

(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
2011年3月3日(03.03.2011)



(10) 国際公開番号
WO 2011/024468 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 239/36 (2006.01) A61P 9/04 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) A61P 13/10 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/005286
- (22) 国際出願日: 2010年8月27日(27.08.2010)
- (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 2009-197383 2009年8月27日(27.08.2009) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 興和株式会社 (KOWA COMPANY, LTD.) [JP/JP]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦三丁目6番29号 Aichi (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 三浦 徹 (MIURA, Toru) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町2-17-43 興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 小野木 和弘 (ONOGI, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町2-17-43 興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP).

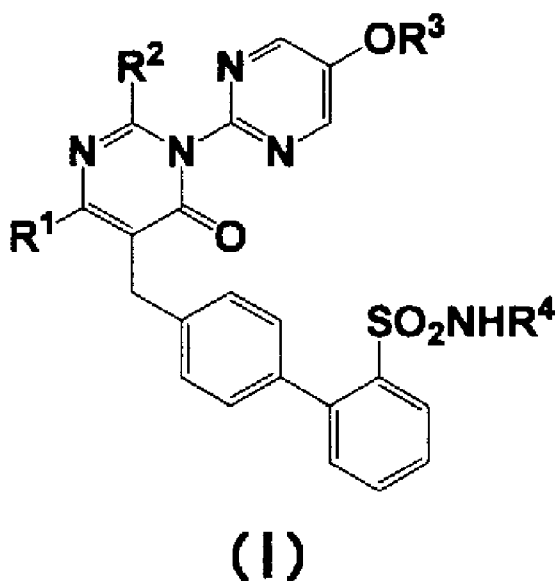
町2-17-43 興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 五味 宣明 (GOMI, Noriaki) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町2-17-43 興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 荒木 崇彰 (ARAKI, Takaaki) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町2-17-43 興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 田頭 潤也 (TAGASHIRA, Junya) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町2-17-43 興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 堀本 亮平 (SEKIMOTO, Ryohei) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町2-17-43 興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 石田 理恵 (ISHIDA, Rie) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町2-17-43 興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 青木 瞳 (AOKI, Hitomi) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町2-17-43 興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 扇谷 忠明 (OHGIYA, Tadaaki) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町2-17-43 興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP).

- (74) 代理人: 佐伯 憲生 (SAEKI, Norio); 〒1030027 東京都中央区日本橋三丁目15番8号アミノ酸会館ビル4階 Tokyo (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,

[続葉有]

(54) Title: NOVEL SULFONAMIDE DERIVATIVE AND PHARMACEUTICAL PRODUCT CONTAINING SAME

(54) 発明の名称: 新規なスルホンアミド誘導体及びこれを含有する医薬



(57) Abstract: Disclosed is a novel compound which has both angiotensin II receptor antagonist activity and PPAR γ activating activity, and is useful as a prophylactic and/or therapeutic agent for hypertension, heart diseases, angina pectoris, cerebrovascular disorders, cerebral circulatory disorders, ischemic peripheral circulatory disorders, kidney diseases, arteriosclerosis, inflammatory diseases, type 2 diabetes, diabetic complication, insulin resistant syndrome, syndrome X, metabolic syndrome and hyperinsulinemia. Also disclosed is a pharmaceutical composition which contains the novel compound. Specifically disclosed are: a sulfonamide derivative represented by general formula (I), a salt thereof, or a solvate of the derivative or salt; and a pharmaceutical composition which contains the sulfonamide derivative, a salt thereof, or a solvate of the derivative or salt. (In the formula, R¹ represents a C₁₋₆ alkyl group; R² and R³ each represents a C₁₋₆ alkyl group or the like; and R⁴ represents a hydrogen atom, a C₁₋₆ alkyl group, a C₁₋₆ alkanoyl group or a C₃₋₈ cycloalkylcarbonyl group.)

(57) 要約:

[続葉有]



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.

MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

(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,

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

本発明は、アンジオテンシン II 受容体拮抗作用及び PPAR γ 活性化作用を併せ持ち、高血圧症、心疾患、狭心症、脳血管障害、脳循環障害、虚血性末梢循環障害、腎疾患、動脈硬化症、炎症性疾患、2 型糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、シンドローム X、メタボリックシンドローム、高インスリン血症の予防及び／又は治療剤として有用な新規な化合物、及びそれを含有してなる医薬組成物を提供する。本発明は、下記一般式 (I) : [式中、R¹は、C₁₋₆アルキル基を示し、R²、R³は、C₁₋₆アルキル基等を示し、R⁴は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルカノイル基又は C₃₋₈シクロアルキルカルボニル基を示す。] で表されるスルホンアミド誘導体若しくはその塩又はそれらの溶媒和物、及びそれを含有してなる医薬組成物に関する。

明 細 書

発明の名称：

新規なスルホンアミド誘導体及びこれを含有する医薬

技術分野

[0001] 本発明は、アンジオテンシンII拮抗作用及びPPAR γ 活性化作用を有する新規なスルホンアミド誘導体及びこれを含有する医薬に関する。

背景技術

[0002] 近年、生活水準向上に伴うライフ・スタイルの変化、即ち、高カロリー、高コレステロール食の摂取、肥満、運動不足、高齢化等により、糖尿病、高血圧、脂質異常症、肥満等の、動脈硬化性疾患の危険因子となり得る疾患が急増している。これらの疾患は互いに独立した危険因子ではあるが、これらの重複により動脈硬化性疾患の、より高頻度の発症や重症化を引き起こすことが明らかにされてきた。そこで、複数の動脈硬化性疾患の危険因子を合併する病態をメタボリックシンドロームという概念でとらえ、その原因の解明と治療法の開発を目指した努力がなされている。

[0003] アンジオテンシンII（以下、AIIと略記することもある。）は、レニン-アンジオテンシン系（RA系）により産生される内因性の昇圧物質として発見されたペプチドである。薬理学的なアンジオテンシンIIの作用抑制は、高血圧等の循環器系疾患の治療又は予防につながると考えられ、RA系の抑制薬として、アンジオテンシンI（AI）からアンジオテンシンIIへの変換酵素を阻害するアンジオテンシン変換酵素（Angiotensin Converting Enzyme（ACE））阻害薬が臨床的に用いられている。また、その後経口投与可能なAII受容体拮抗剤（Angiotensin Receptor Blocker：ARB）が開発され、既にロサルタン、カンデサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、オルメサルタン、イルベサルタン等が降圧剤として臨床的に用いられている。更に、ARBは単に降圧作用のみならず、抗炎症作用、内皮機能改善作用、心血管リモデリング抑制作用、酸化ストレス抑制作用、増殖因子抑制作用、インスリ

ン抵抗性改善作用等の様々な作用により、心血管疾患、腎疾患、動脈硬化等にも有用であることが、臨床もしくは基礎試験において多数報告されている（非特許文献 1、2）。特に近年では、降圧作用に依存しない A R B の腎保護作用についても報告されている（非特許文献 3）。

[0004] 一方、核内受容体スーパーファミリーに属するペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（Peroxisome Proliferator-Activated Receptors : P P A R s）は、現在までに α 、 γ 及び δ の 3 種アイソフォームが同定されている。中でも P P A R γ は、脂肪組織中で最も大量に発現するアイソフォームであり、脂肪細胞の分化や糖脂質代謝に重要な役割を果たしている。現在、ピオグリタゾンやロシグリタゾン等のチアゾリジンジオン誘導体（T Z D）が P P A R γ 活性化作用を有する糖尿病治療薬として臨床的に用いられており、インスリン抵抗性、耐糖能、脂質代謝の改善作用等を示すことが知られている。更に近年、T Z D は P P A R γ の活性化により、降圧作用、抗炎症作用、内皮機能改善作用、増殖因子抑制作用、R A 系との干渉作用等の多様な作用を示すことが報告されている。これら多面的な作用により、特に糖尿病性腎症において T Z D は血糖コントロールに依存しない腎保護作用を示すことが報告されている（非特許文献 4、5、6、7、8）。しかしながら、その一方で T Z D は P P A R γ 作動で誘発される体液貯留、体重増加、末梢浮腫、肺浮腫等の副作用が危惧されている（非特許文献 9、10）。

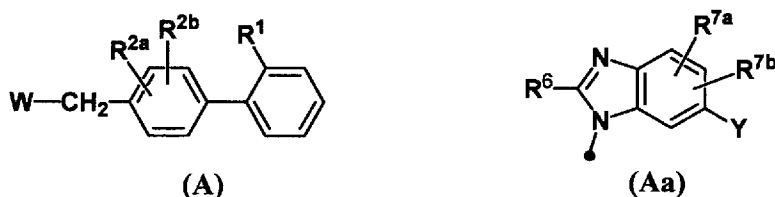
[0005] 近年、テルミサルタンに P P A R γ 活性化作用があることが報告された（非特許文献 11）。また、イルベサルタンについても同様の作用があることが報告されている（非特許文献 12）。これらの化合物は、R A 系抑制及び P P A R γ 活性化作用を併せ持つことにより、T Z D で懸念される体液貯留、体重増加、末梢浮腫、肺浮腫又はうっ血性心不全のリスクを高めることなく循環器系疾患（高血圧症、心疾患、狭心症、脳血管障害、脳循環障害、虚血性末梢循環障害、腎疾患等）や糖尿病関連疾患（2 型糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高インスリン血症等）の統合的な予防及び／又は治療剤として期待されている（特許文献

1)。中でも糖尿病性腎症においては、RA系抑制及びPPAR γ 活性化作用による複合的な腎保護作用により、相乗的な予防及び／又は治療効果が期待できる。

[0006] このような作用を有する化合物として、ピリミジン及びトリアジン誘導体（特許文献1）、イミダゾピリジン誘導体（特許文献2）、インドール誘導体（特許文献3）、イミダゾール誘導体（特許文献4）、縮合環誘導体（特許文献5）の報告がある。

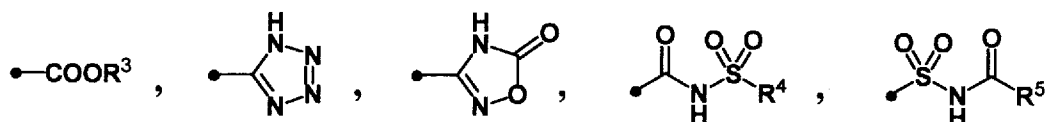
[0007] なかでも特許文献3には、下式（A）：

[0008] [化1]



[0009] [式中、Wは式（Aa）を示し、R¹は次式：

[0010] [化2]

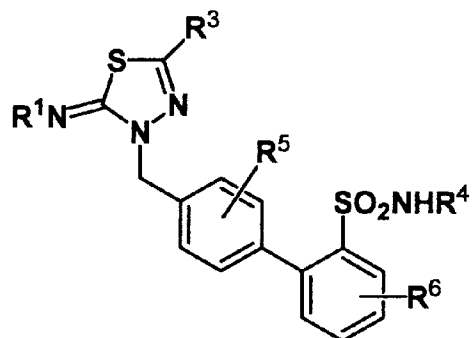


[0011] 等から選ばれる基を示し、R^{2a}、R^{2b}は水素原子等を示し、R³、R⁴、R⁵は低級アルキル基を示し、R⁶は低級アルキル基等を示し、R^{7a}、R^{7b}は水素原子等を示す]で表される化合物が記載されているが、Wで表される複素環部分が、本発明の化合物と異なる。さらに特許文献3において、本発明の特徴であるビフェニルスルホンアミド化合物は実施例中には開示されていない。その他の特許文献1、2、4、5においても、ビフェニルスルホンアミド化合物の記載や示唆はない。

一方、特許文献6には、次式（B）：

[0012]

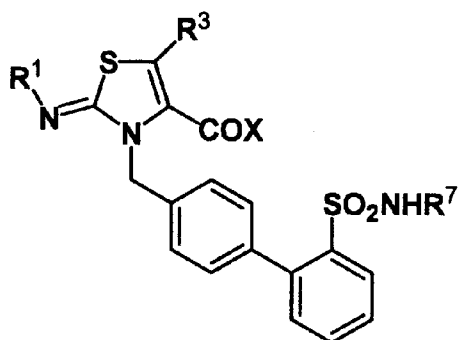
[化3]



(B)

[0013] [式中、 R^1 は水素原子等を示し、 R^3 は低級アルキル基等を示し、 R^4 は水素原子、アシル基等を示し、 R^5 、 R^6 は水素原子等を示す] で表されるスルホンアミド化合物が記載されている。また、特許文献7には、下式 (C) :

[0014] [化4]



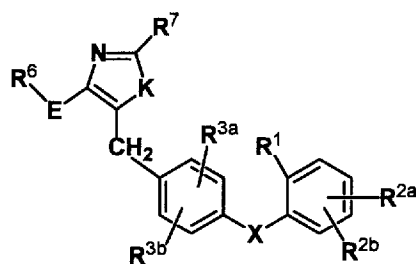
(C)

[0015] [式中、 R^1 は水素原子等を示し、 R^3 は水素原子、低級アルキル基等を示し、 R^7 は水素原子、低級アルキル基、アラルキル基又はアシル基を示し、 X は OH 基等を示す] で表されるスルホンアミド化合物が報告されている。しかし、これらの化合物は複素環部分が本発明の化合物とは異なる。

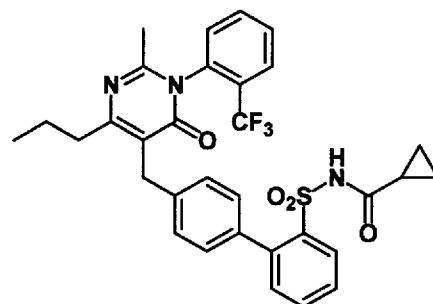
また、特許文献8には、下式 (D) :

[0016]

[化5]



(D)



(Da)

[0017] 〔式中、 R^1 はカルボキシル基、テトラゾリル基、 $-\text{SO}_2\text{NH}-R^9$ （ここで R^9 は水素原子、 C_{1-5} アルキル等を示す）、 $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CO}-R^{23}$ （ここで R^{23} は C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル等を示す）等を示し、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} は水素原子等を示し、 R^6 は C_{1-6} アルキル等を示し、 R^7 は C_{1-4} アルキル等を示し、 E 、 X は単結合又はスペーサーを示し、 K は $-\text{N}(R^{8a})-\text{C}(=\text{M})-$ （ここで、 M は酸素原子又は NR^{22} を示し、 R^{8a} 及び R^{22} はアリール基、ヘテロアリール基等を示す）又は $-\text{N}=\text{C}(R^{8b})-$ （ここで、 R^{8b} は OH 基、アミノル基等を示す）を示す〕で表される化合物が記載されており、例えば式（Da）で表される実施例化合物が開示されている。しかしながら、この文献には R^{8b} の位置（ピリミジノン環の3位）にヘテロ環が直結した具体的な化合物の開示はない。さらに、特許文献6、7及び8には薬理活性としてPPAR γ 活性化作用や糖尿病、肥満又はメタボリックシンドロームの治療に関する記載や示唆はない。

先行技術文献

特許文献

- [0018] 特許文献1：国際公開第2008/062905号パンフレット
 特許文献2：国際公開第2008/084303号パンフレット
 特許文献3：国際公開第2008/096820号パンフレット
 特許文献4：国際公開第2008/096829号パンフレット
 特許文献5：国際公開第2008/143262号パンフレット
 特許文献6：特開平8-208632号公報

特許文献7：特開平9－20764号公報

特許文献8：米国特許第5166206号公報

非特許文献

[0019] 非特許文献1：AMER. J. Hypertension, 18, 720(2005)

非特許文献2：Current Hypertension Report, 10, 261(2008)

非特許文献3：Diabetes Care, 30, 1581(2007)

非特許文献4：Kidney Int., 70, 1223(2006)

非特許文献5：Circulation, 108, 2941(2003)

非特許文献6：Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., 21(4), 687 (2007)

非特許文献7：Diab. Vasc. Dis. Res., 1(2), 76(2004)

非特許文献8：Diab. Vasc. Dis. Res., 2(2), 61(2005)

非特許文献9：J. Clin. Invest., 116(3), 581(2006)

非特許文献10：FABES J., 20(8), 1203(2006)

非特許文献11：Hypertension, 43, 993(2004)

非特許文献12：Circulation, 109, 2054(2004)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0020] 本発明の目的は、循環器系の疾患である高血圧症及び代謝性疾患である糖尿病等の予防及び／又は治療に供する医薬として有用な新規化合物、及びそれを用いた医薬組成物を提供することにある。

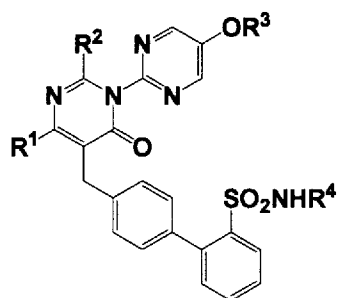
課題を解決するための手段

[0021] 本発明者らは、上記目的を達成するため鋭意研究を続けた結果、一般式（I）で表されるスミホンアミド誘導体が、優れたアンジオテンシンII拮抗作用とPPAR γ 活性化作用とを併せ持つ化合物であることを見出し、本発明に至った。

[0022] 即ち、本発明は、以下に示す発明に関する。

[1] 次の一般式 (I) :

[0023] [化6]



(I)

[0024] [式中、R¹は、C₁₋₆アルキル基を示し、R²は、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基又はC₁₋₆アルキル-ピリジニル-C₁₋₆アルキル基を示し、R³は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、ハロC₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基又はC₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル基を示し、R⁴は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルカノイル基又はC₃₋₈シクロアルキルカルボニル基を示す]

で表されるスルホンアミド誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[0025] [2] 一般式 (I) で表される化合物が、

N- { 4' - { [4-ブチル-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル } ビフェニル-2-イルスルホニル } プロピオンアミド (実施例 1 参照)

、

N- { 4' - { [4-ブチル-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル } ビフェニル-2-イルスルホニル } ヘキサナミド (実施例 2 参照)、

N- { 4' - { [4-ブチル-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル } ビフェニル-2-イルスルホニル } シクロプロパンカルボキサミド (実施例 3 参照)、

N- { 4' - { [4-ブチル-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)

ー2ーメチルー6ーオキソー1, 6ージヒドロピリミジンー5ーイル] メチル} ビフェニルー2ーイルスルホニル} シクロペンタンカルボキサミド (実施例4 参照)、

Nー{4'ー{[4ーブチルー1ー(5ーメトキシピリミジンー2ーイル)ー2ーメチルー6ーオキソー1, 6ージヒドロピリミジンー5ーイル] メチル} ビフェニルー2ーイルスルホニル} シクロヘキサンカルボキサミド (実施例5 参照)、

Nー{4'ー{[4ーブチルー1ー(5ーエトキシピリミジンー2ーイル)ー2ーメチルー6ーオキソー1, 6ージヒドロピリミジンー5ーイル] メチル} ビフェニルー2ーイルスルホニル} プロピオンアミド (実施例6 参照)

、

Nー{4'ー{[4ーブチルー1ー(5ーエトキシピリミジンー2ーイル)ー2ーメチルー6ーオキソー1, 6ージヒドロピリミジンー5ーイル] メチル} ビフェニルー2ーイルスルホニル} ヘキサナミド (実施例7 参照)、

Nー{4'ー{[4ーブチルー1ー(5ーエトキシピリミジンー2ーイル)ー2ーメチルー6ーオキソー1, 6ージヒドロピリミジンー5ーイル] メチル} ビフェニルー2ーイルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド (実施例8 参照)、

Nー{4'ー{[4ーブチルー1ー(5ーエトキシピリミジンー2ーイル)ー2ーメチルー6ーオキソー1, 6ージヒドロピリミジンー5ーイル] メチル} ビフェニルー2ーイルスルホニル} シクロペンタンカルボキサミド (実施例9 参照)、

Nー{4'ー{[4ーブチルー1ー(5ーエトキシピリミジンー2ーイル)ー2ーメチルー6ーオキソー1, 6ージヒドロピリミジンー5ーイル] メチル} ビフェニルー2ーイルスルホニル} シクロヘキサンカルボキサミド (実施例10 参照)、

Nー{4'ー{[4ーブチルー1ー[5ー(ジフルオロメトキシ)ピリミジンー2ーイル]ー2ーメチルー6ーオキソー1, 6ージヒドロピリミジンー

5-イル} メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド (実施例 11 参照)、

N- {4'- { [4-ブチル-2-メチル-6-オキソ-1- [5- (2, 2-トリフルオロエトキシ) ピリミジン-2-イル] -1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル} メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド (実施例 12 参照)、

N- {4'- { [4-ブチル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル) -2-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド (実施例 13 参照)、

N- {4'- { [4-ブチル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル) -2-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド (実施例 14 参照)、

N- {4'- { [4-ブチル-2-シクロプロピル-1- (5-メトキシピリミジン-2-イル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド (実施例 15 参照)、

N- {4'- { [4-ブチル-2-シクロプロピル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド (実施例 16 参照)、

N- {4'- { [4-ブチル-2-シクロブチル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド (実施例 17 参照)、

N- {4'- { [4-ブチル-2-シクロペンチル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イ

ル} メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド（実施例 18 参照）、及び、

N- { 4' - { [4-ブチル-2-シクロヘキシル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル} メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド（実施例 19 参照）、

からなる群から選ばれる化合物である、前記 [1] に記載のスルホンアミド誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

なお、上記化合物の命名におけるブチルなどのアルキル基は、特に指定されていない限り直鎖（ノルマル）のものを表している。

[0026] [3] 前記 [1] 又は [2] のいずれかに記載のスルホンアミド誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物、及び製薬上許容される担体を含有してなる医薬組成物。

[0027] [4] 前記 [1] 又は [2] のいずれかに記載のスルホンアミド誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、アンジオテンシン II 受容体拮抗作用及び P P A R γ 活性化作用を併せ持つ医薬組成物。

[0028] [5] 前記 [1] 又は [2] のいずれかに記載のスルホンアミド誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする循環器系疾患の予防及び／又は治療剤。

[0029] [6] 循環器系疾患が、高血圧症、心疾患、狭心症、脳血管障害、脳循環障害、虚血性末梢循環障害、腎疾患又は動脈硬化症である前記 [5] に記載の予防及び／又は治療剤。

[0030] [7] 前記 [1] 又は [2] のいずれかに記載のスルホンアミド誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする代謝性疾患の予防及び／又は治療剤。

[0031] [8] 代謝性疾患が、2型糖尿病、糖尿病性合併症（糖尿病網膜症、糖尿病性神経障害又は糖尿病性腎症）、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム又は高インスリン血症である前記 [7] に記載の予防及び／又は

治療剤。

- [0032] [9] 治療を必要としている患者に、前記 [1] 又は [2] のいずれかに記載のスルホンアミド誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする循環器系疾患の予防及び／又は治療方法。
- [0033] [1 0] 治療を必要としている患者に、前記 [1] 又は [2] のいずれかに記載のスルホンアミド誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする代謝性疾患の予防及び／又は治療方法。
- [0034] [1 1] 循環器系疾患の予防及び／又は治療のための製剤を製造するための、前記 [1] 又は [2] のいずれかに記載のスルホンアミド誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用。
- [0035] [1 2] 代謝性疾患の予防及び／又は治療のための製剤を製造するための、前記 [1] 又は [2] のいずれかに記載のスルホンアミド誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用。
- [0036] [1 3] アンジオテンシンII受容体拮抗作用及びPPAR γ 活性化作用の両方の作用を併せ持つ予防及び／又は治療剤としての前記 [1] 又は [2] のいずれかに記載のスルホンアミド誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

発明の効果

- [0037] 本発明の一般式 (I) で表されるスルホンアミド誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、アンジオテンシンII受容体に対し強い拮抗作用を示し、アンジオテンシンIIの関与する疾患、例えば、高血圧症、心疾患、狭心症、脳血管障害、脳循環障害、虚血性末梢循環障害、腎疾患、動脈硬化症等の循環器系疾患の予防及び／又は治療剤の有効成分として好適に使用できる。
- [0038] また、本発明の一般式 (I) で表されるスルホンアミド誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、PPAR γ 活性化作用を示し、PPAR γ の関与する疾患、例えば、動脈硬化症、2型糖尿病、糖尿病性合併症（糖尿病網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症）、インスリン抵抗性症候群、

シンドロームX、メタボリックシンドローム、高インスリン血症等の代謝性疾患の予防及び／又は治療剤の有効成分として好適に使用できる。

- [0039] さらに、本発明の一般式（I）で表されるスルホンアミド誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、アンジオテンシンII受容体拮抗作用とPPAR γ 活性化作用とを併せ持ち、アンジオテンシンIIとPPAR γ の両方が関与する疾患、例えば、動脈硬化症、糖尿病性腎症、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、メタボリックシンドロームの疾患の予防及び／又は治療剤の有効成分として好適に使用できる。

発明を実施するための形態

- [0040] 本明細書で使用するとき、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子等が挙げられる。
- [0041] 本明細書で使用するとき、「C₁₋₆アルキル基」及び「C₁₋₆アルキル」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素数1～6の炭化水素基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、2-メチルブチル基、2,2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基等が挙げられる。
- [0042] 本明細書で使用するとき、「C₃₋₈シクロアルキル基」及び「C₃₋₈シクロアルキル」としては、炭素数3～8、好ましくは炭素数3～6の飽和又は不飽和の単環式、多環式又は縮合環式のシクロアルキル基が挙げられる。このようなシクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロオクチル基が挙げられる。
- [0043] 本明細書で使用するとき、「C₁₋₆アルキル-ピリジニル-C₁₋₆アルキル基」とは、1～4個のC₁₋₆アルキルが置換したピリジニル基で置換されたC₁₋₆アルキル基を意味する。ピリジン環における置換位置は特に制限はないが、アルキル置換ピリジン-2-イル-アルキル基が好ましい。具体的には、例えば、3-メチルピリジン-2-イルメチル基、3-エチルピリジン-2-イルメチル基、3-メチルピリジン-2-イルエチル基、3-エチルピリ

ジン-2-イルエチル基、4-エチルピリジン-2-イルエチル基、5-エチルピリジン-2-イルエチル基、6-エチルピリジン-2-イルエチル基、3,4-ジメチルピリジン-2-イルエチル基、3,5-ジメチルピリジン-2-イルエチル基等が挙げられる

[0044] 本明細書で使用する時、「ハロC₁₋₆アルキル基」、及び「ハロC₁₋₆アルキル」とは、1以上で置換可能な最大数のハロゲン原子で置換された直鎖又は分枝状の炭素数1~6のアルキル基を意味し、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル基、3,3,3-トリフルオロプロピル基等が挙げられる。

[0045] 本明細書で使用する時、「C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル基」とは、1~3個のC₁₋₆アルコキシが置換したC₁₋₆アルキル基を意味する。具体的には、例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基、プロポキシメチル基、プロポキシエチル基、ブトキシメチル基、ブトキシエチル基、2,2-ジメトキシエチル基等が挙げられる。

[0046] 本明細書で使用する時、「C₁₋₆アルカノイル基」、及び「C₁₋₆アルカノイル」とは、直鎖又は分枝状の炭素数1~6のアルカノイル基を意味し、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。

[0047] 本明細書で使用する時、「C₃₋₈シクロアルキルカルボニル基」、及び「C₃₋₈シクロアルキルカルボニル」とは、カルボニル基の片方に炭素数3~8、好ましくは炭素数3~6の飽和シクロアルキルが結合した基が挙げられる。このようなシクロアルキルカルボニル基としては、例えば、シクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基、シクロヘキシルカルボニル基、シクロヘプチルカルボニル基、シクロオクチルカルボニル基等が挙げられる。

[0048] 本発明の好ましい状態として、以下のものをあげることができる。

[0049] 一般式(I)中、R¹におけるC₁₋₆アルキル基としては、C₁₋₄アルキル

基が好ましく、 C_{2-4} アルキル基がより好ましく、例えば、エチル基、 n -プロピル基、 n -ブチル基が好ましい。

[0050] 一般式 (I) 中、 R^2 における C_{1-6} アルキル基としては、 C_{1-4} アルキル基が好ましく、例えば、メチル基が好ましい。

[0051] 一般式 (I) 中、 R^2 における C_{3-8} シクロアルキル基としては、 C_{3-6} シクロアルキルが好ましく、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基が好ましい。

[0052] 一般式 (I) 中、 R^2 における「 C_{1-6} アルキル-ピリジニル- C_{1-6} アルキル基」としては、「 C_{1-4} アルキル-ピリジニル- C_{1-4} アルキル基」が好ましく、「 C_{1-4} アルキル-ピリジン-2-イル- C_{1-4} アルキル基」がより好ましく、例えば、5-エチルピリジン-2-イルエチル基が好ましい。

[0053] 一般式 (I) 中、 R^3 における C_{1-6} アルキル基としては、 C_{1-4} アルキル基が好ましく、例えば、メチル基、エチル基が好ましい。

[0054] 一般式 (I) 中、 R^3 におけるハロ C_{1-6} アルキル基としては、ハロ C_{1-4} アルキル基が好ましく、例えば、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基が好ましい。

[0055] 一般式 (I) 中、 R^3 における C_{3-8} シクロアルキル基としては、 C_{3-6} シクロアルキル基が好ましく、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基が好ましい。

[0056] 一般式 (I) 中、 R^3 における「 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル基」としては、「 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル基」が好ましく、例えば、メトキシエチル基が好ましい。

[0057] 一般式 (I) 中、 R^4 における C_{1-6} アルキル基としては、 C_{1-4} アルキル基が好ましく、 C_{2-4} アルキル基がより好ましく、例えば、エチル基、 n -プロピル基、 t -ブチル基が好ましい。

[0058] 一般式 (I) 中、 R^4 における C_{1-6} アルカノイル基としては、 C_{1-5} アルカノイル基が好ましく、 C_{1-4} アルカノイル基がより好ましく、例えば、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基が好ましい。

[0059] 一般式 (I) 中、 R^4 における C_{3-8} シクロアルキルカルボニル基としては、 C_{3-6} シクロアルキル基がカルボニル基に結合した基が好ましく、例えば、シクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基が好ましい。

[0060] 一般式 (I) で表されるスルホンアミド誘導体のより好ましい化合物としては、

N-〔4'-〔〔4-ブチル-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル〕メチル〕ビフェニル-2-イルスルホニル〕プロピオンアミド (実施例 1 参照)

、

N-〔4'-〔〔4-ブチル-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル〕メチル〕ビフェニル-2-イルスルホニル〕ヘキサナミド (実施例 2 参照)、

N-〔4'-〔〔4-ブチル-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル〕メチル〕ビフェニル-2-イルスルホニル〕シクロプロパンカルボキサミド (実施例 3 参照)、

N-〔4'-〔〔4-ブチル-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル〕メチル〕ビフェニル-2-イルスルホニル〕シクロペンタンカルボキサミド (実施例 4 参照)、

N-〔4'-〔〔4-ブチル-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル〕メチル〕ビフェニル-2-イルスルホニル〕シクロヘキサンカルボキサミド (実施例 5 参照)、

N-〔4'-〔〔4-ブチル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル〕メチル〕ビフェニル-2-イルスルホニル〕プロピオンアミド (実施例 6 参照)

、

N- {4' - { [4-ブチル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル)
-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチ
ル} ビフェニル-2-イルスルホニル} ヘキサナミド (実施例7参照)、

N- {4' - { [4-ブチル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル)
-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチ
ル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド (実
施例8参照)、

N- {4' - { [4-ブチル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル)
-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチ
ル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロペンタンカルボキサミド (実
施例9参照)、

N- {4' - { [4-ブチル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル)
-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチ
ル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロヘキサンカルボキサミド (実
施例10参照)、

N- {4' - { {4-ブチル-1- [5- (ジフルオロメトキシ) ピリミジ
ン-2-イル] -2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-
5-イル} メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカル
ボキサミド (実施例11参照)、

N- {4' - { {4-ブチル-2-メチル-6-オキソ-1- [5- (2,
2, 2-トリフルオロエトキシ) ピリミジン-2-イル] -1, 6-ジヒド
ロピリミジン-5-イル} メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シク
ロプロパンカルボキサミド (実施例12参照)、

N- {4' - { [4-ブチル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル)
-2-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチ
ル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド (実
施例13参照)、

N- {4'- { [4-ブチル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル) -2-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド (実施例 14 参照)、

N- {4'- { [4-ブチル-2-シクロプロピル-1- (5-メトキシピリミジン-2-イル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド (実施例 15 参照)、

N- {4'- { [4-ブチル-2-シクロプロピル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド (実施例 16 参照)、

N- {4'- { [4-ブチル-2-シクロブチル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド (実施例 17 参照)、

N- {4'- { [4-ブチル-2-シクロペンチル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド (実施例 18 参照)、及び、

N- {4'- { [4-ブチル-2-シクロヘキシル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド (実施例 19 参照)、

からなる群から選ばれる化合物を挙げることができる。

[0061] 一般式 (I) で表されるスルホンアミド誘導体のさらに好ましい化合物としては、

N- {4'- { [4-ブチル-1- (5-メトキシピリミジン-2-イル)

ー2ーメチルー6ーオキソー1, 6ージヒドロピリミジンー5ーイル] メチル} ビフェニルー2ーイルスルホニル} プロピオンアミド (実施例1参照)

、

Nー{4'ー{[4ーブチルー1ー(5ーメトキシピリミジンー2ーイル)ー2ーメチルー6ーオキソー1, 6ージヒドロピリミジンー5ーイル] メチル} ビフェニルー2ーイルスルホニル} ヘキサナミド (実施例2参照)、

Nー{4'ー{[4ーブチルー1ー(5ーメトキシピリミジンー2ーイル)ー2ーメチルー6ーオキソー1, 6ージヒドロピリミジンー5ーイル] メチル} ビフェニルー2ーイルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド (実施例3参照)、

Nー{4'ー{[4ーブチルー1ー(5ーメトキシピリミジンー2ーイル)ー2ーメチルー6ーオキソー1, 6ージヒドロピリミジンー5ーイル] メチル} ビフェニルー2ーイルスルホニル} シクロペンタンカルボキサミド (実施例4参照)、

Nー{4'ー{[4ーブチルー1ー(5ーメトキシピリミジンー2ーイル)ー2ーメチルー6ーオキソー1, 6ージヒドロピリミジンー5ーイル] メチル} ビフェニルー2ーイルスルホニル} シクロヘキサンカルボキサミド (実施例5参照)、

Nー{4'ー{[4ーブチルー1ー(5ーエトキシピリミジンー2ーイル)ー2ーメチルー6ーオキソー1, 6ージヒドロピリミジンー5ーイル] メチル} ビフェニルー2ーイルスルホニル} ヘキサナミド (実施例7参照)、

Nー{4'ー{[4ーブチルー1ー(5ーエトキシピリミジンー2ーイル)ー2ーメチルー6ーオキソー1, 6ージヒドロピリミジンー5ーイル] メチル} ビフェニルー2ーイルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド (実施例8参照)、

Nー{4'ー{[4ーブチルー1ー(5ーエトキシピリミジンー2ーイル)ー2ーメチルー6ーオキソー1, 6ージヒドロピリミジンー5ーイル] メチル} ビフェニルー2ーイルスルホニル} シクロペンタンカルボキサミド (実

施例 9 参照)、

N- {4'- { [4-ブチル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロヘキサンカルボキサミド (実施例 10 参照)、及び、

N- {4'- { [4-ブチル-2-シクロプロピル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド (実施例 16 参照)、

からなる群から選ばれる化合物を挙げることができる。

[0062] 本発明の化合物に幾何異性体又は光学異性体が存在する場合は、それらの異性体も本発明の範囲に含まれる。これらの異性体の分離は常法により行われる。

[0063] 一般式 (I) で表される化合物の塩としては、薬学上許容される塩であれば特に制限されない。化合物を酸性化合物として扱う場合は、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルヒペリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基との塩等が挙げられる。化合物を塩基性化合物として扱う場合には、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩のような鉱酸の酸付加塩；安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、酢酸塩等の有機酸の酸付加塩等が挙げられる。

[0064] 一般式 (I) で表される化合物、又はその塩の溶媒和物としては、例えば、水和物等が挙げられるが、これに限定されるものではない。

[0065] なお、生体内において代謝されて一般式 (I) で表される化合物に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて本発明に包含される。本発明の

化合物のプロドラッグを形成する基としては、「プロGRESS・イン・メディシン (Progress in Medicine)」、ライフサイエンス・メディカ社、1985年、5巻、2157-2161ページに記載されている基や、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻 分子設計163-198ページに記載されている基が挙げられる。

[0066] 上記一般式 (I) で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は種々の公知の方法で製造することができ、特に制限されるものではなく、例えば、次に説明する反応工程に従い製造することができる。また、下記反応を行う際において、反応部位以外の官能基については必要に応じて予め保護しておき、適当な段階においてこれを脱保護してもよい。さらに、各工程において、反応は通常行われる方法で行えばよく、単離精製は結晶化、再結晶化、クロマトグラフィー等の慣用される方法を適宜選択し、又は組み合わせて行えばよい。

[0067] 一般式 (I) で表される化合物、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の製造方法

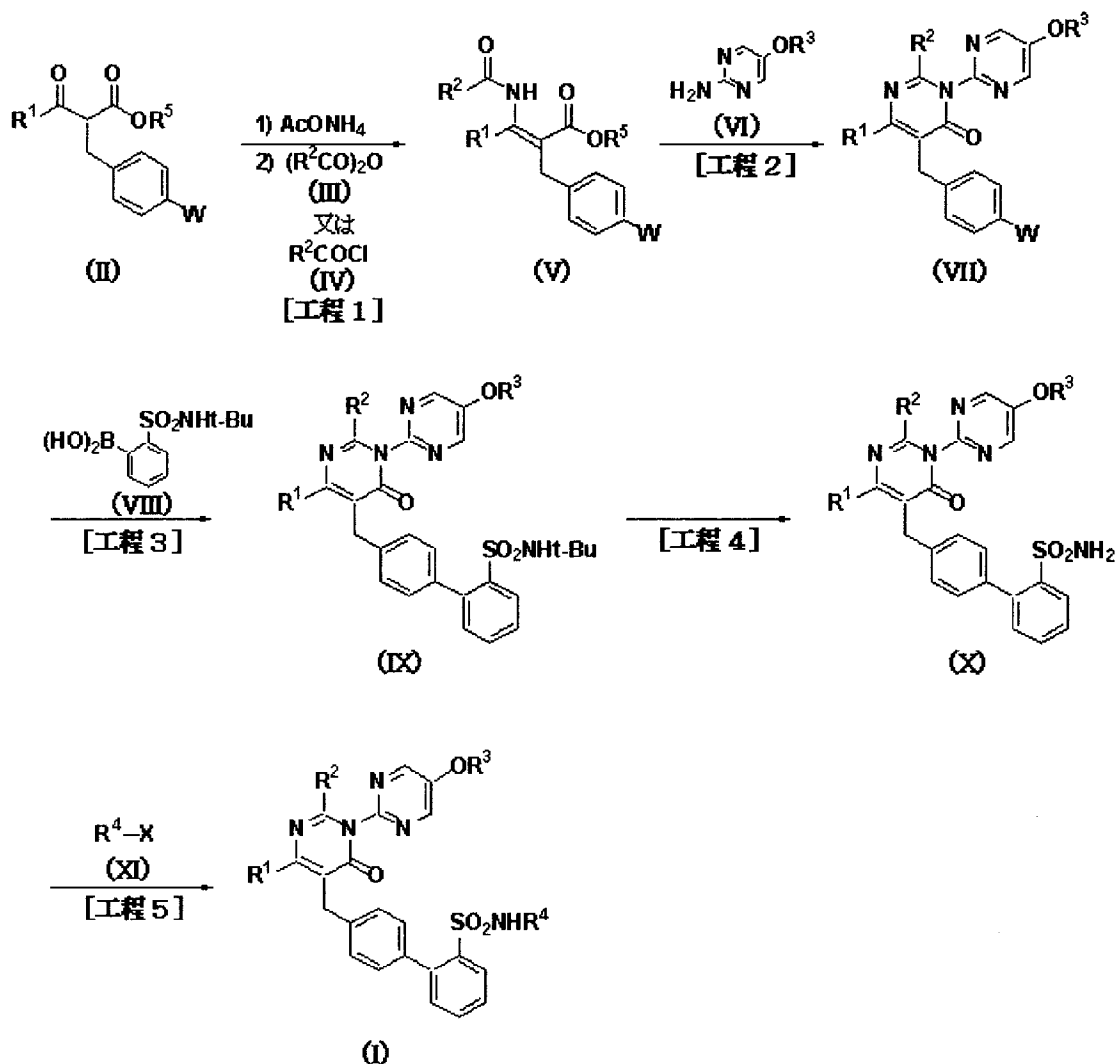
本発明の一般式 (I) で表される化合物は以下の方法により製造することができるが、これに限定されるものではない。

即ち、下記の反応経路図1に記載の通り、オキシカルボン酸エステル (II) と酢酸アンモニウムを反応させ、次いで酸無水物 (III) 又は酸塩化物 (IV) を反応させると、アシルアミノ化物 (V) が得られる。アシルアミノ化物 (V) にアミノピリミジン化合物 (VI) を反応させると、ピリミジノン誘導体 (VII) が得られる。ピリミジノン誘導体 (VII) とボロン酸化合物 (VIII) を反応させると、スルホンアミド誘導体 (IX) が得られる。スルホンアミド誘導体 (IX) の脱保護を行った後、ハロゲン化物 (XI) を反応させることにより、本発明の一般式 (I) で表される化合物を製造することができる。

[0068] [反応経路図1]

[0069]

[化7]



[0070] (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、前記と同じものを示し、 R^5 はカルボキシル基の保護基を示し、Wはハロゲン原子などの脱離基を示す。)

[0071] [工程 1-1] オキシカルボン酸エステル (II) と酢酸アンモニウムとの反応は溶媒中、酸の存在下により行うことができる。溶媒としては、特に制限はないが、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、ベンゼン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、プロピオニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等を単独又は組み合わせて使用することができる。酸としては、特に制限はないが、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸等のプロトン酸、四塩化チタン、三フッ化ホウ

素、塩化第二スズ等のルイス酸を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に0～180℃、好ましくは50℃～150℃にて、1分～24時間、より好ましくは5分～18時間反応させることによって行う。

[0072] [工程1-2] 溶媒を留去して得られた粗生成物と酸無水物(III)との反応は酸の存在下により行うことができる。酸としては、特に制限はないが、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸等のプロトン酸を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に0～180℃、好ましくは50℃～120℃にて、1分～2日間、より好ましくは5分～24時間反応させることによってアシルアミノ化物(V)が得られる。

また、溶媒を留去して得られた粗生成物と酸クロリド(IV)との反応は、溶媒中、塩基の存在下又は非存在下にて行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、プロピオニトリル等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基は特に制限はないが、例えばピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、コリジン、ルチジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルペンチルアミン、トリメチルアミン等の有機塩基、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素ナトリウム等を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に-20～100℃、好ましくは15～80℃にて、5分～48時

間、好ましくは5時間～36時間反応させることによってアシルアミノ化物(V)が得られる。

[0073] [工程2] 上記の方法で得られたアシルアミノ化物(V)とアミノピリミジン化合物(VI)の反応は溶媒中、トリアルキルアルミニウムの存在下により行うことができる。溶媒としては、特に制限はないが、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル、ヘキサン等を単独又は組み合わせて使用することができる。トリアルキルアルミニウムとしては、トリメチルアルミニウム、トリエチルアルミニウム、トリプロピルアルミニウム等を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に0～150℃、好ましくは50℃～120℃にて、1分～24時間、より好ましくは5分～20時間反応させることによってピリミジノン誘導体(VII)が得られる。

[0074] [工程3] 上記の方法で得られたピリミジノン誘導体(VII)とボロン酸化合物(VIII)の反応は溶媒中、塩基及びパラジウム錯体の存在下により行うことができる。溶媒としては、特に制限はないが、ベンゼン、トルエン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、エタノール、メタノール、プロパノール、ジメトキシエタン、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基としては、特に制限はないが、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の非求核性三級アミン類、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸タリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化タリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム等の無機塩基又は、これらアルカリ金属類のアルコキシド等の添加による塩基性条件下に反応を行うのが好ましい。有機溶媒に不溶の無機塩基を用いる場合には、水溶液として用いる必要があり、テトラ-n-ブチルアンモニウムブロミド、クラウンエーテル等の相間移動触媒の存在下に行うのが好ましい。本反応に用いるパラジウム錯体としては特に制限はないが、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウ

ム、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム又は二価のパラジウムホスフィン錯体等が挙げられる。二価のパラジウムホスフィン錯体としては、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムブロミド、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムアセテート、ビス（トリイソプロピルホスファイト）パラジウムクロリド、ビス（トリイソプロピルホスファイト）パラジウムブロミド、ビス（トリイソプロピルホスファイト）パラジウムアセテート等が挙げられる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に0～150℃、好ましくは50℃～120℃にて、1分～24時間、より好ましくは5分～20時間反応させることによってスルホンアミド誘導体（IX）が得られる。

[0075] [工程4] 上記の方法で得られたスルホンアミド誘導体（IX）の第3級ブチル基の脱保護は溶媒中又は無溶媒中、添加剤の存在下又は非存在下で酸の存在下に行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、ベンゼン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、プロピオニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等を単独又は組み合わせて使用することができる。添加剤としては特に制限はないが、アニソール、チオアニソール等を使用することができる。酸としては、特に制限はないが、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸等のプロトン酸、四塩化チタン、三フッ化ホウ素、塩化第二スズ等のルイス酸を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に0～150℃、好ましくは20℃～100℃にて、1分～2日間、より好ましくは5分～36時間反応させることによってスルホンアミド誘導体（X）が得られる。

[0076] [工程5] 上記の方法で得られたスルホンアミド誘導体（X）とハロゲン化物（XI）の反応は、溶媒中、塩基の存在下又は非存在下にて行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、トルエン

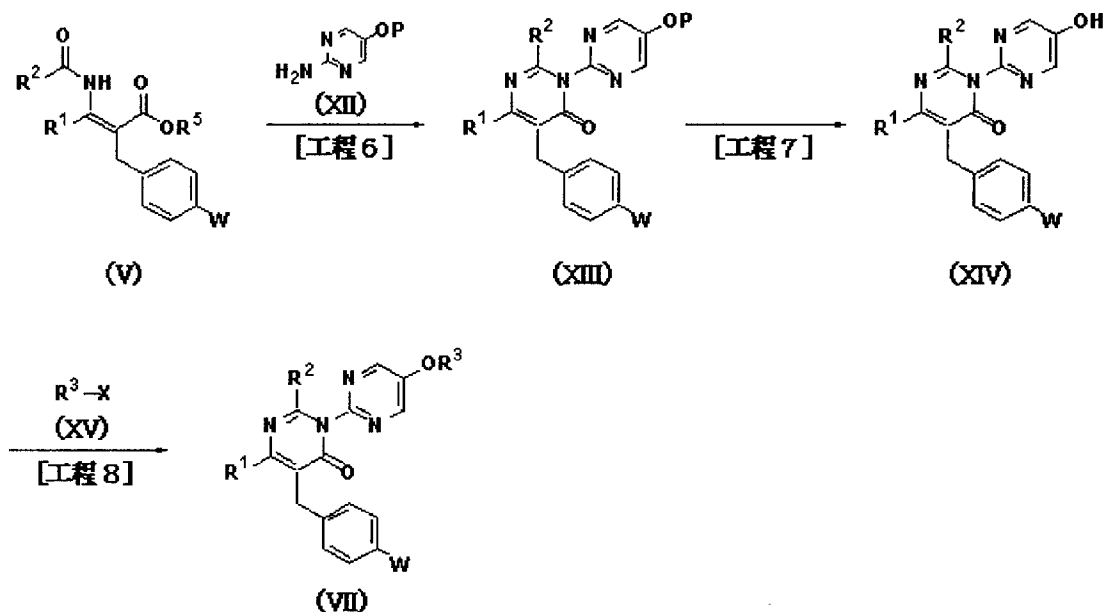
、ジオキサン、N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリドン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、プロピオニトリル等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基は特に制限はないが、例えばピリジン、N，N－ジメチルアミノピリジン（DMA P）、コリジン、ルチジン、1，8－ジアザビシクロ〔5．4．0〕－7－ウンデセン（DBU）、1，5－ジアザビシクロ〔4．3．0〕－5－ノネン（DBN）、1，4－ジアザビシクロ〔2．2．2〕オクタン（DABCO）、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルペンチルアミン、トリメチルアミン等の有機塩基、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素ナトリウム等を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に－20～100℃、好ましくは15～80℃にて、5分～36時間、好ましくは5時間～24時間反応させることによって化合物（I）が得られる。

[0077] また、ピリミジノン誘導体（VII）は以下の方法によっても製造することができるが、これに限定されるものではない。

[0078] [反応経路図2]

[0079]

[化8]



[0080] (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、前記と同じものを示し、 R^5 はカルボキシル基の保護基を示し、 W はハロゲン原子などの脱離基を示し、 P は水酸基の保護基を示す。)

[0081] 即ち、下記反応経路図2に記載の通り、アシルアミノ化物(V)とアミノピリミジン化合物(XII)を反応させると、ピリミジノン誘導体(XIII)が得られる。ピリミジノン誘導体(XIII)の脱保護を行った後、ハロゲン化物(XV)を反応させることにより、ピリミジノン誘導体(VII)を製造することができる。

[0082] [工程6] アシルアミノ化物(V)とアミノピリミジン化合物(XII)の反応は溶媒中、トリアルキルアルミニウムの存在下により行うことができる。溶媒としては、特に制限はないが、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル、ヘキサン等を単独又は組み合わせて使用することができる。トリアルキルアルミニウムとしては、トリメチルアルミニウム、トリエチルアルミニウム、トリプロピルアルミニウム等を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に0～150℃、好ましくは50℃～120℃に

て、1分～24時間、より好ましくは5分～20時間反応させることによってピリミジノン誘導体(XIII)が得られる。

[0083] [工程7] 上記の方法で得られたピリミジノン誘導体(XIII)の保護基Pの脱保護は特に制限はないが、当該保護基の脱保護条件として一般に用いられる方法(Protective Groups in Organic Synthesis Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考にして行い、化合物(XIV)が得られる。

[0084] [工程8] 化合物(XIV)とハロゲン化物(XV)の反応は、溶媒中、塩基の存在下又は非存在下にて行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、プロピオニトリル等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基は特に制限はないが、例えばピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、コリジン、ルチジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルペンチルアミン、トリメチルアミン等の有機塩基、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素ナトリウム等を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に-20～100℃、好ましくは15～80℃にて、5分～36時間、好ましくは5時間～24時間反応させることによってピリミジノン誘導体(VII)が得られる。

[0085] 前記の各反応で得られた中間体及び目的物は、有機合成化学で常用されている精製法、例えば、ろ過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して必要に応じて単離、精製することができる。また、

中間体においては、特に精製することなく次反応に供することもできる。

[0086] さらに、各種の異性体は異性体間の物理化学的性質の差を利用した常法を適用して単離できる。ラセミ混合物は、例えば酒石酸等の一般的な光学活性酸とのジアステレオマー塩に導き光学分割する方法又は光学活性カラムクロマトグラフィーを用いた方法等の一般的ラセミ分割法により、光学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオマー混合物は、例えば分別結晶化又は各種クロマトグラフィー等により分割できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

[0087] 得られた化合物（I）は通常の方法で塩にすることができる。また、反応溶媒、再結晶溶媒等の溶媒の溶媒和物や水和物とすることもできる。

[0088] 本発明の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有してなる医薬組成物の剤型や投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等による経口投与又は静脈内注射剤、筋肉注射剤、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、点眼剤、点鼻剤等による非経口投与が挙げられる。また、このような種々の剤型の医薬製剤を調製するには、この有効成分を単独で、又は他の製薬上許容される担体、即ち、賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、矯味剤、香料、被膜剤、希釈剤等を適宜組み合わせることで医薬組成物として調製できる。

[0089] 本発明の医薬の投与量は、患者の体重、年齢、性別、症状等によって異なるが、通常成人の場合、一般式（I）で表わされる化合物として、1日0.1～1000mg、特に1～300mgを、一回又は数回に分けて経口投与又は非経口投与することができる。

実施例

[0090] 次に、実施例を挙げて本発明をさらに説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なお、下記実施例中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)

d : ダブルレット (doublet)

t : トリプレット (triplet)

q : カルテット (quartet)

m : マルチプレット (multiplet)

b r : ブロード (broad)

J : カップリング定数 (coupling constant)

H z : ヘルツ (Hertz)

C D C l ₃ : 重クロロホルム

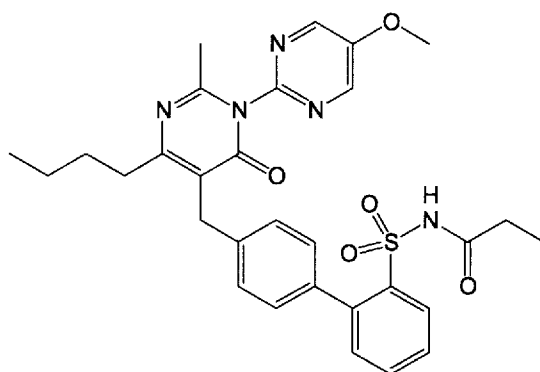
D M S O - d ₆ : 重ジメチルスルホキシド

¹H-NMR : プロトン核磁気共鳴

I R : 赤外線吸収スペクトル

[0091] 実施例 1 N- { 4' - { [4-ブチル-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} プロピオンアミドの製造

[0092] [化9]



[0093] 工程 1 : 欧州公開第 5 6 1 6 6 4 号パンフレットに記載の方法により合成した 2-(4-ブロモベンジル)-3-オキソヘプタン酸メチル (5.00 g, 15.3 mmol) 及び酢酸アンモニウム (7.08 g, 91.8 mmol) のトルエン (100 mL)-酢酸 (10.5 mL) 溶液を、10 時間加熱還流した。溶媒を留去後の残渣に、室温下で無水酢酸 (10.5 mL) 及び酢酸 (2.5 mL) を加えて、70 °C で 4 時間攪拌した。反応液に氷冷下

で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を合せ、水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3：1）に付し、（Z）－3－アセタミド－2－（4－ブロモベンジル）－2－ヘプテン酸メチル（2.70 g, 48%）を淡黄色油状物として得た。

[0094] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

11.82 (1H, s), 7.38 (2H, d, $J = 8.5$ Hz),
7.00 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 3.66 (3H, s), 3.63 (2H, s),
2.86 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.16 (3H, s), 1.51–1.42 (2H, m),
1.40–1.30 (2H, m), 0.88 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0095] 工程2：アルゴン雰囲気下、2－アミノ－5－メトキシピリミジン（375 mg, 3.00 mmol）の1, 2－ジクロロエタン（6 mL）溶液に室温でトリメチルアルミニウム（2 mmol/Lヘキサン溶液、1.50 mL, 3.00 mmol）を加え、同温度で80分間攪拌した。（Z）－3－アセタミド－2－（4－ブロモベンジル）－2－ヘプテン酸メチル（369 mg, 1.00 mmol）の1, 2－ジクロロエタン溶液（4 mL）を室温で滴下し、17時間加熱還流した。反応液に塩化アンモニウム水溶液及びクロロホルムを加え、セライトろ過した。ろ液の有機層を分離し、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を合せ、水及び飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2：1）に付し、5－（4－ブロモベンジル）－6－ブチル－3－（5－メトキシピリミジン－2－イル）－2－メチルピリミジン－4（3H）－オン（410 mg, 93%）を黄色油状物として得た。

[0096] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.54 (2H, s), 7.37–7.33 (2H, m), 7.14 (2H, d, $J = 8.5$ Hz),
4.00 (3H, s), 3.85 (2H, s), 2.58 (2H, t, $J = 7.9$ Hz),
2.14 (3H, s), 1.61–1.52 (2H, m), 1.42–1.33 (2H, m),

0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz).

[0097] 工程3：アルゴン雰囲気下、5-(4-ブロモベンジル)-6-ブチル-3-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチルピリミジン-4(3H)-オン(410mg, 0.925mmol)、2-(N-tert-ブチルスルファモイル)フェニル硼酸(571mg, 2.22mmol)の1,4-ジオキサン(10mL)溶液に、リン酸カリウム(1.02g, 4.81mmol)の水(5mL)溶液及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(64mg, 0.0555mmol)を加え、4時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を併せ、水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/アセトン=5:1)に付し、N-tert-ブチル-4'-{[4-ブチル-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル]メチル}ビフェニル-2-スルホンアミド(360mg, 68%)を淡黄色アモルファスとして得た。

[0098] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.54 (2H, s), 8.15 (1H, dd, J = 7.9, 1.3 Hz),
 7.53 (1H, td, J = 7.6, 1.5 Hz), 7.45 (1H, td, J = 7.7, 1.5 Hz),
 7.43-7.35 (4H, m), 7.28 (1H, dd, J = 7.7, 1.3 Hz),
 4.01 (3H, s), 3.96 (2H, s), 3.53 (1H, s),
 2.64 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.16 (3H, s), 1.67-1.58 (2H, m),
 1.46-1.36 (2H, m), 0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.95 (9H, s).

[0099] 工程4：N-tert-ブチル-4'-{[4-ブチル-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル]メチル}ビフェニル-2-スルホンアミド(360mg, 0.625mmol)にトリフルオロ酢酸(3.0mL)及びアニソール(0.03mL)を加え、室温で24時間攪拌した。反応液に水及び2mol/L水酸化ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を併せ、水及

び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／アセトン＝2：3）に付し、4'－{[4－ブチルー1－（5－メトキシピリミジン－2－イル）－2－メチルー6－オキソー1，6－ジヒドロピリミジン－5－イル]メチル}ビフェニルー2－スルホンアミド（314mg，97%）を淡黄色アモルファスとして得た。

[0100] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.54 (2H, s), 8.15 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz),
7.57 (1H, td, $J = 7.5, 1.3$ Hz), 7.48 (1H, td, $J = 7.7, 1.4$ Hz),
7.38 (4H, s), 7.31 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 4.10 (2H, br s),
4.01 (3H, s), 3.96 (2H, s), 2.66 (2H, t, $J = 7.8$ Hz),
2.16 (3H, s), 1.66–1.57 (2H, m), 1.46–1.36 (2H, m),
0.94 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0101] 工程5：アルゴン雰囲気下、4'－{[4－ブチルー1－（5－メトキシピリミジン－2－イル）－2－メチルー6－オキソー1，6－ジヒドロピリミジン－5－イル]メチル}ビフェニルー2－スルホンアミド（30mg，0.0577mmol）及びトリエチルアミン（0.2mL）のジクロロメタン（0.6mL）溶液にプロピオニルクロリド（8mg，0.0866mmol）のジクロロメタン（0.4mL）溶液を加え、室温で15時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を併せ、水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝20：1）に付し、N－{4'－{[4－ブチルー1－（5－メトキシピリミジン－2－イル）－2－メチルー6－オキソー1，6－ジヒドロピリミジン－5－イル]メチル}ビフェニルー2－イルスルホニル}プロピオンアミド（19mg，86%）を無色油状物として得た。

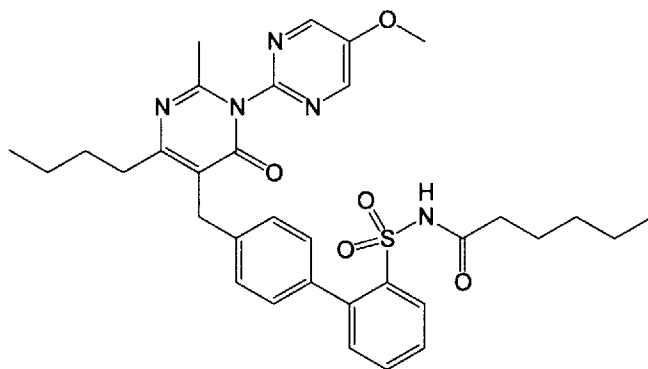
[0102] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.52 (2H, s), 8.26 (1H, dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz), 7.93 (1H, br s),

7.60 (1H, td, $J = 8.0, 1.4$ Hz), 7.53 (1H, td, $J = 7.7, 1.4$ Hz),
 7.32–7.24 (5H, m), 4.01 (3H, s), 3.95 (2H, s),
 2.71 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.16 (3H, s),
 1.81 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 1.71–1.63 (2H, m),
 1.49–1.39 (2H, m), 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz),
 0.86 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0103] 実施例2 N- { 4' - { [4-ブチル-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} ヘキサナミドの製造

[0104] [化10]



[0105] 前記実施例1の工程5におけるプロピオニルクロリドの代わりにヘキサノイルクロリドを用いて実施例1の工程5と同様に反応・処理し、N- { 4' - { [4-ブチル-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} ヘキサナミド (収率: 78%) を無色油状物として得た。

[0106] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

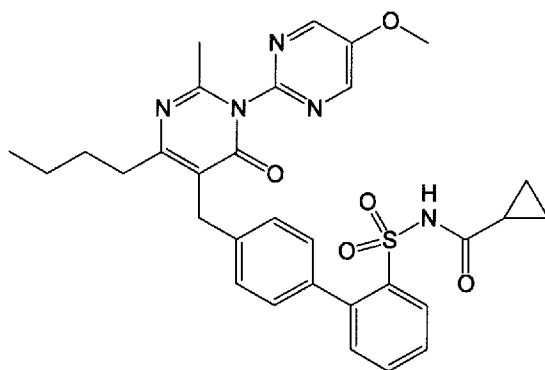
8.53 (2H, s), 8.25 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.63–7.50 (3H, m),
 7.32–7.23 (5H, m), 4.01 (3H, s), 3.95 (2H, s),
 2.70 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.16 (3H, s),
 1.80 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.70–1.62 (2H, m),
 1.48–1.39 (2H, m), 1.38–1.30 (2H, m), 1.22–1.15 (2H, m),

1.13-1.07 (2H, m), 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz),

0.82 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0107] 実施例3 N- {4'- { [4-ブチル-1- (5-メトキシピリミジン-2-イル) -2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミドの製造

[0108] [化11]



[0109] 前記実施例1の工程5におけるプロピオニルクロリドの代わりにシクロプロパンカルボニルクロリドを用いて実施例1の工程5と同様に反応・処理し、N- {4'- { [4-ブチル-1- (5-メトキシピリミジン-2-イル) -2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド (収率: 88%) を無色油状物として得た。

[0110] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.51 (2H, s), 8.23 (1H, dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz), 7.89 (1H, s),

7.60 (1H, td, $J = 8.0, 1.4$ Hz), 7.51 (1H, td, $J = 7.7, 1.4$ Hz),

7.31-7.25 (5H, m), 4.01 (3H, s), 3.95 (2H, s),

2.72 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.15 (3H, s), 1.72-1.63 (2H, m),

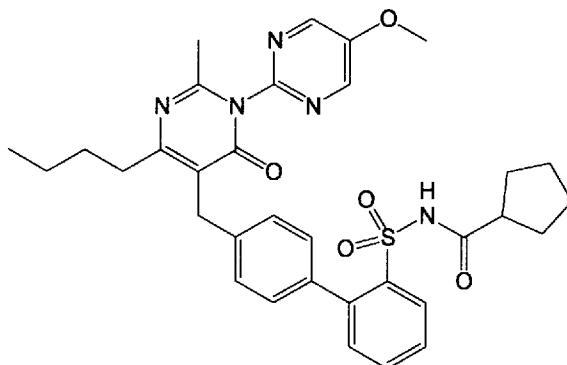
1.49-1.39 (2H, m), 1.04-0.94 (1H, m), 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz),

0.85-0.80 (2H, m), 0.68-0.63 (2H, m).

[0111] 実施例4 N- {4'- { [4-ブチル-1- (5-メトキシピリミジン-2-イル) -2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミドの製造

イル} メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロペンタンカルボキ
サミドの製造

[0112] [化12]



[0113] 前記実施例 1 の工程 5 におけるプロピオニルクロリドの代わりにシクロペンタンカルボニルクロリドを用いて実施例 1 の工程 5 と同様に反応・処理し、N-〔4'-〔〔4-ブチル-1-〔5-メトキシピリミジン-2-イル〕-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル〕メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロペンタンカルボキサミド（収率：61%）を無色油状物として得た。

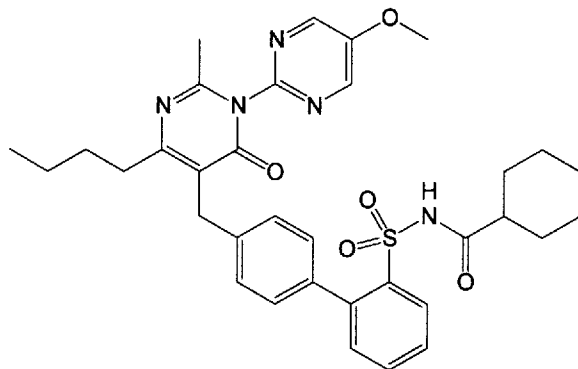
[0114] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.53 (2H, s), 8.26 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz),
7.61 (1H, td, $J = 7.6, 1.5$ Hz), 7.53 (1H, td, $J = 7.7, 1.4$ Hz),
7.52 (1H, br s), 7.33-7.24 (5H, m), 4.01 (3H, s),
3.95 (2H, s), 2.70 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.16 (3H, s),
2.14-2.07 (1H, m), 1.71-1.63 (2H, m), 1.59-1.37 (10H, m),
0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0115] 実施例 5 N-〔4'-〔〔4-ブチル-1-〔5-メトキシピリミジン-2-イル〕-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル〕メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロヘキサンカルボキサミドの製造

[0116]

[化13]



[0117] 前記実施例 1 の工程 5 におけるプロピオニルクロリドの代わりにシクロヘキサンカルボニルクロリドを用いて実施例 1 の工程 5 と同様に反応・処理し、N-〔4'-〔〔4-ブチル-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル〕メチル〕ビフェニル-2-イルスルホニル〕シクロヘキサンカルボキサミド（収率：42%）を無色油状物として得た。

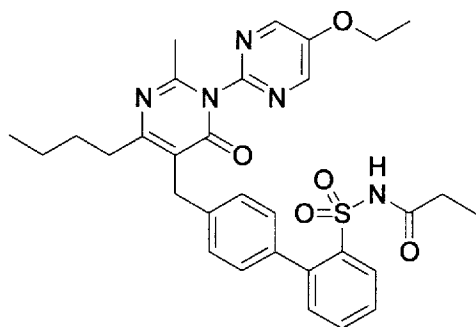
[0118] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.53 (2H, s), 8.27 (1H, dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz),
 7.60 (1H, td, $J = 7.9, 1.4$ Hz), 7.56 (1H, br s),
 7.53 (1H, td, $J = 7.9, 1.4$ Hz),
 7.29 (5H, ddd, $J = 17.9, 6.7, 3.8$ Hz), 4.01 (3H, s),
 3.96 (2H, s), 2.70 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.17 (3H, s),
 1.76-1.40 (9H, m), 1.21-1.03 (6H, m), 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0119] 実施例 6 N-〔4'-〔〔4-ブチル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル〕メチル〕ビフェニル-2-イルスルホニル〕プロピオンアミドの製造

[0120]

[化14]



[0121] 工程 1 : 前記実施例 1 の工程 2 における 2-アミノ-5-メトキシピリミジンの代わりに 2-アミノ-5-エトキシピリミジンを用いて実施例 1 の工程 2 と同様に反応・処理し、5-(4-ブロモベンジル)-6-ブチル-3-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-メチルピリミジン-4(3H)-オン(収率: 91%)を黄色油状物として得た。

[0122] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.51 (2H, s), 7.37-7.33 (2H, m), 7.16-7.12 (2H, m),
 4.22 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.85 (2H, s), 2.60-2.55 (2H, m),
 2.14 (3H, s), 1.59-1.52 (2H, m), 1.51 (3H, t, $J = 7.0$ Hz),
 1.42-1.32 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0123] 工程 2 : 前記実施例 1 の工程 3 における 5-(4-ブロモベンジル)-6-ブチル-3-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチルピリミジン-4(3H)-オンの代わりに、前記工程 1 で得られた 5-(4-ブロモベンジル)-6-ブチル-3-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-メチルピリミジン-4(3H)-オンを用いて実施例 1 の工程 3 と同様に反応・処理し、N-tert-ブチル-4'-{[4-ブチル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル]メチル}ビフェニル-2-スルホンアミド(収率: 58%)を無色アモルファスとして得た。

[0124] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.51 (2H, s), 8.15 (1H, dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz),

7.53 (1H, td, $J = 7.4, 1.4$ Hz), 7.45 (1H, td, $J = 7.7, 1.4$ Hz),
 7.42–7.35 (4H, m), 7.28 (1H, dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz),
 4.22 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.96 (2H, s), 3.53 (1H, s),
 2.64 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.16 (3H, s), 1.67–1.58 (2H, m),
 1.51 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.46–1.36 (2H, m),
 0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.95 (9H, s).

[0125] 工程3：前記実施例1の工程4におけるN-tert-ブチル-4'-
 ブチル-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オ
 キソー1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル]メチル}ビフェニル-2-
 スルホンアミドの代わりに、前記工程2で得られたN-tert-ブチル-4'-
 ブチル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-メチ
 ル-6-オキソー1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル]メチル}ビフェ
 ニル-2-スルホンアミドを用いて実施例1の工程4と同様に反応・処理し
 、4'-
 ブチル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-
 メチル-6-オキソー1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル]メチル}
 ビフェニル-2-スルホンアミド(収率：91%)を淡黄色アモルファスと
 して得た。

[0126] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.52 (2H, s), 8.15 (1H, dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz),
 7.57 (1H, td, $J = 7.5, 1.3$ Hz), 7.48 (1H, td, $J = 7.7, 1.2$ Hz),
 7.37 (4H, s), 7.31 (1H, dd, $J = 7.4, 1.3$ Hz),
 4.22 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.10 (2H, s), 3.96 (2H, s),
 2.66 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.16 (3H, s), 1.66–1.57 (2H, m),
 1.51 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.45–1.36 (2H, m),
 0.94 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0127] 工程4：前記実施例1の工程5における4'-
 ブチル-1-(5-
 メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソー1, 6-ジヒ
 ドロピリミジン-5-イル]メチル}ビフェニル-2-スルホンアミドの代

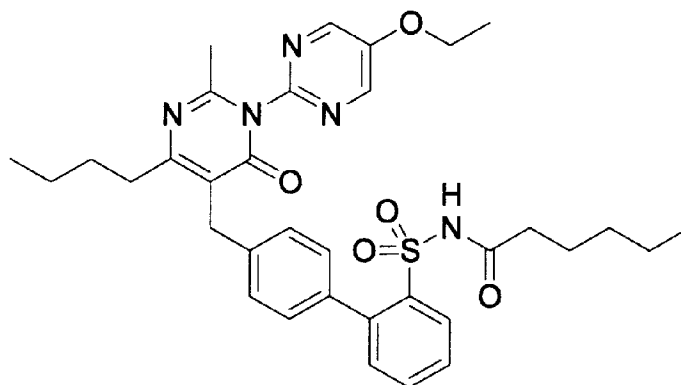
わりに、前記工程 3 で得られた 4' - { [4-ブチル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-スルホンアミドを用いて実施例 1 の工程 5 と同様に反応・処理し、N- {4' - { [4-ブチル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} プロピオンアミド (収率: 82%) を無色油状物として得た。

[0128] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.50 (2H, s), 8.26 (1H, dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz), 7.92 (1H, s),
 7.60 (1H, td, $J = 7.5, 1.4$ Hz), 7.52 (1H, td, $J = 7.7, 1.4$ Hz),
 7.32-7.24 (5H, m), 4.22 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.95 (2H, s),
 2.70 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.16 (3H, s),
 1.81 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 1.71-1.62 (2H, m),
 1.51 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.49-1.39 (2H, m),
 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.85 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0129] 実施例 7 N- {4' - { [4-ブチル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} ヘキサナミドの製造

[0130] [化15]



[0131] 前記実施例 6 の工程 4 におけるプロピオニルクロリドの代わりにヘキサニルクロリドを用いて実施例 6 の工程 4 と同様に反応・処理し、N- {4'

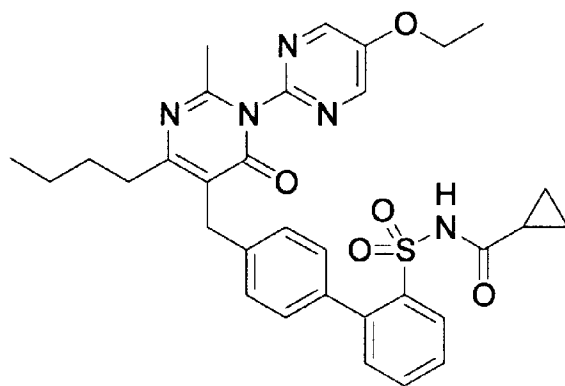
ー { [4 - ブチル - 1 - (5 - エトキシピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 5 - イル] メチル } ビフェニル - 2 - イルスルホニル } ヘキサナミド (収率 : 80%) を無色油状物として得た。

[0132] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.50 (2H, s), 8.26 (1H, dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz), 7.82 (1H, s),
7.60 (1H, td, $J = 7.5, 1.3$ Hz), 7.52 (1H, td, $J = 7.7, 1.3$ Hz),
7.32-7.23 (5H, m), 4.22 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.95 (2H, s),
2.71 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.16 (3H, s),
1.80 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.72-1.62 (2H, m),
1.51 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.48-1.40 (2H, m),
1.39-1.30 (2H, m), 1.23-1.14 (2H, m), 1.14-1.07 (2H, m),
0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.82 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

[0133] 実施例 8 N - { 4' - { [4 - ブチル - 1 - (5 - エトキシピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 5 - イル] メチル } ビフェニル - 2 - イルスルホニル } シクロプロパンカルボキサミドの製造

[0134] [化16]



[0135] 前記実施例 6 の工程 4 におけるプロピオニルクロリドの代わりにシクロプロパンカルボニルクロリドを用いて実施例 6 の工程 4 と同様に反応・処理し、N - { 4' - { [4 - ブチル - 1 - (5 - エトキシピリミジン - 2 - イル

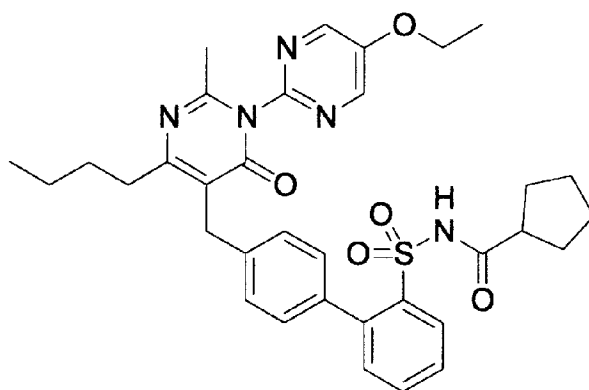
)-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド (収率: 43%) を無色油状物として得た。

[0136] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.48 (2H, s), 8.23 (1H, dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz), 8.02 (1H, s),
7.60 (1H, td, $J = 7.6, 1.3$ Hz), 7.51 (1H, td, $J = 7.6, 1.3$ Hz),
7.32-7.25 (5H, m), 4.22 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.95 (2H, s),
2.73 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.16 (3H, s), 1.74-1.65 (2H, m),
1.51 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.49-1.40 (2H, m),
1.04-0.94 (1H, m), 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz),
0.85-0.81 (2H, m), 0.69-0.63 (2H, m).

[0137] 実施例9 N- {4'- { [4-ブチル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル) -2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロペンタンカルボキサミドの製造

[0138] [化17]



[0139] 前記実施例6の工程4におけるプロピオニルクロリドの代わりにシクロペンタンカルボニルクロリドを用いて実施例6の工程4と同様に反応・処理し、N- {4'- { [4-ブチル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル) -2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロペンタンカルボキサミド (

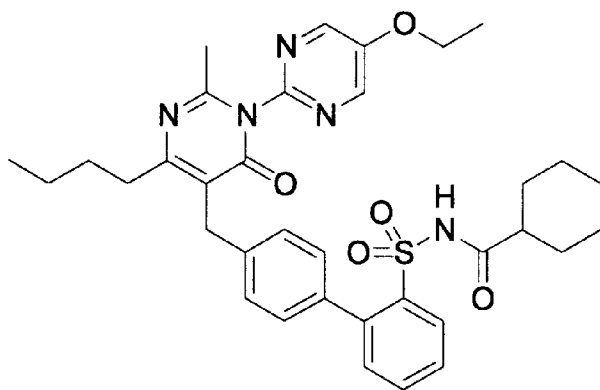
収率：55%)を無色油状物として得た。

[0140] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.50 (2H, s), 8.27 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.77 (1H, s),
7.60 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.53 (1H, t, $J = 7.7$ Hz),
7.33–7.24 (5H, m), 4.22 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.95 (2H, s),
2.71 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.16 (3H, s), 2.16–2.08 (1H, m),
1.72–1.63 (2H, m), 1.60–1.37 (10H, m),
1.51 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.97 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

[0141] 実施例10 N- {4'- { [4-ブチル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロヘキサンカルボキサミドの製造

[0142] [化18]



[0143] 前記実施例6の工程4におけるプロピオニルクロリドの代わりにシクロヘキサンカルボニルクロリドを用いて実施例6の工程4と同様に反応・処理し、N- {4'- { [4-ブチル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロヘキサンカルボキサミド (収率：47%)を無色油状物として得た。

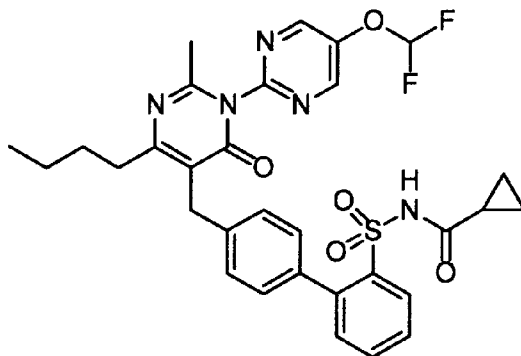
[0144] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.51 (2H, s), 8.27 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.69 (1H, s),

7.60 (1H, td, $J = 7.5, 1.3$ Hz), 7.52 (1H, td, $J = 7.7, 1.3$ Hz),
 7.33–7.24 (5H, m), 4.22 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.96 (2H, s),
 2.70 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.16 (3H, s), 1.74–1.40 (9H, m),
 1.51 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.30–1.03 (6H, m),
 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0145] 実施例 11 N-〔4'-〔〔4-ブチル-1-〔5-(ジフルオロメトキシ)ピリミジン-2-イル〕-2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル〕メチル〕ビフェニル-2-イルスルホニル〕シクロプロパンカルボキサミドの製造

[0146] [化19]



[0147] 工程 1 : 前記実施例 1 の工程 2 における 2-アミノ-5-メトキシピリミジンの代わりに 2-アミノ-5-ベンジルオキシピリミジンを用いて実施例 1 の工程 2 と同様に反応・処理し、3-〔5-(ベンジルオキシ)ピリミジン-2-イル〕-5-(4-ブロモベンジル)-6-ブチル-2-メチルピリミジン-4 (3H)-オン (収率 : 67%) を黄色油状物として得た。

[0148] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.58 (2H, s), 7.45–7.38 (5H, m), 7.35 (2H, d, $J = 8.3$ Hz),
 7.14 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 5.22 (2H, s), 3.84 (2H, s),
 2.58 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.14 (3H, s), 1.61–1.52 (2H, m),
 1.44–1.33 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0149] 工程 2 : 3-〔5-(ベンジルオキシ)ピリミジン-2-イル〕-5-(4-ブロモベンジル)-6-ブチル-2-メチルピリミジン-4 (3H)-オ

ン (1.05 g, 2.021 mmol) にトリフルオロ酢酸 (9.0 mL) 及びアニソール (3.0 mL) を加え、60°Cで終夜攪拌した。反応液に水及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。有機層を併せ、水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10:1) に付し、5-(4-ブロモベンジル)-6-ブチル-3-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル)-2-メチルピリミジン-4(3H)-オン (735 mg, 85%) を淡黄色固体として得た。

[0150] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.14 (2H, s), 7.39 (2H, d, $J = 8.3$ Hz),
7.10 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 3.90 (2H, s),
2.61 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.17 (3H, s),
1.62-1.52 (2H, m), 1.43-1.33 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0151] 工程3: アルゴン雰囲気下、5-(4-ブロモベンジル)-6-ブチル-3-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル)-2-メチルピリミジン-4(3H)-オン (13 mg, 0.03 mmol) のDMF (1 mL) 溶液に室温でクロロジフルオロ酢酸ナトリウム (14 mg, 0.09 mmol)、水酸化ナトリウム (1.3 mg, 0.033 mmol) を加え、55°Cで終夜攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を合せ、水及び飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1:1) に付し、5-(4-ブロモベンジル)-6-ブチル-3-[5-(ジフルオロメトキシ)ピリミジン-2-イル]-2-メチルピリミジン-4(3H)-オン (12 mg, 83%) を淡黄色油状物として得た。

[0152] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.79 (2H, s), 7.36 (2H, d, $J = 8.3$ Hz),
7.14 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.69 (1H, t, $J = 70.8$ Hz),

3.85 (2H, s), 2.60 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.16 (3H, s),
1.64-1.53 (2H, m), 1.44-1.33 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz).

[0153] 工程 4 : 前記実施例 1 の工程 3 における 5-(4-ブロモベンジル)-6-ブチル-3-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチルピリミジン-4(3H)-オンの代わりに、前記工程 3 で得られた 5-(4-ブロモベンジル)-6-ブチル-3-[5-(ジフルオロメトキシ)ピリミジン-2-イル]-2-メチルピリミジン-4(3H)-オンを用いて実施例 1 の工程 3 と同様に反応・処理し、N-tert-ブチル-4'-{[4-ブチル-1-[5-(ジフルオロメトキシ)ピリミジン-2-イル]-2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル]メチル}ビフェニル-2-スルホンアミド (収率: 96%) を淡黄色油状物として得た。

[0154] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.79 (2H, s), 8.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.65-7.25 (7H, m),
6.73 (1H, t, J = 70.8 Hz), 4.93 (1H, brs), 3.97 (2H, s),
2.66 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.18 (3H, s), 1.70-1.59 (2H, m),
1.48-1.36 (2H, m), 0.96-0.93 (12H, m).

[0155] 工程 5 : 前記実施例 1 の工程 4 における N-tert-ブチル-4'-{[4-ブチル-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル]メチル}ビフェニル-2-スルホンアミドの代わりに、前記工程 4 で得られた N-tert-ブチル-4'-{[4-ブチル-1-[5-(ジフルオロメトキシ)ピリミジン-2-イル]-2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル]メチル}ビフェニル-2-スルホンアミドを用いて実施例 1 の工程 4 と同様に反応・処理し、4'-{[4-ブチル-1-[5-(ジフルオロメトキシ)ピリミジン-2-イル]-2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル]メチル}ビフェニル-2-スルホンアミド (収率: 83%) を淡黄色油状物として得た。

[0156] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.77 (2H, s), 8.09 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.60–7.42 (3H, m),
 7.38–7.28 (4H, m), 6.72 (1H, t, $J = 71.1$ Hz),
 4.38–4.30 (2H, br), 3.94 (2H, s), 2.67 (2H, t, $J = 7.9$ Hz),
 2.17 (3H, s), 1.66–1.57 (2H, m), 1.47–1.35 (2H, m),
 0.94 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

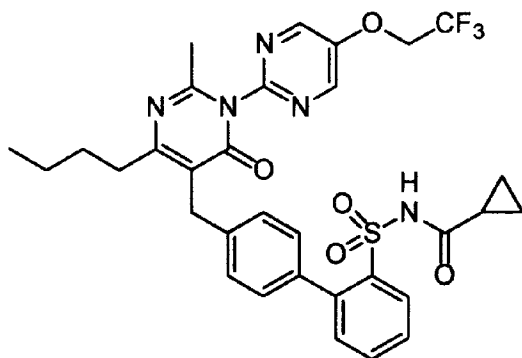
[0157] 工程6：前記実施例1の工程5における4' - { [4-ブチル-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-スルホンアミドの代わりに、前記工程5で得られた4' - { [4-ブチル-1-[5-(ジフルオロメトキシ)ピリミジン-2-イル]-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-スルホンアミドを用い、かつプロピオニルクロリドの代わりにシクロプロパンカルボニルクロリドを用いて実施例1の工程5と同様に反応・処理し、N-{4' - { [4-ブチル-1-[5-(ジフルオロメトキシ)ピリミジン-2-イル]-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド (収率：47%) を淡黄色アモルファスとして得た。

[0158] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.76 (2H, s), 8.23 (1H, dd, $J = 7.8, 0.9$ Hz),
 7.59 (1H, td, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.51 (1H, td, $J = 7.6, 1.2$ Hz),
 7.30–7.24 (5H, m), 6.73 (1H, t, $J = 71.0$ Hz), 3.95 (2H, s),
 2.73 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.17 (3H, s), 1.74–1.64 (2H, m),
 1.49–1.40 (2H, m), 1.07–0.98 (1H, m), 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz),
 0.86–0.80 (2H, m), 0.68–0.62 (2H, m).

[0159] 実施例12 N-{4' - { [4-ブチル-2-メチル-6-オキソ-1-[5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-2-イル]-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミドの製造

[0160] [化20]



[0161] 工程 1 : 実施例 11 の工程 2 で製造した 5- (4-ブロモベンジル) -6-ブチル-3- (5-ヒドロキシピリミジン-2-イル) -2-メチルピリミジン-4 (3H) -オン (172 mg, 0.4 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に室温で炭酸カリウム (332 mg, 2.4 mmol) 、1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヨードエタン (252 mg, 1.2 mmol) を加え、60℃で終夜攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を合せ、水及び飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1:1) に付し、5- (4-ブロモベンジル) -6-ブチル-2-メチル-3- [5- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ピリミジン-2-イル] ピリミジン-4 (3H) -オン (77 mg, 38%) を淡黄色油状物として得た。

[0162] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.62 (2H, s), 7.36 (2H, d, $J = 8.4$ Hz),
 7.13 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.53 (2H, q, $J = 7.6$ Hz),
 3.85 (2H, s), 2.59 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.15 (3H, s),
 1.61-1.53 (2H, m), 1.44-1.33 (2H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0163] 工程 2 : 前記実施例 1 の工程 3 における 5- (4-ブロモベンジル) -6-ブチル-3- (5-メトキシピリミジン-2-イル) -2-メチルピリミジン-4 (3H) -オンの代わりに、前記工程 1 で得られた 5- (4-ブロモベンジル) -6-ブチル-2-メチル-3- [5- (2, 2, 2-トリフル

オロエトキシ) ピリミジン-2-イル] ピリミジン-4 (3H) -オンを用いて実施例 1 の工程 3 と同様に反応・処理し、N-tert-ブチル-4' - { [4-ブチル-2-メチル-6-オキソ-1- [5- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ピリミジン-2-イル] -1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-スルホンアミド (収率: 75%) を淡黄色油状物として得た。

[0164] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.63 (2H, s), 8.14 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.58-7.25 (7H, m),
4.56 (2H, q, $J = 7.7$ Hz), 3.97 (2H, s), 3.57 (1H, brs),
2.65 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.16 (3H, s), 1.69-1.59 (2H, m),
1.48-1.36 (2H, m), 0.98-0.93 (12H, m).

[0165] 工程 3 : 前記実施例 1 の工程 4 における N-tert-ブチル-4' - { [4-ブチル-1- (5-メトキシピリミジン-2-イル) -2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-スルホンアミドの代わりに、前記工程 2 で得られた N-tert-ブチル-4' - { [4-ブチル-2-メチル-6-オキソ-1- [5- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ピリミジン-2-イル] -1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-スルホンアミドを用いて実施例 1 の工程 4 と同様に反応・処理し、4' - { [4-ブチル-2-メチル-6-オキソ-1- [5- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ピリミジン-2-イル] -1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-スルホンアミド (収率: 93%) を淡黄色油状物として得た。

[0166] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.60 (2H, s), 8.07 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.58-7.22 (7H, m),
4.55 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 4.37 (2H, brs), 3.93 (2H, s),
2.66 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.14 (3H, s), 1.67-1.55 (2H, m),
1.46-1.33 (2H, m), 0.93 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0167] 工程 4 : 前記実施例 1 の工程 5 における 4' - { [4-ブチル-1- (5-

メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-スルホンアミドの代わりに、前記工程3で得られた4'-{ [4-ブチル-2-メチル-6-オキソ-1-[5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-2-イル]-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-スルホンアミドを用い、かつプロピオニルクロリドの代わりにシクロプロパンカルボニルクロリドを用いて実施例1の工程5と同様に反応・処理し、N-{4'-{ [4-ブチル-2-メチル-6-オキソ-1-[5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-2-イル]-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド(収率: 62%)を淡黄色アモルファスとして得た。

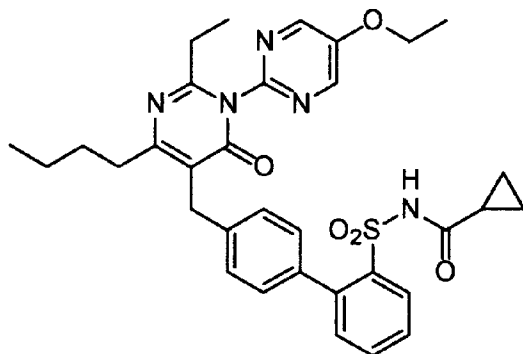
[0168] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.59 (2H, s), 8.21 (1H, d, $J = 7.8$ Hz),
 7.57 (1H, td, $J = 7.4, 1.2$ Hz), 7.49 (1H, td, $J = 7.4, 1.2$ Hz),
 7.28-7.22 (5H, m), 4.57 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 3.94 (2H, s),
 2.73 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.15 (3H, s), 1.73-1.62 (2H, m),
 1.49-1.39 (2H, m), 1.07-1.00 (1H, m), 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz),
 0.85-0.77 (2H, m), 0.66-0.59 (2H, m).

[0169] 実施例13 N-{4'-{ [4-ブチル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミドの製造

[0170]

[化21]



[0171] 工程 1 : 前記実施例 1 の工程 1 における無水酢酸の代わりに無水プロピオン酸を用いて実施例 1 の工程 1 と同様に反応・処理し、(Z) - 2 - (4 - ブロモベンジル) - 3 - プロピオナミド - 2 - ヘプテン酸メチル (収率 : 66 %) を淡黄色油状物として得た。

[0172] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

11.8 (1H, brs), 7.38 (2H, d, $J = 8.5$ Hz),
 7.01 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 3.66 (3H, s), 3.63 (2H, s),
 2.87 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.54-2.45 (2H, m),
 1.52-1.30 (4H, m), 1.24-1.15 (3H, m), 0.88 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

[0173] 工程 2 : 前記実施例 1 の工程 2 における (Z) - 3 - アセタミド - 2 - (4 - ブロモベンジル) - 2 - ヘプテン酸メチルの代わりに (Z) - 2 - (4 - ブロモベンジル) - 3 - プロピオナミド - 2 - ヘプテン酸メチルを用い、かつ 2 - アミノ - 5 - メトキシピリミジンの代わりに 2 - アミノ - 5 - エトキシピリミジンを用いて実施例 1 の工程 2 と同様に反応・処理し、5 - (4 - ブロモベンジル) - 6 - ブチル - 3 - (5 - エトキシピリミジン - 2 - イル) - 2 - エチルピリミジン - 4 (3H) - オン (収率 : 66 %) を淡黄色油状物として得た。

[0174] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.51 (2H, s), 7.35 (2H, d, $J = 8.3$ Hz),
 7.15 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 4.22 (2H, q, $J = 7.0$ Hz),
 3.85 (2H, s), 2.60 (2H, t, $J = 7.9$ Hz),

2.30 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 1.65–1.54 (2H, m),
 1.51 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.42–1.32 (2H, m),
 1.16 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.92 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0175] 工程3：前記実施例1の工程3における5-(4-ブロモベンジル)-6-ブチル-3-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチルピリミジン-4(3H)-オンの代わりに、前記工程2で得られた5-(4-ブロモベンジル)-6-ブチル-3-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-エチルピリミジン-4(3H)-オンを用いて実施例1の工程3と同様に反応・処理し、N-tert-ブチル-4'-{[4-ブチル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル]メチル}ビフェニル-2-スルホンアミド(収率：82%)を淡黄色油状物として得た。

[0176] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.51 (2H, s), 8.15 (1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz),
 7.57–7.26 (7H, m), 4.22 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.96 (2H, s),
 3.57 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J = 7.9$ Hz),
 2.32 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 1.72–1.60 (2H, m),
 1.51 (3H, t, $J = 6.9$), 1.47–1.35 (2H, m),
 1.18 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.99–0.93 (12H, m).

[0177] 工程4：前記実施例1の工程4におけるN-tert-ブチル-4'-{[4-ブチル-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル]メチル}ビフェニル-2-スルホンアミドの代わりに、前記工程3で得られたN-tert-ブチル-4'-{[4-ブチル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル]メチル}ビフェニル-2-スルホンアミドを用いて実施例1の工程4と同様に反応・処理し、4'-{[4-ブチル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル]メチル}

ビフェニルー２－スルホンアミド（収率：７６％）を淡黄色油状物として得た。

[0178] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.51 (2H, s), 8.12 (1H, dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz),
7.58–7.25 (7H, m), 4.28–4.15 (4H, m), 3.95 (2H, s),
2.68 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.31 (2H, q, $J = 7.4$ Hz),
1.68–1.59 (2H, m), 1.51 (3H, t, $J = 6.9$ Hz),
1.46–1.35 (2H, m), 1.17 (3H, t, $J = 7.4$ Hz),
0.94 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0179] 工程５：前記実施例１の工程５における４′－{ [４－ブチルー１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチルー６－オキソー１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル] メチル} ビフェニルー２－スルホンアミドの代わりに、前記工程４で得られた４′－{ [４－ブチルー１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－エチルー６－オキソー１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル] メチル} ビフェニルー２－スルホンアミドを、プロピオニルクロリドの代わりにシクロプロパンカルボニルクロリドを用いて実施例１の工程５と同様に反応・処理し、 $\text{N-}\{4'\text{-}\{[4\text{-ブチルー}1\text{-}(5\text{-エトキシピリミジン-2-イル})\text{-2-エチルー}6\text{-オキソー}1,6\text{-ジヒドロピリミジン-5-イル}] \text{メチル}\} \text{ビフェニルー}2\text{-イルスルホニル}\}$ シクロプロパンカルボキサミド（収率：７１％）を白色アモルファスとして得た。

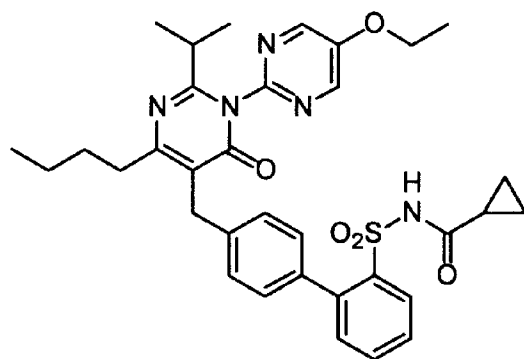
[0180] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.46 (2H, s), 8.22 (1H, d, $J = 8.1$ Hz),
7.58 (1H, td, $J = 7.4, 1.2$ Hz), 7.50 (1H, td, $J = 7.4, 1.2$ Hz),
7.30–7.24 (5H, m), 4.21 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.94 (2H, s),
2.76 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.31 (2H, q, $J = 7.3$ Hz),
1.78–1.68 (2H, m), 1.45–1.40 (5H, m), 1.18 (3H, t, $J = 7.3$ Hz),
1.15–1.09 (1H, m), 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz),

0.84-0.77 (2H, m), 0.67-0.60 (2H, m).

[0181] 実施例 14 N- { 4' - { [4-ブチル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル) メチル) ビフェニル-2-イルスルホニル] シクロプロパンカルボキサミドの製造

[0182] [化22]



[0183] 工程 1 : 欧州公開第 5 6 1 6 6 4 号パンフレットに記載の方法により合成した 2-(4-ブロモベンジル)-3-オキソヘプタン酸メチル (8.00 g, 24.4 mmol) 及び酢酸アンモニウム (11.3 g, 146.7 mmol) のトルエン (130 mL)-酢酸 (16 mL) 溶液を、6 時間加熱還流した。溶媒を留去後の残渣のクロロホルム (100 mL) 溶液に、室温下でイソブチリルクロリド (3.12 g, 29.3 mmol) 及びトリエチルアミン (3.20 g, 31.6 mmol) を加えて、室温で 12 時間攪拌後、55℃で 12 時間攪拌した。反応液に氷冷下で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を合せ、水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3:1) に付し、(Z)-2-(4-ブロモベンジル)-3-イソブチラミド-2-ヘプテン酸メチル (3.80 g, 39%) を黄色油状物として得た。

[0184] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

11.9 (1H, brs), 7.38 (2H, d, $J = 8.4$ Hz),

7.01 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 3.66 (3H, s), 3.63 (2H, s),

2.87 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.58-2.48 (1H, m),
 1.52-1.30 (4H, m), 1.24 (6H, d, $J = 6.8$ Hz),
 0.88 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

[0185] 工程2：前記実施例1の工程2における（Z）-3-アセタミド-2-（4-ブロモベンジル）-2-ヘプテン酸メチルの代わりに、前記工程1で得られた（Z）-2-（4-ブロモベンジル）-3-イソブチラミド-2-ヘプテン酸メチルを用い、かつ2-アミノ-5-メトキシピリミジンの代わりに2-アミノ-5-エトキシピリミジンを用いて実施例1の工程2と同様に反応・処理し、5-（4-ブロモベンジル）-6-ブチル-3-（5-エトキシピリミジン-2-イル）-2-イソプロピルピリミジン-4（3H）-オン（収率：97%）を淡黄色油状物として得た。

[0186] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.50 (2H, s), 7.34 (2H, d, $J = 8.3$ Hz),
 7.16 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 4.22 (2H, q, $J = 7.0$ Hz),
 3.83 (2H, s), 2.60 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.32-2.22 (1H, m),
 1.64-1.56 (2H, m), 1.51 (3H, t, $J = 7.0$ Hz),
 1.41-1.31 (2H, m), 1.18 (6H, d, $J = 6.6$ Hz),
 0.92 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0187] 工程3：前記実施例1の工程3における5-（4-ブロモベンジル）-6-ブチル-3-（5-メトキシピリミジン-2-イル）-2-メチルピリミジン-4（3H）-オンの代わりに、前記工程2で得られた5-（4-ブロモベンジル）-6-ブチル-3-（5-エトキシピリミジン-2-イル）-2-イソプロピルピリミジン-4（3H）-オンを用いて実施例1の工程3と同様に反応・処理し、N-tert-ブチル-4'-{ [4-ブチル-1-（5-エトキシピリミジン-2-イル）-2-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-スルホンアミド（収率：72%）を淡黄色油状物として得た。

[0188] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.50 (2H, s), 8.15 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.56–7.24 (7H, m),
4.22 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.95 (2H, s), 3.54 (1H, brs),
2.66 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.35–2.24 (1H, m),
1.71–1.61 (2H, m), 1.51 (3H, t, $J = 6.9$ Hz),
1.46–1.35 (2H, m), 1.20 (6H, d, $J = 6.6$ Hz),
0.98–0.92 (12H, m).

[0189] 工程4：前記実施例1の工程4におけるN-tert-ブチル-4'-
ブチル-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オ
キソー1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル]メチル}ビフェニル-2-
スルホンアミドの代わりに、前記工程3で得られたN-tert-ブチル-4'-
ブチル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-イソ
プロピル-6-オキソー1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル]メチル}
ビフェニル-2-スルホンアミドを用いて実施例1の工程4と同様に反応・
処理し、4'-ブチル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-イソ
プロピル-6-オキソー1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル]メチル}
ビフェニル-2-スルホンアミド(収率：88%)を淡黄色油
状物として得た。

[0190] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.51 (2H, s), 8.14 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.59–7.24 (7H, m),
4.22 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.13 (2H, brs), 3.95 (2H, s),
2.68 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.33–2.24 (1H, m),
1.71–1.59 (2H, m), 1.51 (3H, t, $J = 6.9$ Hz),
1.45–1.34 (2H, m), 1.20 (6H, d, $J = 6.8$ Hz),
0.94 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0191] 工程5：前記実施例1の工程5における4'-
ブチル-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソー1, 6-ジヒ
ドロピリミジン-5-イル]メチル}ビフェニル-2-スルホンアミドの代
わりに、前記工程4で得られた4'-ブチル-1-(5-エトキシ

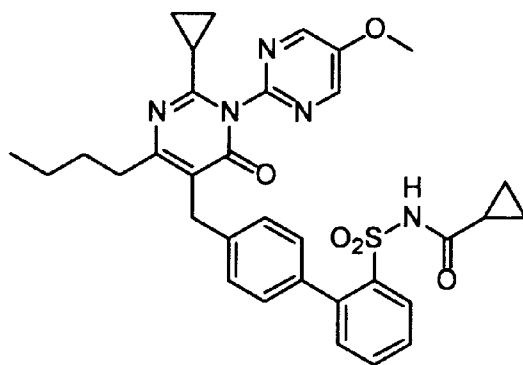
ピリミジン-2-イル)-2-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル] ビフェニル-2-スルホンアミドを用い、かつプロピオニルクロリドの代わりにシクロプロパンカルボニルクロリドを用いて実施例 1 の工程 5 と同様に反応・処理し、N- {4'- { [4-ブチル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル) メチル] ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド (収率: 81%) を白色アモルファスとして得た。

[0192] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.46 (2H, s), 8.23 (1H, d, $J = 8.0$ Hz),
 7.59 (1H, td, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.51 (1H, td, $J = 7.6, 1.2$ Hz),
 7.32-7.25 (5H, m), 4.21 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.93 (2H, s),
 2.77 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.32-2.23 (1H, m),
 1.78-1.68 (2H, m), 1.51 (3H, t, $J = 6.9$ Hz),
 1.50-1.40 (2H, m), 1.19 (6H, d, $J = 6.6$ Hz),
 1.02-0.94 (4H, m), 0.84-0.78 (2H, m), 0.66-0.58 (2H, m).

[0193] 実施例 15 N- {4'- { [4-ブチル-2-シクロプロピル-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル) メチル] ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミドの製造

[0194] [化23]



[0195] 工程 1 : 前記実施例 14 の工程 1 におけるイソブチルクロリドの代わりに

シクロプロパンカルボニルクロリドを用いて実施例 14 の工程 1 と同様に反応・処理し、(Z) - 2 - (4 - ブロモベンジル) - 3 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - ヘプテン酸メチル (収率 : 71%) を淡黄色油状物として得た。

[0196] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

12.1 (1H, brs), 7.38 (2H, d, $J = 8.4$ Hz),
7.13 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 3.67 (3H, s), 3.63 (2H, s),
2.85 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 1.64-1.24 (5H, m),
1.06-0.80 (7H, m).

[0197] 工程 2 : 前記実施例 1 の工程 2 における (Z) - 3 - アセタミド - 2 - (4 - ブロモベンジル) - 2 - ヘプテン酸メチルの代わりに、前記工程 1 で得られた (Z) - 2 - (4 - ブロモベンジル) - 3 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - ヘプテン酸メチルを用いて実施例 1 の工程 2 と同様に反応・処理し、5 - (4 - ブロモベンジル) - 6 - ブチル - 2 - シクロプロピル - 3 - (5 - メトキシピリミジン - 2 - イル) ピリミジン - 4 (3H) - オン (収率 : 41%) を淡黄色油状物として得た。

[0198] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.55 (2H, s), 7.33 (2H, d, $J = 8.5$ Hz),
7.14 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 3.99 (3H, s), 3.82 (2H, s),
2.52 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 1.58-1.48 (2H, m),
1.38-1.17 (4H, m), 1.14-1.06 (1H, m),
0.89 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.85-0.78 (2H, m).

[0199] 工程 3 : 前記実施例 1 の工程 3 における 5 - (4 - ブロモベンジル) - 6 - ブチル - 3 - (5 - メトキシピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オンの代わりに、前記工程 2 で得られた 5 - (4 - ブロモベンジル) - 6 - ブチル - 2 - シクロプロピル - 3 - (5 - メトキシピリミジン - 2 - イル) ピリミジン - 4 (3H) - オンを用いて実施例 1 の工程 3 と同様に反応・処理し、N - tert - ブチル - 4' - { [4 - ブチル - 2 - シ

クロプロピルー１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソー
 １，６－ジヒドロピリミジン－５－イル〕メチル〕ビフェニルー２－スルホ
 ンアミド（収率：５５％）を淡黄色油状物として得た。

[0200] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.56 (2H, s), 8.14 (1H, d, $J = 1.2, 7.8$ Hz),
 7.56–7.26 (7H, m), 4.00 (3H, s), 3.94 (2H, s), 3.56 (1H, brs),
 2.58 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 1.64–1.54 (2H, m),
 1.42–1.32 (2H, m), 1.26–1.19 (2H, m),
 1.15–1.07 (1H, m), 0.96–0.81 (14H, m).

[0201] 工程４：前記実施例１の工程４におけるＮ－tert－ブチルー４’－{〔４－
 ブチルー１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチルー６－オ
 キソー１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル〕メチル〕ビフェニルー２－
 スルホンアミドの代わりに、前記工程３で得られたＮ－tert－ブチルー４’
 －{〔４－ブチルー２－シクロプロピルー１－（５－メトキシピリミジン－
 ２－イル）－６－オキソー１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル〕メチル
 }ビフェニルー２－スルホンアミドを用いて実施例１の工程４と同様に反応
 ・処理し、４’－{〔４－ブチルー２－シクロプロピルー１－（５－メトキ
 シピリミジン－２－イル）－６－オキソー１，６－ジヒドロピリミジン－５
 －イル〕メチル〕ビフェニルー２－スルホンアミド（収率：８３％）を淡黄
 色油状物として得た。

[0202] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.56 (2H, s), 8.14 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.59–7.44 (2H, m),
 7.38–7.28 (5H, m), 4.11 (2H, brs), 4.01 (3H, s), 3.94 (2H, s),
 2.61 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 1.62–1.53 (2H, m),
 1.62–1.53 (2H, m), 1.42–1.21 (2H, m), 1.15–1.07 (1H, m),
 0.92 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.87–0.81 (2H, m).

[0203] 工程５：前記実施例１の工程５における４’－{〔４－ブチルー１－（５－
 メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチルー６－オキソー１，６－ジヒ

ドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-スルホンアミドの代わりに、前記工程4で得られた4'-{[4-ブチル-2-シクロプロピル-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-スルホンアミドを用い、かつプロピオニルクロリドの代わりにシクロプロパンカルボニルクロリドを用いて実施例1の工程5と同様に反応・処理し、N-{4'-{[4-ブチル-2-シクロプロピル-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド(収率: 82%)を白色アモルファスとして得た。

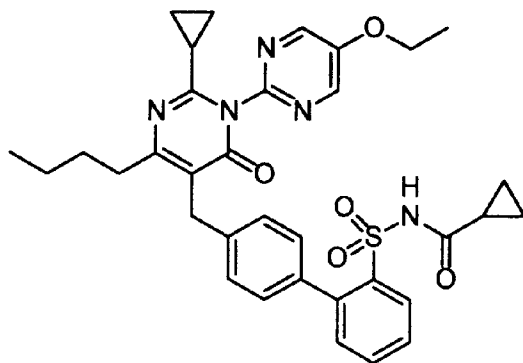
[0204] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.52 (2H, s), 8.24 (1H, dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz),
 7.59 (1H, td, $J = 7.4, 1.2$ Hz), 7.51 (1H, td, $J = 7.4, 1.2$ Hz),
 7.32-7.23 (5H, m), 4.00 (3H, s), 3.93 (2H, s),
 2.69 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 1.72-1.62 (2H, m),
 1.47-1.36 (2H, m), 1.27-1.20 (2H, m), 1.28-1.07 (2H, m),
 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.88-0.80 (4H, m),
 0.68-0.63 (2H, m).

[0205] 実施例16 N-{4'-{[4-ブチル-2-シクロプロピル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミドの製造

[0206]

[化24]



[0207] 工程 1 : 前記実施例 1 5 の工程 2 における 2-アミノ-5-メトキシピリミジンの代わりに 2-アミノ-5-エトキシピリミジンを用いて実施例 1 5 の工程 2 と同様に反応・処理し、5-(4-ブロモベンジル)-6-ブチル-2-シクロプロピル-3-(5-エトキシピリミジン-2-イル)ピリミジン-4(3H)-オン(収率: 38%)を黄色油状物として得た。

[0208] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.53 (2H, s), 7.34 (2H, d, $J = 8.3$ Hz),
 7.13 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 4.21 (2H, q, $J = 7.0$ Hz),
 3.82 (2H, s), 2.52 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 1.57-1.46 (5H, m),
 1.38-1.28 (2H, m), 1.23-1.17 (2H, m), 1.13-1.06 (1H, m),
 0.89 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.85-0.77 (2H, m).

[0209] 工程 2 : 前記実施例 1 の工程 3 における 5-(4-ブロモベンジル)-6-ブチル-3-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチルピリミジン-4(3H)-オンの代わりに、前記工程 1 で得られた 5-(4-ブロモベンジル)-6-ブチル-2-シクロプロピル-3-(5-エトキシピリミジン-2-イル)ピリミジン-4(3H)-オンを用いて実施例 1 の工程 3 と同様に反応・処理し、N-tert-ブチル-4'-{ [4-ブチル-2-シクロプロピル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-スルホンアミド(収率: 47%)を黄色油状物として得た。

[0210] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.54 (2H, s), 8.13 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.57–7.25 (7H, m),
 4.22 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.94 (2H, s), 3.58 (1H, brs),
 2.58 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 1.64–1.55 (2H, m),
 1.51 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.42–1.32 (2H, m),
 1.26–1.20 (2H, m), 1.16–1.08 (1H, m), 0.98–0.82 (14H, m).

[0211] 工程 3 : 前記実施例 1 の工程 4 における N-tert-ブチル-4'-
 ブチル-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オ
 キソー 1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-
 スルホンアミドの代わりに、前記工程 2 で得られた N-tert-ブチル-4'-
 ブチル-2-シクロプロピル-1-(5-エトキシピリミジン-
 2-イル)-6-オキソー 1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル
 } ビフェニル-2-スルホンアミドを用いて実施例 1 の工程 4 と同様に反応
 ・処理し、4'-
 ブチル-2-シクロプロピル-1-(5-エトキ
 シピリミジン-2-イル)-6-オキソー 1, 6-ジヒドロピリミジン-5
 -イル] メチル} ビフェニル-2-スルホンアミド (収率 : 81%) を淡黄
 色油状物として得た。

[0212] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.52 (2H, s), 8.09 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.57–7.26 (7H, m),
 4.34 (2H, brs), 4.21 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.92 (2H, s),
 2.60 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 1.62–1.53 (2H, m),
 1.50 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.41–1.31 (2H, m),
 1.25–1.18 (2H, m), 1.15–1.08 (1H, m),
 0.92 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.87–0.80 (2H, m).

[0213] 工程 4 : 前記実施例 1 の工程 5 における 4'-
 ブチル-1-(5-
 メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソー 1, 6-ジヒ
 ドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-スルホンアミドの代
 わりに、前記工程 3 で得られた 4'-
 ブチル-2-シクロプロピル
 -1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-6-オキソー 1, 6-ジヒ

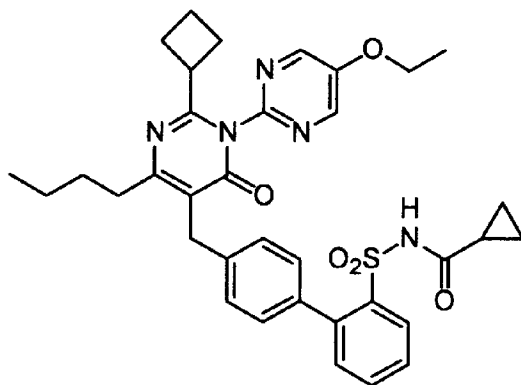
ドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-スルホンアミドを用い、かつプロピオニルクロリドの代わりにシクロプロパンカルボニルクロリドを用いて実施例 1 の工程 5 と同様に反応・処理し、N- {4'- { [4-ブチル-2-シクロブチル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド (収率: 71%) を淡黄色アモルファスとして得た。

[0214] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.49 (2H, s), 8.24 (1H, d, $J = 8.0$ Hz),
 7.59 (1H, td, $J = 7.4, 1.2$ Hz), 7.51 (1H, td, $J = 7.4, 1.2$ Hz),
 7.31-7.23 (5H, m), 4.21 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.92 (2H, s),
 2.69 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 1.72-1.63 (2H, m),
 1.50 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.47-1.35 (2H, m),
 1.28-1.20 (2H, m), 1.15-1.08 (2H, m), 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz),
 0.88-0.79 (4H, m), 0.69-0.62 (2H, m).

[0215] 実施例 17 N- {4'- { [4-ブチル-2-シクロブチル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミドの製造

[0216] [化25]



[0217] 工程 1 : 前記実施例 14 の工程 1 におけるイソブチリルクロリドの代わりにシクロブタンカルボニルクロリドを用いて実施例 14 の工程 1 と同様に反応

・処理し、(Z)-2-(4-ブロモベンジル)-3-(シクロブタンカルボキサミド)-2-ヘプテン酸メチル(収率: 48%)を淡黄色油状物として得た。

[0218] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

11.7 (1H, brs), 7.38 (2H, d, $J = 8.4$ Hz),
7.01 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 3.65 (3H, s), 3.63 (2H, s),
3.25-3.06 (1H, m), 2.87 (2H, t, $J = 7.9$ Hz),
2.44-1.85 (6H, m), 1.53-1.31 (4H, m), 0.88 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

[0219] 工程2: 前記実施例1の工程2における(Z)-3-アセタミド-2-(4-ブロモベンジル)-2-ヘプテン酸メチルの代わりに、前記工程1で得られた(Z)-2-(4-ブロモベンジル)-3-(シクロブタンカルボキサミド)-2-ヘプテン酸メチルを用い、かつ2-アミノ-5-メトキシピリミジンの代わりに2-アミノ-5-エトキシピリミジンを用いて実施例1の工程2と同様に反応・処理し、5-(4-ブロモベンジル)-6-ブチル-2-シクロブチル-3-(5-エトキシピリミジン-2-イル)ピリミジン-4(3H)-オン(収率: 99%)を淡黄色油状物として得た。

[0220] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.49 (2H, s), 7.34 (2H, d, $J = 8.3$ Hz),
7.15 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 4.21 (2H, q, $J = 7.0$ Hz),
3.85 (2H, s), 3.16-3.46 (1H, m), 2.62 (2H, t, $J = 7.9$ Hz),
2.48-2.36 (2H, m), 1.80-1.56 (6H, m), 1.51 (3H, t, $J = 7.0$ Hz),
1.44-1.34 (2H, m), 0.93 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0221] 工程3: 前記実施例1の工程3における5-(4-ブロモベンジル)-6-ブチル-3-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチルピリミジン-4(3H)-オンの代わりに、前記工程2で得られた5-(4-ブロモベンジル)-6-ブチル-2-シクロブチル-3-(5-エトキシピリミジン-2-イル)ピリミジン-4(3H)-オンを用いて実施例1の工程3と同様に反応・処理し、N-tert-ブチル-4'-[4-ブチル-2-シク

ロブチルー１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソー１，
 ６－ジヒドロピリミジン－５－イル〕メチル〕ビフェニルー２－スルホンア
 ミド（収率：７２％）を淡黄色油状物として得た。

[0222] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.49 (2H, s), 8.15 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz),
 7.56–7.35 (6H, m), 7.29–7.26 (1H, m), 4.22 (2H, q, $J = 6.9$ Hz),
 3.96 (2H, s), 3.56 (1H, s), 3.18–3.06 (1H, m),
 2.68 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.52–2.39 (2H, m),
 1.82–1.64 (6H, m), 1.51 (3H, t, $J = 6.9$ Hz),
 1.48–1.38 (2H, m), 0.98–0.92 (12H, m).

[0223] 工程４：前記実施例１の工程４におけるＮ－tert－ブチルー４’－{〔４－
 ブチルー１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチルー６－オ
 キソー１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル〕メチル〕ビフェニルー２－
 スルホンアミドの代わりに、前記工程３で得られたＮ－tert－ブチルー４’
 －{〔４－ブチルー２－シクロブチルー１－（５－エトキシピリミジン－２
 －イル）－６－オキソー１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル〕メチル〕
 ビフェニルー２－スルホンアミドを用いて実施例１の工程４と同様に反応・
 処理し、４’－{〔４－ブチルー２－シクロブチルー１－（５－エトキシピ
 リミジン－２－イル）－６－オキソー１，６－ジヒドロピリミジン－５－イ
 ル〕メチル〕ビフェニルー２－スルホンアミド（収率：１００％）を淡黄色
 油状物として得た。

[0224] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.49 (2H, s), 8.14 (1H, dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz),
 7.57 (1H, td, $J = 7.4, 1.3$ Hz), 7.47 (1H, td, $J = 7.4, 1.3$ Hz),
 7.39–7.29 (5H, m), 4.22 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.15 (2H, brs),
 3.96 (2H, s), 3.17–3.06 (1H, m), 2.71 (2H, t, $J = 7.9$ Hz),
 2.52–2.39 (2H, m), 1.82–1.60 (6H, m), 1.51 (3H, t, $J = 6.9$ Hz),
 1.47–1.36 (2H, m), 0.95 (3H, t, $J = 7.5$ Hz).

[0225] 工程 5 : 前記実施例 1 の工程 5 における 4' - { [4-ブチル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-スルホンアミドの代わりに、前記工程 4 で得られた 4' - { [4-ブチル-2-シクロブチル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-スルホンアミドを用い、かつプロピオニルクロリドの代わりにシクロプロパンカルボニルクロリドを用いて実施例 1 の工程 5 と同様に反応・処理し、N- {4' - { [4-ブチル-2-シクロブチル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド (収率 : 69%) を白色アモルファスとして得た。

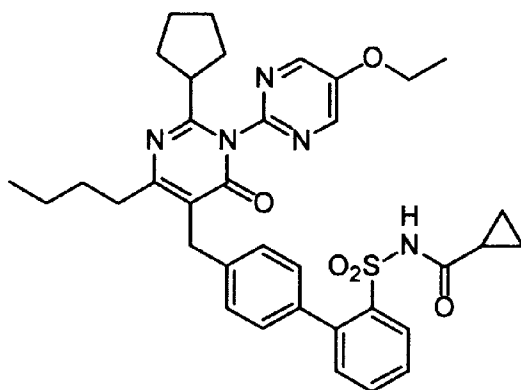
[0226] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.45 (2H, s), 8.23 (1H, d, $J = 8.0$ Hz),
 7.59 (1H, td, $J = 7.4, 1.2$ Hz), 7.51 (1H, td, $J = 7.4, 1.2$ Hz),
 7.33-7.23 (5H, m), 4.21 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.95 (2H, s),
 3.15-3.04 (1H, m), 2.79 (2H, t, $J = 7.7$ Hz),
 2.49-2.38 (2H, m), 1.82-1.71 (6H, m), 1.51 (3H, t, $J = 6.9$ Hz),
 1.50-1.42 (2H, m), 1.03-0.95 (4H, m),
 0.84-0.78 (2H, m), 0.66-0.59 (2H, m).

[0227] 実施例 18 N- {4' - { [4-ブチル-2-シクロペンチル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミドの製造

[0228]

[化26]



[0229] 工程 1 : 前記実施例 1 4 の工程 1 におけるイソブチリルクロリドの代わりにシクロペンタンカルボニルクロリドを用いて実施例 1 4 の工程 1 と同様に反応・処理し、(Z) - 2 - (4 - ブロモベンジル) - 3 - (シクロペンタンカルボキサミド) - 2 - ヘプテン酸メチル (収率 : 3 4 %) を淡黄色油状物として得た。

[0230] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

11.9 (1H, brs), 7.38 (2H, d, $J = 8.5$ Hz),
 7.01 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 3.66 (3H, s), 3.63 (2H, s),
 2.87 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.78-2.68 (1H, m),
 2.04-1.32 (12H, m), 0.87 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

[0231] 工程 2 : 前記実施例 1 の工程 2 における (Z) - 3 - アセタミド - 2 - (4 - ブロモベンジル) - 2 - ヘプテン酸メチルの代わりに、前記工程 1 で得られた (Z) - 2 - (4 - ブロモベンジル) - 3 - (シクロペンタンカルボキサミド) - 2 - ヘプテン酸メチルを用い、かつ 2 - アミノ - 5 - メトキシピリミジンの代わりに 2 - アミノ - 5 - エトキシピリミジンを用いて実施例 1 の工程 2 と同様に反応・処理し、5 - (4 - ブロモベンジル) - 6 - ブチル - 2 - シクロペンチル - 3 - (5 - エトキシピリミジン - 2 - イル) ピリミジン - 4 (3H) - オン (収率 : 8 3 %) を淡黄色油状物として得た。

[0232] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.50 (2H, s), 7.34 (2H, d, $J = 8.3$ Hz),

7.15 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 4.21 (2H, q, $J = 7.0$ Hz),
 3.84 (2H, s), 2.59 (2H, t, $J = 7.9$ Hz),
 2.48-2.39 (1H, m), 2.02-1.91 (2H, m), 1.78-1.22 (13H, m),
 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0233] 工程 3 : 前記実施例 1 の工程 3 における 5-(4-ブロモベンジル)-6-ブチル-3-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチルピリミジン-4(3H)-オンの代わりに、前記工程 2 で得られた 5-(4-ブロモベンジル)-6-ブチル-2-シクロペンチル-3-(5-エトキシピリミジン-2-イル)ピリミジン-4(3H)-オンを用いて実施例 1 の工程 3 と同様に反応・処理し、N-tert-ブチル-4'-{[4-ブチル-2-シクロペンチル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル]メチル}ビフェニル-2-スルホンアミド (収率: 60%) を淡黄色油状物として得た。

[0234] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.51 (2H, s), 8.14 (1H, dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz),
 7.57-7.34 (6H, m), 7.32-7.24 (1H, m), 4.22 (2H, q, $J = 7.0$ Hz),
 3.95 (2H, s), 3.58 (1H, brs), 2.65 (2H, t, $J = 7.9$ Hz),
 2.50-2.40 (1H, m), 2.05-1.92 (2H, m), 1.82-1.60 (8H, m),
 1.55-1.33 (5H, m), 0.98-0.93 (12H, m).

[0235] 工程 4 : 前記実施例 1 の工程 4 における N-tert-ブチル-4'-{[4-ブチル-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル]メチル}ビフェニル-2-スルホンアミドの代わりに、前記工程 3 で得られた N-tert-ブチル-4'-{[4-ブチル-2-シクロペンチル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル]メチル}ビフェニル-2-スルホンアミドを用いて実施例 1 の工程 4 と同様に反応・処理し、4'-{[4-ブチル-2-シクロペンチル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5

ーイル} メチル} ビフェニルー 2-スルホンアミド (収率: 94%) を淡黄色油状物として得た。

[0236] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.49 (2H, s), 8.10 (1H, dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz),
7.58–7.42 (2H, m), 7.36–7.26 (5H, m), 4.26 (2H, brs),
4.21 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.93 (2H, s),
2.67 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.49–2.39 (1H, m),
2.02–1.93 (2H, m), 1.79–1.62 (6H, m), 1.53–1.33 (7H, m),
0.93 (3H, t, $J = 6.9$ Hz).

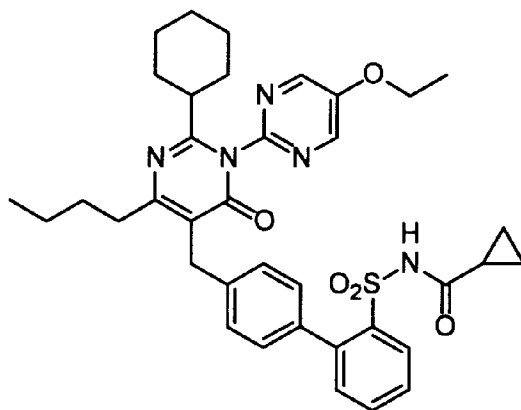
[0237] 工程 5: 前記実施例 1 の工程 5 における 4' - { [4-ブチルー 1- (5-メトキシピリミジン-2-イル) -2-メチルー 6-オキソー 1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル} メチル} ビフェニルー 2-スルホンアミドの代わりに、前記工程 4 で得られた 4' - { [4-ブチルー 2-シクロペンチルー 1- (5-エトキシピリミジン-2-イル) -6-オキソー 1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル} メチル} ビフェニルー 2-スルホンアミドを用い、かつプロピオニルクロリドの代わりにシクロプロパンカルボニルクロリドを用いて実施例 1 の工程 5 と同様に反応・処理し、N- {4' - { [4-ブチルー 2-シクロペンチルー 1- (5-エトキシピリミジン-2-イル) -6-オキソー 1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル} メチル} ビフェニルー 2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド (収率: 69%) を白色アモルファスとして得た。

[0238] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.46 (2H, s), 8.23 (1H, d, $J = 8.0$ Hz),
7.58 (1H, td, $J = 7.4, 1.2$ Hz), 7.50 (1H, td, $J = 7.4, 1.2$ Hz),
7.32–7.22 (5H, m), 4.22 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.93 (2H, s),
2.76 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.03–1.91 (1H, m),
2.03–1.91 (2H, m), 1.82–1.63 (6H, m), 1.54–1.38 (7H, m),
1.15–0.94 (4H, m), 0.84–0.78 (2H, m), 0.66–0.59 (2H, m).

[0239] 実施例 19 N- { 4' - { [4-ブチル-2-シクロヘキシル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミドの製造

[0240] [化27]



[0241] 工程 1：前記実施例 14 の工程 1 におけるイソブチリルクロリドの代わりにシクロヘキサンカルボニルクロリドを用いて実施例 14 の工程 1 と同様に反応・処理し、(Z)-2-(4-ブロモベンジル)-3-(シクロヘキサンカルボキサミド)-2-ヘプテン酸メチル (収率：36%) を淡黄色油状物として得た。

[0242] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

11.8 (1H, brs), 7.38 (2H, d, $J = 8.5$ Hz),
 7.01 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 3.66 (3H, s), 3.63 (2H, s),
 2.87 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.32-2.21 (1H, m),
 2.01-1.22 (12H, m), 0.92-0.85 (5H, m).

[0243] 工程 2：前記実施例 1 の工程 2 における (Z)-3-アセタミド-2-(4-ブロモベンジル)-2-ヘプテン酸メチルの代わりに、前記工程 1 で得られた (Z)-2-(4-ブロモベンジル)-3-(シクロヘキサンカルボキサミド)-2-ヘプテン酸メチルを用い、かつ 2-アミノ-5-メトキシピリミジンの代わりに 2-アミノ-5-エトキシピリミジンを用いて実施例 1 の工程 2 と同様に反応・処理し、5-(4-ブロモベンジル)-6-ブチル

ー2ーシクロヘキシルー3ー（5ーエトキシピリミジンー2ーイル）ピリミジンー4（3H）ーオン（収率：100%）を淡黄色油状物として得た。

[0244] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.51 (2H, s), 7.34 (2H, d, $J = 8.5$ Hz),
7.15 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.22 (2H, q, $J = 7.0$ Hz),
3.83 (2H, s), 2.59 (2H, t, $J = 7.9$ Hz),
1.90–1.15 (16H, m), 1.04–0.88 (5H, m).

[0245] 工程3：前記実施例1の工程3における5ー（4ーブロモベンジル）ー6ーブチルー3ー（5ーメトキシピリミジンー2ーイル）ー2ーメチルピリミジンー4（3H）ーオンの代わりに、前記工程2で得られた5ー（4ーブロモベンジル）ー6ーブチルー2ーシクロヘキシルー3ー（5ーエトキシピリミジンー2ーイル）ピリミジンー4（3H）ーオンを用いて実施例1の工程3と同様に反応・処理し、Nーtertーブチルー4'ー{[4ーブチルー2ーシクロヘキシルー1ー（5ーエトキシピリミジンー2ーイル）ー6ーオキソー1, 6ージヒドロピリミジンー5ーイル]メチル}ビフェニルー2ースルホンアミド（収率：67%）を淡黄色油状物として得た。

[0246] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.51 (2H, s), 8.14 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz),
7.56–7.26 (7H, m), 4.23 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.94 (2H, s),
3.57 (1H, s), 2.65 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 1.93–1.19 (16H, m),
0.98–0.91 (14H, m).

[0247] 工程4：前記実施例1の工程4におけるNーtertーブチルー4'ー{[4ーブチルー1ー（5ーメトキシピリミジンー2ーイル）ー2ーメチルー6ーオキソー1, 6ージヒドロピリミジンー5ーイル]メチル}ビフェニルー2ースルホンアミドの代わりに、前記工程3で得られたNーtertーブチルー4'ー{[4ーブチルー2ーシクロヘキシルー1ー（5ーエトキシピリミジンー2ーイル）ー6ーオキソー1, 6ージヒドロピリミジンー5ーイル]メチル}ビフェニルー2ースルホンアミドを用いて実施例1の工程4と同様に反応

・処理し、4' - { [4-ブチル-2-シクロヘキシル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-スルホンアミド (収率: 83%) を淡黄色油状物として得た。

[0248] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.50 (2H, s), 8.12 (1H, dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz),
 7.56 (1H, td, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.46 (1H, td, $J = 7.6, 1.2$ Hz),
 7.38-7.28 (5H, m), 4.27-4.19 (4H, m), 3.93 (2H, s),
 2.67 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 1.93-1.20 (16H, m),
 1.06-0.91 (5H, m).

[0249] 工程5: 前記実施例1の工程5における4' - { [4-ブチル-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-スルホンアミドの代わりに、前記工程4で得られた4' - { [4-ブチル-2-シクロヘキシル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-スルホンアミドを用い、かつプロピオニルクロリドの代わりにシクロプロパンカルボニルクロリドを用いて実施例1の工程5と同様に反応・処理し、N- {4' - { [4-ブチル-2-シクロヘキシル-1-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド (収率: 85%) を白色アモルファスとして得た。

[0250] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.46 (2H, s), 8.23 (1H, d, $J = 8.0$ Hz),
 7.58 (1H, td, $J = 7.4, 1.2$ Hz), 7.50 (1H, td, $J = 7.4, 1.2$ Hz),
 7.30-7.24 (5H, m), 4.22 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.93 (2H, s),
 2.77 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 1.88-1.30 (16H, m),
 1.14-0.95 (6H, m), 0.83-0.78 (2H, m), 0.64-0.57 (2H, m).

[0251] 試験例 1 : ウサギ摘出血管におけるアンジオテンシンII拮抗作用

本発明の化合物のアンジオテンシンIIタイプ1受容体に対する拮抗作用は、ウサギ摘出血管標本を用いてアンジオテンシンIIによる血管収縮反応に対する用量-反応曲線により算出した。即ち、ウサギ (New Zealand White : 雄性, 2.4 ~ 3.0 kg) の胸部大動脈リング標本をKrebs-Henseleite液 (組成: 118 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 2.55 mM CaCl₂, 1.18 mM MgSO₄, 1.18 mM KH₂PO₄, 24.88 mM NaHCO₃, 11.1 mM D-glucose) で充填したマグヌス槽に懸垂し、各実施例化合物の存在下 (1 nmol ~ 10 μmol/L) のアンジオテンシンII (10 nM) 収縮反応を得た。測定中はマグヌス槽内を37℃に保温し、十分な混合ガス (95% O₂, 5% CO₂) で連続的に通気した。アンジオテンシンII収縮反応は、各実施例化合物非存在下のアンジオテンシンII (10 nM) 収縮に対する相対値 (%) に換算し、得られた濃度-反応曲線より統計解析プログラム、SAS前臨床パッケージVer 5.0 (SAS institute Japan Co., 東京) を用いて50%阻害濃度 (IC₅₀値) を算出した。

[0252] この結果、実施例に記載した化合物は、10 μMの濃度でアンジオテンシンII阻害活性を有していることが確認された。これらの化合物の0.1 μMでの対照に対する阻害活性 (%) を表1に示す。表1からわかるように、本発明の化合物は強いアンジオテンシンII拮抗作用を有しており、その拮抗作用はテルミサルタンと同等であった。なお、同一条件でのテルミサルタンのアンジオテンシンII活性阻害率は85.3%であった。

[0253]

[表1]

実施例番号	0.1 μ M の濃度でのアンジオテンシン II 活性阻害率 (%)
1	71.7
2	91.9
3	90.0
4	100
5	92.4
7	89.3
8	77.5
9	100
10	81.9

[0254] 試験例 2 : PPAR γ 活性化作用

本発明化合物の PPAR γ に対するアゴニスト活性は、アフリカミドリザルの腎由来細胞株である COS7 細胞（DS ファーマバイオメディカル、大阪）を用いたトランスフェクションアッセイ法により測定した。COS7 細胞の培養は 5% の CO₂ 濃度で行い、培養液には 10% のウシ胎児血清、グルタミン酸及び抗生物質を含有する DMEM 培地を用いた。

発現ベクターとしては、酵母の転写因子である Gal4 の DNA 結合領域と、ヒト PPAR γ 2 のリガンド結合領域を融合したキメラ体、即ち、Gal4 転写因子の 1 から 147 番目のアミノ酸及びヒト PPAR γ 2 の 182 から 505 番目のアミノ酸を融合したものをを用いた。また、レポーターベクターとして、プロモーター領域に 5 個の Gal4 認識配列が含まれているホタルルシフェラーゼを用いた。細胞へのプラスミドのトランスフェクション

は jet PEI (フナコシ、東京) を用いた方法により行った。更に β -ガラクトシダーゼの発現ベクターを内部標準として用いた。

細胞へのトランスフェクションの後、化合物を添加した DMEM 培地 (1% 血清含有) に交換し、更に 16 時間の培養を行った。その後、細胞溶解液中の ルシフェラーゼ活性及び β -ガラクトシダーゼ活性を測定した。

なお、本実験では被検化合物の溶解・希釈にはジメチルスルホキシド (DMSO) を用い、細胞への処理の際は DMEM 培地 (1% 血清含有) 中の DMSO 濃度が 0.1% になるように調整した。陽性化合物としてロシグリタゾン (ALEXIS Corporation, Switzerland) を用い、ロシグリタゾン ($3-10 \mu\text{mol/L}$) の ルシフェラーゼ活性を 100%、被検化合物非添加時の ルシフェラーゼ活性を 0% とした時の各被検化合物 ($1-30 \mu\text{mol/L}$) の ルシフェラーゼ活性から百分率 (%) を算出した。各被検化合物の 50% 効果濃度 (EC_{50} 、50% effect concentration) は統計解析プログラム、SAS 前臨床パッケージ Ver 5.0 (SAS institute Japan Co., 東京) を用いて算出した。

[0255] 代表的な化合物の結果を表 2 に示す。表 2 からわかるように、本発明の化合物は強力な PPAR γ 活性化作用を有することが確認された。なお、同一条件でのテルミサルタンの PPAR γ 活性化作用は EC_{50} の値が $1-5 \mu\text{M}$ であった。また、表 2 に記載していない実施例化合物についても、 $30 \mu\text{M}$ の濃度で PPAR γ 活性化作用を有していることが確認された。

[0256]

[表2]

実施例番号	EC ₅₀ (μM)
7	2.21
8	3.69
9	3.52
11	3.37
13	2.79
14	1.36
15	1.05
16	2.35
17	0.96
18	0.71
19	0.51

[0257] 以上の結果より、一般式（I）で表される化合物は強力なアンジオテンシンII受容体拮抗作用及びPPAR γ 活性化作用を併せ持つことが確認された。従って、本発明の化合物（I）ならびにその薬学的に許容される塩は、アンジオテンシンIIとPPAR γ の関与する疾患、例えば、高血圧症、心疾患、狭心症、脳血管障害、脳循環障害、虚血性末梢循環障害、腎疾患、動脈硬化症、炎症性疾患、2型糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、メタボリックシンドローム、高インスリン血症、等の疾患の予防及び／又は治療剤有効成分として好適に使用できることがわかった。

産業上の利用可能性

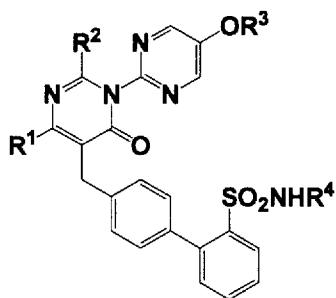
[0258] 本発明は、本発明の一般式（I）で表されるスルホンアミド誘導体、若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は、アンジオテンシンII受容体拮抗作用と

PPAR γ 活性化作用とを併せ持つ新規化合物を提供するものである。アンジオテンシンIIとPPAR γ の関与する疾患、例えば、高血圧症、心疾患、狭心症、脳血管障害、脳循環障害、虚血性末梢循環障害、腎疾患、動脈硬化症、炎症性疾患、2型糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、メタボリックシンドローム、高インスリン血症、等の疾患の予防及び／又は治療剤として有用な新規な医薬品の有効成分となり、産業上の利用可能性を有している。

請求の範囲

[請求項1] 次の一般式（I）：

[化28]



(I)

〔式中、 R^1 は、 C_{1-6} アルキル基を示し、 R^2 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基又は C_{1-6} アルキルピリジニル- C_{1-6} アルキル基を示し、 R^3 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基又は C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル基を示し、 R^4 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルカノイル基又は C_{3-8} シクロアルキルカルボニル基を示す〕
で表されるスルホンアミド誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項2] 一般式（I）で表される化合物が、

N-〔4'-〔〔4-ブチル-1-（5-メトキシピリミジン-2-イル）-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル〕メチル〕ビフェニル-2-イルスルホニル〕プロピオンアミド、

N-〔4'-〔〔4-ブチル-1-（5-メトキシピリミジン-2-イル）-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル〕メチル〕ビフェニル-2-イルスルホニル〕ヘキサナミド、

N-〔4'-〔〔4-ブチル-1-（5-メトキシピリミジン-2-イル）-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5

ーイル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド、

N- { 4' - { [4-ブチル-1- (5-メトキシピリミジン-2-イル) -2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロペンタンカルボキサミド、

N- { 4' - { [4-ブチル-1- (5-メトキシピリミジン-2-イル) -2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロヘキサンカルボキサミド、

N- { 4' - { [4-ブチル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル) -2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} プロピオンアミド、

N- { 4' - { [4-ブチル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル) -2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} ヘキサナミド、

N- { 4' - { [4-ブチル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル) -2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド、

N- { 4' - { [4-ブチル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル) -2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロペンタンカルボキサミド、

N- { 4' - { [4-ブチル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル) -2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロヘキサン

カルボキサミド、

N- { 4' - { [4-ブチル-1- [5- (ジフルオロメトキシ) ピリミジン-2-イル] -2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド、

N- { 4' - { [4-ブチル-2-メチル-6-オキソ-1- [5- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ピリミジン-2-イル] -1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド、

N- { 4' - { [4-ブチル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル) -2-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド、

N- { 4' - { [4-ブチル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル) -2-イソプロピル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド、

N- { 4' - { [4-ブチル-2-シクロプロピル-1- (5-メトキシピリミジン-2-イル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド、

N- { 4' - { [4-ブチル-2-シクロプロピル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロプロパンカルボキサミド、

N- { 4' - { [4-ブチル-2-シクロブチル-1- (5-エトキシピリミジン-2-イル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル] メチル} ビフェニル-2-イルスルホニル} シクロブ

ロパンカルボキサミド、

N-〔4'-〔〔4-ブチル-2-シクロペンチル-1-（5-エトキシピリミジン-2-イル）-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル〕メチル〕ビフェニル-2-イルスルホニル〕シクロプロパンカルボキサミド、及び、

N-〔4'-〔〔4-ブチル-2-シクロヘキシル-1-（5-エトキシピリミジン-2-イル）-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル〕メチル〕ビフェニル-2-イルスルホニル〕シクロプロパンカルボキサミド、

からなる群から選ばれる化合物である、請求項1に記載のスルホンアミド誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項3] 請求項1又は2のいずれかに記載のスルホンアミド誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物、及び製薬上許容される担体を含有してなる医薬組成物。

[請求項4] 請求項1又は2のいずれかに記載のスルホンアミド誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、アンジオテンシンII受容体拮抗作用及びPPAR γ 活性化作用を併せ持つ医薬組成物。

[請求項5] 請求項1又は2のいずれかに記載のスルホンアミド誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする循環器系疾患の予防及び／又は治療剤。

[請求項6] 循環器系疾患が、高血圧症、心疾患、狭心症、脳血管障害、脳循環障害、虚血性末梢循環障害、腎疾患又は動脈硬化症である、請求項5に記載の予防及び／又は治療剤。

[請求項7] 請求項1又は2のいずれかに記載のスルホンアミド誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする代謝性疾患の予防及び／又は治療剤。

[請求項8] 代謝性疾患が、2型糖尿病、糖尿病網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム又

は高インスリン血症である、請求項 7 に記載の予防及び／又は治療剤。
。

[請求項 9] 治療を必要としている患者に、請求項 1 又は 2 のいずれかに記載のスルホンアミド誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする循環器系疾患の予防及び／又は治療方法。

[請求項 10] 治療を必要としている患者に、請求項 1 又は 2 のいずれかに記載のスルホンアミド誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする代謝性疾患の予防及び／又は治療方法。
。

[請求項 11] 循環器系疾患の予防及び／又は治療のための製剤を製造するための、請求項 1 又は 2 のいずれかに記載のスルホンアミド誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

[請求項 12] 代謝性疾患の予防及び／又は治療のための製剤を製造するための、請求項 1 又は 2 のいずれかに記載のスルホンアミド誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

[請求項 13] アンジオテンシン II 受容体拮抗作用及び PPAR γ 活性化作用の両方の作用を併せ持つ予防及び／又は治療剤としての請求項 1 又は 2 のいずれかに記載のスルホンアミド誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/005286

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D239/36(2006.01)i, A61K31/513(2006.01)i, A61P3/00(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P13/10(2006.01)i,
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)

C07D239/36, A61K31/513, A61P3/00, A61P3/04, A61P3/10, A61P9/00, A61P9/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P13/10, A61P43/00

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	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 1991/015209 A1 (MERCK & CO., INC.), 17 October 1991 (17.10.1991), entire text & EP 0522038 A1 & US 5166206 A & JP 5-505609 A	1-8, 11-13
A	WO 2008/143262 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 27 November 2008 (27.11.2008), entire text & EP 2151440 A1	1-8, 11-13
A	WO 2008/062905 A2 (TAKEDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 29 May 2008 (29.05.2008), entire text & EP 2074117 A2 & US 2009/0176812 A1	1-8, 11-13



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
10 September, 2010 (10.09.10)

Date of mailing of the international search report
21 September, 2010 (21.09.10)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/005286

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

A61P43/00(2006.01) i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/005286

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.: 9, 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 9 and 10 involve "methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy."
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. C07D239/36(2006.01)i, A61K31/513(2006.01)i, A61P3/00(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P13/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

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. C07D239/36, A61K31/513, A61P3/00, A61P3/04, A61P3/10, A61P9/00, A61P9/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P13/10, A61P43/00

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 0 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 0 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 0 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 (STN), 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
A	WO 1991/015209 A1 (MERCK & CO., INC.) 1991.10.17, 全文 & EP 0522038 A1 & US 5166206 A & JP 5-505609 A	1-8, 11-13
A	WO 2008/143262 A1 (武田薬品工業株式会社) 2008.11.27, 全文 & EP 2151440 A1	1-8, 11-13
A	WO 2008/062905 A2 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 2008.05.29, 全文 & EP 2074117 A2 & US 2009/0176812 A1	1-8, 11-13

☐ 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 0 . 0 9 . 2 0 1 0

国際調査報告の発送日

2 1 . 0 9 . 2 0 1 0

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)

大野 晃

4 P

3 5 4 2

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

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（PCT17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 9, 1 0 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 9, 1 0 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る。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。