体として得た。mp 129 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.46 (1H, brt), 8.58 (1H, s), 8.58 (1H, m), 7.70 (1H, dt, *J* = 1.8, 7.7 Hz), 7.49 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.31 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.21 (1H, m), 7.19 (1H, dd, *J* = 2.3, 8.3 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.84 (2H, s), 5.58 (2H, s), 4.66 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 3.93 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.89 (6H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 3325, 2924, 2854, 1623, 1592, 1459, 1431, 1321, 1132; MS (APCI) *m/z* 551 / 553 [M+H]$^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{28}H_{27}Cl_2N_4O_6$: C 61.04, H 4.94, Cl 6.43, N 10.17, Found: C 60.48, H 4.88, Cl 6.62, N 9.99.

化合物 **19b** は、化合物 **19a** と同様の方法により合成した。収率および分析データを以下に示す。

[4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methyl-methyl-amino]-2-(2-pyridylmethoxy)-pyrimidin-5-yl]-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone (**19b**)

Yield 82%; mp 154-157 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.51 (1H, ddd, *J* = 1.1, 1.8, 5.0 Hz), 8.29 (1H, s), 7.68 (1H, dt, *J* = 1.8, 7.9 Hz), 7.49 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.14-7.20 (1H, m), 7.14 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.07 (2H, s), 7.03 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.81 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.54 (2H, s), 4.77 (2H, s), 3.94 (3H, s), 3.88 (6H, s), 3.87 (3H, s), 2.79 (3H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 1643, 1577, 1543, 1501, 1455, 1406; MS (APCI) *m/z* 565 / 567 [M+H]$^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{29}H_{29}Cl_2N_4O_6$: C 61.65, H 5.17, Cl 6.27, N 9.92, Found: C 61.12, H 5.05, Cl 7.32, N 9.63.

[4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methoxy]-2-(2-pyridylmethoxy)pyrimidin-5-yl]-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone (**19c**)の合成

化合物 **17** (150 mg, 0.437 mmol)、3-クロロ-4-メトキシベンジルアルコール(79 mg, 0.459 mmol)、およびテトラヒドロフラン(3 mL)の混合物に氷冷下水素化ナトリウムを加え、同温にて 30 分撹拌した。反応液に 2-ヒドロキシメチルピリジン(48 mg, 0.437

mmol)、次いで水素化ナトリウム(18 mg, 0.437 mmol)を加え、さらに 30 分撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (hexane：AcOEt = 1：1)で精製することにより、**19c** (52 mg, 22%)を固体として得た。mp 108-109 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.61-8.66 (1H, m), 8.52 (1H, s), 7.74 (1H, dt, *J* = 1.8, 7.8 Hz), 7.53 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.24-7.29 (1H, m), 7.20 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.09 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz), 6.99 (2H, s), 6.83 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.64 (2H, s), 5.32 (2H, s), 3.93 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.81 (6H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 1656, 1583, 1554, 1503, 1425, 1331, 1261, 1221, 1127, 1065; MS (APCI) *m/z* 552 / 554 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{28}H_{26}ClN_3O_7$: C 60.93, H 4.75, Cl 6.42, N 7.61, Found: C 60.59, H 4.55, Cl 6.46, N 7.49.

PDE 阻害活性の測定

PDE 阻害活性の測定はラジオラベル核酸法により行った。[35] PDE (100 μL)の 50 mM Tris-HCl (pH 8.0)溶液を、50 mM Tris-HCl (pH 8.0)、12.5 mM 塩化マグネシウム、10 mM 2-メルカプトエタノール、および 0.825 mg/mL ウシ血清アルブミンからなる 200 μL アッセイ用緩衝液に加えた。これに [^{3}H]-cGMP および非標識 cGMP の 50 mM Tris-HCl (pH 8.0)溶液を含む 200 μL の検体溶液を加え、反応を開始した。反応液を 37 ℃で 30 分間インキュベートした後、1.5 分間煮沸した。次いで 100 μL の 1 mg/mL ヘビ毒(スネークベノムクロタラスアトロクス)を添加して 37 °C で 30 分間保温した。500 μL のメタノールを添加し反応を停止した後に、反応液を Dowex カラムに供した後、各溶出液に 5 mL の液体シンチレーションカクテルを加え、LOQUID SCINTILLATION ANALYZER（PACKARD 社製 2200CA）を用いて、溶出された [^{3}H]-guanosine の放射活性を測定した。

ウサギ摘出海綿体における弛緩作用の測定

12~15 週齢の雄性 NZW 系ウサギを用いた。麻酔後、放血致死させ直ちに陰茎海綿体を摘出し、結合組織を取り除いて、長さ約 5 mm のストリップ標本を作製した。標本は 10 mL の栄養液を満たしたマグヌス管に約 1.5 g の静止張力をかけて懸垂し、37±0.5 °C で 95%O_2、5%CO_2、混合ガスを通気した栄養液中で約 60 分間安定化させた。120 mM KCl で標本の収縮反応を確認し、その後、5 μL フェニレフリン添加により収縮させ、持続相になった後、検体を 0.1, 1, 10, 100, 1000 μL と 30 分間隔で累積添加した。各濃度における弛緩の大きさは 100 μL パパベリンによる弛緩を 100%として表示した。

第二章の実験

[4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[2-(2-pyridyl)ethoxy]pyrimidin-5-yl]-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone (**20**)の合成

2-ヒドロキシエチルピリジン(22 mg, 0.18 mmol)のテトラヒドロフラン(1 mL)溶液に水素化ナトリウム(5 mg, 0.133 mmol)を加え、室温で 40 分撹拌した。反応液に化合物 **18a** (46 mg, 0.0951 mmol)のテトラヒドロフラン(2 mL)溶液を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出た。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($CHCl_3$：AcOEt = 1：3)で精製することにより **20** (34 mg, 63%)を固体として得た。mp 112-114 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.46 (1H, brt), 8.57 (1H, m), 8.53 (1H, s), 7.62 (1H, dt, *J*= 1.8, 7.7 Hz), 7.40 (1H, d, *J*= 2.2 Hz), 7.26 (1H, m), 7.24 (1H, dd, *J*= 2.2, 8.4 Hz), 7.15 (1H, ddd, *J*= 1.3, 4.9, 7.7 Hz), 6.88 (1H, d, *J*= 8.6 Hz), 6.83 (2H, s), 4.78 (2H, t, *J*= 6.9 Hz), 4.71 (2H, d, *J*= 5.7 Hz), 3.92 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.98 (6H, s), 3.29 (2H, t, *J*= 6.9 Hz); IR (Nujol) cm^{-1} 3280, 1631; MS (APCI) *m/z* 565 / 567 [M+H]$^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{29}H_{29}ClN_4O_6$: C 61.65, H 5.17, Cl 6.27, N 9.92, Found: C 61.00, H 5.00, N 9.66.

化合物 **21-24** は、化合物 **20** と同様の方法により合成した。収率および分析データを以下に示す。

[4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[3-(2-pyridyl)propoxy]pyrimidin-5-yl]-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone (**21**)

Yield 85%; mp 98 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.46 (1H, brt), 8.54 (1H, s), 8.53 (1H, m), 7.59 (1H, dt, *J*= 1.8, 7.7 Hz), 7.38 (1H, d, *J*= 2.2 Hz), 7.22 (1H, dd, *J*= 2.3, 8.2 Hz), 7.18 (1H, d, *J*= 7.9 Hz), 7.11 (1H, ddd, *J*= 1.1, 4.9, 7.5 Hz), 6.89 (1H, d, *J*= 8.6 Hz), (1H, s), 6.84 (2H, s), 4.68 (2H, d, *J*= 5.9 Hz), 4.55 (2H, t, *J*= 6.5 Hz), 3.92 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.98 (6H, s), 2.98 (2H, m), 2.26 (2H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 3305, 1618; MS (APCI) *m/z* 579 / 581 [M+H]$^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{30}H_{31}ClN_4O_6$: C 62.23, H 5.40, Cl 6.12, N 9.68, Found: C 61.78, H 5.27, N 9.49.

[2-Benzyloxy-4-[(3-chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]pyrimidin-5-yl]-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone (**22**)

Yield 75%; mp 129 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.46 (1H, brt), 8.56 (1H, s), 7.47-7.42 (6H, m), 7.20 (1H, dd, *J*= 2.2, 8.4 Hz), 6.89 (1H, d, *J*= 8.4 Hz), 6.83 (2H, s), 5.45 (2H, s), 4.71 (2H, d, *J*= 5.9 Hz), 3.92 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.88 (6H, s); IR (Nujol) cm^{-1}

1621; MS (APCI) *m/z* 550 / 552 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{29}H_{28}ClN_3O_6$: C 63.33, H 5.13, Cl 6.45, N 7.64, Found: C 62.86, H 4.96, Cl 7.97, N 7.54.

[4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-(pyrimidin-2-ylmethoxy)-pyrimidin-5-yl]-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone (**23**)

Yield 83%; mp 169-170 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.40 (1H, brt), 8.69 (2H, d, *J* = 4.9 Hz), 8.58 (1H, s), 7.19 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.15 (1H, t, *J* = 4.9 Hz), 7.12 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.85 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.83 (2H, s), 5.64 (2H, s), 4.57 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 3.92 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.88 (6H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 1615; MS (APCI) *m/z* 552 / 554 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{27}H_{26}ClN_5O_6$: C 58.75, H 4.75, Cl 6.42, N 12.69, Found: C 58.29, H 4.69, N 12.23.

[4-[(3-Cloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-(2-furylmethoxy)pyrimidin-5-yl]-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone (**24**)

Yield 72%; mp 130-132 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.47 (1H, brt),8.56 (1H, s), 7.43 (1H, dd, *J* = 0.92, 1.8 Hz), 7.40 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.24 (1H, dd, *J* = 2.3, 8.3 Hz), 6.91 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.84 (2H, s), 6.43 (1H, d, *J* = 3.3 Hz), 6.36 (1H, dd, *J* = 1.9, 3.2 Hz), 5.40 (2H, s), 4.75(1H, d, *J* = 5.7 Hz), 3.93 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.89 (6H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 3310, 1622, 1581, 1563, 1462, 1377, 1339; MS (APCI) *m/z* 540 / 542 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{27}H_{26}ClN_3O_7$: C 60.06, H 4.85, Cl 6.57, N 7.78, Found: C 59.88, H 4.75, N 7.33.

[4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-(2-hydroxyethoxy)pyrimidin-5-yl]-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone (**25**)

Yield 66%; mp 175-176 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.47 (1H, brt),8.54 (1H, s), 7.40 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.24 (1H, dd, *J* = 2.3, 8.3 Hz), 6.91 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.84 (2H, s), 4.70 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 4.53 (2H, m), 3.97 (2H, m), 3.93 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.89 (6H, s), 2.57 (1H, t, J = 6.2 Hz); IR (Nujol) cm^{-1} 3400, 3299, 1617; MS (APCI) *m/z* 504 / 506 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{24}H_{26}ClN_3O_7$: C 57.20, H 5.20, Cl 7.03, N 8.43, Found: C 56.69, H 5.05, N 8.21.

[4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[2-methoxyethyl(methyl)amino]-pyrimidin-5-yl]-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone (**26**)の合成

化合物 **18a** (96 mg, 0.20 mmol)を *N,N*-ジメチルホルムアミド(2 mL)に溶解し、*N*-(2-methoxyethyl)methylamine (100 mg, 1.12 mmol)を加え室温で終夜撹拌した。反

応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（$CHCl_3$ → $CHCl_3$：MeOH = 99：1)で精製した後に、酢酸エチル、およびヘキサンを加え析出した固体を濾取することにより **26** (108 mg, quant.)を白色固体として得た。mp 121-123 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.47 (1H, brt), 8.3-8.5 (1H, brs×2), 7.3-7.5 (1H, m), 7.1-7.3 (1H, m), 6.88 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.79 (2H, s×2), 4.6-4.8 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.89 (6H, s), 3.88 (3H, s), 3.7-4.0 (2H, m), 3.4-3.7 (2H, m), 3.33 (3H, s×2), 3.25 (3H, s×2); IR (Nujol) cm^{-1} 1590; MS (APCI) *m/z* 531 / 533 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{26}H_{31}ClN_4O_6$: C 58.81, H 5.88, Cl 6.68, N 10.55, Found: C 58.33, H 5.82, Cl 6.89, N 10.30.

化合物 **27-32** は、化合物 **26** と同様の方法により合成した。収率および分析データを以下に示す。

[4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[2-hydroxyethyl(methyl)amino]-pyrimidin-5-yl]-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone (**27**)

Yield 85%; mp 166-168 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.4-9.6 (1H, m), 8.22-8.26 (1H, s×2), 7.43-7.48 (1H, d×2, *J* = 2.0 Hz), 7.2-7.4 (1H, m), .7.11 (1H, d×2, *J* = 8.0 Hz), 6.83 (2H, s×2), 4.70 (1H, m), 4.61 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.80 (6H, s), 3.73 (3H, s), 3.5-3.8 (4H, m), 3.18-3.20 (3H, s×2); IR (Nujol) cm^{-1} 1607; MS (APCI) *m/z* 517 / 519 $[M+H]^+$.

[4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-(1-piperidyl)pyrimidin-5-yl]-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone (**28**)

Yield quant.; mp 142-143 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.47 (1H, brt),8.38 (1H, s), 7.43 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.24 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.89 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.79 (2H, s), 4.64 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 3.89 (6H, s), 3.88 (6H, s), 3.85 (4H, m), 3.88 (6H, s), 1.52-1.73 (6H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 3322, 2924, 2853, 1589, 1528, 1459, 1257, 1230, 1129; MS (APCI) *m/z* 527 / 529 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{27}H_{31}ClN_4O_5$: C 61.53, H 5.93, Cl 6.73, N 10.63, Found: C 61.74, H 5.98, Cl 6.85, N 9.99.

[4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-morpholino-pyrimidin-5-yl]-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone (**29**)

Yield 91%; mp 176-177 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.49 (1H, brt),8.39 (1H, s), 7.40 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.22 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.89 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.80 (2H, s), 4.64 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 3.9 (4H, m), 3.90 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.88 (6H, s), 3.74 (4H,

m); IR (Nujol) cm^{-1} 3307, 1609; MS (APCI) *m/z* 529 / 531 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{26}H_{29}ClN_4O_6$: C 59.03, H 5.53, Cl 6.70, N 10.59, Found: C 58.93, H 5.37, N 10.42.

[4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[2-(hydroxymethyl)morpholin-4-yl]pyrimidin-5-yl]-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone (**30**)

Yield 83%; mp 175-176 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.50 (1H, brt),8.39 (1H, s), 7.40 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.22 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.90 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 4,6-4.7 (4H, m), 4.02 (1H, m), 3.90 (6H, s), 3.88 (6H, s), 3.5-3.8 (4H, m), 2.95-3.13 (2H, m), 1.96 (1H, dd, J = 5.8, 6.6 Hz); IR (Nujol) cm^{-1} 3520, 1602; MS (APCI) *m/z* 559 / 561 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{27}H_{31}ClN_4O_7$: C 58.01, H 5.59, Cl 6.34, N 10.02, Found: C 57.59, H 5.32, Cl 6.48, N 9.75.

[4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-5-yl]-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone (**31**)

Yield 79%; mp 155-156 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.48 (1H, brt),8.38 (1H, s), 7.41 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.23 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.89 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.79 (2H, s), 4.64 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 3.96 (4H, m) 3.90 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.88 (6H, s), 2.39 (4H, m), 2.37 (3H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 3261, 1600; MS (APCI) *m/z* 542 / 544 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{27}H_{32}ClN_5O_5$: C 59.83, H 5.95, Cl 6.54, N 12.92, Found: C 59.26, H 5.79, N 12.61.

[4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)pyrimidin-5-yl]-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone (**32**)

Yield 86%; mp 123-124 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.50 (1H, brt),8.43 (1H, s), 7.45(1H, m), 7.23-7.30 (1H, m), 7.17-7.23 (4H, m), 6.90 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.80 (2H, s), 5.0 (2H, brd), 4.69 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 4.1 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.88 (6H, s), 2.92 (2H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 3310, 2924, 2854, 1598, 1463; MS (APCI) *m/z* 575 / 577 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{31}H_{31}ClN_4O_5$: C 64.75, H 5.43, Cl 6.16, N 9.74, Found: C 64.49, H 5.33, N 9.62.

Ethyl 4-[(3-chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-Carboxylate (**34**)の合成

4-クロロ-2-メチルチオ-ピリミジン-5-エチルエステル **33** (1.00 g, 4.30 mmol)を*N,N*-ジメチルホルムアミド(12 mL)に溶解し、3-クロロ-4-メトキシベンジルアミン(810 mg, 4.73 mmol)、およびトリエチルアミン(0.66 mL, 4.73 mmol)を加え、室温で 4 時間

撹拌した。反応液に 10%-クエン酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane：AcOEt = 5：1)で精製することにより **34** (1.58 g, quant.)を固体として得た。mp 82-83 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.65 (1H, m), 8.53-8.62 (1H, m), 7.35 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.19 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.88 (1H, d, *J* = 8.4Hz), 4.67 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 4.32 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.89 (3H, s), 2.50 (3H, s), 1.37 (3H, t, J = 7.1 Hz) ; IR (Nujol) cm^{-1} 3341, 1688, 1682, 1580, 1570, 1503; MS (APCI) *m/z* 368 / 370 $[M+H]^+$.

Ethyl 4-[(3-chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-(2-pyridylmethoxy)-pyrimidine-5-carboxylate (**35**)、2-Pyridylmethyl 4-[(3-chloro-4-methoxyphenyl)-methylamino]-2-(2-pyridylmethoxy)pyrimidine-5-carboxylate (**44a**)、および Ethyl 4-[(3-chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-hydroxy-pyrimidine-5-carboxylate (**45**)の合成

化合物 **34** (5.00 g, 13.6 mmol)をクロロホルム(50 mL)に溶解し、氷冷下、80%-*m*CPBA (3.23g, 15.0 mmol)のクロロホルム(45 mL)溶液を 25 分かけて滴下した。同温にて 45 分間撹拌した後、反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮することにより、無色粘体(5.64 g)を得た。このうち 4.90 g をテトラヒドロフラン(25 mL)に溶解し、2-ヒドロキシメチルピリジン(1.46 g, 13.4 mmoL)、水素化ナトリウム(521 mg, 13.1 mmol)、およびテトラヒドロフラン(20 mL)を氷冷下 20 分撹拌することにより別途調整した溶液を、氷冷下滴下した。同温にて 1 時間撹拌した後に、反応液に 10%-クエン酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($CHCl_3$：AcOEt = 2：1 → 3：2, then, $CHCl_3$：MeOH = 10：1)、次いで NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー ($CHCl_3$：AcOEt = 10：1, then, $CHCl_3$：MeOH = 10：1)で精製することにより **35** (2.25 g, 37%)を淡黄色粘体として、**44a** (234 mg, 4%)を無色固体として、**45** (2.06 g, 43%)を無色固体として得た。**35** ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.77 (1H, s), 8.60 (1H, t-like, *J* = 5.7 Hz), 8.55 (1H, ddd, *J* = 0.9, 1.7, 4.8 Hz), 7.67 (1H, dt, *J* = 1.8, 7.7 Hz), 7.46 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.25 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.16-7.22 (1H, m), 7.13 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.85 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.54 (2H, s), 4.60 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 4.31 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.88 (3H, s), 1.36 (3H, t, *J* = 7.1 Hz); IR (Nujol) cm^{-1} 3337, 1685, 1591, 1502, 1451, 1440, 1421; MS (APCI) *m/z* 429 / 431 $[M+H]^+$. **44a** ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.88 (1H, s), 8.54-8.61 (3H, m), 7.72 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.65 (1H, dt, *J* = 1.8, 7.7 Hz), 7.46 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.25 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.16-7.28 (2H, m),7.13 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.84 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.55

(2H, s), 5.42 (2H, s), 4.60 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 3.88 (3H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 3336, 1691, 1587, 1503, 1477, 1457, 1429; MS (APCI) *m/z* 492 / 494 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{25}H_{22}ClN_5O_4$: C 61.04, H 4.51, Cl 7.21, N 14.24, Found: C 60.43, H 4.59, Cl 7.54, N 13.68. **45** ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 12.57 (1H, brs), 8.73 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 8.25 (1H, s), 7.36 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.23 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.89 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.68 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 4.27 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.89 (3H, s), 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz); IR (Nujol) cm^{-1} 3345, 3322, 3077, 1677, 1637, 1623, 1572, 1501; MS (APCI) *m/z* 338 / 340 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{15}H_{16}ClN_3O_4$: C 53.34, H 4.77, Cl 10.50 N 12.44, Found: C 53.42, H 4.85, Cl 10.55, N 11.79.

Ethyl 4-[(3-chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-methylsulfonyl-pyrimidine-5-Carboxylate (**46**)の合成

化合物 **34** (300 mg, 0.816 mmol)をクロロホルム(5 mL)に溶解し、氷冷下、80%-*m*CPBA (475, 2.20 mmol)のクロロホルム(6 mL)溶液を 25 分かけて滴下した。室温にて 7 時間撹拌した後、反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane：AcOEt = 3：1 → 3：2)で精製することにより、**46** (133 mg, 41%)を無色粘体として得た。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.81 (1H, s), 8.75-8.84 (1H, m), 7.36 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.23 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.90 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.64 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 4.36 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.89 (3H, s), 3.45 (3H, s), 1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz); IR (Nujol) cm^{-1} 3320, 1753, 1697, 1639, 1627, 1565, 1503; MS (APCI) *m/z* 416 / 418 $[M+H]^+$.

前述の化合物 **35** については、以下の方法でも合成した。

Ethyl 4-[(3-chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-(2-pyridylmethoxy)-pyrimidine-5-carboxylate (**35**)の合成

2-ヒドロキシピリジン(32 mg, 0.295 mmol)のテトラヒドロフラン(2.5 mL)溶液に、水素化ナトリウム(12 mg, 0.295 mmol)を加え、室温で 5 分撹拌した。反応液に化合物 **46** (118 mg, 0.295 mmol)のテトラヒドロフラン(2.5 mL)溶液を加え、同温にて 30 分撹拌した。反応液に 10%-クエン酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($CHCl_3$：AcOEt = 4：1 → 1：2)で精製することにより **35** (1.06 mg, 84%)を無色粘体として得た。

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-(2-pyridylmethoxy)pyrimidine-5-

carboxylic acid (**47**)の合成

化合物 **35** (100 mg, 0.233 mmol)をエタノール(2 mL)および水(2 mL)に懸濁した。これに 2*N*-水酸化ナトリウム水溶液(0.17 mL, 0.350 mmol)を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液にエタノール(2 mL)、水(2 mL)および 2*N*-水酸化ナトリウム水溶液(0.34 mL, 0.700 mmol)を加え同温にて 4 時間撹拌した。反応液に 10%-クエン酸水溶液を加えて中和し、エタノールを減圧留去した。精製した沈殿を濾取し、水で洗浄することにより、**47** (76 mg, 81%)を白色固体として得た。mp 202-205 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 12.8-13.3 (1H, br), 8.89 (1H, t, *J* = 5.9 Hz), 8.61 (1H, s), 8.54 (1H, ddd, *J* = 0.9, 1.8, 4.9 Hz), 7.77 (1H, dt, *J* = 1.8, 7.7 Hz), 7.29-7.38 (3H, m), 7.22 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz), 7.04 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 5.42 (1H, s), 4.55 (2H, d, *J* = 6.1 Hz), 3.82 (3H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 3296, 1663, 1595, 1505, 1462, 1443; MS (ESI) *m/z* 399 / 401 [M-H]$^-$.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-(2-pyridylmethoxy)-*N*-(pyrimidin-2-ylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide (**44d**)の合成

化合物 **47** (150 mg, 0.374 mmol)、2-アミノメチルピリミジン(61 mg, 0.561 mmol)、および HOBt (66 mg, 0.486 mmol)の *N,N*-ジメチルホルムアミド(3 mL)溶液に、氷冷下 EDC (93 mg, 0.486 mmol)を加え、室温まで徐々に昇温しながら終夜撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にジエチルエーテルおよびジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取することにより、**44d** (159 mg, 86%)を白色固体として得た。mp 133-136 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.16 (1H, brt), 8.75 (2H, d, *J* = 5.0 Hz), 8.55-8.57 (1H, m), 8.54 (1H, s), 7.67 (1H, dt, *J* = 1.8, 7.7 Hz), 7.51 (1H, m), 7.46 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.24-7.28 (2H, m), 7.17-7.21 (1H, m), 7.14 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.83 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.54 (2H, s), 4.81 (2H, d, *J* = 4.4 Hz), 4.58 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 3.88 (3H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 3413, 3270, 2923, 2853, 1655, 1600, 1586, 1571, 1563, 1515, 1504; MS (APCI) *m/z* 492 / 494 [M+H]$^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{24}H_{22}ClN_7O_3$: C 58.60, H 4.51, Cl 7.21 N 19.93, Found: C 58.45, H 4.54, Cl 7.18, N 19.43.

化合物 **44b**、および **44e-j** は、化合物 **44d** と同様の方法により合成した。収率および分析データを以下に示す。

Pyrimidin-2-ylmethyl 4-[(3-chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-(2-pyridylmethoxy)pyrimidine-5-carboxylate (**44b**)

Yield 49%; mp 137-139 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.93 (1H, s), 8.71 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 8.54-8.56 (1H, m), 7.68 (1H, dt, *J* = 1.8, 7.9 Hz), 7.47 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.17-7.27

(3H, m), 7.13 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.83 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.55 (2H, s), 5.51 (2H, s), 4.60 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 3.88 (3H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 2922, 2853, 1687, 1603, 1587, 1566, 1504; MS (APCI) *m/z* 493 / 495 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{24}H_{21}ClN_6O_4$: C 58.48, H 4.29, Cl 7.19, N 17.05, Found: C 57.93, H 4.16, Cl 7.45, N 16.66.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-*N*-methyl-2-(2-pyridylmethoxy)-*N*-(2-pyridylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide (**44e**)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.53-8.56 (1H, m), 8.24 (1H, m), 8.21 (1H, s), 7.64-7.70 (1H, m), 7.47 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.27 (1H, m), 7.14-7.24 (4H, m), 6.83 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.51 (2H,s), 4.81 (2H, s), 4.60 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 3.88 (3H, s), 3.06 (3H, s); IR (Neat + $CHCl_3$) cm^{-1} 3145, 3011, 2930, 2838, 1629, 1591, 1501; MS (APCI) *m/z* 505 / 507 $[M+H]^+$.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-*N*-(3-methoxypropyl)-2-(2-pyridylmethoxy)pyrimidine-5-carboxamide (**44f**)

Yield 72%; mp 158-159 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.22 (1H, brt), 8.55 (1H, m), 8.25 (1H, s), 7.67 (1H, dt, *J* = 1.8, 7.7 Hz), 7.46 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.26 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.18 (1H, m), 7.14 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 7.03 (1H, brt), 6.83 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.52 (2H, s), 4.56 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 3.87 (3H, s), 3.57 (2H, t, *J* = 5.5 Hz), 3.49 (2H, m), 3.39 (3H, s), 1.86 (2H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 3270, 2924, 2853, 1637, 1595, 1456; MS (APCI) *m/z* 493 / 495 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{23}H_{26}ClN_5O_4$: C 58.54, H 5.55, Cl 7.51, N 14.84, Found: C 58.37, H 5.42, Cl 7.58, N 14.65.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-*N*-(2-morpholinoethyl)-2-(2-pyridylmethoxy)pyrimidine-5-carboxamide (**44g**)

Yield 65%; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.13 (1H, brt), 8.55-8.56 (1H, m), 8.32 (1H, s), 7.67 (1H, dt, *J* = 1.8, 7.7 Hz), 7.45 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.26-7.27 (1H, m), 7.19 (1H, dd, *J* = 5.9, 7.3 Hz), 7.14 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.83 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.74 (1H, br), 5.53 (2H, s), 4.57 (2H, t, *J* = 5.9 Hz), 3.88 (3H, s), 3.72 (4H, t, *J* = 4.6 Hz), 3.45 (2H, m), 2.58 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 2.49 (4H, t, *J* = 4.4 Hz); IR (Nujol) cm^{-1} 3280, 3062, 2947, 2853, 2811, 1638, 1587, 1544, 1502; MS (APCI) *m/z* 513 / 515 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{25}H_{29}ClN_6O_4$: C 58.53, H 5.70, Cl 6.91, N 16.38, Found: C 57.91, H 5.67, Cl 7.09, N 16.10.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-*N*-(3-hydroxypropyl)-2-(2-

pyridylmethoxy)pyrimidine-5-carboxamide (**44h**)

Yield 93%; mp 155-156 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.18 (1H, brt), 8.55 (1H, m), 8.32 (1H, s), 7.66 (1H, dt, *J* = 1.8, 7.8 Hz), 7.42 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.25 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.19 (2H, m), 7.13 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.83 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.50 (2H, s), 4.56 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 3.88 (3H, s), 3.78 (2H, m), 3.55 (2H, m), 3.33 (3H, brs), 1.79 (2H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 3336, 3265, 1647, 1595, 1459, 1425, 1304, 1283, 1259, 1231, 1047; MS (APCI) *m/z* 458 / 460 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{22}H_{24}ClN_5O_4$: C 57.71, H 5.28, Cl 7.74, N 15.29, Found: C 57.22, , H 5.25, Cl 8.05, N 15.09.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-*N*-(4-hydroxybutyl)-2-(2-pyridylmethoxy)pyrimidine-5-carboxamide (**44i**)

Yield 91%; mp 124-125 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.30 (1H, brt), 8.54 (1H, m), 8.41 (1H, s), 7.65 (1H, dt, *J* = 1.8, 7.8 Hz), 7.54 (1H, m), 7.39 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.24 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.19 (2H, m), 7.12 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.83 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.50 (2H, s), 4.55 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 3.87 (3H, s), 3.72 (2H, m), 3.39 (2H, m), 3.02 (1H, br), 1.60-1.78 (4H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 3278, 1646,1587, 1549, 1507, 1455, 1427, 1376, 1301, 1282, 1264, 1212, 1064, 1015; MS (APCI) *m/z* 472 / 474 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{23}H_{26}ClN_5O_4$: C 58.54, H 5.55, Cl 7.51, N 14.84, Found: C 57.78, H 5.64, Cl 7.11, N 13.95.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-*N*-(*trans*-4-hydroxycyclohexyl)-2-(2-pyridylmethoxy)pyrimidine-5-carboxamide (**44j**)

Yield 93%; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.09 (1H, t, *J* = 5.9 Hz), 8.53-8.57 (1H, m), 7.67 (1H, dt, *J* = 1.8, 7.8 Hz), 7.43 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.26 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.16-7.22 (1H, m), 7.14 (1H, dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz), 6.84 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.80 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 5.52 (2H, s), 4.55 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 3.88 (3H, s), 3.78-3.88 (1H, m), 3.58-3.70 (1H, m), 1.97-2.13 (4H, m), 1.20-1.52 (5H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 3260, 1631, 1585, 1501, 1422, 1307, 1257, 1209, 1063; MS (APCI) *m/z* 498 / 500 $[M+H]^+$.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-(2-pyridylmethoxy)-*N*-(2-pyridylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide (**44c**)

化合物 **47** (100 mg, 0.249 mmol)をジクロロメタン(3.5 mL)に懸濁し、塩化チオニル(0.02 mL)を加えた。室温で 1 時間撹拌した後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン(8 mL)に懸濁し、飽和重曹水(3 mL)を加え室温で激しく撹拌した。反応液に 2-アミノメチルピリジン(85 mg, 0.797 mmol)を加え同温にて 4 時間撹拌した。

有機層を分離し、水および飽和食塩水で順次洗浄、次いで硫酸ナトリウムで乾燥した後に、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー($CHCl_3$ → $CHCl_3$：MeOH = 25：1)で精製した後に、ジエチルエーテルを加え析出した固体を濾取することにより **44c** (23 mg, 19%)を白色固体として得た。mp 100-102 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.16 (1H, brt), 8.55-8.57 (2H, m), 8.51 (1H, s), 7.60-7.65 (1H, m), 7.46 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.13-7.30 (5H, m), (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 6.84 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.68 (1H, m), 5.53 (2H, s), 4.66 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 4.57 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 3.88 (3H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 3260, 2953, 2924, 2853, 2725, 1644, 1585, 1571, 1537, 1503; MS (APCI) *m/z* 491 / 493 [M+H]$^+$.

[4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-(2-pyridylmethoxy)pyrimidin-5-yl]-(4-hydroxy-1-piperidyl)methanone (**44k**)

化合物 **47** (51 mg, 0.127 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に懸濁し、塩化チオニル(10 滴)を加えた。室温で 1 時間撹拌した後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン(3 mL)に懸濁し、トリエチルアミン(89 μL, 0.635 mmol)および 4-ヒドロキシピペリジン(64 mg, 0.635 mmol)を加え、室温で 30 分撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($CHCl_3$ → $CHCl_3$：MeOH = 10：1)で精製することにより **44k** (27 mg, 44%)を粘体として得た。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.56 (1H, ddd, *J* = 0.9, 1.7, 4.8 Hz), 8.06 (1H, s), 7.67 (1H, dt, *J* = 1.8, 7.7 Hz), 7.47 (1H, d, *J* = 2.9 Hz), 7.39 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 7.27 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.16-7.22 (1H, m), 7.14 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.2 Hz), 6.85 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.22 (2H, s), 4.33 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 3.90-4.05 (3H, m), 3.88 (3H, s), 3.32-3.44 (2H, m), 1.88-1.99 (2H, m), 1.54-1.66 (2H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 3334, 1621, 1614, 1583, 1575, 1503, 1442, 1412; MS (APCI) *m/z* 484 / 486 [M+H]$^+$.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (**48**)の合成

化合物 **34** (10.0 g, 27.2 mmol)をジメチルスルホキシド(100 mL)に溶解し、4*N*-水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、室温で 6 時間撹拌した。10%-クエン酸水溶液を加えて中和した後、水を加え析出した固体を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、**48** (9.22 g, quant.)を固体として得た。^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 8.89 (1H, t, *J* = 6.1 Hz), 8.52 (1H, s), 7.43 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.29 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.62 (2H, d, J = 6.1 Hz), 3.82 (3H, s), 2.44 (3H, s)；MS (ESI) *m/z* 338 / 340 [M-H]$^-$.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-methylsulfanyl-*N*-(2-pyridylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide (**37a**)の合成

化合物 **48** (500 mg, 1.47 mmol)、2-アミノメチルピリミジン(175 mg, 1.62 mmol)、および HOBt (199 mg, 1.47 mmol)の *N,N*-ジメチルホルムアミド(5 mL)溶液に、氷冷下 EDC (310 mg, 1.62mmol)を加え、室温まで徐々に昇温しながら終夜撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に酢酸エチルおよびジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取することにより、**37a** (597 mg, 94%)を白色固体として得た。mp 143-145 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.10 (1H, t, *J* = 5.9 Hz), 8.54-8.58 (1H, m), 8.42 (1H, s), 7.69 (1H, dt, *J* = 1.7, 7.7 Hz), 7.64 (1H, br), 7.36 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.22-7.27 (1H, m), 7.22 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.88 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.67 (2H, d, *J* = 4.6 Hz), 4.64 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 3.87 (3H, s), 2.50 (3H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 3322, 3227, 1639, 1585, 1573, 1195; MS (APCI) *m/z* 430 / 432 $[M+H]^+$.

化合物 **37b-d** は、化合物 **37a** と同様の方法により合成した。収率および分析データを以下に示す。

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-methylsulfanyl-*N*-(pyrimidin-2-ylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide (**37b**)

Yield 89%; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.10 (1H, brt), 8.74 (1H, d, *J* = 4.9 Hz), 8.44 (1H, s), 7.35 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.25-7.28 (1H, m), 7.20 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.81 (2H, d, *J* = 4.4 Hz), 4.65 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 3.88 (3H, s), 2.50 (3H, s); MS (APCI) *m/z* 431 / 433 $[M+H]^+$.

4-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-hydroxy-propyl)-amide (**37c**)

Yield quant.; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.18 (1H, brt), 8.20 (1H, s), 7.35 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.19 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.88 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.64 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 3.89 (3H, s), 3.82 (2H, t, *J* = 5.5 Hz), 3.54-3.59 (2H, m), 2.48 (3H, s) 1.80-1.83 (2H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 3255, 3067, 2923, 2854, 2727, 1640, 1589, 1551, 1500; MS (APCI) *m/z* 397 / 399 $[M+H]^+$.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-*N*-(4-hydroxycyclohexyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxamide (**37d**)

Yield 88%; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.23 (1H, t, *J* = 5.9 Hz), 8.46 (1H, s), 8.24 (1H, d, *J* =

7.5 Hz), 7.41 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.28 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.6 Hz), 7.11 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.53-4.59 (3H, m), 3.83 (3H, s), 3.58-3.73 (1H, m), 2.48 (3H, s) 3.31-3.44 (1H, m) 2.42 (3H, s), 1.75-1.89 (4H, m), 1.13-1.41 (4H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 3440, 3287, 3228, 1627, 1582, 1573, 1554, 1499; MS (APCI) *m/z* 437 / 439 $[M+H]^+$.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[2-hydroxyethyl(methyl)amino]-*N*-(2-pyridylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide 3 hydrochloride (**49a**)の合成

化合物 **37a** (150 mg, 0.306 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、氷冷下 *m*CPBA (79 mg, 0.367 mmol)のジクロロメタン(10 mL)溶液を 30 分かけて滴下した。同温にて 3 時間撹拌した後に、2-(メチルアミノ)エタノール(120 mg, 1.60 mmol)を加え、徐々に室温まで昇温しながら 24 時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー ($CHCl_3$)で精製し、メタノールおよび塩酸-ジエチルエーテル溶液を加えることにより析出した固体を濾取することにより、**49a** (163 mg, 93%)を白色固体として得た。mp 217-219 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 10.0 (1H, brs), 9.90 (1H, brs), 8.75 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.71 (1H, s), 8.34 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.86 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.77 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 7.4-7.5 (1H, m), 7.2-7.4 (1H, m), 7.09 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 4.74 (2H, d, *J* = 5.5 Hz), 4.59 (2H, brs), 3.82 (3H, s), 3.4-3.8 (4H, m), 3.21, 3.26 (3H, brs×2); IR (Nujol) cm^{-1} 3287, 1664; MS (APCI) *m/z* 457 / 459 $[M+H]^+$.

化合物 **49c-f** は、化合物 **49a** と同様の方法により合成した。収率および分析データを以下に示す。

4-[(3-chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-(4-hydroxy-1-piperidyl)-*N*-(2-pyridylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide 3 hydrochloride (**49c**)

Yield 90%; mp 210-214 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.8-10 (2H, m), 8.75 (1H, d, *J* = 2 Hz), 8.70 (1H, s), 8.35 (1H, t, *J* = 8 Hz), 7.86 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7.78 (1H, t, *J* = 7 Hz), 7.31 (1H, d, *J* = 2 Hz), 7.29 (1H, dd, *J* = 2, 8 Hz), 7.09 (1H, d, *J* = 8 Hz), 4.74 (2H, d, *J* = 6 Hz), 4.57 (2H, d, *J* = 6 Hz), 3.82 (3H, s), 3.7-4.0 (2H, m), 3.4-3.7 (2H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 1.2-1.5 (2H, m),; IR (Nujol) cm^{-1} 3268, 1660; MS (APCI) *m/z* 483 / 485 $[M+H]^+$.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[2-(hydroxymethyl)-1-piperidyl]-*N*-(2-pyridylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide 3 hydrochloride (**49d**)

Yield 66%; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.9 (1H, brt), 9.6 (1H, br), 9.3 (1H, brs), 8.95 (1H,

s), 8.79 (1H, d, *J* = 5 Hz), 8.43 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7.95 (1H, t, *J* = 7 Hz), 7.86 (1H, d, *J* = 7 Hz), 7.41 (1H, d, *J* = 2 Hz), 7.31 (1H, dd, *J* = 2, Hz), 7.10 (1H, d, *J* = 8 Hz), 4.80 (2H, d, *J* = 6 Hz), 4.4-4.7 (4H, m), 3.82 (3H, s), 3.3-3.6 (1H, m), 3.2-3.3 (1H, m), 2.7-3.0 (1H, m), 1.2-2.0 (6H, m),; IR (Nujol) cm^{-1} 1667; MS (APCI) *m/z* 497 / 499 $[M+H]^+$.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[(3*S*)-3-(hydroxymethyl)-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-yl]-*N*-(2-pyridylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide 3 hydrochloride (**49e**)

Yield 76%; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 8.74 (1H, d, *J* = 2 Hz), 8.60 (1H, s), 8.35 (1H, t, *J* = 8 Hz), 7.87 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7.79 (1H, t, *J* = 7 Hz), 7.50 (1H, d, *J* = 2 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 2, 8 Hz), 7.26 (4H, m), 7.11 (1H, d, *J* = 8 Hz), 4.2-5.2 (6H, m), 3.82 (3H, s), 3.4-3.8 (2H, m), 2.8-3.2 (3H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 1666, 1661; MS (APCI) *m/z* 545 / 547 $[M+H]^+$.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-*N*-(2-pyridylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide 3 hydrochloride (**49f**)

Yield 91%; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.9 (2H, br), 8.65-8.80 (2H, m), 8.31 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7.84 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7.75 (1H, d, *J* = 6 Hz), 7.25-7.5 (2H, m), 7.10 (1H, d, *J* = 8 Hz), 4.73 (2H, m), 4.59 (2H, m), 4.4 (1H, br), 4.2 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.3-3.7 (4H, m), 1.8-2.2 (4H, m),; IR (Nujol) cm^{-1} 1667; MS (APCI) *m/z* 483 / 485 $[M+H]^+$.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[2-(hydroxymethyl)morpholin-4-yl]-*N*-(2-pyridylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide (**49b**)の合成

化合物 **37a** (919 mg, 2.14 mmol)をクロロホルム(10 mL)に溶解し、氷冷下 *m*CPBA (508 mg, 2.35 mmol)のクロロホルム(10 mL)溶液を 15 分かけて滴下した後、室温まで昇温し 15 分撹拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt → AcOEt：MeOH = 5：1)で精製した後、酢酸エチルおよびジイソプロピルエーテルを加えて析出した固体を濾取することにより白色固体(822 mg)を得た。このうち 100 mg をクロロホルム(3 mL)に溶解し、2-モルホリンメタノール(56 mg, 0.470 mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt：MeOH = 10：1)で精製した後、酢酸エチルおよびジイソプロピルエーテルを加えて析出した固体を濾取することにより、**49b** (94 mg, 84%)を白色固体として得た。mp 151-152 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.07 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 8.52-8.57 (1H, m), 8.38 (1H, s), 7.68 (1H, dt, *J* = 1.8, 7.8 Hz), 7.43 (1H, t, *J* = 4.6 Hz), 7.36 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.28 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.22 (1H, m), 7.19 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.86 (1H, d,

J = 8.4 Hz), 4.65 (2H, d, *J* = 4.6 Hz), 4.55 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 4.51 (2H, brs), 3.99 (1H, dd, *J* = 3.5, 11.5 Hz), 3.88 (3H, s), 3.52-3.78 (4H, m), 3.08 (1H, ddd, *J* = 3.5, 11.5, 13.4 Hz), 2.89 (1H, dd, *J* = 10.4, 13.4 Hz); IR (Nujol) cm^{-1} 3372, 3237, 1641, 1597, 1495, 1461, 1376, 1342, 1233, 1063; MS (APCI) *m/z* 499 / 501 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{24}H_{27}ClN_6O_4$: C 57.77, H 5.45, Cl 7.10, N 16.84, Found: C 57.74, H 5.37, Cl 7.29, N 16.62.

化合物 **49g**、**50e-f**、**51**、および **52** は、化合物 **49b** と同様の方法により合成した。収率および分析データを以下に示す。

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-*N*-(2-pyridylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide (**49g**)

Yield 40%; mp 126-130 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.02 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 8.51-8.56 (1H, m), 8.37 (1H, s), 7.68 (1H, dt, *J* = 1.8, 7.8 Hz), 7.38 (1H, br), 7.37 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.28 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.20 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 7.18-7.29 (1H, m), 6.86 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.60 (2H, d, *J* = 4.6 Hz), 4.56 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 3.88 (3H, s), 3.86 (4H, t, *J* = 5.0 Hz), 2.43 (4H, t, *J* = 5.0 Hz), 2.32 (3H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 3291, 1632, 1599, 1493, 1359, 1238; MS (APCI) *m/z* 482 / 484 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{24}H_{28}ClN_7O_2$: C 59.81, H 5.86, Cl 7.36, N 20.34, Found: C 58.21, H 5.95, Cl 6.96, N 18.92.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[(3*R*)-3-(hydroxymethyl)morpholin-4-yl]-*N*-(pyrimidin-2-ylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide (**50e**)

Yield 25%; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.12 (1H, brt), 8.73 (2H, d, *J* = 4.8 Hz), 8.39 (1H, s), 7.35 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.34 (1H, br), 7.25 (1H, t, *J* = 4.8 Hz), 7.18 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.80 (2H, d, *J* = 4.4 Hz), 4.68 (1H, m), 4.44-4.63 (3H, m), 3.92-4.02 (3H, m), 3.88 (3H, s), 3.86 (1H, m), 3.64 (1H, dd, *J* = 3.5, 12.0 Hz), 3.55 (1H, m), 3.28 (1H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 3301, 1633, 1591, 1569, 1502,1448, 1281, 1257, 1219, 1063, 1025; MS (APCI) *m/z* 500 / 502 $[M+H]^+$.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-*N*-(pyrimidin-2-ylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide (**50f**)

Yield 52%; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.15 (1H, brt), 8.75 (2H, d, *J* = 4.9 Hz), 8.44 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.38 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.3-7.4 (1H, br), 7.23-7.26 (1H, m), 7.21 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.79 (2H, d, *J* = 3.8 Hz), 4.58 (2H, d, *J* = 5.5 Hz), 4.2-4.3 (1H, br), 3.88 (3H, s), 3.62-3.83 (3H, m), 3.5-3.6 (1H, br), 2.0-2.2 (1H, br),

1.8-2.0 (1H, br), 1.5-1.7 (1H, br); MS (APCI) *m/z* 484 / 486 $[M+H]^+$; $[\alpha]_D^{25}$ = -70.3 (*c* 1.00, MeOH).

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-*N*-(3-hydroxypropyl)pyrimidine-5-carboxamide (**51**)

Yield quant.; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.14 (1H, t, *J* = 5.9 Hz), 8.11 (1H, s), 7.37 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.20 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.57 (2H, d, *J* = 5.3 Hz), 4.12-4.22 (1H, br), 3.88 (3H, s), 3.51-3.87 (9H, m), 2.0-2.2 (1H, br), 1.8-2.0 (2H, br), 1.76 (2H, t, *J* = 5.9 Hz), 1.6-1.7 (2H, br); IR (Nujol) cm^{-1} 2929, 2871, 2360, 1623, 1591, 1542, 1522, 1501; MS (APCI) *m/z* 450 / 452 $[M+H]^+$.

4-[(3-chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-*N*-(*trans*-4-hydroxycyclohexyl)-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]pyrimidine-5-carboxamide (**52**)

Yield 88%; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.09 (1H, t, *J* = 5.9 Hz), 8.01-8.17 (1H, m), 7.37 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.20 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.61-5.91 (1H, m), 4.56 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 4.17-4.45 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.45-3.88 (7H, m), 1.20-2.18 (13H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 3283, 1621, 1590, 1521, 1459; MS (APCI) *m/z* 490 / 492 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{24}H_{32}ClN_5O_4$: C 58.83, H 6.58, Cl 7.24, N 14.29, Found: C 57.25, H 6.76, Cl 7.08, N 13.52.

Ethyl 2-chloro-4-[(3-chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]pyrimidine-5-carboxylate (**53**)の合成

オキシ塩化リン(4 mL)に化合物 **45** (500 mg, 1.48 mmol)、および *N,N*-ジエチルアニリン(2 mL)を加え、80 °C で 30 分、次いで 100 °C で 5 時間撹拌した。室温まで冷却後、反応液を水に加えて室温で 30 分撹拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($CHCl_3$)で精製することにより **53** (375 mg, 71%)を淡黄色固体として得た。mp 114-115 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.70 (1H, s), 8.60-8.69 (1H, br), 7.36 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.23 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.90 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.65 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 4.35 (2H, q, *J* =7.1 Hz), 3.90 (3H, s), 1.38 (3H, t, *J* = 7.1 Hz); IR (Nujol) cm^{-1} 3331, 1689, 1599, 1577, 1505; MS (APCI) *m/z* 356 / 358 $[M+H]^+$.

Ethyl 4-[(3-chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-(6,8-dihydro-5*H*-1,7-naphthyridin-7-yl)pyrimidine-5-carboxylate (**54a**)の合成

化合物 **53** (1.0 g, 2.97 mmol)を *N,N*-ジメチルアセトアミド(20 mL)に溶解し、5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,7]ナフチリジン(416 mg, 3.27 mmol)、およびトリエチルアミ

ン(570 mg, 5.95 mmol)を加え、室温で 5 時間撹拌した。反応液に水を加え、析出した固体を濾取することにより、**54a** (1.17 g, 92%)を白色固体として得た。mp 114-115 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.67 (1H, s), 8.4-8.5 (1H, br), 8.44 (1H, dd, *J* = 1.5, 4.8 Hz), 7.46 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.22 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 7.11 (1H, dd, *J* = 4.8, 7.8 Hz), 6.88 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.14 (1H, brt), 5.07 (1H, s), 4.27 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.88 (3H, s), 2.90 (1H, brt), 1,34 (3H, t, *J* = 7.1 Hz); IR (Nujol) cm^{-1} 1669, 1603, 1582; MS (APCI) *m/z* 454 / 456 [M+H]$^+$.

化合物 **54b-d** は、化合物 **54a** と同様の方法により合成した。収率および分析データを以下に示す。

Ethyl 4-[(3-chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-(6,8-dihydro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrazin-7-yl)pyrimidine-5-carboxylate (**54b**)

Yield 82%; mp 179-184 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.65 (1H, s), 8.52 (1H, t, *J* = 5.0 Hz), 7.35 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.21 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.2 Hz), 7.05 (1H, d, *J* = 1.3 Hz), 6.89 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.86 (1H, d, *J* = 1.1 Hz), 5.07 (2H, s), 4.61 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 4.23-4.33 (2H, m), 4.28 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.00-4.08 (2H, m), 3.89 (3H, s), 1.35 (3H, t, *J* = 7.1 Hz); IR (Nujol) cm^{-1} 3340, 3134, 1669, 1600, 1582, 1517, 1504, 1485, 1463, 1443; MS (APCI) *m/z* 443 / 445 [M+H]$^+$.

Ethyl 4-[(3-chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[3-(hydroxymethyl)-1-piperidyl]pyrimidine-5-carboxylate (**54c**)

Yield 97%; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.60 (1H, s), 8.47 (1H, brt), 7.37 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.19 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.52-4.65 (2H, dm), 4.25 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.88 (3H, s), 3.38-4.20 (6H, m),1.38-1.97 (5H, m), 1.33 (3H, t, *J* = 7.1 Hz); IR (Nujol) cm^{-1} 1677, 1602, 1589, 1532; MS (APCI) *m/z* 435 / 437 [M+H]$^+$.

Ethyl 4-[(3-chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[3-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]pyrimidine-5-carboxylate (**54d**)

Yield 91%; mp 163-165 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.62 (1H, s), 8.44 (1H, brt), 7.38 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.59 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.26 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.88 (3H, s), 2.46-2.62 (3H, m), 2.04-2.17(1H, m), 1.72-1.87 (1H, m), 1.33 (3H, t, *J* = 7.1 Hz); IR (Nujol) cm^{-1} 3338, 1673, 1601, 1586, 1542; MS (APCI) *m/z* 421 / 423 [M+H]$^+$.

Ethyl 4-[(3-chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[(2*R*)-2-(hydroxymethyl)-

pyrrolidin-1-yl]pyrimidine-5-carboxylate (**54g**)の合成

化合物 **34** (1.85 g, 5.03 mmol)をクロロホルム(10 mL)に溶解し、氷冷下 *m*CPBA (79 mg, 0.367 mmol)のジクロロメタン(10 mL)溶液を 30 分かけて滴下した。同温にて 3 時間撹拌した後に、反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をテトラヒドロフラン(20 mL)に溶解し、(*R*)-プロリノール (560 mg, 5.54 mmol)、およびトリエチルアミン(700 mg, 6.93 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)を室温で滴下した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取することにより、**54g** (1.70 g, 81%)を白色固体として得た。mp 87-89 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.54 (1H, brt), 7.37 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.26 (1H, s), 7.19 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.5 Hz), 6.88 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 4.59 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.2-4.4 (1H, m), 4.26 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.4-3.9 (4H, m), 2.0-22. (1H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 1.5-1.8 (2H, m), 1.34 (3H, t, *J* = 7.1 Hz); IR (Nujol) cm^{-1} 3328, 1681; MS (APCI) *m/z* 421 / 423 [M+H]$^+$.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-(6,8-dihydro-5*H*-1,7-naphthyridin-7-yl)pyrimidine-5-carboxylic acid (**55a**)の合成

化合物 **54a** (1.10 g, 7.42 mmol)をジメチルスルホキシド(20 mL)に溶解し、10%-水酸化ナトリウム水溶液(6 mL)を加え、室温で 6 時間、次いで 60 °C で 2 時間撹拌した。室温まで冷却し、反応液に 10%-塩酸水溶液を加え中和した後に、水で希釈し、析出した固体を濾取することにより、**55a** (890 mg, 86%)を白色固体として得た。mp 181-184 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 12.6 (1H, brs), 8.73 (1H, brt), 8.51 (1H, s), 8.42 (1H, d, *J* = 4.9 Hz), 7.63 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.45 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.33 (1H, dd, *J* = 1.8, 8.4 Hz), 7.25 (1H, dd, *J* = 4.9, 7.7 Hz), 7.09 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.95 (2H, s), 4.85 (2H, br), 4.61 (1H, d, *J* = 5.9 Hz), 4.60 (2H, br); IR (Nujol) cm^{-1} 1659, 1590; MS (ESI) *m/z* 424 / 426 [M-H]$^-$.

化合物 **55b-d**、および **55f-g** は、化合物 **55a** と同様の方法により合成した。収率および分析データを以下に示す。

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-(6,8-dihydro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrazin-7-yl)pyrimidine-5-carboxylic acid (**55b**)

Yield 69%; mp 223-226 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 12.2-13.1 (1H, br), 8.74 (1H, t, *J* = 5.9 Hz), 8.52 (1H, s), 7.44 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.31 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz), 7.11 (1H, d, *J* = 1.0 Hz), 7.10 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.89 (1H, d, *J* = 1.1 Hz), 4.91 (2H, s), 4.61

(2H, d, J = 5.9 Hz), 4.18-4.24 (2H, m), 3.97-4.04 (2H, m), 3.82 (3H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 3300, 1668, 1591, 1505, 1480, 1461, 1447; MS (ESI) *m/z* 413 / 415 $[M-H]^-$.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[3-(hydroxymethyl)-1-piperidyl]-pyrimidine-5-carboxylic acid (**55c**)

Yield 96%; mp 96-98 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.14 (1H, br), 8.33 (1H, br), 7.46 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.34 (1H, brd), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.59 (2H, d, J = 6.0 Hz), 2.7-4.7 (10H, m), 1.2-1.8 (5H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 3278, 2935, 1621, 1567; MS (ESI) *m/z* 405 / 407 $[M-H]^-$.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[3-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]pyrimidine-5-carboxylic acid (**55d**)

Yield 93%; mp 138-143 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 12.40 (1H, br), 8.63 (1H, br), 8.44 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.71 (1H, brs), 4.55 (2H, d, J = 5.1 Hz), 3.82 (3H, s), 3.20-3.68 (6H, m), 2.30-2.42 (1H, m), 1.91-2.04 (1H, m), 1.62-1.76 (1H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 1654, 1635, 1567; MS (ESI) *m/z* 391 / 393 $[M-H]^-$.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]pyrimidine-5-carboxylic acid (**55f**)

Yield 80%; mp 205-208 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 8.64 (1H, br), 8.44, 8.45 (1H, s×2), 7.41, 7.43 (1H, s×2), 7.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.55 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.10 (1H, br), 3.82 (3H, s), 3.57-3.62 (1H, m), 3.46-3.50 (2H, m), 3.2-3.4 (1H, m), 1.85-2.00 (4H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 3480, 2190, 3075, 2954, 2925, 2853, 2857, 1663, 1611, 1579, 1518, 1502; MS (ESI) *m/z* 391 / 393 $[M-H]^-$.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[(2*R*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]pyrimidine-5-carboxylic acid (**55g**)

Yield 80%; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 12.4 (1H, br), 8.64 (1H, br), 8.43, 8.45 (1H, s×2), 7.42 (1H, s×2), 7.30 (1H, m), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.56 (2H, m), 4.10 (1H, br), 3.82 (3H, s), 3.26-3.66 (4H, m), 1.78-2.06 (4H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 3385, 1657, 1625, 1568, 1461; MS (ESI) *m/z* 391 / 393 $[M-H]^-$; Elementary analysis Calculated for $C_{18}H_{21}ClN_4O_4$: C 55.03, H 5.39, Cl 9.02, N 14.26, Found: C 53.68, H 5.28, Cl 8.74, N 13.47.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-(6,8-dihydro-5*H*-1,7-naphthyridin-7-

yl)-*N*-(pyrimidin-2-ylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide (**50a**)

化合物 **55a** (100 mg, 0.23 mmol)、2-アミノメチルピリミジン(38 mg, 0.345 mmol)、および HOBt (35 mg, 0.276 mmol)を *N,N*-ジメチルホルムアミド(3 mL)に溶解し、氷冷下、EDC (50 mg, 0.276 mmol)を加えた。室温まで徐々に昇温しながら 24 時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー ($CHCl_3$: MeOH = 10 : 1)で精製することにより、**50a** (90 mg, 74%)を白色固体として得た。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.06 (1H, t, *J* = 5.9 Hz), 8.73 (2H, d, *J* = 4.2 Hz), 8.54 (1H, brt), 8.47 (1H, s), 8.44 (1H, dd, *J* = 1.7, 4.8 Hz), 7.38 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.46 (1H, dd, *J* = 1.7, 7.7 Hz), 7.38 (1H, brt), 7.24 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.6 Hz), 7.23 (1H, d, *J* = 4.9 Hz), 7.11 (1H, dd, *J* = 4.8, 7.7 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 5.06 (2H, s), 4.63 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 4.12 (1H, t, *J* = 5.8 Hz), 2.90 (2H, t, *J* = 5.8 Hz); IR (Nujol) cm^{-1} 1619, 1592, 1569; MS (APCI) *m/z* 517 / 519 $[M+H]^+$.

化合物 **50b-d**、**50g**、**56**、および **57** は、化合物 **50a** と同様の方法により合成した。収率および分析データを以下に示す。

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-(6,8-dihydro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrazin-7-yl)-*N*-(pyrimidin-2-ylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide (**50b**)

Yield 99%; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.12 (1H, t, *J* = 5.9 Hz), 8.74 (2H, d, *J* = 4.9 Hz), 8.45 (1H, s), 7.42 (1H, brt), 7.35 (1H, d, *J* = 2.1Hz), 7.25 (1H, t, *J* = 4.9 Hz), 7.21 (1H, dd, *J* = 2.1, 8.1 Hz), 7.05 (1H, d, *J* = 1.3 Hz), 6.88 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 1.3 Hz), 5.06 (2H, s), 4.80 (2H, d, *J* = 4.2 Hz), 4.59 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 4.27 (2H, t, *J* = 5.2 Hz), 4.02 (2H, t, *J* = 5.2 Hz), 3.88 (3H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 3219, 1634; MS (APCI) *m/z* 506 / 508 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{24}H_{24}ClN_9O_2$: C 56.97, H 4.78, Cl 7.01, N 24.92, Found: C 55.55, H 4.59, Cl 8.82, N 23.89.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[3-(hydroxymethyl)-1-piperidyl]-*N*-(pyrimidin-2-ylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide (**50c**)

Yield 60%; mp 149-152 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.08 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 8.74 (2H, d, *J* = 4.9 Hz), 8.39 (1H, s), 7.38 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.32 (1H, brt), 7.24 (1H, t, *J* = 4.9 Hz), 7.20 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.86 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.79 (1H, d, *J* = 4.4 Hz), 4.55 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 3.88 (3H, s), 1.40-1.97 (5H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 1618, 1593, 1574; MS (APCI) *m/z* 498 / 500 $[M+H]^+$.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[3-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-

N-(pyrimidin-2-ylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide (**50d**)

Yield 92%; mp 150-152 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.03 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 8.72 (2H, d, *J* = 4.9 Hz), 8.42 (1H, s), 7.34 (1H, t, *J* = 4.4 Hz), 7.23 (1H, t, *J* = 4.9 Hz), 7.21 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.86 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.79 (2H, d, *J* = 4.4 Hz), 4.57 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 3.87 (3H, s), 2.45-2.61 (1H, m), 2.04-2.18 (1H, m), 1.70-1.88 (1H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 1622, 1595, 1573; MS (APCI) *m/z* 484 / 486 $[M+H]^+$.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[(2*R*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-*N*-(pyrimidin-2-ylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide (**50g**)

Yield 89%; mp 162-163 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.14 (1H, brt), 8.74 (2H, d, *J* = 4.8 Hz), 8.45 (1H, s), 7.38 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.35 (1H, m), 7.25 (1H, t, *J* = 4.9 Hz), 7.21 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.79 (2H, d, *J* = 4.4 Hz), 4.59 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 4.26 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.48-3.86 (5H, m), 1.67-2.13 (4H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 3289, 1638, 1588, 1567, 1541, 1488, 1466; MS (APCI) *m/z* 484 / 486 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{23}H_{26}ClN_7O_3$: C 57.08, H 5.42, Cl 7.33, N 20.26, Found: C 56.85, H 5.44, Cl 7.30, N 19.79; $[\alpha]_D^{25}$ = +70.2 (*c* 1.00, MeOH).

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-*N*-(*trans*-4-methoxycyclohexyl)pyrimidine-5-carboxamide (**56**)

Yield 55%; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.09 (1H, brt), 8.01-8.19 (1H, m), 7.37 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.20 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.60-5.78 (1H, m), 4.56 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 3.88 (3H, s), 3.47-3.90 (5H, m), 3.35 (3H, s), 3.11-3.21 (1H, dm), 1.17-2.14 (13H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 3290, 1622, 1590, 1520, 1461; MS (APCI) *m/z* 504 / 506 $[M+H]^+$.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-*N*-[(4-methylmorpholin-2-yl)methyl]pyrimidine-5-carboxamide (**57**)

Yield 58%; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.07 (1H, brt), 8.08-8.24 (1H, m), 7.37 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.20 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.30 (1H, t, *J* = 4 Hz), 4.57 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 3.88 (3H, s), 3.86-3.93 (1H, m), 3.47-3.82 (7H, m), 3.20-3.37 (1H, m), 2.62-2.75 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.06-2.17 (2H, m), 1.60-1.99 (5H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 3282, 1632, 1591, 1501, 1462; MS (APCI) *m/z* 505 / 507 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{24}H_{33}ClN_6O_4$: C 57.08, H 6.59, Cl 7.02, N 16.64, Found: C 56.50, H 6.71, Cl 6.97, N 15.77.

Ethyl 2,4-dichloropyrimidine-5-carboxylate (**39**)の合成

4-クロロ-2-メチルチオ-ピリミジン-5-エチルエステル **33** (5.0 g, 21.5 mmol)を塩化スルフリル(20 mL)に加え、50 °C で 1 時間撹拌した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (hexane：AcOEt = 10：1)で精製することにより、**39** (4.87 g, quant.)を黄色油状物として得た。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.03 (1H, s), 4.46 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 1.43 (3H, t, *J* = 7.1 Hz); IR (Nujol) cm^{-1} 1699; MS (DI-EI) *m/z* 220 / 222 [M+H]$^+$.

Ethyl 2-chloro-4-phenylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylate (**40**)の合成

化合物 **39** (200 mg, 0.905 mmol)をトルエン(2 mL)に溶解し、炭酸カリウム(188 mg, 1.36 mmol)、およびチオフェノール(110 mg, 0.993 mmol)を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (hexane：AcOEt = 20：1)で精製することにより、**40** (213 mg, 80%)を白色固体として得た。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.89 (1H, s), 7.44-7.55 (5H, m), 4.47 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 1.45 (3H, t, *J* = 7.1 Hz); IR (Nujol) cm^{-1} 1708, 1714; MS (APCI) *m/z* 295 / 297 [M+H]$^+$.

2-[(2*S*)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-4-phenylsulfanyl-*N*-(pyrimidin-2-ylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide (**58**)の合成

化合物 **40** (195 mg, 0.662 mmol)をテトラヒドロフラン(3 mL)に溶解し、トリエチルアミン(134 mg, 1.32 mmol)、および (*S*)-プロリノール(80 mg, 0.795 mmol)を加え、室温で 12 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (hexane：AcOEt = 2：1)で精製することにより、無色油状物(186 mg)を得た。このうち 115 mg をエタノール(3 mL)に溶解し、4N-水酸化ナトリウム水溶液(0.24 mL, 0.96 mmol)を加え、室温で 18 時間撹拌した。反応液に 10%-クエン酸水溶液を加えて中和した後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより白色固体(130 mg)を得た。このうち 115 mg を *N,N*-ジメチルホルムアミド(3 mL)に溶解し、2-アミノメチルピリミジン(190 mg, 1.56 mmol)、HOBt (234 mg, 1.69 mmol)、次いで EDC (333 mg, 1.74 mmol)を加え室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を NH-シリカゲルクロマトグラフィー (AcOEt)で精製することにより、**58** (83 mg, 55%)を白色固体として得た。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.75 (2H,

d, J = 4.9 Hz), 8.44, 8.56 (1H, s×2), 7.36-7.63 (6H, m), 7.25 (1H, t, J = 4.9 Hz), 4.91 (2H, d, J = 4.4 Hz), 4.16 (1H, qm), 3.45-3.75 (2H, m), 2.88-3.25 (2H, m), 1.40-2.14 (4H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 3271, 1633; MS (APCI) *m/z* 423 $[M+H]^+$.

4-(3-Chloro-4-methoxy-anilino)-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-*N*-(pyrimidin-2-ylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide (**59a**)の合成

化合物 **58** (65 mg, 0.154 mmol)をクロロホルム(3 mL)に溶解し、氷冷下 *m*CPBA (46 mg, 0.185 mmol)を加え、同温にて 30 分撹拌した。反応液に 3-クロロ-4-メトキシアニリン(36 mg, 0.231 mmol)、およびトリエチルアミン(31 mg, 0.309 mmol)を加え、15 時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を NH-シリカゲルクロマトグラフィー (AcOEt)で精製することにより、**59a** (54 mg, 75%)を白色固体として得た。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 11.02 (1H, brs), 8.76 (2H, d, J = 4.9 Hz), 8.42 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.48 (1H, brt), 7.38 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.27 (1H, t, J = 4.9 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.60 (1H, br), 4.83 (2H, d, J = 3.3 Hz), 4.30 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.60-3.90 (4H, m), 1.50-2.24 (4H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 3314, 1649; MS (APCI) *m/z* 470 / 472 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{22}H_{24}ClN_7O_3$: C 56.23, H 5.15, Cl 7.54, N 20.86, Found: C 55.88, H 5.01, Cl 7.87, N 20.35.

化合物 **59b-e** は、化合物 **59a** と同様の方法により合成した。収率および分析データを以下に示す。

4-[2-(3-Chloro-4-methoxyphenyl)ethylamino]-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-*N*-(pyrimidin-2-ylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide (**59b**)

Yield 20%; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.78-8.98 (1H, m), 8.74 (2H, d, J = 4.8 Hz), 8.3, 8.4 (1H, brs×2), 7.36 (1H, m), 7.21-7.29 (2H, m), 7.02-7.20 (1H, m), 6.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.79 (2H, d, J = 4.2 Hz), 4.25, 4.40 (1H, m×2), 3.87 (3H, s), 3.50-3.90 (6H, m), 2.8-2.9 (2H, m), 1.73-2.15 (1H, m); MS (APCI) *m/z* 498 / 500 $[M+H]^+$;

2-[(2*S*)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-4-[(4-methoxyphenyl)methylamino]-*N*-(pyrimidin-2-ylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide (**59c**)

Yield 83%; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.08 (1H, brs), 8.73 (2H, d, J = 5.0 Hz), 8.29 (1H, s), 7.34 (1H, brs), 7.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (1H, t, J = 5.0 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.78 (2H, d, J = 3.7 Hz), 4.61 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.25 (1H, m), 3.50-3.90 (4H, m), 3.79 (3H, s), 1.60-2.20 (4H, m); IR (Neat) cm^{-1} 3296, 1633; MS (APCI) *m/z* 450

[M+H]$^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{23}H_{27}N_7O_3$: C 61.46, H 6.05, N 21.81, Found: C 61.25, H 6.29, N 20.22.

2-[(2*S*)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-4-[(4-methoxy-3-methyl-phenyl)-methylamino]-*N*-(pyrimidin-2-ylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide (**59d**)

Yield 63%; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.04 (1H, m), 8.73 (2H, d, *J* = 4.9 Hz), 8.3, 8.4 (1H, brs×2), 7.32 (1H, m), 7.24 (1H, t, *J* = 4.9 Hz), 7.10-7.17 (2H, m), 6.76 (1H, d, *J* = 5.5 Hz), 4.78 (2H, d, *J* = 4.0 Hz), 4.58 (2H, d, *J* = 5.5 Hz), 4.25-4.40 (1H, m), 3.5-3.9 (4H, m), 3.80 (3H, s), 2.19 (3H, s), 1.7-2.1 (4H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 3258, 1636, 1591, 1566, 1463, 1377; MS (APCI) *m/z* 464 [M+H]$^+$.

4-[(3-Chlorophenyl)methylamino]-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-*N*-(pyrimidin-2-ylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide (**59e**)

Yield 89%; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.20 (1H, brs), 8.74 (2H, d, *J* = 4.9 Hz), 8.31 (1H, s), 7.36 (1H, brs), 7.34 (1H, s), 7.17-7.28 (5H, m), 6.83 (1H, brs), 4.80 (2H, d, *J* = 4.2 Hz), 4.65 (2H, d, *J* = 5.3 Hz), 4.25 (1H, m), 3.40-3.80 (4H, m), 1.50-2.20 (4H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 3241, 1637; MS (APCI) *m/z* 454 / 456 [M+H]$^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{22}H_{24}ClN_7O_2$: C 58.21, H 5.33, Cl 7.81, N 21.60, Found: C 58.11, H 5.38, Cl 7.64, N 20.80.

4-[(3-Chloro-4-hydroxy-phenyl)methylamino]-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-*N*-(pyrimidin-2-ylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide (**59f**)の合成

化合物 **50f** (307 mg, 0.634 mmol)をジクロロメタン(6 mL)に溶解し、氷冷下、三臭化ホウ素(300 μL)を滴下した。同温にて 4 時間撹拌後、反応液にメタノール、次いで飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ($CHCl_3$: MeOH = 20 : 1)、次いで NH-シリカゲルクロマトグラフィー ($CHCl_3$: MeOH = 20 : 1)で精製することにより、**59f** (129 mg, 43%)を白色固体として得た。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.14 (1H, m), 8.74 (2H, d, *J* = 5.0 Hz), 8.3, 8.4 (1H, s×2), 7.36 (1H, m), 7.32 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.25 (1H, t, *J* = 5.0 Hz), 7.15 (1H, dd, *J* = 2.1, 8.3 Hz), 6.94 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.10 (1H, brs), 4.79 (2H, d like), 4.57-5.10 (2H, m), 4.25 (1H, m), 3.50-3.85 (4H, m), 1.65-2.10 (4H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 3279, 1632, 1593, 1569, 1518, 1463; MS (APCI) *m/z* 470 / 472 [M+H]$^+$.

4-[(3-Chloro-4-propoxy-phenyl)methylamino]-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-*N*-(pyrimidin-2-ylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide (**59g**)の合成

化合物 **59f** (100 mg, 0.213 mmol)を *N,N*-ジメチルホルムアミド(2 mL)に溶解し、炭酸カリウム(32 mg, 0.234 mmol)、および ヨードプロパン(31 μL, 0.320 mmol)を加え、室温で 5 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を NH-シリカゲルクロマトグラフィー (AcOEt)で精製することにより、**59g** (102 mg, 94%)を白色固体として得た。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.14 (1H, brs), 8.74 (2H, d, *J* = 4.9 Hz), 8.30, 8.44 (1H, s×2), 7.36 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.35 (1H, brs), 7.24 (1H, t, *J* = 4.9 Hz), 7.17 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.85 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.78 (2H, d, *J* = 3.9 Hz), 4.58 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 4.27 (1H, m), 3.97 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 3.48-3.85 (4H, m), 1.50-2.20 (4H, m), 1.84 (2H, m), 1.06 (3H, t, *J* = 7.4 Hz); IR (Nujol) cm^{-1} 3275, 1635; MS (APCI) *m/z* 512 / 514 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{25}H_{30}ClN_7O_3$: C 58.65, H 5.91, Cl 6.92, N 19.15, Found: C 58.23, H 5.97, Cl 6.90, N 18.17.

PDE 阻害活性の測定

第一章の実験項に記載した方法により行った。

ウサギ摘出海綿体における弛緩作用の測定

第一章の実験項に記載した方法により行った。

第三章の実験

[4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]pyrimidin-5-yl]-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone 2 hydrochloride (**62**)の合成

化合物 **18a** (120 mg, 0.25 mmol)を *N,N*-ジメチルホルムアミド(2 mL)に溶解し、(*S*)-プロリノール(126 mg, 1.25 mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ($CHCl_3$ → $CHCl_3$：MeOH = 95：5)で精製し、塩酸-ジエチルエーテル溶液およびジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取することにより、**62** (152 mg, quant.)を白色固体として得た。^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.6-9.8 (1H, m), 8.12, 8.17 (1H, s×2), 7.51 (1H, m), 7.3-7.5 (1H, m), 7.12 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.00, 7.01 (2H, s×2), 4.66 (1H, d, *J* = 5.8 Hz), 4.25 (2H, brs), 3.84 (3H, s), 3.83 (6H, s), 3.76 (3H, s), 3.4-3.8 (5H, m), 1.8-2.2 (4H, m); MS (APCI) *m/z* 543 / 545 $[M+H]^+$.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carbaldehyde (**63**)の合成

水素化リチウムアルミニウム(165 mg, 4.35 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)懸濁液に、氷冷下、化合物 **34** (1.52 g, 4.14 mmol)のテトラヒドロフラン(15 mL)溶液を滴下し、室温で 1 時間撹拌した。氷冷下、反応液に水(0.17 mL)、15%-水酸化ナトリウム水溶液(0.17 mL)、水(0.51 mL)を順次加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、1.11 g の固体を得た。このうち 667 mg をクロロホルム(10 mL)に溶解し、二酸化マンガン(1.33 g, 15.3 mmol)を加え、室温で 24 時間撹拌した。不溶物を濾別した後に濾液を減圧濃縮し、得られた残渣にヘキサンを加え析出した固体を濾取することにより **63** (602 mg, 76%)を白色固体として得た。mp 122-125 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.71 (1H,s), 8.92 (1H, brt), 8.34 (1H, s), 7.35 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.18 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.89 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.69 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 3.89 (3H, s), 2.57 (3H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 3311, 2924, 2853, 1673, 1187, 1463, 1360, 1143, 1063; MS (APCI) *m/z* 324 / 326 $[M+H]^+$.

4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]pyrimidine-5-carbaldehyde (**64a**)の合成

化合物 **63** (2.06 g, 6.36 mmol)のクロロホルム(20 mL)溶液に、氷冷下、*m*CPBA (1.47 g, 6.81 mmol)を少量ずつ加え、同温にて 30 分撹拌した。反応液に (*S*)-プロリノール(901 mg, 8.90 mmol)、およびトリエチルアミン(1.33 mL, 9.54 mmol)を加え、更に 1

時間撹拌した。反応液を室温まで昇温し、酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和重曹水、水、および飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮することにより、**64a** (1.99 g, 83%)を白色固体として得た。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.49, 9.50 (1H, s×2), 8.90 (1H, brs), 8.15, 8.26 (1H, s×2), 7.37 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.19 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.88 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.22 (1H, brs), 4.61 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 4.36 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.53-3.87 (4H, m), 1.60-2.22 (4H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 3308, 1648, 1602, 1577, 1529, 1501, 1475, 1244, 1063; MS (APCI) *m/z* 377 / 379 $[M+H]^+$.

1-[4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]pyrimidin-5-yl]ethanone (**64b**)の合成

化合物 **64a** (91 mg, 0.242 mmol)をテトラヒドロフラン(2 mL)に溶解し、-78 °C にてメチルリチウム(1.1 M-ジエチルエーテル溶液, 1.1 mL, 1.21 mmol)を滴下した。反応液に水を加え、室温まで徐々に昇温し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をクロロホルム(5 mL)に溶解し、二酸化マンガン(500 mg, 5.75 mmol)を加え室温で終夜撹拌した後に、6 時間加熱還流した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ($CHCl_3$：AcOEt = 3：1)で精製することにより、**64b** (57 mg, 60%)を無色粘体として得た。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.57, 9.62 (1H, br×2), 8.47, 8.60 (1H, s×2), 7.36 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.19 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.88 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.50 (1H, br), 4.60 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.31 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.50-3.84 (4H, m), 2.43 (3H, s), 1.64-2.50 (4H, m); IR (Neat) cm^{-1} 3283, 1629, 1595, 1574, 1525, 1502, 1472, 1279, 1064; MS (APCI) *m/z* 391 / 393 $[M+H]^+$.

1-[4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]pyrimidin-5-yl]prop-2-en-1-one (**64c**)の合成

化合物 **64a** (4.1 g, 10.88 mmol)をテトラヒドロフラン(30 mL)に溶解し、氷冷下でビニルマグネシウムブロミド(1.0M-テトラヒドロフラン溶液, 43.5 mL, 43.5 mmol)を滴下し、同温にて 1 時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ($CHCl_3$ → $CHCl_3$：MeOH = 50：1)で精製することにより、無色粘体(2.70 g)を得た。これをクロロホルム(120 mL)に溶解し、二酸化マンガン(8.1 g, 93.1 mmol)を加え、室温で 15 時間撹拌した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ($CHCl_3$：AcOEt = ２：1)で精製することにより、**64c** (1.92 g, 43%)を淡黄色固体として得た。mp 118-122 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.81, 9.88 (1H, brt×2), 8.56,

8.69 (1H, s×2), 7.37 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.20 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 7.07, 7.09 (1H, dd×2, *J* = 10.6, 16.8 Hz), 6.88, 6.89 (1H, d×2, *J* = 8.4 Hz), 6.33 (1H, dd, *J* = 1.8, 16.8 Hz), 5.79 (1H, dd, *J* = 1.8, 10.6 Hz), 4.62 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.27-4.40 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.50-3.87 (4H, m), 1.60-2.22 (4H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 1639, 1603, 1521; MS (APCI) *m/z* 403 / 405 $[M+H]^+$.

[4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]pyrimidin-5-yl]-(2-pyridyl)methanone (**64d**)の合成

n-ブチルリチウム(1.6M-ヘキサン溶液, 3.54 mL, 5.66 mmol)をジエチルエーテル(10 mL)に加え、-78 °C に冷却し 2-ブロモピリジン(0.556 mL, 5.83 mmol)を滴下して 20 分撹拌した。これに化合物 **64a** (314 mg, 0.833 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液を同温にて滴下し、30 分撹拌した。反応液に水を加え、室温まで徐々に昇温した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をクロロホルム(15 mL)に溶解し、二酸化マンガン(900 mg, 10.4 mmol)を加え、室温で 15 時間撹拌した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ($CHCl_3$：AcOEt = 1：1)で精製することにより、**64d** (216 mg, 57%)を淡黄色固体として得た。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.66, 9.71 (1H, brt×2), 8.80, 8.91 (1H, s×2), 8.62-8.68 (1H, m), 7.76-7.89 (2H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.40 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.23 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.89, 6.90 (1H, d×2, *J* = 8.4 Hz), 4.68 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 4.24-4.42 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.50-3.90 (4H, m), 1.40-2.22 (4H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 1591, 1566, 1524; MS (APCI) *m/z* 454 / 456 $[M+H]^+$.

1-[4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]pyrimidin-5-yl]-2-(2-pyridyl)ethanone (**64f**)の合成

2-メチルピリジン(94 μL, 0.954 mmol)をテトラヒドロフラン(2 mL)に溶解し、-78 °C で *n*-ブチルリチウム(1.6M-ヘキサン溶液, 0.497 mL, 0.795 mmol)を滴下した。同温にて 30 分撹拌後、化合物 **64a** (60 mg, 0.159 mmol)のテトラヒドロフラン(0.5 mL)溶液を滴下し、同温にて 90 分撹拌した。反応液に水を加え、室温まで徐々に昇温した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をクロロホルム(5 mL)に溶解し、二酸化マンガン(300 mg, 3.45 mmol)を加え、室温で 3 日間撹拌した後、24 時間加熱還流した。室温まで冷却した後、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (AcOEt：MeOH = 10：1)で精製することにより、**64d** (6 mg, 8%)を淡黄色粘体として得た。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.55, 9.60 (1H, brt×2), 8.72, 8.84 (1H, s×2), 8.56 (1H, m), 7.64 (1H, dt, *J* = 1.8, 7.8 Hz), 7.34 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.26

(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.14-7.20 (2H, m), 6.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.57 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.26-4.34 (3H, m), 3.88 (3H, s), 3.49-3.86 (5H, m), 1.60-2.20 (4H, m); MS (APCI) *m/z* 468 / 470 $[M+H]^+$.

[4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl]-(1-methylimidazol-2-yl)methanone (**65**)の合成

1-メチルイミダゾール(0.394 mL, 4.94 mmol)をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解し、-78 °C で *n*-ブチルリチウム(1.6M-ヘキサン溶液, 2.90 mL, 4.64 mmol)を滴下した。同温にて 90 分撹拌後、化合物 **64a** (500 mg, 1.54 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液を滴下し、同温にて 5 分撹拌した。反応液に水を加え、室温まで徐々に昇温した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をクロロホルム(25 mL)に溶解し、二酸化マンガン(1.0 g, 11.5 mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルおよびジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取することにより、**65** (591 mg, 95%)を淡黄色固体として得た。mp 158-159 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.57 (1H, s), 9.43 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz), 7.18 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.07 (1H, brs), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.73 (2H, d, J = 5.7 Hz), 3.98 (3H, s), 3.90 (3H, s), 2.52 (3H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 3270, 1605, 1571, 1511, 1408, 1296, 1281, 1270, 1127, 1064; MS (APCI) *m/z* 404 / 406 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{18}H_{18}ClN_5O_2S$: C 53.53, H 4.49, Cl 8.78, N 17.34, S 7.94, Found: C 53.08, H 4.35, Cl 9.47, N 17.10, S 7.79.

[4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]pyrimidin-5-yl]-(1-methylimidazol-2-yl)methanone (**64e**)の合成

化合物 **65** (124 mg, 0.307 mmol)のクロロホルム(3 mL)溶液に、氷冷下、*m*CPBA (70 mg, 0.322 mmol)を少量ずつ加え、同温にて 15 分撹拌した。反応液に (*S*)-プロリノール(61 μL, 0.614 mmol)、およびトリエチルアミン(86 μL, 0.614 mmol)を加え、室温まで徐々に昇温しながら終夜撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ($CHCl_3$: AcOEt = 1 : 1 → AcOEt)で精製することにより、**64e** (121 mg, 86%)を白色固体として得た。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.50, 9.55 (1H, brt×2), 9.28, 9.29 (1H, s×2), 7.46, 7.47 (1H, d×2, J = 0.9 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.34 (1H, m), 7.10 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.09 (1H, d, J = 0.9 Hz), 4.75, 4.90 (1H, t×2, J = 5.7 Hz), 4.60 (2H, m), 4.16 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.30-3.70 (4H, m), 1.78-2.09 (4H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 3291, 1591, 1527, 1456, 1417, 1409, 1269, 1063; MS (APCI) *m/z* 457 / 459 $[M+H]^+$.

1-[4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]pyrimidin-5-yl]-3-morpholino-propan-1-one (**64g**)の合成

化合物 **64c** (300 mg, 0.745 mmol)をエタノール(10 L)に溶解し、モルホリン(324 mg, 3.72 mmol)を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで希釈した。これを水、および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、**64g** (358 mg, 98%)を白色粘体として得た。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.57, 9.64 (1H, brt×2), 8.50, 8.62 (1H, s×2), 7.36 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.18 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.88 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.59 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 4.25-4.42 (1H, m), 1.60-2.22 (4H, m), 3.49-3.85 (8H, m), 2.97 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.75 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.46-2.52 (4H, m); IR (Neat) cm^{-1} 1625, 1593, 1525; MS (APCI) *m/z* 490 / 492 [M+H]$^+$.

化合物 **64h** は、化合物 **64g** と同様の方法により合成した。収率および分析データを以下に示す。

1-[4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]pyrimidin-5-yl]-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-one (**64h**)

Yield quant.; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.58, 9.65 (1H, brt×2), 8.51, 8.63 (1H, s×2), 7.36 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.19 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.2 Hz), 6.88 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.45, 4.59 (2H, d×2, *J* = 5.9 Hz), 4.30 (1H, m), 3.89 (3H, m), 3.50-3.85 (4H, m), 2.97 (2H, m), 2.67 (2H, m), 2.47-2.54 (8H, m), 2.29 (3H, s), 1,70-2.15 (4H, m); IR (Neat + $CHCl_3$) cm^{-1} 3280, 1625, 1593, 1573, 1526, 1473, 1459; MS (APCI) *m/z* 503 / 505 [M+H]$^+$.

[(2*S*)-1-[4-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-5-[(pyrimidin-2-ylmethylamino)methyl]pyrimidin-2-yl]pyrrolidin-2-yl]methanol (**64i**)の合成

水素化ホウ素ナトリウム(10 mg, 0.266 mmol)を 1,2-ジクロロエタン(2 mL)に懸濁し、氷冷下で酢酸(73 μL, 1.28 mmol)を加え、同温にて 90 分撹拌した。反応液に 2-アミノメチルピリミジン(17 mg, 0.160 mmol)、および化合物 **64a** (50 mg, 0.133 mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (AcOEt：MeOH = 1：1)で精製することにより、**64i** (16 mg, 26%)を無色粘体として得た。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.55 (2H, d, *J* = 4.9 Hz), 8.02 (1H, t, *J* = 5.9 Hz), 7.57 (1H, br), 7.39 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.23 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 7.15 (1H, t, *J* = 4.9 Hz), 6.86 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.61 (2H, m), 4.19 (1H, br), 4.06 (2H, s), 3.89 (3H, s), 3.48-3.78 (6H, m), 2.08 (1H, m), 1.78-1.98

(2H, m), 1.63 (1H, m); IR (Neat + $CHCl_3$) cm^{-1} 3275, 1609, 1579, 1500, 1477, 1457, 1341, 1256, 1064; MS (APCI) *m/z* 470 / 472 $[M+H]^+$.

Methyl (*E*)-3-[4-[(3-chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]pyrimidin-5-yl]prop-2-enoate (**64j**)の合成

ジエチルホスホノ酢酸メチル(84 mg, 0,398 mmol)をテトラヒドロフラン(1 mL)に溶解し、氷冷下で水素化ナトリウム(10 mg, 0.398 mmol)を加え、同温にて 30 分撹拌した。これに化合物 **64a** (100 mg, 0.265 mmol)のテトラヒドロフラン(1 mL)溶液を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (hexane：AcOEt = 1：1)で精製することにより、**64j** (15 mg, 13%)を無色固体として得た。mp 163-164 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.05 (1H, br), 7.50 (1H, d, *J* = 15.9 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.20 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.96 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.11 (1H, d, *J* = 15.9 Hz), 5.41 (1H, br), 4.60 (2H, br), 4.27 (1H, br), 3.91 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.50-3.78 (4H, m), 2.11 (1H, m), 1.92 (2H, m), 1.65 (1H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 3380, 1707, 1597, 1556, 1500, 1463, 1193; MS (APCI) *m/z* 433 / 435 $[M+H]^+$.

Methyl (*E*)-3-[4-[(3-chloro-4-methoxyphenyl)methylamino]-2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl]prop-2-enoate (**66**)の合成

ジメチルホスホノ酢酸メチル(0.75 mL, 4.63 mmol)をテトラヒドロフラン(20 mL)に溶解し、氷冷下で水素化ナトリウム(185 mg, 4.63 mmol)を加え、同温にて 30 分撹拌した。これに化合物 **63** (1.0 g, 3.09 mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (hexane：AcOEt = 4：1)で精製し、酢酸エチルおよびジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取することにより、**66** (691 mg, 59%)を無色固体として得た。mp 144-145 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.19 (1H, s), 7.51 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 7.36 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.20 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.90 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.24 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 5.39 (1H, t, *J* = 5.5 Hz), 4.66 (2H, d, *J* = 5.5 Hz), 3.90 (3H, s), 3.79 (3H, s), 2.51 (3H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 3297, 1714, 1629, 1558, 1507, 1462, 1425, 1385, 1316, 1291, 1164, 1148, 1133, 1064; MS (APCI) *m/z* 380 / 382 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{17}H_{18}ClN_3O_3S$: C 53.75, H 4.78, Cl 9.33, N 11.06, S 8.44, Found: C 53.80, H 4.80, Cl 9.30, N 11.04, S 8.36.

8-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methyl]-2-methylsulfanyl-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-o

ne (**67a**)の合成

化合物 **66** (540 mg, 1.42 mmol)をメタノール(10 mL)に懸濁し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (6 mg, 0.142 mmol)を加えた。室温で終夜撹拌した後、5 時間加熱還流した。室温まで冷却し、析出した固体を濾取することにより、**67a** (475 mg, 96%)を無色固体として得た。mp 189-190 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.61 (1H, s), 7.61 (1H, d, *J* = 9.5Hz), 7.54 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.38 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.6 Hz), 6.84 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.67 (1H, d, *J* = 9.5Hz), 5.52 (2H, s), 3.86 (3H, s), 2.64 (3H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 1673, 1655, 1597, 1523, 1503, 1459, 1258, 1167; MS (APCI) *m/z* 348 / 350 [M+H]$^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{16}H_{14}ClN_3O_2S$: C 55.25, H 4.06, Cl 10.19 N 12.08, S 9.22, Found: C 54.92, H 4.02, Cl 10.13, N 12.00, S 8.95.

8-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methyl]-5-(1-methylimidazol-2-yl)-2-methylsulfanyl-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (**67e**)の合成

ジメチルホスホノ酢酸メチル(338 mg, 1.86 mmol)をトルエン(10 mL)に溶解し、氷冷下で水素化ナトリウム(75 mg, 1.88 mmol)を加え、室温で 30 分撹拌した。これに化合物 **65** (150 mg, 0.371mmol)を加え、100 °C で 16 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(AcOEt)で精製することにより、**67e** (21 mg, 13%)を固体として得た。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.13 (1H, s), 7.56 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.39 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 7.28 (1H, d, *J* = 1.1 Hz), 7.11 (1H, d, *J* = 1.1 Hz), 6.85 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.63 (1H, s), 5.57 (2H, s), 3.87 (3H, s), 3.78 (3H, s), 2.64 (3H, s); IR (Nujol) cm^{-1} 1669, 1565; MS (APCI) *m/z* 428 / 430 [M+H]$^+$.

8-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methyl]-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (**68a**)の合成

化合物 **67a** (247 mg, 0.71 mmol)のクロロホルム(5 mL)溶液に、氷冷下、*m*CPBA (192 mg, 0.78 mmol)のクロロホルム(2 mL)溶液を滴下し、同温にて 1 時間撹拌した。反応液に (*S*)-プロリノール(79 mg, 0.78 mmol)、およびトリエチルアミン(216 mg, 2.13 mmol) のクロロホルム(2 mL)溶液を滴下し、室温で終夜撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー($CHCl_3$: EeOH = 50 : 1)で精製し、酢酸エチルおよびジイソプロピルエーテルを加えて析出した固体を濾取することにより、**68a** (218 mg, 77%)を黄色固体として得た。mp 140-142 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.35 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.45 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 7.39 (1H, br), 6.83 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.40 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 5.52 (1H, br), 5.43 (2H,

s), 4.31-4.38 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.60-3.89 (4H, m), 1.90-2.66 (3H, m), 1.80 (1H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 3355, 1655, 1612, 1577, 1528, 1456, 1406; MS (APCI) *m/z* 401 / 403 $[M+H]^+$; Elementary analysis Calculated for $C_{20}H_{21}ClN_4O_3$: C 59.93, H 5.28, Cl 8.84 N 13.98, Found: C 59.42, H 5.14, Cl 8.96, N 13.61.

化合物 **68e** は、化合物 **68a** と同様の方法により合成した。収率および分析データを以下に示す。

8-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methyl]-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-5-(1-methylimidazol-2-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (**68e**)

Yield 91%.; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.86 (1H, s), 7.58 (1H, br), 7.40 (1H, br), 7.25 (1H, d, *J* = 1.3 Hz), 7.25 (1H, d, *J* = 1.3 Hz), 7.08 (1H, d, *J* = 1.3 Hz), 6.85 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.39 (1H, s), 5.49 (2H, s), 3.87 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.64-3.95 (4H, m), 1.93-2.27 (3H, m), 1.68-1.88 (1H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 1655, 1582, 1533; MS (APCI) *m/z* 481 / 483 $[M+H]^+$.

8-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methyl]-5-methyl-2-methylsulfanyl-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (**69**)の合成

シアン化銅(294 mg, 3.28 mmol)をジエチルエーテル(1 mL)に懸濁し、-78 °C にてメチルリチウム(1.1 M-ジエチルエーテル溶液, 5.98 mL, 6.59 mmol)を滴下した。反応液を徐々に 0°C まで昇温し、1 時間撹拌した後に-78°C に冷却した。これに化合物 **66a** (250 mg, 0.658 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液を滴下し、0 °C まで徐々に昇温しながら 90 分撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (hexane：AcOEt = 2：1)で精製することにより、**69** (161 mg, 67%)を白色固体として得た。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.18 (1H, s), 7.44 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.28 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.83 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.20 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.00-3.13 (1H, m), 2.81 (1H, dd, *J* = 5.7, 15.9 Hz), 2.56 (1H, dd, *J* = 7.7, 15.9 Hz), 2.54 (3H, s), 1.27 (3H, d, *J* = 6.8 Hz); IR (Nujol) cm^{-1} 1694, 1579, 1546, 1504; MS (APCI) *m/z* 364 / 366 $[M+H]^+$.

8-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methyl]-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (**70**)の合成

化合物 **69** (85 mg, 0.23 mmol)のクロロホルム(3 mL)溶液に、氷冷下、*m*CPBA (63 mg, 0.25 mmol)を加え、同温にて 1 時間撹拌した。反応液に (*S*)-プロリノール(56 mg, 0.54 mmol)、およびトリエチルアミン(48 mg, 0.27 mmol) を加え、室温で終夜撹拌し

た。反応液に（*S*)-プロリノール(72 mg, 0.71 mmol)を加え、60 °C で 2 日間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後に、飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（AcOEt)で精製することにより、**70** (73 mg, 75%)を白色固体として得た。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.92 (1H, s), 7.46 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 6.83 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.4 (1H, br), 5.17 (2H, s), 4.17-4.26 (1H, m), 3.86 (3H, s), 2.91-3.05 (1H, m), 2.77 (1H, dd, *J* = 5.7, 15.8 Hz), 2.50 (1H, dd, *J* = 7.7, 15.8 Hz), 1.83-2.20 (3H, m), 1.64-1.77 (1H, m), 1.23 (3H, d, *J* = 6.8 Hz); IR (Nujol) cm^{-1} 1693, 1601, 1551, 1503; MS (APCI) *m/z* 417 / 419 [M+H]$^+$.

8-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methyl]-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-5-methyl-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (**68b**)の合成

化合物 **70** (10 mg, 0.0240 mmol)を 1,4-ジオキサン(2 mL)に溶解し、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-*para*-ベンゾキノン(7 mg, 0.0308 mmol)を加え、室温で 24 時間、次いで 60°C で 24 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー($CHCl_3$：MeOH = 50：1)で精製することにより、**68b** (3 mg, 30%)を白色固体として得た。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.49 (1H, s), 7.53 (1H, br), 7.32-7.39 (1H, m), 6.83 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.28 (1H, s), 5.42 (2H, brs), 4.24-4.38 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.64-3.87 (4H, m), 2.36 (3H, s), 1.90-2.24 (3H, m), 1.74-1.85 (1H, m),; IR (Nujol) cm^{-1} 1733, 1653, 1584; MS (APCI) *m/z* 415 / 417 [M+H]$^+$.

8-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methyl]-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-5-(2-pyridyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (**68d**)の合成

ジメチルホスホノ酢酸メチル(70 mg, 0.91 mmol)をトルエン(10 mL)に溶解し、氷冷下で水素化ナトリウム(36 mg, 0.91 mmol)を加え、室温で 1 時間撹拌した。これに化合物 **64d** (116 mg, 0.26 mmol)を加え、100 °C で 6 時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（AcOEt)で精製することにより、**68d** (21 mg, 17%)を固体として得た。mp 183-187 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.82 (1H, s), 8.73-8.77 (1H, m), 7.87 (1H, dt, *J* = 1.8, 7.7 Hz), 7.54-7.60 (2H, m), 7.36-7.44 (2H, m), 6.85 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.75 (1H, brs), 6.54 (1H, s), 5.51 (2H, s), 4.28-4.38 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.56-3.92 (4H, m), 1.92-1.28 (3H, m), 1.70-1.83 (1H, m); IR (Nujol) cm^{-1} 1644, 1572, 1533; MS (APCI) *m/z* 478 / 480 [M+H]$^+$.

8-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)methyl]-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-5-(

2-morpholinoethyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (**68h**)の合成

ジシクロヘキシルアミン(510 mg, 2.82 mmol)をテトラヒドロフラン(1.5 mL)に溶解し、-78 °C で *n*-ブチルリチウム(1.6 M-ヘキサン溶液, 1.76 mL, 2.82 mmol)を滴下し、同温にて 1 時間撹拌した。これにトリメチルシリル酢酸メチル(462 mg, 2.82 mmol)を加え、10 分間撹拌した後に、化合物 **64h** (138 mg, 0.282 mmol)を加え、0 °C まで徐々に昇温しながら 5 時間撹拌した。反応液を室温で 15 時間撹拌した後に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(AcOEt)で精製することにより、**68h** (11 mg, 8%)を白色粘体として得た。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.54 (1H, s), 7.54 (1H, brs), 7.37 (1H, brt), 6.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.31 (1H, s), 5.42 (2H, brs), 4.29-4.39 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.69-3.90 (8H, m), 2.53 (4H, m), 2.88 (2H, brt), 2.64 (2H, brt), 1.92-2.24 (3H, m), 1.70-1.86 (1H, m); IR (Neat) cm^{-1} 1583; MS (APCI) *m/z* 514 / 516 $[M+H]^+$.

PDE 阻害活性の測定

第一章の実験項に記載した方法により行った。

ウサギ摘出海綿体における弛緩作用の測定

第一章の実験項に記載した方法により行った。

引用文献

1. Ayta, I. H.; McKinlay, J. B.; Krane, R. J., *BJU Int.*, **1999**, 84, 50.
2. Shirai, M., *Nippon Rinsyo*, **2002**, 60 (Suppl 6), 200.
3. Lue, T. F., *N. Engl. J. Med.*, **2000**, 342, 1802.
4. Sui, Z., *Expert Opin. Ther. Patents*, **2003**, 13, 1372.
5. Omori, K.; Kotera, J., *Circ. Res.*, **2007**, 100, 309.
6. Kotera, J.; Sasaki, T.; Omori, K., *Folia Pharmacol. Jpn.*, **2005**, 126, 121.
7. Francis, S. H.; Turko, I. V.; Corbin, J. D., *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*, **2001**, 65, 1.
8. Komas, N.; Lugnier, C.; Stoclet, J. C., *Br. J. Pharmacol.*, **1991**, 104, 495.
9. Hidaka, H.; Tanaka, T.; Ito, H., *Trends Pharmacol. Sci.*, **1984**, 5, 237.
10. Marmor, M. F.; Kessler, R., *Survey of Ophthalmology*, **1999**, 44, 153.
11. Giuliano, F.; Jackson, G.; Montorsi, F.; Morales, A. M.; Raillard, P., *Int. J. Clin. Pract.*, **2010**, 64, 240.
12. Gingell, C.; Sultana, S. R.; Wulff, M. B., *J. Sex. Med.*, **2004**, 1, 179.
13. Ukita, T.; Nakamura, Y.; Kubo, A.; Yamamoto, Y.; Moritani, Y.; Saruta, K.; Higashijima, T.; Kotera, J.; Takagi, M.; Kikkawa, K.; Omori, K., *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 2204.
14. Kotera, J.; Mochida, H.; Inoue, H.; Noto, T.; Fujishige, K.; Sasaki, T.; Kobayashi, T.; Kojima, K.; Yee, S.; Yamada, Y.; Kikkawa, K.; Omori, K., *J. Urol.*, **2012**, 188, 668.
15. Goldstein, I.; Jones, L. A.; Belkoff, L. H.; Karlin, G. S.; Bowden, C. H.; Peterson, C. A.; Trask, B. A.; Day, W. W., *Mayo. Clin. Proc.*, **2012**, 87, 843.
16. Goldstein, I.; MoCullougt, A. R.; Jones, L. A.; Hellstrom, W. J.; Bowden, C. H.; DiDonato, K.; Trask, B.; Day, W. W., *J. Sex Med.*, **2012**, 9, 1122.
17. Ukita, T.; Nakamura, Y.; Kubo, A.; Yamamoto, Y.; Takahashi, M.; Kotera, J.; Ikeo, T., *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 1293.
18. Beltman, J; Becker, D. E.; Butt, E.; Jensen, G. S.; Rybalkin, D. D.; Jastorff, B.; Beavo, J. A., *Mol. Pharmacol.*, **1995**, 47, 330.
19. Watanabe, N.; Adachi, H.; Takase, Y.; Ozaki, H.; Matsukura, M.; Miyazaki, K.; Ishibashi, K.; Ishihara, H.; Kodama, K.; Nishino, M.; Kakiki, M.; Kabasawa, Y., *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 2523.
20. Joseph, M. S.; Basanagoudar, L.D., *Synth. Commun.*, **2003**, 33, 851.
21. Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J., *Adv. Drug Delivery*

Rev., **1997**, 23, 3.

22. Böhm, H. J.; Flohr, A.; Stahl, M., *Drug Discovery Today: Technologies*, **2004**, 1, 217.
23. Haning, H.; Niewoner, U.; Schenke, T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* **2002**, 12, 865.
24. Furet, P.; Bold, G.; Hofmann, F.; Manley, P.; Meyer, T.; Altman, K. H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* **2003**, 13, 2967.
25. Daugan, A.; Grondin, P.; Ruault, C.; Le Monnier de Gouville, A. C.; Costes, H.; Kirilovsky, J.; Hyafil, F.; Labaudinie`re, R., *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 4525.
26. Daugan, A.; Grondin, P.; Ruault, C.; Le Monnier de Gouville, A. C.; Costes, H.; Kirilovsky, J.; Hyafil, F.; Labaudinie`re, R., *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 4533.
27. Choi, H.; Lee, J.; Kim, Y. H.; Im, D. S.; Hwang, I. C.; Kim, S. J.; Moon, S. K.; Lee, H. W.; Lee, S. S.; Ahn, S. K.; Kim, S. W.; Choi, N. S.; Lee, K. J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 383.
28. Fiorito, J.; Saeed, F.; Zhang, H.; Staniszewski, A.; Feng, Y.; Francis, Y. I.; Rao, S.; Thakkar, D. M.; Deng, S. X.; Landry, D. W.; Arancio, O., *Eur. J. Med. Chem.,* **2013**, 60, 285.
29. Hughes, R. O.; Walker, J. K.; Rogier, D. J.; Heasley, S. E.; Blevis-Bal, R. M.; Benson, A. G.; Jacobsen, E. J.; Cubbage, J. W.; Fobian, Y. M.; Owen, D. R.; Freskos, J. N.; Molyneaux, J. M.; Brown, D. L.; Acker, B. A.; Maddux, T. M.; Tollefson, M. B.; Moon, J. B.; Mischke, B. V.; Rumsey, J. M.; Zheng, Y.; MacInnes, A.; Bond, B. R.; Yu, Y., *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* **2009**, 19, 5209.
30. Yu, G.; Mason, H. J.; Wu, X.; Wang, J.; Chong, S.; Beyer, B.; Henwood, A.; Pongrac, R.; Seliger, L.; He, B.; Normandin, D.; Ferrer, P.; Rongan, Z.; Adam, L.; Humpherey, W. G.; Krupinski, J.; Macor, J. E., *J. Med. Chem.,* **2003**, 46, 457.
31. Kedia, G. T.; Uckert, S.; Assadi-Pour, F.; Kuczyk, M. A., Albrecht, K., *Ther. Adv. Urol.*, **2013**, 5, 35.
32. Limin, N.; Johnsen, N.; Hellstrom, W. J. G., *Expert Opin. Investig. Drugs*, **2010**, 19, 1427.
33. Evelyn, C. R.; Bell, J. L.; Ryu, J. G.; Wade, S. M.; Kocab, A.; Harzdorf, N. L.; Showalter, H. D. H; Neubig, R. R.; Larsen, S. D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 665.
34. Taguchi, H.; Shimoji, K.; Yamamoto, H.; Nozaki, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1974**, 47, 2529.
35. Thompson, W. J.; Terasaki, W.; Epstein, P. M.; Strada, S. J., *Adv. Cyclic Nucleotide Res.*, **1979,** 10, 69.