

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2014-5245

(P2014-5245A)

(43) 公開日 平成26年1月16日(2014.1.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
審査請求 未請求 請求項の数 27 O L (全 158 頁) 最終頁に続く		

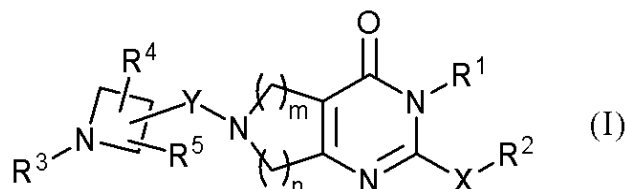
(21) 出願番号	特願2012-143122 (P2012-143122)	(71) 出願人	000002912
(22) 出願日	平成24年6月26日 (2012. 6. 26)		大日本住友製薬株式会社
			大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号
		(74) 代理人	100068526
			弁理士 田村 恭生
		(74) 代理人	100100158
			弁理士 鮫島 睦
		(74) 代理人	100138900
			弁理士 新田 昌宏
		(74) 代理人	100162684
			弁理士 呉 英燦
		(72) 発明者	諏訪 篤志
			大阪府吹田市江の木町3番94号 大日本住友製薬株式会社内
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 二環性ピリミジン誘導体を含有する医薬組成物

(57) 【要約】

【課題】本発明の目的は、医薬品として有用な M G A T 阻害作用を有する化合物又はその生理的に許容される塩を含有する医薬組成物を提供することにある。

【解決手段】式 (I) で表される二環性ピリミジン化合物又はその生理的に許容される塩を含有する医薬組成物：



[式中、 R^1 は置換されていてもよい低級アルキル基等を表し、 R^2 は水素原子等を表し、 R^3 は水素原子等を表し、 R^4 及び R^5 は、各々独立して、水素原子等を表し、 X は酸素原子等を表し、 Y は $-N(R^9)C(=Z)-$ (ここに、 R^9 は水素原子等を表し、 Z は酸素原子等を表す) 等を表し、 m は 1 を表し、 n は 2 を表す]。

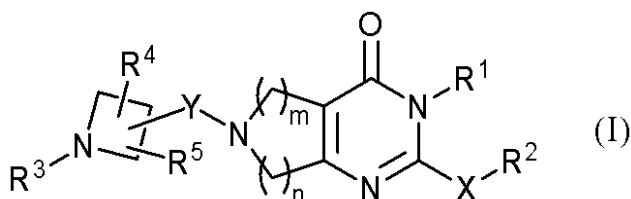
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) で表される二環性ピリミジン化合物又はその生理的に許容される塩を含有する医薬組成物：

【化 1】



10

[式中、

R^1 は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルケニル基、置換されていてもよい低級シクロアルキル基、置換されていてもよい低級シクロアルケニル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいナフチル基又は置換されていてもよい飽和若しくは不飽和のヘテロ環基を表し、

R^2 は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルケニル基、置換されていてもよい低級シクロアルキル基、置換されていてもよい低級シクロアルケニル基、置換されていてもよい低級アルカノイル基、置換されていてもよいフェニルカルボニル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいナフチル基又は置換されていてもよい飽和若しくは不飽和のヘテロ環基を表し、

20

R^3 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよい低級シクロアルキル基、置換されていてもよい低級シクロアルケニル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいナフチル基又は置換されていてもよい飽和若しくは不飽和のヘテロ環基を表し、

但し、 R^3 はベンゾイルではなく、

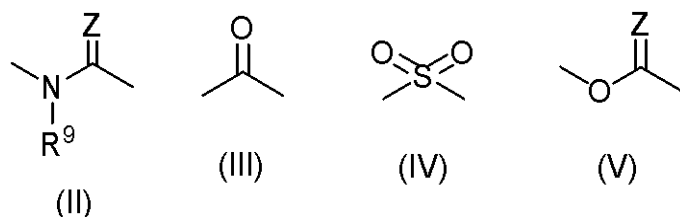
R^4 及び R^5 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、OH 又は OR^{4b} (式中、 R^{4b} は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基又は置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基を表す) を表し、

30

X は酸素原子、硫黄原子、 $-N(R^6)-$ 又は $-C(R^7)(R^8)-$ (式中、 R^6 は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基又は置換されていてもよいフェニル基を表し、あるいは、 R^2 と R^6 が一緒になって環状アミノを形成してもよく、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基又は置換されていてもよいフェニル基を表し、あるいは、 R^7 と R^8 が一緒になってシクロアルキル環を形成してもよい) を表し、

Y は下記式 (II)、(III)、(IV) 又は (V) から選ばれるいずれかを表し：

【化 2】



40

(式中、 R^9 は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級シクロアルキル基、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい飽和若しくは不飽和のヘテロ環基を表し、Z は酸素原子又は硫黄原子を表す)、

m は 1 を表し、

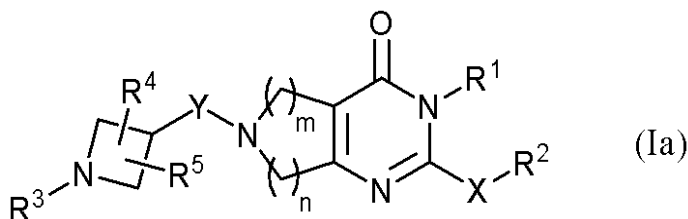
50

n は 2 を表す]。

【請求項 2】

式 (I) で表される二環性ピリミジン化合物又はその生理的に許容される塩が式 (I a) で表される、請求項 1 記載の医薬組成物：

【化 3】



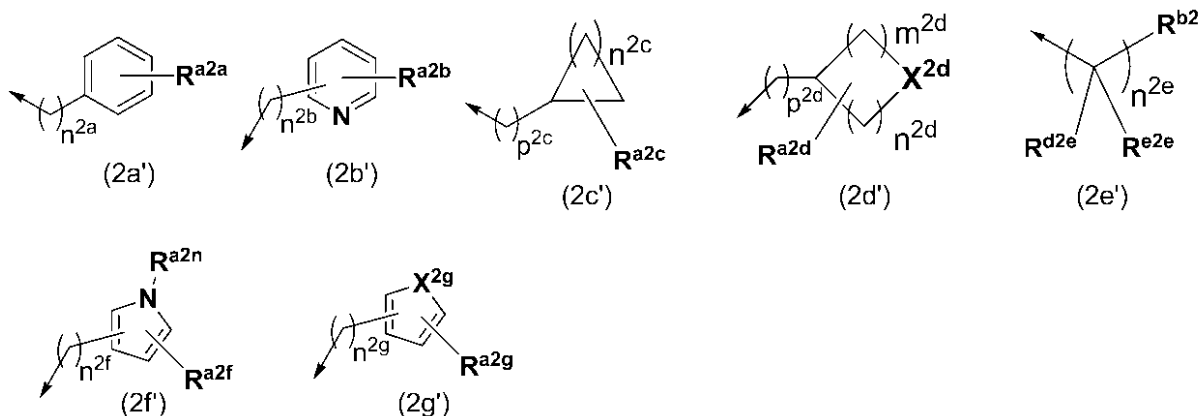
10

[式中、各記号は請求項 1 に定義されるとおりである]。

【請求項 3】

R¹ が下記式 (2a')、(2b')、(2c')、(2d')、(2e')、(2f') 又は (2g') のいずれかで示される基を表し：

【化 4】



20

[式中、

R^{a2a}、R^{a2b}、R^{a2c}、R^{a2d}、R^{b2}、R^{a2f} 及び R^{a2g} は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、CF₃、CN、OH、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基（ここに当該 C₁₋₆ アルキル基及び C₁₋₆ アルコキシ基は CO₂H 又は CO₂CR^{1g1}R^{1g2}R^{1g3} で置換されていてもよい（ここに、R^{1g1}、R^{1g2} 及び R^{1g3} は、各々独立して、

30

水素原子、

C₁₋₄ アルキル基（該基は OH、C₁₋₄ アルコキシ基、C₁₋₄ アルコキシ基で置換されていてもよい C₃₋₆ シクロアルキル基、5 員若しくは 6 員の飽和ヘテロ環基、5 員若しくは 6 員の飽和ヘテロ環オキシ基、又は NR^{1b1}R^{1b2} で置換されていてもよく、R^{1b1} 及び R^{1b2} は、各々独立して、水素原子又は C₁₋₁₀ アルキル基を表す）、

C₃₋₁₀ シクロアルキル基（該基は、フッ素原子及び C₁₋₄ アルコキシ基から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよい）、

C₆₋₁₀ アリール基（該基はハロゲン原子又は C₁₋₄ アルコキシで置換されていてもよい）、

5 員若しくは 6 員の飽和ヘテロ環基、又は

5 員 ~ 10 員のヘテロアリール基（該基は C₁₋₄ アルキル基又は C₁₋₄ アルコキシ基で置換されていてもよい）を表し、

あるいは、R^{1g1} と R^{1g2} はこれらが結合する炭素原子と一緒に 3 ~ 8 員のシクロアルキル環又は 5 員若しくは 6 員の飽和ヘテロ環を形成してもよい）、

C₁₋₆ アルキルカルボニル基、CO₂R^{1a}、NR^{1b}R^{1c} 又は C(=O)NR^{1d}R^{1e} を表し、かつ、

50

R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{a2c} 、 R^{a2d} 、 R^{a2f} 及び R^{a2g} は化学的に許容される限り、任意の位置にて複数個置換してもよく、

R^{a2n} は水素原子、 CF_3 、 CN 、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 CO_2R^{1a} 、 $NR^{1b}R^{1c}$ 又は $C(=O)NR^{1d}R^{1e}$ を表し、

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 及び R^{1e} は、各々独立して、水素原子又は C_{1-10} アルキル基を表し、あるいは、 R^{1b} と R^{1c} 、又は R^{1d} と R^{1e} はこれらがそれぞれ結合する N と一緒になって 4 ~ 8 員の環状アミノ基又はモルホリニル基を形成してもよく、

R^{d2e} 及び R^{e2e} は、相互に独立して、かつ、各基が複数ある場合には各々独立して、水素原子、 OH 、 C_{1-6} アルキル基、 CO_2H 、 CO_2-C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又はフェニル基（ここに、当該フェニル基はハロゲン原子、 CF_3 、 C_{1-4} アルキル基、 CO_2H 、 CO_2-C_{1-6} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい）を表し、

10

あるいは、 R^{d2e} と R^{e2e} はこれらが結合する一の炭素原子と一緒にになって 3 ~ 8 員のシクロアルキル環を形成してもよく、

あるいは、0 ~ 3 の炭素原子を介して隣接する炭素原子上に結合する 2 つの R^{d2e} が、これらが結合する 2 つの炭素原子、及び当該炭素原子間の炭素鎖と一緒にになって 4 ~ 8 員のシクロアルキル環を形成してもよく、

X^{2d} は酸素原子又は $-N(R^{c2})-$ （式中、 R^{c2} は水素原子又は C_{1-10} アルキル基を表す）を表し、

20

X^{2g} は酸素原子又は硫黄原子を表し、

n^{2a} 、 n^{2b} 、 p^{2c} 、 p^{2d} 、 n^{2f} 及び n^{2g} は 0 ~ 4 の整数を表し、

n^{2c} は 1 ~ 6 の整数を表し、

m^{2d} は 1 ~ 3 の整数を表し、

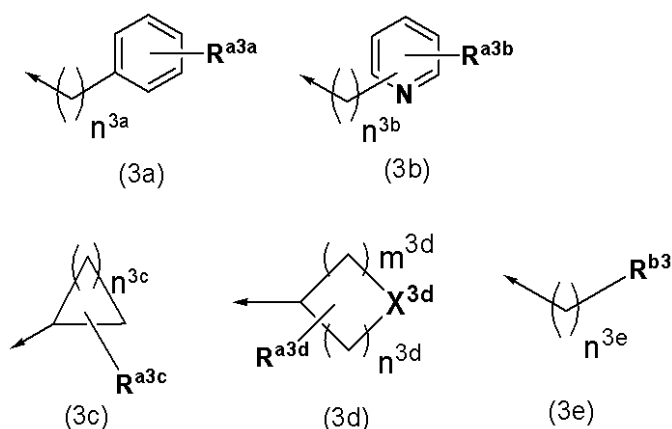
n^{2d} は 0 ~ 3 の整数を表し、

n^{2e} は 0 ~ 8 の整数を表す]；

R^2 が下記式 (3a)、(3b)、(3c)、(3d) 又は (3e) のいずれかで示される基を表し：

【化 5】

30



40

[式中、

R^{a3a} 、 R^{a3b} 、 R^{a3c} 、 R^{a3d} 及び R^{b3} は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、 CF_3 、 CN 、 OH 、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基（該基は C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 CO_2R^{2a} 、 $NR^{2b}R^{2c}$ 又は $C(=O)NR^{2d}R^{2e}$ を表し、かつ、

R^{a3a} 、 R^{a3b} 、 R^{a3c} 及び R^{a3d} は化学的に許容される限り、任意の位置にて複数個置換してもよく、

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及び R^{2e} は、各々独立して、水素原子又は C_{1-10} アルキル基を表し、あるいは、 R^{2b} と R^{2c} 、又は R^{2d} と R^{2e} はこれらがそれぞれ

50

れ結合するNと一緒にって4～8員の環状アミノを形成してもよく、

X^{3d} は酸素原子、硫黄原子又は $-N(R^{c3})-$ (式中、 R^{c3} は水素原子又は C_{1-10}

アルキル基を表す)を表し、

n^{3a} は0～6の整数を表し、

n^{3b} は0～6の整数を表し、

n^{3c} は1～6の整数を表し、

m^{3d} は1～3の整数を表し、

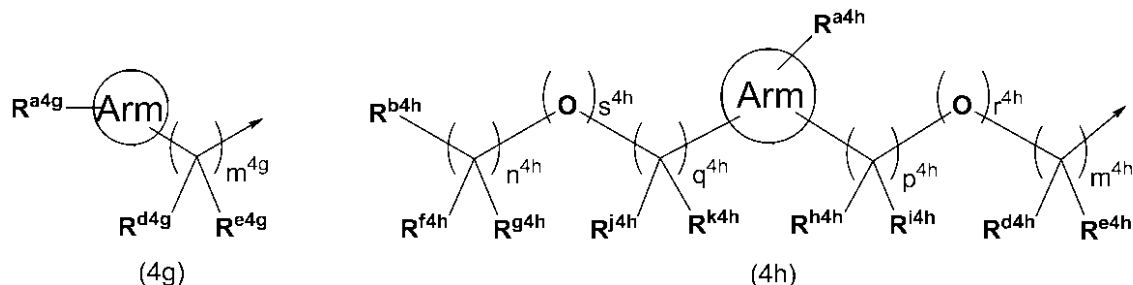
n^{3d} は0～3の整数を表し、

n^{3e} は0～8の整数を表す]；

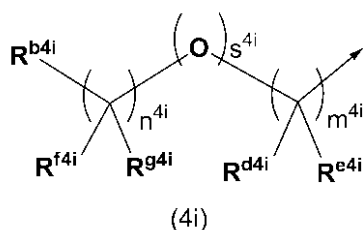
R^3 が下記式(4g)、(4h)又は(4i)のいずれかで示される基を表す：

10

【化6】



20



[式中、

Armはベンゼン環又はヘテロ芳香環を表し、

R^{a4g} 、及び R^{a4h} は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、 CF_3 、 CN 、 OH 、 C_{1-10} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 CO_2R^{3aa} 、 NR^{3ab} 、 R^{3ac} 、 $C(=O)NR^{3ad}R^{3ae}$ 又は $CH=CH-R^{3af}$ (式中、 R^{3aa} 、 R^{3ab} 、 R^{3ac} 、 R^{3ad} 及び R^{3ae} は、各々独立して、水素原子又は C_{1-10} アルキル基を表し、あるいは、 R^{3ab} と R^{3ac} 、又は R^{3ad} と R^{3ae} はこれらがそれぞれ結合するNと一緒にって4～8員の環状アミノを形成してもよく； R^{3af} は CN 、 CO_2H 、 CO_2R^{3f1} 又は $C(=O)NR^{3f2}R^{3f3}$ を表し、 R^{3f1} 、 R^{3f2} 及び R^{3f3} は、各々独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を表す)を表し、かつ、 R^{a4g} 及び R^{a4h} は化学的に許容される限り、任意の位置にて複数個置換してもよく、

30

R^{d4g} 及び R^{e4g} 、 R^{d4h} 、 R^{e4h} 、 R^{f4h} 、 R^{g4h} 、 R^{h4h} 、 R^{i4h} 、 R^{j4h} 及び R^{k4h} 、並びに、 R^{d4i} 、 R^{e4i} 、 R^{f4i} 及び R^{g4i} は、相互に独立して、かつ、各基が複数ある場合には各々独立して、水素原子、 OH 、 C_{1-6} アルキル基、 CO_2H 、 CO_2-C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又はフェニル基(ここに、当該フェニル基はハロゲン原子、 CF_3 、 C_{1-4} アルキル基、 CO_2H 、 CO_2-C_{1-6} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい)を表し、

40

あるいは、 R^{d4g} と R^{e4g} 、 R^{d4h} と R^{e4h} 、 R^{f4h} と R^{g4h} 、 R^{h4h} と R^{i4h} 、 R^{j4h} と R^{k4h} 、 R^{d4i} と R^{e4i} 、及び R^{f4i} と R^{g4i} はこれらが結合する一の炭素原子とそれぞれ一緒にって3～8員のシクロアルキル環又は5員

50

若しくは6員の飽和ヘテロ環を形成してもよく、

あるいは、0～3の炭素原子を介して隣接する炭素原子上に結合する2つの R^{d4g} 、 R^{d4h} 、 R^{f4h} 、 R^{h4h} 、 R^{j4h} 、 R^{d4i} 又は R^{f4i} が、これらが結合する2つの炭素原子、及び当該炭素原子間の炭素鎖と一緒にあって4～8員のシクロアルキル環を形成してもよく、

R^{b4h} 及び R^{b4i} は、各々独立して、以下の(i)～(xi)のいずれかで示される基を表し：

(i) 水素原子、

(ii) ハロゲン原子、

(iii) OH、

(iv) OR^{3b1} 、

(v) CN、

(vi) CO_2H 、

(vii) $C(=O)NR^{3b2}R^{3b3}$ 、

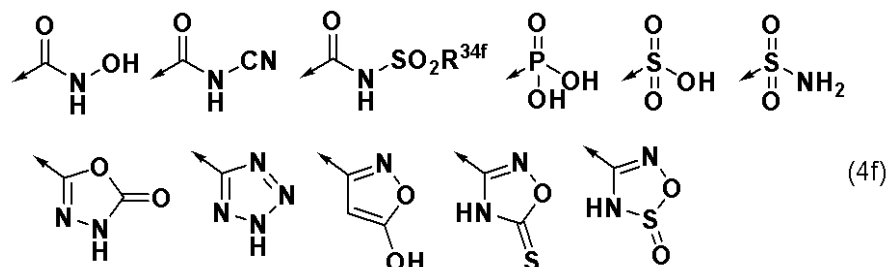
(viii) $SO_2NR^{3b4}R^{3b5}$ 、

(ix) $NR^{3e}C(=O)NR^{3b6}R^{3b7}$ 、

(ここに、 R^{3b1} は、水素原子、 C_{1-10} アルキル基又は C_{1-10} アルカノイル基を表し； R^{3b2} 、 R^{3b3} 、 R^{3b4} 、 R^{3b5} 、 R^{3b6} 、 R^{3b7} 及び R^{3e} は、各々独立して、水素原子又は C_{1-10} アルキル基を表すか、又は R^{3b2} と R^{3b3} 、 R^{3b4} と R^{3b5} 、もしくは R^{3b6} と R^{3b7} はこれらがそれぞれ結合するNと一緒にあって4～8員の環状アミノを形成してもよい)、

(x) 下記式(4f)で表されるいずれかの基：

【化7】



(ここに、 R^{34f} は水素原子又は C_{1-10} アルキル基を表す)、又は

(xi) $CO_2CR^{3g1}R^{3g2}R^{3g3}$

(ここに、 R^{3g1} 、 R^{3g2} 及び R^{3g3} は、各々独立して、

水素原子、

C_{1-4} アルキル基(該基はOH、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、5員若しくは6員の飽和ヘテロ環基、5員若しくは6員の飽和ヘテロ環オキシ基、又は $NR^{3b8}R^{3b9}$ で置換されていてもよく、 R^{3b8} 及び R^{3b9} は、各々独立して、水素原子又は C_{1-10} アルキル基を表す)、

C_{3-10} シクロアルキル基(該基は、フッ素原子及び C_{1-4} アルコキシ基からなる群から選ばれる1～2個の置換基で置換されていてもよい)、

C_{6-10} アリール基(該基はハロゲン原子又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、

5員若しくは6員の飽和ヘテロ環基、又は

5員～10員のヘテロアリール基(該基は C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい)を表し、

あるいは、 R^{3g1} と R^{3g2} はこれらが結合する炭素原子と一緒にあって3～8員のシクロアルキル環又は5員若しくは6員の飽和ヘテロ環を形成してもよい)、

m^{4g} は、0～10の整数を表し、

m^{4h} 、 n^{4h} 、 p^{4h} 及び q^{4h} 、並びに、 m^{4i} 及び n^{4i} は、各々独立して、0 ~ 5 の整数を表し、

r^{4h} 、 s^{4h} 及び s^{4i} は、各々独立して、0 又は 1 を表す

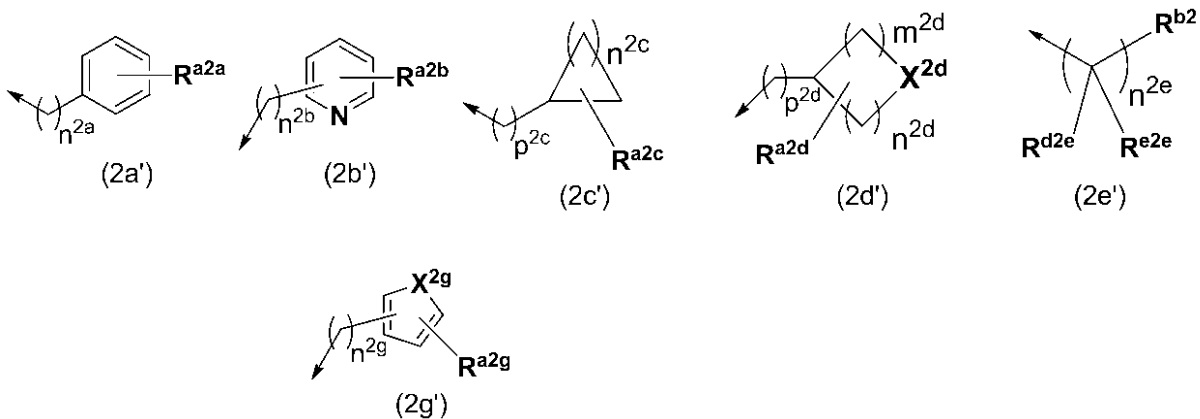
(ただし、 r^{4h} が 1 の場合、 m^{4h} は 1 ~ 5 の整数を表し； s^{4i} が 1 の場合、 m^{4i} は 1 ~ 5 の整数を表し； s^{4h} が 1 かつ n^{4h} が 0 の場合、 R^{b4h} は上記 (i)、(vii)、(viii)、(x) 又は (xi) のいずれかで示される基を表し； s^{4i} が 1 かつ n^{4i} が 0 の場合、 R^{b4i} は上記 (i)、(vii)、(viii)、(x) 又は (xi) のいずれかで示される基を表す)、

請求項 2 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

R^1 が下記式 (2a')、(2b')、(2c')、(2d')、(2e') 又は (2g') のいずれかで示される基を表し：

【化 8】



[式中、

R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{a2c} 、 R^{a2d} 、 R^{b2} 及び R^{a2g} は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル基、又は C_{1-6} アルコキシ基（ここに当該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基は CO_2H 又は $CO_2CR^{1g1}R^{1g2}R^{1g3}$ で置換されていてもよい（ここに、 R^{1g1} 、 R^{1g2} 及び R^{1g3} は、各々独立して、

水素原子又は C_{1-4} アルキル基（該基は OH 、 C_{1-4} アルコキシ基、5 員若しくは 6 員の飽和ヘテロ環基又は $NR^{1b1}R^{1b2}$ で置換されていてもよく、 R^{1b1} 及び R^{1b2} は、各々独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を表す）を表す）、かつ、 R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{a2c} 、 R^{a2d} 及び R^{a2g} は化学的に許容される限り、任意の位置にて複数個置換してもよく、

R^{d2e} 及び R^{e2e} は、相互に独立して、かつ、各基が複数ある場合には各々独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又はフェニル基（ここに、当該フェニル基はハロゲン原子、 CF_3 、 C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい）を表し、

あるいは、 R^{d2e} と R^{e2e} はこれらが結合する一の炭素原子と一緒にあって 3 ~ 8 員のシクロアルキル環を形成してもよく、

あるいは、0 ~ 3 の炭素原子を介して隣接する炭素原子上に結合する 2 つの R^{d2e} が、これらが結合する 2 つの炭素原子、及び当該炭素原子間の炭素鎖と一緒にあって 4 ~ 8 員のシクロアルキル環を形成してもよく、

X^{2d} は酸素原子又は $-N(R^{c2})-$ （式中、 R^{c2} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を表す）を表し、

X^{2g} は酸素原子又は硫黄原子を表し、

n^{2a} 、 n^{2b} 、 p^{2c} 、 p^{2d} 及び n^{2g} は 0 ~ 4 の整数を表し、

n^{2c} は 1 ~ 6 の整数を表し、

m^{2d} は 1 ~ 3 の整数を表し、

10

20

30

40

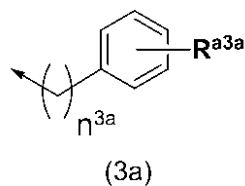
50

n^{2d} は 0 ~ 3 の整数を表し、

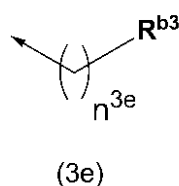
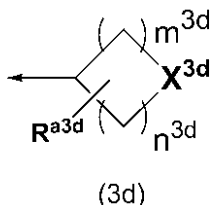
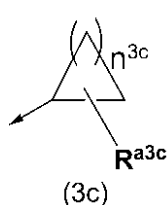
n^{2e} は 1 ~ 6 の整数を表す] ;

R^2 が下記式 (3a)、(3c)、(3d) 又は (3e) のいずれかで示される基を表し :

【化 9】



10



[式中、

R^{a3a} 、 R^{a3c} 、 R^{a3d} 及び R^{b3} は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル基、又は C_{1-6} アルコキシ基 (該基は C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい) を表し、かつ、

R^{a3a} 、 R^{a3c} 及び R^{a3d} は化学的に許容される限り、任意の位置にて複数個置換してもよく、

X^{3d} は酸素原子、硫黄原子又は $-N(R^{c3})-$ (式中、 R^{c3} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を表す) を表し、

n^{3a} は 0 ~ 4 の整数を表し、

n^{3c} は 1 ~ 6 の整数を表し、

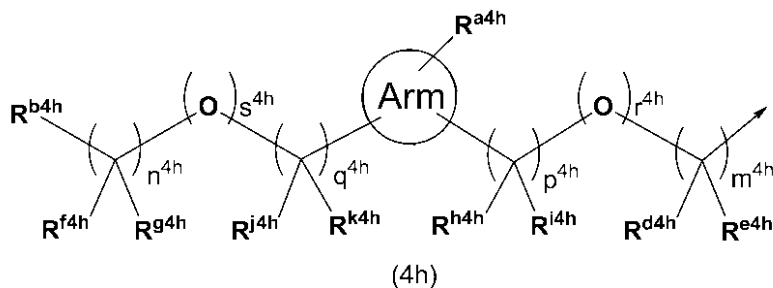
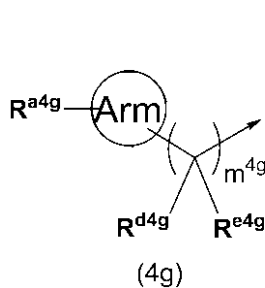
m^{3d} は 1 ~ 3 の整数を表し、

n^{3d} は 0 ~ 3 の整数を表し、

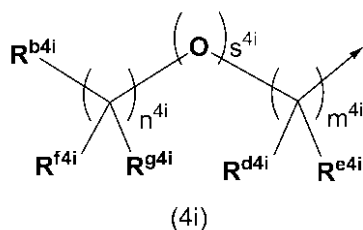
n^{3e} は 0 ~ 8 の整数を表す] ;

R^3 が下記式 (4g)、(4h) 又は (4i) のいずれかで示される基を表し :

【化 10】



40



[式中、

50

Armはベンゼン環又はヘテロ芳香環を表し、

R^{a 4 g}、及びR^{a 4 h}は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、CF₃、CN、OH、C₁ - 6アルキル基、C₁ - 6アルコキシ基、CO₂R^{3 a a}、C(=O)NR^{3 a d}R^{3 a e}又はCH=CH-R^{3 a f}(式中、R^{3 a a}、R^{3 a d}及びR^{3 a e}は、各々独立して、水素原子又はC₁ - 6アルキル基を表し；R^{3 a f}はCO₂H、CO₂R^{3 f 1}又はC(=O)NR^{3 f 2}R^{3 f 3}を表し、R^{3 f 1}、R^{3 f 2}及びR^{3 f 3}は、各々独立して、水素原子又はC₁ - 6アルキル基を表す)を表し、かつ、

R^{a 4 g}及びR^{a 4 h}は化学的に許容される限り、任意の位置にて複数個置換してもよく、

R^{d 4 g}及びR^{e 4 g}、R^{d 4 h}、R^{e 4 h}、R^{f 4 h}、R^{g 4 h}、R^{h 4 h}、R^{i 4 h}、R^{j 4 h}及びR^{k 4 h}、並びに、R^{d 4 i}、R^{e 4 i}、R^{f 4 i}及びR^{g 4 i}は、相互に独立して、かつ、各基が複数ある場合には各々独立して、水素原子、C₁ - 6アルキル基、CO₂H又はCO₂-C₁ - 6アルキル基を表し、

あるいは、R^{d 4 g}とR^{e 4 g}、R^{d 4 h}とR^{e 4 h}、R^{f 4 h}とR^{g 4 h}、R^{h 4 h}とR^{i 4 h}、R^{j 4 h}とR^{k 4 h}、R^{d 4 i}とR^{e 4 i}、及びR^{f 4 i}とR^{g 4 i}はこれらがそれぞれ結合する一の炭素原子とそれぞれ一緒になって3員～6員のシクロアルキル環を形成してもよく、

R^{b 4 h}及びR^{b 4 i}は、各々独立して、以下の(i i i)、(i v)、(v i)、(v i i)又は(x i)のいずれかで示される基を表し：

(i i i) OH、

(i v) OR^{3 b 1}、

(v i) CO₂H、

(v i i) C(=O)NR^{3 b 2}R^{3 b 3}、

(ここに、R^{3 b 1}は、水素原子、C₁ - 6アルキル基又はC₁ - 6アルカノイル基を表し；R^{3 b 2}及びR^{3 b 3}は、各々独立して、水素原子又はC₁ - 6アルキル基を表すか、又はR^{3 b 2}とR^{3 b 3}はこれらがそれぞれ結合するNと一緒にあって5員～7員の環状アミノを形成してもよい)、

(x i) CO₂CR^{3 g 1}R^{3 g 2}R^{3 g 3}

(ここに、R^{3 g 1}、R^{3 g 2}及びR^{3 g 3}は、各々独立して、

水素原子又はC₁ - 4アルキル基(該基はOH、C₁ - 4アルコキシ基、5員若しくは6員の飽和ヘテロ環基又はNR^{3 b 8}R^{3 b 9}で置換されていてもよく、R^{3 b 8}及びR^{3 b 9}は、各々独立して、水素原子又はC₁ - 6アルキル基を表す)を表す)

m^{4 g}は、1～6の整数を表し、

m^{4 h}、n^{4 h}、p^{4 h}及びq^{4 h}、並びに、m^{4 i}及びn^{4 i}は、各々独立して、0～5の整数を表し、

r^{4 h}、s^{4 h}及びs^{4 i}は、各々独立して、0又は1を表す

(ただし、r^{4 h}が1の場合、m^{4 h}は2～5の整数を表し；s^{4 i}が1の場合、m^{4 i}は2～5の整数を表し；s^{4 h}が1かつn^{4 h}が0の場合、R^{b 4 h}は上記(v i i)又は(x i)のいずれかで示される基を表し；s^{4 i}が1かつn^{4 i}が0の場合、R^{b 4 i}は上記(v i i)又は(x i)のいずれかで示される基を表す)；

R⁴及びR⁵が、各々独立して、水素原子、フッ素原子又はフッ素原子で置換されていてもよいC₁ - 6アルキル基を表し、

Xが酸素原子、硫黄原子、-N(R⁶)-又は-C(R⁷)(R⁸)- (式中、R⁶は水素原子又はフッ素原子で置換されていてもよいC₁ - 6アルキル基を表し、R⁷及びR⁸は、各々独立して、水素原子又はフッ素原子で置換されていてもよいC₁ - 6アルキル基を表す)を表す、

請求項3記載の医薬組成物。

【請求項5】

Yが式(I I)、(I I I)又は(I V)：

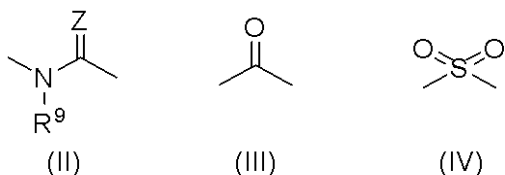
10

20

30

40

【化 1 1】



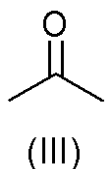
[式中、各記号は請求項 1 に定義されるとおりである]
 で示される基である、請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

10

Y が式 (I I I) :

【化 1 2】



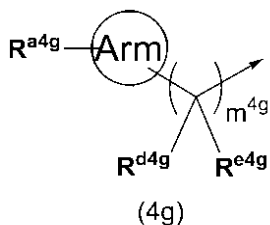
で示される基である、請求項 5 記載の医薬組成物。

【請求項 7】

20

R³ が式 (4 g) :

【化 1 3】



[式中、

30

Arm はベンゼン環又はピリジン環であり、

R^{a4g} は、水素原子、ハロゲン原子、CN、OH、CO₂H、CO₂-C₁₋₄ アルキル基、又は CH=CH-R^{3af} (式中、R^{3af} は CO₂H 又は CO₂-C₁₋₄ アルキル基を表す) を表し、

R^{d4g} 及び R^{e4g} は、相互に独立して、かつ、各基が複数ある場合には各々独立して、水素原子、C₁₋₄ アルキル基、CO₂H、又は CO₂-C₁₋₄ アルキル基を表し、

m^{4g} は、1 ~ 3 の整数を表す]

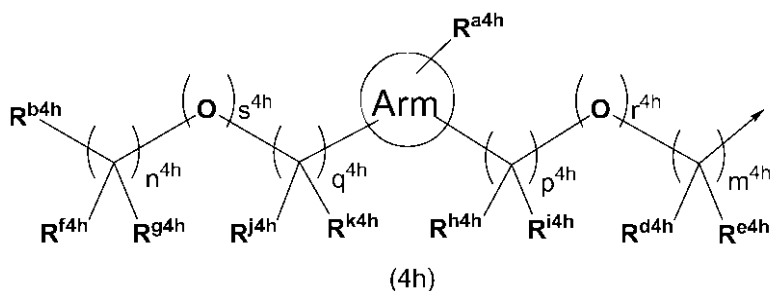
で示される基である、請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

40

R³ が式 (4 h) :

【化 1 4】



50

[式中、

$R^{a\ 4\ h}$ はベンゼン環又はピリジン環であり、

$m^{4\ h}$ 、 $n^{4\ h}$ 、 $p^{4\ h}$ 及び $q^{4\ h}$ は、各々独立して、0 ~ 3 の整数を表し (但し、 $m^{4\ h} + n^{4\ h} + p^{4\ h} + q^{4\ h}$ は 0 ~ 10 の整数であり; $r^{4\ h}$ が 1 の場合、 $m^{4\ h}$ は 2 又は 3 の整数を表し)、

他の各記号は請求項 4 に定義されるとおりである]

で示される基である、請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

$R^{a\ 4\ h}$ が水素原子、ハロゲン原子、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルコキシ基であり、

$R^{b\ 4\ h}$ が

(vi) CO_2H 、又は

(xi) $CO_2CR^{3\ g\ 1}R^{3\ g\ 2}R^{3\ g\ 3}$

(ここに、 $R^{3\ g\ 1}$ 、 $R^{3\ g\ 2}$ 及び $R^{3\ g\ 3}$ は、各々独立して、

水素原子、又は、

C_{1-4} アルキル基 (該基は OH 、 C_{1-4} アルコキシ基、5 員若しくは 6 員の飽和ヘテロ環基又は $NR^{3\ b\ 8}R^{3\ b\ 9}$ で置換されていてもよく、 $R^{3\ b\ 8}$ 及び $R^{3\ b\ 9}$ は、各々独立して、水素原子又は C_{1-4} アルキル基を表す)

を表す) であり、

$R^{d\ 4\ h}$ 、 $R^{e\ 4\ h}$ 、 $R^{f\ 4\ h}$ 、 $R^{g\ 4\ h}$ 、 $R^{h\ 4\ h}$ 、 $R^{i\ 4\ h}$ 、 $R^{j\ 4\ h}$ 及び $R^{k\ 4\ h}$ は、

相互に独立して、かつ、各基が複数ある場合には各々独立して、水素原子又は C_{1-4} アルキル基を表し、

あるいは、 $R^{f\ 4\ h}$ と $R^{g\ 4\ h}$ はこれらが結合する炭素原子と一緒になって 3 ~ 6 員のシクロアルキル環を形成してもよく、

$m^{4\ h}$ は 1 又は 2 であり、

$n^{4\ h}$ は 1 ~ 3 の整数であり、

$p^{4\ h}$ 、 $q^{4\ h}$ 、 $r^{4\ h}$ 及び $s^{4\ h}$ は、各々独立して、0 又は 1 である

(ただし、 $r^{4\ h}$ が 1 の場合、 $m^{4\ h}$ は 2 である)、

請求項 8 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

$R^{b\ 4\ h}$ が

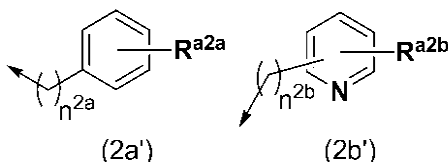
(xi) $CO_2CR^{3\ g\ 1}R^{3\ g\ 2}R^{3\ g\ 3}$

(ここに、 $R^{3\ g\ 1}$ 、 $R^{3\ g\ 2}$ 及び $R^{3\ g\ 3}$ は、請求項 9 に定義されるとおりである) で表される、請求項 3 ~ 6、8 又は 9 のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項 11】

R^1 が下記式 (2a') 又は (2b') :

【化 15】



[式中、

$R^{a\ 2\ a}$ 及び $R^{a\ 2\ b}$ は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基であり、

$n^{2\ a}$ 及び $n^{2\ b}$ は 0 である]

で示される基である、請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 12】

R^1 が下記式 (2c') :

10

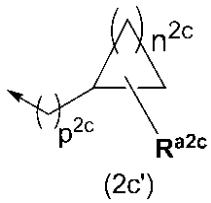
20

30

40

50

【化 1 6】



[式中、

R^{a2c} は水素原子又はフッ素原子（該基は化学的に許容される限り、任意の位置にて複数個置換してもよい）であり、

10

p^{2c} は 0 であり、

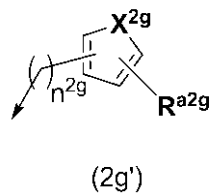
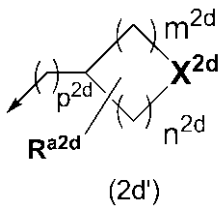
n^{2c} は 1 ~ 4 の整数である]

で示される基である、請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

R^1 が下記式 (2d') 又は (2g') :

【化 1 7】



20

[式中、

R^{a2d} 及び R^{a2g} は水素原子であり、

X^{2d} 及び X^{2g} は酸素原子であり、

p^{2d} 及び n^{2g} は 1 であり、

m^{2d} は 2 ~ 3 の整数であり、

n^{2d} は 0 ~ 1 の整数である]

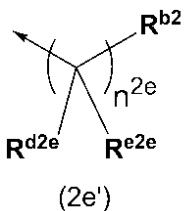
で示される、請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

30

R^1 が下記式 (2e') :

【化 1 8】



[式中、

R^{b2} は C_{1-4} アルコキシ基であり、

40

R^{d2e} 及び R^{e2e} は、相互に独立して、かつ、各基が複数ある場合には各々独立して、水素原子又は C_{1-4} アルキル基であり、

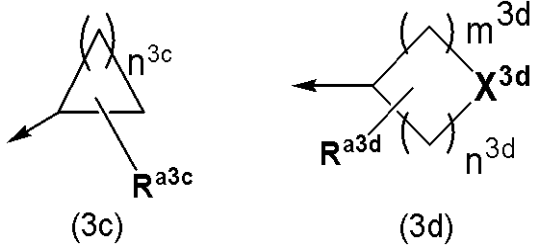
n^{2e} は 2 ~ 4 の整数である]

で示される基である、請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

R^2 が下記式 (3c) 又は (3d) :

【化 1 9】



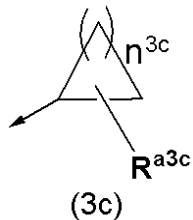
[式中、各記号は請求項 4 に定義されるとおりである]
 で示される基である、請求項 3 記載の医薬組成物。

10

【請求項 1 6】

R^2 が下記式 (3 c) :

【化 2 0】



20

[式中、 R^{a3c} は水素原子であり、 n^{3c} は 1 ~ 4 の整数である]
 で示される基である、請求項 1 5 記載の医薬組成物。

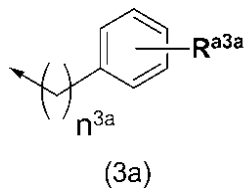
【請求項 1 7】

n^{3c} が 2 ~ 4 である、請求項 1 6 記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

R^2 が下記式 (3 a) :

【化 2 1】



30

[式中、 R^{a3a} は水素原子、又は C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基であり、 n^{3a} は 0 である] で示され、
 X が酸素原子である、請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

X が硫黄原子又は $-N(R^6)-$ (ここに、 R^6 は水素原子又は C_{1-4} アルキル基を表す) である、請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

X が $-NH-$ である、請求項 1 9 記載の医薬組成物。

40

【請求項 2 1】

X が硫黄原子である、請求項 1 9 記載の医薬組成物。

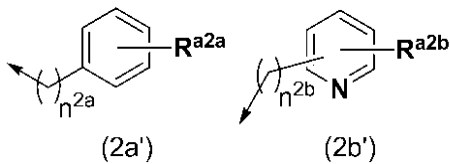
【請求項 2 2】

R^4 及び R^5 がいずれも水素原子である、請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

R^1 が、下記式 (2 a ') もしくは (2 b ') :

【化 2 2】



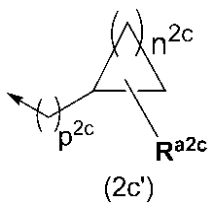
[式中、

R^{a2a} 及び R^{a2b} は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基であり、

n^{2a} 及び n^{2b} は 0 である]、

下記式 (2 c ') :

【化 2 3】



[式中、

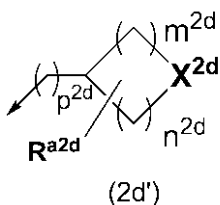
R^{a2c} は水素原子又はフッ素原子 (該基は化学的に許容される限り、任意の位置にて複数個置換してもよい) であり、

p^{2c} は 0 であり、

n^{2c} は 1 ~ 4 の整数である]、又は、

下記式 (2 d ') :

【化 2 4】



[式中、

R^{a2d} は水素原子であり、

X^{2d} は酸素原子であり、

p^{2d} は 1 であり、

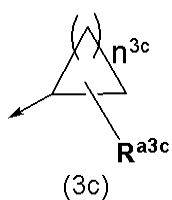
m^{2d} は 2 ~ 3 の整数であり、

n^{2d} は 0 ~ 1 の整数である]

で示される基であり、

R^2 が下記式 (3 c) :

【化 2 5】



[式中、 R^{a3c} は水素原子であり、 n^{3c} は 2 ~ 4 の整数である]

で示される基であり、

R^3 が式 (4 h) :

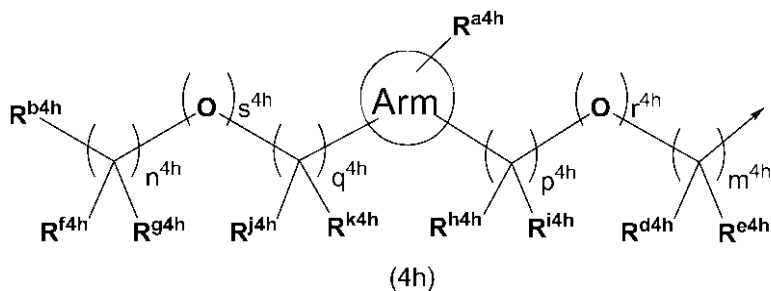
10

20

30

40

【化 2 6】



10

[式中、

A r m はベンゼン環又はピリジン環であり、

R^{a 4 h} は水素原子、ハロゲン原子、C F₃、C₁ - 6 アルキル基又は C₁ - 6 アルコキシ基であり、R^{b 4 h} は(x i) C O₂ C R^{3 g 1} R^{3 g 2} R^{3 g 3}(ここに、R^{3 g 1}、R^{3 g 2} 及び R^{3 g 3} は、各々独立して、

水素原子、又は、

C₁ - 4 アルキル基 (該基は O H、C₁ - 4 アルコキシ基、5 員若しくは 6 員の飽和ヘテロ環基又は N R^{3 b 8} R^{3 b 9} で置換されていてもよく、R^{3 b 8} 及び R^{3 b 9} は、各々独立して、水素原子又は C₁ - 4 アルキル基を表す)

20

を表す) であり、

R^{d 4 h}、R^{e 4 h}、R^{f 4 h}、R^{g 4 h}、R^{h 4 h}、R^{i 4 h}、R^{j 4 h} 及び R^{k 4 h} は、相互に独立して、かつ、各基が複数ある場合には各々独立して、水素原子又は C₁ - 4 アルキル基を表し、あるいは、R^{f 4 h} と R^{g 4 h} はこれらが結合する炭素原子と一緒にあって 3 ~ 6 員のシクロアルキル環を形成してもよく、m^{4 h} は 1 又は 2 であり、n^{4 h} は 1 ~ 3 の整数であり、p^{4 h}、q^{4 h}、r^{4 h} 及び s^{4 h} は、各々独立して、0 又は 1 である

30

(ただし、r^{4 h} が 1 の場合、m^{4 h} は 2 である)]

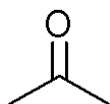
で示される基であり、

R⁴ 及び R⁵ がいずれも水素原子であり、

X が硫黄原子又は - N H - であり、

Y が式 (I I I) :

【化 2 7】



(III)

40

で示される基である、請求項 4 記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

下記群から選択される二環性ピリミジン化合物又はその生理的に許容される塩を含有する、請求項 1 に記載の医薬組成物：

メチル { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } アセテート、

メチル (2 E) - 3 - { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 -

50

エチル { 4 - [2 - (3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) エチル] フェニル } アセテート、

50

エチル { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェノキシ } アセテート、

エチル { 3 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェノキシ } アセテート、

メチル { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 3 - (3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) - 4 - オキソ - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } アセテート、

10

エチル { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 3 - (3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) - 4 - オキソ - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェノキシ } アセテート、

エチル 3 - { 4 - [(3 - { [2 - (シクロペンチルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } プロパノエート、

エチル { 4 - [(3 - { [2 - (シクロペンチルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェノキシ } アセテート、

20

メチル { 4 - [(3 - { [2 - (シクロブチルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } アセテート、

メチル 1 - { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } シクロプロパンカルボキシレート、

メチル { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } アセテート、

30

メチル ({ 5 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 2 - イル } オキシ) アセテート、

(+ / -) - メチル { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - [テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル] - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } アセテート、

メチル { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル] - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } アセテート、

40

メチル { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - [(2 S) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル] - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } アセテート、

2 - メトキシエチル 3 - { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } プロパ

50

ノエート、

2 - ヒドロキシエチル 3 - { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } プロパノエート、

メチル { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 3 - (フラン - 2 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } アセテート、

メチル { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 3 - (2 - メトキシエチル) - 4 - オキソ - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } アセテート、

メチル 6 - (3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) ヘキサノエート、

メチル 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] ベンゾエート、

メチル { 4 - [2 - (3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル } アセテート、

メチル { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } アセテート、

エチル { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル] - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェノキシ } アセテート、

エチル 3 - { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル] - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } プロパノエート、

エチル { 4 - [(3 - { [2 - (3 - ブトキシフェノキシ) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェノキシ } アセテート、

メチル { 4 - [(3 - { [2 - (3 - ブトキシフェノキシ) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } アセテート、及び

メチル { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 3 - [(2 R) - 2 - メトキシプロピル] - 4 - オキソ - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } アセテート。

【請求項 25】

請求項 1 ~ 24 のいずれか記載の医薬組成物を含有する、医薬製品。

【請求項 26】

M G A T 関連疾患の予防剤及び / 又は治療剤としての請求項 1 ~ 24 のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項 27】

10

20

30

40

50

肥満症、メタボリックシンドローム、高脂血症、高中性脂肪血症、高VLDL血症、高脂肪酸血症、糖尿病又は動脈硬化症の予防剤及び/又は治療剤としての請求項1～24のいずれか記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、モノアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ（以下、「MGAT」とも称する）阻害作用を有し、二環性ピリミジン構造を有する化合物又はその生理的に許容される塩を含有する医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、糖尿病、高脂血症、高血圧等のいわゆる生活習慣病が著しく増加している。それは過栄養で運動不足という現代社会において、脂肪組織が過剰に蓄積された状態、すなわち肥満が増加していることが大きな基盤となっている。そのため肥満を治療することは重要である。日本では肥満を肥満症という疾患として捉え、積極的に診断・治療するためのガイドラインが発表されている。BMI（body mass index）が25以上で、肥満に起因しないし関連し、減量を要する健康障害として、2型糖尿病・耐糖能障害、脂質代謝異常、高血圧、高尿酸血症・痛風、冠動脈疾患、脳梗塞、睡眠時無呼吸症候群、脂肪肝、整形外科的疾患、月経異常、尿蛋白のいずれかを有するものを肥満症としている。またこのような健康障害がない場合でも内臓脂肪型肥満の場合は、肥満症としている。

【0003】

肥満症の治療には、食事療法及び運動療法が行われるが、それで十分な改善が見られない場合は、薬物療法も行われる。抗肥満薬として、脂肪吸収抑制薬のオルリスタット、中枢性食欲抑制薬のマジンドール、シブトラミン等が知られているが、いずれも薬効・副作用とも十分に満足できる薬剤ではない。そのため、薬効・副作用の両面でより優れた薬剤の開発が望まれている。

【0004】

食事により摂取された中性脂肪（トリグリセロール（TG））は、消化管内において膵リパーゼにより脂肪酸及びモノアシルグリセロール（MG）に分解され、ミセルを形成し、小腸上皮細胞に吸収される。吸収された脂肪酸は、アシル-CoA合成酵素によりアシル-CoAとなる。また、モノアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ（MGAT）によりMGとアシル-CoAからジアシルグリセロール（DG）が合成され、さらにジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ（DGAT）によりDGとアシル-CoAからTGが再合成される。合成されたTGは、ミクロソームトリグリセロール転送蛋白（MTP）によりコレステロールエステル、アポ蛋白と会合し、カイロミクロンとなり、リンパ管を經由して血中に分泌され、末梢組織に運搬される。

【0005】

上記したように、MGATは、MGとアシル-CoAからDGを合成する反応を触媒し、小腸からの脂肪吸収の過程に重要な役割を担っている。しかし、精製が困難であったことから研究は進んでおらず、遺伝子の同定がなされたのは最近のことである。MGATは、今までに3種類の分子種（MGAT1、MGAT2、MGAT3）がクローニングされ、報告されている（Proceedings of the National Academy of Sciences, 99, 8512-8517, 2002; Journal of Biological Chemistry, 278, 18532-18537, 2003; Journal of Biological Chemistry, 278, 13860-13866, 2003; American Journal of Physiology, 285, E927-E937, 2003; Journal of Biological Chemistry, 278, 13611-13614, 2003を参照）。MGAT1は、胃や腎臓で発現しており、小腸では検出されなかった。一方、MGAT2は、小腸における発現が高かった。またMGAT3はヒトでのみ、その遺伝子が報告されており、小腸において特異的に発現していた。そのため、MGAT2及びMGAT3が小腸における脂肪吸収に関与していると推測されている。

【0006】

肥満又は高TG血症を示すOLETFラットにおいては、小腸におけるMGAT活性の上昇が報告されており、肥満又は高TG血症へのMGATの関与が示唆されている(Diabetes Research and Clinical Practice, 57, 75-82, 2002を参照)。また、肥満を呈するdb/dbマウス及びDIO(diet induced obesity)マウスの小腸においてもMGAT2蛋白量の増加及びMGAT活性の上昇が報告されており、肥満との関与が示唆されている(Journal of Biological Chemistry, 279, 18878-18886, 2004を参照)。更に、MGAT2遺伝子欠損マウスは、高脂肪食による肥満・インスリン抵抗性惹起に対して抵抗性を示すことが報告されている(Nature Medicine, 15, 442-446, 2009を参照)。

【0007】

一方、MGAT阻害作用を有し、かつ、二環性ピリミジン構造を有する化合物として、特許文献1及び2に記載の化合物が報告されている。また、GPR119作動作用を有し、かつ、二環性ピリミジン構造を有する化合物として、特許文献3及び4に記載の化合物が報告されている。

10

しかしながら、本発明の特徴のひとつであるアゼチジン構造を有する具体的化合物は、これら特許文献に記載されていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】国際公開第2008/038768号公報

【特許文献2】国際公開第2010/095767号公報

20

【特許文献3】国際公開第2008/130581号公報

【特許文献4】国際公開第2008/130584号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の課題は、医薬品として有用なMGAT阻害作用を有する化合物又はその生理的に許容される塩を含有する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】

【0010】

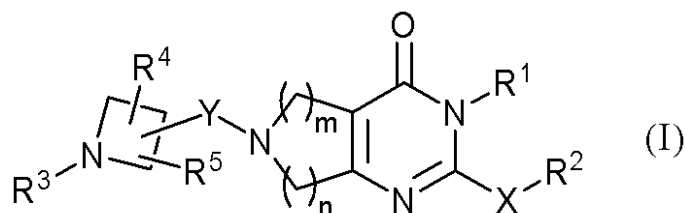
本発明者らは、小腸におけるMGAT活性を阻害すれば小腸からの脂肪吸収が抑制され、肥満に対して有効であると考え、鋭意研究を続けた結果、下記式(I)で表される二環性ピリミジン構造を有する化合物(以下、「本発明の化合物」とも称する)及びその生理的に許容される塩がMGAT阻害作用を有し、脂肪吸収阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、以下のとおりである。

30

【0011】

[1] 式(I)で表される二環性ピリミジン化合物又はその生理的に許容される塩を含有する医薬組成物：

【化1】



40

[式中、

R¹ は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルケニル基、置換されていてもよい低級シクロアルキル基、置換されていてもよい低級シクロアルケニル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいナフチル基又は置換されていてもよい飽和若しくは不飽和のヘテロ環基を表し、

R² は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級ア

50

ルケニル基、置換されていてもよい低級アルキニル基、置換されていてもよい低級シクロアルキル基、置換されていてもよい低級シクロアルケニル基、置換されていてもよい低級アルカノイル基、置換されていてもよいフェニルカルボニル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいナフチル基又は置換されていてもよい飽和若しくは不飽和のヘテロ環基を表し、

R^3 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよい低級シクロアルキル基、置換されていてもよい低級シクロアルケニル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいナフチル基又は置換されていてもよい飽和若しくは不飽和のヘテロ環基を表し、

10

但し、 R^3 はベンゾイルではなく、

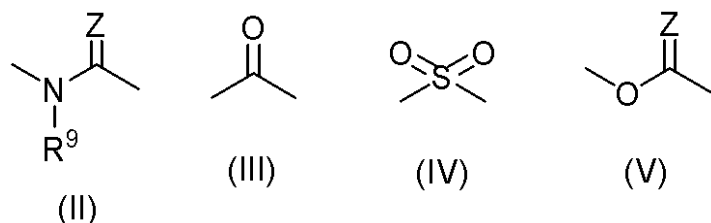
R^4 及び R^5 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、OH 又は OR^{4b} (式中、 R^{4b} は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基又は置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基を表す) を表し、

X は酸素原子、硫黄原子、 $-N(R^6)-$ 又は $-C(R^7)(R^8)-$ (式中、 R^6 は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基又は置換されていてもよいフェニル基を表し、あるいは、 R^2 と R^6 が一緒になって環状アミノを形成してもよく、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基又は置換されていてもよいフェニル基を表し、あるいは、 R^7 と R^8 が一緒になってシクロアルキル環を形成してもよい) を表し、

20

Y は下記式 (I I)、(I I I)、(I V) 又は (V) から選ばれるいずれかを表し：

【化 2】



(式中、 R^9 は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級シクロアルキル基、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい飽和若しくは不飽和のヘテロ環基を表し、Z は酸素原子又は硫黄原子を表す)、

30

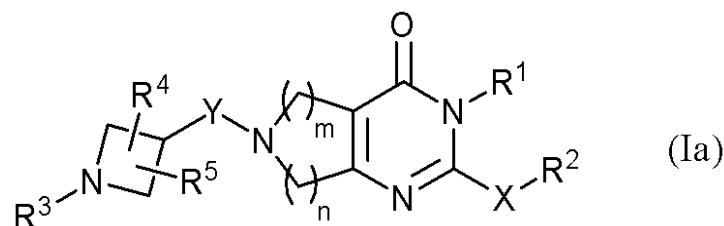
m は 1 を表し、

n は 2 を表す]。

【0012】

[2] 式 (I) で表される二環性ピリミジン化合物又はその生理的に許容される塩が式 (I a) で表される、[1] 記載の医薬組成物：

【化 3】



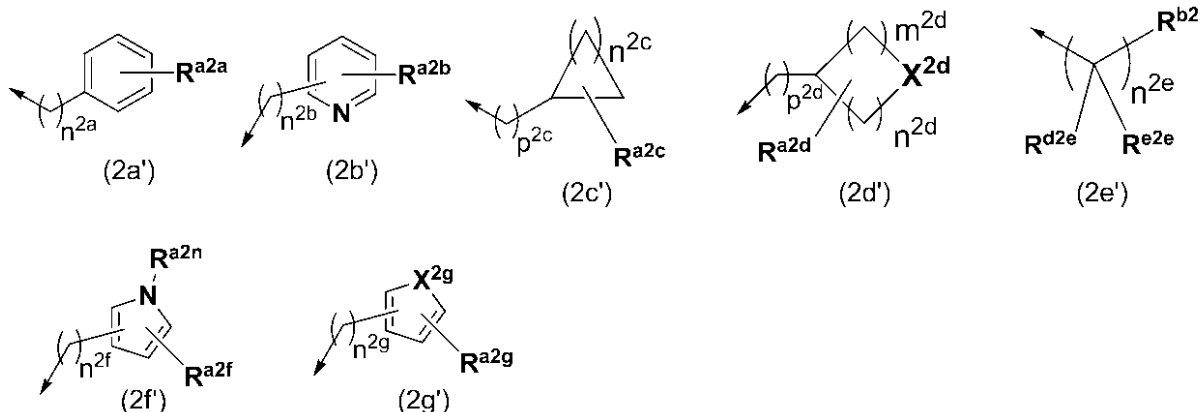
40

[式中、各記号は[1]に定義されるとおりである]。

【0013】

[3] R^1 が下記式 (2 a')、(2 b')、(2 c')、(2 d')、(2 e')、(2 f') 又は (2 g') のいずれかで示される基を表し：

【化 4】



10

[式中、

R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{a2c} 、 R^{a2d} 、 R^{b2} 、 R^{a2f} 及び R^{a2g} は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、 CF_3 、 CN 、 OH 、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基（ここに当該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基は CO_2H 又は $CO_2CR^{1g1}R^{1g2}R^{1g3}$ で置換されていてもよい（ここに、 R^{1g1} 、 R^{1g2} 及び R^{1g3} は、各々独立して、

水素原子、

C_{1-4} アルキル基（該基は OH 、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、5員若しくは6員の飽和ヘテロ環基、5員若しくは6員の飽和ヘテロ環オキシ基、又は $NR^{1b1}R^{1b2}$ で置換されていてもよく、 R^{1b1} 及び R^{1b2} は、各々独立して、水素原子又は C_{1-10} アルキル基を表す）、

C_{3-10} シクロアルキル基（該基は、フッ素原子及び C_{1-4} アルコキシ基から選ばれる1～2個の置換基で置換されていてもよい）、

C_{6-10} アリール基（該基はハロゲン原子又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい）、

5員若しくは6員の飽和ヘテロ環基、又は

5員～10員のヘテロアリール基（該基は C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい）を表し、

あるいは、 R^{1g1} と R^{1g2} はこれらが結合する炭素原子と一緒になって3～8員のシクロアルキル環又は5員若しくは6員の飽和ヘテロ環を形成してもよい）、

C_{1-6} アルキルカルボニル基、 CO_2R^{1a} 、 $NR^{1b}R^{1c}$ 又は $C(=O)NR^{1d}R^{1e}$ を表し、かつ、

R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{a2c} 、 R^{a2d} 、 R^{a2f} 及び R^{a2g} は化学的に許容される限り、任意の位置にて複数個置換してもよく、

R^{a2n} は水素原子、 CF_3 、 CN 、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 CO_2R^{1a} 、 $NR^{1b}R^{1c}$ 又は $C(=O)NR^{1d}R^{1e}$ を表し、

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 及び R^{1e} は、各々独立して、水素原子又は C_{1-10} アルキル基を表し、あるいは、 R^{1b} と R^{1c} 、又は R^{1d} と R^{1e} はこれらがそれぞれ結合するNと一緒にって4～8員の環状アミノ基又はモルホリニル基を形成してもよく、

R^{d2e} 及び R^{e2e} は、相互に独立して、かつ、各基が複数ある場合には各々独立して、水素原子、 OH 、 C_{1-6} アルキル基、 CO_2H 、 CO_2-C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又はフェニル基（ここに、当該フェニル基はハロゲン原子、 CF_3 、 C_{1-4} アルキル基、 CO_2H 、 CO_2-C_{1-6} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい）を表し、

あるいは、 R^{d2e} と R^{e2e} はこれらが結合する一の炭素原子と一緒にって3～8員のシクロアルキル環を形成してもよく、

50

あるいは、0～3の炭素原子を介して隣接する炭素原子上に結合する2つの R^{d2e} が、これらが結合する2つの炭素原子、及び当該炭素原子間の炭素鎖と一緒にあって4～8員のシクロアルキル環を形成してもよく、

X^{2d} は酸素原子又は $-N(R^{c2})-$ （式中、 R^{c2} は水素原子又は C_{1-10} アルキル基を表す）を表し、

X^{2g} は酸素原子又は硫黄原子を表し、

n^{2a} 、 n^{2b} 、 p^{2c} 、 p^{2d} 、 n^{2f} 及び n^{2g} は0～4の整数を表し、

n^{2c} は1～6の整数を表し、

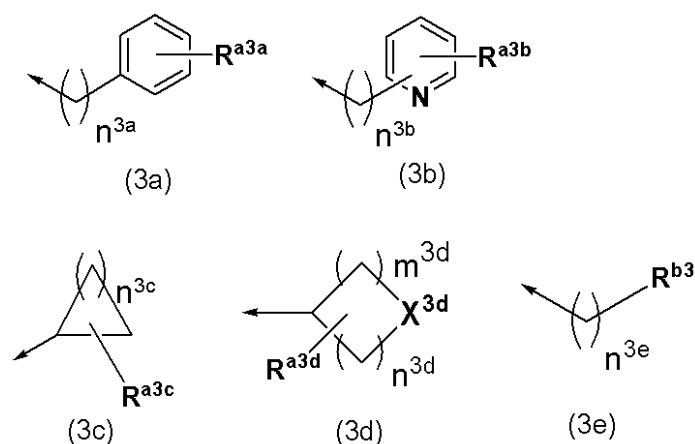
m^{2d} は1～3の整数を表し、

n^{2d} は0～3の整数を表し、

n^{2e} は0～8の整数を表す]；

R^2 が下記式(3a)、(3b)、(3c)、(3d)又は(3e)のいずれかで示される基を表し：

【化5】



[式中、

R^{a3a} 、 R^{a3b} 、 R^{a3c} 、 R^{a3d} 及び R^{b3} は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、 CF_3 、 CN 、 OH 、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基（該基は C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 CO

R^{2a} 、 $NR^{2b}R^{2c}$ 又は $C(=O)NR^{2d}R^{2e}$ を表し、かつ、 R^{a3a} 、 R^{a3b} 、 R^{a3c} 及び R^{a3d} は化学的に許容される限り、任意の位置にて複数個置換してもよく、

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及び R^{2e} は、各々独立して、水素原子又は C_{1-10} アルキル基を表し、あるいは、 R^{2b} と R^{2c} 、又は R^{2d} と R^{2e} はこれらがそれぞれ結合するNと一緒にあって4～8員の環状アミノを形成してもよく、

X^{3d} は酸素原子、硫黄原子又は $-N(R^{c3})-$ （式中、 R^{c3} は水素原子又は C_{1-10} アルキル基を表す）を表し、

n^{3a} は0～6の整数を表し、

n^{3b} は0～6の整数を表し、

n^{3c} は1～6の整数を表し、

m^{3d} は1～3の整数を表し、

n^{3d} は0～3の整数を表し、

n^{3e} は0～8の整数を表す]；

R^3 が下記式(4g)、(4h)又は(4i)のいずれかで示される基を表し：

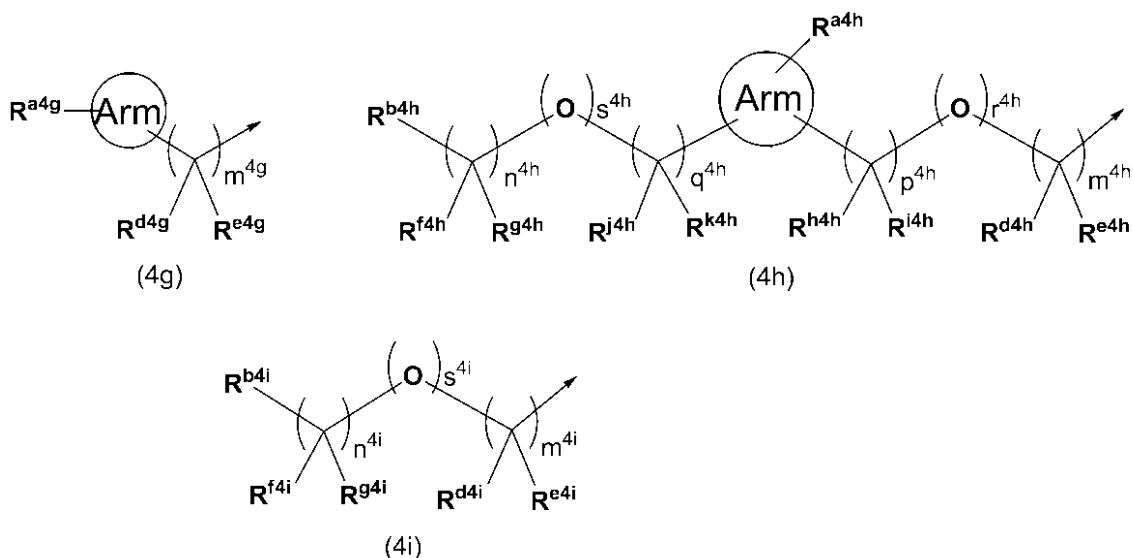
10

20

30

40

【化 6】



10

[式中、

Arm はベンゼン環又はヘテロ芳香環を表し、

R^{a4g} 、及び R^{a4h} は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、 CF_3 、 CN 、 OH 、 C_{1-10} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 CO_2R^{3aa} 、 NR^{3ab} 、 R^{3ac} 、 $C(=O)NR^{3ad}R^{3ae}$ 又は $CH=CH-R^{3af}$ （式中、 R^{3aa} 、 R^{3ab} 、 R^{3ac} 、 R^{3ad} 及び R^{3ae} は、各々独立して、水素原子又は C_{1-10} アルキル基を表し、あるいは、 R^{3ab} と R^{3ac} 、又は R^{3ad} と R^{3ae} はこれらがそれぞれ結合するNと一緒にって4～8員の環状アミノを形成してもよく； R^{3af} は CN 、 CO_2H 、 CO_2R^{3f1} 又は $C(=O)NR^{3f2}R^{3f3}$ を表し、 R^{3f1} 、 R^{3f2} 及び R^{3f3} は、各々独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を表す）を表し、かつ、 R^{a4g} 及び R^{a4h} は化学的に許容される限り、任意の位置にて複数個置換してもよく、

20

30

R^{d4g} 及び R^{e4g} 、 R^{d4h} 、 R^{e4h} 、 R^{f4h} 、 R^{g4h} 、 R^{h4h} 、 R^{i4h} 、 R^{j4h} 及び R^{k4h} 、並びに、 R^{d4i} 、 R^{e4i} 、 R^{f4i} 及び R^{g4i} は、相互に独立して、かつ、各基が複数ある場合には各々独立して、水素原子、 OH 、 C_{1-6} アルキル基、 CO_2H 、 CO_2-C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又はフェニル基（ここに、当該フェニル基はハロゲン原子、 CF_3 、 C_{1-4} アルキル基、 CO_2H 、 CO_2-C_{1-6} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい）を表し、

あるいは、 R^{d4g} と R^{e4g} 、 R^{d4h} と R^{e4h} 、 R^{f4h} と R^{g4h} 、 R^{h4h} と R^{i4h} 、 R^{j4h} と R^{k4h} 、 R^{d4i} と R^{e4i} 、及び R^{f4i} と R^{g4i} はこれらが結合する一の炭素原子とそれぞれ一緒にって3～8員のシクロアルキル環又は5員若しくは6員の飽和ヘテロ環を形成してもよく、

40

あるいは、0～3の炭素原子を介して隣接する炭素原子上に結合する2つの R^{d4g} 、 R^{d4h} 、 R^{f4h} 、 R^{h4h} 、 R^{j4h} 、 R^{d4i} 又は R^{f4i} が、これらが結合する2つの炭素原子、及び当該炭素原子間の炭素鎖と一緒にって4～8員のシクロアルキル環を形成してもよく、

R^{b4h} 及び R^{b4i} は、各々独立して、以下の(i)～(xii)のいずれかで示される基を表す：

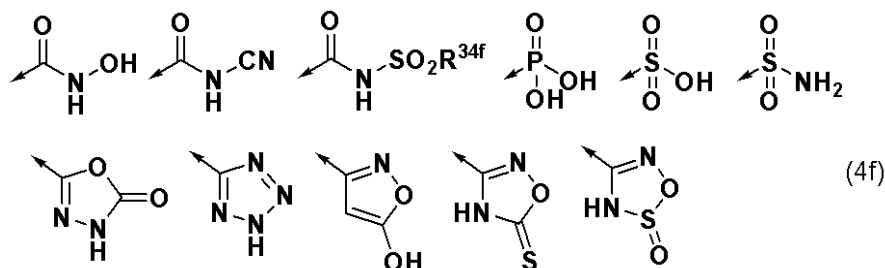
- (i) 水素原子、
- (ii) ハロゲン原子、
- (iii) OH 、

50

(iv) OR^{3b1} 、
 (v) CN 、
 (vi) CO_2H 、
 (vii) $C(=O)NR^{3b2}R^{3b3}$ 、
 (viii) $SO_2NR^{3b4}R^{3b5}$ 、
 (ix) $NR^{3e}C(=O)NR^{3b6}R^{3b7}$ 、
 (ここに、 R^{3b1} は、水素原子、 C_{1-10} アルキル基又は C_{1-10} アルカノイル基を表し； R^{3b2} 、 R^{3b3} 、 R^{3b4} 、 R^{3b5} 、 R^{3b6} 、 R^{3b7} 及び R^{3e} は、各々独立して、水素原子又は C_{1-10} アルキル基を表すか、又は R^{3b2} と R^{3b3} 、 R^{3b4} と R^{3b5} 、もしくは R^{3b6} と R^{3b7} はこれらがそれぞれ結合する N と一緒になって 4 ~ 8 員の環状アミノを形成してもよい)、
 (x) 下記式 (4f) で表されるいずれかの基：

10

【化 7】



20

(ここに、 R^{34f} は水素原子又は C_{1-10} アルキル基を表す)、又は

(xi) $CO_2CR^{3g1}R^{3g2}R^{3g3}$

(ここに、 R^{3g1} 、 R^{3g2} 及び R^{3g3} は、各々独立して、水素原子、

30

C_{1-4} アルキル基 (該基は OH 、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、5 員若しくは 6 員の飽和ヘテロ環基、5 員若しくは 6 員の飽和ヘテロ環オキシ基、又は $NR^{3b8}R^{3b9}$ で置換されていてもよく、 R^{3b8} 及び R^{3b9} は、各々独立して、水素原子又は C_{1-10} アルキル基を表す)、

C_{3-10} シクロアルキル基 (該基は、フッ素原子及び C_{1-4} アルコキシ基からなる群から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよい)、

C_{6-10} アリール基 (該基はハロゲン原子又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)、

5 員若しくは 6 員の飽和ヘテロ環基、又は

5 員 ~ 10 員のヘテロアリール基 (該基は C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい) を表し、

あるいは、 R^{3g1} と R^{3g2} はこれらが結合する炭素原子と一緒に 3 ~ 8 員のシクロアルキル環又は 5 員若しくは 6 員の飽和ヘテロ環を形成してもよい)、

m^{4g} は、0 ~ 10 の整数を表し、

40

m^{4h} 、 n^{4h} 、 p^{4h} 及び q^{4h} 、並びに、 m^{4i} 及び n^{4i} は、各々独立して、0 ~ 5 の整数を表し、

r^{4h} 、 s^{4h} 及び s^{4i} は、各々独立して、0 又は 1 を表す

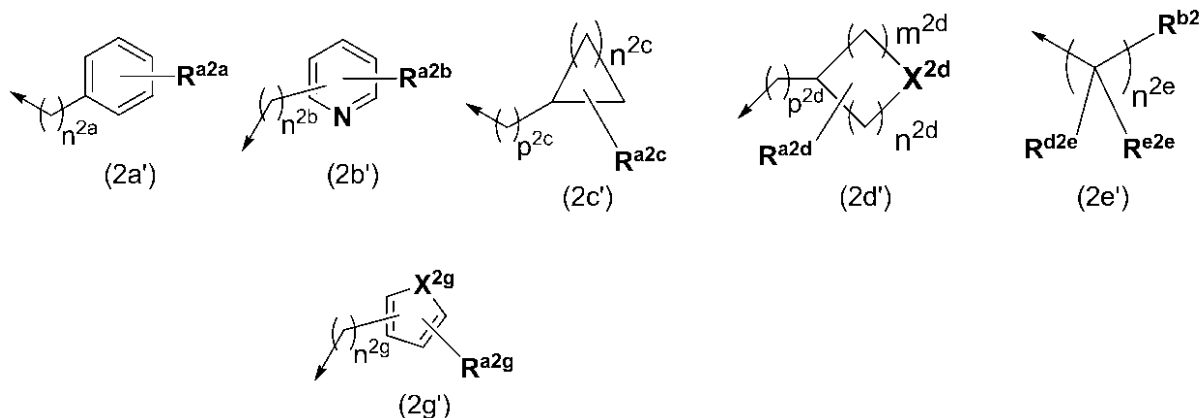
(ただし、 r^{4h} が 1 の場合、 m^{4h} は 1 ~ 5 の整数を表し； s^{4i} が 1 の場合、 m^{4i} は 1 ~ 5 の整数を表し； s^{4h} が 1 かつ n^{4h} が 0 の場合、 R^{b4h} は上記 (i)、(vii)、(viii)、(x) 又は (xi) のいずれかで示される基を表し； s^{4i} が 1 かつ n^{4i} が 0 の場合、 R^{b4i} は上記 (i)、(vii)、(viii)、(x) 又は (xi) のいずれかで示される基を表す)、[1] 又は [2] のいずれか記載の医薬組成物。

50

【0014】

[4] R^1 が下記式 (2 a ')、(2 b ')、(2 c ')、(2 d ')、(2 e ') 又は (2 g ') のいずれかで示される基を表し：

【化 8】



10

[式中、

R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{a2c} 、 R^{a2d} 、 R^{b2} 及び R^{a2g} は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル基、又は C_{1-6} アルコキシ基（ここに当該 C_{1-6} アルキル基及び C_{1-6} アルコキシ基は CO_2H 又は $CO_2CR^{1g1}R^{1g2}R^{1g3}$ で置換されていてもよい（ここに、 R^{1g1} 、 R^{1g2} 及び R^{1g3} は、各々独立して、

20

水素原子又は C_{1-4} アルキル基（該基は OH 、 C_{1-4} アルコキシ基、5 員若しくは 6 員の飽和ヘテロ環基又は $NR^{1b1}R^{1b2}$ で置換されていてもよく、 R^{1b1} 及び R^{1b2} は、各々独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を表す）を表す）を表し、かつ、 R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{a2c} 、 R^{a2d} 、及び R^{a2g} は化学的に許容される限り、任意の位置にて複数個置換してもよく、

R^{d2e} 及び R^{e2e} は、相互に独立して、かつ、各基が複数ある場合には各々独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又はフェニル基（ここに、当該フェニル基はハロゲン原子、 CF_3 、 C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい）を表し、

あるいは、 R^{d2e} と R^{e2e} はこれらが結合する一の炭素原子と一緒になって 3 ~ 8 員のシクロアルキル環を形成してもよく、

30

あるいは、0 ~ 3 の炭素原子を介して隣接する炭素原子上に結合する 2 つの R^{d2e} が、これらが結合する 2 つの炭素原子、及び当該炭素原子間の炭素鎖と一緒になって 4 ~ 8 員のシクロアルキル環を形成してもよく、

X^{2d} は酸素原子又は $-N(R^{c2})-$ （式中、 R^{c2} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を表す）を表し、

X^{2g} は酸素原子又は硫黄原子を表し、

n^{2a} 、 n^{2b} 、 p^{2c} 、 p^{2d} 及び n^{2g} は 0 ~ 4 の整数を表し、

n^{2c} は 1 ~ 6 の整数を表し、

m^{2d} は 1 ~ 3 の整数を表し、

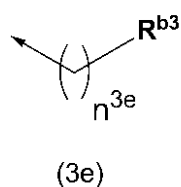
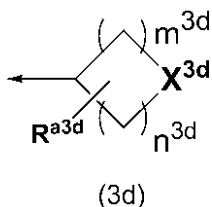
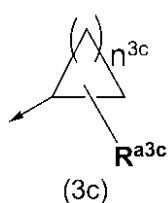
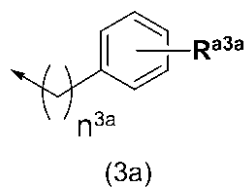
n^{2d} は 0 ~ 3 の整数を表し、

n^{2e} は 1 ~ 6 の整数を表す]；

40

R^2 が下記式 (3 a)、(3 c)、(3 d) 又は (3 e) のいずれかで示される基を表し：

【化 9】



10

[式中、

R^{a3a} 、 R^{a3c} 、 R^{a3d} 及び R^{b3} は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル基、又は C_{1-6} アルコキシ基（該基は C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい）を表し、かつ、

R^{a3a} 、 R^{a3c} 及び R^{a3d} は化学的に許容される限り、任意の位置にて複数個置換してもよく、

20

X^{3d} は酸素原子、硫黄原子又は $-N(R^{c3})-$ （式中、 R^{c3} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を表す）を表し、

n^{3a} は 0 ~ 4 の整数を表し、

n^{3c} は 1 ~ 6 の整数を表し、

m^{3d} は 1 ~ 3 の整数を表し、

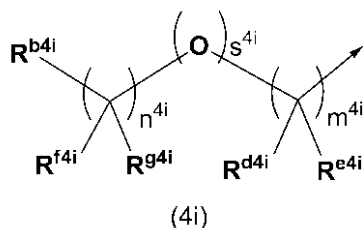
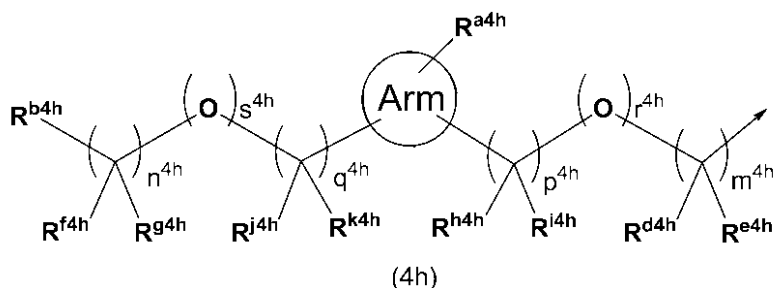
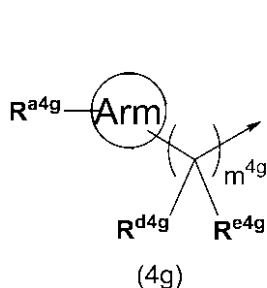
n^{3d} は 0 ~ 3 の整数を表し、

n^{3e} は 0 ~ 8 の整数を表す] ；

R^3 が下記式 (4g)、(4h) 又は (4i) のいずれかで示される基を表し：

【化 10】

30



40

[式中、

Arm はベンゼン環又はヘテロ芳香環を表し、

R^{a4g} 、及び R^{a4h} は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、 CF_3 、 CN 、 OH 、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 CO_2R^{3aa} 、 $C(=O)NR^{3ad}$ 、 R^{3ae} 又は $CH=CH-R^{3af}$ （式中、 R^{3aa} 、 R^{3ad} 及び R^{3ae} は、各

50

々独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を表し； R^{3af} は CO_2H 、 CO_2R^{3f1} 又は $C(=O)NR^{3f2}R^{3f3}$ を表し、 R^{3f1} 、 R^{3f2} 及び R^{3f3} は、各々独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を表す)を表し、かつ、

R^{a4g} 及び R^{a4h} は化学的に許容される限り、任意の位置にて複数個置換してもよく、

R^{d4g} 及び R^{e4g} 、 R^{d4h} 、 R^{e4h} 、 R^{f4h} 、 R^{g4h} 、 R^{h4h} 、 R^{i4h} 、 R^{j4h} 及び R^{k4h} 、並びに、 R^{d4i} 、 R^{e4i} 、 R^{f4i} 及び R^{g4i} は、相互に独立して、かつ、各基が複数ある場合には各々独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 CO_2H 又は CO_2-C_{1-6} アルキル基を表し、

あるいは、 R^{d4g} と R^{e4g} 、 R^{d4h} と R^{e4h} 、 R^{f4h} と R^{g4h} 、 R^{h4h} と R^{i4h} 、 R^{j4h} と R^{k4h} 、 R^{d4i} と R^{e4i} 、及び R^{f4i} と R^{g4i} はこれらがそれぞれ結合する一の炭素原子とそれぞれ一緒になって3員～6員のシクロアルキル環を形成してもよく、

R^{b4h} 及び R^{b4i} は、各々独立して、以下の(iii)、(iv)、(vi)、(vii)又は(xi)のいずれかで示される基を表し：

(iii)OH、

(iv) OR^{3b1} 、

(vi) CO_2H 、

(vii) $C(=O)NR^{3b2}R^{3b3}$ 、

(ここに、 R^{3b1} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルカノイル基を表し； R^{3b2} 及び R^{3b3} は、各々独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を表すか、又は R^{3b2} と R^{3b3} はこれらがそれぞれ結合するNと一緒に5員～7員の環状アミノを形成してもよい)、

(xi) $CO_2CR^{3g1}R^{3g2}R^{3g3}$

(ここに、 R^{3g1} 、 R^{3g2} 及び R^{3g3} は、各々独立して、

水素原子又は C_{1-4} アルキル基(該基はOH、 C_{1-4} アルコキシ基、5員若しくは6員の飽和ヘテロ環基又は $NR^{3b8}R^{3b9}$ で置換されていてもよく、 R^{3b8} 及び R^{3b9} は、各々独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を表す)を表す)

m^{4g} は、1～6の整数を表し、

m^{4h} 、 n^{4h} 、 p^{4h} 及び q^{4h} 、並びに、 m^{4i} 及び n^{4i} は、各々独立して、0～5の整数を表し、

r^{4h} 、 s^{4h} 及び s^{4i} は、各々独立して、0又は1を表す

(ただし、 r^{4h} が1の場合、 m^{4h} は2～5の整数を表し； s^{4i} が1の場合、 m^{4i} は2～5の整数を表し； s^{4h} が1かつ n^{4h} が0の場合、 R^{b4h} は上記(vii)又は(xi)のいずれかで示される基を表し； s^{4i} が1かつ n^{4i} が0の場合、 R^{b4i} は上記(vii)又は(xi)のいずれかで示される基を表す)；

R^4 及び R^5 が、各々独立して、水素原子、フッ素原子又はフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、

Xが酸素原子、硫黄原子、 $-N(R^6)-$ 又は $-C(R^7)(R^8)-$ (式中、 R^6 は水素原子又はフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表し、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、水素原子又はフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表す)を表す、

[1]～[3]のいずれか記載の医薬組成物。

【0015】

[5]Yが式(II)、(III)又は(IV)：

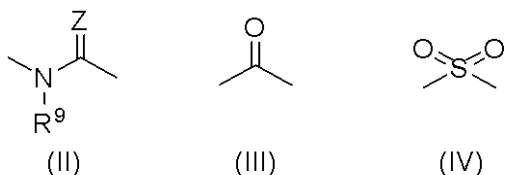
10

20

30

40

【化 1 1】



[式中、各記号は [1] に定義されるとおりである]

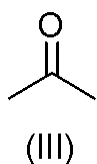
で示される基である、[1] ~ [4] のいずれか記載の医薬組成物。

【 0 0 1 6 】

10

[6] Y が式 (I I I) :

【化 1 2】



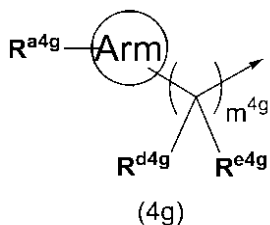
で示される基である、[1] ~ [5] のいずれか記載の医薬組成物。

【 0 0 1 7 】

20

[7] R³ が式 (4 g) :

【化 1 3】



[式中、

Arm はベンゼン環又はピリジン環であり、

30

R^{a4g} は、水素原子、ハロゲン原子、CN、OH、CO₂H、CO₂-C₁₋₄ アルキル基、又は CH=CH-R^{3af} (式中、R^{3af} は CO₂H 又は CO₂-C₁₋₄ アルキル基を表す) を表し、

R^{d4g} 及び R^{e4g} は、相互に独立して、かつ、各基が複数ある場合には各々独立して、水素原子、C₁₋₄ アルキル基、CO₂H、又は CO₂-C₁₋₄ アルキル基を表し、

m^{4g} は、1 ~ 3 の整数を表す]

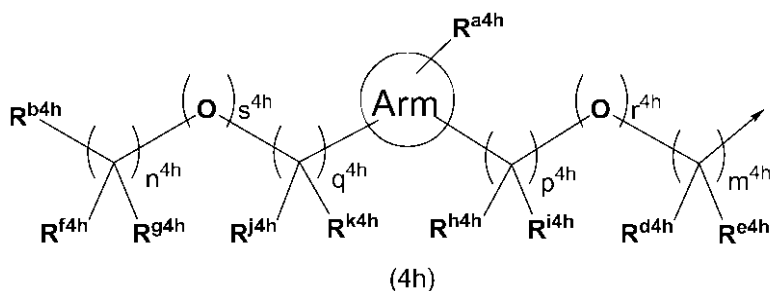
で示される基である、[3] ~ [6] のいずれか記載の医薬組成物。

【 0 0 1 8 】

40

[8] R³ が式 (4 h) :

【化 1 4】



50

[式中、

$A r m$ はベンゼン環又はピリジン環であり、

m^{4h} 、 n^{4h} 、 p^{4h} 及び q^{4h} は、各々独立して、0 ~ 3 の整数を表し (但し、 $m^{4h} + n^{4h} + p^{4h} + q^{4h}$ は 0 ~ 10 の整数であり; r^{4h} が 1 の場合、 m^{4h} は 2 又は 3 の整数を表し)、

他の各記号は [4] に定義されるとおりである]

で示される基である、[3] ~ [6] のいずれか記載の医薬組成物。

【 0 0 1 9 】

[9] R^{a4h} が水素原子、ハロゲン原子、 $C F_3$ 、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルコキシ基であり、

R^{b4h} が

(v i) $C O_2 H$ 、又は

(x i) $C O_2 C R^{3g1} R^{3g2} R^{3g3}$

(ここに、 R^{3g1} 、 R^{3g2} 及び R^{3g3} は、各々独立して、

水素原子、又は、

C_{1-4} アルキル基 (該基は $O H$ 、 C_{1-4} アルコキシ基、5 員若しくは 6 員の飽和ヘテロ環基又は $N R^{3b8} R^{3b9}$ で置換されていてもよく、 R^{3b8} 及び R^{3b9} は、各々独立して、水素原子又は C_{1-4} アルキル基を表す)

を表す) であり、

R^{d4h} 、 R^{e4h} 、 R^{f4h} 、 R^{g4h} 、 R^{h4h} 、 R^{i4h} 、 R^{j4h} 及び R^{k4h} は、

相互に独立して、かつ、各基が複数ある場合には各々独立して、水素原子又は C_{1-4} アルキル基を表し、

あるいは、 R^{f4h} と R^{g4h} はこれらが結合する炭素原子と一緒にあって 3 ~ 6 員のシクロアルキル環を形成してもよく、

m^{4h} は 1 又は 2 であり、

n^{4h} は 1 ~ 3 の整数であり、

p^{4h} 、 q^{4h} 、 r^{4h} 及び s^{4h} は、各々独立して、0 又は 1 である

(ただし、 r^{4h} が 1 の場合、 m^{4h} は 2 である)、

[8] 記載の医薬組成物。

【 0 0 2 0 】

[1 0] R^{b4h} が

(x i) $C O_2 C R^{3g1} R^{3g2} R^{3g3}$

(ここに、 R^{3g1} 、 R^{3g2} 及び R^{3g3} は、[9] に定義されるとおりである) で表される、[8] 又は [9] のいずれか記載の医薬組成物。

【 0 0 2 1 】

[1 1] R^{b4h} が

(x i) $C O_2 C R^{3g1} R^{3g2} R^{3g3}$

(ここに、 R^{3g1} 、 R^{3g2} 及び R^{3g3} は、各々独立して、

水素原子、又は、 C_{1-4} アルキル基 (該基は $O H$ 、又は C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい) を表す)

で表される、[8] ~ [1 0] のいずれか記載の医薬組成物。

【 0 0 2 2 】

[1 2] R^{a4h} が水素原子又はハロゲン原子である、[8] ~ [1 1] のいずれか記載の医薬組成物。

【 0 0 2 3 】

[1 3] R^1 が下記式 (2 a ') 又は (2 b ') :

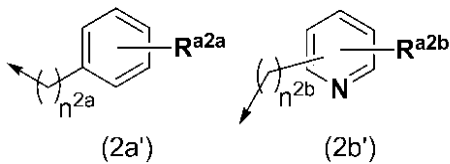
10

20

30

40

【化 1 5】



[式中、

R^{a2a} 及び R^{a2b} は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基であり、

n^{2a} 及び n^{2b} は 0 である]

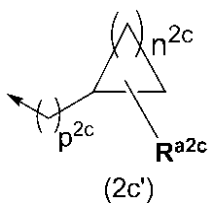
10

で示される基である、[3] ~ [1 2] のいずれか記載の医薬組成物。

【 0 0 2 4 】

[1 4] R^1 が下記式 (2 c ') :

【化 1 6】



20

[式中、

R^{a2c} は水素原子又はフッ素原子 (該基は化学的に許容される限り、任意の位置にて複数個置換してもよい) であり、

p^{2c} は 0 であり、

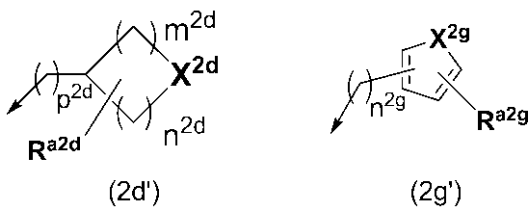
n^{2c} は 1 ~ 4 の整数である]

で示される基である、[3] ~ [1 2] のいずれか記載の医薬組成物。

【 0 0 2 5 】

[1 5] R^1 が下記式 (2 d ') 又は (2 g ') :

【化 1 7】



30

[式中、

R^{a2d} 及び R^{a2g} は水素原子であり、

X^{2d} 及び X^{2g} は酸素原子であり、

p^{2d} 及び n^{2g} は 1 であり、

m^{2d} は 2 ~ 3 の整数であり、

n^{2d} は 0 ~ 1 の整数である]

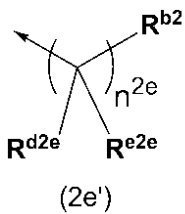
40

で示される、[3] ~ [1 2] のいずれか記載の医薬組成物。

【 0 0 2 6 】

[1 6] R^1 が下記式 (2 e ') :

【化 1 8】



[式中、

 R^{b2} は C_{1-4} アルコキシ基であり、

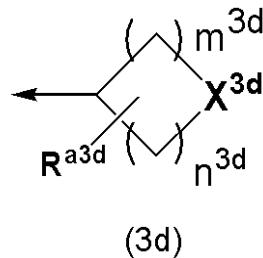
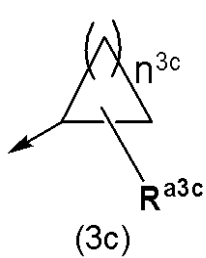
R^{d2e} 及び R^{e2e} は、相互に独立して、かつ、各基が複数ある場合には各々独立して、水素原子又は C_{1-4} アルキル基であり、
 n^{2e} は 2 ~ 4 の整数である]

で示される基である、[3] ~ [1 2] のいずれか記載の医薬組成物。

【 0 0 2 7 】

[1 7] R^2 が下記式 (3 c) 又は (3 d) :

【化 1 9】



20

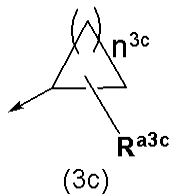
[式中、各記号は [4] に定義されるとおりである]

で示される基である、[3] ~ [1 6] のいずれか記載の医薬組成物。

【 0 0 2 8 】

[1 8] R^2 が下記式 (3 c) :

【化 2 0】



30

[式中、 R^{a3c} は水素原子であり、 n^{3c} は 1 ~ 4 の整数である]

で示される基である、[3] ~ [1 7] のいずれか記載の医薬組成物。

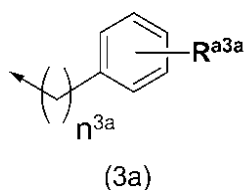
【 0 0 2 9 】

[1 9] n^{3c} が 2 ~ 4 である、[1 8] 記載の医薬組成物。

【 0 0 3 0 】

[2 0] R^2 が下記式 (3 a) :

【化 2 1】



[式中、 R^{a3a} は水素原子、又は C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基であり、 n^{3a} は 0 である] で示され、

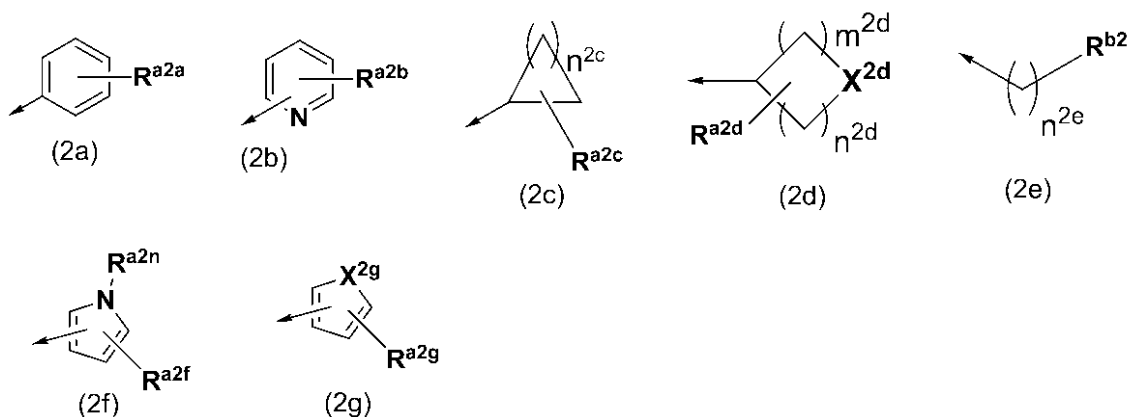
X が酸素原子である、[3] ~ [1 6] のいずれか記載の医薬組成物。

【 0 0 3 1 】

50

[2 1] R^1 が下記式 (2 a)、(2 b)、(2 c)、(2 d)、(2 e)、(2 f) 又は (2 g) のいずれかを表し：

【化 2 2】



10

[式中、

R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{a2c} 、 R^{a2d} 、 R^{b2} 、 R^{a2f} 及び R^{a2g} は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、 CF_3 、 CN 、 OH 、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 $CO_2 R^{1a}$ 、 $NR^{1b} R^{1c}$ 又は $C(=O)NR^{1d} R^{1e}$ を表し、

R^{a2n} は水素原子、 CF_3 、 CN 、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 $CO_2 R^{1a}$ 、 $NR^{1b} R^{1c}$ 又は $C(=O)NR^{1d} R^{1e}$ を表し、

20

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 及び R^{1e} は、各々独立して、水素原子又は C_{1-10} アルキル基を表し、あるいは、 R^{1b} と R^{1c} 、又は R^{1d} と R^{1e} がそれぞれ結合する N と一緒になって 4 ~ 8 員の環状アミノ基を形成してもよく、

X^{2d} は酸素原子又は $-N(R^{c2})-$ (式中、 R^{c2} は水素原子又は C_{1-10} アルキル基を表す) を表し、

X^{2g} は酸素原子又は硫黄原子を表し、

n^{2c} は 1 ~ 6 の整数を表し、

m^{2d} は 1 ~ 3 の整数を表し、

n^{2d} は 0 ~ 3 の整数を表し、

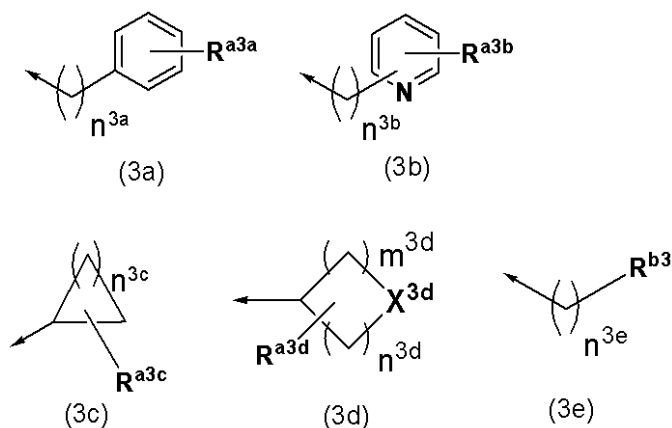
n^{2e} は 0 ~ 8 の整数を表す]；

30

R^2 が下記式 (3 a)、(3 b)、(3 c)、(3 d) 又は (3 e) のいずれかを表し

：

【化 2 3】



40

[式中、

R^{a3a} 、 R^{a3b} 、 R^{a3c} 、 R^{a3d} 及び R^{b3} は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、 CF_3 、 CN 、 OH 、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 $CO_2 R^{2a}$ 、 $NR^{2b} R^{2c}$ 又は $C(=O)NR^{2d} R^{2e}$

50

を表し、

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及び R^{2e} は、各々独立して、水素原子又は C_{1-10} アルキル基を表し、あるいは、 R^{2b} と R^{2c} 、又は R^{2d} と R^{2e} がそれぞれ結合する N と一緒になって 4 ~ 8 員の環状アミノ基を形成してもよく、

X^{3d} は酸素原子、硫黄原子又は $-N(R^{c3})-$ (式中、 R^{c3} は水素原子又は C_{1-10} アルキル基を表す) を表し、

n^{3a} は 0 ~ 6 の整数を表し、

n^{3b} は 0 ~ 6 の整数を表し、

n^{3c} は 1 ~ 6 の整数を表し、

m^{3d} は 1 ~ 3 の整数を表し、

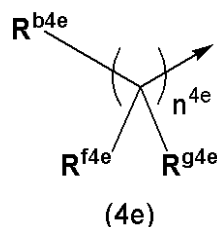
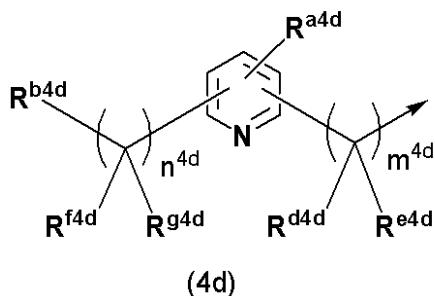
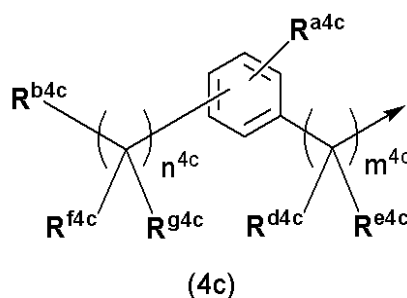
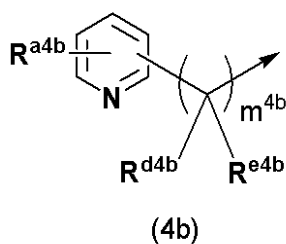
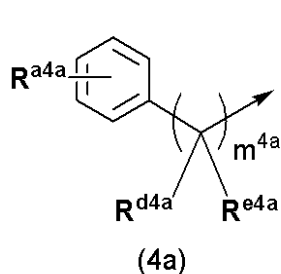
n^{3d} は 0 ~ 3 の整数を表し、

n^{3e} は 0 ~ 8 の整数を表す] ;

R^3 が下記式 (4a)、(4b)、(4c)、(4d) 又は (4e) のいずれかを表す

:

【化 2 4】



[式中、

R^{a4a} 、 R^{a4b} 、 R^{a4c} 及び R^{a4d} は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、 CF_3 、 CN 、 OH 、 C_{1-10} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 CO_2R^{3aa} 、 $NR^{3ab}R^{3ac}$ 、 $C(=O)NR^{3ad}R^{3ae}$ 又は $CH=CH-R^{3af}$ (式中、 R^{3aa} 、 R^{3ab} 、 R^{3ac} 、 R^{3ad} 及び R^{3ae} は、各々独立して、水素原子又は C_{1-10} アルキル基を表し、あるいは、 R^{3ab} と R^{3ac} 、又は R^{3ad} と R^{3ae} がそれぞれ結合する N と一緒になって 4 ~ 8 員の環状アミノ基を形成してもよく ; R^{3af} は CN 、 CO_2H 、 CO_2R^{3f1} 又は $C(=O)NR^{3f2}R^{3f3}$ を表し、 R^{3f1} 、 R^{3f2} 及び R^{3f3} は、各々独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を表す) を表し、

R^{d4a} 及び R^{e4a} 、

R^{d4b} 及び R^{e4b} 、

R^{d4c} 、 R^{e4c} 、 R^{f4c} 及び R^{g4c} 、

R^{d4d} 、 R^{e4d} 、 R^{f4d} 及び R^{g4d} 、並びに

R^{f4e} 及び R^{g4e} は、相互に、又は複数ある場合には各々独立して、水素原子、 OH 、 C_{1-6} アルキル基、 CO_2H 、 CO_2-C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ基又はフェニル基 (ここに、当該フェニル基はハロゲン原子、 CF_3 、 C_{1-4} アルキル基、 CO_2H 、 CO_2-C_{1-6} アルキル又は C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよ

10

20

30

40

50

い)を表し、

あるいは、 R^{d4a} と R^{e4a} 、 R^{d4b} と R^{e4b} 、 R^{d4c} と R^{e4c} 、 R^{f4c} と R^{g4c} 、 R^{d4d} と R^{e4d} 、 R^{f4d} と R^{g4d} 、及び R^{f4e} と R^{g4e} がそれぞれ結合する同一炭素原子と一緒にあって4～8員のシクロアルキル環を形成してもよく、

あるいは、0～3の炭素原子を介して隣接する炭素原子上に結合する2つの R^{d4a} 、 R^{d4b} 、 R^{d4c} 、 R^{f4c} 、 R^{d4d} 、 R^{f4d} 又は R^{f4e} が、これらが結合する2つの炭素原子、及び両炭素原子間の炭素鎖と一緒にあって4～8員のシクロアルキル環を形成してもよく、

R^{b4c} 、 R^{b4d} 及び R^{b4e} は、各々独立して、以下の(i)～(xi)のいずれかを表し：

(i) 水素原子、

(ii) ハロゲン原子、

(iii) OH、

(iv) OR^{3b1} 、

(v) CN、

(vi) CO_2H 、

(vii) $C(=O)NR^{3b2}R^{3b3}$ 、

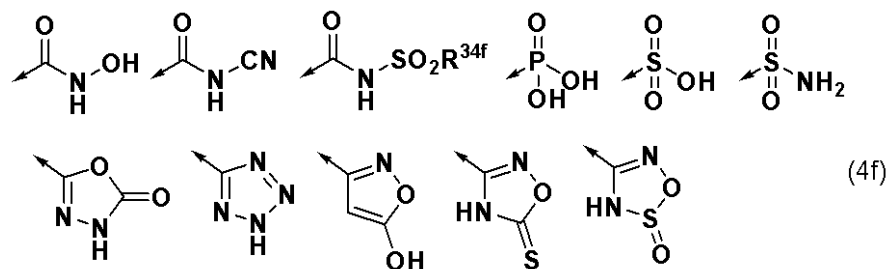
(viii) $SO_2NR^{3b4}R^{3b5}$ 、

(ix) $NR^{3e}C(=O)NR^{3b6}R^{3b7}$ 、

(ここに、 R^{3b1} 、 R^{3b2} 、 R^{3b3} 、 R^{3b4} 、 R^{3b5} 、 R^{3b6} 、 R^{3b7} 及び R^{3e} は、各々独立して、水素原子又は C_{1-10} アルキル基を表し、あるいは、 R^{3b2} と R^{3b3} 、 R^{3b4} と R^{3b5} 、又は R^{3b6} と R^{3b7} がそれぞれ結合するNと一緒にあって4～8員の環状アミノ基を形成してもよい)、

(x) 下記式(4f)で表されるいずれかの基：

【化25】



(ここに、 R^{34f} は水素原子又は C_{1-10} アルキル基を表す)、又は

(xi) $CO_2CR^{3g1}R^{3g2}R^{3g3}$

(ここに、 R^{3g1} 、 R^{3g2} 及び R^{3g3} は、各々独立して、

水素原子、

C_{1-4} アルキル基

(該基は C_{1-4} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基(該基は C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい)、5員若しくは6員の飽和ヘテロ環基、又は5員若しくは6員の飽和ヘテロ環オキシで置換されていてもよい)、

C_{3-10} シクロアルキル基

(該基は、フッ素原子及び C_{1-4} アルコキシ基から選ばれる1～2個の置換基で置換されていてもよい)、

C_{6-10} アリール基

(該基はハロゲン原子又は C_{6-10} アリール基(該基はハロゲン原子又は C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい)で置換されていてもよい)、

5員若しくは6員の飽和ヘテロ環基、又は

5員～10員のヘテロアリール基

(該基は C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい) を表す)、

m^{4a} 、 m^{4b} 、 m^{4c} 及び m^{4d} は、各々独立して、0 ~ 10 の整数を表し、

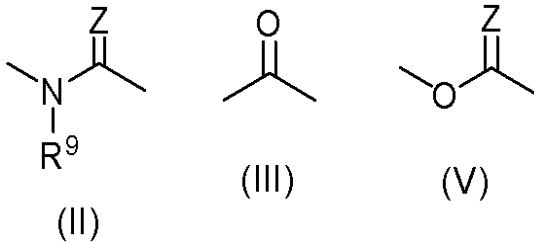
n^{4c} 、 n^{4d} 及び n^{4e} は、各々独立して、0 ~ 10 の整数を表す] ;

[1] 又は [2] のいずれか記載の医薬組成物。

【 0 0 3 2 】

[2 2] Y が式 (I I) 、 (I I I) 又は (V) :

【 化 2 6 】



10

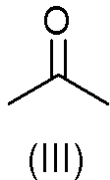
[式中、各記号は [1] に定義されるとおりである]

で示される、[1]、[2] 又は [2 1] のいずれか記載の医薬組成物。

【 0 0 3 3 】

[2 3] Y が式 (I I I) :

【 化 2 7 】



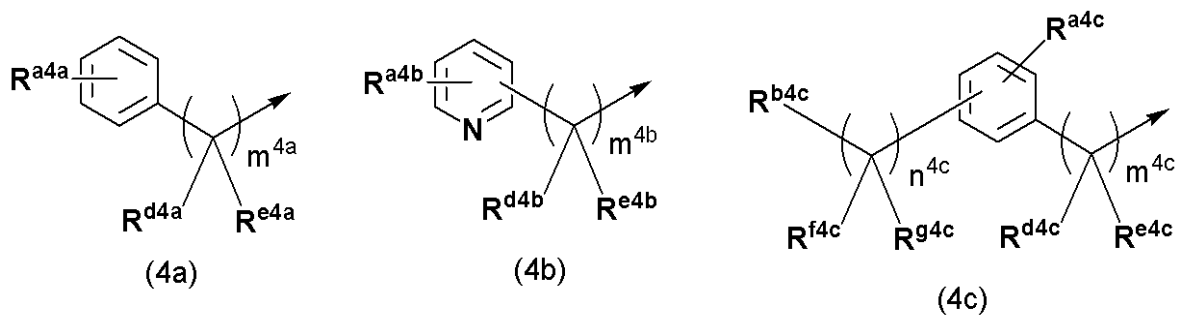
20

で示される、[1]、[2]、[2 1] 又は [2 2] のいずれか記載の医薬組成物。

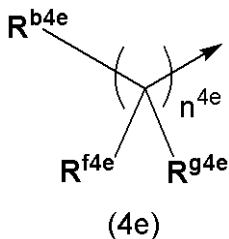
【 0 0 3 4 】

[2 4] R^3 が式 (4 a) 、 (4 b) 、 (4 c) 又は (4 e) :

【 化 2 8 】



30



40

[式中、

m^{4a} 及び m^{4b} は、各々独立して、0 ~ 8 の整数を表し、

m^{4c} 及び n^{4c} は、各々独立して、0 ~ 10 の整数を表す (但し、 $m^{4c} + n^{4c}$ は 10 以下であり)、

他の各記号は [2 1] に定義されるとおりである]

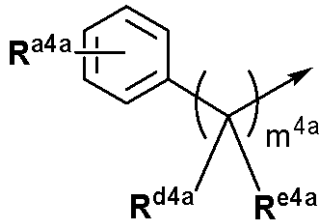
で示される、[2 1] ~ [2 3] のいずれか記載の医薬組成物。

50

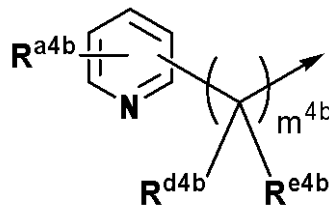
【 0 0 3 5 】

[2 5] R^3 が式 (4 a) 又は (4 b) :

【 化 2 9 】



(4a)



(4b)

10

[式 中、

R^{a4a} 及び R^{a4b} は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、 CN 、 OH 、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 CO_2H 又は CO_2-C_{1-6} アルキルであり、

m^{4a} 及び m^{4b} は、各々独立して、1 ~ 3 の整数であり、

他の記号は [2 1] に定義されるとおりである]

で示される、[2 1] ~ [2 4] のいずれか記載の医薬組成物。

【 0 0 3 6 】

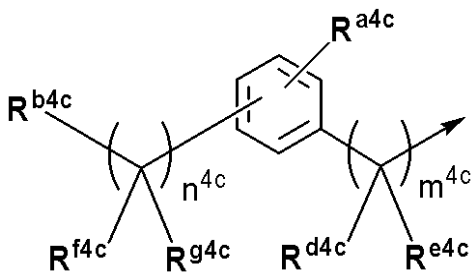
[2 6] R^{a4a} 及び R^{a4b} が、各々独立して、水素原子、 OH 又は C_{1-4} アルコキシ基であり、 m^{4a} 及び m^{4b} が、各々独立して、1 又は 2 の整数である、[2 5] 記載の医薬組成物。

20

【 0 0 3 7 】

[2 7] R^3 が式 (4 c) :

【 化 3 0 】



(4c)

30

[式 中、

m^{4c} 及び n^{4c} は、各々独立して、0 ~ 6 の整数を表し (但し、 $m^{4c} + n^{4c}$ は 10 以下であり)、

他の各記号は [2 1] に定義されるとおりである]

で示される、[2 1] ~ [2 4] のいずれか記載の医薬組成物。

【 0 0 3 8 】

[2 8] R^{a4c} が水素原子、ハロゲン原子、 OH 、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 CO_2H 又は CO_2-C_{1-6} アルキルであり、

40

R^{b4c} が

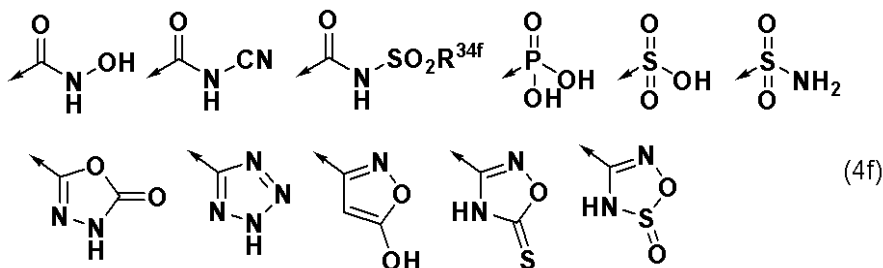
(v) CN 、

(v i) CO_2H 、

(v i i) $C(=O)NR^{3b2}R^{3b3}$ 、

(x) 下記式 (4 f) で表されるいずれかの基 :

【化 3 1】



10

(ここに、 R^{34f} は [2 1] に定義されるとおりである)、又は

(x i) $CO_2CR^{3g1}R^{3g2}R^{3g3}$

(ここに、 R^{3g1} 、 R^{3g2} 及び R^{3g3} は、各々独立して、水素原子又は C_{1-4} アルキル基である)

であり、

R^{d4c} 、 R^{e4c} 、 R^{f4c} 及び R^{g4c} がいずれも水素原子であり、

m^{4c} が 1 又は 2 の整数であり、

n^{4c} が 1 ~ 3 の整数である、[2 7] 記載の医薬組成物。

【 0 0 3 9 】

[2 9] R^{a4c} が水素原子であり、

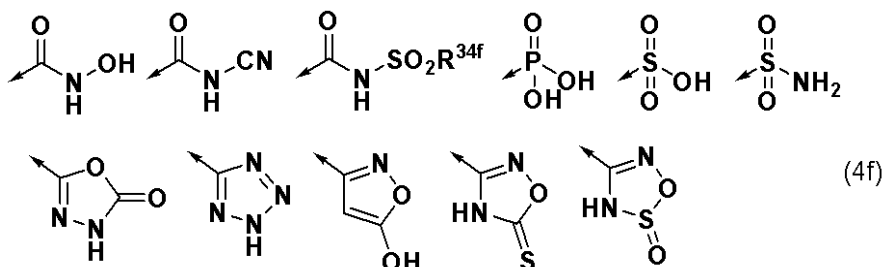
R^{b4c} が

20

(v i) CO_2H 、

(x) 下記式 (4 f) で表されるいずれかの基：

【化 3 2】



30

(ここに、 R^{34f} は [2 1] に定義されるとおりである)、又は

(x i i) CO_2R^{3g4}

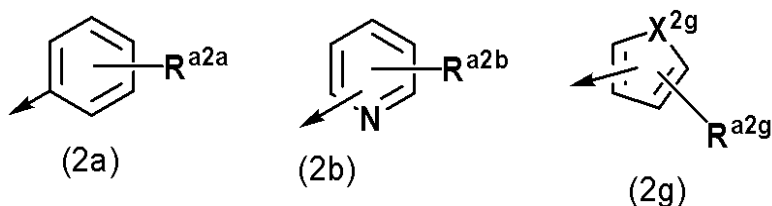
(ここに、 R^{3g4} は C_{1-4} アルキル基である)

である、[2 8] 記載の医薬組成物。

【 0 0 4 0 】

[3 0] R^1 が下記式 (2 a)、(2 b) 又は (2 g)：

【化 3 3】



40

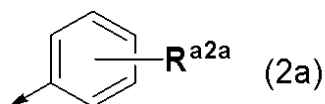
[式中、各記号は [2 1] に定義されるとおりである]

で示される、[2 1] ~ [2 9] のいずれか記載の医薬組成物。

【 0 0 4 1 】

[3 1] R^1 が下記式 (2 a)：

【化 3 4】



[式中、 R^{a2a} は [2 1] に定義されるとおりである]
 で示される、[2 1] ~ [3 0] のいずれか記載の医薬組成物。

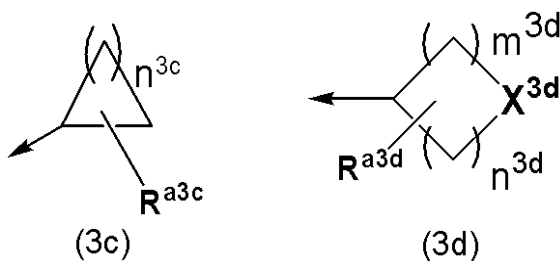
【 0 0 4 2 】

[3 2] R^{a2a} が水素原子、ハロゲン原子、 CO_2H 又は $CO_2 - C_1 - 6$ アルキルである、[3 1] 記載の医薬組成物。

【 0 0 4 3 】

[3 3] R^2 が下記式 (3 c) 又は (3 d) :

【化 3 5】

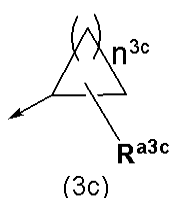


[式中、各記号は [2 1] に定義されるとおりである]
 で示される、[2 1] ~ [3 2] のいずれか記載の医薬組成物。

【 0 0 4 4 】

[3 4] R^2 が下記式 (3 c) :

【化 3 6】



[式中、 R^{a3c} は水素原子であり、 n^{3c} は 1 ~ 4 の整数である]
 で示される、[2 1] ~ [3 3] のいずれか記載の医薬組成物。

【 0 0 4 5 】

[3 5] n^{3c} が 4 である、[3 4] 記載の医薬組成物。

【 0 0 4 6 】

[3 6] X が硫黄原子又は $-N(R^6)-$ (ここに、 R^6 は水素原子又は $C_1 - 4$ アルキル基を表す) である、[1] ~ [3 5] のいずれか記載の医薬組成物。

【 0 0 4 7 】

[3 7] X が $-NH-$ である、[3 6] 記載の医薬組成物。

【 0 0 4 8 】

[3 8] X が硫黄原子である、[3 6] 記載の医薬組成物。

【 0 0 4 9 】

[3 9] R^4 及び R^5 がいずれも水素原子である、[1] ~ [3 8] のいずれか記載の医薬組成物。

【 0 0 5 0 】

[4 0] 下記群から選択される二環性ピリミジン化合物又はその生理的に許容される塩を含有する、[1] に記載の医薬組成物：

メチル { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } アセテート (実施例 5 9

10

20

30

40

50

）、

メチル (2E) - 3 - { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } プロパ - 2 - エノエート (実施例 19) 、

エチル ({ 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] ベンジル } オキシ) アセテート (実施例 77) 、

エチル 4 - (3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) ブタノエート (実施例 81) 、

メチル 4 - [2 - (3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) エチル] ベンゾエート (実施例 79) 、

メチル 3 - { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } プロパノエート (実施例 78) 、

メチル 3 - { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルアミノ) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } プロパノエート (実施例 21) 、

エチル 6 - (3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) ヘキサノエート (実施例 82) 、

メチル 4 - [2 - (3 - { [2 - (シクロヘキシルアミノ) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) エチル] ベンゾエート (実施例 24) 、

エチル 3 - { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } プロパノエート (実施例 65) 、

エチル 9 - (3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) ノナノエート (実施例 83) 、

メチル { 3 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } アセテート (実施例 118) 、

メチル { 3 - [(3 - { [2 - (シクロペンチルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } アセテート (実施例 119) 、

メチル { 3 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 3 - (3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) - 4 - オキソ - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } アセテート (実施例 107) 、

メチル { 4 - [(3 - { [2 - (シクロペンチルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) -

10

20

30

40

50

イル]カルボニル}アゼチジン-1-イル)メチル]フェニル}アセテート(実施例151)、

エチル 3-{4-[(3-{ [2-(シクロヘキシルスルファニル)-4-オキソ-3-フェニル-3,5,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(4H)-イル]カルボニル}アゼチジン-1-イル)メチル]-2-フルオロフェニル}プロパノエート(実施例97)、

エチル {4-[2-(3-{ [2-(シクロヘキシルスルファニル)-4-オキソ-3-フェニル-3,5,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(4H)-イル]カルボニル}アゼチジン-1-イル)エチル]フェニル}アセテート(実施例98)、

エチル {4-[(3-{ [2-(シクロヘキシルスルファニル)-4-オキソ-3-フェニル-3,5,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(4H)-イル]カルボニル}アゼチジン-1-イル)メチル]フェノキシ}アセテート(実施例100)、

エチル {3-[(3-{ [2-(シクロヘキシルスルファニル)-4-オキソ-3-フェニル-3,5,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(4H)-イル]カルボニル}アゼチジン-1-イル)メチル]フェノキシ}アセテート(実施例101)、

メチル {4-[(3-{ [2-(シクロヘキシルスルファニル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-オキソ-3,5,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(4H)-イル]カルボニル}アゼチジン-1-イル)メチル]フェニル}アセテート(実施例125)、

エチル {4-[(3-{ [2-(シクロヘキシルスルファニル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-オキソ-3,5,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(4H)-イル]カルボニル}アゼチジン-1-イル)メチル]フェノキシ}アセテート(実施例114)、

エチル 3-{4-[(3-{ [2-(シクロペンチルスルファニル)-4-オキソ-3-フェニル-3,5,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(4H)-イル]カルボニル}アゼチジン-1-イル)メチル]フェニル}プロパノエート(実施例152)、

エチル {4-[(3-{ [2-(シクロペンチルスルファニル)-4-オキソ-3-フェニル-3,5,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(4H)-イル]カルボニル}アゼチジン-1-イル)メチル]フェノキシ}アセテート(実施例120)、

メチル {4-[(3-{ [2-(シクロブチルスルファニル)-4-オキソ-3-フェニル-3,5,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(4H)-イル]カルボニル}アゼチジン-1-イル)メチル]フェニル}アセテート(実施例153)、

メチル 1-{4-[(3-{ [2-(シクロヘキシルスルファニル)-4-オキソ-3-フェニル-3,5,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(4H)-イル]カルボニル}アゼチジン-1-イル)メチル]フェニル}シクロプロパンカルボキシレート(実施例99)、

メチル {4-[(3-{ [2-(シクロヘキシルスルファニル)-4-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)-3,5,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(4H)-イル]カルボニル}アゼチジン-1-イル)メチル]フェニル}アセテート(実施例130)、

メチル ({5-[(3-{ [2-(シクロヘキシルスルファニル)-4-オキソ-3-フェニル-3,5,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(4H)-イル]カルボニル}アゼチジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル}オキシ)アセテート(実施例103)、

10

20

30

40

50

(+/-) - メチル { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - [テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル] - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } アセテート (実施例 1 2 9) 、

メチル { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル] - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } アセテート (実施例 1 3 5) 、

メチル { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - [(2 S) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル] - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } アセテート (実施例 1 3 7) 、

2 - メトキシエチル 3 - { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } プロパノエート (実施例 2 0 3) 、

2 - ヒドロキシエチル 3 - { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } プロパノエート (実施例 2 0 4) 、

メチル { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 3 - (フラン - 2 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } アセテート (実施例 1 3 9) 、

メチル { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 3 - (2 - メトキシエチル) - 4 - オキソ - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } アセテート (実施例 1 4 0) 、

メチル 6 - (3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) ヘキサノエート (実施例 1 0 5) 、

メチル 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] ベンゾエート (実施例 1 2 3) 、

メチル { 4 - [2 - (3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル } アセテート (実施例 1 0 2) 、

(+/-) - メチル { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } アセテート (実施例 1 4 6) 、

エチル { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル] - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェノキシ } アセテート (実施例 1 1 7) 、

エチル 3 - { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル] - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } プロパノエート (実施例 1 4 9) 、

10

20

30

40

50

エチル { 4 - [(3 - { [2 - (3 - ブトキシフェノキシ) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェノキシ } アセテート (実施例 2 1 4) 、

メチル { 4 - [(3 - { [2 - (3 - ブトキシフェノキシ) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } アセテート (実施例 9 5) 、
及び

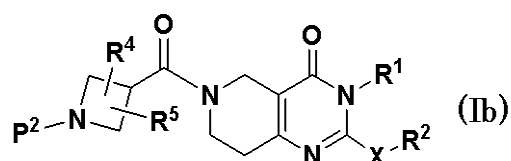
メチル { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 3 - [(2 R) - 2 - メトキシプロピル] - 4 - オキソ - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d]
ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル }
アセテート (実施例 1 5 0) 。

10

【 0 0 5 1 】

[4 1] 式 (I b) で表される二環性ピリミジン化合物又はその化学的に安定な塩：

【 化 3 7 】



20

[式 中 、

P² は、アミノ基の保護基であり、1～3個のフェニル基（該フェニル基は1～2個のメトキシ基で置換されてもよい）若しくはC₁～₄アルカノイルオキシ基で置換されたメチル基、(C=O)OR^{P1}、又は(C=O)R^{P2}を表し、

R^{P1} はC₁～₄アルキル基（該基は1～3個のハロゲン原子で置換されてもよく、但し、該基がメチル基の場合、1～3個のハロゲン原子、フェニル基又は9-フルオレニル基で置換されてもよい）又はC₁～₄アルケニル基を表し、

R^{P2} は、水素原子、C₁～₄アルキル基（該基は1～3個のハロゲン原子で置換されてもよく、但し、該基がC₁～₂アルキル基の場合、1～3個のハロゲン原子、又はC₁～₄アルカノイルオキシ基で置換されてもよい）又はフェニル基を表し、

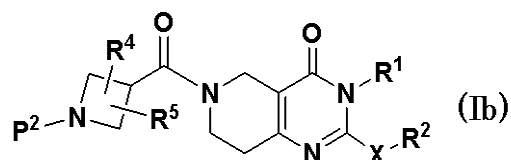
30

R¹、R²、R⁴、R⁵及びXは[4]に定義されるとおりである。]

【 0 0 5 2 】

[4 2] [4 1] 記載の式 (I b) で表される二環性ピリミジン化合物又はその化学的に安定な塩：

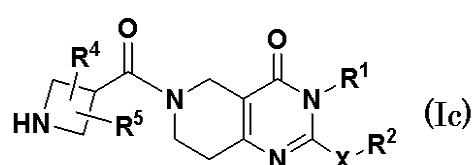
【 化 3 8 】



40

を脱保護して、式 (I c) で表される二環性ピリミジン化合物又はその化学的に安定な塩：

【 化 3 9 】



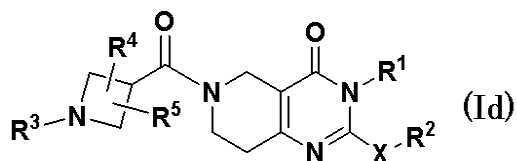
とし、次いでこれを式 (V I a) で表される化合物：

【化 4 0】



と反応させる二工程を含む、式 (I d) で表される二環性ピリミジン化合物又はその生理的に許容される塩：

【化 4 1】



10

の製造方法：

[式中、

L は脱離基であり、ハロゲン原子、又は、 OSO_2R^L を表す；ここに、 R^L は、フッ素原子で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルキルで置換されてもよいフェニル基を意味し、

P^2 は [4 1] に定義されるとおりであり、

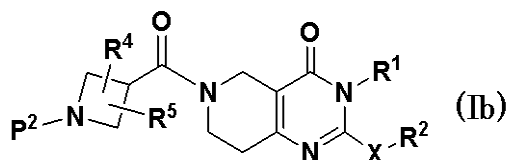
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び X は [4] に定義されるとおりである]。

【 0 0 5 3】

[4 3] [4 1] 記載の式 (I b) で表される二環性ピリミジン化合物又はその化学的に安定な塩：

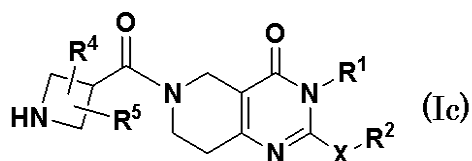
20

【化 4 2】



を脱保護して、式 (I c) で表される二環性ピリミジン化合物又はその化学的に安定な塩：

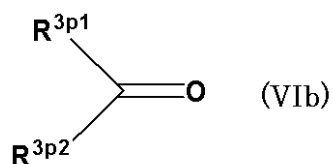
【化 4 3】



30

とし、次いでこれを式 (V I b) で表される化合物：

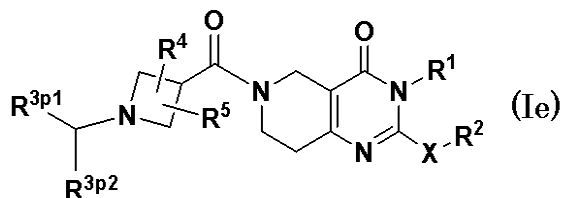
【化 4 4】



40

と反応させる二工程を含む、式 (I e) で表される二環性ピリミジン化合物又はその生理的に許容される塩：

【化 4 5】

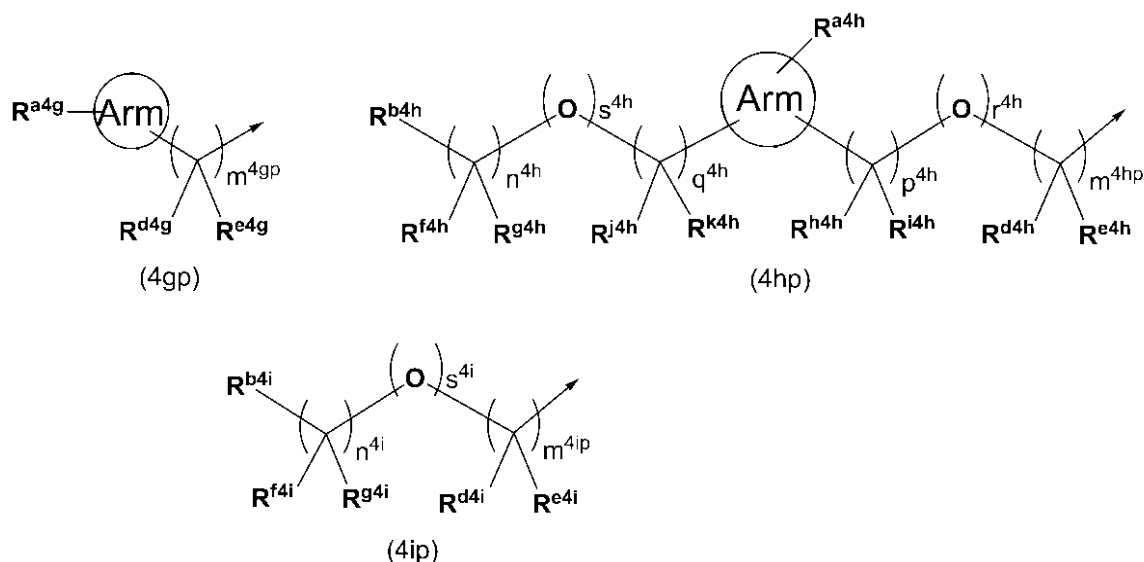


の製造方法：

[式 中、

R^{3p1} は下記式 (4gp)、(4hp) 又は (4ip) のいずれかで示される基を表し：

【化 4 6】



m^{4gp} は、0 ~ 5 の整数を表し、

m^{4hp} 及び m^{4ip} は、各々独立して、0 ~ 4 の整数を表し (ただし、 r^{4h} が 1 の場合、 m^{4hp} は 1 ~ 4 の整数を表し； s^{4i} が 1 の場合、 m^{4ip} は 1 ~ 4 の整数を表す)、

R^{3p2} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を表し、

P^2 は [4 1] に定義されるとおりであり、

R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 X 、 Arm 、 R^{a4g} 、 R^{a4h} 、 R^{b4h} 、 R^{b4i} 、 R^{d4g} 、 R^{e4g} 、 R^{d4h} 、 R^{e4h} 、 R^{f4h} 、 R^{g4h} 、 R^{h4h} 、 R^{i4h} 、 R^{j4h} 、 R^{k4h} 、 R^{d4i} 、 R^{e4i} 、 R^{f4i} 、 R^{g4i} 、 n^{4h} 、 p^{4h} 、 q^{4h} 、 n^{4i} 、 r^{4h} 、 s^{4h} 及び s^{4i} は [4] に定義されるとおりである】。

【0054】

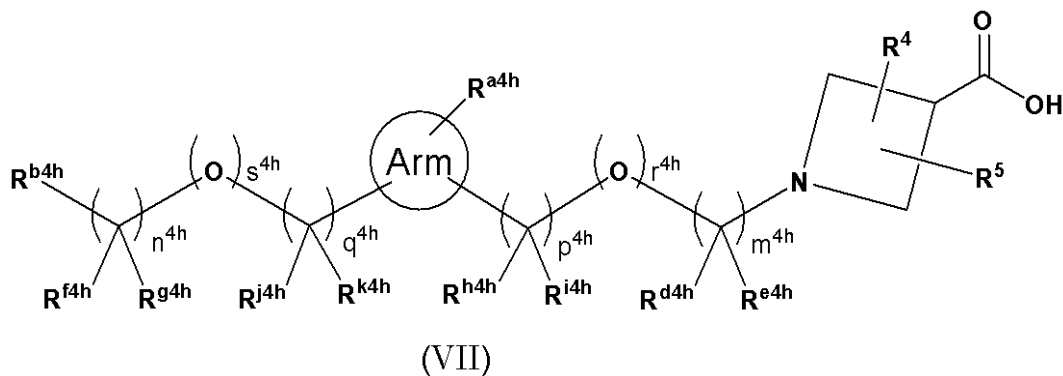
[4 4] 式 (VII) で表される置換アゼチジン化合物又はその化学的に安定な塩：

20

30

40

【化 4 7】



10

[式中、

R^{b4h} は $CO_2CR^{3g1}R^{3g2}R^{3g3}$ (ここに、 R^{3g1} 、 R^{3g2} 及び R^{3g3} は、各々独立して、水素原子、又は、 C_{1-4} アルキル基 (該基は OH、又は、 C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい) を表す) を表し、

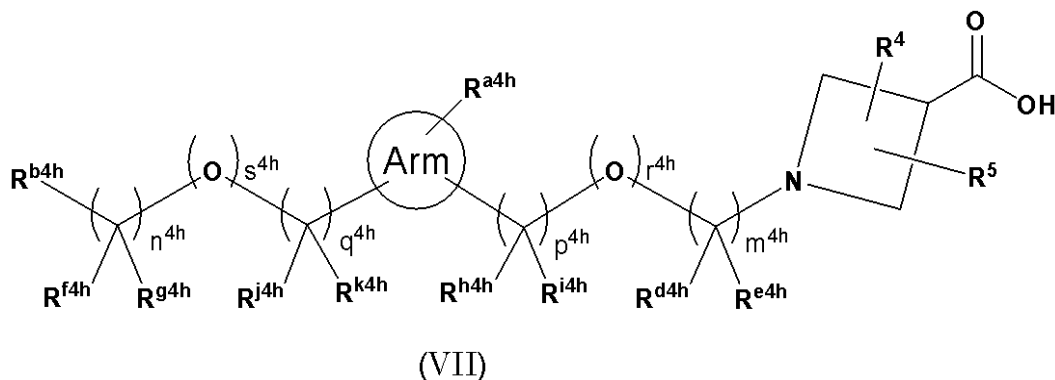
Arm、 R^{a4h} 、 R^{d4h} 、 R^{e4h} 、 R^{f4h} 、 R^{g4h} 、 R^{h4h} 、 R^{i4h} 、 R^{j4h} 、 R^{k4h} 、 m^{4h} 、 n^{4h} 、 p^{4h} 、 q^{4h} 、 r^{4h} 、 s^{4h} 、 R^4 及び R^5 は [4] に定義されるとおりである]。

【 0 0 5 5】

[4 5] [4 4] 記載の式 (V I I) で表される置換アゼチジン化合物又はその化学的に安定な塩：

20

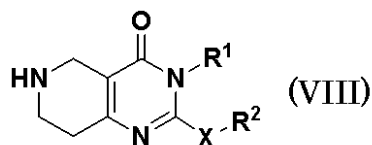
【化 4 8】



30

を式 (V I I I) で表される二環性ピリミジン化合物又はその化学的に安定な塩：

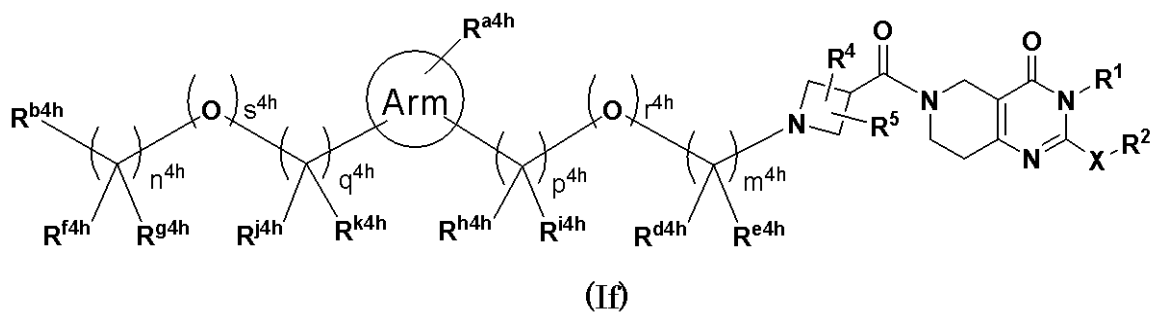
【化 4 9】



と反応させる工程を含む、式 (I f) で表される二環性ピリミジン化合物又はその生理的に許容される塩：

40

【化50】



10

の製造方法：

[式中、

 R^{b4h} は[44]に定義されるとおりであり、

Arm 、 R^{a4h} 、 R^{d4h} 、 R^{e4h} 、 R^{f4h} 、 R^{g4h} 、 R^{h4h} 、 R^{i4h} 、 R^{j4h} 、 R^{k4h} 、 m^{4h} 、 n^{4h} 、 p^{4h} 及び q^{4h} 、 r^{4h} 、及び s^{4h} 、並びに R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 及び X は[4]に定義されるとおりである]。

【0056】

[46][1]～[40]又は[49]のいずれか記載の医薬組成物を含有する、医薬製品。

【0057】

20

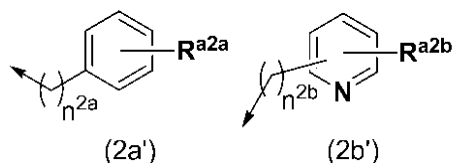
[47]MGA T関連疾患の予防剤及び/又は治療剤としての[1]～[40]又は[49]のいずれか記載の医薬組成物。

【0058】

[48]肥満症、メタボリックシンドローム、高脂血症、高中性脂肪血症、高VLDL血症、高脂肪酸血症、糖尿病又は動脈硬化症の予防剤及び/又は治療剤としての[1]～[40]又は[49]のいずれか記載の医薬組成物。

[49] R^1 が、下記式(2a')もしくは(2b')：

【化51】



30

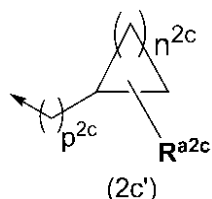
[式中、

R^{a2a} 及び R^{a2b} は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基であり、

 n^{2a} 及び n^{2b} は0である]、

下記式(2c')：

【化52】



40

[式中、

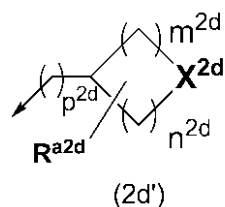
R^{a2c} は水素原子又はフッ素原子(該基は化学的に許容される限り、任意の位置にて複数個置換してもよい)であり、

 p^{2c} は0であり、 n^{2c} は1～4の整数である]、又は、

50

下記式 (2 d ') :

【化 5 3】



[式中、

R^{a2d} は水素原子であり、

X^{2d} は酸素原子であり、

p^{2d} は 1 であり、

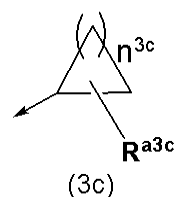
m^{2d} は 2 ~ 3 の整数であり、

n^{2d} は 0 ~ 1 の整数である]

で示される基であり、

R^{2d} が下記式 (3 c) :

【化 5 4】

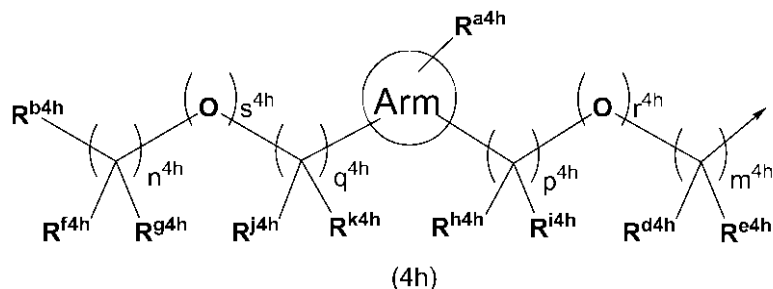


[式中、 R^{a3c} は水素原子であり、 n^{3c} は 2 ~ 4 の整数である]

で示される基であり、

R^3 が式 (4 h) :

【化 5 5】



[式中、

Arm はベンゼン環又はピリジン環であり、

R^{a4h} は水素原子、ハロゲン原子、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルコキシ基であり、

R^{b4h} は

(x i) $CO_2CR^{3g1}R^{3g2}R^{3g3}$

(ここに、 R^{3g1} 、 R^{3g2} 及び R^{3g3} は、各々独立して、

水素原子、又は、

C_{1-4} アルキル基 (該基は OH 、 C_{1-4} アルコキシ基、5 員若しくは 6 員の飽和ヘテロ環基又は $NR^{3b8}R^{3b9}$ で置換されていてもよく、 R^{3b8} 及び R^{3b9} は、各々独立して、水素原子又は C_{1-4} アルキル基を表す)

を表す) であり、

R^{d4h} 、 R^{e4h} 、 R^{f4h} 、 R^{g4h} 、 R^{h4h} 、 R^{i4h} 、 R^{j4h} 及び R^{k4h} は、

10

20

30

40

50

相互に独立して、かつ、各基が複数ある場合には各々独立して、水素原子又は C_{1-4} アルキル基を表し、

あるいは、 R^{f4h} と R^{g4h} はこれらが結合する炭素原子と一緒にあって 3 ~ 6 員のシクロアルキル環を形成してもよく、

m^{4h} は 1 又は 2 であり、

n^{4h} は 1 ~ 3 の整数であり、

p^{4h} 、 q^{4h} 、 r^{4h} 及び s^{4h} は、各々独立して、0 又は 1 である

(ただし、 r^{4h} が 1 の場合、 m^{4h} は 2 である)]

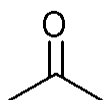
で示される基であり、

R^4 及び R^5 がいずれも水素原子であり、

X が硫黄原子又は -NH- であり、

Y が式 (III) :

【化 56】



(III)

で示される基である、[4] 記載の医薬組成物。

【発明の効果】

【0059】

本発明の二環性ピリミジン誘導体及びその生理的に許容される塩は、MGAT阻害作用を有し、これらを含む医薬組成物は、肥満症、メタボリックシンドローム、高脂血症、高中性脂肪血症、高VLDL血症、高脂肪酸血症、糖尿病及び動脈硬化症の予防剤及び/又は治療剤として有用である。

【発明を実施するための形態】

【0060】

本明細書における用語を以下に説明する。

「アルキル基」及び「アルキル」部分は、例えば炭素数 1 個から 10 個 (本明細書において「 C_{1-10} 」とも表記する) の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を意味し、具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、オクチル、ノニル、デシル等が挙げられる。好ましくは、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 内では炭素数 1 個から 6 個 (本明細書において「 C_{1-6} 」とも表記する)、 R^3 内では炭素数 1 個から 10 個 (C_{1-10}) である。より好ましくは、 R^3 内で炭素数 1 個から 6 個 (C_{1-6}) である。好ましい具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

【0061】

「低級アルキル基」及び「低級アルキル」部分は、炭素数 1 個から 8 個 (本明細書において「 C_{1-8} 」とも表記する) の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を意味し、具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、オクチル等が挙げられる。好ましくは、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 内では炭素数 1 個から 6 個 (C_{1-6})、 R^3 内では炭素数 1 個から 8 個 (C_{1-8}) である。より好ましくは、 R^3 内で炭素数 1 個から 6 個 (C_{1-6}) である。さらに好ましくは、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 内で炭素数 1 個から 4 個 (本明細書において「 C_{1-4} 」とも表記する) である。好ましい具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

【 0 0 6 2 】

「アルケニル基」及び「アルケニル」部分は、例えば炭素数 2 個から 10 個（本明細書において「 C_{2-10} 」とも表記する）の「アルキル基」の有する炭素 - 炭素単結合のうち、少なくとも 1 箇所を二重結合に換えた炭素鎖を意味し、具体例としては、ビニル、アリル、3 - ブテニル、イソブテニル、3 - ペンテニル、8 - ノネニル、1, 4 - ヘプタジエニル、2, 4, 7 - デカトリエニル等が挙げられる。好ましくは、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 内では炭素数 2 個から 6 個（本明細書において「 C_{2-6} 」とも表記する）、 R^3 内では炭素数 3 個から 10 個（本明細書において「 C_{3-10} 」とも表記する）である。好ましい具体例としては、ビニル、イソブテニル、1, 4 - ヘプタジエニル、8 - ノネニル等が挙げられる。

10

【 0 0 6 3 】

「低級アルケニル基」及び「低級アルケニル」部分は、炭素数 2 個から 8 個（本明細書において「 C_{2-8} 」とも表記する）の「低級アルキル基」の有する炭素 - 炭素単結合のうち、少なくとも 1 箇所を二重結合に換えた炭素鎖を意味し、具体例としては、ビニル、アリル、3 - ブテニル、イソブテニル、1, 4 - ヘプタジエニル等が挙げられる。好ましくは、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 内では炭素数 2 個から 6 個（ C_{2-6} ）、 R^3 内では炭素数 2 個から 8 個（ C_{2-8} ）である。より好ましくは、 R^3 内で炭素数 3 個から 6 個（本明細書において「 C_{3-6} 」とも表記する）である。好ましい具体例としては、ビニル、イソブテニル、1, 4 - ヘプタジエニル等が挙げられる。

20

【 0 0 6 4 】

「アルキニル基」及び「アルキニル」部分は、炭素数 2 個から 10 個（ C_{2-10} ）の「アルキル基」の有する炭素 - 炭素単結合のうち、少なくとも 1 箇所を三重結合に換えた炭素鎖を意味し、具体例としては、エチニル、プロパルギル、2 - ブチニル、3 - ブチニル、4 - ヘプチニル、3 - ヘキシニル、2, 4 - オクタジエニル等が挙げられる。好ましくは、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 内では炭素数 2 個から 6 個（ C_{2-6} ）、 R^3 内では炭素数 2 個から 10 個（ C_{2-10} ）である。より好ましくは、 R^3 内で炭素数 3 個から 6 個（ C_{3-6} ）である。好ましい具体例としては、エチニル、プロパルギル、2 - ブチニル、3 - ブチニル等が挙げられる。

【 0 0 6 5 】

「低級アルキニル基」及び「低級アルキニル」部分は、炭素数 2 個から 8 個（ C_{2-8} ）の「低級アルキル基」の有する炭素 - 炭素単結合のうち、少なくとも 1 箇所を三重結合に換えた炭素鎖を意味し、具体例としては、エチニル、プロパルギル、2 - ブチニル、3 - ブチニル、4 - ヘプチニル等が挙げられる。好ましくは、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 内では炭素数 2 個から 6 個（ C_{2-6} ）、 R^3 内では炭素数 2 個から 8 個（ C_{2-8} ）である。より好ましくは、 R^3 内で炭素数 3 個から 6 個（ C_{3-6} ）である。好ましい具体例としては、エチニル、プロパルギル、2 - ブチニル、3 - ブチニル等が挙げられる。

30

【 0 0 6 6 】

「低級シクロアルキル基」及び「低級シクロアルキル」部分は、炭素数 3 個から 8 個（本明細書において「 C_{3-8} 」とも表記する）の環状のアルキル基を意味し、具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。好ましくは、炭素数 5 個から 7 個（本明細書において「 C_{5-7} 」とも表記する）である。好ましくは、 R^2 内では炭素数 3 個から 6 個（ C_{3-6} ）であり、より好ましくは、炭素数 5 個又は 6 個（本明細書において「 C_{5-6} 」とも表記する）である。好ましい具体例としては、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

40

【 0 0 6 7 】

「低級シクロアルケニル基」及び「低級シクロアルケニル」部分は、炭素数 3 個から 8 個（ C_{3-8} ）の「低級シクロアルキル基」の有する炭素 - 炭素単結合のうち、1 又は 2 箇所を二重結合に換えた炭素鎖を意味し、具体例としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル等

50

が挙げられる。好ましくは、炭素数 5 個又は 6 個 (C_{5-6}) である。好ましい具体例としては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等が挙げられる。

【0068】

「低級アルコキシ基」及び「低級アルコキシ」部分は、炭素数 1 個から 8 個 (C_{1-8}) の直鎖又は分枝鎖のアルコキシ基を意味し、具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等が挙げられる。好ましくは、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 内では炭素数 1 個から 6 個 (C_{1-6})、 R^3 内では炭素数 1 個から 8 個 (C_{1-8}) である。より好ましくは、 R^3 内で炭素数 1 個から 6 個 (C_{1-6}) である。さらに好ましくは、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 内で炭素数 1 個から 4 個 (C_{1-4}) である。

10

【0069】

「低級アルキルチオ基」は、炭素数 1 個から 8 個 (C_{1-8}) の直鎖又は分枝鎖のアルキル基の結合部位に硫黄原子が 1 つ結合した基を意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等が挙げられる。好ましくは、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 内では炭素数 1 個から 6 個 (C_{1-6})、 R^3 内では炭素数 1 個から 8 個 (C_{1-8}) である。より好ましくは、 R^3 内で炭素数 1 個から 6 個 (C_{1-6}) である。さらに好ましくは、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 内で炭素数 1 個から 4 個 (C_{1-4}) である。

【0070】

「ハロゲン原子」とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。 R^1 、 R^2 及び R^3 内の置換基として、好ましくはフッ素原子及び塩素原子であり、より好ましくはフッ素原子である。

20

【0071】

「環状アミノ基」及び「環状アミノ」部分は、窒素原子を少なくとも 1 個含み、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよい 4 員環から 7 員環の環状アミノ基、又は窒素原子を少なくとも 1 個含み、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよい、ベンゼン環に縮合した 4 員環から 7 員環の環状アミノ基を意味し、具体例としては、アゼチジニル、ピロリジル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、ヘキサヒドロアゼピニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、インドリル、イソインドリル、1-オキシイソインドリル、1,3-ジオキシイソインドリル等が挙げられる。好ましくは、5 員環又は 6 員環のものが挙げられる。好ましい具体例としては、ピロリジル、ピペリジル、モルホリニル等が挙げられる。

30

【0072】

「低級アルカノイル基」及び「低級アルカノイル」部分は、炭素数 1 個から 8 個 (C_{1-8}) の直鎖又は分枝鎖アルカノイル基を意味し、具体例としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、パレリル、ピバロイル等が挙げられる。好ましくは、炭素数 1 個から 6 個 (C_{1-6}) のものが挙げられる。より好ましくは、炭素数 1 個から 4 個 (C_{1-4}) である。

【0073】

「アリール基」及び「アリール」部分は、6 員環から 14 員環の単環式、二環式又は三環式の芳香族炭化水素（本明細書において「 C_{6-14} アリール」とも表記する）を意味し、好ましくは 6 員環から 10 員環の単環式、二環式又は三環式の芳香族炭化水素（本明細書において「 C_{6-10} アリール」とも表記する）を意味する。具体例としては、例えばフェニル、ナフチル、フェナントリル、アンスリル等が挙げられる。好ましくは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられ、より好ましくは、フェニルである。

40

【0074】

式 (4g) 及び (4h) 内の Arm の好ましい一態様として表される「ベンゼン環」はそれぞれ、置換基 R^{a4g} 又は R^{a4h} 以外に、式中に記載の如く、酸素を介してもよいアルキレン側鎖一つ又は二つによって、置換可能な任意の位置にて置換されたベンゼンを意味する。式 (4h) において、当該アルキレン側鎖が二つ存在する場合、Arm はフェ

50

ニレンを表し、二つの側鎖の結合位置はオルト(o)位(1, 2位)、メタ(m)位(1, 3位)又はパラ(p)位(1, 4位)のいずれの配置でもよく、好ましくは、メタ位(1, 3位)又はパラ位(1, 4位)であり、より好ましくはパラ位(1, 4位)である。

【0075】

「ヘテロアリアル基」及び「ヘテロアリアル」部分は、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれた1個から4個のヘテロ原子を含む4員ないし10員の単環式又は二環式の芳香族複素環基を意味する。具体例としては、例えば、ピロリル、フラニル(フリル)、チエニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、インドリル、アザインドリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチアゾリル、チアゾロピリジニル、チアゾロピラジニル、チアゾロピリミジニル、インダゾリル、ベンゾジアジニル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキサリル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンズオキサゾリル等が挙げられる。好ましくは、5員環又は6員環の単環式芳香族複素環基である。好ましい具体例としては、ピロリル、フラニル(フリル)、チエニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル等が挙げられる。より好ましい具体例としては、ピリジル、フラニル(フリル)、チエニル等が挙げられる。好ましくは、 R^1 内ではピロリル、フラニル(フリル)、チエニル及びピリジルである。より好ましくは、 R^1 内ではフラニル(フリル)及びピリジルである。

10

20

【0076】

式(4g)及び(4h)内のArmの一態様として表される「ヘテロ芳香環」はそれぞれ、置換基 R^{a4g} 又は R^{a4h} 以外に、式中に記載の如く、酸素を介してもよいアルキレン側鎖一つ又は二つによって、置換可能な任意の位置にて置換された不飽和ヘテロ環であり、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれた1個から4個のヘテロ原子を含む5員ないし10員の単環式又は二環式の芳香族複素環を意味する。具体例としては、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、オキサゾール、オキサジアゾール、チアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ピラゾール、インドール、アザインドール、イミダゾール、イソオキサゾール、トリアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、キノリン、イソキノリン、ベンゾチアゾリン、チアゾロピリジン、チアゾロピラジン、チアゾロピリミジン、インダゾリン、ベンゾジアジン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾイミダゾール、ベンズオキサゾール等の各環が挙げられる。好ましくは、5員又は6員の単環式芳香族複素環である。好ましい具体例としては、ピロール、フラン、チオフェン、オキサゾール、オキサジアゾール、チアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ピラゾール、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン等の各環が挙げられる。より好ましくは、1又は2個の窒素原子のみをヘテロ原子として含む5員又は6員の単環式芳香族複素環である。より好ましい具体例としては、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン等の各環が挙げられ、さらに好ましくは、ピラゾール環及びピリジン環が挙げられ、最も好ましくは、ピリジン環である。

30

40

当該「ヘテロ芳香環」において、式(4h)中に記載の如く、酸素を介してもよいアルキレン側鎖が二つ以上存在する場合、化学的に許容される限り、これらの側鎖の結合位置は結合可能ないずれの配置でもよい。例えばArmが「ピリジン環」の場合、Armは式中に記載の側鎖によって置換可能な炭素原子上の任意の位置にて置換されたピリジン環であり、式(4h)中に記載の如く、酸素を介してもよいアルキレン側鎖が二つ存在する場合、二つの側鎖の結合位置は窒素原子以外であり、ピリジン環の2位から6位から選択される任意の二つの位置であり、好ましくは2, 4位、3, 5位、4, 6位、2, 5位又は3, 6位であり、より好ましくは2, 5位又は3, 6位である。

【0077】

「ヘテロ環基」及び「ヘテロ環」部分は、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれ

50

た 1 個から 4 個のヘテロ原子を含む 3 員ないし 1 2 員の単環式、二環式若しくは三環式の飽和若しくは不飽和の複素環基を意味する。具体例としては、例えば、ピロリル、フラニル（フリル）、チエニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、インドリル、アザインドリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチアゾリル、チアゾロピリジニル、チアゾロピラジニル、チアゾロピリミジニル、インダゾリル、ベンゾジアジニル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキサリル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、ジオキサラニル、ペリジニル、ペラジニル、ホモペラジニル、テトラヒドロピラニル、チアシクロヘキシル、モルホリニル、チオモルホリニル、シクロヘキサノチアゾリル、ジヒドロチアゾロピリジニル、テトラヒドロチアゾロピリジニル等が挙げられる。好ましくは、 R^1 内ではテトラヒドロフリルである。

【0078】

「置換されていてもよい低級アルキル基」又は「置換されていてもよいアルキル基」は、ハロゲン原子、低級シクロアルキル基、フェニル基（当該フェニル基は、ハロゲン原子； CF_3 ；低級アルコキシ基；カルボキシ基；低級アルコキシカルボニル基；シアノ基；水酸基；及びハロゲン原子、カルボキシ基又は低級アルコキシカルボニル基のいずれかで置換されていてもよいアルキル基から選ばれる、1 個から 3 個の置換基で置換されていてもよい）、フェニルオキシ基、低級アルコキシ基（当該低級アルコキシ基は低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい）、トリフルオロメトキシ基、低級アルキルチオ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、低級アルカノイルオキシ基、カルバモイル基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノカルボニル基、環状アミノカルボニル基、アミノ基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノ基、環状アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノカルボニルアミノ基、環状アミノカルボニルアミノ基、スルファモイル基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノスルホニル基、環状アミノスルホニル基及び飽和若しくは不飽和のヘテロ環基（当該ヘテロ環基は、ハロゲン原子；カルボキシ基；低級アルコキシカルボニル基；及びハロゲン原子、カルボキシ基又は低級アルコキシカルボニル基のいずれかで置換されていてもよいアルキル基から選ばれる、1 個から 3 個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる 1 個から 3 個の置換基で置換されていてもよい低級アルキル基又はアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、クロロメチル、メトキシメチル、2-メトキシエチル、2-メトキシプロピル、シクロプロピルメチル、ベンジルジフェニルメチル、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルメチル、カルバモイルメチル、2-クロロエチル、2-プロモエチル、2,2-ジクロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-アミノエチル、3-クロロプロピル、3-ニトロプロピル、3-シアノプロピル、3-(メチルアミノ)プロピル、3-(ジメチルアミノ)プロピル、3-(1-ピロリジル)プロピル、シクロヘキシルメチル、フェニルメチル、フェニルエチル、2-、3-又は4-メチルフェニルメチル、2-、3-又は4-メトキシフェニルメチル、2-、3-又は4-クロロフェニルメチル、2-、3-又は4-フルオロフェニルメチル、3-アミノフェニルメチル、3-ジメチルアミノフェニルメチル、3-アセチルアミノフェニルメチル、3-カルボキシフェニルメチル、2-、3-又は4-ピリジルメチル（当該2-、3-又は4-ピリジルメチルのピリジン環は、ハロゲン原子；カルボキシ基；低級アルコキシカルボニル基；及びハロゲン原子、カルボキシ基又は低級アルコキシカルボニル基のいずれかで置換されていてもよいアルキル基から選ばれる、1 個から 3 個の置換基で置換されていてもよい）、5-ベンゾジオキサリルメチル、2-

10

20

30

40

50

チエニルメチル、2 - フリルメチル、2 - 又は 3 - テトラヒドロフリルメチル、4 - テトラヒドロピラニルメチル等が挙げられる。R³ が「置換されていてよいアルキル基」である場合の R³ 内の置換基としては、フェニル基、フェニルオキシ基、フェニル低級アルコキシ基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールオキシ基、又はヘテロアリール低級アルコキシ基（当該「ヘテロアリール基」及び「ヘテロアリール」は、例えば 5 ~ 10 員であり、好ましくは 5 又は 6 員であり、より好ましくはピリジル又はピラゾリル等であり、さらに好ましくはピリジルである）等が挙げられ；これら R³ 内の各置換基は、各々独立して、化学的に許容される限り芳香環（すなわち、フェニル又はヘテロアリール）の任意の位置にて、ハロゲン原子、CF₃、CN、OH、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級シクロアルキル基及び低級アルコキシアルキル基から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換されてもよく；当該低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級シクロアルキル基及び低級アルコキシアルキル基はさらに化学的に許容される限り任意の位置にて、カルボキシ基、アミノカルボニル基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、C₁ - 4 アルコキシ - C₂ - 4 アルコキシカルボニル基又はヒドロキシ - C₂ - 4 アルコキシカルボニル基等で置換されてもよい。

10

【0079】

「置換されていてよい低級アルケニル基」又は「置換されていてよいアルケニル基」は、ハロゲン原子、低級シクロアルキル基、フェニル基、フェニルオキシ基、低級アルコキシ基、トリフルオロメトキシ基、低級アルキルチオ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノカルボニル基、環状アミノカルボニル基、アミノ基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノ基、環状アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノカルボニルアミノ基、環状アミノカルボニルアミノ基、スルファモイル基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノスルホニル基、環状アミノスルホニル基及び飽和若しくは不飽和のヘテロ環基から選ばれる 1 個から 3 個の置換基で置換されていてよい低級アルケニル基又はアルケニル基を意味し、例えば、スチリル、2 - 又は 3 - フェニルプロペニル、3 - フェニルアリル、4 - (フルオロ)スチリル、4 - (メチル)スチリル、4 - (メトキシ)スチリル、4 - (トリフルオロメチル)スチリル、3 - (4 - フルオロ)フェニルプロペニル、3 - (4 - メチル)フェニルプロペニル、3 - (4 - メトキシ)フェニルプロペニル、3 - (4 - トリフルオロメチル)フェニルプロペニル、2 - (カルボキシル)ビニル、2 - (メトキシカルボニル)ビニル等が挙げられる。

20

30

【0080】

「置換されていてよい低級シクロアルキル基」は、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、フェニル基、フェニルオキシ基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、低級アルキルチオ基、水酸基、ヒドロキシ低級アルキル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノカルボニル基、環状アミノカルボニル基、アミノ基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノ基、環状アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノカルボニルアミノ基、環状アミノカルボニルアミノ基、スルファモイル基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノスルホニル基及び環状アミノスルホニル基から選ばれる 1 個から 3 個の置換基で置換されていてよい低級シクロアルキル基を意味し、例えば、3, 3 - ジフルオロシクロブチル、2 - 又は 3 - メチルシクロペンチル、2 - 又は 3 - フルオロシクロヘキシル、2 - 、3 - 又は 4 - メチルシクロヘキシル、2 - 、3 - 又は 4 - フルオロシクロヘキシル、2 - 、3

40

50

- 又は 4 - クロロシクロヘキシル、4, 4 - ジメチルシクロヘキシル、4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル、2 - 又は 3 - メトキシシクロヘキシル等が挙げられる。

【0081】

「置換されていてもよい低級シクロアルケニル基」は、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、フェニル基、フェニルオキシ基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、低級アルキルチオ基、水酸基、ヒドロキシ低級アルキル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノカルボニル基、環状アミノカルボニル基、アミノ基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノ基、環状アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノカルボニルアミノ基、環状アミノカルボニルアミノ基、スルファモイル基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノスルホニル基及び環状アミノスルホニル基から選ばれる 1 個から 3 個の置換基で置換されていてもよい低級シクロアルケニル基を意味し、例えば、2 - メチルシクロヘキセン - 2 - イル、3 - メチルシクロヘキセン - 2 - イル、4 - メチルシクロヘキセン - 2 - イル、4 - メチルシクロヘキセン - 3 - イル、4, 4 - ジメチルシクロヘキセン - 2 - イル等が挙げられる。

10

【0082】

「置換されていてもよい低級アルキニル基」又は「置換されていてもよいアルキニル基」は、ハロゲン原子、低級シクロアルキル基、フェニル基、フェニルオキシ基、低級アルコキシ基、トリフルオロメトキシ基、低級アルキルチオ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノカルボニル基、環状アミノカルボニル基、アミノ基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノ基、環状アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノカルボニルアミノ基、環状アミノカルボニルアミノ基、スルファモイル基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノスルホニル基、環状アミノスルホニル基及び飽和若しくは不飽和のヘテロ環基から選ばれる 1 個から 3 個の置換基で置換されていてもよい低級アルキニル基又はアルキニル基を意味し、例えば、フェニルエチニル、フェニルプロピ - 1 - ニル、4 - (フルオロ)フェニルエチニル、4 - (メチル)フェニルエチニル等が挙げられる。

20

30

【0083】

「置換されていてもよい低級アルカノイル基」は、ハロゲン原子、低級シクロアルキル基、フェニル基、フェニルオキシ基、低級アルコキシ基、トリフルオロメトキシ基、低級アルキルチオ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノカルボニル基、環状アミノカルボニル基、アミノ基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノ基、環状アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノカルボニルアミノ基、環状アミノカルボニルアミノ基、スルファモイル基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノスルホニル基、環状アミノスルホニル基及び飽和若しくは不飽和のヘテロ環基から選ばれる 1 個から 3 個の置換基で置換されていてもよい低級アルカノイル基を意味し、例えば、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルメトキシアセチル、シクロペンタノイル、シクロペンテノイル、シクロヘキサノイル、シクロヘキセノイル等が挙げられる。

40

【0084】

「置換されていてもよいフェニル基」及び「置換されていてもよいフェニル」部分は、

50

ハロゲン原子、アルキル基（当該アルキル基は低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい）、フェニル基、フェニルオキシ基、低級アルコキシ基（当該アルコキシ基は低級アルコキシ基又は低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい）、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、低級アルキルチオ基、水酸基、ヒドロキシ低級アルキル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノカルボニル基、環状アミノカルボニル基、アミノ基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノ基、環状アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノカルボニルアミノ基、環状アミノカルボニルアミノ基、スルファモイル基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノスルホニル基及び環状アミノスルホニル基から選ばれる１個から３個の置換基で置換されていてもよいフェニル基を意味し、例えば、フェニル、２－、３－又は４－クロロフェニル、２－、３－又は４－ブロモフェニル、２－、３－又は４－フルオロフェニル、２，４－ジクロロフェニル、２，５－ジクロロフェニル、３，４－ジクロロフェニル、３，５－ジクロロフェニル、２，３－ジブロモフェニル、２，４－ジフルオロフェニル、２，５－ジフルオロフェニル、３，４－ジフルオロフェニル、３，５－ジフルオロフェニル、３－クロロ－２－フルオロフェニル、４－クロロ－２－フルオロフェニル、３－クロロ－４－フルオロフェニル、２－、３－又は４－メチルフェニル、２－クロロ－４－メチルフェニル、２－クロロ－５－メチルフェニル、２－フルオロ－５－メチルフェニル、３－クロロ－４－メチルフェニル、３－フルオロ－４－メチルフェニル、４－クロロ－２－メチルフェニル、５－クロロ－２－メチルフェニル、５－フルオロ－２－メチルフェニル、４－フルオロ－３－メチルフェニル、２－、３－又は４－メトキシフェニル、５－クロロ－２－メトキシフェニル、３－クロロ－４－メトキシフェニル、２－、３－又は４－アミノフェニル、４－メチルアミノフェニル、２－、３－又は４－トリフルオロメチルフェニル、２－クロロ－４－トリフルオロメチルフェニル、２－フルオロ－３－トリフルオロメチルフェニル、３－フルオロ－５－トリフルオロメチルフェニル、４－クロロ－２－トリフルオロメチルフェニル、４－フルオロ－２－トリフルオロメチルフェニル、４－クロロ－３－トリフルオロメチルフェニル、４－フルオロ－３－トリフルオロメチルフェニル、３－ジメチルアミノフェニル、２－、３－又は４－シアノフェニル、２－、３－又は４－ニトロフェニル、４－ピフェニル、２－、３－又は４－トリフルオロメトキシフェニル、４－エチルチオフェニル、２－、３－又は４－ヒドロキシフェニル、４－ヒドロキシメチルフェニル、２－、３－又は４－カルボキシルフェニル、４－メトキシカルボニルフェニル、２－（メタンスルホニルアミノ）フェニル、４－（ベンゼンスルホニルアミノ）フェニル、２－、３－又は４－（アセチルアミノ）フェニル、４－（ベンゾイルアミノ）フェニル、４－（エトキシカルボニルアミノ）フェニル、フェニルオキシフェニル等が挙げられる。

10

20

30

【 0 0 8 5 】

「置換されていてもよいナフチル基」は、ハロゲン原子、低級アルキル基、フェニル基、フェニルオキシ基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、低級アルキルチオ基、水酸基、ヒドロキシ低級アルキル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノカルボニル基、環状アミノカルボニル基、アミノ基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノ基、環状アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノカルボニルアミノ基、環状アミノカルボニルアミノ基、スルファモイル基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノスルホニル基及び環状アミノスルホニル基から選ばれる１個から３個の置換基で置換されていてもよいナフチル基を意味し、例えば、ナフチル、２－、３－、４－、５－、６－、７－又は８－クロロナフチル、２－、３－、４－、５－、６－、７－又は８－メチルナフチル、２－、３－、４－、５－、６－

40

50

、 7 - 又は 8 - メトキシナフチル、 6 , 7 - ジブロモ - 2 - ナフチル、 3 - アセチルアミノ - 1 - ナフチル等が挙げられる。

【 0 0 8 6 】

「置換されていてもよい飽和若しくは不飽和のヘテロ環基」とは、ハロゲン原子、アルキル基（当該アルキル基は低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい）、フェニル基、フェニルオキシ基、低級アルコキシ基（当該アルコキシ基は低級アルコキシ基又は低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい）、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、低級アルキルチオ基、水酸基、ヒドロキシ低級アルキル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノカルボニル基、環状アミノカルボニル基、アミノ基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノ基、環状アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノカルボニルアミノ基、環状アミノカルボニルアミノ基、スルファモイル基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノスルホニル基及び環状アミノスルホニル基から選ばれる 1 個から 3 個の置換基で置換されていてもよい飽和若しくは不飽和のヘテロ環基を意味し、例えば、ピロリル、フラニル、チエニル、フリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジル、ピラゾリル、インドリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキサリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、2 - クロロ - 3 - チエニル、3 - メチル - 2 - チエニル、2 - メチル - 3 - インドリル、4 - メチルアミノ - 3 - ピリジル、6 - シアノ - 2 - イソキノリニル、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、ジオキサニル、ペペリジニル、ペペラジニル、ホモペペラジニル、テトラヒドロピラニル、チアシクロヘキシル、モルホリニル、チオモルホリニル、シクロヘキサノチアゾリル、ジヒドロチアゾロピリジニル、テトラヒドロチアゾロピリジニル等が挙げられる。

【 0 0 8 7 】

「モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノ基」及び「モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノ」部分は、アミノ基に低級アルキル基が 1 個又は 2 個置換した基を意味し、例えば、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、イソプロピルアミノ等が挙げられる。

【 0 0 8 8 】

本発明の一般式で表される化合物において、各置換基の結合位置が特定されていない場合には（ここに、該置換基は、例えば Y、 R^4 、 R^5 、 R^{a2a} 、 R^{a2b} 、 R^{a2c} 、 R^{a2d} 、 R^{a2f} 、 R^{a2g} 、 R^{a3a} 、 R^{a3b} 、 R^{a3c} 、 R^{a3d} 、 R^{a4a} 、 R^{a4b} 、 R^{a4c} 、 R^{a4d} 、 R^{a4g} 及び R^{a4h} である）、各置換基は化学的に許容される限り、任意の位置にて複数個結合してもよい。

【 0 0 8 9 】

本発明の化合物の各製造工程において、出発物質の構造中に反応に関与する可能性のある官能基、例えば、アミノ基等を含む場合には、これらの基に一般的に用いられるような保護基を導入することによって保護しておいてもよく、また、その場合には適宜保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

【 0 0 9 0 】

本発明の化合物の各製造工程において、保護、脱保護が必要な場合、公知の方法、例えば Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1999 年) に記載の方法等に準じて行うことができる。

【 0 0 9 1 】

「アミノ基の保護基」としては、有機合成分野で通常用いられる、還元、又は加水分解等により容易に脱離可能な置換基、例えばProtective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年)に記載の保護基に加えて、生体内で酵素的又は非酵素的に脱離可能な置換基を意味する。

【0092】

「アミノ基の保護基」としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、tert - ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、9 - フルオレニルメトキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基、トリフルオロアセチル基、p - トルエンシルホニル基、ベンゼンシルホニル基、メタンシルホニル基、ベンジル基、4 - メトキシベンジル基、2, 4 - ジメトキシベンジル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基、ピバロイルオキシメチル基、アセトキシメチル基、アセトキシメトキシカルボニル基、1 - アセトキシエトキシカルボニル基、アラニル基等が挙げられる。

10

例えば、前記[41]に記載の式(Ib)で表される本発明化合物の中間体における P^2 は、1 ~ 3個のフェニル基(該フェニル基は1 ~ 2個のメトキシ基で置換されてもよい)若しくは C_{1-4} アルカノイルオキシ基で置換されたメチル基、 $(C=O)OR^{P1}$ 、又は $(C=O)R^{P2}$ を表し、

R^{P1} は C_{1-4} アルキル基(該基は1 ~ 3個のハロゲン原子で置換されてもよく、但し、該基がメチル基の場合、1 ~ 3個のハロゲン原子、フェニル基又は9 - フルオレニル基で置換されてもよい)又は C_{1-4} アルケニル基を表し、

20

R^{P2} は、水素原子、 C_{1-4} アルキル基(該基は1 ~ 3個のハロゲン原子で置換されてもよく、但し、該基が C_{1-2} アルキル基の場合、1 ~ 3個のハロゲン原子、又は C_{1-4} アルカノイルオキシ基で置換されてもよい)又はフェニル基を表し、

P^2 は、具体的には、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、tert - ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、9 - フルオレニルメトキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基、トリフルオロアセチル基、ベンジル基、4 - メトキシベンジル基、2, 4 - ジメトキシベンジル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基、ピバロイルオキシメチル基、アセトキシメチル基、アセトキシメトキシカルボニル基、1 - アセトキシエトキシカルボニル基等が挙げられ、好ましくは、2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、tert - ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンジル基、トリフェニルメチル基等が挙げられ、より好ましくは、tert - ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、ベンジル基等が挙げられ、最も好ましくはtert - ブトキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基である。

30

【0093】

本発明の化合物の製造方法について以下に述べる。式(Ia)で表される本発明の化合物は、例えば下記の製造法A ~ Gにより製造することができる。なお、以下、式(Ia)で表される化合物について主に記載するが、式(I)で表される化合物の内、式(Ia)以外の化合物についても、対応する位置異性体の原料から下記の製法により同様に製造することができる。

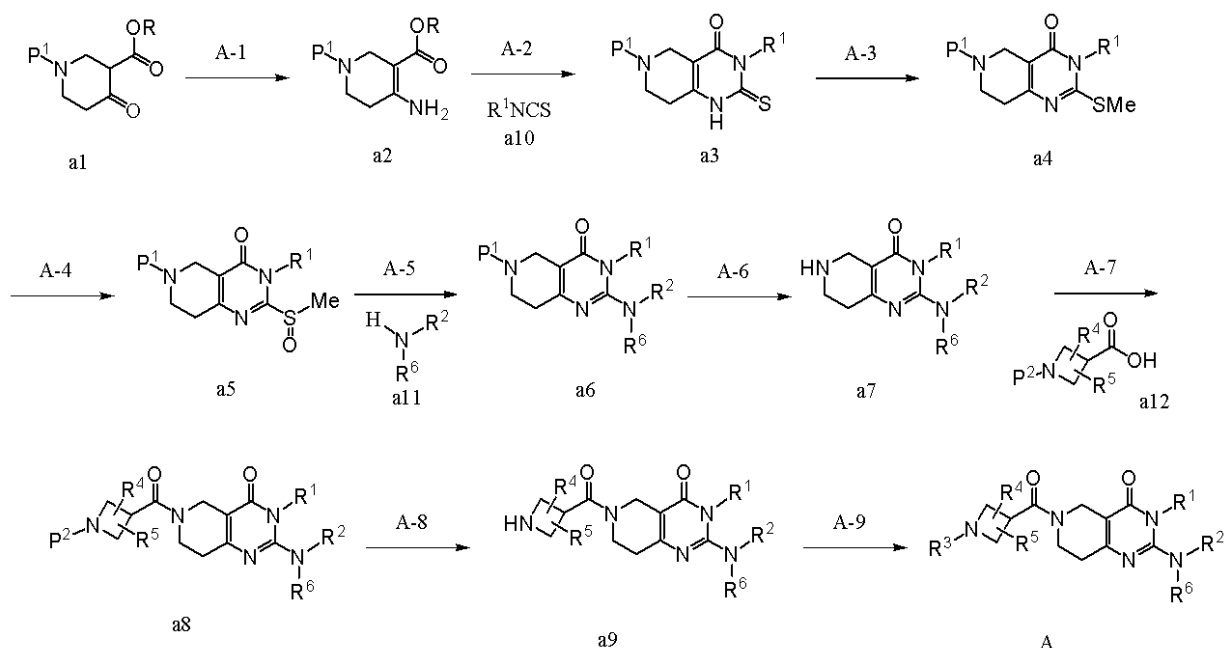
40

【0094】

製造法A

式(Ia)で表される化合物のうち、Xが $-N(R^6)-$ であり、Yが $-CO-$ である式[A]で表される化合物(以下、「化合物A」とも称する)は、例えば下記の製法により製造することができる。

【化 5 7】



10

(式中、 $R^1 \sim R^6$ は上記 [1] に定義されるとおりであり、 R は低級アルキル基であり、 P^1 及び P^2 はアミノ基の保護基を意味する)

20

【 0 0 9 5 】

[A - 1 工程]

本工程は化合物 a1 に、適当な溶媒中、アンモニアを反応させることにより、化合物 a2 を得る工程である。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくはメタノール又は水である。より具体的には、本工程は例えば、後記参考例 1 の工程 (i) に記載の方法、又はこれに準じた方法で行われる。

【 0 0 9 6 】

[A - 2 工程]

本工程は上記 A - 1 工程で得られた化合物 a2 に、化合物 a10 を反応させることにより、化合物 a3 を得る工程である。本工程は Heterocycles, 55(2001)115-126 もしくは後記参考例 1 の工程 (ii) に記載の方法、又はこれらに準じた方法で行われる。

30

【 0 0 9 7 】

[A - 3 工程]

本工程は上記 A - 2 工程で得られた化合物 a3 に、種々の塩基存在下、適当な溶媒中、ヨウ化メチルを反応させることにより、化合物 a4 を得る工程である。本工程において使用される塩基は、後記に例示する塩基等から選択されるが、好ましくは 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU) である。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくは N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) である。より具体的には、本工程は例えば、後記参考例 1 の工程 (iii) に記載の方法、又はこれに準じた方法で行われる。

40

【 0 0 9 8 】

[A - 4 工程]

本工程は上記 A - 3 工程で得られた化合物 a4 に、適当な溶媒中、種々の酸化剤を作用させることにより、化合物 a5 を得る工程である。本工程において使用される酸化剤は、例えば m-クロロ過安息香酸、過酸化水素等であり、好ましくは m-クロロ過安息香酸である。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくは塩化メチレンである。より具体的には、本工程は例えば、後記参考例 1 の工程 (iv) に記載の方法、又はこれに準じた方法で行われる。

【 0 0 9 9 】

[A - 5 工程]

50

本工程は上記 A - 4 工程で得られた化合物 a5 に、種々の塩基存在下、適当な溶媒中、化合物 a11 を反応させることにより、化合物 a6 を得る工程である。本工程において使用される塩基は、後記に例示する塩基等から選択されるが、好ましくはジイソプロピルエチルアミン及び / 又は 4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) である。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくはジオキサンである。より具体的には、本工程は例えば、後記参考例 1 の工程 (v) に記載の方法、又はこれに準じた方法で行われる。

【 0 1 0 0 】

[A - 6 工程]

本工程は上記 A - 5 工程で得られた化合物 a6 のアミノ基の保護基 P^1 を、脱保護することにより、化合物 a7 を得る工程である。本工程は Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1999 年) 又は後記参考例 1 の工程 (vi) に記載の方法等に準じて行うことができる。

10

【 0 1 0 1 】

[A - 7 工程]

本工程は上記 A - 6 工程で得られた化合物 a7 に、種々の縮合剤存在下、適当な溶媒中、化合物 a12 を反応させることにより、化合物 a8 を得る工程である。本工程において使用される縮合剤は、後記 (A - 9' 工程) に例示する種々のものから選択されるが、好ましくは 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (塩酸塩を含む) である。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択される。より具体的には、本工程は例えば、後記実施例 1 に記載の方法、又はこれに準じた方法で行われる。

20

【 0 1 0 2 】

[A - 8 工程]

本工程は上記 A - 7 工程で得られた化合物 a8 のアミノ基の保護基 P^2 を、脱保護することにより、化合物 a9 を得る工程である。本工程は Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1999 年)、後記実施例 2 又は参考例 3 に記載の方法等に準じて行うことができる。

【 0 1 0 3 】

[A - 9 工程]

本工程は、

30

(i) 置換反応 :

有機ハロゲン化合物

(すなわち、 $R^3 - Hal$; ここに、 Hal はハロゲン原子を意味する、好ましくは塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられる) 又は

有機スルホン酸エステル化合物

(すなわち、 $R^3 - OSO_2R^L$; ここに、 R^L は、フッ素原子で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルキルで置換されてもよいフェニル基を意味し、メチル、トリフルオロメチル、4-メチルフェニル、フェニル等が挙げられる)

を反応剤 (すなわち、 $R^3 - L$) と表記される ; L は脱離基であり、ハロゲン原子又は上記 OSO_2R^L を表す) として用いる置換反応、又は

40

(ii) 還元的アミノ化反応 :

ホルミル基又はケトン基を有する化合物

(すなわち、 R^3 は、上記 [1] に定義される R^3 のうち、 $R^{3'} - C(R^{3''})H$ で表されるものであり、当該ホルミル基又はケトン基を有する化合物は $R^{3'} - C(=O) - R^{3''}$ である ;

ここに、 $R^{3'}$ は水素原子、低級アルキル基又は置換されていてもよいフェニル基を意味し、 $R^{3''}$ は上記 [1] に定義される R^3 から $-C(R^{3''})H -$ 部分を除いた部分である。)

と $NaBH(OAc)_3$ 又は $NaBH_3CN$ 等の還元剤とを用いる還元的アミノ化反応

のいずれかにより上記 A - 8 工程で得られた化合物 a9 から化合物 A を得る工程である。

50

【 0 1 0 4 】

上記 (i) の置換反応については、必要に応じ種々の塩基存在下、適当な溶媒中で行われ、塩基と溶媒は後記に例示するものから選択され、より具体的には、例えば、後記実施例 3 に記載の方法、又はこれに準じた方法で行われる。(i) の置換反応は項 [4 2] の式 (I d) で表される化合物の製造方法に用いることができる。

【 0 1 0 5 】

上記 (i i) の還元的アミノ化反応において、ホルミル基又はケトン基を有する化合物、 $R^{3'} - C(=O) - R^{3'}$ における $R^{3'}$ は、より具体的には、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルケニル基、置換されていてもよい低級シクロアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェニルオキシ低級アルキル基、置換されていてもよいフェニル低級アルコキシ低級アルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ低級アルキル基、又は置換されていてもよいヘテロアリール低級アルコキシ低級アルキル基を表し (当該「ヘテロアリール基」及び「ヘテロアリール」は、好ましくは 5 ~ 10 員であり、より好ましくは 5 又は 6 員であり、さらに好ましくはピリジル又はピラゾリル等である) ; $R^{3'}$ の各基は、各々独立して、化学的に許容される限り任意の位置にて、ハロゲン原子、 CF_3 、 CN 、 OH 、および $R^{3'1}$ からなる群から選択される一以上の基で置換されていてもよく ; $R^{3'1}$ は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、又は C_{1-6} アルコキシ - C_{1-6} アルキル基であり、当該水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-6} アルコキシ - C_{1-6} アルキル基はさらに $CO_2R^{3'2}$ 、 $OCOR^{3'3}$ 若しくは $C(=O)NR^{3'4}R^{3'5}$ で置換されていてもよく ; $R^{3'2}$ 、 $R^{3'3}$ 、 $R^{3'4}$ および $R^{3'5}$ は、各々独立して、水素原子、又は低級アルキル基であり、当該低級アルキル基は化学的に許容される限り任意の位置にて一以上の低級アルコキシ基又は OH でさらに置換されていてもよく、

好ましくは、 $R^{3'}$ としては、フェニル基、フェニルオキシ低級アルキル基、フェニル低級アルコキシ低級アルキル基、ヘテロアリール基 (当該「ヘテロアリール基」は、好ましくはピリジル又はピラゾリル等であり、より好ましくはピリジルである) 等が挙げられ ; $R^{3'}$ の各基は、各々独立して、化学的に許容される限り芳香環 (すなわち、フェニル又はヘテロアリール) の任意の位置にて、ハロゲン原子、 CF_3 、 CN 、 OH 、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級シクロアルキル基及び低級アルコキシ低級アルキル基から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換されてもよく ; 当該低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級シクロアルキル基及び低級アルコキシ低級アルキル基はさらに化学的に許容される限り任意の位置にて、カルボキシル基、アミノカルボニル基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、 C_{1-4} アルコキシ - C_{2-4} アルコキシカルボニル基又はヒドロキシ - C_{2-4} アルコキシカルボニル基等で置換されてもよい。

$R^{3'}$ は上記の如く、水素原子、低級アルキル基又は置換されていてもよいフェニル基を表し、好ましくは、水素原子又は低級アルキル基である。

【 0 1 0 6 】

上記化合物 $R^{3'} - C(=O) - R^{3'}$ の例として、項 [4 3] の式 (V I b) で表される化合物、 $R^{3'p1} - C(=O) - R^{3'p2}$ が挙げられる。すなわち、(i i) の還元的アミノ化反応は項 [4 3] の式 (I e) で表される化合物の製造方法に用いることができる。

式 (V I b) の内、 $R^{3'p1}$ は、項 [4 3] の式 (4 g p)、(4 h p) 又は (4 i p) のいずれかで示される基を表し、好ましくは、式 (4 g p) 又は (4 h p) で示される基を表し、より好ましくは式 (4 h p) で示される基を表す。

式 (4 h p) 中、 m^{4hp} は、0 ~ 4 の整数を表し (但し、 r^{4h} が 1 の場合、 m^{4hp} は 1 ~ 4 の整数を表す)、好ましくは 0 ~ 2 の整数を表し (但し、この場合、 n^{4h} 、 p^{4h} 及び q^{4h} は、各々独立して、0 ~ 3 の整数を表し、かつ、 $m^{4hp} + n^{4h} + p$

10

20

30

40

50

$4h + q^{4h}$ は 0 ~ 9 の整数であり; r^{4h} が 1 の場合、 m^{4hp} は 1 又は 2 の整数を表す)、より好ましくは 0 又は 1 の整数を表し (但し、 r^{4h} が 1 の場合、 m^{4hp} は 1 である); Arm 、 R^{a4h} 、 R^{b4h} 、 R^{d4h} 、 R^{e4h} 、 R^{f4h} 、 R^{g4h} 、 R^{h4h} 、 R^{i4h} 、 R^{j4h} 、 R^{k4h} 、 n^{4h} 、 p^{4h} 、 q^{4h} 、 r^{4h} 及び s^{4h} は上記 [4] に定義されるとおりであり、好ましくは、項 [8] ~ [12] のいずれかにおいて定義されるとおりである。

式 (4gp) 中、 m^{4gp} は、0 ~ 5 の整数を表し、好ましくは 0 ~ 2 の整数を表し、 Arm 、 R^{a4g} 、 R^{d4g} 及び R^{e4g} は上記項 [4] に定義されるとおりであり、好ましくは、項 [7] において定義されるとおりである。

R^{3p2} は、項 [43] 記載の如く、水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり、好ましくは水素原子である。

【 0107 】

上記 (ii) の還元的アミノ化反応については、種々のホウ素系還元剤又はギ酸を用い、適当な溶媒中で行われ、溶媒は後記に例示するものから選択され、より具体的には、例えば、後記実施例 19 もしくは参考例 7 の工程 (r7- i) に記載の方法、又はこれに準じた方法で行われる。還元的アミノ化反応は、(a) 必要に応じ種々の酸又は塩基触媒の存在下、あるいはディーン・スターク装置又は脱水剤による脱水操作により、あるいはこれらを併用して、カルボニル化合物とアミン化合物からイミン若しくはイミニウムを形成し、(b) これをホウ素系還元剤又はギ酸で還元する、2 ステップから成り、(a) と (b) を同一系中で行ってもよく、(a) を行った後、必要に応じ単離、精製、溶媒置換等を行い、(b) を行ってもよい。ホウ素系還元剤としては、例えば、上記のシアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの他、水素化ホウ素ナトリウム、2 - ピコリン - ボラン等が挙げられる。酸触媒としては酢酸等の有機酸、四塩化チタン (IV) 等のルイス酸が挙げられ、塩基触媒としては後記に例示する塩基から選択される。脱水剤としては、例えば、モレキュラーシーブス、無水硫酸ナトリウム、無水硫酸マグネシウム等が挙げられる。

項 [41] の式 (Ib) で表される化合物は、上記 a8 の他、後記 b3、c3、又は d3 の各化合物と同様に合成できる。項 [41]、[42]、[43]、[44] 及び [45] における各式中で、項 [4] で定義される各記号 (例えば R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 Arm 、 R^{a4g} 、 R^{a4h} 、 R^{b4h} 、 R^{b4i} 、 R^{d4g} 、 R^{e4g} 、 R^{d4h} 、 R^{e4h} 、 R^{f4h} 、 R^{g4h} 、 R^{h4h} 、 R^{i4h} 、 R^{j4h} 、 R^{k4h} 、 R^{d4i} 、 R^{e4i} 、 R^{f4i} 、 R^{g4i} 、 m^{4h} 、 n^{4h} 、 p^{4h} 、 q^{4h} 、 n^{4i} 、 r^{4h} 、 s^{4h} 、 s^{4i} 等) は、好ましくは、上記項 [7] ~ [20]、[36] ~ [38] 又は [39] のいずれかにおいて定義されるとおりである。

【 0108 】

なお、例えば上記 (i) 又は (ii) の反応等を用いて製造可能な、本発明化合物において、 R^{d4g} 、 R^{e4g} 、 R^{d4h} 、 R^{e4h} 、 R^{f4h} 、 R^{g4h} 、 R^{h4h} 、 R^{i4h} 、 R^{j4h} 、 R^{k4h} 、 R^{d4i} 、 R^{e4i} 、 R^{f4i} 及び R^{g4i} は、項 [3]、[4]、[7]、[9] 等に定義されるとおりであり、好ましくは、相互に独立して、かつ、各基が複数ある場合には各々独立して、水素原子又は C_{1-4} アルキル基を表し、より好ましくは水素原子を表す。あるいは R^{f4h} 及び R^{g4h} は、項 [9] に記載のごとく、これらが結合する炭素原子と一緒にあって 3 ~ 6 員のシクロアルキル環を形成してもよく、当該シクロアルキル環は、好ましくは、3 ~ 5 員であり、より好ましくは、3 員 (すなわち、シクロプロパン環) である。また、 r^{4h} 及び s^{4h} は、項 [3] 又は [4] に記載のごとく、各々独立して、0 又は 1 を表し、好ましくは、ともに 0、又は、一方が 1 の場合、もう一方は 0 を表す。あるいは、特に Arm がヘテロ芳香環 (例えば、ピリジン環又はピラゾール環) の場合には、 r^{4h} 及び s^{4h} は、好ましくは、 r^{4h} が 0 を表し、 s^{4h} が 0 又は 1 を表す。

【 0109 】

[A - 9' 工程]

10

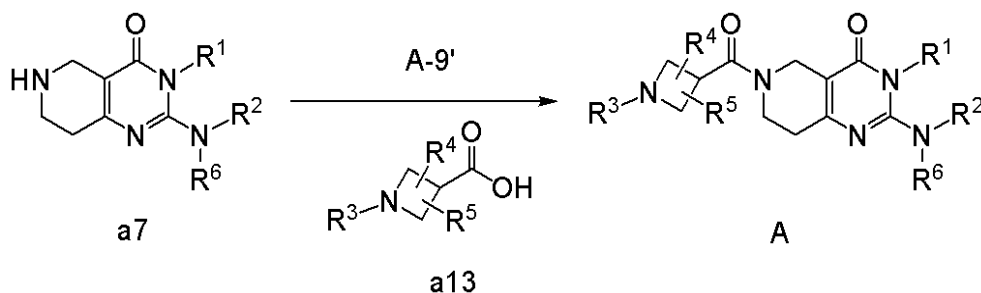
20

30

40

50

【化 5 8】



本工程は化合物 A の製造方法の上記とは別の態様である。本工程の一つの好ましい態様として、本工程は上記 A - 6 工程で得られた化合物 a7 に、種々の縮合剤存在下、適当な溶媒中、化合物 a13 を反応させることにより、化合物 A を得る工程である。本工程において使用される縮合剤は、後記に例示する種々のものから選択されるが、好ましくは 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド（塩酸塩を含む）である。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択される。より具体的には、本工程は例えば、上記 A - 7 工程同様に後記実施例 1 もしくは実施例 87 に記載の方法、又はこれらに準じた方法で行われる。

より詳細には、本工程は、上記縮合剤を用いる方法に限定されず、化合物 a13 又はその塩を活性化して、必要に応じて塩基の存在下に、化合物 a7 又はその塩と反応させる縮合反応である。化合物 a13 又はその塩の活性化方法としては、例えば、そのカルボキシル基を酸ハロゲン化物、混合酸無水物などに変換する方法、または上記の縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

【0110】

酸ハロゲン化物法を用いる場合、まず、化合物 a13 を、必要に応じて不活性溶媒中、添加物の存在下または非存在下、例えばオギサリルクロリド、塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン等のハロゲン化試薬を反応させて酸ハロゲン化物として得る。ここで添加物としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジエチルホルムアミド等が挙げられる。不活性溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン、もしくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル等のエステル類等が挙げられる。反応終了後、必要に応じ、ベンゼンもしくはトルエンなどの炭化水素系溶媒の存在下、反応溶液を減圧下濃縮し、得られた酸ハロゲン化物を、不活性溶媒中、必要に応じ塩基の存在下、化合物 a7 又はその塩と反応させ、化合物 A 又はその塩を得ることができる。ここで、塩基と溶媒としては、例えば、後記に例示するもの等が挙げられる。

【0111】

混合酸無水物法を用いる場合、化合物 a13 又はその塩を、塩基の存在下、酸ハロゲン化物と反応させることによって混合酸無水物とした後、化合物 a7 又はその塩と反応させ、化合物 A 又はその塩に導くことができる。酸ハロゲン化物としては、例えば、メトキシカルボニルクロリド、エトキシカルボニルクロリド、イソプロピルオキシカルボニルクロリド、イソブチルオキシカルボニルクロリド、パラニトロフェノキシカルボニルクロリドまたは t-ブチルカルボニルクロリドなどが挙げられる。ここで、塩基及び溶媒としては、例えば、後記に例示するもの等が挙げられる。

【0112】

あるいは各種の縮合剤を用いて、化合物 a13 又はその塩と化合物 a7 又はその塩を、不活性溶媒中、必要に応じて塩基の存在下、反応させ、化合物 A 又はその塩を製造することができる。また、場合によっては相間移動触媒やその他の添加物を用いることもできる。ここで縮合剤としては、実験化学講座（日本化学会編、丸善）22 巻に記載されているものなどが挙げられる。例えば、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルホスホリルアジド等のリン酸エステル類、上記 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）、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）等のカルボジイミド類、

2,2'-ジピリジリジスルフィド等のジスルフィド類とトリフェニルホスフィンのようなホスフィン類の組み合わせ、N,N'-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド(BOPCl)等のリンハライド類、アゾジカルボン酸ジエチル等のアゾジカルボン酸ジエステルとトリフェニルホスフィン等のホスフィンの組み合わせ、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨーダイド等の2-ハロ-1-低級アルキルピリジニウムハライド類、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)、ジエチルホスホリルシアニド(DEPC)、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)、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 ヘキサフルオロホスフェート(HBTU)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(BOP)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(PYBOP)、2-(7-アザ-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 ヘキサフルオロホスフェート(HATU)、または2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリジニウム テトラフルオロボレート(CIB)などが挙げられる。不活性溶媒と塩基としては、例えば、後記に例示するもの等が挙げられる。相間移動触媒としては、例えばテトラブチルアンモニウムブロミドもしくはベンジルトリエチルアンモニウムブロミド等の四級アンモニウム塩、または、18-クラウン-6-エーテル等のクラウンエーテル等が挙げられ、塩基が無機塩基の場合に用いられる。その他の添加物としては、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)等が挙げられ、縮合剤が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)等のカルボジイミド類の場合に用いられる。

10

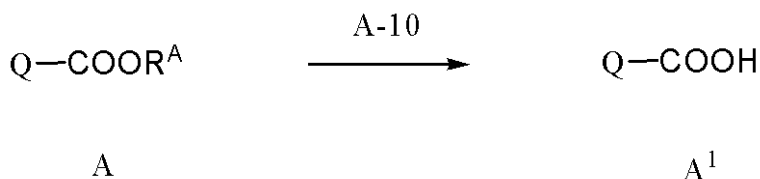
20

なお、本A-9'工程の縮合反応(すなわち、上記、酸ハロゲン化物法、混合酸無水物法、及び縮合剤を用いる方法)は項[45]の式(I f)で表される化合物の製造方法に用いることができる。

【0113】

[A-10工程]

【化59】



30

本工程は、上記A-9工程で得られた化合物A(ここに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 又は R^6 のいずれかはエステル基を含む)を、必要に応じて、対応するカルボン酸化合物 A^1 に変換する工程である(上記反応式中のQは、化合物Aの中で当該エステル基以外の部分を表し、 R^A は当該エステル基中の化学基を表す)。本工程はProtective Groups in Organic Synthesis(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1999年)に記載の方法等に準じて行うことができる。より具体的には、本工程は例えば、後記実施例20に記載の方法、又はこれに準じた方法で行われる。

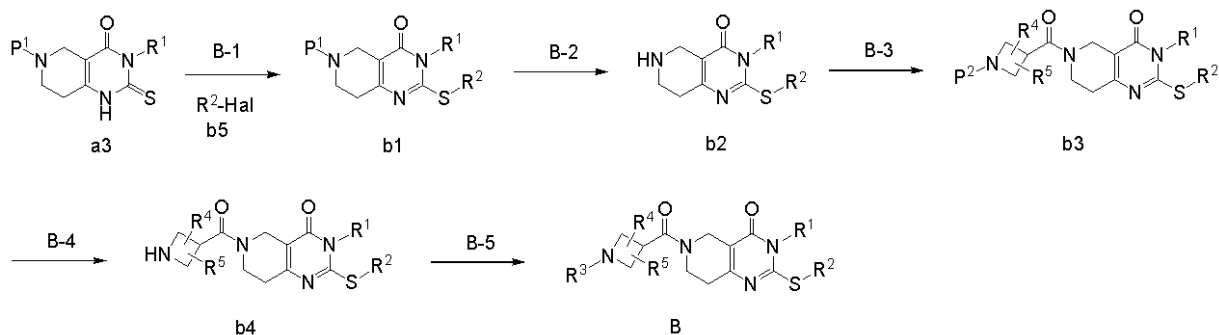
40

【0114】

製造法B

式(I a)で表される化合物のうち、Xが-S-であり、Yが-CO-である式[B]で表される化合物(以下、「化合物B」とも称する)は、例えば下記の製法により製造することができる。

【化 6 0】



10

(式中、 $R^1 \sim R^5$ は上記 [1] に定義されるとおりであり、 Hal はハロゲン原子であり、 P^1 及び P^2 はアミノ基の保護基を意味する)

【 0 1 1 5】

[B - 1 工程]

本工程は上記 A - 2 工程で得られた化合物 **a3** に、化合物 **b5** を上記 A - 3 工程と同様の方法で反応させることにより、化合物 **b1** を得る工程である。

[B - 2 工程]

本工程は上記 B - 1 工程で得られた化合物 **b1** を、上記 A - 6 工程と同様の方法で処理することにより、化合物 **b2** を得る工程である。

[B - 3 工程]

本工程は上記 B - 2 工程で得られた化合物 **b2** を、上記 A - 7 工程と同様の方法で処理することにより、化合物 **b3** を得る工程である。

20

[B - 4 工程]

本工程は上記 B - 3 工程で得られた化合物 **b3** を、上記 A - 8 工程と同様の方法で処理することにより、化合物 **b4** を得る工程である。

[B - 5 工程]

本工程は上記 B - 4 工程で得られた化合物 **b4** を、上記 A - 9 工程 (及び必要に応じて A - 10 工程) と同様の方法で処理することにより、式 [B] で表される化合物を得る工程である。

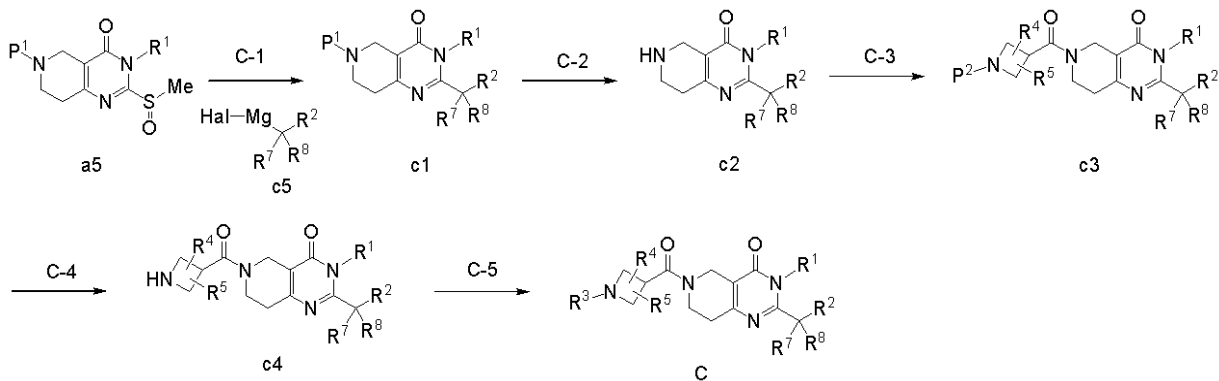
【 0 1 1 6】

30

製造法 C

式 (I a) で表される化合物のうち、 X が $-C(R^7)(R^8)-$ であり、 Y が $-CO-$ である式 [C] で表される化合物 (以下、「化合物 C」とも称する) は、例えば下記の製法により製造することができる。

【化 6 1】



40

(式中、 $R^1 \sim R^5$ 、 R^7 及び R^8 は上記 [1] に定義されるとおりであり、 Hal はハロゲン原子であり、 P^1 及び P^2 はアミノ基の保護基を意味する)

【 0 1 1 7】

[C - 1 工程]

本工程は上記 A - 4 工程で得られた化合物 **a5** に、化合物 **c5** を反応させることにより、化

50

化合物c1を得る工程である。より具体的には、本工程は例えば、後記実施例 18 の工程 (x v) に記載の方法、又はこれに準じた方法で行われる。

[C - 2 工程]

本工程は上記 C - 1 工程で得られた化合物c1を、上記 A - 6 工程と同様の方法で処理することにより、化合物c2を得る工程である。

[C - 3 工程]

本工程は上記 C - 2 工程で得られた化合物c2を、上記 A - 7 工程と同様の方法で処理することにより、化合物c3を得る工程である。

[C - 4 工程]

本工程は上記 C - 3 工程で得られた化合物c3を、上記 A - 8 工程と同様の方法で処理することにより、化合物c4を得る工程である。

10

[C - 5 工程]

本工程は上記 C - 4 工程で得られた化合物c4を、上記 A - 9 工程 (及び必要に応じて A - 10 工程) と同様の方法で処理することにより、式 [C] で表される化合物を得る工程である。

なお、例えば、上記製造法 C もしくは後記製造法 I、又はこれらに準じた方法等を用いて製造可能な、X が - C (R ⁷) (R ⁸) - で表される本発明化合物において、R ⁷ 及び R ⁸ は、項 [1] 又は項 [4] 等に定義されるとおりであり、好ましくは、R ⁷ 及び R ⁸ は、各々独立して、水素原子又は C ₁ - 4 アルキル基を表し、より好ましくは、R ⁷ 及び R ⁸ は、少なくともどちらか一方が水素原子であり、もう一方が水素原子又は C ₁ - 4 アルキル基を表す。

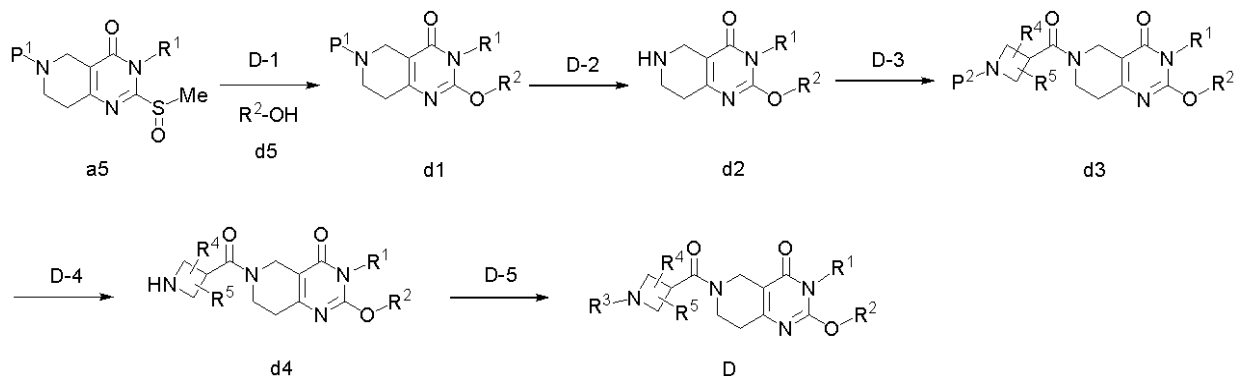
20

【 0 1 1 8 】

製造法 D

式 (I a) で表される化合物のうち、X が - O - であり、Y が - CO - である式 [D] で表される化合物 (以下、「化合物 D」とも称する) は、例えば下記の製法により製造することができる。

【 化 6 2 】



30

(式中、R ¹ ~ R ⁵ は上記 [1] に定義されるとおりであり、P ¹ 及び P ² はアミノ基の保護基を意味する)

40

【 0 1 1 9 】

[D - 1 工程]

本工程は上記 A - 4 工程で得られた化合物a5に、種々の塩基存在下、適当な溶媒中、化合物d5を反応させることにより、化合物d1を得る工程である。本工程において使用される塩基は、後記に例示する塩基等から選択されるが、好ましくは水素化ナトリウムである。

[D - 2 工程]

本工程は上記 D - 1 工程で得られた化合物d1を、上記 A - 6 工程と同様の方法で処理することにより、化合物d2を得る工程である。

[D - 3 工程]

本工程は上記 D - 2 工程で得られた化合物d2を、上記 A - 7 工程と同様の方法で処理す

50

ることにより、化合物d3を得る工程である。

[D - 4 工程]

本工程は上記 D - 3 工程で得られた化合物d3を、上記 A - 8 工程と同様の方法で処理することにより、化合物d4を得る工程である。

[D - 5 工程]

本工程は上記 D - 4 工程で得られた化合物d4を、上記 A - 9 工程（及び必要に応じて A - 10 工程）と同様の方法で処理することにより、式 [D] で表される化合物を得る工程である。

なお、例えば、上記製造法 D、後記製造法 H もしくは製造法 J、又はこれらに準じた方法等を用いて製造可能な、X が - O - で表される本発明化合物において、 R^2 は、項 [1]、[3]、[4]、[17] ~ [20] 等に定義されるとおりであり、好ましくは、 R^2 は項 [20] に定義されるとおりであり、より好ましくは、項 [20] の式 (3 a) において、 R^{a3a} が、 C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよいメタ位 (3 位) 置換 C_{1-6} アルコキシ基を表す。

10

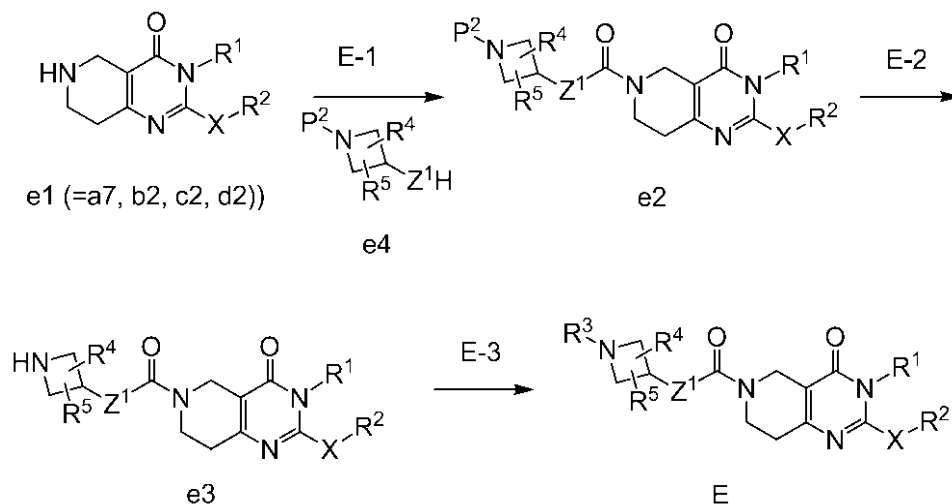
【 0 1 2 0 】

製造法 E

式 (I a) で表される化合物のうち、Y が - C (O) N R⁹ - 又は - C (O) O - である式 [E] で表される化合物（以下、「化合物 E」とも称する）は、例えば下記の製法により製造することができる。

20

【 化 6 3 】



30

（式中、 $R^1 \sim R^5$ 及び X は上記 [1] に定義されるとおりであり、 Z^1 は N R⁹ 又は O であり（ここに、 R^9 は上記 [1] に定義されるとおりである）、 P^2 はアミノ基の保護基を意味する）

【 0 1 2 1 】

[E - 1 工程]

40

製造法 A ~ D で得られた化合物a7、b2、c2又はd2に、各種塩基存在下、トリホスゲンを加えて攪拌した後、化合物e4を加えることにより、化合物e2を得る工程である。より具体的には、本工程は例えば、後記実施例 8 4 に記載の方法、又はこれに準じた方法で行われる。

[E - 2 工程]

本工程は上記 E - 1 工程で得られた化合物e2を、上記 A - 8 工程と同様の方法で処理することにより、化合物e3を得る工程である。

[E - 3 工程]

本工程は上記 E - 2 工程で得られた化合物e3を、上記 A - 9 工程（及び必要に応じて A - 10 工程）と同様の方法で処理することにより、式 [E] で表される化合物を得る工程

50

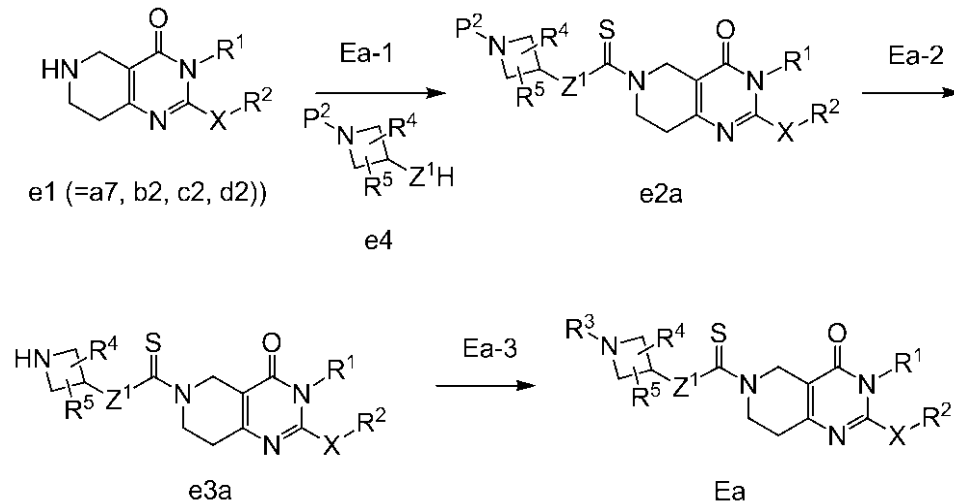
である。より具体的には、前 E - 2 工程と本工程は例えば、後記実施例 85 に記載の方法、又はこれに準じた方法で行われる。

【 0 1 2 2 】

製造法 E a

式 (I a) で表される化合物のうち、Y が $-C(S)NR^9-$ 又は $-C(S)O-$ である式 [E a] で表される化合物 (以下、「化合物 E a」とも称する) は、例えば下記の製法により製造することができる。

【 化 6 4 】



(式中、 $R^1 \sim R^5$ 及び X は上記 [1] に定義されるとおりであり、 Z^1 は NR^9 又は O であり (ここに、 R^9 は上記 [1] に定義されるとおりである)、 P^2 はアミノ基の保護基を意味する)

【 0 1 2 3 】

[E a - 1 工程]

製造法 A ~ D で得られた化合物 a7、b2、c2 又は d2 に、必要に応じ各種塩基存在下、トリホスゲンの代わりにチオホスゲン又は 1, 1' - チオカルボニルジイミダゾールを用いる他は、上記 [E - 1 工程] と同様の方法により、化合物 e2a を得る工程である。

[E - 2 工程] ~ [E - 3 工程]

これらの工程は上記 E a - 1 工程で得られた化合物 e2a を、上記 E - 2 工程及び E - 3 工程と同様の方法で処理することにより、式 [E a] で表される化合物を得る工程である。

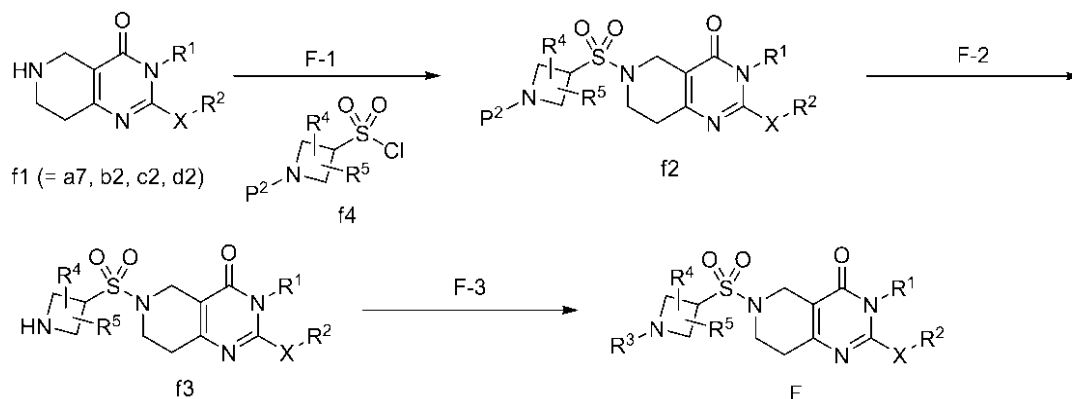
なお化合物 E 及び化合物 E a は、項 [1] 中の式 (I) で表される化合物の内、Y が式 (I I) 及び式 (V) で表される化合物である。項 [1] の式 (I I) 中、 R^9 は、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級シクロアルキル基、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい飽和若しくは不飽和のヘテロ環基を表し、好ましくは、水素原子又は置換されていてもよい低級アルキル基を表し、より好ましくは、水素原子を表す。項 [1] の式 (I I) 及び式 (V) 中、Z は酸素原子又は硫黄原子を表し、好ましくは、酸素原子を表す。

【 0 1 2 4 】

製造法 F

一般式 (I a) で表される化合物のうち、Y が $-SO_2-$ である式 [F] で表される化合物 (以下、「化合物 F」とも称する) は、例えば下記の製法により製造することができる。

【化 6 5】



10

(式中、X 及び $R^1 \sim R^5$ は上記 [1] に定義されるとおりであり、 P^2 はアミノ基の保護基を意味する)

【 0 1 2 5】

[F - 1 工程]

本工程は上記製造法 A、B、C 及び D で得られる化合物 a7、b2、c2 又は d2 に、種々の塩基存在下、適当な溶媒中、化合物 f4 を反応させることにより、化合物 f2 を得る工程である。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択される。より具体的には、本工程は例えば、後記実施例 208 の工程(ex208-i)に記載の方法、又はこれに準じた方法で行われる。

20

[F - 2 工程]

本工程は上記 F - 1 工程で得られた化合物 f2 のアミノ基の保護基 P^2 を、脱保護することにより、化合物 f3 を得る工程である。本工程は例えば、上記 A - 8 工程もしくは後記実施例 208 の工程(ex208-ii)に記載の方法、又はこれらに準じた方法で行うことができる。

[F - 3 工程]

本工程は上記 F - 2 工程で得られた化合物 f3 に、上記 A - 9 工程もしくは後記実施例 208 の工程(ex208-iii) (及び必要に応じて A - 10 工程) と同様の方法で処理することにより、式 [F] で表される化合物を得る工程である。

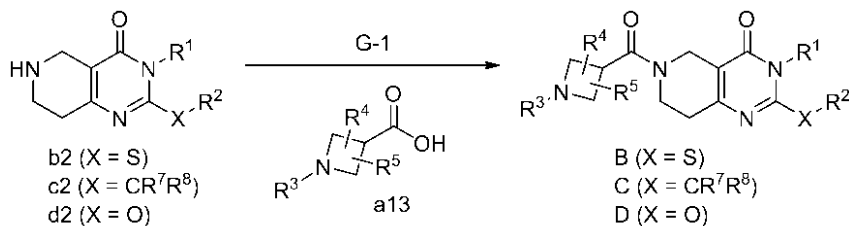
30

【 0 1 2 6】

製造法 G

一般式 (I a) で表される化合物のうち、上記製造法 B、C 及び D で得られる化合物 B、C 及び D は、例えば下記の製法によっても製造することができる。

【化 6 6】



40

(式中、X は酸素原子、硫黄原子又は $-CR^7R^8-$ を表し、 $R^1 \sim R^5$ 、 R^7 及び R^8 は上記 [1] に定義されるとおりである)

【 0 1 2 7】

[G - 1 工程]

本工程は上記製造法 B、C 及び D で得られる化合物 b2、c2 又は d2 を化合物 a13 と上記 A - 9 工程と同様の方法で反応させることにより、化合物 B、C 又は D を得る工程である

50

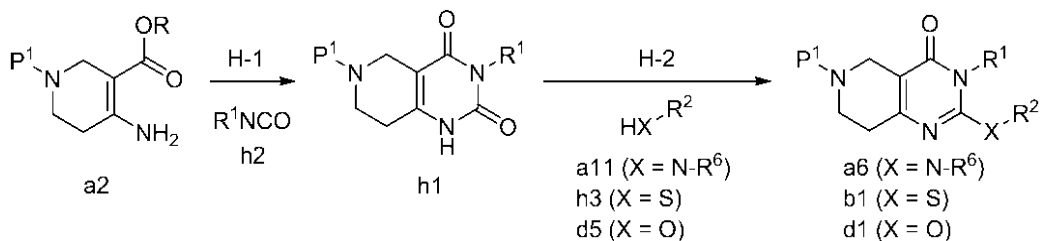
。
【 0 1 2 8 】

本発明化合物の中間体製造法について以下に述べる。

製造法 H

上記製造法 A、B、又は D の中間体である化合物 a6、b1、又は d1 は、例えば下記の製法によっても製造することができる。

【 化 6 7 】



10

(式中、X は酸素原子、硫黄原子又は - N (R ⁶) - を表し、R ¹、R ² 及び R ⁶ は上記 [1] に定義されるとおりであり、R は低級アルキル基であり、P ¹ はアミノ基の保護基を意味する)

【 0 1 2 9 】

[H - 1 工程]

本工程は上記 A - 1 工程で得られた化合物 a2 に、化合物 h2 を上記 A - 2 工程と同様の方法で反応させることにより、化合物 h1 を得る工程である。より具体的には、本工程は例えば、後記参考例 4 の工程 (r4-i) に記載の方法、又はこれに準じた方法で行われる。

20

[H - 2 工程]

本工程は上記 H - 1 工程で得られた化合物 h1 に、化合物 a11、h3 又は d5 を反応させることにより、化合物 a6、b1 又は d1 を得る工程である。本工程は The Journal of Organic Chemistry, 72(2007)10194-10210 もしくは後記参考例 4 の工程 (r4-ii) に記載の方法、又はこれらに準じた方法で行われる。

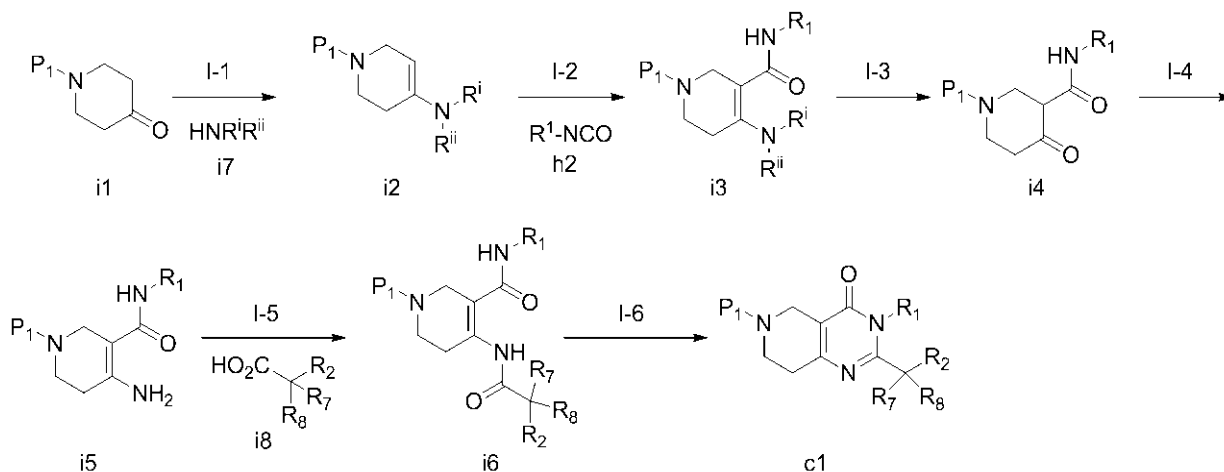
【 0 1 3 0 】

製造法 I

上記製造法 C の中間体である化合物 c1 は、例えば下記の製法によっても製造することができる。

30

【 化 6 8 】



40

(式中、R ⁱ 及び R ^{i i} は低級アルキル基、又は、これらが結合する N と一緒になって環状アミノ基を表し、R ¹、R ²、R ⁷、及び R ⁸ は上記 [1] に定義されるとおりであり、P ¹ はアミノ基の保護基を意味する)

【 0 1 3 1 】

[I - 1 工程]

50

本工程は化合物i1に、適当な溶媒中、酸触媒存在下、アミンi7を反応させることにより、化合物i2を得る工程である。本工程において使用される酸触媒は、好ましくはトシル酸である。本工程において使用されるアミンi7は、第二級アミンであり、好ましくはモルホリンである。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくはトルエンである。

[I - 2 工程]

本工程は上記 I - 1 工程で得られた化合物i2を、適当な溶媒中、イソシアナートh2と反応させることにより化合物i3を得る工程である。本工程は文献Tetrahedron, 45, 3189 (1989)記載の方法、またはこれに準じた方法で行われる。

[I - 3 工程]

本工程は上記 I - 2 工程で得られた化合物i3を、適当な溶媒中、酸水溶液で処理することにより、化合物i4を得る工程である。酸水溶液としては、好ましくは塩酸である。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくはトルエンである。より具体的には、上記 I - 1 工程～本工程は例えば、後記参考例 5 の工程 (r5-i) に記載の方法、又はこれに準じた方法で行われる。

[I - 4 工程]

本工程は上記 I - 3 工程で得られた化合物i4を、上記 A - 1 工程と同様の方法で処理することにより、化合物i5を得る工程である。より具体的には、本工程は例えば、後記参考例 5 の工程 (r5-ii) に記載の方法、又はこれに準じた方法で行われる。

[I - 5 工程]

本工程は上記 I - 4 工程で得られた化合物i5を、塩基存在下、種々のカルボン酸i8とオキシ塩化リンで処理することで化合物i6を得る工程である。本工程において使用される塩基は、後記に例示する塩基等から選択されるが、好ましくはピリジンである。より具体的には、本工程は例えば、後記参考例 5 の工程 (r5-iii) に記載の方法、又はこれに準じた方法で行われる。

[I - 6 工程]

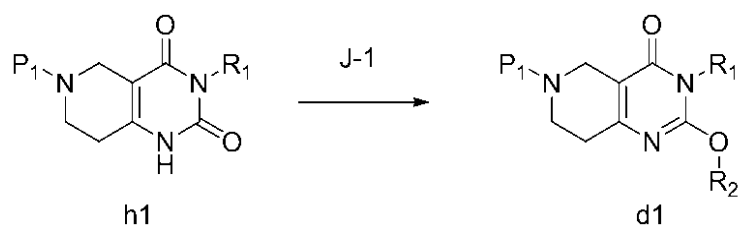
本工程は上記 I - 5 工程で得られた化合物i6から化合物c1を得る工程である。より具体的には、本工程は例えば、文献Tetrahedron, 61, 4297(2005) もしくは後記参考例 5 の工程 (r5-iv) に記載の方法、又はこれらに準じた方法で行われる。

【 0 1 3 2 】

製造法 J

上記製造法 D の中間体である化合物d1は、例えば下記の製法によっても製造することができる。

【 化 6 9 】



(式中、 R^1 、及び R^2 は上記 [1] に定義されるとおりであり、 P^1 はアミノ基の保護基を意味する)

【 0 1 3 3 】

[J - 1 工程]

本工程は上記 H - 1 工程で得られた化合物h1に、適当な溶媒中、種々の塩基存在下、アルキル化剤を反応させることにより、化合物d1を得る工程である。本工程において使用されるアルキル化剤 (すなわち、「 $R^2 - L$ 」とも表記される; L は脱離基であり、ハロゲン原子又は下記 OSO_2R^L を表す) は、有機ハロゲン化合物 (すなわち、 $R^2 - Hal$; ここに、 Hal はハロゲン原子を意味し、好ましくは塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられる) 又は有機スルホン酸エステル化合物 (すなわち、 $R^2 - OSO_2R^L$;

10

20

30

40

50

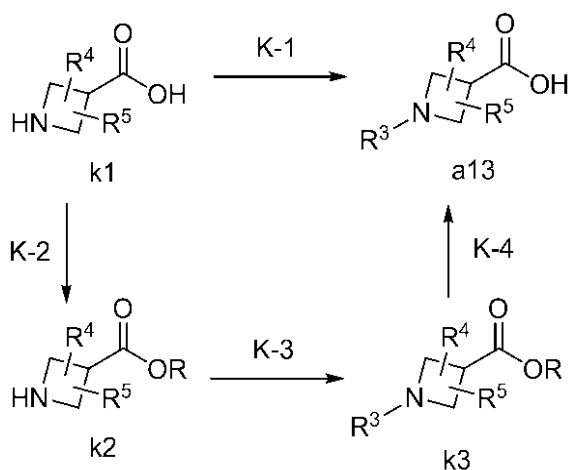
ここに、 R^L は、フッ素原子で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルキルで置換されてもよいフェニル基を意味し、メチル、トリフルオロメチル、4-メチルフェニル、フェニル等が挙げられる) を意味し、好ましくはヨウ化アルキル等である。本工程において使用される塩基は、後記に例示する塩基等から選択されるが、好ましくは炭酸カリウムである。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくはN,N-ジメチルホルムアミドである。より具体的には、本工程は例えば、後記参考例6の工程(r6-ii)に記載の方法、又はこれに準じた方法で行われる。

【0134】

製造法 K

上記製造法 A 及び G の中間体である化合物 a13 は、例えば下記の製法によって製造することができる。

【化70】



(式中、R は低級アルキル基又はベンジル基であり、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は上記 [1] に定義されるとおりである)

【0135】

[K-1工程]

本工程は、ホルミル基又はケトン基を有する化合物と $NaBH(OAc)_3$ 又は $NaBH_3CN$ 等の還元剤とを用いる還元的アミノ化反応により、化合物 k1 から化合物 a13 を得る工程である。還元的アミノ化反応については、上記 A-9 工程の (ii) と同様である。より具体的には、本工程は例えば、後記参考例7の工程(r7-i)に記載の方法、又はこれに準じた方法で行われる。

【0136】

式中、 R^3 は、上記 [1] に定義される R^3 のうち、 $R^{3'} - C(R^{3''})H -$ で表されるものであり、当該ホルミル基又はケトン基を有する化合物は $R^{3'} - C(=O) - R^{3''}$ である；

ここに、 $R^{3'}$ は水素原子、低級アルキル基又は置換されていてもよいフェニル基を意味し、 $R^{3''}$ は上記 [1] に定義される R^3 から「 $-C(R^{3''})H -$ 」部分を除いた部分である。

【0137】

より具体的には、 $R^{3'}$ は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルケニル基、置換されていてもよい低級シクロアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェニルオキシ低級アルキル基、置換されていてもよいフェニル低級アルコキシ低級アルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ低級アルキル基、又は置換されていてもよいヘテロアリール低級アルコキシ低級アルキル基を表し(当該「ヘテロアリール基」及び「ヘテロアリール」は、好ましくは5~10員であり、より好ましくは5又は6員であり、さらに好ましくはピリジル又はピラゾリル等である)； $R^{3''}$ の各基は、各々

独立して、化学的に許容される限り任意の位置にて、ハロゲン原子、 CF_3 、 CN 、 OH 、および $\text{R}^{3\ 1}$ からなる群から選択される一以上の基で置換されていてもよく； $\text{R}^{3\ 1}$ は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、又は C_{1-6} アルコキシ - C_{1-6} アルキル基であり、当該水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基及び C_{1-6} アルコキシ - C_{1-6} アルキル基はさらに $\text{CO}_2\text{R}^{3\ 2}$ 、 $\text{OCOR}^{3\ 3}$ 若しくは $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{3\ 4}\text{R}^{3\ 5}$ で置換されていてもよく； $\text{R}^{3\ 2}$ 、 $\text{R}^{3\ 3}$ 、 $\text{R}^{3\ 4}$ および $\text{R}^{3\ 5}$ は、各々独立して、水素原子、又は低級アルキル基であり、当該低級アルキル基は化学的に許容される限り任意の位置にて一以上の低級アルコキシ基又は OH でさらに置換されていてもよい。

【0138】

好ましくは、 $\text{R}^{3\ '}$ としては、フェニル基、フェニルオキシ低級アルキル基、フェニル低級アルコキシ低級アルキル基、ヘテロアリール基（当該「ヘテロアリール基」は、好ましくはピリジル又はピラゾリル等であり、より好ましくはピリジルである）等が挙げられ； $\text{R}^{3\ '}$ の各基は、各々独立して、化学的に許容される限り芳香環（すなわち、フェニル又はヘテロアリール）の任意の位置にて、ハロゲン原子、 CF_3 、 CN 、 OH 、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級シクロアルキル基及び低級アルコキシ低級アルキル基から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換されてもよく；当該低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級シクロアルキル基及び低級アルコキシ低級アルキル基はさらに化学的に許容される限り任意の位置にて、カルボキシル基、アミノカルボニル基、モノ若しくはジ置換低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、 C_{1-4} アルコキシ - C_{2-4} アルコキシカルボニル基又はヒドロキシ - C_{2-4} アルコキシカルボニル基等で置換されてもよい。

$\text{R}^{3\ '}$ は、好ましくは、水素原子又は低級アルキル基である。

【0139】

[K - 2 工程] ~ [K - 4 工程]

カルボン酸体である化合物 k1 を適切な低級アルキルエステル体又はベンジルエステル体である化合物 k2 へと保護した後、有機ハロゲン化合物（すなわち、 $\text{R}^3 - \text{Hal}$ ；ここに、 Hal はハロゲン原子を意味し、好ましくは塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられる）又は有機スルホン酸エステル化合物（すなわち、 $\text{R}^3 - \text{OSO}_2\text{R}^L$ ；ここに、 R^L は、フッ素原子で置換されてもよい C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルキルで置換されてもよいフェニル基を意味し、メチル、トリフルオロメチル、4 - メチルフェニル、フェニル等が挙げられる）を反応剤（すなわち、「 $\text{R}^3 - \text{L}$ 」とも表記される； L は脱離基であり、ハロゲン原子又は上記 OSO_2R^L を表す）として用いる置換反応により、化合物 k2 から化合物 k3 を得、次いで化合物 k3 の脱保護を行い、化合物 a13 を得る一連の工程である。本工程の置換反応については、種々の塩基存在下、適当な溶媒中で行われ、塩基及び溶媒は後記に例示するものから選択され、より具体的には、例えば、後記実施例 3 に記載の方法、又はこれに準じた方法で行われる。カルボン酸の保護、脱保護については、前記 Protective Groups in Organic Synthesis に記載の方法等に準じて行うことができる。

なお、本製造法 K にて製造可能な化合物 a13 は項 [44] の式 (V I I) で表される化合物を含み、化合物 a13 の R^3 が項 [4] 中の式 (4 h) である場合が、式 (V I I) で表される化合物である。すなわち、本製法は式 (V I I) で表される化合物の製造方法に用いることができる。

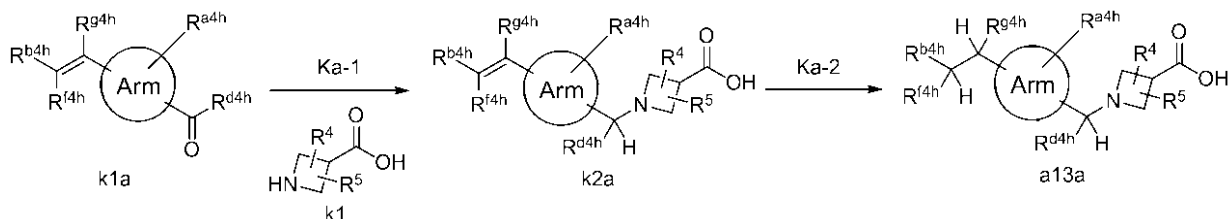
項 [44] の式 (V I I) 中、 $\text{R}^{b\ 4\ h}$ は [44] に定義されるとおりであり、好ましくは、 $\text{CO}_2\text{R}^{3\ g\ 4}$ （ここに、 $\text{R}^{3\ g\ 4}$ は C_{1-4} アルキル基を表す）である。また、同じく式 (V I I) 中、 Arm 、 $\text{R}^{a\ 4\ h}$ 、 $\text{R}^{d\ 4\ h}$ 、 $\text{R}^{e\ 4\ h}$ 、 $\text{R}^{f\ 4\ h}$ 、 $\text{R}^{g\ 4\ h}$ 、 $\text{R}^{h\ 4\ h}$ 、 $\text{R}^{i\ 4\ h}$ 、 $\text{R}^{j\ 4\ h}$ 、 $\text{R}^{k\ 4\ h}$ 、 $\text{m}^{4\ h}$ 、 $\text{n}^{4\ h}$ 、 $\text{p}^{4\ h}$ 、 $\text{q}^{4\ h}$ 、 $\text{r}^{4\ h}$ 、 $\text{s}^{4\ h}$ 、 R^4 及び R^5 は上記 [4] に定義されるとおりであり、好ましくは、[8]、[9]、[12] 又は [39] において定義されるとおりである。

【 0 1 4 0 】

製造法 K a

上記製造法 A 及び G の中間体である化合物 a13 に含まれる式 [a13a] で表される化合物 (以下、「化合物 a13a」とも称する) は、例えば下記の製法によって製造することができる。

【 化 7 1 】



10

(式中、 R^{b4h} は上記 [4 4] に定義されるエステルであり、 Arm 、 R^{a4h} 、 R^{d4h} 、 R^{f4h} 、 R^{g4h} 、 R^4 及び R^5 は上記 [4] に定義されるとおりである)

【 0 1 4 1 】

[K a - 1 工程]

本工程は化合物 k1a に、化合物 k1 を上記 K - 1 工程と同様の方法で反応させることにより、化合物 k2a を得る工程である。より具体的には、本工程は例えば、後記参考例 7 の工程 (r7-i) に記載の方法、又はこれに準じた方法で行われる。

[K a - 2 工程]

本工程は上記 K a - 1 工程で得られた化合物 k2a に、二重結合の単結合への還元反応、例えば種々の金属触媒 (パラジウム炭素、白金炭素等) 存在下の水素添加反応、あるいはヒドリド還元剤等を用いた還元反応等により、化合物 a13a を得る工程である。より具体的には、本工程は例えば、後記参考例 7 の工程 (r7-ii) に記載の方法、又はこれに準じた方法で行われる。

20

なお、本製造法 K a にて製造可能な化合物 a13a は、好ましい一つの態様として、上記 [4 4] の式 (V I I) で表される化合物に含まれる。

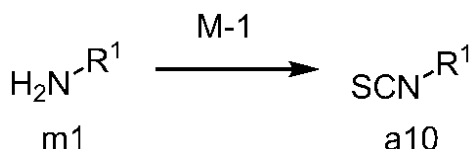
【 0 1 4 2 】

製造法 M

製造法 A の化合物 a10 で表される化合物は、例えば下記の製法により製造することができる。

30

【 化 7 2 】



(式中、 R^1 は上記 [1] に定義されるとおりである)

[M - 1 工程]

本工程は化合物 m1 に、適当な溶媒中、チオホスゲンと反応させることにより、化合物 a10 を得る工程である。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくは塩化メチレンと水の二層系である。より具体的には、本工程は例えば、後記参考例 8 に記載の方法、又はこれに準じた方法で行われる。

40

【 0 1 4 3 】

上記の製造法 A、製造法 K 等で記載した反応剤 R^3 - L を用いるアゼチジン窒素での置換反応はまた、ブッフバルト・ハートウィッグ (Buchwald-Hartwig) 反応に代表される、芳香族ハロゲン化合物もしくは芳香族スルホン酸エステル化合物とアミンを、パラジウム触媒、銅触媒等の金属触媒及び適切な塩基等の存在下で結合させる一般的な各種カップリング反応の条件を用いることで、 R^3 が置換されてもよいアルキル基である本発明化合物のみならず、例えば、 R^3 が置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基等である本発明化合物を製造することができる。

50

【0144】

上記の各製造法において原料及び中間体である化合物（ここに、該化合物は、例えば化合物a1、a10、a11、a12、a13、b5、c5、d5、e4、f4、h2、h3、i1、i7、i8、k1、k1a、m1、 R^2-L 、 R^3-L 及び $R^3-C(=O)-R^3$ である）は市販化合物を購入して用いるか、又は市販化合物から公知の方法により製造したものを用いることができる。

【0145】

上記の各製造法において使用される化合物は、塩を形成していてもよく、このような塩としては、上記本発明の化合物の塩と同様の塩が挙げられる。

【0146】

上記の各製造法において使用される塩基は、反応や原料化合物の種類等によって適時選択されるべきであり、例えば重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのような重炭酸アルカリ類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ類；水素化ナトリウム、水素化カリウムのような金属水素化物；水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムtert-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのような有機金属塩基類；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン（DMAP）、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン（DBU）のような有機塩基類である。

【0147】

上記の各製造法において使用される溶媒は、反応や原料化合物の種類等によって適時選択されるべきであり、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類；アセトン、メチルケトンのようなケトン類；塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサンのようなエーテル類；トルエン、ベンゼンのような芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチル-2-ピロリドンのようなアミド類；ジメチルスルホキシド（DMSO）のようなスルホキシド類；アセトニトリルのようなニトリル類であり；これらの溶媒は単独又は2種類以上混合して用いられる。また反応の種類によっては、有機塩基類を溶媒として用いてもよい。

【0148】

上記の各製造法における反応温度は、反応や原料化合物又は使用される溶媒の種類等によって適時選択されるべきであり、通常-100～200であるが、好ましくは-70～100である。

【0149】

上記の各製造法における反応時間は、反応や原料化合物又は使用される溶媒の種類等によって適時選択されるべきであり、通常10分～48時間であるが、好ましくは30分～24時間である。

【0150】

上記の各製造法において得られる、中間体を含む各化合物において、分子内の官能基は、公知の方法、例えばComprehensive Organic Transformations（Richard C. Larock著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1999年）に記載の方法等を組み合わせることにより、目的の官能基へと変換することができる。例えば、本発明におけるカルボン酸、アルコール又は第1級若しくは第2級アミンを有する化合物を中間体として用い、MGAT2阻害剤として有用な、種々のエステル、アミド、カーバメート等を有する別の本発明の化合物に変換することが可能である。

【0151】

上記の各製造法において得られる生成物は、抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶、再沈殿等のような常法に従って単離、精製を行うことができる。

【0152】

「生理的に許容される塩」とは、生理的に許容される酸付加塩、アルカリ金属塩、アル

10

20

30

40

50

カリ土類金属塩又は有機塩基との塩を意味する。具体的には、酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩及びシュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マロン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、グルコン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。アルカリ金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等の無機アルカリ塩が挙げられ、アルカリ土類金属塩としては、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩が挙げられ、また、有機塩基としての塩としては、例えばアンモニア、メチルアミン、トリエチルアミン、N - メチルモルホリンとの塩が挙げられる。

【0153】

本発明の化合物は、一つの好ましい態様として、酸付加塩とすることができ、使用される酸は、好ましくは、塩酸、リン酸、フマル酸等が挙げられる。

「化学的に安定な塩」とは、化学反応の中間体として許容される程度に保存安定性を有する酸付加塩、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩又は有機塩基との塩を意味する。具体的には、酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩及び酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マロン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、グルコン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。アルカリ金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等の無機アルカリ塩が挙げられ、アルカリ土類金属塩としては、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩が挙げられ、また、有機塩基としての塩としては、例えばアンモニア、メチルアミン、トリエチルアミン、N - メチルモルホリンとの塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0154】

式(I)で表される化合物及びその生理的に許容される塩は水和物及び/又は溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物及び溶媒和物もまた本発明の化合物に包含される。

【0155】

また、式(I)で表される化合物は1個以上の不斉炭素原子を有する場合があります、また幾何異性や軸性キラリティを生じることがあるので、数種の立体異性体として存在しうる。これらの立体異性体、それらの混合物及びラセミ体もまた本発明の化合物に包含される。さらに、本発明には、本発明の化合物のあらゆる互変異性体も包含される。

【0156】

また、本発明には、式(I)で表される化合物のプロドラッグ、またはその生理的に許容される塩が包含される。本発明にはまた、これらの水和物及び/又は溶媒和物も包含される。

【0157】

本明細書における「式(I)で表される化合物のプロドラッグ」なる用語は、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により式(I)の化合物に変換される化合物、例えば、酵素的に酸化、還元、加水分解等されて式(I)の化合物に変換される化合物；胃酸等により加水分解されて式(I)の化合物に変換される化合物を意味する。具体的には、例えば、カルボン酸、アルコール又は第1級若しくは第2級アミン等を有する本発明化合物を、生体内の上記反応で容易に加水分解しうるエステル、アミド、カーバメート等に変換した化合物が挙げられ、好ましくはエステルである。

【0158】

また、本発明の化合物にはアンテドラッグが包含される。本明細書における「アンテドラッグ」なる用語は、所望の作用を発現した後、生体内における生理条件下、酵素等による反応(例えば、酵素的な酸化、還元、加水分解等)によって、生体への負担(望ましくない副作用等)が相対的に低い化合物に速やかに変換される化合物を意味する。具体的には、例えば、本発明化合物の内、生体内の酵素等による反応で容易に加水分解しうるエステル、アミド、カーバメート等の化合物が挙げられ、好ましくはエステルである。

【0159】

また、本発明の化合物のいずれか1つまたは2つ以上の ^1H を ^2H (D)に変換した重水素変換体も本発明の化合物に含まれる。これらは予め重水素化された市販の化合物や試薬からの合成、又は重水素を用いた水素添加反応、若しくは重水素化還元剤 (例えば、重水素化ホウ素ナトリウム等) による還元反応等の公知の方法により得ることができる。

【0160】

また、本発明の化合物は反応条件により塩、遊離酸又は遊離塩基の形で得られるが、これらの化合物は常法により所望の塩、遊離酸又は遊離塩基の形に変換することができる。

【0161】

本発明の化合物又はその生理的に許容される塩は結晶であってもよく、これらは公知の結晶化法等により得ることができる。本発明の化合物又はその生理的に許容される塩が複数の結晶形をとりうる場合、あらゆる態様の結晶形のものも本発明の化合物に含まれる。

10

【0162】

本発明の化合物において、光学異性体、立体異性体、回轉異性体及び/又は位置異性体が存在しうる場合には、これらも本発明の化合物に含まれる。これらは光学活性な原料化合物からの合成、又は光学分割法、優先晶出法等の分離手法等の公知の方法により得ることができる。

【0163】

本発明の化合物又はその生理的に許容される塩は、MGAT阻害作用を有し、MGAT関連疾患の予防剤及び/又は治療剤として有用である。

20

「MGAT関連疾患」とは、中性脂肪の過度の摂取、若しくは中性脂肪の代謝異常等による体内の過剰な中性脂肪蓄積に起因する疾患を意味し、例えば、肥満症、メタボリックシンドローム、高脂血症、高中性脂肪血症、高VLDL血症 (ここで、「VLDL」とは、超低密度リポたんぱく質 (very low-density lipoprotein) を表す)、高脂肪酸血症、糖尿病、動脈硬化症等が挙げられる。

よって、本発明の化合物及びその生理的に許容される塩は、肥満症、メタボリックシンドローム、高脂血症、高中性脂肪血症、高VLDL血症、高脂肪酸血症、糖尿病、動脈硬化症の予防剤及び/又は治療剤として有用である。

【0164】

本発明の化合物又はその生理的に許容される塩はMGAT阻害薬として使用する場合、経口投与、非経口投与又は直腸内投与のいずれでもよいが、経口投与が好ましい。投与量としては、投与方法、患者の症状・年齢、処置形式 (予防又は治療) 等により異なるが、通常 $10\text{ ng/kg/日} \sim 10\text{ mg/kg/日}$ 、好ましくは $0.1\text{ }\mu\text{g/kg/日} \sim 1\text{ mg/kg/日}$ 、さらに好ましくは $1\text{ }\mu\text{g/kg/日} \sim 100\text{ }\mu\text{g/kg/日}$ を1日1回又は2回ないし3回に分けて投与する。また、数日～数週に1回投与することもできる。あるいは、成人1人あたり、 $1\text{ }\mu\text{g/日} \sim 1\text{ g/日}$ 、好ましくは $10\text{ }\mu\text{g/日} \sim 100\text{ mg/日}$ 、さらに好ましくは $100\text{ }\mu\text{g/日} \sim 10\text{ mg/日}$ を1日1回又は2回ないし3回に分けて投与する。また、数日～数週に1回投与することもできる。

30

【0165】

本発明の化合物は通常、製剤用担体と混合して調製した製剤の形で投与される。製剤用担体としては、製剤分野において常用され、かつ、本発明の化合物と反応しない物質が用いられる。具体的には、例えば乳糖、ブドウ糖、マンニット、デキストリン、デンプン、白糖、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、イオン交換樹脂、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、カルボキシビニルポリマー、酸化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリン、脂肪酸グリセリンエステル、精製ラノリン、グリセロゼラチン、ポリソルベート、マクロゴール、植物油、ロウ

40

50

、非イオン界面活性剤、プロピレングリコール、水等が挙げられる。

【0166】

剤形としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、坐剤、ゲル剤、注射剤等が挙げられる。これらの製剤は常法に従って調製される。なお、液体製剤にあつては、用時、水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁する形であってもよい。また錠剤及び顆粒剤は、周知の方法でコーティングしてもよい。注射剤の場合には、式(Ⅰ)で表される化合物又はその生理的に許容される塩を水に溶解させて調製されるが、必要に応じて等張化剤を溶解させてもよく、またpH調節剤、緩衝剤及び保存剤を添加してもよい。

【0167】

これらの製剤は、本発明の化合物又はその生理的に許容される塩を0.01重量%以上、好ましくは0.05~70重量%の割合で含有することができる。これらの製剤はまた、治療上有効な他の成分を含有していてもよい。

【0168】

本発明の化合物は、その効果の増強を目的として、抗肥満剤、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤、利尿剤、抗通風剤などの薬剤(以下、「併用薬剤」と略記する)と組み合わせて用いることができる。本発明の化合物および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差を置いて投与してもよい。また、本発明の化合物と併用薬剤の合剤としてもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の化合物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明の化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01~100重量部用いればよい。

【0169】

なお、抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬として、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、トピラメート、ブプロピオン、シブトラミン、ロルカセリン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、テソフェンシン、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス、ゾニサミド、MCH受容体拮抗薬(例、BMS-830216等)、ニューロペプチドY5受容体拮抗薬(例、S-2367等)、ニューロペプチドY2受容体作動薬(例、AC-162352等)、オピオイド μ 受容体拮抗薬(例、ナルトレキソン等)、オピオイド μ 受容体逆作動薬(例、GSK-1521498等)、ヒスタミンH3受容体拮抗薬(例、HPP-404等)が挙げられ、その他、ペプチド性食欲抑制薬(例、レブチン等)、GLP-1アナログ(例、リラグルタイド等)、カンナビノイド受容体拮抗薬(例、TM38837等)、アグーチ関連タンパク(AgRP)阻害薬(例、TTP-435等)、腓リパーゼ阻害薬(例、オルリスタット、セティリスタット等)、グルコキナーゼ活性化薬(例、AZD-5658等)、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク(MTP)阻害薬(例、JNJ-16269110等)、アシルコエンザイムA:ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ(DGAT)阻害薬(例、AZD-5658等)、ナトリウム依存性グルコース共輸送体(SGLT)2阻害薬(例、カナグリフロジン等)、 β 3作動薬(例、LY-377604等)、メチオニンアミノペプチダーゼ(MetAP)2阻害薬(例、ZGN-433等)、11 β 位水酸化ステロイド脱水素酵素1型(11 β HSD1)阻害薬(例、AZD-8329等)等が挙げられる。

【0170】

糖尿病治療剤としては、インスリン製剤(例、ウシ・ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤、大腸菌・イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤、インスリン亜鉛、プロタミンインスリン亜鉛、インスリンのフラグメントまたは誘導体、経口インスリン製剤)、インスリン抵抗性改善剤(例、ピオグリタゾンまたはその塩酸塩、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、アレグリタザール、ZYH1、ロベグリタゾン、バラグリタゾン、THR-0921、GFT-505、インデグリタザール、シグリタザール、MBX-2044、MBX-102、INT-131、DSP-8658等)、

10

20

30

40

50

α - グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ピグアナイド剤（例、メトホルミン等）、インスリン分泌促進剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド等のスルホニルウレア剤；レバグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド等）、ジペプチジルペプチダーゼ（DPP）IV 阻害剤（例、シタグリブチン、ビルダグリブチン、サクサグリブチン、リナグリブチン、アログリブチン、テネリグリブチン、アナグリブチン、ゲミグリブチン、トレラグリブチン等）、GLP-1、GLP-1アナログ（例、エキセナタイド、リラグルタイド、アルピグルタイド、デュラグルタイド、リキシセナタイド等）、ナトリウム依存性グルコース共輸送体（SGLT）2 阻害薬（例、ダバグリフロジン、カナグリフロジン、エンバグリフロジン、イブラグリフロジン、トホグリフロジン等）、SGLT1 阻害薬（例、LX-4211、DSP-3235等）、11 β 位水酸化ステロイド脱水素酵素1型（11 β HSD1）阻害薬（例、BMS-770767、INCB013739、LY2523199等）、グルコキナーゼ活性化薬（例、ARRY-403、TTP399等）、グリコーゲンフォスフォリラーゼ阻害薬（例、GSK-1362885等）、グルカゴン受容体拮抗薬（例、LY2409021、MK-3577等）、GPR40 作動薬（例、TAK-875）等が挙げられる。

10

【0171】

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤（例、エバルレスタット、ラニレスタット等）、神経栄養因子（例、NGF、TAK-428等）、PKC 阻害剤（例、ルボキシスタウリン メシレート等）、AGE 阻害剤（例、ピリドキサミン等）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸等）、脳血管拡張剤（例、チアプリド、メキシレチン等）、血管新生阻害剤（例、デフィブロタイド、ラニビズマブ等）、Nrf2 活性化剤（例、RTA-402等）、エンドセリン拮抗剤（例、アトラセンタン等）、ホスホジエステラーゼ阻害剤（例、PF-489791等）、CCR2 受容体拮抗薬（例、CCX-140等）、T 型カルシウムチャネル拮抗剤（例、ABT-639等）、GABA 受容体モジュレーター（例、BMS-954561等）が挙げられる。

20

【0172】

抗高脂血症剤としては、HMG-CoA 還元酵素阻害剤（例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンまたはそれらの塩（例、ナトリウム塩、カルシウム塩））、フィブラート系化合物（例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート等）、陰イオン交換樹脂（例、コレスチラミン等）、コレステロール吸収阻害剤（例、エゼチミブ等）、プロブコール、ニコチン酸系薬剤（例、ナイアシン及び除法性製剤等）、イコサペント酸エチル、CETP 阻害剤（例、アナセトラピブ、ダルセトラピブ等）、ACAT 阻害剤（例、K604等）、等が挙げられる。

30

【0173】

降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル等）、アンジオテンシンII 拮抗剤（例、オルメサルタン メドキシミル、カンデサルタン シレキセチル、アジルサルタン メドキシミル、ロサルタン、エプロサルタン、パルサンタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン等）、カルシウム拮抗剤（例、塩酸ニカルジピン、塩酸マニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニルバジピン、アムロジピン等）、レニン阻害剤（例、アリスキレン等）、 β 遮断薬（例、アテノロール、ビソプロロール、ベタキソロール、メトプロロール等）、 α 遮断薬（例、ウラピジル、テラゾシン、ドキサゾシン、ブナゾシン等）、 $\alpha\beta$ 遮断薬（例、アモスラロール、アロチノロール、ラベタロール、カルベジロール等）、クロニジン等が挙げられる。

40

【0174】

利尿剤としては、キサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオプロミン、サリチ

50

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

【0175】

抗通風剤としては、アロプリノール、プロベネシド、コルヒチン、ベンズプロマロン、フェブキソスタット、クエン酸塩等が挙げられる。

10

【0176】

上記併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

本発明の化合物が、併用薬剤と組み合わせて使用される場合には、これらの薬剤の使用量は、薬剤の副作用を考えて安全な範囲内で低減できる。したがって、これらの薬剤により引き起こされるであろう副作用は安全に防止できる。

【実施例】

【0177】

以下に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例および参考例において以下の略語を使用することがある。

20

Me:メチル

Et:エチル

Ph:フェニル

Boc:tert-ブトキシカルボニル

N:規定(例として2NHClは2規定塩酸を示す。)

THF:テトラヒドロフラン

NaBH(OAc)₃:トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム

(Boc)₂O:ジ-tert-ブチルジカーボネート

Cbz:ベンジルオキシカルボニル

Pd/C:パラジウム炭素

30

Pt/C:白金炭素

HPLC:高速液体クロマトグラフィー

DMF:N,N-ジメチルホルムアミド

DEA:N,N-ジイソプロピルエチルアミン

DMSO:ジメチルスルホキシド

M:モル濃度(mol/L)(例として2Mメチルアミンは2mol/Lメチルアミン溶液を示す。)

BSA:ウシ血清アルブミン

パルミトイル-CoA:パルミトイル補酵素A

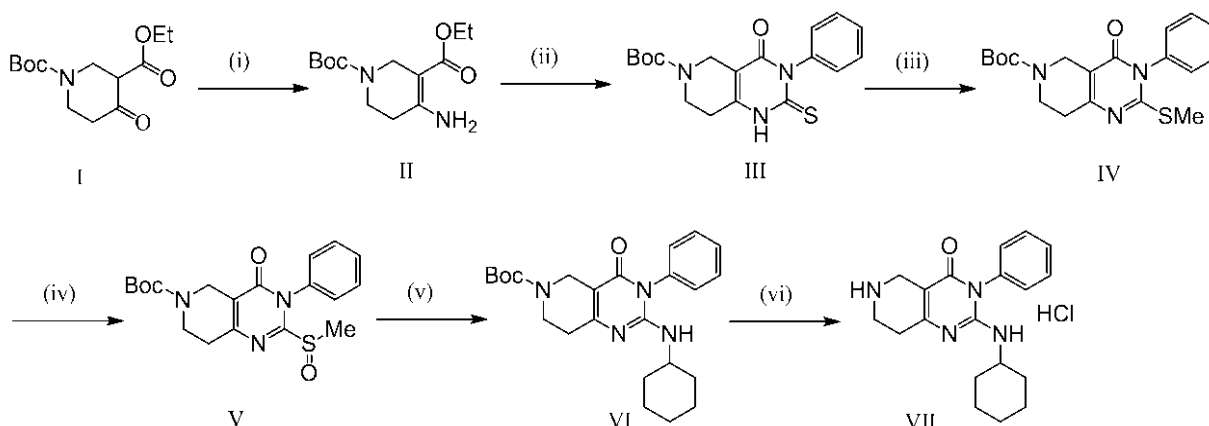
NaOH:水酸化ナトリウム

40

【0178】

参考例1:2-(シクロヘキシルアミノ)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン 塩酸塩の製造

【化 7 3】



10

工程(i) :

化合物I (65.88 g) に25%アンモニア水溶液 (660 mL) を加え、2時間加熱還流を行った。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を分離後、水層を酢酸エチルで再度抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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 = 5/3) で精製後、得られた粗精製物を再結晶 (ヘキサン/ジエチルエーテル = 9/1) し、化合物II (37.67 g) を得た。

MS-APCI: m/z : 271 ($[M+H]^+$).

20

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 7.00 (br.s, 2H), 4.05 (q, $J = 7.1$, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.37 (t, $J = 6.0$, 2H), 2.26 (t, $J = 6.0$, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.18 (t, $J = 7.1$, 3H).

【0179】

工程(ii) :

化合物II (19.3 g) のピリジン (165 mL) 溶液にフェニルイソチオシアネート (17.1 mL) を加えた後、90 ° で終夜加熱撹拌を行った。反応混合物を減圧濃縮後、トルエンを加えて再度減圧濃縮を行った。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄後、化合物III (26.75 g) を得た。化合物IIIをこれ以上精製することなく、次の反応に用いた。

【0180】

30

工程(iii) :

化合物III (26.75 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (320 mL) 溶液に0 ° で、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (10.6 mL) 及びヨウ化メチル (4.9 mL) を加えた。反応混合物を0 ° 下0.5時間撹拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応をクエンチし、塩化メチレンで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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) で精製後、化合物IV (22.03 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 7.52-7.57 (m, 3H), 7.34-7.37 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.61 (t, $J = 5.8$, 2H), 2.65 (t, $J = 5.7$, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

【0181】

40

工程(iv) :

化合物IV (5.0 g) の塩化メチレン (100 mL) 溶液に無水硫酸マグネシウム (20 g) 及び酢酸ナトリウム (2.31 g) を加えた。反応混合物を-70 ° に冷却し、m-クロロ過安息香酸 (9.89 g) の塩化メチレン (150 mL) 溶液を滴下した。反応混合物を-70 ° で3.5時間撹拌後、-30 ° で10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えてクエンチし、次いでジクロロメタンで抽出した。有機層を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、化合物V (6.15 g) を得た。化合物Vをこれ以上精製することなく、次の反応に用いた。

【0182】

工程(v) :

50

化合物V (980 mg) のジオキサン (19 mL) 溶液にシクロヘキシルアミン (499 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (977 mg) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (0.03 g) を加え、50 で15時間加熱撹拌した。反応混合物に水を加えてクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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) で精製後、化合物VI (630 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.43-7.52 (m, 3H), 7.16-7.22 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.55 (t, $J = 5.8$, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.97-1.98 (m, 2H), 1.47-1.56 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.25-1.33 (m, 2H), 0.92-1.06 (m, 3H).

【0183】

工程(vi) :

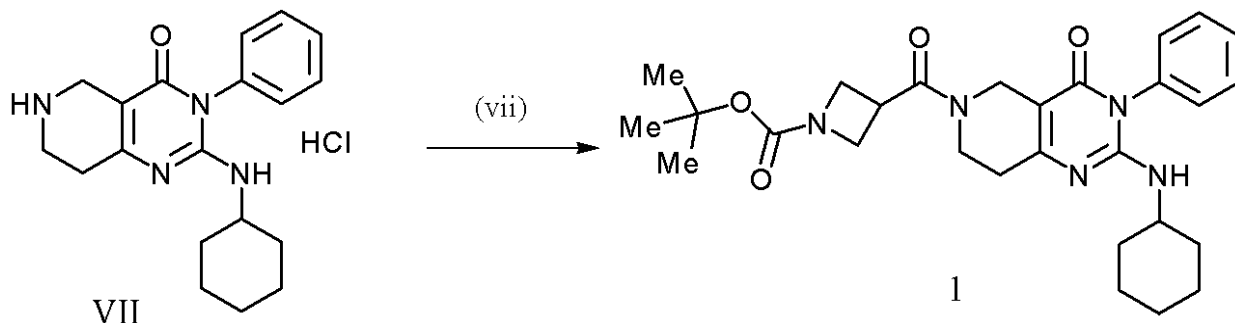
化合物VI (630 mg) のジオキサン (5 mL) 溶液に0 で4 mol/l塩酸ジオキサン溶液 (10 mL) を加えた。反応混合物を室温下2時間撹拌し、減圧濃縮後、ジクロロメタンを加えて再度減圧濃縮を行い、化合物VII (700 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 7.63-7.68 (m, 3H), 7.38-7.40 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.37-3.38 (m, 1H), 3.56-3.59 (m, 2H), 3.01-3.12 (m, 2H), 1.87-1.90 (m, 2H), 1.73-1.76 (m, 2H), 1.62-1.66 (m, 1H), 1.32-1.42 (m, 4H), 1.09-1.12 (m, 1H).

【0184】

実施例1 : tert - ブチル 3 - {[2 - (シクロヘキシルアミノ) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 5, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル]カルボニル}アゼチジン - 1 - カルボキシレートの製造

【化74】



化合物VII (360 mg) のN,N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-カルボン酸 (201 mg)、トリエチルアミン (0.416 mL)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (405 mg) 及び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 (619 mg) を加えた。反応混合物を25 で15時間撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製後、実施例化合物1 (335 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 7.50-7.59 (m, 3H), 7.25-7.27 (m, 2H), 5.03-5.09 (m, 1H), 3.68-4.18 (m, 9H), 3.49 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.45-2.51 (m, 2H), 1.67-1.69 (m, 2H), 1.49-1.56 (m, 3H), 1.36-1.37 (m, 9H), 0.95-1.26 (m, 5H).

【0185】

実施例2 : 6 - (アゼチジン - 3 - イルカルボニル) - 2 - (シクロヘキシルアミノ) - 3 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン 塩酸塩の製造

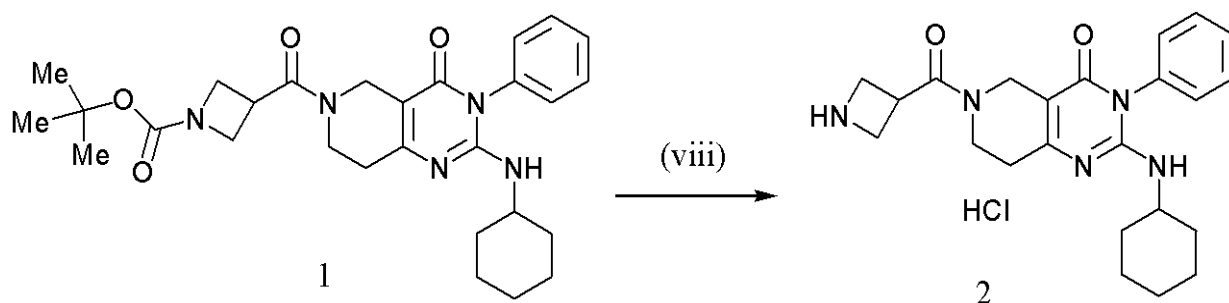
10

20

30

40

【化 7 5】



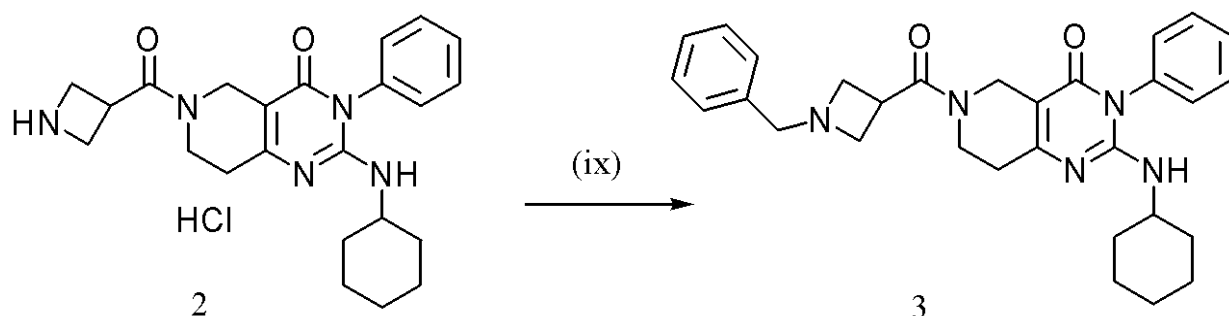
実施例化合物 1 (270 mg) の 1,4 - ジオキサン (4 mL) 溶液に、4 mol/L 塩酸ジオキサン溶液 (4 mL) を加えた。反応混合物を 25 °C で 1 時間攪拌し、減圧濃縮後、実施例化合物 2 (330 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 7.53-7.60 (m, 3H), 7.27-7.30 (m, 2H), 4.01-4.45 (m, 10H), 3.50-3.58 (m, 2H), 2.58-2.72 (m, 2H), 1.66-1.73 (m, 2H), 1.47-1.58 (m, 3H), 0.99-1.30 (m, 5H).

【 0 1 8 6】

実施例 3 : 6 - [(1 - ベンジルアゼチジン - 3 - イル) カルボニル] - 2 - (シクロヘキシルアミノ) - 3 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン の 製 造

【化 7 6】



実施例化合物 2 (330 mg) の N,N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液にベンジルブロミド (0.065 mL) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.33 mL) を加えた。反応混合物を 25 °C で 16 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム = 5/95) で精製後、実施例化合物 3 (98 mg) を得た。

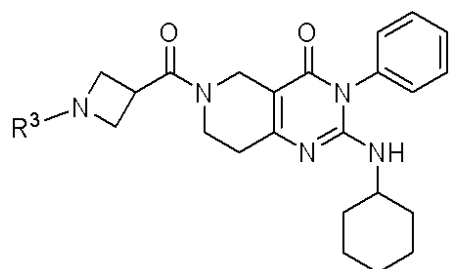
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 7.51-7.58 (m, 3H), 7.21-7.32 (m, 7H), 5.01-5.06 (m, 1H), 3.32-4.16 (m, 10H), 3.15-3.19 (m, 2H), 2.44-2.50 (m, 2H), 1.66-1.69 (m, 2H), 1.47-1.54 (m, 3H), 0.99-1.23 (m, 5H).

【 0 1 8 7】

実施例 4 ~ 16 :

実施例 3 の方法に準じ、実施例 2 で合成した実施例化合物 2 を用いて、実施例 4 ~ 16 の化合物を合成した。

【化 7 7】



10

20

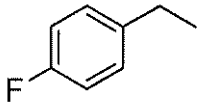
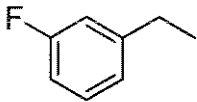
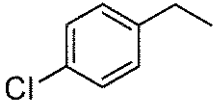
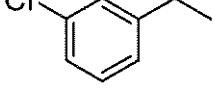
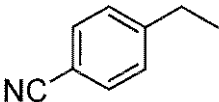
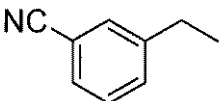
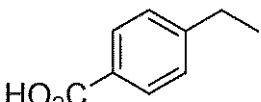
30

40

50

【 0 1 8 8 】

【 表 1 】

実施例 番号	R ³	¹ H-NMR spectrum
4		¹ H-NMR(400MHz, CD ₃ OD): δ(ppm)= 7.45-7.54 (m, 3H), 7.15-7.24 (m, 4H), 6.90-6.97 (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.72-3.82 (m, 2H), 3.43-3.58 (m, 6H), 3.24-3.31 (m, 2H), 2.51-2.56 (m, 2H), 1.70-1.73 (m, 2H), 1.44-1.52 (m, 3H), 1.18-1.24 (m, 2H), 0.97-1.04 (m, 3H).
5		¹ H-NMR(400MHz, CD ₃ OD): δ(ppm)= 7.47-7.54 (m, 3H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.15-7.18 (m, 2H), 6.96-7.03 (m, 2H), 6.87-6.90 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.79-3.80 (m, 1H), 3.72-3.75 (m, 1H), 3.49-3.55 (m, 6H), 3.25-3.33 (m, 2H), 2.53-2.57 (m, 2H), 1.70-1.73 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 3H), 1.18-1.24 (m, 2H), 1.00-1.05 (m, 3H).
6		¹ H-NMR(400MHz, CD ₃ OD): δ(ppm)= 7.60-7.61 (m, 3H), 7.25-7.32 (m, 6H), 4.35 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.89-3.90 (m, 1H), 3.82-3.85 (m, 1H), 3.57-3.63 (m, 6H), 3.38-3.44 (m, 2H), 2.61-2.66 (m, 2H), 1.80-1.83 (m, 2H), 1.54-1.62 (m, 3H), 1.31-1.34 (m, 2H), 1.09-1.14 (m, 3H).
7		¹ H-NMR(400MHz, CD ₃ OD): δ(ppm)= 7.51-7.53 (m, 3H), 7.15-7.20 (m, 6H), 4.26 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.76-3.85 (m, 1H), 3.72-3.75 (m, 1H), 3.48-3.55 (m, 6H), 3.25-3.33 (m, 2H), 2.50-2.60 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 2H), 1.42-1.52 (m, 3H), 1.18-1.28 (m, 2H), 0.95-1.05 (m, 3H).
8		¹ H-NMR(400MHz, CD ₃ OD): δ(ppm)= 7.59-7.72 (m, 5H), 7.49-7.53 (m, 4H), 7.27-7.30 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.91-3.92 (m, 1H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.72-3.74 (m, 2H), 3.59-3.67 (m, 4H), 3.33-3.46 (m, 2H), 2.63-2.68 (m, 2H), 1.82-1.85 (m, 2H), 1.56-1.64 (m, 3H), 1.30-1.35 (m, 2H), 1.07-1.20 (m, 3H).
9		¹ H-NMR(400MHz, CD ₃ OD): δ(ppm)= 7.51-7.70 (m, 7H), 7.23-7.21 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.85-3.89 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 6H), 3.38-3.43 (m, 2H), 2.64-2.65 (m, 2H), 1.81-1.84 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 3H), 1.29-1.38 (m, 2H), 1.10-1.13 (m, 3H).
10		¹ H-NMR(400MHz, CD ₃ OD): δ(ppm)= 7.99-8.02 (m, 2H), 7.59-7.65 (m, 3H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.88-4.14 (m, 8H), 3.62-3.67 (m, 1H), 2.67-2.70 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 2H), 1.55-1.68 (m, 3H), 1.30-1.42 (m, 2H), 1.08-1.18 (m, 3H).

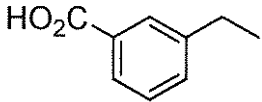
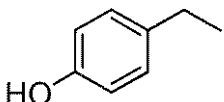
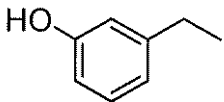
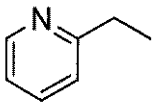
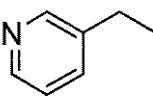
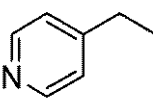
10

20

30

40

50

11		$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm}) = 8.04 (\text{d}, J = 28.4 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.86\text{--}7.89 (\text{m}, 1\text{H}), 7.43\text{--}7.51 (\text{m}, 4\text{H}), 7.32\text{--}7.33 (\text{m}, 1\text{H}), 7.13\text{--}7.17 (\text{m}, 2\text{H}), 4.27 (\text{s}, 1\text{H}), 3.98\text{--}4.14 (\text{m}, 7\text{H}), 3.74\text{--}3.79 (\text{m}, 2\text{H}), 3.48\text{--}3.59 (\text{m}, 1\text{H}), 2.53\text{--}2.56 (\text{m}, 2\text{H}), 1.70\text{--}1.72 (\text{m}, 2\text{H}), 1.47\text{--}1.51 (\text{m}, 3\text{H}), 1.18\text{--}1.23 (\text{m}, 2\text{H}), 0.99\text{--}1.02 (\text{m}, 3\text{H}).$
12		$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm}) = 7.47\text{--}7.54 (\text{m}, 3\text{H}), 7.15\text{--}7.18 (\text{m}, 2\text{H}), 7.01\text{--}7.03 (\text{m}, 1\text{H}), 6.58\text{--}6.66 (\text{m}, 3\text{H}), 4.26 (\text{s}, 1\text{H}), 4.06 (\text{s}, 1\text{H}), 3.78\text{--}3.83 (\text{m}, 1\text{H}), 3.73\text{--}3.76 (\text{m}, 1\text{H}), 3.44\text{--}3.54 (\text{m}, 6\text{H}), 3.21\text{--}3.31 (\text{m}, 2\text{H}), 2.53\text{--}2.55 (\text{m}, 2\text{H}), 1.71\text{--}1.74 (\text{m}, 2\text{H}), 1.49\text{--}1.52 (\text{m}, 3\text{H}), 1.19\text{--}1.25 (\text{m}, 2\text{H}), 1.00\text{--}1.05 (\text{m}, 3\text{H}).$
13		$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm}) = 7.47\text{--}7.52 (\text{m}, 3\text{H}), 7.17\text{--}7.18 (\text{m}, 2\text{H}), 6.98\text{--}7.03 (\text{m}, 2\text{H}), 6.61\text{--}6.64 (\text{m}, 2\text{H}), 4.26 (\text{s}, 1\text{H}), 4.05 (\text{s}, 1\text{H}), 3.73\text{--}3.81 (\text{m}, 2\text{H}), 3.40\text{--}3.60 (\text{m}, 6\text{H}), 3.20\text{--}3.30 (\text{m}, 2\text{H}), 2.50\text{--}2.60 (\text{m}, 2\text{H}), 1.71\text{--}1.74 (\text{m}, 2\text{H}), 1.43\text{--}1.53 (\text{m}, 3\text{H}), 1.18\text{--}1.28 (\text{m}, 2\text{H}), 0.98\text{--}1.05 (\text{m}, 3\text{H}).$
14		$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm}) = 8.35\text{--}8.90 (\text{m}, 1\text{H}), 7.70\text{--}7.72 (\text{m}, 1\text{H}), 7.47\text{--}7.54 (\text{m}, 3\text{H}), 7.32\text{--}7.35 (\text{m}, 2\text{H}), 7.17\text{--}7.22 (\text{m}, 3\text{H}), 4.27 (\text{s}, 1\text{H}), 4.07 (\text{s}, 1\text{H}), 3.73\text{--}3.81 (\text{m}, 2\text{H}), 3.52\text{--}3.68 (\text{m}, 6\text{H}), 3.37\text{--}3.40 (\text{m}, 2\text{H}), 2.53\text{--}2.56 (\text{m}, 2\text{H}), 1.71\text{--}1.74 (\text{m}, 2\text{H}), 1.49\text{--}1.53 (\text{m}, 3\text{H}), 1.19\text{--}1.25 (\text{m}, 2\text{H}), 1.00\text{--}1.05 (\text{m}, 3\text{H}).$
15		$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm}) = 8.34\text{--}8.41 (\text{m}, 2\text{H}), 7.70\text{--}7.72 (\text{m}, 1\text{H}), 7.47\text{--}7.54 (\text{m}, 3\text{H}), 7.31\text{--}7.32 (\text{m}, 1\text{H}), 7.16\text{--}7.18 (\text{m}, 2\text{H}), 4.27 (\text{s}, 1\text{H}), 4.06 (\text{s}, 1\text{H}), 3.73\text{--}3.76 (\text{m}, 2\text{H}), 3.50\text{--}3.60 (\text{m}, 6\text{H}), 3.29\text{--}3.36 (\text{m}, 2\text{H}), 2.53\text{--}2.56 (\text{m}, 2\text{H}), 1.71\text{--}1.74 (\text{m}, 2\text{H}), 1.49\text{--}1.53 (\text{m}, 3\text{H}), 1.19\text{--}1.25 (\text{m}, 2\text{H}), 1.00\text{--}1.05 (\text{m}, 3\text{H}).$
16		$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm}) = 8.35\text{--}8.38 (\text{m}, 2\text{H}), 7.47\text{--}7.52 (\text{m}, 3\text{H}), 7.27\text{--}7.30 (\text{m}, 2\text{H}), 7.15\text{--}7.18 (\text{m}, 2\text{H}), 4.27 (\text{s}, 1\text{H}), 4.06 (\text{s}, 1\text{H}), 3.73\text{--}3.81 (\text{m}, 2\text{H}), 3.52\text{--}3.62 (\text{m}, 6\text{H}), 3.31\text{--}3.34 (\text{m}, 2\text{H}), 2.53\text{--}2.56 (\text{m}, 2\text{H}), 1.71\text{--}1.74 (\text{m}, 2\text{H}), 1.49\text{--}1.53 (\text{m}, 3\text{H}), 1.19\text{--}1.25 (\text{m}, 2\text{H}), 1.00\text{--}1.05 (\text{m}, 3\text{H}).$

10

20

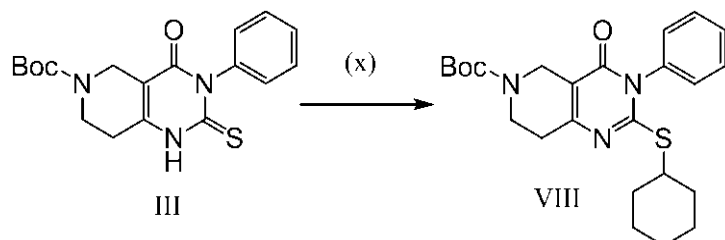
30

40

【 0 1 8 9 】

参考例 2 : tert - ブチル 2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H)
- カルボキシレートの製造

【化 7 8】



工程(x) :

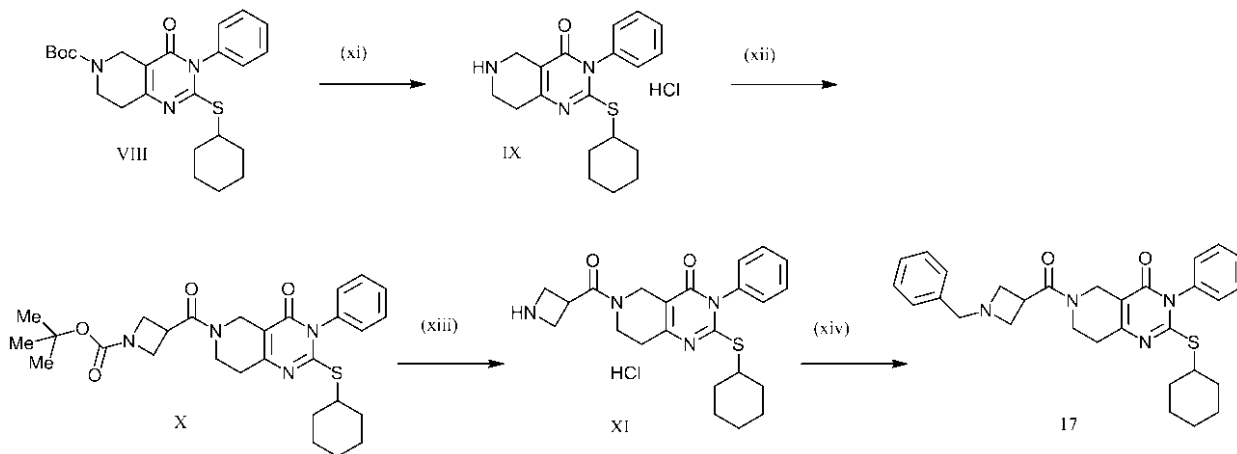
化合物III (5.64 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (60 mL) 溶液に、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (2.28 g) 及びヨウ化シクロヘキシル (3.50 g) を加えた。反応混合物を40℃で20時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応をクエンチし、ヘキサン/酢酸エチル (1/1) で抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で精製後、化合物VIII (4.15 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 7.50-7.53 (m, 3H), 7.21-7.26 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.73-3.79 (m, 1H), 3.68-3.71 (m, 2H), 2.70-2.72 (m, 2H), 1.98-2.05 (m, 2H), 1.68-1.72 (m, 2H), 1.55-1.60 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.34-1.42 (m, 4H), 1.23-1.28 (m, 1H).

【 0 1 9 0】

実施例 17 : 6 - [(1 - ベンジルアゼチジン - 3 - イル) カルボニル] - 2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 3 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 7 9】



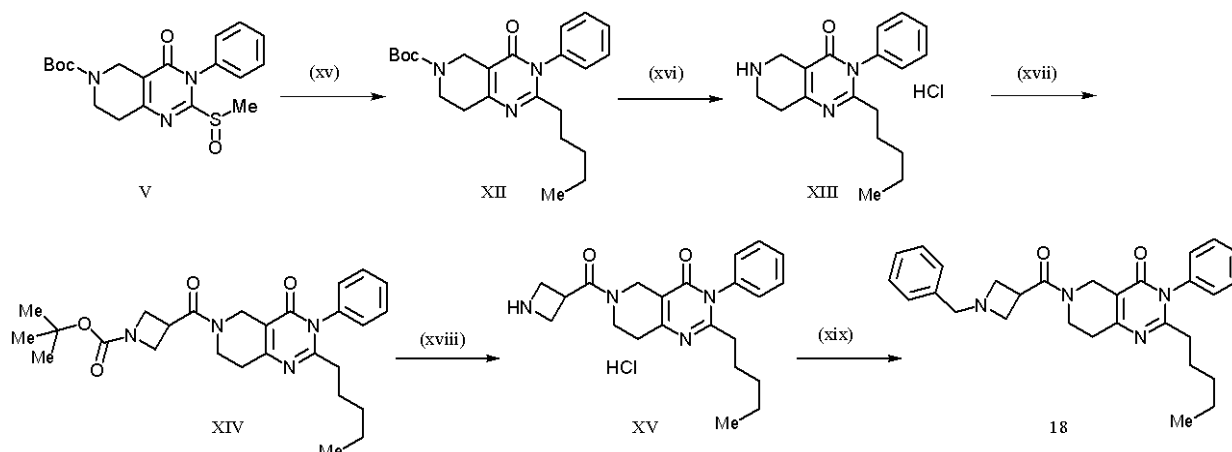
工程(xi) ~ (xiv) は、参考例 1 及び実施例 1 ~ 3 の工程(vi) ~ (ix) に準じて合成し、実施例 17 の化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 7.50-7.56 (m, 3H), 7.19-7.32 (m, 7H), 4.26 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.37-3.75 (m, 8H), 3.19 (t, $J = 7.36$ Hz, 2H), 2.59-2.63 (m, 2H), 1.91-1.96 (m, 2H), 1.47-1.65 (m, 3H), 1.13-1.39 (m, 5H).

【 0 1 9 1】

実施例 18 : 6 - [(1 - ベンジルアゼチジン - 3 - イル) カルボニル] - 2 - ペンチル - 3 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 8 0】



工程 (xv) :

化合物V (780 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を、窒素雰囲気下、-78 °C に冷却し、2 mol/Lペンチルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル溶液 (1.0 mL) を滴下した。反応混合物を-78 °C で1時間撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。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) で精製後、化合物XII (385 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 7.48-7.57 (m, 3H), 7.34-7.36 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.60 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.47-1.54 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.07-1.11 (m, 4H), 0.75 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

【 0 1 9 2】

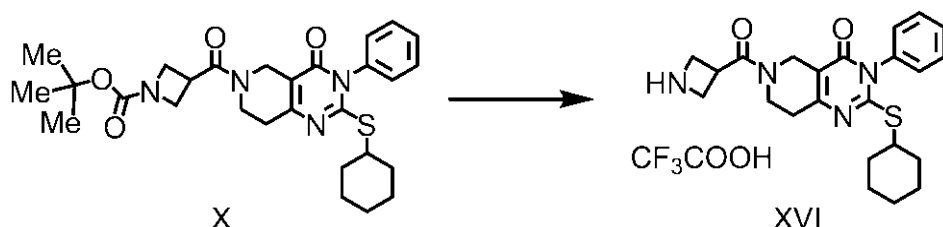
工程(xvi) ~ (xix) は、参考例 1 及び実施例 1 ~ 3 の工程(vi) ~ (ix) に準じて合成し、実施例 18 の化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 7.52-7.60 (m, 3H), 7.24-7.34 (m, 7H), 4.44 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.87 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.57-3.70 (m, 6H), 3.36-3.43 (m, 2H), 2.74-2.76 (m, 2H), 2.33-2.37 (m, 2H), 1.55-1.59 (m, 2H), 1.18-1.42 (m, 4H), 0.80 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

【 0 1 9 3】

参考例 3 : 6 - (アゼチジン - 3 - イルカルボニル) - 2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 3 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 (3H) - オン トリフルオロ酢酸塩の製造

【化 8 1】



化合物X (524 mg) にトルエン (10 mL) を加えて、氷水冷下で撹拌した。さらに、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を加えて、室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、化合物XVI (630 mg) 得た。

【 0 1 9 4】

実施例 19 : メチル (2E) - 3 - { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 5, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (4H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } プロパ - 2 - エノートの製造

10

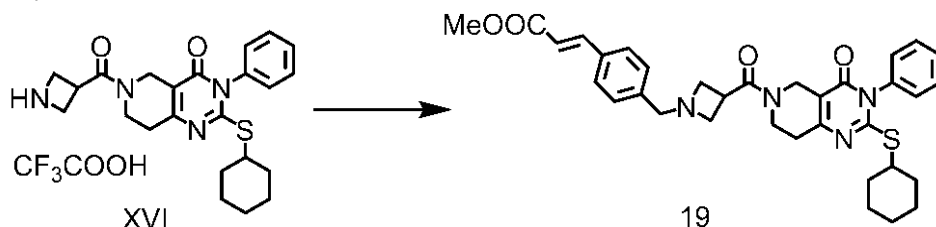
20

30

40

50

【化 8 2】



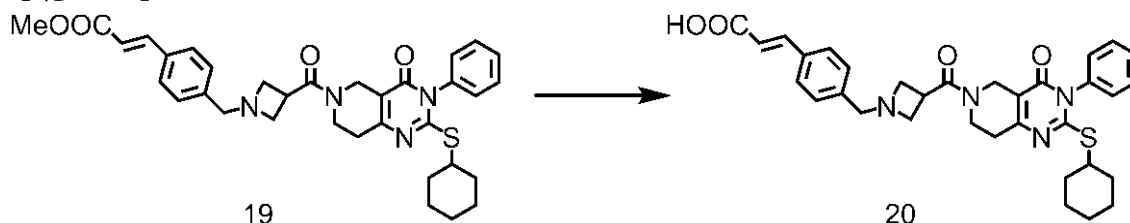
化合物XVI (135 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に (E)-メチル3-(4-ホルミルフェニル)アクリレート (47 mg) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.050 mL) を加え、窒素雰囲気下25℃で30分間撹拌した後、NaBH(OAc)₃ (53 mg) を加えた。反応混合物を25℃で15時間撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムを用いて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム: 1/10)で精製後、実施例化合物 19 (34 mg) を得た。

MS (M + H⁺) = 599

【0195】

実施例 20 : (2E) - 3 - { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキシ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } プロパン - 2 - エン酸の製造

【化 8 3】



実施例化合物 19 (20 mg) のメタノール (3 mL) 溶液に1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加えた。反応混合物を50℃で45分間撹拌した後、1 mol/L塩酸水溶液で中和し、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(メタノール/クロロホルム: 1/10)で精製後、実施例化合物 20 (12 mg) を得た。

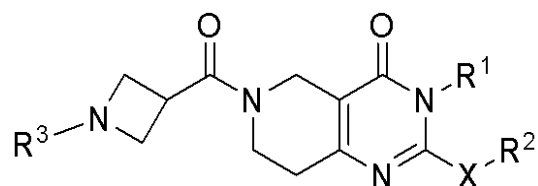
¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)= 7.65-7.52 (m, 6H), 7.34-7.27 (m, 4H), 6.52-6.47 (m, 1H), 4.26-3.24 (m, 10H), 2.68-2.59 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.60-1.15 (m, 10H).

【0196】

実施例 21 ~ 75 :

実施例 3、実施例 17、実施例 19 又は実施例 20 の方法に準じ、実施例 21 ~ 75 の化合物を合成した。

【化 8 4】



【0197】

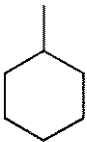
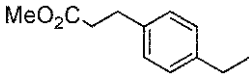
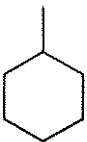
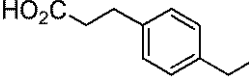
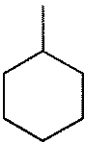
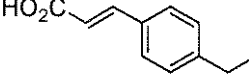
10

20

30

40

【表 2】

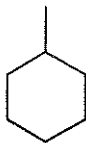
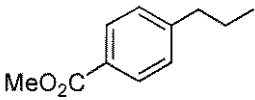
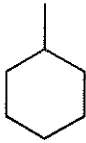
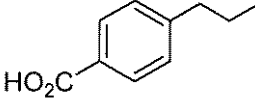
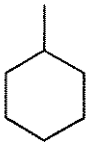
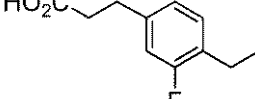
実施例 番号	X	R ¹	R ²	R ³	¹ H-NMR spectrum
21	NH	Ph			¹ H-NMR(400MHz, CD ₃ OD): δ(ppm)= 7.54-7.63 (m, 3H), 7.14-7.28 (m, 6H), 4.35 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.80-3.95 (m, 2H), 3.53-3.68 (m, 8H), 3.35-3.41 (m, 2H), 2.86-2.91 (m, 2H), 2.58-2.66 (m, 4H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.51-1.62 (m, 3H), 1.25-1.37 (m, 3H), 1.03-1.19 (m, 3H).
22	NH	Ph			¹ H-NMR(400MHz, CD ₃ OD): δ(ppm)= 7.55-7.63 (m, 3H), 7.24-7.31 (m, 6H), 4.37 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.82-3.93 (m, 9H), 2.88-2.95 (m, 2H), 2.62-2.67 (m, 2H), 2.48-2.53 (m, 2H), 1.80-1.83 (m, 2H), 1.54-1.62 (m, 3H), 1.28-1.39 (m, 3H), 1.05-1.19 (m, 3H).
23	NH	Ph			¹ H-NMR(400MHz, CD ₃ OD): δ(ppm)= 7.65-7.52 (m, 6H), 7.34-7.27 (m, 4H), 6.52-6.47 (m, 1H), 4.26-3.24 (m, 10H), 2.68-2.59 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.60-1.15 (m, 10H).

10

20

30

40

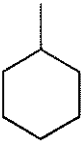
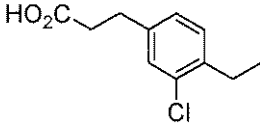
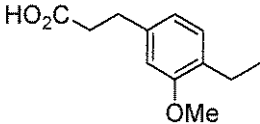
24	NH	Ph			$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm})=$ 7.95-7.90 (m, 2H), 7.67-7.54 (m, 3H), 7.34 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.28-7.26 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.93-3.54 (m, 8H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 6H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 3H), 1.37-1.28 (m, 3H), 1.19-1.07 (m, 3H).
25	NH	Ph			$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm})=$ 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.64-7.55 (m, 3H), 7.30-7.25 (m, 4H), 4.36 (s, 1H), 4.15-4.06 (m, 3H), 3.98-3.84 (m, 5H), 3.62-3.59 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 3H), 1.37-1.28 (m, 3H), 1.17-1.07 (m, 3H).
26	NH	Ph			$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm})=$ 7.64-7.55 (m, 3H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.09-7.03 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.94-3.75 (m, 9H), 3.62 (brt, 1H, $J = 6.0$ Hz), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.56-2.52 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 3H), 1.37-1.28 (m, 3H), 1.16-1.07 (m, 2H), 1.16-1.07 (m, 3H).

10

20

30

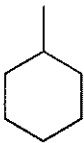
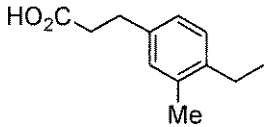
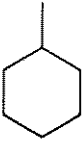
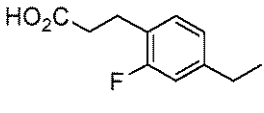
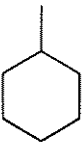
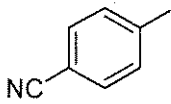
40

27	NH	Ph			$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm})=$ 7.64-7.55 (m, 3H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.99 (brd, 2H, $J = 4.4 \text{ Hz}$), 3.93-3.73 (m, 7H), 3.62 (brt, 1H, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.57-2.52 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 3H), 1.37-1.28 (m, 2H), 1.16-1.07 (m, 3H).
28	NH	Ph			$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm})=$ 7.65-7.55 (m, 3H), 7.31-7.25 (m, 3H), 6.99-6.98 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.33-4.24 (m, 5H), 4.14 (s, 1H), 4.11-4.00 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 5H), 3.64-3.61 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.70-2.64 (m, 2H), 2.56-2.51 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 3H), 1.37-1.28 (m, 2H), 1.16-1.08 (m, 3H).

10

20

30

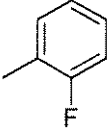
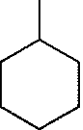
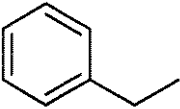
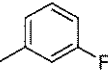
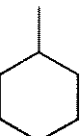
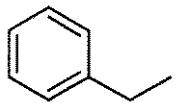
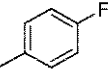
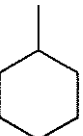
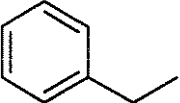
29	NH	Ph			¹ H-NMR(400MHz, CD ₃ OD): δ(ppm)= 7.64-7.55 (m, 3H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.99-3.79 (m, 9H), 3.62 (brt, 1H, J = 5.8 Hz), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.68-2.63 (m, 2H), 2.51-2.47 (m, 2H), 2.35-2.33 (m, 3H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 3H), 1.37-1.28 (m, 2H), 1.16-1.07 (m, 3H).
30	NH	Ph			¹ H-NMR(400MHz, CD ₃ OD): δ(ppm)= 7.67-7.55 (m, 3H), 7.30-7.25 (m, 3H), 7.10-7.05 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.93-3.67 (m, 9H), 3.61 (brt, 1H, J = 5.8 Hz), 2.95-2.90 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 3H), 1.37-1.28 (m, 2H), 1.16-1.07 (m, 3H).
31	NH	Ph			¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ(ppm)= 7.53-7.59 (m, 5H), 7.25-7.29 (m, 2H), 6.49-6.53 (m, 2H), 5.06-5.12 (m, 1H), 4.02-4.21 (m, 8H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.56-3.59 (m, 1H), 1.68-1.71 (m, 2H), 1.48-1.60 (m, 3H), 1.16-1.25 (m, 4H), 0.97-1.05 (m, 1H).

10

20

30

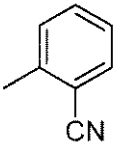
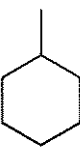
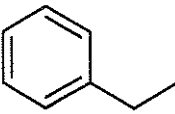
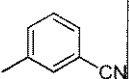
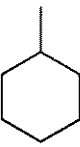
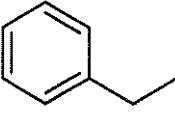
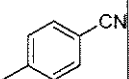
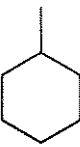
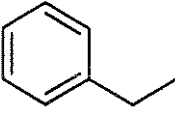
40

32	NH				¹ H-NMR(400MHz, CD ₃ OD): δ(ppm)= 7.47-7.51 (m, 1H), 7.15-7.32 (m, 8H), 4.24-4.28 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.83-3.84 (m, 1H), 3.72-3.75 (m, 1H), 3.47-3.60 (m, 6H), 3.31-3.35 (m, 2H), 2.52-2.57 (m, 2H), 1.71-1.74 (m, 2H), 1.48-1.58 (m, 3H), 1.19-1.25 (m, 2H), 1.07-1.10 (m, 3H).
33	NH				¹ H-NMR(400MHz, CD ₃ OD): δ(ppm)= 7.63-7.65 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 6H), 7.11-7.14 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.76-3.94 (m, 9H), 3.63 (bs, 1H), 2.65-2.68 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.58-1.71 (m, 3H), 1.27-1.40 (m, 2H), 1.15-1.22 (m, 2H).
34	NH				¹ H-NMR(400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.11-7.23 (m, 9H), 4.34 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.75-3.82 (m, 3H), 3.39-3.67 (m, 5H), 3.27-3.30 (m, 2H), 2.48-2.55 (m, 2H), 1.94 (bs, 1H), 1.79-1.83 (m, 2H), 1.49-1.52 (m, 3H), 1.07-1.36 (m, 5H).

10

20

30

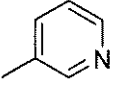
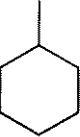
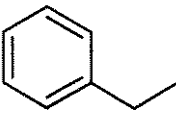
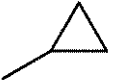
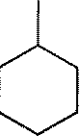
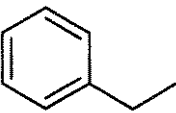
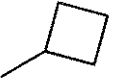
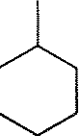
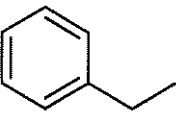
35	NH				¹ H-NMR(400MHz, CD ₃ OD): δ(ppm)= 8.01-7.99 (m, 1H), 7.89-7.94 (m, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 5H), 4.39-4.41 (m, 1H), 4.19-4.20 (m, 1H), 4.00-4.02 (m, 1H), 3.86-3.90 (m, 1H), 3.66-3.72 (m, 6H), 3.44-3.49 (m, 2H), 2.68-2.70 (m, 2H), 1.78-1.95 (m, 2H), 1.58-1.78 (m, 3H), 1.07-1.42 (m, 5H).
36	NH				¹ H-NMR(400MHz, CD ₃ OD): δ(ppm)= 7.95-7.97 (m, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.62 (bs, 1H), 7.50-7.51 (m, 5H), 4.35-4.41 (m, 7H), 4.17 (bs, 2H), 3.93-4.00 (m, 2H), 3.66 (bs, 1H), 2.68-2.75 (m, 2H), 1.62-1.89 (m, 5H), 1.11-1.37 (m, 5H).
37	NH				¹ H-NMR(400MHz, CD ₃ OD): δ(ppm)= 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.20-7.24 (m, 5H), 4.36 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 2.52-2.56 (m, 2H), 1.80-1.83 (m, 2H), 1.50-1.53 (m, 3H), 1.19-1.35 (m, 2H), 1.02-1.11 (m, 3H).

10

20

30

40

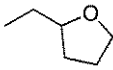
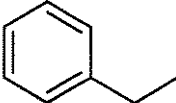
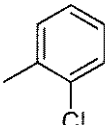
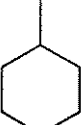
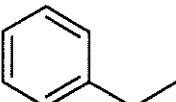
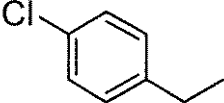
38	NH				$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm})=$ 8.71-8.72 (m, 1H), 8.47 (bs, 1H), 7.78-7.86 (m, 1H), 7.67-7.69 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 5H), 4.38 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.90-4.05 (m, 1H), 3.80-3.89 (m, 1H), 3.70-3.78 (m, 4H), 3.50-3.77 (m, 4H), 2.66-2.68 (m, 2H), 1.88-1.92 (m, 2H), 1.55-1.76 (m, 3H), 1.07-1.45 (m, 5H).
39	NH				$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm})=$ 7.39-7.40 (m, 5H), 4.35 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.76-3.97 (m, 9H), 3.56-3.59 (m, 1H), 2.64-2.66 (m, 1H), 2.54-2.60 (m, 2H), 2.00 (bs, 2H), 1.81 (bs, 2H), 1.68-1.71 (m, 1H), 1.38-1.41 (m, 4H), 1.20-1.32 (m, 4H), 0.78 (bs, 2H).
40	NH				$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm})=$ 7.28-7.33 (m, 5H), 4.40-4.50 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.83-3.94 (m, 1H), 3.76-3.80 (m, 1H), 3.38-3.41 (m, 2H), 2.58-2.68 (m, 2H), 2.50-2.57 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 1.92-2.02 (m, 2H), 1.61-1.80 (m, 5H), 1.12-1.42 (m, 6H).

10

20

30

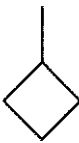
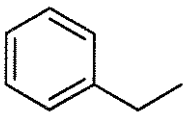
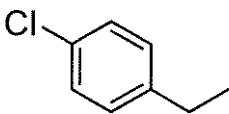
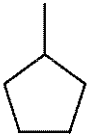
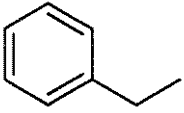
40

41	NH				$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm}) =$ 7.28-7.33 (m, 5H), 4.35 (s, 1H), 4.20-4.30 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.00-4.10 (m, 1H), 3.88-3.90 (m, 2H), 3.78-3.80 (m, 2H), 3.58-3.65 (m, 6H), 3.39-3.41 (m, 2H), 2.56-2.58 (m, 2H), 2.02-2.12 (m, 1H), 1.91-1.97 (m, 4H), 1.71-1.81 (m, 2H), 1.55-1.68 (m, 2H), 1.20-1.45 (m, 6H).
42	NH				$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6): \delta(\text{ppm}) =$ 7.71-7.66 (m, 1H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.33-7.19 (m, 5H), 5.64-5.58 (m, 1H), 4.16-3.30 (m, 10H), 3.21-3.14 (m, 2H), 2.51-2.45 (m, 2H), 1.66-1.50 (m, 5H), 1.28-0.92 (m, 5H).
43	NH	Ph			$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm}) =$ 7.58-7.60 (m, 3H), 7.33-7.35 (m, 4H), 7.24 (bs, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.85-3.89 (m, 1H), 3.65-3.78 (m, 6H), 3.42-3.55 (m, 2H), 2.68-2.72 (m, 3H), 0.71-0.73 (m, 2H), 0.44 (bs, 2H).

10

20

30

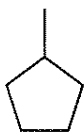
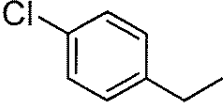
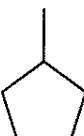
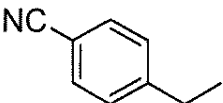
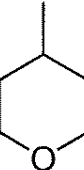
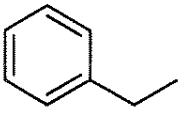
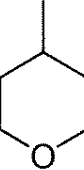
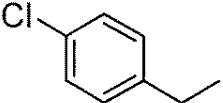
44	NH	Ph			$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm})=$ 7.57-7.61 (m, 3H), 7.23-7.31 (m, 7H), 4.43-4.47 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.81-3.83 (m, 2H), 3.59-3.66 (m, 6H), 3.41-3.43 (m, 2H), 2.61-2.63 (m, 2H), 2.22-2.23 (m, 2H), 1.81-1.83 (m, 2H), 1.63-1.65 (m, 2H).
45	NH	Ph			$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm})=$ 7.57-7.60 (m, 3H), 7.23-7.31 (m, 6H), 4.43-4.45 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.81-3.83 (m, 2H), 3.57-3.63 (m, 6H), 3.37-3.40 (m, 2H), 2.61-2.63 (m, 2H), 2.22-2.23 (m, 2H), 1.82-1.83 (m, 2H), 1.63-1.65 (m, 2H).
46	NH	Ph			$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6): \delta(\text{ppm})=$ 7.55-7.60 (m, 3H), 7.23-7.31 (m, 7H), 4.35 (s, 1H), 4.25-4.35 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.81-3.85 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 6H), 3.38-3.40 (m, 2H), 2.61-2.65 (m, 2H), 1.89-1.92 (m, 2H), 1.52-1.55 (m, 4H), 1.21-1.31 (m, 2H).

10

20

30

40

47	NH	Ph			$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm})=$ 7.57-7.61 (m, 3H), 7.23-7.31 (m, 6H), 4.35 (s, 1H), 4.28-4.29 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.81-3.83 (m, 1H), 3.59-3.64 (m, 6H), 3.40-3.43 (m, 2H), 2.62-2.65 (m, 2H), 1.89-1.93 (m, 2H), 1.54-1.56 (m, 4H), 1.27-1.32 (m, 2H).
48	NH	Ph			$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm})=$ 7.45-7.55 (m, 5H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.14-7.19 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.16-4.21 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.89-3.93 (m, 1H), 3.77-3.80 (m, 1H), 3.45-3.59 (m, 4H), 3.29-3.35 (m, 2H), 2.52-2.57 (m, 2H), 1.88-1.92 (m, 2H), 1.47-1.58 (m, 2H), 1.10-1.19 (m, 2H).
49	NH	Ph			$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm})=$ 7.55-7.62 (m, 3H), 7.21-7.32 (m, 7H), 4.35 (s, 1H), 4.08-4.19 (s, 2H), 3.82-3.85 (m, 3H), 3.56-3.63 (m, 6H), 3.37-3.46 (m, 4H), 2.60-2.65 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 2H), 1.38-1.48 (m, 2H).
50	NH	Ph			$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm})=$ 7.55-7.62 (m, 3H), 7.21-7.32 (m, 7H), 4.35 (s, 1H), 4.08-4.19 (s, 2H), 3.82-3.85 (m, 3H), 3.56-3.63 (m, 6H), 3.37-3.46 (m, 4H), 2.60-2.65 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 2H), 1.38-1.48 (m, 2H).

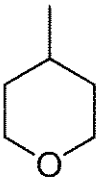
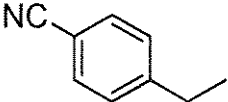
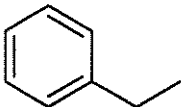
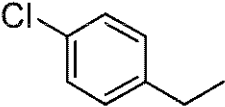
10

20

30

40

50

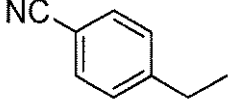
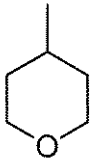
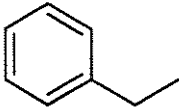
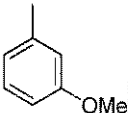
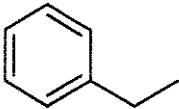
51	NH	Ph			¹ H-NMR(400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.46-7.55 (m, 5H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.97-4.03 (m, 1H), 3.77-3.80 (m, 3H), 3.29-3.61 (m, 9H), 2.51-2.56 (m, 2H), 1.82-1.85 (m, 2H), 1.51-1.58 (m, 2H), 1.17-1.27 (m, 2H).
52	NH	Ph			¹ H-NMR(400MHz, CD ₃ OD): δ(ppm)= 7.57-7.60 (m, 3H), 7.23-7.30 (m, 7H), 4.35 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.05-4.07 (m, 1H), 3.82-3.85 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 6H), 3.34-3.41 (m, 2H), 2.61-2.66 (m, 2H), 1.81-1.96 (m, 6H), 1.47-1.51 (m, 2H).
53	NH	Ph			¹ H-NMR(400MHz, CD ₃ OD): δ(ppm)= 7.69-7.73 (m, 2H), 7.58-7.65 (m, 3H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.05-4.12 (m, 1H), 3.85-3.90 (m, 1H), 3.72-3.75 (m, 2H), 3.62-3.68 (m, 4H), 3.41-3.44 (m, 2H), 2.65-2.68 (m, 2H), 1.90-1.93 (m, 6H), 1.51-1.54 (m, 2H).

10

20

30

40

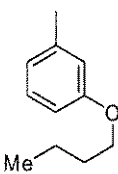
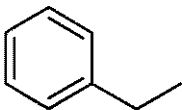
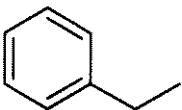
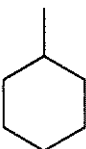
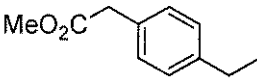
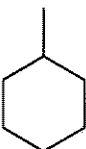
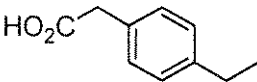
54	NH	Ph			$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm})=$ 7.69-7.73 (m, 2H), 7.58-7.65 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.05-4.14 (m, 1H), 3.72-3.75 (m, 2H), 3.62-3.68 (m, 4H), 3.41-3.44 (m, 2H), 2.65-2.68 (m, 2H), 1.78-2.02 (m, 6H), 1.51-1.54 (m, 2H).
55	O	Ph			$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm})=$ 7.39-7.46 (m, 3H), 7.15-7.23 (m, 7H), 5.20-5.28 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.76-3.79 (m, 1H), 3.48-3.57 (m, 6H), 3.39-3.42 (m, 4H), 3.29-3.34 (m, 2H), 2.58-2.61 (m, 2H), 1.79-1.81 (m, 2H), 1.46-1.51 (m, 2H).
56	O	Ph			$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm})=$ 7.38-7.47 (m, 3H), 7.16-7.24 (m, 8H), 6.71-6.72 (m, 1H), 6.54-6.59 (m, 1H), 6.53-6.54 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.74-3.77 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57-3.64 (m, 4H), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.28-3.37 (m, 2H), 2.45-2.50 (m, 2H).

10

20

30

40

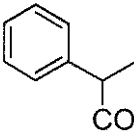
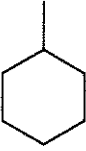
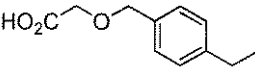
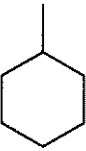
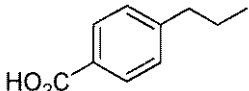
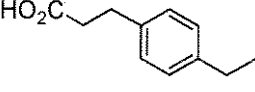
57	O	Ph			¹ H-NMR(400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.39-7.47 (m, 3H), 7.14-7.24 (m, 8H), 6.68-6.70 (m, 1H), 6.52-6.57 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.83-3.86 (m, 2H), 3.74-3.77 (m, 1H), 3.44-3.55 (6H, m), 3.26-3.30 (m, 2H), 2.46-2.50 (m, 2H), 1.63-1.70 (m, 2H), 1.37-1.42 (m, 2H), 0.87-0.91 (m, 3H).
58	S	Ph	Me		¹ H-NMR(400MHz, CD ₃ OD): δ(ppm)= 7.50-7.52 (m, 3H), 7.22-7.30 (m, 7H), 4.41 (s, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.81-3.84 (m, 1H), 3.57-3.67 (m, 7H), 3.38-3.43 (m, 2H), 2.70-2.72 (m, 2H), 2.40 (d, J = 2.98, 3H).
59	S	Ph			¹ H-NMR(400MHz, CD ₃ OD): δ(ppm)= 7.58-7.52 (m, 3H), 7.30-7.21 (m, 6H), 4.42-3.39 (m, 15H), 2.77-2.71 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.73-1.56 (m, 3H), 1.46-1.25 (m, 7H).
60	S	Ph			¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ(ppm)= 7.57-7.52 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 4H), 4.26-3.17 (m, 12H), 2.67-2.59 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.67-1.12 (m, 10H).

10

20

30

40

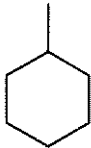
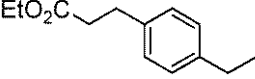
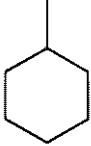
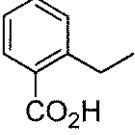
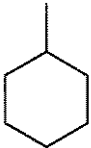
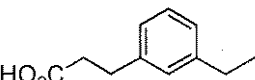
61	S	Ph			¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ(ppm)= 7.56-7.51 (m, 3H), 7.39-7.24 (m, 7H), 4.26-3.20 (m, 9H), 2.64-2.58 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.63-1.23 (m, 10H).
62	S	Ph			¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ(ppm)= 7.57-7.51 (m, 3H), 7.31-7.21 (m, 6H), 4.50-3.17 (m, 14H), 2.66-2.58 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.65-1.47 (m, 3H), 1.46-1.25 (m, 7H).
63	S	Ph			¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ(ppm)= 7.84-7.81 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 3H), 7.34-7.29 (m, 4H), 4.25-3.16 (m, 9H), 2.66-2.57 (m, 6H), 1.95-1.93 (m, 2H), 1.68-1.50 (m, 3H), 1.39-1.15 (m, 6H).
64	S	Ph			¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ(ppm)= 7.56-7.52 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.184-7.14 (m, 4H), 4.25-3.27 (m, 11H), 3.18-3.15 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.82-2.75 (m, 2H), 2.67-2.57 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.65-1.48 (m, 3H), 1.39-1.13 (m, 6H).

10

20

30

40

65	S	Ph			$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta(\text{ppm})=$ 7.50-7.55 (m, 3H), 7.19-7.23 (m, 3H), 7.12-7.18 (m, 3H), 4.52 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.09-4.15 (m, 2H), 3.86-3.89 (m, 3H), 3.47-3.77 (m, 6H), 3.35-3.38 (m, 1H), 2.90-2.96 (m, 2H), 2.69-2.72 (m, 2H), 2.57-2.63 (m, 2H), 1.98-2.01 (m, 2H), 1.68-1.17 (m, 2H), 1.58-1.61 (m, 1H), 1.29-1.44 (m, 4H), 1.18-1.25 (m, 4H).
66	S	Ph			$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm})=$ 7.91-7.95 (1H, m), 7.52-7.56 (3H, m), 7.45-7.50 (3H, m), 7.21-7.27 (2H, m), 4.47 (1H,s), 4.38 (1H, s), 4.19-4.27 (5H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 3.92 (1H, t, J = 5.6 Hz), 3.75-3.84 (1H, m), 3.65 (1H, t, J = 5.6 Hz), 2.74-2.81 (2H, m), 1.98-2.05 (2H, m), 1.66-1.75 (2H, m), 1.58-1.64 (1H, m), 1.25-1.48 (6H, m).
67	S	Ph			$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm})=$ 7.52-7.57 (3H, m), 7.18-7.32 (6H, m), 4.45 (1H,s), 4.23 (1H, s), 3.92-4.05 (6H, m), 3.90 (1H, t, J = 6.0 Hz), 3.75-3.84 (1H, m), 3.65 (1H, t, J = 6.0 Hz), 2.87-2.94 (2H, m), 2.72-2.80 (2H, m), 2.50-2.58 (2H, m), 1.96-2.03 (2H, m), 1.66-1.75 (2H, m), 1.58-1.64 (1H, m), 1.21-1.48 (6H, m).

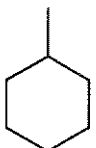
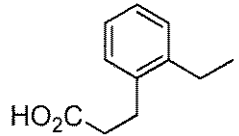
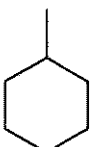
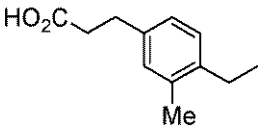
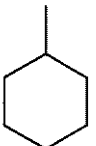
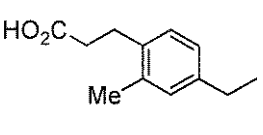
10

20

30

40

50

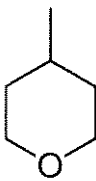
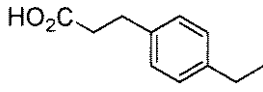
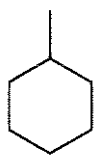
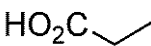
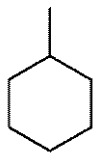
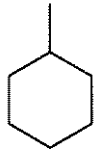
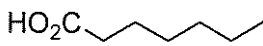
68	S	Ph			$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm})=$ 7.52-7.57 (3H, m), 7.35-7.41 (3H, m), 7.18-7.27 (3H, m), 4.47 (1H, s), 4.37 (1H, s), 4.10-4.28 (6H, m), 3.92 (1H, m), 3.79 (1H, m), 3.69 (1H, m), 2.83-2.92 (2H, m), 2.69-2.82 (4H, m), 1.96-2.05 (2H, m), 1.66-1.74 (2H, m), 1.55-1.65 (1H, m), 1.21-1.48 (6H, m).
69	S	Ph			$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm})=$ 7.55-7.54 (m, 3H), 7.27-7.17 (m, 3H), 7.10-7.06 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.98-3.78 (m, 9H), 3.66 (brt, 1H, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.34-2.33 (m, 3H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 3H), 1.46-1.22 (m, 5H)
70	S	Ph			$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm})=$ 7.56-7.54 (m, 3H), 7.26-7.19 (m, 3H), 7.15-7.07 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.95-3.79 (m, 9H), 3.65 (brt, 1H, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.34-2.33 (m, 3H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 3H), 1.46-1.25 (m, 5H)

10

20

30

40

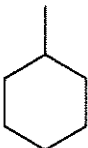
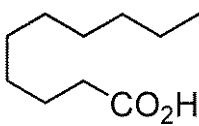
71	S	Ph			$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm})=$ 7.54-7.57 (3H, m), 7.22-7.31 (6H, m), 4.44 (1H, s), 4.22 (1H,s), 3.81-4.02 (10H, m), 3.64 (1H, t, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 3.47-3.55 (2H, m), 2.89-2.94 (2H, m), 2.72-2.79 (2H, m), 2.50-2.54 (2H, m), 1.99-2.02 (2H, m), 1.55-1.65 (2H, m).
72	S	Ph			$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6): \delta(\text{ppm})=$ 7.56-7.50 (m, 3H), 7.31-7.29 (m, 2H), 4.50-3.28 (m, 11H), 2.66-2.50 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.65-1.47 (m, 3H), 1.46-1.25 (m, 6H).
73	S	Ph			$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6): \delta(\text{ppm})=$ 7.56-7.50 (m, 3H), 7.31-7.29 (m, 2H), 4.25-3.38 (m, 7H), 3.17-3.11 (m, 2H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.37-2.34 (m, 2H), 2.22-2.17 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.65-1.43 (m, 5H), 1.46-1.15 (m, 6H).
74	S	Ph			$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm})=$ 7.56-7.52 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.19-3.65 (m, 7H), 3.02 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 2.77 (dt, $J = 18.8 \text{ Hz}$, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.24-2.17 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.73-1.49 (m, 2H), 1.46-1.30 (m, 7H), 1.46-1.30 (m, 8H).

10

20

30

40

75	S	Ph			$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}): \delta(\text{ppm})=$ 7.48-7.56 (m, 3H), 7.22-7.26 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.09-4.13 (m, 2H), 3.88-4.01 (m, 4H), 3.79-3.82 (m, 1H), 3.62-3.68 (m, 1H), 2.94-2.97 (m, 2H), 2.72-2.81 (m, 2H), 2.18-2.22 (m, 2H), 2.00-2.03 (m, 2H), 1.68-1.71 (m, 2H), 1.58-1.60 (m, 3H), 1.47-1.50 (m, 2H), 1.28-1.40 (m, 13H).
----	---	----	---	---	--

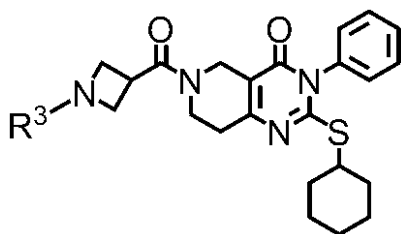
10

【 0 1 9 8 】

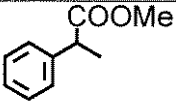
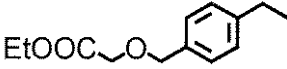
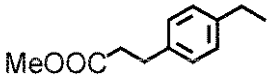
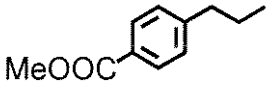
20

実施例 17 又は実施例 19 の方法に準じ、実施例 76 ~ 83 の化合物を合成した。

【 化 8 5 】



【表 3】

実施例 番号	R ³	MS spectrum
76		M + H ⁺ = 573
77		M + H ⁺ = 631
78		M + H ⁺ = 601
79		M + H ⁺ = 587
80		M + H ⁺ = 497
81		M + H ⁺ = 539
82		M + H ⁺ = 567
83		M + H ⁺ = 609

10

20

30

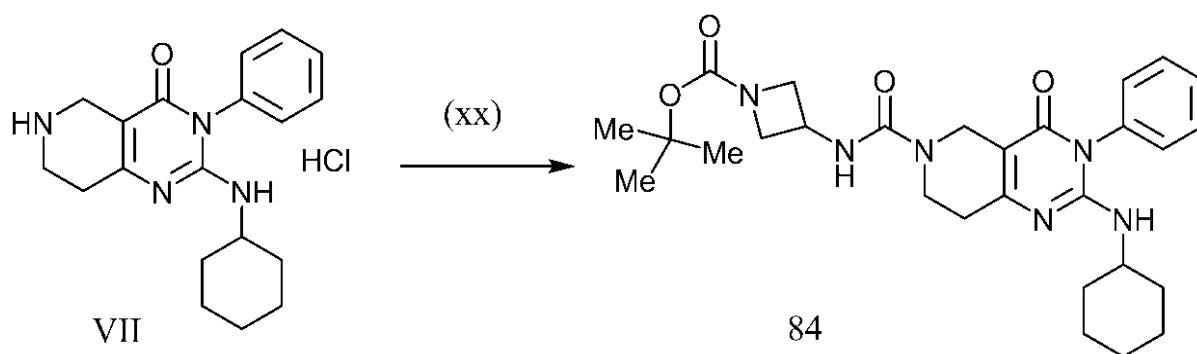
40

50

【0199】

実施例 84 : tert - ブチル 3 - ({ [2 - (シクロヘキシルアミノ) - 4 - オキシ
- 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アミノ) アゼチジン - 1 - カルボキシレート の 製 造

【化 8 6】



化合物VII (150 mg) にテトラヒドロフラン (8 mL) を加えて、氷水冷下で撹拌した。さらに、ジイソプロピルエチルアミン (312 mg) 及びトリホスゲン (41 mg) を加えて、30分間撹拌した。この溶液に1-Boc-3-(アミノ)アゼチジン (103 mg) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液を加え、50 で7時間加熱撹拌した。反応混合物に水を加えてクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をアミノプロピルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢

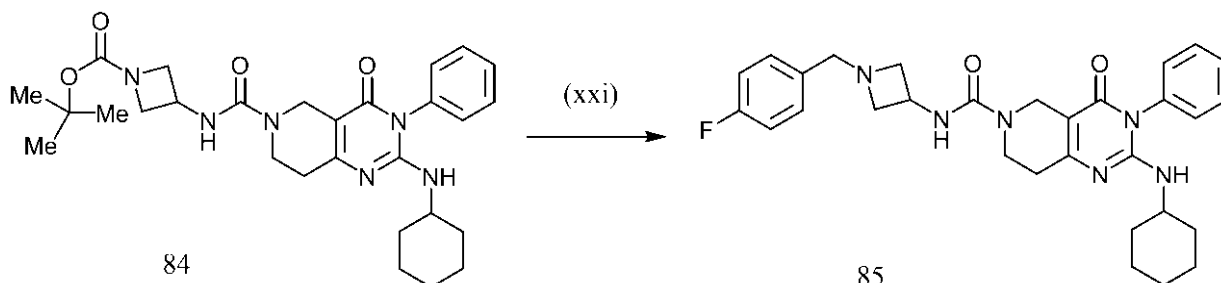
酸エチル = 1/1 → 酢酸エチル) で精製後、実施例化合物 8 4 (90 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 7.90 (s, 1H), 7.58-7.62 (m, 3H), 7.26-7.29 (m, 2H), 4.42-4.45 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.12-4.16 (m, 2H), 3.89-3.91 (m, 1H), 3.80-3.83 (m, 2H), 3.64-3.68 (m, 2H), 3.29-3.31 (m, 1H), 2.61-2.64 (m, 1H), 1.81-1.84 (m, 2H), 1.58-1.62 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.31-1.34 (m, 2H), 1.09-1.14 (m, 3H).

【0200】

実施例 8 5 : 2 - (シクロヘキシルアミノ) - N - [1 - (4 - フルオロベンジル) アゼチジン - 3 - イル] - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 5, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - カルボキサミドの製造

【化 8 7】



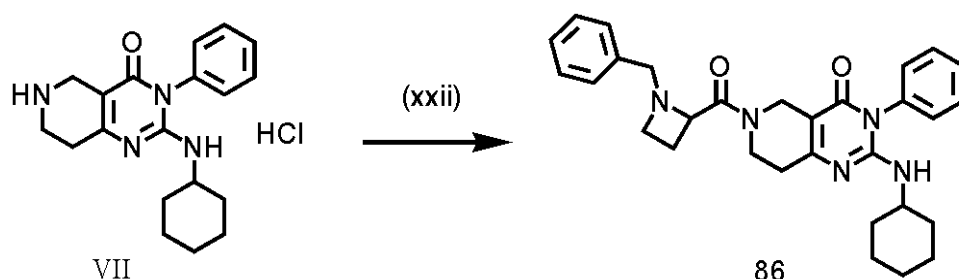
実施例化合物 8 4 (100 mg) にトルエン (3 mL) を加えて、氷水冷下で撹拌した。さらに、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を加えて、室温で 3 時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、得られた残渣にジエチルエーテル (5 mL) を加えて析出した固体を濾過した。得られた固体に N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 及び炭酸カリウム (87 mg) を加えて室温にて撹拌した。4-フルオロベンジルブロミド (適量) の N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を滴下して、4 時間撹拌した。反応混合物に水を加えてクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム = 1/20) で精製後、実施例化合物 8 5 (37 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 7.55-7.67 (m, 3H), 7.26-7.33 (m, 4H), 7.01-7.07 (m, 2H), 4.34-4.41 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.86-3.93 (m, 1H), 3.59-3.68 (m, 6H), 3.07-3.11 (m, 2H), 2.61-2.64 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 1.55-1.63 (m, 3H), 1.29-1.39 (m, 2H), 1.06-1.19 (m, 3H).

【0201】

実施例 8 6 : 6 - [(1 - ベンジルアゼチジン - 2 - イル) カルボニル] - 2 - (シクロヘキシルアミノ) - 3 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 8 8】



化合物 VII (54 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に 1-ベンジルアゼチジン - 2 - カルボン酸 (34 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (58 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (34 mg) 及び 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 (43 mg) を加えた。反応混合物を 25 °C で 6 時間撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィー（メタノール/クロロホルム = 5 / 9 5）で精製し、実施例化合物 8 6（51 mg）を得た。

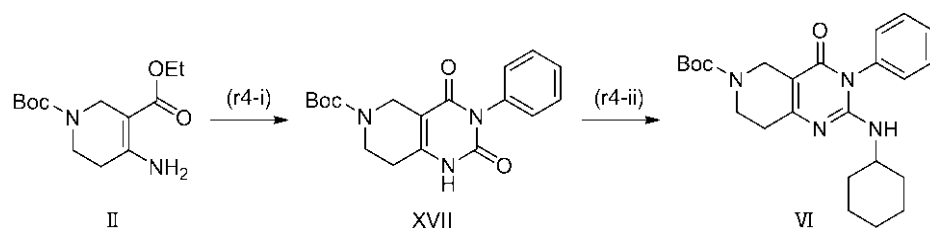
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 7.55-7.67 (m, 3H), 7.15-7.35 (m, 7H), 4.24-4.36 (m, 1H), 4.09-4.17 (m, 2H), 3.84-3.93 (m, 2H), 3.74-3.77 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 2H), 3.21-3.25 (m, 1H), 3.01-3.07 (m, 1H), 2.58-2.61 (m, 1H), 2.50-2.53 (m, 1H), 2.21-2.32 (m, 2H), 1.81-1.83 (m, 2H), 1.55-1.62 (m, 3H), 1.32-1.34 (m, 2H), 1.10-1.15 (m, 3H).

【0202】

参考例 4 : tert - ブチル 2 - (シクロヘキシルアミノ) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - カルボキシレートの製造

10

【化 8 9】



工程 (r4-i) :

化合物 II (20 g) のピリジン溶液 (150 mL) に、フェニルイソシアネート (16 mL) を加え、8時間加熱還流を行った。反応混合物を減圧濃縮後、ジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取した。ジエチルエーテル、及びクロロホルム/テトラヒドロフラン (1:1) 溶液で洗浄後、化合物 XVII (17 g) を得た。化合物 XVII をこれ以上精製することなく、次の反応に用いた。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 11.50-11.30 (br, 1H), 7.48-7.35 (m, 3H), 7.23-7.18 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.56 (t, $J = 5.7$, 2H), 2.46 (t, $J = 5.5$, 2H), 1.41 (s, 9H).

【0203】

工程 (r4-ii) :

化合物 XVII (200 mg) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に 1,8 - ジアザビシクロ [5,4 , 0] - 7 - ウンデセン (140 μL) を加えた後、1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ - 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ート (387 mg) を加えて攪拌した。4時間後、シクロヘキシルアミン (100 μL) を加え終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。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) で精製し、化合物 VI (210 mg) を得た。

30

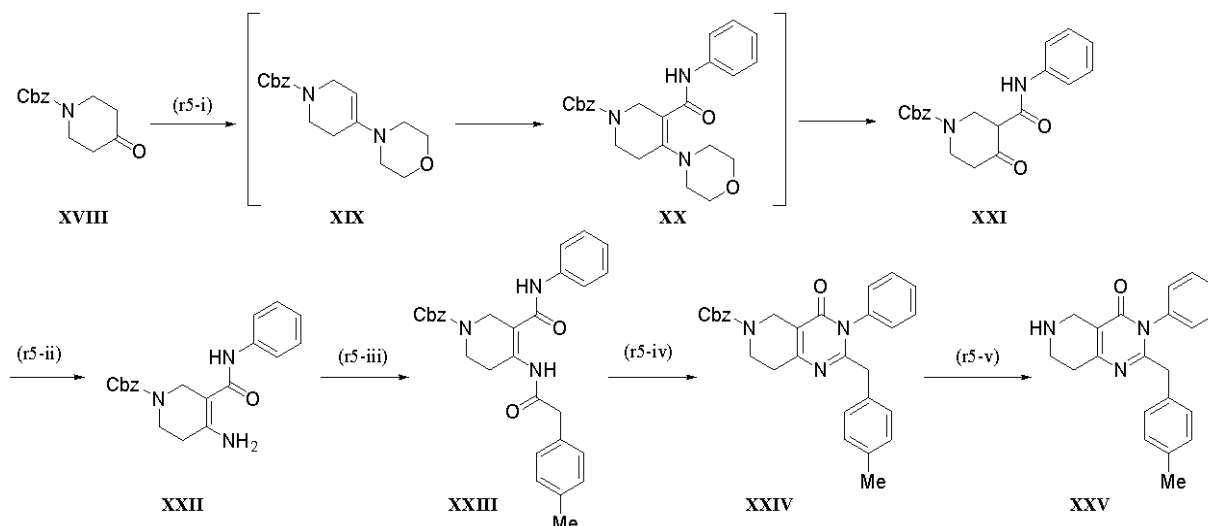
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.43-7.52 (m, 3H), 7.16-7.22 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.55 (t, $J = 5.8$, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.97-1.98 (m, 2H), 1.47-1.56 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.25-1.33 (m, 2H), 0.92-1.06 (m, 3H). (参考例 1 の化合物 VI の NMR データと一致)

40

【0204】

参考例 5 : 2 - (4 - メチルベンジル) - 3 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 9 0】



10

工程 (r5-i) :

化合物XVIII (4.67 g) のトルエン (50 mL) 溶液にモルホリン (2.0 mL) 及びトシル酸一水和塩 (0.19 g) を加え、14時間加熱還流を行い、化合物XIXを含む反応溶液を得た。放冷後、0 °C でフェニルイソシアネート (2.9 mL) を加え、室温で21時間攪拌し、化合物XXを含む反応溶液を得た。反応溶液に2規定塩酸 (9 mL) を加え、室温で22時間攪拌した後、酢酸エチルを加え不溶物をろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、飽和食塩水で洗った。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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) で精製後、化合物XXI (5.28 g) を得た。

20

LC/MS : $m/z = 353$ (MH^+)

【 0 2 0 5】

工程 (r5-ii) :

化合物XXI (0.84 g) のメタノール (8 mL) 溶液に8規定アンモニア/メタノール溶液 (3 mL) を加えた。反応混合物を加熱還流下4時間攪拌後、減圧濃縮し、化合物XXII (0.85 g) を得た。

30

1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.46-7.29 (m, 10H), 7.10 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.53 (brs, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.64 (t, $J = 5.7$, 2H), 2.34 (brs, 2H).

【 0 2 0 6】

工程 (r5-iii) :

化合物XXII (423 mg) のピリジン (3.5 mL) 溶液に0 °C で、2-(p-トルイル) 酢酸 (126 mg) 及びオキシ塩化リン (98 μ L) を加えた。反応混合物を0 °C 下5分攪拌後、室温で一晩攪拌した。水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗った後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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) で精製後、化合物XXIII (205 mg) を得た。

1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.46-7.44 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 7H), 7.16-7.09 (m, 5H), 6.50 (brs, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.56-4.52 (m, 1H), 4.42 (dd, $J = 18.3, 4.2$ Hz, 1H), 3.87 (dt, $J = 2.6, 18.3$ Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.31-3.28 (m, 1H), 3.07 (brs, 1H), 2.33 (s, 3H).

40

LC/MS : $m/z = 484$ (MH^+)

【 0 2 0 7】

工程 (r5-iv) :

化合物XXIII (133 mg) のジクロロエタン (5 mL) 溶液にトリメチルシリルクロライド (0.52 mL) 及びトリエチルアミン (1.7 mL) を加えた。反応混合物を90 °C で攪拌した後、水を加えた。反応溶液を濃縮後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムク

50

ロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製後、化合物XXIV（57 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.52-7.31 (m, 8H), 6.96 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.92-6.89 (m, 2H), 6.69 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.81 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.82 (brs, 2H), 2.29 (s, 3H).

LC/MS : m/z = 466 (MH^+)

【0208】

工程(r5-v) :

化合物XXIV（69 mg）のエタノール（3 mL）溶液にギ酸アンモニウム（284 mg）及び10% Pd-C（64 mg）を加え、過熱還流下6時間撹拌した。セライトを用いてろ過した後、反応溶液を濃縮した。アンモニア水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し化合物XXV（45 mg）を得た。

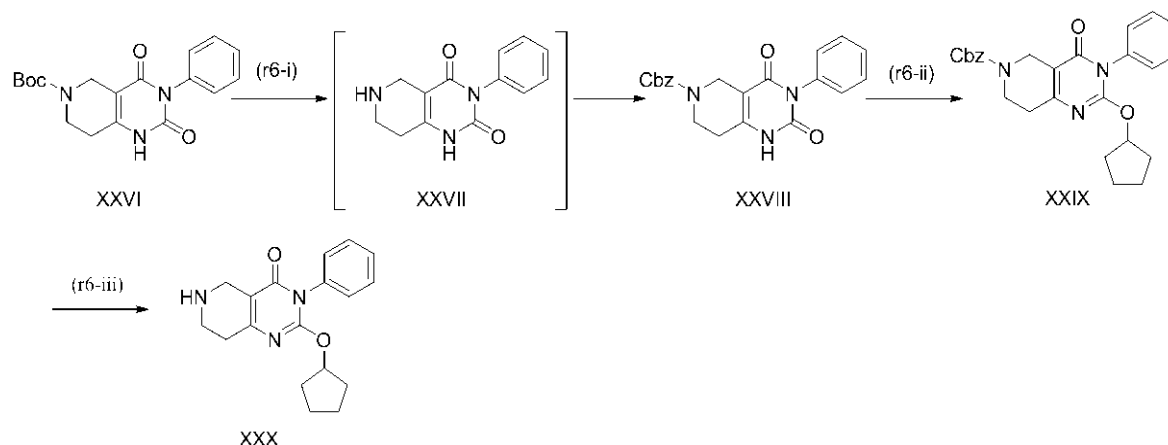
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.60-7.35 (m, 3H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 1.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.18 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.75 (tt, J = 5.8, 1.7 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H).

LC/MS : m/z = 332 (MH^+)

【0209】

参考例6 : 2 - (シクロペンチルオキシ) - 3 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 , - テトラヒドロピリド[4 , 3 - d]ピリミジン - 4 (3 H) - オンの製造

【化91】



工程(r6-i)

化合物XXVI（1.46 g）のクロロホルム（6 mL）溶液にトリフルオロ酢酸（2.3 mL）を加えた。反応混合物を室温で3.5時間撹拌した後、減圧濃縮し化合物XXVII（335 mg）を得た。化合物XXVIIのテトラヒドロフラン（6 mL）溶液に、0 でトリエチルアミン（4.2 mL）及びクロロギ酸ベンジル（0.45 mL）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、減圧濃縮後、水を加えた。反応溶液を濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。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）で精製後、化合物XXVIII（486 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 9.52 (brs, 1H), 7.52-7.18 (m, 10H), 5.17 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.37 (brs, 2H).

LC/MS : m/z = 332 (MH^+)

【0210】

工程(r6-ii) :

化合物XXVIII（574 mg）のアセトニトリル/N,N-ジメチルホルムアミド（3 mL/1 mL）溶液にヨードシクロペンタン（0.23 mL）、炭酸カリウム（420 mg）を加え、110 で7時間撹拌した。水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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）で精製後、化合物XXIX（109 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.52-7.31 (m, 8H), 7.14-7.11 (m, 2H), 5.43-5.41 (

m, 1H), 5.18(s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.77 (t, J = 5.8, 2H), 2.67 (brs, 2H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.66-1.42 (m, 6H).

LC/MS : m/z = 446 (MH⁺)

【0211】

工程(r6-iii) :

化合物XXIX (105 mg) をエタノール (2.5 mL) に溶解し、10% Pd/C (50% 含水品) (40 mg) を加えた。反応容器内を水素置換し、常温常圧で8時間撹拌した。Pd/Cを濾別した後、濾液を減圧濃縮して化合物XXXI (70 mg) を得た。化合物XXXは精製を行わず、次の反応に用いた。

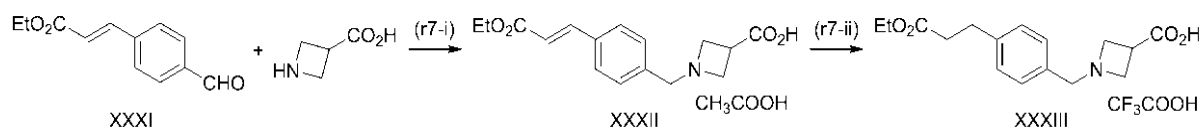
LC/MS : m/z = 312 (MH⁺)

10

【0212】

参考例7 : 1 - [4 - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル) ベンジル] アゼチジン - 3 - カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩の製造

【化92】



工程(r7-i) :

化合物XXXI (3.30 g) のアセトニトリル (30 mL) 懸濁液に3-カルボキシアゼチジン (1.65 g)、酢酸 (1.40 mL)、およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (5.18 g) を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に水を加えて減圧下濃縮し、アセトニトリルを留去した。水層をヘキサン/酢酸エチル (1:1) で洗浄した。水層に酢酸を加え、クロロホルム/エタノール (3:1) 溶液で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮することにより化合物XXXII (4.31 g) を白色固体として得た。

20

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)= 7.66 (d, J = 8.6, 2H), 7.62 (d, J = 16.7, 1H), 7.32 (d, J = 8.1, 2H), 6.59 (d, J = 16.0, 1H), 4.17 (q, J = 7.1, 2H), 3.60-3.10 (m, 7H), 1.90 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.1, 3H).

【0213】

30

工程(r7-ii) :

化合物XXXII (3.29 g) のテトラヒドロフラン/エタノール/酢酸 (1:1:1) (50 mL) 溶液に5%Pt/C (50% 含水品) (658 mg) を加え、水素雰囲気下室温で2時間撹拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をエタノール (33 mL) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (837 μL) を加え、減圧濃縮した。水を加え、ヘキサン/酢酸エチル (1:1) 溶液で水層を洗浄した後、クロロホルム/エタノール (3:1) で目的物を水層から抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチル (1:2) 溶液に溶解させた後、目的物を析出させ、さらにヘキサンを加えて30分撹拌した。析出した固体を濾取し、乾燥させることにより化合物XXXIII (2.49 g) を白色固体として得た。

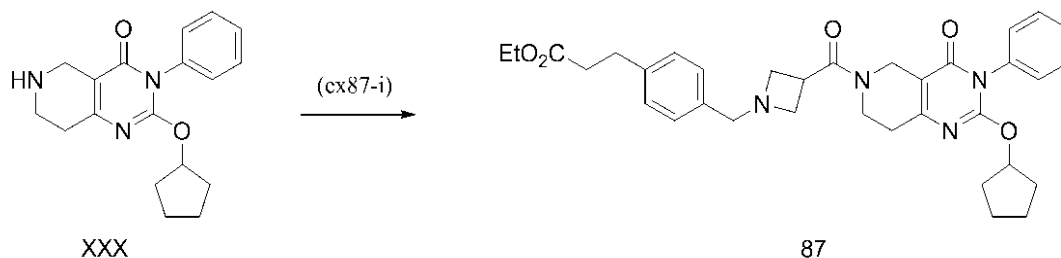
40

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ (ppm)= 7.34 (d, J = 8.1, 2H), 7.27 (d, J = 8.3, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.13-3.97 (m, 4H), 4.02 (q, J = 7.2, 2H), 3.61-3.47 (m, 1H), 2.85 (t, J = 7.5, 2H), 2.60 (t, J = 7.5, 2H), 1.13 (t, J = 7.2, 3H).

【0214】

実施例87 : エチル 3 - { 4 - [(3 - { [2 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } プロパノエートの製造

【化 9 3】



化合物XXX (34 mg) のN,N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に化合物XXXIII (49 mg)、トリエチルアミン (0.02 mL)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (16 mg) 及び 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 (25 mg) を加えて室温で終夜撹拌した。その後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過、減圧濃縮して得られた残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール)、次いで、逆相分取 HPLC (水/アセトニトリル) にて精製し、実施例化合物 87 (13 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.45-7.40 (m, 3H), 7.22-7.08 (m, 6H), 5.42-5.35 (m, 1H), 4.45 (s, 0.6H), 4.14 (s, 1.4H), 4.11-4.08 (m, 2H), 3.84 (t, J = 5.92 Hz, 2H), 3.64-3.52 (m, 5H), 3.43 (t, J = 7.10 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 7.12 Hz, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.64-2.55 (m, 4H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.60-1.57 (m, 2H), 1.48-1.41 (m, 4H), 1.22-1.18 (m, 3H).

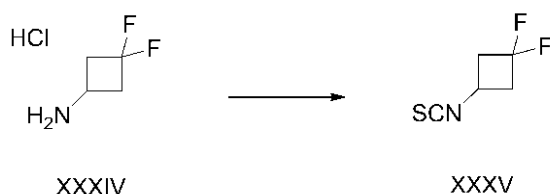
LC/MS : m/z = 585 (MH^+)

なお、参考例 7 及び本実施例と同様の方法によって、例えば前記実施例 65 の化合物は、前記実施例 17 の化合物 IX から合成することができる。

【0 2 1 5】

参考例 8 : 1, 1 - ジフルオロ - 3 - イソチオシアネートシクロブタンの製造

【化 9 4】



化合物XXXIV (298 mg) のクロロホルム溶液 (4 mL) に炭酸カルシウム (519 mg) の水溶液 (4 mL) を加え、氷浴に浸した。チオホスゲン (0.16 mL) を滴下した後、室温へ昇温し、4 時間激しく撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで2回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、化合物XXXV (219 mg) を得た。化合物XXXV は精製せずに次の反応に使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.18-4.08 (m, 1H), 3.13-2.99 (m, 2H), 2.91-2.76 (m, 2H).

【0 2 1 6】

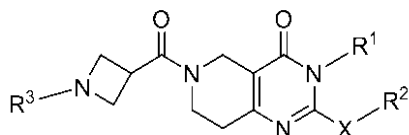
実施例 88 ~ 200 :

実施例 88 ~ 96 は、参考例 1 又は参考例 4 に準じて合成した化合物と参考例 7 に準じて合成した化合物を用いて、実施例 87 に準じた方法で合成した。実施例 97 ~ 124 は、実施例 17 又は実施例 19 に準じて合成した。実施例 125 ~ 153 は、参考例 7 に準じて合成した化合物と実施例 17 の化合物 IX の製造方法に準じて合成した化合物を用いて、実施例 87 に準じた方法で合成した。実施例 154 ~ 160 は、参考例 5 の化合物XXV の製造方法に準じて合成した化合物と参考例 7 に準じて合成した化合物を用いて、実施例

87に準じた方法で合成した。実施例161は参考例7に準じて合成した化合物と化合物XXXを用いて、実施例87に準じた方法で合成した。実施例162～200は、本実施例中に記載の対応するエステル化合物を用いて実施例20に準じた方法で合成した。

なお、上記各実施例化合物の製造においては、必要に応じ、参考例1の工程(ii)でフェニルイソチオシアネートの代わりに、対応するイソチオシアネートを用いた。当該イソチオシアネートについては、入手可能な市販品を使用、又は参考例8の方法もしくはこれに準じて調製したものを使用した。

【化95】



【0217】

【表4】

実施例 番号	X	R ¹	R ²	R ³	¹ H-NMR spectrum または MS spectrum
88	NH				¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.62-7.45 (m, 3H), 7.25-7.16 (m, 6H), 4.45 (s, 0.6H), 4.14 (s, 1.4H), 4.00-3.81 (m, 3H), 3.69 (s, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.65-3.48 (m, 7H), 3.40-3.29 (m, 2H), 2.65-2.52 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.62-1.49 (m, 3H), 1.43-1.21 (m, 2H), 1.20-0.92 (m, 3H).
89	NH				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.29-7.18 (m, 4H), 6.79-6.68 (m, 1H), 4.51-4.19 (m, 1.6H), 4.19-4.08 (m, 2.4H), 4.08-3.91 (m, 1H), 3.91-3.71 (m, 5H), 3.71-3.52 (m, 9H), 3.52-3.27 (m, 3H), 2.52 (t, J = 6.0Hz, 2H), 2.20-2.05 (m, 1H), 2.05-1.83 (m, 4H), 1.83-1.51 (m, 3H), 1.51-1.33 (m, 2H), 1.33-1.08 (m, 4H).

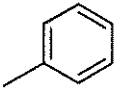
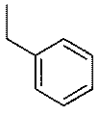
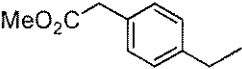
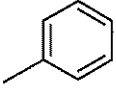
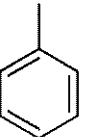
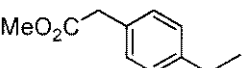
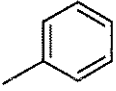
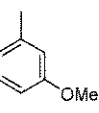
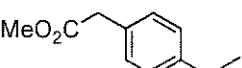
10

20

30

40

50

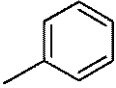
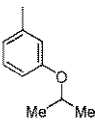
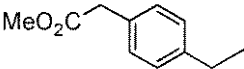
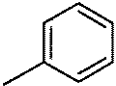
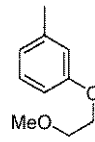
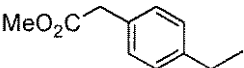
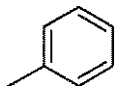
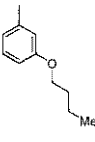
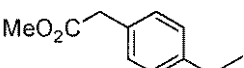
90	O				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.52-7.48 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.39-7.19 (m, 11H), 5.14 (s, 2H), 4.45 (s, 0.4H), 4.14 (s, 1.6H), 3.79 (t, 1.6H, J = 5.8 Hz), 3.69 (s, 0.6H), 3.68 (s, 2.4H), 3.63-3.46 (m, 7.4H), 3.30 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 2.64 (t, 2H, J = 5.7 Hz).
91	O				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.57-7.45 (m, 3H), 7.38-7.29 (m, 4H), 7.25-7.22 (m, 5H), 7.07-7.05 (m, 2H), 4.51 (s, 0.6H), 4.19 (s, 1.4H), 3.82 (t, 1.4H, J = 5.9 Hz), 3.68 (s, 3H), 3.60-3.48 (m, 7.6H), 3.33 (dd, 2H, J = 12.1, 5.6 Hz), 2.55-2.49 (m, 2H).
92	O				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.53-7.47 (m, 3H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 5H), 6.80-6.77 (m, 1H), 6.68-6.63 (m, 1H), 6.61-6.60 (m, 1H), 4.51 (s, 0.6H), 4.19 (s, 1.4H), 3.82 (t, 1.4H, J = 5.9 Hz), 3.78 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.61-3.50 (m, 7.6H), 3.35-3.16 (m, 2H), 2.57-2.51 (m, 2H).

10

20

30

40

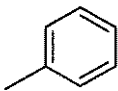
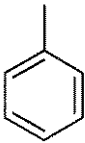
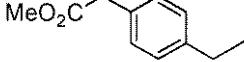
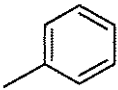
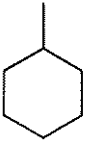
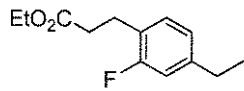
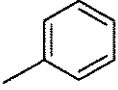
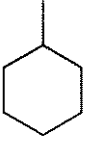
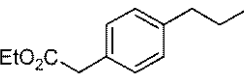
93	O				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.54-7.44 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 5H), 6.76-6.72 (m, 1H), 6.63-6.58 (m, 2H), 4.52-4.46 (m, 1.6H), 4.19 (s, 1.4H), 3.82 (t, 1.4H, J = 5.9 Hz), 3.68 (s, 3H), 3.60-3.49 (m, 7.6H), 3.36-3.30 (m, 2H), 2.57-2.53 (m, 2H), 1.31 (d, 6H, J = 6.1 Hz).
94	O				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.54-7.46 (m, 3H), 7.30-7.22 (m, 7H), 6.80-6.78 (m, 1H), 6.67-6.63 (m, 2H), 4.51 (s, 0.6H), 4.19 (s, 1.4H), 4.08 (t, 2H, J = 4.7 Hz), 3.82 (t, 1.4H, J = 5.8 Hz), 3.74-3.71 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.61-3.50 (m, 7.6H), 3.43 (s, 3H), 3.36-3.30 (m, 2H), 2.56-2.52 (m, 2H).
95	O				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.58-7.43 (m, 4H), 7.40-7.18 (m, 6H), 6.76 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.69-6.55 (m, 2H), 4.51 (s, 0.8H), 4.19 (s, 1.2H), 3.91 (t, J = 6.4Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.7Hz, 1H), 3.80-3.28 (m, 13H), 2.56 (t, J = 5.6Hz, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.53-1.40 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.3Hz, 3H).

10

20

30

40

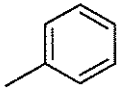
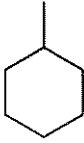
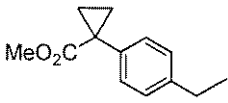
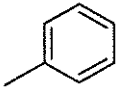
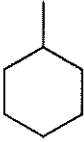
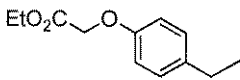
96	S				$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 7.61-7.56$ (m, 3H), 7.46-7.33 (m, 7H), 7.22-7.21 (m, 4H), 4.49 (s, 0.6H), 4.17 (s, 1.4H), 3.77 (t, 1.4H, $J = 5.9$ Hz), 3.69 (s, 0.9H), 3.68 (s, 2.1H), 3.60-3.49 (m, 7H), 3.45 (t, 0.6H, $J = 5.9$ Hz), 3.33-3.29 (m, 2H), 2.55-2.49 (m, 2H).
97	S				$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 7.58-7.45$ (m, 3H), 7.25-7.08 (m, 3H), 7.00-6.90 (m, 2H), 4.51 (s, 0.6H), 4.19 (s, 1.4H), 4.19-4.08 (m, 2H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.81-3.65 (m, 1H), 3.65-3.48 (m, 6H), 3.40-3.29 (m, 2H), 3.00-2.87 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.75-1.50 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 4H), 1.30-1.12 (m, 5H).
98	S				$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 7.58-7.49$ (m, 3H), 7.30-7.08 (m, 6H), 4.51 (s, 0.5H), 4.21 (s, 1.5H), 4.28-4.09 (m, 2H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.83-3.67 (m, 1H), 3.70-3.45 (m, 6H), 3.35-3.22 (m, 2H), 2.80-2.52 (m, 6H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 4H), 1.30-1.15 (m, 5H).

10

20

30

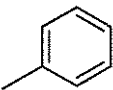
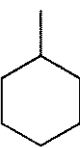
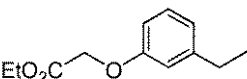
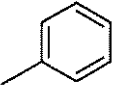
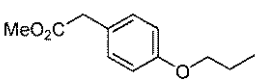
40

99	S				¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.56-7.48 (m, 3H), 7.31-7.17 (m, 6H), 4.51 (s, 0.6H), 4.19 (s, 1.4H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.83-3.65 (m, 1H), 3.63-3.45 (m, 9H), 3.40-3.29 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 4H), 1.30-1.13 (m, 3H), 1.05-0.95 (m, 2H).
100	S				¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.56-7.45 (m, 3H), 7.25-7.15 (m, 4H), 6.88-6.80 (m, 2H), 4.63-4.57 (m, 2H), 4.51 (s, 0.7H), 4.33-4.20 (m, 2H), 4.19 (s, 1.3H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.83-3.65 (m, 1H), 3.63-3.45 (m, 6H), 3.40-3.22 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 2H), 1.50-1.33 (m, 4H), 1.30-1.15 (m, 5H).

10

20

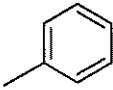
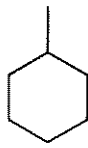
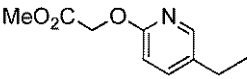
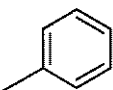
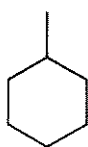
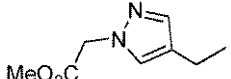
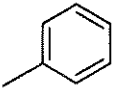
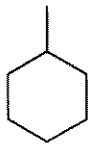
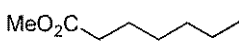
30

101	S				¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.56-7.45 (m, 3H), 7.25-7.16 (m, 3H), 6.95-6.75 (m, 3H), 4.65-4.58 (m, 2H), 4.51 (s, 0.6H), 4.33-4.20 (m, 2H), 4.20 (s, 1.4H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.83-3.65 (m, 1H), 3.63-3.45 (m, 6H), 3.40-3.28 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 2H), 1.50-1.33 (m, 4H), 1.30-1.15 (m, 5H).
102	S				¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.56-7.48 (m, 3H), 7.25-7.10 (m, 4H), 6.90-6.74 (m, 2H), 4.51 (s, 0.6H), 4.21 (s, 1.4H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.83-3.65 (m, 6H), 3.63-3.50 (m, 4H), 3.48-3.39 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 2H), 2.75-2.63 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 4H), 1.30-1.13 (m, 2H).

10

20

30

103	S				¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.99-7.94 (m, 1H), 7.62-7.48 (m, 4H), 7.24-7.19 (m, 2H), 6.87-6.79 (m, 1H), 4.92-4.87 (m, 2H), 4.51 (s, 0.6H), 4.19 (s, 1.4H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.82-3.70 (m, 4H), 3.63-3.48 (m, 6H), 3.40-3.28 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 4H), 1.30-1.13 (m, 2H).
104	S				¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.58-7.35 (m, 5H), 7.25-7.15 (m, 2H), 4.95-4.60 (m, 3H), 4.51 (s, 0.6H), 4.20 (s, 1.4H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.82-3.70 (m, 4H), 3.63-3.48 (m, 5H), 3.40-3.25 (m, 2H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 4H), 1.30-1.13 (m, 2H).
105	S				¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.58-7.35 (m, 3H), 7.25-7.15 (m, 2H), 4.51 (s, 0.7H), 4.21 (s, 1.3H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.82-3.70 (m, 1H), 3.70-3.48 (m, 6H), 3.30-3.19 (m, 2H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.34-2.23 (m, 2H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.75-1.50 (m, 6H), 1.50-1.15 (m, 9H).

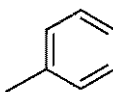
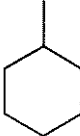
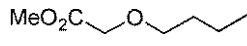
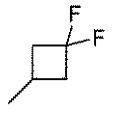
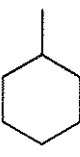
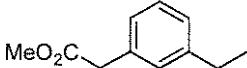
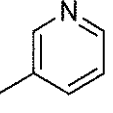
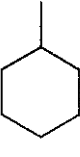
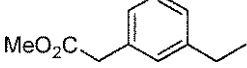
10

20

30

40

50

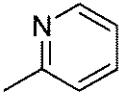
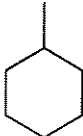
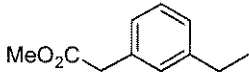
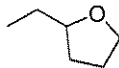
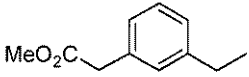
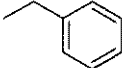
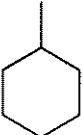
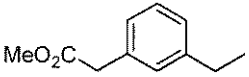
106	S				¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.58-7.45 (m, 3H), 7.25-7.18 (m, 2H), 4.51 (s, 0.6H), 4.21 (s, 1.4H), 4.10-4.05 (m, 2H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.82-3.70 (m, 4H), 3.68-3.43 (m, 5H), 3.32-3.20 (m, 2H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.59-2.45 (m, 2H), 2.09-1.93 (m, 2H), 1.75-1.50 (m, 6H), 1.50-1.15 (m, 5H).
107	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.21-7.15 (m, 4H), 4.86-4.71 (m, 1H), 4.46 (s, 0.6H), 4.14 (s, 1.4H), 3.91-3.74 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.62-3.48 (m, 5H), 3.39-3.27 (m, 4H), 2.92-2.78 (m, 2H), 2.60 (t, J = 5.8Hz, 2H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 2H), 1.70-1.30 (m, 6H).
108	S				¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 8.73 (d, J = 4.8Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.53-7.42 (m, 1H), 7.32-7.11 (m, 4H), 4.60-4.44 (m, 0.7H), 4.18 (s, 1.3H), 3.95-3.48 (m, 13H), 3.45-3.27 (m, 2H), 2.70 (t, J = 5.9Hz, 2H), 2.15-1.90 (m, 2H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.47-1.15 (m, 6H).

10

20

30

40

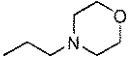
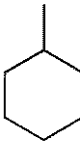
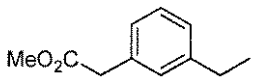
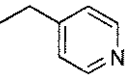
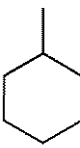
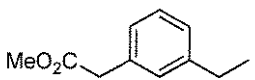
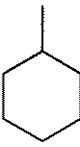
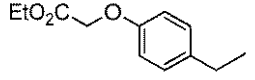
109	S				¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 8.67 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.90 (t, J = 7.7Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.7Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.28-7.10 (m, 4H), 4.49 (s, 0.6H), 4.17 (s, 1.4H), 3.90-3.45 (m, 13H), 3.40-3.27 (m, 2H), 2.66 (t, J = 5.9Hz, 2H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.78-1.50 (m, 4H), 1.49-1.15 (m, 4H).
110	S				¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.29-7.10 (m, 4H), 4.49-4.28 (m, 1H), 4.14 (s, 0.6H), 4.10-3.97 (m, 1.4H), 3.96-3.69 (m, 5H), 3.66 (s, 3H), 3.64-3.44 (m, 8H), 3.40-3.25 (m, 2H), 2.59 (t, J = 5.5Hz, 2H), 2.18-1.82 (m, 5H), 1.82-1.55 (m, 3H), 1.55-1.12 (m, 6H).
111	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.36-7.23 (m, 7H), 7.22-7.14 (m, 2H), 5.27-7.20 (m, 2H), 4.51 (s, 0.7H), 4.19 (s, 1.3H), 3.92-3.80 (m, 3H), 3.71-3.67 (m, 3H), 3.67-3.46 (m, 7H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.64 (t, J = 6.0Hz, 2H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.66-1.52 (m, 2H), 1.52-1.37 (m, 4H), 1.37-1.31 (m, 1H).

10

20

30

40

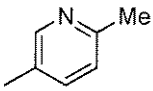
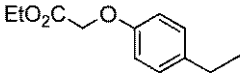
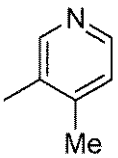
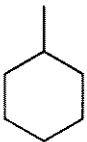
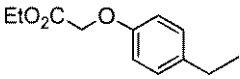
112	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.30-7.10 (m, 4H), 4.45 (s, 0.7H), 4.19-4.08 (m, 3.3H), 3.89-3.77 (m, 3H), 3.72-3.65 (m, 7H), 3.64-3.45 (m, 7H), 3.44-3.27 (m, 2H), 2.68-2.48 (m, 8H), 2.11-1.98 (m, 2H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.68-1.21 (m, 6H).
113	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 8.53 (d, J = 6.1Hz, 2H), 7.32-7.11 (m, 6H), 5.27-5.17 (m, 2H), 4.50 (s, 0.8H), 4.18 (s, 1.2H), 3.91-3.79 (m, 3H), 3.70-3.65 (m, 4H), 3.65-3.47 (m, 6H), 3.45-3.27 (m, 2H), 2.65 (t, J = 5.8, 2H), 2.17-1.93 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.65-1.20 (m, 6H).
114	S				¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.25-6.95 (m, 2H), 6.89-6.73 (m, 2H), 4.85-4.72 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.44 (s, 0.7H), 4.25 (q, J = 7.1Hz, 2H), 4.12 (s, 1.3H), 3.95-3.72 (m, 5H), 3.72-3.44 (m, 5H), 3.44-3.24 (m, 2H), 2.95-2.70 (m, 2H), 2.58 (t, J = 5.5Hz, 2H), 2.11-1.93 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.67-1.18 (m, 6H), 1.28 (t, J = 7.1Hz, 3H).

10

20

30

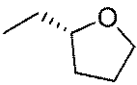
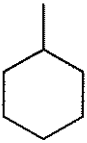
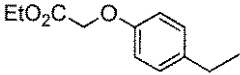
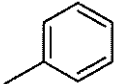
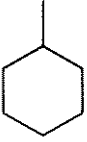
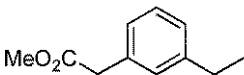
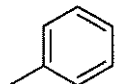
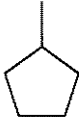
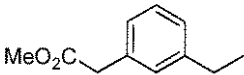
40

115	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 8.33 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.3Hz, 2.5Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.27-7.12 (m, 2H), 6.90-6.79 (m, 2H), 4.63-4.38 (m, 2.9H), 4.24 (q, J = 7.0Hz, 2H), 4.17 (s, 1.1H), 4.05-3.25 (m, 10H), 2.69 (t, J = 5.7Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.90-1.51 (m, 2H), 1.47-1.18 (m, 6H), 1.27 (t, J = 7.0Hz, 3H).
116	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 8.57 (d, J = 5.0Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.29 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.28-7.16 (m, 2H), 6.90-6.79 (m, 2H), 4.72-4.35 (m, 3H), 4.24 (q, J = 7.1Hz, 2H), 4.19 (s, 1H), 3.94-3.25 (m, 10H), 2.71 (t, J = 5.8Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.05-1.72 (m, 2H), 1.72-1.52 (m, 2H), 1.46-1.18 (m, 6H), 1.27 (t, J = 7.1Hz, 3H).

10

20

30

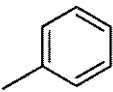
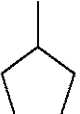
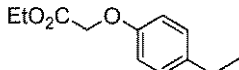
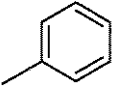
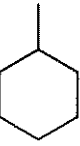
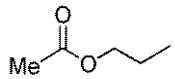
117	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.30-7.17 (m, 2H), 6.94-6.79 (m, 2H), 4.77-4.58 (m, 2H), 4.58-4.32 (m, 1.8 H), 4.26 (q, J = 7.1Hz, 2H), 4.16 (s, 1.2H), 4.16-4.00 (m, 2H), 3.99-3.68 (m, 5H), 3.68-3.43 (m, 5H), 3.43-3.27 (m, 2H), 2.61 (t, J = 5.9Hz, 2H), 2.17-1.83 (m, 5H), 1.83-1.38 (m, 8H), 1.38- 1.25 (m, 4 H).
118	S				¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ(ppm)= 7.54-7.52 (m, 3H), 7.32-7.24 (m, 3H), 7.16-7.12 (m, 3 H), 4.26 (s, 1.3H), 4.08 (s, 0.7H), 3.75-3.44 (m, 11H), 3.40-3.32 (m, 2H), 3.18 (t, J = 7.28 Hz, 2H), 2.67-2.59 (m, 2H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 3H), 1.35-1.28 (m, 4H), 1.23-1.19 (m, 1H).
119	S				¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ(ppm)= 7.54-7.52 (m, 3H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 1 H), 7.16-7.12 (m, 3H), 4.27 (s, 1.3H), 4.09 (s, 0.7H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.66-3.44 (m, 9H), 3.40-3.32 (m, 2H), 3.19 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 2.64-2.63 (m, 2H), 2.10-2.09 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 4H), 1.46-1.41 (m, 2H).

10

20

30

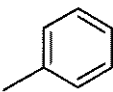
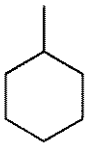
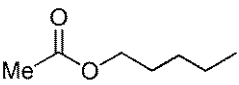
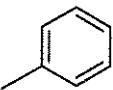
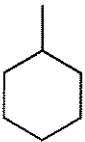
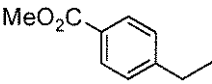
40

120	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.46-7.43 (m, 3H), 7.16-7.11 (m, 4H), 6.78 (t, J = 9.16 Hz, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.44 (s, 0.6H), 4.22-4.17 (m, 2H), 4.13 (s, 1.4H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.57-3.46 (m, 4H), 3.34-3.28 (m, 2H), 2.65-2.62 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.65-1.40 (m, 8H), 1.25-1.20 (m, 3H).
121	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.52-7.49 (m, 3H), 7.22-7.19 (m, 2H), 4.49 (s, 0.6H), 4.19 (s, 1.4H), 4.07-4.02 (m, 2H), 3.86 (t, J = 5.84 Hz, 2H), 3.75-3.64 (m, 3H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H), 2.71-2.66 (m, 4H), 2.06 (s, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.99-1.97 (br, 2H), 1.69-1.66 (br, 3H), 1.41-1.33 (m, 4H), 1.23-1.19 (m, 1H).

10

20

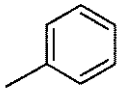
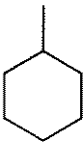
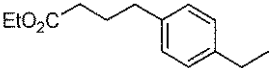
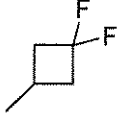
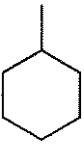
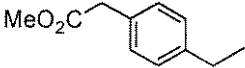
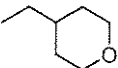
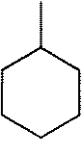
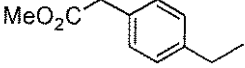
30

122	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.55-7.51 (m, 3H), 7.24-7.21 (m, 2H), 4.51 (s, 0.6H), 4.21 (s, 1.4H), 4.08-4.02 (m, 2H), 3.88 (t, J = 5.92 Hz, 2H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.63-3.49 (m, 4H), 3.29-3.23 (m, 2H), 2.72 (t, J = 5.68 Hz, 2H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.05 (s, 1H), 2.03 (s, 2H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 5H), 1.45-1.32 (m, 6H).
123	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.94-7.89 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 3H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.15-7.12 (m, 2H), 4.45 (s, 0.7H), 4.13 (s, 1.3H), 3.84-3.79 (m, 5H), 3.72-3.48 (m, 7H), 3.39-3.29 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.64-1.51 (m, 3H), 1.35-1.24 (m, 3H).

10

20

30

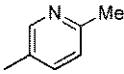
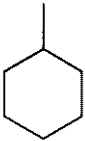
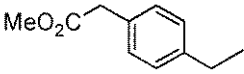
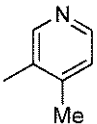
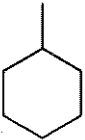
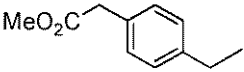
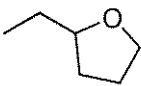
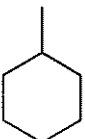
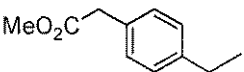
124	S				¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ(ppm)= 7.56-7.51 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.18-7.08 (m, 4H), 4.25 (s, 1.2H), 4.07-4.01 (m, 2.8H), 3.73-3.52 (m, 4H), 3.48-3.42 (m, 3H), 3.37-3.30 (m, 2H), 3.17 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.63-2.50 (m, 4H), 2.29-2.23 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.65-1.47 (m, 3H), 1.39-1.29 (m, 4H), 1.18-1.14 (m, 3H).
125	S				¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.40-7.15 (m, 4H), 4.84-4.69 (m, 1H), 4.44 (s, 0.6H), 4.12 (s, 1.4H), 3.95-3.72 (m, 5H), 3.72-3.44 (m, 5H), 3.66 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.44-3.24 (m, 2H), 2.95-2.74 (m, 2H), 2.58 (t, J = 5.1Hz, 2H), 2.11-1.95 (m, 2H), 1.92-1.67 (m, 2H), 1.67-1.18 (m, 6H).
126	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.32-7.14 (m, 4H), 4.46 (s, 0.8H), 4.13 (s, 1.2H), 3.99-3.83 (m, 5H), 3.80 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.74-3.40 (m, 12H), 3.38-3.25 (m, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.20-1.97 (m, 3H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.69-1.20 (m, 10H).

10

20

30

40

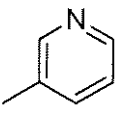
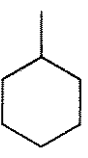
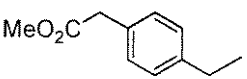
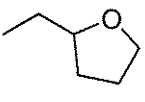
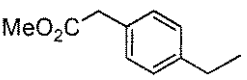
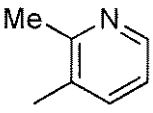
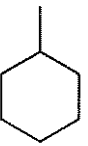
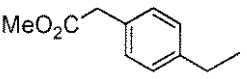
127	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 8.33 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.3Hz, 2.5Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.27-7.16 (m, 4H), 4.63-4.37 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.95-3.25 (m, 15H), 2.70 (t, J = 6.0Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.07-1.88 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.47-1.30 (m, 4H), 1.40-1.15 (m, 2H).
128	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 8.57 (d, J = 5.0Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.29 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.28-7.14 (m, 4H), 4.68-4.35 (m, 0.9H), 4.18 (s, 1.1H), 3.95-3.47 (m, 13H), 3.47-3.28 (m, 2H), 2.71 (t, J = 5.8Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.45-1.28 (m, 4H), 1.28-1.15 (m, 2H).
129	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.36-7.17 (m, 4H), 4.58-4.32 (m, 1.9H), 4.16 (s, 1.1H), 4.14-3.97 (m, 2H), 3.97-3.69 (m, 5H), 3.69-3.65 (m, 3H), 3.65-3.43 (m, 7H), 3.43-3.23 (m, 2H), 2.62 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.13-1.82 (m, 5H), 1.81-1.67 (m, 3H), 1.67-1.23 (m, 6H).

10

20

30

40

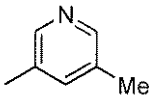
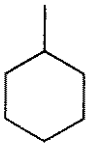
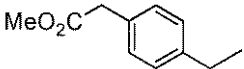
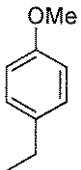
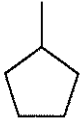
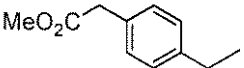
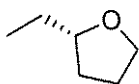
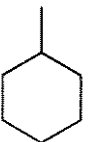
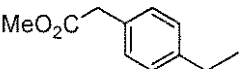
130	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 8.74 (dd, J = 4.8Hz, 1.6Hz, 1H), 8.48 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.59 (td, J = 8.1 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.51-7.39 (m, 1H), 7.33-7.18 (m, 4H), 4.64-4.52 (m, 0.9H), 4.19 (s, 1.1H), 3.97-3.30 (m, 15H), 2.72 (t, J = 6.0Hz, 2H), 2.07-1.90 (m, 2H), 1.78-1.49 (m, 2H), 1.49-1.32 (m, 4H), 1.32-1.18 (m, 2H).
131	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.30-7.13 (m, 4H), 4.57-4.31 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.15-3.88 (m, 4H), 3.88-3.47 (m, 13H), 3.47-3.37 (m, 2H), 2.61 (t, J = 5.8Hz, 2H), 2.30-2.11 (m, 2H), 2.10-1.82 (m, 3H), 1.82-1.40 (m, 7H).
132	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 8.65 (dd, J = 4.8Hz, 1.5Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 7.9Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 5H), 4.64-4.42 (m, 0.9H), 4.20 (s, 1.1H), 4.03-3.72 (m, 3H), 3.72-3.48 (m, 10H), 3.48-3.30 (m, 2H), 2.72 (t, J = 5.9Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.07-1.92 (m, 2H), 1.77-1.49 (m, 2H), 1.49-1.31 (m, 4H), 1.31-1.18 (m, 2H).

10

20

30

40

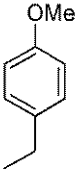
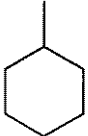
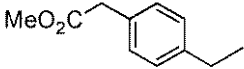
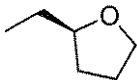
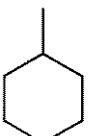
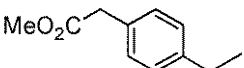
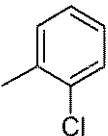
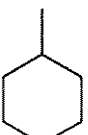
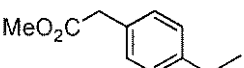
133	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 8.56 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33-7.18 (m, 4H), 4.63-4.36 (m, 0.9H), 4.19 (s, 1.1H), 3.97-3.29 (m, 15H), 2.72 (t, J = 6.0Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.07-1.85 (m, 2H), 1.76-1.48 (m, 2H), 1.48-1.31 (m, 4H), 1.31-1.18 (m, 2H).
134	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.33 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.30-7.17 (m, 4H), 6.83 (d, J = 8.7Hz, 2H), 5.21-5.11 (m, 2H), 4.50 (s, 0.7H), 4.18 (s, 1.3H), 4.06-3.94 (m, 1H), 3.82 (t, J = 5.8Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.75-3.47 (m, 10H), 3.47-3.28 (m, 2H), 2.62 (t, J = 5.8Hz, 2H), 2.27-2.12 (m, 2H), 1.81-1.43 (m, 6H).
135	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.36-7.17 (m, 4H), 4.58-4.32 (m, 1.9H), 4.16 (s, 1.1H), 4.14-3.97 (m, 3H), 3.97-3.28 (m, 16H), 2.62 (t, J = 6.1Hz, 2H), 2.13-1.82 (m, 5H), 1.81-1.67 (m, 3H), 1.67-1.23 (m, 6H).

10

20

30

40

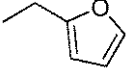
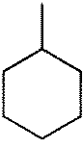
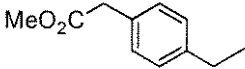
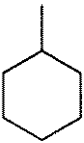
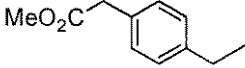
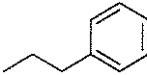
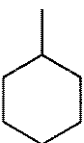
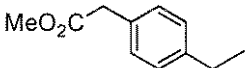
136	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.33 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.28-7.15 (m, 4H), 6.81 (d, J = 8.7Hz, 2H), 5.20-5.11 (m, 2H), 4.50 (s, 0.7H), 4.16 (s, 1.3H), 3.91-3.71 (m, 6H), 3.66 (s, 3H), 3.63-3.43 (m, 7H), 3.42-3.27 (m, 2H), 2.60 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.67-1.20 (m, 6H).
137	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.36-7.17 (m, 4H), 4.58-4.32 (m, 1.9H), 4.16 (s, 1.1H), 4.14-3.97 (m, 3H), 3.97-3.28 (m, 16H), 2.62 (t, J = 6.1Hz, 2H), 2.13-1.82 (m, 5H), 1.81-1.67 (m, 3H), 1.67-1.23 (m, 6H).
138	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.57 (dd, J = 7.9Hz, 1.5Hz, 1H), 7.51-7.38 (m, 2H), 7.32-7.18 (m, 5H), 4.68-4.40 (m, 0.8H), 4.21 (s, 1.2H), 4.02-3.90 (m, 1H), 3.88-3.73 (m, 2H), 3.73-3.48 (m, 10H), 3.47-3.27 (m, 2H), 2.72 (t, J = 5.8Hz, 2H), 2.09-1.94 (m, 2H), 1.79-1.48 (m, 2H), 1.48-1.31 (m, 4H), 1.41-1.19 (m, 2H).

10

20

30

40

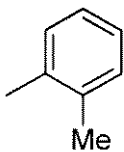
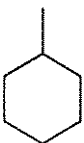
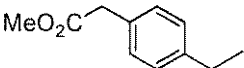
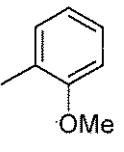
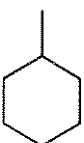
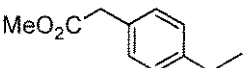
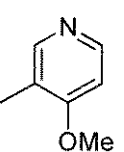
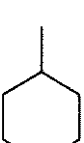
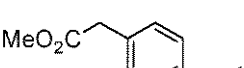
139	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.38-7.18 (m, 5H), 6.43-6.37 (m, 2H), 6.34-6.29 (m, 1H), 5.28-5.20 (m, 1H), 4.68-4.40 (m, 1.1H), 4.18 (s, 0.9H), 3.96-3.84 (m, 1H), 3.81 (t, J = 5.8Hz, 2H), 3.78-3.32 (m, 12H), 2.62 (t, J = 5.8Hz, 2H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.70-1.21 (m, 6H).
140	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.33-7.18 (m, 4H), 4.90-4.37 (m, 1.9H), 4.31-4.10 (m, 2.1H), 3.97-3.58 (m, 14H), 3.58-3.45 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 4H), 2.69-2.59 (m, 2H), 2.15-2.02 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.70-1.23 (m, 6H).
141	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.38-7.13 (m, 9H), 4.51 (s, 0.9H), 4.28-4.13 (m, 3.1H), 3.96-3.84 (m, 1H), 3.83 (t, J = 5.9Hz, 2H), 3.71-3.30 (m, 12H), 3.07-2.88 (m, 2H), 2.64 (t, J = 5.8Hz, 2H), 2.15-2.02 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.72-1.23 (m, 6H).

10

20

30

40

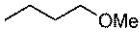
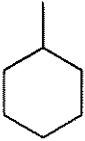
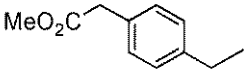
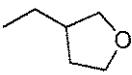
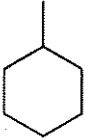
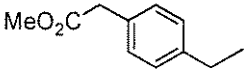
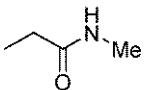
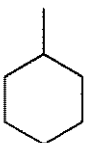
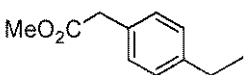
142	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.45-7.05 (m, 8H), 4.71-4.38 (m, 0.9H), 4.20 (s, 1.1H), 4.00-3.30 (m, 15H), 2.72 (t, J = 6.0Hz, 2H), 2.18-2.07 (m, 3H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.47-1.29 (m, 4H), 1.29-1.18 (m, 2H).
143	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.52-7.45 (m, 1H), 7.31-6.99 (m, 7H), 4.61-4.44 (m, 0.9H), 4.20 (s, 1.1H), 4.00-3.30 (m, 18H), 2.71 (t, J = 5.8Hz, 2H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.77-1.62 (m, 2H), 1.47-1.29 (m, 4H), 1.29-1.17 (m, 2H).
144	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 8.61 (d, J = 5.7Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.33-7.15 (m, 4H), 6.98 (d, J = 5.7Hz, 1H), 4.71-4.38 (m, 0.9H), 4.20 (s, 1.1H), 3.98-3.83 (m, 3H), 3.83-3.65 (m, 7H), 3.65-3.58 (m, 6H), 3.58-3.30 (m, 2H), 2.71 (t, J = 5.9Hz, 2H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.73-1.48 (m, 2H), 1.48-1.31 (m, 4H), 1.31-1.18 (m, 2H).

10

20

30

40

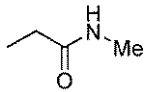
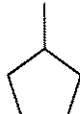
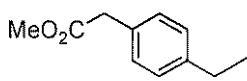
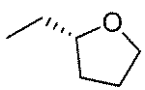
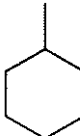
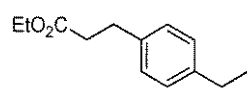
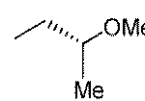
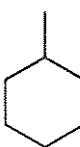
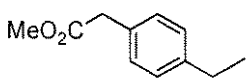
145	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.33-7.18 (m, 4H), 4.65-4.40 (m, 0.9H), 4.16 (s, 1.1H), 4.16-4.03 (m, 2H), 3.97-3.82 (m, 1H), 3.82 (t, J = 6.0Hz, 2H), 3.73-3.66 (m, 5H), 3.66-3.55 (m, 4H), 3.55-3.41 (m, 4H), 3.39-3.31 (m, 4H), 2.62 (t, J = 6.0Hz, 2H), 2.14-2.02 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.84- 1.70 (m, 2H), 1.70-1.38 (m, 4H), 1.38-1.24 (m, 2H).
146	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.42-7.15 (m, 4H), 4.90-4.32 (m, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.16-3.72 (m, 9H), 3.72-3.68 (m, 5H), 3.68-3.56 (m, 4H), 3.56-3.44 (m, 2H), 2.90-2.59 (m, 3H), 2.16-1.94 (m, 3H), 1.87-1.70 (m, 3H), 1.70-1.39 (m, 4H), 1.39-1.15 (m, 2H).
147	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.25-7.16 (m, 4H), 6.10-5.88 (m, 1H), 4.73-4.64 (m, 2H), 4.49 (s, 0.8H), 4.17 (s, 1.2H), 3.95-3.78 (m, 2H), 3.71-3.67 (m, 3H), 3.64-3.47 (m, 8H), 3.40-3.28 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 3H), 2.64 (t, J = 6.1Hz, 2H), 2.13-1.98 (m, 2H), 1.82- 1.70 (m, 2H), 1.70-1.24 (m, 6H).

10

20

30

40

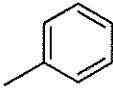
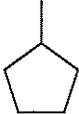
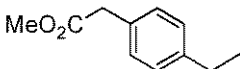
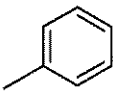
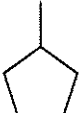
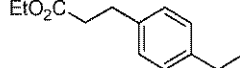
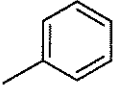
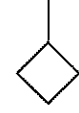
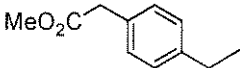
148	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.25-7.15 (m, 4H), 6.20-5.91 (m, 1H), 4.70-4.63 (m, 2H), 4.49 (s, 0.8H), 4.17 (s, 1.2H), 4.08-3.95 (m, 1H), 3.83 (t, J = 5.8Hz, 1H), 3.72-3.66 (m, 3H), 3.65-3.46 (m, 8H), 3.39-3.28 (m, 2H), 2.86-2.78 (m, 3H), 2.65 (t, J = 6.0Hz, 2H), 2.28-2.11 (m, 2H), 1.82-1.46 (m, 6H).
149	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.23-7.09 (m, 4H), 4.58-4.32 (m, 1.8H), 4.15 (s, 1.2H), 4.11 (q, J = 7.2Hz, 2H), 4.07-3.69 (m, 6H), 3.64-3.44 (m, 6H), 3.39-3.26 (m, 2H), 2.92 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.69-2.45 (m, 4H), 2.12-1.83 (m, 5H), 1.83-1.58 (m, 3H), 1.58-1.19 (m, 9H).
150	S				¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.34-7.16 (m, 4H), 4.52-4.42 (m, 1H), 4.20-3.92 (m, 3H), 3.92-3.73 (m, 4H), 3.73-3.42 (m, 10H), 3.42-3.24 (m, 5H), 2.63 (t, J = 6.4Hz, 2H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.70-1.24 (m, 6H), 1.24-1.13 (m, 3H).

10

20

30

40

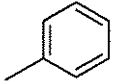
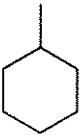
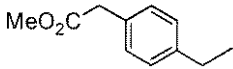
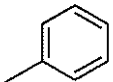
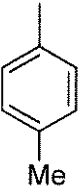
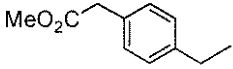
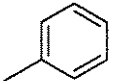
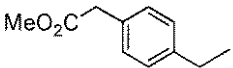
151	S				¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ(ppm)= 7.54-7.52 (m, 3H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 4H), 4.27 (s, 1.3H), 4.09 (s, 0.7H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.74 (t, J = 5.60 Hz, 1H), 3.65-3.44 (m, 7H), 3.39-3.19 (m, 4H), 3.19 (t, J = 7.28 Hz, 2H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.59-1.41 (m, 6H).
152	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.53-7.52 (m, 3H), 7.24-7.13 (m, 6H), 4.52 (s, 0.6H), 4.20 (s, 1.4H), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.94-3.87 (m, 2H), 3.61-3.54 (m, 5H), 3.39-3.32 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 2H), 2.73-2.70 (m, 2H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.18-2.13 (m, 2H), 1.89 (br, 1H), 1.66-1.58 (m, 4H), 1.53-1.48 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 3H).
153	S				¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ(ppm)= 7.56-7.53 (m, 3H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 4H), 4.26 (s, 1.3H), 4.19-4.12 (m, 1H), 4.08 (s, 0.7H), 3.74 (t, 1H, J = 5.64 Hz), 3.65-3.44 (m, 9H), 3.37 (t, J = 7.20 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 7.28 Hz, 2H), 2.61-2.60 (m, 2H), 2.39-2.36 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 4H), 1.36 (s, 1H).

10

20

30

40

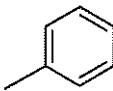
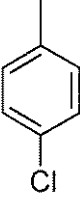
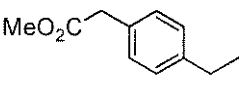
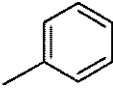
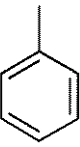
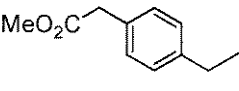
154	CH ₂				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.45-7.54 (m, 3H), 7.15-7.24 (m, 4H), 6.90-6.97 (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.72-3.82 (m, 2H), 3.43-3.58 (m, 6H), 3.24-3.31 (m, 2H), 2.51-2.56 (m, 2H), 1.70-1.73 (m, 2H), 1.44-1.52 (m, 3H), 1.18-1.24 (m, 2H), 0.97-1.04 (m, 3H).
155	CH ₂				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.47-7.37 (m, 3H), 7.23-7.19 (m, 4H), 6.97 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 6.92-6.90 (m, 2H), 6.70-6.67 (m, 2H), 4.53 (s, 0.6H), 4.20 (s, 1.4H), 3.90 (t, 1.4H, J = 5.9 Hz), 3.74 (s, 1.4H), 3.73 (s, 0.6H), 3.69-3.67 (m, 3H), 3.64-3.49 (m, 7.6H), 3.39-3.32 (m, 2H), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.28 (s, 3H).
156	CH ₂				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.43-7.39 (m, 3H), 7.23-7.21 (m, 4H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.91 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 6.74-6.72 (m, 1H), 6.39-6.35 (m, 2H), 4.53 (s, 0.7H), 4.21 (s, 1.3H), 3.91 (t, 1.3H, J = 5.9 Hz), 3.77 (s, 1.3H), 3.75 (s, 0.7H), 3.70-3.67 (m, 6H), 3.61-3.52 (m, 7.7H), 3.37-3.32 (m, 2H), 2.81-2.77 (m, 2H).

10

20

30

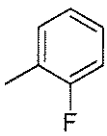
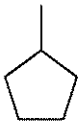
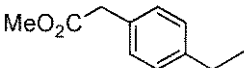
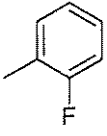
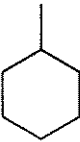
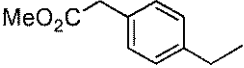
40

157	CH Me				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.57-7.51 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.32-7.19 (m, 6H), 7.15 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.78 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.53 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 4.53 (s, 0.6H), 4.21 (s, 1.4H), 3.96-3.87 (m, 1.4H), 3.75 (q, 1H, J = 7.0 Hz), 3.69-3.67 (m, 3H), 3.62-3.53 (m, 7.6H), 3.37-3.32 (m, 2H), 2.81-2.79 (m, 2H), 1.47 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
158	CH Me				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.57-7.51 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 9H), 6.86-6.82 (m, 2H), 6.49-6.47 (m, 1H), 4.53 (s, 0.7H), 4.20 (s, 1.3H), 3.96-3.87 (m, 1.3H), 3.76 (q, 1H, J = 6.9 Hz), 3.69-3.67 (m, 3H), 3.61-3.55 (m, 7.7H), 3.39-3.32 (m, 2H), 2.88-2.81 (m, 2H), 1.50 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

10

20

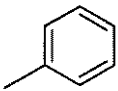
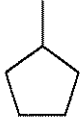
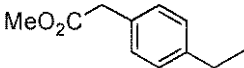
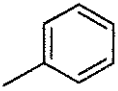
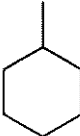
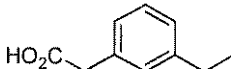
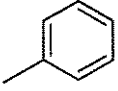
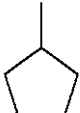
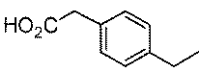
30

159	CH ₂				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.54-7.48 (m, 1H), 7.33-7.18 (m, 7H), 4.61-4.45 (m, 0.6H), 4.21 (s, 1.4H), 3.96 (dt, 0.7H, J = 13.4, 7.3 Hz), 3.83 (dt, 0.7H, J = 13.4, 7.3 Hz), 3.69-3.68 (m, 3H), 3.61-3.55 (m, 7.6H), 3.39-3.32 (m, 2H), 2.75-2.71 (m, 2H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.23-2.16 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 4H), 1.57-1.44 (m, 4H).
160	CH ₂				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.53-7.48 (m, 1H), 7.33-7.18 (m, 7H), 4.59 (d, 0.3H, J = 18.7 Hz), 4.48 (d, 0.3H, J = 18.7 Hz), 4.21 (s, 1.4H), 3.94 (dt, 0.7H, J = 13.3, 5.7 Hz), 3.84 (dt, 0.7H, J = 13.3, 5.7 Hz), 3.69-3.68 (m, 3H), 3.63-3.52 (m, 7.6H), 3.39-3.30 (m, 2H), 2.76-2.71 (m, 2H), 2.33-2.19 (m, 2H), 1.75-1.55 (m, 5H), 1.25-1.01 (m, 4H), 0.84-0.75 (m, 2H).

10

20

30

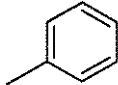
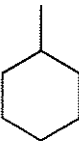
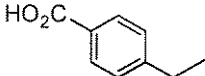
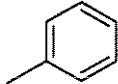
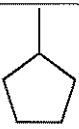
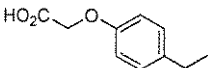
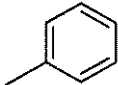
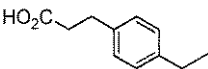
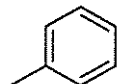
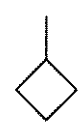
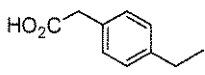
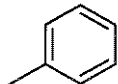
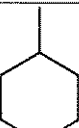
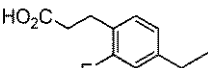
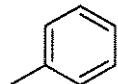
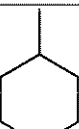
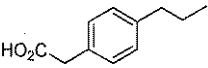
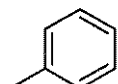
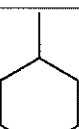
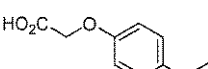
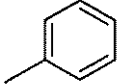
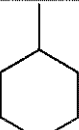
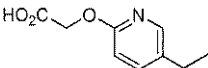
161	O				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.41-7.36 (m, 3H), 7.17-7.14 (m, 4H), 7.07-7.04 (m, 2H), 5.37-5.34 (m, 1H), 4.41 (s, 0.6H), 4.10 (s, 1.4H), 3.80 (t, J = 5.88 Hz, 2H), 3.62-3.61 (m, 3H), 3.54-3.45 (m, 7H), 3.33-3.26 (m, 2H), 2.59-2.55 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 2H), 1.58-1.53 (m, 2H), 1.46-1.37 (m, 4H).
162	S				¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ(ppm)= 7.56-7.54 (m, 3H), 7.40-7.37 (m, 3H), 7.33-7.28 (m, 3H), 4.31 (s, 3H), 4.03-4.00 (m, 6H), 3.78 (t, J = 5.64 Hz, 1H), 3.70-3.67 (m, 1H), 3.60 (d, J = 5.00 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 5.52 Hz, 1H), 2.69-2.55 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 3H), 1.38-1.31 (m, 4H), 1.23-1.21 (m, 1H).
163	S				¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ(ppm)= 7.55-7.53 (m, 3H), 7.33-7.22 (m, 6H), 4.28 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.77-3.74 (m, 7H), 3.55-3.47 (m, 3H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 4H), 1.48-1.43 (m, 2H).

10

20

30

40

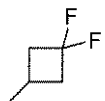
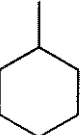
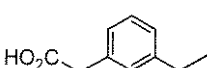
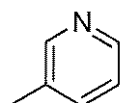
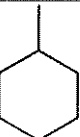
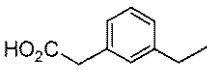
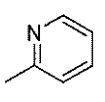
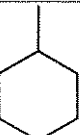
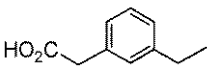
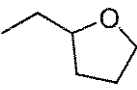
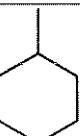
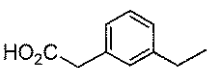
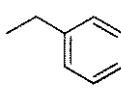
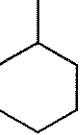
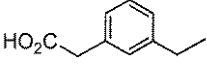
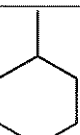
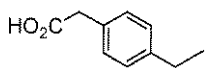
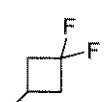
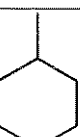
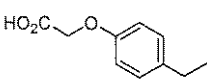
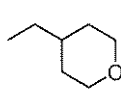
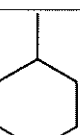
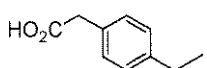
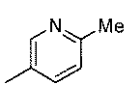
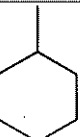
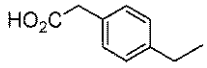
164	S				¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 8.06-8.01 (m, 2H), 7.53-7.44 (m, 5H), 7.22-7.21 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.16 (t, J = 8.08 Hz, 1H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.91 (t, J = 6.04 Hz, 2H), 3.84-3.62 (m, 5H), 2.01-1.99 (m, 2H), 1.69 (br, 3H), 1.43-1.32 (m, 4H).
165	S				M + H ⁺ = 575
166	S				M + H ⁺ = 573
167	S				M + H ⁺ = 545
168	S				M + H ⁺ = 605
169	S				M + H ⁺ = 587
170	S				M + H ⁺ = 589
171	S				M + H ⁺ = 590

10

20

30

40

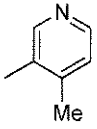
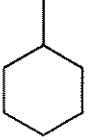
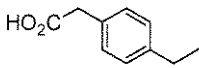
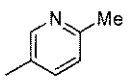
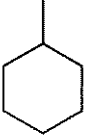
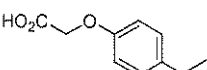
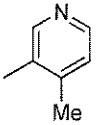
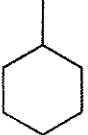
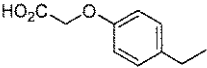
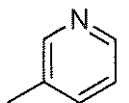
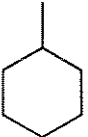
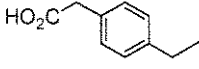
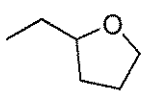
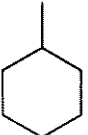
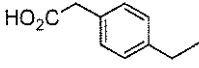
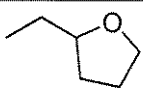
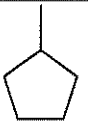
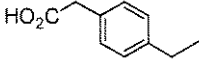
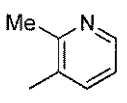
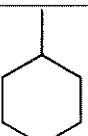
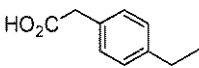
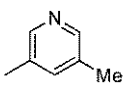
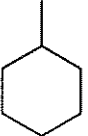
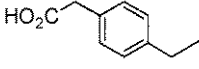
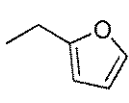
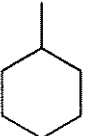
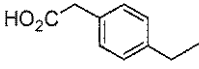
172	S				$M + H^+ = 587$
173	S				$M + H^+ = 574$
174	S				$M + H^+ = 574$
175	S				$M + H^+ = 581$
176	S				$M + H^+ = 587$
177	S				$M + H^+ = 587$
178	S				$M + H^+ = 603$
179	S				$M + H^+ = 595$
180	S				$M + H^+ = 588$

10

20

30

40

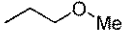
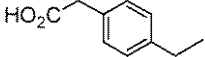
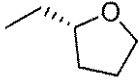
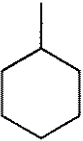
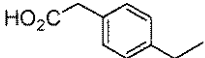
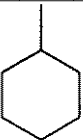
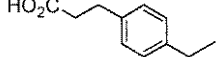
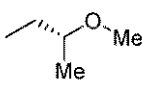
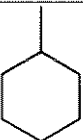
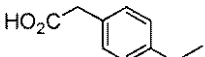
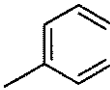
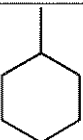
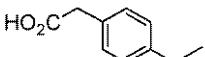
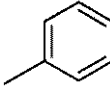
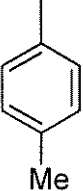
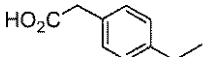
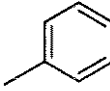
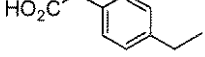
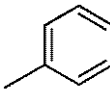
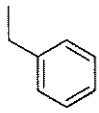
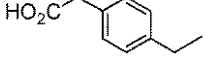
181	S				$M + H^+ = 588$
182	S				$M + H^+ = 604$
183	S				$M + H^+ = 604$
184	S				$M + H^+ = 574$
185	S				$M + H^+ = 581$
186	S				$M + H^+ = 567$
187	S				$M + H^+ = 588$
188	S				$M + H^+ = 588$
189	S				$M + H^+ = 577$

10

20

30

40

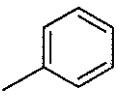
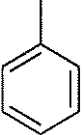
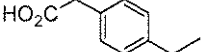
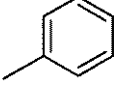
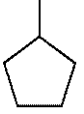
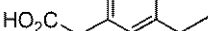
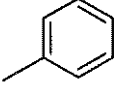
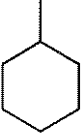
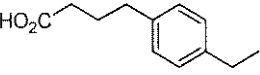
190	S				$M + H^+ = 555$
191	S				$M + H^+ = 581$
192	S				$M + H^+ = 595$
193	S				$M + H^+ = 569$
194	CH ₂				$M + H^+ = 555$
195	CH ₂				$M + H^+ = 563$
196	CH ₂				$M + H^+ = 579$
197	O				$M + H^+ = 565$

10

20

30

40

198	O				$M + H^+ = 551$
199	S				$M + H^+ = 559$
200	S				$M + H^+ = 601$

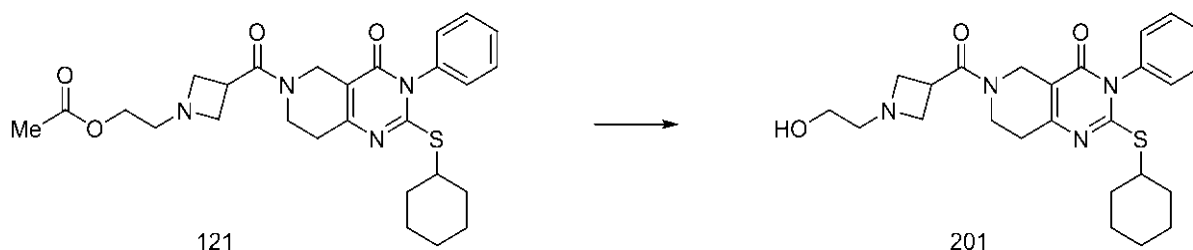
10

【 0 2 1 8 】

実施例 2 0 1 : 2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 6 - { [1 - (2 - ヒドロキシエチル) アゼチジン - 3 - イル] カルボニル } - 3 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オンの製造

【 化 9 6 】

20



実施例化合物 1 2 1 (23 mg) の THF (0.5 mL) 溶液に氷冷下で 3N 水酸化リチウム水溶液 (0.2 mL) を加えた。反応液を室温で 3 時間攪拌した後、減圧濃縮で THF を留去した。クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮して実施例 2 0 1 (19 mg) を得た。

30

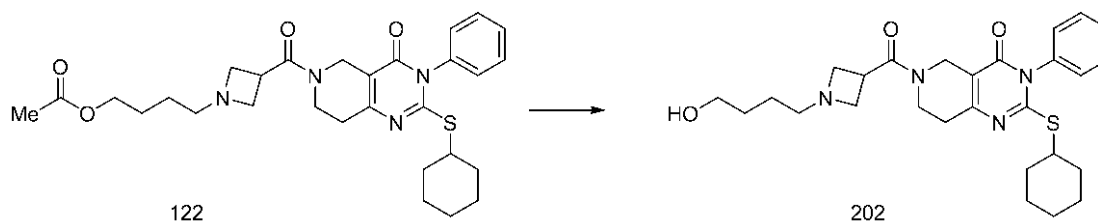
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 7.53-7.50 (m, 3H), 7.23-7.20 (m, 2H), 4.51 (s, 0.6H), 4.21 (s, 1.4H), 3.88 (t, $J = 5.88$ Hz, 2H), 3.74-3.39 (m, 9H), 2.72-2.61 (m, 4H), 2.17 (s, 1H), 2.01-1.99 (br, 2H), 1.71-1.58 (m, 3H), 1.43-1.34 (m, 4H).

【 0 2 1 9 】

実施例 2 0 2 : 2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 6 - { [1 - (4 - ヒドロキシブチル) アゼチジン - 3 - イル] カルボニル } - 3 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オンの製造

【 化 9 7 】

40



実施例化合物 1 2 2 を用いて実施例 2 0 1 に準じて実施例 2 0 2 (68 mg) を得た。

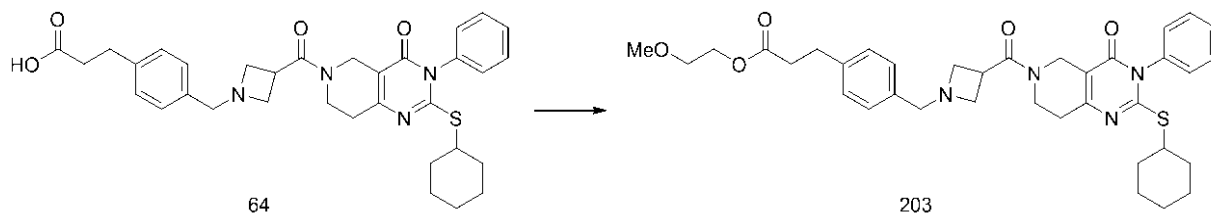
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 7.54-7.51 (m, 3H), 7.23-7.20 (m, 2H), 4.51 (s, 0.7H), 4.20 (s, 1.3H), 3.87 (t, $J = 5.88$ Hz, 1H), 3.79-3.64 (m, 4H), 3.61-3.53 (m, 4H), 3.35-3.29 (m, 2H), 2.73-2.71 (m, 2H), 2.54-2.48 (m, 2H), 2.01-1.99 (m, 2H), 1.69-1.35 (m, 11H).

50

【 0 2 2 0 】

実施例 2 0 3 : 2 - メトキシエチル 3 - { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスル
 ファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3
 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フ
 ェニル } プロパノエートの製造

【 化 9 8 】



10

実施例化合物 6 4 (50 mg) の N,N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に 2 - メトキシエ
 タノール (65 mg) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (17 mg) 及び 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 (25 mg) を加えた。反応混合物を室温で 20 時
 間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有
 機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣
 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール / クロロホルム = 5 / 9 5) で精製し
 、実施例化合物 2 0 3 (32 mg) を得た。

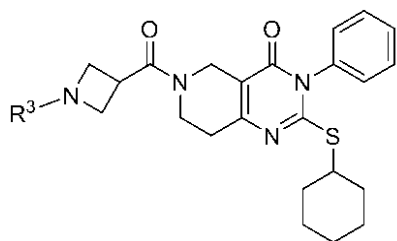
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 7.58-7.45 (m, 3H) , 7.25-7.08 (m, 6H) , 4.51 (s, 20
 0.6H) , 4.28-4.16 (m, 3.4H) , 3.92-3.83 (m, 1H) , 3.82-3.65 (m, 1H) , 3.65-3.48 (m,
 8H) , 3.43-3.28 (m, 5H) , 3.00-2.87 (m, 2H) , 2.75-2.60 (m, 4H) , 2.05-1.92 (m, 2H) ,
 1.80-1.50 (m, 3H) , 1.50-1.12 (m, 5H) .

【 0 2 2 1 】

実施例 2 0 4 ~ 2 0 6 :

実施例 2 0 3 の方法に準じ、本実施例中に記載の対応するカルボン酸とエチレングリコ
 ール、ジメチルアミン又はアンモニアから実施例 2 0 4 ~ 2 0 6 の化合物を合成した。

【 化 9 9 】



30

【 0 2 2 2 】

【表 5】

実施例 番号	R ³	¹ H-NMR spectrum または MS spectrum
204		M + H ⁺ = 631
205		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.58-7.48 (m, 3H), 7.25-7.12 (m, 3H), 7.02-6.90 (m, 2H), 4.51 (s, 0.6H), 4.19 (s, 1.4H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.82-3.67 (m, 1H), 3.66-3.48 (m, 6H), 3.43-3.28 (m, 2H), 3.00-2.87 (m, 8H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.75-1.50 (m, 3H), 1.50-1.12 (m, 5H).
206		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.58-7.48 (m, 3H), 7.25-7.10 (m, 3H), 7.02-6.90 (m, 2H), 5.45-5.25 (m, 2H), 4.51 (s, 0.6H), 4.19 (s, 1.4H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.82-3.67 (m, 1H), 3.66-3.48 (m, 6H), 3.43-3.28 (m, 2H), 3.03-2.90 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.57-2.45 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.75-1.50 (m, 3H), 1.50-1.12 (m, 5H).

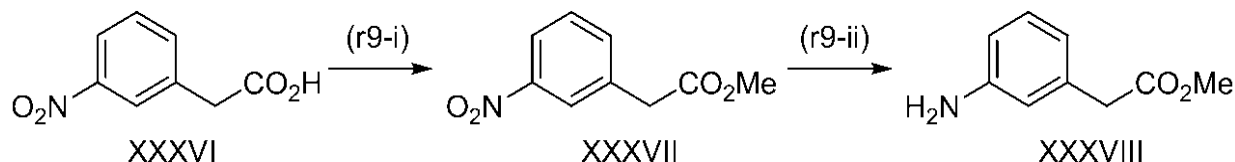
10

20

【 0 2 2 3 】

参考例 9 : メチル (3 - アミノフェニル) アセテートの製造

【 化 1 0 0 】



30

【 0 2 2 4 】

工程 (r9-i) :

化合物XXXVI (1.00 g) の DMF (5.00 g) 溶液に炭酸カリウム (921 mg) 及びヨウ化メチルを加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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) により精製し、化合物XXXVII (1.00 g) を収率93%で得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 8.15 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.5Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

40

【 0 2 2 5 】

工程 (r9-ii) :

化合物XXXVII (1.00 g) のメタノール (5.00 g) 溶液に10% Pd/C (200 mg)を加え、水素雰囲気下、室温で4.5時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、減圧濃縮することで化合物XXXVIII (832 mg) を収率98%で得た。精製することなく、次工程に用いた。

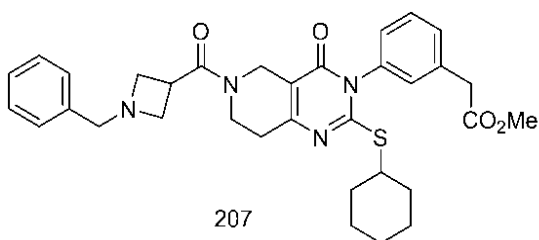
¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 7.09 (t, J = 7.5Hz, 1H), 6.53-6.50 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.52 (s, 2H).

【 0 2 2 6 】

実施例 207 : メチル (3 - { 6 [(1 - ベンジルアゼチジン - 3 - イル) カルボニル] - 2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ

50

ピリド[4,3-d]ピリミジン-3(4H)-イル}フェニル)アセテートの製造
【化101】



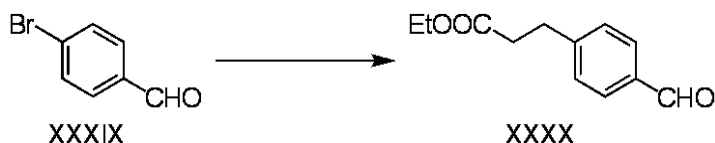
参考例 9 で得られた化合物XXXVIIIを用いて参考例 1、参考例 2、次いで実施例 17 に準じた方法により、実施例 207 の化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 7.51-7.35 (m, 2H), 7.35-7.20 (m, 5H), 7.20-7.05 (m, 2H), 4.48 (s, 0.9H), 4.17 (s, 1.1H), 3.83 (t, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 3.80-3.15 (m, 13H), 2.68 (t, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.75-1.48 (m, 2H), 1.48-1.12 (m, 6H).

【0227】

参考例 10 : エチル 3 - (4 - ホルミルフェニル) プロパノエートの製造

【化102】



4-プロモベンズアルデヒド (XXXIX, 4.00 g) の DMF (21.6 mL) 溶液に 3,3-ジエトキシプロパ-1-エン (8.44 g)、トリエチルアミン (6.03 mL)、テトラブチルアンモニウムクロリド (6.01 g) 及び酢酸パラジウム (II) (146 mg) を加え、90 で 12 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水 (86.4 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を順次、0.2 規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製し、掲題化合物 (XXXX, 3.13 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ (ppm)= 9.98 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 2H), 7.37 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 2H), 4.12 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.03 (t, $J = 7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.66 (t, $J = 7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.23 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H).

LC/MS : $m/z = 207$ (MH^+)

なお、化合物XXXXは、例えば前記実施例 65, 149, 152 等の化合物の合成に用いることができる。

【0228】

実施例 208 : エチル 3 - { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン - 6 (4 H) - イル] スルフォニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } プロパノエートの製造

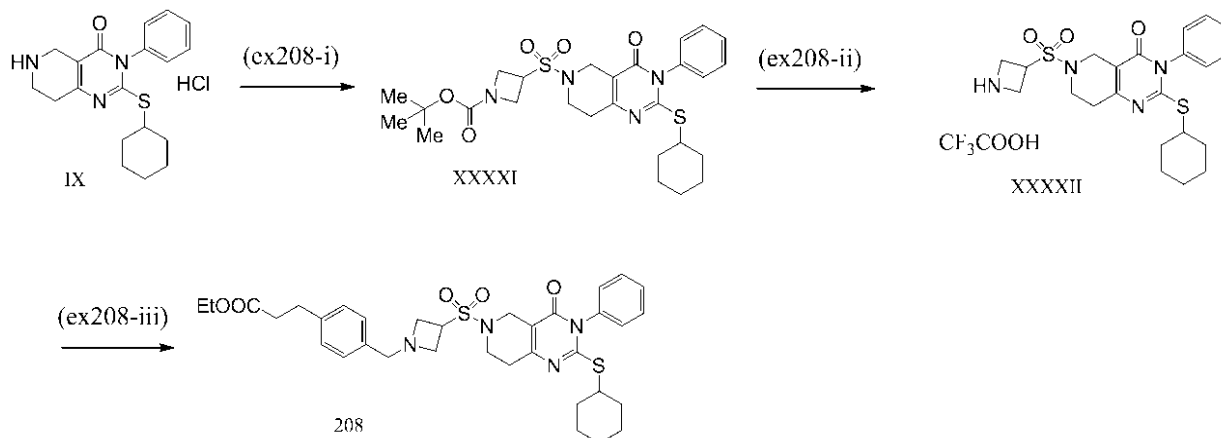
10

20

30

40

【化 1 0 3】



10

工程(ex208-i)

化合物IX (75 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)に溶解し、氷水冷下でトリエチルアミン (0.07 mL)を滴下した。次に、3-クロロスルフォニル-アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (77 mg)を加えた後、室温で終夜撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。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)で精製して、化合物XXXXI (122 mg)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.53-7.49 (m, 3H), 7.21-7.20 (m, 2H), 4.25-4.22 (m, 4H), 4.17-4.08 (m, 2H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.66-3.64 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.99-1.97 (m, 2H), 1.70-1.67 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.40-1.33 (m, 3H), 1.24 (t, $J = 7.20$ Hz, 2H).

LC/MS : $m/z = 561$ (MH^+)

【 0 2 2 9】

工程(ex208-ii)は参考例3の方法に準じ、化合物XXXXIIを得た。次いで、工程(ex208-iii)は、化合物XXXXII及び参考例10で得られた化合物XXXXを用い、実施例19の方法に準じ、実施例化合物208 (51 mg)を合成した。

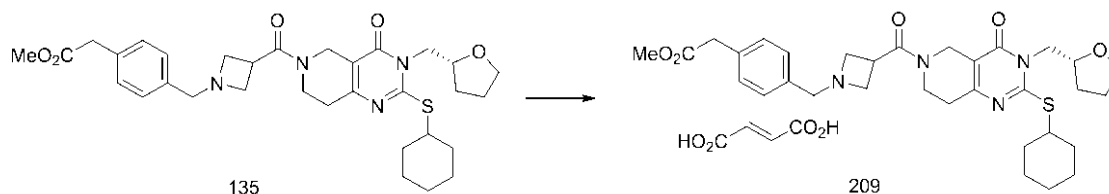
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 7.54-7.51 (m, 3H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.16 (s, 4H), 4.34 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 4H), 3.70 (br, 1H), 3.55-3.48 (m, 6H), 3.38-3.28 (m, 2H), 2.81 (t, $J = 7.44$ Hz, 1H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.58 (t, $J = 7.72$ Hz), 1.61-1.60 (m, 1H), 1.54-1.51 (m, 1H), 1.33 (m, 4H), 1.23-1.17 (m, 1H), 1.13 (t, $J = 7.08$ Hz, 3H).

30

【 0 2 3 0】

実施例209: メチル { 4 - [(3 - { [2 - (シクロヘキシルスルファニル) - 4 - オキソ - 3 - [(2 R) - テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル] - 3 , 5 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 (4 H) - イル] カルボニル } アゼチジン - 1 - イル) メチル] フェニル } アセテート (2 E) - ブタ - 2 - エンジオエートの製造

【化 1 0 4】



40

実施例化合物135 (200 mg)の酢酸エチル溶液 (8 mL)を40 に加温し、フマル酸 (39 mg)を加える。40 を保持したまま、1時間撹拌した後、4時間かけて室温まで放冷、次に、氷浴で0 まで冷却して1時間撹拌した。その後、晶析物を濾取し、終夜、室温で減圧乾燥して実施例化合物209 (195 mg)を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 7.29-7.21 (m, 4H), 6.64 (s, 2H), 4.28 (s, 1.2H), 4.28-4.19 (m, 1H), 4.10 (s, 0.8H), 4.17-3.90 (m, 2H), 3.90-3.77 (m, 2H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.71-3.58 (m, 9H), 3.58-3.43 (m, 3H), 3.34-3.25 (m, 2H), 2.67-2.52 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 2H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.78-1.63 (m, 3H), 1.63-1.26 (m, 6H).

m.p.: 119

XRD: $2\theta = 5.3, 6.2, 6.9, 8.5, 9.5, 10.5, 13.1, 13.8, 14.5, 15.0, 15.8, 16.9, 18.2, 19.0, 20.2, 22.0, 23.0, 27.4, 32.3, 37.3$

なお、X線回折 (XRD) 測定には、X-ray Diffraction system X'pert MPD (PANalytical) を用い、anode material をCopper、K-Alpha1を1.54オングストローム、Tensionを45 kV、Currentを40 mA、Start Angle (2θ)を 4° 、End Angle (2θ)を 40° 、step size (2θ)を 0.017° 及びTime per stepを100sの条件で測定した。具体的には、測定試料板には無反射Si板を用い、無反射Si板に測定試料を約5 mgを塗布し、上記測定条件にて測定を実施した。以下のX線回折測定も、同様に行った。

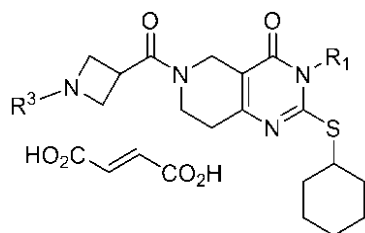
10

【0231】

実施例 210 ~ 213 :

対応する前記実施例化合物 (実施例 65、142、59 及び 118) をそれぞれ用い、実施例 209 の方法に準じ、実施例 210 ~ 213 の化合物を合成した。

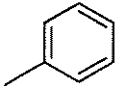
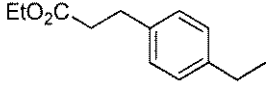
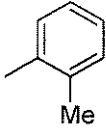
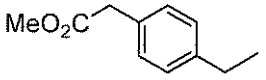
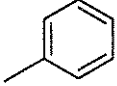
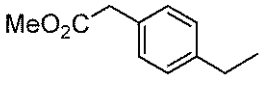
【化105】



20

【0232】

【表 6】

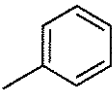
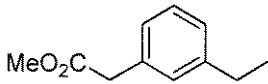
実施例 番号	R ¹	R ³	¹ H-NMR spectrum、融点 及びXRD
210			¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ(ppm)= 7.56-7.53 (m, 3H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 4H), 6.60 (s, 2H), 4.27 (s, 1.5H), 4.08 (s, 0.5H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.76-3.44 (m, 10H), 2.84-2.79 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 4H), 1.96-1.94 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 3H), 1.38-1.29 (m, 4H), 1.23-1.15 (m, 4H). m.p.: 156°C XRD: 2θ= 4.5, 9.0, 10.1, 11.4, 11.7, 13.8, 14.5, 15.4, 16.0, 17.6, 18.3, 18.7, 19.2, 20.3, 20.9, 21.4, 22.6, 24.1, 24.7, 30.1
211			¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ(ppm)= 7.44-7.42 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 5H), 6.60 (s, 2H), 4.29-4.28 (m, 1.3H), 4.11-4.10 (m, 0.7H), 3.81-3.48 (m, 13H), 3.38-3.32 (m, 2H), 2.67-2.63 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 5H), 1.60-1.50 (m, 3H), 1.33 (br, 4H), 1.23-1.20 (m, 1H). m.p.: 116°C XRD: 2θ= 5.0, 6.2, 8.3, 10.3, 12.8, 14.2, 15.0, 15.3, 16.3, 17.2, 18.1, 19.9, 21.8
212			¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ(ppm)= 7.54-7.53 (m, 3H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 4H), 6.60 (s, 2H), 4.27 (s, 1.2H), 4.09 (s, 0.8H), 3.74-3.44 (m, 13H), 3.31-3.27 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 2.69-2.60 (m, 2H), 1.94 (br, 2H), 1.60-1.50 (m, 3H), 1.35-1.31 (m, 4H), 1.20 (br, 1H). m.p.: 132°C XRD: 2θ= 5.2, 6.1, 8.6, 10.2, 12.3, 14.5, 15.8, 17.0, 17.7, 19.2, 19.4, 20.3, 21.3, 22.1, 23.8, 25.0, 26.2, 27.6, 30.4

10

20

30

40

213			¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ(ppm)= 7.54-7.53 (m, 3H), 7.32-7.27 (m, 3H), 7.18-7.12 (m, 3H), 6.60 (s, 2H), 4.27 (s, 1.3H), 4.09 (s, 0.7H), 3.74-3.44 (m, 13H), 3.26 (t, J = 7.24 Hz, 2H), 2.64-2.61 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 3H), 1.35-1.31 (m, 4H), 1.23-1.19 (m, 1H). m.p.: 146°C XRD: 2θ= 4.9, 9.8, 11.6, 14.2, 16.0, 16.4, 17.0, 17.5, 18.1, 18.9, 19.6, 20.8, 21.1, 21.5, 22.0, 23.2, 23.4, 24.0, 24.5, 25.9
-----	---	---	---

10

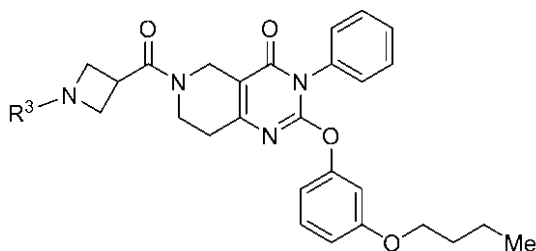
【0233】

実施例214～216：

実施例214は、工程(r4-ii)において、シクロヘキシルアミンの代わりに3-ブトキシフェノールを用いて合成した化合物を用いる以外は参考例4に準じ、実施例17の工程(xi)～(xii)、参考例3、次いで実施例19に準じて合成した。実施例215と216はそれぞれ、実施例95と実施例214の対応するエステル化合物を用いて実施例20に準じた方法で合成した。

20

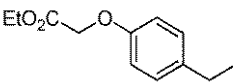
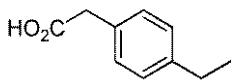
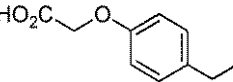
【化106】



【0234】

30

【表7】

実施例番号	R ³	¹ H-NMR spectrumまたはMS spectrum
214		¹ H-NMR(400MHz, CDCl ₃): δ(ppm)= 7.59-7.42 (m, 3H), 7.38-7.18 (m, 5H), 6.92-6.82 (m, 2H), 6.18-6.73 (m, 1H), 6.68-6.56 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.51 (s, 0.8H), 4.26 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.19 (s, 1.2H), 3.91 (t, J = 6.5Hz, 2H), 3.872-3.78 (m, 1H), 3.78-3.57 (m, 5H), 3.57-3.55 (m, 3H), 2.55 (br, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.53-1.40 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.0Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.0Hz, 3H).
215		M + H ⁺ = 623
216		M + H ⁺ = 639

40

【0235】

50

薬理試験

本発明の代表的化合物についてその薬理作用を調べた。

【0236】

試験例1:

(1) ヒトMGAT2リコンビナントタンパクの調製

文献 (American Journal of Physiology, 285, E927-E937, 2003) 記載のヒトMGAT2遺伝子を、定法に従って細胞株に導入し、ヒトMGAT2リコンビナントタンパクを調製した。

【0237】

(2) ヒトMGAT活性測定 (測定法 - 1)

(条件A) 2 μ Lの所定の濃度の供試化合物を含むDMSO溶液を2.0 mLエッペンドルフチューブに添加した。該チューブに0.88 mg/mL BSA、2.3 mM $MgCl_2$ 、60 μ M ^{14}C -パルミトイル-CoA (GEヘルスケア) 及び1.59mg/mL (比活性に応じて希釈) ヒトMGAT2リコンビナントタンパクを含む22 mMトリス溶液 (pH7.4) を198 μ L添加し、37 $^{\circ}C$ 、5分間保温した。5分後、チューブに25 μ M (終濃度として) モノオレイン2 μ Lを添加し、更に37 $^{\circ}C$ 、5分間保温した。10分後チューブに0.167 mLのイソプロパノールを添加し、更に、1.35 mLのマイクロシンチ-E (MicroScintTM-E、パーキンエルマー) を添加し、再び振とうした後、放射活性を定量した。

10

(条件B) 2 μ Lの所定の濃度の供試化合物を含むDMSO溶液を2.0 mLエッペンドルフチューブに添加した。該チューブに1.1 mg/mL BSA、3.1 mM $MgCl_2$ 、24 μ M ^{14}C -パルミトイル-CoA (GEヘルスケア) 及び12.8 μ g/mLヒトMGAT2リコンビナントタンパクを含む28 mMトリス溶液 (pH7.4) を196 μ L添加し、37 $^{\circ}C$ 、5分間保温した。5分後、チューブに25 μ Mの終濃度となるように2.5 mMモノオレイン2 μ Lを添加し、更に37 $^{\circ}C$ 、5分間保温した。10分後チューブに0.167 mLのイソプロパノールを添加し、更に、1.35 mLのマイクロシンチ-E (MicroScintTM-E、パーキンエルマー) を添加し、再び振とうした後、放射活性を定量した。

20

(条件A) 又は (条件B) によって定量した放射活性をMGAT活性とした。

【0238】

DMSO溶液を添加したときのMGAT活性をAとし、供試化合物を添加したときのMGAT活性をBとした場合において、該供試化合物のMGAT活性阻害率 (%) を $\{1 - (B/A)\} \times 100(\%)$ と算出した。複数濃度で阻害率を算出し、添加濃度をX、阻害率をYとして近似式: $Y = 100 / (1 + \exp\{-s * [\log(X) - \log(a)]\})$ から50%阻害濃度aを求めた (ここに、sは変曲点の傾きを表す)。こうして求めた50%阻害濃度aを IC_{50} として表8に記載した。

30

【0239】

【表 8】

実施例番号	IC ₅₀ (μM)
15	0.33
17	0.013
18	0.41
27	0.48
30	0.33
31	1.5
35	0.38
38	0.13
39	0.13
49	0.73
56	0.014
58	2.8
62	0.23
65	0.0041
67	0.22
70	0.20
75	0.045
76	0.053
85	0.034

10

20

【0240】

(3) ヒトMGAT活性測定(測定法-2)

2 μLの所定の濃度の供試化合物を含むDMSO溶液を2.0 mLエッペンドルフチューブに添加した。該チューブに1.1 mg/mL BSA、3.1 mM MgCl₂、26 μM ¹⁴C-パルミトイル-CoA(パーキンエルマー)、12.8 μg/mLヒトMGAT2リコンビナントタンパクを含む28 mMトリス溶液(pH7.4)を196 μL添加し、37℃、5分間保温した。5分後、チューブに2.5 mMモノオレイン2 μLを添加し、更に37℃、5分間保温した。チューブに0.2 mLのイソプロパノール/ヘプタン(4:1)を添加して反応を停止後、更に、0.4 mLのヘプタンを添加してよく混合した。遠心分離後、上層を回収し、150 μLのエタノール/0.1N NaOH/H₂O(50:5:45)を添加して混合した。遠心分離後、上層を回収し、500 μLのエコシンチO(Ecoscint™ O、National Diagnostics)を添加して振とうした後、液体シンチレーションカウンター(日立アロカメディカル)にて放射活性をMGAT活性として測定した。

30

以下、複数濃度の化合物添加時のMGAT活性から、上記(2)(測定法-1)と同様にし、酵素活性を50%阻害する化合物濃度IC₅₀を求め、表9に記載した。

40

【0241】

【表 9】

実施例番号	IC ₅₀ (μM)
31	2.1
38	0.18
39	0.28
65	0.0047
70	0.23
76	0.082
85	0.061
87	0.027
88	0.017
89	0.041
95	0.0078
96	0.034
97	0.0058
98	0.0024
99	0.0078
100	0.0081
101	0.0067
102	0.0087
103	0.011
104	0.13
106	0.047
109	0.13
111	0.11
114	0.0090
115	0.29
118	0.010
119	0.0076
121	0.11
122	0.029
123	0.0055

実施例番号	IC ₅₀ (μM)
127	0.28
130	0.014
132	0.48
135	0.0057
139	0.0076
140	0.014
142	0.019
143	0.016
146	0.010
147	0.65
149	0.0042
150	0.0060
151	0.0063
152	0.0028
153	0.0072
154	0.041
156	0.76
165	0.11
166	0.28
168	0.33
169	0.39
171	0.18
192	0.17
200	0.11
201	0.21
202	0.16
203	0.0092
205	0.020
206	0.033

10

20

30

40

【0242】

試験例 2：小腸における脂肪吸収阻害作用

本発明の二環性ピリミジン化合物の小腸における脂肪吸収阻害作用は、以下のように確認できる。

マウス（ICR、8 - 9 週齢、オス、日本エスエルシー）を一晩（約24時間）絶食し、被験化合物（例えば30 mg/kg）を5%メチルセルロース(MC)液に懸濁し、投与する（なおMC液は、0.5%等の希釈された濃度のMC液を用いてもよく、5%アラビアゴム液等を代わりに用いてもよい）。10分後、イントラリピッド20%（テルモ）（10 mL/kg）を強制経口投与する（この時点を0分とする）。尾静脈から経時的採血（0, 1, 2, 3, 4 hr）を行い、トリグリセライドE-テストワコー（和光純薬工業）を用いて血漿中トリグリセライド（TG）濃度の

50

推移を測定する。上記の方法により、溶媒投与群での血漿TGの推移と比較することで被験化合物の血漿TGの上昇を抑制する効果が確認できる。

【 0 2 4 3 】

以上の結果から、本発明の化合物はM G A T阻害薬としての作用を有し、M G A T関連疾患の予防剤及び / 又は治療剤としての効果が期待される。

【 産業上の利用可能性 】

【 0 2 4 4 】

本発明の二環性ピリミジン誘導体及びその生理的に許容される塩は、M G A T阻害作用を有し、これらを含む医薬組成物は、肥満症、メタボリックシンドローム、高脂血症、高中性脂肪血症、高V L D L血症、高脂肪酸血症、糖尿病及び動脈硬化症の予防剤及び / 又は治療剤として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	

(72)発明者 ▲高▼田 貴士
大阪府吹田市江の木町 3 3 番 9 4 号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 西田 友明
大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 大日本住友製薬株式会社内

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 CB09 MA01 MA04 NA14 ZA45 ZA70 ZC20 ZC21
ZC33 ZC35