

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006 年 10 月 12 日 (12.10.2006)

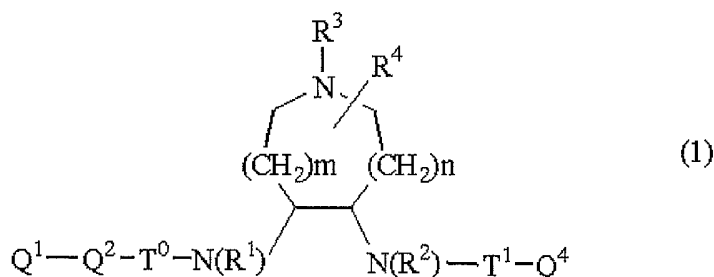
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/106963 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 413/14 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) C07D 513/04 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/306930
- (22) 国際出願日: 2006 年 3 月 31 日 (31.03.2006)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2005-100335 2005 年 3 月 31 日 (31.03.2005) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1038234 東京都中央区日本橋 3 丁目 1 4 番 1 0 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 望月 明慶 (MOCHIZUKI, Akiyoshi) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 永田 勉 (NAGATA, Tsutomu) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 6 号 共同ビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: TRIAMINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: トリアミン誘導体



heterocyclic group, etc.; Q^2 is a single bond, a linear or branched C_1 - C_6 alkylene, a linear or branched C_2 - C_6 alkenylene, etc.; each of R^3 and R^4 is an alkyl, etc.; each of m and n is a number of 0 to 3; Q^4 is an aryl; and each of T^0 and T^1 is carbonyl, etc., and provided pharmaceuticals comprising any of the compounds.

(57) 要約: 本発明の目的は、強力な F X a 阻害作用を有し、経口投与で優れた抗血栓効果を示す新規な化合物を提供すること。一般式 (1) [式中、 R^1 および R^2 は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し; Q^1 は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基等を示し; Q^2 は、単結合、直鎖状もしくは分枝状の炭素数 1~6 のアルキレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数 2~6 のアルケニレン基等を示し; R^3 及び R^4 はアルキル基等を示し; m および n は 0~3 の数値を示し; Q^4 はアリール基を示し; T^0 及び T^1 はカルボニル基等を示す] で表される化合物及びこれを含有する医薬。

明 細 書

トリアミン誘導体

技術分野

- [0001] 本発明は、活性化血液凝固第X因子(以下、FXaと略す)を阻害して強力な抗血液凝固作用を示し経口投与も可能な新規な化合物またはそれを有効成分として含有する血液凝固抑制剤または血栓もしくは塞栓の予防および／または治療剤に関する。

背景技術

- [0002] 不安定狭心症、脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、バージェー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁置換後の血栓形成、血行再建後の再閉塞および体外循環時の血栓形成などは血液凝固能の亢進が重要な要因の一つであることから、用量反応性に優れ、持続性があり、出血の危険が低く、副作用の少ない、経口投与でも直ちに十分な効果が得られる優れた抗凝固薬が求められている(非特許文献1)。

様々な作用機作に基づく抗凝固薬の研究の中から、FXa阻害薬は優れた抗凝固薬となる可能性が示唆されている。血液凝固系は多段階の酵素反応による増幅過程を経て大量のトロンビンが産生され、不溶性のフィブリンを生成する一連の反応である。内因系においては接触因子の活性化に引き続き多段階の反応の後に、活性化第VIII因子、カルシウムイオンの存在下にリン脂質膜上で活性化第IX因子が第X因子を活性化する。また、外因系においては組織因子の存在下に活性化第VII因子が第X因子を活性化する。即ち、凝固系の中での第X因子のFXaへの活性化がトロンビン生成において必須の反応である。両系において活性化された第X因子(FXa)はプロトロンビンを限定分解しトロンビンを生成する。生成したトロンビンは上流の凝固因子を活性化するため、トロンビンの生成はさらに増幅される。上記のようにFXaよりも上流の凝固系は内因系、外因系に分かれるため、FXaよりも上流の凝固系酵素を阻害したのではFXaの産生を十分に抑制し得ず、結果としてトロンビンを産生してしまうことになる。また、凝固系は自己増幅反応であることから、生成したトロンビンを阻

害するよりも上流に位置するFXaの阻害により効率良く凝固系の抑制が達成され得る(非特許文献2)。FXa阻害薬の優れるもう一つの点は、血栓モデルで有効な用量と実験的出血モデルでの出血時間を延長させる用量との乖離の大きいことことであり、この実験結果よりFXa阻害薬は出血の危険の少ない抗凝固薬であると考えられる。

FXa阻害薬として様々な化合物が報告されているが、一般にアンチトロンビンIIIやアンチトロンビンIII依存性のペントサッカライドなどは、生体内で血栓形成に実際の役割を果たしているプロトロンビナーゼ複合体を阻害出来ないことが知られ(非特許文献3～5)、さらに経口投与では有効性を示さない。吸血動物であるダニやヒルより単離されたチックアンチコアギュラントペプチド(TAP)(非特許文献3)およびアンチスタシン(AST)(非特許文献4)もFXaを阻害し静脈血栓モデルから動脈血栓モデルまで抗血栓効果を示すが、これらは高分子のペプチドであり経口投与では無効である。この様にアンチトロンビンIII非依存性に凝固因子を直接阻害する経口投与可能な低分子のFXa阻害薬の開発が行われてきた。

非特許文献1:Thrombosis Research、68巻、507－512頁、1992年

非特許文献2:Thrombosis Research、15巻、617－629頁、1979年

非特許文献3:Science、248巻、593－596頁、1990年

非特許文献4:Journal of Biological Chemistry、263巻、10162－10167頁、1988年

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0003] 従って、本発明の目的は、強力なFXa阻害作用を有し、経口投与で優れた吸収性を示す新規な化合物を提供することにある。

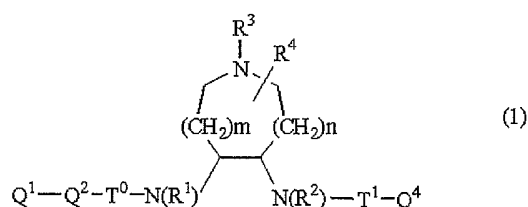
課題を解決するための手段

- [0004] 本発明者らは、新規なFXa阻害薬の合成ならびに薬理作用の検討をした結果、強いFXa阻害作用ならびに強い抗凝固作用を示すトリアミン誘導体、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを見出した。さらに、これらの化合物は、経口投与においても優れた吸収性を示して強くFXaを阻害し、強力な抗凝固作用および抗血栓作用を示すことから、血栓・塞栓に基づく種々の疾病の予防薬並びに治療薬

として有用であることを見出し本発明を完成した。

[0005] すなわち、本発明は、一般式(1)

[0006] [化1]



[式中、 R^1 および R^2 は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し；

Q^1 は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

Q^2 は、単結合、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルキレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルケニレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニレン基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

R^3 および R^4 は、環上の炭素原子または窒素原子上に置換し、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニル

アルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアリルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1~3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、ハロゲン原子が置換していてもよいアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアリル基、N-アルキルカルバモイルオキシアリル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアリル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニルオキシアリル基、アリール基、アラリル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環基、置換基を有してもよい3~6員の複素環アルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキソ基、カルバモイルオキシ基、アラリルオキシ基、カルボキシアリルオキシ基、アルコキシカルボニルアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアリル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアリルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアリルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲンアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアリルスルホニル基、ヒドロキシアリルスルホニル基、アルコキシアリル

キルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環オキシ基、N-アルキルアミノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、N-アリールカルバモイル基、N-3～6員の複素環カルバモイル基、N-アルキル-N-アリールカルバモイル基、N-アルキル-N-3～6員の複素環カルバモイル基、N-アリールカルバモイルアルキル基、N-3～6員の複素環カルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アリールカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-3～6員の複素環カルバモイルアルキル基、N-アルキルアミノオキサリル基、N, N-ジアルキルアミノオキサリル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N, N-ジアルキルアミノカルボチオイル基、アルコキシアルキル(チオカルボニル)基、アルキルチオアルキル基またはN-アシル-N-アルキルアミノアルキル基を示すか、あるいは、 R^3 および R^4 は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、炭素数1～5のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。)を示し;

mおよびnは各々独立して0～3の整数を示し;

Q^4 は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるアリールアルキニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し;

T^0 はカルボニル基またはチオカルボニル基を示し;

T^1 は、カルボニル基、スルホニル基、基-C(=O)-C(=O)-N(R')-、基-C(=S)-C(=O)-N(R')-、基-C(=O)-C(=S)-N(R')-、基-C(=S)-C(=S)-N(R')-(基中、R'は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ

基を示す。)、基- $C(=O)-A^1-N(R'')$ -(基中、 A^1 は置換基を有することもある炭素数1~5のアルキレン基を示し、 R'' は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基- $C(=O)-NH-$ 、基- $C(=S)-NH-$ 、基- $C(=O)-NH-NH-$ 、基- $C(=O)-A^2-C(=O)-$ -(基中、 A^2 は単結合または炭素数1~5のアルキレン基を示す。)、基- $C(=O)-A^3-C(=O)-NH-$ -(基中、 A^3 は炭素数1~5のアルキレン基を示す。)、基- $C(=O)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$ 、基- $C(=S)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$ -(基中、 R^a は水素原子、アルキル基またはアルカノイル基を示し、 R^b は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基- $C(=O)-N=N-$ 、基- $C(=S)-N=N-$ 、基- $C(=NOR^c)-C(=O)-N(R^d)-$ -(基中、 R^c は水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アリール基またはアリールキル基を示し、 R^d は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基- $C(=N-N(R^e)(R^f))-C(=O)-N(R^g)-$ -(基中、 R^e および R^f は各々独立して、水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アルキル(チオカルボニル)基を示し、 R^g は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基- $C(=O)-NH-C(=O)-$ 、基- $C(=S)-NH-C(=O)-$ 、基- $C(=O)-NH-C(=S)-$ 、基- $C(=S)-NH-C(=S)-$ 、基- $C(=O)-NH-SO_2-$ 、基- SO_2-NH- 、基- $C(=NCN)-NH-C(=O)-$ 、基- $C(=S)-C(=O)-$ またはチオカルボニル基を示す。]で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを提供するものである。

[0007] また、本発明は、上記一般式(1)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する医薬、特に活性化血液凝固第X因子阻害剤、血液凝固抑制剤、血栓または塞栓の予防および／または治療剤、さらには脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再開塞、全身性炎症性反応症候群(SIRS)、多臓器不全(MODS)、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防および／または治療剤を提供するものである。

また本発明は、上記一般式(1)で表される化合物(1)を製造するための中間体を

提供するものである。

また本発明は、上記一般式(1)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの医薬製造のための使用を提供するものである。

さらに本発明は上記一般式(1)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの有効量を投与することを特徴とする血栓または塞栓の処置方法を提供するものである。

発明の効果

- [0008] 本発明のトリアミン誘導体は、強力な活性化血液凝固第X因子の阻害作用を示し、優れた経口吸収性を示すので、医薬、活性化血液凝固第X因子阻害剤、血液凝固抑制剤、血栓または塞栓の予防および／または治療剤、血栓性疾患の予防および／または治療薬、さらには脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群(SIRS)、多臓器不全(MODS)、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防および／または治療剤として有用である。

発明を実施するための最良の形態

- [0009] 以下に、一般式(1)で表される本発明のトリアミン誘導体における置換基について説明する。

<基 Q^4 について>

基 Q^4 は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるアリールアルキニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を意味する。

- [0010] 基 Q^4 において、アリール基としては、炭素数6～14のアリール基、例えばフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等を挙げることができる。アリールアルケニル基とは、炭素数6～14のアリール基と炭素数2～6のアルケニレン基とで構成

する基を意味し、例えばスチリル基等を挙げることができる。アリールアルキニル基としては、炭素数6～14のアリール基と炭素数2～6のアルキニレン基で構成する基を意味し、例えばフェニルエチニル基等を挙げることができる。

[0011] ヘテロアリール基は、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を有する芳香族性の1価の基を意味し、総員数5または6のヘテロアリール基、例えばピリジル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、ピリミジニル基、テトラゾリル基等を挙げることができる。ヘテロアリールアルケニル基は、上記のヘテロアリール基と炭素数2～6のアルケニレン基とで構成する基を意味し、例えばチエニルエテニル基、ピリジルエテニル基等を挙げることができる。

[0012] 飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基は、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素が1価の基となったものを示し、その飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素とは、同種もしくは異種の飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素が2～3個縮合して形成された2環性または3環性の縮合炭化水素を示す。その場合の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素とは、例えばシクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、ベンゼン等を挙げることができる。飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基の具体的な例としては、インデニル基、インダニル基、テトラヒドロナフチル基、ナフチル基等を挙げることができる。なお、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基が一般式(1)中のT¹と結合する位置は特に限定されない。

[0013] 飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基とは、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環が1価の基となったものを示し、その飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環は以下の1)～3)を示す。

1) 同種もしくは異種の飽和または不飽和の5～7員の複素環が2～3個縮合して形成された2環性または3環性の縮合複素環、

2) 1個の飽和または不飽和の5～7員の複素環と1～2個の飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素が縮合して形成された2環性または3環性の縮合複素環、お

よび

3) 2個の飽和または不飽和の5～7員の複素環と1個の飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素が縮合して形成された3環性の縮合複素環。

上記の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基が一般式(1)中のT¹と結合する位置は特に限定されない。

[0014] 上記の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環とは、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を有する複素環を示し、フラン、ピロール、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、チアゾール、チアジアゾール、フラザン、ピラン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、オキサジン、オキサジアジン、モルホリン、チアジン、チアジアジン、チオモルホリン、テトラゾール、トリアゾール、トリアジン、チアジアジン、オキサジアジン、アゼピン、ジアゼピン、トリアゼピン、チアゼピン、オキサゼピン等を具体例として挙げることができる。また、飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素とは、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基の説明において例示した飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素と同じものを示す。飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基の具体例としては、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、インドリニル基、イソインドリル基、イソインドリニル基、インダゾリル基、キノリル基、ジヒドロキノリル基、4-オキソジヒドロキノリル基(ジヒドロキノリン-4-オン)、テトラヒドロキノリル基、イソキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、4H-4-オキソベンゾピラニル基、3, 4-ジヒドロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、4H-キノリジニル基、キナゾリニル基、ジヒドロキナゾリニル基、テトラヒドロキナゾリニル基、キノキサリニル基、テトラヒドロキノキサリニル基、シンノリニル基、テトラヒドロシンノリニル基、インドリジニル基、テトラヒドロインドリジニル基、ベンゾチアゾリル基、テトラヒドロベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ナフチリジニル基、テトラヒドロナフチリジニル基、チエノピリジニル基、テトラヒドロチエノピリジニル基、チアゾロピリジニル基、テトラヒドロチアゾロピリジニル基、チアゾロピリダジニル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニル基、ピロロピ

リジル基、ジヒドロピロロピリジル基、テトラヒドロピロロピリジル基、ピロロピリミジニル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、ピリドキナゾリニル基、ジヒドロピリドキナゾリニル基、ピリドピリミジニル基、テトラヒドロピリドピリミジニル基、ピラノチアゾリル基、ジヒドロピラノチアゾリル基、フロピリジル基、テトラヒドロフロピリジル基、オキサゾロピリジル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基、オキサゾロピリダジニル基、テトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、ピロロチアゾリル基、ジヒドロピロロチアゾリル基、ピロロオキサゾリル基、ジヒドロピロロオキサゾリル基、チエノピロリル基、チアゾロピリミジニル基、4-オキシテトラヒドロシンノリニル基、1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、1, 2, 4-ベンゾオキサジアジニル基、シクロペンタピラニル基、チエノフラニル基、フロピラニル基、ピリドオキサジニル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾピリジル基、テトラヒドロイミダゾピリジル基、ピラジノピリダジニル基、ベンズイソキノリル基、フロシンノリル基、ピラゾロチアゾロピリダジニル基、テトラヒドロピラゾロチアゾロピリダジニル基、ヘキサヒドロチアゾロピリダジノピリダジニル基、イミダゾトリアジニル基、オキサゾロピリジル基、ベンゾオキセピニル基、ベンゾアゼピニル基、テトラヒドロベンゾアゼピニル基、ベンゾジアゼピニル基、ベンゾトリアゼピニル基、チエノアゼピニル基、テトラヒドロチエノアゼピニル基、チエノジアゼピニル基、チエノトリアゼピニル基、チアゾロアゼピニル基、テトラヒドロチアゾロアゼピニル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基等を挙げることができる。

- [0015] 上記の縮合複素環式基の縮合形式には特に制限はなく、例えばナフチリジニル基では、1, 5-, 1, 6-, 1, 7-, 1, 8-, 2, 6-または2, 7-ナフチリジニル基のいずれでもよく、チエノピリジル基では、チエノ[2, 3-b]ピリジル基、チエノ[2, 3-c]ピリジル基、チエノ[3, 2-b]ピリジル基、チエノ[3, 2-c]ピリジル基、チエノ[3, 4-b]ピリジル基、チエノ[3, 4-c]ピリジル基のいずれでもよく、チエノピロリル基では、チエノ[2, 3-b]ピロリル基、チエノ[2, 3-b]ピロリル基のいずれでもよく、チアゾロピリジル基では、チアゾロ[4, 5-b]ピリジル基、チアゾロ[4, 5-c]ピリジル基、チアゾロ[5, 4-b]ピリジル基、チアゾロ[5, 4-c]ピリジル基、チアゾロ[3, 4-a]ピリ

シル基、チアゾロ[3, 2-a]ピリジル基のいずれでもよく、チアゾロピリダジニル基では、チアゾロ[4, 5-c]ピリダジニル基、チアゾロ[4, 5-d]ピリダジニル基、チアゾロ[5, 4-c]ピリダジニル基、チアゾロ[3, 2-b]ピリダジニル基のいずれでもよく、ピロロピリジル基では、ピロロ[2, 3-b]ピリジル基、ピロロ[2, 3-c]ピリジル基、ピロロ[3, 2-b]ピリジル基、ピロロ[3, 2-c]ピリジル基、ピロロ[3, 4-b]ピリジル基、ピロロ[3, 4-c]ピリジル基のいずれでもよく、ピリドピリミジニル基では、ピリド[2, 3-d]ピリミジニル基、ピリド[3, 2-d]ピリミジニル基、ピリド[3, 4-d]ピリミジニル基、ピリド[4, 3-d]ピリミジニル基、ピリド[1, 2-c]ピリミジニル基、ピリド[1, 2-a]ピリミジニル基のいずれでもよく、ピラノチアゾリル基では、ピラノ[2, 3-d]チアゾリル基、ピラノ[4, 3-d]チアゾリル基、ピラノ[3, 4-d]チアゾリル基、ピラノ[3, 2-d]チアゾリル基のいずれでもよく、フロピリジル基では、フロ[2, 3-b]ピリジル基、フロ[2, 3-c]ピリジル基、フロ[3, 2-b]ピリジル基、フロ[3, 2-c]ピリジル基、フロ[3, 4-b]ピリジル基、フロ[3, 4-c]ピリジル基のいずれでもよく、オキサゾロピリジル基では、オキサゾロ[4, 5-b]ピリジル基、オキサゾロ[4, 5-c]ピリジル基、オキサゾロ[5, 4-b]ピリジル基、オキサゾロ[5, 4-c]ピリジル基、オキサゾロ[3, 4-a]ピリジル基、オキサゾロ[3, 2-a]ピリジル基のいずれでもよく、オキサゾロピリダジニル基では、オキサゾロ[4, 5-c]ピリダジニル基、オキサゾロ[4, 5-d]ピリダジニル基、オキサゾロ[5, 4-c]ピリダジニル基、オキサゾロ[3, 4-b]ピリダジニル基のいずれでもよく、ピロロチアゾリル基では、ピロロ[2, 1-b]チアゾリル基、ピロロ[1, 2-c]チアゾリル基、ピロロ[2, 3-d]チアゾリル基、ピロロ[3, 2-d]チアゾリル基、ピロロ[3, 4-d]チアゾリル基のいずれでもよく、ピロロオキサゾリル基では、ピロロ[2, 1-b]オキサゾリル基、ピロロ[1, 2-c]オキサゾリル基、ピロロ[2, 3-d]オキサゾリル基、ピロロ[3, 2-d]オキサゾリル基、ピロロ[3, 4-d]オキサゾリル基のいずれでもよく、ベンゾアゼピニル基では、1H-1-ベンゾアゼピニル基、1H-2-ベンゾアゼピニル基、1H-3-ベンゾアゼピニル基のいずれでもよく、また4, 5-ジヒドロ-1-オキソ-1H-2-ベンゾアゼピニル基のごとくジヒドロ-オキソ誘導体型のベンゾアゼピニル基でもよく、ベンゾジアゼピニル基では、1H-1, 3-ベンゾジアゼピニル基、1H-1, 4-ベンゾジアゼピニル基、1H-1, 5-ベンゾジアゼピニル基のいずれでもよく、また4, 5

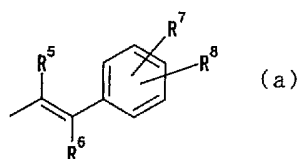
ージヒドロー4ーオキソー1H-1, 3-ベンゾジアゼピニル基のごとくジヒドローオキソ誘導体型のベンゾジアゼピニル基でもよく、ベンゾトリアゼピニル基では、1H-1, 3, 4-ベンゾトリアゼピニル基、1H-1, 3, 5-ベンゾトリアゼピニル基のいずれでもよく、また4, 5-ジヒドロー5-オキソー1H-1, 3, 4-ベンゾトリアゼピニル基のごとくジヒドローオキソ誘導体型のベンゾトリアゼピニル基でもよく、チエノアゼピニル基では、チエノ[2, 3-b]アゼピニル基、チエノ[2, 3-c]アゼピニル基、チエノ[2, 3-d]アゼピニル基、チエノ[3, 2-c]アゼピニル基、チエノ[3, 2-b]アゼピニル基のいずれでもよく、また5, 6, 7, 8-テトラヒドロー4-オキソー4H-チエノ[3, 2-c]アゼピニル基のごとくジヒドローオキソ誘導体型のチエノアゼピニル基でもよく、チエノジアゼピニル基やチエノトリアゼピニル基においても同様にいずれの縮合型のものでもよく、またジヒドローオキソ誘導体型のものでもよく、ベンゾチアゼピニル基では、1H-1-ベンゾチアゼピニル基、1H-2-ベンゾチアゼピニル基、1H-3-ベンゾチアゼピニル基のいずれでもよく、また4, 5-ジヒドロー1-オキソー1H-2-ベンゾチアゼピニル基のごとくジヒドローオキソ誘導体型のベンゾチアゼピニル基でもよく、ベンゾオキサゼピニル基では、1H-1-ベンゾオキサゼピニル基、1H-2-ベンゾオキサゼピニル基、1H-3-ベンゾオキサゼピニル基のいずれでもよく、また4, 5-ジヒドロー1-オキソー1H-2-ベンゾオキサゼピニル基のごとくジヒドローオキソ誘導体型のベンゾオキサゼピニル基でもよく、さらにはこれらの縮合形式以外のものでもよい。

- [0016] 上記のアリール基、ヘテロアリール基、アリールアルケニル基、ヘテロアリールアルケニル基、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基および飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基は、それぞれ1～3個の置換基を有することもあり、置換基としては、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のハロゲン原子、ハロゲン原子が1個～3個置換した炭素数1～6のハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミノアルキル基、ニトロ基、ヒドロキシアルキル基(例えば、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基など)、アルコキシアルキル基(例えば、メキシメチル基、2-メキシエチル基など)、カルボキシル基、カルボキシアルキル基(例えば、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基など)、アルコキ

シカルボニルアルキル基(例えば、メキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基など)、アシル基(例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基などのアルカノイル基)、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基(アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル基)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基(例えば、メチル基、エチル基など)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルコキシ基(例えば、メキシ基、エトキシ基など)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基が置換したアミジノ基(例えば、イミノ(メチルアミノ)メチル基など)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルコキシ基が置換したアミジノ基(例えば、アミノ(メキシイミノ)メチル基など)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～7のアルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基(例えば、アミノ(メキシカルボニルイミノ)メチル基、アミノ(エトキシカルボニルイミノ)メチル基など)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルケニル基(例えば、ビニル基、アリル基など)、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニル基(例えば、エチニル基、プロピニル基など)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルコキシカルボニル基(例えば、メキシカルボニル基、エトキシカルボニル基など)、カルバモイル基、窒素原子上に直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基が置換したモノまたはジアルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基など)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基で置換されたモノまたはジアルキルアミノ基(例えば、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基)および5～6員の含窒素複素環式基(例えば、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基など)等を挙げることができる。

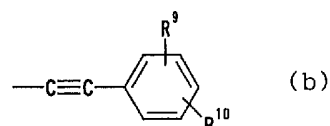
[0017] 基 Q^4 は、上記の基の中でも下記の12種の基(a)～(l)が好ましい。すなわち、

[0018] [化2]



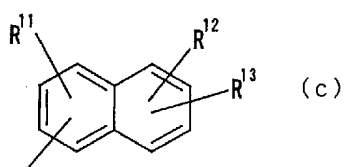
[0019] [基中、 R^5 および R^6 は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、またはシアノ基、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、もしくはアルコキシ基で置換されてもよいフェニル基を示し、 R^7 および R^8 は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

[0020] [化3]



[0021] [基中、 R^9 および R^{10} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

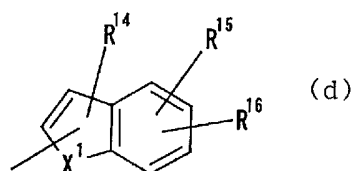
[0022] [化4]



[0023] [基中、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、

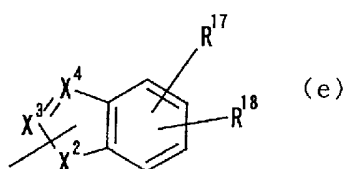
N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]

[0024] [化5]



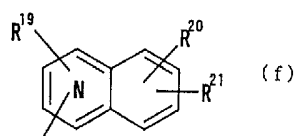
[0025] [基中、 X^1 は、 CH_2 、CH、NH、NOH、N、OまたはSを示し、 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲンアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]

[0026] [化6]



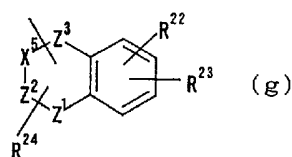
[0027] [基中、 X^2 は、NH、N、OまたはSを示し、 X^3 はN、CまたはCHを示し、 X^4 はN、CまたはCHを示し、 R^{17} および R^{18} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲンアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。 X^3 および X^4 がCとCHの組合せの場合およびともにCまたはCHの場合を除く。]

[0028] [化7]



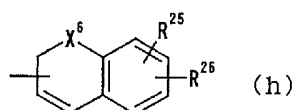
[0029] [基中、NはR¹⁹が置換する環の炭素原子の1個または2個が窒素原子に置換されていることを示し、R¹⁹、R²⁰およびR²¹は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

[0030] [化8]



[0031] [基中、X⁵はCH₂、CH、NまたはNHを示し、Z¹はN、NHまたはOを示し、Z²はCH₂、CH、CまたはNを示し、Z³はCH₂、CH、S、SO₂またはC=Oを示し、X⁵-Z²はX⁵とZ²が単結合または二重結合で結合していることを示し、R²²およびR²³は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示し、R²⁴は水素原子またはアルキル基を示す。]、

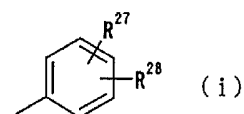
[0032] [化9]



[0033] [基中、X⁶はOまたはSを示し、R²⁵およびR²⁶は、各々独立に水素原子、水酸基、ニト

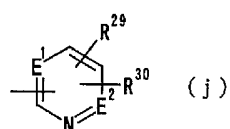
ロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]

[0034] [化10]



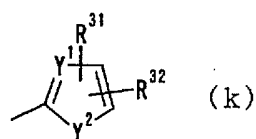
[0035] [基中、 R^{27} および R^{28} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]

[0036] [化11]



[0037] [基中、 E^1 および E^2 はそれぞれ独立して、N または CH を示し、 R^{29} および R^{30} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]

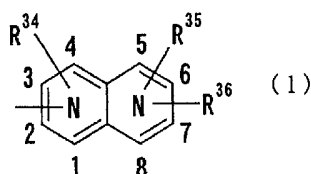
[0038] [化12]



[0039] [基中、Y¹はCHまたはNを示し、Y²は、 $-N(R^{33})-$ (基中、R³³は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を示す。)、OまたはSを示し、R³¹およびR³²は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコシカルボニル基、アミジノ基またはアルコシカルボニルアルキル基を示す。]

および、下記の基

[0040] [化13]



[0041] [基中、1～8の数字は位置を示し、それぞれのNは1～4の炭素原子のいずれか1個および5～8の炭素原子のいずれか1個がそれぞれ窒素原子1個で置換されていることを示し、R³⁴、R³⁵およびR³⁶は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコシカルボニル基、アミジノ基またはアルコシカルボニルアルキル基を示す。]が好ましい基として挙げられる。

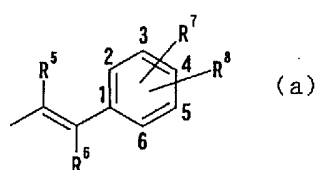
[0042] 以下に、これらの基について説明を加える。

上記の基中のR⁵～R³⁶の説明にあるハロゲン原子はフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示し、アルキル基は直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1

～6のものを示し、アルケニル基は直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のものを示し、アルキニル基は直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のものを示し、ヒドロキシアルキル基は上記の C_1-C_6 アルキル基に水酸基1個が置換したものを示し、アルコキシ基は直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のものを示し、アルコキシアルキル基は上記の C_1-C_6 アルキル基に上記の C_1-C_6 アルコキシ基1個が置換したものを示し、カルボキシアルキル基は上記の C_1-C_6 アルキル基にカルボキシル基1個が置換したものを示し、アシル基は炭素数1～6のアルカノイル基(ホルミルを含む)、ベンゾイル基やナフトイル基等のアロイル基、または上記の C_1-C_6 アルカノイル基に前記の C_6-C_{14} アリール基が置換したアリールアルカノイル基を示し、N-アルキルカルバモイル基は、上記の C_1-C_6 アルキル基が窒素原子上に置換したカルバモイル基を示し、N, N-ジアルキルカルバモイル基は、上記の C_1-C_6 アルキル基が窒素原子上に2個置換したカルバモイル基を示し、アルコキシカルボニル基は上記の C_1-C_6 アルコキシ基とカルボニル基からなるものを示し、アルコキシカルボニルアルキル基は、上記の C_1-C_6 アルキル基に上記の C_1-C_6 アルコキシカルボニル基1個が置換したものを示し、ハロゲノアルキル基は上記の C_1-C_6 アルキル基に1～3個のハロゲン原子が置換したものを示す。なお、上記の説明において、置換位置は特に限定されない。

下記の基

[0043] [化14]



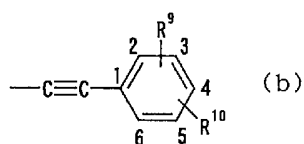
[0044] [基中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、前記と同じものを示し、1～6の数字は位置を示す。]

において、 R^5 および R^6 は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 R^5 および R^6 としては、水素原子、ハロゲン原子またはアルキル基がさらに好ましく、ハロゲン原子の場合にはフッ素原子が好ましく、アルキル基の場合にはメチル基が好ましい。さらに、 R^7 および R^8 としては、一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲ

ン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、クロロスチリル基、フルオロスチリル基、ブロモスチリル基、メチルスチリル基、エチニルスチリル基等を好ましい例として挙げることができ、それらの基におけるハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の4位が特に好ましい。具体的には、4-クロロスチリル基、4-フルオロスチリル基、4-ブロモスチリル基、4-メチルスチリル基、4-エチニルスチリル基、 α -フルオロ-4-クロロスチリル基、 α -フルオロ-4-フルオロスチリル基、 α -フルオロ-4-ブロモスチリル基等を好ましい例として挙げることができる。

下記の基

[0045] [化15]

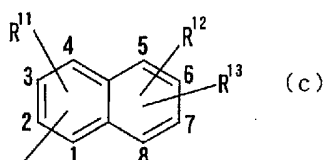


[0046] [基中、 R^9 および R^{10} は、前記と同じものを示し、1～6の数字は位置を示す。]において、 R^9 および R^{10} は各々独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が好ましい。さらに、 R^9 が水素原子であり、 R^{10} が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、クロロフェニルエチニル基、フルオロフェニルエチニル基、ブロモフェニルエチニル基、メチルフェニルエチニル基、エチニルフェニルエチニル基等を好ましい例として挙げることができ、それらの基におけるハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上

記の式中の4位が特に好ましい。具体的には、4-クロロフェニルエチニル基、4-フルオロフェニルエチニル基、4-ブロモフェニルエチニル基、4-メチルフェニルエチニル基、4-エチニルフェニルエチニル基等を好ましい例として挙げることができる。

下記の基

[0047] [化16]

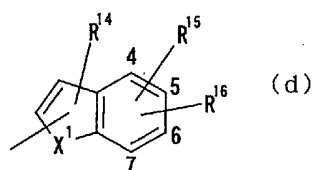


[0048] [基中、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は、前記と同じものを示し、1～8の数字は位置を示す。]

において、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 R^{11} としては、水素原子、アルキル基、ハロゲン原子および水酸基が好ましく、特に水素原子が好ましい。 R^{12} および R^{13} としては、一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。上記のナフチル基は、1-ナフチル基よりも2-ナフチル基の方が好ましく、2-ナフチル基の場合にはハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の6位または7位が好ましく、6位が最も好ましい。さらに、これらのナフチル基に塩素原子、フッ素原子、臭素原子、アルキニル基等が置換したものがより好ましく、さらには塩素原子、フッ素原子、臭素原子、アルキニル基等が置換したものが特に好ましい。具体的には、6-クロロ-2-ナフチル基、6-フルオロ-2-ナフチル基、6-ブロモ-2-ナフチル基、6-エチニル-2-ナフチル基、7-クロロ-2-ナフチル基、7-フルオロ-2-ナフチル基、7-ブロモ-2-ナフチル基、7-エチニル-2-ナフチル基等を好ましい例として挙げることができる。

下記の基

[0049] [化17]



[0050] [基中、 X^1 、 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} は、前記と同じものを示し、4～7の数字は位置を示す。]において、 X^1 はNH、NOH、N、OおよびSが好ましく、NH、OおよびSがより好ましい。 R^{14} は好ましくは水素原子、ハロゲン原子、アシル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルキル基であり、 R^{15} および R^{16} は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 R^{15} および R^{16} としては、一方が水素原子もしくはハロゲン原子、好ましくはフッ素原子または塩素原子であり、他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の4位、5位または6位が好ましい。

[0051] 上記の式で表される具体的な基としては、5-クロロインドリル基、5-フルオロインドリル基、5-ブロモインドリル基、5-エチニルインドリル基、5-メチルインドリル基、5-クロロ-4-フルオロインドリル基、5-クロロ-3-フルオロインドリル基、5-フルオロ-3-クロロインドリル基、5-エチニル-3-フルオロインドリル基、5-クロロ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドリル基、5-フルオロ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドリル基、5-クロロ-3-ホルミルイミドインドリル基、5-フルオロ-3-ホルミルインドリル基、6-クロロインドリル基、6-フルオロインドリル基、6-ブロモインドリル基、6-エチニルインドリル基、6-メチルインドリル基、5-クロロベンゾチエニル基、5-フルオロベンゾチエニル基、5-ブロモベンゾチエニル基、5-エチニ

ルベンゾチエニル基、5-メチルベンゾチエニル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾチエニル基、6-クロロベンゾチエニル基、6-フルオロベンゾチエニル基、6-ブロモベンゾチエニル基、6-エチニルベンゾチエニル基、6-メチルベンゾチエニル基、5-クロロベンゾフリル基、5-フルオロベンゾフリル基、5-ブロモベンゾフリル基、5-エチニルベンゾフリル基、5-メチルベンゾフリル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾフリル基、6-クロロベンゾフリル基、6-フルオロベンゾフリル基、6-ブロモベンゾフリル基、6-エチニルベンゾフリル基、6-メチルベンゾフリル基等を好ましい例として挙げる事ができる。

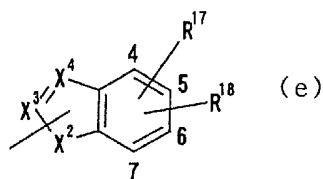
- [0052] これらの置換基が T^1 と結合する位置は、特に限定されるものではないが、上記の式(d)中の2位または3位が好ましく、具体的には5-クロロインドール-2-イル基、5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモインドール-2-イル基、5-エチニルインドール-2-イル基、5-メチルインドール-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-フルオロインドール-2-イル基、3-ブロモ-5-クロロインドール-2-イル基、3-クロロ-5-フルオロインドール-2-イル基、3-ブロモ-5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-クロロインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-フルオロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-エチニル-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-クロロ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-フルオロ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-ブロモ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-エチニル-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、6-クロロインドール-2-イル基、6-フルオロインドール-2-イル基、6-ブロモインドール-2-イル基、6-エチニルインドール-2-イル基、6-メチルインドール-2-イル基、5-クロロインドール-3-イル基、5-フルオロインドール-3-イル基、5-ブロモインドール-3-イル基、5-エチニルインドール-3-イル基、5-メチルインドール-3-イル基、5-クロロ-4-フルオロインドール-3-イル基、6-クロロインドール-3-イル基、6-フルオロインドール-3-イル基、6-ブロモインドール

ー3-イル基、6-エチニルインドール-3-イル基、6-メチルインドール-3-イル基、5-クロロベンゾチオフエン-2-イル基、5-フルオロベンゾチオフエン-2-イル基、5-ブロモベンゾチオフエン-2-イル基、5-エチニルベンゾチオフエン-2-イル基、5-メチルベンゾチオフエン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾチオフエン-2-イル基、6-クロロベンゾチオフエン-2-イル基、6-フルオロベンゾチオフエン-2-イル基、6-ブロモベンゾチオフエン-2-イル基、6-エチニルベンゾチオフエン-2-イル基、6-メチルベンゾチオフエン-2-イル基、5-クロロベンゾチオフエン-3-イル基、5-フルオロベンゾチオフエン-3-イル基、5-ブロモベンゾチオフエン-3-イル基、5-エチニルベンゾチオフエン-3-イル基、5-メチルベンゾチオフエン-3-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾチオフエン-3-イル基、6-クロロベンゾチオフエン-3-イル基、6-フルオロベンゾチオフエン-3-イル基、6-ブロモベンゾチオフエン-3-イル基、6-エチニルベンゾチオフエン-3-イル基、6-メチルベンゾチオフエン-3-イル基、5-クロロベンゾフラン-2-イル基、5-フルオロベンゾフラン-2-イル基、5-ブロモベンゾフラン-2-イル基、5-エチニルベンゾフラン-2-イル基、5-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-クロロベンゾフラン-2-イル基、6-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-ブロモベンゾフラン-2-イル基、6-エチニルベンゾフラン-2-イル基、6-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロベンゾフラン-3-イル基、5-フルオロベンゾフラン-3-イル基、5-ブロモベンゾフラン-3-イル基、5-エチニルベンゾフラン-3-イル基、5-メチルベンゾフラン-3-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾフラン-3-イル基、6-クロロベンゾフラン-3-イル基、6-フルオロベンゾフラン-3-イル基、6-ブロモベンゾフラン-3-イル基、6-エチニルベンゾフラン-3-イル基、6-メチルベンゾフラン-3-イル基等がより好ましく；5-クロロインドール-2-イル基、5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモインドール-2-イル基、5-エチニルインドール-2-イル基、5-メチルインドール-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル基、6-クロロインドール-2-イル基、6-フルオロインドール-2-イル基、6-ブロモインドール-2-イル基、6-エチニルインドール-2-イル基、6-メチルインドール

ル-2-イル基、5-クロロ-3-フルオロインドール-2-イル基、3-ブromo-5-クロロインドール-2-イル基、3-クロロ-5-フルオロインドール-2-イル基、3-ブromo-5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブromo-3-クロロインドール-2-イル基、5-ブromo-3-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-フルオロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-ブromo-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-エチニル-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-クロロ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-フルオロ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-ブromo-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-エチニル-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、5-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、5-ブromoベンゾチオフェン-2-イル基、5-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、5-メチルベンゾチオフェン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、6-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、6-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、6-ブromoベンゾチオフェン-2-イル基、6-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、6-メチルベンゾチオフェン-2-イル基、5-クロロベンゾフラン-2-イル基、5-フルオロベンゾフラン-2-イル基、5-ブromoベンゾフラン-2-イル基、5-エチニルベンゾフラン-2-イル基、5-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-クロロベンゾフラン-2-イル基、6-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-ブromoベンゾフラン-2-イル基、6-エチニルベンゾフラン-2-イル基、6-メチルベンゾフラン-2-イル基が特に好ましい。

下記の基

[0053] [化18]



[0054] [基中、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^{17} および R^{18} は、前記と同じものを示し、4~7の数字は位置を

示す。]において、 X^2 は、NH、OまたはSであることが好ましく、 X^3 および X^4 は、いずれか一方がCHまたはCであることが好ましく、特に一方がCであることが好ましい。 R^1 および R^{18} は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 R^{17} および R^{18} としては、一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の5位または6位が好ましい。

[0055] 上記の式で表される具体的な基としては、5-クロロインダゾリル基、5-フルオロインダゾリル基、5-ブロモインダゾリル基、5-エチニルインダゾリル基、6-クロロインダゾリル基、6-フルオロインダゾリル基、6-ブロモインダゾリル基、6-エチニルインダゾリル基、5-クロロベンゾイミダゾリル基、5-フルオロベンゾイミダゾリル基、5-ブロモベンゾイミダゾリル基、5-エチニルベンゾイミダゾリル基、6-クロロベンゾイミダゾリル基、6-フルオロベンゾイミダゾリル基、6-ブロモベンゾイミダゾリル基、6-エチニルベンゾイミダゾリル基、5-クロロベンゾチアゾリル基、5-フルオロベンゾチアゾリル基、5-ブロモベンゾチアゾリル基、5-エチニルベンゾチアゾリル基、6-クロロベンゾチアゾリル基、6-フルオロベンゾチアゾリル基、6-ブロモベンゾチアゾリル基、6-エチニルベンゾチアゾリル基、5-クロロベンゾオキサゾリル基、5-フルオロベンゾオキサゾリル基、5-ブロモベンゾオキサゾリル基、5-エチニルベンゾオキサゾリル基、6-クロロベンゾオキサゾリル基、6-フルオロベンゾオキサゾリル基、6-ブロモベンゾオキサゾリル基、6-エチニルベンゾオキサゾリル基、5-クロロベンゾイソチアゾリル基、5-フルオロベンゾイソチアゾリル基、5-ブロモベンゾイソチアゾリル基、5-エチニルベンゾイソチアゾリル基、6-クロロベンゾイソチアゾリル基、6-フルオロベンゾイソチアゾリル基、6-ブロモベンゾイソチアゾリル基、6-エチニルベンゾイソチアゾリル基、5-クロロベンゾイスキサゾリル基、5-フルオロベンゾイスキサゾリル基、5-ブロモベンゾイスキサゾリル基、5-エチニルベンゾイスキサゾリル基、6-クロロベンゾイスキサゾリル基、6-フルオロベンゾイスキサゾリル基、6-ブロモベンゾイスキサゾリル基、6-エチニルベンゾイスキサゾリル基。

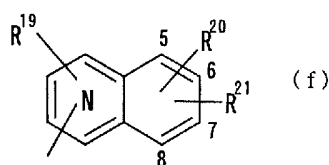
ル基、5-ブロモベンゾイソキサゾリル基、5-エチニルベンゾイソキサゾリル基、6-クロロベンゾイソキサゾリル基、6-フルオロベンゾイソキサゾリル基、6-ブロモベンゾイソキサゾリル基、6-エチニルベンゾイソキサゾリル基等を好ましい例として挙げる事ができる。

[0056] これらの置換基がT¹と結合する位置は、特に限定されるものではないが、5-クロロインダゾール-3-イル基、5-フルオロインダゾール-3-イル基、5-ブロモインダゾール-3-イル基、5-エチニルインダゾール-3-イル基、6-クロロインダゾール-3-イル基、6-フルオロインダゾール-3-イル基、6-ブロモインダゾール-3-イル基、6-エチニルインダゾール-3-イル基、5-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾイミダゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾイミダゾール-2-イル基、6-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、6-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、6-ブロモベンゾイミダゾール-2-イル基、6-エチニルベンゾイミダゾール-2-イル基、5-クロロベンゾチアゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾチアゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾチアゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾチアゾール-2-イル基、6-クロロベンゾチアゾール-2-イル基、6-フルオロベンゾチアゾール-2-イル基、6-ブロモベンゾチアゾール-2-イル基、6-エチニルベンゾチアゾール-2-イル基、5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾオキサゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾオキサゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾオキサゾール-2-イル基、6-クロロベンゾオキサゾール-2-イル基、6-フルオロベンゾオキサゾール-2-イル基、6-ブロモベンゾオキサゾール-2-イル基、6-エチニルベンゾオキサゾール-2-イル基、5-クロロベンゾイソチアゾール-3-イル基、5-フルオロベンゾイソチアゾール-3-イル基、5-ブロモベンゾイソチアゾール-3-イル基、5-エチニルベンゾイソチアゾール-3-イル基、6-クロロベンゾイソチアゾール-3-イル基、6-フルオロベンゾイソチアゾール-3-イル基、6-ブロモベンゾイソチアゾール-3-イル基、6-エチニルベンゾイソチアゾール-3-イル基、5-クロロベンゾイソキサゾール-3-イル基、5-フルオロベンゾイソキサゾール-3-イル基、5-ブロモベンゾイソキサゾール-3-イル基、5-エチ

ニルベンゾイソキサゾール-3-イル基、6-クロロベンゾイソキサゾール-3-イル基、6-フルオロベンゾイソキサゾール-3-イル基、6-ブロモベンゾイソキサゾール-3-イル基、6-エチニルベンゾイソキサゾール-3-イル基がより好ましく、5-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾイミダゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾイミダゾール-2-イル基、6-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、6-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、6-ブロモベンゾイミダゾール-2-イル基、6-エチニルベンゾイミダゾール-2-イル基、5-クロロベンゾチアゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾチアゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾチアゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾチアゾール-2-イル基、6-クロロベンゾチアゾール-2-イル基、6-フルオロベンゾチアゾール-2-イル基、6-ブロモベンゾチアゾール-2-イル基、6-エチニルベンゾチアゾール-2-イル基、5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾオキサゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾオキサゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾオキサゾール-2-イル基、6-クロロベンゾオキサゾール-2-イル基、6-フルオロベンゾオキサゾール-2-イル基、6-ブロモベンゾオキサゾール-2-イル基、6-エチニルベンゾオキサゾール-2-イル基が特に好ましく、5-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾイミダゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾイミダゾール-2-イル基が中でもさらに好ましい。

下記の基

[0057] [化19]



[0058] [基中、NはR¹⁹が置換する環の炭素原子の1個または2個が窒素原子に置換されていることを示し、R¹⁹、R²⁰およびR²¹は、前記と同じものを示し、5～8の数字は位置を示す。]において、R¹⁹、R²⁰およびR²¹は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好まし

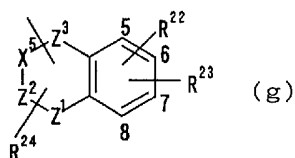
い。R¹⁹は水素原子が特に好ましく、R²⁰およびR²¹は、それらの一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の6位または7位が好ましい。

[0059] 上記の式で表される具体的な基としては、キノリニル基、イソキノリニル基、シンキノリニル基が挙げられ、6-クロロキノリニル基、6-フルオロキノリニル基、6-ブロモキノリニル基、6-エチニルキノリニル基、6-クロロイソキノリニル基、6-フルオロイソキノリニル基、6-ブロモイソキノリニル基、6-エチニルイソキノリニル基、7-クロロイソキノリニル基、7-フルオロイソキノリニル基、7-ブロモイソキノリニル基、7-エチニルイソキノリニル基、7-クロロシンキノリニル基、7-フルオロシンキノリニル基、7-ブロモシンキノリニル基、7-エチニルシンキノリニル基等が好ましい。6-クロロキノリン-2-イル基、6-フルオロキノリン-2-イル基、6-ブロモキノリン-2-イル基、6-エチニルキノリン-2-イル基、6-クロロキノリン-3-イル基、6-フルオロキノリン-3-イル基、6-ブロモキノリン-3-イル基、6-エチニルキノリン-3-イル基、7-クロロキノリン-2-イル基、7-フルオロキノリン-2-イル基、7-ブロモキノリン-2-イル基、7-エチニルキノリン-2-イル基、7-クロロキノリン-3-イル基、7-フルオロキノリン-3-イル基、7-ブロモキノリン-3-イル基、7-エチニルキノリン-3-イル基、6-クロロイソキノリン-3-イル基、6-フルオロイソキノリン-3-イル基、6-ブロモイソキノリン-3-イル基、6-エチニルイソキノリン-3-イル基、7-クロロイソキノリン-3-イル基、7-フルオロイソキノリン-3-イル基、7-ブロモイソキノリン-3-イル基、7-エチニルイソキノリン-3-イル基、7-クロロシンキノリン-3-イル基、7-フルオロシンキノリン-3-イル基、7-ブロモシンキノリン-3-イル基、7-エチニルシンキノリン-3-イル基等が特に好ましい。6-クロロキノリン-2-イル基、6-フルオロキノリン-2-イル基、6-ブロモキノリン-2-イル基、6-エチニルキノリン-2-

－イル基、7－クロロキノリン－3－イル基、7－フルオロキノリン－3－イル基、7－ブ
ロモキノリン－3－イル基、7－エチニルキノリン－3－イル基、7－クロロイソキノリン－
3－イル基、7－フルオロイソキノリン－3－イル基、7－ブロモイソキノリン－3－イル
基、7－エチニルイソキノリン－3－イル基、7－クロロシンノリン－3－イル基、7－フ
ルオロシンノリン－3－イル基、7－ブロモシンノリン－3－イル基、7－エチニルシンノ
リン－3－イル基が中でもさらに好ましい。

下記の基

[0060] [化20]



[0061] [基中、5～8の数字は位置を示し、 X^5 は CH_2 、 CH 、 N または NH を示し、 Z^1 は N 、 H または O を示し、 Z^2 は CH_2 、 CH 、 C または N を示し、 Z^3 は CH_2 、 CH 、 S 、 SO_2 または $\text{C}=\text{O}$ を示し、 X^5-Z^2 は X^5 と Z^2 が単結合または二重結合で結合していることを示し、 R^{22} 、 R^{23} および R^{24} は前記と同じものを示す。]において、 R^{22} および R^{23} は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 R^{22} および R^{23} は、それらの一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の6位または7位が好ましい。 R^{24} としては、水素原子またはアルキル基が好ましく、アルキル基としては、メチル基が好ましい。 R^{24} としては、水素原子が特に好ましい。

[0062] 上記の式で表される具体的な基としては、4－オキソジヒドロキノリニル基、テトラヒドロキノリニル基、4－オキソジヒドロキナゾリン－2－イル基、4－オキソテトラヒドロシン

ノリニル基、4-オキソベンゾピラニル基、4-オキソベンゾチアジアジニル基、1, 1-ジオキシ-4-オキソベンゾチアジアジニル基、ベンズオキサジアジニル基等を挙げることができる。より具体的な基としては、6-クロロ-4-オキシジヒドロキノリニル基、6-フルオロ-4-オキシジヒドロキノリニル基、6-ブロモ-4-オキシジヒドロキノリニル基、6-エチニル-4-オキシジヒドロキノリニル基、7-クロロ-4-オキシジヒドロキノリニル基、7-フルオロ-4-オキシジヒドロキノリニル基、7-ブロモ-4-オキシジヒドロキノリニル基、7-エチニル-4-オキシジヒドロキノリニル基、6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、6-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、6-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、7-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、7-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、7-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、7-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、6-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、7-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、7-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、7-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリニル基、6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリニル基、6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリニル基、6-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリニル基、7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリニル基、7-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリニル基、7-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリニル基、7-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリニル基、6-クロロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、6-フルオロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、6-ブロモ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、6-エチニル-4H-4-オキソベンゾピラニル基、7-クロロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、7-フルオロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、7-ブロモ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、7-エチニル-4H-4-オ

キソベンゾピラニル基、6-クロロ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジ
アジニル基、6-フルオロ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル
基、6-ブロモ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、6-エ
チニル-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、7-クロロ-1
, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、7-フルオロ-1, 1-ジ
オキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、7-ブロモ-1, 1-ジオキシ-2
H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、7-エチニル-1, 1-ジオキシ-2H-1,
2, 4-ベンゾチアジアジニル基、6-クロロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジ
ニル基、6-フルオロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジニル基、6-ブロモ-2H
-1, 2, 4-ベンズオキサジアジニル基、6-エチニル-2H-1, 2, 4-ベンズオキ
サジアジニル基、7-クロロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジニル基、7-フル
オロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジニル基、7-ブロモ-2H-1, 2, 4-ベ
ンズオキサジアジニル基、7-エチニル-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジニル
基等が挙げられる。

- [0063] 特に6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-フルオロ-4
-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒ
ドロキノリン-2-イル基、6-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イ
ル基、7-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、7-フルオロ-4
-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、7-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒ
ドロキノリン-2-イル基、7-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イ
ル基、6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-フルオロ
-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-ブロモ-4-オキソ-1, 4
-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾ
リン-2-イル基、7-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、7
-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、7-ブロモ-4-オ
キソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、7-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒ
ドロキナゾリン-2-イル基、6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル
基、6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル基、6-ブロモ-1, 2,

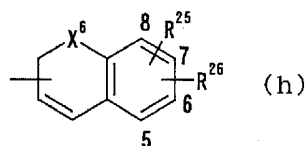
3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル基、6-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル基、6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、6-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、7-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、7-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、7-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、6-クロロ-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、6-フルオロ-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、6-ブロモ-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、6-エチニル-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、7-クロロ-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、7-フルオロ-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、7-ブロモ-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、7-エチニル-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、6-クロロ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル基、6-フルオロ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル基、6-ブロモ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル基、6-エチニル-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル基、7-クロロ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル基、7-フルオロ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル基、7-ブロモ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル基、7-エチニル-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル基、6-クロロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジン-3-イル基、6-フルオロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジン-3-イル基、6-ブロモ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジン-3-イル基、6-エチニル-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジン-3-イル基、7-クロロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジン-3-イル基、7-フルオロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジン-3-イル基、7-ブロモ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジン-3-イル基、7-エチニル-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジン-3-

イル基等が好ましい。

- [0064] 6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基が中でもさらに好ましい。

下記の基

- [0065] [化21]



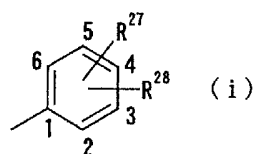
- [0066] [基中、 X^6 はOまたはSを示し、 R^{25} および R^{26} は前記と同じものを示し、5～8の数字は位置を示す。]において、 X^6 はOが好ましく、 R^{25} および R^{26} は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 R^{25} および R^{26} は、それらの一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の6位または7位が好ましい。

- [0067] 具体的な基としては、6-クロロ-2H-クロメン-3-イル基、6-フルオロ-2H-クロメン-3-イル基、6-ブロモ-2H-クロメン-3-イル基、6-エチニル-2H-クロメン-3-イル基、7-クロロ-2H-クロメン-3-イル基、7-フルオロ-2H-クロメン-3-イル基、7-ブロモ-2H-クロメン-3-イル基、7-エチニル-2H-

クロメン-3-イル基を挙げることができる。7-クロロ-2H-クロメン-3-イル基、7-フルオロ-2H-クロメン-3-イル基、7-ブロモ-2H-クロメン-3-イル基、7-エチニル-2H-クロメン-3-イル基が特に好ましい。

下記の基

[0068] [化22]



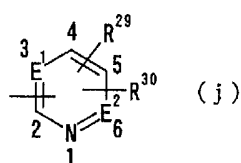
[0069] [基中、 R^{27} および R^{28} は、前記と同じものを示し、1～6の数字は位置を示す。]において、 R^{27} および R^{28} としては、一方が水素原子またはハロゲン原子であり、他方が水素原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基またはN, N-ジアルキルカルバモイル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、フェニル基、クロロフェニル基、フルオロフェニル基、ブロモフェニル基、メチルフェニル基、エチニルフェニル基、クロロフルオロフェニル基等を好ましい例として挙げることができ、それらの基におけるハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、置換基が1つの場合は、上記の式中の3位及び4位が特に好ましく、置換基が2つの場合は、上記の式中の4位と2位または3位との組合せが特に好ましい。

[0070] 具体的には、フェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-メチルフェニル基、4-エチニルフェニル基、3-クロロフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-ブロモフェニル基、3-エチニルフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、4-クロロ-2-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-ブロモ-2-フルオロフェニル基、2-ブロモ-4-フルオロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2, 4-

ジフルオロフェニル基、2, 4-ジブロモフェニル基、4-クロロ-3-メチルフェニル基、4-フルオロ-3-メチルフェニル基、4-ブロモ-3-メチルフェニル基、4-クロロ-2-メチルフェニル基、4-フルオロ-2-メチルフェニル基、4-ブロモ-2-メチルフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジブロモフェニル基を好ましい例として挙げる事ができる。

下記の基

[0071] [化23]



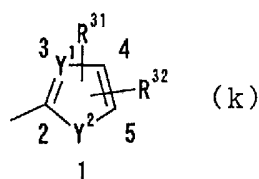
[0072] [基中、 E^1 、 E^2 、 R^{29} および R^{30} は、前記と同じものを示し、1～6の数字は位置を示す。]において、 R^{29} および R^{30} としては、一方が水素原子またはハロゲン原子であり、他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基等が挙げられ、それらの基におけるハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、基 T^1 との結合が上記の式中の2位である場合、上記の式中の4位及び5位が特に好ましい。

[0073] 具体的には、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、4-クロロ-2-ピリジル基、4-フルオロ-2-ピリジル基、4-ブロモ-2-ピリジル基、4-メチル-2-ピリジル基、4-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-3-ピリジル基、4-フルオロ-3-ピリジル基、4-ブロモ-3-ピリジル基、4-メチル-3-ピリジル基、4-エチニル-3-ピリジル基、5-クロロ-2-ピリジル基、5-フルオロ-2-ピリジル基、5-ブロモ-2-ピリジル基、5-メチル-2-ピリジル基、5-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-5-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-4-フルオロ-2-ピリ

リジル基、5-クロロ-3-ピリジル基、5-フルオロ-3-ピリジル基、5-ブロモ-3-ピリジル基、5-メチル-3-ピリジル基、5-エチニル-3-ピリジル基、5-クロロ-2-ピリミジル基、5-フルオロ-2-ピリミジル基、5-ブロモ-2-ピリミジル基、5-エチニル-2-ピリミジル基、4-クロロ-3-ピリダジニル基、4-フルオロ-3-ピリダジニル基、4-ブロモ-3-ピリダジニル基、4-エチニル-3-ピリダジニル基、6-クロロ-3-ピリダジニル基、6-フルオロ-3-ピリダジニル基、6-ブロモ-3-ピリダジニル基、6-エチニル-3-ピリダジニル基等を好ましい例として挙げることができる。特に、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、4-クロロ-2-ピリジル基、4-フルオロ-2-ピリジル基、4-ブロモ-2-ピリジル基、4-メチル-2-ピリジル基、4-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-3-ピリジル基、4-フルオロ-3-ピリジル基、4-ブロモ-3-ピリジル基、4-メチル-3-ピリジル基、4-エチニル-3-ピリジル基、5-クロロ-2-ピリジル基、5-フルオロ-2-ピリジル基、5-ブロモ-2-ピリジル基、5-メチル-2-ピリジル基、5-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-5-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-4-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-3-ピリジル基、5-フルオロ-3-ピリジル基、5-ブロモ-3-ピリジル基、5-メチル-3-ピリジル基、5-エチニル-3-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリダジニル基、6-フルオロ-3-ピリダジニル基、6-ブロモ-3-ピリダジニル基、6-エチニル-3-ピリダジニル基、4-クロロ-3-ピリダジニル基、4-フルオロ-3-ピリダジニル基、4-ブロモ-3-ピリダジニル基、4-エチニル-3-ピリダジニル基が好ましい。中でも、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、5-クロロ-2-ピリジル基、5-フルオロ-2-ピリジル基、5-ブロモ-2-ピリジル基、5-メチル-2-ピリジル基、5-エチニル-2-ピリジル基、5-クロロ-4-フルオロ-2-ピリジル基、4-クロロ-5-フルオロ-2-ピリジル基、4-クロロ-3-ピリダジニル基、4-フルオロ-3-ピリダジニル基、4-ブロモ-3-ピリダジニル基、4-エチニル-3-ピリダジニル基がさらに好ましい。

また、下記の基

[0074] [化24]

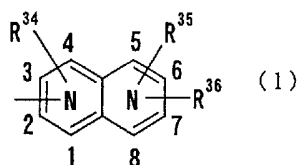


[0075] [基中、 Y^1 、 Y^2 、 R^{31} および R^{32} は、前記と同じものを示し、1～5の数字は位置を示す。]において、 R^{31} および R^{32} としては、一方が水素原子またはハロゲン原子であり、他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、チエニル基、ピロリル基、フリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基等が挙げられ、それらの基におけるハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の4位及び5位が特に好ましい。具体的には、4-クロロ-2-チエニル基、4-フルオロ-2-チエニル基、4-ブロモ-2-チエニル基、4-メチル-2-チエニル基、4-エチニル-2-チエニル基、4-クロロ-2-ピロリル基、4-フルオロ-2-ピロリル基、4-ブロモ-2-ピロリル基、4-メチル-2-ピロリル基、4-エチニル-2-ピロリル基、4-クロロ-2-フリル基、4-フルオロ-2-フリル基、4-ブロモ-2-フリル基、4-メチル-2-フリル基、4-エチニル-2-フリル基、5-クロロ-2-チエニル基、5-フルオロ-2-チエニル基、5-ブロモ-2-チエニル基、5-メチル-2-チエニル基、5-エチニル-2-チエニル基、5-クロロ-2-チアゾリル基、5-フルオロ-2-チアゾリル基、5-ブロモ-2-チアゾリル基、5-メチル-2-チアゾリル基、5-エチニル-2-チアゾリル基、5-クロロ-2-オキサゾリル基、5-フルオロ-2-オキサゾリル基、5-ブロモ-2-オキサゾリル基、5-メチル-2-オキサゾリル基、5-エチニル-2-オキサゾリル基等を挙げることができる。特に5-クロロ-2-チエニル基、5-フルオロ-2-チエニル基、5-ブロモ-2-チエニル基、5-メチル-2-チエニル基、5-エチニル-2-チエニル基、5-クロロ-2-

ーチアゾリル基、5-フルオロ-2-チアゾリル基、5-ブロモ-2-チアゾリル基、5-メチル-2-チアゾリル基、5-エチニル-2-チアゾリル基が好ましい。

さらには、下記の基

[0076] [化25]



[0077] [基中、1～8の数字は位置を示し、それぞれのNは1～4の炭素原子のいずれか1個および5～8の炭素原子のいずれか1個がそれぞれ窒素原子1個で置換されていることを示し、 $R^{34} \sim R^{36}$ は前記と同じものを示す。]において、それぞれの窒素原子の位置はいずれの位置関係でもよく、 R^{34} は水素原子またはハロゲン原子が好ましく、 R^{35} および R^{36} は一方が水素原子またはハロゲン原子であり、他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。

[0078] ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式で表される具体的な基としては、6-クロロ-1, 5-ナフチリジン-2-イル基、6-フルオロ-1, 5-ナフチリジン-2-イル基、6-ブロモ-1, 5-ナフチリジン-2-イル基、6-エチニル-1, 5-ナフチリジン-2-イル基、7-クロロ-1, 5-ナフチリジン-2-イル基、7-フルオロ-1, 5-ナフチリジン-2-イル基、7-ブロモ-1, 5-ナフチリジン-2-イル基、7-エチニル-1, 5-ナフチリジン-2-イル基、6-クロロ-1, 5-ナフチリジン-3-イル基、6-フルオロ-1, 5-ナフチリジン-3-イル基、6-ブロモ-1, 5-ナフチリジン-3-イル基、6-エチニル-1, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-クロロ-1, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-フルオロ-1, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-ブロモ-1, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-エチニル-1, 5-ナフチリジン-3-イル基、

6-クロロ-1, 7-ナフチリジン-2-イル基、6-フルオロ-1, 7-ナフチリジン-2-イル基、6-ブロモ-1, 7-ナフチリジン-2-イル基、6-エチニル-1, 7-ナフチリジン-2-イル基、6-クロロ-1, 7-ナフチリジン-3-イル基、6-フルオロ-1, 7-ナフチリジン-3-イル基、6-ブロモ-1, 7-ナフチリジン-3-イル基、6-エチニル-1, 7-ナフチリジン-3-イル基、6-クロロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル基、6-フルオロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル基、6-ブロモ-1, 8-ナフチリジン-2-イル基、6-エチニル-1, 8-ナフチリジン-2-イル基、7-クロロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル基、7-フルオロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル基、7-ブロモ-1, 8-ナフチリジン-2-イル基、7-エチニル-1, 8-ナフチリジン-2-イル基、6-クロロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル基、6-フルオロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル基、6-ブロモ-1, 8-ナフチリジン-3-イル基、6-エチニル-1, 8-ナフチリジン-3-イル基、7-クロロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル基、7-フルオロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル基、7-ブロモ-1, 8-ナフチリジン-3-イル基、7-エチニル-1, 8-ナフチリジン-3-イル基、6-クロロ-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、6-フルオロ-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、6-ブロモ-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、6-エチニル-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-クロロ-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-フルオロ-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-ブロモ-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-エチニル-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-クロロ-2, 6-ナフチリジン-3-イル基、7-フルオロ-2, 6-ナフチリジン-3-イル基、7-ブロモ-2, 6-ナフチリジン-3-イル基、7-エチニル-2, 6-ナフチリジン-3-イル基、6-クロロ-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、6-フルオロ-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、6-ブロモ-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、6-エチニル-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、7-クロロ-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、7-フルオロ-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、7-ブロモ-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、7-エチニル-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、等が挙げられる。

[0079] 特に好ましいものとしては、7-クロロ-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-フルオロ-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-ブロモ-2, 5-ナフチリジン-3-イル

基、7-エチニル-2, 5-ナフチリジン-3-イル基等が挙げられる。

[0080] 上記の(a)～(l)の12種の基に加えて、置換基を有することもあるチエノピロリル基も好ましい。置換基は1～3個有してもよく、置換基としては、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基およびアルコキシカルボニルアルキル基を挙げることができ、中でも、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基およびハロゲノアルキル基が好ましい。具体的には、2-クロロチエノ[2, 3-b]ピロール-5-イル基、2-フルオロチエノ[2, 3-b]ピロール-5-イル基、2-ブロモチエノ[2, 3-b]ピロール-5-イル基または2-エチニルチエノ[2, 3-b]ピロール-5-イル基等を好ましいものとして挙げることができる。

[0081] <基Q¹について>

本発明においては、Q¹は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を意味する。

[0082] 上記の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基としては、例えばシクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、フェニル基等を挙げることができ、シクロペンチル基、シクロヘキシル基およびフェニル基が好ましく、フェニル基がより好ましい。

[0083] 飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基とは、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を有する複素環が1個の基となったものを示し、例えばフリル基、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリニル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基

、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、オキサジニル基、オキサジアジニル基、モルホリニル基、チアジニル基、チアジアジニル基、チオモルホリニル基、テトラゾリル基、トリアゾリル基、トリアジニル基、アゼピニル基、ジアゼピニル基およびトリアゼピニル基等を挙げることができる。このうち、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、チアジアジニル基およびトリアゾリル基が好ましい。チエニル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基およびモルホリニル基がより好ましい。また、これらの複素環式基のうち、含窒素複素環式基では、N-オキシドとなってもよい。

[0084] 飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基としては、一般式(1)中の Q^4 の説明において記載した飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基と同じものを意味し、具体的な例としては、インデニル基、インダニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等を挙げることができ、インデニル基、インダニル基、ナフチル基およびテトラヒドロナフチル基が好ましい。

[0085] 飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基としては、一般式(1)中の Q^4 の説明において記載した飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基と同じものを意味し、具体的な例としては、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、インドリニル基、イソインドリル基、イソインドリニル基、インダゾリル基、キノリル基、ジヒドロキノリル基、4-オキソ-ジヒドロキノリル基(ジヒドロキノリン-4-オン)、テトラヒドロキノリル基、イソキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、4H-4-オキソベンゾピラニル基、3,4-ジヒドロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、4H-キノリジニル基、キナゾリニル基、ジヒドロキナゾリニル基、テトラヒドロキナゾリニル基、キノキサリニル基、テトラヒドロキノキサリニル基、シンノリニル基、テトラヒドロシンノリニル基、インドリジニル基、テトラヒドロインドリジニル基、ベンゾチアゾリル基、テトラヒドロベンゾチアゾリル

基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ナフチリジニル基、テトラヒドロナフチリジニル基、チエノピリジル基、テトラヒドロチエノピリジル基、チアゾロピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、チアゾロピリダジニル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、テトラヒドロピロロピリジル基、ピロロピリミジニル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、ピリドキナゾリニル基、ジヒドロピリドキナゾリニル基、ピリドピリミジニル基、テトラヒドロピリドピリミジニル基、ピラノチアゾリル基、ジヒドロピラノチアゾリル基、フロピリジル基、テトラヒドロフロピリジル基、オキサゾロピリジル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基、オキサゾロピリダジニル基、テトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、ピロロチアゾリル基、ジヒドロピロロチアゾリル基、ピロロオキサゾリル基、ジヒドロピロロオキサゾリル基、チエノピロリル基、チアゾロピリミジニル基、ジヒドロチアゾロピリミジニル基、4-オキソーテトラヒドロシンノリニル基、1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、1, 2, 4-ベンゾオキサジアジニル基、シクロペンタピラニル基、チエノフラニル基、フロピラニル基、ピリドオキサジニル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾピリジル基、テトラヒドロイミダゾピリジル基、ピラジノピリダジニル基、ベンズイソキノリル基、フロシンノリル基、ピラゾロチアゾロピリダジニル基、テトラヒドロピラゾロチアゾロピリダジニル基、ヘキサヒドロチアゾロピリダジノピリダジニル基、イミダゾトリアジニル基、オキサゾロピリジル基、ベンゾオキセピニル基、ベンゾアゼピニル基、テトラヒドロベンゾアゼピニル基、ベンゾジアゼピニル基、ベンゾトリアゼピニル基、チエノアゼピニル基、テトラヒドロチエノアゼピニル基、チエノジアゼピニル基、チエノトリアゼピニル基、チアゾロアゼピニル基、テトラヒドロチアゾロアゼピニル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基等を挙げることができる。このうち、ベンゾチアゾリル基、テトラヒドロベンゾチアゾリル基、チエノピリジル基、ナフチリジニル基、テトラヒドロナフチリジニル基、テトラヒドロチエノピリジル基、チエノピロリル基、チアゾロピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、チアゾロピリダジニル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニル基、ピロロピリミジニル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、ピラノチアゾリル基、ジヒドロピラノチアゾリル

ル基、フロピリジル基、テトラヒドロフロピリジル基、オキサゾロピリジル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、テトラヒドロピロロピリジル基、オキサゾロピリダジニル基、テトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、ピロロチアゾリル基、ジヒドロピロロチアゾリル基、ピロロオキサゾリル基、ジヒドロピロロオキサゾリル基、チアゾロピリミジニル基、ジヒドロチアゾロピリミジニル基、ベンゾアゼピニル基、テトラヒドロベンゾアゼピニル基、チアゾロアゼピニル基、テトラヒドロチアゾロアゼピニル基、チエノアゼピニル基、テトラヒドロチエノアゼピニル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基および5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基が好ましい。特にテトラヒドロベンゾチアゾリル基、テトラヒドロナフチリジニル基、テトラヒドロチエノピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、ジヒドロピラノチアゾリル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロチアゾリル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基および5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基が好ましい。

- [0086] 上記の縮合複素環式基における縮合の形式には特に制限はなく、例えばチエノピリジンでは、チエノ[2, 3-b]ピリジン、チエノ[2, 3-c]ピリジン、チエノ[3, 2-b]ピリジン、チエノ[3, 2-c]ピリジン、チエノ[3, 4-b]ピリジン、チエノ[3, 4-c]ピリジンのいずれでもよいが、チエノ[2, 3-c]ピリジンおよびチエノ[3, 2-c]ピリジンが好ましい。チエノピロリル基では、チエノ[2, 3-b]ピロリル、チエノ[3, 2-b]ピロリル基のいずれでもよい。チアゾロピリジンでは、チアゾロ[4, 5-b]ピリジン、チアゾロ[4, 5-c]ピリジン、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン、チアゾロ[5, 4-c]ピリジン、チアゾロ[3, 4-a]ピリジン、チアゾロ[3, 2-a]ピリジンのいずれでもよいが、チアゾロ[4, 5-c]ピリジンおよびチアゾロ[5, 4-c]ピリジンが好ましい。チアゾロピリダジンでは、チアゾロ[4, 5-c]ピリダジン、チアゾロ[4, 5-d]ピリダジン、チアゾロ[5, 4-c]ピリダジン、チアゾロ[3, 2-b]ピリダジンのいずれでもよいが、チアゾロ[4, 5-d]ピリダジンが好ましい。ピロロピリジンでは、ピロロ[2, 3-b]ピリジン、ピロロ[2, 3-c]ピリジン、ピロロ[3, 2-b]ピリジン、ピロロ[3, 2-c]ピリジン、ピロロ[3, 4-b]ピリジン、ピロ

ロロ[3, 4-c]ピリジンのいずれでもよいが、ピロロ[2, 3-c]ピリジンおよびピロロ[3, 2-c]ピリジンが好ましい。ピロロピリミジンでは、ピロロ[3, 4-d]ピリミジン、ピロロ[3, 2-d]ピリミジン、ピロロ[2, 3-d]ピリミジンのいずれでもよいが、ピロロ[3, 4-d]ピリミジンが好ましい。ピリドピリミジンでは、ピリド[2, 3-d]ピリミジン、ピリド[3, 2-d]ピリミジン、ピリド[3, 4-d]ピリミジン、ピリド[4, 3-d]ピリミジン、ピリド[1, 2-c]ピリミジン、ピリド[1, 2-a]ピリミジンのいずれでもよいが、ピリド[3, 4-d]ピリミジンおよびピリド[4, 3-d]ピリミジンが好ましい。ピラノチアゾールでは、ピラノ[2, 3-d]チアゾール、ピラノ[4, 3-d]チアゾール、ピラノ[3, 4-d]チアゾール、ピラノ[3, 2-d]チアゾールのいずれでもよいが、ピラノ[4, 3-d]チアゾールおよびピラノ[3, 4-d]チアゾールが好ましい。フロピリジンでは、フロ[2, 3-b]ピリジン、フロ[2, 3-c]ピリジン、フロ[3, 2-b]ピリジン、フロ[3, 2-c]ピリジン、フロ[3, 4-b]ピリジン、フロ[3, 4-c]ピリジンのいずれでもよいが、フロ[2, 3-c]ピリジンおよびフロ[3, 2-c]ピリジンが好ましい。オキサゾロピリジンでは、オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン、オキサゾロ[4, 5-c]ピリジン、オキサゾロ[5, 4-b]ピリジン、オキサゾロ[5, 4-c]ピリジン、オキサゾロ[3, 4-a]ピリジン、オキサゾロ[3, 2-a]ピリジンのいずれでもよく、オキサゾロ[4, 5-c]ピリジンおよびオキサゾロ[5, 4-c]ピリジンが好ましい。オキサゾロピリダジンでは、オキサゾロ[4, 5-c]ピリダジン、オキサゾロ[4, 5-d]ピリダジン、オキサゾロ[5, 4-c]ピリダジン、オキサゾロ[3, 4-b]ピリダジンのいずれでもよいが、オキサゾロ[4, 5-d]ピリダジンが好ましい。ピロロチアゾールでは、ピロロ[2, 1-b]チアゾール、ピロロ[1, 2-c]チアゾール、ピロロ[2, 3-d]チアゾール、ピロロ[3, 2-d]チアゾール、ピロロ[3, 4-d]チアゾールのいずれでもよく、ピロロ[3, 4-d]チアゾールが好ましい。ピロロオキサゾールでは、ピロロ[2, 1-b]オキサゾール、ピロロ[1, 2-c]オキサゾール、ピロロ[2, 3-d]オキサゾール、ピロロ[3, 2-d]オキサゾール、ピロロ[3, 4-d]オキサゾールのいずれでもよいが、ピロロ[3, 4-d]オキサゾールが好ましい。ベンゾアゼピンでは、1H-1-ベンゾアゼピン、1H-2-ベンゾアゼピン、1H-3-ベンゾアゼピンのいずれでもよいが、1H-3-ベンゾアゼピンが好ましい。チアゾロ[4, 5-c]アゼピンでは、4H-チアゾロ[4, 5-c]アゼピン、4H-チアゾロ[4, 5-d]アゼピン、4H-チアゾロ[5, 4-c]アゼピンのいずれでも

よいが、4H-チアゾロ[4, 5-d]アゼピンが好ましい。チエノ[2, 3-c]アゼピンでは、4H-チエノ[2, 3-d]アゼピン、4H-チエノ[3, 2-c]アゼピンのいずれでもよいが、4H-チエノ[2, 3-d]アゼピンが好ましい。

[0087] また、これらの複素環式基のうち、含窒素複素環式基では、N-オキシドとなってもよい。なお、上記の置換基が Q^2 と結合する位置は、特に限定されない。

[0088] 上記の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基は、それぞれ1～3個の置換基を有することもあり、その置換基としては、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のハロゲン原子、ハロゲン原子が1個～3個置換したハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基(以下、 C_1-C_6 アルキル基といい、直鎖状、分枝状および環状のものを意味する;例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基などの直鎖または分枝状の C_1-C_6 アルキル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、1-メチルシクロプロピル基などの C_3-C_6 シクロアルキル基)、 C_3-C_6 シクロアルキル C_1-C_6 アルキル基(例えば、シクロプロピルメチル基など)、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基(例えば、ヒドロキシエチル基、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル基など)、 C_1-C_6 アルコキシ基(例えば、メキシ基、エトキシ基など)、 C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルキル基、カルボキシ基、 C_2-C_6 カルボキシアルキル基(例えば、カルボキシメチル基など)、 C_2-C_6 アルコキシカルボニル C_1-C_6 アルキル基(例えば、メキシカルボニルメチル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基など)、 C_2-C_6 アルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、 C_2-C_6 アルケニル基(例えば、ビニル基、アリル基など)、 C_2-C_6 アルキニル基(例えば、エチニル基、プロピニル基など)、 C_2-C_6 アルコキシカルボニル基(例えば、メキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基など)、アミノ C_1-C_6 アルキル基(例えば、アミノメチル基、アミノエチル基など)、 C_1-C_6 アルキルアミノ C_1-C_6 アルキル基(例えば、N-メチルアミノメチル基、N-エチルアミノメチル基など)、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ C_1-C_6 アルキル基(例えば、N, N-ジメチルアミノメチ

ル基、N, N-ジエチルアミノメチル基、N-エチル-N-メチルアミノエチル基など)、 C_2-C_6 アルコキシカルボニルアミノ C_1-C_6 アルキル基(例えば、メトキシカルボニルアミノエチル基、tert-ブトキシカルボニルアミノエチル基など)、 C_1-C_6 アルカノイル基(例えば、ホルミル基、アセチル基、メチルプロピオニル基、シクロペンタンカルボニル基など)、 C_1-C_6 アルカノイルアミノ C_1-C_6 アルキル基(例えば、アセチルアミノメチル基など)、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基(例えば、メタンスルホニル基など)、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ C_1-C_6 アルキル基(例えば、メタンスルホニルアミノメチル基など)、カルバモイル基、 C_1-C_6 アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基など)、N, N-ジ(C_1-C_6 アルキル)カルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、メチルエチルカルバモイル基など)、 C_1-C_6 アルキルアミノ基(例えば、N-メチルアミノ基、N-エチルアミノ基など)、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基(例えば、N, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基など)、アミノスルホニル基、アリールスルホニル基(例えば、フェニルスルホニル基など)ハロゲン原子等が置換してもよいアリールカルボニル基(ベンゾイル基、4-フルオロベンゾイル基など)、 C_2-C_6 アルコキシカルボニル(C_1-C_6 アルキル)アミノ C_1-C_6 アルキル基(例えば、メトキシカルボニル(メチル)アミノメチル基、tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノメチル基など)、 C_1-C_6 アルキルスルホニル C_1-C_6 アルキル基(例えば、メチルスルホニルメチル基など)、1個または同種もしくは異種の2個の窒素、酸素または硫黄原子を含む5~6員の複素環式基(例えば、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、テトラヒドロピラニル基など)、上記の5~6員の複素環式基- C_1-C_4 アルキル基(例えば、モルホリノメチル基など)上記の5~6員の複素環式基-カルボニル基(例えば、ピロリジノカルボニル基など)、上記の5~6員の複素環式基-アミノ- C_1-C_4 アルキル基(例えば、N-(オキサゾール-2-イル)アミノメチル基など)、上記の5~6員の複素環式基-アミノ基(例えば、ピリジルアミノ基など)、上記の5~6員の複素環式基-オキシ基(例えば、4-ピリジニルオキシ基、(1-メチルイミノピペリジン-4-イル)オキシ基など)、3~6員の複素環式基-カル

ボニル- C_1-C_4 アルキル基(例えば、4, 4-ジオキソチオモルホリン-1-イル)カルボニルメチル基など)、上記の5~6員の複素環式基(C_1-C_6 アルキル)アミノ- C_1-C_4 アルキル基(例えば、N-(4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル)-N-メチルアミノメチル基など)およびオキソ基等を挙げることができる。

- [0089] Q^1 の具体的な例を示すならば、2-アミノスルホニルフェニル基等の5~6員の環状炭化水素基、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル基、5-シクロプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル基、5-カルボキシメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル基、5-ブチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル基、5-(4-ピリジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル基、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-イル基、6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル基、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル基、5-メチル-4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル基、5, 7-ジヒドロ-6-メチルピロロ[3, 4-d]ピリミジン-2-イル基、5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル基、5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル基、5-ジメチルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル基、5-(4-ピリジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル基、6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4, 3-d]チアゾール-2-イル基等の2環性複素環式基、4-ピリジル基、2-ピリジル基等のピリジル基、4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル基等のジヒドロオキサゾリル基、4-[N-(4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-N-メチルアミノメチル]チオフェン-2-イル基、4-[N-(4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-N-メチルアミノメチル]-3-クロロチオフェン-2-イル基、5-(N-メチルアミノメチル)チアゾール-2-イル基、5-(N-メチルアミノメチル)チオフェン-2-イル基、5-(N, N-ジメチルアミノメチル)チアゾール-2-イル基、5-(N, N-ジメチルアミノメチル)チオフェン-2-イル基、5-(N, N-ジメチルアミノメチル)ピリジン-2-イル

基等の5～6員の複素環式基を挙げることができる。ただし、これらの例は、何ら Q^1 について限定するものではない。

[0090] <基 Q^2 について>

基 Q^2 は、単結合、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルキレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルケニレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニレン基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を意味する。

[0091] 基 Q^2 において、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルキレン基としては、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等を挙げることができる。

[0092] 直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルケニレン基としては、例えば、ビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基等を挙げることができる。なお、二重結合の位置は特に限定されるものではない。

[0093] 直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニレン基としては、エチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基、ヘキシニレン基等を挙げることができる。なお、三重結合の位置は特に限定されるものではない。

[0094] 2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基とは、一般式(1)中の Q^4 の説明において記載した飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素が2価の基となったものを意味し、具体的な例としては、シクロヘキシレン基、シクロヘキセニレン基、フェニレン基等を挙げることができ、シクロヘキシレン基およびフェニレン基が好ましい。

[0095] 2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基とは、一般式(1)中の Q^4 の説明において記載した飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環が2価の基となったものを意味し、具体的な例としては、フラン、ピロール、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、チアゾール、チアジアゾール、フラザン、ピラン、

ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、オキサジン、オキサジアジン、モルホリン、チアジン、チアジアジン、チオモルホリン、テトラゾール、トリアゾール、トリアジン、アゼピン、ジアゼピン、トリアゼピン等が2価の基となったものを挙げることができ、中でもピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、チアジアゾール、フラザン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、トリアゾール、トリアジン、アゼピン、ジアゼピンおよびトリアゼピンが2価の基となったものを好ましい例として挙げるができる。

[0096] 2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基としては、一般式(1)中の Q^4 の説明において記載した飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素が2価の基となったものを意味し、具体的な例としては、インデン、インダン、ナフタレン、テトラヒドロナフタレン、アントラセン、フェナントレン等が2価の基となったものを挙げることができ、インダンおよびナフタレンが2価の基となったものを好ましい例として挙げるができる。

[0097] 2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基としては、一般式(1)中の Q^4 の説明において記載した飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環が2価の基となったものを意味し、具体的な例としては、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、イソインドール、インダゾール、キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、キナゾリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、キノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、シンノリン、テトラヒドロシンノリン、インドリジン、テトラヒドロインドリジン、ベンゾチアゾール、テトラヒドロベンゾチアゾール、ナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、チエノピリジン、テトラヒドロチエノピリジン、チアゾロピリジン、テトラヒドロチアゾロピリジン、チアゾロピリダジン、テトラヒドロチアゾロピリダジン、ピロロピリジン、ジヒドロピロロピリジン、テトラヒドロピロロピリジン、ピロロピリミジン、ジヒドロピロロピリミジン、ジヒドロピリドキナゾリン、ピラノチアゾール、ジヒドロピラノチアゾール、フロピリジン、テトラヒドロフロピリジン、オキサゾロピリジン、テトラヒドロオキサゾロピリジン、オキサゾロピリダジン、テトラヒドロオキサゾロピリダジン、ピロロチアゾール、ジヒドロピロロチアゾール、ピロロオキサゾール、ジヒドロピロロオキサゾール、ベンゾアゼピン等が2価の基となったものを挙げることができ、ベンゾフラン、ベ

ンゾチオフエン、インドール、インダゾール、キノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾチアゾール、ナフチリジン、チエノピリジン、チアゾロピリジン、テトラヒドロチアゾロピリジン、チアゾロピリダジン、ピロロピリジン、テトラヒドロピロロピリジン、ピリドピリミジン、ピラノチアゾール、ジヒドロピラノチアゾール、フロピリジン、オキサゾロピリジン、オキサゾロピリダジン、ピロロチアゾール、ジヒドロピロロチアゾール、ピロロオキサゾールおよびジヒドロピロロオキサゾールが2価の基となったものを好ましい例として挙げることができる。

- [0098] 上記の縮合複素環式基における縮合の形式には特に制限はなく、例えばナフチリジンでは、1, 5-, 1, 6-, 1, 7-, 1, 8-, 2, 6-, 2, 7-ナフチリジンのいずれでもよく、チエノピリジンでは、チエノ[2, 3-b]ピリジン、チエノ[2, 3-c]ピリジン、チエノ[3, 2-b]ピリジン、チエノ[3, 2-c]ピリジン、チエノ[3, 4-b]ピリジン、チエノ[3, 4-c]ピリジンのいずれでもよく、チアゾロピリジンでは、チアゾロ[4, 5-b]ピリジン、チアゾロ[4, 5-c]ピリジン、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン、チアゾロ[5, 4-c]ピリジン、チアゾロ[3, 4-a]ピリジン、チアゾロ[3, 2-a]ピリジンのいずれでもよく、チアゾロピリダジンでは、チアゾロ[4, 5-c]ピリダジン、チアゾロ[4, 5-d]ピリダジン、チアゾロ[5, 4-c]ピリダジン、チアゾロ[3, 2-b]ピリダジンのいずれでもよく、ピロロピリジンでは、ピロロ[2, 3-b]ピリジン、ピロロ[2, 3-c]ピリジン、ピロロ[3, 2-b]ピリジン、ピロロ[3, 2-c]ピリジン、ピロロ[3, 4-b]ピリジン、ピロロ[3, 4-c]ピリジンのいずれでもよく、ピロロピリミジンでは、ピロロ[3, 4-d]ピリミジン、ピロロ[3, 2-d]ピリミジン、ピロロ[2, 3-d]ピリミジンのいずれでもよく、ピリドピリミジンでは、ピリド[2, 3-d]ピリミジン、ピリド[3, 2-d]ピリミジン、ピリド[3, 4-d]ピリミジンのいずれでもよく、ピラノチアゾールでは、ピラノ[2, 3-d]チアゾール、ピラノ[4, 3-d]チアゾール、ピラノ[3, 4-d]チアゾール、ピラノ[3, 2-d]チアゾールのいずれでもよく、フロピリジンでは、フロ[2, 3-b]ピリジン、フロ[2, 3-c]ピリジン、フロ[3, 2-b]ピリジン、フロ[3, 2-c]ピリジン、フロ[3, 4-b]ピリジン、フロ[3, 4-c]ピリジンのいずれでもよく、オキサゾロピリジンでは、オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン、オキサゾロ[4, 5-c]ピリジン、オキサゾロ[5, 4-b]ピリジン、オキサゾロ[5, 4-c]ピリジン、オキサゾロ[3, 4-a]ピリジン、オキサゾロ[3, 2-a]ピリジンのいずれでもよく、オキサゾロ

ピリダジンでは、オキサゾロ[4, 5-c]ピリダジン、オキサゾロ[4, 5-d]ピリダジン、オキサゾロ[5, 4-c]ピリダジン、オキサゾロ[3, 4-b]ピリダジンのいずれでもよく、ピロロチアゾールでは、ピロロ[2, 1-b]チアゾール、ピロロ[1, 2-c]チアゾール、ピロロ[3, 2-d]チアゾール、ピロロ[3, 4-d]チアゾールのいずれでもよく、ピロロオキサゾールでは、ピロロ[2, 1-b]オキサゾール、ピロロ[1, 2-c]オキサゾール、ピロロ[2, 3-d]オキサゾール、ピロロ[3, 2-d]オキサゾール、ピロロ[3, 4-d]オキサゾールのいずれでもよく、またこれらの縮合形式以外のものでもよい。

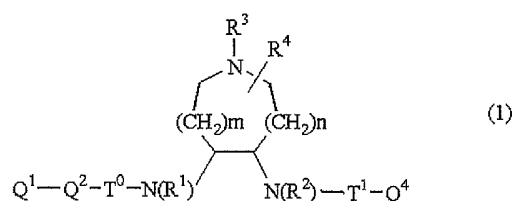
[0099] 上記の2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、および2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基は、それぞれ1～3個の置換基を有することもあり、その置換基としては、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のハロゲン原子、ハロゲン原子が1個から3個置換したハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミノアルキル基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基(例えば、メチル基、エチル基など)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルコキシ基(例えば、メトキシ基、エトキシ基など)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～7のアルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基(例えば、メトキシカルボニルアミジノ基、エトキシカルボニルアミジノ基など)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルケニル基(例えば、ビニル基、アリル基など)、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニル基(例えば、エチニル基、プロピニル基など)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基など)およびカルバモイル基等を挙げることができる。

[0100] 上記のQ²のうち、単結合、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基および置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基が好ましく、中でも単結合、2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環

式基がより好ましい。

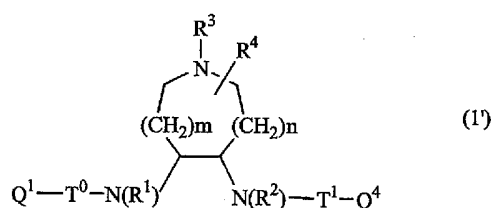
- [0101] さらに、基 Q^1 が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基である場合には、基 Q^2 は単結合が好ましい。ここで、上記の組み合わせにおいて、 Q^2 が単結合である場合とは、一般式(1)

[0102] [化26]



- [0103] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 、 m 、 n 、 T^0 および T^1 は、前記と同じものを示す。]
]が、下記的一般式(1')

[0104] [化27]



- [0105] [式中、 Q^1 は、上記の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または2環性または3環性の縮合複素環式基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Q^4 、 m 、 n 、 T^0 および T^1 は、前記と同じものを示す。]となることを意味する。

- [0106] さらに好ましくは、基 Q^1 が、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるナフチリジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロナフチリジニル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロ

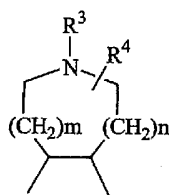
ピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリジル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノアゼピニル基、置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、または置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基であり、基 Q^2 が単結合であるものが好ましい。

- [0107] また、基 Q^1 が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基である場合には、基 Q^2 が、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基であるものが好ましく、基 Q^1-Q^2 としては、4-(4-ピリジル)フェニル基、4-(2-ピリジル)フェニル基、5-(4-ピリジル)チアゾリル基、1-(4-ピリジル)ピペリジル基、4-(4-ピリジル)ピペリジル基、4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル基、ビフェニル基、4-(2-アミノスルフォニルフェニル)フェニル基、4-(2-アミジノフェニル)フェニル基、4-(2-メチルスルフォニルフェニル)フェニル基、4-(2-アミノメチルフェニル)フェニル基、4-(2-カルバモイルフェニル)フェニル基、4-(2-イミダゾリル)フェニル基、4-(1-メチル-2-イ

ミダゾリル)フェニル基、4-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリミジン-2-イル)フェニル基、4-(1-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリミジン-2-イル)フェニル基、4-(5-テトラゾリル)フェニル基、1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル基、3-(4-ピペリジル)イソオキサゾリン-5-イル基、3-(4-アミノフェニル)イソオキサゾリン-5-イル基、3-(4-ピペリジル)イソオキサゾリジン-5-イル基、3-(4-アミノフェニル)イソオキサゾリジン-5-イル基、2-(4-ピペリジル)-1, 3, 4-チアジアゾール-5-イル基、2-(4-アミノフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル基、4-(4-ピペリジル)ピペリジン-1-イル基、4-(4-ピペリジル)ピペラジン-1-イル基、4-(4-ピペラジニル)ピペラジン-1-イル基、1-(4-ピリミジニル)ピペリジン-1-イル基、1-(2-メチルピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル基、1-(4-ピリミジニル)ピロリジン-3-イル基、1-(4-メチルピリミジン-6-イル)ピペラジン-4-イル基、1-(2-メチルピリミジン-4-イル)ピロリジン-4-イル基、1-(6-クロロピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル基、5-(4-クロロフェニル)チオフェン-2-イル基、2-(4-クロロフェニル)チアゾール-4-イル基、3-(4-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イル基、4-(4-ピリミジニル)フェニル基、4-(4-イミダゾリル)フェニル基、5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル基、2'-[(ジメチルアミノ)メチル][1, 1'-ビフェニル]-4-イル基、4-[2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル]フェニル基、4-[2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル]フェニル基、2'-(アミノスルホニル)[1, 1'-ビフェニル]-4-イル基、4-(3-オキソモルホリン-4-イル)フェニル基、4-(3-オキソモルホリン-4-イル)フェニル基などを好ましい例として挙げるができる。

[0108] 下記の基について詳細に説明する。

[0109] [化28]



[0110] [基中、R³およびR⁴は、環上の炭素原子または窒素原子上に置換し、各々独立して

水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1~3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、ハロゲン原子が置換していてもよいアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環基、置換基を有してもよい3~6員の複素環アルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキソ基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキ

シ基、カルボキシアルキルオキシ基、アルコキシカルボニルアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲンアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシアアルキルスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環オキシ基、N-アルキルアミノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、N-アリールカルバモイル基、N-3～6員の複素環カルバモイル基、N-アルキル-N-アリールカルバモイル基、N-アルキル-N-3～6員の複素環カルバモイル基、N-アリールカルバモイルアルキル基、N-3～6員の複素環カルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アリールカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-3～6員の複素環カルバモイルアルキル基、N-アルキルアミノオキサリル基、N, N-ジアルキルアミノオキサリル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N, N-ジアルキルアミノカルボチオイル基、アルコキシアルキル(チオカルボニル)基、アルキルチオアルキル基またはN-アシル-N-アルキルアミノアルキル基を示すか、あるいは、 R^3 および R^4 は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、炭素数1～5のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示し、

mおよびnは0～3の整数を示す。]において、

- [0111] mおよびnは、0または1がさらに好ましい。さらにmが0で、nが1である場合が特に好ましい。
- [0112] 上記の置換基 R^3 および R^4 について詳細に説明する。ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。アルキル基としては、直鎖状、分

枝状もしくは環状の C_1-C_6 アルキル基(例えば、メチル基、シクロプロピル基、イソブチル基など)が挙げられ、ハロゲンアルキル基としては、上記のアルキル基に1~3個のハロゲン原子が置換したもの(例えば、クロロメチル基、1-ブロモエチル基、トリフルオロメチル基など)が挙げられる。シアノアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基に1個のシアノ基が置換したもの(例えば、シアノメチル基、1-シアノエチル基など)が挙げられる。アルケニル基としては二重結合1個を有する直鎖状または分枝状の炭素数2~6のもの(例えば、ビニル基、アリル基など)が挙げられる。アルキニル基としては三重結合1個を有する直鎖状または分枝状の炭素数2~6のもの(例えば、エチニル基、プロピニル基など)が挙げられる。アシル基としては、 C_1-C_6 のアルカノイル基(例えば、ホルミル基、アセチル基、イソブチリル基など)、ベンゾイル基、ナフトイル基等の C_7-C_{15} アロイル基、または上記の C_1-C_6 アルカノイル基に C_6-C_{14} アリール基1個が置換したアリールアルカノイル基(例えば、フェナセチル基など)が挙げられる。アシルアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基に上記のアシル基1個が置換したもの(例えば、アセチルメチル基など)が挙げられる。アルコキシ基としては、直鎖状、分枝状もしくは環状の C_1-C_6 アルコキシ基(例えば、メトキシ基、シクロプロポキシ基、イソプロポキシ基など)が挙げられる。アルコキシアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基に上記の C_1-C_6 アルコキシ基1個が置換したもの(例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基など)が挙げられる。ヒドロキシアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基に1個の水酸基が置換したもの(例えば、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基など)が挙げられる。カルボキシアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基に1個のカルボキシル基が置換したもの(例えば、カルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基など)が挙げられる。アルコキシカルボニル基としては、上記の C_1-C_6 アルコキシ基とカルボニル基から構成される基(例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基など)が挙げられる。アルコキシカルボニルアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基に上記のアルコキシカルボニル基1個が置換したもの(例えば、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基、イソプロポキシカルボニル基など)が挙げられる。カルバモイルアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基にカルバモイル基が置換した基(例えば、カルバモイル

メチル基、カルバモイルエチル基)が挙げられる。

[0113] 置換基を有してもよい3～6員の複素環基は、1～3個の異原子(窒素原子、酸素原子、イオウ原子など)を含んでもよい飽和または不飽和の3～6員の複素環基を意味し、複素環基にはヒドロキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、 C_1-C_6 アルキル基、オキソ基、ハロゲノアルキル基等の置換基があってもよく、3～6員の複素環基としては、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリニル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、オキサジアゾリル基、オキサゾリジニル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、オキサジニル基、オキサジアジニル基、モルホリニル基、チアジニル基、チアジアジニル基、チアトリアジニル基、チオルモホリニル基、テトラゾリル基、トリアゾリル基、チアトリアゾリル基およびトリアジニル基等を挙げることができる。具体的には、チアゾリル基、4, 5-ジヒドロチアゾリル基、オキサゾリル基、4, 5-ジヒドロオキサゾリル基、5-メチルオキサゾリル基、イミダゾリル基、ピロリジニル基、3-ヒドロキシピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニル基、テトラヒドロピラニル基、ピリジル基、1, 2, 4-オキサジアゾリル基、3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾリル基、5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾリル基、5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾリル基、5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾリル基、1, 3-オキサゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾリル基、1, 2, 3, 4-チアトリアゾリル基、1, 3-オキサゾリジニル基等を挙げることができる。

[0114] 置換基を有してもよい3～6員の複素環アルキル基としては、上記の置換基を有してもよい3～6員の複素環基1個がアルキル基に置換したもの(例えば、チアゾリルメチル基、4, 5-ジヒドロチアゾリルメチル基、モルホリニルメチル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニルメチル基等を挙げることができる。アリール基としては、フェニル基、ナフチル基等の炭素数6～14のものが挙げられ、アリール基には、上記の C_1-C_6 アルキル基、上記の C_1-C_6 アルカノイル基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、上記の C_2-C_6 アルケニル基、上記の C_2-C_6 アルキニル基、上記の C_1-C_6 ハロゲ

ノアルキル基、上記の C_1-C_6 アルコキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、上記の C_1-C_6 アルコキシカルボニル基等から選ばれる1～3個の基が置換していてもよい。アラルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基に上記の C_6-C_{14} アリール基1個が置換したもの（例えば、ベンジル基、フェネチル基など）が挙げられる。なお、上記の説明において、置換位置は特に限定されない。

- [0115] 置換基を有してもよいアシルアミノ基としては、上記の C_1-C_6 アシル基がアミノ基に置換したもの（例えば、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基など）の他に、アシル基上にハロゲン原子、水酸基、 C_1-C_6 アルコキシ基、アミノ基、 $N-C_1-C_6$ アルキルアミノ基、 N, N -ジ- C_1-C_6 アルキルアミノ基、カルボキシル基、 C_2-C_6 アルコキシカルボニル基等が1ないし複数個置換したアシル基（例えば、2-メトキシアセチルアミノ基、3-アミノプロピオニルアミノ基など）が挙げられる。アシルアミノアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アシルアミノ基が上記の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの（例えば、ホルミルアミノメチル基、アセチルアミノメチル基など）が挙げられる。アミノアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基にアミノ基が1個置換したもの（例えば、アミノメチル基、1-アミノエチル基など）が挙げられる。N-アルキルアミノアルキル基としては、アミノ- C_1-C_6 アルキル基の窒素原子上に C_1-C_6 アルキル基1個が置換したもの（例えば、N-メチルアミノメチル基、N-メチルアミノエチル基など）が挙げられる。N, N-ジアルキルアミノアルキル基としては、アミノ- C_1-C_6 アルキル基の窒素原子上に C_1-C_6 アルキル基2個が置換したもの（例えば、N, N-ジメチルアミノメチル基、N-エチル-N-メチルアミノエチル基など）が挙げられる。N-アルケニルカルバモイル基としては、直鎖状もしくは分枝状の C_2-C_6 アルケニル基がカルバモイル基に置換したもの（例えば、アリルカルバモイル基など）が挙げられる。N-アルケニルカルバモイルアルキル基としては、上記のN- C_2-C_6 アルケニルカルバモイル基が C_1-C_6 アルキル基に置換したもの（例えば、アリルカルバモイルエチル基など）が挙げられる。N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基としては、上記のN- C_2-C_6 アルケニルカルバモイル基の窒素原子上に直鎖状もしくは分枝状の C_1-C_6 アルキル基が置換したもの（例えば、N-アリル-N-メチルカルバモイル基など）が挙げられる。N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基としては、上

記の $\text{N}-\text{C}_2-\text{C}_6$ アルケニルカルバモイルアルキル基の窒素原子上に直鎖状もしくは分枝状の C_1-C_6 アルキル基が置換したもの(例えば、 N -アリル- N -メチルカルバモイルメチル基など)が挙げられる。 N -アルコキシカルバモイル基としては、直鎖状もしくは分枝状の C_1-C_6 アルコキシ基がカルバモイル基に置換したもの(例えば、メキシカルバモイル基など)が挙げられる。 N -アルコキシカルバモイルアルキル基としては、上記の $\text{N}-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルコキシカルバモイル基が直鎖状もしくは分枝状の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの(例えば、メキシカルバモイルメチル基など)が挙げられる。 N -アルキル- N -アルコキシカルバモイル基としては、直鎖状もしくは分枝状の C_1-C_6 アルコキシ基および C_1-C_6 アルキル基がカルバモイル基に置換したもの(例えば、 N -エチル- N -メキシカルバモイル基など)が挙げられる。 N -アルキル- N -アルコキシカルバモイルアルキル基としては、上記の $\text{N}-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル- $\text{N}-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルコキシカルバモイル基が直鎖状もしくは分枝状の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの(例えば、 N -エチル- N -メキシカルバモイルメチル基など)が挙げられる。1~3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基としては、カルバゾイル基の他に、1~3個の直鎖状もしくは分枝状の C_1-C_6 アルキル基が置換したカルバゾイル基(例えば、1-メチルカルバゾイル基、1, 2-ジメチルカルバゾイル基など)が挙げられる。ハロゲン原子が置換していてもよいアルキルスルホニル基としては、1~3個のハロゲン原子が置換していても良い直鎖状、分枝状もしくは環状の C_1-C_6 アルキル基とスルホニル基で構成される基(例えば、メタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基など)が挙げられる。アルキルスルホニルアルキル基としては、上述の C_1-C_6 アルキルスルホニル基が直鎖状もしくは分枝状の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの(例えば、メタンスルホニルメチル基など)が挙げられる。アルコキシイミノ基としては、 C_1-C_6 アルコキシイミノ基(例えば、メキシイミノ基、エトキシイミノ基など)が挙げられる。

- [0116] アルコキシカルボニルアルキルアミノ基としては、アミノ基に上記の C_1-C_6 アルコキシカルボニルアルキル基1個が置換したもの(例えば、メキシカルボニルメチルアミノ基、エトキシカルボニルプロピルアミノ基など)が挙げられる。カルボキシアルキルアミノ基としては、アミノ基に上記のカルボキシ C_1-C_6 アルキル基が1個置換したもの(例

えば、カルボキシメチルアミノ基、カルボキシエチルアミノ基など)が挙げられる。アルコキシカルボニルアミノ基としては、アミノ基に上記の C_1-C_6 アルコキシカルボニル基1個が置換したもの(例えば、メキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基など)が挙げられる。アルコキシカルボニルアミノアルキル基としては、上記のアルキル基に上記の C_1-C_6 アルコキシカルボニルアミノ基1個が置換したもの(例えば、メキシカルボニルアミノメチル基、tert-ブトキシカルボニルアミノエチル基など)が挙げられる。アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基は、ヒドロキシ基、アミノ基、 $N-C_1-C_6$ アルキルアミノ基、アミジノ基、ハロゲン原子、カルボキシル基、シアノ基、カルバモイル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルカノイル基、 C_1-C_6 アルカノイルアミノ基、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基等で置換されていてもよい直鎖状、分枝状もしくは環状の C_1-C_6 アルキル基で置換されたカルバモイル基を示し、例えば、N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-イソプロピルカルバモイル基、N-シクロプロピルカルバモイル基、N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル基、N-(2-フルオロエチル)カルバモイル基、N-(2-シアノエチル)カルバモイル基、N-(2-メトキシエチル)カルバモイル基、N-カルボキシメチルカルバモイル基、N-(2-アミノエチル)カルバモイル基、N-(2-アミジノエチル)カルバモイル基などを挙げることができる。アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基とは、ヒドロキシ基、アミノ基、 $N-C_1-C_6$ アルキルアミノ基、アミジノ基、ハロゲン原子、カルボキシル基、シアノ基、カルバモイル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルカノイル基、 C_1-C_6 アルカノイルアミノ基、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基等で置換されていてもよい直鎖状、分枝状もしくは環状の C_1-C_6 アルキル基2個で置換されたカルバモイル基を示し、例えば、N, N-ジメチルカルバモイル基、N, N-ジエチルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基、N-イソプロピル-N-メチルカルバモイル基、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイル基、N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル基、N, N-ビス(2-フルオロエチル)カルバモイル基、N-(2-シアノエチル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2-メトキシエチル)-N-メチルカルバモイル基、N-カルボキシメチル-N-メチルカルバモイル基、N, N-ビス(2-アミ

ノエチル)カルバモイル基などを挙げることができる。アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基としては、上述の C_1-C_6 アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基が直鎖状もしくは分枝状の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの(例えば、N-メチルカルバモイルメチル基、N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルメチル基など)が挙げられる。アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基としては、上述の C_1-C_6 アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基が直鎖状もしくは分枝状の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの(例えば、N, N-ジメチルカルバモイルメチル基、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイルメチル基など)が挙げられる。置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニル基は、上記の置換基を有してもよい3~6員の複素環基とカルボニル基から構成される基(例えば、アジリジニルカルボニル基、アゼチジニルカルボニル基、3-ヒドロシアゼチジニルカルボニル基、3-メトキシアゼチジニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、3-ヒドロキシピロリジニルカルボニル基、3-フルオロピロリジニルカルボニル基、ピペリジニルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基、モルホリニルカルボニル基、チオモルホリニルカルボニル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニルカルボニル基、テトラヒドロピラニルカルボニル基、ピリジニルカルボニル基、フロイル基、チオフエンカルボニル基など)を挙げることができる。置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニルアルキル基としては、上記の置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニル基1個が上記の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの(例えば、アゼチジニルカルボニルメチル基、ピロリジニルカルボニルエチル基など)が挙げられる。

- [0117] 置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニルオキシアルキル基としては、上記の置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニル基と酸素原子から構成される3~6員の複素環カルボニルオキシ基1個が上記の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの(例えば、ピペリジニルカルボニルオキシエチル基、モルホリニルカルボニルオキシメチル基など)が挙げられる。カルバモイルオキシアルキル基としては、カルバモイル基と酸素原子から構成されるカルバモイルオキシ基1個が上記の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの(例えば、カルバモイルオキシメチル基、カルバモイルオキシエチル

基など)が挙げられる。N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基と酸素原子から構成されるN-アルキルカルバモイルオキシ基1個が上記の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの(例えば、N-メチルカルバモイルオキシメチル基、N-メチルカルバモイルオキシエチル基など)が挙げられる。N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基と酸素原子から構成されるN, N-ジアルキルカルバモイルオキシ基1個が上記の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの(例えば、N, N-ジメチルカルバモイルオキシメチル基、N-エチル-N-メチルカルバモイルオキシエチル基など)が挙げられる。アルキルスルホニルアミノ基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基を有するアルキルスルホニル基1個がアミノ基に置換したもの(例えば、メチルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基など)が挙げられる。アリールスルホニルアミノ基としては、上記のアリール基を有するアリールスルホニル基1個がアミノ基に置換したもの(例えば、フェニルスルホニルアミノ基、ナフチルスルホニルアミノ基など)が挙げられる。アルキルスルホニルアミノアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基に上記の C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基1個が置換したもの(例えば、メチルスルホニルアミノメチル基、メチルスルホニルアミノエチル基など)が挙げられる。アリールスルホニルアミノアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基に上記のアリールスルホニルアミノ基1個が置換したもの(例えば、フェニルスルホニルアミノメチル基、ナフチルスルホニルアミノエチル基など)が挙げられる。アルキルスルホニルアミノカルボニル基としては、上記の C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基とカルボニル基から構成される基(例えば、メチルスルホニルアミノカルボニル基、イソプロピルスルホニルアミノカルボニル基など)が挙げられる。アリールスルホニルアミノカルボニル基としては、上記のアリールスルホニルアミノ基とカルボニル基から構成される基(例えば、フェニルスルホニルアミノカルボニル基、ナフチルスルホニルアミノカルボニル基など)が挙げられる。アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノカルボニル基が上記の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの(例えば、メチルスルホニルアミノカルボニルメチル基、イソプロピルスルホ

ニルアミノカルボニルメチル基など)が挙げられる。

- [0118] アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基としては、上記のアリールスルホニルアミノカルボニル基が上記の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの(例えば、フェニルスルホニルアミノカルボニルメチル基、ナフチルスルホニルアミノカルボニルメチル基など)が挙げられる。アルコキシカルボニルアルキルオキシ基は、上記のアルコキシカルボニル基が上記の C_1-C_6 アルコキシ基に置換したもの(例えば、メキシカルボニルメチルオキシ基など)が挙げられる。アシルオキシ基は、上記のアシル基と酸素原子から構成される基(例えば、ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基など)を意味する。アシルオキシアルキル基としては、上記の C_1-C_6 アルキル基に上記のアシルオキシ基が置換したもの(例えば、ホルミルオキシメチル基、アセチルオキシメチル基など)が挙げられる。アラキルオキシ基としては、上記のアリール基が上記の C_1-C_6 アルコキシ基に置換した基(例えば、ベンジルオキシ基、ナフチルメトキシ基など)が挙げられる。カルボキシアルキルオキシ基としては、上記のアルコキシ基にカルボキシル基が置換したもの(例えば、カルボキシメトキシ基、カルボキシエトキシ基など)が挙げられる。

- [0119] アリールスルホニル基としては、 C_6-C_{14} アリールスルホニル基(例えば、フェニルスルホニル基、ナフチルスルホニル基など)が挙げられる。アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基としては、上記の C_1-C_6 アルコキシカルボニルアルキル基とスルホニル基から構成される基(例えば、メキシカルボニルエチルスルホニル基、エトキシカルボニルエチルスルホニル基など)が挙げられる。カルボキシアルキルスルホニル基としては、上記のカルボキシアルキル基とスルホニル基から構成される基(例えば、カルボキシメチルスルホニル基、カルボキシエチルスルホニル基など)が挙げられる。アルコキシカルボニルアシル基としては、上記のアルコキシカルボニルアルキル基とカルボニル基から構成される基(例えば、メキシカルボニルメチルカルボニル基、エトキシカルボニルメチルカルボニル基など)が挙げられる。アルコキシアルキルオキシカルボニル基としては、上記の C_1-C_6 アルコキシ基1個が上記のアルコキシカルボニル基に置換したもの(例えば、メキシメチルオキシカルボニル基、メキシエチルオキシカルボニル基など)が挙げられる。ヒドロキシアシル基としては、水酸基1個が上

記のアシル基(C_1-C_6 アルカノイル及びアロイルを含む)に置換したもの(例えば、グリコロイル基、ラクトイル基、ベンジロイル基など)が挙げられる。アルコキシアシル基としては、上記の C_1-C_6 アルコキシ基1個が上記のアシル基に置換したもの(例えば、メトキシアセチル基、エトキシアセチル基など)が挙げられる。ハロゲノアシル基としては、上記のハロゲノアルキル基とカルボニル基から構成される基(例えば、クロロメチルカルボニル基、トリフルオロメチルカルボニル基など)を挙げることができる。カルボキシアシル基としては、カルボキシ基1個が上記のアシル基に置換したもの(例えば、カルボキシアセチル基、2-カルボキシプロピオニル基など)が挙げられる。アミノアシル基としては、アミノ基1個が上記のアシル基(C_1-C_6 アルカノイル及びアロイルを含む)に置換したもの(例えば、アミノメチルカルボニル基、1-アミノエチルカルボニル基など)が挙げられる。アシルオキシアシル基としては、上記のアシルオキシアルキル基とカルボニル基から構成される基(例えば、ホルミルオキシメチルカルボニル基、アセチルオキシメチルカルボニル基など)が挙げられる。

- [0120] アシルオキシアルキルスルホニル基としては、上記のアシルオキシアルキル基とスルホニル基から構成される基(例えば、ホルミルオキシメチルスルホニル基、アセチルオキシメチルスルホニル基など)が挙げられる。ヒドロキシアアルキルスルホニル基としては、上記の C_1-C_6 ヒドロキシアアルキル基とスルホニル基から構成される基(例えば、ヒドロキシメチルスルホニル基、1-ヒドロキシアエチルスルホニル基など)が挙げられる。アルコキシアアルキルスルホニル基としては、上記の C_1-C_6 アルコキシアアルキル基とスルホニル基から構成される基(例えば、メトキシメチルスルホニル基、エトキシアエチルスルホニル基など)が挙げられる。N-アルキルアミノスルホニル基としては、上記の $N-C_1-C_6$ アルキルアミノ基とスルホニル基から構成される基(例えば、N-メチルアミノスルホニル基など)が挙げられる。N, N-ジアルキルアミノスルホニル基としては、上記のN, N-ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基とスルホニル基から構成される基(例えば、N, N-ジメチルアミノスルホニル基など)が挙げられる。置換基を有してもよい3~6員の複素環スルホニル基としては、上記の置換基を有してもよい3~6員の複素環とスルホニル基から構成される基(例えば、アジリジニルスルホニル基、アゼチジニルスルホニル基、ピロリジニルスルホニル基、ピペリジニルスルホニル基、ピペラジニル

スルホニル基、モルホリニルスルホニル基、テトラヒドロピラニルスルホニル基などが挙げられる。置換基を有してもよい3～6員の複素環オキシ基としては、上記の置換基を有してもよい3～6員の複素環と酸素原子から構成される基(例えば、テトラヒドロフランオキシ基など)が挙げられる。N-アルキルアミノアシル基としては、上記のアミノアシル基の窒素原子上に上記のC₁-C₆アルキル基が1個置換したもの(例えば、N-メチルアミノアセチル基、N-エチルアミノアセチル基など)が挙げられる。N, N-ジアルキルアミノアシル基としては、上記のアミノアシル基の窒素原子上に上記のC₁-C₆アルキル基が2個置換したもの(例えば、N, N-ジメチルアミノアセチル基、N-エチル-N-メチルアミノアセチル基など)が挙げられる。アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基としては、上記のC₁-C₆アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基が上記のアシル基に置換したもの(例えば、N, N-ジメチルカルバモイルアセチル基、N, N-ジエチルカルバモイルアセチル基、N-エチル-N-メチルカルバモイルアセチル基など)を挙げられる。アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基としては、上記のC₁-C₆アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基とスルホニル基から構成される基(例えば、N, N-ジメチルカルバモイルメチルスルホニル基、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイルメチルスルホニル基など)が挙げられる。アルキルスルホニルアシル基としては、上記のC₁-C₆アルキル基を有するアルキルスルホニル基1個がアシル基に置換したもの(例えば、メチルスルホニルアセチル基、イソプロピルスルホニルアセチル基など)が挙げられる。

- [0121] N-アリールカルバモイル基としては、上記のアリール基がカルバモイル基に置換したもの(例えば、フェニルカルバモイル基、ナフチルカルバモイル基など)が挙げられる。N-3～6員の複素環カルバモイル基としては、上記の置換基を有してもよい3～6員の複素環基がカルバモイル基に置換したもの(例えば、ピリジルカルバモイル基、チエニルカルバモイル基など)が挙げられる。N-アルキル-N-アリールカルバモイル基としては、上記のN-アリールカルバモイル基の窒素原子上に直鎖状もしくは分枝状のC₁-C₆アルキル基が置換したもの(例えば、N-メチル-N-フェニル

カルバモイル基など)が挙げられる。N-アルキル-N-3～6員の複素環カルバモイル基としては、上記のN-3～6員の複素環カルバモイル基の窒素原子上に直鎖状もしくは分枝状の C_1-C_6 アルキル基が置換したもの(例えば、N-メチル-N-チエニルカルバモイル基など)が挙げられる。N-アリールカルバモイルアルキル基としては、上記のN-アリールカルバモイル基が直鎖状もしくは分枝状の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの(例えば、フェニルカルバモイルメチル基など)が挙げられる。N-3～6員の複素環カルバモイルアルキル基としては、上記のN-3～6員の複素環カルバモイル基が直鎖状もしくは分枝状の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの(例えば、ピリジルカルバモイルメチル基など)が挙げられる。N-アルキル-N-アリールカルバモイルアルキル基としては、上記のN-アリールカルバモイルアルキル基の窒素原子上に直鎖状もしくは分枝状の C_1-C_6 アルキル基が置換したもの(例えば、N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル基など)が挙げられる。N-アルキル-N-3～6員の複素環カルバモイルアルキル基としては、上記のN-3～6員の複素環カルバモイルアルキル基の窒素原子上に直鎖状もしくは分枝状の C_1-C_6 アルキル基が置換したもの(例えば、N-メチル-N-チエニルカルバモイルメチル基など)が挙げられる。N-アルキルアミノオキサリル基としては、アミノオキサリル基の窒素原子上に直鎖状もしくは分枝状の C_1-C_6 アルキル基が置換した C_1-C_6 アルキルアミノオキサリル基(例えば、N-メチルアミノオキサリル基など)が挙げられる。N, N-ジアアルキルアミノオキサリル基としては、アミノオキサリル基の窒素原子上に直鎖状もしくは分枝状の C_1-C_6 アルキル基が置換したN, N-ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノオキサリル基(例えば、N, N-ジメチルアミノオキサリル基、N-エチル-N-メチルアミノオキサリル基など)が挙げられる。

- [0122] アミノカルボチオイル基は、 $-C(=S)-NH_2$ で示される基であり、N-アルキルアミノカルボチオイル基としては、上記のアルキル基1個で置換されたアミノチオカルボニル基を示し、例えば、(メチルアミノ)カルボチオイル基、(エチルアミノ)カルボチオイル基などを挙げることができる。N, N-ジアアルキルアミノカルボチオイル基としては、上記のアルキル基2個で置換されたアミノチオカルボニル基を示し、例えば、(ジメチルアミノ)カルボチオイル基、(ジエチルアミノ)カルボチオイル基、(エチルメチルア

ミノ)カルボチオイル基などを挙げることができる。アルコキシアルキル(チオカルボニル)基としては、アルキルチオアルキル基としては、直鎖状、分枝状もしくは環状の C_1-C_6 アルキルチオ基が直鎖状、分枝状もしくは環状の C_1-C_6 アルキル基に置換したもの(例えば、メチルチオメチル基、1-メチルチオエチル基など)を挙げることができる。N-アシル-N-アルキルアミノアルキル基としては、アミノ- C_1-C_6 アルキル基の窒素原子上に C_1-C_6 アルキル基とアシル基が置換したもの(例えば、N-アセチル-N-メチルアミノメチル基など)を挙げることができる。上記のアルコキシアルキル基とチオカルボニル基から構成される基を示し、例えば、2-エトキシエタンチオイル基等を挙げることができる。

[0123] アルキレン基としては、炭素数1~5の直鎖状または分枝状のアルキレン基を意味し、例えば、メチレン基、エチレン基、プロピレン基などが挙げられる。アルケニレン基としては、二重結合を1個有する炭素数2~5のアルケニレン基であり、例えば、ビニレン基、プロペニレン基などが挙げられる。アルキレンジオキシ基としては、例えば、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基等の炭素数1~5のものが挙げられる。カルボニルジオキシ基は、 $-O-C(=O)-O-$ で示される基である。なお、上記の説明において、置換位置は特に限定されない。

[0124] これらの R^3 および R^4 で示される置換基のうち、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲンアルキル基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカル

ルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、ハロゲン原子が置換していてもよいアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環基、カルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、オキソ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、カルボキシアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アシルオキシアシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、アルコキシアルキルスルホニル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、N-アルキルアミノオキサリル基、N, N-ジアルキルアミノオキサリル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N, N-ジアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアルキル(チオカルボニル)基等が好ましく、また R^3 と R^4 が一緒になったアルキレン基、アルケニレン基、アルキレンジオキシ基、カルボニルジオキシ基等が好ましい。

- [0125] R^3 および R^4 は、 R^4 が水素原子またはオキソ基であり、 R^3 が上述の好ましい基として挙げた置換基である場合が好ましい。その場合の R^3 としてより好ましい基は、水素原子、アルキル基、アルケニル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアミノアルキル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N

ーアルキルカルバモイル基、NーアルケニルーNーアルキルカルバモイルアルキル基、Nーアルコキシカルバモイル基、NーアルキルーNーアルコキシカルバモイル基、NーアルキルーNーアルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、ハロゲン原子が置換していてもよいアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環基、カルバモイルアルキル基、N, Nージアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいNーアルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, Nージアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アシルオキシ基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、カルボキシアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲノアシル基、N, Nージアルキルアミノアシル基、アシルオキシアシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、アルコキシアルキルスルホニル基、N, Nージアルキルカルバモイルアシル基、N, Nージアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、Nーアルキルアミノスルホニル基、N, Nージアルキルアミノスルホニル基、Nーアルキルアミノオキサリル基、N, Nージアルキルアミノオキサリル基、アミノカルボチオイル基、Nーアルキルアミノカルボチオイル基、N, Nージアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアルキル(チオカルボニル)基等が挙げられる。

- [0126] さらに、これらの基のうち、 R^3 として特に好ましい基としては、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、置換基を有してもよいNーアルキルカルバモイル基、置換基を有してもよいN, Nージアルキルカルバモイル基、ハロゲン原子が置換していてもよいアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環基、Nーアルキルアミノスルホニル基、N, Nージアルキルアミノスルホニル基、Nーアルキルアミノオキサリル基またはN, Nージアルキルアミノオキサリル基等を挙げることができる。

[0127] R^3 および R^4 の好ましい具体的な置換基の例としては、水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基、N, N-ジメチルアミノメチル基、N, N-ジメチルアミノエチル基、N, N-ジエチルアミノメチル基、アセチルアミノメチル基、アセチルアミノエチル基、メキシメチル基、メキシエチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、メキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、メキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、N-アリルカルバモイル基、N-アリルカルバモイルメチル基、N-アリル-N-メチルカルバモイル基、N-アリル-N-メチルカルバモイルメチル基、N-メキシ-N-メチルカルバモイル基、N, N-ジメチルカルバゾイル基、N, N, N'-トリメチルカルバゾイル基、メタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、フェニルスルホニル基、メタンスルホニルメチル基、エタンスルホニルメチル基、N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-プロピルカルバモイル基、N-イソプロピルカルバモイル基、N-tert-ブチルカルバモイル基、N-シクロプロピルカルバモイル基、N-シクロプロピルメチルカルバモイル基、N-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)カルバモイル基、N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル基、N-(2-フルオロエチル)カルバモイル基、N-(2-メキシエチル)カルバモイル基、N-(カルボキシメチル)カルバモイル基、N-(2-アミノエチル)カルバモイル基、N-(2-アミノエチル)カルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、N, N-ジエチルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基、N-イソプロピル-N-メチルカルバモイル基、N-メチル-N-プロピルカルバモイル基、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2-フルオロエチル)-N-メチルカルバモイル基、N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル基、N, N-ビス(2-フルオロエチル)カルバモイル基、N-(2-メキシエチル)-N-メチルカルバモイル基、N-カルボキシメチル-N-メチルカルバモイル基、N, N-ビス(2-アミノエチル)カルバモイル基、アゼチジノカルボニル基、3-メキシアゼチジノカルボニル基、3-ヒドロキシアゼチジノカルボニル基、ピロリジノカルボニル基、3-ヒドロキシピロリジノカルボニル基、3-フルオロピロリジノカルボニル基、3, 4-ジメキシピロリジノカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、ピペラジノカルボニル基、モルホリノカル

ボニル基、(テトラヒドロピラン-4-イル)カルボニル基、ベンゾイル基、ピリジルカルボニル基、チアゾリル基、4, 5-ジヒドロチアゾリル基、オキサゾリル基、4, 5-ジヒドロオキサゾリル基、5-メチルオキサゾリル基、イミダゾリル基、ピロリジニル基、3-ヒドロキシピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニル基、テトラヒドロピラニル基、ピリジル基、1, 2, 4-オキサジアゾリル基、3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾリル基、5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾリル基、5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾリル基、5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾリル基、1, 3-オキサゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾリル基、1, 2, 3, 4-チアトリアゾリル基、1, 3-オキサゾリジニル基、N-メチルカルバモイルメチル基、N-メチルカルバモイルエチル基、N-エチルカルバモイルメチル基、N-(2-フルオロエチル)カルバモイルメチル基、N-(2-メトキシエチル)カルバモイルメチル基、N, N-ジメチルカルバモイルメチル基、N, N-ジメチルカルバモイルエチル基、N-(2-フルオロエチル)-N-メチルカルバモイルメチル基、N-(2-メトキシエチル)-N-メチルカルバモイルメチル基、N, N-ジメチルカルバモイルオキシメチル基、2-(N-エチル-N-メチルカルバモイルオキシ)エチル基、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、メチルスルホニルアミノメチル基、メチルスルホニルアミノエチル基、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、イソブチリル基、2-メトキシエトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、N, N-ジメチルアミノアセチル基、N-エチル-N-メチルアミノアセチル基、ヒドロキシアセチル基、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチルカルボニル基、メトキシアセチル基、1, 1-ジメチル-2-メトキシエチルカルボニル基、ジメチルアミノスルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノオキサリル基、アミノカルボチオイル基、(ジメチルアミノ)カルボチオイル基、2-メトキシエタンチオイル基等を挙げることができる。

- [0128] 前述のように、 R^3 および R^4 は、 R^4 が水素原子またはオキシ基であり、 R^3 が上述の具体的な置換基等である場合が好ましい。 R^4 が水素原子であり、 R^3 が炭素数1~6のアルカノイル基、特にホルミル基である場合が好ましい。ただし、 R^3 および R^4 は、これ

らの具体的な置換基に何ら限定されるものではない。

[0129] <基 T^0 について>

基 T^0 はカルボニル基またはチオカルボニル基を示すが、カルボニル基がより好ましい。

[0130] <基 T^1 について>

基 T^1 は、カルボニル基、スルホニル基、基 $-C(=O)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=S)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ 、基 $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ （基中、 R' は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。）、基 $-C(=O)-A^1-N(R'')$ （基中、 A^1 は置換基を有することもある炭素数1～5のアルキレン基を示し、 R'' は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。）、基 $-C(=O)-NH-$ 、基 $-C(=S)-NH-$ 、基 $-C(=O)-NH-NH-$ 、基 $-C(=O)-A^2-C(=O)-$ （基中、 A^2 は単結合または炭素数1～5のアルキレン基を示す。）、基 $-C(=O)-A^3-C(=O)-NH-$ （基中、 A^3 は炭素数1～5のアルキレン基を示す。）、基 $-C(=O)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$ 、基 $-C(=S)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$ （基中、 R^a は水素原子、アルキル基またはアルカノイル基を示し、 R^b は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。）、基 $-C(=O)-N=N-$ 、基 $-C(=S)-N=N-$ 、基 $-C(=NOR^c)-C(=O)-N(R^d)-$ （基中、 R^c は水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アリール基またはアラルキル基を示し、 R^d は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。）、基 $-C(=N-N(R^e)(R^f))-C(=O)-N(R^g)-$ （基中、 R^e および R^f は各々独立して、水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アルキル(チオカルボニル)基を示し、 R^g は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。）、基 $-C(=O)-NH-C(=O)-$ 、基 $-C(=S)-NH-C(=O)-$ 、基 $-C(=O)-NH-C(=S)-$ 、基 $-C(=S)-NH-C(=S)-$ 、基 $-C(=O)-NH-SO_2-$ 、基 $-SO_2-NH-$ 、基 $-C(=NCN)-NH-C(=O)-$ 、基 $-C(=S)-C(=O)-$ またはチオカルボニル基を示す。

[0131] 上記基中、 A^1 、 A^2 および A^3 における炭素数1～5のアルキレン基としては、炭素数1～5の直鎖状、分枝状または環状のアルキレン基を意味し、例えば、メチレン基、エ

チレン基、プロピレン基、シクロプロピレン基、1, 3-シクロペンチレン基などが挙げられる。 R' 、 R'' 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f および R^g において、アルキル基としては、炭素数1～6の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基などが挙げられる。アルコキシ基としては、炭素数1～6の直鎖状、分枝状または環状のアルコキシ基を意味し、例えば、メキシ基、エトキシ基などが挙げられる。

[0132] R^a 、 R^c 、 R^e および R^f において、アルカノイル基としては、直鎖状、分枝状または環状の炭素数1～6のアルキル基とカルボニル基とから構成される基を意味し、例えば、アセチル基、プロピオニル基などが挙げられる。

[0133] R^c において、アリール基としては、炭素数6～14のものを意味し、例えば、フェニル基、ナフチル基などが挙げられる。アラルキル基としては、炭素数1～6の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基に炭素数6～14のアリール基が置換したものを意味し、例えば、ベンジル基、フェネチル基などが挙げられる。

[0134] 基 T^1 としてはカルボニル基、基 $-C(=O)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=S)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ 、基 $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ および基 $-C(=O)-CH_2-N(R'')$ が好ましく、特にカルボニル基、基 $-C(=O)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=S)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ および基 $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ が好ましい。

[0135] <基 R^1 及び基 R^2 について>

R^1 および R^2 は、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示すが、好ましくは水素原子またはアルキル基であり、水素原子がより好ましい。

[0136] R^1 および R^2 において、アルキル基としては、炭素数1～6の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基などが挙げられる。アルコキシ基としては、炭素数1～6の直鎖状、分枝状または環状のアルコキシ基を意味し、例えば、メキシ基、エトキシ基などが挙げられる。 R^1 および R^2 においては、各々独立して水素原子またはアルキル基である場合が好ましく、どちらも水素原子である場合がより好ましい。

[0137] 本発明における各基の好ましい組み合わせは、次のとおりである。 Q^1 が置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の複素環式基であり、 Q^2 が単結合であり、 T^0 がカルボニル基であり、 m が0であり、 n が1であり、 R^1 および R^2 が各々水素原子であり、 T^1 がカルボニル基、基 $-C(=O)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=S)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ 、または基 $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ であって、 Q^4 が基(a)、(d)、(f)、(i)、(j)または(k)で示される基である化合物が好ましい。さらに、 Q^1 が置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の複素環式基であり、 Q^2 が単結合であり、 T^0 がカルボニル基であり、 m が0であり、 n が1であり、 R^1 および R^2 が各々水素原子であり、 T^1 がカルボニル基であり、 Q^4 が基(a)、(d)または(f)で示される基である化合物および Q^1 が置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の複素環式基であり、 Q^2 が単結合であり、 T^0 がカルボニル基であり、 m が0であり、 n が1であり、 R^1 および R^2 が各々水素原子であり、 T^1 が基 $-C(=O)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=S)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ 、または基 $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ であり、 Q^4 が基(i)、(j)または(k)で示される基である化合物がより好ましい。中でも、上記の各基の組み合わせにおいて、 R^3 がホルミル基であり、 R^4 が水素原子であるものがさらに好ましい。

[0138] 本発明の一般式(1)で表される化合物には、立体異性体あるいは不斉炭素原子に由来する光学異性体が存在することもあるが、これらの立体異性体、光学異性体及びこれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

[0139] 本発明の一般式(1)で表される化合物の塩としては、医薬的に許容し得る塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩および硫酸塩等の鉱酸塩類、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩およびp-トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩類、並びに酢酸塩、プロパン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩およびマンデル酸塩等の有機カルボン酸塩類等を挙げることができる。また、一般式(1)で表される化合物が酸性基を有する場合には、アルカリ金属イオンまたはアルカリ土類金属イオンの塩とな

ってもよい。溶媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、エタノール和物等を挙げることができる。また、一般式(1)中に窒素原子が存在する場合にはN-オキシド体となってもよい。

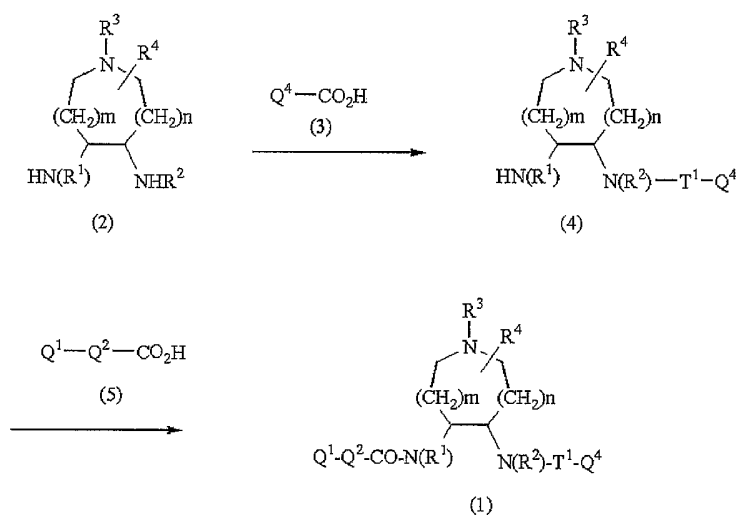
[0140] 本発明化合物としては、後記実施例に示す化合物、化合物の塩など並びに下記の化合物、その塩などが特に好ましい。

[0141] 以下に、本発明のトリアミン誘導体(1)の製造方法について説明する。

[製造方法1]

一般式(1)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドは、例えば下記の方法で製造することができる。

[0142] [化29]



[0143] [式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m および n は前記と同じものを示し、 T^1 はカルボニル基を示す。]

[0144] カルボン酸(3)を混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステル等に誘導し、トリアミン(2)と反応させることにより化合物(4)を製造し、得られた化合物(4)にカルボン酸(5)を同様な条件で反応させることにより、本発明の化合物(1)を製造することができる。

[0145] 上記の各工程の反応においては、ペプチド合成に通常使用される反応試薬や条件を準用すればよい。上記の混合酸無水物は、例えばクロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等のクロロギ酸エステル類を塩基存在下にカルボン酸(3)と反応させれば

製造できる。酸ハロゲン化物は、カルボン酸(3)を塩化チオニル、オキザリルクロリド等の酸ハロゲン化物で処理することにより製造できる。活性エステルには各種のものがあるが、例えばp-ニトロフェノール等のフェノール類、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールあるいはN-ヒドロキシスクシンイミドなどとカルボン酸(3)をN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドあるいは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩などの縮合剤を用いて反応させれば製造できる。また、活性エステルは、カルボン酸(3)とペンタフルオロフェニル トリフルオロアセテートなどとの反応、カルボン酸(3)と1-ベンゾトリアゾリルオキシトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスファイトとの反応、カルボン酸(3)とシアノホスホン酸ジエチルとの反応(塩入法)、カルボン酸(3)とトリフェニルホスフィンおよび2, 2'-ジピリジルジスルフィドとの反応(向山法)などによっても製造することができる。その様にして得たカルボン酸(3)の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルをトリアミン(2)と適当な塩基存在下に不活性の溶媒中で-78℃~150℃で反応させることにより化合物(4)を製造することができる。得られた化合物(4)にカルボン酸(5)の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルを同様な条件で反応させることにより本発明の化合物(1)を製造することができる。化合物(4)とカルボン酸(5)との反応における試薬や反応条件は、トリアミン(2)とカルボン酸(3)との反応における試薬や反応条件と同様である。

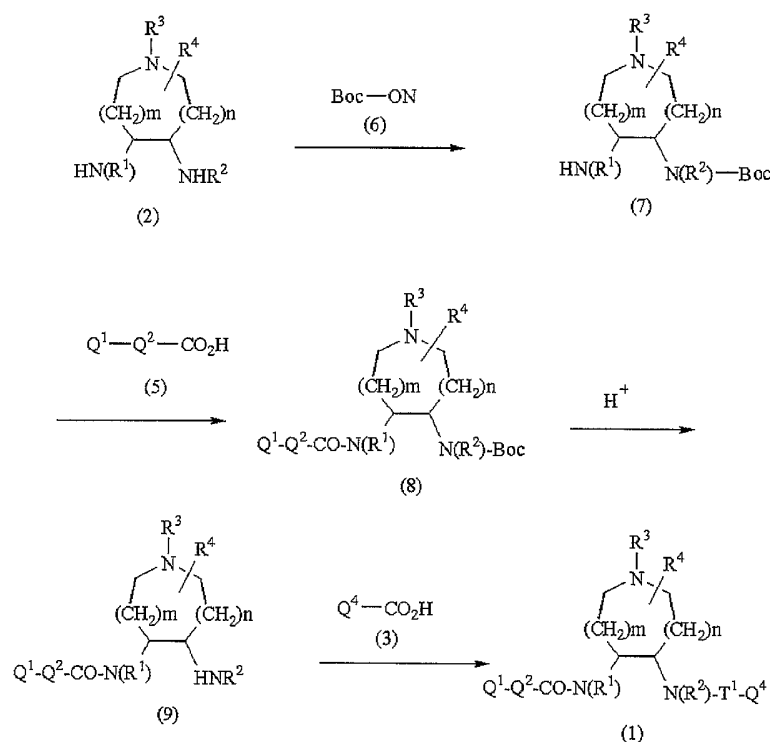
- [0146] 上記の各工程に用いる具体的な塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルカリ金属アルコキシド、アルカリ金属水酸化物もしくは水素化物、またはn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基、またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[5. 4. 0]ウンデケー7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げるができる。

[0147] 本反応に用いる不活性の溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、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-メチルピロリジン-2-オンなどのアミド系溶媒が挙げられ、これらに加えて場合によってはジメチルスルホキシド、スルホランなどのスルホキシド系溶媒、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン系溶媒などを使用することも可能である。

[0148] [製造方法2]

本発明の化合物(1)は、下記の方法でも製造することができる。

[0149] [化30]



[0150] [式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m および n は前記と同じものを示し、 T^1 はカルボニル基を示し、 Boc はtert-ブトキシカルボニル基を示し、 $Boc-ON$ は2-(tert-ブトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリルを示す。]

[0151] 上記のように、トリアミン(2)を $Boc-ON$ (6)で処理し、2つのアミノ基の一方をtert-ブトキシカルボニル基で保護した化合物(7)を製造し、得られた(7)にカルボン酸(

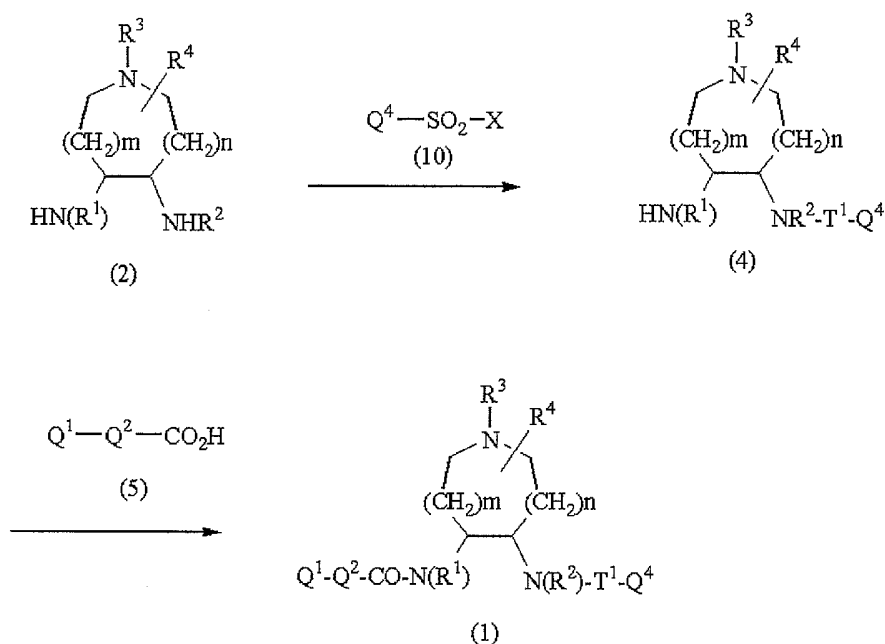
5)を反応させて化合物(8)を製造し、続いて酸で処理して化合物(9)とした後、カルボン酸(3)と反応させることにより本発明の化合物(1)を製造することができる。化合物(7)は、ジクロロメタン等の溶媒中でトリエチルアミン存在下に -10°C ~ 40°C で反応させることにより製造することができる。化合物(7)とカルボン酸(5)の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルを製造方法1で述べた試薬や反応条件で反応させることにより化合物(8)を製造することができる。得られた化合物(8)を -20°C ~ 70°C でトリフルオロ酢酸等により処理してアミン(9)を製造することができる。得られたアミン(9)とカルボン酸(3)との反応では、製造方法1で述べた試薬や条件と同様なものを用いればよい。

[0152] ところで、化合物(7)のtert-ブトキシカルボニル基は、他のアミノ基の保護基に代えることも可能である。その場合には、試薬(6)も他の試薬に代えて、それに応じた反応条件等を用いる必要がある。他のアミノ基の保護基としては、アセチル基等のアルカノイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラ(またはオルト)ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアリールメトキシカルボニル基、ベンジル基、トリフェニルメチル基等のアリールメチル基、ベンゾイル基等のアロイル基、または2, 4-ジニトロベンゼンスルホニル基、オルトニトロベンゼンスルホニル基等のアリールスルホニル基を挙げることができる。これらの保護基は、アミノ基を保護する化合物の性質等に応じて取捨選択すればよく、それらの保護基の切断に際してもその保護基に応じた試薬や条件を選択すればよい。

[0153] [製造方法3]

本発明の化合物(1)は、トリアミン(2)をスルホン酸ハロゲン化物(10)と反応させた後、カルボン酸(5)と縮合させることにより製造することができる。

[0154] [化31]



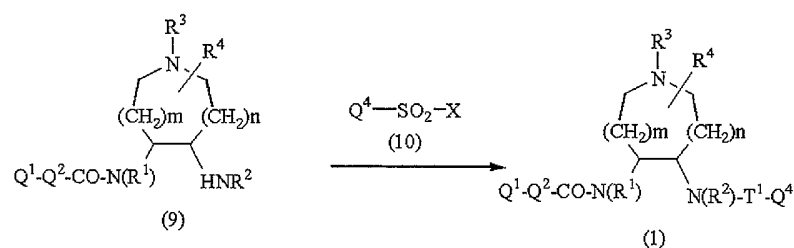
[0155] [式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m および n は前記と同じものを示し、 T^1 はスルホニル基を示し、 X はハロゲン原子を示す。]

[0156] トリアミン(2)とスルホン酸ハロゲン化物(10)を不活性溶媒中トリエチルアミン等の塩基存在下に $-10^\circ\text{C} \sim 30^\circ\text{C}$ で反応させることにより化合物(4)を製造することができる。不活性溶媒や塩基は製造方法1で述べたものから適宜選択して使用すればよい。得られた(4)を製造方法1で述べた試薬や条件を使用してカルボン酸(5)と縮合させることにより本発明の化合物(1)を製造することができる。なお、スルホン酸ハロゲン化物(10)は、適当な塩基存在下に公知の方法(WO96/10022、WO00/09480)またはそれに準ずる方法により合成することができる。

[0157] [製造方法4]

本発明の化合物(1)は、下記の方法でも製造することができる。

[0158] [化32]



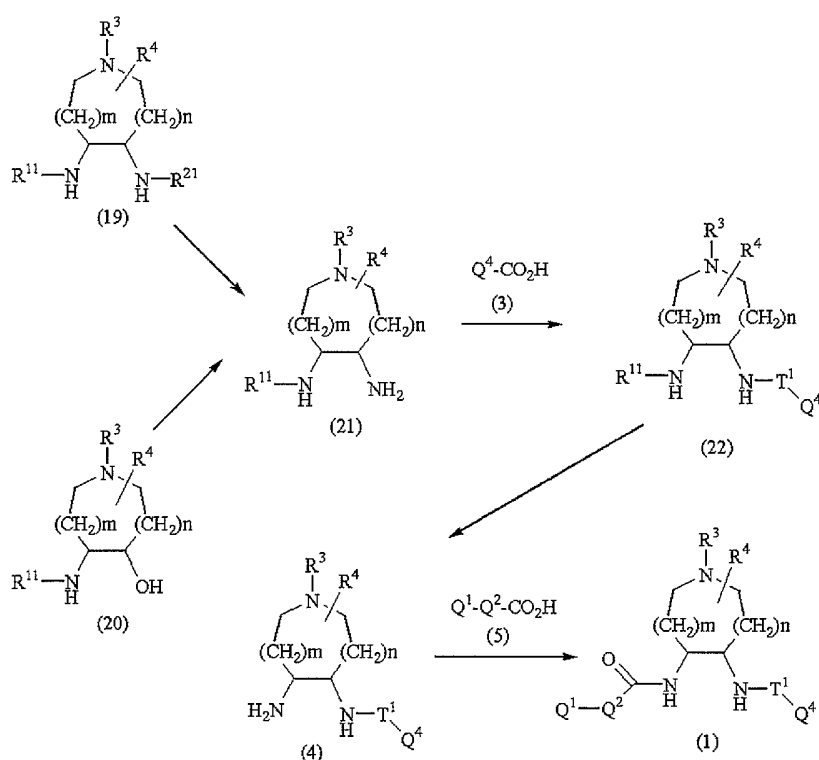
[式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n および X は前記と同じものを示す。]

[0159] すなわち、アミン(9)をスルホン酸ハロゲン化物(10)と -10°C ～ 30°C で不活性溶媒中で塩基存在下に反応させることにより化合物(1)を製造することができる。不活性溶媒や塩基は製造方法1で述べたものから適宜選択して使用すればよい。

[0160] [製造方法5]

本発明の化合物(1)は、下記の方法でも製造することができる。

[0161] [化33]



[0162] [式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 、 R^3 、 R^4 、 m および n は前記と同じものを示し、 T^1 はカルボニル基を示し、 R^{11} および R^{21} はアミノ基の保護基を示す。]

化合物(21)は、化合物(2)のアミノ基を保護して得られる化合物(19)の保護基 R^{21} を除去することにより製造することができる。ここで、 R^{11} および R^{21} として例示されるアミノ基の保護基としては、通常、アミノ基の保護に用いられる基であれば特に制限はなく、代表的なものとして製造方法2で記載したtert-ブトキシカルボニル基などのアミノ基の保護基を挙げることができるが、この場合には R^{11} と R^{21} が異なる方法または条件で除去できる保護基である必要がある。例えば、 R^{11} がtert-ブトキシカルボニ

ル基であり、 R^{21} がベンジルオキシカルボニル基である組み合わせなどを代表的なものとして挙げることができる。それらの保護基は、アミノ基を保護する化合物の性質などに応じて取捨選択すればよく、それらの保護基の除去に際してもその保護基に応じた試薬や条件を選択すればよい。

[0163] また、化合物(21)はアミノアルコール体(20)の水酸基をアミノ基に変換することによっても製造することができる。アミノアルコール体(20)の製造例としては、例えばメチオニンから3-ヒドロキシ-4-アミノチオピラン 1, 1-ジオキシドへの変換(Tetrahedron Lett., 37巻, 7457頁, 1996年)などが知られている。

[0164] アミノアルコール体(20)の水酸基をアミノ基に変換する方法としては、アミノアルコール体(20)を塩化メタンスルホン、塩化p-トルエンスルホン、無水トリフルオロメタンスルホン酸などと反応させた後に、アンモニア、ベンジルアミン、p-メトキシベンジルアミン、2, 4-ジメトキシベンジルアミンなどの1級アリアルアルキルアミン類、ジベンジルアミンなどの2級アリアルアルキルアミン類、N-ベンジルヒドロキシルアミン、N, O-ジベンジルヒドロキシルアミンなどのヒドロキシルアミン類などと反応させ、必要ならばベンジル基等を除去してトリアミン(21)を製造する方法を挙げることができる。また、アミノアルコール体(20)をトリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸エチルで処理する反応(向山法)などによって、フタルイミドまたはスクシンイミドと反応させた後、ヒドラジンあるいはN-メチルヒドラジンなどで処理することにより、トリアミン(21)へ導くことができる。

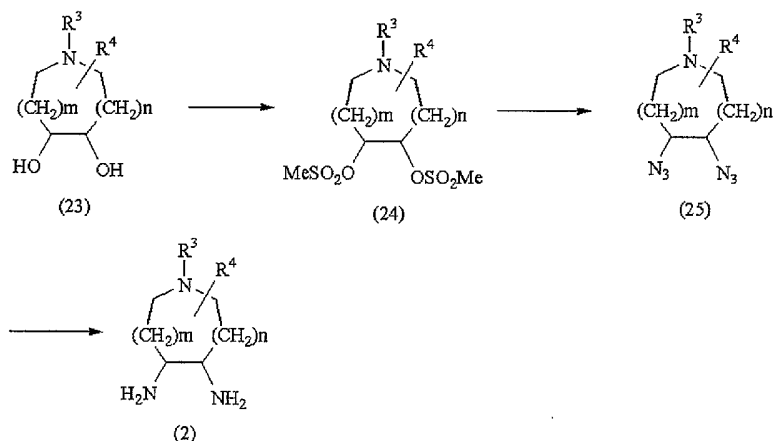
[0165] 得られたトリアミン(21)にカルボン酸(3)を反応させ化合物(22)を製造し、続いて保護基 R^{11} を除去して化合物(4)を得た後、カルボン酸(5)と反応させることにより本発明の化合物(1)を製造することができる。化合物(21)とカルボン酸(3)との反応および化合物(4)とカルボン酸(5)との反応では、製造方法1で述べた試薬や反応条件と同様なものを用いればよい。

[0166] 同様に、化合物(21)とカルボン酸(3)との反応において、カルボン酸(3)をスルホン酸ハロゲン化物(10)に代えることにより、 T^1 がスルホン基である化合物(1c)を製造することができる。

[0167] [製造方法6]

製造方法1に記載の製造中間体(2)の代表的な製造法を説明する。

[0168] [化34]



[0169] (式中、R³、R⁴、mおよびnは前記と同じものを示す。)

ジオール体(23)の製造例としては、例えば1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンから1-ベンジルオキシカルボニル-3, 4-cis-ジヒドロキシピロリジンへの変換(特開平7-138264)、L-酒石酸から(R, R)-テトラヒドロフランジオールまたは(R, R)-N-ベンジルピロリジンジオールへの変換(Tetrahedron: Asymmetry, 8巻, 1861頁, 1997年)などが知られている。このような既知の方法、あるいはその方法を応用し、必要に応じて保護基の除去や官能基変換を行うことにより、ジオール体(23)を製造することができる。

ジオール体(23)を、不活性な溶媒中、塩基存在下に冷却下～室温下で塩化メタンスルホンと反応させることにより、化合物(24)を製造することができる。不活性な溶媒は、製造方法1で述べたものの中から適宜選択して使用すればよく、特にジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒が好ましい。塩基としては、ピリジン、2, 6-ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基などが好ましい。

[0170] 化合物(24)を適当な溶媒中、冷却下～加熱下でアジ化ナトリウムと反応させることでアジド体(25)を製造することができる。溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド

、N-メチルピロリジン-2-オンなどのアミド系溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化アルキル系溶媒、ジメチルスルホキシド、アセトンなどが適当である。また、上記の常用の溶媒は水との混合物としてもよい。

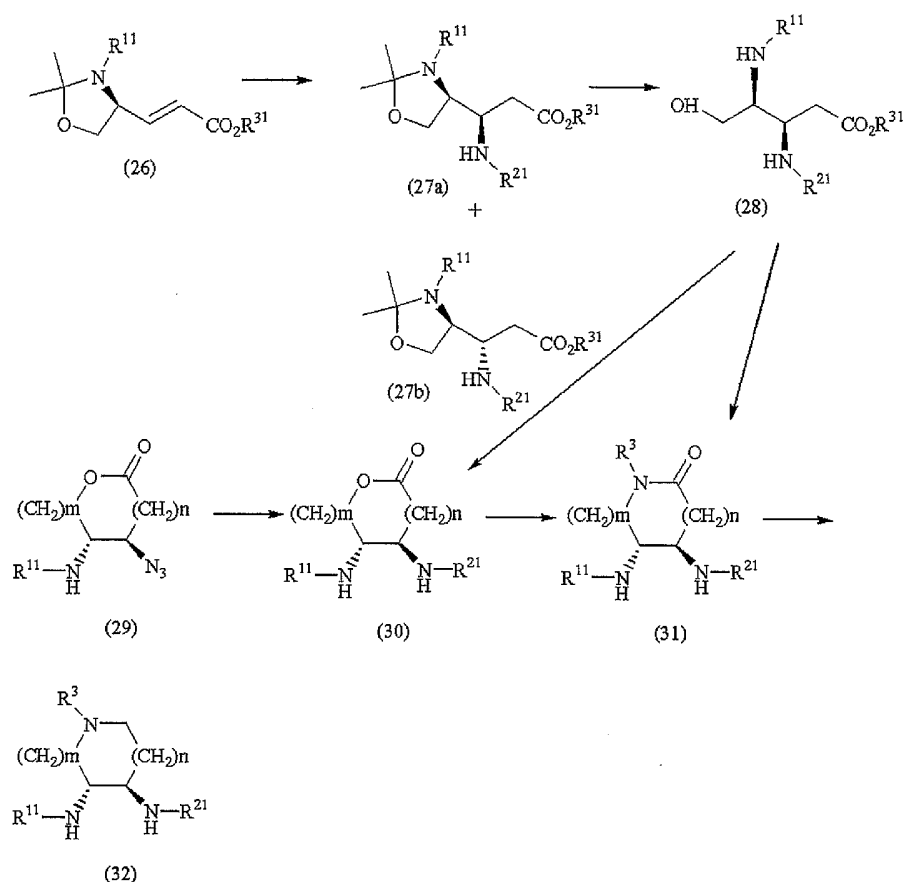
[0171] アジド体(25)を化合物(2)に変換する方法は、パラジウム系触媒、ラネーニッケル触媒、あるいは白金触媒を用いて水素添加する方法、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤を用いる反応、塩化ニッケルまたは塩化コバルトの存在下に亜鉛を用いる反応、トリフェニルホスフィンを用いる反応など多数の方法があり、化合物の性質などに応じて試薬や条件を取捨選択すればよい。水素圧は大気圧以上に上げることも可能である。溶媒としては、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジン-2-オンなどのアミド系溶媒、酢酸エチルなどのエステル系溶媒、酢酸、塩酸、水、またはそれらの混合溶媒などが適当である。上記の方法で製造したトリアミン(2)は、上述の製造方法1、2または3に従って本発明化合物(1)に導くことができる。

[0172] ジオール体(23)がtrans-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフランまたはtrans-1-置換-3, 4-ジヒドロキシピロリジン等である場合には、光学活性体が存在する。これらの光学活性なジオール体(23)は、光学活性なトリアミン(2)に導くことができ、さらに製造方法1、2または3に従って光学活性な本発明の化合物(1)に導くことができる。

[0173] [製造方法7]

製造方法5に記載の化合物(19)に含まれる光学活性な化合物(30)、(31)および(32)について代表的な製造法を説明する。なお、下記の製造経路に示す不斉炭素の配位は、1例として示したものである。

[0174] [化35]



[0175] [式中、 m 、 n 、 R^3 、 R^{11} および R^{21} は前記と同じものを示し、 R^{31} はカルボキシ基の保護基を示す。]

[0176] 光学活性な α, β -不飽和エステル体(26)は、文献(J. Org. Chem., 61巻, 581頁, 1996年; J. Org. Chem., 57巻, 6279頁, 1992年など)記載の方法、もしくはその方法を応用し、製造することができる。光学活性な α, β -不飽和エステル体(26)とアミンを適当な溶媒中、冷却下～加熱下で作用させることによりジアステレオマー(27a)と(27b)を製造することができる。アミンは、上述の製造方法5で述べたものの中から適宜選択して使用すればよい。溶媒としては、基質、生成物、または試薬などと反応しない有機溶媒、特にメタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒が望ましい。また、文献(J. Org. Chem., 63巻, 7263頁, 1998年)記載の方法を応用し、 α, β -不飽和エステル体(26)とリチウム N-ベンジル(トリメチルシリル)アミドなどの有機金属塩基などを反応させても、ジアステレオマー(27a)と(27b)

を製造することができる。このジアステレオマーを分離することにより、例えば、(27a)を次の反応に使用することができる。

[0177] 化合物(27a)を適当な溶媒中、冷却下～加熱下で酸処理すれば、化合物(28)が製造される。用いる酸としては、塩酸、硫酸、三フッ化ホウ素などのルイス酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などが挙げられ、反応に用いる溶媒としては、水、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒などが用いられる。上記の溶媒は水との混合物としてもよい。また、本反応中においてアミノ基の保護基 R^{11} および／または R^{21} が切断される場合がある。その場合には、必要に応じて適当なアミノ基の保護試薬と反応させる必要がある。

[0178] 化合物(28)を溶媒中、冷却下～加熱下に酸処理することにより、光学活性化合物(30)を製造することができる。用いる酸としては、前記の酸の中から適宜選択して使用すればよく、特に三フッ化ホウ素などのルイス酸、p-トルエンスルホン酸などが好ましい。反応に用いる溶媒としては、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒が用いられる。また、化合物(30)は、アジド体(29)からも製造することができる。光学活性なアジド体(29)の製造例としては、例えばL-アスパラギン酸から(R, R)-(3S, 4S)-3-アミノ-4-アジド-5-オキソテトラヒドロフランへの変換(Can. J. Chem., 71巻, 1407頁, 1993年)などが知られている。このような既知の方法、あるいはその方法を応用し、必要に応じて保護基の除去や官能基変換を行うことにより、光学活性なアジド体(29)を製造することができる。アジド体(29)のアジドを還元してアミノ基とした後、適当なアミノ基の保護試薬と反応させ、化合物(30)を製造することができる。アジドの還元では製造方法6のアジド体(25)を化合物(2)に変換する方法で述べた試薬や反応条件と同様なものを用いればよい。

[0179] 化合物(31)は、化合物(28)の水酸基部分をアミノ基に変換した後に、塩基で処理することにより製造することができる。化合物(28)の水酸基をアミノ基へ変換する方法としては、例えば上記製造法6に従って行うことができる。または、アルコール体(28)を酸化剤で処理し、次いで得られたアルデヒド体を還元的にアミノ化することにより、化合物(31)を製造することもできる。上記反応で用いる酸化剤としては、具体的

にはピリジニウムクロクロム酸塩(PCC)、二クロム酸ピリジニウム(PDC)、三酸化硫黄ピリジン錯塩などが好ましい。アミンとしては、アンモニア、メチルアミン、エチルアミンなどの1級アルキルアミン類、ベンジルアミン、p-メトキシベンジルアミン、2,4-ジメトキシベンジルアミンなどの1級アリールアルキルアミン類などが挙げられる。還元方法は、パラジウム系触媒、ラネーニッケル触媒、あるいは白金触媒を用いて水素添加する方法、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤を用いる反応などがあり、化合物の性質などに応じて試薬や条件を取捨選択すればよい。また、上記工程に用いられる塩基は、製造方法1で述べた塩基の中から適宜選択して使用すればよい。また、化合物(31)は、上記化合物(30)とアミンを用いて、文献(Tetrahedron Lett., 41巻, 1141頁, 2000年; Heterocycles, 53巻, 173頁, 2000年)記載の方法またはその方法に応用することによって製造することができる。用いるアミンとしては、アンモニア、メチルアミン、エチルアミンなどの1級アルキルアミン類、ベンジルアミン、p-メトキシベンジルアミン、などの1級アリールアルキルアミン類、アニリンなどが挙げられる。

[0180] 上記化合物(31)を、溶媒中冷却下～加熱下で還元剤を用いて処理することにより化合物(32)を製造することができる。還元剤としては、ボラン・テトラヒドロフラン錯体、ボラン・メチルスルフィド錯体、水素化リチウムアルミニウムなどの還元剤が挙げられるが、化合物の性質などに応じて試薬や条件を取捨選択すればよい。溶媒としては、基質、生成物、または試薬などと反応しない有機溶媒、特にテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒が望ましい。

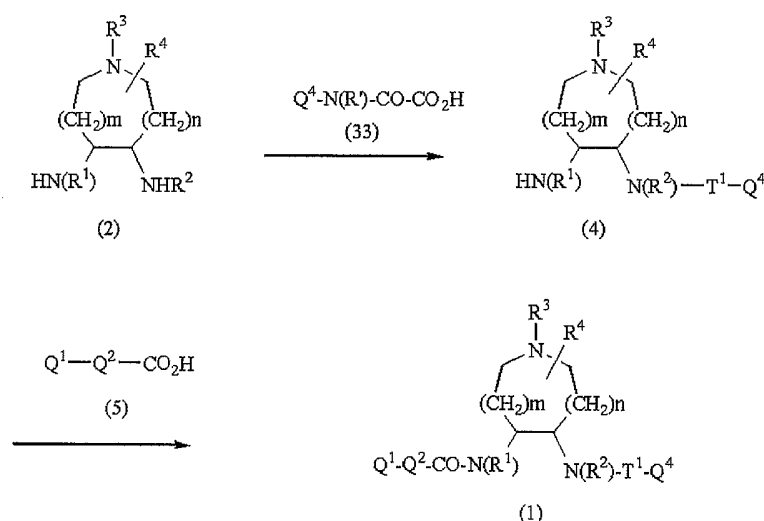
[0181] 上記の方法で製造した化合物(30)、(31)および(32)は、上述の製造方法5に従って本発明化合物の光学活性体(1)に導くことができる。

[0182] 上記の製造工程は、光学活性体のうちの1つについて例示したが、立体配位の異なる光学活性体についても、立体配位の異なる出発物質を使用すれば、同様な工程で製造することができる。

[0183] [製造方法8]

T^1 が $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')-$ 基(基中、 R' は前記と同じものを示す。)である化合物(1)は、下記の経路で製造することができる。

[0184] [化36]



[0185] [式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n および R' は前記と同じものを示し、 T^1 は $-CO-CO-N(R')$ 基(基中、 R' は前記と同じものを示す。)を示す。]

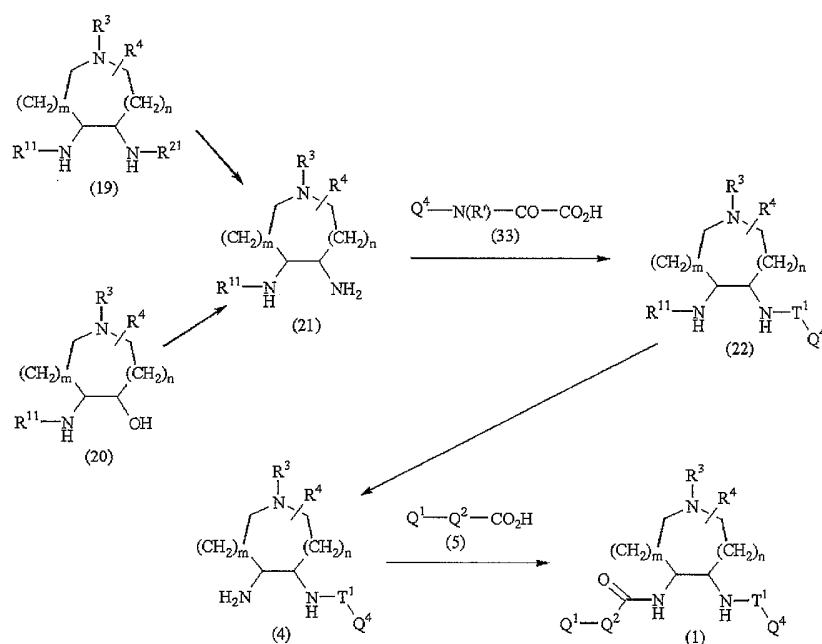
[0186] すなわち、カルボン酸(33)を酸ハロゲン化物または活性エステル等に誘導し、トリアミン(2)と反応させることにより化合物(4)を製造し、得られた化合物(4)にカルボン酸(5)を同様な条件で反応させることにより、本発明の化合物(1)を製造することができる。上記の各工程の反応においては、ペプチド合成に通常使用される反応試薬や条件を準用すればよい。上記の酸ハロゲン化物は、カルボン酸(33)を塩化チオニル、オキザリルクロリド等の酸ハロゲン化物で処理することにより製造できる。活性エステルには各種のものがあるが、例えばp-ニトロフェノール等のフェノール類、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールあるいはN-ヒドロキシスクシンイミドなどとカルボン酸(33)をN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドあるいは1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩などの縮合剤を用いて反応させれば製造できる。また、活性エステルは、カルボン酸(33)とペンタフルオロフェニル トリフルオロアセテートなどとの反応、カルボン酸(33)と1-ベンゾトリアゾリルオキシトリピロジノホスホニウム ヘキサフルオロホスファイトとの反応、カルボン酸(33)とシアノホスホン酸ジエチルとの反応(塩入法)、カルボン酸(33)とトリフェニルホスフィンおよび2, 2'-ジピリジルジスルフィドとの反応(向山法)などによっても製造することができる。その様にして得たカルボン酸(33)の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルを

トリアミン(2)と適当な塩基存在下に不活性の溶媒中で -78°C ~ 150°C で反応させることにより化合物(4)を製造することができる。得られた化合物(4)にカルボン酸(5)の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルを同様な条件で反応させることにより本発明の化合物(1)を製造することができる。化合物(4)とカルボン酸(5)との反応における試薬や反応条件は、トリアミン(2)とカルボン酸(33)との反応における試薬や反応条件と同様である。上記の各工程に用いる塩基や溶媒としては、製造方法1において記載したものの中から適宜選択すればよい。

[0187] [製造方法9]

T^1 が $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')-$ 基(基中、 R' は前記と同じものを示す。)である化合物(1)は、下記の経路で製造することができる。

[0188] [化37]



[0189] [式中、 $\text{Q}^1, \text{Q}^2, \text{Q}^4, \text{R}^3, \text{R}^4, m$ および n は前記と同じものを示し、 T^1 は $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')-$ 基(基中、 R' は前記と同じものを示す)を示し、 R^{11} および R^{21} はアミノ基の保護基を示す。]

[0190] 化合物(21)は、化合物(2)のアミノ基を保護して得られる化合物(19)の保護基 R^{21} を除去することにより製造することができる。ここで、 R^{11} および R^{21} として例示されるアミノ基の保護基としては、通常、アミノ基の保護に用いられる基であれば特に制限は

なく、代表的なものとして製造方法2で記載したアミノ基の保護基を挙げることができるが、この場合には R^{11} と R^{21} が異なる方法または条件で除去できる保護基である必要がある。例えば、 R^{11} がtert-ブトキシカルボニル基であり、 R^{21} がベンジルオキシカルボニル基である組み合わせなどを代表的なものとして挙げることができる。それらの保護基は、アミノ基を保護する化合物の性質などに応じて取捨選択すればよく、それらの保護基の除去に際してもその保護基に応じた試薬や条件を選択すればよい。

[0191] また、化合物(21)はアミノアルコール体(20)の水酸基をアミノ基に変換することによっても製造することができる。アミノアルコール体(20)の製造例としては、例えばメチオニンから3-ヒドロキシ-4-アミノチオピラン 1, 1-ジオキシドへの変換(Tetrahedron Lett., 37巻, 7457頁, 1996年)などが知られている。

[0192] アミノアルコール体(20)の水酸基をアミノ基に変換する方法としては、アミノアルコール体(20)を塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニル、無水トリフルオロメタンスルホン酸などと反応させた後に、アンモニア、ベンジルアミン、p-メトキシベンジルアミン、2, 4-ジメトキシベンジルアミンなどの1級アリアルアルキルアミン類、ジベンジルアミンなどの2級アリアルアルキルアミン類、N-ベンジルヒドロキシルアミン、N, O-ジベンジルヒドロキシルアミンなどのヒドロキシルアミン類などと反応させ、必要ならばベンジル基等を除去してトリアミン(21)を製造する方法を挙げることができる。また、アミノアルコール体(20)をトリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸エチルで処理する反応(向山法)などによって、フタルイミドまたはスクシンイミドと反応させた後、ヒドラジンあるいはN-メチルヒドラジンなどで処理することにより、トリアミン(21)へ導くことができる。

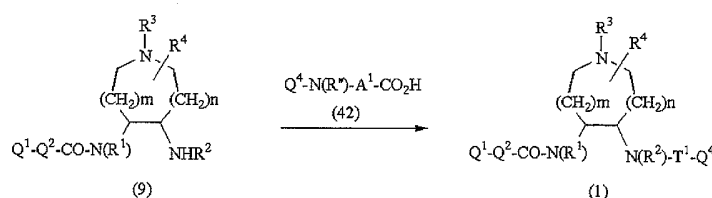
[0193] 得られたトリアミン(21)にカルボン酸(33)を反応させ化合物(22)を製造し、続いて保護基 R^{11} を除去して化合物(4)を得た後、カルボン酸(5)と反応させることにより本発明の化合物(1)を製造することができる。化合物(21)とカルボン酸(33)との反応および化合物(4)とカルボン酸(5)との反応では、製造方法1で述べた試薬や反応条件と同様なものを用いればよい。

[0194] [製造方法10]

T^1 が $-\text{CO}-\text{A}^1-\text{N}(\text{R}'')-$ 基(式中、 R'' は水素原子、水酸基、アルキル基または

アルコキシ基を示し、 A^1 は置換基を有することもある炭素数1～5のアルキレン基を示す。)である化合物(1)は、製造方法2に記載の化合物(9)と $Q^4-N(R'')-A^1-CO_2H$ (42)を不活性な溶媒中で縮合剤を用いて $-50\sim 50^\circ C$ で反応させることにより製造することができる。縮合剤としては、例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドあるいは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩などを挙げるができる。不活性な溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒等を挙げるができる。

[0195] [化38]



[0196] [式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n および R'' は前記と同じものを示し、 T^1 は $-CO-A^1-N(R'')$ 基(式中、 R'' は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し、 A^1 は置換基を有することもある炭素数1～5のアルキレン基を示す。)を示す。]

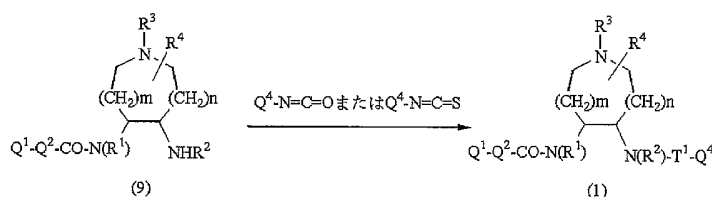
[0197] 上記の製造方法中に記載の化合物(42)は、例えば4-クロロアニリン等のアリアルアミンとブロモアルカノイック酸のエステルをアセトニトリルやN, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中で炭酸カリウム等の塩基存在下に $40\sim 120^\circ C$ で反応させた後、エステルを水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリを用いて加水分解することにより製造することができる。化合物(42)は、カリウム塩などをそのまま反応に用いてもよい。

[0198] [製造方法11]

T^1 が $-C(=O)-NH-$ 基または $-C(=S)-NH-$ 基である化合物(1)は、製造方法2に記載の化合物(9)とイソシアネート($Q^4-N=C=O$)またはイソチオシアネート($Q^4-N=C=S$)を不活性な溶媒中で $-20\sim 50^\circ C$ で反応させることにより製造

することができる。不活性な溶媒としては、製造方法10に記載したものを代表例として挙げるることができる。ここで用いるイソシアネートやイソチオシアネートは、市販のものが利用できない場合には、イソシアネートやイソチオシアネートの製造方法として汎用される方法により製造すればよい。

[0199] [化39]

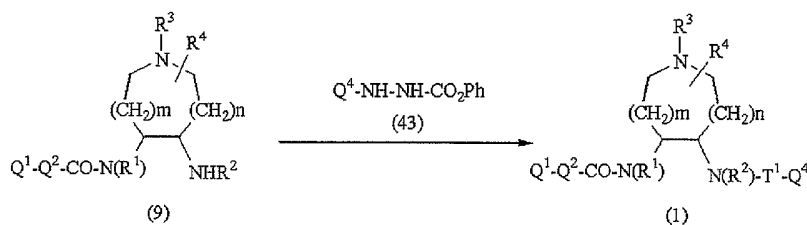


[式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m および n は前記と同じものを示し、 T^1 は $-C(=O)-NH-$ 基または $-C(=S)-NH-$ 基を示す。]

[0200] [製造方法12]

T^1 が $-CO-NH-NH-$ 基である化合物(1)は、製造方法2に記載の化合物(9)と $Q^4-NH-NH-CO_2Ph$ (43)を不活性な溶媒中で必要に応じて塩基存在下に室温～150℃で反応させることにより製造することができる。不活性な溶媒としては、アセトニトリルやN,N-ジメチルホルムアミドの他に、製造方法15に記載したものを代表例として挙げるることができる。塩基としては、ピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)を挙げるができる。

[0201] [化40]



[0202] [式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 m 、 n 、 R^1 および R^2 は前記と同じものを示し、 T^1 は $-CO-NH-NH-$ 基を示し、Phはフェニル基を示す。]

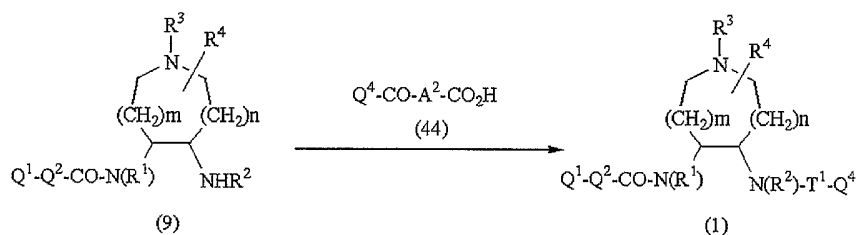
上記の製造方法中に記載の化合物(43)は、例えば4-クロロフェニルヒドラジン等

のアリールヒドラジンとジフェニルカルボネートとをアセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン等の溶媒中、室温～120℃で反応させることにより製造することができる。

[0203] [製造方法13]

T^1 が $-\text{CO}-\text{A}^2-\text{CO}-$ 基(式中、 A^2 は単結合または炭素数1～5のアルキレン基を示す。)である化合物(1)は、製造方法2に記載の化合物(9)と $\text{Q}^4-\text{CO}-\text{A}^2-\text{CO}_2\text{H}$ (44)を不活性な溶媒中で縮合剤を用いて $-50\sim 50^\circ\text{C}$ で反応させることにより製造することができる。縮合剤としては、例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドあるいは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩などを挙げることができる。溶媒としては、製造方法10に記載の溶媒等が挙げられる。

[0204] [化41]



[0205] [式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m および n は前記と同じものを示し、 T^1 は $-\text{CO}-\text{A}^2-\text{CO}-$ 基(式中、 A^2 は単結合または炭素数1～5のアルキレン基を示す。)を示す。]

[0206] 上記の製造方法中に記載の化合物(44)は、 A^2 が単結合の場合には、例えばクロロベンゼン等の芳香族炭化水素やチオフエン等の芳香族複素環とクロロオキソ酢酸エステル(例、 $\text{ClCO}-\text{CO}_2\text{Et}$)とのフリーデル・クラフツ反応により製造した化合物(例、 $\text{Q}^4-\text{CO}-\text{CO}_2\text{Et}$)を水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリを用いて加水分解することにより製造することができる。

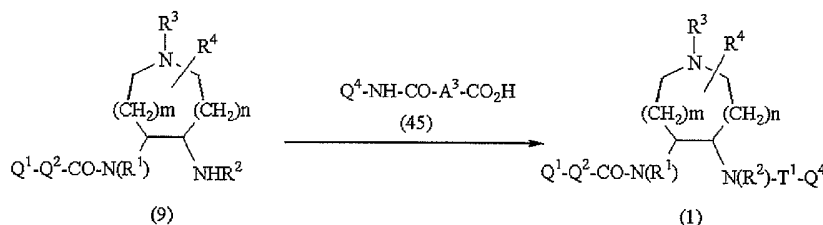
[0207] また、化合物(44)は、 A^2 がメチレン基の場合には、例えば4-クロロ安息香酸クロリド等のアリールカルボニルクロリド類やチオフエンカルボニルクロリド等のヘテロアリールカルボニルクロリドを塩化マグネシウムおよびトリエチルアミンの存在下にマロン酸

モノエステルモノカルボン酸カリウム塩と反応させて得られるケトエステル誘導体(例、 $Q^4-CO-CH_2-CO_2Et$)を水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリを用いて加水分解することにより製造することができる。上記のケトエステル誘導は、そのカルボニル基をエチレンケタール化した後、加水分解して得られるカルボン酸を化合物(9)との反応に用いてもよい。また、化合物(44)が、 A^2 が炭素数2個以上のアルキレン基の場合には、例えばベンゼン等の芳香族炭化水素またはチオフェン等の芳香族複素環とアルキレンジカルボン酸モノエステルモノクロリドとのフリーデル・クラフツ反応により得られるケトエステル誘導体(例、 $Q^4-CO-A^2-CO_2Et$)を水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリを用いて加水分解することにより製造することができる。

[0208] [製造方法14]

T^1 が $-CO-A^3-CO-NH-$ 基(式中、 A^3 は炭素数1~5のアルキレン基を示す。)である化合物(1)は、製造方法2に記載の化合物(9)と $Q^4-NH-CO-A^3-CO_2H$ (45)を不活性な溶媒中で縮合剤を用いて $-50\sim 50^\circ C$ で反応させることにより製造することができる。縮合剤としては、例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドあるいは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩などを挙げることができる。不活性な溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒等が挙げられる。

[0209] [化42]



[0210] [式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m および n は前記と同じものを示し、 T^1 は $-CO-A^3-CO-$ 基(式中、 A^3 は炭素数1~5のアルキレン基を示す。)を示す。]

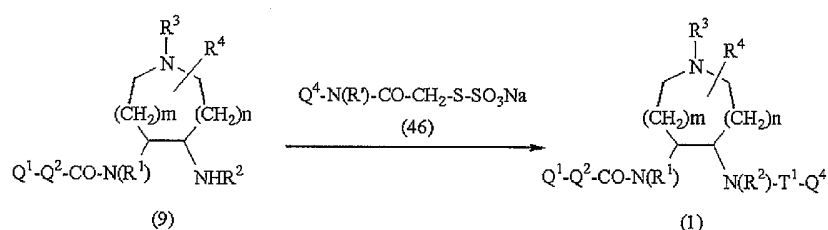
[0211] 化合物(45)は、 Q^4-NH_2 に相当する4-クロロアニリン等のアリーールアミンまたは

アミノピリジン等のヘテロアリールアミンとアルキレンジカルボン酸モノエステルモノカルボン酸カリウム塩を不活性な溶媒中で縮合剤を用いて $-50\sim 50^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより製造した化合物(例、 $\text{Q}^4-\text{NH}-\text{CO}-\text{A}^3-\text{CO}_2\text{Et}$)を水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリを用いて加水分解することにより製造することができる。

[0212] [製造方法15]

T^1 が $-\text{CS}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')-$ 基(基中、 R' は前記と同じものを示す。)である化合物(1)は、下記の経路で製造することができる。

[0213] [化43]



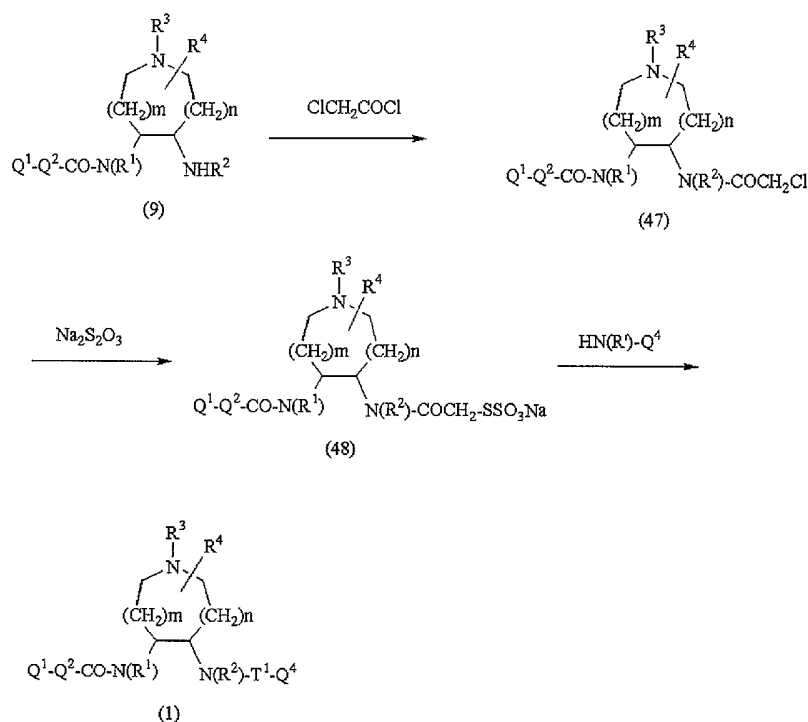
[0214] [式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R' 、 m および n は前記と同じものを示し、 T^1 は $-\text{CS}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')-$ 基(基中、 R' は前記と同じものを示す。)を示す。]

[0215] すなわち、チオ硫酸ナトリウム塩(46)と化合物(9)を溶媒に溶解または懸濁して加熱することにより、本発明の化合物(1)を製造することができる。反応温度は、 $80\sim 200^{\circ}\text{C}$ が好ましく、 150°C 前後が特に好ましい。この反応に使用する溶媒としては、水、メタノール、エタノール等のアルコール類、ピリジン、 N -メチルモルホリン等の塩基性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、 N,N -ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒等を挙げることができ、これらの溶媒を適宜混合して用いてもよく、混合溶媒の例としてはメタノールとジクロロメタンの混合溶媒などを挙げることができる。また、この反応においては、必ずしも溶媒を還流する必要はなく、例えばメタノールとジクロロメタンの混合溶媒を用いた場合には、反応液(または反応混合物)を外温 150°C に加熱して溶媒を留去した後、残留物を継続して同温度で加熱する。

[0216] [製造方法16]

T^1 が $-\text{CO}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}')$ －基(基中、 R' は前記と同じものを示す。)である化合物(1)は、下記の経路で製造することができる。

[0217] [化44]



[0218] [式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R' 、 m および n は前記と同じものを示し、 T^1 は $-\text{CO}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}')$ －基(基中、 R' は前記と同じものを示す。)を示す。]

[0219] すなわち、化合物(9)を塩基存在下にクロル酢酸クロリドと反応させて化合物(47)に導いた後、化合物(47)をチオ硫酸ナトリウムと溶媒中で加熱することによりチオ硫酸ナトリウム誘導体(48)を製造することができる。このようにして得られた(48)をアミン、すなわち $\text{HN}(\text{R}')\text{-Q}^4$ と加熱することにより、本発明の化合物(1)を製造することができる。

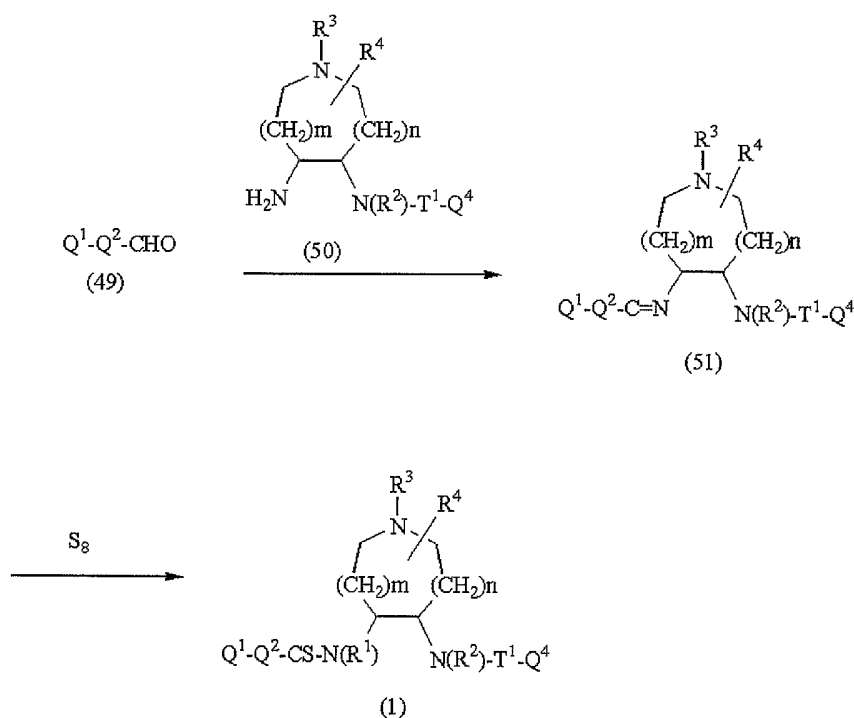
[0220] 化合物(9)から化合物(47)を製造する条件や溶媒等は、アミンと酸クロリドとの反応において汎用されるものを準用すればよい。化合物(47)から化合物(48)を製造するには、エタノール等の溶媒中でチオ硫酸ナトリウムと1時間程度加熱還流すればよい。化合物(47)が塩酸等の塩である場合には、炭酸水素ナトリウム等の塩基存在下に反応させればよい。化合物(48)の製造条件は、ここに記載したもの限定されることなく、温度、溶媒の種類、塩基の種類は、適宜変更可能である。化合物(48)

と $\text{HN}(\text{R}')-\text{Q}^4$ との反応条件は、製造方法20で記載したものと同様である。

[0221] [製造方法17]

T^0 がチオカルボニル基($-\text{CS}-$ 基)である化合物(1)は、下記の経路で製造することができる。

[0222] [化45]



[0223] [式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m および n は前記と同じものを示し、 T^1 は $-\text{SO}_2-$ 基、 $-\text{CO}-$ 基、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 基、 $-\text{CS}-\text{NH}-$ 基、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}-$ 基、 $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')-$ 基(基中、 R' は前記と同じものを示す。)、 $-\text{CO}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}')-$ 基(基中、 R' は前記と同じものを示す。)、 $-\text{CS}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')-$ 基(基中、 R' は前記と同じものを示す。)、 $-\text{CS}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}')-$ 基(基中、 R' は前記と同じものを示す。)、 $-\text{CO}-\text{A}^1-\text{N}(\text{R}'')$ 基(基中、 A^1 および R'' は前記と同じものを示す。)、 $-\text{CO}-\text{A}^2-\text{CO}-$ 基(基中、 A^2 は前記と同じものを示す。)、 $-\text{CO}-\text{A}^3-\text{CO}-\text{NH}-$ 基(基中、 A^3 は前記と同じものを示す。)、 $-\text{CO}-\text{A}^3-\text{CO}-$ 基(基中、 A^3 は前記と同じものを示す。))を示す。]

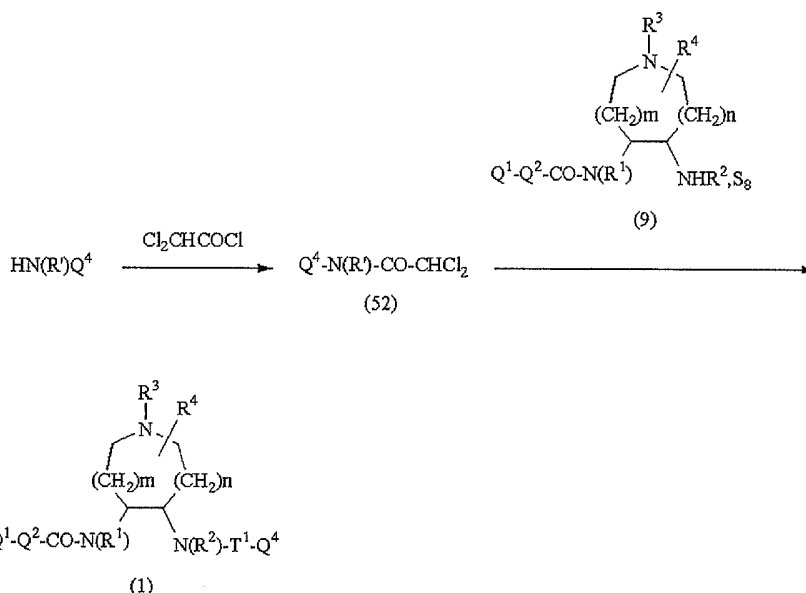
[0224] すなわち、化合物(49)をp-トルエンスルホン酸等の酸触媒存在下にアミン(50)と脱水反応させて化合物(51)に導いた後、イオウ粉末とメタノール/ジクロルメタン混

合液などの溶媒中で加熱することにより本発明の化合物(1)を製造することができる。化合物(49)とアミン(50)から化合物(51)を製造する条件は、一般にシッフ塩基を製造する際に汎用されるものを準用すればよい。具体的には、ディーンスタークの装置を用いるなどして反応系から水を除去する条件で、酸触媒存在下にベンゼンまたはトルエン中で加熱還流すればよい。また、反応系から水を除去する場合には、モレキュラーシーブを用いてもよい。

[0225] [製造方法18]

T¹が $-\text{CS}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')-$ 基(基中、R'は前記と同じものを示す。)である化合物(1)は、下記の経路で製造することができる。

[0226] [化46]



[0227] [式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R' 、 m および n 前記と同じものを示し、 T^1 は—CS—CO—N(R')—基(基中、 R' は前記と同じものを示す。)を示す。]

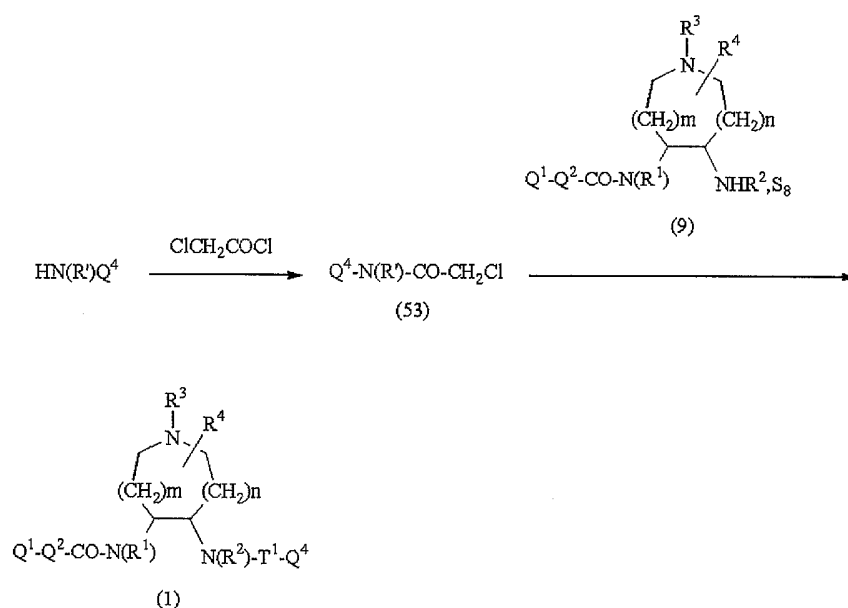
化合物(52)は $\text{HN}(\text{R}')\text{Q}^4$ に相当する4-クロロアニリンなどのアリアルアミンまたはアミノピリジンなどのヘテロアリアルアミンとジクロロアセチルクロライドをN, N-ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒あるいはピリジンなどの塩基性溶媒中で、 -78°C ~ 150°C で反応させることにより製造できる。また、ジクロロ酢酸と $\text{HN}(\text{R}')\text{Q}^4$ に相当するアミンを製造方法1で述べた試薬や条件で反応させて化合物(52)を製造することもできる。

[0228] 化合物(1)は、化合物(52)およびイオウ粉末を溶媒に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミンあるいはトリエチルアミン等の塩基とトリアミン(9)を加えて、0℃～200℃の反応温度で反応させることにより、より効率的に製造することができる。反応に使用するイオウ粉末の量は、1当量が好ましい。反応温度は60℃～160℃が好ましく、90℃～140℃が特に好ましい。この反応に使用する溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの塩基性溶媒、エタノール、ブタノールなどのアルコール類、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、水等を挙げることができる。

[0229] [製造方法19]

T^1 が $-\text{CS}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')$ -基(基中、 R' は前記と同じものを示す。)である化合物(1)は、下記の経路で製造することができる。

[0230] [化47]



[0231] [式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R' 、 m および n は前記と同じものを示し、 T^1 は $-\text{CS}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')$ -基(基中、 R' は前記と同じものを示す。)を示す。]化合物(53)は $\text{HN}(\text{R}')\text{Q}^4$ に相当する4-クロロアニリンなどのアリールアミンまたはアミノピリジンなどのヘテロアリールアミンとクロロアセチルクロライドをN, N-ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒あるいはピリジンなどの塩基性溶媒中で、 -78°C ～ 150°C で反応することにより製造できる。また、クロロ酢酸と $\text{HN}(\text{R}')\text{Q}^4$ に相当するアミンを製造

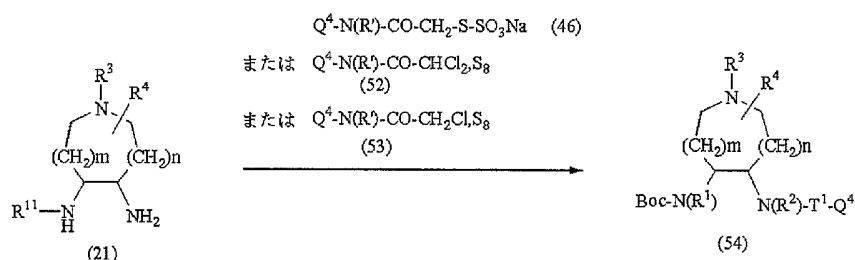
方法1で述べた試薬や条件で反応させて化合物(53)を製造することもできる。

[0232] 化合物(1)は、化合物(53)およびイオウ粉末を溶媒に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミンあるいはトリエチルアミン等の塩基を加えて、5分間～8時間攪拌後、トリアミン(9)および縮合剤を加えて反応させることにより製造することができる。反応に使用するイオウ粉末の量は2当量以上が好ましく、反応温度は0℃～80℃が好ましい。縮合剤としては、例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩あるいはN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどを挙げることができる。この反応に使用する溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの塩基性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化アルキル系溶媒、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル等を挙げられる。また、この反応は縮合剤なしでも進行し、化合物(1)を製造することができる。その場合には前述した溶媒のほかにメタノール、エタノールなどのアルコール類や水等も使用できる。

[0233] [製造方法20]

T^1 が $-CS-CO-N(R')$ -基(基中、 R' は前記と同じものを示す。)である化合物(1)は、 T^1 が $-CS-CO-N(R')$ -基(基中、 R' は前記と同じものを示す。)である化合物(54)を経由して製造することができる。

[0234] [化48]



[0235] [式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、 R' 、 m および n は前記と同じものを示す。

T^1 は $-CS-CO-N(R')$ -基(基中、 R' は前記と同じものを示す。)を示す。]

[0236] すなわち、ジクロロアセトアミド体(52)あるいはクロロアセトアミド体(53)、イオウ粉末および化合物(21)とを溶媒中、塩基の存在下に反応させた後、保護基を脱保護して化合物(4)を製造し、得られた化合物(4)にカルボン酸(5)を縮合させて本発明

の化合物(1)を製造することができる。化合物(54)は、化合物(52)およびイオウ粉末を溶媒に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミンあるいはトリエチルアミン等の塩基と化合物(21)を加えて、0℃～200℃の反応温度で反応させることにより、より効率的に製造することができる。反応に使用するイオウ粉末の量は、1当量が好ましい。反応温度は60℃～160℃が好ましく、90℃～140℃が特に好ましい。この反応に使用する溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの塩基性溶媒、エタノール、ブタノールなどのアルコール類、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、水等を挙げることができる。また、化合物(54)は、化合物(53)およびイオウ粉末を溶媒に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミンあるいはトリエチルアミン等の塩基を加えて、5分間～5時間攪拌後、化合物(21)および縮合剤を加えて反応させることにより製造することができる。反応に使用するイオウ粉末の量は2当量以上が好ましく、反応温度は0℃～80℃が好ましい。縮合剤としては、例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩あるいはN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどを挙げることができる。この反応に使用する溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの塩基性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化アルキル系溶媒、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル等を挙げられる。また、この反応は縮合剤なしでも進行し、化合物(54)を製造することができる。その場合には前述した溶媒のほかにメタノール、エタノールなどのアルコール類や水等も使用できる。さらに、化合物(54)はチオ硫酸ナトリウム塩(46)と化合物(21)を製造方法15で記載した反応条件を用いて反応させることによっても、製造することができる。

[0237] 化合物(4)は、化合物(54)を-20℃～70℃でトリフルオロ酢酸等により処理して製造することができる。

このようにして製造した T^1 が $-CS-CO-N(R')$ -基(基中、 R' は前記と同じものを示す。)である化合物(4)にカルボン酸(5)を製造方法1に記載した方法で反応させ、本発明の化合物(1)を製造することができる。

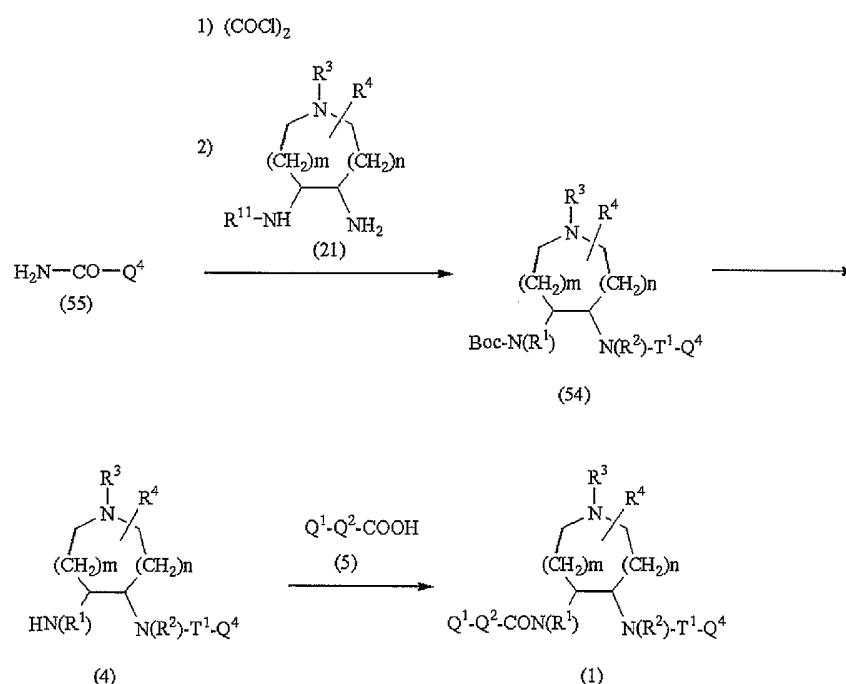
化合物(21)の R^{11} は、化合物の性質等に応じて保護基の種類を取捨選択すれば

よく、保護基の切断に際してもその保護基に応じた試薬や条件を選択すればよい。R¹¹がtert-ブトキシカルボニル基であるものを代表的なものとして挙げることができる。

[0238] [製造方法21]

T¹が-CO-N(H)-CO-基である化合物(1)は、下記の経路で製造することができる。

[0239] [化49]



[0240] [式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、 m および n は前記と同じものを示し、 T^1 は-CO-N(H)-CO-基を示す。]

[0241] すなわち、本発明の化合物(1)は、 $\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{Q}^4$ (55)に相当する4-クロロベンズアミドなどのアリアルアミドまたはピコリンアミドなどのヘテロアリアルアミドをアシルイソシアナート中間体を経て化合物(21)と反応させて製造される化合物(54)を脱保護した後、得られた化合物(4)をカルボン酸(5)と縮合させて製造することができる。

[0242] 例えば、アミド(55)を不活性溶媒中で $20^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ の反応温度でオキサリルクロリドと反応させてアシルイソシアナート誘導体を製造し、アミン(7)と $0^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ の反応温度で反応させることにより、化合物(54)を製造できる。本反応に用いる不活性の溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンなどのハロゲン化アルキル

系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、アセトニトリルなどが挙げられる。

[0243] 化合物(4)は、化合物(54)を $-20^{\circ}\text{C} \sim 70^{\circ}\text{C}$ でトリフルオロ酢酸等により処理して製造することができる。

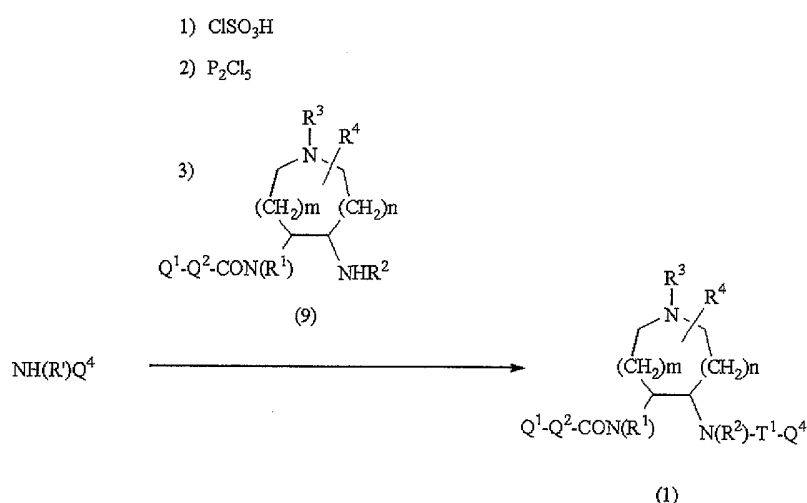
このようにして製造した T^1 が $-\text{CO}-\text{N}(\text{H})-\text{CO}-$ 基である化合物(4)にカルボン酸(5)を製造方法1に記載した方法で反応させ、本発明の化合物(1)を製造することができる。

[0244] 化合物(21)のtert-ブトキシカルボニル基は、製造方法2に記載したように他のアミノ基の保護基に代えることもできる。化合物の性質等に応じて保護基の種類を取捨選択すればよく、保護基の切断に際してもその保護基に応じた試薬や条件を選択すればよい。

[0245] [製造方法22]

T^1 が $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}')-$ 基(基中、 R' は前記と同じものを示す。)である化合物(1)は、下記の経路で製造することができる。

[0246] [化50]



[0247] [式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R' 、 m および n は前記と同じものを示し、 T^1 は $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}')-$ 基(基中、 R' は前記と同じものを示す。)を示す。]

[0248] 化合物(1)は、 $\text{HN}(\text{R}')\text{Q}^4$ に相当する4-クロロアニリンなどのアミンとクロロ硫酸を

不活性溶媒中、 -78°C ～ 30°C の反応温度で反応させて製造できるアミド硫酸誘導体を五塩化リンのような試薬で活性化した後、アミン(9)と反応させることにより製造できる。アミド硫酸誘導体を活性化する試薬としては、五塩化リン、オキシ塩化リンなどのようなハロゲン化試薬の他に、例えば、1, 1'-カルボニルジイミダゾールなどのような縮合剤も使用することができる。本反応において五塩化リン、オキシ塩化リンなどのようなハロゲン化試薬で活性化する場合には、 50°C ～ 120°C で加熱することが好ましい。本反応に用いる不活性の溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンなどのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、アセトニトリルなどが挙げられる。

[0249] 本発明のトリアミン誘導体は、強力な活性化血液凝固第X因子の阻害作用を示すので、ヒトを含む哺乳類のための医薬、特に活性化血液凝固第X因子阻害剤、血液凝固抑制剤、血栓または塞栓の予防および／または治療剤、血栓性疾患の予防および／または治療薬、さらには脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再開塞、全身性炎症性反応症候群(SIRS)、多臓器不全(MODS)、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防および／または治療剤として有用である。

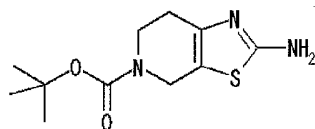
また、本発明化合物は経口投与において優れた吸収性を示し、また、強力な抗凝固作用および抗血栓作用を示すものであり、特に経口投与用の医薬として有用である。

[0250] 本発明化合物を人体用の医薬として使用する場合、投与量は成人一日当たり1mgから1g、好ましくは10mgから300mgの範囲である。また動物用としての投与量は、投与の目的(治療或いは予防)、処置すべき動物の種類や大きさ、感染した病原菌の種類、程度によって異なるが、一日量として一般的には動物の体重1kg当たり0.1mgから200mg、好ましくは0.5mgから100mgの範囲である。この一日量を一日1回、あるいは2～4回に分けて投与する。また一日量は必要によっては上記の量を超えてもよい。

- [0251] 本発明化合物を含有する医薬組成物は投与法に応じ適当な製剤を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。本発明化合物を主剤とする医薬組成物の剤形としては例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤や、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性ないし水性の懸濁液等を経口用製剤として例示できる。
- [0252] 注射剤としては製剤中に安定剤、防腐剤、溶解補助剤を使用することもあり、これらの補助剤を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としてもよい。また一回投与量を一の容器に収納してもよく、また多投与量を一の容器に収納してもよい。
- [0253] また外用製剤として液剤、懸濁液、乳濁液、軟膏、ゲル、クリーム、ローション、スプレー、貼付剤等を例示できる。
- [0254] 固形製剤としては本発明化合物とともに薬学上許容されている添加物を含み、例えば充填剤類や増量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、湿潤剤類、潤滑剤類等を必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。
- [0255] 液体製剤としては溶液、懸濁液、乳液剤等を挙げることができるが添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を含むこともある。

実施例

- [0256] 次に参考例、実施例及び試験例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。
- [0257] [参考例1] 2-アミノ-6, 7-ジヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-5[4H]-カルボン酸 tert-ブチル エステル
- [0258] [化51]



- [0259] 1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン(40.0g)をシクロヘキサン(80ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸1水和物(191mg)、ピロリジン(17.6ml)を加え、ディーンスターク装置により脱水させながら2時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した後、残さをメタノール(60ml)に溶解し硫黄粉末(6.42g)を加えた。氷冷下でシアナミド(8.44g)のメタノール溶液(10ml)をゆっくり滴下し室温で5時間攪拌した

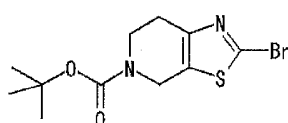
。析出した固体を濾取し、標題化合物(31.0g)を得た。

[0260] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.41 (9H, s), 2.44 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.57 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 4.29 (2H, s), 6.79 (2H, s).

MS (EI) m/z : 255 (M^+).

[0261] [参考例2] 2-ブロモ-6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5[4H]-カルボン酸 tert-ブチル エステル

[0262] [化52]



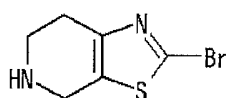
[0263] 臭化第二銅(1.05g)をN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)に懸濁し、氷冷下、亜硝酸tert-ブチル(0.696ml)および参考例1で得た化合物(1.00g)を加えた後、反応液を40°Cで30分間加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸 エチル エステル:ヘキサン=1:5)により精製し、標題化合物(568mg)を得た。

[0264] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.85 (2H, br. s), 3.72 (2H, br. s), 4.56 (2H, br. s).

MS (FAB) m/z : 319 ($M+H$) $^+$.

[0265] [参考例3] 2-ブロモ-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン トリフルオロ酢酸塩

[0266] [化53]



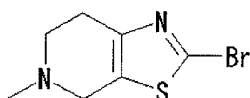
[0267] 参考例2で得た化合物(890mg)を塩化メチレン(2ml)に溶解しトリフルオロ酢酸(15ml)を加え室温で30秒間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取し、標題化合物(867mg)を得た。

[0268] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.98 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 3.45 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 4.35 (2H, s), 9.53 (2H, br. s).

MS (FAB) m/z : 219 ($M+H$)⁺.

[0269] [参考例4] 2-ブロモ-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン

[0270] [化54]



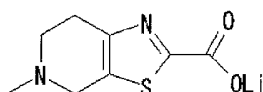
[0271] 参考例3で得た化合物(422mg)を塩化メチレン(10ml)に懸濁し、トリエチルアミン(0.356ml)を加え溶解後、酢酸(0.216ml)、ホルムアルデヒド水溶液(35%溶液, 0.202ml)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(428mg)を順次加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)、塩化メチレン(100ml)および3規定水酸化ナトリウム水溶液(3ml)を加え分液操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=100:3)により精製し、標題化合物(286mg)を得た。

[0272] ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.49 (3H, s), 2.79 (2H, t, J=5.7Hz), 2.85-2.93 (2H, m), 3.58 (2H, t, J=1.8Hz).

MS (FAB) m/z : 233 ($M+H$)⁺.

[0273] [参考例5] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

[0274] [化55]



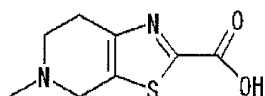
[0275] 参考例4で得た化合物(531mg)を無水ジエチルエーテル(20ml)に溶解し、-78℃でn-ブチルリチウム(1.54規定ヘキサン溶液, 1.63ml)を滴下し、氷冷下で30分間攪拌した。反応液に-78℃で炭酸ガスを10分間導入した後、室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮し、標題化合物(523mg)を得た。

[0276] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.37 (3H, s), 2.64-2.85 (4H, m), 3.54 (2H

, s).

[0277] [参考例6] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 塩酸塩

[0278] [化56]

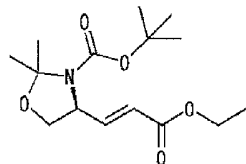


[0279] 参考例5で得た化合物(3.00g)に、1規定塩酸エタノール溶液(36ml)を加え、室温で1時間攪拌した。析出している結晶をろ過し、エタノール(9ml)で洗浄した。湿体を室温下減圧乾燥し、標題化合物(2.76g)を得た。

[0280] $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 4.82–4.88(1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 4.51–4.57(1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 3.88–3.96(1H, m), 3.60–3.70(1H, m), 3.22–3.33(2H, m), 3.15(3H, s).

[0281] [参考例7] (4S)-4-[(E)-3-エトキシ-3-オキソ-1-プロペニル]-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル エステル

[0282] [化57]

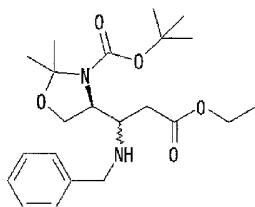


[0283] (4R)-4-ホルミル-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル エステル(11.7g)、(カルボエトキシメチレン)トリフェニルホスホラン(20.7g)およびトルエン(100ml)からなる混合溶液を100℃で18時間加熱攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル エステル=8:1)にて精製し、標題化合物(17g)を得た。

[0284] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.29(3H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.43–1.56(15H, m), 3.80(1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$), 4.09(1H, dd, $J=9.0, 6.6\text{Hz}$), 4.11–4.23(2H, m), 4.30–4.61(1H, m), 5.83–6.02(1H, m), 6.74–6.89(1H, m).

[0285] [参考例8] (4S)-4-[1-(ベンジルアミノ)-3-エトキシ-3-オキソプロピル]-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル エステル

[0286] [化58]

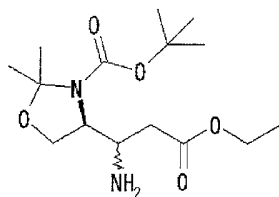


[0287] 参考例7で得た化合物(22.2g)、ベンジルアミン(16g)およびエタノール(100ml)からなる混合溶液を2日間加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸 エチル エステル=8:1)にて精製し、標題化合物(26g)を得た。

[0288] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25(3H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.42–1.63(15H, m), 2.24–2.33(0.5H, m), 2.40–2.50(1H, m), 2.63–2.74(0.5H, m), 3.41–3.52(1H, m), 3.67–3.80(1H, m), 3.83(2H, s), 3.89–4.00(1H, m), 4.03–4.22(4H, m), 7.23–7.45(5H, m).

[0289] [参考例9] (4S)-4-(1-アミノ-3-エトキシ-3-オキソプロピル)-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル エステル

[0290] [化59]



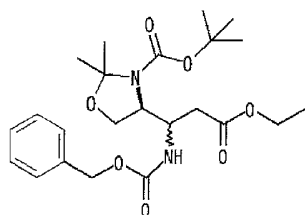
[0291] 参考例8で得た化合物(13.6g)のエタノール(200ml)溶液に、10%パラジウム炭素(10g)を加え、水素雰囲気下2日間攪拌した。セライトパッドを通じて不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮して、標題化合物(10.5g)を得た。

[0292] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.19(1.5H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.20(1.5H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.32–1.50(15H, m), 2.63–2.81(2H, m), 3.22–3.34(2H, m), 3.93(1H, dd, $J=10.0, 6.8\text{Hz}$), 4.08(2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 4.20–

4. 30(1H, m).

[0293] [参考例10] (4S) - 4 - (1 - {[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - 3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル エステル

[0294] [化60]

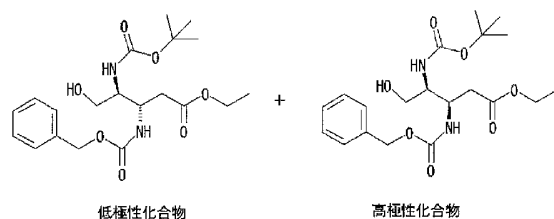


[0295] 参考例9で得た化合物(3.0g)を9%炭酸水素ナトリウム水溶液(56ml)に懸濁させ、氷冷下N-(ベンジルオキシカルボニルオキシ)コハク酸イミド(2.3g)のジオキサン(12ml)溶液を滴下し加え、徐々に室温に戻しながら3時間攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、水、10%クエン酸水溶液、および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製し、標題化合物(3.8g)を得た。

[0296] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23(3H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.48(9H, s), 1.56(6H, s), 2.40-2.51(2H, m), 2.63-2.70(2H, m), 3.92-4.04(1H, m), 4.06-4.10(2H, m), 4.14-4.22(1H, m), 5.09(2H, s), 7.30-7.43(5H, m).

[0297] [参考例11] (3S, 4S) - 3 - {[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - 4 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ] - 5 - ヒドロキシ吉草酸 エチル エステル(低極性化合物)および(3R, 4S) - 3 - {[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - 4 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ] - 5 - ヒドロキシ吉草酸 エチル エステル(高極性化合物)

[0298] [化61]



[0299] 参考例10で得た化合物(30g)の塩化メチレン(100ml)溶液に、氷冷下、トリフルオロ酢酸(100ml)を滴下し加え、徐々に室温に戻しながら3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を塩化メチレン(100ml)に溶解した。本溶液に、氷冷下トリエチルアミン(20ml)および二炭酸ジ-tert-ブチル(19g)の塩化メチレン(100ml)溶液を順次滴下し、徐々に室温に戻しながら4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸 エチル エステル=2:1)にて精製し、標題の低極性化合物(7.6g)および標題の高極性化合物(10g)を得た。

[0300] 低極性化合物:

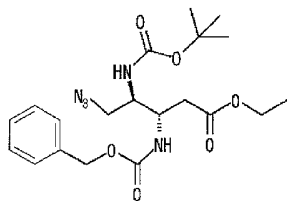
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.24(3H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.42(9H, s), 2.63(2H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 3.30–3.41(1H, m), 3.50(1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 3.65(1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 3.75(1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 3.90–4.00(1H, m), 4.03–4.23(2H, m), 5.12(2H, s), 5.13–5.25(1H, m), 5.79–6.02(1H, m), 7.32–7.41(5H, m).

[0301] 高極性化合物:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.22(3H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 1.41(9H, s), 2.50–2.70(2H, m), 3.20–3.31(1H, m), 3.43–3.51(1H, m), 3.56–3.70(1H, m), 3.74–3.78(1H, m), 4.00–4.19(2H, m), 4.23–4.30(1H, m), 4.78–4.89(1H, m), 5.10(2H, s), 5.56–5.67(1H, m), 7.31–7.40(5H, m).

[0302] [参考例12] (3S, 4R)–5–アジド–3–{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}–4–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]吉草酸 エチル エステル

[0303] [化62]



[0304] 参考例11で得た低極性化合物(7.1g)の塩化メチレン(100ml)溶液に、氷冷下、

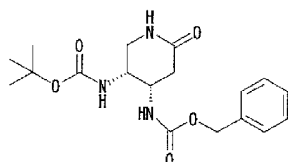
トリエチルアミン(4.80ml)および塩化メタンスルホニル(1.55ml)を順次滴下し、氷冷下30分間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、10%クエン酸水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、メタンスルホニル体(9.20g)を得た。得られたメタンスルホニル体、アジ化ナトリウム(5.64g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(100ml)からなる混合溶液を、80℃で20時間攪拌した。反応液を酢酸エチルエステルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残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)にて精製し、標題化合物(5.42g)を得た。

[0305] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.24(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.43(9H, s), 2.56–2.68(2H, m), 3.48–3.60(2H, m), 3.88–3.97(1H, m), 4.04–4.20(3H, m), 4.88–4.97(1H, br), 5.10(2H, s), 5.60–5.75(1H, br), 7.30–7.40(5H, m).

MS(ESI) m/z : 436 ($M+H$) $^+$.

[0306] [参考例13] (4S, 5R)–5–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–2–オキシピペリジン–4–カルバミン酸 ベンジル エステル

[0307] [化63]



[0308] 参考例12で得た化合物(5.42g)のエタノール(150ml)、テトラヒドロフラン(10.0ml)混合溶液に、リンドラー触媒(2.71g)を加え、水素雰囲気下3時間攪拌した後、窒素条件下14時間攪拌した。セライトパッドを通じて不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮後、得られた残渣をテトラヒドロフラン(30ml)溶液とし、トリエチルアミン(3.0ml)を加え、室温で1.5時間攪拌を行った。反応液を酢酸エチルエステルで希釈し、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、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=25:1)にて精製し、標

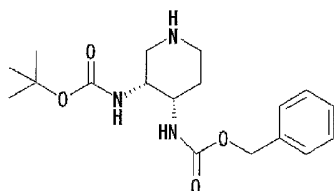
題化合物(2. 50g)を得た。

[0309] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1. 44(9H, s), 2. 30–2. 50(1H, br), 2. 65–2. 90(1H, br), 3. 15–3. 30(1H, br), 3. 35–3. 65(1H, br), 4. 00–4. 25(2H, br), 5. 11(2H, s), 5. 55–5. 60(1H, br), 5. 65–5. 90(1H, br), 6. 25–6. 55(1H, br), 7. 28–7. 40(5H, m).

MS(ESI) m/z : 364($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0310] [参考例14] (3R, 4S)–3–[(tert–ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン–4–カルバミン酸 ベンジル エステル

[0311] [化64]

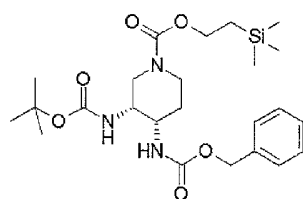


[0312] 参考例13で得た化合物(2. 49g)のテトラヒドロフラン(70ml)溶液に、氷冷下1モルのボラン・テトラヒドロフラン錯体(テトラヒドロフラン溶液、34. 0ml)を滴下し、徐々に室温に戻しながら20時間攪拌した。反応液にメタノール(100ml)を加え、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に、エタノール(45ml)、水(5ml)、およびトリエチルアミン(10ml)を加え、24時間加熱還流を行った。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:水=7:3:1, 下層)にて精製し、標題化合物(1. 61g)を得た。

[0313] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1. 44(9H, s), 1. 65–1. 72(2H, m), 2. 67(1H, t, $J=12.0\text{Hz}$), 2. 82(12H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 2. 90–3. 10(1H, br), 3. 60–3. 80(2H, m), 3. 90–4. 00(1H, m), 5. 00–5. 20(2H, m), 5. 40–5. 60(2H, br), 7. 25–7. 74(5H, m). MS(FAB) m/z : 350($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0314] [参考例15] (3R, 4S)–4–[(ベンジルオキシカルボニル)アミノ]–3–[(tert–ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン–1–カルボン酸 2–トリメチルシラニルエチル エステル

[0315] [化65]



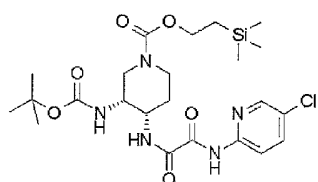
[0316] 参考例14で得た化合物(5.98g)のジオキサン(50ml)溶液に、9%炭酸水素ナトリウム水溶液(150ml)を加え、0℃に冷却後、1-[(2-トリメチルシリル)エトキシカルボニルオキシ]ピロリジン-2,5-ジオン(4.83g)のジオキサン溶液(20ml)を加え、室温で20時間攪拌した。反応液に酢酸エチルエステル、水を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%クエン酸水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチルエステル=4:1→2:1)で精製し、標題化合物(6.75g)を得た。

[0317] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.00(9H, s), 0.96(2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 1.36–1.53(1H, m), 1.41(9H, s), 1.82–2.00(1H, m), 2.85(1H, t, $J=12.1\text{Hz}$), 3.01(1H, d, $J=13.4\text{Hz}$), 3.66–3.81(1H, m), 3.87–4.25(5H, m), 4.63–4.81(1H, m), 5.06(2H, br. s), 5.22–5.69(1H, br), 7.23–7.40(5H, m).

MS(ESI) m/z : 394($M-\text{Boc}$) $^+$.

[0318] [参考例16] (3R, 4S)-4-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸 2-トリメチルシリルエチルエステル

[0319] [化66]



[0320] 参考例15で得た化合物(7.13g)のエタノール(70ml)溶液に、パラジウム炭素触媒(700mg)を加え、水素条件下で14時間攪拌した。触媒をセライト濾過により除去

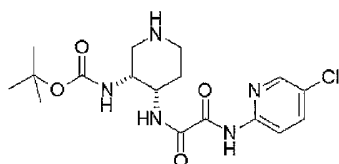
し、濾液を減圧下濃縮し、真空ポンプで乾燥して(3R, 4S)-4-アミノ-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸 2-トリメチルシラニルエチル エステル(5.22g)を得た。これをN, N-ジメチルホルムアミド(100ml)に溶解し、2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸 リチウム塩(4.50g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(2.72g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(3.83g)を加え、室温で6日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣にジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を10%クエン酸水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去した。残さ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 エステル=4:1→1:1→クロロホルム:酢酸 エチル エステル=1:1)で精製後、その酢酸 エチル エステル溶液に5倍量のヘキサンを加え0°Cで30分間攪拌した。生成した固体をろ取し、標題化合物(6.81g)を得た。さらに、母液を減圧下濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物(130mg)を得た。

[0321] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.05(9H, s), 0.84-0.92(2H, m), 1.47(9H, s), 1.51-1.70(1H, m), 1.98(1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 2.84-2.98(1H, m), 3.07(1H, d, $J=13.9\text{Hz}$), 3.94-4.29(6H, m), 4.81-4.95(1H, br), 7.70(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.09-8.34(1H, br), 8.20(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.31(1H, s), 9.69(1H, s).

MS(ESI) m/z : 442($\text{M}-\text{Boc}$) $^+$, 486($\text{M}-\text{tBu}$) $^+$.

[0322] [参考例17] (3R, 4S)-4-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)ピペリジン-3-カルバミン酸 tert-ブチル エステル

[0323] [化67]



[0324] 参考例16で得た化合物(6.92g)のテトラヒドロフラン(90ml)溶液に1.0mmol/1 テトラブチルアンモニウムフルオリド テトラヒドロフラン溶液(40ml)を加え室温で5

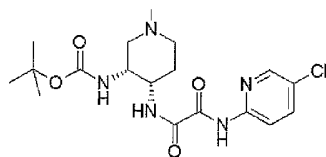
日間攪拌した。反応液に酢酸 エチル エステル、飽和塩化ナトリウム水溶液を加えた。水層より酢酸 エチル エステル、ジクロロエタンで抽出し、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=30:1→20:1→10:1)で精製し、粗製物(7.96g)を得た。粗製物に酢酸 エチル エステルを加え、不溶物をろ取し、標題化合物(466mg)を得た。また、濾液に水を加え、酢酸 エチル エステル、ジクロロメタンで抽出し、それぞれ飽和塩化ナトリウムで洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、テトラブチルアンモニウムフロリドを約30%含む標題化合物の混合物(4.86g)を得た。

[0325] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.43(3H, s), 1.44(6H, s), 1.95–2.22(2H, m), 3.10–3.60(4H, m), 4.04–4.24(1H, m), 4.29–4.43(1H, m), 7.83–7.92(1H, m), 8.19(1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$), 8.35(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z : 398 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0326] [参考例18] (3R, 4S)–4–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル)アミノ]–2–オキソアセチル}アミノ)–1–メチルピペリジン–3–カルバミン酸 tert–ブチル エステル

[0327] [化68]



[0328] 参考例17で得た化合物(487mg)のジクロロメタン(5.0ml)溶液にホルムアルデヒド37%水溶液(58 μl)、酢酸(54 μl)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(284mg)を加え、室温で23時間攪拌した。反応液にジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出後、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=30:1→20:1)で精製し、標

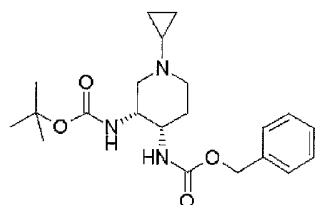
題化合物(333mg)を得た。

[0329] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47(9H, s), 1.60–1.80(1H, m), 1.89–2.00(1H, m), 2.01–2.13(1H, m), 2.22–2.32(1H, m), 2.24(3H, s), 2.71–2.86(2H, m), 3.77–3.89(1H, m), 3.89–4.14(1H, m), 5.46–5.60(1H, m), 7.69(1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 8.10–8.19(1H, m), 8.21(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.30(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.74(1H, br. s).

MS(ESI) m/z : 412($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0330] [参考例19] (3R, 4S)–3–[(tert–ブトキシカルボニル)アミノ]–1–シクロプロピルピペリジン–4–カルバミン酸 ベンジル エステル

[0331] [化69]



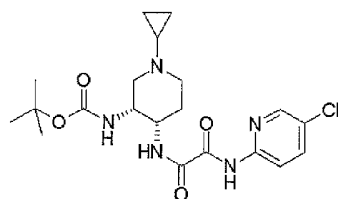
[0332] 参考例14で得た化合物(375mg)のメタノール(10ml)溶液に、酢酸(110 μl)、モレキュラーシーブス3A(約1.0g)、[(1–エトキシシクロプロピル)オキシ]トリメチルシラン(1.60ml)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(98mg)を加え、室温で4日間攪拌した。モレキュラーシーブスを濾別後、溶媒を減圧下留去した。残渣にジクロロメタン、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えた。ジクロロメタンで抽出後、あわせた有機層を、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=50:1→30:1)、及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:1)で精製し、標題化合物(147mg)を得た。

[0333] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.23–0.49(4H, m), 1.19–1.32(1H, m), 1.33–1.48(0.5H, m), 1.44(9H, s), 1.55–1.63(1H, m), 1.86–1.99(0.5H, m), 2.18–2.31(1H, m), 2.44(1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 2.74–3.03(2H, m), 3.52–3.66(1H, m), 3.83–4.01(1H, m), 4.93–5.24(3H, m), 5.52(1H, br. s), 7.24–7.41(5H, m).

MS (ESI) m/z : 390 ($M+H$)⁺.

[0334] [参考例20] (3R, 4S) - 4 - ({ 2 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソアセチル } アミノ) - 1 - シクロプロピルピペリジン - 3 - カルバミン酸 tert - ブチル エステル

[0335] [化70]



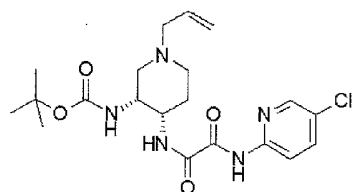
[0336] 参考例19で得た化合物(313mg)のエタノール(25ml)溶液に、10%パラジウム炭素触媒(187mg)を加え、水素条件下で6日間攪拌した。触媒をセライトを用い濾別し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=10:1→7:1)で精製し、(3R, 4S) - 4 - アミノ - 1 - シクロプロピルピペリジン - 3 - カルバミン酸 tert - ブチル エステルを含む混合物(135mg)を無色オイルとして得た。この化合物(133mg)のN, N - ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、2 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソ酢酸 リチウム塩(157mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール(95mg)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド 塩酸塩(134mg)を加え、室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣にジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。ジクロロメタンで抽出後、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=50:1)および、薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1)で精製し、標題化合物(58mg)を得た。

[0337] ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.80 - 0.98 (2H, m), 1.21 - 1.48 (2H, m), 1.41 (9H, s), 1.50 - 1.69 (1H, m), 1.94 - 2.16 (1H, m), 2.39 - 2.68 (1.5H, m), 3.25 - 3.80 (3.5H, m), 4.20 - 4.63 (2H, m), 7.40 - 7.80 (2H, m), 7.99 - 8.35 (3H, m), 9.79 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 438 (M+H)⁺.

[0338] [参考例21] (3R, 4S) - 1 - アリル - 4 - ({ 2 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソアセチル } アミノ) ピペリジン - 3 - カルバミン酸 tert - ブチル エステル

[0339] [化71]



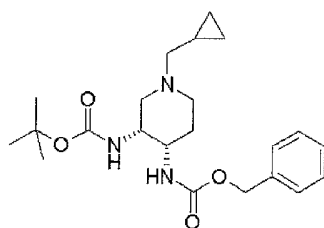
[0340] 参考例17で得た化合物(258mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に炭酸カリウム(135mg)、アリルブロミド(71 μ l)を加え、室温で23時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣に酢酸 エチル エステル、水を加えた。酢酸 エチル エステルで抽出後、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を、シリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=50:1)で精製し、標題化合物(216mg)を得た。

[0341] ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (9H, s), 1.56–1.76 (1H, m), 1.89–2.01 (1H, m), 2.02–2.12 (1H, m), 2.26 (1H, br. d, J=11.7Hz), 2.79–3.05 (4H, m), 3.79–3.89 (1H, m), 3.89–4.12 (1H, m), 5.12–5.22 (2H, m), 5.48 (1H, br. d, J=8.3Hz), 5.73–5.87 (1H, m), 7.69 (1H, br. d, J=8.8Hz), 8.10–8.24 (1H, m), 8.21 (1H, d, J=8.8Hz), 8.30 (1H, d, J=2.2Hz), 9.71 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 438 (M+H)⁺.

[0342] [参考例22] (3R, 4S) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 1 - (シクロプロピルメチル) ピペリジン - 4 - カルバミン酸 ベンジル エステル

[0343] [化72]



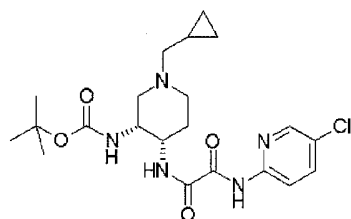
[0344] 参考例18に記載した方法と同様にして、参考例14で得た化合物をシクロプロパンカルボキサリデヒドを用いて還元的アルキル化反応に付して標題化合物を得た。

[0345] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.00–0.12(2H, m), 0.40–0.55(2H, m), 0.71–0.86(1H, m), 1.45(9H, s), 1.48–1.64(1H, m), 1.84–2.34(5H, m), 2.79–3.01(2H, m), 3.47–3.66(1H, m), 3.83–4.03(1H, m), 5.07(1H, d, $J=12.5\text{Hz}$), 5.11(1H, d, $J=12.5\text{Hz}$), 5.35–5.64(2H, m), 7.24–7.40(5H, m).

MS(ESI) m/z : 404($M+H$) $^+$.

[0346] [参考例23] (3R, 4S)–4–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル)アミノ]–2–オキソアセチル}アミノ)–1–(シクロプロピルメチル)ピペリジン–3–カルバミン酸 tert–ブチル エステル

[0347] [化73]



[0348] 参考例20に記載した方法と同様にして、参考例22で得た化合物のベンジルオキシカルボニル基を脱保護した後、2–[(5–クロロピリジン–2–イル)アミノ]–2–オキソ酢酸 リチウム塩と縮合することにより標題化合物を得た。

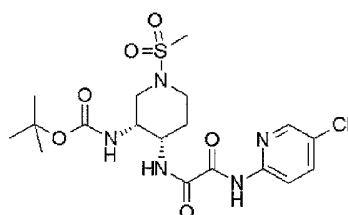
[0349] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.05–0.13(2H, m), 0.46–0.58(2H, m), 0.75–0.89(1H, m), 1.48(9H, s), 1.61–1.80(1H, m), 1.96(1H, br. d, $J=11.7\text{Hz}$), 2.06–2.17(1H, m), 2.18–2.35(3H, m), 2.91–3.08(2H, m), 3.78–3.89(1H, m), 3.90–4.13(1H, m), 5.28–5.64(1H, m)

), 7.64–7.76(1H, m), 8.14–8.23(1H, m), 8.21(1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.30(1H, d, $J=2.2$ Hz), 9.73(1H, s).

MS(ESI) m/z :452($M+H$)⁺.

[0350] [参考例24] (3R, 4S)–4–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル)アミノ]–2–オキソアセチル}アミノ)–1–メタンスルホニルピペリジン–3–カルバミン酸 tert–ブチル エステル

[0351] [化74]



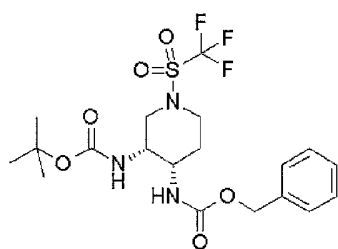
[0352] 参考例17で得た化合物(251mg)のテトラヒドロフラン(3.0ml)溶液に、トリエチルアミン(100 μ l)を加えた後、0℃で、メタンスルホニルクロリド(55 μ l)を加え、室温で19時間攪拌した。氷を加え室温で10分間攪拌した後、酢酸 エチル エステル、1規定塩酸を加えた。酢酸 エチル エステルで抽出後、合わせた有機層を1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去後、真空ポンプで乾燥して、標題化合物(191 mg)を得た。

[0353] ¹H–NMR(CDCl₃) δ :1.47(9H, s), 1.73–1.89(1H, m), 2.03–2.18(1H, m), 2.76–2.87(1H, m), 2.83(3H, s), 2.97(1H, dd, $J=12.3, 1.8$ Hz), 3.78–4.01(3H, m), 4.15–4.28(1H, m), 5.22(1H, br. d, $J=7.8$ Hz), 7.70(1H, dd, $J=8.8, 2.2$ Hz), 8.16–8.27(1H, br), 8.20(1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.31(1H, d, $J=2.2$ Hz), 9.67(1H, s).

MS(ESI) m/z :420($M-tBu$)⁺.

[0354] [参考例25] (3R, 4S)–3–tert–ブトキシカルボニルアミノ–1–(トリフルオロメタンスルホニル)ピペリジン–4–カルバミン酸 ベンジル エステル

[0355] [化75]



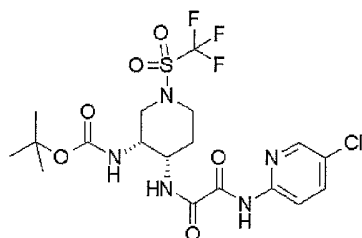
[0356] 参考例14で得た化合物(390mg)のジクロロメタン(10ml)、トリエチルアミン(1ml)混合溶液に、0°Cにトリフルオロメタンスルホン酸無水物(220 μ l)を加え、0°Cから室温で14時間攪拌した。反応液に氷を加え攪拌後、ジクロロメタン、10%クエン酸水溶液を加えた。ジクロロメタンで抽出後、あわせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸 エチル エステル=6:1→5:1)で精製し、標題化合物(252mg)を得た。

[0357] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45(9H, s), 1.57–1.74(1H, m), 1.95–2.18(1H, m), 3.05–3.38(2H, m), 3.76–3.98(3H, m), 4.00–4.15(1H, m), 4.92(1H, br. s), 5.03–5.16(2H, m), 5.44(1H, br. s), 7.28–7.41(5H, m).

MS (ESI) m/z : 382 (M-Boc^+), 504 (M+Na^+).

[0358] [参考例26] (3R, 4S)-4-({2-[(5-クロロ-2-ピリジニル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-1-(トリフルオロメタンスルホニル)ピペリジン-3-カルバミン酸 tert-ブチル エステル

[0359] [化76]



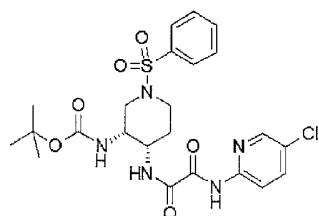
[0360] 参考例20に記載した方法と同様にして、参考例25で得た化合物のベンジルオキシカルボニル基を脱保護した後、2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸 リチウム塩と縮合することにより標題化合物を得た。

[0361] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.48(9H, s), 1.71–1.89(1H, m), 2.06–2.20(1H, m), 3.12–3.26(1H, m), 3.35(1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 3.88–4.28(4H, m), 5.00(1H, br. d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.71(1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 8.05–8.22(1H, br), 8.19(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.32(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.67(1H, s).

MS(ESI) m/z : 530($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 474($\text{M}-\text{tBu}$) $^+$.

[0362] [参考例27] (3R, 4S)–4–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル)アミノ]–2–オキソアセチル}アミノ)–1–フェニルスルホニルピペリジン–3–カルバミン酸 tert–ブチル エステル

[0363] [化77]



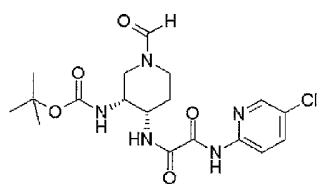
[0364] 参考例24に記載した方法と同様にして、参考例17で得た化合物をベンゼンスルホニルクロリドとの反応に付すことにより標題化合物を得た。

[0365] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.49(9H, s), 1.75–1.89(1H, m), 1.99–2.09(1H, m), 2.30–2.40(1H, m), 2.52(1H, dd, $J=12.1, 2.1\text{Hz}$), 3.71–3.92(3H, m), 4.12–4.20(1H, m), 5.28(1H, br. d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.55–7.72(4H, m), 7.73–7.78(2H, m), 8.13–8.19(1H, m), 8.18(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.29(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.63(1H, s).

MS(ESI) m/z : 482($\text{M}-\text{tBu}$) $^+$.

[0366] [参考例28] (3R, 4S)–4–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル)アミノ]–2–オキソアセチル}アミノ)–1–ホルミルピペリジン–3–カルバミン酸 tert–ブチル エステル

[0367] [化78]



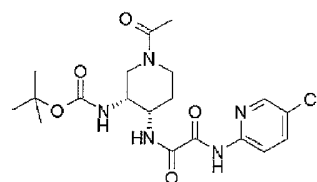
[0368] 参考例17で得た化合物(252mg)のジクロロメタン(5.0ml)溶液にギ酸(30 μ l)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(109mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(153mg)、トリエチルアミン(111 μ l)を加え、室温で22時間攪拌した。反応液にジクロロメタン、1規定塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出後、合わせた有機層を1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去後、真空ポンプで乾燥して、標題化合物(175mg)を得た。

[0369] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44(9H, br. s), 1.53–1.78(1H, m), 1.86–2.20(1H, m), 2.77–2.89(0.5H, m), 2.97(0.5H, br. d, $J=13.9\text{Hz}$), 3.23(0.5H, t, $J=12.9\text{Hz}$), 3.39(0.5H, br. d, $J=12.9\text{Hz}$), 3.56–3.75(1H, m), 4.05–4.24(2H, m), 4.36–4.52(1H, m), 4.78–5.11(1H, m), 7.65–7.75(1H, m), 7.83–7.94(0.5H, m), 7.96–8.03(0.5H, m), 8.11–8.23(1.5H, m), 8.31(1H, br. s), 8.30–8.49(0.5H, br), 9.69(1H, s).

MS(ESI) m/z : 370($M-t\text{Bu}$) $^+$.

[0370] [参考例29] (3R, 4S)-1-アセチル-4-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)ピペリジン-3-カルバミン酸 tert-ブチル エステル

[0371] [化79]

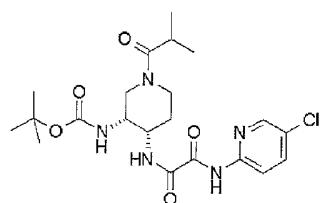


[0372] 参考例24に記載した方法と同様にして、参考例17で得た化合物をアセチルクロリドとの反応に付すことにより標題化合物を得た。

[0373] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.47(9H, s), 1.53–1.76(1H, m), 1.91–2.25(1H, m), 2.12, 2.18(total 3H, each br. s), 2.72–2.84(0.5H, m), 2.89(0.5H, br. d, $J=13.9\text{Hz}$), 3.15–3.29(0.5H, m), 3.35(0.5H, br. d, $J=13.2\text{Hz}$), 3.81–3.96(1H, m), 3.98–4.23(2H, m), 4.56–4.79(1H, m), 4.83–4.99(1H, m), 7.66–7.83(1.6H, m), 8.14–8.27(1H, m), 8.33(1H, br. s), 8.53–8.67(0.4H, m), 9.70(1H, br. s).
MS(ESI) m/z : 438(M-H) $^-$.

[0374] [参考例30] (3R, 4S)–4–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル)アミノ]–2–オキソアセチル}アミノ)–1–イソブチリルピペリジン–3–カルバミン酸 tert–ブチル エステル

[0375] [化80]

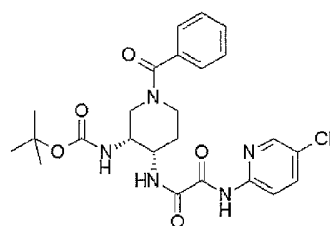


[0376] 参考例24に記載した方法と同様にして、参考例17で得た化合物をイソブチリルクロリドとの反応に付すことにより標題化合物を得た。

[0377] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.02–1.21(6H, m), 1.21–1.27(1H, m), 1.45(9H, s), 1.53–1.77(1H, m), 1.85–2.22(1H, m), 2.60–3.41(2H, m), 3.86–4.29(3H, m), 4.50–4.99(2H, m), 7.63–7.86(1.7H, m), 8.19(1H, br. s), 8.31(1H, s), 8.62(0.3H, br. s), 9.70(1H, s).
MS(ESI) m/z : 368(M-Boc) $^+$.

[0378] [参考例31] (3R, 4S)–1–ベンゾイル–4–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル)アミノ]–2–オキソアセチル}アミノ)ピペリジン–3–カルバミン酸 tert–ブチル エステル

[0379] [化81]



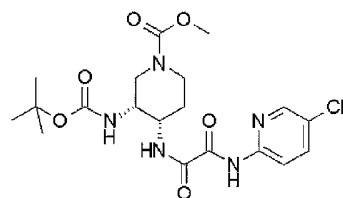
[0380] 参考例24に記載した方法と同様にして、参考例17で得た化合物をベンゾイルクロリドとの反応に付すことにより標題化合物を得た。

[0381] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.46 (9H, s), 1.62–1.76 (1H, m), 1.94–2.06 (1H, m), 2.97–3.36 (2H, m), 3.69–4.36 (3H, m), 4.48–5.40 (2H, m), 7.44 (5H, br. s), 7.50–7.58 (1H, m), 7.64–7.74 (1H, m), 8.13–8.23 (1H, m), 8.31 (1H, s), 9.69 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 402 (M-Boc) $^+$.

[0382] [参考例32] (3R, 4S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 メチル エステル

[0383] [化82]



[0384] 参考例24に記載した方法と同様にして、参考例17で得た化合物をクロルギ酸メチル エステルとの反応に付すことにより標題化合物を得た。

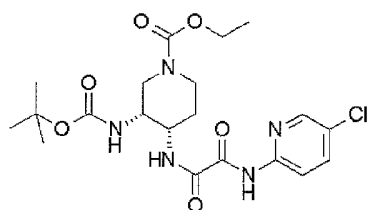
[0385] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.47 (9H, s), 1.52–1.75 (1H, m), 1.87–2.08 (1H, m), 2.86–2.99 (1H, m), 3.09 (1H, br. d, $J=13.9\text{Hz}$), 3.73, 3.73 (total 3H, each s), 3.91–4.31 (5H, m), 4.75–4.99 (1H, m), 7.70 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.19 (1H, dd, $J=8.8, 1.8\text{Hz}$), 8.30, 8.31 (total 1H, each d, $J=1.8\text{Hz}$), 9.70 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 400 (M-tBu) $^+$.

[0386] [参考例33] (3R, 4S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-({2-[(5-ク

ロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)ピペリジン-1-カルボ
ン酸 エチル エステル

[0387] [化83]



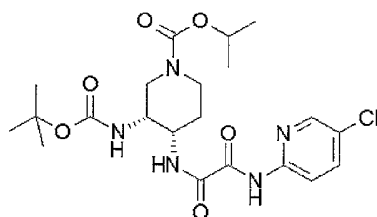
[0388] 参考例24に記載した方法と同様にして、参考例17で得た化合物をクロルギ酸エチル エステルとの反応に付すことにより標題化合物を得た。

[0389] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.28(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.46(9H, s), 1.58–1.74(1H, m), 1.82–2.02(1H, m), 2.85–2.99(1H, m), 3.09(1H, br. d, $J=13.7\text{Hz}$), 3.96–4.27(6H, m), 5.02(1H, br. d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.70(1H, dd, $J=8.8, 1.7\text{Hz}$), 8.05–8.35(1H, br), 8.19(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.31(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 9.74(1H, s).

MS(ESI) m/z : 470($M+H$) $^+$.

[0390] [参考例34] (3R, 4S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 イソプロピル エステル

[0391] [化84]



[0392] 参考例24に記載した方法と同様にして、参考例17で得た化合物をクロルギ酸イソプロピル エステルとの反応に付すことにより標題化合物を得た。

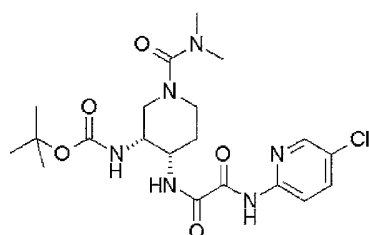
[0393] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.27(6H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 1.47(9H, s), 1.56–1.82(1H, m), 1.90–2.02(1H, m), 2.90(1H, t, $J=12.9\text{Hz}$), 3.06(1H, d, $J=13.9\text{Hz}$), 3.97–4.26(3H, m), 4.85–5.02(2H, m), 7.70(1H, dd

, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), $8.04-8.33(2\text{H, br})$, $8.19(1\text{H, d, } J=8.8\text{Hz})$, $8.31(1\text{H, d, } J=2.4\text{Hz})$, $9.72(1\text{H, s})$.

MS (ESI) m/z : $384(\text{M}-\text{Boc})^+$, $428(\text{M}-\text{tBu})^+$.

[0394] [参考例35] (3R, 4S)-4-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-1-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-3-カルバミン酸 tert-ブチル エステル

[0395] [化85]



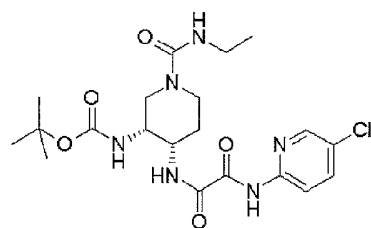
[0396] 参考例24に記載した方法と同様にして、参考例17で得た化合物をN, N-ジメチルカルバモイルクロリドとの反応に付すことにより標題化合物を得た。

[0397] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: $1.48(9\text{H, s})$, $1.60-1.79(1\text{H, m})$, $1.82-2.02(1\text{H, m})$, $2.86, 2.87(\text{total } 6\text{H, each s})$, $2.97-3.18(2\text{H, m})$, $3.59(1\text{H, br. d, } J=13.2\text{Hz})$, $3.85(1\text{H, br. d, } J=13.9\text{Hz})$, $3.95-4.05(2\text{H, m})$, $6.34-6.48(1\text{H, br})$, $7.69(1\text{H, d, } J=8.8\text{Hz})$, $8.22(1\text{H, d, } J=8.8\text{Hz})$, $8.30(1\text{H, s})$, $8.70(1\text{H, s})$, $9.73(1\text{H, s})$.

MS (ESI) m/z : $369(\text{M}-\text{Boc})^+$.

[0398] [参考例36] (3R, 4S)-4-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-1-(エチルカルバモイル)ピペリジン-3-カルバミン酸 tert-ブチル エステル

[0399] [化86]



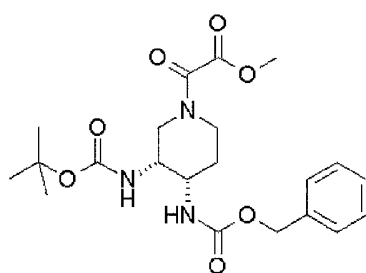
[0400] 参考例17で得た化合物(250mg)のテトラヒドロフラン(5.0ml)溶液に、エチルイソシアネート(106 μ l)を加え、室温で4日間、60℃で23時間攪拌した。酢酸 エチル エステル、10%クエン酸水を加えた。酢酸 エチル エステルで抽出後、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去後、真空ポンプで2時間乾燥して、標題化合物(201mg)を得た。

[0401] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.16(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.47(9H, s), 1.61–1.74(1H, m), 1.93–2.05(1H, m), 2.91–3.07(2H, m), 3.16–3.34(2H, m), 3.89(1H, br. d, $J=13.7\text{Hz}$), 3.96–4.12(3H, m), 4.48–4.55(1H, m), 5.13–5.29(1H, br), 7.70(1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 8.21(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.27–8.39(1H, br), 8.31(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.69(1H, br. s).

MS(ESI) m/z : 469 ($M+H$) $^+$.

[0402] [参考例37] 2-[(3R, 4S)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-オキソ酢酸 メチル エステル

[0403] [化87]



[0404] 参考例24に記載した方法と同様にして、参考例14で得た化合物をクロロオキソ酢酸 メチル エステルとの反応に付すことにより標題化合物を得た。

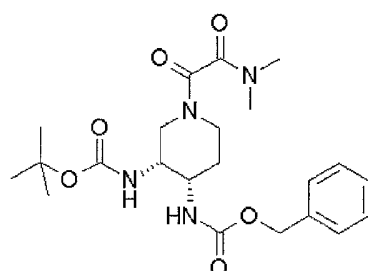
[0405] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.39–1.68(1H, m), 1.44, 1.45(total 9H, each s), 1.96–2.11(1H, m), 2.79–2.91(0.7H, m), 3.00–3.10(0.3H, m), 3.13–3.23(0.3H, m), 3.28–3.37(0.7H, m), 3.64–3.72(1H, m), 3.83–3.95(1H, m), 3.87, 3.90(total 3H, each s), 4.00–4.06(0.5H, m), 4.08–4.16(0.5H, m), 4.40–4.48(1H, m), 4.66–4.74(0.5H, m), 4.76–4.84(0.5H, m), 4.86–4.94(0.5H, m), 4.96–5.04(0.5H, m), 5.06–5.14(0.5H, m), 5.16–5.24(0.5H, m), 5.26–5.34(0.5H, m), 5.36–5.44(0.5H, m), 5.46–5.54(0.5H, m), 5.56–5.64(0.5H, m), 5.66–5.74(0.5H, m), 5.76–5.84(0.5H, m), 5.86–5.94(0.5H, m), 5.96–6.04(0.5H, m), 6.06–6.14(0.5H, m), 6.16–6.24(0.5H, m), 6.26–6.34(0.5H, m), 6.36–6.44(0.5H, m), 6.46–6.54(0.5H, m), 6.56–6.64(0.5H, m), 6.66–6.74(0.5H, m), 6.76–6.84(0.5H, m), 6.86–6.94(0.5H, m), 6.96–7.04(0.5H, m), 7.06–7.14(0.5H, m), 7.16–7.24(0.5H, m), 7.26–7.34(0.5H, m), 7.36–7.44(0.5H, m), 7.46–7.54(0.5H, m), 7.56–7.64(0.5H, m), 7.66–7.74(0.5H, m), 7.76–7.84(0.5H, m), 7.86–7.94(0.5H, m), 7.96–8.04(0.5H, m), 8.06–8.14(0.5H, m), 8.16–8.24(0.5H, m), 8.26–8.34(0.5H, m), 8.36–8.44(0.5H, m), 8.46–8.54(0.5H, m), 8.56–8.64(0.5H, m), 8.66–8.74(0.5H, m), 8.76–8.84(0.5H, m), 8.86–8.94(0.5H, m), 8.96–9.04(0.5H, m), 9.06–9.14(0.5H, m), 9.16–9.24(0.5H, m), 9.26–9.34(0.5H, m), 9.36–9.44(0.5H, m), 9.46–9.54(0.5H, m), 9.56–9.64(0.5H, m), 9.66–9.74(0.5H, m), 9.76–9.84(0.5H, m), 9.86–9.94(0.5H, m), 9.96–10.04(0.5H, m), 10.06–10.14(0.5H, m), 10.16–10.24(0.5H, m), 10.26–10.34(0.5H, m), 10.36–10.44(0.5H, m), 10.46–10.54(0.5H, m), 10.56–10.64(0.5H, m), 10.66–10.74(0.5H, m), 10.76–10.84(0.5H, m), 10.86–10.94(0.5H, m), 10.96–11.04(0.5H, m), 11.06–11.14(0.5H, m), 11.16–11.24(0.5H, m), 11.26–11.34(0.5H, m), 11.36–11.44(0.5H, m), 11.46–11.54(0.5H, m), 11.56–11.64(0.5H, m), 11.66–11.74(0.5H, m), 11.76–11.84(0.5H, m), 11.86–11.94(0.5H, m), 11.96–12.04(0.5H, m), 12.06–12.14(0.5H, m), 12.16–12.24(0.5H, m), 12.26–12.34(0.5H, m), 12.36–12.44(0.5H, m), 12.46–12.54(0.5H, m), 12.56–12.64(0.5H, m), 12.66–12.74(0.5H, m), 12.76–12.84(0.5H, m), 12.86–12.94(0.5H, m), 12.96–13.04(0.5H, m), 13.06–13.14(0.5H, m), 13.16–13.24(0.5H, m), 13.26–13.34(0.5H, m), 13.36–13.44(0.5H, m), 13.46–13.54(0.5H, m), 13.56–13.64(0.5H, m), 13.66–13.74(0.5H, m), 13.76–13.84(0.5H, m), 13.86–13.94(0.5H, m), 13.96–14.04(0.5H, m), 14.06–14.14(0.5H, m), 14.16–14.24(0.5H, m), 14.26–14.34(0.5H, m), 14.36–14.44(0.5H, m), 14.46–14.54(0.5H, m), 14.56–14.64(0.5H, m), 14.66–14.74(0.5H, m), 14.76–14.84(0.5H, m), 14.86–14.94(0.5H, m), 14.96–15.04(0.5H, m), 15.06–15.14(0.5H, m), 15.16–15.24(0.5H, m), 15.26–15.34(0.5H, m), 15.36–15.44(0.5H, m), 15.46–15.54(0.5H, m), 15.56–15.64(0.5H, m), 15.66–15.74(0.5H, m), 15.76–15.84(0.5H, m), 15.86–15.94(0.5H, m), 15.96–16.04(0.5H, m), 16.06–16.14(0.5H, m), 16.16–16.24(0.5H, m), 16.26–16.34(0.5H, m), 16.36–16.44(0.5H, m), 16.46–16.54(0.5H, m), 16.56–16.64(0.5H, m), 16.66–16.74(0.5H, m), 16.76–16.84(0.5H, m), 16.86–16.94(0.5H, m), 16.96–17.04(0.5H, m), 17.06–17.14(0.5H, m), 17.16–17.24(0.5H, m), 17.26–17.34(0.5H, m), 17.36–17.44(0.5H, m), 17.46–17.54(0.5H, m), 17.56–17.64(0.5H, m), 17.66–17.74(0.5H, m), 17.76–17.84(0.5H, m), 17.86–17.94(0.5H, m), 17.96–18.04(0.5H, m), 18.06–18.14(0.5H, m), 18.16–18.24(0.5H, m), 18.26–18.34(0.5H, m), 18.36–18.44(0.5H, m), 18.46–18.54(0.5H, m), 18.56–18.64(0.5H, m), 18.66–18.74(0.5H, m), 18.76–18.84(0.5H, m), 18.86–18.94(0.5H, m), 18.96–19.04(0.5H, m), 19.06–19.14(0.5H, m), 19.16–19.24(0.5H, m), 19.26–19.34(0.5H, m), 19.36–19.44(0.5H, m), 19.46–19.54(0.5H, m), 19.56–19.64(0.5H, m), 19.66–19.74(0.5H, m), 19.76–19.84(0.5H, m), 19.86–19.94(0.5H, m), 19.96–20.04(0.5H, m), 20.06–20.14(0.5H, m), 20.16–20.24(0.5H, m), 20.26–20.34(0.5H, m), 20.36–20.44(0.5H, m), 20.46–20.54(0.5H, m), 20.56–20.64(0.5H, m), 20.66–20.74(0.5H, m), 20.76–20.84(0.5H, m), 20.86–20.94(0.5H, m), 20.96–21.04(0.5H, m), 21.06–21.14(0.5H, m), 21.16–21.24(0.5H, m), 21.26–21.34(0.5H, m), 21.36–21.44(0.5H, m), 21.46–21.54(0.5H, m), 21.56–21.64(0.5H, m), 21.66–21.74(0.5H, m), 21.76–21.84(0.5H, m), 21.86–21.94(0.5H, m), 21.96–22.04(0.5H, m), 22.06–22.14(0.5H, m), 22.16–22.24(0.5H, m), 22.26–22.34(0.5H, m), 22.36–22.44(0.5H, m), 22.46–22.54(0.5H, m), 22.56–22.64(0.5H, m), 22.66–22.74(0.5H, m), 22.76–22.84(0.5H, m), 22.86–22.94(0.5H, m), 22.96–23.04(0.5H, m), 23.06–23.14(0.5H, m), 23.16–23.24(0.5H, m), 23.26–23.34(0.5H, m), 23.36–23.44(0.5H, m), 23.46–23.54(0.5H, m), 23.56–23.64(0.5H, m), 23.66–23.74(0.5H, m), 23.76–23.84(0.5H, m), 23.86–23.94(0.5H, m), 23.96–24.04(0.5H, m), 24.06–24.14(0.5H, m), 24.16–24.24(0.5H, m), 24.26–24.34(0.5H, m), 24.36–24.44(0.5H, m), 24.46–24.54(0.5H, m), 24.56–24.64(0.5H, m), 24.66–24.74(0.5H, m), 24.76–24.84(0.5H, m), 24.86–24.94(0.5H, m), 24.96–25.04(0.5H, m), 25.06–25.14(0.5H, m), 25.16–25.24(0.5H, m), 25.26–25.34(0.5H, m), 25.36–25.44(0.5H, m), 25.46–25.54(0.5H, m), 25.56–25.64(0.5H, m), 25.66–25.74(0.5H, m), 25.76–25.84(0.5H, m), 25.86–25.94(0.5H, m), 25.96–26.04(0.5H, m), 26.06–26.14(0.5H, m), 26.16–26.24(0.5H, m), 26.26–26.34(0.5H, m), 26.36–26.44(0.5H, m), 26.46–26.54(0.5H, m), 26.56–26.64(0.5H, m), 26.66–26.74(0.5H, m), 26.76–26.84(0.5H, m), 26.86–26.94(0.5H, m), 26.96–27.04(0.5H, m), 27.06–27.14(0.5H, m), 27.16–27.24(0.5H, m), 27.26–27.34(0.5H, m), 27.36–27.44(0.5H, m), 27.46–27.54(0.5H, m), 27.56–27.64(0.5H, m), 27.66–27.74(0.5H, m), 27.76–27.84(0.5H, m), 27.86–27.94(0.5H, m), 27.96–28.04(0.5H, m), 28.06–28.14(0.5H, m), 28.16–28.24(0.5H, m), 28.26–28.34(0.5H, m), 28.36–28.44(0.5H, m), 28.46–28.54(0.5H, m), 28.56–28.64(0.5H, m), 28.66–28.74(0.5H, m), 28.76–28.84(0.5H, m), 28.86–28.94(0.5H, m), 28.96–29.04(0.5H, m), 29.06–29.14(0.5H, m), 29.16–29.24(0.5H, m), 29.26–29.34(0.5H, m), 29.36–29.44(0.5H, m), 29.46–29.54(0.5H, m), 29.56–29.64(0.5H, m), 29.66–29.74(0.5H, m), 29.76–29.84(0.5H, m), 29.86–29.94(0.5H, m), 29.96–30.04(0.5H, m), 30.06–30.14(0.5H, m), 30.16–30.24(0.5H, m), 30.26–30.34(0.5H, m), 30.36–30.44(0.5H, m), 30.46–30.54(0.5H, m), 30.56–30.64(0.5H, m), 30.66–30.74(0.5H, m), 30.76–30.84(0.5H, m), 30.86–30.94(0.5H, m), 30.96–31.04(0.5H, m), 31.06–31.14(0.5H, m), 31.16–31.24(0.5H, m), 31.26–31.34(0.5H, m), 31.36–31.44(0.5H, m), 31.46–31.54(0.5H, m), 31.56–31.64(0.5H, m), 31.66–31.74(0.5H, m), 31.76–31.84(0.5H, m), 31.86–31.94(0.5H, m), 31.96–32.04(0.5H, m), 32.06–32.14(0.5H, m), 32.16–32.24(0.5H, m), 32.26–32.34(0.5H, m), 32.36–32.44(0.5H, m), 32.46–32.54(0.5H, m), 32.56–32.64(0.5H, m), 32.66–32.74(0.5H, m), 32.76–32.84(0.5H, m), 32.86–32.94(0.5H, m), 32.96–33.04(0.5H, m), 33.06–33.14(0.5H, m), 33.16–33.24(0.5H, m), 33.26–33.34(0.5H, m), 33.36–33.44(0.5H, m), 33.46–33.54(0.5H, m), 33.56–33.64(0.5H, m), 33.66–33.74(0.5H, m), 33.76–33.84(0.5H, m), 33.86–33.94(0.5H, m), 33.96–34.04(0.5H, m), 34.06–34.14(0.5H, m), 34.16–34.24(0.5H, m), 34.26–34.34(0.5H, m), 34.36–34.44(0.5H, m), 34.46–34.54(0.5H, m), 34.56–34.64(0.5H, m), 34.66–34.74(0.5H, m), 34.76–34.84(0.5H, m), 34.86–34.94(0.5H, m), 34.96–35.04(0.5H, m), 35.06–35.14(0.5H, m), 35.16–35.24(0.5H, m), 35.26–35.34(0.5H, m), 35.36–35.44(0.5H, m), 35.46–35.54(0.5H, m), 35.56–35.64(0.5H, m), 35.66–35.74(0.5H, m), 35.76–35.84(0.5H, m), 35.86–35.94(0.5H, m), 35.96–36.04(0.5H, m), 36.06–36.14(0.5H, m), 36.16–36.24(0.5H, m), 36.26–36.34(0.5H, m), 36.36–36.44(0.5H, m), 36.46–36.54(0.5H, m), 36.56–36.64(0.5H, m), 36.66–36.74(0.5H, m), 36.76–36.84(0.5H, m), 36.86–36.94(0.5H, m), 36.96–37.04(0.5H, m), 37.06–37.14(0.5H, m), 37.16–37.24(0.5H, m), 37.26–37.34(0.5H, m), 37.36–37.44(0.5H, m), 37.46–37.54(0.5H, m), 37.56–37.64(0.5H, m), 37.66–37.74(0.5H, m), 37.76–37.84(0.5H, m), 37.86–37.94(0.5H, m), 37.96–38.04(0.5H, m), 38.06–38.14(0.5H, m), 38.16–38.24(0.5H, m), 38.26–38.34(0.5H, m), 38.36–38.44(0.5H, m), 38.46–38.54(0.5H, m), 38.56–38.64(0.5H, m), 38.66–38.74(0.5H, m), 38.76–38.84(0.5H, m), 38.86–38.94(0.5H, m), 38.96–39.04(0.5H, m), 39.06–39.14(0.5H, m), 39.16–39.24(0.5H, m), 39.26–39.34(0.5H, m), 39.36–39.44(0.5H, m), 39.46–39.54(0.5H, m), 39.56–39.64(0.5H, m), 39.66–39.74(0.5H, m), 39.76–39.84(0.5H, m), 39.86–39.94(0.5H, m), 39.96–40.04(0.5H, m), 40.06–40.14(0.5H, m), 40.16–40.24(0.5H, m), 40.26–40.34(0.5H, m), 40.36–40.44(0.5H, m), 40.46–40.54(0.5H, m), 40.56–40.64(0.5H, m), 40.66–40.74(0.5H, m), 40.76–40.84(0.5H, m), 40.86–40.94(0.5H, m), 40.96–41.04(0.5H, m), 41.06–41.14(0.5H, m), 41.16–41.24(0.5H, m), 41.26–41.34(0.5H, m), 41.36–41.44(0.5H, m), 41.46–41.54(0.5H, m), 41.56–41.64(0.5H, m), 41.66–41.74(0.5H, m), 41.76–41.84(0.5H, m), 41.86–41.94(0.5H, m), 41.96–42.04(0.5H, m), 42.06–42.14(0.5H, m), 42.16–42.24(0.5H, m), 42.26–42.34(0.5H, m), 42.36–42.44(0.5H, m), 42.46–42.54(0.5H, m), 42.56–42.64(0.5H, m), 42.66–42.74(0.5H, m), 42.76–42.84(0.5H, m), 42.86–42.94(0.5H, m), 42.96–43.04(0.5H, m), 43.06–43.14(0.5H, m), 43.16–43.24(0.5H, m), 43.26–43.34(0.5H, m), 43.36–43.44(0.5H, m), 43.46–43.54(0.5H, m), 43.56–43.64(0.5H, m), 43.66–43.74(0.5H, m), 43.76–43.84(0.5H, m), 43.86–43.94(0.5H, m), 43.96–44.04(0.5H, m), 44.06–44.14(0.5H, m), 44.16–44.24(0.5H, m), 44.26–44.34(0.5H, m), 44.36–44.44(0.5H, m), 44.46–44.54(0.5H, m), 44.56–44.64(0.5H, m), 44.66–44.74(0.5H, m), 44.76–44.84(0.5H, m), 44.86–44.94(0.5H, m), 44.96–45.04(0.5H, m), 45.06–45.14(0.5H, m), 45.16–45.24(0.5H, m), 45.26–45.34(0.5H, m), 45.36–45.44(0.5H, m), 45.46–45.54(0.5H, m), 45.56–45.64(0.5H, m), 45.66–45.74(0.5H, m), 45.76–45.84(0.5H, m), 45.86–45.94(0.5H, m), 45.96–46.04(0.5H, m), 46.06–46.14(0.5H, m), 46.16–46.24(0.5H, m), 46.26–46.34(0.5H, m), 46.36–46.44(0.5H, m), 46.46–46.54(0.5H, m), 46.56–46.64(0.5H, m), 46.66–46.74(0.5H, m), 46.76–46.84(0.5H, m), 46.86–46.94(0.5H, m), 46.96–47.04(0.5H, m), 47.06–47.14(0.5H, m), 47.16–47.24(0.5H, m), 47.26–47.34(0.5H, m), 47.36–47.44(0.5H, m), 47.46–47.54(0.5H, m), 47.56–47.64(0.5H, m), 47.66–47.74(0.5H, m), 47.76–47.84(0.5H, m), 47.86–47.94(0.5H, m), 47.96–48.04(0.5H, m), 48.06–48.14(0.5H, m), 48.16–48.24(0.5H, m), 48.26–48.34(0.5H, m), 48.36–48.44(0.5H, m), 48.46–48.54(0.5H, m), 48.56–48.64(0.5H, m), 48.66–48.74(0.5H, m), 48.76–48.84(0.5H, m), 48.86–48.94(0.5H, m), 48.96–49.04(0.5H, m), 49.06–49.14(0.5H, m), 49.16–49.24(0.5H, m), 49.26–49.34(0.5H, m), 49.36–49.44(0.5H, m), 49.46–49.54(0.5H, m), 49.56–49.64(0.5H, m), 49.66–49.74(0.5H, m), 49.76–49.84(0.5H, m), 49.86–49.94(0.5H, m), 49.96–50.04(0.5H, m), 50.06–50.14(0.5H, m), 50.16–50.24(0.5H, m), 50.26–50.34(0.5H, m), 50.36–50.44(0.5H, m), 50.46–50.54(0.5H, m), 50.56–50.64(0.5H, m), 50.66–50.74(0.5H, m), 50.76–50.84(0.5H, m), 50.86–50.94(0.5H, m), 50.96–51.04(0.5H, m), 51.06–51.14(0.5H, m), 51.16–51.24(0.5H, m), 51.26–51.34(0.5H, m), 51.36–51.44(0.5H, m), 51.46–51.54(0.5H, m), 51.56–51.64(0.5H, m), 51.66–51.74(0.5H, m), 51.76–51.84(0.5H, m), 51.86–51.94(0.5H, m), 51.96–52.04(0.5H, m), 52.06–52.14(0.5H, m), 52.16–52.24(0.5H, m), 52.26–52.34(0.5H, m), 52.36–52.44(0.5H, m), 52.46–52.54(0.5H, m), 52.56–52.64(0.5H, m), 52.66–52.74(0.5H, m), 52.76–52.84(0.5H, m), 52.86–52.94(0.5H, m), 52.96–53.04(0.5H, m), 53.06–53.14(0.5H, m), 53.16–53.24(0.5H, m), 53.26–53.34(0.5H, m), 53.36–53.44(0.5H, m), 53.46–53.54(0.5H, m), 53.56–53.64(0.5H, m), 53.66–53.74(0.5H, m), 53.76–53.84(0.5H, m), 53.86–53.94(0.5H, m), 53.96–54.04(0.5H, m), 54.06–54.14(0.5H, m), 54.16–54.24(0.5H, m), 54.26–54.34(0.5H, m), 54.36–54.44(0.5H, m), 54.46–54.54(0.5H, m), 54.56–54.64(0.5H, m), 54.66–54.74(0.5H, m), 54.76–54.84(0.5H, m), 54.86–54.94(0.5H, m), 54.96–55.04(0.5H, m), 55.06–55.14(0.5H, m), 55.16–55.24(0.5H, m), 55.26–55.34(0.5H, m), 55.36–55.44(0.5H, m), 55.46–55.54(0.5H, m), 55.56–55.64(0.5H, m), 55.66–55.74(0.5H, m), 55.76–55.84(0.5H, m), 55.86–55.94(0.5H, m), 55.96–56.04(0.5H, m), 56.06–56.14(0.5H, m), 56.16–56.24(0.5H, m), 56.26–56.34(0.5H, m), 56.36–56.44(0.5H, m), 56.46–56.54(0.5H, m), 56.56–56.64(0.5H, m), 56.66–56.74(0.5H, m), 56.76–56.84(0.5H, m), 56.86–56.94(0.5H, m), 56.96–57.04(0.5H, m), 57.06–57.14(0.5H, m), 57.16–57.24(0.5H, m), 57.26–57.34(0.5H, m), 57.36–57.44(0.5H, m), 57.46–57.54(0.5H, m), 57.56–57.64(0.5H, m), 57.66–57.74(0.5H, m), 57.76–57.84(0.5H, m), 57.86–57.94(0.5H, m), 57.96–58.04(0.5H, m), 58.06–58.14(0.5H, m), 58.16–58.24(0.5H, m), 58.26–58.34(0.5H, m), 58.36–58.44(0.5H, m), 58.46–58.54(0.5H, m), 58.56–58.64(0.5H, m), 58.66–58.74(0.5H, m), 58.76–58.84(0.5H, m), 58.86–58.94(0.5H, m), 58.96–59.04(0.5H, m), 59.06–59.14(0.5H, m), 59.16–59.24(0.5H, m), 59.26–59.34(0.5H, m), 59.36–59.44(0.5H, m), 59.46–59.54(0.5H, m), 59.56–59.64(0.5H, m), 59.66–59.74(0.5H, m), 59.76–59.84(0.5H, m), 59.86–59.94(0.5

. 5H, m), 4. 89–5. 00 (0. 5H, m), 5. 10 (2H, br. s), 5. 35–5. 46 (0. 5H, m), 5. 58–5. 71 (0. 5H, m), 7. 29–7. 40 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 336 (M–Boc)⁺.

[0406] [参考例38] (3R, 4S)–3–(tert–ブトキシアミノカルボニル)–1–(ジメチルアミノオキサリル)ピペリジン–4–カルバミン酸 ベンジル エステル

[0407] [化88]



[0408] 参考例37で得た化合物(572mg)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、水酸化リチウム(40mg)、水(2. 0ml)を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣をN, N–ジメチルホルムアミド(8ml)溶液とし、1–ヒドロキシベンゾトリアゾール(243mg)、1–(3–ジメチルアミノプロピル)–3–エチルカルボジイミド塩酸塩(347mg)、ジメチルアミン塩酸塩(151mg)を加え、室温で4日間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣にジクロロメタン、10%クエン酸水溶液を加えた。ジクロロメタンで抽出後、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=50:1→30:1→20:1)で精製し、標題化合物(316mg)を得た。

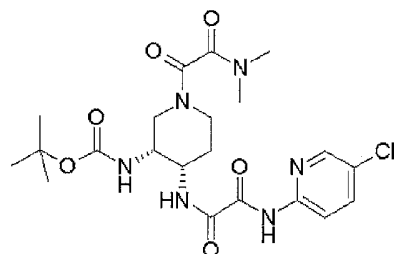
[0409] ¹H–NMR(CDCl₃) δ: 1. 44, 1. 45 (total 9H, each s), 1. 55–1. 78 (1H, m), 1. 87–2. 09 (1H, m), 2. 57–2. 96 (1H, m), 2. 96–3. 01 (6H, m), 3. 02–3. 37 (1H, m), 3. 56–3. 76 (2H, m), 3. 81–4. 20 (1H, m), 4. 29–4. 50 (1H, m), 5. 03–5. 18 (2H, m), 5. 49–6. 43 (2H, m), 7. 28–7. 39 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 349 (M–Boc)⁺.

[0410] [参考例39] (3R, 4S)–4–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル)アミノ]}–2–オ

キソアセチル}アミノ)−1−[(ジメチルアミノ)オキサリル]ピペリジン−3−カルバミン
酸 tert−ブチル エステル

[0411] [化89]

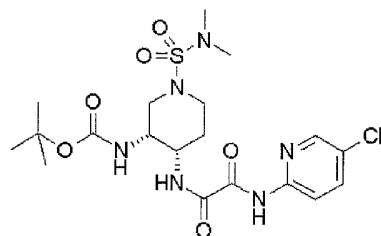


[0412] 参考例16に記載した方法と同様にして、参考例38で得た化合物のベンジルオキシカルボニル基を脱保護した後、2−[(5−クロロピリジン−2−イル)アミノ]−2−オキソ酢酸 リチウム塩と縮合して標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 397 (M−Boc)⁺.

[0413] [参考例40] (3R, 4S)−4−({2−[(5−クロロピリジン−2−イル)アミノ]−2−オキソアセチル}アミノ)−1−ジメチルスルファモイルピペリジン−3−カルバミン酸 tert−ブチル エステル

[0414] [化90]



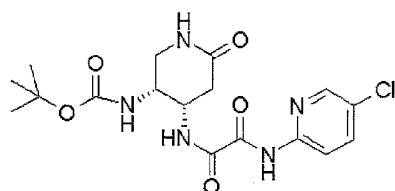
[0415] 参考例24に記載した方法と同様にして、参考例17で得た化合物をN, N−ジメチルスルファモイルクロリドとの反応に付すことにより標題化合物を得た。

[0416] ¹H−NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 1.69−1.83 (1H, m), 1.96−2.08 (1H, m), 2.86 (6H, s), 2.90−3.02 (1H, m), 3.11 (1H, br. d, J=12.9 Hz), 3.70−3.87 (2H, m), 3.93−4.03 (1H, m), 4.08−4.18 (1H, m), 5.29 (1H, br. d, J=6.6 Hz), 7.70 (1H, dd, J=8.8, 1.7 Hz), 8.13−8.20 (1H, m), 8.20 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.31 (1H, d, J=1.7 Hz), 9.68 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 405 (M-Boc)⁺, 449 (M-tBu)⁺.

[0417] [参考例41] (3R, 4S)-4-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-6-オキソピペリジン-3-カルバミン酸 tert-ブチル エステル

[0418] [化91]

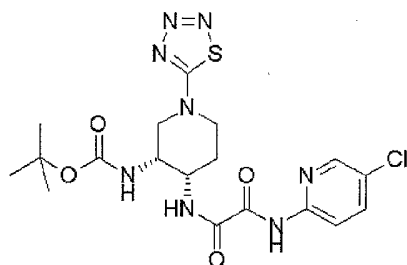


[0419] 参考例16に記載した方法と同様にして、参考例13で得た化合物のベンジルオキシカルボニル基を脱保護した後、2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸 リチウム塩と縮合して標題化合物を得た。

[0420] ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 2.46-2.59 (1H, m), 2.72-2.98 (1H, m), 3.36 (1H, d, J=11.4Hz), 3.66 (1H, d, J=11.4Hz), 4.28 (1H, br. s), 4.42-4.48 (1H, m), 5.61 (1H, d, J=5.6Hz), 6.62 (1H, s), 7.72 (1H, dd, J=8.8, 2.3Hz), 8.19 (1H, d, J=8.8Hz), 8.32 (1H, d, J=2.3Hz), 8.40 (1H, d, J=7.6Hz), 9.75 (1H, s).

[0421] [参考例42] (3R, 4S)-4-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-1-([1, 2, 3, 4]-チアトリアゾール-5-イル)ピペリジン-3-カルバミン酸 tert-ブチル エステル

[0422] [化92]



[0423] テトラブチルアンモニウムフロリドを含む参考例17で得た化合物(666mg)のアセトニトリル(10ml)溶液にチオカルボニルジイミダゾール(302mg)を加え、室温で19時

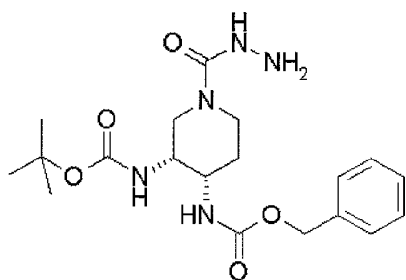
間攪拌した。反応液にヨウ化メチル(1042 μ l)を加え、更に室温で2日間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、アセトニトリル(20ml)、アジ化アトリウム(333mg)を加え、室温で7日間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣にジクロロメタン、水を加えた。ジクロロメタンで抽出後、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:1 $\rightarrow$ 50:1)、ついでシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸 エチル エステル=2:1 $\rightarrow$ 1:1)で精製し、標題化合物(318mg)を得た。

[0424] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46(9H, s), 1.86–2.24(2H, m), 3.48–3.59(1H, m), 3.66(1H, dd, $J=13.7, 2.4\text{Hz}$), 4.02(1H, br. d, $J=12.7\text{Hz}$), 4.09–4.33(3H, m), 4.98–5.11(1H, br), 7.72(1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$), 8.09–8.23(1H, br), 8.18(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.32(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 9.69(1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 483 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0425] [参考例43] (3R, 4S)–3–[(tert–ブトキシカルボニル)アミノ]–1–(ヒドラジノカルボニル)ピペリジン–4–カルバミン酸 ベンジル エステル

[0426] [化93]



[0427] 参考例14で得た化合物(687mg)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液に、カルボニルジイミダゾール(342mg)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液にヒドラジノー水和物(287 μ l)を加え、50 $^{\circ}\text{C}$ で24時間攪拌した。析出した固体を濾取し、酢酸 エチル エステルで洗浄後、真空ポンプで乾燥して、標題化合物(515mg)を得た。

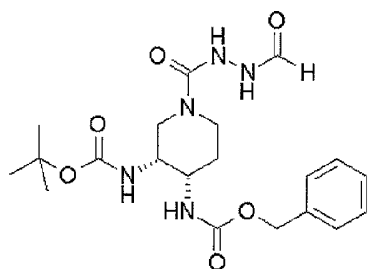
[0428] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.37(9H, s), 1.40–1.68(2H, m), 2.95–3.98(8H, m), 4.95–5.08(2H, m), 6.23–6.31(1H, m), 6.99–7.07(1

H, m), 7.27–7.39(5H, m), 7.51(1H, s).

MS (ESI) m/z : 408 ($M+H$)⁺.

[0429] [参考例44] (3R, 4S)–3–[(tert–ブトキシカルボニル)アミノ]–1–[(N'–ホルミルヒドラジノ)カルボニル]ピペリジン–4–カルバミン酸 ベンジル エステル

[0430] [化94]



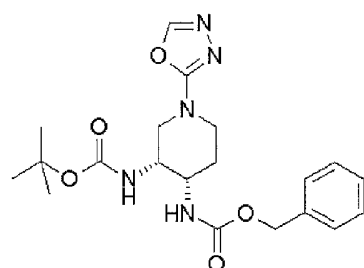
[0431] 参考例43で得た化合物(330mg)のN, N–ジメチルホルムアミド(10ml)、ジクロロメタン(10ml)混合懸濁液に、ギ酸(100 μ l)、1–ヒドロキシベンゾトリアゾール(337mg)、1–(3–ジメチルアミノプロピル)–3–エチルカルボジイミド 塩酸塩(480mg)、トリエチルアミン(350 μ l)を加え、室温で18時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣にジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。ジクロロメタンで抽出後、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1→10:1)で精製し、標題化合物(266mg)を得た。

[0432] ¹H–NMR(CDCl₃) δ : 1.41(9H, s), 1.53–2.03(2H, m), 2.66–3.31(2H, m), 3.58–4.42(4H, m), 4.98–5.19(2H, m), 5.36–5.75(1H, m), 6.20–6.39(0.5H, m), 6.49–6.71(0.5H, m), 7.15–7.43(5H, m), 7.45–7.79(1H, m), 7.94–8.16(1H, m), 8.22–8.57(0.25H, m), 8.70–8.92(0.25H, m), 9.43–9.74(0.5H, m).

MS (ESI) m/z : 336 ($M-Boc$)⁺, 458 ($M+Na$)⁺.

[0433] [参考例45] (3R, 4S)–3–[(tert–ブトキシカルボニル)アミノ]–1–([1, 3, 4]オキサジアゾール–2–イル)ピペリジン–4–カルバミン酸 ベンジル エステル

[0434] [化95]



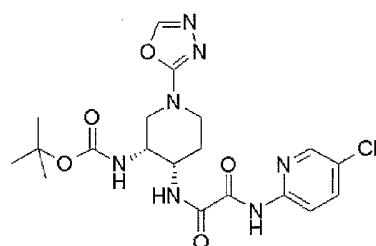
[0435] 参考例44で得た化合物(257mg)を含むジクロロメタン(6.0ml)溶液、トリフェニルホスフィン(189mg)、四塩化炭素(173 μ l)、トリエチルアミン(126 μ l)を加え、3時間加熱還流した。室温で44時間攪拌後、トリフェニルホスフィン(194mg)、四塩化炭素(173 μ l)、トリエチルアミン(126 μ l)を追加し、3日間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=30:1→20:1)で精製し、標題化合物(190mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42(9H, s), 1.65–2.10(2H, m), 3.06–3.40(2H, m), 3.75–4.16(4H, m), 5.00–5.36(3H, m), 5.58–5.82(1H, m), 7.26–7.40(5H, m), 7.91(1H, s).

MS (ESI) m/z : 418 ($M+H$) $^+$.

[0436] [参考例46] (3R, 4S)-4-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-1-([1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-3-カルバミン酸 tert-ブチル エステル

[0437] [化96]



[0438] 参考例20に記載した方法と同様にして、参考例45で得た化合物のベンジルオキシカルボニル基を脱保護した後、2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸 リチウム塩と縮合することにより標題化合物を得た。

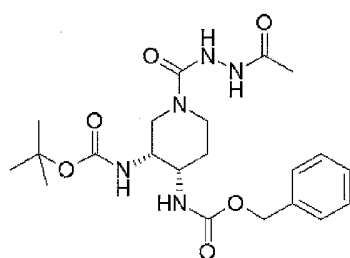
[0439] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46(9H, s), 1.71–2.20(2H, m), 3.10–3.28(

1H, m), 3.28–3.44(1H, m), 3.81–4.30(4H, m), 5.01–5.64(1H, m), 7.22–7.45(1H, m), 7.71(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 7.97(1H, s), 8.19(1H, d, J=8.8Hz), 8.31(1H, d, J=2.2Hz), 9.73(1H, s).

MS(ESI)m/z:466(M+H)⁺.

[0440] [参考例47] (3R, 4S)–1–(N'–アセチルヒドラジノカルボニル)–3–[(tert–ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン–4–カルバミン酸 ベンジル エステル

[0441] [化97]



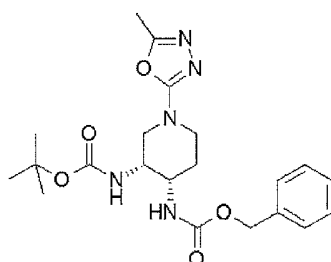
[0442] 参考例43で得た化合物(437mg)のテトラヒドロフラン(10ml)懸濁液に、トリエチルアミン(420 μl)、無水酢酸(142 μl)、ジクロロメタン(5ml)を加え、室温で7時間攪拌した。反応液に氷を加え、析出した固体を濾取し、水、酢酸 エチル エステルで洗浄後、乾燥して、標題化合物(435mg)を得た。

[0443] ¹H–NMR(CDCl₃) δ:1.42(9H, s), 1.53–1.99(2H, m), 2.01(3H, s), 2.72–3.27(2H, m), 3.68–4.33(4H, m), 4.95–5.69(3.5H, m), 6.65–6.94(0.5H, m), 6.97–7.22(1H, m), 7.23–7.46(5H, m), 7.70–7.98(0.5H, m), 9.67–9.97(0.5H, m).

MS(ESI)m/z:350(M–Boc)⁺.

[0444] [参考例48] (3R, 4S)–3–[(tert–ブトキシカルボニル)アミノ]–1–(5–メチル–[1, 3, 4]オキサジアゾール–2–イル)ピペリジン–4–カルバミン酸 ベンジル エステル

[0445] [化98]



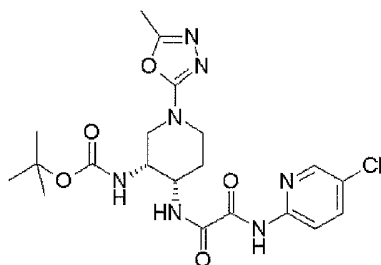
[0446] トリフェニルホスフィン(792mg)のジクロロメタン(9ml)溶液に、四塩化炭素(290 μ l)を加え15分間攪拌後、参考例47で得た化合物(425mg)を含むジクロロメタン(12ml)溶液、トリエチルアミン(420 μ l)を加え、4時間加熱還流した。四塩化炭素(290 μ l)、トリエチルアミン(420 μ l)を追加し、19時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=50:1→40:1→30:1)で精製し、標題化合物(294mg)を得た。

[0447] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44(9H, s), 1.60–1.77(1H, br), 1.88–2.15(1H, br), 2.38(3H, s), 3.04–3.17(1H, m), 3.26(1H, br. d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.76–3.96(3H, m), 4.02–4.18(1H, br), 4.96–5.22(3H, m), 5.46–5.63(1H, br), 7.26–7.41(5H, m).

MS (ESI) m/z : 432 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0448] [参考例49] (3R, 4S)-4-((2-((5-クロロピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソアセチル)アミノ)-1-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-3-カルバミン酸 tert-ブチル エステル

[0449] [化99]



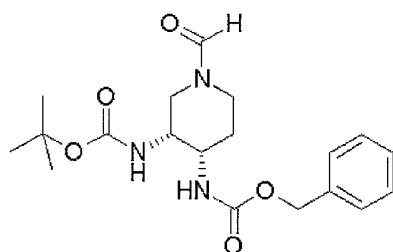
[0450] 参考例20に記載した方法と同様にして、参考例48で得た化合物のベンジルオキシカルボニル基を脱保護した後、2-((5-クロロピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソ酢酸 リチウム塩と縮合することにより標題化合物を得た。

[0451] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.45(9H, s), 1.82–2.18(2H, m), 2.40(3H, s), 3.07–3.22(1H, m), 3.32(1H, br. d, $J=12.7\text{Hz}$), 3.89–4.33(4H, m), 5.56(0.7H, br. d, $J=7.1\text{Hz}$), 5.73–5.96(0.3H, br), 7.71(1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 8.18(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.24–8.34(1H, m), 8.31(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.82(1H, s).

MS(ESI) m/z : 480($M+H$) $^+$.

[0452] [参考例50] (3R, 4S)–3–[(tert–ブトキシカルボニル)アミノ]–1–ホルミルピペリジン–4–カルバミン酸 ベンジル エステル

[0453] [化100]



[0454] 参考例14で得た化合物(5.17g)のジクロロメタン(100ml)溶液に、ギ酸(1.13ml)、1–ヒドロキシベンゾトリアゾール(4.06g)、1–(3–ジメチルアミノプロピル)–3–エチルカルボジイミド 塩酸塩(5.81g)、トリエチルアミン(4.20ml)を加え、室温で64時間攪拌した。反応液にジクロロメタン、10%クエン酸水溶液を加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=40:1, 30:1)で精製し、標題化合物(3.76g)を得た。

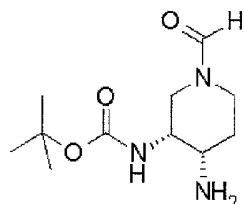
[0455] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.43, 1.44(total 9H, each s), 1.50–1.74(1H, m), 1.83–2.17(1H, m), 2.79–3.04(1H, m), 3.17(0.4H, t, $J=11.2\text{Hz}$), 3.34(0.6H, d, $J=12.7\text{Hz}$), 3.45–3.68(1H, m), 3.78–4.42(3H, m), 4.64–4.98(1H, m), 5.02–5.25(3H, m), 7.27–7.42(5H, m), 7.95, 8.11(total 1H, each br. s).

MS(ESI) m/z : 378($M+H$) $^+$.

[0456] [参考例51] (3R, 4S)–4–アミノ–1–ホルミルピペリジン–3–カルバミン酸 ter

t-ブチル エステル

[0457] [化101]



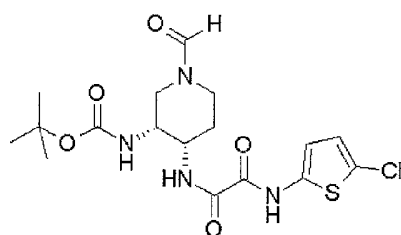
[0458] 参考例50で得た化合物(3.64g)のエタノール(100ml)溶液に、パラジウム炭素触媒(495mg)を加え、水素雰囲気下で18時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1→10:1→クロロホルム:メタノール:水=7:3:1の有機層)で精製し、標題化合物(2.09g)を得た。

[0459] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.41–1.64(1H, m), 1.45(9H, s), 1.65–1.84(1H, m), 2.98–3.33(3H, m), 3.38–4.24(3H, m), 4.61–5.04(1H, m), 7.97, 8.09(total 1H, each br. s).

MS(ESI) m/z : 188 ($\text{M}-\text{tBu}$) $^+$.

[0460] [参考例52] (3R, 4S)-4-({2-[(5-クロロチオフエン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-1-ホルミルピペリジン-3-カルバミン酸 tert-ブチル エステル

[0461] [化102]



[0462] 2-[(5-クロロ-2-チエニル)アミノ]-2-オキソ酢酸 メチル エステル(331mg)のテトラヒドロフラン(4ml)溶液に、水酸化リチウム(39mg)、水(1ml)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液とし、参考例51で得た化合物(223mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(202mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド

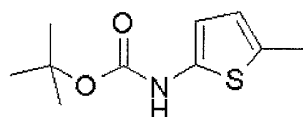
塩酸塩(289mg)を加え、室温で4日間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣に酢酸 エチル エステル、10%クエン酸水溶液を加えた。酢酸 エチル エステルで抽出後、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=50:1→30:1)で精製し、標題化合物(360mg)を得た。

[0463] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.43(9H, s), 1.55–1.77(1H, m), 1.85–2.10(1H, m), 2.74–2.89(0.6H, m), 2.96–3.04(0.4H, m), 3.18–3.29(0.4H, m), 3.34–3.44(0.6H, m), 3.55–3.76(1H, m), 4.07–4.27(2H, m), 4.36–4.52(1H, m), 4.79–4.94(0.4H, m), 4.98–5.14(0.6H, m), 6.56–6.78(2H, m), 7.73–7.90(0.4H, br), 8.01, 8.15(total 1H, each s), 8.07–8.22(0.6H, br), 9.86, 10.00(total 1H, each br. s).

MS(ESI) m/z : 331 (M-Boc^+).

[0464] [参考例53] 5-メチル-2-チエニルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

[0465] [化103]



[0466] 5-メチルチオフェン-2-カルボン酸(7.11g)のトルエン(100ml)懸濁液にトリエチルアミン(10.5ml)、ジフェニルホスホリルアジド(12.9ml)を加えて80°Cにて3時間攪拌した。この反応液に、tert-ブタノール(10ml)を加え、80°Cで終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に酢酸 エチル エステルを加え、10%クエン酸水溶液、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸 エチル エステル=4:1)に付し、標題化合物(1.10g)を得た。

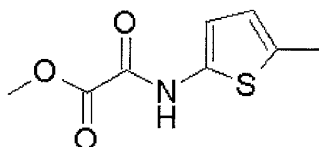
[0467] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.47(9H, s), 2.34–2.36(3H, m), 6.29(1H, d, J

= 3.7 Hz), 6.38–6.41 (1H, m), 6.72 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 236 ($M+Na$)⁺, 158 ($M-t-Bu$)⁺.

[0468] [参考例54] 2-[(5-メチル-2-チエニル)アミノ]-2-オキソ酢酸 メチル エステル

[0469] [化104]



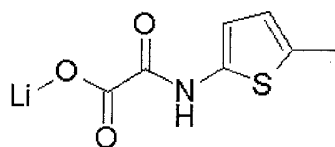
[0470] 参考例53で得た化合物(1.10g)を塩化メチレン(5ml)に溶解し、この溶液に4規定塩酸-ジオキサソラン溶液(5ml)を加えた。室温にて1時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をジエチルエーテルで洗浄して得た粉末をテトラヒドロフラン(20ml)に懸濁し、この混合物に氷冷下炭酸水素ナトリウム(1.07g)とクロログリオキサリル酸 メチル エステル(0.618ml)を加え、3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に酢酸 エチル エステルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテル-ヘキサンの混合溶媒(1:9)を加えて固化し、濾取することにより標題化合物(614mg)を得た。

[0471] ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.42(3H, s), 3.94(3H, s), 6.51–6.55(1H, m), 6.66(1H, d, J=3.7 Hz), 9.30(1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 200 ($M+H$)⁺.

[0472] [参考例55] 2-[(5-メチル-2-チエニル)アミノ]-2-オキソ酢酸 リチウム塩

[0473] [化105]



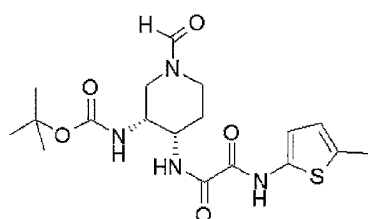
[0474] 参考例54で得た化合物(614mg)をテトラヒドロフラン(12ml)に溶解し、この溶液に1規定水酸化リチウム(3.08ml)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた固体をアセトニトリルで洗浄して標題化合物(551mg)を得た。

[0475] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.33–2.35 (3H, m), 6.50–6.54 (1H, m), 6.74 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 11.29 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 186 ($\text{M-Li}+2\text{H}$) $^+$.

[0476] [参考例56] (3R, 4S)–1–ホルミル–4–([(5–メチルチオフェン–2–イル) アミノ]–2–オキソアセチル) アミノ) ピペリジン–3–カルバミン酸 tert–ブチル エステル

[0477] [化106]



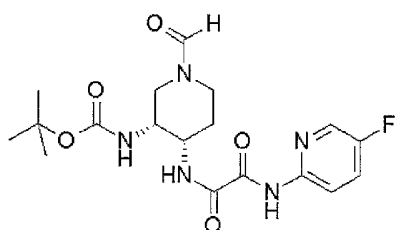
[0478] 参考例51で得た化合物(415mg)、参考例55で得た化合物(326mg)およびN,N–ジメチルホルムアミド(10ml)の混合物に、1–(3–ジメチルアミノプロピル)–3–エチルカルボジイミド 塩酸塩(492mg)、及び1–ヒドロキシベンゾトリアゾール(231mg)を加え、室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に10%クエン酸水溶液とジクロロメタンを加えて分液後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸 エチル エステルヘキサンの混合溶媒(約1:9)を加えて析出した固体を濾取し、標題化合物(470mg)を得た。

[0479] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (9H, s), 1.60–2.05 (2H, m), 2.39–2.43 (3H, m), 2.77–3.02 (1H, m), 3.15–3.39 (1H, m), 3.57–3.71 (1H, m), 4.02–4.26 (2H, m), 4.32–4.45 (1H, m), 4.87–5.17 (1H, m), 6.49–6.54 (1H, m), 6.64–6.71 (1H, m), 7.79–8.15 (2H, m), 9.67–9.85 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 433 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 311 (M-Boc) $^+$.

[0480] [参考例57] (3R, 4S)–4–([2–[(5–フルオロピリジン–2–イル) アミノ]–2–オキソアセチル] アミノ)–1–ホルミルピペリジン–3–カルバミン酸 tert–ブチル エステル

[0481] [化107]



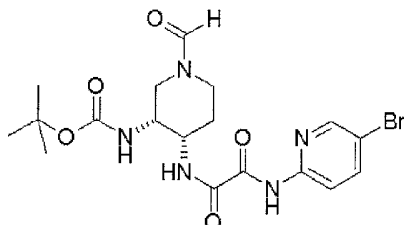
[0482] 参考例52に記載した方法と同様にして、2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸 メチル エステルを加水分解した後、参考例51で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0483] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.45, 1.46 (total 9H, each s), 1.58–1.78 (1H, m), 1.90–2.19 (1H, m), 2.78–2.90 (0.6H, m), 2.99 (0.4H, dd, $J=13.7, 2.4\text{Hz}$), 3.20–3.30 (0.4H, m), 3.40 (0.6H, dd, $J=13.7, 2.0\text{Hz}$), 3.60–3.75 (1H, m), 4.08–4.27 (2H, m), 4.38–4.53 (1H, m), 4.94–5.04 (0.5H, m), 5.16–5.27 (0.5H, m), 7.44–7.53 (1H, m), 7.96 (0.6H, br. d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.00, 8.15 (total 1H, each s), 8.18–8.27 (2H, m), 8.36–8.47 (0.4H, br), 9.72, 9.74 (total 1H, each br. s).

MS (ESI) m/z : 354 ($M-t\text{Bu}$) $^+$.

[0484] [参考例58] (3R, 4S)-4-({2-[(5-ブロモピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-1-ホルミルピペリジン-3-カルバミン酸 tert-ブチル エステル

[0485] [化108]



[0486] 参考例56に記載した方法と同様にして、参考例51で得た化合物を2-[(5-ブロモピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸 リチウム塩と縮合することにより標題

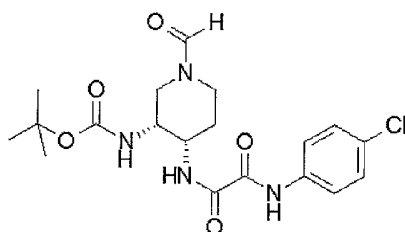
化合物を得た。

[0487] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.45, 1.46 (total 9H, each s), 1.52–1.76 (1H, m), 1.90–2.18 (1H, m), 2.75–2.90 (0.6H, m), 2.98 (0.4H, dd, $J=14.3, 2.8\text{Hz}$), 3.17–3.30 (0.4H, m), 3.40 (0.6H, br. d, $J=13.7\text{Hz}$), 3.52–3.75 (1H, m), 4.02–4.24 (2H, m), 4.34–4.53 (1H, m), 4.77–5.08 (1H, m), 7.77–7.93 (1.5H, m), 8.00 (0.5H, s), 8.08–8.19 (1.5H, m), 8.32–8.49 (1.5H, m), 9.70 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 414 ($M-\text{tBu}$) $^+$.

[0488] [参考例59] (3R, 4S)-4-({2-[(4-クロロフェニル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-1-ホルミルピペリジン-3-カルバミン酸 tert-ブチル エステル

[0489] [化109]



[0490] 参考例56に記載した方法と同様にして、参考例51で得た化合物を2-[(4-クロロフェニル)アミノ]-2-オキソ酢酸と縮合することにより標題化合物を得た。

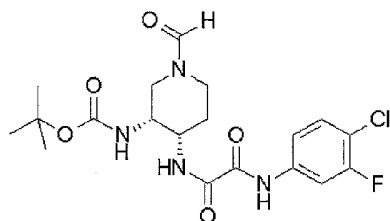
[0491] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.44 (9H, s), 1.55–1.86 (1H, m), 1.87–2.15 (1H, m), 2.78–2.90 (0.6H, m), 3.00 (0.4H, dd, $J=13.9, 2.7\text{Hz}$), 3.19–3.30 (0.4H, m), 3.40 (0.6H, dd, $J=13.7, 2.0\text{Hz}$), 3.60–3.75 (1H, m), 4.08–4.25 (2H, m), 4.44 (1H, br. t, $J=16.2\text{Hz}$), 4.90–5.00 (0.4H, m), 5.08–5.21 (0.6H, m), 7.30–7.36 (2H, m), 7.60, 7.61 (total 2H, each d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.89–7.98 (0.6H, m), 8.00, 8.15 (total 1H, each s), 8.25–8.34 (0.4H, m), 9.27, 9.29 (total 1H, each br. s).

MS (ESI) m/z : 325 ($M-\text{Boc}$) $^+$.

[0492] [参考例60] (3R, 4S)-4-({2-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-1-ホルミルピペリジン-3-カルバミン酸 tert-ブチル

ル エステル

[0493] [化110]

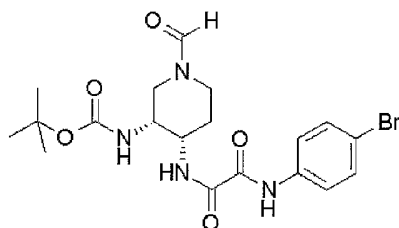


[0494] 参考例56に記載した方法と同様にして、参考例51で得た化合物を2-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソ酢酸と縮合することにより標題化合物を得た。

[0495] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44, 1.45 (total 9H, each s), 1.54–1.76 (1H, m), 1.90–2.13 (1H, m), 2.78–2.88 (0.6H, m), 2.99 (0.4H, dd, $J=14.2, 2.7\text{Hz}$), 3.20–3.30 (0.4H, m), 3.40 (0.6H, dd, $J=13.7, 2.0\text{Hz}$), 3.58–3.76 (1H, m), 4.06–4.25 (2H, m), 4.46 (1H, br. t, $J=15.5\text{Hz}$), 4.81–5.05 (1H, m), 7.23–7.29 (1H, m), 7.33–7.40 (1H, m), 7.69–7.76 (1H, m), 7.84–7.96 (0.6H, m), 8.01, 8.16 (total 1H, each s), 8.28–8.40 (0.4H, m), 9.30, 9.32 (total 1H, each s).
MS (ESI) m/z : 343 ($\text{M}-\text{Boc}$) $^+$.

[0496] [参考例61] (3R, 4S)-4-({2-[(4-ブロモフェニル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-1-ホルミルピペリジン-3-カルバミン酸 tert-ブチル エステル

[0497] [化111]



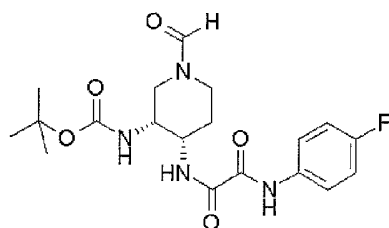
[0498] 参考例52に記載した方法と同様にして、2-[(4-ブロモフェニル)アミノ]-2-オキソ酢酸 メチル エステルを加水分解した後、参考例51で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0499] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.42(9H, s), 1.67–2.07(2H, m), 2.75–2.89(0.5H, m), 2.94–3.06(0.5H, m), 3.18–3.30(0.5H, m), 3.37(0.5H, dd, $J=13.7, 2.2\text{Hz}$), 3.70(1H, br. d, $J=13.7\text{Hz}$), 4.05–4.30(2H, m), 4.35–4.52(1H, m), 5.37(0.4H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 5.74(0.6H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.58(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.02, 8.12(total 1H, each br. s), 8.15–8.33(1H, m), 9.52, 9.52(total 1H, each br. s).

MS(ESI) m/z : 369(M-Boc) $^+$.

[0500] [参考例62] (3R, 4S)-4-({2-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-1-ホルミルピペリジン-3-カルバミン酸 tert-ブチル エステル

[0501] [化112]



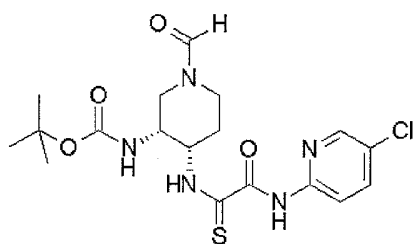
[0502] 参考例52に記載した方法と同様にして、2-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソ酢酸 メチル エステルを加水分解した後、参考例51で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0503] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.41, 1.43(total 9H, each s), 1.61–2.26(2H, m), 2.74–3.05(1H, m), 3.16–3.30(0.4H, m), 3.31–3.42(0.6H, m), 3.67(1H, br. d, $J=11.2\text{Hz}$), 4.02–4.28(2H, m), 4.33–4.49(1H, m), 5.00–5.77(1H, m), 6.97–7.10(2H, m), 7.57–7.66(2H, m), 7.92–8.34(2H, m), 9.25–9.48(1H, m).

MS(ESI) m/z : 309(M-Boc) $^+$.

[0504] [参考例63] (3R, 4S)-4-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル}アミノ)-1-ホルミルピペリジン-3-カルバミン酸 tert-ブチル エステル

[0505] [化113]



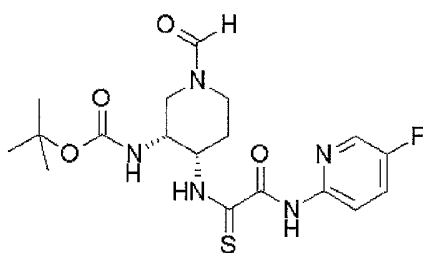
[0506] 参考例51で得た化合物(270mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(4ml)溶液に、2, 2-ジクロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド(266mg)、ジイソプロピルエチルアミン(580 μ l)、硫黄粉末(35mg)を加え、130–140℃で20分間攪拌した。冷却した後に酢酸 エチル エステルで希釈し、不溶物を濾別した。濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸 エチル エステルで抽出後、合わせた有機層を10%クエン酸水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタンのみ→ジクロロメタン:メタノール=50:1)、およびシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=40:1)で精製し、標題化合物(321mg)を得た。

[0507] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.46, 1.48 (total 9H, each s), 1.56–1.83 (1H, m), 2.14–2.49 (1H, m), 2.82 (0.5H, br. t, $J=11.7\text{Hz}$), 3.01 (0.5H, br. d, $J=13.9\text{Hz}$), 3.28 (0.5H, br. t, $J=11.6\text{Hz}$), 3.43 (0.5H, br. d, $J=13.4\text{Hz}$), 3.61–3.82 (1H, m), 4.23–4.40 (1H, m), 4.45–4.69 (2H, m), 4.92–5.20 (1H, m), 7.67–7.76 (1H, m), 8.02 (0.5H, s), 8.15–8.25 (1.5H, m), 8.29–8.37 (1H, m), 9.80 (0.5H, br. s), 10.38 (0.5H, br. s), 10.50, 10.51 (total 1H, each s).

MS (ESI) m/z : 442 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0508] [参考例64] (3R, 4S)-4-({2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル}アミノ)-1-ホルミルピペリジン-3-カルバミン酸 tert-ブチル エステル

[0509] [化114]



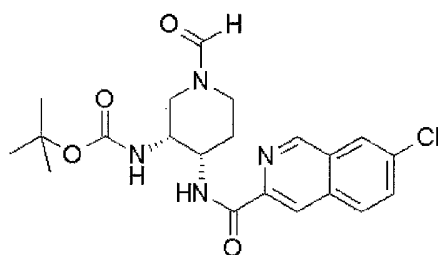
[0510] 参考例63に記載した方法と同様にして、ジイソプロピルエチルアミンと硫黄粉末の存在下に2, 2-ジクロロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)アセトアミドと参考例51で得た化合物とを反応することにより標題化合物を得た。

[0511] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.43–1.59(0.5H, m), 1.46, 1.47(total 9H, each s), 1.64–1.83(0.5H, m), 2.10–2.26(0.5H, m), 2.31–2.46(0.5H, m), 2.73–3.09(1H, m), 3.21–3.35(0.5H, m), 3.42(0.5H, d, $J=13.4\text{Hz}$), 3.64–3.82(1H, m), 4.22–4.37(1H, m), 4.44–4.70(2H, m), 5.10–5.26(0.5H, br), 5.41–5.60(0.5H, br), 7.44–7.54(1H, m), 8.02(0.5H, s), 8.16(0.5H, s), 8.18–8.32(2H, m), 9.88, 10.34(total 1H, each br. s), 10.51(1H, s).

MS(ESI) m/z : 370($\text{M}-\text{tBu}$) $^+$, 426($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0512] [参考例65] (3R, 4S)-4-{[(7-クロロイソキノリン-3-イル)カルボニル]アミノ}-1-ホルミルピペリジン-3-カルバミン酸 tert-ブチル エステル

[0513] [化115]



[0514] 参考例56に記載した方法と同様にして、参考例51で得た化合物を7-クロロイソキノリン-3-カルボン酸と縮合することにより標題化合物を得た。

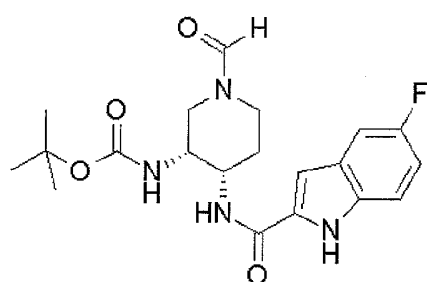
[0515] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.43(9H, s), 1.66–1.87(1H, m), 1.96–2.27(1H, m), 2.84–3.20(1H, m), 3.24–3.39(0.5H, m), 3.41–3.77(1.5H, m), 4.08–4.56(3H, m), 5.17–5.30, 5.43–5.76(total 1H, m)

, 7.65–7.76(1H, m), 7.88–7.97(1H, m), 7.98–8.02(1H, m), 8.03, 8.16(total 1H, each s), 8.48–8.63, 8.68–8.79(total 2H, m), 9.03, 9.04(total 1H, each s).

MS(ESI) m/z : 377(M-tBu)⁺, 433(M+H)⁺.

[0516] [参考例66] (3R, 4S)-4-{[(5-フルオロ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-ホルミルピペリジン-3-カルバミン酸 tert-ブチル エステル

[0517] [化116]



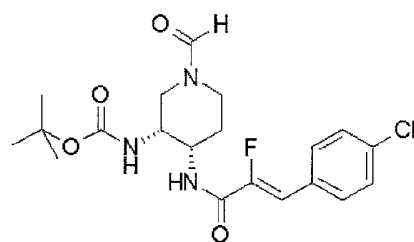
[0518] 参考例56に記載した方法と同様にして、参考例51で得た化合物を5-フルオロインドール-2-カルボン酸と縮合することにより標題化合物を得た。

[0519] ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.51(9H, br. s), 1.62–1.94(1H, m), 2.11–2.27, 2.29–2.46(total 1H, each m), 2.68–2.88(0.5H, m), 2.99(0.5H, br. d, J=13.7Hz), 3.18–3.32(0.5H, m), 3.44(0.5H, br. d, J=12.9Hz), 3.55–3.74(1H, m), 4.07–4.60(3H, m), 4.92–5.30(1H, m), 6.81–6.90(1H, m), 6.99–7.07(1H, m), 7.21–7.30(1H, m), 7.32–7.40(1H, m), 7.49(0.4H, br. s), 8.01, 8.02, 8.15, 8.16(total 1H, each s), 8.39(0.6H, br. s), 9.43–9.86(1H, m).

MS(ESI) m/z : 305(M-Boc)⁺.

[0520] [参考例67] (3R, 4S)-4-{[(Z)-3-(4-クロロフェニル)-2-フルオロ-2-プロペノイル]アミノ}-1-ホルミルピペリジン-3-カルバミン酸 tert-ブチル エステル

[0521] [化117]



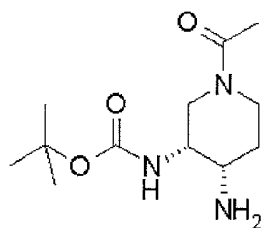
[0522] 参考例56に記載した方法と同様にして、参考例51で得た化合物を(Z)-3-(4-クロロフェニル)-2-フルオロ-2-プロペン酸と縮合することにより標題化合物を得た。

[0523] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.43–1.64(10H, m), 2.07–2.25(1H, m), 2.79–2.98(1H, m), 3.23–3.72(2H, m), 4.10–4.54(3H, m), 4.86–5.01(1H, m), 6.81–6.94(1H, m), 7.11, 7.98(total 1H, each s), 7.35(2H, dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$), 7.54(2H, dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$), 8.00, 8.16(total 1H, each s).

MS(FAB) m/z : 426 ($M+H$) $^+$.

[0524] [参考例68] (3R, 4S)-1-アセチル-4-アミノピペリジン-3-カルバミン酸 tert-ブチル エステル

[0525] [化118]



[0526] 参考例51に記載した方法と同様にして、(3R, 4S)-1-アセチル-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-4-カルバミン酸 ベンジル エステルから標題化合物を得た。

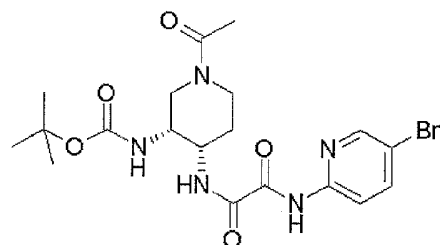
[0527] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.46(9H, s), 1.59–1.97(2H, m), 2.07(1H, br. s), 2.15(2H, br. s), 2.61–4.82(8H, m), 5.08–6.40(1H, m).

MS(ESI) m/z : 258 ($M+H$) $^+$, 158 ($M-\text{Boc}$) $^+$.

[0528] [参考例69] (3R, 4S)-1-アセチル-4-({2-[(5-ブロモピリジン-2-イル)

アミノ]－2－オキソアセチル}アミノ)ピペリジン－3－カルバミン酸 tert－ブチル エステル

[0529] [化119]



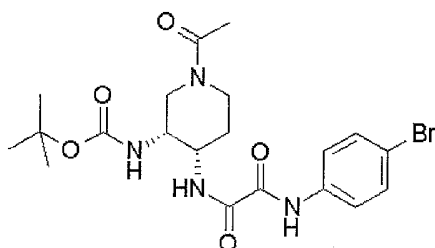
[0530] 参考例56に記載した方法と同様にして、参考例68で得た化合物を2－[(5－ブロモ－2－ピリジニル)アミノ]－2－オキソ酢酸 リチウム塩と縮合することにより標題化合物を得た。

[0531] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.45, 1.46 (total 9H, each s), 1.58–1.76 (1H, m), 1.84–1.87 (0.5H, m), 2.04–2.19 (0.5H, m), 2.10, 2.17 (total 3H, each s), 2.69–2.81 (0.5H, m), 2.89 (0.5H, br. d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.15–3.27 (0.5H, m), 3.32 (0.5H, br. d, $J=12.5\text{Hz}$), 3.82–4.23 (3H, m), 4.58–4.76 (1H, m), 4.92–5.02 (0.5H, m), 5.24 (0.5H, br. d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.79–7.93 (1.6H, m), 8.09–8.19 (1H, m), 8.38–8.44 (1H, m), 8.51–8.63 (0.4H, br), 9.69, 9.71 (total 1H, each br. s).

MS (ESI) m/z : 484 ($M+H$) $^+$.

[0532] [参考例70] (3R, 4S)－1－アセチル－4－({2－[(4－ブロモフェニル)アミノ]－2－オキソアセチル}アミノ)ピペリジン－3－カルバミン酸 tert－ブチル エステル

[0533] [化120]



[0534] 参考例52に記載した方法と同様にして、2－[(4－ブロモフェニル)アミノ]－2－オ

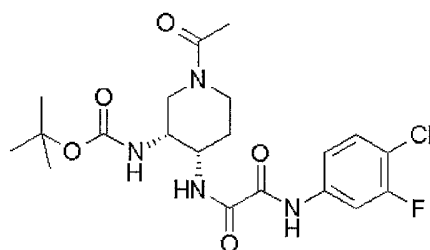
キノ酢酸 メチル エステルを加水分解した後、参考例68で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0535] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.44(9H, s), 1.52–1.76(1H, m), 1.83–2.20(1H, m), 2.11, 2.17(total 3H, each s), 2.69–2.82(0.5H, m), 2.90(0.5H, br. d, $J=13.9\text{Hz}$), 3.16–3.27(0.5H, m), 3.33(0.5H, br. d, $J=13.4\text{Hz}$), 3.80–4.23(3H, m), 4.56–4.77(1H, m), 4.87–4.99(0.5H, br), 5.05–5.17(0.5H, br), 7.43–7.58(4H, m), 7.80–7.90(0.5H, br), 8.37–8.48(0.5H, br), 9.21(0.5H, br. s), 9.26(0.5H, br. s).

MS(ESI) m/z : 383(M-Boc) $^+$.

[0536] [参考例71] (3R, 4S)-1-アセチル-4-({2-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)ピペリジン-3-カルバミン酸 tert-ブチル エステル

[0537] [化121]



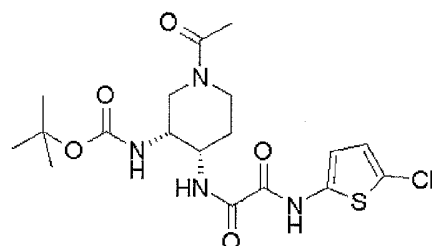
[0538] 参考例56に記載した方法と同様にして、参考例68で得た化合物を2-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソ酢酸と縮合することにより標題化合物を得た。

[0539] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.44(9H, s), 1.54–1.77(1H, m), 1.84–2.16(1H, m), 2.11, 2.17(total 3H, each s), 2.67–2.95(1H, m), 3.10–3.38(1H, m), 3.72–4.24(3H, m), 4.36–5.26(2H, m), 7.19–7.41(2H, m), 7.73(1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 7.87, 8.45(total 1H, each br. s), 9.29, 9.36(total 1H, each br. s).

MS(ESI) m/z : 357(M-Boc) $^+$.

[0540] [参考例72] (3R, 4S) - 1 - アセチル - 4 - ({ 2 - [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソアセチル } アミノ) ピペリジン - 3 - カルバミン酸 tert - ブチル エステル

[0541] [化122]



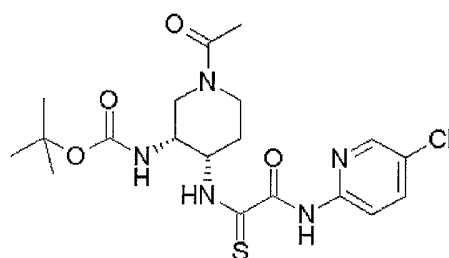
[0542] 参考例56に記載した方法と同様にして、参考例68で得た化合物を2 - [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソ酢酸 リチウム塩と縮合することにより標題化合物を得た。

[0543] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 1.64–1.90 (1.5H, m), 1.96–2.08 (0.5H, m), 2.17 (3H, s), 2.62–2.77 (0.7H, m), 2.90 (0.3H, br. d, $J=13.2\text{Hz}$), 3.14–3.40 (1H, m), 3.81–4.29 (3H, m), 4.71 (1H, br. d, $J=12.2\text{Hz}$), 4.98 (0.4H, br. d, $J=6.8\text{Hz}$), 5.56–5.70 (0.6H, br.), 6.63 (0.4H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.70–6.82 (1H, m), 6.74 (0.6H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 8.07 (0.6H, br. s), 8.26 (0.4H, br. s), 9.85 (0.4H, br. s), 10.46 (0.6H, br. s).

MS (ESI) m/z : 445 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0544] [参考例73] (3R, 4S) - 1 - アセチル - 4 - ({ 2 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソエタンチオイル } アミノ) ピペリジン - 3 - カルバミン酸 tert - ブチル エステル

[0545] [化123]

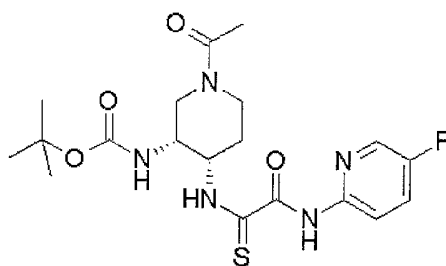


[0546] 参考例63に記載した方法と同様にして、ジイソプロピルエチルアミンと硫黄粉末の存在下、2, 2-ジクロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミドと参考例68で得た化合物とを反応することにより標題化合物を得た。

[0547] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.45(9H, s), 1.59–1.99(1H, m), 2.02–2.21(0.6H, m), 2.12, 2.18(total 3H, each s), 2.32–2.47(0.4H, m), 2.63–2.79(0.6H, m), 2.93(0.4H, br. d, $J=13.7\text{Hz}$), 3.18–3.40(1H, m), 3.92(0.5H, d, $J=13.5\text{Hz}$), 4.04(0.5H, d, $J=13.5\text{Hz}$), 4.24(1H, br. s), 4.39–4.53(0.4H, br), 4.58–4.84(1.6H, m), 5.17(0.4H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 5.73(0.6H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.66–7.77(1H, m), 8.16, 8.21(total 1H, each d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.29–8.35(1H, m), 9.71–9.96(0.6H, br), 10.40–10.52(0.4H, m), 10.53(1H, s).
MS(ESI) m/z : 456 ($M+H$) $^+$.

[0548] [参考例74] (3R, 4S)-1-アセチル-4-({2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル}アミノ)ピペリジン-3-カルバミン酸 tert-ブチル エステル

[0549] [化124]



[0550] 参考例63に記載した方法と同様にして、ジイソプロピルエチルアミンと硫黄粉末の存在下に2, 2-ジクロロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)アセトアミドと参考例68で得た化合物とを反応することにより標題化合物を得た。

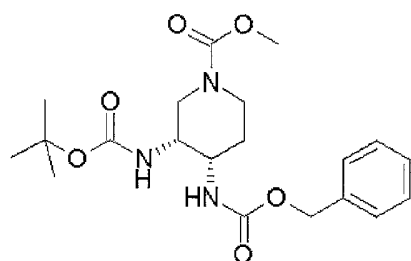
[0551] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.45(9H, s), 1.60–1.90(1H, m), 2.01–2.22(0.5H, m), 2.12, 2.18(total 3H, each s), 2.32–2.46(0.5H, m), 2.64–2.79(0.6H, t, $J=12.2\text{Hz}$), 2.93(0.4H, br. d, $J=13.9\text{Hz}$), 3.20–3.39(1H, m), 3.92(0.5H, br. d, $J=13.7\text{Hz}$), 4.04(0.5H, br. d, $J=$

13. 7Hz), 4. 15–4. 32(1H, br), 4. 41–4. 54(0. 5H, br), 4. 57–4. 69(0. 5H, br), 4. 70–4. 85(1H, m), 5. 18(0. 4H, d, $J=7. 3\text{Hz}$), 5. 73(0. 6H, d, $J=8. 3\text{Hz}$), 7. 43–7. 53(1H, m), 8. 17–8. 29(2H, m), 9. 86(0. 5H, br. s), 10. 47(0. 5H, br. s), 10. 53(1H, s).

MS (ESI) m/z : 340 ($M-\text{Boc}$)⁺, 440 ($M+H$)⁺.

[0552] [参考例75] (3R, 4S)–4–(ベンジルオキシカルボニル)アミノ–3–(tert–ブトキシカルボニル)アミノピペリジン–1–カルボン酸 メチル エステル

[0553] [化125]



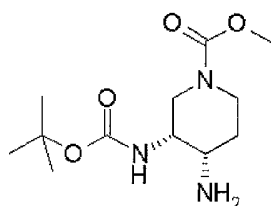
[0554] 参考例14で得た化合物(1. 20g)のジクロロメタン(10ml)、トリエチルアミン(1. 0 ml)混合溶液に、0℃でクロルギ酸 メチル エステル(330 μl)を加え、0℃で150分間攪拌した。反応液に氷を加え攪拌後、ジクロロメタン、10%クエン酸水溶液を加えた。ジクロロメタンで抽出後、あわせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=50:1→30:1)で精製し、標題化合物(1. 17g)を得た。

[0555] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 39–1. 56(1H, m), 1. 44(9H, s), 1. 82–2. 07(1H, m), 2. 86–2. 97(1H, m), 3. 07(1H, br. d, $J=13. 2\text{Hz}$), 3. 70(3H, s), 3. 73–3. 85(1H, m), 3. 88–4. 24(3H, m), 4. 72–4. 83(1H, m), 5. 04–5. 15(2H, m), 5. 23–5. 79(1H, br), 7. 28–7. 39(5H, m).

MS (ESI) m/z : 352 ($M-\text{tBu}$)⁺, 408 ($M+H$)⁺.

[0556] [参考例76] (3R, 4S)–4–アミノ–3–(tert–ブトキシカルボニル)アミノピペリジン–1–カルボン酸 メチル エステル

[0557] [化126]

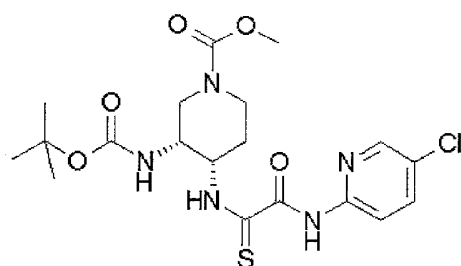


[0558] 参考例75で得た化合物(1.16g)のエタノール(20ml)溶液に、10%パラジウム炭素触媒(237mg)を加え、水素条件下で2日間攪拌した。触媒を濾過により除去し、濾液を減圧下濃縮後、真空ポンプで乾燥し、標題化合物(904mg)を得た。

MS (ESI) m/z : 174 ($M - \text{Boc}$)⁺, 274 ($M + H$)⁺.

[0559] [参考例77] (3R, 4S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキシエタンチオイル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 メチル エステル

[0560] [化127]



[0561] 参考例63に記載した方法と同様にして、ジイソプロピルエチルアミンと硫黄粉末の存在下に2, 2-ジクロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミドと参考例76で得た化合物とを反応することにより標題化合物を得た。

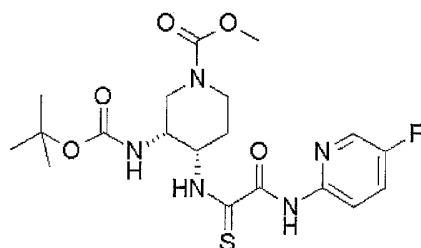
[0562] ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 1.60–1.75 (1H, m), 2.16–2.31 (1H, m), 2.87–3.03 (1H, m), 3.13 (1H, br. d, J=13.2 Hz), 3.74 (3H, s), 4.16–4.32 (3H, m), 4.39–4.50 (1H, m), 5.12 (1H, br. d, J=7.8 Hz), 7.71 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.31 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.43–10.39 (1H, m), 10.53 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 472 ($M + H$)⁺.

[0563] [参考例78] (3R, 4S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-({2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキシエタンチオイル}アミノ)ピペリジン-1

ーカルボン酸 メチル エステル

[0564] [化128]



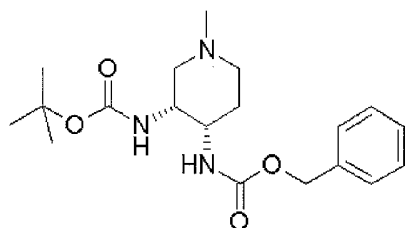
[0565] 参考例63に記載した方法と同様にして、ジイソプロピルエチルアミンと硫黄粉末の存在下に2, 2-ジクロロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)アセトアミドと参考例76で得た化合物とを反応することにより標題化合物を得た。

[0566] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.49(9H, s), 1.55–1.71(1H, m), 2.18–2.33(1H, m), 2.90–3.02(1H, m), 3.13(1H, br. d, $J=12.7\text{Hz}$), 3.75(3H, s), 4.16–4.31(3H, m), 4.39–4.49(1H, m), 4.88–5.04(1H, br), 7.43–7.52(1H, m), 8.22(1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 8.25(1H, dd, $J=9.1, 4.2\text{Hz}$), 9.94–10.37(1H, br), 10.53(1H, s).

MS(ESI) m/z : 400($\text{M}-\text{tBu}$) $^+$, 456($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0567] [参考例79] (3R, 4S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-メチルピペリジン-4-カルバミン酸 ベンジル エステル

[0568] [化129]



[0569] 参考例18に記載した方法と同様にして、参考例14で得た化合物から標題化合物を得た。

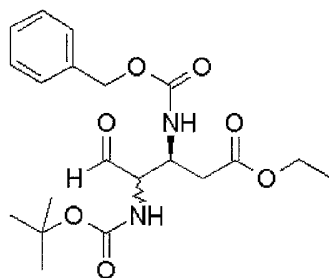
[0570] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.44(9H, s), 1.49–1.63(1H, m), 1.85–2.08(2H, m), 2.12–2.26(1H, br), 2.21(3H, s), 2.61–2.79(2H, m), 3.46–3.63(1H, m), 3.86–4.01(1H, m), 5.06(1H, d, $J=12.7\text{Hz}$), 5.11

(1H, d, J=12.7Hz), 5.25–5.61 (2H, br), 7.26–7.38 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 364 (M+H)⁺.

[0571] [参考例80] (3S)–3–{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}–4–[(tert–ブトキシカルボニル)アミノ]–5–オキソ吉草酸 エチル エステル

[0572] [化130]



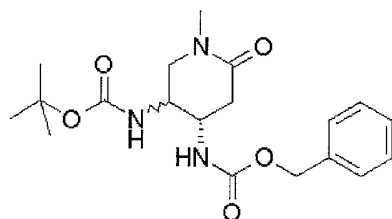
[0573] 参考例11で得た(3S, 4S)–化合物(500mg)をジメチルスルホキシド(6.8ml)、トリエチルアミン(2.6ml)の混合溶媒に溶かし、三酸化硫黄ピリジン錯体(1.50g)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水、酢酸 エチル エステルを加えて分液した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸 エチル エステル=3:1)で精製し、ジアステレオマー混合物として標題化合物(285mg)を得た。

[0574] ¹H–NMR (CDCl₃) δ: 1.20–1.26 (3H, m), 1.43–1.44 (9H, m), 2.51–2.70 (2H, m), 4.07–4.18 (2H, m), 4.34–5.16 (4H, m), 5.33–6.36 (2H, m), 7.28–7.37 (5H, m), 9.62–9.66 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 409 (M+H)⁺.

[0575] [参考例81] (4S)–5–[(tert–ブトキシカルボニル)アミノ]–1–メチル–2–オキソピペリジン–4–カルバミン酸 ベンジル エステル

[0576] [化131]



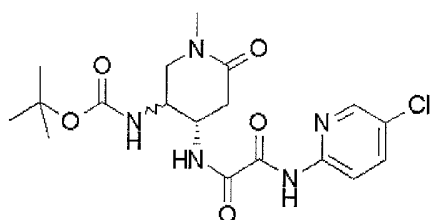
[0577] 参考例80で得た化合物(280mg)をエタノール(5ml)に溶かし、酢酸(157 μ l)、メチルアミン(583 μ l)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(86mg)を加えて、室温で16時間攪拌した。反応液にジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗った。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去して、得られた残渣をシリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン→ジクロロメタン:メタノール=98:2)で精製し、標題化合物(123mg)を立体異性体の混合物として得た。

[0578] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40–1.45(9H, m), 2.26–2.44(1H, m), 2.78–2.91(4H, m), 3.06–3.23(1H, m), 3.47–3.62(1H, m), 3.79–3.97(1H, m), 4.15(1H, s), 5.06–5.18(3H, m), 5.55(1H, br. s), 7.31–7.37(5H, m).

MS (ESI) m/z : 378 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0579] [参考例82] (4S)-4-((2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキシアセチル)アミノ)-1-メチル-6-オキソピペリジン-3-カルバミン酸 tert-ブチル エステル

[0580] [化132]



[0581] 参考例20に記載した方法と同様にして、参考例81で得た化合物のベンジルオキシカルボニル基を脱保護した後、2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキシ酢酸 リチウム塩と縮合することにより標題化合物を立体異性体の混合物として得た。

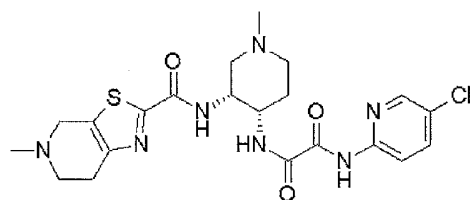
[0582] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37–1.47(9H, m), 2.48–2.57(1H, m), 2.88–2.97(4H, m), 3.16–3.34(1H, m), 3.53–3.71(1H, m), 4.01–4.54(2H, m), 5.11(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.69–7.74(1H, m), 7.89–8.02(1H, m), 8.18(1H, dd, $J=8.8, 1.5\text{Hz}$), 8.32–8.33(1H, m), 9.74–9

. 79 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 426 (M+H)⁺.

[0583] [実施例1] N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-((3R, 4S)-1-メチル-3-[[[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]ピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0584] [化133]



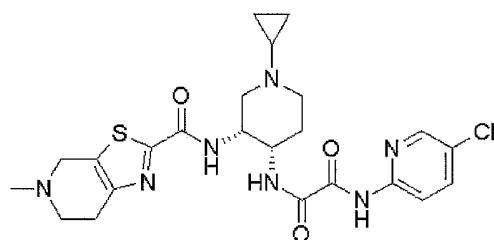
[0585] 参考例18で得た化合物(184mg)のジオキサン(5.0ml)溶液に4規定塩酸ジオキサン溶液(4.0ml)を加え、室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、真空ポンプで乾燥した。得られた粉末をN, N-ジメチルホルムアミド(5.0ml)溶液とし、参考例5で得た化合物(137mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(90mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(134mg)、トリエチルアミン(200 μ l)を加え、室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣にジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。ジクロロメタンで抽出後、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1)で精製し、標題化合物のフリー体(127mg)を得た。フリー体(124mg)のエタノール(4.0ml)溶液に1規定塩酸エタノール溶液(1.0ml)を加え減圧下溶媒を留去した。真空ポンプで乾燥し、標題化合物(151mg)を得た。

[0586] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.73-1.91 (1H, m), 1.98-2.12 (0.5H, m), 2.13-2.26 (0.5H, m), 2.33-2.53 (1H, m), 2.74-2.83 (3H, m), 2.90 (3H, br. s), 3.02-3.83 (7H, m), 4.15-4.78 (4H, m), 7.97-8.08 (2H, m), 8.45 (1H, s), 8.94-9.17 (1H, m), 9.23-9.33 (0.4H, m), 9.37-9.51 (0.6H, m), 10.00-10.42 (1.5H, m), 11.00-11.24 (0.5H, m), 11.54-11.77 (0.5H, m), 11.88-12.12 (0.5H, m).

MS (ESI) m/z : 492 ($M+H$)⁺.

[0587] [実施例2] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((3R, 4S)-1-シクロプロピル-3-[[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0588] [化134]



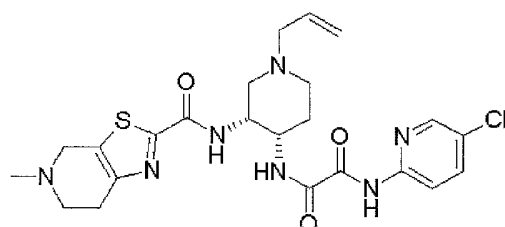
[0589] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例20で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例6で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0590] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.71-0.89 (1.5H, m), 0.94-1.29 (2.5H, m), 1.73-2.48 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.01-3.83 (9H, m), 3.87-4.90 (4H, m), 8.02 (2H, d, J=14.6Hz), 8.45 (1H, s), 8.93-9.61 (1.8H, m), 10.01-10.55 (1.2H, m), 11.24 (0.2H, br. s), 11.59-12.23 (0.8H, m).

MS (ESI) m/z : 518 [$(M+H)^+$, ³⁵Cl], 520 [$(M+H)^+$, ³⁷Cl].

[0591] [実施例3] N^1 -((3R, 4S)-1-アリル-3-[[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)- N^2 -(5-クロロピリジン-2-イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0592] [化135]



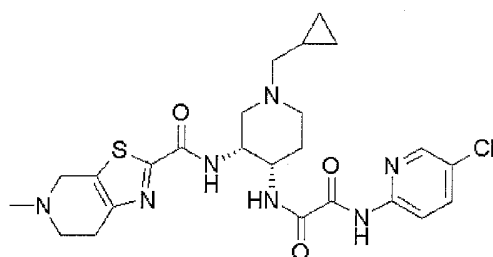
[0593] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例21で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例6で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0594] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.77–1.92 (0.5H, m), 2.02–2.14 (0.5H, m), 2.17–2.33 (0.5H, m), 2.36–2.55 (0.5H, m), 2.89 (3H, s), 3.01–3.38 (3.5H, m), 3.39–3.85 (6.5H, m), 4.17–4.80 (4H, m), 5.45–5.58 (2H, m), 5.87–6.10 (1H, m), 7.96–8.08 (2H, m), 8.45 (1H, s), 8.99–9.29 (1.4H, m), 9.44 (0.3H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 9.49 (0.3H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 10.17 (0.25H, s), 10.27 (0.25H, s), 10.36 (0.5H, br. d, $J=4.6\text{Hz}$), 10.41 (0.3H, br. s), 10.66 (0.3H, br. s), 11.61–12.24 (1.4H, m).

MS (ESI) m/z : 518 $[(M+H)^+, ^{35}\text{Cl}]$, 520 $[(M+H)^+, ^{37}\text{Cl}]$.

[0595] [実施例4] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((3R, 4S)-1-シクロプロピルメチル-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0596] [化136]



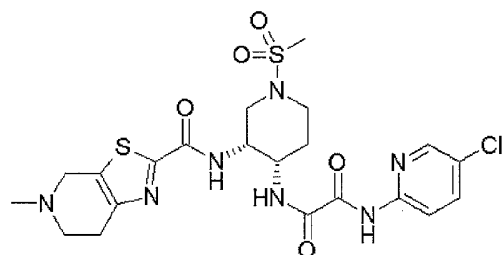
[0597] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例23で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例6で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0598] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.32–0.47 (2H, m), 0.57–0.69 (2H, m), 1.01–1.23 (1H, m), 1.75–1.93 (0.5H, m), 2.02–2.15 (0.5H, m), 2.22–2.37 (0.5H, m), 2.39–2.54 (0.5H, m), 2.89 (3H, s), 2.92–3.78 (9H, m), 3.91–4.51 (3H, m), 4.59–4.83 (2H, m), 7.96–8.08 (1H, m), 8.00 (1H, s), 8.45 (1H, s), 9.07–9.29 (1.4H, m), 9.41 (0.3H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 9.49 (0.3H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 10.13–10.53 (1.6H, m), 11.36–11.58 (0.4H, m), 11.84–12.31 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 532 $[(M+H)^+, ^{35}\text{Cl}]$, 534 $[(M+H)^+, ^{37}\text{Cl}]$.

[0599] [実施例5] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((3R, 4S)-1-メタンスルホニル-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0600] [化137]



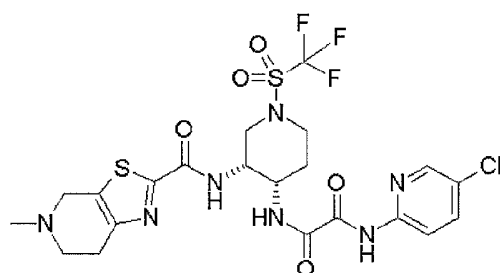
[0601] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例24で得た化合物を塩酸処理により脱保護し参考例5で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0602] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.69–1.81 (1H, m), 2.12–2.29 (1H, m), 2.87–3.04 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.09–3.30 (3H, m), 3.39–3.60 (2H, m), 3.64–3.77 (2H, m), 4.11–4.24 (1H, m), 4.26–4.36 (1H, m), 4.37–4.50 (1H, m), 4.63–4.78 (1H, m), 8.01 (2H, br. s), 8.33–8.47 (1H, m), 8.45 (1H, br. s), 9.30 (0.5H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.37 (0.5H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 10.28 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 11.14, 11.48 (total 1H, each br. s).

$\text{MS (ESI)} m/z$: 556 [$(\text{M}+\text{H})^+$, ^{35}Cl], 558 [$(\text{M}+\text{H})^+$, ^{37}Cl].

[0603] [実施例6] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((3R, 4S)-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-トリフルオロメタンスルホニル}ピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0604] [化138]



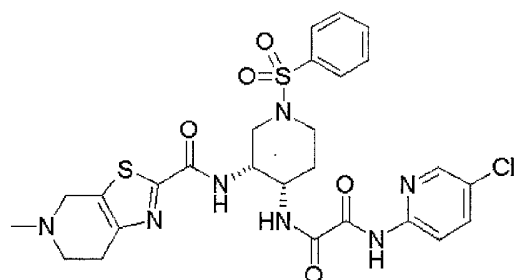
[0605] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例26で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0606] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.71–1.86 (1H, m), 2.22–2.39 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.04–3.90 (7H, m), 4.03 (1H, br. d, $J=12.5\text{Hz}$), 4.17 (1H, br. s), 4.32–4.54 (2H, m), 4.60–4.81 (1H, br), 7.97–8.08 (2H, m), 8.44 (1H, s), 8.76–8.97 (1H, m), 9.47 (1H, br. s), 10.29 (1H, br. s), 11.42, 11.70 (total 1H, each br. s).

MS (ESI) m/z : 610 $[(M+H)^+, ^{35}\text{Cl}]$, 612 $[(M+H)^+, ^{37}\text{Cl}]$.

[0607] [実施例7] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((3R, 4S)-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-フェニルスルホニルピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0608] [化139]



[0609] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例27で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

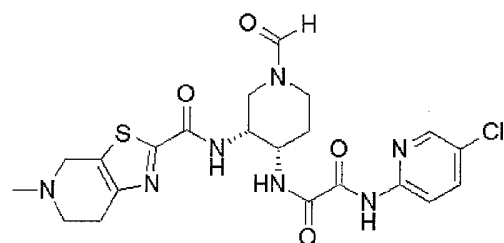
[0610] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.66–1.76 (1H, m), 2.16–2.30 (1H, m), 2.54–2.86 (2H, m), 2.93 (3H, br. s), 3.10–3.33 (2H, m), 3.37–3.62 (2H, m), 3.67–3.79 (2H, m), 4.02–4.15 (1H, m), 4.19–4.30 (1H, m), 4.39–4.50 (1H, m), 4.66–4.80 (1H, m), 7.57–7.66 (2H, m), 7.68–7.76 (3H, m), 7.99 (2H, s), 8.40–8.49 (2H, m), 9.22–9.35 (1H, m), 10.23, 10.26 (total 1H, each s), 11.23 (0.5H, br. s), 11.46 (0.5H, br. s).

MS (ESI) m/z : 618 $[(M+H)^+, ^{35}\text{Cl}]$, 620 $[(M+H)^+, ^{37}\text{Cl}]$.

[0611] [実施例8] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((3R, 4S)-1-ホルミル-

3- {[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0612] [化140]



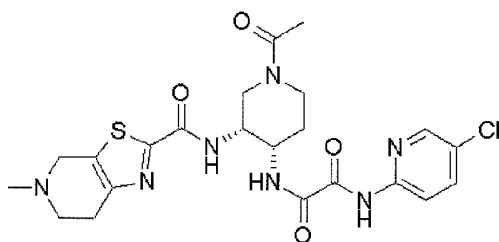
[0613] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例28で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0614] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.58–1.74 (1H, m), 1.95–2.18 (1H, m), 2.91 (3H, s), 2.94–3.05 (0.5H, m), 3.06–3.31 (3H, m), 3.39–3.51 (1.5H, m), 3.62–3.75 (1.5H, m), 3.76–3.84 (0.5H, m), 3.92–4.08 (0.5H, m), 4.12–4.50 (3.5H, m), 4.62–4.77 (1H, m), 7.85 (0.5H, br. d, $J=10.3\text{Hz}$), 7.96–8.07 (2.5H, m), 8.45 (1H, s), 8.47–8.63 (1H, m), 9.26–9.42 (1H, m), 10.28, 10.32 (total 1H, each br. s), 11.22–11.61 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 506 $[(M+H)^+, ^{35}\text{Cl}]$, 508 $[(M+H)^+, ^{37}\text{Cl}]$.

[0615] [実施例9] N^1 -((3R, 4S)-1-アセチル-3- {[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)- N^2 -(5-クロロピリジン-2-イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0616] [化141]



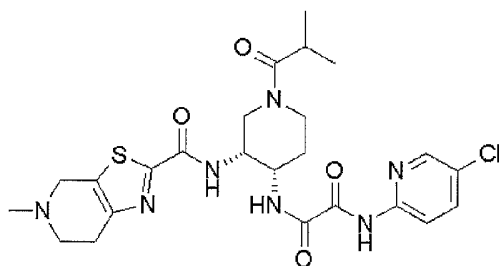
[0617] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例29で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0618] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.54–1.76 (1H, m), 1.80, 2.01 (total 3H, each s), 2.02–2.17 (1H, m), 2.75–2.99 (0.5H, m), 2.91 (3H, s), 3.06–3.59 (4.5H, m), 3.62–3.79 (1.5H, m), 4.00–4.52 (4.5H, m), 4.63–4.79 (1H, m), 8.01 (2H, br. s), 8.44 (1H, s), 8.49–8.74 (1H, m), 9.17–9.47 (1H, m), 10.28, 10.31 (total 1H, each br. s), 11.15–11.33 (0.5H, br), 11.38–11.57 (0.5H, br).

MS (ESI) m/z : 520 $[(M+H)^+, ^{35}\text{Cl}]$, 522 $[(M+H)^+, ^{37}\text{Cl}]$.

[0619] [実施例10] N^1 –(5-クロロピリジン-2-イル)– N^2 –((3R, 4S)–1-イソブチル-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0620] [化142]



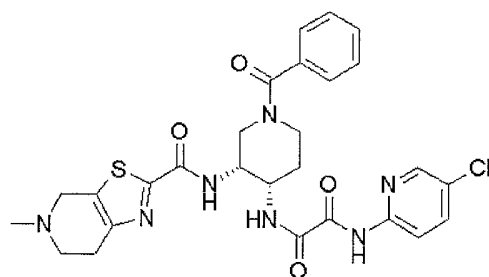
[0621] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例30で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0622] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.70–0.85 (2H, m), 0.86–1.08 (5H, m), 1.56–1.77 (1H, m), 1.94–2.20 (1H, m), 2.58–2.74 (0.5H, m), 2.79–2.98 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.02–3.92 (4.5H, m), 4.09–4.50 (5H, m), 4.63–4.78 (1H, m), 8.01 (2H, br. s), 8.28–8.70 (1H, m), 8.44 (1H, s), 9.17–9.48 (1H, m), 10.29 (1H, br. d, $J=16.6\text{Hz}$), 11.34 (0.5H, br. s), 11.62 (0.5H, br. s).

MS (ESI) m/z : 548 $[(M+H)^+, ^{35}\text{Cl}]$, 550 $[(M+H)^+, ^{37}\text{Cl}]$.

[0623] [実施例11] N^1 –((3R, 4S)–1-ベンゾイル-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)– N^2 –(5-クロロピリジン-2-イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0624] [化143]



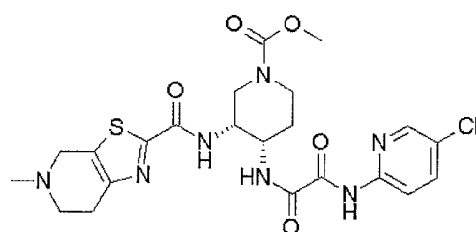
[0625] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例31で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0626] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.60–1.75 (1H, m), 2.07–2.32 (1H, m), 2.91, 2.92 (total 3H, each s), 2.97–4.07 (6H, m), 4.17–4.82 (6H, m), 6.85–7.58 (5H, m), 7.92–8.06 (2H, m), 8.43 (1H, s), 8.47–8.89 (1H, br), 9.12–9.54 (1H, br), 10.28 (1H, s), 11.21–11.84 (1H, br).

MS (ESI) m/z : 582 $[(M+H)^+, ^{35}\text{Cl}]$, 584 $[(M+H)^+, ^{37}\text{Cl}]$.

[0627] [実施例12] (3R, 4S)–4–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル)アミノ]–2–オキソアセチル}アミノ)–3–[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニルアミノ]ピペリジン–1–カルボン酸 メチル エステル 塩酸塩

[0628] [化144]



[0629] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例32で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

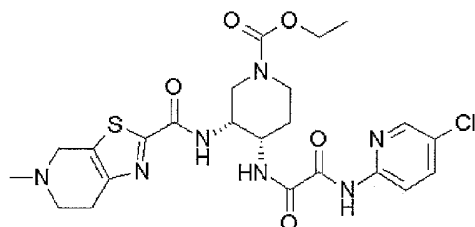
[0630] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.57–1.69 (1H, m), 2.03–2.17 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.01–3.31 (3.5H, m), 3.34–3.94 (6.5H, m), 4.03–4

. 30 (3H, m), 4. 37–4. 51 (1H, m), 4. 64–4. 80 (1H, m), 8. 01 (2H, br. s), 8. 44 (1H, br. s), 8. 49–8. 64 (0. 5H, m), 9. 23–9. 40 (0. 5H, m), 10. 27, 10. 31 (total 1H, each br. s), 11. 36 (1H, br. s), 11. 54 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 536 $[(M+H)^+, ^{35}\text{Cl}]$, 538 $[(M+H)^+, ^{37}\text{Cl}]$.

[0631] [実施例13] (3R, 4S)–4–((2–[(5–クロロピリジン–2–イル)アミノ]–2–オキソアセチル)アミノ)–3–[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニルアミノ]ピペリジン–1–カルボン酸 エチル エステル 塩酸塩

[0632] [化145]



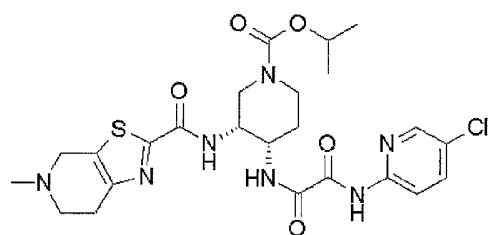
[0633] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例33で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0634] ^1H –NMR (DMSO– d_6) δ : 0. 79–1. 27 (3H, m), 1. 56–1. 67 (1H, m), 2. 03–2. 17 (1H, m), 2. 90 (3H, br. s), 2. 98–3. 33 (3. 5H, m), 3. 40–3. 53 (1H, m), 3. 64–4. 29 (5. 5H, m), 4. 37–4. 49 (1H, m), 4. 52–4. 77 (3H, m), 8. 01 (2H, br. s), 8. 44 (1H, s), 8. 48 (0. 5H, d, $J=6. 8\text{Hz}$), 8. 57 (0. 5H, d, $J=6. 1\text{Hz}$), 9. 21–9. 48 (1H, m), 10. 26, 10. 31 (total 1 H, each s), 11. 54–11. 71 (0. 5H, br), 11. 73–11. 86 (0. 5H, br).

MS (ESI) m/z : 550 $[(M+H)^+, ^{35}\text{Cl}]$, 552 $[(M+H)^+, ^{37}\text{Cl}]$.

[0635] [実施例14] (3R, 4S)–4–((2–[(5–クロロピリジン–2–イル)アミノ]–2–オキソアセチル)アミノ)–3–(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニルアミノ]ピペリジン–1–カルボン酸 イソプロピル エステル 塩酸塩

[0636] [化146]



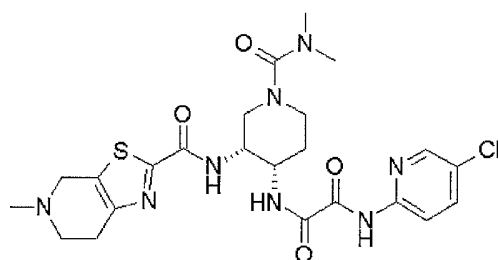
[0637] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例34で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0638] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.83 (1H, s), 1.00–1.25 (5H, m), 1.55–1.66 (1H, m), 2.02–2.16 (1H, m), 2.90 (3H, br. s), 2.96–3.32 (3.5H, m), 3.40–3.54 (1H, m), 3.64–3.75 (3H, m), 4.02–4.29 (2.5H, m), 4.37–4.49 (1H, m), 4.57–4.78 (2H, m), 8.01 (2H, br. s), 8.40–8.56 (1H, m), 8.44 (1H, s), 9.26–9.46 (1H, m), 10.26, 10.30 (total 1H, each s), 11.41–11.74 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 564 $[(M+H)^+, ^{35}\text{Cl}]$, 566 $[(M+H)^+, ^{37}\text{Cl}]$.

[0639] [実施例15] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((3R, 4S)-1-ジメチルカルバモイル-3-[[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]ピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0640] [化147]



[0641] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例35で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

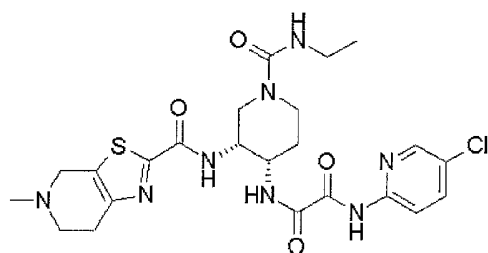
[0642] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.57–1.69 (1H, m), 2.04–2.19 (1H, m), 2.67 (6H, s), 2.82–3.01 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.04–3.54 (5.5H, m), 3.61–3.78 (1.5H, m), 4.10–4.25 (2H, m), 4.33–4.53 (1H, m), 4.58–4.79 (1H, m), 8.00 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=8$

. 8Hz), 8. 44(1H, d, J=2. 2, 1. 0Hz), 8. 50–8. 70(1H, m), 9. 25(1H, br. s), 10. 26(1H, s), 11. 34, 11. 53(total 1H, each br. s).

MS (ESI) m/z : 549 $[(M+H)^+, ^{35}\text{Cl}]$, 551 $[(M+H)^+, ^{37}\text{Cl}]$.

[0643] [実施例16] N^1 –(5–クロロピリジン–2–イル)– N^2 –((3R, 4S)–1–エチルカルバモイル–3–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン–4–イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0644] [化148]



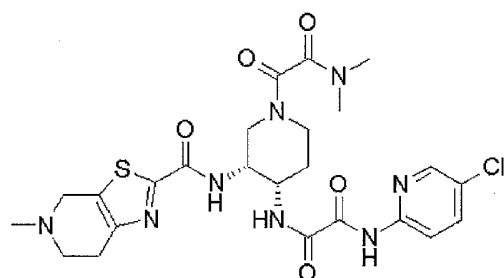
[0645] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例36で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0646] ^1H –NMR (DMSO– d_6) δ : 0. 94(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 53–1. 64(1H, m), 1. 93–2. 08(1H, m), 2. 90(3H, br. s), 2. 98(2H, q, J=7. 1Hz), 3. 00–3. 30(4H, m), 3. 39–3. 52(1H, m), 3. 65–3. 82(2H, m), 3. 90–4. 05(1H, m), 4. 10–4. 29(2H, m), 4. 36–4. 47(1H, m), 4. 64–4. 76(1H, m), 6. 44–6. 70(1H, br), 8. 01(2H, br. s), 8. 23(0. 6H, d, J=8. 3Hz), 8. 33(0. 4H, d, J=8. 1Hz), 8. 45(1H, s), 9. 19(0. 4H, d, J=7. 3Hz), 9. 27(0. 6H, d, J=7. 3Hz), 10. 25, 10. 29(total 1H, each s), 11. 34–11. 50(0. 5H, br), 11. 58–11. 74(0. 5H, br).

MS (ESI) m/z : 549 $[(M+H)^+, ^{35}\text{Cl}]$, 551 $[(M+H)^+, ^{37}\text{Cl}]$.

[0647] [実施例17] N^1 –(5–クロロピリジン–2–イル)– N^2 –((3R, 4S)–1–ジメチルアミノオキサリル–3–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン–4–イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0648] [化149]



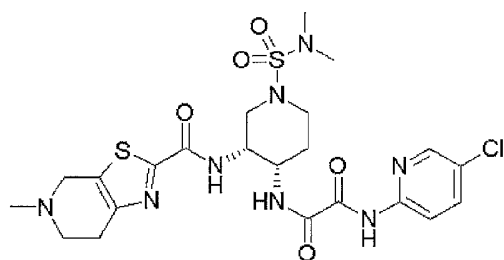
[0649] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例39で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0650] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.65–1.77 (1H, m), 2.04–2.29 (1H, m), 2.64–2.75 (3H, m), 2.82–3.01 (7H, m), 3.01–3.36 (3.5H, m), 3.41–3.55 (2H, m), 3.59–3.88 (1.5H, m), 4.06–4.23 (1H, m), 4.30–4.50 (2H, m), 4.66–4.79 (1H, m), 8.01 (2H, s), 8.45 (1H, s), 8.60–8.80 (1H, m), 9.32–9.44 (1H, m), 10.26–10.34 (1H, m), 10.92–11.33 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 577 $[(M+H)^+, ^{35}\text{Cl}]$, 579 $[(M+H)^+, ^{37}\text{Cl}]$.

[0651] [実施例18] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((3R, 4S)-1-ジメチルスルファモイル-3-[[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]ピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0652] [化150]



[0653] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例40で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

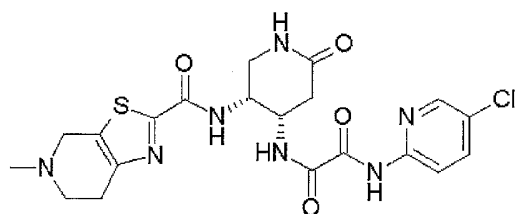
[0654] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.65–1.75 (1H, m), 2.10–2.23 (1H, m), 2.73 (6H, s), 2.92 (3H, s), 3.04–3.40 (4H, m), 3.42–3.80 (4H, m), 4.14–4.29 (2H, m), 4.36–4.52 (1H, m), 4.62–4.78 (1H, m), 8.01

(2H, br. s), 8.36–8.52(1H, m), 8.45(1H, s), 9.22–9.41(1H, br), 10.28(1H, br. s), 11.03–11.24(0.5H, br), 11.31–11.52(0.5H, br).

MS(ESI) m/z : 585[(M+H)⁺, ³⁵Cl], 587[(M+H)⁺, ³⁷Cl].

[0655] [実施例19] N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-((4S, 5R)-5-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-2-オキソピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0656] [化151]



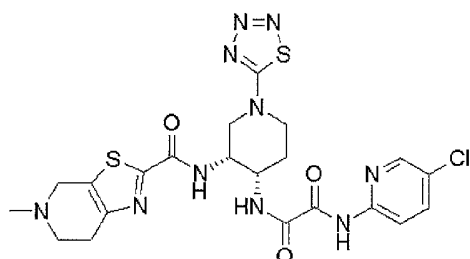
[0657] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例41で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例6で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0658] ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.47–2.59(1H, m), 2.65–2.77(1H, m), 2.91(3H, s), 3.07–3.32(2H, m), 3.35–3.77(4H, m), 4.39–4.49(3H, m), 4.69–4.73(1H, m), 7.62(1H, s), 8.00–8.07(2H, m), 8.46(1H, s), 8.75–8.82(1H, m), 9.25–9.32(1H, m), 10.32(1H, d, J=10.3Hz), 11.60–11.73(1H, m).

MS(FAB) m/z : 492[(M+H)⁺, ³⁵Cl], 494[(M+H)⁺, ³⁷Cl].

[0659] [実施例20] N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-((3R, 4S)-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-([1, 2, 3, 4]チアトリアゾール-5-イル)ピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0660] [化152]



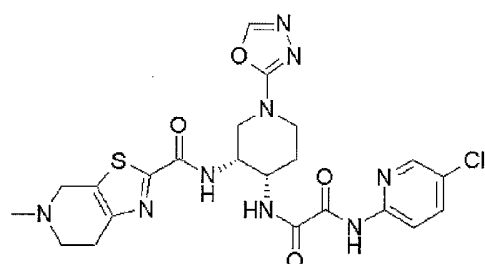
[0661] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例42で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例6で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0662] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.71–1.97 (1H, m), 2.22–2.47 (1H, m), 2.76–4.05 (7H, m), 2.89 (3H, s), 4.09–4.26 (1H, m), 4.28–4.56 (3H, m), 4.59–4.85 (1H, m), 7.90–8.17 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.78–9.06 (1H, m), 9.23–9.54 (1H, m), 10.20–10.44 (1H, m), 11.19–11.39 (0.5H, m), 11.47–11.73 (0.5H, m).

MS (ESI) m/z : 563 $[(M+H)^+, ^{35}\text{Cl}]$, 565 $[(M+H)^+, ^{37}\text{Cl}]$.

[0663] [実施例21] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((3R, 4S)-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-([1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル)エタンジアミド

[0664] [化153]



[0665] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例46で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例6で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

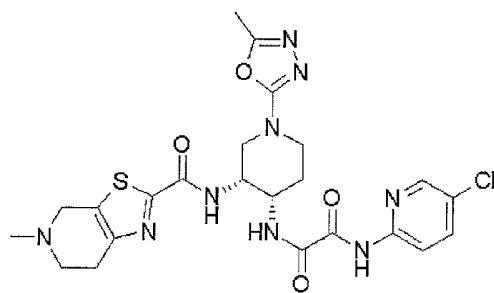
[0666] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.81–2.07 (1H, m), 2.10–2.25 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.90–3.06 (4H, m), 3.06–3.16 (1H, m), 3.23–3.34 (1H, m), 3.43–3.53 (1H, m), 3.86 (2H, br. s), 3.97–4.30 (2H, m), 4.67–

4. 75(1H, m), 7. 66(1H, br. d, J=8. 5Hz), 7. 70(1H, dd, J=8. 8, 2. 4Hz), 7. 99(1H, s), 8. 19(1H, d, J=8. 8Hz), 8. 23(1H, br. d, J=7. 1Hz), 8. 31(1H, d, J=2. 4Hz), 9. 69(1H, s).

MS(ESI)m/z: 546[(M+H)⁺, ³⁵Cl], 548[(M+H)⁺, ³⁷Cl].

[0667] [実施例22] N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-((3R, 4S)-1-(5-メチル-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0668] [化154]



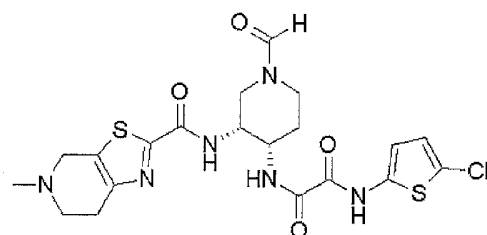
[0669] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例49で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例6で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0670] ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1. 65-1. 78(1H, m), 2. 13, 2. 17(total 3H, each br. s), 2. 20-2. 36(1H, m), 2. 90(3H, s), 3. 01-3. 15(1H, m), 3. 16-3. 33(2H, m), 3. 34-3. 56(2H, m), 3. 61-3. 86(2H, m), 3. 90-4. 03(1H, m), 4. 18-4. 35(2H, m), 4. 36-4. 50(1H, m), 4. 59-4. 78(1H, m), 7. 94-8. 08(2H, m), 8. 44(1H, s), 8. 59(0. 5H, br. d, J=6. 6Hz), 8. 68(0. 5H, br. d, J=5. 9Hz), 9. 30(0. 5H, br. d, J=7. 8Hz), 9. 36(0. 5H, br. d, J=6. 8Hz), 10. 27, 10. 31(total 1H, each br. s), 11. 56-11. 85(1H, m).

MS(ESI)m/z: 560[(M+H)⁺, ³⁵Cl], 562[(M+H)⁺, ³⁷Cl].

[0671] [実施例23] N¹-(5-クロロチオフェン-2-イル)-N²-((3R, 4S)-1-ホルミル-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0672] [化155]



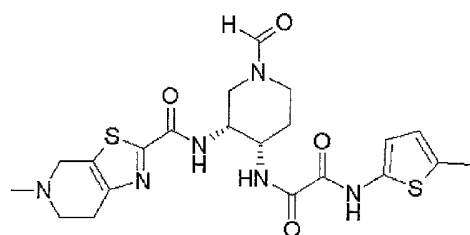
[0673] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例52で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0674] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.58–1.75 (1H, m), 1.93–2.16 (1H, m), 2.85–3.05 (0.5H, m), 2.91 (3H, s), 3.06–3.31 (3H, m), 3.32–3.53 (1.5H, m), 3.60–3.86 (2H, m), 3.90–4.05 (0.5H, m), 4.13–4.24 (1.5H, m), 4.27–4.49 (2H, m), 4.64–4.78 (1H, m), 6.89 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 7.83, 7.86 (total 0.5H, each br. s), 8.05 (0.5H, s), 8.48–8.67 (1H, m), 9.23–9.41 (1H, m), 11.16–11.53 (1H, m), 12.34 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 511 $[(M+H)^+, ^{35}\text{Cl}]$, 513 $[(M+H)^+, ^{37}\text{Cl}]$.

[0675] [実施例24] $\text{N}^1-((3\text{R}, 4\text{S})-1\text{-ホルミル-3-}\{[(5\text{-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ}[5, 4\text{-c}]\text{ピリジン-2-イル)カルボニル}]\text{アミノ}\}\text{ピペリジン-4-イル})-\text{N}^2-(5\text{-メチルチオフェン-2-イル})\text{エタンジアミド}$ 塩酸塩

[0676] [化156]



[0677] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例56で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例6で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

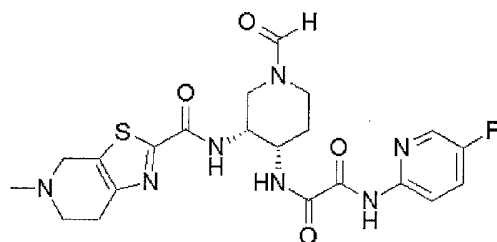
[0678] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.59–1.76 (1H, m), 1.95–2.20 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.96–3.04 (1H, m), 3.17–3.48 (4.5H, m)

), 3.60–3.76(1H, m), 3.77–3.86(0.5H, m), 3.91–4.06(0.5H, m), 4.14–4.26(1.5H, m), 4.27–4.38(1H, m), 4.39–4.53(0.5H, m), 4.69(0.5H, br. s), 6.57(1H, dd, $J=3.8, 1.1$ Hz), 6.86(1H, d, $J=3.8$ Hz), 7.86(0.5H, br. s), 8.07(0.5H, s), 8.51–8.71(1H, m), 9.27(1H, br. s), 11.44(1H, br. s), 11.92(1H, s).

MS(ESI) m/z :491($M+H$)⁺.

[0679] [実施例25] N^1 -(5-フルオロピリジン-2-イル)- N^2 -((3R, 4S)-1-ホルミル-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0680] [化157]



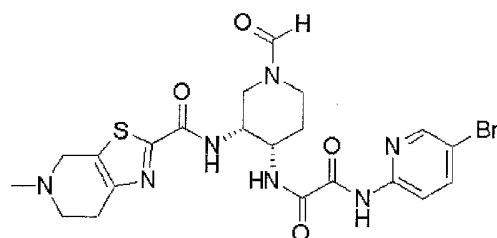
[0681] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例57で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0682] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57–1.75(1H, m), 1.94–2.19(1H, m), 2.91(3H, s), 2.91–3.04(0.5H, m), 3.05–3.31(3H, m), 3.34–3.59(1.5H, m), 3.60–3.87(2H, m), 3.91–4.09(0.5H, m), 4.10–4.51(3.5H, m), 4.61–4.79(1H, m), 7.79–7.89(1.5H, m), 7.98–8.09(1.5H, m), 8.41(1H, d, $J=2.9$ Hz), 8.48–8.67(1H, m), 9.26–9.44(1H, m), 10.27, 10.30(total 1H, each br. s), 11.14–11.58(1H, m).

MS(ESI) m/z :490($M+H$)⁺.

[0683] [実施例26] N^1 -(5-ブロモピリジン-2-イル)- N^2 -((3R, 4S)-1-ホルミル-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0684] [化158]



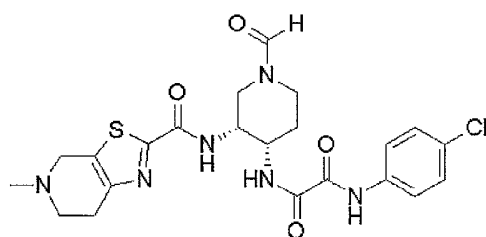
[0685] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例58で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0686] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.58–1.74 (1H, m), 1.94–2.18 (1H, m), 2.90 (3H, s), 2.91–3.04 (0.5H, m), 3.05–3.34 (3H, m), 3.39–3.52 (1.5H, m), 3.60–3.85 (2H, m), 3.88–4.11 (0.5H, m), 4.14–4.48 (3.5H, m), 4.63–4.76 (1H, m), 7.85 (0.5H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.03–8.07 (0.5H, m), 8.11 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.46–8.64 (1H, m), 8.51 (1H, br. s), 9.26–9.44 (1H, m), 10.25, 10.30 (total 1H, each br. s), 11.40–12.00 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 550 $[(M+H)^+, ^{79}\text{Br}]$, 552 $[(M+H)^+, ^{81}\text{Br}]$.

[0687] [実施例27] N^1 -(4-クロロフェニル)- N^2 -((3R, 4S)-1-ホルミル-3-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0688] [化159]



[0689] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例59で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

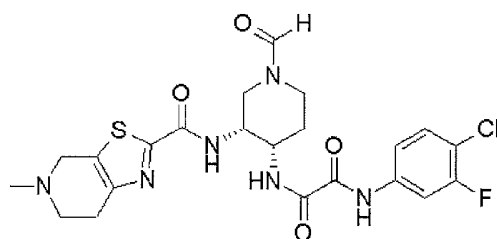
[0690] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.57–1.75 (1H, m), 1.95–2.20 (1H, m), 2.89–3.04 (0.5H, m), 2.91 (3H, s), 3.05–3.35 (3H, m), 3.37–3.5

4 (1.5H, m), 3.59–4.08 (2.5H, m), 4.10–4.48 (3.5H, m), 4.61–4.78 (1H, m), 7.40 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.83 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.86, 8.06 (total 1H, each s), 8.49–8.69 (1H, m), 9.16–9.34 (1H, m), 10.83, 10.84 (total 1H, each br. s), 11.32–11.92 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 505 $[(M+H)^+, ^{35}\text{Cl}]$, 507 $[(M+H)^+, ^{37}\text{Cl}]$.

[0691] [実施例28] N^1 -(4-クロロ-3-フルオロフェニル)- N^2 -((3R, 4S)-1-ホルミル-3-[[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0692] [化160]



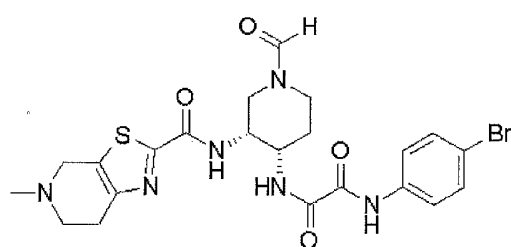
[0693] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例60で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0694] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.57–1.75 (1H, m), 1.94–2.29 (1H, m), 2.90–3.04 (0.5H, m), 2.90 (3H, s), 3.04–3.36 (3H, m), 3.39–3.85 (3.5H, m), 3.92–4.08 (0.5H, m), 4.12–4.49 (3.5H, m), 4.63–4.76 (1H, m), 7.56 (1H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 7.70 (1H, br. d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.81–7.96 (1.5H, m), 8.06 (0.5H, s), 8.49–8.68 (1H, m), 9.17–9.45 (1H, m), 11.02, 11.03 (total 1H, each br. s), 11.32–11.94 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 523 $[(M+H)^+, ^{35}\text{Cl}]$, 525 $[(M+H)^+, ^{37}\text{Cl}]$.

[0695] [実施例29] N^1 -(4-ブロモフェニル)- N^2 -((3R, 4S)-1-ホルミル-3-[[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0696] [化161]



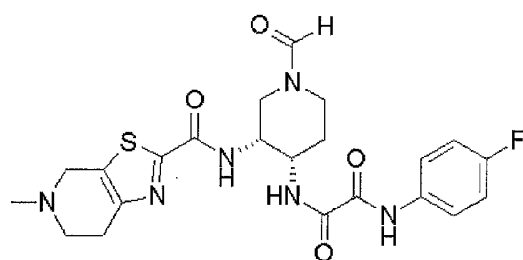
[0697] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例61で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0698] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.57–1.74 (1H, m), 1.96–2.19 (1H, m), 2.87–3.03 (0.5H, m), 2.91 (3H, s), 3.04–3.55 (4.5H, m), 3.60–3.86 (2H, m), 3.92–4.08 (0.5H, m), 4.11–4.52 (3.5H, m), 4.61–4.79 (1H, m), 7.52 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.77 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.81–7.88 (0.5H, m), 8.05 (0.5H, s), 8.51–8.71 (1H, m), 9.15–9.35 (1H, m), 10.83 (1H, s), 11.20–11.60 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 549 $[(M+H)^+]$, ^{79}Br , 551 $[(M+H)^+]$, ^{81}Br .

[0699] [実施例30] N^1 -(4-フルオロフェニル)- N^2 -((3R, 4S)-1-ホルミル-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0700] [化162]



[0701] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例62で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

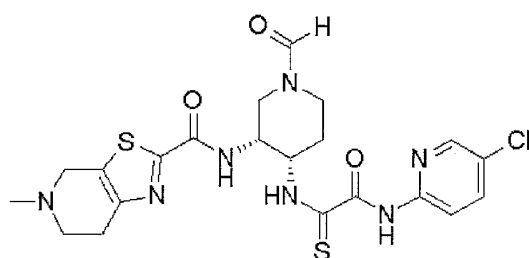
[0702] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.58–1.74 (1H, m), 1.96–2.20 (1H, m), 2.91 (3H, s), 2.91–3.01 (0.5H, m), 3.05–3.54 (4.5H, m), 3.60–3.86 (2H, m), 3.92–4.08 (0.5H, m), 4.12–4.52 (3.5H, m), 4.61–4.79 (1H, m), 7.18 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.82 (2H, dd, $J=8.8, 5.1\text{Hz}$), 7

. 83, 8.06 (total 1H, each, s), 8.52–8.73 (1H, m), 9.16–9.34 (1H, m), 10.78 (1H, s), 11.19–11.66 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 489 (M+H)⁺.

[0703] [実施例31] N-[(3R, 4S)-4-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル}アミノ)-1-ホルミルピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

[0704] [化163]



[0705] 参考例63で得た化合物(307mg)の1, 4-ジオキサン(5ml)、ジクロロメタン(1ml)混合溶液に4規定塩酸ジオキサン溶液(3ml)を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、真空ポンプで2時間乾燥した。得られた粉末をN, N-ジメチルホルムアミド(6ml)溶液とし、参考例5で得た化合物(205mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(134mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(193mg)を加え、室温で17時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出後、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=15:1)で精製し、標題化合物のフリー体(291mg)を得た。フリー体(291mg)のエタノール(10ml)溶液に1規定塩酸エタノール溶液(0.80ml)を加え減圧下溶媒を留去した。真空ポンプで乾燥し、標題化合物(305mg)を得た。

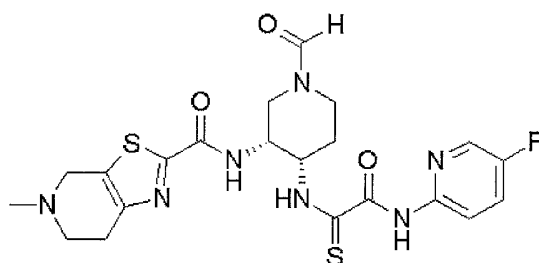
[0706] ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.70–1.88(1H, m), 2.15–2.41(1H, m), 2.90(3H, s), 2.90–3.34(3.5H, m), 3.39–3.52(1.5H, m), 3.55–3.89(2H, m), 4.02–4.19(0.5H, m), 4.25–4.54(2.5H, m), 4.62–4

. 76(1H, m), 4. 77–4. 90(1H, m), 7. 88(0. 5H, d, $J=10. 7\text{Hz}$), 7. 99–8. 11(2. 5H, m), 8. 45(1H, d, $J=2. 2\text{Hz}$), 8. 48–8. 68(1H, m), 10. 50–10. 61(1H, m), 11. 09–11. 23(1H, m), 11. 46–11. 86(1H, m).

MS(ESI) m/z : 522 $[(M+H)^+, ^{35}\text{Cl}]$, 524 $[(M+H)^+, ^{37}\text{Cl}]$.

[0707] [実施例32] N-[(3R, 4S)-4-({2-[(5-フルオロ-2-ピリジニル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル}アミノ)-1-ホルミルピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

[0708] [化164]



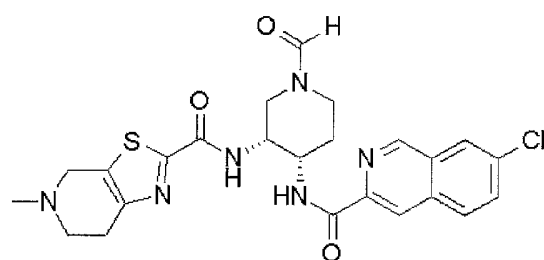
[0709] 実施例31に記載した方法と同様にして、参考例64で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0710] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 70–1. 87(1H, m), 2. 16–2. 42(1H, m), 2. 90(3H, s), 2. 90–3. 34(3. 5H, m), 3. 39–3. 52(1. 5H, m), 3. 62–3. 91(2H, m), 4. 03–4. 19(0. 5H, m), 4. 28–4. 54(2. 5H, m), 4. 61–4. 76(1H, m), 4. 76–4. 90(1H, m), 7. 81–7. 92(1. 5H, m), 8. 03–8. 15(1. 5H, m), 8. 41(1H, d, $J=2. 7\text{Hz}$), 8. 49–8. 70(1H, m), 10. 48–10. 58(1H, m), 11. 09–11. 25(1H, m), 11. 51–11. 95(1H, m).

MS(ESI) m/z : 506 $(M+H)^+$.

[0711] [実施例33] 7-クロロ-N-((3R, 4S)-1-ホルミル-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)-3-イソキノリンカルボキサミド 塩酸塩

[0712] [化165]



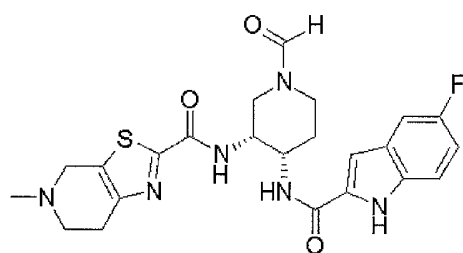
[0713] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例65で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0714] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.62–1.80 (1H, m), 2.11–2.34 (1H, m), 2.90 (3H, br. s), 2.92–3.03 (1H, m), 3.05–3.34 (3H, m), 3.39–3.51 (1H, m), 3.62–4.16 (2.5H, m), 4.21–4.47 (2.5H, m), 4.49–4.76 (2H, m), 7.81–7.93 (1.6H, m), 8.08 (0.4H, br. s), 8.26 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.37 (1H, br. s), 8.62 (1H, s), 8.69–8.88 (1H, m), 9.11–9.30 (1H, m), 9.36 (1H, s), 11.32–11.76 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 513 $[(M+H)^+, ^{35}\text{Cl}]$, 515 $[(M+H)^+, ^{37}\text{Cl}]$.

[0715] [実施例34] 5-フルオロ-N-((3R, 4S)-1-ホルミル-3-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)-2-インドールカルボキサミド 塩酸塩

[0716] [化166]



[0717] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例66で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

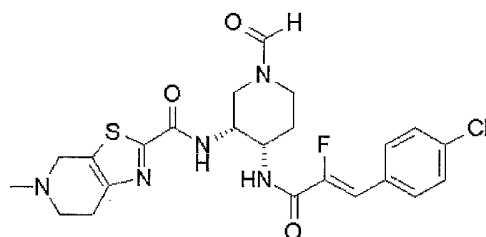
[0718] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.66–1.82 (1H, m), 1.82–2.06 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00–3.59 (5.5H, m), 3.63–3.83 (1.5H, m), 3.87–4.14 (1H, m), 4.23–4.54 (3H, m), 4.59–4.78 (1H, m), 6.97–7.17 (2H, m), 7.34–7.47 (2H, m), 7.92 (0.5H, br. d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.09 (0.

5H, br. d, $J=3.7$ Hz), 8.18–8.37 (1H, m), 8.38–8.49 (1H, m), 11.20–11.61 (1H, m), 11.76 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 485 ($M+H$)⁺.

[0719] [実施例35] N-((3R, 4S)-4-{[(Z)-3-(4-クロロフェニル)-2-フルオロ-2-プロペノイル]アミノ}-1-ホルミルピペリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

[0720] [化167]



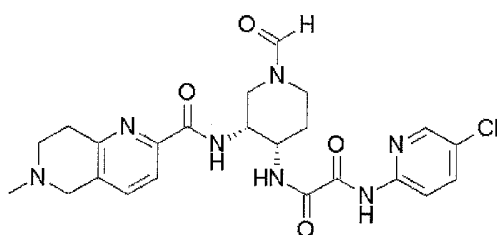
[0721] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例67で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例6で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0722] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.68 (1H, br. s), 1.93–2.06 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.18–3.81 (7H, m), 4.05–4.68 (5H, m), 6.93 (1H, d, $J=39.0$ Hz), 7.50–7.52 (2H, m), 7.67–7.69 (2H, m), 7.89, 8.09 (total 1H, each s), 8.37 (1H, br. s), 8.70 (1H, s), 11.79 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 506 [$(M+H)$]⁺, ³⁵Cl], 508 [$(M+H)$]⁺, ³⁷Cl].

[0723] [実施例36] N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-((3R, 4S)-1-ホルミル-3-{[(6-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 6]ナフチリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0724] [化168]



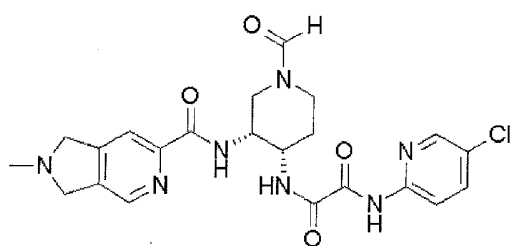
[0725] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例28で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、6-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 6]ナフチリジン-2-カルボン酸と縮合することにより標題化合物を得た。

[0726] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.61–1.83 (1H, m), 1.83–2.09 (1H, m), 2.90 (3H, s), 2.94–3.59 (5H, m), 3.63–3.84 (2H, m), 3.94–4.66 (5H, m), 7.75–8.06 (4.6H, m), 8.13 (0.4H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 8.30–8.49 (2H, m), 9.21–9.43 (1H, m), 10.28, 10.33 (total 1H, each s), 11.50–12.01 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 500 $[(M+H)^+, ^{35}\text{Cl}]$, 502 $[(M+H)^+, ^{37}\text{Cl}]$.

[0727] [実施例37] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((3R, 4S)-1-ホルミル-3-{[(2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-6-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0728] [化169]



[0729] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例28で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボン酸と縮合することにより標題化合物を得た。

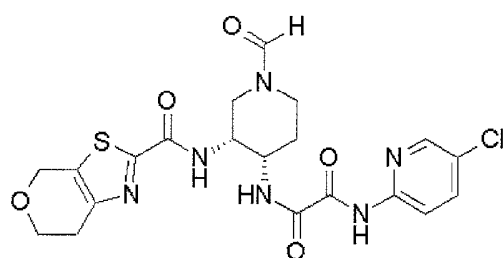
[0730] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.60–1.79 (1H, m), 1.87–2.13 (1H, m), 2.92–3.05 (0.5H, m), 3.00 (3H, s), 3.11–3.34 (1H, m), 3.39–3.53 (0.5H, m), 3.62–3.97 (1H, m), 3.97–4.11 (0.5H, m), 4.12–4.23 (0.5H, m), 4.24–4.40 (2H, m), 4.45–4.63 (2H, m), 4.78–4.99 (2H, m), 7.87 (0.55H, s), 8.00 (2H, s), 8.09 (0.45H, s), 8.11 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.45–8.61 (1H, m), 8.71 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 9.29–9.41 (1H, m), 10.27, 10.31 (total 1H, each br. s), 11.79–12.29 (1

H, m).

HRMS (FAB) m/z : 485. 1573 (Calcd $C_{22}H_{24}^{35}ClN_7O_4$: 485. 1578)

[0731] [実施例38] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((3R, 4S)-3-{[(6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4, 3-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-ホルミルピペリジン-4-イル)エタンジアミド

[0732] [化170]



[0733] 参考例28で得た化合物を塩酸処理して得た N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((3R, 4S)-1-ホルミル-3-アミノピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩(97mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(4ml)溶液に、6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4, 3-d]チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩(93mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(51mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(71mg)、トリエチルアミン(38 μ l)を加え、室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。ジクロロメタンで抽出後、有機層を10%クエン酸水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=50:1→30:1→20:1)で2回精製し、標題化合物(117mg)を得た。

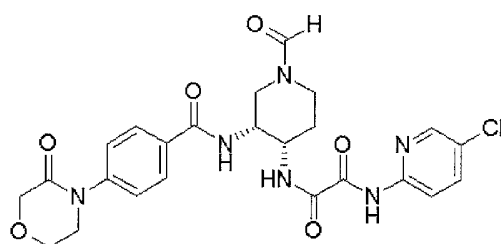
[0734] ^1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1. 70-1. 91(1H, m), 2. 00-2. 21(1H, m), 2. 86-2. 99(3H, m), 3. 08-3. 15(0. 4H, m), 3. 28-3. 38(0. 4H, m), 3. 47-3. 56(0. 6H, m), 3. 69-3. 85(0. 6H, m), 3. 96-4. 10(2H, m), 4. 23-4. 39(1H, m), 4. 48-4. 67(2H, m), 4. 87(2H, s), 7. 45(1H, br. d, $J=8. 5$ Hz), 7. 70(1H, dd, $J=8. 8, 2. 6$ Hz), 7. 94(0. 6H, br. d, $J=7. 8$ Hz), 8. 04(0. 6H, s), 8. 15(0. 6H, d, $J=8. 8$ Hz), 8. 20(0. 4H, d, $J=8. 8$ Hz)

z), 8.25(0.4H, s), 8.31(0.4H, d, J=2.6Hz), 8.32(0.6H, d, J=2.6Hz), 8.45(0.4H, br. d, J=7.3Hz), 9.70(1H, br. s).

MS(ESI)m/z:493[(M+H)⁺, ³⁵Cl], 495[(M+H)⁺, ³⁷Cl].

[0735] [実施例39]N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-((3R, 4S)-1-ホルミル-3-{[4-(3-オキソモルホリン-4-イル)ベンゾイル]アミノ}ピペリジン-4-イル)エタンジアミド

[0736] [化171]



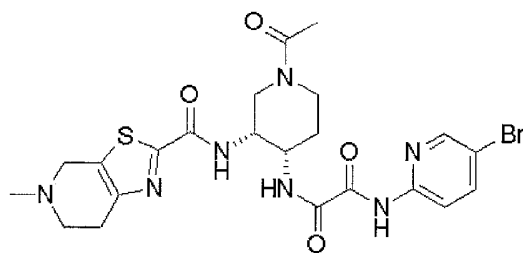
[0737] 実施例38に記載した方法と同様にして、参考例28で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、4-(3-オキソ-4-モルホリニル)安息香酸と縮合することにより標題化合物を得た。

[0738] ¹H-NMR(CDCl₃) δ:1.70(1H, t, J=14.9Hz), 1.92-2.18(1H, m), 2.90-3.10(1H, m), 3.22-3.46(1H, m), 3.69-3.82(3H, m), 3.99(2H, t, J=4.4Hz), 4.09-4.26(4H, m), 4.34(1H, br. s), 7.51-7.56(2H, m), 7.76-7.81(2H, m), 7.84-8.11(4H, m), 8.45(1H, s), 9.00(1H, d, J=7.1Hz), 10.32(1H, s).

MS(FAB)m/z:529[(M+H)⁺, ³⁵Cl], 531[(M+H)⁺, ³⁷Cl].

[0739] [実施例40]N¹-((3R, 4S)-1-アセチル-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)-N²-(5-ブromoピリジン-2-イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0740] [化172]



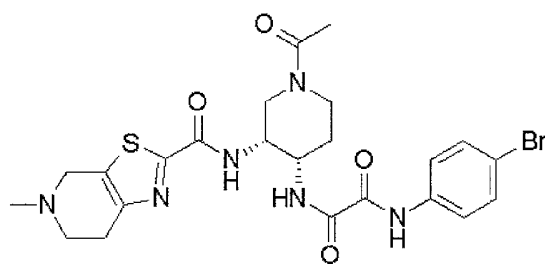
[0741] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例69で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例6で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0742] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.54–1.76 (1H, m), 1.80, 2.02 (total 3H, each s), 1.96–2.18 (1H, m), 2.77–3.01 (0.5H, m), 2.91 (3H, s), 3.04–3.53 (5H, m), 3.61–3.78 (1H, m), 4.01–4.50 (4.5H, m), 4.62–4.78 (1H, m), 7.97 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.11 (1H, dd, $J=8.8, 2.5\text{Hz}$), 8.47–8.74 (1H, m), 8.51 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 9.18–9.47 (1H, m), 10.23–10.34 (1H, m), 11.33, 11.55 (total 1H, each br. s).

MS (ESI) m/z : 564 $[(M+H)^+, ^{79}\text{Br}]$, 566 $[(M+H)^+, ^{81}\text{Br}]$.

[0743] [実施例41] $\text{N}^1-((3\text{R}, 4\text{S})-1\text{-アセチル}-3-\{[(5\text{-メチル}-4, 5, 6, 7\text{-テトラヒドロチアゾロ}[5, 4\text{-c}]\text{ピリジン}-2\text{-イル})\text{カルボニル}\}\text{アミノ})\text{ピペリジン}-4\text{-イル})-\text{N}^2-(4\text{-ブロモフェニル})\text{エタンジアミド}$ 塩酸塩

[0744] [化173]



[0745] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例70で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例6で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

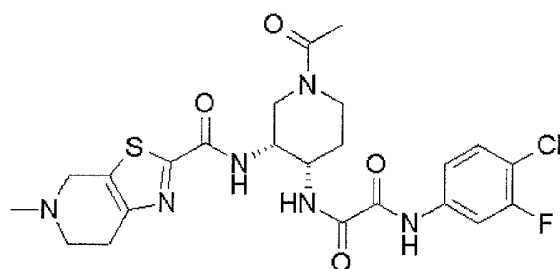
[0746] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.52–1.75 (1H, m), 1.79, 2.01 (total 3H, each s), 1.93–2.20 (1H, m), 2.76–2.96 (0.5H, m), 2.90 (3H, s), 3.04–3.36 (3H, m), 3.36–3.54 (2H, m), 3.60–3.78 (1H, m), 4.01–4.50 (4.5H, m), 4.61–4.78 (1H, m), 7.52 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.77

(2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.53–8.79(1H, m), 9.07–9.39(1H, m), 10.83(1H, br. s), 11.53, 11.70(total 1H, each br. s).

MS(ESI) m/z : 563[(M+H)⁺, ⁷⁹Br], 565[(M+H)⁺, ⁸¹Br].

[0747] [実施例42] N¹–((3R, 4S)–1–アセチル–3–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン–4–イル)–N²–(4–クロロ–3–フルオロフェニル)エタンジアミド 塩酸塩

[0748] [化174]



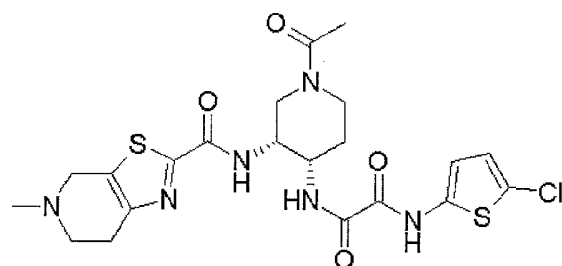
[0749] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例71で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例6で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0750] ¹H–NMR(DMSO–d₆) δ : 1.55–1.88(1H, m), 1.80, 2.01(total 3H, each s), 1.96–2.19(1H, m), 2.77–2.96(0.5H, m), 2.90(3H, s), 3.03–3.36(3H, m), 3.36–3.78(3H, m), 4.00–4.35(3.5H, m), 4.35–4.50(1H, m), 4.61–4.77(1H, m), 7.56(1H, t, $J=8.7$ Hz), 7.70(1H, br. d, $J=9.3$ Hz), 7.91(1H, dd, $J=11.8, 2.1$ Hz), 8.51–8.77(1H, m), 9.09–9.41(1H, m), 11.01, 11.03(total 1H, each s), 11.62, 11.79(total 1H, each br. s).

MS(ESI) m/z : 537[(M+H)⁺, ³⁵Cl], 539[(M+H)⁺, ³⁷Cl].

[0751] [実施例43] N¹–((3R, 4S)–1–アセチル–3–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン–4–イル)–N²–(5–クロロチオフェン–2–イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0752] [化175]



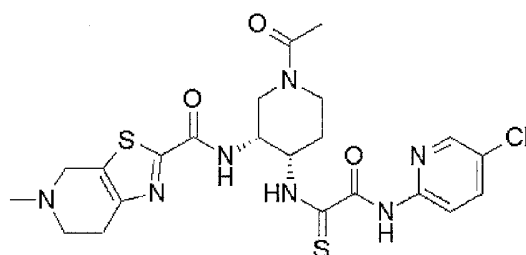
[0753] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例72で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例6で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0754] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.54–1.75 (1H, m), 1.80, 2.01 (total 3H, each s), 1.94–2.15 (1H, m), 2.77–2.95 (0.5H, m), 2.82 (3H, s), 3.07–3.54 (5.5H, m), 3.63–3.74 (0.5H, m), 4.00–4.55 (5.5H, m), 6.90 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 8.57 (0.4H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 8.64 (0.6H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 9.21 (0.4H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 9.36 (0.6H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 11.25–11.78 (1H, br), 12.33 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 525 $[(M+H)^+, ^{35}\text{Cl}]$, 527 $[(M+H)^+, ^{37}\text{Cl}]$.

[0755] [実施例44] N-[(3R, 4S)-1-アセチル-4-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル}アミノ)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

[0756] [化176]



[0757] 実施例31に記載した方法と同様にして、参考例73で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

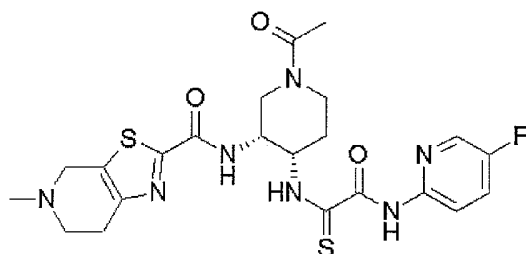
[0758] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.69–1.84 (1H, m), 1.81, 2.03 (total 3H, each s), 2.19–2.38 (1H, m), 2.80–2.91 (0.5H, m), 2.91 (3H, s), 3.06–3.89 (6H, m), 4.12 (0.5H, br. d, $J=14.9\text{Hz}$), 4.25–4.50 (3H,

m), 4.65–4.86(2H, m), 8.02(1H, d, J=9.0Hz), 8.08(1H, d, J=9.0 Hz), 8.45(1H, d, J=2.0Hz), 8.51–8.78(1H, m), 10.54–10.61(1H, m), 11.02–11.24(1H, m).

MS(ESI) m/z : 536[(M+H)⁺, ³⁵Cl], 538[(M+H)⁺, ³⁷Cl].

[0759] [実施例45] N-[(3R, 4S)-1-アセチル-4-({2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル}アミノ)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

[0760] [化177]



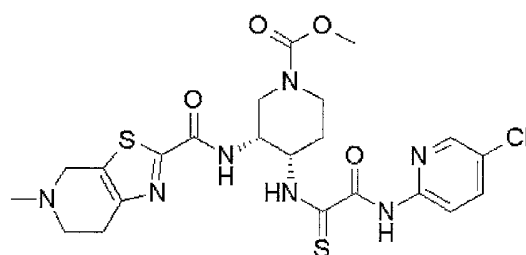
[0761] 実施例31に記載した方法と同様にして、参考例74で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0762] ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.69–1.80(1H, m), 1.81, 2.03(total 3H, each s), 2.18–2.40(1H, m), 2.78–2.88(0.5H, m), 2.92(3H, br. s), 3.06–3.53(4H, m), 3.65–4.16(2.5H, m), 4.25–4.49(3H, m), 4.65–4.87(2H, m), 7.82–7.90(1H, m), 8.07–8.14(1H, m), 8.42(1H, d, J=2.7Hz), 8.52–8.80(1H, m), 10.49–10.57(1H, m), 11.02–11.25(1H, m), 11.28(0.5H, br. s), 11.53(0.5H, br. s).

MS(ESI) m/z : 520(M+H)⁺.

[0763] [実施例46] (3R, 4S)-4-{2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル}アミノ-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸 メチル エステル 塩酸塩

[0764] [化178]



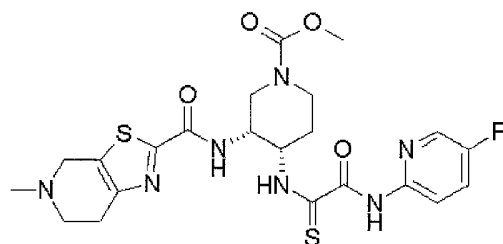
[0765] 実施例31に記載した方法と同様にして、参考例77で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

[0766] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.69–1.79 (1H, m), 2.25–2.38 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.03–3.29 (3.5H, m), 3.34–3.79 (5.5H, m), 3.86–4.00 (1H, m), 4.17 (1H, br. d, $J=11.7\text{Hz}$), 4.34–4.50 (2H, m), 4.65–4.80 (2H, m), 8.02 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.45 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.53–8.67 (1H, m), 10.56, 10.58 (total 1H, each s), 11.08–11.20 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 552 $[(M+H)^+, ^{35}\text{Cl}]$, 554 $[(M+H)^+, ^{37}\text{Cl}]$.

[0767] [実施例47] (3R, 4S)–4–{2–[(5–フルオロピリジン–2–イル)アミノ]–2–オキソエタンチオイル}アミノ–3–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン–1–カルボン酸 メチルエステル 塩酸塩

[0768] [化179]



[0769] 実施例31に記載した方法と同様にして、参考例78で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例5で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

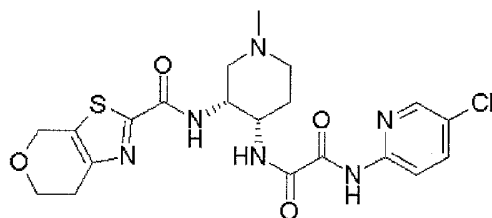
[0770] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.69–1.81 (1H, m), 2.26–2.39 (1H, m), 2.93 (3H, br. s), 3.01–3.30 (3.5H, m), 3.32–4.04 (6.5H, m), 4.19 (1H, br. d, $J=13.9\text{Hz}$), 4.35–4.49 (2H, m), 4.67–4.80 (2H, m), 7.8

2-7. 90(1H, m), 8. 06-8. 13(1H, m), 8. 42(1H, d, J=2. 9Hz), 8. 59(0. 5H, d, J=6. 6Hz), 8. 65(0. 5H, d, J=6. 6Hz), 10. 53, 10. 54(total 1 H, each s), 11. 06-11. 21(1H, m), 11. 26-11. 38(1H, m).

MS(ESI)m/z:536(M+H)⁺.

[0771] [実施例48]N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-((3R, 4S)-1-メチル-3-[[[(6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4, 3-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ]ピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩

[0772] [化180]



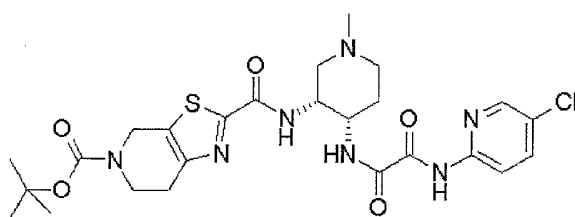
[0773] 実施例1に記載した方法と同様にして、参考例18で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4, 3-d]チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩と縮合することにより標題化合物を得た。

[0774] ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ:1. 78-1. 90(1H, m), 2. 01-2. 22(1H, m), 2. 29-2. 48(1H, m), 2. 76-2. 95(5H, m), 3. 11-3. 69(3H, m), 3. 91-4. 01(2H, m), 4. 20-4. 37(1H, m), 4. 53-4. 66(1H, m), 4. 84(2H, br. s), 8. 00(1H, d, J=1. 7Hz), 8. 01-8. 08(1H, m), 8. 44-8. 47(1H, m), 8. 88(0. 6H, d, J=8. 1Hz), 9. 13(0. 4H, d, J=7. 6Hz), 9. 20(0. 4H, d, J=8. 1Hz), 9. 44(0. 6H, d, J=8. 1Hz), 9. 75-9. 96(0. 6H, br), 10. 25(0. 6H, s), 10. 37(0. 4H, s), 10. 59-10. 79(0. 4H, m).

MS(ESI)m/z:479[(M+H)⁺, ³⁵Cl], 481[(M+H)⁺, ³⁷Cl].

[0775] [実施例49]2-[N-((3R, 4S)-4-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-1-メチルピペリジン-3-イル)カルバモイル]-6, 7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル

[0776] [化181]



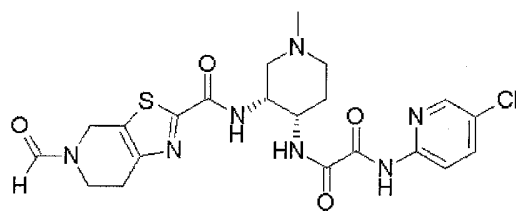
[0777] 実施例38に記載した方法と同様にして、参考例18で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、5-(tert-ブトキシカルボニル)-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩と縮合することにより標題化合物を得た。

[0778] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.50(9H, s), 1.79–1.93(1H, m), 1.95–2.06(1H, m), 2.11–2.25(1H, m), 2.29–2.47(1H, m), 2.33(3H, br. s), 2.83–3.03(4H, m), 3.70–3.86(2H, m), 3.92–4.06(1H, m), 4.48–4.60(1H, m), 4.65–4.80(2H, m), 7.66–7.75(1H, m), 7.96–8.10(1H, m), 8.16–8.37(3H, m), 9.81(1H, s).

MS(ESI) m/z : 578[(M+H) $^+$, ^{35}Cl], 580[(M+H) $^+$, ^{37}Cl].

[0779] [実施例50] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -{(3R,4S)-3-[(5-ホルミル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニルアミノ]-1-メチルピペリジン-4-イル}エタンジアミド 塩酸塩

[0780] [化182]



[0781] 実施例49で得た化合物(197mg)のジオキサン(5ml)溶液に、4規定塩酸ジオキサン溶液(6ml)、メタノール(3ml)を加え、室温で5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、真空ポンプで一晩室温で乾燥した。残渣を、N,N-ジメチルホルムアミド(12ml)溶液とし、ギ酸(75 μl)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(95mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(273mg)、トリエチルアミン(240 μl)を加え、室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣にジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、

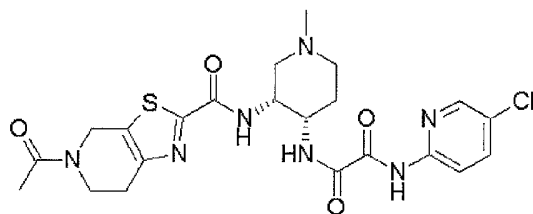
溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1, 10:1)で精製し、標題化合物のフリー体(86mg)を得た。フリー体(86mg)のエタノール(10ml)溶液に1規定塩酸エタノール溶液(180 μ l)を加え減圧下溶媒を留去した。残渣をエタノール(約2ml)に溶解後、エーテルを加え不溶物を濾取した。得られた固体をエタノール溶液とした後に、溶媒を減圧下留去し、標題化合物(64mg)を得た。

[0782] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.84(0.5H, br. d, $J=13.4\text{Hz}$), 2.00–2.25(1H, m), 2.31–2.49(0.5H, m), 2.79(3H, br. s), 2.85–2.99(2H, m), 3.11–3.56(3H, m), 3.57–3.67(1H, m), 3.69–3.83(2H, m), 4.19–4.29(0.5H, m), 4.31–4.39(0.5H, m), 4.52–4.68(1H, m), 4.71, 4.77(total 2H, each br. s), 7.98–8.08(1H, m), 8.00(1H, s), 8.15–8.24(1H, m), 8.45(1H, br. s), 8.85–8.96(0.6H, m), 9.12(0.4H, br. d, $J=7.6\text{Hz}$), 9.14–9.23(0.4H, m), 9.41(0.6H, br. d, $J=7.6\text{Hz}$), 9.81–10.03(0.5H, m), 10.24, 10.33, 10.35(total 1H, each s), 10.61–10.79(0.5H, m).

MS (ESI) m/z : 506 $[(M+H)^+, ^{35}\text{Cl}]$, 508 $[(M+H)^+, ^{37}\text{Cl}]$.

[0783] [実施例51] $\text{N}^1-\{(3\text{R}, 4\text{S})-3-[(5\text{-アセチル}-4, 5, 6, 7\text{-テトラヒドロチアゾロ}[5, 4\text{-c}]\text{ピリジン}-2\text{-イル})\text{カルボニルアミノ}]-1\text{-メチルピペリジン}-4\text{-イル}\}-\text{N}^2-(5\text{-クロロピリジン}-2\text{-イル})\text{エタンジアミド}$ 塩酸塩

[0784] [化183]



[0785] 実施例50に記載した方法と同様にして、実施例49で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、アセチルクロリドと反応することにより標題化合物を得た。

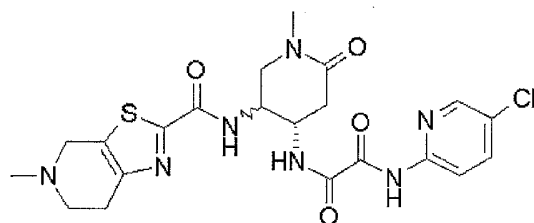
[0786] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.79–1.94(0.5H, m), 2.01–2.26(4H, m), 2.33–2.48(0.5H, m), 2.78(3H, s), 2.79–2.99(2H, m), 3.10–3

. 91 (6H, m), 4. 18–4. 29 (0. 5H, m), 4. 31–4. 40 (0. 5H, m), 4. 53–4. 59 (3H, m), 8. 00 (1H, s), 8. 01–8. 08 (1H, m), 8. 44 (1H, s), 8. 86–8. 96 (0. 5H, m), 9. 04–9. 22 (1H, m), 9. 33–9. 45 (0. 5H, m), 10. 05–10. 39 (1. 5H, m), 11. 06–11. 31 (0. 5H, m).

MS (ESI) m/z : 520 $[(M+H)^+, ^{35}\text{Cl}]$, 522 $[(M+H)^+, ^{37}\text{Cl}]$.

[0787] [実施例52] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((4S)-1-メチル-5-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ)-2-オキソピペリジン-4-イル)エタンジアミド

[0788] [化184]



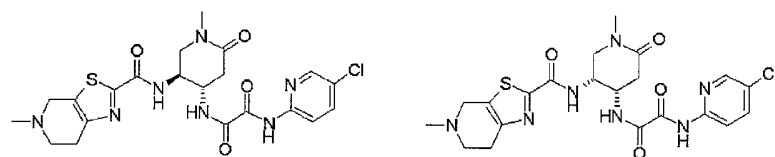
[0789] 実施例38に記載した方法と同様にして、参考例82で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例6で得た化合物と縮合することにより標題化合物を5位の立体異性体の混合物(約1:1. 7)として得た。

[0790] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2. 54–2. 69 (2H, m), 2. 81 (3H, s), 2. 91 (3H, s), 3. 06–3. 55 (5H, m), 3. 68 (1H, br. s), 4. 33–4. 57 (3H, m), 4. 64–4. 76 (1H, m), 7. 97–8. 05 (2H, m), 8. 42–8. 48 (1H, m), 8. 87–9. 39 (2H, m), 10. 26–10. 29 (1H, m), 11. 33–11. 56 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 506 $[(M+H)^+, ^{35}\text{Cl}]$, 508 $[(M+H)^+, ^{37}\text{Cl}]$.

[0791] [実施例53] N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((4S, 5S)-1-メチル-5-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ)-2-オキソピペリジン-4-イル)エタンジアミド および N^1 -(5-クロロピリジン-2-イル)- N^2 -((4S, 5R)-1-メチル-5-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ)-2-オキソピペリジン-4-イル)エタンジアミド

[0792] [化185]



[0793] 実施例52で得た化合物(422mg)をCHIRALPAK-AS(直径2cm、長さ25cm、溶出液:ヘキサン:エタノール:ジエチルアミン=100:100:1の混合溶媒)で精製し、両ジアステレオマーを分離した。先に溶出する成分(異性体A、143mg)を淡黄色固体として、後に溶出する成分(異性体B、120mg)を淡黄色固体として得た。それぞれを分取用薄層クロマトグラフィー(厚さ1mm、ジクロロメタン:メタノール=92:8)で精製し、異性体A(60mg)、異性体B(35mg)を得た。

[0794] 異性体A:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.48(3H, s), 2.63(1H, dd, $J=17.2, 10.8\text{Hz}$), 2.74–3.03(8H, m), 3.38(1H, dd, $J=12.0, 10.0\text{Hz}$), 3.57–3.74(3H, m), 4.37–4.48(1H, m), 4.51–4.61(1H, m), 7.55(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.68(1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$), 7.90(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.11(1H, d, $J=8.8, 0.6\text{Hz}$), 8.28(1H, dd, $J=2.6, 0.6\text{Hz}$), 9.64(1H, s).

HR-MS(EI): 505.1301 (Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S}$: 505.1299).

[0795] 異性体B:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.52(3H, s), 2.59–2.67(1H, m), 2.77–3.04(8H, m), 3.39–3.44(1H, m), 3.62–3.83(3H, m), 4.50–4.57(1H, m), 4.73–4.79(1H, m), 7.71(1H, dd, $J=8.9, 2.7\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.17(1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$), 8.27(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 8.31(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 9.73(1H, s).

HR-MS(EI): 505.1313 (Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S}$: 505.1299).

[0796] [試験例1] ヒトFXa阻害作用(IC_{50} 値)の測定

96ウェル(穴)マイクロプレートの各ウェルに、適宜段階的に濃度を設定した検体5% DMSO溶液10 μl 、トリス緩衝液(100mM トリス、200mM 塩化カリウム、0.2% BSA、pH7.4)40 μl 、0.0625U/mlのヒトFXa(Enzyme Research Laboratories, Inc.、トリス緩衝液に溶解および希釈)10 μl を添加した後、750 μM のS-22

22水溶液(Chromogenix社) 40 μ lを添加し、室温で405nmにおける吸光度を10分間測定して、吸光度の増加(Δ OD/分)を求めた。コントロールには検体の代わりにトリス緩衝液を用いた。

下式により求めた検体の各最終濃度における阻害率(%)を対数確率紙の縦軸に、検体の最終濃度を横軸にそれぞれプロットして、50%阻害濃度(IC₅₀ 値)を求めた。

$$\text{阻害率}(\%) = (1 - \text{検体の } \Delta \text{ OD/分} \div \text{コントロールの } \Delta \text{ OD/分}) \times 100$$

(結果)表1に、本発明の化合物が強力なFXa阻害作用を有することを示す。

[試験例2] プロトロンビン時間(PT)の測定

4%DMSO/生理食塩水に溶解した検体50 μ lにヒト血漿50 μ lを加え、37°Cで1分間プレインキュベート後、0.5U/mlトロンボプラスチンCプラス(Dade Behring) 100 μ lを添加して反応を開始し、Amelung KC-10 A micro coagulometer (MC Medical)にて凝固時間を測定した。コントロールには、検体の代わりに4%DMSO/生理食塩水を用いた。PT2倍延長濃度(PTCT2)を直線回帰法により算出した。結果を表1に示した。

[0797] [試験例3] 経口投与試験

15時間以上絶食させたサルに、検体をフリー体として1mg/2mL/kgの用量で経口投与した。検体は0.5%メチルセルロース溶液に溶解あるいは懸濁した。投与前および投与後0.5、1、2、4、8、24時間に3.13%クエン酸三ナトリウム二水和物1容に対し、血液9容の割合で採血した(計1ml)。血液を遠心し(3000rpm、10分間、4°C)、血漿を分取した。分取した血漿を前処理後、HPLC/MS/MSにて測定し、内部標準物質と各SRMクロマトグラムピーク面積比から検量線を用いて血漿中濃度を算出した。結果を表1に示した。

[0798] なお、試験例1～3において、陽性コントロールとして、N¹-(5-クロロピリジン-2-イル)-N²-((3R, 4S)-1-(2-メトキシアセチル)-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩(化合物A)(国際公開パンフレット2004/05 8715記載の実施例259)を用いた。

[0799] [表1]

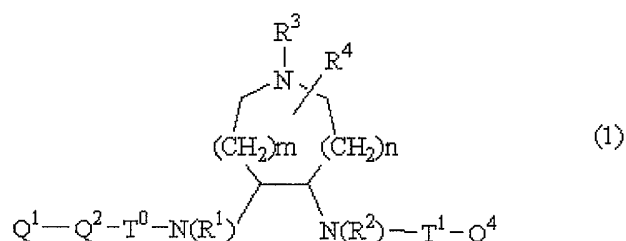
検体	FXaIC ₅₀ (nM)	PTCT2 (μM)	AUC (ng·h/ml)
実施例 8	2. 2	0. 2 6	8 2 6
実施例 9	1. 6	0. 2 5	4 8 2
実施例 2 3	0. 9	0. 1 4	8 9 9
実施例 3 8	3. 0	0. 5 0	8 8 0
化合物 A	2. 3	0. 3 7	1 5 7

[0800] 表1から明らかなように、本発明化合物は優れたFXa阻害作用、強力な抗凝固作用を示し、さらに優れた経口吸収性を示した。

請求の範囲

[1] 一般式(1)

[化1]



[式中、 R^1 および R^2 は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し；

Q^1 は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

Q^2 は、単結合、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルキレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルケニレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニレン基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

R^3 および R^4 は、環上の炭素原子または窒素原子上に置換し、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲンアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボ

キシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1~3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、ハロゲン原子が置換していてもよいアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラールキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環基、置換基を有してもよい3~6員の複素環アルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキソ基、カルバモイルオキシ基、アラールキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アルコキシカルボニルアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲンアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、ア

シルオキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシアルキルスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環オキシ基、N-アルキルアミノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、N-アリールカルバモイル基、N-3～6員の複素環カルバモイル基、N-アルキル-N-アリールカルバモイル基、N-アルキル-N-3～6員の複素環カルバモイル基、N-アリールカルバモイルアルキル基、N-3～6員の複素環カルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アリールカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-3～6員の複素環カルバモイルアルキル基、N-アルキルアミノオキサリル基、N, N-ジアルキルアミノオキサリル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N, N-ジアルキルアミノカルボチオイル基、アルコキシアルキル(チオカルボニル)基、アルキルチオアルキル基、N-アシル-N-アルキルアミノアルキル基またはオキシ基を示すか、あるいは、 R^3 および R^4 は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、炭素数1～5のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。)を示し;

mおよびnは各々独立して0～3の整数を示し;

Q^4 は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるアリールアルキニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し;

T^0 は、カルボニル基またはチオカルボニル基を示し;

T^1 は、カルボニル基、スルホニル基、基-C(=O)-C(=O)-N(R')-、基-C(=S)-C(=O)-N(R')-、基-C(=O)-C(=S)-N(R')-、基-C(=S)-

$C(=S)-N(R')$ -(基中、 R' は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基- $C(=O)-A^1-N(R'')$ -(基中、 A^1 は置換基を有することもある炭素数1~5のアルキレン基を示し、 R'' は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基- $C(=O)-NH-$ 、基- $C(=S)-NH-$ 、基- $C(=O)-NH-NH-$ 、基- $C(=O)-A^2-C(=O)-$ -(基中、 A^2 は単結合または炭素数1~5のアルキレン基を示す。)、基- $C(=O)-A^3-C(=O)-NH-$ -(基中、 A^3 は炭素数1~5のアルキレン基を示す。)、基- $C(=O)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$ 、基- $C(=S)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$ -(基中、 R^a は水素原子、アルキル基またはアルカノイル基を示し、 R^b は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基- $C(=O)-N=N-$ 、基- $C(=S)-N=N-$ 、基- $C(=NOR^c)-C(=O)-N(R^d)-$ -(基中、 R^c は水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アリアル基またはアラルキル基を示し、 R^d は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基- $C(=N-N(R^e)(R^f))-C(=O)-N(R^g)-$ -(基中、 R^e および R^f は各々独立して、水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アルキル(チオカルボニル)基を示し、 R^g は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基- $C(=O)-NH-C(=O)-$ 、基- $C(=S)-NH-C(=O)-$ 、基- $C(=O)-NH-C(=S)-$ 、基- $C(=S)-NH-C(=S)-$ 、基- $C(=O)-NH-SO_2-$ 、基- SO_2-NH- 、基- $C(=NCN)-NH-C(=O)-$ 、基- $C(=S)-C(=O)-$ またはチオカルボニル基を示す。]で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキンド。

- [2] 式(1)中、基 Q^4 が置換基を有することもあるフェニル基、置換基を有することもあるナフチル基、置換基を有することもあるアントリル基、置換基を有することもあるフェナントリル基、置換基を有することもあるスチリル基、置換基を有することもあるフェニルエチニル基、置換基を有することもあるピリジル基、置換基を有することもあるピリダジニル基、置換基を有することあるピラジニル基、置換基を有することあるフリル基、置換基を有することあるチエニル基、置換基を有することあるピロリル基、置換基を有することあるチアゾリル基、置換基を有することあるオキサゾリル基、置換基を有することあるピリミジニル基、置換基を有することあるテトラゾリル基、置換基を有

することもあるチエニルエテニル基、置換基を有することもあるピリジルエテニル基、置換基を有することもあるインデニル基、置換基を有することもあるインダニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロナフチル基、置換基を有することもあるナフチル基、置換基を有することもあるベンゾフリル基、置換基を有することもあるイソベンゾフリル基、置換基を有することもあるベンゾチエニル基、置換基を有することもあるインドリル基、置換基を有することもあるインドリニル基、置換基を有することもあるイソインドリル基、置換基を有することもあるイソインドリニル基、置換基を有することもあるインダゾリル基、置換基を有することもあるキノリル基、置換基を有することもあるジヒドロキノリル基、置換基を有することもある4-オキシジヒドロキノリル基(ジヒドロキノリン-4-オン)、置換基を有することもあるテトラヒドロキノリル基、置換基を有することもあるイソキノリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロイソキノリル基、置換基を有することもあるクロメニル基、置換基を有することもあるクロマニル基、置換基を有することもあるイソクロマニル基、置換基を有することもある4H-4-オキソベンゾピラニル基、置換基を有することもある3, 4-ジヒドロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、置換基を有することもある4H-キノリジニル基、置換基を有することもあるキナゾリニル基、置換基を有することもあるジヒドロキナゾリニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロキナゾリニル基、置換基を有することもあるキノキサリニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロキノキサリニル基、置換基を有することもあるシンノリニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロシンノリニル基、置換基を有することもあるインドリジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロインドリジニル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるベンゾオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイソチアゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイソオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイミダゾリル基、置換基を有することもあるナフチリジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロナフチリジニル基、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロ

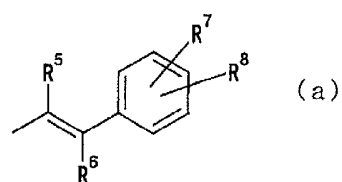
ピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロピリジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジニル基、置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるピリドキナゾリニル基、置換基を有することもあるジヒドロピリドキナゾリニル基、置換基を有することもあるピリドピリミジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピリドピリミジニル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるフロピリジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるチエノピロリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもある4-オキソーテトラヒドロシンノリニル基、置換基を有することもある1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、置換基を有することもある1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、置換基を有することもある1, 2, 4-ベンゾオキサジアジニル基、置換基を有することもあるシクロペンタピラニル基、置換基を有することもあるチエノフラニル基、置換基を有することもあるフロピラニル基、置換基を有することもあるピリドオキサジニル基、置換基を有することもあるピラゾロオキサゾリル基、置換基を有することもあるイミダゾチアゾリル基、置換基を有することもあるイミダゾピリジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロイミダゾピリジニル基、置換基を有することもあるピラジノピリダジニル基、置換基を有することもあるベンズイソキノリル基、置換基を有することもあるフロシンノリル基、置換基を有することもあるピラゾロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピラゾロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるヘキサヒドロチアゾロピリダジノピリダジニル基、置換基を有することもあるイミダゾトリアジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジニル基、置換基を有することもあるベンゾオキセピニル基、置換基を有

することもあるベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるベンゾジアゼピニル基、置換基を有することもあるベンゾトリアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノジアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノトリアゼピニル基、置換基を有することもあるチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基および置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基から選ばれる基である請求項1記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキンド。

- [3] 基 Q^4 上の置換基が、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミノアルキル基、ニトロ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アシル基、アミジノ基、ヒドロシミアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1~6のアルキル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1~6のアルコキシ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1~6のアルキル基が置換したアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1~6のアルコキシ基が置換したアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2~7のアルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2~6のアルケニル基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2~6のアルキニル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2~6のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、窒素原子上に直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1~6のアルキル基が置換したモノまたはジアルキルカルバモイル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1~6のアルキル基で置換されたモノまたはジアルキルアミノ基および5~6員の含窒素複素環式基から選ばれる1~3個である請求項1または2に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキンド。

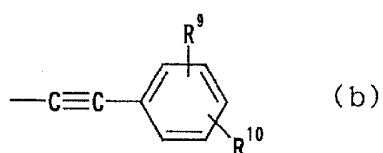
- [4] 式(1)中、基 Q^4 が以下のいずれかの基を示すものである請求項1記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキンド。

[化2]



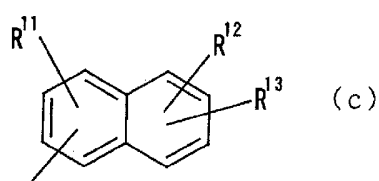
[基中、 R^5 および R^6 は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、またはシアノ基、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、もしくはアルコキシ基で置換されてもよいフェニル基を示し、 R^7 および R^8 は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

[化3]



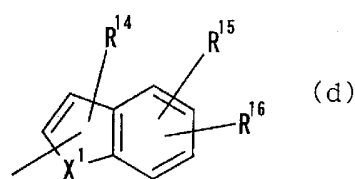
[基中、 R^9 および R^{10} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

[化4]



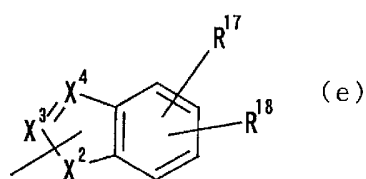
[基中、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

[化5]



[基中、 X^1 は、 CH_2 、CH、NH、NOH、N、OまたはSを示し、 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

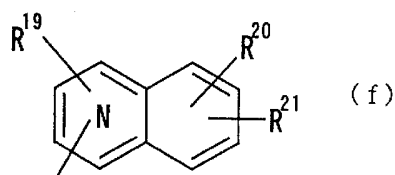
[化6]



[基中、 X^2 は、NH、N、OまたはSを示し、 X^3 はN、CまたはCHを示し、 X^4 はN、CまたはCHを示し、 R^{17} および R^{18} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基または

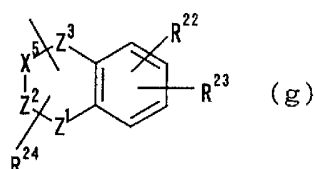
アルコシカルボニルアルキル基を示す。ただし、 X^3 および X^4 がCとCHの組合せの場合およびともにCまたはCHである場合を除く。]

[化7]



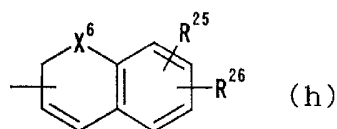
[基中、Nは R^{19} が置換する環の炭素原子の1個または2個が窒素原子に置換されていることを示し、 R^{19} 、 R^{20} および R^{21} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコシカルボニル基、アミジノ基またはアルコシカルボニルアルキル基を示す。]

[化8]



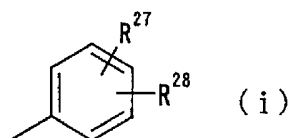
[基中、 X^5 は CH_2 、CH、NまたはNHを示し、 Z^1 はN、NHまたはOを示し、 Z^2 は CH_2 、CH、CまたはNを示し、 Z^3 は CH_2 、CH、S、 SO_2 またはC=Oを示し、 X^5-Z^2 は X^5 と Z^2 が単結合または二重結合で結合していることを示し、 R^{22} および R^{23} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコシカルボニル基、アミジノ基またはアルコシカルボニルアルキル基を示し、 R^{24} は水素原子またはアルキル基を示す。]

[化9]



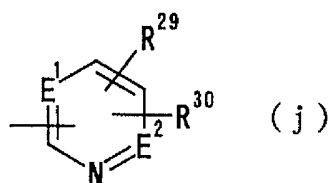
[基中、 X^6 はOまたはSを示し、 R^{25} および R^{26} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

[化10]



[基中、 R^{27} および R^{28} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

[化11]

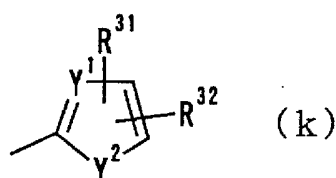


[基中、 E^1 及び E^2 は、それぞれ独立してNまたはCHを示し、 R^{29} および R^{30} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カ

ルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。

]

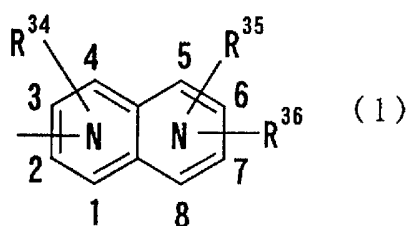
[化12]



[基中、Y¹はCHまたはNを示し、Y²は、-N(R³³)- (基中、R³³は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を示す。)、OまたはSを示し、R³¹およびR³²は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]

、および

[化13]

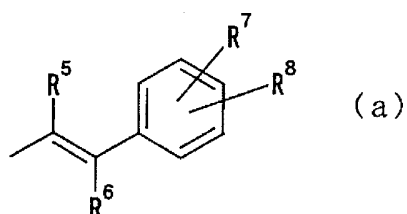


[基中、1～8の数字は位置を示し、それぞれのNは1～4の炭素原子のいずれか1個および5～8の炭素原子のいずれか1個がそれぞれ窒素原子1個で置換されていることを示し、R³⁴、R³⁵およびR³⁶は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはア

ルコキシカルボニルアルキル基を示す。]

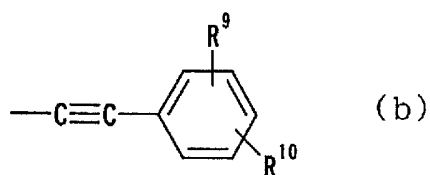
- [5] 式(1)中、基 Q^4 が以下のいずれかの基を示すものである請求項1記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

[化14]



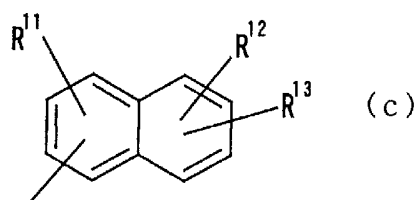
[基中、R⁵およびR⁶は各々独立して水素原子、ハロゲン原子またはアルキル基を示し、R⁷は水素原子を示し、R⁸は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、

[化15]



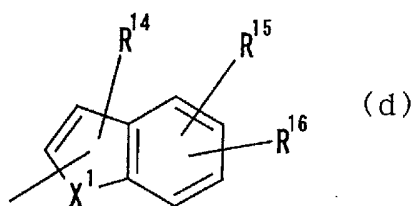
[基中、R⁹は水素原子を示し、R¹⁰は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、

[化16]



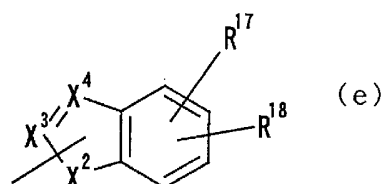
[基中、R¹¹およびR¹²はいずれも水素原子を示し、R¹³は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、

[化17]



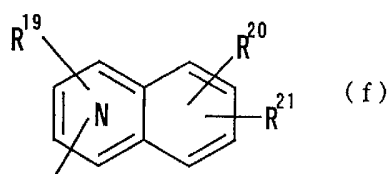
[基中、 X^1 は、NH、NOH、N、OまたはSを示し、 R^{14} は水素原子、ハロゲン原子、アシル基、N-アルキルカルバモイル基、N、N-ジアルキルカルバモイル基またはアルキル基を示し、 R^{15} は水素原子またはハロゲン原子を示し、 R^{16} は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、

[化18]



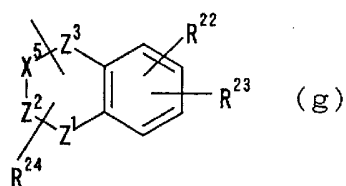
[基中、 X^2 は、NH、OまたはSを示し、 X^3 はN、CまたはCHを示し、 X^4 はN、CまたはCHを示し、 R^{17} は水素原子を示し、 R^{18} は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。ただし、 X^3 および X^4 がCとCHの組合せの場合およびともにCまたはCHである場合を除く。]、

[化19]



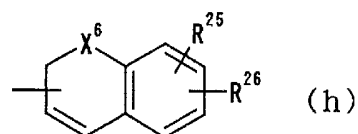
[基中、Nは R^{19} が置換する環の炭素原子の1個または2個が窒素原子に置換されていることを示し、 R^{19} および R^{20} はいずれも水素原子を示し、 R^{21} は、水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基を示す。]、

[化20]



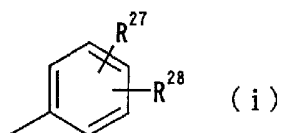
[基中、 X^5 は CH_2 、CH、NまたはNHを示し、 Z^1 はN、NHまたはOを示し、 Z^2 は CH_2 、CH、CまたはNを示し、 Z^3 は CH_2 、CH、S、 SO_2 または $C=O$ を示し、 X^5-Z^2 は X^5 と Z^2 が単結合または二重結合で結合していることを示し、 R^{22} は水素原子を示し、 R^{23} は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示し、 R^{24} は水素原子を示す。]、

[化21]



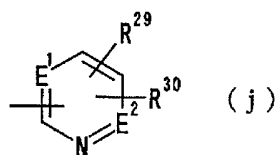
[基中、 X^6 はOを示し、 R^{25} は水素原子を示し、 R^{26} は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、

[化22]



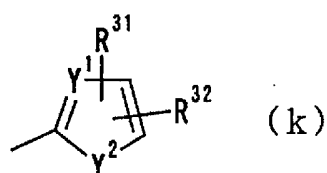
[基中、 R^{27} は、水素原子またはハロゲン原子を示し、 R^{28} は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、

[化23]



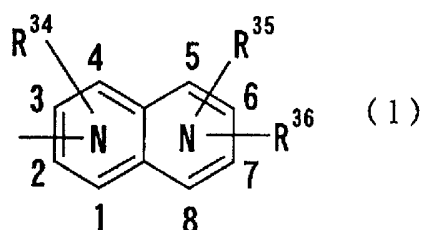
[基中、 E^1 および E^2 はそれぞれ独立して、NまたはCHを示し、 R^{29} は、水素原子またはハロゲン原子を示し、 R^{30} は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、

[化24]



[基中、 Y^1 はCHまたはNを示し、 Y^2 は、 $-N(R^{33})-$ (基中、 R^{33} は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を示す。)、OまたはSを示し、 R^{31} は、水素原子またはハロゲン原子を示し、 R^{32} は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、および

[化25]



[基中、1～8の数字は位置を示し、それぞれのNは1～4の炭素原子のいずれか1個および5～8の炭素原子のいずれか1個がそれぞれ窒素原子1個で置換されていることを示し、 R^{34} は水素原子またはハロゲン原子を示し、 R^{35} は水素原子またはハロゲン原子を示し、 R^{36} は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]。

- [6] 式(1)中、基 Q^4 が、4-クロロスチリル基、4-フルオロスチリル基、4-ブロモスチリル基、4-メチルスチリル基、4-エチニルスチリル基、 α -フルオロ-4-クロロスチリル基、 α -フルオロ-4-フルオロスチリル基、 α -フルオロ-4-ブロモスチリル基、4-クロロフェニルエチニル基、4-フルオロフェニルエチニル基、4-ブロモフェニルエチニル基、4-メチルフェニルエチニル基、4-エチニルフェニルエチニル基、6-クロロ-2-ナフチル基、6-フルオロ-2-ナフチル基、6-ブロモ-2-ナフチル基、6-エチニル-2-ナフチル基、7-クロロ-2-ナフチル基、7-フルオロ-2-ナフチル基、7-ブロモ-2-ナフチル基、7-エチニル-2-ナフチル基、5-クロロインドール-2-イル基、5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモイ

インドール-2-イル基、5-エチニルインドール-2-イル基、5-メチルインドール-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-フルオロインドール-2-イル基、3-ブロモ-5-クロロインドール-2-イル基、3-クロロ-5-フルオロインドール-2-イル基、3-ブロモ-5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-クロロインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-フルオロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-エチニル-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-クロロ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-フルオロ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-ブロモ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-エチニル-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、6-クロロインドール-2-イル基、6-フルオロインドール-2-イル基、6-ブロモインドール-2-イル基、6-エチニルインドール-2-イル基、6-メチルインドール-2-イル基、5-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、5-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、5-ブロモベンゾチオフェン-2-イル基、5-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、5-メチルベンゾチオフェン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、6-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、6-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、6-ブロモベンゾチオフェン-2-イル基、6-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、6-メチルベンゾチオフェン-2-イル基、5-クロロベンゾフラン-2-イル基、5-フルオロベンゾフラン-2-イル基、5-ブロモベンゾフラン-2-イル基、5-エチニルベンゾフラン-2-イル基、5-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-クロロベンゾフラン-2-イル基、6-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-ブロモベンゾフラン-2-イル基、6-エチニルベンゾフラン-2-イル基、6-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾイミダゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾイミダゾール-2-イル基、6-クロロキノリン-2-イル基、6-フルオロキノリン-2-イル基、6-ブロモキノリン-2-イル基、6-エチニ

ルキノリン-2-イル基、7-クロロキノリン-3-イル基、7-フルオロキノリン-3-イル基、7-ブロモキノリン-3-イル基、7-エチルキノリン-3-イル基、7-クロロイソキノリン-3-イル基、7-フルオロイソキノリン-3-イル基、7-ブロモイソキノリン-3-イル基、7-エチルイソキノリン-3-イル基、7-クロロシンノリン-3-イル基、7-フルオロシンノリン-3-イル基、7-ブロモシンノリン-3-イル基、7-エチルシンノリン-3-イル基、7-クロロ-2H-クロメン-3-イル基、7-フルオロ-2H-クロメン-3-イル基、7-ブロモ-2H-クロメン-3-イル基、7-エチル-2H-クロメン-3-イル基、6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-エチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-エチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、フェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-メチルフェニル基、4-エチルフェニル基、3-クロロフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-ブロモフェニル基、3-エチルフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、4-クロロ-2-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-ブロモ-2-フルオロフェニル基、2-ブロモ-4-フルオロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジブロモフェニル基、4-クロロ-3-メチルフェニル基、4-フルオロ-3-メチルフェニル基、4-ブロモ-3-メチルフェニル基、4-クロロ-2-メチルフェニル基、4-フルオロ-2-メチルフェニル基、4-ブロモ-2-メチルフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジブロモフェニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、4-クロロ-2-ピリジル基、4-フルオロ-2-ピリジル基、4-ブロモ-2-ピリジル基、4-メチル-2-ピリジル基、4-エチル-2-ピリジル基、4-クロロ-3-ピリジル基、4-フルオロ-3-ピリジル基、4-ブロモ-3-ピリジル基、4-メチル-3-ピリジル基、4-エチル-3-ピリジル基、5-クロロ-2-ピリジル

基、5-フルオロ-2-ピリジル基、5-ブロモ-2-ピリジル基、5-メチル-2-ピリジル基、5-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-5-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-4-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-3-ピリジル基、5-フルオロ-3-ピリジル基、5-ブロモ-3-ピリジル基、5-メチル-3-ピリジル基、5-エチニル-3-ピリジル基、4-クロロ-2-チエニル基、4-フルオロ-2-チエニル基、4-ブロモ-2-チエニル基、4-メチル-2-チエニル基、4-エチニル-2-チエニル基、4-クロロ-2-ピロリル基、4-フルオロ-2-ピロリル基、4-ブロモ-2-ピロリル基、4-メチル-2-ピロリル基、4-エチニル-2-ピロリル基、4-クロロ-2-フリル基、4-フルオロ-2-フリル基、4-ブロモ-2-フリル基、4-メチル-2-フリル基、4-エチニル-2-フリル基、5-クロロ-2-チエニル基、5-フルオロ-2-チエニル基、5-ブロモ-2-チエニル基、5-メチル-2-チエニル基、5-エチニル-2-チエニル基、5-クロロ-2-チアゾリル基、5-フルオロ-2-チアゾリル基、5-ブロモ-2-チアゾリル基、5-メチル-2-チアゾリル基、5-エチニル-2-チアゾリル基、5-クロロ-2-オキサゾリル基、5-フルオロ-2-オキサゾリル基、5-ブロモ-2-オキサゾリル基、5-メチル-2-オキサゾリル基、5-エチニル-2-オキサゾリル基、6-クロロ-3-ピリダジニル基、6-フルオロ-3-ピリダジニル基、6-ブロモ-3-ピリダジニル基、6-エチニル-3-ピリダジニル基、5-クロロ-2-チアゾリル基、5-フルオロ-2-チアゾリル基、5-ブロモ-2-チアゾリル基、5-エチニル-2-チアゾリル基、2-クロロチエノ[2, 3-b]ピロール-5-イル基、2-フルオロチエノ[2, 3-b]ピロール-5-イル基、2-ブロモチエノ[2, 3-b]ピロール-5-イル基または2-エチニルチエノ[2, 3-b]ピロール-5-イル基である請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

[7] 式(1)中、基 Q^1 が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基である請求項1~6のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

[8] 式(1)中、基 Q^1 が、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有するこ

ともあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるナフチリジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロナフチリジニル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリジル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノアゼピニル基、置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、または置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基である請求項1~6のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

- [9] 基 Q^1 上の置換基が、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキル C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アル

コキシ C_1-C_6 アルキル基、カルボキシル基、 C_2-C_6 カルボキシアルキル基、 C_2-C_6 アルコキシカルボニル C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルコキシカルボニル基が置換したアミノ基、 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、 C_2-C_6 アルコキシカルボニル基、アミノ C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルアミノ C_1-C_6 アルキル基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルコキシカルボニルアミノ C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルカノイル基、 C_1-C_6 アルカノイルアミノ C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ C_1-C_6 アルキル基、カルバモイル基、 C_1-C_6 アルキルカルバモイル基、N, N-ジ(C_1-C_6 アルキル)カルバモイル基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、アミノスルホニル基、アリールスルホニル基、ハロゲン原子等が置換してもよいアリールカルボニル基、 C_2-C_6 アルコキシカルボニル(C_1-C_6 アルキル)アミノ C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル C_1-C_6 アルキル基、1個または同種もしくは異種の2個の窒素、酸素または硫黄原子を含む5~6員の複素環式基、5~6員の複素環式基- C_1-C_4 アルキル基、5~6員の複素環式基-カルボニル基、5~6員の複素環式基-アミノ- C_1-C_4 アルキル、5~6員の複素環式基-アミノ基、5~6員の複素環式基-オキシ基、3~6員の複素環式基-カルボニル- C_1-C_4 アルキル基、5~6員の複素環式基(C_1-C_6 アルキル)アミノ- C_1-C_4 アルキル基およびオキシ基から選ばれる1~3個である請求項1~8のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

[10] 式(1)中、基 T^1 がカルボニル基、基- $C(=O)-C(=O)-N(R')$ 、基- $C(=S)-C(=O)-N(R')$ 、基- $C(=O)-C(=S)-N(R')$ または基- $C(=S)-C(=S)-N(R')$ -(基中、 R' は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)である請求項1~9のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

[11] 式(1)中、基 T^1 が基- $C(=O)-C(=O)-N(R')$ 、基- $C(=S)-C(=O)-N(R')$ 、基- $C(=O)-C(=S)-N(R')$ または基- $C(=S)-C(=S)-N(R')$ -(基中、 R' は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)である請求項1~9のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物または

N-オキシド。

- [12] Q^2 が単結合である請求項1～11のいずれか1項記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。
- [13] T^0 がカルボニル基である請求項1～12のいずれか1項記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。
- [14] mおよびnが0または1の整数である請求項1～13のいずれか1項記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。
- [15] R^3 が、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、ハロゲン原子が置換していてもよいアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環基、N-アルキルアミノスルホニル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル基、N-アルキルアミノオキサリル基またはN, N-ジアルキルアミノオキサリル基である請求項1～14のいずれか1項記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。
- [16] R^4 が水素原子またはオキシ基である請求項1～15のいずれか1項記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。
- [17] R^3 が炭素数1～6のアルカノイル基であり、 R^4 が水素原子である請求項1～16のいずれか1項記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。
- [18] R^3 がホルミル基であり、 R^4 が水素原子である請求項1～17のいずれか1項記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。
- [19] 請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する医薬。
- [20] 請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する活性化血液凝固第X因子阻害剤。
- [21] 請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する血液凝固抑制剤。
- [22] 請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する血栓または塞栓の予防および／または治療剤。

- [23] 請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群(SIRS)、多臓器不全(MODS)、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防剤および／または治療剤。
- [24] 請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドおよび薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。
- [25] 請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの、医薬製造のための使用。
- [26] 請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの、活性化血液凝固第X因子阻害剤製造のための使用。
- [27] 請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの、血液凝固抑制剤製造のための使用。
- [28] 請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの、血栓または塞栓の予防および／または治療剤製造のための使用。
- [29] 請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの、脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群(SIRS)、多臓器不全(MODS)、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防剤および／または治療剤製造のための使用。
- [30] 請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの有効量を投与することを特徴とする血栓または塞栓の処置方法。
- [31] 請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの有効量を投与することを特徴とする脳梗塞、脳塞栓、心筋梗

塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群(SIRS)、多臓器不全(MODS)、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の処置方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/306930

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D413/14 (2006.01), **A61K31/4545** (2006.01), **A61K31/4725** (2006.01), **A61K31/5377** (2006.01), **A61P7/02** (2006.01), **A61P9/10** (2006.01), **C07D471/04** (2006.01), **C07D513/04** (2006.01)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/4545, A61K31/4725, A61K31/5377, A61P7/02, A61P9/10, C07D413/14, C07D471/04, C07D513/04

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

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

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/058715 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 July, 2004 (15.07.04), Claims; examples & CA 2511493 A1 & AU 2003292828 A1 & EP 1577301 A1 & CN 1751025 A1	1-29

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
15 May, 2006 (15.05.06)

Date of mailing of the international search report
23 May, 2006 (23.05.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/306930

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2003/000657 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 January, 2003 (03.01.03), Claims; examples & US 2005/119486 A1 & CA 2451605 A1 & WO 2003/000680 A1 & EP 1405852 A1 & BR 2002010541 A & CA 2456841 A & WO 2003/016302 A1 & EP 1415992 A1 & BR 2002011565 A & ZA 2003009866 A & ZA 2004000926 A & NO 2004000557 A & US 2005/245565 A1	1-29
X	JP 2003-183286 A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 July, 2003 (03.07.03), Claims; examples (Family: none)	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/306930

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 30-31
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 30 to 31 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

As claims 1-17 and 19-29 comprehend a multiplicity of publicly known compounds, it cannot be stated that among them there is a technical relationship involving special technical features surpassing the prior art, and it does not appear that these are linked with each other so as to form a single general inventive concept.

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/306930

<Subject of search>

Although claims 1-29 cover a vast plurality of compounds, it appears that only compounds wherein the central N-containing ring is a 6-membered ring and wherein -T1-Q4 and Q1-Q2- have specified structures are disclosed within the meaning of PCT Article 5. Thus, support within the meaning of PCT Article 6 is lacking.

Therefore, search has been restricted to compounds wherein the central N-containing ring is a 6-membered ring.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. **C07D413/14** (2006. 01), **A61K31/4545** (2006. 01), **A61K31/4725** (2006. 01), **A61K31/5377** (2006. 01), **A61P7/02** (2006. 01), **A61P9/10** (2006. 01), **C07D471/04** (2006. 01), **C07D513/04** (2006. 01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K 31/4545, A61K 31/4725, A61K 31/5377, A61P 7/02, A61P 9/10, C07D 413/14, C07D 471/04, C07D 513/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

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

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2004/058715 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.) 2004. 07. 15, 請求の範囲, 実施例 & CA 2511493 A1 & AU 2003292828 A1 & EP 1577301 A1 & CN 1751025 A1	1-29
X	WO 2003/000657 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.) 2003. 01. 03, 請求の範囲, 実施例 & US 2005/119486 A1 & CA 2451605 A1 & WO 2003/000680 A1 & EP 1405852 A1 & BR 2002010541 A & CA 2456841 A & WO 2003/016302 A1	1-29

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

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

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 5 . 0 5 . 2 0 0 6

国際調査報告の発送日

2 3 . 0 5 . 2 0 0 6

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今村 玲英子

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

4 P

8 5 1 7

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	& EP 1415992 A1 & BR 2002011565 A & ZA 2003009866 A & ZA 2004000926 A & NO 2004000557 A & US 2005/245565 A1 JP 2003-183286 A (第一製薬株式会社) 2003. 07. 03, 特許請求の範囲, 実施例 (ファミリーなし)	1-29

<調査の範囲について>

請求の範囲1-29は、膨大な数の化合物を包含するものであるが、PCT第5条の意味において開示されているのは、中心のN含有環が6員環であり、-T1-Q4及びQ1-Q2-に特定の構造を有する化合物のみと認められるから、PCT第6条の意味での裏付けを欠いている。

よって、調査は、中心のN含有環が6員環である化合物について行った。

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2) (a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 3 0 - 3 1 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 3 0 - 3 1 は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6. 4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

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

請求の範囲 1 - 1 7, 1 9 - 2 9 は、多数の公知化合物を包含しているから、先行技術を超えるような特別な技術的特徴を含む技術的な関係にあるとはいえず、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

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