

(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 2012/011592 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 239/46 (2006.01)	C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)	C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)	C07D 403/04 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)	C07D 403/14 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	C07D 405/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)	C07D 405/14 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)	C07D 413/04 (2006.01)
C07D 239/47 (2006.01)	C07D 417/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2011/066767

(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 2010-166260 2010 年 7 月 23 日(23.07.2010) JP
特願 2010-167918 2010 年 7 月 27 日(27.07.2010) 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). 井川 英之 (IGAWA, Hideyuki) [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). 岡本 玲 (OKAMOTO, Rei) [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). 古川 英紀(FURUKAWA, Hideki) [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). 村山 響子 (MURAYAMA, Kyoko) [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).

(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).

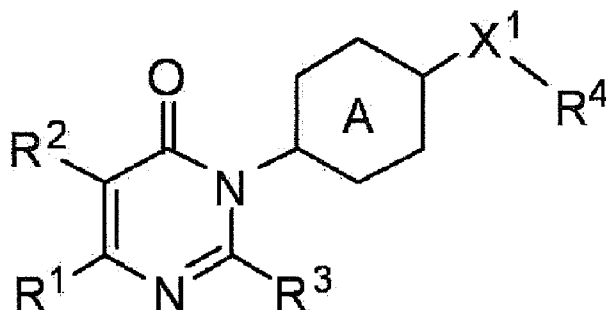
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, 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, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(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,

[続葉有]

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUND AND APPLICATION THEREOF

(54) 発明の名称: 複素環化合物およびその用途



(I)

(57) Abstract: Disclosed is a compound that has delta-5-desaturase-inhibiting activity, is useful in the prevention/treatment of conditions such as arteriosclerosis, diabetes, and obesity, and has excellent efficacy. The compound is the compound represented by formula I (in the formula, each symbol is as described in the specification) or a salt thereof.

(57) 要約: デルター 5-デサチュラーゼ阻害作用を有し、動脈硬化、糖尿病、肥満症等の疾患等の予防・治療に有用であり、かつ優れた薬効を有する化合物を提供すること。本発明は、式 (I) [式中、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を提供する。

WO 2012/011592 A1



NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI 添付公開書類:

(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, — 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
NE, SN, TD, TG).

明 細 書

発明の名称：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。

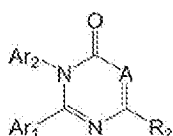
[0002] (発明の背景)

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] WO 2007/146761 (特許文献 1) には、下式

[化1]



[0004] (式中、A は C R₁ または N であり；A r₁ および A r₂ はそれぞれフェニル、ナフチルおよび 5 ないし 10 員ヘテロアリールから選ばれ、それぞれが置換

されていてもよく、それぞれが好ましくは R_A から独立して選ばれる0ないし6個の置換基で置換されていてもよい；

R_1 は：

- (i) 水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルフォニルまたは $-COOH$ ；
- (ii) C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、(C_3-C_8 シクロアルキル) C_0-C_4 アルキル、 C_2-C_6 アルキルエステル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキルチオ、 C_3-C_6 アルカノン、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル、モノーまたはジ-(C_1-C_6 アルキル)アミノ C_0-C_4 アルキル、モノーまたはジ-(C_1-C_6 アルキル)アミノカルボニル C_0-C_4 アルキル、(C_1-C_6 アルキルスルフォニル) C_0-C_4 アルキル、(C_1-C_6 アルキル)スルフォニルアミノ C_0-C_4 アルキルまたは(4ないし8員ヘテロサイクル) C_0-C_4 アルキル；それぞれが置換されていてもよく、それぞれが好ましくは R_B から独立して選ばれる0ないし6個の置換基で置換されていてもよい；または
- (iii) R_2 と結合して縮合された5ないし8員炭素環またはヘテロサイクルを形成し、それぞれが置換されていてもよく、それぞれが好ましくは R_B から独立して選ばれる0ないし4個の置換基で置換されていてもよい；

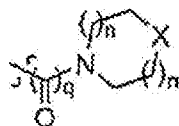
R_2 は水素で置換されず；好ましくは、 R_2 は：

- (i) C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、(C_3-C_8 シクロアルキル) C_0-C_4 アルキル、 C_2-C_6 アルキルエステル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル、モノーまたはジ-(C_1-C_6 アルキル)アミノ C_0-C_4 アルキル、モノーまたはジ-(C_1-C_6 アルキル)アミノカルボニル C_0-C_4 アルキル、(C_1-C_6 アルカノイル)アミノ C_0-C_4 アルキル、モノーまたはジ-(C_1-C_6 アルキル)アミノスルフォニル C_0-C_4 アルキル、(C_1-C_6 アルキル)スルフォニル C_0-C_4 アルキル、モノーまたはジ-(C_1-C_6 アルキル)スルフォニルアミノ C_0-C_4 アルキル、(C_3-C_{10} カルボサイクル) C_0-C_4 アルキルまたは(4ないし10員ヘテロサイ

クル) C_0-C_4 アルキル ; それぞれは R_B から独立して選ばれる 0 ないし 6 個の置換基で置換されていてもよい ;

(ii) 式 :

[0005] [化2]



[0006] 式中、 q は 0 または 1 ; それぞれの n は独立して 0、1 または 2 ; および X は O、 $C(=O)$ 、S、SO、 SO_2 、 $N(R_3)$ または $C(R_{4a})(R_{4b})$; または

(iii) R_1 と結合して縮合された 5 ないし 8 員の、置換されていてもよい炭素環またはヘテロサイクルを形成し ;

R_3 は : (i) 水素 ; または (ii) C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 アルキルスルフォニル、(C_3-C_8 炭素環) C_0-C_4 アルキルまたは (4-ないし 8 員ヘテロサイクル) C_0-C_4 アルキルであり、それぞれが置換されていてもよく、それぞれが好ましくは R_B から独立して選ばれる 0 ないし 6 個の置換基で置換されていてもよい ;

R_{4a} および R_{4b} は独立して :

(i) 水素、ハロゲン、シアノ、 $-COOH$ または C_1-C_6 アルキルであり ;
 (ii) $-Z-N(R_5)(R_6)$ または $-Z-O(R_7)$ 、 Z が存在しない場合、 $C(=O)$

(例、

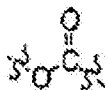
[0007] [化3]



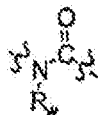
[0008])、 $OC(=O)$ (例、

[0009]

[化4]

[0010])、 $N(R_w)C(=O)$ (例、

[0011] [化5]

[0012])、または SO_2 (例、

[0013] [化6]

[0014]) ; R_w は水素または C_1-C_6 アルキル ;

(iii) フェニル、ナフチルまたは5ないし10員ヘテロアリールであり、それぞれが置換されていてもよく、それぞれが好ましくは R_A から独立して選ばれる0ないし6個の置換基で置換されていてもよい ; または

(iv) 結合して置換されていてもよい縮合された4ないし7員シクロアルキルまたはヘテロサイクルを形成し、好ましくは R_B から独立して選ばれる0ないし4個の置換基で置換されていてもよい ;

R_5 および R_6 は独立して (i) 水素 ; または (ii) C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 アルカノイル、 C_1-C_6 アルキルカルボニル、 C_1-C_6 アルキルスルフォニル、(C_3-C_8 シクロアルキル) C_0-C_4 アルキル、(4ないし8員ヘテロサイクル) C_0-C_4 アルキル、モノーまたはジー(C_1-C_6 アルキル) アミノカルボニルまたはモノーまたはジー(C_1-C_6 アルキル) アミノスルフォニルであり、それぞれが置換されていてもよく、それぞれが好ましくは R_B から独立して選ばれる0ないし6個の置換基で置換されていてもよい ; または R_5 および R_6 は結合して置換されていてもよい4ないし7員ヘテロサイクルを形成してもよく、好ましくは R_B か

ら独立して選ばれる 0 ないし 4 個の置換基で置換されていてもよい；

R_7 は水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 $(C_3-C_8$ シクロアルキル) C_0-C_4 アルキルまたは (4 ないし 8 員ヘテロサイクル) C_0-C_4 アルキルであり、それぞれが置換されていてもよく、それぞれが好ましくは R_B から独立して選ばれる 0 ないし 6 個の置換基で置換されていてもよい；

それぞれの R_A は独立して、

(i) ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルフォニルおよび $-COOH$ ；および

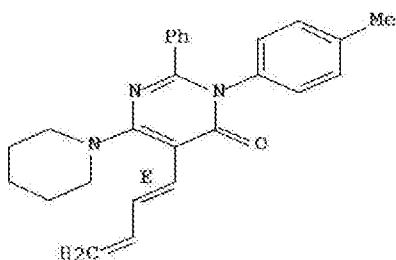
(ii) C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 $(C_3-C_8$ シクロアルキル) C_0-C_4 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキルチオ、 C_1-C_6 アルキルスルフォニル、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル、 C_1-C_6 アルキルスルフォニル C_0-C_4 アルキル、モノーまたはジー(C_1-C_6 アルキル)アミノ C_0-C_4 アルキル、モノーまたはジー(C_1-C_6 アルキル)アミノスルフォニル C_0-C_4 アルキル、モノーまたはジー(C_1-C_6 アルキル)アミノカルボニル C_0-C_4 アルキル、フェニル C_0-C_4 アルキル、(4 ないし 8 員ヘテロサイクル) C_0-C_4 アルキルまたは (4 ないし 8 員ヘテロサイクル) C_1-C_4 アルコキシ；それぞれが置換されていてもよく、それぞれは R_B から独立して選ばれる 0 ないし 4 個の置換基で置換されていてもよい；から選択され、

およびそれぞれの R_B は独立して、オキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、アミノカルボニル、アミノスルフォニル、 $-COOH$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキニル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 アルキルチオ、 C_1-C_6 アルカノイル、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル、 C_1-C_6 アルカノイルオキシ、 C_3-C_6 アルカノン、モノーまたはジー(C_1-C_6 アルキル)アミノ、 C_1-C_6 アルカノイルアミノ、 C_1-C_6 アルキルスルフォニル、モノーまたはジー(C_1-C_6 アルキル)アミノスルフォニル、モノーまた

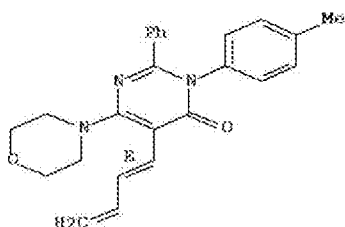
はジ- (C_1-C_6 アルキル) アミノカルボニル、 (C_3-C_{10} 炭素環) C_0-C_4 アルキルおよび (4 ないし 10 員ヘテロサイクル) C_0-C_4 アルキル ; から選択される。) で表される化合物または塩、溶媒和物 (例、水和物)、またはエステルが、CB1 モデュレーションに関する疾患 (肥満等) の治療用途を有することが開示されている。

[0015] Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 1(2002), (6), 774-784 (非特許文献 1) には、下式

[0016] [化7]



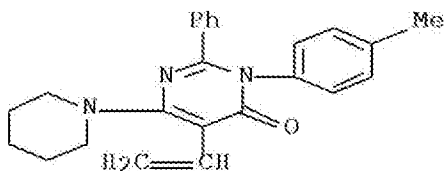
[0017] [化8]



[0018] 等の化合物等が開示されている。

[0019] Heterocycles(1995), 40(2), 787-800 (非特許文献 2) には、下式

[0020] [化9]

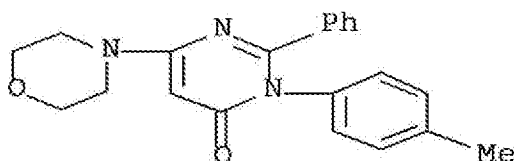


[0021] 等の化合物が開示されている。

[0022] Tetrahedron Letters (1990), 31(29), 4215-4218 (非特許文献 3) には、下式

[0023]

[化10]



[0024] 等の化合物が開示されている。

[0025] 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ー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

[0026] 特許文献1：WO 2 0 0 7 / 1 4 6 7 6 1 号パンフレット

非特許文献

[0027] 非特許文献1：Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 1(2002)
， (6)， 774-784

非特許文献2：Heterocycles(1995)， 40(2)， 787-800

非特許文献3：Tetrahedron Letters (1990)， 31(29)， 4215-4218

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0028] 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

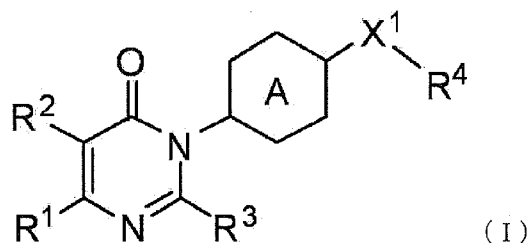
[0029] 本発明者らは、下記式（I）で表される複素環化合物が、デルター５ーデサチュラーゼ阻害作用を有し、エイコサノイドの産生を抑制することに基づく種々の薬理作用を示し、良好な結晶性および安定性等の優れた物性を有し、アテローム性動脈硬化症、アテローム血栓症、糖尿病、肥満、喘息、発熱、疼痛、癌、リウマチ、変形性関節症、アトピー性皮膚炎等のエイコサノイ

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。

すなわち、本発明は、

[1] 化合物が、式 (I) :

[0030] [化11]



[0031] [式中、

環 A はさらに置換されていてもよい 6 員芳香環を示し、

X¹ は結合手または O を示し、

R¹ は 3 ないし 11 員環状基で置換された C₁₋₆ アルキル基、置換されていてもよい 3 ないし 11 員複素環基、または置換されていてもよい C₃₋₁₁ シクロアルキル基を示し、

R² は水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基を示し、

R³ は、

(1) 式: $-X^2-R^5$ (式中、X² は O、S、SO₂ または NR⁶ を示し、R⁵ は置換されていてもよい C₁₋₆ 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) で表される基；

(2) 置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基；

(3) 置換されていてもよい C₃₋₁₁ シクロアルキル基；または

(4) 置換されていてもよい 3 ないし 11 員非芳香族複素環基を示し、

R⁴ は置換されていてもよい C₁₋₆ 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、および

R⁶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。]

で表される化合物またはその塩 [以下、化合物 (I) と称する場合がある]

;

[2] X¹がOであり、

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;

[3] 環Aが、1ないし3個のハロゲン原子でさらに置換されていてもよいベンゼン、1ないし3個のハロゲン原子でさらに置換されていてもよいピリジン、または1もしくは2個のハロゲン原子でさらに置換されていてもよいピリミジンであり;

X¹が、Oであり;

R¹が、

(1) 5ないし7員単環式芳香族複素環基で置換されたC₁₋₆アルキル基、または

(2) (A) C₁₋₆アルコキシ基、

(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C₁₋₆アルキル基、

(C) ハロゲン原子、および

(D) オキシ基

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5または6員複素環基であり;

R²が、水素原子またはメチル基であり;

R³が、

(1) 式: $-X^2-R^5$

[式中、

X²が、O、SまたはNHであり、かつ

R⁵が、

(A) 3ないし8員非芳香族複素環基、

(B) (i) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
(ii) ヒドロキシ基、
(iii) 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
(iv) ハロゲン原子
から選ばれる1ないし5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

(C) 1ないし5個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-11} シクロアルキル基
である]で表される基、

(2) (A) ヒドロキシ基、
(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} アルコキシ基、
(C) ハロゲン原子、および
(D) C_{3-6} シクロアルキル基
から選ばれる1ないし5個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(3) (A) C_{1-6} アルキル基、および
(B) 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_{3-11} シクロアルキル基、または

(4) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい3ないし11員非芳香族複素環基
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；

[4] R^1 が、

- (A) C_{1-6} アルコキシ基、
- (B) C_{1-6} アルキル基、および
- (C) 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 5 または 6 員複素環基である、上記 [3] 記載の化合物またはその塩；

[5] R^1 が、モルホリニル基または 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいピラゾリル基である、上記 [4] 記載の化合物またはその塩；

[6] 2-(エチルスルファニル)-6-(モルホリン-4-イル)-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)-オンまたはその塩；

[7] 2-プロピル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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)-オンまたはその塩；

[8] 6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オンまたはその塩；

[9] 2-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オンまたはその塩；

[10] 上記 [1] ~ [9] 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；

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

[12] 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 [10] 記載の医薬；

[13] 動脈硬化症の予防または治療剤である、上記 [10] 記載の医薬；

[14] 糖尿病または肥満症の予防または治療剤である、上記 [10] 記載の医薬；

[15] 上記 [1] ~ [9] 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；

〔１６〕上記〔１〕～〔９〕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；

〔１７〕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〕～〔９〕のいずれかに記載の化合物またはその塩の使用；

〔１８〕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〕～〔９〕のいずれかに記載の化合物またはその塩の使用；

〔１９〕動脈硬化症の予防または治療のために使用する、上記〔１〕～〔９〕のいずれかに記載の化合物またはその塩；

〔２０〕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〕～〔９〕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

[0032] 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）

[0033] 以下に、本発明を詳細に説明する。

[0034] 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。

[0035] 本明細書中の「 C_{1-6} 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。

[0036] 本明細書中の「 C_{1-6} 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。

[0037] 本明細書中の「 C_{3-11} 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、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル等が挙げられる。

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、シクロノニル、シクロデシル等が挙げられる。

[0038] 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、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。

[0039] 本明細書中の「6ないし10員芳香族炭化水素基」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられる。

[0040] 本明細書中の「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、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, 2, 4-オキサジアゾール-3-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-1-イル
、テトラゾール-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。

[0041] 本明細書中の「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C₆₋₁₀芳香族炭化水素としては、上述のC₆₋₁₀アリール基に対応する環が挙げられる。

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-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンズイミダゾール-5-イル）、インドリル（例、インドール-1-イル、インドール-3-イル、インドール-4-イル、インドール-5-イル、インドール-6-イル）、インダゾリル（例、1H-インダゾール-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。

[0042] 本明細書中の「3ないし11員非芳香族環状炭化水素基」としては、例えば、C₃₋₁₁シクロアルキル基、C₃₋₁₁シクロアルケニル基、C₄₋₁₁シクロアルカジエニル基等が挙げられ、具体的には、C₃₋₁₁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、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル)、 C_{3-11} 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、シクロノネニル、シクロデセニル、シクロウンデセニル)、 C_{4-11} 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、シクロウンデカジエニル)、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。

本明細書中の「3ないし10員非芳香族環状炭化水素基」としては、例えば、 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、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。

[0043] 本明細書中の「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、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、3-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)、ジヒドロピリジル(例、1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル、1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)、ジヒドロピリミダジニル(例、1, 6-ジヒドロピリミダジン-3-イル)、ジヒドロオキサジアゾリル(例、4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)等が挙げられる。

[0044] 環Aは、さらに置換されていてもよい6員芳香環を示す。

[0045] 環Aで示される「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、ピリジン、ピリミジン等であり、さらに好ましくは、ベンゼン、ピリジン等である。

[0046] 環Aで示される「さらに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1ないし3個の置換基を有していてもよい

。

[0047] 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-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
ていてもよい。

[0048] 環 A は、好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン原子でさらに置換されてい
てもよいベンゼン、ピリジン等である。

[0049] 別の態様において、環 A は、好ましくは、1 ないし 3 個（好ましくは、1
個）のハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）でさらに置換されていて

もよいベンゼン、1ないし3個（好ましくは、1個）のハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）でさらに置換されていてもよいピリジン、または1もしくは2個（好ましくは、1個）のハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）でさらに置換されていてもよいピリミジンであり、より好ましくは、1ないし3個（好ましくは、1個）のハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）でさらに置換されていてもよいベンゼン、1ないし3個（好ましくは、1個）のハロゲン原子（例、フッ素原子）でさらに置換されていてもよいピリジン、またはピリミジンである。

[0050] X¹は結合手またはOを示す。

[0051] X¹は、好ましくは、Oである。

[0052] R¹は3ないし11員環状基で置換されたC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよい3ないし11員複素環基、または置換されていてもよいC₃₋₁₁シクロアルキル基を示す。

[0053] R¹で示される「3ないし11員環状基で置換された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「3ないし11員環状基」を有する。

[0054] 該「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。

[0055] R¹で示される「3ないし11員環状基で置換されたC₁₋₆アルキル基」は、好ましくは、5ないし7員単環式芳香族複素環基で置換されたC₁₋₆アルキル基であり、より好ましくは、ピリジル等で置換されたC₁₋₆アルキル基であり、さらに好ましくは、ピリジル等で置換されたメチルであり、特に好ましくは、ピリジルで置換されたメチルである。

[0056] R¹で示される「置換されていてもよい3ないし11員複素環基」における「3ないし11員複素環基」は、例えば、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8員非芳香族複素環基等が挙げられ、中でも5または6員複素環基が好ましい。

[0057] R¹で示される「置換されていてもよい3ないし11員複素環基」における「3ないし11員複素環基」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。

[0058] 該置換基としては、例えば、環Aで示される「さらに置換されていてもよい6員芳香環」における「6員芳香環」が有していてもよい置換基と同様のもの等が挙げられる。該「3ないし11員複素環基」が非芳香族複素環基である場合は、置換基としてオキソ基を有していてもよい。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。

[0059] R¹で示される「置換されていてもよい3ないし11員複素環基」は、好ましくは、

- (1) C₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ)、
- (2) C₁₋₆アルキル基(例、メチル)、および
- (3) 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5または6員複素環基(例、フリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル等)である。

[0060] 別の態様において、R¹で示される「置換されていてもよい3ないし11員複素環基」は、好ましくは、

- (A) C₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ)、
- (B) 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C₁₋₆アルキル基(例、メチル)、
- (C) ハロゲン原子(例、フッ素原子)、および
- (D) オキソ基

から選ばれる1ないし3個(好ましくは、1または2個)の置換基で置換されていてもよい5または6員複素環基[例、5または6員芳香族複素環基(

例、フリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル等) ; 5 または 6 員非芳香族複素環基 (例、モルホリニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロピリダジニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、ジヒドロオキサジアゾリル、ピロリジニル、ピペリジル等)] である。

[0061] R^1 で示される「置換されていてもよい C_{3-11} シクロアルキル基」における「 C_{3-11} シクロアルキル基」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。

[0062] 該置換基としては、例えば、環 A で示される「さらに置換されていてもよい 6 員芳香環」における「6 員芳香環」が有していてもよい置換基と同様のもの、オキソ基等が挙げられる。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。

[0063] R^1 は、好ましくは、

- (1) ピリジルで置換されたメチル ;
- (2) (A) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) 、
- (B) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) 、 および
- (C) 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 5 または 6 員複素環基 (例、フリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル) ; 等である。

[0064] 別の態様において、 R^1 は、好ましくは、

- (1) 5 ないし 7 員単環式芳香族複素環基 (例、ピリジル) で置換された C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) 、 または
- (2) (A) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) 、
- (B) 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、メチル) 、

(C) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(D) オキソ基

から選ばれる 1 ないし 3 個（好ましくは、1 または 2 個）の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員複素環基〔例、5 または 6 員芳香族複素環基（例、フリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル等）；5 または 6 員非芳香族複素環基（例、モルホリニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロピリダジニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、ジヒドロオキサジアゾリル、ピロリジニル、ピペリジル等）〕

であり、より好ましくは、

(A) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、

(B) 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、メチル）、

(C) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(D) オキソ基

から選ばれる 1 ないし 3 個（好ましくは、1 または 2 個）の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員複素環基〔例、5 または 6 員芳香族複素環基（例、フリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル等）；5 または 6 員非芳香族複素環基（例、モルホリニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロピリダジニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、ジヒドロオキサジアゾリル、ピロリジニル、ピペリジル等）〕

であり、さらに好ましくは、

(A) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、

(B) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(C) オキソ基

から選ばれる 1 ないし 3 個（好ましくは、1 または 2 個）の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員複素環基〔例、5 または 6 員芳香族複素環基（

例、フリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル等) ; 5 または 6 員非芳香族複素環基 (例、モルホリニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロピリダジニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、ジヒドロオキサジアゾリル、ピロリジニル、ピペリジル等)]

であり、さらにより好ましくは、モルホニリル、または 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよいピラゾリルである。

[0065] R^2 は水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。

[0066] R^2 で示される「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」は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基であり、より好ましくは、メチルである。

[0067] 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) であり、より好ましくは、水素原子またはメチルである。

[0068] R^3 は、

(1) 式: $-X^2-R^5$ (式中、 X^2 は O、S、 SO_2 または NR^6 を示し、 R^5 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) で表される基 ;

(2) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 ;

(3) 置換されていてもよい C_{3-11} シクロアルキル基 ; または

(4) 置換されていてもよい 3 ないし 11 員非芳香族複素環基を示す。

[0069] R^3 で示される「式: $-X^2-R^5$ で表される基」における「 X^2 」は O、S、 SO_2 または NR^6 を示す。

[0070] ここで、 R^6 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。

[0071] R^6 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^5 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」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。

[0072] R⁶は、好ましくは、水素原子である。

[0073] R³で示される「式：-X²-R⁵で表される基」における「X²」は、好ましくは、O、SまたはNHである。

[0074] R³で示される「式：-X²-R⁵で表される基」における「R⁵」は、置換されていてもよいC₁₋₆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。

[0075] R⁵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5個（好ましくは、1ないし3個）の置換基を有していてもよい。

[0076] 該置換基としては、例えば、

(1) C₃₋₁₀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C₁₋₆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C₁₋₆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C₆₋₁₄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C₁₋₆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C₁₋₆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) オキシ基

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-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（例、フッ素原子）、

(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（例、メトキシ、エトキシ）；

(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いるてもよい。

[0077] 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」は、好ましくは、

(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) 1～3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} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、および
(D) ハロゲン原子（例、フッ素原子）
から選ばれる1～5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、イソブチル）である。

[0078] R^5 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、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11員非芳香族環状炭化水素基（好ましくは、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。

[0079] R^5 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」は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは、1ないし3個）の置換基を有しているてもよい。

[0080] 該置換基としては、例えば、環Aで示される「さらに置換されていてもよい6員芳香環」における「6員芳香環」が有しているてもよい置換基と同様の

もの等が挙げられる。該「3ないし11員環状基」が非芳香族環状炭化水素基または非芳香族複素環基である場合は、置換基としてオキソ基を有していてもよい。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。

[0081] R^5 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、それぞれ置換されていてもよい、3ないし11員環状基または C_{3-11} シクロアルキル基であり、より好ましくは、(1) 3ないし8員非芳香族複素環基、または(2) 置換されていてもよい C_{3-11} シクロアルキル基であり、さらに好ましくは、(1) 3ないし8員非芳香族複素環基(例、オキセタニル)または(2) 1ないし5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_{3-11} シクロアルキル基(例、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル)である。

[0082] R^3 で示される「式： $-X^2-R^5$ で表される基」における「 R^5 」は、好ましくは、

- (1) 3ないし8員非芳香族複素環基(例、オキセタニル)；または
- (2) (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)

等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)；

等である。

[0083] 別の態様において、 R^3 で示される「式： $-X^2-R^5$ で表される基」における「 R^5 」は、好ましくは、

- (1) 3ないし8員非芳香族複素環基(例、オキセタニル)、
- (2) (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) 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} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、および

(D) ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる 1 ないし 5 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、イソブチル）、または

(3) 1 ないし 5 個（好ましくは 1 ないし 4 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_{3-11} シクロアルキル基（例、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）である。

[0084] R^3 で示される「式： $-X^2-R^5$ で表される基」は、好ましくは、
 X^2 が O、S または NH であり、および
 R^5 が、

(1) 3 ないし 8 員非芳香族複素環基（例、オキセタニル）；または

(2) (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）

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）；

である式： $-X^2-R^5$ で表される基である。

[0085] 別の態様において、 R^3 で示される「式： $-X^2-R^5$ で表される基」は、好ましくは、

X^2 が、O、S または NH であり、かつ

R^5 が、

(1) 3 ないし 8 員非芳香族複素環基（例、オキセタニル）、

(2) (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) 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} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、および

(D) ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる 1 ないし 5 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、イソブチル)、または
 (3) 1 ないし 5 個 (好ましくは 1 ないし 4 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_{3-11} シクロアルキル基 (例、シクロブチル
 、シクロペンチル、シクロヘキシル)
 である式: $-X^2-R^5$ で表される基である。

[0086] 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 5 個 (好ましくは、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^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」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。

[0087] 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、 C_{1-6} アルキル基 (例、プロピル) である。

[0088] 別の態様において、 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、

- (A) ヒドロキシ基、
 - (B) 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} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、
 - (C) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および
 - (D) C_{3-6} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)
- から選ばれる 1 ないし 5 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、ブチル、sec-ブチル)
 である。

[0089] R^3 で示される「置換されていてもよい C_{3-11} シクロアルキル基」における「 C_{3-11} シクロアルキル基」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、環 A で示される「さらに置換されていてもよい 6 員芳香環」における「6 員芳香環」が有していてもよい

置換基と同様のもの、オキソ基等が挙げられる。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。

[0090] R^3 で示される「置換されていてもよい C_{3-11} シクロアルキル基」は、好ましくは、

(A) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(B) ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる1ないし3個（好ましくは、1または2個）の置換基で置換されていてもよい C_{3-11} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル）である。

[0091] R^3 で示される「置換されていてもよい3ないし11員非芳香族複素環基」における「3ないし11員非芳香族複素環基」としては、例えば、上記「3ないし8員非芳香族複素環基」および上記「3ないし8員非芳香族複素環基」がベンゼン環等と縮合した縮合環から誘導される基が挙げられる。

[0092] R^3 で示される、「置換されていてもよい3ないし11員非芳香族複素環基」における「3ないし11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。該置換基としては、例えば、環Aで示される「さらに置換されていてもよい6員芳香環」における「6員芳香環」が有していてもよい置換基と同様のもの、オキソ基等が挙げられる。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。

[0093] R^3 で示される「置換されていてもよい3ないし11員非芳香族複素環基」は、好ましくは、1ないし3個（好ましくは、1または2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3ないし11員非芳香族複素環基（例、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル）である。

[0094] R^3 は、好ましくは、

(1) 式： $-X^2-R^5$ で表される基であり、

X^2 がO、SまたはNH、および

R^5 が、

- (A) 3 ないし 8 員非芳香族複素環基（例、オキセタニル）；
- (B) (i) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、
- (ii) ヒドロキシ基、
- (iii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、および
- (iv) ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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）；

- (2) C_{1-6} アルキル基（例、プロピル）；

等である。

[0095] 別の態様において、 R^3 は、好ましくは、

- (1) 式： $-X^2-R^5$

[式中、

X^2 が、O、S または NH であり、かつ

R^5 が、

- (A) 3 ないし 8 員非芳香族複素環基（例、オキセタニル）、
- (B) (i) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、
- (ii) ヒドロキシ基、
- (iii) 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} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、および
- (iv) ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる 1 ないし 5 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、イソブチル）、または

- (C) 1 ないし 5 個（好ましくは 1 ないし 4 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_{3-11} シクロアルキル基（例、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）

である] で表される基、

- (2) (A) ヒドロキシ基、
- (B) 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} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、

(C) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(D) C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 5 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、ブチル、sec-ブチル）、

(3) (A) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(B) ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる 1 ないし 3 個（好ましくは、1 または 2 個）の置換基で置換さ

れていてもよい C_{3-11} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル）、または

(4) 1 ないし 3 個（好ましくは、1 または 2 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 3 ないし 11 員非芳香族複素環基（例、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル）

である。

[0096] 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。

[0097] 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^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」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。

[0098] 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（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。

[0099] 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」における「置換されていてもよい 3 ないし 11 員環状基」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。

[0100] 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」における「3ないし11員環状基」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、環Aで示される「さらに置換されていてもよい6員芳香環」における「6員芳香環」が有していてもよい置換基と同様のもの等が挙げられる。該「3ないし11員環状基」が非芳香族環状炭化水素基または非芳香族複素環基である場合は、置換基としてオキソ基を有していてもよい。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^4 は、好ましくは、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり、より好ましくは、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。

[0102] 化合物(1)の好適な例として、以下の化合物が挙げられる。

[0103] [化合物A]

環Aが、1ないし3個のハロゲン原子でさらに置換されていてもよいベンゼンまたはピリジンであり；

X^1 が、Oであり；

R^1 が、

(1) ピリジルで置換されたメチル；または

(2) (A) C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ)、

(B) C_{1-6} アルキル基(例、メチル)、および

(C) 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5または6員複素環基(例、フリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル)

であり；

R^2 が、水素原子またはメチルであり；

R^3 が、

(1) 式： $-X^2-R^5$ で表される基であり、

X^2 がO、SまたはNH、かつ

R^5 が、

(A) 3ないし8員非芳香族複素環基（例、オキセタニル）；または

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

(ii) ヒドロキシ基、

(iii) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、および

(iv) ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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）；または

(2) C_{1-6} アルキル基（例、プロピル）

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）である、化合物（I）。

[0104] [化合物B]

環Aが、1ないし3個（好ましくは、1個）のハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）でさらに置換されていてもよいベンゼン、1ないし3個（好ましくは、1個）のハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）でさらに置換されていてもよいピリジン、または1もしくは2個（好ましくは、1個）のハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）でさらに置換されていてもよいピリミジン〔好ましくは、1ないし3個（好ましくは、1個）のハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）でさらに置換されていてもよいベンゼン、1ないし3個（好ましくは、1個）のハロゲン原子（例、フッ素原子）でさらに置換されていてもよいピリジン、またはピリミジン〕であり；

X^1 が、Oであり；

R^1 が、

(1) 5 ないし 7 員単環式芳香族複素環基（例、ピリジル）で置換された C_{1-6} アルキル基（例、メチル）〔好ましくは、ピリジルで置換されたメチル〕、

(2) (A) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、

(B) 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、メチル）、

(C) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(D) オキソ基

から選ばれる 1 ないし 3 個（好ましくは、1 または 2 個）の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員複素環基〔例、5 または 6 員芳香族複素環基（例、フリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル等）；5 または 6 員非芳香族複素環基（例、モルホリニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロピリダジニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、ジヒドロオキサジアゾリル、ピロリジニル、ピペリジル等）〕

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) 式： $-X^2-R^5$

〔式中、

X^2 が、O、S または NH であり、かつ

R^5 が、

(A) 3 ないし 8 員非芳香族複素環基（例、オキセタニル）、

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

(ii) ヒドロキシ基、

(iii) 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} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、および

(iv) ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる 1 ないし 5 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、イソブチル)、または
(C) 1 ないし 5 個 (好ましくは 1 ないし 4 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_{3-11} シクロアルキル基 (例、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル)
である] で表される基、

(2) (A) ヒドロキシ基、

(B) 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} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、

(C) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(D) C_{3-6} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 5 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、ブチル、*sec*-ブチル)、

(3) (A) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、および

(B) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)

から選ばれる 1 ないし 3 個 (好ましくは、1 または 2 個) の置換基で置換されていてもよい C_{3-11} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロブチル)、または

(4) 1 ないし 3 個 (好ましくは、1 または 2 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 3 ないし 11 員非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル)

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)

である、化合物 (I)。

[0105] [化合物 C]

環 A が、1 ないし 3 個 (好ましくは、1 個) のハロゲン原子 (例、塩素原子、フッ素原子) でさらに置換されていてもよいベンゼン、1 ないし 3 個 (好ましくは、1 個) のハロゲン原子 (例、塩素原子、フッ素原子) でさらに

置換されていてもよいピリジン、または1もしくは2個（好ましくは、1個）のハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）でさらに置換されていてもよいピリミジン〔好ましくは、1ないし3個（好ましくは、1個）のハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）でさらに置換されていてもよいベンゼン、1ないし3個（好ましくは、1個）のハロゲン原子（例、フッ素原子）でさらに置換されていてもよいピリジン、またはピリミジン〕であり；

X^1 が、Oであり；

R^1 が、

(A) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、

(B) 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、メチル）、

(C) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(D) オキソ基

から選ばれる1ないし3個（好ましくは、1または2個）の置換基で置換されていてもよい5または6員複素環基〔例、5または6員芳香族複素環基（例、フリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル等）；5または6員非芳香族複素環基（例、モルホリニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロピリダジニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、ジヒドロオキサジアゾリル、ピロリジニル、ピペリジル等）〕

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) 式： $-X^2-R^5$

[式中、

X^2 が、O、SまたはNHであり、かつ

R^5 が、

(A) 3ないし8員非芳香族複素環基（例、オキセタニル）、

- (B) (i) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、
(ii) ヒドロキシ基、
(iii) 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} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、および
(iv) ハロゲン原子（例、フッ素原子）
から選ばれる 1 ないし 5 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、イソブチル）、または
(C) 1 ないし 5 個（好ましくは 1 ないし 4 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_{3-11} シクロアルキル基（例、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）
である] で表される基、
(2) (A) ヒドロキシ基、
(B) 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} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、
(C) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および
(D) C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）
から選ばれる 1 ないし 5 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、ブチル、sec-ブチル）、
(3) (A) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および
(B) ハロゲン原子（例、フッ素原子）
から選ばれる 1 ないし 3 個（好ましくは、1 または 2 個）の置換基で置換されていてもよい C_{3-11} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル）、または
(4) 1 ないし 3 個（好ましくは、1 または 2 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 3 ないし 11 員非芳香族複素環基（例、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル）
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）

である、化合物（I）。

[0106] [化合物D]

環Aが、1ないし3個（好ましくは、1個）のハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）でさらに置換されていてもよいベンゼン、1ないし3個（好ましくは、1個）のハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）でさらに置換されていてもよいピリジン、または1もしくは2個（好ましくは、1個）のハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）でさらに置換されていてもよいピリミジン [好ましくは、1ないし3個（好ましくは、1個）のハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）でさらに置換されていてもよいベンゼン、1ないし3個（好ましくは、1個）のハロゲン原子（例、フッ素原子）でさらに置換されていてもよいピリジン、またはピリミジン] であり；

X^1 が、Oであり；

R^1 が、ホルホルニル基または1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよいピラゾリル基であり；

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) 式： $-X^2-R^5$

[式中、

X^2 が、O、SまたはNHであり、かつ

R^5 が、

(A) 3ないし8員非芳香族複素環基（例、オキセタニル）、

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

(ii) ヒドロキシ基、

(iii) 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} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、および

(iv) ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる1ないし5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、イソブチル)、または
(C) 1 ないし 5 個 (好ましくは 1 ないし 4 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_{3-11} シクロアルキル基 (例、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル)
である] で表される基、

(2) (A) ヒドロキシ基、

(B) 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} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、

(C) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(D) C_{3-6} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 5 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、ブチル、sec-ブチル)、

(3) (A) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、および

(B) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)

から選ばれる 1 ないし 3 個 (好ましくは、1 または 2 個) の置換基で置換されていてもよい C_{3-11} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロブチル)、または

(4) 1 ないし 3 個 (好ましくは、1 または 2 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 3 ないし 11 員非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル)

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)

である、化合物 (I)。

[0107] [化合物 E]

2-(エチルスルファニル)-6-(モルホリン-4-イル)-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)-オンまたはその塩。

[0108] [化合物 F]

2-プロピル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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)-オンまたはその塩。

[0109] [化合物G]

6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オンまたはその塩。

[0110] [化合物H]

2-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オンまたはその塩。

[0111] 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。

[0112] 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。

[0113] 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。

[0114] 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。

[0115] 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。

[0116] 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。

[0117] 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。

[0118] 化合物（I）は、同位元素（例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{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。

[0119] 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。

[0120] 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。

[0121] 化合物（１）は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。

[0122] 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－ジオキソレンー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－ジオキソレンー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。

[0123] 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。

[0124] 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、該塩としては、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。

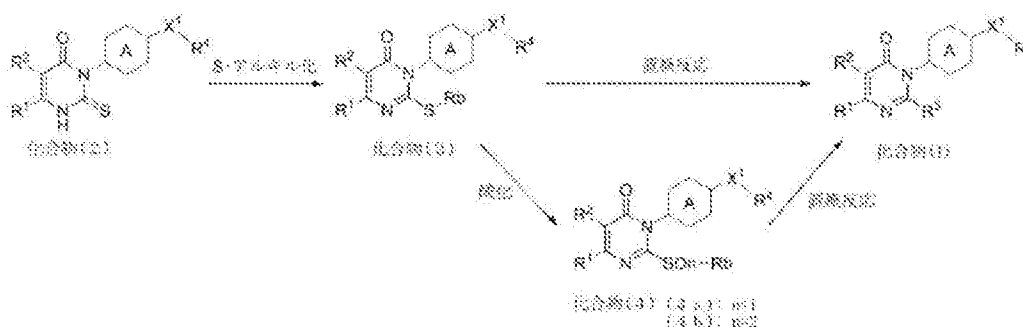
また、以下の各スキームにおいて、原料化合物は、具体的製法を述べない場合、市販されているものを容易に入手できるか、あるいは、自体公知の方法またはそれに準ずる方法に従って製造することができる。

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。

[0125]

[化12]

スキーム1



[0126] [式中、R^bは置換されていてもよいC₁₋₆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、その他の記号は前記と同意義を示す。]

[0127] スキーム1は、後述するスキーム4で得られる化合物(2)を化合物(3)とした後、置換反応により化合物(1)を得るものである。

化合物(3)は、化合物(2)の塩基と各種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(2)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、およびS-アルキル化剤1.0~20.0モル、好ましくは1.0~10.0モルを用いて行う。

該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、イミダゾール、ホルムアミジン等の有機塩基類等が挙げられる。

該S-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、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-50～150℃、好ましくは0～100℃である。

得られた化合物(3)は反応液のまま、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。

[0128] 化合物(4)は化合物(3)の酸化反応によって製造される。詳しくは酸化剤として過酸化水素、オキソン(登録商標)、過酢酸、過安息香酸、m-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が挙げられ、化合物(3) 1モルに対して1.0～30.0モル、好ましくは1.0～3.0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、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、トリフルオロ酢酸等の有機酸類、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-50～150℃、好ましくは0～100℃である。

生成物は化合物(4a)および化合物(4b)の何れかの単一化合物またはそれらの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。

[0129] 化合物(1)は化合物(3)または化合物(4)の、塩基と R^3 に対応する求核剤を用いた置換反応で製造することができる。詳しくは、化合物(3)または化合物(4)1モルに対し、塩基1.0~20.0モル、好ましくは1.0~10.0モル、および求核剤1.0~100.0モル、好ましくは1.0~10.0モルを用いて行う。

該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-7-エン等の有機アミン等が挙げられる。

該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-1-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、プロピ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、 α 水素を有するカルボニル化合物等の活性メチレン化合物類、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を求核剤として用いることができる。

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

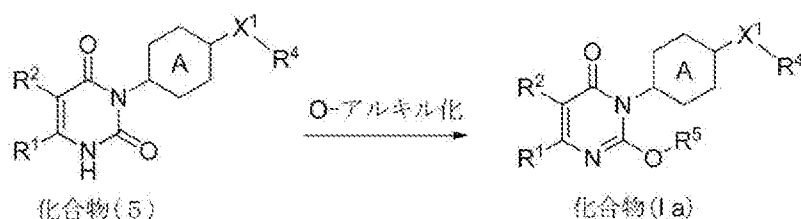
メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、シクロヘキサン、ヘキサン等の飽和炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、水等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常10分～24時間、好ましくは10分～12時間である。反応温度は通常-100～150℃、好ましくは-78～100℃である。

得られた化合物(1)は反応液のまま、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。

[0130] [化13]

スキーム2



[0131] [式中、各記号は前記と同意義を示す。]

[0132] スキーム2は、後述するスキーム5で得られる化合物(5)に塩基とR⁵に対応するアルキル化剤を用いたO-アルキル化反応を行い、化合物(1a) [化合物(1)において、R³が式：-X²-R⁵であり、X²が酸素原子である化合物]を得るものである。

詳しくは、化合物(5)1モルに対し、塩基約1.0～3.0、好ましくは1.0～2.0モル、およびO-アルキル化剤約1.0～20.0モル、好ましくは約1.0～10.0モルを用いてO-アルキル化を行う。

該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。

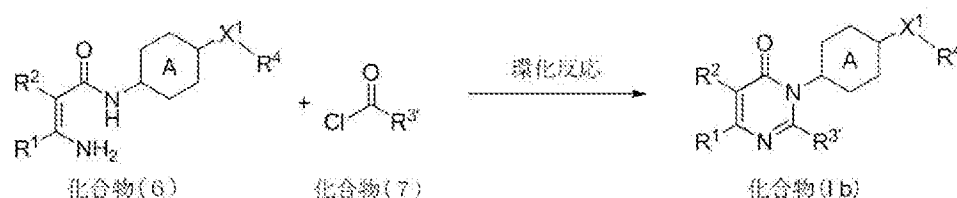
該O-アルキル化剤としてはヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル等の各種ハロゲン化アルキル類、ジメチル硫酸、ジエチル硫酸等のアルキル硫酸類、p-トルエンスルホン酸メチル、メチルスルホン酸メチル等のアルキルスルホン酸エステル類等が挙げられる。

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30分～60時間、好ましくは30分～24時間である。反応温度は通常-50～150℃、好ましくは0～100℃である。得られた化合物(1a)は常法に従って反応混合物から単離することができ、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。

[0133] [化14]

スキーム3



[0134] [式中、 $R^{3'}$ は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-11} シクロアルキル基または置換されていてもよい3ないし11員非芳香族複素環基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

[0135] スキーム3は、後述するスキーム13で得られる化合物(6)と化合物(7)との反応により、化合物(1b) [化合物(1)において、 R^3 が置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-11} シクロアルキル基または置

換されていてもよい3ないし11員非芳香族複素環基である化合物」を得るものである。

詳しくは、化合物(6)1モルに対し化合物(7)約1.0～10.0モル、好ましくは約1.0～5.0モルを用いる。

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、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1時間～24時間である。反応温度は通常-50～200℃、好ましくは0～150℃である。

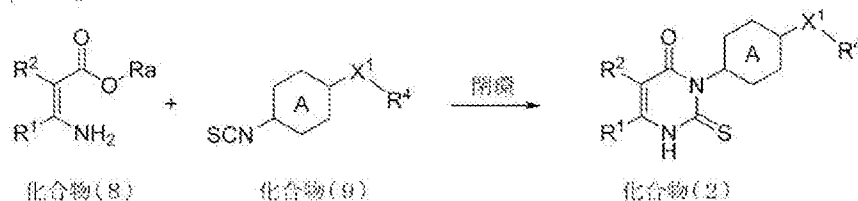
本反応は塩基を加えて行ってもよい。該塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化金属類、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等の有機アミン等が挙げられる。

得られた化合物(1b)は反応液のまま、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。

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。

[化15]

スキーム4



[0137] [式中、R_aはC₁₋₆アルキル基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

[0138] スキーム4は、後述するスキーム6または7で得られる化合物(8)とスキーム1で得られる化合物(9)とを、塩基存在下で閉環反応に付し、前記反応(スキーム1)の原料化合物である化合物(2)を得るものである。

詳しくは、化合物(8)1モルに対して化合物(9)を約1.0～5.0モル、好ましくは約1.0～2.0モル用いる。

該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、イミダゾール、ホルムアミジン等の有機塩基類等が挙げられ、化合物(8)1.0モルに対して約2.0～10.0モル、好ましくは約2.0～5.0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、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、ヘキサメチルリン酸トリアミド等のリン酸アミド類またはそれらの混合溶媒等が好ましい。

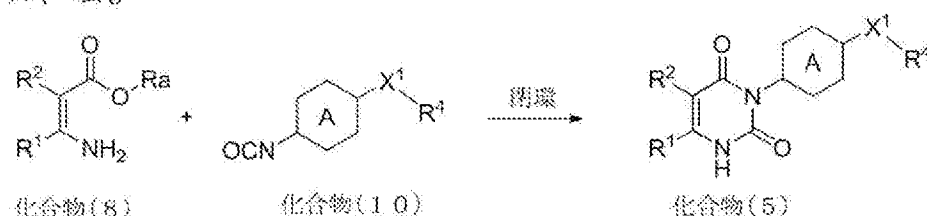
反応時間は通常1時間～60時間、好ましくは1時間～24時間である。反応温

度は通常-50～150℃、好ましくは0～100℃である。

得られた化合物(2)は反応液のまま、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。

[0139] [化16]

スキーム5



[0140] [式中、各記号は前記と同意義を示す。]

[0141] スキーム5は、後述するスキーム6または7で得られる化合物(8)と、スキーム11で得られる化合物(10)とを、塩基存在下で閉環反応に付し、前記反応(スキーム2)の原料化合物である化合物(5)を得るものである。

詳しくは、化合物(8)1モルに対して化合物(10)を約1.0～5.0モル、好ましくは約1.0～2.0モル用いる。

該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、イミダゾール、ホルムアミジン等の有機塩基類等が挙げられ、化合物(8)1.0モルに対して約2.0～10.0モル、好ましくは約2.0～5.0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、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

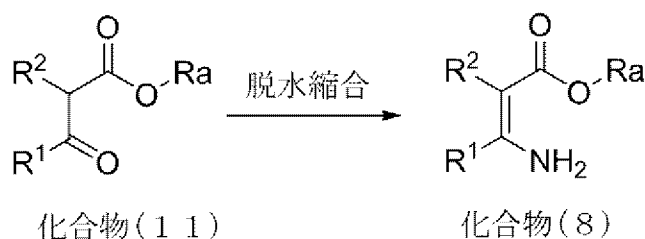
等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、ヘキサメチルリン酸トリアミド等のリン酸アミド類またはそれらの混合溶媒等が好ましい。

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-50～150℃、好ましくは0～100℃である。

得られた化合物(5)は反応液のまま、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。

[0142] [化17]

スキーム6



[0143] [式中、各記号は前記と同意義を示す。]

[0144] スキーム6は、後述するスキーム8、9または10で得られる化合物(11)とアンモニアまたはアンモニウム塩との脱水縮合反応を行い、前記反応(スキーム4および5)の原料化合物である化合物(8)を得るものである。本反応は、自体公知の方法、例えばジャーナル オブ メディシナルケミストリー(J. Med. Chem), 41巻, 3186頁(1998)記載の方法、またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

詳しくは化合物(11)1モルに対しアンモニアまたはアンモニウム塩を約1.0～50.0モル、好ましくは約1.0～10.0モル用いる。

該アンモニウム塩としてはギ酸アンモニウム、酢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、

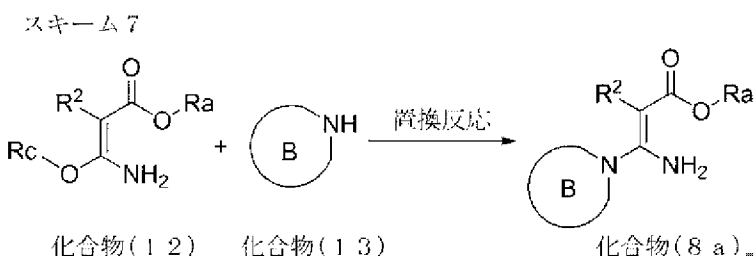
クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、プロパノール、1,1-ジメチルエタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸類等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常1時間～60時間、好ましくは1時間～24時間である。反応温度は通常-50～200℃、好ましくは0～150℃である。

本反応では必要に応じて酸触媒を用いることもでき、酸触媒としては塩酸、硫酸等の鉱酸類、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等のルイス酸類、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸類が挙げられる。

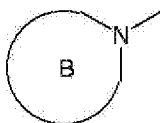
得られた化合物(8)は反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0145] [化18]



[0146] [式中、

[0147] [化19]



[0148] は置換基を有していてもよい5ないし6員環状アミノ基を示し、RcはC₁₋₆ア

ルキル基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

[0149] スキーム7は、化合物(12)に対する化合物(13)の置換反応により、前記反応(スキーム4および5)の原料化合物である化合物(8a)[化合物(8)において、R¹が置換基を有していてもよい5ないし6員環状アミノ基である化合物]を得るものである。本反応は、自体公知の方法、例えばジャーナル オブ メディシナルケミストリー(J. Med. Chem), 26巻, 1650頁(1983)記載の方法、またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

詳しくは、化合物(12)1モルに対し化合物(13)を約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、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1時間~24時間である。反応温度は通常-50~150℃、好ましくは0~100℃である。

本反応は酸を加えて行ってもよい。該酸としては塩酸、硫酸等の鉱酸類、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等のルイス酸類、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸類が挙げられる。

化合物(12)の無機酸塩または有機酸塩を用いる場合は、適当な塩基、例えば、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン等を等量または小過剰程度共存させて反応を行うとよい。

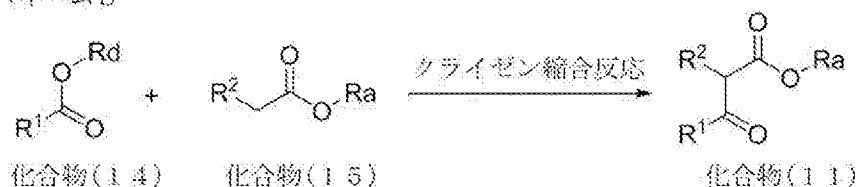
得られた化合物(8a)は反応液のまま、または粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、洗浄

、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。

化合物(12)および化合物(13)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。

[0150] [化20]

スキーム8



[0151] [式中、R^dはC₁₋₆アルキル基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

[0152] スキーム8は、化合物(14)と化合物(15)とを塩基を用いたクライゼン縮合反応に付し、前記反応(スキーム6)の原料化合物である化合物(11)を得るものである。

詳しくは化合物(14)1モルに対し化合物(15)を約1.0~10.0モル、好ましくは約1.0~5.0モル用いる。

該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、イミダゾール、ホルムアミジン等の有機塩基類が挙げられ、化合物(14)1モルに対し約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、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等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。また、化合物(15)を溶媒として用いてもよい。

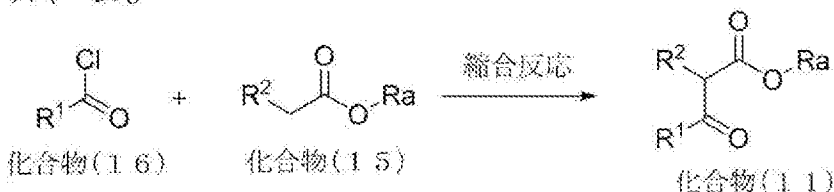
反応時間は通常1時間～60時間、好ましくは1時間～24時間である。反応温度は通常-50～150℃、好ましくは0～100℃である。

得られた化合物(11)は反応液のまま、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。

化合物(14)および化合物(15)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。

[0153] [化21]

スキーム9



[0154] [式中、各記号は前記と同意義を示す。]

[0155] スキーム9は、化合物(16)および化合物(15)を塩基を用いた縮合反応に付し、前記反応(スキーム6)の原料化合物である化合物(11)を得る別法である。

詳しくは化合物(16)1モルに対し化合物(15)を約1.0～10.0モル、好ましくは約1.0～5.0モル用いる。

該塩基としてはn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等のアルキルリチウム類が挙げられ、化合物(15)1モルに対し等量または小過剰程度用いる。

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、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。

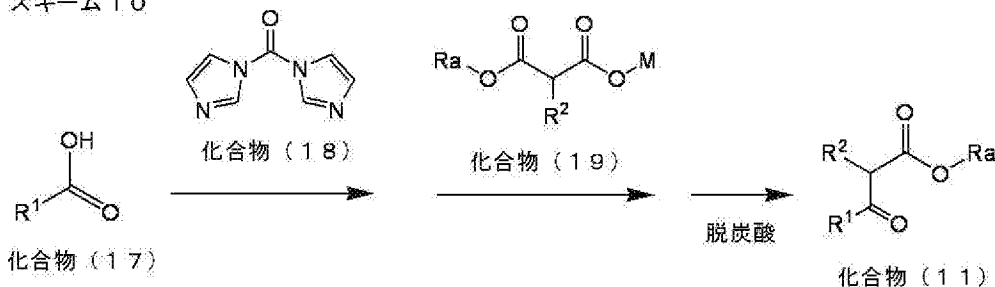
反応時間は通常1時間～60時間、好ましくは1時間～24時間である。反応温度は通常-100～100℃、好ましくは-78～25℃である。

得られた化合物(11)は反応液のまま、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。

化合物(16)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。

[0156] [化22]

スキーム 10



[0157] [式中、Mはカリウムまたはナトリウムを示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

[0158] スキーム10は、化合物(17)を化合物(18)と作用させた後、化合物(19)との縮合反応、続く脱炭酸反応により、前記反応(スキーム6)の原料化合物である化合物(11)を得る別法である。本反応は、自体公知の方法、例えばジャーナル オブ メディシナルケミストリー(J. Med. Chem), 44巻, 3978頁(2001)記載の方法、またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

詳しくは、化合物(17)1モルに対し化合物(18)約1.0～10.0モル、好ましくは約1.0～5.0モル、塩化マグネシウム約1.0～10.0モル、好ましくは約1.0～5

.0モル、および化合物(19)約1.0～10.0モル、好ましくは約1.0～5.0モルを用いる。

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、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、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。

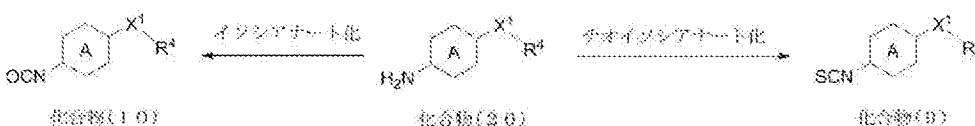
反応時間は通常1時間～60時間、好ましくは1時間～24時間である。反応温度は通常-50～150℃、好ましくは0～100℃である。

得られた化合物(11)は反応液のまま、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。

化合物(17)、化合物(18)および化合物(19)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。

[0159] [化23]

スキーム11



[0160] [式中、各記号は前記と同意義を示す。]

[0161] スキーム11は、化合物(20)のチオイソシアナート化によりスキーム4の原料化合物である化合物(9)を、化合物(20)のイソシアナート化によりスキーム5の原料化合物である化合物(10)を得るものである。本反応は、自体公知の方法、例えばジャーナル オブ メディシナルケミストリー(J. Med. Chem), 44巻, 3978頁(2001)記載の方法、また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(9)は化合物(20)のチオイソシアナート化により製造することができる。

詳しくは、化合物(20)1モルに対してチオイソ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。

該チオイソ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、脱酸剤の存在下に反応を行うことができる。このような脱酸剤としては、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-50～150℃、好ましくは0～100℃である。

得られた化合物(9)は反応液のまま、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、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。

[0162] 化合物(10)は化合物(20)のイソシアナート化により製造できる。

詳しくは化合物(20)1モルに対してイソ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。

該イソシアナート化剤としてはトリホスゲン、1,1'-カルボニルジ-2(1H)-ピリドン、ジ-2-ピリジルカルボナート、1,1'-カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。

本反応においてトリ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、脱酸剤の存在下に反応を行うことができる。このような脱酸剤としては、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塩基性塩類、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。

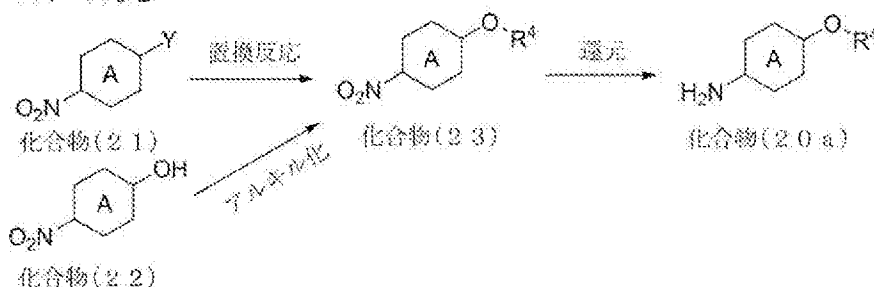
反応時間は通常10分～60時間、好ましくは15分～12時間である。反応温度は通常-50～150℃、好ましくは0～100℃である。

得られた化合物(10)は反応液のまま、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、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(20)は、市販されているものを容易に入手できるか、あるいは、スキーム12に示す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。

[0163] [化24]

スキーム12



[0164] [式中、Yは脱離基（例、ハロゲン原子または4-トリルスルホニルオキシ等）を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

[0165] スキーム12は、化合物(21)または化合物(22)から化合物(23)を経由して、スキーム11の原料化合物である化合物(20a) [化合物(20)において、X¹がOである化合物]を得るものである。

化合物(23)は、塩基性条件下、R⁴に対応するフェノール類またはアルコール類を求核剤とした化合物(21)との置換反応で製造することができる。

詳しくは、化合物(21)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、およびR⁴に対応するフェノール類またはアルコール類約1.0～100.0モル、好ましくは1.0～2.0モルを用いる。

該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。

該フェノール類またはアルコール類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-1-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-50～150℃、好ましくは0～100℃である。

[0166] また別法として、化合物(23)は塩基とR⁴に対応するアルキル化剤を用いた化合物(22)のO-アルキル化反応によっても製造できる。

詳しくは化合物(22)1モルに対して塩基約1.0～5.0モル、好ましくは約1.0～2.0モル、およびO-アルキル化剤約1.0～10.0モル、好ましくは約1.0～3.0モルを用いる。

該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、イミダゾール、ホルムアミジン等の有機塩基類等が挙げられる。

該O-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-50～150℃、好ましくは0～100℃である。

得られた化合物(23)は反応液のまま、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。

[0167] また別法として化合物(23)は、自体公知の方法、例えば、シンセシス(Synthesis) 1頁(1981年)等に記載の方法、またはこれらに準じた方法により製造できる。すなわち、本反応は、通常、有機リン化合物およびアゾ試薬の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

該有機リン化合物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリ(n-ブチル)ホスフィン等が挙げられる。

該アゾ試薬としては、例えばアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボニルジピペラジン等が挙げられる。有機リン化合物およびアゾ試薬の使用量は、化合物(22)1モルに対し、好ましくは1.0モル～5.0モルである。

該反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；N,N-ジメチルホルム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が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-50～150℃、好ましくは0～100℃である。反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

得られた化合物(23)は反応液のまま、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。

[0168] 化合物(20a)は化合物(23)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(23)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。

該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-50～150℃、好ましくは0～100℃である。圧力は約1～10気圧、好ましくは約1～5気圧である。

得られた化合物(20a)は反応液のまま、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。

[0169] また別法として化合物(23)の還元反応は還元金属を用いて行うこともできる。詳しくは化合物(23)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。

該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

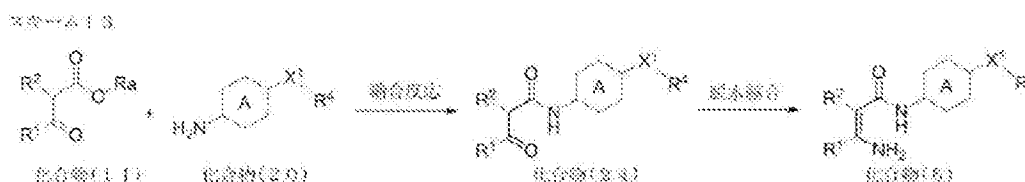
としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、シクロヘキサン、ヘキサン等の飽和炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、アンモニア水溶液、水等の溶媒またはそれらの混合溶媒等が好ましい。

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-50～150℃、好ましくは0～100℃である。

得られた化合物(20a)は反応液のまま、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。

化合物(21)および化合物(22)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。

[0170] [化25]



[0171] [式中、各記号は前記と同意義を示す。]

[0172] スキーム13は、化合物(11)および化合物(20)から化合物(24)を経由して、スキーム3の原料化合物である化合物(6)を得るものである。

化合物(24)は自体公知の方法、例えばジャーナル オブ オーガニック ケミストリー(J. Org. Chem), 45巻, 4861頁(1980)記載の方法、またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。詳しくは、化合物(20)と化合物(11)との縮合反応によって製造される。化合物(11)1モルに対し化合物(20)を約1.0～5.0モル、好ましくは約1.0～3.0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、キシレ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1時間～24時間である。反応温度は通常-50～200℃、好ましくは0～150℃である。

本反応は塩基を加えて行ってもよい。該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-7-エン等の有機アミン等が挙げられる。

得られた化合物(24)は反応液のまま、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。

[0173] 化合物(6)は自体公知の方法、例えばジャーナル オブ メディシナルケミストリー(J. Med. Chem), 41巻, 3186頁(1998)記載の方法、またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。詳しくは化合物(24)とアンモニアまたはアンモニウム塩との脱水縮合反応で製造される。化合物(24)1モルに対しアンモニアまたはアンモニウム塩を約1.0～50.0モル、好ましくは約1.0～10.0モル用いる。

該アンモニウム塩としてはギ酸アンモニウム、酢酸アンモニウム等が挙げ

られる。

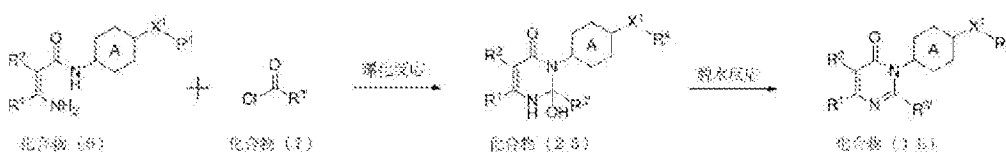
本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、プロパノール、1,1-ジメチルエタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸類等の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1時間～24時間である。反応温度は通常-50～200℃、好ましくは0～150℃である。

本反応では必要に応じて酸触媒を用いることもでき、酸触媒としては塩酸、硫酸等の鉱酸類、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等のルイス酸類、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸類が挙げられる。得られた化合物(6)は反応液のまま、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。

[0174] [化26]

スキーム14



[0175] [式中、各記号は前記と同意義を示す。]

[0176] スキーム14は、化合物(25)を経由して化合物(1b)を得る、前述のスキーム3の別法である。化合物(25)は、化合物(6)と化合物(7)との環化反応により

製造される。

詳しくは、化合物(6)1モルに対し化合物(7)を1.0～10.0モル、好ましくは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、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1時間～24時間である。反応温度は通常-50～200℃、好ましくは0～150℃である。

本反応は塩基を加えて行ってもよい。該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-7-エン等の有機アミン等が挙げられる。

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。

[0177] 化合物(1b)は、化合物(25)と酸を用いた脱水反応によって製造される。

詳しくは化合物(25)1モルに対して酸を1.0～500.0モル、好ましくは10.0～400.0モル用いる。

該酸としては塩酸、硫酸等の鉱酸類、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等のルイス酸類、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸類が

挙げられる。

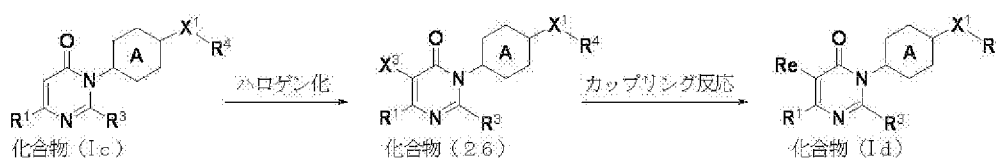
本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等の溶媒またはそれらの混合溶媒等を用いることができるが、酸として有機酸類を用いる場合は溶媒を兼ねてもよい。

反応時間は通常5分～60時間、好ましくは15分～24時間である。反応温度は通常0～200℃、好ましくは25～150℃である。必要があればマイクロ波照射下で反応を行うことができる。

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。

[0178] [化27]

スキーム 1-5



[0179] [式中、X³は塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示し、Reはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

[0180] スキーム15は、化合物(Ic)から化合物(26)を経由して化合物(Id)を得るものである。

化合物(26)は、化合物(Ic)とX³に対応するハロゲン化剤との反応により

製造される。

化合物 (I c) は、化合物 (I b) を製造する方法に準ずる方法に従って製造することができる。

詳しくはハロゲン化剤としてN-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド、N-ヨウドスクシンイミド、臭素、ヨウ素等が挙げられる。該ハロゲン化剤は、化合物 (I c) 1モルに対して1.0~30.0モル、好ましくは1.0~3.0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、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、トリフルオロ酢酸等の有機酸類、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-50~150℃、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。

[0181] 化合物 (I d) は、化合物 (26) と R_e に対応する有機ボロン酸試薬のカップリング反応により製造される。

詳しくは化合物 (26) 1モルに対して R_e に対応する有機ボロン酸試薬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、ホスフィン配位子0.01~1モル、好ましくは0.1~0.5モル、および塩基1.0~10.0モル、好ましくは2.0~6.0モルを用いる。反応にホスフィン配位子が必要でない場合には、ホスフィン配位子を使用せずに行うことができる。

有機ボロン酸試薬としてはメチルボロン酸、2,4,4,5,5-ペンタメチル-1,3,2-ジオキサボロラン、エチルボロン酸、N-プロピルボロン酸、(1-メチルエチル)ボロン酸、4,4,5,5-テトラメチル-2-(1-メチルエチル)-1,3,2-ジオキサボロラン、N-ブチルボロン酸、2-ブチル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン、(2-メチルプロピル)ボロン酸、4,4,5,5-テトラメチル-2-(2-メチルプロピル)-1,3,2-ジオキサボロラン等が挙げられる。

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-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、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、トリフルオロ酢酸等の有機酸類、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～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25～200℃である。必要があればマイクロ波

照射下で反応を行うことができる。

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。

[0182] [化28]

スキーム 16



[0183] [式中、各記号は前記と同意義を示す。]

[0184] スキーム16は、後述するスキーム17で得られる化合物(I b')群に含まれる化合物(I e)から、アルキル化反応により化合物(I f)を得るものである。

化合物(I f)は、化合物(I e)の塩基と R e に対応するアルキル化剤を用いたアルキル化反応によって製造される。

詳しくは化合物(I e)1モルに対して塩基1.0～50.0モル、好ましくは1.0～5.0モル、およびアルキル化剤1.0～100.0モル、好ましくは1.0～10.0モルを用いる。

該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、イミダゾール、ホルムアミジン等の有機塩基類等が挙げられる。

該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。

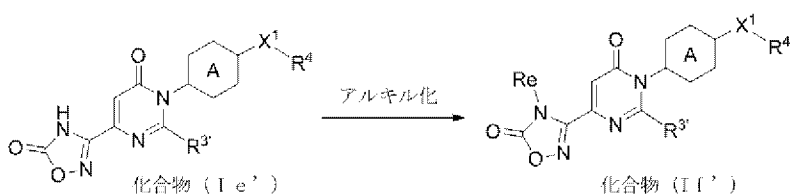
本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、プロパノール、1,1-ジメチルエタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、水またはそれらの混合溶媒等が好ましい。

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-50～150℃、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。

[0185] [化29]

スキーム16'



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]

[0186] スキーム16' は、後述するスキーム22で得られる化合物(I h)群に含まれる化合物(I e')から、アルキル化反応により化合物(I f')を得るものである。

化合物(I f')は、化合物(I e')の塩基とReに対応するアルキル化剤を用いたアルキル化反応によって製造される。

詳しくは化合物(I e')1モルに対して塩基1.0～50.0モル、好ましくは1.0

～5.0モル、およびアルキル化剤1.0～100.0モル、好ましくは1.0～10.0モルを用いる。

該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、イミダゾール、ホルムアミジン、ピリジン等の有機塩基類等が挙げられる。

該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。

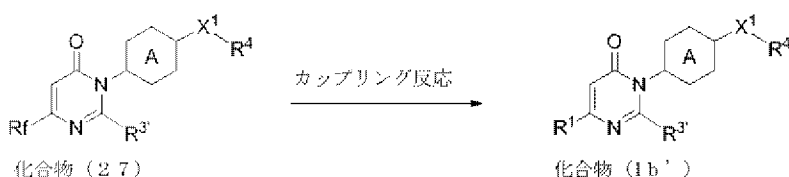
本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、プロパノール、1,1-ジメチルエタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、水またはそれらの混合溶媒等が好ましい。

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-50～150℃、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。

[化30]

スキーム 17



[0188] [式中、R f はハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

[0189] スキーム17は、後述するスキーム18で得られる化合物(27)から、カップリング反応を用いて化合物(1b')を得るものである。

化合物(1b')は化合物(27)とR¹に対応する有機ボロン酸試薬または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(27)1モルに対してR¹に対応する有機ボロン酸試薬または含窒素試薬1.0～10.0モル、好ましくは1.0～3.0モル、有機金属試薬0.01～1.0モル、好ましくは0.05～0.2モル、ホスフィン配位子0.01～1.0モル、好ましくは0.1～0.5モル、および塩基1.0～10.0モル、好ましくは2.0～6.0モルを用いて行う。反応にホスフィン配位子が必要でない場合には、ホスフィン配位子を使用せずに行うことができる。

有機ボロン酸試薬としては1H-ピラゾール-4-イルボロン酸、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート、(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸、[1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ボロン酸、[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ボロン酸、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール、3-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール、(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸、tert-ブチル 3-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-

-ピラゾール-1-カルボキシラート、1H-ピラゾール-5-イルボロン酸、(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ボロン酸、1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール、[1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル]ボロン酸、tert-ブチル 3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシラート、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-イミダゾールtert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシラート等が挙げられる。

含窒素試薬としてはモルホリン、3,3-ジフルオロピロリジン、4,4-ジフルオロピペリジン、モルホリン-3-オン、ピペラジン-2-オン、ピペリジン-4-オン等が挙げられる。

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-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

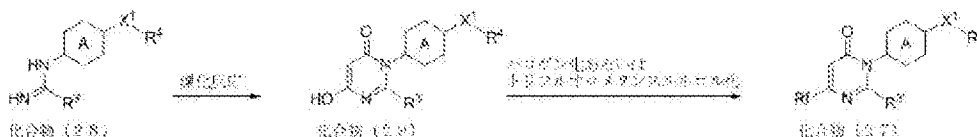
ン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸類、水またはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、通常10分～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25～200℃である。必要があればマイクロ波照射下で反応を行うことができる。

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。

[0190] [化31]

スキーム18



[0191] [式中、各記号は前記と同意義を示す。]

[0192] スキーム18は、スキーム19で得られる化合物(28)から化合物(29)を経由して、化合物(27)を得るものである。

化合物(29)は、化合物(28)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(28)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、および塩基1.0～100.0モル、好ましくは2.0～10.0モルを用いて行う。

該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-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～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。

[0193] 化合物(27)は化合物(29)の置換反応により製造される。

詳しくは、化合物(29) 1 モルに対してハロゲン化剤1.0～100.0モル、好ましくは3.0～10.0モルを用いて行う。

ハロゲン化剤としては、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン等が挙げられる。

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有利である。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、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。

[0194] 別法として、化合物(27)の製造は、化合物(29)1モルに対してトリフルオロメタンスルホン化試薬1.0～10.0モル、好ましくは1.0～3.0モル、および塩基1.0～20.0モル、好ましくは1.0～10.0モルを用いて行う。

該トリフルオロメタン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。

該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-7-エン等の有機アミン等が挙げられる。

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有利である。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、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

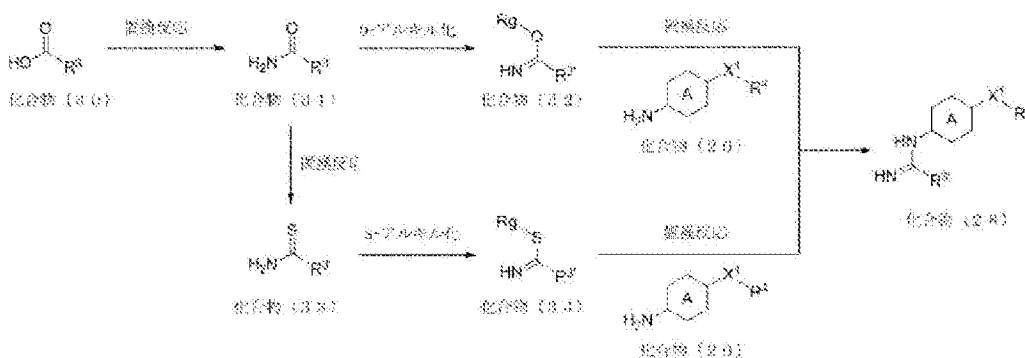
、ベンゼン、トルエン等)、脂肪族炭化水素類(例、ヘキサン等)、アミド類(例、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)、またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

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℃～100℃、好ましくは0℃～50℃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。

[0195] [化32]

スキーム19



[0196] [式中、R^gは置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

[0197] スキーム19は化合物(30)からスキーム18の原料である化合物(28)を得るものである。

化合物(30)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もできる。

化合物(31)は化合物(30)から置換反応により製造される。

詳しくは化合物(30)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、および28%アンモニア水溶液1.0~20.0モル、好ましくは1.0~3.0モルを用いる。必要に応じてピリジン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジメチルホルムアミド、相間移動触媒等を化合物(30)1モルに対して0.001~10.0モル、好ましくは0.001~3.0モル用いてもよい。

該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。

相間移動触媒としてはテトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミド、クラウンエーテル等が挙げられる。

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、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~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。

[0198] 化合物(32)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もできる。例えば、化合物(32)は化合物(31)とR_gに対応するアルキル化剤を用いたO-アルキル化反応により製造される。

詳しくは、化合物(31)1モルに対し、O-アルキル化剤1.0~50.0モル、好ましくは1.0~10.0モル、および塩基1.0~100.0モル、好ましくは3.0~10.0モ

ルを用いて行う。

該アルキル化剤としてはトリメチルオキシニウム 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。

該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、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～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。

[0199] 化合物(33)は化合物(31)からの置換反応により製造される。

詳しくは、化合物(31)1モルに対して硫黄化剤1.0～3.0モル、好ましくは1.0～1.30モルを用いて行う。

該硫黄化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、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、トリフルオロ酢酸等の有機酸類、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～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。

[0200] 化合物(34)は、化合物(33)とR_g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(33)1モルに対してS-アルキル化剤1.0～10.0モル、好ましくは1.0～5.0モルを用いて行う。

該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、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、トリフルオロ酢酸等の有機酸類、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。

[0201] 化合物(28)は化合物(32)または化合物(34)からの置換反応により製造される。

詳しくは、化合物(32)または化合物(34)1モルに対して化合物(20) 1.0～20.0モル、好ましくは1.0～2.0モル、および塩基1.0～20.0モル、好ましくは1.0～10.0モルを用いて行う。

該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-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、塩基を使用せずに行うことができる。

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、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、トリフルオロ酢酸等の有機酸類、水またはそれらの混合溶媒等が好ましい。

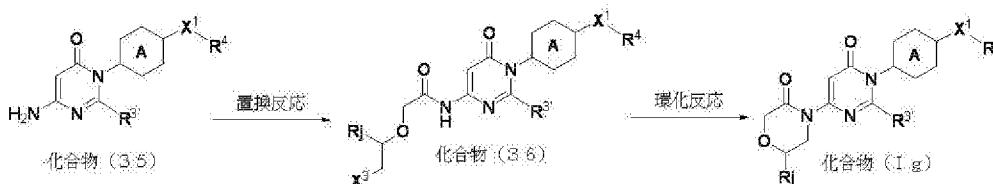
反応時間は通常30分～100時間、好ましくは1時間～72時間である。反応温度は通常0℃～150℃、好ましくは25℃～100℃である。

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。

[0202] [化33]

スキーム20



[0203] [式中、R_jは置換されていてもよいアルキル基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

[0204] スキーム20は後述するスキーム21で得られる化合物(35)を出発原料とし、化合物(36)を経由して化合物(1g)を合成するものである。

化合物(36)は化合物(35)の置換反応により製造される。

詳しくは、化合物(35)1モルに対し対応する酢酸誘導体1.0~10.0モル、好ましくは1.0~5.0モルを用いる。

該酢酸誘導体としては塩化2-(2-クロロアルコキシ)アセチル等が挙げられる。

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、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1時間~24時間である。反応温度は通常-50~200℃、好ましくは0~150℃である。

本反応は塩基を加えて行ってもよい。該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-7-エン等の有機アミン等が挙げられる。

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。

[0205] 化合物(1g)は化合物(36)の環化反応により製造される。

詳しくは、化合物(36)1モルに対し、塩基1.0~10.0モル、好ましくは1.0~5.0モルを用いて行う。

該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-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、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。

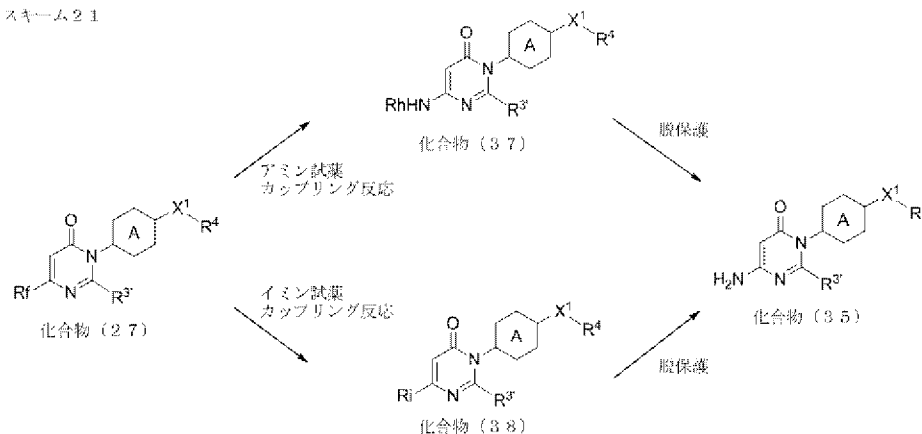
反応時間は通常1時間~60時間、好ましくは1時間~24時間である。反応温度は通常-50~200℃、好ましくは0~150℃である。

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。

[0206] [化34]

スキーム21



[0207] [式中、R hはアルキル基またはアルコキシ基で置換されていてもよいベンジル基を示し、R iはアルキル基またはアルコキシ基で置換されていてもよいベンゾフェノンイミノ基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

[0208] スキーム21は、スキーム18で得られる化合物(27)からスキーム20の出発原料である化合物(35)を得るものである。

化合物(37)または化合物(38)は、化合物(27)とR hに対応するアミン試薬またはR iに対応するイミン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(27) 1モルに対してR hに対応するアミン試薬またはR iに対応するイミン試薬1.0～10.0モル、好ましくは1.0～3.0モル、有機金属試薬0.01～1.0モル、好ましくは0.05～0.2モル、ホスフィン配位子0.01～1.0モル、好ましくは0.1～0.5モル、および塩基1.0～10.0モル、好ましくは2.0～6.0モルを用いて行う。反応にホスフィン配位子が必要でない場合には、ホスフィン配位子を使用せずに行うことができる。

該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

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が挙げられる。

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-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、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、トリフルオロ酢酸等の有機酸類、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～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25～200℃である。必要があればマイクロ波照射下で反応を行うことができる。

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。

[0209] 化合物(35)は化合物(37)を酸処理または水素添加反応に付すことにより製造される。

酸処理は、化合物(37)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。

該酸試薬としては、塩化アルミニウム等のルイス酸、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。

水素添加反応は、化合物(37)に対して5重量%～1000重量%、好ましくは10重量%～300重量%の金属試薬を用いて行う。該金属試薬としては、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、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、トリフルオロ酢酸等の有機酸類、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～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。必要があればマイクロ波照射下で反応を行うことができる。

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。

[0210] 化合物(35)は化合物(38)を酸処理することによって製造される。

詳しくは、化合物(38)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。

該酸試薬としては、塩化アルミニウム等のルイス酸、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。

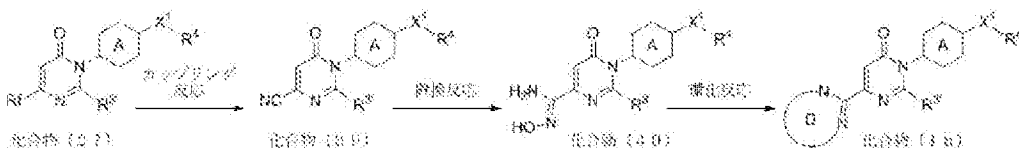
本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、1,1-ジメチルエタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸類、水またはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、通常10分～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25℃～150℃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。

[0211] [化35]

式(35)～(38)



[0212] [式中、

[0213] [化36]



[0214] は置換されていてもよい5員複素環を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

[0215] スキーム22は前述のスキーム18で合成される化合物(27)から化合物(39)および化合物(40)を経由して化合物(1h)を得るものである。

化合物(39)は化合物(27)から金属シアニド試薬を用いたカップリング反応により製造される。

詳しくは、化合物(27)1モルに対して金属シアニド試薬1.0~10.0モル、好ましくは1.0~3.0モル、有機金属試薬0.01~1.0モル、好ましくは0.05~0.2モル、およびホスフィン配位子0.01~1.0モル、好ましくは0.1~0.5モルを用いて行う。反応にホスフィン配位子が必要でない場合には、ホスフィン配位子を使用せずに行うことができる。

金属シアニド試薬としては、亜鉛シアニド、銅シアニド等が挙げられる。

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-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。

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、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、トリフルオロ酢酸等の有機酸類、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~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25～200℃である。必要があればマイクロ波照射下で反応を行うことができる。

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。

[0216] 化合物(40)は化合物(39)の、ヒドロキシアミンによる置換反応により製造される。

詳しくは、化合物(39)1モルに対してヒドロキシアミン 塩酸塩1.0～200モル、好ましくは1.0～5.0モル、および塩基1.0～50.0モル、好ましくは1.0～10.0モルを用いて行う。

該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、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、トリフルオロ酢酸等の有機酸類、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～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25～200℃である。必要があればマイクロ波照射下で反応を行うことができる。

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。

[0217] 化合物(1h)は化合物(40)からの、縮合剤を用いた環化反応により製造される。

詳しくは、化合物(40)1モルに対して縮合剤1.0~20.0モル、好ましくは1.0~5.0モル、および塩基1.0~50.0モル、好ましくは1.0~10.0モルを用いて行う。

該縮合剤としては無水酢酸、トリフルオロ酢酸無水物、N,N'-カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。

該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、イミダゾール、ホルムアミジン、ピリジ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、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、ピリジン等の有機塩基類、水またはそれらの混合溶媒等が好ましい。

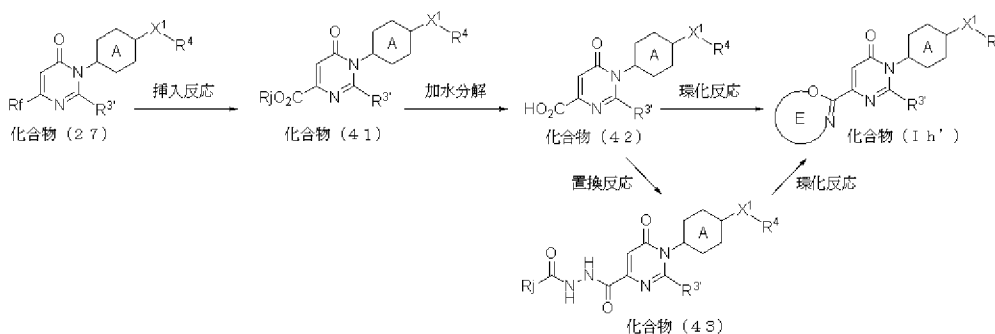
反応時間は、通常10分~50時間、好ましくは30分~12時間である。反応温度は、通常0~300℃、好ましくは25~200℃である。必要があればマイクロ波照射下で反応を行うことができる。

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。

[0218] [化37]

スキーム23



[0219] [式中、

[0220] [化38]



[0221] は置換されていてもよい5員複素環を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

[0222] スキーム23は前述のスキーム18で合成される化合物(27)から化合物(41)および化合物(42)、あるいはさらに化合物(43)を経由して化合物(1h')を得るものである。

化合物(41)は化合物(27)から有機金属試薬と一酸化炭素を用いた挿入反応により製造される。

詳しくは、本反応は化合物(27) 1モルに対して有機金属試薬0.01~1.0モル、好ましくは0.05~0.2モル、ホスフィン配位子0.01~1.0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、およびRjに対応するアルコール1.0~100.0モル、好ましくは1.0~10.0モルを用いて一酸化炭素雰囲気下で行う。反応にホスフィン配位子が必要でない場合には、ホスフィン配位子を使用せずに行うことができる。

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-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、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、トリフルオロ酢酸等の有機酸類、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～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25～200℃である。必要があればマイクロ波照射下で反応を行うことができる。

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。

[0223] 化合物(42)は化合物(41)の加水分解反応により製造される。

詳しくは化合物(41) 1 モルに対して水1.0～100.0モル、好ましくは1.0～5.0モル、塩基1.0～100.0モル、好ましくは1.0～5.0モルを用いて行う。

該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、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、トリフルオロ酢酸等の有機酸類、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～50時間、好ましくは30分～12時間である。反応温度は、通常0～200℃、好ましくは25～100℃である。必要があればマイクロ波照射下で反応を行うことができる。

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。

[0224] 化合物(43)は化合物(42)の置換反応により製造される。

詳しくは、化合物(42) 1 モルに対して塩化オキサリル1.0～2.0モル、好ましくは1.0～1.5モル、R_jに対応するヒドラジド1.0～20.0モル、好ましくは1.0～5.0モル、および塩基1.0～20.0モル、好ましくは1.0～10.0モルを用いて行う。

R_jに対応するヒドラジドとしてはアセトヒドラジドが挙げられる。

該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、イミダゾール、ホルムアミジン、ピリジン等の有機塩基類

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、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～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25～200℃である。必要があればマイクロ波照射下で反応を行うことができる。

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。

[0225] 化合物(1h')は化合物(42)の環化反応により製造される。

詳しくは、化合物(42) 1モルに対して塩化オキサリル1.0～2.0モル、好ましくは1.0～1.5モル、N'-ヒドロキシエタンイミドアミド1.0～20.0モル、好ましくは1.0～5.0モル、および塩基1.0～20.0モル、好ましくは1.0～10.0モルを用いて行う。

該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、イミダゾール、ホルムアミジン、ピリジ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、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～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25～200℃である。必要があればマイクロ波照射下で反応を行うことができる。

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。

[0226] 化合物(1h')は化合物(43)の環化反応によっても製造される。

詳しくは、化合物(43) 1 モルに対して(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウム ヒドロキシド 分子内塩1.0～2.0モル、好ましくは1.0～1.5モルを用いて行う。

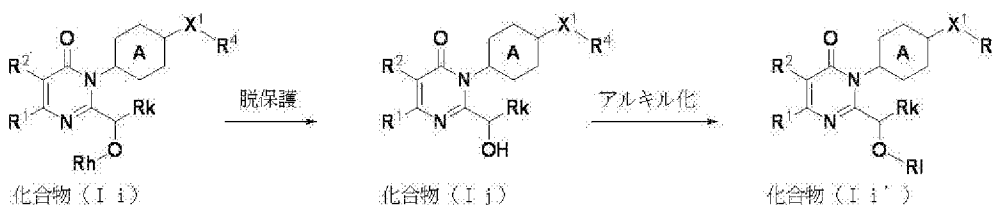
本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが好ましく、このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、1,1-ジメチルエタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸類、水またはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、通常10分～50時間、好ましくは30分～12時間である。反応温度は、通常0～200℃、好ましくは25～150℃である。必要があればマイクロ波照射下で反応を行うことができる。

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。

[0227] [化39]

スキーム24



[0228] [式中、R k は置換されていてもよいC₁₋₅アルキル基を示し、R l は置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

[0229] スキーム24は前述のスキーム3の化合物(I b)群に含まれる化合物(I i)から化合物(I j)および化合物(I i')を得るものである。

化合物(I j)は化合物(I i)を酸処理または水素添加反応に付すことにより製造される。

酸処理は、化合物(I i)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。

該酸試薬としては、塩化アルミニウム等のルイス酸、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。

水素添加反応は、化合物(I i)に対して5重量%~1000重量%、好ましくは10重量%~300重量%の金属試薬を用いて行う。該金属試薬としては、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、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、トリフルオロ酢酸等の有機酸類、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～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。必要があればマイクロ波照射下で反応を行うことができる。

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(1 i')は、化合物(1 j)の塩基とR1に対応するアルキル化剤を用いたO-アルキル化反応によって製造される。

詳しくは化合物(1 j)1モルに対して塩基1.0～50.0モル、好ましくは1.0～5.0モル、およびO-アルキル化剤1.0～100.0モル、好ましくは1.0～10.0モルを用いて行う。

該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、イミダゾール、ホルムアミジン等の有機塩基類等が挙げられる。

該O-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

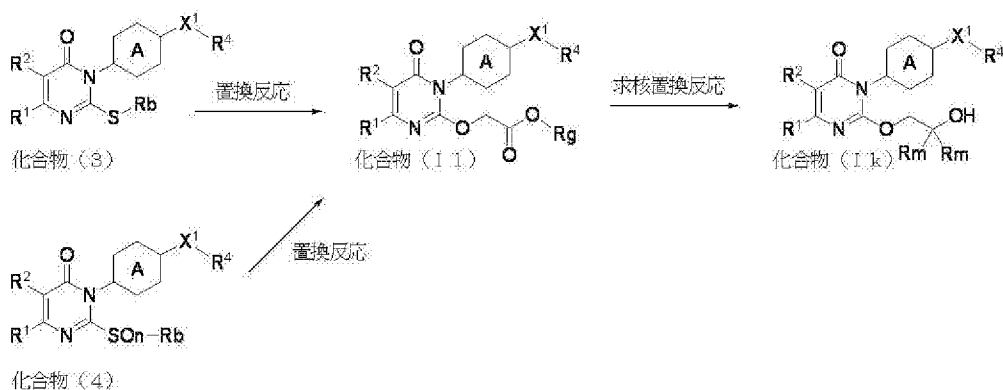
、メタノール、エタノール、プロパノール、1,1-ジメチルエタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、水またはそれらの混合溶媒等が好ましい。

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-50～150℃、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。

[0231] [化40]

スキーム25



[0232] [式中、R_mは置換されていてもよいC₁₋₂アルキル基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

[0233] スキーム25は前述のスキーム1で得られる化合物(3)または化合物(4)から化合物(Ii)を経由して化合物(Ik)を得るものである。

化合物(Ii)は化合物(3)または化合物(4)の、塩基とR_gに対応する酢酸エステル誘導体を用いた置換反応で製造される。

詳しくは、化合物(3)または化合物(4)1モルに対し、塩基1.0～20.0モル、好ましくは1.0～10.0モル、およびR_gに対応する酢酸エステル誘導体1.0～1

00.0モル、好ましくは1.0～10.0モルを用いて行う。

該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-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、塩基を使用せずに行うことができる。

該酢酸エステル誘導体としては、アルキル ヒドロキシアセタート等が挙げられる。

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、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10分～12時間である。反応温度は通常-100～150℃、好ましくは-78～100℃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(1k)は化合物(1l)の、R_mに対応するアルキル化剤を用いた求核置換反応により製造される。

詳しくは、化合物(1l)1モルに対し、R_mに対応するアルキル化剤2.0～100.0モル、好ましくは2.0～10.0モルを用いて行う。

該アルキル化剤としては、アルキルマグネシウムハライド（グリニャール試薬）、アルキルリチウム等が挙げられる。

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、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～72時間、好ましくは10分～24時間である。反応温度は通常-100～150℃、好ましくは-78～100℃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] 前記のスキーム1～25の各反応において、原料化合物が置換基としてヒドロキシ、アミノ（ $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}_2-$ を含む）、カルボキシ、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。

[0236] ヒドロキシの保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル）、フェニル、トリチル、 C_{7-10} アラルキル（例、ベンジル）、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニル）、ベンゾイル、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル（例、ベンジルカルボニル）、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラニル、シリル（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（例、1-アリル）等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、

C₁₋₆アルキル（例、メチル、エチル、プロピル）、C₁₋₆アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ）、ニトロ等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

[0237] アミノの保護基としては、例えばホルミル、C₁₋₆アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニル）、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル）、ベンゾイル、C₇₋₁₀アラルキル-カルボニル（例、ベンジルカルボニル）、C₇₋₁₄アラルキルオキシ-カルボニル（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）、C₇₋₁₀アラルキル（例、ベンジル、4-メトキシベンジル）、トリチル、フタロイル、N,N-ジメチルアミノメチレン、シリル（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）、C₂₋₆アルケニル（例、1-アリル）等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、C₁₋₆アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ）、ニトロ等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

[0238] カルボキシの保護基としては、例えば、C₁₋₆アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル）、C₇₋₁₁アラルキル（例、ベンジル）、フェニル、トリチル、シリル（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、tert-ブチルジフェニルシリル）、C₂₋₆アルケニル（例、1-アリル）等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、C₁₋₆アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ）、ニトロ等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

[0239] カルボニルの保護基としては、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。

[0240] メルカプトの保護基としては、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）、 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）、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{6-14} 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）、 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）、2-テトラヒドロピラニル基、 C_{1-6} 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）、などが挙げられる。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。

[0241] 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ズ 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えばよい。例えば、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）等を使用する方法、還元法等が用いられる。

[0242] 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。

[0243] 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。

[0244] 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。

[0245] 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。

[0246] 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。

[0247] 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。

[0248] 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。

[0249] 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。

[0250] 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。

[0251] 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。

[0252] 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。

[0253] 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。

[0254] 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。

[0255] 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。

[0256] 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。

[0257] 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。

[0258] 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。

[0259] 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。

[0260] 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。

[0261] 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。

[0262] 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。

[0263] 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。

[0264] 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。

[0265] 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。

[0266] 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。

[0267] 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。

[0268] 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、ヒト、サル、ネ

コ、ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギ等）に対し、後述する各種疾患の予防・治療剤、または診断薬として用いることができる。

[0269] 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。

[0270] 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、褐色細胞種、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。

[0271] 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。

[0272] 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 OGT T ）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 OGT T ）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。

[0273] 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。

[0274] 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。

[0275] 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。

[0276] 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、IFG (Impaired Fasting Glucose) およびIFG (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。

[0277] 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。

[0278] 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A₂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。

[0279] 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。

[0280] 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。

[0281] 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0.01～100mg/kg体重、好ましくは0.05～30mg/kg体重、さらに好ましくは0.5～10mg/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。

[0282] 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。

[0283] 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。

[0284] 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）、アルテプララーゼ（alteplase）、ナテプララーゼ（nateplase）、モンテプララーゼ（monteplase）、パミテプララーゼ（pamiteplase）〕、抗血小板薬〔例、アスピリン、スルフィンプラゾン（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）、GP IIb/IIIa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。

[0285] 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。

[0286] 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、アルプレノロール、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。

[0287] 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、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。

[0288] 上記「糖尿病治療剤」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（Balaglitazone）、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（Lobeglitazone）、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、GRC 8200、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。

[0289] 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、ピリドリン(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。

[0290] 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。

[0291] 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。

[0292] 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、 11β -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、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 阻害(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(Trodusquemin))、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。

[0293] 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。

[0294] 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。

[0295] 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。

[0296] 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。

[0297] 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。

[0298] 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。

[0299] 上記「抗痴呆剤」としては、例えば、タクリン(tacrine)、ドネペジル(donepezil)、リバスチグミン(rivastigmine)、ガランタミン(galantamine)等が挙げられる。

[0300] 上記「勃起不全改善剤」としては、例えば、アポモルフィン(apomorphine)、PDE5(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。

[0301] 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。

[0302] 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。

[0303] 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。

[0304] 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。

[0305] 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、臨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。

[0306] 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

[0307] 本発明は、更に以下の実施例、試験例および製剤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℃ないし約35℃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。

[0308] 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 : トリプルダブルレット
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
THF : テトラヒドロフラン
DMF : N,N-ジメチルホルムアミド
DMA : N,N-ジメチルアセトアミド
NMP : N-メチル-2-ピロリドン
DMSO : ジメチルスルホキシド

[0309] 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)などを用いた。水酸基やアミノ基など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(Atomospheric Pressure Cheimcal 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もしくはフラグメントイオンピークが観測される。

[0310] 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 μ m, 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 μ L、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)

[0311] 実施例1

2-(エチルスルファニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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

[0312] A) 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時間攪拌した。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、濾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).

[0313] B) 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、濾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).

[0314] C) 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).

[0315] D) 1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(10 g)、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(12.3 g)、炭酸カリウム(14.8 g)およびTHF(200 mL)の反応混合物を 70°C で終夜攪拌した。反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(10 g)を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 261.2.

[0316] E) 1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(10 g)、4規定水酸化ナトリウム(50 mL)、メタノール(50 mL)およびTHF(50 mL)の反応混合物を70°Cで3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をジイソプロピルエーテルを用いて固化させ、標題化合物(7.36 g)を得た。

MS (API-): $[M-H]^-$ 231.2.

[0317] F) 3-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-オキソプロパン酸エチル

1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(7.36 g)のTHF溶液(50 mL)にカルボニルジイミダゾール(5.14 g)を0°Cで加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、塩化マグネシウム(3.02 g)、マロン酸モノエチルカリウム塩(8.09 g)およびTHF(50 mL)の混合物に加えた。反応混合物を50°Cで終夜攪拌後、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(8.1 g)を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 303.1.

[0318] G) (2Z)-3-アミノ-3-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エン酸エチル

3-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-オキソプロパン酸エチル(5 g)、ギ酸アンモニウム(5.21 g)およびエタノール(70 mL)の反応混合物を70°Cで終夜攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、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(NH、酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物(3.9 g)を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 302.3.

[0319] H) 6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-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-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン(2Z)-3-アミノ-3-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エン酸エチル(3 g)および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(2.79 g)のDMF溶液(50 mL)に、水素化ナトリウム(60% oil dispersion、876 mg)を0℃で加えた。反応混合物を0℃で2時間攪拌後、反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(2.2 g)を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 489.1.

[0320] I) 2-(エチルスルファニル)-6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-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-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-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-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン(2.2 g)、ヨードエタン (0.558 mL)、炭酸カリウム (0.934 g) およびTHF (40 mL) の反応混合物を70℃で2時間攪拌した。反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(2.15 g)を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 517.3.

[0321] J) 2-(エチルスルファニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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

2-(エチルスルファニル)-6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イ

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 (2.15 g) のトリフルオロ酢酸溶液 (15 mL) を 70°C で終夜撹拌した。反応混合物にトルエンを加えた後、減圧下濃縮し、得られた残渣をジイソプロピルエーテルを用いて固化させ、標題化合物 (1.65 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.28 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.13 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.86 (2H, q, J = 9.0 Hz), 6.58 (1H, s), 7.16–7.23 (2H, m), 7.29–7.36 (2H, m), 8.11 (1H, brs), 8.39 (1H, brs), 13.26 (1H, brs).

[0322] 実施例2

2-エトキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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

2-(エチルスルファニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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 (40 mg) およびエタノール (0.029 mL) の DMF 溶液 (1 mL) に水素化ナトリウム (60% oil dispersion, 40.4 mg) を室温で加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した後、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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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 (6 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.18 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.43 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.83 (2H, q, J = 9.1 Hz), 6.48 (1H, s), 7.11–7.17 (2H, m), 7.24–7.29 (2H, m), 8.08 (1H, brs), 8.37 (1H, brs), 13.22 (1H, brs).

[0323] 実施例3

2-(エチルスルファニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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

2-(エチルスルファニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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 (800 mg) の DMF 溶液 (10 mL) に水素化ナトリウム (60% oil dispersion, 58.1 mg) を 0°C で加えた。反応混合物を 0°C で 10 分間撹拌した後、ヨードメタン (0.151 mL) を加え、さ

らに室温で2時間攪拌した。反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(630 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.28 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.12 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.91 (3H, s), 4.86 (2H, q, J = 9.1 Hz), 6.52 (1H, s), 7.15–7.22 (2H, m), 7.29–7.38 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.34 (1H, s).

[0324] 実施例4

2-エトキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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

[0325] A) 3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-オキソプロパン酸エチル

1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (1 g) および塩化チオニル (10 mL) の反応混合物を80°Cで3時間攪拌した。反応混合物にトルエンを加え、減圧下濃縮し、塩化1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボニルを得た。リチウムジイソプロピルアミド (0.6 M THF溶液、26.5 mL) を-78°Cに冷却し、酢酸エチル (0.77 mL) を加えた。同温度で30分間攪拌した後、上述の塩化1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボニルのTHF溶液 (10 mL) を加えた。反応混合物を室温まで昇温した後、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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(780 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.88 (5H, s), 4.10 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.95 (1H, s), 8.41 (1H, s).

[0326] B) (2Z)-3-アミノ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパ-2-エン酸エチル

3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-オキソプロパン酸エチル(780 mg)、ギ酸アンモニウム (7.5 g) およびエタノール (20 mL) の反応混合物を70°Cで終夜攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、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(770 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.17 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.84 (3H, s), 4.01 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.84 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.17 (1H, s).

[0327] C) 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン

(2Z)-3-アミノ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパ-2-エン酸エチル(770 mg)、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(960 mg) およびジメチルアミノピリジン(48 mg)のDMF溶液(10 mL)に、水素化ナトリウム(60% oil dispersion、333 mg)を室温で加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌後、反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(380 mg)を得た。

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411.1.

[0328] D) 2-エトキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン(180 mg)、ヨードエタン(0.058 mL)、炭酸カリウム(0.13 g)およびTHF(5 mL)の反応混合物を70°Cで2時間攪拌した。反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をエタノール(3 mL)に溶解し、水素化ナトリウム(60% oil dispersion、94 mg)を室温で加えた。反応混合物を70°Cで16時間攪拌した後、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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をHPLC(C18、移動相: 水/アセトニトリル(0.1% TFA含有系))に

て分取し、得られた画分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。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、標題化合物(29 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.18 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.42 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.83 (2H, q, $J = 8.7$ Hz), 6.42 (1H, s), 7.10–7.17 (2H, m), 7.23–7.30 (2H, m), 8.03 (1H, s), 8.32 (1H, s).

[0329] 実施例5

2-(エチルスルファニル)-6-(モルホリン-4-イル)-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

[0330] A) (2E)-3-アミノ-3-(モルホリン-4-イル)プロパ-2-エン酸エチル

3-エトキシ-3-イミノプロパン酸エチル塩酸塩 (5 g)、モルホリン (11 g) およびエタノール (70 mL) の反応混合物を70℃で2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(4.8 g)を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 201.4.

[0331] B) 6-(モルホリン-4-イル)-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-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン

(2E)-3-アミノ-3-(モルホリン-4-イル)プロパ-2-エン酸エチル (4 g) および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 (5.12 g) のDMF溶液 (60 mL) に、水素化ナトリウム (60% oil dispersion、1.76 g) を0℃で加えた。反応混合物を0℃で2時間攪拌後、反応混合物を1規定塩酸に加えた。1規定水酸化ナトリウム水溶液でpH7に調整した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(NH、酢酸/酢酸エチル)で精製して標題化合物(1.85 g)を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 388.3.

[0332] C) 2-(エチルスルファニル)-6-(モルホリン-4-イル)-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-(モルホリン-4-イル)-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-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン (1 g)、ヨードエタン (0.32 mL)、炭酸カリウム (0.714 g) およびTHF (20 mL) の反応混合物を70°Cで2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、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物(710 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.98 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.48-3.56 (4H, m), 3.63-3.71 (4H, m), 4.84 (2H, q, J = 9.1 Hz), 5.28 (1H, s), 7.11-7.27 (4H, m).

[0333] 実施例6

2-エトキシ-6-(モルホリン-4-イル)-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

2-(エチルスルファニル)-6-(モルホリン-4-イル)-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 (100 mg) およびエタノール (2 mL) の反応混合物に、水素化ナトリウム (60% oil dispersion, 28 mg) を加えた。反応混合物を70°Cで終夜攪拌した後、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た。溶媒を減圧下留去し、標題化合物(52 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.14 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.43-3.55 (4H, m), 3.62-3.72 (4H, m), 4.29 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.81 (2H, q, J = 9.1 Hz), 5.19 (1H, s), 7.02-7.25 (4H, m).

[0334] 実施例7

2-(エチルスルファニル)-6-(ピリジン-4-イル)-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

[0335] A) 3-オキソ-3-(ピリジン-4-イル)プロパン酸エチル

イソニコチン酸エチル (3.02 g)、水素化ナトリウム (60% oil dispersio

n、0.53g) および酢酸エチル (10 mL) の反応混合物を70℃で3時間撹拌した。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(1.8 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.17 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.12 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.27 (2H, s), 7.78–7.85 (2H, m), 8.82–8.87 (2H, m).

[0336] B) (2Z)-3-アミノ-3-(ピリジン-4-イル)プロパ-2-エン酸エチル

実施例1のG) に準じた方法により、3-オキソ-3-(ピリジン-4-イル)プロパ-2-エン酸エチルから標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.20 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.07 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.90 (1H, s), 7.56–7.61 (2H, m), 8.64–8.68 (2H, m).

[0337] C) 6-(ピリジン-4-イル)-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-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン

実施例1のH) に準じた方法により、(2Z)-3-アミノ-3-(ピリジン-4-イル)プロパ-2-エン酸エチルから標題化合物を得た。

MS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379.9.

[0338] D) 2-(エチルスルファニル)-6-(ピリジン-4-イル)-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1のI) に準じた方法により、6-(ピリジン-4-イル)-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-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オンから標題化合物を得た。

[0339] 実施例8

2-(エチルスルファニル)-6-(ピリジン-3-イル)-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7に準じた方法により、ニコチン酸エチルから標題化合物を得た。

[0340] 実施例9

2-(エチルスルファニル)-6-(2-メチルピリジン-4-イル)-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

[0341] A) 2-メチルピリジン-4-カルボン酸エチル

2-メチルイソニコチン酸 (680 mg)、硫酸 (2.5 mL) およびエタノール (50 mL) の反応混合物を70°Cで16時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加えた後、減圧下濃縮し、得られた残渣を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、溶媒を減圧下留去し、標題化合物(1.8 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.33 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.56 (3H, s), 4.35 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.71 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J = 5.3$ Hz).

[0342] B) 2-(エチルスルファニル)-6-(2-メチルピリジン-4-イル)-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7に準じた方法により、2-メチルピリジン-4-カルボン酸エチルから標題化合物を得た。

MS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.0.

[0343] 実施例10

2-(エチルスルファニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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

[0344] A) 1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (1.50 g)、硫酸 (1.0 mL) およびエタノール (20 mL) の反応混合物を70°Cで終夜攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加えた後、減圧下濃縮し、得られた残渣を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、溶媒を減圧下留去し、標題化合物(1.42 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.08 (3H, s), 4.30 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

[0345] B) 3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-オキソプロパン酸エチル

1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル (1.40 g)、水素化ナトリウム (60% oil dispersion、363 mg) および酢酸エチル (10 mL) の反応混合物を70℃で終夜撹拌した。反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(662 mg)を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 197.0.

[0346] C) (2Z)-3-アミノ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)プロパ-2-エン酸エチル

3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-オキソプロパン酸エチル(662 mg)、ギ酸アンモニウム (2.13 g) およびエタノール (15 mL) の反応混合物を70℃で終夜撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、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(317 mg)を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 196.3.

[0347] D) 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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 (383 mg) のDMF溶液 (3 mL) に、水素化ナトリウム (60% oil dispersion、134 mg) を0℃で加え、5分間撹拌した後、(2Z)-3-アミノ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)プロパ-2-エン酸エチル(310 mg)を加えた。反応混合物を0℃で1.5時間撹拌後、反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(202 mg)を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 383.2.

[0348] E) 2-(エチルスルファニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン (202 mg)、ヨードエタン (85 μ L)、炭酸カリウム (146 mg) およびTHF (5 mL) の反応混合物を70°Cで2時間攪拌した。反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(116 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.11 (2H, q, J = 7.6 Hz), 4.18 (3H, s), 4.87 (2H, q, J = 8.7 Hz), 6.70 (1H, s), 6.93 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.18–7.26 (2H, m), 7.34–7.43 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[0349] 実施例11

2-エトキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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

2-(エチルスルファニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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 (40 mg) およびエタノール (0.028 mL) のTHF溶液 (2 mL) に水素化ナトリウム (60% oil dispersion、40.4 mg) を室温に加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した後、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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をジイソプロピルエーテルを用いて固化させ、標題化合物(27 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.16–1.26 (3H, m), 4.19 (3H, s), 4.42 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.84 (2H, q, J = 8.7 Hz), 6.60 (1H, s), 6.92 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.12–7.23 (2H, m), 7.27–7.39 (2H, m), 7.50 (1H, d, J = 1.9 Hz).

[0350] 実施例12

2-(エチルスルファニル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-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

[0351] A) 1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル

1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル(2.75 g)、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(5.12 g)、炭酸カリウム (9.04 g) およびTHF(73 mL)の反応混合物を70℃で終夜撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下濃縮した。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(5.37 g)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 247.3.

[0352] B) 1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル(5.37 g)、8 規定水酸化ナトリウム(13.6 mL)、メタノール (10 mL) およびTHF(10 mL)の反応混合物を60℃で3時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に1 規定塩酸を加え、沈殿物を濾取した。水で洗浄し、減圧下乾燥させ、標題化合物(3.95 g)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 233.0.

[0353] C) 3-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3-オキソプロパン酸エチル

1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(3.15 g)のTHF溶液 (40 mL) にカルボニルジイミダゾール (2.00 g) を0℃で加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌後、塩化マグネシウム (1.30 g) 、マロン酸モノエチルカリウム塩(3.46 g)およびTHF(40 mL)の混合物に加えた。反応混合物を50℃で終夜撹拌後、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(1.95 g)を得た。

MS (ESI+): found: 322.1.

[0354] D) (2Z)-3-アミノ-3-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]プロパ-2-エン酸エチル

3-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-3-オキソプロパン酸エチル(1.95 g)、ギ酸アンモニウム (2.03 g) およびエタノール (20 mL) の反応混合物を70℃で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣に水を加え、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、溶媒を減圧下留去して標題化合物(1.9 g)を得た。

MS (ESI+):found: 433.0.

[0355] E) 2-(エチルスルファニル)-6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-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(2Z)-3-アミノ-3-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]プロパン-2-エン酸エチル(1.4 g)および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 (1.08g) のDMF溶液 (15 mL) に、水素化ナトリウム (60% oil dispersion、372 mg) を0℃で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-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-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン(1.63 g)を得た。得られた6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-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-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン(1.63 g)、ヨードエタン (0.517 mL) 、炭酸カリウム (0.922 g) およびTHF (30 mL) の反応混合物を70℃で2時間攪拌した。反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(538 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 517.0.

[0356] F) 2-(エチルスルファニル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-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

2-(エチルスルファニル)-6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イ

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(36 mg)のトリフルオロ酢酸溶液(3 mL)を70℃で終夜攪拌した。反応混合物にトルエンを加えた後、減圧下濃縮し、得られた残渣をジイソプロピルエーテルを用いて固化させ、得られた粗結晶をTHF-ヘキサンから再結晶し、標題化合物(50.9 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.19-1.36 (3H, m), 3.05-3.28 (2H, m), 4.87 (2H, q, $J = 8.9$ Hz), 6.60-6.78 (1H, m), 6.81-7.01 (1H, m), 7.20 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.59-7.93 (1H, m), 13.20-13.63 (1H, m).

[0357] 実施例13

2-(エチルスルファニル)-6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-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

[0358] A) (2Z)-3-アミノ-3-(2-メトキシピリジン-4-イル)プロパ-2-エン酸エチル
実施例1のE) からG) に準じた方法により、2-メトキシピリジン-4-カルボン酸から標題化合物を得た。

MS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 223.3.

[0359] B) 6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-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-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン

実施例1のH) に準じた方法により、(2Z)-3-アミノ-3-(2-メトキシピリジン-4-イル)プロパ-2-エン酸エチルから標題化合物を得た。

MS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410.2.

[0360] C) 2-(エチルスルファニル)-6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-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1のI) に準じた方法により、6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-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-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オンから標題化合物を得た。

[0361] 実施例14

2-(メチルスルファニル)-6-(ピリジン-4-イル)-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1のI)に準じた方法により、6-(ピリジン-4-イル)-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-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オンおよびヨウ化メチルから標題化合物を得た。

[0362] 実施例15

2-(エチルスルファニル)-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-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

2-(エチルスルファニル)-6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-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 (100 mg)、ピリジン塩酸塩 (264 mg) およびDMF (5 mL) の反応混合物を100℃で3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後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧下留去し、標題化合物(60 mg)を得た。

[0363] 実施例16

2-(エチルスルファニル)-6-(フラン-3-イル)-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

[0364] A) (2Z)-3-アミノ-3-(フラン-3-イル)プロパ-2-エン酸エチル

実施例1のG)に準じた方法により、3-(フラン-3-イル)-3-オキソプロパン酸エチルから標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 201.1.

[0365] B) 6-(フラン-3-イル)-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-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン

実施例4のC)に準じた方法により、(2Z)-3-アミノ-3-(フラン-3-イル)プロパ-2-エン酸エチルから標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 369.2.

[0366] C) 2-(エチルスルファニル)-6-(フラン-3-イル)-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1のI)に準じた方法により、6-(フラン-3-イル)-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-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オンから標題化合物を得た。

[0367] 実施例17

2-エトキシ-6-(ピリジン-4-イル)-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

[0368] A) 2-(メチルスルフィニル)-6-(ピリジン-4-イル)-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

2-(メチルスルファニル)-6-(ピリジン-4-イル)-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 (360 mg) の酢酸溶液 (4 mL) に、オキソン(登録商標) (842 mg) の水溶液 (1 mL) を室温で加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌後、飽和重曹水を加え、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、溶媒を減圧下留去し、標題化合物(280 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.79 (3H, s), 4.88 (2H, q, $J = 9.0$ Hz), 7.21-7.29 (2H, m), 7.46 (1H, s), 8.16 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.77-8.82 (2H, m).

[0369] B) 2-エトキシ-6-(ピリジン-4-イル)-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

2-(メチルスルフィニル)-6-(ピリジン-4-イル)-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 (70 mg)、ナトリウムエトキシド (20%エタノール溶液、0.23 mL) およびエタノール (3 mL) の反応混合物を室温で3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(30 mg)を得た。

[0370] 実施例18

2-(2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロポキシ)-6-(ピリジン-4-イル)-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

2-(メチルスルフィニル)-6-(ピリジン-4-イル)-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 (100 mg) および2,2-ジフルオロプロパン-1,3-ジオール (100 mg) のTHF溶液 (5 mL) に1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (0.044 mL) を0℃で加えた。反応混合物を0℃で0.5時間攪拌後、1規定水酸化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(42 mg)を得た。

[0371] 実施例19

2-(エチルスルファニル)-6-(ピリダジン-4-イル)-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16に準じた方法により、ピリダジン-4-カルボン酸から標題化合物を得た。

[0372] 実施例20

2-(エチルスルファニル)-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン

[0373] A) (2Z)-3-アミノ-3-(ピリミジン-4-イル)プロパ-2-エン酸エチル

実施例10のA) からC) に準じた方法により、ピリミジン-4-カルボン酸から標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 194.3.

[0374] B) 2-チオキソ-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン

(2Z)-3-アミノ-3-(ピリミジン-4-イル)プロパ-2-エン酸エチル(4.00 g)のDMF溶液 (35 mL) に、水素化ナトリウム (60% oil dispersion、1.74 g) を0℃で加え、10分間攪拌した後、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 (5.00 g) のDMF溶液 (5 mL) を0℃で加えた。反応混合物を0℃で3時間攪拌後、反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(1.38 g)を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 380.9.

[0375] C) 2-(エチルスルファニル)-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン

実施例1のI) に準じた方法により、2-チオキソ-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オンから標題化合物を得た。

[0376] 実施例21

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

[0377] A) (3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)カルバミン酸tert-ブチル

4-アミノ-2-クロロフェノール(5.00 g)のTHF溶液(20 mL)に、トリエチルアミン(12 mL)および二炭酸ジ-tert-ブチル(9.65 mL)を室温に加え、終夜撹拌した。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(7.63 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.38-1.53 (9H, m), 6.84 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.47 (1H, brs), 9.19 (1H, brs), 9.72 (1H, s).

[0378] B) [3-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]カルバミン酸tert-ブチル

(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)カルバミン酸tert-ブチル(7.63 g)、炭酸セシウム(30.0 g)およびDMF(60 mL)の反応混合物に2,2,2-トリフルオロエタノール(7.99 g)を室温に加え、室温で3時間撹拌した。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後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラム

ムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(7.81 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.47 (9H, s), 4.77 (2H, q, J = 9.1 Hz), 7.19 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 9.1, 2.3 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.6 Hz), 9.44 (1H, s).

[0379] C) 2-クロロ-4-イソチオシアナト-1-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン

[3-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]カルバミン酸tert-ブチル(7.81 g)を4規定塩酸(酢酸エチル溶液、40 mL)に溶解し、終夜撹拌した。生じた固体を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、THF (15 mL)に溶解した。得られた3-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アニリン塩酸塩のTHF溶液に、6規定塩酸(2.4 mL)およびチオホスゲン(1.08 mL)のTHF溶液(2.5 mL)を-5°Cで滴下し、同温度で10分間撹拌した。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(1.16 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.92 (2H, q, J = 8.7 Hz), 7.34 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.45-7.53 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 2.6 Hz).

[0380] D) 3-[3-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(ピリジン-4-イル)-2-チオキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン

実施例4のC)に準じた方法により、3-オキソ-3-(ピリジン-4-イル)プロパン酸エチルおよび2-クロロ-4-イソチオシアナト-1-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼンから標題化合物を得た。

MS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414.2.

[0381] E) 3-[3-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2-(エチルスルファニル)-6-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-4(3H)-オン

実施例1のI)に準じた方法により、3-[3-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(ピリジン-4-イル)-2-チオキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オンから標題化合物を得た。

[0382] 実施例22

6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン

[0383] A) 6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例17のA) に準じた方法により、6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-2-(メチルチオ)-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)-オンから標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.77 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.80-4.95 (2H, m), 7.11-7.29 (3H, m), 7.43 (1H, s), 7.47-7.64 (2H, m), 7.75 (1H, dd, $J = 5.3, 1.5$ Hz), 8.29-8.40 (1H, m).

[0384] B) 6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン

6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン、2,2,2-トリフルオロエタノール (60 μL)、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (40 μL) およびTHF (3 mL) の反応混合物を0°Cで30分間攪拌した。反応混合物に1規定水酸化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(50 mg)を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476.2.

[0385] C) 6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例15に準じた方法により、6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オンから標題化合物を得た。

[0386] 実施例23

2-(メチルスルファニル)-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-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

[0387] A) 6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例1のI) に準じた方法により、6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-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-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オンおよびヨウ化メチルから標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.54 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.88 (2H, q, $J = 8.7$ Hz), 7.07 (1H, s), 7.19-7.26 (2H, m), 7.37-7.44 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.69 (1H, dd, $J = 5.3, 1.5$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 5.3$ Hz).

[0388] B) 2-(メチルスルファニル)-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-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15に準じた方法により、6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オンから標題化合物を得た。

[0389] 実施例24

2-エトキシ-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-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

2-(メチルスルファニル)-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-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 (100 mg)、ナトリウムエトキシド (20%エタノール溶液、1.91 mL) およびエタノール (10 mL) の反応混合物を70°Cで16時間攪拌した。反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をHPLC(C18、移動相：水/アセトニトリル(0.1% TFA含有系))にて分取し、得られた画分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。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、標題化合物(29 mg)を得た。

[0390] 実施例25

2-(エチルスルファニル)-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-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7に準じた方法により、6-メトキシピリジン-3-カルボン酸から標題化合物を得た。

[0391] 実施例26

2-(エチルスルファニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-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

[0392] A) 3-オキソ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン酸エチル

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸 (1 g) および塩化チオニル (3 mL) の反応混合物を80℃で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して得られた残渣をTHF (5 mL) に溶解し、塩化テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニルのTHF溶液とした。

ジイソプロピルアミン (1.08 mL) のTHF溶液 (5 mL) にn-ブチルリチウム (4.8 mL) を0℃で加えた。同温度で15分間攪拌した後、反応混合物を-78℃に冷却し、酢酸エチル (0.75mL) を加え、30分間攪拌した。塩化テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニルのTHF溶液を-78℃で加え、1時間攪拌した後、反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(800 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 201.1.

[0393] B) 2-(エチルスルファニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-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1のG) からI) に準じた方法により、3-オキソ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン酸エチルから標題化合物を得た。

[0394] 実施例27

2-(エチルスルファニル)-6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-5-メチル-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

[0395] A) 3-(2-メトキシピリジン-4-イル)-2-メチル-3-オキソプロパン酸エチル

2-メトキシピリジン-4-カルボン酸エチル (830 mg)、水素化ナトリウム (60% oil dispersion、183 mg) およびプロピオン酸エチル (8 mL) の反応混合物を90℃で3時間攪拌した。反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(473 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 238.1.

[0396] B) 2-(エチルスルファニル)-6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-5-メチル-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10のD) からE) に準じた方法により、3-(2-メトキシピリジン-4-イル)-2-メチル-3-オキソプロパン酸エチルから標題化合物を得た。

[0397] 実施例28

2-(エチルスルファニル)-5-メチル-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-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15に準じた方法により、2-(エチルスルファニル)-6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-5-メチル-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)-オンから標題化合物を得た。

[0398] 実施例29

2-メトキシ-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-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

2-(エチルスルファニル)-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-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 (150 mg)、ナトリウムメトキシド (191 mg) およびメタノール (8 mL) の反応混合物を65℃で1時間半攪拌した。その後、ナトリウムメトキシド(764 mg)を加え、65℃にて5時間攪拌した。反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をHPLC(C18、移動相：水/アセトニトリル(0.1% TF

A含有系))にて分取し、得られた画分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。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、標題化合物(51 mg)を得た。

[0399] 実施例30

2-エトキシ-5-メチル-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-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24に準じた方法により、2-(エチルスルファニル)-5-メチル-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-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)-オンから標題化合物を得た。

[0400] 実施例31

2-(2-メトキシエトキシ)-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-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

2-(エチルスルファニル)-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-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 (120 mg)、水素化ナトリウム (60% oil dispersion、171 mg) および2-メトキシエタノール (3 mL) の反応混合物を0℃で3時間攪拌した。反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(28 mg)を得た。

[0401] 実施例32

2-メトキシ-6-(ピリダジン-4-イル)-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

2-(エチルスルファニル)-6-(ピリダジン-4-イル)-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 (100 mg)、ナトリウムメトキシド (265 mg) およびメタノール (5 mL) の反応混合物を65℃で1時間攪拌し、反応混合物に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定水酸化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

で乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物(23 mg)を得た。

[0402] 実施例33

2-エトキシ-6-(ピリダジン-4-イル)-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42に準じた方法により、2-(エチルスルファニル)-6-(ピリダジン-4-イル)-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)-オンおよびエタノールから標題化合物を得た。

[0403] 実施例34

2-(エチルスルファニル)-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン

[0404] A) 6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-アミン

水素化ナトリウム (60% oil dispersion、4.51 g) のDMF懸濁液 (250 mL) に2,2,2-トリフルオロエタノール (13 mL) を0℃で加えた。同温度で10分間攪拌した後、2-クロロ-5-ニトロピリジン (20 g) を加え、得られた反応混合物を室温で2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、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をメタノール (250 mL) に溶解し、10%パラジウム/活性炭(50% 含水, 3 g)を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。不溶物をセライトで濾過した後、濾液を減圧下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、標題化合物(20 g)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 193.0.

[0405] B) 5-イソチオシアナト-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン

6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-アミン (20 g) のTHF溶液 (300 mL) に0℃でチオホスゲン (18 g) を滴下し、得られた反応混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、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(18.5 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.01 (2H, q, J = 9.1 Hz), 7.09 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.6 Hz).

[0406] C) 2-(エチルスルファニル)-6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-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10のD) からE) に準じた方法により、(2Z)-3-アミノ-3-(2-メトキシピリジン-4-イル)プロパ-2-エン酸エチルおよび5-イソチオシアナト-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジンから標題化合物を得た。

MS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 493.3.

[0407] D) 2-(エチルスルファニル)-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例15に準じた方法により、2-(エチルスルファニル)-6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-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)-オンから標題化合物を得た。

[0408] 実施例35

2-メトキシ-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン

実施例32に準じた方法により、2-(エチルスルファニル)-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オンから標題化合物を得た。

[0409] 実施例36

2-エトキシ-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン

2-(エチルスルファニル)-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン (150 mg)、水素化ナトリウム (60% oil dispersion、44 mg) およびエタノール (3 mL) の反応混合物を70°Cで3時間攪拌し、反応混合物に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定水酸化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

ムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物(86 mg)を得た。

[0410] 実施例37

6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2-プロポキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4(3H)-オン

2-(エチルスルファニル)-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-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 (150 mg) の1-プロパノール懸濁液 (3 mL) に、水素化ナトリウム (60% oil dispersion、42 mg) を加え、得られた反応混合物を70℃で2時間攪拌した。反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をHPLC(C18、移動相：水/アセトニトリル(0.1% TFA含有系))にて分取し、得られた画分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。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、標題化合物(20 mg)を得た。

[0411] 実施例38

2-(エチルスルファニル)-6-(1,3-オキサゾール-4-イル)-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

[0412] A) 3-(1,3-オキサゾール-4-イル)-3-オキソプロパン酸エチル

1,3-オキサゾール-4-カルボン酸 (1 g) および塩化チオニル (4 mL) の反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して得られた残渣をTHF (5 mL) に溶解し、塩化1,3-オキサゾール-4-カルボニルのTHF溶液とした。

ジイソプロピルアミン (1.24 mL) のTHF溶液 (5 mL) にn-ブチルリチウム (5.5 mL) を0℃で加えた。同温度で15分間攪拌した後、反応混合物を-78℃に冷却し、酢酸エチル (0.87 mL) を加え、30分間攪拌した。塩化1,3-オキサゾール-4-カルボニルのTHF溶液を-78℃で加え、2時間攪拌した後、反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(5

78 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.17 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.97 (2H, s), 4.11 (2H, q, J = 7.1 Hz), 8.57 (1H, s), 9.00 (1H, s).

[0413] B) 2-(エチルスルファニル)-6-(1,3-オキサゾール-4-イル)-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10に準じた方法により、3-(1,3-オキサゾール-4-イル)-3-オキソプロパン酸エチルから標題化合物を得た。

[0414] 実施例39

2-プロポキシ-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン

2-(エチルスルファニル)-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン (100 mg)、水素化ナトリウム (60% oil dispersion、59 mg)、プロパン-1-オール (2.2 mL) およびTHF (5 mL) の反応混合物を65°Cで2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(77 mg)を得た。

[0415] 実施例40

2-(エチルスルファニル)-1-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン

[0416] A) 2-チオキソ-1-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]-2,3-ジヒドロ-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン

実施例20のB) に準じた方法により、(2Z)-3-アミノ-3-(ピリミジン-4-イル)プロパ-2-エン酸エチルおよび5-イソチオシアナト-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジンから標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382.0.

[0417] B) 2-(エチルスルファニル)-1-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン

実施例1のI) に準じた方法により、2-チオキソ-1-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]-2,3-ジヒドロ-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オンから標題化合物を得た。

[0418] 実施例41

1-[3-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2-(エチルスルファニル)-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン

実施例20のB) からC) に準じた方法により、(2Z)-3-アミノ-3-(ピリミジン-4-イル)プロパ-2-エン酸エチルおよび2-クロロ-4-イソチオシアナト-1-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼンから標題化合物を得た。

[0419] 実施例42

2-エトキシ-6-(1,3-オキサゾール-4-イル)-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

2-(エチルスルファニル)-6-(1,3-オキサゾール-4-イル)-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 (45 mg)、水素化ナトリウム (60% oil dispersion、27 mg)、エタノール (17 μ L) およびテトラヒドロフラン (2 mL) の反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に 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、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (10 mg) を得た。

[0420] 実施例43

1-[3-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2-エトキシ-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン

実施例42に準じた方法により、1-[3-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2-(エチルスルファニル)-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オンから標題化合物を得た。

[0421] 実施例44

2-エトキシ-1-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン

実施例42に準じた方法により、2-(エチルスルファニル)-1-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オンから標題化合物を得た。

[0422] 実施例45

2-(エチルスルファニル)-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,5'-ビピリミジン-6(1H)-オン

実施例7に準じた方法により、ピリミジン-5-カルボン酸から標題化合物を得た。

[0423] 実施例46

2-エトキシ-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,5'-ビピリミジン-6(1H)-オン

6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2-プロポキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4(3H)-オン (100 mg) およびエタノール (0.043 mL) のTHF溶液 (3 mL) に、水素化ナトリウム (60% oil dispersion、58.8 mg) を加え、得られた反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(69 mg)を得た。

[0424] 実施例47

2-(オキセタン-3-イルオキシ)-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン

実施例42に準じた方法により、2-(エチルスルファニル)-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オンおよびオキセタン-3-オールから標題化合物を得た。

[0425] 実施例48

2-(エチルスルファニル)-6-(1,3-チアゾール-5-イル)-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

[0426] A) 3-オキソ-3-(1,3-チアゾール-5-イル)プロパン酸エチル

1,3-チアゾール-5-カルボン酸(350 mg)のTHF溶液 (5 mL) にカルボニルジイミダゾール (439 mg) を0℃で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、塩化マグネシウム (258 mg)、マロン酸モノエチルカリウム塩(692 mg)およびTHF(5 mL)の混合物に加えた。反応混合物を50℃で終夜攪拌した後、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(290 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 200.0.

[0427] B) (2Z)-3-アミノ-3-(1,3-チアゾール-5-イル)プロパ-2-エン酸エチル

3-オキソ-3-(1,3-チアゾール-5-イル)プロパン酸エチル(290 mg)、ギ酸アンモニウム (459 mg) およびエタノール (5 mL) の反応混合物を70℃で終夜攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、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、溶媒を減圧下留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで固化させ標題化合物(195 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 199.1.

[0428] C) 6-(1,3-チアゾール-5-イル)-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-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン

(2Z)-3-アミノ-3-(1,3-チアゾール-5-イル)プロパ-2-エン酸エチル(195 mg)および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 (275 mg) のDMF溶液 (3 mL) に、水素化ナトリウム (60% oil dispersion、98 mg) を0℃で加えた。反応混合物を0℃で2時間攪拌後、反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(190 mg)を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 384.1.

[0429] D) 2-(エチルスルファニル)-6-(1,3-チアゾール-5-イル)-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-(1,3-チアゾール-5-イル)-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-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン(190 mg)、ヨードエタン(0.061 mL)、炭酸カリウム(102 mg)およびTHF(10 mL)の反応混合物を70°Cで4時間攪拌した。反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(115 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.30 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.10 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.87 (2H, q, J = 9.1 Hz), 6.94 (1H, s), 7.17-7.26 (2H, m), 7.34-7.42 (2H, m), 8.71 (1H, s), 9.27 (1H, s).

[0430] 実施例49

2-(エチルスルファニル)-6-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-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

[0431] A) 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル

6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(1.23 g)のメタノール溶液(20 mL)に、塩化チオニル(0.774 mL)を0°Cで加えた。反応混合物を60°Cで4時間攪拌後、濃縮し、得られた残渣に水を加え、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、溶媒を減圧下留去して標題化合物(1.35 g)を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 154.0.

[0432] B) 1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(1.35 g)のDMF溶液(15 mL)に水素化ナトリウム(60% oil dispersion, 388 mg)を0°Cで加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、反応混合物に1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(1.52 g)を加え、反応混合物を50°Cで4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、溶媒を減圧下留去して、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1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルを含む混合物を得た。得られた混合物、8規定水酸化ナトリウム(5 mL)、メタノール(10 mL)およびTHF(10 mL)の反応混合物を60℃で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に1規定塩酸を加え、沈殿物を濾取した。水で洗浄し、減圧下乾燥させ、標題化合物(1.89 g)を得た。

MS (API-): [M-H]⁻ 258.1.

[0433] C) 3-[1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-3-オキソプロパン酸エチル

1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(1.89 g)のTHF溶液(30 mL)にカルボニルジイミダゾール(1.24 g)を0℃で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、塩化マグネシウム(0.701 g)、マロン酸モノエチルカリウム塩(1.86 g)およびTHF(20 mL)の混合物に加えた。反応混合物を50℃で2時間攪拌し、室温で終夜攪拌後、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(424 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 330.4.

[0434] D) (2Z)-3-アミノ-3-[1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]プロパ-2-エン酸エチル

3-[1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-3-オキソプロパン酸エチル(424 mg)、ギ酸アンモニウム(406 mg)およびエタノール(3 mL)の反応混合物を70℃で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を水に加え、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、溶媒を減圧下留去して標題化合物(389 mg)を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 329.3.

[0435] E) 6-[1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-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-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン

(2Z)-3-アミノ-3-[1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]プロパ-2-エン酸エチル(389 mg)および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 (304 mg) のDMF溶液 (5 mL) に、水素化ナトリウム (60% oil dispersion、56.8 mg) を0℃で加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌後、反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 516.2.

[0436] F) 2-(エチルスルファニル)-6-[1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-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-[1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-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-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン(344 mg)、ヨードエタン (0.104 mL)、炭酸カリウム (185 mg) およびTHF (5 mL) の反応混合物を70℃で2時間攪拌した。反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(222 mg)を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 544.1.

[0437] G) 2-(エチルスルファニル)-6-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-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

2-(エチルスルファニル)-6-[1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル]-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(222 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150℃で1時間攪拌した。反応混合物にトルエンを加えた後、減圧下濃縮し、得られた残渣をジイソプロピルエーテルを用いて固化させ、得られた粗結晶をTHF/ヘキサンから再結晶し、標題化合物(53.3 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.27 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.11 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.87 (2H, q, J = 8.7 Hz), 6.44 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.70 (1H, s), 7.20 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.34 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 9.6, 2.5 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.3 Hz), 12.05 (1H, brs).

[0438] 実施例50

2-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン

[0439] A) 2-[3-(メチルスルファニル)プロポキシ]-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン

実施例42に準じた方法により、2-(エチルスルファニル)-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オンおよび3-(メチルスルファニル)プロパン-1-オールを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 453.2.

[0440] B) 2-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン

2-[3-(メチルスルファニル)プロポキシ]-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オンの酢酸エチル溶液(2 mL)にm-クロロ過安息香酸(106 mg)を0℃に加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物にm-クロロ過安息香酸(106 mg)を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液に加え、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(21.7 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.00-2.13 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.01-3.12

(2H, m), 4.59 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.84 (2H, q, $J = 9.1$ Hz), 7.12–7.26 (3H, m), 7.33–7.43 (2H, m), 8.34 (1H, dd, $J = 5.3, 1.5$ Hz), 9.08 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 9.36 (1H, d, $J = 1.5$ Hz).

[0441] 実施例51

2-(エチルスルファニル)-6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-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

[0442] A) 3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-3-オキソプロパン酸エチル

1,3-オキサゾール-5-カルボン酸(1.00 g)のTHF溶液(24 mL)にカルボニルジイミダゾール(1.51 g)を0℃で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、塩化マグネシウム(850 mg)、マロン酸モノエチルカリウム塩(2.26 g)およびTHF(20 mL)の混合物に加えた。反応混合物を50℃で2時間攪拌した後、室温にて終夜攪拌後、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(656 mg)を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 184.1.

[0443] B) (2Z)-3-アミノ-3-(1,3-オキサゾール-5-イル)プロパ-2-エン酸エチル

3-(1,3-オキサゾール-5-イル)-3-オキソプロパン酸エチル(655 mg)、ギ酸アンモニウム(2.26 g)およびエタノール(5 mL)の反応混合物を70℃で2時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、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(NH、酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物(484 mg)を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 183.2.

[0444] C) 6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-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(644 mg)のDMF溶液(3 mL)に、水素化ナトリウム(60% oil dispersion、134 mg)を

0℃で加え、5分間攪拌した。得られた反応混合物に、(2Z)-3-アミノ-3-(1,3-オキサゾール-5-イル)プロパ-2-エン酸エチル(484 mg)を加え0℃で2時間攪拌後、反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(252 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 370.1.

[0445] D) 2-(エチルスルファニル)-6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-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-(1,3-オキサゾール-5-イル)-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-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン(252 mg)、ヨードエタン(0.11 mL)、炭酸カリウム(189 mg)およびTHF(5 mL)の反応混合物を70℃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。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。続いて溶媒を減圧下留去し、標題化合物(199 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.27 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.12 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.87 (2H, q, J = 8.9 Hz), 6.53 (1H, s), 7.16-7.28 (2H, m), 7.31-7.45 (2H, m), 7.92 (1H, s), 8.65 (1H, s).

[0446] 実施例52

2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン

[0447] A) 1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,4'-ビピリミジン-2,6(1H,3H)-ジオン

実施例20で得られた2-(エチルスルファニル)-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン(120 mg)および2-メチルプロパン-1,2-ジオール(53.0 mg)のTHF溶液(1.5 mL)に、水素化ナトリウム(60% oil dispersion, 118 mg)を0℃で加えた。反応混合物を室温で6時間攪拌後、反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (58.9 mg) を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 363.2.

[0448] B) 2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン

1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,4'-ビピリミジン-2,6(1H,3H)-ジオン (58.9 mg) および炭酸セシウム (55.3 mg) のDMF溶液に2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート (24 μ L) を0°Cで加えた。反応混合物を0°Cで1時間、および室温で2時間攪拌後、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、得られた粗結晶をTHF及びヘキサンより再結晶し標題化合物(12.5 mg)を得た。

[0449] 実施例53

2-(エチルスルファニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン

[0450] A) 6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-チオキソ-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン

(2Z)-3-アミノ-3-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エン酸エチル(585 mg)および5-イソチオシアナト-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン (500 mg) のDMF溶液(3 mL) に、水素化ナトリウム (60% oil dispersion、170 mg) を0°Cで加えた。反応混合物を0°Cで3時間攪拌後、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 (400 mg) を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 490.1.

[0451] B) 2-(エチルスルファニル)-6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン

6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-チオキソ-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン(400 mg)、ヨードエタン (0.078 mL)、炭酸カリウム (226 mg) およびTHF (10 mL) の反応混合物を70℃で3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(320 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 518.3.

[0452] C) 2-(エチルスルファニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン

2-(エチルスルファニル)-6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン(320 mg)のトリフルオロ酢酸溶液 (5 mL) を70℃で終夜攪拌した。反応混合物にトルエンを加えた後、減圧下濃縮し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルを用いて固化させ、標題化合物(170 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.17 (2H, q, J = 7.4 Hz), 5.07 (2H, qd, J = 9.0, 1.7 Hz), 6.61 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 8.12 (1H, brs), 8.27 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.41 (1H, brs), 13.28 (1H, brs).

[0453] 実施例54

2-(エチルスルファニル)-6-(ピリジン-4-イルメチル)-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

[0454] A) 3-オキソ-4-(ピリジン-4-イル)ブタン酸エチル

ピリジン-4-イル酢酸塩酸塩(2.30 g)のTHF溶液(50 mL)にトリエチルアミン(1.85 mL)およびカルボニルジイミダゾール(2.15 g)を0℃で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、反応溶液に、塩化マグネシウム(1.26 g)およびマロン酸モノエチルカリウム塩(3.50 g)のTHF(50 mL)懸濁液を加えた。反応混合物を50℃で18時間攪拌した後、室温まで冷却し、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルで洗浄して標題化合物(1.58 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.04 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.24 (2H, s), 3.82 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.50 (1H, s), 7.26 (2H, d, J = 6.1 Hz), 8.38 (2H, d, J = 5.7 Hz).

[0455] B) (2Z)-3-アミノ-4-(ピリジン-4-イル)ブタ-2-エン酸エチル

3-オキソ-4-(ピリジン-4-イル)ブタン酸エチル(650 mg)、ギ酸アンモニウム(4.00 g)およびエタノール(45 mL)の反応混合物を70℃で3時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(NH、酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物(381 mg)を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 207.4

[0456] C) 2-(エチルスルファニル)-6-(ピリジン-4-イルメチル)-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

(2Z)-3-アミノ-4-(ピリジン-4-イル)ブタ-2-エン酸エチル(380 mg)および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(516 mg)のDMF溶液(15 mL)に、水素化ナトリウム(60% oil dispersion、162 mg)を0℃で加えた。反応混合物を0℃で2時間攪拌後、1規定塩酸および酢酸エチルを加え、有機層と水層を分離した。水層に飽和重曹水を加え中和後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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

精製後、得られた化合物にヨードエタン (0.045 mL)、炭酸カリウム (196 mg) およびTHF (15 mL) を加え、混合物を80℃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た。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(19.3 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.10 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.94 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.86 (2H, s), 4.84 (2H, q, J = 9.1 Hz), 6.23 (1H, s), 7.08–7.21 (2H, m), 7.25–7.33 (2H, m), 7.38 (2H, d, J = 6.1 Hz), 8.52 (2H, d, J = 6.1 Hz).

[0457] 実施例55

2-プロピル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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

[0458] A) 3-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-オキソ-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパンアミド

3-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-オキソプロパン酸エチル (2.8 g) および4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アニリン (1.95 g) の m -キシレン溶液 (30 mL) を140℃で終夜攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、析出した固体を濾取、ジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物(2.67g)を得た。

MS (ESI $^{+}$): $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 448.3

[0459] B) (2Z)-3-アミノ-3-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパ-2-エンアミド

3-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-オキソ-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパンアミド(2 g)、ギ酸アンモニウム (1.42 g) およびエタノール (30 mL) の反応混合物を70℃で終夜攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、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、溶媒を減圧下留去し標題化合物(1.80 g)を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 447.1.

[0460] C) 2-プロピル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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

(2Z)-3-アミノ-3-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパ-2-エンアミド (800 mg) のDMA溶液 (10 mL) に、ブチリルクロリド (0.21 mL) を加え、100°Cで3時間撹拌した。反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をトリフルオロ酢酸 (5 mL) に溶解し、70°Cで8時間撹拌した。反応溶媒を減圧下留去し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(320 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.82 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.66 (2H, d, J = 7.6 Hz), 2.28 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.86 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.67 (1H, s), 7.15-7.24 (2H, m), 7.29-7.39 (2H, m), 8.05 (1H, brs), 8.34 (1H, brs), 13.19 (1H, brs).

[0461] 実施例56

2-(プロピルアミノ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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

[0462] A) 6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-(プロピルアミノ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4(3H)-オン

2-(エチルスルファニル)-6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-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 (930 mg) のアセトニトリル溶液 (20 mL) にm-クロロ過安息香酸 (621 mg) を0°Cで加えた。反応混合物を室温で3時間撹拌した後、プロパン-1-アミン (523 mg) を加え、さらに1時間撹拌した。反応溶媒を減圧下留去し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、

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(NH、酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物(630 mg)を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 514.1.

[0463] B) 2-(プロピルアミノ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-(プロピルアミノ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4(3H)-オン (880 mg) をトリフルオロ酢酸 (5 mL) に溶解し、70°Cで終夜攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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、THF/ヘキサンから再結晶して標題化合物(500 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.82 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.43-1.58 (2H, m), 3.21-3.30 (2H, m), 4.84 (2H, q, $J = 9.1$ Hz), 6.02 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 6.07 (1H, s), 7.17-7.27 (4H, m), 7.98 (1H, brs), 8.24 (1H, brs), 13.10 (1H, brs).

[0464] 実施例57

2-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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

[0465] A) 6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-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]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例42に準じた方法により、2-(エチルスルファニル)-6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-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)-オンおよび3-(メチルチオ)プロパン-1-オールを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 561.1.

[0466] B) 6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-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]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例50のB)に準じた方法により、6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-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]ピリミジン-4(3H)-オンを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 593.0.

[0467] C) 2-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-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]ピリミジン-4(3H)-オン (790 mg) の酢酸溶液 (20 mL) に、水酸化パラジウム (20 wt%、1.1 g) を加え、室温で2日間攪拌した。不溶物を濾去後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物(350 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 473.0.

[0468] 実施例58

2-(エチルスルファニル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-2'-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-6H-1,5'-ビピリミジン-6-オン

[0469] A) 2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-アミン

2,2,2-トリフルオロエタノール (11.1 g) のDMF溶液 (160 mL) に水素化ナトリウム (60% oil dispersion、3.32 g) を0℃で加えた。同温度で10分間攪拌した後、2-クロロ-5-ニトロピリミジン (8.82 g) を加え、得られた反応混合物を同温度で1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10%クエン酸水溶液および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をメタノール (150 mL) に溶解し、10%パラジウム/活性炭(50% 含水、1.50 g)を加え、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。不溶物を濾去後、濾液を減圧下留去した。得られた残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(2.70 g)を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 194.1.

[0470] B) 5-イソチオシアナト-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン

2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-アミン (2.70 g) のTHF溶液 (25 mL) に0℃でチオホスゲン (2.41 g) を滴下し、得られた反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、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(2.92 g)を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 236.1.

[0471] C) 2-(エチルスルファニル)-4-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2'-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-6H-1,5'-ビピリミジン-6-オン

実施例1のH)に準じた方法により、(2Z)-3-アミノ-3-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エン酸エチルおよび5-イソチオシアナト-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジンを用いて反応を行い、4-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-チオキソ-2'-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2,3-ジヒドロ-6H-1,5'-ビピリミジン-6-オンを得た (MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 519.2)。また副生成物として2'-エトキシ-4-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-6H-1,5'-ビピリミジン-6-オンを得た (MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 465.2)。ついで4-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-チオキソ-2'-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2,3-ジヒドロ-6H-1,5'-ビピリミジン-6-オンを用い、実施例1のI)に準じた方法により標題化合物を得た。

[0472] D) 2-(エチルスルファニル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-2'-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-6H-1,5'-ビピリミジン-6-オン

実施例1のJ)に準じた方法により、2-(エチルスルファニル)-4-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2'-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-6

H-1, 5'-ビピリミジン-6-オンを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 398.9.

[0473] 実施例59

2'-エトキシ-2-(エチルスルファニル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-6H-1, 5'-
ビピリミジン-6-オン

[0474] A) 2'-エトキシ-2-(エチルスルファニル)-4-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラ
ゾール-4-イル]-6H-1, 5'-ビピリミジン-6-オン

実施例58のC)で得られた2'-エトキシ-4-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラ
ゾール-4-イル]-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロ-6H-1, 5'-ビピリミジン-6-オンを
用い、実施例1のI)に準じた方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 465.2.

[0475] B) 2'-エトキシ-2-(エチルスルファニル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-6H-1, 5'
'-ビピリミジン-6-オン

実施例1のJ)に準じた方法により、2'-エトキシ-2-(エチルスルファニル)-4-
-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-6H-1, 5'-ビピリミジン-6
-オンを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 345.1.

[0476] 実施例60

2-ブチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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

[0477] A) 3-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-オキソ-N-[4-(2, 2
, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパンアミド

3-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-オキソプロパン酸
エチル (10 g) および4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)アニリン (6.95 g)
のm-キシレン溶液 (100 mL) を140℃で終夜攪拌した。反応混合物を室温まで
冷却後、得られた沈殿物を濾取し、標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 448.0.

[0478] B) (2Z)-3-アミノ-3-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4

-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパ-2-エンアミド

実施例1のG)に準じた方法により、3-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-オキソ-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパンアミドを用いて標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.74 (3H, s), 4.67 (2H, q, $J = 8.8$ Hz), 4.97 (1H, s), 5.27 (2H, s), 6.89-6.98 (4H, m), 7.22-7.29 (2H, m), 7.49-7.57 (2H, m), 7.74 (1H, s), 8.07 (1H, s), 9.23 (1H, s).

[0479] C) 2-ブチル-6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-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

(2Z)-3-アミノ-3-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパ-2-エンアミド (2 g) および塩化ペンタノイル (2.7 g) のDMA溶液 (30 mL) を100°Cで終夜攪拌した。反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(1.72 g)を得た。

MS (ESI⁺): $[M+H]^+$ 513.3.

[0480] D) 2-ブチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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1のJ)に準じた方法により、2-ブチル-6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-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)-オンを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): $[M+H]^+$ 393.1.

[0481] 実施例61

2-(メトキシメチル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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

[0482] A) 6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-(メトキシメチル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例60のC)に準じた方法により、(2Z)-3-アミノ-3-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパ-2-エンアミドおよび塩化2-メトキシアセチルを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 501.4.

[0483] B) 2-(メトキシメチル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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1のJ)に準じた方法により、6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-(メトキシメチル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4(3H)-オンを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 381.1.

[0484] 実施例62

6-(1H-ピラゾール-4-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-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

[0485] A) 6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-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60のC)に準じた方法により、(2Z)-3-アミノ-3-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパ-2-エンアミドおよび塩化テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニルを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 541.1.

[0486] B) 6-(1H-ピラゾール-4-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-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1のJ)に準じた方法により、6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-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)-オンを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 421.1.

[0487] 実施例63

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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

[0488] A) 3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-オキソ-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパンアミド

実施例55のA)に準じた方法により、3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-オキソプロパン酸エチルから標題化合物を得た。

MS (API-): [M-H]⁻ 340.1.

[0489] B) (2Z)-3-アミノ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパ-2-エンアミド

実施例55のB)に準じた方法により、3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-オキソ-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパンアミドから標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 341.0.

[0490] C) 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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

(2Z)-3-アミノ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパ-2-エンアミド (200 mg) のDMA溶液 (2 mL) に、塩化ブチリル (0.31 mL) を加え、マイクロ波照射下150℃で15分間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(35.1 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 393.1.

[0491] 実施例64

2-(メトキシメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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

[0492] 実施例63のC)に準じた方法により、(2Z)-3-アミノ-3-(1-メチル-1H-ピラゾ

ール-5-イル)-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパ-2-エン
アミドおよび塩化メトキシアセチルから標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 395.3.

[0493] 実施例65

2-エチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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

(2Z)-3-アミノ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-[4-(2,2,2-トリフ
ルオロエトキシ)フェニル]プロパ-2-エンアミド (300 mg) のDMA溶液 (3 mL
) に、塩化プロパノイル (0.39 mL) を加え、100℃で4.5時間攪拌した。反応
混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグ
ネシウムで乾燥し、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(85.0 mg)を得た
。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 379.3.

[0494] 実施例66

2-エトキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)
ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン

[0495] A) 6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-チオキソ-3-[6-(2
,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1
H)-オン

実施例1のH)に準じた方法により、(2Z)-3-アミノ-3-[1-(4-メトキシベンジ
ル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エン酸エチルおよび5-イソチオシアナ
ト-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジンを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 490.0.

[0496] B) 2-(エチルスルファニル)-6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-
イル]-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3
H)-オン

実施例1のI)に準じた方法により6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾー

ル-4-イル]-2-チオキソ-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オンを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 518.0.

[0497] C) 2-(エチルスルファニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例1のJ)に準じた方法により2-(エチルスルファニル)-6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オンを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 396.1.

[0498] D) 2-エトキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン

2-(エチルスルファニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン (150 mg)、アセトニトリル (4 mL) および酢酸エチル溶液 (4 mL) の混合物に、m-クロロ過安息香酸 (261 mg) を0°Cで加え、反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液に加え、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、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をTHF (10 mL) に溶解し、エタノール (4 mL) および水素化ナトリウム (60% oil dispersion、18 mg) を0°Cで加えた。反応混合物を0°Cで3時間攪拌後、反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(17 mg)を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 382.0.

[0499] 実施例67

2-エチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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

(2Z)-3-アミノ-3-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-

(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパ-2-エンアミド (1.77 g) のDMA溶液 (10 mL) に、塩化プロパノイル (1.74 mL) を加え、100℃で1時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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)で精製後、トリフルオロ酢酸 (15 mL) に溶解し、マイクロ波照射下100℃で30分間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、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(370 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 365.2.

[0500] 実施例68

2-(1-メチルプロピル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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

(2Z)-3-アミノ-3-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパ-2-エンアミド (250 mg) のDMA溶液 (4 mL) に、塩化2-メチルブタノイル (0.35 mL) を加え、マイクロ波照射下150℃で30分間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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、得られた化合物をトリフルオロ酢酸 (4 mL) に溶解後、マイクロ波照射下100℃で30分間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、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(20.1 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 393.1.

[0501] 実施例69

6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン

[0502] A) 2-(エチルスルホニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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

2-(エチルスルファニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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 (1 g)、アセトニトリル (10 mL) および酢酸エチル溶液 (10 mL) の混合物に、*m*-クロロ過安息香酸 (2.61 g) を0℃で加え、反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液に加え、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、溶媒を減圧下留去した。得られた固体を濾取し、標題化合物(1.05 g)を得た。

MS (API-): [M-H]⁻ 427.3.

[0503] B) 6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン

2-(エチルスルホニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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 (190 mg) および2,2,2-トリフルオロエタノール (222 mg) のTHF溶液 (10 mL) に、水素化ナトリウム (60% oil dispersion, 21 mg) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(130 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 434.8.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.84 (2H, q, J = 8.9 Hz), 5.14 (2H, q, J = 8.7 Hz), 6.59 (1H, s), 7.12-7.22 (2H, m), 7.27-7.35 (2H, m), 8.04-8.72 (2H, m), 13.27 (1H, brs).

[0504] 実施例70

2-メトキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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69のB)に準じた方法により2-(エチルスルホニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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)-オンおよびメタノールを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 367.3.

[0505] 実施例71

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例3に準じた方法により6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オンを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 449.3.

[0506] 実施例72

6-(1H-ピラゾール-4-イル)-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-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

テトラヒドロフラン-3-カルボン酸 (468 mg) のTHF溶液 (2 mL) にDMF (5 μ L) と塩化オキサリル (0.35 mL) を0℃で加え、室温で30分間攪拌した。反応溶液を(2Z)-3-アミノ-3-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパ-2-エンアミド (300 mg) のDMA溶液 (10 mL) に加え、マイクロ波照射下150℃で30分間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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、得られた化合物をトリフルオロ酢酸 (4 mL) に溶解し、マイクロ波照射下100℃で30分間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、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 (68.6 mg) を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 407.0.

[0507] 実施例73

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン

[0508] A) 2-(エチルスルホニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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69のA)に準じた方法により2-(エチルスルファニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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)-オンを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 442.9.

[0509] B) 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例69のB)に準じた方法により2-(エチルスルホニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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)-オンを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 449.0.

[0510] 実施例74

6-(1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン

[0511] A) 2-(エチルスルファニル)-6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例1のI)に準じた方法により、6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-チオキソ-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オンより標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 518.3.

[0512] B) 2-(エチルスルファニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン

2-(エチルスルファニル)-6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン(1.07 g)をトリフルオロ酢酸(5 mL)に溶かし、マイクロウェーブ照射下100℃で30分間攪拌した。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(576 mg)を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 398.2.

[0513] C) 2-(エチルスルホニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン

2-(エチルスルファニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン (522 mg) を酢酸エチル (10 mL) およびアセトニトリル (10 mL) に溶かし、*m*-クロロ過安息香酸 (1.36 g) を加え、室温で3時間半攪拌した。反応混合物に、2-メチル-2-ブテンを0°Cで加え攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶かし、飽和重曹水で三回洗浄した。抽出層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することで標題化合物 (576 mg) を粗生成物として得た。

MS (API-): $[M-H]^-$ 428.0.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.32 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.83 (2H, qd, J = 7.2, 2.8 Hz), 4.83-5.20 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 9.1, 2.6 Hz), 8.07-8.38 (2H, m), 8.39-8.74 (1H, m), 13.42 (1H, brs).

[0514] D) 6-(1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例2に準じた方法により2-(エチルスルホニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン (349 mg) および2,2,2-トリフルオロエタノール (0.292 mL) から合成および精製した後、酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶して標題化合物 (174 mg) を得た。

MS (API-): $[M-H]^-$ 434.2.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.93-5.29 (4H, m), 6.62 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.35 (2H, brs), 13.29 (1H, brs).

[0515] 実施例75

2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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69のB)に準じた方法により2-(エチルスルホニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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)-オンおよび2,2-ジフルオロエタノールを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 417.2.

[0516] 実施例76

2-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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69のB)に準じた方法により2-(エチルスルホニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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)-オンおよび1,3-ジフルオロプロパン-2-オールを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 431.2.

[0517] 実施例77

2-(プロパン-2-イルオキシ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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69のB)に準じた方法により2-(エチルスルホニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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)-オンおよびプロパン-2-オールを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 395.3.

[0518] 実施例78

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例3に準じた方法により、6-(1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オンを用いて反応後、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HPLC[C18、移動相：水/アセトニトリル(TFA含有系)]にて精製した。得られた固体を酢酸エチルおよびヘキサンより再結晶を

行うことで標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 450.2.

[0519] 実施例79

2-(2-メトキシエトキシ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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69のB)に準じた方法により、2-メトキシエタノールを用いて反応および後処理を行い、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/ヘキサンから再結晶して標題化合物を固体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 411.1.

[0520] 実施例80

2-(2-フルオロエトキシ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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69のB)に準じた方法により、2-フルオロエタノールを用いて反応および後処理を行い、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/ヘキサンから再結晶して標題化合物を固体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 399.1.

[0521] 実施例81

2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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3に準じた方法により2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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)-オンを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 431.0.

[0522] 実施例82

2-(2-メトキシエトキシ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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3に準じた方法により2-(2-メトキシエトキシ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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)-オンを用いて反応および後処理を行い、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）で精製した後、THF/ヘキサンから再結晶して標題化合物を固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 425.2.

[0523] 実施例83

2-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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3に準じた方法により2-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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)-オンを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 445.0.

[0524] 実施例84

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(プロパン-2-イルオキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例3に準じた方法により2-(プロパン-2-イルオキシ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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)-オンを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 409.1.

[0525] 実施例85

2-(2-フルオロエトキシ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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3に準じた方法により2-(2-フルオロエトキシ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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)-オンを用いて反応および後処理を行い、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）で精製した後、THF/ヘキサ

ンから再結晶して標題化合物を固体として得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 413.1.

[0526] 実施例86

6-(1,3-チアゾール-5-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン

[0527] A) 2-(エチルスルホニル)-6-(1,3-チアゾール-5-イル)-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

2-(エチルスルファニル)-6-(1,3-チアゾール-5-イル)-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 (802 mg) の酢酸エチル (20 mL) /アセトニトリル (20 mL) 溶液にm-クロロ過安息香酸 (2.87 g) を室温で加え、5時間攪拌した。反応混合物に2-メチル-2-ブテンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出した。抽出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。沈殿物を濾取し、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 (756 mg) を固体として得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 446.1.

[0528] B) 6-(1,3-チアゾール-5-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例69のB)に準じた方法により、2-(エチルスルホニル)-6-(1,3-チアゾール-5-イル)-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)-オンを用いて反応および後処理を行い、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) で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物を固体として得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 452.1.

[0529] 実施例87

2-エトキシ-6-(1,3-チアゾール-5-イル)-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69のB)に準じた方法により、2-(エチルスルホニル)-6-(1,3-チアゾール-5-イル)-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)-オンおよびエタノールを用いて反応および後処理を行い、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/ヘキサンから再結晶して標題化合物を固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 398.1.

[0530] 実施例88

2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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

[0531] A) ({6-オキソ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-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-2-イル}オキシ)酢酸エチル

実施例69のB)に準じた方法により、ヒドロキシ酢酸エチルを用いて反応および後処理を行い、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/ヘキサンから再結晶して標題化合物を固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 439.1.

[0532] B) 2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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-オキソ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-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-2-イル}オキシ)酢酸エチル (63.0 mg) のTHF (3 mL) 溶液にメチルマグネシウム ブロミドのTHF溶液 (1.0M, 0.998 mL) を0℃で加え、室温で4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1規定塩酸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、THF/ヘキサンから再結晶して標題化合物 (26.0 mg) を固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 425.2.

[0533] 実施例89

6-(1H-ピラゾール-3-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン

[0534] A) 2-(エチルスルホニル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-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86のA)に準じた方法により、2-(エチルスルファニル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-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)-オンから標題化合物を固体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 429.1.

[0535] B) 6-(1H-ピラゾール-3-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例69のB)に準じた方法により、2-(エチルスルホニル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-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)-オンを用いて反応および後処理を行い、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）で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物を固体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 435.1.

[0536] 実施例90

5-メチル-2-プロピル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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

[0537] A) 5-ブromo-2-プロピル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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

2-プロピル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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 (210 mg) および酢酸ナトリウム (50 mg) の酢酸溶液 (2 mL) に、臭素 (49 mg) の酢酸溶液 (1 mL) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液に加え、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、溶媒を減圧下留去した。得られた固体を濾取し、標題化合物(190 mg)を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 457.1.

[0538] B) 5-ブromo-6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-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

5-ブromo-2-プロピル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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 (162 mg) および1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (67 mg) のDMF溶液 (3 mL) に、水素化ナトリウム (60% oil dispersion、10 mg) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(140 mg)を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 577.3.

[0539] C) 6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-メチル-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

5-ブromo-6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-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(140 mg)、メチルボロン酸(29 mg)、炭酸カリウム(101 mg)、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスフィン(12 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(6 mg)、THF(4 mL)および水(2 mL)の反応混合物をマイクロウェーブ照射下120℃で2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。抽出層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、酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶して標題化合物(70 mg)を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 513.2.

[0540] D) 5-メチル-2-プロピル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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1のJ)に準じた方法により6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール

ル-4-イル]-5-メチル-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)-オンを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 393.1.

[0541] 実施例91

5-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン

[0542] A) 5-ブロモ-2-(エチルスルファニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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

2-(エチルスルファニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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(800 mg)および酢酸ナトリウム(174 mg)を酢酸(15 mL)に溶かし、そこへ臭素(0.109 mL)を加えて室温で40分間攪拌した。その後、酢酸ナトリウム(83 mg)および臭素(0.052 mL)を加えて、再び室温で30分間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて激しく攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出層を水および飽和食塩水で洗浄後、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(739 mg)を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 475.0.

[0543] B) 5-ブロモ-2-(エチルスルファニル)-6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-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

5-ブロモ-2-(エチルスルファニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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(735 mg)および炭酸カリウム(321 mg)をDMF(7 mL)に溶かし、そこへ4-メトキシベンジルクロリド(0.231 mL)を加えて50℃で3時間半攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶し、標題化合物(529 mg)を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 595.0.

[0544] C) 2-(エチルスルファニル)-6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチル-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

5-ブロモ-2-(エチルスルファニル)-6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-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(537 mg)、メチルボロン酸(108 mg)、炭酸カリウム(374 mg)、ジシクロヘキシル(2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスフィン(172 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(83 mg)、THF(8 mL)および水(2 mL)の反応混合物をマイクロウェーブ照射下100℃で30分間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出層を飽和食塩水で洗浄後、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、酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶して標題化合物(363 mg)を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 531.2.

[0545] D) 2-(エチルスルファニル)-5-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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

2-(エチルスルファニル)-6-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチル-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(356 mg)をトリフルオロ酢酸(2.5 mL)に溶かして、マイクロウェーブ照射下100℃で30分間攪拌した。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(188 mg)を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 411.1.

[0546] E) 2-(エチルスルホニル)-5-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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74のC)に準じた方法により、2-(エチルスルファニル)-5-メチル-6-(

1H-ピラゾール-4-イル)-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)-オンから標題化合物を得た。

MS (API-): [M-H]⁻ 441.2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.44-1.53 (3H, m), 2.29-2.42 (3H, m), 3.58-3.75 (2H, m), 4.31-4.45 (2H, m), 6.96-7.16 (2H, m), 7.28-7.41 (2H, m), 8.02-8.11 (2H, m).

[0547] F) 5-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例2に準じた方法により、2-(エチルスルホニル)-5-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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)-オンおよび2,2,2-トリフルオロエタノールから合成および精製した後、酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶して標題化合物を得た。

MS (API-): [M-H]⁻ 447.1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.29 (3H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.9 Hz), 4.78 (2H, q, J = 8.3 Hz), 7.02-7.10 (2H, m), 7.14-7.23 (2H, m), 8.12 (2H, s), 10.39 (1H, brs).

[0548] 実施例92

2-エトキシ-5-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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2に準じた方法により、2-(エチルスルホニル)-5-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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)-オンおよびエタノールから合成および精製した後、酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶して標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 395.3.

[0549] 実施例93

2-エトキシ-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-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69のB)に準じた方法により、2-(エチルスルホニル)-6-(1H-ピラゾール

ル-3-イル)-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)-オンおよびエタノールを用いて反応および後処理を行い、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、THF/ヘキサンから再結晶して標題化合物を固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 381.2.

[0550] 実施例94

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例3に準じた方法により6-(1H-ピラゾール-3-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オンを用いて反応および後処理を行い、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）で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物を固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 449.1.

[0551] 実施例95

2-エトキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-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3に準じた方法により2-エトキシ-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-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)-オンを用いて反応および後処理を行い、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）で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物を固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 395.2.

[0552] 実施例96

2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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

[0553] A) 2-(エチルスルホニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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

2-(エチルスルファニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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 (5.00 g) のアセトニトリル (60 mL) /酢酸エチル (60 mL) 溶液にm-クロロ過安息香酸 (21.0 g) を0℃で加え、室温で4.5時間攪拌した後、さらにm-クロロ過安息香酸 (10.5 g) を0℃で加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に2-メチル-2-ブテンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加えた。同様に、2-(エチルスルファニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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 (5.00 g) のアセトニトリル (60 mL) /酢酸エチル (60 mL) 溶液にm-クロロ過安息香酸 (21.0 g) を0℃で加え、室温で4.5時間攪拌した後、さらにm-クロロ過安息香酸 (10.5 g) を0℃で加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に2-メチル-2-ブテンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加えた。各々を混合し、酢酸エチルで抽出した。抽出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後、無水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。沈殿物を濾取し、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 (10.1 g) を固体として得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 443.0.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.28 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.69 (2H, q, J = 7.6 Hz), 4.14 (3H, s), 4.86 (2H, q, J = 9.1 Hz), 7.01 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.08-7.27 (3H, m), 7.31-7.48 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 1.9 Hz).

[0554] B) 2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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69のB)に準じた方法により、2-(エチルスルホニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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)-オンおよび2,2-ジフルオロエタノールを用いて反応および後処理を行い、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/ヘキサンから再結晶して標題化合物を固体として得た

。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 431.2.

[0555] 実施例97

2-(1,1-ジフルオロプロピル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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

2,2-ジフルオロブタン酸およびDMF(0.017 mL)をTHF(1 mL)に溶かし、塩化オキサリルを0℃で加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合液を(2Z)-3-アミノ-3-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]アクリルアミド(200 mg)のDMA(3 mL)溶液に加えて、50℃で終夜攪拌後、反応溶液をマイクロウェーブ照射下150℃で30分間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出層を水および飽和食塩水で洗浄後、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)で精製して黄色固体を得た。得られた黄色固体をTFA(3 mL)に溶かし、マイクロウェーブ照射下100℃で30分間攪拌した。反応液を濃縮し、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)で精製した後、酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶して標題化合物(27.3 mg)を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 415.0.

[0556] 実施例98

2-(エチルスルファニル)-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-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

[0557] A) 3-オキソ-3-(1-トリチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロパン酸エチル

実施例1のF)に準じた方法により1-トリチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸を用いて標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.08 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.95-4.07 (4H, m), 7.02-7.12 (6H, m), 7.36-7.45 (9H, m), 8.41 (1H, s).

[0558] B) (2Z)-3-アミノ-3-(1-トリチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロパ-2-

エン酸エチル

実施例1のG)に準じた方法により3-オキソ-3-(1-トリチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロパン酸エチルを用いて標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.18 (3H, t, J = 6.8 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.28 (1H, s), 6.92 (1H, brs), 7.05–7.13 (6H, m), 7.36–7.45 (9H, m), 7.62 (1H, brs), 8.28 (1H, s).

[0559] C) 2-チオキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1-トリチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン

実施例1のH)に準じた方法により(2Z)-3-アミノ-3-(1-トリチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロパ-2-エン酸エチルを用いて標題化合物を得た。

MS (API-): $[\text{M}-\text{H}]^-$ 610.3.

[0560] 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]-6-(1-トリチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリミジン-4(3H)-オン

実施例1のI)に準じた方法により2-チオキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1-トリチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オンを用いて標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.24 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.06 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.86 (2H, q, J = 8.9 Hz), 6.76 (1H, s), 7.08–7.16 (6H, m), 7.20 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.32–7.46 (11H, m), 8.31 (1H, s).

[0561] E) 2-(エチルスルファニル)-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-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1のJ)に準じた方法により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]-6-(1-トリチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリミジン-4(3H)-オンを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398.3.

[0562] 実施例99

6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン

[0563] A) 2-(エチルスルフィニル)-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-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69のA)に準じた方法により2-(エチルスルファニル)-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-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)-オンを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 414.1

[0564] B) 6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例69のB)に準じた方法により2-(エチルスルフィニル)-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-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)-オンを用いて標題化合物を得た。

MS (API-): [M-H]⁻ 434.2.

[0565] 実施例100

2-(1-メトキシプロピル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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97に準じた方法により2-メトキシブタン酸から標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 409.3.

[0566] 実施例101

2-(1,1-ジフルオロプロピル)-5-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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

2-(1,1-ジフルオロプロピル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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 (171 mg) のDMF溶液 (15 mL) に水素化ナトリウム (60% oil dispersion、24.8 mg) およびヨウ化メチル (52 μ L) を0°Cで加えた。反応混合物を0°Cで1.5時間攪拌後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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 (34.1 mg) を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 443.2.

[0567] 実施例102

6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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

[0568] 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) および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。反応混合物を濾過した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水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。沈殿を濾取し、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-d₆) δ 2.27-2.35 (2H, m), 2.37-2.55 (2H, m), 6.96 (1H, brs), 7.44 (1H, brs).

[0569] 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) およびトルエン (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-d₆) δ 2.59-2.79 (4H, m), 9.37 (1H, brs), 9.60 (1H, brs).

[0570] C) 4,4,4-トリフルオロブタンイミドチオ酸メチル 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) を室温で加え、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-d_6) δ 2.68 (3H, s), 2.72–2.87 (2H, m), 3.02–3.10 (2H, m), 11.64 (2H, brs).

[0571] 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

4,4,4-トリフルオロブタンイミドチオ酸メチル 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) およびエタノール (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および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、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⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315.1.

[0572] 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、無水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。沈殿を濾取し、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⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383.1.

[0573] F) トリフルオロメタンスルホン酸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

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) およびトリエチルアミン (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°C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、無水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.

[0574] G) 6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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

トリフルオロメタンスルホン酸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 (506 mg)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチル (434 mg)、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 (81 mg)、炭酸ナトリウム水溶液 (2M, 1.48 mL) およびDMF (5 mL) からなる混合物をマイクロウェーブ照射下100°C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、溶媒を減圧下留去した。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) で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物 (71 mg) を固体として得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 433.2.

[0575] 実施例103

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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

実施例102のG)に準じた方法により、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールから標題化合物を固体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 447.2.

[0576] 実施例104

2-(シクロプロピルメチル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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

2-シクロプロピル酢酸(1.12 g)およびDMF(0.087 mL)をTHF(3 mL)に溶かし、塩化オキサリルを0°Cで加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合液を(2Z)-3-アミノ-3-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]アクリルアミド(1 g)のDMA(15 mL)溶液に加えて、50°Cで6時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出層を水および飽和食塩水で洗浄後、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)で精製して黄色油状物を得た。得られた油状物をTFA(10 mL)に溶かし、マイクロウェーブ照射下100°Cで30分間攪拌した。反応液を濃縮し、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)で精製した。その後、HPLC[C18、移動相：水/アセトニトリル(NH₄HCO₃含有系)]にて分取し、得られた画分を濃縮した後、酢酸エチルおよびヘキサンより再結晶を行うことで標題化合物(18.4 mg)を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 391.1.

[0577] 実施例105

2-(1-メチルシクロプロピル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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97に準じた方法により1-メチルシクロプロパンカルボン酸から合成および精製した後、HPLC[C18移動相：水/アセトニトリル(NH₄HCO₃含有系)]に

て分取し、得られた画分を濃縮した。残渣を酢酸エチルおよびヘキサンより再結晶することで標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 390.95.

[0578] 実施例106

2-(1-ヒドロキシエチル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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

[0579] A) 2-(ベンジルオキシ)プロパン酸

乳酸エチル(5 g)をDMF(150 mL)に溶かし、水素化ナトリウム(60% oil dispersion、2.03 g)を0℃で加えて室温で30分間攪拌した。反応溶液にベンジブロミドを加えて、室温で4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した。抽出層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をメタノール(50 mL)および8規定水酸化ナトリウム水溶液(80 mL)に溶かし、室温で7時間攪拌した。反応混合液を半分量まで濃縮した後、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を6規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルを加えて抽出した。抽出層を飽和食塩水で洗浄後、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(5.43 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.31 (3H, d, J = 6.8 Hz), 3.77-4.16 (1H, m), 4.29-4.48 (1H, m), 4.59 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.85-7.58 (5H, m), 12.70 (1H, brs).

[0580] B) 2-(1-ヒドロキシエチル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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97に準じた方法により2-(ベンジルオキシ)プロパン酸から、標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 381.4.

[0581] 実施例107

6-(モルホリン-4-イル)-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

酢酸パラジウム(II) (8.7 mg) および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 (34 mg) のトルエン (3 mL) 溶液にトリフルオロメタンスルホン酸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 (200 mg)、モルホリン (0.051 mL) および炭酸セシウム (317 mg) を室温に加え、100°Cで終夜撹拌した。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) で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物 (123 mg) を固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 452.2.

[0582] 実施例108

6-(3-オキソピペラジン-1-イル)-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

実施例107に準じた方法により、ピペラジン-2-オンを用いて反応および後処理を行い、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 (メタノール/酢酸エチル) で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物を固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 465.2.

[0583] 実施例109

2-(1, 1-ジフルオロプロピル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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

[0584] A) (2Z)-3-ヒドロキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパ-2-エンアミド

実施例55のA) に準じた方法により、1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を用いて標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 342.2.

[0585] B) (2Z)-3-アミノ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパ-2-エンアミド

実施例55のB) に準じた方法により、(2Z)-3-ヒドロキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパ-2-エンアミドを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 341.3.

[0586] C) 2-(1,1-ジフルオロプロピル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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

2,2-ジフルオロブタン酸 (729 mg) のTHF溶液 (2 mL) にDMF (1 μL) および塩化オキサリル (0.50 mL) を0℃で加え、室温で10分間攪拌した。反応溶液を(2Z)-3-アミノ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパ-2-エンアミド (400 mg) のDMA溶液 (10 mL) に加え、マイクロ波照射下150℃で1時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、再結晶(酢酸エチル/ジイソプロピルエーテル)により標題化合物 (69.0 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 429.4.

[0587] 実施例110

6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-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

[0588] A) 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-カルボニトリル

トリフルオロメタンスルホン酸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 (1.09 g) のNMP (12 mL) 溶液に亜鉛シアニド (248 mg) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (244 mg) を室温で加え、100℃で終夜攪拌した。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）に付し、標題化合物（723 mg）を固体として得た。

MS (API-): $[M-H]^-$ 390.0.

[0589] B) N'-ヒドロキシ-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-カルボキシミドアミド

ヒドロキシルアミン 塩酸塩（1.28 g）、炭酸水素ナトリウム（2.32 g）およびDMSO（10 mL）からなる混合物を50℃で30分間攪拌した後、反応混合物に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-カルボニトリル（720 mg）のDMSO溶液を加え、90℃で3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、溶媒を減圧下留去することで標題化合物（732 mg）を固体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 425.1.

[0590] C) 6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-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

N'-ヒドロキシ-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-カルボキシミドアミド（100 mg）、無水酢酸（0.033 mL）およびピリジン（2 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。残渣に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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/ヘキサンから再結晶して標題化合物（72.0 mg）を固体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 449.2.

[0591] 実施例111

4-{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}モルホリン-3-オン

[0592] A) 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) および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) 溶液にトリフルオロメタンスルホン酸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 (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) を室温に加え、100℃で終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣にTHFを加え、濾過して不溶物を取り除き、濾液を減圧濃縮した。得られた残留物のTHF (100 mL) 溶液に1規定塩酸 (100 mL) を0℃に加え、2時間撹拌した。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、無水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.

[0593] B) 2-(2-クロロエトキシ)-N-{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}アセトアミド

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 (95 mg) のDMA (2 mL) 溶液に2-(2-クロロエトキシ)アセチル クロリド (47 mg) を室温に加え、終夜撹拌した。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) に付し、標

題化合物 (111 mg) を固体として得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 502.2.

[0594] C) 4-{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}モルホリン-3-オン 2-(2-クロロエトキシ)-N-{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}アセトアミド (109 mg) のTHF (2 mL) /DMF (1 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% oil dispersion、17 mg) を0℃で加え、室温で3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) に付し、標題化合物 (12 mg) を固体として得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 466.2.

[0595] 実施例112

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(ペンタフルオロエチル)-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

3,3,4,4,4-ペンタフルオロプロピオン酸 (1.21 g) のTHF溶液 (2 mL) にDMF (1 μL) および塩化オキサリル (0.63 mL) を0℃で加え、室温で30分間攪拌した。反応溶液を(2Z)-3-アミノ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパ-2-エンアミド (500 mg) のDMA溶液 (15 mL) に加え、室温で3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。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、トリフルオロ酢酸 (3 mL) に溶解後、マイクロ波照射下120℃で1時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、残渣を再結晶 (酢酸エチル/ジイソプロピルエーテル) することにより標題化合物 (36.8 mg) を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 469.0.

[0596] 実施例113

6-(モルホリン-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン

[0597] A) 2-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-6-(モルホリン-4-イル)-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11に準じた方法により、2-(エチルスルファニル)-6-(モルホリン-4-イル)-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)-オンおよび4-メトキシベンジルアルコールから標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 492.2.

[0598] B) 6-(モルホリン-4-イル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

2-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-6-(モルホリン-4-イル)-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 (700 mg) のトリフルオロ酢酸溶液 (13 mL) を、マイクロ波照射下100℃で30分間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、残渣をジイソプロピルエーテルにて洗浄することにより標題化合物 (491 mg) を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 372.2.

[0599] C) 6-(モルホリン-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン

6-(モルホリン-4-イル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (400 mg) のTHF (20 mL) およびDMF (4 mL) の混合溶液に、水素化ナトリウム (60% oil dispersion、259 mg) を0℃で加え、室温で5分間攪拌した。反応溶液にトリフルオロメタンスルホン酸2,2,2-トリフルオロエチル (0.62 mL) を室温で加え、終夜攪拌後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(87.9 mg)を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 454.4.

[0600] 実施例114

6-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-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

[0601] A) 6-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-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

N'-ヒドロキシ-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-カルボキシミドアミド (168 mg) および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (0.118 mL) のTHF (5 mL) 溶液にN,N'-カルボニルジイミダゾール (128 mg) を室温で加え、2時間攪拌した。反応混合物に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた固体をジイソプロピルエーテルに懸濁させた。沈殿物を濾取し、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 (174 mg) を固体として得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 451.2.

[0602] B) 6-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-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

6-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-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 (96 mg) のDMF (2 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% oil dispersion, 13 mg) を0℃で加え、10分間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル (0.020 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸を加え、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、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/

ヘキサンから再結晶して標題化合物 (44 mg) を固体として得た。

MS (API⁻): [M-H]⁻ 463.0.

[0603] 実施例115

3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-[5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピリミジン-4(3H)-オン

N'-ヒドロキシ-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-カルボキシミドアミド (100 mg) のピリジン (2 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸無水物 (0.100 mL) を室温に加え、10分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、残渣に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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/ヘキサンから再結晶して標題化合物 (69 mg) を固体として得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 503.1.

[0604] 実施例116

6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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

実施例102のG)に準じた方法により、3-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチルを用いて反応および後処理を行い、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 (メタノール/酢酸エチル) で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物を固体として得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 447.1.

[0605] 実施例117

2-(エチルスルファニル)-3-[3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4(3H)-オン

実施例1に準じた方法で、1-フルオロ-4-ニトロベンゼンの代わりに1,2-ジ

フルオロ-4-ニトロベンゼンを用い、標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 415.0.

[0606] 実施例118

2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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102に準じた方法により、3,3-ジフルオロシクロブタンカルボン酸より標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 427.0.

[0607] 実施例119

2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-3-[3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4(3H)-オン

実施例1に準じた方法で、1-フルオロ-4-ニトロベンゼンの代わりに1,2-ジフルオロ-4-ニトロベンゼンを用いて2-(エチルスルファニル)-3-[3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4(3H)-オンを得た。実施例69に準じた方法で、2-(エチルスルファニル)-3-[3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4(3H)-オンを用い、2,2,2-トリフルオロエタノールの代わりに2,2-ジフルオロエタノールを用いて、標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 435.1.

[0608] 実施例120

6-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-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

実施例107に準じた方法により、3,3-ジフルオロピロリジン 塩酸塩を用いて反応および後処理を行い、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）で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物を固体として得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 472.2.

[0609] 実施例121

6-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-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
 [0610] A) 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-カルボン酸メチル

トリフルオロメタンスルホン酸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 (350 mg) およびトリエチルアミン (0.142 mL) のメタノール (4 mL) / THF (2 mL) 溶液に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 (56.0 mg) を室温に加え、一酸化炭素雰囲気下80℃で4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) に付し、標題化合物 (229 mg) を固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 425.1.

[0611] B) 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-カルボン酸

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-カルボン酸メチル (226 mg) のメタノール (4.5 mL) /THF (1.5 mL) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.07 mL) を0℃に加え、2時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸を加えた後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、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、溶媒を減圧下留去することで標題化合物 (220 mg) を固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 411.1.

[0612] C) 6-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-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

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-カルボン酸 (117 mg) のTHF (2 mL) 溶液に塩化オキサリル (0.062 mL) およびDMFを0℃で加え、室温で2時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。得られた固体、(1Z)-N'-ヒドロキシエタンイミドアミド (32 mg) およびピリジン (2 mL) からなる混合物を室温で1時間、および100℃で4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、残渣に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、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。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) で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物 (28 mg) を固体として得た。

MS (API-): [M-H]⁻ 447.1.

[0613] 実施例123

2-(1,1-ジフルオロエチル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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97に準じた方法により2,2-ジフルオロプロパン酸を用いて、標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 401.0.

[0614] 実施例124

2-(1,1-ジフルオロプロピル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-4(3H)-オン

[0615] A) 1-(4-メトキシベンジル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

実施例1のD) に準じた方法により、3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを用いて、標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.73 (3H, s), 4.22 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.36 (2H, s), 6.92 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.66 (1H, s).

[0616] B) 1-(4-メトキシベンジル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カル

ボン酸

実施例1のE) に準じた方法により、1-(4-メトキシベンジル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを用いて標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.74 (3H, s), 5.35 (2H, s), 6.69–7.10 (2H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.57 (1H, s), 12.92 (1H, brs).

[0617] C) 3-[1-(4-メトキシベンジル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-オキソプロパン酸エチル

実施例1のF) に準じた方法により、1-(4-メトキシベンジル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を用いて標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371.2.

[0618] D) 3-[1-(4-メトキシベンジル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-オキソ-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパンアミド

実施例55のA) に準じた方法により、3-[1-(4-メトキシベンジル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-オキソプロパン酸エチルを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 516.1.

[0619] E) (2Z)-3-アミノ-3-[1-(4-メトキシベンジル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパ-2-エンアミド

実施例55のB) に準じた方法により、3-[1-(4-メトキシベンジル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-オキソ-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパンアミドを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 515.0.

[0620] F) 2-(1,1-ジフルオロプロピル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例112に準じた方法により、(2Z)-3-アミノ-3-[1-(4-メトキシベンジル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパ-2-エンアミドを用い、3,3,4,4,4-ペンタフルオロプロピオン酸の代わりに2,2-ジフルオロブタン酸を用いることにより標題化合物を得た。

MS (API-): [M-H]⁻ 481.0.

[0621] 実施例125

6-(4-オキソピペリジン-1-イル)-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

実施例107に準じた方法により、ピペリジン-4-オン 塩酸塩から標題化合物を固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 464.1.

[0622] 実施例126

6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-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

[0623] A) N'-アセチル-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-カルボヒドラジド

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-カルボン酸 (211 mg) のTHF (4 mL) 溶液に塩化オキサリル (0.112 mL) およびDMFを0℃で加え、室温で2時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。得られた固体のTHF (5 mL) 溶液にアセトヒドラジド (57 mg) およびトリエチルアミン (0.143 mL) を0℃で加え、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、溶媒を減圧下留去した。得られた固体をジイソプロピルエーテルに懸濁させた。沈殿物を濾取し、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 (200 mg) を固体として得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 467.1.

[0624] B) 6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-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

N'-アセチル-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-カルボヒドラジド (199 mg)、(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウムヒドロキシド 分子内塩 (305 mg) およびTHF (3 mL) からなる混合物をマイクロウェーブ照射下100℃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、溶媒を減圧下留去した。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) で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物 (56 mg) を固体として得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 449.1.

[0625] 実施例127

3-[3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4(3H)-オン

実施例1に準じた方法で、1-フルオロ-4-ニトロベンゼンの代わりに1,2-ジフルオロ-4-ニトロベンゼンを用いて2-(エチルスルファニル)-3-[3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4(3H)-オンを得た。実施例69に準じた方法で、2-(エチルスルファニル)-3-[3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4(3H)-オンを用い、2,2,2-トリフルオロエタノールの代わりにピロリジンを用いて、標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 424.1.

[0626] 実施例128

6-(1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル]-3-[4-

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

実施例97に準じた方法により2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)酢酸から標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 449.0.

[0627] 実施例129

2-(1, 1-ジフルオロプロピル)-6-(5-オキソピロリジン-3-イル)-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

[0628] A) 3-[1-(4-メトキシベンジル)-5-オキソピロリジン-3-イル]-3-オキソプロパン酸エチル

実施例1のF) に準じた方法により、1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の代わりに1-(4-メトキシベンジル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸を用い、標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 320.2.

[0629] B) (2Z)-3-ヒドロキシ-3-[1-(4-メトキシベンジル)-5-オキソピロリジン-3-イル]-N-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパ-2-エンアミド

実施例55のA) に準じた方法により、3-[1-(4-メトキシベンジル)-5-オキソピロリジン-3-イル]-3-オキソプロパン酸エチルを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 465.1.

[0630] C) (2Z)-3-アミノ-3-[1-(4-メトキシベンジル)-5-オキソピロリジン-3-イル]-N-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパ-2-エンアミド

実施例55のB) に準じた方法により、(2Z)-3-ヒドロキシ-3-[1-(4-メトキシベンジル)-5-オキソピロリジン-3-イル]-N-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパ-2-エンアミドおよび2, 2-ジフルオロブタン酸を用いて標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 464.0.

[0631] D) 2-(1, 1-ジフルオロプロピル)-6-(5-オキソピロリジン-3-イル)-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112に準じた方法により、(2Z)-3-アミノ-3-[1-(4-メトキシベンジル

)-5-オキソピロリジン-3-イル]-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]プロパ-2-エンアミドを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 432.1.

[0632] 実施例130

6-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-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

N'-ヒドロキシ-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-カルボキシミドアミド (204 mg) およびトリメトキシメタン (5 mL) からなる懸濁液に三フッ化ホウ素 ジエチルエーテラート (6.09 μ L) を室温に加え、3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出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後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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/ヘキサンから再結晶して標題化合物 (109 mg) を固体として得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 435.1.

[0633] 実施例131

2-(1,1-ジフルオロエチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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

2,2-ジフルオロプロピオン酸 (323 mg) およびDMF (0.011 mL) をTHF (1.5 mL) に溶かし、塩化オキサリル (0.205 mL) を0°Cに加え、反応混合物を室温で2時間半攪拌した。反応混合液を(Z)-3-アミノ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]アクリルアミド (200 mg) のDMA (6 mL) 溶液に加えて、50°Cで2時間攪拌した。その後、反応溶液をマイクロウェーブ照射下150°Cで30分間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をTFA (10 mL) に溶かし、マイクロウェーブ照射下100°Cで60分間、および120°Cで1時間半攪

拌した。反応液を濃縮し、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)で精製した後、酢酸エチルおよびヘキサンより再結晶を行うことで標題化合物(112 mg)を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 415.0.

[0634] 実施例132

2-(1,1-ジフルオロプロピル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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

2,2-ジフルオロブタン酸(365 mg)およびDMF(0.011 mL)をTHF(1.5 mL)に溶かし、塩化オキサリル(0.205 mL)を0℃で加え、反応混合物を室温で2時間半攪拌した。反応混合液を(Z)-3-アミノ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]アクリルアミド(200 mg)のDMA(6 mL)溶液に加えて、50℃で1時間半攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をTFA(10 mL)に溶かし、マイクロウェーブ照射下120℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、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)で精製した後、酢酸エチルおよびヘキサンより再結晶を行うことで標題化合物(116 mg)を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 429.1.

[0635] 実施例133

2-(エチルスルファニル)-6-(5-オキソピロリジン-3-イル)-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1のF)からJ)に準じた方法で、1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の代わりに1-(4-メトキシベンジル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸を用い、J)の脱保護の条件を以下のように変更して表題化合物を得た。すなわちマイクロ波照射下120℃で2時間攪拌後、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を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 414.1.

[0636] 実施例134

2-(エチルスルファニル)-6-(6-オキソピペリジン-3-イル)-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

[0637] A) 1-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル

プロパ-2-イン酸メチル (8.71 g) のジエチルエーテル (120 mL) 溶液に1-(2,4-ジメトキシフェニル)メタンアミン (15.7 g) のジエチルエーテル (30 mL) 溶液を0°Cで加え、室温で終夜攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。得られた油状物、塩化アクリロイル (9.18 mL) およびTHF (300 mL) からなる混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮後、残渣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、溶媒を減圧下留去した。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 (14.8 g) を固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.55-2.62 (4H, m), 3.72 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.66 (2H, s), 6.42-6.47 (2H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.46 (1H, s).

[0638] B) 1-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-オキソピペリジン-3-カルボン酸メチル

1-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル (1.05 g)、炭酸ナトリウム (1.09 g)、10%パラジウム/活性炭(50% 含水, 365 mg)およびエタノール (20 mL) からなる混合物を水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。不溶物をセライトで濾過した後、濾液に水を加え、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、溶媒を減圧下留去することで標題化合物 (1.04 g) を油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.91-2.02 (1H, m), 2.07-2.17 (1H, m), 2.38-2.61 (2H, m), 2.72-2.83 (1H, m), 3.44 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.67 (3H

, s), 3.80 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.52 (1H, d, J = 14.7 Hz), 4.61 (1H, d, J = 14.7 Hz), 6.43-6.47 (2H, m), 7.14-7.18 (1H, m).

[0639] C) 1-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-オキソピペリジン-3-カルボン酸

1-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-オキソピペリジン-3-カルボン酸メチル (1.04 g) のメタノール (15 mL) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (6.78 mL) を室温に加え、3時間攪拌した。反応混合物に 1 規定塩酸および水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することで標題化合物 (901 mg) を固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.76-1.91 (1H, m), 1.95-2.06 (1H, m), 2.23-2.43 (2H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 3.27-3.34 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.34 (1H, d, J = 15.1 Hz), 4.43 (1H, d, J = 15.1 Hz), 6.47 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 6.56 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.7 Hz), 12.60 (1H, brs).

[0640] D) 3-[1-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-オキソピペリジン-3-イル]-3-オキソプロパン酸エチル

実施例1のF) に準じた方法により、1-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-オキソピペリジン-3-カルボン酸から標題化合物を油状物として得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364.2.

[0641] E) (2Z)-3-アミノ-3-[1-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-オキソピペリジン-3-イル]プロパ-2-エン酸エチル

実施例55のB) に準じた方法により、3-[1-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-オキソピペリジン-3-イル]-3-オキソプロパン酸エチルから標題化合物を固体として得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363.2.

[0642] F) 6-[1-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-オキソピペリジン-3-イル]-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-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン

実施例1のH) に準じた方法により、(2Z)-3-アミノ-3-[1-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-オキソピペリジン-3-イル]プロパ-2-エン酸エチルを用いて反応および後処理を行い、得られた固体をジイソプロピルエーテルに懸濁させた。沈殿物を濾取し、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を固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 550.2.

[0643] G) 6-[1-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-オキソピペリジン-3-イル]-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]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例1のI) に準じた方法により、6-[1-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-オキソピペリジン-3-イル]-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-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オンを用いて反応および後処理を行い、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、標題化合物を固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 578.2.

[0644] H) 2-(エチルスルファニル)-6-(6-オキソピペリジン-3-イル)-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-[1-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-オキソピペリジン-3-イル]-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]ピリミジン-4(3H)-オン (200 mg) のトリフルオロ酢酸 (3 mL) 溶液をマイクロウェーブ照射下100℃で1時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール/酢酸エチル）に付し、得られた固体をジイソプロピルエーテルに懸濁させた。沈殿物を濾取し、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 (125 mg) を固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 428.1.

[0645] 実施例135

2-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5

-イル)-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73に準じた方法で、2,2,2-トリフルオロエタノールの代わりに1,3-ジフルオロプロパン-2-オールを用い、標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 445.1.

[0646] 実施例136

2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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73に準じた方法で、2,2,2-トリフルオロエタノールの代わりに3,3-ジフルオロピロリジンを用い、標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 456.1.

[0647] 実施例137

2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-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69のB)に準じた方法により、2-(エチルスルホニル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-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)-オンおよび2,2-ジフルオロエタノールを用いて反応および後処理を行い、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）で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物を固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 417.1.

[0648] 実施例138

2-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-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69のB)に準じた方法により、2-(エチルスルホニル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-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)-オンおよび1,3-ジフルオロプロパン-2-オールを用いて反応および後処理を行い、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)で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物を固体として得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 431.1.

[0649] 実施例139

2-(シクロペンチルオキシ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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11に準じた方法で、エタノールの代わりにシクロペンタノールを用い、標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 435.1.

[0650] 実施例140

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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-2-ヒドロキシプロポキシ)ピリミジン-4(3H)-オン

[0651] A) 3-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール

3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジオール (187 mg) およびイミダゾール (117 mg) のDMF (20 mL) 溶液にtert-ブチル(クロロ)ジフェニルシラン (0.392 mL) を0℃で加え、室温で終夜攪拌した。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) に付し、標題化合物 (353 mg) を油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.00 (9H, s), 3.68-3.81 (2H, m), 4.06-4.16 (1H, m), 6.38 (1H, br. s), 7.40-7.52 (6H, m), 7.61-7.67 (4H, m).

[0652] B) 2-(2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-3,3,3-トリフルオロプロポキシ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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69のB)に準じた方法により、2-(エチルスルホニル)-6-(1-メチル-1H

-ピラゾール-5-イル)-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)-オンおよび3-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オールから標題化合物を固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.88 (9H, s), 3.93-4.07 (2H, m), 4.04 (3H, s), 4.73-4.87 (2H, m), 5.90-6.03 (1H, m), 6.70 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.07-7.53 (15H, m).

[0653] C) 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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-2-ヒドロキシプロポキシ)ピリミジン-4(3H)-オン

2-(2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-3,3,3-トリフルオロプロポキシ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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 (138 mg) のTHF (3 mL) 溶液にテトラブチルアンモニウム フルオリドのTHF溶液 (1.0M, 0.385 mL) を0°Cで加え、室温で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、溶媒を減圧下留去した。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 (53 mg) を固体として得た。

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 479.2.

[0654] 実施例141

2-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-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3に準じた方法により2-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-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)-オンを用いて反応および後処理を行い、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) に付した後、HPLC(C18、移動相: 水/アセトニトリル(0.1% TFA含有系))にて分取し

、得られた画分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。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、標題化合物を固体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 445.1.

[0655] 実施例142

2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-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3に準じた方法により2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-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)-オンを用いて反応および後処理を行い、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）に付した後、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、ジエチルエーテル/ヘキサンから再結晶して標題化合物を固体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 431.1.

[0656] 実施例143

2-(エチルスルファニル)-6-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-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

[0657] A) 1-トリチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸

1-トリチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(17.9 g)を4規定水酸化ナトリウム水溶液(200 mL)およびメタノール(200 mL)に溶かし、1時間加熱還流した。反応混合液を0℃に冷却し、水(300 mL)および6規定塩酸を加え、酢酸エチルおよびTHFで抽出した。抽出層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。得られ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(16.4 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.78-7.21 (6H, m), 7.28-7.73 (9H, m), 8.07 (1H, s), 13.25 (1H, brs).

[0658] B) 3-オキソ-3-(1-トリチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)プロパン酸エチル

実施例1のF)に準じた方法により、1-トリチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸より標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.16 (2H, s), 4.22 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.02-7.19 (6H, m), 7.28-7.48 (9H, m), 8.08 (1H, s).

[0659] C) (2Z)-3-アミノ-3-(1-トリチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)プロパ-2-エン酸エチル

実施例1のG)に準じた方法により3-オキソ-3-(1-トリチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)プロパン酸エチルより標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.18 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.04 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.31 (1H, s), 6.91-7.16 (6H, m), 7.57 (2H, br. s), 7.28-7.56 (9H, m), 8.48 (1H, s).

[0660] D) 2-チオキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1-トリチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン

実施例1のH)に準じた方法により(2Z)-3-アミノ-3-(1-トリチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)プロパ-2-エン酸エチルより標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.38 (2H, q, $J = 8.3$ Hz), 6.16 (1H, s), 6.88-7.51 (19H, m), 7.87 (1H, s), 9.73-10.72 (1H, m).

[0661] 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]-6-(1-トリチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-ピリミジン-4(3H)-オン

実施例1のI)に準じた方法により2-チオキソ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1-トリチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オンより標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.10 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.87-2.97 (2H, m), 4.86 (2H, q, $J = 9.2$ Hz), 6.79 (1H, s), 7.06-7.16 (6H, m), 7.20 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.32 (2H, s), 7.39-7.49 (9H, m), 8.08 (1H, s).

[0662] F) 2-(エチルスルファニル)-6-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-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

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]-6-(1-トリチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-ピリミジン-4(3H)-オン(3.31 g)を酢酸(30 mL)および水(15 mL)に溶かして、70℃で1時間半攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶かした。続いて飽和重曹水および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(1.62 g)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 398.0.

[0663] 実施例144

6-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン

[0664] A) 2-(エチルスルホニル)-6-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-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74のC)に準じた方法により2-(エチルスルファニル)-6-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-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(1.5 g)から標題化合物(1.17 g)を得た。

MS (API-): [M-H]⁻ 428.0.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.31 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.80 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.85 (2H, q, J = 8.9 Hz), 6.97-7.26 (3H, m), 7.30-7.48 (2H, m), 8.67 (1H, brs).

[0665] B) 6-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例2に準じた方法により2-(エチルスルホニル)-6-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-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(1 g)およびトリフルオロエタノール(0.339 mL)から合成および精製した後、酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶して標題化合物(727 mg)を得た。

MS (API-): [M-H]⁻ 434.0.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.85 (2H, q, $J = 8.7$ Hz), 5.17 (2H, q, $J = 9.1$ Hz), 6.76 (1H, s), 7.03–7.26 (2H, m), 7.26–7.40 (2H, m), 8.63 (1H, s), 15.60 (1H, brs).

[0666] 実施例145

2-(エチルスルファニル)-6-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-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3に準じた方法で、2-(エチルスルファニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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)-オンの代わりに2-(エチルスルファニル)-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-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)-オンを用い、標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.1.

[0667] 実施例146

2-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]-6-(モルホリン-4-イル)-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-(モルホリン-4-イル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (400 mg) およびオキシ塩化リン (4 mL) の混合溶液を80°Cで2時間攪拌した。反応溶液を減圧下留去した後、得られた残渣、THF溶液および1,3-ジフルオロプロパン-2-オール (400 μL) の混合物に、水素化ナトリウム (60% oil dispersion、130 mg) を0°Cで加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、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た。溶媒を減圧下留去し、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(36.2 mg)を得た。

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.4.

[0668] 実施例147

6-{2-(エチルスルファニル)-6-オキソ-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}ピリダジン-3(2H)-オン

[0669] A) 6-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ピリダジン-3-カルボン酸メチル

6-ヒドロキシピリダジン-3-カルボン酸メチル (9.51 g) のDMF (200 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% oil dispersion、3.70 g) を0℃で加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (10.0 mL) を0℃で加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸を加え、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、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) に付し、標題化合物 (8.63 g) を固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.72 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.25 (2H, s), 6.87-6.92 (2H, m), 7.04 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.23-7.29 (2H, m), 7.85 (1H, d, $J = 9.8$ Hz).

[0670] B) 6-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ピリダジン-3-カルボン酸

6-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ピリダジン-3-カルボン酸メチル (8.62 g) のメタノール (30 mL) /THF (30 mL) /水 (10 mL) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (11.8 mL) を室温で加え、70℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に6規定塩酸を0℃で加え、酢酸エチル/THF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、溶媒を減圧下留去することにより標題化合物 (8.18 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.72 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.87-6.93 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.24-7.30 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 13.61 (1H, brs).

[0671] C) 3-{6-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ピリダジン-3-イル}-3-オキソプロパン酸エチル

実施例1のF) に準じた方法により、6-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ピリダジン-3-カルボン酸から標題化合物を油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.13 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.73 (3H, s), 4.02 (2H, s), 4.07 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.87-6.93 (2H, m

), 7.05 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.28-7.34 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 9.5 Hz).

[0672] D) (2Z)-3-アミノ-3-{6-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ピリダジン-3-イル}プロパ-2-エン酸エチル

実施例55のB) に準じた方法により、3-{6-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ピリダジン-3-イル}-3-オキソプロパン酸エチルから標題化合物を固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 330.1.

[0673] E) 6-{6-オキソ-2-チオキソ-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル}ピリダジン-3(2H)-オン

実施例1のH) に準じた方法により、(2Z)-3-アミノ-3-{6-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ピリダジン-3-イル}プロパ-2-エン酸エチルを用いて反応および後処理を行い、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。沈殿物を濾取し、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を固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 397.1.

[0674] F) 6-{2-(エチルスルファニル)-6-オキソ-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}ピリダジン-3(2H)-オン

実施例1のI) に準じた方法により、6-{6-オキソ-2-チオキソ-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル}ピリダジン-3(2H)-オンを用いて反応および後処理を行い、残渣を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物を固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 425.1.

[0675] 実施例148、実施例150、実施例155

実施例148

6-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例150

6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例155

6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン

6-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン (622 mg) をDMF (10 mL) に溶かし、水素化ナトリウム (60% oil dispersion、62.9 mg) を加えて0℃で40分間攪拌した。その後、ヨウ化メチル (0.098 mL) を加えて、さらに0℃で1時間半攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出層を飽和食塩水で洗浄後、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) で精製して酢酸エチルおよびヘキサンより再結晶を行い実施例148の化合物 (230 mg) を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製時に同時に得られた他の2種の混合物を酢酸エチルおよびヘキサンより再結晶することで、実施例150の化合物 (180 mg) を得た。母液を濃縮し、酢酸エチルおよびヘキサンより再結晶することで実施例155の化合物 (31 mg) を得た。

実施例148 : MS (ESI+) : [M+H]⁺ 450.1.

実施例150 : MS (ESI+) : [M+H]⁺ 450.1.

実施例155 : MS (ESI+) : [M+H]⁺ 450.1.

[0676] 実施例149

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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

実施例102のG) に準じた方法により1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールから標題化合物を固体として得た。

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 447.1.

[0677] 実施例151

2-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]-6-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-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2に準じた方法により2-(エチルスルホニル)-6-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-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)-オンおよび1,3-ジフルオロ-2-プロパノールから合成および精製した後、酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶して標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 432.1.

[0678] 実施例152

2-(エチルスルファニル)-6-(5-オキソピロリジン-2-イル)-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133に準じた方法で、1-(4-メトキシベンジル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸の代わりに1-(4-メトキシベンジル)-5-オキソプロリンを用い、標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 414.1.

[0679] 実施例153

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エトキシ]-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例73に準じた方法で、2,2,2-トリフルオロエタノールの代わりに2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エタノールを用い、標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 493.1.

[0680] 実施例154

2-(エチルスルファニル)-6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-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

[0681] A) 3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-オキソプロパン酸エチル

実施例1のF) に準じた方法により、5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-

カルボン酸から標題化合物を油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.19 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.17 (3H, s), 3.58 (2H, s), 4.09 (2H, q, $J = 7.2$ Hz).

[0682] B) (2Z)-3-アミノ-3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)プロパ-2-エン酸エチル

実施例55のB) に準じた方法により、3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-オキソプロパン酸エチルから標題化合物を固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.81 (3H, s), 3.95 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.29 (1H, s), 6.96 (1H, brs), 7.71 (1H, brs).

[0683] C) 6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-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-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン

実施例1のH) に準じた方法により、(2Z)-3-アミノ-3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)プロパ-2-エン酸エチルを用いて反応および後処理を行い、得られた固体をジイソプロピルエーテルに懸濁させた。沈殿物を濾取し、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を固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.15 (3H, s), 4.81 (2H, q, $J = 9.1$ Hz), 5.91 (1H, s), 7.06-7.16 (4H, m), 12.60 (1H, s).

[0684] D) 2-(エチルスルファニル)-6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-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1のI) に準じた方法により、6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-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-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オンを用いて反応および後処理を行い、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、標題化合物を固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.21 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.23 (3H, s), 3.01 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 4.85 (2H, q, $J = 8.7$ Hz), 6.13 (1H, d, $J = 0$

.8 Hz), 7.15-7.21 (2H, m), 7.26-7.32 (2H, m).

[0685] 実施例156

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-[(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)オキシ]-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例69のB)に準じた方法により、2-(エチルスルホニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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)-オンおよび2,2,3,3-テトラフルオロシクロブタノールを用いて反応および後処理を行い、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/ヘキサンから再結晶して標題化合物を固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 493.1.

[0686] 実施例157

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-[(2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル]-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4(3H)-オン

2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)酢酸(700 mg)をTHF(3 mL)に溶かし、室温で3時間攪拌する。反応溶液を(Z)-3-アミノ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]アクリルアミド(301 mg)のDMA(8 mL)溶液に0℃で加える。50℃で1時間攪拌した後、マイクロウェーブ照射下150℃で30分攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出層を水および飽和食塩水で洗浄後、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、HPLC[C18、(移動相：水/アセトニトリル(NH₄HCO₃含有系))]にて分取した。得られた画分を濃縮した後、酢酸エチルおよびヘキサンより再結晶を行うことで標題化合物(142 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 463.1.

[0687] 実施例160

6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン
[0688] A) 6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオ
ロエトキシ)フェニル]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

2-(エチルスルファニル)-6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-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 (403 m
g) の酢酸エチル (7 mL) /アセトニトリル (7 mL) 溶液にm-クロロ過安息香
酸 (2.41 g) を0℃で加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に2-メチル-2-
ブテン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出した
。抽出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。沈殿物を濾取し、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 (157 mg) を固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.09 (3H, s), 4.80 (2H, q, J = 8.8 Hz), 5
.55 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.06-7.19 (4H, m), 11.21 (1H, brs).

[0689] B) 6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オ
ン

2-(エチルスルファニル)-6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-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 (236 m
g) および2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート (0.3
70 mL) のDMF (5 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% oil dispersion, 128 m
g) を0℃で加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル
で抽出した。抽出液を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で洗浄
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) で精製
した後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物 (51 mg) を固体と
して得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.21 (3H, d, J = 0.8 Hz), 4.83 (2H, q, J

= 8.7 Hz), 4.97 (2H, q, J = 8.7 Hz), 6.14 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.12-7.19 (2H, m), 7.23-7.29 (2H, m).

[0690] 実施例161

6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-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

実施例102のG) に準じた方法により1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-イミダゾールから標題化合物を固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 447.1.

[0691] 実施例162

2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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

[0692] A) ({4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-オキソ-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-2-イル}オキシ)酢酸エチル

実施例73に準じた方法で、2,2,2-トリフルオロエタノールの代わりにヒドロキシ酢酸エチルを用い、標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 453.1.

[0693] B) 2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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

({4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-オキソ-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-2-イル}オキシ)酢酸エチル (700 mg) のTHF溶液 (20 mL) にブromo(メチル)マグネシウムのTHF溶液 (1 mol/L溶液、15 mL) を0℃で滴下し、室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和アンモニウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去後、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(195 mg)を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 439.1.

[0694] 実施例163

2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-(ピリダジン-4-イル)-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

[0695] A) 2-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-6-(ピリダジン-4-イル)-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

2-(エチルスルファニル)-6-(ピリダジン-4-イル)-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 (2.00 g) および(4-メトキシフェニル)メタノール (3.05 mL) のTHF (50 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% oil dispersion、979 mg) を0℃で加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸を加え、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、溶媒を減圧下留去した。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 (1.83 g) を固体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 485.2.

[0696] B) 6-(ピリダジン-4-イル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

2-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-6-(ピリダジン-4-イル)-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 (1.83 g) のトリフルオロ酢酸 (20 mL) 溶液をマイクロウェーブ照射下100℃で30分間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁させた。沈殿物を濾取し、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を含む混合物 (1.77 g) を固体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 365.0.

[0697] C) 2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-(ピリダジン-4-イル)-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-(ピリダジン-4-イル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (250 mg)、炭酸セシウム (893 mg) およびDMF

(7 mL) からなる混合物にトリフルオロメタンスルホン酸2,2-ジフルオロエチル (440 mg) を0℃で加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化アンモニ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、溶媒を減圧下留去した。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）で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物 (87 mg) を固体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 429.1.

[0698] 実施例164

6-(ピリダジン-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例163のC) に準じた方法によりトリフルオロメタンスルホン酸2,2,2-トリフルオロエチルから標題化合物を固体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 447.1.

[0699] 実施例165

2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-(モルホリン-4-イル)-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113に準じた方法で、トリフルオロメタンスルホン酸2,2,2-トリフルオロエチルの代わりにトリフルオロメタンスルホン酸2,2-ジフルオロエチルを用い、標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 436.1.

[0700] 実施例166

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン

[0701] A) 2-(エチルスルホニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン

2-(エチルスルファニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン (3.08 g)

を酢酸エチル(30 mL)およびアセトニトリル(30 mL)に溶かし、*m*-クロロ過安息香酸(11.1 g)を加えて室温で3時間攪拌した。*m*-クロロ過安息香酸(11.1 g)を加えて室温でさらに2時間攪拌した。反応混合物に、2-メチル-2-ブテンを0℃で加えた後、析出物を濾過して標題化合物(1.12 g)を得た。さらに、濾液を飽和重曹水で5回洗浄後、飽和食塩水で洗浄した。抽出層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下留去し標題化合物(1.81 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.30 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.75 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.14 (3H, s), 4.84–5.29 (2H, m), 7.03 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.10–7.22 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.6 Hz).

[0702] B) 6-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3*H*)-オン
実施例2に準じた方法により2-(エチルスルホニル)-6-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3*H*)-オンおよび2,2,2-トリフルオロエタノールから合成および精製した後、酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶して標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.09.

[0703] 実施例167

2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3*H*)-オン

実施例2に準じた方法により2-(エチルスルホニル)-6-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3*H*)-オンおよび2,2-ジフルオロエタノールから合成および精製した後、酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶して標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431.98.

[0704] 実施例168

2-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]-6-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(

3H)-オン

2-(エチルスルホニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン(250 mg)および1,3-ジフルオロ-2-プロパノール(0.131 mL)をDMF(5 mL)に溶かし、0℃で水素化ナトリウム(60% oil dispersion、56.4 mg)を加えて室温で5時間攪拌した。反応混合物に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、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、酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶して標題化合物(164 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 446.2.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.14 (3H, s), 4.43-4.60 (1H, m), 4.70 (2H, dd, J = 10.9, 5.3 Hz), 4.77-4.91 (1H, m), 5.06 (2H, q, J = 9.2 Hz), 5.48-5.84 (1H, m), 6.69 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 8.24 (1H, d, J = 1.9 Hz).

[0705] 実施例169

2-(エチルスルファニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン

[0706] A) 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオキソ-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン

(2Z)-3-アミノ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)プロパ-2-エン酸エチル(3.0 g)および5-イソチオシアナト-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン(4.32 g)のDMF溶液(40 mL)に、水素化ナトリウム(60% oil dispersion、1.35 g)を0℃で加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、水に注ぎ、ついで1規定塩酸を加えて中和後、酢酸エチルを加えた。沈殿物を濾取し、水、ついで2-プロパノールで洗浄後、減圧下加熱乾燥し、沈殿物を濾取して標題化合物(2.35 g)を得た。得られた濾液より酢酸エチル層を分離し、

飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルで結晶化させ、濾取して標題化合物(1.25 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.97 (3H, s), 5.04 (2H, q, J = 8.8 Hz), 6.34 (1H, brs), 6.74 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.6 Hz), 12.98 (1H, brs).

[0707] B) 2-(エチルスルファニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオキソ-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン(3.60 g)、ヨードエタン (0.90 mL)、炭酸カリウム (1.95 g) およびTHF (100 mL)の反応混合物を70°Cで2時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して、標題化合物(3.23 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.15 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.18 (3H, s), 4.83-5.34 (2H, m), 6.74 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.20 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[0708] 実施例170

2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-3-[3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4(3H)-オン

[0709] A) 2-(エチルスルファニル)-3-[3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4(3H)-オン

実施例1のA)~C)に準じた方法で、1-フルオロ-4-ニトロベンゼンの代わりに1,2-ジフルオロ-4-ニトロベンゼンを用いて3-フルオロ-1-イソチオシアナト-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼンを得た。実施例10に準じた方法

で、3-フルオロ-1-イソチオシアナト-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼンを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 429.1.

[0710] B) 3-[3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

2-(エチルスルファニル)-3-[3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4(3H)-オン (1.50 g) のアセトニトリル (100 mL) および酢酸エチル (100 mL) の混合溶液に、m-クロロ過安息香酸 (8.63 g) を0°Cで加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(328 mg)を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 384.8.

[0711] C) 2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-3-[3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4(3H)-オン

実施例113のC)に準じた方法で、3-[3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを用い、トリフルオロメタンスルホン酸2,2,2-トリフルオロエチルの代わりにトリフルオロメタンスルホン酸2,2-ジフルオロエチルを用い、標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 449.9.

[0712] 実施例171

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例73に準じた方法で、2,2,2-トリフルオロエタノールの代わりに2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロパン-1-オールを用い、標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 499.0.

[0713] 実施例172

2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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69のB)に準じた方法で、2-(エチルスルホニル)-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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)-オンおよび2,2,2-トリフルオロエタノールの代わりに2,2-ジフルオロエタノールを用い、標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 431.0.

[0714] 実施例173

6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例69に準じた方法により、2-(エチルスルホニル)-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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)-オンを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 449.0.

[0715] 実施例174

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-[1-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-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

[0716] A) 2-アセチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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

ピルビン酸(1.29 g)およびDMF(0.023 mL)をTHF(4 mL)に溶かし、塩化オキサリル(1 mL)を0°Cで加え、反応混合物を室温で2時間半攪拌した。反応混合液を(Z)-3-アミノ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]アクリルアミド(1 g)のDMA(8 mL)溶液に加えて、50°Cで2時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を二つの容器に分けて、それぞれTFA(15 mL)に溶かし、マイクロウェーブ照射下100°Cで1時間攪拌した。各々の反応液を混合し濃縮した。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(819 mg)を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 393.1.

[0717] B) 2-(1-ヒドロキシエチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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

2-アセチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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(50 mg)およびセリウムクロリド 7水和物(95 mg)をメタノール(2 mL)に溶かし、水素化ホウ素ナトリウム(7.2 mg)を加えて0°C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を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を減圧下留去した。同様に、2-アセチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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(770 mg)およびセリウムクロリド 7水和物(1.46 g)をメタノール(20 mL)に溶かし、水素化ホウ素ナトリウム(111 mg)を加えて0°Cで30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を減圧下留去した。各々から得られた残渣を混合し、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(628 mg)を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 395.0.

[0718] C) 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-[1-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-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

2-(1-ヒドロキシエチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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(300 mg)をDMF(5 mL)に溶かし、水素化ナトリウム(60% oil dispersion、152 mg)を加えて0°Cで20分間攪拌した。反応混合液にトリフルオロメタンスルホン酸2,2,2-トリフルオロエチルを0°Cに加えて、室温で1時間攪拌した。反応溶液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリ

ウムで乾燥させ、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、HPLC[C18、移動相：水/アセトニトリル(TFA含有系)]にて分取した。得られた画分に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、標題化合物(49.6 mg)を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 477.1.

[0719] 実施例175

3-[3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4(3H)-オン

実施例170に準じた方法により、トリフルオロメタンスルホン酸2,2-ジフルオロエチルの代わりにトリフルオロメタンスルホン酸2,2,2-トリフルオロエチルを用いて標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 467.0.

[0720] 実施例176

2-[1-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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

2-(1-ヒドロキシエチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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(319 mg)をDMF(5 mL)に溶かし、水素化ナトリウム(60% oil dispersion、97 mg)を加えて0℃で5分間攪拌した。反応混合液にトリフルオロメタンスルホン酸2,2-ジフルオロエチル(520 mg)を加えて、0℃で1時間攪拌した。反応溶液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、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、標題化合物(149 mg)を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 459.2.

[0721] 実施例177

3-[2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1-メチル-1H-

ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-(3H)-オン

[0722] A) 2-フルオロ-1-ニトロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン

3-フルオロ-4-ニトロフェノール(15.2 g)、炭酸カリウム(10.2 g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(80 mL)の混合物を氷浴で冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸2,2,2-トリフルオロエチル(14.7 mL)を滴下した。反応混合物を室温で66時間攪拌した後、水で希釈し、6規定塩酸で中和した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を10%クエン酸水溶液、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、減圧濃縮して標題化合物(23.1 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.44 (2H, q, $J = 7.7$ Hz), 6.71–7.00 (2H, m), 8.00–8.30 (1H, m).

[0723] B) 2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アニリン

2-フルオロ-1-ニトロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン(23.1 g)をエタノール(500 mL)に溶かし、そこへ10%パラジウム/活性炭素(50% 含水, 6.0 g)を加え、水素雰囲気下室温で5時間攪拌した。その後パラジウム/活性炭を濾去し、濾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、減圧濃縮して標題化合物(19.7 g)を得た。

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 210.2.

[0724] C) 2-フルオロ-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

実施例58のB)に準じた方法により、2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アニリンから標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.34 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 6.58–6.89 (2H, m), 7.15 (1H, t, $J = 8.7$ Hz).

[0725] D) 3-[2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン

実施例1のH)に準じた方法により、(2Z)-3-アミノ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)プロパ-2-エン酸エチルおよび2-フルオロ-1-イソチオシアナト-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼンから標題化合物を得た。

MS (API-): [M-H]⁻ 399.1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.92-4.03 (3H, m), 4.87 (2H, q, J = 9.0 Hz), 6.27 (1H, s), 6.78 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 11.7, 3.0 Hz), 7.37 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.57 (1H, s), 13.01 (1H, brs).

- [0726] E) 2-(エチルスルファニル)-3-[2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4(3H)-オン
実施例1のI)に準じた方法により、3-[2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オンから標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 429.1

- [0727] F) 2-(エチルスルホニル)-3-[2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4(3H)-オン

実施例74のC)に準じた方法により、2-(エチルスルファニル)-3-[2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4(3H)-オンから標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.78 (2H, qd, J = 7.3, 2.6 Hz), 4.15 (3H, s), 4.90 (2H, q, J = 8.9 Hz), 6.97-7.10 (2H, m), 7.16-7.30 (2H, m), 7.44-7.63 (2H, m).

- [0728] G) 3-[2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-ピリミジン-4-(3H)-オン

実施例2に準じた方法により2-(エチルスルホニル)-3-[2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4(3H)-オンおよび2,2,2-トリフルオロエタノールから合成および精

製した後、酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶して標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 467.0.

[0729] 実施例178

2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-3-[2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4-(3H)-オン

実施例2に準じた方法により、2-(エチルスルホニル)-3-[2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4(3H)-オンおよび2,2-ジフルオロエタノールから合成および精製した後、酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶して標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 449.0.

[0730] 実施例179

2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-3-[5-フルオロ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4(3H)-オン

[0731] A) 3-フルオロ-5-ニトロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン

2-クロロ-3-フルオロ-5-ニトロピリジン (8.17 g)、2,2,2-トリフルオロエタノール (3.99 mL)、炭酸カリウム (7.68 g) およびDMF (50 mL) からなる混合物を80℃で2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) に付し、標題化合物 (10.6 g) を油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.24 (2H, q, J = 8.7 Hz), 8.73 (1H, dd, J = 9.6, 2.3 Hz), 8.98 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[0732] B) 5-フルオロ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-アミン

3-フルオロ-5-ニトロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン (10.6 g)、10%パラジウム/活性炭(50% 含水, 1.50 g)およびメタノール (150 mL) からなる混合物を水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。不溶物をセライトで濾去した後、濾液を減圧濃縮した。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（8.96 g）を油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.88 (2H, q, J = 9.1 Hz), 5.22 (2H, s), 6.98 (1H, dd, J = 12.5, 2.3 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[0733] C) 3-フルオロ-5-イソチオシアナト-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン

5-フルオロ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-アミン (8.92 g) のTHF (150 mL) 溶液にトリホスゲン (4.86 mL) を0°Cで加え、3時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を0°Cで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（ヘキサン）に付し、標題化合物 (9.64 g) を油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.10 (2H, q, J = 8.8 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 10.6, 2.3 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[0734] D) 3-[5-フルオロ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン

実施例1のH) に準じた方法により、(2Z)-3-アミノ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)プロパ-2-エン酸エチルおよび3-フルオロ-5-イソチオシアナト-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジンを用いて反応および後処理を行い、得られた固体をジイソプロピルエーテルに懸濁させた。沈殿を濾取し、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を固体として得た。

MS (API-): $[\text{M}-\text{H}]^-$ 400.0.

[0735] E) 2-(エチルスルファニル)-3-[5-フルオロ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4(3H)-オン

実施例1のI) に準じた方法により、3-[5-フルオロ-6-(2,2,2-トリフルオロ

エトキシ)ピリジン-3-イル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オンを用いて反応および後処理を行い、残渣を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物を固体として得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 430.1.

[0736] F) 3-[5-フルオロ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]-2-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4(3H)-オン

実施例163のA) に準じた方法により、2-(エチルスルファニル)-3-[5-フルオロ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4(3H)-オンを用いて反応および後処理を行い、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、標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 506.1.

[0737] G) 3-[5-フルオロ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例163のB) に準じた方法により、3-[5-フルオロ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]-2-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4(3H)-オンから標題化合物を固体として得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 386.1.

[0738] H) 2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-3-[5-フルオロ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4(3H)-オン

実施例160のB) に準じた方法により、3-[5-フルオロ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンおよびトリフルオロメタンスルホン酸2,2-ジフルオロエチルを用いて反応および後処理を行い、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) に付した後、HPLC(C18、移動相: 水/アセトニ

トリル(0.1% TFA含有系))にて分取し、得られた画分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。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。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を固体として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 450.0.

[0739] 実施例180

2-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)オキシ]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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73に準じた方法で、2,2,2-トリフルオロエタノールの代わりに4,4-ジフルオロシクロヘキサノールを用い、標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 485.2.

[0740] 実施例181

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン 塩酸塩
6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オンを酢酸エチルおよび6規定塩酸水溶液を用いて再結晶することで、標題化合物を得た。
。

MS (ESI+): $[M+H-HCl]^+$ 449.2.

[0741] 実施例182

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例69のB)に準じた方法により、2-(エチルスルホニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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)-オンおよび(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オールを用いて反応および後処理を行い、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)で精製した後、酢酸エチル/ヘキサ

ンから再結晶して標題化合物を固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 463.1.

[0742] 実施例183

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ]ピリミジン-4(3H)-オン

実施例69のB)に準じた方法により、2-(エチルスルホニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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)-オンおよび(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オールを用いて反応および後処理を行い、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）で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物を固体として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 463.1.

[0743] 実施例184-187

実施例184: 2-[(1R or S)-2-フルオロ-1-メチルエトキシ]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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(保持時間小)

実施例185: 2-[(1S or R)-2-フルオロ-1-メチルエトキシ]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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(保持時間大)

実施例186: 2-{[(2R or S)-2-フルオロプロピル]オキシ}-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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(保持時間小)

実施例187: 2-{[(2S or R)-2-フルオロプロピル]オキシ}-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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(保持時間大)

2-(エチルスルホニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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 (3.28 g)、1-フル

オロプロパン-2-オールと2-フルオロプロパン-1-オール (4.53 mL) の混合物をTHF (120 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (60% oil dispersion、740 mg) を0℃で加え、2時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸を加え、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、溶媒を減圧下留去した。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) で精製した。得られた2-(2-フルオロ-1-メチルエトキシ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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)-オンのラセミ体および2-(2-フルオロプロポキシ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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)-オンのラセミ体の混合物をHPLC(カラム: CHIRALPAK AD (AK001)、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: メタノール = 100)にて分離精製し、保持時間の小さいほうから順に実施例184の化合物 (799 mg)、実施例185の化合物 (788 mg)、実施例186の化合物 (472 mg)、実施例187の化合物 (502 mg) を得た。得られた固体を各々酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して実施例184の化合物 (559 mg)、実施例185の化合物 (470 mg)、実施例186の化合物 (387 mg)、実施例187の化合物 (397 mg) を固体として得た。

実施例184: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.24 (3H, dd, $J = 6.4, 1.1$ Hz), 4.16 (3H, s), 4.24–4.68 (2H, m), 4.84 (2H, q, $J = 9.1$ Hz), 5.37–5.55 (1H, m), 6.61 (1H, s), 6.92 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.13–7.20 (2H, m), 7.26–7.34 (2H, m), 7.50 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 427.1.

実施例185: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.24 (3H, dd, $J = 6.4, 1.1$ Hz), 4.16 (3H, s), 4.24–4.68 (2H, m), 4.84 (2H, q, $J = 9.1$ Hz), 5.37–5.55 (1H, m), 6.61 (1H, s), 6.92 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.13–7.20 (2H, m), 7.26–7.33 (2H, m), 7.50 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 427.1.

実施例186: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.17 (3H, dd, $J = 23.8, 6.4$ Hz)

, 4.18 (3H, s), 4.34-4.65 (2H, m), 4.75-5.02 (3H, m), 6.62 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.15-7.21 (2H, m), 7.29-7.37 (2H, m), 7.50 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 427.1.

実施例187: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.17 (3H, dd, $J = 23.8, 6.4$ Hz), 4.18 (3H, s), 4.33-4.65 (2H, m), 4.75-5.02 (3H, m), 6.62 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.14-7.22 (2H, m), 7.30-7.36 (2H, m), 7.50 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 427.1.

[0744] 表1～表21に上記の実施例化合物の化学名、構造式およびMSの実測値を示す。

[0745]

[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)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	397.3
2	2-エトキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	381.1
3	2-(エチルスルファニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	411.2
4	2-エトキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	395.0
5	2-(エチルスルファニル)-6-(モルホリン-4-イル)-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		—	416.3
6	2-エトキシ-6-(モルホリン-4-イル)-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		—	400.3
7	2-(エチルスルファニル)-6-(ピリジン-4-イル)-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		—	408.1
8	2-(エチルスルファニル)-6-(ピリジン-3-イル)-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		—	408.1
9	2-(エチルスルファニル)-6-(2-メチルピリジン-4-イル)-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		—	422.0

[0746] [表2]

実施例 番号	IUPAC名	構造	塩	MS (ESI+)
10	2-(エチルスルファニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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		—	411.2
11	2-エトキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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		—	395.0
12	2-(エチルスルファニル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-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		—	397.3
13	2-(エチルスルファニル)-6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-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		—	438.2
14	2-(メチルスルファニル)-6-(ピリジン-4-イル)-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		—	394.3
15	2-(エチルスルファニル)-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-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		—	424.3
16	2-(エチルスルファニル)-6-(フラン-3-イル)-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		—	397.3
17	2-エトキシ-6-(ピリジン-4-イル)-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		—	392.0
18	2-(2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロポキシ)-6-(ピリジン-4-イル)-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		—	458.0

[0747]

[表3]

実施例 番号	IUPAC名	構造	塩	MS (ESI+)
19	2-(エチルスルファニル)-6-(ピリ ダジン-4-イル)-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		—	409.1
20	2-(エチルスルファニル)-1-[4- (2,2,2-トリフルオロエトキシ) フェニル]-4,4'-ビピリミジン- 6(1H)-オン		—	409.3
21	3-[3-クロロ-4-(2,2,2-トリフル オロエトキシ)フェニル]-2-(エチ ルスルファニル)-6-(ピリジン-4- イル)ピリミジン-4(3H)-オン		—	442.0
22	6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジ ン-4-イル)-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]ピリミ ジン-4(3H)-オン		—	462.2
23	2-(メチルスルファニル)-6-(2-オ キソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イ 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		—	410.3
24	2-エトキシ-6-(2-オキソ-1,2-ジ ヒドロピリジン-4-イル)-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		—	408.2
25	2-(エチルスルファニル)-6-(6-メ トキシピリジン-3-イル)-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		—	438.1
26	2-(エチルスルファニル)-6-(テト ラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-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		—	415.1
27	2-(エチルスルファニル)-6-(2-メ トキシピリジン-4-イル)-5-メチ 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		—	452.3

[0748]

[表4]

実施例 番号	IUPAC名	構造	塩	MS (ESI+)
28	2-(エチルスルファニル)-5-メチル-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-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		—	438.1
29	2-メトキシ-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-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		—	394.1
30	2-エトキシ-5-メチル-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-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		—	422.3
31	2-(2-メトキシエトキシ)-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-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		—	437.9
32	2-メトキシ-6-(ピリダジン-4-イル)-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		—	379.3
33	2-エトキシ-6-(ピリダジン-4-イル)-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		—	393.4
34	2-(エチルスルファニル)-6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン		—	425.3
35	2-メトキシ-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン		—	379.3
36	2-エトキシ-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン		—	393.4

[0749]

[表5]

実施例 番号	IUPAC名	構造	塩	MS (ESI+)
37	6-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2-プロポキシ-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4(3H)-オン		—	422.3
38	2-(エチルスルファニル)-6-(1,3-オキサゾール-4-イル)-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		—	398.3
39	2-プロポキシ-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン		—	407.4
40	2-(エチルスルファニル)-1-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン		—	410.3
41	1-[3-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2-(エチルスルファニル)-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン		—	443.0
42	2-エトキシ-6-(1,3-オキサゾール-4-イル)-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		—	382.0
43	1-[3-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2-エトキシ-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン		—	427.1
44	2-エトキシ-1-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン		—	394.3
45	2-(エチルスルファニル)-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,5'-ビピリミジン-6(1H)-オン		—	409.1

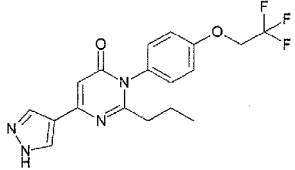
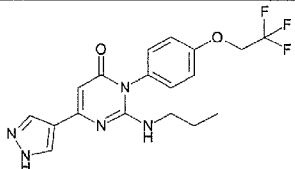
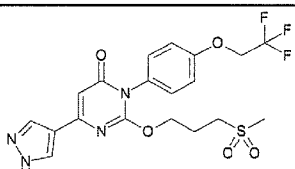
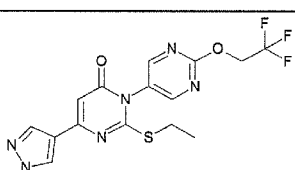
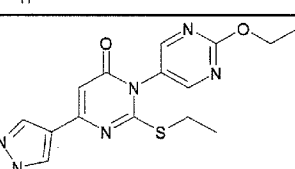
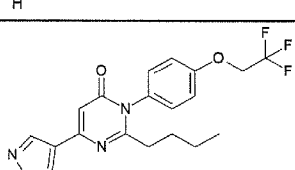
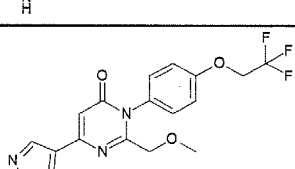
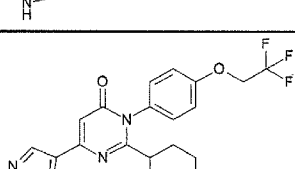
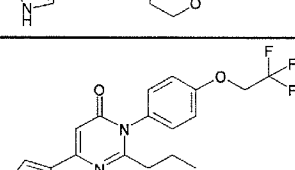
[0750]

[表6]

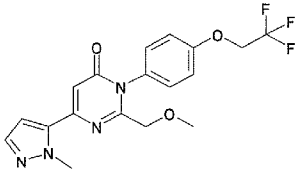
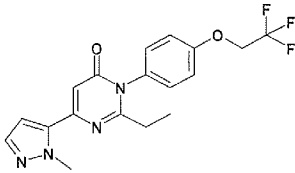
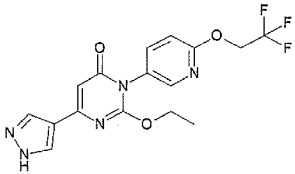
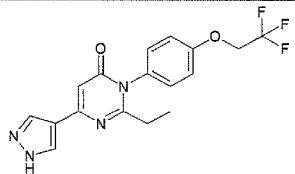
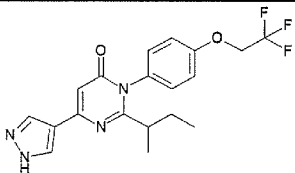
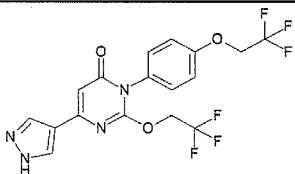
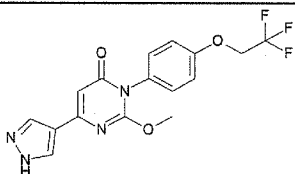
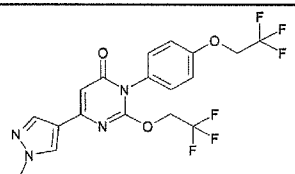
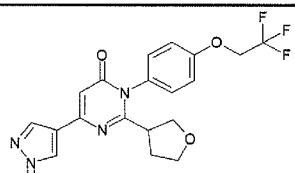
実施例 番号	IUPAC名	構造	塩	MS (ESI+)
46	2-エトキシ-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,5'-ビピリミジン-6(1H)-オン		—	393.2
47	2-(オキセタン-3-イルオキシ)-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン		—	391.1
48	2-(エチルスルファニル)-6-(1,3-チアゾール-5-イル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4(3H)-オン		—	414.2
49	2-(エチルスルファニル)-6-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-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		—	424.3
50	2-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン		—	485.3
51	2-(エチルスルファニル)-6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-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		—	398.3
52	2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4,4'-ビピリミジン-6(1H)-オン		—	447.1
53	2-(エチルスルファニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン		—	398.3
54	2-(エチルスルファニル)-6-(ピリジン-4-イルメチル)-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		—	422.3

[0751]

[表7]

実施例 番号	IUPAC名	構造	塩	MS (ESI+)
55	2-プロピル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	379.3
56	2-(プロピルアミノ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	394.1
57	2-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	473.0
58	2-(エチルスルファニル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-2'-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-6H-1,5'-ビピリミジン-6-オン		—	398.9
59	2'-エトキシ-2-(エチルスルファニル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-6H-1,5'-ビピリミジン-6-オン		—	345.1
60	2-ブチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	393.1
61	2-(メトキシメチル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	381.1
62	6-(1H-ピラゾール-4-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-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		—	421.1
63	6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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		—	393.1

[0752] [表8]

実施例 番号	IUPAC名	構造	塩	MS (ESI+)
64	2-(メトキシメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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		—	395.3
65	2-エチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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		—	379.3
66	2-エトキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン		—	382.0
67	2-エチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	365.2
68	2-(1-メチルプロピル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	393.1
69	6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン		—	434.8
70	2-メトキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	367.3
71	6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン		—	449.3
72	6-(1H-ピラゾール-4-イル)-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-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		—	407

[0753]

[表9]

実施例 番号	IUPAC名	構造	塩	MS (ESI+)
73	6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン		—	449.0
74	6-(1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン		—	434.2
75	2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	417.2
76	2-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	431.2
77	2-(プロパン-2-イルオキシ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	395.3
78	6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン		—	450.2
79	2-(2-メトキシエトキシ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	411.1
80	2-(2-フルオロエトキシ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	399.1
81	2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	431.0

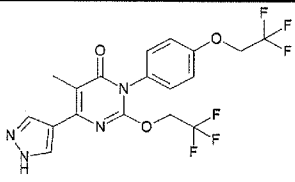
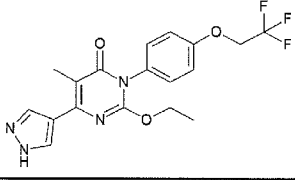
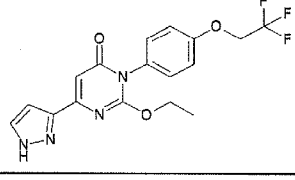
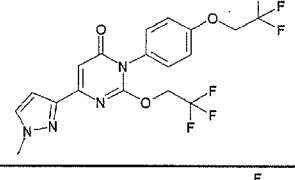
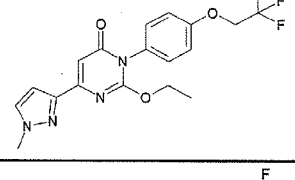
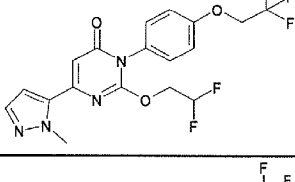
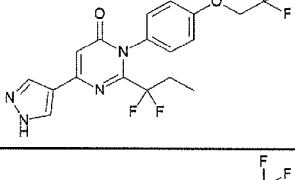
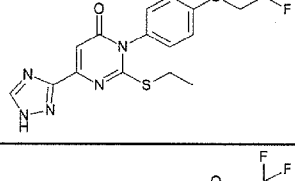
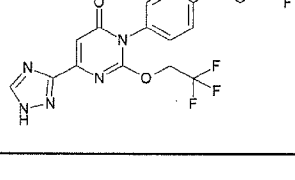
[0754]

[表10]

実施例 番号	IUPAC名	構造	塩	MS (ESI+)
82	2-(2-メトキシエトキシ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	425.2
83	2-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	445.0
84	6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(プロパン-2-イルオキシ)-3-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4(3H)-オン		—	409.1
85	2-(2-フルオロエトキシ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	413.1
86	6-(1, 3-チアゾール-5-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン		—	452.1
87	2-エトキシ-6-(1, 3-チアゾール-5-イル)-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		—	398.1
88	2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	425.2
89	6-(1H-ピラゾール-3-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン		—	435.1
90	5-メチル-2-プロピル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	393.1

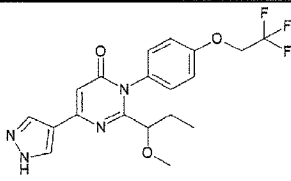
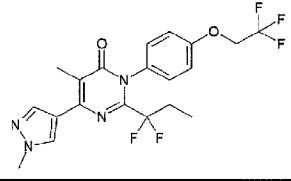
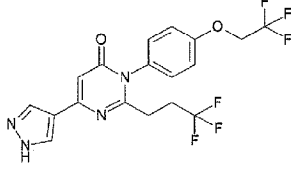
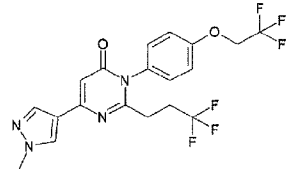
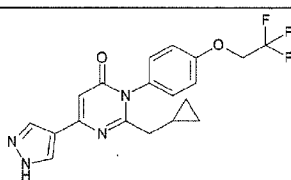
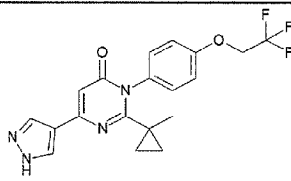
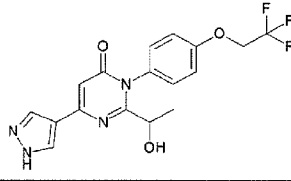
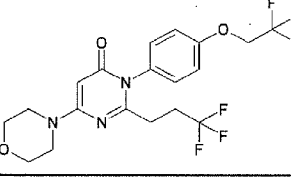
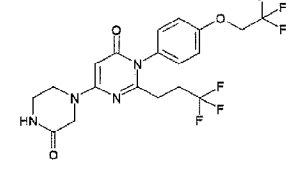
[0755]

[表11]

実施例 番号	IUPAC名	構造	塩	MS (ESI+)
91	5-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン		—	447.1
92	2-エトキシ-5-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	395.3
93	2-エトキシ-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-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		—	381.2
94	6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン		—	449.1
95	2-エトキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-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		—	395.2
96	2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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		—	431.2
97	2-(1,1-ジフルオロプロピル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	415
98	2-(エチルスルファニル)-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-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		—	398.3
99	6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン		—	[M-H] ⁻ 434.2

[0756]

[表12]

実施例 番号	IUPAC名	構造	塩	MS (ESI+)
100	2-(1-メトキシプロピル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	409.3
101	2-(1,1-ジフルオロプロピル)-5-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	443.2
102	6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	433.2
103	6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	447.2
104	2-(シクロプロピルメチル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	391.1
105	2-(1-メチルシクロプロピル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	391
106	2-(1-ヒドロキシエチル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	381.4
107	6-(モルホリン-4-イル)-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		—	452.2
108	6-(3-オキソピペラジン-1-イル)-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		—	465.2

[0757]

[表13]

実施例 番号	IUPAC名	構造	塩	MS (ESI+)
109	2-(1,1-ジフルオロプロピル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	429.4
110	6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-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		—	449.2
111	4-{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}モルホリン-3-オン		—	466.2
112	6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(ペンタフルオロエチル)-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		—	469
113	6-(モルホリン-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン		—	454.4
114	6-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-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		—	[M-H] ⁻ 463.0
115	3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-[5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピリミジン-4(3H)-オン		—	503.1
116	6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	447.1
117	2-(エチルスルファニル)-3-[3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4(3H)-オン		—	415

[0758]

[表14]

実施例 番号	IUPAC名	構造	塩	MS (ESI+)
118	2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	427
119	2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-3-[3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4(3H)-オン		—	435.1
120	6-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-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		—	472.2
121	6-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-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		—	[M-H] ⁻ 447.1
123	2-(1,1-ジフルオロエチル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	401
124	2-(1,1-ジフルオロプロピル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-4(3H)-オン		—	[M-H] ⁻ 481.0
125	6-(4-オキソピペリジン-1-イル)-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		—	464.1
126	6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-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		—	449.1
127	3-[3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4(3H)-オン		—	424.1

[0759]

[表15]

実施例 番号	IUPAC名	構造	塩	MS (ESI+)
128	6-(1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(2,2,2-トリフルオロエトキシ) メチル]-3-[4-(2,2,2-トリフルオ ロエトキシ)フェニル]ピリミジン -4(3H)-オン		—	449
129	2-(1,1-ジフルオロプロピル)-6-(5-オキソピロリジン-3-イル)-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		—	432.1
130	6-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-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		—	435.1
131	2-(1,1-ジフルオロエチル)-6-(1- メチル-1H-ピラゾール-5-イル)- 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		—	415
132	2-(1,1-ジフルオロプロピル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)- 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		—	429.1
133	2-(エチルスルファニル)-6-(5-オ キソピロリジン-3-イル)-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		—	414.1
134	2-(エチルスルファニル)-6-(6-オ キソピペリジン-3-イル)-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		—	428.1
135	2-[2-フルオロ-1-(フルオロメチ ル)エトキシ]-6-(1-メチル-1H-ピ ラゾール-5-イル)-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		—	445.1
136	2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1- イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール- 5-イル)-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		—	456.1

[0760]

[表16]

実施例 番号	IUPAC名	構造	塩	MS (ESI+)
137	2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-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		—	417.1
138	2-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-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		—	431.1
139	2-(シクロペンチルオキシ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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		—	435.1
140	6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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-2-ヒドロキシプロポキシ)ピリミジン-4(3H)-オン		—	479.2
141	2-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-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		—	445.1
142	2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-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		—	431.1
143	2-(エチルスルファニル)-6-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-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		—	398
144	6-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン		—	[M-H] ⁻ 434.0
145	2-(エチルスルファニル)-6-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-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		—	412.1

[0761]

[表17]

実施例 番号	IUPAC名	構造	塩	MS (ESI+)
146	2-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]-6-(モルホリン-4-イル)-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		—	450.4
147	6-{2-(エチルスルファニル)-6-オキソ-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}ピリダジン-3(2H)-オン		—	425.1
148	6-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン		—	450.1
149	6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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		—	447.1
150	6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン		—	450.1
151	2-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]-6-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-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		—	432.1
152	2-(エチルスルファニル)-6-(5-オキソピロリジン-2-イル)-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		—	414.1
153	6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エトキシ]-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4(3H)-オン		—	493.1
154	2-(エチルスルファニル)-6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-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		—	—

[0762]

[表18]

実施例 番号	IUPAC名	構造	塩	MS (ESI+)
155	6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン		—	450.1
156	6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-[(2,2,3,3-テトラフルオロシクロブチル)オキシ]-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4(3H)-オン		—	493.1
157	6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-[(2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル]-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4(3H)-オン		—	463.1
160	6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン		—	—
161	6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-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		—	447.1
162	2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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		—	439.1
163	2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-(ピリダジン-4-イル)-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		—	429.1
164	6-(ピリダジン-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン		—	447.1
165	2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-(モルホリン-4-イル)-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		—	436.1

[0763]

[表19]

実施例 番号	IUPAC名	構造	塩	MS (ESI+)
166	6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン		—	450.1
167	2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン		—	432.1
168	2-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン		—	446.2
169	2-(エチルスルファニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オン		—	412.1
170	2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-3-[3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4(3H)-オン		—	449.9
171	6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-4(3H)-オン		—	499
172	2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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		—	431
173	6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン		—	449

[0764] [表20]

実施例 番号	IUPAC名	構造	塩	MS (ESI+)
174	6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-[1-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル]-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		—	447.1
175	3-[3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4(3H)-オン		—	467
176	2-[1-(2,2-ジフルオロエトキシ)エチル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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		—	459.2
177	3-[2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4(3H)-オン		—	467
178	2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-3-[2-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4(3H)-オン		—	449
179	2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-3-[5-フルオロ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4(3H)-オン		—	450
180	2-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)オキシ]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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		—	485.2
181	6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オン 塩酸塩		HCl	[M+H- HCl] ⁺ 449.2

[0765] [表21]

実施例 番号	IUPAC名	構造	塩	MS (ESI+)
182	6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ]ピリミジン-4(3H)-オン		—	463.1
183	6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ]ピリミジン-4(3H)-オン		—	463.1
184	2-[(1R or S)-2-フルオロ-1-メチルエトキシ]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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		—	427.1
185	2-[(1S or R)-2-フルオロ-1-メチルエトキシ]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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		—	427.1
186	2-[(2R or S)-2-フルオロプロピル]オキシ}-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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		—	427.1
187	2-[(2S or R)-2-フルオロプロピル]オキシ}-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-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		—	427.1

[0766] 試験例 1

デルター 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 NaH_2PO_4 [pH 7.4]、450 mM

KCl、30mM NaF、9mM MgCl₂、4.5mM 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 (10mM Tris-HCl [pH7.4]、1mM EDTA、250mM sucrose)を用いて3mg/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、9mM NADH、9mM ATP、0.9mM CoA、10 μ Ci/mL (8E, 11E, 14E) - (1-¹⁴C) eicosa-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2.5M 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でのデルター5-デサチュラーゼ阻害率 (%)

を求めた。結果を表22～30に示す。

表22～30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。

[0767] 試験例2 (HepG2細胞を用いたデルター5-デサチュラーゼ阻害活性)

96穴プレートに 1×10^5 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。リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) ($200 \mu\text{L} \times 2$)を用いて洗浄後、試験化合物を含む反応培地 (DMEM、penicillin/streptomycin、0.3% BSA)を $40 \mu\text{L}$ 添加し、CO₂インキュベータにて37℃で30分間のプレインキュベーションを行った。反応は、0.1 μCi の [¹⁴C] Eicosatrienoic acidを含む反応培地 $20 \mu\text{L}$ の添加によって開始し、37℃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、 $200 \mu\text{L}$ のPBSで2回洗浄し、 $50 \mu\text{L}$ のトリプシン-EDTAで剥離した細胞を96穴ディープウェルブロックに移した。さらに、 $20 \mu\text{L}$ の2.5N NaOHを添加し、プレートシールを施した上で、55℃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、 $10 \mu\text{L}$ のギ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 $200 \mu\text{L}$ の純水を添加して二層化することにより行った。TLC展開以降の操作は、試験例1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 $1 \mu\text{M}$ 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22～30に示す。

表22～30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。

[0768]

[表22]

実施例 番号	デルタ-5-デサチュラーゼ活性 (ラット肝ミクロソーム) 10 μ Mでの阻害活性 (%)	デルタ-5-デサチュラーゼ活性 (HepG2 細胞) 1 μ Mでの阻害活性 (%)
1	101	103
2	96	102
3	92	101
4	79	94
5	94	94
6	77	79
7	102	102
8	97	96
9	99	99
10	98	105
11	93	95
12	97	104
13	76	—
14	99	103
15	95	100
16	101	103
17	101	102
18	93	99
19	100	100
20	102	102

[0769]

[表23]

実施例 番号	デルタ-5-デサチュラーゼ活性 (ラット肝ミクロソーム) 10 μ Mでの阻害活性 (%)	デルタ-5-デサチュラーゼ活性 (HepG2 細胞) 1 μ Mでの阻害活性 (%)
21	98	99
22	100	103
23	100	99
24	100	103
25	92	—
26	81	84
27	54	—
28	96	—
29	89	88
30	91	101
31	94	94
32	70	72
33	89	94
34	99	99
35	100	8
36	97	5
37	99	98
38	94	98
39	100	101
40	98	103

[0770]

[表24]

実施例 番号	デルタ-5-デサチュラーゼ活性 (ラット肝ミクロソーム) 10 μ Mでの阻害活性 (%)	デルタ-5-デサチュラーゼ活性 (HepG2 細胞) 1 μ Mでの阻害活性 (%)
41	99	101
42	90	101
43	97	100
44	97	97
45	79	91
46	48	70
47	98	104
48	98	104
49	97	102
50	100	106
51	99	106
52	99	101
53	98	100
54	89	94
55	99	101
56	99	99
57	94	82
58	97	99
59	73	80
60	99	99

[0771]

[表25]

実施例 番号	デルタ-5-デサチュラーゼ活性 (ラット肝ミクロソーム) 10 μ Mでの阻害活性 (%)	デルタ-5-デサチュラーゼ活性 (HepG2 細胞) 1 μ Mでの阻害活性 (%)
61	94	90
62	69	102
63	91	91
64	57	48
65	79	69
66	97	98
67	97	97
68	96	98
69	102	101
70	94	101
71	92	99
72	97	96
73	98	97
74	99	100
75	101	98
76	100	101
77	100	102
78	–	97
79	–	102
80	97	100

[0772]

[表26]

実施例 番号	デルタ-5-デサチュラーゼ活性 (ラット肝ミクロソーム) 10 μ Mでの阻害活性 (%)	デルタ-5-デサチュラーゼ活性 (HepG2 細胞) 1 μ Mでの阻害活性 (%)
81	61	98
82	—	95
83	89	100
84	65	99
85	—	98
86	—	99
87	—	99
88	—	100
89	92	99
90	—	99
91	—	101
92	—	101
93	—	98
94	—	96
95	—	88
96	—	96
97	100	98
98	—	95
99	—	97
100	—	100

[0773]

[表27]

実施例 番号	デルタ-5-デサチュラーゼ活性 (ラット肝ミクロソーム) 10 μ Mでの阻害活性 (%)	デルタ-5-デサチュラーゼ活性 (HepG2 細胞) 1 μ Mでの阻害活性 (%)
101	—	101
102	—	101
103	—	96
104	—	98
105	—	98
106	—	95
107	—	94
108	—	57
109	—	97
110	—	67
111	—	49
112	—	85
113	—	98
114	—	82
115	—	30
116	—	98
117	—	101
118	—	101
119	—	99
120	—	65

[0774]

[表28]

実施例 番号	デルタ-5-デサチュラーゼ活性 (ラット肝ミクロソーム) 10 μ Mでの阻害活性 (%)	デルタ-5-デサチュラーゼ活性 (HepG2 細胞) 1 μ Mでの阻害活性 (%)
121	—	72
123	—	99
124	—	27
125	—	48
126	—	55
127	—	101
128	—	100
129	—	61
130	—	100
131	—	98
132	—	100
133	—	64
134	—	26
135	—	99
136	—	98
137	—	90
138	—	93
139	—	94
140	—	90
141	—	89

[0775]

[表29]

実施例 番号	デルタ-5-デサチュラーゼ活性 (ラット肝ミクロソーム) 10 μ Mでの阻害活性 (%)	デルタ-5-デサチュラーゼ活性 (HepG2 細胞) 1 μ Mでの阻害活性 (%)
142	—	87
143	—	101
144	—	101
145	—	96
146	—	97
147	—	95
148	—	84
149	—	93
150	—	70
151	—	98
152	—	83
153	—	82
154	—	99
155	—	93
156	—	93
157	—	78
160	—	87
161	—	93
162	—	96
163	—	96

[0776]

[表30]

実施例 番号	デルタ-5-デサチュラーゼ活性 (ラット肝ミクロソーム) 10 μ Mでの阻害活性 (%)	デルタ-5-デサチュラーゼ活性 (HepG2 細胞) 1 μ Mでの阻害活性 (%)
164	—	99
165	—	96
166	—	90
167	—	90
168	—	96
169	—	91
170	—	96
171	—	99
172	—	99
173	—	99
174	—	51
175	—	95
176	—	53
177	—	85
178	—	90
179	—	88
180	—	99
181	—	93
182	—	96
183	—	97
186	—	95
187	—	98

[0777] 試験例 3

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40 mg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31に示す。

[0778] [表31]

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	66
3	68
4	68
5	67
10	64
55	65
69	70
71	69
73	70
75	69
168	66

[0779] 表31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。

[0780] 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。

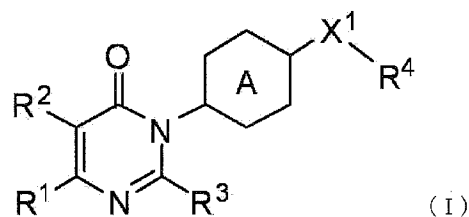
産業上の利用可能性

- [0781] 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、変形性関節症またはアトピー性皮膚炎等の予防・治療に有用である。
- [0782] 本出願は、日本で出願された特願２０１０－１６６２６０および特願２０１０－１６７９１８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]



〔式中、

環Aはさらに置換されていてもよい6員芳香環を示し、

X¹は結合手またはOを示し、

R¹は3ないし11員環状基で置換されたC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよい3ないし11員複素環基、または置換されていてもよいC₃₋₁₁シクロアルキル基を示し、

R²は水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し、

R³は、

(1) 式：-X²-R⁵ (式中、X²はO、S、SO₂またはNR⁶を示し、R⁵は置換されていてもよいC₁₋₆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) で表される基；

(2) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基；

(3) 置換されていてもよいC₃₋₁₁シクロアルキル基；および

(4) 置換されていてもよい3ないし11員非芳香族複素環基を示し、

R⁴は置換されていてもよいC₁₋₆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、または

R⁶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。
。〕

で表される化合物またはその塩。

- [請求項2] X^1 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、1ないし3個のハロゲン原子でさらに置換されていてもよいベンゼン、1ないし3個のハロゲン原子でさらに置換されていてもよいピリジン、または1もしくは2個のハロゲン原子でさらに置換されていてもよいピリミジンであり；
 X^1 が、Oであり；
 R^1 が、
(1) 5ないし7員単環式芳香族複素環基で置換された C_{1-6} アルキル基、または
(2) (A) C_{1-6} アルコキシ基、
(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} アルキル基、
(C) ハロゲン原子、および
(D) オキシ基
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5または6員複素環基であり；
 R^2 が、水素原子またはメチル基であり；
 R^3 が、
(1) 式： $-X^2-R^5$
[式中、
 X^2 が、O、SまたはNHであり、かつ
 R^5 が、
(A) 3ないし8員非芳香族複素環基、
(B) (i) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
(ii) ヒドロキシ基、
(iii) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい

い C_{1-6} アルコキシ基、および

(iv) ハロゲン原子

から選ばれる 1 ないし 5 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

(C) 1 ないし 5 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-11} シクロアルキル基

である] で表される基、

(2) (A) ヒドロキシ基、

(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} アルコキシ基、

(C) ハロゲン原子、および

(D) C_{3-6} シクロアルキル基

から選ばれる 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(3) (A) C_{1-6} アルキル基、および

(B) 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_{3-11} シクロアルキル基、または

(4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい 3 ないし 11 員非芳香族複素環基

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 4]

R^1 が、

(A) C_{1-6} アルコキシ基、

(B) C_{1-6} アルキル基、および

(C) 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 5 または 6 員複素環基である、請求項 3 記載の化合物またはその塩。

[請求項5] R^1 が、モルホリニル基または 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいピラゾリル基である、請求項 4 記載の化合物またはその塩。

[請求項6] 2-(エチルスルファニル)-6-(モルホリン-4-イル)-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)-オンまたはその塩。

[請求項7] 2-プロピル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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)-オンまたはその塩。

[請求項8] 6-(1H-ピラゾール-4-イル)-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]ピリミジン-4(3H)-オンまたはその塩。

[請求項9] 2-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-[6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4(3H)-オンまたはその塩。

[請求項10] 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11] デルター 5 -デサチュラーゼ阻害薬である、請求項 10 記載の医薬。

[請求項12] 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 10 記載の医薬。

[請求項13] 動脈硬化症の予防または治療剤である、請求項 10 記載の医薬。

[請求項14] 糖尿病または肥満症の予防または治療剤である、請求項 10 記載の医薬。

[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動脈硬化症の予防または治療方法。

[請求項16] 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17] 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18] 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19] 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20] 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/JP2011/066767

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)

C07D239/46, A61K31/506, A61K31/5377, A61P3/04, A61P3/10, A61P9/10, A61P43/00, C07D239/47, C07D401/04, C07D401/06, C07D403/04, C07D403/14, C07D405/04, C07D405/14, C07D413/04, C07D417/04

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	WO 2008/156607 A1 (NEUROGEN CORP.), 24 December 2008 (24.12.2008), claims; page 33, lines 3 to 19 (Family: none)	1, 2, 10, 14, 18, 20
A		3-9, 11-13, 17, 19
A	WO 2007/146761 A2 (NEUROGEN CORP.), 21 December 2007 (21.12.2007), claims & WO 2007/146761 A3	1-14, 17-20

☒ 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/JP2011/066767

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2010-510962 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 08 April 2010 (08.04.2010), claims & WO 2008/062905 A2 & US 2008/207654 A1 & WO 2008/062905 A3 & EP 2074117 A2 & US 2009/176812 A1 & US 2010/056526 A1 & US 2010/105709 A1 & US 2010/113780 A1	1-14, 17-20
A	WO 2008/089307 A2 (LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.), 24 July 2008 (24.07.2008), claims & US 2008/194557 A1	1-14, 17-20
P, A	WO 2010/087467 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICALS CO., LTD.), 05 August 2010 (05.08.2010), entire text & US 2010/190747 A1	1-14, 17-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/066767

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

*C07D239/46(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D239/47(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i,
C07D401/06(2006.01)i, C07D403/04(2006.01)i, C07D403/14(2006.01)i,
C07D405/04(2006.01)i, C07D405/14(2006.01)i, C07D413/04(2006.01)i,
C07D417/04(2006.01)i*

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/066767

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.: 15, 16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 15 and 16 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. C07D239/46, A61K31/506, A61K31/5377, A61P3/04, A61P3/10, A61P9/10, A61P43/00, C07D239/47, C07D401/04, C07D401/06, C07D403/04, C07D403/14, C07D405/04, C07D405/14, C07D413/04, C07D417/04

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	WO 2008/156607 A1 (NEUROGEN CORPORATION) 2008. 12. 24, 特許請求の範囲、第 33 頁 第 3-19 行, A (ファミリーなし)	1, 2, 10, 14, 18, 20 3-9, 11-13, 17, 19
A	WO 2007/146761 A2 (NEUROGEN CORPORATION) 2007. 12. 21, 特許請求の範囲, & WO 2007/146761 A3	1-14, 17-20

☒ 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

4 P

3 4 3 6

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

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	JP 2010-510962 A (武田薬品工業株式会社) 2010. 04. 08, 特許請求の範囲, & WO 2008/062905 A2 & US 2008/207654 A1 & WO 2008/062905 A3 & EP 2074117 A2 & US 2009/176812 A1 & US 2010/056526 A1 & US 2010/105709 A1 & US 2010/113780 A1	1-14, 17-20
A	WO 2008/089307 A2 (LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.) 2008. 07. 24, 特許請求の範囲, & US 2008/194557 A1	1-14, 17-20
P, A	WO 2010/087467 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICALS CO. LTD.) 2010. 08. 05, 全文, & US 2010/190747 A1	1-14, 17-20

発明の属する分野の分類

C07D239/46(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D239/47(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i,
C07D403/04(2006.01)i, C07D403/14(2006.01)i, C07D405/04(2006.01)i,
C07D405/14(2006.01)i, C07D413/04(2006.01)i, C07D417/04(2006.01)i

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 15、16 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15, 16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き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ので、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ので、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。