

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2012 年 1 月 26 日(26.01.2012)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2012/011591 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 471/04 (2006.01)	A61P 17/02 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)	A61P 19/00 (2006.01)
A61K 31/542 (2006.01)	A61P 19/02 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)	A61P 21/04 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)	A61P 25/00 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)	A61P 25/08 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)	A61P 25/16 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)	A61P 25/18 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	A61P 25/22 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)	A61P 25/24 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)	A61P 25/28 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)	A61P 25/30 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)	A61P 25/32 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	A61P 27/02 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)	A61P 27/06 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)	A61P 31/00 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)	A61P 31/04 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)	A61P 31/12 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)	A61P 31/16 (2006.01)
A61P 11/04 (2006.01)	A61P 31/22 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)	A61P 33/02 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)	A61P 35/02 (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)	A61P 35/04 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)	A61P 37/08 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)
A61P 15/08 (2006.01)	C07D 475/02 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)	C07D 513/04 (2006.01)

(22) 国際出願日: 2011 年 7 月 22 日(22.07.2011)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2010-166475 2010 年 7 月 23 日(23.07.2010) JP
特願 2011-122796 2011 年 5 月 31 日(31.05.2011) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社(TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

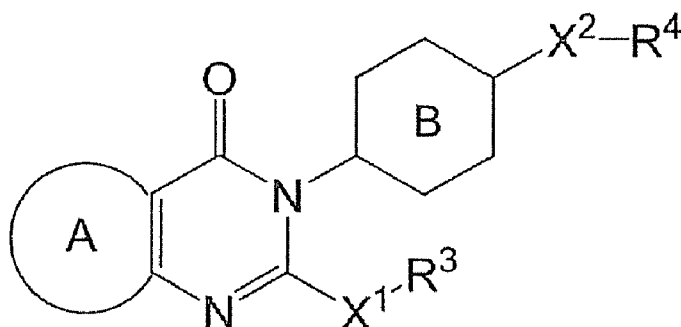
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 松永 伸之 (MATSUNAGA, Nobuyuki) [JP/JP]; 〒5320024 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 鈴木 英夫 (SUZUKI, Hideo) [JP/JP]; 〒5320024 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 麻野 耕平 (ASANO, Kouhei) [JP/JP]; 〒5320024 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 徳原 秀和 (TOKUHARA, Hidekazu) [JP/JP]; 〒5320024 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 山本 武志 (YAMAMOTO, Takeshi) [JP/JP]; 〒5320024 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 岡本 玲 (OKAMOTO, Rei) [JP/JP]; 〒5320024 大阪府大阪市

[続葉有]

(21) 国際出願番号: PCT/JP2011/066766

(54) Title: FUSED HETEROCYCLIC COMPOUND AND APPLICATION THEREOF

(54) 発明の名称: 縮合複素環化合物およびその用途



(57) Abstract: Disclosed is a compound that has excellent pharmacological activity, physicochemical qualities, and the like, and is useful in the prevention/treatment of eicosanoid-related conditions including arteriosclerosis, diabetes, obesity, atherothrombosis, asthma, fever, pain, cancer, rheumatism, osteoarthritis, and atopic dermatitis. The compound is the compound represented by the belowmentioned formula (each symbol in the formula is as described in the specification) or a salt thereof.

(57) 要約: 本発明は、動脈硬化症、糖尿病、肥満、アテローム血栓症、喘息、発熱、疼痛、癌、リウマチ、変形性関節症、アトピー性皮膚炎等のエイコサノイド関連疾患の予防・治療に有用であり、かつ優れた薬理作用、物理化学的性質等を有する化合物を提供する。本発明は、下式 [式中の各記号は、明細書記載のとおり] で表される化合物またはその塩に関する。



WO 2012/011591 A1



淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬
品工業株式会社内 Osaka (JP).

SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒
5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番
1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH,
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST,

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,
MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT,
NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：縮合複素環化合物およびその用途

技術分野

[0001] 本発明は、医薬として優れた性質を有する新規縮合複素環化合物およびその用途に関する。詳しくは、本発明は、デルター 5-デサチュラーゼ阻害作用を有し、エイコサノイドの産生を抑制することに基づく種々の薬理作用を示し、良好な結晶性および安定性等の優れた物性を有し、アテローム性動脈硬化症、アテローム血栓症、糖尿病、肥満、喘息、発熱、疼痛、癌、リウマチ、変形性関節症、アトピー性皮膚炎等のエイコサノイド関連疾患の予防・治療剤として有用な、特定構造を有する縮合複素環化合物、またはその塩、またはそのプロドラッグおよびその用途等に関する。

(発明の背景)

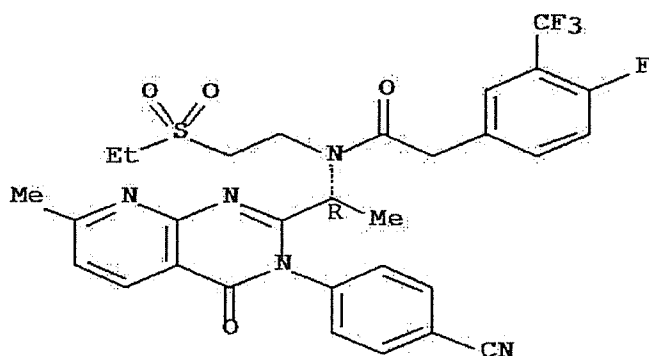
[0002] プロスタグランジン、ロイコトリエン、トロンボキサン等のエイコサノイドは、各種疾患において重要な役割を果たしていると考えられている。例えば炎症性疾患である動脈硬化、糖尿病、肥満、喘息、リウマチ、変形性関節症および炎症性疼痛等の疾患においては、炎症性エイコサノイドの産生経路が亢進し、疾患の発症、増悪に関わっていると考えられている。

エイコサノイド関連疾患の治療薬としては、プロスタノイド類の産生を抑制するシクロオキシゲナーゼ阻害剤やトロンボキサン A₂ 受容体拮抗剤等の薬剤が臨床応用されている。しかし炎症性疾患等の予防・治療薬のニーズは依然として高く、強力かつ副作用の少ない治療薬の開発が切望されている。

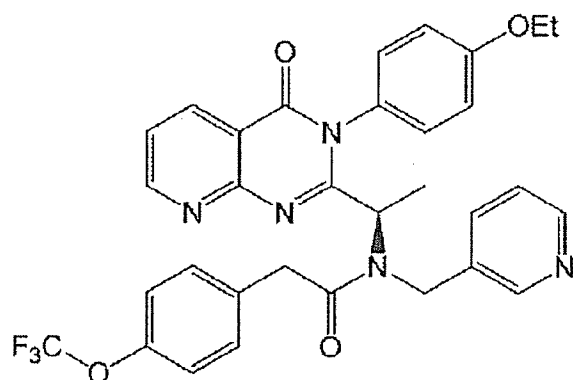
[0003] Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2009), 19(17), 5200-5204
(非特許文献 1) には、下式

[0004]

[化1]



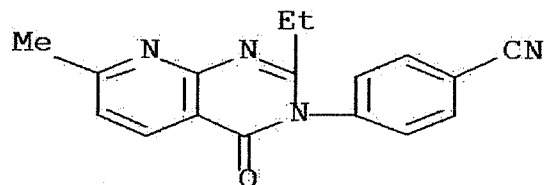
[0005] [化2]



[0006] 等の化合物がCXR3拮抗薬として炎症性疾患、多発性硬化症、乾癬、リウマチ、同種移植の拒絶反応、炎症性大腸炎等の疾患の治療用途を有することが開示されている。

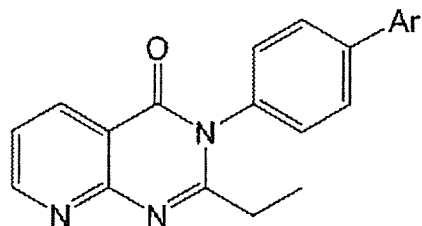
[0007] Synthesis (2007), (23), 3678-3682 (非特許文献2)には、ヘテロサイクル合成法の進歩は多くの医薬活性物質の基礎を作るため重要であると報告されており、下式

[0008] [化3]



[0009]

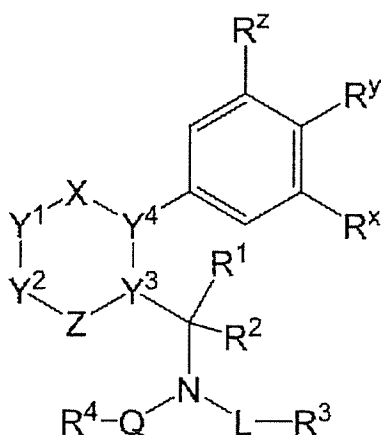
[化4]



等の化合物が開示されている。

[0010] WO 2007/002701 (特許文献1) には、下式

[0011] [化5]



[0012] (式中、Xは、結合、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^5)=$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ および $-\text{N}=\text{}$ からなる群から選択されるメンバーであり；Zは、結合、 $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^7)=$ および $\text{N}(\text{R}^{14})-$ からなる群から選択されるメンバーであり、ただしXおよびZは、両方とも結合ではないという条件であり；Lは、結合、 $\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ アルキレン、 (C_1-C_8) アルキレンおよび (C_2-C_8) ヘテロアルキレンからなる群から選択されるメンバーであり；Qは、 (C_1-C_8) アルキレン、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}-$ 、および CH_2SO_2- からなる群から選択されるメンバーであり；または、任意に、LおよびQは、共に連結して1～3個のヘテロ原子を有する5または6員複素環基を形成することができる。

R^1 および R^2 は、独立してH、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_8) ヘテ

ロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか、または任意に結合して環頂点として0～2個のヘテロ原子を有する3～8員環を形成し；任意に、 R^2 は、Lと共に連結して1～4個のヘテロ原子を有する5員または6員複素環基を形成することができる。

R^3 は、存在しないか、またはヒドロキシ、 (C_1-C_8) アルコキシ、アミノ、 (C_1-C_8) アルキルアミノ、ジ (C_1-C_8) アルキルアミノ、 (C_1-C_{20}) アルキル、 (C_2-C_8) ヘテロアルキル、シクロ (C_3-C_9) ヘテロアルキル、 (C_1-C_8) アシルアミノ、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、シアノ、ヘテロアリール、 $-CONR^9R^{10}$ および CO_2R^{11} からなる群から選択されるメンバーであり、または、任意に、 R^3 は、 R^2 と結合して、N、OおよびSからなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員環、5員環、6員環、7員環または8員環を形成してもよい。

R^4 は、 (C_2-C_{20}) アルキル、 (C_2-C_{20}) ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アリール、ヘテロアリール (C_1-C_6) アルキル、ヘテロアリール (C_2-C_6) ヘテロアルキル、アリール (C_1-C_6) アルキルおよびアリール (C_2-C_6) ヘテロアルキルからなる群から選択されるメンバーである。

R^5 および R^6 は、それぞれ独立してH、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_8) ヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびアリールからなる群から選択されるメンバーであるか、または任意に、 R^5 および R^6 は、結合して3～7員環を形成する。

R^7 および R^8 は、独立してH、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_8) ヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびアリールからなる群から選択される。それぞれ R^9 、 R^{10} および R^{11} は、独立してH、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_8) ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アリール、ヘテロアリール (C_1-C_6) アルキル、ヘテロアリール (C_2-C_8) ヘテロアルキル、アリール (C_1-C_8) アルキルおよびアリール (C_2-C_8) ヘテロアルキルからなる群から選択される。

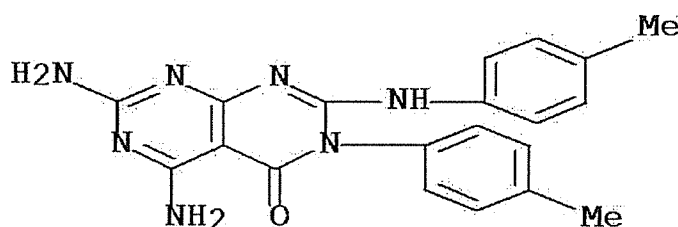
R^x 、 R^y および R^z は、それぞれ独立してH、F、またはシアノであり、式中 R^x 、 R^y および R^z の少なくとも1つは、シアノである。

次に環頂点 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 に移って： Y^1 および Y^2 は、独立して $-C(R^{12})=$ 、 $-CH(R^{12})-$ 、 $-N=$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、および $N(R^{13})-$ からなる群から選択されるメンバーである。 Y^3 は、NまたはCであり、式中 Y^3 がCであるときに、 Y^3 は、 Y^2 、 Y^4 またはZと二重結合を共有する。 Y^4 は、NまたはCであり、式中 Y^4 がCであるときに、 Y^4 は、X、 Y^1 または Y^3 と二重結合を共有する。それぞれの R^{12} は、H、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 (C_1-C_8) アルキル、シクロ (C_3-C_6) アルキル、 (C_2-C_8) ヘテロアルキル、ヘテロアリールおよびアリールからなる群から選択されるメンバーであり、または任意に、 Y^1 および Y^2 がそれぞれ $-C(R^{12})=$ または $-CH(R^{12})-$ の1つであるときに、2つの R^{12} 基は結合して、置換または非置換の5～6員シクロアルキル環、シクロヘテロアルキル環、アリール環またはヘテロアリール環を形成することができる。任意に、 Y^1 が $-C(R^{12})=$ または $-CH(R^{12})-$ であり、かつXが $-C(R^5)=$ または $C(R^5)(R^6)-$ であるときに、 R^{12} および R^5 は結合して、置換または非置換の5～6員シクロアルキル環、シクロヘテロアルキル環、アリール環またはヘテロアリール環を形成することができる。それぞれの R^{13} は、H、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_8) ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アリール、ヘテロアリール (C_1-C_6) アルキル、シクロ (C_3-C_6) アルキル、ヘテロアリール (C_2-C_8) ヘテロアルキル、アリール (C_1-C_8) アルキルおよびアリール (C_2-C_8) ヘテロアルキルからなる群から選択されるメンバーであり、任意に、 Y^1 および Y^2 が $-C(R^{12})=$ または $-CH(R^{12})-$ であり、かつその他が $-N(R^{13})-$ であるときに、 R^{12} および R^{13} は結合して、置換または非置換の5～6員シクロアルキル環、シクロヘテロアルキル環、アリール環またはヘテロアリール環を形成することができ、あるいは任意に、 Y^1 および Y^2 が両方とも $-N(R^{13})-$ であるときに、2つの R^{13} 基は結合して、置換または非置

換の5～6員シクロアルキル環、シクロヘテロアルキル環、アリール環またはヘテロアリール環を形成することができる。R¹⁴は、H、(C₁–C₈)アルキル、(C₂–C₈)ヘテロアルキル、シクロ(C₃–C₆)アルキル、ヘテロアリール、アリール、ヘテロアリール(C₁–C₆)アルキル、ヘテロアリール(C₂–C₈)ヘテロアルキル、アリール(C₁–C₈)アルキルおよびアリール(C₂–C₈)ヘテロアルキルからなる群から選択されるメンバーであり、あるいは任意に、Y²が–C(R¹²)=、–CH(R¹²)–またはN(R¹³)–であるときに、R¹⁴またはR⁷は、R¹²またはR¹³と結合して、置換または非置換の5～6員シクロアルキル環、シクロヘテロアルキル環、アリール環またはヘテロアリール環を形成することができる。当業者には明らかであるように、X、Y¹、Y²、Y³、Y⁴およびZを含む環は、芳香族であることができる。)で表される化合物、塩、溶媒和物、プロドラッグまたは異性体がCXC R 3ケモカインレセプターによって介される喘息、乾癬、炎症性腸疾患、アレルギー疾患、リウマチ様関節炎、多発性硬化症等の特定の炎症性および免疫調節性の障害または疾患の治療または予防用途を有することが開示されている。

[0013] Arzneimittel Forschung (2006), 56(6), 377–381 (非特許文献3) には、下式

[0014] [化6]

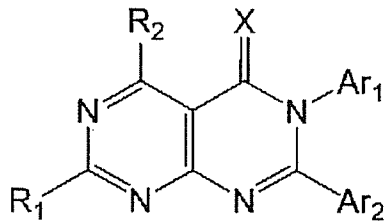


[0015] 等の化合物が利尿作用を有することが開示されている。

[0016] WO 2005/091711 (特許文献2) には、下式

[0017]

[化7]

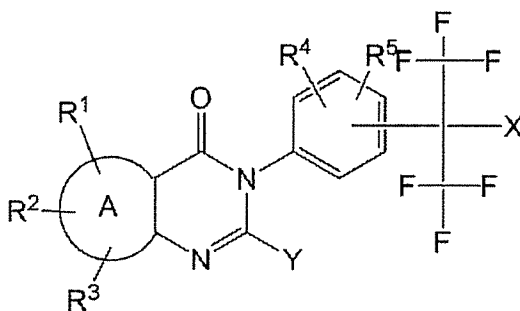


[0018] (式中、XはOまたはSを示し；A_r1およびA_r2は同一または異なってそれぞれ独立して置換されていてもよいまたは無置換のアリール、5から7員ヘテロアリールまたはヘテロサイクルグループを示し；R₁およびR₂は同一または異なってそれぞれ独立して水素原子、ヒドロキシ、チオール、ニトロ、ホルミル、アジド、シアノ、ハロまたは置換されていてもよいまたは無置換のアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラキル、アラコキシ、アシル、アシルオキシ、アミノ、ヒドラジン、モノアルキルアミノ、ダイアルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルフォニル、アリールスルフォニル、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルチオ、アリールチオ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルコキシアルキル、スルファモイル、カルボン酸を示す。)

で表される化合物またはその誘導体がリウマチ、骨粗しょう症、ブドウ膜炎、急性および慢性骨髄性白血病、アテローム性動脈硬化、癌、膵β細胞破壊、変形性関節症、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎、炎症性大腸炎等の疾患の治療用途を有することが開示されている。

[0019] WO 2003/106435 (特許文献3) には、下式

[0020] [化8]



[0021] (式中、Aは C_6-C_{14} アリールまたは5から7員ヘテロアリール； R^1 、 R^2 および R^3 は同一または異なって水素、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、ハロゲン、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、 C_1-C_6 アルキル、1から7個のハロゲンで置換された C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_7 アルキルカルボニルオキシ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキルチオ、 C_1-C_6 アルキルスルフィニル、 C_1-C_6 アルキルスルホニル、 C_1-C_6 アルキルアミノ、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ(アルキルは同一でも異なってもよい)、 C_2-C_7 アルキルカルボニルアミノ、 $N-(C_2-C_7$ アルキルカルボニル)- $N-(C_1-C_6$ アルキル)アミノ、 C_2-C_7 アルコキシカルボニルアミノ、 $N-(C_2-C_7$ アルコキシカルボニル)- $N-(C_1-C_6$ アルキル)アミノ、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ、 $N-(C_1-C_6$ アルキルスルホニル)- $N-(C_1-C_6$ アルキル)アミノ、 C_1-C_6 ハロアルキルスルホニルアミノ(該 C_1-C_6 ハロアルキルスルホニルアミノは、1から7個のハロゲンで置換された C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ)、 $N-(C_1-C_6$ ハロアルキルスルホニル)- $N-(C_1-C_6$ アルキル)アミノ(該 C_1-C_6 ハロアルキルスルホニルは、1から7個のハロゲンで置換された C_1-C_6 アルキルスルホニル)、 C_2-C_7 アルキルカルボニル、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル、 C_2-C_7 アルキルアミノカルボニルまたはジ(C_1-C_6 アルキル)アミノカルボニル(アルキルは同一でも異なってもよい)を示し、または R^1 および R^2 は互いに結合してアルキレンジオキシを形成してもよい； R^4 および R^5 は同一でも異なってもよく、それぞれ水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、メルカプト、 C_1-C_6 アルキル、1から7個のハロゲンで置換された C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル、または C_1-C_6 アルキルチオを示し；

Xは水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_1-C_6 アルコキシ、または1から7個のハロゲンで置換された C_1-C_6 アルコキシを示し；

Yは C_1-C_6 アルキル、1から7個の置換基で置換された C_1-C_6 アルキル(該置換基は同一でも異なってもよく、置換基グループ α から選ばれ

る)、 C_3-C_{10} シクロアルキル、1から7個の置換基で置換された C_3-C_{10} シクロアルキル(該置換基は同一でも異なってもよく、置換基グループ α から選ばれる)、5から9員ヘテロサイクル、1から7個の置換基で置換された5から9員ヘテロサイクル(該置換基は同一でも異なってもよく、置換基グループ α から選ばれる)、 C_6-C_{10} アリール、1から4個の置換基で置換された C_6-C_{10} アリール(該置換基は同一でも異なってもよく、置換基グループ β から選ばれる)、 C_4-C_{14} シクロアルキルアルキル、1から7個の置換基で置換された C_4-C_{14} シクロアルキルアルキル(該置換基は同一でも異なってもよく、置換基グループ α から選ばれる)、(5から9員ヘテロサイクル) - (C_1-C_4 アルキル)、1から7個の置換基で置換された(5から9員ヘテロサイクル) - (C_1-C_4 アルキル)(該置換基は同一でも異なってもよく、置換基グループ α から選ばれる)、 C_7-C_{14} アラルキル、または1から5個の置換基で置換された C_7-C_{14} アラルキル(該置換基は同一でも異なってもよく、置換基グループ β から選ばれる)を示し;

置換基グループ α は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、 C_2-C_7 アルキルカルボニルオキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキルチオ、 C_1-C_6 アルキルスルフィニル、 C_1-C_6 アルキルスルホニル、フェニル、 C_1-C_6 アルキルアミノ、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ(アルキルは同一でも異なってもよい)、 C_2-C_7 アルキルカルボニルアミノ、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ、および C_1-C_6 ハロアルキルスルホニルアミノ(該 C_1-C_6 ハロアルキルスルホニルアミノは1から7個のハロゲンで置換された C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ)からなるグループを示し;

置換基グループ β はハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、 C_1-C_6 アルキル、1から7個のハロゲンで置換された C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_7 アルキルカルボニルオキシ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキルチオ、 C_1-C_6 アルキルスルフィニル、 C_1-C_6 アルキルスルホニル、 C_1-C

C_6 アルキルアミノ、ジ (C_1-C_6 アルキル) アミノ (アルキルは同一でも異な
 っているもよい)、 C_2-C_7 アルキルカルボニルアミノ、 $N-(C_2-C_7$ ア
 ルキルカルボニル) $-N-(C_1-C_6$ アルキル) アミノ、 C_2-C_7 アルコキ
 シカルボニルアミノ、 $N-(C_2-C_7$ アルコキシカルボニル) $-N-(C_1-$
 C_6 アルキル) アミノ、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ、 $N-(C_1-C_6$
 アルキルスルホニル) $-N-(C_1-C_6$ アルキル) アミノ、 C_1-C_6 ハロア
 ルキルスルホニルアミノ (該 C_1-C_6 ハロアルキルスルホニルアミノは1か
 ら7個のハロゲンで置換された C_1-C_6 ハロアルキルスルホニルアミノ)、
 $N-(C_1-C_6$ ハロアルキルスルホニル) $-N-(C_1-C_6$ アルキル) アミ
 ノ (該 C_1-C_6 ハロアルキルスルホニルは1から7個のハロゲンで置換され
 た C_1-C_6 アルキルスルホニル)、 C_6-C_{10} アリール、 C_7-C_{14} アラルキ
 ルオキシ、 C_1-C_4 アルキレンジオキシ、 C_2-C_7 アルキルカルボニル、 C_2-
 C_7 アルコキシカルボニル、 C_2-C_7 アルキルアミノカルボニル、およびジ
 (C_1-C_6 アルキル) アミノカルボニル (アルキルは同一でも異なっている
 もよい) からなるグループを示し; 但し、Yが次の (i) から (v i i) の
 一つであり、Aがフェニルの場合、 R^4 および R^5 はともに水素を示し、 $-C$
 (CF_3)₂ (X) はフェニルグループの3または4位に結合する $-C(CF_3$
)₂ (OH) を示す:

(i) アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニルア
 ミノ、アルキルスルホニルアミノまたはハロアルキルスルホニルアミノがそ
 の1位に置換されるアルキルであり、さらにアルキルまたはフェニルがその
 1位に置換されていてもよい;

(i i) アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニル
 アミノ、アルキルスルホニルアミノまたはハロアルキルスルホニルアミノで
 置換されるシクロアルキルであり、さらに置換基グループ α から選ばれる1
 から6個の置換基で置換されていてもよい;

(i i i) アルキル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルおよびフ
 エニルの中から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい、少

なくとも1個の窒素原子を有するヘテロサイクル；

(i v) シクロアルキルアルキルであり、該アルキルに、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノまたはハロアルキルスルホニルアミノがその1位に置換されており、該シクロアルキルアルキルは置換基グループ α から選ばれる1から6個の置換基でさらに置換されていてもよい；

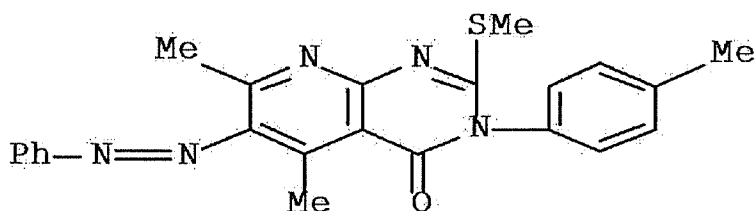
(v) ヘテロサイクルアルキルであり、該アルキルに、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノまたはハロアルキルスルホニルアミノがその1位に置換されており、該ヘテロサイクルアルキルは置換基グループ α から選ばれる1から6個の置換基でさらに置換されていてもよい；

(v i) ヘテロサイクルメチルであり、該ヘテロサイクルは少なくとも1個は窒素原子を有し、置換基グループ α から選ばれる1から7個の置換基でさらに置換されていてもよく、該メチルはアルキルまたはフェニルで置換されていてもよい；および

(v i i) アラルキルであり、該アルキルに、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノ、N-(アルキルカルボニル)-N-(アルキル)アミノ、N-(アルコキシカルボニル)-N-(アルキル)アミノ、N-(アルキルスルホニル)-N-(アルキル)アミノまたはN-(ハロアルキルスルホニル)-N-(アルキル)アミノがその1位に置換されており、該アラルキルは置換基グループ β から選ばれる1から6個の置換基でさらに置換されていてもよい。)で表される化合物またはその塩がLXRモジュレーターとして抗動脈硬化作用および抗炎症作用を有することが開示されている。

[0022] Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (2000), 39B(3), 210-214 (非特許文献4) には、下式

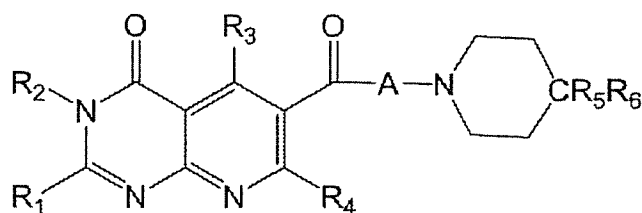
[0023] [化9]



[0024] 等の化合物が、鎮痛作用、解熱作用、抗炎症作用および中枢神経系の抑制作用を有することが記載されている。

[0025] US 5 9 2 5 6 4 2 (特許文献4) には、下式

[0026] [化10]



[0027] (式中、 R_1 は水素または1～7C-アルキルを表し、 R_2 は1～7C-アルキル、フェニル、フェニル-1～4C-アルキル、 Ar -1～4C-アルキル、 Ar または $N(R_7)R_8$ によって置換された1～7C-アルキレンを表し、この場合、 Ar は R_9 、 R_{10} および R_{11} によって置換されたフェニルを表し、 R_3 はフェニルまたは R_{31} および R_{32} によって置換されたフェニルを表し、この場合、 R_{31} は水素、ヒドロキシ、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、カルボキシ、トリフルオロメチル、1～4C-アルキル、1～4C-アルコキシ、フッ素によって全部または部分的に置換された1～4C-アルコキシ、1～4C-アルコシカルボニル、1～4C-アルキルカルボニル、アミノまたはモノ-1～4C-アルキルアミノまたはジ-1～4C-アルキルアミノを表し、 R_{32} は水素、ヒドロキシ、ハロゲン原子、ニトロ、トリフルオロメチル、1～4C-アルキルまたは1～4C-アルコキシを表し、 R_4 は1～4C-アルキルを表し、 A は1～20C-アルキレンまたは基 $A1-X-A2$ を表し、この場合、 $A1$ は1～17C-アルキレンを表し、 X はO(酸素

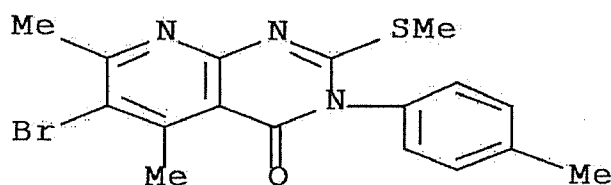
)を表し、 A_2 は2～18C-アルキレンを表し、 A_1 および A_2 のアルキレン炭素原子の合計は19以下であり、 R_5 は A_{r_1} を表し、 R_6 は A_{r_2} を表すかまたは同式中、 R_5 および R_6 は一緒に A_{r_1} および A_{r_2} によって置換されたメチレン $[=C(A_{r_1})A_{r_2}]$ を表すかまたは同式中、 R_5 は水素を表し、 R_6 は A_{r_1} および A_{r_2} によって置換されたメチル $[-CH(A_{r_1})A_{r_2}]$ またはヒドロキシメチル $[-C(OH)(A_{r_1})A_{r_2}]$ を表し、この場合、 A_{r_1} はフェニルまたは次の群：ヒドロキシ、ハロゲン原子、ニトロ、トリフルオロメチル、1～4C-アルキルおよび1～4C-アルコキシから選択された1または2個の同じかまたは異なる置換基によって置換されたフェニル：を表し、 A_{r_2} はフェニルまたは次の群：ヒドロキシ、ハロゲン原子、1～4C-アルキルおよび1～4C-アルコキシから選択された1または2個の同じかまたは異なる置換基によって置換されたフェニル：を表し、 R_7 は1～7C-アルキル、3～8C-シクロアルキル、フェニル-1～4C-アルキルまたは A_r -1～4C-アルキルを表し、 R_8 は1～7C-アルキル、3～8C-シクロアルキル、フェニル-1～4C-アルキルまたは A_r -1～4C-アルキルを表し、この場合、 A_r は R_9 、 R_{10} および R_{11} によって置換されたフェニルを表し、または同式中、 R_7 および R_8 は一緒にかつこれら2つが結合した窒素原子を含めて、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、オクタヒドロ-1H-インドール、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、デカヒドロキノリンおよびデカヒドロイソキノリンから成る群から選択された、置換されていないかまたは置換された複素環を表し、この際、置換されたピロリジノ基は、1～4C-アルキル、1～4C-アルコキシ、1～4C-アルコキシ-1～4C-アルキル、1～4C-アルコキシカルボニル、1～4C-アルキルカルボニルオキシ、ヒドロキシ-1～4C-アルキル、ヒドロキシおよびカルボキシから成る群から選択された、1または2個の同じかまたは異なる置換基によって置換されており、置換されたピペリジノ基は、1～4C-アルキル、gem-1～4C-アルキ

ル、1～4 C-アルコキシ、1～4 C-アルコキシ-1～4 C-アルキル、1～4 C-アルコシカルボニル、1～4 C-アルキルカルボニル、1～4 C-アルキルカルボニル-1～4 C-アルキル、ヒドロキシ-1～4 C-アルキル、ジヒドロキシ-1～4 C-アルキル、ジ-1～4 C-アルキルアミノ、ジ-1～4 C-アルキルアミノ-1～4 C-アルキル、ピロリジノ、ピペリジノ、ピロリジニル-1～4 C-アルキル、ピペリジル-1～4 C-アルキル、カルバモイル、ジ-1～4 C-アルキルアミノカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、フェニル、R₉、R₁₀およびR₁₁によって置換されたフェニル、フェニル-1～4 C-アルキル、ベンゾイル、ハロゲン原子によって置換されたベンゾイル、ホルミル、カルボキシ、シアン、ヒドロキシ、ハロゲン原子およびスルホから成る群から選択された1、2または3個の同じかまたは異なる置換基によって置換されており、置換されたピペラジノ基は、2位、3位、5位または6位では1～4 C-アルキル基で置換されていてもよく、4位では、1～4 C-アルキル、3～7 C-シクロアルキル、3～7 C-シクロアルキル-1～4 C-アルキル、1～4 C-アルコシカルボニル、1～4 C-アルコシカルボニル-1～4 C-アルキル、ヒドロキシ-1～4 C-アルキル、ジ-1～4 C-アルキルアミノ-1～4 C-アルキル、ハロゲン原子-1～4 C-アルキル、カルバモイル、フェニル、R₉、R₁₀およびR₁₁によって置換されたフェニル、フェニル-1～4 C-アルキル、フェニル基においてR₉、R₁₀およびR₁₁によって置換されたフェニル-1～4 C-アルキル、ナフチル、ベンズヒドリルおよびハロゲン原子によって置換されたベンズヒドリルから成る群から選択された置換基で置換されており、置換されたモルホリノ基は、1または2個の同じかまたは異なる1～4 C-アルキル基で置換されており、置換されたインドリン-1-イル基は、2位および／または3位ではカルボキシ基または1または2個の同じかまたは異なる1～4 C-アルキル基によって置換されていてもよく、ベンゾ部分では1～4 C-アルキル、ハロゲン原子およびニトロから成る群から選択された1または2個の同じかまたは異なる置換基によっ

て置換されていてもよく、置換された1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン基は、1~4 C-アルキル、1~4 C-アルコシカルボニルおよびハロゲン原子から成る群から選択された1または2個の同じかまたは異なる置換基で置換されており、置換された1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン基は、1位、3位および/または4位で1~4 C-アルキル、カルボキシ、フェニル、 R_9 、 R_{10} および R_{11} によって置換されたフェニル、フェニル1~4 C-アルキルおよびフェニル基において R_9 、 R_{10} および R_{11} によって置換されたフェニル-1~4 C-アルキルから成る群から選択された1または2個の同じかまたは異なる置換基で置換されていてもよくかつベンゾ部分では、ヒドロキシ、1~4 C-アルコシおよびジ-1~4 C-アルキルアミノから成る群から選択された1または2個の置換基で置換されていてもよく、この場合、 R_9 は水素、ヒドロキシ、1~4 C-アルキル、1~4 C-アルコシ、1~4 C-アルキルカルボニル、ハロゲン原子、1~4 C-アルキルアミノまたはニトロを表し、 R_{10} は水素、ヒドロキシ、1~4 C-アルキル、1~4 C-アルコシ、ハロゲン原子またはニトロを表し、 R_{11} は水素またはトリフルオロメチルを表す。)で表される化合物またはその塩が細胞増殖抑制作用、抗菌作用等を有することが開示されている。

[0028] Journal of the Institution of Chemists (India) (1985), 57(4), 156-158 (非特許文献5) には、下式

[0029] [化11]



[0030] 等の化合物が、腫瘍性疾患の治療用途を有することが記載されている。

[0031] しかし、いずれの化合物についても本願化合物とは区別され、デルター5-デサチュラーゼ阻害作用を有する旨の記載も無い。

先行技術文献

特許文献

- [0032] 特許文献1：WO 2007／002701号パンフレット
特許文献2：WO 2005／091711号パンフレット
特許文献3：WO 2003／106435号パンフレット
特許文献4：US 5925642

非特許文献

- [0033] 非特許文献1：Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2009), 19(17), 5200-5204
非特許文献2：Synthesis (2007), (23), 3678-3682
非特許文献3：Arzneimittel Forschung (2006), 56(6), 377-381
非特許文献4：Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (2000), 39B(3), 210-214
非特許文献5：Journal of the Institution of Chemists (India) (1985), 57(4), 156-158

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0034] 本発明の目的は、アテローム性動脈硬化症、アテローム血栓症、糖尿病、肥満、喘息、発熱、疼痛、癌、リウマチ、変形性関節症、アトピー性皮膚炎等のエイコサノイド関連疾患の予防・治療に有用であり、かつ優れた薬理作用、物理化学的性質等を有する化合物を提供することにある。

課題を解決するための手段

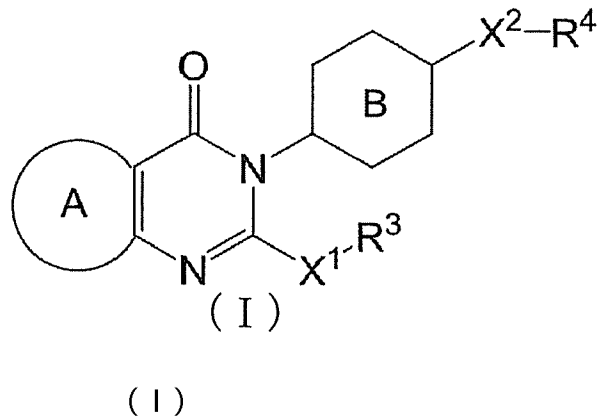
- [0035] 本発明者らは、下記式（I）で表される縮合複素環化合物が、デルター5-デサチュラーゼ阻害作用を有し、エイコサノイドの産生を抑制することに基づく種々の薬理作用を示し、良好な結晶性および安定性等の優れた物性を有し、アテローム性動脈硬化症、アテローム血栓症、糖尿病、肥満、喘息、発熱、疼痛、癌、リウマチ、変形性関節症、アトピー性皮膚炎等のエイコサノイド関連疾患の予防・治療に有用であることを初めて見出した。本発明者

らは、この知見に基づき、鋭意研究を行った結果、本発明を完成するに至った。

[0036] すなわち、本発明は、

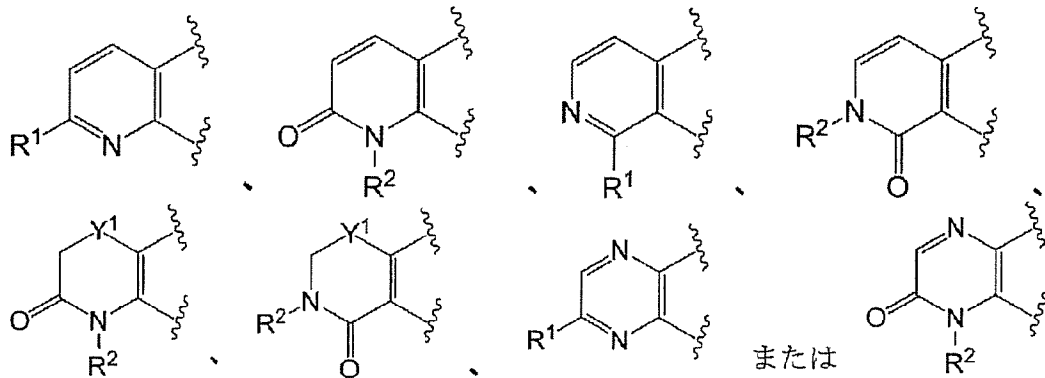
[1] 式 (I) :

[0037] [化12]



[0038] [式中、
環 A は式 :

[0039] [化13]



[0040] で表される環であり、それぞれの環はさらにハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される置換基で置換されていてもよく、環 B はさらにハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される置換基で置換されていてもよい 6 員芳香環を示し、 X^1 は結合手、S、 SO_2 、O または NR^5 を示し、

X^2 は CR^6R^7 またはOを示し、

Y^1 は CR^8R^9 、S、SO、 SO_2 またはOを示し、

R^1 は置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基を示し、

R^2 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、

R^3 は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されていてもよい3ないし11員環状基を示し、

R^4 は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されていてもよい3ないし11員環状基を示し、

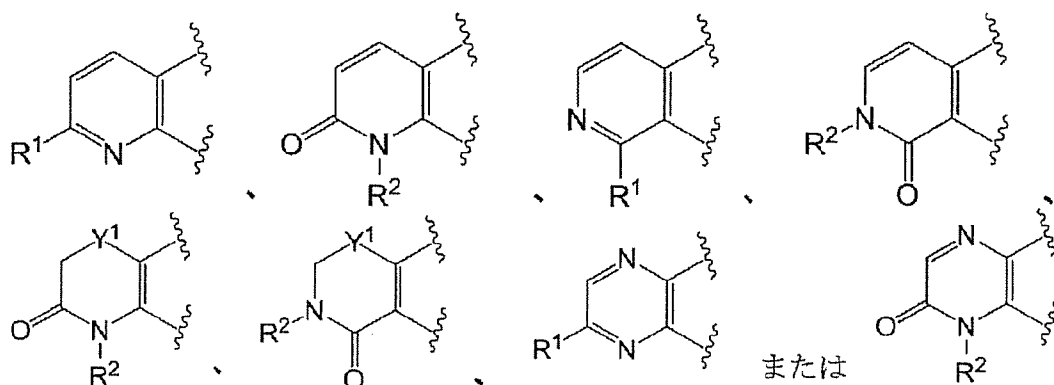
R^5 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、および
 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を示す。)で表される化合物またはその塩(以下、化合物(1)ともいう)；

[2] X^2 がOであり；

R^4 が1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である、上記[1]記載の化合物またはその塩；

[3] 環Aが、式：

[0041] [化14]



[0042] で表される環であり；

環Bがベンゼンであり；

X^1 が結合手、S、OまたはNHであり；

X^2 がOであり；

Y^1 が CH_2 またはSであり；

R^1 が、

(1) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

(2) アミノ；または

(3) カルバモイル；

であり；

R^2 が水素原子または C_{1-6} アルキル基であり；

R^3 が

(1) (A) C_{1-6} アルキルスルホニル基、

(B) ヒドロキシ基、

(C) C_{1-6} アルコキシ基、および

(D) ハロゲン原子

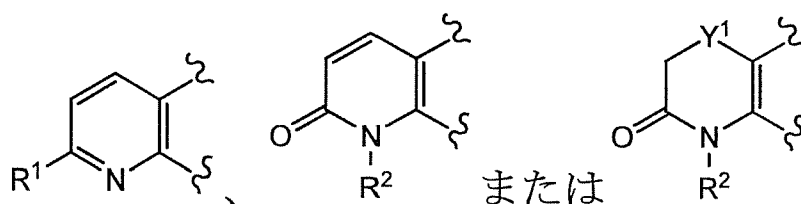
から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または

(2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基であり；および

R^4 が1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である、上記〔1〕記載の化合物またはその塩；

〔4〕環Aが、式：

[0043] [化15]



[0044] で表される環であり；

環Bがベンゼンであり；

X^1 が結合手、SまたはOであり；

X^2 がOであり；

Y^1 が CH_2 であり；

R^1 が C_{1-6} アルコキシ基であり；

R^2 が水素原子であり；

R^3 が

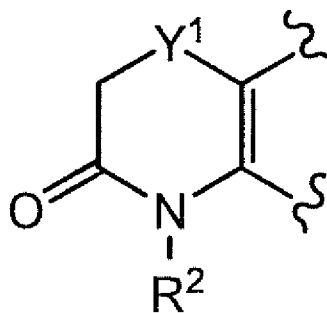
(1) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または

(2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基であり；および

R^4 が1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である、上記[1]記載の化合物またはその塩；

[5] 環Aが、式：

[0045] [化16]



[0046] で表される環であり；

環Bがベンゼンであり；

X^1 が結合手、SまたはOであり；

X^2 がOであり；

Y^1 が CH_2 であり；

R^2 が水素原子であり；

R³が

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基、または

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₃₋₁₀ シクロアルキル基であり；および

R⁴が 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基である、上記 [1] 記載の化合物またはその塩；

[6] 2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-5,6-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオンまたはその塩；

[7] 2-エトキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-5,6-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオンまたはその塩；

[8] 3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-5,6-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオンまたはその塩；

[9] 上記 [1] ~ [8] のいずれかに記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬；

[10] デルター 5 -デサチュラーゼ阻害薬である上記 [9] 記載の医薬；

[11] エイコサノイドが媒介する疾患の予防または治療剤である上記 [9] 記載の医薬；

[12] 動脈硬化症の予防または治療剤である上記 [9] 記載の医薬；

[13] 糖尿病または肥満症の予防または治療剤である上記 [9] 記載の医薬；

[14] 上記 [1] ~ [8] のいずれかに記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における動脈硬化症の予防または治療方法；

[15] 上記 [1] ~ [8] のいずれかに記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病または

肥満症の予防または治療方法；

[16] 動脈硬化症の予防または治療剤を製造するための、上記[1]～[8]のいずれかに記載の化合物またはその塩の使用；

[17] 糖尿病または肥満症の予防または治療剤を製造するための、上記[1]～[8]のいずれかに記載の化合物またはその塩の使用；

[18] 動脈硬化症の予防または治療のために使用する上記[1]～[8]のいずれかに記載の化合物またはその塩；

[19] 糖尿病または肥満症の予防または治療のために使用する上記[1]～[8]のいずれかに記載の化合物またはその塩；

等に関する。

発明の効果

[0047] 化合物(1)は、デルター5-デサチュラーゼ阻害作用を有し、アテローム性動脈硬化症、アテローム血栓症、糖尿病、肥満、喘息、発熱、疼痛、癌、リウマチ、変形性関節症、アトピー性皮膚炎等のエイコサノイド関連疾患の予防・治療に有用であり、かつ優れた薬効を有する。

(発明の詳細な説明)

[0048] 以下に、本発明を詳細に説明する。

本明細書中の「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

[0049] 本明細書中の「C₁₋₆アルキル(基)」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等が挙げられる。

[0050] 本明細書中の「C₁₋₆アルコキシ(基)」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、tert-ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、2-エチ

ルブトキシ等が挙げられる。

本明細書中の「 C_{3-10} シクロアルキル(基)」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。

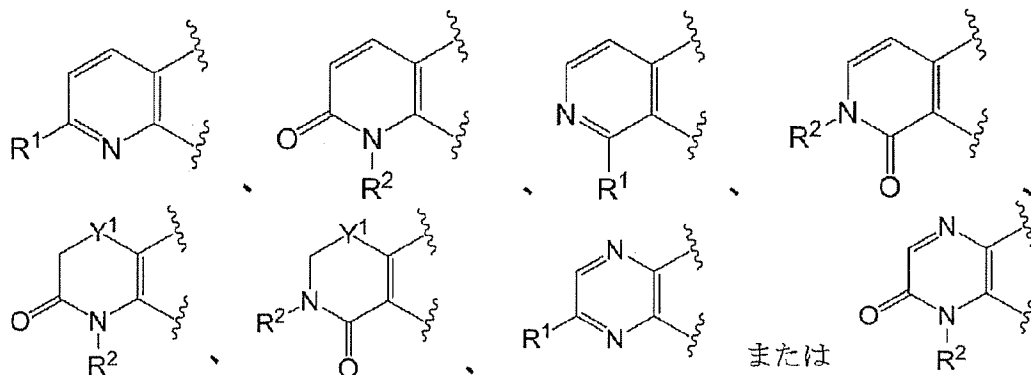
本明細書中の「 C_{6-14} アリール(基)」としては、例えば、フェニル、ナフチル(例、1-ナフチル、2-ナフチル)、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。

本明細書中の「 C_{7-13} アラルキル(基)」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、ビフェニルメチル等が挙げられる。

本明細書中の「 C_{2-6} アルケニル(基)」としては、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル等が挙げられる。

[0051] 環Aは式：

[0052] [化17]

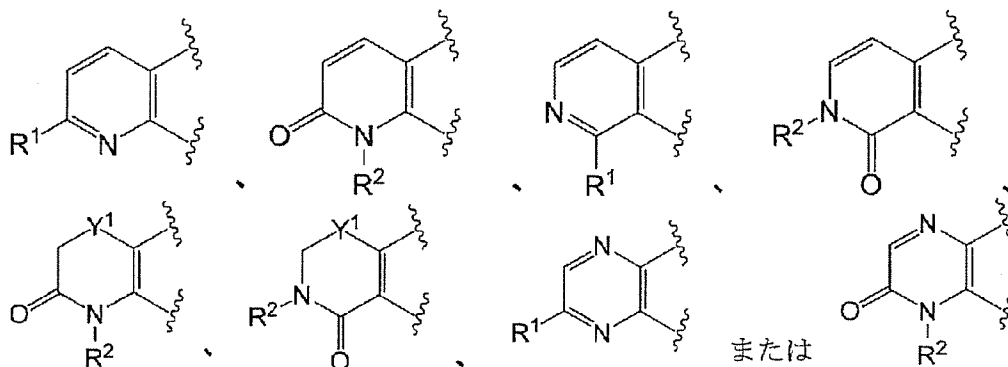


[0053] で表される環を示し、それぞれの環はさらにハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される置換基で置換されていてもよい。

[0054] 環Aは、好ましくは、式：

[0055]

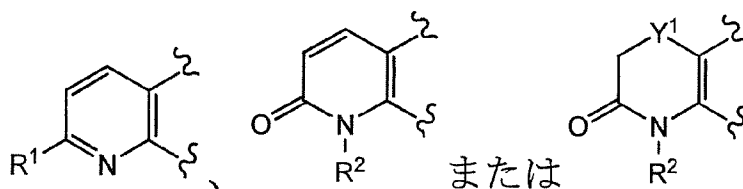
[化18]



[0056] で表される環である。

環Aは、より好ましくは、式：

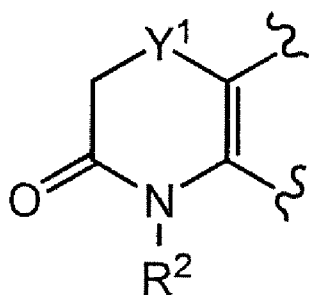
[0057] [化19]



[0058] で表される環である。

[0059] 環Aは、さらに好ましくは、式：

[0060] [化20]



[0061] で表される環である。

[0062] 環Bはさらにハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基から選択される置換基で置換されていてもよい6員芳香環を示す。

[0063] 環Bで示される「さらにハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アル

コキシ基から選択される置換基で置換されていてもよい6員芳香環」における「6員芳香環」としては、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等が挙げられる。好ましくは、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン等であり、より好ましくは、ベンゼンである。

[0064] 環Bで示される「さらにハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される置換基で置換されていてもよい6員芳香環」における「6員芳香環」は、置換可能な位置に、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい。置換基が2個以上ある場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0065] 環Bは、好ましくは、ベンゼンである。

[0066] X^1 は結合手、S、 SO_2 、Oまたは NR^5 を示す。

1つの好ましい実施形態では、 X^1 は、S、Oまたは NR^5 である。

別の好ましい実施形態では、 X^1 は、結合手、S、Oまたは NR^5 である。

[0067] ここで、 R^5 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。

[0068] R^5 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」における「 C_{1-6} アルキル基」は置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。該置換基としては、例えば、後述の R^1 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」における「 C_{1-6} アルコキシ基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0069] R^5 は、好ましくは、水素原子である。

[0070] X^1 は、好ましくは、結合手、S、OまたはNHである。

X^1 は、より好ましくは、結合手、SまたはOである。

[0071] X^2 は CR^6R^7 またはOを示す。

[0072] ここで、 R^6 は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を示す。

[0073] R^6 は、好ましくは、水素原子である。

[0074] R^7 は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を示す。

[0075] R^7 は、好ましくは、水素原子である。

[0076] X^2 は、好ましくは、Oである。

[0077] Y^1 は CR^8R^9 、S、SO、 SO_2 またはOを示す。

1つの好適な実施形態では、 Y^1 は CR^8R^9 またはSである。

[0078] ここで、 R^8 は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を示す。

[0079] R^8 は、好ましくは、水素原子である。

[0080] R^9 は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を示す。

[0081] R^9 は、好ましくは、水素原子である。

[0082] Y^1 は、好ましくは、 CH_2 またはSである。

Y^1 は、より好ましくは、 CH_2 である。

[0083] R^1 は置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基を示す。

[0084] R^1 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」における「 C_{1-6} アルコキシ基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。

[0085] 該置換基としては、例えば、

(1) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシル）；

(2) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、および

(d)ハロゲン原子

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル、ナフチル）；

(3) (a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b)ヒドロキシ基、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、および

(d)ハロゲン原子

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 7 員芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル）；

(4) (a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b)ヒドロキシ基、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(d)ハロゲン原子、および

(e)オキソ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 7 員非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル）；

(5) (a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ

シーカルボニル基、

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

(e) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、および

(f) 4 ないし 7 員芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基；

(6) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基；

(7) (a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルコキシ基、

(c) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、および

(d) 4 ないし 7 員複素環基（例、テトラヒドロフリル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例、メトキシカルボニル）；

(8) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、イソプロピルスルホニル）；

(9) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基；

(10) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいチオカルバモイル基；

(11) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいスルファモイル基；

(12) カルボキシ基；

(13) ヒドロキシ基；

- (14) (a)ハロゲン原子、
(b)カルボキシ基、
(c) C_{1-6} アルコキシ基、
(d) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基、
(e) C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、
(f) 4 ないし 7 員複素環基（例、テトラヒドロフリル）、および
(g) C_{3-10} シクロアルキル基
から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；
- (15) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ基（例、エテニルオキシ）；
- (16) C_{7-13} アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）；
- (17) C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ）；
- (18) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ、*tert*-ブチルカルボニルオキシ）；
- (19) (a)ハロゲン原子、および
(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基
から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールカルボニル基（例、ベンゾイル）；
- (20) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 7 員非芳香族複素環カルボニル基（例、ピロリジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル）；
- (21) メルカプト基；
- (22) (a)ハロゲン原子、および

(b) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基 (例、メチルチオ、エチルチオ) ;

(23) C_{7-13} アラルキルチオ基 (例、ベンジルチオ) ;

(24) C_{6-14} アリールチオ基 (例、フェニルチオ、ナフチルチオ) ;

(25) シアノ基 ;

(26) ニトロ基 ;

(27) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子) ;

(28) C_{1-3} アルキレンジオキシ基 ;

(29) C_{1-3} アルキレンオキシ基 (例、メチレンオキシ、エチレンオキシ) ;

(30) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 7 員芳香族複素環カルボニル基 (例、ピラゾリルカルボニル、ピラジニルカルボニル、イソキサゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル、チアゾリルカルボニル) ;

等が挙げられる。置換基が 2 個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0086] R^1 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」は、好ましくは、1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ) 等である。

[0087] R^1 で示される「置換されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」は、置換可能な位置に 1 または 2 個の置換基を有していてもよい。該置換基としては、例えば、 R^1 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」における「 C_{1-6} アルコキシ基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基が 2 個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0088] R^1 で示される「置換されていてもよいアミノ基」は、好ましくは、アミノ等である。

[0089] R¹で示される「置換されていてもよいカルバモイル基」における「カルバモイル基」は置換可能な位置に1または2個の置換基を有していてもよい。該置換基としては、例えば、R¹で示される「置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基」における「C₁₋₆アルコキシ基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0090] R¹で示される「置換されていてもよいカルバモイル基」は、好ましくは、カルバモイル等である。

[0091] R¹で示される「置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基」における「C₁₋₆アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等が挙げられる。

[0092] R¹で示される「置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基」における「C₁₋₆アルキルチオ基」は置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。該置換基としては、例えば、R¹で示される「置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基」における「C₁₋₆アルコキシ基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0093] R¹は、好ましくは、

(1) 1ないし3個のC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）；

(2) アミノ；

(3) カルバモイル；

等である。

[0094] R¹は、より好ましくは、C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）である。

[0095] R²は水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示す。

[0096] R²で示される「置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基」における「C₁₋₆アルキル基」は置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい

。該置換基としては、例えば、 R^1 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」における「 C_{1-6} アルコキシ基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0097] R^2 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」は、好ましくは、メチル等である。

[0098] R^2 は、好ましくは、水素原子または C_{1-6} アルキル基（例、メチル）である。

R^2 は、より好ましくは、水素原子である。

[0099] R^3 は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されていてもよい3ないし11員環状基を示す。

[0100] R^3 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」における「 C_{1-6} アルキル基」は置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。該置換基としては、例えば、 R^1 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」における「 C_{1-6} アルコキシ基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0101] R^3 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」は、好ましくは、

- (1) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、
- (2) ヒドロキシ基、
- (3) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、および
- (4) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）等である。

[0102] R^3 で示される「置換されていてもよい3ないし11員環状基」における「3ないし11員環状基」としては、例えば、6ないし10員芳香族炭化水素基、5ないし11員芳香族複素環基（例、5ないし7員単環式芳香族複素環

基、8ないし11員縮合芳香族複素環基)、3ないし10員非芳香族環状炭化水素基、3ないし8員非芳香族複素環基等が挙げられる。

[0103] 該6ないし10員芳香族炭化水素基としては、例えば、 C_{6-10} アリール基等が挙げられる。具体的には、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられる。

[0104] 該5ないし7員単環式芳香族複素環基としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子(該硫黄原子は酸化されていてもよい)および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する、5ないし7員単環式芳香族複素環基等が挙げられる。

[0105] 該5ないし7員単環式芳香族複素環基としては、具体的には、フリル(例、2-フリル、3-フリル)、チエニル(例、2-チエニル、3-チエニル)、ピリジル(例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピリミジニル(例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル)、ピリダジニル(例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、ピラジニル(例、2-ピラジニル)、ピロリル(例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル(例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル)、ピラゾリル(例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、チアゾリル(例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、イソチアゾリル(例、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル)、オキサゾリル(例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、イソオキサゾリル(例、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル)、オキサジアゾリル(例、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、チアジアゾリル(例、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)、トリアゾリル(例、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)、テトラゾリル(例、テ

トラゾールー１－イル、テトラゾールー５－イル）、トリアジニル（例、１，３，５－トリアジン－２－イル）等が挙げられる。

[0106] 該８ないし１１員縮合芳香族複素環基としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子（該硫黄原子は酸化されていてもよい）および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を１ないし４個含有する、５ないし７員単環式芳香族複素環等と、 C_{6-10} 芳香族炭化水素等が縮合した縮合環から誘導される基；上記５ないし７員単環式芳香族複素環同士が縮合した縮合環から誘導される基等が挙げられる。

該５ないし７員単環式芳香族複素環としては、上述の５ないし７員単環式芳香族複素環基に対応する環が挙げられる。

該 C_{6-10} 芳香族炭化水素としては、上述の C_{6-10} アリール基に対応する環が挙げられる。

[0107] 該８ないし１１員縮合芳香族複素環基としては、具体的には、キノリル（例、２－キノリル、３－キノリル、４－キノリル）、イソキノリル（例、１－イソキノリル、３－イソキノリル、４－イソキノリル）、キナゾリル（例、２－キナゾリル、４－キナゾリル）、キノキサリル（例、２－キノキサリル）、ベンゾフリル（例、２－ベンゾフリル、３－ベンゾフリル）、ベンゾチエニル（例、２－ベンゾチエニル、３－ベンゾチエニル）、ベンズオキサゾリル（例、２－ベンズオキサゾリル）、ベンゾチアゾリル（例、２－ベンゾチアゾリル、５－ベンゾチアゾリル、６－ベンゾチアゾリル）、ベンズイミダゾリル（例、ベンズイミダゾールー１－イル、ベンズイミダゾールー２－イル、ベンズイミダゾールー５－イル）、インドリル（例、インドールー１－イル、インドールー３－イル、インドールー４－イル、インドールー５－イル、インドールー６－イル）、インダゾリル（例、１Ｈ－インダゾールー３－イル）、ピロロピラジニル（例、１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピラジン－２－イル、１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピラジン－６－イル）、イミダゾピリジル（例、１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジン－２－イル、１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｃ〕ピリジン－２－イル）、イミダゾピラジニル（例

、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジーン-2-イル)、ベンズイソオキサゾリル(例、3-ベンズイソオキサゾリル)、ベンゾトリアゾリル(例、1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル)、ピラゾロピリジル(例、1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)、ピラゾロチエニル(例、2H-ピラゾロ[3, 4-b]チオフェン-2-イル)、ピラゾロトリアジニル(例、ピラゾロ[5, 1-c][1, 2, 4]トリアジン-3-イル)等が挙げられる。

[0108] 該3ないし10員非芳香族環状炭化水素基としては、例えば、ベンゼン環とそれぞれ縮合していてもよい、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{4-10} シクロアルカジエニル基等が挙げられる。

[0109] 該3ないし10員非芳香族環状炭化水素基としては、具体的には、 C_{3-10} シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル)、 C_{3-10} シクロアルケニル基(例、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル)、 C_{4-10} シクロアルカジエニル基(例、シクロブタジエニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタジエニル、シクロオクタジエニル、シクロノナジエニル、シクロデカジエニル)、これらの基とベンゼン環とが縮合した縮合環基(例、インダニル(例、1-インダニル)、テトラヒドロナフチル(例、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル))等が挙げられる。

[0110] 該3ないし8員非芳香族複素環基としては、例えば、3ないし8員(好ましくは5または6員)の飽和あるいは不飽和(好ましくは飽和)非芳香族複素環基等が挙げられる。

[0111] 該3ないし8員非芳香族複素環基としては、具体的には、オキシラニル(例、2-オキシラニル)、アゼチジニル(例、2-アゼチジニル)、オキセタニル(例、2-オキセタニル)、チエタニル(例、2-チエタニル)、ピロリジニル(例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル

）、テトラヒドロフリル（例、2-テトラヒドロフリル、3-テトラヒドロフリル）、チオラニル（例、2-チオラニル）、ピペリジル（例、1-ピペリジル、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル）、テトラヒドロピラニル（例、2-テトラヒドロピラニル、3-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル）、チアニル（例、2-チアニル）、モルホリニル（例、2-モルホリニル、3-モルホリニル、4-モルホリニル）、チオモルホリニル（例、2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、4-チオモルホリニル）、ピペラジニル（例、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル）、アゼパニル（例、2-アゼパニル）、オキセパニル（例、2-オキセパニル）、チエパニル（例、2-チエパニル）、オキサゼパニル（例、1, 4-オキサゼパニル-5-イル）、チアゼパニル（例、1, 4-チアゼパニル-5-イル）、アゾカニル（例、2-アゾカニル）、オキソカニル（例、2-オキソカニル）、チオカニル（例、2-チオカニル）、オキサゾカニル（例、1, 4-オキサゾカニル-5-イル）、チアゾカニル（例、1, 4-チアゾカニル-5-イル）、ジオキシニル（例、2-ジオキシニル）等が挙げられる。

[0112] R^3 で示される「置換されていてもよい3ないし11員環状基」における「3ないし11員環状基」として例示した6ないし10員芳香族炭化水素基、5ないし7員単環式芳香族複素環基、8ないし11員縮合芳香族複素環基、3ないし10員非芳香族環状炭化水素基、3ないし8員非芳香族複素環基は置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。

[0113] 該置換基としては、例えば、

- (1) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシル）；
- (2) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (b) ヒドロキシ基、
- (c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、および

(d)ハロゲン原子

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル、ナフチル）；

(3) (a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b)ヒドロキシ基、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、および

(d)ハロゲン原子

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 7 員芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル）；

(4) (a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b)ヒドロキシ基、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(d)ハロゲン原子、および

(e)オキソ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 7 員非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル）；

(5) (a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ

シーカルボニル基、

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

(e) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、および

(f) 4 ないし 7 員芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基；

(6) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基；

(7) (a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルコキシ基、

(c) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、および

(d) 4 ないし 7 員複素環基（例、テトラヒドロフリル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例、メトキシカルボニル）；

(8) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、イソプロピルスルホニル）；

(9) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基；

(10) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいチオカルバモイル基；

(11) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいスルファモイル基；

(12) カルボキシ基；

(13) ヒドロキシ基；

- (14) (a)ハロゲン原子、
(b)カルボキシ基、
(c) C_{1-6} アルコキシ基、
(d) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基、
(e) C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、
(f) 4 ないし 7 員複素環基（例、テトラヒドロフリル）、および
(g) C_{3-10} シクロアルキル基
から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；
- (15) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ基（例、エテニルオキシ）；
- (16) C_{7-13} アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）；
- (17) C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ）；
- (18) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ、*tert*-ブチルカルボニルオキシ）；
- (19) (a)ハロゲン原子、および
(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基
から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールカルボニル基（例、ベンゾイル）；
- (20) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 7 員非芳香族複素環カルボニル基（例、ピロリジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル）；
- (21) メルカプト基；
- (22) (a)ハロゲン原子、および

(b) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基 (例、メチルチオ、エチルチオ) ;

(23) C_{7-13} アラルキルチオ基 (例、ベンジルチオ) ;

(24) C_{6-14} アリールチオ基 (例、フェニルチオ、ナフチルチオ) ;

(25) シアノ基 ;

(26) ニトロ基 ;

(27) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子) ;

(28) C_{1-3} アルキレンジオキシ基 ;

(29) C_{1-3} アルキレンオキシ基 (例、メチレンオキシ、エチレンオキシ) ;

(30) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 7 員芳香族複素環カルボニル基 (例、ピラゾリルカルボニル、ピラジニルカルボニル、イソキサゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル、チアゾリルカルボニル) ;

(31) (a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) 、および

(b) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルコキシ基 (例、シクロプロポキシ、シクロペンチルオキシ) ;

(32) (a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(e) C_{1-6} アルコキシ基、および

(f) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 ;

(33) (a) ハロゲン原子、

(b)カルボキシ基、

(c)ヒドロキシ基、

(d) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(e) C_{1-6} アルコキシ基、および

(f) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基（例、エテニル、1-プロペニル）；

(34) (a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b)ヒドロキシ基、

(c) C_{1-6} アルコキシ基、および

(d)ハロゲン原子

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{7-13} アラルキル基（例、ベンジル）；

等が挙げられる。置換基が 2 個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0114] R^3 で示される「置換されていてもよい 3 ないし 11 員環状基」は、好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）等である。

[0115] R^3 は、好ましくは、

(1) (A) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

(B) ヒドロキシ基、

(C) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、および

(D) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）；

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）；

等である。

[0116] R^3 は、より好ましくは、

(1) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、エチル、プロピル）；

(2) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）；

等である。

[0117] R^4 は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されていてもよい 3ないし11員環状基を示す。

[0118] R^4 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」における「 C_{1-6} アルキル基」は置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。該置換基としては、例えば、 R^1 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」における「 C_{1-6} アルコキシ基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0119] R^4 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」は、好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である。

[0120] R^4 で示される「置換されていてもよい 3ないし11員環状基」としては、 R^3 で示される「置換されていてもよい 3ないし11員環状基」と同様のものが挙げられる。

[0121] R^4 は、好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、エチル）である。

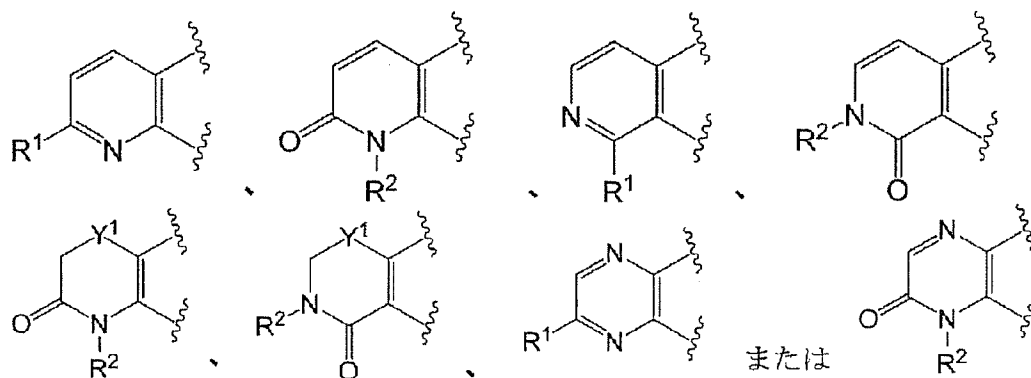
[0122] 化合物（I）の好適な例として、以下の化合物が挙げられる。

[0123] [化合物A]

環Aが、式：

[0124]

[化21]



[0125] で表される環であり；

環Bがベンゼンであり；

 X^1 がS、Oまたは NR^5 であり； X^2 がOであり； Y^1 が CR^8R^9 またはSであり； R^1 が、

(1) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていて
もよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）；

(2) アミノ；または

(3) カルバモイル；

であり；

 R^2 が水素原子または C_{1-6} アルキル基（例、メチル）であり； R^3 が

(1) (A) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

(B) ヒドロキシ基、

(C) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、および

(D) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてよい C_{1-6} アルキル基
（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）、

(2) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてよい

い C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）であり；

R^4 が 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、エチル）であり；

R^5 が水素原子であり；

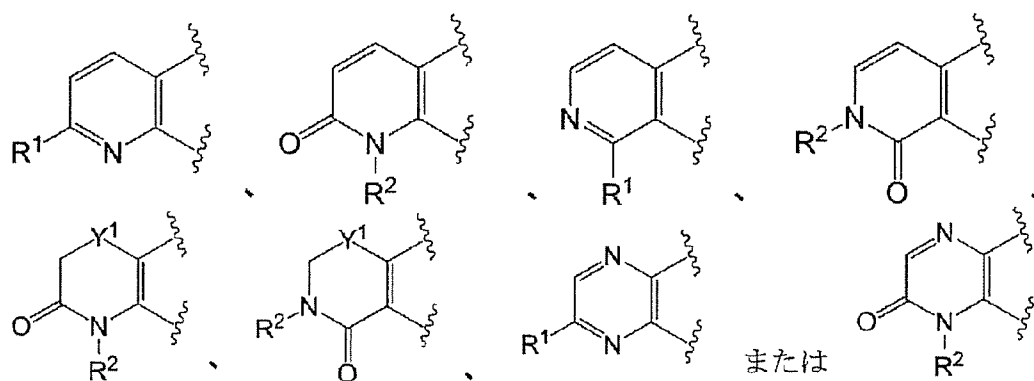
R^8 が水素原子であり；および

R^9 が水素原子である、化合物（I）。

[0126] [化合物B]

環Aが、式：

[0127] [化22]



[0128] で表される環であり；

環Bがベンゼンであり；

X^1 が結合手、S、Oまたは NR^5 であり；

X^2 がOであり；

Y^1 が CR^8R^9 またはSであり；

R^1 が、

(1) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）；

(2) アミノ；または

(3) カルバモイル；

であり；

R^2 が水素原子または C_{1-6} アルキル基（例、メチル）であり；

R^3 が

- (1) (A) C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル)、
- (B) ヒドロキシ基、
- (C) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、および
- (D) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロヘキシル) であり；

R^4 が 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、エチル) であり；

R^5 が水素原子であり；

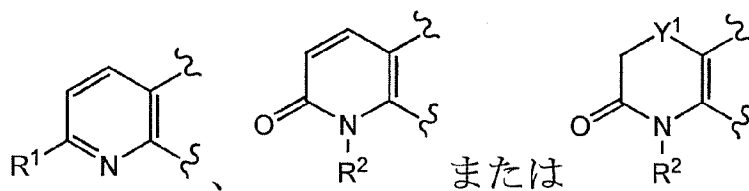
R^8 が水素原子であり；および

R^9 が水素原子である、化合物 (I)。

[0129] [化合物C]

環Aが、式：

[0130] [化23]



[0131] で表される環であり；

環Bがベンゼンであり；

X^1 が結合手、SまたはOであり；

X^2 がOであり；

Y^1 が CH_2 であり；

R^1 が C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) であり；

R^2 が水素原子であり；

R^3 が

(1) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、エチル、プロピル）、または

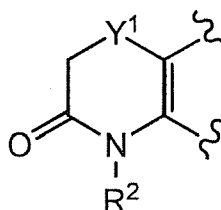
(2) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）であり；および

R^4 が1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である（例、エチル）、化合物（I）。

[0132] [化合物D]

環Aが、式：

[0133] [化24]



[0134] で表される環であり；

環Bがベンゼンであり；

X^1 が結合手、SまたはOであり；

X^2 がOであり；

Y^1 が CH_2 であり；

R^2 が水素原子であり；

R^3 が

(1) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、エチル、プロピル）、または

(2) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）であり；および

R^4 が1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、エチル）である、請求項1記載の化合物またはそ

の塩。

[0135] [化合物E]

2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-5,6-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン；

2-エトキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-5,6-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン；または

3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-5,6-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン；

あるいはその塩。

[0136] 式(1)で表される化合物の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、このような塩としては、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。

[0137] 無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；アンモニウム塩等が挙げられる。

[0138] 有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン〔トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン〕、tert-ブチルアミン、シクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。

[0139] 無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。

[0140] 有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

[0141] 塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。

[0142] 酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

[0143] 化合物（I）は、同位元素（例、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{125}I ）等で標識されていてもよい。

また、化合物（I）は、無溶媒和物（例えば、無水物）であっても、溶媒和物（例えば、水和物）であってもよい。

さらに、 ^1H を ^2H （D）に変換した重水素変換体も、化合物（I）に包含される。

[0144] 化合物（I）は、結晶であっても無晶形であってもよい。化合物（I）が結晶である場合、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても化合物（I）に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

本明細書中、融点は、例えば、微量融点測定器（ヤナコ、MP-500D型またはBuchi、B-545型）またはDSC（示差走査熱量分析）装置（SEIKO、EXSTAR6000）等を用いて測定される融点を意味する。

一般に、融点は、測定機器、測定条件等によって変動する場合がある。本明細書中の結晶は、通常の誤差範囲内であれば、本明細書に記載の融点と異なる値を示す結晶であってもよい。

[0145] 化合物（I）は、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩であってもよい。ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的特性（例えば、構造、融点、融解熱、吸湿性、溶解性および安定性等）を持つ、室温で二種またはそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶または共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造することができる。本発明の結晶は、物理化学的性質（例、融点、溶解度、安定性）および生物学的性質（例、体内動態（吸収性、分布、代謝、排泄）、薬効発現）に優

れ、医薬として極めて有用である。

[0146] 化合物（１）はまた、プロドラッグであってもよい。化合物（１）のプロドラッグとは、生体内における生理条件下で酵素または胃酸等による反応により化合物（１）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（１）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（１）に変化する化合物である。

[0147] 化合物（１）のプロドラッグとしては、

化合物（１）のアミノ基がアシル化、アルキル化またはリン酸化された化合物（例、化合物（１）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（５－メチルー２－オキソー１，３－ジオキサレンー４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化またはtert－ブチル化された化合物）；

化合物（１）のヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、リン酸化またはホウ酸化された化合物（例、化合物（１）のヒドロキシ基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化またはジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物）；

化合物（１）のカルボキシ基がエステル化またはアミド化された化合物（例、化合物（１）のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチルー２－オキソー１，３－ジオキサレンー４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化またはメチルアミド化された化合物）等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（１）から製造することができる。

[0148] また、化合物（１）のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（１）に変化するものであってもよい。

[0149] 以下、化合物（I）の製造法について説明する。

化合物（I）は、例えば、以下に示す方法またはそれに準ずる方法で製造することができる。

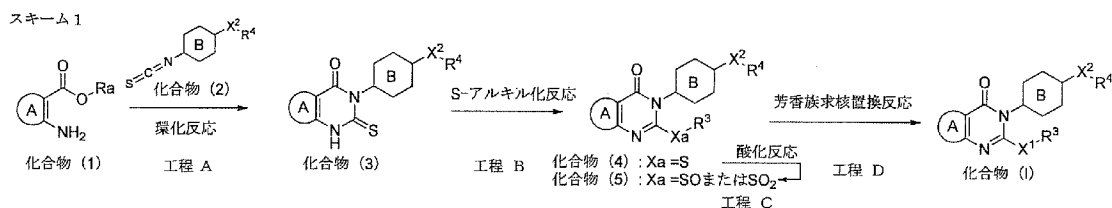
以下の各スキームにおいて、各原料化合物は、反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、前述の式（I）で示される化合物の塩として例示したものが用いられる。

また、以下の各スキームにおいて、原料化合物は、具体的製法を述べない場合、市販されているものを容易に入手できるか、あるいは、自体公知の方法またはそれに準ずる方法に従って製造することができる。

[0150] 以下の各スキームにおける反応で使用する溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸tert-ブチル等のエステル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類；1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等のイミド類；例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール等のアルコール類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；水等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。反応温度は、通常、-100～250℃の前記した溶媒の沸点以下で行われるが、場合によって、耐圧反応条件等を用いて、溶媒の沸点以上の温度で反応を行っても良い。反応時間は、通常、0.5時間～100時間である。

[0151]

[化25]



[0152] [式中、各記号は前記と同意義を示し、R aはC₁₋₆アルキル基、X aはS、SOまたはSO₂を示す。]

[0153] 化合物(I)はスキーム1に示した経路により製造することができる。すなわち化合物(1)を出発原料とし、化合物(3)を経由し、化合物(4)または(5)に対する芳香族求核置換反応により製造することができる。

化合物(1)は、市販されているものを容易に入手できるか、あるいは、自体公知の方法またはそれに準ずる方法に従って製造することができる。

[0154] 工程A(環化反応)

化合物(3)は化合物(1)と化合物(2)の塩基性条件下で行う閉環反応によって製造することができる。詳しくは、化合物(1)1モルに対して化合物(2)を約1.0~5.0モル、好ましくは約1.0~2.0モル用いて行う。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化金属類、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基類等が挙げられ、化合物(1)1.0モルに対して約1.0~10.0モル、好ましくは約1.0~5.0モル用いる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましい。このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常1時間~60時間、好

ましくは1時間～24時間である。反応温度は通常 $-10\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ である。化合物(3)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0155] 工程B(S-アルキル化反応)

化合物(4)は化合物(3)の、塩基と R^3 に対応するアルキル化剤を用いたS-アルキル化反応によって製造される。詳しくは化合物(3)1モルに対して塩基1.0～10.0モル、好ましくは1.0～5.0モル、 R^3 に対応するアルキル化剤は1.0～20.0モル、好ましくは1.0～10.0モル用いて行う。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化金属類、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基類等が挙げられる。 R^3 に対応するアルキル化剤としては塩化アルキル、臭化アルキル、ヨウ化アルキル等の各種ハロゲン化アルキル類およびその誘導体、p-トルエンスルホン酸エステル、メチルスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル類、ジメチル硫酸等の硫酸エステル類等が挙げられる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、1,1-ジメチルエタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、水またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常15分～60時間、好ましくは15分～24時間である。反応温度は通常 $-10\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 150^{\circ}\text{C}$ である。化合物(4)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いる

こともできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0156] 工程C(酸化反応)

化合物(5)は化合物(4)の酸化反応によって製造される。詳しくは化合物(4) 1モルに対して酸化剤1.0~30.0モル、好ましくは1.0~3.0モル用いる。酸化剤としては過酸化水素、オキソン(登録商標)、過酢酸、過安息香酸、メタクロロ過安息香酸等の過酸類、次亜塩素酸、過ヨウ素酸等のオキソ酸類とその塩、クロム酸等の金属オキソ酸とその塩またはその他の酸化剤等が挙げられる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、1,1-ジメチルエタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、酢酸、ギ酸等のカルボン酸類、水またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常10分~60時間、好ましくは30分~5時間である。反応温度は通常-10~200℃、好ましくは0~150℃である。化合物(5)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

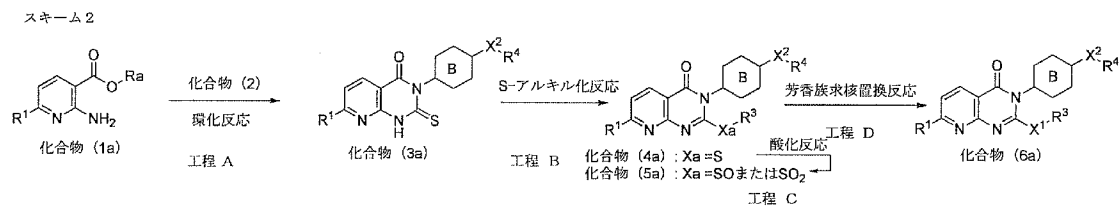
[0157] 工程D(芳香族求核置換反応)

化合物(I)は、化合物(4)または(5)の塩基と X^1-R^3 に対応する求核剤を用いた置換反応によって製造することができる。詳しくは、化合物(4)または(5) 1モルに対し、塩基を1.0~20.0モル、好ましくは1.0~10.0モル用い、 X^1-R^3 に対応する求核剤を1.0~100.0モル、好ましくは1.0~10.0モル用いて行う。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類、ナトリウムメトキシド、ナト

リウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化金属類等が挙げられる。 X^1-R^3 に対応する求核剤としてはメタノール、エタノール、プロパノール、1,1-ジメチルエタノール、2,2,2-トリフルオロエタノール、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロパノール等のアルコール類、芳香族水酸基を有する各種フェノール誘導体、エタンチオール、チオグリコール酸アミド等の有機チオール類、チオフェノール等の各種芳香族チオール誘導体、メチルアミン、エチルアミン等の有機塩基類、アニリン等の各種芳香族アミン類、有機グリニャール試薬（*n*-プロピルマグネシウムブロミド、*n*-ブチルマグネシウムブロミド）、有機リチウム試薬（*n*-プロピルリチウム、*n*-ブチルリチウム）等の有機金属試薬類等が挙げられる。なお必要に応じて塩基は求核剤として用いることができる。本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましい。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、シクロヘキサン、ヘキサン等の飽和炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、水等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常10分～24時間、好ましくは15分～12時間である。反応温度は通常-10～200℃、好ましくは0～100℃である。化合物(I)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0158]

[化26]

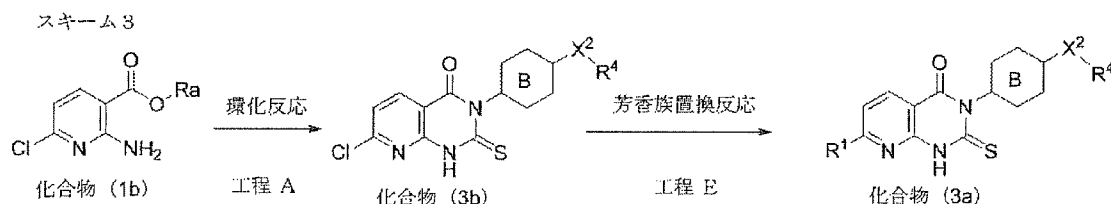


[0159] [式中、各記号は前記と同意義を示す。]

[0160] 化合物(6a)はスキーム2に示すように、スキーム1の工程A～Dに準じた経路で製造できる。すなわち化合物(1a)を出発物質として、環化反応により化合物(3a)を経て化合物(4a)を製造し、化合物(4a)または(5a)の芳香族置換反応により化合物(6a)を製造することができる。

化合物(1a)は、後述のスキーム4の方法に従って製造することができる。

[0161] [化27]



[0162] [式中、各記号は前記と同意義を示す。]

[0163] また化合物(3a)は別法として、スキーム3に示すように、化合物(3b)への芳香族求核置換反応(工程E)により製造することができる。化合物(3b)は工程A(スキーム1)に準じた方法により化合物(1b)から製造される。

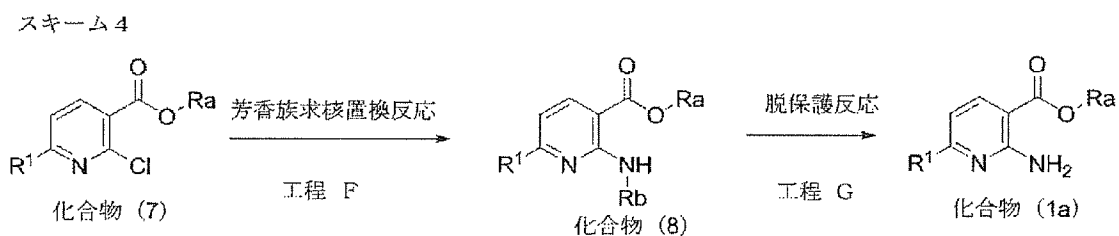
化合物(1b)は、後述のスキーム4に準ずる方法に従って製造することができる。

[0164] 工程E(芳香族求核置換反応)

化合物(3b)1モルに対して、R¹に対応する求核剤を1.0～10モル、好ましくは1.0～5.0モル用いて行う。R¹に対応する求核剤としてはメタノール、エタノール、プロパノール、エチレングリコール等のアルコール類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の金属アルコキシド類、メチルアミン、エチルアミン、ベンジルアミン、4-メトキシベンジルアミン等の有機アミン類等が挙げられる。必要に応じて塩基を用いることができる。化合物(3b)1

モルに対して塩基を1.0～10モル、好ましくは1.0～5.0モル用いる。このような塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化金属類等が挙げられる。また金属触媒としてヨウ化銅、臭化銅、酢酸パラジウム、塩化パラジウム等を用いることができ、化合物(3b)1モルに対して、0.01～1.0モル、好ましくは0.1～0.5モル用いることができる。本反応は無溶媒または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、メタノール、エタノール、プロパノール、エチレングリコール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、水またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常10分～60時間、好ましくは15分～24時間である。反応温度は通常－10～200℃、好ましくは0～180℃である。化合物(3a)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0165] [化28]



[0166] [式中、各記号は前記と同意義を示し、R bは4-メトキシベンジル基または2,4-ジメトキシベンジル基を示す。]

[0167] 化合物(1a)はスキーム4に示した経路で製造することができる。すなわち化合物(7)の芳香族求核置換反応(工程F)および引き続く脱保護(工程G)により製造することができる。

化合物(7)は、市販されているものを容易に入手できるか、あるいは、自体公知の方法またはそれに準ずる方法に従って製造することができる。

[0168] 工程F(芳香族求核置換反応)

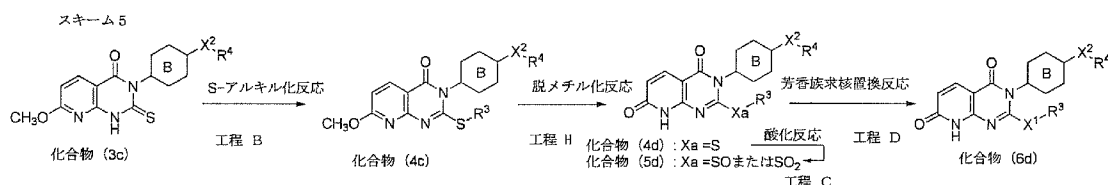
化合物(8)は化合物(7)に塩基存在下、R_bに対応するアミン誘導体の求核置換反応を行い製造することができる。詳しくは化合物(7)1モルに対して、R_bに対応するアミン誘導体を1.0~5.0モル、好ましくは1.0~3.0モル用いて行う。R_bに対応するアミン誘導体としては、4-メトキシベンジルアミンまたは2,4-ジメトキシベンジルアミンが挙げられる。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化金属類等が挙げられる。また金属触媒としてヨウ化銅、臭化銅、酢酸パラジウム、塩化パラジウム等を用いることができ、化合物(7)1モルに対して、0.01~1.0モル、好ましくは0.1~0.5モル用いることができる。本反応は無溶媒または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、水またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常10分~60時間、好ましくは15分~24時間である。反応温度は通常-10~200℃、好ましくは0~180℃である。化合物(8)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0169] 工程G(脱保護反応)

化合物(1a)は化合物(8)の酸性条件下での脱保護反応により製造することができる。詳しくは化合物(8)1モルに対して酸1.0~50モル、好ましくは1.0~10モル用いる。用いる酸として、p-トルエンスルホン酸、ピリジンp-トルエン

スルホン酸塩、トリフルオロ酢酸、ギ酸、酢酸等の有機酸、塩酸、臭化水素酸等の無機酸が挙げられる。本反応は無溶媒または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類、酢酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、アセトン、水またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常10分～60時間、好ましくは15分～24時間である。反応温度は通常－10～200℃、好ましくは0～180℃である。本反応には必要に応じアニソールを添加することができ、化合物(8)1モルに対して0.5～20モル好ましくは1.0～10モル用いることができる。化合物(1a)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0170] [化29]



[0171] [式中、各記号は前記と同意義を示す。]

[0172] 化合物(6d)はスキーム5に示した経路で製造できる。化合物(6d)は、化合物(4d)または(5d)からスキーム1の工程Dに準じて製造できる。化合物(4d)は、化合物(3c)よりスキーム1の工程Bに準じた方法で得られる化合物(4c)から、工程Hを経て製造することができる。なお化合物(3c)はスキーム3の工程Eに準じた方法により製造できる。

[0173] 工程H(脱メチル化反応)

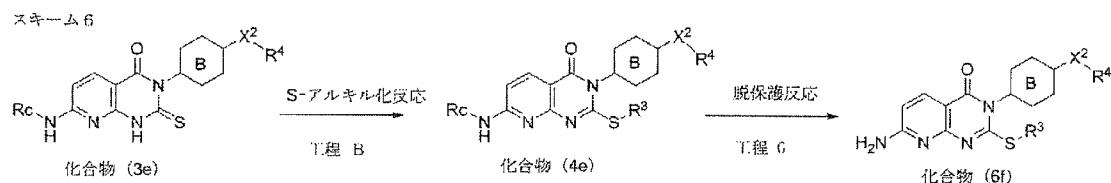
化合物(4d)は化合物(4c)の脱メチル化反応により製造することができる。詳しくは化合物(4c)1モルに対してピリジン塩酸塩を1.0～100モル、好ましくは1.0～20.0モル用いて行う。本反応は無溶媒または反応に不活性な溶媒を用

いて行うのが好ましく、このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、酢酸、ギ酸等のカルボン酸類、水またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常15分～60時間、好ましくは30分～24時間である。反応温度は通常30～250℃、好ましくは50～180℃である。化合物(4d)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0174] また別法としてルイス酸を用いた脱メチル化反応も行うことができる。詳しくは化合物(4c)1モルに対し、ルイス酸1.0モル～10モル、好ましくは1.0～5.0モル用いて行う。ルイス酸としては三臭化ホウ素、三塩化ホウ素、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体等のホウ素類、臭化アルミニウム、塩化アルミニウム等のアルミニウム塩類等が挙げられる。本反応には反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類等が挙げられる。本反応には必要に応じて添加物を用いることができ、そのような添加物としてはジメチルスルフィド、エタンチオール等の硫黄化合物を添加することができる。反応時間は通常10分～60時間、好ましくは30分～24時間である。反応温度は通常-30～150℃、好ましくは0～100℃である。化合物(4d)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0175]

[化30]

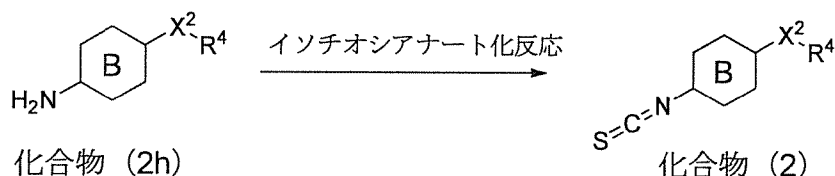


[0176] [式中、各記号は前記と同意義を示し、R^cは4-メトキシベンジル基または2,4-ジメトキシベンジル基を示す。]

[0177] 化合物(6f)はスキーム6に示した経路で製造することができる。すなわち化合物(3e)から工程B(スキーム1)に準じた方法で化合物(4e)を製造し、工程G(スキーム4)に準じた脱保護反応により製造することができる。なお、化合物(3e)は工程E(スキーム3)に準じた化合物(3b)とR^cに対応するアミン類の反応により製造できる。

[0178] [化31]

スキーム 7



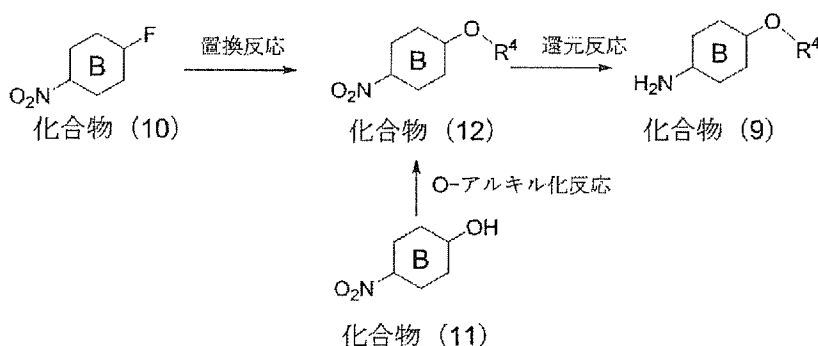
[0179] 化合物(2)はスキーム7に示した経路、すなわち化合物(2h)のイソチオシアナート化反応により製造できる。詳しくは化合物(2h)1モルに対してイソチオシアナート化剤を約1.0~5.0モル、好ましくは約1.0~2.0モル用いて反応を行う。イソチオシアナート化剤としてはチオホスゲン、1,1'-チオカルボニルジ-2(1H)-ピリドン、ジ-2-ピリジルチオノカルボナート、1,1'-チオカルボニルジイミダゾール等が挙げられる。本反応においてチオホスゲンを用いる場合は、放出されるハロゲン化水素を反応系内から除去する目的で、塩基の存在下に反応を行うことができる。このような塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン

、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が望ましい。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましい。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、プロパノール、1,1-ジメチルエタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、シクロヘキサン、ヘキサン等の飽和炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、水等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常10分～60時間、好ましくは15分～12時間である。反応温度は通常-10～200℃、好ましくは0～120℃である。化合物(2)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(2h)は、市販されているものを容易に入手できるか、あるいは、自体公知の方法またはそれに準ずる方法に従って製造することができる。

[0180] [化32]

スキーム 8



[0181] [式中、各記号は前記と同意義を示す。]

[0182] 化合物(9)はスキーム8に示した経路で化合物(10)または化合物(11)から化合物(12)を経由して製造できる。

[0183] 化合物(12)は、化合物(10)の塩基と R^4 に対応するアルコール類を用いた置換反応によって製造することができる。詳しくは化合物(10)1モルに対して塩基約1.0~10.0モル、好ましくは約1.0~5.0モル用い、 R^4 に対応するアルコール類は約1.0~100.0モル、好ましくは1.0~2.0モル用いて行う。塩基としては炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化金属類等が挙げられる。アルコールとしてはエタノール、2,2,2-トリフルオロエタノール、シクロプロピルメタノール、2-プロパノール、2-メチルプロパノール、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロパノール等が挙げられる。本反応は無溶媒、または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましい。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常1時間~60時間、好ましくは5時間~12時間である。反応温度は通常-10~200℃、好ましくは0~150℃である。

[0184] また別法として化合物(11)の、塩基と R^4 に対応するアルキル化剤を用いたO-アルキル化によっても(12)は製造できる。詳しくは化合物(11)1モルに対して塩基を約1.0~5.0モル、好ましくは約1.0~2.0モル用い、 R^4 に対応するアルキル化剤を約1.0~10.0モル、好ましくは約1.0~3.0モル用いて行う。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化金属類等が挙げられる。アルキル化剤としては塩化アルキル、臭化アルキル、ヨウ化アルキル等の各種ハロゲン化アルキル類およびその誘導体、p-トルエンスルホン酸エステル、メチルスルホ

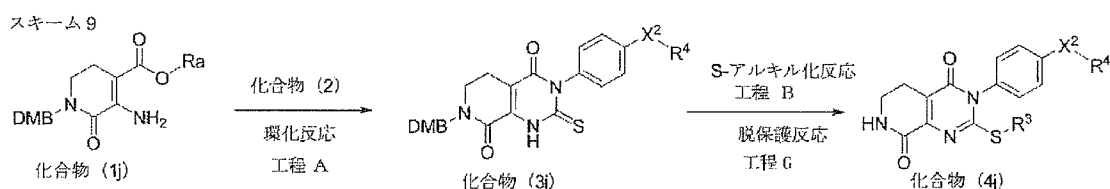
ン酸エステル等のスルホン酸エステル類、ジメチル硫酸等の硫酸エステル類等が挙げられる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましい。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、1,1-ジメチルエタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常1時間～60時間、好ましくは5時間～24時間である。反応温度は通常-10～200℃、好ましくは0～150℃である。化合物(12)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0185] 化合物(9)は化合物(12)の還元反応によって合成することができる。詳しくは化合物(12)1モルに対して金属触媒を約0.01～5.0モル、好ましくは約0.01～2.0モル用いて水素雰囲気下で還元して製造される。金属触媒としてはパラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、白金等が挙げられる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましい。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、シクロヘキサン、ヘキサン等の飽和炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、水等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常1時間～60時間、好ましくは5時間～36時間である。反応温度は通常-10～200℃、好ましくは0～150℃である。圧力は約1～10気圧、好ましくは約1～5気圧で行う。また別の還元法として還元金属を用いて行うこともできる。詳しくは化合物(12) 1モルに対し還元金属約5.0～20.0モル、好まし

くは約5.0～10.0モル用いる。還元金属としては還元鉄、スズ、亜鉛等が挙げられる。反応促進の目的で、塩酸または塩化アンモニウム、塩化カルシウム等の塩酸塩を添加することができる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましい。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、シクロヘキサン、ヘキサン等の飽和炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、アンモニア水溶液、水等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常1時間～60時間、好ましくは5時間～36時間である。反応温度は通常-10～200℃、好ましくは0～150℃である。化合物(9)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(10)および化合物(11)は、市販されているものを容易に入手できるか、あるいは、自体公知の方法またはそれに準ずる方法に従って製造することができる。

[0186] [化33]



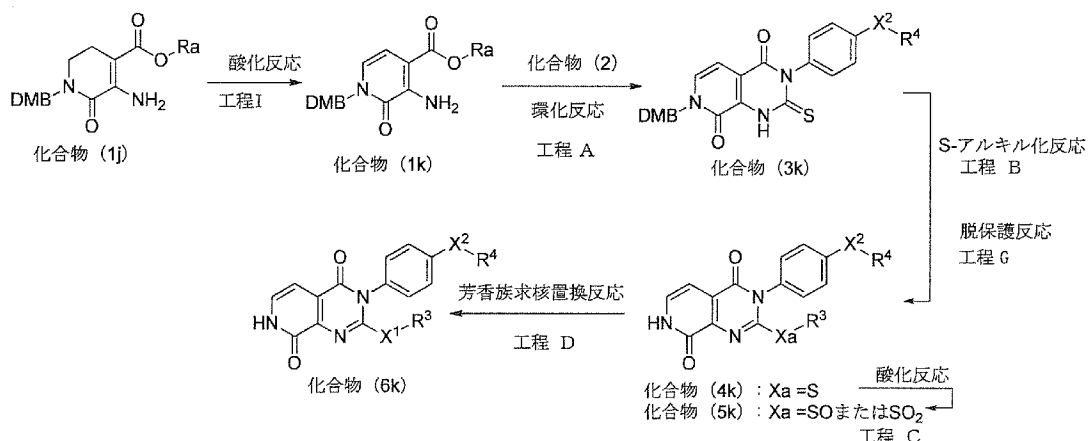
[0187] [式中、各記号は前記と同意義を示し、DMBは2,4-ジメトキシベンジル基を示す。]

[0188] 化合物(4j)はスキーム9に示した経路で製造することができる。すなわち工程Aおよび工程B(スキーム1)に準じた方法、さらに工程G(スキーム4)に準じた方法により製造することができる。

[0189]

[化34]

スキーム 10



[0190] [式中、各記号は前記と同意義を示す。]

[0191] 化合物(4k)はスキーム10に示した経路により化合物(1k)から製造できる。すなわち工程A（スキーム1）、工程B（スキーム1）および工程G（スキーム4）に準じた方法により製造することができる。化合物(6k)は、化合物(4k)または工程C（スキーム1）により製造される化合物(5k)より、工程D（スキーム1）に準じた方法を用いて製造される。

なお、化合物(1k)は化合物(1j)の酸化反応により製造される（工程I）。

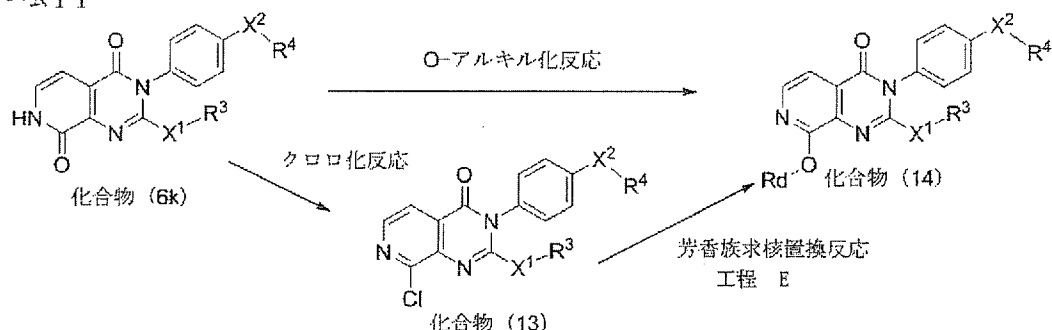
[0192] 工程I（酸化反応）

化合物(1j)1モルに対し酸化剤0.1～10.0モル、好ましくは0.5～5.0モル用いて行う。酸化剤としては、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン、2,3,5,6-テトラクロロ-1,4-ベンゾキノンまたはパラジウム-炭素等が挙げられる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましい。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、シクロヘキサン、ヘキサン等の飽和炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、水等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常5分～60時間、好ましくは10分～12時間である。反応温度は通常-10～200℃、好ましくは0～150℃である。化合物(1

k)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0193] [化35]

スキーム 11



[0194] [式中、各記号は前記と同意義を示し、R dは置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示す。]

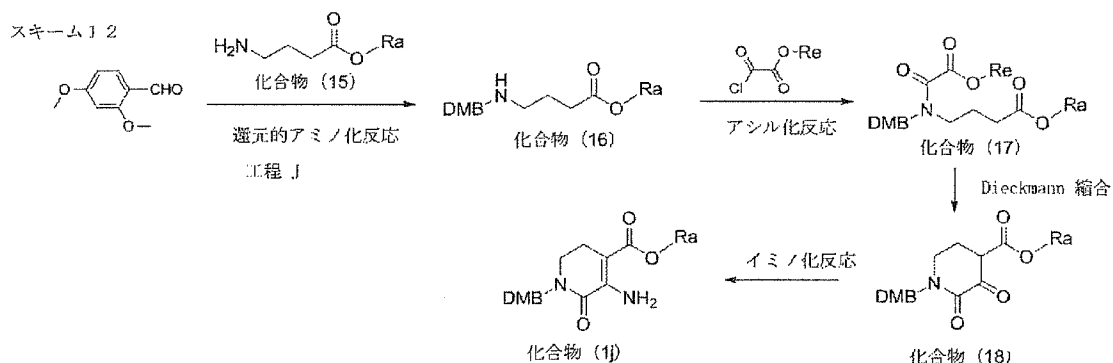
[0195] 化合物(14)はスキーム11に示したように化合物(6k)のO-アルキル化により製造される。すなわち化合物(6k)1モルに対してR dに対応するアルキル化剤1.0~5.0モル、好ましくは1.5~3.0モル用いて行う。R dに対応するアルキル化剤としてはトリメチルオキソニウム テトラフルオロボラート、トリエチルオキソニウム テトラフルオロボラート等のボラート錯体、塩化アルキル、臭化アルキル、ヨウ化アルキル等の各種ハロゲン化アルキル類およびその誘導体、p-トルエンスルホン酸エステル、メチルスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル類、ジメチル硫酸等の硫酸エステル類等が挙げられる。また必要に応じて塩基を用いることができ、化合物(6k)1モルに対して塩基1.0~5.0モル、好ましくは1.1~3.0モル用いて行う。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化金属類、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基類等が挙げられる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましい。このような溶媒としては反応が進行する

限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、水等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常1時間～60時間、好ましくは5時間～36時間である。反応温度は通常-10～200℃、好ましくは0～150℃である。化合物(14)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0196] また、別法として化合物(14)は化合物(13)から工程E(スキーム3)に準じた方法により製造できる。化合物(13)は化合物(6k)のクロロ化反応により製造することができる。すなわち、化合物(6k)1モルに対しクロロ化剤を1.0～50モル、好ましくは1.0～10モル用いて行う。クロロ化剤としてはオキシ塩化リン、チオニルクロリド、塩化オキザリル等の酸塩化物が挙げられる。本反応はクロロ化剤を溶媒に用いるか、その他反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましい。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常1時間～60時間、好ましくは5時間～36時間である。反応温度は通常-10～200℃、好ましくは0～150℃である。化合物(13)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0197]

[化36]



[0198] [式中、各記号は前記と同意義を示し、R eはC₁₋₆アルキル基を示す。]

[0199] 化合物(1j)はスキーム12に示した経路により製造できる。すなわち、還元的アミノ化反応により化合物(16)を製造し、引き続くアシル化反応により製造された化合物(17)を環化し、得られた化合物(18)のイミノ化反応により製造することができる。

[0200] 工程J(還元的アミノ化反応)

化合物(16)は2,4-ジメトキシベンズアルデヒドと化合物(15)から、還元剤を用いた還元的アミノ化反応により製造することができる。詳しくは化合物(15)1モルに対し2,4-ジメトキシベンズアルデヒドを1.0~3.0モル、好ましくは1.0~1.5モル用い、還元剤は1.0~5.0モル、好ましくは1.0~2.0モル用いて行う。還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム等が挙げられる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましい。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、酢酸、水等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常30分~60時間、好ましくは1時間~36時間である。反応温度は通常-10~200℃、好ましくは0~150℃である。化合物(1

6)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0201] 化合物(17)は化合物(16)のアシル化反応により製造することができる。詳しくは化合物(16)1モルに対し C_{1-6} アルキル クロログリオキシラート1.0~3.0モル、好ましくは1.0~1.5モル用いる。本反応において放出されるハロゲン化水素を反応系内から除去する目的で、塩基の存在下に反応を行うことができる。化合物(16)に対して塩基1.0~5.0、好ましくは1.0~3.0モル用いる。このような塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等を加えておくのが望ましい。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましい。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常30分~60時間、好ましくは1時間~36時間である。反応温度は通常-10~200℃、好ましくは0~150℃である。化合物(17)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

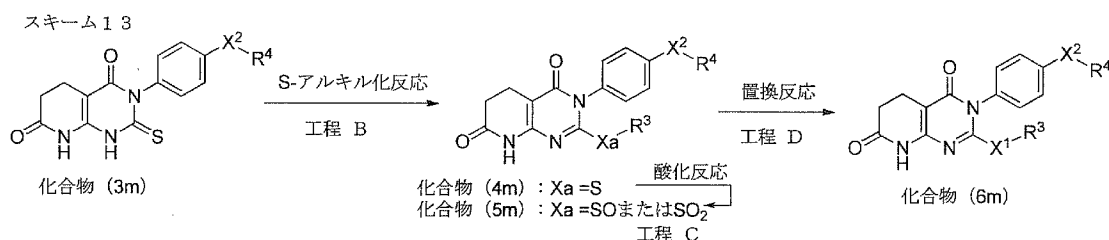
[0202] 化合物(18)は化合物(17)の塩基性条件下でのDieckmann 縮合により製造できる。詳しくは化合物(17)1モルに対して塩基1.0~10モル、好ましくは2.0~5.0モル用いて行う。このような塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリ

ウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化金属類等が挙げられる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましい。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常30分～60時間、好ましくは1時間～36時間である。反応温度は通常-10～200℃、好ましくは0～150℃である。化合物(18)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0203] 化合物(1j)は化合物(18)のイミノ化反応により製造することができる。詳しくは化合物(18)1モルに対して、アンモニウム塩1.0～30モル好ましくは1.0～20モル用いて行われる。アンモニウム塩としては塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム、ギ酸アンモニウム等が挙げられる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等の溶媒、酢酸、ギ酸等の有機酸、またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常30分～60時間、好ましくは1時間～36時間である。反応温度は通常-10～200℃、好ましくは0～150℃である。化合物(1j)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもでき

るが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

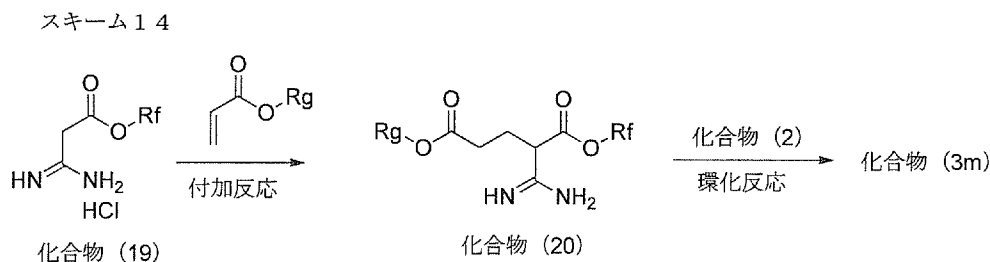
[0204] [化37]



[0205] [式中、各記号は前記と同意義を示す。]

[0206] 化合物(6m)はスキーム13に示した経路で製造することができる。すなわち化合物(3m)から工程B(スキーム1)に準じた方法により化合物(4m)を製造し、化合物(4m)または工程C(スキーム1)に準ずる方法により製造できる化合物(5m)から工程D(スキーム1)に準ずる方法により化合物(6m)を製造することができる。

[0207] [化38]



[0208] [式中、各記号は前記と同意義を示し、RfはC₁₋₆アルキル基、RgはC₁₋₆アルキル基を示す。]

[0209] 化合物(3m)はスキーム14に示した経路により製造することができる。すなわち化合物(19)のアクリル酸エステルへのMichael 付加により得られる化合物(20)を経由し、化合物(2)を用いた塩基性条件下での環化反応により化合物(3m)は製造することができる。

[0210] 化合物(20)は、化合物(19)の塩基存在下でのRgに対応するアクリル酸エステルへのMichael 付加反応により製造することができる。詳しくは化合物(19)1モルに対し、Rgに対応するアクリル酸エステル1.0~5.0モル、好まし

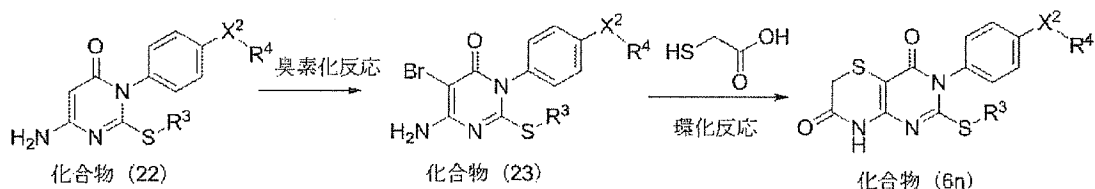
くは1.0～2.0モル、塩基は2.0～5.0モル、好ましくは2.0～3.0モル用いて行う。塩基としては炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化金属類、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基類等が挙げられる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、プロパノール、1,1-ジメチルエタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、水等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常30分～30時間、好ましくは45分～24時間である。反応温度は通常-10～200℃、好ましくは0～40℃である。化合物(20)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により精製することができる。なお化合物(19)は自体公知の方法、例えばケミカル アンド ファーマシューティカル ブルティン(Chem. Pharm. Bull.), 43巻, 788頁(1995)に記載の方法またはこれらに準じた方法によって製造することができる。

[0211] 化合物(3m)は塩基存在下、化合物(20)の化合物(2)への付加反応および環化反応により製造することができる。詳しくは化合物(20)1モルに対し、化合物(2)1.0～3.0モル、好ましくは1.0～1.5モルを用い、塩基は1.0～10モル、好ましくは2.0～5.0モル用いる。塩基としては炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化金属類等が挙げられる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて

行うのが好ましく、このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、1,1-ジメチルエタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、水等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常30分～30時間、好ましくは45分～24時間である。反応温度は通常－10～200℃、好ましくは0～100℃である。化合物(3m)は反応液のまま粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により精製することができる。

[0212] [化39]

スキーム 15



[0213] [式中、各記号は前記と同意義を示す。]

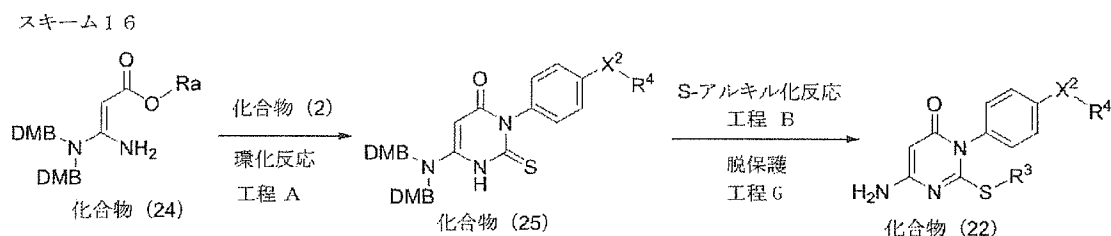
[0214] 化合物(6n)はスキーム15に示した経路により製造することができる。すなわち、化合物(22)の臭素化反応により製造できる化合物(23)とメルカプト酢酸による環化反応により製造できる。

化合物(23)は化合物(22)の臭素化反応により製造することができる。詳しくは化合物(22)1モルに対し臭素化剤1.0モル～3.0モル、好ましくは1.0～1.5モル用いて行う。臭素化剤としては、臭素、N-ブロモスクシンイミド、臭化過臭化ピリジニウム等が挙げられる。また反応性を調節する目的で酢酸ナトリウム等を添加物として加えることができる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-

ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、酢酸等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常30分～30時間、好ましくは45分～5時間である。反応温度は通常 $-10\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ である。化合物(23)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により精製することができる。

[0215] 化合物(6n)は化合物(23)とメルカプト酢酸を用いた環化反応により製造することができる。詳しくは化合物(23)1モルに対しメルカプト酢酸1.0モル～10モル、好ましくは1.0～2.0モル用いて行う。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、メタノール、酢酸等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常30分～30時間、好ましくは45分～5時間である。反応温度は通常 $0\sim 300^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $10\sim 190^{\circ}\text{C}$ である。加熱時にマイクロ波照射を行うこともできる。化合物(6n)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により精製することができる。

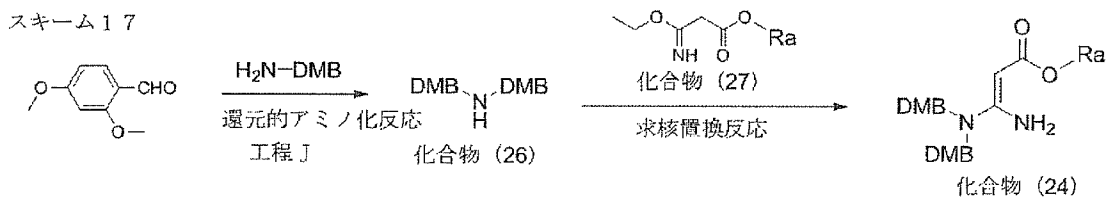
[0216] [化40]



[0217] [式中、各記号は前記と同意義を示す。]

化合物(22)はスキーム16に示した経路で製造することができる。すなわち、化合物(24)から工程A(スキーム1)に準じた環化反応により化合物(25)が製造され、工程B(スキーム1)に準じたS-アルキル化、および工程G(スキーム4)に準じた脱保護により化合物(22)は製造することができる。

[0218] [化41]



[0219] [式中、各記号は前記と同意義を示す。]

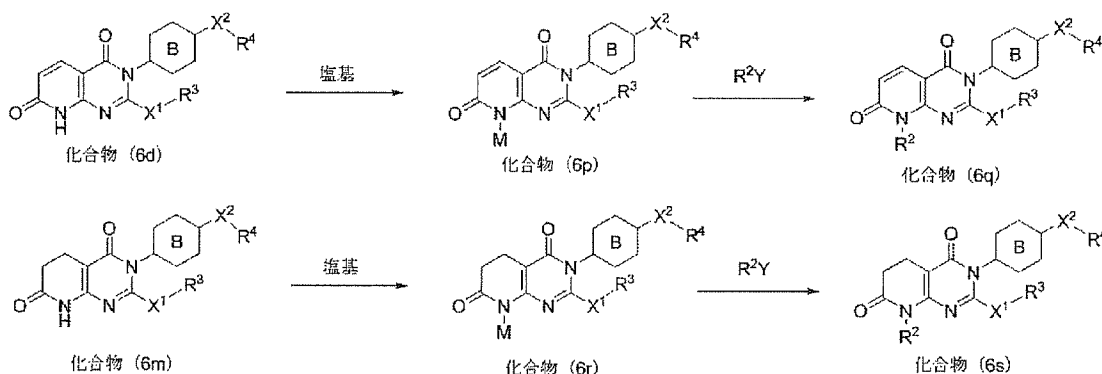
[0220] 化合物(24)は化合物(26)の化合物(27)への求核置換反応により製造することができる。詳しくは化合物(26)1モルに対して、化合物(27)1.0~5.0モル、好ましくは1.0~3.0モル用いて行う。反応加速を目的に酢酸を1.0~5.0モル、好ましくは1.0~2.0モル添加することもできる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、1,1-ジメチルエタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常30分~30時間、好ましくは1時間~24時間である。反応温度は通常-10~200℃、好ましくは0~100℃である。化合物(24)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により精製することができる。

化合物(26)は工程J(スキーム12)に準ずる還元的アミノ化反応により製造することができる。

[0221]

[化42]

スキーム 18



[0222] [式中、各記号は前記と同意義を示し、Mは金属(例えば、カリウム、ナトリウム、リチウム、マグネシウム、カルシウム、銅、水銀、亜鉛等を示し、これらは錯化していてもよい)、Yは脱離基(例えば、ハロゲン原子または $-\text{OSO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{OSO}_2$ (4-トリル)等)を示す。]

[0223] 化合物(6p)および(6r)はそれぞれ化合物(6d)および(6m)の塩基処理により製造することができる(スキーム18)。詳しくは化合物(6d)および(6m)1モルに対し、塩基1.0~10モル、好ましくは2.0~5.0モル用いる。塩基としては炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化金属類等が挙げられる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、1,1-ジメチルエタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、水等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常1分~30時間、好ましくは3分~30分である。反応温度は通常 $-10\sim 200^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 60^\circ\text{C}$ である。化合物(6p)および(6r)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常

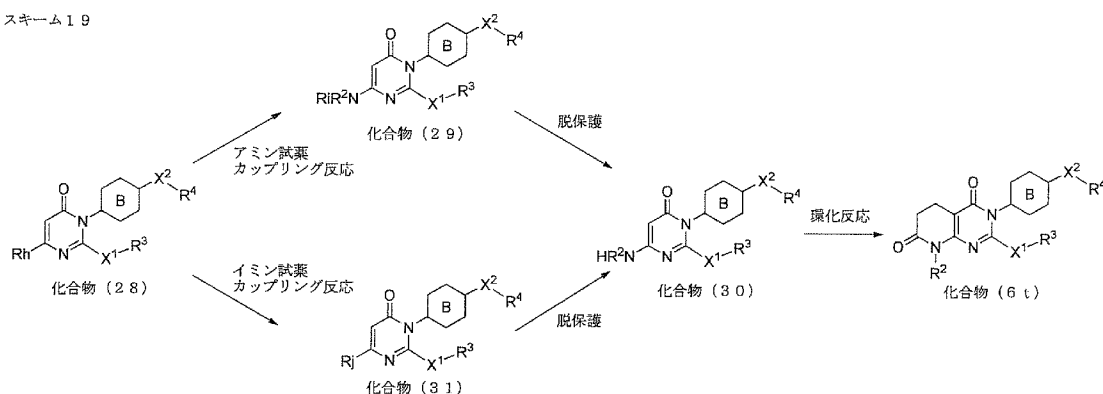
法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により精製することができる。

[0224] また化合物(6p)および(6r)を R^2 に対応するアルキル化剤で処理することにより化合物(6q)および(6s)を製造することができる(スキーム18)。詳しくは化合物(6p)および(6r)1モルに対し、 R^2 に対応するアルキル化剤1.0～10モル、好ましくは1.0～3.0モル用いる。 R^2 に対応するアルキル化剤としては塩化アルキル、臭化アルキル、ヨウ化アルキル等の各種ハロゲン化アルキル類およびその誘導体、p-トルエンスルホン酸エステル、メチルスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル類、ジメチル硫酸等の硫酸エステル類等が挙げられる。本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、1,1-ジメチルエタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、水またはそれらの混合溶媒等が好ましい。反応時間は通常15分～60時間、好ましくは15分～24時間である。反応温度は通常-10～200℃、好ましくは0～150℃である。化合物(6q)および(6s)は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0225]

[化43]

スキーム 19



[0226] [式中、各記号は前記と同意義を示し、R hはハロゲン原子あるいはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示し、R iはアルキル基あるいはアルコキシ基で置換されても良いベンジル基を示し、R jはアルキル基あるいはアルコキシ基で置換されても良いベンゾフェノンイミノ基を示す。]

[0227] スキーム 19は、後述するスキーム 20で得られる化合物 (28) を化合物 (29) あるいは化合物 (31) とし、続いて脱保護し化合物 (30) とした後で環化反応に付すことにより化合物 (6 t) を得るものである。

化合物 (29) あるいは化合物 (31) は、化合物 (28) と対応する含窒素試薬とのカップリング反応により製造される。詳しくは化合物 (28) 1 モルに対してアミン試薬あるいはイミン試薬 1.0～10.0 モル、好ましくは 1.0～3.0 モル、有機金属試薬 0.01～1 モル、好ましくは 0.05～0.2 モル用い、ホスフィン配位子 0.01～1 モル、好ましくは 0.1～0.5 モル、塩基 1.0～10.0 モル、好ましくは 2.0～6.0 モルを用いて行う。場合により、ホスフィン配位子を用いなくとも良い。

アミン試薬としてはベンジルアミン、ジベンジルアミン、2-メトキシベンジルアミン、3-メトキシベンジルアミン、4-メトキシベンジルアミン、2,3-ジメトキシベンジルアミン、2,4-ジメトキシベンジルアミン、3,4-ジメトキシベンジルアミン、2,4,6-トリメトキシベンジルアミン、3,4,5-トリメトキシベンジルアミン、2,3,4-トリメトキシベンジルアミン、2,4,5-トリメトキシベンジルアミン、2-メチ

ルベンジルアミン、3-メチルベンジルアミン、4-メチルベンジルアミン、2,3-ジメチルベンジルアミン、2,4-ジメチルベンジルアミン、3,4-ジメチルベンジルアミン、2,4,6-トリメチルベンジルアミン、2,4,5-トリメチルベンジルアミン等が挙げられ、該イミン試薬としてはベンゾフェノンイミン、1,1-ビス(4-メトキシフェニル)メタンイミン、9-イミノフルオレン等が挙げられる。

有機金属試薬としてはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体、酢酸パラジウム等が挙げられる。

ホスフィン配位子としては2-ジシクロヘキシルホスフィノー2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル、(9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニルホスファン)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル等が挙げられる。

塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基性塩類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化金属類等が挙げられる。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類(例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン等)、アルコール類(例、メタノール、エタノール等)、エステル類(例、酢酸エチル等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン等)、脂肪族炭化水素類(例、ヘキサン等)、アミド類(例、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、スルホキシド類(例、

ジメチルスルホキシド等)、有機酸類(例、酢酸等)、水またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応時間は、通常10分～50時間、好ましくは30分～12時間である。反応温度は、通常0℃～300℃、好ましくは20℃～200℃である。

生成物は単一または混合物として得られ、反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0228] 化合物(30)は化合物(29)を酸処理または水素添加することにより製造される。

酸処理の場合、化合物(29)1モルに対して酸試薬1.0～200モル、好ましくは3.0～20.0モルを用いて行う。酸試薬としては、塩化アルミニウム等のルイス酸や酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸、塩酸等の鉱酸が挙げられる。

水素添加の場合、使用する金属試薬の使用量は、化合物(29)に対して5重量%～1000重量%、好ましくは10重量%～300重量%である。金属試薬としては、パラジウム炭素、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル、ラネーコバルト等が挙げられる。また水素の圧力は通常1気圧～100気圧である。

本反応は、無溶媒中または適切な溶媒存在下で行うのが好ましい。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類(例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン等)、アルコール類(例、メタノール、エタノール等)、エステル類(例、酢酸エチル等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン等)、脂肪族炭化水素類(例、ヘキサン等)、アミド類(例、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、スルホキシド類(例、ジ

メチルスルホキシド等)、有機酸類(例、酢酸等)、水またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応時間は、通常10分～50時間、好ましくは30分～12時間である。反応温度は、通常25℃～300℃、好ましくは50℃～200℃である。

生成物は単一または混合物として得られ、反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0229] 化合物(30)は化合物(31)を酸処理することによって製造される。詳しくは、化合物(31)1モルに対して酸試薬1.0～200モル、好ましくは3.0～20.0モルを用いて行う。

酸試薬としては、塩化アルミニウム等のルイス酸や酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸、塩酸等の鉱酸が挙げられる。

本反応は、無溶媒中または適切な溶媒存在下で行うのが好ましい。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類(例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン等)、アルコール類(例、メタノール、エタノール等)、エステル類(例、酢酸エチル等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン等)、脂肪族炭化水素類(例、ヘキサン等)、アミド類(例、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)、有機酸類(例、酢酸等)、水またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応時間は、通常約10分～約50時間、好ましくは約30分～約12時間である。反応温度は、通常25℃～300℃、好ましくは50℃～200℃である。

生成物は単一または混合物として得られ、反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0230] 化合物(6t)は化合物(30)と対応する求電子剤を用いた置換反応と続く環化反応により製造することができる。詳しくは化合物(30)1モルに対して求電子剤を1.0~20.0モル、好ましくは1.0~5.0モルを用いて行う。

求電子剤としてプロパー2-エノイルクロリド、2-メチルプロパー2-エノイルクロリド、(2E)-ブター2-エノイルクロリド、(2Z)-ブター2-エノイルクロリド、(2E)-2-メチルブター2-エノイルクロリド、(2Z)-2-メチルブター2-エノイルクロリド等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中または反応に不活性な溶媒存在下で行うのが好ましい。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類(例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン等)、アルコール類(例、メタノール、エタノール等)、エステル類(例、酢酸エチル等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン等)、脂肪族炭化水素類(例、ヘキサン等)、アミド類(例、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)、有機酸類(例、酢酸等)、水またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

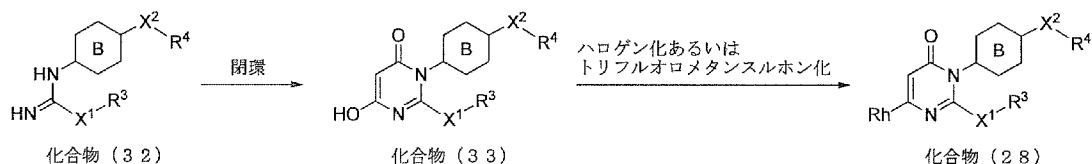
反応時間は、通常約1分~約100時間、好ましくは約5分~約4時間である。反応温度は、通常約0℃~約200℃、好ましくは約0℃~約100℃である。

生成物は単一または混合物として得られ、反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離す

ることもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0231] [化44]

スキーム 20



[0232] [式中、各記号は前記と同意義を示す。]

[0233] スキーム 20 は、後述するスキーム 21 で得られる化合物 (32) から化合物 (33) を経てスキーム 19 の原料化合物である化合物 (28) を得るものである。

化合物 (33) は、化合物 (32) とジアルキルマロネートとの塩基性条件化で行う環化反応により製造される。詳しくは化合物 (32) 1 モルに対してジアルキルマロネート 1.0 ~ 10.0 モル、好ましくは 1.0 ~ 3.0 モルを用い、塩基 1.0 ~ 100.0 モル、好ましくは 2.0 ~ 10.0 モルを用いて行う。

塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化金属類、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー-7-エン等の有機アミン等が挙げられる。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類（例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン等）、アルコール類（例、メタノール、エタノール等）、エステル類（例、酢酸エチル等）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン等）、脂肪族炭化水素類（例、ヘキサン等）、アミド類（例、N,N-ジメチルホルムアミド、

N, N-ジメチルアセトアミド等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)、有機酸類(例、酢酸等)、水またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応時間は通常10分～72時間、好ましくは15分～24時間である。
反応温度は通常0℃～150℃、好ましくは0℃～100℃である。

生成物は単一または混合物として得られ、反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0234] 化合物(28)は化合物(33)の置換反応により製造される。詳しくは、化合物(33)1モルに対してオキシ塩化リンまたはオキシ臭化リン1.0～100.0モル、好ましくは3.0～10.0モルを用いて行う。

本反応は、無溶媒中または反応に不活性な溶媒存在下で行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類(例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン等)、エステル類(例、酢酸エチル等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン等)、脂肪族炭化水素類(例、ヘキサン等)、アミド類(例、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)、またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応時間は通常10分～72時間、好ましくは30分～3時間である。反応温度は通常0℃～150℃、好ましくは0℃～100℃である。

生成物は単一または混合物として得られ、反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離す

ることもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0235] 化合物(28)の別法として、化合物(33)1モルに対してトリフルオロメチルスルホニル化試薬を1.0～10.0モル、好ましくは1.0～3.0モルを用い、塩基を1.0～20.0モル、好ましくは1.0～10.0モル用いて行う。

トリフルオロメチルスルホン化試薬としては、1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-[(トリフルオロメチル)スルホニル]メタンスルホンアミド、2-[N,N-ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アミン]-5-クロロピリジン、トリフルオロメタンスルホン酸 無水物等が挙げられる。

塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化金属類、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン等の有機アミン等が挙げられる。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類(例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン等)、エステル類(例、酢酸エチル等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン等)、脂肪族炭化水素類(例、ヘキサン等)、アミド類(例、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)、またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

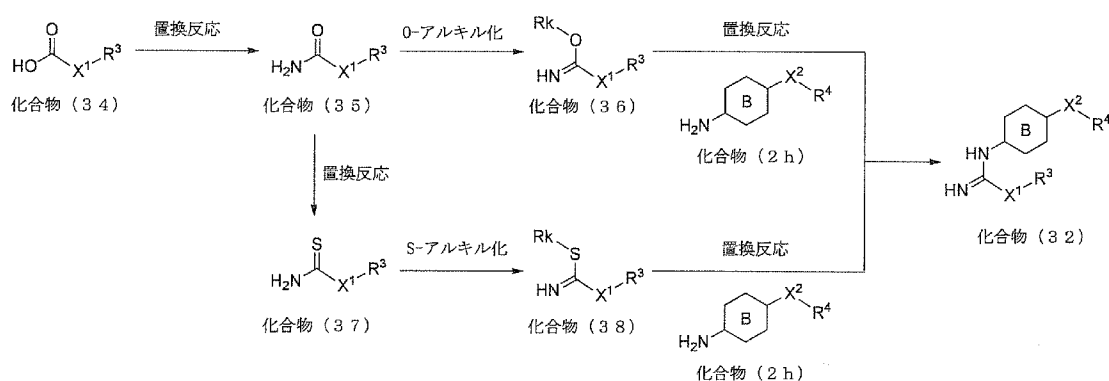
反応時間は通常10分～72時間、好ましくは15分～24時間である。

反応温度は通常 $-78^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ である。

生成物は単一または混合物として得られ、反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0236] [化45]

スキーム 21



[0237] [式中、各記号は前記と同意義を示し、 R_k は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。]

[0238] スキーム 21 は、化合物 (34) からスキーム 20 の原料化合物である化合物 (32) を得るものである。

化合物 (34) は市販されている場合には市販品をそのまま用いることができ、自体公知の方法あるいはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

化合物 (35) は化合物 (34) の置換反応により得られる。詳しくは、化合物 (34) 1 モルに対してクロル化剤 1.0～10.0 モル、好ましくは 1.0～3.0 モルを用い、28%アンモニア水溶液を 1.0～20.0 モル、好ましくは 1.0～3.0 モルを用いる。クロル化の際に必要な応じてピリジン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジメチルホルムアミドや相間移動触媒等を 0.001～10.0 モル、好ましくは 0.001～3.0 モルを用いても良い。

クロル化剤としてはオキサリルクロリド、チオニルクロリド、オキシ塩化

リン等が挙げられる。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類（例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン等）、エステル類（例、酢酸エチル等）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン等）、脂肪族炭化水素類（例、ヘキサン等）、アミド類（例、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル、プロピオニトリル等）、スルホキシド類（例、ジメチルスルホキシド等）、またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応時間は通常10分～72時間、好ましくは30分～24時間である。
反応温度は通常-78℃～100℃、好ましくは-10℃～25℃である。

生成物は単一または混合物として得られ、反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0239] 化合物(36)は市販されている場合には市販品をそのまま用いることができ、実施例に記載の方法、自体公知の方法あるいはこれらに準じた方法に従って製造することができる。例えば、化合物(35)のO-アルキル化反応により製造される。詳しくは、化合物(35)1モルに対し、対応するアルキル化剤1.0～50.0モル、好ましくは1.0～10.0モル用い、塩基1.0～100.0モル、好ましくは3.0～10.0モル用いて行う。

アルキル化剤としてはトリメチルオキソニウムテトラフルオロボラート、ジメチルスルファート、メチルトリフルオロメタンスルホナート、メチルフルオロスルホナート等が挙げられる。

塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸

ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸ナトリウム等の無機塩基類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類（例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン等）、エステル類（例、酢酸エチル等）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン等）、脂肪族炭化水素類（例、ヘキサン等）、アミド類（例、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル、プロピオニトリル等）、スルホキシド類（例、ジメチルスルホキシド等）、またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応時間は通常10分～72時間、好ましくは30分～24時間である。
反応温度は通常-78℃～100℃、好ましくは-10℃～25℃である。

生成物は単一または混合物として得られ、反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0240] 化合物(37)は化合物(35)からの置換反応により製造される。詳しくは、化合物(35)1モルに対して求核剤1.0～3.0モル、好ましくは1.0～1.30モルを用いて行う。

求核剤としてはローソン試薬、五硫化リン、五硫化ニリン等が挙げられる。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類（例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン等）、アルコール類（例、メタノール、エタノール等）、エステル類（例、酢酸エ

チル等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン等)、脂肪族炭化水素類(例、ヘキサン等)、アミド類(例、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)、有機酸類(例、酢酸等)、水またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応時間は通常10分~72時間、好ましくは1時間~24時間である。
反応温度は通常0℃~150℃、好ましくは25℃~100℃である。

生成物は単一または混合物として得られ、反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0241] 化合物(38)は、化合物(37)と対応するアルキル化剤を用いたS-アルキル化反応によって製造される。詳しくは化合物(37)1モルに対してアルキル化剤は1.0~10.0モル、好ましくは1.0~5.0モルを用いて行う。

アルキル化剤としては塩化アルキル、臭化アルキル、ヨウ化アルキル等の各種ハロゲン化アルキル類およびその誘導体、p-トルエンスルホン酸エステル、メチルスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル類、ジメチル硫酸等の硫酸エステル類等が挙げられる。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類(例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン等)、アルコール類(例、メタノール、エタノール等)、エステル類(例、酢酸エチル等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン等)、脂肪族炭化水素類(例、ヘキサン等)、アミド類(例、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロ

メタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)、有機酸類(例、酢酸等)、水またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応時間は通常15分～60時間、好ましくは30分～24時間である。
反応温度は通常0℃～150℃、好ましくは25℃～100℃である。

生成物は単一または混合物として得られ、反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0242] 化合物(32)は化合物(36)あるいは化合物(38)からの置換反応により得られる。詳しくは、化合物(36)あるいは化合物(38)1モルに対して化合物(2h)を1.0～20.0モル、好ましくは1.0～2.0モル用い、塩基を1.0～20.0モル、好ましくは1.0～10.0モル用いて行う。

塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化金属類、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エン等の有機アミン等が挙げられる。反応に塩基が必要でない場合には、塩基を使用せずに製造することができる。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類(例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン等)、アルコール類(例、メタノール、エタノール等)、エステル類(例、酢酸エチル等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン等)、脂肪族炭化水素類(例、ヘキサン等)、アミド類(例、N, N-ジメチルホルムアミド、

N, N-ジメチルアセトアミド等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)、有機酸類(例、酢酸等)、水またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応時間は通常30分~100時間、好ましくは1時間~72時間である。反応温度は通常0℃~150℃、好ましくは25℃~100℃である。

生成物は単一または混合物として得られ、反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0243] [化46]

スキーム22



[0244] [式中、各記号は前記と同意義を示し、Rmは置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示す。]

[0245] スキーム22は、化合物(6u)から化合物(6v)を得るものである。

化合物(6v)は、化合物(6u)のアルキル化反応によって製造される。詳しくは化合物(6u)1モルに対し、対応するアルキル化剤1.0~50.0モル、好ましくは1.0~3.0モル用い、塩基1.0~100.0モル、好ましくは2.0~20.0モル用いる。

アルキル化剤としては塩化アルキル、臭化アルキル、ヨウ化アルキル等の各種ハロゲン化アルキル類およびその誘導体、p-トルエンスルホン酸エステル、メチルスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル類、ジメチル硫酸

等の硫酸エステル類等が挙げられる。

塩基としては炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化金属類等が挙げられる。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いる。

このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒として反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類（例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン等）、アルコール類（例、メタノール、エタノール等）、エステル類（例、酢酸エチル等）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン等）、脂肪族炭化水素類（例、ヘキサン等）、アミド類（例、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル、プロピオニトリル等）、スルホキシド類（例、ジメチルスルホキシド等）、有機酸類（例、酢酸等）、水またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応時間は通常15分～100時間、好ましくは30分～12時間である。反応温度は通常-10℃～200℃、好ましくは0℃～100℃である。

生成物は単一または混合物として得られ、反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0246] 前記の各反応において、原料化合物がアミノ（-NH-、-NH₂-を含む）、カルボキシ、ヒドロキシ、カルボニルまたはメルカプトを有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合

物を得ることができる。

[0247] アミノの保護基としては、例えば、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、ベンゾイル基、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル）、トリチル基、フタロイル基、N,N-ジメチルアミノメチレン基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル）、 C_{2-6} アルケニル基（例、1-アリル）、置換 C_{7-10} アラルキル基（例、2,4-ジメトキシベンジル）等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

[0248] カルボキシの保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{7-11} アラルキル基（例、ベンジル）、フェニル基、トリチル基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル）、 C_{2-6} アルケニル基（例、1-アリル）等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

[0249] ヒドロキシの保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、フェニル基、トリチル基、 C_{7-10} アラルキル基（例、ベンジル）、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、ベンゾイル基、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、2-テトラヒドロピラニル基、2-テトラヒドロフラニル基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル）、 C_{2-6} アルケニル基（例、1-アリル）等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基またはニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

- [0250] 保護されたカルボニルとしては、例えば、環状アセタール（例、1, 3-ジオキサン）、非環状アセタール（例、ジ-C₁₋₆アルキルアセタール）等が挙げられる。
- [0251] メルカプトの保護基としては、例えば、C₁₋₆アルキル基、フェニル基、トリチル基、C₇₋₁₀アラルキル基（例、ベンジル）、C₁₋₆アルキル-カルボニル基、ベンゾイル基、C₇₋₁₀アラルキル-カルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル基（例、フェニルオキシカルボニル）、C₇₋₁₄アラルキルオキシ-カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル）、2-テトラヒドロピラニル基、C₁₋₆アルキルアミノ-カルボニル基（例、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル）等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基またはニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。
- [0252] 上記した保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブグループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。具体的には、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド(例、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミド)等を使用する方法、還元法等が挙げられる。
- [0253] 上記の各製造法により得られる化合物(1)は、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィー等の公知の手段により単離精製することができる。また、上記の各製造法において用いられる各原料化合物は、前記と同様の公知の手段によって単離精製することができる。一方、これら原料化合物を単離することなく、そのまま反応混合物として、次の工

程の原料として用いてもよい。

- [0254] 化合物（１）が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体等の異性体を有する場合には、いずれか一方の異性体も、異性体の混合物も化合物（１）に包含される。例えば、化合物（１）に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も化合物（１）に包含される。これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法（濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶等）によりそれぞれを単品として得ることができる。
- [0255] 化合物（１）またはそのプロドラッグ（以下、単に本発明化合物と略記することがある）は、毒性が低く、そのまま、または薬理学的に許容し得る担体等と混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル）に対して、後述する各種疾患の予防または治療剤として用いることができる。
- [0256] ここで、薬理学的に許容し得る担体としては、製剤素材として慣用の各種有機または無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることもできる。
- [0257] 賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、Ｄ－マンニトール、Ｄ－ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムが挙げられる。
- [0258] 滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカが挙げられる。
- [0259] 結合剤の好適な例としては、 α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、Ｄ－マンニトール、トレハ

ロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンが挙げられる。

[0260] 崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。

[0261] 溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油が挙げられる。

[0262] 溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムが挙げられる。

[0263] 懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が挙げられる。

[0264] 等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖が挙げられる。

[0265] 緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液が挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールが挙げられる。

[0266] 防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソル

ビン酸が挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩等が挙げられる。

[0267] 着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色 2 号および 3 号、食用黄色 4 号および 5 号、食用青色 1 号および 2 号等の食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、 β -カロチン、クロロフィル、ベンガラ）が挙げられる。

[0268] 甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアが挙げられる。

[0269] 本発明化合物を含有する医薬は、医薬製剤の製造法として自体公知の方法（例、日本薬局方記載の方法等）に従って、本発明化合物を単独で、または薬理的に許容される担体と混合して、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バッカル錠等を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、放出制御製剤（例、速放性製剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル剤）、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤）、点滴剤、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例、肛門坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等として、経口的または非経口的（例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位等への投与および直接的な病巣への投与）に安全に投与することができる。

[0270] 医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。

[0271] なお、医薬組成物中の本発明化合物の含量は、剤形、本発明化合物の投与量等により異なるが、例えば、約 0.1 ～ 100 重量%である。

- [0272] 経口剤を製造する際には、必要により、味のマスキング、腸溶性または持続性を目的として、コーティングを行ってもよい。
- [0273] コーティングに用いられるコーティング基剤としては、例えば、糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤が挙げられる。
- [0274] 糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウ等から選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。
- [0275] 水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース等のセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）〕、ポリビニルピロリドン等の合成高分子；プルラン等の多糖類が挙げられる。
- [0276] 腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース等のセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL-30D55（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）〕等のアクリル酸系高分子；セラック等の天然物が挙げられる。
- [0277] 徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えば、エチルセルロース等のセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）〕、アクリル酸エチル-メタクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）〕等のアクリル酸系高分子が挙げられる。
- [0278] 上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用い

てもよい。また、コーティングの際に、例えば、酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

[0279] 本発明化合物は、毒性（例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、癌原性）が低く、副作用も少なく、哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット）に対し、後述する各種疾患の予防または治療剤、または診断薬として用いることができる。

[0280] 本発明化合物は、強力なデルター５－サチュラーゼ阻害作用を有することから、デルター５－デサチュラーゼを介して産生されるエイコサノイドが関連して発症する疾患（または発症が促進される疾患）の予防または治療薬として有用である。

[0281] このような疾患としては、例えば、心疾患（心肥大、急性心不全およびうつ血性を含む慢性心不全、心筋症、狭心症、心筋炎、不整脈、頻脈、心筋梗塞等）、心筋虚血、静脈機能不全、心筋梗塞後の心不全移行、高血圧症、肺性心、アテローム性を含む動脈硬化症（動脈瘤、冠動脈硬化症、脳動脈硬化症、末梢動脈硬化症等）、血管肥厚、インターベンション（経皮的冠動脈形成術、ステント留置、冠動脈内視鏡、血管内超音波、冠注血栓溶解療法等）および心移植後の血管肥厚または閉塞および臓器障害、バイパス手術後の血管再閉塞・再狭窄、呼吸器疾患（かぜ症候群、肺炎、喘息、肺高血圧症、肺血栓・肺塞栓等）、骨疾患（骨折、再骨折、骨変形・変形脊椎症、骨肉腫、骨髄腫、骨形成不全、側弯症等の非代謝性骨疾患、骨欠損、骨粗鬆症、骨軟化症、くる病、線維性骨炎、腎性骨異常栄養症、骨ペーチェット病、硬直性脊椎炎、慢性関節リウマチ、変形性膝関節炎およびそれらの類似疾患における関節組織の破壊等）、炎症性疾患（網膜症、腎症、神経障害、慢性関節リウマチ、変形性関節炎、リウマチ様脊椎炎、骨膜炎等の関節炎、手術・外傷後の炎症、腫脹の緩解、咽頭炎、膀胱炎、アトピー性皮膚炎、クローン病・潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患、髄膜炎、炎症性眼疾患、肺炎・珪肺・肺サルコイドーシス・肺結核等の炎症性肺疾患等）、アレルギー疾患（アレルギー性鼻炎、結膜炎、消化管アレルギー、花粉症、アナフィラキシー等）、薬物

依存、神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、エイズ脳症等）、中枢神経障害（脳出血および脳梗塞等の障害およびその後遺症・合併症、頭部外傷、脊椎損傷、脳浮腫等）、痴呆症、記憶障害、意識障害、健忘症、不安症状、緊張症状、不快精神状態、精神疾患（うつ病、てんかん、アルコール依存症等）、虚血性末梢循環障害、深部静脈血栓症、閉塞性末梢循環障害、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、糖尿病（1型糖尿病、2型糖尿病、1.5型糖尿病（LADA（Latent Autoimmune Diabetes in Adults））、妊娠糖尿病、インスリン分泌不全型糖尿病、肥満型糖尿病、耐糖能不全（IGT（Impaired Glucose Tolerance））、IFG（Impaired Fasting Glucose）、IFG（Impaired Fasting Glycaemia）等）、糖尿病性合併症（神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症（呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症等）、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害等）、尿失禁、代謝・栄養障害（肥満症（例、悪性肥満細胞(malignant mastocytosis)、外因性肥満(exogenous obesity)、過インシュリン性肥満症(hyperinsular obesity)、過血漿性肥満(hyperplasmic obesity)、下垂体性肥満(hypophyseal adiposity)、減血漿性肥満症(hypoplasmic obesity)、甲状腺機能低下肥満症(hypothyroid obesity)、視床下部性肥満(hypothalamic obesity)、症候性肥満症(symptomatic obesity)、小児肥満(infantile obesity)、上半身肥満(upper body obesity)、食事性肥満症(alimentary obesity)、性機能低下性肥満(hypogonadal obesity)、全身性肥満細胞症(systemic mastocytosis)、単純性肥満(simple obesity)、中心性肥満(central obesity)等)、摂食亢進症(hyperphagia)等）、高脂血症、高コレステロール血症、耐糖能異常等）、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、内臓肥満症候群、男性または女性の性機能障害、脳血管障害（無症候性脳血管障害、一過性脳虚血発作、脳卒中、脳血管性痴呆、高血圧性脳症、脳梗塞等

）、脳浮腫、脳循環障害、脳血管障害の再発および後遺症（神経症候、精神症候、自覚症状、日常生活動作障害等）、腎疾患（腎炎、糸球体腎炎、糸球体硬化症、腎不全、血栓性微小血管症、糖尿病性ネフロパシー、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、透析の合併症、放射線照射による腎症を含む臓器障害等）、眼疾患（緑内障、高眼圧症等）、血栓症、多臓器不全、内皮機能障害、その他の循環器系疾患（虚血性脳循環障害、レイノー病、バージャー病等）、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎、カリニ肺炎、膠原病（例、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発動脈炎等）、肝臓疾患（慢性を含む肝炎、肝硬変等）、消化器疾患（胃炎、胃潰瘍、胃癌、胃手術後障害、消化不良、食道潰瘍、膵炎、大腸ポリープ、胆石症、痔疾患、食道や胃の静脈瘤破裂等）、血液・造血器疾患（赤血球増加症、血管性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群、多発性骨髄症等）、固形腫瘍、腫瘍（悪性黒色腫、悪性リンパ腫、消化器（例、胃、腸等）癌等）、癌およびそれに伴う悪液質、癌の転移、内分泌疾患（アジソン病、クッシング症候群、褐色細胞腫、原発性アルドステロン症等）、泌尿器・男性性器疾患（膀胱炎、前立腺肥大症、前立腺癌、性感染症等）、婦人科疾患（更年期障害、妊娠中毒、子宮内膜症、子宮筋腫、卵巣疾患、乳腺疾患、性感染症等）、感染症（サイトメガルウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染症、リケッチア感染症、細菌感染症等）、毒血症（敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、トキシンショック症候群等）、皮膚疾患（ケロイド、血管腫、乾癬等）等が挙げられる。本発明化合物は、特に、動脈硬化症、糖尿病および肥満の予防または治療に使用することが望ましい。ここで動脈硬化症の予防・治療という概念には、動脈硬化プラークの破綻によって生じる虚血性心疾患（不安定狭心症・急性心筋梗塞・急性心不全・心臓死）および脳卒中（一過性脳虚血を含む）等いわゆるアテローム性血栓症の予防およびそれらの重症化遅延、動脈硬化進展抑制作用に基づく心血管イベント高発症リスク患者（急性冠動脈疾患患者、脳卒中患者、代謝性疾患患者、高血圧・肥満・糖尿病・脂質異常症患者等）の心血管イベント

発症予防、虚血性心疾患再発予防、心血管イベント一次発症予防、末梢動脈血管症予防または治療等も含まれる。

[0282] 糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から判定基準が報告されている。

[0283] この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126 mg/dl以上、75 g経口ブドウ糖負荷試験（75 g OGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200 mg/dl以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200 mg/dl以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110 mg/dl未満または75 g経口ブドウ糖負荷試験（75 g OGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140 mg/dl未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

[0284] また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、判定基準が報告されている。

[0285] これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126 mg/dl以上であり、かつ、75 g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200 mg/dl以上を示す状態である。

[0286] また、上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126 mg/dl未満であり、かつ、75 g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140 mg/dl以上200 mg/dl未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110 mg/dl以上126 mg/dl未満の状態をIFG（Impaired Fasting Glucose）と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG（Impaired Fasting Glucose）のうち、75 g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140 mg/dl未満である状態をIFG（Impaired

Fasting Glycemia) と呼ぶ。

[0287] 本発明化合物は、上記した判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能不全、I F G (Impaired Fasting Glucose) および I F G (Impaired Fasting Glycemia) の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明化合物は、境界型、耐糖能不全、I F G (Impaired Fasting Glucose) または I F G (Impaired Fasting Glycemia) から糖尿病への進展を防止することもできる。

[0288] 本発明化合物は、上記した各種疾患（例、心筋梗塞等の心血管イベント）の2次予防および進展抑制にも用いられる。

[0289] また、本発明化合物は、長時間に亘ってエイコサノイドの産生を持続的に抑制することにより、起炎症性エイコサノイドとの関連が指摘されている炎症性疾患、例えば、喘息、アレルギー性気道過敏症、発熱、発痛、血栓症、脳梗塞、心筋梗塞、癌、自己免疫性脳脊髄炎、疼痛、腎不全、リウマチ、変形性関節症、掻痒、アトピー性皮膚炎、鼻炎、炎症性腸疾患、クローン病等の予防または治療に使用することができる。また、炎症反応に伴うさまざまな疾患の原因となる生体機能および生理作用の障害または異常を改善または亢進を抑制し、これらに起因する疾患または病態の一次および二次予防または進展を抑制できる。このような生体機能および生理作用の障害または異常としては、例えば、顔面潮紅および皮膚痛痒感（ニコチン酸誘導体制剤、プロスタサイクリン製剤等の投与に伴うものを含む）、過活動膀胱、脳循環・腎循環自動調節能の障害または異常、循環障害（例、末梢、脳、微小循環等）、脳血液関門の障害、食塩感受性、凝固・線溶系異常、血液・血球成分の性状異常（例、鎌形赤血球症、血小板凝集能亢進、赤血球変形能の異常、白血球粘着能の亢進、血液粘度の上昇等）、増殖因子およびサイトカイン（例、PDGF、VEGF、FGF、インターロイキン、TNF- α 、MCP-1等）の産生および作用亢進、炎症系細胞の産生および浸潤亢進、フリーラジカルの産生亢進、脂肪沈着促進、内皮機能障害、内皮、細胞および臓器障害、浮腫、平滑筋等の細胞の形態変化（増殖型等への形態変化）、血管作動性物

質および血栓誘発物質（例、カテコラミン、エンドセリン、トロンボキサン A_2 等）の産生および機能亢進、血管等の異常収縮、代謝異常（例、血清脂質異常、血糖異常等）、細胞等の異常増殖、血管新生（粥状動脈硬化巣外膜の異常毛細血管網形成における異常な脈管形成を含む）等が挙げられる。

[0290] また、本発明化合物は鎮痛作用を有することから、鎮痛薬として、疼痛の予防・治療薬として用いることもできる。疼痛疾患としては、例えば、炎症による急性痛、慢性炎症に伴う痛み、急性炎症に伴う痛み、術後痛（切開創の痛み、深部痛、内臓痛、術後慢性痛等）、筋肉痛（慢性痛疾患に伴う筋肉痛、肩こり等）、関節痛、歯痛、顎関節痛、頭痛（偏頭痛、緊張型頭痛、発熱に伴う頭痛、高血圧に伴う頭痛）、内臓痛（心臓痛、狭心痛、腹痛、腎臓の痛み、尿管の痛み、膀胱の痛み）、産婦人科領域の痛み（中間痛、月経困難、陣痛）、神経痛（椎間板ヘルニア、神経根痛、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛）、癌性疼痛、反射性交感神経性萎縮症、複雑局所痛症候群等が挙げられる。本発明化合物は、神経性疼痛、癌性疼痛、炎症性疼痛等の各種疼痛を直接的かつ即効的に鎮めるのに有効であり、痛覚閾値が低下している患者や病態（例、高血圧症等、およびこれらの合併症等）に対して、特に優れた鎮痛効果を示す。

[0291] 医薬組成物中における本発明化合物の含有量は製剤全体に対して通常、約 0.01～約 99.9 重量%、好ましくは約 0.1～約 50 重量%である。

[0292] 本発明化合物の投与量は、年令、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。投与量は対象疾患、症状、投与対象、投与方法等によって異なるが、例えば、本発明化合物を動脈硬化症治療剤として、成人に経口投与する場合、通常 1 回量として約 0.01～100 mg/kg 体重、好ましくは 0.05～30 mg/kg 体重、さらに好ましくは 0.5～10 mg/kg 体重であり、この量を 1 日 1 回～3 回に分けて投与するのが好ましい。

また、本発明化合物は安全性に優れていることから、長期に亘って投与す

ることが可能である。

[0293] 本発明化合物は、例えば、抗動脈硬化剤、抗血栓剤、心不全治療剤、不整脈治療剤、降圧剤、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、HDL増加剤、抗高脂血症剤、抗肥満剤、利尿剤、抗炎症剤、抗痛風剤、化学療法剤、免疫療法剤、骨粗鬆症治療剤、抗痴呆剤、勃起不全改善剤、尿失禁治療剤・排尿困難治療剤等の薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。これらの併用薬剤は低分子化合物であっても良く、また高分子の蛋白、ポリペプチド、抗体あるいはワクチン等でも良い。

[0294] 上記「抗動脈硬化剤」としては、例えば、Lp-PLA2阻害剤（例、ダラプラディブ、リラプラディブ等）、FLAP阻害剤（例、AM-103、AM-803、DG-031等）、sPLA2阻害剤（例、バレスプラディブ）、5-リポキシゲナーゼ阻害剤（例、VIA-2291等）、アシルコエンザイムAコレステロールアシル転移酵素（ACAT）阻害薬（例、メリナミド、アバシマイブ、エフルシマイブ等）、リポド・リッチ・プラーク退縮薬（例、WO 02/06264、WO 03/059900に記載の化合物等）、HDL製剤（例、CSL-111等）、CTEP阻害剤（例、トルセトラピブ、アナセトラピブ、ダルセトラピブ等）、MMP阻害剤、キマーゼ阻害剤、SPT阻害薬、ApoA-1およびその関連分子（例、ApoA-1ミラノ、D-4F、L-4F等）等が挙げられる。

[0295] 上記「抗血栓剤」としては、例えば、血液凝固阻止薬〔例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム（ワーファリン）、抗トロンビン薬（例、アルガトロバン（argatroban）、ダビガトラン（dabigatran））、活性化血液凝固第Xa因子阻害薬（例、リバロキサバン（rivaroxaban）、アピキサバン（apixaban）、エドキサバン（edoxaban）、YM-150、WO 02/06234、WO 2004/048363、WO 2005/030740、WO 2005/058823、WO 2005/113504またはWO 2004/048363に記載の化合物等）等〕、血栓溶解薬〔例、tPA、ウロキナーゼ（urokinase）、チソキナーゼ（tisokinase）、アルテプラナーゼ（alteplase）、ナテプラナーゼ（nateplase）、モンテプラナーゼ（monteplase）〕

、パミテプラーゼ(pamiteplase)]、抗血小板薬〔例、アスピリン、スルフィンピラゾン（アンツーラン）、ジピリダモール（ペルサンチン）、チクロピジン（パナルジン）、シロスタゾール（プレタール）、G P I I b / I I I a拮抗薬（例、レオプロ等）、クロピドグレル、プラスグレル（prasugrel）、ticagrelor、E5555、SHC530348、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート(sarpogrelate hydrochloride)等〕等が挙げられる。

[0296] 上記「心不全治療剤」としては、例えば、強心薬（例、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、プロスシラリジン等）、 α 、 β 刺激薬（例、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ドパミン、ドカルパミン、ドブタミン、デノパミン等）、ホスホジエステラーゼ阻害薬（例、アムリノン、ミルリノン、塩酸オルプリノン等）、カルシウムチャンネル感受性増強薬（例、ピモベントラン等）、硝酸薬（例、ニトログリセリン、硝酸イソソルビド等）、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例えば後述のアンジオテンシン変換酵素阻害剤等）、アンジオテンシンII拮抗剤（例えば後述のアンジオテンシンII拮抗剤等）、 β ブロッカー（例えば後述の β ブロッカー等）、利尿薬（例えば後述の利尿薬等）、ANP、sGC活性化剤、ミオシン感受性増強剤、カルペリチド、ユビデカレノン、ベスナリノン、アミノフィリン等が挙げられる。

[0297] 上記「不整脈治療剤」としては、例えば、ナトリウムチャンネル遮断薬（例、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、アジマリン、シベンゾリン、リドカイン、ジフェニルヒダントイン、メキシレチン、プロパフェノン、フレカイニド、ピルジカイニド、フェニトイン等）、 β 遮断薬（例、プロプラノロール、アルブレンロール、ブフェトロール、オクスプレノロール、アテノロール、アセブトロール、メトプロロール、ビスプロロール、ピンドロール、カルテオロール、アロチロール等）、カリウムチャンネル遮断薬（例、アミオダロン等）、カルシウムチャンネル遮断薬（例、ベラパミル、ジルチアゼム等）等が挙げられる。

[0298] 上記「降圧剤」としては、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等）、アンジオテンシンII拮抗剤（例、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタン、ロサルタン、ロサルタン カリウム、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、オルメサルタン、オルメサルタン メドキシミル、アジルサルタン、アジルサルタン メドキシミル等）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン、アムロジピン、シニルジピン等）、 β ブロッカー（例、メトプロロール、アテノロール、プロプラノロール、カルベジロール、ピンドロール等）、クロニジン等が挙げられる。利尿剤としては、例えば、キサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチアジド、ポリ5チアジド、メチクロチアジド等）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリウムテレン等）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド等）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

[0299] 上記「糖尿病治療薬剤」としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1）、経口インスリン製剤）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは、塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくは、マレイン酸塩）、メタグリダセン（Metaglidasen）、AMG-131、バラグリタゾン（Baloglitazone）、MBX-2044、リボグリタゾン（Rivoglitazone）、アレグリタザール（Aleglitazar）、チグリタザール（Chiglitazar）、ロベグリタゾン（L

obeglitazone)、PLX-204、PN-2034、GFT-505、THR-0921、W02007/013694、W02007/018314、W02008/093639またはW02008/099794記載の化合物)、 α -グルコシダーゼ阻害剤(例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート)、ビグアナイド剤(例、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩(例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩))、インスリン分泌促進剤(例、スルホニルウレア剤(例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール)、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物)、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害剤(例、アログリプチン(Alogliptin)またはその塩(好ましくは、安息香酸塩)、ヴィルダグリプチン(Vildagliptin)、シタグリプチン(Sitagliptin)、サクサグリプチン(Saxagliptin)、BI1356、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、SK-0403、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KRP-104、2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-4-フルオロベンゾニトリルまたはその塩)、 β 3アゴニスト(例、N-5984)、GPR40アゴニスト(例、W02004/041266、W02004/106276、W02005/063729、W02005/063725、W02005/087710、W02005/095338、W02007/013689またはW02008/001931記載の化合物)、GLP-1受容体アゴニスト(例、GLP-1、GLP-1MR剤、リラグルチド(Liraglutide)、エキセナチド(Exenatide)、AVE-0010、BIM-51077、Aib(8, 35)hGLP-1(7, 37)NH₂、CJC-1131、Albiglutide)、アミリンアゴニスト(例、プラムリンチド)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤(例、バナジン酸ナトリウム)、糖新生阻害剤(例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤、FBPase阻害薬)、SGLT2(sodium-glucose cotransporter 2)阻害剤(例、Depagliflozin、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、Remogliflozin、ASP1941)、SGLT1阻害薬、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬(例、BVT-3498、INCB-13739)、アジポネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬(例、AS-2868)、レプチン抵抗性改

善薬、ソマトスタチン受容体作動薬、グルコキナーゼ活性化薬（例、Piragliatin、AZD1656、AZD6370、TTP-355、W02006/112549、W02007/028135、W02008/047821、W02008/050821、W02008/136428またはW02008/156757記載の化合物）、GIP（Glucose-dependent insulintropic peptide）、GPR119アゴニスト（例、PSN821）、FGF21、FGFアナログ等が挙げられる。

[0300] 上記「糖尿病合併症治療剤」としては、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゾボルレスタット、フィダレスタット、CT-112、ラニレスタット（AS-3201）、リドレスタット）、神経栄養因子およびその増加薬（例、NGF、NT-3、BDNF、W001/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤（例、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾール）、W02004/039365記載の化合物）、PKC阻害剤（例、ルボキシスタウリン メシレート（ruboxistaurin mesylate））、AGE阻害剤（例、ALT946、N-フェナシルチアゾリウムブロマイド（ALT766）、EX0-226、ピリドリノ（Pyridorin）、ピリドキサミン）、GABA受容体作動薬（例、ギャバペンチン、プレギャバリン）、セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬（例、デュロキセチン）、ナトリウムチャンネル阻害薬（例、ラコサミド）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸）、脳血管拡張剤（例、チアプリド、メキシレチン）、ソマトスタチン受容体作動薬（例、BIM23190）、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1（ASK-1）阻害薬等が挙げられる。

[0301] 上記「HDL増加剤」としては、例えば、スクワレン合成酵素阻害薬、CETP阻害薬（例、トルセトラピブ、アナセトラピブ、ダルセトラピブ等）、LPL活性化薬、ニコチン酸系薬剤（例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol)）、内皮リパーゼ阻害薬等が挙げられる。

[0302] 上記「抗高脂血症剤」としては、例えば、コレステロール合成阻害剤であるスタチン系化合物（例、セリバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、ロスバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチンまたはそれらの塩（例、ナトリウム塩等）等）、スクアレン

合成酵素阻害剤あるいはトリグリセリド低下作用を有するフィブラート系化合物（例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラート、クリノフィブラート等）、コレステロール吸収阻害剤（例、ゼチア）、陰イオン交換樹脂（例、コレスチラミン）、プロブコール、ニコチン酸系薬剤（例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol)）、植物ステロール（例、ソイステロール(soysterol)、ガンマオリザノール(γ -oryzanol)）、魚油製剤（EPA、DHA、オマコール等）、PPAR α 作動薬、PPAR γ 作動薬、PPAR δ 作動薬、LXR作動薬、FXR拮抗薬、FXR作動薬、DGAT阻害薬、MGAT阻害薬、MTP阻害薬（例、lomitapide）、ApoBアンチセンス（例、mipomersen）およびPCSK9 siRNAアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む核酸医薬等が挙げられる。

[0303] 上記「抗肥満剤」としては、モノアミン取り込み阻害薬（例、フェンテルミン、シブトラミン、マジンドール、フロキセチン、テソフェンシン）、セロトニン2C受容体作動薬（例、ロルカセリン）、セロトニン6受容体拮抗薬、ヒスタミンH3受容体、GABA調節薬（例、トピラメイト）、ニューロペプチドY拮抗薬（例、ベルネペリット）、カンナビノイド受容体拮抗薬（例、リモナバン、タラナバン）、グレリン拮抗薬、グレリン受容体拮抗薬、グレリンアシル化酵素阻害薬、オピオイド受容体拮抗薬（例、GSK-1521498）、オレキシン受容体拮抗薬、メラノコルチン4受容体作動薬、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、AZD-4017）、腓リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット、セティリスタット(cetilistat)）、 β 3アゴニスト（例、N-5984）、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1（DGAT1）阻害薬、アセチルCoAカルボキシラーゼ（ACC）阻害薬、ステアリン酸CoA脱飽和酵素阻害薬、ミクロソームトリグリセリド転送蛋白阻害薬（例、R-256918）、Na-グルコース共輸送担体阻害薬（例、JNJ-28431754、レモグリフロジン）、NF κ B阻害薬（例、HE-3286）、PPARアゴニスト（例、GFT-505、DRF-11605）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸ナトリウム、トロダスケミン（Trodusquemine））、GPR119作動薬（例、PSN-821）、グルコキナーゼ活性化薬（例、AZD-1656）、レプチン、レプチン誘導体（例、メトレレプチン

）、CNTF（毛様体神経栄養因子）、BDNF（脳由来神経栄養因子）、コレシストキニンアゴニスト、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物GLP-1製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトGLP-1製剤；GLP-1のフラグメントまたは誘導体（例、エクセナチド、リラグルチド））、アミリン製剤（例、プラムリントイド、AC-2307）、ニューロペプチドYアゴニスト（例、PYY3-36、PYY3-36の誘導体、オビネプタイド、TM-30339、TM-30335）、オキシントモジュリン製剤：FGF21製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物FGF21製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトFGF21製剤；FGF21のフラグメントまたは誘導体））、摂食抑制薬（例、P-57）等が挙げられる。

[0304] 上記「利尿剤」としては、例えば、キサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチアジド、ポリ5チアジド、メチクロチアジド等）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、エプレレノン、トリウムテレン等）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド等）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

[0305] 上記「抗炎症剤」としては、例えば、アセトアミノフェン、フェナセチン、エテンザミド、スルピリン、アンチピリン、ミグレニン、アスピリン、メフェナム酸、フルフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、フルルビプロフェン、フェンブフェン、プラノプロフェン、フロクタフェニン、エピリゾール、塩酸チアラミド、ザルトプロフェン、メシル酸ガベキサート、メシル酸カモスタット、ウリナスタチン、コルヒチン、プロベネジド、スルフィンピラゾン、ベ

ンズブロマロン、アロプリノール、金チオリンゴ酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、塩酸モルヒネ、サリチル酸、アトロピン、スコポラミン、モルヒネ、ペチジン、レボルファイノール、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキシモルフォンまたはその塩等の非ステロイド性抗炎症剤等が挙げられる。

[0306] 上記「抗痛風剤」としては、例えば、フェブキソスタット (febuxostat)、アロプリノール、プロベネシド、コルヒチン、ベンズブロマロン、フェブキソスタット、クエン酸塩等が挙げられる。

[0307] 上記「化学療法剤」としては、例えば、アルキル化剤（例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド等）、代謝拮抗剤（例、メソトレキセート、5-フルオロウラシル等）、抗癌性抗生物質（例、マイトマイシン、アドリアマイシン等）、植物由来抗癌剤（例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等）、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド等が挙げられる。中でも、5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロン等が好ましい。

[0308] 上記「免疫療法剤」としては、例えば、微生物または細菌成分（例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等）、免疫増強活性のある多糖類（例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等）、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン（例、インターフェロン、インターロイキン（IL）等）、コロニー刺激因子（例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等）等が挙げられ、中でもIL-1、IL-2、IL-12等が好ましい。

[0309] 上記「骨粗鬆症治療剤」としては、例えば、アルファカルシドール (alfacalcidol)、カルシトリオール (calcitriol)、エルカルトニン (elcaltonin)、サケカルシトニン (calcitonin salmon)、エストリオール (estriol)、イプリフラボン (ipriflavone)、パミドロン酸二ナトリウム (pamidronate disodium)、アレンドロン酸ナトリウム水和物 (alendronate sodium hydrate)、インカドロン酸二ナトリウム (incadronate disodium) 等が挙げられる。

[0310] 上記「抗痴呆剤」としては、例えば、タクリン (tacrine)、ドネペジル (don

epezil)、リバスチグミン(rivastigmine)、ガランタミン(galantamine) 等が挙げられる。

[0311] 上記「勃起不全改善剤」としては、例えば、アポモルフィン(apomorphine)、PDE 5 (ホスホジエステラーゼ5) 阻害剤 (例、クエン酸シルデナフィル(sildenafil citrate)) 等が挙げられる。

[0312] 上記「尿失禁治療剤」としては、例えば、塩酸フラボキサート(flavoxate hydrochloride)、塩酸オキシブチニン(oxybutynin hydrochloride)、塩酸プロピペリン(propiverine hydrochloride) 等が挙げられる。

上記「排尿困難治療剤」としては、例えばアセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (例、ジスチグミン) 等が挙げられる。

[0313] さらに、併用薬剤としては、プロスタサイクリン製剤・誘導体 (例、ベラプロスト、エポプロステノール、イロプロスト、トレプロスチニル等)、プロスタグランジン製剤・誘導体 (例、エンプロスチル、アルプロスタジル、リマプロスト、ミソプロストール、オルノプロスチル等)、抗喘息薬 (例、サルメテロール、フルチカゾン、モンテルカスト)、関節リウマチ治療剤 (例、エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ)、神経再生促進薬 (例、Y-128、VX-853、prosaptide)、抗うつ薬 (例、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン)、抗てんかん薬 (例、ラモトリジン)、抗不整脈薬 (例、メキシレチン)、アセチルコリン受容体リガンド (例、ABT-594)、エンドセリン受容体拮抗薬 (例、ボセンタン、ABT-627)、モノアミン取り込み阻害薬 (例、トラマドル)、麻薬性鎮痛薬 (例、モルヒネ)、GABA受容体作動薬 (例、ギャバペンチン)、 $\alpha 2$ 受容体作動薬 (例、クロニジン)、局所鎮痛薬 (例、カプサイシン)、抗不安薬 (例、ベンゾジアゼピン)、ドーパミン作動薬 (例、アポモルフィン)、ミダゾラム、ケトコナゾール等も挙げられる。

[0314] 前記した併用薬剤の投与時期は限定されず、本発明化合物と併用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投

与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

[0315] また、これらの併用薬剤は、2種類以上を適宜の割合で組み合わせても良い。この場合、本発明化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、投与時に本発明化合物と併用薬剤とが組み合わせられていればよい。

[0316] このような投与形態としては、例えば、（１）本発明化合物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（２）本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、（３）本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（４）本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（５）本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明化合物→併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）等が挙げられる。併用薬剤の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物１重量部に対し、併用薬剤を０．０１～１００重量部用いればよい。

[0317] 本発明化合物と併用薬剤とを組み合わせることにより、

- （１）本発明化合物または併用薬剤を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、
- （２）本発明化合物と作用機序が異なる併用薬剤を選択することにより、治療期間を長く設定することができる、
- （３）本発明化合物と作用機序が異なる併用薬剤を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、
- （４）本発明化合物と併用薬剤とを併用することにより、相乗効果が得られる、等の優れた効果を得ることができる。

実施例

[0318] 本発明は、更に以下の実施例、製剤例および試験例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の実施例中の「室温」は通常約 10 °C ないし約 35 °C を示す。混合溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。％は、特に断らない限り重量％を示す。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、NHと記載した場合は、アミノプロピルシラン結合シリカゲルを用いた。HPLC（高速液体クロマトグラフィー）において、C18と記載した場合は、オクタデシル結合シリカゲルを用いた。溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。

¹H NMR（プロトン核磁気共鳴スペクトル）はフーリエ変換型NMRで測定した。解析にはACD/SpecManager（商品名）等を用いた。水酸基およびアミノ基等のプロトンが非常に緩やかなピークについては記載していない。

MS（マススペクトル）は、LC/MS（液体クロマトグラフ質量分析計）により測定した。

イオン化法としては、ESI（ElectroSpray Ionization、エレクトロスプレーイオン化）法、または、APCI（Atmospheric Pressure Chemical Ionization、大気圧化学イオン化）法を用いた。データは実測値（found）を記載した。塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークまたはフラグメントイオンピークが観測される。

[0319] 実施例で用いる略号は、次のような意義を有する。

- s : シングレット
- d : ダブルレット
- t : トリプレット
- q : カルテット
- dd : ダブルダブルレット
- ddd : ダブルダブルダブルレット

dt : ダブルトリプレット
td : トリプルダブレット
tt : トリプルトリプレット
tq : トリプルカルテット
spt : セプテット
sxt : セクステット
br. s. : ブロード (幅広い) シングレット
m : マルチプレット
J : カップリング定数
Hz : ヘルツ
CHLOROFORM-d : 重クロロホルム
DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド
¹H NMR : プロトン核磁気共鳴

下記の実施例においてHPLC-マスペクトル(LC-MS)は以下の条件により測定した。

測定機器 : ウォータース社 Micromass ZQ-Alliance HT

カラム : CAPCELL PAK C18UG120, S-3 μm, 1.5 X 35 mm

溶媒 : A液 ; 0.05%トリフルオロ酢酸含有水、B液 ; 0.04%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエントサイクル : 0.00分(A液/B液=90/10), 2.00分(A液/B液=5/95), 2.75分(A液/B液=5/95), 2.76分(A液/B液=90/10), 3.45分(A液/B液=90/10)

注入量 : 2 μl、流速 : 0.5 ml/min、検出法 : UV 220 nm

イオン化法 : 電子衝撃イオン化法 (Electron Spray Ionization: ESI)

[0320] 実施例1

2-(エチルスルファニル)-7-メトキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン

[0321] A) メチル 6-クロロ-2-[(4-メトキシベンジル)アミノ]ピリジン-3-カルボキシラート

メチル 2,6-ジクロロピリジン-3-カルボキシラート (2.06 g)、炭酸水素ナトリウム(1.26 g)、4-メトキシベンジルアミン(1.50 ml)、ヨウ化銅(I)(190 mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(20 ml)の混合物を80℃に加熱し、1時間30分撹拌した。その後反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル(150 ml)で希釈し、不溶固体をろ別した後、ろ液に28%アンモニア水(5 ml)を加え、水および飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた黄色の油状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物(1.58 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.73 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.55 (2H, d, $J=5.7$ Hz), 6.68 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.89 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.43 (1H, t, $J=5.7$ Hz).

[0322] B) メチル 2-アミノ-6-クロロピリジン-3-カルボキシラート

メチル 6-クロロ-2-[(4-メトキシベンジル)アミノ]ピリジン-3-カルボキシラート(1.0 g)のトリフルオロ酢酸(5 ml)溶液にアニソール(0.5 ml)を加え、室温で2時間撹拌した。その後、反応混合物を減圧濃縮後、トルエンで共沸して得られた油状残渣を酢酸エチル(80 ml)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物(596 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.81 (3H, s), 6.66 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.54 (2H, brs), 8.05 (1H, d, $J=8.3$ Hz).

[0323] C) 1-ニトロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン

1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(10.6 g)および2,2,2-トリフルオロエタノール(12.0 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(80 ml)に溶かし、そこへ炭酸カリウム(15.5 g)を加えて80℃で2時間撹拌した。放冷後、反応混合物に酢酸エチル(100 ml)を加えて、白色沈殿をろ別し、ろ液を減圧濃縮して橙色の残渣を得た。得られた残渣を再び酢酸エチル(400 ml)に溶かし、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して橙色の粗製固体を得た。

。得られた固体を10%ジエチルエーテル/ヘキサン混合溶媒で洗浄し、黄白色、針状結晶の標題化合物(15.8 g)を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.99 (2H, q, $J=8.8$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=9.3$ Hz), 8.26 (2H, d, $J=9.3$ Hz).

[0324] D) 4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アニリン

1-ニトロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン(5.5 g)をメタノール(100 ml)に溶かし、そこへ10%パラジウム/活性炭素(50% 含水, 2.5 g)を加え、水素雰囲気下室温で24時間攪拌した。その後パラジウム/活性炭をろ別し、ろ液を減圧濃縮して濃橙色油状の残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチル(200 ml)に溶かし、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた濃橙色油状の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して橙色油状物の標題化合物(4.5 g)を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.53 (2H, q, $J=9.0$ Hz), 4.76 (2H, s), 6.52 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 6.75 (2H, d, $J=8.9$ Hz).

[0325] E) 1-イソチオシアナト-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン

4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アニリン(10 g)をテトラヒドロフラン(100 ml)に溶かし、6M塩酸(9 ml)を加えた後、 -5°C に冷却した。そこへチオホスゲン(4.01 ml)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液を5分間かけて滴下した。 -5°C で10分間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(125 ml)を注ぎ、酢酸エチル(200 ml)で2回抽出した。抽出層を合わせ、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた褐色の粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた薄黄色固体をヘキサンで洗浄して標題化合物(10.7 g)を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.81 (2H, q, $J=8.8$ Hz), 7.13 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.45 (2H, d, $J=9.1$ Hz).

[0326] F) 7-メトキシ-2-チオキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4(1H)-オン

1-イソチオシアナト-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン(725 mg)を

N,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)に溶かし、氷冷下水素化ナトリウム(60%油性、274 mg)を加えた。その後メチル 2-アミノ-6-クロロピリジン-3-カルボキシラート(580 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)に溶かし、反応混合物中に氷冷下滴下し、さらに20分間攪拌した。反応混合液に0.2M 塩酸(35ml)を注ぎ、析出した白色沈殿をろ取した。この沈殿をテトラヒドロフラン(50 ml)に溶かし、酢酸エチル(100ml)で希釈後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して白色残渣(1.2 g)を得た。得られた残渣をメタノール(20 ml)に溶かし、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液, 3.0 g)を加えた後30分間加熱還流した。放冷後、反応混合物を氷冷下0.2M 塩酸溶液(100 ml)中に注ぎ、析出した白色沈殿をろ取した。得られた沈殿物をテトラヒドロフラン(100 ml)に溶かし、酢酸エチル(200 ml)で希釈後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄して白色固体の標題化合物(861 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.99 (3H, s), 4.82 (2H, q, $J=8.9$ Hz), 6.77 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.12 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.21 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 8.16 (1H d, $J=8.7$ Hz), 13.34 (1H, s).

[0327] G) 2-(エチルスルファニル)-7-メトキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン

7-メトキシ-2-チオキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4(1H)-オン(383 mg)、1M炭酸水素ナトリウム水溶液(1.0 ml)、ヨードエタン(0.4 ml)およびアセトニトリル(10 ml)の混合物を100°Cで1時間攪拌した。反応混合物を放冷後、酢酸エチル(80 ml)で希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (375 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.27 (3H, t), 3.14 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 4.00 (3H, s), 4.88 (2H, q, $J=8.9$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.22 (2H, d

, J=9.0 Hz), 7.42 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.27 (1H, d, J=8.7 Hz).

[0328] 実施例2

7-メトキシ-2-(メチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン

7-メトキシ-2-チオキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4(1H)-オン(1.2 g)、1M炭酸水素ナトリウム水溶液(3.1 ml)、ヨードメタン(0.98 ml)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を60℃で1時間攪拌した。反応混合物を放冷後、酢酸エチル(100 ml)で希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (1.24 g) を得た。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.51 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.88 (2H, q, J=8.9 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.22 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.43 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.7 Hz).

[0329] 実施例3

7-メトキシ-2-(プロピルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン

7-メトキシ-2-チオキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4(1H)-オン(153 mg)、1M炭酸水素ナトリウム水溶液(439 μl)、1-ヨードプロパン(117 μl)およびN,N-ジメチルホルムアミド(3 ml)の混合物を80℃で10分間攪拌した。反応混合物を室温に戻したのち水(20 ml)を加えて析出した白色沈殿をろ取し、水で洗浄後テトラヒドロフラン(10 ml)に溶かし、酢酸エチル(20 ml)で希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチル/ヘプタン混合溶媒から再結晶し綿状針状晶の標題化合物(114 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.94 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.65 (2H, qt, J=7.4, 7.2 Hz), 3.14 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.00 (3H, s), 4.88 (2H, q, J=8.9

Hz), 6.89 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.22 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.42 (2H, d, J=9.1 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.7 Hz).

[0330] 実施例4

2-エトキシ-7-メトキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン

7-メトキシ-2-(プロピルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン(200 mg)をエタノール(15 ml)に溶かし、ナトリウムエトキシド(20%エタノール溶液、850 mg)を加え60℃で1時間攪拌した。反応混合物を0.2M塩酸(15 ml)に注いで析出した沈殿をろ取した。ろ取した沈殿物をテトラヒドロフラン(15 ml)に溶かした後、酢酸エチル(30 ml)で希釈し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物(95 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.18 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.98 (3H, s), 4.43 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.85 (2H, q, J=8.9 Hz), 6.81 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.17 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.35 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.24 (1H, d, J=8.7 Hz).

[0331] 実施例5

7-メトキシ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン

7-メトキシ-2-(プロピルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン(350 mg)および2,2,2-トリフルオロエタノール(592 μl)をテトラヒドロフラン(3 ml)に溶かし、水素化ナトリウム(60%油性、165 mg)を室温で加えた後、反応混合物を3日間加熱還流した。室温に戻した後、反応混合物を0.5M塩酸(10 ml)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた白色固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)および(NH、酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、白色の標

題化合物(63mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.99 (3 H, s), 4.85 (2 H, q, $J=8.9$ Hz), 5.10 (2 H, q, $J=8.8$ Hz), 6.89 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.19 (2 H, d, $J=9.0$ Hz), 7.38 (2 H, d, $J=9.0$ Hz), 8.28 (1 H, d, $J=8.7$ Hz).

[0332] 実施例6

2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン

2-(エチルスルファニル)-7-メトキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン(150 mg)、ピリジン塩酸塩(156 mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1 ml)の混合物を120°Cで15分間攪拌した。反応混合物を0.2M塩酸(10 ml)に注ぎ、析出した白色の固体をろ取した後水で洗浄した。得られた固体をテトラヒドロフラン(5 ml)に溶かした後酢酸エチル(70 ml)で希釈し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し白色固体の標題化合物(137 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.26 (3 H, t, $J=7.4$ Hz), 3.10 (2 H, q, $J=7.3$ Hz), 4.86 (2 H, q, $J=8.9$ Hz), 6.28 (1 H, d, $J=9.5$ Hz), 7.20 (2 H, d, $J=9.1$ Hz), 7.38 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.83 (1 H, d, $J=9.5$ Hz), 12.29 (1 H, brs).

[0333] 実施例7

2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオンナトリウム塩

2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン(100 mg)をメタノール(2 ml)に懸濁し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、53.4 mg)を室温で加え30-40°Cに加温し透明な溶液を得た。溶媒を減圧留去して得られた白色固体をエタノール/ジエチルエーテルから再結晶して白色綿状針状結晶の標題化合物(7

9 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.22 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.02 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.85 (2H, q, $J=8.9$ Hz), 5.88 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.25 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=8.9$ Hz).

[0334] 実施例8

2-(エチルスルファニル)-8-メチル-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン

2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン(120 mg)およびヨードメタン(37.8 μl)をN, N-ジメチルホルムアミド(2 ml)に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム(60%油性、86 mg)を加えて45分間攪拌した。氷冷下0.5M塩酸(6 ml)を加えたのち酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮して得られた白色固体の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して白色固体の標題化合物(123 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 3.16 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 3.64 (3H, s), 4.87 (2H, q, $J=8.9$ Hz), 6.43 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.40 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=9.4$ Hz).

[0335] 実施例9

2-エトキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン

[0336] A) 2-(メチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン

7-メトキシ-2-(メチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン(1.55 g)およびピリジン塩酸塩(3.1 g)をN, N-ジメチルホルムアミド(20 ml)に入れ120°Cで2時間攪拌した。放冷後、反応混合物を0.5M塩酸(22ml)に注ぎ、析出した白色沈殿をろ取した。この沈殿物を水で洗浄後テトラヒドロフラン(30 ml)に溶かし、酢酸エチ

ル(60 ml)で希釈した後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルで洗浄して白色固体の標題化合物(1.33 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.47 (3H, s), 4.87 (2H, q, $J=8.9$ Hz), 6.29 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.21 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.40 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 12.31 (1H, s).

[0337] B) 2-エトキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン

2-(メチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン(300 mg)をエタノール(9 ml)に懸濁し、ナトリウムエトキシド(20%エタノール溶液、1.33 g)を室温で加えた後、3時間加熱還流した。放冷後、反応混合物を氷冷下0.5M塩酸(9 ml)に注ぎ、析出した褐色沈殿をろ取した。この沈殿物を水で洗浄後、テトラヒドロフラン(100 ml)に溶かし、酢酸エチル(150 ml)で希釈した後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた褐色残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製後、再びシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH、メタノール/酢酸エチル)で精製し、白色固体の標題化合物(251 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.17 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 4.40 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.84(2H, q, $J=8.9$ Hz), 6.21 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.15 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.32 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 12.23 (1H, s).

[0338] 実施例10

2-エトキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオンナトリウム塩

2-エトキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン(100 mg)をメタノール(3 ml)に懸濁し、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液、55.7 mg)を室温で加え30-40°Cに加熱し透明な溶液を得た。溶媒を減圧留去して得られた白色固体をエタノール/ジエチルエーテルから再結晶して白色粉末の標題化合物(100 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.16 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 4.35 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.83 (2H, q, $J=8.9$ Hz), 6.05 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.13 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.26 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=9.2$ Hz).

[0339] 実施例11

2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン

[0340] A) 2-(メチルスルフィニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン

2-(メチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン(505 mg)を酢酸(12 ml)に溶かし、オキソン(登録商標)(1.05 g)を水(3 ml)に溶かして加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水(50 ml)を加えて析出した白色沈殿をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。得られた固体を減圧下乾燥し、アセトニトリルで共沸して白色固体の標題化合物(528 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.72 (3H, s), 4.87 (2H, q, $J=8.9$ Hz), 6.48 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.18 - 7.29 (2H, m), 7.44 - 7.53 (1H, m), 7.58 - 7.67 (1H, m), 7.93 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 12.83 (1H, brs).

[0341] B) 2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン

2-(メチルスルフィニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン(150 mg)をテトラヒドロフラン(5 ml)に懸濁し、2,2,2-トリフルオロエタノール(108 μl)を加えた後、氷冷下水素化ナトリウム(60%油性、37.6 mg)を加えて10分間攪拌した。反応混合物に0.5M塩酸(4 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮して得られた白色残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して白色固体の標題化合物(128 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.85 (2H, q, $J=8.9$ Hz), 5.03 (2H, q, $J=8.7$

Hz), 6.28(1H, d, J=9.4 Hz), 7.18 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.35 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.84 (1H, d, J=9.4 Hz), 12.39 (1H, s).

[0342] 実施例12

2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオンナトリウム塩

2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン(93 mg)をメタノール(3 ml)に懸濁し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、41.2 mg)を室温で加え、30-40℃まで加温し透明の溶液を得た。溶媒を減圧留去して得られた白色固体をメタノール/ジエチルエーテルから再結晶して白色粉末の標題化合物(84 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.83 (2H, q, J=8.9 Hz), 4.97 (2H, q, J=8.9 Hz), 5.89(1H, d, J=8.9 Hz), 7.13 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.23 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.53 (1H, d, J=8.9 Hz).

[0343] 実施例13

2-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン

[0344] A) 2-(プロピルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン

7-メトキシ-2-(プロピルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン(213 mg)、ピリジン塩酸塩(1156 mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を120℃で3時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物(183 mg)を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 412.3.

[0345] B) 2-[3-(メチルスルファニル)プロポキシ]-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン

水素化ナトリウム(60%油性, 48 mg)のテトラヒドロフラン(5 ml)の懸濁液に室温で3-(メチルスルファニル)プロパン-1-オール(0.206 ml)加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物に2-(プロピルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン(165 mg)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物(96 mg)を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 442.0.

[0346] C) 2-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン

2-[3-(メチルスルファニル)プロポキシ]-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン(90 mg)の酢酸エチル溶液に3-クロロ過安息香酸(135 mg)を0°Cで加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)で精製して標題化合物(70 mg)を得た。

[0347] 実施例14

2-(2,2-ジフルオロ-3-メトキシプロポキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン

[0348] A) 2,2-ジフルオロ-3-メトキシプロパン-1-オール

2,2-ジフルオロプロパン-1,3-ジオール(1121 mg)のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液に室温で水素化ナトリウム(60%油性, 320 mg)を加え、室温で10分攪拌した。反応混合物にヨードメタン(0.934 ml)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食

塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物(191 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.34 (3H, s), 3.53–3.68 (4H, m), 5.50 (1H, t, $J=6.2$ Hz).

[0349] B) 2-(2,2-ジフルオロ-3-メトキシプロポキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン

水素化ナトリウム(60%油性, 29 mg)のテトラヒドロフラン(5 ml)の懸濁液に室温で2,2-ジフルオロ-3-メトキシプロパン-1-オール(151 mg)加え、室温で10分攪拌した。反応混合物に2-(プロピルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン(165 mg)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、ヘキサン/酢酸エチルの混合溶媒で再結晶して標題化合物(8 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.26–3.43 (5H, m), 4.42 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 4.66 (2H, t, $J = 12.1$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.02–7.14 (2H, m), 7.16–7.24 (2H, m), 8.02 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 10.32 (1H, brs).

[0350] 実施例15

2-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)オキシ]-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン

水素化ナトリウム(60%油性, 19 mg)のテトラヒドロフラン(5 ml)の懸濁液に室温で4,4-ジフルオロシクロヘキサノール(109 mg)加え、室温で10分攪拌した。反応混合物に2-(プロピルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン(165 mg)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧

留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、ヘキサン/酢酸エチルの混合溶媒で再結晶して標題化合物(75 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43 (2H, brs), 1.78 (6H, brs), 4.84 (2H, q, $J = 8.7\text{Hz}$), 5.19–5.34 (1H, m), 6.21 (1H, d, $J = 9.4\text{ Hz}$), 7.10–7.25 (2H, m), 7.30–7.43 (2H, m), 7.82 (1H, d, $J = 9.4\text{ Hz}$), 12.24 (1H, s).

[0351] 実施例16

2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン

水素化ナトリウム(60%油性, 36 mg)のテトラヒドロフラン(5 ml)の懸濁液に室温で2,2-ジフルオロエタノール(0.095 ml)加え、室温で10分攪拌した。反応混合物に2-(プロピルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン(123 mg)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、ヘキサン/酢酸エチルの混合溶媒で再結晶して標題化合物(73 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.63 (2H, td, $J = 14.5, 3.4\text{ Hz}$), 4.84 (2H, q, $J = 9.0\text{ Hz}$), 6.08–6.52 (2H, m), 7.12–7.22 (2H, m), 7.27–7.40 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J = 9.4\text{ Hz}$), 12.33 (1H, s).

[0352] 実施例17

2-(2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロポキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン

2-(プロピルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオンと2,2-ジフルオロプロパン-1,3-ジオールから実施例13のB)に準じた方法により、標題化合物を得た。

[0353] 実施例18

2-メトキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン

2-(メチルスルフィニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン(60 mg)をテトラヒドロフラン(2 ml)に懸濁し、氷冷下ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液、200 mg)を加えて10分間攪拌した。反応混合物に1M塩酸(3 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮して得られた白色残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して白色固体の標題化合物(39 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.89 (3H, s), 4.83 (2H, q, $J=8.9$ Hz), 6.22 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.16 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.32 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.81 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 12.28 (1H, s).

[0354] 実施例19

2-(エチルアミノ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン

エチルアミンのテトラヒドロフラン溶液(2M、2 ml)をテトラヒドロフラン(2 ml)で希釈し、2-(メチルスルフィニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン(100 mg)を室温に加えた。室温で10分間攪拌した後、反応混合物を0.5M塩酸(約4ml)でpH7付近に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮して得られた白色残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し白色固体の標題化合物(52 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.04 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.25 - 3.35 (2H, m), 4.84 (2H, q, $J=8.9$ Hz), 5.95 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 6.52 (1H, t, $J=5.8$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 11.63 (1H, s).

[0355] 実施例20

2-(1-メチルエトキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド
[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン

2-(メチルスルフィニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピ
リド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン(100 mg)をテトラヒドロフラン(4
ml)に懸濁し、2-プロパノール(77 μ l)を加えた後、氷冷下水素化ナトリウム
(25.0 mg)を加えて10分間攪拌し、室温でさらに15分攪拌した。反応混合物に
0.5M塩酸(3 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩
水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮して得られた白色残渣
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して白
色固体の標題化合物(35.4 mg)を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 396.4.

[0356] 実施例21

2-(メチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-5,6
-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン

[0357] A) ジエチル 2-カルバムイミドイルペンタン-1,5-ジオアート

3-アミノ-3-イミノプロピオン酸エチル塩酸塩 (10 g)とトリエチルアミン
(18.4 mL)のエタノール (100 mL) 溶液にアクリル酸エチル (7.15 mL) を加
え室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え
、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリ
ウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (2.5g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.11 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.17 (3H, t, J=7.2
Hz), 2.15-2.40 (3H, m), 3.91 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.02 (2H, q, J=7.2 H
z), 5.66 (2H, s).

[0358] B) 2-チオキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2,3,5,6-テト ラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(1H,8H)-ジオン

1-イソチオシアナト-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン (1.77 g)
のN,N-ジメチルホルムアミド (25 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性、0

.478 g) を氷冷下加えた。反応混合物を氷冷下で5分間攪拌後、ジエチル 2-カルバムイミドイルペンタン-1,5-ジオアート (2.5 g)を加え、氷冷下で30分間攪拌した。反応混合物に1M 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をエタノール (25 mL) に溶解し、ナトリウムエトキシド(20%エタノール溶液、10.6 mL)を加え、30分間攪拌した。反応混合物に1M 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (0.75 g) を得た。
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.54-2.62 (4H, m), 4.81 (2H, q, $J=9.1$ Hz), 7.00-7.20(4H, m), 9.16 (1H, s), 12.00 (1H, brs).

[0359] C) 2-(メチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-5,6-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン

2-チオキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2,3,5,6-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(1H,8H)-ジオン (2.05 g) のアセトニトリル (40 mL) 溶液に1M炭酸水素ナトリウム水溶液 (5.52 mL)、ヨードメタン (1.73 mL)を加えて50°Cで30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (2.1 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.40 (3H, s), 2.45-2.67 (4H, m), 4.86 (2H, q, $J=9.1$ Hz), 7.13-7.38 (4H, m), 10.45 (1H, s).

[0360] 実施例22

2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-5,6-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン

[0361] A) 2-(メチルスルフィニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-5,6-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン

2-(メチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-5

, 6-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-4, 7(3H, 8H)-ジオン (2.1 g) の酢酸 (40 mL) 溶液にオキソン(登録商標)(4.02 g) の水 (8 mL) 溶液を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、水を加え、析出した沈殿をろ取して標題化合物 (1.68 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.41–2.80 (7H, m), 4.86 (2H, q, $J=9.0$ Hz), 7.08–7.59 (4H, m), 10.87 (1H, s).

[0362] B) 2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-5, 6-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-4, 7(3H, 8H)-ジオン

2, 2, 2-トリフルオロエタノール (0.472 mL) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に水素化ナトリウム(60%油性, 0.184 g) を加えた。反応混合物を5分間攪拌後、2-(メチルスルフィニル)-3-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-5, 6-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-4, 7(3H, 8H)-ジオン (0.88 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンで再結晶して標題化合物 (0.80 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.44–2.68 (4H, m), 4.84 (2H, q, $J=8.7$ Hz), 4.96 (2H, q, $J=8.8$ Hz), 7.08–7.36 (4H, m), 10.49 (1H, s).

[0363] 実施例23

2-エトキシ-3-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-5, 6-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-4, 7(3H, 8H)-ジオン

2-(メチルスルフィニル)-3-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-5, 6-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-4, 7(3H, 8H)-ジオン (0.64 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液にナトリウムエトキシド(20%エタノール溶液, 1.56 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢

酸エチル/ヘキサン)で精製した後、酢酸エチル/ヘキサン混合溶媒から再結晶して標題化合物 (0.40 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.14 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.41–2.64 (4H, m), 4.31 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.83 (2H, q, $J=8.7$ Hz), 7.03–7.34 (4H, m), 10.37 (1H, s).

[0364] 実施例24

2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-5,6-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン

2-チオキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2,3,5,6-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(1H,8H)-ジオン (0.1 g)のアセトニトリル (2 mL) 溶液に1M炭酸水素ナトリウム水溶液 (0.269 mL)、ヨードエタン (0.109 mL)を加えて70°Cで2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物 (0.08 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.22 (3H, t, $J=7.4$ Hz) 2.44 – 2.67 (4H, m) 3.02 (2H, q, $J=7.3$ Hz) 4.86 (2H, q, $J=8.7$ Hz) 7.12 – 7.37 (4H, m) 10.46 (1H, s).

[0365] 実施例25

2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3H-ピリミド[5,4-b][1,4]チアジン-4,7(6H,8H)-ジオン

[0366] A) ビス(2,4-ジメトキシベンジル)アミン

2,4-ジメトキシベンジルアミン (8.98 mL)と2,4-ジメトキシベンズアルデヒド (9.94 g)のエタノール (200 mL) 溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物に水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(20.3 g)を加え室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物 (8 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.01 (1H, brs) 3.55 (4H, s) 3.74 (6H, s) 3

.75 (6H, s) 6.46 (2H, dd, J=8.1, 2.3 Hz) 6.51 (2H, d, J=2.3 Hz) 7.18 (2H, d, J=8.1 Hz).

[0367] B) エチル (2E)-3-アミノ-3-[ビス(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ]プロパン-2-エノアート

ビス(2,4-ジメトキシベンジル)アミン (8 g)、エチル 3-エトキシ-3-イミノプロパノアート (8.02 g)、酢酸 (1.44 mL)、エタノール (420 mL) の混合液を終夜還流した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (17 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.07 (3H, t, J=7.0 Hz) 3.75 (12H, s) 3.85 (2H, q, J=7.2 Hz) 4.26 (4H, s) 6.51 (2H, dd, J=8.3, 2.3 Hz) 6.56 (2H, d, J=2.3 Hz) 6.90 (2H, d, J=8.3 Hz) 7.32 (2H, brs).

[0368] C) 6-[ビス(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ]-2-チオキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン

1-イソチオシアナト-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン (3.96 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (120 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性、0.68 g) を氷冷下加えた。反応混合物を氷冷下で5分間攪拌後、エチル (2E)-3-アミノ-3-[ビス(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ]プロパン-2-エノアート (7.3 g) を加え、氷冷下で30分間攪拌した。反応混合物に1M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をエタノール (120 mL) に溶解し、ナトリウムエトキシド (20%エタノール溶液、14.5 mL) を加え、1時間攪拌した。反応混合物に1M 塩酸を加え、析出した固体をろ取して標題化合物 (2.8 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.77 (6H, s) 3.86 (6H, s) 4.51 (4H, s) 4.70 - 4.91 (3H, m) 6.53 (2H, dd, J=8.3, 2.3 Hz) 6.62 (2H, d, J=2.3 Hz) 7.03 - 7.15 (6H, m) 11.23 (1H, s).

[0369] D) 6-[ビス(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ]-2-(エチルスルファニル)-3-[4

-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4(3H)-オン

6-[ビス(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ]-2-チオキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン (0.65 g) のアセトニトリル (7 mL) 溶液に 1M 炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.05 mL)、ヨードエタン (0.425 mL) を加えて 70°C で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (0.68 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.02 (3H, t, $J=7.4$ Hz) 2.82 (2H, q, $J=7.3$ Hz) 3.75 (6H, s) 3.77 (6H, s) 4.83 (2H, q, $J=8.7$ Hz) 4.96 (1H, s) 6.46 - 6.64 (4H, m) 6.99 (2H, d, $J=8.3$ Hz) 7.06 - 7.28 (4H, m).

[0370] E) 6-アミノ-2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4(3H)-オン

6-[ビス(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ]-2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4(3H)-オン (0.68 g)、アニソール (0.459 mL)、トリフルオロ酢酸 (7 mL) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (0.19 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.20 (3H, t, $J=7.4$ Hz) 2.97 (2H, q, $J=7.2$ Hz) 4.83 (2H, q, $J=8.7$ Hz) 4.95 (1H, s) 6.57 (2H, brs) 7.09 - 7.24 (4H, m).

[0371] F) 6-アミノ-5-ブromo-2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4(3H)-オン

6-アミノ-2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4(3H)-オン (0.5 g)、酢酸ナトリウム (0.143 g) の酢酸 (10 mL) 溶液に臭素 (0.09 mL) を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した結晶をろ取して標題化合物 (0.1 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.21 (3H, t, $J=7.3$ Hz) 3.00 (2H, q, $J=7.3$ Hz) 4.85 (2H, q, $J=9.0$ Hz) 6.95 (2H, brs) 7.10 - 7.34 (4H, m).

[0372] G) 2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3H-ピリミド[5,4-b][1,4]チアジン-4,7(6H,8H)-ジオン

6-アミノ-5-ブromo-2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4(3H)-オン (0.1 g)、メルカプト酢酸 (0.168 mL)のトルエン (2 mL)溶液をマイクロ波照射下170℃で2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (0.04 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23 (3H, t, J=7.3 Hz) 3.03 (2H, q, J=7.3 Hz) 3.50 (2H, s) 4.86 (2H, q, J=9.0 Hz) 7.19 (2H, d, J=9.0 Hz) 7.34 (2H, d, J=9.0 Hz) 11.06 (1H, s).

[0373] 実施例26

7-アミノ-2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン

[0374] A) 7-クロロ-2-チオキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン

1-イソチオシアナト-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン(4.06 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(50 mL)に溶かし、氷冷水素化ナトリウム(60%油性, 1.39 g)を加えた。その後メチル 2-アミノ-6-クロロピリジン-3-カルボキシレート(2.95 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(25 mL)に溶かし、反応混合物中に氷冷下滴下し、20分間攪拌し、室温で1時間30分攪拌した。反応混合液を0.5M 塩酸(80 mL)に注ぎ、析出した白色沈殿をろ取した。この沈殿をテトラヒドロフラン(100 mL)に溶かし、酢酸エチル(200mL)で希釈後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して白色残渣を得た。この残渣をジエチルエーテル(100 mL)で懸濁し、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、ジエチルエーテルで洗浄して白色の標題化合物(1.1 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.83 (2H, q), 7.14 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.32 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 13.65 (1H, s).

[0375] B) 7-[(4-メトキシベンジル)アミノ]-2-チオキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4(1H)-オン

7-クロロ-2-チオキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン (200 mg)、4-メトキシベンジルアミン (181 μl)、ヨウ化銅(I) (57 mg)、炭酸カリウム (166 mg) および N,N -ジメチルホルムアミド (3 mL) の混合物を 130°C で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および水を加えて、析出した沈殿をろ取り、テトラヒドロフランに溶かし、セライトろ過したのち減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル/テトラヒドロフラン混合溶媒に溶かし、アンモニア水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して白色の標題化合物 (108 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.73 (3H, s), 4.52 (2H, d, $J=5.3$ Hz), 4.82 (2H, q, $J=9.0$ Hz), 6.45 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 6.90 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.10 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.17 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.35 (1H, brs), 12.89 (1H, s).

[0376] C) 2-(エチルスルファニル)-7-[(4-メトキシベンジル)アミノ]-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン

7-[(4-メトキシベンジル)アミノ]-2-チオキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4(1H)-オン (108 mg)、ヨードエタン (53 μl) および 1M 水酸化ナトリウム水溶液 (220 μl) を N,N -ジメチルホルムアミド (2 mL) に入れ 50°C で 1 時間攪拌した。反応混合物に 1M 塩酸および水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製して白色

の標題化合物(63 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.24 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.09 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 3.73 (3H, s), 4.46 – 4.66 (2H, m), 4.87 (2H, q, $J=8.7$ Hz), 6.60 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 6.91 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.18 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.93 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.07 (1H, brs).

[0377] D) 7-アミノ-2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン

2-(エチルスルファニル)-7-[(4-メトキシベンジル)アミノ]-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン(63 mg)およびアニソール(26 μl)をトリフルオロ酢酸(1 mL)に入れ、1時間30分加熱還流した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して白色固体の標題化合物(29 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.25 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 3.05 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.86 (2H, q, $J=8.7$ Hz), 6.50 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.12 (2H, s), 7.18 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.94 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

[0378] 実施例27

2-(エチルスルファニル)-4-オキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

[0379] A) ジメチル 6-[(4-メトキシベンジル)アミノ]ピリジン-2,5-ジカルボキシラート

実施例1のA)に準じた方法で、ジメチル 6-クロロピリジン-2,5-ジカルボキシラート(1.61 g)、炭酸水素ナトリウム(882 mg)、4-メトキシベンジルアミン(1.37 mL)、ヨウ化銅(I)(133 mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)を用いて、80°Cで3時間攪拌して行い、薄黄色油状の標題化合物(943 mg)を得

た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.72 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.62 (2H, s), 6.88 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.26 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=8.7$), 8.25 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.26–8.34 (1H, m).

[0380] B) ジメチル 6-アミノピリジン-2,5-ジカルボキシラート

実施例1のB)に準じた方法で、ジメチル 6-[(4-メトキシベンジル)アミノ]ピリジン-2,5-ジカルボキシラート(943 mg)、アニソール(311 μl)、トリフルオロ酢酸(3 ml)を用いて、1時間加熱還流して行い、薄黄色固体の標題化合物(491 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.84 (6H, s), 7.25 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.44 (2H, brs), 8.23 (1H, d, $J=7.9$ Hz).

[0381] C) メチル 2-アミノ-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-カルボキシラート

ジメチル 6-アミノピリジン-2,5-ジカルボキシラート(395 mg)をテトラヒドロフラン/エタノール(1/1)混合溶媒(16 ml)に懸濁し、氷冷下塩化カルシウム(834 mg)および水素化ホウ素ナトリウム(85.5 mg)を加え、2時間攪拌した。反応混合物に1M塩酸を加えて酸性溶液とした後、飽和炭酸カリウム水溶液で塩基性として酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮して白色固体の標題化合物(296 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.80 (3H, s), 4.38 (2H, d, $J=6.1$ Hz), 5.36 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 6.75 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.12 (2H, brs), 8.07 (1H, d, $J=8.0$ Hz).

[0382] D) 7-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)-2-チオキノ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4(1H)-オン

メチル 2-アミノ-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-カルボキシラート(296 mg)、tert-ブチル(クロロ)ジメチルシラン(298 mg)、イミダゾール(218 mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(8 ml)の混合物を室温で15分間攪拌した。

反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去して白色固体を得た。この白色固体を、1-イソチオシアナト-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン (670 mg)、水素化ナトリウム (60%油性、132 mg) およびN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) の混合物に氷冷下に加え、30分間攪拌した。反応混合物を1M塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して白色固体の標題化合物 (547 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ -0.14 (6H, s), 0.80 (9H, s), 4.57-4.84 (4H, m), 6.99 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.10 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.23 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 13.27 (1H, s).

[0383] E) 2-(エチルスルファニル)-7-(ヒドロキシメチル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン

7-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)-2-チオキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4(1H)-オン (498 mg) をテトラヒドロフラン (15 ml) に懸濁し、テトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 (1M, 3 ml)、を加えて室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶かし、ヨードエタン (0.24 ml) および1M炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加えて室温で1時間攪拌した。反応混合物に1M塩酸および水を加え、析出した沈殿をろ取り、水で洗浄した後テトラヒドロフランに溶かし、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル/ヘキサン混合溶媒から再結晶して白色固体の標題化合物 (373 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.28 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 3.13 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.69 (2H, d, $J=5.7$ Hz), 4.88 (2H, q, $J=9.1$ Hz), 5.70 (1H, t, $J=5$

.9 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.59 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.46 (1H, d, J=8.3 Hz).

[0384] F) 2-(エチルスルファニル)-4-オキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-7-カルバルデヒド

2-(エチルスルファニル)-7-(ヒドロキシメチル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン(373 mg)、トリエチルアミン(6 ml)をジメチルスルホキシド(18 ml)に溶かし、三酸化硫黄ピリジン錯体(1.16 g)を数回に分けて加えて室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、1M塩酸、および飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して橙色固体の標題化合物(299 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.31 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.18 (2H, q, J=7.4 Hz), 4.88(2H, q, J=8.7 Hz), 7.24 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.47 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.91 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.66 (1H, d, J=7.9 Hz), 10.11 (1H, s).

[0385] G) 2-(エチルスルファニル)-4-オキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

2-(エチルスルファニル)-4-オキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-7-カルバルデヒド(299 mg)、2-メチルブタ-2-エン(387 mg)、リン酸二水素カリウム(88 mg)および2-メチル-2-プロパノール/水(4/1、70 ml)の混合物に亜塩素酸ナトリウム(232 mg)を少しずつ加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に氷冷下、1M塩酸、および水を加えてテトラヒドロフランで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して薄黄色の残渣を得た。この残渣(117 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールアンモニウム塩(40 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)に溶かし、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(56 mg)を加えて室温で16時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出後、抽出液を水、飽和炭酸

水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)および(NH、酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、酢酸エチル/ヘキサン混合溶媒から再結晶して白色の標題化合物(28 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.17 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.88 (2H, q, $J=8.5$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.46 ((2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.87 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.19 (1H, s), 8.62 (1H, d, $J=8.3$ Hz).

[0386] 実施例28

2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3,5,6,7-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジオン

[0387] A) エチル 4-[(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ]ブタノアート

エチル 4-アミノブタノアート塩酸塩(1.77 g)および2,4-ジメトキシベンズアルデヒド(1.75 g)をエタノール(50 ml)に溶かし1時間加熱還流を行った。室温に戻した後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(2.2 g)を加えて1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(40 ml)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して黄色油状の標題化合物(2.77 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.16 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.66 (2H, tt, $J=7.4, 7.0$ Hz), 2.31 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.47 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.57 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.03 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.46 (1H, dd, $J=8.3, 2.5$ Hz), 6.52 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=8.3$ Hz).

[0388] B) エチル 5-アミノ-1-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-オキソ-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボキシレート

エチル 4-[(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ]ブタノアート(2.77 g)のテトラヒドロフラン(40 ml)溶液にトリエチルアミン(1.78 ml)を加えた後、水浴

下、メチルオキサリルクロリド(998 μ l)のテトラヒドロフラン(5 ml)溶液を5分かけて滴下し、室温で10分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(50 ml)を加え、白色沈殿をろ別し、酢酸エチル(50 ml)で洗浄した。ろ液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた黄色の油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して黄色油状物(2.53 g)を得た。この黄色油状物(2.14 g)をエタノール(15 ml)に溶かし、ナトリウムエトキシド(20%エタノール溶液、4.95g)を室温に加えた後、30分間加熱還流した。放冷後、反応混合物を減圧濃縮し、得られた固体残渣を水(5 ml)に溶かし、1M塩酸(16 ml)を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して橙色油状物を得た。この油状物(1.95 g)およびギ酸アンモン(1.8 g)をエタノール(20 ml)に入れ、30分間加熱還流した。放冷後、反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣に水(10 ml)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(25 ml)を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた濃橙色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し無色油状の標題化合物(650 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.21 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.41 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3.28(2H, t, $J=6.9$ Hz), 3.75 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.11 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.47 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=8.3, 2.5$ Hz), 6.57 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 6.93 (2H, brs), 7.06 (1H, d, $J=8.3$ Hz).

[0389] C) 7-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-チオキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジオン

1-イソチオシアナト-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン(115 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)溶液に水素化ナトリウム(60%油性、45 mg)を加えた後、エチル 5-アミノ-1-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-オキソ-1,2,3

, 6-テトラヒドロピリジン-4-カルボキシラート (150 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液を氷冷下 5 分間かけて滴下した。10 分間攪拌後、室温に上げ 30 分間攪拌した。反応混合物を氷冷下 0.5M 塩酸 (4 ml) に注いだ後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた黄色の固体をジエチルエーテルで洗浄してベージュ色の細針状晶の標題化合物 (70 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.57 (2H, t), 3.49 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.76 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.55 (2H, s), 4.82 (2H, q, $J=8.9$ Hz), 6.51 (1H, dd, $J=8.3, 2.3$ Hz), 6.60 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.15 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 11.74 (1H, s).

[0390] D) 7-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3,5,6,7-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジオン

7-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-チオキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジオン (68 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に 1M 水酸化ナトリウム水溶液 (140 μl) およびヨードエタン (11 μl) を加え室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を 0.5M 塩酸 (4 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して無色の標題化合物 (72 mg) が得られた。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.24 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.66 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3.08 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 3.49 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3.76 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.55 (2H, s), 4.86 (2H, q, $J=8.9$ Hz), 6.51 (1H, dd, $J=8.4, 2.4$ Hz), 6.59 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.20 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.34 (2H, d, $J=9.1$ Hz).

[0391] E) 2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3,5,6,7-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジオン

7-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリ

フルオロエトキシ)フェニル]-3,5,6,7-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジオン(71 mg)をギ酸(3 ml)に溶かし、100℃で1時間攪拌した。室温に放冷後、反応混合物を減圧濃縮し、トルエンで共沸して得られた白色固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/酢酸エチル)で精製して白色固体の標題化合物(38 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.64 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.07 (2H, q, J=7.3 Hz), 3.36 (2H, td, J=6.8, 2.7 Hz), 4.87 (2H, q, J=8.9 Hz), 7.20 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.35 (2H, d, J=9.1 Hz), 8.21 (1H, t, J=2.7 Hz).

[0392] 実施例29

2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3,7-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジオン

[0393] A) エチル 3-アミノ-1-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-カルボキシラート

エチル 5-アミノ-1-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-オキソ-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボキシラート(890 mg)のトルエン(20 ml)溶液に2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(785 mg)を室温に加え、30分間加熱還流した。室温まで冷却した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、不溶物をろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物(535 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.74 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.24 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.95 (2H, s), 6.41 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.47 (1H, dd, J=8.3, 2.6 Hz), 6.58 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.75 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.88 (2H, brs), 6.98 (1H, d, J=8.3 Hz).

[0394] B) 7-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-チオキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1,2,3,7-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジオン

1-イソチオシアナト-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン(375 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に、氷冷下水素化ナトリウム(60%油性,

193 mg)を加え、0℃に冷却した。エチル 3-アミノ-1-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-カルボキシラート (535 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を滴下し、さらに0℃で15分間攪拌した。反応混合液を0.3M 塩酸 (15ml) に注ぎ、析出物をろ取した。得られた固体をトルエンに懸濁し、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (527 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 520.3.

[0395] C) 7-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3,7-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジオン

7-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-チオキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1,2,3,7-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジオンから、実施例1のG) に準じた方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 548.1.

[0396] D) 2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3,7-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジオン

7-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3,7-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジオン (219 mg) をギ酸 (5 ml) に溶解し、100℃で3時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣にトルエンを加え、再度減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、メタノール/酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル/ヘキサン/メタノールの混合溶媒で再結晶して標題化合物 (132 mg) を得た。

[0397] 実施例30

2-(プロピルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3,7-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジオン

7-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-チオキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1,2,3,7-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジオン

および1-ヨードプロパンから、実施例29のC) およびD) に準じた方法により
標題化合物を得た。

[0398] 実施例31

2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェ
ニル]-3,7-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジオン

2,2,2-トリフルオロエタノール(0.052 ml)のN,N-ジメチルホルムアミド(3
ml)溶液に、水素化ナトリウム(60%油性, 24 mg)を室温に加え、5分間攪拌し
た。その後 2-(プロピルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)
フェニル]-3,7-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジオン(535 mg)のN,N
-ジメチルホルムアミド(3 ml)溶液を反応混合物に加え、60℃で4時間攪拌し
た。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽
出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶
媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH、メタノ
ール/酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル/ヘキサンの混合溶媒で再結晶して
標題化合物(8 mg)を得た。

[0399] 実施例32

2-エトキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3,7-ジヒドロピ
リド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジオン

2-(プロピルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]
-3,7-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジオン(535 mg)のN,N-ジメチル
ホルムアミド(5 ml)溶液に、ナトリウムエトキシド(20%エタノール溶液、0.8
63 ml)を反応混合物に加え、60℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷
却した後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水
で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシ
リカゲルカラムクロマトグラフィー(NH、メタノール/酢酸エチル)で精製し
て標題化合物(140 mg)を得た。

[0400] 実施例33

2-(エチルスルファニル)-8-メトキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フ

エニル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン

2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3,7-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジオン(40 mg)および(トリフルオロメチル)ベンゼン(10 ml)の混合物にトリメチルオキソニウム テトラフルオロボラート(22 mg)を室温に加え、反応混合物を3時間加熱還流した。室温まで冷却し、反応混合物を酢酸エチルで希釈した。水および飽和食塩水にて反応混合物を順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、酢酸エチル/ヘキサンの混合溶媒で再結晶して標題化合物(16 mg)を得た。

[0401] 実施例34

2-エトキシ-8-(2-メトキシエトキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン

[0402] A) 8-クロロ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

2-エトキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3,7-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジオン(763 mg)およびオキシ塩化リン(10 ml)の混合物を100℃で5時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣にトルエンを加え、再度減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(437 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.75-4.90 (2H, m), 7.17 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 8.24 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 11.43 (1H, s).

[0403] B) 8-クロロ-2-エトキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン

8-クロロ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(437 mg)、ヨードエタン(0.19 ml)およびN,N-ジ

メチルホルムアミド(10 ml)の混合物に炭酸カリウム(326 mg)を室温に加え、80℃で15時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/酢酸エチル)で精製して標題化合物(116 mg)を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 400.0.

[0404] C) 2-エトキシ-8-(2-メトキシエトキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン

2-メトキシエタノール(0.019 ml)のN,N-ジメチルホルムアミド(3 ml)溶液に、水素化ナトリウム(60%油性, 9 mg)を室温に加え、30分間攪拌した。8-クロロ-2-エトキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン(80 mg)を反応混合物に加え、60℃で5時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、得られた残渣を酢酸エチル/ヘキサンの混合溶媒に懸濁し、生成した固体をろ取して標題化合物(21 mg)を得た。

[0405] 実施例35

2,8-ビス(2-メトキシエトキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例34のC)の副生成物として標題化合物(6 mg)を得た。

[0406] 実施例36

2-(エチルスルファニル)-7-メチル-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3,7-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジオン

2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3,7-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジオン(40 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に、水素化ナトリウム(60%油性, 193 mg)を室温に加え、10分間攪拌した。反応混合物にヨードメタン(0.009 ml)を加え、室温で3時

間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出物をろ取した。得られた固体をトルエンに懸濁し、減圧濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチル/メタノールの混合溶媒で再結晶し、標題化合物 (33 mg) を得た。

[0407] 実施例37

2-(エチルスルファニル)-7-メトキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プテリジン-4(3H)-オン

[0408] A) 7-メトキシ-2-チオキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロプテリジン-4(1H)-オン

1-イソチオシアナト-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン (88 mg)、水素化ナトリウム (60%油性, 37.7 mg) およびメチル 3-アミノ-5-メトキシピラジン-2-カルボキシラート (68 mg) を用いて、実施例1のF)と同様の反応を行い、ベージュ固体の標題化合物 (122 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.05 (3H, s), 4.83 (2H, q, $J=8.9$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.26 (1H, s), 13.56 (1H, s).

[0409] B) 2-(エチルスルファニル)-7-メトキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プテリジン-4(3H)-オン

7-メトキシ-2-チオキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロプテリジン-4(1H)-オン (135 mg)、1M炭酸水素ナトリウム水溶液 (351 μl)、ヨードエタン (142 μl) およびアセトニトリル (6 mL) を用いて実施例1のG)と同様の反応を行い、白色固体の標題化合物 (110 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.27 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 3.15 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 4.06 (3H, s), 4.88 (2H, q, $J=8.9$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.44 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.38 (1H, s).

[0410] 実施例38

2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プテリジン-4,7(3H,8H)-ジオン

2-(エチルスルファニル)-7-メトキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)

フェニル]プテリジン-4(3H)-オン(92 mg)、ピリジン塩酸塩(640 mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)の混合物を120℃で10時間攪拌し、実施例6に準じた方法で白色粉体の標題化合物(50 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.26 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 3.10 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 4.87(2H, q, $J=8.8$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.39 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.89 (1H, s), 13.04 (1H, s).

[0411] 実施例39

3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-5,6-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン

[0412] A) 4,4,4-トリフルオロブタンアミド

4,4,4-トリフルオロブタン酸 (19.9 g) のTHF (200 mL) 溶液に塩化オキサリル (30.5 mL)、DMF (0.54 mL) を0℃で加え、4時間攪拌した。得られた反応混合物を28%アンモニア水 (150 mL) に0℃で加え、1時間攪拌した。反応混合物をろ過した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた固体をジイソプロピルエーテルに懸濁させた。沈殿をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥することにより標題化合物 (17.9 g) を固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.27-2.35 (2H, m), 2.37-2.55 (2H, m), 6.96 (1H, brs), 7.44 (1H, brs).

[0413] B) 4,4,4-トリフルオロブタンチオアミド

4,4,4-トリフルオロブタンアミド (17.9 g)、2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン 2,4-ジスルフィド (51.3 g)、トルエン (400 mL) からなる混合物を80℃で3時間攪拌した。反応混合物をアミノプロピルシラン結合シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付した後、再度アミノプロピルシラン結合シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、標題化合物 (14.6 g) を固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.59-2.79 (4H, m), 9.37 (1H, brs), 9.60 (

1H, brs).

[0414] C) メチル 4,4,4-トリフルオロブタンイミドチオアート ヨウ素酸塩

4,4,4-トリフルオロブタンチオアミド (8.27 g) のアセトン (160 mL) 溶液にヨードメタン (16.4 mL) を室温に加え、40℃で3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより標題化合物 (15.4 g) を固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.68 (3H, s), 2.72-2.87 (2H, m), 3.02-3.10 (2H, m), 11.64 (2H, brs).

[0415] D) 4,4,4-トリフルオロ-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ブタンイミドアミド

メチル 4,4,4-トリフルオロブタンイミドチオアート ヨウ素酸塩 (15.3 g)、4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アニリン (8.90 g)、エタノール (150 mL) からなる混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をアミノプロピルシラン結合シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) に付し、標題化合物 (10.9 g) を固体として得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 315.1.

[0416] E) 6-ヒドロキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピリミジン-4(3H)-オン

4,4,4-トリフルオロ-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ブタンイミドアミド (20.9 g)、マロン酸ジエチル (20.2 mL)、ナトリウムメトキシド (10.8 g) および2-メトキシエタノール (400 mL) からなる混合物を終夜加熱還流し、反応混合物を減圧濃縮した。同様に、4,4,4-トリフルオロ-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ブタンイミドアミド (22.6 g)、マロン酸ジエチル (21.8 mL)、ナトリウムメトキシド (11.7 g) および2-メトキシエタノール (400 mL) からなる混合物を終夜加熱還流し、反応混合物を減圧濃縮した。各々から得られた残渣を混合し、ジエチルエーテルと水で分配した。水層を分離後、有機層に1規定塩酸を加え酢酸エチルで抽出した

。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた固体をジイソプロピルエーテルに懸濁させた。沈殿をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥することにより標題化合物 (41.6 g) を固体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 383.1.

[0417] F) 6-オキソ-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル トリフルオロメタンスルホナート

6-ヒドロキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピリミジン-4(3H)-オン (2.63 g)、トリエチルアミン (1.44 mL) のTHF (50 mL) 溶液に1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-[(トリフルオロメチル)スルホニル]メタンスルホンアミド (2.46 g) を0℃で加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に氷冷した飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) に付し、標題化合物 (3.21 g) を固体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 515.2.

[0418] G) 6-アミノ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピリミジン-4(3H)-オン

トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (537 mg)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (679 mg) のトルエン (50 mL) 溶液に6-オキソ-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル トリフルオロメタンスルホナート (5.03 g)、1,1-ジフェニルメタンイミン (1.97 mL) および炭酸セシウム (7.97 g) を室温で加え、100℃で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣にTHFを加え、ろ過して不溶物を取り除き、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物のTHF (100 mL) 溶液に1規定塩酸 (100 mL) を0℃で加え、2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食

塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をアミノプロピルシラン結合シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）に付し、標題化合物（2.64 g）を固体として得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 382.1.

[0419] H) 3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-5,6-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン

6-アミノ-3-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピリミジン-4(3H)-オン (1.0 g) のN,N-ジメチルアセトアミド (30 mL) 溶液を60℃に加熱し、塩化アクリロイル (0.85 mL) を加え、10分間攪拌した。氷冷下反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）、ジオールプロピルシラン結合シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）、更にもう一度シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）にて精製し、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して標題化合物 (0.72 g) を固体として得た。この固体 (487 mg) を酢酸エチルから再結晶して標題化合物 (300 mg) を固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.45-2.62 (4H, m), 2.62-2.73 (2H, m), 2.79-2.93 (2H, m), 4.42 (2H, q, J = 7.9 Hz), 7.03-7.20 (4H, m), 7.42 (1H, s).

[0420] 実施例40

2-プロピル-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-5,6-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン

[0421] A) N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ブタンイミドアミド

エチル ブチルイミダート 塩酸塩 (10.0 g)、4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アニリン (12.6 g)、トリエチルアミン (6.67 g)、THF (250 mL) からなる混合物を70℃で2日間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加

え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をアミノプロピルシラン結合シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）に付し、標題化合物（4.80 g）を固体として得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 261.4.

[0422] B) 6-ヒドロキシ-2-プロピル-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例39の工程Eと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 329.3.

[0423] C) 6-オキソ-2-プロピル-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル トリフルオロメタンスルホナート

実施例39の工程Fと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.80 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.40-1.70 (2H, m), 2.31 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.86 (2H, q, J = 9.0 Hz), 6.62 (1H, s), 7.23 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.43 (2H, d, J = 9.0 Hz).

[0424] D) 6-[(4-メトキシベンジル)アミノ]-2-プロピル-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4(3H)-オン

酢酸パラジウム(II) (49.0 mg)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (189 mg) のトルエン (20 mL) 溶液に6-オキソ-2-プロピル-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル トリフルオロメタンスルホナート (1.0 g)、4-メトキシベンジルアミン (0.43 mL) および炭酸セシウム (1.77 g) を室温に加え、100°Cで3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をアミノプロピルシラン結合シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）に付し、標題化合物 (462 mg) を固体として得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 448.3.

[0425] E) 6-アミノ-2-プロピル-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリ

ミジン-4(3H)-オン

6-[(4-メトキシベンジル)アミノ]-2-プロピル-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4(3H)-オン(400 mg)のトリフルオロ酢酸溶液(3 mL)をマイクロウェーブ照射下100℃で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をアミノプロピルシラン結合シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)に付し、標題化合物(270 mg)を固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 328.1.

[0426] F) 2-プロピル-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-5,6-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン

6-アミノ-2-プロピル-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4(3H)-オン(270 mg)のN,N-ジメチルアセトアミド(15 mL)溶液に塩化アクリロイル(0.20 mL)を0℃で加え、そのまま30分間攪拌後、室温で終夜攪拌した。反応混合物に炭酸カリウム(570 mg)を室温で加えて1時間攪拌した。氷冷下反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルとTHFの混合溶媒で抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)に付し、標題化合物(59.6 mg)を固体として得た。

[0427] 表1から表4に実施例化合物の化学名、構造式、MSの実測値を示す。

[0428]

[表1]

実施例 番号	IUPAC名	構造	塩	MS (ESI+)
1	2-(エチルスルファニル)-7-メトキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン		-	412.1
2	7-メトキシ-2-(メチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン		-	397.9
3	7-メトキシ-2-(プロピルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン		-	425.9
4	2-エトキシ-7-メトキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン		-	396.1
5	7-メトキシ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン		-	450.2
6	2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン		-	398.0
7	2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン		Na塩	398.2
8	2-(エチルスルファニル)-8-メチル-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン		-	412.3
9	2-エトキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン		-	382.2
10	2-エトキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン		Na塩	382.2

[0429]

[表2]

実施例 番号	IUPAC名	構造	塩	MS (ESI+)
11	2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン		-	436.3
12	2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン		Na塩	436.4
13	2-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン		-	474.3
14	2-(2,2-ジフルオロ-3-メトキシプロポキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン		-	462.1
15	2-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)オキシ]-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン		-	472.1
16	2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン		-	418.3
17	2-(2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロポキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン		-	448.3
18	2-メトキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン		-	368.3
19	2-(エチルアミノ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン		-	381.3
20	2-(1-メチルエトキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン		-	396.4

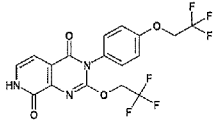
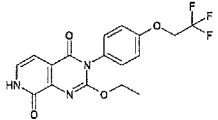
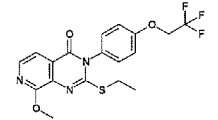
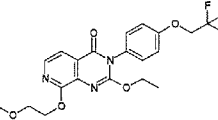
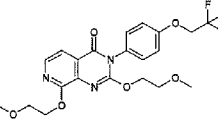
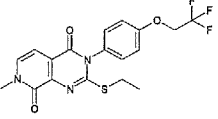
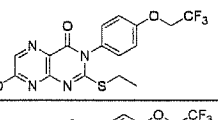
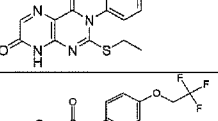
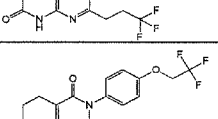
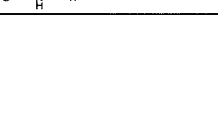
[0430]

[表3]

実施例 番号	IUPAC名	構造	塩	MS (ESI+)
21	2-(メチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-5,6-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン		-	-
22	2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-5,6-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン		-	438.0
23	2-エトキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-5,6-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン		-	384.1
24	2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-5,6-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン		-	-
25	2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3H-ピリミド[5,4-b][1,4]チアジン-4,7(6H,8H)-ジオン		-	418.2
26	7-アミノ-2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン		-	397.0
27	2-(エチルスルファニル)-4-オキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキサミド		-	425.3
28	2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3,5,6,7-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジオン		-	-
29	2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3,7-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジオン		-	398.3
30	2-(プロピルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3,7-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジオン		-	412.1

[0431]

[表4]

実施例 番号	IUPAC名	構造	塩	MS (ESI+)
31	2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3,7-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジオン		-	436.3
32	2-エトキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3,7-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジオン		-	382.1
33	2-(エチルスルファニル)-8-メトキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン		-	412.3
34	2-エトキシ-8-(2-メトキシエトキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン		-	440.3
35	2,8-ビス(2-メトキシエトキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン		-	470.3
36	2-(エチルスルファニル)-7-メチル-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3,7-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジオン		-	412.0
37	2-(エチルスルファニル)-7-メトキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プテリジン-4(3H)-オン		-	413.0
38	2-(エチルスルファニル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プテリジン-4,7(3H,8H)-ジオン		-	398.9
39	3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-5,6-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン		-	436.1
40	2-プロピル-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-5,6-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン		-	382.1

[0432] 参考例1

N-[2-({4-オキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)[2,6-³H₂]フェニル]-3,4-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル} スルファニル) エチル] アセトアミド

A) エチル 4-イソチオシアナトチオフエン-3-カルボキシラート

4-アミノチオフェン-3-カルボン酸エチル塩酸塩 (69 g) を 1 M 炭酸水素ナトリウム水溶液 (400 ml) に加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して褐色油状物 (56 g) を得た。この褐色油状物をクロロホルム (150 ml) に溶かし、チオホスゲン (12.5 ml) のクロロホルム (300 ml) 溶液に加えた。この混合溶液を炭酸水素ナトリウム (18.5 g) の水溶液 (115 ml) に室温で滴下し、4時間攪拌した。有機層と水層を分液し、水層をクロロホルムで抽出した。得られた有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し標題化合物 (15.6 g) を薄黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 4.36 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.14 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=3.6$ Hz).

[0433] B) 2-チオキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4(1H)-オン

エチル 4-イソチオシアナトチオフェン-3-カルボキシラート (1.1 g) および 4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アニリン (0.99 g) をアセトニトリル (40 ml) に溶かし、1時間加熱還流した。放冷後、カリウム *tert*-ブトキシド (1.27 g) をエタノール (15 ml) に溶かし、室温下反応混合物に注いだ。反応混合物を10分間加熱還流した後放冷し、減圧濃縮した。得られた褐色残渣をエタノール (10 ml) に溶かし、氷冷下 0.3 M 塩酸 (35 ml) に注いだ。生じた沈殿物をろ取り、水で洗浄後、テトラヒドロフラン (40 ml) に溶かし、酢酸エチル (80 ml) で希釈した。この有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し固体を得た。この固体をテトラヒドロフラン/イソプロピルエーテル (1/10) 混合溶媒で洗浄し、標題化合物 (1.59 g) を固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.82 (2 H, q, $J=8.9$ Hz), 7.10 (2 H, d, $J=9.0$ Hz), 7.12 (1 H, d, $J=3.3$ Hz), 7.20 (2 H, d, $J=9.0$ Hz), 8.51 (1 H, d, $J=3.3$ Hz), 12.92 (1 H, s).

[0434] C) *tert*-ブチル [2-({4-オキソ-3-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3, 4-ジヒドロチエノ[3, 4-*d*]ピリミジン-2-イル}スルファニル)エチル]カルバマート

2-チオキソ-3-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2, 3-ジヒドロチエノ[3, 4-*d*]ピリミジン-4 (1 H)-オン (1.59 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶かし、氷冷下、水素化ナトリウム (60%油性, 0.25 g) および *tert*-ブチル (2-ブロモエチル)カルバマート (1.49 g) を順に加えた後、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 ml) を注ぎ、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、標題化合物 (2.12 g) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35 (9 H, s), 3.10 (2 H, t, $J=6.3$ Hz), 3.23 (2 H, td, $J=6.3, 5.3$ Hz), 4.86 (2 H, q, $J=8.9$ Hz), 6.97 (1 H, t, $J=5.3$ Hz), 7.18 (2 H, d, $J=9.0$ Hz), 7.37 (2 H, d, $J=9.0$ Hz), 7.66 (1 H, d, $J=3.3$ Hz), 8.50 (1 H, d, $J=3.3$ Hz).

[0435] D) 2-[(2-アミノエチル)スルファニル]-3-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]チエノ[3, 4-*d*]ピリミジン-4 (3 H)-オン塩酸塩

4規定塩化水素酢酸エチル溶液 (20 ml) とメタノール (10 ml) の混合溶液に *tert*-ブチル [2-({4-オキソ-3-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-3, 4-ジヒドロチエノ[3, 4-*d*]ピリミジン-2-イル}スルファニル)エチル]カルバマート (1.7 g) を加え、室温で14時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物を酢酸

エチル/エーテル (1/1) の混合液で洗浄し、標題化合物 (1.48 g) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.03 – 3.21 (2 H, m), 3.29 (2 H, t, $J=6.8$ Hz), 4.87 (2 H, q, $J=8.8$ Hz), 7.20 (2 H, d, $J=9.1$ Hz), 7.43 (2 H, d, $J=9.1$ Hz), 7.70 (1 H, d, $J=3.3$ Hz), 8.17 (3 H, br. s.), 8.53 (1 H, d, $J=3.3$ Hz).

[0436] E) N – [2 – ({4 – オキソ – 3 – [4 – (2, 2, 2 – トリフルオロエトキシ) フェニル] – 3, 4 – ジヒドロチエノ [3, 4 – d] ピリミジン – 2 – イル} スルファニル) エチル] アセトアミド

2 – [(2 – アミノエチル) スルファニル] – 3 – [4 – (2, 2, 2 – トリフルオロエトキシ) フェニル] チエノ [3, 4 – d] ピリミジン – 4 (3 H) – オン塩酸塩 (0.33 g) をテトラヒドロフラン (30 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (0.31 ml)、無水酢酸 (0.28 ml) および 4 – ジメチルアミノピリジン (37 mg) を順に加え、室温で 18 時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮した後酢酸エチルで希釈し、飽和クエン酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた薄黄色固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、無色固体を得た。この固体を酢酸エチル/ヘキサンで再結晶し、標題化合物 (0.22 g) を無色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.77 (3H, s), 3.01–3.20 (2H, m), 3.21–3.38 (2H, m), 4.86 (2H, q, $J = 8.7$ Hz), 7.10–7.27 (2H, m), 7.31–7.45 (2H, m), 7.66 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 8.01 (1H, t, $J = 5.3$ Hz), 8.50 (1H, d, $J = 3.4$ Hz).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 444.0.

[0437] F) N – [2 – ({4 – オキソ – 3 – [4 – (2, 2, 2 – トリフルオロエトキシ) [2, 6- $^3\text{H}_2$] フェニル] – 3, 4 – ジヒドロチエノ [3, 4 – d] ピリミジン – 2 – イル} スルファニル) エチル] アセトアミド

N-[2-(4-oxo-3-[4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl]-3,4-dihydrocheno[3,4-d]pyrimidin-2-yl)sulfanyl]ethyl]acetamide (3 mg) とクラブトリー触媒：(1,5-シクロオクタジエン)(ピリジン)(トリシクロヘキシルホスフィン)イリジウム(I)ヘキサフルオロリン酸塩 (6 mg) をジクロロメタン (1.5 ml) に溶解し、トリチウムガス (2 Ci) 雰囲気下4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣にエタノールを加え再度減圧濃縮した。残留物を逆層高速液体クロマトグラフィー (C18 column、溶出液：水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸) で精製し、標題化合物(44 Ci/mmol)を得た。高速液体クロマトグラフィーで測定した標題化合物の放射化学的純度は99.9%であった (カラム：Spherisorb ODS2 5 μ 150 x 4.6 mm、溶媒：A液；0.1%トリフルオロ酢酸含有水、B液；0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル、グラジエントサイクル：0分(A液/B液=80/20)、15分(A液/B液=0/100)、注入量：5 μ l、流速：1 ml/min)。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 448.1.

[0438] 試験例1 (ラット肝ミクロソームを用いたデルタ-5-デサチュラーゼ阻害活性)

デルタ-5-デサチュラーゼに対する試験化合物の阻害活性を、以下に記述する方法で測定した。あらかじめ調製した試験化合物のDMSO溶液に対してバッファー (300 mM NaH₂PO₄ [pH 7.4]、450 mM KCl、30 mM NaF、9 mM MgCl₂、4.5 mM glutathione [reduced form]、0.3% BSA [fatty acid free, SIGMA]) を用いて二次希釈を行い、アッセイバッファーとした。このアッセイバッファー10 μ lをポリプロピレン製の96穴ディープウェルブロックに分注した後、ミクロソームバッファー (10 mM Tris-HCl [pH 7.4]、1 mM EDTA、250 mM sucrose) を用いて3 mg/mlに希釈したラット肝ミクロソーム画分10 μ lを添加した。酵素反応は、9 mM NADH、9 mM ATP、

0.9 mM CoA、10 μ Ci/ml (8E, 11E, 14E) - (1-¹⁴C) eicos-8, 11, 14-trienoic acid (PerkinElmer Inc.) を10 μ l 添加することで開始した。120分間、室温で酵素反応を行い、10 μ l の2.5 M NaOHの添加によって酵素反応を停止した。反応停止後プレートシールを施したうえで55℃に設定した乾熱器で一晩インキュベーションしてケン化を行った。脂肪酸の溶媒抽出はカナディアン ジャーナル オブ バイオケミストリー アンド フィジオロジー (Can. J. Biochem. Physiol.)、第37巻、911頁(1959)に記載のBligh & Dyer法に基づき、ギ酸：メタノール：クロロホルム(1：6：3) 200 μ l を添加して一層状態を保ち、十分な攪拌を行った後に純水120 μ l を添加して、二層への分離を行った。下層のクロロホルム層10 μ l を逆相TLCプレート(RP-18、1154230001、Merck Japan, Ltd.) にスポットして、アセトニトリル：純水：酢酸(95：4.5：0.5)で展開し、乾燥後のTLCプレートをImaging Plate (Fuji Photo Film Co., Ltd.) に5時間以上転写させた。検出はBAS-5000 (Fuji Photo Film Co., Ltd) を用いて行い、得られたスポット画像をMulti Gauge Ver 2.3 (Fuji Photo Film Co., Ltd) を用いて数値化し、試験化合物の10 μ Mでのデルタ-5-デサチュラーゼ阻害率(%)を求めた。結果を表5に示す。

表5から明らかなように、本発明化合物は優れたデルタ-5-デサチュラーゼ阻害作用を示した。

[0439] 試験例2 (デルタ-5-デサチュラーゼへのN-[2-({4-オキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)[2,6-³H₂]フェニル]-3,4-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル} スルファニル) エチル] アセトアミド (参考例1) の結合に対する結合阻害活性)

試験はすべて室温で、200 μ L/ウェルで実施した。アッセイ緩衝液(10 mM

Tris-HCl (pH7.5)、100 mM KCl、10 mM NaF、3mM MgCl₂、0.005% tween20 および、1 mM GSH) 中で、30 μ g/ウェルのラット肝ミクロソーム画分を終濃度 10 μ M の試験化合物と 15 分プレインキュベーションした。N- [2- ({4-オキソ-3- [4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) [2, 6-³H₂]フェニル] -3, 4-ジヒドロチエノ [3, 4-d] ピリミジン-2-イル} スルファニル) エチル] アセトアミド を終濃度 3 nM になるよう添加し 150 分インキュベーションした。Bound/Free 分離はセルハーベスターを用いて膜画分を GF/C glass filter 上に補足した。GF/C glass filter を 300 μ l の氷冷したアッセイ緩衝液 (除 0.005% tween) で 5 回洗浄することによりデルタ-5-デサチュラーゼと結合したリガンドを分離した。50 μ l のマイクロシンチ 0 を添加し、トップカウントにてフィルター上の放射活性を測定した。非特異的結合の判定には 10 μ M N- [2- ({4-オキソ-3- [4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] -3, 4-ジヒドロチエノ [3, 4-d] ピリミジン-2-イル} スルファニル) エチル] アセトアミドを用いた。デルタ-5-デサチュラーゼへの N- [2- ({4-オキソ-3- [4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) [2, 6-³H₂]フェニル] -3, 4-ジヒドロチエノ [3, 4-d] ピリミジン-2-イル} スルファニル) エチル] アセトアミドの結合に対する、試験化合物 10 μ M での阻害率 (%) を求めた。結果を表5に示す。

表5から明らかなように、本発明化合物は、デルタ-5-デサチュラーゼへの N- [2- ({4-オキソ-3- [4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) [2, 6-³H₂]フェニル] -3, 4-ジヒドロチエノ [3, 4-d] ピリミジン-2-イル} スルファニル) エチル] アセトアミドの結合に対する優れた阻害作用を示した。

[0440] 試験例3 (HepG2細胞を用いたデルタ-5-デサチュラーゼ阻害活性)

96-ウェルプレートに1 $\times$ 10⁵ cells/ウェルとなるようにHepG2を播種し、10% FBS (ウシ胎児血清) を含むDMEM (ダルベッコ改変イーグル培地) で一晩培養を行った。PBS (リン酸緩衝生理食塩水) を用いて洗浄後 (200 μ L $\times$ 2) ,

試験化合物を含む反応培地 (DMEM, penicillin/streptomycin, 0.3% BSA を40 μ L添加し, CO₂インキュベータにて37°Cで 30 分のプレインキュベーションを行った。反応は, 0.1 μ Ciの[¹⁴C]Eicosatrienoic acid を含む反応培地20 μ Lの添加によって開始し, 37°Cに設定したCO₂インキュベータにてインキュベーションを行った。インキュベーションを3時間行った後, 200 μ LのPBSで2回洗浄し, 50 μ Lのトリプシン-EDTAで剥離した細胞を96-deepウェルブロックに移した。さらに, 20 μ Lの2.5N NaOHを添加し, プレートシールを施した上で, 55°C に設定した乾熱器で一晩インキュベーションし, ケン化を行った。脂肪酸抽出は, 10 μ Lの蟻酸添加で酸性化を行った後, クロロホルム:メタノール (1:4) を添加して攪拌し, さらに200 μ Lの純水を添加して二層化を行った。TLC展開以降の操作は, ラット肝ミクロソームを用いた系におけるTLCを用いた検出系の手法に従った。試験化合物の1 μ Mでのデルター5-デサチュラーゼ阻害率 (%) を求めた。結果を表5に示す。

[0441] 表5から明らかなように、本発明化合物は優れたデルター5-デサチュラーゼ阻害作用を示した。

[0442]

[表5]

実施例 番号	デルタ-5-デサチュラーゼへの化合物（参考例1）結合に対する、結合阻害活性 10 μ Mでの結合阻害率（%）	デルタ-5-デサチュラーゼ阻害活性 （ラット肝ミクロソーム） 10 μ Mでの阻害活性（%）	デルタ-5-デサチュラーゼ阻害活性 （HepG2細胞） 1 μ Mでの阻害活性（%）
1	94	100	101
2	94	102	107
3	97	102	試験未実施
4	99	102	96
5	93	101	95
6	97	99	101
7	96	98	101
8	96	99	103
9	96	99	97
10	94	98	試験未実施
11	95	100	98
12	96	99	試験未実施
13	89	97	88
14	試験未実施	103	103
15	99	104	102
16	96	101	102
17	99	105	103
18	84	92	95
19	85	90	試験未実施
20	97	104	97
21	93	97	試験未実施
22	92	100	101
23	91	96	93
24	95	101	109
25	98	98	92
26	96	102	107
27	93	97	98
28	92	92	89
29	97	99	96
30	97	97	96
31	98	96	96
32	98	96	88
33	96	101	93
34	88	98	93
35	89	91	91
36	101	101	92
37	97	99	93
38	91	95	76
39	91	試験未実施	98
40	89	試験未実施	92

[0443] 試験例4（in vivoにおけるデルタ-5-デサチュラーゼ阻害作用）

試験化合物の in vivoにおけるデルタ-5-デサチュラーゼ阻害作用の評価は以下の方法で行った。個別ケージを用いて一般飼育飼料（CE-2、日本クレア社）にて馴化した7-9週齢の雄性正常マウス（C57BL/6J，日本クレア社）に、試験化合物 3mg/kgを 0.5%のメチルセルロース溶液に懸濁し、10mL/kgで 4

日間、毎朝強制経口投与した。最終投与翌日の朝に、マウスを麻酔し、肝臓を摘出した。約 40mgの肝臓サンプルから、ヘキサン-プロパノール溶液を用いて総脂質を抽出し、固相抽出カラム (Sep-Pak Vac NH₂, Waters社)を用いてリン脂質画分を抽出した後、YMC社エステル型脂肪酸ラベル化試薬 (YMC社)を用いてラベル化した。ラベル化後のサンプル中のアラキドン酸およびジホモ- γ -リノレン酸含有量は高速液体クロマトグラフィー (Agilent 1200、アジレント・テクノロジー社)を用いて測定した。アラキドン酸 (AA)含有量をジホモ- γ -リノレン酸(DGLA)含有量で除することで、AA/DGLA比を算出し、溶媒投与群の AA/DGLA比を 100%としたときの試験化合物投与群の低下率を算出することで、in vivoにおける肝臓デルター 5 -デサチュラーゼ阻害作用の指標とした。結果を表 6 に示す。

[0444] [表6]

実施例 番号	アラキドン酸/ジホモ- γ -リノレン酸比の低下率 (%)
1	73
4	64
10	71
12	70
15	69
16	69
22	68
23	67
39	67

[0445] 表 6 から明らかなように、本発明化合物は優れたin vivoデルター 5 -デサチュラーゼ阻害作用を示した。

[0446] 製剤例 1

(1) 実施例 1 の化合物	10.0 g
(2) 乳糖	70.0 g
(3) コーンスターチ	50.0 g
(4) 可溶性デンプン	7.0 g
(5) ステアリン酸マグネシウム	3.0 g

実施例 1 の化合物 10.0 g とステアリン酸マグネシウム 3.0 g を可溶性デンプンの水溶液 70 ml (可溶性デンプンとして 7.0 g) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70.0 g およびコーンスターチ 50.0 g と混合する (乳糖、コーンスターチ、可溶性デンプンおよびステアリン酸マグネシウムはいずれも第十四改正日本薬局方適合品)。混合物を圧縮して錠剤を得る。

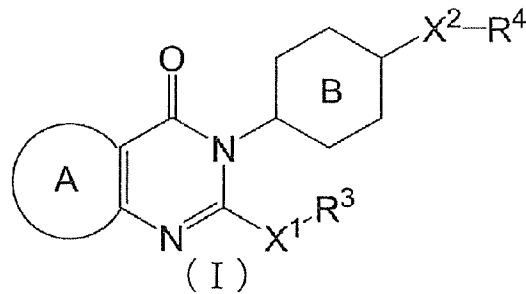
産業上の利用可能性

- [0447] 本発明化合物は、デルター 5 - デサチュラーゼ阻害作用を有し、動脈硬化症、アテローム血栓症、糖尿病、肥満、喘息、発熱、疼痛、癌、リウマチ、変形性関節症、アトピー性皮膚炎等の予防・治療に有用である。
- [0448] 本出願は、日本で出願された特願 2010-166475 および特願 2011-122796 を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) :

[化1]

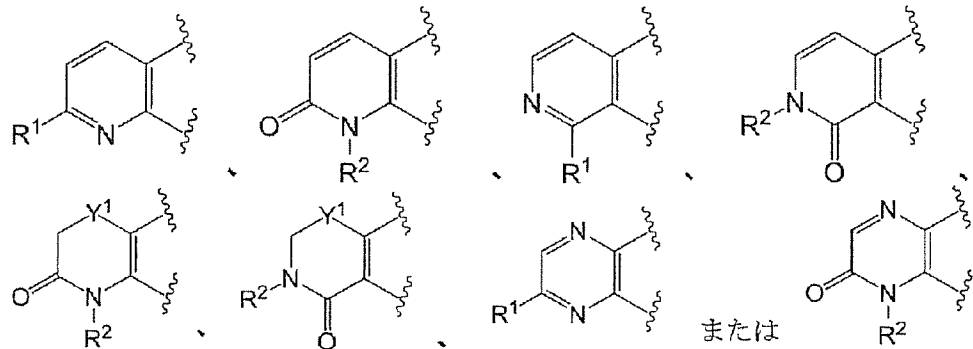


(I)

〔式中、

環Aは式：

[化2]



で表される環であり、それぞれの環はさらにハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される置換基で置換されていてもよく、

環Bはさらにハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選択される置換基で置換されていてもよい6員芳香環を示し、

X^1 は結合手、S、 SO_2 、Oまたは NR^5 を示し、

X^2 は CR^6R^7 またはOを示し、

Y^1 は CR^8R^9 、S、SO、 SO_2 またはOを示し、

R^1 は置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基を示し、

R^2 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、

R^3 は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されていてもよい3ないし11員環状基を示し、

R^4 は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されていてもよい3ないし11員環状基を示し、

R^5 は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、および

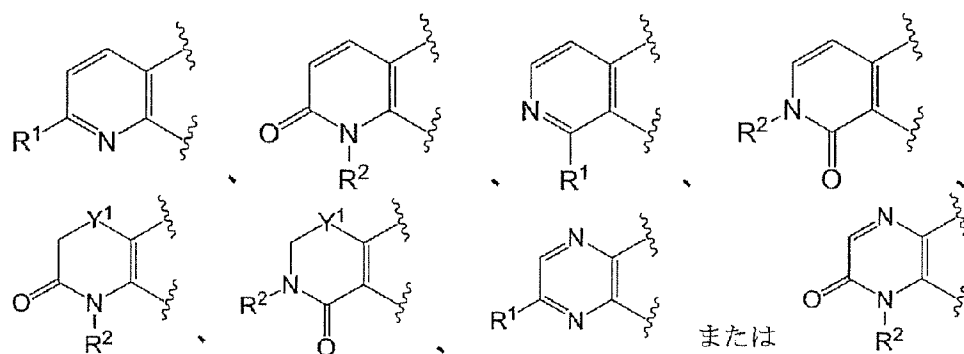
R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を示す。〕で表される化合物またはその塩。

[請求項2] X^2 がOであり；

R^4 が1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項3] 環Aが、式：

[化3]



で表される環であり；

環Bがベンゼンであり；

X^1 が結合手、S、OまたはNHであり；

X^2 がOであり；

Y^1 が CH_2 またはSであり；

R^1 が、

(1) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

(2) アミノ；または

(3) カルバモイル；

であり；

R^2 が水素原子または C_{1-6} アルキル基であり；

R^3 が

(1) (A) C_{1-6} アルキルスルホニル基、

(B) ヒドロキシ基、

(C) C_{1-6} アルコキシ基、および

(D) ハロゲン原子

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または

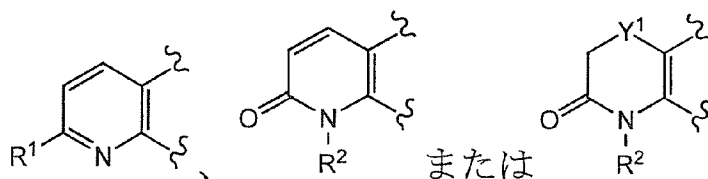
(2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基であり；および

R^4 が1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項4]

環Aが、式：

[化4]



で表される環であり；

環Bがベンゼンであり；

X^1 が結合手、SまたはOであり；

X^2 がOであり；

Y^1 が CH_2 であり；

R^1 が C_{1-6} アルコキシ基であり；

R^2 が水素原子であり；

R^3 が

(1) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または

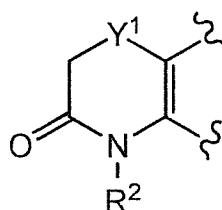
(2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基であり；および

R^4 が1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項5]

環Aが、式：

[化5]



で表される環であり；

環Bがベンゼンであり；

X^1 が結合手、SまたはOであり；

X^2 がOであり；

Y^1 が CH_2 であり；

R^2 が水素原子であり；

R^3 が

(1) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または

(2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基であり；および

R⁴が1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基である、請求項1記載の化合物またはその塩。

- [請求項6] 2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-5,6-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオンまたはその塩。
- [請求項7] 2-エトキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-5,6-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオンまたはその塩。
- [請求項8] 3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-5,6-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオンまたはその塩。
- [請求項9] 請求項1記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。
- [請求項10] デルター5-デサチュラーゼ阻害薬である請求項9記載の医薬。
- [請求項11] エイコサノイドが媒介する疾患の予防または治療剤である請求項9記載の医薬。
- [請求項12] 動脈硬化症の予防または治療剤である請求項9記載の医薬。
- [請求項13] 糖尿病または肥満症の予防または治療剤である請求項9記載の医薬。
- [請求項14] 請求項1記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における動脈硬化症の予防または治療方法。
- [請求項15] 請求項1記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病または肥満症の予防または治療方法。
- [請求項16] 動脈硬化症の予防または治療剤を製造するための、請求項1記載の化合物またはその塩の使用。
- [請求項17] 糖尿病または肥満症の予防または治療剤を製造するための、請求項1記載の化合物またはその塩の使用。
- [請求項18] 動脈硬化症の予防または治療のために使用する請求項1記載の化合

物またはその塩。

[請求項19] 糖尿病または肥満症の予防または治療のために使用する請求項1記載の化合物またはその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/066766

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See extra sheet.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2008-504301 A (Amgen SF, L.L.C.), 14 February 2008 (14.02.2008), claims	1, 2, 9, 12, 13, 16-19
A	& WO 2006/004915 A1 & US 2006/069099 A1 & EP 1771447 A1	3-8, 10, 11
A	WO 2005/077905 A1 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 August 2005 (25.08.2005), claims & US 2005/182045 A1 & EP 1717230 A1 & JP 4102939 B2 & JP 2008-156358 A & US 7521455 B2	1-13, 16-19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 September, 2011 (12.09.11)

Date of mailing of the international search report
20 September, 2011 (20.09.11)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/066766

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/089307 A2 (LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.), 24 July 2008 (24.07.2008), claims & US 2008/194557 A1	1-13, 16-19
P, A	WO 2010/087467 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICALS CO., LTD.), 05 August 2010 (05.08.2010), entire text & US 2010/190747 A1	1-13, 16-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/066766

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D471/04(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61K31/542(2006.01)i,
A61P1/00(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i,
A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,
A61P5/00(2006.01)i, A61P7/00(2006.01)i, A61P7/02(2006.01)i,
A61P7/06(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i,
A61P9/06(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i,
A61P11/00(2006.01)i, A61P11/02(2006.01)i, A61P11/04(2006.01)i,
A61P11/06(2006.01)i, A61P13/00(2006.01)i, A61P13/02(2006.01)i,
A61P13/08(2006.01)i, A61P13/10(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i,
A61P15/08(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/02(2006.01)i,
A61P19/00(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P21/04(2006.01)i,
A61P25/00(2006.01)i, A61P25/08(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i,
A61P25/18(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i,
A61P25/28(2006.01)i, A61P25/30(2006.01)i, A61P25/32(2006.01)i,
A61P27/02(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,
A61P31/00(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P31/12(2006.01)i,
A61P31/16(2006.01)i, A61P31/22(2006.01)i, A61P33/02(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i, A61P35/04(2006.01)i,
A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D475/02(2006.01)i,
C07D513/04(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D471/04, A61K31/519, A61K31/542, A61P1/00, A61P1/04, A61P1/16,
A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P5/00, A61P7/00, A61P7/02, A61P7/06,
A61P9/00, A61P9/04, A61P9/06, A61P9/10, A61P9/12, A61P11/00,
A61P11/02, A61P11/04, A61P11/06, A61P13/00, A61P13/02, A61P13/08,
A61P13/10, A61P13/12, A61P15/08, A61P17/00, A61P17/02, A61P19/00,
A61P19/02, A61P21/04, A61P25/00, A61P25/08, A61P25/16, A61P25/18,
A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P25/30, A61P25/32, A61P27/02,
A61P27/06, A61P29/00, A61P31/00, A61P31/04, A61P31/12, A61P31/16,
A61P31/22, A61P33/02, A61P35/00, A61P35/02, A61P35/04, A61P37/08,
A61P43/00, C07D475/02, C07D513/04

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/066766

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14, 15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 14 and 15 involve "methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy" and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv), to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 1 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 1 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 1 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2008-504301 A（アムジェン エスエフ エルエルシー） 2008. 02. 14,	1, 2, 9, 12, 13, 16-19
A	特許請求の範囲, & WO 2006/004915 A1 & US 2006/069099 A1 & EP 1771447 A1	3-8, 10, 11
A	WO 2005/077905 A1（萬有製薬株式会社）2005. 08. 25, 特許請求の範囲, & US 2005/182045 A1 & EP 1717230 A1 & JP 4102939 B2 & JP 2008-156358 A & US 7521455 B2	1-13, 16-19

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 2 . 0 9 . 2 0 1 1

国際調査報告の発送日

2 0 . 0 9 . 2 0 1 1

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

鳥居 福代

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

3 4 3 6

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2008/089307 A2 (LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.) 2008.07.24, 特許請求の範囲, & US 2008/194557 A1	1-13, 16-19
P, A	WO 2010/087467 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICALS CO. LTD.) 2010.08.05, 全文, & US 2010/190747 A1	1-13, 16-19

発明の属する分野の分類

C07D471/04(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61K31/542(2006.01)i,
A61P1/00(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i,
A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P5/00(2006.01)i, A61P7/00(2006.01)i,
A61P7/02(2006.01)i, A61P7/06(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i,
A61P9/06(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i,
A61P11/02(2006.01)i, A61P11/04(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P13/00(2006.01)i,
A61P13/02(2006.01)i, A61P13/08(2006.01)i, A61P13/10(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i,
A61P15/08(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/02(2006.01)i, A61P19/00(2006.01)i,
A61P19/02(2006.01)i, A61P21/04(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/08(2006.01)i,
A61P25/16(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i,
A61P25/28(2006.01)i, A61P25/30(2006.01)i, A61P25/32(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i,
A61P27/06(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P31/00(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i,
A61P31/12(2006.01)i, A61P31/16(2006.01)i, A61P31/22(2006.01)i, A61P33/02(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i, A61P35/04(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D475/02(2006.01)i, C07D513/04(2006.01)i

調査を行った最小限資料

C07D471/04, A61K31/519, A61K31/542, A61P1/00, A61P1/04, A61P1/16, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P5/00, A61P7/00, A61P7/02, A61P7/06, A61P9/00, A61P9/04, A61P9/06, A61P9/10, A61P9/12, A61P11/00, A61P11/02, A61P11/04, A61P11/06, A61P13/00, A61P13/02, A61P13/08, A61P13/10, A61P13/12, A61P15/08, A61P17/00, A61P17/02, A61P19/00, A61P19/02, A61P21/04, A61P25/00, A61P25/08, A61P25/16, A61P25/18, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P25/30, A61P25/32, A61P27/02, A61P27/06, A61P29/00, A61P31/00, A61P31/04, A61P31/12, A61P31/16, A61P31/22, A61P33/02, A61P35/00, A61P35/02, A61P35/04, A61P37/08, A61P43/00, C07D475/02, C07D513/04

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 14、15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求項14, 15は「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。