

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2011 年 9 月 1 日(01.09.2011)



(10) 国際公開番号
WO 2011/105099 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 413/10 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2011/001086

(22) 国際出願日: 2011 年 2 月 25 日(25.02.2011)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2010-040474 2010 年 2 月 25 日(25.02.2010) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 興和株式会社(KOWA COMPANY, LTD.) [JP/JP]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦三丁目 6 番 2 9 号 Aichi (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 三浦 徹(MIURA, Toru) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市

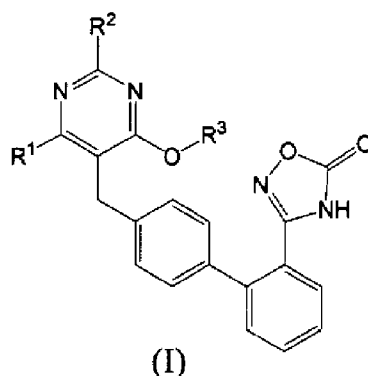
野口町 2-1-7-4 3 興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 小野木 和弘(ONOGI, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町 2-1-7-4 3 興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 田頭 潤也(TAGASHIRA, Junya) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町 2-1-7-4 3 興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 渡部 玄(WATANABE, Gen) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町 2-1-7-4 3 興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 堀本 亮平(SEKIMOTO, Ryohei) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町 2-1-7-4 3 興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 石田 理恵(ISHIDA, Rie) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町 2-1-7-4 3 興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 青木 瞳(AOKI, Hitomi) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町 2-1-7-4 3 興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 扇谷 忠明(OHGIYA, Tadaaki) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町 2-1-7-4 3 興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 佐伯 憲生(SAEKI, Norio); 〒1030027 東京都中央区日本橋三丁目 1 5 番 8 号アミノ酸会館ビル 4 階 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: COMPOUND CONTAINING A NOVEL 4-ALKOXYPYRIDINE FORMATION AND MEDICINE CONTAINING SAME

(54) 発明の名称: 新規な 4-アルコキシピリミジン構造を有する化合物及びこれを含有する医薬



(57) Abstract: Disclosed is novel compound and medicinal formulation containing same, possessing both angiotensin II receptor blocking and PPAR γ activation effect, of use as a medicine for prevention and/or treatment of hypertension, heart disease, angina pectoris, cerebrovascular disorder, cerebral circulatory disturbances, post-ischemic peripheral circulatory damage, renal disease, arteriosclerosis, inflammatory disorder, type 2 diabetes, diabetic complications, insulin resistance syndrome, syndrome X, metabolic syndrome and hyperinsulinaemia. Further disclosed is the general formula I (where one or both of R¹ and R² represent a C₁₋₆ alkyl group, R₃ represents a C₁₋₆ alkyl group which may contain one or more substituent groups selected from group A, or a C₃₋₈ cycloalkyl group which may contain one or more substituent groups selected from group B.) which represents the compound, and salts thereof, solvates thereof, and medicinal compositions containing any of these.

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2011/105099 A1



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

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,

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

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

本発明は、アンジオテンシン II 受容体拮抗作用及び PPAR γ 活性化作用を併せ持ち、高血圧症、心疾患、狭心症、脳血管障害、脳循環障害、虚血性末梢循環障害、腎疾患、動脈硬化症、炎症性疾患、2 型糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、シンドローム X、メタボリックシンドローム、高インスリン血症の予防及び／又は治療剤として有用な新規な化合物、及びそれを含有してなる医薬組成物を提供する。本発明は、下記一般式 (I) : [式中、R¹、R²は、同一又は異なってもよく、C₁₋₆ アルキル基を示し、R³は、1 乃至複数個の下記 A 群より選択される置換基を有してもよい C₁₋₆ アルキル基又は 1 乃至複数個の下記 B 群より選択される置換基を有してもよい C₃₋₈ シクロアルキル基を示す。] で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物、及びそれを含有してなる医薬組成物に関する。

明 細 書

発明の名称：

新規な 4-アルコキシピリミジン構造を有する化合物及びこれを含有する
医薬

技術分野

[0001] 本発明は、アンジオテンシンII拮抗作用及びPPAR γ 活性化作用を有する新規な 4-アルコキシピリミジン構造を有する化合物及びこれを含有する医薬に関する。

背景技術

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

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

ARBは単に降圧作用のみならず、抗炎症作用、内皮機能改善作用、心血管リモデリング抑制作用、酸化ストレス抑制作用、増殖因子抑制作用、インスリン抵抗性改善作用等の様々な作用により、心血管疾患、腎疾患、動脈硬化等にも有用であることが、臨床もしくは基礎試験において多数報告されている（非特許文献1、2）。特に近年では、降圧作用に依存しないARBの腎保護作用についても報告されている（非特許文献3）。

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

[0005] 近年、テルミサルタンにPPAR γ 活性化作用があることが報告された（非特許文献11）。また、イルベサルタンについても同様の作用があることが報告されている（非特許文献12）。これらの化合物は、RA系抑制及びPPAR γ 活性化作用を併せ持つことにより、TZDで懸念される体液貯留、体重増加、末梢浮腫、肺浮腫又はうっ血性心不全のリスクを高めることなく循環器系疾患（高血圧症、心疾患、狭心症、脳血管障害、脳循環障害、虚血性末梢循環障害、腎疾患等）や糖尿病関連疾患（2型糖尿病、糖尿病性合

併症、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高インスリン血症等）の統合的な予防及び／又は治療剤として期待されている（特許文献1）。中でも糖尿病性腎症においては、RA系抑制及びPPAR γ 活性化作用による複合的な腎保護作用により、相乗的な予防及び／又は治療効果が期待できる。

[0006] このような作用を有する化合物として、ピリミジン及びトリアジン誘導体（特許文献1）、イミダゾピリジン誘導体（特許文献2）、インドール誘導体（特許文献3）、イミダゾール誘導体（特許文献4）、縮合環誘導体（特許文献5）の報告があるが、いずれの文献においても4-アルコキシピリミジン構造を持つ化合物の記載や示唆はない。

[0007] 一方、4-アルコキシピリミジン構造をもつアンジオテンシンII拮抗剤が知られている（特許文献6～8、非特許文献13）。しかし、いずれの文献においても、本発明化合物のもう一つの特徴である1, 2, 4-オキサジアゾール-5（4H）-オン構造を有する化合物は開示されておらず、加えて、PPAR γ 活性化作用についての記載や示唆はない。

先行技術文献

特許文献

- [0008] 特許文献1：国際公開第2008/062905号パンフレット
特許文献2：国際公開第2008/084303号パンフレット
特許文献3：国際公開第2008/096820号パンフレット
特許文献4：国際公開第2008/096829号パンフレット
特許文献5：国際公開第2008/143262号パンフレット
特許文献6：国際公開第1993/03018号パンフレット
特許文献7：特開平4-230370号公報
特許文献8：特開平3-133964号公報

非特許文献

- [0009] 非特許文献1：AMER. J. Hypertension, 18, 720(2005)
非特許文献2：Current Hypertension Report, 10, 261(2008)

非特許文献3 : Diabetes Care, 30, 1581 (2007)

非特許文献4 : Kidney Int., 70, 1223 (2006)

非特許文献5 : Circulation, 108, 2941 (2003)

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

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

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

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

非特許文献10 : FABES J., 20 (8), 1203 (2006)

非特許文献11 : Hypertension, 43, 993 (2004)

非特許文献12 : Circulation, 109, 2054 (2004)

非特許文献13 : Eur. J. Med. Chem., 30, 365-375 (1995)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0010] 本発明の目的は、循環器系の疾患である高血圧症及び代謝性疾患である糖尿病等の予防及び／又は治療に供する医薬として有用な新規化合物、及びそれを用いた医薬組成物を提供することにある。

課題を解決するための手段

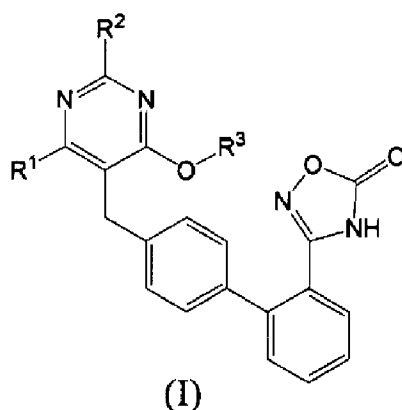
- [0011] 本発明者らは、上記目的を達成するため鋭意研究を続けた結果、一般式（I）で表される化合物が、優れたアンジオテンシンII拮抗作用とPPAR γ 活性化作用とを併せ持つ化合物であることを見出し、本発明に至った。

即ち、本発明は、以下に示す発明に関する。

[1] 次の一般式（I）：

[0012]

[化1]



[0013] [式中、 R^1 、 R^2 は、同一又は異なってもよく、 C_{1-6} アルキル基を示し、 R^3 は、1乃至複数個の下記A群より選択される置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基又は1乃至複数個の下記B群より選択される置換基を有してもよい C_{3-8} シクロアルキル基を示す。]

で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

A群： C_{2-7} アルコキシカルボニル基；置換基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基； C_{1-6} アルキルチオ基； C_{1-6} アルキルスルホニル基；カルボキシル基；1乃至複数個の置換基を有してもよいカルバモイル基；水酸基；オキソ基；ジオキサニル基；ピロリジニルカルボニル基；ピペリジニルカルボニル基；モルホリニルカルボニル基；1乃至複数個の置換基を有してもよいオキサゾリル基；及び1乃至複数個の置換基を有してもよい C_{6-10} アリール基

B群： C_{1-6} アルキル基；水酸基；及びオキソ基

[0014] [2] 置換基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基が、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、又は C_{6-10} アリール- C_{1-6} アルコキシ基である前記[1]記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[0015] [3] 置換基を有してもよいカルバモイル基が、カルバモイル基、又は C_{1-6} アルキル-カルバモイル基である前記[1]又は[2]に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[0016] [4] 置換基を有してもよいオキサゾリル基が、オキサゾリル基、 C_{1-6} アルキル-オキサゾリル基、又は C_{1-6} アルキル基で置換してもよい C_{6-10} アリール-オキサゾリル基である前記[1]～[3]に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[0017] [5] 置換基を有してもよい C_{6-10} アリール基が、 C_{6-10} アリール基、 C_{1-6} アルキル基で置換してもよい C_{1-6} アルキル- C_{6-10} アリール基である前記[1]～[4]に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[0018] [6] 一般式(I)で表される化合物が、

2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} 酢酸エチル、

2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} 酢酸、

2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} アセタミド、

2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} -N-エチルアセタミド、

2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} -N, N-ジエチルアセタミド、

4- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-

ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} ブタン酸エチル、

4- { [6-ブチル-2-メチル-5- { [2' - (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} ブタン酸、

4- { [6-ブチル-2-メチル-5- { [2' - (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} -ブタナミド、

4- { [6-ブチル-2-メチル-5- { [2' - (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} -N-エチルブタナミド、

4- { [6-ブチル-2-メチル-5- { [2' - (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} -N, N-ジエチルブタナミド、

3- { [4' - { [4-ブチル-6- (2-エトキシエトキシ) - 2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] - 2-イル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- { [4' - { [4-ブチル-2-メチル-6- (2-プロポキシエトキシ) ピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] - 2-イル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- { [4' - { [4-ブチル-6- [2- (2-メトキシエトキシ) エトキシ] - 2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] - 2-イル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- { [4' - { [4- [2- (ベンジルオキシ) エトキシ] - 6-ブチル-

2-メチルピリミジン-5-イル}メチル}-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オン、
3-{4'-{[4-ブチル-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-メチルピリミジン-5-イル}メチル}-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オン、
3-{4'-{[4-ブチル-6-(2-イソプロポキシエトキシ)-2-メチルピリミジン-5-イル}メチル}-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オン、
3-{4'-{[4-ブチル-2-メチル-6-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-5-イル}メチル}-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オン、
3-{4'-{[4-ブチル-2-メチル-6-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン-5-イル}メチル}-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オン、
3-{4'-{[4-ブチル-6-(2, 2-ジメトキシエトキシ)-2-メチルピリミジン-5-イル}メチル}-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オン、
3-{4'-{[4-ブチル-6-(2, 2-ジエトキシエトキシ)-2-メチルピリミジン-5-イル}メチル}-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オン、
3-{4'-{[4-ブチル-6-(2-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルピリミジン-5-イル}メチル}-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オン、
3-{4'-{[4-ブチル-2-メチル-6-(2-オキソプロポキシ)ピリミジン-5-イル}メチル}-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オン、
3-{4'-{[4-ブチル-6-(4-メトキシブトキシ)-2-メチルピリミジン-5-イル}メチル}-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル}

ー 1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)-オン、
 3- {4'- { {4- [(1, 3-ジオキサラン-2-イル) メトキシ] -
 6-ブチル-2-メチルピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビ
 フェニル] -2-イル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)-オン、

2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-
 ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェ
 ニル] -4-イル} メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} -2-フェニ
 ル酢酸メチル、

2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-
 ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェ
 ニル] -4-イル} メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} -2-フェニ
 ル酢酸、

2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-
 ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフ
 エニル] -4-イル} メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} -3-フェ
 ニルプロピオン酸メチル、

2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-
 ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフ
 エニル] -4-イル} メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} -3-フェ
 ニルプロピオン酸、

3- {4'- { {4-ブチル-2-メチル-6- [2-オキソ-2- (ピロ
 リジン-1-イル) エトキシ] ピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'
 ' -ビフェニル] -2-イル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)
) -オン、

3- {4'- { {4-ブチル-2-メチル-6- [2-オキソ-2- (ピペ
 リジン-1-イル) エトキシ] ピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'
 ' -ビフェニル] -2-イル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)

) -オン、

3 - { 4' - { [4 - ブチル - 2 - メチル - 6 - (2 - モルホリノ - 2 - オキソエトキシ) ピリミジン - 5 - イル] メチル } - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル } - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4 H) - オン、

3 - { 4' - { { 4 - ブチル - 2 - メチル - 6 - { [5 - メチル - 2 - (p - トリル) オキサゾール - 4 - イル] メトキシ } ピリミジン - 5 - イル } メチル } - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル } - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4 H) - オン、

3 - { 4' - { [4 - ブチル - 6 - (2 - メトキシエトキシ) - 2 - メチルピリミジン - 5 - イル] メチル } - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル } - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4 H) - オン、

3 - { 4' - { { 4 - ブチル - 6 - [(4 - ヒドロキシシクロヘキシル) オキシ] - 2 - メチルピリミジン - 5 - イル] メチル } - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル } - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4 H) - オン、

3 - { 4' - { { 4 - ブチル - 2 - メチル - 6 - [(4 - オキソシクロヘキシル) オキシ] ピリミジン - 5 - イル] メチル } - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル } - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4 H) - オン、

3 - { 4' - { { 4 - ブチル - 6 - [3 - メトキシ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) フェネトキシ] - 2 - メチルピリミジン - 5 - イル] メチル } - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル } - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4 H) - オン、及び

3 - { 4' - { [4 - (2 - メトキシエトキシ) - 2 - メチル - 6 - ペンチルピリミジン - 5 - イル] メチル } - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル } - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4 H) - オン、

からなる群から選ばれる化合物である、前記 [1] ~ [5] に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

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

- [0019] [7] 前記 [1] ～ [6] に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物、及び製薬上許容される担体を含むしてなる医薬組成物。
- [0020] [8] 前記 [1] ～ [6] に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、アンジオテンシンII受容体拮抗作用及びPPAR γ 活性化作用を併せ持つ医薬組成物。
- [0021] [9] 前記 [1] ～ [6] に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする循環器系疾患の予防及び／又は治療剤。
- [0022] [10] 循環器系疾患が、高血圧症、心疾患、狭心症、脳血管障害、脳循環障害、虚血性末梢循環障害、腎疾患又は動脈硬化症である前記 [9] に記載の予防及び／又は治療剤。
- [0023] [11] 前記 [1] ～ [6] に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする代謝性疾患の予防及び／又は治療剤。
- [0024] [12] 代謝性疾患が、2型糖尿病、糖尿病性合併症（糖尿病網膜症、糖尿病性神経障害又は糖尿病性腎症）、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム又は高インスリン血症である前記 [11] に記載の予防及び／又は治療剤。
- [0025] [13] 治療を必要としている患者に、前記 [1] ～ [6] に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする循環器系疾患の予防及び／又は治療方法。
- [14] 循環器系疾患が、高血圧症、心疾患、狭心症、脳血管障害、脳循環障害、虚血性末梢循環障害、腎疾患又は動脈硬化症である前記 [13] に記載の方法。
- [0026] [15] 治療を必要としている患者に、前記 [1] ～ [6] に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする代謝性疾患の予防及び／又は治療方法。
- [16] 代謝性疾患が、2型糖尿病、糖尿病性合併症（糖尿病網膜症、糖尿病性神経障害又は糖尿病性腎症）、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム又は高インスリン血症である前記 [15] に記載の方法。

[0027] [17] 循環器系疾患の予防及び／又は治療のための製剤を製造するための、前記[1]～[6]に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

[18] 環器系疾患が、高血圧症、心疾患、狭心症、脳血管障害、脳循環障害、虚血性末梢循環障害、腎疾患又は動脈硬化症である前記[17]に記載の使用。

[0028] [19] 代謝性疾患の予防及び／又は治療のための製剤を製造するための、前記[1]～[6]に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

[20] 代謝性疾患が、2型糖尿病、糖尿病性合併症（糖尿病網膜症、糖尿病性神経障害又は糖尿病性腎症）、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム又は高インスリン血症である前記[19]に記載の使用。

[0029] [21] アンジオテンシンII受容体拮抗作用及びPPAR γ 活性化作用の両方の作用を併せ持つ予防及び／又は治療剤としての前記[1]～[6]に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

発明の効果

[0030] 本発明の一般式(I)で表される4-アルコキシピリミジン誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、アンジオテンシンII受容体に対し強い拮抗作用を示し、アンジオテンシンIIの関与する疾患、例えば、高血圧症、心疾患、狭心症、脳血管障害、脳循環障害、虚血性末梢循環障害、腎疾患、動脈硬化症等の循環器系疾患の予防及び／又は治療剤の有効成分として好適に使用できる。

[0031] また、本発明の一般式(I)で表される4-アルコキシピリミジン誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、PPAR γ 活性化作用を示し、PPAR γ の関与する疾患、例えば、動脈硬化症、2型糖尿病、糖尿病性合併症（糖尿病網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症）、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、メタボリックシンドローム、高インスリン血症等の代謝性疾患の予防及び／又は治療剤の有効成分として好適に使用できる

。

- [0032] さらに、本発明の一般式（I）で表される4-アルコキシピリミジン誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、アンジオテンシンII受容体拮抗作用とPPAR γ 活性化作用とを併せ持ち、アンジオテンシンIIとPPAR γ の両方が関与する疾患、例えば、動脈硬化症、糖尿病性腎症、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、メタボリックシンドロームの疾患の予防及び／又は治療剤の有効成分として好適に使用できる。

発明を実施するための形態

- [0033] 本明細書で使用するとき、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子等が挙げられる。
- [0034] 本明細書で使用するとき、「C₁₋₆アルキル基」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素数1～6の飽和炭化水素基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。
- [0035] 本明細書で使用するとき、「C₃₋₈シクロアルキル基」とは、炭素数3～8の飽和シクロアルキル基を意味し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロオクチル基が挙げられる。
- [0036] 本明細書で使用するとき、「C₁₋₆アルコキシ基」とは、直鎖又は分枝状の炭素数1～6のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペントキシ基、イソペントキシ基、ネオペントキシ基、ヘキシルオキシ基又はイソヘキシルオキシ基等が挙げられる。
- [0037] 本明細書で使用するとき、「C₂₋₇アルコキシカルボニル基」とは、前記「C₁₋₆アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基を意味し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプ

ロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペントキシカルボニル基、イソペントキシカルボニル基、ネオペントキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基又はイソヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。なお、ここでの炭素数は、カルボニル基の炭素を含んだ炭素数を意味する。

[0038] 本明細書で使用する時、「 C_{1-6} アルキルチオ基」とは、直鎖又は分枝状の炭素数1～6のアルキルチオ基を意味し、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等が挙げられる。

[0039] 本明細書で使用する時、「 C_{1-6} アルキルスルホニル基」とは、前記「 C_{1-6} アルキル基」がスルホニル基(SO_2)に結合した基を意味し、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、ヘキシルスルホニル基等が挙げられる。

[0040] 本明細書で使用する時、「 C_{6-10} アリール基」としては、例えば、フェニル基、ナフチル基、アズレニル基が挙げられる。

[0041] 本発明の好ましい様態として、以下のものを挙げることができる。

[0042] 一般式(I)中、 R^1 における C_{1-6} アルキル基としては、 C_{3-6} アルキル基が好ましく、ブチル基がより好ましい。

[0043] 一般式(I)中、 R^2 における C_{1-6} アルキル基としては、 C_{1-4} アルキル基が好ましく、メチル基がより好ましい。

[0044] 一般式(I)中、 R^3 における C_{1-6} アルキル基としては、 C_{1-4} アルキル基が好ましい。

[0045] 一般式(I)中、 R^3 における C_{3-8} シクロアルキル基としては、 C_{3-6} シクロアルキル基が好ましく、シクロヘキシル基がより好ましい。

[0046] 一般式(I)中、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基としては、 C_{2-4} アルコキシカルボニル基が好ましく、エトキシカルボニル基がより好ましい。

[0047] 一般式 (I) 中、置換基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基における置換基としては、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基；置換基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基； C_{1-6} アルキルチオ基； C_{1-6} アルキルスルホニル基；カルボキシ基；1乃至複数個の置換基を有してもよいカルバモイル基；水酸基；オキソ基；ジオキサニル基；ピロリジニルカルボニル基；ピペリジニルカルボニル基；モルホリニルカルボニル基；1乃至複数個の置換基を有してもよいオキサゾリル基；及び1乃至複数個の置換基を有してもよい C_{6-10} アリール基からなる群（A群と称する）から選ばれる置換基などが挙げられる。好ましい置換基としては、置換基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有してもよい C_{6-10} アリール基が挙げられる。好ましい置換基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基としては、例えば、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、又は C_{6-10} アリール- C_{1-6} アルコキシ基が挙げられる。 C_{1-6} アルコキシ基としては、 C_{1-4} アルコキシ基が好ましく、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基がより好ましい。 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基としては、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルコキシ基が好ましく、メトキシエトキシ基がより好ましい。 C_{6-10} アリール- C_{1-6} アルコキシ基としては、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルコキシ基が好ましく、ベンジルオキシ基がより好ましい。

[0048] 前記A群における、 C_{1-6} アルキルチオ基としては、 C_{1-4} アルキルチオ基が好ましく、メチルチオ基がより好ましい。

前記A群における、 C_{1-6} アルキルスルホニル基としては、 C_{1-4} アルキルスルホニル基が好ましく、メチルスルホニル基がより好ましい。

[0049] 前記A群における、1乃至複数個の置換基を有してもよいカルバモイル基における置換基としては、 C_{1-6} アルキル基が好ましい。好ましい1乃至複数個の置換基を有してもよいカルバモイル基としては、カルバモイル基、モノ（ C_{1-6} アルキル）カルバモイル基、ジ（ C_{1-6} アルキル）カルバモイル基が挙げられる。モノ（ C_{1-6} アルキル）カルバモイル基としては、モノ（ C_{1-4} アルキル）カルバモイル基が好ましく、エチルカルバモイル基がより好まし

い。ジ（ C_{1-6} アルキル）カルバモイル基としては、ジ（ C_{1-4} アルキル）カルバモイル基が好ましく、ジエチルカルバモイル基がより好ましい。

[0050] 前記A群における、1乃至複数個の置換基を有してもよいオキサゾリル基の置換基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル基で置換してもよい C_{6-10} アリール基が挙げられる。 C_{1-6} アルキル基としては、 C_{1-4} アルキル基が好ましく、メチル基がより好ましい。 C_{1-6} アルキル基で置換してもよい C_{6-10} アリール基としては、 C_{1-4} アルキル C_{6-10} アリール基が好ましく、 C_{1-4} アルキルフェニル基がより好ましく、例えば、メチルフェニル基が好ましい。

[0051] 前記A群における、1乃至複数個の置換基を有してもよい C_{6-10} アリール基における置換基としては、例えば、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ基が挙げられる。 C_{1-6} アルコキシ基としては、 C_{1-4} アルコキシ基が好ましく、メトキシ基がより好ましい。 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ基としては、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルコキシ基が好ましく、メトキシエトキシ基がより好ましい。

[0052] 一般式（I）中、置換基を有してもよい C_{3-8} シクロアルキル基における置換基としては、 C_{1-6} アルキル基；水酸基；及びオキソ基からなる群（B群と称する）から選ばれる置換基などが挙げられる。

[0053] 一般式（I）で表される化合物のより好ましい化合物としては、

2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} 酢酸エチル、

2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} 酢酸、

2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフ

エニル] - 4 - イル] メチル} ピリミジン - 4 - イル} オキシ} アセタミド、

2 - { { 6 - ブチル - 2 - メチル - 5 - { [2' - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル] メチル} ピリミジン - 4 - イル} オキシ} - N - エチルアセタミド、

2 - { { 6 - ブチル - 2 - メチル - 5 - { [2' - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル] メチル} ピリミジン - 4 - イル} オキシ} - N, N - ジエチルアセタミド、

4 - { { 6 - ブチル - 2 - メチル - 5 - { [2' - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル] メチル} ピリミジン - 4 - イル} オキシ} ブタン酸エチル、

4 - { { 6 - ブチル - 2 - メチル - 5 - { [2' - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル] メチル} ピリミジン - 4 - イル} オキシ} ブタン酸、

4 - { { 6 - ブチル - 2 - メチル - 5 - { [2' - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル] メチル} ピリミジン - 4 - イル} オキシ} - ブタナミド、

4 - { { 6 - ブチル - 2 - メチル - 5 - { [2' - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル] メチル} ピリミジン - 4 - イル} オキシ} - N - エチルブタナミド、

4 - { { 6 - ブチル - 2 - メチル - 5 - { [2' - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル] メチル} ピリミジン - 4 - イル} オキシ} - N, N -

ジエチルブタナミド、

3- {4'- { [4-ブチル-6- (2-エトキシエトキシ) -2-メチル
ピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル}
-1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- {4'- { [4-ブチル-2-メチル-6- (2-プロポキシエトキシ)
ピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル}
-1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- {4'- { {4-ブチル-6- [2- (2-メトキシエトキシ) エトキ
シ] -2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニ
ル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- {4'- { {4- [2- (ベンジルオキシ) エトキシ] -6-ブチル-
2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -
2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- {4'- { [4-ブチル-6- (2-ヒドロキシエトキシ) -2-メチ
ルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル}
-1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- {4'- { [4-ブチル-6- (2-イソプロポキシエトキシ) -2-
メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-
イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- {4'- { {4-ブチル-2-メチル-6- [2- (メチルチオ) エト
キシ] ピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-
イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- {4'- { {4-ブチル-2-メチル-6- [2- (メチルスルホニル)
エトキシ] ピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル]
-2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- {4'- { [4-ブチル-6- (2, 2-ジメトキシエトキシ) -2-
メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-
イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- {4'- { [4-ブチル-6- (2, 2-ジエトキシエトキシ) -2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- {4'- { [4-ブチル-6- (2-ヒドロキシプロポキシ) -2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- {4'- { [4-ブチル-2-メチル-6- (2-オキソプロポキシ) ピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- {4'- { [4-ブチル-6- (4-メトキシブトキシ) -2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- {4'- { {4- [(1, 3-ジオキサラン-2-イル) メトキシ] -6-ブチル-2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} -2-フェニル酢酸メチル、

2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} -2-フェニル酢酸、

2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} -3-フェニルプロピオン酸メチル、

2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} -3-フェニルプロピオン酸、

3- {4'- { {4-ブチル-2-メチル-6- [2-オキソ-2- (ピロリジン-1-イル) エトキシ] ピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- {4'- { {4-ブチル-2-メチル-6- [2-オキソ-2- (ピペリジン-1-イル) エトキシ] ピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- {4'- { [4-ブチル-2-メチル-6- (2-モルホリノ-2-オキソエトキシ) ピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- {4'- { {4-ブチル-2-メチル-6- { [5-メチル-2- (p-トリル) オキサゾール-4-イル] メトキシ} ピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- {4'- { [4-ブチル-6- (2-メトキシエトキシ) -2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- {4'- { {4-ブチル-6- [(4-ヒドロキシシクロヘキシル) オキシ] -2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- {4'- { {4-ブチル-2-メチル-6- [(4-オキソシクロヘキシル) オキシ] ピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- {4'- { [4-ブチル-6- [3-メトキシ-4- (2-メトキシエトキシ) フェネトキシ] -2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、及び

3- {4'- { [4- (2-メトキシエトキシ) -2-メチル-6-ペンチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、
からなる群から選ばれる化合物を挙げることができる。

[0054] 本発明の化合物に幾何異性体又は光学異性体が存在する場合は、それらの異性体も本発明の範囲に含まれる。これらの異性体の分離は常法により行われる。

[0055] 一般式 (I) で表される化合物の塩としては、薬学上許容される塩であれば特に制限されない。化合物を酸性化合物として扱う場合は、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基との塩等が挙げられる。化合物を塩基性化合物として扱う場合には、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩のような鉱酸の酸付加塩；安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、酢酸塩等の有機酸の酸付加塩等が挙げられる。

[0056] 一般式 (I) で表される化合物、又はその塩の溶媒和物としては、例えば、水和物等が挙げられるが、これに限定されるものではない。

[0057] なお、生体内において代謝されて一般式 (I) で表される化合物に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて本発明に包含される。本発明の化合物のプロドラッグを形成する基としては、「プログレス・イン・メディシン (Progress in Medicine)」、ライフサイエンス・メディカ社、198

5 年、5 巻、2 1 5 7 – 2 1 6 1 ページに記載されている基や、廣川書店 1 9 9 0 年刊「医薬品の開発」第 7 巻 分子設計 1 6 3 – 1 9 8 ページに記載されている基が挙げられる。

[0058] 上記一般式 (I) で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は種々の公知の方法で製造することができ、特に制限されるものではなく、例えば、次に説明する反応工程に従い製造することができる。また、下記反応を行う際において、反応部位以外の官能基については必要に応じて予め保護しておき、適当な段階においてこれを脱保護してもよい。さらに、各工程において、反応は通常行われる方法で行えばよく、単離精製は結晶化、再結晶化、クロマトグラフィー等の慣用される方法を適宜選択し、又は組み合わせて行えばよい。

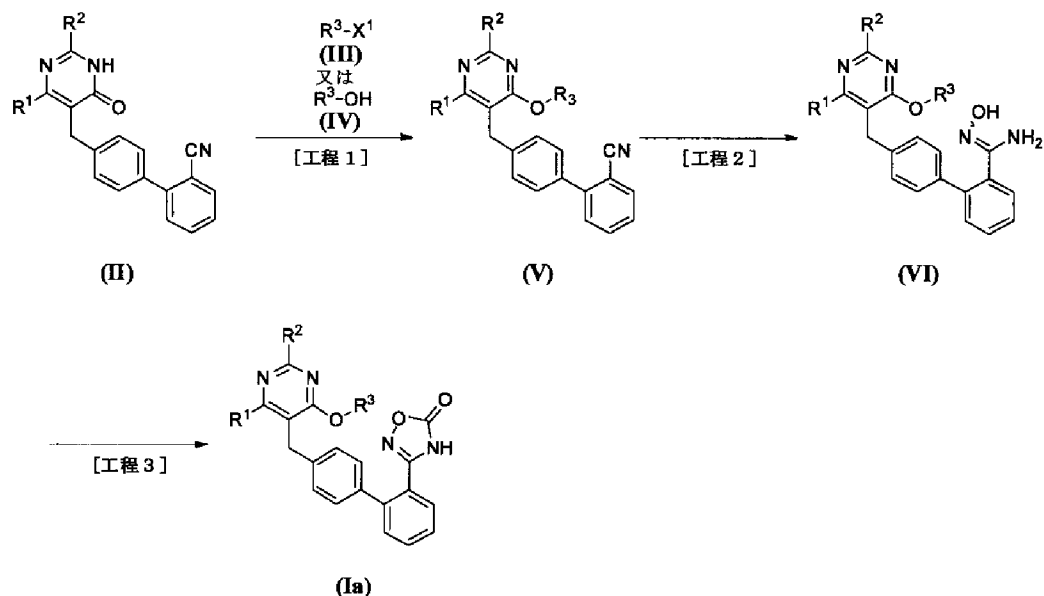
[0059] (製造方法)

本発明の一般式 (I) で表される化合物のうち、一般式 (Ia) で表される化合物は以下の方法により製造することができるが、これに限定されるものではない。即ち、下記反応経路図 1 に記載の通り、ピリミジノン誘導体 (II) とアルキルハライド (III) 又はアルコール (IV) と反応させ、得られた化合物 (V) とヒドロキシルアミンを反応させると、アミドオキシム体 (VI) が得られる。アミドオキシム体 (VI) とカルボニル試薬を反応させると、本発明の一般式 (Ia) で表される化合物を製造することができる。

[反応経路図 1]

[0060]

[化2]



[0061] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、前記定義と同じものを示し、 X^1 は、ハロゲン原子を示す。]

[工程 1] ピリミジノン誘導体 (II) とハロゲン化物 (III) の反応は、溶媒中、塩基の存在下又は非存在下にて行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、 N ， N －ジメチルホルムアミド、 N －メチルピロリドン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、プロピオニトリル等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基は特に制限はないが、例えばピリジン、 N ， N －ジメチルアミノピリジン (DMA P)、コリジン、ルチジン、1，8－ジアザビシクロ [5. 4. 0]－7－ウンデセン (DBU)、1，5－ジアザビシクロ [4. 3. 0]－5－ノネン (DBN)、1，4－ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO)、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルペンチルアミン、トリメチルアミン等の有機塩基、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素ナトリウム

等を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $15\sim 80^{\circ}\text{C}$ にて、5分～36時間、好ましくは5時間～24時間反応させることによって化合物(V)が得られる。

[0062] また、式(V)で表される化合物はアルコール(IV)を用いて光延法により製造することもできる。化合物(II)とアルコール化合物(IV)との反応は溶媒中、ホスフィン試薬とアゾ試薬又はエチレンジカルボン酸試薬を使用するか、又はホスホニウムイリド試薬を使用し行うことができる。ホスフィン試薬としては特に制限はないが、トリアルキルホスフィン又はトリアリールホスフィン、具体的にはトリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリイソプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリイソブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリフェニルホスフィン、ジフェニルホスフィノポリスチレン等を使用することができる。アゾ試薬としては特に制限はないが、アゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1-(アゾジカルボニル)ピペリジン(ADDP)、1, 1'-アゾビス(N, N'-ジイソプロピルホルムアミド)(TIPA)、1, 6-ジメチルー1, 5, 7-ヘキサヒドロ-1, 4, 6-テトラゾシン-2, 5-ジオン(DHAD)等を使用することができる。エチレンジカルボン酸試薬としては特に制限はないが、マレイン酸ジメチル、マレイン酸ジエチル、フマル酸ジメチル、フマル酸ジエチル等を使用することができる。溶媒としては特に制限はないが、N, N'-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル、ニトロメタン、アセトン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に $0\sim 120^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ にて、30分～3日間、好ましくは30分～50時間反応させることによって化合物(V)が得られる。

[0063] [工程2] 化合物(V)とヒドロキシルアミンの反応は溶媒中で行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、イソプロパノール、1,4-ジオキサン、テトラヒドロヒラン等を単独又は組み合わせて使用することができる。ヒドロキシルアミンとして、塩酸ヒドロキシルアミン、硫酸ヒドロキシルアミン、シュウ酸ヒドロキシルアミン等の酸との塩を用いるときは、適当な塩基、例えば、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム等を等量又は少過剰程度共存させて反応することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に0~180℃、好ましくは50~120℃にて、1分~3日間、好ましくは1時間~36時間反応させることによってアミドオキシム体(VI)が得られる。

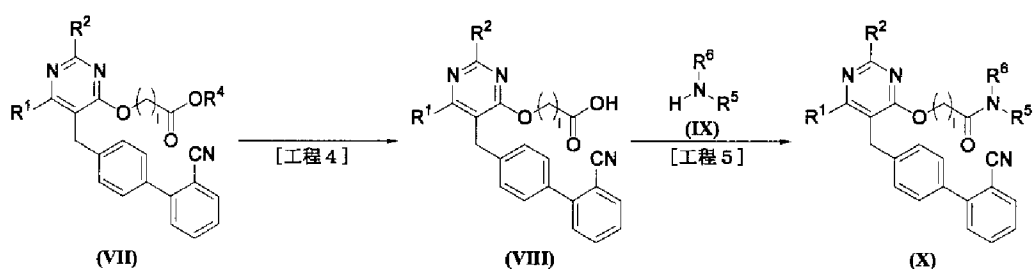
[0064] [工程3] アミドオキシム体(VI)から化合物(1a)への変換は溶媒中、塩基の存在下、カルボニル化試薬を用いることにより行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジエチルエーテル等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基としては特に制限はないが、例えば、ピリジン、DMAP、コリジン、ルチジン、DBU、DBN、DABCO、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルペンチルアミン、トリメチルアミン、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等を使用することができる。カルボニル化試薬としては特に制限はないが、1,1'-カルボニルジイミダゾール、トリホスゲン、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル等を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に0~120℃、好ましくは

15～80℃にて、5分～3日間、好ましくは30分～12時間反応させることによって化合物(1a)が得られる。

[0065] また、化合物(V)のうち、式(VIII)又は式(X)で表される化合物は以下の方法により製造することができるが、これに限定されるものではない。

[反応経路図2]

[0066] [化3]



[0067] [式中、 R^1 、 R^2 は、前記定義と同じものを示し、 R^4 、は C_{1-6} アルキル基を示し、 R^5 、 R^6 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示し、 l は、1～6の整数を示す。]

[工程4] カルボン酸誘導体(VII)を通常の加水分解反応に処し、カルボン酸化合物(VIII)が得られる。本反応は溶媒中、塩基又は酸の存在下にて行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基は特に制限はないが、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、トリメチルシリロキシカリウム等を使用することができる。酸は特に制限はないが、塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、ボロントリブロミド、アルミニウムクロリド等を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に-20～100℃、好ましくは15～80℃にて5分～1日、好ましくは30分～13時間反応させることによってカルボン酸化合物(VIII)が得られる。

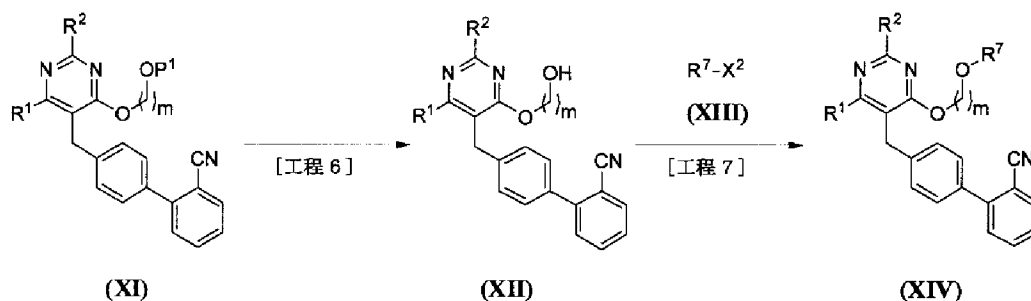
[0068] [工程5] カルボン酸化合物 (VIII) とアミン化合物 (IX) の脱水縮合反応は、溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、縮合促進剤の存在下又は非存在下において縮合剤を用いて行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等を使用することができ、塩基としては特に制限はないが、例えば、ピリジン、DMA P、コリジン、ルチジン、DBU、DBN、DABCO、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルペンチルアミン、トリメチルアミン、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等を使用することができる。縮合促進剤としては特に制限はないが、DMA P、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、3-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール (HODht)、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド (HONB)、ペンタフルオロフェノール (HOPfp)、N-ヒドロキシフタルイミド (HOPht)、N-ヒドロキシコハク酸イミド (HOSu) 等を使用することができる。縮合剤としては特に制限はないが、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド (DIPCI)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (WSC I)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (WSC · HCl)、シアノリン酸ジエチル (DEPC)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェイト (BOP)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス (ピロリジニルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェイト (PyBOP)、2-

(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)等を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ にて、5分 $\sim$ 30時間、好ましくは2時間 $\sim$ 20時間反応させることによって化合物(X)が得られる。また、この時用いられるカルボン酸化合物(VIII)は酸ハロゲン化物へと誘導後、アミン化合物(IX)と反応させることによって化合物(X)を製造することができる。

[0069] また、化合物(V)のうち、式(XIV)で表される化合物は以下の方法により製造することができるが、これに限定されるものではない。

[反応経路図3]

[0070] [化4]



[0071] [式中、 R^1 、 R^2 は、前記定義と同じものを示し、 R^7 は、置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基を示し、 P^1 は水酸基の保護基を示し、 X^2 は、ハロゲン原子を示し、 m は、1 $\sim$ 6の整数を示す。]

[工程6] ピリミジン誘導体(XI)の保護基 P^1 を脱保護することにより、化合物(XII)が得られる。脱保護の方法は特に制限はないが、当該保護基の脱保護条件として一般に用いられる方法(Protective Groups in Organic Synthesis Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考にして行えばよい。

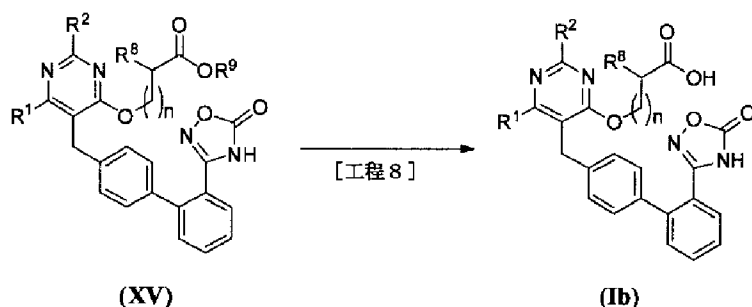
[0072] [工程7] 化合物(XII)とハロゲン化物(XIII)の反応は、溶媒中、塩基の存在下又は非存在下にて行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジクロロメタン、クロロホルム、ア

セトニトリル、プロピオニトリル等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基は特に制限はないが、例えばピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン (DMAP)、コリジン、ルチジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (DBU)、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] -5-ノネン (DBN)、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO)、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルペンチルアミン、トリメチルアミン、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $15 \sim 80^{\circ}\text{C}$ にて、5分 $\sim$ 36時間、好ましくは5時間 $\sim$ 24時間反応させることによって化合物 (XIV) が得られる。

[0073] また、化合物 (I) のうち、式 (Ib) で表される化合物は以下の方法により製造することができるが、これに限定されるものではない。

[反応経路図 4]

[0074] [化5]



[0075] [式中、 R^1 、 R^2 は、前記定義と同じものを示し、 R^8 は、水素原子、 C_{6-10} アルキルアリール基又は C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基を示し、 R^9 は、 C_{1-6} アルキル基を示し、 n は、1 $\sim$ 6の整数を示す。]

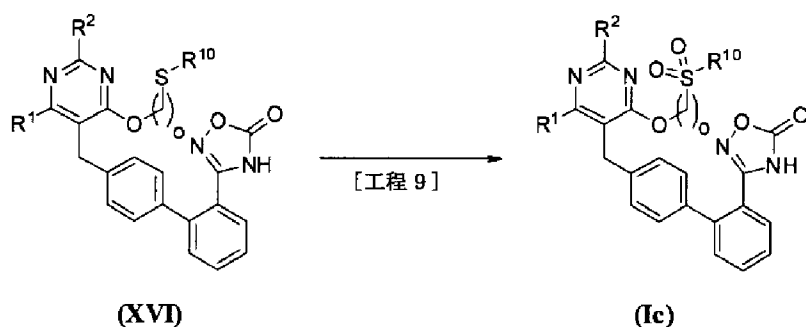
[工程 8] カルボン酸誘導体 (XV) を通常の加水分解反応に処し、カルボン酸化合物 (Ib) が得られる。本反応は溶媒中、塩基又は酸の存在下にて行う

ことができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基は特に制限はないが、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリメチルシリロキシカリウム等を使用することができる。酸は特に制限はないが、塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、ボロントリブロミド、アルミニウムクロリド等を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $15 \sim 80^{\circ}\text{C}$ にて5分～1日、好ましくは30分～13時間反応させることによってカルボン酸化合物 (Ib) が得られる。

[0076] また、化合物 (I) のうち、式 (Ic) で表される化合物は以下の方法により製造することができるが、これに限定されるものではない。

[反応経路図 5]

[0077] [化6]



[0078] [式中、 R^1 、 R^2 は、前記定義と同じものを示し、 R^{10} は、 C_{1-6} アルキル基を示し、 $\circ$ は、1～6の整数を示す。]

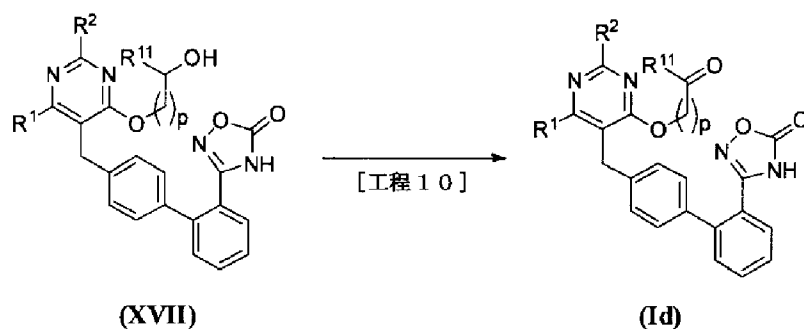
[工程 9] 化合物 (XVI) の酸化反応は、硫黄原子をスルホニル基へと変換する通常の方法を適用することができ、例えば、触媒量のタングステン酸ナトリウム、二塩化二酸化モリブデンあるいは五塩化タンタルを用いた過酸化水素水による酸化反応や、過ヨウ素酸ナトリウム、過ヨウ素酸カリウム、メタクロロ過安息香酸 (mCPBA)、ピリジニウムクロクロメート (PCC)、ピリジニウムジクロメート (PDC)、 N -クロロスクシンイミド (NCS)

CS)、N-ブロモスクシンイミド(NBS)、N-ヨードスクシンイミド(NIS)、ヨウ素、臭素等を使用することができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、アセトン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $15\sim 80^{\circ}\text{C}$ にて5分～1日、好ましくは30分～13時間反応させることによって化合物(Ic)が得られる。

[0079] また、化合物(I)のうち、式(Id)で表される化合物は以下の方法により製造することができるが、これに限定されるものではない。

[反応経路図6]

[0080] [化7]



[0081] [式中、 R^1 、 R^2 は、前記定義と同じものを示し、 R^{11} は、 C_{1-6} アルキル基を示し、 p は、1～6の整数を示す。]

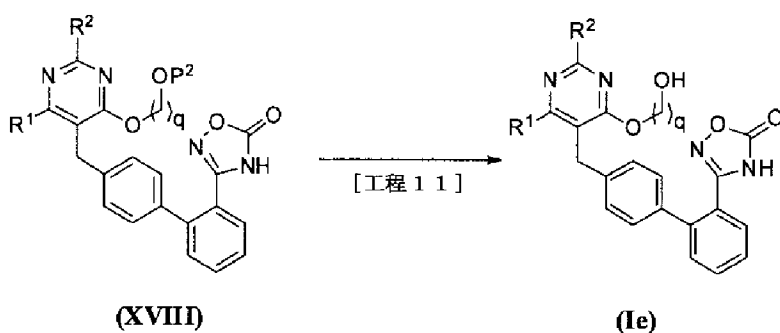
[工程 10] 化合物(XVII)から化合物(Id)への酸化反応は、水酸基をケトンに酸化する通常の方法を適用することができ、例えば、Swern酸化、Moffat酸化、Dess-Martin酸化等の酸化条件や、PCC、PDC、二酸化マンガン、テトラプロピルアンモニウムペルルテナート(TPAP)等を使用することができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、N,N-ジメチルホルムアミド等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は

、使用する原料によって異なるが、一般に0～180℃、好ましくは20～100℃にて、1分～2週間、好ましくは1時間～3日間反応させることによって化合物 (Id) が得られる。

[0082] また、化合物 (I) のうち、式 (Ie) で表される化合物は以下の方法により製造することができるが、これに限定されるものではない。

[反応経路図 7]

[0083] [化8]



[0084] [式中、R¹、R²は、前記定義と同じものを示し、P²は水酸基の保護基を示し、qは、1～6の整数を示す。]

[工程 1 1] ピリミジン誘導体 (XVI) の保護基 P² を脱保護することにより、化合物 (Ie) が得られる。脱保護の方法は特に制限はないが、当該保護基の脱保護条件として一般に用いられる方法 (Protective Groups in Organic Synthesis Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc.) を参考にして行えばよい。

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

[0086] さらに、各種の異性体は異性体間の物理化学的性質の差を利用した常法を適用して単離できる。ラセミ混合物は、例えば酒石酸等の一般的な光学活性酸とのジアステレオマー塩に導き光学分割する方法又は光学活性カラムクロマトグラフィーを用いた方法等の一般的ラセミ分割法により、光学的に純粋

な異性体に導くことができる。また、ジアステレオマー混合物は、例えば分別結晶化又は各種クロマトグラフィー等により分割できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

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

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

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

実施例

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

s : シングレット(singlet)

d : ダブルレット(doublet)

t : トリプレット(triplet)

q : カルテット(quartet)

m : マルチプレット(multiplet)

b r : ブロード (broad)

J : カップリング定数 (coupling constant)

H z : ヘルツ (Hertz)

C D C l ₃ : 重クロロホルム

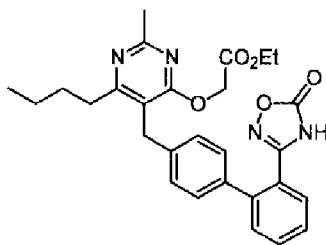
D M S O - d ₆ : 重ジメチルスルホキシド

¹H-NMR : プロトン核磁気共鳴

I R : 赤外線吸収スペクトル

[0091] 実施例 1 2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} 酢酸エチルの製造

[0092] [化9]



[0093] 工程 1 : 4'- [(4-ブチル-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル) メチル] - [1, 1'-ビフェニル] -2-カルボニトリル (214 mg, 0.60 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に 55% 水素化ナトリウム (31 mg, 0.72 mmol) を加え室温で 30 分攪拌した後、ブromo酢酸エチル (110 mg, 0.66 mmol) を加え 70 °C で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を併せ、水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2:1) に付し、2- { {6-ブチル-5- [(2'-シアノ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル} オキシ} 酢酸エチル (80 mg,

30%)を黄色油状物として得た。

[0094] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.87 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.27 (3H, t, $J=7$ Hz),
1.30–1.40 (2H, m), 1.47–1.59 (2H, m), 2.54 (3H, s),
2.65–2.74 (2H, m), 4.09 (2H, s), 4.24 (2H, q, $J=7$ Hz),
4.93 (2H, s), 7.32 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.38–7.50 (4H, m),
7.58–7.65 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J=8$ Hz).

[0095] 工程2: ヒドロキシルアミン塩酸塩 (212 mg, 3.0 mmol) のジメチルスルホキシド溶液 (2 mL) に炭酸水素ナトリウム (307 mg, 3.7 mmol) を加え、40°Cで1時間攪拌した。反応溶液に2-[[6-ブチル-5-[(2'-シアノ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-2-メチルピリミジン-4-イル]オキシ]酢酸エチル (54 mg, 0.12 mmol) のジメチルスルホキシド溶液 (1 mL) を加え90°Cで終夜攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を併せ、水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2:1) に付し、2-[[6-ブチル-5-[[2'-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル]-2-メチルピリミジン-4-イル]オキシ]酢酸エチルを得た。

[0096] 工程3: 2-[[6-ブチル-5-[[2'-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル]-2-メチルピリミジン-4-イル]オキシ]酢酸エチル (7 mg, 0.02 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (1 mL) に1,1'-カルボニルジイミダゾール (7 mg, 0.04 mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン (6 mg, 0.04 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を併せ、水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をプレパラティブ薄層クロマトグラフ

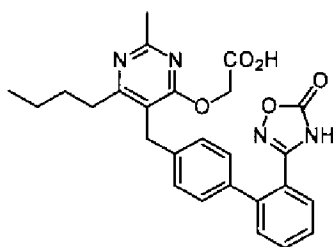
ィー（酢酸エチル）にて精製し、2- { [6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} 酢酸エチル (5 mg, 2段階収率59%) を黄色油状物として得た。

[0097] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.92 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.24 (3H, t, $J=7.2$ Hz),
1.35-1.45 (2H, m), 1.55-1.68 (2H, m), 2.52 (3H, s),
2.69-2.78 (2H, m), 4.04 (2H, s),
4.14 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.89 (2H, s), 7.24 (4H, brs),
7.39-7.65 (3H, m), 7.87 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

[0098] 実施例2 2- { [6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} 酢酸

[0099] [化10]



[0100] 工程1 : 2- { [6-ブチル-5- { [2'-シアノ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} -2-メチルピリミジン-4-イル} オキシ} 酢酸エチル (500 mg, 1.1 mmol) のメタノール (10 mL) -水 (5 mL) 混合溶液に水酸化リチウム-水和物 (237 mg, 5.6 mmol) を加え室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を併せ、水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

ィー（クロロホルム／メタノール＝２０：１）に付し、２－{ {６－ブチル－５－[（２’－シアノー[１，１’－ビフェニル]－４－イル）メチル]－２－メチルピリミジン－４－イル} オキシ} 酢酸（４６７ｍｇ，１００％）を白色固体として得た。

[0101] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ :

0.86 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.29-1.48 (4H, m), 2.58 (3H, s),
2.71-2.78 (2H, m), 4.17 (2H, s), 5.06 (2H, s),
7.40 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.45-7.57 (4H, m),
7.66-7.74 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J=8$ Hz).

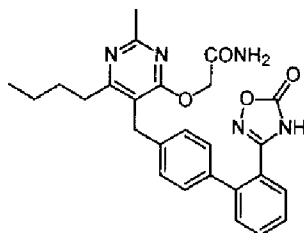
[0102] 工程２：２－{ {６－ブチル－５－[（２’－シアノー[１，１’－ビフェニル]－４－イル）メチル]－２－メチルピリミジン－４－イル} オキシ} 酢酸エチルの代わりに２－{ {６－ブチル－５－[（２’－シアノー[１，１’－ビフェニル]－４－イル）メチル]－２－メチルピリミジン－４－イル} オキシ} 酢酸を用いて実施例１の工程２、３と同様に反応・処理し、２－{ {６－ブチル－２－メチル－５－{ [２’－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－[１，１’－ビフェニル]－４－イル] メチル} ピリミジン－４－イル} オキシ} 酢酸を淡黄色固体（２段階収率８７％）として得た。

[0103] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ :

0.93 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.40-1.52 (2H, m),
1.66-1.78 (2H, m), 2.82 (3H, s), 3.04-3.18 (2H, m),
4.05 (2H, s), 5.05 (2H, s), 7.14 (2H, d, $J=7.6$ Hz),
7.21 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=7.2$ Hz),
7.45-7.65 (2H, m), 7.90 (1H, d, $J=8.0$ Hz).

[0104] 実施例３ ２－{ {６－ブチル－２－メチル－５－{ [２’－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）－[１，１’－ビフェニル]－４－イル] メチル} ピリミジン－４－イル} オキシ} アセタミドの製造

[0105] [化11]



[0106] 工程 1 : 2- { { 6-ブチル-5- [(2'-シアノー [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル } オキシ } 酢酸 (83 mg, 0.2 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (42 mg, 0.3 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液を室温で 1 時間攪拌した。アンモニア (28 % 水溶液, 0.4 mL) を加え室温で 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を併せ、水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20 : 1) に付し、2- { { 6-ブチル-5- [(2'-シアノー [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル } オキシ } アセタミド (73 mg, 88 %) を淡黄色固体として得た。

[0107] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.94 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.37-1.49 (2H, m),
 1.63-1.76 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.79-2.89 (2H, m),
 4.08 (2H, s), 4.87 (2H, s), 5.28 (1H, brs), 5.48 (1H, brs),
 7.25 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.43-7.53 (4H, m), 7.62-7.79 (2H, m).

[0108] 工程 2 : 2- { { 6-ブチル-5- [(2'-シアノー [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル } オキシ } 酢酸エチルの代わりに 2- { { 6-ブチル-5- [(2'-シアノー [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル } オキシ } アセタミドを用いて実施例 1 の工程 2、3 と同様に反応・処理し、2- { { 6-ブチル-2-メチル-5- [[2'- (5-オキソ-4,

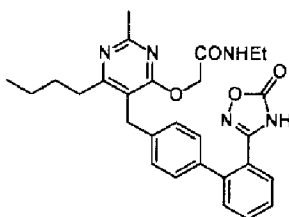
5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピリミジン-4-イル}オキシ}アセタミドを淡黄色油状物(2段階収率44%)として得た。

[0109] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.92 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.35-1.47 (2H, m),
1.60-1.72 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.73-2.88 (2H, m),
3.99 (2H, s), 4.75 (2H, s), 5.41 (1H, brs), 6.71 (1H, brs),
7.06 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.20 (2H, d, $J=8.2$ Hz),
7.29-7.39 (2H, m), 7.44-7.57 (2H, m).

[0110] 実施例4 2-{{6-ブチル-2-メチル-5-[[2'-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピリミジン-4-イル}オキシ}-N-エチルアセタミド製造

[0111] [化12]



[0112] 工程1: アンモニアの代わりにエチルアミンを用いて実施例3の工程1と同様に反応・処理し、2-{{6-ブチル-5-[(2'-シアノ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-2-メチルピリミジン-4-イル}オキシ}-N-エチルアセタミドを淡黄色固体(収率81%)として得た。

[0113] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.92 (6H, t, $J=7$ Hz), 1.35-1.46 (2H, m), 1.60-1.69 (2H, m),
2.59 (3H, s), 2.75-2.83 (2H, m), 3.08-3.17 (2H, m),
4.10 (2H, s), 4.87 (2H, s), 5.75 (1H, brs),
7.25 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.43-7.56 (4H, m), 7.62-7.69 (1H, m),

7.77 (1H, d, J= 8 Hz).

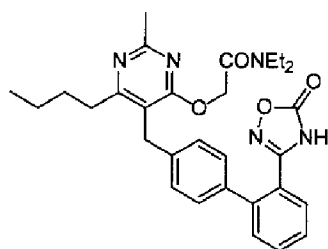
[0114] 工程2：2- { [6-ブチル-5- [(2'-シアノー [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル} オキシ} 酢酸エチルの代わりに2- { [6-ブチル-5- [(2'-シアノー [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル} オキシ} -N-エチルアセタミドを用いて、実施例1の工程2、3と同様に反応・処理し、2- { [6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} -N-エチルアセタミドを淡黄色固体 (2段階収率24%) として得た。

[0115] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.92 (3H, t, J=7.2 Hz), 0.96 (3H, t, J=7.2 Hz),
1.35-1.46 (2H, m), 1.57-1.69 (2H, m), 2.49 (3H, s),
2.64-2.74 (2H, m), 3.07-3.15 (2H, m), 4.02 (2H, s),
4.75 (2H, s), 5.84 (1H, brs), 7.12 (2H, d, J= 7.6 Hz),
7.24 (2H, d, J= 7.6 Hz), 7.35-7.41 (1H, m),
7.46 (1H, d, J= 8.0 Hz), 7.86 (1H, t, J=7.2 Hz),
7.74 (1H, d, J= 7.2 Hz).

[0116] 実施例5 2- { [6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} -N, N-ジエチルアセタミドの製造

[0117] [化13]



[0118] 工程 1 : アンモニアの代わりにジエチルアミンを用いて実施例 3 の工程 1 と同様に反応・処理し、2- { {6-ブチル-5- [(2'-シアノー [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) -2-メチルピリミジン-4-イル] オキシ} -N, N-ジエチルアセタミドを淡黄色固体 (収率 72%) として得た。

[0119] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.87 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.15-1.41 (8H, m), 1.48-1.58 (2H, m),
2.53 (3H, s), 2.64-2.73 (2H, m), 3.29-3.46 (4H, m),
4.12 (2H, s), 5.02 (2H, s), 7.33-7.50 (6H, m),
7.58-7.64 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J=8$ Hz).

[0120] 工程 2 : 2- { {6-ブチル-5- [(2'-シアノー [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル] オキシ} 酢酸エチルの代わりに 2- { {6-ブチル-5- [(2'-シアノー [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) -2-メチルピリミジン-4-イル] オキシ} -N, N-ジエチルアセタミドを用いて、実施例 1 の工程 2、3 と同様に反応・処理し、2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル] オキシ} -N-エチルアセタミドを淡黄色油状物 (2段階収率 40%) として得た。

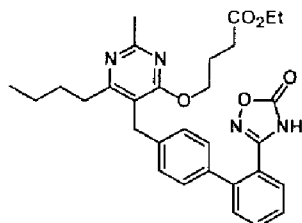
[0121] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.88 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.09 (3H, t, $J=7.2$ Hz),
1.28-1.40 (5H, m), 1.52-1.64 (2H, m), 2.52 (3H, s),
2.62-2.71 (2H, m), 3.31-3.42 (4H, m), 4.01 (2H, s),
4.95 (2H, s), 7.07 (2H, d, $J=8.0$ Hz),
7.13 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.36-7.57 (3H, m),
7.74 (1H, d, $J=7.6$ Hz).

[0122] 実施例 6 4- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ

ー4, 5ージヒドロー1, 2, 4ーオキサジアゾールー3ーイル)ー[1, 1'ービフェニル]ー4ーイル]メチル}ピリミジンー4ーイル}オキシ}ブタン酸エチルの製造

[0123] [化14]



[0124] 工程1：ブromo酢酸エチルの代わりにブromoブタン酸エチルを用いて実施例1の工程1と同様に反応・処理し、4ー{[6ーブチルー5ー[(2'ーシアノー[1, 1'ービフェニル]ー4ーイル)メチル]ー2ーメチルピリミジンー4ーイル}オキシ}ブタン酸エチルを淡黄色油状物(収率43%)として得た。

[0125] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.90 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.18 (3H, t, $J=7$ Hz),
 1.31-1.43 (2H, m), 1.53-1.64 (2H, m), 1.97-2.07 (2H, m),
 2.28 (2H, t, $J=7$ Hz), 2.57 (3H, s), 2.68-2.76 (2H, m),
 4.01 (2H, s), 4.07 (2H, q, $J=7$ Hz), 4.39 (2H, t, $J=6$ Hz),
 7.24 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.37-7.52 (4H, m),
 7.58-7.65 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J=8$ Hz).

[0126] 工程2：2ー{[6ーブチルー5ー[(2'ーシアノー[1, 1'ービフェニル]ー4ーイル)メチル]ー2ーメチルピリミジンー4ーイル}オキシ}酢酸エチルの代わりに4ー{[6ーブチルー5ー[(2'ーシアノー[1, 1'ービフェニル]ー4ーイル)メチル]ー2ーメチルピリミジンー4ーイル}オキシ}ブタン酸エチルを用いて、実施例1の工程2、3と同様に反応・処理し、4ー{[6ーブチルー2ーメチルー5ー{[2'ー(5ーオキソー4, 5ージヒドロー1, 2, 4ーオキサジアゾールー3ーイル)ー[1, 1'ービフェニル]ー4ーイル]メチル}ピリミジンー4ーイル}オキシ}

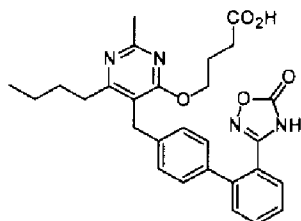
ブタン酸エチルを淡黄色油状物（２段階収率３２％）として得た。

[0127] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.91 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.15 (3H, t, $J=7.2$ Hz),
 1.33–1.44 (2H, m), 1.56–1.68 (2H, m), 1.83–1.94 (2H, m),
 2.00–2.09 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.65–2.78 (2H, m),
 3.97 (2H, s), 4.01 (2H, q, $J=7.2$ Hz),
 4.30 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 7.09 (2H, d, $J=8.0$ Hz),
 7.25 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.38–7.64 (3H, m),
 7.75 (1H, d, $J=7.6$ Hz).

[0128] 実施例 7 4- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} ブタン酸の製造

[0129] [化15]



[0130] 工程 1 : 2- { {6-ブチル-5- [(2'-シアノー [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル} オキシ} 酢酸エチルの代わりに 4- { {6-ブチル-5- [(2'-シアノー [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル} オキシ} ブタン酸エチルを用いて、実施例 2 の工程 1 と同様に反応・処理し、4- { {6-ブチル-5- [(2'-シアノー [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル} オキシ} ブタン酸を白色固体（収率 100%）として得た。

[0131] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ :

0.90 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.35–1.46 (2H, m), 1.51–1.63 (2H, m),

1.97-2.06 (2H, m), 2.23-2.31 (2H, m), 2.68 (3H, s),
 2.84-2.93 (2H, m), 4.12 (2H, s), 4.54 (2H, t, J=6 Hz),
 7.25-7.34 (2H, m), 7.46-7.57 (4H, m), 7.62-7.74 (1H, m),
 7.77 (1H, d, J= 8 Hz).

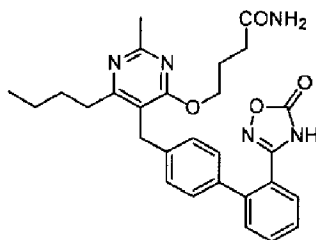
[0132] 工程2: 2- { [6-ブチル-5- [(2'-シアノー [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル} オキシ} 酢酸エチルの代わりに4- { [6-ブチル-5- [(2'-シアノー [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル} オキシ} ブタン酸を用いて、実施例1の工程2、3と同様に反応・処理し、4- { [6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} ブタン酸を淡黄色油状物 (2段階収率87%) として得た。

[0133] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ :

0.92 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.33-1.46 (2H, m), 1.51-1.61 (2H, m),
 1.96-2.06 (2H, m), 2.26-2.34 (2H, m), 2.62 (3H, s),
 2.76-2.84 (2H, m), 4.07 (2H, s), 4.49 (2H, t, J=6.0 Hz),
 7.20 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.27 (2H, d, J= 8.4 Hz),
 7.48-7.55 (2H, m), 7.60-7.68 (2H, m).

[0134] 実施例8 4- { [6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} -ブタナミドの製造

[0135] [化16]



[0136] 工程 1 : 2- { {6-ブチル-5- [(2'-シアノー [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル} オキシ} 酢酸の代わりに 4- { {6-ブチル-5- [(2'-シアノー [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル} オキシ} ブタン酸を用いて、実施例 3 の工程 1 と同様に反応・処理し、4- { {6-ブチル-5- [(2'-シアノー [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル} オキシ} ブタナミドを淡黄色固体 (収率 80%) として得た。

[0137] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.91 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.32-1.44 (2H, m), 1.56-1.67 (2H, m),
1.97-2.16 (4H, m), 2.57 (3H, s), 2.70-2.77 (2H, m),
4.02 (2H, s), 4.36 (2H, t, $J=6$ Hz), 5.44 (1H, brs),
5.66 (1H, brs), 7.22 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.42-7.53 (4H, m),
7.61-7.67 (1H, m), 7.74-7.77 (1H, m).

[0138] 工程 2 : 2- { {6-ブチル-5- [(2'-シアノー [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル} オキシ} 酢酸エチルの代わりに 4- { {6-ブチル-5- [(2'-シアノー [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル} オキシ} ブタナミドを用いて、実施例 1 の工程 2、3 と同様に反応・処理し、4- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} -ブタナミドを淡黄色油状物 (2段階収率 37%) として得た。

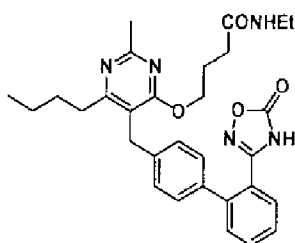
[0139] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.89 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.32-1.44 (2H, m),
1.58-2.00 (6H, m), 2.55 (3H, s), 2.66-2.74 (2H, m),
3.91 (2H, s), 4.20 (2H, brs), 5.28 (1H, brs), 6.49 (1H, brs),
6.94 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.17 (2H, d, $J=7.6$ Hz),

7.25-7.44 (3H, m), 7.51-7.58 (1H, m).

[0140] 実施例 9 4- { [6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル] オキシ} -N-エチルブタナミドの製造

[0141] [化17]



[0142] 工程 1 : 2- { [6-ブチル-5- [(2'-シアノ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル] オキシ} 酢酸の代わりに 4- { [6-ブチル-5- [(2'-シアノ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル] オキシ} ブタン酸を用いて、実施例 4 の工程 1 と同様に反応・処理し、4- { [6-ブチル-5- [(2'-シアノ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル] オキシ} -N-エチルブタナミドを淡黄色固体 (収率 89%) として得た。

[0143] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.91 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.01 (3H, t, $J=7$ Hz),
 1.34-1.44 (2H, m), 1.57-1.67 (2H, m), 1.99-2.08 (4H, m),
 2.57 (3H, s), 2.70-2.78 (2H, m), 3.13-3.22 (2H, m),
 4.01 (2H, s), 4.32-4.38 (2H, m), 5.61 (1H, brs),
 7.22 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.41-7.52 (4H, m), 7.61-7.68 (1H, m),
 7.50 (1H, d, $J=7$ Hz).

[0144] 工程 2 : 2- { [6-ブチル-5- [(2'-シアノ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル] オキシ}

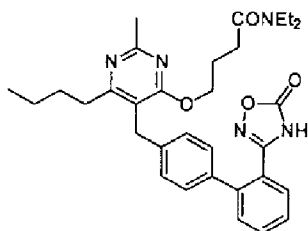
酢酸エチルの代わりに 4 - { [6 - ブチル - 5 - [(2' - シアノー [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) メチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } オキシ } - N - エチルブタナミドを用いて、実施例 1 の工程 2、3 と同様に反応・処理し、4 - { [6 - ブチル - 2 - メチル - 5 - { [2' - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル] メチル } ピリミジン - 4 - イル } オキシ } - N - エチルブタナミドを淡黄色油状物 (2 段階収率 28 %) とし
て得た。

[0145] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.92 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.03 (3H, t, $J=7.2$ Hz),
1.35-1.46 (2H, m), 1.62-1.85 (6H, m), 2.58 (3H, s),
2.74-2.80 (2H, m), 3.07-3.16 (2H, m), 3.95 (2H, s),
4.30 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 5.55 (1H, brs),
7.05 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=7.6$ Hz),
7.40-7.48 (2H, m), 7.55-7.62 (1H, m),
7.69 (1H, d, $J=8.0$ Hz).

[0146] 実施例 10 4 - { [6 - ブチル - 2 - メチル - 5 - { [2' - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル] メチル } ピリミジン - 4 - イル } オキシ } - N, N - ジエチルブタナミドの製造

[0147] [化18]



[0148] 工程 1 : 2 - { [6 - ブチル - 5 - [(2' - シアノー [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) メチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } オキシ }

酢酸の代わりに 4- { [6-ブチル-5- [(2'-シアノー [1, 1'-ビフェニル]-4-イル) メチル]-2-メチルピリミジン-4-イル} オキシ} ブタン酸を用いて、実施例 5 の工程 1 と同様に反応・処理し、4- { [6-ブチル-5- [(2'-シアノー [1, 1'-ビフェニル]-4-イル) メチル]-2-メチルピリミジン-4-イル} オキシ} -N, N-ジエチルブタナミドを淡黄色固体 (収率 91%) として得た。

[0149] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.88 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.01-1.11 (6H, m), 1.31-1.42 (2H, m),
1.51-1.62 (2H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 2.32-2.39 (2H, m),
2.57 (3H, s), 2.65-2.72 (2H, m), 3.16 (2H, q, $J=7$ Hz),
3.34 (2H, q, $J=7$ Hz), 4.02 (2H, s), 4.40-4.43 (2H, m),
7.24 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.39-7.50 (4H, m), 7.58-7.66 (1H, m),
7.74 (1H, d, $J=8$ Hz).

[0150] 工程 2 : 2- { [6-ブチル-5- [(2'-シアノー [1, 1'-ビフェニル]-4-イル) メチル]-2-メチルピリミジン-4-イル} オキシ} 酢酸エチルの代わりに 4- { [6-ブチル-5- [(2'-シアノー [1, 1'-ビフェニル]-4-イル) メチル]-2-メチルピリミジン-4-イル} オキシ} -N, N-ジエチルブタナミドを用いて、実施例 1 の工程 2、3 と同様に反応・処理し、4- { [6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)- [1, 1'-ビフェニル]-4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} -N, N-ジエチルブタナミドを淡黄色油状物 (2段階収率 30%) として得た。

[0151] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

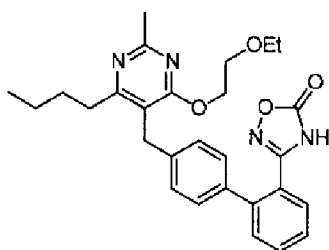
0.88-0.92 (6H, m), 1.02-1.16 (3H, m), 1.31-1.44 (2H, m),
1.52-1.68 (4H, m), 2.09-2.20 (2H, m), 2.56 (3H, s),
2.65-2.77 (2H, m), 3.06-3.26 (4H, m), 3.92 (2H, s),
4.33 (2H, brs), 7.01 (2H, d, $J=7.6$ Hz),

7.19 (2H, d, J= 7.6 Hz), 7.29-7.54 (3H, m),

7.65 (1H, d, J= 7.6 Hz).

[0152] 実施例 1 1 3- { 4' - { [4-ブチル-6- (2-エトキシエトキシ) -2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1' -ビフェニル] -2-イル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オンの製造

[0153] [化19]



[0154] 工程 1 : ブロモ酢酸エチルの代わりに 1-ブロモ-2-エトキシエタンを用いて、実施例 1 の工程 1 と同様に反応・処理し、4' - { [4-ブチル-6- (2-エトキシエトキシ) -2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1' -ビフェニル] -2-カルボニトリルを淡黄色油状物 (収率 91%) として得た。

[0155] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.89 (3H, t, J=7 Hz), 1.18 (3H, t, J=7 Hz),

1.32-1.42 (2H, m), 1.52-1.62 (2H, m), 2.57 (3H, s),

2.67-2.74 (2H, m), 3.52 (2H, t, J=7 Hz), 3.71-3.76 (2H, m),

4.03 (2H, s), 4.51-4.55 (2H, m), 7.27-7.36 (2H, m),

7.37-7.49 (4H, m), 7.57-7.64 (1H, m), 7.74 (1H, d, J= 8 Hz).

[0156] 工程 2 : 2- { { 6-ブチル-5- [(2'-シアノ- [1, 1' -ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル} オキシ} 酢酸エチルの代わりに 4' - { [4-ブチル-6- (2-エトキシエトキシ) -2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1' -ビフェニル] -2-カルボニトリルを用いて、実施例 1 の工程 2、3 と同様に反応・処理し、3- { 4' - { { 4-ブチル-6- (2-エトキシエトキシ) -2-メ

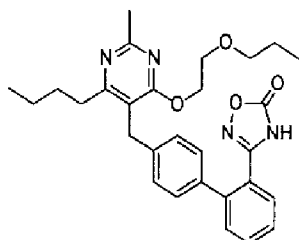
チルピリミジン-5-イル}メチル}-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オンを淡黄色油状物(2段階収率35%)として得た。

[0157] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.90 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.05 (3H, t, $J=7.2$ Hz),
 1.33-1.42 (2H, m), 1.52-1.63 (2H, m), 2.47 (3H, s),
 2.61-2.68 (2H, m), 3.44 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.65-3.74 (2H, m),
 3.97 (2H, s), 4.44-4.52 (2H, m), 7.16-7.22 (4H, m),
 7.38-7.49 (2H, m), 7.56-7.64 (1H, m), 7.79 (1H, d, $J=7.6$ Hz).

[0158] 実施例12 3-[4'-{[4-ブチル-2-メチル-6-(2-プロポキシエトキシ)ピリミジン-5-イル}メチル]-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オンの製造

[0159] [化20]



[0160] 工程1: ブロモ酢酸エチルの代わりに[(2-ブロモエタン-1-イル)オキシ](tert-ブチル)ジメチルシランを用いて、実施例1の工程1と同様に反応・処理し、4'-{[4-ブチル-6-{2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エトキシ}-2-メチルピリミジン-5-イル}メチル}-1-[1, 1'-ビフェニル]-2-カルボニトリルを淡黄色油状物(収率34%)として得た。

[0161] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.05 (6H, s), 0.86-0.90 (12H, m), 1.31-1.41 (2H, m),
 1.51-1.62 (2H, m), 2.57 (3H, s), 2.65-2.72 (2H, m),
 3.91 (2H, t, $J=5$ Hz), 4.03 (2H, s), 4.45 (2H, t, $J=5$ Hz),

7.26 (2H, d, J= 8 Hz), 7.36–7.49 (4H, m),

7.57–7.64 (1H, m), 7.74 (1H, d, J= 8 Hz).

[0162] 工程2 : 4' – { [4-ブチル-6- {2- [(t e r t-ブチルジメチルシリル) オキシ] エトキシ} –2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} –1- [1, 1' –ビフェニル] –2-カルボニトリル (200mg, 0.3mmol) のテトラヒドロフラン (4mL) 溶液にテトラブチルアンモニウム フルオリド (1Mテトラヒドロフラン溶液, 1.5mL) を加え室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を併せ、水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3:1) に付し、4' – { [4-ブチル-6- (2-ヒドロキシエトキシ) –2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} – [1, 1' –ビフェニル] –2-カルボニトリル (75mg, 63%) を淡黄色油状物 (収率63%) として得た。

[0163] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.90 (3H, t, J=7 Hz), 1.33–1.43 (2H, m), 1.54–1.64 (2H, m),

2.58 (3H, s), 2.70–2.78 (2H, m), 3.27 (1H, brs),

3.82–3.87 (2H, m), 4.03 (2H, s), 4.47–4.52 (2H, m),

7.24 (2H, d, J=8 Hz), 7.39–7.50 (4H, m), 7.58–7.66 (1H, m),

7.74 (1H, d, J=8 Hz).

[0164] 工程3 : 4' – { [4-ブチル-6- (2-ヒドロキシエトキシ) –2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} – [1, 1' –ビフェニル] –2-カルボニトリル (80mg, 0.20mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (2mL) 溶液に55%水素化ナトリウム (26mg, 0.6mmol) を加え室温で30分攪拌した後、n-ヨードプロパン (102mg, 0.6mmol) を加え50℃で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を併せ、水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をプレパラティブ薄層クロマ

トグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝３：１）に付し、４′－{〔４－ブチル－２－メチル－６－（２－プロポキシエトキシ）ピリミジン－５－イル〕メチル}－〔１，１′－ビフェニル〕－２－カルボニトリル（４１ｍｇ，４６％）を無色油状物として得た。

[0165] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.85-0.96 (6H, m), 1.31-1.42 (2H, m), 1.51-1.62 (4H, m),
2.57 (3H, s), 2.67-2.74 (2H, m), 3.43 (2H, t, $J=7$ Hz),
3.71-3.76 (2H, m), 4.03 (2H, s), 4.49-4.55 (2H, m),
7.29 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.38-7.49 (4H, m), 7.58-7.65 (1H, m),
7.74 (1H, d, $J=8$ Hz).

[0166] 工程４：２－{〔６－ブチル－５－〔（２′－シアノー〔１，１′－ビフェニル〕－４－イル）メチル〕－２－メチルピリミジン－４－イル}オキシ}酢酸エチルの代わりに４′－{〔４－ブチル－２－メチル－６－（２－プロポキシエトキシ）ピリミジン－５－イル〕メチル}－〔１，１′－ビフェニル〕－２－カルボニトリルを用いて、実施例１の工程２、３と同様に反応・処理し、３－{４′－{〔４－ブチル－２－メチル－６－（２－プロポキシエトキシ）ピリミジン－５－イル〕メチル}－〔１，１′－ビフェニル〕－２－イル}－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンを淡黄色油状物（２段階収率５３％）として得た。

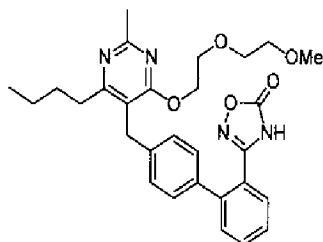
[0167] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.80 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.91 (3H, t, $J=7.2$ Hz),
1.31-1.49 (4H, m), 1.51-1.64 (2H, m), 2.48 (3H, s),
2.61-2.69 (2H, m), 3.34 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.67-3.72 (2H, m),
3.98 (2H, s), 4.43-4.49 (2H, m), 7.21 (4H, brs),
7.38-7.53 (2H, m), 7.56-7.65 (1H, m), 7.82 (1H, d, $J=7.6$ Hz).

[0168] 実施例１３ ３－{４′－{〔４－ブチル－６－〔２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ〕－２－メチルピリミジン－５－イル〕メチル}－〔１，１′－ビフェニル〕－２－イル}－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ

) -オンの製造

[0169] [化21]



[0170] 工程 1 : プロピルブロミドの代わりに 1-ブロモ-2-メトキシエタンを用いて、実施例 12 の工程 3 と同様に反応・処理し、4'-{ [4-ブチル-6-[2-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルピリミジン-5-イル]メチル] - [1, 1'-ビフェニル] - 2-カルボニトリルを淡黄色油状物 (収率 43%) として得た。

[0171] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.89 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.32-1.42 (2H, m), 1.52-1.62 (2H, m),
2.56 (3H, s), 2.65-2.74 (2H, m), 3.35 (3H, s),
3.48-3.53 (2H, m), 3.60-3.65 (2H, m), 3.75-3.84 (2H, m),
4.03 (2H, s), 4.53-4.59 (2H, m), 7.28 (2H, d, $J=8$ Hz),
7.38-7.49 (4H, m), 7.57-7.65 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J=8$ Hz).

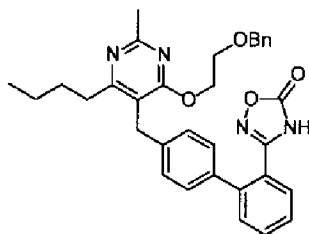
[0172] 工程 2 : 2-{ [6-ブチル-5-[(2'-シアノ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-2-メチルピリミジン-4-イル] オキシ}酢酸エチルの代わりに 4'-{ [4-ブチル-6-[2-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルピリミジン-5-イル]メチル] - [1, 1'-ビフェニル] - 2-カルボニトリルを用いて、実施例 1 の工程 2、3 と同様に反応・処理し、3-{ 4'-{ [4-ブチル-6-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]-2-メチルピリミジン-5-イル]メチル} - [1, 1'-ビフェニル] - 2-イル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オンを淡黄色油状物 (2段階収率 43%) として得た。

[0173] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.92 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.34–1.46 (2H, m),
 1.58–1.68 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.70–2.77 (2H, m),
 2.91 (3H, s), 3.31–3.43 (4H, m), 3.66–3.72 (2H, m),
 3.99 (2H, s), 4.43–4.47 (2H, m), 7.14 (2H, d, J= 8.3 Hz),
 7.23 (2H, d, J= 8.3 Hz), 7.43–7.49 (2H, m),
 7.60 (1H, dt, J=1.4, 7.6 Hz), 7.77 (1H, d, J= 7.8 Hz).

[0174] 実施例 14 3- {4'- { {4- [2- (ベンジルオキシ) エトキシ] -
 6-ブチル-2-メチルピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビ
 フェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オ
 ンの製造

[0175] [化22]



[0176] 工程 1 : プロピルブロミドの代わりにベンジルブロミドを用いて、実施例 1
 2の工程 3と同様に反応・処理し、4'- { {4- [2- (ベンジルオキシ)
) エトキシ] -6-ブチル-2-メチルピリミジン-5-イル} メチル} -
 [1, 1'-ビフェニル] -2-カルボニトリルを淡黄色油状物 (収率 88
 %) として得た。

[0177] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.89 (3H, t, J=7 Hz), 1.32–1.44 (2H, m), 1.52–1.63 (2H, m),
 2.55 (3H, s), 2.66–2.73 (2H, m), 3.78 (2H, t, J=5 Hz),
 4.02 (2H, s), 4.53–4.59 (4H, m), 7.27–7.42 (11H, m),
 7.56–7.76 (2H, m).

[0178] 工程 2 : 2- { {6-ブチル-5- [(2'-シアノ- [1, 1'-ビフェ
 ニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル} オキシ}

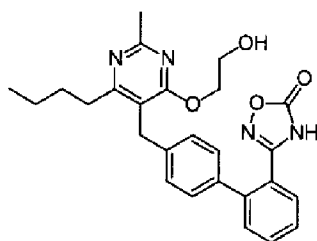
酢酸エチルの代わりに 4' - { { 4 - [2 - (ベンジルオキシ) エトキシ] - 6 - ブチル - 2 - メチルピリミジン - 5 - イル } メチル } - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - カルボニトリルを用いて、実施例 1 の工程 2、3 と同様に反応・処理し、3 - { 4' - { { 4 - [2 - (ベンジルオキシ) エトキシ] - 6 - ブチル - 2 - メチルピリミジン - 5 - イル } メチル } - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル } - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4 H) - オンを淡黄色油状物 (2 段階収率 28 %) として得た。

[0179] ^1H -NMR (CDCl_3) δ :

0.90 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.31–1.42 (2H, m),
1.52–1.64 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.58–2.67 (2H, m),
3.76 (2H, t, J=4.4 Hz), 3.97 (2H, s), 4.43 (2H, s),
4.50 (2H, t, J=4.4 Hz), 7.07 (2H, d, J= 8.4 Hz),
7.12–7.22 (7H, m), 7.31 (1H, d, J= 7.6 Hz),
7.42–7.60 (2H, m), 7.75 (1H, d, J= 6.8 Hz).

[0180] 実施例 15 3- {4'- { [4-ブチル-6- (2-ヒドロキシエトキシ) -2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オンの製造

[0181] [化23]



[0182] 工程 1 : 2 - { { 6 - ブチル - 5 - [(2' - シアノ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) メチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } オキシ } 酢酸エチルの代わりに 4' - { { 4 - ブチル - 6 - { 2 - [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] エトキシ } - 2 - メチルピリミジン - 5 - イル } メチル } - 1 - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - カルボニトリルを用いて、実施例 1 の工程 2、3 と同様に反応・処理し、3 - { 4' - { { 4 - ブ

チルー 6 - { 2 - [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] エトキシ } - 2 - メチルピリミジン - 5 - イル } メチル } - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル } - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4 H) - オンを淡黄色油状物 (収率 6 3 %) として得た。

[0183] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.05 (6H, s), 0.80-0.86 (12H, m), 1.21-1.32 (2H, m),
1.38-1.52 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.48-2.55 (2H, m),
3.86 (2H, t, $J=5$ Hz), 3.89 (2H, s), 4.40 (2H, t, $J=5$ Hz),
7.06 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.11 (2H, d, $J=8$ Hz),
7.24-7.46 (3H, m), 7.57 (1H, d, $J=8$ Hz).

[0184] 工程 2 : 3 - { 4' - { [4 - ブチルー 6 - { 2 - [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] エトキシ } - 2 - メチルピリミジン - 5 - イル } メチル } - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル } - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4 H) - オン (1 2 0 m g , 0 . 2 m m o l) のテトラヒドロフラン (2 m L) 溶液にテトラブチルアンモニウム フルオリド (1 M テトラヒドロフラン溶液, 1 . 1 m L) を加え室温で 6 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を併せ、水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 3 : 1) に付し、3 - { 4' - { [4 - ブチルー 6 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 2 - メチルピリミジン - 5 - イル] メチル } - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル } - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4 H) - オン (5 1 m g , 6 0 %) を淡黄色油状物として得た。

[0185] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

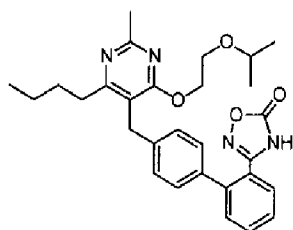
0.92 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.34-1.47 (2H, m),
1.59-1.69 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.73-2.81 (2H, m),
3.64-3.71 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.32 (2H, t, $J=4.4$ Hz),
7.13 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.25 (2H, d, $J=8.2$ Hz),

7.38–7.46 (2H, m), 7.56 (1H, t, J=7.0 Hz),

7.74 (1H, d, J= 8.0 Hz).

[0186] 実施例 16 3- {4'- { [4-ブチル-6- (2-イソプロポキシエトキシ) -2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オンの製造

[0187] [化24]



[0188] 工程 1 : ブロモ酢酸エチルの代わりに 4-メチルベンゼンスルホン酸 2-イソプロポキシエチルを用いて、実施例 1 の工程 1 と同様に反応・処理し、4'- { [4-ブチル-6- (2-イソプロポキシエトキシ) -2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} -1, 1'-ビフェニル] -2-カルボニトリルを淡黄色油状物 (収率 37%) として得た。

[0189] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.89 (3H, t, J=7 Hz), 1.14–1.42 (8H, m), 1.51–1.61 (2H, m),

2.56 (3H, s), 2.68–2.75 (2H, m), 3.56–3.66 (1H, m),

3.72 (2H, t, J=5 Hz), 4.02 (2H, s), 4.50 (2H, t, J=5 Hz),

7.27–7.49 (6H, m), 7.58–7.65 (1H, m), 7.75 (1H, d, J=8 Hz).

[0190] 工程 2 : 2- { {6-ブチル-5- [(2'-シアノ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル} オキシ} 酢酸エチルの代わりに 4'- { [4-ブチル-6- (2-イソプロポキシエトキシ) -2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} -1, 1'-ビフェニル] -2-カルボニトリルを用いて、実施例 1 の工程 2、3 と同様に反応・処理し、3- {4'- { {4-ブチル-6- (2-イソプロポキシエトキシ) -2-メチルピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル]

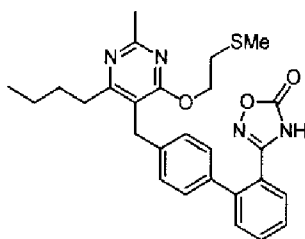
ル} - 2 - イル} - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4H) - オンを黄色油状物 (2段階収率44%) として得た。

[0191] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.88 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.08 (6H, d, $J=6.1$ Hz),
1.29-1.39 (2H, m), 1.49-1.58 (2H, m), 2.43 (3H, s),
2.54-2.63 (2H, m), 3.53-3.62 (1H, m), 3.68 (2H, t, $J=4.8$ Hz),
3.95 (2H, s), 4.45 (2H, t, $J=4.8$ Hz), 7.17 (4H, brs),
7.32-7.49 (2H, m), 7.50-7.59 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J=7.1$ Hz).

[0192] 実施例17 3 - {4' - { [4 - ブチル - 2 - メチル - 6 - [2 - (メチルチオ) エトキシ] ピリミジン - 5 - イル} メチル} - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル} - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4H) - オンの製造

[0193] [化25]



[0194] 工程1 : ブロモ酢酸エチルの代わりに1-クロロ-2-メチルチオエタンを用いて実施例1の工程1と同様に反応・処理し、4' - { [4 - ブチル - 2 - メチル - 6 - [2 - (メチルチオ) エトキシ] ピリミジン - 5 - イル} メチル} - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - カルボニトリルを淡黄色油状物 (収率34%) として得た。

[0195] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.89 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.28-1.41 (2H, m), 1.51-1.62 (2H, m),
2.15 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.66-2.74 (2H, m),
2.81 (2H, t, $J=7$ Hz), 4.02 (2H, s), 4.55 (2H, t, $J=7$ Hz),
7.26 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.38-7.51 (4H, m), 7.59-7.66 (1H, m),
7.74 (1H, d, $J=8$ Hz).

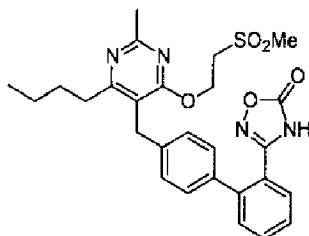
[0196] 工程 2 : 2 - { [6 - ブチル - 5 - [(2' - シアノ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) メチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } オキシ } 酢酸エチルの代わりに 4' - { [4 - ブチル - 2 - メチル - 6 - [2 - (メチルチオ) エトキシ] ピリミジン - 5 - イル } メチル } - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - カルボニトリルを用いて、実施例 1 の工程 2、3 と同様に反応・処理し、3 - { 4' - { [4 - ブチル - 2 - メチル - 6 - [2 - (メチルチオ) エトキシ] ピリミジン - 5 - イル } メチル } - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル } - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4 H) - オンを淡黄色油状物 (2 段階収率 59%) として得た。

[0197] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.90 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.32-1.42 (2H, m),
 1.52-1.62 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.48 (3H, s),
 2.57-2.65 (2H, m), 2.78 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.98 (2H, s),
 4.53 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 7.22 (4H, brs), 7.38-7.63 (3H, m),
 7.85 (1H, dd, $J=0.8, 8.0$ Hz).

[0198] 実施例 18 3 - { 4' - { [4 - ブチル - 2 - メチル - 6 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン - 5 - イル } メチル } - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル } - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4 H) - オンの製造

[0199] [化26]



[0200] 3 - { 4' - { [4 - ブチル - 2 - メチル - 6 - [2 - (メチルチオ) エトキシ] ピリミジン - 5 - イル } メチル } - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル } - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4 H) - オン (14 mg, 0

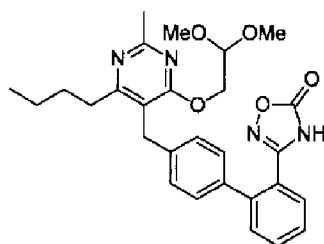
、 0.30 mmol)、及び五塩化タンタル (1 mg, 0.0030 mmol) のメタノール (1.5 mL) 溶液に 30% 過酸化水素水 (17 mg, 0.15 mmol) を加え室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を併せ、水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 1) に付し、3- {4'- { [4-ブチル-2-メチル-6- [2- (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン (13 mg, 86%) を淡黄色固体として得た。

[0201] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.91 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.34-1.45 (2H, m),
1.56-1.68 (2H, m), 2.57 (3H, s), 2.71-2.77 (2H, m),
2.84 (3H, s), 3.37 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 4.00 (2H, s),
4.82 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 7.12 (2H, d, $J=8.2$ Hz),
7.24 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.41-7.64 (3H, m),
7.82 (1H, dd, $J=1.0, 7.8$ Hz).

[0202] 実施例 19 3- {4'- { [4-ブチル-6- (2, 2-ジメトキシエトキシ) -2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オンの製造

[0203] [化27]



[0204] 工程 1 : ブロモ酢酸エチルの代わりに 2-ブロモ-1, 1-ジメトキシエタ

ンを用いて、実施例 1 の工程 1 と同様に反応・処理し、4' - { [4-ブチル-6-(2,2-ジメトキシエトキシ)-2-メチルピリミジン-5-イル]メチル} - [1,1'-ビフェニル]-2-カルボニトリルを淡黄色油状物（収率 10%）として得た。

[0205] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.89 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.32-1.42 (2H, m), 1.52-1.62 (2H, m),
2.57 (3H, s), 2.68-2.74 (2H, m), 3.37 (6H, s),
4.02 (2H, s), 4.41 (2H, d, $J=6$ Hz), 4.69 (1H, t, $J=6$ Hz),
7.28 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.38-7.49 (4H, m), 7.58-7.65 (1H, m),
7.74 (1H, d, $J=8$ Hz).

[0206] 工程 2 : 2 - { [6-ブチル-5-[(2'-シアノ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-2-メチルピリミジン-4-イル]オキシ}酢酸エチルの代わりに 4' - { [4-ブチル-6-(2,2-ジメトキシエトキシ)-2-メチルピリミジン-5-イル]メチル} - [1,1'-ビフェニル]-2-カルボニトリルを用いて、実施例 1 の工程 2、3 と同様に反応・処理し、3 - { 4' - { [4-ブチル-6-(2,2-ジメトキシエトキシ)-2-メチルピリミジン-5-イル]メチル} - [1,1'-ビフェニル]-2-イル} - 1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オンを淡黄色油状物（2段階収率 35%）として得た。

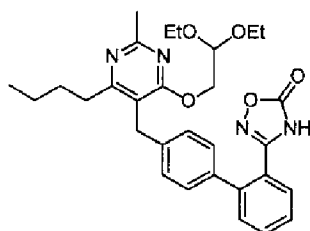
[0207] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.91 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.32-1.44 (2H, m),
1.53-1.64 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.63-2.69 (2H, m),
3.28 (6H, s), 3.98 (2H, s), 4.36 (2H, d, $J=5.6$ Hz),
4.71 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 7.18 (2H, d, $J=8.3$ Hz),
7.23 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.42-7.52 (2H, m),
7.58-7.64 (1H, m), 7.82 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

[0208] 実施例 20 3 - { 4' - { [4-ブチル-6-(2,2-ジエトキシエトキシ)-2-メチルピリミジン-5-イル]メチル} - [1,1'-ビフェ

ニル} - 2 - イル} - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4H) - オンの
製造

[0209] [化28]



[0210] 工程 1 : ブロモ酢酸エチルの代わりに 2 - ブロモ - 1, 1 - ジエトキシエタンを用いて、実施例 1 の工程 1 と同様に反応・処理し、4' - { [4 - ブチル - 6 - (2, 2 - ジエトキシエトキシ) - 2 - メチルピリミジン - 5 - イル] メチル} - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - カルボニトリルを淡黄色油状物 (収率 10%) として得た。

[0211] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.89 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.22 (6H, t, $J=7$ Hz),
1.31-1.43 (2H, m), 1.51-1.61 (2H, m), 2.57 (3H, s),
2.64-2.74 (2H, m), 3.52-3.62 (2H, m), 3.66-3.76 (2H, m),
4.01 (2H, s), 4.36-4.45 (2H, m), 4.63 (1H, t, $J=5$ Hz),
7.24-7.34 (2H, m), 7.38-7.51 (4H, m), 7.57-7.65 (1H, m),
7.74 (1H, d, $J=8$ Hz).

[0212] 工程 2 : 2 - { [6 - ブチル - 5 - [(2' - シアノ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) メチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル} オキシ}酢酸エチルの代わりに 4' - { [4 - ブチル - 6 - (2, 2 - ジエトキシエトキシ) - 2 - メチルピリミジン - 5 - イル] メチル} - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - カルボニトリルを用いて、実施例 1 の工程 2、3 と同様に反応・処理し、3 - {4' - { [4 - ブチル - 6 - (2, 2 - ジエトキシエトキシ) - 2 - メチルピリミジン - 5 - イル] メチル} - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル} - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4H) - オンを

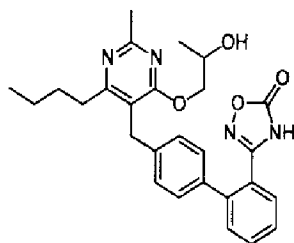
淡黄色油状物（２段階収率３５％）として得た。

[0213] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.91 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.12 (3H, t, $J=7.1$ Hz),
 1.28–1.42 (5H, m), 1.50–1.63 (2H, m), 2.48 (3H, s),
 2.52–2.68 (2H, m), 3.52–3.64 (4H, m), 3.98 (2H, s),
 4.33–4.43 (2H, m), 4.83 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 7.22 (4H, brs),
 7.36–7.53 (2H, m), 7.57–7.63 (1H, m),
 7.83 (1H, d, $J=7.6$ Hz).

[0214] 実施例 21 3- {4'- { [4-ブチル-6- (2-ヒドロキシプロポキシ) -2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オンの製造

[0215] [化29]



[0216] 工程 1 : ブロモ酢酸エチルの代わりに [(1-ブロモプロパン-2-イル) オキシ] (tert-ブチル) ジフェニルシランを用いて、実施例 1 の工程 1 と同様に反応・処理し、4'- { [4-ブチル-6- {2- [(tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ] プロポキシ} -2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} -N'-ヒドロキシ- [1, 1'-ビフェニル] -2-カルボキシイミダミドを淡黄色油状物（収率 18%）として得た。

[0217] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.89–0.95 (12H, m), 0.98 (3H, d, $J=6$ Hz), 1.34–1.45 (2H, m),
 1.54–1.64 (2H, m), 2.55–2.69 (5H, m), 3.69–3.79 (1H, m),
 3.89–3.99 (2H, m), 4.21–4.46 (2H, m), 7.24–7.66 (14H, m),

7.56-7.65 (3H, m), 7.74 (1H, d, J=8 Hz).

[0218] 工程2: 2- { {6-ブチル-5- [(2'-シアノー [1, 1'-ビフェニル]-4-イル) メチル]-2-メチルピリミジン-4-イル} オキシ} 酢酸エチルの代わりに4'- { {4-ブチル-6- {2- [(tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ] プロポキシ}-2-メチルピリミジン-5-イル} メチル}- [1, 1'-ビフェニル]-2-カルボニトリルを用いて、実施例1の工程2、3と同様に反応・処理し、3- {4'- { [4-ブチル-6- (2- [(tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ] プロポキシ)-2-メチルピリミジン-5-イル] メチル}- [1, 1'-ビフェニル]-2-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)-オンを淡黄色油状物 (収率50%) として得た。

[0219] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.89 (3H, t, J=7 Hz), 0.96-1.01 (12H, m), 1.26-1.36 (2H, m),
1.45-1.57 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.22-2.39 (2H, m),
3.76 (2H, s), 4.05-4.17 (2H, m), 4.24-4.34 (1H, m),
7.03 (2H, d, J= 8 Hz), 7.13 (2H, d, J=8 Hz),
7.25-7.66 (13H, m), 7.78 (1H, d, J=8 Hz).

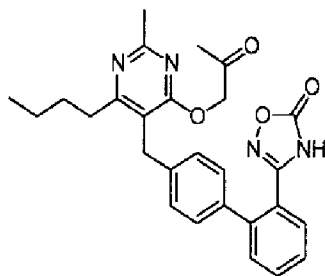
[0220] 工程3: 3- {4'- { {4-ブチル-6- {2- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] エトキシ}-2-メチルピリミジン-5-イル} メチル}- [1, 1'-ビフェニル]-2-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)-オンの代わりに3- {4'- { [4-ブチル-6- (2- [(tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ] プロポキシ)-2-メチルピリミジン-5-イル] メチル}- [1, 1'-ビフェニル]-2-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)-オンを用いて、実施例15の工程3と同様に反応・処理し、3- {4'- { [4-ブチル-6- (2-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルピリミジン-5-イル] メチル}- [1, 1'-ビフェニル]-2-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)-オンを淡黄色油状物 (2段階収率69%) として得た。

[0221] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.95 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.12 (3H, d, $J=6.1$ Hz),
 1.39–1.51 (2H, m), 1.64–1.77 (2H, m), 2.58 (3H, s),
 2.78–2.89 (2H, m), 3.86–4.37 (5H, m), 7.21 (2H, d, $J=8.2$ Hz),
 7.35 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.46–7.66 (3H, m),
 7.81 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

[0222] 実施例 22 3- {4'- { [4-ブチル-2-メチル-6-(2-オキソ
 プロポキシ)ピリミジン-5-イル]メチル} - [1, 1'-ビフェニル]
 -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)-オンの製造

[0223] [化30]



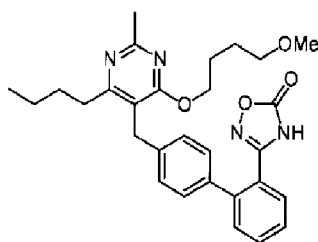
[0224] 工程 1 : 3- {4'- { [4-ブチル-6-(2-ヒドロキシプロポキシ)
 -2-メチルピリミジン-5-イル]メチル} - [1, 1'-ビフェニル]
 -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)-オン (330
 mg, 0.70 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液にデスマーチン
 ペルヨージナン (590 mg, 1.4 mmol) を加え室温で2時間攪拌
 した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を併せ、水及び飽
 和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得ら
 れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノー
 ル) に付し、3- {4'- { [4-ブチル-2-メチル-6-(2-オキソ
 プロポキシ)ピリミジン-5-イル]メチル} - [1, 1'-ビフェニル]
 -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)-オン (301
 mg, 95%) を淡黄色固体として得た。

[0225] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.91 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.33-1.43 (2H, m),
 1.54-1.66 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.45 (3H, s),
 2.63-2.72 (2H, m), 4.03 (2H, s), 4.94 (2H, s),
 7.18-7.27 (4H, m), 7.38-7.53 (2H, m),
 7.60 (1H, dt, J=1.4, 7.6 Hz), 7.88 (1H, d, J= 7.6 Hz).

[0226] 実施例 23 3- {4'- { [4-ブチル-6- (4-メトキシブトキシ)-2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル]-2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)-オンの製造

[0227] [化31]



[0228] 工程 1 : ブロモ酢酸エチルの代わりに (4-ブロモブトキシ) (tert-ブチル) ジフェニルシランを用いて、実施例 1 の工程 1 と同様に反応・処理し、4'- { [4-ブチル-6- {4- [(tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ] ブトキシ} -2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル]-2-カルボニトリルを淡黄色油状物 (収率 60 %) として得た。

[0229] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.88 (3H, t, J=7 Hz), 1.00-1.08 (9H, m), 1.32-1.41 (2H, m),
 1.51-1.64 (4H, m), 1.76-1.86 (2H, m), 2.56 (3H, s),
 2.65-2.74 (2H, m), 3.66 (2H, t, J=6 Hz), 3.97 (2H, s),
 4.35 (2H, t, J=6 Hz), 7.19-7.76 (18H, m).

[0230] 工程 2 : 4'- { [4-ブチル-6- {2- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] エトキシ} -2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} -1- [1, 1'-ビフェニル]-2-カルボニトリルの代わりに 4'- {

{4-ブチル-6-{4-[(tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ] ブトキシ} -2-メチルピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-カルボニトリルを用いて、実施例12の工程2と同様に反応・処理し、4'-{ [4-ブチル-6-(4-ヒドロキシブトキシ) -2-メチルピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-カルボニトリルを淡黄色油状物 (収率63%) として得た。

[0231] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.90 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.32-1.44 (2H, m), 1.48-1.65 (4H, m),
1.72-1.81 (2H, m), 2.58 (3H, s), 2.67-2.76 (2H, m),
3.59 (2H, t, $J=6$ Hz), 4.01 (2H, s), 4.37 (2H, t, $J=6$ Hz),
7.22 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.38-7.52 (4H, m), 7.58-7.67 (1H, m),
7.74 (1H, d, $J=8$ Hz).

[0232] 工程3: 4'-{ [4-ブチル-6-(2-ヒドロキシエトキシ) -2-メチルピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-カルボニトリル (80mg, 0.20mmol) のN, N-ジメチルホルムアミドの代わりに4'-{ [4-ブチル-6-(4-ヒドロキシブトキシ) -2-メチルピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-カルボニトリルを用い、n-ヨードプロパンの代わりにヨードメタンを用いて、実施例13の工程3と同様に反応・処理し、4'-{ [4-ブチル-6-(4-メトキシブトキシ) -2-メチルピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-カルボニトリルを淡黄色油状物 (収率60%) として得た。

[0233] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.89 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.32-1.43 (2H, m), 1.52-1.66 (4H, m),
1.74-1.83 (2H, m), 2.57 (3H, s), 2.66-2.75 (2H, m),
3.29 (3H, s), 3.36 (2H, t, $J=6$ Hz), 4.00 (2H, s),
4.36 (2H, t, $J=6$ Hz), 7.24 (2H, d, $J=8$ Hz),
7.36-7.52 (4H, m), 7.58-7.65 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J=8$ Hz).

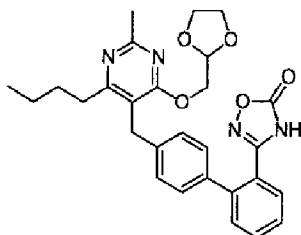
[0234] 工程 4 : 2 - { [6 - ブチル - 5 - [(2' - シアノ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) メチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } オキシ } 酢酸エチルの代わりに 4' - { [4 - ブチル - 6 - (4 - メトキシブトキシ) - 2 - メチルピリミジン - 5 - イル] メチル } - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - カルボニトリルを用いて、実施例 1 の工程 2、3 と同様に反応・処理し、3 - { 4' - { [4 - ブチル - 6 - (4 - メトキシブトキシ) - 2 - メチルピリミジン - 5 - イル] メチル } - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル } - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4 H) - オンを淡黄色油状物 (2 段階収率 39%) として得た。

[0235] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.92 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.10-1.21 (2H, m),
 1.36-1.71 (6H, m), 2.58 (3H, s), 2.69-2.78 (2H, m),
 2.90 (3H, s), 3.14 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 3.97 (2H, s),
 4.24 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 7.09 (2H, d, $J=8.3$ Hz),
 7.28 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.44-7.53 (2H, m),
 7.58-7.65 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J=7.6$ Hz).

[0236] 実施例 24 3 - { 4' - { [4 - [(1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) メトキシ] - 6 - ブチル - 2 - メチルピリミジン - 5 - イル] メチル } - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル } - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4 H) - オンの製造

[0237] [化32]



[0238] 工程 1 : ブロモ酢酸エチルの代わりに 2 - (ブロモメチル) - 1, 3 - ジオキソランを用いて、実施例 1 の工程 1 と同様に反応・処理し、4' - { [4

ー [(1, 3-ジオキソラン-2-イル) メトキシ] -6-ブチル-2-メチルピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-カルボニトリルを淡黄色油状物 (収率 12%) として得た。

[0239] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.89 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.31-1.41 (2H, m), 1.50-1.61 (2H, m),
2.57 (3H, s), 2.66-2.74 (2H, m), 3.85-3.99 (4H, m),
4.04 (2H, s), 4.46 (2H, d, $J=4$ Hz), 5.26 (1H, t, $J=4$ Hz),
7.28 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.38-7.51 (4H, m),
7.58-7.65 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J=8$ Hz).

[0240] 工程 2 : 2- { { 6-ブチル-5- [(2'-シアノー [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル} オキシ} 酢酸エチルの代わりに 4'- { { 4- [(1, 3-ジオキソラン-2-イル) メトキシ] -6-ブチル-2-メチルピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-カルボニトリルを用いて実施例 1 の工程 2、3 と同様に反応・処理し、3- { 4'- { { 4- [(1, 3-ジオキソラン-2-イル) メトキシ] -6-ブチル-2-メチルピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オンを淡黄色油状物 (2段階収率 53%) として得た。

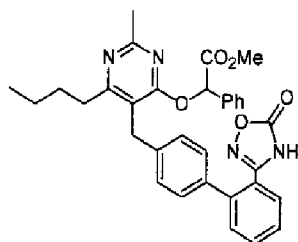
[0241] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.88 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.30-1.41 (2H, m),
1.51-1.61 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.61-2.68 (2H, m),
3.82-3.93 (4H, m), 3.97 (2H, s), 4.38 (2H, d, $J=5.6$ Hz),
5.21 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=8.3$ Hz),
7.17 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.33-7.45 (2H, m),
7.50-7.58 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J=7.6$ Hz).

[0242] 実施例 25 2- { { 6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1

, 1-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピリミジン-4-イル}オキシ}
-2-フェニル酢酸メチルの製造

[0243] [化33]



[0244] 工程1：ブロモ酢酸エチルの代わりに2-ブロモ-2-フェニル酢酸メチルを用いて、実施例1の工程1と同様に反応・処理し、2-{{6-ブチル-5-[(2'-シアノ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-2-メチルピリミジン-4-イル}オキシ}-2-フェニル酢酸メチルを淡黄色油状物（収率35%）として得た。

[0245] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.88 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.31-1.42 (2H, m), 1.47-1.61 (2H, m),
2.56 (3H, s), 2.66-2.74 (2H, m), 3.72 (3H, s),
4.02-4.20 (2H, m), 6.25 (1H, s), 7.33-7.51 (11H, m),
7.58-7.64 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J=8$ Hz).

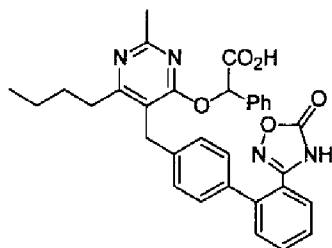
[0246] 工程2：2-{{6-ブチル-5-[(2'-シアノ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-2-メチルピリミジン-4-イル}オキシ}酢酸エチルの代わりに2-{{6-ブチル-5-[(2'-シアノ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-2-メチルピリミジン-4-イル}オキシ}-2-フェニル酢酸メチルを用いて、実施例1の工程2、3と同様に反応・処理し、2-{{6-ブチル-2-メチル-5-{{[2'-([5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル}ピリミジン-4-イル}オキシ}-2-フェニル酢酸メチルを淡黄色油状物（2段階収率38%）として得た。

[0247] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.90 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.33–1.43 (2H, m),
 1.51–1.63 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.68–2.76 (2H, m),
 3.69 (3H, s), 4.00–4.14 (2H, m), 6.31 (1H, s),
 7.20–7.64 (12H, m), 7.85 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

[0248] 実施例 26 2- { [6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル] オキシ} -2-フェニル酢酸の製造

[0249] [化34]



[0250] 2- { [6-ブチル-5- [(2'-シアノ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル] オキシ} 酢酸エチルの代わりに2- { [6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル] オキシ} -2-フェニル酢酸メチルを用いて、実施例 2 の工程 1 と同様に反応・処理し、2- { [6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル] オキシ} -2-フェニル酢酸を淡黄色固体 (収率 82%) として得た。

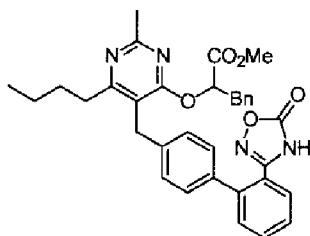
[0251] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.92 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.36–1.51 (2H, m),
 1.64–1.79 (2H, m), 2.72 (3H, s), 2.91–3.18 (2H, m),
 3.97–4.16 (2H, m), 6.65 (1H, s), 7.19–7.64 (12H, m),

7.99 (1H, d, J= 7.8 Hz).

[0252] 実施例 27 2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} -3-フェニルプロピオン酸メチルの製造

[0253] [化35]



[0254] 工程 1 : ブロモ酢酸エチルの代わりに 2-ブロモ-3-フェニルプロピオン酸メチルを用いて、実施例 1 の工程 1 と同様に反応・処理し、2- { {6-ブチル-5- [(2'-シアノ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル} オキシ} -3-フェニルプロピオン酸メチルを淡黄色油状物 (収率 59%) として得た。

[0255] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.85 (3H, t, J=7 Hz), 1.27-1.37 (2H, m), 1.43-1.52 (2H, m),
2.48 (3H, s), 2.58-2.67 (2H, m), 3.12-3.28 (2H, m),
3.71 (3H, s), 3.96-4.08 (2H, m), 5.48-5.54 (1H, m),
7.17-7.49 (11H, m), 7.58-7.66 (1H, m), 7.81 (1H, d, J=8 Hz).

[0256] 工程 2 : 2- { {6-ブチル-5- [(2'-シアノ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル} オキシ} 酢酸エチルの代わりに 2- { {6-ブチル-5- [(2'-シアノ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル} オキシ} -3-フェニルプロピオン酸メチルを用いて、実施例 1 の工程 2 と同様に反応・処理し、2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-

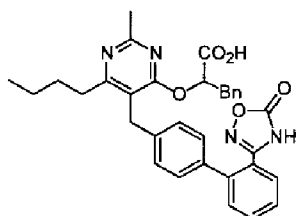
イル} オキシ} - 3-フェニルプロピオン酸メチルを淡黄色油状物（2段階収率24%）として得た。

[0257] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.88 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.27-1.39 (2H, m),
1.45-1.58 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.55-2.66 (2H, m),
3.12-3.38 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.90-4.03 (2H, m),
5.52-5.58 (1H, m), 7.11-7.52 (12H, m), 7.81 (1H, brs).

[0258] 実施例28 2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} - 3-フェニルプロピオン酸の製造

[0259] [化36]



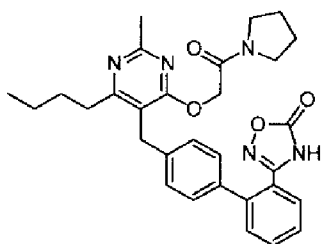
[0260] 工程1 : 2- { {6-ブチル-5- [(2'-シアノ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル} オキシ} 酢酸エチルの代わりに2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} - 3-フェニルプロピオン酸メチルを用いて、実施例2の工程1と同様に反応・処理し、2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} - 3-フェニルプロピオン酸を淡黄色油状物（収率44%）として得た。

[0261] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ :

0.86 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.27-1.43 (4H, m), 2.51 (3H, s),
 2.63-2.69 (2H, m), 3.18-3.38 (2H, m), 4.00-4.09 (2H, m),
 5.62-5.67 (1H, m), 7.10-7.68 (13H, m).

[0262] 実施例 29 3- { 4' - { [4-ブチル-2-メチル-6- [2-オキソ
 -2- (ピロリジン-1-イル) エトキシ] ピリミジン-5-イル] メチル
 } - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾー
 ル-5 (4H) -オンの製造

[0263] [化37]



[0264] 工程 1 : アンモニアの代わりにピロールを用いて、実施例 3 の工程 1 と同様
 に反応・処理し、4' - { [4-ブチル-2-メチル-6- [2-オキソ
 -2- (ピロリジン-1-イル) エトキシ] ピリミジン-5-イル] メチル}
 - [1, 1'-ビフェニル] -2-カルボニトリルを淡黄色アモルファス (収率 100%) として得た。

[0265] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.87 (3H, t, J=7 Hz), 1.29-1.41 (2H, m), 1.48-1.58 (2H, m),
 1.81-2.02 (4H, m), 2.54 (3H, s), 2.64-2.72 (2H, m),
 3.46 (2H, t, J=7 Hz), 3.51 (2H, t, J=7 Hz), 4.11 (2H, s),
 4.95 (2H, s), 7.33 (2H, d, J=8 Hz), 7.38-7.50 (4H, m),
 7.58-7.64 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8 Hz).

[0266] 工程 2 : 2- { [6-ブチル-5- [(2'-シアノ- [1, 1'-ビフェ
 ニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル] オキシ}
 酢酸エチルの代わりに 4' - { [4-ブチル-2-メチル-6- [2-オキ
 ソ-2- (ピロリジン-1-イル) エトキシ] ピリミジン-5-イル] メチ
 ル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-カルボニトリルを用いて、実施例 1

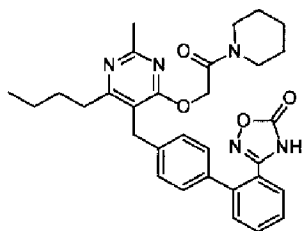
の工程 2、3 と同様に反応・処理し、3- {4'- { [4-ブチル-2-メチル-6- [2-オキソ-2- (ピロリジン-1-イル) エトキシ] ピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オンを淡黄色油状物 (2段階収率 50%) として得た。

[0267] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.94 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.36-1.49 (2H, m),
 1.61-1.82 (4H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.49 (3H, s),
 2.74-2.84 (2H, m), 3.28 (2H, t, $J=6.8$ Hz),
 3.52 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.00 (2H, s), 4.84 (2H, s),
 7.16 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=8.3$ Hz),
 7.43-7.63 (3H, m), 7.78 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

[0268] 実施例 30 3- {4'- { [4-ブチル-2-メチル-6- [2-オキソ-2- (ピペリジン-1-イル) エトキシ] ピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オンの製造

[0269] [化38]



[0270] 工程 1 : アンモニアの代わりにピペリジンを用いて、実施例 3 の工程 1 と同様に反応・処理し、4'- { [4-ブチル-2-メチル-6- [2-オキソ-2- (ピペリジン-1-イル) エトキシ] ピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-カルボニトリルを淡黄色アモルファス (収率 100%) として得た。

[0271] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.87 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.28-1.39 (2H, m), 1.48-1.70 (8H, m),

2.55 (3H, s), 2.64-2.72 (2H, m), 3.32-3.38 (2H, m),
 3.52-3.59 (2H, m), 4.10 (2H, s), 5.06 (2H, s),
 7.33 (2H, d, J=8 Hz), 7.38-7.49 (4H, m), 7.56-7.64 (1H, m),
 7.73 (1H, d, J=8 Hz).

[0272] 工程 2 : 2 - { { 6 - ブチル - 5 - [(2' - シアノ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) メチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } オキシ } 酢酸エチルの代わりに 4' - { { 4 - ブチル - 2 - メチル - 6 - [2 - オキソ - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) エトキシ] ピリミジン - 5 - イル } メチル } - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - カルボニトリルを用いて、実施例 1 の工程 2、3 と同様に反応・処理し、3 - { 4' - { { 4 - ブチル - 2 - メチル - 6 - [2 - オキソ - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) エトキシ] ピリミジン - 5 - イル } メチル } - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル } - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4 H) - オンを淡黄色油状物 (2 段階収率 57%) として得た。

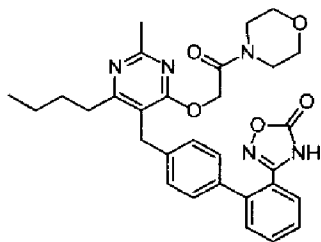
[0273] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.36-1.53 (4H, m),
 1.58-1.72 (6H, m), 2.50 (3H, s), 2.74-2.84 (2H, m),
 3.34-3.43 (4H, m), 4.01 (2H, s), 4.93 (2H, s),
 7.18 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.22 (2H, d, J= 8.4 Hz),
 7.43-7.64 (3H, m), 7.79 (1H, d, J= 7.6 Hz).

[0274] 実施例 31 3 - { 4' - { [4 - ブチル - 2 - メチル - 6 - (2 - モルホリノ - 2 - オキソエトキシ) ピリミジン - 5 - イル] メチル } - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル } - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4 H) - オンの製造

[0275]

[化39]



[0276] 工程 1 : アンモニアの代わりにモルホリンを用いて、実施例 3 の工程 1 と同様に反応・処理し、4' - { [4 - ブチル - 2 - メチル - 6 - (2 - モルホリノ - 2 - オキソエトキシ) ピリミジン - 5 - イル] メチル } - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - カルボニトリルを淡黄色アモルファス (収率 100%) として得た。

[0277] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.87 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.30-1.41 (2H, m), 1.49-1.61 (2H, m),
2.56 (3H, s), 2.66-2.73 (2H, m), 3.38-3.72 (8H, m),
4.10 (2H, s), 5.04 (2H, s), 7.31 (2H, d, $J=8$ Hz),
7.38-7.51 (4H, m), 7.57-7.66 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J=8$ Hz).

[0278] 工程 2 : 2 - { [6 - ブチル - 5 - [(2' - シアノ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) メチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } オキシ } 酢酸エチルの代わりに 4' - { [4 - ブチル - 2 - メチル - 6 - (2 - モルホリノ - 2 - オキソエトキシ) ピリミジン - 5 - イル] メチル } - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - カルボニトリルを用いて、実施例 1 の工程 2、3 と同様に反応・処理し、3 - { 4' - { [4 - ブチル - 2 - メチル - 6 - (2 - モルホリノ - 2 - オキソエトキシ) ピリミジン - 5 - イル] メチル } - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル } - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4H) - オンを淡黄色油状物 (2 段階収率 55%) として得た。

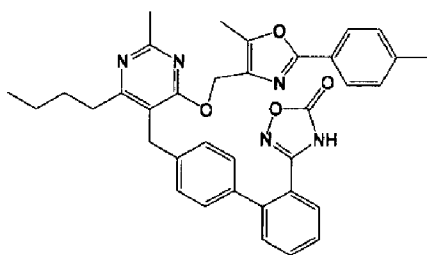
[0279] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.93 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.36-1.48 (2H, m),
1.61-1.72 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.75-2.83 (2H, m),
3.42-3.50 (4H, m), 3.58-3.73 (4H, m), 4.02 (2H, s),

4.94 (2H, s), 7.18 (2H, d, J= 8.0 Hz),
 7.23 (2H, d, J= 8.0 Hz), 7.43–7.64 (3H, m),
 7.79 (1H, d, J= 7.6 Hz).

[0280] 実施例 32 3- {4'- { {4-ブチル-2-メチル-6- { [5-メチル-2-(p-トリル) オキサゾール-4-イル] メトキシ} ピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オンの製造

[0281] [化40]



[0282] 工程 1 : ブロモ酢酸エチルの代わりに 4-(ブロモメチル)-5-メチル-2-(p-トリル) オキサゾールを用いて、実施例 1 の工程 1 と同様に反応・処理し、4'- { {4-ブチル-2-メチル-6- { [5-メチル-2-(p-トリル) オキサゾール-4-イル] メトキシ} ピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-カルボニトリルを白色アモルファスとして得た。

[0283] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.88 (3H, t, J=7 Hz), 1.30–1.40 (2H, m), 1.50–1.58 (2H, m),
 2.44 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.69 (2H, t, J=8 Hz),
 4.02 (2H, s), 5.38 (2H, s), 7.23–7.26 (2H, m),
 7.37–7.43 (7H, m), 7.56 (1H, td, J=8 Hz, 1 Hz),
 7.72 (1H, d, J= 8 Hz), 7.97–8.01 (2H, m).

[0284] 工程 2 : 2- { {6-ブチル-5- [(2'-シアノ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル} オキシ} 酢酸エチルの代わりに 4'- { {4-ブチル-2-メチル-6- { [5-メ

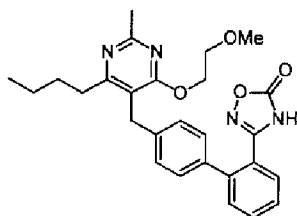
チルー 2- (p-トリル) オキサゾール-4-イル] メトキシ} ピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-カルボニトリルを用いて、実施例 1 の工程 2、3 と同様に反応・処理し、3- {4'- { {4-ブチルー 2-メチルー 6- { [5-メチルー 2- (p-トリル) オキサゾール-4-イル] メトキシ} ピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)-オンを淡黄色粘稠油状物として得た。

[0285] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.94 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.39-1.48 (2H, m), 1.64-1.72 (2H, m),
2.50 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.81 (2H, t, $J=8$ Hz),
3.95 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.81 (2H, t, $J=8$ Hz),
7.06 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.17-7.21 (3H, m), 7.32 (2H, d, $J=8$ Hz),
7.53 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.58 (1H, t, $J=8$ Hz),
7.70 (1H, t, $J=7$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=8$ Hz).

[0286] 実施例 33 3- {4'- {[4-ブチルー 6- (2-メトキシエトキシ) -2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル]-2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)-オンの製造

[0287] [化41]



[0288] 工程 1 : 4'- [(4-ブチルー 2-メチルー 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル) メチル] - [1, 1'-ビフェニル] -2-カルボニトリル (1.07 g, 2.99 mmol)、2-メトキシエタノール (340 mg, 4.47 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (790 mg, 3.01 mmol) を 3 時間減圧乾燥し、アルゴン置換後、テトラヒドロフラン (30 mL)、及びアゾジカルボン酸ジエチル (2.2 mol/

トルエン溶液, 1. 4 mL, 3. 08 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を合せ、水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2 : 1) に付し、4' - { [4-ブチル-6-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] - 2-カルボニトリル (683 mg, 55%) を黄色油状物として得た。

[0289] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.89 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.29-1.38 (2H, m), 1.52-1.63 (2H, m),
2.57 (3H, s), 2.70 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.37 (3H, s),
3.69 (2H, t, $J=5$ Hz), 4.03 (2H, s), 4.53 (2H, t, $J=5$ Hz),
7.28 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.38-7.51 (4H, m),
7.62 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=8$ Hz).

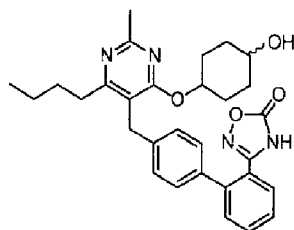
[0290] 工程2 : 2 - { [6-ブチル-5-[(2'-シアノー[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-2-メチルピリミジン-4-イル] オキシ} 酢酸エチルの代わりに4' - { [4-ブチル-6-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] - 2-カルボニトリルを用いて、実施例1の工程2、3と同様に反応・処理し、3 - {4' - { [4-ブチル-6-(2-メトキシエトキシ)-2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] - 2-イル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オンを無色油状物として得た。

[0291] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.92 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.33-1.42 (2H, m), 1.52-1.63 (2H, m),
2.52 (3H, s), 2.72 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.19 (3H, s),
3.63 (2H, t, $J=5$ Hz), 3.99 (2H, s), 4.45 (2H, t, $J=5$ Hz),
7.14-7.30 (4H, m), 7.40-7.54 (2H, m), 7.62 (1H, t, $J=8$ Hz),
7.85 (1H, d, $J=8$ Hz).

[0292] 実施例 34 3- {4'- { [4-ブチル-6- [(4-ヒドロキシシクロヘキシル) オキシ] -2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オンの製造

[0293] [化42]



[0294] 工程 1 : 2-メトキシエタノールの代わりに4- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] シクロヘキサノールを用いて、実施例 33 の工程 1 と同様に反応・処理し、4'- { [4-ブチル-6- { [4- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] シクロヘキシル] オキシ} -2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-カルボニトリルを淡黄色油状物 (収率 28%) として得た。

[0295] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.03 (6H, s), 0.82-0.93 (12H, m), 1.32-1.65 (10H, m),
 1.81-1.93 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.67-2.73 (2H, m),
 3.68-3.75 (1H, m), 3.99 (2H, s), 5.14-5.26 (1H, m),
 7.20-7.29 (2H, m), 7.36-7.49 (4H, m), 7.56-7.63 (1H, m),
 7.68-7.74 (1H, m).

[0296] 工程 2 : 2- { [6-ブチル-5- [(2'-シアノー [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル] オキシ} 酢酸エチルの代わりに4'- { [4-ブチル-6- { [4- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] シクロヘキシル] オキシ} -2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-カルボニトリルを用いて、実施例 1 の工程 2、3 と同様に反応・処理し、3- {4'- { [4-ブチル-6- { [4- [(tert-ブチルジメチルシリル) オ

キシ] シクロヘキシル} オキシ} -2-メチルピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オンを淡黄色油状物 (収率48%) として得た。

[0297] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.05 (6H, s), 0.82-0.98 (12H, m), 1.32-1.77 (10H, m),
1.92-2.08 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.52-2.62 (2H, m),
3.66-3.77 (1H, m), 4.00 (2H, s), 5.11-5.18 (1H, m),
7.16-7.34 (4H, m), 7.41-7.57 (2H, m), 7.62-7.69 (1H, m),
7.76-7.84 (1H, m).

[0298] 工程3 : 3- {4'- { [4-ブチル-6- {2- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] エトキシ} -2-メチルピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オンの代わりに3- {4'- { [4-ブチル-6- { [4- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] シクロヘキシル} オキシ} -2-メチルピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オンを用いて、実施例15の工程3と同様に反応・処理し、3- {4'- { [4-ブチル-6- [(4-ヒドロキシシクロヘキシル) オキシ] -2-メチルピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オンを淡黄色油状物 (収率100%) として得た。

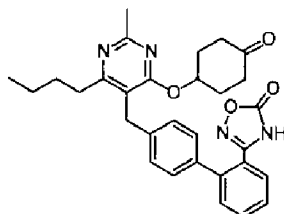
[0299] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.90 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.31-1.69 (10H, m),
1.78-2.04 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.58-2.64 (2H, m),
3.52-3.73 (1H, m), 4.00 (2H, s), 5.09 (1H, brs),
7.08-7.22 (2H, m), 7.27-7.38 (2H, m),
7.41-7.50 (2H, m), 7.54-7.74 (2H, m).

[0300] 実施例35 3- {4'- { [4-ブチル-2-メチル-6- [(4-オキ

ソシクロヘキシル) オキシ] ピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル] - 2-イル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)-オンの製造

[0301] [化43]



[0302] 3 - {4' - { [4-ブチル-6 - (2-ヒドロキシプロポキシ) - 2-メチルピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル] - 2-イル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)-オンの代わりに3 - {4' - { [4-ブチル-6 - [(4-ヒドロキシシクロヘキシル) オキシ] - 2-メチルピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル] - 2-イル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)-オンを用いて、実施例22の工程1と同様に反応・処理し、3 - {4' - { [4-ブチル-2-メチル-6 - [(4-オキシシクロヘキシル) オキシ] ピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル] - 2-イル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)-オンを淡黄色油状物 (収率79%) として得た。

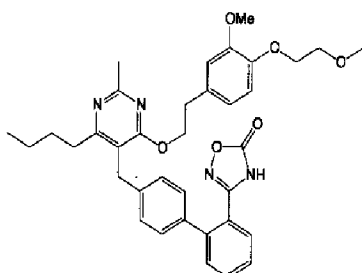
[0303] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.33-1.46 (2H, m),
 1.58-1.71 (2H, m), 1.85-2.07 (4H, m), 2.26-2.41 (4H, m),
 2.56 (3H, s), 2.68-2.78 (2H, m), 3.99 (2H, s),
 5.38 (1H, brs), 7.10 (2H, d, $J=8.3$ Hz),
 7.25 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.38-7.51 (2H, m),
 7.60 (1H, dt, $J=1.4, 7.6$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=7.6$ Hz).

[0304] 実施例36 3 - {4' - { [4-ブチル-6 - [3-メトキシ-4 - (2-メトキシエトキシ) フェネトキシ] - 2-メチルピリミジン-5-イル}

メチル} - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル} - 1, 2, 4 - オキサジ
アゾール - 5 (4H) - オンの製造

[0305] [化44]



[0306] 工程 1 : 2 - メトキシエタノールの代わりに 2 - [3 - メトキシ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] エタノールを用いて、実施例 33 の工程 1 と同様に反応・処理し、実施例 33 の工程 1 と同様に反応・処理し、4' - { [4 - ブチル - 6 - [3 - メトキシ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) フェネトキシ] - 2 - メチルピリミジン - 5 - イル} メチル} - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - カルボニトリルを褐色油状物として得た。

[0307] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.88 (3H, t, $J=8$ Hz), 1.33-1.42 (2H, m), 1.52-1.63 (2H, m),
2.57 (3H, s), 2.67 (2H, t, $J=8$ Hz), 2.98 (2H, t, $J=7$ Hz),
3.41 (3H, s), 3.73 (2H, t, $J=5$ Hz), 3.78 (3H, s),
3.97 (2H, s), 4.11 (2H, t, $J=5$ Hz), 4.55 (2H, t, $J=7$ Hz),
6.70-6.79 (2H, m), 6.82 (1H, d, $J=8$ Hz),
7.18 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.38-7.46 (3H, m),
7.49 (1H, d, $J=7$ Hz), 7.62 (1H, td, $J=8, 1.5$ Hz),
7.75 (1H, d, $J=8$ Hz).

[0308] 工程 2 : 2 - { [6 - ブチル - 5 - [(2' - シアノ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) メチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル} オキシ} 酢酸エチルの代わりに 4' - { [4 - ブチル - 6 - [3 - メトキシ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) フェネトキシ] - 2 - メチルピリミジン - 5 - イル} メチル} - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - カルボニトリルを用いて、実

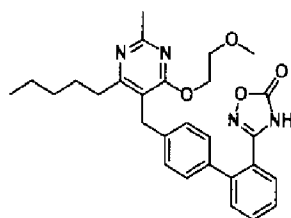
施例 1 の工程 2、3 と同様に反応・処理し、3- {4'- [{4-ブチル-6- [3-メトキシ-4- (2-メトキシエトキシ) フェネトキシ] -2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オンを無色油状物として得た。

[0309] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.80 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.21-1.29 (2H, m), 1.35-1.45 (2H, m),
2.51 (2H, t, $J=7$ Hz), 2.55 (3H, s), 3.03 (2H, t, $J=6$ Hz),
3.20 (3H, s), 3.28 (2H, t, $J=5$ Hz), 3.64 (3H, s),
3.81 (2H, t, $J=5$ Hz), 3.89 (2H, s), 4.54 (2H, t, $J=6$ Hz),
6.66 (2H, d, $J=8$ Hz), 6.69-6.79 (3H, m),
6.94 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.21-7.33 (1H, m),
7.47 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.57 (1H, t, $J=8$ Hz),
7.77 (1H, d, $J=8$ Hz).

[0310] 実施例 37 3- {4'- [{4- (2-メトキシエトキシ) -2-メチル-6-ペンチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オンの製造

[0311] [化45]



[0312] 工程 1 : 4'- [{4-ブチル-2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル} メチル] - [1, 1'-ビフェニル] -2-カルボニトリルの代わりに 4'- [{2-メチル-6-オキソ-4-ペンチル-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル} メチル] - [1, 1'-ビフェニル] -2-カルボニトリルを用いて、実施例 33 の工程 1 と同様に反応・処理し、実施例 33 の工程 1 と同様に反応・処理し、4'- [{4- (2-メ

トキシエトキシ) - 2 - メチル - 6 - ペンチルピリミジン - 5 - イル] メチル} - [1, 1 - ビフェニル] - 2 - カルボニトリルを無色油状物として得た。

[0313] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.85 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.22-1.38 (4H, m), 1.52-1.63 (2H, m),
2.57 (3H, s), 2.70 (2H, t, $J=8$ Hz), 3.37 (3H, s),
3.68 (2H, t, $J=5$ Hz), 4.03 (2H, s), 4.53 (2H, t, $J=6$ Hz),
7.28 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.37-7.54 (4H, m),
7.62 (1H, td, $J=8, 1.5$ Hz), 7.74 (1H, d, $J=8$ Hz).

[0314] 工程 2 : 2 - { [6 - ブチル - 5 - [(2' - シアノ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) メチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル} オキシ} 酢酸エチルの代わりに 4' - { [4 - (2 - メトキシエトキシ) - 2 - メチル - 6 - ペンチルピリミジン - 5 - イル] メチル} - [1, 1 - ビフェニル] - 2 - カルボニトリルを用いて、実施例 1 の工程 2、3 と同様に反応・処理し、3 - {4' - { [4 - (2 - メトキシエトキシ) - 2 - メチル - 6 - ペンチルピリミジン - 5 - イル] メチル} - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル} - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4H) - オンを淡黄色アモルファスとして得た。

[0315] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.87 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.24-1.38 (4H, m), 1.56-1.65 (2H, m),
2.46 (3H, s), 2.64 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.20 (3H, s),
3.62 (2H, t, $J=5$ Hz), 3.97 (2H, s), 4.44 (2H, t, $J=5$ Hz),
7.18 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.21 (2H, d, $J=8$ Hz),
7.41-7.52 (2H, m), 7.61 (1H, td, $J=8, 1.5$ Hz),
7.82 (1H, d, $J=8$ Hz).

[0316] 試験例 1 : ウサギ摘出血管におけるアンジオテンシン II 拮抗作用

本発明の化合物のアンジオテンシン II タイプ 1 受容体に対する拮抗作用は、ウサギ摘出血管標本を用いてアンジオテンシン II による血管収縮反応に対

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

この結果、実施例に記載した化合物は、10 μM以下の濃度でアンジオテンシンII阻害活性を有していることが確認された。好ましい結果を示した化合物の結果を表1に示す。表1からわかるように、本発明の化合物は強力なアンジオテンシンII拮抗作用を有することが確認された。なお、同一条件でのテルミサルタンのアンジオテンシンII阻害活性はIC₅₀の値が0.025 μMであった。

[0317] [表1]

実施例番号	IC ₅₀ (μM)
1	0.81
2	0.23
4	0.29
5	0.06
6	0.13
15	0.77
22	0.10
26	0.38
28	0.64
30	0.23
33	0.48

[0318] 試験例 2 : P P A R γ 活性化作用

本発明化合物の P P A R γ に対するアゴニスト活性は、アフリカミドリザルの腎由来細胞株である C O S 7 細胞 (D S ファーマバイオメディカル、大阪) を用いたトランスフェクションアッセイ法により測定した。 C O S 7 細胞の培養は 5 % の C O ₂ 濃度で行い、培養液には 1 0 % のウシ胎児血清、グルタミン酸及び抗生物質を含有する D M E M 培地を用いた。

発現ベクターとしては、酵母の転写因子である G a l 4 の D N A 結合領域と、ヒト P P A R γ 2 のリガンド結合領域を融合したキメラ体、即ち、 G a l 4 転写因子の 1 から 1 4 7 番目のアミノ酸及びヒト P P A R γ 2 の 1 8 2 から 5 0 5 番目のアミノ酸を融合したものを用いた。また、レポーターベクターとして、プロモーター領域に 5 個の G a l 4 認識配列が含まれているホタルルシフェラーゼを用いた。細胞へのプラスミドのトランスフェクションは j e t P E I (フナコシ、東京) を用いた方法により行った。更に β - ガラクトシダーゼの発現ベクターを内部標準として用いた。

細胞へのトランスフェクションの後、試験化合物を添加した D M E M 培地 (1 % 血清含有) に交換し、更に 1 6 時間の培養を行った。その後、細胞溶解液中のルシフェラーゼ活性及び β - ガラクトシダーゼ活性を測定した。

なお、本実験では試験化合物の溶解・希釈にはジメチルスルホキシド (D M S O) を用い、細胞への処理の際は D M E M 培地 (1 % 血清含有) 中の D M S O 濃度が 0 . 1 % になるように調整した。陽性化合物としてロシグリタゾン (ALEXIS Corporation, Switzerland) を用い、ロシグリタゾン (3 - 1 0 μ m o l / L) のルシフェラーゼ活性を 1 0 0 % 、試験化合物非添加時のルシフェラーゼ活性を 0 % とした時の各試験化合物 (1 - 3 0 μ m o l / L) のルシフェラーゼ活性から百分率 (%) を算出した。各試験化合物の 5 0 % 効果濃度 (E C ₅₀ 、 50 % effect concentration) は統計解析プログラム、 S A S 前臨床パッケージ V e r 5 . 0 (SAS institute Japan Co. , 東京) を用いて算出した。

[0319] この結果、実施例に記載した化合物は、 3 0 μ M 以下の濃度で P P A R γ

活性化作用を有していることが確認された。これらの EC_{50} の値を表2に示す。表2からわかるように、本発明の化合物は強力なPPAR γ 活性化作用を有することが確認された。なお、同一条件でのテルミサルタンのPPAR γ 活性化作用は EC_{50} の値が1～5 μ Mであった。

[0320] [表2]

実施例番号	EC_{50} (μ M)
1	1.05
3	2.87
6	0.87
9	2.80
10	1.79
11	0.87
12	0.57
13	1.60
14	0.29
15	1.32
16	0.64
17	0.41
19	0.88
20	0.31
21	0.40
22	0.95
23	0.71
24	1.38
25	0.73
26	2.92
29	2.08
30	1.21
32	0.38
33	0.92
34	1.36
35	1.53
36	0.63
37	0.84

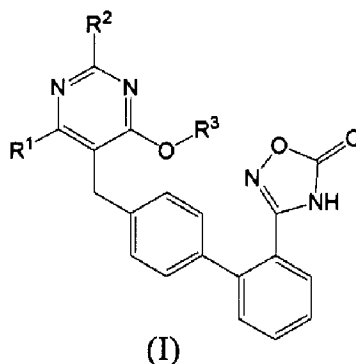
[0321] 以上の結果より、本発明の一般式(I)で表される化合物は強力なアンジオテンシンII受容体拮抗作用及びPPAR γ 活性化作用を併せ持ち、特にPPAR γ に関して強い活性化作用を有することが確認された。従って、本発

明の一般式（I）で表される化合物及びその薬学的に許容される塩は、アンジオテンシンIIとPPAR γ の関与する疾患、例えば、高血圧症、心疾患、狭心症、脳血管障害、脳循環障害、虚血性末梢循環障害、腎疾患、動脈硬化症、炎症性疾患、2型糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、メタボリックシンドローム、高インスリン血症、等の疾患の予防及び／又は治療剤有効成分として好適に使用できることがわかった。

請求の範囲

[請求項1] 次の一般式 (I) :

[化1]



〔式中、 R^1 、 R^2 は、同一又は異なってもよく、 C_{1-6} アルキル基を示し、

R^3 は、1乃至複数個の下記A群より選択される置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基又は1乃至複数個の下記B群より選択される置換基を有してもよい C_{3-8} シクロアルキル基を示す。〕

で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

A群： C_{2-7} アルコキシカルボニル基；置換基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基； C_{1-6} アルキルチオ基； C_{1-6} アルキルスルホニル基；カルボキシ基；1乃至複数個の置換基を有してもよいカルバモイル基；水酸基；オキソ基；ジオキサニル基；ピロリジニルカルボニル基；ピペリジニルカルボニル基；モルホリニルカルボニル基；1乃至複数個の置換基を有してもよいオキサゾリル基；及び1乃至複数個の置換基を有してもよい C_{6-10} アリール基。

B群： C_{1-6} アルキル基；水酸基；及びオキソ基。

[請求項2] 置換基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基が、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、又は C_{6-10} アリール- C_{1-6} アルコキシ基である請求項1に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

- [請求項3] 置換基を有してもよいカルバモイル基が、カルバモイル基又はC₁₋₆アルキル-カルバモイル基である請求項1又は2に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。
- [請求項4] 置換基を有してもよいオキサゾリル基が、オキサゾリル基、C₁₋₆アルキル-オキサゾリル基、又はC₁₋₆アルキル基で置換してもよいC₆₋₁₀アリール-オキサゾリル基である請求項1～3に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。
- [請求項5] 置換基を有してもよいC₆₋₁₀アリール基が、C₆₋₁₀アリール基、又はC₁₋₆アルキル基で置換してもよいC₁₋₆アルキル-C₆₋₁₀アリール基である請求項1～4に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。
- [請求項6] 一般式（I）で表される化合物が、
 2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} 酢酸エチル、
 2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} 酢酸、
 2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} アセタミド、
 2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} -N-エチルアセタミド、

2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} -N, N-ジエチルアセタミド、

4- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} ブタン酸エチル、

4- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} ブタン酸、

4- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} -ブタナミド、

4- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} -N-エチルブタナミド、

4- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル} オキシ} -N, N-ジエチルブタナミド、

3- {4'- { [4-ブチル-6- (2-エトキシエトキシ) -2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- {4'- { [4-ブチル-2-メチル-6- (2-プロポキシエ

トキシ) ピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル]
]-2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)-オン
、

3- {4'- { {4-ブチル-6- [2- (2-メトキシエトキシ)
エトキシ] -2-メチルピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'
'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5
(4H)-オン、

3- {4'- { {4- [2- (ベンジルオキシ) エトキシ] -6-ブ
チル-2-メチルピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビ
フェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)
) -オン、

3- {4'- { [4-ブチル-6- (2-ヒドロキシエトキシ) -2
-メチルピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル]
]-2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)-オン
、

3- {4'- { [4-ブチル-6- (2-イソプロポキシエトキシ)
-2-メチルピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェ
ニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)-
オン、

3- {4'- { {4-ブチル-2-メチル-6- [2- (メチルチオ
) エトキシ] ピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェ
ニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H)-
オン、

3- {4'- { {4-ブチル-2-メチル-6- [2- (メチルスル
ホニル) エトキシ] ピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-
ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4
H)-オン、

3- {4'- { [4-ブチル-6- (2, 2-ジメトキシエトキシ)

ー2-メチルピリミジン-5-イル}メチル}-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オン、

3-[4'-{[4-ブチル-6-(2, 2-ジエトキシエトキシ)-2-メチルピリミジン-5-イル}メチル}-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オン、

3-[4'-{[4-ブチル-6-(2-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチルピリミジン-5-イル}メチル}-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オン、

3-[4'-{[4-ブチル-2-メチル-6-(2-オキソプロポキシ)ピリミジン-5-イル}メチル}-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オン、

3-[4'-{[4-ブチル-6-(4-メトキシブトキシ)-2-メチルピリミジン-5-イル}メチル}-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オン、

3-[4'-{[4-[(1, 3-ジオキサラン-2-イル)メトキシ]-6-ブチル-2-メチルピリミジン-5-イル}メチル}-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オン、

2-{[6-ブチル-2-メチル-5-{[2'-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル}メチル}ピリミジン-4-イル}オキシ}-2-フェニル酢酸メチル、

2-{[6-ブチル-2-メチル-5-{[2'-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル}メチル}ピリミジン-4-イル}オ

キシ} - 2-フェニル酢酸、

2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル}

オキシ} - 3-フェニルプロピオン酸メチル、

2- { {6-ブチル-2-メチル-5- { [2'- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル}

オキシ} - 3-フェニルプロピオン酸、

3- {4'- { {4-ブチル-2-メチル-6- [2-オキソ-2- (ピロリジン-1-イル) エトキシ] ピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- {4'- { {4-ブチル-2-メチル-6- [2-オキソ-2- (ピペリジン-1-イル) エトキシ] ピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- {4'- { [4-ブチル-2-メチル-6- (2-モルホリノ-2-オキソエトキシ) ピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- {4'- { {4-ブチル-2-メチル-6- { [5-メチル-2- (p-トリル) オキサゾール-4-イル] メトキシ} ピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- {4'- { [4-ブチル-6- (2-メトキシエトキシ) -2-メチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- {4'- { {4-ブチル-6- [(4-ヒドロキシシクロヘキシル) オキシ] -2-メチルピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- {4'- { {4-ブチル-2-メチル-6- [(4-オキソシクロヘキシル) オキシ] ピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

3- {4'- { {4-ブチル-6- [3-メトキシ-4- (2-メトキシエトキシ) フェネトキシ] -2-メチルピリミジン-5-イル} メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、及び

3- {4'- { [4- (2-メトキシエトキシ) -2-メチル-6-ペンチルピリミジン-5-イル] メチル} - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン、

からなる群から選ばれる化合物である、請求項1～5に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項7] 請求項1～6に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物、及び製薬上許容される担体を含む医薬組成物。

[請求項8] 請求項1～6に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、アンジオテンシンII受容体拮抗作用及びPPAR γ 活性化作用を併せ持つ医薬組成物。

[請求項9] 請求項1～6に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする循環器系疾患の予防及び／又は治療剤。

[請求項10] 循環器系疾患が、高血圧症、心疾患、狭心症、脳血管障害、脳循環障害、虚血性末梢循環障害、腎疾患又は動脈硬化症である、請求項9に記載の予防及び／又は治療剤。

- [請求項11] 請求項 1 ～ 6 に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする代謝性疾患の予防及び／又は治療剤。
- [請求項12] 代謝性疾患が、2 型糖尿病、糖尿病網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム又は高インスリン血症である、請求項 1 1 に記載の予防及び／又は治療剤。
- [請求項13] 治療を必要としている患者に、請求項 1 ～ 6 に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする循環器系疾患の予防及び／又は治療方法。
- [請求項14] 治療を必要としている患者に、請求項 1 ～ 6 に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする代謝性疾患の予防及び／又は治療方法。
- [請求項15] 循環器系疾患の予防及び／又は治療のための製剤を製造するための、請求項 1 ～ 6 に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用。
- [請求項16] 代謝性疾患の予防及び／又は治療のための製剤を製造するための、請求項 1 ～ 6 に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用。
- [請求項17] アンジオテンシンII受容体拮抗作用及びPPAR γ 活性化作用の両方の作用を併せ持つ予防及び／又は治療剤としての請求項 1 ～ 6 に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/001086

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D413/10, A61K31/506, A61K31/5377, A61P3/04, A61P3/10, A61P9/00, A61P9/10, A61P9/12, A61P13/12, A61P25/00, A61P27/02, A61P43/00, C07D413/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

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

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 4-230370 A (Laboratoires UPSA), 19 August 1992 (19.08.1992), formulae (I), (I'); examples 31, 89, 92, 106, 109, 117, 119, 129, 132, 157, 165 & EP 465323 A1 & FR 2663930 A & AU 7949191 A & CA 2045327 A & IL 98674 D & NZ 238785 A & PT 98171 A & ZA 9104784 A	1-12, 15-17

☒ 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
15 March, 2011 (15.03.11)

Date of mailing of the international search report
29 March, 2011 (29.03.11)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/001086

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 3-133964 A (CIBA-Geigy AG.), 07 June 1991 (07.06.1991), example 17 & EP 424317 A2 & NO 904511 A & PT 95626 A & AU 6468090 A & FI 905124 A & HU 55383 A & ZA 9008344 A & AU 638496 B & CA 2027839 A & IL 96009 D & MX 22877 A & NZ 235726 A & IE 903749 A & FI 905124 A0	1-12, 15-17
Y	WO 2008/62905 A2 (TAKEDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 29 May 2008 (29.05.2008), compound of each example & JP 2010-510962 A & US 2010/0056526 A & US 2008/0207654 A1 & US 2009/0176812 A1 & US 2010/0105709 A & US 2010/0113780 A & EP 2074117 A & WO 2009/133970 A1 & CL 33522007 A & AR 63912 A & KR 10-2009-0085117 A & CA 2670404 A & NO 20092415 A & CR 10847 A	1-12, 15-17
Y	WO 2008/143262 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 27 November 2008 (27.11.2008), compound of each example & US 2010/0137281 A & EP 2151440 A1 & EP 2253630 A	1-12, 15-17
Y	WO 2008/96820 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 14 August 2008 (14.08.2008), compound of each example (Family: none)	1-12, 15-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/001086

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

*C07D413/10(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i,
A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i,
A61P25/00(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D413/14(2006.01)i*

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/001086

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13-14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 13 to 14 involve inventions which pertain to methods for treatment of human being by therapy using medicines.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D413/10, A61K31/506, A61K31/5377, A61P3/04, A61P3/10, A61P9/00, A61P9/10, A61P9/12, A61P13/12, A61P25/00, A61P27/02, A61P43/00, C07D413/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 1 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 1 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 1 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 4-230370 A (ラボラトワール ウー ベー エス アー) 1992. 08. 19, 式 (I)、式 (I'), 実施例 3 1, 8 9, 9 2, 1 0 6, 1 0 9, 1 1 7, 1 1 9, 1 2 9, 1 3 2, 1 5 7, 1 6 5 など参照 & EP 465323 A1 & FR 2663930 A & AU 7949191 A & CA 2045327 A & IL 98674 D & NZ 238785 A & PT 98171 A & ZA 9104784 A	1 - 1 2, 1 5 - 1 7

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 5 . 0 3 . 2 0 1 1

国際調査報告の発送日

2 9 . 0 3 . 2 0 1 1

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官（権限のある職員）

熊谷 祥平

4 P

4 4 9 9

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

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 3-133964 A (チバーガイギー アクチエンゲゼルシャフト) 1991. 06. 07, 例 1 7 などを参照 & EP 424317 A2 & NO 904511 A & PT 95626 A & AU 6468090 A & FI 905124 A & HU 55383 A & ZA 9008344 A & AU 638496 B & CA 2027839 A & IL 96009 D & MX 22877 A & NZ 235726 A & IE 903749 A & FI 905124 A0	1 - 1 2 , 1 5 - 1 7
Y	WO 2008/62905 A2 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 2008. 05. 29, 各実施例化合物などを参照 & JP 2010-510962 A & US 2010/0056526 A & US 2008/0207654 A1 & US 2009/0176812 A1 & US 2010/0105709 A & US 2010/0113780 A & EP 2074117 A & WO 2009/133970 A1 & CL 33522007 A & AR 63912 A & KR 10-2009-0085117 A & CA 2670404 A & NO 20092415 A & CR 10847 A	1 - 1 2 , 1 5 - 1 7
Y	WO 2008/143262 A1 (武田薬品工業株式会社) 2008. 11. 27, 各実施例化合物などを参照 & US 2010/0137281 A & EP 2151440 A1 & EP 2253630 A	1 - 1 2 , 1 5 - 1 7
Y	WO 2008/96820 A1 (協和醗酵工業株式会社) 2008. 08. 14, 各実施例化合物などを参照 (ファミリーなし)	1 - 1 2 , 1 5 - 1 7

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 13-14 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項 13-14に係る発明は、医薬を使用して人間を治療する方法の発明を含むものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

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

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

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

発明の属する分野の分類

C07D413/10(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i,
A61P9/12(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i