

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014年2月27日(27.02.2014)



(10) 国際公開番号
WO 2014/030743 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 239/80 (2006.01) *C07D 403/12* (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *C07D 409/12* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *C07D 413/04* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) *C07D 513/04* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *C07D 519/00* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/072562
- (22) 国際出願日: 2013年8月23日(23.08.2013)
- (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 2012-185725 2012年8月24日(24.08.2012) JP
- (71) 出願人: 武田薬品工業株式会社(TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 荻野 正樹(OGINO, Masaki); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 池田 善一(IKEDA, Zenichi); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 藤本 潤(FUJIMOTO, Jun); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 大

場 雄介(OHBA, Yusuke); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 石井 直樹(ISHII, Naoki); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 藤本 卓也(FUJIMOTO, Takuya); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 小田 恒夫(ODA, Tsuneo); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 田家 直博(TAYA, Naohiro); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 山下 敏郎(YAMASHITA, Toshiro); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 松永 伸之(MATSUNAGA, Nobuyuki); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP).

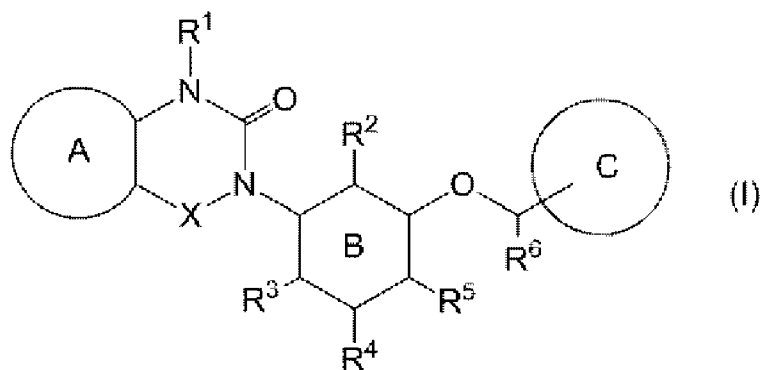
(74) 代理人: 高島 一(TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK,

[続葉有]

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: 複素環化合物



(57) Abstract: Provided is a compound which has an excellent FLAP inhibitory activity and is useful as a prophylactic or therapeutic agent for arteriosclerosis and the like, or a salt of the compound. The present invention relates to a compound represented by formula (I) or a salt thereof. (In the formula, the symbols are as defined in the description.)

(57) 要約: 優れたFLAP阻害作用を有し、動脈硬化症等の予防または治療剤として有用な化合物またはその塩を提供する。本発明は、式 (I) [式中、各記号は本明細書中で定義した通りである。] で表される化合物またはその塩に関する。

WO 2014/030743 A1



SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

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

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：複素環化合物

技術分野

[0001] 本発明は、5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質（本明細書中「FLAP」と略記する場合がある）阻害作用を有し、動脈硬化症等の治療に有用な複素環化合物、それらを含む医薬組成物などに関する。

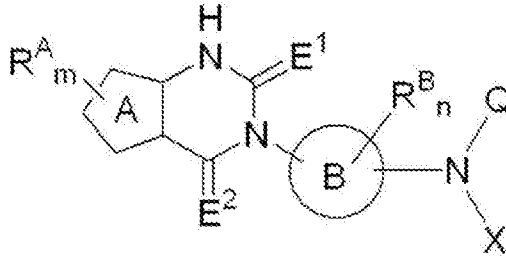
[0002]（発明の背景）

アラキドン酸から生合成されるロイコトリエンは、好中球走化性、血管透過性亢進、血管収縮作用、気管支収縮作用など多岐に渡る作用を媒介する脂質メディエーターの一種である。ロイコトリエン生合成阻害薬の種類として主に二つが知られている。一つは5-リポキシゲナーゼ（5-LO）阻害薬、もう一つは5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質（FLAP）阻害薬である。これらの阻害薬は、喘息の治療を中心に研究がすすめられてきた。例として、5-LO阻害薬であるジロイトンはすでに喘息の治療を適応として使用されており、またFLAP阻害薬であるAM-803は喘息患者における臨床試験がなされている。一方、動脈硬化症の治療あるいは予防に関しては、ヘルガドッチルらの報告（Nature Genetics, 2004: vol36; 233-239）などにに基づき、ロイコトリエン生合成の抑制が有用であるとの考えから、FLAP阻害薬であるDG-031および5-LO阻害薬であるVIA-2291の臨床第二相試験が実施されていたが、作用が弱い、または肝毒性などの理由により、その後の研究の進捗は認められていない。5-LO阻害作用薬、及びFLAP阻害作用薬の中で、動脈硬化症などの循環器疾患、喘息などの呼吸器疾患、アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患に対する安全性、有効性に優れた医薬品はいまだない。従って、新規な構造を有するFLAP阻害薬の研究は、末梢動脈疾患（peripheral arterial disease）（PAD）や心筋梗塞を含む動脈硬化症などの循環器疾患、喘息などの呼吸器疾患、アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患において、より優れた医薬品の創生に結びつく。

[0003] 本明細書に記載の化合物と類似の構造を有する化合物としては、例えば、
以下が挙げられる。

[0004] (1) 非ペプチド性G n R H拮抗剤であり、性ホルモン依存性疾患（前立腺
肥大症、子宮筋症等）等の治療に有用である、下記式：

[0005] [化1]



[0006] [式中、

環Aは、5員環不飽和炭化水素または5員環ヘテロアリールを；

R^Aは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換されていてもよい低級アルキル等を
；

環Bは、アリールまたはヘテロアリールを；

R^B：ハロゲン、OW⁴（W⁴は、H、置換されていてもよい低級アルキル等を
示す。）等を；

E¹は、O、SまたはN-CNを；

E²：OまたはNHを；

Q：H、置換されていてもよい低級アルキル等を；

Xは、-L-Z、-CO-Y（Lは、置換されていてもよい低級アルキレン
を、Yは、Z等を示す）等を；

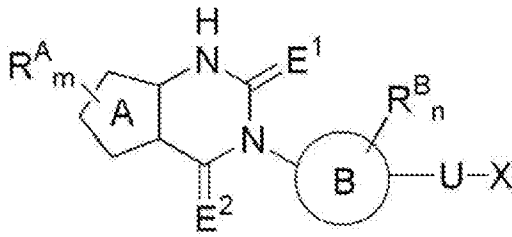
Zは、置換されていてもよい縮環していてもよいアリール、置換されてい
てもよい縮環していてもよいヘテロアリール等を示す。]

で示される化合物（特許文献1）。

[0007] (2) 非ペプチド性G n R H拮抗剤であり、性ホルモン依存性疾患（前立腺
肥大症、子宮筋症等）等の治療である、下記式：

[0008]

[化2]



[0009] [式中、

環Aは、5員環不飽和炭化水素または5員環ヘテロアリアルを；

R^Aは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換されていてもよい低級アルキル等を；

環Bは、アリアルまたはヘテロアリアルを；

R^Bは、ハロゲン、OW⁴、-COW⁴（W⁴は、置換されていてもよい低級アルキル等を示す。）等を；

E¹は、O、SまたはN-CNを；

E²は、OまたはNHを；

Uは、単結合または置換されていてもよい低級アルキレンを；

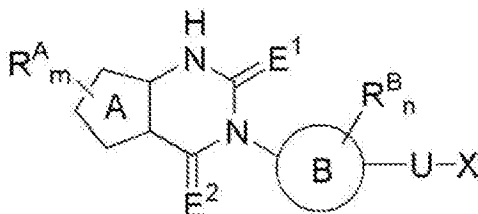
Xは、Y、-O-L-Y（Lは、置換されていてもよい低級アルキレンを、Yは、Z等を示す。）等を；

Zは、置換されていてもよい縮環していてもよいアリアル、置換されていてもよい縮環していてもよいヘテロアリアル等を示す。]

で示される化合物（特許文献2）。

[0010] (3) 非ペプチド性G_nRH拮抗剤であり、性ホルモン依存性疾患（前立腺肥大症、子宮筋症等）等の治療に有用である、下記式：

[0011] [化3]



[0012] [式中、

環Aは、5員環不飽和炭化水素または5員環ヘテロアリアルを；

R^Aは、ハロゲン、シアノ、ニトロまたは置換されていてもよい低級アルキルを；

環Bは、アリアルまたはヘテロアリアルを；

R^Bは、ハロゲン、OW⁴または-COW⁴（W⁴は、置換されていてもよい低級アルキル等を示す。）を；

E¹は、O、SまたはN-CNを；

E²は、OまたはNHを；

Uは、単結合または置換されていてもよい低級アルキレンを；

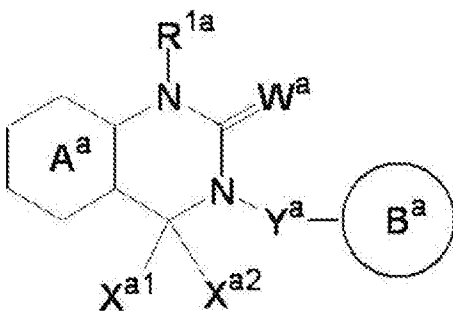
Xは、Y、-O-L-Y（Lは、置換されていてもよい低級アルキレンを、Yは、Z等を示す。）等を；

Zは、置換されていてもよい縮環していてもよいアリアル、置換されていてもよい縮環していてもよいヘテロアリアル等を示す。]

で示される化合物（特許文献3）。

[0013] (4) GnRH拮抗剤であり、性ホルモン依存性疾患（前立腺肥大症、子宮筋症等）等の治療に有用である、下記式：

[0014] [化4]



[0015] [式中、

R^{1a}は、置換されていてもよい炭化水素基を；

環A^aは、置換されていてもよい芳香族6員環を；

環B^aは、置換されていてもよい同素環または置換されていてもよい複素環を；

W^a は、OまたはSを；

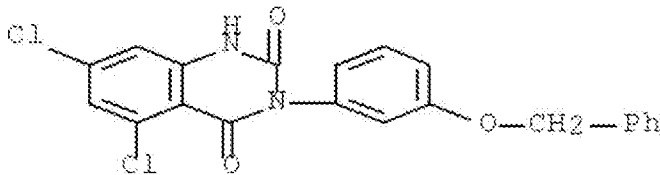
X^{a1} 、 X^{a2} は、それぞれ独立して、H等を示すか、 X^{a1} と X^{a2} は一緒になってO等を示し；

Y^a は、結合手または置換されていてもよい C_{1-6} アルキレンを示す。]

で示される化合物（特許文献4）。

[0016] (5) 下記式：

[0017] [化5]



[0018] で示される化合物がケミカルアブストラクトに登録されている（登録番号：195253-31-7）。

先行技術文献

特許文献

[0019] 特許文献1：WO2008/133127

特許文献2：WO2008/133128

特許文献3：WO2007/046392

特許文献4：WO2005/019188

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0020] 本発明の目的は、優れたFLAP阻害作用を有し、動脈硬化症等の予防または治療剤として有用な化合物を提供することである。

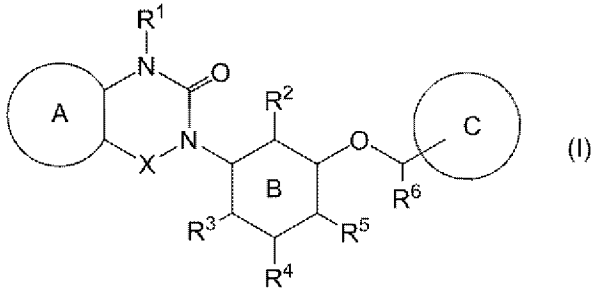
課題を解決するための手段

[0021] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、下記の式で示される化合物(1)が、優れたFLAP阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は以下の通りである。

[1] 式(1) :

[0022] [化6]



[0023] [式中、

Xは、C(=O)またはCH₂を示し；

環Aは、置換されていてもよい5員含窒素複素環、置換されていてもよい6員複素環、または置換されていてもよいベンゼンを示し；

環Bは、6員芳香族複素環またはベンゼンを示し；

環Cは、さらに置換されていてもよい5または6員複素環、あるいはさらに置換基を有するベンゼンを示し；

R¹は、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し；

R²は、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示すか、あるいは存在せず；

R³は、水素原子または置換基を示すか、あるいは存在せず；

R⁴は、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示すか、あるいは存在せず；

R⁵は、水素原子、ハロゲン原子、またはC₁₋₆アルキル基を示すか、あるいは存在せず；

R⁶は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示すか、

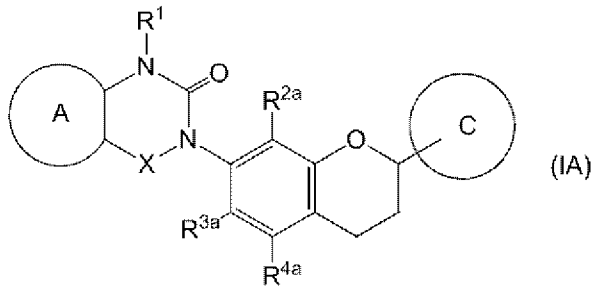
あるいは、R⁵とR⁶は、それらが結合する炭素原子と一緒に、ジヒドロピラン構造を形成してもよい。]

で表される化合物またはその塩（以下、化合物(1)ともいう）。

[2] 式(1)が下式(IA) :

[0024]

[化7]



[0025] [式中、

Xは、C(=O)またはCH₂を示し；

環Aは、置換されていてもよい5員含窒素複素環、置換されていてもよい6員複素環、または置換されていてもよいベンゼンを示し；

環Cは、さらに置換されていてもよい5または6員複素環、あるいはさらに置換基を有するベンゼンを示し；

R¹は、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し；

R^{2a}は、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し；

R^{3a}は、水素原子または置換基を示し；

R^{4a}は、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示す。]

である、上記[1]記載の化合物またはその塩（以下、化合物(IA)ともいう）。

[3] 5-クロロ-3-((2S)-6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-メチル-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オンまたはその塩。

[4] (+)-5-クロロ-8-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オンまたはその塩。

[5] 3-((2R)-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンまたはその塩。

[6] 上記[1]記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

[7] 5-リポキシゲナーゼ活性化蛋白質阻害剤である、上記[6]記載の医薬。

[8] 動脈硬化症の予防または治療剤である、上記[6]記載の医薬。

[9] 動脈硬化症の予防または治療に使用するための、上記[1]記載の化合物またはその塩。

[10] 上記[1]記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における5-リポキシゲナーゼ活性化蛋白質の阻害方法。

[11] 上記[1]記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における動脈硬化症の予防または治療方法。

[12] 動脈硬化症の予防または治療剤を製造するための、上記[1]記載の化合物またはその塩の使用。

発明の効果

[0026] 化合物(1)は、優れたFLAP阻害作用を有し、動脈硬化症等の予防または治療剤として有用である。

[0027] (発明の詳細な説明)

本明細書中、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示す。

[0028] 本明細書中、「C₁₋₆アルキル(基)」とは、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等を示す。

本明細書中、「C₁₋₁₀アルキル(基)」とは、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチ

ル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ペプチル、オクチル、ノニル、デシル等を示す。なかでも、 C_{1-6} アルキル基が好ましい。

[0029] 本明細書中、「 C_{2-6} アルケニル(基)」とは、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル等を示す。

本明細書中、「 C_{2-10} アルケニル(基)」とは、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ペプチニル、1-オクチニル等を示す。なかでも、 C_{2-6} アルケニル基が好ましい。

[0030] 本明細書中、「 C_{2-6} アルキニル(基)」とは、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1, 1-ジメチルプロプ-2-イン-1-イル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等を示す。

本明細書中、「 C_{2-10} アルキニル(基)」とは、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1, 1-ジメチルプロプ-2-イン-1-イル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ペプチニル、1-オクチニル等を示す。なかでも、 C_{2-6} アルキニル基が好ましい。

[0031] 本明細書中、「 C_{1-6} アルコキシ(基)」とは、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等を示す。

本明細書中、「C₂₋₆アルケニルオキシ(基)」とは、例えば、ビニルオキシ、1-プロペニルオキシ、2-プロペニルオキシ、2-メチル-1-プロペニルオキシ、1-ブテニルオキシ、2-ブテニルオキシ、3-ブテニルオキシ、3-メチル-2-ブテニルオキシ、1-ペンテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ペンテニルオキシ、4-ペンテニルオキシ、4-メチル-3-ペンテニルオキシ、1-ヘキセニル、3-ヘキセニルオキシ、5-ヘキセニルオキシ等を示す。

本明細書中、「C₂₋₆アルキニルオキシ(基)」とは、例えば、エチニルオキシ、1-プロピニルオキシ、2-プロピニルオキシ、1-ブチニルオキシ、2-ブチニルオキシ、3-ブチニルオキシ、1-ペンチニルオキシ、2-ペンチニルオキシ、3-ペンチニルオキシ、4-ペンチニルオキシ、1, 1-ジメチルプロプ-2-イン-1-イルオキシ、1-ヘキシニルオキシ、2-ヘキシニルオキシ、3-ヘキシニルオキシ、4-ヘキシニルオキシ、5-ヘキシニルオキシ等を示す。

[0032] 本明細書中、「C₁₋₆アルケレンジオキシ(基)」とは、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等を示す。

[0033] 本明細書中、「C₁₋₆アルコキシ-カルボニル(基)」とは、例えば、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、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等を示す。

本明細書中、「C₁₋₆アルキル-カルボニル(基)」とは、例えば、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル等を示す。

[0034] 本明細書中、「モノC₁₋₆アルキルアミノ(基)」とは、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、tert-ブチルアミノ等を示す。

本明細書中、「ジC₁₋₆アルキルアミノ(基)」とは、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジtert-ブチルアミノ等を示す。

[0035] 本明細書中、「 C_{3-8} シクロアルキル(基)」とは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等を示す。

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルキル(基)」とは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル等を示す。なかでも、 C_{3-8} シクロアルキル基が好ましい。

[0036] 本明細書中、「 C_{3-8} シクロアルケニル(基)」とは、例えば、シクロプロペニル(例、2-シクロプロペン-1-イル)、シクロブテニル(例、2-シクロブテン-1-イル)、シクロペンテニル(例、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル)、シクロヘキセニル(例、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル)等を示す。

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルケニル(基)」とは、例えば、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル等を示す。なかでも、 C_{3-8} シクロアルケニル基が好ましい。

[0037] 本明細書中、「 C_{4-10} シクロアルカジエニル(基)」とは、例えば、2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イル等を示す。

[0038] 上記の C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および C_{4-10} シクロアルカジエニル基は、それぞれベンゼン環と縮合して縮合環基を形成していてもよく、このような縮合環基としては、例えば、インダニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル等が挙げられる。

[0039] また、上記の C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および C_{4-10} シクロアルカジエニル基は、 C_{7-10} 橋かけ式炭化水素基であってもよい。 C_{7-10} 橋かけ式炭化水素基としては、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル(ノルボルニル)、ビスクロ[2.2.2]オクチル、ビスクロ[3.2.1]オクチル、ビスクロ[3.2.2]ノニル、ビスクロ[3.3.1]ノ

ニル、ビシクロ [4. 2. 1] ノニル、ビシクロ [4. 3. 1] デシル、アダマンチル等が挙げられる。

[0040] さらに、上記の C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および C_{4-10} シクロアルカジエニル基は、それぞれ C_{3-10} シクロアルカン、 C_{3-10} シクロアルケンまたは C_{4-10} シクロアルカジエンとスピロ環基を形成していてもよい。ここで、 C_{3-10} シクロアルカン、 C_{3-10} シクロアルケンおよび C_{4-10} シクロアルカジエンとしては、上記の C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および C_{4-10} シクロアルカジエニル基に対応する環が挙げられる。このようなスピロ環基としては、スピロ [4. 5] デカン-8-イル等が挙げられる。

[0041] 本明細書中、「 C_{3-8} シクロアルキルオキシ (基)」とは、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシ等を示す。

本明細書中、「 C_{3-6} シクロアルキルオキシ (基)」とは、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等を示す。

本明細書中、「 C_{3-8} シクロアルケニルオキシ (基)」とは、例えば、シクロプロペニルオキシ (例、2-シクロプロペン-1-イルオキシ)、シクロブテニルオキシ (例、2-シクロブテン-1-イルオキシ)、シクロペンテニルオキシ (例、2-シクロペンテン-1-イルオキシ、3-シクロペンテン-1-イルオキシ)、シクロヘキセニルオキシ (例、2-シクロヘキセン-1-イルオキシ、3-シクロヘキセン-1-イルオキシ) 等を示す。

[0042] 本明細書中、「 C_{6-14} アリール (基)」とは、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等を示す。

本明細書中、「 C_{6-14} アリールオキシ (基)」とは、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ等を示す。

本明細書中、「 C_{7-14} アラルキル (基)」とは、例えば、ベンジル、フェネチル等を示す。

本明細書中、「 C_{7-14} アラルキルオキシ(基)」とは、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等を示す。

本明細書中、「 C_{8-13} アリーラルケニル(基)」とは、例えば、スチリル等を示す。

[0043] 本明細書中、「複素環基」とは、芳香族複素環基および非芳香族複素環基を示す。

本明細書中、「芳香族複素環基」とは、単環式芳香族複素環基および縮合芳香族複素環基を示す。

本明細書中、「単環式芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子(酸化されていてもよい)および窒素原子(酸化されていてもよい)から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する、5ないし7員(好ましくは、5または6員)の単環式芳香族複素環基、例えば、フリル(例、2-フリル、3-フリル)、チエニル(例、2-チエニル、3-チエニル)、ピリジル(例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピリミジニル(例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル)、ピリダジニル(例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、ピラジニル(例、2-ピラジニル)、ピロリル(例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル(例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル)、ピラゾリル(例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、チアゾリル(例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、イソチアゾリル(例、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル)、オキサゾリル(例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、イソオキサゾリル(例、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル)、オキサジアゾリル(例、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、チアジアゾリル(例、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)、トリアゾリル(例、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-

3-イル、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)、テトラゾリル(例、テトラゾール-1-イル、テトラゾール-5-イル)、トリアジニル(例、1, 2, 4-トリアジン-1-イル、1, 2, 4-トリアジン-3-イル)等が挙げられる。

[0044] 本明細書中、「縮合芳香族複素環基」としては、例えば、8ないし12員の縮合芳香族複素環基、具体的には、上記5ないし7員の単環式芳香族複素環基に対応する環とC₆₋₁₄芳香族炭化水素とが縮合した環から誘導される基；上記5ないし7員の単環式芳香族複素環基に対応する環同士が縮合した環から誘導される基、例えば、キノリル(例、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、6-キノリル)、イソキノリル(例、3-イソキノリル)、キナゾリル(例、2-キナゾリル、4-キナゾリル)、キノキサリル(例、2-キノキサリル、6-キノキサリル)、ベンゾフラニル(例、2-ベンゾフラニル、3-ベンゾフラニル)、ベンゾチエニル(例、2-ベンゾチエニル、3-ベンゾチエニル)、ベンズオキサゾリル(例、2-ベンズオキサゾリル)、ベンズイソオキサゾリル(例、7-ベンズイソオキサゾリル)、ベンゾチアゾリル(例、2-ベンゾチアゾリル)、ベンズイミダゾリル(例、ベンズイミダゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンズイミダゾール-5-イル)、ベンゾトリアゾリル(例、1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル)、インドリル(例、インドール-1-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イル、インドール-5-イル)、インダゾリル(例、1H-インダゾール-3-イル)、ピロロピラジニル(例、1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-イル)、イミダゾピリジル(例、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル、2H-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)、チエノピリジル(例、チエノ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)、イミダゾピラジニル(例、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-2-イル)、ピラゾ

ロピリジル（例、1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル）、ピラゾロチエニル（例、2H-ピラゾロ[3, 4-b]チオフェン-2-イル）、ピラゾロトリアジニル（例、ピラゾロ[5, 1-c][1, 2, 4]トリアジン-3-イル）等が挙げられる。

[0045] 本明細書中、「非芳香族複素環基」とは、単環式非芳香族複素環基および縮合非芳香族複素環基を示す。

本明細書中、「単環式非芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子（酸化されていてもよい）および窒素原子（酸化されていてもよい）から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する、3ないし8員（好ましくは、5または6員）の単環式非芳香族複素環基、例えば、アゼチジニル（例、1-アゼチジニル、2-アゼチジニル）、ピロリジニル（例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル）、ピペリジル（例、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル）、モルホリニル（例、モルホリノ）、チオモルホリニル（例、チオモルホリノ）、ピペラジニル（例、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、3-ピペラジニル）、オキサゾリジニル（例、オキサゾリジン-2-イル）、チアゾリジニル（例、チアゾリジン-2-イル）、イソチアゾリジニル（例、イソチアゾリジン-2-イル）、ジヒドロチオピラニル（例、ジヒドロチオピラン-3-イル、ジヒドロチオピラン-4-イル）、イミダゾリジニル（例、イミダゾリジン-2-イル、イミダゾリジン-3-イル）、オキサゾリニル（例、オキサゾリン-2-イル）、チアゾリニル（例、チアゾリン-2-イル）、イミダゾリニル（例、イミダゾリン-2-イル、イミダゾリン-3-イル）、ジオキサソリル（例、1, 3-ジオキサソール-4-イル）、ジオキサソラニル（例、1, 3-ジオキサソラン-4-イル）、ジヒドロオキサジアゾリル（例、4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）、ピラニル（例、2-ピラニル、4-ピラニル）、テトラヒドロピラニル（例、2-テトラヒドロピラニル、3-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル）、チオピラニル（例、4-チオピラニル）、テトラヒドロチオ

ピラニル（例、2-テトラヒドロチオピラニル、3-テトラヒドロチオピラニル、4-テトラヒドロチオピラニル）、1-オキシドテトラヒドロチオピラニル（例、1-オキシドテトラヒドロチオピラン-4-イル）、1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル（例、1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラン-4-イル）、テトラヒドロフリル（例、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロフラン-2-イル）、オキセタニル（例、オキセタン-2-イル、オキセタン-3-イル）、ピラゾリジニル（例、ピラゾリジン-1-イル、ピラゾリジン-3-イル）、ピラゾリニル（例、ピラゾリン-1-イル）、テトラヒドロピリミジニル（例、テトラヒドロピリミジン-1-イル）、ジヒドロトリアゾリル（例、2, 3-ジヒドロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル）、テトラヒドロトリアゾリル（例、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル）、アゼパニル（例、1-アゼパニル、2-アゼパニル、3-アゼパニル、4-アゼパニル）、ジヒドロピリジル（例、ジヒドロピリジン-1-イル、ジヒドロピリジン-2-イル、ジヒドロピリジン-3-イル、ジヒドロピリジン-4-イル）、テトラヒドロピリジル（例、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン-2-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン-3-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン-4-イル）等が挙げられる。

[0046] 本明細書中、「縮合非芳香族複素環基」としては、例えば、8ないし12員の縮合非芳香族複素環基、具体的には、上記3ないし8員の単環式非芳香族複素環基に対応する環とC₆₋₁₄芳香族炭化水素とが縮合した環から誘導される基；上記3ないし8員の単環式非芳香族複素環基に対応する環同士が縮合した環から誘導される基；上記3ないし8員の単環式非芳香族複素環に対応する環基と上記5ないし7員の単環式芳香族複素環基に対応する環とが縮合した環から誘導される基；これらの基の部分飽和により得られる基、例えば、ジヒドロインドリル（例、2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル）、ジヒドロイソインドリル（例、1, 3-ジヒドロ-2H-イソイン

ドールー2ーイル)、ジヒドロベンゾフラニル(例、2, 3ージヒドロー1ーベンゾフランー5ーイル)、テトラヒドロベンゾフラニル(例、4, 5, 6, 7ーテトラヒドロー1ーベンゾフランー3ーイル)、ジヒドロベンゾジオキシニル(例、2, 3ージヒドロー1, 4ーベンゾジオキシニンー2ーイル)、ジヒドロベンゾジオキセピニル(例、3, 4ージヒドロー2Hー1, 5ーベンゾジオキセピンー2ーイル)、クロメニル(例、4Hークロメンー2ーイル、2Hークロメンー3ーイル)、ジヒドロクロメニル(例、3, 4ージヒドロー2Hークロメンー2ーイル)、ジヒドロキノリニル(例、1, 2ージヒドロキノリンー4ーイル)、テトラヒドロキノリニル(例、1, 2, 3, 4ーテトラヒドロキノリンー4ーイル)、ジヒドロイソキノリニル(例、1, 2ージヒドロイソキノリンー4ーイル)、テトラヒドロイソキノリニル(例、1, 2, 3, 4ーテトラヒドロイソキノリンー4ーイル)、ジヒドロフタラジニル(例、1, 4ージヒドロフタラジンー4ーイル)等が挙げられる。

[0047] さらに、上記複素環基は、それぞれ、5ないし7員の単環式芳香族複素環、3ないし8員単環式非芳香族複素環、 C_{3-10} シクロアルカン、 C_{3-10} シクロアルケンまたは C_{4-10} シクロアルカジエンとスピロ環基を形成していてもよい。ここで、5ないし7員の単環式芳香族複素環および3ないし8員単環式非芳香族複素環としては、5ないし7員の単環式芳香族複素環基および3ないし8員単環式非芳香族複素環基に対応する環が挙げられ、 C_{3-10} シクロアルカン、 C_{3-10} シクロアルケンおよび C_{4-10} シクロアルカジエンとしては、上記の C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および C_{4-10} シクロアルカジエニル基に対応する環が挙げられる。このようなスピロ環基としては、2ーオキサー6ーアザスピロ[3.3]ヘプタンー6ーイル等が挙げられる。

[0048] 本明細書中、「 C_{6-14} 芳香族炭化水素」としては、例えば、ベンゼン、ナフタレンが挙げられる。

[0049] 本明細書中、「芳香族複素環」としては、上記芳香族複素環基に対応する

環が挙げられる。

本明細書中、「非芳香族複素環」としては、上記非芳香族複素環基に対応する環が挙げられる。

[0050] 本明細書中、「5または6員複素環」としては、例えば、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、トリアジン等の5または6員芳香族複素環；例えば、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾリン、チアゾリン、イミダゾリン、ピラゾリン、ジオキソール、ジオキソラン、ジヒドロオキサジアゾール、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、チオピラン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、1-オキシドテトラヒドロチオピラン、1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラン、テトラヒドロフラン、オキセタン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロトリアゾール、テトラヒドロトリアゾール等の5または6員非芳香族複素環；が挙げられる。

[0051] 本明細書中、「6員複素環」としては、例えば、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン等の6員芳香族複素環；例えば、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキソラン、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、チオピラン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、1-オキシドテトラヒドロチオピラン、1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン等の6員非芳香族複素環；が挙げられる。

[0052] 本明細書中、「6員芳香族複素環」としては、例えば、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン等が挙げられる。

[0053] 本明細書中、「5員含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として

炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる1または2個のヘテロ原子を含有していてもよい5員含窒素複素環、例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール等の5員含窒素芳香族複素環；例えば、ピロリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾリン、チアゾリン、イミダゾリン、ピラゾリン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロトリアゾール、テトラヒドロトリアゾール等の5員含窒素非芳香族複素環；等が挙げられる。

[0054] 以下、式(1)の各記号について説明する。

[0055] 式(1)におけるR¹は、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示す。

[0056] R¹で表される「置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基」の「C₁₋₆アルキル基」は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、以下の置換基A群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0057] 置換基A群：

(1) ハロゲン原子；

(2) シアノ基；

(3) ニトロ基；

(4) ヒドロキシ基；

(5)(a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、および

(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、および

(d) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基；

(6)(a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(e) カルボキシ基、および

(f) C_{1-6} アルコキシカルボニル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；

(7)(a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c) ハロゲン原子を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、

(d) ハロゲン原子を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、

(e) ハロゲン原子を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{6-14} アリール基、および

(f) 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

(8) ハロゲン原子を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ基

(例、ビニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシ、ヘキセニルオキシ)；

(9) ハロゲン原子を 1 ないし 3 個有していてもよい C_{2-6} アルキニルオキシ基

(例、エチニルオキシ、プロピニルオキシ、ブチニルオキシ、ペンチニルオ

キシ、ヘキシニルオキシ) ;

(10) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC₃₋₈シクロアルキルオキシ基 (例、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ) ;

(11) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC₃₋₈シクロアルケニルオキシ基 (例、シクロプロペニルオキシ、シクロブテニルオキシ、シクロペンテニルオキシ、シクロヘキセニルオキシ) ;

(12) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ基 ;

(13) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC₇₋₁₄アラルキルオキシ基 ;

(14)(a)(i)ヒドロキシ基、

(ii)カルボキシ基、

(iii)ハロゲン原子 (例、フッ素原子) 、

(iv)C₁₋₆アルコキシ基 (例、メトキシ) 、 および

(v)C₁₋₆アルキルスルフィニル基 (例、メチルスフィニル)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、

(b) C₃₋₈シクロアルキル基、

(c) C₆₋₁₄アリール基、

(d) C₁₋₆アルコキシ基、

(e)芳香族複素環基、

(f) 非芳香族複素環基、 および

(g) C₁₋₆アルキルスルホニル基

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基 ;

(15)(a) C₁₋₆アルキル基、

(b) C₃₋₈シクロアルキル基、

(c) C₆₋₁₄アリール基、

- (d) C_{1-6} アルコキシ基、
- (e) 5または6員の単環式芳香族複素環基、
- (f) 8ないし12員の縮合芳香族複素環基、
- (g) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環基、および
- (h) 8ないし12員の縮合非芳香族複素環基

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいスルファモイル基
；

- (16) ホルミル ；
- (17) C_{1-6} アルキル-カルボニル基 ；
- (18) C_{2-6} アルケニル-カルボニル基（例、アクリロイル、ブテノイル、ペンテノイル、ヘキセノイル、ヘプテノイル） ；
- (19) C_{2-6} アルキニル-カルボニル基（例、プロピオロイル、プロピニルカルボニル、ブチニルカルボニル、ペンチニルカルボニル、ヘキシニルカルボニル） ；
- (20) C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル基（例、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル） ；
- (21) C_{3-8} シクロアルケニル-カルボニル基（例、シクロプロペニルカルボニル、シクロブテニルカルボニル、シクロペンテニルカルボニル、シクロヘキセニルカルボニル） ；
- (22) C_{6-14} アリール-カルボニル基（例、ベンゾイル、1-ナフチルカルボニル、2-ナフチルカルボニル） ；
- (23) C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、シクロプロピルアセチル、3-シクロプロピルプロピオニル、シクロブチルアセチル、シクロペンチルアセチル、シクロヘキシルアセチル、シクロヘキシルプロピオニル） ；
- (24) C_{3-8} シクロアルケニル- C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、シクロペンテニルアセチル、シクロヘキセニルアセチル、3-シクロヘキセニル

ロピオニル、3-シクロヘキセニルプロピオニル) ;

(25) C₇₋₁₄アルキル-カルボニル基 (例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル) ;

(26) 5または6員の単環式芳香族複素環カルボニル基 (例、フリルカルボニル、チエニルカルボニル、ピロリルカルボニル、オキサゾリルカルボニル、イソオキサゾリルカルボニル、チアゾリルカルボニル、イソチアゾリルカルボニル、イミダゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル、ピラゾリルカルボニル) ;

(27) 8ないし12員の縮合芳香族複素環カルボニル基 (例、ベンゾフラニルカルボニル、イソベンゾフラニルカルボニル、ベンゾチエニルカルボニル、イソベンゾチエニルカルボニル、インドリルカルボニル、イソインドリルカルボニル、インダゾリルカルボニル、ベンズイミダゾリルカルボニル、ベンズオキサゾリルカルボニル) ;

(28) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環カルボニル基 (例、オキシラニルカルボニル、アゼチジニルカルボニル、オキセタニルカルボニル、チエタニルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、テトラヒドロフリルカルボニル、チオラニルカルボニル、ピペリジルカルボニル) ;

(29) 8ないし12員の縮合非芳香族複素環カルボニル基 (例、ジヒドロベンゾフラニル) ;

(30)(a) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC₁₋₆アルキル基、

(b) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基、

(c) C₃₋₈シクロアルキル-カルボニル基、

(d) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニル基、

(e) 5または6員の単環式芳香族複素環カルボニル基、

(f) 8ないし12員の縮合芳香族複素環カルボニル基、

(g) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環カルボニル基、

(h) 8ないし12員の縮合非芳香族複素環カルボニル基、

(i) C_{3-10} シクロアルキル-カルボニル基、および

(j) C_{3-10} シクロアルキルスルホニル基

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基；

(31) スルファニル基；

(32) C_{1-6} アルキルスルファニル基（例、メチルスルファニル、エチルスルファニル）；

(33) C_{2-6} アルケニルスルファニル基（例、ビニルスルファニル、プロペニルスルファニル）；

(34) C_{2-6} アルキニルスルファニル基（例、エチニルスルファニル、プロピニルスルファニル）；

(35) C_{3-8} シクロアルキルスルファニル基（例、シクロプロピルスルファニル、シクロブチルスルファニル）；

(36) C_{3-8} シクロアルケニルスルファニル基（例、シクロプロペニルスルファニル、シクロブテニルスルファニル）；

(37) C_{6-14} アリールスルファニル基（例、フェニルスルファニル）；

(38) C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-6} アルキルスルファニル基（例、シクロプロピルメチルスルファニル）；

(39) C_{3-8} シクロアルケニル- C_{1-6} アルキルスルファニル基（例、シクロペンテニルメチルスルファニル）；

(40) C_{1-6} アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル）；

(41) C_{2-6} アルケニルスルフィニル基（例、ビニルスルフィニル、プロペニルスルフィニル）；

(42) C_{2-6} アルキニルスルフィニル基（例、エチニルスルフィニル、プロピニルスルフィニル）；

(43) C_{3-8} シクロアルキルスルフィニル基（例、シクロプロピルスルフィニル、シクロブチルスルフィニル）；

- (44) C₃₋₈シクロアルケニルスルフィニル基（例、シクロプロペニルスルフィニル、シクロブテニルスルフィニル）；
- (45) C₆₋₁₄アリールスルフィニル基（例、フェニルスルフィニル）；
- (46) C₃₋₈シクロアルキル-C₁₋₆アルキルスルフィニル基（例、シクロプロピルメチルスルフィニル）；
- (47) C₃₋₈シクロアルケニル-C₁₋₆アルキルスルフィニル基（例、シクロペンテニルメチルスルフィニル）；
- (48) C₁₋₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル）；
- (49) C₂₋₆アルケニルスルホニル基（例、ビニルスルホニル、プロペニルスルホニル）；
- (50) C₂₋₆アルキニルスルホニル基（例、エチニルスルホニル、プロピニルスルホニル）；
- (51) C₃₋₈シクロアルキルスルホニル基（例、シクロプロピルスルホニル、シクロブチルスルホニル）；
- (52) C₃₋₈シクロアルケニルスルホニル基（例、シクロプロペニルスルホニル、シクロブテニルスルホニル）；
- (53) C₆₋₁₄アリールスルホニル基（例、フェニルスルホニル）；
- (54) C₃₋₈シクロアルキル-C₁₋₆アルキルスルホニル基（例、シクロプロピルメチルスルホニル）；
- (55) C₃₋₈シクロアルケニル-C₁₋₆アルキルスルホニル基（例、シクロペンテニルメチルスルホニル）；
- (56) C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキルスルホニル基（例、ベンジルスルホニル）；
- (57) 5または6員の単環式芳香族複素環スルホニル基（例、フリルスルホニル、チエニルスルホニル、ピリジルスルホニル）；
- (58) 8ないし12員の縮合芳香族複素環スルホニル基（例、ベンゾフラニルスルホニル、イソベンゾフラニルスルホニル）；

(59) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環スルホニル基（例、オキシラニル
スルホニル、アゼチジニルスルホニル）；

(60) 8ないし12員の縮合非芳香族複素環スルホニル基（例、ジヒドロベン
ゾフラニルスルホニル）；

(61)(a) ハロゲン原子、

(b) 1ないし3個のハロゲン原子またはヒドロキシ基で置換されていて
もよいC₁₋₆アルキル基、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキ
シ基、および

(d) カルバモイル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基

（例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チ
アゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピラゾリル、モルホ
リニル、トリアゾリル、オキソジアゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフ
ラニル、ベンゾチエニル、イソベンゾチエニル、インドリル、イソインドリ
ル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル）；

(62)(a) ハロゲン原子、

(b) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル
基、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキ
シ基、

(d) オキソ基、

(e) ヒドロキシ基、

(f) チオキソ基、および

(g) 芳香族複素環-カルボニル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環
基（例、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリ
ジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、ピペラジニル、ジ

ヒドロオキサジアゾリル、チアゾリニル、モルホリニル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、オキセタニル、1,1-ジオキシドテトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル) ;

(63) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい5または6員の単環式芳香族複素環オキシ基 (例、フリルオキシ、チエニルオキシ、ピロリルオキシ、オキサゾリルオキシ、イソオキサゾリルオキシ、チアゾリルオキシ、イソチアゾリルオキシ、イミダゾリルオキシ、ピリジルオキシ、ピラゾリルオキシ) ;

(64) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい8ないし12員の縮合芳香族複素環オキシ基 (例、ベンゾフラニルオキシ、イソベンゾフラニルオキシ、ベンゾチエニルオキシ、イソベンゾチエニルオキシ、インドリルオキシ、イソインドリルオキシ、インダゾリルオキシ、ベンズイミダゾリルオキシ、ベンズオキサゾリルオキシ) ;

(65) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環オキシ基 (例、オキシラニルオキシ、アゼチジニルオキシ、オキセタニルオキシ、チエタニルオキシ、ピロリジニルオキシ、テトラヒドロフリルオキシ、チオラニルオキシ、ピペリジルオキシ) ;

(66) 8ないし12員の縮合非芳香族複素環オキシ基 (例、ジヒドロベンゾフラニルオキシ) ;

(67) カルボキシ基 ;

(68) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基 ;

(69) C₂₋₆アルケニルオキシ-カルボニル基 (例、ビニルオキシカルボニル、プロペニルオキシカルボニル、ブテニルオキシカルボニル、ペンテニルオキシカルボニル、ヘキセニルオキシカルボニル) ;

(70) C₂₋₆アルキニルオキシ-カルボニル基 (例、エチニルオキシカルボニル、プロピニルオキシカルボニル、ブチニルオキシカルボニル、ペンチニルオキシカルボニル、ヘキシニルオキシカルボニル) ;

- (71) C₃₋₈シクロアルキルオキシカルボニル基（例、シクロプロピルオキシカルボニル、シクロブチルオキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル）；
- (72) C₃₋₈シクロアルケニルオキシカルボニル基（例、シクロプロペニルオキシカルボニル、シクロブテニルオキシカルボニル、シクロペンテニルオキシカルボニル、シクロヘキセニルオキシカルボニル）；
- (73) C₆₋₁₄アリールオキシカルボニル基（例、フェノキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル）；
- (74) C₃₋₈シクロアルキル-C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、シクロプロピルメチルオキシカルボニル、シクロプロピルエチルオキシカルボニル、シクロブチルメチルオキシカルボニル、シクロペンチルメチルオキシカルボニル、シクロヘキシルメチルオキシカルボニル、シクロヘキシルエチルオキシカルボニル）；
- (75) C₃₋₈シクロアルケニル-C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、シクロペンテニルメチルオキシカルボニル、シクロヘキセニルメチルオキシカルボニル、シクロヘキセニルエチルオキシカルボニル、シクロヘキセニルプロピルオキシカルボニル）；
- (76) C₇₋₁₄アラルキルオキシカルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル）；
- (77) モノC₁₋₆アルキルチオカルバモイル基（例、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、プロピルチオカルバモイル）；
- (78) ジC₁₋₆アルキルチオカルバモイル基（例、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル、ジプロピルチオカルバモイル）；
- (79) C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシ、2-メチルプロパノイルオキシ）；
- (80) ヒドロキシ基で置換されていてもよいイミノ基；
- (81) C₁₋₆アルキレンジオキシ基（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ）；

(82)(a)ヒドロキシ基、

(b)ハロゲン原子、および

(c) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環-カルボニル基（例、モルホリニルカルボニル、ピペリジルカルボニル、アゼチジニルカルボニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルカルボニル）；

(83) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリースルホニルオキシ基（例、フェニルスルホニルオキシ）。

[0058] R^1 は、好ましくは

(1)水素原子、または

(2)(a)カルボキシ基、

(b) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(c) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、

(d)(i) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、

(ii)カルボキシ基、および

(iii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例、メトキシカルボニル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリアル基（例、フェニル）、および

(e)カルバモイル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）

である。

R^1 は、より好ましくは

(1)水素原子、または

(2) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）

である。

- [0059] R¹は、特に好ましくは、水素原子である。
- [0060] 式(1)におけるR²は、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示すか、あるいは存在しない。
- [0061] R²で表される「置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基」の「C₁₋₆アルキル基」は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、前記の置換基A群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。
- [0062] R²は、好ましくは、水素原子、または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基である。
- [0063] R²は、より好ましくは、水素原子またはC₁₋₆アルキル基である。
- [0064] R²は、特に好ましくは、水素原子である。
- [0065] 式(1)におけるR³は、水素原子または置換基を示すか、あるいは存在しない。
- [0066] R³で表される「置換基」としては、」として、「ハロゲン原子」、「ニトロ基」、「シアノ基」、「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいメルカプト基」、「アシル基」等が挙げられる。
- [0067] 前記「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₄₋₁₀シクロアルカジエニル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₄アラルキル基、C₈₋₁₃アリールアルケニル基等が挙げられる。
- [0068] 前記「炭化水素基」として例示したC₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基およびC₂₋₁₀アルキニル基は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、前記の置換基A群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複

数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0069] また、前記「炭化水素基」として例示した、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{4-10} シクロアルカジエニル基、 C_{6-14} アリアル基、 C_{7-14} アラルキル基および C_{8-13} アリアルアルケニル基は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、以下の置換基B群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0070] 置換基B群：

(1) 上記置換基A群；

(2)(a) ハロゲン原子、

(b) シアノ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d)(i) ハロゲン原子、

(ii) シアノ基、および

(iii) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基；

(e)(i) ハロゲン原子、

(ii) シアノ基、および

(iii) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリアル基、

(f) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

(g) C_{1-6} アルキルでモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(h) 5 または 6 員の単環式芳香族複素環基、
(i) 8 ないし 12 員の縮合芳香族複素環基、
(j) 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基、
(k) 8 ないし 12 員の縮合非芳香族複素環基、
(l) カルボキシ基、および
(m) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ
カーボニル基
から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基
；

(3)(a) ハロゲン原子、
(b) ヒドロキシ基、
(c) C₁₋₆ アルコキシ基、
(d) C₁₋₆ アルキルでモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、
(e) カルボキシ基、および
(f) C₁₋₆ アルコキシカーボニル基
から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₂₋₆ アルケニル
基；

(4)(a) ハロゲン原子、
(b) ヒドロキシ基、
(c) C₁₋₆ アルコキシ基、および
(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル
基
から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₇₋₁₄ アラルキ
ル基；および

(5) オキソ基。

[0071] 前記「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」は、置換可能な位
置に 1 ないし 5 個（好ましくは 1 ないし 3 個）の置換基を有していてもよい
。このような置換基としては、例えば、前記の置換基 B 群から選ばれる置換

基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0072] 前記「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-14} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、複素環基等から選ばれる置換基で置換されていてもよいヒドロキシ基が挙げられる。

[0073] ここで、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基および C_{1-6} アルキル-カルボニル基は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、前記の置換基A群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0074] また、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-14} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基および複素環基は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、前記の置換基B群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0075] 前記「置換されていてもよいメルカプト基」としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-14} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、複素環基等から選ばれる置換基で置換されていてもよいメルカプト基が挙げられる。

[0076] 該置換基としては、それぞれ、前記「置換されていてもよいヒドロキシ基」における置換基として例示したものが挙げられる。

[0077] 前記「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、それぞれ置換

されていてもよい、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-14} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基および複素環基；アシル基等から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。

[0078] ここで、 C_{1-10} アルキル基および C_{2-10} アルケニル基は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、前記の置換基A群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0079] また、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-14} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基および複素環基は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、前記の置換基B群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0080] 「置換されていてもよいアミノ基」の置換基として例示した「アシル基」としては、次に示す R^3 で示される「置換基」として例示する「アシル基」と同様のものが挙げられる。

[0081] R^3 で示される「置換基」として例示した「アシル基」としては、例えば、式： $-COR^A$ 、 $-CO-OR^A$ 、 $-SO_3R^A$ 、 $-S(O)_2R^A$ 、 $-SOR^A$ 、 $-CO-NR^{A'}R^{B'}$ 、 $-CS-NR^{A'}R^{B'}$ 、 $-S(O)_2NR^{A'}R^{B'}$ [式中、 R^A は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環基を示す。 $R^{A'}$ および $R^{B'}$ は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環基を示すか、 $R^{A'}$ および $R^{B'}$ は、隣接する窒素原子とともに、置換されていてもよい含窒素複素環を形成していてもよい] で表される基等が挙げられる。

[0082] R^A 、 $R^{A'}$ または $R^{B'}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、それぞれ R^3 で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが挙げられる。

[0083] $R^{A'}$ および $R^{B'}$ が隣接する窒素原子とともに形成する「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい5～7員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン等が挙げられる。

[0084] 該含窒素複素環は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、前記の置換基B群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0085] 「アシル基」の好適な例としては、

(1)ホルミル基；

(2)カルボキシ基；

(3)1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、アセチル）；

(4)1ないし3個の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-カルボニル基（例、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、tert-ブトキシカルボニル）；

(5) C_{3-10} シクロアルキル-カルボニル基（例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル）；

(6)1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル基（例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル）；

(7)(a)ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ

ーカルボニル基、芳香族複素環基、およびカルボキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、

(b) C₁₋₆アルコキシカルボニル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、および

(c) C₃₋₁₀シクロアルキル基

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基；

(8) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、イソプロピルスルホニル）；

(9) C₆₋₁₄アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル）；

(10) スルファモイル基；

(11) チオカルバモイル基；

(12) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環カルボニル基（例、フリルカルボニル、チエニルカルボニル）；

(13) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環カルボニル基（例、テトラヒドロフリルカルボニル、ピロリジノカルボニル）；

等が挙げられる。

[0086] R³は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよい炭化水素基（好ましくは、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基）、アシル基（好ましくは、カルボキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基）等であるか、あるいは存在しない。

[0087] R³の好適な具体例は、

(1) 水素原子、

(2) シアノ基、

- (3)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、
- (4)(a)ヒドロキシ基、
- (b)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、
- (c)カルボキシ基、
- (d)C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、エトキシカルボニル、ブトキシカルボニル）、
- (e)C₃₋₁₀シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、
- (f)C₆₋₁₄アリール基（例、フェニル）、
- (g)芳香族複素環基（例、ピリジル）、
- (h)1ないし3個のC₁₋₆アルキル基（例、プロピル）で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル）、
- (i)C₃₋₁₀シクロアルキル基（例、シクロプロピル）でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、および
- (j)C₃₋₁₀シクロアルキル基（例、シクロプロピル）でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基
- から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、3-メチルブチル、ネオペンチル）、
- (5)1ないし3個のC₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、ブトキシカルボニル）で置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基（例、ビニル）、
- (6)C₃₋₁₀シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、
- (7)C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、または
- (8)(a)(i)ヒドロキシ基、および
- (ii)芳香族複素環基（例、ピリジル）
- から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル、イソブチル）、および
- (b)C₃₋₁₀シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基であるか、あるいは存在しない。

[0088] R^3 は、より好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよい炭化水素基（好ましくは、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基）、アシル基（好ましくは、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基）等である。

[0089] R^3 のより好適な具体例は、

(1)水素原子、

(2)シアノ基、

(3)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(4)(a)ヒドロキシ基、

(b)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(c)カルボキシ基、

(d) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、エトキシカルボニル、ブトキシカルボニル）、

(e) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、

(f) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、

(g)芳香族複素環基（例、ピリジル）、

(h)1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、プロピル）で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル）

、

(i) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、および

(j) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、3-メチルブチル、ネオペンチ

ル)、

(5) 1ないし3個のC₁₋₆アルコキシカルボニル基(例、ブトキシカルボニル)で置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基(例、ビニル)、

(6) C₃₋₁₀シクロアルキル基(例、シクロプロピル)、

(7) C₁₋₆アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル)、または

(8)(a)(i)ヒドロキシ基、および

(ii)芳香族複素環基(例、ピリジル)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル、イソブチル)、および

(b) C₃₋₁₀シクロアルキル基(例、シクロプロピル)

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基である。

[0090] R³は、特に好ましくは、

(1)水素原子、

(2)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、または

(3)1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル)

である。

[0091] 式(1)におけるR⁴は、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示すか、あるいは存在しない。

[0092] R⁴で表される「置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基」の「C₁₋₆アルキル基」は、置換可能な位置に1ないし5個(好ましくは1ないし3個)の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、上記の置換基A群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0093] R⁴は、好ましくは、水素原子、または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基である。

[0094] R⁴は、より好ましくは、水素原子またはC₁₋₆アルキル基である。

- [0095] R⁴は、特に好ましくは、水素原子である。
- [0096] 式(1)におけるR⁵は、水素原子、ハロゲン原子またはC₁₋₆アルキル基を示すか、あるいは存在しない。
- 式(1)におけるR⁶は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す。
- あるいは、R⁵とR⁶は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、ジヒドロピラン構造を形成してもよい。
- [0097] R⁵は、好ましくは、
- (1)水素原子、
 - (2)ハロゲン原子(例、フッ素原子、ヨウ素原子)、または
 - (3)C₁₋₆アルキル基
- である。
- [0098] R⁵は、より好ましくは、
- (1)水素原子、または
 - (2)ハロゲン原子(例、フッ素原子、ヨウ素原子)
- である。
- [0099] R⁶は、好ましくは、
- (1)水素原子、または
 - (2)C₁₋₆アルキル基(例、メチル)
- である。
- [0100] R⁶は、より好ましくは、水素原子である。
- [0101] あるいは、R⁵とR⁶は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、ジヒドロピラン構造を形成する。
- [0102] 環Aは、置換されていてもよい5員含窒素複素環、置換されていてもよい6員複素環、または置換されていてもよいベンゼンを示す。
- [0103] 環Aで表される「置換されていてもよい5員含窒素複素環」の「5員含窒素複素環」、「置換されていてもよい6員複素環」の「6員複素環」および「置換されていてもよいベンゼン」の「ベンゼン」は、置換可能な位置に1ないし5個(好ましくは1ないし3個)の置換基を有していてもよい。この

ような置換基としては、例えば、上記の置換基B群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0104] 環Aで表される「置換されていてもよい5員含窒素複素環」の「5員含窒素複素環」は、好ましくは、5員含窒素芳香族複素環であり、より好ましくは、ピロール、チアゾール、ピラゾールである。

「置換されていてもよい6員複素環」の「6員複素環」は、好ましくは、6員含窒素複素環であり、より好ましくは、ピリジン、ピリミジン、ジヒドロピリジンであり、特に好ましくは、ピリジンである。

[0105] 環Aは、好ましくは、

(1)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(2)ヒドロキシ基、

(3)カルボキシ基、

(4)シアノ基、

(5)ニトロ基、

(6)(a)ヒドロキシ基、

(b)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(c)アミノ基、

(d)カルボキシ基、

(e)C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）、および

(f)C₃₋₁₀シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル）、

(7)(a)カルボキシ基、および

(b)C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基（例、ビニル）、

(8)C₃₋₁₀シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(9)(a) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル) 、

(b) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) 、 および

(c) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ) 、

(10) C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、アセチル) 、

(11) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル) 、

(12)(a)(i) ヒドロキシ基、 および

(ii) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) 、 および

(b) カルバモイル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基 (例、オキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、フリル) 、

(13)(a) ヒドロキシ基、

(b) オキソ基、

(c) チオキソ基、

(d) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) 、 および

(e) 芳香族複素環-カルボニル基 (例、イミダゾリルカルボニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基 (例、モルホリニル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、1, 1-ジオキシドテトラヒドロイソチアジアゾリル、ピペリジル、ピペラジニル、ジヒドロピラニル、チオモルホリニル、テトラヒドロイミダゾリル) 、

(14)(a) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) 、

(b) C_{3-10} シクロアルキル-カルボニル基 (例、シクロプロピルカルボニル)、および

(c) C_{3-10} シクロアルキルスルホニル基 (例、シクロプロピルスルホニル)

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(15)(a)(i)ヒドロキシ基、

(ii)カルボキシ基、

(iii)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(iv) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、および

(v) C_{1-6} アルキルスフィニル基 (例、メチルスフィニル)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル)、

(b) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、

(c) C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル)、

(d) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、

(e)芳香族複素環基 (例、ピリジル)、および

(f)非芳香族複素環基 (例、オキセタニル)

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、

(16) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい芳香族複素環オキシ基 (例、ピラゾリルオキシ)、

(17)(a)ヒドロキシ基、

(b)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(c) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環-カルボニル基 (例、モルホリニルカルボニル、ピペリジルカルボニル、アゼチジニルカルボニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルカルボニル)、

(18) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい

C₆₋₁₄アリアルスルホニルオキシ基（例、フェニルスルホニルオキシ）、および

(19)オキソ基

から選ばれる1ないし4個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、5員含窒素芳香族複素環（好ましくは、ピロール、チアゾール、ピラゾール）、6員含窒素複素環（好ましくは、ピリジン、ピリミジン、ジヒドロピリジン、より好ましくはピリジン）またはベンゼンである

（好ましくは、上記置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピロール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ジヒドロピリジン、ベンゼンであり、より好ましくは、上記置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピリジンまたはベンゼンである。）。

[0106] 環Aは、より好ましくは、

(1)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(2)カルボキシ基、

(3)シアノ基、

(4)(a)ヒドロキシ基、

(b)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(c)カルボキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル）、

(5)(a)カルボキシ基、および

(b)C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基（例、ビニル）、

(6)C₃₋₁₀シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(7)(a)C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）、および

(b)ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ

基（例、メトキシ、エトキシ）、

(8) C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、アセチル）、

(9) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

(10)(a)(i)ヒドロキシ基、および

(ii)ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(b)カルバモイル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、オキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、フリル）、

(11)(a)ヒドロキシ基、

(b)オキソ基、

(c)チオキソ基、および

(d)芳香族複素環-カルボニル基（例、イミダゾリルカルボニル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、モルホリニル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、1,1-ジオキシドテトラヒドロイソチアジアゾリル、ピペリジル、ピペラジニル、ジヒドロピラニル、チオモルホリニル、テトラヒドロイミダゾリル）、

(12) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(13)(a)(i)ヒドロキシ基、

(ii)カルボキシ基、

(iii)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(iv) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、および

(v) C₁₋₆アルキルスルフィニル基 (例、メチルスルフィニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆アルキル基 (例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル)、

(b) C₃₋₁₀シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、および

(c) 非芳香族複素環基 (例、オキセタニル)

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、

(14) 1 ないし 3 個の C₁₋₆アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい芳香族複素環オキシ基 (例、ピラゾリルオキシ)、

(15)(a) ヒドロキシ基、

(b) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(c) C₁₋₆アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環ーカルボニル基 (例、モルホリニルカルボニル、アゼチジニルカルボニル、2-オキサ-6-アザスピロ [3, 3] ヘプタン-6-イルカルボニル)、および

(16) オキソ基

から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、6 員含窒素複素環 (好ましくは、ピリジン、ピリミジン、より好ましくはピリジン) またはベンゼンである (好ましくは、上記置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピリジン、ピリミジン、ベンゼンであり、より好ましくは、上記置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピリジンまたはベンゼンである。))。

[0107] 環 B は、6 員芳香族複素環またはベンゼンを示す。

環 B は、好ましくは、ピリジンまたはベンゼンである。

環 B は、より好ましくは、ベンゼンである。

[0108] 環 C は、さらに置換されていてもよい 5 または 6 員複素環、またはさらに置換基を有するベンゼンを示す。

[0109] 環 C で表される「置換されていてもよい 5 または 6 員複素環」の「5 また

は6員複素環」、および「置換されていてもよいベンゼン」の「ベンゼン」は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、上記の置換基B群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0110] 環Cで表される「さらに置換されていてもよい5または6員複素環」の「5または6員複素環」は、好ましくは、5または6員芳香族複素環であり、より好ましくは、チオフェン、チアゾール、ピリジン、ピリミジンであり、特に好ましくはピリジンである。

[0111] 環Cは、好ましくは、

(1)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(b) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(c) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよい5または6員複素環（好ましくは5または6員芳香族複素環、例、チオフェン、チアゾール、ピリジン、ピリミジン、好ましくはピリジン）；または

(2)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(b) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(c) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されたベンゼンである。

環Cは、より好ましくは、

(1)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(b) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよい5または6員複素環（好ましくは5または6員芳香族複素環、例、ピリジン）；または

(2) 1ないし4個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されたベンゼンである。

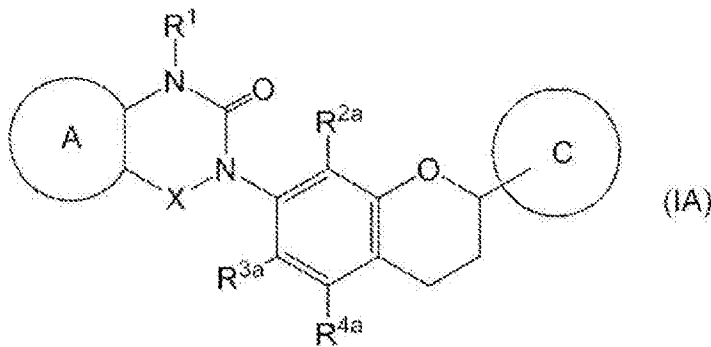
[0112] Xは、C(=O)またはCH₂を示す。

Xは、好ましくは、CH₂である。

[0113] R²、R³、R⁴またはR⁵が結合する環Bの原子が-N=であるとき、R²、R³、R⁴またはR⁵は存在しない。

[0114] 本発明においては、R⁵とR⁶が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、ジヒドロピラン構造を形成する態様が好ましい。即ち、式(IA)；

[0115] [化8]



[0116] [式中、

Xは、C(=O)またはCH₂を示し；

環Aは、置換されていてもよい5員含窒素複素環、置換されていてもよい6員複素環、または置換されていてもよいベンゼンを示し；

環Cは、さらに置換されていてもよい5または6員複素環、あるいはさらに置換基を有するベンゼンを示し；

R¹は、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し；

R^{2a}は、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し；

R^{3a}は、水素原子または置換基を示し；

R^{4a}は、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示す。]

で表される化合物またはその塩（化合物(IA)）である。

[0117] R^{2a}で表される「置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基」の「C₁₋₆アルキル基」は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、前記の置換基A群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各

置換基は、同一でも異なってもよい。

[0118] R^{2a} は、好ましくは、水素原子または C_{1-6} アルキル基である。

[0119] R^{2a} は、特に好ましくは、水素原子である。

[0120] R^{3a} で表される「置換基」としては、 R^3 で表される「置換基」と同様のものが挙げられる。

[0121] R^{3a} は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよい炭化水素基（好ましくは、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基）、アシル基（好ましくは、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基）等である。

[0122] R^{3a} は、より好ましくは、

(1)水素原子、

(2)シアノ基、

(3)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(4)(a)ヒドロキシ基、

(b)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(c)カルボキシ基、

(d) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、エトキシカルボニル、ブトキシカルボニル）、

(e) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、

(f) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、

(g)芳香族複素環基（例、ピリジル）、

(h)1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、プロピル）で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル）

、

(i) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、および

(j) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）でモノまたはジ置換

されていてもよいカルバモイル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

(例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、3-メチルブチル、ネオペンチル)、

(5) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、ブトキシカルボニル) で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基 (例、ビニル)、

(6) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、

(7) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル)、または

(8)(a)(i) ヒドロキシ基、および

(ii) 芳香族複素環基 (例、ピリジル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

(例、メチル、イソブチル)、および

(b) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基である。

[0123] R^{3a} は、特に好ましくは、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、または

(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)

である。

[0124] R^{4a} で表される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」の「 C_{1-6} アルキル基」は、置換可能な位置に 1 ないし 5 個 (好ましくは 1 ないし 3 個) の

置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、前記の置換基 A 群から選ばれる置換基が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0125] R^{4a} は、好ましくは、水素原子または C_{1-6} アルキル基である。

[0126] R^{4a} は、特に好ましくは、水素原子である。

[0127] 化合物 (I) の好適な具体例としては、以下が挙げられる：

[化合物 A]

X が、C (=O) または CH₂ であり；

環 A が、

(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、

(2) ヒドロキシ基、

(3) カルボキシ基、

(4) シアノ基、

(5) ニトロ基、

(6) (a) ヒドロキシ基、

(b) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(c) アミノ基、

(d) カルボキシ基、

(e) C₁₋₆ アルコキシ基 (例、メトキシ)、および

(f) C₃₋₁₀ シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基

(例、メチル、エチル、イソプロピル)、

(7) (a) カルボキシ基、および

(b) C₁₋₆ アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₂₋₆ アルケニル

基 (例、ビニル)、

(8) C₃₋₁₀ シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、

(9) (a) C₃₋₁₀ シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、

(b) C₁₋₆ アルコキシ基 (例、メトキシ)、および

(c) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ

基 (例、メトキシ、エトキシ)、

(10) C₁₋₆ アルキルカルボニル基 (例、アセチル)、

(11) C₁₋₆アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、

(12)(a)(i)ヒドロキシ基、および

(ii)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基 (例、メチル)、および

(b)カルバモイル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基 (例、オキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、フリル)、

(13)(a)ヒドロキシ基、

(b)オキソ基、

(c)チオキソ基、

(d)C₁₋₆アルキル基 (例、メチル)、および

(e)芳香族複素環カルボニル基 (例、イミダゾリルカルボニル)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基 (例、モルホリニル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、1, 1-ジオキシドテトラヒドロイソチアゾリル、ピペリジル、ピペラジニル、ジヒドロピラニル、チオモルホリニル、テトラヒドロイミダゾリル)、

(14)(a)C₁₋₆アルキル基 (例、メチル)、

(b)C₃₋₁₀シクロアルキルカルボニル基 (例、シクロプロピルカルボニル)、および

(c)C₃₋₁₀シクロアルキルスルホニル基 (例、シクロプロピルスルホニル)

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(15)(a)(i)ヒドロキシ基、

(ii)カルボキシ基、

(iii)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(iv)C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）、および

(v)C₁₋₆アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基

（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル）、

(b)C₃₋₁₀シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(c)C₁₋₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

(d)C₆₋₁₄アリール基（例、フェニル）、

(e)芳香族複素環基（例、ピリジル）、および

(f)非芳香族複素環基（例、オキセタニル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、

(16)1ないし3個のC₁₋₆アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい

芳香族複素環オキシ基（例、ピラゾリルオキシ）、

(17)(a)ヒドロキシ基、

(b)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(c)C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環

ーカルボニル基（例、モルホリニルカルボニル、ピペリジルカルボニル、ア

ゼチジニルカルボニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-

6-イルカルボニル）、

(18)1ないし3個のC₁₋₆アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい

C₆₋₁₄アリールスルホニルオキシ基（例、フェニルスルホニルオキシ）、お

よび

(19)オキソ基

から選ばれる1ないし4個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、5員

含窒素芳香族複素環（好ましくは、ピロール、チアゾール、ピラゾール）、

6員含窒素複素環（好ましくは、ピリジン、ピリミジン、ジヒドロピリジン

、より好ましくはピリジン) またはベンゼンであり

(好ましくは、上記置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピロール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ジヒドロピリジン、ベンゼンであり、より好ましくは、上記置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピリジンまたはベンゼンである。) ;

環Bが、ピリジンまたはベンゼンであり ;

環Cが、

(1)(a)ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子) 、

(b) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) 、および

(c) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよい5または6員複素環 (好ましくは5または6員芳香族複素環、例、チオフェン、チアゾール、ピリジン、ピリミジン、好ましくはピリジン) ; または

(2)(a)ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子) 、

(b) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) 、および

(c) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されたベンゼンであり ;

R^1 が、

(1)水素原子、または

(2)(a)カルボキシ基、

(b) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル) 、

(c) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) 、

(d)(i) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) 、

(ii)カルボキシ基、および

(iii) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリアル基 (例、フェニル) 、および

(e)カルバモイル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

(例、メチル、エチル)

であり；

R^2 が、水素原子または C_{1-6} アルキル基であり；

R^3 が、

(1)水素原子、

(2)シアノ基、

(3)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(4)(a)ヒドロキシ基、

(b)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(c)カルボキシ基、

(d) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、エトキシカルボニル、ブトキシカルボニル）、

(e) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、

(f) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、

(g)芳香族複素環基（例、ピリジル）、

(h)1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、プロピル）で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル）

、

(i) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、および

(j) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

(例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、3-メチルブチル、ネオペンチル）、

(5)1ないし3個の C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例、ブトキシカルボニ

ル)で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基(例、ビニル)、

(6) C_{3-10} シクロアルキル基(例、シクロプロピル)、

(7) C_{1-6} アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル)、または

(8)(a)(i)ヒドロキシ基、および

(ii)芳香族複素環基(例、ピリジル)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

(例、メチル、イソブチル)、および

(b) C_{3-10} シクロアルキル基(例、シクロプロピル)

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基であるか、あるいは存在せず;

R^4 が、水素原子または C_{1-6} アルキル基であり;

R^5 が、

(1)水素原子、

(2)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、ヨウ素原子)、または

(3) C_{1-6} アルキル基

であり;かつ

R^6 が、

(1)水素原子、または

(2) C_{1-6} アルキル基(例、メチル)

であり;あるいは、

R^5 と R^6 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、ジヒドロピラン構造を形成する、化合物(1)。

[0128] [化合物B]

Xが、 $C(=O)$ または CH_2 であり;

環Aが、

(1)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、

(2)ヒドロキシ基、

(3)カルボキシ基、

- (4)シアノ基、
- (5)ニトロ基、
- (6)(a)ヒドロキシ基、
- (b)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、
- (c)アミノ基、
- (d)カルボキシ基、
- (e)C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）、および
- (f)C₃₋₁₀シクロアルキル基（例、シクロプロピル）
- から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル）、
- (7)(a)カルボキシ基、および
- (b)C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル）
- から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基（例、ビニル）、
- (8)C₃₋₁₀シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、
- (9)(a)C₃₋₁₀シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、
- (b)C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）、および
- (c)ハロゲン原子（例、フッ素原子）
- から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、
- (10)C₁₋₆アルキルカルボニル基（例、アセチル）、
- (11)C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、
- (12)(a)(i)ヒドロキシ基、および
- (ii)ハロゲン原子（例、フッ素原子）
- から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル）、および
- (b)カルバモイル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基
(例、オキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、イソ
オキサゾリル、フリル)、

(13)(a)ヒドロキシ基、

(b)オキソ基、

(c)チオキソ基、

(d) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、および

(e)芳香族複素環-カルボニル基 (例、イミダゾリルカルボニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環
基 (例、モルホリニル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロチアジアゾリ
ル、ジヒドロオキサゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、オキセタニル、ア
ゼチジニル、ピロリジニル、1, 1-ジオキシドテトラヒドロイソチアゾリ
ル、ピペリジル、ピペラジニル、ジヒドロピラニル、チオモルホリニル、テ
トラヒドロイミダゾリル)、

(14)(a) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、

(b) C_{3-10} シクロアルキル-カルボニル基 (例、シクロプロピルカルボニ
ル)、および

(c) C_{3-10} シクロアルキルスルホニル基 (例、シクロプロピルスルホニル
)

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(15)(a)(i)ヒドロキシ基、

(ii)カルボキシ基、

(iii)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(iv) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、および

(v) C_{1-6} アルキルスフィニル基 (例、メチルスフィニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基
(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル)、

(b) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、

(c) C₁₋₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

(d) C₆₋₁₄アリール基（例、フェニル）、

(e)芳香族複素環基（例、ピリジル）、および

(f)非芳香族複素環基（例、オキセタニル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、

(16) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい芳香族複素環オキシ基（例、ピラゾリルオキシ）、

(17)(a)ヒドロキシ基、

(b)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(c)C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環ーカルボニル基（例、モルホリニルカルボニル、ピペリジルカルボニル、アゼチジニルカルボニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルカルボニル）、

(18) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニルオキシ基（例、フェニルスルホニルオキシ）、および

(19)オキソ基

から選ばれる1ないし4個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、5員含窒素芳香族複素環（好ましくは、ピロール、チアゾール、ピラゾール）、6員含窒素複素環（好ましくは、ピリジン、ピリミジン、ジヒドロピリジン、より好ましくはピリジン）またはベンゼンであり

（好ましくは、上記置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピロール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ジヒドロピリジン、ベンゼンであり、より好ましくは、上記置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピリジンまたはベンゼンである。）；

環Cが、

(1)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(b) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、および

(c) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員複素環 (好ましくは 5 または 6 員芳香族複素環、例、チオフェン、チアゾール、ピリジン、ピリミジン、好ましくはピリジン) ; または

(2)(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、

(b) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、および

(c) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基で置換されたベンゼンであり ;

R^1 が、

(1) 水素原子、または

(2)(a) カルボキシ基、

(b) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、

(c) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、

(d)(i) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、

(ii) カルボキシ基、および

(iii) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリアル基 (例、フェニル)、および

(e) カルバモイル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル)

であり ;

R^{2a} が、水素原子であり ;

R^{3a} が、

(1) 水素原子、

(2) シアノ基、

- (3)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、
- (4)(a)ヒドロキシ基、
- (b)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、
- (c)カルボキシ基、
- (d)C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、エトキシカルボニル、ブトキシカルボニル）、
- (e)C₃₋₁₀シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、
- (f)C₆₋₁₄アリール基（例、フェニル）、
- (g)芳香族複素環基（例、ピリジル）、
- (h)1ないし3個のC₁₋₆アルキル基（例、プロピル）で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル）、
- (i)C₃₋₁₀シクロアルキル基（例、シクロプロピル）でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、および
- (j)C₃₋₁₀シクロアルキル基（例、シクロプロピル）でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基
- から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、3-メチルブチル、ネオペンチル）、
- (5)1ないし3個のC₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、ブトキシカルボニル）で置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基（例、ビニル）、
- (6)C₃₋₁₀シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、
- (7)C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、または
- (8)(a)(i)ヒドロキシ基、および
- (ii)芳香族複素環基（例、ピリジル）
- から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル、イソブチル）、および
- (b)C₃₋₁₀シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基であり；かつ

R^{4a} が、水素原子である、化合物（IA）。

[0129] [化合物C]

Xが、C(=O)またはCH₂であり；

環Aが、

(1)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(2)カルボキシ基、

(3)シアノ基、

(4)(a)ヒドロキシ基、

(b)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(c)カルボキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基

（例、メチル、エチル、イソプロピル）、

(5)(a)カルボキシ基、および

(b)C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル

基（例、ビニル）、

(6)C₃₋₁₀シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(7)(a)C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）、および

(b)ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ

基（例、メトキシ、エトキシ）、

(8)C₁₋₆アルキルカルボニル基（例、アセチル）、

(9)C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

(10)(a)(i)ヒドロキシ基、および

(ii)ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基
(例、メチル)、および

(b) カルバモイル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基
(例、オキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、イソ
オキサゾリル、フリル)、

(11)(a) ヒドロキシ基、

(b) オキソ基、

(c) チオキソ基、および

(d) 芳香族複素環-カルボニル基 (例、イミダゾリルカルボニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環
基 (例、モルホリニル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロチアジアゾリ
ル、テトラヒドロオキサゾリル、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニ
ル、1, 1-ジオキシドテトラヒドロイソチアジアゾリル、ピペリジル、ピペラ
ジニル、ジヒドロピラニル、チオモルホリニル、テトラヒドロイミダゾリル
)、

(12) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) でモノまたはジ置換されていてもよいア
ミノ基、

(13)(a)(i) ヒドロキシ基、

(ii) カルボキシ基、

(iii) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(iv) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、および

(v) C_{1-6} アルキルスルフィニル基 (例、メチルスルフィニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基
(例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル)、

(b) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、および

(c) 非芳香族複素環基 (例、オキセタニル)

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、

(14) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい芳香族複素環オキシ基 (例、ピラゾリルオキシ)、

(15)(a) ヒドロキシ基、

(b) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(c) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環—カルボニル基 (例、モルホリニルカルボニル、アゼチジニルカルボニル、2-オキサ-6-アザスピロ [3, 3] ヘプタン-6-イルカルボニル)、および

(16) オキソ基

から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、6 員含窒素複素環 (好ましくは、ピリジン、ピリミジン、より好ましくはピリジン) またはベンゼンであり (好ましくは、上記置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピリジン、ピリミジン、ベンゼンであり、より好ましくは、上記置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ピリジンまたはベンゼンである。);

環 C が、

(1)(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(b) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員複素環 (好ましくは 5 または 6 員芳香族複素環、例、ピリジン); または

(2) 1 ないし 4 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されたベンゼンであり;

R^1 が、

(1) 水素原子、または

(2) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル)

であり;

R^{2a}が、水素原子であり；

R^{3a}が、

(1)水素原子、

(2)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、または

(3) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい

C₁₋₆アルキル基（例、メチル）

であり；

R^{4a}が、水素原子である、化合物（IA）。

[0130] [化合物D]

実施例1～373に記載の化合物またはその塩。

好ましくは、実施例1～169、182～185、326～329、372

および373に記載の化合物またはその塩。

[化合物E]

5-クロロ-3-((2S)-6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-メチル-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オンもしくはその塩；

(+)-5-クロロ-8-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オンもしくはその塩；または

3-((2R)-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンもしくはその塩。

[0131] 式(1)で表される化合物の塩としては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミ

ン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ピリジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンサルホン酸、ベンゼンサルホン酸、p-トルエンサルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合には、アルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンサルホン酸、ベンゼンサルホン酸、p-トルエンサルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

[0132] [製造方法]

化合物（1）の製造法の例として、代表的な製造法を以下に述べるが、製造法はこれらに限定されない。化合物（1）は下記の製法1～9で示される方法またはそれに準じた方法または実施例に記載の方法等により製造することもできる。

特に明記している場合を除き、各反応の反応時間は通常1分～200時間である。

特に明記している場合を除き、各反応の反応温度は-100～300℃である。

塩基又は脱酸剤の例としては、以下のものが挙げられる。

無機塩基類：水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化バリウム等；塩基性塩類：炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウム、炭酸水素カルシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸セシウム等；有機塩基類：トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ピコリン、ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、ピペリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1, 5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン、1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、テトラメチルエチレンジアミン、イミダゾール等；金属アルコキシド類：ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等；アルカリ金属水素化物類：水素化ナトリウム、水素化カリウム等；金属アミド類：ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等；有機リチウム試薬類：メチルリチウム、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等。

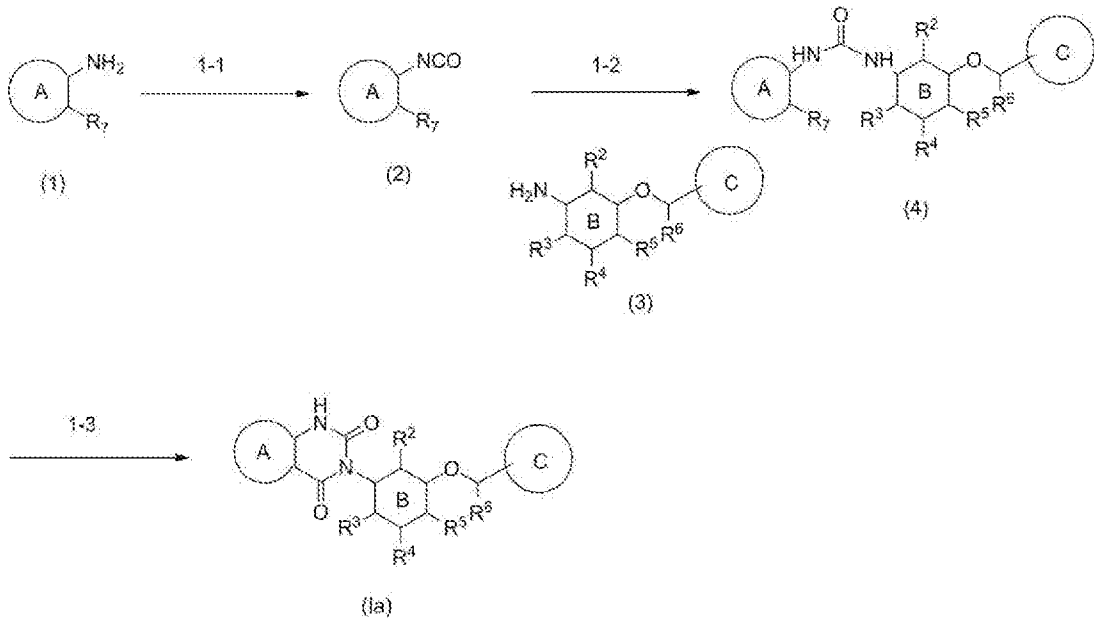
特に明記している場合を除き、各反応で用いる試薬類および反応剤類の当量は、各反応の基質に対し、0.001モル当量～100モル当量である。

[0133] 製法 1

本発明の化合物(1)のうち、Xがカルボニル(C=O)およびR¹が水素原子である化合物(1a)は、例えば、製法1の方法で製造することができる。

[0134]

[化9]



[0135] (式中、 R^7 は C_{1-6} アルコキシカルボニル基であり、その他の基は前記と同義である。)

工程 1-1

アミン化合物 (1) を不活性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、トルエン、またはそれらの混合溶媒) 中、トリホスゲン、ジフェニルフォスフォリルアジド等の試薬を用いて、塩基存在下、通常、 -78°C ~ 200°C で、1時間~1日間処理することにより、イソシアナート化合物 (2) へと変換することができる。合成したイソシアナート化合物 (2) は単離することなくワンポットで次の工程 1-2 に用いる場合もある。

原料化合物として用いられるアミン化合物 (1) は、例えば、市販品、または文献記載の方法もしくは一般的な合成手法を組み合わせた方法などに従い合成することができる。

工程 1-2

イソシアナート化合物 (2) とアミン化合物 (3) とを不活性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、トルエン、またはそれらの混合溶媒) 中、塩基存在下または非存在下、通常、 -20°C ~ 200°C で、1時間~1日間処理することにより、ウレア化合物 (4) へと変換することができる。

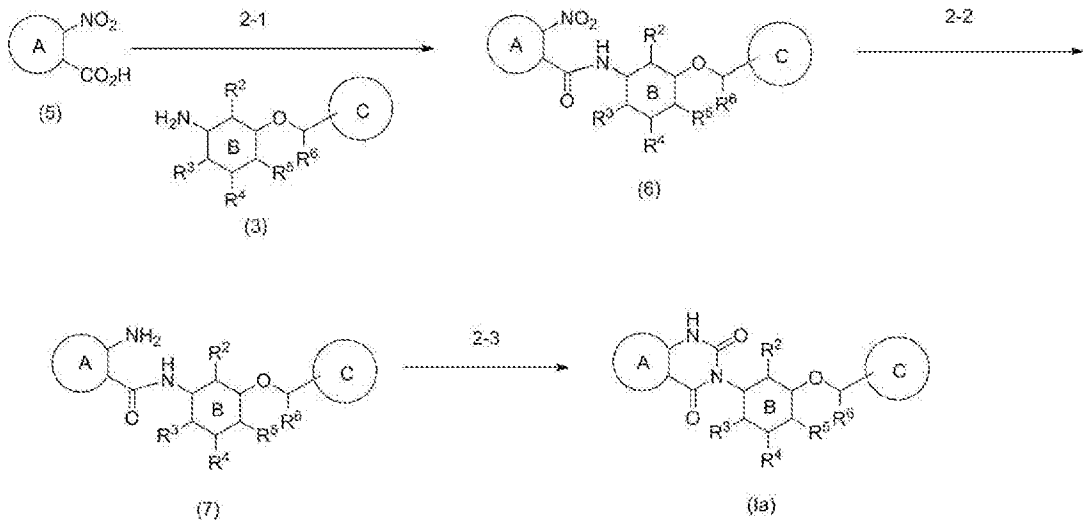
工程 1 - 3

ウレア化合物 (4) を不活性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、トルエン、またはそれらの混合溶媒) 中、塩基存在下または非存在下、通常、 -20°C ~ 200°C で、1時間 ~ 1日間処理することにより、化合物 (1 a) を製造することができる。

[0136] 製法 2

本発明の化合物 (1) のうち、X がカルボニル ($\text{C}=\text{O}$) および R^1 が水素原子である化合物 (1 a) は、例えば、製法 2 の方法で製造することもできる。

[0137] [化10]



[0138] (式中の基は前記と同義である。)

工程 2 - 1

カルボン酸化合物 (5) とアミン化合物 (3) とを、一般的な酸クロリド法または縮合剤法により縮合することにより、アミド化合物 (6) を製造することができる。酸クロリド法は、例えば、カルボン酸化合物 (5) を不活性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、トルエン、またはそれらの混合溶媒) 中、塩化チオニル、塩化オキサリルなどの試薬を用いて、添加剤 (例えば、N,N-ジメチルホルムアミドなど) の存在下または非存在下、通常、 -20°C ~ 200°C で、1時間 ~ 1日間処理することにより、酸クロリドとした後、アミン化合物 (3) と不活性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、ピリジン、また

はそれらの混合溶媒)中、塩基(例えば、トリエチルアミン)存在下または非存在下、通常、 -20°C ~ 200°C で、1時間~1日間反応させる。縮合剤法は、例えば、カルボン酸化合物(5)とアミン化合物(3)とを、不活性溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、またはそれらの混合溶媒)中、縮合剤(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩など)を用いて、添加剤(1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなど)の存在下または非存在下、通常、 -20°C ~ 200°C で、1時間~1日間反応させる。

原料化合物として用いられるカルボン酸化合物(5)は、例えば、市販品、または文献記載の方法もしくは一般的な合成手法を組み合わせた方法などに従い合成することができる。

工程2-2

アミド化合物(6)のニトロ基を、一般的な接触還元法または金属による方法などで還元することによりアミン化合物(7)を製造することができる。接触還元法は、例えば、アミド化合物(6)を、水素雰囲気下、不活性溶媒(例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、またはそれらの混合溶媒)中、触媒(パラジウム炭素粉末など)を用いて、通常、 0°C ~ 200°C で、1時間~1日間反応させる。金属による方法は、例えば、アミド化合物(6)を、不活性溶媒(例えば、エタノール、水、またはそれらの混合溶媒)中、金属(還元鉄など)を用いて、添加剤(塩化カルシウム、塩化アンモニウムなど)の存在下または非存在下、通常、 -20°C ~ 200°C で、1時間~1日間反応させる。

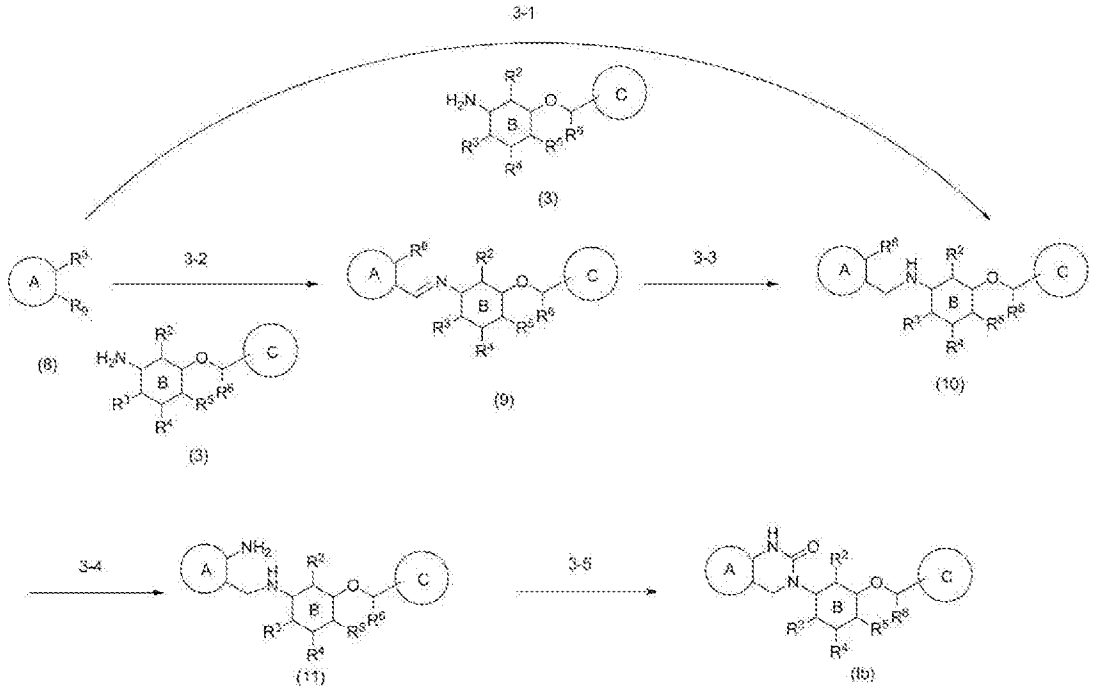
工程2-3

アミン化合物(7)を、不活性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、またはそれらの混合溶媒)中、トリホスゲン、1,1'-カルボニルジイミダゾールなどの試薬を用いて、塩基(1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、トリエチルアミンなど)存在下または非存在下、通常、 -20°C ~ 200°C で、1時間~1日間処理することにより、化合物(1a)を製造することができる。

[0139] 製法 3

化合物 (1) のうち、X がメチレン (CH₂) および R¹ が水素原子である化合物 (1b) は、例えば、製法 3 の方法で製造することができる。

[0140] [化11]



[0141] (式中、R⁸はアミノ基、保護されたアミノ基(例えば、保護基としては、ピバロイル基、4-メトキシベンジル基、t-ブトキシカルボニル基など)、またはニトロ基であり、R⁹はホルミル基またはそのアセタール(例えば、ジメチルアセタールなど)あるいは1または3個のハロゲン原子で置換されていてもよいメチル基であり、その他の基は前記と同義である。)

工程 3-1

化合物 (8) (この場合 R⁹ はハロゲノメチル基) とアミン化合物 (3) とを、不活性溶媒 (例えば、N,N-ジメチルアセトアミド) 中、塩基性添加剤 (炭酸カリウムなど) の存在下または非存在下、通常、0℃~200℃で、1時間~1日間処理することにより、アミン化合物 (10) を製造することができる。

工程 3-2

化合物 (8) (この場合 R⁹ はホルミル基、またはそのアセタール (例えば

、ジメチルアセタールなど)) とアミン化合物 (3) とを、不活性溶媒 (例えば、トルエン、テトラヒドロフランまたはそれらの混合溶媒) 中、酸性添加剤 (例えば、酢酸、*p*-トルエンスルホン酸一水和物など) の存在下または非存在下、通常、 -20°C ~ 200°C で、1時間~1日間処理することにより、イミン化合物 (9) を製造することができる。合成したイミン化合物 (9) は単離することなくワンポットで次の工程 3-3 に用いる場合もある。

工程 3-3

イミン化合物 (9) を、不活性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、トルエン、またはそれらの混合溶媒) 中、金属水素錯化合物 (水素化アセトキシホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウムなど) を用いて、通常、 -20°C ~ 200°C で、1時間~1日間反応させることにより、アミン化合物 (10) を製造することができる。

工程 3-4

アミン化合物 (10) の R^8 がアミノ基以外の場合、一般的な方法によってアミン化合物 (11) を製造することができる。 R^8 が保護されたアミノ基の場合、不活性溶媒 (例えば、酢酸、水、またはそれらの混合溶媒) 中、酸 (塩酸など) を用いて、通常、 0°C ~ 200°C で、1時間~1日間反応させる。 R^8 がニトロ基の場合、一般的な接触還元法または金属による方法などで還元する。接触還元法は、例えば、アミン化合物 (10) を、水素雰囲気下、不活性溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、またはそれらの混合溶媒) 中、触媒 (パラジウム炭素粉末など) を用いて、通常、 0°C ~ 200°C で、1時間~1日間反応させる。金属による方法は、例えば、アミン化合物 (10) を、不活性溶媒 (例えば、エタノール、水、またはそれらの混合溶媒) 中、金属 (還元鉄など) を用いて、添加剤 (塩化カルシウムなど) の存在下または非存在下、通常、 -20°C ~ 200°C で、1時間~1日間反応させる。

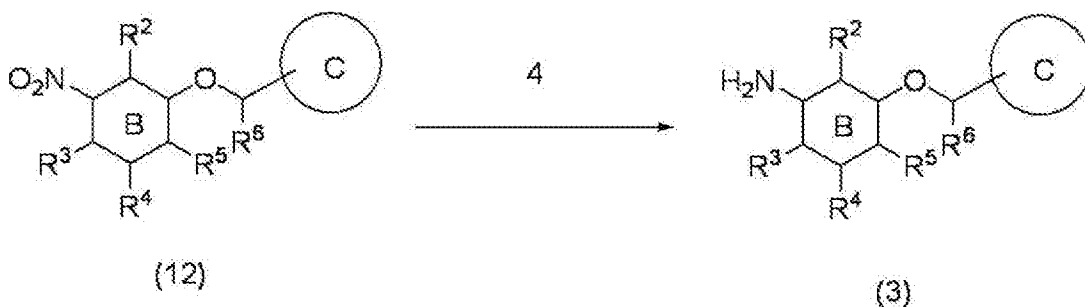
工程 3-5

アミン化合物(11)を、不活性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、またはそれらの混合溶媒)中、トリホスゲン、1,1'-カルボニルジイミダゾールなどの試薬を用いて、塩基(1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、トリエチルアミンなど)存在下または非存在下、通常、-20℃~200℃で、1時間~1日間処理することにより、化合物(1b)を製造することができる。

[0142] 製法4

上記製法1、2および3において、原料化合物として用いられるアミン化合物(3)は、例えば、市販品、または文献記載の方法もしくは一般的な合成手法を組み合わせた方法などに従い合成したニトロ化合物(12)を、一般的な還元法などにより還元して得ることができる。例えば、以下の製法4の方法で製造することができる。

[0143] [化12]



[0144] (式中の基は前記と同義である。)

工程4

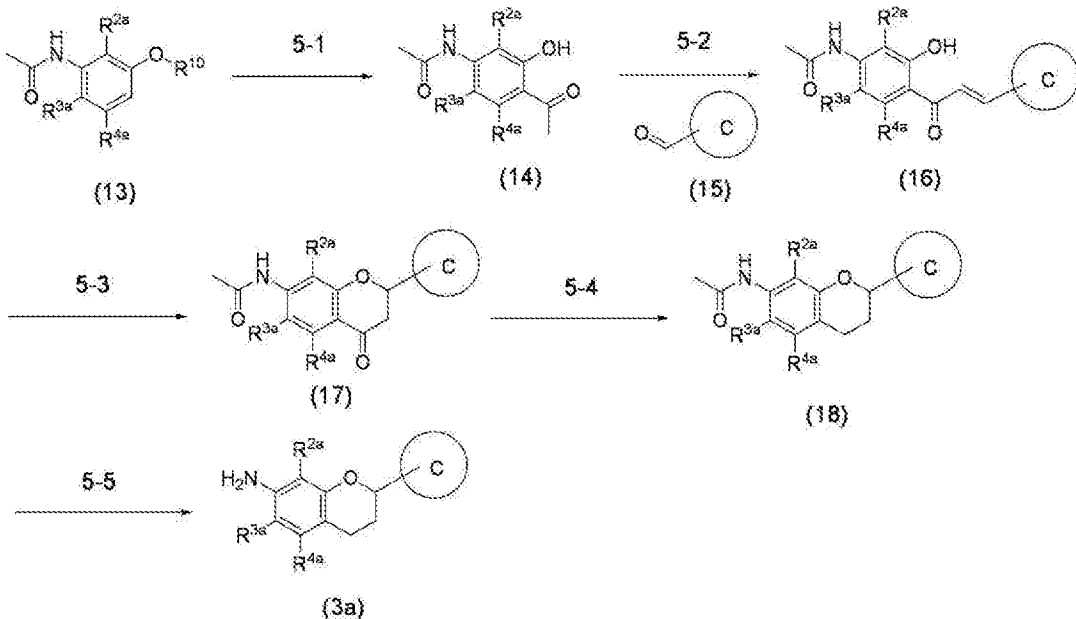
ニトロ化合物(12)のニトロ基を、一般的な接触還元法または金属による方法などに還元することによりアミン化合物(3)を製造することができる。接触還元法は、例えばニトロ化合物(12)を、水素雰囲気下、不活性溶媒(例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、またはそれらの混合溶媒)中、触媒(パラジウム炭素粉末など)を用いて、通常、0℃~200℃で、1時間~1日間反応させる。金属による方法は、例えば、ニトロ化合物(12)を、不活性溶媒(例えば、エタノール、水、またはそれらの混合溶媒)中、金属(還元鉄など)を用いて、添加剤(塩化カルシウムなど)

の存在下または非存在下、通常、 -20°C ~ 200°C で、1時間~1日間反応させる。

[0145] 製法5

上記製法1、2および3において、原料化合物として用いられるアミン化合物(3)のうち R^5 および R^6 でテトラヒドロピラン環を形成しているアミン化合物(3a)は、例えば、以下の製法5の方法で製造することができる。原料化合物として用いられる化合物(13)は、例えば、市販品、または文献記載の方法もしくは一般的な合成手法を組み合わせた方法などに従い合成することができる。

[0146] [化13]



[0147] (式中、 R^{10} は、アセチル基または C_{1-6} アルキル基であり、その他の基は前記と同様である。)

工程5-1

化合物(13)の R^{10} がアセチル基の場合、フリース転移反応を用いて、アセトフェノン化合物(14)を製造することができる。例えば、化合物(13)を、添加剤(塩化ナトリウムなど)の存在下、ルイス酸(例えば、塩化アルミニウムなど)を用いて、通常、 $100\sim 200^{\circ}\text{C}$ で、1時間~1日間反応させる。化合物(13)の R^{10} が C_{1-6} アルキル基の場合、フリーデルクラフツ

反応を用いてアセトフェノン化合物（14）を製造することができる。例えば、化合物（13）を、アセチル化剤（例えば、アセチルクロリド、無水酢酸など）を、不活性溶媒（例えば、ニトロベンゼンなど）中、ルイス酸（例えば、塩化アルミニウムなど）を用いて、通常、 -20°C ～ 200°C で、1時間～1日間反応させる。

工程5-2

アセトフェノン化合物（14）とホルミル化合物（15）とを、不活性溶媒（例えば、エタノール、水またはそれらの混合溶媒）中、塩基（例えば、水酸化ナトリウムなど）の存在下または非存在下、通常、 -20°C ～ 200°C で、1時間～1日間処理することにより、化合物（16）を製造することができる。

原料化合物として用いられるホルミル化合物（15）は、例えば、市販品、または文献記載の方法もしくは一般的な合成手法を組み合わせた方法などに従い合成することができる。

工程5-3

化合物（16）を、不活性溶媒（例えば、エタノールなど）中、塩基（例えば、水酸化カリウム、酢酸ナトリウムなど）の存在下または非存在下、通常、 -20°C ～ 200°C で、1時間～1日間反応させることにより、クロマン化合物（17）を製造することができる。

工程5-4

クロマン化合物（17）を、溶媒（例えば、トリフルオロ酢酸など）中、還元剤（例えば、トリエチルシランなど）を用いて、通常、 0°C ～ 200°C で、1時間～3日間反応させることにより、クロマン化合物（18）を製造することができる。また、一部、次の工程5-5で得られるアミン化合物（3a）が得られてくる場合がある。

工程5-5

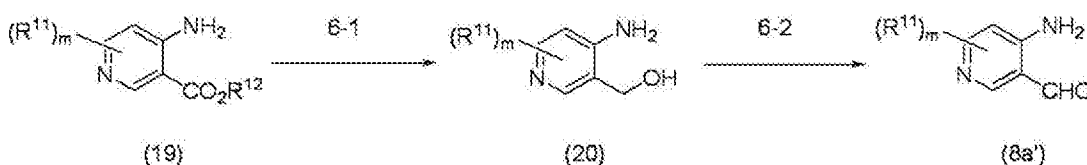
クロマン化合物（18）を、不活性溶媒（例えば、酢酸など）中または非存在下、酸（例えば、塩酸など）存在下、通常、 0°C ～ 200°C で、1時間～1日

間処理することにより、アミン化合物（3 a）を製造することができる。

[0148] 製法 6

上記製法 3 において、原料化合物として用いられるアミン化合物（8）のうち環 A が置換されてもよいピリジン環である化合物（8 a'）は、例えば、以下の製法 6 の方法で製造することができる。原料化合物として用いられる化合物（19）は、例えば、市販品、または文献記載の方法もしくは一般的な合成手法を組み合わせた方法などに従い合成することができる。

[0149] [化14]



[0150] (式中、R¹¹は置換基であり、mは0～3であり、R¹²はC₁₋₆アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、tert-ブチル基など）である。)

工程 6-1

エステル化合物（19）を、不活性溶媒（例えば、テトラヒドロフランなど）中、金属水素錯化合物（水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウムなど）を用いて、通常、-20℃～200℃で、1時間～1日間反応させることにより、アルコール化合物（20）を製造することができる。

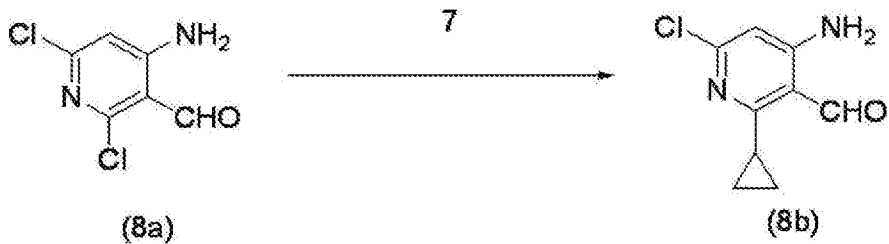
工程 6-2

アルコール化合物（20）を、不活性溶媒（例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、エタノールなど）中、酸化剤（例えば、二酸化マンガンなど）を用いて、通常、-20℃～200℃で、1時間～1日間反応させることにより、アルデヒド化合物（8 a'）を製造することができる。

[0151] 製法 7

上記製法 3 において、原料化合物として用いられるアミン化合物（8）のうち化合物（8 b）は、例えば、以下の製法 7 の方法で製造することができる。原料化合物として用いられる化合物（8 a）は、例えば、市販品、または上記製法 6 の方法などに従い合成することができる。

[0152] [化15]



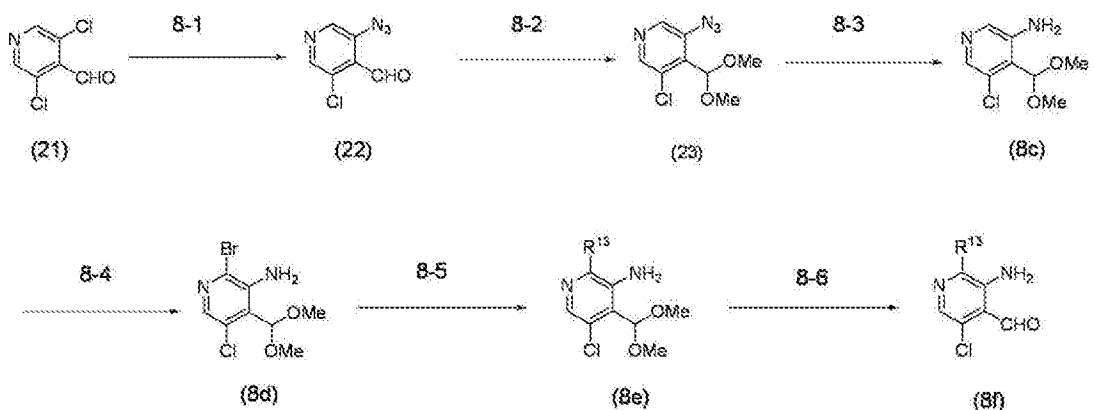
[0153] 工程 7

化合物 (8 a) を、不活性溶媒 (例えば、トルエン、水、あるいはそれらの混合溶液など) 中、シクロプロピルホウ素化合物 (例えば、シクロプロピルボロン酸など) を用いて、塩基 (リン酸三カリウムなど)、パラジウム化合物 (例えば、酢酸パラジウムなど) およびリン化合物 (例えば、トリシクロヘキシルフォスフィンなど) を用いて、通常、 0°C ~ 200°C の温度で、あるいは、マイクロウェーブ照射下で、1時間~1日間反応させることにより、アルデヒド化合物 (8 b) を製造することができる。

[0154] 製法 8

上記製法 3 において、原料化合物として用いられるアミン化合物 (8) のうち化合物 (8 d)、(8 e) もしくは (8 f) は、例えば、以下の製法 8 の方法で製造することができる。

[0155] [化16]



[0156] (式中、 R^{13} は、それぞれ置換されてもよいアルキル基、アリール基または複素環基である。)

工程 8 - 1

化合物（21）を、不活性溶媒（例えば、DMFなど）中、アジド化剤（例えば、アジ化ナトリウムなど）を用いて、通常、0℃～200℃で、1時間～1日間反応させることにより、化合物（22）を製造することができる。

原料化合物として用いられる化合物（21）は、例えば、市販品、または文献記載の方法もしくは一般的な合成手法を組み合わせた方法などに従い合成することができる。

工程8-2

化合物（22）を、メタノール溶媒中、酸触媒（例えば、p-トルエンスルホン酸一水和物など）を用いて、通常、0℃～200℃で、1時間～1日間反応させることにより、化合物（23）を製造することができる。

工程8-3

化合物（23）を、不活性溶媒（例えば、エタノールなど）中、還元剤（例えば、水素化ホウ素ナトリウムなど）を用いて、添加剤（2,2'-ビピリジンなど）の存在下または非存在下、通常、0℃～200℃で、1時間～1日間反応させることにより、化合物（8c）を製造することができる。

工程8-4

化合物（8c）を、不活性溶媒（例えば、酢酸など）中、臭素化剤（例えば、臭素など）を用いて、添加剤（酢酸ナトリウムなど）の存在下または非存在下、通常、0℃～200℃で、1時間～1日間反応させることにより、化合物（8d）を製造することができる。

工程8-5

化合物（8d）を、不活性溶媒（例えば、トルエン、水、あるいはそれらの混合溶液など）中、ホウ素化合物（例えば、アルキルボロン酸、アリールボロン酸、複素環ボロン酸など）を用いて、塩基（リン酸三カリウムなど）、パラジウム化合物（例えば、酢酸パラジウムなど）およびリン化合物（例えば、トリシクロヘキシルフォスフィンなど）を用いて、通常、0℃～200℃の温度で、あるいは、マイクロウエーブ照射下で、1時間～1日間反応させることにより、化合物（8e）を製造することができる。

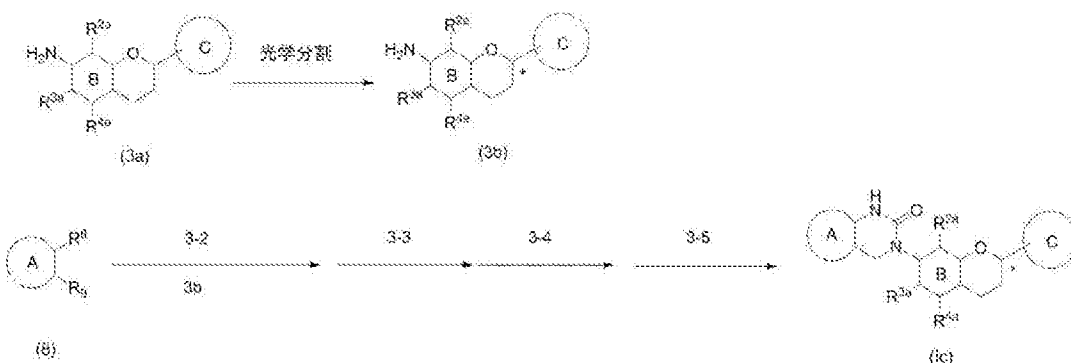
工程 8 - 6

化合物 (8 e) を、不活性溶媒 (例えば、THF など) 中、酸 (例えば、塩酸水溶液 など) を用いて、通常、 0°C ~ 200°C で、1 時間 ~ 1 日間反応させることにより、化合物 (8 f) を製造することができる。

[0157] 製法 9

化合物 (1) のうち、不斉炭素を有する化合物は、例えば、キラルカラムを用いた HPLC による光学分割によりそれぞれ光学活性化合物に分割することで製造することができる。また、光学活性化合物 (1 c) は、例えば、以下の製法 9 の方法で製造することもできる。原料化合物として用いられる原料化合物 (3 b) は、上記製法 4 において合成された化合物 (3 a) を用いて、例えば、キラルカラムを用いた HPLC による光学分割によりそれぞれ光学活性化合物に分割することで製造することができる。さらに、原料化合物 (3 b) を用いて、上記製法 3 の方法で製造することができる。

[0158] [化17]



[0159] (式中の基はそれぞれ前記と同義である。)

[0160] 前記化合物 (1) の原料化合物および/または製造中間体は、塩を形成していてもよく、反応が達成される限り特に限定されないが、例えば、前記式 (1) で表される化合物が形成していてもよい塩と同様の塩等が用いられる。

化合物 (1) の配置異性体 (E, Z 体) については異性化が生じた時点で、例えば、抽出、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の通常分離手段により単離、精製することができ、純粋な化合物を製造することができる。ま

た、新実験化学講座14（日本化学会編）、第251ないし253頁、第4版実験化学講座19（日本化学会編）、第273ないし274頁記載の方法およびそれに準じる方法に従って、加熱、酸触媒、遷移金属錯体、金属触媒、ラジカル種触媒、光照射あるいは強塩基触媒等により二重結合の異性化を進行させ、対応する純粋な異性体を得ることもできる。

[0161] なお、化合物（1）は置換基の種類如何によっては立体異性体が生ずるが、この異性体が単独の場合も、それらの混合物の場合も本発明に含まれる。

化合物（1）は水和物であっても非水和物であってもよい。

いずれの場合にも、さらに所望により、脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせることで行うことにより化合物（1）を合成することができる。

上記反応によって、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体または他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物（1）は、公知の手段、例えば、転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶液から単離、精製することができる。

なお、化合物（1）が、コンフィギュレーションアルアイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物（1）がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりd体、l体に分離することができる。

[0162] また、前記各反応において、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基等の官能基が存在している場合にはペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基を導入した後に反応に供してもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

保護基としては、例えば、ホルミルまたはそれぞれ置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニル等）、フェニルカ

ルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、フェニルオキシカルボニル、 C_{7-10} アラルキルオキシカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル等）、トリチル、フタロイル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 C_{1-6} アルキルカルボニル（例、アセチル、プロピオニル、バレリル等）、ニトロ等が用いられる。置換基の数は例えば1ないし3個程度である。

また、保護基の除去方法としては、自体公知またはそれに準じる方法（例えば、Wiley-Interscience社2006年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4thEd.」（Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著）に記載の方法）が用いられるが、例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法または還元反応が用いられる。

[0163] このようにして得られる化合物（1）、その他の反応中間体およびその原料化合物は、反応混合物から自体公知の方法、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、分取用高速液体クロマトグラフィー（分取用HPLC）、中圧分取液体クロマトグラフィー（中圧分取LC）等の手段を用いることによって、単離、精製することができる。

[0164] 式（1）で表される化合物の塩は、それ自体公知の手段に従い、例えば化合物（1）のフリー体が塩基性化合物である場合には無機酸又は有機酸を加えることによって、あるいは化合物（1）のフリー体が酸性化合物である場合には有機塩基または無機塩基を加えることによって製造することができる。

化合物（1）に光学異性体が存在し得る場合、これら個々の光学異性体およびそれら混合物のいずれも当然本発明の範囲に包含されるものであり、所望によりこれらの異性体をそれ自体公知の手段に従い光学分割したり、個別

に製造することもできる。

化合物（１）が、コンフィギュレーショナル アイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物（１）がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりS体およびR体に分離することができる。

化合物（１）に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合およびそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

[0165] 化合物（１）はプロドラッグとして用いてもよい。化合物（１）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（１）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（１）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（１）に変化する化合物をいう。

[0166] 化合物（１）のプロドラッグとしては、例えば、

(1) 化合物（１）のアミノがアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例えば、化合物（１）のアミノが、エイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（５-メチルー２-オキソ-１，３-ジオキサレン-４-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化、エトキシカルボニル化、tert-ブトキシカルボニル化、アセチル化、シクロプロピルカルボニル化された化合物等）；

(2) 化合物（１）のヒドロキシが、アシル化、アルキル化、りん酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、化合物（１）のヒドロキシが、アセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；

(3) 化合物（１）のカルボキシが、エステル化、アミド化された化合物（例えば、化合物（１）のカルボキシが、エチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバ

ロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）；
等が挙げられる。これらの化合物は、自体公知の方法によって化合物（1）から製造することができる。

[0167] また、化合物（1）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的条件下で化合物（1）に変化するものであってもよい。

[0168] 本明細書中、化合物（1）および化合物（1）のプロドラッグを纏めて「本発明化合物」と略記する場合がある。

[0169] 化合物（1）が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体等の異性体を有する場合には、いずれか一方の異性体も混合物も化合物（1）に包含される。例えば、化合物（1）に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も化合物（1）に包含される。これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法（濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶等）によりそれぞれを単品として得ることができる。

[0170] 化合物（1）は結晶であってもよく、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても化合物（1）に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

化合物（1）は、水和物、非水和物、溶媒和物、無溶媒和物のいずれであってもよい。

同位元素（例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等）等で標識された化合物も、化合物（1）に包含される。

さらに、 ^1H を ^2H （D）に変換した重水素変換体も、化合物（1）に包含される。

化合物（1）は、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩であってもよい。ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的特性（例え

ば、構造、融点、融解熱、吸湿性、溶解性および安定性等)を持つ、室温で二種またはそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶または共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造することができる。

化合物(1)は、PETトレーサーとして用いても良い。

[0171] 本発明化合物は、毒性が低く、そのまま、または薬理的に許容し得る担体等と混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物(例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル)に対して、後述する各種疾患の予防または治療剤として用いることができる。

[0172] ここにおいて、薬理的に許容し得る担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることもできる。

[0173] 賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムが挙げられる。

[0174] 滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカが挙げられる。

[0175] 結合剤の好適な例としては、 α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、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が挙げられる。

[0176] 崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナ

トリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。

[0177] 溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油が挙げられる。

[0178] 溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムが挙げられる。

[0179] 懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が挙げられる。

[0180] 等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖が挙げられる。

[0181] 緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液が挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールが挙げられる。

[0182] 防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸が挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩等が挙げられる。

[0183] 着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号お

よび3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号等の食用色素)、水不溶性レーキ色素(例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩)、天然色素(例、 β -カロチン、クロロフィル、ベンガラ)が挙げられる。

[0184] 甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアが挙げられる。

[0185] 前記医薬組成物の剤形としては、例えば、錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠を含む)、カプセル剤(ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む)、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、フィルム剤(例、口腔内崩壊フィルム)等の経口剤;および注射剤(例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤)、外用剤(例、経皮製剤、軟膏剤)、坐剤(例、直腸坐剤、膣坐剤)、ペレット、経鼻剤、経肺剤(吸入剤)、点眼剤等の非経口剤が挙げられる。

これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的(例、局所、直腸、静脈投与)に安全に投与できる。

[0186] これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤等の放出制御製剤(例、徐放性マイクロカプセル)であってもよい。

[0187] 医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。

[0188] なお、医薬組成物中の本発明化合物の含量は、剤形、本発明化合物の投与量等により異なるが、例えば、約0.1~100重量%である。

[0189] 経口剤を製造する際には、必要により、味のマスクング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティングを行ってもよい。

[0190] コーティングに用いられるコーティング基剤としては、例えば、糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤が挙げられる。

[0191] 糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウ等から選ばれる1種

または2種以上を併用してもよい。

[0192] 水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、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、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース等のセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）〕、ポリビニルピロリドン等の合成高分子；プルラン等の多糖類が挙げられる。

[0193] 腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース等のセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL-30D55（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）〕等のアクリル酸系高分子；セラック等の天然物が挙げられる。

[0194] 徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えば、エチルセルロース等のセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）〕、アクリル酸エチル-メタクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）〕等のアクリル酸系高分子が挙げられる。

[0195] 上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば、酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

[0196] 化合物（1）またはそのプロドラッグ（以下、本発明化合物と略記する。）は、強力な5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質阻害作用を有することから、哺乳動物（例、ヒト、サル、ネコ、ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギ等）に対し、5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質を介して産生されるロイコトリエンが関連して発症する疾患（また

は発症が促進される疾患)の予防または治療薬として有用である。

[0197] このような疾患としては、例えば、心疾患（心肥大、急性心不全およびうつ血性を含む慢性心不全、心筋症、狭心症、心筋炎、不整脈、頻脈、心筋梗塞等）、心筋虚血、静脈機能不全、心筋梗塞後の心不全移行、高血圧症、肺性心、アテローム性を含む動脈硬化症（動脈瘤、冠動脈硬化症、脳動脈硬化症、末梢動脈疾患、閉塞性動脈硬化症、慢性動脈閉塞症等）、インターベンション（経皮的冠動脈形成術、ステント留置、冠動脈内視鏡、血管内超音波、冠注血栓溶解療法等）および心移植後の血管肥厚または閉塞および臓器障害、バイパス手術後の血管再閉塞・再狭窄、呼吸器疾患（かぜ症候群、肺炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺高血圧症、肺血栓・肺塞栓等）、骨疾患（骨折、骨肉腫、骨髄腫、線維性骨炎、硬直性脊髄炎、慢性関節リウマチ、変形性膝関節炎等）、炎症性疾患（網膜症、腎症、神経障害、慢性関節リウマチ、変形性関節炎、リウマチ様脊髄炎、骨膜炎等の関節炎、手術・外傷後の炎症、腫脹の緩解、咽頭炎、膀胱炎、アトピー性皮膚炎、クローン病・潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患、髄膜炎、炎症性眼疾患、肺炎・珪肺・肺サルコイドーシス・肺結核等の炎症性肺疾患等）、アレルギー疾患（アレルギー性鼻炎、結膜炎、消化管アレルギー、花粉症、アナフィラキシー等）、神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、エイズ脳症等）、中枢神経障害（脳出血および脳梗塞等の障害およびその後遺症・合併症、頭部外傷、脊椎損傷、脳浮腫等）、痴呆症、精神疾患（統合失調症、うつ病、てんかん、アルコール依存症等）、レット症候群、ハンチントン病、脊髄損傷、神経因性疼痛、虚血性末梢循環障害、閉塞性末梢循環障害、閉塞性血栓性血管炎、糖尿病（1型糖尿病、2型糖尿病、1.5型糖尿病等）、糖尿病性合併症（神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症（呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症等）、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害等）、尿失禁、代謝・栄養障害（肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、耐糖能異常等）、インスリン抵抗

性症候群、シンドロームX、内臓肥満症候群、脳血管障害（無症候性脳血管障害、一過性脳虚血発作、脳卒中、脳血管性痴呆、高血圧性脳症、脳梗塞等）、脳浮腫、脳循環障害、脳血管障害の再発および後遺症（神経症候、精神症候、自覚症状、日常生活動作障害等）、腎疾患（腎炎、糸球体腎炎、糸球体硬化症、腎不全、血栓性微小血管症、糖尿病性ネフロパシー、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、透析の合併症、放射線照射による腎症を含む臓器障害等）、眼疾患（緑内障、高眼圧症等）、多臓器不全、内皮機能障害、その他の循環器系疾患（虚血性脳循環障害、レイノー病、バージャー病等）、膠原病（例、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発動脈炎等）、肝臓疾患（慢性を含む肝炎、肝硬変等）、消化器疾患（胃炎、胃潰瘍、胃癌、胃手術後障害、食道潰瘍、膵炎、食道や胃の静脈瘤破裂等）、血液・造血器疾患（赤血球増加症、血管性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群、多発性骨髄症等）、固形腫瘍、腫瘍（悪性黒色腫、悪性リンパ腫、消化器（例、胃、腸等）癌等）、癌およびそれに伴う悪液質、癌の転移、膀胱炎、更年期障害、敗血症、等の予防又は治療に有用であり、中でも動脈硬化症、呼吸器疾患、アレルギー疾患および炎症性疾患の予防又は治療に使用することが望ましい。ここで動脈硬化症の予防・治療という概念には、動脈硬化プラークの破綻によって生じる虚血性心疾患（不安定狭心症・急性心筋梗塞・急性心不全・心臓死）や脳卒中（一過性脳虚血を含む）等いわゆるアテローム性血栓症の予防やそれらの重症化遅延、動脈硬化進展抑制作用に基づく心血管イベント高発症リスク患者（急性冠動脈疾患患者、脳卒中患者、末梢動脈疾患患者、代謝性疾患患者、高血圧・肥満・糖尿病・脂質異常症患者等）の心血管イベント発症予防、虚血性心疾患再発予防、心血管イベント一次発症予防、末梢動脈疾患（間欠性跛行、安静時疼痛、虚血性潰瘍、虚血性壊死等）の予防あるいは治療等も含まれる。

アテローム性を含む動脈硬化症としては、好ましくは末梢動脈疾患である。

[0198] 本発明化合物は、上記した各種疾患（例、心筋梗塞等の心血管イベント）

の2次予防および進展抑制にも用いられる。

[0199] また、本発明化合物は、長時間に亘って起炎性であるロイコトリエンの産生を持続的に抑制することができることから、ロイコトリエンとの関連が指摘されている炎症性疾患、例えば、動脈硬化症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性気道過敏症、発熱、発痛、血栓症、脳梗塞、心筋梗塞、癌、自己免疫性脳脊髄炎、疼痛、腎不全、リウマチ、変形性関節症、掻痒、アトピー性皮膚炎、鼻炎、炎症性腸疾患、クローン病の予防又は治療に使用することができる。また、炎症反応に伴うさまざまな疾患の原因となる生体機能および生理作用の障害または異常を改善または亢進を抑制し、これらに起因する疾患または病態の一次および二次予防または進展を抑制できる。このような生体機能および生理作用の障害または異常としては、例えば、顔面潮紅および皮膚痛痒感（ニコチン酸誘導体制剤、プロスタサイクリン製剤等の投与に伴うものを含む）、過活動膀胱、脳循環・腎循環自動調節能の障害または異常、循環障害（例、末梢、脳、微小循環等）、脳血液関門の障害、食塩感受性、凝固・線溶系異常、血液・血球成分の性状異常（例、鎌形赤血球症、血小板凝集能亢進、赤血球変形能の異常、白血球粘着能の亢進、血液粘度の上昇等）、増殖因子およびサイトカイン（例、PDGF、VEGF、FGF、インターロイキン、TNF- α 、MCP-1等）の産生および作用亢進、炎症系細胞の産生および浸潤亢進、フリーラジカルの産生亢進、脂肪沈着促進、内皮機能障害、内皮、細胞および臓器障害、浮腫、平滑筋等の細胞の形態変化（増殖型等への形態変化）、血管作動性物質や血栓誘発物質（例、カテコラミン、エンドセリン、トロンボキサンA₂等）の産生および機能亢進、血管等の異常収縮、代謝異常（例、血清脂質異常、血糖異常等）、細胞等の異常増殖、血管新生（粥状動脈硬化巣外膜の異常毛細血管網形成における異常な脈管形成を含む）が挙げられる。

[0200] 医薬組成物中における本発明化合物の含有量は製剤全体に対して通常、約0.01～約99.9重量%、好ましくは約0.1～約50重量%である。

[0201] 本発明化合物の投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投

与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行なっている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。

投与量は対象疾患、症状、投与対象、投与方法等によって異なるが、例えば、本発明化合物を動脈硬化症治療剤として、成人に経口投与する場合、通常1回量として約0.01~100mg/kg体重、好ましくは0.01~10mg/kg体重であり、この量を1日1回~3回に分けて投与するのが好ましい。

また、本発明化合物は、病状の程度により長期に亘って投与することが可能である。

[0202] 本発明化合物は、例えば、抗動脈硬化剤、抗血栓剤、心不全治療剤、不整脈治療剤、降圧剤、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、HDL増加剤、抗高脂血症剤、抗肥満剤、利尿剤、抗炎症剤、抗痛風剤、化学療法剤、免疫療法剤、骨粗鬆症治療剤、抗痴呆剤等の薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。これらの併用薬剤は低分子化合物であっても良く、また高分子の蛋白、ポリペプチド、抗体あるいはワクチン等でも良い。

[0203] 上記「抗動脈硬化剤」としては、例えば、Lp-PLA2阻害剤（例、ダラプラディブ、リラプラディブ等）、sPLA2阻害剤（例、バレスプラディブ）、アシルコエンザイムAコレステロールアシル転移酵素（ACAT）阻害薬（例、メリナミド、アバシマイブ、エフルシマイブ等）、リポド・リッチ・プラーク退縮薬（例、W002/06264、W003/059900に記載の化合物等）、HDL製剤（例、CSL-111等）、CETP阻害剤（例、トルセトラピブ、アナセトラピブ、ダルセトラピブ等）、MMP阻害剤、キマーゼ阻害剤、SPT阻害薬、インターロイキン-1β阻害薬（例、カナキヌマブ、リロナセプト、アナキンラ）、ApoA-1およびその関連分子（例、ApoA-1ミラノ、D-4F、L-4F等）等が挙げられる。

[0204] 上記「抗血栓剤」としては、例えば、血液凝固阻止薬〔例、ヘパリンナト

リウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム（ワーファリン）、抗トロンビン薬（例、アルガトロバン（argatroban）、ダビガトラン（dabigatran））、活性化血液凝固第Xa因子阻害薬（例、リバロキサバン（rivaroxaban）、アピキサバン（apixaban）、エドキサバン（edoxaban）、YM-150、WO 02/06234、WO 2004/048363、WO 2005/030740、WO 2005/058823、WO 2005/113504またはWO 2004/048363に記載の化合物）等）、血栓溶解薬〔例、tPA、ウロキナーゼ（urokinase）、チソキナーゼ（tisokinase）、アルテプラゼ（alteplase）、ナテプラゼ（nateplase）、モンテプラゼ（monteplase）、パミテプラゼ（pamiteplase）〕、抗血小板薬〔例、アスピリン、スルフィンピラゾン（アンツーラン）、ジピリダモール（ペルサンチン）、チクロピジン（パナルジン）、シロスタゾール（プレタール）、GPIIb/IIIa拮抗薬（例、レオプロ等）、クロピドグレル、ラスグレル（prasugrel）、チカグレロール（ticagrelor）、E5555、SHC530348、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム（beraprost sodium）、塩酸サルポグレラート（sarpogrelate hydrochloride）等〕等が挙げられる。

[0205] 上記「心不全治療剤」としては、例えば、強心薬（例、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、プロスシラリジン等）、 α 、 β 刺激薬（例、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ドパミン、ドカルパミン、ドブタミン、デノパミン等）、ホスホジエステラーゼ阻害薬（例、アムリノン、ミルリノン、塩酸オルプリノン等）、カルシウムチャンネル感受性増強薬（例、ピモベントラン等）、硝酸薬（例、ニトログリセリン、硝酸イソソルビド等）、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例えば後述のアンジオテンシン変換酵素阻害剤等）、アンジオテンシンII拮抗剤（例えば後述のアンジオテンシンII拮抗剤等）、 β 遮断薬（例えば後述の β 遮断薬等）、利尿薬（例えば後述の利尿薬等）、レニン阻害薬、ANP、sGC活性化剤、ミオシン感受性増強剤、カルペリチド、ユビデカレノン、ベスナリノン、アミノフィリン等が挙げられる。

[0206] 上記「不整脈治療剤」としては、例えば、ナトリウムチャンネル遮断薬（例、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、アジマリン、シベンゾリン、リドカイン、ジフェニルヒダントイン、メキシレチン、プロパフェノン、フレカイニド、ピルジカイニド、フェニトイン等）、 β 遮断薬（例、プロプラノロール、アルプレノロール、ブフェトロール、オクスプレノロール、アテノロール、アセブトロール、メトプロロール、ビソプロロール、ピンドロール、カルテオロール、アロチロール等）、カリウムチャンネル遮断薬（例、アミオダロン等）、カルシウムチャンネル遮断薬（例、ベラパミル、ジルチアゼム等）等が挙げられる。

[0207] 上記「降圧剤」としては、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等）、アンジオテンシンII拮抗剤（例、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタン、アジルサルタン、アジルサルタン メドキシミル、ロサルタン、ロサルタンカリウム、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、オルメサルタン、オルメサルタン メドキシミル等）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等）、 β ブロッカー（例、プルプラノロール、ナドロール、チモロール、ニプラジロール、ブニトロロール、インデノロール、ペンブトロール、カルテオロール、カルベジロール、ピンドロール、アセブトロール、アテノロール、ビソプロロール、メトプロロール、ラベタロール、アモスラロール、アロチノロール等）、レニン阻害薬（例、アリスキレン、1-(4-メトキシブチル)-N-(2-メチルプロピル)-N-[(3S, 5R)-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-カルボキサミドまたはその塩等）、クロニジン等が挙げられる。

[0208] 上記「糖尿病治療剤」としては、例えば、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンイン

スリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1）、経口インスリン製剤）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、ネトグリタゾン(Netoglitazone) (MCC-555)、リボグリタゾン(Rivoglitazone) (CS-011)、FK-614、WO 01/38325に記載の化合物、テサグリタザール(Tesaglitazar) (AZ-242)、ラガグリタザール(Ragaglitazar) (NN-622)、ムラグリタザール(Muraglitazar) (BMS-298585)、エダグリタゾン(Edaglitazone) (BM-13-1258)、メタグリダセン(Metaglidasen) (MBX-102)、ナベグリタザール(Naveglitazar) (LY-519818)、MX-6054、LY-510929、AMG131(T-131)またはその塩、THR-0921)、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート）、ビグアナイド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩（例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩））、インスリン分泌促進剤 [スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール）、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物]、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害剤（例、ヴィルダグリプチン(Vildagliptin)(LAF237)、P32/98、シタグリプチン(Sitagliptin)(MK-431)、アログリプチン(alogliptin)、P93/01、PT-100、サクサグリプチン(Saxagliptin)(BMS-477118)、BI1356、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、SK-0403、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KRP-104、2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-4-フルオロベンゾニトリルまたはその塩)、 β 3アゴニスト（例、AJ-9677）、GPR40アゴニスト、GLP-1受容体アゴニスト [例、GLP-1、GLP-1MR剤、リラグルチド、AC-2993（エキセンディン-4(exendin-4)）、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131]、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸ナトリウム）、糖新生阻

害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤）、SGLUT（ナトリウム・グルコース共輸送体(sodium-glucose cotransporter)）阻害剤（例、T-1095、ダパグリフロジン、レモグリフロジン）、 11β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、BVT-3498）、アジポネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬（例、AS-2868）、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬（例、WO01/25228、WO03/42204、WO98/44921、WO98/45285、WO99/22735に記載の化合物等）、グルコキナーゼ活性化薬（例、Ro-28-1675）、ACC2（アセチル-CoAカルボキシラーゼ2）阻害薬等が挙げられる。

[0209] 上記「糖尿病性合併症治療剤」としては、例えば、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾポルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット、CT-112、ラニレスタット（AS-3201））、神経栄養因子およびその増加薬（例、NGF、NT-3、BDNF、WO01/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤（例えば、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾール）、PKC阻害剤（例、ルボキシスタウリン メシレート(ruboxistaurin mesylate)）、AGE阻害剤（例、ALT946、ピマゲジン、N-フェナシルチアゾリウム プロマイド(ALT766)、EX0-226、ピリドリン(Pyridorin)、ピリドキサミン）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸）、脳血管拡張剤（例、チアプリド、メキシレチン）、ソマトスタチン受容体作動薬（例、BIM23190）、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1(ASK-1)阻害薬が挙げられる。

[0210] 上記「HDL増加剤」としては、例えば、スクワレン合成酵素阻害薬、CETP阻害薬（例、トルセトラピブ、アナセトラピブ、ダルセトラピブ等）、LPL活性化薬、ニコチン酸系薬剤（例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol)）、内皮リパーゼ阻害薬等が挙げられる。

[0211] 上記「抗高脂血症剤」としては、例えば、コレステロール合成阻害剤であるスタチン系化合物（例、セリバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、ロスバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチンまたはそれらの塩（例、ナトリウム塩等）等）、スクアレン合成酵素阻害剤あるいはトリグリセリド低下作用を有するフィブラート系化合物（例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラート、クリノフィブラート等）、コレステロール吸収阻害剤（例、ゼチア）、陰イオン交換樹脂（例、コレスチラミン）、プロブコール、ニコチン酸系薬剤（例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol))、植物ステロール（例、ソイステロール(soysterol)、ガンマオリザノール(γ -oryzanol))、魚油製剤（EPA、DHA、オメガ3アシドエチルエステル90等）、PPAR α 作動薬、PPAR γ 作動薬、PPAR δ 作動薬、LXR作動薬、FXR拮抗薬、FXR作動薬、DGAT阻害薬、MGAT阻害薬、MTP阻害薬(例、lomitapide)、ApoBアンチセンス（例、 mipomersen）やPCSK9 siRNAアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む核酸医薬、抗PCSK9抗体およびその抗原結合フラグメントを含む抗体医薬等が挙げられる。

[0212] 上記「抗肥満剤」としては、例えば、モノアミン取り込み阻害薬（例、フェンテルミン、シブトラミン、マジンドール、フロキセチン、テソフェンシン）、セロトニン2C受容体作動薬(例、ロルカセリン)、セロトニン6受容体拮抗薬、ヒスタミンH3受容体、GABA調節薬（例、トピラメイト）、ニューロペプチドY拮抗薬（例、ベルネペリット）、カンナビノイド受容体拮抗薬（例、リモナバン、タラナバン）、グレリン拮抗薬、グレリン受容体拮抗薬、グレリンアシル化酵素阻害薬、オピオイド受容体拮抗薬（例、GSK-1521498）、オレキシン受容体拮抗薬、メラノコルチン4受容体作動薬、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、AZD-4017）、腓リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット、セティリスタット(cetilistat)）、 β 3アゴニスト（例、N-5984）、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1 (DGAT1)阻害薬、アセチルCoAカルボキシラーゼ (ACC) 阻害薬、ステアリン酸CoA脱飽和酵素阻害、ミクロソームトリグリセリド転送蛋白阻害薬（例、R-256918）

、Na-グルコース共輸送担体阻害薬（例、JNJ-28431754、レモグリフロジン）、NF κ 阻害（例、HE-3286）、PPARアゴニスト（例、GFT-505、DRF-11605）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸ナトリウム、トロダスケミン（Troglusquemin））、GPR119作動薬（例、PSN-821）、グルコキナーゼ活性化薬（例、AZD-1656）、レプチン、レプチン誘導体（例、メトレレプチン）、CNTF（毛様体神経栄養因子）、BDNF（脳由来神経栄養因子）、コレシストキニンアゴニスト、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物GLP-1製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトGLP-1製剤；GLP-1のフラグメントまたは誘導体（例、エクセナチド、リラグルチド））、アミリン製剤（例、プラムリントイド、AC-2307）、ニューロペプチドYアゴニスト（例、PYY3-36、PYY3-36の誘導体、オビネプタイド、TM-30339、TM-30335）、オキシントモジュリン製剤：FGF21製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物FGF21製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトFGF21製剤；FGF21のフラグメントまたは誘導体）、摂食抑制薬（例、P-57）等が挙げられる。

[0213] 上記「利尿剤」としては、例えば、キサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチアジド、ポリ5チアジド、メチクロチアジド等）、抗アルドステロン製剤（例、スピロラクトン、エプレレノン、トリウムテレン等）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド等）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

[0214] 上記「抗炎症剤」としては、例えば、アセトアミノフェン、フェナセチン、エテンザミド、スルピリン、アンチピリン、ミグレニン、アスピリン、メフェナム酸、フルフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、ロキソプロフ

エンナトリウム、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、フルルビプロフェン、フェンブフェン、プラノプロフェン、フロクタフェニン、エピリゾール、塩酸チアラミド、ザルトプロフェン、メシル酸ガベキサート、メシル酸カモスタット、ウリナスタチン、コルヒチン、プロベネジド、スルフィンピラゾン、ベンズブロマロン、アロプリノール、金チオリンゴ酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、塩酸モルヒネ、サリチル酸、アトロピン、スコポラミン、モルヒネ、ペチジン、レボルファイノール、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキシモルフォンまたはその塩等の非ステロイド性抗炎症剤が挙げられる。

[0215] 上記「抗痛風剤」としては、例えば、フェブキソスタット (febuxostat)、アロプリノール、プロベネシド、コルヒチン、ベンズブロマロン、フェブキソスタット、クエン酸塩等が挙げられる。

[0216] 上記「化学療法剤」としては、例えば、アルキル化剤（例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド等）、代謝拮抗剤（例、メソトレキセート、5-フルオロウラシル等）、抗癌性抗生物質（例、マイトマイシン、アドリアマイシン等）、植物由来抗癌剤（例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等）、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド等が挙げられる。中でも、5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロン等が好ましい。

[0217] 上記「免疫療法剤」としては、例えば、微生物または細菌成分（例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等）、免疫増強活性のある多糖類（例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等）、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン（例、インターフェロン、インターロイキン（IL）等）、コロニー刺激因子（例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等）等が挙げられ、中でもIL-1、IL-2、IL-12等が好ましい。

[0218] 上記「骨粗鬆症治療剤」としては、例えば、アルファカルシドール(alfacalcidol)、カルシトリオール(calcitriol)、エルカルトニン(elcaltonin)、サ

ケカルシトニン(calcitonin salmon)、エストリオール(estriol)、イプリフラボン(ipriflavone)、パミドロン酸二ナトリウム(pamidronate disodium)、アレンドロン酸ナトリウム水和物(alendronate sodium hydrate)、インカドロン酸二ナトリウム(incadronate disodium) 等が挙げられる。

[0219] 上記「抗痴呆剤」としては、例えば、タクリン(tacrine)、ドネペジル(donepezil)、リバスチグミン(rivastigmine)、ガランタミン(galantamine) 等が挙げられる。

[0220] さらに、併用薬剤としては、プロスタサイクリン製剤・誘導体(例、ベラプロスト、エポプロステノール、イロプロスト、トレプロスチニル等)、プロスタグランジン製剤・誘導体(例、エンプロスチル、アルプロスタジル、リマプロスト、ミソプロストール、オルノプロスチル等)、抗喘息薬(例、サルメテロール、フルチカゾン、モンテルカスト)、関節リウマチ治療剤(例、エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ)、神経再生促進薬(例、Y-128、VX-853、プロサプチド(prosaptide))、抗うつ薬(例、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン)、抗てんかん薬(例、ラモトリジン)、勃起不全改善剤(アポモルフィン、PDE5阻害剤(例、クエン酸シルденаフィル))、尿失禁治療剤(例、塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、塩酸プロピペリン)、排尿困難治療剤(例、ジスチグミン)、アセチルコリン受容体リガンド(例、ABT-594)、エンドセリン受容体拮抗薬(例、ボセンタン、ABT-627)、モノアミン取り込み阻害薬(例、トラマドル)、麻薬性鎮痛薬(例、モルヒネ)、GABA受容体作動薬(例、ギャバペンチン)、 $\alpha 2$ 受容体作動薬(例、クロニジン)、局所鎮痛薬(例、カプサイシン)、抗不安薬(例、ベンゾジアゼピン)、ドーパミン作動薬(例、アポモルフィン)、インターロイキン 1β 阻害薬(例、カナキヌマブ、リロナセプト、アナキンラ)、ミダゾラム、ケトコナゾール等も挙げられる。

[0221] 前記した併用薬剤の投与時期は限定されず、本発明化合物と併用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投

与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

[0222] また、これらの併用薬剤は、2種類以上を適宜の割合で組み合わせても良い。この場合、本発明化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、投与時に本発明化合物と併用薬剤とが組み合わせられていればよい。

[0223] このような投与形態としては、例えば、(1)本発明化合物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2)本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3)本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4)本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5)本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、本発明化合物→併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)が挙げられる。併用薬剤の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物の1重量部に対し、併用薬剤を0.0001~10000重量部用いる。

[0224] 本発明化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む2種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

[0225] 併用薬剤の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物の1重量部に対し、併

用薬剤を0.01～100重量部用いればよい。

実施例

[0226] 本発明は、更に以下の実施例、試験例および製剤例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の実施例中の「室温」は通常約 10 °Cないし約 35 °Cを示す。混合溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。%は、特に断らない限り重量%を示す。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、NHと記載した場合は、アミノプロピルシラン結合シリカゲルを用いた。HPLC（高速液体クロマトグラフィー）において、C18と記載した場合は、オクタデシル結合シリカゲルを用いた。溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。

[0227] 以下の実施例においては下記の略号を使用する。

THF	: テトラヒドロフラン
DMF	: N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO	: ジメチルスルホキシド
ESI	: エレクトロスプレーイオン化法
APCI	: 大気圧化学イオン化
[M+H] ⁺	: 分子イオンピーク
M	: モル濃度
N	: 規定濃度
HPLC	: 高速液体クロマトグラフィー
TFA	: トリフルオロ酢酸
DBU	: 1, 8-ジアザミシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン
CDI	: 1, 1'-カルボニルジイミダゾール
WSC	: 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド
塩酸塩	
HOBt	: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

[0228] ^1H NMR (プロトン核磁気共鳴スペクトル) はフーリエ変換型NMRで測定した。解析にはACD/SpecManager (商品名) などを用いた。水酸基やアミノ基などのプロトンが非常に緩やかなピークについては記載していない。

MS (マススペクトル) は、LC/MS (液体クロマトグラフ質量分析計) により測定した。イオン化法としては、ESI (ElectroSpray Ionization、エレクトロスプレーイオン化) 法、または、APCI (Atmospheric Pressure Chemical Ionization、大気圧化学イオン化) 法を用いた。データは実測値 (found) を記載した。通常、分子イオンピークが観測されるが、tert-ブトキシカルボニル基 (-Boc) を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、tert-ブトキシカルボニル基あるいはtert-ブチル基が脱離したピークが観測されることもある。また、水酸基 (-OH) を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、 H_2O が脱離したピークが観測されることもある。塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークもしくはフラグメントイオンピークが観測される。

元素分析値 (Anal.) は、計算値 (Calcd) と実測値 (Found) を記載した。

[0229] 実施例 1

5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0230] A) 3-アセトアミド-4-クロロフェニル アセタート

3-アミノ-4-クロロフェノール (48.5 g) のピリジン溶液 (80 mL) に、無水酢酸 (96.0 mL) を氷冷下加えた。混合物を室温で2時間攪拌後、減圧下濃縮し、得られた残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化を行い、標題化合物 (62.2 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.11 (3H, s), 2.67 (3H, s), 6.97 (1H, dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.61 (1H, s), 9.56 (1H, brs).

[0231] B) N-(4-アセチル-2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)アセトアミド

3-アセトアミド-4-クロロフェニル アセタート (10.0 g)、塩化ナトリウム

ム (2.6 g) および塩化アルミニウム (17.6 g) の混合物を130°Cで4時間攪拌した後、室温まで冷却した。反応物にメタノール (80 mL) および水 (20 mL) を加え、室温で1時間攪拌、さらに水 (350 mL) を加え室温で攪拌した。得られた固体をろ取、水洗し、標題化合物 (7.9 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.17 (3H, s), 2.66 (3H, s), 7.22 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 9.49 (1H, brs), 11.93 (1H, brs).

[0232] C) (E)-N-(2-クロロ-4-(3-(3-フルオロピリジン-2-イル)アクリロイル)-5-ヒドロキシフェニル)アセトアミド

N-(4-アセチル-2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)アセトアミド (20.0 g) および3-フルオロピリジン-2-カルバルデヒド (13.2 g) のエタノール (300 mL) 溶液に水酸化ナトリウム (10.5 g) を氷冷下加えた。混合物を室温で終夜攪拌後、水および1規定塩酸 (350 mL) を加え、1時間攪拌した。得られた固体をろ取、水で洗浄して標題化合物 (20.9 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.20 (3H, s), 7.57-7.61 (1H, m), 7.82 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 7.85-7.89 (2H, m), 7.94 (1H, s), 8.27 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 8.57 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 9.50 (1H, brs), 11.73 (1H, brs).

[0233] D) N-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)アセトアミド

(E)-N-(2-クロロ-4-(3-(3-フルオロピリジン-2-イル)アクリロイル)-5-ヒドロキシフェニル)アセトアミド (5.35 g) のエタノール (245 mL) 溶液に1%水酸化カリウムエタノール (10.0 mL) 溶液を室温で加えた。混合物を50°Cで5時間攪拌後、室温まで冷却し、得られた固体をろ取、水で洗浄して標題化合物 (4.05 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.16 (3H, s), 3.03 (1H, dd, $J = 17.2, 4.4$ Hz), 3.36 (1H, dd, $J = 17.2, 9.2$ Hz), 6.12 (1H, dd, $J = 9.2, 4.4$ Hz), 7.54-7.58 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.85 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 9.54 (1H, brs).

[0234] E) N-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)アセトアミド

N-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)アセトアミド (12.0 g) のトリフルオロ酢酸 (240 mL) 溶液にトリエチルシラン (115 mL) を室温に加えた。混合物を室温で3日間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (7.10 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.15-2.32 (4H, m), 2.38-2.47 (1H, m), 2.80-2.86 (1H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 5.43 (1H, dd, $J = 10.4, 1.2$ Hz), 7.08 (1H, s), 7.30-7.34 (1H, m), 7.43-7.46 (2H, m), 7.96 (1H, brs), 8.47 (1H, d, $J = 4.8$ Hz).

[0235] F) 6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)クロマン-7-アミン

N-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)アセトアミド (7.10 g) のメタノール (220 mL) 溶液に2規定塩酸 (11 mL) を室温に加えた。混合物を終夜加熱還流した後、室温まで冷却し、溶媒を減圧下留去した。残渣を1規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (6.04 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.12-2.18 (1H, m), 2.33-2.43 (1H, m), 2.73-2.79 (1H, m), 2.87-2.95 (1H, m), 3.89 (2H, brs), 5.37-5.41 (1H, m), 6.34 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.26-7.32 (1H, m), 7.41-7.46 (1H, m), 8.47 (1H, m).

[0236] G) N-(2-クロロ-3-(((6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド

N-(2-クロロ-3-ホルミルピリジン-4-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド (1.55 g) および6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)クロマン-7-アミン (1.80 g) のトルエン (60 mL) 溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物 (10 mg) を加え、4時間加熱還流した。反応混合物を0°Cまで冷却した後、水素化ホウ素ナトリウム (0.49 g) ついでエタノール (20 mL) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、0°Cまで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (2.10 g) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺503.2.

[0237] H) 5-クロロ-3-((6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

N-(2-クロロ-3-(((6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド (2.1 g) の6規定塩酸 (50 mL) 溶液を5時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をTHF (50 mL) に溶解した後、CDI (2.0 g) およびDBU (1.9 mL) を加えた。反応混合物を終夜室温で攪拌後、1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (0.7 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.11-2.42 (2H, m), 2.77-3.14 (2H, m), 4.44-4.61 (1H, m), 4.72-4.88 (1H, m), 5.51 (1H, dd, J = 9.5, 2.3 Hz), 6.80 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.07 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.54 (1H, dt, J = 8.5, 4.4 Hz), 7.81 (1H, t, J = 9.5 Hz), 8.10 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.47 (1H, d, J = 4.5 Hz), 10.24 (1H, brs).

MS (ESI+): [M+H]⁺445.3.

[0238] 実施例 2

5-クロロ-3-((2S)-6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンのラセミ体 (394 mg) をHPLC (カラム : CHIRALCEL OJ (MC001)、50 mmID×500 mL、ダイセル化学工業製、移動相 : エタノール) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (184 mg) を得た。なお、絶対配置は、X線結晶構造解析法により決定した。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.15-2.41 (2H, m), 2.81-3.08 (2H, m), 4.53 (1H, dd, $J = 14.9, 3.2$ Hz), 4.67-4.91 (1H, m), 5.52 (1H, dd, $J = 9.7, 2.3$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.07 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.54 (1H, dt, $J = 8.5, 4.3$ Hz), 7.82 (1H, ddd, $J = 10.2, 8.7, 1.2$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.48 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 10.27 (1H, s).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+445.1$.

$[\alpha]_D^{20} +53.4$ (c 0.49, DMSO)

[0239] 実施例 3

5-クロロ-3-((2R)-6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンのラセミ体 (394 mg) をHPLC (カラム : CHIRALCEL OJ (MC001)、50 mmID×500 mL、ダイセル化学工業製、移動相 : エタノール) にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物 (162 mg) を得た。なお、絶対配置は、X線結晶構造解析法により決定した。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.11-2.41 (2H, m), 2.78-3.10 (2H, m), 4.53 (1H, dd, $J = 14.8, 3.1$ Hz), 4.71-4.89 (1H, m), 5.52 (1H, dd, $J = 9.6, 2.2$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.07 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.54

(1H, dt, J = 8.5, 4.4 Hz), 7.82 (1H, ddd, J = 10.3, 8.7, 1.2 Hz), 8.10 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.48 (1H, d, J = 4.5 Hz), 10.27 (1H, brs).

MS (ESI+): [M+H]⁺445.1.

[α]_D²⁰ -61.5 (c 0.48, DMSO)

[0240] 実施例4

3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0241] A) 3-アセトアミド-4-メチルフェニル アセタート

3-アミノ-4-メチルフェノール (16.1 g) のピリジン溶液 (40 mL) に、無水酢酸 (37.1 mL) を氷冷下加えた。混合物を室温で2時間攪拌後、減圧下濃縮し、得られた残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化を行い、標題化合物 (25.9 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.28 (3H, s), 6.80 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz), 6.98 (1H, brs), 7.16 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[0242] B) N-(4-アセチル-5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)アセトアミド

3-アセトアミド-4-メチルフェニル アセタート (10.0 g)、塩化ナトリウム (2.8 g) および塩化アルミニウム (19.3 g) の混合物を130°Cで4時間攪拌した後、室温まで冷却した。反応物にメタノール (80 mL) および水 (20 mL) を加え、室温で1時間攪拌、さらに水 (350 mL) を加え室温で攪拌した。得られた固体をろ取、水洗し、標題化合物 (7.7 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.10 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.54 (3H, s), 7.43 (1H, s), 7.67 (1H, s), 9.19 (1H, brs), 11.94 (1H, brs).

[0243] C) (E)-N-(4-(3-(3-フルオロピリジン-2-イル)アクリロイル)-5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)アセトアミド

N-(4-アセチル-5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)アセトアミド (20.0 g) および3-フルオロピリジン-2-カルバルデヒド (13.2 g) のエタノール (400

mL) 溶液に水酸化ナトリウム (11.6 g) を氷冷下加えた。混合物を室温で終夜攪拌後、水および1規定塩酸 (350 mL) を加え、1時間攪拌した。得られた固体をろ取、水で洗浄して標題化合物 (23.1 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.12 (3H, s), 2.26 (3H, s), 7.57–7.62 (2H, m), 7.84–7.90 (3H, m), 8.30 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 8.58 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 9.24 (1H, brs), 11.05 (1H, brs).

[0244] D) N-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)アセトアミド

(E)-N-(4-(3-(3-フルオロピリジン-2-イル)アクリロイル)-5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)アセトアミド (5.00 g) のエタノール (245 mL) 溶液に1%水酸化カリウムエタノール (10.0 mL) 溶液を室温で加えた。混合物を50°Cで5時間攪拌後、室温まで冷却し、得られた固体をろ取、水で洗浄して標題化合物 (3.60 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.11 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.93 (1H, dd, $J = 17.0, 4.1$ Hz), 3.40–3.52 (1H, m), 6.02 (1H, dd, $J = 9.6, 2.8$ Hz), 7.46 (1H, s), 7.51–7.57 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.77–7.89 (1H, m), 8.42 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 9.25 (1H, brs).

[0245] E) 2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチルクロマン-7-アミン

N-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)アセトアミド (10.6 g) のトリフルオロ酢酸 (200 mL) 溶液にトリエチルシラン (108 mL) を室温で加え、混合物を終夜加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。得られた化合物に6規定塩酸 (150 mL) を加え、混合物を5時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、1規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、

溶媒を減圧下留去した。残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化し、標題化合物 (6.2g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.96 (3H, s), 2.04-2.09 (1H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.59-2.65 (1H, m), 2.75-2.83 (1H, m), 4.61 (2H, brs), 5.25 (1H, dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz), 6.03 (1H, s), 6.63 (1H, s), 7.48-7.53 (1H, m), 7.75-7.80 (1H, m), 8.44-8.46 (1H, m).

[0246] F) 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ニコチン酸

2,2,6,6-テトラメチルピペリジン (11.1 g) のTHF (100 mL) 溶液に、1.6 M *n*-ブチルリチウム ヘキサン溶液 (65.4 mL) を、 -78°C で滴下した。同温で30分間攪拌した後、2-(トリフルオロメチル)ニコチン酸 (5.0 g) のTHF (80 mL) 溶液を、 -78°C で滴下した。同温で20分間攪拌した後、 -50°C まで昇温し、さらに1時間攪拌した。この溶液を、別途 -15°C で攪拌しているヘキサクロロエタン (15.5 g) のTHF (20 mL) 溶液に滴下した後、室温まで昇温し、一晩攪拌した。反応混合物に水を加えた後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、さらにジエチルエーテルを加え、得られた水層を1規定塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、標題化合物を得た。このものはこれ以上精製することなく次の工程に用いた。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.80 (1H, d, $J = 5.3$ Hz).

[0247] G) エチル 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ニコチナート

工程Fで得られた4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ニコチン酸にチオニルクロリド (30 mL) を加え、混合物を2時間還流加熱した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣にエタノール (100 mL) を加え、混合物を2時間還流加熱した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (4.6 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.48 (2H, q, $J =$

7.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.66 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[0248] H) エチル 4-アジド-2-(トリフルオロメチル)ニコチナート

エチル 4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ニコチナート (4.6 g) のDMF (40 mL) 溶液に、アジ化ナトリウム (9.4 g) を加え、50°Cで一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (1.5 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.44 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.30 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.69 (1H, d, J = 5.7 Hz).

[0249] I) エチル 4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ニコチナート

エチル 4-アジド-2-(トリフルオロメチル)ニコチナート (1.5 g) のエタノール (50 mL) 溶液に10% パラジウム-炭素 (0.2 g) を加え、水素雰囲気下室温にて2時間攪拌した。不溶物をセライトにより除去した後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (0.88 g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.48 (2H, brs), 6.69 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.25 (1H, d, J = 6.0 Hz).

[0250] J) (4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メタノール

水素化アルミニウムリチウム (139 mg) のTHF (10 mL) 懸濁液に、氷冷下、エチル 4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ニコチナート(429 mg) のTHF (10 mL) 溶液を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物を氷冷後、水を加え、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (345 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.84 (2H, s), 5.04 (2H, brs), 6.70 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.19 (1H, d, J = 5.7 Hz).

[0251] K) 4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒド

(4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メタノール (342 mg) のTHF (7.0 mL) 溶液に二酸化マンガン(IV) (1.24 g) を加えて、60°Cで終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化し、標題化合物 (328 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.71 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 10.36 (1H, d, $J = 1.5$ Hz).

[0252] L) 3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロマン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒド (4.78 g) および2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチルクロマン-7-アミン (5.00 g) のトルエン (80 mL) 溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物(184 mg)を加え、70°Cで2時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液ついで飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をTHF (100 mL) に溶解した後、その溶液を、氷冷した水素化リチウムアルミニウム(1.47 g) のTHF (100 mL) 懸濁液に滴下した。反応混合物を氷冷下、1時間攪拌した後、水を加え、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をTHF (100 mL)に溶解した後、CDI (2.00 g) およびDBU (1.90 mL) を加えた。反応混合物を終夜室温で攪拌後、1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (8.00 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.05 (3H, s), 2.12-2.23 (1H, m), 2.24-2.42 (1H, m), 2.71-2.89 (1H, m), 2.89-3.15 (1H, m), 4.50-4.69 (1H, m), 5

.02 (1H, d, J = 15.5 Hz), 5.35–5.52 (1H, m), 6.84–6.92 (1H, m), 7.00–7.13 (2H, m), 7.53 (1H, dt, J = 8.0, 4.1 Hz), 7.72–7.87 (1H, m), 8.39 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.47 (1H, d, J = 4.5 Hz), 10.30 (1H, brs).

MS (ESI+): [M+H]⁺459.4.

[0253] 実施例 5

3-((2R)-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンのラセミ体 (450 mg) をSFC (カラム : CHIRALCEL ODH (KC003)、20 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相 : 二酸化炭素/エタノール = 77 0/230) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (215 mg) を得た。なお、絶体配置は、X線構造解析により決定した。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 2.05 (3H, s), 2.13–2.41 (2H, m), 2.75–3.02 (2H, m), 4.58 (1H, d, J = 15.5 Hz), 5.02 (1H, d, J = 15.3 Hz), 5.43 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.86 (1H, s), 6.99–7.12 (2H, m), 7.40–7.58 (1H, m), 7.80 (1H, t, J = 9.4 Hz), 8.39 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.47 (1H, d, J = 4.6 Hz), 10.30 (1H, s).

MS (ESI+): [M+H]⁺459.4.

[α]_D²⁰ -51.6 (c 0.55, DMSO)

[0254] 実施例 6

3-((2S)-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンのラセミ体 (450 mg) をSFC (カラム : CHIRALCEL ODH (KC003)、20

mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相：二酸化炭素/エタノール = 77
0/230) にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物 (200 mg) を得た。な
お、絶体配置は、X線構造解析により決定した。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 2.05 (3H, s), 2.13–2.40 (2H, m), 2.73–3.09
(2H, m), 4.58 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 5.02 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 5.43
(1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.86 (1H, s), 6.95–7.12 (2H, m), 7.53 (1H, dt, J
= 8.2, 3.9 Hz), 7.80 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 5.3$ Hz),
8.47 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 10.30 (1H, s).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+459.4$.

$[\alpha]_D^{20} +50.5$ (c 0.55, DMSO)

[0255] 実施例 7

5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ク
ロメン-7-イル)-8-メチル-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オ
ン

[0256] A) 3-アジド-5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)ピリジン

3,5-ジクロロイソニコチンアルデヒド (7.5 g) のDMF (30 mL) 溶液にアジ
化ナトリウム (3.1 g) を加え、50°Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温ま
で冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、硫酸マ
グネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (50 mL) に
溶解させた後、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.8 g) を加え、室温にて終
夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え溶液とし
た後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液ついで飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナト
リウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト
グラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (5.8 g) を得た
。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.49 (6H, s), 5.68 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8
.38 (1H, s).

[0257] B) 5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)ピリジン-3-アミン

臭化コバルト(0.7 g)のエタノール(75 mL)溶液に氷冷下、2,2'-ビピリジン(1.54 g)を加えた後、5-10°Cで、水素化ホウ素ナトリウム(1.4 g)を加えた。反応混合物に3-アジド-5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)ピリジン(7.5 g)のエタノール(30.0 mL)溶液を加えた後、0-5°Cで1時間攪拌した。反応混合物に酢酸(10 mL)を加え、さらに酢酸エチルを加えた。溶液を水にあけ、2規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物(5.8 g)を得た。
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.47 (6H, s), 4.71 (2H, brs), 5.73 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.91 (1H, s).

[0258] C) 2-ブromo-5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)ピリジン-3-アミン

5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)ピリジン-3-アミン(2.0 g)の酢酸(40 mL)溶液に酢酸ナトリウム(2.4 g)を加え、さらに10°Cで臭素(0.5 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液に注いだ後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ついで飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH、酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物(1.0 g)ならびに副生成物として、2,6-ジブromo-5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)ピリジン-3-アミン(0.7 g)を得た。
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.48 (6H, s), 5.23 (2H, brs), 5.69 (1H, s), 7.69 (1H, s)

[0259] D) 5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)-2-メチルピリジン-3-アミン

2-ブromo-5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)ピリジン-3-アミン(2.00 g)、メチルボロン酸(0.51 g)、トリシクロヘキシルホスフィン(0.25 g)及び酢酸パラジウム(II)(0.10 g)のトルエン(40 mL)溶液にリン酸三カリウム(5.28 g)及び水(2.0 mL)を加えて、アルゴン雰囲気下、100°Cで23時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（1.10 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.37 (3H, s), 3.48 (6H, s), 4.64 (2H, brs), 5.74 (1H, s), 7.85 (1H, s).

[0260] E) 3-アミノ-5-クロロ-2-メチルイソニコチンアルデヒド

5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)-2-メチルピリジン-3-アミン（1.6 g）のTHF（18 mL）溶液に3規定塩酸（17.4 mL）を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を 0°C に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物（1.20 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.43 (3H, s), 6.41 (2H, brs), 7.86 (1H, s), 10.51 (1H, s).

[0261] F) 5-クロロ-4-(((6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル) 3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)アミノ)メチル)-2-メチルピリジン-3-アミン

3-アミノ-5-クロロ-2-メチルイソニコチンアルデヒド（1.20 g）及び6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)クロマン-7-アミン（1.96 g）のトルエン（18 mL）溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物（0.13 g）を加え、窒素雰囲気下 100°C で18時間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をTHF（18 mL）およびエタノール（14 mL）に溶解し、 0°C まで冷却した後、水素化ホウ素ナトリウム（1.06 g）を加えた。反応混合物を室温で4.5時間攪拌後、 0°C まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で1時間攪拌した。酢酸エチルを加えて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（2.03 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.09-2.26 (1H, m), 2.30-2.51 (4H, m), 2.69-2.86 (1H, m), 2.86-3.04 (1H, m), 3.96 (1H, t, $J = 5.3$ Hz), 4.27 (2H,

s), 4.37 (2H, d, J = 5.3 Hz), 5.44 (1H, d, J = 10.6 Hz), 6.47 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.32 (1H, dt, J = 8.6, 4.2 Hz), 7.40-7.52 (1H, m), 7.95 (1H, s), 8.49 (1H, d, J = 4.9 Hz).

[0262] G) 5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-メチル-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

5-クロロ-4-(((6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル) 3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)アミノ)メチル)-2-メチルピリジン-3-アミン(2.03 g) 及びCDI (2.66 g) のTHF (45 mL) 溶液にDBU (2.50 g) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (1.70 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.14-2.30 (1H, m), 2.34-2.57 (4H, m), 2.83-3.14 (2H, m), 4.62-4.92 (2H, m), 5.37-5.54 (1H, m), 6.91-7.00 (1H, m), 7.20-7.28 (2H, m), 7.28-7.38 (1H, m), 7.40-7.51 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 4.5 Hz).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺458.9.

[0263] 実施例 8

5-クロロ-3-((2R)-6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-メチル-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-メチル-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オンのラセミ体 (1500 mg) をSFC (カラム: CHIRALCEL IA (MB001)、20 mmID × 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/エタノール = 660/340) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (794 mg) を得た。なお、絶体配置は、X線結晶構造解析法により決定した。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.14–2.39 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.79–3.16 (2H, m), 4.48–4.67 (1H, m), 4.75–4.95 (1H, m), 5.52 (1H, dd, $J = 9.7$, 2.2 Hz), 7.08 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.54 (1H, dt, $J = 8.5$, 4.3 Hz), 7.82 (1H, ddd, $J = 10.3$, 8.6, 1.2 Hz), 8.09 (1H, s), 8.48 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 9.37 (1H, s).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+458.9$.

$[\alpha]_D^{20}$ -61.3 (c 0.47, DMSO)

[0264] 実施例 9

5-クロロ-3-((2S)-6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-メチル-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-メチル-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オンのラセミ体 (1500 mg) をSFC (カラム: CHIRALCEL IA (MB001)、20 mmID \times 250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/エタノール = 660/340) にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物 (770 mg) を得た。なお、絶体配置は、X線結晶構造解析法により決定した。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.13–2.38 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.77–3.10 (2H, m), 4.46–4.67 (1H, m), 4.76–4.95 (1H, m), 5.52 (1H, dd, $J = 9.6$, 2.1 Hz), 7.08 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.54 (1H, dt, $J = 8.6$, 4.4 Hz), 7.82 (1H, ddd, $J = 10.3$, 8.7, 1.2 Hz), 8.09 (1H, s), 8.48 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 9.37 (1H, s).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+458.9$.

$[\alpha]_D^{20}$ +61.5 (c 0.46, DMSO)

[0265] 実施例 10

5-クロロ-8-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0266] A) 5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)-2-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ピリジン-3-アミン

2-ブロモ-5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)ピリジン-3-アミン (1.5 g)、3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキサゾール (1.5 g) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.6 g) のDMF (35 mL) 溶液に、2規定炭酸ナトリウム水溶液 (8.0 mL) を加えて、アルゴン雰囲気下、90°Cで2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (1.6 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.21 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.51 (6H, s), 4.71 (2H, brs), 5.79 (1H, s), 8.00 (1H, s).

[0267] B) 5-クロロ-2-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-(((2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)アミノ)メチル)ピリジン-3-アミン

5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)-2-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ピリジン-3-アミン (1.56 g) と2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチルクロマン-7-アミン (1.49 g) のトルエン (60 mL) 溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物 (0.50 g) を加え、窒素雰囲気下120°Cで1時間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をTHF (45 mL) およびエタノール (60 mL) に溶解し、0°Cまで冷却した後、水素化ホウ素ナトリウム (0.79 g) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、0°Cまで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で1時間攪拌した。酢酸エチルを加えて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物

(1.26 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.07 (3H, s), 2.12–2.22 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.38–2.52 (1H, m), 2.71–2.84 (1H, m), 2.86–3.05 (1H, m), 3.30 (1H, brs), 4.39 (2H, brs), 4.43 (2H, s), 5.36–5.48 (1H, m), 6.47 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.31 (1H, dt, $J = 8.4, 4.3$ Hz), 7.45 (1H, ddd, $J = 9.8, 8.5, 1.3$ Hz), 8.11 (1H, s), 8.49 (1H, d, $J = 4.9$ Hz)

[0268] C) 5-クロロ-8-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

5-クロロ-2-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-(((2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)アミノ)メチル)ピリジン-3-アミン (1.26 g) 及びトリエチルアミン (1.29 g) のTHF (36 mL) 溶液に炭酸ビス(トリクロロメチル) (0.83 g) のTHF (12 mL) 溶液を0℃で添加し、1時間攪拌した。炭酸カリウム (3.53 g) 及びアセトニトリル (36 mL) を加え、室温で終夜攪拌後、0℃まで冷却し、水を添加した。酢酸エチルを加えて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (1.16 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.20 (4H, m), 2.25 (3H, s), 2.35–2.42 (3H, m), 2.42–2.57 (1H, m), 2.80–3.12 (2H, m), 4.64–4.97 (2H, m), 5.35–5.52 (1H, m), 6.46 (1H, s), 6.83–6.91 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.28–7.37 (1H, m), 7.38–7.53 (1H, m), 8.30 (1H, s), 8.41–8.55 (1H, m).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+520.1$.

[0269] 実施例 1 1

(-)-5-クロロ-8-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

5-クロロ-8-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オンのラセミ体 (1200 mg) をSFC (カラム: CHIRALCEL ODH (KC003)、20 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/エタノール = 600/400) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (517 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.07 (3H, s), 2.10-2.22 (4H, m), 2.25-2.39 (4H, m), 2.73-3.02 (2H, m), 4.59 (1H, dd, $J = 16.0, 3.8$ Hz), 4.99 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 5.43 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.88 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.53 (1H, dt, $J = 8.5, 4.3$ Hz), 7.81 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 8.30 (1H, s), 8.43-8.56 (1H, m), 9.24 (1H, s).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+520.1$.

$[\alpha]_D^{20}$ -37.8 (c 0.46, DMSO)

[0270] 実施例 1 2

(+)-5-クロロ-8-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

5-クロロ-8-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オンのラセミ体 (1200 mg) をSFC (カラム: CHIRALCEL ODH (KC003)、20 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/エタノール = 600/400) にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物 (534 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.07 (3H, s), 2.10-2.23 (4H, m), 2.26-2.40 (4H, m), 2.69-3.05 (2H, m), 4.59 (1H, dd, $J = 15.7, 3.7$ Hz), 4.99 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 5.43 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 6.88 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.53 (1H, dt, $J = 8.3, 4.3$ Hz), 7.81 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 8.30 (1H, s), 8.47 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 9.24 (1H, s).

MS (ESI+): [M+H]⁺520.1.

[α]_D²⁰ +47.6 (c 0.46, DMSO)

[0271] 実施例 13

5-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0272] A) 5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)-2-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-アミン

2-ブロモ-5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)ピリジン-3-アミン (2.0 g)、1,3,5-トリメチル-4-(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 (2.2 g) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.82 g) のDMF (50 mL) 溶液に、2規定炭酸ナトリウム水溶液 (10.7 mL) を加えて、アルゴン雰囲気下、100°Cで7.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (2.4 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.14 (6H, d, J = 1.1 Hz), 3.50 (6H, s), 3.76 (3H, s), 4.74 (2H, s), 5.79 (1H, s), 7.97 (1H, s).

[0273] B) 5-クロロ-4-(((2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)アミノ)メチル)-2-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-アミン

5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)-2-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-アミン (2.34 g) と 2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチルクロマン-7-アミン (2.14 g) のトルエン (85 mL) 溶液に p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.43 g) を加え、窒素雰囲気下 100°C で 1 時間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を

留去した。残渣をTHF (64 mL) およびエタノール (85 mL) に溶解し、0°Cまで冷却した後、水素化ホウ素ナトリウム (1.50 g) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、0°Cまで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で1時間攪拌した。酢酸エチルを加えて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (2.64 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.07 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.19-2.25 (1H, m), 2.34-2.52 (1H, m), 2.72-2.85 (1H, m), 2.88-3.03 (1H, m), 3.33 (1H, brs), 3.77 (3H, s), 4.36 (2H, s), 4.42 (2H, s), 5.38-5.47 (1H, m), 6.48 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.30 (1H, dt, $J = 8.4, 4.3$ Hz), 7.39-7.50 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.49 (1H, dt, $J = 4.7, 1.2$ Hz).

[0274] C) 5-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

5-クロロ-4-(((2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)アミノ)メチル)-2-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-アミン (2.63 g) 及びトリエチルアミン (2.62 g) のTHF (36 mL)溶液に炭酸ビス(トリクロロメチル) (1.69 g) のTHF (12 mL) 溶液を0°Cで添加し、1時間攪拌した。炭酸カリウム (7.17 g) とアセトニトリル (36 mL) を加え、室温で4時間、60°Cで1時間攪拌した。0°Cまで冷却し、水を添加し、酢酸エチルを加えて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (2.50 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.17 (3H, s), 2.18-2.21 (6H, m), 2.21-2.29 (1H, m), 2.35-2.57 (1H, m), 2.78-3.14 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.66-4.95 (2H, m), 5.43 (1H, dd, $J = 10.6, 1.5$ Hz), 6.56 (1H, s), 6.83-6.91 (

1H, m), 7.04 (1H, s), 7.27-7.36 (1H, m), 7.39-7.50 (1H, m), 8.28 (1H, s), 8.40-8.53 (1H, m).

MS (ESI+): [M+H]⁺533.1.

[0275] 実施例 1 4

(+)-5-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

5-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オンのラセミ体 (2500 mg) をSFC (カラム: CHIRALCEL ODH (KC003)、20 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/エタノール = 600/400) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (1040 mg) を得た。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 2.00-2.12 (9H, m), 2.13-2.39 (2H, m), 2.69-3.07 (2H, m), 3.68 (3H, s), 4.57 (1H, dd, J = 16.0, 3.9 Hz), 4.98 (1H, d, J = 16.1 Hz), 5.43 (1H, d, J = 10.1 Hz), 6.88 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.53 (1H, dt, J = 8.4, 4.1 Hz), 7.80 (1H, t, J = 9.2 Hz), 8.26 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.47 (1H, d, J = 4.6 Hz).

MS (ESI+): [M+H]⁺533.1.

[α]_D²⁰ +45.6 (c 0.41, DMSO)

[0276] 実施例 1 5

(-)-5-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

5-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オンのラセミ体 (2500 mg) をSFC (カラム: CHIRALCEL ODH (KC003)、20 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動

相：二酸化炭素/エタノール = 600/400) にて分取し、保持時間の大きい方の標題化合物 (1050 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 1.99–2.12 (9H, m), 2.13–2.38 (2H, m), 2.72–3.04 (2H, m), 3.68 (3H, s), 4.57 (1H, dd, $J = 16.1, 3.7$ Hz), 4.98 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 5.43 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 6.88 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.53 (1H, dt, $J = 8.5, 4.2$ Hz), 7.80 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 8.26 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.47 (1H, d, $J = 4.6$ Hz).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+533.1$.

$[\alpha]_D^{20}$ -38.3 (c 0.42, DMSO)

[0277] 実施例 16

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-メトキシ-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0278] A) tert-ブチル 4-アミノ-2,6-ジクロロニコチナート

tert-ブチル 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2,6-ジクロロニコチナート (38.0 g) の酢酸エチル (240 mL) 溶液に4規定塩化水素酢酸エチル溶液 (240 mL) を加えて室温にて攪拌した。反応混合物を氷冷し、4規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化し、標題化合物 (16.1 g) を得た。さらに母液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (7.3 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.60 (9H, s), 5.74 (2H, brs), 6.51 (1H, s).

[0279] B) 4-アミノ-2,6-ジクロロニコチンアルデヒド

水素化アルミニウムリチウム (6.75 g) のTHF (200 mL) 懸濁液に、tert-ブチル 4-アミノ-2,6-ジクロロニコチナート (23.4 g) のTHF (150 mL) 溶液を氷冷下で滴下した。反応混合物を氷冷下1時間攪拌した後、硫酸ナトリウム十水和物を加え、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を減圧下濃縮し

た後、トルエン (200 mL) およびTHF (150 mL) の混合液に溶解し、二酸化マンガン(IV) (38.7 g) を加えた。混合物を80°Cで3時間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を減圧下濃縮して標題化合物 (13.3 g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.47–5.74 (1H, m), 6.55 (1H, s), 8.74 (1H, brs), 10.39 (1H, s).

[0280] C) 4-アミノ-6-クロロ-2-シクロプロピルニコチンアルデヒド

4-アミノ-2,6-ジクロロニコチンアルデヒド (4.0 g)、シクロプロピルボロン酸 (1.9 g)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.6 g) およびリン酸三カリウム (15.6 g) のトルエン (64 mL)-水 (3.2 mL) 混合溶液に酢酸パラジウム(II) (0.2 g) を室温で加えた。混合物をマイクロウェーブ照射下、180°Cで5時間攪拌後、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (1.2 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.01–1.08 (2H, m), 1.24–1.28 (2H, m), 2.35–2.48 (1H, m), 6.34 (1H, s), 10.62 (1H, s).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 197.2.

[0281] D) 4-アミノ-2-シクロプロピル-6-メトキシニコチンアルデヒド

4-アミノ-6-クロロ-2-シクロプロピルニコチンアルデヒド (519 mg)、5-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1',3',5'-トリフェニル-1'H-1,4'-ビピラゾール (67 mg) および炭酸セシウム (2580 mg) のメタノール (12 mL) 溶液にトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (97 mg) を室温で加えた。混合物をマイクロウェーブ照射下、100°Cで1時間攪拌後、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (261 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.94–1.03 (2H, m), 1.23–1.30 (2H, m), 2.39–2.51 (1H, m), 3.85 (3H, s), 5.63 (1H, s), 10.53 (1H, s).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+193.3$.

[0282] E) 3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-メトキシ-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

4-アミノ-2-シクロプロピル-6-メトキシニコチンアルデヒド(2.5 g) の酢酸 (45 mL) 溶液に6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)クロマン-7-アミン(4.2 g) を室温で加えた。混合物を室温で16時間攪拌後、 0°C まで冷却し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (8.3 g) を加えた。混合物を室温で16時間攪拌後、 0°C まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液ついで飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をTHF (30 mL) に溶解した後、CDI (6.3 g) およびDBU (5.9 mL) を室温で加えた。反応混合物を 60°C で16時間攪拌後、水を加えた。得られた固体をろ取、水で洗浄して標題化合物 (4.7 g) を得た。ろ液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (0.7 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 0.78–0.98 (4H, m), 1.84 (1H, dq, $J = 8.4, 4.1$ Hz), 2.14–2.42 (2H, m), 2.75–3.09 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.57–4.74 (1H, m), 4.77–4.92 (1H, m), 5.50 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 5.93 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.54 (1H, dt, $J = 8.5, 4.4$ Hz), 7.81 (1H, ddd, $J = 10.3, 8.6, 1.2$ Hz), 8.47 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 9.78 (1H, s)

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+481.1$.

[0283] 実施例 17

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-

イル)-5-シクロプロピル-4,6-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2,7(1H,3H)-ジオン

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-メトキシ-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン (5.4 g) の6規定塩酸 (135 mL) 溶液を110°Cで2日間攪拌後、0°Cまで冷却し、8規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製して標題化合物 (4.8 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 0.70-1.02 (4H, m), 1.67-1.83 (1H, m), 2.14-2.37 (2H, m), 2.78-3.03 (2H, m), 4.34-4.77 (2H, m), 5.36-5.58 (2H, m), 6.85-7.12 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.54 (1H, dt, $J = 8.5, 4.4$ Hz), 7.68-7.94 (1H, m), 8.47 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 9.79 (1H, s), 10.48 (1H, brs).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+467.2$.

[0284] 実施例 18

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-4,6-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2,7(1H,3H)-ジオン (4.8 g)、水素化ナトリウム (60%、油状) (0.5 g) およびトリメチルシリルジフルオロ(フルオロスルホニル)アセテート (5.1 g) のアセトニトリル (150 mL)/DMF (75 mL) 混合溶液にフッ化セシウム (0.2 g) を氷冷下加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下、室温で5時間攪拌後、0°Cまで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で

精製後、酢酸エチル/メタノールから結晶化し、標題化合物 (1.3 g) を得た。

。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 0.76-1.05 (4H, m), 1.73-1.94 (1H, m), 2.21 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.83-3.17 (2H, m), 4.61-4.82 (1H, m), 4.82-4.96 (1H, m), 5.51 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.11 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.28-7.40 (1H, m), 7.46-7.61 (2H, m), 7.73-7.92 (1H, m), 8.47 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 10.03 (1H, s).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+517.1$.

[0285] 実施例 19

3-((2R)-6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンのラセミ体 (1267 mg) をSFC (カラム: CHIRALCEL ODH (KC003)、20 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭素/イソプロピルアルコール/アセトニトリル = 700/150/150) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (598 mg) を得た。なお、絶体配置は、X線結晶構造解析法により決定した。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 0.77-0.98 (4H, m), 1.79-2.01 (1H, m), 2.11-2.41 (2H, m), 2.69-3.11 (2H, m), 4.61-4.80 (1H, m), 4.83-4.99 (1H, m), 5.51 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 6.11 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.26-7.41 (1H, m), 7.48-7.60 (2H, m), 7.71-7.89 (1H, m), 8.47 (1H, brs), 10.04 (1H, s).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+517.2$.

$[\alpha]_D^{20} -59.3$ (c 0.38, DMSO)

[0286] 実施例 20

3-((2S)-6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメ

ン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロピリド
[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-
7-イル)-5-シクロプロピル-7-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロピリド[4,
3-d]ピリミジン-2(1H)-オンのラセミ体 (1267 mg) をSFC (カラム: CHIRALCE
L ODH (KC003)、20 mmID×250 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: 二酸化炭
素/イソプロピルアルコール/アセトニトリル = 700/150/150) にて分取し、
保持時間の大きい方の標題化合物 (615 mg) を得た。なお、絶体配置は、X線
結晶構造解析法により決定した。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 0.77-1.00 (4H, m), 1.80-1.99 (1H, m), 2.11
-2.40 (2H, m), 2.65-3.13 (2H, m), 4.55-4.79 (1H, m), 4.79-4.99 (1H, m
) , 5.51 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.11 (1H, s), 7.02-7.11 (1H, m), 7.31-7.
37 (1H, m), 7.49-7.61 (2H, m), 7.71-7.89 (1H, m), 8.48 (1H, d, J = 1.
8 Hz), 10.04 (1H, s).

MS (ESI+): [M+H]⁺517.2.

$[\alpha]_D^{20}$ -53.1 (c 0.36, DMSO)

[0287] 実施例 2 1

3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-
イル)-5-メトキシ-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

4-アミノ-2-メトキシニコチンアルデヒドを用いて、実施例 4 の工程Lと同
様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺421.3.

[0288] 実施例 2 2

5-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ク
ロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0289] A) 3-アジド-5-クロロピリジン-4-カルボニトリル

窒素雰囲気下、3,5-ジクロロピリジン-4-カルボニトリル (3.07 g) のDMF
溶液 (20 mL) に、アジ化ナトリウム (1.38 g) を加え、90°Cにて終夜攪拌し

た。反応液に水を加えた後、酢酸エチルにより抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（2.50 g）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (1H, s), 8.88 (1H, s).

[0290] B) 3-アミノ-5-クロロピリジン-4-カルバルデヒド

窒素雰囲気下0°Cにて、3-アジド-5-クロロピリジン-4-カルボニトリル（2.29 g）のTHF溶液（30 mL）へ、テトラヒドロホウ素ナトリウム（1.40 g）を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え、30分間攪拌後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和した。得られた混合物を酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣のトルエン溶液（30 mL）へ二酸化マンガン(IV)（6.20 g）を加え、ディーンスタークを用い生成する水を除去しながら3時間加熱還流した。反応液を室温へ冷却後、セライトにて不溶物を除去し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（411 mg）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (2H, brs), 7.78 (1H, s), 8.23 (1H, s), 10.34 (1H, s).

[0291] C) 5-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

上記工程Bで得られた化合物を用いて、実施例4の工程Lと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425.3.

[0292] 実施例23

3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-メトキシ-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

N-(4-ホルミル-5-メトキシピリジン-3-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドを用いて、実施例1の工程GからHと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺421.4.

[0293] 実施例 24

5-(ジフルオロメチル)-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0294] A) (3-メチル-4-ニトロピリジン-2-イル)メチル アセタート

2,3-ジメチル-4-ニトロピリジン 1-オキシド(10.0 g)を無水酢酸 (100 mL)に加えた。反応混合物を100°Cで1.5時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (11.5g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.17 (3H, s), 5.35 (2H, s), 7.57 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.65 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[0295] B) (3-メチル-4-ニトロピリジン-2-イル)メタノール

(3-メチル-4-ニトロピリジン-2-イル)メチル アセタート (11.5 g)を1規定水酸化ナトリウム水溶液(297 mL)に加えた。反応混合物を室温で2.5時間攪拌後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (4.1 g)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺169.1.

[0296] C) (3-メチル-4-ニトロピリジン-2-カルバルデヒド

3-メチル-4-ニトロピリジン-2-イル)メタノール (4.1 g) のTHF (80 mL)溶液に二酸化マンガン (IV) (17.0 g)を加えた。反応混合物を室温で13時間攪拌後、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を減圧下濃縮して標題化合物(3.3 g)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺167.1.

[0297] D) 2-(ジフルオロメチル)-3-メチル-4-ニトロピリジン

3-メチル-4-ニトロピリジン-2-カルバルデヒド(3.3 g)のトルエン (66 mL) 溶液に三フッ化N,N-ジエチルアミノ硫黄 (4 mL) を滴下し、エタノール (660 mL) を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌後、氷冷下2規定水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (2.3 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.62 (3H, s), 6.80 (1H, d, $J = 54.0$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.67 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

[0298] E) 3-(ブロモメチル)-2-(ジフルオロメチル)-4-ニトロピリジン

2-(ジフルオロメチル)-3-メチル-4-ニトロピリジン (2.2 g) およびN-ブロモスクシンイミド (3.2 g) のトリフルオロメチルベンゼン (45 mL) 溶液にアゾジイソブチロニトリル (0.3 g) を加えた。反応混合物を還流下2時間攪拌後、N-ブロモスクシンイミド (3.2 g) およびアゾジイソブチロニトリル (0.3 g) を加えた。反応混合物を還流下2時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (2.9 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.97 (2H, s), 6.68-7.11 (1H, m), 7.85 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.83 (1H, d, $J = 4.9$ Hz).

[0299] F) N-((2-(ジフルオロメチル)-4-ニトロピリジン-3-イル)メチル)-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチルクロマン-7-アミン

3-(ブロモメチル)-2-(ジフルオロメチル)-4-ニトロピリジン (227 mg) のN,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチルクロマン-7-アミン (200 mg) を加えた。反応混合物を70°Cで1時間攪拌後、3-(ブロモメチル)-2-(ジフルオロメチル)-4-ニトロピリジン (113 mg) を加えた。反応混合物を70°Cで1時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減

圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（239 mg）を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺445.4.

[0300] G) 5-(ジフルオロメチル)-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

N-((2-(ジフルオロメチル)-4-ニトロピリジン-3-イル)メチル)-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチルクロマン-7-アミン（239 mg）および塩化アンモニウム（28 mg）のエタノール（3 mL）/水（3 mL）溶液に還元鉄（150 mg）を加えた。反応混合物を85°Cで1.5時間攪拌後、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をTHF（6 mL）に溶解した後、CDI（258 mg）およびDBU（238 μL）を室温で加えた。反応混合物を50°Cで14時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンで再結晶して標題化合物（56 mg）を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺441.2.

[0301] 実施例 25

5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0302] A) N-(2-シクロプロピル-3-ホルミルピリジン-4-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド

N-(2-クロロ-3-ホルミルピリジン-4-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド（600 mg）、シクロプロピルボロン酸（278 mg）、トリシクロヘキシルホスフィン（70 mg）およびリン酸三カリウム（1890 mg）のトルエン（10 mL）/水（0.5 mL）混合溶液に酢酸パラジウム（II）（28 mg）を室温で加えた。反応混合

物をアルゴン雰囲気下、100°Cで22時間攪拌後、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（460 mg）を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺247.4.

[0303] B) 5-(シクロプロピル)-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例1の工程GからHと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺431.2.

[0304] 実施例26

5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0305] A) 3-シクロプロピル-4-メチル-5-ニトロピリジン

3-ブromo-4-メチル-5-ニトロピリジン (0.9 g)、シクロプロピルボロン酸 (0.5 g)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.1 g) およびリン酸三カリウム (2.8 g) のトルエン (20 mL)/水 (1 mL) 混合溶液に酢酸パラジウム(II) (0.05 g) を室温で加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下、100°Cで8時間攪拌後、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物 (0.8 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.75 (2H, q, J = 5.1 Hz), 1.06-1.15 (2H, m), 1.89 (1H, tt, J = 8.5, 5.5 Hz), 2.63 (3H, s), 8.47 (1H, s), 8.87 (1H, s).

[0306] B) 5-(シクロプロピル)-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-

ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例24の工程EからGと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺431.0.

[0307] 実施例27

5-エチル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例25の工程Aと同様の方法により合成したN-(2-エチル-3-ホルミルピリジン-4-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドを用いて、実施例1の工程GからHと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺419.2.

[0308] 実施例28

5-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

3-アミノフェノールを用いて、実施例1の工程AからHと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺411.4.

[0309] 実施例29

3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

5-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン (200 mg)、エチルボロン酸 (47 mg)、トリシクロヘキシルホスフィン (14 mg) およびリン酸三カリウム (373 mg) のトルエン (4 mL)/水 (0.2 mL) 混合溶液に酢酸パラジウム(II) (6 mg) を室温で加えた。反応混合物をマイクロウェーブ照射下、200°Cで40分間攪拌後、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで

乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンで再結晶して標題化合物（18 mg）を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺391.4.

[0310] 実施例 3 0

エチル3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5-カルボキシラート

5-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン (640 mg)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (84 mg) および酢酸ナトリウム (248 mg) のエタノール (15 mL) 溶液に酢酸パラジウム(II) (17 mg) を室温で加えた。反応混合物を一酸化炭素雰囲気下、100°Cで6時間攪拌後、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物 (308 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺463.1.

[0311] 実施例 3 1

3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-(2-メトキシエトキシ)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

N-(4-ホルミル-5-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドを用いて、実施例 1 の工程GからHと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺421.4.

[0312] 実施例 3 2

N-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリ

ミジン-5-カルボキサミド

エチル3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5-カルボキシラート (365 mg) のTHF (4 mL) /エタノール (4 mL) 混合溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.9 mL) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌後、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.2 mL) を加えた。反応混合物を減圧下濃縮後、酢酸エチルを加え、水相を回収した。水相を減圧濃縮し、残渣をDMF (7 mL) に溶解した。シクロプロピルアミン (54 mg)、WSC (227 mg)、HOBt (128 mg)、トリエチルアミン (133 μ L) を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。シクロプロピルアミン (54 mg)、WSC (227 mg)、HOBt (128 mg)、トリエチルアミン (133 μ L) を加え、反応混合物を50°Cで終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、HPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンで再結晶して標題化合物 (61 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.51-0.69 (4H, m), 2.05 (3H, s), 2.13-2.26 (1H, m), 2.25-2.40 (1H, m), 2.74-2.89 (2H, m), 2.91-3.03 (1H, m), 4.92-5.21 (2H, m), 5.44 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 6.82 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.04 (1H, s), 7.45-7.59 (1H, m), 7.71-7.86 (1H, m), 8.27 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.48 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 8.68 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 10.0 (1H, s).

[0313] 実施例33

3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

エチル3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5-カルボキシラート (250 mg) のTHF (5 mL) 溶液にメチルマグネシウムブロミドTHF溶液 (1 M, 2.2 mL) を加えた。反応混合物を0°Cで2時間攪拌後、室温で2時間攪拌した。反応混合物を50°Cまで加熱し、メチルマグネシウムブロミドTHF溶液 (1 M, 1.1 mL) を加え、50°Cで2時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、HPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) にて分取し、保持時間の小さい方の画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで再結晶して標題化合物 (50 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺449.3.

[0314] 実施例 3 4

5-アセチル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 3 3 において、HPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) にて分取し、保持時間の大きい方の得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンで再結晶して標題化合物 (40 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺433.3.

[0315] 実施例 3 5

5-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0316] A) N-[2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン

-7-イル]アセトアミド

窒素雰囲気下、N-[2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル]アセトアミド (1.60 g) のエタノール溶液 (20 mL) へ硫酸銀 (1.66 g) とヨウ素 (1.35 g) を加え室温にて終夜攪拌した。反応液へ水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を水と飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (1.11 g) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺413.2.

[0317] B) N-[2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル]アセトアミド

窒素雰囲気下、N-[2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル]アセトアミド (300 mg) のDMF溶液 (5 mL) へヨウ化銅 (I) (170 mg) とメチル 2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)アセタート (0.46 mL) を加え80°Cにて終夜攪拌した。反応液へ水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を水と飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (80 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺355.3.

[0318] C) 5-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Bで得られた化合物を用いて、実施例1の工程FからHと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺479.0.

[0319] 実施例36

5-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ク

ロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

N-(4-クロロ-3-ホルミルピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドを用いて、実施例1の工程GからHと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺425.3.

[0320] 実施例37

5-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-2(1H)-オン

4-アミノ-6-クロロ-5-ホルミルピリミジンを用いて、実施例4の工程Lと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺426.2.

[0321] 実施例38

3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4,6-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2,7(1H,3H)-ジオン

[0322] A) 4-クロロ-6-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルバルデヒド

ジケテン (1.9 g) のトルエン溶液 (50 mL) へ、2,2,2-トリフルオロエチルアミン (2.0 g) のトルエン溶液 (50 mL) を10分かけて滴下後、室温にて48時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、得られた固体をヘキサンにて洗浄し、粗の3-オキソ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ブタンアミドを得た。窒素雰囲気下0°Cにて、オキシ塩化リン (15.5 mL) を無水ジメチルホルムアミド (100 mL) へ滴下し、同温にて1時間攪拌した。得られた反応液へ粗の3-オキソ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ブタンアミドのジメチルホルムアミド溶液 (100 mL) を滴下し、80°Cにて4時間攪拌した。反応液へ飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (380 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.00 (2H, q), 6.83 (1H, s), 8.61 (1H, s), 9.84 (1H, s).

[0323] B) 4-アジド-6-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルバルデヒド

窒素雰囲気下、4-クロロ-6-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルバルデヒド (630 mg) のアセトン水溶液 (アセトン/水 = 4/3, 14 mL) へアジ化ナトリウム (210 mg) を加え45°Cにて終夜攪拌した。反応液へ水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (320 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.98 (2H, q), 6.44 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.75 (1H, s).

[0324] C) 4-アミノ-6-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルバルデヒド

4-アジド-6-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルバルデヒド (320 mg) のメタノール溶液 (10 mL) へ (+/-) -カンファースルホン酸 (30 mg) を加え室温にて終夜攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。5-10°C (水浴) 下、臭化コバルト (28 mg) のエタノール溶液 (5 mL) へ2,2'-ビピリジル (60 mg) を加えた後、水素化ホウ素ナトリウム (60 mg) を加え、水素化ホウ素コバルトを調製した。調製した水素化ホウ素コバルトのエタノール溶液へ残渣のエタノール溶液 (5 mL) を加え、5-10°C (水浴) にて1時間攪拌した。反応液へ酢酸 (5 mL) を加え、室温にて30分攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣へ2N 塩酸を加え60°Cにて1

時間攪拌後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（160 mg）を得た。
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.81 (2H, q, $J = 9.3$ Hz), 5.34 (1H, s), 7.23 (2H, s), 8.38 (1H, s), 9.52 (1H, s).

[0325] D) 3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4,6-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2,7(1H,3H)-ジオン

工程Cで得られた化合物を用いて、実施例4の工程Lと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+489.1$.

[0326] 実施例39

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン
N-(2-シクロプロピル-3-ホルミルピリジン-4-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドおよび6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)クロマン-7-アミンを用いて、実施例1の工程GからHと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+451.3$.

[0327] 実施例40

3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

水素（1気圧）雰囲気下、5-クロロ-3-[2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル]-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン（100 mg）のTHF溶液（6 mL）へ、水酸化パラジウム（50 mg）を加え、室温にて終夜攪拌した。水酸化パラジウムをセライトにより除去した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（10 mg）を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺391.3.

[0328] 実施例 4 1

5,7-ジクロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン
N-(2,6-ジクロロ-3-ホルミルピリジン-4-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドを用いて、実施例 1 の工程GからHと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺459.1.

[0329] 実施例 4 2

5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-7-(オキセタン-3-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0330] A) N-(2-シクロプロピル-3-ホルミル-6-(オキセタン-3-イル)ピリジン-4-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド

N-(2-シクロプロピル-3-ホルミルピリジン-4-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド(600 mg)、濃硫酸 (502 μL)、3-ヨードオキセタン (896 mg) および硫酸鉄 (II)・七水和物(203 mg)のDMSO (10 mL) 溶液に30%過酸化水素水溶液(830 μL)を室温で滴下した。室温で10分間攪拌後、硫酸鉄 (II)・七水和物 (203 mg)を加え、反応混合物を室温で20分間攪拌した。硫酸鉄 (II)・七水和物(203 mg)および30%過酸化水素水溶液(830 μL)を加え、反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (160 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺303.4.

[0331] B) 5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-7-(オキセタン-3-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 1 の工程GからHと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺487.4.

[0332] 実施例 4 3

6-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0333] A) tert-ブチル (6-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)カルバメート

5-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロイソニコチン酸(545 mg)のTHF (15 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.335 mL) とクロロギ酸イソブチル (0.285 mL) を室温で加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌後、析出した固体をろ別し、残渣をTHF (5 mL) で洗浄した。得られたろ液に水 (0.6 mL) に懸濁させた水素化ホウ素ナトリウム (151 mg) を室温で加えた。室温で90分間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (268 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.38-1.66 (9H, s), 2.87 (1H, brs), 4.68 (2H, s), 7.16 (1H, s), 7.49 (1H, brs), 8.85 (1H, s).

[0334] B) tert-ブチル (6-クロロ-4-ホルミルピリジン-3-イル)カルバメート

tert-ブチル (6-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)カルバメート (268 mg) のTHF (10.0 mL) 溶液に二酸化マンガン(IV) (450 mg) を加えて、室温で終夜攪拌した。反応混合物に二酸化マンガン(IV) (630 mg) を加えて室温で6時間攪拌した後、50°Cで終夜攪拌した。反応混合物に二酸化マンガン(IV) (450 mg) を加えて、50°Cで終夜攪拌した。不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (168 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.55 (9H, s), 7.54 (1H, s), 9.61 (1H, s), 9.75 (1H, brs), 9.93 (1H, s).

[0335] C) 6-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H

-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Bで得られた化合物を用いて、実施例1の工程GからHと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺425.0.

[0336] 実施例 4 4

5-クロロ-3-(6-フルオロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

3-アミノ-4-フルオロフェノールを用いて、実施例1の工程AからHと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺421.4.

[0337] 実施例 4 5

3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-2(1H)-オン

3-アミノ-2-ホルミルピリジンを用いて、実施例4の工程Lと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺391.1.

[0338] 実施例 4 6

3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-(1,3-オキサゾール-2-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

5-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン (200 mg) および2-(トリブチルスタニル)-1,3-オキサゾール (253 mg) のDMF (4 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)ジクロリド-ジクロロメタン錯体(38 mg)を室温で加えた。反応混合物をマイクロウェーブ照射下、200°Cで40分間攪拌後、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製した後、酢酸エチルで再結晶して標題化合物（18 mg）を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺458.5.

[0339] 実施例 4 7

7-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0340] A) (4-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル)メタノール

メチル 4,6-ジクロロニコチナート（1.5 g）のDMF（30 mL）溶液にアジ化ナトリウム（710 mg）を加え、50°Cで終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にヨウ化水素酸（20 mL）を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をTHF（54.0 mL）溶液に溶解させ、水素化アルミニウムリチウム（1164 mg）のTHF（100 mL）溶液に0°Cで滴下した。反応混合物を0°Cで10分間攪拌し、硫酸ナトリウム十水和物を加え、不溶物をセライトを用いてろ別した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（359 mg）を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.37 (1H, brs), 4.65 (2H, s), 4.91 (2H, brs), 6.56 (1H, s), 7.78 (1H, s).

[0341] B) 7-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例4の工程KからLと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺425.3.

[0342] 実施例 4 8

6-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ク

ロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0343] A) (2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)メタノール

エチル 2-アミノニコチナート (831 mg) の濃塩酸 (5.0 mL) 溶液に過酸化水素水 (0.511 mL) を加え、60°Cで2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて、pH8.0とし、析出した固体をろ別した。残渣を水洗した後、トルエンに懸濁させ、溶媒を減圧下留去した。残渣をTHF (10.0 mL) 溶液に溶解させ、水素化アルミニウムリチウム (444 mg) のTHF (20 mL) 溶液に0°Cで滴下した。反応混合物を0°Cで10分間攪拌し、硫酸ナトリウム十水和物を加え、不溶物をセライトを用いてろ別した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (312 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.72-1.84 (1H, m), 4.60 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.97 (2H, brs), 7.31 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.5 Hz).

[0344] B) 6-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例4の工程KからLと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺425.3.

[0345] 実施例49

5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-7-(1-(1H-イミダゾール-1-イルカルボニル)アゼチジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0346] A) tert-ブチル 3-(6-シクロプロピル-4-((2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ)-5-ホルミルピリジン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシラート

N-(2-シクロプロピル-3-ホルミルピリジン-4-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドを用いて、実施例42の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺402.4.

[0347] B) tert-ブチル 3-(4-アミノ-6-シクロプロピル-5-(((2-(3-フルオロピリジ

ン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)アミノ)メチル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシラート

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例1の工程Gと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺644.8.

[0348] C) 5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-7-(1-(1H-イミダゾール-1-イルカルボニル)アゼチジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

tert-ブチル 3-(4-アミノ-6-シクロプロピル-5-(((2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)アミノ)メチル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシラート (212 mg) のメタノール (2 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (89 mg) を加え、反応混合物を還流下3時間攪拌した。3規定塩酸 (0.1 mL) を加え、反応混合物を85°Cで20分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をTHF (4 mL) に溶解した後、CDI (160 mg) およびDBU (0.3 mL) を加えた。反応混合物を50°Cで終夜攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、HPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮して標題化合物 (18 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺580.4.

[0349] 実施例 5 O

5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン N-(4-クロロ-3-ホルミルピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドを

用いて、実施例 25 の工程Aと同様の方法により、N-(4-シクロプロピル-3-ホルミルピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドを合成し、さらに実施例 1 の工程GからHと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺431.3.

[0350] 実施例 5 1

5-クロロ-3-(6-メチル-2-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0351] A) 6-メチル-2-(ピリジン-2-イル)クロマン-7-アミン

3-アミノ-4-メチルフェノールを用いて、実施例 1 の工程AからDと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺241.4.

[0352] B) 5-クロロ-3-(6-メチル-2-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例 1 の工程GからHと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺407.0.

[0353] 実施例 5 2

5,7-ジシクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0354] A) 4-アミノ-2,6-ジシクロプロピルニコチンアルデヒド

実施例 25 の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺203.3.

[0355] B) 5,7-ジシクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例 4 の工程Lと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺471.2.

[0356] 実施例 5 3

5,8-ジクロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0357] A) 4-アミノ-2,5-ジクロロニコチンアルデヒド

4-アミノ-2-クロロニコチンアルデヒド (1.0 g) のDMF (5 mL) 溶液にN-クロロスクシンイミド (0.98 g) を室温で加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌後、水を加え、析出した固体をろ別し、標題化合物 (0.91 g) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺190.9.

[0358] B) 5,8-ジクロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例4の工程Lと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺479.1.

[0359] 実施例 5 4

8-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0360] A) 2-クロロ-4-(((6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)アミノ)メチル)ピリジン-3-アミン

水素化アルミニウムリチウム (244 mg) のTHF (10.0 mL) 懸濁液に3-アミノ-2-クロロイソニコチン酸メチル (300 mg) のTHF (6.0 mL) 溶液を0°Cで滴下し、0°Cで10分間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物を加え、不溶物をセライトを用いてろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をTHF (4.0 mL) およびトルエン (12.0 mL) に溶解させ、二酸化マンガン(IV) (704 mg) を加えて、50°Cで終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を減圧下濃縮した。残渣のトルエン (7.7 mL) 溶液に6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)クロマン-7-アミン (120 mg) および、p-トルエンスルホン酸一水和物 (14.6 mg) を加え、窒素雰囲気下1

00°Cで終夜攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。水素化アルミニウムリチウム (117 mg) のTHF (5.0 mL) 懸濁液に残渣のTHF (2.0 mL) 溶液を0°Cで滴下し、0°Cで15分間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物を加え、不溶物をセライトを用いてろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (194 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.10-2.23 (1H, m), 2.30-2.46 (1H, m), 2.71-2.84 (1H, m), 2.86-3.01 (1H, m), 4.17-4.24 (2H, m), 4.27-4.36 (1H, m), 4.46 (2H, s), 5.36-5.45 (1H, m), 6.26 (1H, s), 7.01-7.07 (2H, m), 7.27-7.34 (1H, m), 7.44 (1H, ddd, $J = 9.8, 8.3, 1.4$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.47 (1H, dt, $J = 4.4, 1.4$ Hz).

[0361] B) 8-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例7の工程Gと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+445.3$.

[0362] 実施例 5 5

5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

5-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン (200 mg) のDMF (4 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60%、油状) (27 mg) を加え、0°Cで10分間攪拌した。1-ブロモ-2-メトキシエタン (94 mg) を加え、室温で1時間攪拌した後、50°Cで2時間攪拌した。水素化ナトリウム (60%、油状) (27 mg) および1-ブロモ-2-メトキシエタン (94 mg) を加え、50°Cで終夜攪拌

した。水を加えてろ過した後、ろ液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（48 mg）を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺503.3.

[0363] 実施例 5 6

エチル 3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5-カルボキシラート

5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンを用いて、実施例30と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺483.4.

[0364] 実施例 5 7

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0365] A) エチル 2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ニコチナート

ジイソプロピルアミン（2.84 mL）のテトラフドロフラン（10.0 mL）溶液に、*n*-ブチルリチウムの*n*-ヘキサン溶液（12.6 mL）を-78°Cで加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した後、-78°Cに冷却した。反応混合物に、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジンのTHF（10.0 mL）溶液を-78°Cで滴下した。反応混合物を-78°Cで90分間攪拌し、クロロギ酸エチル（2.80 mL）のTHF（10.0 mL）溶液を-78°Cで滴下した。反応混合物を-78°Cで1時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（1.97 g）を得た。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 1.42（3H, t, J = 7.1

Hz), 4.41-4.54 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.63 (1H, d, J = 5.2 Hz).

[0366] B) エチル2-((4-メトキシベンジル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ニコチナート

エチル 2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ニコチナート (750 mg) の DMSO (15 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.618 mL) および 1-(4-メトキシフェニル)メタンアミン (0.574 mL) を加え、70°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を 0°C に冷却し、反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (590 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.80 (3H, s), 4.35 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.61 (2H, d, J = 5.2 Hz), 6.79-6.90 (4H, m), 7.00 (1H, brs), 7.27-7.30 (1H, m), 8.35 (1H, d, J = 4.9 Hz).

[0367] C) 2-((4-メトキシベンジル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒド

水素化アルミニウムリチウム (97 mg) の THF (4.0 mL) 懸濁液に 2-((4-メトキシベンジル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ニコチン酸エチル (226 mg) の THF (2.4 mL) 溶液を 0°C で滴下し、0°C で 10 分間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物を加え、不溶物をセライトを用いてろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を THF (1.5 mL) およびトルエン (4.5 mL) に溶解させ、二酸化マンガン(IV) (267 mg) を加えて、50°C で終夜攪拌した。反応混合物に二酸化マンガン(IV) (802 mg) を加えて、70°C で 5 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (130 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.78-3.82 (3H, m), 4.74 (2H, d, J = 5.5 Hz), 6.82-6.92 (3H, m), 7.26-7.28 (1H, m), 7.28-7.31 (1H, m), 8.49 (1H,

d, J = 4.9 Hz), 9.49 (1H, brs), 10.25 (1H, q, J = 2.1 Hz).

[0368] D) 3-(((6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)アミノ)メチル)-N-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン

2-((4-メトキシベンジル)アミノ)-4-(トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒド (199 mg) のトルエン (5.0 mL) 溶液に6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)クロマン-7-アミン (179 mg) および、p-トルエンスルホン酸一水和物 (48.8 mg) を加え、窒素雰囲気下2時間加熱還流した。室温まで冷却後、酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。水素化アルミニウムリチウム (110 mg) のTHF (4.0 mL) 懸濁液に残渣のTHF (3.0 mL) 溶液を0°Cで滴下し、0°Cで20分間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物を加え、不溶物をセライトを用いてろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (199 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.11-2.25 (1H, m), 2.30-2.51 (1H, m), 2.72-2.85 (1H, m), 2.86-3.03 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.88 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.20 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.61 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.40-5.47 (1H, m), 5.86 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.45 (1H, s), 6.76-6.87 (3H, m), 7.03 (1H, s), 7.19-7.25 (2H, m), 7.27-7.36 (1H, m), 7.45 (1H, ddd, J = 9.8, 8.4, 1.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 4.7 Hz), 8.48 (1H, dt, J = 4.6, 1.4 Hz).

[0369] E) 3-(((6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)アミノ)メチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン

3-(((6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)アミノ)メチル)-N-(4-メトキシベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン (199 mg) とトリフルオロ酢酸 (1.0 mL) の反応混合物を70°Cで40分間攪拌し、室温まで冷却した後、反応混合物に飽和炭酸水素ナ

トリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（90 mg）を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺453.2.

[0370] F) 3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Eで得られた化合物を用いて、実施例7の工程Gと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺479.3.

[0371] 実施例 5 8

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-(モルホリン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0372] A) 4-アミノ-2-(モルホリン-4-イル)ニコチンアルデヒド

4-アミノ-2-クロロニコチンアルデヒド（200 mg）およびトリエチルアミン（1.8 mL）のDMF（4 mL）溶液にモルホリン（445 mg）を加え、120°Cで終夜攪拌した。水を加えてろ過した後、ろ液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（232 mg）を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺208.0.

[0373] B) 3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-(モルホリン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例4の工程Lと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺496.1.

[0374] 実施例 59

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(モルホリン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0375] A) 4-アミノ-2-シクロプロピル-6-(モルホリン-4-イル)ニコチンアルデヒド
4-アミノ-2,6-ジクロロニコチンアルデヒド (1000 mg)、シクロプロピルボロン酸 (472 mg)、トリシクロヘキシルホスフィン (147 mg) およびリン酸三カリウム (3890 mg) のトルエン (16 mL) /水 (0.8 mL) 混合溶液に酢酸パラジウム(II) (55 mg) を室温で加えた。反応混合物をマイクロウェーブ照射下、180°Cで3時間攪拌後、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製後、得られた生成物をDMSO (5 mL) に溶解した。トリエチルアミン (1.1 mL) およびモルホリン (684 mg) を加え、120°Cで5時間攪拌した。水を加えてろ過した後、ろ液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物 (165 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺248.2.

[0376] B) 3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(モルホリン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例4の工程Lと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺536.0.

[0377] 実施例 60

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-

イル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0378] A) N-(3-ホルミル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド

N-(2-クロロ-3-ホルミルピリジン-4-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド (481 mg)、1-メチル-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 (499 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (92 mg)、および1,2-ジメトキシエタン (20 mL) の混合物に、2規定炭酸ナトリウム水溶液 (4.0 mL) を加えて、4時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (521 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺287.2.

[0379] B) 3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例1の工程GからHと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺491.4.

[0380] 実施例61

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0381] A) 2-アミノ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ニコチンアルデヒド

N-(4-クロロ-3-ホルミルピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド (481 mg) のDMF (15 mL) 溶液に、2,2,2-トリフルオロエタノール (0.359 mL) および炭酸カリウム (553 mg) を室温に加えて、反応混合物を80°Cで2日間攪

拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物（90 mg）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.47 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 6.13 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 10.40 (1H, s), (2H, hidden).

[0382] B) 3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例4の工程Lと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+509.3$.

[0383] 実施例62

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

1-メチル-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-ピラゾールを用いて、実施例60の工程A、次いで実施例1の工程GからHと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+491.3$.

[0384] 実施例63

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5,7-ジメチル-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0385] A) 4-アミノ-2,6-ジメチルニコチンアルデヒド

4-アミノ-2,6-ジクロロニコチンアルデヒド (500 mg)、メチルボロン酸 (627 mg)、トリシクロヘキシルホスフィン (367 mg) およびリン酸三カリウム (1945 mg) のトルエン (10 mL)/水 (0.5 mL) 混合溶液に酢酸パラジウム(II) (136 mg) を室温で加えた。反応混合物をマイクロウェーブ照射下、180°Cで

40分間攪拌後、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（212 mg）を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺151.0.

[0386] B) 3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5,7-ジメチル-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン
工程Aで得られた化合物を用いて、実施例4の工程Lと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺439.1.

[0387] 実施例64

3-(6-クロロ-2-(3-メトキシピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン
3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン (265 mg) のメタノール (5 mL) 溶液に28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 (794 mg) を加えた。反応混合物を還流下終夜攪拌後、28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 (1111 mg) を加え、還流下終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルで再結晶して標題化合物 (230 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺463.1.

[0388] 実施例65

8-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0389] A) 4-アミノ-5-クロロ-2-シクロプロピルニコチンアルデヒド

4-アミノ-2,5-ジクロロニコチンアルデヒドを用いて、実施例25の工程A

と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺197.3.

[0390] B) 8-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例4の工程Lと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺485.2.

[0391] 実施例66

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0392] A) エチル 3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)イソニコチナート

3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)イソニコチン酸 (1064 mg) のエタノール (10.0 mL) 溶液に濃硫酸 (0.3 mL) を室温に加え、反応混合物を5時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (1050 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.47 (2H, q, J = 7.1 Hz), 8.00 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.60 (1H, d, J = 4.9 Hz).

[0393] B) 3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例47の工程A、さらに、実施例4の工程KからLと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺479.3.

[0394] 実施例67

3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-イソプロピル-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン
[0395] A) N-(3-ホルミル-2-(プロパ-1-エン-2-イル)ピリジン-4-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド

実施例 25 の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺247.1.

[0396] B) N-(3-ホルミル-2-イソプロピルピリジン-4-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド

N-(3-ホルミル-2-(プロパ-1-エン-2-イル)ピリジン-4-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド (282 mg) のメタノール (5 mL) 溶液に10%パラジウム - 炭素 (28 mg) を加え、反応混合物を水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。不溶物をセライトを用いてろ別した後、ろ液を減圧下濃縮して標題化合物(277 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺249.2.

[0397] C) 3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-イソプロピル-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Bで得られた化合物を用いて、実施例1の工程GからHと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺433.1.

[0398] 実施例 68

3-(6-フルオロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0399] A) 6-フルオロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)クロマン-7-アミン

3-アミノ-4-フルオロフェノールを用いて、実施例 1 の工程AからDと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺263.2.

[0400] B) 3-(6-フルオロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例4の工程Lと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺463.4.

[0401] 実施例69

5-アセチル-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例33と同様の方法で得られた生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製した後、HPLC（C18、移動相：水/アセトニトリル（0.1% TFA含有系））にて分取し、保持時間の大きい方の画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで再結晶して標題化合物（7.5 mg）を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺453.1.

[0402] 実施例70

メチル 3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

[0403] A) メチル 4-アミノ-6-シクロプロピル-5-ホルミルピリジン-2-カルボキシラート

4-アミノ-2,6-ジクロロニコチンアルデヒド(2.0 g)、シクロプロピルボロン酸(0.9 g)、トリシクロヘキシルホスフィン(0.3 g)およびリン酸三カリウム(7.8 g)のトルエン(32 mL)/水(2 mL)混合溶液に酢酸パラジウム(II)(0.1 g)を室温で加えた。反応混合物をマイクロウェーブ照射下、180°Cで5時間攪拌後、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧

下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製した後、生成物をメタノール（15 mL）に溶解した。1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン（0.8 g）、酢酸ナトリウム（1.4 g）および酢酸パラジウム(II)（0.2 g）を室温に加えた後、反応混合物を一酸化炭素雰囲気下、100°Cで10時間攪拌した。不溶物をセライトを用いてろ別し、ろ液を減圧下濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（0.4 g）を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺221.3.

[0404] B) メチル 3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例4の工程Lと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺509.3.

[0405] 実施例 7 1

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-カルボン酸

メチル 3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート（308 mg）のTHF（3 mL）/エタノール（3 mL）混合溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液（0.9 mL）を加えた。反応混合物を室温で2.5時間攪拌後、1規定塩酸を加え、pH4とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル/エタノールで再結晶して標題化合物（206 mg）を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺495.2.

[0406] 実施例 7 2

7-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0407] A) 4-アミノ-6-クロロ-2-シクロプロピルニコチンアルデヒド

4-アミノ-2,6-ジクロロニコチンアルデヒド(4.0 g)、シクロプロピルボロン酸(1.9 g)、トリシクロヘキシルホスフィン(0.6 g)およびリン酸三カリウム(15.6 g)のトルエン(24 mL)/水(3 mL)混合溶液に酢酸パラジウム(II)(0.2 g)を室温で加えた。反応混合物をマイクロウェーブ照射下、180°Cで5時間攪拌後、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物(1.2 g)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺197.2.

[0408] B) 7-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例4の工程Lと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺485.0.

[0409] 実施例 7 3

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

メチル 3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート(100 mg)のTHF(3 mL)溶液に水素化

アルミニウムリチウムを0°Cで加えた。反応混合物を0°Cで1.5時間攪拌後、反応混合物に水 (12 μ L)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (12 μ L) および水 (36 μ L) の順で加え、室温で1時間攪拌後、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を減圧下濃縮した後、残渣を水で洗浄し、酢酸エチル/エタノールで再結晶して標題化合物 (58 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺481.3.

[0410] 実施例 7 4

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(モルホリン-4-イルカルボニル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (30 mg)、モルホリン (58 μ L)、およびHOBt (89 mg) のDMF (3 mL) 溶液にWSC (128 mg) を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンで再結晶して標題化合物 (30 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺564.4.

[0411] 実施例 7 5

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 3 3 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺509.2.

[0412] 実施例 7 6

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-N,5-ジシクロプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]

ピリミジン-7-カルボキサミド

実施例 7 4 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺534.4.

[0413] 実施例 7 7

5-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

6-メチル-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)クロマン-7-アミンを用いて、実施例 1 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺399.4.

[0414] 実施例 7 8

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0415] A) エチル 3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)イソニコチナート

実施例 5 7 の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.48 (2H, q, J = 7.1 Hz), 8.76 (1H, d, J = 0.5 Hz), 8.79 (1H, s).

[0416] B) 3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例 4 7 の工程A、さらに、実施例 4 の工程KからLと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.17-2.33 (1H, m), 2.36-2.62 (1H, m), 2.84-3.16 (2H, m), 4.72-5.02 (2H, m), 5.40-5.57 (1H, m), 6.92-7.01 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.32 (1H, dt, J = 8.3, 4.2 Hz), 7.41-7.50 (1H, m), 8.29 (1H, s), 8.40-8.65 (3H, m).

MS (ESI+): [M+H]⁺479.3.

[0417] 実施例 7 9

5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-6,8-ジメチル-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0418] A) 2,6-ジブromo-5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)ピリジン-3-アミン

実施例7の工程Cにおいて、高極性フラクションから2,6-ジブromo-5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)ピリジン-3-アミン (500 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.48 (6H, s), 5.25 (2H, brs), 5.73 (1H, s).

[0419] B) 5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)-2,6-ジメチルピリジン-3-アミン

氷冷下、2,6-ジブromo-5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)ピリジン-3-アミン (300 mg)、メチルボロン酸(59.8 mg)、リン酸三カリウム (618 mg)およびトリクロヘキシルホスフィン (23.3 mg) のトルエン (5 mL) と水 (0.25 mL) の混合溶液に酢酸パラジウム(II) (9.3 mg)を加えて、100°Cで終夜加熱した。反応混合物を室温まで冷却した後、混合物をろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (135 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.27-2.43 (3H, m), 2.49 (3H, s), 3.48 (6H, s), 4.49 (2H, brs), 5.80 (1H, s).

[0420] C) 5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-6,8-ジメチル-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Bで得られた化合物を用いて、実施例10の工程BからCと同様にして標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 473.3.

[0421] 実施例80

5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-メトキシ-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0422] A) 5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)-2-メトキシピリジン-3-アミン

2-ブロモ-5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)ピリジン-3-アミン (200 mg) のメタノール (4 mL) 溶液にナトリウム メタノラート (1.15 g) を加えて、終夜加熱還流した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を水で希釈し、この混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから結晶化して標題化合物 (160 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.46 (6H, s), 3.95 (3H, s), 4.87 (2H, brs), 5.68 (1H, s), 7.45 (1H, s).

[0423] B) 5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-メトキシ-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例 10 の工程BからCと同様にして標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 475.3.

[0424] 実施例 8 1

5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(モルホリン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0425] A) 5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)-2-モルホリノピリジン-3-アミン

2-ブロモ-5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)ピリジン-3-アミン (200 mg) の DMF (1 mL) 溶液にモルホリン (1.86 g) を加えて、100°C で60時間加熱した後、室温に冷却し、水に注いだ。この混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (190 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.09 (4H, m), 3.47 (6H, s), 3.85 (4H, m), 4.92 (2H, brs), 5.70 (1H, s), 7.70 (1H, s).

[0426] B) 5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(モルホリン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例10の工程BからCと同様にして標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺530.4.

[0427] 実施例82

5-クロロ-N-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド

[0428] A) メチル3-クロロ-4-メチル-5-ニトロ-ベンゾアート

メチル 3-アミノ-4-メチル-5-ニトロ-ベンゾアート (2.0 g) の1,4-ジオキサン (15.0 mL) および酢酸 (15.0 mL) の混合溶液に、亜硝酸ナトリウム (690 mg) の水溶液 (10.0 mL) を0°Cで滴下した。反応液を2時間攪拌した後、塩化銅 (I) (1.10 g) の濃塩酸 (5.0 mL) 溶液に滴下した。得られた反応液をさらに1時間攪拌した後、氷にあけ、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮して標題化合物 (1.42 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.49 (3H, s), 3.88 (3H, s), 8.21 (1H, s), 8.31 (1H, s).

[0429] B) メチル 4-ブロモメチル-3-クロロ-5-ニトロ-ベンゾアート

メチル 3-クロロ-4-メチル-5-ニトロ-ベンゾアート (1.42 g) およびN-ブロモスクシンイミド (1.20 g) の四塩化炭素 (20.0 mL) 溶液に、過安息香酸 (20 mg) を加え、24時間加熱還流した。得られた反応液を氷にあけ、塩化メチレンにて抽出し、水洗、さらに無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して標題化合物 (1.43 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.99 (3H, s), 4.88 (2H, s), 8.32 (1H, s), 8.47 (1H, s).

[0430] C) メチル 5-クロロ-N-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)

-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシラート

工程Bで得られた化合物を用いて、実施例24の工程FからGと同様の方法により標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.04 (3H, s), 2.14-2.20 (1H, m), 2.22-2.31 (1H, m), 2.78-2.81 (1H, m), 2.83-3.02 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.53-4.58 (1H, m), 4.87-4.91 (1H, m), 5.41 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.84 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.36-7.37 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.46-7.53 (2H, m), 7.76-7.81 (1H, m), 8.45-8.46 (1H, m), 9.85 (1H, s).

[0431] D) 5-クロロ-N-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボン酸

工程Cで得られた化合物を用いて、実施例71と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+467.9$.

[0432] E) 5-クロロ-N-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド

工程Dで得られた化合物を用いて、実施例74と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+506.2$.

[0433] 実施例83

5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-7-メチル-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0434] A) N-(2-シクロプロピル-3-ホルミル-6-メチルピリジン-4-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド

実施例42の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺261.4.

[0435] B) 5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-7-メチル-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例1の工程GからHと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺445.4.

[0436] 実施例84

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例33と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺469.3.

[0437] 実施例85

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(1,3-オキサゾール-2-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例42と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺518.3.

[0438] 実施例86

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0439] A) 4-アミノ-2-シクロプロピル-6-(2-オキソピロリジン-1-イル)ニコチンアルデヒド

4-アミノ-6-クロロ-2-シクロプロピルニコチンアルデヒド (364 mg)、2-ピペリジノン (315 mg)、(9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニルホスフィン) (161 mg)、炭酸セシウム(905 mg)、およびトルエ

ン (10 mL) の混合物にトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (85 mg) を加えた。反応混合物をマイクロウェーブ照射下、180°C で40分間攪拌後、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンで再結晶して標題化合物 (99 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺246.1.

[0440] B) 3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例4の工程Lと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺534.4.

[0441] 実施例87

8-ブロモ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0442] A) 4-アミノ-5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒド

4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒド (662 mg) のDMF (5 mL) 溶液にN-ブロモスクシンイミド (713 mg) を室温で加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、水を加え、析出した固体をろ別し、標題化合物 (840 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺271.0.

[0443] B) 8-ブロモ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例4の工程Lと同様の方法により標

題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺539.1.

[0444] 実施例 88

5-フルオロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0445] A) エチル 3,5-ジフルオロイソニコチナート

実施例57の工程Aと同様にして、標題化合物を製造した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.47 (2H, q, J = 7.2 Hz), 8.44 (2H, s).

[0446] B) エチル 3-アジド-5-フルオロイソニコチナート

エチル 3,5-ジフルオロイソニコチナート (10.0 g) のDMF (50 mL) 溶液にアジ化ナトリウム (1.99 g) を加え、95°Cで終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈した。希釈液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (4.00 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.45 (2H, q, J = 7.2 Hz), 8.34 (1H, s), 8.42 (1H, s).

[0447] C) (3-アミノ-5-フルオロピリジン-4-イル)メタノール

エチル 3-アジド-5-フルオロイソニコチナート (2.5 g) のメタノール (25.0 mL) 溶液に、10%パラジウム-炭素 (633 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて3時間攪拌した。不溶物をセライトを用いてろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣 (2.19 g) のTHF (25.0 mL) 溶液に、水素化アルミニウムリチウム (496 mg) を0°Cで加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (1.08 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.80 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.19 (1H, t, J

= 5.6 Hz), 5.55 (2H, s), 7.66 (1H, s), 7.83 (1H, s).

[0448] D) 5-フルオロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Cで得られた化合物を用いて、実施例4の工程KからLと同様にして、標題化合物を製造した。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.12-2.29 (4H, m), 2.35-2.55 (1H, m), 2.81-3.13 (2H, m), 4.62-4.89 (2H, m), 5.35-5.51 (1H, m), 6.80-6.87 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.27-7.36 (1H, m), 7.39-7.50 (1H, m), 7.92 (1H, s), 7.99-8.08 (1H, m), 8.07-8.12 (1H, m), 8.42-8.52 (1H, m).

[0449] 実施例89

メチル(2E)-3-(5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)アクリラート

[0450] A) メチル (2E)-3-(4-アミノ-6-シクロプロピル-5-ホルミルピリジン-2-イル)アクリラート

4-アミノ-6-クロロ-2-シクロプロピルニコチンアルデヒド (475 mg)、メチル アクリラート (416 mg)、ピフェニル-2-イル(ジ-tert-ブチル)ホスフィン (144 mg) およびトリエチルアミン(1.0 mL) のDMF (10 mL)溶液に酢酸パラジウム (II) (54 mg) を加えた。反応混合物をマイクロウェーブ照射下、150°Cで1時間攪拌後、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (162 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺247.3.

[0451] B) メチル (2E)-3-(5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)アクリラート

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例4の工程Lと同様の方法により標

題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺515.3.

[0452] 実施例 9 0

5,7-ジシクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

4-アミノ-2,6-ジシクロプロピルニコチンアルデヒドを用いて、実施例 4 の工程 L と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺457.2.

[0453] 実施例 9 1

(2E)-3-(5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)アクリル酸

実施例 7 1 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺501.4.

[0454] 実施例 9 2

(2E)-3-(3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-8-イル)アクリル酸

[0455] A) (E)-ブチル 3-(3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチルクロマン-7-イル)-2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-8-イル)アクリラート

8-ブロモ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン (600 mg)、アクリル酸ブチル (0.80 mL)、酢酸パラジウム(II) (50 mg)、トリ-*o*-トリルホスフィン (136 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (0.78 mL) の DMF (10 mL) 溶液を、窒素雰囲気下で 120°C で終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈した。希釈液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去

した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（380 mg）を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺585.3.

[0456] B) (2E)-3-(3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-8-イル)アクリル酸

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例71と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺529.2.

[0457] 実施例93

5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0458] A) 4-アミノ-2-シクロプロピル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ニコチンアルデヒド

4-アミノ-6-クロロ-2-シクロプロピルニコチンアルデヒド（378 mg）、1-メチル-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（480 mg）、トリシクロヘキシルホスフィン（53.9 mg）およびリン酸三カリウム（1.43 g）のトルエン（6.5 mL）-水（0.325 mL）混合溶液に酢酸パラジウム(II)（21.6 mg）を室温で加えた。混合物をマイクロウェーブ照射下、150°Cで40分間攪拌後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（148 mg）を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺243.1.

[0459] B) 5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例4の工程Lと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺511.3.

[0460] 実施例94

3-(5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)プロパン酸

(2E)-3-(5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)アクリル酸 (43 mg) のメタノール (2 mL) 溶液にパラジウム - 炭素 (9 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で7時間攪拌後、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで再結晶して標題化合物 (20 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺503.3.

[0461] 実施例95

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (100 mg) およびHOBt/アンモニウム塩 (37 mg) のDMF (2 mL) 溶液にWSC (47 mg) を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、生じた固体を回収し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンで再結晶して標題化合物 (58 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺494.3.

[0462] 実施例96

5-シクロプロピル-7-エチル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3

,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0463] A) N-(2-シクロプロピル-6-エチル-3-ホルミルピリジン-4-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド

実施例42の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺275.3.

[0464] B) 5-シクロプロピル-7-エチル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例1の工程GからHと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺459.4.

[0465] 実施例97

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-N-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

実施例74と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺552.4.

[0466] 実施例98

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-N-(オキセタン-3-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

実施例74と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺550.3.

[0467] 実施例99

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-N-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

実施例 7 4 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺508.3.

[0468] 実施例 1 0 0

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0469] A) 4-アミノ-2-シクロプロピル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ニコチンアルデヒド

実施例 9 3 の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺243.1.

[0470] B) 3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例 4 の工程Lと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺531.4.

[0471] 実施例 1 0 1

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

実施例 7 4 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺538.3.

[0472] 実施例 1 0 2

5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0473] A) 8-ブromo-5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 10 の工程BからCと同様の方法により標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.12–2.44 (2H, m), 2.79–3.13 (2H, m), 4.56–5.01 (2H, m), 5.52 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.08 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.54 (1H, dt, $J = 8.4, 4.3$ Hz), 7.82 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 8.11 (1H, s), 8.48 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 9.25 (1H, s).

[0474] B) 5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

8-ブロモ-5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)クロマン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン (50 mg)、1-メチル-4-(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 (30 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0) (11 mg) の DMF (1 mL) 溶液に 2M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.14 mL) を加え、アルゴン雰囲気下 90°C で 2 時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (28 mg) を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+524.9$.

[0475] 実施例 103

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0476] A) 3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)クロマン-7-イル)-5-シクロプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-カルボニトリル

7-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)クロマン-7-イル)-5-シクロプロピル-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン (200 mg)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (46.2 mg)、シアン化亜

鉛 (33.9 mg)、亜鉛 (18.9 mg)、トリス(ジベンジリデン)ジパラジウム(0) (37.7 mg)、およびDMF (4 mL)の混合物を、アルゴン雰囲気下で120°Cで5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈した。希釈液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (196 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺476.2.

[0477] B) 3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)クロマン-7-イル)-5-シクロプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-カルボニトリル (195 mg)のDMSO (2 mL)溶液にヒドロキシルアミン (142 mg)および炭酸ナトリウム(217 mg)を加え、60°Cで5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にTHF (5 mL)を加えた後、CDI (200 mg) およびDBU (0.19 mL) を加えた。反応混合物を2時間室温で攪拌後、1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (189 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺535.2.

[0478] 実施例 104

7-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0479] A) 4-アミノ-6-シクロプロピル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ニコチンアルデヒド

実施例 93 の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺243.0.

[0480] B) 7-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例4の工程Lと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺511.3.

[0481] 実施例 105

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-N-(2-(メチルスルフィニル)エチル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-カルボン酸(250 mg)のDMF(5.0 mL)溶液に2-(メチルスルファニル)エタンアミン(0.057 mL)、WSC(94 mg)およびHOBt(82 mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取した。得られた残渣をDMF(4.5 mL)に溶解させ、メタクロロ過安息香酸(86 mg)を0℃で加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、0℃で20分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH、メタノール/酢酸エチル)およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/酢酸エチル)で精製後、エタノール/ヘキサンから結晶化し、標題化合物(85 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺585.1.

[0482] 実施例 106

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(1,1-ジオキシド-1,2-チアゾリジン-2-イル)-3,4

-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0483] A) 4-アミノ-2-シクロプロピル-6-(1,1-ジオキシド-1,2-チアゾリジン-2-イル)ニコチンアルデヒド

実施例 86 の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺282.2.

[0484] B) 3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(1,1-ジオキシド-1,2-チアゾリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例 4 の工程Lと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺570.2.

[0485] 実施例 107

3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0486] A) 3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)イソニコチンアルデヒド

ジイソプロピルアミン (5.79 mL) のTHF (200 mL) 溶液にn-ブチルリチウム(25.8 mL)を-78°Cで加えて、室温で30分間攪拌した後、-78°Cに冷却し、この溶液に3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (5 g) のTHF (25 mL) 溶液を滴下した。この溶液を-78°Cで1時間攪拌した後、この溶液にDMF (4.43 g) のTHF (25 mL) 溶液を滴下した。この溶液を-78°Cで90分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (3.6 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (2H, s), 10.44 (1H, d).

[0487] B) 3-アジド-4-(ジメトキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例 7 の工程Aと同様の方法により標

題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.50 (6H, s), 5.46–5.51 (1H, m), 8.53–8.82 (2H, m), 8.66 (1H, s), 8.67 (1H, s).

[0488] C) 4-(ジメトキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン

3-アジド-4-(ジメトキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (4.6 g) と10%パラジウム炭素 (700 mg) のメタノール (50mL) 懸濁液を水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (3.9 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.47 (6H, s), 4.77 (2H, brs), 5.45 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.23 (1H, s).

[0489] D) 2-ブromo-4-(ジメトキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン

工程Cで得られた化合物を用いて、実施例7の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.48 (6H, s), 5.24–5.38 (2H, m), 5.43 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.97 (1H, s).

[0490] E) 4-(ジメトキシメチル)-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン

工程Dで得られた化合物を用いて、実施例81の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.46 (6H, s), 4.02 (3H, s), 4.91 (2H, brs), 5.40 (1H, s), 7.79 (1H, s).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+267.0$.

[0491] F) 3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Eで得られた化合物を用いて、実施例10の工程BからCと同様の方法に

より標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺488.9.

[0492] 実施例 108

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 10 の工程BからCと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 508.9.

[0493] 実施例 109

5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0494] A) 1-(3-アミノ-5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-オール

実施例 81 の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺302.0.

[0495] B) 5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例 10 の工程BからCと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺543.9.

[0496] 実施例 110

3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(2-メトキシエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

8-ブromo-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチルクロマン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

(150 mg)、エチレングリコールモノメチルエステル(106 mg)、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル ラセミ体 (33.4 mg)、酢酸パラジウム(II) (12.5 mg)、炭酸セシウム(227 mg)、およびトルエン(5 mL)の混合物を、窒素雰囲気下で110°Cで終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈した。希釈液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (12.6 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺533.3.

[0497] 実施例 1 1 1

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-N-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-カルボン酸(130 mg) のDMF (3.0 mL) 溶液に2-アミノプロパン-1,3-ジオール (28.7 mg)、WSC (48.9 mg)および HOBt (42.6 mg) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取した。ろ取した固体を酢酸エチルに溶解させ、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化し、標題化合物 (80 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺586.3.

[0498] 実施例 1 1 2

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-((3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 7 4 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺550.2.

[0499] 実施例 1 1 3

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-

イル)-5-シクロプロピル-7-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

7-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン (269 mg)、1,3-オキサゾリジン-2-オン (58 mg)、(9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニルホスフィン) (48 mg)、炭酸セシウム(271 mg)、およびトルエン (4 mL)の混合物にトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (25 mg)を加えた。反応混合物をマイクロウェーブ照射下、180°Cで1時間攪拌後、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をHPLC(C18、移動相:水/アセトニトリル(0.1% TFA含有系))にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルで再結晶して標題化合物(69 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺536.3.

[0500] 実施例 1 1 4

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

実施例 7 4 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺566.2.

[0501] 実施例 1 1 5

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(1H-ピラゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0502] A) 3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピ

ラゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 93 の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.90-1.07 (2H, m), 1.08-1.24 (2H, m), 1.48-1.61 (1H, m), 1.66-1.85 (3H, m), 1.93-2.04 (1H, m), 2.06-2.15 (1H, m), 2.15-2.32 (1H, m), 2.35-2.59 (2H, m), 2.83-3.14 (2H, m), 3.59 (1H, t, $J = 11.4$ Hz), 3.98-4.08 (1H, m), 4.79-5.07 (2H, m), 5.38-5.55 (1H, m), 6.27 (1H, dd, $J = 10.2, 1.9$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.73 (1H, s), 6.97-7.03 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.33 (1H, dt, $J = 8.3, 4.2$ Hz), 7.39-7.51 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.03 (1H, brs), 8.41-8.53 (1H, m).

[0503] B) 3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(1H-ピラゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン (128 mg) のエタノール (3.0 mL) 溶液に、濃塩酸 (0.3 mL) を加えた。反応混合物を室温で1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を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をエタノール/ヘキサンから結晶化し、標題化合物 (63 mg) を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+517.2$.

[0504] 実施例 116

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0505] A) 3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピ

ラゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(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-ピラゾールと7-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フル
オロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピ
ル-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンを用いて、実施例93
の工程Aと同様の方法を用いて標題化合物を製造した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.90-1.07 (2H, m), 1.08-1.24 (2H, m), 1.48-
1.61 (1H, m), 1.66-1.85 (3H, m), 1.93-2.04 (1H, m), 2.06-2.15 (1H, m)
, 2.15-2.32 (1H, m), 2.35-2.59 (2H, m), 2.83-3.14 (2H, m), 3.59 (1H,
t, $J = 11.4$ Hz), 3.98-4.08 (1H, m), 4.79-5.07 (2H, m), 5.38-5.55 (1H,
m), 6.27 (1H, dd, $J = 10.2, 1.9$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.73
(1H, s), 6.97-7.03 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.33 (1H, dt, $J = 8.3, 4.2$
Hz), 7.39-7.51 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.03 (1H, brs), 8.4
1-8.53 (1H, m).

[0506] B) 3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン
-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド
[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-
7-イル)-5-シクロプロピル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラ
ゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン (128 mg
) のエタノール (3.0 mL) 溶液に、濃塩酸 (0.3 mL) を加えた。反応混合物
を室温で1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を加え
、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで
乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をエタノール/ヘキサンから結晶化し、
標題化合物 (63 mg) を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+517.1$.

[0507] 実施例 1 1 7

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-

イル)-5-シクロプロピル-7-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

エチル3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)クロマン-7-イル)-5-シクロプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート (63 mg)のエタノール(10 mL)溶液に、ヒドラジン1水和物(0.5 mL)を加え、100°Cで終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、得られた残渣にTHF(10 mL)を加えた後、CDI (58.6 mg) およびDBU (0.054 mL)を加えた。反応混合物を3時間室温で攪拌後、1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (51 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺535.1.

[0508] 実施例 118

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(5-チオキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)クロマン-7-イル)-5-シクロプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-カルボニトリル (150 mg)のDMF (2 mL)溶液にヒドロキシルアミン(110 mg)および炭酸ナトリウム(167 mg)を加え、60°Cで5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にTHF(5 mL)を加えた後、1,1-チオカルボニルビス-1H-イミダゾール (169 mg) およびDBU (0.143 mL)を加えた。反応混合物を3時間室温で攪拌後、1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (45 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺551.0.

[0509] 実施例 1 1 9

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)クロマン-7-イル)-5-シクロプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-カルボニトリル (50 mg) のメタノール (2 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (50 mg) を加え、60°C で3時間攪拌した。反応液にアセチドラジド (46.7 mg) を加え、90°C で3日間攪拌した。反応混合物を冷却後、1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (32 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺532.2.

[0510] 実施例 1 2 0

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(3-オキソモルホリン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 1 1 3 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺550.3.

[0511] 実施例 1 2 1

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (100 mg) 、N'-ヒドロキシエタンイミドアミド (15 mg) 、2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン 2,4,6-トリオキシド (321 mg) のDMF (2 mL) /酢酸エチル (2 mL) 混合溶液にトリ

エチルアミン (84 μ L) を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、85°Cで5時間攪拌した。2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン2,4,6-トリオキシド (321 mg) およびトリエチルアミン (84 μ L) を反応混合物に加え、窒素雰囲気下、110°Cで終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製後、酢酸エチル/ヘキサンで再結晶して標題化合物 (34 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺533.3.

[0512] 実施例 1 2 2

5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-7-メトキシ-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

4-アミノ-2-シクロプロピル-6-メトキシニコチンアルデヒドと2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチルクロマン-7-アミンを用いて、実施例 1 6 の工程Eと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺461.5.

[0513] 実施例 1 2 3

5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-7-(4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0514] A) エチル 1-(4-アミノ-6-シクロプロピル-5-ホルミルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート 4-アミノ-6-クロロ-2-シクロプロピルニコチンアルデヒド(198 mg)のDMF (4 mL)溶液に、エチル 1H-ピラゾール-4-カルボキシラート(212 mg)および炭酸セシウム (656 mg) を室温で加えた。混合物をマイクロウェーブ照射下、145°Cで20分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト

グラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（126 mg）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.06-1.15 (2H, m), 1.29-1.36 (2H, m), 1.39 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.47-2.59 (1H, m), 4.30-4.41 (2H, m), 6.98 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.90 (1H, s), 10.63 (1H, s), (2H, hidden).

[0515] B) エチル 1-(5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例4の工程Lと同様の方法を用いて標題化合物を製造した。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+569.3$.

[0516] C) 5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-7-(4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

水素化アルミニウムリチウム(20 mg)のTHF (1.0 mL)溶液にエチル 1-(5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート(74 mg)のTHF (2.0 mL)溶液を0°Cで滴下し、窒素雰囲気下、0°Cで30分間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物を加え、不溶物をセライトを用いてろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール/酢酸エチル）で精製後、酢酸エチル/ヘキサンから結晶化し、標題化合物（19 mg）を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+527.2$.

[0517] 実施例124

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-カルボン酸 (100 mg)、ギ酸ヒドラジド (13 mg)、2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン 2,4,6-トリオキシド (321 mg) のDMF (1 mL) /酢酸エチル (1 mL) 混合溶液にトリエチルアミン (61 mg) を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、110°Cで終夜攪拌した。2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン 2,4,6-トリオキシド (321 mg) およびトリエチルアミン (61 mg) を反応混合物に加え、窒素雰囲気下、120°Cで終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製後、酢酸エチル/ヘキサンで結晶化して標題化合物 (48 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺519.1.

[0518] 実施例 1 2 5

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(2-オキソピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 1 1 3 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺549.1.

[0519] 実施例 1 2 6

5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 1 0 の工程BからCと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺540.0.

[0520] 実施例 1 2 7

5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ク

ロメン-7-イル)-8-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0521] A) 5-クロロ-2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(ジメトキシメチル)ピリジン-3-アミン

実施例 10 の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.52 (2H, dt, $J = 4.9, 2.6$ Hz), 3.50 (6H, s), 3.95 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.31 (2H, q, $J = 2.9$ Hz), 4.99 (2H, brs), 5.75 (1H, s), 6.11 (1H, m), 7.90 (1H, s).

[0522] B) 5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例 10 の工程Bから工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+527.0$

[0523] 実施例 128

5-シクロプロピル-7-(ジフルオロメトキシ)-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-7-メトキシ-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンを用いて、実施例 17 次いで実施例 18 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+497.3$.

[0524] 実施例 129

5-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-メチル-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)クロマン-7-アミンを用いて、実

施例 7 の工程Fから工程Gと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺439.2

[0525] 実施例 1 3 0

5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(チオモルホリン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0526] A) 5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)-2-チオモルホリノピリジン-3-アミン

実施例 8 1 の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺304.01.

[0527] B) 5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(チオモルホリン-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例 1 0 の工程Bから工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺546.2.

[0528] 実施例 1 3 1

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 1 1 3 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺535.1.

[0529] 実施例 1 3 2

5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-7-(1H-ピラゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0530] 実施例 1 2 3 の工程AからBと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺497.1.

[0531] 実施例 1 3 3

5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-7-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

6-メチル-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)クロマン-7-アミンを用いて、実施例123の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺511.2.

[0532] 実施例134

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)クロマン-7-イル)-5-シクロプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-カルボニトリル (150 mg)のDMSO (2 mL)溶液にヒドロキシルアミン(110 mg)および炭酸ナトリウム(167 mg)を加え、60°Cで5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にTHF (5 mL)を加えた後、1,1'-チオCDI (169 mg) およびDBU (143 μL)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌後、1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をTHF(5 mL)に溶解させた後、ホウ素 トリフルオリド ジエチル エーテラート(200 μL)を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (21 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺551.1.

[0533] 実施例135

1-(5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジ

ヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

実施例 95 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺540.4.

[0534] 実施例 136

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)クロマン-7-イル)-5-シクロプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-カルボニトリル (150 mg)のDMSO (2 mL)溶液にヒドロキシルアミン(110 mg)および炭酸ナトリウム(167 mg)を加え、60°Cで5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にオルトギ酸トリメチル(10 mL)およびホウ素 トリフルオリド ジエチル エーテラート (2滴)を加えた。反応混合物を60°Cで終夜攪拌後、反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (31 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺519.2.

[0535] 実施例 137

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イルカルボニル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 74 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺576.4.

[0536] 実施例 138

5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-7-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 1 1 3 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺516.2.

[0537] 実施例 1 3 9

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)カルボニル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 7 4 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺570.2.

[0538] 実施例 1 4 0

5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-7-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

4-アミノ-6-クロロ-2-シクロプロピルニコチンアルデヒドを出発原料に用いて、実施例 1 2 3 の工程AからBと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺498.2.

[0539] 実施例 1 4 1

5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-7-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)オキシ)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0540] A) 4-アミノ-2-シクロプロピル-6-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)オキシ)ニコチンアルデヒド 4-アミノ-6-クロロ-2-シクロプロピルニコチンアルデヒド(97 mg)のDMF (4 mL)溶液に、1-メチル-1H-ピラゾール-5-オール (73 mg)および 炭酸セシウム (321 mg) を室温で加えた。混合物をマイクロウェーブ照射下、145°Cで20分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水ついで飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶

媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（62 mg）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.91–1.01 (2H, m), 1.13–1.20 (2H, m), 2.43 (1H, tt, $J = 8.1, 4.7$ Hz), 3.83 (3H, s), 5.85 (1H, d, $J = 0.5$ Hz), 5.98 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.25–7.28 (1H, m), 10.54 (1H, s).

[0541] B) 5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-7-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)オキシ)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例123の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+527.3$.

[0542] 実施例142

5-クロロ-8-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

3-アミノ-5-クロロ-2-シクロプロピル-4-ホルミルピリジンを用いて、実施例4の工程Lと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+465.2$.

[0543] 実施例143

5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-シクロプロピル-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

3-アミノ-5-クロロ-2-シクロプロピル-4-ホルミルピリジンを用いて、実施例4の工程Lと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+485.2$.

[0544] 実施例144

5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロピリ

ド[4, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 1 1 3 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺514.4.

[0545] 実施例 1 4 5

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)カルボニル)-3,4-ジヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 7 4 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺552.2.

[0546] 実施例 1 4 6

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-7-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル)-3,4-ジヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 7 4 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺564.2.

[0547] 実施例 1 4 7

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-N-(2,2-ジフルオロエチル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

実施例 7 4 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺558.2.

[0548] 実施例 1 4 8

5-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0549] A) 5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-アミン

実施例 1 0 の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.51 (6H, s), 3.96 (3H, s), 4.92 (2H, brs), 5.78 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.95 (1H, s).

[0550] B) 5-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例10の工程Bから工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+505.0$.

[0551] 実施例149

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-2-オキソ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

実施例74と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+576.2$.

[0552] 実施例150

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-N,N-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-7-カルボキサミド

実施例74と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+522.4$.

[0553] 実施例151

5-シクロプロピル-7-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

4-アミノ-6-クロロ-2-シクロプロピルニコチンアルデヒドを出発原料に用いて、実施例123の工程AからBと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+526.2$.

[0554] 実施例152

5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

3-アミノ-5-クロロイソニコチンアルデヒドを出発原料に用いて、実施例4の工程Lと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺444.9.

[0555] 実施例 1 5 3

5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(ピロリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0556] A) 5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-アミン

実施例 1 0 の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.83-1.98 (4H, m), 3.26-3.34 (4H, m), 3.47 (6H, s), 4.73 (2H, brs), 5.71 (1H, s), 7.63 (1H, s).

[0557] B) 5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(ピロリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例 1 0 の工程Bから工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺514.0.

[0558] 実施例 1 5 4

5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-7-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

4-アミノ-6-クロロ-2-シクロプロピルニコチンアルデヒドを出発原料に用いて、実施例 1 2 3 の工程AからBと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺565.2.

[0559] 実施例 1 5 5

5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(3-フリル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0560] A) 5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)-2-(フラン-3-イル)ピリジン-3-アミン
実施例 10 の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺269.0.

[0561] B) 5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(3-フリル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例 10 の工程BからCと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺510.9.

[0562] 実施例 156

5-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-メトキシ-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0563] A) 5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)-2-メトキシピリジン-3-アミン

2-ブロモ-5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)ピリジン-3-アミン (0.20 g) のメタノール (4 mL) 溶液にナトリウムメチラート (1.15 g) を加え、90°C で終夜攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (0.16 g) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺233.0.

[0564] B) 5-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-メトキシ-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例 10 の工程BからCと同様の方法に

より標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺455.0.

[0565] 実施例 1 5 7

5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-8-カルボニトリル

8-ブロモ-5-クロロ-3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)クロマン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン (60 mg)のDMF (1.6 mL)溶液にシアン化銅(I) (69.7 mg)を加え、窒素雰囲気下140°Cで4時間攪拌した。冷却後、混合物を重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (14.5 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺469.8.

[0566] 実施例 1 5 8

5-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(ピロリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 1 0 の工程Bから工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺494.0.

[0567] 実施例 1 5 9

5-シクロプロピル-7-(2,2-ジフルオロエトキシ)-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

7-クロロ-5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン(300 mg)、5-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1',3',5'-トリフェニル-1'H-1,4'-ビピラゾール (20 mg) および炭酸セシウム (631 mg) のDMF (5

mL) 溶液にトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (24 mg) を室温で加えた。混合物をマイクロウェーブ照射下、100°Cで1時間攪拌後、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、HPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮して標題化合物 (98 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺511.1.

[0568] 実施例 160

5-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0569] A) 5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-アミン

2-ブロモ-5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)ピリジン-3-アミン (205 mg)、1-メチル-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 (197 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0) (84 mg)のDMF (4 mL)溶液に2規定炭酸ナトリウム水溶液 (1.1 mL)を加え、アルゴン雰囲気下90°Cで2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後飽和炭酸ナトリウム水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (202 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺283.0.

[0570] B) 5-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロピリ

ド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例10の工程BからCと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺505.0.

[0571] 実施例161

5-クロロ-8-エトキシ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0572] A) 5-クロロ-4-(ジエトキシメチル)-2-エトキシピリジン-3-アミン

2-ブロモ-5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)ピリジン-3-アミン (250 mg)を20%ナトリウムエチラートエタノール溶液(3 g)に加え、封管中80°Cで5時間攪拌した。混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(200mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.20-1.32 (6H, m), 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.58 (2H, dq, J = 9.4, 7.1 Hz), 3.76 (2H, dq, J = 9.4, 7.1 Hz), 4.35 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.91 (2H, brs), 5.83 (1H, s), 7.42 (1H, s).

[0573] B) 5-クロロ-8-エトキシ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例10の工程Bから工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺469.0.

[0574] 実施例162

5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0575] A) 3-アジド-5-ブロモ-4-(ジメトキシメチル)ピリジン

3,5-ジブロモイソニコチンアルデヒド(5.3 g)のDMF (26 mL) 溶液にアジ化ナトリウム (1.4 g)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (40 mL) に溶解した後、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.38 g)を加えた。反応混合物を40°Cで18時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物(3.6 g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.50 (6H, s), 5.66 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.50 (1H, s).

[0576] B) 5-ブロモ-4-(ジメトキシメチル)ピリジン-3-アミン

氷冷下、臭化コバルト (0.3 g) のエタノール (35 mL) 溶液に2,2'-ビピリジル(0.6 g)を加え、その懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム (1.5 g)を5-10°Cを保って添加した。その溶液に、3-アジド-5-ブロモ-4-(ジメトキシメチル)ピリジン (3.36 g) のエタノール(5 mL) 溶液を滴下し、氷冷下、15分間攪拌した後、酢酸 (3 mL)を加えた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水中に注いだ。この溶液を2規定水酸化ナトリウム水溶液で中和し、有機層を分液した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (2.1 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.48 (6H, s), 4.71 (2H, brs), 5.69 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.03 (1H, s).

[0577] C) 5-シクロプロピル-4-(ジメトキシメチル)ピリジン-3-アミン

5-ブロモ-4-(ジメトキシメチル)ピリジン-3-アミン (2.44 g)、シクロプロピルボロン酸(1.02 g)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.28 g)、リン酸三カリウム(6.92 g)、水(2.6 mL) のトルエン (52 mL) 溶液に酢酸パラジウム(II) (110 mg)を加え、アルゴン雰囲気下90°Cで2時間攪拌した。混合物に水を

添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物（1.27 g）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.65–0.81 (2H, m), 0.88–1.02 (2H, m), 1.79–1.97 (1H, m), 3.46 (6H, s), 4.56 (2H, brs), 5.90 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.92 (1H, s).

[0578] D) 2-ブromo-5-シクロプロピル-4-(ジメトキシメチル)ピリジン-3-アミン

氷冷下、5-シクロプロピル-4-(ジメトキシメチル)ピリジン-3-アミン(1.23 g)、酢酸ナトリウム (1.45 g)、酢酸 (8 mL)、アセトニトリル(8 mL) の混合物に臭素(0.27 mL)を滴下し、5°Cで2時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し標題化合物 (0.98 g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.65–0.79 (2H, m), 0.91–1.03 (2H, m), 1.76–1.93 (1H, m), 3.47 (6H, s), 5.07 (2H, brs), 5.87 (1H, s), 7.53 (1H, s).

[0579] E) 5-シクロプロピル-4-(ジメトキシメチル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-アミン

工程Dで得られた化合物を用いて、実施例10の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.67–0.81 (2H, m), 0.91–1.03 (2H, m), 1.82–1.97 (1H, m), 3.51 (6H, s), 3.95 (3H, s), 4.77 (2H, s), 5.95 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.94 (1H, s).

[0580] F) 5-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Eで得られた化合物を用いて、実施例10の工程Bから工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺511.1.

[0581] 実施例163

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-シクロプロピル-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例10の工程Bから工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺531.0.

[0582] 実施例164

5-クロロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(3-フリル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例10の工程BからCと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺491.0.

[0583] 実施例165

5-クロロ-8-(ジメチルアミノ)-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0584] A) 5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)-N,N-ジメチルピリジン-2,3-ジアミン

2-ブロモ-5-クロロ-4-(ジメトキシメチル)ピリジン-3-アミン (0.20 g) とジメチルアミン (1.51 g) のN-メチルピロリドン (1.05 mL) 溶液を110°Cで16時間攪拌した。混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (0.15 g) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺246.0.

[0585] B) 5-クロロ-8-(ジメチルアミノ)-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メ

チル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例10の工程BからCと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺468.2.

[0586] 実施例166

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-シクロプロピル-5-フルオロ-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0587] A) 3,5-ジフルオロイソニコチンアルデヒド

窒素雰囲気下、-78°Cでジイソプロピルアミン (9.67 g) のTHF (100 mL) 溶液に、n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.6 M, 59.7 mL)を滴下した。20分間攪拌した後、3,5-ジフルオロピリジン (10.00 g)のTHF (50 mL)溶液を-78°Cを保って滴下した。1時間攪拌した後、ギ酸エチル (17.5 mL)を滴下し、攪拌しながら2時間かけて0°Cまで昇温した。水を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (5.50 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (2H, s), 10.42 (1H, s).

[0588] B) 3-アジド-4-(ジメトキシメチル)-5-フルオロピリジン

3,5-ジフルオロイソニコチンアルデヒド(5.28 g)のDMF (36 mL) 溶液にアジ化ナトリウム (2.64g)を加え、室温で3時間加熱した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (40 mL) に溶解した後、その溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.70 g)を加えた。反応混合物を40°Cで18時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エ

チル/ヘキサン)で精製して標題化合物 (6.10 g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.47 (6H, s), 5.57 (1H, s), 8.24–8.31 (1H, m), 8.35 (1H, s).

[0589] C) 4-(ジメトキシメチル)-5-フルオロピリジン-3-アミン

氷冷下、臭化コバルト (0.63 g) のエタノール (70 mL) 溶液に2,2'-ビピリジル(1.35 g)を加え、その懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム (3.59 g)を5-10°Cを保って添加した。その溶液に、3-アジド-4-(ジメトキシメチル)-5-フルオロピリジン (6.10 g) のエタノール (5 mL) 溶液を滴下し、氷冷下、1時間攪拌した後、酢酸 (3 mL)を加えた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水中に注いだ。この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を分液した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (3.55 g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.46 (6H, s), 4.70 (2H, brs), 5.59 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.86 (1H, s).

[0590] D) 2-ブromo-4-(ジメトキシメチル)-5-フルオロピリジン-3-アミン

氷冷下、4-(ジメトキシメチル)-5-フルオロピリジン-3-アミン(3.38 g)、酢酸ナトリウム (4.47g)、酢酸 (25 mL)、アセトニトリル(25 mL)の混合物に臭素(0.93 mL)を滴下し、5°Cで2時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (0.79 g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.46 (6H, s), 5.18 (2H, brs), 5.55 (1H, s), 7.62 (1H, s).

[0591] E) 2-シクロプロピル-4-(ジメトキシメチル)-5-フルオロピリジン-3-アミン

2-ブromo-4-(ジメトキシメチル)-5-フルオロピリジン-3-アミン (200 mg)、シクロプロピルボロン酸(84 mg)、トリシクロヘキシルホスフィン (21 mg)

、リン酸三カリウム(561 mg)、水(0.2 mL) のトルエン (4.2 mL) 溶液に酢酸パラジウム(II) (8.5 mg)を加え、アルゴン雰囲気下90°Cで2 時間攪拌した。混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (168 mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.85–0.95 (4H, m), 1.72–1.80 (1H, m), 3.47 (6H, s), 4.91 (2H, brs), 5.58 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J = 0.8$ Hz).

[0592] F) 3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-シクロプロピル-5-フルオロ-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

工程Eで得られた化合物を用いて、実施例10の工程Bから工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+468.9$.

[0593] 実施例167

5-フルオロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0594] A) 4-(ジメトキシメチル)-5-フルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-アミン

実施例10の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.49 (6H, s), 3.96 (3H, s), 4.88 (2H, brs), 5.61 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.89 (1H, s).

[0595] B) 5-フルオロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例10の工程Bから工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+489.0$.

[0596] 実施例 168

8-シクロプロピル-5-フルオロ-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 10 の工程Bから工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺449.0.

[0597] 実施例 169

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-5-フルオロ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 10 の工程Bから工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺509.0.

[0598] 実施例 170

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

[0599] A) 5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルアニリン

4-メチル-3-ニトロフェノール (1.00 g)、2-(ブロモメチル)-1,3-ジフルオロベンゼン(1.35 g)、炭酸カリウム (0.90 g)、およびDMF (10 mL) の混合物を70°Cで2時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をエタノール (10 mL) に溶解し、水 (10 mL)、還元鉄 (1.82 g)、塩化アンモニウム (0.35 g) を加え、得られた混合物を30分間加熱還流した。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(1.44 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.97 (3H, s), 4.82 (2H, s), 4.96 (2H, s),

6.15 (1H, dd, J = 8.1, 2.5 Hz), 6.26 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.06-7.22 (2H, m), 7.38-7.63 (1H, m).

[0600] B) 3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

2-ニトロベンズアルデヒド(303 mg)、5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルアニリン(500 mg)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(426 mg)、および酢酸(5 mL)の混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えた後、得られた混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をエタノール(5 mL)に溶解し、水(5 mL)、還元鉄(558 mg)および塩化アンモニウム(107 mg)を加え、得られた混合物を6時間加熱還流した。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をTHF (5 mL)に溶解し、CDI (391 mg)を加え、得られた混合物を室温で3日間攪拌した。反応混合物を1規定塩酸に加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製した後、再結晶(THF/ジイソプロピルエーテル)を行い、標題化合物(209 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.07 (3H, s), 4.51 (1H, d, J = 14.3 Hz), 4.87 (1H, d, J = 14.3 Hz), 5.09 (2H, s), 6.80-6.97 (3H, m), 7.03-7.26 (6H, m), 7.46-7.61 (1H, m), 9.47 (1H, s).

[0601] 実施例 171

メチル3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシラート

実施例 170 の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.07 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.62 (1H, d, J

= 15.3 Hz), 4.95 (1H, d, J = 15.3 Hz), 5.09 (2H, s), 6.93 (1H, dd, J = 8.3, 2.7 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.13–7.35 (4H, m), 7.39–7.66 (3H, m), 9.70 (1H, s).

[0602] 実施例 1 7 2

3-(5-((2-フルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 1 7 0 の工程AからBと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺363.1.

[0603] 実施例 1 7 3

3-(5-((2-クロロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 1 7 0 の工程AからBと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺378.9.

[0604] 実施例 1 7 4

3-(5-((4-クロロ-2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 1 7 0 の工程AからBと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺415.0.

[0605] 実施例 1 7 5

3-(2-メチル-5-(2-チエニルメトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 1 7 0 の工程AからBと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺350.9.

[0606] 実施例 1 7 6

メチル3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-(メトキシカルボニル)フェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシラート

実施例 1 7 0 の工程AからBと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.66 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.86 (2H, brs

), 5.22 (2H, s), 7.02-7.33 (5H, m), 7.41-7.66 (3H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.74 (1H, s).

[0607] 実施例 177

メチル3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-エチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシラート

実施例 170 の工程AからBと同様の方法により標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.06 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.33-2.48 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.56 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.97 (1H, d, J = 15.3 Hz), 5.09 (2H, s), 6.90-7.40 (6H, m), 7.41-7.67 (3H, m), 9.71 (1H, s).

[0608] 実施例 178

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-エチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

メチル3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-エチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシラート (250 mg) の THF (5 mL) 溶液にメチルマグネシウムブロミド (1.0M THF溶液、5.53 mL) を 0 °C で滴下し、得られた混合物を室温で10分間攪拌した。メチルマグネシウムブロミド (1.0 M THF溶液、5.53 mL) をさらに加え、得られた混合物を室温で10分間攪拌した。メチルマグネシウムブロミド (1.0M THF溶液、2.76 mL) をさらに加え、得られた混合物を室温で10分間攪拌した。メチルマグネシウムブロミド (1.0M THF溶液、2.76 mL) をさらに加え、得られた混合物を室温で10分間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (192 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.07 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.40 (6H, s), 2.34-2.48 (2H, m), 4.41 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.86 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.98 (1H, s), 5.09 (2H, s), 6.90-7.11 (5H, m), 7.12-7.29 (3H, m), 7.42-7.64 (1H, m), 9.40 (1H, s).

[0609] 実施例 179

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-エチルフェニル)-7-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

水素化アルミニウムリチウム(40 mg)のTHF (5 mL) 懸濁液にメチル 3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-エチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシラート (190 mg) を0°Cで少しずつ加え、得られた混合物を0°Cで2時間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物を加え、沈殿物をろ過により除去した後、得られたろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (152 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.06 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.34-2.47 (2H, m), 4.33-4.50 (3H, m), 4.88 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 5.10 (2H, s), 5.17 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 6.76-6.89 (2H, m), 6.97 (1H, dd, $J = 8.3, 2.7$ Hz), 7.03-7.12 (2H, m), 7.12-7.29 (3H, m), 7.44-7.65 (1H, m), 9.48 (1H, s).

[0610] 実施例 180

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 178 と同様の方法により標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.39 (6H, s), 2.07 (3H, s), 4.47 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.84 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.97 (1H, brs), 5.09 (2H, s), 6.84-7.09 (5H, m), 7.10-7.26 (3H, m), 7.45-7.62 (1H, m), 9.40 (1H, s).

[0611] 実施例 181

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-7-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 179 と同様の方法により標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.06 (3H, s), 4.36-4.57 (3H, m), 4.86 (1H

, d, J = 14.4 Hz), 5.01-5.31 (3H, m), 6.77-6.97 (3H, m), 6.99-7.12 (2H, m), 7.12-7.28 (3H, m), 7.42-7.65 (1H, m), 9.48 (1H, s).

[0612] 実施例 1 8 2

メチル3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシラート

実施例 1 7 0 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺447.2.

[0613] 実施例 1 8 3

3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-7-(モルホリン-4-イルカルボニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 7 1 から実施例 7 4 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺503.4.

[0614] 実施例 1 8 4

N-シクロプロピル-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド

実施例 7 1 から実施例 7 4 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺473.4.

[0615] 実施例 1 8 5

3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-7-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 1 7 9 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺420.4.

[0616] 実施例 1 8 6

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 179 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺411.0.

[0617] 実施例 187

3-(5-((3-クロロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 170 の工程AからBと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺379.9.

[0618] 実施例 188

メチル4-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)ベンゾアート

実施例 170 の工程AからBと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.66 (3H, s), 4.81 (2H, brs), 5.22 (2H, s), 6.74-6.97 (2H, m), 6.99-7.31 (6H, m), 7.46-7.66 (1H, m), 7.82 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.50 (1H, s).

[0619] 実施例 189

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 170 の工程AからBと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺362.8.

[0620] 実施例 190

4-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)ベンズアミド

[0621] A) 4-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)安息香酸

メチル4-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)ベンゾアート (1.00 g)、THF (20 mL)、メタノール (10 mL)、および1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL)の混合物を室温で2時間、続いて50°Cで1時間、さらに70°Cで1時間攪拌した。反応混合物を0°Cで1規

定塩酸により中和した後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をジエチルエーテル/酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (0.90 g) を得た。
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.79 (2H, brs), 5.21 (2H, s), 6.77–6.96 (2H, m), 7.00–7.31 (6H, m), 7.46–7.67 (1H, m), 7.84 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 9.41 (1H, s), 12.49 (1H, brs).

[0622] B) エチル N-(4-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)ベンゾイル)グリシナート

4-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)安息香酸 (800 mg)、エチル グリシナート 塩酸塩 (408 mg)、WSC (560 mg)、HOBt (395 mg)、トリエチルアミン (815 μL)、およびDMF (10 mL) の混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物 (785 mg) を得た。
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.15 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.86 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 4.05 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.78 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.75–6.94 (2H, m), 7.02–7.27 (6H, m), 7.46–7.62 (2H, m), 8.50 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 9.40 (1H, s).

[0623] C) 4-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)ベンズアミド

実施例 178 と同様の方法により標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.01 (6H, s), 3.09 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.36 (1H, s), 4.80 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.76–6.96 (2H, m), 7.00–7.28 (6H, m), 7.45–7.62 (2H, m), 7.80 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 9.46 (1H, s).

[0624] 実施例 192

4-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)ベンズアミド

実施例 190 の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.43 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 4.83 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.67–6.99 (2H, m), 7.01–7.30 (7H, m), 7.36 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.45–7.74 (3H, m), 8.26–8.46 (1H, m), 8.68 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 9.46 (1H, s).

[0625] 実施例 193

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-7-(メトキシメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-7-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン (250 mg) のメタノール (5 mL) 溶液に濃硫酸 (597 mg) を室温で加えた。反応混合物をマイクロウェーブ照射下、 150°C で20分間攪拌後、減圧下濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンで再結晶して標題化合物 (44 mg) を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+424.9$.

[0626] 実施例 194

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-8-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 179 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+410.9$.

[0627] 実施例 195

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 179 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+411.0$.

[0628] 実施例 196

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド

[0629] A) 3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボン酸

実施例 7 1 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺425.3.

[0630] B) 3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド

実施例 7 4 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺424.4.

[0631] 実施例 1 9 7

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (250 mg) のDMF (5 mL) 溶液に0°Cで塩化オキサリル (111 μL) を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。2-アミノエタノール (72 mg) およびトリエチルアミン (119 mg) のDMF (5 mL) 溶液を反応混合物に加えた後、室温で2日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (77 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺468.0.

[0632] 実施例 1 9 8

メチル3-(5-((2,3-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシラート

実施例 1 7 0 の工程AからBと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺439.0.

[0633] 実施例 199

メチル3-(5-((2,5-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシラート

実施例 170 の工程AからBと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺439.0.

[0634] 実施例 200

メチル3-(5-((2,4-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシラート

実施例 170 の工程AからBと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.07 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.60 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.95 (1H, d, J = 15.3 Hz), 5.08 (2H, s), 6.92 (1H, dd, J = 8.3, 2.6 Hz), 7.04-7.39 (5H, m), 7.44-7.57 (2H, m), 7.58-7.71 (1H, m), 9.69 (1H, s).

[0635] 実施例 201

3-(5-((2,4-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 178 と同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.39 (6H, s), 2.06 (3H, s), 4.46 (1H, d, J = 14.5 Hz), 4.83 (1H, d, J = 14.5 Hz), 4.98 (1H, s), 5.08 (2H, s), 6.81-7.08 (5H, m), 7.08-7.23 (2H, m), 7.25-7.41 (1H, m), 7.53-7.75 (1H, m), 9.39 (1H, s).

[0636] 実施例 202

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 178 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺439.0.

[0637] 実施例 203

3-(5-((2,3-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシ

シプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 178 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺439.0.

[0638] 実施例 204

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボニトリル

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド (400 mg) のDMF (8 mL) 溶液に室温で塩化チオニル (350 mg) を加え、反応混合物を80°Cで3日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンで再結晶して標題化合物 (80 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺406.4.

[0639] 実施例 205

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-7-((3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 74 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺508.4.

[0640] 実施例 206

7-(アミノメチル)-3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-7-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン (230 mg) およびトリエチルアミン (74 mg) のTHF (5 mL) 溶液に、0°Cでメタンスルホン酸クロリド (71 mg) を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。トリエチルアミン (74 mg) およびメタンスルホン酸クロリド (71 mg) を加え、反応混合物を室温で2

日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を2Mアンモニアメタノール溶液（5 mL）に溶解した後、反応混合物を室温で5.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、水および酢酸エチルを加えた。水層を回収し、減圧下溶媒を留去した。残渣にメタノールを加え、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を減圧下濃縮した後、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製した後、酢酸エチルで洗浄して標題化合物（5 mg）を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺410.5.

[0641] 実施例 207

N-((3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イル)カルボニル)-2-メチルアラニン

実施例 74 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺510.4.

[0642] 実施例 208

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-7-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

[0643] A) 3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-N'-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシミドアミド

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボニトリル (170 mg) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (30 mg) のDMSO (4 mL) 溶液に炭酸水素ナトリウム (71 mg) を加え、反応混合物を50°Cで終夜攪拌した。ヒドロキシルアミン塩酸塩 (30 mg) および炭酸水素ナトリウム (71 mg) を加え、反応混合物を50°Cで5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、生じた固体を回収し、エタノール/酢酸

エチルで洗浄して標題化合物 (44 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺439.3.

[0644] B) 3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-7-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-N'-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシミドアミド (108 mg) およびDBU(57 mg)のTHF (3 mL) 溶液にCDI (60 mg)を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に1規定塩酸を加え酸性化した後、生じた固体を回収し、酢酸エチル/ヘキサンで再結晶して標題化合物 (36 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺465.4.

[0645] 実施例 209

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-N-(メチルスルホニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (200 mg) のDMF (3 mL) 溶液にCDI (115 mg)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。メタンサルホンアミド (67 mg) およびDBU (108 mg)のDMF (3 mL) 溶液を反応混合物に加え、反応混合物を80°Cで6時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸を加え、反応混合物を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンで再結晶して標題化合物 (75 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺502.3.

[0646] 実施例 210

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-7-(4,4-ジメチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾ

リン-2(1H)-オン

N-((3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イル)カルボニル)-2-メチルアラニン (72 mg) のピリジン (2 mL) 溶液にWSC (54 mg) を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンで再結晶して標題化合物 (21 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺492.4.

[0647] 実施例 2 1 1

メチル 3-(2-メチル-5-((2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシラート

メチル3-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシラート (400 mg) および4-(クロロメチル)-2-メチル-1,3-チアゾール塩酸塩のDMF (8 mL) 溶液に炭酸カリウム (531 mg) を加え、反応混合物を室温で19時間攪拌した後、80℃で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、エタノール/酢酸エチル/ヘキサンで再結晶して標題化合物 (272 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺424.3.

[0648] 実施例 2 1 2

3-(2-ブromo-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 1 7 0 の工程AからBと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺427.7.

[0649] 実施例 2 1 3

3-(2-シクロプロピル-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)-
3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

[0650] A) 2-シクロプロピル-5-(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)アニリン

2-ブロモ-5-(3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)ニトロベンゼン(2.0 g)、シクロプロピルボロン酸(0.7 g)、酢酸パラジウム(II)(0.07 g)、トリシクロヘキシルホスフィン(0.17 g)およびリン酸三カリウム(4.7 g)のトルエン(28 mL)/水(1.4 mL)混合溶液を、アルゴン雰囲気下100°Cで終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた生成物を、エタノール(27 mL)に溶解し、水(3 mL)、還元鉄(1.7 g)および塩化カルシウム(0.65 g)を加え、得られた混合物を終夜加熱還流した。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(1.7 g)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺258.8.

[0651] B) 3-(2-シクロプロピル-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

工程Aで得られた化合物を用いて、実施例170の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺389.9.

[0652] 実施例214

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例170の工程AからBと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺418.0.

[0653] 実施例215

3-(5-(1-(3-フルオロピリジン-2-イル)エトキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 170 の工程AからBと同様の方法により標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.65 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.01 (3H, s), 4.32-4.57 (1H, m), 4.60-4.94 (1H, m), 5.73 (1H, q, $J = 6.4$ Hz), 6.69-6.99 (4H, m), 7.03-7.23 (3H, m), 7.39-7.53 (1H, m), 7.62-7.83 (1H, m), 8.36-8.54 (1H, m), 9.43 (1H, brs).

[0654] 実施例 216

メチル3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシラート

メチル3-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシラート (500 mg)、(3-フルオロピリジン-2-イル)メタノール (407 mg) およびトリ-*tert*-ブチルホスフィン (809 mg) のTHF (10 mL) 溶液に1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (1009 mg) を加え、マイクロウェーブ照射下、反応混合物を100°Cで1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、HPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮して標題化合物 (9 mg) を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+422.3$.

[0655] 実施例 217

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-8-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 178 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+438.9$.

[0656] 実施例 2 1 8

3-(2-クロロ-5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)フェニル)-7-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 1 7 9 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺430.8.

[0657] 実施例 2 1 9

メチル4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)ベンゾアート

(3-フルオロピリジン-2-イル)メタノール (0.50 g) およびメタンスルホンクロリド (0.37 mL) のTHF (5 mL) 溶液にトリエチルアミン (1.1 mL) を 0 °C で滴下し、得られた混合物を 0 °C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を DMF (10 mL) に溶解し、メチル 4-ヒドロキシ-2-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)ベンゾアート (1.17 g) および炭酸カリウム (1.36 g) を加えた。得られた混合物を 70 °C で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物 (0.96 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.66 (3H, s), 4.79 (2H, brs), 5.34 (2H, d, J = 1.9 Hz), 6.79-6.96 (2H, m), 7.02-7.25 (4H, m), 7.46-7.63 (1H, m), 7.72-7.90 (2H, m), 8.40-8.54 (1H, m), 9.48 (1H, s).

[0658] 実施例 2 2 0

3-(2-エチル-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 1 7 0 の工程 A から B と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺378.2.

[0659] 実施例 2 2 1

N-シクロプロピル-4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)ベンズアミド

[0660] A) (3-フルオロピリジン-2-イル)メチル メタンスルホナート

(3-フルオロピリジン-2-イル)メタノール (230 mg) およびトリエチルアミン (74 mg) のTHF (5 mL) 溶液に、0°Cでメタンスルホン酸クロリド (71 mg) を加え、反応混合物を0°Cで2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧下留去して標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺206.2.

[0661] B) メチル 2-アミノ-4-ヒドロキシベンゾアート

4-メトキシ-2-ニトロ安息香酸 (24.0 g) を25%臭化水素酢酸溶液 (480 mL) に溶解し、反応混合物を150°Cで23時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をメタノール (500 mL) に溶解した。濃硫酸 (12.0 g) を水冷下加えた後、反応混合物を終夜加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、THF (250 mL) に溶解した。イミダゾール (4.9 g) およびN,N-ジメチル-4-アミノピリジン (1片) を加えた後、tert-ブチル(クロロ)ジメチルシラン(10.9 g)を加え室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、エタノール (170 mL) および水 (170 mL) に溶解した。塩化アンモニウム (2.9 g) および還元鉄 (15.2 g) を加え、反応混合物を85°Cで3日間攪拌した。不溶物をセライトを用いてろ別し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢

酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物(10.6g)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺168.2.

[0662] C) メチル 2-アミノ-4-((tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)ベンゾアート

メチル 2-アミノ-4-ヒドロキシベンゾアート(10.6 g)、イミダゾール (3.9 g) およびN,N-ジメチル-4-アミノピリジン (1片) のTHF (200 mL) 溶液にtert-ブチル(クロロ)ジメチルシラン (8.6 g) を室温で加えた。反応混合物を室温で6時間攪拌した後、tert-ブチル(クロロ)ジメチルシラン (2.1 g) およびイミダゾール (1.0 g) を加え、室温で1時間および60°Cで1時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、生じた固体をろ別した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (11.4 g) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺282.4.

[0663] D) メチル 4-((tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)-2-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)ベンゾアート

メチル 2-アミノ-4-((tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)ベンゾアート (15.4 g) と2-ニトロベンズアルデヒド (5.5 g) の酢酸(300 mL) 溶液に水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(11.6 g) を加えた。反応混合物を60°Cで12時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をエタノール (75 mL) /水 (75 mL) 混合溶液に溶解し、塩化アンモニウム (1.0 g) および還元鉄 (5.0 g) を加えた。反応混合物を80°Cで3時間攪拌後、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をTHF (140 mL) に溶解した後、CDI (3.5 g) を室温で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標題化合物（7.3 g）を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺413.03.

[0664] E) メチル 4-ヒドロキシ-2-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)ベンゾアート

メチル 4-((tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)-2-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)ベンゾアート(7.3 g)のTHF (100 mL) 溶液に1.0 Mテトラブチルアンモニウムフルオリド/THF溶液 (44.4 mL) を氷冷下加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、減圧下濃縮し、残渣を1規定塩酸に注いだ。生じた固体をろ過により回収し、酢酸エチルで洗浄して標題化合物(3.5 g)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 299.3.

[0665] F) 4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)安息香酸

メチル 4-ヒドロキシ-2-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)ベンゾアート (500 mg) および(3-フルオロピリジン-2-イル)メチル メタン スルホナート (413 mg) のDMF (10 mL) 溶液に炭酸カリウム (580 mg) を加え、反応混合物を85°Cで6時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製した後、THF (3 mL) /メタノール (3 mL) 混合溶液に溶解した。1規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.8 mL) を加え、反応混合物を45°Cで16時間攪拌後、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.6 mL) を加え、反応混合物を60°Cで2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、水および酢酸エチルを加え、1規定塩酸で酸性化した。生じた固体をろ過により回収して標題化合物 (25 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺394.3.

[0666] G) N-シクロプロピル-4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)ベンズアミド

実施例 74 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺433.4.

[0667] 実施例 222

3-(2-クロロ-5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)フェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 178 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺458.8.

[0668] 実施例 223

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 170 の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺381.9.

[0669] 実施例 224

4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)ベンゾニトリル

[0670] A) 4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)安息香酸

実施例 190 の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.78 (2H, brs), 5.33 (2H, d, J = 1.9 Hz), 6.72-6.98 (2H, m), 7.01-7.24 (4H, m), 7.41-7.63 (1H, m), 7.70-7.95 (2H, m), 8.33-8.57 (1H, m), 9.39 (1H, s), 12.49 (1H, brs).

[0671] B) 4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)ベンゾニトリル

4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)安息香酸 (725 mg)、WSC (497 mg)、HOBt/アンモニア

錯体 (765 mg)、トリエチルアミン(513 μL)およびDMF(10 mL)の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をピリジン (296 μL) およびTHF (5 mL) と混合し、得られた混合物にトリフルオロ酢酸無水物 (305 μL) のTHF (2 mL) 溶液を 0°C で加えた。得られた混合物を 0°C で1時間攪拌した後、ピリジン(592 μL) およびトリフルオロ酢酸無水物 (710 μL) のTHF (1 mL) 溶液をさらに加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物 (418 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.84 (2H, s), 5.38 (2H, d, $J = 1.5$ Hz), 6.82–7.03 (2H, m), 7.09–7.30 (3H, m), 7.39 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.48–7.67 (1H, m), 7.74–7.90 (2H, m), 8.44–8.54 (1H, m), 9.84 (1H, s).

[0672] 実施例 2 2 5

ブチル(2E)-3-(4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)フェニル)アクリラート

3-(2-ブromo-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン (1.0 g)、アクリル酸ブチル (1.7 mL)、酢酸パラジウム(II) (0.5 g)、トリ-*o*-トリルホスフィン (1.4 g)およびジイソプロピルエチルアミン (1.6 mL)の DMF (10 mL) 溶液を、窒素雰囲気下 120°C で30時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (0.80 g) を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+476.0$.

[0673] 実施例 2 2 6

7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(2-メチル-5-((2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 178 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺424.4.

[0674] 実施例 227

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-7-((3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 74 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺491.3.

[0675] 実施例 228

ブチル3-(4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)フェニル)プロパノアート

ブチル(2E)-3-(4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)フェニル)アクリラート(0.6 g)をTHF(20 mL)に溶解し、パラジウム/炭素(0.2 g)を加え、得られた混合物を水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。沈殿物をろ過により除去した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(0.5 g)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺478.0.

[0676] 実施例 229

3-(4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)フェニル)プロパン酸

実施例 71 と同様の方法により、標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺422.0.

[0677] 実施例 230

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)フェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 1 7 8 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H-H₂O]⁺418.0.

[0678] 実施例 2 3 1

3-(2-クロロ-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 1 7 0 の工程AからBと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺384.1.

[0679] 実施例 2 3 2

メチル 3-(2-メチル-5-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシラート

実施例 2 1 6 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺404.5.

[0680] 実施例 2 3 3

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 1 7 8 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺443.3.

[0681] 実施例 2 3 4

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-7-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 1 7 9 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺414.9.

[0682] 実施例 2 3 5

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 1 7 0 の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺381.8.

[0683] 実施例 2 3 6

6-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-2-メチル-2,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-オン

実施例 24 の工程FからGと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺385.0.

[0684] 実施例 237

メチル 3-(2-メチル-5-(1,3-チアゾール-2-イルメトキシ)フェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシラート

実施例 216 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺410.3.

[0685] 実施例 238

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 178 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺492.8.

[0686] 実施例 239

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 179 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺464.7.

[0687] 実施例 240

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 170 の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺382.2.

[0688] 実施例 241

メチル 3-(2-メチル-5-((5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ)フェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシラート

[0689] A) メチル 3-(5-(2-アミノ-2-チオキソエトキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキ

ソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシラート

メチル 3-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシラート (1.0 g) のDMF (10 mL) 溶液へブロモアセトニトリル (420 mg) と炭酸カリウム (570 mg) を加え、室温にて4時間攪拌した。不溶物をろ過にて除去した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NHシリカ、酢酸エチル) にて精製し、粗生成物 (430 mg) を得た。得られた粗生成物 (430 mg) ヘジチオリン酸 o , o -ジエチル (460 mg) と4規定塩化水素酢酸エチル溶液 (10 mL) を加え、室温にて終夜攪拌した。残渣へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NHシリカ、酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (70 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺386.3.

[0690] B) メチル 3-(2-メチル-5-((5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ)フェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシラート

メチル 3-(5-(2-アミノ-2-チオキソエトキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシラート (70 mg) の酢酸溶液 (3 mL) へ2-クロロプロピオンアルデヒドジメチルアセタール (130 mg) を加え、100°Cで終夜攪拌した。反応液へ水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) とHPLCで精製後、再結晶 (酢酸エチル/ヘキサン) し、標題化合物 (12 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺424.3.

[0691] 実施例 2 4 2

5-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 1 7 0 の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺398.3.

[0692] 実施例 2 4 3

6-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 1 7 0 の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺398.3.

[0693] 実施例 2 4 4

7-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 1 7 0 の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺398.3.

[0694] 実施例 2 4 5

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-プロピルフェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

[0695] A) 3-フルオロ-2-((3-ニトロ-4-プロピルフェノキシ)メチル)ピリジン

2-((4-ブromo-3-ニトロフェノキシ)メチル)-3-フルオロピリジン (1.5 g)、n-プロピルボロン酸 (0.8 g)、炭酸カリウム (1.9 g) および酸化銀 (I) (2.7 g) のTHF (30 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)ジクロリド-ジクロロメタン錯体 (0.7 g) を室温で加えた。反応混合物を還流条件下、9時間攪拌後、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (0.2 g)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺291.4.

[0696] B) 5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-プロピルアニリン

3-フルオロ-2-((3-ニトロ-4-プロピルフェノキシ)メチル)ピリジン (154 mg) および塩化アンモニウム (28 mg) のエタノール (2 mL)/水 (2 mL) 溶液

に還元鉄 (148 mg) を加えた。反応混合物を85°Cで3時間攪拌後、不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して標題化合物 (139 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺261.4.

[0697] C) 3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-プロピルフェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 170 の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺392.5.

[0698] 実施例 246

メチル3-(5-((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシラート

実施例 216 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺456.2.

[0699] 実施例 247

3-(5-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 170 の工程AからBと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺382.0.

[0700] 実施例 248

エチル5-(4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)フェニル)ペンタノアート

実施例 225 および実施例 228 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺478.1.

[0701] 実施例 249

メチル 3-(2-メチル-5-((4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ)フェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシラート

メチル 3-(5-(2-アミノ-2-チオキソエトキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキ

ソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシラート (60 mg) のエタノール溶液 (5 mL) へ2-クロロアセトン (144 mg) を加え、80°Cで終夜攪拌した。反応液へ水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をHPLCで精製後、再結晶 (メタノール/ジイソプロピルエーテル/ヘキサン) し、標題化合物 (28 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺424.3.

[0702] 実施例 250

6-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2-メチル-2,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-オン

実施例 24 の工程FからGと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺368.5.

[0703] 実施例 251

5-(4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)フェニル)ペンタン酸

実施例 71 と同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.30-1.60 (4H, m), 2.02-2.17 (2H, m), 2.40 (2H, d), 4.43 (1H, d, J = 14.3 Hz), 4.88 (1H, d, J = 14.3 Hz), 5.21 (2H, s), 6.77-7.02 (3H, m), 7.02-7.31 (4H, m), 7.54 (1H, dt, J = 8.4, 4.3 Hz), 7.80 (1H, t, J = 9.2 Hz), 8.47 (1H, d, J = 3.8 Hz), 9.47 (1H, brs), 11.93 (1H, brs).

[0704] 実施例 252

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イル 4-メチルベンゼンスルホナート

[0705] A) 4-ホルミル-3-ニトロフェニル 4-メチルベンゼンスルホナート

4-メチル-3-ニトロフェノール (10.0 g) および炭酸カリウム (22.9 g) のアセトン (200 mL) 溶液に4-メチルベンゼンスルホニル クロリド (13.9 g) を室温で加え、反応混合物を4時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し

、生じた固体をろ過により回収した。ろ液を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣と回収した固体を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテル/ヘキサンで洗浄した後、トリフルオロメチルベンゼン (200 mL) に溶解した。反応混合物にN-ブロモスクシンイミド (12.9 g) およびアゾジイソブチロニトリル (1.1 g) を加えた。反応混合物を終夜加熱還流後、N-ブロモスクシンイミド (3.2 g) およびアゾジイソブチロニトリル (0.3 g) を加えた。反応混合物を2時間加熱還流後、減圧下濃縮し、水および酢酸エチルを加えた。生じた固体をセライトを用いてろ別し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、アセトニトリル (500 mL) に溶解した。4Åモレキュラーシーブス (80 g) およびN-メチルモルホリンN-オキシド (20.7 g) を反応混合物に加え、室温で15時間攪拌した。不溶物をセライトを用いてろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (6.8 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.59 (3H, s), 7.14 - 7.26 (1H, m), 7.31 - 7.39 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.00 - 8.14 (4H, m), 10.15 (1H, s).

[0706] B) 3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イル 4-メチルベンゼンスルホナート

実施例 170 の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+534.2$.

[0707] 実施例 253

8-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 170 の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺398.3.

[0708] 実施例 2 5 4

3-(2-ベンジル-5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)フェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 1 7 8 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺514.8.

[0709] 実施例 2 5 5

3-(2-ベンジル-5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)フェニル)-7-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 1 7 9 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺486.8.

[0710] 実施例 2 5 6

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

2-アミノニコチンアルデヒドを出発原料に用いて、実施例 4 の工程Lと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺365.3.

[0711] 実施例 2 5 7

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-(2-フェニルエチル)フェニル)-7-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 1 7 9 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺501.1.

[0712] 実施例 2 5 8

3-(2-ブromo-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)-1-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

3-(2-ブromo-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン(1.0 g)のDMF(30 mL)溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム(60%、油状)(0.1 g)を加え、0°Cで1時間攪拌した。反応溶液に

p-メトキシベンジルクロリド(0.35 mL)を加え、0°Cで3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物(1.1 g)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺548.4.

[0713] 実施例 2 5 9

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

3-アミノイソニコチンアルデヒドを出発原料に用いて、実施例4の工程Lと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺365.3.

[0714] 実施例 2 6 0

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-(2-フェニルエチル)フェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例178と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺528.9.

[0715] 実施例 2 6 1

N-シクロプロピル-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド

実施例74と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺447.4.

[0716] 実施例 2 6 2

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例179と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H-H₂O]⁺361.9.

[0717] 実施例 2 6 3

6-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-オン

実施例 24 の工程FからGと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺436.1.

[0718] 実施例 264

6-(2-ブromo-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチル-2,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-オン

実施例 24 の工程FからGと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺432.1.

[0719] 実施例 265

6-(5-((3-クロロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2-メチル-2,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-オン

実施例 24 の工程FからGと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺384.1.

[0720] 実施例 266

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-N-メチル-2-オキソ-N-プロピル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド

実施例 74 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺463.3.

[0721] 実施例 267

3-(2-ブromo-5-(ピリミジン-2-イルメトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 170 の工程AからBと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.46-4.65 (1H, m), 4.70-4.90 (1H, m), 5.31 (2H, s), 6.78-6.97 (3H, m), 7.08-7.22 (2H, m), 7.25 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.46-7.52 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.85 (2H, d, J = 4.9 Hz), 9.54 (1H, s).

[0722] 実施例 268

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 170 の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺365.1.

[0723] 実施例 269

5-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-1-メチル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

水素化ナトリウム (60%、油状) (18 mg) のDMF (3 mL) 混合物に5-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン (150 mg) を0°Cで加え、反応混合物を0°Cで30分間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル (24 μL) を0°Cで加え、0°Cで1.5時間攪拌した後、室温で8時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、HPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮して標題化合物 (20 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺412.2.

[0724] 実施例 270

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-N-イソプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド

実施例 74 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺449.2.

[0725] 実施例 271

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-N-(ピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド

実施例 7 4 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺484.3.

[0726] 実施例 2 7 2

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-2(1H)-オン

tert-ブチル (2-ホルミルピリジン-3-イル)カルバマートを出発原料に用いて、実施例 1 の工程GからHと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.16 (3H, s), 3.92 (2H, brs), 4.31 (2H, s), 4.80 (1H, brs), 5.25 (2H, d, J = 2.3 Hz), 6.39 (1H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 6.52 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.93-7.02 (2H, m), 7.03-7.11 (1H, m), 7.26-7.35 (1H, m), 7.38-7.49 (1H, m), 7.99-8.09 (1H, m), 8.42-8.51 (1H, m).

[0727] 実施例 2 7 3

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド

実施例 7 4 と同様により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺483.2.

[0728] 実施例 2 7 4

5-クロロ-3-(2-メチル-5-(ピリミジン-2-イルメトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 1 7 0 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺381.1.

[0729] 実施例 2 7 5

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 1 7 0 の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺432.2.

[0730] 実施例 2 7 6

2-(シクロプロピルメチル)-6-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-オン

実施例 24 の工程FからGと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺408.4.

[0731] 実施例 277

3-(2-ブromo-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)-5-クロロ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 170 の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺462.1.

[0732] 実施例 278

2-(5-クロロ-2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)-4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)ベンゾニトリル

3-(2-ブromo-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)-5-クロロ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン (234 mg)、シアン化亜鉛 (119 mg) のDMF (5 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(0) (118 mg) を加え、反応混合物を窒素雰囲気下およびマイクロウェーブ照射下、200°Cで20分間攪拌した。不溶物をセライトを用いてろ別した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、HPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン/エタノールで洗浄して標題化合物 (47 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺409.0.

[0733] 実施例 279

5-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)

-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

N-(2-クロロ-3-ホルミルピリジン-4-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドを出発原料に用いて、実施例1の工程GからHと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺399.2.

[0734] 実施例 280

N-シクロプロピル-3-(4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-(2-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)フェニル)プロパンアミド

実施例74と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺461.1.

[0735] 実施例 281

5-フルオロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例170の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺382.3.

[0736] 実施例 282

5-ブロモ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例170の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺442.3.

[0737] 実施例 283

5-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例269と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺456.4.

[0738] 実施例 284

5-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 269 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺452.3.

[0739] 実施例 285

(5-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-1(2H)-イル)酢酸

[0740] A) 2-(5-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-1(2H)-イル)酢酸エチル

実施例 269 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺484.1.

[0741] B) (5-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-1(2H)-イル)酢酸

実施例 71 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺456.1.

[0742] 実施例 286

2-(5-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-1(2H)-イル)アセトアミド

実施例 74 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺455.2.

[0743] 実施例 287

5-クロロ-3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 170 の工程AからBと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.47-4.66 (1H, m), 4.75-4.91 (1H, m), 5.23-5.43 (2H, m), 6.77-6.86 (1H, m), 6.98-7.08 (1H, m), 7.16-7.30 (1H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.78-7.88 (1H, m), 8.40-8.52 (1H, m), 9.86 (1H, s).

[0744] 実施例 288

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-7-(モル

ホリン-4-イルカルボニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例74と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺477.2.

[0745] 実施例 289

3-(2-(シクロヘキシルメチル)-5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)フェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例178と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺521.4.

[0746] 実施例 290

3-(2-(シクロヘキシルメチル)-5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)フェニル)-7-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例179と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺493.1.

[0747] 実施例 291

5-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-1-メチル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例269と同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 2.03 (3H, s), 3.26 (3H, s), 4.54 (1H, d, J = 14.8 Hz), 4.75-5.03 (1H, m, J = 14.8 Hz), 5.22 (2H, s), 6.95 (1H, dd, J = 8.3, 2.7 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.08-7.25 (3H, m), 7.31-7.43 (1H, m), 7.54 (1H, dt, J = 8.5, 4.4 Hz), 7.80 (1H, ddd, J = 10.0, 8.5, 1.1 Hz), 8.46 (1H, dt, J = 4.5, 1.5 Hz).

[0748] 実施例 292

5-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボン酸

[0749] A) メチル 3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシラート

実施例170の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺456.2.

[0750] B) 5-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボン酸

実施例 7 1 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺442.3.

[0751] 実施例 2 9 3

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-(2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 1 7 8 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺495.4.

[0752] 実施例 2 9 4

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-(2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-7-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 1 7 9 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺467.4.

[0753] 実施例 2 9 5

メチル2-((5-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-1(2H)-イル)メチル)ベンゾアート

実施例 2 6 9 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺546.2.

[0754] 実施例 2 9 6

2-((5-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-1(2H)-イル)メチル)安息香酸

実施例 7 1 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺532.3.

[0755] 実施例 2 9 7

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-5-(トリ

フルオロメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 170 の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺432.0.

[0756] 実施例 298

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-5-カルボニトリル

実施例 278 と同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 2.09 (3H, s), 4.65 (1H, d, J = 15.5 Hz), 5.05 (1H, d, J = 15.5 Hz), 5.32 (2H, s), 6.96 (1H, dd, J = 8.3, 2.7 Hz), 7.09 - 7.24 (3H, m), 7.40 (2H, d, J = 3.8 Hz), 7.53 (1H, dt, J = 8.3, 4.3 Hz), 7.80 (1H, t, J = 9.3 Hz), 8.46 (1H, d, J = 9.3 Hz), 9.86 (1H, s).

[0757] 実施例 299

5-クロロ-N-シクロプロピル-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド

実施例 74 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺481.3.

[0758] 実施例 300

3-(2-フルオロ-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 170 の工程AからBと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺368.0.

[0759] 実施例 301

7-ブromo-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 170 の工程AからBと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺496.0.

[0760] 実施例 302

N-シクロプロピル-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-N-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド

実施例 74 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺461.3.

[0761] 実施例 303

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド

実施例 74 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺489.2.

[0762] 実施例 304

7-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-4-ヨード-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

[0763] A) N-(4-クロロ-2-ニトロベンジル)-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルアニリン

4-クロロ-2-ニトロベンズアルデヒド (370 mg)、5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルアニリン (464 mg)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (5 mg) およびトルエン (25 mL) の混合物を 3 時間加熱還流した。混合物を室温に放冷した後に、エタノール (10 mL) で希釈した。混合物を 0°C に冷却した後に水素化ホウ素ナトリウム (150 mg) を加えて、室温で 15 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (638 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.10 (3H, s), 4.62 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.99 (2H, d, J = 1.9 Hz), 5.77 (1H, t, J = 5.7 Hz), 5.87 (1H, d, J = 2

.7 Hz), 6.21 (1H, dd, J = 8.1, 2.5 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.39-7.52 (2H, m), 7.64-7.78 (2H, m), 8.14 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.32-8.38 (1H, m).

[0764] B) N-(4-クロロ-2-ニトロベンジル)-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-4-ヨード-2-メチルアニリン

N-(4-クロロ-2-ニトロベンジル)-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルアニリン(500 mg)、硫酸銀(252 mg)およびエタノール(10 mL)の混合物にヨウ素(316 mg)を室温に加え、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(400 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.07 (3H, s), 4.64 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.01 (2H, d, J = 1.5 Hz), 5.98 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.03 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.38-7.46 (2H, m), 7.64 (1H, dd, J = 10.0, 1.4 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.24 (1H, dd, J = 6.1, 1.4 Hz).

[0765] C) N-(2-アミノ-4-クロロベンジル)-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-4-ヨード-2-メチルアニリン

N-(4-クロロ-2-ニトロベンジル)-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-4-ヨード-2-メチルアニリン (400 mg)、還元鉄(195 mg)、塩化カルシウム(84 mg)、水 (4 mL) およびエタノール(20 mL)の混合物を3時間加熱還流した。混合物を室温に放冷しセライトろ過した後に、ろ液を酢酸エチルで希釈した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(300 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.02 (3H, s), 4.13 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.07 (2H, d, J = 1.9 Hz), 5.40 (2H, brs), 5.70 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.

25 (1H, s), 6.44 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 6.65 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.24 (1H, s), 7.43-7.52 (1H, m), 7.69-7.77 (1H, m), 8.35-8.40 (1H, m).

[0766] D) 7-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-4-ヨード-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

N-(2-アミノ-4-クロロベンジル)-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-4-ヨード-2-メチルアニリン (300 mg)、CDI (195 mg)、DBU (183 mg) およびアセトニトリル(10 mL)の混合物を2時間加熱還流した。混合物を室温に放冷し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し標題化合物 (150 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺524.0.

[0767] 実施例305

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

5-ブロモ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン (700 mg)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン (482 mg)、酢酸カリウム (465 mg) のDMF (15 mL) 溶液に酢酸パラジウム (II) (36 mg) を90°Cで加え、反応混合物をアルゴン雰囲気下、90°Cで20時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製した後、THF (6 mL) /アセトン (6 mL) /水 (6 mL) に溶解した。オキソン (1070 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製した後、HPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無

水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで再結晶して標題化合物 (33 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺380.3.

[0768] 実施例 306

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

[0769] A) 3-(2-ホルミル-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン (1.20 g)、DMSO (2.0 mL) およびトリエチルアミン (2.0 mL) のジクロロメタン溶液 (24 mL) に、氷冷下で三酸化硫黄-ピリジン錯体 (1.51 g) を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応液へ水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、表題化合物 (1.18 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.60-4.98 (2H, m), 5.35 (2H, d, J = 1.6 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.99-7.08 (4H, m), 7.13 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.22-7.27 (1H, m), 7.34-7.39 (1H, m), 7.46-7.51 (1H, m), 7.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.47-8.48 (1H, m), 9.99 (1H, s)

[0770] B) 3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

3-(2-ホルミル-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン (174 mg) およびピロリジン (65 mg) のジクロロメタン (2.0 mL) 溶液に、酢酸 (33 mg) を加え、室温で2時間攪拌した後、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム (147 mg) を加えて終夜室温にて攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈した後に、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、硫酸マグネシウムで乾燥した後、ろ過、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン

)で精製して標題化合物 (141 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺433.2.

[0771] 実施例 307

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-5-メトキシ-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

4-アミノ-2-メトキシニコチンアルデヒドを出発原料に用いて、実施例4の工程Lと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺395.3.

[0772] 実施例 308

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-5-メトキシ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン (77 mg) および炭酸カリウム (57 mg) のアセトン (4 mL) 溶液にジメチル スルファート (20 μL) を40°Cで加え、反応混合物を80°Cで12時間攪拌した。炭酸カリウム (57 mg)、ジメチル スルファート (20 μL) およびDMSO (2 mL) を加え、80°Cで2日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、HPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンで再結晶して標題化合物 (10 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺394.2.

[0773] 実施例 309

6-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-オン

実施例24の工程FからGと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺370.8.

[0774] 実施例 3 1 0

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-4,6-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2,5(1H,3H)-ジオン

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-5-メトキシ-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン (200 mg) のアセトニトリル (10 mL) 溶液にヨウ化トリメチルシリル (505 mg) を0°Cで加え、反応混合物を50°Cで2時間攪拌した。DMSO (2 mL) およびヨウ化トリメチルシリル (505 mg) を反応混合物に加え、90°Cで12時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製した後、HPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系))にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエタノールで再結晶して標題化合物 (22 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺381.4.

[0775] 実施例 3 1 1

5-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-1-メチル-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-オン

実施例 2 4 の工程FからGと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺384.8.

[0776] 実施例 3 1 2

3-(2-((シクロプロピルアミノ)メチル)-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 3 0 6 の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺419.2.

[0777] 実施例 3 1 3

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例306の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺449.2.

[0778] 実施例314

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-((4-プロピルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例306の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺490.2.

[0779] 実施例315

5-ブロモ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0780] A) 3-ブロモ-4-メチル-5-ニトロピリジン 1-オキシド

3-ブロモ-4-メチル-5-ニトロピリジン(500 mg)、30%過酸化水素水(10 mL)および無水酢酸(10 mL)の混合物を70°Cで3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、酢酸エチルおよび水の混合液に加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(188 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.43 (3H, s), 8.87-8.98 (2H, m).

[0781] B) 3-ブロモ-4-(ブロモメチル)-5-ニトロピリジン 1-オキシド

3-ブロモ-4-メチル-5-ニトロピリジン 1-オキシド(188 mg)、N-ブロモスクシンイミド(172 mg)、アゾビスイソブチロニトリル(1.3 mg)、およびトリフルオロベンゼン(5 mL)の混合物を100°Cで3時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(121 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.72 (2H, s), 8.97 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 9.04 (1H, d, $J = 1.5$ Hz).

[0782] C) 5-ブromo-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

実施例 24 の工程 F から G と同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.09 (3H, s), 4.52 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 4.89 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.96 (1H, dd, $J = 8.3, 2.6$ Hz), 7.11-7.31 (2H, m), 7.42-7.62 (1H, m), 7.71-7.87 (1H, m), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.39-8.53 (1H, m), 9.91 (1H, s).

[0783] 実施例 316

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-(ピリジン-2-イルメチル)フェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 178 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+516.0$.

[0784] 実施例 317

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-(ピリジン-2-イルメチル)フェニル)-7-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

実施例 179 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+487.8$.

[0785] 実施例 318

5-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-2(1H)-オン

4-アミノ-6-クロロ-5-ホルミルピリミジンを出発原料に用いて、実施例 4 の工程 L と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+400.0$.

[0786] 実施例 319

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-5-メトキシ-3,4-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-2(1H)-オン

5-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-2(1H)-オン (200 mg) のメタノール (3 mL) 溶液に28%ナトリウムメトキシド メタノール溶液 (193 mg) を加えた。反応混合物を0°Cで1時間攪拌後、N,N-ジメチルアセトアミド (3 mL) を加え、反応混合物を60°Cで4時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、HPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエタノールで再結晶して標題化合物 (14 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺396.1.

[0787] 実施例 3 2 0

5-シクロプロピル-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

N-(2-シクロプロピル-3-ホルミルピリジン-4-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドを出発原料に用いて、実施例 1 の工程GからHと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺405.4.

[0788] 実施例 3 2 1

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5-カルボニトリル

実施例 2 7 8 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺390.4.

[0789] 実施例 3 2 2

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5-カルボキサミド

実施例 3 2 1 の操作において、副生成物として標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺408.3.

[0790] 実施例 3 2 3

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-5-メチル-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

N-(3-ホルミル-2-メチルピリジン-4-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドを出発原料に用いて、実施例 1 の工程GからHと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺379.3.

[0791] 実施例 3 2 4

3-(4-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

[0792] A) N-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-ニトロベンズアミド

2-ニトロベンゾイル クロリド(1.03 mL)、4-クロロピリジン-2-アミン(1.00 g)、トリエチルアミン(1.30 mL)、およびTHF(10 mL)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をTHF(10 mL)、エタノール(10 mL)、および4規定水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)の混合液に溶解し、得られた混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した後、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をジエチルエーテルで洗浄して標題化合物(0.75 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.34 (1H, dd, J = 5.3, 1.9 Hz), 7.70-7.81 (2H, m), 7.82-7.93 (1H, m), 8.11-8.20 (1H, m), 8.25 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 5.3 Hz), 11.51 (1H, s).

[0793] B) 3-(4-クロロピリジン-2-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

N-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-ニトロベンズアミド(750 mg)、還元鉄(76

0 mg)、塩化アンモニウム(145 mg)、エタノール(10 mL)、および水(10 mL)の混合物を5時間加熱還流した。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をTHF(10 mL)に溶解し、CDI (527 mg)を加えた後、得られた混合物を15時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮した後、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄して標題化合物(285 mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.17-7.35 (2H, m), 7.60-7.85 (3H, m), 7.95 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.61 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 11.71 (1H, brs).

[0794] C) 3-(4-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

(2,6-ジフルオロフェニル)メタノール(1 mL)および水素化ナトリウム (60%、油状) (34 mg)の混合物を室温で30分間攪拌した。3-(4-クロロピリジン-2-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン(115 mg)を加え、得られた混合物を150°Cで4時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(31 mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.24 (2H, s), 7.14-7.31 (6H, m), 7.51-7.65 (1H, m), 7.66-7.79 (1H, m), 7.87-8.06 (1H, m), 8.45 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 11.65 (1H, s).

[0795] 実施例 3 2 5

3-(3-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,5H)-ジオン

アルゴン雰囲気下、エチル 3-アミノ-1H-ピロール-2-カルボキシレート(500 mg)、トリエチルアミン(1.35 mL)、およびトルエン(15 mL)の混合物にトリホスゲン(337 mg)を-78°Cで加え、得られた混合物を-78°Cで30分間、続いて室温で3時間攪拌した。反応混合物に3-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)アニリン(762 mg)およびトリエチルアミン(0.677 mL)を加え、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび1規定塩酸を加えた後

、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液(2 mL)およびエタノール(20 mL)と混合し、得られた混合物を1時間加熱還流した。反応混合物に酢酸エチルおよび1規定塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル/メタノール)で精製した後、酢酸エチルで洗浄して標題化合物(359 mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.09 (2H, s), 5.81–5.97 (1H, m), 6.87 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.93–7.00 (1H, m), 7.08 (1H, dd, $J = 8.1, 2.7$ Hz), 7.14–7.28 (3H, m), 7.33–7.44 (1H, m), 7.46–7.64 (1H, m), 11.20 (1H, s), 11.99 (1H, brs).

[0796] 実施例 3 2 6

3-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 3 2 5 と同様の方法により標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.13–2.24 (1H, m), 2.33–2.47 (1H, m), 2.89 (1H, dd, $J = 16.6, 3.7$ Hz), 3.10 (1H, ddd), 5.42–5.50 (1H, m), 6.76 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz), 7.13–7.26 (5H, m), 7.46–7.56 (1H, m), 7.65–7.73 (1H, m), 7.93 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 11.53 (1H, s).

[0797] 実施例 3 2 7

3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 3 2 5 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404.3.

[0798] 実施例 3 2 8

3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-

イル)-1-(2-メトキシエチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 269 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺462.2.

[0799] 実施例 329

3-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-1-メチルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 269 と同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.08-2.17 (1H, m), 2.52-2.70 (1H, m), 2.87-2.99 (1H, m), 3.09 (1H, ddd), 3.64 (3H, s), 5.45 (1H, dd), 6.75 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 6.85-6.96 (2H, m), 7.20-7.35 (4H, m), 7.68-7.77 (1H, m), 8.26 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz).

[0800] 実施例 330

3-(3-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)フェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 325 と同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.10 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.04-7.10 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.16-7.27 (2H, m), 7.44 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.55 (1H, quin), 7.81 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.44 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.64 (1H, s), 11.85 (1H, s).

[0801] 実施例 331

3-(3-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 269 と同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.73 (3H, s), 5.12 (2H, s), 6.86-6.99 (4H, m), 7.08-7.16 (1H, m), 7.29-7.40 (1H, m), 7.46 (1H, t, J = 8.1 Hz), 8.06 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.61 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.82 (1H, s).

[0802] 実施例 334

6-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-2-(モルホリン

-4-イル)[1,3]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5,7(4H,6H)-ジオン

実施例325と同様の方法により標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.96 (3H, s), 3.51-3.65 (4H, m), 3.66-3.80 (4H, m), 5.05 (2H, s), 6.93 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 8.3, 2.6$ Hz), 7.09-7.31 (3H, m), 7.46-7.63 (1H, m), 12.32 (1H, s).

[0803] 実施例335

メチル3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシラート

実施例325と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+452.9$.

[0804] 実施例336

3-(5-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例178と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+452.9$.

[0805] 実施例337

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例325と同様の方法により標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.97 (3H, s), 5.18 (2H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.94-7.10 (2H, m), 7.17-7.33 (3H, m), 7.45-7.60 (1H, m), 7.63-7.86 (2H, m), 7.95 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.37-8.53 (1H, m), 11.60 (1H, s).

[0806] 実施例338

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

[0807] A) 3-アミノ-N-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド

3-アミノピリジン-2-カルボン酸(297 mg)、5-((3-フルオロピリジン-2-イ

ル)メトキシ)-2-メチルアニリン(500 mg)、WSC (619 mg)、HOBt (436 mg)、トリエチルアミン(450 μ L)およびDMF(5 mL)の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(349 mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.24 (3H, s), 5.20 (2H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J = 8.5, 2.8$ Hz), 6.94 (2H, brs), 7.09–7.41 (3H, m), 7.43–7.62 (1H, m), 7.69–7.98 (3H, m), 8.38–8.53 (1H, m), 10.19 (1H, s).

[0808] B) 3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)ピリド[3,2- d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

3-アミノ-N-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド(120 mg)、CDI(83 mg)、DBU(76 μ L)、およびTHF (2 mL) の混合物を70°Cで2時間攪拌した。CDI (83 mg) およびDBU (76 μ L) をさらに加え、得られた混合物を70°Cで終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して得られた残渣をHPLC(水/アセトニトリル)にてさらに精製して標題化合物 (62.6 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.99 (3H, s), 5.19 (2H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.97–7.11 (2H, m), 7.28 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.48–7.59 (1H, m), 7.62–7.87 (3H, m), 8.40–8.49 (1H, m), 8.53 (1H, dd, $J = 4.1, 1.5$ Hz), 11.68 (1H, s).

[0809] 実施例339

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)ピリド[3,4- d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例338の工程AからBと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379.3.

[0810] 実施例340

5-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例338の工程AからBと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺386.3.

[0811] 実施例341

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-7-ニトロキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例325と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺423.2.

[0812] 実施例342

6-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

[0813] A) tert-ブチル (6-クロロ-4-((5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)カルバマート

5-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロイソニコチン酸 (0.4 g)、5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルアニリン (0.3 g)、WSC (0.4 g) およびトリエチルアミン (0.2 mL) のDMF (6 mL) 溶液にHOBt (0.2 g) を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、酢酸エチルで再結晶して標題化合物 (0.5 g) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺487.1.

[0814] B) 6-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

tert-ブチル (6-クロロ-4-((5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)カルバマート (0.5 g) を4規定塩化水素酢酸エチル溶液 (2.4 mL) に溶解し、エタノール (1 mL) およ

びTHF (1 mL) を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をTHF (7 mL) に溶解した後、CDI (0.5 g) およびDBU (0.4 mL) を室温で加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌後、溶媒を減圧下留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンで再結晶して標題化合物 (0.1 g) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺413.2.

[0815] 実施例 3 4 3

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 3 3 8 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺379.3.

[0816] 実施例 3 4 4

3-(2-クロロ-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 3 2 5 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺398.0.

[0817] 実施例 3 4 5

3-(2-フルオロ-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 3 2 5 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺382.1.

[0818] 実施例 3 4 6

3-(3-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 3 2 5 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺364.1.

[0819] 実施例 3 4 7

8-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)
キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 3 2 5 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺412.1.

[0820] 実施例 3 4 8

7-アミノ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)
キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 2 4 5 の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺393.4.

[0821] 実施例 3 4 9

7-(シクロプロピルメトキシ)-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-
2-メチルフェニル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 3 2 5 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺448.1.

[0822] 実施例 3 5 0

N-(3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2,4-
ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イル)シクロプロパンカルボキ
サミド

実施例 7 4 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺461.2.

[0823] 実施例 3 5 1

7-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)
キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 3 2 5 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺412.1.

[0824] 実施例 3 5 2

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-7-(2-メトキシエトキシ)-1-(2-メトキシエチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 3 2 8 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺510.2.

[0825] 実施例 3 5 3

8-(シクロプロピルメトキシ)-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 3 2 5 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺448.1.

[0826] 実施例 3 5 4

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-8-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 3 2 5 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺452.1.

[0827] 実施例 3 5 5

6-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 3 2 5 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺412.1.

[0828] 実施例 3 5 6

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 3 2 5 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺452.2.

[0829] 実施例 3 5 7

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 3 2 5 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺446.3.

[0830] 実施例 3 5 8

6-(2-ブromo-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)-2-(シクロプロピルメチル)-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5,7(4H,6H)-ジオン

実施例 3 2 5 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺486.1.

[0831] 実施例 3 5 9

5-フルオロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 3 3 8 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺396.2.

[0832] 実施例 3 6 0

6-(2-ブromo-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)-2-(シクロプロピルメチル)-2,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-オン

実施例 3 2 5 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺472.1.

[0833] 実施例 3 6 1

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボン酸

実施例 7 1 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺420.2.

[0834] 実施例 3 6 2

N-(3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イル)シクロプロパンスルホンアミド

実施例 7 4 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺497.3.

[0835] 実施例 3 6 3

N-シクロプロピル-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド

実施例 7 4 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺461.3.

[0836] 実施例 3 6 4

5-クロロ-3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

[0837] A) 2-クロロ-N-(2-クロロ-4-フルオロ-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)-6-ニトロベンズアミド

2-クロロ-6-ニトロ安息香酸(500 mg)、オキサリルクロリド(0.319 mL)、DMF(3滴)、およびTHF (5 mL) の混合物を0°Cで1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣にN,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) および2-クロロ-4-フルオロ-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)アニリン(671 mg)を0°Cで加え、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(345 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.34 (2H, d, J = 1.9 Hz), 7.45-7.64 (2H, m), 7.65-7.88 (3H, m), 8.00-8.09 (1H, m), 8.20-8.33 (1H, m), 8.38-8.54 (1H, m), 10.46 (1H, s).

[0838] B) 5-クロロ-3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 3 2 4 の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.26 (2H, d, J = 1.9 Hz), 7.18-7.35 (2H,

m), 7.50-7.75 (4H, m), 7.77-7.89 (1H, m), 8.37-8.52 (1H, m), 11.88 (1H, s).

[0839] 実施例 3 6 5

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-5-メトキシキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 3 3 8 と同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.95 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.17 (2H, d, J = 1.89 Hz), 6.78 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.93 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.46 - 7.69 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.46 (1H, d, J = 4.9 Hz), 11.42 (1H, s).

[0840] 実施例 3 6 6

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-5-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

[0841] A) メチル 2-フルオロ-6-ニトロベンゾアート

2-フルオロ-6-ニトロ安息香酸(5.75 g)、メタノール(100 mL)およびトルエン(50 mL)の混合物に(ジアゾメチル)(トリメチル)シラン(19 mL)を室温で滴下し、得られた混合物を室温で4日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(2.59 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.92 (3H, s), 7.79-7.99 (2H, m), 8.12 (1H, dd, J = 6.8, 2.6 Hz).

[0842] B) N-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2-(2-メトキシエトキシ)-6-ニトロベンズアミド

メチル 2-フルオロ-6-ニトロベンゾアート(1.29 g)、2-メトキシエタノール(5 mL)、炭酸カリウム(985 mg)、およびDMF(5 mL)の混合物を80°Cで終夜攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をTHF(15 mL)、メタノール(15 mL)、および1規定水酸

化ナトリウム水溶液(15 mL)と混合し、得られた混合物を70°Cで終夜攪拌した。反応混合物を1規定塩酸を用いて酸性にした後、減圧下濃縮し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣と5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルアニリン (910 mg)、WSC (1.13 g)、HOBt (795 mg)、トリエチルアミン (820 μ L)、およびDMF (15 mL)の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(220 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.20 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.60-3.73 (2H, m), 4.20-4.32 (2H, m), 5.19 (2H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.79-6.93 (1H, m), 7.04-7.23 (2H, m), 7.46-7.69 (3H, m), 7.71-7.86 (2H, m), 8.39-8.52 (1H, m), 9.90 (1H, s).

[0843] C) 3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-5-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

水素雰囲気下、N-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-2-(2-メトキシエトキシ)-6-ニトロベンズアミド(220 mg)、パラジウム/炭素(22 mg)、メタノール(10 mL)、およびTHF(10 mL)の混合物を室温で3時間攪拌した。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をCDI (156 mg)、DBU (143 μ L)、およびTHF (5 mL)と混合し、得られた混合物を70°Cで3時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(18 mg)を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 452.0.

[0844] 実施例367

5-(シクロプロピルメトキシ)-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 3 6 6 の工程BからCと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺448.1.

[0845] 実施例 3 6 8

6-ブロモ-5-クロロ-3-(2-クロロ-5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 3 2 4 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺511.9.

[0846] 実施例 3 6 9

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 3 3 8 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺379.0.

[0847] 実施例 3 7 0

3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 3 3 8 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺446.3.

[0848] 実施例 3 7 1

3-(5-((3-ブロモピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 3 3 8 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺438.2.

[0849] 実施例 3 7 2

3-(6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 3 2 5 と同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺424.1.

[0850] 実施例 3 7 3

5-クロロ-3-((2R)-6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-メチル-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

[0851] A) (2R)-6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)クロマン-7-アミン

6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)クロマン-7-アミンのラセミ体 (1000 mg) をHPLC (カラム: CHIRALPAK AD (LF001)、50 mmID×500 mmL、ダイセル化学工業製、移動相: ヘキサン/2-プロパノール=500/500) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (893 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺279.2.

[0852] B) 5-クロロ-3-((2R)-6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-メチル-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オン

3-アミノ-5-クロロ-2-メチルイソニコチンアルデヒド (390 mg) 及び(2R)-6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)クロマン-7-アミン (490 mg) のトルエン(15 mL)溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物 (17 mg) を加え、70°Cで2時間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。水素化アルミニウムリチウム(133 mg) のTHF (10 mL) 懸濁液に、残渣のTHF (20 mL) 溶液を0°Cで滴下し、0°Cで1時間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム十水和物を加え、不溶物をセライトを用いてろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をTHF (45 mL) に溶解した後、CDI (860 mg) およびDBU(0.8 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (410 mg) を得た。なお、化合物の光学純度および絶対構造は、キラルカラムを用いたHPLC

により分析により、実施例 8 の化合物と比較することにより決定した。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.11–2.38 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.76–3.12 (2H, m), 4.56 (1H, brs), 4.76–4.99 (1H, m), 7.54 (1H, dt, $J = 8.6, 4.2$ Hz), 7.81 (1H, ddd, $J = 10.3, 8.6, 1.1$ Hz), 8.09 (1H, s), 8.48 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 9.35 (1H, brs).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+459.1$.

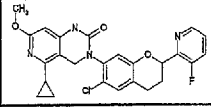
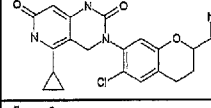
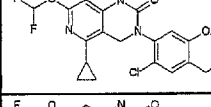
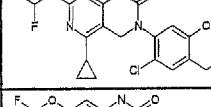
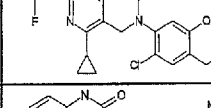
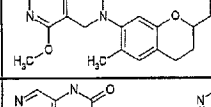
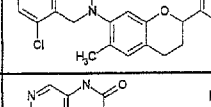
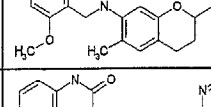
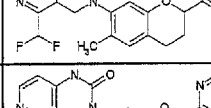
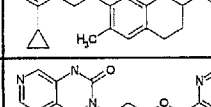
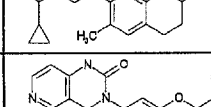
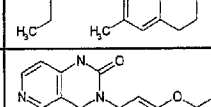
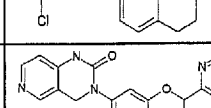
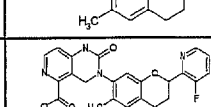
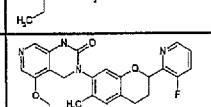
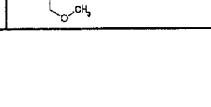
[0853] 上記の方法、または、それらに準じた方法に従って製造した実施例化合物を以下の表に示す。

[0854]

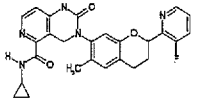
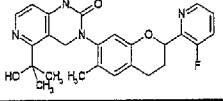
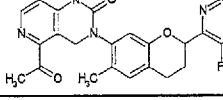
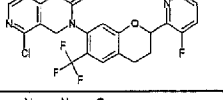
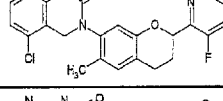
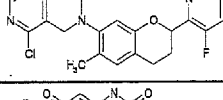
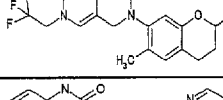
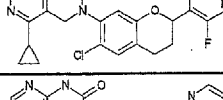
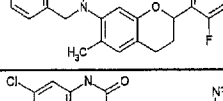
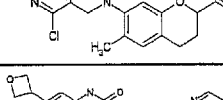
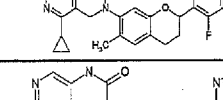
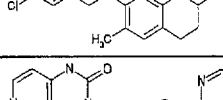
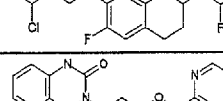
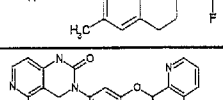
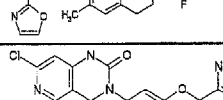
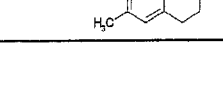
[表1-1]

実施例 番号	構造
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

[0855] [表1-2]

16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	

[0856] [表1-3]

32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	

[0857] [表1-4]

48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	

[0858] [表1-5]

64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	

[0859] [表1-6]

80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	

[0860] [表1-7]

96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	

[0861] [表1-8]

112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	

[0862] [表1-9]

128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	

[0863] [表1-10]

144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	
158	
159	

[0864] [表1-11]

160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	
169	
170	
171	
172	
173	
174	
175	

[0865] [表1-12]

176	
177	
178	
179	
180	
181	
182	
183	
184	
185	
186	
187	
188	
189	
190	
192	

[0866] [表1-13]

193	
194	
195	
196	
197	
198	
199	
200	
201	
202	
203	
204	
205	
206	
207	
208	

[0867] [表1-14]

209	
210	
211	
212	
213	
214	
215	
216	
217	
218	
219	
220	
221	
222	
223	
224	

[0868] [表1-15]

225	
226	
227	
228	
229	
230	
231	
232	
233	
234	
235	
236	
237	
238	
239	
240	

[0869] [表1-16]

241	
242	
243	
244	
245	
246	
247	
248	
249	
250	
251	
252	
253	
254	
255	
256	

[0870] [表1-17]

257	
258	
259	
260	
261	
262	
263	
264	
265	
266	
267	
268	
269	
270	
271	
272	

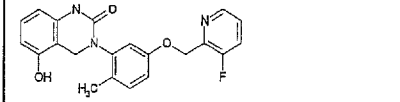
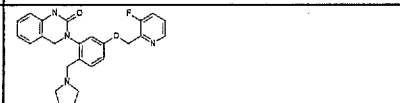
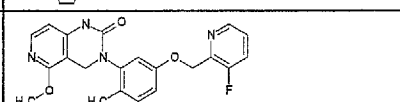
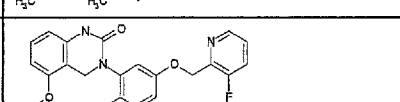
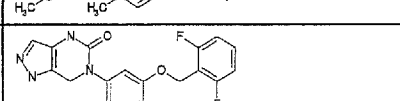
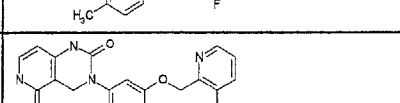
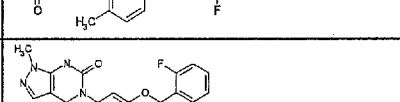
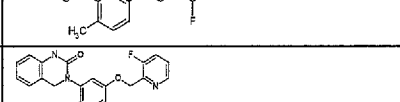
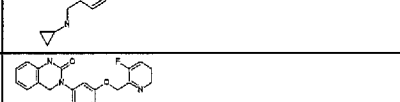

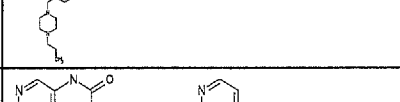
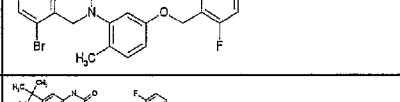
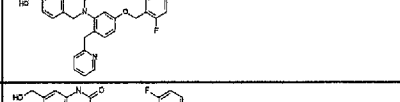
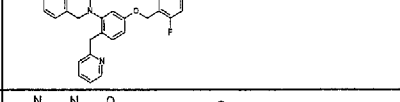
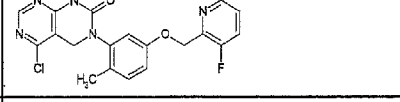
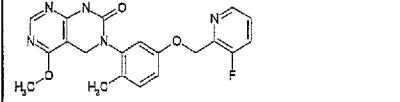
[0871] [表1-18]

273	
274	
275	
276	
277	
278	
279	
280	
281	
282	
283	
284	
285	
286	
287	
288	

[0872] [表1-19]

289	
290	
291	
292	
293	
294	
295	
296	
297	
298	
299	
300	
301	
302	
303	
304	

[0873] [表1-20]

305	
306	
307	
308	
309	
310	
311	
312	
313	
314	
315	
316	
317	
318	
319	
320	

[0874] [表1-21]

321	
322	
323	
324	
325	
326	
327	
328	
329	
330	
331	
334	
335	
336	
337	
338	

[0875] [表1-22]

339	
340	
341	
342	
343	
344	
345	
346	
347	
348	
349	
350	
351	
352	
353	
354	

[0876] [表1-23]

355	
356	
357	
358	
359	
360	
361	
362	
363	
364	
365	
366	
367	
368	
369	
370	

[0877] [表1-24]

371	
372	
373	

[0878] 製剤例 1 (カプセルの製造)

1) 実施例 1 の化合物	30	mg
2) 微粉末セルロース	10	mg
3) 乳糖	19	mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1	mg
計	60	mg

1)、2)、3) および 4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

[0879] 製剤例 2 (錠剤の製造)

1) 実施例 1 の化合物	30	g
2) 乳糖	50	g
3) トウモロコシデンプン	15	g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44	g
5) ステアリン酸マグネシウム	1	g
1000錠 計	140	g

1)、2)、3) の全量および 30 g の 4) を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に 14 g の 4) および 1 g の 5) を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例 1 の化合物 30 mg を含有する錠剤 1000錠を得る。

[0880] 試験例 1

In vitro 結合試験

アッセイバッファーとして、100 mM Tris-HCl, pH 7.5、140 mM NaCl、2 mM EDTA、0.5 mM dithiothreitol、5% glycerol、0.05% Tween20を使用した。

96-well plateにヒトおよびマウスFLAPを発現させたSf9マイクロソーム画分を2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で50 μL ずつ分注した。さらに、終濃度の4倍にアッセイバッファーで希釈した被験化合物25 μL を加え、混合し、室温で10分インキュベートした。さらに、120 nM [^3H]-7-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オンを25 μL 加え、混合し、室温で60分インキュベートした。その後、96-well GF/B Unifilter plateにFilterMateセルハーベスターを用いて移し、4°Cに冷却した洗浄バッファー(100 mM Tris-HCl pH 7.5、0.05% Tween20) 200 μL で3回洗浄した。このGF/B Unifilter plateを37°Cで乾燥させ、Microscint0を加えてTopCount NXT (PerkinElmer)で測定した。

阻害活性は10 μM ナトリウム 3-(3-(tert-ブチルスルファニル)-1-(4-クロロベンジル)-5-イソプロピル-1H-インドール-2-イル)-2,2-ジメチルプロパノアート存在下における[^3H]-7-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン結合量を100%、DMSO存在下での[^3H]-7-クロロ-3-(5-((3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン結合量を0%とし、阻害率を算出した。その結果を表2に示す。

[0881]

[表2-1]

実施例番号	頁番号(頁)
1	94
2	102
3	97
4	103
5	100
6	98
7	98
8	103
9	104
10	94
11	109
12	99
13	101
14	105
15	102
16	102
17	110
18	88
19	102
20	96
21	103
22	109
23	92
24	96
25	99
26	101
27	82
28	98
29	99
30	105
31	98
32	101
33	106
34	111
35	93
36	115
37	107
38	104
39	94
40	108
41	108
42	116
43	107
44	113
45	99
46	104
47	114
48	105
49	120
50	67
51	105
52	115
53	103
54	115
55	106
56	110
57	105
58	117
59	107
60	113
61	91
62	100
63	106
64	94
65	105
66	98

[0882]

[表2-2]

67	104
68	113
70	101
71	107
72	104
73	109
74	104
75	103
76	105
77	84
78	105
79	98
80	107
81	102
82	101
83	96
84	106
85	102
86	108
87	118
88	96
89	98
90	118
91	109
92	106
93	112
94	104
95	89
96	84
97	90
98	94
99	94
100	100
101	96
102	101
103	94
104	91
105	96
106	94
107	93
108	104
109	106
110	99
111	103
112	103
113	114
114	106
115	106
116	102
117	106
118	104
119	107
120	100
121	111
122	106
123	98
124	104
125	95
126	113

[0883]

[表2-3]

127	98
128	111
129	114
130	101
131	101
132	104
133	100
134	91
135	104
136	111
137	104
138	109
139	98
140	99
141	102
142	102
143	89
144	92
145	104
146	97
147	104
148	97
149	107
150	98
151	90
152	103
153	104
154	100
155	101
156	95
157	104
158	99
159	97
160	93
161	90
162	95
163	98
164	102
165	104
166	106
167	95
168	91
169	92
170	91
171	99
172	80
173	70
174	54
175	51
176	95
177	84
178	109
179	91
180	81
181	91
182	108
183	96
184	97
185	98

[0884]

[表2-4]

186	62
187	103
188	83
189	86
190	55
192	51
193	97
194	71
195	97
196	97
197	101
198	94
199	60
200	100
201	104
202	72
203	81
204	103
205	77
206	81
207	87
208	96
209	102
210	96
211	86
212	113
213	114
214	110
215	79
216	104
217	87
218	95
219	106
220	106
221	72
222	103
223	95
224	87
225	100
226	52
227	90
228	95
229	76
230	87
231	103
232	104
233	87
234	85
235	79
236	65
237	100
238	84
239	86
240	76
241	94
242	102
243	100
244	113
245	99

[0885]

[表2-5]

246	109
247	99
248	98
249	90
250	70
251	68
252	105
253	93
254	98
255	81
256	85
257	97
258	116
259	92
260	106
261	116
262	94
263	97
264	101
265	82
266	105
267	100
268	83
269	111
270	104
271	100
272	95
273	100
274	106
275	101
276	101
277	99
278	96
279	103
280	62
281	107
282	98
283	100
284	105
285	102
286	112
287	95
288	104
289	80
290	97
291	94
292	107
293	84
294	65
295	102
296	95
297	106
298	104
299	113
300	108
301	104
302	104
303	108
304	64

[0886]

[表2-6]

305	103
306	74
307	100
308	85
309	51
310	95
311	69
312	88
313	64
314	58
315	103
316	50
317	54
318	62
319	52
320	101
321	90
322	97
323	94
324	50
325	65
326	95
327	107
328	111
329	103
330	72
331	51
334	93
335	103
336	108
337	104
338	90
339	106
340	107
341	102
342	101
343	101
344	114
345	114
346	96
347	110
348	101
349	105
350	101
351	107
352	107
353	106
354	104
355	94
356	102
357	104
358	101
359	97
360	105
361	98
362	110
363	97
364	108
365	94

[0887]

[表2-7]

366	95
367	100
368	108
369	106
370	97
371	98
372	95

産業上の利用可能性

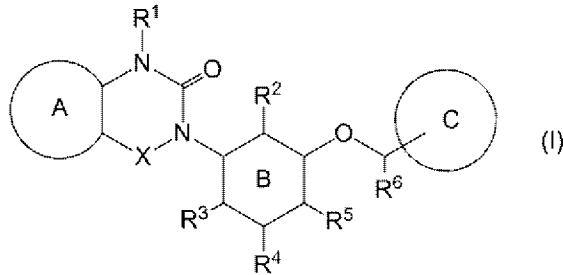
[0888] 本発明化合物は、優れたFLAP阻害作用を有し、動脈硬化症等の予防または治療剤として有用である。

[0889] 本出願は、日本国で2012年8月24日に出願された特願2012-185725を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

[請求項1] 式(1) :

[化1]



[式中、

Xは、C(=O)またはCH₂を示し；

環Aは、置換されていてもよい5員含窒素複素環、置換されていてもよい6員複素環、または置換されていてもよいベンゼンを示し；

環Bは、6員芳香族複素環またはベンゼンを示し；

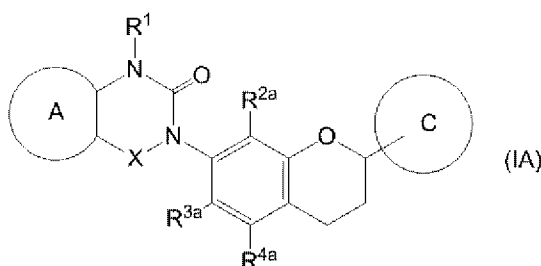
環Cは、さらに置換されていてもよい5または6員複素環、あるいはさらに置換基を有するベンゼンを示し；

R¹は、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し；R²は、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示すか、あるいは存在せず；R³は、水素原子または置換基を示すか、あるいは存在せず；R⁴は、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示すか、あるいは存在せず；R⁵は、水素原子、ハロゲン原子、またはC₁₋₆アルキル基を示すか、あるいは存在せず；R⁶は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示すか、あるいは、R⁵とR⁶は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、ジヒドロピラン構造を形成してもよい。]

で表される化合物またはその塩。

[請求項2] 式(1)が下式(IA)：

[化2]



[式中、

Xは、C(=O)またはCH₂を示し；

環Aは、置換されていてもよい5員含窒素複素環、置換されていてもよい6員複素環、または置換されていてもよいベンゼンを示し；

環Cは、さらに置換されていてもよい5または6員複素環、あるいはさらに置換基を有するベンゼンを示し；

R¹は、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し；

R^{2a}は、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し；

R^{3a}は、水素原子または置換基を示し；

R^{4a}は、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示す。]

である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項3] 5-クロロ-3-((2S)-6-クロロ-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-8-メチル-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オンまたはその塩。

[請求項4] (+)-5-クロロ-8-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-3-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル)-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2(1H)-オンまたはその塩。

[請求項5] 3-((2R)-2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロ-

2H-クロメン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンまたはその塩。

[請求項6] 請求項1記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

[請求項7] 5-リポキシゲナーゼ活性化蛋白質阻害剤である、請求項6記載の医薬。

[請求項8] 動脈硬化症の予防または治療剤である、請求項6記載の医薬。

[請求項9] 動脈硬化症の予防または治療に使用するための、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項10] 請求項1記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における5-リポキシゲナーゼ活性化蛋白質の阻害方法。

[請求項11] 請求項1記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における動脈硬化症の予防または治療方法。

[請求項12] 動脈硬化症の予防または治療剤を製造するための、請求項1記載の化合物またはその塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/072562

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D239/80, A61K31/517, A61K31/519, A61K31/5377, A61P9/10, A61P43/00, C07D401/04, C07D401/06, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/12, C07D405/14, C07D409/12, C07D413/04, C07D417/12, C07D471/04, C07D487/04, C07D513/04,

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

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

CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2011/47319 A2 (Rib-X Pharmaceuticals, Inc.), 21 April 2011 (21.04.2011), particularly, compounds 1141, 1188, 1223 & JP 2013-508297 A & US 2012/0220566 A1 & EP 2488525 A2 & CN 102712647 A & KR 10-2012-0101392 A	1, 6 2-5, 7-9, 12
A	COLOTTA, V. et al., Synthesis and biological evaluation of a series of quinazoline-2- carboxylic acids and quinazoline-2,4-diones as glycine-NMDA antagonists. A pharmacophore model -based approach, Archiv der Pharmazie, 1997, Vol.330, No.5, p.129-134	1-9, 12

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26 September, 2013 (26.09.13)

Date of mailing of the international search report
08 October, 2013 (08.10.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/072562

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 2008/133127 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 November 2008 (06.11.2008), entire text & US 2010/0081674 A1 & EP 2147922 A1	1-9, 12
A	WO 2008/133128 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 November 2008 (06.11.2008), entire text & US 2010/0130514 A1 & EP 2145889 A1	1-9, 12
A	WO 2007/46392 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 April 2007 (26.04.2007), entire text & JP 2012-102140 A & US 2009/0325900 A1 & EP 1939204 A1 & CN 101331134 A & KR 10-2008-0063827 A	1-9, 12
A	WO 2005/19188 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 03 March 2005 (03.03.2005), entire text & JP 2005-97276 A & US 2007/0010537 A1 & EP 1657238 A1	1-9, 12
A	JP 63-253069 A (ICI Pharma), 20 October 1988 (20.10.1988), particularly, examples 56, 57 & US 5173496 A & EP 284174 A1	1-9, 12
A	JP 2-11557 A (Glaxo Group Ltd.), 16 January 1990 (16.01.1990), particularly, example 7 & US 4985427 A & EP 340030 A2	1-9, 12
A	WO 93/14073 A1 (E.I. DUPONT DE NEMOURS AND CO.), 22 July 1993 (22.07.1993), entire text & US 5567670 A & US 5602077 A & EP 623117 A & CN 1074441 A	1-9, 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/072562

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D239/80(2006.01)i, A61K31/517(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i,
A61K31/5377(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D401/04(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i,
C07D401/14(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i, C07D405/14(2006.01)i,
C07D409/12(2006.01)i, C07D413/04(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i,
C07D471/04(2006.01)i, C07D487/04(2006.01)i, C07D513/04(2006.01)i,
C07D519/00(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))

C07D519/00

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/072562

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

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

1. Claims Nos.: 10, 11
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions of claims 10 and 11 involve "methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy".
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））
 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（IPC））
 Int.Cl. C07D239/80, A61K31/517, A61K31/519, A61K31/5377, A61P9/10, A61P43/00, C07D401/04, C07D401/06, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/12, C07D405/14, C07D409/12, C07D413/04, C07D417/12, C07D471/04, C07D487/04, C07D513/04, C07D519/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2013年
 日本国実用新案登録公報 1996-2013年
 日本国登録実用新案公報 1994-2013年

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

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	WO 2011/47319 A2 (Rib-X Pharmaceuticals, Inc.) 2011.04.21, 特 に化合物 1 1 4 1, 1 1 8 8, 1 2 2 3 & JP 2013-508297 A & US 2012/0220566 A1 & EP 2488525 A2 & CN 102712647 A & KR 10-2012-0101392 A	1, 6 2-5, 7- 9, 12

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

* 引用文献のカテゴリー
 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 26.09.2013	国際調査報告の発送日 08.10.2013
--------------------------	--------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/J P） 郵便番号100-8915 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） 井上 明子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P	3 2 3 0
--	---	-----	---------

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	COLOTTA, V. et al., Synthesis and biological evaluation of a series of quinazoline-2-carboxylic acids and quinazoline-2,4-diones as glycine-NMDA antagonists. A pharmacophore model-based approach, Archiv der Pharmazie, 1997, Vol. 330, No. 5, p. 129-134	1 - 9, 1 2
A	WO 2008/133127 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2008. 11. 06, 全文 & US 2010/0081674 A1 & EP 2147922 A1	1 - 9, 1 2
A	WO 2008/133128 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2008. 11. 06, 全文 & US 2010/0130514 A1 & EP 2145889 A1	1 - 9, 1 2
A	WO 2007/46392 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2007. 04. 26, 全文 & JP 2012-102140 A & US 2009/0325900 A1 & EP 1939204 A1 & CN 101331134 A & KR 10-2008-0063827 A	1 - 9, 1 2
A	WO 2005/19188 A1 (武田薬品工業株式会社) 2005. 03. 03, 全文 & JP 2005-97276 A & US 2007/0010537 A1 & EP 1657238 A1	1 - 9, 1 2
A	JP 63-253069 A (イ・セ・イ・ファルマ) 1988. 10. 20, 特に例 5 6, 5 7 & US 5173496 A & EP 284174 A1	1 - 9, 1 2
A	JP 2-11557 A (グラクソ・グループ・リミテッド) 1990. 01. 16, 特に実施例 7 & US 4985427 A & EP 340030 A2	1 - 9, 1 2
A	WO 93/14073 A1 (E. I. DUPONT DE NEMOURS AND COMPANY) 1993. 07. 22, 全文 & US 5567670 A & US 5602077 A & EP 623117 A & CN 1074441 A	1 - 9, 1 2

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

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

1. 請求項 10, 11 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求項10, 11の発明は、「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものである。
2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

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

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

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

発明の属する分野の分類

C07D239/80(2006.01) i, A61K31/517(2006.01) i, A61K31/519(2006.01) i,
A61K31/5377(2006.01) i, A61P9/10(2006.01) i, A61P43/00(2006.01) i,
C07D401/04(2006.01) i, C07D401/06(2006.01) i, C07D401/12(2006.01) i,
C07D401/14(2006.01) i, C07D403/12(2006.01) i, C07D405/14(2006.01) i,
C07D409/12(2006.01) i, C07D413/04(2006.01) i, C07D417/12(2006.01) i,
C07D471/04(2006.01) i, C07D487/04(2006.01) i, C07D513/04(2006.01) i,
C07D519/00(2006.01) i