明　細　書

発明の名称 ：

新規なフェニルピリジン誘導体及びこれを含有する医薬

技術分野

[0001] 本発明は、アンジオテンシンII拮抗作用及びＰＰＡＲγ活性化作用を有する新規なフェニルピリジン誘導体及びこれを含有する医薬に関する。

背景技術

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

[0003] アンジオテンシンII（以下、ＡIIと略記することもある。）は、レニンーアンジオテンシン系（ＲＡ系）により産生される内因性の昇圧物質として発見されたペプチドである。薬理学的なアンジオテンシンIIの作用抑制は、高血圧等の循環器系疾患の治療又は予防につながると考えられ、ＲＡ系の抑制薬として、アンジオテンシンI（ＡＩ）からアンジオテンシンIIへの変換酵素を阻害するアンジオテンシン変換酵素（Angiotensin Converting Enzyme（ＡＣＥ））阻害薬が臨床的に用いられている。また、その後経口投与可能なＡＩI受容体拮抗剤（Angiotensin Receptor Blocker：ＡＲＢ）が開発され、既にロサルタン、カンデサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、オルメサルタン、イルベサルタン等が降圧剤として臨床的に用いられている。更に、ＡＲＢは単に降圧作用のみならず、抗炎症作用、内皮機能改善作用、心血管リモデリング抑制作用、酸化ストレス抑制作用、増殖因子抑制作用、インスリ

ン抵抗性改善作用等の様々な作用により、心血管疾患、腎疾患、動脈硬化等にも有用であることが、臨床もしくは基礎試験において多数報告されている（非特許文献１、２）。特に近年では、降圧作用に依存しないＡＲＢの腎保護作用についても報告されている（非特許文献３）。

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

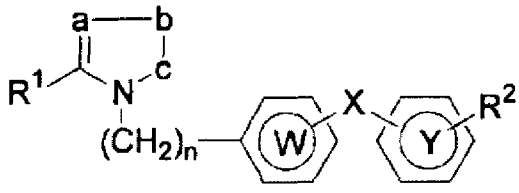
[0005] 近年、テルミサルタンにＰＰＡＲγ活性化作用があることが報告された（非特許文献１１）。また、イルベサルタンについても同様の作用があることが報告されている（非特許文献１２）。これらの化合物は、ＲＡ系抑制及びＰＰＡＲγ活性化作用を併せ持つことにより、ＴＺＤで懸念される体液貯留、体重増加、末梢浮腫、肺浮腫又はうっ血性心不全のリスクを高めることなく循環器系疾患（高血圧症、心疾患、狭心症、脳血管障害、脳循環障害、虚血性末梢循環障害、腎疾患等）や糖尿病関連疾患（２型糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高インスリン血症等）の統合的な予防及び／又は治療剤として期待されている（特許文献

１）。中でも糖尿病性腎症においては、ＲＡ系抑制及びＰＰＡＲγ活性化作用による複合的な腎保護作用により、相乗的な予防及び／又は治療効果が期待できる。

[0006] このような作用を有する化合物として、ピリミジン及びトリアジン誘導体（特許文献１）、イミダゾピリジン誘導体（特許文献２）、インドール誘導体（特許文献３）、イミダゾール誘導体（特許文献４）、縮合環誘導体（特許文献５）の報告があるが、本発明のフェニルピリジン誘導体の記載や示唆はない。

一方、特許文献６には、次式（Ａ）：

[0007] [化1]

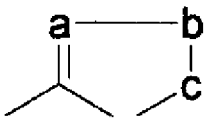


(A)

[0008] ［式中、R^1はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換されていてもよい炭化水素残基を示し、R^2は環構成基としてカルボニル基、チオカルボニル基、酸化されていてもよい硫黄原子又はそれらに変じうる環構成基を有する５～７員の置換されていてもよい複素環残基を示し、Ｘは環Ｙと環Ｗが直接又は原子鎖２以下のスペーサーを介して結合していることを示し、Ｗ及びＹは置換されていてもよくヘテロ原子が含まれていてもよい芳香族炭化水素残基又は複素環残基を示し、ｎは１又は２の整数を示し、複素環残基を構成するａ及びｂは互いに独立に１個又は２個からなる置換されていてもよい炭素又はヘテロ原子を示し、ｃは１個の置換されていてもよい炭素又はヘテロ原子を示し、また式

[0009]

[化2]



[0010] で示される基の中で隣接する２個の環構成原子上の置換基が互いに結合してその２個の環構成原子とともに５～６員環を形成していてもよい。］で表される化合物が開示されているが、好ましいＷ－Ｙ環系としては、ビフェニルが挙げられており、実施例においても全てビフェニル誘導体が具体的に記載されているのみである。これらの特許文献６に開示の化合物はピリジニルメチル基に結合する環が本発明の化合物とは異なる。さらに、特許文献６には薬理活性としてＰＰＡＲγ活性化作用や糖尿病、肥満又はメタボリックシンドロームの治療に関する記載や示唆はない。

先行技術文献

特許文献

[0011] 特許文献1：国際公開第２００８/０６２９０５号パンフレット

特許文献2：国際公開第２００８/０８４３０３号パンフレット

特許文献3：国際公開第２００８/０９６８２０号パンフレット

特許文献4：国際公開第２００８/０９６８２９号パンフレット

特許文献5：国際公開第２００８/１４３２６２号パンフレット

特許文献6：特開平５－２７１２２８号公報

非特許文献

[0012] 非特許文献1：AMER. J. Hypertension, 18, 720(2005)

非特許文献2：Current Hypertension Report, 10, 261(2008)

非特許文献3：Diabetes Care, 30, 1581(2007)

非特許文献4：Kidney Int., 70, 1223(2006)

非特許文献5：Circulation, 108, 2941(2003)

非特許文献6：Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., 21(4), 687 (2

007)

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

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

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

非特許文献10：FASEB J., 20(8), 1203(2006)

非特許文献11：Hypertension, 43, 993(2004)

非特許文献12：Circulation, 109, 2054(2004)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0013] 本発明の目的は、循環器系の疾患である高血圧症及び代謝性疾患である糖尿病等の予防及び／又は治療に供する医薬として有用な新規化合物、及びそれを用いた医薬組成物を提供することにある。

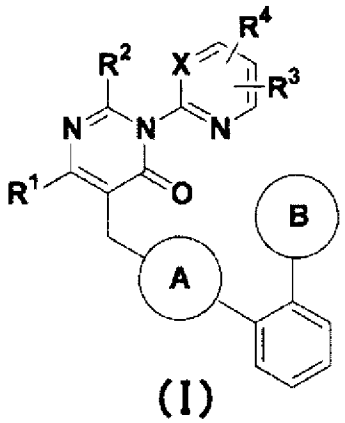
課題を解決するための手段

[0014] 本発明者らは、上記目的を達成するため鋭意研究を続けた結果、一般式（Ｉ）で表される化合物が、優れたアンジオテンシンII拮抗作用とＰＰＡＲγ活性化作用とを併せ持つ化合物であることを見出し、本発明に至った。

[0015] 即ち、本発明は、以下に示す発明に関する。

［１］次の一般式（Ｉ）：

[0016] [化3]



(I)

[0017] 〔式中、環Ａは、次式（II）又は次式（III）：

[0018] [化4]



(II) (III)

[0019] を示し、環Ｂは、次式（IV）又は次式（Ｖ）：

[0020] [化5]



(IV) (V)

[0021] を示し、

ＸはＣ－Ｒ^{5}又は窒素原子を示し、

Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル基を示し、

Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル基又はＣ$_{3-8}$シクロアルキル基を示し、

Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、ハロＣ$_{1-6}$アルキル基又は置換基を有してもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ基を示す。なお、式中の波線は隣接する基との結合位置であることを示している。〕

で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[0022] ［２］前記一般式（Ｉ）における環Ａが前記した式（II）であり、Ｘが窒素原子である、前記［１］に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

［３］前記一般式（Ｉ）における環Ｂが前記した式（Ｖ）である、前記［１］又は［２］に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

［４］前記一般式（Ｉ）におけるＲ^{2}が、分岐したＣ$_{3-6}$アルキル基又はＣ$_{3-8}$シクロアルキル基である、前記［１］～［３］のいずれかに記載の化合物若

しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

［５］前記一般式（Ｉ）におけるR^1が、C_{1-3}アルキル基又はC_{5-6}アルキル基である前記［１］～［４］のいずれかに記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

［６］前記一般式（Ｉ）における環Ａが前記した式（II）であり、環Ｂが前記した式（Ｖ）である前記［１］～［５］のいずれかに記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

［７］前記一般式（Ｉ）におけるＸが窒素原子であり、R^3、R^4が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基又はC_{1-6}アルコキシ基である前記［１］～［６］のいずれかに記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

［８］前記一般式（Ｉ）におけるR^3、R^4が、それぞれ独立して、水素原子、又はC_{1-6}アルコキシ基である前記［７］に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[0023] ［９］一般式（Ｉ）で表される化合物が、

５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－エチル－３－（５－メトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－エチルピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン

－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－イソプロピル－３－（５－メトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、
５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピルピリミジン－４（３Ｈ）－オン、
５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－シクロプロピル－３－（５－メトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、
５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－シクロブチル－３－（５－メトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、
５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－シクロブチル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、
５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－シクロペンチル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、
５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－シクロヘキシル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、
５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－メチル－３－｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、
５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－メチル－３－｛５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

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

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

３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

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

３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－エチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

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

３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－イソプロピル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロプロピル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロペンチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロヘキシル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

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

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

５－｛｛５－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－２－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－メチル－３－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

５－｛｛５－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－２－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（５－メトキシピリジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

５－｛｛５－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－２－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－［３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］－２－メチルピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

５－｛｛５－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－２－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

５－｛｛５－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－２－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

５－｛｛５－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－２－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

３－｛２－｛６－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリジン－２－イル

）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛６－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

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

３－｛２－｛６－｛［４－ブチル－１－（４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－ペンチル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン

－２－イル）－６－オキソ－４－ペンチル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－４－エチル－２－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、及び、

３－｛２－｛５－｛［２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－４－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン

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

[0024] ［１０］一般式（Ｉ）で表わされる化合物が、

５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－イソプロピル－３－（５－メトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピルピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－シクロプロピル－３－（５－メトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－シクロブチル－３－（５－メトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－シクロブチル－３－（５－エトキ

シピリミジンー２ーイル）ピリミジンー４（３Ｈ）ーオン、
５ー｛｛６ー［２ー（１Ｈーテトラゾールー５ーイル）フェニル］ピリジンー３ーイル｝メチル｝ー６ーブチルー２ーシクロペンチルー３ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ピリミジンー４（３Ｈ）ーオン、
５ー｛｛６ー［２ー（１Ｈーテトラゾールー５ーイル）フェニル］ピリジンー３ーイル｝メチル｝ー６ーブチルー２ーシクロヘキシルー３ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ピリミジンー４（３Ｈ）ーオン、
３ー｛２ー｛５ー｛［４ーブチルー２ーイソプロピルー１ー（５ーメトキシピリミジンー２ーイル）ー６ーオキソー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、
３ー｛２ー｛５ー｛［４ーブチルー１ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー２ーイソプロピルー６ーオキソー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、
３ー｛２ー｛５ー｛［４ーブチルー２ーシクロプロピルー１ー（５ーメトキシピリミジンー２ーイル）ー６ーオキソー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、
３ー｛２ー｛５ー｛［４ーブチルー２ーシクロプロピルー１ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー６ーオキソー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、
３ー｛２ー｛５ー｛［４ーブチルー２ーシクロブチルー１ー（５ーメトキシピリミジンー２ーイル）ー６ーオキソー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、
３ー｛２ー｛５ー｛［４ーブチルー２ーシクロブチルー１ー（５ーエトキシ

ピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロペンチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロヘキシル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－ペンチル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－４－ペンチル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－４－エ

チルー２ーイソプロピルー６ーオキソー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、及び、

３ー｛２ー｛５ー｛［２ーシクロプロピルー１ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー４ーエチルー６ーオキソー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン

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

[0025] ［１１］一般式（Ｉ）で表わされる化合物が、

３ー｛２ー｛５ー｛［１ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー２ーイソプロピルー６ーオキソー４ープロピルー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、

３ー｛２ー｛５ー｛［２ーシクロプロピルー１ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー６ーオキソー４ープロピルー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、

３ー｛２ー｛５ー｛［１ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー２ーイソプロピルー６ーオキソー４ーペンチルー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、

３ー｛２ー｛５ー｛［２ーシクロプロピルー１ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー６ーオキソー４ーペンチルー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、

３ー｛２ー｛５ー｛［１ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー４ーエチルー２ーイソプロピルー６ーオキソー１，６ージヒドロピリミジンー５ー

イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、及び、

３－｛２－｛５－｛［２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－４－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン

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

なお、上記化合物の命名を含む本明細書において、ブチルなどのアルキル基は、特に指定されていない限り直鎖（ノルマル）のものを表わしている。

[0026] ［１２］前記［１］～［１１］のいずれかに記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物、及び製薬上許容される担体を含有してなる医薬組成物。

［１３］一般式（Ｉ）における環Ａが前記した式（II）であり、Ｘが窒素原子である、前記［１２］に記載の医薬組成物。

［１４］一般式（Ｉ）における環Ｂが前記した式（Ｖ）である、前記［１２］又は［１３］に記載の医薬組成物。

［１５］一般式（Ｉ）におけるR^2が、分岐したC_{3-6}アルキル基又はC_{3-8}シクロアルキル基である、前記［１２］～［１４］のいずれかに記載の医薬組成物。

［１６］一般式（Ｉ）におけるR^1が、C_{1-3}アルキル基又はC_{5-6}アルキル基である前記［１２］～［１５］のいずれかに記載の医薬組成物。

［１７］一般式（Ｉ）における環Ａが前記した式（II）であり、環Ｂが前記した式（Ｖ）である前記［１２］～［１６］のいずれかに記載の医薬組成物。

［１８］一般式（Ｉ）におけるＸが窒素原子であり、R^3、R^4が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基又はC_{1-6}アルコキシ基である前記［１２］～［１７］のいずれかに記載の

医薬組成物。

［１９］一般式（Ｉ）におけるR^3、R^4が、それぞれ独立して、水素原子、又はC_{1-6}アルコキシ基である前記［１８］に記載の医薬組成物。

［２０］アンジオテンシンII受容体拮抗作用及びＰＰＡＲγ活性化作用を併せ持つ、前記［１２］～［１９］のいずれかに記載の医薬組成物。

[0027] ［２１］循環器系疾患の予防及び／又は治療剤である、前記［１２］～［２０］のいずれかに記載の医薬組成物。

［２２］循環器系疾患が、高血圧症、心疾患、狭心症、脳血管障害、脳循環障害、虚血性末梢循環障害、腎疾患又は動脈硬化症である、前記［２１］に記載の医薬組成物。

［２３］代謝性疾患の予防及び／又は治療剤である、前記［１２］～［２０］のいずれかに記載の医薬組成物。

［２４］代謝性疾患が、２型糖尿病、糖尿病性合併症（糖尿病網膜症、糖尿病性神経障害又は糖尿病性腎症）、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム又は高インスリン血症である、前記［２３］に記載の医薬組成物。

［２５］治療を必要としている患者に、前記［１］～［１１］のいずれかに記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする循環器系疾患の予防及び／又は治療方法。

［２６］循環器系疾患が、高血圧症、心疾患、狭心症、脳血管障害、脳循環障害、虚血性末梢循環障害、腎疾患又は動脈硬化症である、前記［２５］に記載の方法。

［２７］治療を必要としている患者に、前記［１］～［１１］のいずれかに記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする代謝性疾患の予防及び／又は治療方法。

［２８］代謝性疾患が、２型糖尿病、糖尿病性合併症（糖尿病網膜症、糖尿病性神経障害又は糖尿病性腎症）、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム又は高インスリン血症である、前記［２７］に記載の方法。

［２９］治療を必要としている患者に、前記［１］～［１１］のいずれかに記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする循環器系疾患及び代謝性疾患の予防及び／又は治療方法。

［３０］循環器系疾患が、高血圧症、心疾患、狭心症、脳血管障害、脳循環障害、虚血性末梢循環障害、腎疾患又は動脈硬化症であり、代謝性疾患が、２型糖尿病、糖尿病性合併症（糖尿病網膜症、糖尿病性神経障害又は糖尿病性腎症）、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム又は高インスリン血症である、前記［２９］に記載の方法。

［３１］循環器系疾患の予防及び／又は治療のための製剤を製造するための、前記［１］～［１１］のいずれかに記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

［３２］循環器系疾患が、高血圧症、心疾患、狭心症、脳血管障害、脳循環障害、虚血性末梢循環障害、腎疾患又は動脈硬化症である、前記［３１］に記載の使用。

[0028] ［３３］代謝性疾患の予防及び／又は治療のための製剤を製造するための、前記［１］～［１１］のいずれかに記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

［３４］代謝性疾患が、２型糖尿病、糖尿病性合併症（糖尿病網膜症、糖尿病性神経障害又は糖尿病性腎症）、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム又は高インスリン血症である、前記［３３］に記載の使用。

［３５］循環器系疾患の予防及び／又は治療のための医薬組成物として使用するための前記［１］～［１１］のいずれかに記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

［３６］循環器系疾患が、高血圧症、心疾患、狭心症、脳血管障害、脳循環障害、虚血性末梢循環障害、腎疾患又は動脈硬化症である、前記［３５］に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

［３７］医薬組成物の有効成分が、アンジオテンシンII受容体拮抗作用及びＰＰＡＲγ活性化作用の両方の作用を併せ持つ化合物若しくはその塩、又は

それらの溶媒和物である、前記［３５］又は［３６］に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

［３８］代謝性疾患の予防及び／又は治療のための医薬組成物として使用するための前記［１］～［１１］のいずれかに記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

［３９］代謝性疾患が、２型糖尿病、糖尿病性合併症（糖尿病網膜症、糖尿病性神経障害又は糖尿病性腎症）、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム又は高インスリン血症である、前記［３８］に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

［４０］医薬組成物の有効成分が、アンジオテンシンII受容体拮抗作用及びＰＰＡＲγ活性化作用の両方の作用を併せ持つ化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物である、前記［３８］又は［３９］に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

［４１］循環器系疾患及び代謝性疾患の予防及び／又は治療のための医薬組成物として使用するための前記［１］～［１１］のいずれかに記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

［４２］循環器系疾患が、高血圧症、心疾患、狭心症、脳血管障害、脳循環障害、虚血性末梢循環障害、腎疾患又は動脈硬化症であり、代謝性疾患が、２型糖尿病、糖尿病性合併症（糖尿病網膜症、糖尿病性神経障害又は糖尿病性腎症）、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム又は高インスリン血症である、前記［４１］に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

発明の効果

[0029] 本発明の一般式（Ｉ）で表されるフェニルピリジン誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、アンジオテンシンII受容体に対し強い拮抗作用を示し、アンジオテンシンIIの関与する疾患、例えば、高血圧症、心疾患、狭心症、脳血管障害、脳循環障害、虚血性末梢循環障害、腎疾患、動脈硬化症等の循環器系疾患の予防及び／又は治療剤の有効成分として好適に使用で

きる。

[0030] また、本発明の一般式（Ｉ）で表されるフェニルピリジン誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、ＰＰＡＲγ活性化作用を示し、ＰＰＡＲγの関与する疾患、例えば、動脈硬化症、２型糖尿病、糖尿病性合併症（糖尿病網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症）、インスリン抵抗性症候群、シンドロームＸ、メタボリックシンドローム、高インスリン血症等の代謝性疾患の予防及び／又は治療剤の有効成分として好適に使用できる。

[0031] さらに、本発明の一般式（Ｉ）で表されるフェニルピリジン誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、アンジオテンシンII受容体拮抗作用とＰＰＡＲγ活性化作用とを併せ持ち、アンジオテンシンIIとＰＰＡＲγの両方が関与する疾患、例えば、動脈硬化症、糖尿病性腎症、インスリン抵抗性症候群、シンドロームＸ、メタボリックシンドロームの疾患の予防及び／又は治療剤の有効成分として好適に使用できる。

発明を実施するための形態

[0032] 本明細書で使用するとき、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子等が挙げられる。

[0033] 本明細書で使用するとき、「C_{1-6}アルキル基」及び「C_{1-6}アルキル」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素数１～６の炭化水素基、好ましくは飽和の直鎖又は分岐鎖の炭素数１～６の炭化水素基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、２－メチルブチル基、２，２－ジメチルプロピル基、ｎ－ヘキシル基等が挙げられる。また、「分岐したC_{3-6}アルキル基」及び「分岐したC_{3-6}アルキル」とは、分岐鎖の炭素数３～６の炭化水素基、好ましくは飽和の分岐鎖の炭素数３～６の炭化水素基を意味し、例えば、イソプロピル基、イソブチル基、２－メチルブチル基、２－メチルペンチル基、２－エチルブチル基等が挙げられる。

[0034] 本明細書で使用するとき、「C_{3-8}シクロアルキル基」及び「C_{3-8}シクロアルキル」としては、炭素数３～８、好ましくは炭素数３～６の飽和又は不

飽和の単環式、多環式又は縮合環式のシクロアルキル基が挙げられる。このようなシクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基が挙げられる。

[0035] 本明細書で使用するとき、「ハロC_{1-6}アルキル基」及び「ハロC_{1-6}アルキル」とは、１以上で置換可能な最大数までのハロゲン原子で置換された直鎖又は分枝状の炭素数１～６のアルキル基を意味し、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、２，２，２－トリフルオロエチル基、１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル基、３，３，３－トリフルオロプロピル基等が挙げられる。

[0036] 本明細書で使用するとき、「C_{1-6}アルコキシ基」とは、直鎖又は分枝状の炭素数１～６のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ｓｅｃ－ブトキシ基、ｔｅｒｔ－ブトキシ基、ペントキシ基、イソペントキシ基、ネオペントキシ基、ヘキシルオキシ基又はイソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

[0037] 本明細書で使用するとき、「置換基を有してもよいC_{1-6}アルコキシ基」における「置換基」は同一若しくは異なってもよく、１個～置換可能な最大数までの置換基でアルコキシ基が置換されていてもよい。当該「置換基」としては、たとえば、フェニル基、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、オキサゾリル基（当該オキサゾリル基は、C_{1-6}アルキル基、C_{6-10}アリール基、又はハロゲン原子で置換されていてもよい５～１０員ヘテロアリール基で置換されていてもよい）、ピリジル基（当該ピリジル基はC_{1-6}アルキル基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、カルボキシル基、カルバモイル基、モノC_{1-6}アルキルカルバモイル基、ジC_{1-6}アルキルカルバモイル基、C_{1-6}アルカノイルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、ハロC_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、アミド基、スルホンアミド基等が挙げられる。好ましい置換基

としては、C_{1-6}アルキルチオ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、カルボキシル基、カルバモイル基、モノC_{1-6}アルキルカルバモイル基、ジC_{1-6}アルキルカルバモイル基などが挙げられ、より好ましい置換基としては、C_{1-6}アルキルチオ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基などが挙げられる。

[0038] 本発明の好ましい様態として、以下のものをあげることができる。

[0039] 一般式（Ｉ）中、R^1におけるC_{1-6}アルキル基は、ブチル基以外のC_{1-6}アルキル基、即ちC_{1-3}アルキル基又はC_{5-6}アルキル基であることが好ましく、例えば、エチル基、ｎ－プロピル基、ｎ－ペンチル基等が好ましい。

[0040] 一般式（Ｉ）中、R^2におけるC_{1-6}アルキル基としては、C_{1-4}アルキル基が好ましく、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基が好ましく、特にイソプロピル基が好ましい。また、好ましいR^2におけるC_{1-6}アルキル基としては、分岐したC_{3-6}アルキル基が挙げられ、特にイソプロピル基が好ましい。

[0041] 一般式（Ｉ）中、R^2におけるC_{3-8}シクロアルキル基としては、C_{3-6}シクロアルキルが好ましく、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が好ましく、特にシクロプロピル基が好ましい。

[0042] 一般式（Ｉ）中、R^3及びR^4におけるC_{1-6}アルキル基としては、C_{1-4}アルキル基が好ましく、例えば、メチル基、エチル基が好ましい。

[0043] 一般式（Ｉ）中、R^3及びR^4におけるハロC_{1-6}アルキル基としては、ハロC_{1-4}アルキル基が好ましく、例えば、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、２，２，２－トリフルオロエチル基が好ましく、トリフルオロメチル基がより好ましい。

[0044] 一般式（Ｉ）中、R^3及びR^4における置換基を有してもよいC_{1-6}アルコキシ基における「C_{1-6}アルコキシ基」としては、C_{1-4}アルコキシ基が好ましく、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ｎ－ブトキシ基が好ましく、特にエトキシ基が好ましい。「置換基」としては、フェニル基、水酸基、C_{1-6}アルキルチオ基（例えば、メチルチオ基）、

C_{1-6}アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル基）が好ましい。

[0045] 一般式（Ｉ）で表される化合物のより好ましい化合物としては、

５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－エチル－３－（５－メトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－エチルピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－イソプロピル－３－（５－メトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピルピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－シクロプロピル－３－（５－メトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－シクロブチル－３－（５－メトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－シクロブチル－３－（５－エトキ

シピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、
５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－シクロペンチル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、
５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－シクロヘキシル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、
５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－メチル－３－｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、
５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－メチル－３－｛５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、
３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、
３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－１－（４－メチルピリジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、
３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、
３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イ

ル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－エチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

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

３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－イソプロピル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロプロピル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロブチル－１－（５－メトキシ

ピリミジンー２ーイル）ー６ーオキソー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、

３ー｛２ー｛５ー｛［４ーブチルー２ーシクロブチルー１ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー６ーオキソー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、

３ー｛２ー｛５ー｛［４ーブチルー２ーシクロペンチルー１ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー６ーオキソー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、

３ー｛２ー｛５ー｛［４ーブチルー２ーシクロヘキシルー１ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー６ーオキソー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、

３ー｛２ー｛５ー｛｛４ーブチルー２ーメチルー１ー｛５ー［２ー（メチルチオ）エトキシ］ピリミジンー２ーイル｝ー６ーオキソー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル｝メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、

３ー｛２ー｛５ー｛｛４ーブチルー２ーメチルー１ー｛５ー［２ー（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジンー２ーイル｝ー６ーオキソー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル｝メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、

５ー｛｛５ー［２ー（１Ｈーテトラゾールー５ーイル）フェニル］ピリジンー２ーイル｝メチル｝ー６ーブチルー２ーメチルー３ー（ピリジンー２ーイル）ピリミジンー４（３Ｈ）ーオン、

５ー｛｛５ー［２ー（１Ｈーテトラゾールー５ーイル）フェニル］ピリジンー２ーイル｝メチル｝ー６ーブチルー３ー（５ーメトキシピリジンー２ーイ

ル）－２－メチルピリミジン－４（３Ｈ）－オン、
５－｛｛５－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－２－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－［３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］－２－メチルピリミジン－４（３Ｈ）－オン、
５－｛｛５－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－２－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４（３Ｈ）－オン、
５－｛｛５－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－２－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４（３Ｈ）－オン、
５－｛｛５－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－２－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４（３Ｈ）－オン、
３－｛２－｛６－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、
３－｛２－｛６－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、
３－｛２－｛６－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、
３－｛２－｛６－｛［４－ブチル－１－（４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－

イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－ペンチル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－４－ペンチル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－４－エチル－２－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、及び、

３－｛２－｛５－｛［２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－４－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

からなる群から選ばれる化合物を挙げることができる。

［0046］一般式（Ｉ）で表される５－（ピリジニルメチル）ピリミジン－４（３Ｈ）

ーオン誘導体のより好ましい化合物としては、

５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－イソプロピル－３－（５－メトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピルピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－シクロプロピル－３－（５－メトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－シクロブチル－３－（５－メトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－シクロブチル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－シクロペンチル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－シクロヘキシル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－イソプロピル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－

イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロプロピル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロペンチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロヘキシル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５

ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、

３ー｛２ー｛５ー｛［２ーシクロプロピルー１ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー６ーオキソー４ープロピルー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、

３ー｛２ー｛５ー｛［１ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー２ーイソプロピルー６ーオキソー４ーペンチルー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、

３ー｛２ー｛５ー｛［２ーシクロプロピルー１ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー６ーオキソー４ーペンチルー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、

３ー｛２ー｛５ー｛［１ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー４ーエチルー２ーイソプロピルー６ーオキソー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、及び、

３ー｛２ー｛５ー｛［２ーシクロプロピルー１ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー４ーエチルー６ーオキソー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン

からなる群から選ばれる化合物を挙げることができる。

［0047］ 一般式（Ｉ）で表される５ー（ピリジニルメチル）ピリミジンー４（３Ｈ）ーオン誘導体のさらに好ましい化合物としては、

３ー｛２ー｛５ー｛［１ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー２ーイソプロピルー６ーオキソー４ープロピルー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジ

アゾールー５（４Ｈ）ーオン、

３ー｛２ー｛５ー｛［２ーシクロプロピルー１ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー６ーオキソー４ープロピルー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、

３ー｛２ー｛５ー｛［１ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー２ーイソプロピルー６ーオキソー４ーペンチルー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、

３ー｛２ー｛５ー｛［２ーシクロプロピルー１ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー６ーオキソー４ーペンチルー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、

３ー｛２ー｛５ー｛［１ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー４ーエチルー２ーイソプロピルー６ーオキソー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、及び、

３ー｛２ー｛５ー｛［２ーシクロプロピルー１ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー４ーエチルー６ーオキソー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン

からなる群から選ばれる化合物を挙げることができる。

[0048] 本発明の化合物に幾何異性体又は光学異性体が存在する場合は、それらの異性体も本発明の範囲に含まれる。これらの異性体の分離は常法により行われる。

[0049] 一般式（Ｉ）で表される化合物の塩としては、薬学上許容される塩であれば特に制限されない。化合物を酸性化合物として扱う場合は、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ金属塩又はアル

カリ土類金属塩；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、Ｎ－メチルピロリジン、Ｎ－メチルピペリジン、Ｎ－メチルモルホリン等の有機塩基との塩等が挙げられる。化合物を塩基性化合物として扱う場合には、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩のような鉱酸の酸付加塩；安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、酢酸塩等の有機酸の酸付加塩等が挙げられる。

[0050] 一般式（Ｉ）で表される化合物、又はその塩の溶媒和物としては、例えば、水和物等が挙げられるが、これに限定されるものではない。

[0051] なお、生体内において代謝されて一般式（Ｉ）で表される化合物に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて本発明に包含される。本発明の化合物のプロドラッグを形成する基としては、「プログレス・イン・メディシン（Progress in Medicine）」、ライフサイエンス・メディカ社、１９８５年、５巻、２１５７－２１６１ページに記載されている基や、廣川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻 分子設計１６３－１９８ページに記載されている基が挙げられる。

[0052] 上記一般式（Ｉ）で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は種々の公知の方法で製造することができ、特に制限されるものではなく、例えば、次に説明する反応工程に従い製造することができる。また、下記反応を行う際において、反応部位以外の官能基については必要に応じて予め保護しておき、適当な段階においてこれを脱保護してもよい。さらに、各工程において、反応は通常行われる方法で行えばよく、単離精製は結晶化、再結晶化、クロマトグラフィー等の慣用される方法を適宜選択し、又は組み合わせて行えばよい。

[0053]（製造方法）

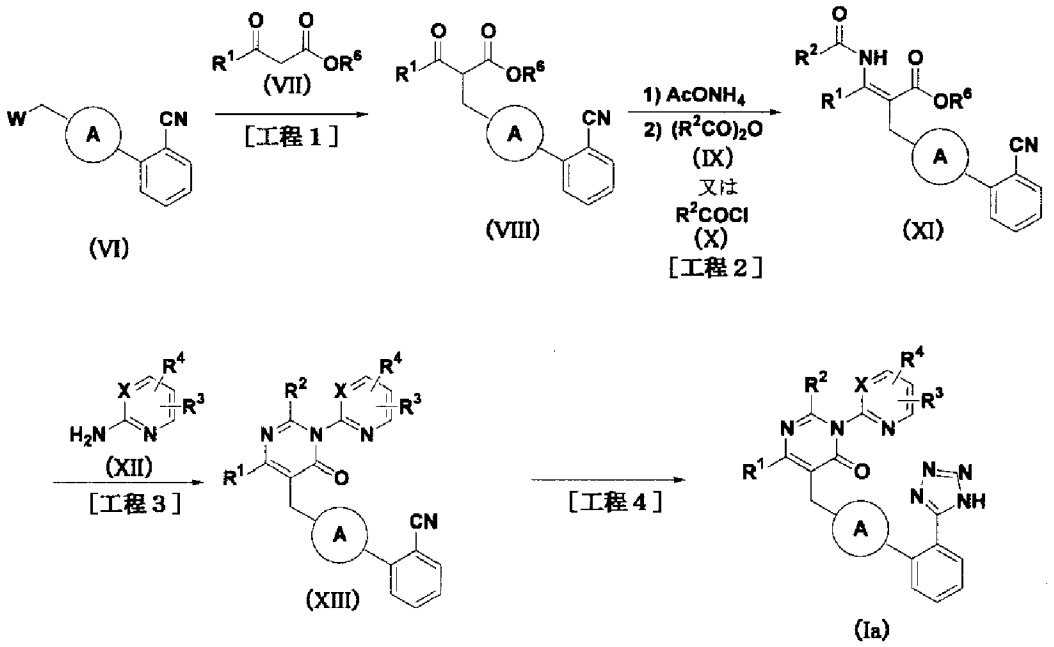
１．Ｂ環が式（IV）である化合物（Ia）の製造方法

本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物のうち、一般式（Ia）で表される

化合物は以下の方法により製造することができるが、これに限定されるものではない。即ち、下記反応経路図１に記載の通り、ピリジニルメチルハライド（VI）とβ－ケトエステル（VII）とを反応させ、得られた化合物（VIII）と酢酸アンモニウムを反応させ、次いで酸無水物（IX）又は酸クロリド（X）を反応させると、アシルアミノ化物（XI）が得られる。アシルアミノ化物（XI）にアミノ化合物（XII）を反応させると、ピリミジノン誘導体（XIII）が得られる。ピリミジノン誘導体（XIII）にアジド化合物を反応させると、本発明の一般式（Ia）で表される化合物を製造することができる。

［反応経路図１］

[0054] [化6]



[0055] （式中、環Ａ、Ｒ1、Ｒ2、Ｒ3、Ｒ4、Ｘは、前記と同じものを示し、Ｒ6はＣ1－6アルキル基などのカルボキシル基の保護基を示し、Ｗはハロゲン原子などの脱離基を示す。）

[0056] ［工程１］ピリジニルメチルハライド（VI）とβ－ケトエステル（VII）の反応は、溶媒中、塩基及びハロゲン化リチウム（リチウムクロリド、リチウムブロミド等）の存在下により行うことができる。溶媒としては特に制限は無いが、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、ジメチルス

ルホキシド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、プロピオニトリル等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基は特に制限はないが、例えばピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）、コリジン、ルチジン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン（ＤＢＵ）、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］－５－ノネン（ＤＢＮ）、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルペンチルアミン、トリメチルアミン等の有機塩基、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素ナトリウム等の重炭酸アルカリ金属類を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に－２０～１２０℃、好ましくは２０℃～１００℃にて、１分～２日間、より好ましくは５分～３６時間反応させることによって化合物（VIII）が得られる。

[0057] ［工程２－１］化合物（VIII）と酢酸アンモニウムの反応は溶媒中、酸の存在下により行うことができる。溶媒としては、特に制限はないが、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、ベンゼン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、プロピオニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等を単独又は組み合わせて使用することができる。酸としては、特に制限はないが、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸等のプロトン酸、四塩化チタン、三フッ化ホウ素、塩化第二スズ等のルイス酸を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に０～１８０℃、好ましくは５０℃～１５０℃にて、１分～２４時間、より好ましくは５分～１８時間反応させることによって行う。

[0058] ［工程２－２］溶媒を留去して得られた粗生成物と酸無水物（IX）との反応は酸の存在下により行うことができる。酸としては、特に制限はないが、例

えば酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸等のプロトン酸を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に０～１８０℃、好ましくは５０℃～１２０℃にて、１分～２日間、より好ましくは５分～２４時間反応させることによってアシルアミノ化物（XI）が得られる。

[0059] また、溶媒を留去して得られた粗生成物と酸クロリド（Ｘ）との反応は、溶媒中、塩基の存在下又は非存在下にて行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、１，２－ジクロロエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、プロピオニトリル等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基は特に制限はないが、例えばピリジン、ＤＭＡＰ、コリジン、ルチジン、ＤＢＵ、ＤＢＮ、ＤＡＢＣＯ、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルペンチルアミン、トリメチルアミン等の有機塩基、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、炭酸水素ナトリウム等を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に－２０～１００℃、好ましくは１５～８０℃にて、５分～４８時間、好ましくは５時間～３６時間反応させることによってアシルアミノ化物（XI）が得られる。

[0060] ［工程３］上記の方法で得られたアシルアミノ化物（XI）とアミノ化合物（XII）の反応は溶媒中、トリアルキルアルミニウムの存在下により行うことができる。溶媒としては、特に制限はないが、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル、ヘキサン等を単独又は組み合わせて使用することができる。トリアルキルアルミニウムとしては、トリメチルアルミニウム、トリエチルアルミニ

ウム、トリプロピルアルミニウム等を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に０～１５０℃、好ましくは５０℃～１２０℃にて、１分～２４時間、より好ましくは５分～２０時間反応させることによってピリミジノン誘導体（XIII）が得られる。

[0061] ［工程４］ピリミジノン誘導体（XIII）とアジド化合物の反応は溶媒中により行うことができる。アジド化合物としては、トリメチルスズアジド、トリブチルスズアジド、トリフェニルスズアジド、アジ化ナトリウム、アジ化水素酸等を使用することができる。また、酸化ジブチルスズの存在下、トリメチルシリルアジドを用いてもよい。溶媒としては、特に制限は無いが、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、ベンゼン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、プロピオニトリル、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に０～１８０℃、好ましくは５０～１２０℃にて、１分～２週間、好ましくは１時間～３日間反応させることによって目的物が得られる。

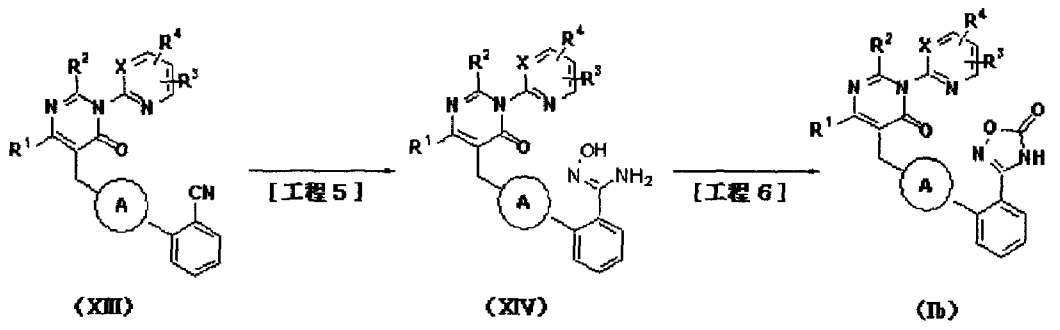
[0062] ２．Ｂ環が式（Ｖ）である化合物（Ib）の製造方法

また、本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物のうち、一般式（Ib）で表される化合物は以下の方法により製造することができるが、これに限定されるものではない。即ち、下記反応経路図２に記載の通り、ピリミジノン誘導体（XIII）とヒドロキシルアミンを反応させると、アミドオキシム体（XIV）が得られる。アミドオキシム体（XIV）とカルボニル試薬を反応させると、本発明の一般式（Ib）で表される化合物を製造することができる。

［反応経路図２］

[0063]

[化7]



[0064] （式中、環Ａ、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｘは、前記と同じものを示す。）

[0065] ［工程５］ピリミジノン誘導体（XIII）とヒドロキシルアミンの反応は溶媒中で行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、イソプロパノール、１，４－ジオキサン、テトラヒドロヒラン等を単独又は組み合わせて使用することができる。ヒドロキシルアミンとして、塩酸ヒドロキシルアミン、硫酸ヒドロキシルアミン、シュウ酸ヒドロキシルアミン等の酸との塩を用いるときは、適当な塩基、例えば、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム等を等量又は少過剰程度共存させて反応することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に０～１８０℃、好ましくは５０～１２０℃にて、１分～３日間、好ましくは１時間～３６時間反応させることによってアミドオキシム体（XIV）が得られる。

[0066] ［工程６］アミドオキシム体（XIV）から化合物（Ib）への変換は溶媒中、塩基の存在下、カルボニル試薬を用いることにより行うことができる。溶媒としては特に制限はないが、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、プロピオニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、ジエチルエーテル等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩

基としては特に制限はないが、例えば、ピリジン、ＤＭＡＰ、コリジン、ルチジン、ＤＢＵ、ＤＢＮ、ＤＡＢＣＯ、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルペンチルアミン、トリメチルアミン、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等を使用することができる。カルボニル試薬としては特に制限はないが、１，１’－カルボニルジイミダゾール、トリホスゲン、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル等を使用することができる。反応条件は、使用する原料によって異なるが、一般に０～１２０℃、好ましくは１５～８０℃にて、５分～３日間、好ましくは１時間～１２時間反応させることによって化合物（Ib）が得られる。

[0067] 前記の各反応で得られた中間体及び目的物は、有機合成化学で常用されている精製法、例えば、ろ過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して必要に応じて単離、精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次反応に供することもできる。

[0068] さらに、各種の異性体は異性体間の物理化学的性質の差を利用した常法を適用して単離できる。ラセミ混合物は、例えば酒石酸等の一般的な光学活性酸とのジアステレオマー塩に導き光学分割する方法又は光学活性カラムクロマトグラフィーを用いた方法等の一般的ラセミ分割法により、光学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオマー混合物は、例えば分別結晶化又は各種クロマトグラフィー等により分割できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

[0069] 得られた化合物（Ｉ）は通常の方法で塩にすることができる。また、化合物（Ｉ）又はその塩は通常の方法により水和物又はエタノール等との溶媒和物とすることができる。

[0070] 本発明の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有してなる医薬組成物の剤型やの投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等による経口投与又は静脈内注射剤、筋

肉注射剤、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、点眼剤、点鼻剤等による非経口投与が挙げられる。また、このような種々の剤型の医薬製剤を調製するには、この有効成分を単独で、又は他の製薬上許容される担体、即ち、賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、矯味剤、香料、被膜剤、希釈剤等を適宜組み合わせて医薬組成物として調製できる。

[0071] 本発明の医薬の投与量は、患者の体重、年齢、性別、症状等によって異なるが、通常成人の場合、一般式（Ｉ）で表わされる化合物として、１日０．１～１０００ｍｇ、特に１～３００ｍｇを、一回又は数回に分けて経口投与又は非経口投与することができる。

実施例

[0072] 次に、実施例を挙げて本発明をさらに説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なお、下記実施例中で用いられている略号は下記の意味を示す。

ｓ：シングレット(singlet)

ｄ：ダブレット(doublet)

ｔ：トリプレット(triplet)

ｑ：カルテット(quartet)

ｍ：マルチプレット(multiplet)

ｂｒ：ブロード(broad)

Ｊ：カップリング定数(coupling constant)

Ｈｚ：ヘルツ(Hertz)

ＣＤＣｌ$_3$：重クロロホルム

ＤＭＳＯ－ｄ$_6$：重ジメチルスルホキシド

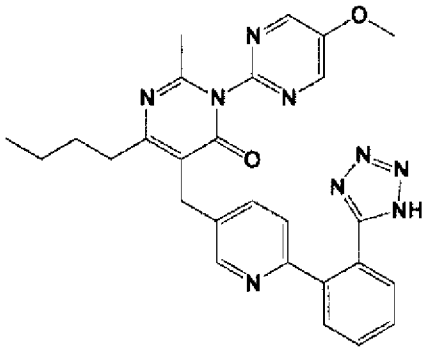
^{1}Ｈ-ＮＭＲ：プロトン核磁気共鳴

ＩＲ：赤外線吸収スペクトル

[0073] 実施例１　５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（５－メトキシピリミ

ジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0074] [化8]



[0075] 工程１：アルゴン雰囲気下、２－［５－（ブロモメチル）ピリジン－２－イル］ベンゾニトリル（３１．９ｇ，１１７ｍｍｏｌ）、３－オキソヘプタン酸メチル（２７．８ｇ，１７６ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（３１．０ｇ，２４０ｍｍｏｌ）及びリチウムクロリド（８．２ｇ，１９３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（９００ｍＬ）溶液を２３時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝２：１）に付し、２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－オキソヘプタン酸メチル（２０．９ｇ，５１％）を褐色油状物として得た。

[0076] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.87(3H, t, J=7 Hz), 1.18-1.32(2H, m), 1.47-1.59(2H, m), 2.34-2.39(1H, m), 2.55-2.67(1H, m), 3.20-3.29(2H, m), 3.73(3H, s), 3.84(1H, t, J=7 Hz), 7.50(1H, td, J=8, 1 Hz), 7.63-7.74(3H, m), 7.76-7.87(2H, m), 8.61(1H, s).

[0077] 工程２：２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－オキソヘプタン酸メチル（３．５０ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）及び酢酸アンモニウム（２３．２ｇ，３００ｍｍｏｌ）のトルエン（５０ｍＬ）－

酢酸（７ｍＬ）溶液を、１時間加熱還流した。溶媒を留去後の残渣に、室温下で無水酢酸（５１．２ｇ）及び酢酸（５．７ｇ）を加えて、０℃で３０分間攪拌後、７０℃で１．５時間攪拌した。反応液に重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／アセトン＝５：１）に付し、（Ｚ）－３－アセタミド－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－２－ヘプテン酸メチル（０．９７５ｇ，２５％）を淡黄色油状物として得た。

[0078] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.91(3H, t, J=7 Hz), 1.33-1.45(2H, m), 1.46-1.57(2H, m), 2.18(3H, s), 2.94(2H, t, J=6 Hz), 3.71(3H, s), 3.75(2H, s), 7.50(1H, t, J=8 Hz), 7.58(1H, d, J=8 Hz), 7.63-7.72(2H, m), 7.75-7.83(2H, m), 8.60(1H, s), 11.9(1H, s).

[0079] 工程３：アルゴン雰囲気下、２－アミノ－５－メトキシピリミジン（２２０ｍｇ，１．７４ｍｍｏｌ）の１，２－ジクロロエタン（３０ｍＬ）溶液に室温でトリメチルアルミニウム（２ｍｏｌ／Ｌヘキサン溶液、１．４５ｍＬ，２．９０ｍｍｏｌ）を加え、同温度で８０分間攪拌した。（Ｚ）－３－アセタミド－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－２－ヘプテン酸メチル（２２７ｍｇ，０．５８ｍｍｏｌ）の１，２－ジクロロエタン溶液（２０ｍＬ）を室温で滴下し、１７時間加熱還流した。反応液に塩化アンモニウム水溶液及びクロロホルムを加え、セライトろ過した。ろ液の有機層を分離し、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝２：１）に付し、２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリル（２０

７ｍｇ，７７％）を黄色油状物として得た。

[0080] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.95(3H, t, J=7 Hz), 1.36-1.48(2H, m), 1.58-1.70(2H, m), 2.16(3H, s), 2.63-2.72(2H, m), 3.97(2H, s), 4.01(2H, s), 7.47(1H, m), 7.60-7.71(2H, m), 7.72-7.83(3H, m), 8.54(2H, s), 8.70(1H, d, J=1 Hz).

[0081] 工程４：２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリル（２００ｍｇ，０．４３ｍｍｏｌ）のトルエン（２０ｍＬ）溶液にトリメチルシリルアジド（８．６８ｇ，７５．３ｍｍｏｌ）と酸化ジブチルスズ（５５ｍｇ，０．２２１ｍｍｏｌ）を加え、アルゴン雰囲気下にて９５℃で２４時間攪拌した。反応溶媒を留去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（クロロホルム：メタノール＝１００：１）にて分離精製し、５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１７４ｍｇ，８０％）を黄色油状物として得た。

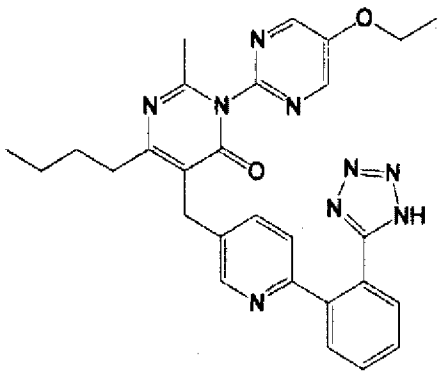
[0082] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.93(3H, t, J=7 Hz), 1.33-1.48(2H, m), 1.55-1.73(2H, m), 2.16(3H, s), 2.58-2.72(2H, m), 3.95(2H, s), 4.00(3H, s), 7.20-7.35(1H, m), 7.38-7.58(3H, m), 7.62-7.82(1H, m), 8.00-8.22(1H, m), 8.54(2H, s), 8.50-8.63(1H, m).

[0083] 実施例２　５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0084]

[化9]



[0085] 工程１：前記実施例１の工程３における２－アミノ－５－メトキシピリジンの代わりに２－アミノ－５－エトキシピリミジンを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリル（収率：４６％）を得た。

[0086] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

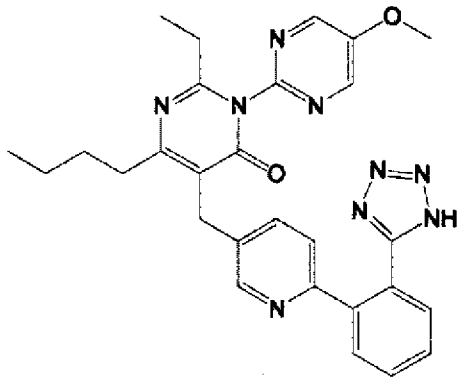
0.94(3H, t, J=7 Hz), 1.38-1.46(2H, m), 1.51(3H, t, J=7 Hz), 1.60-1.68(2H, m), 2.16(3H, s), 2.65-2.69(2H, m), 3.97(2H, s), 4.22(2H, q, J=7 Hz), 7.47(1H, m), 7.64-7.81(5H, m), 8.51(2H, s), 8.70(1H, d, J=1 Hz).

[0087] 工程２：前記実施例１の工程４における２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４（３Ｈ）－オン（収率：４６％）を淡黄色アモルファスとして得た。

[0088] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.94(3H, t, J=7 Hz), 1.38-1.44(2H,m), 1.51(3H, t, J=7 Hz), 1.61-1.68(2H, m), 2.17(3H, s), 2.66-2.70(2H, m), 3.97(2H, s), 4.22(2H, q, J=7 Hz), 7.37(1H, m), 7.48-7.58(3H, m), 7.78(1H, m), 8.21(1H, m), 8.51(2H, s), 8.62(1H, m).

[0089] 実施例３　５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－エチル－３－（５－メトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0090] [化10]



[0091] 工程１：前記実施例１の工程１で得られた２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－オキソヘプタン酸メチル（１．０３ｇ，２．９４ｍｍｏｌ）及び酢酸アンモニウム（６．８０ｇ，８８．２ｍｍｏｌ）のトルエン（３６ｍＬ）－酢酸（４ｍＬ）溶液を、１時間加熱還流した。溶媒を留去後の残渣に、水及び２ｍｏｌ／Ｌ 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。溶媒を留去後の残渣の１，２－ジクロロエタン（１０ｍＬ）溶液にプロピオニルクロリド（５４４ｍｇ，５．８８ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（５９５ｍｇ，５．８８ｍｍｏｌ）を加えて、５０℃で１６時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／アセトン＝５：１）に付し、（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフ

ェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－プロピオナミド－２－ヘプテン酸メチル（４６４ｍｇ，３９％）を褐色油状物として得た。

[0092] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.91(3H, t, J=7 Hz), 1.23(3H, t, J=8 Hz), 1.34-1.51(4H, m), 2.43 (2H, q, J=8 Hz), 2.89-2.99(2H, m), 3.70(3H, s), 3.75(2H, s), 7.49 (1H, td, J=8, 1 Hz), 7.58(1H, dd, J=8, 2 Hz), 7.64-7.73(2H, m), 7.77-7.86(2H, m), 8.60(1H, s), 11.88(1H, s).

[0093] 工程２：前記実施例１の工程３における（Ｚ）－３－アセタミド－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－２－ヘプテン酸メチルの代わりに（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－プロピオナミド－２－ヘプテン酸メチルを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［４－ブチル－２－エチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリル（収率：７０％）を淡黄色固体として得た。

[0094] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.94(3H, t, J=7 Hz), 1.18(3H, t, J=7 Hz), 1.35-1.46(2H, m),1.62-1.74(2H, m), 2.32(2H, q, J=7 Hz), 2.69(2H, t, J=8 Hz),3.96(2H, s), 4.00(3H, s), 7.47(1H, td, J=8, 1 Hz), 7.61-7.70(2H, m), 7.73-7.82(3H, m), 8.53(2H, s), 8.69(1H, s).

[0095] 工程３：前記実施例１の工程４における２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに２－｛５－｛［４－ブチル－２－エチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－エ

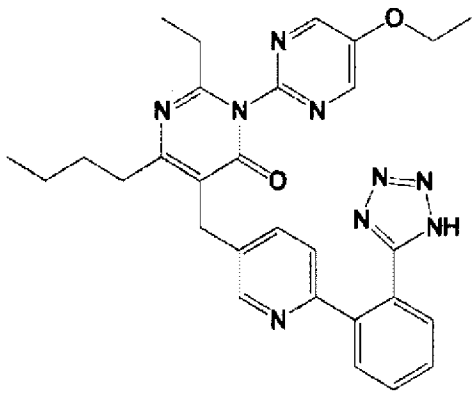
チル－３－（５－メトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（収率：６０％）を無色粘稠油状物として得た。

[0096] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.94(3H, t, J=7 Hz), 1.18(3H, t, J=7 Hz), 1.34-1.47(2H, m),1.60-1.75(2H, m), 2.32(2H, q, J=7 Hz), 2.70(2H, t, J=8 Hz),3.96(2H, s), 4.01(3H, s), 7.29-7.38(1H, m), 7.43-7.59(3H, m),7.76(1H, d, J=8 Hz), 8.18(1H, s), 8.54(2H, s), 8.61(1H, br s).

[0097] 実施例４　５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－エチルピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0098] [化11]



[0099] 工程１：前記実施例３の工程２における２－アミノ－５－メトキシピリミジンの代わりに２－アミノ－５－エトキシピリミジンを用いて実施例３の工程２と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリル（収率：８０％）を淡黄色固体として得た。

[0100] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.94(3H, t, J=7 Hz), 1.18(3H, t, J=7 Hz), 1.37-1.47(2H, m),1.51(3H, t, J=7 Hz), 1.62-1.72(2H, m), 2.32(2H, q, J = 7 Hz), 2.66-2.72(2H, m), 3.97(2H, s), 4.22(2H, q, J=7 Hz), 7.47(1H, t, J=8 Hz), 7.64-7.69(2H,

m), 7.74-7.83(3H, m), 8.51(2H, s), 8.70(1H, d, J=2 Hz).

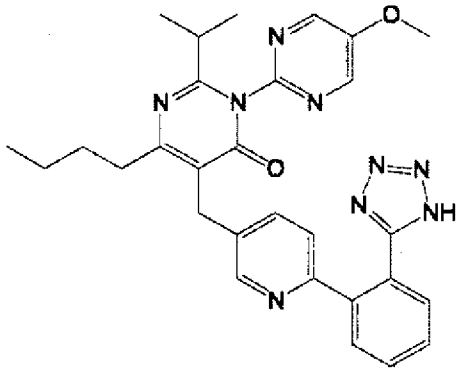
[0101] 工程２：前記実施例１の工程４における２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－エチルピリミジン－４（３Ｈ）－オン（収率：７５％）を無色粘稠油状物として得た。

[0102] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.94(3H, t, J=7 Hz), 1.18(3H, t, J=7 Hz), 1.36-1.47(2H, m), 1.51(3H, t, J=7 Hz), 1.61-1.74(2H, m), 2.33(2H, q, J=7 Hz), 2.70(2H, t, J=8 Hz), 3.97(2H, s), 4.22(2H, q, J=7 Hz), 7.38(1H, d, J=8 Hz), 7.47-7.60(3H, m), 7.78(1H, dd, J=8, 2 Hz), 8.20-8.28(1H, m), 8.51(2H, s), 8.64(1H, s).

[0103] 実施例５　５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－イソプロピル－３－（５－メトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0104] [化12]



[0105] 工程１：前記実施例３の工程１におけるプロピオニルクロリドの代わりにイソブチリルクロリドを用いて実施例３の工程１と同様に反応・処理し、（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－イソブチラミド－２－ヘプテン酸メチル（収率：４９％）を褐色油状物として得た。

[0106] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.90(3H, t, J=7 Hz), 1.25(6H, d, J=7 Hz), 1.33-1.55(4H, m),2.49-2.63(1H, m), 2.90-2.99(2H, m), 3.71(3H, s), 3.75(2H, s),7.49(1H, td, J=8, 1 Hz), 7.59(1H, dd, J=8, 2 Hz), 7.64-7.73(2H, m), 7.79(1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.83(1H, dd, J=8, 1 Hz), 8.61(1H, d, J=1 Hz), 11.90(1H, s).

[0107] 工程２：前記実施例１の工程３における（Ｚ）－３－アセタミド－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－２－ヘプテン酸メチルの代わりに（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－イソブチラミド－２－ヘプテン酸メチルを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［４－ブチル－２－イソプロピル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリル（収率：５５％）を黄色油状物として得た。

[0108] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.94(3H, t, J=7 Hz), 1.20(6H, d, J=7 Hz), 1.33-1.49(2H, m), 1.62-1.75(2H, m), 2.21-2.35(1H, m), 2.69(2H, t, J=8 Hz), 3.95(2H, s), 4.00(3H, s), 7.46(1H, td, J=8, 1 Hz), 7.61-7.70(2H, m), 7.74-7.83(3H, m), 8.53(2H, s), 8.69(1H, d, J=1 Hz).

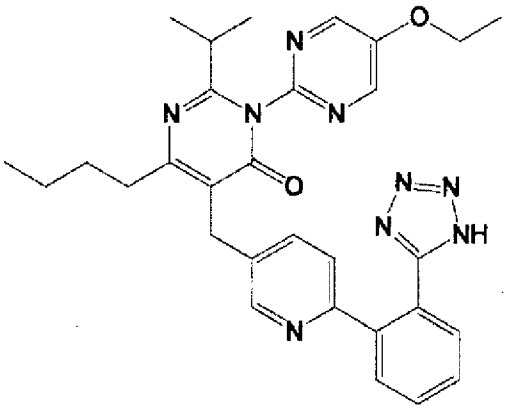
[0109] 工程３：前記実施例１の工程４における２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに２－｛５－｛［４－ブチル－２－イソプロピル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジ

ン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－イソプロピル－３－（５－メトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（収率：６９％）を無色粘稠油状物として得た。

[0110] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.94(3H, t, J=7 Hz), 1.20(6H, d, J=7 Hz), 1.33-1.47(2H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 2.22-2.35(1H, m), 2.70(2H, t, J=8 Hz), 3.95(2H, s), 4.01(3H, s), 7.33(1H, d, J=8 Hz), 7.45-7.57(3H, m), 7.77(1H, d, J=7 Hz), 8.18(1H, br s), 8.53(2H, s), 8.61(1H, s).

[0111] 実施例６　５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピルピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0112] [化13]



[0113] 工程１：前記実施例１の工程３における（Ｚ）－３－アセタミド－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－２－ヘプテン酸メチルの代わりに実施例５の工程１で得られた（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－イソブチラミド－２－ヘプテン酸メチルを用い、かつ２－アミノ－５－メトキシピリミジンの代わりに２－アミノ－５－エトキシピリミジンを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリ

ミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリル（収率：７９％）を淡黄色固体として得た。

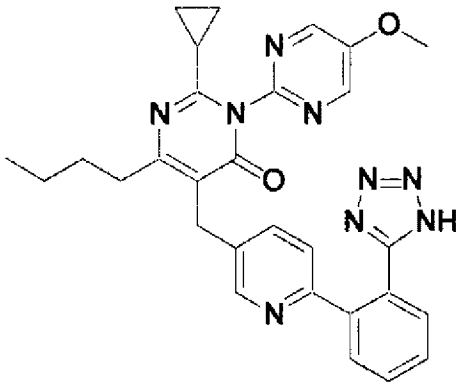
[0114] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.94(3H, t, J=7 Hz), 1.19(6H, d, J=7 Hz), 1.35-1.45(2H, m), 1.51 (3H, t, J=7 Hz), 1.63-1.74(2H, m), 2.22-2.35(1H, m), 2.69(2H, t, J=8 Hz), 3.95(2H, s), 4.22(2H, q, J=7 Hz), 7.46(1H, td, J=8, 1 Hz), 7.62-7.70 (2H, m), 7.75-7.83(3H, m), 8.50(2H, s), 8.67-8.71(1H, m).

[0115] 工程２：前記実施例１の工程４における２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピルピリミジン－４（３Ｈ）－オン（収率：９９％）を淡褐色粘稠油状物として得た。

[0116] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.94(3H, t, J=7 Hz), 1.20(6H, d, J=7 Hz), 1.35-1.46(2H, m), 1.51(3H, t, J=7 Hz), 1.63-1.75(2H, m), 2.22-2.35(1H, m), 2.71(2H, t, J=7 Hz), 3.96(2H, s), 4.22(2H, q, J=7 Hz), 7.37-7.45(1H, m), 7.48-7.63(3H, m), 7.81(1H, dd, J=8, 2 Hz), 8.25-8.33(1H, m), 8.51(2H, s), 8.67 (1H, s).

[0117] 実施例７　５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－シクロプロピル－３－（５－メトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0118] [化14]



[0119] 工程１：前記実施例３の工程１におけるプロピオニルクロリドの代わりにシクロプロパンカルボニルクロリドを用いて実施例３の工程１と同様に反応・処理し、（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－（シクロプロパンカルボキサミド）－２－ヘプテン酸メチル（収率：６９％）を黄色油状物として得た。

[0120] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.78-0.98(5H, m), 1.02-1.12(2H, m), 1.31-1.65(5H, m), 2.88-3.02(2H, m), 3.72(3H, s), 3.76(2H, s), 7.50(1H, t, J=8 Hz), 7.60(1H, d, J=8 Hz), 7.63-7.74(2H, m), 7.76-7.87(2H, m), 8.61(1H, s), 12.2(1H, s).

[0121] 工程２：前記実施例１の工程３における（Ｚ）－３－アセタミド－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－２－ヘプテン酸メチルの代わりに（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－（シクロプロパンカルボキサミド）－２－ヘプテン酸メチルを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロプロピル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリル（収率：６３％）を黄色油状物として得た。

[0122] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.82-0.87(2H, m), 0.92(3H, t, J=7 Hz), 1.07-1.15(1H, m), 1.21-1.27 (2

H, m), 1.32-1.41(2H, m), 1.53-1.64(2H, m), 2.61(2H, t, J=8 Hz), 3.94(2H, s), 4.01(3H, s), 7.44-7.49(1H, m), 7.66(2H, t, J=8 Hz), 7.74-7.82(3H, m), 8.56(2H, s), 8.68(1H, d, J=2 Hz).

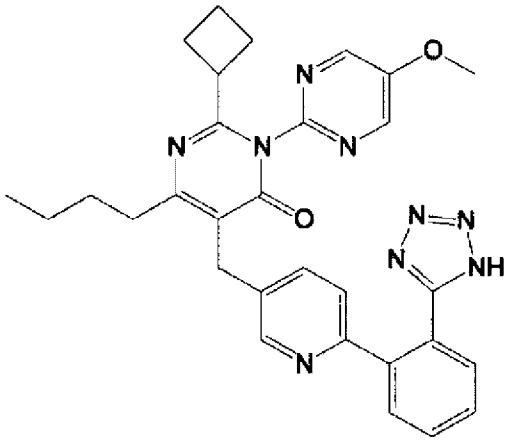
[0123] 工程３：前記実施例１の工程４における２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロプロピル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－シクロプロピル－３－（５－メトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（収率：１００％）を淡黄色粘稠油状物として得た。

[0124] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.82-0.89(2H, m), 0.92(3H, t, J=7 Hz), 1.06-1.15(1H, m), 1.21-1.27 (2H, m), 1.31-1.43(2H, m), 1.56-1.67(2H, m), 2.63(2H, t, J=8 Hz), 3.94(2H, s), 4.01(3H, s), 7.40(1H, d, J=8 Hz), 7.47-7.62(3H, m), 7.75-7.82(1H, m), 8.23-8.32(1H, m), 8.56(2H, s), 8.65(1H, s).

[0125] 実施例８　５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－シクロブチル－３－（５－メトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0126]

[化15]



[0127] 工程１：前記実施例３の工程１におけるプロピオニルクロリドの代わりにシクロブタンカルボニルクロリドを用いて実施例３の工程１と同様に反応・処理し、（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－（シクロブタンカルボキサミド）－２－ヘプテン酸メチル（収率：７２％）を褐色油状物として得た。

[0128] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.91(3H, t, J=7 Hz), 1.33-1.54(4H, m), 2.19-2.44(6H, m), 2.95(2H, t, J=8 Hz), 3.12-3.25(1H, m), 3.70(3H, s), 3.75(2H, s), 7.49(1H, td, J=8, 1 Hz), 7.58(1H, dd, J=8, 2 Hz), 7.64-7.73(2H, m), 7.76-7.86(2H, m), 8.60(1H, s), 11.78(1H, s).

[0129] 工程２：前記実施例１の工程３における（Ｚ）－３－アセタミド－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－２－ヘプテン酸メチルの代わりに（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－（シクロブタンカルボキサミド）－２－ヘプテン酸メチルを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリル（収率：６５％）を淡黄色固体として得た。

[0130] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.96(3H, t, J=7 Hz), 1.34-1.51(2H, m), 1.65-1.83(6H, m), 2.36-2.51(2H, m), 2.71(2H, t, J=8 Hz), 3.07-3.17(1H, m), 3.96(2H, s), 4.00 (3H, s), 7.46(1H, td, J=8, 1 Hz), 7.61-7.70(2H, m), 7.73-7.82(3H, m), 8.52(2H, s), 8.69(1H, d, J=1 Hz).

[0131] 工程３：前記実施例１の工程４における２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－シクロブチル－３－（５－メトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（収率：７４％）を無色粘稠油状物として得た。

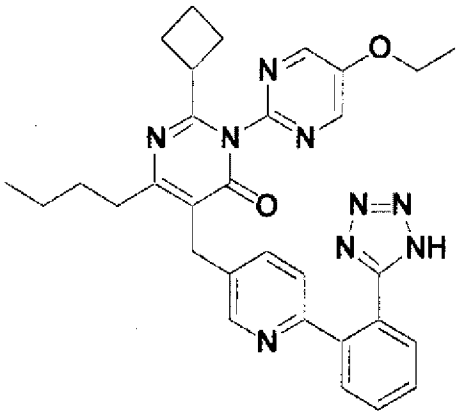
[0132] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.95(3H, t, J=7 Hz), 1.34-1.50(2H, m), 1.65-1.83(6H, m), 2.37-2.51 (2H, m), 2.72(2H, t, J=8 Hz), 3.04-3.20(1H, m), 3.96(2H, s), 4.01(3H, s), 7.31(1H, d, J=8 Hz), 7.45-7.56(3H, m), 7.76(1H, d, J=8 Hz), 8.16(1H, br s), 8.52(2H, s), 8.59(1H, s).

[0133] 実施例９　５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－シクロブチル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0134]

[化16]



[0135] 工程１：前記実施例１の工程３における（Ｚ）－３－アセタミド－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－２－ヘプテン酸メチルの代わりに実施例８の工程１で得られた（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－（シクロブタンカルボキサミド）－２－ヘプテン酸メチルを用い、かつ２－アミノ－５－メトキシピリミジンの代わりに２－アミノ－５－エトキシピリミジンを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリル（収率：８９％）を淡黄色固体として得た。

[0136] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.96(3H, t, J=7 Hz), 1.39-1.47(2H, m), 1.51(3H, t, J=7 Hz), 1.61-1.84 (6H, m), 2.36-2.51(2H, m), 2.67-2.75(2H, m), 3.03-3.16(1H, m), 3.96(2H, s), 4.22(2H, q, J=7 Hz), 7.48(1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.62-7.70 (2H, m), 7.72-7.83(3H, m), 8.49(2H, s), 8.69(1H, d, J=2 Hz).

[0137] 工程２：前記実施例１の工程４における２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジ

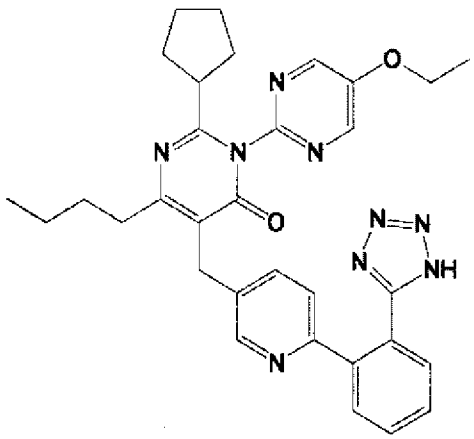
ン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－シクロブチル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（収率：９９％）を淡褐色粘稠油状物として得た。

[0138] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.95(3H, t, J=7 Hz), 1.36-1.47(2H, m), 1.51(3H, t, J=7 Hz), 1.63-1.85(6H, m), 2.37-2.50(2H, m), 2.73(2H, t, J=8 Hz), 3.07-3.18(1H, m), 3.97(2H, s), 4.22(2H, q, J=7 Hz), 7.40(1H, d, J=8 Hz), 7.48-7.62(3H, m), 7.76-7.82(1H, m), 8.24-8.31(1H, m), 8.49(2H, s), 8.66(1H, s).

[0139] 実施例１０　５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－シクロペンチル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0140] [化17]



[0141] 工程１：前記実施例３の工程１におけるプロピオニルクロリドの代わりにシクロペンタンカルボニルクロリドを用いて実施例３の工程１と同様に反応・処理し、（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－（シクロペンタンカルボキサミド）－２－ヘプテン酸メチル（収率：４４％）を褐色油状物として得た。

[0142] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.90(3H, t, J=7 Hz), 1.33-2.03(12H, m), 2.70-2.82(1H, m), 2.89-2.99 (2H, m), 3.71(3H, s), 3.75(2H, s), 7.49(1H, td, J=8, 1 Hz), 7.59(1H, dd, J=8, 2 Hz), 7.64-7.73(2H, m), 7.76-7.86(2H, m), 8.60(1H, s), 11.89 (1H, s).

[0143] 工程２：前記実施例１の工程３における（Ｚ）－３－アセタミド－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－２－ヘプテン酸メチルの代わりに（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－（シクロペンタンカルボキサミド）－２－ヘプテン酸メチルを用い、かつ２－アミノ－５－メトキシピリミジンの代わりに２－アミノ－５－エトキシピリミジンを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロペンチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリル（収率：５７％）を淡黄色固体として得た。

[0144] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.94(3H, t, J=7 Hz), 1.34-1.54(7H, m), 1.60-1.80(6H, m), 1.90-2.03 (2H, m), 2.42-2.48(1H, m), 2.64-2.70(2H, m), 3.95(2H, s), 4.22(2H, q, J=7 Hz), 7.47(1H, td, J=8, 1 Hz), 7.63-7.69(2H, m), 7.77(2H, dd, J=8, 1 Hz), 7.80(1H, dd, J=8, 1 Hz), 8.51(2H, s), 8.69(1H, d, J=2 Hz).

[0145] 工程３：前記実施例１の工程４における２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロペンチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル

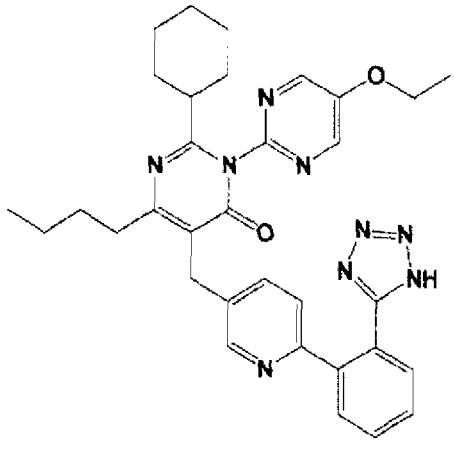
－２－シクロペンチル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（収率：４０％）を淡黄色アモルファスとして得た。

[0146] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.94(3H, t, J=7 Hz), 1.52(3H, t, J=7 Hz), 1.57-1.78(8H,m),1.81-1.93(5H, m), 2.70(2H, t, J=8 Hz), 3.94(2H, s), 4.23(2H, q, J=7 Hz), 7.38(1H, d, J=9 Hz), 7.47-7.62(3H, m), 7.78(1H, d, J=8 Hz), 8.22-8.29(1H, m), 8.52(2H, s), 8.65(1H, s).

[0147] 実施例１１　５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－シクロヘキシル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0148] [化18]



[0149] 工程１：前記実施例３の工程１におけるプロピオニルクロリドの代わりにシクロヘキサンカルボニルクロリドを用いて実施例３の工程１と同様に反応・処理し、（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－（シクロヘキサンカルボキサミド）－２－ヘプテン酸メチル（収率：５２％）を褐色油状物として得た。

[0150] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.90(3H, t, J=7 Hz), 1.16-2.03(14H, m), 2.45-2.59(1H, m), 2.89-2.98(2

H, m), 3.71(3H, s), 3.75(2H, s), 7.49(2H, td, J=8, 1 Hz), 7.58(1H, dd, J=8, 2 Hz), 7.63-7.74(2H, m), 7.76-7.86(2H, m), 8.61(1H, s), 11.84(1H, br s).

[0151] 工程２：前記実施例１の工程３における（Ｚ）－３－アセタミド－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－２－ヘプテン酸メチルの代わりに（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－（シクロヘキサンカルボキサミド）－２－ヘプテン酸メチルを用い、かつ２－アミノ－５－メトキシピリミジンの代わりに２－アミノ－５－エトキシピリミジンを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロヘキシル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリル（収率：８０％）を淡黄色固体として得た。

[0152] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.94(3H, t, J=7 Hz), 1.16-1.91(17H, m), 2.65-2.71(2H, m), 3.95(2H, s), 4.23(2H, q, J=7 Hz), 7.47(1H, td, J=8, 1 Hz), 7.63-7.68(2H, m), 7.75-7.82(3H, m), 8.51(2H, s), 8.69(1H, d, J=1 Hz).

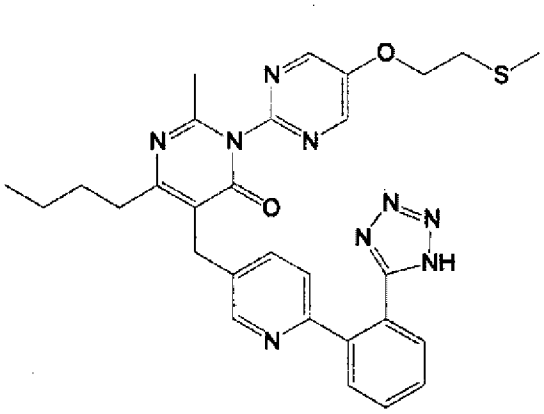
[0153] 工程３：前記実施例１の工程４における２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロヘキシル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－シクロヘキシル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（収率：５８％）を無色粘稠油状物として得た。

[0154] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.94(3H, t, J=7 Hz), 1.51(3H, t, J=7 Hz), 1.61-1.82(8H, m), 1.90-2.05(5H, m), 2.46(2H, t, J=8 Hz), 2.69(2H, t, J=7 Hz), 3.95(2H, s), 4.22(2H, q, J=7 Hz), 7.39(1H, d, J=8 Hz), 7.48-7.62(3H, m), 7.79(1H, dd, J=8, 2 Hz), 8.22-8.31(1H, m), 8.51(2H, s), 8.65(1H, s).

[0155] 実施例１２　５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－メチル－３－｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0156] [化19]



[0157] 工程１：前記実施例１の工程３における２－アミノ－５－メトキシピリジンの代わりに２－アミノ－５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジンを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－｛５－｛｛４－ブチル－２－メチル－１－｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル｝メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリル（収率：６４％）を黄色油状物として得た。

[0158] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

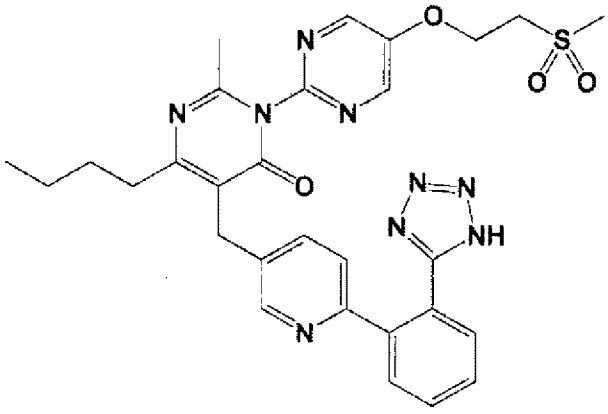
0.95(3H, t, J=7 Hz), 1.33-1.48(2H, m), 1.57-1.73(2H, m), 2.17(3H, s), 2.24(3H, s), 2.67(2H, t, J=8 Hz), 2.96(2H, t, J=7 Hz), 3.97(2H, s), 4.33(2H, t, J=7 Hz), 7.47(1H, t, J=8 Hz), 7.62-7.70(2H, m), 7.73-7.83(3H, m), 8.55(2H, s), 8.70(1H, s).

[0159] 工程２：前記実施例１の工程４における２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに２－｛５－｛｛４－ブチル－２－メチル－１－｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル｝メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－メチル－３－｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（収率：８０％）を黄色油状物として得た。

[0160] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.82-1.00(3H, m), 1.33-1.47(2H, m), 1.55-1.73(2H, m), 2.15(3H, s), 2.23(3H, s), 2.55-2.76(2H, m), 2.95(2H, t, J=7 Hz), 3.82-4.03(2H, m), 4.33(2H, t, J=7 Hz), 7.07-7.33(1H, m), 7.35-7.57(3H, m), 7.59-7.80(1H, m), 7.85-8.15(1H, m), 8.47-8.62(1H, m), 8.55(2H, s).

[0161] 実施例１３　５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－メチル－３－｛５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0162] [化20]



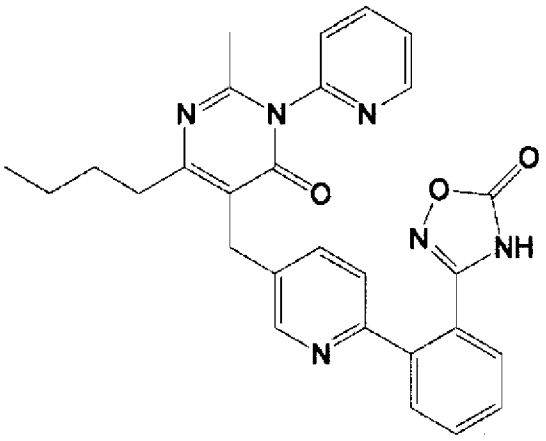
[0163] 前記実施例１２で得られた５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－メチル－３－｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（２４ｍｇ，０．０４２ｍｍｏｌ）のメタノール（１．０）溶液に過酸化水素水（３０％溶液，２４ｍｇ，０．２１１ｍｍｏｌ）のメタノール（０．４ｍＬ）溶液及び塩化タンタル（１．５ｍｇ，０．００４２ｍｍｏｌ）のメタノール（０．４ｍＬ）溶液を加えた。室温にて１２時間攪拌後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：トリエチルアミン＝４：１：０．４）に付し５－｛｛６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－３－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－メチル－３－｛５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（２４ｍｇ，９３％）を淡黄色アモルファスとして得た。

[0164] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.94(3H, t, J=7 Hz), 1.34-1.47(2H, m), 1.54-1.71(2H, m), 2.16(3H, s), 2.66(2H, t, J=8 Hz), 3.09(3H, s), 3.55(2H, t, J=5 Hz), 3.93(2H, s), 4.64(2H, t, J=5 Hz), 7.10-7.24(1H, m), 7.31-7.55(3H, m), 7.65-7.77(1H, m), 7.92-8.04(1H, m), 8.45-8.53(1H, m), 8.59(2H, s).

[0165] 実施例１４　３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンの製造

[0166]

[化21]



[0167] 工程１：前記実施例１の工程３における２－アミノ－５－メトキシピリミジンの代わりに２－アミノピリジンを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリル（収率：６１％）を得た。

[0168] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.95(3H, t, J=7 Hz), 1.43(2H, sextet, J=8 Hz), 1.61-1.69(2H, m), 2.17(3H, s), 2.66-2.70(2H, m), 3.97(2H, s), 7.36-7.50(3H, m), 7.65-7.69(2H,m), 7.76-7.81(3H, m), 7.93(1H, m), 8.67-8.70(2H, m).

[0169] 工程２：ヒドロキシルアミン塩酸塩（１．４２ｇ，２０．４ｍｍｏｌ）のジメチルスルホキシド溶液（２０ｍＬ）に炭酸水素ナトリウム（２．０２ｍｇ，２４．０ｍｍｏｌ）を加え、４０℃で１時間攪拌した。反応溶液に２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリル（４３０ｍｇ，０．９８７ｍｍｏｌ）のジメチルスルホキシド溶液（３ｍＬ）を加え９０℃で１９時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）に付し、２－｛５－｛［４－ブチル－

２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミド（４３０ｍｇ，９３％）を白色固体として得た。

[0170] 工程３：２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミド（４３０ｍｇ，０．９１８ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド溶液（２５ｍＬ）に１，１’－カルボニルジイミダゾール（４９０ｍｇ，３．０２ｍｍｏｌ）、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（４６０ｍｇ，３．０２ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）にて精製し、３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン（１６０ｍｇ，３５％，２段階収率）を微黄色油状物として得た。

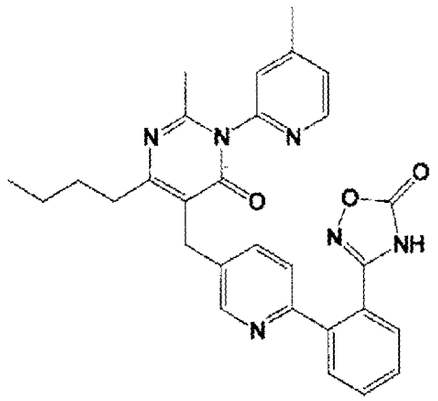
[0171] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.94(3H, t, J=7 Hz), 1.42(2H, sextet, J=8 Hz), 1.60-1.68(2H, m), 2.17(3H, s), 2.64-2.68(2H, m), 3.93(2H, s), 7.33-7.56(6H, m), 7.74-7.77(2H, m), 7.95(1H, dd, J=8,2 Hz), 8.45(1H, s), 8.67(1H, d, J=4 Hz).

[0172] 実施例１５　３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－１－（４－メチルピリジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンの製造

[0173]

[化22]



[0174] 工程１：前記実施例１の工程３における２－アミノ－５－メトキシピリミジンの代わりに２－アミノ－４－メチルピリジンを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－１－（４－メチルピリジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリル（収率：６１％）を得た。

[0175] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.95(3H, t, J=7 Hz), 1.42(2H, sextet, J=8 Hz), 1.60-1.69(2H, m), 2.17(3H, s), 2.45(3H. s), 2.66-2.70(2H, m), 3.96(2H, s), 7.19(1H, s), 7.24-7.27(2H, m), 7.48(1H, m), 7.65-7.69(2H, m),7.76-7.82(2H, m), 8.51(1H, d, J=5 Hz), 8.70(1H, s).

[0176] 工程２：前記実施例１４の工程２における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－１－（４－メチルピリジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１４の工程２と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－１－（４－メチルピリジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを

得た。

[0177] 工程３：前記実施例１４の工程３における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドの代わりに２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－１－（４－メチルピリジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを用いて実施例１４の工程３と同様に反応・処理し、３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－１－（４－メチルピリジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン（収率：４５％，２段階収率）を微黄色油状物として得た。

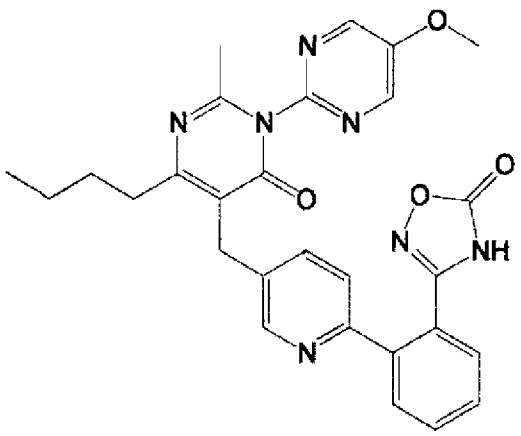
[0178] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.95(3H, t, J=7 Hz), 1.42(2H, sextet, J=8 Hz), 1.61-1.69(2H, m), 2.17(3H, s), 2.46(3H, s), 2.65-2.69(2H, m), 3.94(2H, s), 7.21(1H, s), 7.24-7.28(2H, m), 7.37-7.60(3H, m), 7.78(1H, dd, J=8,2 Hz), 7.85(1H, d, J=7 Hz), 8.50-8.51(2H, m).

[0179] 実施例１６　３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンの製造

[0180]

[化23]



[0181] 工程１：前記実施例１４の工程２における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに前記実施例１の工程３で得られた２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１４の工程２と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを得た。

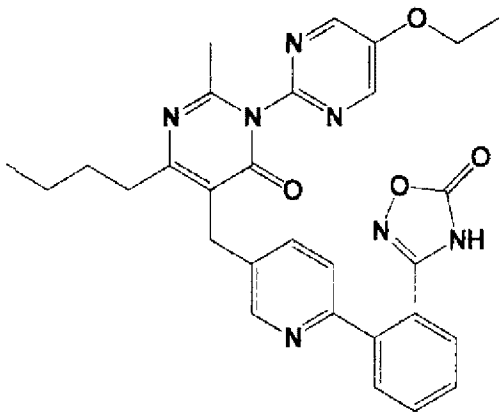
[0182] 工程２：前記実施例１４の工程３における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドの代わりに２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを用いて実施例１４の工程３と同様に反応・処理し、３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピ

リジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン（収率：４８％，２段階収率）を無色アモルファスとして得た。

[0183] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.94(3H, t, J=7 Hz), 1.43(2H, quint, J=8 Hz), 1.61-1.68(2H, m), 2.17(3H, s), 2.65-2.69(2H, m), 3.95(2H, s), 4.01(3H, s), 7.36-7.69(4H, m), 7.76-7.86(2H, m), 8.51(1H, br), 8.54(2H, s).

[0184] 実施例１７　３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンの製造

[0185] [化24]



[0186] 工程１：前記実施例１４の工程２における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに前記実施例２の工程１で得られた２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１４の工程２と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを得た。

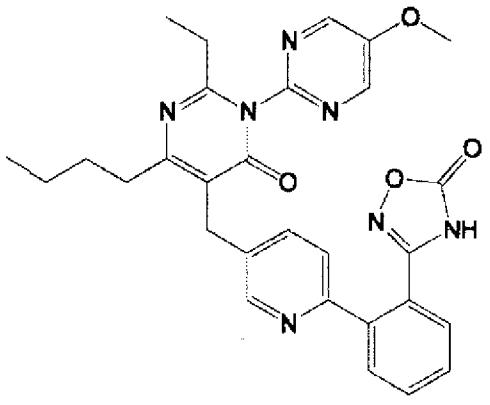
[0187] 工程２：前記実施例１４の工程３における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドの代わりに２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを用いて実施例１４の工程３と同様に反応・処理し、３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン（収率：１８％，２段階収率）を淡黄色アモルファスとして得た。

[0188] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.95(3H, t, J=7 Hz), 1.38-1.48(2H, m), 1.51(3H, t, J=7 Hz), 1.62-1.68(2H, m),2.17(3H, s), 2.66-2.70(2H, m),3.95(2H, s), 4.22(2H, q, J=7 Hz), 7.38-7.61(4H, m), 7.79(1H, d, J=7 Hz), 7.90(1H, d, J=7 Hz), 8.51(2H, s), 8.54(1H, s).

[0189] 実施例１８　３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－エチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンの製造

[0190] [化25]



[0191] 工程１：前記実施例１４の工程２における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに前記実施例３の工程２で得られた２－｛５－｛［４－ブチル－２－エチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１４の工程２と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［４－ブチル－２－エチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを得た。

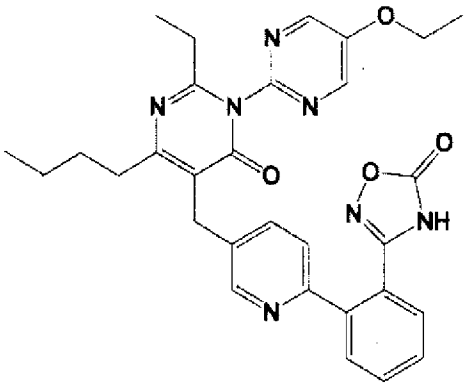
[0192] 工程２：前記実施例１４の工程３における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドの代わりに２－｛５－｛［４－ブチル－２－エチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを用いて実施例１４の工程３と同様に反応・処理し、３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－エチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン（収率：５３％、２段階収率）を白色アモルファスとして得た。

[0193] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.95(3H, t, J=7 Hz), 1.18(3H, t, J=7 Hz), 1.36-1.50(2H, m), 1.61-1.75(2H, m), 2.32(2H, q, J=7 Hz), 2.71(2H, t, J=8 Hz), 3.95(2H, s), 4.00(3H, s), 4.79(1H, br s), 7.38(1H, d, J=8 Hz), 7.45(1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.51(1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.59(1H, td, J=8, 2 Hz), 7.79(1H, dd, J=8, 2 Hz), 7.89(1H, dd, J=8, 1 Hz), 8.52-8.55(3H, m).

[0194] 実施例１９　３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミ

ジン－２－イル）－２－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンの製造

[0195] [化26]



[0196] 工程１：前記実施例１４の工程２における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに前記実施例４の工程１で得られた２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１４の工程２と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを得た。

[0197] 工程２：前記実施例１４の工程３における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドの代わりに２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを用いて実施例１４の工程３と同様に反応・処理し、３－｛２－

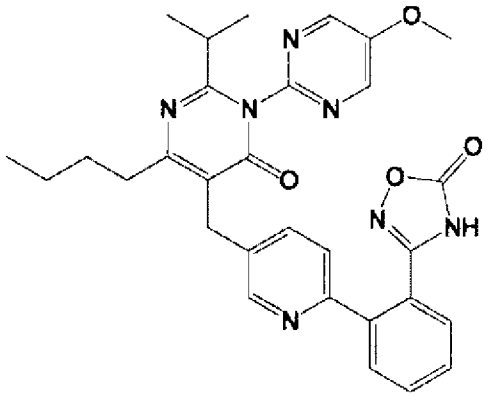
｛５－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン（収率：７３％、２段階収率）を白色アモルファスとして得た。

[0198] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.94(3H, t, J=7 Hz), 1.18(3H, t, J=7 Hz), 1.34-1.47(2H, m), 1.51(3H, t, J=7 Hz), 1.60-1.74(2H, m), 2.32(2H, q, J=7 Hz), 2.70(2H, t, J=8 Hz), 3.94(2H, s), 4.22(2H, q, J=7 Hz), 7.36(1H, d, J=8 Hz), 7.41-7.61(3H, m), 7.77(1H, dd, J=8, 2 Hz), 7.85(1H, dd, J=8, 1 Hz), 8.48-8.53(3H, m).

[0199] 実施例２０　３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－イソプロピル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンの製造

[0200] [化27]



[0201] 工程１：前記実施例１４の工程２における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに前記実施例５の工程２で得られた２－｛５－｛［４－ブチル－２－イソプロピル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニ

トリルを用いて実施例１４の工程２と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［４－ブチル－２－イソプロピル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを得た。

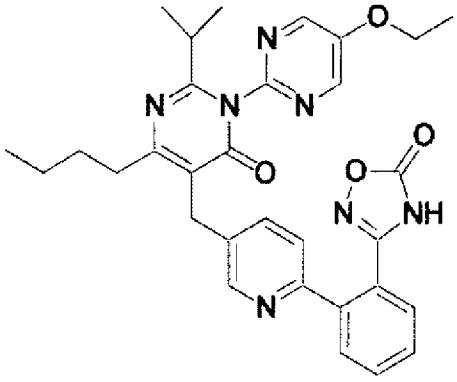
[0202] 工程２：前記実施例１４の工程３における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドの代わりに２－｛５－｛［４－ブチル－２－イソプロピル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを用いて実施例１４の工程３と同様に反応・処理し、３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－イソプロピル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン（収率：６０％、２段階収率）を白色アモルファスとして得た。

[0203] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.95(3H, t, J=7 Hz), 1.19(6H, d, J=7 Hz), 1.31-1.49(2H, m), 1.60-1.75(2H, m), 2.23-2.35(1H, m), 2.70(2H, t, J=8 Hz), 3.93(2H, s), 4.00(3H, s), 7.36(1H, d, J=8 Hz), 7.43(1H, dd, J=7, 1 Hz), 7.49(1H, dd, J=7, 1 Hz), 7.57(1H, td, J=8, 1 Hz), 7.79(1H, dd, J=8, 2 Hz), 7.85(1H, dd, J=8, 1 Hz), 8.50(1H, d, J=2 Hz), 8.53(2H, s).

[0204] 実施例２１　３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンの製造

[0205]

[化28]



[0206] 工程１：前記実施例１４の工程２における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに前記実施例６の工程１で得られた２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１４の工程２と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを得た。

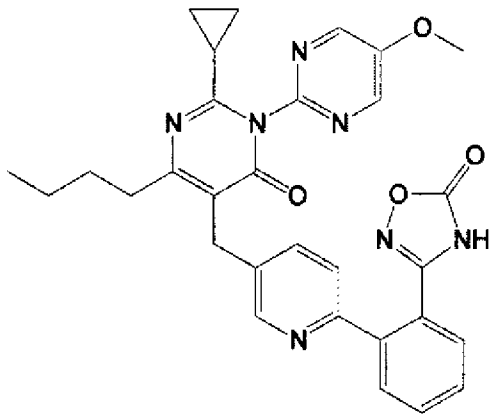
[0207] 工程２：前記実施例１４の工程３における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドの代わりに２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを用いて実施例１４の工程３と同様に反応・処理し、３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾー

ルー５（４Ｈ）ーオン（収率：６６％、２段階収率）を白色アモルファスとして得た。

[0208] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.95(3H, t, J=7 Hz), 1.20(6H, d, J=7 Hz), 1.36-1.46(2H, m), 1.51(3H, t, J=7 Hz), 1.62-1.74(2H, m), 2.23-2.35(1H, m), 2.72(2H, t, J=8 Hz), 3.94(2H, s), 4.22(2H, q, J=7 Hz), 7.40(1H, d, J=9 Hz), 7.46(1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.52(1H, td, J=8, 2 Hz), 7.61(1H, td, J=8, 2 Hz), 7.82(1H, dd, J=8, 2 Hz), 7.95(1H, dd, J=8, 1 Hz), 8.51(2H, s), 8.58(1H, d, J=2 Hz).

[0209] 実施例２２　３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロプロピル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンの製造

[0210] [化29]



[0211] 工程１：前記実施例１４の工程２における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに前記実施例７の工程２で得られた２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロプロピル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾ

ニトリルを用いて実施例１４の工程２と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロプロピル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを得た。

[0212] 工程２：前記実施例１４の工程３における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドの代わりに２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロプロピル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを用いて実施例１４の工程３と同様に反応・処理し、３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロプロピル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン（収率：８４％、２段階収率）を白色アモルファスとして得た。

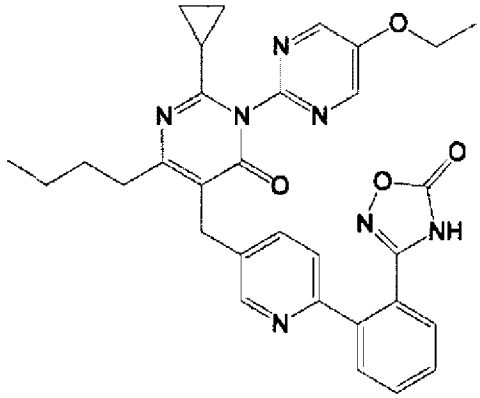
[0213] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.81-0.89(2H, m), 0.93(3H, t, J=7 Hz), 1.06-1.15(1H, m), 1.24(2H, t, J=4 Hz), 1.32-1.44(2H, m), 1.55-1.67(2H, m), 2.63(2H, t, J=8 Hz), 3.92(2H, s), 4.00(3H, s), 7.37(1H, d, J=8 Hz), 7.45(1H, d, J=8 Hz), 7.51(1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.59(1H, td, J=8, 1 Hz), 7.78(1H, dd, J=8, 2 Hz), 7.89(1H, d, J=7 Hz), 8.52(1H, d, J=2 Hz), 8.56(2H, s).

[0214] 実施例２３　３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンの製造

[0215]

[化30]



[0216] 工程１：前記実施例１の工程３における２－アミノ－５－メトキシピリジンの代わりに２－アミノ－５－エトキシピリミジンを用い、かつ（Ｚ）－３－アセタミド－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－２－ヘプテン酸メチルの代わりに（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－（シクロプロパンカルボキサミド）－２－ヘプテン酸メチルを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリル（収率：６５％）を黄色油状物として得た。

[0217] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.79-0.87(2H, m), 0.92(3H, t, J=8 Hz), 1.09-1.16(1H, m), 1.18-1.29(2H, m), 1.30-1.43(2H, m), 1.51(3H, t, J=7 Hz), 1.54-1.66(2H, m), 2.61(2H, t, J=8 Hz), 3.94(2H, s), 4.22(2H, q, J=7 Hz), 7.47(1H, t, J=8 Hz), 7.57-7.69(2H, m), 7.71-7.83(3H, m), 8.54(2H, s), 8.68(1H, s).

[0218] 工程２：前記実施例１４の工程２における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピ

リミジンー２ーイル）ー６ーオキソー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１４の工程２と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［４ーブチルー２ーシクロプロピルー１－（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー６ーオキソー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝ーＮ’ーヒドロキシベンズイミダミドを得た。

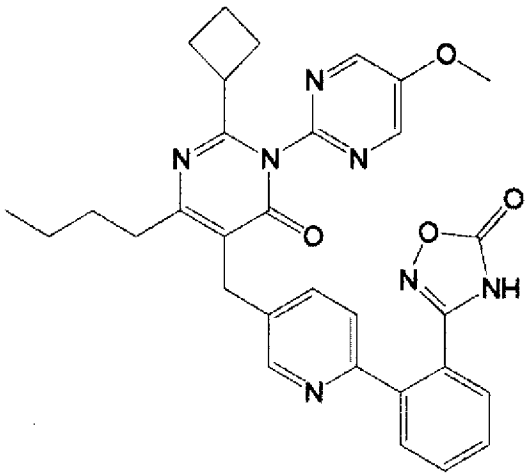
[0219] 工程３：前記実施例１４の工程３における２－｛５－｛［４ーブチルー２ーメチルー６ーオキソー１－（ピリジンー２ーイル）ー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝ーＮ’ーヒドロキシベンズイミダミドの代わりに２－｛５－｛［４ーブチルー２ーシクロプロピルー１－（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー６ーオキソー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝ーＮ’ーヒドロキシベンズイミダミドを用いて実施例１４の工程３と同様に反応・処理し、３－｛２－｛５－｛［４ーブチルー２ーシクロプロピルー１－（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー６ーオキソー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン（収率：３８％、２段階収率）を無色結晶性粉末として得た。

[0220] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.76-0.87(2H, m), 0.92(3H, t, J=7 Hz), 1.05-1.15(1H, m), 1.16-1.28(2H, m), 1.32-1.44(2H, m), 1.51(3H, t, J=7 Hz), 1.54-1.66(2H, m), 2.61(2H, t, J=8 Hz), 3.91(2H, s), 4.22(2H, q, J=7 Hz), 7.34(1H, d, J=8 Hz), 7.38-7.50(2H, m), 7.51-7.59(1H, m), 7.71-7.86(2H, m), 8.46(1H, s), 8.54 (2H, s).

[0221] 実施例２４　３－｛２－｛５－｛［４ーブチルー２ーシクロブチルー１－（５ーメトキシピリミジンー２ーイル）ー６ーオキソー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオンの製造

[0222] [化31]



[0223] 工程１：前記実施例１４の工程２における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに前記実施例８の工程２で得られた２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１４の工程２と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを得た。

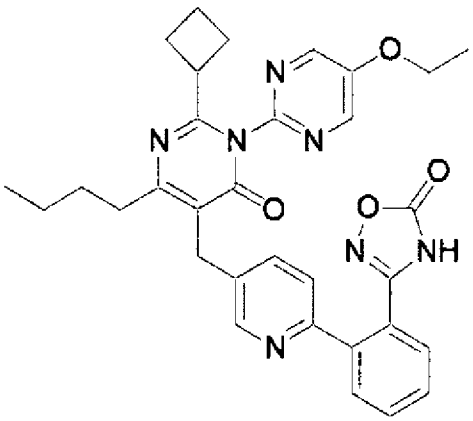
[0224] 工程２：前記実施例１４の工程３における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドの代わりに２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを用いて実施例１４の工程３と同様に反応・処理し、３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル

］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン（収率：６５％、２段階収率）を白色アモルファスとして得た。

[0225] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.96(3H, t, J=7 Hz), 1.35-1.51(2H, m), 1.64-1.85(6H, m), 2.37-2.53(2H, m), 2.72(2H, t, J=8 Hz), 3.04-3.20(1H, m), 3.94(2H, s), 4.00(3H, s), 7.34(1H, d, J=8 Hz), 7.39-7.44(1H, m), 7.44-7.49(1H, m), 7.51-7.59(1H, m), 7.74-7.83(2H, m), 8.48(1H, d, J=2 Hz), 8.52(2H, s).

[0226] 実施例２５　３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンの製造

[0227] [化32]



[0228] 工程１：前記実施例１４の工程２における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに前記実施例９の工程１で得られた２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１４の工程２と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［

４－ブチル－２－シクロブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを得た。

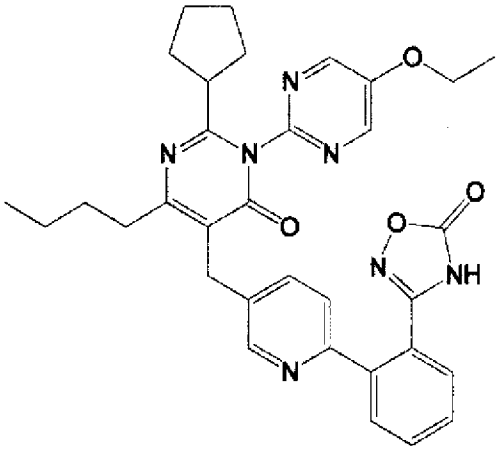
[0229] 工程２：前記実施例１４の工程３における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドの代わりに２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを用いて実施例１４の工程３と同様に反応・処理し、３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン（収率：４８％、２段階収率）を白色アモルファスとして得た。

[0230] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.97(3H, t, J=7 Hz), 1.35-1.47(2H, m), 1.48-1.83(9H, m), 2.38-2.52(2H, m), 2.74(2H, t, J=8 Hz), 3.03-3.18(1H, m), 3.95(2H, s), 4.22(2H, q, J=7 Hz), 7.40(1H, d, J=8 Hz), 7.46(1H, d, J=8 Hz), 7.54(1H, dd, J=8, 2 Hz), 7.61(1H, td, J=8, 2 Hz), 7.81(1H, dd, J=8, 2 Hz), 7.95(1H, dd, J=8, 1 Hz), 8.49(2H, s), 8.58(1H, d, J=2 Hz).

[0231] 実施例２６　３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロペンチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンの製造

[0232]

[化33]



[0233] 工程１：前記実施例１４の工程２における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに前記実施例１０の工程２で得られた２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロペンチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１４の工程２と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロペンチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを得た。

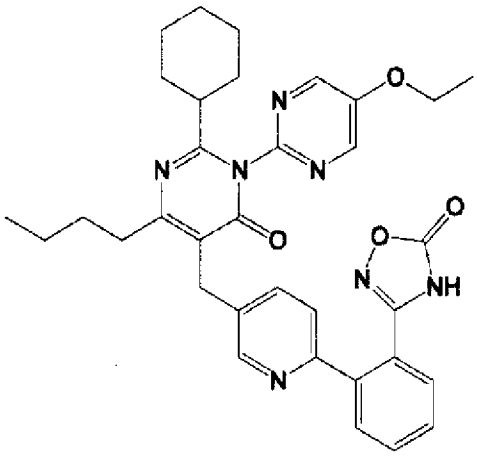
[0234] 工程２：前記実施例１４の工程３における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドの代わりに２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロペンチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを用いて実施例１４の工程３と同様に反応・処理し、３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロペンチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－

イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン（収率：５６％、２段階収率）を淡褐色アモルファスとして得た。

[0235] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.94(3H, t, J=7 Hz), 1.32-1.57(7H, m), 1.60-1.85(6H, m), 1.90-2.06(2H, m), 2.36-2.52(1H, m), 2.68(2H, t, J=7 Hz), 3.93(2H, s), 4.22(2H, q, J=7 Hz), 7.35(1H, d, J=8 Hz), 7.40-7.60(3H, m), 7.78(1H, dd, J=8, 2 Hz), 7.83(1H, dd, J=8, 1 Hz), 8.49(1H, d, J=2 Hz), 8.51(2H, s).

[0236] 実施例２７　３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロヘキシル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンの製造

[0237] [化34]



[0238] 工程１：前記実施例１４の工程２における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに前記実施例１１の工程２で得られた２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロヘキシル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１４の工程２と同様に反応・処理し、２－｛５－

｛［４－ブチル－２－シクロヘキシル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを得た。

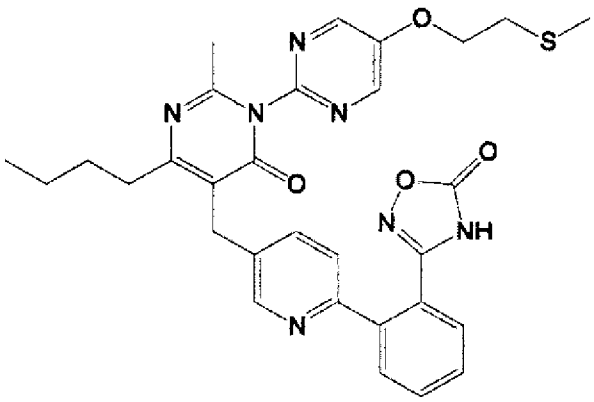
[0239] 工程２：前記実施例１４の工程３における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドの代わりに２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロヘキシル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを用いて実施例１４の工程３と同様に反応・処理し、３－｛２－｛５－｛［４－ブチル－２－シクロヘキシル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン（収率：６０％）を淡褐色アモルファスとして得た。

[0240] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$、400MHz）δ：
0.89-1.07(5H, m), 1.34-1.94(16H, m), 2.68(2H, t, J=8 Hz), 3.92(2H, s), 4.23(2H, q, J=7 Hz), 7.34(1H, d, J=8 Hz), 7.39-7.49(2H, m), 7.50-7.59(1H, m), 7.74-7.83(2H, m), 8.47(1H, d, J=2 Hz), 8.51(2H, s).

[0241] 実施例２８　３－｛２－｛５－｛｛４－ブチル－２－メチル－１－｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル｝メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンの製造

[0242]

[化35]



[0243] 工程１：前記実施例１４の工程２における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに前記実施例１２の工程１で得られた２－｛５－｛｛４－ブチル－２－メチル－１－｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル｝メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１４の工程２と同様に反応・処理し、２－｛５－｛｛４－ブチル－２－メチル－１－｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル｝メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを得た。

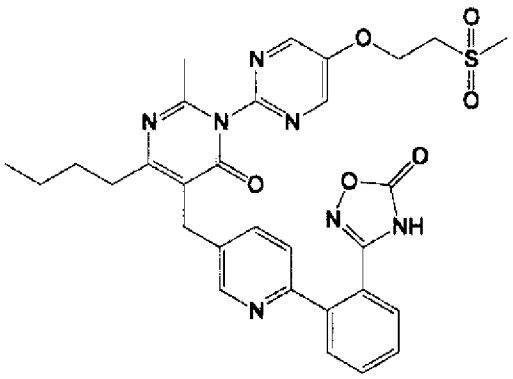
[0244] 工程２：前記実施例１４の工程３における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドの代わりに２－｛５－｛｛４－ブチル－２－メチル－１－｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル｝メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを用いて実施例１４の工程３と同様に反応・処理し、３－｛２－｛５－｛｛４－ブチル－２－メチル－１－｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝－６－オキソ－１，

６－ジヒドロピリミジン－５－イル｝メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン（収率：５６％，２段階収率）を微黄色油状物として得た。

[0245] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.95(3H, t, J=7 Hz), 1.40-1.46(2H, m), 1.50-1.70(2H, m), 2.17(3H, s), 2.24(3H, s), 2.68-2.71(2H, m), 2.96(2H, t, J=7 Hz), 3.96(2H, s), 4.33(2H, t, J=7 Hz), 7.40-7.62(4H, m), 7.66-7.97(2H, m), 8.55(2H, s), 8.58(1H, s).

[0246] 実施例２９　３－｛２－｛５－｛｛４－ブチル－２－メチル－１－｛５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル｝メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンの製造

[0247] [化36]



[0248] 前記実施例２８で得られた３－｛２－｛５－｛｛４－ブチル－２－メチル－１－｛５－［２－（メチルチオ）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル｝メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンを用い、実施例１３と同様に反応・処理し、３－｛２－｛５－｛｛４－ブチル－２－メチル－１－｛５－［２－（メチルスルホニル）エトキシ］ピリミジン－２－イル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル｝メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－

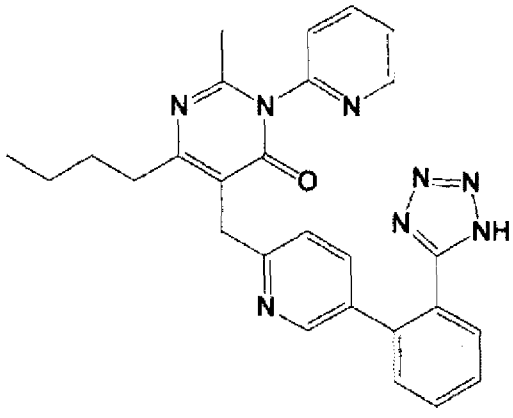
５（４Ｈ）－オン（収率：６３％）を無色油状物として得た。

[0249] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.95(3H, t, J=7 Hz), 1.40-1.46(2H, m), 1.65-1.70(2H, m), 2.18(3H, s), 2.67-2.71(2H, m), 3.09(3H, s), 3.53-3.55(2H, m), 3.92(2H, s), 4.63-4.66(2H, m), 7.36-7.60(4H, m), 7.74(1H, d, J=8 Hz), 7.88(1H, d, J=8 Hz), 8.59(1H, s), 8.60(2H, s).

[0250] 実施例３０　５－｛｛５－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－２－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－メチル－３－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0251] [化37]



[0252] 工程１：前記実施例１の工程１における２－[５－（ブロモメチル）ピリジン－２－イル]ベンゾニトリルの代わりに、２－［６－（ブロモメチル）ピリジン－３－イル］ベンゾニトリルを用いて実施例１の工程１と同様に反応・処理し、２－｛［５－（２－シアノフェニル）ピリジン－２－イル］メチル｝－３－オキソヘプタン酸メチル（収率：６９％）を黄色油状物として得た。

[0253] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.89(3H, t, J=7 Hz), 1.24-1.34(2H, m), 1.54-1.61(2H, m), 2.59-2.76(2H, m), 3.37-3.55(2H, m), 3.73(3H, s), 4.37(1H, t, J=7 Hz), 7.33(1H, d, J=8 Hz), 7.50(2H, t, J=7 Hz), 7.66-7.70(1H, m), 7.78-7.83(2H, m), 8.63(1H, d, J=2 Hz).

[0254] 工程２：前記実施例１の工程２における２－｛［６－（２－シアノフェニル

）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－オキソヘプタン酸メチルの代わりに２－｛［５－（２－シアノフェニル）ピリジン－２－イル］メチル｝－３－オキソヘプタン酸メチルを用いて実施例１の工程２と同様に反応・処理し、（Ｚ）－３－アセタミド－２－｛［５－（２－シアノフェニル）ピリジン－２－イル］メチル｝－２－ヘプテン酸メチル（収率：１００％）を黄色油状物として得た。

[0255] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.89(3H, t, J=7 Hz), 1.27-1.40(2H, m), 1.47-1.59(2H, m), 2.24(3H, s), 3.14(2H, t, J=8 Hz), 3.78(3H, s), 3.88(2H, s), 7.42-7.56(3H, m), 7.65-7.91(3H, m), 8.63(1H, s), 10.9(1H, s).

[0256] 工程３：前記実施例１の工程３における２－アミノ－５－メトキシピリミジンの代わりに２－アミノピリジンを用い、かつ（Ｚ）－３－アセタミド－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－２－ヘプテン酸メチルの代わりに（Ｚ）－３－アセタミド－２－｛［５－（２－シアノフェニル）ピリジン－２－イル］メチル｝－２－ヘプテン酸メチルを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－｛６－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリミジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝ベンゾニトリル（収率：３５％）を得た。

[0257] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.93(3H, t, J=7 Hz), 1.42(2H, sextet, J=8 Hz), 1.60-1.75(2H, m), 2.17(3H, s), 2.74-2.78(2H, m), 4.17(2H, s), 7.38-7.50(5H, m), 7.67(1H, m), 7.77-7.80(2H, m), 7.93(1H, m), 8.65(1H, d, J=2 Hz), 8.68(1H, d, J=3 Hz).

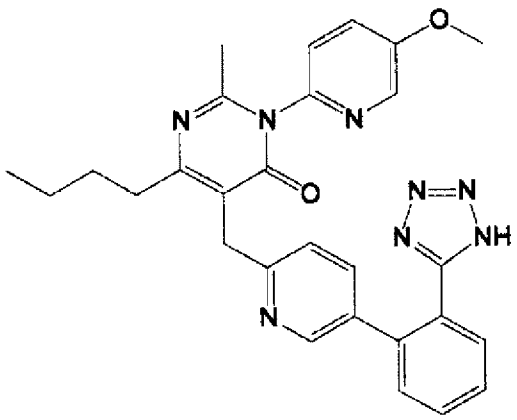
[0258] 工程４：前記実施例１の工程４における２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに２－｛６－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－

（ピリミジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、５－｛｛５－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－２－イル｝メチル｝－６－ブチル－２－メチル－３－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（収率：７９％）を淡黄色アモルファスとして得た。

[0259] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.89(3H, t, J=7 Hz), 1.30-1.35(2H, m), 1.50-1.58(2H, m), 2.18(3H, s), 2.51-2.54(2H, m), 3.75(2H, s), 6.99(1H, d, J=8 Hz), 7.16(1H, d, J=8 Hz), 7.31-7.36(3H, m), 7.48- 7.56(2H, m), 7.83-7.87(2H, m), 7.97(1H, s), 8.56(1H, d, J=4 Hz).

[0260] 実施例３１　５－｛｛５－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－２－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（５－メトキシピリジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0261] [化38]



[0262] 工程１：前記実施例１の工程３における２－アミノ－５－メトキシピリミジンの代わりに２－アミノ－５－メトキシピリジンを用い、かつ（Ｚ）－３－アセタミド－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－２－ヘプテン酸メチルの代わりに前記実施例３０の工程２で得られた（Ｚ）－３－アセタミド－２－｛［５－（２－シアノフェニル）ピリジン－２－イル］メチル｝－２－ヘプテン酸メチルを用いて実施例１の工程３と

同様に反応・処理し、２－｛６－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝ベンゾニトリル（収率：６５％）を淡黄色アモルファスとして得た。

[0263] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.93(3H, t, J=7 Hz), 1.37-1.46(2H, m), 1.58-1.66(2H, m), 2.18(3H, s), 2.76(2H, t, J=8 Hz), 3.92(3H, s), 4.16(2H, s), 7.27-7.30(1H, m), 7.38-7.49(4H, m), 7.65-7.69(1H, m), 7.77-7.79(2H, m), 8.30(1H, d, J=3 Hz), 8.65(1H, d, J=2 Hz).

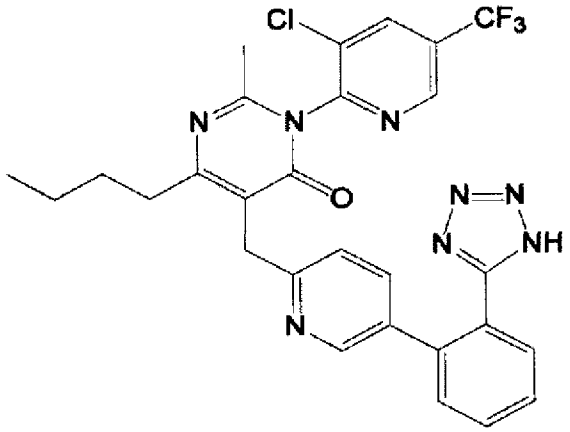
[0264] 工程２：前記実施例１の工程４における２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに２－｛６－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、５－｛｛５－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－２－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（５－メトキシピリジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４（３Ｈ）－オン（収率：７２％）を淡黄色アモルファスとして得た。

[0265] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.87(3H, t, J=7 Hz), 1.21-1.30(2H, m), 1.40-1.48(2H, m), 2.09(3H, s), 2.38(2H, t, J=8 Hz), 3.60(2H, s), 3.90(3H, s), 7.00(1H, d, J=8 Hz), 7.14(2H, dd, J=8, 2 Hz), 7.20(1H, d, J=9 Hz), 7.34-7.38(2H, m), 7.53-7.61(2H, m), 7.84(1H, d, J=7 Hz), 7.90(1H, s), 8.21(1H, d, J=3 Hz).

[0266] 実施例３２　５－｛｛５－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－２－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－［３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］－２－メチルピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0267] [化39]



[0268] 工程１：前記実施例１の工程３における２－アミノ－５－メトキシピリミジンの代わりに２－アミノ－３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジンを用い、かつ（Ｚ）－３－アセタミド－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－２－ヘプテン酸メチルの代わりに前記実施例３０の工程２で得られた（Ｚ）－３－アセタミド－２－｛［５－（２－シアノフェニル）ピリジン－２－イル］メチル｝－２－ヘプテン酸メチルを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－｛６－｛｛４－ブチル－１－［３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル｝メチル｝ピリジン－３－イル｝ベンゾニトリル（収率：４１％）を淡黄色アモルファスとして得た。

[0269] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.94(3H, t, J=7 Hz), 1.37-1.47(2H, m), 1.57-1.68(2H, m), 2.16(3H, s), 2.70-2.83(2H, m), 4.19(2H, s), 7.38(1H, d, J=8 Hz), 7.46-7.53(2H, m), 7.65-7.69(1H, m), 7.77-7.83(2H, m),7.89(1H, m), 8.65(1H, d, J=2 Hz), 8.84(1H, s).

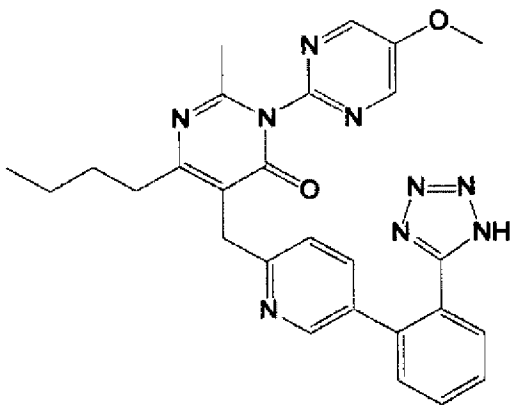
[0270] 工程２：前記実施例１の工程４における２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニト

リルの代わりに２－｛６－｛｛４－ブチル－１－［３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル｝メチル｝ピリジン－３－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、５－｛｛５－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－２－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－［３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］－２－メチルピリミジン－４（３Ｈ）－オン（収率：４３％）を淡黄色アモルファスとして得た。

[0271] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.87(3H, t, J=7 Hz), 1.22-1.30(2H, m), 1.43-1.50(2H, m), 2.09(3H, s), 2.35-2.43(2H, m), 3.55(2H, dd, J=19, 16 Hz), 6.95(1H, d, J=8 Hz), 7.11-7.14(1H, m), 7.38-7.40(1H, m), 7.54-7.61(2H, m), 7.86-7.89(1H, m), 7.94(1H, m), 8.18(1H, d, J=2 Hz), 8.81(1H, s).

[0272] 実施例３３　５－｛｛５－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－２－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0273] [化40]



[0274] 工程１：前記実施例１の工程３における（Ｚ）－３－アセタミド－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－２－ヘプテン酸メチルの代わりに前記実施例３０の工程２で得られた（Ｚ）－３－アセタミド－２－｛［５－（２－シアノフェニル）ピリジン－２－イル］メチル｝

－２－ヘプテン酸メチルを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－｛６－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝ベンゾニトリル（収率：５１％）を淡黄色アモルファスとして得た。

[0275] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.93(3H, t, J=7 Hz), 1.36-1.45(2H, m), 1.57-1.65(2H, m), 2.16(3H, s), 2.75(2H, t, J=8 Hz), 4.00(3H, s), 4.17(2H, s), 7.40-7.49(3H, m), 7.64-7.69(1H, m), 7.77-7.79(2H, m), 8.54(2H, s), 8.65(1H, d, J=2 Hz).

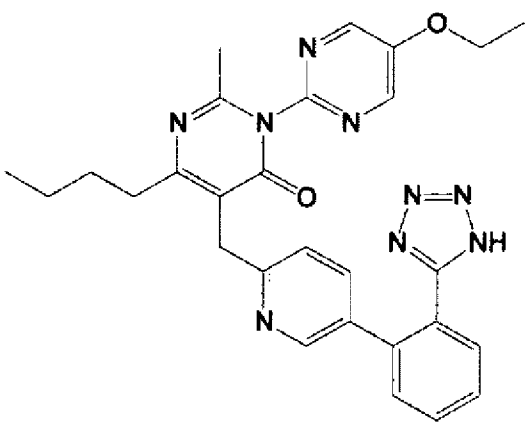
[0276] 工程２：前記実施例１の工程４における２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに２－｛６－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、５－｛｛５－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－２－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４（３Ｈ）－オン（収率：５２％）を淡黄色アモルファスとして得た。

[0277] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.86(3H, t, J=7 Hz), 1.20-1.29(2H, m), 1.41-1.49(2H, m), 2.09(3H, s), 2.43(2H, t, J=8 Hz), 3.62(2H, s), 3.98(3H, s), 7.00(1H, d, J=8 Hz), 7.13(1H, dd, J=8, 2 Hz), 7.39(1H, d, J=8 Hz), 7.51-7.60(2H, m), 7.84(1H, d, J=8 Hz), 7.95(1H, d, J=2 Hz), 8.48(2H, s).

[0278] 実施例３４　５－｛｛５－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－２－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0279]

[化41]



[0280] 工程１：前記実施例１の工程３における２－アミノ－５－メトキシピリミジンの代わりに２－アミノ－５－エトキシピリミジンを用い、かつ（Ｚ）－３－アセタミド－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－２－ヘプテン酸メチルの代わりに前記実施例３０の工程２で得られた（Ｚ）－３－アセタミド－２－｛［５－（２－シアノフェニル）ピリジン－２－イル］メチル｝－２－ヘプテン酸メチルを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－｛６－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝ベンゾニトリル（収率：７０％）を淡黄色アモルファスとして得た。

[0281] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.92(3H, t, J=7 Hz), 1.36-1.45(2H, m), 1.51(3H, t, J=7 Hz), 1.57-1.65(2H, m), 2.16(3H, s), 2.75(2H, t, J=8 Hz), 4.18(2H, s), 4.22(2H, q, J=7 Hz), 7.41-7.52(3H, m), 7.64-7.68(1H, m), 7.77-7.81(2H, m), 8.52(2H, s), 8.63-8.65(1H, m).

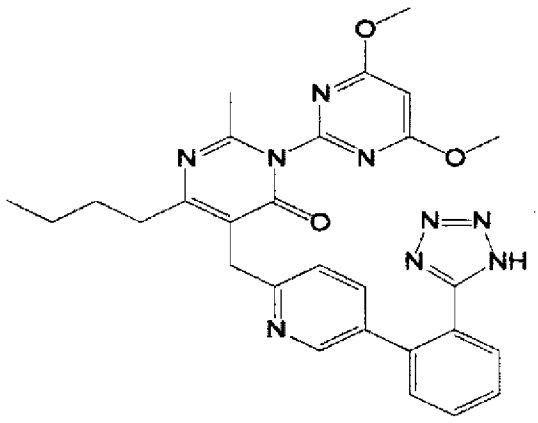
[0282] 工程２：前記実施例１の工程４における２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに２－｛６－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５

ーイル］メチル｝ピリジンー３ーイル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、５－｛｛５－［２－（１Ｈーテトラゾールー５ーイル）フェニル］ピリジンー２ーイル｝メチル｝－６－ブチルー３－（５－エトキシピリミジンー２ーイル）－２－メチルピリミジンー４（３Ｈ）ーオン（収率：６３％）を黄色アモルファスとして得た。

[0283] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.86(3H, t, J=7 Hz), 1.18-1.29(2H, m), 1.40-1.50(2H, m), 1.49(3H, t, J=7 Hz), 2.09(3H, s), 2.42(2H, t, J=8 Hz), 3.61(2H, s), 4.20(q, 2H, J=7 Hz), 7.00(1H, d, J=8 Hz), 7.12(1H, dd, J=8, 2 Hz), 7.39(1H, d, J=8 Hz), 7.51-7.61(2H, m), 7.86(1H, d, J=7 Hz), 7.74(1H, d, J=2 Hz), 8.46(2H, s).

[0284] 実施例３５　５－｛｛５－［２－（１Ｈーテトラゾールー５ーイル）フェニル］ピリジンー２ーイル｝メチル｝－６－ブチルー３－（４，６－ジメトキシピリミジンー２ーイル）－２－メチルピリミジンー４（３Ｈ）ーオンの製造

[0285] [化42]



[0286] 工程１：前記実施例１の工程３における２－アミノー５－メトキシピリミジンの代わりに２－アミノー４，６－ジメトキシピリミジンを用い、かつ（Ｚ）－３－アセタミドー２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジンー３－イル］メチル｝－２－ヘプテン酸メチルの代わりに前記実施例３０の工程２で得られた（Ｚ）－３－アセタミドー２－｛［５－（２－シアノフェニル）

ピリジン－２－イル］メチル｝－２－ヘプテン酸メチルを用いて実施例１の工程３と同様に反応・処理し、２－｛６－｛［４－ブチル－１－（４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝ベンゾニトリル（収率：４９％）を淡黄色アモルファスとして得た。

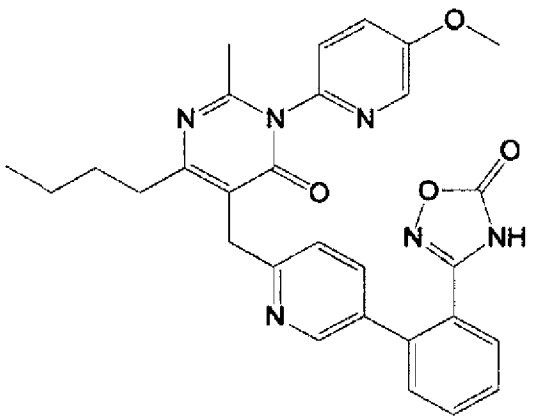
[0287] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.93(3H, t, J=7 Hz), 1.38-1.47(2H, m), 1.56-1.67(2H, m), 2.24(3H, s), 2.76(2H, t, J=8 Hz), 3.96(6H, s), 4.19(2H, s), 6.12(1H, s), 7.45-7.50(3H, m), 7.65-7.69(1H, m), 7.77-7.82(2H, m), 8.66(1H, d, J=2 Hz).

[0288] 工程２：前記実施例１の工程４における２－｛５－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに２－｛６－｛［４－ブチル－１－（４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１の工程４と同様に反応・処理し、５－｛｛５－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］ピリジン－２－イル｝メチル｝－６－ブチル－３－（４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）－２－メチルピリミジン－４（３Ｈ）－オン（収率：５３％）を淡黄色アモルファスとして得た。

[0289] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.88(3H, t, J=7 Hz), 1.22-1.32(2H, m), 1.43-1.50(2H, m), 2.17(3H, s), 2.42(2H, t, J=8 Hz), 3.62(2H, s), 3.89(6H, s), 6.06(1H, s), 7.02(1H, d, J=8 Hz), 7.14(1H, dd, J=8, 2 Hz), 7.40(1H, d, J=8 Hz), 7.53-7.62(2H, m), 7.31(1H, d, J=8 Hz), 7.95(1H, s).

[0290] 実施例３６　３－｛２－｛６－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンの製造

[0291] [化43]



[0292] 工程１：前記実施例１４の工程２における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに前記実施例３１の工程１で得られた２－｛６－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１４の工程２と同様に反応・処理し、２－｛６－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミド（収率：６４％）を淡黄色アモルファスとして得た。

[0293] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.90(3H, t, J=7 Hz), 1.34-1.43(2H, m), 1.54-1.62(2H, m), 2.16(3H, s), 2.71(2H, t, J=8 Hz), 3.91(3H, s), 4.13(2H, s), 4.50(2H, s), 7.29-7.42(5H, m), 7.45-7.49(1H, m), 7.55-7.57(1H, m), 7.66-7.69(1H, m), 8.29(1H, d, J=3 Hz), 8.60(1H, d, J=2 Hz).

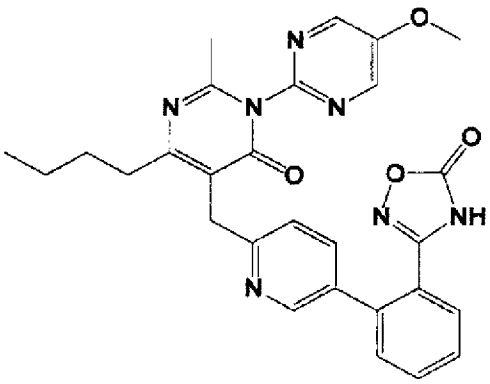
[0294] 工程２：前記実施例１４の工程３における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドの代わりに２－｛６－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピ

リジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを用いて実施例１４の工程３と同様に反応・処理し、３－｛２－｛６－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン（収率：７０％）を淡黄色アモルファスとして得た。

[0295] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.92(3H, t, J=7 Hz), 1.30-1.39(2H, m), 1.49-1.57(2H, m), 2.11(3H, s), 2.51(2H, t, J=8 Hz), 3.62(2H, s), 3.91(3H, s), 7.15(1H, d, J=8 Hz), 7.23(2H, d, J=9 Hz), 7.32-7.39(2H, m), 7.48-7.52(2H, m), 7.57-7.61(1H, m), 7.70(1H, d, J=8 Hz), 7.99(1H, s), 8.18(1H, d, J=3 Hz).

[0296] 実施例３７　３－｛２－｛６－｛［４－ブチル－１－（５－メトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンの製造

[0297] [化44]



[0298] 工程１：前記実施例１４の工程２における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに前記実施例３３の工程１で得られた２－｛６－｛［４－ブチル－１－（５

ーメトキシピリミジンー２ーイル）－２－メチルー６－オキソー１，６－ジヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー３ーイル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１４の工程２と同様に反応・処理し、２－｛６－｛［４－ブチルー１－（５－メトキシピリミジンー２ーイル）－２－メチルー６－オキソー１，６－ジヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー３ーイル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミド（収率：５０％）を淡黄色アモルファスとして得た。

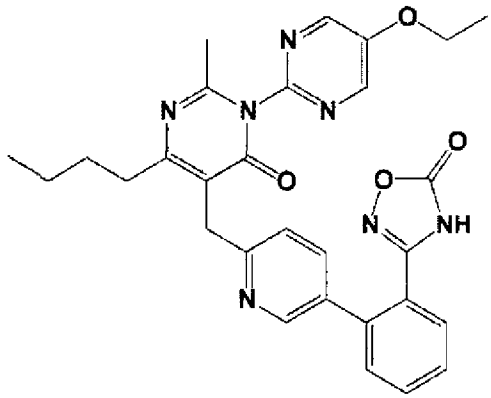
[0299] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.90(3H, t, J=7 Hz), 1.34-1.43(2H, m), 1.54-1.62(2H, m), 2.15(3H, s), 2.73(2H, t, J=8 Hz), 3.99(3H, s), 4.13(2H, s), 4.50(2H, s), 7.28-7.42(3H, m), 7.45-7.49(1H, m), 7.53-7.57(1H, m), 7.66-7.69(1H, m), 8.53(2H, s), 8.59(1H, d, J=2 Hz).

[0300] 工程２：前記実施例１４の工程３における２－｛５－｛［４－ブチルー２－メチルー６－オキソー１－（ピリジンー２ーイル）－１，６－ジヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドの代わりに２－｛６－｛［４－ブチルー１－（５－メトキシピリミジンー２ーイル）－２－メチルー６－オキソー１，６－ジヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー３ーイル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを用いて実施例１４の工程３と同様に反応・処理し、３－｛２－｛６－｛［４－ブチルー１－（５－メトキシピリミジンー２ーイル）－２－メチルー６－オキソー１，６－ジヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー３ーイル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾールー５（４Ｈ）－オン（収率：８５％）を淡黄色アモルファスとして得た。

[0301] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.90(3H, t, J=7 Hz), 1.27-1.36(2H, m), 1.45-1.53(2H, m), 2.11(3H, s), 2.45(2H, t, J=8 Hz), 3.56(2H, s), 4.00(3H, s), 7.12(1H, d, J=8Hz), 7.38(1H, d, J=8 Hz), 7.50-7.60(2H, m), 7.60-7.64(1H, m), 7.72(1H, d, J=1 Hz), 7.90(1H, s), 8.51(2H, s).

[0302] 実施例３８　３－｛２－｛６－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンの製造

[0303] [化45]



[0304] 工程１：前記実施例１４の工程２における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに前記実施例３４の工程１で得られた２－｛６－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１４の工程２と同様に反応・処理し、２－｛６－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミド（収率：５２％）を淡黄色アモルファスとして得た。

[0305] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

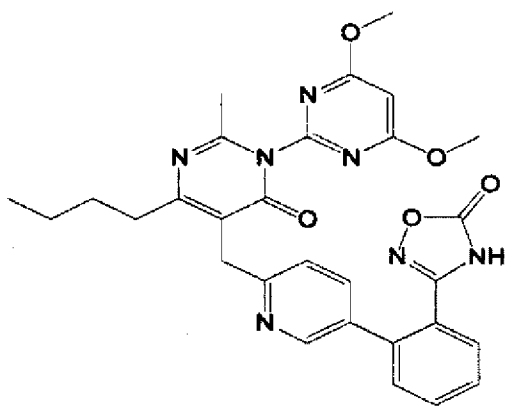
0.90(3H, t, J=7 Hz), 1.35-1.43(2H, m), 1.50(3H, t, J=7 Hz), 1.51-1.62(2H, m), 2.15(3H, s), 2.72(2H, t, J=8 Hz), 4.13(2H, s), 4.21(2H, q, J=7 Hz), 4.51(2H, s), 7.28-7,49(4H, m), 7.55-7.57(1H, m), 7.66-7.69(1H, m), 8.50(2H, s), 8.59-8.60(1H, m).

[0306] 工程２：前記実施例１４の工程３における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドの代わりに２－｛６－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを用いて実施例１４の工程３と同様に反応・処理し、３－｛２－｛６－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン（収率：８９％）を淡黄色アモルファスとして得た。

[0307] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.90(3H, t, J=7 Hz), 1.27-1.36(2H, m), 1.45-1.52(5H, m), 2.11(3H, s), 2.49(2H, t, J=8 Hz), 3.59(2H, s), 4.22(2H, q, J=7 Hz), 7.18(1H, d, J=8 Hz), 7.38(1H, d, J=8 Hz), 7.50-7.55(2H, m), 7.60-7.64(1H, m), 7.72(1H, d, J=8 Hz), 7.93-7.97(1H, m), 8.49(2H, s).

[0308] 実施例３９　３－｛２－｛６－｛［４－ブチル－１－（４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンの製造

[0309] [化46]



[0310] 工程１：前記実施例１４の工程２における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに前記実施例３５の工程１で得られた２－｛６－｛［４－ブチル－１－（４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例１４の工程２と同様に反応・処理し、２－｛６－｛［４－ブチル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミド（収率：４７％）を淡黄色アモルファスとして得た。

[0311] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.92(3H, t, J=7 Hz), 1.36-1.45(2H, m), 1.56-1.64(2H, m), 2.23(3H, s), 2.73(2H, t, J=8 Hz), 3.95(6H, s), 4.14(2H, s), 4.49(2H, s), 6.12(1H, s), 7.32-7.43(3H, m), 7.46-7.50(1H, m), 7.56-7.58(1H, m), 7.69-7.71(1H, m), 8.57-8.61(1H, m).

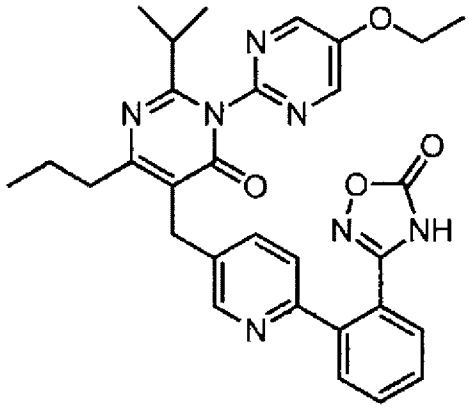
[0312] 工程２：前記実施例１４の工程３における２－｛５－｛［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－１－（ピリジン－２－イル）－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドの代わりに２－｛６－｛［４－ブチル－１－（４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを用いて実施例１４の工程３と同様に反応・処理し、３－｛２－｛６－｛［４－ブチル－１－（４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）－２－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－３－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン（収率：５２％）を淡黄色アモルファスとして得た。

[0313] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.92(3H, t, J=7 Hz), 1.31-1.40(2H, m), 1.50-1.58(2H, m), 2.18(3H, s), 2.51(2H, t, J=8 Hz), 3.67(2H, s), 3.92(6H, s), 6.08(1H, s), 7.21(1H, d, J=8 Hz), 7.41(1H, d, J=8 Hz), 7.50-7.56(2H, m), 7.63(1H, t, J=8 Hz), 7.74(1H, d, J=8 Hz), 8.01(1H, d, J=2 Hz).

[0314] 実施例４０　３－｛２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンの製造

[0315] [化47]



[0316] 工程１：アルゴン雰囲気下、２－［５－（ブロモメチル）ピリジン－２－イル］ベンゾニトリル（１．１ｇ，３．９ｍｍｏｌ）、３－オキソヘキサン酸メチル（０．６８ｇ，４．７ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（１．０ｇ，７．８ｍｍｏｌ）及びリチウムブロミド１水和物（０．４９ｇ，４．７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）混合物を１８時間加熱還流した。反応液に水を加え、クロロホルムで３回抽出した。有機層を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（バイオタージ社製ＳＮＡＰ１００ＨＰ）（ヘキサン／酢酸エチル；５／１→１／１）に付し、２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－オキソヘキサン酸メチル（１．２ｇ，９１％）を黄色油状物として得た

。

[0317] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.87(3H, t, J=7.4 Hz), 1.50-1.55(2H, m), 2.36-2.68(2H, m), 3.21-3.27(2H, m), 3.73(3H, s), 3.84(1H, t, J=7.6 Hz), 7.50(1H, td, J=7.6, 1.4 Hz), 7.64-7.73(3H, m), 7.77-7.85(2H, m), 8.61(1H, br s).

[0318] 工程２：２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－オキソヘキサン酸メチル（１．２ｇ，３．６ｍｍｏｌ）及び酢酸アンモニウム（８．３ｇ，１０８ｍｍｏｌ）のトルエン（４５ｍＬ）－酢酸（５ｍＬ）混合物を、１時間加熱還流した。室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、トルエンで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧濃縮し、（Ｚ）－３－アミノ－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－２－ヘキセン酸メチル（１．１５ｇ）を褐色油状の粗生成物として得た。これを精製することなく次工程に用いた。

[0319] 工程３：（Ｚ）－３－アミノ－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－２－ヘキセン酸メチル（５７５ｍｇ）の１，２－ジクロロエタン（１０ｍＬ）溶液にイソブチリルクロリド（２１９ｍｇ，２．０６ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（２０８ｍｇ，２．０６ｍｍｏｌ）を加えて、５０℃で１６時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（バイオタージ社製ＳＮＡＰ５０ＨＰ）（ヘキサン／酢酸エチル；５／１→１／１）に付し、（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－イソブチラミド－２－ヘキセン酸メチル（１５８ｍｇ，２３％；２工程収率）を黒色油状物として得た。

[0320] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.99(3H, t, J=7.4 Hz), 1.19-1.29(8H, m), 2.49-2.62(1H, m), 2.88-2.97(2H, m), 3.71(3H, s), 3.76(2H, s), 7.51(1H, dd, J=7.6, 1.3 Hz), 7.59(1

H, dd, J=8.1, 2.1 Hz), 7.64-7.73(2H, m), 7.77-7.86(2H, m), 8.60(1H, s), 11.90(1H, s).

[0321] 工程４：アルゴン雰囲気下、２－アミノ－５－エトキシピリミジン（１０８ｍｇ，０．７８ｍｍｏｌ）の１，２－ジクロロエタン（５ｍＬ）溶液に室温でトリメチルアルミニウム（２ｍｏｌ／Ｌヘキサン溶液、０．３９ｍＬ，０．７８ｍｍｏｌ）を加え、室温で７０分間攪拌した。（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－イソブチラミド－２－ヘキセン酸メチル（１５８ｍｇ，０．３９ｍｍｏｌ）の１，２－ジクロロエタン溶液（２ｍＬ）を室温で滴下し、３時間加熱還流した。反応液に塩化アンモニウム水溶液及びクロロホルムを加え、セライトろ過した。ろ液の有機層を分離し、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（バイオタージ社製Ｆｌａｓｈ１２Ｍ）（クロロホルム／メタノール＝４０：１）に付し、２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリル（１１１ｍｇ，５８％）を黄色油状物として得た。

[0322] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.97(3H, t, J=7.4 Hz), 1.17(6H, d, J=6.6 Hz), 1.49(3H, t, J=6.9 Hz), 1.66-1.77(2H, m), 2.19-2.32(1H, m), 2.60-2.70(2H, m), 3.93(2H, s), 4.10(2H, q, J=7.1 Hz), 7.45(1H, td, J=7.7, 1.1 Hz), 7.60-7.67(2H, m), 7.73-7.80(3H, m), 8.49(2H, s), 8.67(1H, d, J=1.3 Hz).

[0323] 工程５：ヒドロキシルアミン塩酸塩（８３８ｍｇ，１２．１ｍｍｏｌ）のジメチルスルホキシド（１５ｍＬ）混合物に炭酸水素ナトリウム（１．１９ｇ，１４．１ｍｍｏｌ）を加え、４０℃で１時間攪拌した。反応液に２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル

｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリル（３５３ｍｇ，０．７１ｍｍｏｌ）のジメチルスルホキシド（１５ｍＬ）溶液を加え９０℃で１８時間攪拌した。反応液に水（８０ｍＬ）及び酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、３０分攪拌した。析出した固体をろ取し、水及び酢酸エチルで洗浄した。これを減圧乾燥し、２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミド（２１４ｍｇ，５７％）を白色固体として得た。

[0324] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$、400MHz）δ：
0.98(3H, t, J=7.3 Hz), 1.19(6H, d, J=6.6 Hz), 1.51(3H, t, J=7.0 Hz), 1.68-1.78(2H, m), 2.25-2.32(1H, m), 2.63-2.70(2H, m), 3.92(2H, s), 4.22(2H, q, J=6.9 Hz), 4.72(2H, br s), 7.40(1H, td, J=7.5, 1.3 Hz), 7.43(1H, d, J=8.5 Hz), 7.49(1H, td, J=7.6, 1.5 Hz), 7.55(1H, dd, J=7.6, 1.2 Hz), 7.58(1H, dd, J=7.8, 1.2 Hz), 7.66(1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 8.51(2H, s), 8.60(1H, d, J=1.7 Hz).

[0325] 工程６：２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミド（２１２ｍｇ，０．４０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（４ｍＬ）混合溶液に１，１’－カルボニルジイミダゾール（１３０ｍｇ，０．８０ｍｍｏｌ）、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（１２２ｍｇ，０．８０ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間攪拌した。反応終了後、反応液に１Ｍ塩酸水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄し無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝２０：１）にて精製し、３－｛２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－

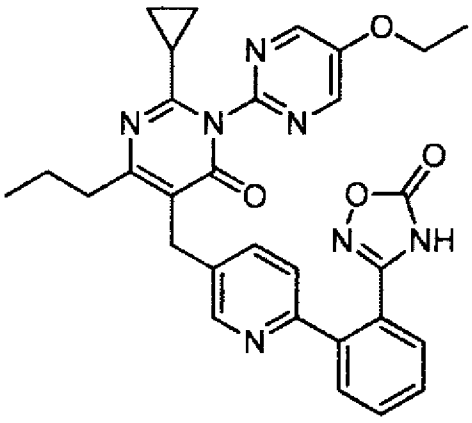
イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン（２０１ｍｇ，９１％）を白色アモルファスとして得た。

[0326] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

1.01(3H, t, J=7.3 Hz), 1.19(6H, d, J=6.6 Hz), 1.51(3H, t, J=7.0 Hz), 1.71-1.82(2H, m), 2.26-2.32(1H, m), 2.66-2.73(2H, m), 3.95(2H, s), 4.22(2H, q, J=7.0 Hz), 7.39(1H, d, J=8.1 Hz), 7.45(1H, d, J=8.1 Hz), 7.51(1H, t, J=7.6 Hz), 7.60(1H, t, J=7.7 Hz), 7.83(1H, dd, J=8.1, 1.7 Hz), 7.93(1H, d, J=7.8 Hz), 8.51(2H, s), 8.56(1H, s).

[0327] 実施例４１　３－｛２－｛５－｛［２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンの製造

[0328] [化48]



[0329] 工程１：前記実施例４０の工程３におけるイソブチリルクロリドの代わりにシクロプロピルカルボニルクロリドを用いて実施例４０の工程３と同様に反応・処理し、（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－シクロプロパンカルボキサミド－２－ヘキセン酸メチル（収率：５８％）を得た。

[0330] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.83-1.10(8H, m), 1.58-1.62(2H, m), 2.87-2.96(2H, m), 3.71(3H, s), 3.76(2H, s), 7.49(1H, td, J=7.6, 1.3 Hz), 7.58(1H, dd, J=8.1, 2.1 Hz),

7.65-7.72(2H, m), 7.77-7.86(2H, m), 8.61(1H, s), 12.15(1H, s).

[0331] 工程２：前記実施例４０の工程４における（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－イソブチラミド－２－ヘキセン酸メチルの代わりに（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－（シクロプロパンカルボキサミド）－２－ヘキセン酸メチルを用いて実施例４０の工程４と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリル（収率：５８％）を得た。

[0332] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.80-0.87(2H, m), 0.96(3H, t, J=7.5 Hz), 1.08-1.14(1H, m), 1.21-1.25(2H, m), 1.51(3H, t, J=7.0 Hz), 1.61-1.72(2H, m), 2.57-2.61(2H, m), 3.94(2H, s), 4.22(2H, q, J=6.9 Hz), 7.47(1H, td, J=7.6, 1.1 Hz), 7.63-7.69(2H, m), 7.74-7.82(3H, m), 8.54(2H, s), 8.68(1H, d, J=1.8 Hz).

[0333] 工程３：前記実施例４０の工程５における２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに２－｛５－｛［２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例４０の工程５と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミド（収率：６７％）を得た。

[0334] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.79-0.88(2H, m), 0.94(3H, t, J=7.4 Hz), 1.06-1.15(1H, m), 1.19-1.26(2H, m), 1.51(3H, t, J=7.1 Hz), 1.59-1.71(2H, m), 2.53-2.64(2H, m), 3.

91(2H, s), 4.22(2H, q, J=7.0 Hz), 4.73(2H, s), 7.40(1H, td, J=7.3, 1.6 Hz), 7.43(1H, d, J=7.6 Hz), 7.49(1H, td, J=7.6, 1.5 Hz), 7.55(1H, dd, J=7.6, 1.0 Hz), 7.58(1H, dd, J=7.7, 0.9 Hz), 7.64(1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 8.54(2H, s), 8.59(1H, d, J=2.2 Hz).

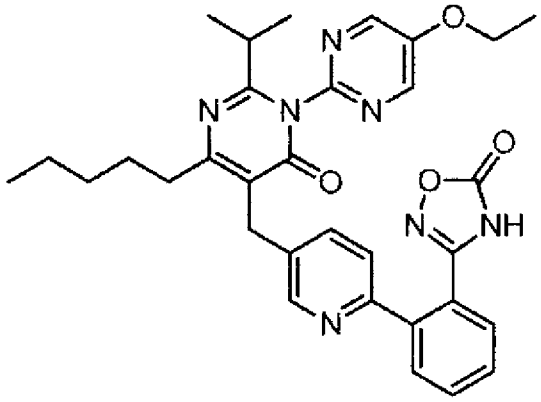
[0335] 工程４：前記実施例４０の工程６における２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドの代わりに２－｛５－｛［２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを用いて実施例４０の工程６と同様に反応・処理し、３－｛２－｛５－｛［２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンを白色アモルファスとして得た（収率：９４％）。

[0336] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$、400MHz）δ：
0.81-0.89(1H, m), 0.97(3H, t, J=7.4 Hz), 1.06-1.15(1H, m), 1.21-1.27(2H, m), 1.51(3H, t, J=7.0 Hz), 1.66-1.70(2H, m), 2.61(2H, t, J=7.4 Hz), 3.94(2H, s), 4.22(2H, q, J=6.8 Hz), 7.39(1H, d, J=8.3 Hz), 7.45(1H, d, J=7.6 Hz), 7.52(1H, t, J=7.6 Hz), 7.60(1H, t, J=7.2 Hz), 7.81(1H, dd, J=7.9, 1.8 Hz), 7.94(1H, d, J=7.8 Hz), 8.54(2H, s), 8.55(1H, s).

[0337] 実施例４２　３－｛２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－ペンチル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンの製造

[0338]

[化49]



[0339] 工程１：前記実施例４０の工程１における３－オキソヘキサン酸メチルの代わりに３－オキソオクタン酸メチルを用いて実施例４０の工程１と同様に反応・処理し、２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－オキソオクタン酸メチル（収率：８８％）を得た。

[0340] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.86(3H, t, J=6.9 Hz), 1.19-1.32(4H, m), 1.49-1.55(2H, m), 2.35-2.67(2H, m), 3.20-3.26(2H, m), 3.73(3H, s), 3.84(1H, t, J=7.4 Hz), 7.50(1H, td, J=7.6, 1.3 Hz), 7.64-7.73(3H, m), 7.77-7.85(2H, m), 8.61(1H, br s).

[0341] 工程２：前記実施例４０の工程２における２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－オキソヘキサン酸メチルの代わりに２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－オキソオクタン酸メチルを用いて実施例４０の工程２と同様に反応・処理し、（Ｚ）－３－アミノ－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝オクテン酸メチル（収率：８２％）を褐色油状の粗生成物として得た。これを精製することなく次工程に用いた。

[0342] 工程３：前記実施例４０の工程３における（Ｚ）－３－アミノ－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝ヘキセン酸メチルの代わりに（Ｚ）－３－アミノ－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝オクテン酸メチルを用いて実施例４０の工程３と

同様に反応した。実施例４０の工程３と同様に後処理し、（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－イソブチラミド－２－オクテン酸メチルを粗生成物として得た。これを精製することなく次工程に用いた。

[0343] 工程４：前記実施例４０の工程４における（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－イソブチラミド－２－ヘキセン酸メチルの代わりに（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－イソブチラミド－２－オクテン酸メチルを用いて実施例４０の工程４と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－ペンチル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリル（収率：８６％）を得た。

[0344] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.90(3H, t, J=6.8 Hz), 1.20(6H, d, J=6.8 Hz), 1.32-1.39(4H, m), 1.51(3H, t, J=7.0 Hz), 1.65-1.75(2H, m), 2.24-2.33(1H, m), 2.65-2.71(2H, m), 3.95(2H, s), 4.22(2H, q, J=7.0 Hz), 7.47(1H, td, J=7.6, 1.1 Hz), 7.63-7.69(2H, m), 7.76-7.82(3H, m), 8.51(2H, s), 8.70(1H, d, J=1.5 Hz).

[0345] 工程５：前記実施例４０の工程５における２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－ペンチル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例４０の工程５と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－ペンチル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミド（収率：５９％）を得た。

[0346] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.90(3H, t, J=7.0 Hz), 1.21(6H, t, J=12.2 Hz), 1.30-1.39(4H, m), 1.51(3H, t, J=7.0 Hz), 1.65-1.74(2H, m), 2.25-2.32(1H, m), 2.68(2H, t, J=7.6 Hz), 3.92(2H, s), 4.22(2H, q, J=7.0 Hz), 4.73(2H, br s), 7.40(1H, td, J=7.6, 1.4 Hz), 7.43(1H, d, J=8.5 Hz), 7.49(1H, td, J=7.5, 1.3 Hz), 7.55(1H, dd, J=7.6, 1.2 Hz), 7.58(1H, dd, J=7.6, 1.2 Hz), 7.66(1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 8.51(2H, s), 8.59(1H, d, J=2.0 Hz).

[0347] 工程６：前記実施例４０の工程６における２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドの代わりに２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－ペンチル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを用いて実施例４０の工程６と同様に反応・処理し、３－｛２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－ペンチル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンの製造（収率：９９％）を得た。

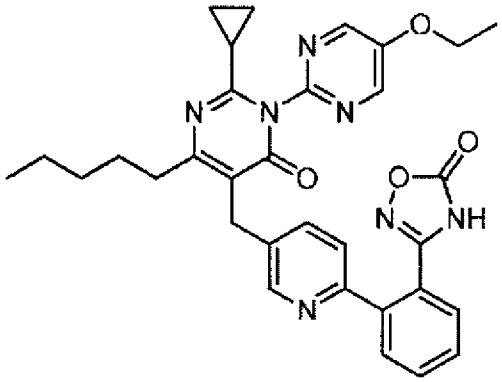
[0348] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.90(3H, t, J=7.0 Hz), 1.20(6H, d, J=6.6 Hz), 1.31-1.42(4H, m), 1.51(3H, t, J=7.1 Hz), 1.67-1.77(2H, m), 2.26-2.32(1H, m), 2.71(2H, t, J=7.6 Hz), 3.95(2H, s), 4.22(2H, q, J=7.0 Hz), 7.41(1H, d, J=8.1 Hz), 7.45(1H, dd, J=7.8, 1.2 Hz), 7.53(1H, td, J=7.7, 1.2 Hz), 7.61(1H, td, J=7.6, 1.5 Hz), 7.84(1H, d, J=8.3 Hz), 7.97(1H, d, J=7.6 Hz), 8.51(2H, s), 8.59(1H, s).

[0349] 実施例４３　３－｛２－｛５－｛［２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－４－ペンチル－１，６－ジヒドロ

ピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンの製造

[0350] [化50]



[0351] 工程１：前記実施例４０の工程３におけるイソブチリルクロリドの代わりにシクロプロピルカルボニルクロリドを、（Ｚ）－３－アミノ－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝ヘキセン酸メチルの代わりに（Ｚ）－３－アミノ－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝オクテン酸メチルを用いて実施例４０の工程３と同様に反応した。実施例４０の工程３と同様に後処理し、（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－シクロプロパンカルボキサミド－２－オクテン酸メチルを粗生成物として得た。これを精製することなく次工程に用いた。

[0352] 工程２：前記実施例４０の工程４における（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－イソブチラミド－２－ヘキセン酸メチルの代わりに（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－シクロプロパンカルボキサミド－２－オクテン酸メチルを用いて実施例４０の工程４と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－４－ペンチル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリル（収率：６４％）を得た。

[0353] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$、400MHz）δ：

0.81-0.91(5H, m), 1.07-1.14(1H, m), 1.21-1.26(2H, m), 1.29-1.36(4H, m), 1.49-1.53(3H, m), 1.60-1.65(2H, m), 2.57-2.63(2H, m), 3.94(2H, s), 4.22(2H, q, J=7.1 Hz), 7.44-7.50(1H, m), 7.63-7.69(2H, m), 7.73-7.83(3H, m), 8.54(2H, s), 8.69(1H, s).

[0354] 工程３：前記実施例４０の工程５における２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに２－｛５－｛［２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－４－ペンチル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例４０の工程５と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－４－ペンチル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミド（収率：７０％）を得た。

[0355] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.81-0.86(2H, m), 0.89(3H, t, J=6.8 Hz), 1.06-1.15(1H, m), 1.19-1.25(2H, m), 1.28-1.35(4H, m), 1.51(3H, t, J=7.1 Hz), 1.58-1.65(2H, m), 2.60(2H, t, J=7.9 Hz), 3.90(2H, s), 4.22(2H, q, J=7.0 Hz), 4.73(2H, br s), 7.40(1H, td, J=7.5, 1.5 Hz), 7.43(1H, d, J=7.8 Hz), 7.49(1H, td, J=7.6, 1.5 Hz), 7.55(1H, dd, J=7.6, 1.5 Hz), 7.58(1H, dd, J=7.9, 1.1 Hz), 7.64(1H, dd, J=8.1, 2.4 Hz), 8.54(2H, s), 8.58(1H, d, J=1.7 Hz).

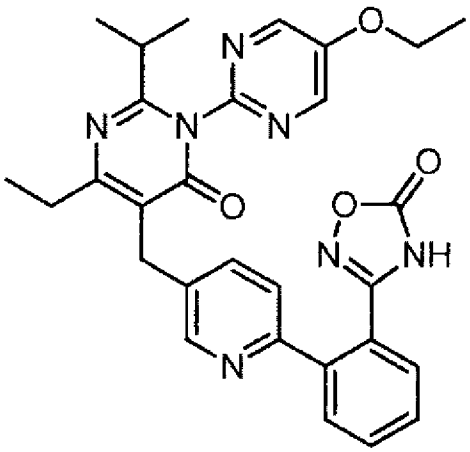
[0356] 工程４：前記実施例４０の工程６における２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドの代わりに２－｛５－｛［２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－４－ペンチル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２

ーイル｝ーN’ーヒドロキシベンズイミダミドを用いて実施例４０の工程６と同様に反応・処理し、３－｛２－｛５－｛［２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－４－ペンチル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンを白色アモルファスとして得た（収率：９１％）。

[0357] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.82-0.93(5H, m), 1.07-1.15(1H, m), 1.21-1.27(2H, m), 1.29-1.38(4H, m), 1.51(3H, t, J=7.0 Hz), 1.59-1.70(2H, m), 2.62(2H, t, J=7.7 Hz), 3.93(2H, s), 4.22(2H, q, J=7.0 Hz), 7.40(1H, d, J=7.8 Hz), 7.45(1H, d, J=7.6 Hz), 7.53(1H, td, J=7.6, 1.2 Hz), 7.61(1H, td, J=7.7, 1.4 Hz), 7.81(1H, dd, J=7.9, 2.1 Hz), 7.96(1H, d, J=7.8 Hz), 8.54(2H, s), 8.57(1H, s), 7.60(1H, t, J=7.2 Hz), 7.81(1H, dd, J=7.9, 1.8 Hz), 7.94(1H, d, J=7.8 Hz), 8.54(2H, s), 8.55(1H, s).

[0358] 実施例４４　３－｛２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－４－エチル－２－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンの製造

[0359] [化51]



[0360] 工程１：前記実施例４０の工程１における３－オキソヘキサン酸メチルの代

わりに３－オキソペンタン酸メチルを用いて実施例４０の工程１と同様に反応・処理し、２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－オキソペンタン酸メチル（収率：４３％）を得た。

[0361] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

1.05(3H, t, J=7 Hz), 2.44(1H, dq, J=22, 7 Hz), 2.66(1H, dq, J=22, 7 Hz), 3.24(2H, dd, J=7, 7 Hz), 3.73(3H, s), 3.84(1H, t, J=7 Hz), 7.50(1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.67-7.70(3H, m), 7.78(1H, d, J=8 Hz), 7.83(1H, d, J=8 Hz), 8.60(1H, d, J=2 Hz).

[0362] 工程２：前記実施例４０の工程２における２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－オキソヘキサン酸メチルの代わりに２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－オキソペンタン酸メチルを用いて実施例４０の工程２と同様に反応・処理し、（Ｚ）－３－アミノ－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝ペンテン酸メチルを粗生成物として得た。これを精製することなく次工程に用いた。

[0363] 工程３：前記実施例４０の工程３における（Ｚ）－３－アミノ－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝ヘキセン酸メチルの代わりに（Ｚ）－３－アミノ－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝ペンテン酸メチルを用いて実施例４０の工程３と同様に反応した。実施例４０の工程３と同様に後処理し、（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－イソブチラミド－２－ペンテン酸メチル（２段階収率：３．３％）を粗生成物として得た。

[0364] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

1.17(3H, t, J=7 Hz), 1.25(6H, d, J=7 Hz), 2.57(1H, sept, J=7 Hz), 3.0(2H, q, J=7 Hz), 3.71(3H, s), 3.77(2H, s), 7.49(1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.60(1H, dd, J=8, 2 Hz), 7.70(2H, m), 7.79(1H, d, J=8 Hz), 7.83(1H, d, J=8 Hz), 8.61(1H, d, J=2 Hz), 11.9(1H, s).

[0365] 工程４：前記実施例４０の工程４における（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－イソブチラミド－２－ヘキセン酸メチルの代わりに（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－イソブチラミド－２－ペンテン酸メチルを用いて実施例４０の工程４と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－４－エチル－２－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリル（収率：５８％）を得た。

[0366] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
1.20(6H, d, J=7 Hz), 1.25(3H, t, J=8 Hz), 1.52(3H, t, J=7 Hz), 2.29(1H, sept, J=7 Hz), 2.72(2H, q, J=8 Hz), 4.0(2H, s), 4.21(2H, q, J=7 Hz), 7.47(1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.64-7.68(2H, m), 7.76-7.78(3H, m), 8.51(2H, s), 8.70(1H, d, J=2 Hz).

[0367] 工程５：前記実施例４０の工程５における２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－４－エチル－２－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例４０の工程５と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－４－エチル－２－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミド（収率：６１％）を得た。

[0368] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
1.19(6H, d, J=7 Hz), 1.22(3H, t, J=8 Hz), 1.50(3H, t, J=7 Hz), 2.29(1H, sept, J=7 Hz), 2.69(2H, q, J=8 Hz), 3.91(2H, s), 4.20(2H, q, J=7 Hz), 4.78(2H, br), 7.37-7.40(2H, m), 7.44-7.51(2H, m), 7.56(1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.63(1H, dd, J=8, 2 Hz), 8.50(2H, s), 8.57(1H, d, J=2 Hz).

[0369] 工程６：前記実施例４０の工程６における２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドの代わりに２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－４－エチル－２－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドを用いて実施例４０の工程６と同様に反応・処理し、３－｛２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－４－エチル－２－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン（収率：５６％）を淡黄色アモルファスとして得た。

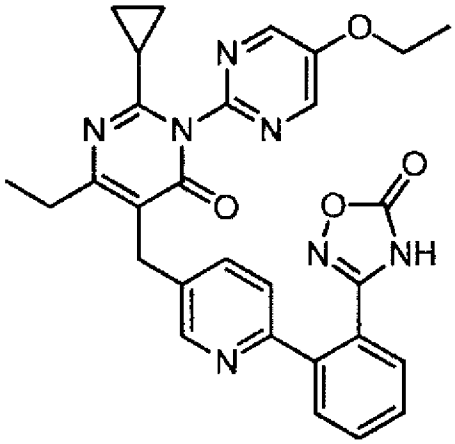
[0370] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

1.19(6H, d, J=7 Hz), 1.24(3H, t, J=8 Hz), 1.51(3H, t, J=7 Hz), 2.28(1H, sept, J=7 Hz), 2.69(2H, q, J=8 Hz), 3.93(2H, s), 4.22(2H, q, J=7 Hz), 7.30(1H, d, J=8 Hz), 7.37-7.41(2H, m), 7.49(1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.67(1H, d, J=8 Hz), 7.77(1H, dd, J=8, 2 Hz), 8.39(1H, d, J=2 Hz), 8.51(2H, s).

[0371] 実施例４５　３－｛２－｛５－｛［２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－４－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンの製造

[0372]

[化52]



[0373] 工程１：前記実施例４０の工程３におけるイソブチリルクロリドの代わりにシクロプロピルカルボニルクロリドを、（Ｚ）－３－アミノ－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝ヘキセン酸メチルの代わりに（Ｚ）－３－アミノ－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝ペンテン酸メチルを用いて実施例４０の工程３と同様に反応した。実施例４０の工程３と同様に後処理し、（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－シクロプロパンカルボキサミド－２－ペンテン酸メチル（２段階収率：３．７％）を粗生成物として得た。

[0374] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：
0.85-0.90(2H, m), 1.05-1.08(3H, m), 1.16(3H, t, J=8 Hz), 2.98(2H, q, J=8 Hz), 3.72(3H, s), 3.77(2H, s), 7.49(1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.59(1H, dd, J=8, 2 Hz), 7.66-7.72(2H, m), 7.79(1H, d, J=8 Hz), 7.83(1H, d, J=8 Hz), 8.62(1H, d, J=2 Hz), 12.1(1H, s).

[0375] 工程２：前記実施例４０の工程４における（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－イソブチラミド－２－ヘキセン酸メチルの代わりに（Ｚ）－２－｛［６－（２－シアノフェニル）ピリジン－３－イル］メチル｝－３－シクロプロパンカルボキサミド－２－ペンテン酸メチルを用いて実施例４０の工程４と同様に反応・処理し、
２－｛５－｛［２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－

イル）－４－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリル（収率：１３％）を得た。

[0376] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.82-0.88(2H, m), 1.08-1.15(1H, m), 1.18(3H, t, J = 8 Hz),1.23-1.28(2H, m), 1.50(3H, t, J=7 Hz), 2.63(2H, q, J=8 Hz), 3.95(2H, s), 4.21(2H, q, J=7 Hz), 7.44-7.48(1H, m), 7.64-7.66(2H, m), 7.76-7.78(3H, m), 8.53(2H, s), 8.7(1H, d, J=2 Hz).

[0377] 工程３：前記実施例４０の工程５における２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルの代わりに２－｛５－｛［２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－４－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝ベンゾニトリルを用いて実施例４０の工程５と同様に反応・処理し、２－｛５－｛［２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－４－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミド（収率：５２％）を得た。

[0378] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.82-0.88(2H, m), 1.04-1.12(1H, m), 1.15(3H, t, J=8 Hz), 1.22-1.28(2H, m), 1.50(3H, t, J=7 Hz), 2.62(2H, q, J=8 Hz), 3.90(2H, s), 4.21(2H, q, J=7 Hz), 4.76(2H, br), 7.38-7.40(2H, m), 7.47-7.51(2H, m), 7.57(1H, d, J=8 Hz), 7.61(1H, d, J=8 Hz), 8.53(2H, s), 8.57(1H, s).

[0379] 工程４：前記実施例４０の工程６における２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝－Ｎ’－ヒドロキシベンズイミダミドの代わりに２－｛５－｛［２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－４－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－

イル｝－N’－ヒドロキシベンズイミダミドを用いて実施例４０の工程６と同様に反応・処理し、３－｛２－｛５－｛［２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－４－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オンを淡黄色アモルファスとして得た（収率：４５％）。

[0380] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、400MHz）δ：

0.82-0.90(2H, m), 1.08-1.11(1H, m), 1.18(3H, t, J=8 Hz),1.23-1.26(2H, m), 1.51(3H, t, J=7 Hz), 2.63(2H, q, J=8 Hz), 3.91(2H, s), 4.21(2H, q, J=7 Hz), 7.31(1H, d, J=8 Hz), 7.37-7.44(2H, m), 7.51(1H, dd, J=8, 2 Hz), 7.73(1H, d, J=8 Hz), 7.76(1H, dd, J=8, 2 Hz), 8.40(1H, d, J=2 Hz), 8.54(2H, s).

[0381] 試験例１：ウサギ摘出血管におけるアンジオテンシンII拮抗作用

本発明の化合物のアンジオテンシンIIタイプ１受容体に対する拮抗作用は、ウサギ摘出血管標本を用いてアンジオテンシンIIによる血管収縮反応に対する用量－反応曲線により算出した。即ち、ウサギ（New Zealand White：雄性，２．４～３．０ｋｇ）の胸部大動脈リング標本をKrebs-Henseleite液（組成：１１８ｍＭ　ＮａＣｌ，４．７ｍＭ　ＫＣｌ，２．５５ｍＭ　ＣａＣｌ$_2$，１．１８ｍＭ　ＭｇＳＯ$_4$，１．１８ｍＭ　ＫＨ$_2$ＰＯ$_4$，２４．８８ｍＭ　ＮａＨＣＯ$_3$，１１．１ｍＭ　D-glucose）で充填したマグヌス槽に懸垂し、各試験化合物の存在下（１ｎｍｏｌ／Ｌ～１０μｍｏｌ／Ｌ）のアンジオテンシンII（１０ｎＭ）収縮反応を得た。測定中はマグヌス槽内を３７℃に保温し、十分な混合ガス（９５％　Ｏ$_2$，５％　ＣＯ$_2$）で連続的に通気した。アンジオテンシンII収縮反応は、試験化合物の非存在下のアンジオテンシンII（０．１μＭ）による収縮に対する相対値（％）に換算した。

[0382] この結果、実施例に記載した化合物は、０．１μＭの濃度でアンジオテンシンII阻害活性を有していることが確認された。試験化合物の０．１μＭの濃度でのアンジオテンシンII（１０ｎＭ）の阻害率（％）を表１に示す。表

１からわかるように、本発明の化合物は強いアンジオテンシンII拮抗作用を有しており、その拮抗作用はテルミサルタンと同様であった。なお、同一条件でのテルミサルタンのアンジオテンシンII活性阻害率は８５．３％であった。

[0383] [表1]

実施例番号	０．１μＭの濃度でのアンジオテンシンII活性阻害率(%)
1	100
2	90.8
12	100
13	100
14	59.3
15	78.3
16	72.9
17	52.1
21	70.3
22	59.5
23	75.2
28	86.5
29	96.3
40	68.3
41	89.9

[0384] 試験例２：ＰＰＡＲγ活性化作用

本発明化合物のＰＰＡＲγに対するアゴニスト活性は、アフリカミドリザルの腎由来細胞株であるＣＯＳ７細胞（ＤＳファーマバイオメディカル、大阪）を用いたトランスフェクションアッセイ法により測定した。ＣＯＳ７細胞の培養は５％のCO_2濃度で行い、培養液には１０％のウシ胎児血清、グルタミン酸及び抗生物質を含有するＤＭＥＭ培地を用いた。

発現ベクターとしては、酵母の転写因子であるＧａｌ４のＤＮＡ結合領域と、ヒトＰＰＡＲγ２のリガンド結合領域を融合したキメラ体、即ち、Ｇａｌ４転写因子の１から１４７番目のアミノ酸及びヒトＰＰＡＲγ２の１８２から５０５番目のアミノ酸を融合したものを用いた。また、レポーターベクターとして、プロモーター領域に５個のＧａｌ４認識配列が含まれているホ

タルルシフェラーゼを用いた。細胞へのプラスミドのトランスフェクションはｊｅｔＰＥＩ(フナコシ、東京)を用いた方法により行った。更にβ－ガラクトシダーゼの発現ベクターを内部標準として用いた。

細胞へのトランスフェクションの後、試験化合物を添加したＤＭＥＭ培地(１％血清含有)に交換し，更に１６時間の培養を行った。その後、細胞溶解液中のルシフェラーゼ活性及びβ－ガラクトシダーゼ活性を測定した。

なお、本実験では試験化合物の溶解・希釈にはジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）を用い、細胞への処理の際はＤＭＥＭ培地（１％血清含有）中のＤＭＳＯ濃度が０．１％になるように調整した。陽性化合物としてロシグリタゾン（ALEXIS Corporation, Switzerland）を用い、ロシグリタゾン(３－１０μｍｏｌ／Ｌ)のルシフェラーゼ活性を１００％、試験化合物非添加時のルシフェラーゼ活性を０％とした時の各試験化合物（１－３０μｍｏｌ／Ｌ）のルシフェラーゼ活性から百分率（％）を算出した。各試験化合物の５０％効果濃度(ＥＣ$_{50}$、50% effect concentration)は統計解析プログラム、ＳＡＳ前臨床パッケージＶｅｒ５．０（SAS institute Japan Co., 東京）を用いて算出した。

[0385] この結果、実施例に記載した化合物は、３０μＭの濃度でＰＰＡＲγ活性化作用を有していることが確認された。これらのＥＣ$_{50}$の値を表２に示す。表２からわかるように、本発明の化合物は強力なＰＰＡＲγ活性化作用を有することが確認された。特に、表２中、いくつかの化合物はＥＣ$_{50}$の値が１μＭ未満であり、テルミサルタンよりも強力なＰＰＡＲγ活性化作用を有していた。また、いくつかの化合物について、ロシグリタゾンの最大活性に対する相対的な最大活性強度の結果を表３に示す。表３からわかるように、本発明の化合物はロシグリタゾンの２０～６９％の最大活性を示しており、ＰＰＡＲγに対する十分なアゴニスト作用を有することが確認された。特に、実施例４０、４１、４２、４３の化合物はテルミサルタンと同程度以上の４２～６９％の最大活性を有していた。なお、同一条件でのテルミサルタンのＰＰＡＲγ活性化作用はＥＣ$_{50}$の値は１～５μＭであった。また、ロシグリ

タゾンの最大活性に対するテルミサルタンの相対的な最大活性強度（% MAX vs Rosiglitazone）は３０～５０%であった。

[0386] [表2]

実施例番号	EC_{50}（μM）
6	1.36
15	3.61
17	3.12
18	3.39
19	1.50
20	0.85
21	0.45
22	1.55
23	0.76
24	1.46
25	0.82
26	0.38
27	0.67
32	2.74
40	0.40
41	0.56
42	0.65
43	0.59

[0387] [表3]

実施例番号	% MAX vs Rosiglitazone
40	69
41	65
42	53
43	42

[0388] 以上の結果より、本発明の化合物は強力なアンジオテンシンII受容体拮抗作用及びＰＰＡＲγ活性化作用を併せ持つことが確認された。従って、本発明の化合物及びその薬学的に許容される塩は、アンジオテンシンIIとＰＰＡＲγの関与する疾患、例えば、高血圧症、心疾患、狭心症、脳血管障害、脳循環障害、虚血性末梢循環障害、腎疾患、動脈硬化症、炎症性疾患、２型糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、シンドロームＸ、メタボ

リックシンドローム、高インスリン血症等の疾患の予防及び／又は治療剤の有効成分として好適に使用できることがわかった。

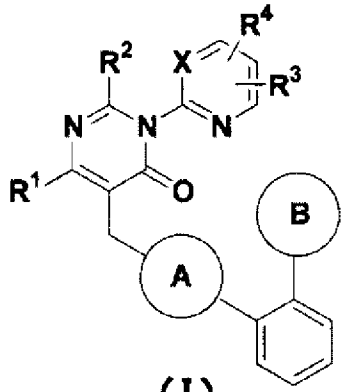
産業上の利用可能性

[0389] 本発明の一般式（Ｉ）で表されるフェニルピリジン誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、アンジオテンシンII受容体拮抗作用とＰＰＡＲγ活性化作用とを併せ持つ新規化合物であり、本発明は当該新規化合物及びそれを含有してなる医薬組成物を提供するものである。本発明の化合物は、アンジオテンシンIIとＰＰＡＲγの関与する疾患、例えば、高血圧症、心疾患、狭心症、脳血管障害、脳循環障害、虚血性末梢循環障害、腎疾患、動脈硬化症、炎症性疾患、２型糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、シンドロームＸ、メタボリックシンドローム、高インスリン血症等の疾患の予防及び／又は治療剤として有用な新規な医薬品の有効成分となり、産業上の利用可能性を有している。

請求の範囲

［請求項1］ 次の一般式（Ｉ）：

［化1］



(I)

〔式中、環Ａは、次式（II）又は次式（III）：

［化2］



(II) (III)

を示し、環Ｂは、次式（IV）又は次式（Ｖ）：

［化3］



(IV) (V)

を示し、

ＸはＣ－Ｒ^{5}又は窒素原子を示し、

Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1-3}$アルキル基又はＣ$_{5-6}$アルキル基を示し、

Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル基又はＣ$_{3-8}$シクロアルキル基を示し、

Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ

$_{1-6}$アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基又は置換基を有してもよいC_{1-6}アルコキシ基を示す。なお、式中の波線は隣接する基との結合位置であることを示している。〕

で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項2] 一般式（Ｉ）における環Ａが式（II）であり、環Ｂが式（Ｖ）である請求項１に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項3] 一般式（Ｉ）におけるＸが窒素原子であり、R^3、R^4が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基又はC_{1-6}アルコキシ基である請求項１又は２に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項4] 一般式（Ｉ）におけるR^3、R^4が、それぞれ独立して、水素原子、又はC_{1-6}アルコキシ基である請求項３に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項5] 一般式（Ｉ）で表される化合物が、

３－｛２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

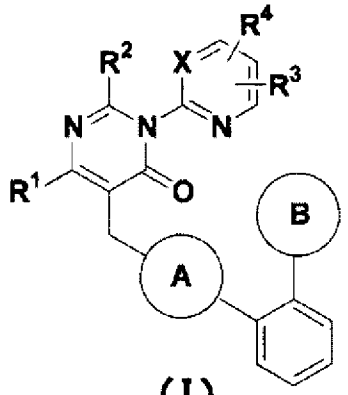
３－｛２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－ペンチル－１，６－ジヒドロピリミジン－５－イル］メチル｝ピリジン－２－イル｝フェニル｝－１，２，４－オキサジアゾール－５（４Ｈ）－オン、

３－｛２－｛５－｛［２－シクロプロピル－１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－６－オキソ－４－ペンチル－１，６－ジヒドロ

ピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、
３ー｛２ー｛５ー｛［１ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー４ーエチルー２ーイソプロピルー６ーオキソー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、及び、
３ー｛２ー｛５ー｛［２ーシクロプロピルー１ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー４ーエチルー６ーオキソー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン
からなる群から選ばれる化合物である、請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

［請求項6］ 次の一般式（Ｉ）：

［化4］



(I)

〔式中、環Ａは、次式（II）又は次式（III）：

［化5］



(II) (III)

を示し、環Ｂは、次式（IV）又は次式（Ｖ）：

[化6]



(IV) , (V)

を示し、

XはC－R^{5}又は窒素原子を示し、

R^{1}は、C$_{1-6}$アルキル基を示し、

R^{2}は、C$_{1-6}$アルキル基又はC$_{3-8}$シクロアルキル基を示し、

R^3、R^4、R^{5}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、C$_{1-6}$アルキル基、ハロC$_{1-6}$アルキル基又は置換基を有してもよいC$_{1-6}$アルコキシ基を示す。なお、式中の波線は隣接する基との結合位置であることを示している。〕

で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物、及び製薬上許容される担体を含有してなる医薬組成物。

[請求項7] 一般式（Ｉ）におけるR^{1}が、C$_{1-3}$アルキル基又はC$_{5-6}$アルキル基である請求項６に記載の医薬組成物。

[請求項8] 一般式（Ｉ）における環Ａが式（II）であり、環Ｂが式（Ｖ）である請求項６又は７に記載の医薬組成物。

[請求項9] 一般式（Ｉ）におけるＸが窒素原子であり、R^3、R^{4}が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、C$_{1-6}$アルキル基、ハロC$_{1-6}$アルキル基又はC$_{1-6}$アルコキシ基である請求項６～８のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項10] 一般式（Ｉ）におけるR^3、R^{4}が、それぞれ独立して、水素原子、又はC$_{1-6}$アルコキシ基である請求項９に記載の医薬組成物。

[請求項11] 一般式（Ｉ）で表される化合物が、

３－｛２－｛５－｛［１－（５－エトキシピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－オキソ－４－プロピル－１，６－ジヒドロピ

リミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、
３ー｛２ー｛５ー｛［２ーシクロプロピルー１ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー６ーオキソー４ープロピルー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、
３ー｛２ー｛５ー｛［１ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー２ーイソプロピルー６ーオキソー４ーペンチルー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、
３ー｛２ー｛５ー｛［２ーシクロプロピルー１ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー６ーオキソー４ーペンチルー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、
３ー｛２ー｛５ー｛［１ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー４ーエチルー２ーイソプロピルー６ーオキソー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン、及び、
３ー｛２ー｛５ー｛［２ーシクロプロピルー１ー（５ーエトキシピリミジンー２ーイル）ー４ーエチルー６ーオキソー１，６ージヒドロピリミジンー５ーイル］メチル｝ピリジンー２ーイル｝フェニル｝ー１，２，４ーオキサジアゾールー５（４Ｈ）ーオン
からなる群から選ばれる化合物である、請求項６～１０のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［請求項12］　アンジオテンシンII受容体拮抗作用及びＰＰＡＲγ活性化作用を併せ持つ、請求項６～１１のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［請求項13］　循環器系疾患の予防及び／又は治療剤である、請求項６～１１のいずれか１項に記載の医薬組成物。

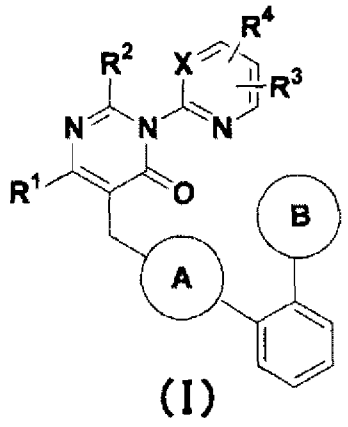
[請求項14] 循環器系疾患が、高血圧症、心疾患、狭心症、脳血管障害、脳循環障害、虚血性末梢循環障害、腎疾患又は動脈硬化症である請求項１３に記載の医薬組成物。

[請求項15] 代謝性疾患の予防及び／又は治療剤である、請求項６～１１のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項16] 代謝性疾患が、２型糖尿病、糖尿病性合併症（糖尿病網膜症、糖尿病性神経障害又は糖尿病性腎症）、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム又は高インスリン血症である請求項１５に記載の医薬組成物。

[請求項17] 治療を必要としている患者に、次の一般式（Ｉ）：

[化7]



(I)

〔式中、環Ａは、次式（II）又は次式（III）：

[化8]



(II) (III)

を示し、環Ｂは、次式（IV）又は次式（Ｖ）：

[化9]



(IV) , (V)

を示し、

XはC－R^{5}又は窒素原子を示し、

R^{1}は、C$_{1-6}$アルキル基を示し、

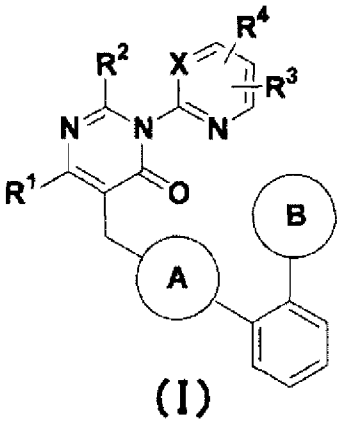
R^{2}は、C$_{1-6}$アルキル基又はC$_{3-8}$シクロアルキル基を示し、

R^3、R^4、R^{5}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、C$_{1-6}$アルキル基、ハロC$_{1-6}$アルキル基又は置換基を有してもよいC$_{1-6}$アルコキシ基を示す。なお、式中の波線は隣接する基との結合位置であることを示している。〕

で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする循環器系疾患の予防及び／又は治療方法。

[請求項18] 治療を必要としている患者に、次の一般式（Ｉ）：

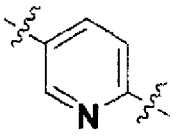
[化10]



(I)

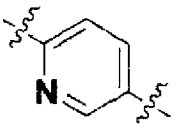
〔式中、環Ａは、次式（II）又は次式（III）：

[化11]



(II)

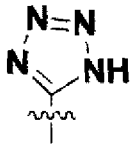
,



(III)

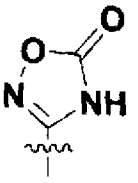
を示し、環Ｂは、次式（IV）又は次式（Ｖ）：

[化12]



(IV)

,



(V)

を示し、

ＸはＣ－Ｒ^{5}又は窒素原子を示し、

Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル基を示し、

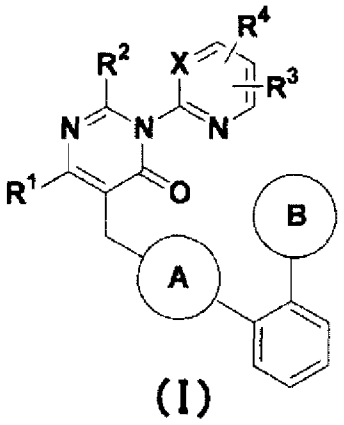
Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル基又はＣ$_{3-8}$シクロアルキル基を示し、

Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、ハロＣ$_{1-6}$アルキル基又は置換基を有してもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ基を示す。なお、式中の波線は隣接する基との結合位置であることを示している。〕

で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする代謝性疾患の予防及び／又は治療方法。

[請求項19] 治療を必要としている患者に、次の一般式（Ｉ）：

[化13]



(I)

〔式中、環Ａは、次式（II）又は次式（III）：

[化14]



(II) (III)

を示し、環Ｂは、次式（IV）又は次式（Ｖ）：

[化15]



(IV) (V)

を示し、

ＸはＣ－Ｒ^{5}又は窒素原子を示し、

Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル基を示し、

Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル基又はＣ$_{3-8}$シクロアルキル基を示し、

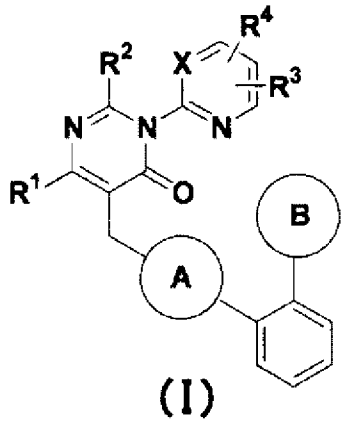
Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、ハロＣ$_{1-6}$アルキル基又は置換基を有してもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ基を示す。なお、式中の波線は隣接する基との結合位

置であることを示している。〕

で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする循環器系疾患及び代謝性疾患の予防及び／又は治療方法。

[請求項20] 循環器系疾患の予防及び／又は治療に用いるための、次の一般式（Ｉ）：

[化16]



(I)

〔式中、環Ａは、次式（II）又は次式（III）：

[化17]



(II) (III)

を示し、環Ｂは、次式（IV）又は次式（Ｖ）：

[化18]



(IV) (V)

を示し、

XはC－R^5又は窒素原子を示し、

R^1は、C_{1-6}アルキル基を示し、

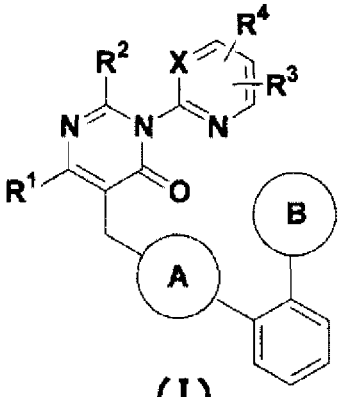
R^2は、C_{1-6}アルキル基又はC_{3-8}シクロアルキル基を示し、

R^3、R^4、R^5は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基又は置換基を有してもよいC_{1-6}アルコキシ基を示す。なお、式中の波線は隣接する基との結合位置であることを示している。〕

で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項21] 代謝性疾患の予防及び／又は治療に用いるための、次の一般式（I）：

[化19]



(I)

〔式中、環Aは、次式（II）又は次式（III）：

[化20]



(II) (III)

を示し、環Bは、次式（IV）又は次式（V）：

[化21]



(IV) , (V)

を示し、

XはC－R^{5}又は窒素原子を示し、

R^{1}は、C$_{1-6}$アルキル基を示し、

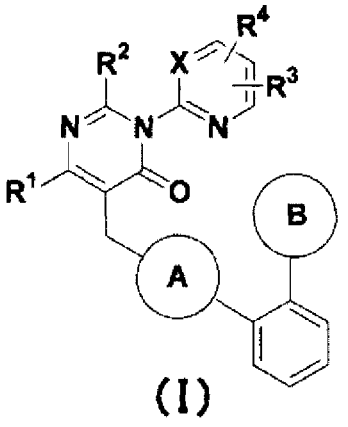
R^{2}は、C$_{1-6}$アルキル基又はC$_{3-8}$シクロアルキル基を示し、

R^3、R^4、R^{5}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、C$_{1-6}$アルキル基、ハロC$_{1-6}$アルキル基又は置換基を有してもよいC$_{1-6}$アルコキシ基を示す。なお、式中の波線は隣接する基との結合位置であることを示している。〕

で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項22] 循環器系疾患及び代謝性疾患の予防及び／又は治療に用いるための、次の一般式（Ｉ）：

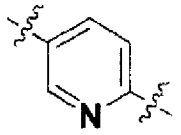
[化22]



(I)

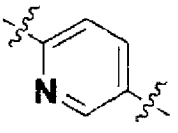
〔式中、環Ａは、次式（II）又は次式（III）：

[化23]



(II)

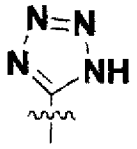
,



(III)

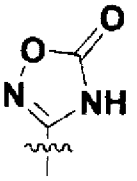
を示し、環Ｂは、次式（IV）又は次式（Ｖ）：

[化24]



(IV)

,



(V)

を示し、

ＸはＣ－Ｒ^{5}又は窒素原子を示し、

Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル基を示し、

Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル基又はＣ$_{3-8}$シクロアルキル基を示し、

Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、ハロＣ$_{1-6}$アルキル基又は置換基を有してもよいＣ$_{1-6}$アルコキシ基を示す。なお、式中の波線は隣接する基との結合位置であることを示している。]

で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。