

(43) 国際公開日
2014 年 9 月 4 日(04.09.2014)



(10) 国際公開番号

WO 2014/133134 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 3/06* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2014/055065

(22) 国際出願日: 2014 年 2 月 28 日(28.02.2014)

(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 2013-039540 2013 年 2 月 28 日(28.02.2013) JP

(71) 出願人: 味の素株式会社(AJINOMOTO CO., INC.)
[JP/JP]; 〒1048315 東京都中央区京橋 1 丁目 1 5
番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 鈴木 保(SUZUKI Tamotsu); 〒2108681 神
奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素製薬
株式会社内 Kanagawa (JP). 井上 裕規(INOUE
Hiroki); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町
1 - 1 味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 松
本 佳代(MATSUMOTO Kayo); 〒2108681 神奈川
県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素製薬株式
会社内 Kanagawa (JP). 小柴 隆宏(KOSHIBA
Takahiro); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木
町 1 - 1 味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP).

大角 幸治(OOSUMI Koji); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素製菓株式会社内 Kanagawa (JP). 小澤 弘樹(OZAWA Hiroki); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素製菓株式会社内 Kanagawa (JP). 徳増 宗孝(TOKUMASU Munetaka); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素製菓株式会社内 Kanagawa (JP). 野口 昌嗣(NOGUCHI Masatsugu); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素製菓株式会社内 Kanagawa (JP).

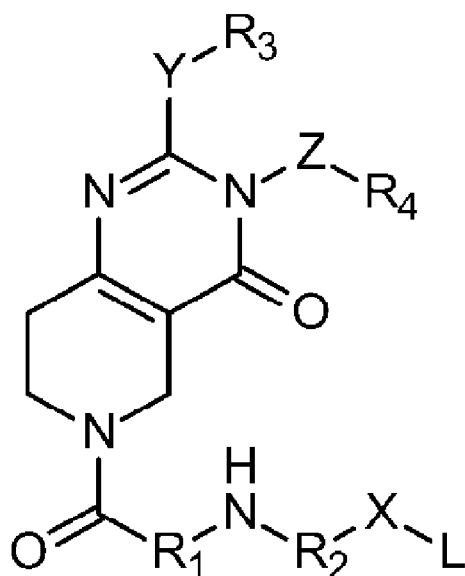
(74) 代理人: 辻居 幸一, 外(TSUJII Koichi et al.); 〒1008355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル 中村合同特許法律事務所 Tokyo (JP).

(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, BB, BG, BH, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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.

[続葉有]

(54) Title: NOVEL TETRAHYDOPYRIDOPYRIMIDINONE DERIVATIVE

(54) 発明の名称：新規テトラヒドロピリドピリミジノン誘導体



(I)

(57) Abstract: Provided is a novel compound having a higher MGAT2-inhibiting activity than those of conventional compounds. A compound represented by general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 従来の化合物よりもMGAT2阻害活性の高い新規化合物を提供すること。下記一般式(Ⅰ)で表される化合物又はその医薬的に許容できる塩。

WO 2014/133134 A1



(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, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),

OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：新規テトラヒドロピリドピリミジノン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、モノアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ阻害活性を有する新規テトラヒドロピリドピリミジノン誘導体とその生理的に許容される塩、ならびにそれを含有する医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 肥満に起因ないしは関連する健康障害として、耐糖能障害・2型糖尿病、脂質代謝異常、高血圧など数多くの疾患が知られており、これら疾病の予防や改善を目的とした肥満症の治療は重要である。肥満症の治療には、食事療法、運動療法、行動療法が行われるが、必要があれば薬物療法が導入される。現在、抗肥満薬としてオルリスタット、マジンドール、シブトラミンなどの薬物が使用されているが、薬効・副作用の両面とも十分に満足出来るものはなく、より優れた薬剤の開発が望まれている。

食事由来の中性脂肪（トリアシルグリセロール（TG））は、消化管内において膵リパーゼにより2-モノアシルグリセロール（MG）と遊離脂肪酸に加水分解された後、小腸内腸管粘膜上皮細胞へ吸収されTGへ再合成される。この再合成反応は、モノアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ（MGAT）とジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ（DGAT）が触媒するモノアシルグリセロール経路と、グリセロール3リン酸経路によって行われることが知られている。小腸における食後TG再合成の70～80％はモノアシルグリセロール経路によって担われており、再合成されたTGは他の脂質とともにカイロミクロンへ取り込まれ、血液輸送を介して肝臓や脂肪などの各組織へ運搬される。

[0003] MGATはMGをジアシルグリセロール（DG）へとアシル化する酵素であり、MGAT1、MGAT2、MGAT3の3つのアイソフォームがこれまでに同定されている。このうち、小腸において高発現しているMGAT2

， M G A T 3 が小腸における T G 再合成に関与していることが推察されている。

マウスを用いた実験において、高脂肪食負荷により小腸における M G A T 2 の発現が亢進し、M G A T 活性が上昇したことが報告されている（非特許文献 1）。また M G A T 2 遺伝子欠損マウスにおいて、高脂肪食負荷による体重増加の抑制、インスリン抵抗性惹起の抑制、血中コレステロール上昇の抑制、脂肪肝形成などの抑制、エネルギー消費の亢進が確認され、M G A T 2 は脂質吸収とエネルギー代謝の鍵酵素であることが示された（非特許文献 2）。

これらの知見より、M G A T 2 酵素活性阻害剤は、肥満や肥満に関連する種々の疾病の治療、もしくは予防に有用であることが予測された。

[0004] これまでに、M G A T 2 阻害活性を有する化合物として、特許文献 1～4 にいくつかの化合物が記載されている。しかしながら、これらの化合物の M G A T 2 阻害活性はそれほど高くなく、従来の化合物よりも M G A T 2 阻害活性が高く、従って、脂肪吸収の抑制や肥満症の治療・予防により有用な新規な化合物に対する大きな需要が存在する。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献 1：国際公開第 2008/038768 号パンフレット

特許文献 2：国際公開第 2010/095767 号パンフレット

特許文献 3：国際公開第 2012/091010 号パンフレット

特許文献 4：国際公開第 2012/124744 号パンフレット

非特許文献

[0006] 非特許文献 1：J o u r n a l o f B i o l o g i c a l C h e m i s t r y, 279, 18878-18886, 2004

非特許文献 2：N a t u r e M e d i c i n e, 15, 442-446, 2009

発明の概要

発明が解決しようとする課題

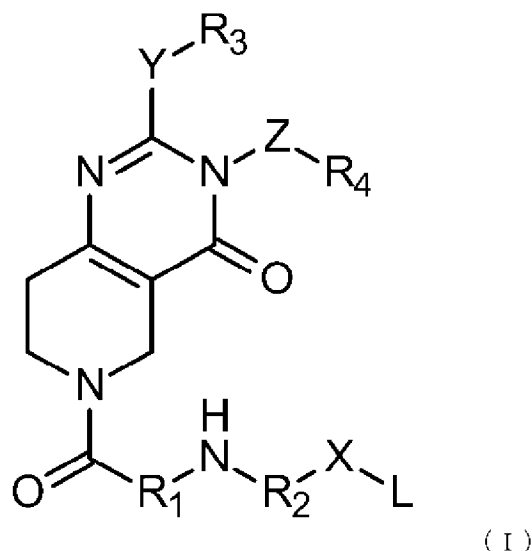
[0007] 本発明は、以上の課題に鑑みてなされたものであり、MGA T 2 阻害活性の高い新規化合物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、下記一般式（I）で表される化合物又はその生理的に許容される塩が、極めて高いMGA T 2 阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、以下の構成を有する。

[0009] < 1 > 下記一般式（I）で表される化合物又はその医薬的に許容できる塩。

[化1]



（式中、

R₁は、直鎖状のC₁₋₆アルキレン基（必要により、重水素原子で置換されていてもよい）を表し；

R₂は、直鎖状のC₁₋₆アルキレン基又は環状のC₃₋₆アルキレン基を表し、必要により、重水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃ハロアルキル基、C₁₋₃アルキルチオ基、ニトリル基、水酸基、C₁₋₃のアルコキシ基、C₁₋₃のハロアルコキシ基、アミノ基、C₁₋₃のアルキルアミノ基及びC₂₋₆のジアルキルア

ミノ基から選択される同一又は異なる 1～6 の置換基で置換されてもよく；

X は、単結合又は $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-NR_5-$ （式中 R_5 は水素原子、 C_{1-6} のアルキル基、 C_{1-6} のハロアルキル基を表す）を表し；

L は、 C_{2-6} のアルケニル基、 C_{2-6} のアルキニル基、炭素数 3～6 のシクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、3～6 員の飽和又は不飽和複素環式基あるいは 9～10 員の飽和または不飽和の 2 環性複素環式基を表し（必要により、重水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、 C_{1-3} アルキルアミノ基、及び C_{2-6} ジアルキルアミノ基から選択される同一又は異なる 1～5 個の置換基で置換されていてもよく、又は、下記（a）～（e）から選択される置換基で 1 置換されていてもよい：

（a） $-C_{1-3}$ アルキレンーフェニル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる 1～5 個の置換基で置換されていてもよい）；

（b） $-C_{1-3}$ アルキレンー $O-C_{1-6}$ アルキル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる 1～5 個の置換基で置換されていてもよい）；

（c） $-C_{1-3}$ アルキレンー O ーフェニル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる 1～5 個の置換基で置換されていてもよい）；

（d） $-O-C_{1-3}$ アルキレンーフェニル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる 1～5 個の置換基で置換されていてもよい）；

（e） $-O$ ーフェニル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アル

コキシ基、及びC₁₋₃ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい)) ;

Yは、単結合、-S-、-O-、又は-NR₆- (式中R₆は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、又はC₁₋₆ハロアルキル基を表す) を表し ;

Zは、単結合又はC₁₋₆アルキレン基を表し ;

R₃は、C₃₋₈のアルキル基、C₃₋₈のシクロアルキル基、又は3員～8員の飽和若しくは不飽和複素環式基を表し、必要により、重水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃のハロアルコキシ基及びC₁₋₃ハロアルキル基からなる群から選択される同一又は異なる1～7個の置換基を有していてもよく ;
及び

R₄は、C₁₋₆のアルキル基、フェニル基、炭素数3～8のシクロアルキル基、又は3員～8員の飽和若しくは不飽和複素環式基を表し、必要により、重水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃ハロアルキル基、C₁₋₃アルコキシ基、及びC₁₋₃ハロアルコキシ基からなる群から選択される同一又は異なる1～7個の置換基を有していてもよい。)

[0010] <2> Xが、単結合、-O-、-S-又は-NH-である、上記<1>に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

<3> R₁が、直鎖状のC₁₋₃アルキレン基である、上記<1>又は<2>に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

<4> Lが、フェニル基、ナフチル基、5員若しくは6員の飽和若しくは不飽和複素環式基、又は9～10員の飽和または不飽和の2環性複素環式基である (必要により、重水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃ハロアルキル基、C₁₋₃アルキルチオ基、ニトリル基、C₁₋₃アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基、C₁₋₃アルキルアミノ基、及びC₂₋₆ジアルキルアミノ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよく、又は、下記(a)～(e)から選択される置換基で1置換されていてもよい :

(a) -C₁₋₃アルキレン-フェニル基 (必要に応じて重水素原子、ハロゲン

原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）；

(b) $-C_{1-3}$ アルキレン- $O-C_{1-6}$ アルキル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）；

(c) $-C_{1-3}$ アルキレン- O -フェニル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）；

(d) $-O-C_{1-3}$ アルキレン-フェニル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）；

(e) $-O$ -フェニル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）、上記<1>～<3>のいずれかに記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

[0011] <5> R_3 が C_{3-6} のアルキル基、又は炭素数3～7のシクロアルキル基である、上記<1>～<4>のいずれかに記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

<6> Yが、 $-S-$ 、 $-O-$ 又は $-NH-$ である、上記<1>～<5>のいずれかに記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

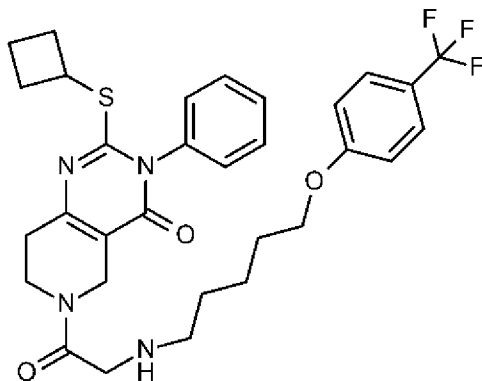
<7> Zが、単結合又は C_{1-3} アルキレン基である、上記<1>～<6>のいずれかに記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

<8> R_4 が、 C_{1-6} アルキル基、フェニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、又は5員～6員の飽和若しくは不飽和複素環式基である、上記<1>

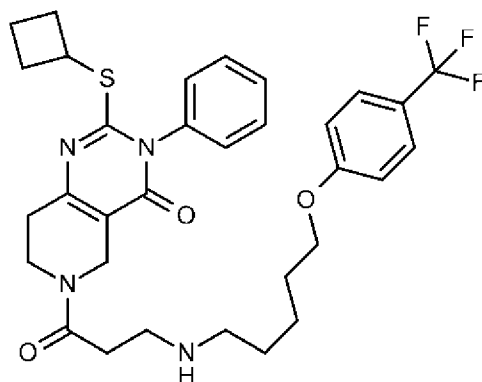
～＜7＞のいずれかに記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

＜9＞ 下記の化合物からなる群から選択される、上記＜1＞に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

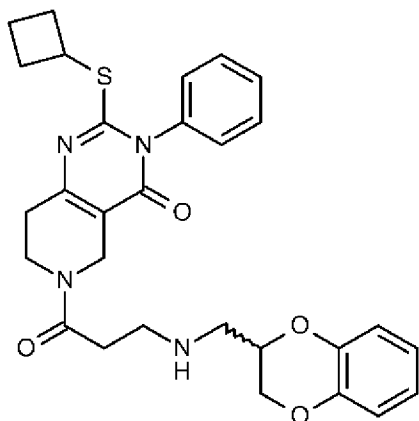
[化2]



[化3]



[化4]



＜10＞ 上記＜1＞～＜9＞のいずれかに記載の化合物またはその医薬的

に許容しうる塩を有効成分として含む、モノアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ（MGAT）阻害剤。

<11> 上記<1>～<9>のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分として含む、脂肪吸収抑制剤。

<12> 上記<1>～<9>のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分として含む、肥満症の予防及び／又は治療剤。

<13> 上記<1>～<9>のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分として含む、脂質代謝異常症の予防及び／又は治療剤。

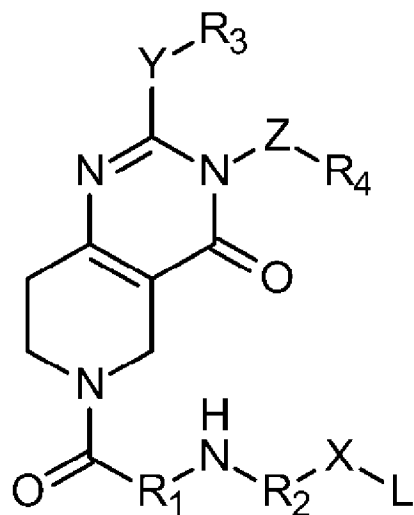
<14> 上記<1>～<9>のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分として含む、医薬組成物。

<15> 下記一般式（I）で表される化合物またはその医薬的に許容しうる塩を製造する方法であって、

（a） 下記一般式（I I）で表される化合物にアクリル酸クロライドを加えて反応させることにより、下記一般式（I I I）で表される化合物を得る工程；及び

（b） 前記一般式（I I I）で表される化合物に式 $L-X-R_2-NH_2$ で表されるアルキル化アミン（式中、L、X及び R_2 は、一般式（I）のL、X及び R_2 とそれぞれ同じである。）を加えて反応させることにより、前記一般式（I）で表される化合物を得る工程、を含む、前記方法。

[化5]



(I)

(式中、

R₁は、直鎖状のエチレン基（必要により、重水素原子で置換されていてもよい）を表し；

R₂は、直鎖状のC₁₋₆アルキレン基又は環状のC₃₋₆アルキレン基を表し、必要により、重水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃ハロアルキル基、C₁₋₃アルキルチオ基、ニトリル基、水酸基、C₁₋₃のアルコキシ基、C₁₋₃のハロアルコキシ基、アミノ基、C₁₋₃のアルキルアミノ基及びC₂₋₆のジアルキルアミノ基から選択される同一又は異なる1～6の置換基で置換されてもよく；

Xは、単結合又は-O-、-S-、又は-NR₅-（式中R₅は水素原子、C₁₋₆のアルキル基、C₁₋₆のハロアルキル基を表す）を表し；

Lは、C₂₋₆のアルケニル基、C₂₋₆のアルキニル基、炭素数3～6のシクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、3～6員の飽和又は不飽和複素環式基あるいは9～10員の飽和または不飽和の2環性複素環式基を表し（必要により、重水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃ハロアルキル基、C₁₋₃アルキルチオ基、ニトリル基、C₁₋₃アルコキシ基、C₁₋₃ハロアルコキシ基、C₁₋₃アルキルアミノ基、及びC₂₋₆ジアルキルアミノ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよく、又は、下記（a）～（e）から選択される置換基で1置換されていてもよい：

(a) $-C_{1-3}$ アルキレンーフェニル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）；

(b) $-C_{1-3}$ アルキレンーO- C_{1-6} アルキル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）；

(c) $-C_{1-3}$ アルキレンーO-フェニル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）；

(d) $-O-C_{1-3}$ アルキレンーフェニル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）；

(e) $-O-$ フェニル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい））；

Yは、単結合、 $-S-$ 、 $-O-$ 、又は $-NR_6-$ （式中 R_6 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、又は C_{1-6} ハロアルキル基を表す）を表し；

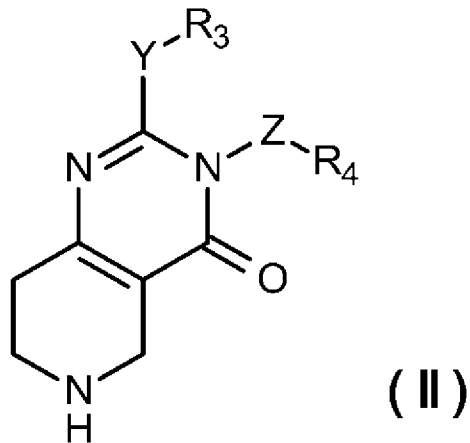
Zは、単結合又は C_{1-6} アルキレン基を表し；

R_3 は、 C_{3-8} のアルキル基、 C_{3-8} のシクロアルキル基、又は3員～8員の飽和若しくは不飽和複素環式基を表し、必要により、重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} のハロアルコキシ基及び C_{1-3} ハロアルキル基からなる群から選択される同一又は異なる1～7個の置換基を有していてもよく；
及び

R_4 は、 C_{1-6} のアルキル基、フェニル基、炭素数3～8のシクロアルキル基

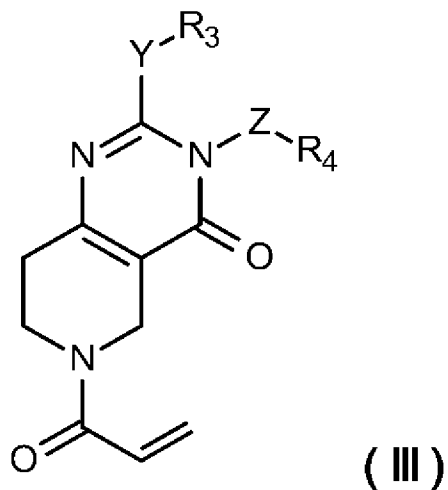
、又は3員～8員の飽和若しくは不飽和複素環式基を表し、必要により、重水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃ハロアルキル基、C₁₋₃アルコキシ基、及びC₁₋₃ハロアルコキシ基からなる群から選択される同一又は異なる1～7個の置換基を有していてもよい。)

[化6]



(式中、Y、Z、R₃及びR₄はそれぞれ一般式(Ⅰ)のY、Z、R₃及びR₄と同じである。)

[化7]



(式中、Y、Z、R₃及びR₄はそれぞれ一般式(Ⅰ)のY、Z、R₃及びR₄と同じである。)

発明の効果

[0012] 本発明の一般式（I）で表される化合物又はその医薬的に許容できる塩は、従来の化合物に比べて極めてMGAT阻害活性が高い。したがって、MGAT阻害剤として優れており、脂肪吸収の抑制や肥満症の治療・予防に好適に用いることが出来る。

発明を実施するための形態

[0013] <<定義>>

本明細書及び特許請求の範囲において、「C₁₋₆アルキル基」及び「C₁₋₆アルキレン基」は、それぞれ炭素数1～6のアルキル基及び炭素数1～6のアルキレン基を意味する。

本明細書及び特許請求の範囲において、「ハロアルキル基」とは、アルキル基を構成する水素原子の一部又は全部がハロゲン原子で置き換えられた基（ハロゲン化アルキル基）を意味する。同様に、「ハロアルコキシ基」とは、アルコキシ基を構成する水素原子の一部又は全部がハロゲン原子で置き換えられた基（ハロゲン化アルコキシ基）を意味する。

また、本明細書及び特許請求の範囲において、「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を含む概念である。

本明細書及び特許請求の範囲において、特に断りのない限り、「アルキル基」、「アルキレン基」及び「アルコキシ基」（ハロアルキル基、ハロアルコキシ基などを構成するアルキル基、アルコキシ基も含む）は、直鎖状であってもよく、分岐鎖状であってもよい。

本明細書及び特許請求の範囲において、「複素環式基」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む飽和又は不飽和の環（複素環）から1個の水素原子を除いた基を意味する。

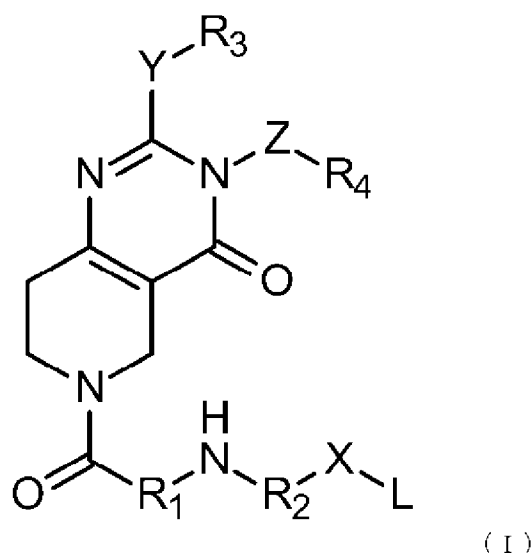
また、本明細書及び特許請求の範囲において、「2環性複素環式基」とは、複素環を含む2つの環を縮合して得られる縮合環から1個の水素原子を除いた基を意味する。

飽和の複素環式基としては、例えばピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、テトラヒドロフランなどから1個の水素原子を除いた基が挙げられる。

不飽和の複素環式基としては、例えばチオフェン、フラン、オキサゾール、チアゾール、オキサジアゾール、ピリジンなどから1個の水素原子を除いた基が挙げられる。

不飽和の2環性複素環式基としては、例えばインドール、インドリン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾオキサゾール、ベンゾジオキサゾールなどから1個の水素原子を除いた基が挙げられる。

[0014] [化8]



[0015] 以下、本発明の一般式 (I) で表される化合物又はその医薬的に許容できる塩について説明する。

[0016] 一般式 (I) において、 R_1 は、直鎖状の C_{1-6} アルキレン基又は環状の C_{3-6} アルキレン基（必要により、重水素原子で置換されていてもよい）を表す。 R_1 は、直鎖状の C_{1-3} アルキレン基がより好ましく、直鎖状の C_{1-2} アルキレン基がさらに好ましい。すなわち、 R_1 としては、メチレン基又はエチレン基が特に好適に用いられる。

[0017] 一般式 (I) において、 R_2 は、直鎖状の C_{1-6} アルキレン基を表す（必要により、重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、水酸基、 C_{1-3} のアルコキシ基、 C_{1-3} のハロアルコキシ基、アミノ基、 C_{1-3} のアルキルアミノ基、及び C_{2-6} のジアルキルアミノ基から選択される同一又は異なる1～6の置換基で置換されてもよい）。

R_2 は、直鎖状の C_{1-6} アルキレン基が好ましく、直鎖状の C_{1-5} アルキレン基がより好ましい。すなわち、メチレン基、エチレン基又は n -プロピレン基、 n -ブチレン基、 n -ペンチレン基が特に好ましい。

R_2 が置換基を有する場合、該置換基は C_{1-3} のアルキル基が好ましい。また、該置換基は、水酸基であることも好ましい。また、該置換基の数は1～3個が好ましく、1～2個がより好ましい。

[0018] 一般式(1)において、 X は、単結合又は $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-NR_5-$ （式中 R_5 は水素原子、 C_{1-6} のアルキル基、 C_{1-6} のハロアルキル基を表す）を表す。

X は、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-$ が好ましく、単結合、 $-O-$ 又は $-NH-$ がより好ましく、単結合又は $-O-$ がさらにより好ましい。

[0019] 一般式(1)において、 L は、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、炭素数3～6のシクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、3～6員の飽和又は不飽和複素環式基、9～10員の飽和または不飽和の2環性複素環式基を表す（ L としてのこれらの基は、必要により、重水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、 C_{1-3} アルキルアミノ基、 C_{2-6} ジアルキルアミノ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよく、又は、下記(a)～(e)から選択される置換基で1置換されていてもよい）。

[0020] (a) $-C_{1-3}$ アルキレン-フェニル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1～5個、好ましくは1～3個、より好ましくは1～2個、さらにより好ましくは1個の置換基で置換されていてもよい）；

(b) $-C_{1-3}$ アルキレン- O - C_{1-6} アルキル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1～5個、好ましくは1～3個、より好ましくは1～2個、さらに

より好ましくは1個の置換基で置換されていてもよい) ;

(c) $-C_{1-3}$ アルキレン- O -フェニル基 (必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1~5個、好ましくは1~3個、より好ましくは1~2個、さらにより好ましくは1個の置換基で置換されていてもよい) ;

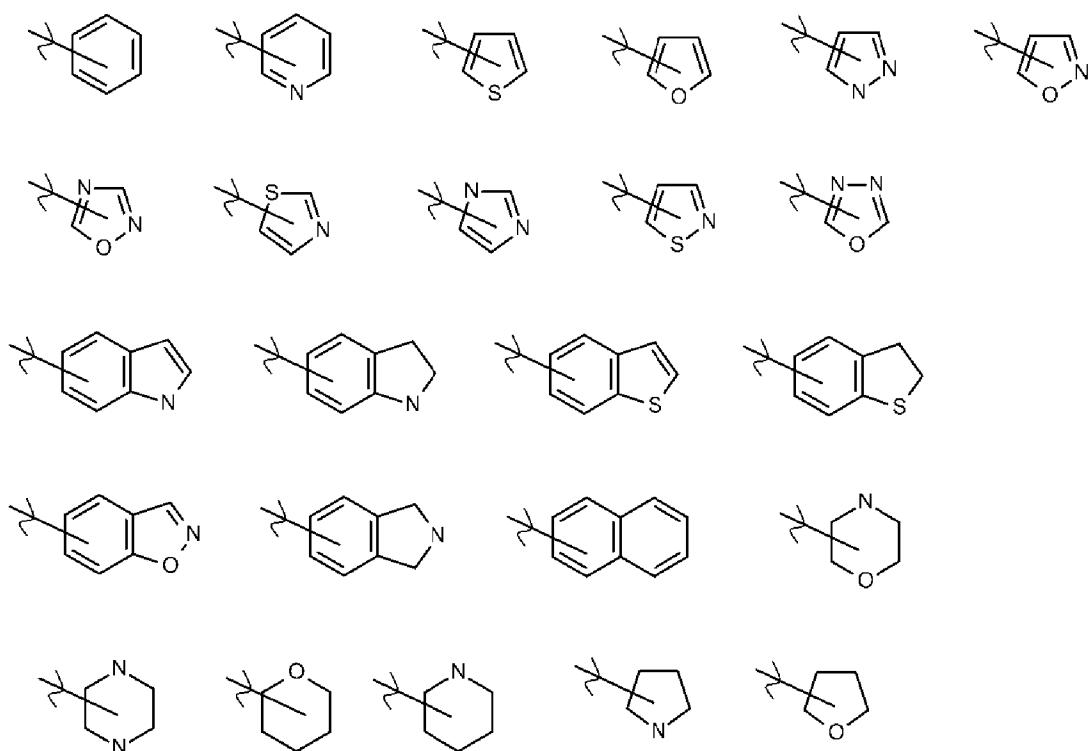
(d) $-O-C_{1-3}$ アルキレン-フェニル基 (必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1~5個、好ましくは1~3個、より好ましくは1~2個、さらにより好ましくは1個の置換基で置換されていてもよい) ;

(e) $-O$ -フェニル基 (必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル原子、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1~5個、好ましくは1~3個、より好ましくは1~2個、さらにより好ましくは1個の置換基で置換されていてもよい)

[0021] これらの中でも、Lは、フェニル基、ナフチル基、5員又は6員の飽和又は不飽和の複素環式基、あるいは9~10員の飽和または不飽和の2環性複素環式基であることが好ましく、下記の構造を有する基であることがより好ましい。

[0022]

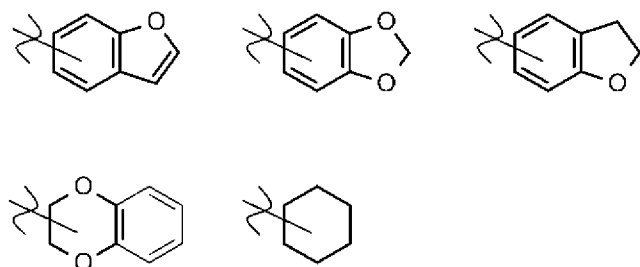
[化9]



[0023] (上記の基におけるXとの結合位置は、構造上Xと結合することが出来る限り特に制限されない。また、2環性複素環の場合には、縮合された2つの環のうち、いずれの環がXと結合していてもよい。)

[0024] また、Lとしては、C₂₋₆アルキニル基（好ましくはエチニル基）、又は下記の構造を有する基も好ましい。

[化10]

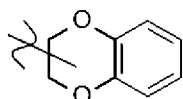


[0025] (上記の基におけるXとの結合位置は、構造上Xと結合することが出来る限り特に制限されない。また、2環性複素環の場合には、縮合された2つの環のうち、いずれの環がXと結合していてもよい。)

これらの中でも、Lは、フェニル基、あるいはチオフェン、フラン、インドール、インドリン、チオフェン、チアゾール、ピラゾール、オキサゾール、又はオキサジアゾールから1個の水素原子を除いた基であることが特に好ましい。

また、Lとしては、下記の基も特に好ましい。

[化11]



[0026] Lが置換基を有する場合、該置換基の数は1～5個であり、1～3個が好ましく、1～2個がより好ましい。

また、Lが置換基を有する場合、該置換基は、重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていることが好ましく、又は、下記(a)～(e)から選択される置換基で1置換されていることが好ましい。

[0027] (a) $-C_{1-3}$ アルキレンーフェニル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基から選択される（好ましくは C_{1-3} ハロアルキル基、より好ましくは CF_3 から選択される）同一又は異なる1～2個、より好ましくは1個の置換基で置換されていてもよい）；

(b) $-C_{1-3}$ アルキレンーO- C_{1-6} アルキル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子から選択される同一又は異なる1～2個、より好ましくは1個の置換基で置換されていてもよい）；

(c) $-C_{1-3}$ アルキレンーO-フェニル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基から選択される（好ましくは C_{1-3} ハロアルキル基、より好ましくは CF_3 から選択される）同一又は異なる1～2個、より好ましくは1個の置換基で

置換されていてもよい) ;

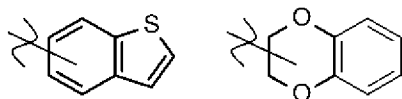
(d) $-O-C_{1-3}$ アルキレンーフェニル基 (必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基から選択される (好ましくは C_{1-3} ハロアルキル基、より好ましくは CF_3 から選択される) 同一又は異なる1~2個、より好ましくは1個の置換基で置換されていてもよい) ;

(e) $-O$ -フェニル基 (必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル原子、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基から選択される (好ましくは C_{1-3} ハロアルキル基、より好ましくは CF_3 から選択される) 同一又は異なる1~2個、より好ましくは1個の置換基で置換されていてもよい)

[0028] これらの中でも、Lの置換基は、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、ハロゲン原子であることが好ましく、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、ハロゲン原子であることがより好ましく、 $-CF_3$ であることがさらに好ましい。

また、Lは、フェニル基 (CF_3 及びハロゲン原子から選択される同一又は異なる1~5個、好ましくは1~2個、より好ましくは1個の置換基で置換されていてもよい)、エチニル基 ($-O$ -フェニル基 (必要に応じて、1~2個、好ましくは1個の同一又は異なる C_{1-3} ハロアルキル基、好ましくは CF_3 で置換されていてもよい) で置換されていてもよい) 又は下記の基であることが好ましく、フェニル基 (パラ位の水素が CF_3 又はハロゲン原子、好ましくは CF_3 で置換されていてもよい) であることがより好ましい。

[化12]



[0029] 一般式 (I) において、Yは、単結合、 $-S-$ 、 $-O-$ 、又は $-NR^6-$ (式中 R^6 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、又は C_{1-6} ハロアルキル基を表す) を表す。

これらの中でも、Yは、 $-S-$ 、 $-O-$ 又は $-NH-$ が好ましく、 $-S-$ 又は $-NH-$ がより好ましく、 $-S-$ がさらにより好ましい。

[0030] 一般式(1)において、Zは、単結合又は C_{1-6} アルキレン基を表す。

Zは、単結合又は C_{1-3} アルキレン基が好ましく、単結合又は C_{1-2} アルキレン基がより好ましく、単結合又はメチレン基がさらにより好ましい。

[0031] 一般式(1)において、 R_3 は、 C_{3-8} アルキル基、炭素数3～8のシクロアルキル基、又は3員～8員の飽和若しくは不飽和複素環式基を表す(R_3 としてのこれらの基は、必要により、重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} のハロアルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルキル基からなる群から選択される同一又は異なる1～7個の置換基を有していてもよい)。

R_3 は C_{3-6} アルキル基又は炭素数3～7のシクロアルキル基が好ましく、炭素数3～6のシクロアルキル基がより好ましく、炭素数4～5のシクロアルキル基がさらにより好ましく、炭素数4のシクロアルキル基が特に好ましい。

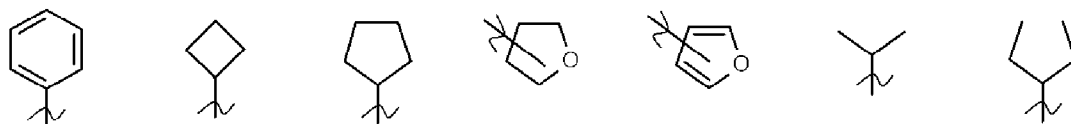
R_3 が置換基を有する場合、該置換基の数は1～7個であり、1～6個が好ましく、1～4個がより好ましく、1～2個がさらにより好ましく、1個が特に好ましい。 R_3 の基が無置換であることも好ましい。

[0032] 一般式(1)において、 R_4 は、 C_{1-6} アルキル基、フェニル基、炭素数3～8のシクロアルキル基、又は3員～8員の飽和若しくは不飽和複素環式基を表し、これらの基は、必要により、重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基からなる群から選択される同一又は異なる1～7個の置換基を有していてもよい。

R_4 は、 C_{1-6} アルキル基、フェニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、又は5員～6員の飽和若しくは不飽和複素環式基が好ましく、下記から選択される基がより好ましい。

[0033]

[化13]



[0034] (上記の基のうち、フラニル基、テトラヒドロフラニル基におけるZとの結合位置は、構造上Zと結合することが出来る限り特に制限されない。)

[0035] 以下に、一般式(1)で表される化合物の好ましい具体例を列挙するが、本発明の化合物はこれらに限定されるものではない。

[0036] 2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチルアミノ]アセチル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[2-(3-フェニルプロピルアミノ)アセチル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン

6-[2-[(4-クロロフェニル)メチルアミノ]アセチル]-2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン

6-[2-[(3-クロロフェニル)メチルアミノ]アセチル]-2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[2-[5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ペンチルアミノ]アセチル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[2-[4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]フェニル]メチルアミノ]アセチル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-6-[2-[4-(フェノキシメチル

) フェニル] メチルアミノ] アセチル] - 3-フェニル- 7, 8-ジヒドロ- 5 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン- 4-オン

[0037] 2-シクロブチルスルファニル- 6- [2- (フェネチルアミノ) アセチル] - 3-フェニル- 7, 8-ジヒドロ- 5 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン- 4-オン

2-シクロブチルスルファニル- 6- [2- [2- (3, 4-ジフルオロフェノキシ) エチルアミノ] アセチル] - 3-フェニル- 7, 8-ジヒドロ- 5 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン- 4-オン

6- [3- [(ベンジルアミノ) プロパノイル] - 2-シクロブチルスルファニル- 3-フェニル- 7, 8-ジヒドロ- 5 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン- 4-オン

6- [3- [(ベンジルアミノ) プロパノイル] - 2-シクロブチルスルファニル- 3- (2, 3, 4, 5, 6-ペンタジューテリオフェニル) - 7, 8-ジヒドロ- 5 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン- 4-オン

6- [3- [(ベンジルアミノ) プロパノイル] - 3- (シクロブチルメチル) - 2-シクロブチルスルファニル- 7, 8-ジヒドロ- 5 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン- 4-オン

6- [3- [(ベンジルアミノ) プロパノイル] - 2-シクロブチルスルファニル- 3- [[(2 R) -テトラヒドロフラン- 2-イル] メチル] - 7, 8-ジヒドロ- 5 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン- 4-オン

6- [3- [(ベンジルアミノ) プロパノイル] - 2-シクロブチルスルファニル- 3- (2-フリルメチル) - 7, 8-ジヒドロ- 5 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン- 4-オン

6- [3- [(ベンジルアミノ) プロパノイル] - 2-シクロブチルスルファニル- 3-シクロペンチル- 7, 8-ジヒドロ- 5 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン- 4-オン

2-シクロブチルスルファニル- 3-フェニル- 6- [3- (3-チエニルメチルアミノ) プロパノイル] - 7, 8-ジヒドロ- 5 H-ピリド [4,

3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[(2-メトキシフェニル)メチルアミノ] プロパノイル]-3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[(2-フルオロフェニル)メチルアミノ] プロパノイル]-3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[3-[(4-トリフルオロメチル) フェニル] メチルアミノ] プロパノイル]-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

[0038] 6-[3-[(ベンゾチオフェン-3-イルメチルアミノ) プロパノイル]-2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[(1H-インドール-2-イルメチルアミノ) プロパノイル]-3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[4-[[4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチルアミノ] ブタノイル]-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[2-(1H-インドール-3-イル) エチルアミノ] プロパノイル]-3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[3-[[(4-トリフルオロメトキシ) フェニル] メチルアミノ] プロパノイル]-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

[0039] 2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[[ジジュウテリオ- (2, 3, 4, 5, 6-ペンタジジュウテリオフェニル) メチル] アミノ] プロパノイル]-3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピ

リミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[(2-メチルベンゾフラン-7-イル) メチルアミノ] プロパノイル] -3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

6-[3-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) メチルアミノ] プロパノイル] -2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

6-[3-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチルアミノ) プロパノイル] -2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[(2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル) アミノ] プロパノイル] -3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[2-(4-ヒドロキシフェニル) エチルアミノ] プロパノイル] -3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[(4-ジメチルアミノフェニル) メチルアミノ] プロパノイル] -3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-6-[3-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルメチルアミノ) プロパノイル] -3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[3-[5-[4-(トリフルオロメチル) フェノキシ] ペンチルアミノ] プロパノイル] -7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

6-[3-[(3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) メチルアミノ] プロパノイル] -2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-

オン

2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[(2, 6-ジフルオロフェニル) メチルアミノ] プロパノイル]-3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[3-[[(2 R) -2-フェニルプロピル] アミノ] プロパノイル]-7, 8-ジヒドロ-5 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[3-[[(2 S) -2-フェニルプロピル] アミノ] プロパノイル]-7, 8-ジヒドロ-5 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

6-[3-(2-アニリノエチルアミノ) プロパノイル]-2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[3-[[3-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル] メチルアミノ] プロパノイル]-7, 8-ジヒドロ-5 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

6-[3-[[(2 R) -2-(4-クロロアニリノ)-3-メチルブチル] アミノ] プロパノイル]-2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[3-[[(1 R) -1-フェニルエチル] アミノ] プロパノイル]-7, 8-ジヒドロ-5 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[3-[[(1 S) -1-フェニルエチル] アミノ] プロパノイル]-7, 8-ジヒドロ-5 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[[(2 R) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシーエチル] アミノ] プロパノイル]-3

ーフェニルー7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[[3-(4-フルオロフェノキシ)-2-ヒドロキシ-プロピル] アミノ] プロパノイル]-3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

6-[3-[[3-(4-クロロフェノキシ)-2-ヒドロキシ-プロピル] アミノ] プロパノイル]-2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[2-(4-フルオロフェノキシ) エチルアミノ] プロパノイル]-3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[3-(4-フルオロフェノキシ) プロピルアミノ] プロパノイル]-3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[4-(4-フルオロフェノキシ) ブチルアミノ] プロパノイル]-3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[5-(4-フルオロフェノキシ) ペンチルアミノ] プロパノイル]-3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-6-[2-[3-(4-フルオロフェノキシ) プロピルアミノ] アセチル]-3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-6-[2-[2-(4-フルオロフェノキシ) エチルアミノ] アセチル]-3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-6-[2-[4-(4-フルオロフェノ

キシ) ブチルアミノ] アセチル] - 3-フェニル- 7, 8-ジヒドロ- 5 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン- 4-オン

2-シクロブチルスルファニル- 6- [2- [5- (4-フルオロフェノキシ) ペンチルアミノ] アセチル] - 3-フェニル- 7, 8-ジヒドロ- 5 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン- 4-オン

2-シクロブチルスルファニル- 3-フェニル- 6- [2- [[4- [3- (トリフルオロメチル) フェノキシ] フェニル] メチルアミノ] アセチル] - 7, 8-ジヒドロ- 5 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン- 4-オン

2-シクロブチルスルファニル- 3-フェニル- 6- [2- [5- [4- (トリフルオロメチル) アニリノ] ペンチルアミノ] アセチル] - 7, 8-ジヒドロ- 5 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン- 4-オン

2-シクロブチルスルファニル- 3-フェニル- 6- [3- [[5- [[4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール- 2-イル] メチルアミノ] プロパノイル] - 7, 8-ジヒドロ- 5 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン- 4-オン

2-シクロブチルスルファニル- 6- [2- [5- (シクロヘキソキシ) ペンチルアミノ] アセチル] - 3-フェニル- 7, 8-ジヒドロ- 5 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン- 4-オン

2-シクロブチルスルファニル- 6- [2- [5- (4, 4-ジフルオロシクロヘキソキシ) ペンチルアミノ] アセチル] - 3-フェニル- 7, 8-ジヒドロ- 5 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン- 4-オン

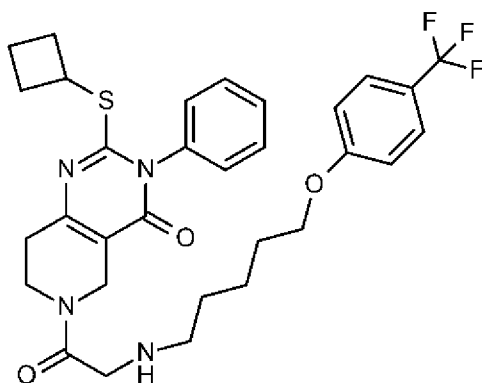
2-シクロブチルスルファニル- 3-フェニル- 6- [3- [4- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ブター- 2-イニルアミノ] プロパノイル] - 7, 8-ジヒドロ- 5 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン- 4-オン

2-シクロブチルスルファニル- 6- [3- (2, 3-ジヒドロ- 1, 4-ベンゾジオキシン- 3-イルメチルアミノ) プロパノイル] - 3-フェニル- 7, 8-ジヒドロ- 5 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン- 4-オン

[0040] これらの中でも、一般式（I）で表される化合物としては、下記の化合物からなる群から選択される化合物が特に好ましい。

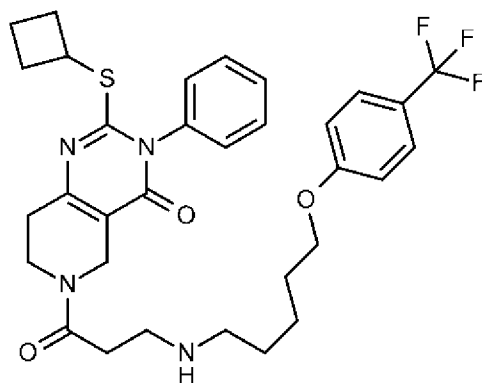
2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[2-[5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ペンチルアミノ]アセチル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン

[0041] [化14]



[0042] 2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[3-[5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ペンチルアミノ]プロパノイル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン

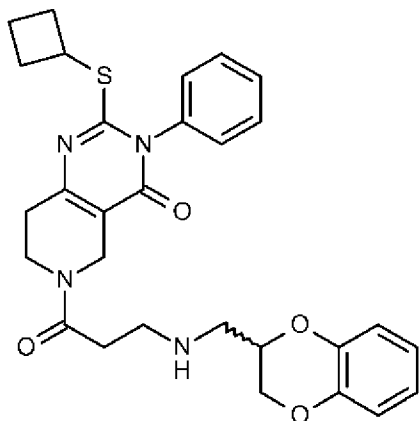
[0043] [化15]



[0044] 2-シクロブチルスルファニル-6-[3-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-3-イルメチルアミノ)プロパノイル]-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン

[0045]

[化16]



[0046] これらの中でも、2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[2-[5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ペンチルアミノ]アセチル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン、又は2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[3-[5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ペンチルアミノ]プロパノイル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンが特に好ましく、2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[2-[5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ペンチルアミノ]アセチル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンが最も好ましい。

また、MGAT2阻害作用の観点からは、以下の化合物も好適に用いることができる。

2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[2-[5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ペンチルアミノ]アセチル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン

6-[3-[(ベンジルアミノ)プロパノイル]-2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[3-[(4-トリフルオロメチル)フェニル]メチルアミノ]プロパノイル]-7,8-ジヒ

ドロー5 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

6- [3- [(ベンゾチオフェン-3-イルメチルアミノ) プロパノイル]
]-2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5
H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

6- [3- (2-アニリノエチルアミノ) プロパノイル]-2-シクロブ
チルスルファニル-3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5 H-ピリド [4,
3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-6- [3- [[3- (4-フルオロフェ
ノキシ)-2-ヒドロキシープロピル] アミノ] プロパノイル]-3-フェ
ニル-7, 8-ジヒドロ-5 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オ
ン

6- [3- [[3- (4-クロロフェノキシ)-2-ヒドロキシープロピ
ル] アミノ] プロパノイル]-2-シクロブチルスルファニル-3-フェニ
ル-7, 8-ジヒドロ-5 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-6- [2- [3- (4-フルオロフェノ
キシ) プロピルアミノ] アセチル]-3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5
H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-6- [2- [2- (4-フルオロフェノ
キシ) エチルアミノ] アセチル]-3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5 H
-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-6- [2- [4- (4-フルオロフェノ
キシ) ブチルアミノ] アセチル]-3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5 H
-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-6- [2- [5- (4-フルオロフェノ
キシ) ペンチルアミノ] アセチル]-3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5
H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン

2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6- [3- [4- [4-
(トリフルオロメチル) フェノキシ] ブター-2-イニルアミノ] プロパノイ

ル] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - オン

[0047] 一般式 (I) で表される化合物の医薬的に許容できる塩としては、例えば、酸付加塩、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩が挙げられる。

酸付加塩は、有機酸塩であっても無機酸塩であってもよい。有機酸塩としては、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マロン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等が挙げられる。無機酸塩としては塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等が挙げられる。

アルカリ金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩が挙げられる。

アルカリ土類金属塩としてはカルシウム塩、マグネシウム塩が挙げられる。

また、有機塩基としての塩は、アンモニア、メチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等との塩が挙げられる。

なお、本明細書及び特許請求の範囲において、一般式 (I) で表される化合物又はその医薬的に許容できる塩は、その水和物や溶媒和物の形態も含むものである。

[0048] <<用途>>

モノアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ (MGAT) は、2-モノアシルグリセロール (MG) をジアシルグリセロール (DG) へとアシル化する酵素であり、DGは、その後ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ (DGAT) によりトリアシルグリセロール (TG) へと再合成され、TGは肝臓や脂肪などの組織に蓄積されることとなる。

したがって、モノアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼの活性を顕著に阻害することができる本発明の一般式 (I) で表される化合物又はその医薬的に許容できる塩は、モノアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ (MGAT) の活性を阻害するMGAT阻害剤、特にモノアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ2 (MGAT2) 阻害剤として有用である。

。

また、モノアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ活性を阻害することにより、MGからDG、TGへの再合成が阻害され、その結果、体内、特に肝臓や脂肪組織への脂肪吸収が抑制される。したがって、本発明の一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容できる塩は、脂肪吸収抑制剤として有用である。

さらに、MGAT活性を阻害する本発明の一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容できる塩は、脂質代謝異常症の治療剤及び／又は予防剤として、あるいは肥満症治療剤及び／又は予防剤として有用である。同様に、本発明の一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容できる塩は、医薬組成物として、特に脂質代謝異常症を治療及び／又は予防するための医薬組成物、あるいは肥満症を治療及び／又は予防するための医薬組成物として有用である。

脂質代謝異常症としては、例えば、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症が挙げられる。

[0049] 本発明のMGAT阻害剤、脂肪吸収抑制剤、脂質代謝異常症治療剤及び／又は予防剤、肥満症治療剤及び／又は予防剤、並びに医薬組成物は、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容できる塩は単独で用いられてもよく、一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容できる塩を有効成分として含む組成物の形態で用いられてもよい。

[0050] 組成物の形態として用いられる場合、該組成物は、例えば、担体（好ましくは医薬的や生理学的に許容される固体又は液体の担体）や添加物などを含んでいてもよい。また、必要に応じて、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、結合剤、等張化剤等を適宜添加することもできる。

上記担体としては、例えば、グルコース、乳糖、ショ糖、澱粉、マンニトール、デキストリン、脂肪酸グリセリド、ポリエチレングリコール、ヒドロキシエチルデンプン、エチレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ゼラチン、アルブミン、アミノ酸、水、生理食塩水等が挙

げられる。

上記添加物としては、目的に応じて当該目的に対して通常用いられるものであれば特に制限されないが、具体的には、例えば、香料、糖類、甘味料、食物繊維類、ビタミン類、グルタミン酸ナトリウム（MSG）などのアミノ酸類、イノシンーリン酸（IMP）などの核酸類、塩化ナトリウムなどの無機塩類、水などが挙げられる。

[0051] <<投与形態>>

本発明のMGAT阻害剤、脂肪吸収抑制剤、脂質代謝異常症治療及び／又は予防剤、肥満症治療及び／又は予防剤、並びに医薬組成物は、乾燥粉末、ペースト、溶液などの物性に制限なしに経口投与可能な形態で用いることができる。

このような経口投与可能な形態としては、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム）、凍結乾燥剤等が挙げられる。

また、本発明のMGAT阻害剤、脂肪吸収抑制剤、脂質代謝異常症治療及び／又は予防剤、肥満症治療及び／又は予防剤、並びに医薬組成物は、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）、外用剤（例、経皮製剤、軟膏剤）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等の非経口剤での形態でも用いることができる。

[0052] これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的（例、局所、直腸、静脈投与）に安全に投与できる。これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤等の放出制御製剤（例、徐放性マイクロカプセル）であってもよい。これらの製剤は製剤上の常套手段により調製することができる。

さらに、サプリメントなどで用いられている顆粒や錠剤、又はゼラチンカプセルなどに上記一般式（I）で表される化合物又はその医薬的に許容でき

る塩を収納した形態で用いてもよい。

[0053] 本発明のMGA T阻害剤、脂質代謝異常症治療剤、肥満症治療剤及び／又は予防剤、脂肪吸収抑制剤及び／又は予防剤、あるいは医薬組成物をヒトに投与する場合、本発明の一般式(1)で表される化合物又はその医薬的に許容できる塩の投与量は、MGA Tの活性を阻害するのに有効な量(有効量)であればよく、その量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状等によっても異なるが、例えばヒトに経口投与する場合には、約0.3mg～約1g/kg/日、好ましくは約1mg～約500mg/kg/日の量、より好ましくは約15mg～200mg/kg/日の量、さらにより好ましくは約20mg～50mg/kg/日の量となるように投与すればよい。該量は、1日1回投与してもよいが、1日1～5回、好ましくは1日1～3回に分けて投与してもよく、2、3、4、5、6、7日又はそれ以上の日毎に1回の間隔で投与してもよい。

[0054] 本発明のMGA T阻害剤は、その効果の増強を目的として、その他の抗肥満剤や、糖尿病治療剤、高脂血症治療剤等と組み合わせて用いることができる。

本発明のMGA T阻害剤、脂肪吸収抑制剤、脂質代謝異常症治療及び／又は予防剤、肥満症治療及び／又は予防剤あるいは医薬組成物と抗肥満剤、糖尿病治療剤、高脂血症治療剤とを組み合わせる場合、これらの投与時期は特に限定されず、投与対象に対し、これらを同時に投与してもよいし、時間差をおいて別々に投与してもよい。

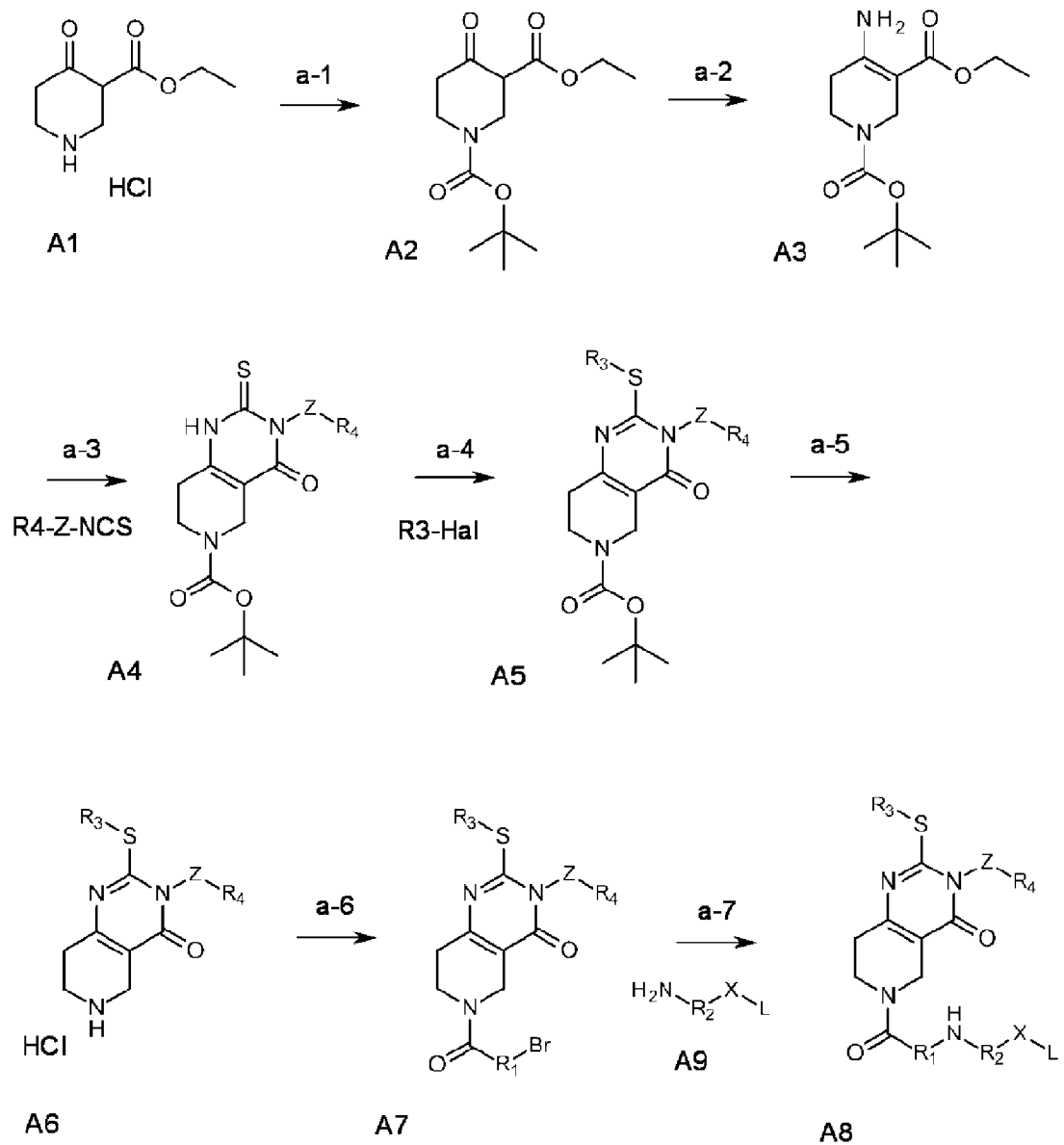
[0055] <<製造方法>>

本発明の一般式(1)で表される化合物の製造方法を以下に記す。本発明の化合物は例えば下記の製造方法A、B、C又はDによって製造することができる。

<製造方法A>

一般式(1)で表される化合物の内、Yが-S-である化合物(下記A8)は、例えば下記の製法によって製造することができる。

[0056] [化17]



[0057] [a-1工程]

本工程は化合物（A1）に適当な溶媒とアミンの存在下、 Boc_2O （ジターシャリーブチルジカーボネート）を反応させることで化合物（A2）を得る工程である。溶媒は好ましくはジクロロメタン、アミンは好ましくはトリエチルアミンである。反応後、酢酸エチルー水による抽出により精製する。

[a-2工程]

本工程は化合物（A2）をアンモニア水の存在下で加熱して（A3）を得る工程である。反応後、酢酸エチルー水による抽出により精製する。

[a-3 工程]

本工程は化合物（A 3）に適当な溶媒とアミンの存在下、対応するイソチオシアネートを加えて加熱し（A 4）を得る工程である。反応液を濃縮後、結晶化により精製する。

[a-4 工程]

本工程は化合物（A 4）に適当な溶媒とアミンの存在下、対応するアルキルハライド（ R_3-Hal ）を加えて攪拌し（A 5）を得る工程である。反応液を抽出、濃縮し、カラムクロマトグラフィーを行うか、あるいは濃縮後に結晶化により精製する。

[a-5 工程]

本工程は化合物（A 5）に適当な溶媒と酸触媒の存在下で保護基を脱保護して（A 6）を得る工程である。反応液を濃縮し結晶化により精製する。

[a-6 工程]

本工程は化合物（A 6）に適当な溶媒とアミンの存在下で、対応するアシルブロマイドを加えて（A 7）を得る工程である。反応液を抽出し、カラムクロマトグラフィーで精製する。

[a-7 工程]

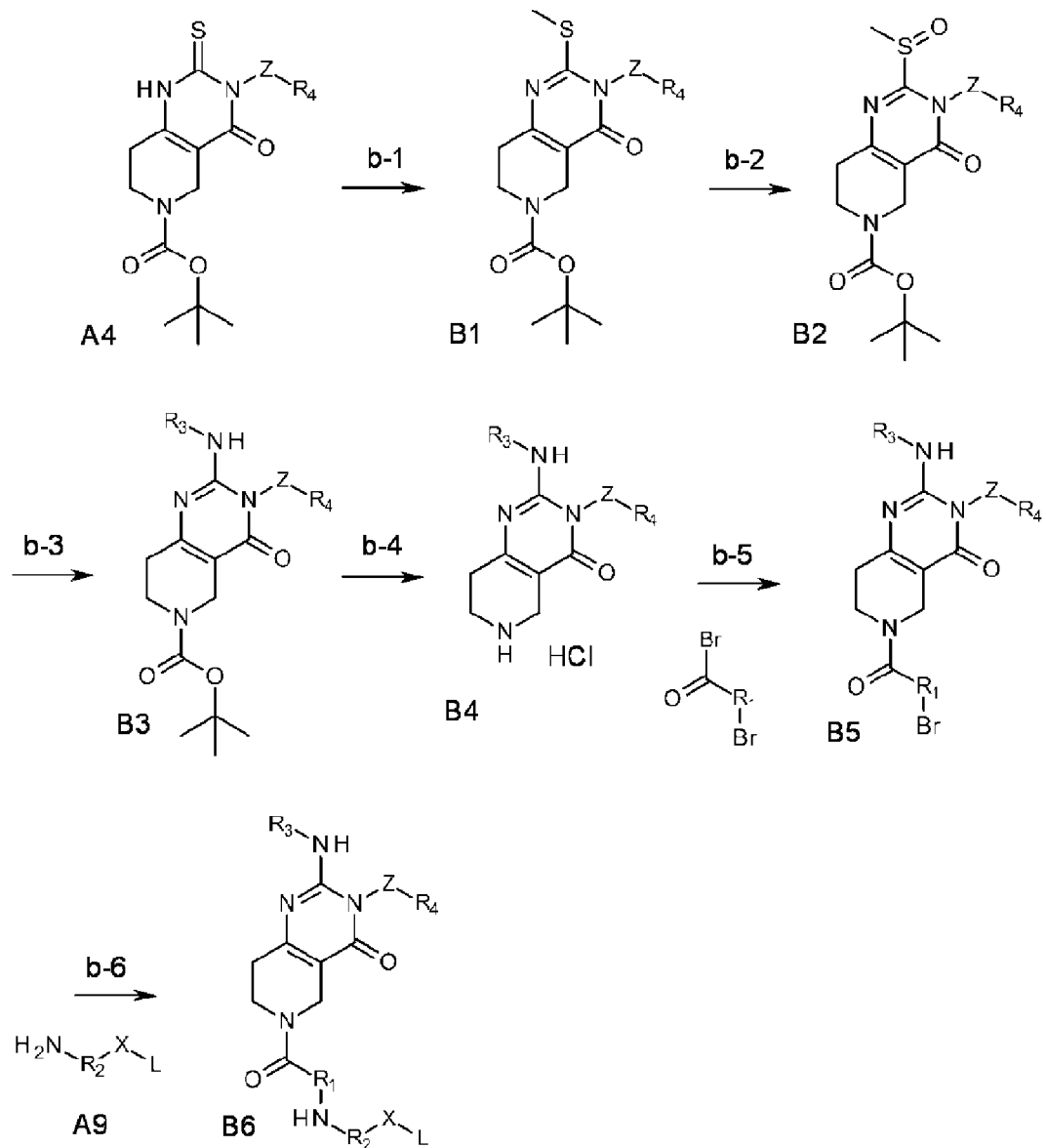
本工程は化合物（A 7）に適当な溶媒とアミンの存在下で、アミン（A 9）を加えて（A 8）を得る工程である。反応液を抽出し、カラムクロマトグラフィーで精製する。

[0058] <製造方法 B>

一般式（I）で表される化合物の内、Yが-NH-である化合物（下記 B 6）は、例えば下記の製法によって製造することができる。

[0059]

[化18]



[0060] [b-1工程]

本工程は化合物（A4）に適当な溶媒と塩基の存在下、MeI（ヨウ化メチル）を反応させることで化合物（B1）を得る工程である。溶媒は好ましくはDMF（N，N-ジメチルホルムアミド）、塩基は好ましくは炭酸カリウムである。反応後、酢酸エチル-水による抽出により精製する。

[b-2工程]

本工程は化合物（B1）を適当な溶媒の存在下、m-CPBA（m-クロ

口過安息香酸)で酸化して(B2)を得る工程である。反応後、酢酸エチル—水による抽出により精製する。

[b-3工程]

本工程は化合物(B2)に適当な溶媒と塩基の存在下、対応するアミンを加えて(B3)を得る工程である。反応液を濃縮後、カラムクロマトグラフィーで精製する。

[b-4工程]

本工程は化合物(B3)に適当な溶媒と酸触媒により保護基を脱保護して(B4)を得る工程である。反応液を濃縮し結晶化により精製する。

[b-5工程]

本工程は化合物(B4)に適当な溶媒と塩基の存在下で、対応するアシルブロマイドを加えて(B5)を得る工程である。反応液を抽出し、カラムクロマトグラフィーで精製する。

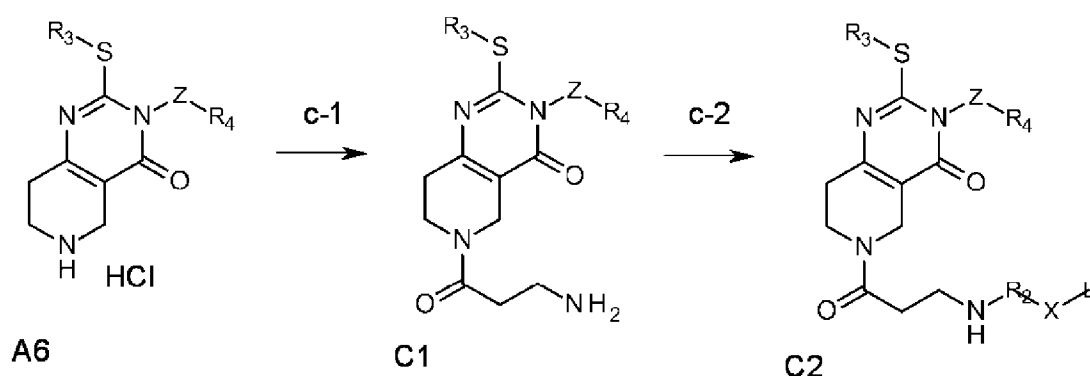
[b-6工程]

本工程は化合物(B5)に適当な溶媒と塩基の存在下で、アミン(A9)を加えて(B6)を得る工程である。反応液を抽出し、カラムクロマトグラフィーで精製する。

[0061] <製造方法C>

一般式(1)で表される化合物の内、Yが—S—であり且つR₁が—CH₂CH₂—である化合物(C2)は、例えば下記の製法によって製造することができる。

[0062] [化19]



[0063] [c-1工程]

本工程は、化合物（A6）に適当な溶媒と塩基の存在下で、WSC（water soluble carbodiimide（水溶性カルボジイミド））、N-Boc-beta-alanine（N-Boc-ベータアラニン）を加えて室温で攪拌し、次いで減圧濃縮の後にトリフルオロ酢酸を加え、減圧濃縮して逆相分取カラムで精製し（C1）を得る工程である。

[c-2工程]

本工程は化合物（C1）に適当な溶媒と酸触媒の存在下で、適当なアルデヒドとソジウムシアノボロハイドライドを加えて攪拌し、減圧濃縮後にカラムクロマトグラフィーで精製して（C2）を得る工程である。

[0064] <製造方法D>

一般式（I）で表される化合物のうち、 R_1 がエチレン基（ $-CH_2CH_2-$ ）である化合物は、上記の製法の他に、例えば下記の製法によっても製造することができる。

[d-1工程]

本工程は、下記一般式（II）で表される化合物に、適当な溶媒と塩基の存在下で、アクリル酸クロライドを加えて反応させることにより、下記一般式（III）で表される化合物を得る工程である。

前記溶媒の例としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフランが挙げられる。前記塩基としては、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンが挙げられる。

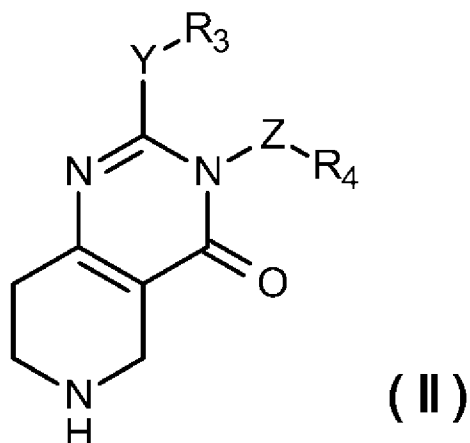
[d-2工程]

本工程は、得られた一般式（III）で表される化合物に、適当な溶媒と塩基の存在下で、式 $L-X-R_2-NH_2$ で表されるアルキル化アミン（式中、L、X及び R_2 は、一般式（I）のL、X及び R_2 とそれぞれ同じである。）を加えて反応させることにより、前記一般式（I）で表される化合物を得る工程である。

前記溶媒の例としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンが挙げ

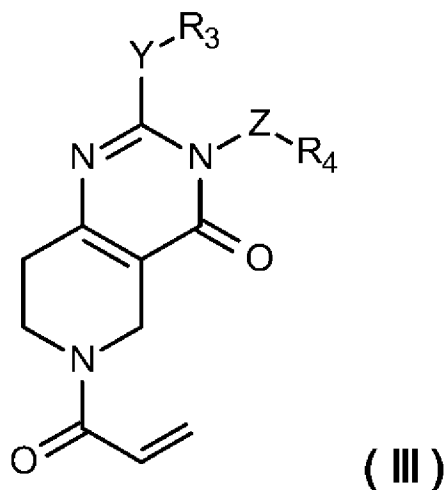
られる。前記塩基としては、ジアザビシクロウンデセン、ジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。

[化20]



(式中、Y、Z、R₃及びR₄はそれぞれ一般式(Ⅰ)のY、Z、R₃及びR₄と同じである。)

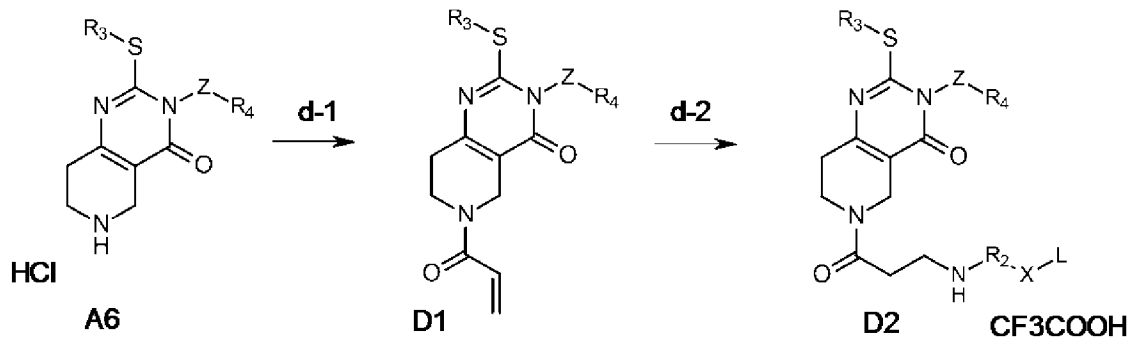
[化21]



(式中、Y、Z、R₃及びR₄はそれぞれ一般式(Ⅰ)のY、Z、R₃及びR₄と同じである。)

[0065] 例えば、一般式(Ⅰ)で表される化合物のうち、Yが-S-であり且つR₁が-CH₂CH₂-である化合物(D2)は、下記の製法によって製造することができる。

[0066] [化22]



[0067] [d' - 1 工程]

本工程は、化合物（A 6）に適当な溶媒と塩基の存在下で、アクリル酸クロライドを加えて室温で攪拌し、反応後、抽出乾燥の後に、減圧濃縮して分取カラムで精製し（D 1）を得る工程である。

[d' - 2 工程]

本工程は化合物（D 1）に適当な溶媒と塩基の存在下で、適当なアルキル化アミンを加えて 80 度で加熱攪拌し、減圧濃縮後に逆相分取カラムで精製して（D 2）を得る工程である。

実施例

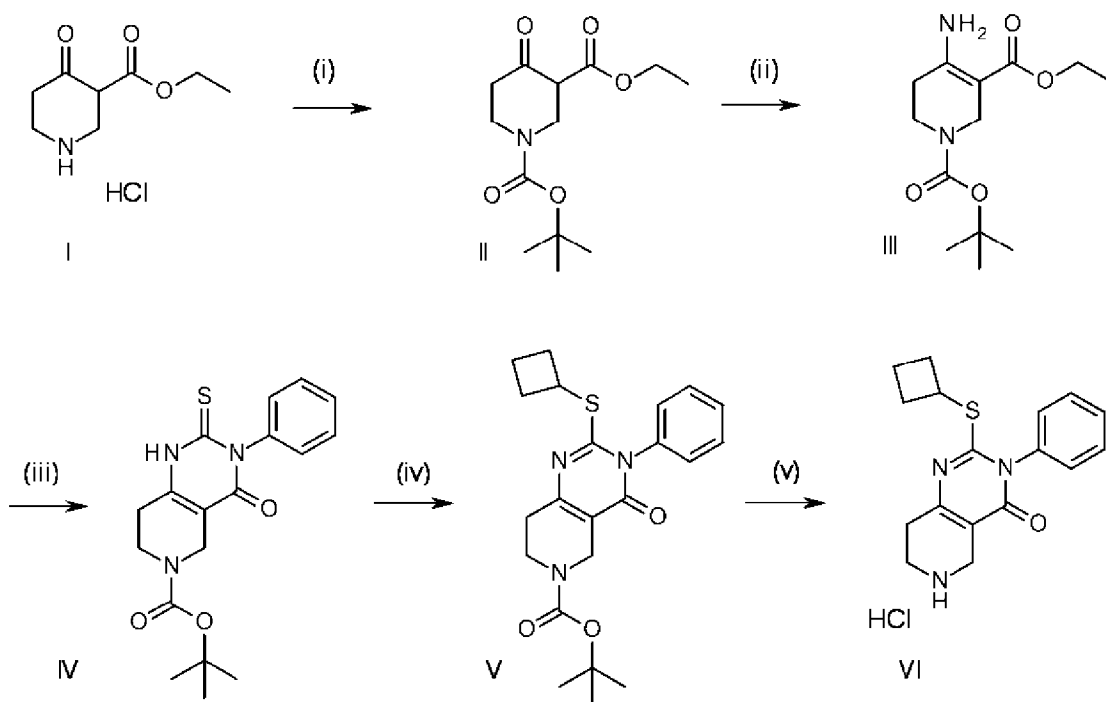
[0068] 以下に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。但し、本発明はこれらの説明内容に限定されるものではない。

[0069] [参考例 1]

＜2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] プリミジン-4-オン 塩酸塩 (2-cyclobutylsulfonyl-3-phenyl-5, 6, 7, 8-tetrahydropyrido [4, 3-d] pyrimidin-4-one hydrochloride) (下記式 (VI) の化合物) の合成＞

[0070]

[化23]



[0071] (工程 (i))

化合物 I (10.0 g) をジクロロメタン (200 mL) に溶かし、トリエチルアミン (20 mL) を加えた。ついで Boc_2O (10.6 g) を加えて室温で 20 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えてジクロロメタンで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。精製することなく、そのまま工程 (ii) へ進んだ。

(工程 (ii))

化合物 II に 28% アンモニア水 (130 mL) を加えて、80 度で 2 時間半攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えてジクロロメタンで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。シリカゲルカラム (酢酸エチル：ヘキサン = 40/60) で精製して化合物 III (9.7 g, 75%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.10–4.20 (2H, m), 4.07 (2H, brs), 3.72 (1H, t, $J=4.7$ Hz), 3.51 (2H, t, $J=4.4$ Hz), 2.44 (1H, t, $J=4.$

7 Hz), 2.28 (2H, t, J=4.3 Hz), 1.47 (9H, s), 1.25 (3H, t, J=5.3 Hz). MS: 271 [M+H]⁺
(工程 (iii))

化合物 III (9.7 g) をピリジン (49 mL) に溶かしてフェニルイソチオシアネート (8.6 mL) を加えて 90 度で 15 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエンで溶解させた。ジエチルエーテルを加えて結晶化させて化合物 IV (8.2 g, 64%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.74 (1H, br s), 7.36–7.48 (3H, m), 7.16–7.18 (2H, m), 4.06 (2H, br s), 3.57 (2H, t, J=4.2 Hz), 2.55 (2H, br s), 1.42 (9H, s). MS: 360 [M+H]⁺
(工程 (iv))

化合物 IV (10.0 g) の DMF (100 mL) 溶液にシクロブチルプロマイド (2.9 mL), DBU (ジアザビスクロウンデゼン) (4.6 mL) を加えて 40 度で 2 日間攪拌した。反応後、食塩水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた化合物は精製することなく、次の反応に用いた。

(工程 (v))

化合物 V のメタノール (100 mL) 溶液に 4N-HCl / ジオキサンを 30 mL 加えて 0 度で 6 時間攪拌した。反応後、溶液を減圧濃縮した。得られた固体をメタノール-酢酸エチルで結晶化させ、化合物 VI (5.9 g) を得た。

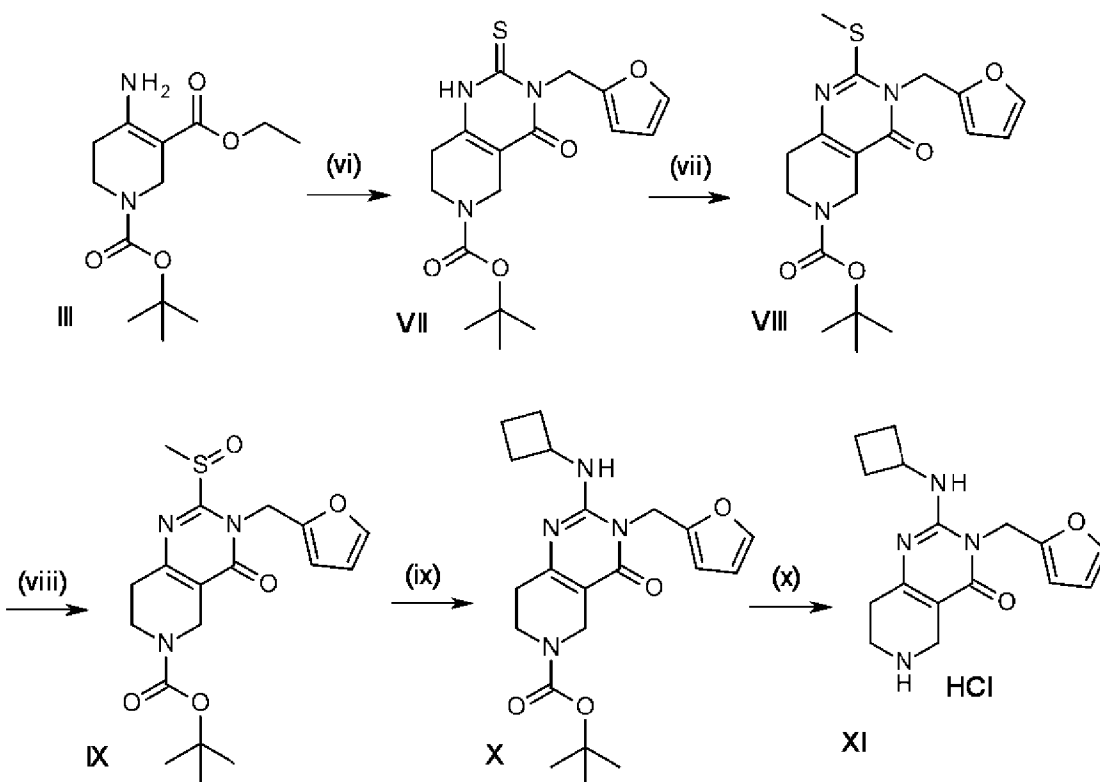
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 2H), 7.61–7.51 (m, 3H), 7.36–7.27 (m, 4H), 7.26–7.17 (m, 3H), 4.32 (s, 1H), 4.27–4.12 (m, 4H), 3.81 (t, J=5.8 Hz, 1H), 3.65 (t, J=5.7 Hz, 1H), 2.98–2.86 (m, 2H), 2.80–2.

7.3 (m, 1H), 2.70–2.59 (m, 2H), 2.44–2.28 (m, 3H), 2.04–1.86 (m, 6H). MS: 314 [M+H]⁺

[0072] [参考例 2]

<2-(シクロブチルアミノ)-3-(2-フリルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン 塩酸塩
(2-(cyclobutylamino)-3-(2-furylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one hydrochloride) (下記式 (XI) の化合物) の合成>

[0073] [化24]



[0074] (工程 (vi))

化合物 III (2.0 g) をピリジン (40 mL) に溶かして 2-フリルメチルイソチオシアネート (2.1 g) を加えて 90 度で 15 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテ

ル；酢酸エチル／5：1）で精製して化合物V I I（1.8 g, 67%）を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.73 (1H, s), 7.55 (1H, d $J=1.2$ Hz), 6.37–6.39 (1H, m), 6.33–6.34 (1H, m), 5.51 (2H, s), 4.05 (2H, s), 3.52 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 2.50–2.51 (2H, m), 1.41 (9H, s).

(工程 (v i i))

化合物V I I（1.0 g）をDMF（20 mL）に溶かして、DBU（629 mg）を加えた。氷冷下で、ヨウ化メチル（587 mg）加えて12時間攪拌した。反応液に水（60 mL）を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル；酢酸エチル／10：1）で精製して化合物V I I I（1.0 g, 96%）を得た。

(工程 (v i i i))

化合物V I I I（1.0 g），酢酸ナトリウム（656 mg），硫酸マグネシウム（387 mg）をジクロロメタンに溶かしアルゴン置換した後、 -70°C に冷却した。85% mCPBA（1.62 g）のジクロロメタン（10 mL）溶液を加えてから -50°C で2時間攪拌した。反応溶液に10%チオ硫酸ナトリウムを加えて室温に戻した。ジクロロメタンで抽出して、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗い、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル；酢酸エチル／5：1）で精製して化合物I X（400 mg, 38%）を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (1H, s), 6.50 (1H, s), 6.36 (1H, s), 5.70–5.80 (1H, m), 5.35–5.39 (1H, m), 4.38–4.42 (2H, m), 3.65–3.73 (2H, m), 2.92 (3H, s), 2.77–2

. 7 8 (2 H, m) , 1. 4 8 (9 H, s) .

(工程 (i x))

化合物 I X (4 0 0 m g) をジオキサン (1 0 m L) に溶かし、D I E A (N, N-ジイソプロピルエチルアミン) (1 4 4 m g) と、シクロブチルアミン (1 4 5 m g) 、D M A P (N, N-ジメチル-4-アミノピリジン) (1 3 m g) を加えた。5 0 度で1 2 時間攪拌し、室温に冷却してから水を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。

減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル ; 酢酸エチル / 1 0 : 1) で精製して化合物 X (2 0 0 m g, 4 9 %) を得た。

M S : 4 0 1 [M+H] + (工程 (x))

化合物 X (2 0 0 m g) を酢酸エチル (5 m L) に溶かし、0 度で3 M- H C l / E t O A c (1 m L) を加えた。室温で1 時間攪拌した後に、減圧濃縮して化合物 X I (1 4 3 m g, 8 5 %) を得た。

¹H NMR (4 0 0 M H z, D M S O - d₆) δ 9. 5 7 (2 H, s) , 7. 7 8 (1 H, s) , 7. 6 0 (1 H, d, J=0. 8 H z) , 6. 6 0 - 6. 4 4 (2 H, m) , 5. 3 2 (2 H, s) , 4. 5 1 - 4. 4 5 (1 H, m) , 3. 7 6 (2 H, s) , 3. 2 9 (2 H, s) , 2. 6 9 - 2. 7 1 (2 H, m) , 2. 2 0 - 2. 2 6 (2 H, m) , 2. 0 3 - 2. 1 4 (2 H, m) , 1. 5 9 - 1. 7 2 (2 H, m) . M S : 3 0 1 [M+H] +

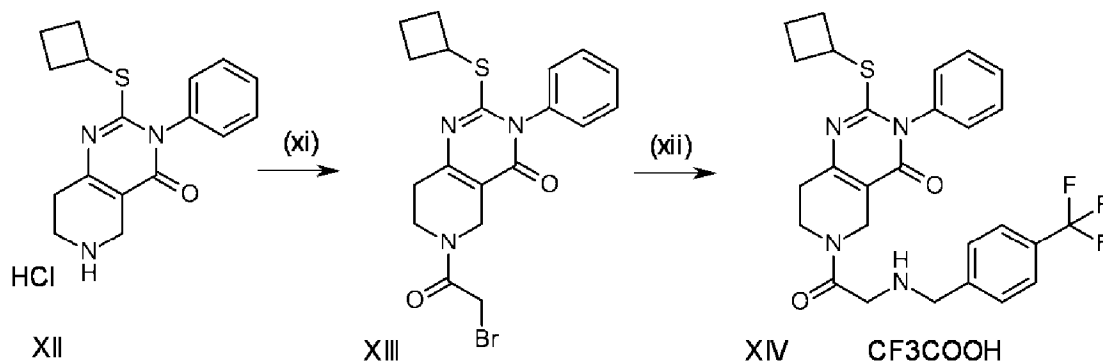
[0075] [実施例 1]

<2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[2-[[4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチルアミノ] アセチル] -7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

(2-cyclobutylsulfanyl-3-phenyl-6-[2-[[4-(trifluoromethyl) phenyl] meth

ylamino]acetyl] - 7, 8-dihydro-5H-pyridido [4, 3-d] pyrimidin-4-one trifluoroacetate) (下記式 (XIV) の化合物) の合成>

[0076] [化25]



[0077] (工程 (xi))

化合物 XII (参考例 1 の化合物 VI に相当) (20 mg) のアセトニトリル (1 ml) 溶液に DIPEA (N, N-ジイソプロピルエチルアミン) (0.020 ml), 及びブromoアセチルブromid (0.005 ml) を加えて室温で 20 分間攪拌した。そのまま次の反応に進んだ。

(工程 (xii))

工程 (xi) で得られた反応溶液に 4-トリフルオロメチルベンジルアミン (0.010 ml) 及び DIPEA (0.010 ml) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を逆相分取カラムで精製して目的の化合物 XIV (5.4 mg) を得た。

[0078] [実施例 2~9]

実施例 1 の方法に準じて、下記表 1 に示す実施例 2~9 の化合物を合成した。

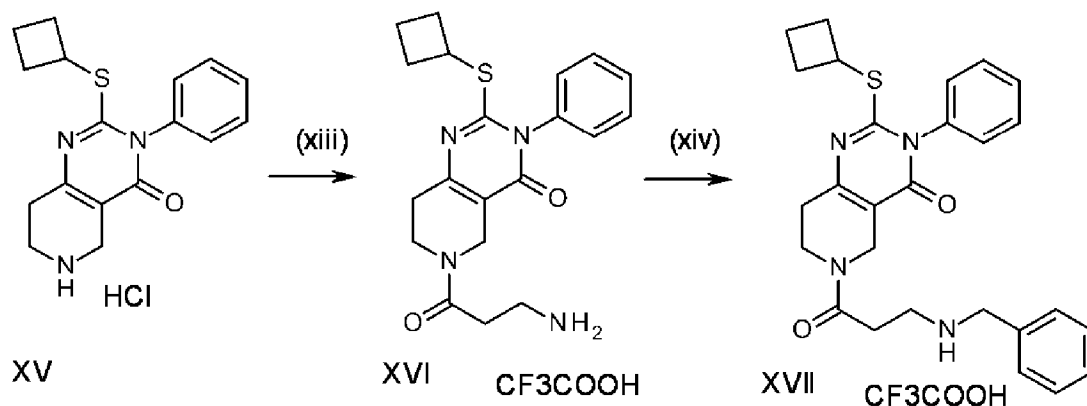
[0079] [実施例 10]

<6-[3-(ベンジルアミノ)プロパノイル]-2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド-[4,3-d]ピリミジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

(6-[3-(benzylamino)propanoyl]-2-cy

clobutylsulfanyl-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate) (下記式 (XVII) の化合物) の合成>

[0080] [化26]



[0081] (工程 (xiii))

化合物XV (上記参考例1の化合物VIに相当) (190mg) のジクロロメタン (0.5ml) 溶液にN-Boc-beta-alanine (134mg),WSC.HCl (140mg),DIPEA (0.28ml) を加えて室温で5時間攪拌した。減圧濃縮し、次いでTFA (トリフルオロ酢酸) 2mlを加えて室温で2時間攪拌した。減圧濃縮し、逆相分取カラムで精製して化合物XVIを160mg得た。

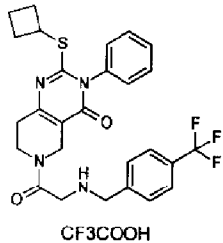
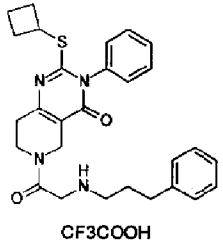
(工程 (xiv))

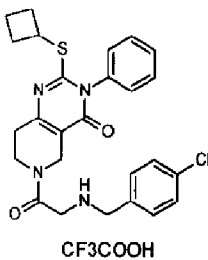
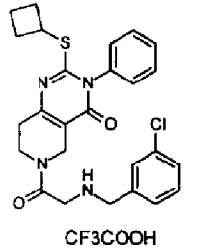
化合物XVI (102mg) をジクロロメタン (0.6ml), メタノール (0.3ml)、酢酸 (50μl) に溶かした。ベンズアルデヒド (31μl), ソジウムシアノボロヒドライド (19mg) を加えて室温で4時間攪拌した。減圧濃縮し逆相分取カラムで精製して化合物XVII (45mg) を得た。

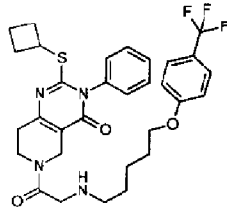
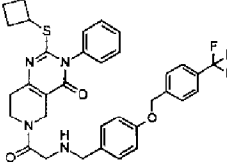
[0082] [実施例11~24]

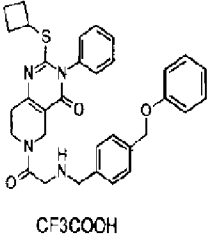
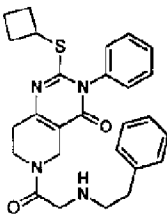
実施例10の方法に準じて、下記表1に示す実施例11~24の化合物を合成した。

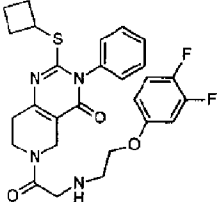
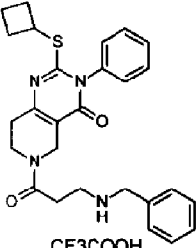
[0083] 表 1

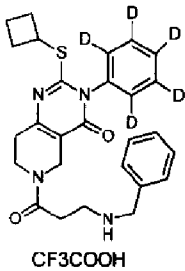
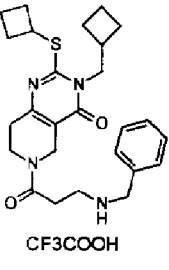
化合物 番号	構造式	MASS (ESI)	NMR	化合物名 (IUPAC)
実施例 1	 CF ₃ COOH	529 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.35 (s, 2H), 7.84 (dd, J = 8.3, 3.6 Hz, 2H), 7.74 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.61 – 7.50 (m, 3H), 7.36 – 7.26 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.29 – 4.12 (m, 6H), 3.81 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.44 – 2.35 (m, 2H), 2.04 – 1.86 (m, 4H).	2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチルアミノ]アセチル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 (2-cyclobutylsulfanyl-3-phenyl-6-[2-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methylamino]acetyl]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate)
実施例 2	 CF ₃ COOH	489 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 7.61 – 7.51 (m, 3H), 7.36 – 7.27 (m, 4H), 7.26 – 7.17 (m, 3H), 4.32 (s, 1H), 4.27 – 4.12 (m, 4H), 3.81 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.98 – 2.86 (m, 2H), 2.80 – 2.73 (m, 1H), 2.70 – 2.59 (m, 2H), 2.44 – 2.28 (m, 3H), 2.04 – 1.86 (m, 6H).	2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[2-(3-フェニルプロピルアミノ)アセチル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 (2-cyclobutylsulfanyl-3-phenyl-6-[2-(3-phenylpropylamino)acetyl]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate)

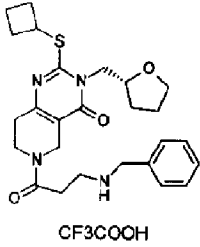
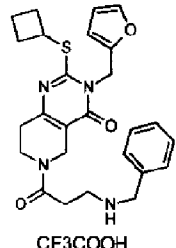
実施例 3	 CF₃COOH	495 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.24 (s, 2H), 7.63 – 7.48 (m, 7H), 7.38 – 7.26 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.25 – 4.10 (m, 6H), 3.80 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.76 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 2.64 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 2.44 – 2.35 (m, 2H), 2.04 – 1.87 (m, 4H).	6-[2-[(4-クロロフェニル)メチルアミノ]アセチル]-2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 (6-[2-[(4-chlorophenyl)methylamino]acetyl]-2-cyclobutylsulfanyl-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate)
実施例 4	 CF₃COOH	495 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.28 (s, 2H), 7.66 – 7.42 (m, 7H), 7.37 – 7.25 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.25 – 4.12 (m, 6H), 3.80 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.76 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.64 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.44 – 2.35 (m, 2H), 2.03 – 1.88 (m, 4H).	6-[2-[(3-クロロフェニル)メチルアミノ]アセチル]-2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 (6-[2-[(3-chlorophenyl)methylamino]acetyl]-2-cyclobutylsulfanyl-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate)

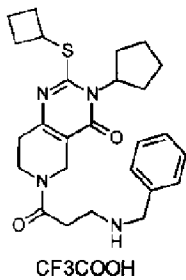
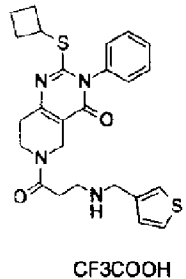
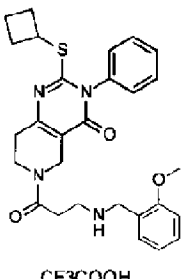
実施例 5	 CF₃COOH	601 (M+H) ⁺	¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 2H), 7.65 (dd, J=8.6, 3.8 Hz, 2H), 7.61 – 7.49 (m, 3H), 7.37 – 7.26 (m, 2H), 7.11 (dd, J=8.5, 4.4 Hz, 2H), 4.38 – 4.12 (m, 5H), 4.06 (dd, J=6.2, 6.2 Hz, 2H), 3.82 (t, J=5.8 Hz, 1H), 3.66 (t, J=5.8 Hz, 1H), 3.02 – 2.85 (m, 2H), 2.83 – 2.74 (m, 1H), 2.69 – 2.62 (m, 1H), 2.44 – 2.31 (m, 2H), 2.05 – 1.87 (m, 4H), 1.83 – 1.63 (m, 4H), 1.55 – 1.40 (m, 2H).	2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[2-[5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ペンチルアミノ]アセチル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 (2-cyclobutylsulfanyl-3-phenyl-6-[2-[5-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]pentylamino]acetyl]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate)
実施例 6	 CF₃COOH	635 (M+H) ⁺	—	2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[2-[[4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]フェニル]メチルアミノ]アセチル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン水和物のトリフルオロ酢酸塩 (2-cyclobutylsulfanyl-3-phenyl-6-[2-[[4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy]phenyl]methylamino]acetyl]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one hydrate trifluoroacetate)

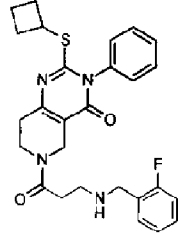
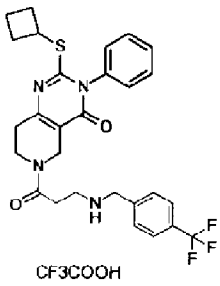
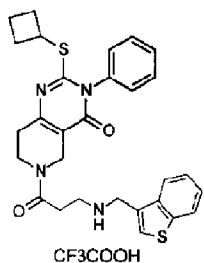
実施例 7	 CF₃COOH	567 (M+H)⁺	—	2-シクロブチルスル ファニル-6-[2-[[4-(フェノキシメチ ル)フェニル]メチル アミノ]アセチル]-3 -フェニル-7, 8- ジヒドロ-5H-ピリ ド[4, 3-d]ピリミジ ン-4-オンのトリフ ルオロ酢酸塩 (2- cyclobutylsulfanyl- 6-[2-[[4- (phenoxymethyl)ph enyl]methylamino] acetyl]-3-phenyl- 7,8-dihydro-5H- pyrido[4,3-d] pyrimidin-4-one trifluoroacetate)
実施例 8	 CF₃COOH	475 (M+H)⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (s, 2H), 7.62 – 7.50 (m, 3H), 7.40 – 7.20 (m, 7H), 4.34 (s, 1H), 4.30 – 4.14 (m, 4H), 3.82 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.22 – 3.11 (m, 2H), 2.98 (dd, J = 16.6, 8.9 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.69 – 2.64 (m, 1H), 2.44 – 2.35 (m, 2H), 2.02 – 1.87 (m, 4H).	2-シクロブチルスル ファニル-6-[2-(フェネチルアミノ)ア セチル]-3-フェニ ル-7, 8-ジヒドロ -5H-ピリド[4, 3 -d]ピリミジン-4- オンのトリフルオロ酢 酸塩 (2- cyclobutylsulfanyl- 6-[2- (phenethylamino)a cetyl]-3-phenyl- 7,8-dihydro-5H- pyrido[4,3-d] pyrimidin-4-one trifluoroacetate)

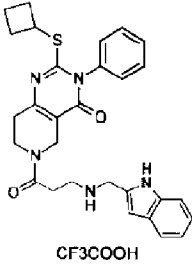
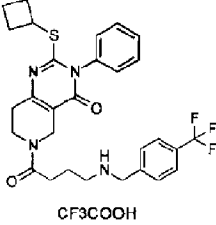
実施例 9	 CF₃COOH	527 (M+H)⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 2H), 7.63 – 7.52 (m, 3H), 7.40 (ddd, J = 20.0, 9.4, 5.1 Hz, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 6.87 – 6.78 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.31 – 4.23 (m, 5H), 4.23 – 4.13 (m, 1H), 3.81 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.30 – 3.26 (m, 2H), 2.78 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.68 – 2.61 (m, 1H), 2.43 – 2.35 (m, 2H), 1.95 (dd, J = 13.1, 6.6 Hz, 4H).	2-シクロブチルスル ファニル-6-[2-[2-(3, 4-ジフルオ ロフェノキシ)エチル アミノ]アセチル]-3 -フェニル-7, 8- ジヒドロ-5H-ピリ ド[4, 3-d]ピリミジ ン-4-オンのトリフ ルオロ酢酸塩 (2- cyclobutylsulfanyl- 6-[2-[2-(3,4- difluorophenoxy)et hylamino]acetyl]-3- phenyl-7,8- dihydro-5H- pyrido[4,3- d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate)
実施例 10	 CF₃COOH	475 (M+H)⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (br, 2H), 7.61 – 7.39 (m, 8H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 4.29 (d, J=13.5 Hz, 2H), 4.24 – 4.12 (m, 3H), 3.77 (t, J=5.7 Hz, 1H), 3.70 (t, J=5.7 Hz, 1H), 3.22 – 3.08 (m, 2H), 2.91 – 2.82 (m, 2H), 2.74 (t, J=5.7 Hz, 1H), 2.63 (t, J=5.7 Hz, 1H), 2.44 – 2.30 (m, 2H), 2.03 – 1.86 (m, 4H).	6-[3-(ベンジル アミノ)プロパノイル] -2-シクロブチルス ルファニル-3-フェ ニル-7, 8-ジヒド ロ-5H-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4 -オンのトリフルオロ 酢酸塩 (6-[3- (benzylamino)prop anoyl]-2- cyclobutylsulfanyl- 3-phenyl-7,8- dihydro-5H- pyrido[4,3- d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate)

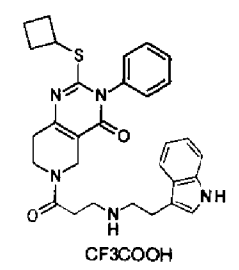
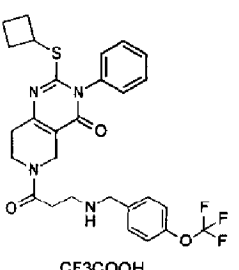
実施例 11	 CF₃COOH	480 (M+H)⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (br, 2H), 7.55 – 7.40 (m, 5H), 4.29 (d, J=13.6 Hz, 2H), 4.25 – 4.15 (m, 3H), 3.77 (t, J=5.7 Hz, 1H), 3.70 (t, J=5.7 Hz, 1H), 3.20 – 3.10 (m, 2H), 2.89 – 2.82 (m, 2H), 2.74 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.63 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.45 – 2.30 (m, 2H), 2.03 – 1.86 (m, 4H).	6-[3-(ベンジルアミノ)プロパノイル]-2-シクロブチルスルファニル-3-(2,3,4,5,6-ペンタデュートリオフェニル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 (6-[3-(benzylamino)prop anoyl]-2-cyclobutylsulfanyl-3-(2,3,4,5,6-pentadeuteriophenyl)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate)
実施例 12	 CF₃COOH	467 (M+H)⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (br, 2H), 7.52 – 7.40 (m, 5H), 4.30 – 4.18 (m, 5H), 4.02 – 3.97 (m, 2H), 3.71 (t, J=6.0 Hz, 1H), 3.65 (t, J=6.0 Hz, 1H), 3.20 – 3.08 (m, 2H), 2.86 – 2.80 (m, 2H), 2.78 – 2.64 (m, 2H), 2.58 – 2.43 (m, 1H), 2.15 – 1.75 (m, 12H).	6-[3-(ベンジルアミノ)プロパノイル]-3-(シクロブチルメチル)-2-シクロブチルスルファニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 (6-[3-(benzylamino)prop anoyl]-3-(cyclobutylmethyl)-2-cyclobutylsulfanyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate)

実施例 13	 CF₃COOH	483 (M+H)⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (br, 2H), 7.52 – 7.40 (m, 5H), 4.31 – 4.16 (m, 5H), 4.03 – 3.60 (m, 7H), 3.18 – 3.10 (m, 2H), 2.86 – 2.80 (m, 2H), 2.68 – 2.62 (m, 2H), 2.15 – 1.75 (m, 10H).	6-[3-(ベンジルアミノ)プロパノイル]-2-シクロブチルスルファニル-3-[[[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]メチル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 (6-[3-(benzylamino)prop anoyl]-2-cyclobutylsulfanyl-3-[[[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]methyl]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate)
実施例 14	 CF₃COOH	479 (M+H)⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (s, 2H), 7.60 (t, J=1.7 Hz, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.37 (m, 3H), 6.47 – 6.34 (m, 2H), 5.16 (d, J=5.4 Hz, 2H), 4.36 – 4.13 (m, 5H), 3.72 (t, J=5.8 Hz, 1H), 3.65 (t, J=5.7 Hz, 1H), 3.21 – 3.08 (m, 2H), 2.85 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.66 (t, J=5.2 Hz, 1H), 2.56 (t, J=5.5 Hz, 1H), 2.50 – 2.40 (m, 2H), 2.17 – 1.93 (m, 4H).	6-[3-(ベンジルアミノ)プロパノイル]-2-シクロブチルスルファニル-3-(2-フリルメチル)-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 (6-[3-(benzylamino)prop anoyl]-2-cyclobutylsulfanyl-3-(2-furylmethyl)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate)

実施例 15	 CF3COOH	487 (M+H)+	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (s, 2H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.38 (m, 3H), 4.73 – 4.58 (m, 1H), 4.31 – 4.12 (m, 5H), 3.71 (t, J=5.8 Hz, 1H), 3.64 (t, J=5.7 Hz, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.84 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.63 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.56 – 2.39 (m, 3H), 2.22 – 1.97 (m, 6H), 1.97 – 1.75 (m, 4H), 1.66 – 1.49 (m, 2H).	6-[3-(ベンジルアミノ)プロパノイル]-2-シクロブチルスルファニル-3-シクロペンチル-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 (6-[3-(benzylamino)prop anoyl]-2-cyclobutylsulfanyl-3-cyclopentyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate)
実施例 16	 CF3COOH	481 (M+H)+	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 2H), 7.69 (ddd, J = 6.1, 3.0, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (td, J = 4.5, 3.0 Hz, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.31 (ddd, J = 5.3, 3.8, 2.5 Hz, 2H), 7.24 (ddd, J = 6.4, 5.0, 1.3 Hz, 1H), 4.34 – 4.12 (m, 5H), 3.77 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.14 (q, J = 6.4, 5.3 Hz, 2H), 2.85 (td, J = 6.7, 4.2 Hz, 2H), 2.78 – 2.69 (m, 1H), 2.63 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.04 – 1.86 (m, 4H).	2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[3-(3-チエニルメチルアミノ)プロパノイル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 (2-cyclobutylsulfanyl-3-phenyl-6-[3-(3-thienylmethylamino)propanoyl]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate)
実施例 17	 CF3COOH	505 (M+H)+	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (s, 2H), 7.55 (dt, J = 5.0, 2.0 Hz, 3H), 7.43 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.05 – 6.98 (m, 1H), 4.29 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 4.19 (m, 3H), 3.86 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 3.77 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.22 – 3.09 (m, 2H), 2.87 (td, J = 6.5, 4.0 Hz, 2H), 2.79 – 2.69 (m, 1H), 2.64 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.03 – 1.86 (m, 4H).	2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[(2-メトキシフェニル)メチルアミノ]プロパノイル]-3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 (2-cyclobutylsulfanyl-6-[3-[(2-methoxyphenyl)methylamino]propanoyl]-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate)

実施例 18	 CF₃COOH	493 (M+H)⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 2H), 7.65 – 7.45 (m, 5H), 7.32 (m, 4H), 4.36 – 4.24 (m, 4H), 4.18 (m, 1H), 3.77 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.88 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.39 (m, 2H), 1.95 (m, 4H).	2-シクロブチルスルファニル-6-アニル-3-[(2-フルオロフェニル)メチルアミノ]プロパノイル-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 (2-cyclobutylsulfanyl-6-phenyl-3-[(2-fluorophenyl)methylamino]propanoyl-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate)
実施例 19	 CF₃COOH	543 (M+H)⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (s, 2H), 7.86 (dd, J = 8.4, 3.4 Hz, 2H), 7.78 – 7.71 (m, 2H), 7.56 (m, 3H), 7.31 (dt, J = 7.4, 2.6 Hz, 2H), 4.38 – 4.24 (m, 4H), 4.18 (m, 1H), 3.77 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.87 (td, J = 7.0, 6.6, 3.2 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.05 – 1.85 (m, 4H).	2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチルアミノ]プロパノイル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 (2-cyclobutylsulfanyl-3-phenyl-6-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methylamino]propanoyl]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate)
実施例 20	 CF₃COOH	531 (M+H)⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 – 8.72 (m, 2H), 8.06 (td, J = 7.7, 4.6 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.60 – 7.42 (m, 5H), 7.31 (m, 2H), 4.51 (q, J = 4.9 Hz, 2H), 4.29 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.77 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.27 (t, J = 5.7 Hz, 3H), 2.90 (td, J = 6.7, 3.3 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.05 – 1.85 (m, 4H).	6-[[3-(ベンゾチオフェン-3-イルメチルアミノ)プロパノイル]-2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 (6-[[3-(benzothiophen-3-ylmethylamino)propanoyl]-2-cyclobutylsulfanyl-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate)

実施例 21	 CF₃COOH	514 (M+H)⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.20 – 11.09 (m, 1H), 8.80 (s, 2H), 7.55 (dt, J = 5.2, 2.9 Hz, 4H), 7.47 – 7.41 (m, 1H), 7.31 (dt, J = 7.4, 2.5 Hz, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.07 – 6.99 (m, 1H), 6.65 – 6.58 (m, 1H), 4.41 – 4.23 (m, 4H), 4.18 (m, 1H), 3.77 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.21 (q, J = 6.0, 5.5 Hz, 2H), 2.88 (td, J = 6.6, 2.3 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.05 – 1.86 (m, 4H).	2-シクロブチルスルファニル-6-[3-(1H-インドール-2-イルメチルアミノ)プロパノイル]-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 (2-cyclobutylsulfanyl-6-[3-(1H-indol-2-ylmethylamino)propionyl]-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate)
実施例 22	 CF₃COOH	557 (M+H)⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (s, 2H), 7.85 (dd, J = 8.4, 3.6 Hz, 2H), 7.73 (dd, J = 8.3, 4.0 Hz, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.36 – 7.27 (m, 2H), 4.28 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 4.18 (m, 1H), 3.75 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.59 (m, 4H), 2.39 (m, 2H), 2.02 – 1.82 (m, 6H).	2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチルアミノ]ブタノイル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 (2-cyclobutylsulfanyl-3-phenyl-6-[4-[(trifluoromethyl)phenyl]methylamino]butanoyl]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate)

実施例 23	 CF₃COOH	528 (M+H)⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.35 (br, 2H), 7.69 – 7.42 (m, 4H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 4.7, 2.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 7.5, 7.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.5, 7.4 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 4.24 – 4.11 (m, 1H), 3.78 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.46 – 3.31 (m, 1H), 3.31 – 3.17 (m, 3H), 3.05 (td, J = 7.2, 7.1 Hz, 2H), 2.93 – 2.79 (m, 2H), 2.79 – 2.71 (m, 1H), 2.71 – 2.60 (m, 1H), 2.44 – 2.31 (m, 2H), 2.06 – 1.87 (m, 4H).	2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ]プロパノイル]-3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-オンの2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩 (2-cyclobutylsulfanyl-6-[3-[2-(1H-indol-3-yl)ethylamino]propanoyl]-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one; trifluoroacetate)
実施例 24	 CF₃COOH	559 (M+H)⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 2H), 7.68 – 7.52 (m, 2H), 7.55 (dt, J = 5.0, 2.2 Hz, 3H), 7.51 – 7.41 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 4.35 – 4.12 (m, 5H), 3.77 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.87 (td, J = 6.6, 3.9 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.39 (m, 2H), 1.95 (m, 4H).	2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチルアミノ]プロパノイル]-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 (2-cyclobutylsulfanyl-3-phenyl-6-[3-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methylamino]propanoyl]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate)

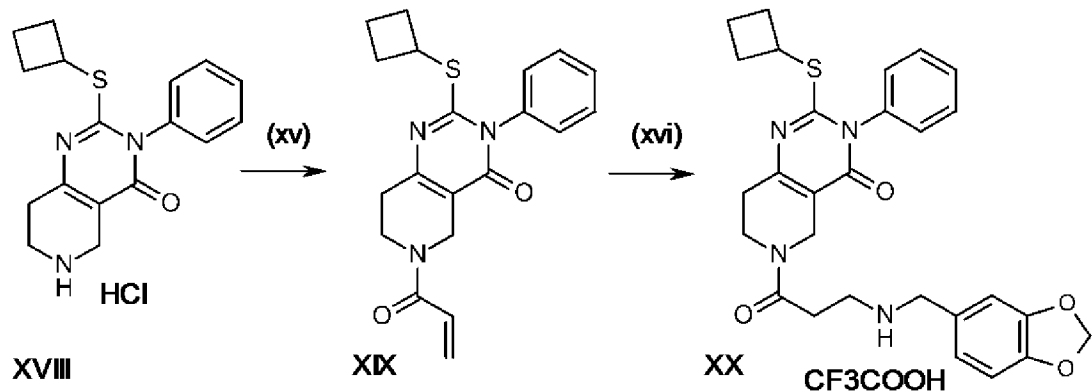
[0084] [実施例28]

<6-[3-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチルアミノ)プロパノイル]-2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

(6-[3-(1, 3-benzodioxol-5-ylmethylamino)propanoyl]-2-cyclobutylsulfan

yl-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetic acid) (下記式 (XX) の化合物) の合成>

[0085] [化27]



[0086] (工程 (xv))

化合物XVIII (上記参考例1の化合物VIに相当) (2.0g) のジクロロメタン (15ml) 溶液にアクリル酸クロライド (693mg), DIPEA (2.99ml) を加えて室温で1時間攪拌した。ジクロロメタン、1N HCl を加えた後に、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。分取シリカゲルカラム (酢酸エチル; ヘキサン/1:4) で精製して化合物XIXを1.7g得た。

(工程 (xvi))

化合物XIX (48mg) をテトラヒドロフラン (0.5ml) に溶かした。ジアザビシクロウンデセン (58μl)、ピペロニルアミン (24μl) を加えて80度で15時間攪拌した。減圧濃縮し逆相分取カラムで精製して化合物XX (61mg) を得た。(収率73%)

[0087] なお、上記と同様の製法に基づいて、上記化合物XIXから、実施例10の化合物 (化合物VI) を合成することも出来た。すなわち、化合物XIX (50mg) を1,4-ジオキサン (1.0ml) に溶かした。ジアザビシクロウンデセン (61μl)、ベンジルアミン (30μl) を加えて80度で15時間攪拌した。減圧濃縮し逆相分取カラムで精製して化合物XV

11 (54 mg) を得ることが出来た。(収率 67%)

[0088] [実施例 25～27、29～49、実施例 56、実施例 59、実施例 60]

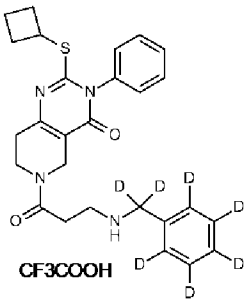
実施例 28 の方法に準じて、下記表に示す実施例 25～27、29～49、実施例 56、実施例 59、実施例 60 の化合物を合成した。

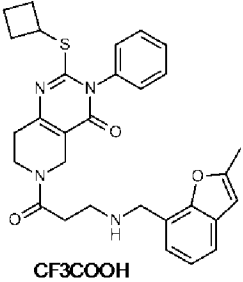
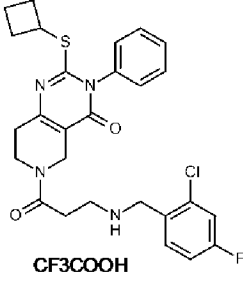
[0089] [実施例 50～55、実施例 57、実施例 58]

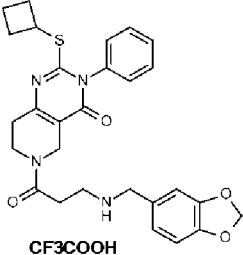
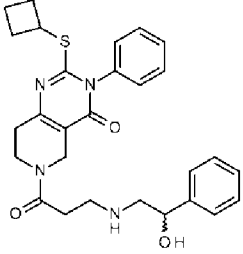
実施例 50～55、実施例 57、実施例 58 の合成は実施例 1 の方法に準じて行った。

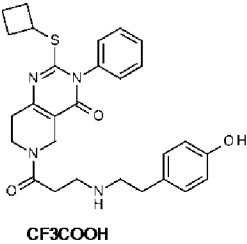
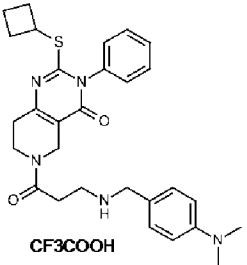
実施例 1 で用いたプロモアセチルブロマイドの代わりに、クロロアセチルクロライドを用いた。次いで、適当なアミンと反応させて、下記表に示す実施例 50～55、実施例 57、実施例 58 の化合物を合成した。

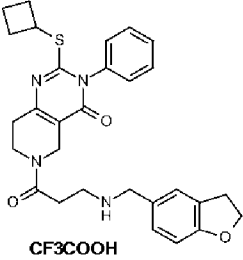
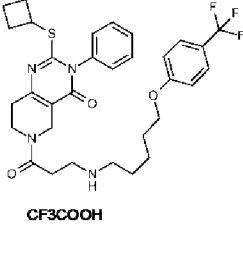
[0090] 表 2

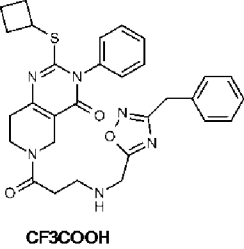
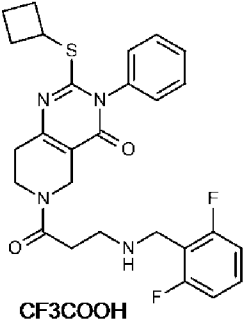
化合物番号		MASS (ESI) m/z (M+H) ⁺	NMR	化合物名 (IUPAC)
実施例 25		482 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 – 8.67 (br, 2H), 7.55 (dt, J = 4.7, 2.3 Hz, 3H), 7.31 (dt, J = 7.3, 2.5 Hz, 2H), 4.29 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.24 – 4.13 (m, 1H), 3.77 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.22 – 3.09 (m, 2H), 2.93 – 2.82 (m, 2H), 2.74 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 2.45 – 2.33 (m, 2H), 2.03 – 1.86 (m, 4H).	2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[[ジジウテリオ-(2,3,4,5,6-ペンタジウテリオフェニル)メチル]アミノ]プロパノイル]-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 2-cyclobutylsulfa-6-[3-[[dideutero-(2,3,4,5,6-pentadeuteriophenyl)methyl]amino]propanoyl]-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate

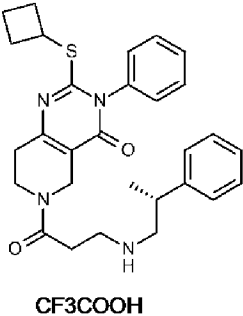
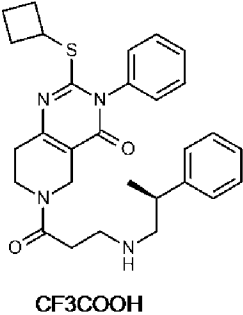
実施例26	 CF₃COOH	529 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (s, 2H), 7.63 – 7.51 (m, 4H), 7.37 (ddd, J=7.0, 5.5, 1.3 Hz, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 3H), 6.68 (dd, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 4.7 Hz, 2H), 4.29 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 4.24 – 4.12 (m, 1H), 3.77 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 2.95 – 2.84 (m, 2H), 2.74 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.44 – 2.30 (m, 3H), 2.04 – 1.84 (m, 4H).	2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[(2-メチルベンゾフラン-7-イル)メチルアミノ]プロパノイル]-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 2-cyclobutylsulfanyl-6-[3-[(2-methylbenzofuran-7-yl)methylamino]propanoyl]-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate
実施例27	 CF₃COOH	527 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.77 (s, 2H), 7.71 (dt, J = 8.7, 5.9 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 3H), 7.39 (tt, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.28 – 7.35 (m, 2H), 4.38 – 4.24 (m, 4H), 4.18 (qd, J = 8.5, 7.9, 4.4 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.89 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.64 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.45 – 2.30 (m, 2H), 2.06 – 1.84 (m, 4H).	6-[3-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)メチルアミノ]プロパノイル]-2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 6-[3-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)methylamino]propanoyl]-2-cyclobutylsulfanyl-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate

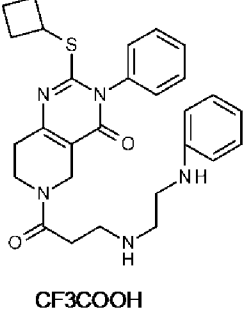
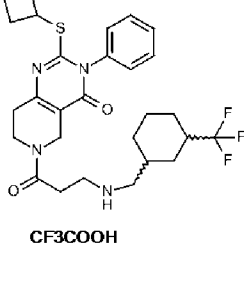
実施例28	 CF₃COOH	519 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 - 8.67 (br, 2H), 7.55 (dt, J = 4.7, 2.3 Hz, 3H), 7.31 (dt, J = 7.3, 2.5 Hz, 2H), 4.29 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 3.77 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.22 - 3.09 (m, 2H), 2.93 - 2.82 (m, 2H), 2.74 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 2H), 2.03 - 1.86 (m, 4H).	6-[3-(1,3-ベンゾジ オキソール-5-イル メチルアミノ)プロ パノイル]-2-シクロ ブチルスルファニ ル-3-フェニル-7,8- ジヒドロ-5H-ピリド [4,3-d]ピリミジン-4- オンのトリフルオロ 酢酸塩 6-[3-(1,3-benzodi oxol-5-ylmethyla mino)propanoyl]- 2-cyclobutylsulfa nyl-3-phenyl-7,8- dihydro-5H-pyrid o[4,3-d]pyrimidin- 4-one trifluoroac etate
実施例29	 CF₃COOH	505 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.75 - 8.67 (br, 1H), 8.51 - 8.43 (br, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 3H), 7.45 - 7.35 (m, 4H), 7.38 - 7.27 (m, 3H), 6.20 (br, 1H), 4.97 - 4.87 (m, 1H), 4.30 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 3.78 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 3H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.92 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.64 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 4H).	2-シクロブチルス ルファニル-6-[3-[(2-ヒドロキシ-2-フ ェニル-エチル)アミ ノ]プロパノイル]-3- フェニル-7,8-ジヒ ドロ-5H-ピリド[4,3 -d]ピリミジン-4-オ ンのトリフルオロ 酢酸塩 2-cyclobutylsulfa nyl-6-[3-[(2-hydro xy-2-phenyl-ethyl)amino]propanoyl]-3-phenyl-7,8-di hydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4- one trifluoroacet ate

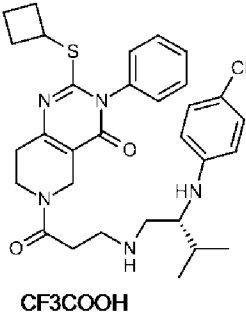
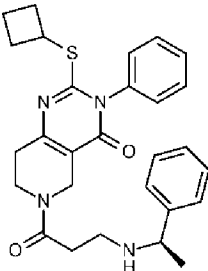
実施例30	 CF₃COOH	505 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.44 – 9.20 (br, 1H), 8.52 – 8.31 (br, 2H), 7.62 – 7.51 (m, 3H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 7.10 – 7.00 (m, 2H), 6.77 – 6.67 (m, 2H), 4.30 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 4.25 – 4.12 (m, 1H), 3.78 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.26 – 3.04 (m, 4H), 2.94 – 2.70 (m, 5H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 2.45 – 2.31 (m, 2H), 2.04 – 1.85 (m, 4H).	2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ]プロパノイル]-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 2-cyclobutylsulfonyl-6-[3-[2-(4-hydroxyphenyl)ethylamino]propanoyl]-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate
実施例31	 CF₃COOH	518 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.44 – 9.20 (br, 1H), 8.52 – 8.31 (br, 2H), 7.62 – 7.51 (m, 3H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 7.10 – 7.00 (m, 2H), 6.77 – 6.67 (m, 2H), 4.30 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 4.25 – 4.12 (m, 1H), 3.78 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.26 – 3.04 (m, 4H), 2.94 – 2.70 (m, 5H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 2.45 – 2.31 (m, 2H), 2.04 – 1.85 (m, 4H).	2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[(4-ジメチルアミノフェニル)メチルアミノ]プロパノイル]-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 2-cyclobutylsulfonyl-6-[3-[(4-dimethylaminophenyl)methylamino]propanoyl]-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate

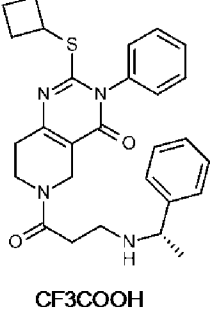
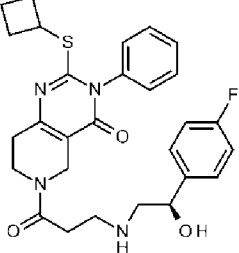
実施例32	 CF₃COOH	517 (M+H)⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (s, 2H), 7.61 – 7.50 (m, 3H), 7.39 – 7.27 (m, 3H), 7.22 (d dd, J = 7.8, 5.5, 1.9 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 4.62 – 4.50 (m, 2H), 4.28 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 4.23 – 4.05 (m, 3H), 3.77 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.19 (td, J = 8.8, 3.0 Hz, 2H), 3.16 – 3.05 (m, 2H), 2.84 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.70 – 2.59 (m, 2H), 2.44 – 2.30 (m, 2H), 2.03 – 1.86 (m, 4H).	2-シクロブチルスルファニル-6-[3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルメチルアミノ)プロパノイル]-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 2-cyclobutylsulfa-nyl-6-[3-(2,3-dihydrobenzofuran-5-ylmethylamino)propanoyl]-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate
実施例33	 CF₃COOH	615 (M+H)⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (s, 2H), 7.68 – 7.62 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 3H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.14 – 7.08 (m, 2H), 4.30 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 4.06 (td, J = 6.3, 3.1 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.17 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.85 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.44 – 2.31 (m, 2H), 2.04 – 1.87 (m, 4H), 1.76 (ddt, J = 10.3, 6.2, 3.7 Hz, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 2H), 1.53 – 1.40 (m, 2H).	2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[3-[5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ペンチルアミノ]プロパノイル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 2-cyclobutylsulfa-nyl-3-phenyl-6-[3-[5-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]pentylamino]propanoyl]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate

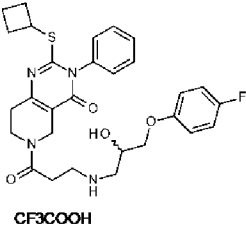
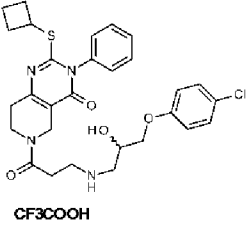
実施例34		557 (M+H)+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.56 – 9.03 (br, 2H), 7.54 – 7.44 (m, 3H), 7.32 – 7.16 (m, 7H), 4.61 (s, 2H), 4.22 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 4.16 – 4.06 (m, 3H), 3.70 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.31 – 3.21 (m, 2H), 2.89 – 2.79 (m, 2H), 2.67 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.56 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.38 – 2.27 (m, 2H), 1.95 – 1.79 (m, 4H).	6-[3-[(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチルアミノ]プロパノイル]-2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 6-[3-[(3-benzyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methylamino]propanoyl]-2-cyclobutylsulfanyl-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate
実施例35		511 (M+H)+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.92 – 8.75 (br, 2H), 7.65 – 7.50 (m, 4H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 4.33 – 4.24 (m, 4H), 4.24 – 4.11 (m, 1H), 3.77 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.31 – 3.18 (m, 2H), 2.93 – 2.83 (m, 2H), 2.74 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.64 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.44 – 2.33 (m, 2H), 2.04 – 1.85 (m, 4H).	2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチルアミノ]プロパノイル]-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 2-cyclobutylsulfanyl-6-[3-[(2,6-difluorophenyl)methylamino]propanoyl]-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate

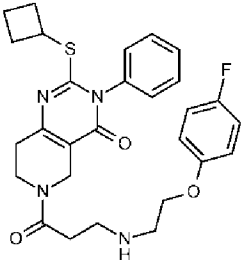
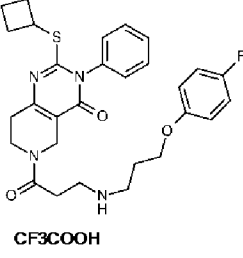
実施例36	 CF₃COOH	503 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 – 8.36 (br, 1H), 8.30 – 8.11 (br, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 3H), 7.42 – 7.22 (m, 7H), 4.27 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.19 (ttd, J = 8.7, 8.0, 3.5 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.27 – 3.07 (m, 5H), 2.91 – 2.80 (m, 2H), 2.78 – 2.70 (m, 1H), 2.66 – 2.59 (m, 1H), 2.45 – 2.33 (m, 2H), 2.02 – 1.86 (m, 4H), 1.31 – 1.22 (m, 3H).	2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[3-[(2R)-2-フェニルプロピル]アミノ]プロパノイル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 2-cyclobutylsulfa-nyl-3-phenyl-6-[3-[(2R)-2-phenylpropyl]amino]prop-1-en-1-yl-7,8-dihydr-o-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate
実施例37	 CF₃COOH	503 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 – 8.39 (br, 1H), 8.32 – 8.13 (br, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 3H), 7.41 – 7.22 (m, 7H), 4.27 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.24 – 4.11 (m, 1H), 3.75 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.30 – 3.06 (m, 5H), 2.92 – 2.81 (m, 2H), 2.74 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.44 – 2.31 (m, 2H), 2.02 – 1.88 (m, 4H), 1.34 – 1.20 (m, 3H).	2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[3-[(2S)-2-フェニルプロピル]アミノ]プロパノイル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 2-cyclobutylsulfa-nyl-3-phenyl-6-[3-[(2S)-2-phenylpropyl]amino]prop-1-en-1-yl-7,8-dihydr-o-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate

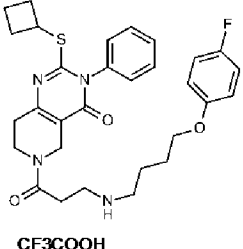
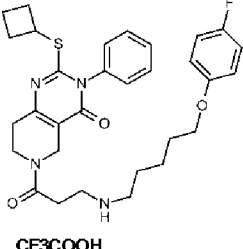
実施例38	 CF₃COOH	504 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.28 (s, 2H), 7.56 – 7.43 (m, 3H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 7.10 – 7.00 (m, 2H), 6.61 – 6.49 (m, 3H), 4.23 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 4.18 – 4.06 (m, 1H), 3.71 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.80 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.57 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.38 – 2.24 (m, 2H), 1.98 – 1.78 (m, 4H).	6-[3-(2-アニリノエチルアミノ)プロパノイル]-2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 6-[3-(2-anilinoethylamino)propanoyl]-2-cyclobutylsulfanyl-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate
実施例39	 CF₃COOH	549 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.47 – 8.26 (br, 2H), 7.61 – 7.50 (m, 3H), 7.36 – 7.26 (m, 2H), 4.30 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 4.26 – 4.12 (m, 1H), 3.78 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.22 – 3.10 (m, 2H), 3.08 – 2.98 (m, 1H), 2.95 – 2.81 (m, 4H), 2.79 – 2.71 (m, 1H), 2.68 – 2.60 (m, 1H), 2.45 – 2.23 (m, 3H), 2.19 – 2.14 (m, 1H), 2.05 – 1.88 (m, 4H), 1.88 – 1.68 (m, 3H), 1.65 – 1.41 (m, 1H), 1.39 – 1.24 (m, 1H), 1.22 – 1.08 (m, 1H), 1.06 – 0.84 (m, 1H).	2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[3-[(3-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチルアミノ]プロパノイル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 2-cyclobutylsulfanyl-3-phenyl-6-[3-[(3-(trifluoromethyl)cyclohexyl)methylamino]propanoyl]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate

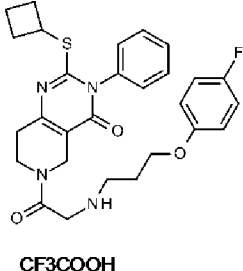
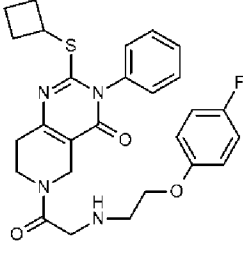
実施例40	 CF3COOH	581 (M+H)+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.37 (brs, 1H), 8.14 (brs, 1H), 7.62 – 7.48 (m, 3H), 7.39 – 7.26 (m, 2H), 7.16 – 7.07 (m, 2H), 6.76 – 6.61 (m, 2H), 5.71 (dd, J = 4.5, 10.0 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 4.23 – 4.09 (m, 1H), 3.76 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.64 – 3.55 (m, 1H), 3.29 – 3.12 (m, 3H), 2.98 – 2.80 (m, 3H), 2.80 – 2.69 (m, 1H), 2.67 – 2.58 (m, 1H), 2.45 – 2.30 (m, 2H), 2.05 – 1.78 (m, 5H), 0.94 – 0.82 (m, 6H).	6-[3-[(2R)-2-(4-クロロアニリノ)-3-メチル-ブチル]アミノ]プロパノイル-2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 6-[3-[(2R)-2-(4-chloroanilino)-3-methyl-butyl]amino]propanoyl]-2-cyclobutylsulfanylmethyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate
実施例41	 CF3COOH	490 (M+H)+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.96 (brs, 1H), 8.70 (brs, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 5H), 7.51 – 7.38 (m, 3H), 7.37 – 7.26 (m, 2H), 4.55 – 4.36 (m, 1H), 4.26 (d, J = 19.3 Hz, 2H), 4.22 – 4.11 (m, 1H), 3.77 – 3.72 (m, 1H), 3.67 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.15 – 2.99 (m, 1H), 2.99 – 2.86 (m, 1H), 2.86 – 2.58 (m, 2H), 2.77 – 2.69 (m, 1H), 2.65 – 2.58 (m, 1H), 2.45 – 2.28 (m, 2H), 2.05 – 1.85 (m, 4H), 1.57 (t, J = 6.2 Hz, 3H).	2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[3-[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ]プロパノイル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 2-cyclobutylsulfanylmethyl-3-phenyl-6-[3-[(1R)-1-phenylethyl]amino]propanoyl]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate

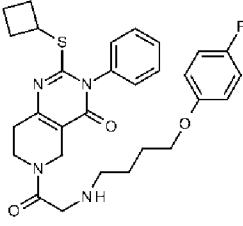
実施例42	 CF₃COOH	450 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.92 (brs, 1H), 8.68 (brs, 1H), 7.64 – 7.41 (m, 8H), 7.37 – 7.25 (m, 2H), 4.51 – 4.37 (m, 1H), 4.26 (d, J = 19.6 Hz, 2H), 4.22 – 4.12 (m, 1H), 3.75 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.17 – 2.99 (m, 1H), 2.98 – 2.86 (m, 1H), 2.86 – 2.76 (m, 2H), 2.76 – 2.58 (m, 1H), 2.67 – 2.58 (m, 1H), 2.46 – 2.28 (m, 2H), 2.06 – 1.84 (m, 4H), 1.57 (d, J = 6.8, 5.6 Hz, 3H).	2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[(1S)-1-フェニルエチル]アミノ]プロパノイル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 2-cyclobutylsulfanyl-6-[3-[(1S)-1-phenylethyl]amino]propanoyl]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate
実施例43	 CF₃COOH	524 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.87 (brs, 1H), 8.73 – 8.33 (m, 1H), 7.72 – 7.40 (m, 5H), 7.40 – 7.20 (m, 4H), 6.26 (brs, 1H), 5.04 – 4.79 (m, 1H), 4.40 – 4.10 (m, 3H), 3.92 – 3.55 (m, 3H), 3.34 – 3.14 (m, 2H), 3.14 – 2.99 (m, 1H), 2.99 – 2.80 (m, 2H), 2.80 – 2.69 (m, 1H), 2.68 – 2.59 (m, 1H), 2.48 – 2.28 (m, 2H), 2.10 – 1.78 (m, 4H).	2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[(2R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロパノイル]-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 2-cyclobutylsulfanyl-6-[3-[(2R)-2-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-ethyl]amino]propanoyl]-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate

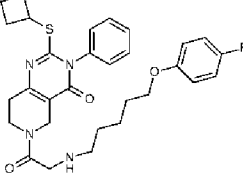
実施例44		554 (M+H)⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.62 – 8.30 (m, 2H), 7.68 – 7.50 (m, 3H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 7.22 – 7.08 (m, 2H), 7.05 – 6.94 (m, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.30 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 4.25 – 4.09 (m, 2H), 4.01 – 3.87 (m, 2H), 3.85 – 3.65 (m, 2H), 3.31 – 3.16 (m, 2H), 3.14 – 2.98 (m, 1H), 2.98 – 2.82 (m, 2H), 2.82 – 2.71 (m, 1H), 2.70 – 2.61 (m, 1H), 2.70 (dt, J = 45.82, 5.87 Hz, 2H), 2.48 – 2.29 (m, 2H), 2.09 – 1.82 (m, 4H).	2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[[3-(4-フルオロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ]プロパノイル]-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 2-cyclobutylsulfanyl-6-[3-[[3-(4-fluorophenoxy)-2-hydroxy-propyl]amino]propanoyl]-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate
実施例45		570 (M+H)⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.47 (brs, 2H), 7.69 – 7.47 (m, 3H), 7.47 – 7.24 (m, 4H), 7.00 (d, J = 8.95 Hz, 2H), 6.10 – 5.81 (m, 1H), 4.30 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.24 – 4.09 (m, 2H), 4.08 – 3.87 (m, 3H), 3.87 – 3.63 (dt, J = 24.1, 5.88 Hz, 2H), 3.30 – 3.15 (m, 2H), 3.14 – 2.99 (m, 1H), 2.99 – 2.82 (m, 2H), 2.82 – 2.70 (m, 1H), 2.71 – 2.58 (m, 1H), 2.46 – 2.29 (m, 2H), 2.09 – 1.80 (m, 4H).	6-[3-[[3-(4-クロロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ]プロパノイル]-2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 6-[3-[[3-(4-chlorophenoxy)-2-hydroxy-propyl]amino]propanoyl]-2-cyclobutylsulfanyl-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate

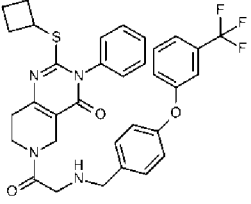
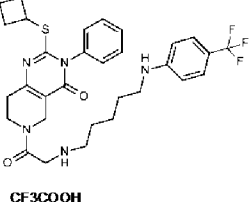
実施例46	 CF₃COOH	524 (M+H)⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (brs, 2H), 7.61 – 7.51 (m, 3H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 7.05 – 6.98 (m, 2H), 4.30 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 4.26 – 4.13 (m, 3H), 3.78 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.47 – 3.38 (m, 2H), 3.32 – 3.22 (m, 2H), 2.98 – 2.82 (m, 2H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 2.70 – 2.59 (m, 1H), 2.45 – 2.34 (m, 2H), 2.05 – 1.86 (m, 4H).	2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチルアミノ]プロパノイル]-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 2-cyclobutylsulfonyl-6-[3-[2-(4-fluorophenoxy)ethylamino]propanoyl]-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate
実施例47	 CF₃COOH	538 (M+H)⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (brs, 2H), 7.62 – 7.50 (m, 3H), 7.38 – 7.27 (m, 2H), 7.20 – 7.07 (m, 2H), 7.02 – 6.91 (m, 2H), 4.30 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 4.25 – 4.12 (m, 1H), 4.09 – 3.97 (m, 2H), 3.78 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.28 – 3.06 (m, 4H), 2.94 – 2.81 (m, 2H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 2.68 – 2.59 (m, 1H), 2.45 – 2.33 (m, 2H), 2.16 – 1.84 (m, 6H).	2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[3-(4-フルオロフェノキシ)プロピルアミノ]プロパノイル]-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 2-cyclobutylsulfonyl-6-[3-[3-(4-fluorophenoxy)propylamino]propanoyl]-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate

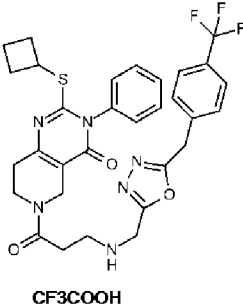
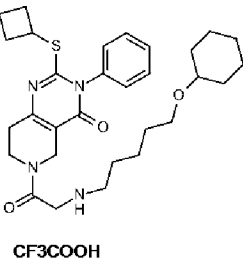
実施例48		552 (M+H)+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.30 (brs, 2H), 7.61 – 7.50 (m, 3H), 7.36 (m, 2H), 7.17 – 7.06 (m, 2H), 6.99 – 6.90 (m, 2H), 4.30 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.25 – 4.12 (m, 1H), 4.03 – 3.92 (m, 2H), 3.78 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.25 – 3.10 (m, 2H), 3.09 – 2.96 (m, 2H), 2.92 – 2.79 (m, 2H), 2.79 – 2.71 (m, 1H), 2.10 – 2.58 (m, 1H), 2.45 – 2.34 (m, 2H), 2.07 – 1.87 (m, 4H), 1.82 – 1.69 (m, 4H).	2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[4-(4-フルオロフェノキシ)ブチルアミノ]プロパノイル]-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 2-cyclobutylsulfonyl-6-[3-[4-(4-fluorophenoxy)butylamino]propanoyl]-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate
実施例49		566 (M+H)+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.28 (brs, 2H), 7.62 – 7.50 (m, 3H), 7.38 – 7.26 (m, 2H), 7.18 – 7.03 (m, 2H), 6.99 – 6.87 (m, 2H), 4.30 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 4.26 – 4.11 (m, 1H), 4.01 – 3.89 (m, 2H), 3.78 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.27 – 3.11 (m, 3H), 3.05 – 2.90 (m, 2H), 2.90 – 2.79 (m, 2H), 2.79 – 2.71 (m, 1H), 2.71 – 2.58 (m, 1H), 2.46 – 2.32 (m, 2H), 2.07 – 1.84 (m, 4H), 1.81 – 1.57 (m, 4H), 1.55 – 1.37 (m, 2H).	2-シクロブチルスルファニル-6-[3-[5-(4-フルオロフェノキシ)ペンチルアミノ]プロパノイル]-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 2-cyclobutylsulfonyl-6-[3-[5-(4-fluorophenoxy)pentylamino]propanoyl]-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate

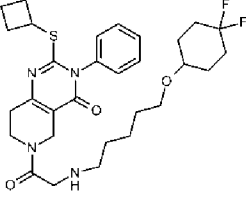
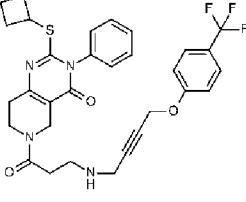
実施例50	 CF₃COOH	523 (M+H)⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (s, 2H), 7.61 – 7.51 (m, 3H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 7.20 – 7.08 (m, 2H), 7.00 – 6.89 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.31 – 4.12 (m, 4H), 4.04 (d t, J = 8.6, 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J=5.8 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 5.8 Hz, 3H), 3.04 – 3.18 (m, 2H), 2.78 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.44 – 2.30 (m, 2H), 2.11 (td, J = 8.6, 5.5 Hz, 2H), 2.04 – 1.85 (m, 4H).	2-シクロブチルスルファニル-6-[2-{3-(4-フルオロフェノキシ)プロピルアミノ]アセチル]-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 2-cyclobutylsulfanyl-6-[2-{3-(4-fluorophenoxy)propylamino}acetyl]-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate
実施例51	 CF₃COOH	509 (M+H)⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 – 9.00 (br, 2H), 7.61 – 7.51 (m, 3H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.21 – 7.10 (m, 2H), 7.05 – 6.94 (m, 2H), 4.37 – 4.13 (m, 7H), 3.81 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.52 – 3.36 (m, 2H), 2.78 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.45 – 2.34 (m, 2H), 2.05 – 1.87 (m, 4H).	2-シクロブチルスルファニル-6-[2-{2-(4-フルオロフェノキシ)エチルアミノ]アセチル]-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 2-cyclobutylsulfanyl-6-[2-{2-(4-fluorophenoxy)ethylamino}acetyl]-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate

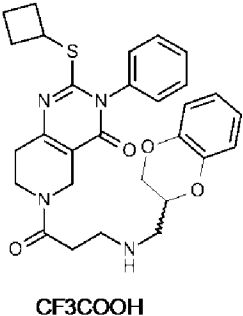
実施例52	 CF₃COOH	537 (M+H)⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (s, 2H), 7.61 – 7.51 (m, 3H), 7.37 – 7.26 (m, 2H), 7.17 – 7.07 (m, 2H), 6.99 – 6.89 (m, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.28 – 4.12 (m, 4H), 3.96 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 3.07 – 2.91 (m, 2H), 2.78 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.29 – 2.44 (m, 2H), 2.04 – 1.86 (m, 4H), 1.87 – 1.67 (m, 4H).	2-シクロブチルスルファニル-6-[2-[4-(4-フルオロフェノキシ)ブチルアミノ]アセチル]-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 2-cyclobutylsulfa-nyl-6-[2-[4-(4-fluorophenoxy)butylamino]acetyl]-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate
--------------	---	----------------------------------	---	---

実施例53	 CF₃COOH	552 (M+H)⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 – 8.66 (m, 2H), 7.68 – 7.49 (m, 3H), 7.40 – 7.27 (m, 2H), 7.19 – 7.05 (m, 2H), 7.00 – 6.86 (m, 2H), 4.29 (d, J = 33.9 Hz, 2H), 4.23 – 4.15 (m, 2H), 4.01 – 3.88 (m, 3H), 3.87 – 3.78 (m, 1H), 3.73 – 3.62 (m, 1H), 3.00 – 2.85 (m, 2H), 2.84 – 2.74 (m, 1H), 2.71 – 2.61 (m, 1H), 2.46 – 2.30 (m, 2H), 2.07 – 1.87 (m, 4H), 1.82 – 1.59 (m, 5H), 1.53 – 1.33 (m, 3H).	2-シクロブチルスルファニル-6-[2-[5-(4-フルオロフェノキシ)ペンチルアミノ]アセチル]-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 2-cyclobutylsulfa-nyl-6-[2-[5-(4-fluorophenoxy)pentylamino]acetyl]-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate
--------------	---	----------------------------------	---	---

実施例54	 CF₃COOH	621 (M+H)⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.45 – 9.21 (br, 2H), 7.70 – 7.47 (m, 7H), 7.40 – 7.29 (m, 4H), 7.21 – 7.10 (m, 2H), 4.43 – 4.08 (m, 7H), 3.82 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.66 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.46 – 2.31 (m, 2H), 2.06 – 1.84 (m, 4H).	2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[2-[[4-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル]メチルアミノ]アセチル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 2-cyclobutylsulfa-nyl-3-phenyl-6-[2-[[4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl]methylamino]acetyl]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate
実施例55	 CF₃COOH	600 (M+H)⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 – 8.71 (br, 2H), 7.63 – 7.51 (m, 3H), 7.41 – 7.26 (m, 4H), 6.64 (dd, J = 8.6, 4.5 Hz, 2H), 6.46 – 6.20 (br, 1H), 4.38 – 4.11 (m, 5H), 3.81 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.10 – 3.00 (m, 2H), 2.96 – 2.86 (m, 2H), 2.78 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.70 – 2.61 (m, 1H), 2.45 – 2.34 (m, 2H), 2.03 – 1.88 (m, 4H), 1.67 (tt, J = 7.8, 7.0 Hz, 2H), 1.55 (tt, J = 7.8, 7.5 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.8, 7.8 Hz, 2H).	2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[2-[5-[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]ペンチルアミノ]アセチル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 2-cyclobutylsulfa-nyl-3-phenyl-6-[2-[5-[4-(trifluoromethyl)anilino]pentylamino]acetyl]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate

実施例56	 CF3COOH	625 (M+H)+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.28 (s, 2H), 7.80 – 7.70 (m, 2H), 7.63 – 7.51 (m, 5H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.48 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.29 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 2.89 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.81 – 2.71 (m, 1H), 2.69 – 2.63 (m, 2H), 2.45 – 2.30 (m, 3H), 2.03 – 1.85 (m, 4H).	2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[3-[[5-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチルト-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メチルアミノ]プロパノイル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 2-cyclobutylsulfanyl-3-phenyl-6-[3-[[5-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methylamino]propanoyl]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate
実施例57	 CF3COOH	540 (M+H)+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (brs, 2H), 7.62 – 7.50 (m, 3H), 7.39 – 7.26 (m, 2H), 4.40 – 4.10 (m, 5H), 3.81 (t, J = 5.85 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 5.81 Hz, 1H), 3.39 – 3.34 (m, 2H), 3.25 – 3.14 (m, 1H), 2.98 – 2.84 (m, 2H), 2.78 (t, J = 5.70 Hz, 1H), 2.65 (t, J = 5.70 Hz, 1H), 2.46 – 2.32 (m, 2H), 2.04 – 1.87 (m, 4H), 1.86 – 1.72 (m, 2H), 1.72 – 1.55 (m, 4H), 1.55 – 1.41 (m, 3H), 1.41 – 1.27 (m, 2H), 1.27 – 1.09 (m, 5H).	2-シクロブチルスルファニル-6-[2-[5-(シクロヘキソキシ)ペンチルアミノ]アセチル]-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 2-cyclobutylsulfanyl-6-[2-[5-(cyclohexoxy)pentylamino]acetyl]-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate

実施例58	 CF₃COOH	576 (M+H)⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (brs, 2H), 7.64 – 7.51 (m, 3H), 7.38 – 7.27 (m, 2H), 4.29 (d, J = 33.6 Hz, 2H), 4.23 – 4.13 (m, 3H), 3.81 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.51 – 3.43 (m, 1H), 3.38 – 3.25 (m, 2H), 2.99 – 2.84 (m, 2H), 2.78 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.65 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.45 – 2.33 (m, 2H), 2.05 – 1.58 (m, 14H), 1.57 – 1.45 (m, 2H), 1.41 – 1.28 (m, 2H).	2-シクロブチルスルファニル-6-[2-[5-(4,4-ジフルオロシクロヘキソキシ)ペンチルアミノ]アセチル]-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 2-cyclobutylsulfanyl-6-[2-[5-(4,4-difluorocyclohexoxy)pentylamino]acetyl]-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate
実施例59	 CF₃COOH	597 (M+H)⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (s, 2H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 3H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 5.04 (dt, J = 3.5, 1.8 Hz, 2H), 4.29 (d, J = 18.5 Hz, 2H), 4.23 – 4.13 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.77 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.84 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.64 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.45 – 2.30 (m, 2H), 2.07 – 1.85 (m, 4H).	2-シクロブチルスルファニル-3-フェニル-6-[3-[4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ブタ-2-イニルアミノ]プロパノイル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 2-cyclobutylsulfanyl-3-phenyl-6-[3-[4-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]but-2-ynylamino]propanoyl]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate

実施例60	 CF₃COOH	533 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.68 (br, 2H), 7.61 – 7.51 (m, 3H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 6.97 – 6.84 (m, 4H), 4.65 – 4.56 (m, 1H), 4.38 – 4.26 (m, 3H), 4.24 – 4.14 (m, 1H), 4.10 – 3.99 (m, 1H), 3.79 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.41 – 3.36 (m, 1H), 3.33 – 3.24 (m, 3H), 2.95 – 2.85 (m, 2H), 2.75 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.44 – 2.34 (m, 2H), 2.02 – 1.88 (m, 4H).	2-シクロブチルスルファニル-6-[3-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-3-イルメチルアミノ)プロパノイル]-3-フェニル-7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンのトリフルオロ酢酸塩 2-cyclobutylsulfonyl-6-[3-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-3-ylmethylamino)propanoyl]-3-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-one trifluoroacetate
-------	---	---------------------------	--	--

[0091] [薬理試験]

本発明の実施例1～24の化合物についてその薬理作用を調べた。

< (1) ヒトMGAT2組換え酵素の調製 >

Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 285 : E927 – E937, 2003. 記載のヒトMGAT2遺伝子を、Jump-In™ CHO-K1 Kit (Life technologies社) にて添付説明書通り発現させた。この細胞を終濃度1 mM トリス塩酸 (pH 7.4)、1 mM エチレンジアミン四酢酸、1 mM ジチオトレイトール、250 mM スクロース、コンプリート・プロテアーゼインヒビターカクテル (Roche applied Science社) を含む緩衝液に懸濁した後、テフロンホモジナイザー (アズワン社) を用いて破碎し、130 g にて10分遠心した。この上清を更に100,000 g にて1時間遠心し、ペレットを組換え酵素を含むマイクロソームとして取得し、これを800 – 1900 μg / ml 程度のタンパク質濃度に懸濁したものをMGAT組換え酵素溶液とした。

[0092] < (2) ヒトMGAT2 活性阻害作用試験 >

50 mM トリス塩酸 (pH 7.4)、6 mM 塩化マグネシウム、2 mg/mL ウシ血清アルブミンを含む緩衝液に、被験化合物を加え、最終的にジメチルスルホキシド濃度が0.3%になるようにした。更に2-モノオレオイルグリセロール、オレオイルCoA、1-¹⁴C-オレオイルCoA (Perkin Elmer社)、オルリスタット (SIGMA社) をそれぞれ終濃度50 μM、50 μM、2.2 μM、8.3 μMとなるように添加し、37℃にて10分間保温した。10分後、ヒトMGAT2 組換え酵素溶液を終濃度0.67 μg/mLとなるように添加し、反応溶液量150 μLにて反応を開始した。反応は37℃にて30分間行った。

30分後、300 μLのイソプロパノール：ヘプタン：水＝(80：20：2)を反応液に添加し、反応を停止した。更に200 μLのヘプタン、100 μLの水を加え攪拌した後、上層100 μLを96ウェルプレート (Corning社)へ移し変え、100 μLの液体シンチレーター (ルーマセーフプラス、Lumac社)と混合した後、TopCount NXT™ マイクロプレートシンチレーション・ルミネッセンスカウンター (Perkin Elmer社)を用いて、¹⁴Cカウントを定量した。

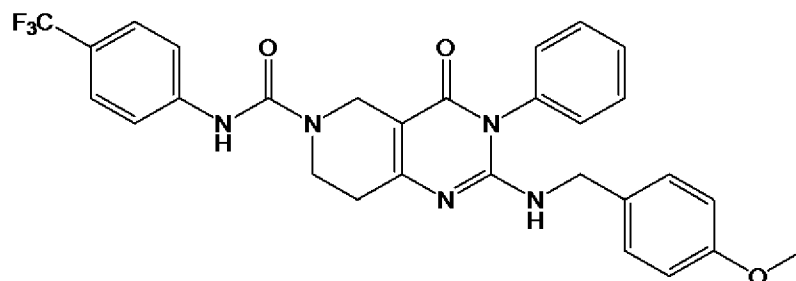
被験化合物を添加しないときの¹⁴CカウントをA、WO2008/038768 実施例8番の化合物 (比較例1) 10 μMを添加したときの¹⁴CカウントをBと規定し、被験化合物を添加したときの¹⁴CカウントをCとした場合において、 $\{1 - (C - B) / (A - B)\} \times 100 (\%)$ をヒトMGAT2 活性阻害率として算出した (下記の表中のvs比較例1の欄)。「vs 比較例1」の値が大きいほど、実施例の化合物のMGAT2 活性阻害作用が比較例1の化合物のMGAT2 活性阻害作用よりも高い (すなわち、ヒトMGAT2 活性阻害率が高い) ことを意味する。また実施例1～24及び比較例1について複数濃度における阻害率を算出し、XLFit (IDBS社)を用いた4係数ロジスティック回帰分析により50%阻害濃度 (IC₅₀値)を求めた。評価試験は2回に分けて行ったため、それぞれの試験結果を表3 (第1回試

験) 及び表 4 (第 2 回試験) に分けて示す。

[0093] 表 3

化合物番号	IC50 (nM)	vs比較例1
実施例1	4.1	54
実施例2	1.3	171
実施例3	3.7	60
実施例4	2.9	77
実施例5	0.64	349
実施例6	1.6	144
実施例7	2.3	75
実施例8	3.5	63
実施例9	3.9	57
実施例10	0.82	273
比較例1 (WO2008/038768の実施例8 の化合物)*	223.0	-

* 比較例 1 の化学構造式を以下に示す (以下同じ)。



[0094] 表 4

化合物番号	IC50 (nM)	vs比較例1
実施例11	1.8	166
実施例12	1.4	216
実施例13	6.9	44
実施例14	4.7	65
実施例15	2.4	129
実施例16	1.8	173
実施例17	2.1	148
実施例18	2.3	134
実施例19	0.9	352
実施例20	1.0	300
実施例21	1.2	246
実施例22	3.8	79
実施例23	1.6	193
実施例24	1.4	221
比較例1 (WO2008/038768の実施例8 の化合物)	303.0	-

[0095] 表3～4から判るように、本発明の化合物は、その構造により、特に従来の化合物にはない「 $-C(=O)-R_1-NH-R_2-X-$ 」の構造を有することにより、従来の化合物である比較例1の化合物よりも極めて高いMGAT2阻害活性が得られた。したがって、本発明の化合物は、従来の化合物よりもMGAT2阻害剤として優れており、脂肪吸収抑制作用を有し、脂質代謝異常症や肥満症に対しても有効に作用すると考えられる。

[0096] 次に、本発明の実施例25～60の化合物についても、実施例1～24と同様の方法を用いて、その薬理作用を調べた。その結果を表5示す。なお、実施例の化合物ごとに、比較例1の化合物との比較評価試験を行った（実施例25～60の各化合物の阻害活性を測定するときに比較例1の化合物の阻害活性を改めて測定した）。実施例25～60の各化合物の阻害活性を測定した時の比較例1の50%阻害濃度を、それぞれ「比較例1のIC50 (nM)」として表5中に記載した。

[0097] 表5

化合物番号	IC50 (nM)	vs比較例1	比較例1のIC50 (nM)
実施例25	2.2	111	244
実施例26	1.0	196	200
実施例27	1.0	194	200
実施例28	1.7	125	210
実施例29	1.5	138	210
実施例30	3.0	69	210
実施例31	1.6	130	210
実施例32	1.3	166	210
実施例33	0.8	228	170
実施例34	3.2	47	150
実施例35	1.1	130	150
実施例36	0.7	205	140
実施例37	0.5	273	140
実施例38	1.4	211	295
実施例39	0.4	320	137
実施例40	0.7	245	170
実施例41	1.1	151	170
実施例42	1.2	148	170
実施例43	2.5	72	180
実施例44	1.8	135	250
実施例45	1.3	226	300
実施例46	<1.0	>184	180
実施例47	1.1	166	180
実施例48	<1.0	>184	180
実施例49	<1.0	>184	180
実施例50	3.7	73	270
実施例51	4.2	64	270
実施例52	1.7	158	270
実施例53	2.0	133	270
実施例54	2.6	91	240
実施例55	<1.0	>207	210
実施例56	5.8	35	210
実施例57	2.6	81	210
実施例58	3.3	63	210
実施例59	2.2	117	260
実施例60	1.1	140	160

[0098] 表5から判るように、本発明の化合物は、その構造により、特に従来の化合物にはない「 $-C(=O)-R_1-NH-R_2-X-$ 」の構造を有することにより、従来の化合物である比較例1の化合物よりも極めて高いMGAT2阻

害活性が得られた。したがって、本発明の化合物は、従来の化合物よりも M G A T 2 阻害剤として優れており、脂肪吸収抑制作用を有し、脂質代謝異常症や肥満症に対しても有効に作用すると考えられる。

[0099] <抗肥満作用試験>

実施例 5 の化合物の抗肥満作用を、高脂肪食 (Research Diet s D 1 2 4 9 2) を与えた C 5 7 B L / 6 J マウスにおいて検討した。13 週齢の雄性 C 5 7 B L / 6 J - D I O マウス (日本チャールズリバー) を購入し、12 時間の明暗サイクル下動物舎にて 13 週間飼育した。餌は D 1 2 4 9 2 を与えた。化合物投与の 6 日前より 1 日 1 回強制経口用のチューブを胃内に挿入し、動物を馴化させた。化合物投与の 1 日前に体重によって無作為化を行い、群分けを実施した ($n=8$)。Day 1 より Day 22 まで 1 日 1 回、前記化合物または媒体 (0.5%メチルセルロース) の強制経口投与を行った。体重は毎日測定し、Day 21 に定量 NMR 装置 (E c o M R I、日立アロカメディカル) を用いて体脂肪重量および除脂肪重量を測定した。

パーセント体重変化量 (Day 23、表 6)、体脂肪重量 (Day 21、表 7)、および除脂肪重量 (Day 21、表 8) は、化合物投与群と媒体投与群との平均値の差として表し、群間の差について Dunnett の多重比較検定 (有意水準 $p=0.05$) を行った。その結果を、表 6~8 に示す。なお、表 6~8 中、「n.s.」は、有意差がなかったことを意味する。

[0100] 表 6

表 6 : パーセント体重変化量			
化合物投与量	平均値 (%、媒体投与群との差)	標準誤差	Dunnett 検定 (媒体投与群と比較)
10 mg/kg	-4.15	0.63	n.s.
30 mg/kg	-9.56	2.84	$p < 0.01$

[0101] 表 7

表 7 : 体脂肪重量			
化合物投与量	平均値 (g、媒体投与群との差)	標準誤差	Dunnett検定(媒体投与群と比較)
10 mg/kg	-2.22	0.39	n.s.
30 mg/kg	-4.26	1.09	p < 0.001

[0102] 表 8

表 8 : 除脂肪重量			
化合物投与量	平均値 (g、媒体投与群との差)	標準誤差	Dunnett検定(媒体投与群と比較)
10 mg/kg	-0.34	0.43	n.s.
30 mg/kg	-0.98	0.50	n.s.

[0103] 表 6～7 の結果より、実施例 5 の化合物を 30 mg/kg 投与した群において、パーセント体重変化量および体脂肪重量を有意に低下させることは明らかである。また、表 8 の結果より、実施例 5 の化合物が統計学的な有意差をもって除脂肪体重を減少させないことも示された。すなわち実施例 5 の化合物が、除脂肪重量を変化させず、体脂肪重量を減少させることによって体重減少効果をもたらすことが、食餌誘発肥満マウスモデルにおいて示された。

[0104] <脂質吸収抑制作用試験>

実施例 5 及び 6 の化合物並びに比較例 1 の化合物の脂質吸収抑制作用を、経口脂質負荷マウスモデルにおいて検討した。10～11 週齢の雄性 C57BL/6J マウス（日本クレア）を試験に用いた。前日から 17 時間絶食後、眼底より採血を行い、さらに前記化合物または媒体（0.5%メチルセルロース）の強制経口投与を行った。投与 30 分後に tyloxapol（500 mg/kg）を尾静脈内投与し、コーンオイル（200 μ L）を経口投与した（n = 5～6）。コーンオイル投与後 2、4 及び 6 時間で尾静脈より採血を行い、血液を遠心分離することで血漿を得た。血漿中中性脂肪濃度は、トリグリセライドエステストワコー（和光純薬工業）を用いて測定した。化合物投与前の血漿中中性脂肪濃度を 0 時間値とし、コーンオイル投与後 6 時間までの血漿中中性脂肪濃度曲線下面積（Area Under the

e Curve, AUC) を計算した。各投与群の AUC の平均値から、脂質吸収抑制率は以下の式を用いて求めた。

脂質吸収抑制率 (%) = (媒体投与群の AUC の平均値 - 化合物投与群の AUC の平均値) / 媒体投与群の AUC の平均値 × 100

その結果を表 9 に示す。

[0105] 表 9

表 9：経口脂質負荷試験における脂質吸収抑制率			
	化合物	投与量	脂質吸収抑制率 (%)
試験1	比較例1	30 mg/kg	34
	比較例1	100 mg/kg	44
試験2	実施例5	30 mg/kg	45
	比較例1	100 mg/kg	41
試験3	実施例5	30 mg/kg	42
	実施例60	30 mg/kg	42

[0106] 表 9 の結果より、実施例 5 の化合物が比較例 1 の化合物の 1 / 3 の用量で比較例 1 の化合物と同等以上の脂質吸収抑制作用を示すことが判った。また、実施例 60 の化合物が、実施例 5 の化合物と同程度の優れた脂質吸収抑制作用を有することが判った。

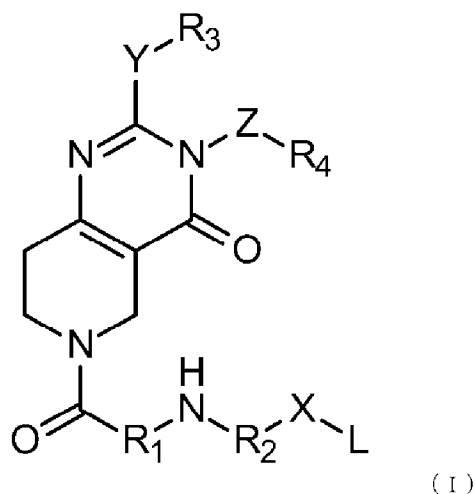
産業上の利用可能性

[0107] 本発明の一般式 (I) で表される化合物又はその医薬的に許容できる塩は、従来の化合物に比べて MGAT2 阻害活性が極めて高い。したがって、MGAT2 阻害剤として優れており、脂肪吸収の抑制、脂質代謝異常症の治療・予防、肥満症の治療・予防に好適に用いることが出来る。したがって、産業上、極めて有用である。

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式（I）で表される化合物又はその医薬的に許容できる塩。

[化1]



（式中、

R_1 は、直鎖状の C_{1-6} アルキレン基（必要により、重水素原子で置換されていてもよい）を表し；

R_2 は、直鎖状の C_{1-6} アルキレン基又は環状の C_{3-6} アルキレン基を表し、必要により、重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、水酸基、 C_{1-3} のアルコキシ基、 C_{1-3} のハロアルコキシ基、アミノ基、 C_{1-3} のアルキルアミノ基及び C_{2-6} のジアルキルアミノ基から選択される同一又は異なる1～6の置換基で置換されてもよく；

Xは、単結合又は—O—、—S—、又は—NR₅—（式中R₅は水素原子、 C_{1-6} のアルキル基、 C_{1-6} のハロアルキル基を表す）を表し；

Lは、 C_{2-6} のアルケニル基、 C_{2-6} のアルキニル基、炭素数3～6のシクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、3～6員の飽和又は不飽和複素環式基あるいは9～10員の飽和または不飽和の2環性複素環式基を表し（必要により、重水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ア

ミノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、 C_{1-3} アルキルアミノ基、及び C_{2-6} ジアルキルアミノ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよく、又は、下記(a)～(e)から選択される置換基で1置換されていてもよい：

(a) $-C_{1-3}$ アルキレンーフェニル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）；

(b) $-C_{1-3}$ アルキレンーO- C_{1-6} アルキル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）；

(c) $-C_{1-3}$ アルキレンーO-フェニル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）；

(d) $-O-C_{1-3}$ アルキレンーフェニル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）；

(e) $-O-$ フェニル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい））；

Yは、単結合、 $-S-$ 、 $-O-$ 、又は $-NR_6-$ （式中 R_6 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、又は C_{1-6} ハロアルキル基を表す）を表し；

Zは、単結合又は C_{1-6} アルキレン基を表し；

R_3 は、 C_{3-8} のアルキル基、 C_{3-8} のシクロアルキル基、又は3員～8員の飽和若しくは不飽和複素環式基を表し、必要により、重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} のハロアルコキシ基及び C_{1-3} ハロアルキル基からなる群から選択される同一又は異なる1～7個の置換基を有していてもよく；及び

R_4 は、 C_{1-6} のアルキル基、フェニル基、炭素数3～8のシクロアルキル基、又は3員～8員の飽和若しくは不飽和複素環式基を表し、必要により、重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基からなる群から選択される同一又は異なる1～7個の置換基を有していてもよい。）

[請求項2] Xが、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-$ である、請求項1に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

[請求項3] R_1 が、直鎖状の C_{1-3} アルキレン基である、請求項1又は2に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

[請求項4] Lが、フェニル基、ナフチル基、5員若しくは6員の飽和若しくは不飽和複素環式基、又は9～10員の飽和または不飽和の2環性複素環式基である（必要により、重水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、 C_{1-3} アルキルアミノ基、及び C_{2-6} ジアルキルアミノ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよく、又は、下記（a）～（e）から選択される置換基で1置換されていてもよい：

（a） $-C_{1-3}$ アルキレン-フェニル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキル

チオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）；

(b) $-C_{1-3}$ アルキレン- $O-C_{1-6}$ アルキル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）；

(c) $-C_{1-3}$ アルキレン- O -フェニル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）；

(d) $-O-C_{1-3}$ アルキレン-フェニル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）；

(e) $-O$ -フェニル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

[請求項5] R_3 が C_{3-6} のアルキル基、又は炭素数3～7のシクロアルキル基である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

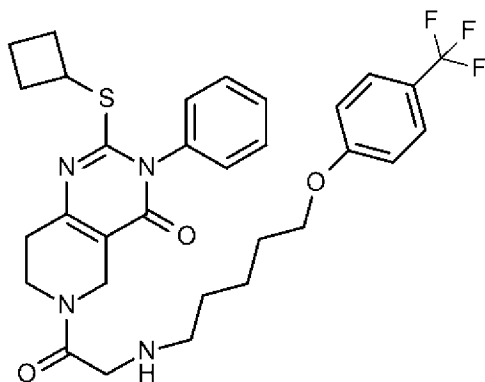
[請求項6] Yが、 $-S-$ 、 $-O-$ 又は $-NH-$ である、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

[請求項7] Zが、単結合又はC₁₋₃アルキレン基である、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

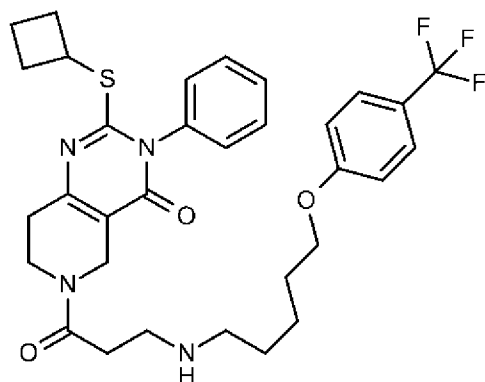
[請求項8] R₄が、C₁₋₆アルキル基、フェニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、又は5員～6員の飽和若しくは不飽和複素環式基である、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

[請求項9] 下記の化合物からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物又はその医薬的に許容できる塩。

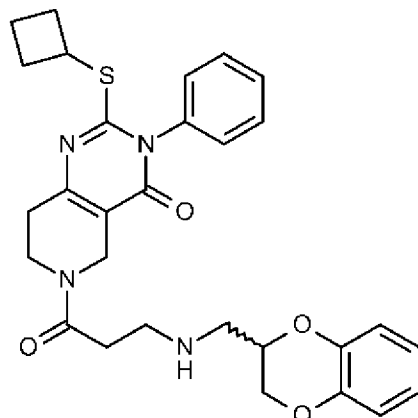
[化2]



[化3]



[化4]



[請求項10] 請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分として含む、モノアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ（MGAT）阻害剤。

[請求項11] 請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分として含む、脂肪吸収抑制剤。

[請求項12] 請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分として含む、肥満症の予防及び／又は治療剤。

[請求項13] 請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分として含む、脂質代謝異常症の予防及び／又は治療剤。

[請求項14] 請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分として含む、医薬組成物。

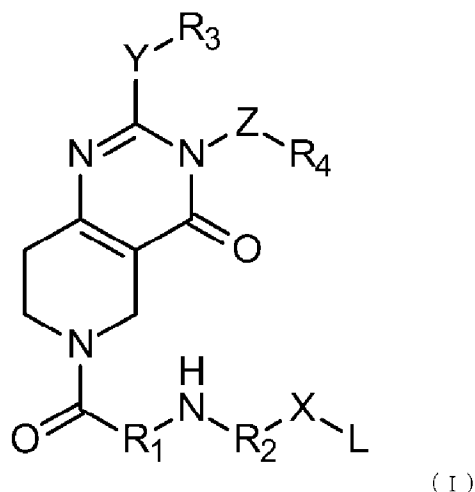
[請求項15] 下記一般式（I）で表される化合物またはその医薬的に許容しうる塩を製造する方法であって、

（a） 下記一般式（II）で表される化合物にアクリル酸クロライドを加えて反応させることにより、下記一般式（III）で表される化合物を得る工程；及び

（b） 前記一般式（III）で表される化合物に式 $L-X-R_2-NH_2$ で表されるアルキル化アミン（式中、L、X及び R_2 は、一般式（I）のL、X及び R_2 とそれぞれ同じである。）を加えて反応させ

ることにより、前記一般式（I）で表される化合物を得る工程、
を含む、前記方法。

[化5]



（式中、

R_1 は、直鎖状のエチレン基（必要により、重水素原子で置換されていてもよい）を表し；

R_2 は、直鎖状の C_{1-6} アルキレン基又は環状の C_{3-6} アルキレン基を表し、必要により、重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、水酸基、 C_{1-3} のアルコキシ基、 C_{1-3} のハロアルコキシ基、アミノ基、 C_{1-3} のアルキルアミノ基及び C_{2-6} のジアルキルアミノ基から選択される同一又は異なる1～6の置換基で置換されてもよく；

X は、単結合又は $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-NR_5-$ （式中 R_5 は水素原子、 C_{1-6} のアルキル基、 C_{1-6} のハロアルキル基を表す）を表し；

L は、 C_{2-6} のアルケニル基、 C_{2-6} のアルキニル基、炭素数3～6のシクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、3～6員の飽和又は不飽和複素環式基あるいは9～10員の飽和または不飽和の2環性複素環式基を表し（必要により、重水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} ハロアルコキシ基、 C_{1-3} アル

キルアミノ基、及び C_{2-6} ジアルキルアミノ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよく、又は、下記(a)～(e)から選択される置換基で1置換されていてもよい：

(a) $-C_{1-3}$ アルキレンーフェニル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）；

(b) $-C_{1-3}$ アルキレンーOー C_{1-6} アルキル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）；

(c) $-C_{1-3}$ アルキレンーOーフェニル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）；

(d) $-O-C_{1-3}$ アルキレンーフェニル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）；

(e) $-O-$ フェニル基（必要に応じて重水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロアルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、ニトリル基、 C_{1-3} アルコキシ基、及び C_{1-3} ハロアルコキシ基から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい））；

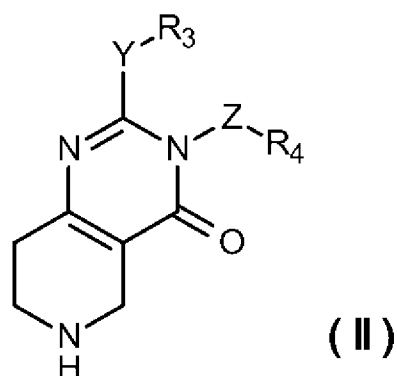
Yは、単結合、 $-S-$ 、 $-O-$ 、又は $-NR_6-$ （式中 R_6 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、又は C_{1-6} ハロアルキル基を表す）を表し；

Zは、単結合又はC₁₋₆アルキレン基を表し；

R₃は、C₃₋₈のアルキル基、C₃₋₈のシクロアルキル基、又は3員～8員の飽和若しくは不飽和複素環式基を表し、必要により、重水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃のハロアルコキシ基及びC₁₋₃ハロアルキル基からなる群から選択される同一又は異なる1～7個の置換基を有していてもよく；及び

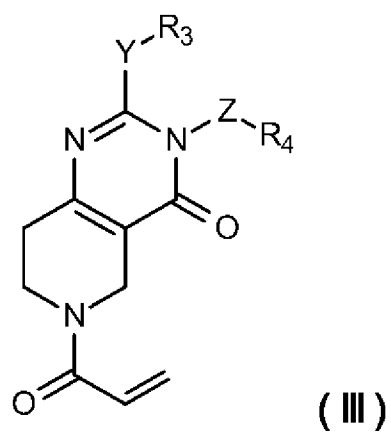
R₄は、C₁₋₆のアルキル基、フェニル基、炭素数3～8のシクロアルキル基、又は3員～8員の飽和若しくは不飽和複素環式基を表し、必要により、重水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃ハロアルキル基、C₁₋₃アルコキシ基、及びC₁₋₃ハロアルコキシ基からなる群から選択される同一又は異なる1～7個の置換基を有していてもよい。）

[化6]



(式中、Y、Z、R₃及びR₄はそれぞれ一般式(Ⅰ)のY、Z、R₃及びR₄と同じである。)

[化7]



(式中、Y、Z、R₃及びR₄はそれぞれ一般式(I)のY、Z、R₃及びR₄と同じである。)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/055065

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D471/04(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P43/00(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)

C07D471/04, A61K31/519, A61P3/04, A61P3/06, 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	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

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

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	JP 2014-9165 A (Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.), 20 January 2014 (20.01.2014), a whole article (Family: none)	1-15
A	WO 2008/038768 A1 (Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.), 03 April 2008 (03.04.2008), a whole article & US 2010/0093771 A1 & EP 2078719 A1	1-15

☒ 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
08 April, 2014 (08.04.14)

Date of mailing of the international search report
15 April, 2014 (15.04.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/055065

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 2012-518597 A (MSD Kabushiki Kaisha), 16 August 2012 (16.08.2012), a whole article & US 2011/0275647 A1 & EP 2398800 A & WO 2010/095767 A1 & CA 2751244 A & AU 2010216633 A	1-15
A	WO 2012/091010 A1 (Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.), 05 July 2012 (05.07.2012), a whole article & TW 201245190 A	1-15
A	WO 2012/124744 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 September 2012 (20.09.2012), a whole article & TW 201300358 A	1-15

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D471/04(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(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. C07D471/04, A61K31/519, A61P3/04, A61P3/06, 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 4 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 4 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 4 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/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(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
P, A	JP 2014-9165 A（大日本住友製薬株式会社）2014.01.20, 全体 （ファミリーなし）	1-15
A	WO 2008/038768 A1（大日本住友製薬株式会社）2008.04.03, 全体 & US 2010/0093771 A1 & EP 2078719 A1	1-15
A	JP 2012-518597 A（MSD株式会社）2012.08.16, 全体 & US 2011/0275647 A1 & EP 2398800 A & WO 2010/095767 A1 & CA 2751244 A & AU 2010216633 A	1-15

☒ 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

0 8 . 0 4 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

1 5 . 0 4 . 2 0 1 4

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）

伊藤 幸司

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

4 P

9 4 5 0

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2012/091010 A1 (大日本住友製薬株式会社) 2012.07.05, 全体 & TW 201245190 A	1-15
A	WO 2012/124744 A1 (大正製薬株式会社) 2012.09.20, 全体 & TW 201300358 A	1-15