

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2012 年 1 月 5 日 (05.01.2012)

PCT

(10) 国際公開番号
W O 2012/002502 A 1

(51) 国際特許分類：

C07D 239/22 (2006.01)	A61P 17/06 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)	A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)	A61P 25/00 (2006.01)
A61P 1/02 (2006 .01)	A61P 27/02 (2006.01)
A61P 1/04 (2006 .01)	A61P 29/00 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)	A61P 31/04 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)	A61P 37/02 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	A61P 37/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006 .01)	A61P 43/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)	C07D 401/12 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)	C07D 401/14 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)	C07D 403/04 (2006.01)
A61P 15/06 (2006.01)	C07D 403/12 (2006.01)

(21) 国際出願番号：

PCT/JP20 11/065077

(22) 国際出願日：

201 1 年 6 月 30 日 (30.06.201 1)

(25) 国際出願の言語：

日本語

(26) 国際公開の言語：

日本語

(30) 優先権データ：

特願 2010-149636 2010 年 6 月 30 日 (30.06.2010) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について)：大

日本住友製薬株式会社 (Dainippon Sumitomo Phar-

m a Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒5418524 大阪府大阪市中央区
道修町 2 丁目 6 番 8 号 Osaka (JP).

(72) 発明者 ; および

(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) : 城 智也
(SHIRO, Tomoya) [JP/JP]; 〒5540022 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 Osaka (JP). 久保田 克巳
(KUBOTA, Katsumi) [JP/JP]; 〒5540022 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 Osaka (JP). ▲高▼梨 洋輔
(TAKANASHI, Yosuke) [JP/JP]; 〒5540022 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 Osaka (JP). 中村 智昭
(NAKAMURA, Tomoaki) [JP/JP]; 〒5540022 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 Osaka (JP).

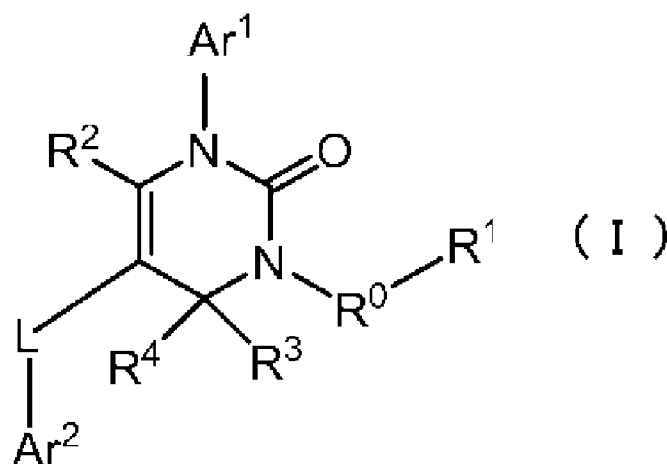
(74) 代理人 : 田中 光雄, 外 (TANAKA, Mitsuo et al.);
〒5400001 大阪府大阪市中央区城見 1 丁目 3 番
7 号 I M P ビル青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,

[続葉有]

(54) Title: DIHYDROPYRIMIDINONE DERIVATIVE AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(54) 発明の名称 : ジヒドロピリミジノン誘導体およびその医薬用途



(57) Abstract: Disclosed is the chemical represented by the belowmentioned general formula (I) or a physiologically acceptable salt thereof (in the formula: R⁰ represents -C(=O)NR^a, -S(=O)₂NR^a, -C(=O)O-, a single bond, or the like; R¹ represents a hydrogen atom, an alkyl, an alkene, a 3- to 6-membered saturated or a 4- to 6-membered unsaturated alicyclic ring group that may contain a heteroatom, a 5- to 6-membered aromatic ring group that may contain a heteroatom, or the like; R² represents a hydrogen atom, an alkyl, or the like; R³ and R⁴ each independently represent a hydrogen atom, an alkyl group, or the like; L represents a 5- to 6-membered aromatic ring group or -S(=O)₂-; and Ar¹ and Ar² each independently represent a 5- to 6-membered aromatic ring group that is substituted at one or more sites and that may contain a heteroatom), and a treatment or prevention agent that contains said compound as the active ingredient and that is for various inflammatory conditions that elastase is involved in.

(57) 要約：

[続葉有]



V 2 12/ 02502 A1



LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則 5.2(a))

本発明は、下記一般式 (I) で表される化合物、又はその生理的に許容される塩 (式中、R^oは、—C(=O)—NR^a—、—S(=O)₂NR^a—、—C(=O)O—、単結合等を表し、R¹は、水素原子、アルキル、アルケン、ヘテロ原子を含んでもよい3~6員の飽和若しくは4~6員の不飽和の脂肪族環基、ヘテロ原子を含んでもよい5~6員の芳香族環基等を表し、R²は、水素原子、アルキル等を表し、R³およびR⁴は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル等を表し、Lは、5~6員の芳香族環基または—S(=O)₂—を表し、Ar¹およびAr²は、それぞれ独立して、ヘテロ原子を含んでもよい5~6員の1箇所以上置換された芳香族環基を表す。)、および該化合物などを有効成分として含有する、エラスターゼが関与する各種炎症疾患の治療または予防剤を提供する。

明 細 書

発明の名称 : ジヒドロピリミジノン誘導体およびその医薬用途
技術分野

[0001] 本発明は、エラスターゼ阻害活性を有する医薬として有用な新規なジヒドロピリミジノン誘導体に関する。より詳しくは、炎症性疾患等のエラスターゼが関与する疾患の予防剤及び/又は治療剤として有用な新規なジヒドロピリミジノン誘導体に関する。

背景技術

[0002] ヒト好中球エラスターゼ（以下、単にエラスターゼということもある）は、分子量が約 30 kDa のセリンプロテアーゼの一種であり、好中球のアズール顆粒に貯蔵されている。生理的状态においてエラスターゼは、好中球内では、貪食された細菌や異物を速やかに消化および分解する働きを担い、好中球外では、肺、軟骨、血管壁、皮膚などの生体内結合組織の間質を構成するエラスチン、コラーゲン（Ⅱ型、Ⅳ型）、プロテオグリカン、フィブロネクチンなどを分解し、組織の恒常性維持にはたっている。

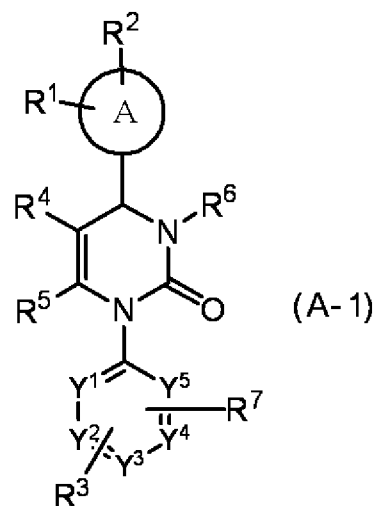
[0003] 生体内において、内因性のエラスターゼ阻害蛋白質が存在している。その中で最もよく知られているのが、 $\alpha 1$ -アンチトリプシン（ $\alpha 1$ -AT）であり、遺伝的 $\alpha 1$ -AT 欠損患者は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）様の症状を呈することが知られている（非特許文献 1）。このように、内因性エラスターゼ阻害蛋白質とエラスターゼのアンバランスが生じている場合や、炎症等に起因する病的状態により過剰なエラスターゼが放出されている場合には、エラスターゼが正常な組織を積極的に破壊することで、様々な病態を誘発していると考えられている。

[0004] エラスターゼの病態への関与が示唆されている疾患としては、例えば、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、嚢胞性肺線維症、肺気腫、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）、急性肺障害（ALI）、特発性肺線維症（IP）、慢性間質性肺炎、慢性気管支炎、慢性気道感染、びまん性汎細気管支炎、気管支

拡張症、喘息、膝炎、腎炎、肝不全、慢性関節リウマチ、関節硬化症、変形性関節症、乾癬、歯周炎、アテローム性動脈硬化症、臓器移植における拒絶反応、早期破水、水疱症、ショック、敗血症、全身性エリテマトーデス (SLE)、クローン病、播種性血管内凝固症 (DIC)、虚血—再灌流時の組織障害、角膜はん痕組織の形成、脊髄炎、肺扁平上皮癌、肺腺癌、非小細胞肺癌などの肺癌、乳癌、肝臓癌、膀胱癌、結腸直腸癌、皮膚癌、膵臓癌、神経膠腫などが知られている。従って、エラスターゼに対する阻害活性を示す薬剤は、これらエラスターゼが関与する疾患の治療または予防に有益である。

[0005] かかる期待のもとに、様々なエラスターゼ阻害剤が報告されている。たとえば、特許文献 1、2 および 3 には、好中球エラスターゼ阻害剤としての 2-ジヒドロピリミジノン誘導体が開示されている。例えば、特許文献 1 の特許請求の範囲の第 1 項には、次の一般式 (A-1) (同公報における式 1) で表される化合物が記載されている。

[0006] [化 1]



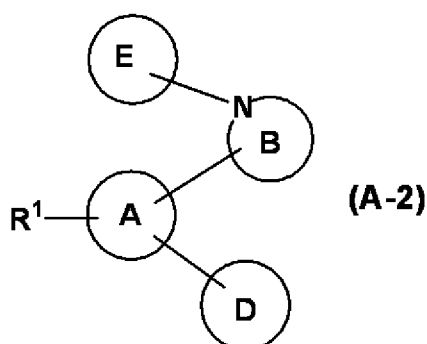
[0007] [式中、A はアリールまたはヘテロアリール環を示し・・・] と定義されている。

[0008] しかしながら、2-ジヒドロピリミジノン誘導体の 4 位にアリール又はヘテロアリール環を持ったために、後述の本発明化合物とは明らかに構造的に異

なる。同様に特許文献 2 および 3 に記載の 2 —ジヒドロピリミジノン誘導体も後述の本発明化合物とは明らかに構造的に異なる。

[0009] また、p 3 8 M A P キナーゼ阻害作用を有する化合物として、特許文献 4 及び特許文献 5 の特許請求の範囲の第 1 項には、次の一般式 (A _ 2) (同公報における式 1) で表される化合物が記載されている。

[001 0] [化2]



[式中、環 A はさらに置換基を有していてもよい、異原子として酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される 1 ないし 3 個の原子を含む 5 員の単環式複素環を表し、環 B は置換基を有していてもよい少なくとも 1 個の窒素原子を含む複素環を表し、環 D は置換基を有していてもよい環状基を表し、環 E は置換基を有していてもよい環状基を表し、R¹は塩基性を有する窒素原子を含有する置換基を表す] (特許文献 4)

[式中、環 A は、さらに置換基を有していてもよい、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1 ないし 3 個の原子を含む 5 員の単環複素環を表し、環 B は、置換基を有していてもよい、表記の窒素原子以外に酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1 ないし 3 個の原子を含んでいてもよい複素環を表し、環 D は、置換基を有していてもよい環状基を表し、環 E は、置換基を有していてもよい環状基を表し、R¹は、酸素原子および/ または硫黄原子を含有する中性基または酸性基を表す酸素原子および/ または硫黄原子を含有する中性基または酸性基を表す] (特許文献 5)

しかしながら、特許文献 4 および 5 に具体的に記載の化合物は、5 員環の環 A に置換する置換基 R¹の位置が、環 B、環 D に結合する位置から順に数え

て4位であるのに対して、本発明の化合物は環A（本願明細書中式（I）'におけるL）が無置換である点、および環A（本願明細書中式（I）におけるし）における置換基の位置が、5位である点について構造が異なる。

[001 1] 特許文献1：国際公開第2004/024700号パンフレット

特許文献2：国際公開第2005/082863号パンフレット

特許文献3：国際公開第2005/082864号パンフレット

特許文献4：国際公開第2006/051826号パンフレット

特許文献5：国際公開第2007/040208号パンフレット

非特許文献1：Eur. Respir. J. 2009, 33, 1345-1 353

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[001 2] 本発明が解決しようとする課題は、エラスターゼが関与する各種炎症疾患の治療剤を提供することにある。

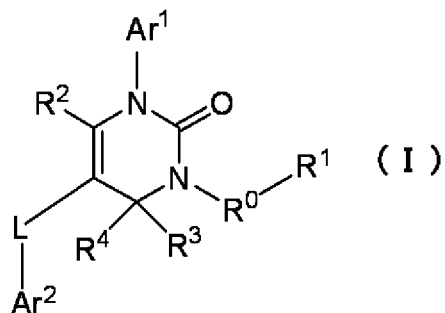
課題を解決するための手段

[001 3] 発明者らは、鋭意研究した結果、下記式（I）で表される新規化合物がエラスターゼ阻害作用を示すことを見出し、本発明を完成した。本発明によれば、下記式（I）で表されるジヒドロピリミジノン誘導体（以下、本発明の化合物」と称することもある。）が提供される。

[0014] [項 1]

式（I）：

[001 5] [化 3]



[001 6] [式中、

R^0 は、 $-C(=O)NR^a-$ 、 $-S(=O)_2NR^a-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ または単結合を示し、

R^1 は、水素原子、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-6} アルケン、N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3~6 員の飽和若しくは 4~6 員の不飽和の脂肪族環基、または N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5~6 員の芳香族環基を示し、

R^1 における該アルキルおよび該アルケンは、置換可能な位置にて、

置換基リスト 1 :

- (1) 水酸基、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) シアノ、
- (4) C_{1-6} アルコキシ (該アルコキシは、置換可能な位置にて、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

$-C(=O)OR^b$ 、

$-C(=O)NRCR^d$ 、

N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5~6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)NRCR^d$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NRCR^d$ 、 $-S(=O)_mNRCR^d$ 、 $-S(=O)_mR^b$ または $-NRCR^d$ で置換されていてもよい) 或いは、N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3~6 員の飽和または 4~6 員の不飽和の脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)

もよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-N R^a C(=O) R^b$ 、 $-N R^a C(=O) N R^c R^d$ 、 $-N R^a S(=O)_m R^b$ 、 $-C(=O) O R^b$ 、 $-C(=O) N R^c R^d$ またはオキソで置換されていてもよい)

で置換されていてもよい)、

(5) C_{1-6} アルキルチオ (該アルキルチオは、置換可能な位置にて、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

$-C(=O) O R^b$ 、

$-C(=O) N R^c R^d$ 、

N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含んでい

てもよい 5~6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水

酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若し

くはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン

原子、シアノ、 $-N R^a C(=O) R^b$ 、 $-N R^a C(=O) N R^c R^d$ 、 $-N R^a S$

$(=O)_m R^b$ 、 $-C(=O) O R^b$ 、 $-C(=O) N R^c R^d$ 、 $-S(=O)_m N R$

$c R^d$ 、 $-S(=O)_m R^b$ または $-N R^c R^d$ で置換されていてもよい) 或いは、

N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでい

てもよい 3~6 員の飽和または 4~6 員の不飽和の脂肪族環基 (該脂肪族環

基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されてい

てもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3}

アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-N R^a C(=O) R^b$ 、 $-N$

$R^a C(=O) N R^c R^d$ 、 $-N R^a S(=O)_m R^b$ 、 $-C(=O) O R^b$ 、 $-C($

$=O) N R^c R^d$ $-N R^c R^d$ またはオキソで置換されていてもよい)

で置換されていてもよい)、

(6) N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含

んでいてもよい 5~6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置に

て、

水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、

水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $NR^aC(=O)R^b$ 、

- $NR^aC(=O)NR^cR^d$ 、

- $NR^aS(=O)_mR^b$ 、

- $C(=O)OR^b$ 、

- $C(=O)NR^cR^d$ 、

- $S(=O)_mNR^cR^d$ 、

- $S(=O)_mR^b$ または

$-NR^cR^d$

で置換されていてもよい)、

(7) N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和若しくは 4 ~ 6 員の不飽和の脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ または $-NR^cR^d$ で置換されていてもよい)、

C_{1-3} アルコキシ (該アルコキシは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $NR^aC(=O)R^b$ 、

- $NR^aC(=O)NR^cR^d$ 、

- $\text{N R}^a\text{S} \text{ (} \neq 0 \text{) } {}_m\text{R}^b$
- $\text{C} \text{ (} = 0 \text{) } {}_0\text{R}^b$ 、
- $\text{C} \text{ (} = 0 \text{) } \text{N R}^c\text{R}^d$ 、
- $\text{C} \text{ (} = 0 \text{) } \text{R}^b$ 、
- $\text{S} \text{ (} = 0 \text{) } {}_m\text{N R}^c\text{R}^d$
- $\text{S} \text{ (} = 0 \text{) } {}_m\text{R}^b$ 、
- $\text{N R}^c\text{R}^d$ または

オキソで置換されていてもよい)、

(8) $\text{N R}^a\text{R}^e$

(9) $\text{O C} \text{ (} = 0 \text{) } \text{N R}^c\text{R}^d$

(10) $\text{C} \text{ (} = 0 \text{) } \text{R}^f$ 、

(11) $\text{S} \text{ (} = 0 \text{) } {}_m\text{R}^g$

(12) チオール

(13) ニトロおよび

(14) O R^e

からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよく、

R^1 における該3～6員の飽和または4～6員の不飽和の脂肪族環基は、置換可能な位置において、

置換基リスト2：

(1) 水酸基、

(2) ハロゲン原子、

(3) シアノ、

(4) C_{1-6} アルキル (該アルキルは、置換可能な位置にて、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

N、OおよびSからなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでい

てもよい5～6員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水

酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NRCR^d$ 、 $-S(=O)_mNRCR^d$ 、 $-S(=O)_mR^b$ または $-NRCR^d$ で置換されていてもよい) 或いは、

N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3~6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NRCR^d$ 、 $-NRCR^d$ またはオキソで置換されていてもよい)

で置換されていてもよい)、

(5) C_{1-6} アルコキシ (該アルコキシは、置換可能な位置にて水酸基、ハロゲン原子、シアノ、

N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5~6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NRCR^d$ 、 $-S(=O)_mNRCR^d$ 、 $-S(=O)_mR^b$ または $-NRCR^d$ で置換されていてもよい) 或いは、

N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3~6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロ

ゲン原子、シアノ、 $-N R^a C(=O) R^b$ 、 $-N R^a S(=O)_m R^b$ 、 $-C(=O) O R^b$ 、 $-C(=O) N R^c R^d$ 、 $-N R^c R^d$ またはオキソで置換されていてもよい)

で置換されていてもよい)、

(6) C_{1-6} アルキルチオ (該アルキルチオは、置換可能な位置にて

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含んでもよい 5~6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-N R^a C(=O) R^b$ 、 $-N R^a S(=O)_m R^b$ 、 $-C(=O) O R^b$ 、 $-C(=O) N R^c R^d$ 、 $-S(=O)_m N R^c R^d$ 、 $-S(=O)_m R^b$ または $-N R^c R^d$ で置換されていてもよい) 或いは

N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでもよい 3~6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-N R^a C(=O) R^b$ 、 $-N R^a S(=O)_m R^b$ 、 $-C(=O) O R^b$ 、 $-C(=O) N R^c R^d$ 、 $-N R^c R^d$ またはオキソで置換されていてもよい)

で置換されていてもよい)、

(7) N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含んでもよい 5~6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、

水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、

水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $\text{N R}^a\text{C} (= 0) \text{R}^b$ 、

- $\text{N R}^a\text{S} (= 0) \text{R}^b$ 、

- $\text{C} (= 0) \text{O R}^b$ 、

- $\text{C} (= 0) \text{N R}^c\text{R}^d$ 、

- $\text{S} (= 0) \text{N R}^c\text{R}^d$ 、

- $\text{S} (= 0) \text{R}^b$ または

- $\text{N R}^c\text{R}^d$

で置換されていてもよい)、

(8) N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

C_{1-3} アルコキシ (該アルコキシは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $\text{N R}^a\text{C} (= 0) \text{R}^b$ 、

- $\text{N R}^a\text{S} (= 0) \text{R}^b$ 、

- $\text{C} (= 0) \text{O R}^b$ 、

- $\text{C} (= 0) \text{N R}^c\text{R}^d$ 、

- $\text{N R}^c\text{R}^d$ または

オキソで置換されていてもよい)、

(9) $\text{N R}^a\text{R}^e$ 、

(10) - O C (= O) N R^c R^d

(11) - C (= O) R^f、

(12) - (=)_m R^g、

(13) チオール、

(14) オキシ、

(15) ニトロ 

(16) - N R^a C (= O) R^b、

(17) - N R^a C (= O) N R^c R^d、

(18) - N R^a S (= O) _m R^b、

(19) - C (= O) O R^b、および

(20) - C (= O) N R^c R^d

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよく、

R¹における該一、0 及び S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基は、

置換基リスト3：

(1) 水酸基、

(2) ハロゲン原子、

(3) シアノ、

(4) C₁₋₆アルキル (該アルキルは、置換可能な位置にて、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

N、0 および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでい

てもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水

酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃アルキル、水酸基若し

くはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃アルコキシ、水酸基、ハロゲン

原子、シアノ、- N R^a C (= O) R^b、- N R^a S (= O) _m R^b、- C (= O)

O R^b - C (= O) N R^c R^d、- S (= O) _m N R^c R^d、- S (= O) _m R^b また

は N R c R d で置換されていてもよい) 或いは、

N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-\text{N R a C} (= \text{O}) \text{R}^b$ 、 $-\text{N R a S} (= \text{O}) \text{m R}^b$ 、 $-\text{C} (= \text{O}) \text{O R}^b$ 、 $-\text{C} (= \text{O}) \text{N R c R d}$ 、 $-\text{N R c R d}$ またはオキソで置換されていてもよい)

で置換されていてもよい)、

(5) C_{1-6} アルコキシ (該アルコキシは、置換可能な位置にて水酸基、ハロゲン原子、シアノ、

N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-\text{N R a C} (= \text{O}) \text{R}^b$ 、 $-\text{N R a S} (= \text{O}) \text{m R}^b$ 、 $-\text{C} (= \text{O}) \text{O R}^b$ 、 $-\text{C} (= \text{O}) \text{N R c R d}$ 、 $-\text{S} (= \text{O}) \text{m N R c R d}$ 、 $-\text{S} (= \text{O}) \text{m R}^b$ または N R c R d で置換されていてもよい) 或いは

N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-\text{N R a C} (= \text{O}) \text{R}^b$ 、 $-\text{N R a S} (= \text{O}) \text{m R}^b$ 、 $-\text{C} (= \text{O}) \text{O R}^b$ 、 $-\text{C} (= \text{O}) \text{N R c R d}$ 、 $-\text{N R c R d}$ またはオキソで置換されていてもよい)

で置換されていてもよい)、

(6) C_{1-6} アルキルチオ (該アルキルチオは、置換可能な位置にて
 水酸基、
 ハロゲン原子、
 シアノ、
 N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含んでい
 てもよい 5~6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水
 酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若し
 くはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン
 原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)$
 OR^b 、 $-C(=O)NRCR^d$ 、 $-S(=O)_mNRCR^d$ 、 $-S(=O)_mR^b$ また
 は $-NR^cR^d$ で置換されていてもよい) 或いは、
 N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでい
 てもよい 3~6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて
 、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基
 若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロ
 ゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=$
 $0)OR^b$ 、 $-C(=O)NRCR^d$ 、 $-NR^cR^d$ またはオキソで置換されていて
 もよい)
 で置換されていてもよい)、

(7) N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含
 んでいてもよい 5~6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置に
 て、
 水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、
 水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、
 水酸基、
 ハロゲン原子、
 シアノ、
 $-NR^aC(=O)R^b$ 、

- $\text{N R}^a\text{S} (= 0) \text{ }_m\text{R}^b$ 、
- $\text{C} (= 0) \text{ }_0\text{R}^b$ 、
- $\text{C} (= 0) \text{N R}^c\text{R}^d$ 、
- $\text{S} (= 0) \text{ }_m\text{N R}^c\text{R}^d$
- $\text{S} (= 0) \text{ }_m\text{R}^b$ または
- $\text{N R}^c\text{R}^d$

で置換されていてもよい)、

(8) N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

C_{1-3} アルコキシ (該アルコキシは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $\text{N R}^a\text{C} (= 0) \text{R}^b$ 、
- $\text{N R}^a\text{S} (= 0) \text{ }_m\text{R}^b$ 、
- $\text{C} (= 0) \text{ }_0\text{R}^b$ 、
- $\text{C} (= 0) \text{N R}^c\text{R}^d$ 、
- $\text{N R}^c\text{R}^d$ または

オキソで置換されていてもよい)、

(9) $\text{—N R}^a\text{R}^e$ 、

(10) $\text{—O C} (= 0) \text{N R}^c\text{R}^d$

(11) $\text{—C} (= 0) \text{R}^f$ 、

(12) $\text{—S} (= 0) \text{ }_m\text{R}^g$ 、

(13) チオール、

(14) ニトロ、

(15) - N R^aC (= O) R^b、

(16) - N R^aC (= O) N R^cR^d、

(17) - N R^aS (= O) R^b、

(18) - C (= O) O R^b、

(19) - C (= O) N R^cR^d、および

(20) - S (= O) N R^cR^d

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよく、

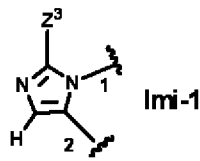
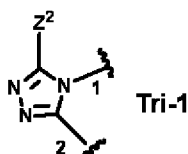
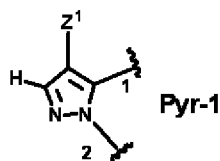
R²は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ又は C₁₋₃アルキル (該アルキルは、水酸基、ハロゲン原子、- N R^cR^d、- O R^a、又は - O C (= O) R^aで置換されていてもよい) を示し、

R³および R⁴は、それぞれ独立して、水素原子または C₁₋₃アルキル (該アルキルは、水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい) を示し、

A_r¹は、N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、フェニル、- N R^aC (= O) R^h、- N R^aS (= O) R^h、- N R^aC (= O) N R^cR^d、- C (= O) N R^cR^d、- C (= O) O R^a、- C (= O) R^a、- S (= O) N R^cR^d、- S (= O) R^h または - N R^cR^dで 1 箇所以上置換されている) を示し、

L は、- S (= O) 。-、窒素原子を 1 ~ 4 個含んでいてもよい 6 員の芳香族環基、下記式 Pyr-1、下記式 Tri-1 又は下記式 Imi-1 :

[0017] [化4]



[0018] (各基中、結合 1 はジヒドロピリミジノン環と結合していることを表し、結

合 2 は A_r^2 と結合していることを表し、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、 $-N R^c R^d$ 、 $-C(=O)N R^c R^d$ および $-C(=O)O R^a$ からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されいてもよい。○、 C_{1-6} アルキル又は C_{2-6} アルケン、ハロゲン、 $-C(=O)N R^c R^d$ 、 $-C(=O)O R^a$ 、水酸基、 $-N R^c R^d$ 又は水素原子を表す) を表し、

ここにおいて、 L が 6 員の芳香族環基の場合は、置換可能な位置にて、ハロゲン原子、水酸基、 $-N R^c R^d$ 、 $-C(=O)N R^c R^d$ および $-C(=O)O R^a$ からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されいてもよい。○、 C_{1-6} アルキル又は C_{2-6} アルケン、ハロゲン、 $-C(=O)N R^c R^d$ 、 $-C(=O)O R^a$ 、水酸基、 $-N R^c R^d$ 、ニトロおよび $-N R^a C(=O)R^b$ からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよく、

A_r^2 は、 N 、 O および S からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基、シアノ、若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-N R^a C(=O)R^b$ 、 $-N R^a S(=O)_m R^b$ 、 $-N R^a C(=O)N R^c R^d$ 、 $-C(=O)N R^c R^d$ 、 $-C(=O)O R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_m N R^c R^d$ 、 $-S(=O)_m R^H$ または $-N R^c R^d$ で 1 箇所以上置換されている) を示し、

R^e は、

水素原子、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシまたは $-N R^c R^d$ で置換されていてもよい)、

$-A$ 、

$-C(=O)-A'$ 、

C_{1-6} アルキルカルボニル (該アルキルカルボニルのアルキル部分は水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 C_{1-3} アルコキシまたは $-N R^c R^d$ で置換されていてもよい)

い)、

C_{1-6} アルコキシカルボニル (該アルコキシカルボニルのアルキル部分は水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

- $C(=O)NR^cR^d$ または

- $S(=O)_mR^b$ を示し、

R^f は、

水素原子、

水酸基、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシまたは $-NR^cR^d$ で置換されていてもよい)、

C_{1-3} アルコキシ (該アルコキシは、メトキシ若しくはニトロで置換されていてもよいフェニル、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシまたは $-NR^cR^d$ で置換されていてもよい)、

- Aまたは

- NR^aR^i を示し、

R^3 は、

水酸基、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシまたは $-NR^cR^d$ で置換されていてもよい)、

- Aまたは

- NR^aR^i を示し、

R^h は、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを示し、

R^i は、

水素原子、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル若しくは $-NR^cR^d$ で置換されていてもよい)、

- A、

- C (= O) R^b、

- C (= O) A'、または

C₁₋₆アルキルカルボニル (該基のアルキル部分は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、C₁₋₃アルコキシ若しくは—NR^cR^dで置換されていてもよい)

を示し、

AおよびA'は、それぞれ独立して、

N、OおよびSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含んでもよい5~6員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、—C (= O) OHまたは—NR^cR^dで置換されていてもよい) または、

N、OおよびSからなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含んでもよい3~6員の飽和または4~6員の不飽和の脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、—C (= O) OH、—NR^cR^dまたはオキソで置換されていてもよい) を示し、

R^aは、水素原子、または水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルを示し、

いは、水素原子、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、メトキシ若しくはニトロで置換されていてもよいベンジル、又は水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキルを示し、

R^cおよびR^dは、それぞれ独立して、水素原子、または水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキルを示すか、或いは一緒になって、結合するNを含み、さらにN、OおよびSからなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含んでもよい4~6員の飽和または不飽和の脂肪族環基

(該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、 C_{1-6} アルキル、水酸基、ハロゲン原子またはオキソで置換されていてもよい)を形成してもよく、

m は、1 または 2 の整数を示し、

n は、0 ~ 2 の整数を示し、そして

q は、0 ~ 2 の整数を示す]

で示される化合物またはその生理的に許容される塩。

[0019] [項 2]

R^0 が、 $-C(=O)NR^a-$ 、 $-S(=O)_2NR^a-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ または単結合を示し、

R^1 が、水素原子、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-6} アルケン、N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでもよい 3 ~ 6 員の飽和若しくは 4 ~ 6 員の不飽和の脂肪族環基、または N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基を示し、

R^1 における該アルキルおよび該アルケンが、置換可能な位置にて、
置換基リスト 4 :

(1) 水酸基、

(2) ハロゲン原子、

(3) シアノ、

(4) C_{1-6} アルコキシ (該アルコキシは、置換可能な位置にて、
水酸基、
ハロゲン原子、
シアノ、

N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)$

$\text{OR}^b - \text{C}(=\text{O})\text{NRcR}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_m\text{NRcR}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_m\text{R}^b$ または
 $-\text{NRcR}^d$ で置換されていてもよい) 或いは、

N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでい
 てもよい 3~6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて
 、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基
 若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロ
 ゲン原子、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^aS(=\text{O})_m\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NRcR}^d$ 、 $-\text{NRcR}^d$ またはオキソで置換されてい
 てもよい)

で置換されていてもよい)、

(5) C_{1-6} アルキルチオ (該アルキルチオは、置換可能な位置にて

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含んでい
 てもよい 5~6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水
 酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若し
 くはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン
 原子、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^aS(=\text{O})_m\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NRcR}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_m\text{NRcR}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_m\text{R}^b$ または
 $-\text{NRcR}^d$ で置換されていてもよい) 或いは

N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでい
 てもよい 3~6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて
 、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基
 若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロ
 ゲン原子、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^aS(=\text{O})_m\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NRcR}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ またはオキソで置換されてい
 てもよい)

で置換されていてもよい)、

(6) N、O および S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5～6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、

水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、

水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $NR^aC(=O)R^b$ 、

- $NR^aS(=O)_mR^b$ 、

- $C(=O)OR^b$ 、

- $C(=O)NRCR^d$ 、

- $S(=O)_mNRCR^d$ 、

- $S(=O)_mR^b$ または

- $NRCR^d$

で置換されていてもよい)、

(7) N、O および S からなる群から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3～6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

C_{1-3} アルコキシ (該アルコキシは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $NR^aC(=O)R^b$ 、

- $\text{N R}^a\text{S} (= 0) {}_m\text{R}^b$ 、
- $\text{C} (= 0) {}_0\text{R}^b$ 、
- $\text{C} (= 0) \text{R}^b$ 、
- $\text{C} (= 0) \text{N R}^c\text{R}^d$ 、
- $\text{N R}^c\text{R}^d$ または

オキシで置換されていてもよい)、

(8) $-\text{N R}^a\text{R}^e$

(9) $- {}_0\text{C} (= 0) \text{N R}^c\text{R}^d$ 、

(10) $-\text{C} (= 0) \text{R}^f$ 、

(11) $-\text{S} (= 0) {}_m\text{R}^g$ および

(12) チオール

からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよく、

R^1 における該3～6員の飽和または4～6員の不飽和の脂肪族環基が、置換可能な位置において、

置換基リスト5：

(1) 水酸基、

(2) ハロゲン原子、

(3) シアノ、

(4) C_{1-6} アルキル (該アルキルは、置換可能な位置にて、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

N、O および S からなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでい

てもよい5～6員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水

酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若し

くはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン

原子、シアノ、 $-\text{N R}^a\text{C} (= 0) \text{R}^b$ 、 $-\text{N R}^a\text{S} (= 0) {}_m\text{R}^b$ 、 $-\text{C} (= 0)$

O R^b 、 $-\text{C} (= 0) \text{N R}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S} (= 0) {}_m\text{N R}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S} (= 0) {}_m\text{R}^b$ また

は — N R c R d で置換されていてもよい) 或いは、

N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $\text{— N R a C (= O) R}^b$ 、 $\text{— N R a S (= O)}_m \text{R}^b$ 、 — C (= O) O R^b 、 $\text{— C (= O) N R c R}^d$ 、 — N R c R^d またはオキソで置換されていてもよい)

で置換されていてもよい)、

(5) C_{1-6} アルコキシ (該アルコキシは、置換可能な位置にて水酸基、ハロゲン原子、シアノ、

N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $\text{— N R}^a \text{C (= O) R}^b$ 、 $\text{— N R}^a \text{S (= O)}_m \text{R}^b$ 、 — C (= O) O R^b 、 $\text{— C (= O) N R c R}^d$ 、 $\text{— S (= O)}_m \text{N R c R}^d$ 、 $\text{— S (= O)}_m \text{R}^b$ または — N R c R d で置換されていてもよい) 或いは、

N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $\text{— N R a C (= O) R}^b$ 、 $\text{— N R a S (= O)}_m \text{R}^b$ 、 — C (= O) O R^b 、 $\text{— C (= O) N R c R d}$ 、 — N R c R d またはオキソで置換されていてもよい)

で置換されていてもよい)、

(6) C_{1-6} アルキルチオ (該アルキルチオは、置換可能な位置にて
 水酸基、
 ハロゲン原子、
 シアノ、
 N 、 O および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでい
 てもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水
 酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若し
 くはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン
 原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)$
 OR^b 、 $-C(=O)NRCR^d$ 、 $-S(=O)_mNRCR^d$ 、 $-S(=O)_mR^b$ また
 は $-NR^cR^d$ で置換されていてもよい) 或いは
 N 、 O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでい
 てもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて
 、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基
 若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロ
 ゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=$
 $0)OR^b$ 、 $-C(=O)NRCR^d$ 、 $-NR^cR^d$ またはオキソで置換されていても
 よい)
 で置換されていてもよい)、

(7) N 、 O および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含
 んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置に
 て、
 水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、
 水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、
 水酸基、
 ハロゲン原子、
 シアノ、
 $-NR^aC(=O)R^b$ 、

- $\text{N R}^a\text{S} (= 0) \text{ }_m\text{R}^b$ 、
- $\text{C} (= 0) \text{ }_0\text{R}^b$ 、
- $\text{C} (= 0) \text{N R}^c\text{R}^d$ 、
- $\text{S} (= 0) \text{ }_m\text{N R}^c\text{R}^d$
- $\text{S} (= 0) \text{ }_m\text{R}^b$ または
- $\text{N R}^c\text{R}^d$

で置換されていてもよい)、

(8) N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

C_{1-3} アルコキシ (該アルコキシは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $\text{N R}^a\text{C} (= 0) \text{R}^b$ 、
- $\text{N R}^a\text{S} (= 0) \text{ }_m\text{R}^b$ 、
- $\text{C} (= 0) \text{ }_0\text{R}^b$ 、
- $\text{C} (= 0) \text{N R}^c\text{R}^d$ 、
- $\text{N R}^c\text{R}^d$ または

オキソで置換されていてもよい)、

(9) - $\text{N R}^a\text{R}^e$ 、

(10) - $\text{O C} (= 0) \text{N R}^c\text{R}^d$ 、

(11) - $\text{C} (= 0) \text{R}^f$ 、

(12) - $\text{S} (= 0) \text{ }_m\text{R}^g$ 、

(13) チオール、および

(14) オキシ、

からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよく、

R^1 における該一、0及びSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5~6員の芳香族環基が、

置換基リスト6：

(1) 水酸基、

(2) ハロゲン原子、

(3) シアノ、

(4) C_{1-6} アルキル (該アルキルは、置換可能な位置にて、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

N、0およびSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5~6員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NRCR^d$ 、 $-S(=O)_mNRCR^d$ 、 $-S(=O)_mR^b$ または $-NRCR^d$ で置換されていてもよい) 或いは、

N、0およびSからなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含んでいてもよい3~6員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NRCR^d$ 、 $-NRCR^d$ またはオ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) C_{1-6} アルコキシ (該アルコキシは、置換可能な位置にて、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

N、O および S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5～6 員の芳香族環基（該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NRCR^d$ 、 $-S(=O)_mNRCR^d$ 、 $-S(=O)_mR^b$ または $-NR^cR^d$ で置換されていてもよい）或いは

N、O および S からなる群から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3～6 員の飽和脂肪族環基（該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NRCR^d$ 、 $-NR^cR^d$ またはオキソで置換されていてもよい）

で置換されていてもよい）、

(6) C_{1-6} アルキルチオ（該アルキルチオは、置換可能な位置にて、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

N、O および S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5～6 員の芳香族環基（該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NRCR^d$ 、 $-S(=O)_mNRCR^d$ 、 $-S(=O)_mR^b$ また

は N R c R d で置換されていてもよい) 或いは、

N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-\text{N R a C} (= \text{O}) \text{R}^b$ 、 $-\text{N R a S} (= \text{O}) \text{R}^b$ 、 $-\text{C} (= \text{O}) \text{O R}^b$ 、 $-\text{C} (= \text{O}) \text{N R c R}^d$ 、 $-\text{N R c R}^d$ またはオキソで置換されていてもよい)

で置換されていてもよい)、

(7) N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、

水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、

水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $\text{N R a C} (= \text{O}) \text{R}^b$ 、

- $\text{N R a S} (= \text{O}) \text{R}^b$ 、

- $\text{C} (= \text{O}) \text{O R}^b$ 、

- $\text{C} (= \text{O}) \text{N R c R}^d$ 、

- $\text{S} (= \text{O}) \text{N R c R}^d$ 、

- $\text{S} (= \text{O}) \text{R}^b$ または

$-\text{N R c R}^d$

で置換されていてもよい)、

(8) N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

C_{1-3} アルコキシ (該アルコキシは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $N R^a C (=O) R^b$ 、

- $N R^a S (=O)_m R^b$ 、

- $C (=O) O R^b$ 、

- $C (=O) N R^c R^d$ 、

- $N R^c R^d$ または

オキソで置換されていてもよい)、

(9) $- N R^a R^e$ 、

(10) $- O C (=O) N R^c R^d$ 、

(11) $- C (=O) R^f$

(12) $- S (=O)_m R^g$ 、

(13) チオール、および

(14) ニトロ、

からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよく、

R^2 が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ又は C_{1-3} アルキル (該アルキルは、ハロゲン原子、 $- N R^c R^d$ 、 $- O R^a$ 、又は $- O C (=O) R^a$ で置換されていてもよい)を示し、

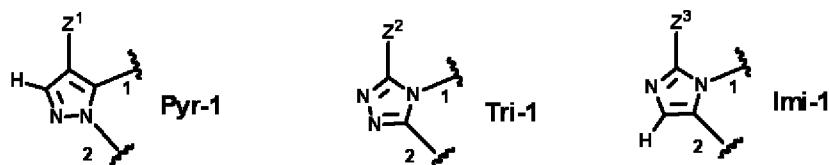
R^3 および R^4 が、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい)を示し、

A r^1 が、ベンゼン環あるいはピリジン環 (該ベンゼン環およびピリジン環は、それぞれ独立して、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換さ

れていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、フェニル、 $-NR^aC(=O)R^h$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^h$ 、 $-NR^aC(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_mNR^cR^d$ 、 $-s(=O)_nR^h$ または $-NR^cR^d$ で 1箇所以上置換されている)を示し、

しが、窒素原子を 1~4 個含んでいてもよい 6 員の芳香族環基、下記式 $Pyr-1$ 、下記式 $Tri-1$ 又は下記式 $Imi-1$:

[0020] [化5]



[0021] (各基中、結合 1 はジヒドロピリミジノン環と結合していることを表し、結合 2 は Ar^2 と結合していることを表し、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ および $-C(=O)OR^a$ からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル又は C_{2-6} アルケン、ハロゲン、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、水酸基、 $-NR^cR^d$ 又は水素原子を表す)を表し、

ここにおいて、 L が 6 員の芳香族環基の場合は、置換可能な位置にて、ハロゲン原子、水酸基、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ および $-C(=O)OR^a$ からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル又は C_{2-6} アルケン、ハロゲン、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、水酸基、 $-NR^cR^d$ 、ニトロおよび $-NR^aC(=O)R^b$ からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよく、

A が、ベンゼン環あるいはピリジン環 (該ベンゼン環およびピリジン環は、それぞれ独立して、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、—

$\text{N R}^{\text{A C}} (= 0) \text{R}^{\text{H}}$, $\text{— N R}^{\text{A S}} (= 0) \text{M R}^{\text{H}}$, $\text{— N R}^{\text{A C}} (= 0) \text{N R}^{\text{C R D}}$, $\text{— C} (= 0) \text{N R c R d}$, $\text{— C} (= 0) \text{O R}^{\text{a}}$, $\text{— C} (= 0) \text{R}^{\text{a}}$, $\text{— S} (= 0) \text{m N R c R d}$, $\text{— S} (= 0) \text{n R}^{\text{h}}$ または — N R c R d で 1 箇所以上置換されている)

を示し、

R^{e} が、

水素原子、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシまたは — N R c R d で置換されていてもよい)、

— A 、

$\text{— C} (= 0) \text{— A}'$ 、

C_{1-6} アルキルカルボニル (該アルキルカルボニルのアルキル部分は水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 C_{1-3} アルコキシまたは — N R c R d で置換されていてもよい)、

C_{1-6} アルコキシカルボニル (該アルコキシカルボニルのアルキル部分は水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

$\text{— C} (= 0) \text{N R c R d}$ または

$\text{— S} (= 0) \text{m R}^{\text{b}}$ を示し、

が、

水素原子、

水酸基、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシまたは — N R c R d で置換されていてもよい)、

C_{1-3} アルコキシ (該アルコキシは、メトキシ若しくはニトロで置換されていてもよいフェニル、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシまたは — N R c R d で置換されていてもよい)、

— A または

$\text{— N R}^{\text{a}} \text{R}^{\text{i}}$ を示し、

R^{g} が、

水酸基、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、 O_{1-3} アルコキシまたは $-N R^c R^d$ で置換されていてもよい)、

$_A$ または

$-N R^a R^i$ を示し、

R^h が、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを示し、

か、

水素原子、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシ若しくは $-N R^c R^d$ で置換されていてもよい)、

$_A$ 、

$-C(=O)_A'$ または

C_{1-6} アルキルカルボニル (該基のアルキル部分は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 O_{1-3} アルコキシ若しくは $-N R^c R^d$ で置換されていてもよい)

を示し、

A および A' が、それぞれ独立して、

N 、 0 および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ または $_N R^c R^d$ で置換されていてもよい) または、

N 、 0 および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、 $_N R^c R^d$ またはオキソで置換されて

いてもよい)を示し、

R^a が、水素原子、または水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを示し、

いが、水素原子、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、またはメトキシ若しくはニトロで置換されていてもよいベンジルを示し、

R^c および R^d が、それぞれ独立して、水素原子、または水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを示すか、或いは一緒になって、結合するNを含み、さらにN、OおよびSからなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含んでもよい4~6員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、 C_{1-6} アルキル、水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい)を形成してもよく、

m が、1または2の整数を示し、そして、

n は、0~2の整数を示す、

項1に記載の化合物またはその生理的に許容される塩。

[0022] [項3]

R^1 が、 C_{1-10} アルキル (該基は置換基リスト4に記載の1又は複数の置換基により置換されてもよい)、 C_{2-6} アルケン (該基は置換基リスト4に記載の1又は複数の置換基により置換されてもよい)、N、OおよびSからなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含んでもよい3~6員の飽和若しくは4~6員の不飽和の脂肪族環基 (該基は置換基リスト5に記載の1又は複数の置換基により置換されてもよい)、またはN、OおよびSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含んでもよい5~6員の芳香族環基 (該基は置換基リスト6に記載の1又は複数の置換基により置換されてもよい)を示す、項1又は項2に記載の化合物またはその生理的に許容される塩。

[0023] [項4]

R^2 が、ハロゲン原子、 $-NR^cR^d$ 、 $-OR^a$ および $-OC(=O)R^a$ から

なる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル又は水素原子を表す、項 1～項 3 のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

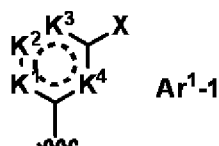
[0024] [項 5]

Ar^1 が、ベンゼン環あるいはピリジン環（該ベンゼン環およびピリジン環は、それぞれ独立して、置換可能な位置にて、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、フェニル、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_nR^h$ および $-NR^cR^d$ からなる群から選択される、同一又は相異なる 1～3 個の置換基によって置換されている）を表す、項 1～項 4 のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[0025] [項 6]

Ar^1 が、下記式 Ar^{1-1} :

[0026] [化6]



[0027] (基中、 K^1 、 K^2 、 K^3 および K^4 は、ベンゼン環の場合は全て炭素原子を示し、ピリジン環の場合は 1 つのみ窒素原子を、その他は炭素原子を示し、 X は水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、フェニル、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_nR^h$ 又は $-NR^cR^d$ 置換基を表し、

$K^1 \sim K^4$ の置換可能な位置に、さらに水酸基およびハロゲン原子からなる

群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_nR^h$ および $-NRCR^d$ からなる群から選択される、同一又は相異なる 1 ~ 2 個の置換基を有していてもよい)

を示す、項 1 ~ 項 5 のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

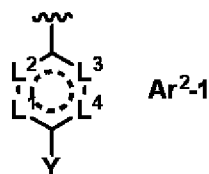
[0028] [項 7]

A が、ベンゼン環あるいはピリジン環 (該ベンゼン環あるいはピリジン環は、それぞれ独立して、置換可能な位置にて、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)NRCR^d$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_nR^h$ および $-NRCR^d$ からなる群から選択される、同一又は相異なる 1 ~ 3 個の置換基によって置換されている) を表す、項 1 ~ 項 6 のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[0029] [項 8]

A ドが、下記式 Ar^{2-1} :

[0030] [化 7]



[0031] (基中、 L^1 、 L^2 、 L^3 および L^4 は、ベンゼン環の場合は全て炭素原子を示し、ピリジン環の場合は 1 つのみ窒素原子を、その他は炭素原子を示し、Y は水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる

群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_nR^h$ 又は $-NR^cR^d$ を表し、

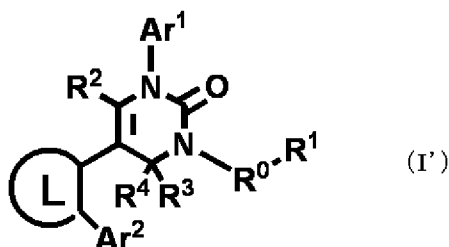
$L^1 \sim L^4$ の置換可能な位置に、さらに水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_nR^h$ および $-NR^cR^d$ からなる群から選択される、同一又は相異なる 1 ~ 2 個の置換基を有していてもよい)

を示す、項 1 ~ 項 7 のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[0032] [項 9]

式 (I) が、下記式 (に) :

[0033] [化 8]



[0034] [式中、L がベンゼン環又はピリジン環をあらわし、

該環とジヒドロピリミジノン環が結合している位置が、該環と Ar^2 が結合している位置のオルト位であり、

該ベンゼン環およびピリジン環は、それぞれ独立して、置換可能な位置で

、

ハロゲン原子、水酸基、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ および $-C(=O)OR^a$ からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、ニトロおよび $-NR^aC(=O)R^b$ からなる群から選択される 1 又は複

数の置換基で置換されていてもよい]

で表される、項 1～項 8 のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[0035] [項 10]

しが、無置換のベンゼン環又はピリジン環である、項 1～項 9 のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[0036] [項 11]

しが、 $\text{Py r}-1$ 、 $\text{T r i}-1$ または $\text{I m i}-1$ を表し、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 が、水素原子を表す、項 1～項 8 のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[0037] [項 12]

しが、 $\text{Py r}-1$ 、 $\text{T r i}-1$ または $\text{I m i}-1$ を表し、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 が、それぞれ独立して、 $-\text{N R c R d}$ およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_6 アルキル、 $-\text{N R c R d}$ あるいはハロゲン原子を表す、項 1～項 8 のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[0038] [項 13]

しが、 $\text{Py r}-1$ 、 $\text{T r i}-1$ あるいは $\text{I m i}-1$ を表し、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 が、それぞれ独立して、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N R c R d}$ で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、又は $-\text{C}(=\text{O})-\text{N R c R d}$ を表す、項 1～項 8 のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[0039] [項 14]

しが、 $\text{Py r}-1$ 、 $\text{T r i}-1$ あるいは $\text{I m i}-1$ を表し、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 が、それぞれ独立して、水酸基および $-\text{C}(=\text{O})-\text{O R a}$ からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_6 アルキル、水酸基又は $-\text{C}(=\text{O})-\text{O R a}$ を表す、項 1～項 8 のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[0040] [項 15]

R¹が、置換可能な位置にて、置換基リスト4に記載の1又は複数の置換基により置換されてもよいC₁₋₁₀アルキル、あるいは置換可能な位置にて、置換基リスト5に記載の1又は複数の置換基により置換されてもよいN、O及びSからなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含んでいてもよい3~6員の飽和の脂肪族環基を表す、項1~項14のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[0041] [項 16]

R¹が、C₁₋₁₀アルキル (該アルキルは、置換可能な位置にて、置換基リスト7 :

- (1) 水酸基、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) シアノ、
- (4) C₁₋₆アルコキシ (該アルコキシは、置換可能な位置にて、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、およびN、O及びSからなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含んでいてもよい3~6員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよいC₁₋₃アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、—NR^aC (=O) R^b、—NR^aS (=O) R^b、—C (=O) OR^b、—C (=O) NR^cR^d、—NR^cR^dおよびオキソからなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい) からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい)、
- (5) C₁₋₆アルキルチオ (該アルキルチオは、置換可能な位置にて、水酸基、ハロゲン原子、

シアノ、および

N、O 及び S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基（該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい） C_3 アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_3 アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^aS(=\text{O})_m\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NRCR}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ およびオキソからなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい）からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい）、

(6) N、O 及び S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基（該芳香族環基は、置換可能な位置にて、

水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_3 アルキル、

水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_3 アルコキシ、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、

- $\text{NR}^aS(=\text{O})_m\text{R}^b$ 、

- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、

- $\text{C}(=\text{O})\text{NRCR}^d$ 、

- $\text{S}(=\text{O})_m\text{NRCR}^d$ 、

- $\text{S}(=\text{O})_m\text{R}^b$ および

$-\text{NR}^c\text{R}^d$

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい）、

(7) N、O 及び S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_3 アルキル、

水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_3 アルコキシ、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、

- $\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_m\text{R}^b$ 、

- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、

- $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^e$

- $\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、

- NR^cR^d 、および

オキシ

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、

(8) $-\text{NR}^a\text{R}^e$

(9) $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$

(10) $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$ 、

(11) $-\text{S}(=\text{O})_m\text{R}^g$ 及び、

(12) チオール

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい) を表す、項 1 ~ 項 15 のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[0042] [項 17]

R^1 が、 C_{10} アルキル (該アルキルは、置換可能な位置にて、

置換基リスト8：

(1) 水酸基、

(2) ハロゲン原子、

(3) シアノ、

(6) N、O 及び S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5～6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、

水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_3 アルキル、

水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_3 アルコキシ、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $\text{N}^{\text{a}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}}$ 、

- $\text{N}^{\text{a}}\text{S}(=\text{O})\text{mR}^{\text{b}}$ 、

- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{b}}$ 、

- $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、

- $\text{S}(=\text{O})\text{mNR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、

— $\text{S}(=\text{O})$ 、および

- $\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)

(7) N、O 及び S からなる群から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3～6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_3 アルキル、

水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で

置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $NR^aC(=O)R^b$ 、

- $NR^aS(=O)_mR^b$ 、

- $C(=O)OR^b$ 、

- $C(=O)NRCR^d$ 、

- $C(=O)R^b$ 、

- $NRCR^d$ 、および

オキソ

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、

(8) $-NR^aR^e$ 及び

(10) $-C(=O)R^f$

からなる群から選択される 1 ~ 3 の置換基で置換されていてもよい) を表す項 1 ~ 項 16 のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[0043] [項 18]

R^1 が、置換可能な位置にて、置換基リスト5に記載の 1 又は複数の置換基により置換されてもよいN、O 及びS からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基を表す、項 1 ~ 項 15 のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[0044] [項 19]

R^1 が、N、O 及びS からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

置換基リスト9 :

(1) 水酸基、

(2) ハロゲン原子、

(3) シアノ、

(4) C_{60} アルキル (該アルキルは、置換可能な位置にて、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

N、O 及び S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5～6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{30} アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{30} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NRCR^d$ 、 $-S(=O)_mNR^cR^d$ 、 $-S(=O)_mR^b$ および $-NRCR^d$ からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい) および

N、O 及び S からなる群から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3～6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{30} アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{30} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NRCR^d$ 、 $-NRCR^d$ およびオキシからなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、

(5) C_{60} アルコキシ (該アルコキシは、置換可能な位置にて、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

N、O 及び S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含んでいて

もよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい) C_3 アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい) C_3 アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})\text{mR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NRCR}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{mNR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{mR}^b$ および $-\text{NRCR}^d$ からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい) および

N、O 及び S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい) C_3 アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい) C_3 アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})\text{mR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NRCR}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ および オキソ からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、
(7) N、O 及び S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、

水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい) C_3 アルキル、

水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい) C_3 アルコキシ、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

$-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、

- $N R^a S (= 0) {}_m R^b$ 、
- $C (= 0) {}_0 R^b$ 、
- $C (= 0) N R^c R^d$ 、
- $S (= 0) {}_m N R^c R^d$ 、
- $S (= 0) {}_m R^b$ および
- $N R^c R^d$ 、

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、
 (8) N、O 及び S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい O - t_3 アルキル、

水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい O - t_3 アルコキシ、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $N R^a C (= 0) R^b$ 、
- $N R^a S (= 0) {}_m R^b$ 、
- $C (= 0) {}_0 R^b$ 、
- $C (= 0) N R^c R^d$ 、
- $N R^c R^d$ 、および

オキシからなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、

(9) $- N R^a R^e$ 、

(10) $- {}_0 C (= 0) N R^o R^d$

(11) $- C (= 0) R^f$ 、

(12) $- S (= 0) {}_m R^g$ および

(14) オキソ

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい) を表す、

項 1 ー 項 15、および項 18 のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[0045] [項 20]

R_iが、置換基リスト 9 に記載の 1 又は複数の置換基により置換されてもよい N、O 及び S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基であり、該脂肪族環基が C₃₋₆ 飽和炭素環、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テオラヒドロピラン、モルホリン又はピペラジンである項 1 ー 項 15、項 18 および項 19 のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[0046] [項 21]

R^aが、水素原子、又は水酸基およびフッ素原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキルを示し、

R^bが、水酸基およびフッ素原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキルを示し、

R^cおよび R^dが、それぞれ独立して、水素原子、又は水酸基およびフッ素原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C₁₋₃ アルキルを示すか、或いは一緒になって、結合する N を含む、4 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基およびフッ素原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい) を示し、

R^Eが、C₁₋₆ アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、フッ素原子、C₁₋₃ アルコキシおよび $\text{—N(R}^c\text{R}^d\text{)}$ からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、 —A 、 —C(=O)—A' 、C₁₋₆ アルキルカルボニル (該基のアルキル部分は水酸基、フッ素原子、シアノ、C₁₋₃ アルコキシ

および —NR_d からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、 $\text{—C(=O)NR}_c\text{R}_d$ 又は $\text{—S(=O)}_m\text{R}^b$ を示し、

R^f が、水酸基、 C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、フッ素原子および —NR_d からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい) 又は $\text{—NR}_a\text{R}_i$ を示し、

R_g が、水酸基、 C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、フッ素原子および —NR_d からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい) 又は $\text{—NR}_a\text{R}_i$ を示し、

R^h が、水酸基およびフッ素原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを示し、

R_i が、 C_{1-6} アルキル (該アルキルは、フッ素原子および —NR_d からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、 —A 、 —C(=O)—A' 又は $\text{O=C}_6\text{アルキルカルボニル}$ (該基のアルキル部分はフッ素原子および —NR_d からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい) を示し、

A および A' が、それぞれ独立して、フェニル、イミダゾリル、ピリジル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル及びテトラゾリルからなる群から選択される芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 —C(=O)OH または $\text{—NR}_c\text{R}_d$ で置換されていてもよい)、或いはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルからなる群から選択される脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい $\text{O=C}_3\text{アルコキシ}$ 、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 —C(=O)OH 、 —NR_d またはオキソで置換されていてもよい) を示し、そして

mが、1又は2を表す、

項1～項20のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

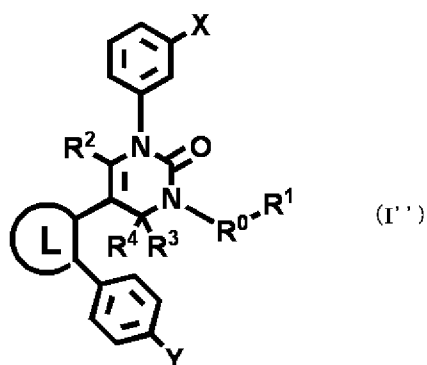
[0047] [項22]

R⁰が、 $-C(=O)NR^a$ 、 $-S(=O)_2NR^a$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ または単結合を表す、項1～項21いずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[0048] [項23]

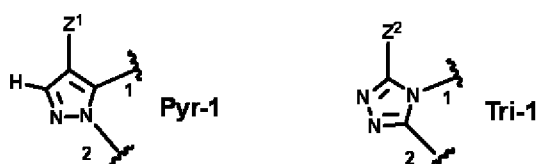
式(1)が、下記式(に') :

[0049] [化9]



[0050] [式中、Lがベンゼン環（該ベンゼン環とジヒドロピリミジノン環が結合している位置が、該ベンゼン環とR²が結合している位置のオルト位であり、該ベンゼン環は、置換可能な位置にて、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、 $-C(=O)NR^cR^d$ および $-C(=O)OH$ からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい）、あるいは下記式Pyr-1又はTri-1 :

[0051] [化10]



[0052] (各基中、結合1はジヒドロピリミジノン環と結合していることを表し、結

合 2 は A_r^2 と結合していることを表し、 Z_1 および Z^2 はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、 $-N(R^cR^d)-C(=O)-N(R^cR^d)$ および $-C(=O)-OH$ からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{10} アルキル、ハロゲン、 $-C(=O)-N(R^cR^d)$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-N(R^cR^d)$ 又は水素原子を表す) を表し、

R^1 が、 C_{10} アルキル (該アルキルは、置換可能な位置にて、

(1) 水酸基、

(2) ハロゲン原子、

(4) C_{10} アルコキシ (該アルコキシは、置換可能な位置にて、

水酸基、

ハロゲン原子、

N、O 及び S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_3 アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_3 アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子および $-C(=O)-OH$ からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、および

N、O 及び S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_3 アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_3 アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、 $-C(=O)-OR^b$ 、 $-C(=O)-N(R^aR^a)$ およびオキソからなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、

(6) N、O 及び S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含ん

でいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、

水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、

水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、

水酸基、

ハロゲン原子および

$-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)

(7) N、O 及び S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ およびオキソからなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、及び

(8) $-\text{NR}^a\text{R}^e$

からなる群から選択される 1 ~ 3 の置換基で置換されていてもよい) または、

N 及び O からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

(1) 水酸基、

(2) ハロゲン原子、

(3) シアノ、

(4) C_{1-6} アルキル (該アルキルは、置換可能な位置にて、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていて

もよい)、

(5) C_{1-6} アルコキシ (該アルコキシは、置換可能な位置にて、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい)、

(9) $-NR^aR^e$ 、

(10) $-OC(=O)NR^cR^d$

(11) $-C(=O)R^f$ 、

(12) $-S(=O)_mR^g$ 及び

(14) オキソ

からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい)を表し、

R^0 が、 $-C(=O)NR^a-$ 、 $-S(=O)_2NR^a-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ または単結合を表し、

R^2 が、ハロゲン原子、 $-NR^cR^d$ 、 $-OR^a$ および $-OC(=O)R^a$ からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを表し、

R^3 および R^4 が、それぞれ独立して C_{1-3} アルキル又は水素原子を表し、

X が1又は複数のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル又はニトロ基を表し、

Y がシアノ基、クロロ原子又はニトロ基を表し、

R^a が、水素原子、又は水酸基およびフッ素原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを示し、

Z が、1~3個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを示し、

R^c および R^d が、それぞれ独立して、フッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル又は水素原子を示すか、或いは一緒になって、結合するNと共にピロリジン又はピペリジンを示し、

R^e が、 C_{1-6} アルキル (該アルキルは、フッ素原子および $-NR^cR^d$ からな

る群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、 —A 、 —C(=O)—A' 、 C_{1-6} アルキルカルボニル (該基のアルキル部分はフッ素原子および $\text{—NR}_d\text{Rd}$ からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい) 又は $\text{—S(=O)}_2\text{R}^b$ を示し、

か が、水酸基又は $\text{—NR}_a\text{R}_i$ を示し、

R^g が、 C_{1-3} アルキル基を示し、

R^h が、1 又は複数のフッ素原子で置換されていてもよい C_3 アルキルを示し、

R_i が、 C_{1-3} アルキル (該アルキルは、フッ素原子および $\text{—NR}_d\text{R}^d$ からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい) 又は —A を示し、

A および A' が、それぞれ独立して、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、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選択される脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 —C(=O)OH 、 $\text{—NR}_d\text{R}^d$ またはオキソで置換されていてもよい) を示し、そして

m が 2 を表す]

で表される項 1—項 8、項 15、項 21 および項 22 のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[0053] [項 24]

Z_1 および Z_2 が水素原子を表す項 1—項 8、項 15、項 21—項 23 のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[0054] [項 25]

以下の群から選択される、項 1 に記載の化合物又はその生理的に許容される塩：

4 — (4 — (3 — イソプロピル — 6 — メチル — 2 — オキソ — 1 — (3 — (ト

リフルオロメチル)フエニル) _ 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5
 - イル) _ 4 H _ 1, 2, 4 - トリアゾール _ 3 - イル)ベンゾニトリル、
 (R) - 4 - (4 - (3 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 6 - メ
 チル - 2 - オキソ _ 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フエニル) - 1, 2,
 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾー
 ル _ 3 - イル)ベンゾニトリル、
 4 - (4 - (3 - イソプロピル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - m - トリル
 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - ト
 リアゾール _ 3 - イル)ベンゾニトリル、
 4 - (4 - (6 - エチル _ 3 - メチル _ 2 - オキソ _ 1 - (3 - (トリフル
 オロメチル)フエニル) _ 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル
) _ 4 H _ 1, 2, 4 - トリアゾール _ 3 - イル)ベンゾニトリル、
 4 - (5 - (3 - イソプロピル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (ト
 リフルオロメチル)フエニル) _ 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン
 _ 5 - イル) _ 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ベンゾニトリル、
 5 - (3 - (4 - シアノフエニル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 -
 イル) _ N, 4 - ジメチル - 2 - オキソ _ 3 - (3 - (トリフルオロメチル
)フエニル) _ 2, 3 - ジヒドロピリミジン _ 1 (6 H) - カルボキサミド、
 5 - (3 - (4 - シアノフエニル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 -
 イル) _ N, 4 - ジメチル - 2 - オキソ _ 3 - m - トリル - 2, 3 - ジヒドロ
 ピリミジン _ 1 (6 H) - カルボキサミド、
 5 - (3 - (4 - シアノフエニル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 -
 イル) _ N _ (2 - メトキシエチル) _ 4 - メチル _ 2 - オキソ _ 3 - m -
 トリル _ 2, 3 - ジヒドロピリミジン _ 1 (6 H) - カルボキサミド、
 5 - (3 - (4 - シアノフエニル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 -
 イル) _ 4 - メチル _ 2 - オキソ _ N _ (ピリジン - 2 - イルメチル) _ 3
 _ m - トリル - 2, 3 - ジヒドロピリミジン _ 1 (6 H) - カルボキサミド、
 5 - (3 - (4 - シアノフエニル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 -

イル) - N - エチル - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 2,3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド、

4 - [4 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 4 H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル] ベンゾニトリル、

5 - (1 - (4 - シアノフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N , 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 2,3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド、

2 - (5 - (1 - (4 - シアノフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 2,3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - イル) プロパン酸、

2 - (5 - (3 - (4 - シアノフェニル) - 4 H - 1,2,4 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 2,3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - イル) プロパン酸、

4 - (5 - (1 - (4 - シアノフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1,2,3,6 - テトラヒドロピリミジン - 1 - カルボキサミド) ブタン酸、
N - (4 - アミノ - 4 - オキソブチル) - 5 - (1 - (4 - シアノフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 2,3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド、

N - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) - 5 - (1 - (4 - シアノフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 2,3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド、および

1 — (4 —シアノフェニル) — 5 — (3 —イソプロピル — 6 —メチル — 2 —オキソ — 1 — (3 — (トリフルオロメチル) フェニル) — 1, 2, 3, 4 —テトラヒドロピリミジン — 5 —イル) — 1H —ピラゾール — 4 —カルボン酸。

[0055] [項 2 6]

有効成分としての項 1 ～ 項 2 5 のいずれかに記載の化合物またはその生理的に許容される塩および製剤用担体を含有する医薬組成物。

[0056] [項 2 7]

項 1 ～ 項 2 5 のいずれかに記載の化合物またはその生理的に許容される塩を有効成分として含有するエラスターゼ阻害剤。

[0057] [項 2 8]

項 1 ～ 項 2 5 のいずれかに記載の化合物またはそれらの生理的に許容される塩を含有する炎症疾患の治療または予防剤。

[0058] [項 2 9]

項 1 ～ 項 2 5 のいずれかに記載の化合物又はそれらの生理的に許容される塩を含有するエラスターゼの阻害活性が必要とされる疾患の治療または予防剤。

[0059] また、本願は下記の態様をも提供する。

[0060] [項 3 0]

炎症疾患の治療または予防のための医薬の製造における、項 1 ～ 2 5 のいずれかに記載の化合物もしくはその生理的に許容される塩の使用。

[0061] [項 3 1]

炎症疾患の治療または予防において使用するための、項 1 ～ 2 5 のいずれかに記載の化合物もしくはその生理的に許容される塩、またはそれらを有効成分として含有する医薬組成物。

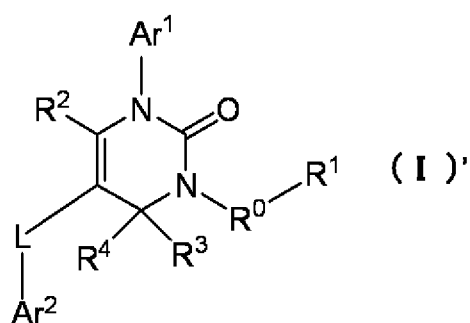
[0062] [項 3 2]

項 1 ～ 2 5 のいずれかに記載の化合物もしくはその生理的に許容される塩の治療的有効量をそれを必要とする患者に投与することを特徴とする、炎症疾患の治療または予防のための方法。

[0063] また、鋭意研究した結果、下記式 (I)' で表される新規化合物がエラストーゼ阻害作用を示すことを見出し、本発明を完成した。本発明によれば、下記式 (I)' で表されるジヒドロピリミジノン誘導体 (以下、本発明の化合物) と称することもある。) が提供される。

[項 1'] 式 (I)' :

[0064] [化 11]



[0065] [式中、

R^0 は、 $-C(=O)NR_{ai}-$ 、 $-S(=O)_2NR_{a2}-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ または単結合を示し、

R^1 は、水素原子、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-6} アルケン、N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでもよい 3~6 員の飽和若しくは不飽和の脂肪族環基、または N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含んでもよい 5~6 員の芳香族環基を示し、

ここにおいて、該アルキルおよび該アルケンは、置換可能な位置にて、

(1) 水酸基、

(2) ハロゲン原子、

(3) シアノ、

(4) C_{1-6} アルコキシ (該アルコキシは、置換可能な位置にて、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

—C (= O) O R^{bl}、

- C (= O) N R^{cl} R^{dl}、

N、O および S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5～6 員の芳香族環基（該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、—N R^{a3} C (= O) R^{b2}、—N R^{a4} C (= O) N R^{c2} R^{d2}、—N R^{a5} S (= O) R^{b3}、- C (= O) O R^{b4}、- C (= O) N R^{c3} R^{d3}、- S (= O) R^{b5} または —N R^{c5} R^{d5} で置換されていてもよい）
或いは

N、O および S からなる群から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3～6 員の飽和または不飽和の脂肪族環基（該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、—N R^{a6} C (= O) R^{b6}、—N R^{a7} C (= O) N R^{c6} R^{d6}、—N R^{a8} S (= O) R^{b7}、- C (= O) O R^{b8}、- C (= O) N R^{c7} R^{d7}、- N R^{c8} R^{d8} またはオキソで置換されていてもよい）

で置換されていてもよい）、

(5) C₁₋₆アルキルチオ（該アルキルチオは、置換可能な位置にて

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

—C (= O) O R^{b9}、

- C (= O) N R^{c9} R^{d9}、

N、O および S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5～6 員の芳香族環基（該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃アルコキシ、水酸基、ハロゲン

原子、シアノ、 $-N R^{a9} C (=0) R^{bl0}$ 、 $-N R^{a10} C (=0) N R^{cl0} R^{dl0}$ 、 $-N R^{a11} S (=0) m R^{bl1}$ 、 $-C (=0) O R^{bl2}$ 、 $-C (=0) N R^{cl1} R^{dl1}$ 、 $-S (=0) m N R^{cl2} R^{dl2}$ 、 $-S (=0) m R^{bl3}$ または $-N R^{cl3} R^{dl3}$ で置換されていてもよい) 或いは

N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでもよい 3~6 員の飽和または不飽和の脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-N R^{al2} C (=0) R^{bl4}$ 、 $-N R^{al3} C (=0) N R^{cl4} R^{dl4}$ 、 $-N R^{al4} S (=0) m R^{bl5}$ 、 $-C (=0) O R^{bl6}$ 、 $-C (=0) N R^{cl5} R^{dl5}$ 、 $-N R^{cl6} R^{dl6}$ またはオキソで置換されていてもよい)

で置換されていてもよい)、

(6) N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含んでもよい 5~6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、

水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、

水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

$-N R^{a15} C (=0) R^{bl7}$ 、

$-N R^{a16} C (=0) N R^{cl7} R^{dl7}$ 、

$-N R^{a17} S (=0) m R^{bl8}$ 、

$-C (=0) O R^{bl9}$ 、

$-C (=0) N R^{cl8} R^{dl8}$ 、

$-S (=0) m N R^{cl9} R^{dl9}$ 、

$-S (=0) m R^{bl20}$ または

$-N R^{cl20} R^{dl20}$

で置換されていてもよい)、

(7) N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和若しくは不飽和の脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-N R^{a1} C(=O) R^{b21}$ 、 $-N R^{a19} C(=O) N R^{c21} R^{d21}$ 、 $-N R^{a20} S(=O) R^{b22}$ 、 $-C(=O) O R^{b23}$ 、 $-C(=O) N R^{c22} R^{d22}$ または $-N R^{c23} R^{d23}$ で置換されていてもよい)、

C_{1-3} アルコキシ (該アルコキシは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

$-N R^{a21} C(=O) R^{b24}$ 、

$-N R^{a22} C(=O) N R^{c24} R^{d24}$ 、

$-N R^{a23} S(=O) R^{b25}$ 、

$-C(=O) O R^{b26}$ 、

$-C(=O) N R^{c25} R^{d25}$ 、

$-S(=O) R^{c26} R^{d26}$ 、

$-S(=O) R^{b27}$ 、

$-N R^{c27} R^{d27}$ または

オキシで置換されていてもよい)、

(8) $-N R^{324} R^e$ 、

(9) $-O R^e$ 、

(10) $-C(=O) R^f$ 、

(11) $-S(=O) R^g$

(12) チオールおよび

(13) ニトロ

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここにおいて、該飽和または不飽和の脂肪族環基は、置換可能な位置において、

水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、置換可能な位置にて、水酸基、ハロゲン原子またはシアノで置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルコキシ（該アルコキシは、置換可能な位置にて、水酸基、ハロゲン原子またはシアノで置換されていてもよい）、 $-NR^{a25}C(=O)R^{b28}$ 、 $-NR^{a26}C(=O)NR^{c28}R^{d28}$ 、 $-NR^{a27}S(=O)_mR^{b29}$ 、 $-C(=O)OR^{b30}$ 、 $-C(=O)R^{b31}$ 、 $-C(=O)NR^{c29}R^{d29}$ または $-NR^{c30}R^{d30}$ で置換されていてもよく、

ここにおいて、該芳香族環基は、置換可能な位置にて、

水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、置換可能な位置にて、水酸基、ハロゲン原子またはシアノで置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルコキシ（該アルコキシは、置換可能な位置にて、水酸基、ハロゲン原子またはシアノで置換されていてもよい）、 $-NR^{a28}C(=O)R^{b32}$ 、 $-NR^{a29}C(=O)NR^{c31}R^{d31}$ 、 $-NR^{a30}S(=O)_mR^{b33}$ 、 $-C(=O)OR^{b34}$ 、 $-C(=O)R^{b35}$ 、 $-C(=O)NR^{c32}R^{d32}$ 、 $-S(=O)_mNR^{c33}R^{d33}$ 、 $-S(=O)_mR^{b36}$ または $-NR^{c34}R^{d34}$ で置換されていてもよく、

R^2 は、 C_{1-3} アルキル（該アルキルは、水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい）を示し、

R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-3} アルキル（該アルキルは、水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい）を示し、

A_{ri} は、N、O および S からなる群から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5～6 員の芳香族環基（該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロまたは $-NR^{c35}R^{d35}$ で 1箇所以上置換されている）を示し、

L は、N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の無置換の芳香族環基または $-S(=O)_n-$ を示し、

A' は、N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基、シアノ、若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-S(=O)_nR^h$ または $-NR^cR^{d36}$ で 1箇所以上置換されている) を示し、

R^e は、

水素原子、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシまたは $-NR^{c37}R^{d37}$ で置換されていてもよい)、

- A、

- $C(=O)-A'$ 、

C_{1-6} アルキルカルボニル (該アルキルカルボニルのアルキル部分は水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

C_{1-6} アルコキシカルボニル (該アルコキシカルボニルのアルキル部分は水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

- $C(=O)NR^{c38}R^{d38}$ または

- $S(=O)_mR^{b37}$ を示し、

R^e は、 $-A'$ 、または $-C(=O)NR^{c39}R^{d39}$ を示し、

R^f は、

水素原子、

水酸基、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

C_{1-3} アルコキシ (該アルコキシは、メトキシ若しくはニトロで置換されていて

もよいフエニル、水酸基、シアノまたはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

— B または

— $N R^{a30} R i$ を示し、

R^{s1} は、

水酸基、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

— D または

— $N R^{a31} R i'$ を示し、

R^h は、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを示し、

$R i$ は、

水素原子、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル若しくは — $N R^{c40} R^{d40}$ で置換されていてもよい)、

— B' または

— $C (= O) R^{b38}$

を示し、

$R i'$ は、

水素原子、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル若しくは — $N R^{c41} R^{d41}$ で置換されていてもよい) または

— D ,

を示し、

A、A'、A''、B、B' D、および D' は、それぞれ独立して、

N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでい

てもよい5～6員の芳香族環基（該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ または $-N(R_{c42}R_{d42})$ で置換されていてもよい）または

N 、 O および S からなる群から選択される1～2個のヘテロ原子を含んでいてもよい3～6員の飽和または不飽和の脂肪族環基（該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、 $-N(R_{c43}R_{d43})$ またはオキソで置換されていてもよい）を示し、

$R_{a1} \sim R_{a31}$ は、それぞれ独立して、水素原子または水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを示し、

R_{b1} 、 R_{b4} 、 R_{b8} 、 R_{b9} 、 R_{b12} 、 R_{b16} 、 R_{b19} 、 R_{b23} 、 R_{b26} 、 R_{b30} および R_{b34} は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、またはメトキシ若しくはニトロで置換されていてもよいベンジルを示し、

p_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b5} 、 R_{b6} 、 R_{b7} 、 R_{b10} 、 R_{b11} 、 R_{b13} 、 R_{b14} 、 p_{b15} 、 p_{b17} 、 p_{b18} 、 R_{b20} 、 R_{b21} 、 R_{b22} 、 R_{b24} 、 R_{b25} 、 R_{b27} 、 R_{b28} 、 R_{b29} 、 R_{b31} 、 R_{b32} 、 R_{b33} 、 R_{b35} 、 R_{b36} 、 R_{b37} および R_{b38} は、それぞれ独立して、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、または水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルを示し、

R_{c1} 、 R_{c2} 、 R_{c3} 、 R_{c4} 、 R_{c6} 、 R_{c7} 、 R_{c8} 、 R_{c9} 、 R_{c10} 、 R_{c11} 、 R_{c12} 、 R_{c14} 、 R_{c15} 、 R_{c17} 、 R_{c19} 、 R_{c21} 、 R_{c22} 、 R_{c24} 、 R_{c25} 、 R_{c26} 、 R_{c28} 、 R_{c29} 、 R_{c31} 、 R_{c32} 、 R_{c33} 、 R_{c38} 、 R_{c39} 、 R_{d1} 、 R_{d2} 、 R_{d3} 、 R_{d4} 、 R_{d6} 、 R_{d7} 、 R_{d8} 、 R_{d9} 、 R_{d10} 、 R_{d11} 、 R_{d12} 、 R_{d14} 、 R_{d15} 、 R_{d17} 、 R_{d18} 、 R_{d19} 、 R_{d21} 、 R_{d22} 、 R_{d24} 、 R_{d25} 、 R_{d26} 、 R_{d28} 、 R_{d29} 、 R_{d31} 、 R_{d32} 、 R_{d33} 、 R_{d38} および R_{d39} は、それぞれ独立して、水素原子、または水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを

示すか、或いは同じ窒素原子に結合する置換基が一緒になって、Nおよび0からなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含む、4~6員の飽和または不飽和脂肪族環基（該飽和または不飽和脂肪族環基は、置換可能な位置にて水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい）を形成してもよく、

R_{c5} 、 R_{c13} 、 R_{c16} 、 P_{c20} 、 P_{c23} 、 P_{c27} 、 R_{c30} 、 R_{c34} 、 R_{c37} 、 R_{c40} 、 P_{c41} 、 P_{c42} 、 R_{c43} 、 R_{d5} 、 R_{d13} 、 R_{d16} 、 R_{d20} 、 R_{d23} 、 R_{d27} 、 R_{d30} 、 R_{d34} 、 R_{d37} 、 R_{d40} 、 R_{d41} 、 R_{d42} および R_{d43} は、それぞれ独立して、水素原子、または水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを示すか、或いは同じ窒素原子に結合する置換基が一緒になって、Nおよび0からなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含む、4~6員の飽和または不飽和脂肪族環基（該飽和または不飽和脂肪族環基は、置換可能な位置にて水酸基、ハロゲン原子またはオキソで置換されていてもよい）を形成してもよく、

R_{c35} 、 R_{c36} 、 R_{d5} および R_{d6} は、それぞれ独立して、水素原子、または水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを示すか、或いは同じ窒素原子に結合する置換基が一緒になって、1または2個のNを含む、4~6員の飽和脂肪族環基（該飽和脂肪族環基は、置換可能な位置にて水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい）を形成してもよく、

m は、1または2の整数を示し、

n は、0~2の整数を示し、

q は、0~2の整数を示す]

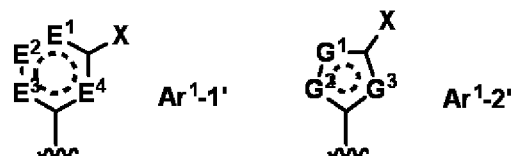
で示される化合物またはその生理的に許容される塩。

[0066] [項2'] かが、 $-C(=O)NR_{ai}-$ 、 $-S(=O)_2NR_{a2}-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ または $-S(=O)_2-$ を示す、項1'に記載の化合物またはその生理的に許容される塩。

[0067] [項3'] A_{r1} が、下記 $A_{r1-1'}$ または $A_{r1-2'}$ ：

[0068]

[化 12]

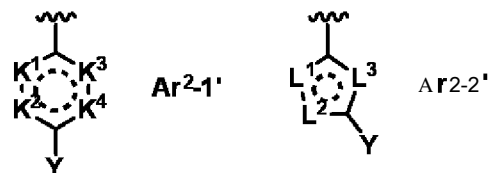


(各基中、 E^1 、 E^2 、 E^3 および E^4 は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を示し(但し、 E^1 、 E^2 、 E^3 および E^4 が全て同時に窒素原子を示す場合を除く)、 G^1 、 G^2 および G^3 は、それぞれ独立して、炭素原子またはN、OおよびSからなる群から選択されるヘテロ原子を示し、Xは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロまたは $-NR^{c35}R^{d35}$ を示し、 E^1 、 E^2 、 E^3 、 E^4 、 G^1 、 G^2 または G^3 の置換可能な位置に、さらに水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロおよび $-NR^{c35}R^{d35}$ からなる群から選択される置換基を有していてもよく、 R^{c35} および R^{d35} は項1'に記載の定義と同じものを示す)

を示す、項1'または2'に記載の化合物またはその生理的に許容される塩。

[0069] [項4'] Ar^2 が、下記 $Ar^{2-1'}$ または $Ar^{2-2'}$ ：

[0070] [化 13]



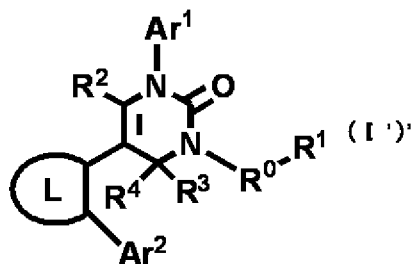
(各基中、 K^1 、 K^2 、 K^3 および K^4 は、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子を示し(但し、 K^1 、 K^2 、 K^3 および K^4 が全て同時に窒素原子を示す場合を除く)、 L^1 、 L^2 および L^3 は、それぞれ独立して、炭素原子またはN、OおよびSからなる群から選択されるヘテロ原子を示し、Yは、水酸基、シアノ若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基若

しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-S(=O)_nR^h$ または $-NR^{c36}R^{d36}$ を示し、 K^1 、 K^2 、 K^3 、 K^4 、 L^1 、 L^2 または L^3 の置換可能な位置に、さらに水酸基、シアノ若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-S(=O)_nR^h$ および $-NR^{c36}R^{d36}$ からなる群より選択される置換基を有していてもよく、 n 、 R^h 、 R^{c36} および R^{d36} は項1'に記載の定義と同じものを示す)

を示す、項1' ~ 3'のいずれかに記載の化合物またはその生理的に許容される塩。

[0071] [項5'] L が、 N 、 O および S からなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5~6員の無置換の芳香族環基である下記式(1'):

[0072] [化14]



で示される、項1' ~ 4'のいずれかに記載の化合物またはその生理的に許容される塩。

[0073] [項6'] L が、 $-S(=O)_q$ であり、 q が1または2である、項1' ~ 4'のいずれかに記載の化合物またはその生理的に許容される塩。

[0074] [項7'] R^3 および R^4 が、それぞれ独立して、水素原子または無置換の C_{1-3} アルキルである、項1' ~ 6'のいずれかに記載の化合物またはその生理的に許容される塩。

[0075] [項8'] R^0 が、 $-C(=O)NH-$ または $-S(=O)_2NH-$ である、項1' ~ 7'のいずれかに記載の化合物またはその生理的に許容される塩。

[0076] [項 9'] Riが、水素原子、C₁₋₁₀アルキル（該アルキルは置換可能な位置において、項 1' に記載の定義と同じ置換基により置換されてもよい）またはN、OおよびSからなる群から選択される1～2個のヘテロ原子を含んでもよい3～6員の飽和または不飽和の脂肪族環基（該脂肪族環基は置換可能な位置において、項 1' に記載の定義と同じ置換基により置換されてもよい）である、項 1' ～ 8' のいずれかに記載の化合物またはその生理的に許容される塩。

[0077] [項 10'] R¹が、水素原子またはC₁₋₁₀アルキル（該アルキルは置換可能な位置において、項 1' に記載の定義と同じ置換基により置換されてもよい）であり、

AおよびA''が、それぞれ独立して、置換されていてもよい、フェニル、イミダゾリル、ピリジル、ピラジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルからなる群から選択される芳香族環基或いは

置換されていてもよい、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、ピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、ジヒドロピリジニルおよびテトラヒドロピリジニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基であり、

A'が、置換されていてもよい、フェニル、イミダゾリル、ピリジル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリルおよびイソチアゾリルからなる群から選択される芳香族環基或いは

置換されていてもよい、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、ピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基であり、

BおよびDが、それぞれ独立して、置換されていてもよい、フェニル、イミダゾリル、ピリジル、ピラジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラ

ゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルからなる群から選択される芳香族環基或いは

置換されていてもよい、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、ピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソキサゾリジニルおよびイソチアゾリジニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基であり、

B' および D' が、それぞれ独立して、置換されていてもよい、フェニル、イミダゾリル、ピリジル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルからなる群から選択される芳香族環基或いは

置換されていてもよい、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、ピラニル、アゼチジニル、ピロリジニルおよびピペリジニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基であり、

本項における置換された芳香族環基の置換基は、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ または $-NR^{c42}R^{d42}$ (該 R^{c42} および R^{d42} は項 1' に記載の定義と同じものを示す) であり、

置換された飽和脂肪族環基の置換基は、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、 $-NR^{c43}R^{d43}$ (該 R^{c43} および R^{d43} は項 1' に記載の定義と同じものを示す)

またはオキソである、項 1' ~ 9' のいずれかに記載の化合物またはその生理的に許容される塩。

[0078] [項 1 1'] R^1 が、水素原子または C_{1-10} アルキル (該アルキルは、置換可能な位置にて、

(1) 水酸基、
 (2) ハロゲン原子、
 (3) シアノ、
 (6) N、O および S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、

- $N R^{a15} C (= O) R^{b17}$ 、
- $N R^{a16} C (= O) N R^{c17} R^{d17}$ 、
- $N R^{a17} S (= O) R^{b18}$ 、
- $C (= O) O R^{b19}$ 、
- $C (= O) N R^{c18} R^{d18}$ 、
- $S (= O) R^{c19} R^{d19}$ 、
- $S (= O) R^{b20}$ または
- $N R^{c20} R^{d20}$

で置換されていてもよい)、

(7) N、O および S からなる群から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3～6 員の飽和脂肪族環基 (該飽和脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $- N R^{a18} C (= O) R^{b21}$ 、 $- N R^{a19} C (= O) N R^{c21} R^{d21}$ 、 $- N R^{a20} S (= O) R^{b22}$ 、 $- C (= O) O R^{b23}$ 、 $- C (= O) N R^{c22} R^{d22}$ 若しくは $- N R^{c23} R^{d23}$ で置換されていてもよい)、

C_{1-3} アルコキシ (該アルコキシは、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい)、

水酸基、

フッ素原子、

シアノ、

- $\text{N R}^{a21} \text{C} (= \text{O}) \text{R}^{b24}$ 、
- $\text{N R}^{a22} \text{C} (= \text{O}) \text{N R}^{c24} \text{R}^{d24}$ 、
- $\text{N R}^{a23} \text{S} (= \text{O}) \text{R}^{b25}$ 、
- $\text{C} (= \text{O}) \text{O R}^{b26}$ 、
- $\text{C} (= \text{O}) \text{N R}^{c25} \text{R}^{d25}$ 、
- $\text{N R}^{c27} \text{R}^{d27}$ または

オキソで置換されていてもよい)、

(8) $\text{N R}^{324} \text{R}^e$ 、

(9) O R^e 、

(10) $\text{C} (= \text{O}) \text{R}^f$ および

(11) $\text{S} (= \text{O}) \text{R}^g$

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい) であり、

$\text{R}^{a1} \sim \text{R}^{a17}$ 、 $\text{R}^{a25} \sim \text{R}^{a29}$ は、それぞれ独立して、水素原子またはメチルを示し、

$\text{R}^{a18} \sim \text{R}^{a24}$ 、 $\text{R}^{a30} \sim \text{R}^{a31}$ は、それぞれ独立して、水素原子、または水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを示し、

R^{b1} 、 R^{b4} 、 R^{b8} 、 R^{b9} 、 R^{b12} 、 R^{b16} 、 R^{b19} 、 R^{b23} 、 R^{b26} 、 R^{b30} および R^{b34} は、それぞれ独立して、水素原子または無置換の C_{1-6} アルキルを示し、

P^{b2} 、 R^{b3} 、 R^{b5} 、 R^{b6} 、 R^{b7} 、 R^{b10} 、 R^{b11} 、 R^{b13} 、 R^{b14} 、 R^{b15} 、 P^{b17} 、 P^{b18} 、 R^{b20} 、 R^{b21} 、 R^{b22} 、 R^{b24} 、 R^{b25} 、 R^{b27} 、 R^{b28} 、 R^{b29} 、 R^{b31} 、 R^{b32} 、 R^{b33} 、 R^{b35} 、 R^{b36} 、 R^{b37} および R^{b38} は、それぞれ独立して、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、または水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルを示し、

P^{c17} 、 P^{c18} 、 R^{c19} 、 R^{c21} 、 R^{c22} 、 R^{c24} 、 P^{c25} 、 P^{c38} 、 R^{d17} 、 R^{d18} 、 R^{d19} 、 R^{d21}

、 $R_{d^{22}}$ 、 $R_{d^{24}}$ 、 $R_{d^{25}}$ および R_{dSS} は、それぞれ独立して、水素原子、または水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを示すか、或いは一緒になって、 N および 0 からなる群から選択される $1 \sim 2$ 個のヘテロ原子を含む、 $4 \sim 6$ 員の飽和脂肪族環基（該飽和脂肪族環基は、置換可能な位置にて水酸基またはフッ素原子で置換されていてもよい）を形成してもよく、

P_{c20} 、 p_{c23} 、 R_{c27} 、 R_{c37} 、 R_{c40} 、 R_{c41} 、 p_{c42} 、 p_{c43} 、 R_{d20} 、 R_{d23} 、 R_{d27} 、 R_{d37} 、 R_{D40} 、 R_{D41} 、 R_{D42} および R_{D43} は、それぞれ独立して、水素原子、または水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを示すか、或いは一緒になって、 N および 0 からなる群から選択される $1 \sim 2$ 個のヘテロ原子を含む、 $4 \sim 6$ 員の飽和脂肪族環基（該飽和脂肪族環基は、置換可能な位置にて水酸基、フッ素原子またはオキソで置換されていてもよい）を形成してもよく、

$R_{o^{35}}$ 、 R_{c36} 、 R_{d35} および R_{dSS} は、それぞれ独立して、水素原子、または水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを示し、

R^E は、

C_{1-6} アルキル（該アルキルは、水酸基、シアノ、フッ素原子、 C_{1-3} アルコキシまたは $-N R_{C37} R_{D37}$ で置換されていてもよい）、

- A 、

- $C(=O)-A'$ 、

C_{1-6} アルキルカルボニル（該アルキルカルボニルのアルキル部分は水酸基またはフッ素原子で置換されていてもよい）、

- $C(=O)N R_{C38} R_{D38}$ または

- $S(=O)_M R_{B37}$ を示し、

R^E は、

- A'' を示し、

R^F は、

水酸基、

- B または

- $\text{N R}^{\text{a30}} \text{R i}$ を示し、

R g は、

水酸基、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノまたはフッ素原子で置換されていてもよい)、

- D または

- $\text{N R}^{\text{a31}} \text{R i}'$ を示し、

R^{h} は、メチルを示し、

R i は、

水素原子、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、フッ素原子、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルまたは $-\text{N R}^{\text{c40}} \text{R}^{\text{d40}}$ で置換されていてもよい)または

- B' を示し、

$\text{R i}'$ は、

水素原子、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、フッ素原子、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルまたは $-\text{N R}^{\text{c41}} \text{R}^{\text{d41}}$ で置換されていてもよい)または

- D' を示し、

A および A'' が、それぞれ独立して、

イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルからなる群から選択される芳香族環基 (該芳香族環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ または $-\text{N R}^{\text{c42}} \text{R}^{\text{d42}}$ で置換されていてもよい) 或いはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピラニル、アゼチジニル、ピロリジニルおよびピペリジニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基 (該飽和脂肪族環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置

換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、 $-NR^{c43}R^{d43}$ またはオキソで置換されていてもよい)を示し、

A'がイミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリルおよびイソチアゾリルからなる群から選択される芳香族環基 (該芳香族基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ または $-NR^{c42}R^{d42}$ で置換されていてもよい) 或いは

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、ビラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基 (該飽和脂肪族環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、 $-NR^{c43}R^{d43}$ またはオキソで置換されていてもよい)を示し、

Bが、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルからなる群から選択される芳香族環基 (該芳香族基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ または $-NR^{c42}R^{d42}$ で置換されていてもよい) 或いは

アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基 (該飽和脂肪族環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、 $-NR^{c43}R^{d43}$ またはオキソで置換されていてもよい

) を示し、

りが、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルからなる群から選択される芳香族環基 (該芳香族基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ または $-NR^{c42}R^{d42}$ で置換されていてもよい) 或いは

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、ビラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基 (該飽和脂肪族環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、 $-NR^{c43}R^{d43}$ またはオキソで置換されていてもよい) を示し、

B' がイミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリルおよびイソチアゾリルからなる群から選択される芳香族環基 (該芳香族基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ または $-NR^{c42}R^{d42}$ で置換されていてもよい) 或いは

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、ビラニル、アゼチジニル、ピロリジニルおよびピペリジニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基 (該飽和脂肪族環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、 $-NR^{c43}R^{d43}$ またはオキソで置換されていてもよい) を示し、

D' がイミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チアゾ

リルおよびイソチアゾリルからなる群から選択される芳香族環基 (該芳香族基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ または $-NR_{c42}R_{d42}$ で置換されていてもよい) 或いは

シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびピラニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基 (該飽和脂肪族環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、 $-NR_{c43}R_{d43}$ またはオキソで置換されていてもよい) を示す、項 1' ~ 10' のいずれかに記載の化合物またはその生理的に許容される塩。

[0079] [項 12'] R^1 が、 C_{1-10} アルキル (該アルキルは、置換可能な位置にて、

(1) 水酸基、

(2) フッ素原子、

(3) シアノ、

(6) N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 4 のヘテロ原子を個含んでいてもよい 5 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

$-C(=O)OH$ 、

$-C(=O)NR_{c18}R_{d18}$ または

$-NR_{c20}R_{d20}$

で置換されていてもよい)、

(7) N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含

んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該飽和脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 若しくは $-C(=O)NR_{c22}R_{d22}$ で置換されていてもよい)、

C_{1-3} アルコキシ (該アルコキシは、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい)、

水酸基、

フッ素原子、

シアノ、

- $NR^{a21}C(=O)R^{b24}$ 、

- $NR^{a22}C(=O)NR^{c24}R^{d24}$ 、

- $NR^{a23}S(=O)_mR^{b25}$ 、

- $C(=O)OH$ 、

- $C(=O)NR^{c25}R^{d25}$ 、

- $NR^{c27}R^{d27}$ または

オキソで置換されていてもよい)、

(8) $-NR^{324}R^e$ 、

(10) $-C(=O)R^f$ および

(11) $-S(=O)_mR^g$

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)を示し、

$R^{a21} \sim R^{a23}$ 、 $R^{a30} \sim R^{a31}$ は、それぞれ独立して、水素原子またはメチルを示し、

R^{a24} は、水素原子、または水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを示し、

$R^{b24} \sim R^{b25}$ 、 R^{b37} は、それぞれ独立して、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、または水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルを示し、

R_{c18} 、 R_{c22} 、 R_{c24} 、 R_{c25} 、 R_{c38} 、 R_{d18} 、 R_{d22} 、 R_{d24} 、 R_{d25} および R_{d38} は、それぞれ独立して、水素原子、または水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを示すか、或いは一緒になって、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンおよびモルホリンからなる群から選択される飽和ヘテロ脂肪族環基（該飽和ヘテロ脂肪族環基は、置換可能な位置にて水酸基またはフッ素原子で置換されていてもよい）を示し、

P_{c20} 、 P_{c27} 、 R_{c37} 、 R_{c40} 、 R_{c41} 、 R_{c43} 、 P_{d20} 、 P_{d27} 、 R_{d37} 、 R_{d40} 、 R_{d41} 、および R_{d43} は、それぞれ独立して、水素原子、または水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを示すか、或いは一緒になって、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、イミダゾリジンおよびオキサゾリジンからなる群から選択される飽和ヘテロ脂肪族環基（該飽和ヘテロ脂肪族環基は、置換可能な位置にて水酸基、フッ素原子またはオキソで置換されていてもよい）を示し、

R_{c35} 、 R_{c36} 、 R_{d5} および R_{d6} は、それぞれ独立して、水素原子、メチルまたはエチルを示し、

R_{c4} は、

C_{1-6} アルキル（該アルキルは、水酸基、シアノ、フッ素原子、 C_{1-3} アルコキシまたは $-N R_{c37} R_{d37}$ で置換されていてもよい）、

- A、

- $C(=O)-A'$ 、

C_{1-6} アルキルカルボニル（該アルキルカルボニルのアルキル部分は水酸基またはフッ素原子で置換されていてもよい）、

- $C(=O)N R_{c38} R_{d38}$ または

- $S(=O)_m R_{b37}$ を示し、

R^f は、

水酸基、

- B または

- $N R_{a30} R_i$ を示し、

R_{3i} は、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノまたはフッ素原子で置換されていてもよい)、

—Dまたは

— $N R_{a3i} R_{i'}$ を示し、

R_i は、

水素原子、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、フッ素原子、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルまたは— $N R_{c40} R_{d40}$ で置換されていてもよい) または

— B' を示し、

$R_{i'}$ は、

水素原子、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、フッ素原子、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルまたは— $N R_{c41} R_{d41}$ で置換されていてもよい) または

— D' を示し、

Aが、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、ビラニル、アゼチジニル、ピロリジニルおよびピペリジニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基 (該飽和脂肪族環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、—C(=O)OHまたは— $N R_{c43} R_{d43}$ で置換されていてもよい)を示し、

A'が、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、ビラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基 (該飽和脂肪族環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、—C(=O)OHまたは— $N R_{c43} R_{d43}$ で置換されていてもよい)を示し、

B が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基（該飽和脂肪族環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ または $-N(R^{c43}R^{d43})$ で置換されていてもよい）を示し、

D が、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、ビラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基（該飽和脂肪族環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ または $-N(R^{c43}R^{d43})$ で置換されていてもよい）を示し、

B' が、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、ビラニル、アゼチジニル、ピロリジニルおよびピペリジニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基（該飽和脂肪族環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ または $-N(R^{c43}R^{d43})$ で置換されていてもよい）を示し、

D' が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびビラニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基（該飽和脂肪族環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ または $-N(R^{c43}R^{d43})$ で置換されていてもよい）を示し、

R^o が、 $-C(=O)NH-$ または $-S(=O)_2NH-$ を示し、

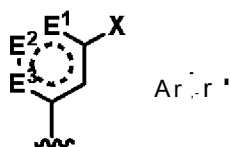
R^2 が、メチルを示し、

R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、水素原子またはメチルを示し、

L は、ベンゼン環基、チオフェン環基、フラン環基、ピロール環基、イミダゾール環基、ピリジン環基、ピラジン環基、イソキサゾール環基、ピラゾール環基、イソチアゾール環基、ピリミジン環基、ピリダジン環基、オキサゾール環基、チアゾール環基、トリアゾール環基、テトラゾール環基または $-S(=O)_q-$ を示し、
q は 1 または 2 であり、

A¹ が、下記 A¹⁻¹ :

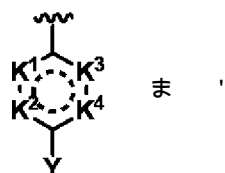
[0080] [化 15]



(各基中、E¹、E²およびE³は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を示し、X は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルコキシ、ハロゲン原子、シアノまたはニトロを示し、E¹、E²またはE³の置換可能な位置に、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノおよび $-NR^{c35}R^{d35}$ から選択される置換基を有していてもよい)を示し、

A² が、下記 A²⁻¹ :

[0081] [化 16]

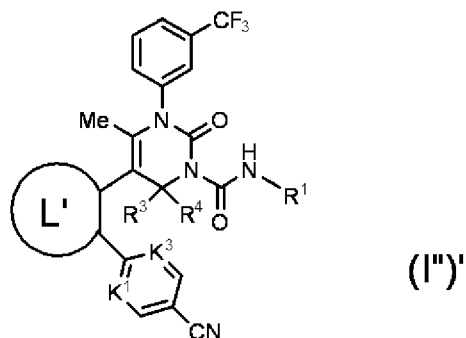


(各基中、K¹、K²、K³およびK⁴は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を示し (但し、K¹、K²、K³およびK⁴が全て同時に窒素原子を示す場合を除く)、Y は、ハロゲン原子、シアノまたはニトロを示し、K¹、K²、K³またはK⁴の置換可能な位置に、水酸基若しくはフッ素原子で置換され

ていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノおよび $-N(R_{c36}R_{d36})$ から選択される置換基を有していてもよい)を示す、項1' ~ 11'のいずれかに記載の化合物またはその生理的に許容される塩。

[0082] [項13'] L' が、ベンゼン環基、チオフェン環基、フラン環基、ピロール環基、イミダゾール環基、ピリジン環基、ピラジン環基、イソキサゾール環基、ピラゾール環基、イソチアゾール環基、ピリミジン環基、ピリダジン環基、オキサゾール環基、チアゾール環基、トリアゾール環基またはテトラゾール環基である下記式 (に')' :

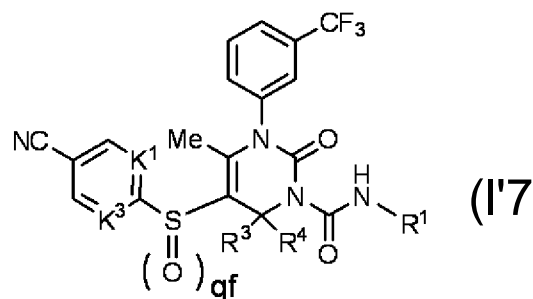
[0083] [化17]



で示される、項1' ~ 5'、, ~ 12'のいずれかに記載の化合物またはその生理的に許容される塩。

[0084] [項14'] q' が1または2である下記式 (に')' :

[0085] [化18]

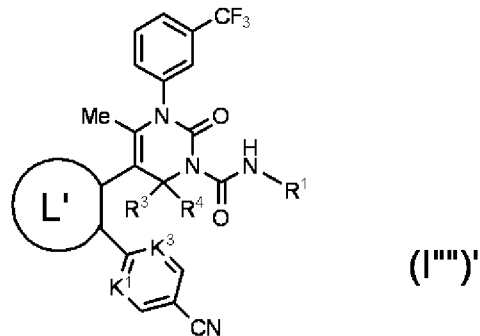


で示される項1' ~ 4'、6' ~ 12'のいずれかに記載の化合物またはその生理的に許容される塩。

[0086] [項15'] L' が、ベンゼン環基、イミダゾール環基、ピリジン環基、ピ

ラジン環基、イソキサゾール環基、ピラゾール環基、ピリミジン環基、オキサゾール環基、トリアゾール環基またはテトラゾール環基である下記式 (I' " ') , :

[0087] [化 19]



で示される、項 1' ~ 5' 、 , , ~ 12' のいずれかに記載の化合物またはその生理的に許容される塩。

[0088] [項 16'] 有効成分としての項 1' ~ 15' のいずれかに記載の化合物またはその生理的に許容される塩および製剤用担体を有効成分として含有する医薬組成物。

[0089] [項 17'] 項 1' ~ 15' のいずれかに記載の化合物またはその生理的に許容される塩を有効成分として含有するエラスターゼ阻害剤。

[0090] [項 18'] 項 1' ~ 15' のいずれかに記載の化合物またはそれらの生理的に許容される塩を含有する炎症疾患の治療または予防剤。

[0091] [項 19'] 項 1' ~ 15' いずれかに記載の化合物又はそれらの生理的に許容される塩を含有するエラスターゼの阻害活性が必要とされる疾患の治療または予防剤。

発明の効果

[0092] 本発明によれば、エラスターゼ阻害活性を有する化合物を提供できるので、炎症性疾患等のエラスターゼが関与する疾患の治療剤または予防剤を提供することができる。エラスターゼの病態への関与が示唆されている疾患としては、例えば、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、嚢胞性肺線維症、肺気腫、成人呼吸窮迫症候群 (ARDS)、急性肺障害 (ALI)、特発性肺線維症

(IIP)、慢性間質性肺炎、慢性気管支炎、慢性気道感染、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、喘息、膝炎、腎炎、肝不全、慢性関節リウマチ、関節硬化症、変形性関節症、乾癬、歯周炎、アテローム性動脈硬化症、臓器移植における拒絶反応、早期破水、水疱症、ショック、敗血症、全身性エリテマトーデス (SLE)、クローン病、播種性血管内凝固症 (DIC)、虚血一再灌流時の組織障害、角膜はん痕組織の形成、脊髄炎、肺扁平上皮癌、肺腺癌、非小細胞肺癌などの肺癌、乳癌、肝臓癌、膀胱癌、結腸直腸癌、皮膚癌、膵臓癌、神経膠腫などが挙げられる。

発明を実施するための最良の形態

[0093] 以下、本発明の式 (I) および式 (I)' で表される化合物について、さらに説明する。

[0094] 式 (I) および式 (I)' で表される化合物の生理的に許容される塩とは、構造中に酸付加塩を形成しうる基を有する式 (I) および式 (I)' の化合物の生理的に許容される酸付加塩、または構造中に塩基との塩を形成しうる基を有する式 (I) および式 (I)' の化合物の生理的に許容される塩基との塩を意味する。酸付加塩の具体例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、過塩素酸塩、およびリン酸塩等の無機酸塩、シユウ酸塩、マロン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酢酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、およびトリフルオロメタンスルホン酸塩等の有機酸塩、ならびにグルタミン酸塩、およびアスパラギン酸塩等のアミノ酸塩が挙げられる。塩基との塩の具体例としては、ナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、ピリジン塩、トリエチルアミン塩のような有機塩基との塩、およびリジン、アルギニン等のアミノ酸との塩が挙げられる。

[0095] 式 (I) および式 (I)', の化合物およびそれらの塩は、水和物および/または溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物および/または溶媒和物もまた本発明の化合物に包含される。即ち、本発明の化合物

」には、上記式 (I) および式 (I)' で表される化合物およびそれらの生理的に許容される塩に加えて、これらの水和物および/ または溶媒和物が含まれる。

[0096] また、式 (I) および式 (I)' の化合物は、1個またはそれ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イ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。本発明においては、これらの立体異性体、それらの混合物およびラセミ体は本発明の式 (I) および式 (I)' で表される化合物に包含される。

[0097] 本明細書における用語について以下に説明する。

[0098] 「アルキル」とは、直鎖状または分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味し、「 C_{1-3} アルキル」、「 C_{1-6} アルキル」および「 C_{1-10} アルキル」とは、それぞれ炭素原子数が1~3、1~6および1~10の基を意味する。その具体例として、「 C_{1-3} アルキル」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等が、「 C_{1-6} アルキル」としては、前記に加えて、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が、「 C_{1-10} アルキル」としては、前記に加えて、オクチル、ノニル、デシル等が挙げられ、該アルキルは直鎖状であっても分枝鎖状であってもよい。好ましくは、「 C_{1-3} アルキル」としては、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルが、「 C_{1-6} アルキル」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、およびヘキシルが、「 C_{1-10} アルキル」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、およびヘキシルが挙げられる。

[0099] 「アルキルチオ」のアルキル部分は、前記「アルキル」と同義であり、「アルキルチオ」の具体例としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、tert-ブチルチオ等が挙げられ、好ましくは、メチルチオ、およびエチルチオが挙げられる。

[0100] 「アルキルカルボニル」のアルキル部分は、前記「アルキル」と同義であり、「アルキルカルボニル」の具体例としては、メチルカルボニル、エチル

カルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル (ビバロイル) 等が挙げられ、好ましくは、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、およびtert-ブチルカルボニルが挙げられる。

[01 01] 「シクロアルキル」とは、環状の炭化水素基を意味し、好ましくは、環状の飽和炭化水素基を意味し、例えば、 C_{3-6} シクロアルキル」とは、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、およびシクロヘキサンが挙げられる。好ましくは、シクロプロパン、シクロブタン、およびシクロペンタンが挙げられる。

[01 02] 「飽和炭素環」とは、環状の飽和炭化水素基を意味し、例えば、 C_{3-6} 飽和炭素環」とは、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、およびシクロヘキサンが挙げられる。好ましくは、シクロプロパン、シクロブタン、およびシクロペンタンが挙げられる。

[01 03] 「アルケン」とは、直鎖状または分枝鎖状の不飽和炭化水素基を意味し、例えば、 C_{2-6} アルケン」とは炭素原子数が2～6であり、不飽和結合を含む基を意味する。具体例としては、エテン、1-プロピレン、2-プロピレン、1-ブテン、2-ブテン、3-ブテン、1-ペンテン、2-ペンテン、3-ペンテン、4-ペンテン、1-ヘキセン、2-ヘキセン、3-ヘキセン、4-ヘキセン、5-ヘキセン、2-メチル-3-ブテン、2-メチル-2-ペンテン、3-メチル-2-ペンテン等が挙げられる。好ましくは、エテン、2-プロピレン、および2-ブテンが挙げられる。

[01 04] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子が挙げられる。好ましくは、フッ素原子、塩素原子、および臭素原子が挙げられる。

[01 05] 「アルコキシ」とはアルキルが酸素原子に結合した基であり、「アルキル」部分は、前記「アルキル」と同義である。例えば、「 C_{1-3} アルコキシ」の具体例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ等が、「 C_{1-6} アルコキシ」としては、前記に加え、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-

プトキシ、tert- プトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。好ましくは、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、およびi-プロトキシが挙げられる。

[01 06] 「アルコキシカルボニル」とはアルコキシがカルボニルに結合した基であり、の「アルコキシ」部分は、前記「アルコキシ」と同義であり、「アルコキシカルボニル」の具体例としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、プトキシカルボニル、tert- プトキシカルボニル等が挙げられ、好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、およびtert- プトキシカルボニルが挙げられる。

[01 07] N、0 及びS からの群から選択される1～3 個のヘテロ原子を含んでもよい5～6 員の芳香族環基」としては、フェニル、および、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からの群から選ばれる1～3 個のヘテロ原子並びに炭素原子からの単環性の5～6 員の芳香族複素環式基を意味する。具体的には、フェニル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジル、ピラジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリダジニル、トリアゾリル等が挙げられる。好ましくは、フェニル、ピリジル、ピラジニル、およびトリアゾリルが挙げられる。

[01 08] N、0 及びS からの群から選択される1～4 個のヘテロ原子を含んでもよい5～6 員の芳香族環基」としては、フェニル、および、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からの群から選ばれる1～4 個のヘテロ原子並びに炭素原子からの単環性の5～6 員の芳香族複素環式基を意味し、N、0 及びS からの群から選択される1～3 個のヘテロ原子を含んでもよい5～6 員の芳香族環基」の例示に加え、テトラゾリル等が挙げられる。好ましくは、フェニル、ピリジル、ピラジニル、およびトリアゾリルが挙げられる。

[01 09] N、0 及びS からの群から選択される1～4 個のヘテロ原子を含んで

いてもよい5員の芳香族環基」としては、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる1~4個のヘテロ原子並びに炭素原子からなる単環性の5員の芳香族複素環式基を意味し、チェニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル等が挙げられる。好ましくは、イミダゾリル、ピラゾリル、およびトリアゾリルが挙げられる。

[01 10] 窒素原子を1~4個含んでもよい6員の芳香族環基」としては、フェニル、および、1~4個の窒素原子並びに炭素原子からなる単環性の6員の芳香族複素環式基を意味し、具体的には、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、トリアジニル、テトラジニル等が挙げられる。好ましくは、フェニルおよびピリジルが挙げられる。

[01 11] 「N、O及びSからなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含んでもよい3~6員の飽和脂肪族環基」としては、炭素原子数が3~6の単環の飽和炭化水素脂肪族環基、並びに、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される同種または異種の1~2個の原子を有する3~6員の単環の飽和ヘテロ脂肪族環基が挙げられる。前記窒素原子、酸素原子および硫黄原子はいずれも環を構成する原子である。具体的には、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、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニル等が挙げられる。好ましくは、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、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、およびテトラヒドロフラニルが挙げられる。

[01 12] 「N及びOからなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含む4~6員の飽和脂肪族環基」としては、具体的には、アゼチジニル、ピロリジニル、

ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル等が挙げられる。好ましくは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびオキサゾリジニルが挙げられる。

[01 13] 「N、O 及び S からなる群から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含んでもよい 4～6 員の不飽和脂肪族環基」としては、炭素原子数が 4～6 の単環の不飽和炭化水素脂肪族環基、並びに、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される同種または異種の 1～2 個の原子を有する 4～6 員の不飽和ヘテロ脂肪族環基が挙げられる。前記窒素原子、酸素原子および硫黄原子はいずれも環を構成する原子である。具体的には、シクロプテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、ジヒドロビラニル、ジヒドロフラニル、ピロリニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、オキサゾリニル、チアゾリニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル等が挙げられる。好ましくは、シクロプテニル、シクロペンテニル、ジヒドロビラニル、およびテトラヒドロピリジニルが挙げられる。

[01 14] 「N 及び O からなる群から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含む 4～6 員の不飽和脂肪族環基」としては、窒素原子および酸素原子から選択される同種または異種の 1～2 個の原子を有する 4～6 員の単環の不飽和ヘテロ脂肪族環基が挙げられる。前記窒素原子および酸素原子はいずれも環を構成する原子である。具体的には、ジヒドロビラニル、ジヒドロフラニル、ピロリニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、オキサゾリニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル等が挙げられる。好ましくは、ジヒドロビラニル、およびテトラヒドロピリジニルが挙げられる。

[01 15] 「1 または 2 個の N を含む、4～6 員の飽和脂肪族環基」としては、窒素原子を 1 または 2 個有する 4～6 員の飽和ヘテロ脂肪族環基が挙げられる。前記窒素原子は環を構成する原子である。具体的には、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル等が挙げられる。好ましくは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル

、およびイミダゾリジニルが挙げられる。

[01 16] 「緒になって、結合するNを含み、さらにN、OおよびSからなる群から選択される1～2個のヘテロ原子を含んでもよい4～6員の飽和または不飽和脂肪族環基」としては、窒素原子を1個含み、さらに窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される1～2個のヘテロ原子を含んでもよい4～6員の飽和または不飽和ヘテロ脂肪族環基が挙げられる。具体的には、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロピロリル等が挙げられる。好ましくは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、およびテトラヒドロピリジルが挙げられる。

[01 17] 「N及びOからなる群から選択される1～2個のヘテロ原子を含んでもよい3～6員の飽和脂肪族環基」としては、炭素原子数が3～6の単環の飽和炭化水素脂肪族環基、および窒素原子および酸素原子から選択される1～2個のヘテロ原子有する3～6員の飽和ヘテロ脂肪族環基が挙げられる。具体的には、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、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル等が挙げられる。好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、およびピペラジニルが挙げられる。

[01 18] 「ハロゲン原子で置換されたアルキル」とは、上記アルキルの1または2個以上（例えば、1～5個、好ましくは、1～3個）の水素原子がハロゲン原子で置換されたものをいう。具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,1-ジフルオロエチル、1-メチル-2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、4,4,4-トリフルオロブチル、クロロメチル、クロロエチル、クロロプロピル、クロロブチル、プロモメチル、プロモエチル、プロモプロピル、プロモブチル、ヨードメチル、ヨードエチル、ヨ

ー ドプロピル、ヨー ドブチル等が挙げられる。好ましくは、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、および 1, 1-ジフルオロエチルが挙げられる。

[01 19] ハロゲン原子で置換されたアルコキシ」とは、上記アルコキシの 1 または 2 個以上 (例えば、1~ 5 個、好ましくは、1~ 3 個) の水素原子がハロゲン原子で置換されたものをいう。具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、1, 1-ジフルオロエトキシ、1-メチル-2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ、4, 4, 4-トリフルオロプロトキシ、クロロメトキシ、クロロエトキシ、クロロプロポキシ、クロロプロトキシ、プロモエトキシ、プロモプロポキシ、プロモプロトキシ、ヨー ドエトキシ、ヨー ドプロポキシ、ヨー ドプロトキシ等が挙げられる。好ましくは、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、および 1, 1-ジフルオロエトキシが挙げられる。

[01 20] ハロゲン原子で置換されたアルキルチオ」とは、上記アルキルチオの 1 または 2 個以上 (例えば、1~ 5 個、好ましくは、1~ 3 個) の水素原子がハロゲン原子で置換されたものをいう。具体的には、トリフルオロメチルチオ、2, 2, 2-トリフルオロエチルチオ、2-フルオロエチルチオ、3-フルオロプロピルチオ、3, 3, 3-トリフルオロプロピルチオ等が挙げられ、好ましくは、トリフルオロメチルチオ、および 2, 2, 2-トリフルオロエチルチオが挙げられる。

[01 21] ハロゲン原子で置換されたアルキルカルボニル」とは、上記アルキルカルボニルの 1 または 2 個以上 (例えば、1~ 5 個、好ましくは、1~ 3 個) の水素原子がハロゲン原子で置換されたものをいう。具体的には、トリフルオロメチルカルボニル、2-フルオロエチルカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエチルカルボニル、3, 3, 3-トリフルオロプロピルカルボニル等が挙げられ、好ましくは、トリフルオロメチルカルボニル、2-フルオロ

エチルカルボニル、および 2, 2, 2-トリフルオロエチルカルボニルが挙げられる。

[01 22] 「ハロゲン原子で置換されたアルコキシカルボニル」とは、上記アルコキシカルボニルの 1 または 2 個以上（例えば、1～5 個、好ましくは、1～3 個）の水素原子がハロゲン原子で置換されたものをいう。具体的には、トリフルオロメトキシカルボニル、2-フルオロエトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、3, 3, 3-トリフルオロプロポキシカルボニル等が挙げられ、好ましくは、トリフルオロメトキシカルボニル、2-フルオロエトキシカルボニル、および 2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニルが挙げられる。

[01 23] 「ハロゲン原子で置換された芳香族環基」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、または、ヨウ素原子からなる群から選ばれる 1～3 個の置換基で置換された上記芳香族環基を意味する。

[01 24] 「ハロゲン原子で置換された飽和脂肪族環基」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子からなる群から選ばれる 1～3 個の置換基で置換された単環性の 3～6 員の飽和脂肪族環基を意味する。具体例としては、フルオロシクロプロピル、ジフルオロシクロプロピル、フルオロシクロブチル、ジフルオロシクロブチル、クロロシクロブチル、ジクロロシクロブチル、フルオロシクロペンチル、ジフルオロシクロペンチル、クロロシクロペンチル、フルオロシクロヘキシル、ジフルオロシクロヘキシル等が挙げられる。好ましくは、フルオロシクロプロピル、ジフルオロシクロプロピル、フルオロシクロブチル、およびジフルオロシクロブチルが挙げられる。

[01 25] 「ハロゲン原子で置換された不飽和脂肪族環基」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子からなる群から選ばれる 1～3 個の置換基で置換された単環性の 4～6 員の不飽和脂肪族環基を意味する。具体例としては、フルオロシクロプテニル、ジフルオロシクロプテニル、クロロシクロプテニル、ジクロロシクロプテニル、フルオロシクロペンテニル、ジフルオロシクロペンテニル、クロロシクロペンテニル、フルオロシクロヘキヘニ

ル、ジフルオロシクロヘキセニル等が挙げられる。好ましくは、フルオロシクロプロテニル、ジフルオロシクロプロテニル、およびジフルオロシクロペンテニルが挙げられる。

[01 26] 水酸基で置換されたアルキル」とは、上記アルキルの 1 または 2 個以上 (例えば、1 ~ 5 個、好ましくは、1 ~ 2 個) の水素原子が水酸基で置換されたものをいう。具体的には、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシプロピル、3 - ヒドロキシプロピル、1, 3 - ジヒドロキシプロピル、2, 3 - ジヒドロキシプロピル、2 - ヒドロキシブチル、3 - ヒドロキシブチル、4 - ヒドロキシブチル、2, 3 - ジヒドロキシブチル、3, 4 - ジヒドロキシブチル、2, 4 - ジヒドロキシブチル、2 - ヒドロキシペンチル、3 - ヒドロキシペンチル、4 - ヒドロキシペンチル、5 - ヒドロキシペンチル、2, 5 - ヒドロキシペンチル、3, 5 - ヒドロキシペンチル、2 - ヒドロキシヘキシル、3 - ヒドロキシヘキシル、4 - ヒドロキシヘキシル、5 - ヒドロキシヘキシル、6 - ヒドロキシヘキシル、2, 6 - ジヒドロキシヘキシル、3, 6 - ジヒドロキシヘキシル、4, 6 - ジヒドロキシヘキシル、2 - ヒドロキシイソプロピル、2 - ヒドロキシ sec - ブチル、3 - ヒドロキシ sec - ブチル、2 - ヒドロキシ tert - ブチル、3 - メチル - 5 - ヒドロキシペンチル、3 - メチル - 3 - ヒドロキシペンチル、4 - メチル - 5 - ヒドロキシペンチル、4 - メチル - 4 - ヒドロキシペンチル、4 - メチル - 3 - ヒドロキシペンチル等が挙げられる。好ましくは、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシプロピル、1 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、3 - ヒドロキシプロピル、および 1, 3 - ジヒドロキシ - 2 - プロピルが挙げられる。

[01 27] 水酸基で置換されたアルコキシ」とは、上記アルコキシの 1 または 2 個以上 (例えば、1 ~ 5 個、好ましくは、1 ~ 2 個) の水素原子が水酸基で置換されたものをいう。具体的には、2 - ヒドロキシエトキシ、2 - ヒドロキシプロポキシ、3 - ヒドロキシプロポキシ、1, 3 - ジヒドロキシプロポキシ、2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ、2 - ヒドロキシブトキシ、3 - ヒド

ロキシプロトキシ、4-ヒドロキシプロトキシ、2,3-ジヒドロキシプロトキシ、3,4-ジヒドロキシプロトキシ、2,4-ジヒドロキシプロトキシ、2-ヒドロキシペンチロキシ、3-ヒドロキシペンチロキシ、4-ヒドロキシペンチロキシ、5-ヒドロキシペンチロキシ、2,5-ヒドロキシペンチロキシ、3,5-ヒドロキシペンチロキシ、2-ヒドロキシヘキシロキシ、3-ヒドロキシヘキシロキシ、4-ヒドロキシヘキシロキシ、5-ヒドロキシヘキシロキシ、6-ヒドロキシヘキシロキシ、2,6-ジヒドロキシヘキシロキシ、3,6-ジヒドロキシヘキシロキシ、4,6-ジヒドロキシヘキシロキシ、1-ヒドロキシ-2-プロポキシ、2-ヒドロキシ-2-プロトキシ、3-ヒドロキシ-2-プロトキシ、3-メチル-5-ヒドロキシペンチロキシ、3-メチル-3-ヒドロキシペンチロキシ、4-メチル-5-ヒドロキシペンチロキシ、4-メチル-4-ヒドロキシペンチロキシ、4-メチル-3-ヒドロキシペンチロキシ等が挙げられる。好ましくは、2-ヒドロキシエトキシ、2-ヒドロキシプロポキシ、1-ヒドロキシ-2-プロポキシ、3-ヒドロキシプロポキシ、および1,3-ジヒドロキシ-2-プロポキシが挙げられる。

[01 28] 水酸基で置換されたアルキルチオ」とは、上記アルキルチオの1または2個以上（例えば、1～5個、好ましくは、1～2個）の水素原子が水酸基で置換されたものをいう。具体的には、2-ヒドロキシエチルチオ、2-ヒドロキシ-1-プロピルチオ、3-ヒドロキシ-1-プロピルチオ、1-ヒドロキシ-2-プロピルチオ等が挙げられ、好ましくは、2-ヒドロキシエチルチオ、3-ヒドロキシ-1-プロピルチオ、および1-ヒドロキシ-2-プロピルチオが挙げられる。

[01 29] 水酸基で置換されたアルキルカルボニル」とは、上記アルキルカルボニルの1または2個以上（例えば、1～5個、好ましくは、1～2個）の水素原子が水酸基で置換されたものをいう。具体的には、ヒドロキシメチルカルボニル、ヒドロキシエチルカルボニル、ヒドロキシプロピルカルボニル、ヒドロキシイソプロピルカルボニル、ヒドロキシブチルカルボニル等が挙げら

れ、好ましくは、ヒドロキシメチルカルボニル、ヒドロキシエチルカルボニル、ヒドロキシプロピルカルボニル、およびヒドロキシブチルカルボニルが挙げられる。

[01 30] 水酸基で置換されたアルコキシカルボニル」とは、上記アルコキシカルボニルの 1 または 2 個以上（例えば、1～5 個、好ましくは、1～2 個）の水素原子が水酸基で置換されたものをいう。具体的には、ヒドロキシエトキシカルボニル、ヒドロキシプロポキシカルボニル、ヒドロキシイソプロポキシカルボニル、ヒドロキシブトキシカルボニル等が挙げられ、好ましくは、ヒドロキシエトキシカルボニル、ヒドロキシプロポキシカルボニル、およびヒドロキシイソプロポキシカルボニルが挙げられる。

[01 31] 水酸基で置換された芳香族環基」とは、上記芳香族環基の 1 または 2 個以上（例えば、1～2 個）の水素原子が水酸基で置換されたものをいう。

[01 32] 水酸基で置換された飽和脂肪族環基」とは、上記飽和脂肪族環基の 1 または 2 個以上（例えば、1～2 個）の水素原子が水酸基で置換されたものをいう。具体例としては、ヒドロキシシクロプロピル、ヒドロキシシクロブチル、ヒドロキシシクロペンチル、ヒドロキシシクロヘキシル等が挙げられる。好ましくは、ヒドロキシシクロプロピル、ヒドロキシシクロブチル、およびヒドロキシシクロペンチルが挙げられる。

[01 33] 水酸基で置換された不飽和脂肪族環基」とは、上記不飽和脂肪族環基の 1 または 2 個以上（例えば、1～2 個）の水素原子が水酸基で置換されたものをいう。具体例としては、ヒドロキシシクロプテニル、ヒドロキシシクロペンテニル、ヒドロキシシクロヘキヘニル等が挙げられる。好ましくは、ヒドロキシシクロペンテニル、およびヒドロキシシクロヘキヘニルが挙げられる。

[01 34] 「アルキルで置換された芳香族環基」とは、上記芳香族環基の 1 または 2 個以上（例えば、1～2 個）の水素原子がアルキルで置換されたものをいう。

[01 35] シアノで置換された芳香族環基」とは、上記芳香族環基の 1 または 2 個

以上（例えば、１～２個）の水素原子がシアノで置換されたものをいう。

[01 36] 「シアノで置換されたアルキル」とは、上記アルキルの１または２個以上（例えば、１～２個）の水素原子がシアノで置換されたものをいう。具体的には、シアノメチル、シアノエチル、シアノプロピル、シアノイソプロピル、シアノブチル、シアノイソブチル、シアノペンチル、シアノヘキシル、シアノオクチル、シアノノニル、シアノデシル等が挙げられる。より好ましくは、シアノメチル、２－シアノエチル、１－シアノエチル、３－シアノプロピル、１－シアノ－２－プロピル、および４－シアノブチルが挙げられる。

[01 37] 「シアノで置換されたアルコキシ」とは、上記アルコキシの１または２個以上（例えば、１～２個）の水素原子がシアノで置換されたものをいう。具体的には、シアノメトキシ、シアノエトキシ、シアノプロポキシ、シアノイソプロポキシ、シアノブトキシ、シアノペンチロキシ、シアノヘキシロキシ、シアノオクチロキシ、シアノノニロキシ、シアノデシロキシ等が挙げられる。より好ましくは、シアノメトキシ、２－シアノエトキシ、３－シアノプロポキシ、１－シアノ－２－プロポキシ、および４－シアノブトキシが挙げられる。

[01 38] 「シアノで置換されたアルキルカルボニル」とは、上記アルキルカルボニルの１または２個以上（例えば、１～２個）の水素原子がシアノで置換されたものをいう。具体的には、シアノメチルカルボニル、シアノエチルカルボニル、シアノプロピルカルボニル、シアノイソプロピルカルボニル、シアノブチルカルボニル、シアノペンチルカルボニル、シアノヘキシルカルボニル等が挙げられ、好ましくは、シアノメチルカルボニル、シアノエチルカルボニル、シアノプロピルカルボニル、シアノイソプロピルカルボニル、およびシアノブチルカルボニルが挙げられる。

[01 39] 「シアノで置換された飽和脂肪族環基」とは、上記飽和脂肪族環基の１または２個以上（例えば、１～２個）の水素原子がシアノで置換されたものをいう。具体的には、シアノシクロブチル、シアノシクロペンチル、シアノシクロヘキシル、シアノピロリジニル、シアノピペリジニル、シアノピペラジ

ニル、シアノモルホリニル、シアノテトラヒドロフラニル等が挙げられる。
より好ましくは、シアノシクロブチル、シアノシクロペンチル、シアノシクロヘキシル、シアノピロリジニル、およびシアノピペリジニルが挙げられる。
。

[0140] 「シアノで置換された不飽和脂肪族環基」とは、上記不飽和脂肪族環基の 1 または 2 個以上（例えば、1～2 個）の水素原子がシアノで置換されたものをいう。具体的には、シアノシクロブテニル、シアノシクロペンテニル、シアノシクロヘキセニル、シアノジヒドロビラニル、シアノジヒドロフラニル、シアノジヒドロピリジニル、シアノテトラヒドロピリジニル等が挙げられる。好ましくは、シアノシクロペンテニル、シアノシクロヘキセニル、シアノジヒドロピリジニル、およびシアノテトラヒドロピリジニルが挙げられる。

[0141] 「アルコキシで置換されたアルキル」とは、上記アルキルの 1 または 2 個以上（例えば、1～3 個）の水素原子が上記アルコキシで置換されたものをいう。具体的には、メトキシエチル、エトキシエチル、プロポキシエチル、イソプロポキシエチル、メトキシプロピル、エトキシプロピル、プロポキシプロピル、イソプロポキシプロピル、メトキシイソプロピル、エトキシイソプロピル、プロポキシイソプロピル、イソプロポキシイソプロピル、メトキシブチル、エトキシブチル、プロポキシブチル、イソプロポキシブチル、メトキシイソブチル、エトキシイソブチル、プロポキシイソブチル、イソプロポキシイソブチル等が挙げられる。好ましくは、メトキシエチル、エトキシエチル、プロポキシエチル、イソプロポキシエチル、メトキシプロピル、およびエトキシプロピルが挙げられる。

[0142] 「アルコキシで置換された芳香族基」とは、上記芳香族基の 1 または 2 個以上（例えば、1～3 個）の水素原子が上記アルコキシで置換されたものをいう。

[0143] 「アルコキシで置換されたアルキルカルボニル」とは、上記アルキルカルボニルの 1 または 2 個以上（例えば、1～3 個）の水素原子が上記アルコキシで置換されたものをいう。具体的には、メトキシメチルカルボニル、エト

キシメチルカルボニル、メトキシエチルカルボニル、エトキシエチルカルボニル、メトキシプロピルカルボニル、メトキシイソプロピルカルボニル等が挙げられる。好ましくは、メトキシメチルカルボニル、エトキシメチルカルボニル、メトキシエチルカルボニル、およびエトキシエチルカルボニルが挙げられる。

[0144] 「アルコキシで置換された飽和脂肪族環基」とは、上記飽和脂肪族環基の 1 または 2 個以上（例えば、1～3 個）の水素原子が上記アルコキシで置換されたものをいう。具体的には、メトキシシクロプロピル、エトキシシクロプロピル、メトキシシクロブチル、エトキシシクロブチル、メトキシシクロペンチル、メトキシシクロヘキシル、メトキシテトラヒドロビラニル、メトキシピロリジニル、メトキシピペリジニル、メトキシテトラヒドロフラニル等が挙げられる。好ましくは、メトキシシクロプロピル、エトキシシクロプロピル、メトキシシクロブチル、エトキシシクロブチル、メトキシシクロペンチル、およびメトキシシクロヘキシルが挙げられる。

[0145] 「アルコキシで置換された不飽和脂肪族環基」とは、上記不飽和脂肪族環基の 1 または 2 個以上（例えば、1～3 個）の水素原子が上記アルコキシで置換されたものをいう。具体的には、メトキシシクロプテニル、メトキシシクロペンテニル、メトキシシクロヘキセニル、エトキシシクロプテニル、エトキシシクロペンテニル、エトキシシクロヘキセニル、メトキシジヒドロピラニル、メトキシジヒドロフラニル、メトキシテトラヒドロピリジニル等が挙げられる。

[0146] 「置換されていてもよい芳香族環基で置換されたアルキル」とは、上記アルキルの 1 または 2 個以上の水素原子が "置換されていてもよい芳香族環基" で置換されたものをいう。具体的には、置換されてもよいフェニル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル等の芳香族環基により、炭素数 1～6 のアルキルのいずれかの水素原子が置換されたアルキルであり、該置換されてもよい芳香族環基の置換基の具体例としては、メトキシ、メタンシルホニル、ジメチルアミノ、シアノ等が挙げられる。

[0147] 置換されていてもよい芳香族環基で置換されたアルコキシ」とは、上記置換されていてもよい芳香族環基で置換されたアルキル」が酸素原子に結合した基である。

[0148] 置換されていてもよい芳香族環基で置換されたアルキルチオ」とは、上記置換されていてもよい芳香族環基で置換されたアルキル」が硫黄原子に結合した基である。

[0149] オキシで置換された飽和脂肪族環基としては、上記飽和脂肪族環基の水素原子が 1～2 個のオキシ基で置換されたものであり、例えば、2—オキシシクロペンチル、3—オキシシクロペンチル、2—オキシシクロヘキシル、3—オキシシクロヘキシル、4—オキシシクロヘキシル、2—オキシピロリジニル、3—オキシピロリジニル、2、5—ジオキシピロリジニル、2—オキシピペリジニル、3—オキシピペリジニル、4—オキシピペリジニル、2、6—ジオキシピペリジニル、2—オキシピペラジニル、3—オキシピペラジニル、2—オキシモルホリニル、2—オキシチオモルホリニル、オキシイミダゾリジニル、ジオキシイミダゾリジニル、オキシオキサゾリジニル、ジオキシオキサゾリジニル、ジオキシチアゾリジニル等が挙げられる。好ましくは、4—オキシシクロヘキシル、2—オキシピロリジニル、3—オキシピロリジニル、2—オキシピペラジニル、および 3—オキシピペラジニルが挙げられる。

[0150] オキシで置換された不飽和脂肪族環基としては、上記不飽和脂肪族環基の水素原子が 1～2 個のオキシ基で置換されたものをいい、例えば、オキシシクロペンテニル、オキシシクロヘキセニル、オキシピロリニル、オキシイミダゾリニル、オキシオキサゾリニル、オキシチアゾリニル、オキシジヒドロピリジニル、オキシテトラヒドロピリジニル等が挙げられる。好ましくは、オキシピロリニル、オキシイミダゾリニル、オキシジヒドロピリジニル、およびオキシテトラヒドロピリジニルが挙げられる。

[0151] その他の基についても、上記例示から、同様に定義され、例示される。また、脂肪族環基とは、脂環式基を意味する。

[01 52] 本願明細書中、「(芳香族)ハテ口環基」と「(芳香族)複素環式基」は同義である。

[01 53] 本発明における各基について、説明する。

[01 54] 以下、式 (I) 中の基について説明する。

R^a は、水素原子、または水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表し、

好ましくは、水素原子、または水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを表し、

より好ましくは水素原子、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルを表す。

[01 55] R^b は水素原子、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、メトキシ若しくはニトロで置換されていてもよいベンジル、又は水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい O_{3-6} シクロアルキルを表し、

好ましくは、水素原子、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、メトキシ若しくはニトロで置換されていてもよいベンジルを表し、

より好ましくは、水素原子、または水酸基もしくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを表す。

[01 56] R^c 、 R^d は、それぞれ独立して、水素原子、または水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを示すか、或いは一緒になって、結合するNを含み、さらにN、OおよびSからなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含んでもよい4~6員の飽和または不飽和の脂肪族環基（該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、 C_{1-6} アルキル、水酸基、ハロゲン原子またはオキソで置換されていてもよい）を表し、

好ましくは、 R^c 、 R^d が、それぞれ独立して、水素原子、または水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを示すか、或いは一緒になって、N及びOからなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含む

、4～6員の飽和ヘテロ脂肪族環基（該脂肪族環基は、置換可能な位置にて C_{1-3} アルキル、水酸基、フッ素原子またはオキソで置換されていてもよい）を表し、

より好ましくは、 R^c 、 R^d が、それぞれ独立して、水素原子、または水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを示すか、或いは一緒になって、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、およびモルホリンからなる群から選択される飽和ヘテロ脂肪族環基（該脂肪族環基は、置換可能な位置にて C_{1-3} アルキル、水酸基またはフッ素原子で置換されていてもよい）を表す。

[01 57] R^e は、水素原子、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシまたは $-N R^c R^d$ で置換されていてもよい）、 $-A$ 、 $-C(=O)-A'$ 、 C_{1-6} アルキルカルボニル（該アルキルカルボニルのアルキル部分は水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 C_{1-3} アルコキシまたは $-N R^c R^d$ で置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルコキシカルボニル（該アルコキシカルボニルのアルキル部分は水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい）、 $-C(=O)N R^c R^d$ または $-S(=O)_m R^b$ を表し、

好ましくは、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、水酸基、シアノ、フッ素原子、 C_{1-3} アルコキシ、若しくは $-N R^c R^d$ で置換されていてもよい）、 $-A$ 、 $-C(=O)-A'$ 、 C_{1-6} アルキルカルボニル（該アルキルカルボニルのアルキル部分は水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい）、 $-C(=O)N R^c R^d$ または $-S(=O)_m R^b$ を表す。

[01 58] R^f は、水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシまたは $-N R^c R^d$ で置換されていてもよい）、 C_{1-3} アルコキシ（該アルコキシは、メトキシ若しくはニトロで置換されていてもよい）フェニル、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシまたは $-N R^c R^d$ で置換されていてもよい）、 $-A$ または $-N R^a R^i$ を表し、

好ましくは、水素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-A$ または $-N R^a R^i$ を表す。

[01 59] R_gは、水酸基、C₁₋₆アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、C₁₋₃アルコキシまたは—N R_cR_dで置換されていてもよい)、—A または—N R_aR_iを表し、

好ましくは、C₁₋₆アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ若しくはフッ素原子で置換されていてもよい)、—A または—N R_aR_iを表し、

より好ましくは、C₁₋₃アルキル (該アルキルは、シアノ若しくはフッ素原子で置換されていてもよい)、—A または—N R_aR_iを表す。

[01 60] R_hは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルを表し、好ましくはメチル、エチル、トリフルオロメチルを表す。

[01 61] R_iは、水素原子、C₁₋₆アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、C₁₋₃アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル若しくは—N R_cR_dで置換されていてもよい)、—A、—C(=O)R_b、—C(=O)A'、またはC₆アルキルカルボニル (該基のアルキル部分は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、C₁₋₃アルコキシ若しくは—N R_cR_dで置換されていてもよい)を表し、

好ましくは、水素原子、C₁₋₆アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、フッ素原、C₁₋₃アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル、若しくは—N R_cR_dで置換されていてもよい)または—A'を表す。

[01 62] Aは、N、OおよびSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5~6員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、—C(=O)OHまたは—N R_cR_dで置換されていてもよい)またはN、OおよびSからなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含んでいてもよい3~6員の飽和または4~6員の不飽和の脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、—C(=O)OH、—N R_cR_dまたはオキソで置換されていてもよい)を表し、

好ましくは、置換されていてもよい、フェニル、イミダゾリル、ピリジリル、ピラジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルからなる群から選択される芳香族環基、或いは置換されていてもよい、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、ピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、ジヒドロピリジニルおよびテトラヒドロピリジニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基を表し（ここにおいて、芳香族環基の置換基は、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ または $-N(R^cR^d)$ であり、脂肪族環基の置換基は、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、 $-N(R^cR^d)$ またはオキソである）、

より好ましくは、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルからなる群から選択される芳香族ヘテロ環基（該芳香族ヘテロ環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、または $-N(R^cR^d)$ で置換されていてもよい）、或いはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピラニル、アゼチジニル、ピロリジニルおよびピペリジニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基（該脂肪族環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、 $-N(R^cR^d)$ 、またはオキソで置換されていてもよい）を表し、

さらにより好ましくは、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、ピラニル、アゼチジニル、ピロリジニルおよびピペリジニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基（該脂肪族環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、または $-NR^cR^d$ で置換されていてもよい）を表す。

[0163] A' は、N、O および S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5～6 員の芳香族環基（該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ または $-NR^cR^d$ で置換されていてもよい）または N、O および S からなる群から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3～6 員の飽和または 4～6 員の不飽和の脂肪族環基（該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、 $-NR^cR^d$ またはオキソで置換されていてもよい）を表し、

好ましくは、置換されていてもよい、フェニル、イミダゾリル、ピリジル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリルおよびイソチアゾリルからなる群から選択される芳香族環基、或いは置換されていてもよい、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、ピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基を表し（ここにおいて、芳香族環基の置換基は、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ または $-NR^cR^d$ であり、脂肪族環基の置換基は、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、 $-NR^cR^d$ またはオキソで置換されていてもよい）を表す。

もよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、 $-NR$ 。R^dまたはオキソである)、

より好ましくは、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、およびイソチアゾリルからなる群から選択される芳香族ヘテロ環基 (該芳香族ヘテロ環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、または $-NR^cR^d$ で置換されていてもよい)、或いはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、 $-NR^cR^d$ またはオキソで置換されていてもよい) を表し、

さらにより好ましくは、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、ビラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ または $-NR^cR^d$ で置換されていてもよい) を表す。

[0164] R^0 は、 $-C(=O)NR^a$ 、 $-S(=O)_2NR^a$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ または単結合を表し、

好ましくは、 R^0 は、 $-C(=O)NR^a$ 、 $-S(=O)_2NR^a$ 、 $-C(=O)O-$ または単結合を表し、

より好ましくは、 $-C(=O)NR^a$ 、 $-S(=O)_2NR^a$ または単結合を表し、

さらにより好ましくは、 $-C(=O)NH-$ または単結合を表す。

[0165] R^1 は、水素原子、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-6} アルケン、N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和若しくは 4 ~ 6 員の不飽和の脂肪族環基、または N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基を表し、

ここにおいて、該アルキルおよび該アルケンは、置換可能な位置にて、
置換基リスト 1 :

- (1) 水酸基、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) シアノ、
- (4) C_{1-6} アルコキシ (該アルコキシは、置換可能な位置にて、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $C(=O)OR^b$ 、

- $C(=O)NRCR^d$ 、

N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)NRCR^d$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NRCR^d$ 、 $-S(=O)_mNRCR^d$ 、 $-S(=O)_mR^b$ または $-NRCR^d$ で置換されていてもよい) 或いは N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和または 4 ~ 6 員の不飽和の脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-N$

$R^aC(=O)NR^cR^d$, $\text{—}NR^aS(=O)_mR^b$, $\text{—}C(=O)OR^b$, $\text{—}C(=O)NR^cR^d$, $\text{—}NR^cR^d$ または オキソ で置換されていてもよい)

で置換されていてもよい)、

(5) C_{1-6} アルキルチオ (該アルキルチオは、置換可能な位置にて

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

$\text{—}C(=O)OR^b$ 、

$\text{—}C(=O)NR^cR^d$ 、

N、O および S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含んでい

てもよい 5～6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水

酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若し

くはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン

原子、シアノ、 $\text{—}NR^aC(=O)R^b$ 、 $\text{—}NR^aC(=O)NR^cR^d$ 、 $\text{—}NR^aS$

$(=O)_mR^b$ 、 $\text{—}C(=O)OR^b$ 、 $\text{—}C(=O)NR^cR^d$ 、 $\text{—}S(=O)_mNR$

cR^d 、 $\text{—}S(=O)_mR^b$ または $\text{—}NR^cR^d$ で置換されていてもよい) 或いは

N、O および S からなる群から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含んでい

てもよい 3～6 員の飽和または 4～6 員の不飽和の脂肪族環基 (該脂肪族環

基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されてい

てもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C

H_3 アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $\text{—}NR^{a12}C(=O)R^b$ 、 —

$NR^aC(=O)NR^cR^d$ 、 $\text{—}NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $\text{—}C(=O)OR^b$ 、 $\text{—}C$

$(=O)NR^cR^d$, $\text{—}NR^cR^d$ または オキソ で置換されていてもよい)

で置換されていてもよい)、

(6) N、O および S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含

んでいてもよい 5～6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置に

て、

水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、

水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $NR^aC(=O)R^b$ 、
- $NR^aC(=O)NR^cR^d$ 、
- $NR^aS(=O)_mR^b$ 、
- $C(=O)OR^b$ 、
- $C(=O)NR^cR^d$ 、
- $S(=O)_mNR^cR^d$ 、
- $S(=O)_mR^b$ または
 $-NR^cR^d$

で置換されていてもよい)、

(7) N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和または 4 ~ 6 員の不飽和の脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

○ C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ または $-NR^cR^d$ で置換されていてもよい)、

C_{1-3} アルコキシ (該アルコキシは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $NR^aC(=O)R^b$ 、
- $NR^aC(=O)NR^cR^d$ 、
- $NR^aS(=O)_mR^b$ 、
- $C(=O)OR^b$ 、

- C (= O) N R^cR^d、
- C (= O) R^b、
- S (= O)_mN R^cR^d、
- S (= O)_mR^b、
- N R^cR^dまたは

オキシで置換されていてもよい)、

(8) - N R^aR^e

(9) - O C (= O) N R^cR^d、

(10) - C (= O) R^f、

(11) - S (= O)_mR^g

(12) チオールおよび

(13) ニトロ

からなる群から選択される 1 又は 3 以下の複数の置換基で置換されていてもよく、

ここにおいて、該飽和または不飽和の脂肪族環基は、置換可能な位置において、

置換基 リスト 2 :

(1) 水酸基、

(2) ハロゲン原子、

(3) シアノ、

(4) C₁₋₆ アルキル (該アルキルは、置換可能な位置にて、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでい

てもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水

酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃ アルキル、水酸基若し

くはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃ アルコキシ、水酸基、ハロゲン

原子、シアノ、 $-N R^a C(=O) R^b$ 、 $-N R^a S(=O)_m R^b$ 、 $-C(=O) O R^b$ 、 $-C(=O) N R^c R^d$ 、 $-S(=O)_m N R^c R^d$ 、 $-S(=O)_m R^b$ または $-N R^c R^d$ で置換されていてもよい) 或いは、

N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3~6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-N R^a C(=O) R^b$ 、 $-N R^a S(=O)_m R^b$ 、 $-C(=O) O R^b$ 、 $-C(=O) N R^c R^d$ 、 $-N R^c R^d$ またはオキソで置換されていてもよい)

で置換されていてもよい)、

(5) C_{1-6} アルコキシ (該アルコキシは、置換可能な位置にて、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5~6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-N R^a C(=O) R^b$ 、 $-N R^a S(=O)_m R^b$ 、 $-C(=O) O R^b$ 、 $-C(=O) N R^c R^d$ 、 $-S(=O)_m N R^c R^d$ 、 $-S(=O)_m R^b$ または $-N R^c R^d$ で置換されていてもよい) 或いは、

N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3~6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-N R^a C(=O) R^b$ 、 $-N R^a S(=O)_m R^b$ 、 $-C(=O) O R^b$ 、 $-C(=O) N R^c R^d$ 、 $-N R^c R^d$ またはオキソで置換されていてもよい)

もよい)

で置換されていてもよい)、

(6) C_{1-6} アルキルチオ (該アルキルチオは、置換可能な位置にて、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含んでい

てもよい 5~6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水

酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若し

くはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン

原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)$

OR^b 、 $-C(=O)NRCR^d$ 、 $-S(=O)_mNRCR^d$ 、 $-S(=O)_mR^b$ また

は $-NR^cR^d$ で置換されていてもよい) 或いは

N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでい

てもよい 3~6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて

、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基

若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロ

ゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=$

$O)OR^b$ 、 $-C(=O)NRCR^d$ 、 $-NR^cR^d$ またはオキソで置換されていても

もよい)

で置換されていてもよい)、

(7) N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含

んでいてもよい 5~6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置に

て、

水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、

水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $\text{N R}^a\text{C} (= 0) \text{R}^b$ 、

- $\text{N R}^a\text{S} (= 0) \text{R}^b$ 、

- $\text{C} (= 0) \text{O R}^b$ 、

— $\text{C} (= 0) \text{N R}^c\text{R}^d$ 、

- $\text{S} (= 0) \text{N R}^c\text{R}^d$ 、

— $\text{S} (= 0) \text{R}^b$ または

— $\text{N R}^c\text{R}^d$

で置換されていてもよい)、

(8) N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

C_{1-3} アルコキシ (該アルコキシは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $\text{N R}^a\text{C} (= 0) \text{R}^b$ 、

- $\text{N R}^a\text{S} (= 0) \text{R}^b$ 、

— $\text{C} (= 0) \text{O R}^b$ 、

— $\text{C} (= 0) \text{N R}^c\text{R}^d$ 、

- $\text{N R}^c\text{R}^d$ または

オキソで置換されていてもよい)、

(9) — $\text{N R}^a\text{R}^e$ 、

(10) — $\text{O C} (= 0) \text{N R}^c\text{R}^d$ 、

(11) — $\text{C} (= 0) \text{R}^f$

- (12) - S (=O)_mR^g,
- (13) チオール、
- (14) オキシ、
- (15) ニトロ、
- (16) - NR^aC (=O) R^b,
- (17) - NR^aC (=O) NR^cR^d,
- (18) - NR^aS (=O)_mR^b,
- (19) - C (=O) OR^b, および
- (20) - C (=O) NR^bR^d

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよく、

ここにおいて、該芳香族環基は、置換可能な位置にて、

置換基リスト3：

- (1) 水酸基、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) シアノ、
- (4) C₁₋₆アルキル (該アルキルは、置換可能な位置にて、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

N、O および S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5～6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、-NR^aC (=O) R^b、-NR^aS (=O)_mR^b、-C (=O) OR^b、-C (=O) NR^cR^d、-S (=O)_mNR^cR^d、-S (=O)_mR^bまたは -NR^cR^dで置換されていてもよい) 或いは、

N、O および S からなる群から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3～6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて

、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-N R^a C(=O) R^b$ 、 $-N R^a S(=O)_m R^b$ 、 $-C(=O) O R^b$ 、 $-C(=O) N R^c R^d$ 、 $-N R^c R^d$ またはオキソで置換されていてもよい)

で置換されていてもよい)、

(5) C_{1-6} アルコキシ (該アルコキシは、置換可能な位置にて、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含んでもよい 5~6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-N R^a C(=O) R^b$ 、 $-N R^a S(=O)_m R^b$ 、 $-C(=O) O R^b$ 、 $-C(=O) N R^c R^d$ 、 $-S(=O)_m N R^c R^d$ 、 $-S(=O)_m R^b$ または $-N R^c R^d$ で置換されていてもよい) 或いは

N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでもよい 3~6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-N R^a C(=O) R^b$ 、 $-N R^a S(=O)_m R^b$ 、 $-C(=O) O R^b$ 、 $-C(=O) N R^c R^d$ 、 $-N R^c R^d$ またはオキソで置換されていてもよい)

で置換されていてもよい)、

(6) C_{1-6} アルキルチオ (該アルキルチオは、置換可能な位置にて、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

N、O および S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含んでもよい 5～6 員の芳香族環基（該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NRCR^d$ 、 $-S(=O)_mNRCR^d$ 、 $-S(=O)_mR^b$ または $-NR^cR^d$ で置換されていてもよい）或いは、

N、O および S からなる群から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含んでもよい 3～6 員の飽和脂肪族環基（該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NRCR^d$ 、 $-NR^cR^d$ またはオキソで置換されていてもよい）

で置換されていてもよい）、

(7) N、O および S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含んでもよい 5～6 員の芳香族環基（該芳香族環基は、置換可能な位置にて、

水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、

水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $NR^aC(=O)R^b$ 、

- $NR^aS(=O)_mR^b$ 、

- $C(=O)OR^b$ 、

- $C(=O)NRCR^d$ 、

- $S (= 0) {}_mN R^c R^d$ 、
- $S (= 0) {}_mR^b$ または
- $N R^c R^d$

で置換されていてもよい)、

(8) N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

C_{1-3} アルコキシ (該アルコキシは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $N R^a C (= 0) R^b$ 、
- $N R^a S (= 0) {}_mR^b$ 、
- $C (= 0) O R^b$ 、
- $C (= 0) N R^c R^d$ 、
- $N R^c R^d$ または

オキソで置換されていてもよい)、

(9) $- N R^a R^e$ 、

(10) $- O C (= 0) N R^c R^d$

(11) $- C (= 0) R^f$ 、

(12) $- S (= 0) {}_mR^g$

(13) チオール、

(14) ニトロ

(15) $- N R^a C (= 0) R^b$ 、

(16) $- N R^a C (= 0) N R^c R^d$ 、

(17) - $NR^aS (=0)_m R^b$ 、

(18) - $C (=0)_0 R^b$ 、

(19) - $C (=0) NR^cR^d$ および

(20) - $S (=0) NR^cR^d$

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよく、

[0166] R^1 は、好ましくは、 C_{1-10} アルキルまたは N、0 および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和または 4 ~ 6 員の不飽和の脂肪族環基であり、

ここにおいて、該アルキルは、置換可能な位置において、置換基リスト 1 の (1) ~ (13) からなる群から選択される 1 又は 3 以下の複数の置換基で置換されていてもよく、

ここにおいて、該飽和または不飽和の脂肪族環基は、置換可能な位置において、置換基リスト 2 の (1) ~ (20) からなる群から選択されるから選択される 1 又は 3 以下の複数の置換基で置換されていてもよく、

R^1 は、より好ましくは、 C_{1-10} アルキルまたは N、0 および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和の脂肪族環基であり、

ここにおいて、該アルキルは、置換可能な位置において、置換基リスト 1 の (1) ~ (4)、(6) ~ (10) からなる群から選択される 1 又は 3 以下の複数の置換基で置換されていてもよく、

ここにおいて、該飽和の脂肪族環基は、置換可能な位置において、置換基リスト 2 の (1) ~ (4)、(7) ~ (10) からなる群から選択される 1 又は 3 以下の複数の置換基で置換されていてもよい。

R^1 は、さらにより好ましくは、 C_{1-10} アルキル (該アルキルは、置換可能な位置にて、

(1) 水酸基、

(2) フッ素原子、

(3) シアノ、

(4) O ト C_6 アルコキシ (該アルコキシは、置換可能な位置にて、
 水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、
 水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、
 水酸基、
 ハロゲン原子、
 シアノ、
 - $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、
 - $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ または
 $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$

で置換されていてもよい)、

(6) N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含
 んでいてもよい 5 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、
 水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、
 水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、
 水酸基、
 ハロゲン原子、
 シアノ、
 - $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、
 - $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ または
 $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$

で置換されていてもよい)、

(7) N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含
 んでいてもよい 3~6 員の飽和脂肪族環基 (該飽和脂肪族環基は、置換可能
 な位置にて、

C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$
 または $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ で置換されていてもよい)、

C_{1-3} アルコキシ (該アルコキシは、水酸基若しくはフッ素原子で置換されてい
 てもよい)、

水酸基、

フッ素原子、

シアノ、

- $\text{N R}^a\text{C} (= \text{O}) \text{R}^b$ 、

- $\text{N R}^a\text{C} (= \text{O}) \text{N R}^c\text{R}^d$ 、

- $\text{N R}^a\text{S} (= \text{O}) \text{R}^b$ 、

- $\text{C} (= \text{O}) \text{OH}$ 、

- $\text{C} (= \text{O}) \text{N R}^c\text{R}^d$ 、

- $\text{N R}^c\text{R}^d$ または

オキシで置換されていてもよい)、

(8) $\text{N R}^a\text{R}^e$

(10) $\text{C} (= \text{O}) \text{R}^f$ および

からなる群から選択される 1 又は 3 以下の複数の置換基で置換されていてもよい)

あるいは

N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでもよい 3 ~ 6 員の飽和の脂肪族環基

(該アルキルは、置換可能な位置にて、

(1) 水酸基、

(2) フッ素原子、

(3) シアノ、

(4) C_6 アルコキシ (該アルコキシは、置換可能な位置にて、

水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、

水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $\text{C} (= \text{O}) \text{OH}$ 、

- $C(=O)NR^cR^d$ または

- NR^cR^d

で置換されていてもよい)、

(7) N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

○₁₋₃アルキル (該アルキルは、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ または $-C(=O)NR^cR^d$ で置換されていてもよい)、

C₁₋₃アルコキシ (該アルコキシは、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい)、

水酸基、

フッ素原子、

シアノ、

- $NR^aC(=O)R^b$ 、

- $NR^aC(=O)NR^cR^d$ 、

- $NR^aS(=O)_mR^b$ 、

- $C(=O)OH$ 、

- $C(=O)NR^cR^d$ 、

- NR^cR^d または

オキソで置換されていてもよい)、

(8) $-NR^{324}R^e$ 、

(10) $-C(=O)R^f$ および

からなる群から選択される 1 又は 3 以下の複数の置換基で置換されていてもよい)

を表す。

[0167] R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ又は C₁₋₃アルキル (該アルキルは、水酸基、ハロゲン原子、 $-NR^cR^d$ 、 $-OR^a$ 、又は $-OC(=O)R^a$ で置換されていてもよい)

を表し、好ましくは水素原子又は C_{1-3} アルキル（該アルキルは、水酸基、ハロゲン原子、 $-N(R^c)R^d$ 、 $-OR^a$ 、又は $-OC(=O)R^a$ で置換されていてもよい）を表し、

より好ましくは水素原子、メチル、ヒドロキシメチルを表す。

[0168] R^3 、 R^4 は、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-3} アルキル（該アルキルは、水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい）を表し、

好ましくは、それぞれ独立して、水素原子または無置換の C_{1-3} アルキルを表し、

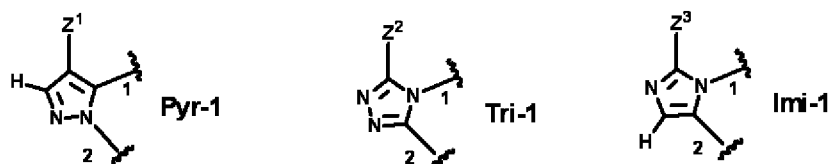
より好ましくは、それぞれ独立して、水素原子またはメチルを表す。

[0169] m は、1または2の整数を表し、好ましくは、2を表す。

[0170] n は、0～2の整数を表し、好ましくは、2を表す。

[0171] L は、 $-S(=O)_q$ （ q は0～2の整数を表し、好ましくは、1または2を表す）、窒素原子を1～4個含んでもよい6員の芳香族環基（該基は、置換可能な位置にて、ハロゲン原子、水酸基、 $-N(R^e)R^d$ 、 $-C(=O)N(R^e)R^d$ および $-C(=O)OR^a$ からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル又は C_{2-6} アルケン、ハロゲン、 $-C(=O)N(R^e)R^d$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、水酸基、 $-N(R^e)R^d$ 、ニトロおよび $-N(R^a)O(=O)R^b$ からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい）、下記式Pyr-1、下記式Tri-1又は下記式Imi-1：

[化20]

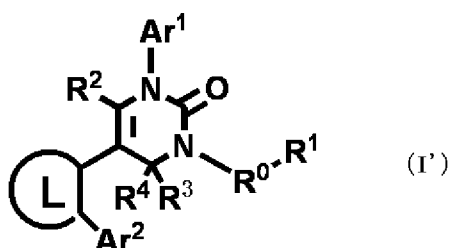


（各基中、結合1はジヒドロピリミジノン環と結合していることを表し、結合2は Ar^2 と結合していることを表し、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、 $-N(R^e)R^d$ 、 $-C(=O)N(R^e)R^d$ および $-C(=O)OR^a$ からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されてい

もよい C_{1-6} アルキル又は C_{2-6} アルケン、ハロゲン、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、水酸基、 $-NR^cR^d$ 又は水素原子を表す) を表し、

しが、窒素原子を 1 ~ 4 個含んでいてもよい 6 員の芳香族環基を表す場合、該芳香族環の好ましい結合位置は、下記式 (に) :

[01 72] [化 21]



で表されるように、ジヒドロピリミジノン骨格と Ar^2 が芳香族環の隣接した炭素原子に結合した形であり、

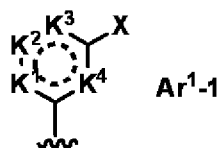
L は、好ましくは、ベンゼン環基、ピリジン環基、または式 Py_r-1 、式 $Tri-1$ 又は式 $Imi-1$ であり、

さらに好ましくは、 L がベンゼン環基、ピリジン環基、式 Py_r-1 、または式 $Tri-1$ である。

[01 73] Ar^1 は、 N 、 O および S からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、フェニル、 $-NR^aC(=O)R^h$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^h$ 、 $-NR^aC(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_mNR^cR^d$ 、 $-S(=O)_nR^h$ または $-NR^cR^d$ で 1 箇所以上置換されている) を表し、

好ましくは、下記式 A i-1 で表されるベンゼン環またはピリジン環 :

[化 22]

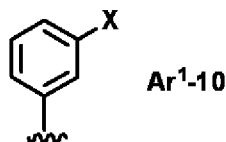


(基中、 K^1 、 K^2 、 K^3 および K^4 は、ベンゼン環の場合は全て炭素原子を示し、ピリジン環の場合は1つのみ窒素原子を、その他は炭素原子を示し、 X は水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、フェニル、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_nR^h$ 又は $-NR^cR^d$ 置換基を表し、

$K^1 \sim K^4$ の置換可能な位置に、さらに水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_nR^h$ および $-NR^cR^d$ からなる群から選択される、同一又は相異なる1~2個の置換基を有していてもよい)を表し、

より好ましくは、下記 Ar^{1-10} ：

[0174] [化 23]



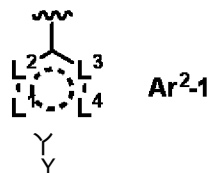
(X は、1から3個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、塩素原子、シアノまたはニトロを表す。)を表す。

[0175] Ar^{1-10} は、 N 、 O および S からなる群から選択される1~3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5~6員の芳香族環基(該芳香族環基は、置換可能な位

置にて、水酸基、シアノ、若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-N R^a C(=O) R^h$ 、 $-N R^a S(=O)_m R^h$ 、 $-N R^a C(=O) N R^c R^d$ 、 $-C(=O) N R^c R^d$ 、 $-C(=O) O R^a$ 、 $-C(=O) R^a$ 、 $-S(=O)_m N R^c R^d$ 、 $-S(=O)_n R^h$ または $-N R^c R^d$ で 1 箇所以上置換されている) を表し、

好ましくは、下記 Ar^{2-1} で表されるベンゼン環またはピリジン環：

[化 24]

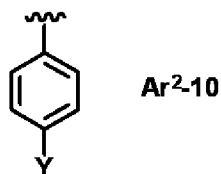


(基中、 L^1 、 L^2 、 L^3 および L^4 は、ベンゼン環の場合は全て炭素原子を示し、ピリジン環の場合は 1 つのみ窒素原子を、その他は炭素原子を示し、 Y は水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-C(=O) N R^c R^d$ 、 $-C(=O) O R^a$ 、 $-C(=O) R^a$ 、 $-S(=O)_n R^h$ 又は $-N R^c R^d$ を表し、

$L^1 \sim L^4$ の置換可能な位置に、さらに水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-C(=O) N R^c R^d$ 、 $-C(=O) O R^a$ 、 $-C(=O) R^a$ 、 $-S(=O)_n R^h$ および $-N R^c R^d$ からなる群から選択される、同一又は相異なる 1 ~ 2 個の置換基を有していてもよい) を表し、好ましくは、 L^2 の位置が無置換であるかあるいは C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子で置換されていてもよく、

より好ましくは、下記 Ar^{2-10} ：

[01 76] [化 25]



(Y は、シアノ基、クロロ原子又はニトロ基を表す)を表す。

[01 77] 次に、式 (I)' 中の基について説明する。

R^{al}~ R^{a31}は、それぞれ独立して、水素原子、または水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキルを表し、

好ましくは、R^{al}~ R^{al7}、R^{a25}~ R^{a29}は、それぞれ独立して水素原子またはメチルを示し、R^{al8}~ R^{a24}、R^{a30}~ R^{a31}は、それぞれ独立して水素原子、または水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキルを表し、

より好ましくはR^{a21}~ R^{a23}、R^{a30}~ R^{a31}は、それぞれ独立して水素原子またはメチルを表す。

[01 78] R^{bl}、R^{b4}、R^{b8}、R^{b9}、R^{bl2}、R^{bl6}、R^{bl9}、R^{b23}、R^{b26}、R^{b30}およびR^{b34}は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、またはメトキシ若しくはニトロで置換されていてもよいベンジルを表し、

好ましくは、R^{bl}、R^{b4}、R^{b8}、R^{b9}、R^{bl2}、R^{bl6}、R^{bl9}、R^{b23}、R^{b26}、R^{b30}およびR^{b34}が、それぞれ独立して、水素原子または無置換のC₁₋₆アルキルを表す。

[01 79] R^{b2}、R^{b3}、R^{b5}、R^{b6}、R^{b7}、R^{bl0}、R^{bl1}、R^{bl3}、R^{bl4}、R^{bl5}、R^{bl7}、R^{bl8}、R^{b20}、R^{b21}、R^{b22}、R^{b24}、R^{b25}、R^{b27}、R^{b28}、R^{b29}、R^{b31}、R^{b32}、R^{b33}、R^{b35}、R^{b36}、R^{b37}およびR^{b38}は、それぞれ独立して、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキルを表し、

好ましくは、R^{b2}、R^{b3}、R^{b5}、R^{b6}、R^{b7}、R^{bl0}、R^{bl1}、R^{bl3}、R^{bl4}、R^{bl5}、R^{b17}、R^{b18}、R^{b20}、R^{b21}、R^{b22}、R^{b24}、R^{b25}、R^{b27}、R^{b28}、R^{b29}、R^{b31}、R^{b32}、R^{b33}、R^{b35}、R^{b36}、R^{b37}およびR^{b38}が、それぞれ独立して、水酸基若しくはフ

ツ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、または水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい O_{3-6} シクロアルキルを表し、

[0180] R_{c1} 、 R_{c2} 、 R_{c3} 、 R_{c4} 、 R_{c6} 、 R_{c7} 、 R_{c8} 、 R_{c9} 、 R_{c10} 、 R_{c11} 、 R_{c12} 、 R_{c14} 、 R_{c15} 、 R_{c17} 、 R_{c19} 、 R_{c21} 、 R_{c22} 、 R_{c24} 、 R_{c25} 、 R_{c26} 、 R_{c28} 、 R_{c29} 、 R_{c31} 、 R_{c32} 、 R_{c33} 、 R_{c38} 、 R_{c39} 、 R_{d1} 、 R_{d2} 、 R_{d3} 、 R_{d4} 、 R_{d6} 、 R_{d7} 、 R_{d8} 、 R_{d9} 、 R_{d10} 、 R_{d11} 、 R_{d12} 、 R_{d14} 、 R_{d15} 、 R_{d17} 、 R_{d18} 、 R_{d19} 、 R_{d21} 、 R_{d22} 、 R_{d24} 、 R_{d25} 、 R_{d26} 、 R_{d28} 、 R_{d29} 、 R_{d31} 、 R_{d32} 、 R_{d33} 、 R_{d38} および R_{d39} は、それぞれ独立して、水素原子、または水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを示すか、或いは同じ窒素原子に結合する置換基が一緒になって、N及び0からなる群から選択されるヘテロ原子を1~2個含む、4~6員の飽和または不飽和のヘテロ脂肪族環基（該脂肪族環基は、置換可能な位置にて水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい）を表し、

好ましくは、 R_{c17} 、 R_{c18} 、 R_{c19} 、 R_{c21} 、 R_{c22} 、 R_{c24} 、 R_{c25} 、 R_{c38} 、 R_{d17} 、 R_{d18} 、 R_{d19} 、 R_{d21} 、 R_{d22} 、 R_{d24} 、 R_{d25} および R_{d38} が、それぞれ独立して、水素原子、または水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを示すか、或いは一緒になって、N及び0からなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含む、4~6員の飽和ヘテロ脂肪族環基（該脂肪族環基は、置換可能な位置にて水酸基またはフッ素原子で置換されていてもよい）を表し、

より好ましくは、 R_{c18} 、 R_{c22} 、 R_{c24} 、 R_{c25} 、 R_{c38} 、 R_{d18} 、 R_{d22} 、 R_{d24} 、 R_{d25} 、および R_{d38} が、それぞれ独立して、水素原子、または水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを示すか、或いは一緒になって、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、およびモルホリンからなる群から選択される飽和ヘテロ脂肪族環基（該脂肪族環基は、置換可能な位置にて水酸基またはフッ素原子で置換されていてもよい）を表す。

[0181] R_{c5} 、 R_{c13} 、 R_{c16} 、 p_{c20} 、 p_{c23} 、 p_{c27} 、 R_{c30} 、 R_{c34} 、 R_{c37} 、 R_{c40} 、 p_{c41} 、 p_{c42} 、 R_{c43} 、 R_{d5} 、 R_{d13} 、 R_{d16} 、 R_{d20} 、 R_{d23} 、 R_{d27} 、 R_{d30} 、 R_{d34} 、 R_{d37} 、 R_{d40} 、 R_{d41} 、 R_{d42} および R_{d43} は、それぞれ独立して、水素原子、または水酸基若しくはハ

ロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを示すか、或いは同じ窒素原子に結合する置換基が一緒になって、N 及び 0 からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む、4 ~ 6 員の飽和または不飽和のヘテロ脂肪族環基（該脂肪族環基は、置換可能な位置にて水酸基、ハロゲン原子またはオキソで置換されていてもよい）を表し、

好ましくは、 R_{c20} 、 R_{c23} 、 R_{c27} 、 R_{c37} 、 R_{c40} 、 R_{c41} 、 R_{c42} 、 R_{c43} 、 R_{d20} 、 R_{d23} 、 R_{d27} 、 R_{d37} 、 R_{d40} 、 R_{d41} 、 R_{d42} および R_{d43} が、それぞれ独立して、水素原子、または水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを示すか、或いは一緒になって、N 及び 0 からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む、4 ~ 6 員の飽和ヘテロ脂肪族環基（該脂肪族環基は、置換可能な位置にて水酸基、フッ素原子またはオキソで置換されていてもよい）を表し、

より好ましくは、 R_{c20} 、 R_{c27} 、 R_{c37} 、 R_{c40} 、 R_{c41} 、 R_{c43} 、 R_{d20} 、 R_{d27} 、 R_{d37} 、 R_{d40} 、 R_{d41} および R_{d43} が、それぞれ独立して、水素原子、または水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを示すか、或いは一緒になって、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、イミダゾリジン、およびオキサゾリジンからなる群から選択される飽和ヘテロ脂肪族環基（該脂肪族環基は、置換可能な位置にて水酸基、フッ素原子またはオキソで置換されていてもよい）を表す。

[0182] R_{c35} 、 R_{c36} 、 R_{d35} および R_{d36} は、それぞれ独立して、水素原子、または水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを示すか、或いは同じ窒素原子に結合する置換基が一緒になって、1 または 2 個の窒素原子を含む、4 ~ 6 員の飽和ヘテロ脂肪族環基（該脂肪族環基は、置換可能な位置にて水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい）を表し、

好ましくは、 R_{c35} 、 R_{c36} 、 R_{d35} および R_{d36} が、それぞれ独立して、水素原子、または水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを表し、

より好ましくは、 R_{c35} 、 R_{c36} 、 R_{d35} および R_{d36} が、それぞれ独立して、水素

原子、メチルまたはエチルを表す。

[0183] R^e は、水素原子、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシ、若しくは $-N R^{c37} R^{d37}$ で置換されていてもよい）、 $-A$ 、 $-C(=O)-A'$ 、 O_{1-6} アルキルカルボニル（該アルキルカルボニルのアルキル部分は水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルコキシカルボニル（該アルコキシカルボニルのアルキル部分は水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい）、 $-C(=O)N R^{c38} R^{d38}$ または $-S(=O)_m R^{b37}$ を表し、

好ましくは、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、水酸基、シアノ、フッ素原子、 C_{1-3} アルコキシ、若しくは $-N R^{c37} R^{d37}$ で置換されていてもよい）、 $-A$ 、 $-C(=O)-A'$ 、 C_{1-6} アルキルカルボニル（該アルキルカルボニルのアルキル部分は水酸基またはフッ素原子で置換されていてもよい）、 $-C(=O)N R^{c38} R^{d38}$ または $-S(=O)_m R^{b37}$ を表す。

[0184] R^e は、 $-A'$ 、または $-C(=O)N R^{c39} R^{d39}$ を表し、好ましくは、 $-A'$ 、を表す。

[0185] R^f は、水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、水酸基、シアノ若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい）、 C_{1-3} アルコキシ（該アルコキシは、メトキシ若しくはニトロで置換されていてもよい）フェニル、水酸基、シアノまたはハロゲン原子で置換されていてもよい）、 $-B$ または $-N R^{a30} R^i$ を表し、

好ましくは、水酸基、 $-B$ または $-N R^{a30} R^i$ を表す。

[0186] R^g は、水酸基、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、水酸基、シアノ若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい）、 $-D$ または $-N R^j R^i$ を表し、

好ましくは、水酸基、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、水酸基、シアノ若しくはフッ素原子で置換されていてもよい）、 $-D$ または $-N R^j R^i$ を表し、

より好ましくは、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、水酸基、シアノ若しくはフッ素原子で置換されていてもよい）、 $-D$ または $-N R^{asi} R^i$ を表す。

[0187] R^h は、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル

を表し、好ましくはメチルを表す。

[01 88] R_i は、水素原子、 C_{1-6} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル若しくは $-NR^{d0}R^{d0}$ で置換されていてもよい)、 $-B'$ または $-C(=O)R^{b38}$ を表し、

好ましくは、水素原子、 C_{1-6} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、フッ素原子、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、若しくは $-NR^{c40}R^{d40}$ で置換されていてもよい) または $-B'$ を表す。

[01 89] $R_{i'}$ は、水素原子、 C_{1-6} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル若しくは $-NR^{c41}R^{d41}$ で置換されていてもよい) または $-D'$ を表し、

好ましくは、水素原子、 C_{1-6} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、フッ素原子、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、若しくは $-NR^{c41}R^{d41}$ で置換されていてもよい) または $-D'$ を表す。

[01 90] A は、 N 、 O および S からなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5~6員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ または $-NR^{c42}R^{d42}$ で置換されていてもよい) または N 、 O および S からなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含んでいてもよい3~6員の飽和または不飽和の脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、 $-NR^{c43}R^{d43}$ またはオキソで置換されていてもよい) を表し、

好ましくは、置換されていてもよい、フェニル、イミダゾリル、ピリジル、ピラジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルからなる群から選択される芳香族環基、或いは

置換されていてもよい、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、ピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、ジヒドロピリジニルおよびテトラヒドロピリジニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基を表し（ここにおいて、芳香族環基の置換基は、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ または $-N(R^{c42}R^{d42})$ であり、脂肪族環基の置換基は、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、 $-N(R^{c43}R^{d43})$ またはオキソである）、

より好ましくは、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルからなる群から選択される芳香族ヘテロ環基（該芳香族ヘテロ環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、または $-N(R^{c42}R^{d42})$ で置換されていてもよい）、或いはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピラニル、アゼチジニル、ピロリジニルおよびピペリジニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基（該脂肪族環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、 $-N(R^{c43}R^{d43})$ 、またはオキソで置換されていてもよい）を表し、

さらにより好ましくは、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、ピラニル、アゼチジニル、ピロリジニルおよびピペリジニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基（該脂肪族環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ

素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、または $-NR^{c43}R^{d43}$ で置換されていてもよい)を表す。

[0191] A' は、N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5~6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ または $-NR^{c42}R^{d42}$ で置換されていてもよい) または N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3~6 員の飽和または不飽和の脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、 $-NR^{c43}R^{d43}$ またはオキソで置換されていてもよい)を表し、

好ましくは、置換されていてもよい、フェニル、イミダゾリル、ピリジル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリルおよびイソチアゾリルからなる群から選択される芳香族環基、或いは置換されていてもよい、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、ビラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基を表し (ここにおいて、芳香族環基の置換基は、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ または $-NR^{c42}R^{d42}$ であり、脂肪族環基の置換基は、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、 $-NR^{c43}R^{d43}$ またはオキソである) 、

より好ましくは、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、およびイソチアゾリルからなる群から選択される芳香族

ヘテロ環基 (該芳香族ヘテロ環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、または $-NR^{c42}R^{d2}$ で置換されていてもよい)、或いはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、 $-NR^{c43}R^{d43}$ またはオキソで置換されていてもよい)を表し、

さらにより好ましくは、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、ビラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ または $-NR^{c43}R^{d43}$ で置換されていてもよい)を表す。

[01 92] A'' は、 A の定義と同じであり、好ましくは A の好ましい定義と同じであり、より好ましくは A のより好ましい定義と同じである。

[01 93] B は、 N 、 O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5~6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ または $-NR^{c42}R^{d42}$ で置換されていてもよい) または N 、 O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3~6 員の飽和または不飽和の脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていても

よい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、 $-NR^{c43}R^{d43}$ またはオキソで置換されていてもよい)を表し、

好ましくは、置換されていてもよい、フェニル、イミダゾリル、ピリジリル、ピラジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリミジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルからなる群から選択される芳香族環基、或いは置換されていてもよい、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、ピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソキサゾリジニルおよびイソチアゾリジニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基を表し(ここにおいて、芳香族環基の置換基は、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ または $-NR^{c42}R^{d42}$ であり、脂肪族環基の置換基は、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、 $-NR^{c43}R^{d43}$ またはオキソである)、

より好ましくは、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルからなる群から選択される芳香族ヘテロ環基(該芳香族ヘテロ環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、または $-NR^{c42}R^{d42}$ で置換されていてもよい)、或いはアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およびモルホリニルからなる群から選択される飽和ヘテロ脂肪族環基(該脂肪族環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい

い C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、 $-NR^{c43}R^{d43}$ 、またはオキソで置換されていてもよい)を表し、

さらにより好ましくは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルからなる群から選択される飽和ヘテロ脂肪族環基 (該脂肪族環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、または $-NR^{c43}R^{d43}$ で置換されていてもよい)を表す。

[0194] Dは、Bの定義と同じであり、好ましくはBの好ましい定義と同じであり、

より好ましくは、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルからなる群から選択される芳香族ヘテロ環基 (該芳香族ヘテロ環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、または $-NR^{c42}R^{d42}$ で置換されていてもよい)、或いはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およびモルホリニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、 $-NR^{c43}R^{d43}$ 、またはオキソで置換されていてもよい)を表し、

さらにより好ましくは、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、ビラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、からなる群から選択される飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、

水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、または $-\text{N}_{\text{R}^{\text{c43}}\text{R}^{\text{d43}}}$ で置換されていてもよい)を表す。

[0195] B'は、N、OおよびSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5~6員の芳香族環基(該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ または $-\text{N}_{\text{R}^{\text{c42}}\text{R}^{\text{d42}}}$ で置換されていてもよい)またはN、OおよびSからなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含んでいてもよい3~6員の飽和または不飽和の脂肪族環基(該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{N}_{\text{R}^{\text{c43}}\text{R}^{\text{d43}}}$ またはオキソで置換されていてもよい)を表し、

好ましくは、置換されていてもよい、フェニル、イミダゾリル、ピリジル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルからなる群から選択される芳香族環基或いは

置換されていてもよい、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、ピラニル、アゼチジニル、ピロリジニルおよびピペリジニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基を表し(ここにおいて、芳香族環基の置換基は、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ または $-\text{N}_{\text{R}^{\text{c42}}\text{R}^{\text{d42}}}$ であり、脂肪族環基の置換基は、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{N}_{\text{R}^{\text{c43}}\text{R}^{\text{d43}}}$ またはオキソである)、

より好ましくは、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾ

リル、チアゾリルおよびイソチアゾリルからなる群から選択される芳香族ヘテロ環基（該芳香族ヘテロ環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ または $-NR^{c42}R^{d42}$ で置換されていてもよい）或いは

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、ピラニル、アゼチジニル、ピロリジニルおよびピペリジニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基（該脂肪族環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、 $-NR^{c43}R^{d43}$ またはオキソで置換されていてもよい）を表し、

さらにより好ましくは、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、ピラニル、アゼチジニル、ピロリジニルおよびピペリジニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基（該脂肪族環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ または $-NR^{c43}R^{d43}$ で置換されていてもよい）を表す。

[0196] D' は、B' の定義と同じであり、好ましくはB' の好ましい定義と同じであり、

より好ましくは、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリルおよびイソチアゾリルからなる群から選択される芳香族ヘテロ環基（該芳香族ヘテロ環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ または $-NR^{c42}R^{d42}$ で置換されていてもよい）或いは

シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびピラニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基（該脂肪族環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフ

ッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、 $-NR^{c43}R^{d43}$ またはオキソで置換されていてもよい) を表し、

さらにより好ましくは、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、およびビラニルからなる群から選択される飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、または $-NR^{c43}R^{d43}$ で置換されていてもよい) を表す。

[01 97] R^0 は、 $-C(=O)NR^{al}-$ 、 $-S(=O)NR^{a2}-$ 、 $-S(=O)_2NR^{a2}-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ または単結合を表し、

好ましくは、 R^0 は、 $-C(=O)NR^{al}-$ 、 $-S(=O)_2NR^{a2}-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ または単結合を表し、

より好ましくは、 $-C(=O)NR^{al}-$ 、 $-S(=O)_2NR^{a2}-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ または $-S(=O)_2-$ を表し、

さらにより好ましくは、 $-C(=O)NH-$ または $-S(=O)_2NH-$ を表し、

さらにより好ましくは、 $-C(=O)NH-$ を表す。

[01 98] R^1 は、水素原子、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-6} アルケン、N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3~6 員の飽和または不飽和の脂肪族環基または N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5~6 員の芳香族環基を表し、

ここにおいて、該アルキルおよび該アルケンは、置換可能な位置にて、

(1) 水酸基、

(2) ハロゲン原子、

(3) シアノ、

(4) C_{1-6} アルコキシ (該アルコキシは、置換可能な位置にて、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

$—C(=O)OR^{bl}$ 、

$-C(=O)NR^{cl}R^{dl}$ 、

N、O および S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5～6 員の芳香族環基（該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $—NR^{a3}C(=O)R^{b2}$ 、 $—NR^{a4}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $—NR^{a5}S(=O)_mR^{b3}$ 、 $-C(=O)OR^{b4}$ 、 $-C(=O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $-S(=O)_mNR^{c4}R^{d4}$ 、 $—S(=O)_mR^{b5}$ または $—NR^{c5}R^{d5}$ で置換されていてもよい）
或いは

N、O および S からなる群から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3～6 員の飽和または不飽和の脂肪族環基（該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $—NR^{a6}C(=O)R^{b6}$ 、 $—NR^{a7}C(=O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $—NR^{a8}S(=O)_mR^{b7}$ 、 $-C(=O)OR^{b8}$ 、 $-C(=O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $-NR^{c8}R^{d8}$ またはオキソで置換されていてもよい）

で置換されていてもよい）、

(5) C_{1-6} アルキルチオ（該アルキルチオは、置換可能な位置にて

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

$—C(=O)OR^{b9}$ 、

$-C(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、

N、O および S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含んでい

てもよい5～6員の芳香族環基（該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^{a9}C(=O)R^{bl0}$ 、 $-NR^{al0}C(=O)NR^{cl0}R^{dl0}$ 、 $-NR^{a11}S(=O)_mR^{bl1}$ 、 $-C(=O)OR^{bl2}$ 、 $-C(=O)NR^{cl1}R^{dl1}$ 、 $-S(=O)_mNR^{cl2}R^{dl2}$ 、 $-S(=O)_mR^{bl3}$ または $-NR^{cl3}R^{dl3}$ で置換されていてもよい）或いは

N、OおよびSからなる群から選択される1～2個のヘテロ原子を含んでいてもよい3～6員の飽和または不飽和の脂肪族環基（該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^{al2}C(=O)R^{bl4}$ 、 $-NR^{al3}C(=O)NR^{cl4}R^{dl4}$ 、 $-NR^{al4}S(=O)_mR^{bl5}$ 、 $-C(=O)OR^{bl6}$ 、 $-C(=O)NR^{cl5}R^{dl5}$ 、 $-NR^{cl6}R^{dl6}$ またはオキソで置換されていてもよい）で置換されていてもよい）、

(6) N、OおよびSからなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5～6員の芳香族環基（該芳香族環基は、置換可能な位置にて、

水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、

水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

$-NR^{a15}C(=O)R^{bl7}$ 、

$-NR^{a16}C(=O)NR^{cl7}R^{dl7}$ 、

$-NR^{a17}S(=O)_mR^{bl8}$ 、

$-C(=O)OR^{bl9}$ 、

$-C(=O)NR^{cl8}R^{dl8}$ 、

- $S(=O)_m N R^{c19} R^{d19}$ 、
- $S(=O)_m R^{b20}$ または
- $N R^{c20} R^{d20}$

で置換されていてもよい)、

(7) N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3~6 員の飽和または不飽和の脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

○₁₋₃アルキル (該アルキルは、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-N R^{a18} C(=O) R^{b21}$ 、 $-N R^{a19} C(=O) N R^{c21} R^{d21}$ 、 $-N R^{a20} S(=O)_m R^{b22}$ 、 $-C(=O) O R^{b23}$ 、 $-C(=O) N R^{c22} R^{d22}$ または $-N R^{c23} R^{d23}$ で置換されていてもよい)、

C₁₋₃アルコキシ (該アルコキシは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $N R^{a21} C(=O) R^{b24}$ 、
- $N R^{a22} C(=O) N R^{c24} R^{d24}$ 、
- $N R^{a23} S(=O)_m R^{b25}$ 、
- $C(=O) O R^{b26}$ 、
- $C(=O) N R^{c25} R^{d25}$ 、
- $S(=O)_m N R^{c26} R^{d26}$ 、
- $S(=O)_m R^{b27}$ 、
- $N R^{c27} R^{d27}$ または

オキソで置換されていてもよい)、

(8) $-N R^{324} R^e$ 、

(9) $-O R^e$ 、

(10) $-C(=O) R^f$ 、

(1 1) - S (= 0) _mR_g

(1 2) チオールおよび

(1 3) ニトロ

からなる群から選択される 1 又は 3 以下の複数の置換基で置換されていてもよく、

ここにおいて、該飽和または不飽和の脂肪族環基は、置換可能な位置において、

水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、C₁₋₆アルキル (該アルキルは、置換可能な位置にて、水酸基、ハロゲン原子またはシアノで置換されていてもよい)、C₁₋₆アルコキシ (該アルコキシは、置換可能な位置にて、水酸基、ハロゲン原子またはシアノで置換されていてもよい)、 $\text{—N R}^{a25}\text{C (= 0) R}^{b28}$ 、 $\text{—N R}^{a26}\text{C (= 0) N R}^{c28}\text{R}^{d28}$ 、 $\text{—N R}^{a27}\text{S (= 0) }_m\text{R}^{b29}$ 、 $\text{—C (= 0) O R}^{b30}$ 、 —C (= 0) R^{b31} 、 $\text{—C (= 0) N R}^{c29}\text{R}^{d29}$ または $\text{—N R}^{c30}\text{R}^{d30}$ で置換されていてもよく、

ここにおいて、該芳香族環基は、置換可能な位置にて、

水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、C₁₋₆アルキル (該アルキルは、置換可能な位置にて、水酸基、ハロゲン原子またはシアノで置換されていてもよい)、C₁₋₆アルコキシ (該アルコキシは、置換可能な位置にて、水酸基、ハロゲン原子またはシアノで置換されていてもよい)、 $\text{—N R}^{a28}\text{C (= 0) R}^{b32}$ 、 $\text{—N R}^{a29}\text{C (= 0) N R}^{c31}\text{R}^{d31}$ 、 $\text{—N R}^{a30}\text{S (= 0) }_m\text{R}^{b33}$ 、 $\text{—C (= 0) O R}^{b34}$ 、 —C (= 0) R^{b35} 、 $\text{—C (= 0) N R}^{c32}\text{R}^{d32}$ 、 $\text{—S (= 0) }_m\text{N R}^{c33}\text{R}^{d33}$ 、 $\text{—S (= 0) }_m\text{R}^{b36}$ または $\text{—N R}^{c34}\text{R}^{d34}$ で置換されていてもよく、

[0199] R¹は、好ましくは、水素原子、C₁₋₁₀アルキルまたはN、OおよびSからなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和または不飽和の脂肪族環基であり、

ここにおいて、該アルキルは、上記 (1) ~ (1 3) からなる群から選択される 1 又は 3 以下の複数の置換基で置換されていてもよく、

ここにおいて、該飽和または不飽和の脂肪族環基は、置換可能な位置にお

いて、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、置換可能な位置にて、水酸基、ハロゲン原子またはシアノで置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルコキシ（該アルコキシは、置換可能な位置にて、水酸基、ハロゲン原子またはシアノで置換されていてもよい）、 $-N(R_{a25})O(=O)R_{b28}$ 、 $-N(R_{a26})O(=O)NR_{c28}R_{d28}$ 、 $-N(R_{a27})S(=O)_mR_{b29}$ 、 $-C(=O)OR_{b30}$ 、 $-C(=O)R_{b31}$ 、 $-C(=O)NR_{c29}R_{d29}$ または $-NR_{c30}R_{d30}$ から選択される 1 又は 3 以下の複数の置換基で置換されていてもよく、

R^1 は、より好ましくは、水素原子または C_{1-10} アルキルであり、該アルキルは、上記 (1) ~ (3)、(6) ~ (11) からなる群から選択される 1 又は 3 以下の複数の置換基で置換されていてもよく、

R^1 は、さらにより好ましくは、 C_{1-10} アルキル（該アルキルは、置換可能な位置にて、

(1) 水酸基、
 (2) フッ素原子、
 (3) シアノ、
 (6) N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 員の芳香族環基（該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、
 $-C(=O)OH$ 、
 $-C(=O)NR_{o18}R_{d18}$ または
 $-NR_{c20}R_{d20}$
 で置換されていてもよい）、

(7) N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基（該脂肪族環基は、置換可能な位

置にて、

C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基、フッ素原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ または $-C(=O)NR_{c22}R_{d22}$ で置換されていてもよい)、

C_{1-3} アルコキシ (該アルコキシは、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい)、

水酸基、

フッ素原子、

シアノ、

- $NR^{a21}C(=O)R^{b24}$ 、

- $NR^{a22}C(=O)NR^{c24}R^{d24}$ 、

- $NR^{a23}S(=O)_mR^{b25}$ 、

- $C(=O)OH$ 、

- $C(=O)NR^{c25}R^{d25}$ 、

- $NR^{c27}R^{d27}$ または

オキソで置換されていてもよい)、

(8) $-NR^{324}R^e$ 、

(10) $-C(=O)R^f$ および

(11) $-S(=O)_mR^g$

からなる群から選択される 1 又は 3 以下の複数の置換基で置換されていてもよい)を表す。

[0200] R^2 は、 C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい)を表し、好ましくはメチルを表す。

[0201] R^3 、 R^4 は、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい)を表し、

好ましくは、それぞれ独立して、水素原子または無置換の C_{1-3} アルキルを表し、

より好ましくは、それぞれ独立して、水素原子またはメチルを表す。

[0202] m は、1 または 2 の整数を表し、好ましくは、2 を表す。

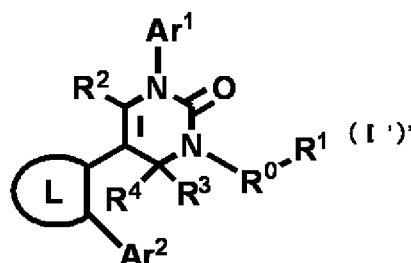
[0203] n は、0 ~ 2 の整数を表し、好ましくは、2 を表す。

[0204] L は、 N 、0 および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の無置換の芳香族環基または $-S(=O)_q-$ (q は 0 ~ 2 の整数を表す) を表し、

しが、 N 、0 および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の無置換の芳香族環基を表す場合、

該芳香族環の好ましい結合位置は、下記式 (に)' :

[0205] [化26]



で表されるように、ジヒドロピリミジノン骨格と Ar^2 が芳香族環の隣接した炭素原子に結合した形であり、

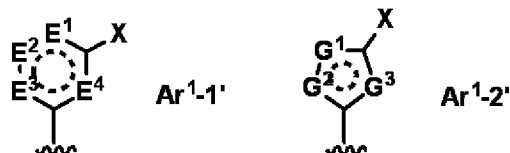
L は、好ましくは、ベンゼン環基、チオフェン環基、フラン環基、ピロール環基、イミダゾール環基、ピリジン環基、ピラジン環基、イソキサゾール環基、ピラゾール環基、イソチアゾール環基、ピリミジン環基、ピリダジン環基、オキサゾール環基、チアゾール環基、トリアゾール環基またはテトラゾール環基を表し、より好ましくは、ベンゼン環基、イミダゾール環基、ピリジン環基、ピラジン環基、イソキサゾール環基、ピラゾール環基、ピリミジン環基、オキサゾール環基、トリアゾール環基またはテトラゾール環基を表し (ジヒドロピリミジノン骨格と Ar^2 の結合位置は前述と同じ)、 L が、 $-S(=O)_q-$ を表す場合、好ましくは、 q が 1 または 2 を表す。

[0206] Ar^1 は、 N 、0 および S からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基

、ハロゲン原子、シアノ、ニトロまたは $\text{—NR}^{\text{c35}}\text{R}^{\text{d35}}$ で 1 箇所以上置換されている) を表し、

好ましくは、下記 $\text{Ar}^{\text{1-1'}}$ または $\text{Ar}^{\text{1-2'}}$:

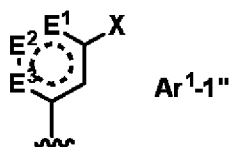
[0207] [化27]



(各基中、 E^{i} 、 E^{2} 、 E^{3} および E^{4} は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を示し (但し、 E^{i} 、 E^{2} 、 E^{3} および E^{4} が全て同時に窒素原子を示す場合を除く)、 G^{1} 、 G^{2} および G^{3} は、それぞれ独立して、炭素原子または N、O および S からなる群から選択されるヘテロ原子を示し、X は、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロまたは $\text{—NR}^{\text{c35}}\text{R}^{\text{d35}}$ を表し、 E^{i} 、 E^{2} 、 E^{3} 、 E^{4} 、 G^{1} 、 G^{2} または G^{3} の置換可能な位置に、さらに水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロおよび $\text{—NR}^{\text{c35}}\text{R}^{\text{d35}}$ からなる群から選択される置換基を有していてもよい) を表し、

より好ましくは、下記 $\text{Ar}^{\text{1-1''}}$:

[0208] [化28]

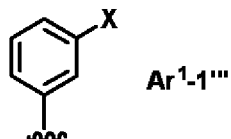


(E^{i} 、 E^{2} および E^{3} は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を示し、X は、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、ハロゲン原子、シアノまたはニトロを表し、 E^{i} 、 E^{2} または E^{3} の置換可能な位置に、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基若しくは

はフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノおよび $-N(R^{c35})R^{d35}$ から選択される置換基を有していてもよい)を表し、

さらにより好ましくは、下記 Ar^1-1''' :

[0209] [化29]

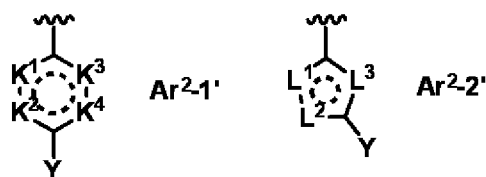


(Xは、1から3個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、塩素原子、シアノまたはニトロを表す。)を表す。

[0210] Ar^2 は、N、OおよびSからなる群から選択される1~3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5~6員の芳香族環基(該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基、シアノ、若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-S(=O)_n R^h$ または $-N(R^c)R^{d36}$ で1箇所以上置換されている)を表し、

好ましくは、下記 Ar^2-1' または Ar^2-2' :

[0211] [化30]

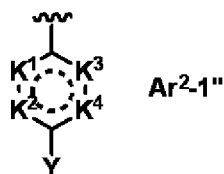


(各基中、 K^1 、 K^2 、 K^3 および K^4 は、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子を示し(但し、 K^1 、 K^2 、 K^3 および K^4 が全て同時に窒素原子を示す場合を除く)、 L^1 、 L^2 および L^3 は、それぞれ独立して、炭素原子またはN、OおよびSからなる群から選択されるヘテロ原子を示し、Yは、水酸基、シアノ若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-S(=O)_n R^h$ または $-N(R^c)R^{d36}$ を表し、 K^1 、

K^2 、 K^3 、 K^4 、 L^1 、 L^2 または L^3 の置換可能な位置に、さらに水酸基、シアノ若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-S(=O)_nR^h$ および $-NR^{c36}R^{d36}$ からなる群より選択される置換基を有していてもよい)を表し、

より好ましくは、下記 $Ar^{2-1''}$:

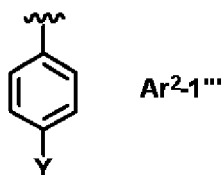
[021 2] [化31]



(K^1 、 K^2 、 K^3 および K^4 は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を示し(但し、 K^1 、 K^2 、 K^3 および K^4 が全て同時に窒素原子を示す場合を除く)、 Y は、ハロゲン原子、シアノまたはニトロを示し、 K^1 、 K^2 、 K^3 または K^4 の置換可能な位置に、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノおよび $-NR^{c36}R^{d36}$ から選択される置換基を有していてもよい)を表し、

さらにより好ましくは、下記 $Ar^{2-1'''}$:

[021 3] [化32]



(Y は、塩素原子、シアノまたはニトロを表す)を表す。

[0214] 本発明化合物の難力法

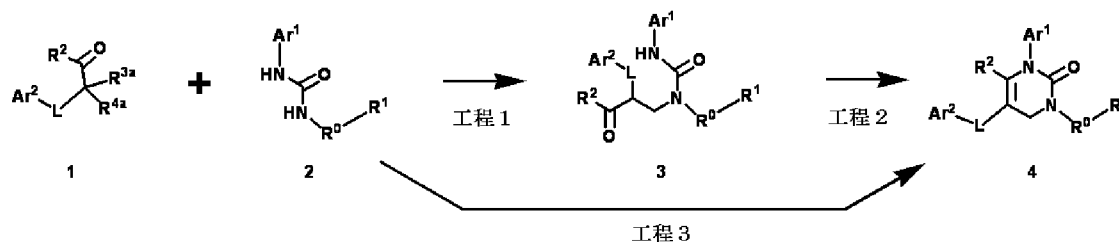
式(1)および式(1)'で表される本発明の化合物は、下記に示す製造法A~Pにより製造することができる。式(1)および式(1)'で表される化合物又はその生理的に許容される塩は、新規化合物であり、例えば、以下に述べる製造法、後述する実施例又は公知の方法に準じた方法によって製

造することができる。

[021 5] [製造法 A]

式 (1) 中、 R^3 、 R^4 が、ともに水素原子を表す化合物 [下記式 4 の化合物] は、下記製造法によって製造される。

[021 6] [化 33]



[021 7] (式中、 Ar^1 、 Ar^2 、し R^0 、 R^1 、 R^2 は、項 1 の定義に同じであり、 R^{3a} 、 R^{4a} は、ともに水素原子を表すか、一緒になってエキソメチレンとなる炭素原子を表す。)

[021 8] [工程 1] :化合物 1 の R^{3a} 、 R^{4a} が、ともに水素原子を表す場合、化合物 3 は、化合物 1 と化合物 2 とを、常法に従い付加反応を行うことで製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物 1 と化合物 2 を、ホルムアルデヒドやパラホルムアルデヒド等のアルデヒド試薬、四塩化チタンやトリフッ化ホウ素/ジエチルエーテル錯体等のルイス酸、塩化銅等の銅試薬の共存下で反応させることで達成される。この反応は、場合によっては、塩酸や酢酸等の酸試薬溶媒中、または、塩酸や酢酸等の酸試薬を適当量添加した条件下でも行われる。

[021 9] 化合物 1 の R^{3a} 、 R^{4a} が、一緒になってエキソメチレンとなる炭素原子を表す場合、化合物 3 は、化合物 1 と化合物 2 とを、常法に従い付加反応を行うことで製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物 1 と化合物 2 を、トリフッ化ホウ素/ジエチルエーテル錯体等のルイス酸、塩化銅等の銅試薬の共存下で反応させることで達成される。この反応は、場合によっては、塩酸や酢酸等の酸試薬中、または、上記試薬と塩酸や酢酸等の酸試薬の共存下でも行われる。

[0220] [工程 2] :化合物 4 は、常法に従い化合物 3 の環化反応を行うことで製造

することができる。例えば、この反応は適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物 3 を、酢酸やパラトルエンスルホン酸等の酸試薬の共存下で反応させることで達成される。(実施例 22 参照)

[0221] [工程 3] :化合物 1 の R^{3a} 、 R^{4a} が、ともに水素原子を表す場合、化合物 4 は、化合物 1 と化合物 2 とを、常法に従い環化反応を行うことで製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物 1 と化合物 2 を、ホルムアルデヒドやパラホルムアルデヒド等のアルデヒド試薬、四塩化チタンやトリフッ化ホウ素/ジエチルエーテル錯体等のルイス酸、塩化銅等の銅試薬の共存下で反応させることで達成される。この反応は、場合によっては、塩酸や酢酸等の酸試薬中、または、上記試薬と塩酸や酢酸等の酸試薬の共存下でも行われる。

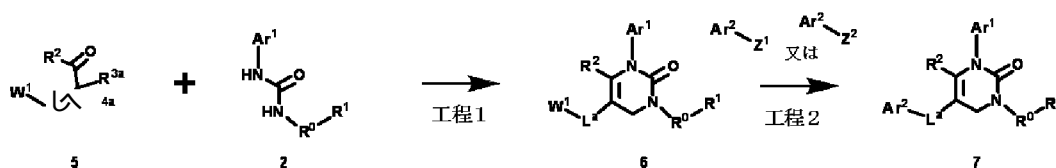
[0222] 化合物 1 の R^{3a} 、 R^{4a} が、一緒になってエキソメチレンとなる炭素原子を表す場合、化合物 4 は、化合物 1 と化合物 2 とを、常法に従い環化反応を行うことで製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物 1 と化合物 2 を、トリフッ化ホウ素/ジエチルエーテル錯体等のルイス酸、塩化銅等の銅試薬の共存下で反応させることで達成される。この反応は、場合によっては、塩酸や酢酸等の酸試薬中、または、上記試薬と塩酸や酢酸等の酸試薬の共存下でも行われる。(実施例 12、3、109 - 120 参照)

[0223] 製造法 A の各反応における溶媒の具体例としては、原料化合物の種類等に従って選択されるべきであるが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、酢酸又はメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類等が挙げられ、単独あるいは混合溶媒として使用することができる。反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常 $-40^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、場合によっては、加圧条件下で反応を行っても良い。

[0224] [製造法 B]

式 (1) 中、L が N、O および S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含んでもよい 5～6 員の芳香族環基 (L^a) を表し、R³、R⁴ が、ともに水素原子を表す化合物 [下記式 7 の化合物] は、下記製造法によっても製造される。また L が項 1 に記載の基 (L^S (= O) 。— を除く) を表す場合も同様に下記製造法によっても製造される。

[0225] [化 34]



[0226] (式中、Ar¹、Ar²、R₀、R_i、R₂は、項 1 の定義に同じであり、L^a が N、O および S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含んでもよい 5～6 員の芳香族環基を表し、R^{3a}、R^{4a}は、上記定義に同じであり、W_iは水素原子、アミノ基またはハロゲン原子を表し、Z_iは Ar²上の置換基であって、ボロン酸、ボロン酸エステル、有機スズ、亜鉛ハライド、マグネシウムハライド、有機ケイ素、リチウム等の金属置換基を表し、Z²は Ar²の環内の炭素原子上の置換基であって、ハロゲン原子を表す。)

[0227] [工程 1] :化合物 6 は、化合物 5 と化合物 2 とを、製造法 A と同様の方法に従い環化反応を行うことで製造することができる。(参考例 17 参照)

[0228] [工程 2] :

製造法 B₁ :

化合物 6 における W_iが、ハロゲン原子を示す場合、化合物 7 は、化合物 6 と Z_i-Ar² (Z_iは上記定義に同じ) とを、常法に従いカップリング反応を行うことで製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物 6 と Z¹-Ar²を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムに代表されるパラジウム触媒、ヨウ化銅に代表される銅触媒、ニッケルクロリド-1,2-ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン錯体に代表されるニッケル触媒、亜鉛試薬及び鉄キレート試薬等の存在下、場合によっては、2,2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1,1'-ビナフタレン、2-

(ジ-tert-ブチル)ホスフィノビフェニル等に代表されるリン配位子を加えて、クロスカップリング反応を行うことで達成される。これらカップリング反応においては、上記試薬の他に炭酸アルカリ金属 (例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等)、リン酸アルカリ金属 (リン酸カリウム等)、有機塩基 (トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等)、ハロゲン化アルカリ金属 (塩化リチウム、フッ化セシウム等)、水酸化アルカリ金属 (水酸化ナトリウム等)、金属アルコキシド (t-ブトキシカリウム等)等の共存下で行う場合もある。(実施例8~18参照)

[0229] 製造法 B-2 :

また、化合物6におけるWiが、水素原子を示す場合、化合物7は、化合物6のL^a基をハロゲン化したのち、Z¹-Ar²とのカップリング反応を行うことで製造することができる。例えば、このハロゲン化反応は、適当な溶媒中もしくは無溶媒中で、化合物6とN-ヨードスクシンイミド、N-プロモスクシンイミド、ヨウ素、臭素等のハロゲン化剤と反応させることで達成され、カップリング反応は、製造法B-1と同様の方法に従い達成される。

[0230] 製造法 B-3 :

また、化合物6におけるWiが、ハロゲン原子を示す場合、化合物7は、化合物6のW¹をホウ素化体、亜鉛ハライド体、マグネシウムハライド体等のカップリング試薬に変換したのち、該化合物とZ²-Ar² (Z²は上記定義に同じ)を、常法に従いカップリング反応を行うことで製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物6とビス(ピナコラト)ジボロン試薬に代表されるホウ素試薬とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムに代表されるパラジウム触媒を反応させることにより調製されるホウ素化体、化合物3と亜鉛粉末を反応させることで調製される亜鉛ハライド体、または化合物6とマグネシウム粉末を反応させることで調製されるマグネシウムハライド体等のカップリング試薬と、Z²-Ar²を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムに代表されるパラジウム触媒やヨウ化銅に代表される銅触媒、ニッケルクロリド-1,2-ビス(ジフェニルホ

スフイノ) エタン錯体に代表されるニッケル触媒、亜鉛試薬や鉄キレート試薬等の存在下、場合によっては、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフイノ)-1, 1'-ビナフタレン、2-(ジ-*t*-ブチル)ホスフィノビフェニル等に代表されるリン配位子、あるいは、有機砒素等の配位子化合物を加えて、クロスカップリング反応を行うことで達成される。これらカップリング反応においては、上記試薬の他に炭酸アルカリ金属(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等)、リン酸アルカリ金属(リン酸カリウム等)、有機塩基(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等)、ハロゲン化アルカリ金属(塩化リチウム、フッ化セシウム等)、水酸化アルカリ金属(水酸化ナトリウム等)、金属アルコキシド(*t*-ブトキシカリウム等)等の共存下で行う場合もある。

[0231] 製造法 B_4 :

また、化合物6の W_i が、アミノ基を示す場合、化合物7は、 W_i を、常法に従いザンドマイヤー反応により臭素やヨウ素等のハロゲン原子に変換したのち、これと Z^1-Ar^2 を製造法B-1と同様の方法に従い、カップリング反応させることでも製造することができる。例えば、このザンドマイヤー反応は、適当な溶媒中もしくは無溶媒中で、化合物6と亜硝酸ナトリウムに代表される亜硝酸塩と臭化銅やヨウ化銅に代表されるハロゲン化銅とを反応させることで達成される。

[0232] 製造法 B_5 :

また、化合物6の L_a が環内にNH基を有する場合、すなわち、 L_a を構成する基にNH基が含まれる場合、化合物7は、化合物6と Z^2-Ar^2 (Z^2 は上記定義に同じ)または Z^3-Ar^2 (Z^3 は Ar^2 の環内の炭素原子上の置換基であって、ボロン酸、ボロン酸エステルを表す)とを、常法に従い置換反応若しくはカップリング反応を行うことで製造することができる。例えば、適当な溶媒中又は無溶媒下で、環内にNH基を有する環 L_a と Z^2-Ar^2 とを、炭酸アルカリ金属(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等)、リン酸アルカリ金属(リン酸カリウム等)、有機塩基(トリエチル

アミン、ジイソプロピルエチルアミン等)、ハロゲン化アルカリ金属 (塩化リチウム、フッ化セシウム等) または水酸化アルカリ金属 (水酸化ナトリウム等) 等の共存下で反応させることで達成される。また、環内にNH基を有する環 Z_3-Ar^2 と、テトラキストリフエニルホスフィンパラジウムや酢酸パラジウムに代表されるパラジウム触媒、ヨウ化銅に代表される銅触媒、又は亜鉛試薬や鉄キレート試薬等の存在下、場合によっては2,2'-ビス(ジフエニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン、2-(ジ-*t*-ブチル)ホスフィノビフエニル等に代表されるリン触媒や、1,2-ジアミノシクロヘキサン等に代表されるジアミン試薬を加えて、クロスカップリング反応を行うことでも達成される。また、これらカップリング反応においては、上記試薬の他に炭酸アルカリ金属 (例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等)、リン酸アルカリ金属 (リン酸カリウム等)、有機塩基 (トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等)、ハロゲン化アルカリ金属 (塩化リチウム、フッ化セシウム等)、水酸化アルカリ金属 (水酸化ナトリウム等)、金属アルコキシド (*t*-ブトキシカリウム等) 等の共存下で行う場合もある。例えば、J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 827-828. や、J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 7727-7729. や、J. Org. Chem. 2002, 67, 1699-1702. 等に記載の方法、あるいはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0233] 製造法B-6:

Z_4-Ar^2 は、常法に従い、 Z_4-Ar^2 (Z_4 は Ar^2 の環内の炭素原子上の置換基であって、ハロゲン原子または水素原子を表す) を、各種金属原子に置換することで製造することができる。例えば、適当な溶媒中又は無溶媒下で、 Z_4-Ar^2 とビス(ピナコラト)ジボロン試薬等のジボロン試薬とテトラキストリフエニルホスフィンパラジウムに代表されるパラジウム触媒とを反応させること、または Z_4-Ar^2 とブチルリチウム等のアルキルリチウム試薬を反応させたのち、トリメチルボレート試薬等のトリアルコキシボロン試薬を反応させることによりホウ素試薬を製造することができる。適当な溶媒中又は無溶媒下で、 Z_4-Ar^2 とブチルリチウム等のアルキルリチウム

試薬を反応させたのち、トリブチルチンクロリド等のアルキルスズ試薬を反応させることにより有機スズ試薬を製造することができる。適当な溶媒中又は無溶媒下で、 Z^4-Ar^2 と亜鉛粉末を反応させることにより亜鉛ハライド試薬を製造することができる。適当な溶媒中又は無溶媒下で、 Z^4-Ar^2 とマグネシウム粉末を反応させることによりマグネシウムハライド試薬を製造することができる。適当な溶媒中又は無溶媒下で、 Z^4-Ar^2 とブチルリチウム等のアルキルリチウム試薬を反応させたのち、トリアルキルケイ素クロリド等のアルキルケイ素試薬を反応させることにより有機ケイ素試薬を製造することができる。適当な溶媒中又は無溶媒下で、 Z^4-Ar^2 とブチルリチウム等のアルキルリチウム試薬を反応させることにより有機リチウム試薬を製造することができる。

[0234] 製造法Bの各反応における溶媒の具体例としては、原料化合物の種類等に従って選択されるべきであるが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、トルエン、酢酸エチル、酢酸又はメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類等が挙げられ、単独あるいは混合溶媒として使用することができる。反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常 $-40^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、場合によっては、加圧条件下で反応を行っても良い。

[0235] [製造法C]

式(1)中、LがN、OおよびSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含んでもよい5~6員の芳香族環基(La)、RQが単結合を表す化合物[下記式11の化合物]は、下記製造法によっても製造される。また、Lが項1に記載の基($-S(=O)-$ を除く)を表す場合も同様に下記製造法によっても製造される。

[0236]

[化 35]



(式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、項 1 の定義に同じであり、 L_a 、 Z^1 、 Z^2 は上記定義に同じであり、 X^1 はハロゲン原子を表す。)

[0237] [工程 1] :化合物 9 は、常法に従い化合物 8 の環化反応を行うことで製造することができる。例えば、この反応は適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物 8 を、酢酸やパラトルエンスルホン酸等の酸試薬の共存下で反応させることで達成される。(参考例 28 参照)

[0238] [工程 2] :化合物 10 は、常法に従い化合物 9 のハロゲン化を行うことで製造することができる。例えば、この反応は適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物 9 と N —ヨードスクシンイミド、 N —プロモスクシンイミド、ヨウ化カリウムとセリウムアンモニウムナイトレート、ヨウ素、臭素等のハロゲン化剤と反応させることで達成される。場合によっては、 R^2 のアルキル基がハロゲン化される場合があるが、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を反応させることで、 R^2 に置換されたハロゲン原子を選択的に水素原子へと変換することができる。(参考例 29、30、33、34 参照)

[0239] [工程 3] :化合物 11 は、化合物 10 と $Zi-L_a-Ar^2$ (Z は上記定義に同じ) を、製造法 B—1 の方法に従い、カップリング反応を行うことで製造することができる。(実施例 7 参照)

[0240] また、化合物 11 は、製造法 B—3 の方法に従い、化合物 10 における X^1 を、ホウ素化体、亜鉛ハライド体、マグネシウムハライド体等のカップリング試薬に変換したのち、該化合物と $Z^2-L_a-Ar^2$ (Z^2 は上記定義に同じ) とのカップリング反応を行うことで製造することができる。

[0241] $Zi-L_a-Ar^2$ は、常法に従い、 $Z_4-L_a-Ar^2$ (Z_4 は上記定義に同じ) を、製造法 B-6 の方法に従い、各種金属原子に置換することで製造することができる。例えば、WO 2007/129962 等に記載の方法、あるいは

はこれに準じた方法に従うことで製造することができる。

[0242] $Z_4 - L_a - Ar_2$ は、公知化合物であるか、 $Z_4 - L_a - Z_i$ と $Ar_2 - Z_2$ もしくは $Z_4 - L_a - Z_2$ と $Ar_2 - Z_i$ を用い、製造法 B—1 と同様の方法で芳香族環 L_a と Ar^2 とのカップリング反応を行うことでも製造することができる。

[0243] $Z_4 - L_a - Ar_2$ において、芳香族環 L_a と Ar_2 の結合が $N - C$ 結合の場合、置換反応を行って製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、環内に NH 基を有する芳香族環 $Z^4 - L_a$ と $Z^2 - Ar_2$ または $Z^3 - Ar^2$ (Z^3 は上記定義に同じ) とを、製造法 B—5 の方法に従い反応を行うことで達成できる。

[0244] $Z_4 - L_a - Ar_2$ において、芳香族環 L_a と Ar_2 の結合が $C - N$ 結合の場合、置換反応を行って製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、環内に NH 基を有する Ar^2 と $Z^2 - L_a - Z^4$ または $Z^3 - L_a - Z^4$ とを、製造法 B—5 の方法に従い反応を行うことで達成できる。

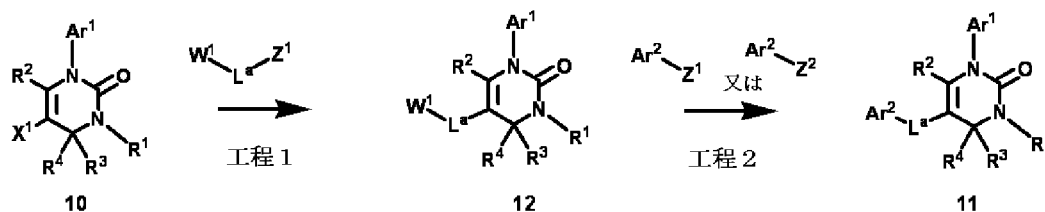
[0245] 製造法 C の各反応における溶媒の具体例としては、原料化合物の種類等に従って選択されるべきであるが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4—ジオキサン、ジメトキシエタン、 N, N —ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、トルエン、酢酸エチル、酢酸又はメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類等が挙げられ、単独あるいは混合溶媒として使用することができる。反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常 $-40^\circ C \sim 200^\circ C$ 、好ましくは $0^\circ C \sim 150^\circ C$ であり、場合によっては、加圧条件下で反応を行っても良い。

[0246] [製造法 D]

式 (I) 中、 R^0 が単結合、 L が N 、 O および S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含んでもよい 5～6 員の芳香族環基 (L_a) を表す化合物 [下記式 11 の化合物] は、下記製造法によっても製造される。また、 L が項 1 に記載の基 ($-S(=O)-$ を除く) を表す場合も同様に下記

製造法によっても製造される。

[0247] [化36]



(式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、項1の定義に同じであり、 L^a 、 Z^1 、 Z^2 、 W^1 、 X^1 は上記定義に同じである。)

[0248] [工程1] :化合物12は、化合物10と $\text{Zi-L}^a\text{-Wi}$ (Zi は上記定義に同じ)とを、製造法B-1の方法に従い、カップリング反応を行うことで製造することができる。

[0249] また、化合物12は、製造法B-3の方法に従い、化合物10における X^1 を、ホウ素化体、亜鉛ハライド体、マグネシウムハライド体等のカップリング試薬に変換したのち、該化合物と $\text{Z}^2\text{-L}^a\text{-Wi}$ (Z^2 は上記定義に同じ)とを、カップリング反応を行うことで製造することができる。

[0250] [工程2] :化合物12における Wi がハロゲン原子を示す場合、化合物11は、製造法B-1の方法に従い、化合物12と Zi-Ar^2 (Zi は上記定義に同じ)とのカップリング反応を行うことで製造することができる。

[0251] また、化合物12における Wi がハロゲン原子を示す場合、化合物11は、製造法B-3の方法に従い、化合物12の Wi をホウ素化体、亜鉛ハライド体、マグネシウムハライド体等のカップリング試薬に変換したのち、該化合物と $\text{Z}^2\text{-Ar}^2$ (Z^2 は上記定義に同じ)とのカップリング反応を行うことで製造することができる。

[0252] また、化合物12における Wi が水素原子を示す場合、化合物11は、製造法B-2の方法に従い、化合物12の L^a 基をハロゲン化したのち、 Zi-Ar^2 とカップリング反応を行うことで製造することができる。

[0253] また、化合物12の Wi が、アミノ基を示す場合、化合物11は、製造法B-4の方法に従い、 Wi をザントマイヤー反応により臭素やヨウ素等のハロゲ

ン原子に変換したのち、これと $Z\ddot{r}-Ar^2$ を、製造法 B—1 と同様の方法に従い、カップリング反応させることでも製造することができる。

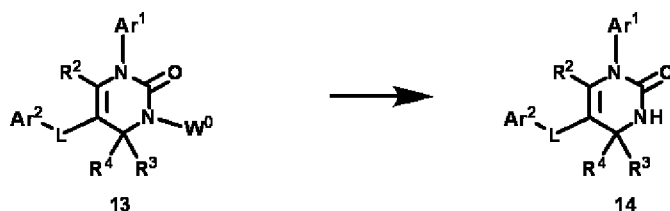
[0254] また、化合物 12 の L^a が環内に NH 基を有する場合、すなわち、 L^a を構成する基に NH 基が含まれる場合、化合物 11 は、製造法 B—5 の方法に従い、化合物 12 と Z_2-Ar^2 (Z_2 は上記定義に同じ) または Z_3-Ar^2 (Z_3 は上記定義に同じ) とを、置換反応若しくはカップリング反応を行うことで製造することができる。

[0255] 製造法 D の各反応における溶媒の具体例としては、原料化合物の種類等に従って選択されるべきであるが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4—ジオキサン、ジメトキシエタン、N, N—ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、トルエン、酢酸エチル、又はメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類等が挙げられ、単独あるいは混合溶媒として使用することができる。反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常 $-40^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、場合によっては、加圧条件下で反応を行っても良い。

[0256] [製造法 E]

式 (I) 中、 RQ が単結合、 R^1 が、水素原子を表す化合物 [下記式 14 の化合物] は、下記製造法によっても製造される。

[0257] [化 37]



[0258] (式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 L 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、項 1 の定義に同じであり、 W は、メトキシやニトロで置換されてもよいベンジル基等の保護基を表す。)

[0259] 化合物 14 は、常法に従い、化合物 13 の還元反応を行うことで製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物

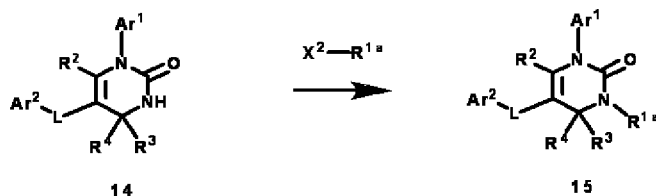
13 を、パラジウム炭素、水酸化パラジウム等の接触還元試薬を水素添加状態もしくは蟻酸アンモニウム存在下で反応させるか、またはトリフルオロ酢酸等の酸存在下で反応させるか、または、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-パラ-ベンゾキノン等の酸化剤の存在下で反応させることで達成される。

[0260] 製造法 E の各反応における溶媒の具体例としては、原料化合物の種類等に従って選択されるべきであるが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、トルエン、酢酸エチル又はメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類等が挙げられ、単独あるいは混合溶媒として使用することができる。反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常 $-40^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、場合によっては、加圧条件下で反応を行っても良い。

[0261] [製造法 F]

式 (I) 中、R が単結合、R¹ が、置換されてもよい、C₁₋₁₀ アルキル、C₂₋₆ アルケンまたは N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3~6 員の飽和若しくは 4~6 員の不飽和の脂肪族環基 (R^{1a}) を表す化合物 [下記式 15 の化合物] は、下記製造法によっても製造される。

[0262] [化 38]



[0263] (式中、Ar¹、Ar²、し R²、R³、R⁴ は、項 1 の定義に同じであり、R^{1a} は、上記定義 (置換されてもよい、C₁₋₁₀ アルキル、C₂₋₆ アルケン、N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでいて

もよい3～6員の飽和若しくは4～6員の不飽和の脂肪族環基を表す)と同じであり、 X^2 は、ハロゲン原子やトリフラー ト等に代表される脱離基を表す。
。)

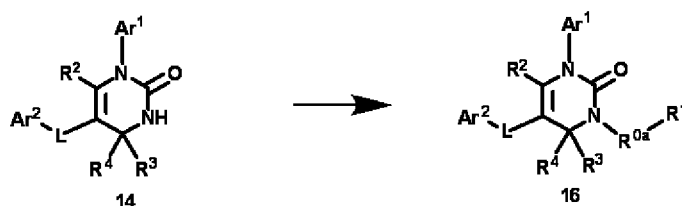
[0264] 化合物15は、常法に従い、化合物14のアルキル化反応を行うことで製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物14を、水素化ナトリウム等の水素化金属試薬、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属試薬、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属試薬、トリエチルアミン等の有機塩基試薬、塩化リチウム等のハロゲン化アルカリ金属試薬、水酸化アルカリ金属(水酸化ナトリウム等)、金属アルコキシド(t -ブトキシカリウム等)等の存在下、 X^2-R^{1a} と反応させることで達成される。(実施例23～28、142～148参照)

[0265] 製造法Fの各反応における溶媒の具体例としては、原料化合物の種類等に従って選択されるべきであるが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、 N,N -ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、トルエン、酢酸エチル等が挙げられ、単独あるいは混合溶媒として使用することができる。反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常 -40°C ～ 200°C 、好ましくは 0°C ～ 150°C であり、場合によっては、加圧条件下で反応を行っても良い。

[0266] [製造法G]

式(1)中、 R^0 が $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ の基(R^{0a})を表す化合物[下記式16の化合物]は、下記製造法によっても製造される。

[0267] [化39]



[0268] (式中、 A_{r1} 、 A_{r2} 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、項1の定義に同じであり、 R^a は上記定義 ($-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ の基を表す。)と同じである。)

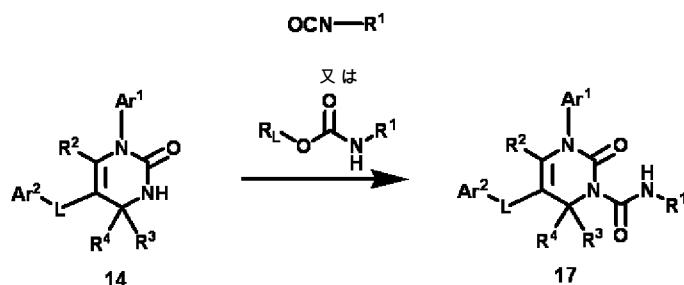
[0269] 化合物16は、常法に従い、化合物14のカルバメート化、アセチル化、スルホン化反応を行うことで製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、水素化ナトリウム等の水素化金属試薬、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属試薬、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属試薬、トリエチルアミン等の有機塩基試薬、塩化リチウム等のハロゲン化アルカリ金属試薬、水酸化アルカリ金属 (水酸化ナトリウム等)、金属アルコキシド (*t*-ブトキシカリウム等)等の存在下、化合物14を、 R^1 のカルボン酸誘導体及びスルホン酸誘導体から誘導される活性エステル、 R^1 の酸無水物、 R^1 の酸ハライド等と反応させることで達成される。活性エステルの具体例としては、*p*-ニトロフェニルエステル、2,4,5-トリクロロフェニルエステル、*N*-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、*N*-ヒドロキシフタルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、*N*-ヒドロキシピペリジンエステル、2-ピリジルチオールエステル、*N*-メチルイミダゾールエステル等が挙げられる。酸無水物としては、対称酸無水物又は混合酸無水物が用いられる。混合酸無水物の具体例としては、クロロ炭酸エチル、イソ吉草酸等との混合酸無水物が挙げられる。(実施例31、32、33参照)

[0270] 製造法Gの各反応における溶媒の具体例としては、原料化合物の種類等に従って選択されるべきであるが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、トルエン、酢酸エチル等が挙げられ、単独あるいは混合溶媒として使用することができる。反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常 -40°C ~ 200°C 、好ましくは 0°C ~ 150°C であり、場合によっては、加圧条件下で反応を行っても良い。

[0271] [製造法 H]

式 (I) 中、 R^0 が $-C(=O)NH-$ を表す化合物 [下記式 17 の化合物] は、下記製造法によっても製造される。

[0272] [化40]



[0273] (式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、項 1 の定義に同じであり、 R_L は置換されてもよい C_{1-10} アルキル、あるいは置換されていてもよいフェニル基を表す。)

[0274] 化合物 17 は、常法に従い、化合物 14 をウレア化することで製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、水素化ナトリウム等の水素化金属試薬、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属試薬、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属試薬、トリエチルアミン等の有機塩基試薬、塩化リチウム等のハロゲン化アルカリ金属試薬、水酸化アルカリ金属 (水酸化ナトリウム等)、金属アルコキシド (*t*-ブトキシカリウム等) 等の存在下、化合物 14 と R^1 のイソシアネート化合物 ($R^1-N=C=O$) あるいはカーバメート ($R_L-O-C(=O)-NH-R^1$) とを反応させることで製造することができる。(実施例 39、121 - 127 参照)

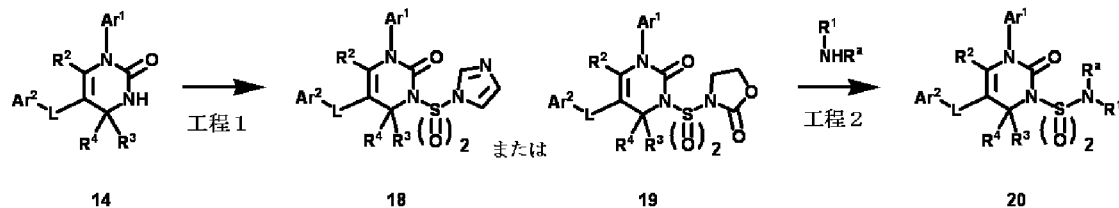
[0275] 製造法 H の各反応における溶媒の具体例としては、原料化合物の種類等に従って選択されるべきであるが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、トルエン、酢酸エチル等が挙げられ、単独あるいは混合溶媒として使用することができる。反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常 $-40^\circ\text{C} \sim 200^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$ であり、

場合によっては、加圧条件下で反応を行っても良い。

[0276] [製造法 I]

式 (I) 中、RQが $-S(=O)_2N-$ を表す化合物 [下記式 20 の化合物] は、下記製造法によって製造される。

[0277] [化 41]



[0278] (式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a は、項 1 の定義に同じである。)

[0279] [工程 1] :化合物 18 または 19 は、常法に従い、適当な溶媒中又は無溶媒下で、水素化ナトリウム等の水素化金属試薬、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属試薬、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属試薬、トリエチルアミン等の有機塩基試薬、塩化リチウム等のハロゲン化アルカリ金属試薬、水酸化アルカリ金属 (水酸化ナトリウム等)、金属アルコキシド (t-ブトキシカリウム等) 等の存在下、化合物 14 とスルホニルジジミダゾールまたは 2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-スルホニルクロリドを反応させることで製造することができる。(実施例 105 参照)

[0280] [工程 2] :化合物 20 は、常法に従い、水素化ナトリウム等の水素化金属試薬、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属試薬、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属試薬、トリエチルアミン等の有機塩基試薬、塩化リチウム等のハロゲン化アルカリ金属試薬、水酸化アルカリ金属 (水酸化ナトリウム等)、金属アルコキシド (t-ブトキシカリウム等) 等の存在下、化合物 18 または 19 と R^1R^aNH を反応させることで製造することができる。場合によっては、例えば、J. Org. Chem. 2003, 68, 115-119. 等に記載の方法、あるいはこれらに準じた方法に従い、化合物 18 と、トリフルオロ酢酸メチル等のトリフルオロ酢酸エステルを反応させたのちに、 R^1R^aNH を反応させるこ

とでも製造することができる。

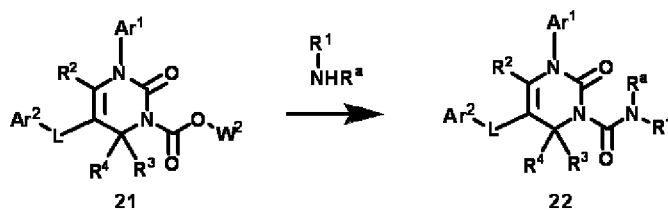
[0281] 製造法 I の各反応における溶媒の具体例としては、原料化合物の種類等に従って選択されるべきであるが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、トルエン、酢酸エチル、又はメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類等が挙げられ、単独あるいは混合溶媒として使用することができる。反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常 $-40^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、場合によっては、加圧条件下で反応を行っても良い。

[0282] R^1RaNH は、公知化合物であるが、場合によっては、例えば、*J. Med. Chem.* 2010, 53, 3517-3531 . 等に記載の方法、あるいはこれらに準じた方法に従い製造することができる。

[0283] [製造法 J]

式 (I) 中、 RQ が $-C(=O)NRa-$ を表す化合物 [下記式 22 の化合物] は、下記製造法によって製造される。

[0284] [化 42]



[0285] (式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 L 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a は、項 1 の定義に同じであり、 W^2 はフェニルや *p*-ニトロフェニル等を表す。)

[0286] 化合物 22 は、常法に従い、水素化ナトリウム等の水素化金属試薬、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属試薬、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属試薬、トリエチルアミン等の有機塩基試薬、塩化リチウム等のハロゲン化アルカリ金属試薬、水酸化ナトリウム等の水酸化アルカリ金属、*t*-ブトシカリウム等の金属アルコキシド)等の存在下、化合物 21 と R^1RaNH を反

応させることで製造することができる。

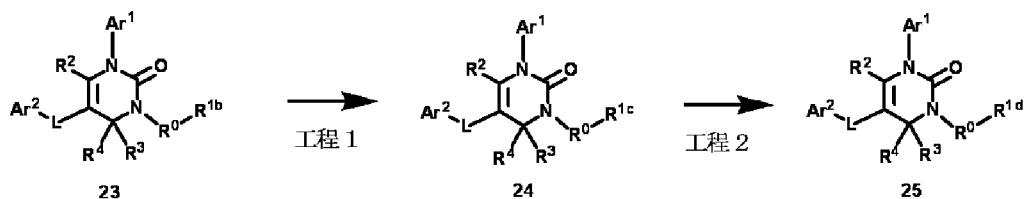
[0287] 製造法 J の各反応における溶媒の具体例としては、原料化合物の種類等に従って選択されるべきであるが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、トルエンまたは酢酸エチル等が挙げられ、単独あるいは混合溶媒として使用することができる。反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常 $-40^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、場合によっては、加圧条件下で反応を行っても良い。

[0288] [製造法 K]

式 (I) 中、 R^1 が、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}_{1-1}$ または $-\text{C}(=\text{O})_2\text{OH}$ で置換された C_{1-1} 。アルキルまたは C_{2-6} アルケン、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ で置換された N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでもよい 3~6 員の飽和若しくは 4~6 員の不飽和の脂肪族環基、或は $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ で置換された N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含んでもよい 5~6 員の芳香族環基 (R^{1c}) を表す化合物 [下記式 24 の化合物]、および R^1 が、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^i$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^a\text{R}^i$ または $-\text{O}(=\text{O})\text{OR}^b$ (R^b は、項 1 の定義に同じ。) で置換された O_{1-1} 。アルキルまたは C_{2-6} アルケン、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ または $-\text{C}(=\text{O})\text{O}_{1-1}$ で置換された $-\text{O}$ 、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでもよい 3~6 員の飽和若しくは 4~6 員の不飽和の脂肪族環基、或は $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ または $-\text{C}(=\text{O})\text{O}_{1-1}$ で置換された N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含んでもよい 5~6 員の芳香族環基 (R^{1d}) を表す化合物 [下記式 25 の化合物] は、下記製造法によって製造される。

[0289]

[化43]



[0290] (式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^0 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、項1の定義と同じであり、 R^{1b} は、 $-C(=O)OR^b$ または $-S(=O)_2OR^b$ で置換された C_{1-10} アルキルまたは C_{2-6} アルケン、 $-C(=O)OR^b$ で置換されたN、OおよびSからなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含んでもよい3~6員の飽和若しくは4~6員の不飽和の脂肪族環基、或は $-C(=O)OR^b$ で置換された、OおよびSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含んでもよい5~6員の芳香族環基を表し、 R^{1c} は、 $-C(=O)OH$ または $-S(=O)_2OH$ で置換された C_{1-10} アルキルまたは C_{2-6} アルケン、 $-C(=O)OH$ で置換されたN、OおよびSからなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含んでもよい3~6員の飽和若しくは4~6員の不飽和の脂肪族環基、或はN、OおよびSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含んでもよい5~6員の芳香族環基を表し、 R^{1d} は、 $-C(=O)NRaRi$ 、 $-S(=O)_2NRaRi$ または $-C(=O)OR^b$ で置換された C_{1-10} アルキルまたは C_{2-6} アルケン、 $-C(=O)NRcRd$ または $-C(=O)OR^b$ で置換されたN、OおよびSからなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含んでもよい3~6員の飽和若しくは4~6員の不飽和の脂肪族環基、もしくは $-C(=O)NRcRd$ 、または $-C(=O)OR^b$ で置換されたN、OおよびSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含んでもよい5~6員の芳香族環基を表し、 R^b 、 R^a 、 Ri 、 R^c 、および R^d は項1の定義と同じである。)

[0291] [工程1] :化合物24は、常法に従い、化合物23の加水分解反応を行うことで製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、水酸化ナトリウム水溶液等のアルカリ性条件下、もしくは、塩酸等

の酸性条件下で加水分解反応を行うことで達成される。(実施例 80、98 参照)

[0292] また、化合物 23 の Rib が、メトキシ若しくはニトロで置換されてもよいベンジル基を表す場合、化合物 24 は、常法に従い、化合物 23 の還元反応を行うことで製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、パラジウム炭素、水酸化パラジウム等の接触還元試薬を水素添加状態もしくは蟻酸アンモニウム存在下で反応させるか、またはトリフルオロ酢酸等の酸存在下で反応させるか、または、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノーパラベンゾキノンの酸存在下で反応させることで達成される。

[0293] [工程 2] : 化合物 25 は、常法に従い、化合物 24 のアミド化又はエステル化を行うことで製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物 24 を反応性誘導体(例えば、活性エステル、酸無水物、酸ハライド等)に変換し、各種アミン又は各種アルコールと反応させることで達成される。活性エステルの具体例としては、p-ニトロフェニルエステル、2,4,5-トリクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、N-ヒドロキシピペリジンエステル、2-ピリジルチオールエステル、N-メチルイミダゾールエステル等が挙げられる。酸無水物としては、対称酸無水物又は混合酸無水物が用いられる。混合酸無水物の具体例としては、クロロ炭酸エチル、イソ吉草酸等との混合酸無水物が挙げられる。

[0294] また、化合物 25 は、常法に従い、化合物 24 と各種アミン及び各種アルコールとを、縮合剤の存在下で反応させることによっても製造することができる。縮合剤の具体例としては、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド-1塩酸塩、N,N'-カルボニルジイミダゾール、ジメチルアミノスルホン酸クロリド、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノ

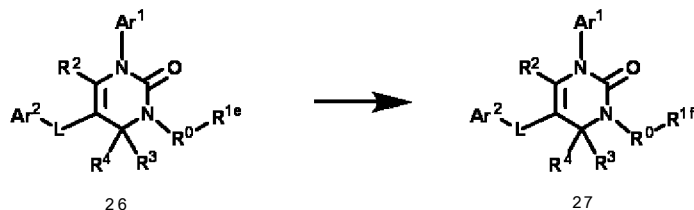
リン、ベンゾ トリアゾール _ 1 _ イル オキシ トリス (ピロリジノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファート等が挙げられる。これらの縮合剤は単独で、又はこれら縮合剤とNヒドロキシコハク酸イミド、Nヒドロキシベンゾ トリアゾール等のペプチド合成試薬とを組み合わせる用いることができる。(実施例 85 参照)

[0295] 製造法 K の各反応における溶媒の具体例としては、原料化合物の種類等に従って選択されるべきであるが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4ジオキサン、ジメトキシエタン、N,Nジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、トルエン、酢酸エチル、酢酸又はメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類等が挙げられ、単独あるいは混合溶媒として使用することができる。反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常 $-40^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、場合によっては、加圧条件下で反応を行っても良い。

[0296] [製造法 L]

式 (I) 中、 R^1 がスルホ (SO_3H)、スルホニル (SO_2R)、スルホキシド (SOR) で置換された C_{1-10} アルキル、 C_{2-6} アルケン、N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3~6 員の飽和若しくは 4~6 員の不飽和の脂肪族環基或は N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5~6 員の芳香族環基 (R^{LF}) を表す化合物 [下記式 27 の化合物] は、下記製造法によって製造される。

[0297] [化 44]



[0298] (式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 L 、 R^0 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、項 1 の定義に同じであ

り、 R^{1e} が、チオール、アルキルチオまたはスルホキシドで置換された C_{1-1} 。アルキル、 C_{2-6} アルケン、N、OおよびSからなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含んでいてもよい3~6員の飽和若しくは4~6員の不飽和の脂肪族環基、或はN、OおよびSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5~6員の芳香族環基を表し、 R^{1f} が、スルホ (SO_3H)、スルホキシド (SOR)、スルホニル (SO_2R) で置換された C_{1-1} 。アルキル、 C_{2-6} アルケン、N、OおよびSからなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含んでいてもよい3~6員の飽和若しくは4~6員の不飽和の脂肪族環基、或はN、OおよびSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5~6員の芳香族環基を表す。
)。

[0299] 化合物27は、常法に従い、化合物26を酸化することで製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中で、化合物26と、メタクロロ過安息香酸、過酸化水素、オキシソ、過ホウ酸ナトリウム等の過酸化剤とを反応させることで達成される。

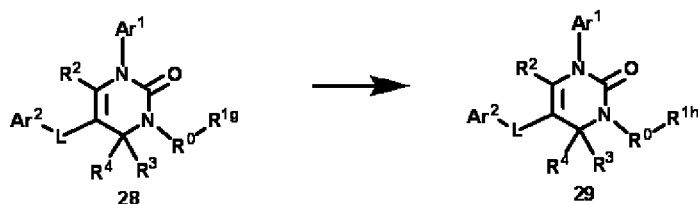
[0300] 製造法Lの各反応における溶媒の具体例としては、原料化合物の種類等に従って選択されるべきであるが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、トルエン、酢酸エチル、酢酸等が挙げられ、単独あるいは混合溶媒として使用することができる。反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常 $-40^{\circ}C \sim 200^{\circ}C$ 、好ましくは $0^{\circ}C \sim 150^{\circ}C$ であり、場合によっては、加圧条件下で反応を行っても良い。

[0301] [製造法M]

式(1)中、 R^1 がオキシソで置換された C_{1-1} 。アルキル、 C_{2-6} アルケン、又はN、OおよびSからなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含んでいてもよい3~6員の飽和若しくは4~6員の不飽和の脂肪族環基 (R^{1h})を表す化合物 [下記式29の化合物] は、下記製造法によって製造される。

[0302]

[化45]



[0303] (式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 L 、 R^0 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、項1の定義に同じであり、 R^{1g} が、水酸基で置換された C_{1-10} アルキル、 C_{2-6} アルケン、又はN、OおよびSからなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含んでいてもよい3~6員の飽和若しくは4~6員の不飽和の脂肪族環基を表し、 R^{1h} が、オキシ基で置換された C_{1-10} アルキル、 C_{2-6} アルケン、又は置換されたN、OおよびSからなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含んでいてもよい3~6員の飽和又は若しくは4~6員の不飽和の脂肪族環基を表す。)

[0304] 化合物29は、常法に従い、化合物28を酸化することで製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物28とデス'マーチン試薬、ニクロム酸カリウム、次亜塩素酸ナトリウム、ジョーンズ試薬、ニクロム酸ピリジニウム等の酸化剤を反応させることで達成される。

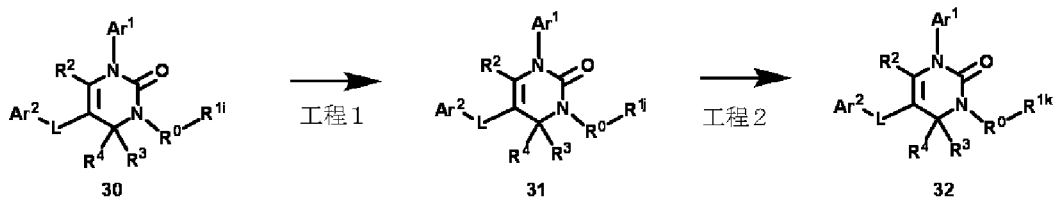
[0305] 製造法Mの各反応における溶媒の具体例としては、原料化合物の種類等に従って選択されるべきであるが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、トルエン、酢酸エチル、酢酸等が挙げられ、単独あるいは混合溶媒として使用することができる。反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常 -40°C ~ 200°C 、好ましくは 0°C ~ 150°C であり、場合によっては、加圧条件下で反応を行っても良い。

[0306] [製造法N]

式(1)中、 R^1 がアルデヒドで置換された C_{1-10} アルキルまたは C_{2-6} ア

ルケン (R^{1j}) である化合物 [下記式 31 の化合物]、 R_i が $C_{H_2}NRcRd$ で置換された C_{1-1} 。アルキルまたは C_{2-6} アルケン (R_{ik}) である化合物 [下記式 32 の化合物] は、下記製造法によっても製造される。

[0307] [化46]



[0308] (式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^0 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、項 1 の定義と同じであり、 R^{1i} が、アセタール基 ($CH(O R^h)_2$ 、 R^h は、項 1 の定義と同じである。) で置換された C_{1-6} 。アルキルまたは C_{2-6} アルケンを表し、 R^{1j} が、アルデヒドで置換された C_{1-1} 。アルキルまたは C_{2-6} アルケンを表し、 R_{ik} が、 $C_{H_2}NRcRd$ (R_c および R_d の定義は、項 1 と同じである。) で置換された C_{1-6} 。アルキルまたは C_{2-6} アルケンを表す。)

[0309] [工程 1] : 化合物 31 は、常法に従い、化合物 30 のアセタール基を脱保護することで製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物 30 と p -トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、塩酸等の酸試薬を反応させることで達成される。

[0310] [工程 2] : 化合物 32 は、常法に従い、化合物 31 の還元的アミノ化反応を行うことで製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物 31 と NR^aR^b とを、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、シアノ水素化ホウ素化ナトリウム等のヒドリド試薬とを、酢酸、塩酸等の酸共存下で反応させることで達成される。

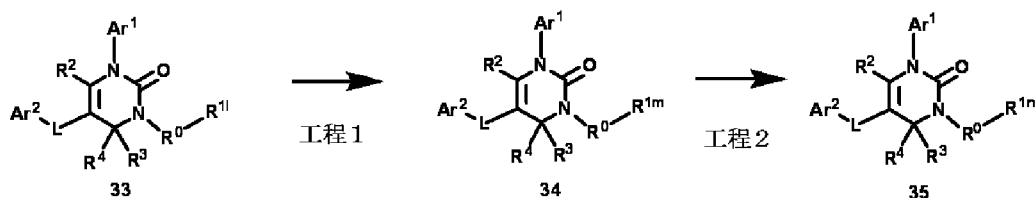
[0311] 製造法 N の各反応における溶媒の具体例としては、原料化合物の種類等に従って選択されるべきであるが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、トルエン、酢酸エチル、酢酸又はメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類等が挙げられ、単独あるいは混合溶媒として使用するこ

とができる。反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常 $-40^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、場合によっては、加圧条件下で反応を行っても良い。

[031 2] [製造法 0]

式 (I) 中、 R^1 が、 NHRa で置換された C_{1-10} アルキルまたは C_{2-6} アルケン、 NHRa で置換された N 、 O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3~6 員の飽和若しくは 4~6 員の不飽和の脂肪族環基、或は NHRa で置換された N 、 O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5~6 員の芳香族環基 (R^{1m}) である化合物 [下記式 34 の化合物]、および R^i が $\text{NRaO} (= \text{O}) - \text{A}'$ 、 $\text{NR}^a\text{C} (= \text{O}) \text{R}^h$ (R^h は、項 1 の定義に同じ)、 $\text{NR}^a\text{C} (= \text{O}) \text{O} \text{R}^h$ 、 $\text{NR}^a\text{C} (= \text{O}) \text{NR}^c\text{R}^d$ または $\text{NR}^a\text{S} (= \text{O}) \text{R}^b$ で置換された C_{1-10} アルキルまたは C_{2-6} アルケン、 $-\text{NR}^a\text{C} (= \text{O}) \text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C} (= \text{O}) \text{NR}^c\text{R}^d$ または $-\text{NR}^a\text{S} (= \text{O}) \text{R}^b$ で置換された N 、 O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3~6 員の飽和若しくは 4~6 員の不飽和の脂肪族環基、或は $-\text{NRaO} (= \text{O}) \text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C} (= \text{O}) \text{NR}^c\text{R}^d$ または $-\text{NR}^a\text{S} (= \text{O}) \text{R}^b$ で置換された N 、 O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5~6 員の芳香族環基 (R^{1n}) である化合物 [下記式 35 の化合物] は、下記製造法によっても製造される。

[031 3] [化 47]



[0314] (式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 L 、 R_0 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、項 1 の定義に同じであり、 R^i が $\text{NRaC} (= \text{O}) \text{O} \text{R}^b$ で置換された C_{1-10} アルキル、 C_{2-6} アルケン、 $\text{NRaO} (= \text{O}) \text{O} \text{R}^b$ で置換された N 、 O および S からなる群から選択

される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和若しくは 4 ~ 6 員の不飽和の脂肪族環基または $\text{NR}^a\text{O} (= 0)$ OR^b で置換された N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基を表し、 Rim が NHR^a で置換された O_{1-1} 。アルキルまたは C_{2-6} アルケン、 NHR^a で置換された N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和若しくは 4 ~ 6 員の不飽和の脂肪族環基、或は NHR^a で置換された N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基を表し、 R^{1n} が、 $\text{NR}^a\text{C} (= 0) - \text{A}'$ 、 $\text{NR}^a\text{C} (= 0) \text{R}^h$ 、 $\text{NR}^a\text{C} (= 0) \text{OR}^h$ 、 $\text{NR}^a\text{C} (= 0) \text{NR}^c\text{R}^d$ または $\text{NR}^a\text{S} (= 0) \text{mR}^b$ で置換された O_{1-10} アルキルまたは C_{2-6} アルケン、 $-\text{NR}^a\text{C} (= 0) \text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C} (= 0) \text{NR}^c\text{R}^d$ または $-\text{NR}^a\text{S} (= 0) \text{mR}^b$ で置換された N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和若しくは 4 ~ 6 員の不飽和の脂肪族環基、或は $-\text{NR}^a\text{C} (= 0) \text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C} (= 0) \text{NR}^c\text{R}^d$ または $-\text{NR}^a\text{S} (= 0) \text{mR}^b$ で置換された N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基を表す。ここにおいて m は 1 または 2 の整数を表し、 R^a 、 R^b 、 A' 、 R^h 、 R^c 、および R^d 項 1 の定義と同じ。)

[031 5] [工程 1] : 化合物 34 は、常法に従い、化合物 33 の加水分解反応もしくは還元反応により、カルバメート基を脱保護することで製造することができる。例えば、この反応は、製造法ベの [工程 1] と同様の方法に従い達成される。(実施例 100、101 参照)

[031 6] [工程 2] : 化合物 35 は、常法に従い、化合物 34 のアミド化反応を行うことで製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物 34 とカルボン酸誘導体及びスルホン酸誘導体から誘導される各種活性エステル、各種酸無水物または各種酸ハライド等と反応させることで達成される。活性エステルの具体例としては、p-ニトロフェニルエス

テル、2, 4, 5-トリクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、N-ヒドロキシピペリジンエステル、2-ピリジルチオールエステル、N-メチルイミダゾールエステル等が挙げられる。

酸無水物としては、対称酸無水物又は混合酸無水物が用いられる。混合酸無水物の具体例としては、クロロ炭酸エチル、イソ吉草酸等との混合酸無水物が挙げられる。(実施例102~104参照)

[031 7] また、化合物35は、常法に従い、化合物34と各種カルボン酸及びスルホン酸とを縮合剤の存在下で反応させることによっても製造することができる。縮合剤の具体例としては、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド¹塩酸塩、N, N'-カルボニルジイミダゾール、ジメチルアミノスルホン酸クロリド、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン、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ァート等が挙げられる。これらの縮合剤は単独で、又はこれら縮合剤とN-ヒドロキシコハク酸イミド、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール等のペプチド合成試薬とを組み合わせる用いることができる。

[031 8] また、化合物35は、常法に従い、化合物34をウレア化することで製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物34と各種置換イソシアネート化合物等を反応させることで製造することができる。また、化合物35は、常法に従い、化合物34を反応性誘導体(例えば、活性カルバメート等)に変換し、各種アミンと反応させることでも製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物34とクロロ蟻酸フェニル、カルボジイミダゾール等を反応させたのち、各種アミンを反応させることで達成される。これらウレア化反応は、場合によっては、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化金属試薬、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、又は、トリエチルアミ

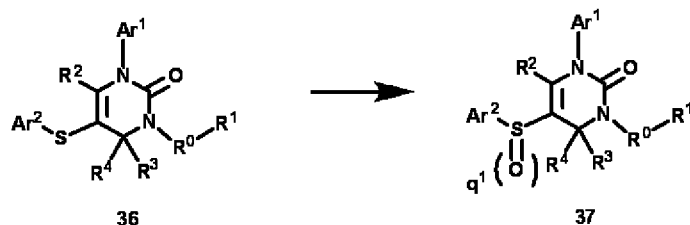
ン、エチルジイソプロピルアミン、N—メチルモルホリン、ピリジン、4—ジメチルアミノピリジン等の有機塩基の存在下で行うこともある。

[0319] 製造法Oの各反応における溶媒の具体例としては、原料化合物の種類等に従って選択されるべきであるが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4—ジオキサン、ジメトキシエタン、N,N—ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、トルエン、酢酸エチル、酢酸又はメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類等が挙げられ、単独あるいは混合溶媒として使用することができる。反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常−40℃～200℃、好ましくは0℃～150℃であり、場合によっては、加圧条件下で反応を行っても良い。

[0320] [製造法P]

式(1)中、Lが、—S(=O)—または—S(=O)₂—である化合物[下記式37の化合物]は、下記製造法によっても製造される。

[0321] [化48]



[0322] (式中、Ar¹、Ar²、R₀、R₁、R₂、R₃、R₄は、項1の定義に同じであり、q¹は、1または2の整数を表す。)

[0323] 化合物37は、常法に従い、化合物36を酸化することで製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中で、化合物35と、メタクロロ過安息香酸、過酸化水素、オキシソ、過ホウ酸ナトリウム等の過酸化剤とを反応させることで達成される。(実施例106参照)

[0324] 製造法Pの各反応における溶媒の具体例としては、原料化合物の種類等に従って選択されるべきであるが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4—ジオキサン、ジメトキシエタン、

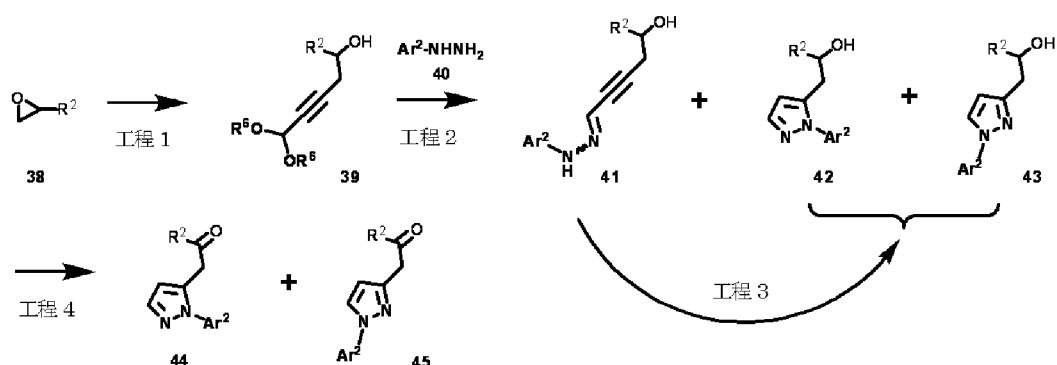
トルエン、酢酸エチル、酢酸等が挙げられ、単独あるいは混合溶媒として使用することができる。反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常 $-40^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、場合によっては、加圧条件下で反応を行っても良い。

[0325] 次に、前記製造法 A ~ C における各種原料化合物の合成を示す。

[0326] [製造法 Q]

L がピラゾールを表す原料化合物は、下記製造法によって製造される。

[0327] [化 49]



[0328] (式中、 Ar^2 、 R^2 は、項 1 の定義に同じであり、 R^6 は、 C_{1-6} アルキルを表す。)

[0329] 化合物 38 は、公知化合物であるが、又は公知の化合物の製法に準じて製造することができる。例えば、Journal of Fluorine Chemistry, 2007, 128, 1255-1259 等に記載の方法、あるいはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0330] [工程 1] :

化合物 39 は、常法に従い、化合物 38 へのプロパルギルジアルキルアセタール化合物の付加反応を行うことで製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、プロパルギルジアルキルアセタール化合物をブチルリチウム等のアルキル金属試薬と反応させたのちに、化合物 38 と反応させることで達成される。この付加反応においては、ヘキサメチルリン酸トリアミド、ヨウ素等の共存下で行う場合もある。この反応は、例えば、J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 14702-14703 等に記載の方法、あるいはこ

れらに準じた方法に従っても達成される。(参考例 1 参照)

[0331] [工程 2] :

化合物 4 1、4 2、4 3 は、常法に従い、適当な溶媒中で、化合物 3 9 と $A r^2$ の環内の炭素原子にヒドラジンが置換した化合物 ($A r^2 - N H N H_2$) とを反応させることで製造することができる。この反応における $A r^2 - N H N H_2$ は塩酸塩でもよく、場合によっては塩酸、硫酸、酢酸等の酸存在下において行う場合もある。(参考例 2、3、4、5 参照)

[0332] [工程 3] :

化合物 4 2、4 3 は、常法に従い、適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物 4 1 を、塩酸、酢酸等の酸や三塩化金等のルイス酸の存在下で環化反応を行うことで製造することができる。(参考例 6 参照)

[0333] [工程 4] : 化合物 4 4、4 5 は、常法に従い、化合物 4 2、4 3 の酸化反応を行うことで製造することができる。例えばこの反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物 4 2、4 3 とデスマーチン試薬、ジョーンズ試薬、ピリジニウムジクロメート等の酸化剤を反応させるか、スワン酸化等の酸化反応を行うことで達成される。(参考例 7 参照)

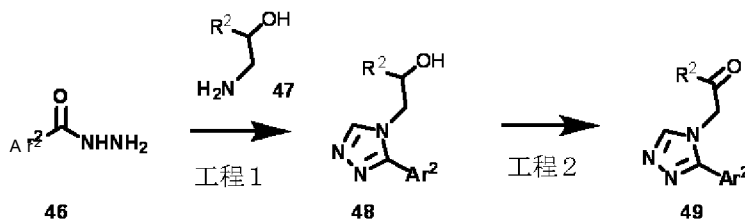
[0334] 製造法 Q の各反応における溶媒の具体例としては、原料化合物の種類等に従って選択されるべきであるが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、トルエン、酢酸エチル、酢酸又はメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類等が挙げられ、単独あるいは混合溶媒として使用することができる。反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常 $-40^{\circ}C \sim 200^{\circ}C$ 、好ましくは $0^{\circ}C \sim 150^{\circ}C$ であり、場合によっては、加圧条件下で反応を行っても良い。

[0335] [製造法 R]

しが トリアゾールを表す原料化合物は、下記製造法によって製造される。

[0336]

[化50]



[0337] (式中、Ar²、R²は、項1の定義に同じである。)

[0338] 化合物46は、公知化合物であるか、又は公知の化合物の製法に準じて製造することができる。例えば、J. Org. Chem. 2009, 74, 6410-6413. 等に記載の方法、あるいはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0339] [工程1] : 化合物48は、常法に従い、化合物46と化合物47の環化反応を行うことで製造することができる。例えばこの反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物46と化合物47とを、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタールと酢酸存在下で反応させることで達成される。例えば、Org. Lett. 2004, 17(6), 2969-2971. 等に記載の方法、あるいはこれらに準じた方法に従って製造することができる。(参考例8、43、44参照)

[0340] 化合物47は、公知化合物であるか、又は公知の化合物の製法に準じて製造することができる。例えば、WO2008122767等に記載の方法、あるいはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0341] [工程2] :

化合物49は、常法に従い、化合物48の酸化反応を行うことで製造することができる。例えば、この反応は、製造法Qの[工程4]と同様の方法に従い達成される。(参考例9、45、46参照)

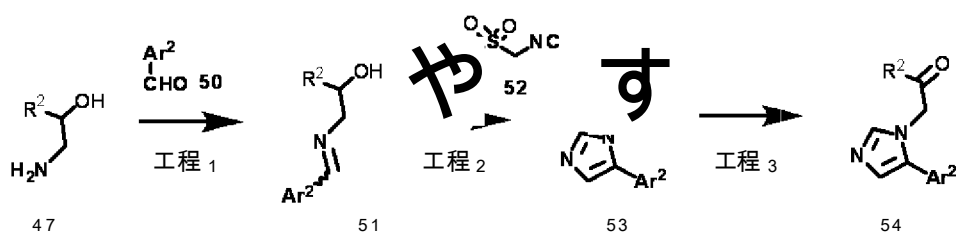
[0342] 製造法Rの各反応における溶媒の具体例としては、原料化合物の種類等に従って選択されるべきであるが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、トルエン、酢酸エチル、酢酸又はメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類等が挙げられ、単独あるいは混合溶媒として使用するこ

とができる。反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常 $-40^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、場合によっては、加圧条件下で反応を行っても良い。

[0343] [製造法 S]

化合物 51 を表す原料化合物は、下記製造法によって製造される。

[0344] [化 51]



[0345] (式中、 Ar^2 、 R^2 は、項 1 の定義に同じである。)

[0346] 化合物 50 は、公知化合物であるか、又は公知の化合物の製法に準じて製造することができる。例えば、 $\text{Ar}^2-\text{CO}_2\text{R}^7$ (R^7 は、 C_{1-6} アルキルまたは水素原子を表す)の還元反応、 $\text{Ar}^2-\text{CH}_2\text{OH}$ の酸化反応、 Ar^2 のホルミル化反応等を行うことで製造することができる。

[0347] [工程 1] :化合物 51 は、常法に従い、化合物 47 と化合物 50 を反応させることで製造することができる。例えばこの反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物 47 と化合物 50 を、パラトルエンスルホン酸等の酸触媒存在下で反応させることで達成される。この反応は、*J. Med. Chem.* 2003, 46, 3463-3475 等に記載の方法、あるいはこれらに準じた方法に従っても製造することができる。

[0348] [工程 2] :化合物 53 は、常法に従い、適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物 51 と化合物 52 (トシルメチルイソシアニド)との環化反応を行うことで製造することができる。この反応は、例えば、*J. Med. Chem.* 2003, 46, 3463-3475 等に記載の方法、あるいはこれらに準じた方法に従っても達成される。

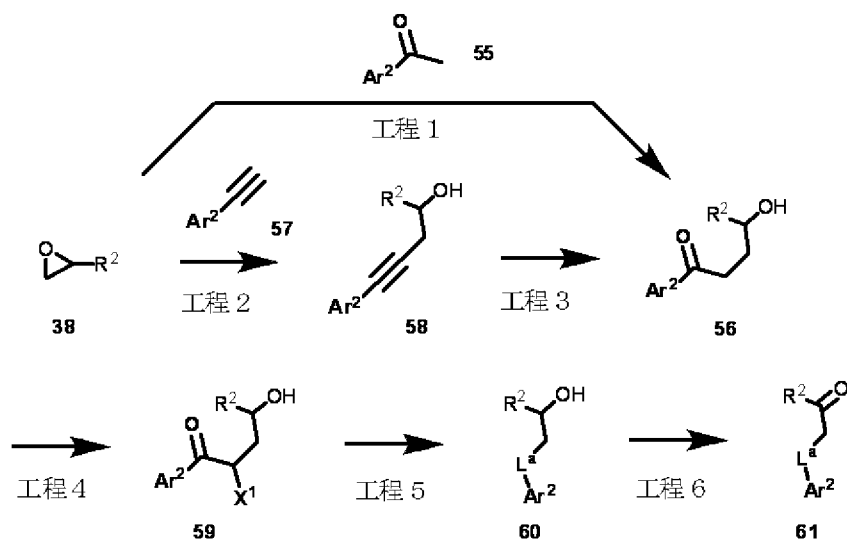
[0349] [工程 3] :化合物 54 は、常法に従い、化合物 53 の酸化反応を行うことで製造することができる。例えば、この反応は、製造法 Q の [工程 4] と同様の方法に従い達成される。

[0350] 製造法 S の各反応における溶媒の具体例としては、原料化合物の種類等に従って選択されるべきであるが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4—ジオキサン、ジメトキシエタン、N, N—ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、トルエン、酢酸エチル、酢酸又はメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類等が挙げられ、単独あるいは混合溶媒として使用することができる。反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常 $-40^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、場合によっては、加圧条件下で反応を行っても良い。

[0351] [製造法 T]

L が N、O および S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5～6 員の芳香族環基 (L^a) を表す原料化合物は、下記製造法によっても製造される。また、L が項 1 に記載の基 (L^a (S (=O))_n を除く) を表す場合も同様に下記製造法によっても製造される。

[0352] [化 52]



[0353] (式中、Ar²、R²は、項 1 の定義に同じであり、L^aは、N、O および S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5～6 員の芳香族環基を表し、X¹は、ハロゲン原子を表す。)

[0354] 化合物 55 は、公知化合物であるか、又は公知の化合物の製法に準じて製

造することができる。例えば、 $\text{Ar}_2\text{-CHOHCH}_3$ の酸化反応、 Ar_2 のアセチル化反応等を行うことで製造することができる。

[0355] [工程 1] :化合物 56 は、常法に従い、化合物 38 への化合物 55 の付加反応を行うことで製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物 55 をリチウムビス トリエチルシリルアミドやリチウムジイソプロピルアミド等の金属試薬と反応させたのちに、化合物 38 と反応させることで達成される。この反応は、例えば、Tetrahedron Letters, 1991, 32, 7583-7586. 等に記載の方法、あるいはこれらに準じた方法に従っても達成される。

[0356] [工程 2] :化合物 58 は、常法に従い、化合物 38 への化合物 57 の付加反応を行うことで製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物 57 をブチルリチウム等のアルキル金属試薬と反応させたのちに、化合物 38 と反応させることで達成される。この付加反応においては、ヘキサメチルリン酸 トリアミド、ヨウ素等の共存下で行う場合もある。この反応は、例えば、J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 14702-14703 等に記載の方法、あるいはこれらに準じた方法に従っても達成される。

[0357] 化合物 57 は、公知化合物であるが、J. Med. Chem. 2010, 53, 699-714. 等に記載の方法に準じ、 Ar^2 とアセチレン試薬とを反応させることで製造することができる。

[0358] [工程 3] :化合物 56 は、常法に従い、化合物 58 への水の付加反応を行うことで製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物 58 をトリメチルシリル トリフレー トやギ酸と反応させることで達成される。この反応は、例えば、Eur. J. Org. Chem. 2008, 5461 -5469. 等に記載の方法、あるいはこれらに準じた方法に従っても達成される。

[0359] [工程 4] :化合物 59 は、常法に従い、化合物 56 のハロゲン化を行うことで製造することができる。例えば、この反応は適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物 56 と、N-ヨードスクシンイミド、N-プロモスクシンイミド、ヨウ化カリウムとセリウムアンモニウムナイトレート、ヨウ素、臭素等の

ハロゲン化剤と反応させることで達成される。

[0360] [工程 5] :化合物 60 は、常法に従い、化合物 59 の環化反応を行うことで製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物 59 とメタンチオアミド、ホルムアミド、メタンイミドアミド等を反応させることで達成される。これら環化反応は、炭酸アルカリ金属（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等）、リン酸アルカリ金属（リン酸カリウム等）、有機塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等）、ハロゲン化アルカリ金属（塩化リチウム、フッ化セシウム等）、水酸化アルカリ金属（水酸化ナトリウム等）、金属アルコキシド（t-ブトキシカリウム等）、酢酸アンモニウム等の存在下で行う場合もある。この反応は、例えば、W 020061 37658、Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters, 2007, 17, 5115-5120. 等に記載の方法、あるいはこれらに準じた方法に従っても達成される。

[0361] [工程 6] :化合物 61 は、常法に従い、化合物 60 の酸化反応を行うことで製造することができる。例えば、この反応は、製造法 Q の [工程 4] と同様の方法に従い達成される。（参考例 150 参照）

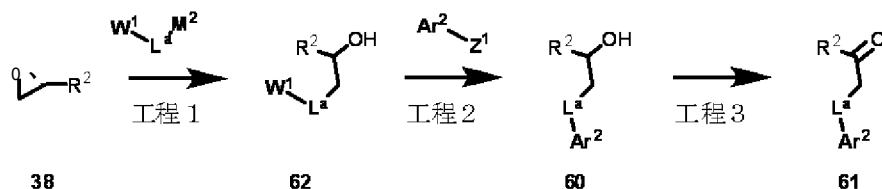
[0362] 製造法 T の各反応における溶媒の具体例としては、原料化合物の種類等に従って選択されるべきであるが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、トルエン、酢酸エチル、酢酸又はメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類等が挙げられ、単独あるいは混合溶媒として使用することができる。反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常 -40℃～200℃、好ましくは 0℃～150℃であり、場合によっては、加圧条件下で反応を行っても良い。

[0363] [製造法 U]

L が N、O および S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5～6 員の芳香族環基（L₁）を表す原料化合物は、下記製造

法によっても製造される。また、L が項 1 に記載の基 ($\text{L}^{\text{S}} (= \text{O})$) を除く) を表す場合も同様に下記製造法によっても製造される。

[0364] [化 53]



[0365] (式中、 Ar^2 、 R^2 は、項 1 の定義に同じであり、 L^{a} 、 W^1 、 Z^1 は、上記定義に同じであり、 M_2 は、リチウム、マグネシウムハライド、亜鉛ハライド等を表す。)

[0366] $\text{W}^1\text{-L}^{\text{a}}\text{-M}_2$ は、公知化合物であるか、又は公知の製法に準じて製造することができる。例えば、常法に従い、 $\text{W}^1\text{-L}^{\text{a}}\text{-Z}^4$ (Z^4 は上記定義に同じ) をブチルリチウム等のアルキルリチウム試薬と反応させることで製造することができる。また、 Z^4 がハロゲンを表す場合には、常法に従い、 Z^4 をメチルマグネシウムプロミド等のアルキルマグネシウムハライド試薬と反応させることで、 Z^4 をマグネシウムハライドに置換することができ、同様に、亜鉛粉末やアルキル亜鉛ハライド試薬等を反応させることで、 Z^4 を亜鉛ハライドに置換することができる。ただし、 W^1 が、アミノ基を表す場合には、*t*-ブトキシカルボニル等で保護されている。これら反応は、例えば、Org. Lett. 2001, 3, 835-838. 等に記載の方法、あるいはこれらに準じた方法に従っても達成される。

[0367] [工程 1] :化合物 62 は、常法に従い、適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物 38 への $\text{W}^1\text{-L}^{\text{a}}\text{-M}_2$ の付加反応を行うことで製造することができる。この付加反応においては、ヘキサメチルリン酸トリアミド、ヨウ素等の共存下で行う場合もある。これら反応は、例えば、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, 19, 1559-1563. 等に記載の方法、あるいはこれらに準じた方法に従っても達成される。

[0368] [工程 2] :化合物 62 における W^1 がハロゲン原子を示す場合、化合物 60

は、製造法 B₁の方法に従い、化合物 62 と Z_1-Ar^2 (Z_1 は上記定義に同じ) とのカップリング反応を行うことで製造することができる。

[0369] また、化合物 62 における W_i がハロゲン原子を示す場合、化合物 60 は、製造法 B₃の方法に従い、化合物 62 の W_i をホウ素化体、亜鉛ハライド体、マグネシウムハライド体等のカップリング試薬に変換したのち、該化合物と Z^2-Ar^2 (Z^2 は上記定義に同じ) とのカップリング反応を行うことで製造することができる。

[0370] また、化合物 62 における W_i が水素原子を示す場合、化合物 60 は、製造法 B₂の方法に従い、化合物 62 の L^a 基をハロゲン化したのち、 Z_1-Ar^2 とカップリング反応を行うことで製造することができる。

[0371] また、化合物 62 の W_i が、t-ブトキシカルボニル等で保護されたアミノ基を示す場合、化合物 60 は、アミノ基の脱保護を行い、常法に従いザンドマイヤー反応により臭素やヨウ素等のハロゲン原子に変換したのち、これと Z_1-Ar^2 を製造法 B₁と同様の方法に従い、カップリング反応させることでも製造することができる。

[0372] また、化合物 62 の L^a が環内に NH 基を有する場合、すなわち、 L^a を構成する基に NH 基が含まれる場合、化合物 60 は、製造法 B₅の方法に従い、化合物 62 と Z_2-Ar^2 (Z_2 は上記定義に同じ) または Z_3-Ar^2 (Z_3 は上記定義に同じ) とを、置換反応若しくはカップリング反応を行うことで製造することができる。

[0373] [工程 3] : 化合物 61 は、常法に従い、化合物 60 の酸化反応を行うことで製造することができる。例えば、この反応は、製造法 Q の [工程 4] と同様の方法に従い達成される。

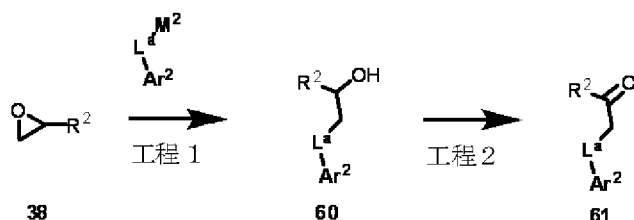
[0374] 製造法 U の各反応における溶媒の具体例としては、原料化合物の種類等に従って選択されるべきであるが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、トルエン、酢酸エチル、酢酸又はメタノール、エタノール、イソプロパノール

ル等のアルコール類等が挙げられ、単独あるいは混合溶媒として使用することができる。反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常 $-40^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、場合によっては、加圧条件下で反応を行っても良い。

[0375] [製造法 V]

L が N、O および S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5～6 員の芳香族環基 (L_a) を表す原料化合物は、下記製造法によっても製造される。また、L が項 1 に記載の基 (L_a (≠ O) - を除く) を表す場合も同様に下記製造法によっても製造される。

[0376] [化 54]



[0377] (式中、Ar₂、R₂は、項 1 の定義に同じであり、L_a、M₂は、上記定義と同じである。)

[0378] Ar₂-L_a-M₂は、公知化合物であるか、または、製造法 U の W¹-L³-M₂の合成法に従い、Ar₂-L_a-Z⁴を用いて製造することができる。

[0379] [工程 1] :化合物 60 は、常法に従い、適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物 38 への Ar₂-L_a-M₂の付加反応を行うことで製造することができる。この付加反応においては、ヘキサメチルリン酸トリアミド、ヨウ素等の共存下で行う場合もある。この反応は、例えば、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, 19, 1559-1563. 等に記載の方法、あるいはこれらに準じた方法に従っても達成される。

[0380] [工程 2] :化合物 61 は、常法に従い、化合物 60 の酸化反応を行うことで製造することができる。例えば、この反応は、製造法 Q の [工程 4] と同様の方法に従い達成される。

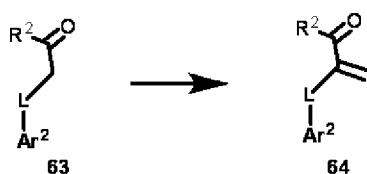
[0381] 製造法 V の各反応における溶媒の具体例としては、原料化合物の種類等に

従って選択されるべきであるが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、トルエン、酢酸エチル、酢酸等が挙げられ、単独あるいは混合溶媒として使用することができる。反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常 $-40^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、場合によっては、加圧条件下で反応を行っても良い。

[0382] [製造法W]

下記原料化合物は、下記製造法によっても製造される。

[0383] [化55]



[0384] (式中、 Ar^2 、 L 、 R^2 は、項1の定義に同じである。)

[0385] 化合物64は、常法に従い、化合物63のエキシメチレン化を行うことで製造することができる。例えばこの反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物63とホルムアルデヒド水溶液やパラホルムアルデヒド等を、酢酸や塩酸等の酸およびピペリジンやジメチルアミン等のアミン試薬存在下で反応を行うことで達成される。(参考例16、17、47、48、51参照)

[0386] また、化合物64は、常法に従い、適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物63と無水酢酸存在下、N, N, N, N-テトラメチルジアミノメタンとを反応させることでも製造することができる。この反応は、*J. Med. Chem.* 1987, 30, 1497-1502. 等に記載の方法、あるいはこれらに準じた方法に従っても達成される。(参考例13参照)

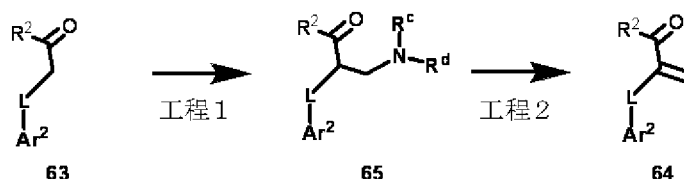
[0387] また、化合物64は、常法に従い、適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物63とEschenmoser塩 ($\text{Me}_2\text{N}^+=\text{CH}_2\text{I}^-$) を反応させることでも製造することができる。

[0388] 製造法Wの各反応における溶媒の具体例としては、原料化合物の種類等に従って選択されるべきであるが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4—ジオキサン、ジメトキシエタン、N, N—ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、トルエン、酢酸エチル、酢酸又はメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類等が挙げられ、単独あるいは混合溶媒として使用することができる。反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常 $-40^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、場合によっては、加圧条件下で反応を行っても良い。

[0389] [製造法X]

下記原料化合物は、下記製造法によっても製造される。

[0390] [化56]



[0391] (式中、 Ar^2 、し R^2 は、項1の定義に同じであり、 R^c 、 R^d は、それぞれ独立して、 C_{1-3} アルキルを示すか、或いは一緒になって、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンを表す。)

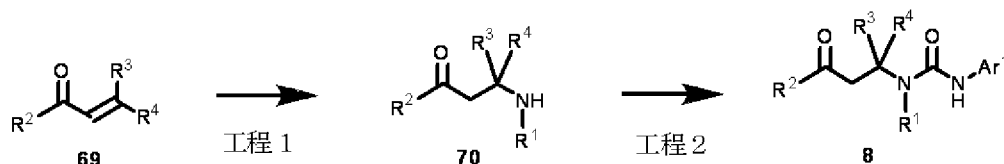
[0392] [工程1] :化合物65は、常法に従い、適当な溶媒中又は無溶媒下、化合物63とホルムアルデヒド水溶液やパラホルムアルデヒド等を、ピペリジンやジメチルアミン等のアミン試薬を反応させることで製造することができる。場合によっては、この反応は、酢酸や塩酸等の酸存在下で行われる。あるいは市販されているEschenmoser塩 ($\text{Me}_2\text{CN}=\text{CH}_2\text{I}$) 等と化合物63とを反応させることにより製造することができる。

[0393] [工程2] :化合物64は、常法に従い、適当な溶媒中又は無溶媒下、化合物65とヨウ化メチル等のアルキルハライドを反応させたのち、水素化ナトリウム等の水素化金属試薬、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属試薬、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属試薬、トリエチルアミン等の有機塩基試

[0400] [製造法 Z]

製造法 C の原料化合物は、下記製造法によっても製造することができる。

[0401] [化 58]



[0402] (式中、 Ar^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、項 1 の定義に同じである。)

[0403] 化合物 69 は、公知化合物であるか、又は公知の化合物の製法に準じて製造することができる。例えば、Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999), (5), 114-117; 1980 等に記載の方法、あるいはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0404] [工程 1] : 化合物 70 は、公知化合物であるか、又は公知の化合物の製法に準じて化合物 69 と $\text{R}^1\text{---NH}_2$ を用いて製造することができる。例えば、WO 2008/8518 等に記載の方法、あるいはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0405] [工程 2] : 化合物 8 は、常法に従い、化合物 70 をウレア化することで製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、水素化ナトリウム等の水素化金属試薬、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属試薬、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属試薬、トリエチルアミン等の有機塩基試薬、塩化リチウム等のハロゲン化アルカリ金属試薬、水酸化アルカリ金属 (水酸化ナトリウム等)、金属アルコキシド (t-ブトキシカリウム等) 等の存在下、化合物 70 と $\text{Ar}^1\text{---N}=\text{C}=\text{O}$ のイソシアネート化合物 ($\text{Ar}^1\text{---N}=\text{C}=\text{O}$) を反応させることで製造することができる。また、化合物 8 は、常法に従い、化合物 70 を反応性誘導体 (例えば、活性カルバメート等) に変換し、 $\text{Ar}^1\text{---NH}_2$ と反応させることで製造することができる。 (参考例 27 参照)

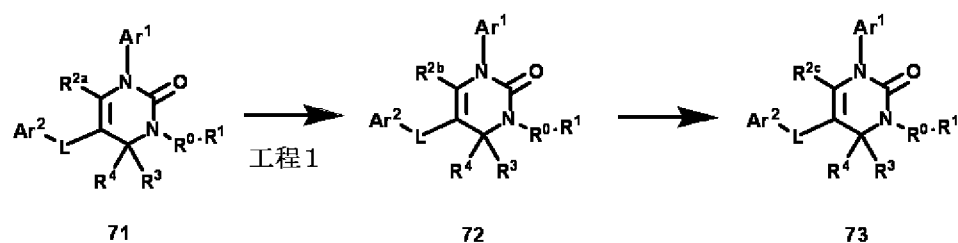
[0406] 製造法 Z の各反応における溶媒の具体例としては、原料化合物の種類等に

従って選択されるべきであるが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、酢酸又はメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類が挙げられ、単独あるいは混合溶媒として使用することができる。反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常 $-40^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、場合によっては、加圧条件下で反応を行っても良い。

[0407] [製造法A a]

式(1)中、 R^2 がハロゲン原子で置換されている C_{1-3} アルキルを表す化合物[下記式72の化合物]および、 R^2 が、水酸基、 $-NRCR^d$ 、 $-OR^a$ および $-OC(=O)R^a$ からなる群から選択される置換基で置換されている C_{1-3} アルキルを表す化合物[下記式73の化合物]は、下記製造法によって製造される。

[0408] [化59]



[0409] (式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 L 、 R^0 、 R^1 、 R^3 、 R^4 は、項1の定義に同じであり、 R^{2a} は無置換の C_{1-3} アルキル基を表し、 R^{2b} は、ハロゲン原子で置換された C_{1-3} アルキル基を表し、 R^{2c} は、水酸基、 $-NRCR^d$ 、 $-OR^a$ および $-OC(=O)R^a$ (R^c 、 R^d 、および R^a は、項1に同じである)で置換された C_{1-3} アルキル基を表す。)

[0410] [工程1] 化合物72は、常法に従い、化合物71のハロゲン化を行うことで製造することができる。例えば、この反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、臭素、N-プロモスクシンイミド、あるいはヨウ素等のハロゲン化試薬を作用させることで達成される。(実施例128、129参照)

- [041 1] [工程 2] :化合物 7 3 は、常法に従い、適当な溶媒中又は無溶媒下、塩基の存在下あるいは非存在下で、化合物 7 2 と水酸化ナトリウム等の金属水酸化物、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、酢酸カリウム等のカルボン酸の塩、あるいはジメチルアミン等のアミン類と反応させることで製造することができる。(実施例 130 ~ 133 参照)
- [041 2] 製造法 X の各反応における溶媒の具体例としては、原料化合物の種類等に従って選択されるべきであるが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、トルエン、酢酸エチル、又はメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類等が挙げられ、単独あるいは混合溶媒として使用することができる。反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常 -40℃ ~ 200℃、好ましくは 0℃ ~ 150℃であり、場合によっては、加圧条件下で反応を行っても良い。
- [041 3] 式 (1) で表される本発明化合物、その中間体またはその原料化合物が、官能基を有している場合、必要に応じて、当業者の常法に従い、置換基導入反応または官能基変換反応などを行うことができる。これらについては「実験化学講座 (日本化学会編、丸善)」、または「コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション、R. C. ラロック著、(VCH パブリッシャーズ, Inc、1989)」などに記載された方法などを用いることができる。例えば、官能基変換反応としては、フリーデル-クラフツ (Friedel-Crafts) 反応やウィツティヒ (Wittig) 反応などの炭素-炭素結合形成反応、還元的アミノ化反応もしくはアミンのアルキル化反応などの炭素-窒素結合形成反応、酸化もしくは還元反応などが挙げられる。
- [0414] また、式 (1) で表される本発明化合物、またはその中間体が、アミノ基、カルボキシル基、水酸基またはオキソ基などの官能基を有している場合、必要に応じて保護または脱保護を行なうことができる。好適な保護基、保護する方法および脱保護する方法としては、「Protective Groups in Organic

Synthes is 2nd Edition (John Wi Ley & Sons, Inc. ;1990)」などに詳細に記載されている。また、式 (1) で表される本発明化合物、その中間体、または反応化合物の構造の中にハロゲン原子が2つ以上存在する場合は、結合している位置のハロゲン原子の反応活性の違いの利用、および結合しているハロゲン原子の種類を違えることにより、反応するハロゲン原子を特定し反応位置を制御することが可能である。

[041 5] また、式 (1) で表される本発明化合物が、L上に官能基を有している場合、必要に応じて、当業者が行う常法に従い、置換基導入反応または官能基変換反応などを行うことができる。これらについては 実験化学講座 (日本化学会編、丸善)、または 「コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション、R. C. ラロック著、(V C H ノ《ブリッシャーズ, Inc、1989) 」などに記載された方法などを用いることができる。例えば、官能基変換反応としては、フリーデル-クラフツ (Friedel-Crafts) 反応やウィッティヒ (Wittig) 反応、カップリング反応などの炭素—炭素結合形成反応、還元的アミノ化反応もしくはアミンのアルキル化反応などの炭素—窒素結合形成反応、酸化もしくは還元反応などが挙げられる。(実施例 155 参照)

[041 6] 式 (1) のL上に置換基を有する本発明化合物は、L上に置換基を有している原料、あるいは中間体を用いることによって、製造することも出来る。(実施例 119 参照)

[041 7] 前記各製法により生成する式 (1) の化合物は、クロマトグラフィー、再結晶、再沈殿等の常法により単離・精製することができる。また、式 (1) の化合物又はその薬学的に許容される塩には、軸不斉が生じる場合または不斉炭素を有する置換基を有する場合があります、そのような化合物にあつては光学異性体が存在する。本発明化合物にはこれらの各異性体の混合物や単離されたものを含む。そのような光学異性体を純粋に得る方法としては、光学活性カラムを用いたクロマトグラフィーによる光学分割方法、優先晶出法、ジアステレオマー法や光学分割法が挙げられる。

[041 8] 光学分割法としては、本発明の化合物またはその中間体が塩基性官能基を有する場合には、不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等およびこれらの混合溶媒）、光学活性な酸（例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、乳酸などのモノカルボン酸類、酒石酸、オージソプロピリデン酒石酸、リンゴ酸などのジカルボン酸類、カンファースルホン酸、プロモカンファースルホン酸などのスルホン酸類）と塩を形成させることもできる。

[041 9] また、本発明の化合物またはその中間体がカルボキシ基等の酸性置換基を有する場合は、光学活性なアミン（例えば α -フェネチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン類）と塩を形成させることもできる。塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点の範囲が挙げられる。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取するまえに必要な応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸またはアミンの使用量は、基質に対し約0.5〜約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要に応じ結晶を不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等およびこれらの混合溶媒）で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。必要に応じ、得られた塩を通常の方法で酸または塩基と処理しフリー体を得ることもできる。

式（1）の化合物は、構造式中の存在する官能基の種類、原料化合物の選定、反応処理条件により、遊離塩基又は酸付加塩の形で得られるが、常法に従って式（1）の化合物に変換することができる。一方、式（1）の化合物は、常法に従って各種の酸と処理することにより酸付加塩に導くことができる。

[0420] 本発明のジヒドロピリミジノン誘導体は、後述のとおり、強力な好中球エラスターゼ阻害活性を有することから、好中球エラスターゼの阻害活性が望まれる、及び/又は必要とされる疾患に対する有用な医薬品となることが期待できる。本発明の化合物の投与経路としては、経口投与、非経口投与又は直腸内投与のいずれでもよく、その一日投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状・年齢等により異なる。例えば、経口投与の場合は、通常、ヒト又は哺乳動物 1 kg 体重当たり約 0.01 ~ 3000 mg、さらに好ましくは約 0.1 ~ 500 mg を 1 ~ 数回に分けて投与することができる。静注等の非経口投与の場合は、通常、例えば、ヒト又は哺乳動物 1 kg 体重当たり約 0.01 mg ~ 500 mg、さらに好ましくは約 1 mg ~ 100 mg を 1 ~ 数回に分けて投与することができる。

[0421] 本発明の化合物は、上記のごとき医薬用途に使用する場合、通常、製剤用担体と混合して調製され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無毒性の物質が用いられる。具体的には、例えばクエン酸、グルタミン酸、グリシン、乳糖、イノシトール、ブドウ糖、マンニトール、デキストラン、ソルビトール、シクロデキストリン、デンプン、部分アルファー化デンプン、白糖、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、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、プルラン、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、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トラガント、ベントナイト、ビーガム、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、プロピレングリコール、エタノール、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム、塩酸、水等が挙げられる。

[0422] 剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、注射剤、坐剤、点眼剤、軟膏剤、塗布剤、貼付剤、吸入剤等が挙げられる。これらの製剤は常法に従って調製することができる。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。さらに、これらの製剤は治療上価値ある他の成分を含有してもよい。

[0423] エラスターゼ阻害活性が必要とされる明細書に記載の疾患の処置のために、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩、または本発明の化合物を含む医薬組成物または製剤は、下記の治療または予防剤と併用して投与してもよい。

[0424] 併用してもよい治療または予防剤の具体例を以下に示す。短時間型または長時間型のムスカリン受容体（サブタイプM 1、M 2 及びM 3）アンタゴニストとしては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化チオトロピウム等が挙げられ、短時間型または長時間型の β 受容体（サブタイプ β 1、 β 2、 β 3 及び β 4）アゴニストとしては、例えば、フェノテロール臭化水素酸塩、サルプタモール硫酸塩、サルメテロールキシナホ酸、フォルモテロールフマル酸塩等が挙げられ、吸入または経口ステロイドとしては、フルチカゾンプロピオン酸エステル、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、プレソニド等が挙げられ、 β 受容体アゴニストと吸入ステロイドの配合剤としては、例えば、サルメテロールキシナホ酸塩とフルチカゾンプロピオン酸エステルの配合剤等が挙げられ、ホスホジエステラーゼ（PDE）阻害剤としては、例えば、テオフィリン、アミノフィリンを含むメチルキサントニン等のPDE 4 阻害剤等が挙げられ、去痰薬としては、例えば、カルボシステイン等が挙げられ、抗生物質としては、例えば、エリスロマイシンやクラリスロマイシン等が挙げられる。

実施例

[0425] 以下に参考例、実施例及び試験例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。なお、化合物の同定は元素分析値、マス・スペクトル、高速液体クロマト質量分析計 ; L C M S、I R スペクトル、N M R スペクトル、高速液体クロマトグラフィー (H P L C) 等により行った。

[0426] 明細書の記載を簡略化するために参考例、実施例及び実施例中の表において以下に示すような略号を用いることもある。

[0427] 置換基として用いられる略号としては、M e はメチル基、E t はエチル基、P h はフェニル基、C N はシアノ基、N O₂ はニトロ基を意味する。

N M R に用いられる記号としては、s は一重線、d は二重線、d d は二重の二重線、t は三重線、t d は三重線の二重線、q は四重線、quin は五重線、sextet は六重線、m は多重線、b r は幅広い、b r s は幅広い一重線、b r d は幅広い二重線、b r t は幅広い三重線及び J は結合定数を意味する。

[0428] N M R の測定条件は、以下の通りである。

測定条件 1 : 3 0 0 M H z、C D C l₃

測定条件 2 : 3 0 0 M H z、D M S O - d₆

測定条件 3 : 3 0 0 M H z、C D₃O D

測定条件 4 : 4 0 0 M H z、C D C l₃

測定条件 5 : 4 0 0 M H z、D M S O - d₆

測定条件 6 : 4 0 0 M H z、C D₃O D

高速液体クロマト質量分析計 ; L C M S の測定条件は、以下の通り (測定条件 7 および 8) であり、観察された質量分析の値 [M S (m / z)] を M H + で、保持時間を R t (分) で示す。

[0429] 測定条件 7 :

検出機器 : LC/MS-201 0EV (SHIMAZU 社製)

H P L C : LC/MS-201 0C HT (SHIMAZU 社製)

カラム : CAPCELL PAK、c18 MGII (SHISEIDO 社製) (S _ 3 μ m、4 . 6 X 3 5 m m)

溶媒 : A 液 ; アセ トニ トリル、 B 液 ; 0 . 0 5 % トリフル オロ酢酸 / 水

溶出条件 :

0 . 0 — 5 . 0 (分) ; A : B = 1 0 : 9 0 → 9 9 : 1

5 . 0 — 7 . 0 (分) ; A : B = 9 9 : 1

7 . 0 — 1 0 . 0 (分) ; A : B = 9 9 : 1 → 1 0 : 9 0

流速 : 0 . 3 5 m l / 分

UV : 2 2 0 n m

カラム温度 : 4 0 ℃。

[0430] 測定条件 8 :

MS 検出機器 : Waters Micromass ZQ

H P L C : Waters2790 separations module

カラム : Impact Cadenza CD-C18 2.0mm X 20mm

流速 : 1 . 0 m l / 分

測定波長 : 2 5 4 n m

移動層 : A 液 ; 水

B 液 ; アセ トニ トリル

C 液 ; 2 % ギ酸 アセ トニ トリル 溶液

溶出条件 :

0 . 0 - 0 . 1 (分) ; A 液 : B 液 : C 液 = 9 5 : 2 : 3

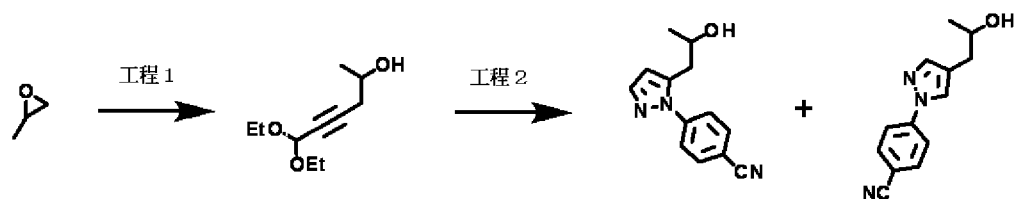
0 . 1 - 3 . 1 (分) ; A 液 : B 液 : C 液 = 9 5 : 2 : 3 → 1 : 9 6

: 3

3 . 1 - 3 . 5 (分) ; A 液 : B 液 : C 液 = 1 : 9 6 : 3 。

[0431] 参考例 1 - 3 :

[0432] [化 60]



[0433] 工程 1) 参考例 1

プロパギルアルデヒドジエチルアセタール (1.0 g)、ヘキサメチルリン酸トリアミド (1.5 mL) のテトラヒドロフラン (30.0 mL) 溶液に、 -78°C 下、 n -ブチルリチウム (3.1 mL) を滴下した後、室温まで昇温させ30分間攪拌し、再び -78°C とした後、プロピレンオキシド (1.4 g) を滴下したのち室温まで昇温させ、18時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) を加えた後、酢酸エチル (50 mLで2回) で抽出した。有機層を水 (30 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、6,6-ジエトキシ-4-ヘキシン-2-オール (1.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃:300MHz) δ :

1.22 (dd, 6H, $J=13.5, 6.9\text{Hz}$), 2.32-2.46 (m, 2H), 2.62 (d, 3H, $J=9.3\text{Hz}$), 3.53 (q, 1H, $J=6.9\text{Hz}$), 3.56 (q, 1H, $J=6.9\text{Hz}$), 3.69 (q, 1H, $J=6.9\text{Hz}$), 3.72 (q, 1H, $J=6.9\text{Hz}$), 3.91-4.01 (m, 1H), 5.25 (t, 1H, $J=1.6\text{Hz}$).

[0434] 工程2) 参考例2、3

工程1で得られた6,6-ジエトキシ-4-ヘキシン-2-オール (4.00 g) のエタノール (30 mL) 溶液に、4-シアノフェニルヒドラジン塩酸塩 (4.0 g) を加えて、加熱還流下で8時間攪拌した。反応混合物に水 (100 mL) を加えた後、酢酸エチル (300 mLで2回) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はヘキサン/酢酸エチル) で精製することで、4-[5-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゾニトリル (1.35 g) と4-[3-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゾニトリル (667.8 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃:300MHz) δ :

参考例2 :

4-[5-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゾニトリル : 1.18 (d, 3H, $J=6.2\text{Hz}$), 2.81 (d, 2H, $J=5.9\text{Hz}$), 4.00-4.0

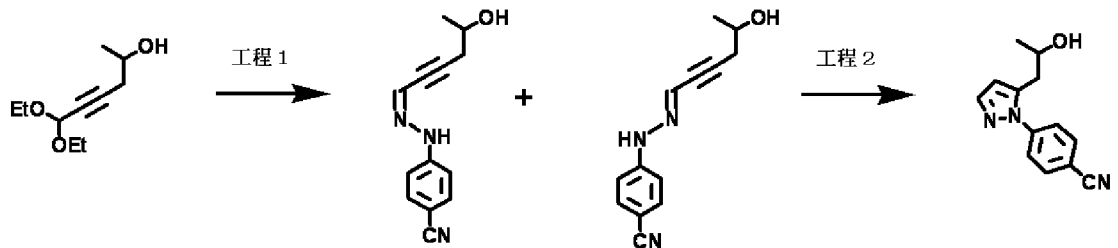
8 (m, 1H), 6.32 (brs, 1H), 7.58 (brs, 1H), 7.60-7.62 (m, 2H), 7.70-7.73 (m, 2H).

参考例 3 :

4 - [3 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゾニトリル : 1.29 (d, 3H, J=6.3Hz), 2.77 (dd, 1H, J=15.0, 5.4Hz), 2.88 (dd, 1H, J=15.0, 3.6Hz), 4.15-4.21 (m, 1H), 6.36 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.71 (d, 2H, J=9.0Hz), 7.78 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.91 (d, 1H, J=2.7Hz).

[0435] 参考例 4 - 6 :

[0436] [化 61]



[0437] 工程 1) 参考例 4 、 5

参考例 1 で得られた 6 , 6 - ジエトキシ - 4 - ヘキシニル - 2 - オール (4 . 8 2 g) 、 4 - シアノフェニルヒドラジン塩酸塩 (6 . 5 7 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 0 m l) 溶液に、氷冷下で塩酸 (1 M 水溶液、 2 8 . 5 m l) を滴下した後、室温で 2 6 時間撹拌した。反応混合物に水 (1 5 0 m l) を加えた後、ヘキサン/酢酸エチル = 1/1、(5 0 0 m l で 2 回) で抽出した。有機層を水 (1 5 0 m l) 、飽和食塩水 (1 5 0 m l) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はヘキサン/酢酸エチル) で精製することで、(Z) - 4 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 2 - ヘキシリデン) ヒドラジニル] ベンゾニトリル (1 . 1 5 g) と、(E) - 4 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 2 - ヘキシリデン) ヒドラジニル] ベンゾニトリル (2 . 7 6 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃:300MHz) 8 :

参考例 4 :

(Z) - 4 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 2 - ヘキシリデン) ヒドラジニル]
ベンゾニトリル :

1. 17 (d, 3H, J=6. 2Hz), 2. 62 (dd, 2H, J=5. 8, 1. 6Hz), 3. 86-3. 94 (m, 1H)
, 5. 13 (brs, 1H), 6. 64 (brs, 1H), 7. 25 (d, 2H, J=8. 8Hz), 7. 64 (d, 2H,
J=8. 6Hz), 10. 19 (s, 1H) .

参考例 5 :

(E) - 4 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 2 - ヘキシリデン) ヒドラジニル]
ベンゾニトリル :

1. 16 (d, 3H, J=6. 2Hz), 2. 42-2. 51 (m, 2H), 3. 77-3. 85 (m, 1H), 4. 86 (d,
1H, J=4. 6Hz), 7. 03 (d, 2H, J=8. 4Hz), 7. 19 (s, 1H), 7. 61 (d, 2H, J=8.
2Hz), 11. 18 (s, 1H) .

[0438] 工程 2) 参考例 6 a

工程 1 で得られた (Z) - 4 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 2 - ヘキシリデン) ヒドラジニル] ベンゾニトリル (1 0 2 . 4 m g) の N , N - ジメチルホルムアミド (2 . 5 m l) 溶液に、1 規定塩酸 (0 . 9 m l) を加えて、マイクロウェーブ合成装置で、1 4 0 °C で 0 . 5 時間撹拌した。反応混合物に水 (3 0 m l) を加えた後、ヘキサン/酢酸エチル = 1 / 2 (4 0 m L で 2 回) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (3 0 m l) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はヘキサン/酢酸エチル) で精製することで、4 - [5 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゾニトリル (3 6 . 0 m g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃:300MHz) 8 :

参考例 2 に同じ。

[0439] 工程 2) 参考例 6 b

工程 1 で得られた (Z) - 4 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 2 - ヘキシリデン) ヒドラジニル] ベンゾニトリル (2 0 0 . 0 m g) の塩化メチレン (5 . 0 m l) 溶液に、三塩化金 (5 4 . 0 m g) を加えて、室温下で 1 4 時間

撈拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) を加えた後、クロロホルム (20 mLで2回) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (溶出溶媒はヘキサン/ 酢酸エチル) で精製することで、4 - [5 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゾニトリル (176.1 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃:300MHz) 8 :

参考例 2 に同じ。

[0440] 工程 2) 参考例 6 c

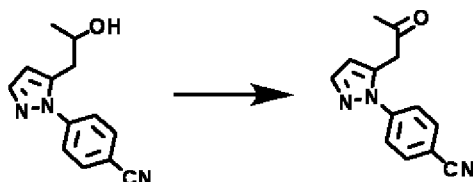
工程 1 で得られた (E) - 4 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 2 - ヘキシリデン) ヒドラジニル] ベンゾニトリル (220.0 mg) の塩化メチレン (6.0 ml) 溶液に、三塩化金 (59.4 mg) を加えて、室温下で15時間撈拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) を加えた後、クロロホルム (20 mLで2回) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (溶出溶媒はヘキサン/ 酢酸エチル) で精製することで、4 - [5 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゾニトリル (187.0 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃:300MHz) 8 :

参考例 2 に同じ。

[0441] 参考例 7 :

[0442] [化 62]



[0443] 参考例 2、6 で得られた 4 - [5 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゾニトリル (278.0 mg) のジクロロメタン (6.0 ml) 溶液に、デスマーチン試薬 (570.7 mg) を加えて、

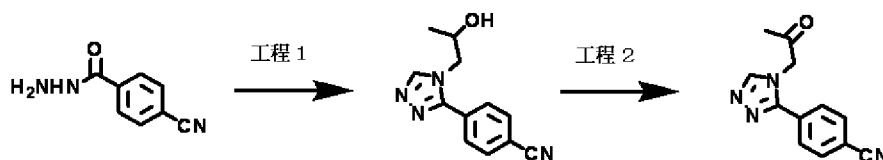
0℃で2時間撹拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加えた後、クロロホルム (30 mLで2回) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (30 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はヘキサン/酢酸エチル) で精製することで、4-[5-(2-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゾニトリル (177.6 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃:300MHz) δ :

2.18 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 6.37 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.70 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.74-7.78 (m, 2H).

[0444] 参考例 8 - 9 :

[0445] [化 63]



[0446] 上記式の出発原料 : 4-シアノベンゾヒドラジドは J. Org. Chem. 2009, 74, 64 10-641 3. に記載の製法に準じて製造した。

[0447] (工程 1) 参考例 8

4-シアノベンゾヒドラジド (300.0 mg)、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタール (330 μl) のアセトニトリル (10 ml) 溶液を、50℃で30分間撹拌した後室温にし、2-ヒドロキシプロピルアミン (240 μl) と酢酸 (16 滴) を加えて、加熱還流下で4時間撹拌した。反応混合物に水 (50 ml) を加えた後、酢酸エチル (30 mLで2回) で抽出した。有機層を水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はクロロホルム/メタノール) で精製することで、4-[4-(2-ヒドロキシプロピル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]ベンゾニトリル (112.2 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃:300MHz) δ :

1.28 (d, 3H, J=6.4Hz), 3.76-3.94 (m, 2H), 4.24-4.32 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 2H), 7.81-7.84 (m, 2H), 8.13 (s, 1H).

[0448] 工程 2) 参考例 9

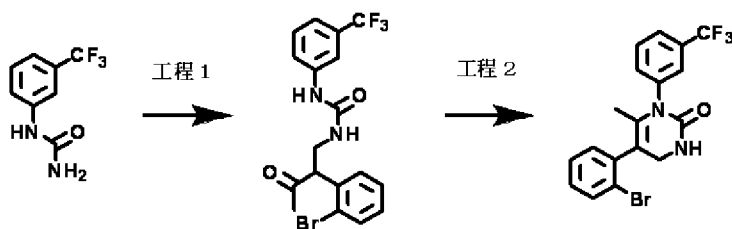
4-[4-(2-ヒドロキシプロピル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]ベンゾニトリル (60.0 mg) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、ピリジニウムジクロメート (197.8 mg) を加えて、室温で 3.5 時間撹拌した。反応混合物をクロロホルムを用いてセライトろ過し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はクロロホルム/メタノール) で精製することで、4-[4-(2-オキソプロピル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]ベンゾニトリル (19.3 mg) を得た。

LC/MS (測定条件 8)

227 (M+H) / 1.42 (min).

[0449] 参考例 10、11:

[0450] [化 64]



[0451] 工程 1) 参考例 10

3-トリフルオロメチルフエニルウレア (13.6 g)、塩化銅 (I) (1.3 g) の 1,4-ジオキサン (200 ml) 溶液に、ホルムアルデヒド (13.4 g) のクロロホルム (20 ml) 溶液、2-プロモフェニルアセトン (9.5 g)、酢酸 (1.0 ml)、トリフッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (8.5 ml) を加えて、加熱還流下で 6 時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml)、アンモニア水 (5 ml) を加えた後、酢酸エチル (50 mL で 2 回) で抽出した。有機層を水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減

圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒はヘキサン/酢酸エチル）で精製することで、1-[2-(2-プロモフェニル)-3-オキソブチル]-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア（2.0 g）を得た。

¹H-NMR (CD₃OD: 300MHz) δ :

2.06 (s, 3H), 3.48-3.57 (m, 1H), 3.74-3.82 (m, 1H), 4.62 (t, 1H, J=6.8Hz), 6.18 (brs, 1H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.33-7.46 (m, 3H), 7.68 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.77 (s, 1H).

[0452] 工程2）参考例11

参考例10で得られた1-[2-(2-プロモフェニル)-3-オキソブチル]-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア（1.6 g）の酢酸（3.0 ml）溶液を、加熱還流下で6時間撹拌した。反応混合物に水（50 ml）を加えた後、酢酸エチル（30 mLで2回）で抽出した。有機層を水（50 ml）、飽和食塩水（50 ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒はヘキサン/酢酸エチル）で精製することで、5-(2-プロモフェニル)-6-メチル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロピリミジン-2(1H)-オン（565.0 mg）を得た。

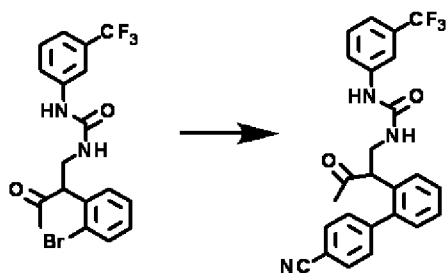
¹H-NMR (CDCl₃:300MHz) δ :

1.24 (t, 3H, J=1.7Hz), 3.96 (brd, 1H, J=14.1Hz), 4.19 (brd, 1H, J=14.1Hz), 5.22 (s, 1H), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.45-7.58 (m, 5H).

[0453] 参考例12 :

[0454]

[化65]



[0455] 参考例 10 で得られた 1 - [2 - (2 - プロモフェニル) - 3 - オキソピ
チル] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレア (194 . 0
mg) 、 4 - シアノフェニルポロン酸 (332 . 0 mg) 、炭酸ナトリウム
(479 . 0 mg) のテトラヒドロフラン (5 . 0 ml) / 水 (0 . 8 ml)
溶液に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (52 . 2 mg)
を加えて、加熱還流下で 2 . 5 時間撹拌した。反応混合物に水 (20 ml)
を加えた後、酢酸エチル (10 mL で 2 回) で抽出した。有機層を飽和食塩水
(20 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留
物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はヘキサン/ 酢酸エチ
ル) で精製することで、1 - [2 - (4 , - シアノビフェニル - 2 - イル)
- 3 - オキソピチル] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ウレ
ア (53 . 6 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃:300MHz) 8 :

1.79 (s, 3H), 3.50-3.57 (m, 1H), 3.62-3.70 (m, 1H), 3.94 (dd, 1H, J
=9.2, 4.0Hz), 5.16 (brs, 1H), 6.34 (brs, 1H), 6.99-7.03 (m, 1H), 7.2
4-7.37 (m, 5H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.54 (d, 2H, J=8.3Hz), 7.72 (d,
2H, J=8.3Hz) .

[0456] 参考例 13 :

[化66]



[0458] 4 - フルオロフェニルチオアセトン (2 . 0 g) の無水酢酸 (2 . 1 ml)

) 溶液を60℃に加熱し、N,N,N,N-ヘキサメチルメチレンジアミン (1.5 ml) を滴下したのち、10分間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) を加えた後、酢酸エチル (50 mLで2回) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はヘキサン/酢酸エチル) で精製することで、3-(4-フルオロフェニルチオ)-3-ブテン-2-オン (493.9 mg) を得た。

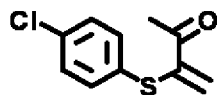
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃:300MHz) δ :

2.40 (s, 3H), 5.21 (d, 1H, J=1.5Hz), 6.10 (d, 1H, J=1.5Hz), 7.06-7.11 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 2H) .

[0459] 参考例 14 :

対応する原料化合物を用い、参考例 13 に記載の方法と同様に反応と処理をして以下に示す化合物を得た。

[0460] [化67]

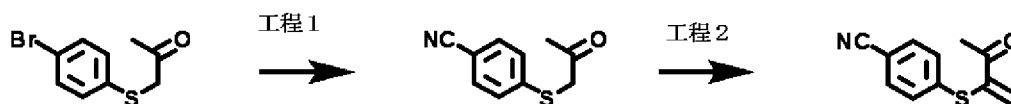


[0461] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃:300MHz) δ :

2.37 (s, 3H), 5.94 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 2H) .

[0462] 参考例 15 — 16 :

[0463] [化68]



[0464] 工程 1) 参考例 15

1-(4-プロモフェニルチオ)プロパン-2-オン (300.0 mg)、シアン化亜鉛 (718.4 mg)、亜鉛粉末 (39.9 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (4.0 ml) 溶液に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (282.0 mg) を加えて、100℃で4時間撹拌した。

反応液を酢酸エチルでろ過し、ろ液に水 (20 mL) を加えた後、酢酸エチル (10 mL で 2 回) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はヘキサン/ 酢酸エチル) で精製することで、4 - (2 - オキソプロピルチオ) ベンゾニトリル (161.0 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃:300MHz) 8 :

2.29 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.51-7.54 (m, 2H) .

[0465] 工程 2) 参考例 16

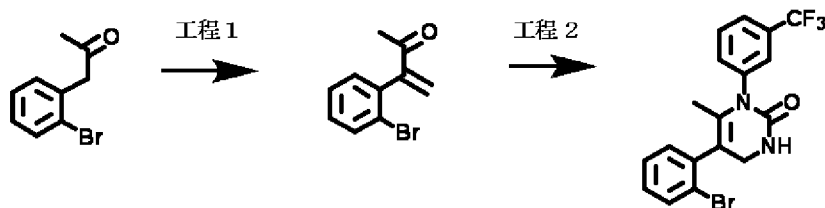
4 - (2 - オキソプロピルチオ) ベンゾニトリル (130.0 mg) 、ホルムアルデヒド水溶液 (178 μ l) 、酢酸 (9 μ l) 、ピペリジン (9 μ l) のアセトニトリル (6.0 mL) 溶液を、加熱還流下で 1 時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、水 (10 mL) を加えた後、酢酸エチル (20 mL で 2 回) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はヘキサン/ 酢酸エチル) で精製することで、4 - (3 - オキソ - 1 - プテン - 2 - イルチオ) ベンゾニトリル (57.6 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃:300MHz) 8 :

2.38 (s, 3H), 5.79 (d, 1H, J=0.9Hz), 6.40 (d, 1H, J=0.9Hz), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.57-7.60 (m, 2H) .

[0466] 参考例 17 - 21 :

[0467] [化 69]



[0468] 工程 1) 参考例 17

2 - プロモフェニルアセトン (298.0mg)、ホルムアルデヒド水溶液 (366 μ l)、酢酸 (18 μ l)、ピペリジン (18 μ l) のメタノール (5.0ml) 溶液を、加熱還流下で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、水 (10ml) を加えた後、クロロホルム (20ml で2回) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はヘキサン/酢酸エチル) で精製することで、3 - (2 - プロモフェニル) - 3 - プテン-2 - オン (255.0mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃:300MHz) 8 :

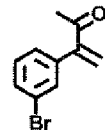
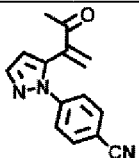
2.36 (s, 3H), 5.79 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H).

[0469] 参考例 18 - 19 :

対応する原料化合物を用い、参考例 17 に記載の方法と同様に反応と処理をして表 1 に示す化合物を得た。

[0470] [表 1]

表 1

参考例	構造式	測定条件	$^1\text{H-NMR}$ δ (又はLC-MS : [M+H] ⁺ / Rt)
18		1	2.37 (s, 3H), 5.94 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 2H)
19		1	2.21 (s, 3H), 6.18 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.43 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.71 (d, 1H, J=1.8Hz)

[0471] 工程 2) 参考例 20

3 - (2 - プロモフェニル) - 3 - プテン-2 - オン (100.0mg)、3 - トリフルオロメチルフエニルウレア (100.0mg)、塩化銅 (I) (13.2mg)、トリブッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (113 μ l)

) のテトラヒドロフラン (5.0 ml) 溶液を、加熱還流下で 10 時間撹拌した。反応混合物に水 (20 ml) を加えた後、酢酸エチル (20 mL で 2 回) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (20 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (溶出溶媒はヘキサン/ 酢酸エチル) で精製することで、5 - (2 - プロモフェニル) - 6 - メチル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 2 (1H) - オン (107.0 mg) を得た。

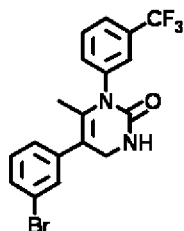
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃:300MHz) δ :

参考例 11 に同じ。

[0472] 参考例 21 :

対応する原料化合物を用い、参考例 20 に記載の方法と同様に反応と処理をして以下に示す化合物を得た。

[0473] [化70]

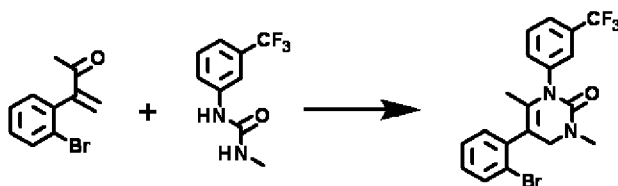


[0474] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃:300MHz) δ :

1.47 (t, 3H, J=1.7Hz), 4.20 (t, 2H, J=1.7Hz), 4.97 (brs, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.46-7.61 (m, 4H).

[0475] 参考例 22 - 24 :

[0476] [化71]



[0477] 3 - (2 - プロモフェニル) - 3 - プテン - 2 - オン (1.05 g) 、 1

—メチル—3—[3—(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア (1.5 mg)、塩化銅 (I) (100.1 mg)、トリフッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (0.98 mL) のテトラヒドロフラン (5.0 mL) 溶液を、マイクロウェーブ合成装置を用いて、100℃で20分間撹拌した。反応混合物に水 (30 mL) を加えた後、酢酸エチル (80 mLで2回) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はヘキサン/酢酸エチル) で精製することで、5—(2—プロモフェニル)—3,4—ジヒドロピリミジン—2 (1H)—オン (1.43 g) を得た。

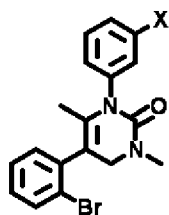
¹H-NMR (CDCl₃:300MHz) δ :

1.28 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.95 (dd, 1H, J=14.1, 2.1Hz), 4.17 (dd, 1H, J=14.1, 1.8Hz), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.26 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.45-7.63 (m, 5H).

[0478] 参考例 23 - 24 :

対応する原料化合物を用い、参考例 22 に記載の方法と同様に反応と処理をして表 2 に示す化合物を得た。

[0479] [化72]



[0480]

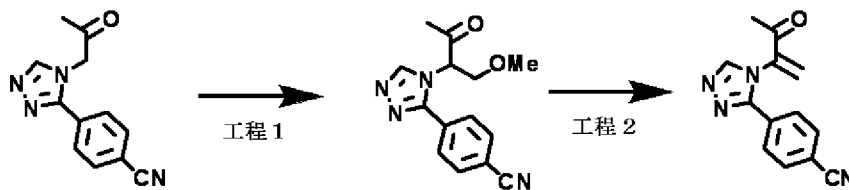
[表 2]

表 2

参考例	X	測定条件	$^1\text{H-NMR } \delta$ (又はLC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+$ / Rt)
2 3	OMe	1	1.26 (t, 3H, $J=1.5\text{Hz}$), 2.90 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.88 (dd, 1H, $J=14.4, 1.8\text{Hz}$), 4.10 (dd, 1H, $J=14.1, 1.5\text{Hz}$), 6.74–6.84 (m, 3H), 7.06–7.27 (m, 4H), 7.54 (dd, 1H, $J=8.1, 0.9\text{Hz}$)
2 4	Cl	1	1.26 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.90 (d, 1H, $J=14.4\text{Hz}$), 4.11 (d, 1H, $J=14.1\text{Hz}$), 7.09–7.30 (m, 7H), 7.56 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$)

[0481] 参考例 2 5 - 2 6 :

[0482] [化 73]



[0483] 工程 1) 参考例 2 5

4 - [4 - (2 - オキシプロピル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] ベンゾニトリル (19.0 mg)、ホルムアルデヒド水溶液 (25 μl)、酢酸 (1 μl)、ピペリジン (1 μl) のメタノール (2.0 ml) 溶液を、加熱還流下で 30 分間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、水 (10 ml) を加えた後、クロロホルム (20 ml で 2 回) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、4 - [4 - (1 - メトキシ - 3 - オキシブタン - 2 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] ベンゾニトリル (14.9 mg) を得た。

LC/MS (測定条件 8)

271 (M + H) / 1.35 (min) .

[0484] 工程 2) 参考例 2 6

4 - [4 - (1 - メトキシ - 3 - オキシブタン - 2 - イル) - 4 H - 1,

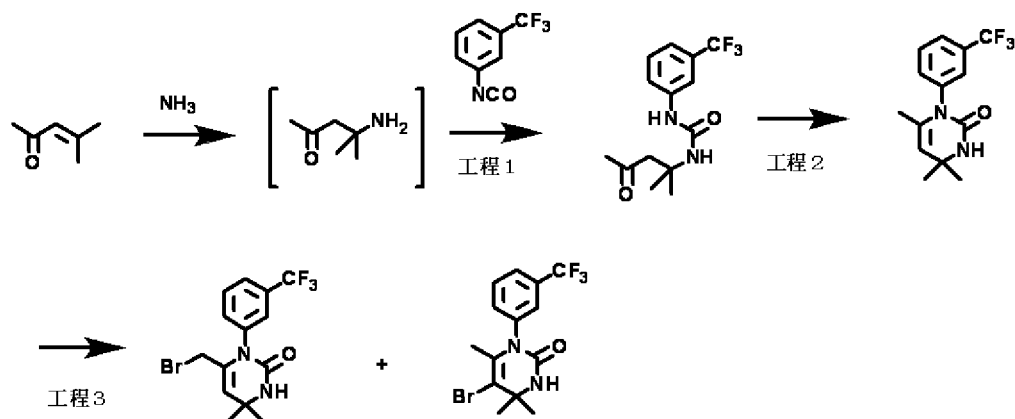
2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] ベンゾニトリル (48.0mg) の酢酸 (1.0ml) 溶液を、90℃で3時間撹拌した。反応混合物に水 (30ml) を加えた後、酢酸エチル (20mLで2回) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (20ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はクロロホルム/メタノール) で精製することで、4 - [4 - (3 - オキソ - 1 - プテン - 2 - イル) - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] ベンゾニトリル (28.0mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃:300MHz) 8 :

2.35 (s, 3H), 6.24 (d, 1H, J=2.0Hz), 6.49 (d, 1H, J=2.2Hz), 7.66 (s, 4H), 8.11 (s, 1H) .

[0485] 参考例 27 - 30 :

[0486] [化74]



[0487] 工程 1) 参考例 27

上記式の化合物、1 - [2 - メチル - 4 - オキソペンタン - 2 - イル] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ウレアは、特開平 8 - 311026 に記載の製法に準じて製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃:300MHz) 8 :

1.42 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 6.67 (brs, 1H), 7.22 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.33 (t, 1H, J=7.9Hz), 7.42 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.61 (s, 1H) .

[0488] 工程 2) 参考例 2 8

1 — [2 — メチル — 4 — オキソペンタン — 2 — イル] — 3 — [3 — (トリフルオロメチル) フエニル] ウレア (1 . 3 g) の酢酸 (4 . 0 m l) 溶液を、加熱還流下で 5 時間撹拌した。反応混合物に水 (5 0 m l) を加えた後、酢酸エチル (3 0 m l で 2 回) で抽出した。有機層を水 (5 0 m l) 、飽和食塩水 (5 0 m l) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はヘキサン / 酢酸エチル) で精製することで、4 , 4 , 6 — トリメチル — 1 — [3 — (トリフルオロメチル) フエニル] — 3 , 4 — ジヒドロピリミジン — 2 — (1 H) — オン (6 5 0 . 0 m g) を得た。

¹H-NMR (CDC L₃:300MHz) 8 :

1.33 (s, 6H), 1.49 (d, 3H, J=1.1Hz), 4.69 (dd, 1H, J=2.2, 1.1Hz), 4.89 (brs, 1H), 7.41 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.46 (s, 1H), 7.51 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.57 (brd, 1H, J=6.6Hz) .

[0489] 工程 3) 参考例 2 9 、 3 0

4 , 4 , 6 — トリメチル — 1 — [3 — (トリフルオロメチル) フエニル] — 3 , 4 — ジヒドロピリミジン — 2 — (1 H) — オン (6 2 0 . 0 m g) のテトラヒドロフラン (2 0 . 0 m l) 溶液に、N — プロモスクシンイミド (3 9 2 . 4 m g) を加えて、室温下で 3 0 分間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 0 m l) 、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (3 0 m l) を加えた後、酢酸エチル (3 0 m l で 2 回) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (3 0 m l) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はヘキサン / 酢酸エチル) で精製することで、6 — (プロモメチル) — 4 , 4 — ジメチル — 1 — [3 — (トリフルオロメチル) フエニル] — 3 , 4 — ジヒドロピリミジン — 2 — (1 H) — オン (6 0 4 . 9 m g) と、5 — プロモ — 4 , 4 , 6 — トリメチル — 1 — [3 — (トリフルオロメチル) フエニル] — 3 , 4 — ジヒドロピリミジン — 2 — (1 H) — オン (1 4 . 0 m g) を得た。

¹H-NMR (CDC L₃:300MHz) δ:

参考例 29:

6 - (プロモメチル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 2 - (1H) - オン:

1.46 (s, 6H), 3.83 (d, 1H, J=1.5Hz), 4.57 (d, 1H, J=1.5Hz), 4.99 (s, 1H), 7.40-7.53 (m, 2H), 7.66-7.72 (m, 2H).

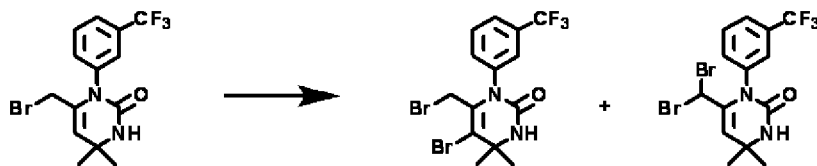
参考例 30:

5 - プロモ - 4 , 4 , 6 - トリメチル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 2 - (1H) - オン:

1.48 (s, 6H), 1.72 (s, 3H), 4.98 (brs, 1H), 7.40 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.44 (s, 1H), 7.52 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.60 (d, 1H, J=7.7Hz).

[0490] 参考例 31 - 32:

[0491] [化75]



[0492] 6 - (プロモメチル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 2 - (1H) - オン (604.0mg) のクロロホルム (10.0ml) 溶液に、氷冷下、臭素 (1規定クロロホルム溶液、1.7ml) を加えて、室温下で3.5時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30ml)、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (30ml) を加えた後、クロロホルム (30mLで2回) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (30ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (溶出溶媒はヘキサン/酢酸エチル) で精製することで、5 - プロモ - 6 - (プロモメチル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 2 - (1H) - オン (162.0mg) と、6 - (ジプロモメチル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 - [3 - (

トリフルオロメチル)フェニル] - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 2 - (1 H) - オン (5.41.4 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃:300MHz) 8 :

参考例 3 1 :

5 - プロモ - 6 - (プロモメチル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 2 - (1 H) - オン :

1.44 (s, 6H), 3.80 (s, 2H), 5.14 (brs, 1H), 7.52-7.55 (m, 3H), 7.58-7.63 (m, 1H).

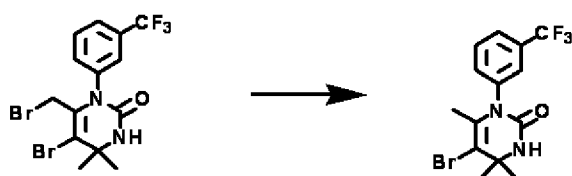
参考例 3 2 :

6 - (ジプロモメチル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 2 - (1 H) - オン :

1.41 (s, 6H), 5.00 (s, 1H), 5.14 (d, 1H, J=1.8Hz), 5.41 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, J=7.5Hz), 7.44 (s, 1H), 7.51-7.60 (m, 2H).

[0493] 参考例 3 3 :

[化 76]



[0495] 6 - (プロモメチル) - 4 , 4 - ジメチル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 2 - (1 H) - オン (150.0 mg) のテトラヒドロフラン (4.0 ml) 溶液に、氷冷下、ヒドロキシホウ素化ナトリウム (55.7 mg) を加えて、室温下で8時間撹拌した後、50℃で2時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 ml) を加えた後、酢酸エチル (20 mLで2回) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (20 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はヘキサン/酢酸エチル) で精製することで、5 - プロモ - 4 , 4 , 6 - トリメチル

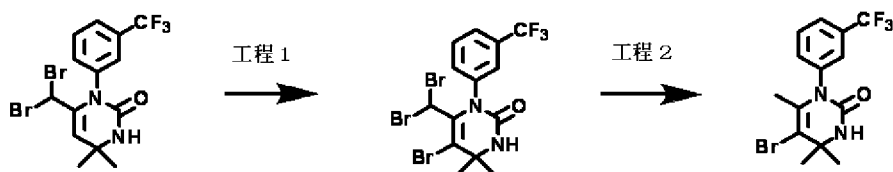
ル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 2 - (1H) - オン (96.2 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 :300MHz) 8 :

参考例 30 に同じ。

[0496] 参考例 34 - 35 :

[0497] [化 77]



[0498] 工程 1) 参考例 34

6 - (ジプロモメチル) - 4, 4 - ジメチル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 2 - (1H) - オン (611.0 mg) のクロロホルム (10.0 ml) 溶液に、氷冷下、臭素 (1規定クロロホルム溶液、1.4 ml) を加えて、室温下で3時間攪拌後、臭素 (1規定クロロホルム溶液、0.4 ml) を加えて、1.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (30 ml) を加えた後、クロロホルム (30 mLで2回) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (30 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (溶出溶媒はヘキサン/酢酸エチル) で精製することで、5 - プロモ - 6 - (ジプロモメチル) - 4, 4 - ジメチル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 2 - (1H) - オン (425.0 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 :300MHz) 8 :

1.51 (s, 6H), 5.26 (brs, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.47-7.49 (m, 1H), 7.54-7.60 (m, 1H), 7.64-7.72 (m, 2H).

[0499] 工程 2) 参考例 35

5 - プロモ - 6 - (ジプロモメチル) - 4, 4 - ジメチル - 1 - [3 - (

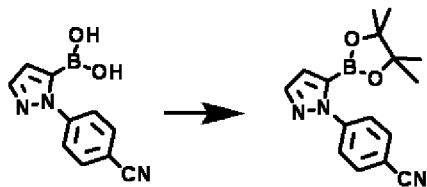
トリフルオロメチル)フエニル] - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 2 - (1H) - オン (200.0mg) のジメチルスルホキシド (3.0mL) 溶液に、ヒドロキシホウ素化ナトリウム (58.0mg) を加えて、室温下で2時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (20mL) を加えた後、酢酸エチル (20mLで2回) で抽出した。有機層を水 (20mL) と飽和食塩水 (20mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はヘキサン/酢酸エチル) で精製することで、5 - プロモ - 4, 4, 6 - トリメチル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フエニル] - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 2 - (1H) - オン (45.6mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 :300MHz) 8 :

参考例30に同じ。

[0500] 参考例36 :

[0501] [化78]



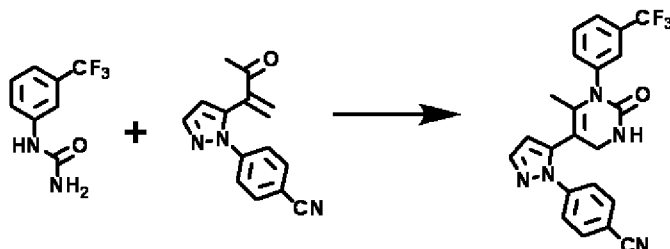
[0502] 1 - (4 - シアノフエニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イルボロン酸 (100.0mg) のテトラヒドロフラン (2.0mL) 溶液に、ピナコール (145.0mg)、粉末モレキュラーシーブス (180.0mg) を加えて、室温下で7時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル (20mL) を加えたのち、ろ過した。ろ液にヘキサン (10mL) を加え、室温で1時間撹拌後、析出物をろ取することで、4 - [5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゾニトリル (120.0mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 :300MHz) 8 :

1.26 (s, 12H), 6.94 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 7.76-7.79 (m, 2H), 7.87 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 7.95-7.98 (m, 2H) .

[0503] 実施例 1 : 4 - [5 - (6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フエニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゾニトリル

[0504] [化 79]



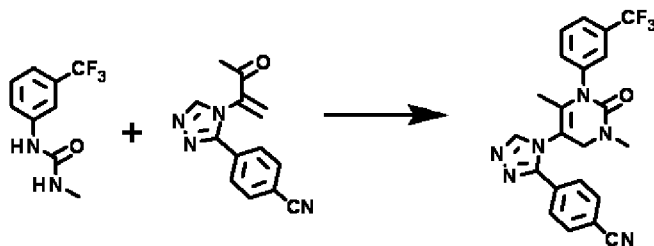
[0505] 3 - トリフルオロメチルフエニルウレア (2 0 4 . 0 m g) 、参考例 1 9 で得られた 4 - [5 - (3 - オキソ - 2 - プテン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゾニトリル (9 5 . 0 m g) 、塩化銅 (I) (1 9 . 8 m g) 、トリフッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (1 3 0 μ l) のテトラヒドロフラン (2 . 0 m l) 溶液を、マイクロウェーブ反応合成装置を用いて、165℃で1時間撹拌した。反応混合物に水 (1 0 m l) を加えた後、酢酸エチル (1 0 mL で 2 回) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (1 0 m l) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒は、1 回目 : ヘキサン / 酢酸エチル、2 回目クロロホルム / メタノール) で精製することで、4 - [5 - (6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フエニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゾニトリル (1 9 . 4 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 : 300MHz) 8 :

1. 28 (s , 3H) , 3. 95 (s , 2H) , 5. 18 (s , 1H) , 6. 34 (d , 1H , $J=1.8\text{Hz}$) , 7. 49 (t , 1H , $J=7.7\text{Hz}$) , 7. 56 (d , 1H , $J=7.5\text{Hz}$) , 7. 67 (d , 1H , $J=1.8\text{Hz}$) , 7. 72 - 7. 77 (m , 4H) .

[0506] 実施例 2 : 4 - [4 - (3 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フエニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] ベンゾニトリル

[0507] [化80]



[0508] 1—メチル—3—[3—(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア (16.7 mg)、参考例26で得られた4—[4—(3—オキソ—1—プテン—2—イル)—4H—1,2,4—トリアゾール—3—イル]ベンゾニトリル (14.0 mg)、塩化銅 (I) (0.6 mg)、トリフッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (14 μ l) のテトラヒドロフラン (1.0 ml) 溶液を、マイクロウェーブ反応合成装置を用いて、120℃で30分間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加えた後、酢酸エチル (10 mLで2回) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (10 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はクロロホルム/メタノール) で精製することで、4—[4—(3,6—ジメチル—2—オキソ—1—(3—(トリフルオロメチル)フェニル)—1,2,3,4—テトラヒドロピリミジン—5—イル)—4H—1,2,4—トリアゾール—3—イル]ベンゾニトリル (1.8 mg) を得た。

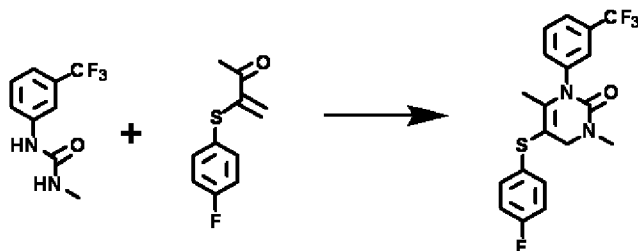
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃:300MHz) 8 :

1.29 (t, 3H, J=1.7Hz), 2.92 (s, 3H), 3.85-4.15 (m, 2H), 7.33 (d, 1H, J=7.5Hz), 7.39 (s, 1H), 7.52 (t, 1H, J=7.9Hz), 7.61 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.78-7.81 (m, 2H), 7.98-8.01 (m, 2H), 8.20 (s, 1H).

[0509] 実施例3 : 5—(4—フルオロフェニルチオ)—3,6—ジメチル—1—[3—(トリフルオロメチル)フェニル]—3,4—ジヒドロピリミジン—2—(1H)—オン

[0510]

[化 8 1]



[051 1] 1-メチル-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア (133.4 mg)、参考例 13 で得られた 3-(4-フルオロフェニルチオ)-3-プテン-2-オン (100.0 mg)、塩化銅 (I) (5.0 mg)、トリフッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (120 μ l) のテトラヒドロフラン (3.0 ml) 溶液を、マイクロウェーブ反応合成装置を用いて、100℃で30分間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加えた後、酢酸エチル (10 mLで2回) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (10 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はヘキサン/酢酸エチル) で精製することで、5-(4-フルオロフェニルチオ)-3,6-ジメチル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロピリミジン-2(1H)-オン (25.5 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃:300MHz) δ :

1.83 (t, 3H, J=1.6Hz), 2.89 (s, 3H), 3.92 (d, 2H, J=1.7Hz), 7.00-7.06 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.42 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.49 (s, 1H), 7.53 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.60 (d, 1H, J=7.9Hz) .

[051 2] 実施例 4-6 :

対応する原料化合物を用い、実施例 3 に記載の方法と同様に反応と処理をして表 3 に示す化合物を得た。

実施例 4 :

5-(4-フルオロフェニルチオ)-3,6-ジメチル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロピリミジン-2(1H)-オン

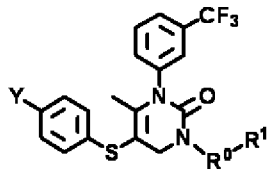
実施例 5 :

5 - (4 - フルオロフェニルチオ) - 6 - メチル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン

実施例 6 :

5 - (4 - ブロモフェニルチオ) - 6 - メチル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン

[0513] [化82]



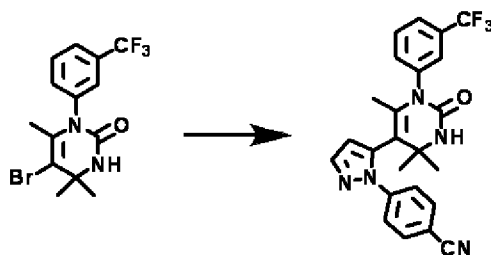
[0514] [表3]

表 3

実施例	Y	-R ⁰ -R ¹	測定条件	¹ H-NMR δ (又はLC-MS : [M+H] ⁺ / Rt)
4	F	H	1	1.80 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 5.19 (s, 1H), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.40 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.55 (d, 1H, J=7.7Hz)
5	Cl	Me	1	1.77 (t, 3H, J=1.6Hz), 2.85 (s, 3H), 3.89 (d, 2H, J=1.5Hz), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.44 (s, 1H), 7.48 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.56 (d, 1H, J=8.3Hz)
6	CN	Me	1	1.75 (t, 3H, J=1.6Hz), 2.89 (s, 3H), 3.93 (d, 2H, J=1.7Hz), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.36-7.54 (m, 6H)

[0515] 実施例 7 : 4 - [5 - (4 , 4 , 6 - トリメチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゾニトリル

[0516] [化83]



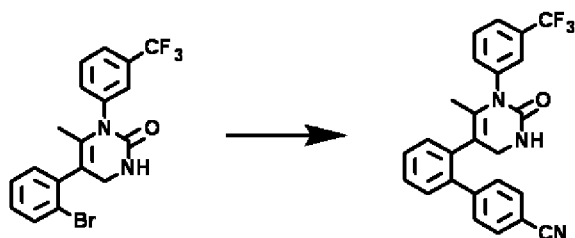
[051 7] 参考例 30 で得られた 5-プロモ-4,4,6-トリメチル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロピリミジン-2-(1H)-オン (60.0 mg)、参考例 36 で得られた 4-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゾニトリル (145.0 mg)、リン酸カリウム (210.0 mg)、水 (20 ml) の 1,4-ジオキサン (2.0 ml) 溶液に、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロリド・ジクロロメタン錯体 (27.0 mg) を加えて、110℃で6時間撹拌した。反応混合物に水 (20 ml) を加えた後、酢酸エチル (20 ml で2回) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (20 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒はヘキサン/酢酸エチル)で精製することで、4-[5-(4,4,6-トリメチル-2-オキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゾニトリル (24.9 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃:300MHz) 8 :

1.24 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 6.53 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.62-7.73 (m, 2H), 7.79-7.85 (m, 3H), 7.91-7.95 (m, 2H).

[051 8] 実施例 8 : 2'-[6-メチル-2-オキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル]ビフェニル-4-カルボニトリル

[051 9] [化 84]



[0520] 参考例 20 で得られた 5 - (2 - プロモフェニル) - 6 - メチル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 2 (1H) - オン (460.0mg)、4 - シアノフェニルボロン酸 (658.0mg)、炭酸ナトリウム (950.0mg)、水 (2ml) の 1, 4 - ジオキサン (10ml) 溶液に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (129mg) を加えて、100℃で3時間撹拌した。反応混合物に水 (20ml) を加えた後、酢酸エチル (20ml で2回) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (20ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はヘキサン/酢酸エチル) で精製することで、2' - [6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル] ビフェニル - 4 - カルボニトリル (362mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃:300MHz) 8 :

1.12 (s, 3H), 3.75 (brd, 1H, J=14.1Hz), 4.04 (brd, 1H, J=14.1Hz), 4.83 (s, 1H), 7.26-7.52 (m, 8H), 7.60 (brd, 1H, J=8.1Hz), 7.69 (brd, 2H, J=8.3Hz), 7.78 (brd, 1H, J=8.1Hz) .

[0521] 実施例 9 - 18 :

対応する原料化合物を用い、実施例 8 に記載の方法と同様に反応と処理をして表 4 に示す化合物を得た。

実施例 9 :

5 - (4, -クロロビフェニル - 2 - イル) - 6 - メチル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 2 (1H) - オン

実施例 10 :

6 - メチル - 5 - (4, -ニトロビフェニル - 2 - イル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 2 (1H) - オン

実施例 11 :

6 - メチル - 5 - [4 , - (メチルスルホニル) ビフェニル - 2 - イル] -
1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン

実施例 12 :

6 - メチル - 5 - [4 , - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 2 - イル]
- 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン

実施例 13 :

2 - メチル - 2' - [6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロ
メチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル]
] ビフェニル - 4 - カルボニトリル

実施例 14 :

5 - [4 , - クロロ - 2' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 2 - イル]
] - 6 - メチル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 , 4 -
ジヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン

実施例 15 :

5 - [2 , , 4' - ジクロロビフェニル - 2 - イル] - 6 - メチル - 1 - [
3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 2
(1 H) - オン

実施例 16 :

5 - [3 , , 4' - ジクロロビフェニル - 2 - イル] - 6 - メチル - 1 - [
3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 2
(1 H) - オン

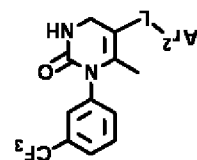
実施例 17 :

2 - [2 , - (6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)
) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) ビフ
エニル - 4 - イル] アセトニトリル

章 題 7 8 :

3' - [6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) 2 - ニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル] に 2 ニル
 - マーカルボニトリル

[0622] [4r85]



[0523] [表4-1]

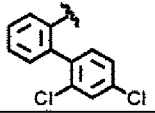
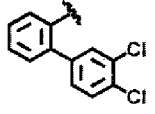
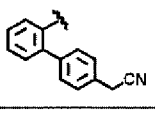
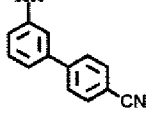
表 4

実 施 例	L - A r 2	測 定 条 件	¹ H-NMR δ (又はLC-MS : [M+H] ⁺ / Rt)
9		1	1.14 (t, 3H, J=1.6Hz), 3.75 (d, 1H, J=14.7Hz), 3.98 (d, 1H, J=13.9Hz), 4.95 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 5H), 7.29-7.38 (m, 5H), 7.42-7.50 (m, 2H)
1 0		1	1.22 (s, 3H), 3.81 (d, 1H, J=14.9Hz), 4.10 (d, 1H, J=14.7Hz), 4.85 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 3H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 2.5H), 7.51-7.55 (m, 2.5H), 8.29-8.33 (m, 2H)
1 1		1	1.20 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.78 (d, 1H, J=14.3Hz), 4.07 (d, 1H, J=13.8Hz), 4.88 (s, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.50-7.58 (m, 3H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.99-8.03 (m, 2H)
1 2		1	1.08 (d, 3H, J=1.7Hz), 3.81 (d, 1H, J=14.5Hz), 4.04 (d, 1H, J=14.3Hz), 4.88 (s, 1H), 7.13 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.20-7.50 (m, 9H), 7.65 (d, 2H, J=8.1Hz)
1 3		1	1.19 (s, 1.5H), 1.33 (s, 1.5H), 2.12 (s, 3H), 3.28-3.40 (m, 0.5H), 3.65-3.90 (m, 1.5H), 5.07 (brs, 0.5H), 5.18 (brs, 0.5H), 7.10-7.19 (m, 2H), 7.25-7.38 (m, 5H), 7.42-7.54 (m, 4H)
1 4		1	1.39 (s, 3H), 3.35 (brd, 1H, J=15.5Hz), 3.67 (brd, 1H, J=15.9Hz), 4.79 (s, 1H), 7.05-7.15 (m, 1H), 7.21-7.38 (m, 6H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.71 (brs, 1H)

[0524]

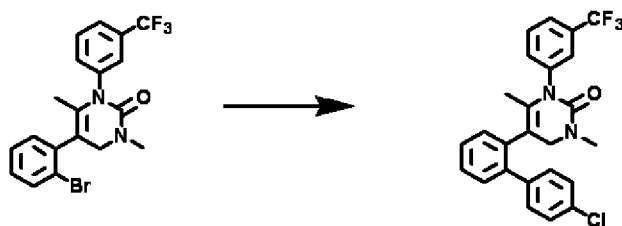
[表4-2]

表4 のつづき

実施例	L-Ar ²	測定条件	¹ H-NMR δ (又はLC-MS : [M+H] ⁺ / Rt)
15		1	1.31 (s, 3H), 3.65-4.00 (m, 2H), 4.86 (brs, 0.5H), 4.99 (brs, 0.5H), 7.02-7.18 (m, 1H), 7.24-7.51 (m, 10H)
16		1	1.19 (t, 3H, J=1.6Hz), 3.70 (d, 1H, J=14.3Hz), 3.93 (d, 1H, J=13.9Hz), 4.94 (s, 1H), 7.13 (d, 0.5H, J=2.2Hz), 7.16 (d, 0.5H, J=2.2Hz), 7.22-7.35 (m, 6H), 7.40 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.46 (d, 2H, J=8.3Hz), 7.50 (d, 1H, J=8.0Hz)
17		1	1.14 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.87 (d, 1H, J=15.0Hz), 4.06 (d, 1H, J=15.7Hz), 4.89 (s, 1H), 7.16 (brs, 1H), 7.29-7.54 (m, 11H)
18		1	1.50 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 5.28 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.47-7.52 (m, 3H), 7.54-7.56 (m, 2H), 7.60 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.66 (d, 2H, J=8.3Hz), 7.73 (d, 2H, J=8.3Hz)

[0525] 実施例 19 : 5 - (4 , -クロロビフェニル - 2 - イル) - 3 , 6 - ジメチル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン

[0526] [化86]



[0527] 参考例 22 で得られた 5 - (2 - プロモフェニル) - 3 , 6 - ジメチル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン (50.0 mg) 、 4 - クロロフェニルポロン酸 (55.2 mg) 、 炭酸ナトリウム (71.0 mg) 、 水 (0.2 ml) の 1 , 4 - ジオキサン (2 ml) 溶液に、テトラキス トリフェニルホスフィンパラジウム (13.5 mg) を加えて、100℃で5時間撹拌した。反応混合物

に水 (20 ml) を加えた後、酢酸エチル (20 ml で2回) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (20 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はヘキサン/酢酸エチル) で精製することで、5 - (4 , -クロロビフェニル - 2 - イル) - 3 , 6 - ジメチル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 2 (1H) - オン (27.8 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃:300MHz) 8 :

1.22 (t, 3H, J=1.6Hz), 2.78 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, J=13.6Hz), 3.94 (d, 1H, J=14.7Hz), 7.27-7.31 (m, 4H), 7.33-7.42 (m, 6H), 7.46 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.52 (d, 1H, J=7.9Hz) .

[0528] 実施例 20 — 21 :

対応する原料化合物を用い、実施例 19 に記載の方法と同様に反応と処理をして表 5 に示す化合物を得た。

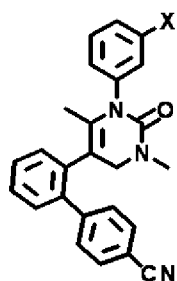
実施例 20 :

5 - (4 , -クロロビフェニル - 2 - イル) - 3 , 6 - ジメチル - 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 2 (1H) - オン

実施例 21 :

5 - (4 , -クロロビフェニル - 2 - イル) - 3 , 6 - ジメチル - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 2 (1H) - オン

[0529] [化 87]



[0530]

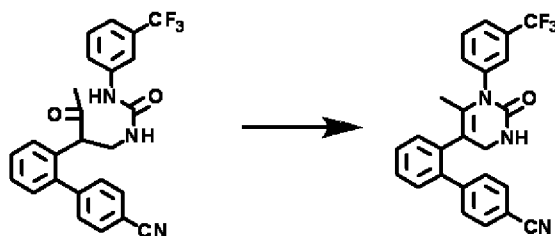
[表 5]

表 5

実施例	X	測定条件	$^1\text{H-NMR } \delta$ (又はLC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ / \text{Rt}$)
20	Cl	1	1.15 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.59 (d, 1H, $J=14.1\text{Hz}$), 3.92 (d, 1H, $J=14.1\text{Hz}$), 6.89–6.91 (m, 1H), 6.96 (brs, 1H), 7.19–7.22 (m, 2H), 7.28–7.37 (m, 4H), 7.42 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.68 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$)
21	OMe	1	1.19 (t, 3H, $J=1.5\text{Hz}$), 2.79 (s, 3H), 3.66 (d, 1H, $J=14.7\text{Hz}$), 3.75 (s, 3H), 3.98 (d, 1H, $J=14.1\text{Hz}$), 6.54 (t, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 6.79 (dd, 1H, $J=2.1, 0.6\text{Hz}$), 6.82 (d, 1H, $J=2.7\text{Hz}$), 7.19 (t, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.30–7.43 (m, 4H), 7.47 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.71 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$)

[0531] 実施例 22 : 2' - [6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル] - ビフェニル - 4 - カルボニトリル

[0532] [化 88]



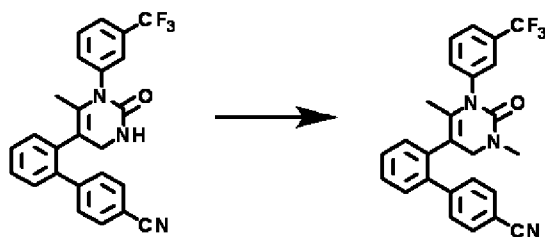
[0533] 参考例 12 で得られた 1 - [2 - (4 - シアノビフェニル - 2 - イル) - 3 - オキソプチル] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] ウレア (53.0 mg)、パラトルエンスルホン酸 (4.5 mg) のトルエン (5.0 ml) 溶液を、105℃で3時間攪拌し、反応混合物を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はヘキサン/酢酸エチル) で精製することで、2' - [6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル] - ビフェニル - 4 - カルボニトリル (12.8 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃:300MHz) 8 :

実施例 8 に同じ。

[0534] 実施例 23 : 2' - [3, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル] ビフェニル - 4 - カルボニトリル

[0535] [化 89]



[0536] 実施例 8 で得られた 2' - [6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル] ビフェニル - 4 - カルボニトリル (6.0 mg) のテトラヒドロフラン (0.5 ml) 溶液に、氷冷下で水素化ナトリウム (0.7 mg) を加えて 5 分間攪拌し、ヨウ化メチル (2 当量) を加えて、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 ml) を加えた後、酢酸エチル (10 ml で 2 回) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (10 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はヘキサン/酢酸エチル) で精製することで、2' - [3, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル] ビフェニル - 4 - カルボニトリル (2.8 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃:300MHz) 8 :

1. 14(s, 3H), 2.74 (s, 3H), 3.61 (brd, 1H, J=14.6Hz), 3.94 (brd, 1H, J=14.6Hz), 7.19-7.22 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.41-7.50 (m, 4H), 7.68 (d, 2H, J=8.3Hz) .

[0537] 実施例 24 - 28 :

対応する原料化合物を用い、実施例 23 に記載の方法と同様に反応と処理をして表 6 に示す化合物を得た。

実施例 24 :

2 - [5 - (4 , -シアノビフェニル - 2 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキ
ソ _ 3 _ (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) _ 2 , 3 - ジヒドロピリ
ミジン - 1 (6 H) _ イル] アセトアミド

実施例 25 :

2' - [3 _ プチル _ 6 _ メチル _ 2 _ オキソ _ 1 _ (3 - (トリフルオロ
メチル) フェニル) _ 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル
] ビフェニル _ 4 _ カルボニトリル

実施例 26 :

2' - [6 _ メチル _ 2 _ オキソ _ 3 _ (4 , 4 , 4 - トリフルオロプチル
) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) _ 1 , 2 , 3 , 4 - テ
トラヒドロピリミジン _ 5 _ イル] ビフェニル _ 4 _ カルボニトリル

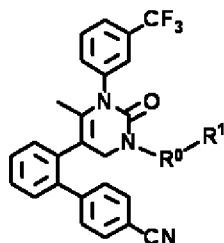
実施例 27 :

2' - [6 - メチル _ 2 _ オキソ _ 3 _ (3 - フェニルプロピル) _ 1 _ (3 -
(トリフルオロメチル) フェニル) _ 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピ
リミジン _ 5 _ イル] ビフェニル _ 4 _ カルボニトリル

実施例 28 :

4 - [5 - (4 , -シアノビフェニル - 2 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキ
ソ _ 3 _ (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) _ 2 , 3 - ジヒドロピリ
ミジン - 1 (6 H) _ イル] プタン酸 エチルエステル

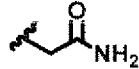
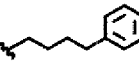
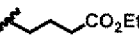
[0538] [化 90]



[0539]

[表 6]

表 6

実施例	$-R^0-R^1$	測定条件	$^1\text{H-NMR } \delta$ (又はLC-MS : $[M+H]^+ / R_t$)
24		1	1.11 (s, 3H), 3.75 (brd, 1H, $J=14.5\text{Hz}$), 3.97-4.06 (m, 3H), 4.95 (brs, 2H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.40-7.51 (m, 4H), 7.69 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$)
25		1	0.88 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 1.18-1.39 (m, 7H), 3.15 (t, 2H, $J=7.4\text{Hz}$), 3.62 (d, 1H, $J=14.3\text{Hz}$), 4.00 (d, 1H, $J=15.0\text{Hz}$), 7.28-7.43 (m, 6H), 7.46-7.51 (m, 4H), 7.72 (d, 2H, $J=6.9\text{Hz}$)
26		1	1.19 (s, 3H), 1.55-1.72 (m, 2H), 1.90-2.06 (m, 2H), 3.04-3.31 (m, 2H), 3.59 (d, 1H, $J=14.4\text{Hz}$), 3.96 (d, 1H, $J=14.7\text{Hz}$), 7.23-7.57 (m, 10H), 7.69 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$)
27		1	1.34-1.42 (m, 2H), 1.46-1.61 (m, 5H), 2.55 (t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 3.05-3.24 (m, 2H), 3.57 (d, 1H, $J=13.8\text{Hz}$), 3.93 (d, 1H, $J=13.8\text{Hz}$), 7.08-7.14 (m, 3H), 7.21-7.56 (m, 12H), 7.63 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$)
28		1	1.13 (s, 3H), 1.17 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 1.69 (quin., 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.22 (t, 2H, $J=6.9\text{Hz}$), 3.05-3.12 (m, 1H), 3.22-3.32 (m, 1H), 3.66 (d, 1H, $J=14.4\text{Hz}$), 3.97-4.08 (m, 3H), 7.22 (brs, 1H), 7.27-7.49 (m, 9H), 7.69 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$)

[0540] 実施例 29 — 30 :

対応する原料化合物を用い、実施例 1 に記載の方法と同様に反応と処理をして表 7 に示す化合物を得た。

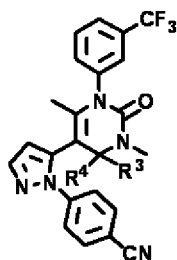
実施例 29 :

4 - [5 - (3 , 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フエニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゾニトリル

実施例 30 :

4 — [5 - (3 , 4 , 4 , 6 - テトラメチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (ト
 リフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン
 - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゾニトリル

[0541] [化91]



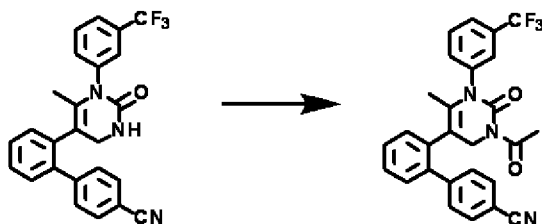
[0542] [表7]

表 1

	R ³ R ⁴	測定 条件	¹ H- 質 量 (又はLC-MS : [M+H ⁺ + 1 Rt])
29	R ³ = H R ⁴ = H	1	1.27 (s, 2H), 1.93 (s, 1H), 2.83 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.87 (s, 1.3H), 3.98 (s, 0.7H), 6.31 (d, 0.4H, J=1.8Hz), 6.35 (d, 0.6H, J=1.8Hz), 7.29—7.38 (m, 2H), 7.44—7.56 (m, 2.5H), 7.60 (s, 0.5H), 7.63 (s, 0.3H), 7.66 (d, 0.4H, J=1.8Hz), 7.68 (d, 0.6H, J=1.8Hz), 7.73 (s, 2.7H)
30	R ³ = Me R ⁴ = Me	1	1.00 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 6.31 (d, 1H, J=1.7Hz), 7.34 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.39 (s, 1H), 7.49 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.68—7.71 (m, 3H), 7.77 (brd, 2H, J=9.0Hz)

[0543] 実施例 3_1 : 2' - [3 - アセチル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 -
 (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミ
 ジン - 5 - イル] ビフェニル - 4 - カルボニトリル

[0544] [化92]



[0545] 実施例 8 で得られた 2' - [6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリ

フルオロメチル)フエニル) _ 1, 2, 3, 4 —テトラヒドロピリミジン—
5 _ イル] ビフエニル _ 4 _ カルボニトリル (6.0 mg) のテトラヒドロ
フラン (0.5 ml) 溶液に、氷冷下で水素化ナトリウム (0.7 mg) を
加えて5分間攪拌し、塩化アセチル (2バ1) を加えて、室温で3時間攪拌
した。反応混合物に、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 ml) を加えた後
、酢酸エチル (10 ml で2回) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (10 ml
1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はヘキサン/酢酸エチル) で精
製することで、2' - [3 —アセチル — 6 —メチル — 2 —オキソ — 1 — (3
- (トリフルオロメチル)フエニル) _ 1, 2, 3, 4 —テトラヒドロピリ
ミジン _ 5 _ イル] ビフエニル _ 4 _ カルボニトリル (3.5 mg) を得た
。

¹H-NMR (CDC L₃:300MHz) 8 :

1.22 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.06 (brd, 1H, J=15.8Hz), 4.45 (brd, 1H,
J=15.8Hz), 7.24-7.31 (m, 4H), 7.35-7.40 (m, 4H), 7.49 (t, 1H, J=8.2Hz
) , 7.56 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.66 (d, 2H, J=8.3Hz) .

[0546] 実施例 3 2 — 3 5 :

対応する原料化合物を用い、実施例 3 1 に記載の方法と同様に反応と処理
をして表 8 に示す化合物を得た。

実施例 3 2 :

5 - (4 , -シアノビフエニル — 2 — イル) — 4 —メチル — 2 —オキソ — 3
- [3 - (トリフルオロメチル)フエニル] _ 2 , 3 —ジヒドロピリミジン
- 1 (6 H) —カルボン酸 フエニルエステル

実施例 3 3 :

5 - (4 , -シアノビフエニル — 2 — イル) — 4 —メチル — 2 —オキソ — 3
- [3 - (トリフルオロメチル)フエニル] _ 2 , 3 —ジヒドロピリミジン
— 1 (6 H) —カルボン酸 4 —ニトロフエニルエステル

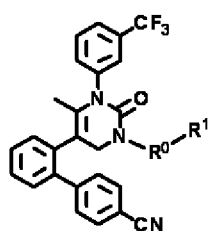
実施例 3 4 :

5 - (4 , -シアノピフエニル - 2 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3
 - [3 - (トリフルオロメチル) フエニル] _ 2 , 3 - ジヒドロピリミジン
 - 1 (6 H) - カルボキサミド

実施例 3 5 :

5 - (4 , -シアノピフエニル - 2 - イル) - N , N , 4 - トリメチル - 2
 - オキソ - 3 _ [3 - (トリフルオロメチル) フエニル] _ 2 , 3 _ ジヒド
 ロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド

[0547] [化 93]



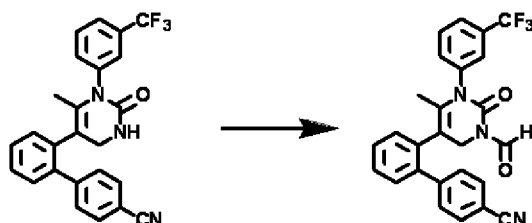
[0548] [表 8]

表 8			
実 施 例	- R ⁰ - R ¹	測 定 条 件	¹ H-NMR δ (又はLC-MS : [M+H] ⁺ / Rt)
3 2		8	5 5 4 (M+H) / 5 . 0 9 (min)
3 3		8	5 9 9 (M+H) / 4 . 9 7 (min)
3 4		1	1.12 (s, 3H), 4.17 (brd, 1H, J=15.8Hz), 4.61 (brd, 1H, J=15.8Hz), 5.05 (brs, 2H), 7.23-7.31 (m, 4H), 7.34-7.39 (m, 4H), 7.49 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.56 (d, 1H, J=8.2Hz), 7.67 (d, 2H, J=8.4Hz)
3 5		1	1.24 (s, 3H), 2.89 (s, 6H), 3.85 (brs, 1H), 4.14 (brd, 1H, J=14.7Hz), 7.23-7.31 (m, 4H), 7.34-7.53 (m, 6H), 7.67 (d, 2H, J=8.2Hz)

[0549] 実施例 3 6 :

2' - [3 _ ホルミル - 6 _ メチル _ 2 _ オキソ _ 1 _ (3 - (トリフル
 ロメチル) フエニル) _ 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イ
 ル] ピフエニル _ 4 _ カルボニトリル

[0550] [化 94]



[0551] 実施例 8 で得られた 2' - [6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル] ビフェニル - 4 - カルボニトリル (1.7 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、氷冷下で水素化ナトリウム (194 mg) を加えて 5 分間攪拌し、クロロギ酸フェニル (905 μ l) を加えて、室温で 1 時間攪拌し、N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) を加えて 60 $^{\circ}$ C で 1.5 時間攪拌した。溶液反応混合物に、飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 ml) を加えた後、酢酸エチル (20 ml で 2 回) で抽出した。有機層を水 (20 ml $\times$ 2)、飽和食塩水 (20 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はヘキサン/酢酸エチル) で精製することで、2' - [3 - ホルミル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル] ビフェニル - 4 - カルボニトリル (687.6 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃:300MHz) 8 :

1.23 (d, 3H, J=1.8Hz), 4.02 (d, 1H, J=16.3Hz), 4.43 (d, 1H, J=16.9Hz), 7.29-7.37 (m, 4H), 7.40-7.46 (m, 4H), 7.55 (t, 1H, J=8.4Hz), 7.63 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.70-7.74 (m, 2H), 9.25 (s, 1H)

[0552] 実施例 37 - 38 :

対応する原料化合物を用い、実施例 1 に記載の方法と同様に反応と処理をして表 9 に示す化合物を得た。

実施例 37 :

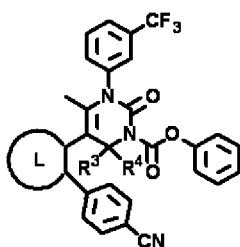
5 - [1 - (4 - シアノフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - 4 ,

6, 6-トリメチル-2-オキソ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロピリミジン-1(6H)-カルボン酸 フェニルエステル

実施例 38 :

5-[1-(4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-4-メチル-2-オキソ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロピリミジン-1(6H)-カルボン酸 フェニルエステル

[0553] [化95]



[0554] [表9]

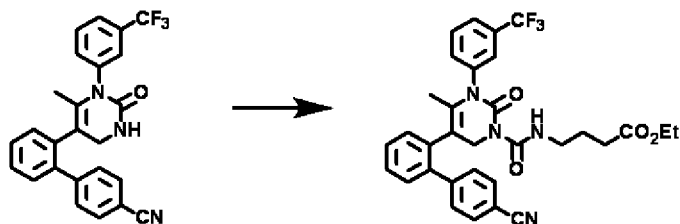
表 9

実施例	L	R ³ R ⁴	測定条件	¹ H-NMR δ (又はLC-MS : [M+H] ⁺ / Rt)
37		R ³ = H R ⁴ = H	1	1.57 (s, 3H), 4.36 (d, 2H, J=1.7Hz), 6.46 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.08-7.14 (m, 4H), 7.33-7.42 (m, 4H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.66-7.81 (m, 4H)
38		R ³ = Me R ⁴ = Me	1	1.19 (s, 6H), 1.34 (d, 3H, J=2.9Hz), 6.36 (d, 1H, J=1.3Hz), 7.05 (d, 2H, J=8.3Hz), 7.13 (d, 2H, J=8.3Hz), 7.26-7.35 (m, 4H), 7.48 (s, 1H), 7.55 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.62 (d, 1H, J=7.5Hz), 7.73-7.83 (m, 3H)

[0555] 実施例 39 : 4-[5-(4'-シアノビフェニル-2-イル)-4-メチル-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリミジン-1-カルボキサミド] ブタン酸 エチルエステル

[0556]

[化 96]



[0557] 実施例 8 で得られた 2' - [6 _ メチル _ 2 _ オキソ _ 1 _ (3 — (トリフルオロメチル) フエニル) _ 1 , 2 , 3 , 4 — テトラヒドロピリミジン — 5 _ イル] ビフエニル _ 4 _ カルボニトリル (2 0 0 . 0 m g) の N , N - ジメチルホルムアミド (5 . 0 m l) 溶液に、氷冷下で水素化ナトリウム (2 4 . 0 m g) を加えて 5 分間攪拌し、エチル 4 _ イソシアナトブチレート (1 3 5 μ l) を加えて 2 時間攪拌した。反応混合物に、飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 0 m l) を加えた後、酢酸エチル (2 0 m l で 2 回) で抽出した。有機層を水 (1 0 m l) 、飽和食塩水 (2 0 m l) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はヘキサン / 酢酸エチル) で精製することで、4 _ [5 - (4 , - シアノビフエニル - 2 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フエニル) _ 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 1 - カルボキサミド] ブタン酸 エチルエステル (1 1 8 . 3 m g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃:300MHz) 8 :

1. 13 (s, 3H), 1. 17 (t, 3H, J=7. 1Hz), 1. 73-1 . 83 (m, 2H), 2. 28 (t, 2H, J=7. 5Hz), 3. 19-3. 26 (m, 2H), 4. 04 (q, 2H, J=7. 1Hz), 4. 15 (brd, 1H, J=16. 1Hz), 4. 60 (brd, 1H, J=16. 1Hz), 7. 22-7. 32 (m, 4H), 7. 36-7. 40 (m, 4H), 7. 48 (t, 1H, J=7. 7Hz), 7. 56 (d, 1H, J=7. 7Hz), 7. 66 (d, 2H, J=8. 4 Hz), 8. 66 (brs, 1H) .

[0558] 実施例 4 0 - 4 4 :

対応する原料化合物を用い、実施例 3 9 に記載の方法と同様に反応と処理をして表 1 0 に示す化合物を得た。

実施例40：

5- (4, -シアノビフェニル-2-イル) -N-エチル-4-メチル-2-オキソ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロピリミジン-1(6H)-カルボキサミド

実施例41：

5- (4, -シアノビフェニル-2-イル) -4-メチル-2-オキソ-N-プロピル-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロピリミジン-1(6H)-カルボキサミド

実施例42：

N-ブチル-5-(4, -シアノビフェニル-2-イル)-4-メチル-2-オキソ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロピリミジン-1(6H)-カルボキサミド

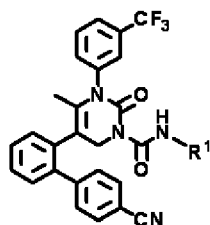
実施例43：

2-[5-(4, -シアノビフェニル-2-イル)-4-メチル-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリミジン-1-カルボキサミド]酢酸エチルエステル

実施例44：

3-[5-(4, -シアノビフェニル-2-イル)-4-メチル-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリミジン-1-カルボキサミド]プロパン酸エチルエステル

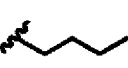
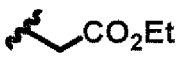
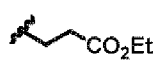
[0559] [化97]



[0560]

[表 10]

表 10

実施例	$-R^1$	測定条件	$^1\text{H-NMR } \delta$ (又はLC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ / \text{Rt}$)
40		1	1.06-1.16 (m, 3H), 1.18 (t, 3H, $J=1.6\text{Hz}$), 3.22-3.31 (m, 2H), 4.23 (brd, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 4.63 (brd, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 7.25-7.44 (m, 8H), 7.53 (t, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 7.60 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.71-7.68 (m, 2H), 8.58 (brs, 1H)
41		1	0.86 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$), 1.13 (s, 3H), 1.43-1.53 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 2H), 4.18 (brd, 1H, $J=16.0\text{Hz}$), 4.58 (brd, 1H, $J=16.0\text{Hz}$), 7.23-7.31 (m, 4H), 7.34-7.40 (m, 4H), 7.48 (t, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 7.56 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.65 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.59 (brs, 1H)
42		1	1.12 (s, 3H), 1.17-1.32 (m, 5H), 1.39-1.46 (m, 2H), 3.15-3.22 (m, 2H), 4.17 (brd, 1H, $J=16.1\text{Hz}$), 4.60 (brd, 1H, $J=16.1\text{Hz}$), 7.23-7.31 (m, 4H), 7.34-7.40 (m, 4H), 7.48 (t, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 7.56 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.65 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 8.57 (brs, 1H)
43		1	1.14 (s, 3H), 1.21 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 3.95 (d, 2H, $J=5.5\text{Hz}$), 4.11-4.20 (m, 3H), 4.56 (brd, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 7.23-7.31 (m, 4H), 7.33-7.39 (m, 4H), 7.47 (t, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.55 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.67 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 9.00 (brs, 1H)
44		1	1.17 (s, 3H), 1.22 (t, 1.5H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.24 (t, 1.5H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.53 (t, 2H, $J=6.4\text{Hz}$), 3.51 (dd, 2H, $J=12.5, 6.2\text{Hz}$), 4.08-4.22 (m, 3H), 4.64 (d, 1H, $J=16.3\text{Hz}$), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 4H), 7.51 (t, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.59 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.71 (d, 2H, $J=7.9\text{Hz}$), 8.91 (t, 1H, $J=6.0\text{Hz}$)

[0561] 実施例 45 - 46 :

対応する原料化合物を用い、実施例 39 に記載の方法と同様に反応と処理をして表 11 示す化合物を得た。

実施例 45 :

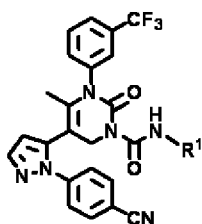
5 - [1 - (4 - シアノフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - N - エチル - 4 - メチル - 2 - オキシ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェ

ニル] _ 2 , 3 - ジヒドロピリミジン _ 1 (6 H) - カルボキサミド

実施例 4 6 :

2 - [5 - (1 - (4 - シアノフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)
_ 4 _ メチル _ 2 _ オキソ _ 3 _ (3 - (トリフルオロメチル) フェニル)
- 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリミジン _ 1 _ カルボキサミド] 酢酸
エチルエステル

[0562] [化98]



[0563] [表 11]

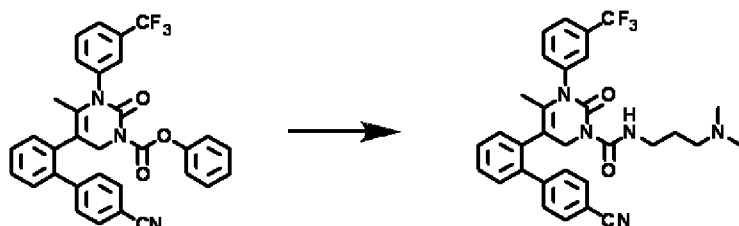
表 1 1

実施例	- R ¹	測定条件	¹ H-NMR δ (又はLC-MS : [M+H] ⁺ / Rt)
4 5		1	1.08 (t, 3H, J=7.2Hz), 1.33 (s, 3H), 3.17-3.26 (m, 2H), 4.40 (d, 2H, J=1.5Hz), 6.37 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.42 (s, 1H), 7.54 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.60-7.63 (m, 3H), 7.68-7.73 (m, 3H), 8.54 (brs, 1H)
4 6		1	1.26 (t, 3H, J=7.1Hz), 1.41 (t, 3H, J=1.5Hz), 3.98 (d, 2H, J=5.7Hz), 4.22 (q, 2H, J=7.1Hz), 4.44 (d, 2H, J=1.5Hz), 6.41 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.44 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.48 (s, 1H), 7.59 (t, 1H, J=8.1Hz), 7.64-7.67 (m, 3H), 7.73 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.77-7.80 (m, 2H), 9.01 (t, 1H, J=5.3Hz)

[0564] 実施例 4 7 : 5 - (4 , - シアノピフェニル - 2 - イル) - N - [4 - (ジ
メチルアミノ) プロピル] _ 4 _ メチル _ 2 _ オキソ _ 3 _ [3 - (トリフ
ルオロメチル) フェニル] _ 2 , 3 - ジヒドロピリミジン _ 1 (6 H) - カ
ルボキサミド

[0565]

[化 99]



[0566] 実施例 32 で得られた 5 - (4' - シアノピフエニル - 2 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 2 , 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - フェニルエステル (6 . 0 m g) のアセトニトリル (1 . 0 m l) 溶液に、3 - ジメチルアミノプロピルアミン (5 μ l) を加えて、50℃で2時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はヘキサン/酢酸エチル) で精製することで、5 - (4 , - シアノピフエニル - 2 - イル) - N - [4 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 2 , 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド (4 . 1 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDC L_3 :300MHz) 8 :

1. 17 (s, 3H), 1.62-1.72 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.29 (t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.24-3.31 (m, 2H), 4.20 (brd, 1H, $J=16.5\text{Hz}$), 4.66 (brd, 1H, $J=16.5\text{Hz}$), 7.26-7.36 (m, 4H), 7.40-7.44 (m, 4H), 7.53 (t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.60 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.70 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 8.73 (brs, 1H) .

[0567] 実施例 48 - 77 :

対応する原料化合物を用い、実施例 47 に記載の方法と同様に反応と処理をして表 12 に示す化合物を得た。

実施例 48 :

5 - (4 , - シアノピフエニル - 2 - イル) - N , 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 2 , 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド

実施例 49 :

5 - (4' - シアノビフエニル - 2 - イル) - N - イソプロピル - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 , 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド

実施例 50 :

5 - (4 , - シアノビフエニル - 2 - イル) - N - シクロヘキシル - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 , 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド

実施例 51 :

N - ベンジル - 5 - (4 , - シアノビフエニル - 2 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 , 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド

実施例 52 :

4 - [5 - (4 , - シアノビフエニル - 2 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 1 - カルボキサミド] ピペリジン - 1 - エチルエステル

実施例 53 :

5 - (4 , - シアノビフエニル - 2 - イル) - N - (3 - メトキシプロピル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 , 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド

実施例 54 :

5 - (4 , - シアノビフエニル - 2 - イル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 , 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド

実施例 55 :

N - [3 - (ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) プロピル] - 5 - (4' - シアノビフエニル - 2 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 , 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6

H) —カルボキサミド

実施例 56 :

5 - (4 , —シアノビフェニル — 2 — イル) — 4 — メチル — 2 — オキソ — N — [3 — (ピロリジン — 1 — イル) プロピル) — 3 — [3 — (トリフルオロメチル) フェニル] _ 2 , 3 — ジヒドロピリミジン _ 1 (6 H) — カルボキサミド

実施例 57 :

5 - (4 , —シアノビフェニル — 2 — イル) — 4 — メチル — 2 — オキソ — N — [3 - (ピロリジン _ 1 _ イル) プチル) _ 3 _ [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] _ 2 , 3 — ジヒドロピリミジン _ 1 (6 H) — カルボキサミド

実施例 58 :

5 - (4 , —シアノビフェニル — 2 — イル) — 4 — メチル — N — [3 — (4 — メチル ピペラジン — 1 _ イル) プロピル) _ 2 _ オキソ _ 3 _ [3 — (トリフルオロメチル) フェニル] _ 2 , 3 — ジヒドロピリミジン _ 1 (6 H) — カルボキサミド

実施例 59 :

5 - (4 , —シアノビフェニル — 2 _ イル) _ 4 _ メチル _ N _ (3 — モルホリノプロピル) _ 2 _ オキソ _ 3 _ [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] _ 2 , 3 — ジヒドロピリミジン _ 1 (6 H) — カルボキサミド

実施例 60 :

ターシャリープチル 3 _ [5 - (4 , —シアノビフェニル — 2 _ イル) — 4 _ メチル _ 2 _ オキソ _ 3 _ (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) — 1 , 2 , 3 , 6 — テトラヒドロピリミジン _ 1 _ カルボキサミド] プロピルカルバメート

実施例 61 :

5 - (4 , —シアノビフェニル — 2 — イル) — 4 — メチル — 2 — オキソ — N — [3 — (2 — オキソピロリジン — 1 — イル) プロピル) — 3 — [3 — (ト

リフルオロメチル)フエニル] _ 2 , 3 - ジヒドロピリミジン _ 1 (6 H)
 - カルボキサミド

実施例 6 2 :

5 - (4 , -シアノピフエニル - 2 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - N
 - [3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル)エチル] _ 3 _ [3 - (トリフルオロメチル)フエニル] _ 2 , 3 - ジヒドロピリミジン _ 1 (6 H) -
 カルボキサミド

実施例 6 3 :

5 _ (4 , -シアノピフエニル - 2 _ イル) _ N - イソブチル _ 4 _ メチル
 _ 2 _ オキソ _ 3 _ [3 - (トリフルオロメチル)フエニル] _ 2 , 3 - ジ
 ヒドロピリミジン _ 1 (6 H) - カルボキサミド

実施例 6 4 :

5 - (4 , -シアノピフエニル - 2 - イル) - N - (2 - ヒドロキシプロピル)
) _ 4 _ メチル _ 2 _ オキソ _ 3 _ [3 - (トリフルオロメチル)フエニル]
] - 2 , 3 - ジヒドロピリミジン _ 1 (6 H) - カルボキサミド

実施例 6 5 :

5 - (4' -シアノピフエニル - 2 _ イル) _ N _ (シクロプロピルメチル)
) _ 4 _ メチル _ 2 _ オキソ _ 3 _ [3 - (トリフルオロメチル)フエニル]
] - 2 , 3 - ジヒドロピリミジン _ 1 (6 H) - カルボキサミド

実施例 6 6 :

5 - (4 , -シアノピフエニル - 2 _ イル) _ N _ (シクロヘキシルメチル)
) _ 4 _ メチル _ 2 _ オキソ _ 3 _ [3 - (トリフルオロメチル)フエニル]
] - 2 , 3 - ジヒドロピリミジン _ 1 (6 H) - カルボキサミド

実施例 6 7 :

5 - (4 , -シアノピフエニル - 2 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ)
)エチル] _ 4 _ メチル _ 2 _ オキソ _ 3 _ [3 - (トリフルオロメチル)
 フエニル] _ 2 , 3 - ジヒドロピリミジン _ 1 (6 H) - カルボキサミド

実施例 6 8 :

5 - (4' - シアノビフェニル - 2 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ) プチル] - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド

実施例 69 :

5 - [5 - (4, - シアノビフェニル - 2 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 1 - カルボキサミド] ペンタン酸 エチルエステル

実施例 70 :

5 - (4, - シアノビフェニル - 2 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - N - [2 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) エチル] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド

実施例 71 :

N - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 5 - (4, - シアノビフェニル - 2 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド

実施例 72 :

(R) - ターシャリープチル - 3 - [(5 - (4, - シアノビフェニル - 2 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 1 - カルボキサミド) メチル] ピロリジン - 1 - カルボキシレート

実施例 73 :

5 - (4, - シアノビフェニル - 2 - イル) - 4 - メチル - N - [2 - (メタンスルホニル) エチル] - 2 - オキソ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド

実施例 74 :

5 - (4, - シアノビフェニル - 2 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - N -

- (スルファモイルエチル) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル]
] - 2, 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド

実施例 75 :

5 - (4, -シアノビフェニル - 2 - イル) - N - [3 - (2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) プロピル] - 4 - メチル - 2 - オキソ -
3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド

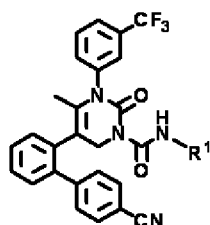
実施例 76 :

5 - (4, -シアノビフェニル - 2 - イル) - N - (シアノメチル) - 4 -
メチル - 2 - オキソ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2, 3 -
ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド

実施例 77 :

5 - (4, -シアノビフェニル - 2 - イル) - N - シクロプロピル - 4 - メ
チル - 2 - オキソ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2, 3 -
ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド

[0568] [化 100]



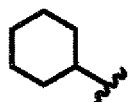
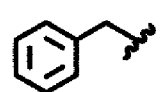
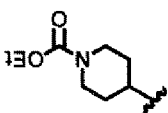
[0569] [表 12-1]

表 1 2

実施例	- R ¹	測定条件	¹ H-NMR δ (又は LC-MS : [M+H] ⁺ / Rt)
48	 Me	1	1.17 (t, 3H, J=1.5Hz), 2.82 (d, 3H, J=4.8Hz), 4.23 (brd, 1H, J=16.0Hz), 4.65 (brd, 1H, J=16.1Hz), 7.27 (brd, 1H, J=7.9Hz), 7.32-7.36 (m, 3H), 7.41-7.44 (m, 4H), 7.52 (t, 1H, J=7.9Hz), 7.60 (brd, 1H, J=8.3Hz), 7.68-7.72 (m, 2H), 8.52 (brs, 1H)

[0570] [表12-2]

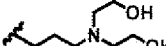
表 12 のつぎ

実施例	—R 1	測定条件	¹ H-NMR δ (又はLC-MS : [M+H] ⁺ / Rt)
4 9		1	1.10 (t, 6H, J=6.3Hz), 1.14 (s, 3H), 3.82-3.9 3 (m, 1H), 4.17 (brd, 1H, J=16.0Hz), 4.56 (br d, 1H, J=16.0Hz), 7.24-7.34 (m, 4H), 7.36-7. 39 (m, 4H), 7.49 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.56 (d, 1 H, J=8.1Hz), 7.65 (d, 2H, J=8.2Hz), 8.59 (brs , 1H)
5 0		1	1.14-1.29 (m, 9H), 1.55-1.75 (m, 2H), 1.80-1. 95 (m, 2H), 3.50-3.59 (m, 1H), 4.19 (brd, 1H , J=15.9Hz), 4.53 (brd, 1H, J=15.9Hz), 7.27-7 .31 (m, 4H), 7.35-7.40 (m, 4H), 7.47 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.55 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.65 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.53 (d, 1H, J=10.5Hz)
5 1		1	1.11 (s, 3H), 4.20 (brd, 1H, J=15.4Hz), 4.37 (Hz), 7.06-7.31 (m, 9H), 7.36-7.39 (m, 4H), 7 .46 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.53-7.64 (m, 3H), 8.97 (brs, 1H)
5 2		1	0.78 (t, 3H, J=7.1Hz), 1.15-1.21 (m, 5H), 1.8 0-1.90 (m, 2H), 2.84-2.96 (m, 2H), 3.76-3.80 (m, 1H), 3.82-3.98 (m, 2H), 4.05 (t, 2H, J= 7.1Hz), 4.16 (brd, 1H, J=15.8Hz), 4.51 (brd, 1H, J=15.8Hz), 7.26-7.32 (m, 4H), 7.36-7.40 (m, 4H), 7.50 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.57 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.66 (d, 2H, J=8.1Hz), 8.64 (d, 1H, J=7.3Hz)
5 3		1	1.13 (s, 3H), 1.70-1.77 (m, 2H), 3.24 (s, 3H) , 3.26-3.31 (m, 2H), 3.36 (t, 2H, J=6.1Hz), 4 .16 (brd, 1H, J=16.3Hz), 4.60 (brd, 1H, J=16. 3Hz), 7.22-7.31 (m, 4H), 7.36-7.40 (m, 4H), 7.48 (t, 1H, J=7.9Hz), 7.55 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.66 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.69 (brs, 1H)

[05 1]

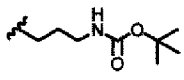
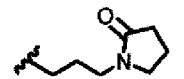
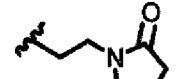
[表 12-3]

表 12 の つづ き

実施例	- R 1	測定条件	$^1\text{H-NMR } \delta$ (又はLC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+$ / Rt)
54		1	1.16 (s, 3H), 1.60-1.68 (m, 2H), 2.68 (brs, 1H), 3.31-3.38 (m, 2H), 3.57 (brs, 2H), 4.18 (brd, 1H, J=16.4Hz), 4.57 (brd, 1H, J=16.4Hz), 7.22-7.32 (m, 4H), 7.37-7.41 (m, 4H), 7.49 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.56 (d, 1H, J=7.1Hz), 7.67 (d, 2H, J=8.3Hz), 8.73 (brs, 1H)
55		1	1.17 (s, 3H), 1.79-1.82 (m, 2H), 2.68-2.76 (m, 6H), 3.28-3.36 (m, 2H), 3.64-3.68 (m, 4H), 4.15 (brd, 1H, J=15.6Hz), 4.51 (brd, 1H, J=15.6Hz), 7.25-7.32 (m, 4H), 7.35-7.40 (m, 4H), 7.49 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.57 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.76 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.74 (brs, 1H)
56		1	1.12 (s, 3H), 1.65-1.70 (m, 4H), 1.89-1.98 (m, 2H), 2.41-2.44 (m, 6H), 3.21-3.28 (m, 2H), 4.15 (brd, 1H, J=15.6Hz), 4.61 (brd, 1H, J=15.8Hz), 7.23-7.31 (m, 4H), 7.34-7.40 (m, 4H), 7.47 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.55 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.66 (d, 2H, J=8.3Hz), 8.71 (brs, 1H)
57		1	1.26 (s, 3H), 1.45-1.60 (m, 6H), 1.73-1.82 (m, 2H), 2.04 (brs, 4H), 3.05-3.26 (m, 4H), 4.19 (brd, 1H, J=15.8Hz), 4.37 (brd, 1H, J=15.8Hz), 7.21-7.44 (m, 8H), 7.48-7.59 (m, 2H), 7.68 (d, 2H, J=7.0Hz), 8.62 (brs, 1H)
58		1	1.15 (s, 3H), 1.64 (t, 2H, J=6.6Hz), 2.28 (s, 3H), 2.39 (t, 2H, J=6.6Hz), 2.49-2.70 (m, 8H), 3.20-3.28 (m, 2H), 4.16 (brd, 1H, J=16.6Hz), 4.58 (brd, 1H, J=16.6Hz), 7.21-7.32 (m, 4H), 7.36-7.40 (m, 4H), 7.46-7.58 (m, 2H), 7.66 (d, 2H, J=7.9Hz), 8.79 (brs, 1H)
59		1	1.14 (s, 3H), 1.60-1.70 (m, 2H), 2.37 (brs, 6H), 3.21-3.28 (m, 2H), 3.65 (brs, 4H), 4.15 (brd, 1H, J=16.3Hz), 4.58 (brd, 1H, J=16.3Hz), 7.22-7.31 (m, 4H), 7.36-7.40 (m, 4H), 7.48 (t, 1H, J=7.9Hz), 7.56 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.66 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.70 (brs, 1H)

[表₁₂₋₄]

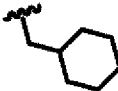
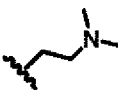
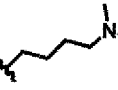
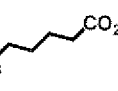
表 1 2 の つ づ き

実施例	— R ¹	測定条件	¹ H-NMR δ (又はLC-MS : [M+H] ⁺ / Rt)
6 0		1	1.15 (s, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.56-1.65 (m, 2H), 3.04-3.12 (m, 2H), 3.20-3.27 (m, 2H), 4.14 (brd, 1H, J=16.9Hz), 4.58 (brd, 1H, J=16.9Hz), 4.82 (brs, 1H), 7.23-7.31 (m, 4H), 7.37-7.40 (m, 4H), 7.48 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.56 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.67 (d, 2H, J=8.3Hz), 8.66 (brs, 1H)
6 1		1	1.18 (s, 3H), 1.65-1.70 (m, 2H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.28-2.34 (m, 2H), 3.16-3.34 (m, 6H), 4.17 (brd, 1H, J=16.2Hz), 4.49 (brd, 1H, J=16.2Hz), 7.28-7.31 (m, 4H), 7.35-7.41 (m, 4H), 7.48 (t, 1H, J=7.9Hz), 7.55 (d, 1H, J=9.2Hz), 7.67 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.69 (brs, 1H)
6 2		1	1.18 (s, 3H), 1.96-2.02 (m, 2H), 2.33 (t, 2H, J=8.1Hz), 3.39-3.44 (m, 6H), 4.18 (brd, 1H, J=16.3Hz), 4.62 (brd, 1H, J=16.3Hz), 7.30-7.36 (m, 4H), 7.39-7.44 (m, 4H), 7.52 (t, 1H, J=8.1Hz), 7.60 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.72 (d, 2H, J=8.3Hz), 8.76 (brs, 1H)
6 3		1	0.85 (d, 6H, J=6.6Hz), 1.13 (s, 3H), 1.68-1.77 (m, 1H), 2.98-3.04 (m, 2H), 4.19 (d, 1H, J=15.6Hz), 4.59 (d, 1H, J=15.6Hz), 7.25-7.31 (m, 4H), 7.36-7.40 (m, 4H), 7.48 (t, 1H, J=7.9Hz), 7.56 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.65 (d, 2H, J=8.1Hz), 8.65 (s, 1H)
6 4		1	1.12 (d, 3H, J=6.4Hz), 1.15 (s, 3H), 2.34 (brs, 1H), 3.06-3.15 (m, 1H), 3.28-3.37 (m, 1H), 3.82-3.90 (m, 1H), 4.17 (d, 1H, J=17.0Hz), 4.58 (d, 1H, J=16.0Hz), 7.23-7.32 (m, 4H), 7.35-7.41 (m, 4H), 7.48 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.56 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.65-7.68 (m, 2H), 8.88 (brs, 1H)

[0573]

[表12-5]

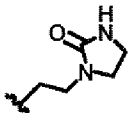
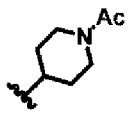
表 1 2 のつづき

実施例	$-R^1$	測定条件	^1H -NMR δ (又はLC-MS : $[M+H]^+$ / Rt)
6 5		1	1.12 (d, 3H, $J=6.4$ Hz), 1.15 (s, 3H), 2.34 (brs, 1H), 3.06-3.15 (m, 1H), 3.28-3.37 (m, 1H), 3.82-3.90 (m, 1H), 4.17 (d, 1H, $J=17.0$ Hz), 4.58 (d, 1H, $J=16.0$ Hz), 7.23-7.32 (m, 4H), 7.35-7.41 (m, 4H), 7.48 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.65-7.68 (m, 2H), 8.88 (brs, 1H)
6 6		1	0.80-0.94 (m, 3H), 1.16 (t, 3H, $J=1.5$ Hz), 1.22-1.30 (m, 3H), 1.60-1.74 (m, 5H), 3.07 (t, 2H, $J=6.2$ Hz), 4.22 (d, 1H, $J=14.5$ Hz), 4.65 (d, 1H, $J=17.2$ Hz), 7.28-7.36 (m, 4H), 7.40-7.45 (m, 4H), 7.53 (t, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.68-7.71 (m, 2H), 8.68 (brs, 1H)
6 7		1	1.11 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 2.37 (t, 2H, $J=6.3$ Hz), 3.31 (dd, 2H, $J=11.6, 6.3$ Hz), 4.15 (d, 1H, $J=16.0$ Hz), 4.59 (d, 1H, $J=15.8$ Hz), 7.22-7.31 (m, 4H), 7.35-7.39 (m, 4H), 7.47 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.55 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.64-7.67 (m, 2H), 8.68 (brs, 1H)
6 8		1	1.13 (s, 3H), 1.60-1.70 (m, 4H), 2.16 (s, 6H), 2.16-2.24 (m, 2H), 3.16-3.22 (m, 2H), 4.16 (d, 1H, $J=17.1$ Hz), 4.60 (d, 1H, $J=16.5$ Hz), 7.20-7.31 (m, 4H), 7.36-7.40 (m, 4H), 7.48 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 7.66 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 8.62 (brs, 1H)
6 9		1	1.13 (s, 3H), 1.17 (t, 3H, $J=7.1$ Hz), 1.45-1.62 (m, 4H), 2.24 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 3.20 (dd, 2H, $J=12.6, 6.7$ Hz), 4.04 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 4.15 (d, 1H, $J=16.3$ Hz), 4.60 (d, 1H, $J=17.2$ Hz), 7.22-7.32 (m, 4H), 7.34-7.40 (m, 4H), 7.48 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.66 (d, 2H, $J=7.0$ Hz), 8.63 (s, 1H)

[0574]

[表 12-6]

表 12 のつづき

実施例	$-R^1$	測定条件	$^1H-NMR \delta$ (又はLC-MS : $[M+H]^+ / R_t$)
70		1.	1.13 (s, 3H), 3.24-3.46 (m, 8H), 4.14 (d, 1H, $J=16.0Hz$), 4.35 (brs, 1H), 4.59 (d, 1H, $J=15.8Hz$), 7.24-7.31 (m, 4H), 7.36-7.40 (m, 4H), 7.47 (t, 1H, $J=8.1Hz$), 7.55 (d, 1H, $J=8.1Hz$), 7.67 (d, 2H, $J=8.1Hz$), 8.73 (brs, 1H)
71		1	1.24 (s, 3H), 1.25-1.38 (m, 2H), 1.80-1.98 (m, 2H), 2.01 (s, 1.5H), 2.03 (s, 1.5H), 2.73-2.83 (m, 1H), 3.08-3.18 (m, 1H), 3.61-3.80 (m, 2H), 4.13-4.22 (m, 1H), 4.29-4.56 (m, 2H), 7.25-7.33 (m, 4H), 7.35-7.41 (m, 4H), 7.50 (t, 1H, $J=6.9Hz$), 7.57 (d, 1H, $J=7.1Hz$), 7.66 (t, 2H, $J=8.3Hz$), 8.62 (brd, 0.5H, $J=7.8 Hz$), 8.67 (brd, 0.5H, $J=7.8Hz$)

[0575] 実施例 78 - 79 :

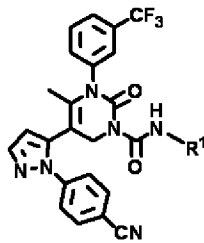
対応する原料化合物を用い、実施例 47 に記載の方法と同様に反応と処理をして表 13 に示す化合物を得た。

実施例 78 : 5 - [1 - (4 - シアノフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - 4 - メチル - 2 - オキソ - N - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 , 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6H) - カルボキサミド

実施例 79 : 5 - [1 - (4 - シアノフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - 4 - メチル - 2 - オキソ - N - (3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 , 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6H) - カルボキサミド

[0576]

[化 101]



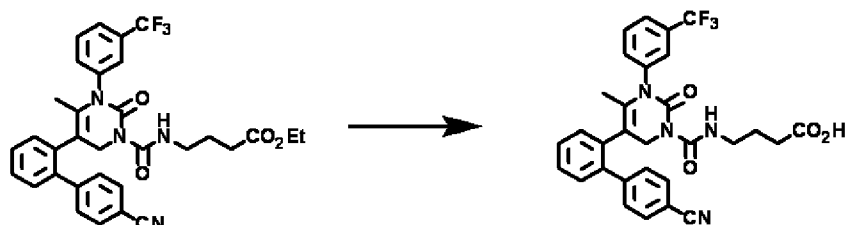
[0577] [表 13]

表 1 3

実施例	— R ¹	測定条件	¹ H-NMR δ (又はLC-MS : [M+H] ⁺ / Rt)
7 8		1	1.33 (s, 3H), 1.68-1.76 (m, 6H), 2.48-2.54 (m, 6H), 3.25 (dd, 2H, J=12.5, 6.6Hz), 4.39 (d, 2H, J=1.5Hz), 6.37 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.42 (s, 1H), 7.54 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.60-7.63 (m, 3H), 7.68 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.70-7.73 (m, 2H), 8.73 (brs, 1H)
7 9		1	1.40 (s, 3H), 1.62-1.71 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.33 (t, 2H, J=8.2Hz), 3.14-3.21 (m, 2H), 3.24-3.35 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 6.36 (d, 1H, J=1.7Hz), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.54 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.60-7.64 (m, 3H), 7.68 (d, 1H, J=1.7Hz), 7.73-7.76 (m, 2H), 8.67 (brs, 1H)

[0578] 実施例 8 0 : 4 - [5 - (4 , - シアノピフェニル - 2 _ イル) _ 4 - メチル _ 2 _ オキソ _ 3 _ (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) _ 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリミジン _ 1 _ カルボキサミド] ブタン酸

[0579] [化 102]



[0580] 実施例 3 9 で得られた 4 _ [5 - (4 , - シアノピフェニル - 2 _ イル) _ 4 _ メチル _ 2 _ オキソ _ 3 _ (3 - (トリフルオロメチル) フェニル)

— 1, 2, 3, 6 —テトラヒドロピリミジン— 1 —カルボキサミド] ブタン酸 エチルエステル (17.0 mg) のエタノール (1.0 ml) 溶液に、氷冷下、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (30 滴) を加えた後、50℃にて1.5時間攪拌した。反応混合物を1規定塩酸で中性とし、クロロホルム (1.0 ml で2回) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はクロロホルム/メタノール) で精製することで、4 — [5 - (4, —シアノビフェニル— 2 —イル) — 4 —メチル— 2 —オキソ— 3 — (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) — 1, 2, 3, 6 —テトラヒドロピリミジン— 1 —カルボキサミド] ブタン酸 (8.1 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃:300MHz) 8 :

1.14 (s, 3H), 1.75-1.81 (m, 2H), 2.32 (t, 2H, J=7.3Hz), 3.21-3.28 (m, 2H), 4.15 (brd, 1H, J=16.3Hz), 4.59 (brd, 1H, J=16.3Hz), 7.22-7.31 (m, 4H), 7.34-7.40 (m, 4H), 7.48 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.56 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.66 (d, 2H, J=8.3Hz), 8.71 (brs, 1H) .

[0581] 実施例 8 1 - 8 4 :

対応する原料化合物を用い、実施例 8 0 に記載の方法と同様に反応と処理をして表 1 4 に示す化合物を得た。

実施例 8 1 :

2 - [5 - (4, —シアノビフェニル— 2 —イル) — 4 —メチル— 2 —オキソ— 3 — (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) — 1, 2, 3, 6 —テトラヒドロピリミジン— 1 —カルボキサミド] 酢酸

実施例 8 2 :

3 - [5 - (4, —シアノビフェニル— 2 —イル) — 4 —メチル— 2 —オキソ— 3 — (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) — 1, 2, 3, 6 —テトラヒドロピリミジン— 1 —カルボキサミド] プロパン酸

実施例 8 3 :

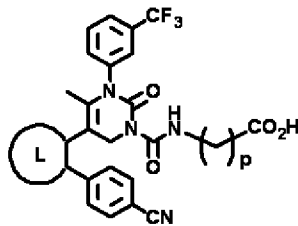
5 - [5 - (4, —シアノビフェニル— 2 —イル) — 4 —メチル— 2 —オキ

ソ_ 3 _ (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) _ 1 , 2 , 3 , 6 - テ
 ラヒドロピリミジン - 1 - カルボキサミ ド] ペンタン酸

実施例 8 4 :

2 - [5 - (1 - (4 - シアノフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)
 _ 4 _ メチル _ 2 _ オキソ _ 3 _ (3 - (トリフルオロメチル) フェニル)
 - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリミジン _ 1 _ カルボキサミ ド] 酢酸

[0582] [化 103]



[0583] [表 14]

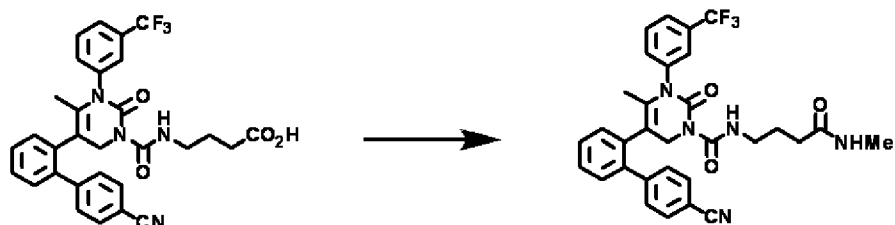
表 1 4

実施例	L	p	測定条件	¹ H-NMR δ (又はLC-MS : [M+H] ⁺ / Rt)
8 1		1	3	1.18 (s, 3H), 3.96-3.98 (m, 2H), 4.34 (brd, 1H, J=15.8Hz), 4.60 (brd, 1H, J=15.2Hz), 7.40-7.50 (m, 6H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.62 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.68 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.80-7.83 (m, 2H), 9.08 (brs, 1H)
8 2		2	3	1.05 (s, 3H), 2.48-2.56 (m, 2H), 3.47-3.54 (m, 2H), 4.02 (d, 1H, J=14.1Hz), 4.30 (d, 1H, J=15.2Hz), 7.27 (s, 1H), 7.32 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.42-7.46 (m, 4H), 7.53-7.62 (m, 4H), 7.82-7.87 (m, 2H)
8 3		4	3	1.24 (s, 3H), 1.52-1.68 (m, 4H), 2.33 (t, 2H, J=6.8Hz), 3.21-3.27 (m, 2H), 4.27 (d, 1H, J=16.0Hz), 4.51 (d, 1H, J=17.2Hz), 7.40-7.52 (m, 6H), 7.55-7.70 (m, 4H), 7.78-7.81 (m, 2H)
8 4		1	3	1.39 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.62 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.60-7.83 (m, 7H), 7.92-7.95 (m, 2H), 8.22 (brd, 0.3H, J=8.8Hz)

[0584] 実施例 8 5 : 5 - (4 , - シアノピフェニル - 2 _ イル) _ 4 _ メチル - N
 - [4 - (メチルアミノ) _ 4 _ オキソプチル] _ 2 _ オキソ _ 3 _ [3 -
 (トリフルオロメチル) フェニル] _ 2 , 3 - ジヒドロピリミジン _ 1 (6

H) —カルボキサミド

[0585] [化 104]



[0586] 実施例 80 で得られた 4 - [5 - (4 , —シアノビフェニル — 2 - イル)
 - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル)
 - 1 , 2 , 3 , 6 —テトラヒドロピリミジン - 1 - カルボキサミド] ブタン
 酸 (7 . 0 m g) の N , N —ジメチルホルムアミド (0 . 5 m l) 溶液に、
 トリエチルアミン (5 从 l) 、 1 —エチル — 3 — (3 —ジメチルアミノプロ
 ピル) カルボジイミド (1 3 . 8 m g) 、 1 —ヒドロキシ - 7 —アザベンゾ
 トリアゾール (1 5 . 9 m g) 、 メチルアミン (2 M テトラヒドロフラン溶
 液、 6 2 バイ) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物に、飽和炭酸水
 素ナトリウム水溶液 (1 0 m l) を加えた後、酢酸エチル (1 0 m l で 2 回
) で抽出した。有機層を、水 (1 0 m l) 、 飽和食塩水 (1 0 m l) で洗浄
 し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラ
 ムクロマトグラフィー (溶出溶媒はクロロホルム / メタノール) で精製する
 ことで、 5 — (4 , —シアノビフェニル — 2 —イル) — 4 —メチル — N — [
 4 - (メチルアミノ) - 4 - オキソプロチル] - 2 - オキソ - 3 - [3 - (ト
 リフルオロメチル) フェニル] - 2 , 3 —ジヒドロピリミジン - 1 (6 H)
 —カルボキサミド (5 . 6 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃:300MHz) 8 :

1. 19 (s, 3H), 1.80-1.87 (m, 2H), 2.19 (t, 2H, J=7.0Hz), 2.78 (d, 3H,
 J=4.8Hz), 3.23-3.34 (m, 2H), 4.20 (brd, 1H, J=16.3Hz), 4.58 (brd, 1H,
 J=16.3Hz), 6.00 (s, 1H), 7.29-7.37 (m, 4H), 7.41-7.45 (m, 4H), 7.54
 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.62 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.71 (d, 2H, J=8.3Hz), 8.73
 (t, 1H, J=4.8Hz) .

[0587] 実施例 8 6 - 9 6 :

対応する原料化合物を用い、実施例 8 5 に記載の方法と同様に反応と処理をして表 1 5 に示す化合物を得た。

実施例 8 6 :

N — (2 — アミノ — 2 — オキソエチル) — 5 — (4 , — シアノピフエニル — 2 — イル) — 4 — メチル — 2 — オキソ — 3 — [3 - (トリフルオロメチル) フエニル] — 2 , 3 — ジヒドロピリミジン — 1 (6 H) — カルボキサミド

実施例 8 7 :

5 - (4 , — シアノピフエニル — 2 — イル) — N — [2 - (メチルアミノ) — 2 — オキソエチル] — 4 — メチル — 2 — オキソ — 3 — [3 - (トリフルオロメチル) フエニル] — 2 , 3 — ジヒドロピリミジン — 1 (6 H) — カルボキサミド

実施例 8 8 :

5 — (4 , — シアノピフエニル — 2 — イル) — N — [2 - (ジメチルアミノ) — 2 — オキソエチル] — 4 — メチル — 2 — オキソ — 3 — [3 - (トリフルオロメチル) フエニル] — 2 , 3 — ジヒドロピリミジン — 1 (6 H) — カルボキサミド

実施例 8 9 :

5 - (4 , — シアノピフエニル — 2 — イル) — 4 — メチル — 2 — オキソ — N — [2 — オキソ — 2 — (ピロリジン — 1 — イル) エチル] — 3 — [3 — (トリフルオロメチル) フエニル] — 2 , 3 — ジヒドロピリミジン — 1 (6 H) — カルボキサミド

実施例 9 0 :

5 - (4 , — シアノピフエニル — 2 — イル) — N — [2 - (2 - (ジメチルアミノ) エチルアミノ) — 2 — オキソエチル] — 4 — メチル — 2 — オキソ — 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フエニル] — 2 , 3 — ジヒドロピリミジン — 1 (6 H) — カルボキサミド

実施例 9 1 :

5 - (4, -シアノビフェニル-2-イル) - 4 - メチル - N - [3 - (メチルアミノ) - 3 - オキソプロピル] - 2 - オキソ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド

実施例 9 2 :

N - (4 - アミノ - 4 - オキソエチル) - 5 - (4, -シアノビフェニル-2-イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド

実施例 9 3 :

5 - (4, -シアノビフェニル-2-イル) - N - [4 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソブチル] - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド

実施例 9 4 :

5 - (4, -シアノビフェニル-2-イル) - N - [4 - (エチルアミノ) - 4 - オキソブチル] - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド

実施例 9 5 :

5 - (4, -シアノビフェニル-2-イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - N - [4 - オキソ - 4 - (ピロリジン-1-イル) ブチル] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド

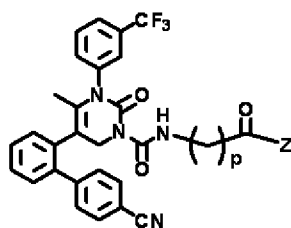
実施例 9 6 :

N - [4 - (アゼチジン-1-イル) - 4 - オキソブチル] - 5 - (4, -シアノビフェニル-2-イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド

実施例 97 :

5 - (4' - シアノピフェニル - 2 - イル) - N - [4 - (イソプロピルアミノ) - 4 - オキソブチル] - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 , 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド

[0588] [化 105]



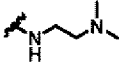
[0589] [表 15- 1]

表 1 5

実施例	P	- Z	測定条件	¹ H-MS (又は LC- MS : [M+H ⁺ + 1 Rt])
86	1		1	1.19 (s, 3H), 3.87 (d, 2H, J=5.9Hz), 4.15 (d, 1H, J=15.2Hz), 4.54 (d, 1H, J=17.1Hz), 5.41 (brs, 1H), 5.88 (brs, 1H), 7.25-7.32 (m, 4H), 7.35-7.40 (m, 4H), 7.49 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.57 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.66-7.68 (ra, 2H), 9.02 (t, 1H, j=5.7Hz)
87	1		1	1.16 (s, 3H), 2.75 (d, 3H, j=4.8Hz), 3.85 (d, 2H, J=5.9Hz), 4.12 (d, 1H, j=16.0Hz), 4.60 (d, 1H, J=16.7Hz), 5.96 (brs, 1H), 7.22-7.32 (m, 4H), 7.35-7.40 (m, 4H), 7.49 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.57 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.66-7.68 (m, 2H), 9.00 (t, 1H, J=5.9Hz)
88	1		1	1.19 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 4.00 (d, 2H, J=4.4Hz), 4.19 (d, 1H, J=16.0Hz), 4.43 (d, 1H, J=16.0Hz), 7.26-7.40 (ra, 8H), 7.46 (t, 1H, J=8.1Hz), 7.53 (d, 1H, j=7.9Hz), 7.64-7.67 (m, 2H), 9.17 (brs, 1H)
89	1		1	1.21 (s, 3H), 1.77-1.83 (m, 2H), 1.88-1.94 (m, 2H), 3.30-3.37 (m, 2H), 3.41-3.46 (m, 2H), 3.93 (d, 2H, J=4.6Hz), 4.19 (d, 1H, j=14.9Hz), 4.44 (d, 1H, J=16.7Hz), 7.26-7.40 (m, 8H), 7.46 (t, 1H, J=8.2Hz), 7.53 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.64-7.68 (m, 2H), 9.13 (brs, 1H)

[0590] [表 15-2]

表 15 の つづ き

実施例	p	-Z	測定条件	$^1\text{H-NMR } \delta$ (又はLC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ / \text{Rt}$)
90	1		1	1.17 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 2.33 (t, 2H, J=6.0Hz), 3.28 (q, 2H, J=5.7Hz), 3.85 (d, 1H, J=5.5Hz), 3.86 (d, 1H, J=5.5Hz), 4.13 (d, 1H, J=17.1Hz), 4.61 (d, 1H, J=16.1Hz), 6.30 (brs, 1H), 7.19-7.31 (m, 4H), 7.34-7.39 (m, 4H), 7.47 (t, 1H, J=7.9Hz), 7.55 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.67 (d, 2, J=8.3Hz), 9.02 (t, 1H, J=5.6Hz)
91	2		1	1.10 (s, 3H), 2.30-2.42 (m, 2H), 2.72 (d, 3H, J=4.8Hz), 3.26-3.34 (m, 1H), 3.48-3.58 (m, 1H), 3.72 (d, 1H, J=14.5Hz), 4.07 (d, 1H, J=14.1Hz), 6.03 (brs, 1H), 7.19-7.55 (m, 10H), 7.68 (d, 2H, J=8.4Hz)
92	3		1	1.18 (s, 3H), 1.74-1.84 (m, 2H), 2.20 (t, 2H, J=7.3Hz), 3.22-3.28 (m, 2H), 4.16 (d, 1H, J=16.5Hz), 4.53 (d, 1H, J=16.3Hz), 5.71 (brs, 1H), 6.04 (brs, 1H), 7.15-7.32 (m, 4H), 7.37-7.41 (m, 4H), 7.49 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.57 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.65-7.68 (m, 2H), 8.70 (t, 1H, J=5.5Hz)
93	3		1	1.13 (s, 3H), 1.76-1.85 (m, 2H), 2.28 (t, 2H, J=7.4Hz), 2.86 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 3.20-3.28 (m, 2H), 4.14 (d, 1H, J=15.8Hz), 4.60 (d, 1H, J=15.8Hz), 7.23-7.31 (m, 4H), 7.34-7.40 (m, 4H), 7.48 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.56 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.65-7.67 (m, 2H), 8.64 (t, 1H, J=5.5Hz)
94	3		1	1.06 (t, 3H, J=7.2Hz), 1.17 (s, 3H), 1.73-1.83 (m, 2H), 2.12 (t, 2H, J=7.0Hz), 3.16-3.26 (m, 4H), 4.16 (d, 1H, J=15.6Hz), 4.53 (d, 1H, J=15.6Hz), 5.87 (brs, 1H), 7.15-7.32 (m, 4H), 7.37-7.41 (m, 4H), 7.49 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.57 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.65-7.68 (m, 2H), 8.66 (t, 1H, J=5.8Hz)
95	3		1	1.13 (s, 3H), 1.71-1.90 (m, 6H), 2.23 (t, 2H, J=7.4Hz), 3.21-3.39 (m, 6H), 4.14 (d, 1H, J=15.0Hz), 4.60 (d, 1H, J=16.3Hz), 7.22-7.31 (m, 4H), 7.34-7.40 (m, 4H), 7.48 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.56 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.65-7.67 (m, 2H), 8.64 (t, 1H, J=5.6Hz)

[0591]

[表 15-3]

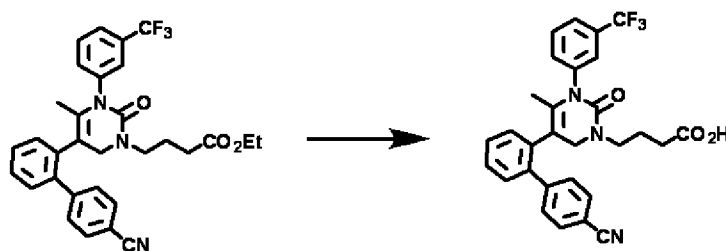
表 15 の つづ き

実施例	p	-Z	測定条件	$^1\text{H-NMR } \delta$ (又はLC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ / \text{Rt}$)
9 6	3		1	1.14 (s, 3H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.03 (t, 2H, J=7.2Hz), 3.19-3.25 (m, 2H), 3.93 (t, 2H, J=8.0Hz), 4.04 (t, 2H, J=7.4Hz), 4.15 (d, 1H, J=15.2Hz), 4.59 (d, 1H, J=15.9Hz), 7.23-7.31 (m, 4H), 7.35-7.40 (m, 4H), 7.48 (t, 1H, J=7.1Hz), 7.56 (d, 1H, J=7.1Hz), 7.65-7.68 (m, 2H), 8.64 (brs, 1H)
9 7	3		1	1.07 (d, 6H, J=6.4Hz), 1.17 (s, 3H), 1.72-1.82 (m, 2H), 2.10 (t, 2H, J=7.3Hz), 3.22 (q, 1H, J=6.4Hz), 3.93-4.40 (m, 1H), 4.17 (d, 1H, J=15.2Hz), 4.53 (d, 1H, J=15.6Hz), 5.69 (brs, 1H), 7.23-7.32 (m, 4H), 7.37-7.40 (m, 4H), 7.49 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.57 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.66 (d, 2H, J=8.1Hz), 8.64 (s, 1H)

[0592] 実施例 9 8 :

4 — [5 - (4 , -シアノピフエニル - 2 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - イル] ブタン酸

[0593] [化 106]



[0594] 実施例 2 8 で得られた 4 — [5 - (4 , -シアノピフエニル - 2 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - イル] ブタン酸 エチルエステル (2 0 . 7 m g) のテトラヒドロフラン (1 . 0 m L) 溶液を氷冷し、5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 0 μ L) を加えた後、室温にて 2 時間攪拌した。その後、氷冷下、水酸化ナトリウム水溶液 (5 規定、2 5 μ i) を加

え室温にて30分撹拌した。その後、60℃にて3時間撹拌した。反応混合物に水(20mL)を加え、ジエチルエーテル(20mL)にて抽出後、水層を硫酸水素カリウムにて酸性(pHを約3)とし、水層をクロロホルム(30mLで3回)抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残留物をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー(溶出溶媒はクロロホルム/メタノール)にて精製し、4-[5-(4, -シアノビフェニル-2-イル)-4-メチル-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロピリミジン-1(6H)-イル]ブタン酸(8.9mg)を得た。

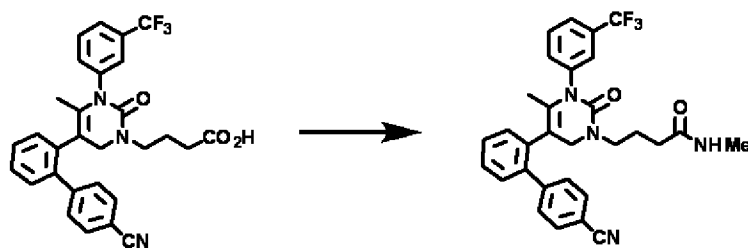
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD : 300MHz) 8 :

0.90 (t, 2H, $J=5.4\text{Hz}$), 1.11 (s, 3H), 1.76 (t, 2H, $J=6.6\text{Hz}$), 2.25 (t, 2H, $J=6.3\text{Hz}$), 3.91 (d, 1H, $J=14.1\text{Hz}$), 4.19 (d, 1H, $J=13.5\text{Hz}$), 7.31-7.42 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 5H), 7.54-7.62 (m, 3H), 7.55 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$).

[0595] 実施例 9 9 :

4-[5-(4, -シアノビフェニル-2-イル)-4-メチル-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロピリミジン-1(6H)-イル]-N-メチルブタンアミド

[0596] [化 107]



[0597] 実施例 9 8 で得られた 4-[5-(4, -シアノビフェニル-2-イル)-4-メチル-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロピリミジン-1(6H)-イル]ブタン酸(8.9mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL溶液に0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム

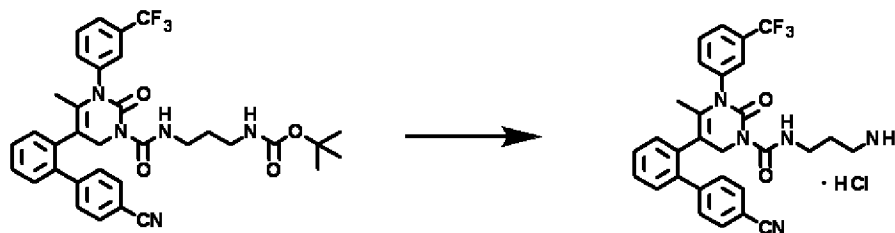
ヘキサフルオロフオスフエート (14.6 mg)、1-ヒドロキシ-7-アザ-ベンゾトリアゾール (5.3 mg)、トリエチルアミン (50 从L)、メチルアミン塩酸塩 (6.2 mg) を加え室温にて62時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30 mL) を加え、水 (15 mL)、飽和食塩水 (15 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残留物をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー (溶出溶媒はクロロホルム/メタノール) にて精製することで、4-[5-(4, -シアノビフェニル-2-イル)-4-メチル-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロピリミジン-1(6H)-イル]-N-メチルプタナムミド (1.7 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD : 300MHz) 8 :

1.13 (s, 3H), 1.61-1.75 (m, 2H), 2.07 (t, 2H, $J=6.6\text{Hz}$), 2.69 (d, 3H, $J=4.5\text{Hz}$), 2.98-3.07 (m, 1H), 3.27-3.36 (m, 1H), 3.63 (d, 1H, $J=14.1\text{Hz}$), 4.04 (d, 1H, $J=14.1\text{Hz}$), 6.11 (brs, 1H), 7.22 (brs, 1H), 7.28-7.56 (m, 9H), 7.68 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$).

[0598] 実施例 100 : N-(3-アミノプロピル)-5-[4, -シアノビフェニル-2-イル)-4-メチル-2-オキソ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロピリミジン-1(6H)-カルボキサミド 塩酸塩

[0599] [化 108]



[0600] 実施例 60 で得られたターシャリープチル 3-[5-(4, -シアノビフェニル-2-イル)-4-メチル-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリミジン-1-カルボキサミド] プロピルカルバメート (20.0 mg) のエタノール (2.

0 ml) 溶液に、4 規定塩酸/ エタノール (48 从 l) 溶液を加えて、90℃で2時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、クロロホルム/ヘキサンで共沸することにより固体として、N-(3-アミノプロピル)-5-(4, -シアノビフェニル-2-イル)-4-メチル-2-オキソ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロピリミジン-1(6H)-カルボキサミド 塩酸塩 (16.4 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD : 300MHz) δ :

1.29 (s, 3H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.95 (t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.29-3.36 (m, 2H), 4.24 (brd, 1H, $J=15.6\text{Hz}$), 4.47 (brd, 1H, $J=15.6\text{Hz}$), 7.40-7.50 (m, 5H), 7.55-7.72 (m, 5H), 7.81 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.83 (brs, 1H).

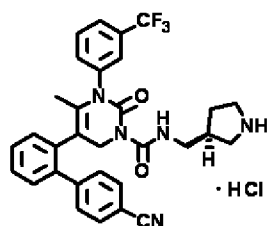
[0601] 実施例 101 :

対応する原料化合物を用い、実施例 100 に記載の方法と同様に反応と処理をして下記に示す化合物を得た。

実施例 101 :

(S)-5-(4, -シアノビフェニル-2-イル)-4-メチル-2-オキソ-N-(ピロリジン-3-イルメチル)-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロピリミジン-1(6H)-カルボキサミド 塩酸塩

[0602] [化 109]



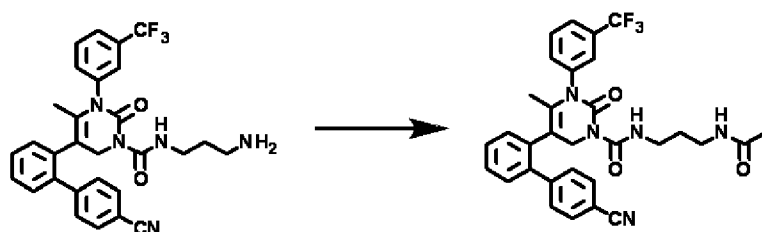
[0603] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD : 300MHz) δ :

1.33 (s, 3H), 1.68-1.79 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.53-2.63 (m, 1H), 2.92-3.00 (m, 1H), 3.31-3.41 (m, 5H), 4.24 (d, 1H, $J=15.4\text{Hz}$), 4.39 (d, 1H, $J=15.8\text{Hz}$), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 4H), 7.57-7.61 (m, 3H), 7.65 (t, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.71 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.78-7.82 (m, 2H)

).

[0604] 実施例 102 : N - (3 - アセトアミドプロピル) - 5 - (4 , -シアノビ
フエニル - 2 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - [3 - (トリフル
ロメチル) フエニル] - 2 , 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カル
ボキサミド

[0605] [化 110]



[0606] 実施例 100 で得られた N - (3 - アミノプロピル) - 5 - (4 , -シア
ノビフエニル - 2 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - [3 - (トリフ
ルオロメチル) フエニル] - 2 , 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カ
ルボキサミド 塩酸塩 (5 . 0 m g) 、 トリエチルアミン (4 μ l) の塩化
メチレン (0 . 5 m l) 溶液に、氷冷下で塩化アセチル (1 μ l) を加えて
5 分間攪拌し、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物に、飽和炭酸水素ナトリ
ウム水溶液 (1 0 m l) を加えた後、クロロホルム (1 0 m l で 2 回) で抽
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。残留物をシ
リカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はクロロホルム / メタノール)
で精製することで、N - (3 - アセトアミドプロピル) - 5 - (4 ' - シ
アノビフエニル - 2 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - [3 - (トリ
フルオロメチル) フエニル] - 2 , 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) -
カルボキサミド (2 . 1 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDC L₃ : 300MHz) 8 :

1. 20 (s , 3H) , 1. 62 (t , 2H , J=6. 5Hz) , 1. 91 (s , 3H) , 3. 18-3. 26 (m , 4H) ,
4. 17 (brd , 1H , J=1 5. 2Hz) , 4. 48 (brd , 1H , J=1 5. 2Hz) , 6. 06 (s , 1H) , 7.
27-7. 33 (m , 4H) , 7. 37-7. 41 (m , 4H) , 7. 49 (t , 1H , J=7. 8Hz) , 7. 57 (d , 1
H , J=7. 9Hz) , 7. 67 (d , 2H , J=8. 1Hz) , 8. 69 (brs , 1H) .

[0607] 実施例 103 — 104 :

対応する原料化合物を用い、実施例 102 に記載の方法と同様に反応と処理をして表 16 に示す化合物を得た。

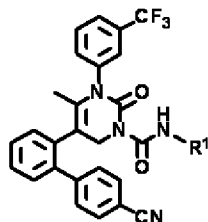
実施例 103 :

5 - (4 , -シアノビフェニル-2-イル) -4-メチル-N-[3-(メチルスルホンアミド)プロピル] -2-オキソ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル] -2,3-ジヒドロピリミジン-1(6H)-カルボキサミド

実施例 104 :

(R) - N - [(1-アセチルピロリジン-3-イル)メチル] -5-(4'-シアノビフェニル-2-イル) -4-メチル-2-オキソ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル] -2,3-ジヒドロピリミジン-1(6H)-カルボキサミド

[0608] [化111]



[0609]

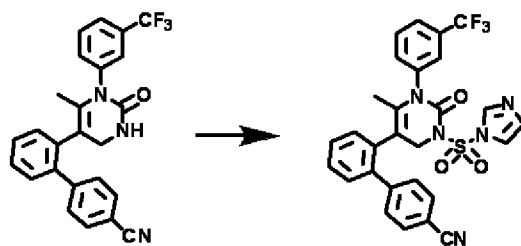
[表 16]

表 1 6

実施例	- R ¹	測定条件	¹ H-NMR δ (又はLC-MS : [M+H] ⁺ / Rt)
103		1	1.19 (s, 3H), 1.66-1.71 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.05-3.12 (m, 2H), 3.09 (dd, 2H, J=12.8, 6.6Hz), 4.14 (brd, 1H, J=16.1Hz), 4.51 (brd, 1H, J=16.1Hz), 7.23-7.33 (m, 4H), 7.35-7.41 (m, 4H), 7.50 (t, 1H, J=7.9Hz), 7.58 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.67 (d, 2H, J=8.1Hz), 8.71 (brs, 1H)
104		1	1.17 (s, 3H), 1.50-1.67 (m, 2H), 1.95 (s, 1.5H), 1.97 (s, 1.5H), 2.30-2.46 (m, 1H), 3.03-3.09 (m, 1H), 3.12-3.65 (m, 5H), 4.13 (d, 0.5H, J=15.9Hz), 4.18 (d, 0.5H, J=15.9Hz), 4.44 (d, 0.5H, J=15.9Hz), 4.55 (d, 0.5H, J=15.9Hz), 7.24-7.32 (m, 4H), 7.35-7.40 (m, 4H), 7.50 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.57 (d, 1H, J=7.4Hz), 7.64-7.67 (m, 2H), 8.72-8.80 (m, 1H)

[061 0] 実施例 105 : 2' - [3 - (1H-イミダゾール-1-イルスルホニル) - 6-メチル-2-オキソ-1- (3- (トリフルオロメチル) フェニル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-イル] ビフェニル-4-カルボニトリル

[061 1] [化 112]



[061 2] 実施例 8 で得られた 2' - [6-メチル-2-オキソ-1- (3- (トリフルオロメチル) フェニル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-イル] ビフェニル-4-カルボニトリル (50.0 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) 溶液に、氷冷下で水素化ナトリウム (6.1 mg) を加えて 5 分間攪拌し、1, 1'-スルホニルジイミダゾール (34.3 mg) を加えて 1 時間攪拌した。反応混合物に、飽和塩化アンモニ

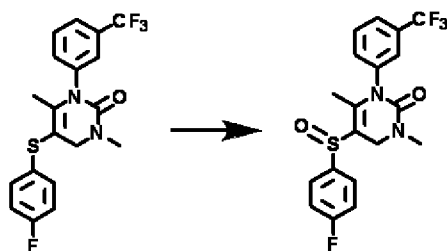
ウム水溶液 (10 ml) を加えた後、酢酸エチル (10 ml で2回) で抽出した。有機層を水 (10 ml) 、飽和食塩水 (20 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はヘキサン/ 酢酸エチル) で精製することで、2' - [3 - (1H-イミダゾール-1-イルスルホニル) -6-メチル-2-オキソ-1- (3- (トリフルオロメチル) フェニル) -1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル] ビフェニル-4-カルボニトリル (26.5 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃:300MHz) 8 :

1.23 (s, 3H), 4.19 (d, 1H, J=14.3Hz), 4.48 (d, 1H, J=13.9Hz), 6.95-6.96 (m, 1H), 7.22-7.31 (m, 4H), 7.33-7.50 (m, 6H), 7.55 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.71-7.73 (m, 2H), 7.93 (s, 1H) .

[061 3] 実施例 106 : 5 - (4 - フルオロフェニルスルフィニル) -3,6-ジメチル-1- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -3,4-ジヒドロピリミジン-2 (1H) -オン

[0614] [化113]



[061 5] 実施例 3 で得られた 5 - (4 - フルオロフェニルチオ) -3,6-ジメチル-1- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -3,4-ジヒドロピリミジン-2 (1H) -オン (24.0 mg) の塩化メチレン (2.0 ml) 溶液に、氷冷下でメタクロロ過安息香酸 (16.2 mg) を加えて、30 分間撹拌した。反応混合物に水 (10 ml) を加えた後、クロロホルム (10 ml で2回) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はクロロホルム/ メタノール) で精製することで、5 - (4 - フルオロフェニルスルフィニル) -3,6-ジメチル-1- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -3,4-ジヒドロピリミジン-2 (1H) -オン (2.5 mg) を得た。

3, 6-ジメチル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3, 4-ジヒドロピリミジン-2(1H)-オン (13.7 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃:300MHz) 8 :

1.97 (t, 3H, J=1.4Hz), 2.81 (s, 3H), 3.38 (dd, 1H, J=13.8, 1.6Hz), 4.08 (dd, 1H, J=13.8, 1.3Hz), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.35 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.42 (s, 1H), 7.50-7.55 (m, 3H), 7.61 (d, 1H, J=7.7Hz) .

[0616] 実施例 107—108 :

対応する原料化合物を用い、実施例 106 に記載の方法と同様に反応と処理をして表 17 に示す化合物を得た。

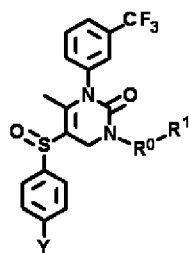
実施例 107 :

5-(4-クロロフェニルスルフィニル)-3, 6-ジメチル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3, 4-ジヒドロピリミジン-2(1H)-オン

実施例 108 :

4-[3, 6-ジメチル-2-オキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-イルスルホニル]ベンゾニトリル

[0617] [化 114]



[0618]

[表 17]

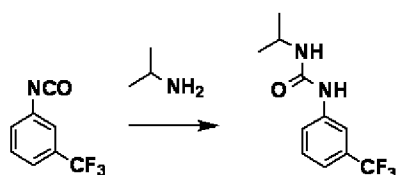
表 1 7

実施例	Y	$-R^0-R^1$	測定条件	$^1\text{H-NMR } \delta$ (又はLC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ / \text{Rt}$)
107	Cl	Me	1	1.97 (t, 3H, $J=1.3\text{Hz}$), 2.82 (s, 3H), 3.37 (d, 1H, $J=13.9\text{Hz}$), 4.08 (d, 1H, $J=13.9\text{Hz}$), 7.35 (d, 1H, $J=9.1\text{Hz}$), 7.42 (s, 1H), 7.48 (s, 4H), 7.52 (t, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.61 (d, 1H, $J=7.3\text{Hz}$)
108	CN	Me	1	2.00 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.32 (dd, 1H, $J=13.8, 1.5\text{Hz}$), 4.07 (d, 1H, $J=13.8\text{Hz}$), 7.36 (d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 7.42 (s, 1H), 7.53 (t, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.62 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.67 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.80 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$)

[0619] 参考例 37 - 40

[0620] 参考例 10、20 - 24、実施例 1 - 3、109 - 120 で用いるウレア誘導体は、以下の方法で合成することができる。

[0621] [化115]

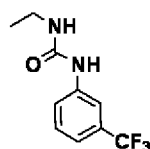


[0622] 参考例 37 : 3 - (トリフルオロメチル)フェニル イソシアネート (10.0 g) を酢酸エチル (150 ml) に溶かし、0℃に冷却した。反応液にイソプロピルアミン (13.73 ml) の酢酸エチル (25 ml) 溶液を滴下し、室温で4.5時間攪拌した。析出した固体を濾取、酢酸エチルで洗浄した。さらに、濾液を濃縮し、ヘキサンを加え析出した固体を濾取、ヘキサン洗浄し、合計で1-イソプロピル-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア (12.82 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.20 (d, 6H, $J=6.5\text{Hz}$), 3.99 (q, 1H, $J=6.5\text{Hz}$), 6.57 (brs, 1H), 7.28 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.38 (t, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.53 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.61 (s, 1H).

[0623] 対応する原料化合物を用い、参考例 37 に記載の方法と同様に反応と処理をして以下の化合物 (参考例 38 — 40) を合成した。

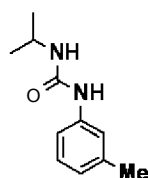
[0624] [化 116]



[0625] 参考例 38 : 1-エチル-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.18 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.31 (q, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.69 (brs, 1H), 7.28 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.39 (t, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.54 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.60 (s, 1H).

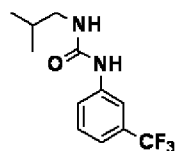
[0626] [化 117]



[0627] 参考例 39 : 1-イソプロピル-3-m-トリルウレア

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.15 (d, 6H, $J=6.5\text{Hz}$), 2.28 (s, 3H), 3.98 (q, 1H, $J=6.5\text{Hz}$), 6.86 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 6.89 (brs, 1H), 7.07 (d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 7.11 (s, 1H), 7.15 (t, 1H, $J=7.7\text{Hz}$).

[0628] [化 118]



[0629] 参考例 40 : 1-イソブチル-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

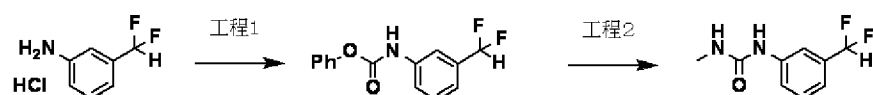
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 0.88 (d, 6H, $J=6.7\text{Hz}$), 1.72 (sept, 1H, $J=6.7\text{Hz}$), 3.08 (d, 2H, $J=6.7\text{Hz}$), 5.66 (brs, 1H), 7.22 (d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 7.31 (t, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.46 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.58 (s, 1H), 7.60

(brs, 1H).

[0630] 参考例 4 1 - 4 2

[0631] 参考例 1 0、2 0 — 2 4、実施例 1 _ 3、1 0 9 _ 1 2 0 で用いるウレア誘導体は、以下の方法でも合成することができる。

[0632] [化 119]



[0633] 工程 1) 参考例 4 1

文献 (J. Med. Chem. 1995, 38, 49-57) 記載の方法で得られた 3-(ジフルオロメチル)アニリン塩酸塩 (325 mg) を THF (5 ml) に懸濁させ、0℃でクロロギ酸フェニル (0.35 ml) とトリエチルアミン (0.63 ml) を加え、1時間攪拌した。反応液に 1M 塩酸を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はヘキサン/酢酸エチル) で精製し、フェニル 3-(ジフルオロメチル)フェニルカルバメート (420 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 6.63 (t, 1H, $J=56.3\text{Hz}$), 7.05 (brs, 1H), 7.20 (dd, 2H, $J=1.2, 7.7\text{Hz}$), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.68 (s, 1H).

[0634] 工程 2) 参考例 4 2

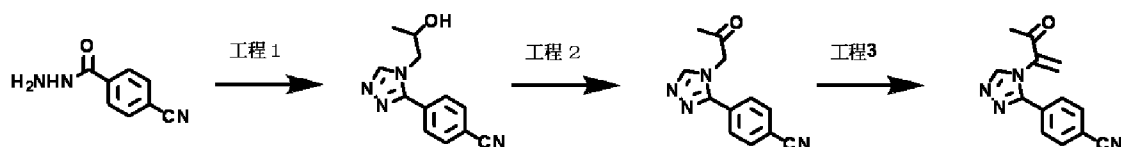
参考例 4 1 で得たフェニル 3-(ジフルオロメチル)フェニルカルバメート (420 mg) をアセトニトリル (5 ml) に溶解し、メチルアミン (2.0M THF 溶液, 1.6 ml) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はヘキサン/酢酸エチル) で精製し、1-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-3-フェニルウレア (276 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 8 ppm) : 2.64 (d, 3H, $J=4.6\text{Hz}$), 6.08 (q, 1H, $J=4.5\text{Hz}$), 6.95 (t, 1H, $J=56.0\text{Hz}$), 7.05 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.34 (dd, 1H, $J=7.8, 7.9\text{Hz}$), 7.44 (dd, 1H, $J=1.0, 8.2\text{Hz}$), 7.72 (s, 1H), 8.75 (s, 1H).

[0635] 参考例 4 3 — 4 8

[0636] 参考例 8、9、26 は以下の方法でも合成することができる。

[0637] [化 120]



[0638] 工程 1) 参考例 4 3

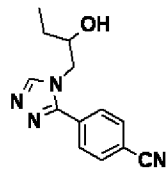
4-シアノベンゾヒドラジド (12.0 g) を DMF (120 ml) に溶解し、N,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (14.95 ml) を加え 50℃ で 50 分撹拌した。反応混合物に 1-アミノ-2-プロパノール (8.62 ml) と酢酸 (60 ml) を滴下し 120℃ で 2 時間撹拌した。減圧濃縮後、反応混合物にクロロホルム (30 ml) を加え室温で 18 時間撹拌後、固体を濾取した。得られた固体にクロロホルム (30 ml) を加え、加熱還流下 30 分撹拌した。0℃ に冷却後、固体を濾取し、4-[(4-(2-ヒドロキシプロピル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾニトリル] (11.86 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 8 ppm) : 1.01 (d, 3H, $J=5.9\text{Hz}$), 3.83-3.92 (m, 2H), 4.10 (dd, 1H, $J=2.5, 13.3\text{Hz}$), 5.12 (d, 1H, $J=4.6\text{Hz}$), 7.95 (dd, 2H, $J=1.8, 6.5\text{Hz}$), 8.12 (dd, 2H, $J=1.8, 6.5\text{Hz}$), 8.67 (s, 1H).

[0639] 対応する原料化合物を用い、参考例 4 3 に記載の方法と同様に反応と処理をして以下の化合物 (参考例 4 4) を合成した。

[0640]

[化 12 1]



[0641] 参考例 4 4 : 4 - (4 - (2 - ヒ ド ロ キ シ プ チ ル) _ 4 H _ 1 , 2 , 4 - ト リ ア ズ ー ル _ 3 _ イ ル) ベ ン ゾ ニ ト リ ル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.01 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$) , 1.52- 1.60 (m, 2H) , 3.89-4.00 (m, 2H) , 4.05 (dd, 1H, $J=1.6, 13.1\text{Hz}$) , 7.78 (dd, 2H, $J=1.9, 6.7\text{Hz}$) , 7.87 (dd, 2H, $J=1.8, 6.6\text{Hz}$) , 8.61 (s, 1H) .

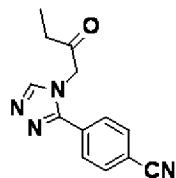
[0642] 工程 2) 参考例 4 5

参考例 4 3 で得た 4 - [4 - (2 - ヒ ド ロ キ シ プ ロ ピ ル) _ 4 H _ 1 , 2 , 4 - ト リ ア ズ ー ル _ 3 _ イ ル] ベ ン ゾ ニ ト リ ル (1 1 . 8 3 g) をジメチルスルホキシド (1 0 0 m l) に溶解し、トリエチルアミン (1 4 . 4 5 m l) 、三酸化硫黄・ピリジン錯体 (2 4 . 7 5 g) を加え室温で 1 . 5 時間撹拌した。反応液にイソプロピルアルコール (1 0 m l) 、水 (1 0 0 m l) 、飽和食塩水 (1 0 0 m l) を加え、酢酸エチル (2 0 0 m l x 1 , 1 0 0 m l x 1 8) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた固体を酢酸エチル (5 5 m l) で濾取し、4 - [4 - (2 - オ キ ソ プ ロ ピ ル) _ 4 H _ 1 , 2 , 4 - ト リ ア ズ ー ル _ 3 _ イ ル] ベ ン ゾ ニ ト リ ルを得た。さらに、この濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はクロロホルム/ メタノール) で精製した。得られた固体を酢酸エチルで濾取し、先に濾取したものと合わせることで、4 - [4 - (2 - オ キ ソ プ ロ ピ ル) _ 4 H _ 1 , 2 , 4 - ト リ ア ズ ー ル 3 _ イ ル] ベ ン ゾ ニ ト リ ル (7 . 3 9 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 2.27 (s, 3H) , 4.93 (s, 2H) , 7.66 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$) , 7.80 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$) , 8.35 (s, 1H) .

[0643] 対応する原料化合物を用い、参考例 4 5 に記載の方法と同様に反応と処理をして以下の化合物 (参考例 4 6) を合成した。

[0644] [化 122]



[0645] 参考例 4 6 : 4 - (4 - (2 - オキソプロチル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ ppm) : 0.91 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 2.51 (q, 2H, $J=7.3\text{Hz}$), 5.28 (s, 2H), 7.76 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.98 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 8.52 (s, 1H).

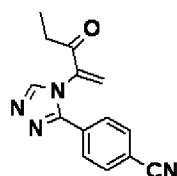
[0646] 工程 3) 参考例 4 7

参考例 4 5 で得た 4 - [4 - (2 - オキソプロピル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] ベンゾニトリル (7.39 g) をアセトニトリル (150 ml) に溶解し、ホルマリン (35% 水溶液、3.23 ml)、ピペリジン (0.32 ml)、酢酸 (0.19 ml) を加え、加熱還流下 30 分撹拌した。室温に冷却後、無水硫酸マグネシウム (5 g) を加え 10 分撹拌後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はクロロホルム/メタノール) で精製した。得られた固体を酢酸エチル (15 ml) で洗浄し、4 - [4 - (3 - オキソ - 1 - プテン - 2 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] ベンゾニトリル (4.82 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 2.41 (s, 3H), 6.28 (d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 6.54 (d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 7.73 (s, 4H), 8.19 (s, 1H).

[0647] 対応する原料化合物を用い、参考例 4 7 に記載の方法と同様に反応と処理をして以下の化合物 (参考例 4 8) を合成した。

[0648] [化 123]

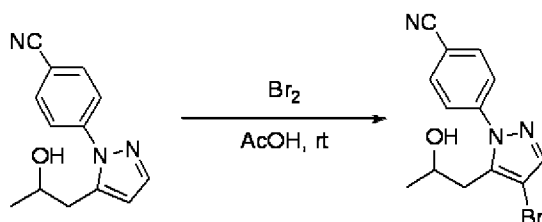


[0649] 参考例 48 : 4 - (4 - (3 - オキソペン トー 1 - エン - 2 - イル) - 4 H
- 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンゾニ トリル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.06 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.73 (q, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.29 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 6.55 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 7.74 (s, 4H), 8.28 (s, 1H).

[0650] 参考例 49 — 51

[0651] [化 124]



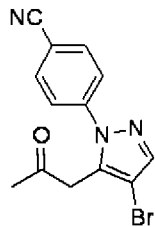
[0652] 参考例 49 : 参考例 6b で得られた 4 - (5 - (2 - ヒドロキシプロピル)
- 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゾニ トリル (1.18 g) の酢酸 (1
0 mL) 溶液に臭素 (0.40 mL) を室温にて滴下した後、室温にて 10 分
間攪拌した。10% チオ硫酸ナトリウム水溶液 (20 mL) を反応混合物に加
えて、室温にて 30 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (150 mL) で
希釈した後、水 (50 mL)、飽和重曹水 (50 mL x 3 回)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はヘキサン/ 酢酸エチル) にて精製することで 4 - (4 - プロモ - 5 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゾニ トリル (1.41 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) :
1.19 (d, 3H, $J=6.0\text{Hz}$), 2.84 (d, 2H, $J=6.6\text{Hz}$), 4.17 (sextet, 1H, $J=6.6\text{Hz}$), 7.64 (s, 1H), 7.72 (s, 4H).

[0653] 対応する原料化合物を用い、参考例 7 に記載の方法と同様に反応と処理をして以下の化合物 (参考例 50) を合成した。

[0654]

[化 125]

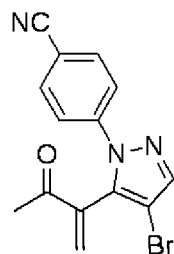


[0655] 参考例 50 : 4 - (4 - プロモ - 5 - (2 - オキソプロピル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 2.25 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 7.53 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.71 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, $J=9.0\text{Hz}$).

[0656] 対応する原料化合物を用い、参考例 47 に記載の方法と同様に反応と処理をして、以下の化合物 (参考例 51) を合成した。

[0657] [化 126]



[0658] 参考例 51 : 4 - (4 - プロモ - 5 - (3 - オキソ - 1 - フェニル - 2 - プテン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゾニトリル

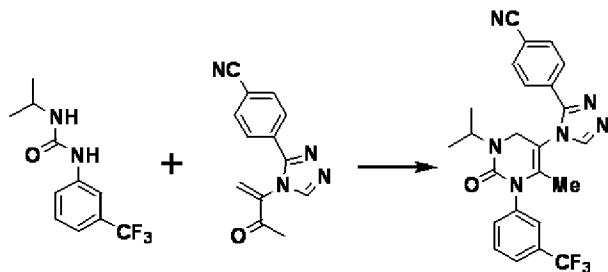
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) :
2.25 (s, 3H), 6.29 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.52 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.67 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.73 (s, 1H).

[0659] 実施例 109 - 120

[0660] 実施例 109 : 4 - (4 - (3 - イソプロピル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 4 H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンゾニトリル

[0661]

[化 127]

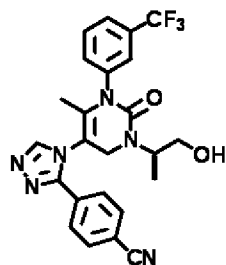


[0662] 参考例 47 で得た 4 - (4 - (3 - オキソプロト-1-エン-2-イル) - 4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾニトリル (3.00g) と参考例 37 で得た 1-イソプロピル-3-(3-(トリフルオロメチル)フエニル)ウレア (6.20g) をプロピオニトリル (150ml) に懸濁させ、四塩化チタン (1M ジクロロメタン溶液、25.2ml) を加え加熱還流下 8.5 時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に飽和重曹水を加え、セライト濾過により固体を濾別した。濾液に酢酸エチルを加え抽出 (150ml × 2) し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒は酢酸エチル/メタノール) で精製した。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はクロロホルム/メタノール) で精製した。得られた固体を酢酸エチル (20ml) に溶解し、ヘキサン (40ml) を加え晶析し、4-(4-(3-イソプロピル-6-メチル-2-オキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フエニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾニトリル (2.09g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 8 ppm) : 0.96 (brs, 3H), 1.07 (brs, 3H), 1.15 (s, 3H), 3.94 (brs, 1H), 4.10 (brs, 1H), 4.44 (q, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 7.58 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.62 (s, 1H), 7.66 (t, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.74 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 8.06 (s, 4H), 8.83 (s, 1H).

[0663] 対応する原料化合物を用い、実施例 109 に記載の方法と同様に反応と処理をして、以下の化合物 (実施例 110 - 120) を合成した。

[0664] [化 128]

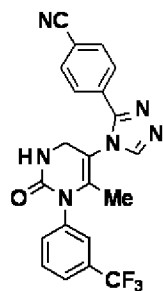


[0665] 実施例 110 : (R) - 4 - (4 - (3 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 4 H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル)ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) :

1. 18-1.30 (m, 6H), 1.93 (brs, 1H), 3.44-3.80 (m, 3H), 4.11 (brs, 1H), 4.51 (brs, 1H), 7.36 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.43 (s, 1H), 7.51 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.76-7.80 (m, 2H), 8.03 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 8.19 (s, 1H).

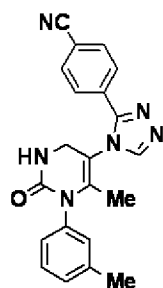
[0666] [化 129]



[0667] 実施例 111 : 4 - (4 - (6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 4 H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル)ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ ppm) : 1.06 (s, 3H), 3.30 (brs, 1H), 4.08 (brs, 1H), 4.14 (brs, 1H), 7.54 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.57 (s, 1H), 7.65 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 8.05-8.09 (s, 4H), 8.84 (s, 1H).

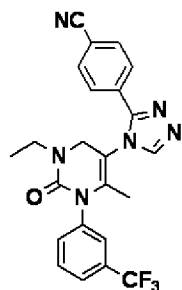
[0668] [化 130]



[0669] 実施例 112 : 4 — (4 _ (6 —メチル — 2 —オキソ — 1 _ m — トリル — 1 , 2 , 3 , 4 — テトラヒドロピリミジン — 5 — イル) — 4 H — 1 , 2 , 4 — トリアゾール _ 3 _ イル) ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.36 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.13 (brs, 1H), 4.28 (brs, 1H), 5.14 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.01 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.34 (t, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.86 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 8.10 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 8.28 (s, 1H).

[0670] [化 131]

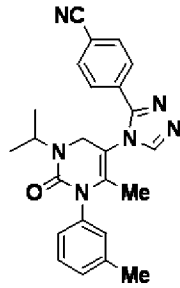


[0671] 実施例 113 : 4 — (4 _ (3 —エチル — 6 —メチル — 2 —オキソ — 1 — (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) _ 1 , 2 , 3 , 4 — テトラヒドロピリミジン — 5 _ イル) _ 4 H _ 1 , 2 , 4 _ トリアゾール — 3 _ イル) ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.05 (t, 3H, $J=7.1$ Hz), 1.08 (s, 3H), 3.30 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 4.14 (brs, 1H), 4.24 (brs, 1H), 7.56 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.58 (s, 1H), 7.66 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 8.04-8.09 (m, 4H), 8.86 (s, 1H).

[0672]

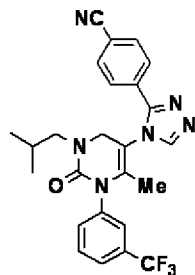
[化 132]



[0673] 実施例 114 : 4 — (4 - (3 _ イソプロピル — 6 _ メチル _ 2 —オキソ—
1 — m — トリル — 1 , 2 , 3 , 4 — テトラヒドロピリミジン — 5 — イル) — 4 H
_ 1 , 2 , 4 — トリアゾール — 3 _ イル) ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 0.96-1.20 (m, 6H), 1.13 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.92 (brs, 1H), 4.08 (brs, 1H), 4.44 (q, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 7.00 (d, 2H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.16 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.28 (dt, 1H, $J=3.0, 7.8\text{Hz}$), 8.02 (dd, 2H, $J=1.9, 6.7\text{Hz}$), 8.09 (dd, 2H, $J=1.9, 6.7\text{Hz}$), 8.83 (s, 1H).

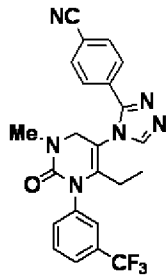
[0674] [化 133]



[0675] 実施例 115 : 4 — (4 — (3 — イソプロピル — 6 — メチル — 2 — オキソ — 1
- (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) _ 1 , 2 , 3 , 4 — テトラヒドロピ
リミジン — 5 _ イル) _ 4 H _ 1 , 2 , 4 _ トリアゾール — 3 _ イル) ベンゾ
ニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ ppm) : 0.81 (d, 6H, $J=6.6\text{Hz}$), 1.15 (s, 3H), 1.80 (sept, 1H, 6.9Hz), 3.02-3.08 (m, 2H), 4.00 (brs, 1H), 4.20 (brs, 1H), 7.56 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.60 (s, 1H), 7.67 (t, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.74 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 8.05 (s, 4H), 8.83 (s, 1H).

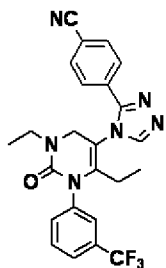
[0676] [化 134]



[0677] 実施例 116 : 4 — (4 - (6 _ エチル _ 3 _ メチル _ 2 —オキソ— 1 — (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) _ 1 , 2 , 3 , 4 —テトラヒドロピリミジン— 5 _ イル) _ 4 H _ 1 , 2 , 4 _ トリアゾール — 3 _ イル) ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 0.63 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.78 (q, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 2.98 (s, 3H), 4.00 (d, 1H, $J=14.3\text{Hz}$), 4.20 (d, 1H, $J=14.4\text{Hz}$), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.60 (t, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.67 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.88 (dd, 2H, $J=1.8, 6.8\text{Hz}$), 8.13 (dd, 2H, $J=1.8, 6.8\text{Hz}$), 8.39 (s, 1H).

[0678] [化 135]

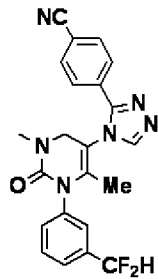


[0679] 実施例 117 : 4 — (4 — (3 , 6 —ジエチル— 2 —オキソ— 1 — (3 — (トリフルオロメチル) フェニル) _ 1 , 2 , 3 , 4 —テトラヒドロピリミジン— 5 —イル) _ 4 H _ 1 , 2 , 4 _ トリアゾール _ 3 _ イル) ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 0.62 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.15 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 1.79 (q, 2H, $J=7.4\text{Hz}$), 3.43 (q, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.94 (d, 1H, $J=14.7\text{Hz}$), 4.23 (d, 1H, $J=14.3\text{Hz}$), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.59 (t, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.66 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.86 (dd, 2H, $J=1.6, 8.3\text{Hz}$), 8.14 (dd, 2H, $J=1.9, 6.7\text{Hz}$), 8.36 (s, 1H).

[0680]

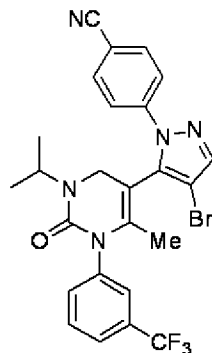
[化 136]



[0681] 実施例 118 : 4 - (4 - (1 - (3 - (ジフルオロメチル)フェニル) - 3 , 6 -ジメチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 -テトラヒドロピリミジン - 5 -イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル)ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.05 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 4.19 (brs, 1H), 4.21 (brs, 1H), 7.05 (t, 1H, $J=55.7\text{Hz}$), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.54-7.57 (m, 2H), 8.05 (s, 4H), 8.86 (s, 1H).

[0682] [化 137]

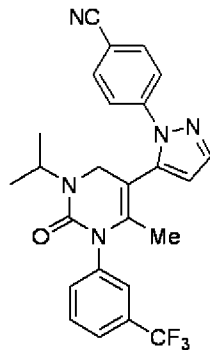


[0683] 実施例 119 : 4 - (4 - プロモ - 5 - (3 - イソプロピル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 -テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) :

0.88 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$), 1.11 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$), 1.36 (s, 3H), 3.55 (d, 1H, $J=14.1\text{Hz}$), 3.98 (d, 1H, $J=12.6\text{Hz}$), 4.61 (quin, 1H, $J=6.9\text{Hz}$), 7.42 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.47 (s, 1H), 7.53 (t, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.59 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.74 (s, 1H), 7.78 (d, 4H, $J=3.3\text{Hz}$).

[0684] [化 138]



[0685] 実施例 120 : 4 - (5 - (3 - イソプロピル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゾニトリル

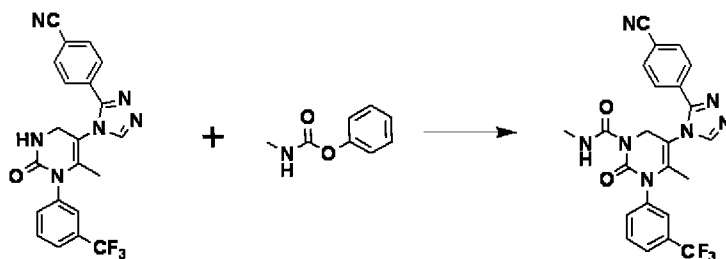
, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) :

0.99 (d, 6H, J=6.9Hz), 1.36 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 4.59 (quin, 1H, J=6.9Hz), 6.38 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.33-7.44 (m, 2H), 7.51 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.58 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.72 (d, 1H, J=1.5Hz), 7.77 (s, 4H) .

[0686] 実施例 121 - 127

[0687] 実施例 121 : 5 - (3 - (4 - シアノフェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - N , 4 - ジメチル - 2 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド

[0688] [化 139]



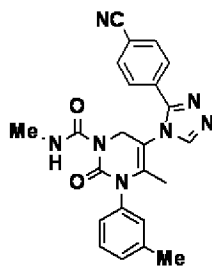
[0689] 実施例 111 で得た 4 - (4 - (6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン -

5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾニトリル (178 mg) を THF (7 ml) に懸濁させ、0℃で水素化ナトリウム (鉱油中55%、20 mg) を加え30分撹拌した。反応液にフェニルメチルカルバメート (76 mg) を加えさらに30分撹拌した。反応液に20%クエン酸水、飽和食塩水を加え、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒は酢酸エチル/メタノール) で精製した。得られた固体を酢酸エチル (1.5 ml) に溶解し、ヘキサン (3 ml) を加え晶析し、5-(3-(4-シアノフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-N,4-ジメチル-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロピリミジン-1(6H)-カルボキサミド (164 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.35 (t, 3H, $J=1.5\text{Hz}$), 2.88 (d, 3H, $J=4.4\text{Hz}$), 4.65 (brs, 2H), 7.42 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.50 (s, 1H), 7.65 (t, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.74 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.84 (dd, 2H, $J=1.9, 6.7\text{Hz}$), 7.95 (dd, 2H, $J=1.9, 6.7\text{Hz}$), 8.30 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, $J=4.4\text{Hz}$).

[0690] 対応する原料化合物を用い、実施例121に記載の方法と同様に反応と処理をして、以下の化合物 (実施例122-127) を合成した。

[0691] [化140]

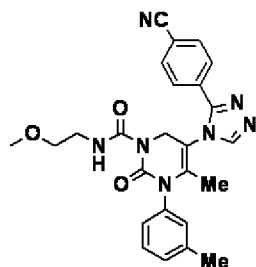


[0692] 実施例122 : 5-(3-(4-シアノフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-N,4-ジメチル-2-オキソ-3-m-トリル-2,3-ジヒドロピリミジン-1(6H)-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 1.35 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.86 (d,

3H, J=4.5Hz), 4.62 (brs, 2H), 6.99 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.01 (s, 1H), 7.26 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.37 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.83 (d, 2H, J=8.3Hz), 7.96 (d, 2H, J=8.3Hz), 8.32 (brs, 1H), 8.69 (d, 1H, J=4.5Hz).

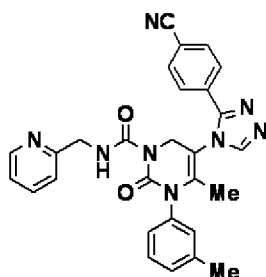
[0693] [化 141]



[0694] 実施例 123 : 5 — (3 — (4 —シアノフェニル) — 4 H — 1 , 2 , 4 — トリアゾール — 4 _ イル) _ N _ (2 —メトキシエチル) _ 4 _ メチル _ 2 —オキソ _ 3 _ m —トリル — 2 , 3 —ジヒドロピリミジン _ 1 (6 H) —カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 8 ppm) : 1.11 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.30-3.34 (m, 2H), 3.37-3.41 (m, 2H), 4.49 (brs, 1H), 4.58 (brs, 1H), 7.09-7.12 (m, 2H), 7.22 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.34 (t, 1H, J=8.0Hz), 8.01 (s, 4H), 8.81 (t, 1H, J=5.3Hz), 8.88 (s, 1H).

[0695] [化 142]

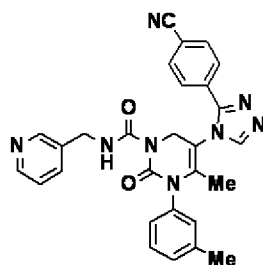


[0696] 実施例 124 : 5 — (3 — (4 —シアノフェニル) — 4 H — 1 , 2 , 4 — トリアゾール — 4 _ イル) _ 4 _ メチル _ 2 _ オキソ _ N _ (ピリジン _ 2 —イルメチル) _ 3 _ m —トリル — 2 , 3 —ジヒドロピリミジン _ 1 (6 H) —カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 8 ppm) : 1.11 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.49 (d, 2H, J=4.5Hz), 4.50 (brs, 1H), 4.62 (brs, 1H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.

18-7. 25 (m, 2H), 7.33-7. 36 (m, 2H), 7.74-7. 77 (m, 1H), 8.00-8. 06 (m, 4H), 8.49-8. 52 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.40 (t, 1H, J=5. 4Hz) .

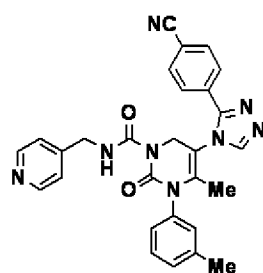
[0697] [化 143]



[0698] 実施例 1 2 5 : 5 — (3 — (4 —シアノフェニル) — 4 H — 1 , 2 , 4 —トリ
アゾール — 4 _ イル) _ 4 _ メチル _ 2 _ オキソ _ N _ (ピリジン _ 3 —イ
ルメチル) _ 3 _ m —トリル — 2 , 3 —ジヒドロピリミジン _ 1 (6 H) —カ
ルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 8 ppm) : 1.09 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.38 (d, 2H, J=3. 8Hz), 4.51 (brs, 1H), 4.59 (brs, 1H), 7.08-7. 11 (m, 2H), 7.18-7. 23 (m, 1H), 7.31-7. 36 (m, 2H), 7.64-7. 70 (m, 1H), 7.97-8. 05 (m, 4H), 8.44-8. 52 (m, 1H), 8.52 (d, 1H, J=1. 8Hz), 8.88 (s, 1H), 9.17 (t, 1H, J=5. 4Hz) .

[0699] [化 144]

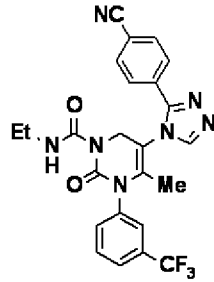


[0700] 実施例 1 2 6 : 5 — (3 - (4 _ シアノフェニル) _ 4 H _ 1 , 2 , 4 —トリ
アゾール — 4 _ イル) _ 4 _ メチル _ 2 _ オキソ _ N _ (ピリジン _ 4 —イ
ルメチル) _ 3 _ m —トリル — 2 , 3 —ジヒドロピリミジン _ 1 (6 H) —カ
ルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 8 ppm) : 1.10 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.39 (brs, 2H), 4.51 (brs, 1H), 4.59 (brs, 1H), 7.10-7. 12 (m, 2H), 7.22 (d,

1H, J=7.7Hz), 7.27 (d, 2H, J=6.0Hz), 7.34 (dd, 1H, J=7.9, 8.1Hz), 8.0
0.8-0.6 (m, 4H), 8.50 (dd, 2H, J=1.6, 4.4Hz), 8.89 (s, 1H), 9.17 (t, 1
H, J=6.1Hz) .

[0701] [化 145]



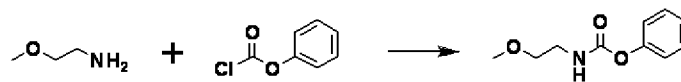
[0702] 実施例 127 : 5 - (3 - (4 - シアノフェニル) - 4 H - 1,2,4 - トリアゾール - 4 - イル) - N - エチル - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2,3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 8 ppm) : 1.05 (t, 3H, J=7.1Hz), 1.10 (s, 3H), 3.14-3.21 (m, 2H), 4.51 (brs, 1H), 4.59 (brs, 1H), 7.65-7.74 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.99 (dd, 2H, J=1.8, 6.6Hz), 8.06 (dd, 2H, J=1.9, 6.7Hz), 8.62 (t, 1H, J=5.5Hz), 8.90 (s, 1H) .

[0703] 参考例 51-54

[0704] 実施例 122 - 126 で用いるカルバメート体は以下の方法で合成した。

[0705] [化 146]



[[00770066]] 参考例 51

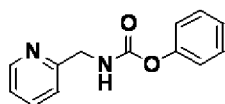
クロロギ酸フェニル (0.87 m l) の THF (10 m l) 溶液に 0℃で
ジイソプロピルエチルアミン (2.59 m l) と 2-メトキシエチルアミン
を加え 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル (50 m l X 2) で
抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー、溶出溶媒はヘキサノン//酢酸エチル

) で精製し、フェニル 2-メトキシエチルカルバメート (1.11 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 3.40 (s, 3H), 3.44-3.48 (m, 2H), 3.53 (t, 2H, $J=4.6\text{Hz}$), 5.42 (brs, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.20 (dd, 1H, $J=7.4, 7.8\text{Hz}$), 7.33-7.38 (m, 2H) .

[0707] 対応する原料化合物を用い、参考例 51 に記載の方法と同様に反応と処理をして、以下の化合物 (参考例 52-54) を合成した。

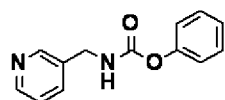
[0708] [化 147]



[0709] 参考例 52 : フェニル ピリジン-2-イルメチルカルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 4.60 (d, 2H, $J=5.3\text{Hz}$), 6.33 (brs, 1H), 7.14-7.27 (m, 4H), 7.33-7.39 (m, 3H), 7.68-7.72 (m, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=4.4\text{Hz}$) .

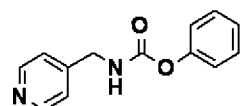
[0710] [化 148]



[0711] 参考例 53 : フェニル ピリジン-3-イルメチルカルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 4.48 (d, 2H, $J=6.1\text{Hz}$), 5.59 (brs, 1H), 7.13 (d, 2H, $J=7.7\text{Hz}$), 7.21 (t, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 7.30-7.39 (m, 3H), 7.74 (d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 8.57 (d, 1H, $J=4.1\text{Hz}$), 8.63 (s, 1H) .

[0712] [化 149]



[0713] 参考例 54 : フェニル ピリジン-4-イルメチルカルバメート

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 4.47 (s, 2H,), 5.69 (brs, 1H), 7.15 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.22 (t, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.27 (dd,

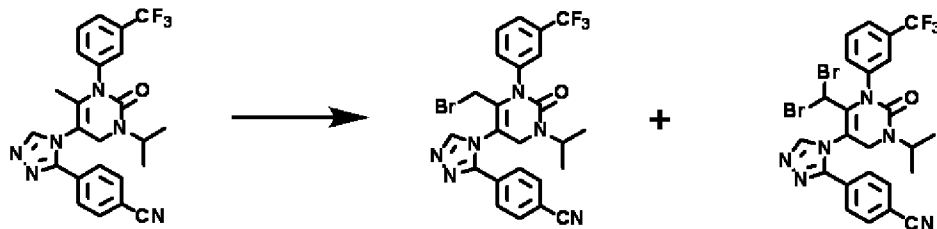
2H, J=7.3, 7.4Hz), 8.59 (s, 2H).

[0714] 実施例 128 — 134

[0715] 実施例 128 : 4 — [4 - (6 - プロモメチル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] ベンゾニトリル

実施例 129 : 4 — [4 - (6 - ジプロモメチル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] ベンゾニトリル

[0716] [化 150]



[0717] 実施例 109 で得られた 4 — [4 - (3 - イソプロピル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] ベンゾニトリル (100.0 mg) の酢酸 (2.0 ml) 溶液に、臭素 (0.32 ml : 1 規定クロロホルム溶液) を加えて、室温で 1.5 時間撹拌した。反応混合物に 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液 (10 ml) を加えた後、酢酸エチル (10 mL x 2 回) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (10 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒は、ヘキサン/酢酸エチル) で精製することで、4 — [4 - (6 - プロモメチル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] ベンゾニトリル (87.5 mg、実施例 128)、4 — [

4 — (6 — ジブロモメチル) — 3 — イソプロピル — 2 — オキソ — 1 — (3 — (トリフルオロメチル) フェニル) — 1, 2, 3, 4 — テトラヒドロピリミジン — 5 — イル) — 4 H — 1, 2, 4 — トリアゾール — 3 — イル] ベンゾニトリル (2.4 mg、実施例 129) を得た。

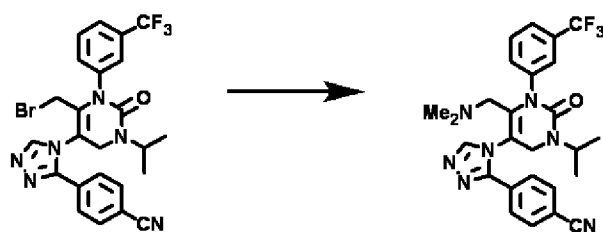
¹H-NMR (CDCl₃:300MHz) 8 :

実施例 128 : 0.86 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 1.05 (d, 3H, J = 5.9 Hz), 3.39 (brs, 1H), 3.49 (brs, 1H), 3.64 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 4.01 (d, 1H, J = 15.5 Hz), 4.52-4.61 (m, 1H), 7.52-7.64 (m, 4H), 7.77-7.80 (m, 2H), 8.05-8.07 (m, 2H), 8.29 (s, 1H).

実施例 129 : 0.78 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.02 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 3.58 (d, 1H, J = 15.2 Hz), 4.00 (d, 1H, J = 15.2 Hz), 4.42-4.51 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.68 (s, 1H), 7.71-7.78 (m, 2H), 7.77-7.81 (m, 2H), 8.04-8.07 (m, 2H), 8.52 (s, 1H).

[0718] 実施例 130 : 4 — [4 - (6 - ((ジメチルアミノ)メチル) — 3 — イソプロピル — 2 — オキソ — 1 — (3 — (トリフルオロメチル) フェニル) — 1, 2, 3, 4 — テトラヒドロピリミジン — 5 — イル) — 4 H — 1, 2, 4 — トリアゾール — 3 — イル] ベンゾニトリル

[0719] [化 151]



[0720] 実施例 128 で得られた 4 — [4 - (6 — ブロモメチル) — 3 — イソプロピル — 2 — オキソ — 1 — (3 — (トリフルオロメチル) フェニル) — 1, 2, 3, 4 — テトラヒドロピリミジン — 5 — イル) — 4 H — 1, 2, 4 — トリアゾール — 3 — イル] ベンゾニトリル (10.0 mg) のアセトニトリル (2.0 ml) 溶液に、ジメチルアミン (0.046 ml : 2 規定テトラヒドロフラン溶液) を加えて、80℃で4時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し

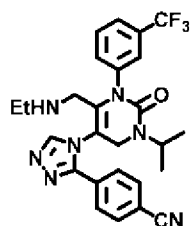
、残留物を逆相カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：TFA水/アセトニトリル）で精製することで、4-（4-（6-（（ジメチルアミノ）メチル）-3-イソプロピル-2-オキソ-1-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル）-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]ベンゾニトリル（5.8 mg）を得た。

¹H-NMR (CDC L₃:300MHz) 8 : 1.13 (brs, 6H), 1.68 (s, 6H), 2.38 (s, 2H), 3.93 (brs, 1H), 4.06 (brs, 1H), 4.64-4.73 (m, 1H), 7.41 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.59 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.82 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.11 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.21 (s, 1H).

[0721] 対応する原料化合物を用い、実施例 130 に記載の方法と同様に反応・処理して以下の化合物 (実施例 131) を得た。

実施例 131 : 4 - [4 - (6 - ((エチルアミノ) メチル) _ 3 _ イソブ
ロピル - 2 _ オキソ _ 1 _ (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) _ 1 ,
2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリ
アゾール - 3 _ イル] ベンゾニトリル

[0722] [化 152]

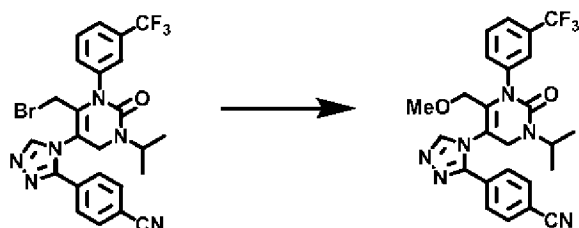


¹H-NMR (CDC L₃:300MHz) δ : 0.68 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 0.99 (brs, 6H), 2.03 (q, 2H, J = 6.5 Hz), 2.82 (s, 2H), 3.76 (brs, 1H), 3.99 (brs, 1H), 4.58-4.67 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.81 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.13 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.35 (s, 1H).

[0723] 実施例 132 : 4 - (3 - イソプロピル - 6 - (メトキシメチル)
- 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 , 2 , 3

, 4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]ベンゾニトリル

[0724] [化 153]



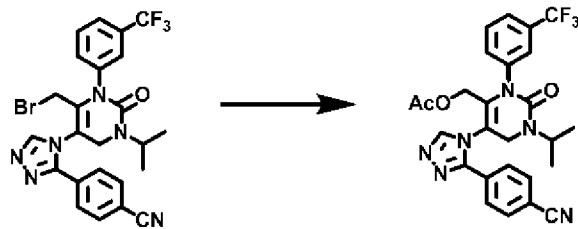
[0725] 実施例 128 で得られた 4-[4-(6-プロモメチル)-3-イソプロピル-2-オキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]ベンゾニトリル (120.0mg) のテトラヒドロフラン (5.0ml) 溶液に、氷冷下でナトリウムメトキシド (0.096ml : 28% メタノール溶液) を加えて 3 時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (20ml) を加えた後、酢酸エチル (20mLx2回) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (20ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を逆相カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : TFA 水/アセトニトリル) で精製することで、4-[4-(3-イソプロピル-6-(メトキシメチル)-2-オキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]ベンゾニトリル (22.0mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃:300MHz) δ : 0.75-1.05 (m, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 3.62 (brs, 1H), 3.90 (brs, 1H), 4.50-4.59 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.59-7.62 (m, 2H), 7.76-7.79 (m, 2H), 8.03-8.06 (m, 2H), 8.25 (s, 1H).

[0726] 実施例 133 : (5-(3-(4-シアノフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1-イソプロピル-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリミジ

ン_ 4 _ イル) メチル アセテート

[0727] [化 154]



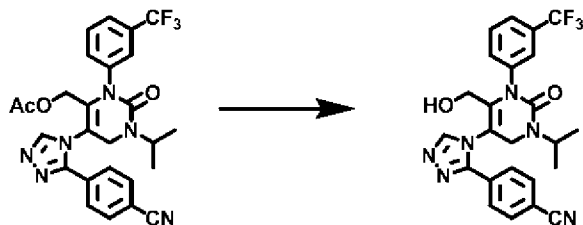
[0728] 実施例 128 で得られた 4 - [4 - (6 - プロモメチル) _ 3 _ イソプロピル - 2 _ オキソ _ 1 _ (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) _ 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール _ 3 _ イル] ベンゾニトリル (9 . 0 m g) のアセトニトリル (2 . 0 m l) 溶液に、酢酸カリウム (4 . 9 m g) を加えて、80℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はクロロホルム / メタノール) で精製することで、 (5 - (3 - (4 - シアノフェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) _ 1 _ イソプロピル - 2 _ オキソ _ 3 _ (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) _ 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリミジン _ 4 _ イル) メチル アセテート (7 . 8 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃:300MHz) 8 : 0.90 (brs, 3H), 1.07 (brs, 3H), 1.72 (s, 3H), 3.73 (brs, 1H), 4.00-4.20 (m, 3H), 4.56-4.63 (m, 1H), 7.44 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.78-7.81 (m, 2H), 8.01-8.34 (m, 2H), 8.21 (s, 1H).

[0729] 実施例 134 : 4 - [4 - (6 - (ヒドロキシメチル) _ 3 _ イソプロピル _ 2 _ オキソ _ 1 _ (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) _ 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール _ 3 _ イル] ベンゾニトリル

[0730]

[化155]



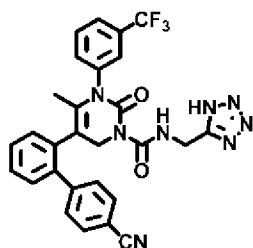
[0731] 実施例 133 で得られた (5 - (3 - (4 - シアノフェニル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 1 - イソプロピル - 2 - オキシ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 4 - イル) メチルアセテート (7.0 mg) のエタノール (1.0 ml) 溶液に、氷冷下で 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.027 ml) を加えて、室温下で 30 分間撹拌した。反応混合物に 1 規定塩酸 (0.027 ml) を加えた後、減圧濃縮した。残留物をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒は酢酸エチル/メタノール) で精製することで、4 - [4 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキシ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] ベンゾニトリル (3.7 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃:300MHz) δ: 0.65-1.00 (m, 6H), 3.15 (brs, 1H), 3.57-3.90 (m, 4H), 4.47-4.57 (m, 1H), 7.53-7.61 (m, 4H), 7.73 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.99 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 8.17 (s, 1H).

[0732] 実施例 135 - 141

[0733] 対応する原料化合物を用い、実施例 47 に記載の方法と同様に反応と処理をして、以下の化合物 (実施例 135 - 141) を合成した。

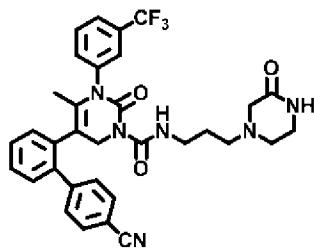
[0734] [化 156]



[0735] 実施例 135 : N-((1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-5-((4'-シアノビフェニル-2-イル)-4-メチル-2-オキソ-3-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロピリミジン-1(6H)-カルボキサミド

¹H-NMR (CDCl₃:300MHz) δ : 1.20 (s, 3H), 4.16 (d, 1H, J = 15.4 Hz), 4.66-4.72 (m, 3H), 7.32-7.39 (m, 3H), 7.41-7.47 (m, 5H), 7.54 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.63 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.71-7.74 (m, 2H), 9.38 (t, 1H, J = 5.3 Hz).

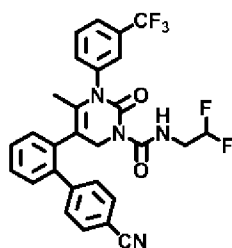
[0736] [化 157]



[0737] 実施例 136 : 5-((4'-シアノビフェニル-2-イル)-4-メチル-2-オキソ-N-((3-(3-オキソピペラジン-1-イル)プロピル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロピリミジン-1(6H)-カルボキサミド

¹H-NMR (CDCl₃:300MHz) δ : 1.15 (s, 3H), 1.68 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.44 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.59 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 3.07 (s, 2H), 3.23-3.30 (m, 4H), 4.14 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 4.55 (d, 1H, J = 16.1 Hz), 5.90 (s, 1H), 7.24 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.29-7.31 (m, 3H), 7.36-7.40 (m, 4H), 7.49 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.66 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.77 (brs, 1H).

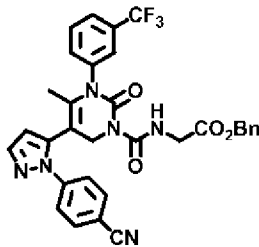
[0738] [化 158]



[0739] 実施例 137 : 5 - (4' - シアノビフェニル - 2 - イル) - N - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド

¹H-NMR (CDCl₃:300MHz) δ : 1.21 (s, 3H), 3.53-3.67 (m, 2H), 4.21 (d, 1H, J = 16.1 Hz), 4.62 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 5.65 (t, 0.25H, J = 4.0 Hz), 5.84 (t, 0.5H, J = 4.1 Hz), 6.03 (t, 0.25H, J = 4.1 Hz), 7.28-7.37 (m, 4H), 7.41-7.44 (m, 4H), 7.54 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.71 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 8.97 (t, 1H, J = 6.1 Hz) .

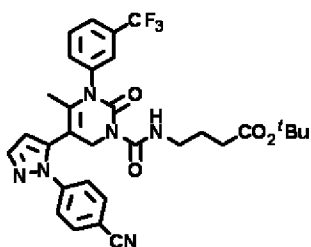
[0740] [化 159]



[0741] 実施例 138 : ペンジル 2 - (5 - (1 - (4 - シアノフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 1 - カルボキサミド) アセテート

¹H-NMR (CDCl₃:300MHz) δ : 1.35 (s, 3H), 3.99 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 4.39 (d, 2H, J = 1.5 Hz), 5.15 (s, 2H), 6.36 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.28-7.31 (m, 4H), 7.38 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.43 (s, 1H), 7.54 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.59-7.75 (m, 7H), 8.98 (d, 1H, J = 5.6 Hz) .

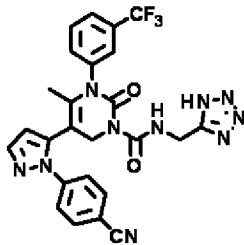
[0742] [化 160]



[0743] 実施例 139 : ターシャリープチル 4 — (5 - (1 — (4 —シアノフェニル) _ 1 H — ピラゾール — 5 _ イル) _ 4 _ メチル _ 2 _ オキソ _ 3 _ (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) _ 1, 2, 3, 6 — テトラヒドロピリミジン _ 1 _ カルボキサミド) プタノエート

¹H-NMR (CDCl₃:300MHz) δ : 1.32 (s, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.68-1.78 (m, 2H), 2.19 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.21 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 4.40 (d, 2H, J = 1.5 Hz), 6.37 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.54 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.59-7.63 (m, 3H), 7.68 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.70-7.75 (m, 2H), 8.62 (t, 1H, J = 5.6 Hz).

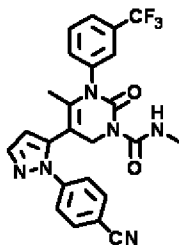
[0744] [化 161]



[0745] 実施例 140 : N _ ((1 H — テトラゾール — 5 _ イル) メチル) _ 5 _ (1 - (4 —シアノフェニル) _ 1 H — ピラゾール — 5 _ イル) _ 4 _ メチル _ 2 _ オキソ _ 3 _ (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) — 2, 3 — ジヒドロピリミジン _ 1 (6 H) — カルボキサミド

¹H-NMR (CD₃OD: 300MHz) δ : 1.31 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.59 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.56-7.72 (m, 4H), 7.76-7.79 (m, 3H), 7.87-7.90 (m, 2H).

[0746] [化 162]



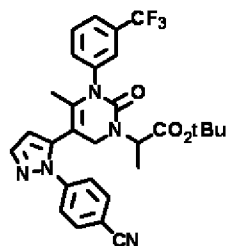
[0747] 実施例 141 : 5 - (1 - (4 _ シアノフェニル) _ 1 H — ピラゾール _ 5

—イル) — N, 4 —ジメチル — 2 — オキソ — 3 — (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) — 2,3 —ジヒドロピリミジン — 1 (6H) —カルボキサミド
¹H-NMR (CDCl₃:300MHz) δ: 1.31 (t, 3H, J = 1.6 Hz), 2.77 (d, 3H, J = 4.8 Hz), 4.42 (d, 2H, J = 1.7 Hz), 6.37 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.40 (s, 1H), 7.53 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.59-7.63 (m, 3H), 7.68 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.69-7.72 (m, 2H), 8.47 (brs, 1H).

[0748] 実施例 142 — 148

[0749] 対応する原料化合物を用い、実施例23に記載の方法と同様に反応と処理をして、以下の化合物 (実施例142 — 148) を合成した。

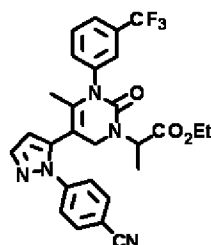
[0750] [化163]



[0751] 実施例142: ターシャリーブチル 2 — (5 - (1 — (4 —シアノフェニル) — 1H —ピラゾール — 5 — イル) — 4 — メチル — 2 — オキソ — 3 — (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) — 2,3 —ジヒドロピリミジン — 1 (6H) —イル) プロパノエート

¹H-NMR (CDCl₃:300MHz) δ: 1.18-1.24 (m, 6H), 1.36 (s, 9H), 3.87 (dd, 1H, J = 16.8, 1.5 Hz), 4.03 (dd, 1H, J = 16.8, 1.5 Hz), 4.82 (q, 1H, J = 7.5 Hz), 6.35 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.36 (s, 1H), 7.46 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.70-7.79 (m, 4H).

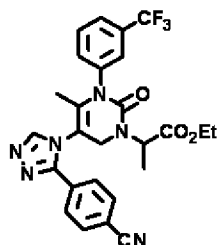
[0752] [化164]



[0753] 実施例 143 : エチル 2 - (5 - (1 - (4 - シアノフェニル) - 1 H -
ピラゾール - 5 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (3 - (トリフル
オロメチル) フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - イル)
プロパノエート

¹H-NMR (CDCl₃:300MHz) δ : 1.18 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.27 (d, 3H, J = 7.5 Hz), 3.91 (dd, 1H, J = 14.1, 1.5 Hz), 4.03 (dd, 1H, J = 14.1, 1.5 Hz), 4.09 (q, 2H, J = 6.2 Hz), 4.89 (q, 1H, J = 7.5 Hz), 6.36 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.36 (s, 1H), 7.46 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.71-7.79 (m, 4H) .

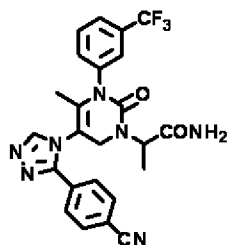
[0754] [化 165]



[0755] 実施例 144 : エチル 2 - (5 - (3 - (4 - シアノフェニル) - 4 H -
1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (3 -
(トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - イル) プロパノエート

¹H-NMR (CDCl₃:300MHz) δ : 1.18-1.41 (m, 9H), 3.91-4.24 (m, 4H), 4.93 (brs, 1H), 7.28-7.40 (m, 2H), 7.50 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.00-8.15 (m, 2H), 8.22 (s, 1H) .

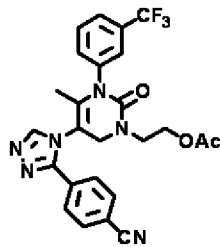
[0756] [化 166]



[0757] 実施例 145 : 2 — (5 - (3 - (4 - シアノフェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - イル) プロパンアミド

¹H-NMR (CDCl₃:300MHz) δ : 1.14-1.22 (m, 6H), 3.80-4.22 (m, 2H), 4.90 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 5.33 (brs, 1H), 5.94 (brs, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.53 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.77-7.81 (m, 2H), 7.98 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 8.20 (s, 1H).

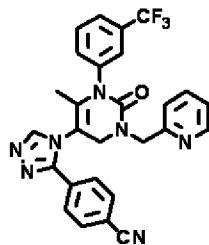
[0758] [化 167]



[0759] 実施例 146 : 2 — (5 - (3 - (4 - シアノフェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - イル) エチル アセテート

¹H-NMR (CDCl₃:300MHz) δ : 1.29 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 3.54 (brs, 2H), 4.10-4.30 (m, 4H), 7.33 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.39 (s, 1H), 7.51 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.23 (s, 1H).

[0760] [化 168]

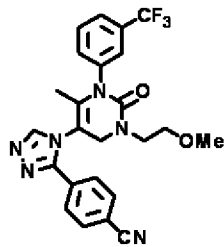


[0761] 実施例 147 : 4 - (4 - (6 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (ピリジン - 2 -

イルメチル) - 1 - (3 - ((トリフルオロメチル)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)ベンゾニトリル

¹H-NMR (CDCl₃:300MHz) δ : 1.30 (t, 1H, J = 1.5 Hz), 4.20 (brs, 1H), 4.35 (brs, 1H), 4.54 (brs, 1H), 4.70 (brs, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.32 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.48 (s, 1H), 7.56 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.73-7.76 (m, 2H), 8.00-8.03 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J = 4.8 Hz).

[0762] [化 169]



[0763] 実施例 148 : 4 - (4 - (3 - (2 - メトキシエチル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - ((トリフルオロメチル)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)ベンゾニトリル

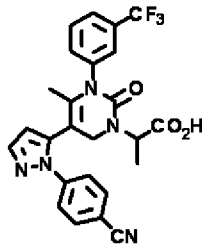
¹H-NMR (CDCl₃:300MHz) δ : 1.22 (s, 2H), 1.27 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 3.22 (s, 2H), 3.47-3.57 (m, 4H), 4.11-4.28 (m, 2H), 7.33 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.40 (s, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.76-7.80 (m, 2H), 7.97-8.02 (m, 2H), 8.17 (s, 0.7H), 8.19 (s, 0.3H).

[0764] 実施例 149 - 150

[0765] 対応する原料化合物を用い、実施例 80 に記載の方法と同様に反応と処理をして、以下の化合物 (実施例 149 - 150) を合成した。

[0766]

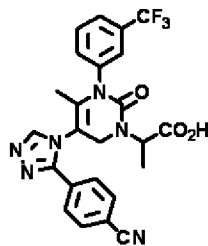
[化 170]



[0767] 実施例 149 : 2 — (5 - (1 _ (4 _ シアノフェニル) - 1 H —ピラゾール _ 5 _ イル) _ 4 _ メチル _ 2 _ オキソ _ 3 _ (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) _ 2 , 3 —ジヒドロピリミジン _ 1 (6 H) —イル) プロパン酸

¹H-NMR (CD₃OD: 300MHz) δ : 1.89 (s, 3H), 2.06 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 4.86 (s, 2H), 5.41 (q, 1H, J = 7.3 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 8.29-8.33 (m, 2H), 8.43 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.51 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.65 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 8.82 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 9.12 (s, 1H) .

[0768] [化 171]



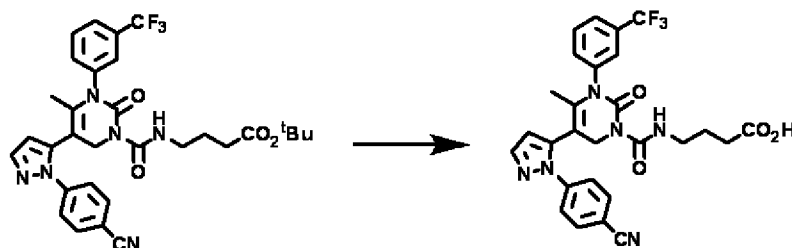
[0769] 実施例 150 : 2 — (5 - (3 - (4 _ シアノフェニル) _ 4 H _ 1 , 2 , 4 _ トリアゾール _ 4 _ イル) _ 4 _ メチル _ 2 _ オキソ _ 3 _ (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) _ 2 , 3 —ジヒドロピリミジン _ 1 (6 H) - イル) プロパン酸

¹H-NMR (DMSO- d₆: 300MHz) δ : 1.10-1.22 (m, 6H), 4.07 (brs, 1H), 4.31 (brs, 1H), 4.63 (brd, 1H, J = 7.2 Hz), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.67 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.74 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 8.02-8.10 (m, 4H), 8.81 (s, 1H) .

[0770] 実施例 151 : 4 — (5 - (1 - (4 _ シアノフェニル) - 1 H —ピラゾール

ル 5 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フエニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 1 - カルボキサミド) ブタン酸

[0771] [化 172]



[0772] 実施例 139 で得られたターシャリープチル 4 - (5 - (1 - (4 - シアノフエニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フエニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 1 - カルボキサミド) プタノエート (32.8 mg) に、氷冷下で TFA (1.0 ml) を加えて、室温下で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒はクロロホルム/メタノール) で精製することで、4 - (5 - (1 - (4 - シアノフエニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フエニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン - 1 - カルボキサミド) ブタン酸 (27.5 mg) を得た。

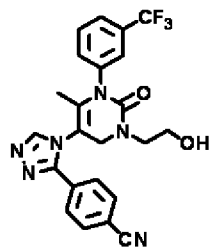
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD : 300MHz) δ : 1.38 (s, 3H), 1.76-1.86 (m, 2H), 2.33 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 3.26 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 4.41 (d, 2H, $J = 1.5$ Hz), 6.57 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.61 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.66-7.74 (m, 3H), 7.76-7.79 (m, 3H), 7.87-7.91 (m, 2H).

[0773] 実施例 152

[0774] 対応する原料化合物を用い、実施例 134 に記載の方法と同様に反応と処理をして、以下の化合物 (実施例 152) を合成した。

[0775]

[化 173]



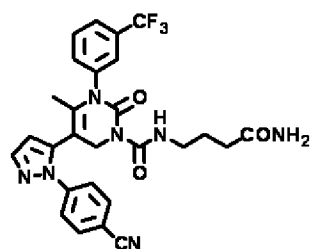
[0776] 実施例 152 : 4 - (4 - (3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - ((トリフルオロメチル) フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (CDC L_3 :300MHz) δ : 1.26 (s, 3H), 2.38 (brs, 1H), 3.48 (d, 2H, J = 4.9 Hz), 3.74-3.80 (m, 2H), 4.13 (brs, 1H), 4.29 (brs, 1H), 7.35 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.51 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.79 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.00 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.21 (s, 1H).

[0777] 実施例 153 — 154

[0778] 対応する原料化合物を用い、実施例 85 に記載の方法と同様に反応と処理をして、以下の化合物 (実施例 153 二 154) を合成した。

[0779] [化 174]

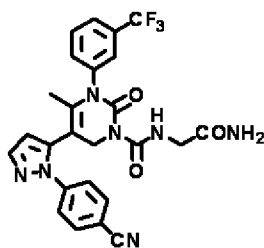


[0780] 実施例 153 : N - (4 - アミノ - 4 - オキソブチル) - 5 - (1 - (4 - シアノフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2, 3 - ジヒドロピリミジン - 1 (6 H) - カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDC L_3 :300MHz) δ : 1.37 (t, 3H, J = 1.5 Hz), 1.75-1.84 (m, 1H),

2.20 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.25 (q, 2H, J = 6.4 Hz), 4.37 (d, 2H, J = 1.7 Hz), 5.31 (brs, 0.6H), 5.87 (brs, 0.5H), 6.37 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.55 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.60-7.64 (m, 3H), 7.68 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.70-7.73 (m, 2H), 8.68 (t, 1H, J = 6.1 Hz).

[0781] [化 175]



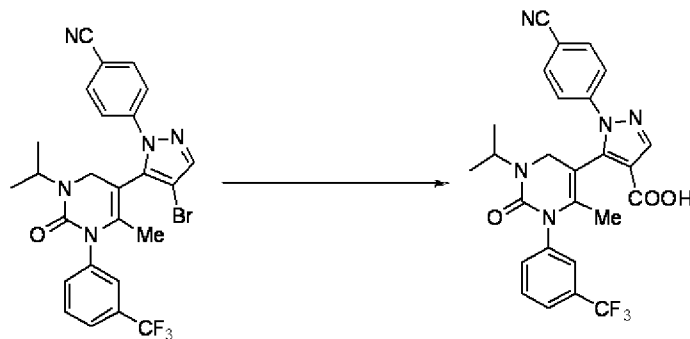
[0782] 実施例 154 : N — (2 — アミノ — 2 — オキシエチル) — 5 — (1 — (4 — シアノフェニル) _ 1 H — ピラゾール — 5 _ イル) _ 4 _ メチル _ 2 — オキソ _ 3 _ (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) — 2 , 3 — ジヒドロピリミジン _ 1 (6 H) — カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃:300MHz) 8 : 1.39 (s, 3H), 3.85 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 4.36 (d, 2H, J = 1.3 Hz), 5.41 (brs, 0.8H), 5.76 (brs, 0.8H), 6.37 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.44 (s, 1H), 7.56 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.59-7.62 (m, 3H), 7.68 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.71-7.74 (m, 2H), 8.98 (t, 1H, J = 5.4 Hz).

[0783] 実施例 155 : 1 — (4 _ シアノフェニル) _ 5 _ (3 — イソプロピル _ 6 — メチル — 2 _ オキソ _ 1 _ (3 — (トリフルオロメチル) フェニル) _ 1 , 2 , 3 , 4 — テトラヒドロピリミジン _ 5 _ イル) _ 1 H _ ピラゾール — 4 _ カルボン酸

[0784]

[化 176]



[0785] 実施例 119 で得た 4 - (4 - プロモ - 5 - (3 - イソプロピル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゾニトリル (40.2 mg) のジオキサン/ 水 = 4 / 1 (2 mL) 溶液にテトラキストリフエニルホスフィンパラジウム (85.3 mg) 、 N, N - ジイソプロピルエチルアミン (13 μ l) を加え、一酸化炭素気流下、100℃にて3時間加熱攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (100 mL) で希釈した後、水 (30 mL) 、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ - (溶出溶媒はクロロホルム/ メタノール) にて精製することで、1 - (4 - シアノフェニル) - 5 - (3 - イソプロピル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (16.1 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃:300MHz) 8 :

0.99 (d, 3H, J=6.6Hz), 1.15 (d, 3H, J=6.6Hz), 1.24 (d, 3H, J=7.2Hz), 3.65 (d, 1H, J=13.5Hz), 4.25 (d, 1H, J=13.8Hz), 4.65 (qu in, 1H, J=7.5 Hz), 7.73-7.84 (m, 9H) .

[0786] 試験例 1 ヒト好中球エラスターゼに対する阻害作用

以下に、本発明の代表的化合物における薬理試験結果を示すが、本発明はこれらの試験例に限定されるものではない。

[0787] アツセイバッファ (0.4 unit/mL HNE (ヒト好中球エラスターゼ、エラスチンプロダクツ社), 200mM HEPES [N-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-N'--(2-エタンスルホン酸)], pH7.5, 2M NaCl, 0.002% Brij-35) 100 μ l、注射用水40 μ l、本発明化合物のDMSO(ジメチルスルホキシド)溶液20 μ lを96穴プレートで混和し、混合溶液を37℃で5分間、プレインキュベーションした。プレインキュベーション後、0.5mMになるように10% DMSO溶液に溶解した蛍光基質であるMeOSuc-AAPV-AMC (メトキシサクシニル-Lアラニル-Lアラニル-Lプロリル-Lバリル-Lアミノメチルクマリド (シグマアルドリッチ社) 溶液40 μ lを上記混合溶液に加えて反応を開始し、37℃で5分間インキュベーションし、AMCの蛍光強度を励起波長380nm、蛍光波長460nmで測定し、阻害率を求めた。

o

[0788] 実施例化合物について、ヒト好中球エラスターゼを50%阻害するために必要な化合物の濃度である IC_{50} 値 (μ M)、もしくは、10 μ Mでの抑制率(%)を、表18に示した。

[0789] [表 18-1]

表 18

実施例	IC_{50} 値 (μ M) もしくは 抑制率 (%)	実施例	IC_{50} 値 (μ M) もしくは 抑制率 (%)	実施例	IC_{50} 値 (μ M) もしくは 抑制率 (%)
1	0.16 μ M	40	0.009 μ M	75	0.016 μ M
2	0.040 μ M	41	0.058 μ M	76	0.005 μ M
3	9.660 μ M	42	0.010 μ M	77	0.029 μ M
4	6.940 μ M	43	0.094 μ M	78	0.018 μ M
5	1.360 μ M	44	0.007 μ M	79	0.005 μ M
6	2.440 μ M	45	0.007 μ M	80	0.009 μ M
7	0.082 μ M	46	0.013 μ M	81	0.009 μ M
8	0.965 μ M	47	0.18 μ M	82	0.173 μ M
9	1.599 μ M	48	0.013 μ M	83	0.010 μ M
10	0.845 μ M	49	0.207 μ M	84	0.012 μ M
11	42%	50	2.900 μ M	85	0.010 μ M
12	45%	51	0.538 μ M	86	0.015 μ M
13	0.747 μ M	52	0.069 μ M	87	0.015 μ M
14	76%	53	0.027 μ M	88	0.015 μ M
15	8.363 μ M	54	0.023 μ M	89	0.017 μ M

[表 18-2]

16	5.189 μ M	55	0.017 μ M	90	0.024 μ M
17	5.623 μ M	56	0.020 μ M	91	0.153 μ M
18	8.694 μ M	57	0.020 μ M	92	0.011 μ M
19	1.423 μ M	58	0.026 μ M	93	0.010 μ M
20	0.449 μ M	59	0.035 μ M	94	0.008 μ M
21	6.688 μ M	60	0.037 μ M	95	0.007 μ M
23	0.133 μ M	61	0.006 μ M	96	0.010 μ M
24	0.653 μ M	62	0.015 μ M	97	0.007 μ M
25	0.144 μ M	63	0.036 μ M	98	0.104 μ M
26	0.466 μ M	64	0.038 μ M	99	0.186 μ M
27	0.099 μ M	65	0.023 μ M	100	0.036 μ M
28	0.565 μ M	66	0.021 μ M	101	0.018 μ M
29	0.168 μ M	67	0.083 μ M	102	0.008 μ M
30	0.121 μ M	68	0.028 μ M	103	0.004 μ M
31	3.575 μ M	69	0.016 μ M	104	0.010 μ M
32	7.666 μ M	70	0.009 μ M	105	1.283 μ M
34	0.082 μ M	71	0.032 μ M	106	1.075 μ M
35	1.477 μ M	72	0.004 μ M	107	1.062 μ M
36	0.149 μ M	73	0.018 μ M	108	0.347 μ M
39	0.025 μ M	74	0.007 μ M		

[0790] 試験例 2 ヒト好中球エラスターゼに対する阻害作用 2

以下に、本発明の代表的化合物における薬理試験結果を示すが、本発明はこれらの試験例に限定されるものではない。

[079 1] アツセイバッファー (0.4unit/mL HNE (ヒト好中球エラスターゼ、エラスチンプロダクツ社), 200mM HEPES [N- (2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-N'- (2-エタンスルホン酸)], pH7.5, 400mM NaCl, 0.2mg/mL BSA (牛血清アルブミン)) 100バシ 注射用水40バシ 本発明化合物の1% DMSO (ジメチルスルホキシド)溶液20 μ L を96穴プレートで混和し、混合溶液を37℃で5分間、プレインキュベーションした。プレインキュベーション後、0.5mMになるように0.5% DMSO溶液に溶解した蛍光基質であるMeOSuc-AAPV-AMC (メトキシサクシニル-Lアラニル-Lアラニル-Lプロリル-Lバリル-Lアミノメチルクマリド (シグマアルドリッチ社) 溶液40 μ Lを上記混合溶液に加えて反応を開始し、37℃で5分間インキュベーションし、AMCの蛍光強度を励起波長380nm、蛍光波

長460nmで測定し、阻害率を求めた。

[0792] 実施例化合物について、ヒト好中球エラスターゼを50%阻害するために必要な化合物の濃度である IC_{50} 値 (nM) を、表19に示した。

[0793] [表19]

表 19

実施例	IC_{50} 値 (nM)	実施例	IC_{50} 値 (nM)
1	58.8	109	4.7
2	10.5	110	5.9
7	50.4	113	17.3
29	57.3	116	12.3
30	32.9	120	3.5
45	8.6	121	3.5
46	10.8	122	5.0
78	11.6	124	4.6
79	5.3	127	4.0
84	3.1	134	5.6
		141	1.8
		149	11.2
		150	8.0
		151	3.8
		153	5.3
		154	4.3
		155	11.5

産業上の利用可能性

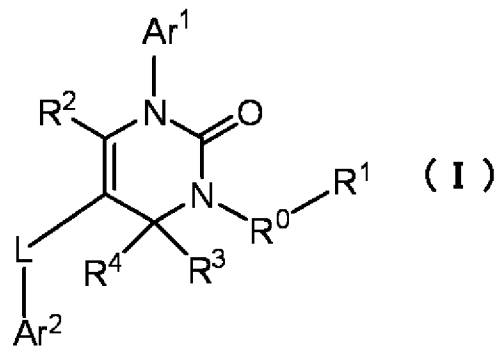
[0794] 本発明の化合物は、炎症性疾患等のエラスターゼが関与する疾患の治療剤または予防剤として有用である。エラスターゼの病態への関与が示唆されている疾患としては、例えば、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、嚢胞性肺線維症、肺気腫、成人呼吸窮迫症候群 (ARDS)、急性肺障害 (ALI)、特発性肺線維症 (IP)、慢性間質性肺炎、慢性気管支炎、慢性気道感染、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、喘息、膝炎、腎炎、肝不全、慢性関節リウマチ、関節硬化症、変形性関節症、乾癬、歯周炎、アテローム性動脈硬化症、臓器移植における拒絶反応、早期破水、水疱症、ショック、敗血症

、全身性エリテマトーデス（SLE）、クローン病、播種性血管内凝固症（DIC）、虚血一再灌流時の組織障害、角膜はん痕組織の形成、脊髄炎、肺扁平上皮癌、肺腺癌、非小細胞肺癌などの肺癌、乳癌、肝臓癌、膀胱癌、結腸直腸癌、皮膚癌、膵臓癌、神経膠腫などが挙げられる。

請求の範囲

[請求項 1] 式 (I) :

[化 1]



[式中、

R^0 は、 $-C(=O)NRa-$ 、 $-S(=O)_2NRa-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ または単結合を示し、

R^1 は、水素原子、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-6} アルケン、N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでもよい 3~6 員の飽和若しくは 4~6 員の不飽和の脂肪族環基、または N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含んでもよい 5~6 員の芳香族環基を示し、

R^1 における該アルキルおよび該アルケンは、置換可能な位置にて、

置換基 リスト 1 :

- (1) 水酸基、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) シアノ、
- (4) C_{1-6} アルコキシ (該アルコキシは、置換可能な位置にて、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、

- C (= O) O R^b、

- C (= O) N R^cR^d、

N、O および S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5～6 員の芳香族環基（該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $\text{--NR}^a\text{C(=O)R}^b$ 、 $\text{--NR}^a\text{C(=O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{--NR}^aS(=O)_m\text{R}^b$ 、 --C(=O)OR^b 、 $\text{--C(=O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{--S(=O)}_m\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{--S(=O)}_m\text{R}^b$ または $\text{--NR}^c\text{R}^d$ で置換されていてもよい）或いは、

N、O および S からなる群から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3～6 員の飽和または 4～6 員の不飽和の脂肪族環基（該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $\text{--NR}^a\text{C(=O)R}^b$ 、 $\text{--NR}^a\text{C(=O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{--NR}^aS(=O)_m\text{R}^b$ 、 --C(=O)OR^b 、 $\text{--C(=O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{--NR}^c\text{R}^d$ またはオキソで置換されていてもよい）

で置換されていてもよい）、

(5) C₁₋₆アルキルチオ（該アルキルチオは、置換可能な位置にて

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- C (= O) O R^b、

- C (= O) N R^cR^d、

N、O および S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5～6 員の芳香族環基（該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃

アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_mNR^cR^d$ 、 $-S(=O)_mR^b$ または $-NR^cR^d$ で置換されていてもよい) 或いは、

N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3~6 員の飽和または 4~6 員の不飽和の脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ または オキソで置換されていてもよい)

で置換されていてもよい)、

(6) N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5~6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、

水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

$-NR^aC(=O)R^b$ 、

$-NR^aC(=O)NR^cR^d$ 、

$-NR^aS(=O)_mR^b$ 、

$-C(=O)OR^b$ 、

$-C(=O)NR^cR^d$ 、

- $S (= 0) {}_mN R^c R^d$ 、

- $S (= 0) {}_mR^b$ または

$-N R^c R^d$

で置換されていてもよい)、

(7) N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和若しくは 4 ~ 6 員の不飽和の脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-N R^a C (= 0) R^b$ 、 $-N R^a C (= 0) N R^c R^d$ 、 $-N R^a S (= 0) {}_mR^b$ 、 $-C (= 0) O R^b$ 、 $-C (= 0) N R^c R^d$ または $-N R^c R^d$ で置換されていてもよい)、

C_{1-3} アルコキシ (該アルコキシは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $N R^a C (= 0) R^b$ 、

- $N R^a C (= 0) N R^c R^d$ 、

- $N R^a S (= 0) {}_mR^b$ 、

- $C (= 0) O R^b$ 、

- $C (= 0) N R^c R^d$ 、

- $C (= 0) R^b$ 、

- $S (= 0) {}_mN R^c R^d$

- $S (= 0) {}_mR^b$ 、

- $N R^c R^d$ または

オキソで置換されていてもよい)、

(8) $-N R^a R^e$

(9) $-O C (= 0) N R^c R^d$

(10) - C (=O) R^f、

(11) - S (=O)_mR^g

(12) チオール

(13) ニトロおよび

(14) - O R^e

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよく

R¹における該 3 ~ 6 員の飽和または 4 ~ 6 員の不飽和の脂肪族環基は、置換可能な位置において、

置換基リスト2 :

(1) 水酸基、

(2) ハロゲン原子、

(3) シアノ、

(4) C₁₋₆アルキル (該アルキルは、置換可能な位置にて、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $\text{—NR}^a\text{C(=O)R}^b$ 、 $\text{—NR}^aS\text{(=O)}_m\text{R}^b$ 、 —C(=O)OR^b 、 $\text{—C(=O)NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{—S(=O)}_m\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{—S(=O)}_m\text{R}^b$ または $\text{—NR}^c\text{R}^d$ で置換されていてもよい) 或いは、

N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい

C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい
 $\bigcirc t_3$ アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^a\bigcirc (=0)$
 R^b 、 $-NR^aS (=0)_mR^b$ 、 $-C (=0)OR^b$ 、 $-C (=0)NR^cR^d$
 $-NR^cR^d$ またはオキソで置換されていてもよい)
 で置換されていてもよい)、

(5) C_{1-6} アルコキシ (該アルコキシは、置換可能な位置にて
 水酸基、
 ハロゲン原子、
 シアノ、

N、OおよびSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含
 んでいてもよい5~6員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な
 位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3}
 アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3}
 アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC (=0)R^b$
 $-NR^aS (=0)_mR^b$ 、 $-C (=0)OR^b$ 、 $-C (=0)NR^cR^d$
 $-S (=0)_mNR^cR^d$ 、 $-S (=0)_mR^b$ または $-NR^cR^d$ で置換さ
 れていてもよい)或いは、

N、OおよびSからなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含
 んでいてもよい3~6員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可
 能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい
 C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい
 $\bigcirc t_3$ アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^a\bigcirc (=0)$
 R^b 、 $-NR^aS (=0)_mR^b$ 、 $-C (=0)OR^b$ 、 $-C (=0)NR^cR^d$
 $-NR^cR^d$ またはオキソで置換されていてもよい)
 で置換されていてもよい)、

(6) C_{1-6} アルキルチオ (該アルキルチオは、置換可能な位置にて
 水酸基、
 ハロゲン原子、

シアノ、

N、0 および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃ アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃ アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $\text{—NR}^a\text{C}(=0)\text{R}^b$ 、 $\text{—NR}^aS(=0)_m\text{R}^b$ 、 $\text{—C}(=0)\text{OR}^b$ 、 $\text{—C}(=0)\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{—S}(=0)_m\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{—S}(=0)_m\text{R}^b$ または $\text{—NR}^c\text{R}^d$ で置換されていてもよい) 或いは

N、0 および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃ アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃ アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $\text{—NR}^a\text{C}(=0)\text{R}^b$ 、 $\text{—NR}^aS(=0)_m\text{R}^b$ 、 $\text{—C}(=0)\text{OR}^b$ 、 $\text{—C}(=0)\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{—NR}^c\text{R}^d$ または オキソで置換されていてもよい) で置換されていてもよい)、

(7) N、0 および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、

水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃ アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃ アルコキシ、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

$\text{—NR}^a\text{C}(=0)\text{R}^b$ 、

$\text{—NR}^aS(=0)_m\text{R}^b$ 、

- $C(=O)OR^b$ 、
- $C(=O)NRCR^d$ 、
- $S(=O)_mNRCR^d$ 、
- $S(=O)_mR^b$ または
- $NRCR^d$

で置換されていてもよい)、

(8) N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

C_{1-3} アルコキシ (該アルコキシは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $NR^aC(=O)R^b$ 、
- $NR^aS(=O)_mR^b$ 、
- $C(=O)OR^b$ 、
- $C(=O)NRCR^d$ 、
- $NRCR^d$ または

オキソで置換されていてもよい)、

(9) $-NR^aR^e$ 、

(10) $-OC(=O)NRCR^d$ 、

(11) $-C(=O)R^f$ 、

(12) $-S(=O)_mR^g$

(13) チオール、

(14) オキソ、

- (15) ニトロ、
 (16) - N R^aC (= O) R^b、
 (17) - N R^aC (= O) N R^cR^d、
 (18) - N R^aS (= O) m R^b、
 (19) - C (= O) O R^b、および
 (20) - C (= O) N R^cR^d

からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよく

R¹における該一、0及びSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含んでもよい5~6員の芳香族環基は、

置換基リスト3：

- (1) 水酸基、
 (2) ハロゲン原子、
 (3) シアノ、
 (4) C₁₋₆アルキル (該アルキルは、置換可能な位置にて、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

N、0 および S からなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含んでもよい5~6員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、
 - N R^aC (= O) R^b、
 - N R^aS (= O) m R^b、
 - C (= O) O R^b、
 - C (= O) N R^cR^d、
 - S (= O) m N R^cR^d、
 - S (= O) m R^bまたは - N R^cR^dで置換されていてもよい) 或いは、

N、0 および S からなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含んでもよい3~6員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可

能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい
 C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい
 OH_3 アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aO (= 0)$
 R^b 、 $-NR^aS (= 0)_mR^b$ 、 $-C (= 0)OR^b$ 、 $-C (= 0)NR^cR^d$
 $-NR^cR^d$ またはオキソで置換されていてもよい)
 で置換されていてもよい)、

(5) C_{1-6} アルコキシ (該アルコキシは、置換可能な位置にて
 水酸基、
 ハロゲン原子、
 シアノ、

N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含
 んでいてもよい 5~6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な
 位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3}
 アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3}
 アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC (= 0)R^b$
 $-NR^aS (= 0)_mR^b$ 、 $-C (= 0)OR^b$ 、 $-C (= 0)NR^cR^d$
 $-S (= 0)_mNR^cR^d$ 、 $-S (= 0)_mR^b$ または $-NR^cR^d$ で置換さ
 れていてもよい) 或いは

N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含
 んでいてもよい 3~6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可
 能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい
 C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい
 OH_3 アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aO (= 0)$
 R^b 、 $-NR^aS (= 0)_mR^b$ 、 $-C (= 0)OR^b$ 、 $-C (= 0)NR^cR^d$
 $-NR^cR^d$ またはオキソで置換されていてもよい)
 で置換されていてもよい)、

(6) C_{1-6} アルキルチオ (該アルキルチオは、置換可能な位置にて
 水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃ アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃ アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $\text{—NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{—NR}^aS(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{—C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{—C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{—S}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{—S}(=\text{O})\text{R}^b$ または $\text{—NR}^c\text{R}^d$ で置換されていてもよい) 或いは、

N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃ アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃ アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $\text{—NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{—NR}^aS(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{—C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{—C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{—NR}^c\text{R}^d$ または オキソで置換されていてもよい) で置換されていてもよい)、

(7) N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、

水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃ アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₃ アルコキシ、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

$\text{—NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、

- $\text{N R}^a\text{S} (= 0) {}_m\text{R}^b$ 、
- $\text{C} (= 0) {}_0\text{R}^b$ 、
- $\text{C} (= 0) \text{N R}^c\text{R}^d$ 、
- $\text{S} (= 0) {}_m\text{N R}^c\text{R}^d$ 、
- $\text{S} (= 0) {}_m\text{R}^b$ または
- $\text{N R}^c\text{R}^d$

で置換されていてもよい)、

(8) N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

C_{1-3} アルコキシ (該アルコキシは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $\text{N R}^a\text{C} (= 0) \text{R}^b$ 、
- $\text{N R}^a\text{S} (= 0) {}_m\text{R}^b$ 、
- $\text{C} (= 0) {}_0\text{R}^b$ 、
- $\text{C} (= 0) \text{N R}^c\text{R}^d$ 、
- $\text{N R}^c\text{R}^d$ または

オキソで置換されていてもよい)、

(9) $-\text{N R}^a\text{R}^e$ 、

(10) $-\text{OC} (= \text{O}) \text{N R}^c\text{R}^d$

(11) $-\text{C} (= 0) \text{R}^f$ 、

(12) $-\text{S} (= 0) {}_m\text{R}^g$

(13) チオール、

(14) ニトロ

(15) - $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、

(16) - $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、

(17) - $\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})\text{mR}^b$ 、

(18) - $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、

(19) - $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ および

(20) - $\text{S}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$

からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよく

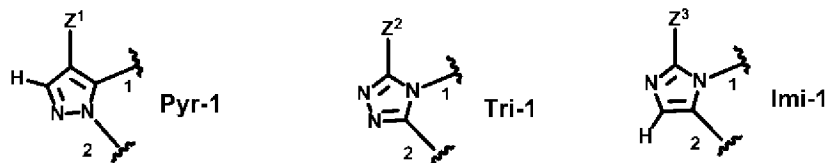
R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ又は C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基、ハロゲン原子、 $-\text{NR}^e\text{R}^d$ 、 $-\text{OR}^a$ 、又は $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ で置換されていてもよい) を示し、

R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい) を示し、

Ar^1 は、N、O および S からなる群から選択される1~3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5~6員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、フェニル、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})\text{mR}^h$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{mNR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{nR}^h$ または $-\text{NR}^c\text{R}^d$ で1箇所以上置換されている) を示し、

Lは、 $-\text{S}(=\text{O})_0-$ 、窒素原子を1~4個含んでいてもよい6員の芳香族環基、下記式Pyrr-1、下記式Tri-1又は下記式Imi-1:

[化2]



(各基中、結合 1 はジヒドロピリミジノン環と結合していることを表し、結合 2 は Ar^2 と結合していることを表し、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ および $-C(=O)OR^a$ からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル又は C_{2-6} アルケン、ハロゲン、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、水酸基、 $-NR^cR^d$ 又は水素原子を表す) を表し、

ここにおいて、 L が 6 員の芳香族環基の場合は、置換可能な位置にて、ハロゲン原子、水酸基、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ および $-C(=O)OR^a$ からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル又は C_{2-6} アルケン、ハロゲン、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、水酸基、 $-NR^cR^d$ 、ニトロおよび $-NR^aC(=O)R^b$ からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよく、

A^x は、 N 、 O および S からなる群から選択される 1~3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5~6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基、シアノ、若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-NR^aC(=O)R^h$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^h$ 、 $-NR^aC(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_mNR^cR^d$ 、 $-S(=O)_nR^h$ または $-NR^cR^d$ で 1 箇所以上置換されている) を示し、

R^E は、

水素原子、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシまたは $-N^C R^C R^D$ で置換されていてもよい)、

$-A$ 、

$-C(=O)-A'$ 、

C_{1-6} アルキルカルボニル (該アルキルカルボニルのアルキル部分は水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 C_{1-3} アルコキシまたは $-N^C R^C R^D$ で置換されていてもよい)、

C_{1-6} アルコキシカルボニル (該アルコキシカルボニルのアルキル部分は水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

$-C(=O)N^C R^C R^D$ または

$-S(=O)_M R^B$ を示し、

R^F は、

水素原子、

水酸基、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシまたは $-N^C R^C R^D$ で置換されていてもよい)、

C_{1-3} アルコキシ (該アルコキシは、メトキシ若しくはニトロで置換されていてもよい)フェニル、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシまたは $-N^C R^C R^D$ で置換されていてもよい)、

$-A$ または

$-N^C R^C R^D$ を示し、

R^G は、

水酸基、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシまたは $-N^C R^C R^D$ で置換されていてもよい)、

$-A$ または

- N R^aRⁱを示し、

R^hは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルを示し、

Rⁱは、

水素原子、

C₁₋₆アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、C₁₋₃アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル若しくは—N R^cR^dで置換されていてもよい)、

—A、

- C (= O) R^b、

- C (= O) A'、または

C₁₋₆アルキルカルボニル (該基のアルキル部分は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、C₁₋₃アルコキシ若しくは—N R^cR^dで置換されていてもよい)

を示し、

AおよびA'は、それぞれ独立して、

N、OおよびSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5~6員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、—C (= O) OHまたは—N R^cR^dで置換されていてもよい) または、

N、OおよびSからなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含んでいてもよい3~6員の飽和または4~6員の不飽和の脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、—C (= O) OH、—N R^cR^dまたはオキソで置換されてい

てもよい)を示し、

R^a は、水素原子、または水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを示し、

R^b は、水素原子、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、メトキシ若しくはニトロで置換されていてもよいベンジル、又は水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルを示し、

R^c および R^d は、それぞれ独立して、水素原子、または水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを示すか、或いは一緒になって、結合する N を含み、さらに N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでもよい 4 ~ 6 員の飽和または不飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、 C_{1-6} アルキル、水酸基、ハロゲン原子またはオキソで置換されていてもよい) を形成してもよく、

m は、1 または 2 の整数を示し、

n は、0 ~ 2 の整数を示し、そして

q は、0 ~ 2 の整数を示す]

で示される化合物またはその生理的に許容される塩。

[請求項2]

R^0 が、 $-C(=O)NR^a-$ 、 $-S(=O)_2NR^a-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ または単結合を示し、

R^1 が、水素原子、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-6} アルケン、N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでもよい 3 ~ 6 員の飽和若しくは 4 ~ 6 員の不飽和の脂肪族環基、または N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基を示し、

R^1 における該アルキルおよび該アルケンが、置換可能な位置にて、

置換基リスト4 :

- (1) 水酸基、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) シアノ、
- (4) C_{1-6} アルコキシ (該アルコキシは、置換可能な位置にて、
水酸基、
ハロゲン原子、
シアノ、

N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5~6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_mNR^cR^d$ 、 $-S(=O)_mR^b$ または $-NR^cR^d$ で置換されていてもよい) 或いは、

N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3~6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aO(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ またはオキソで置換されていてもよい) で置換されていてもよい)、

- (5) C_{1-6} アルキルチオ (該アルキルチオは、置換可能な位置にて
水酸基、
ハロゲン原子、
シアノ、

N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含

んでいてもよい5～6員の芳香族環基（該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_mNR^cR^d$ 、 $-S(=O)_mR^b$ または $-NR^cR^d$ で置換されていてもよい）或いは

N、OおよびSからなる群から選択される1～2個のヘテロ原子を含んでいてもよい3～6員の飽和脂肪族環基（該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ またはオキソで置換されていてもよい）で置換されていてもよい）、

(6) N、OおよびSからなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5～6員の芳香族環基（該芳香族環基は、置換可能な位置にて、

水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、

、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

$-NR^aC(=O)R^b$ 、

$-NR^aS(=O)_mR^b$ 、

$-C(=O)OR^b$ 、

$-C(=O)NR^cR^d$ 、

- $S (= 0) {}_mN R^c R^d$ 、

- $S (= 0) {}_mR^b$ または

$-N R^c R^d$

で置換されていてもよい)、

(7) N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

C_{1-3} アルコキシ (該アルコキシは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $N R^a C (= 0) R^b$ 、

- $N R^a S (= 0) {}_mR^b$ 、

- $C (= 0) O R^b$ 、

- $C (= 0) R^b$ 、

- $C (= 0) N R^c R^d$ 、

- $N R^c R^d$ または

オキソで置換されていてもよい)、

(8) $-N R^a R^e$ 、

(9) $-O C (= 0) N R^c R^d$

(10) $-C (= 0) R^f$ 、

(11) $-S (= 0) {}_mR^g$ および

(12) チオール

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよく、

R^1 における該3～6員の飽和または4～6員の不飽和の脂肪族環基が、置換可能な位置において、

置換基リスト5：

- (1) 水酸基、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) シアノ、
- (4) C_{1-6} アルキル (該アルキルは、置換可能な位置にて、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

N、OおよびSからなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5～6員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_mNR^cR^d$ 、 $-S(=O)_mR^b$ または $-NR^cR^d$ で置換されていてもよい) 或いは、

N、OおよびSからなる群から選択される1～2個のヘテロ原子を含んでいてもよい3～6員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aO(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ またはオキソで置換されていてもよい) で置換されていてもよい)、

- (5) C_{1-6} アルコキシ (該アルコキシは、置換可能な位置にて水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_mNR^cR^d$ 、 $-S(=O)_mR^b$ または $-NR^cR^d$ で置換されていてもよい) 或いは、

N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ または オキソで置換されていてもよい) で置換されていてもよい)、

(6) C_{1-6} アルキルチオ (該アルキルチオは、置換可能な位置にて水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$

、 $-S(=O)_m N R^c R^d$ 、 $-S(=O)_m R^b$ または $-N R^c R^d$ で置換されていてもよい) 或いは

N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3~6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-N R^a C(=O) R^b$ 、 $-N R^a S(=O)_m R^b$ 、 $-C(=O) O R^b$ 、 $-C(=O) N R^c R^d$ 、 $-N R^c R^d$ またはオキソで置換されていてもよい) で置換されていてもよい)、

(7) N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5~6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、

水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

$-N R^a C(=O) R^b$ 、

$-N R^a S(=O)_m R^b$ 、

$-C(=O) O R^b$ 、

$-C(=O) N R^c R^d$ 、

$-S(=O)_m N R^c R^d$ 、

$-S(=O)_m R^b$ または

$-N R^c R^d$

で置換されていてもよい)、

(8) N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原

子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

C_{1-3} アルコキシ (該アルコキシは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $NR^aC(=O)R^b$ 、

- $NR^aS(=O)_mR^b$ 、

- $C(=O)OR^b$ 、

- $C(=O)NR^cR^d$ 、

- NR^cR^d または

オキソで置換されていてもよい)、

(9) $-NR^aR^e$

(10) $-OC(=O)NR^cR^d$ 、

(11) $-C(=O)R^f$

(12) $-S(=O)_mR^g$

(13) チオール、および

(14) オキソ、

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよく

R^1 における該 $-O$ 、 $-S$ からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基が、

置換基リスト 6 :

(1) 水酸基、

(2) ハロゲン原子、

(3) シアノ、

(4) C_{1-6} アルキル (該アルキルは、置換可能な位置にて、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5~6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)N(R^c)R^d$ 、 $-S(=O)_mN(R^c)R^d$ 、 $-S(=O)_mR^b$ または $-N(R^c)R^d$ で置換されていてもよい) 或いは、

N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3~6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)S(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)N(R^c)R^d$ 、 $-N(R^c)R^d$ または オキソ で置換されていてもよい) で置換されていてもよい)、

(5) C_{1-6} アルコキシ (該アルコキシは、置換可能な位置にて、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5~6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3}

アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_mNR^cR^d$ 、 $-S(=O)_mR^b$ または $-NR^cR^d$ で置換されていてもよい) 或いは

N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3~6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ または オキソで置換されていてもよい) で置換されていてもよい)、

(6) C_{1-6} アルキルチオ (該アルキルチオは、置換可能な位置にて、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、

N、O および S からなる群から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5~6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_mNR^cR^d$ 、 $-S(=O)_mR^b$ または $-NR^cR^d$ で置換されていてもよい) 或いは、

N、O および S からなる群から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3~6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい

C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい
 O_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^aO$ ($=O$)
 R^b 、 $-NR^aS$ ($=O$) mR^b 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$
 $-NR^cR^d$ またはオキソで置換されていてもよい)
 で置換されていてもよい)、

(7) N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、

水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、
 水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

$-NR^aC(=O)R^b$ 、

$-NR^aS(=O)mR^b$ 、

$-C(=O)OR^b$ 、

$-C(=O)NR^cR^d$ 、

$-S(=O)mNR^cR^d$ 、

$-S(=O)mR^b$ または

$-NR^cR^d$

で置換されていてもよい)、

(8) N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

C_{1-3} アルコキシ (該アルコキシは、水酸基若しくはハロゲン原子で置

換されていてもよい)、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $\text{N R}^a \text{C} (= \text{O}) \text{R}^b$ 、

- $\text{N R}^a \text{S} (= \text{O}) \text{R}^b$ 、

- $\text{C} (= \text{O}) \text{O R}^b$ 、

- $\text{C} (= \text{O}) \text{N R}^c \text{R}^d$ 、

- $\text{N R}^c \text{R}^d$ または

オキソで置換されていてもよい)、

(9) $\text{N R}^a \text{R}^e$ 、

(10) $-\text{O C} (= \text{O}) \text{N R}^c \text{R}^d$ 、

(11) $-\text{C} (= \text{O}) \text{R}^f$

(12) $-\text{S} (= \text{O}) \text{R}^g$ 、

(13) チオール、および

(14) ニトロ、

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよく

R^2 が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ又は C_{1-3} アルキル (該アルキルは、ハロゲン原子、 $\text{N R}^o \text{R}^d$ 、 $-\text{O R}^a$ 、又は $-\text{O C} (= \text{O}) \text{R}^a$ で置換されていてもよい) を示し、

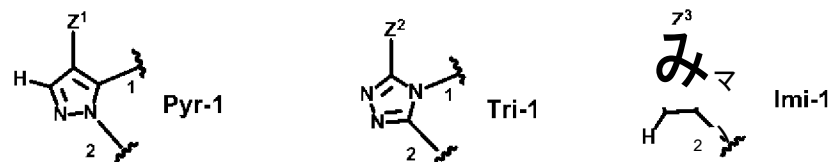
R^3 および R^4 が、それぞれ独立して、水素原子または C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい) を示し、

Ar^1 が、ベンゼン環あるいはピリジン環 (該ベンゼン環およびピリジン環は、それぞれ独立して、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハ

ロゲン原子、シアノ、ニトロ、フェニル、 $\text{—NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^h$ 、 $\text{—NR}^a\text{S}(=\text{O})\text{mR}^h$ 、 $\text{—NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{—C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{—C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{—C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{—S}(=\text{O})\text{mNR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{—S}(=\text{O})\text{nR}^h$ または $\text{—NR}^o\text{R}^d$ で1箇所以上置換されている)を示し、

しが、窒素原子を1~4個含んでもよい6員の芳香族環基、下記式Pyr-1、下記式Tri-1又は下記式Imi-1:

[化3]



(各基中、結合1はジヒドロピリミジノン環と結合していることを表し、結合2は Ar^2 と結合していることを表し、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、 $\text{—NR}^o\text{R}^d$ 、 $\text{—C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ および $\text{—C}(=\text{O})\text{OR}^a$ からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル又は C_{2-6} アルケン、ハロゲン、 $\text{—C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{—C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、水酸基、 $\text{—NR}^c\text{R}^d$ 又は水素原子を表す)を表し、

ここにおいて、Lが6員の芳香族環基の場合は、置換可能な位置にて、ハロゲン原子、水酸基、 $\text{—NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{—C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ および $\text{—C}(=\text{O})\text{OR}^a$ からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル又は C_{2-6} アルケン、ハロゲン、 $\text{—C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{—C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、水酸基、 $\text{—NR}^c\text{R}^d$ 、ニトロおよび $\text{—NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよく、

A²が、ベンゼン環あるいはピリジン環(該ベンゼン環およびピリジン環は、それぞれ独立して、置換可能な位置にて、水酸基若しくは

はハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-NR^aC(=O)R^h$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^h$ 、 $-NR^aC(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_mNR^cR^d$ 、 $-S(=O)_nR^h$ または $-NR^cR^d$ で1箇所以上置換されている)を示し、

R^e が、

水素原子、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシまたは $-NR^cR^d$ で置換されていてもよい)、

$-A$ 、

$-C(=O)-A'$ 、

C_{1-6} アルキルカルボニル (該アルキルカルボニルのアルキル部分は水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 C_{1-3} アルコキシまたは $-NR^cR^d$ で置換されていてもよい)、

C_{1-6} アルコキシカルボニル (該アルコキシカルボニルのアルキル部分は水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい)、

$-C(=O)NR^cR^d$ または

$-S(=O)_mR^b$ を示し、

かが、

水素原子、

水酸基、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシまたは $-NR^cR^d$ で置換されていてもよい)、

C_{1-3} アルコキシ (該アルコキシは、メトキシ若しくはニトロで置換されていてもよいフェニル、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシまたは $-NR^cR^d$ で置換されていてもよい)、

$-A$ または

- N R^aRⁱを示し、

R^gが、

水酸基、

C₁₋₆アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、C₁₋₃アルコキシまたは—N R^cR^dで置換されていてもよい)、

— A または

- N R^aRⁱを示し、

R^hが、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルを示し、

か が、

水素原子、

C₁₋₆アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、ハロゲン原子、C₁₋₃アルコキシ若しくは—N R^cR^dで置換されていてもよい)、

— A 、

- C (= O) A' または

C₁₋₆アルキルカルボニル (該基のアルキル部分は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、C₁₋₃アルコキシ若しくは—N R^cR^dで置換されていてもよい)

を示し、

A および A' が、それぞれ独立して、

N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、—C (= O) OH または — N R^cR^dで置換されていてもよい) または、

N、O および S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可

能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい O_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-C(=O)OH$ 、 $-N(R^cR^d)$ またはオキソで置換されていてもよい)を示し、

R^a が、水素原子、または水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを示し、

R^b が、水素原子、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、またはメトキシ若しくはニトロで置換されていてもよいベンジルを示し、

R^c および R^d が、それぞれ独立して、水素原子、または水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを示すか、或いは一緒になって、結合するNを含み、さらにN、OおよびSからなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含んでもよい4~6員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、 C_{1-6} アルキル、水酸基またはハロゲン原子で置換されていてもよい)を形成してよく、

mが、1または2の整数を示し、そして

nが、0~2の整数を示す、

請求項1に記載の化合物またはその生理的に許容される塩。

[請求項3]

R^1 が、 C_{1-10} アルキル (該基は置換基リスト4に記載の1又は複数の置換基により置換されてもよい)、 C_{2-6} アルケン (該基は置換基リスト4に記載の1又は複数の置換基により置換されてもよい)、N、OおよびSからなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含んでもよい3~6員の飽和若しくは4~6員の不飽和の脂肪族環基 (該基は置換基リスト5に記載の1又は複数の置換基により置換されてもよい)、またはN、OおよびSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含んでもよい5~6員の芳香族環基 (該基は置換基リスト6に記載の1又は複数の置換基により置換されてもよい)を

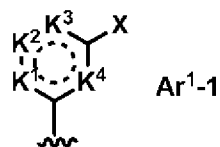
示す、請求項 1 又は請求項 2 に記載の化合物またはその生理的に許容される塩。

[請求項 4] R^2 が、ハロゲン原子、 $-NR^cR^d$ 、 $-OR^a$ および $-C(=O)$ R^a からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されているもよい C_{1-3} アルキル又は水素原子を表す、請求項 1～請求項 3 のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[請求項 5] A が、ベンゼン環あるいはピリジン環（該ベンゼン環およびピリジン環は、それぞれ独立して、置換可能な位置にて、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されているもよい C_{1-6} アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されているもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、フェニル、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_nR^h$ および $-NR^cR^d$ からなる群から選択される、同一又は相異なる 1～3 個の置換基によって置換されている）を表す、請求項 1～請求項 4 のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[請求項 6] A が、下記式 Ar^{1-1} :

[化 4]



(基中、 K^1 、 K^2 、 K^3 および K^4 は、ベンゼン環の場合は全て炭素原子を示し、ピリジン環の場合は 1 つのみ窒素原子を、その他は炭素原子を示し、 X は水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されているもよい C_{1-6} アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されているもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、

シアノ、ニトロ、フェニル、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_nR^h$ 又は $-NR^cR^d$ 置換基を表し、

$K^1 \sim K^4$ の置換可能な位置に、さらに水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい O ト $_3$ アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_nR^h$ および $-NR^cR^d$ からなる群から選択される、同一又は相異なる1~2個の置換基を有していてもよい)

を示す、請求項1~請求項5のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

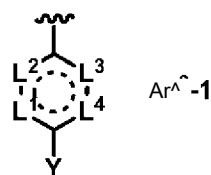
[請求項7]

A¹が、ベンゼン環あるいはピリジン環(該ベンゼン環あるいはピリジン環は、それぞれ独立して、置換可能な位置にて、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい O ト $_6$ アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_nR^h$ および $-NR^cR^d$ からなる群から選択される、同一又は相異なる1~3個の置換基によって置換されている)を表す、請求項1~請求項6のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[請求項8]

A¹が、下記式A¹-1:

[化5]



(基中、 L^1 、 L^2 、 L^3 および L^4 は、ベンゼン環の場合は全て炭素原子を示し、ピリジン環の場合は1つのみ窒素原子を、その他は炭素原子を示し、 Y は水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_nR^h$ 又は $-NR^cR^d$ を表し、

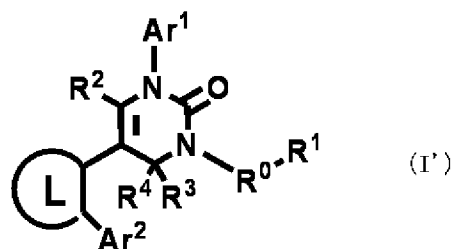
L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 の置換可能な位置に、さらに水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_nR^h$ および $-NR^cR^d$ からなる群から選択される、同一又は相異なる1~2個の置換基を有していてもよい)

を示す、請求項1~請求項7のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[請求項9]

式(I)が、下記式(I'):

[化6]



[式中、 L がベンゼン環又はピリジン環を表し、該環とジヒドロピリミジン環が結合している位置が、該環と Ar^2 が結合している位置のオルト位であり、

該ベンゼン環およびピリジン環は、それぞれ独立して、置換可能な

位置で、

ハロゲン原子、水酸基、 $-NR_cR_d$ 、 $-C(=O)NR_cR_d$ および
 $-C(=O)OR^a$ からなる群から選択される1又は複数の置換基で置
 換されてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-C(=O)NR_cR_d$ 、
 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR_cR_d$ 、ニトロおよび $-NR^aC(=O)R^b$
 からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよ
 い]

で表される、請求項1〜請求項8のいずれかに記載の化合物又はその
 生理的に許容される塩。

[請求項10] しが、無置換のベンゼン環又はピリジン環である、請求項1〜請求
 項9のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[請求項11] しが、 $Pyrr-1$ 、 $Tri-1$ または $Imi-1$ を表し、 Z_1 、 Z_2
 Z_3 および Z_3 が、水素原子を表す、請求項1〜請求項8のいずれかに
 記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[請求項12] しが、 $Pyrr-1$ 、 $Tri-1$ または $Imi-1$ を表し、 Z_1 、 Z_2
 Z_3 および Z_3 が、それぞれ独立して、 $-NR^cR^d$ およびハロゲン原子か
 らなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい
 C_{1-6} アルキル、 $-NR^cR^d$ あるいはハロゲン原子を表す、請求項1〜
 請求項8のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[請求項13] しが、 $Pyrr-1$ 、 $Tri-1$ あるいは $Imi-1$ を表し、 Z_1 、
 Z_2 および Z_3 が、それぞれ独立して、 $-C(=O)NR^cR^d$ で置換さ
 れていてもよい C_{1-6} アルキル、又は $-C(=O)NR_cR_d$ を表す、請
 求項1〜請求項8のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容さ
 れる塩。

[請求項14] しが、 $Pyrr-1$ 、 $Tri-1$ あるいは $Imi-1$ を表し、 Z_1 、
 Z_2 および Z_3 が、それぞれ独立して、水酸基および $-C(=O)OR^a$
 R^a からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されてい
 ててもよい C_{1-6} アルキル、水酸基又は $-C(=O)OR^a$ を表す、請求項

1〜請求項 8 のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[請求項 15] Riが、置換可能な位置にて、置換基リスト4に記載の1又は複数の置換基により置換されてもよい C_{1-10} アルキル、あるいは置換可能な位置にて、置換基リスト5に記載の1又は複数の置換基により置換されてもよいN、O及びSからなる群から選択される1〜2個のヘテロ原子を含んでもよい3〜6員の飽和脂肪族環基を表す、請求項1〜請求項14のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[請求項 16] R^1 が、 C_{1-10} アルキル（該アルキルは、置換可能な位置にて、置換基リスト7：

(1) 水酸基、

(2) ハロゲン原子、

(3) シアノ、

(4) C_{1-6} アルコキシ（該アルコキシは、置換可能な位置にて、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、および

N、O及びSからなる群から選択される1〜2個のヘテロ原子を含んでもよい3〜6員の飽和脂肪族環基（該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ およびオキソからなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい）からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい）、

- (5) C_6 アルキルチオ (該アルキルチオは、置換可能な位置にて、
 水酸基、
 ハロゲン原子、
 シアノ、および
 N、O 及び S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_3 アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_3 アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、
 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_m\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NRCR}^d$ 、 $-\text{NRCR}^d$ およびオキソからなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい) からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、
 (6) N、O 及び S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、
 水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_3 アルキル、
 水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_3 アルコキシ、
 水酸基、
 ハロゲン原子、
 シアノ、
 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、
 $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_m\text{R}^b$ 、
 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$

- C (= O) N R^c R^d,
- S (= O)_m N R^c R^d,
- S (= O)_m R^b, および
- N R^c R^d

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、

(7) N、O 及び S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C₃アルキル、

水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C₃アルコキシ、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- N R^a C (= O) R^b,
- N R^a S (= O)_m R^b,
- C (= O) O R^b,
- C (= O) N R^c R^e,
- C (= O) R^b,
- N R^c R^d, および

オキソ

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、

- (8) - N R^a R^e,
- (9) - O C (= O) N R^c R^d,
- (10) - C (= O) R^f,

(11) - S (= 0) _mR_g及び、

(12) チオール

からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい。)を表す、請求項1〜請求項15のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[請求項17]

R_iが、C₁₀アルキル (該アルキルは、置換可能な位置にて、置換基リスト8 :

(1) 水酸基、

(2) ハロゲン原子、

(3) シアノ、

(6) N、O及びSからなる群から選択される1〜4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5〜6員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、

水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよいC₃アルキル、

水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよいC₃アルコキシ、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- N R^aC (= 0) R^b

- N R^aS (= 0) _mR^b

- C (= 0) O R^b、

- C (= 0) N R^cR^d、

- S (= 0) _mN R^eR^d

- S (= 0) , および

- N R^eR^d、

からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよ

い)

(7) N、O 及び S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_3 アルキル、

水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_3 アルコキシ、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $\text{N R}^a \text{C} (= \text{O}) \text{R}^b$ 、

- $\text{N R}^a \text{S} (= \text{O}) \text{R}^b$ 、

- $\text{C} (= \text{O}) \text{O R}^b$ 、

- $\text{C} (= \text{O}) \text{N R}^c \text{R}^d$ 、

- $\text{C} (= \text{O}) \text{R}^b$ 、

- $\text{N R}^c \text{R}^d$ 、および

オキシ

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、

(8) $\text{N R}^a \text{R}^e$ 及び

(10) $\text{C} (= \text{O}) \text{R}^f$

からなる群から選択される 1 ~ 3 の置換基で置換されていてもよい)を表す、請求項 1 ~ 請求項 16 のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[請求項 18]

R_i が、置換可能な位置にて、置換基リスト 5 に記載の 1 又は複数の置換基により置換されてもよい N、O 及び S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族

環基を表す、請求項 1～請求項 15 のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[請求項 19]

R^1 が、N、O 及び S からなる群から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含んでもよい 3～6 員の飽和脂肪族環基（該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

置換基リスト 9：

- (1) 水酸基、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) シアノ、
- (4) C_{6} アルキル（該アルキルは、置換可能な位置にて、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

N、O 及び S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含んでもよい 5～6 員の芳香族環基（該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{3} アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1又は複数の置換基で置換されていてもよい O_{3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、
 $-NR^aC(=O)R^b$ 、 $-NR^aS(=O)_mR^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、
 $-C(=O)NR.Rd$ 、 $-S(=O)_mNR.Rd$ 、 $-S(=O)_mR^b$ および
 $-NRC.Rd$ からなる群から選択される 1又は複数の置換基で置換されていてもよい）および

N、O 及び S からなる群から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含んでもよい 3～6 員の飽和脂肪族環基（該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{3} アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1又は複数の置換基で置

換されていてもよい O ト₃アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_m\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NRCR}^d$ およびオキシからなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい)からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい)、

(5) O ト₆アルコキシ (該アルコキシは、置換可能な位置にて、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 N 、 O 及び S からなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を含んでもよい5~6員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい C ト₃アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい O ト₃アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_m\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NRCR}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_m\text{NRCR}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_m\text{R}^b$ および $-\text{NRCR}^d$ からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい)および

N 、 O 及び S からなる群から選択される1~2個のヘテロ原子を含んでもよい3~6員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい O ト₃アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい O ト₃アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_m\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NRCR}^d$ 、 $-\text{NRCR}^d$ およびオキシからなる群から

選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、

(7) N、O 及び S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、

水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_3 アルキル、

水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_3 アルコキシ、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $\text{N R}^a \text{C} (= \text{O}) \text{R}^b$ 、

- $\text{N R}^a \text{S} (= \text{O}) \text{R}^b$ 、

- $\text{C} (= \text{O}) \text{O R}^b$ 、

- $\text{C} (= \text{O}) \text{N R}^c \text{R}^d$ 、

- $\text{S} (= \text{O}) \text{N R}^c \text{R}^d$

- $\text{S} (= \text{O}) \text{R}^b$ 、および

- $\text{N R} \leq \text{R}^d$ 、

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、

(8) N、O 及び S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_3 アルキル、

水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置

換基で置換されていてもよい○ト₃アルコキシ、

水酸基、

ハロゲン原子、

シアノ、

- $N R^a C \quad (= 0) \quad R^b$,
- $N R^a S \quad (= 0) \quad {}_m R^b$,
- $C \quad (= 0) \quad O R^b$,
- $C \quad (= 0) \quad N R^c R^d$,
- $N R^c R^d$, および

オキソからなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、

- (9) - N R^a R_e
- (10) - 0 C (= 0) N R_c R^d、
- (11) - C (= 0) R^f、
- (12) - S (= 0) _mR_g および
- (14) オキソ

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)を表す、

請求項 1～請求項 15、および請求項 18 のいずれかに記載の化合物
又はその生理的に許容される塩。

[請求項 20]

R¹が、置換基リスト9に記載の1又は複数の置換基により置換されてもよいN、0及びSからなる群から選択される1～2個のヘテロ原子を含んでもよい3～6員の飽和脂肪族環基であり、該脂肪族環基がC₃₋₆飽和炭素環、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テオラヒドロピラン、モルホリン又はピペラジンである、請求項1～請求項15、請求項18および請求項19のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[請求項 21]

R^A が、水素原子、又は水酸基およびフッ素原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを示し、

いが、水酸基およびフッ素原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを示し、

R^C および R^D が、それぞれ独立して、水素原子、又は水酸基およびフッ素原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを示すか、或いは一緒になって、結合する N を含む、4 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基およびフッ素原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい) を示し、

R^E が、 C_{1-6} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、フッ素原子、 C_{1-3} アルコキシおよび $-\text{N}(\text{R}^C)\text{R}^D$ からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、 $-\text{A}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニル (該基のアルキル部分は水酸基、フッ素原子、シアノ、 C_{1-3} アルコキシおよび $-\text{N}(\text{R}^C)\text{R}^D$ からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^C)\text{R}^D$ 又は $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^C)\text{R}^D$ を示し、

が、水酸基、 C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、フッ素原子および $-\text{N}(\text{R}^C)\text{R}^D$ からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい) 又は $-\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^i$ を示し、

R^G が、水酸基、 C_{1-3} アルキル (該アルキルは、水酸基、シアノ、フッ素原子および $-\text{N}(\text{R}^C)\text{R}^D$ からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい) 又は $-\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^i$ を示し、

R^H が、水酸基およびフッ素原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを示し、

R^i が、 C_{1-6} アルキル (該アルキルは、フッ素原子および $-\text{N}(\text{R}^C)\text{R}^D$ からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)

し)、 —A—C(=O)—A' 又は C_{1-6} アルキルカルボニル (該基のアルキル部分はフッ素原子および —NR^d からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい) を示し、

A および A' が、それぞれ独立して、フェニル、イミダゾリル、ピリジル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル及びテトラゾリルからなる群から選択される芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 —C(=O)OH または $\text{—NR}^c\text{R}^d$ で置換されていてもよい)、或いはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルからなる群から選択される脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 —C(=O)OH 、 $\text{—NR}^c\text{R}^d$ またはオキソで置換されていてもよい) を示し、そして

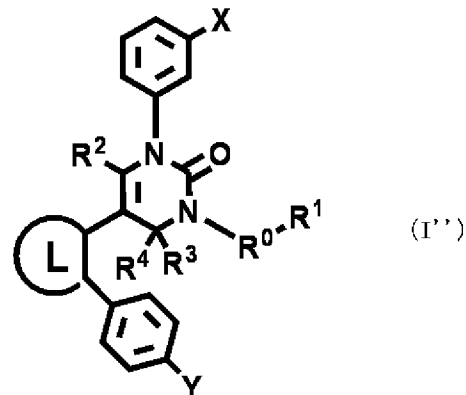
m が、1 又は 2 を表す、

請求項 1～請求項 20 のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[請求項 22] R^0 が、 —C(=O)NR^a 、 $\text{—S(=O)}_2\text{NR}^a$ 、 —C(=O)— 、 —S(=O)_2 —または単結合を表す、請求項 1～請求項 21 のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

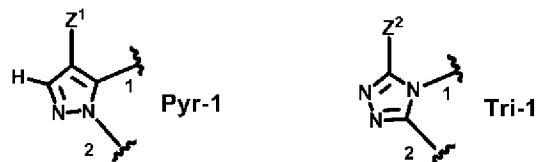
[請求項 23] 式 (I) が、下記式 (に ') :

[化7]



[式中、Lがベンゼン環（該ベンゼン環とジヒドロピリミジノン環が結合している位置が、該ベンゼン環と R^2 が結合している位置のオルト位であり、該ベンゼン環は、置換可能な位置にて、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)NR^cR^d$ および $-C(=O)OH$ からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい）、あるいは下記式Pyr-1又はTri-1：

[化8]



(各基中、結合1はジヒドロピリミジノン環と結合していることを表し、結合2は R^2 と結合していることを表し、 Z^1 および Z^2 はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ および $-C(=O)OH$ からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NR^cR^d$ 又は水素原子を表す)を表し、

R^1 が、 C_{1-10} アルキル（該アルキルは、置換可能な位置にて、

- (1) 水酸基、
- (2) ハロゲン原子、
- (4) Oト_6 アルコキシ (該アルコキシは、置換可能な位置にて、
水酸基、
ハロゲン原子、
N、O 及び S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい Cト_3 アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子および $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、および
N、O 及び S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい Oト_3 アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NRaRa}$ およびオキソからなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)
からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、
- (6) N、O 及び S からなる群から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 6 員の芳香族環基 (該芳香族環基は、置換可能な位置にて、
水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい Oト_3 アルキル、

水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_3 アルコキシ、

水酸基、

ハロゲン原子および

$-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$

からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)

(7) N、O 及び S からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_3 アルキル、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい C_3 アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ およびオキソからなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、及び

(8) $-\text{NR}^a\text{R}^e$

からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい) または、

N 及び O からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含んでもよい 3 ~ 6 員の飽和脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、

(1) 水酸基、

(2) ハロゲン原子、

(3) シアノ、

(4) C_6 アルキル (該アルキルは、置換可能な位置にて、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される 1 又は複数の置換基で置換されていてもよい)、

(5) C_{1-6} アルコキシ (該アルコキシは、置換可能な位置にて、水酸基およびハロゲン原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい)、

(9) $-NR^aR^e$ 、

(10) $-OC(=O)NR^cR^d$

(11) $-C(=O)R^f$ 、

(12) $-S(=O)_mR^g$ 及び

(14) オキソ

からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい)を表し、

R^0 が、 $-C(=O)NR^a-$ 、 $-S(=O)_2NR^a-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ または単結合を表し、

R^2 が、ハロゲン原子、 $-NR^cR^d$ 、 $-O$ 、 $-C(=O)$ および $-C(=O)R^a$ からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを表し、

R^3 および R^4 が、それぞれ独立して C_{1-3} アルキル又は水素原子を表し、

X が1又は複数のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル又はニトロ基を表し、

Y がシアノ基、クロロ原子又はニトロ基を表し、

R^a が、水素原子、又は水酸基およびフッ素原子からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを示し、

いが、1~3個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルを示し、

R^c および R^d が、それぞれ独立して、フッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル又は水素原子を示すか、或いは一緒になって、結合するNと共にピロリジン又はピペリジンを示し、

R^e が、 Oト_6 アルキル (該アルキルは、フッ素原子および $-\text{NR}^c\text{R}^d$ からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい)、 $-\text{A}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{A}'$ 、 Oト_6 アルキルカルボニル (該基のアルキル部分はフッ素原子および $-\text{NR}^c\text{R}^d$ からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい)又は $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ を示し、

が、水酸基又は $-\text{NR}^a\text{R}^i$ を示し、

R^g が、 C_{1-3} アルキル基を示し、

R^h が、1又は複数のフッ素原子で置換されていてもよい Oト_3 アルキルを示し、

R^i が、 C_{1-3} アルキル (該アルキルは、フッ素原子および $-\text{NR}^c\text{R}^d$ からなる群から選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよい)又は $-\text{A}$ を示し、

A および A' が、それぞれ独立して、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、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選択される脂肪族環基 (該脂肪族環基は、置換可能な位置にて、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、水酸基若しくはハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ またはオキソで置換されていてもよい)を示し、そして

m が2を表す]

で表される請求項1〜請求項8、請求項15、請求項21および請求項22のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[請求項24]

Z^1 および Z^2 が水素原子を表す請求項1〜請求項8、請求項15、請求項21〜請求項23のいずれかに記載の化合物又はその生理的に許容される塩。

[請求項25]

以下の群から選択される、請求項1に記載の化合物又はその生理的

に許容される塩：

4 — (4 — (3 — イソプロピル — 6 — メチル — 2 — オキソ — 1 — (3 — (トリフルオロメチル) フェニル) — 1, 2, 3, 4 — テトラヒドロピリミジン — 5 — イル) — 4 H — 1, 2, 4 — トリアゾール — 3 — イル) ベンゾニトリル、

(R) — 4 — (4 — (3 — (1 — ヒドロキシプロパン — 2 — イル) — 6 — メチル — 2 — オキソ — 1 — (3 — (トリフルオロメチル) フェニル) — 1, 2, 3, 4 — テトラヒドロピリミジン — 5 — イル) — 4 H — 1, 2, 4 — トリアゾール — 3 — イル) ベンゾニトリル、

4 — (4 — (3 — イソプロピル — 6 — メチル — 2 — オキソ — 1 — m — トリル — 1, 2, 3, 4 — テトラヒドロピリミジン — 5 — イル) — 4 H — 1, 2, 4 — トリアゾール — 3 — イル) ベンゾニトリル、

4 - (4 - (6 — エチル — 3 — メチル — 2 — オキソ — 1 — (3 — (トリフルオロメチル) フェニル) — 1, 2, 3, 4 — テトラヒドロピリミジン — 5 — イル) — 4 H — 1, 2, 4 — トリアゾール — 3 — イル) ベンゾニトリル、

4 — (5 - (3 — イソプロピル — 6 — メチル — 2 — オキソ — 1 — (3 — (トリフルオロメチル) フェニル) — 1, 2, 3, 4 — テトラヒドロピリミジン — 5 — イル) — 1 H — ピラゾール — 1 — イル) ベンゾニトリル、

5 - (3 - (4 — シアノフェニル) — 4 H — 1, 2, 4 — トリアゾール — 4 — イル) — N, 4 — ジメチル — 2 — オキソ — 3 — (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) — 2, 3 — ジヒドロピリミジン — 1 (6 H) — カルボキサミド、

5 - (3 - (4 — シアノフェニル) — 4 H — 1, 2, 4 — トリアゾール — 4 — イル) — N, 4 — ジメチル — 2 — オキソ — 3 — m — トリル — 2, 3 — ジヒドロピリミジン — 1 (6 H) — カルボキサミド、

5 - (3 - (4 — シアノフェニル) — 4 H — 1, 2, 4 — トリアゾール

— 4 — イル) — N — (2 — メ ト キ シ エ チ ル) — 4 — メ チ ル — 2 — オ キ
 ソ — 3 — m — ト リ ル — 2 , 3 — ジ ヒ ド ロ ピ リ ミ ジ ン — 1 (6 H) — カ
 ル ボ キ サ ミ ド、

5 - (3 - (4 — シ ア ノ フ エ ニ ル) — 4 H — 1 , 2 , 4 — ト リ ア ゾ ー ル
 — 4 — イ ル) — 4 — メ チ ル — 2 — オ キ ソ — N — (ピ リ ジ ン — 2 — イ ル
 メ チ ル) — 3 — m — ト リ ル — 2 , 3 — ジ ヒ ド ロ ピ リ ミ ジ ン — 1 (6 H
) — カ ル ボ キ サ ミ ド、

5 - (3 - (4 — シ ア ノ フ エ ニ ル) — 4 H — 1 , 2 , 4 — ト リ ア ゾ ー ル
 — 4 — イ ル) — N — エ チ ル — 4 — メ チ ル — 2 — オ キ ソ — 3 — (3 - (
 ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) フ エ ニ ル) — 2 , 3 — ジ ヒ ド ロ ピ リ ミ ジ ン — 1
 (6 H) — カ ル ボ キ サ ミ ド、

4 - [4 - (6 - (ヒ ド ロ キ シ メ チ ル) — 3 — イ ソ プ ロ ピ ル — 2 — オ
 キ ソ — 1 — (3 — (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) フ エ ニ ル) — 1 , 2 , 3 , 4
 — テ ト ラ ヒ ド ロ ピ リ ミ ジ ン — 5 — イ ル) — 4 H — 1 , 2 , 4 — ト リ ア ゾ
 ー ル — 3 — イ ル] ベ ン ゾ ニ ト リ ル、

5 - (1 - (4 — シ ア ノ フ エ ニ ル) — 1 H — ピ ラ ゾ ー ル — 5 — イ ル)
 - N , 4 — ジ メ チ ル — 2 — オ キ ソ — 3 — (3 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル
) フ エ ニ ル) — 2 , 3 — ジ ヒ ド ロ ピ リ ミ ジ ン — 1 (6 H) — カ ル ボ キ
 サ ミ ド、

2 - (5 - (1 — (4 — シ ア ノ フ エ ニ ル) — 1 H — ピ ラ ゾ ー ル — 5 -
 イ ル) — 4 — メ チ ル — 2 — オ キ ソ — 3 — (3 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル
) フ エ ニ ル) — 2 , 3 — ジ ヒ ド ロ ピ リ ミ ジ ン — 1 (6 H) — イ ル) プ
 ロ パ ン 酸、

2 - (5 - (3 - (4 — シ ア ノ フ エ ニ ル) — 4 H — 1 , 2 , 4 — ト リ ア
 ゾ ー ル — 4 — イ ル) — 4 — メ チ ル — 2 — オ キ ソ — 3 — (3 - (ト リ フ
 ル オ ロ メ チ ル) フ エ ニ ル) — 2 , 3 — ジ ヒ ド ロ ピ リ ミ ジ ン — 1 (6 H
) — イ ル) プ ロ パ ン 酸、

4 — (5 - (1 — (4 — シ ア ノ フ エ ニ ル) — 1 H — ピ ラ ゾ ー ル — 5 —

イル) _ 4 _ メチル _ 2 _ オキソ _ 3 _ (3 - (トリフルオロメチル)
) フェニル) _ 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリミジン _ 1 _ カルボ
 キサミド) ブタン酸、

N - (4 - アミノ - 4 - オキソプチル) - 5 - (1 - (4 - シアノフ
 エニル) _ 1 H - ピラゾール - 5 _ イル) _ 4 _ メチル _ 2 _ オキソ
 - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2, 3 - ジヒドロ
 ピリミジン _ 1 (6 H) - カルボキサミド、

N - (2 - アミノ _ 2 - オキソエチル) _ 5 _ (1 - (4 - シアノフ
 エニル) _ 1 H - ピラゾール - 5 _ イル) _ 4 _ メチル _ 2 _ オキソ
 - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2, 3 - ジヒドロ
 ピリミジン _ 1 (6 H) - カルボキサミド、および

1 - (4 - シアノフェニル) _ 5 _ (3 - イソプロピル - 6 _ メチル
 _ 2 _ オキソ _ 1 _ (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1,
 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン _ 5 _ イル) _ 1 H - ピラゾール
 _ 4 _ カルボン酸。

[請求項 26] 有効成分としての請求項 1 〜 請求項 25 のいずれかに記載の化合物
 またはその生理的に許容される塩および製剤用担体を含有する医薬組
 成物。

[請求項 27] 請求項 1 〜 請求項 25 のいずれかに記載の化合物またはその生理的
 に許容される塩を有効成分として含有するエラスターゼ阻害剤。

[請求項 28] 請求項 1 〜 請求項 25 のいずれかに記載の化合物またはそれらの生
 理的に許容される塩を含有する炎症疾患の治療または予防剤。

[請求項 29] 請求項 1 〜 請求項 25 いずれかに記載の化合物又はそれらの生理的
 に許容される塩を含有するエラスターゼの阻害活性が必要とされる疾
 患の治療または予防剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/065077

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See ext ra sheet .

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See ext ra sheet .

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS / REGI STRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/040208 AI (ONO PHARM CO., LTD.), 12 April 2007 (12.04.2007), claims ; example s (example 128(2)); paragraph s [0014] to [0061], [0104] & EP 1932840 AI & US 2010/063104 AI	1- 8, 14- 24, 26- 29 12 9- 11, 13, 25
Y	WO 2006/051826 AI (ONO PHARM CO., LTD.), 18 May 2006 (18.05.2006), claims ; example s; paragraphs [0023] to [0055] & EP 1810972 AI & US 2007/265308 AI & US 7713998 B2	1- 8, 12, 14- 24, 26- 29 9- 11, 13, 25
A	WO 2003/043988 AI (ONO PHARM CO., LTD.), 30 May 2003 (30.05.2003), ent i re text & EP 1447401 AI & US 2005/085509 AI	1~29



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
03 August, 2011 (03.08.11)Date of mailing of the international search report
23 August, 2011 (23.08.11)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/065077

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/024700 AI (BAYER AG.), 25 March 2004 (25.03.2004), entire text & EP 1546113 AI & JP 2006-507355 A & US 2006/160801 AI & US 7687510 B2	1-29
A	WO 2007/129962 AI (ASTRAZENECA AB.), 15 November 2007 (15.11.2007), entire text & EP 2018375 AI & US 2009/131486 AI & JP 2009-536196 A	1-29
A	WO 2007/129963 AI (ASTRAZENECA AB.), 15 November 2007 (15.11.2007), entire text & EP 2018377 AI & US 2009/209555 AI & JP 2009-536197 A	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/065077

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07D239/22(2006.01)i, A61K31/513(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
 A61P1/02(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A62P2/26(2006.01)i,
 A61P1/18(2006.01)i, A61P7/02(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i,
 A61P9/10(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i,
 A61P13/12(2006.01)i, A61P15/06(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i,
 A61P19/02(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i,
 A61P29/00(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i,
 A61P37/02(2006.01)i, A62P37/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
 C07D401/12(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i, C07D403/04(2006.01)i,
 C07D403/12(2006.01)i

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D239/22, A61K31/513, A61K31/5377, A61P1/02, A61P1/04, A61P1/16,
 A61P1/18, A61P7/02, A61P9/00, A61P9/10, A61P11/00, A61P11/06,
 A61P13/12, A61P15/06, A61P17/06, A61P19/02, A61P25/00, A61P27/02,
 A61P29/00, A61P31/04, A61P35/00, A61P37/02, A61P37/06, A61P43/00,
 C07D401/12, C07D401/14, C07D403/04, C07D403/12

Minimum documentation searched (classification system followed by
 classification symbols)

A . 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))
Int.Cl. 特別ページ参照

B . 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))
Int.Cl. 特別ページ参照

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

C . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー水	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	W0 2007/040208 AI (ON0 PHARM CO LTD) 2007. 04. 12 , 特許請求の範囲、実施例 (例えば、実施例 1 2 8 (2))、段落 [0 0 1 4] — [0 0 6 1]、[0 1 0 4]	1-8 , 14-24 , 26-29
Y	& EP 1932840 A1 & US 2010/063104 AI	12
A		9-11 , 13 , 25

☒ c 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

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

の日の後に公表された文献

IT 「国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの」
IX 「特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの」
IY 「特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの」
I& 「同一パテントファミリー文献」

国際調査を完了した日

0 3 . 0 8 . 2 0 1 1

国際調査報告の発送日

2 3 . 0 8 . 2 0 1 1

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 — 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

4 P

4 4 3 2

磯部 洋一郎

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

C (続 き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	W0 2006/051826 AI (ONO PHARM CO LTD) 2006. 05. 18 , 特許請求の範囲、実施例、段落 [0 0 2 3] — [0 0 5 5] & EP 1810972 A1 & US 2007/265308 AI & US 7713998 B2	1-8 , 12 , 14-24 , 26-29
A		9-11 , 13 , 25
A	wo 2003/043988 AI (ONO PHARM CO LTD) 2003. 05. 30 , 全文 & EP 1447401 AI & US 2005/085509 AI	1-29
A	W0 2004/024700 AI (BAYER AG) 2004. 03. 25 , 全文 & EP 1546113 AI & JP 2006-507355 A & US 2006/160801 AI & US 7687510 B2	1-29
A	W0 2007/129962 AI (ASTRAZENECA AB) 2007. 11. 15 , 全文 & EP 2018375 AI & US 2009/131486 AI & JP 2009-536196 A	1-29
A	W0 2007/129963 AI (ASTRAZENECA AB) 2007. 11. 15 , 全文 & EP 2018377 AI & US 2009/209555 AI & JP 2009-536197 A	1-29

発明の属する分野の分類

A61P1

i.
i.
i.
i.

i.
i

i,

,
i,
01) i,
i,
i,

調査を行った最小限資料

C07D239/22, A61K31/513, A61K31/5377, A61P1/02, A61P1/04, A61P1/16, A61P1/18, A61P7/02 ,
A61P9/00, A61P9/10, A61P11/00, A61P11/06, A61P13/12, A61P15/06, A61P17/06, A61P19/02 ,
A61P25/00, A61P27/02, A61P29/00, A61P31/04, A61P35/00, A61P37/02, A61P37/06,
A61P43/00, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/04, C07D403/12