

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2010年4月8日(08.04.2010)



PCT



(10) 国際公開番号
WO 2010/038435 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 471/04 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2009/005006
- (22) 国際出願日: 2009年9月29日(29.09.2009)
- (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 2008-252297 2008年9月30日(30.09.2008) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP). 学校法人早稲田大学 (WASEDA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒1698050 東京都新宿区戸塚町1丁目104番地 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 竜田邦明 (TATSUTA, Kuniaki) [JP/JP]; 〒1698555 東京都新宿区大久保3-4-1 学校法人早稲田大学理工学術院内 Tokyo (JP). 近藤裕一郎 (KONDO, Yuichiro) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区

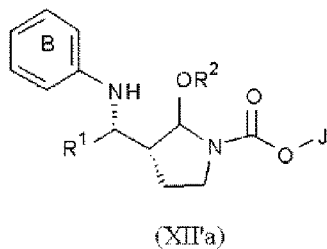
十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

- (74) 代理人: 新樹グローバル・アイピー特許業務法人 (SHINJYU GLOBAL IP); 〒5300054 大阪府大阪市北区南森町1丁目4番19号 サウスホレストビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL,

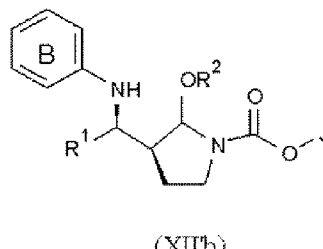
[続葉有]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING HEXAHYDROPYRROLOQUINOLINE

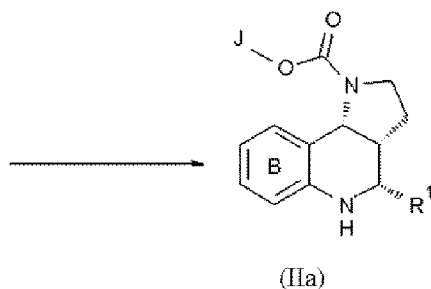
(54) 発明の名称: ヘキサヒドロピロロキノリンの製造法



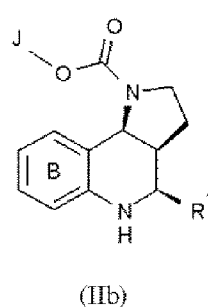
(XII'a)



(XII'b)



(IIa)



(IIb)

(57) Abstract: A method for producing a compound, or a salt thereof, represented by Formula (IIa) or (IIb) comprising cyclizing a compound, or a salt thereof, represented by Formula (XII'a) or (XII'b) (wherein the ring B represents a benzene ring which may have a substituent; R¹ represents a hydrocarbon group which may be substituted; R² represents a hydrogen atom or a C₁₋₄ alkyl group; and J represents an alkyl group or an aralkyl group).

(57) 要約: 式 (XII'a) もしくは式 (XII'b) (式中、環Bは、置換基を有していてもよいベンゼン環を、R¹は置換されていてもよい炭化水素基を、R²は水素原子またはC₁₋₄アルキル基を、Jはアルキル基またはアラルキル基を示す。)で表される化合物またはその塩を環化させることを特徴とする式 (IIa) もしくは式 (IIb) で表される化合物またはその塩の製造法。

WO 2010/038435 A1



NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, 添付公開書類:

CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, — 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
TD, TG).

明 細 書

発明の名称：ヘキサヒドロピロロキノリンの製造法

技術分野

[0001] 本発明は、ヘキサヒドロピロロキノリンの製造法に関する。

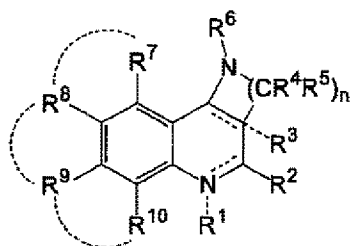
背景技術

[0002] タキキニンとは、一群の神経ペプチドの総称であり、哺乳動物ではサブスタンスP（以下、SP）、ニューロキニンA（以下、NKAと略す）およびニューロキニンB（以下、NKBと略す）が知られている。これらのペプチドは生体内に存在するそれぞれの受容体（ニューロキニン1、ニューロキニン2、ニューロキニン3、以下それぞれNK1、NK2、NK3と略す）に結合することによって、さまざまな生物活性を発揮することが知られている。

[0003] 特に、NK2受容体の拮抗薬は、ニューロキニンA依存性の病理の予防及び治療に有用であると考えられるが、それらは、肺疾患（特に、喘息の気管支痙攣、咳、慢性閉塞性肺疾患並びに肺過敏）、胃腸管疾患（特に、腸管痙攣、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、潰瘍のない消化不良、胃食道逆流症及びGI管障害）、中枢神経疾患（例、鬱、不安症）、泌尿器疾患（例、排尿障害）、鎮痛疾患（例、神経性疼痛、リウマチなどの炎症性疾患に伴う疼痛など）などの疾患の予防及び治療において有用であると考えられる（Expert Opin. Ther. Targets、2003年、7巻(3)、343頁）。

[0004] このような、NK2受容体の拮抗薬として、
国際公開WO2005-105802号パンフレットには、次式（I₀）

[化1]



(I)

〔式中、

R¹は、(1)無置換、(2)水素原子、(3)置換基を有していてもよい炭化水素基または(4)アシルを示し；

R²は、(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)置換基を有していてもよいヒドロキシ、(4)置換基を有していてもよいアミノ、(5)置換基を有していてもよいチオール、(6)置換基を有していてもよい複素環基または(7)アシルを示し；

R³は、(1)無置換、(2)水素原子、(3)置換基を有していてもよい炭化水素基、(4)置換基を有していてもよいヒドロキシ、(5)置換基を有していてもよいアミノ、(6)置換基を有していてもよいチオールまたは(7)アシルを示し；

R⁴およびR⁵は、同一または異なって、それぞれ、(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)置換基を有していてもよいヒドロキシ、(4)置換基を有していてもよいアミノ、(5)置換基を有していてもよいチオールまたは(6)アシルを示し；

R⁶は、(1)（置換基を有していてもよい環状基）-カルボニル、(2)置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、(3) (i) 置換基を有していてもよいシクロアルキル、(ii) 置換基を有していてもよいアミノおよび(iii) 置換基を有していてもよい複素環基から選ばれる置換基を有するアルキルカルボニルまたは(4)置換基を有していてもよい複素環基を示し；

R⁷、R⁸、R⁹およびR¹⁰は、同一または異なって、それぞれ、(1)水素原子、(2)ハロゲン、(3)シアノ、(4)ニトロ、(5)置換基を有していてもよい炭化水素基、(6)置換基を有していてもよいヒドロキシ、(7)置換基を有していて

もよいアミノ、(8)置換基を有していてもよいチオール、(9)置換基を有していてもよい複素環基または(10)アシルを示すか；あるいは

R^7 および R^8 、 R^8 および R^9 、ならびに R^9 および R^{10} は、隣接する炭素原子とともに環を形成してもよく；

n は、1ないし5の整数を示し；

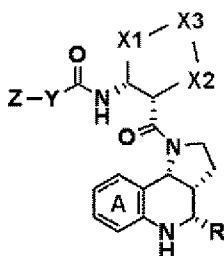
— は、無置換または単結合を表し；そして

== は、単結合または二重結合を表す。〕で表される化合物またはその塩（本明細書中、化合物（ I_0 ）と称する場合がある）、およびその製造方法が、開示されている。

[0005] また、NK2受容体の拮抗薬として、本願の出願人の一方が本願優先日前に出願した国際公開WO2008-153027号パンフレットには、

次式（ I_0' ）

[化2]



(I_0')

[式中、

Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、Rは水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 X_1 および X_2 はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい2価の C_{1-5} 鎖状炭化水素基を、 X_3 は置換基を有する2価の C_{1-5} 鎖状炭化水素基を、Yは結合手または置換基を有していてもよいイミノ基（—NH—）を、Zは置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。〕で表される化合物またはその塩（本明細書中、化合物（ I_0' ）と称する場合がある）、およびその製造方法が、開示されている。

しかし、なお、化合物（ I_0 ）および化合物（ I_0' ）の新たな製造方法が

求められている。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開WO 2005-105802号パンフレット

特許文献2：国際公開WO 2008-153027号パンフレット

非特許文献

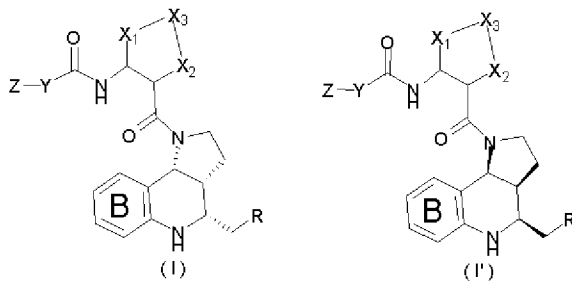
[0007] 非特許文献1：Expert Opin. Ther. Targets、2003年、7巻（3）、343頁

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明は、NK2受容体拮抗薬として有用な式（I）及び（I'）

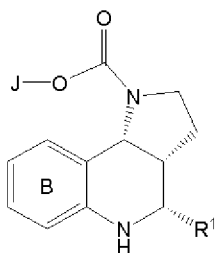
[化3]



[式中、環Bは置換基を有していてもよいベンゼン環を、R¹は置換されていてもよい炭化水素基を、X₁およびX₂はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい2価のC₁₋₅鎖状炭化水素基を、X₃は置換基を有していてもよい2価のC₁₋₅鎖状炭化水素基を、Yは結合手または置換基を有していてもよいイミノ基（-NH-）を、Zは置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。]

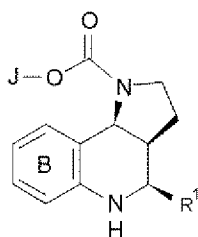
で表される化合物もしくはそのエナンチオマーまたはその塩（本明細書中、これらを化合物（I）又は（I'）と称する場合がある。）等の製造中間体として使用することができる、式

[化4]



もしくは

[化5]



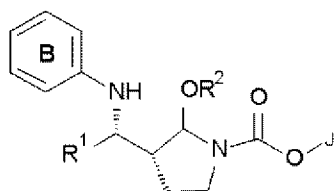
(式中の各記号は前記と同意義を示す。) で表される化合物またはその塩の製造方法を提供することを目的とする。化合物 (I) 及び (I') は、NK2 受容体の拮抗薬として有用な上記の化合物 (I₀) に包含される化合物またはそのエナンチオマーである。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明は、

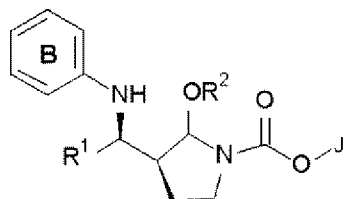
[1] 式:

[化6]



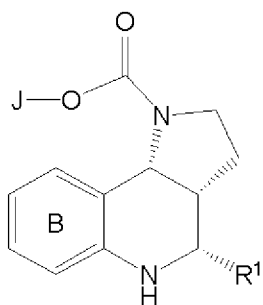
もしくは

[化7]



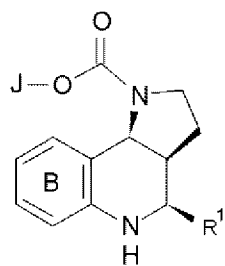
(式中、環Bは、置換基を有していてもよいベンゼン環を、R¹は置換されていてもよい炭化水素基を、R²は水素原子またはC₁₋₄アルキル基を、Jはアルキル基またはアラルキル基を示す。) で表される化合物またはその塩を環化させることを特徴とする式：

[化8]



もしくは

[化9]



(式中の各記号は前記と同意義を示す。) で表される化合物またはその塩の製造法、

[2]

酸性条件下で環化させることを特徴とする上記 [1] に記載の化合物またはその塩の製造法、

[3]

有機スルホン酸の存在下で環化させることを特徴とする上記〔１〕に記載の化合物またはその塩の製造法等を提供するものである。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、NK 2 受容体の拮抗薬として有用な化合物（I）又は（I'）の製造中間体の製造方法、すなわちヘキサヒドロピロロキノリンの製造法が提供される。

発明を実施するための形態

[0011] 本明細書中、「ハロゲン」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子等が挙げられる。

[0012] 本発明の、化合物（I）又は（I'）の製造中間体およびその製造方法、ならびに化合物（I）又は（I'）の製造について、以下に説明する。

[0013] 各式中の記号について、説明する。

[0014] 環Bで示されるベンゼン環の置換基としては、たとえば以下の置換基があげられる。以下、置換基A群と呼ぶことにする。

すなわち、置換基A群は、たとえば、

- （１）ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）；
- （２） C_{1-3} アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシなど）；
- （３）ニトロ；
- （４）シアノ；
- （５）エステル化されていてもよいカルボキシル〔例、カルボキシル、置換されていてもよい低級（ C_{1-6} ）アルコキシカルボニル、置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシカルボニル、置換されていてもよい C_{7-16} アラキルオキシカルボニルなど〕
- （６）置換されていてもよい低級（ C_{1-6} ）アルキル；
- （７）置換されていてもよい低級（ C_{2-6} ）アルケニル；
- （８）置換されていてもよい低級（ C_{2-6} ）アルキニル；

- (9) 置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル；
- (10) 置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール；
- [0015] (11) 置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキル；
- (12) 置換されていてもよい複素環基；
- (13) ヒドロキシ；
- (14) 置換されていてもよい低級（C₁₋₆）アルコキシ；
- (15) 置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ；
- (16) 置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキルオキシ；
- (17) 置換されていてもよい低級（C₁₋₆）アルキルーカルボニルオキシ；
- (18) 置換されていてもよい低級（C₁₋₆）アルコキシーカルボニルオキシ；
- (19) 置換されていてもよいモノー低級（C₁₋₆）アルキルーカルバモイルオキシ；
- [0016] (20) 置換されていてもよいジー低級（C₁₋₆）アルキルーカルバモイルオキシ；
- (21) 置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールーカルボニルオキシ；
- (22) 置換されていてもよいモノー又はジーC₆₋₁₄アリールーカルバモイルオキシ；
- (23) 置換されていてもよい複素環オキシ（好ましくは、置換されていてもよい芳香族複素環オキシ）；
- (24) メルカプト；
- (25) 置換されていてもよい低級（C₁₋₆）アルキルチオ；
- (26) 置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールチオ；
- (27) 置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキルチオ；
- [0017] (28) ホルミル；
- (29) 置換されていてもよい低級（C₁₋₆）アルキルーカルボニル；
- (30) 置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキルーカルボニル；
- (31) 置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールーカルボニル；

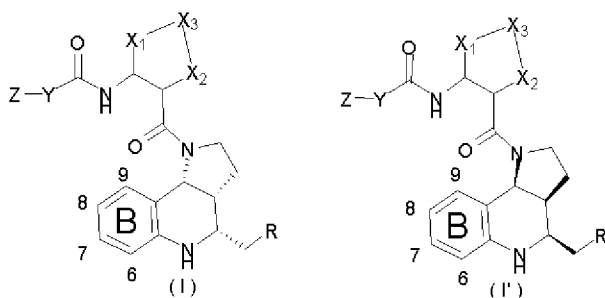
- (32) 置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルーカルボニル；
- (33) 置換されていてもよい複素環ーカルボニル；
- (34) 置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルキルスルホニル；
- (35) 置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル；
- (36) 置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルキルスルフィニル；
- (37) 置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルフィニル；
- (38) スルホ；

- [0018] (39) スルファモイル；
- (40) スルフィナモイル；
- (41) スルフェナモイル；
- (42) チオカルバモイル；
- (43) 置換基を有していてもよいカルバモイル基〔特に、置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルキルーカルバモイルなど〕；
- (44) 置換されていてもよいアミノ基〔例、アミノ、置換されていてもよいモノー又はジー低級 (C_{1-6}) アルキルアミノ、置換されていてもよいモノー又はジー C_{3-8} シクロアルキルアミノ、置換されていてもよいモノー又はジー C_{6-14} アリールアミノ、置換されていてもよいモノー又はジー C_{7-16} アラルキルアミノ、置換されていてもよい C_{6-14} アリールーカルボニルアミノ、ホルミルアミノ、置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルキルーカルボニルアミノ、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルーカルボニルアミノ、置換されていてもよい複素環ーカルボニルアミノ、置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルコキシーカルボニルアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイルアミノ、置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルキルスルホニルアミノ、置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ〕などである。

- [0019] 環Bの置換基の種類としては水素（無置換）またはフッ素が好ましい。環Bにおける置換基の位置としては、下記の構造式の6位、7位、8位、9位のいずれであってもよいが、なかでも6位が好ましい。環Bの置換基の数は0個（無置換）から4個まで可能であり、0個（無置換）または1個が好ま

しく、0個（無置換）がさらに好ましい。

[0020] [化10]



[0021] 置換基A群の「エステル化されていてもよいカルボキシル」としての「置換されていてもよい低級（ C_{1-6} ）アルコキシカルボニル」の「低級（ C_{1-6} ）アルコキシカルボニル」としては、たとえば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニルなどが用いられる。

置換基A群の「エステル化されていてもよいカルボキシル」としての「置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシカルボニル」の「 C_{6-14} アリールオキシカルボニル」としては、たとえばフェノキシカルボニルなどが用いられる。

置換基A群の「エステル化されていてもよいカルボキシル」としての「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル」の「 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル」としては、たとえばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなどが用いられる。

[0022] 置換基A群の「置換されていてもよい低級（ C_{1-6} ）アルキル」の「低級（ C_{1-6} ）アルキル」としては、たとえばメチル、エチル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが用いられる。

[0023] 置換基A群の「置換されていてもよい低級（ C_{2-6} ）アルケニル」の「低級（ C_{2-6} ）アルケニル」としては、たとえばビニル、1-プロペン-1-イル、2-プロペン-1-イル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イルなどが用いられる。

- [0024] 置換基A群の「置換されていてもよい低級 (C_{2-6}) アルキニル」の「低級 (C_{2-6}) アルキニル」としては、たとえばエチニル、1-プロピン-1-イル、2-プロピン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシン-1-イルなどが用いられる。
- [0025] 置換基A群の「置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル」の「 C_{3-8} シクロアルキル」としては、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが用いられる。
- [0026] 置換基A群の「置換されていてもよい C_{6-14} アリール」の「 C_{6-14} アリール」としては、たとえばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、2-アンスリルなどが用いられる。該 C_{6-14} アリールは、部分的に飽和されていてもよく、部分的に飽和された C_{6-14} アリールとしては、たとえばテトラヒドロナフチルなどが挙げられる。
- [0027] 置換基A群の「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキル」の「 C_{7-16} アラルキル」としては、たとえばベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、2-ビフェニルメチル、3-ビフェニルメチル、4-ビフェニルメチル) などが用いられる。
- [0028] 置換基A群の「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」としては、たとえば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし3種、1ないし5個のヘテロ原子を含む3ないし14員(単環、2環又は3環式)複素環基があげられる。
- たとえばピロリル(例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、フリル(例、2-フリル、3-フリル)、チエニル(例、2-チエニル、3-チエニル)、ピラゾリル(例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、イミダゾリル(例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル)、イソオキサゾリル(例、3-イソオキサゾリル、4-イソ

オキサゾリル、5-イソオキサゾリル)、オキサゾリル(例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、イソチアゾリル(例、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル)、チアゾリル(例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、トリアゾリル(1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)、オキサジアゾリル(1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)、チアジアゾリル(1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル、1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)、テトラゾリル、ピリジル(例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピリダジニル(例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、ピリミジニル(例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル)、ピラジニル、イソインドリル(例、1-イソインドリル、2-イソインドリル、3-イソインドリル、4-イソインドリル、5-イソインドリル、6-イソインドリル、7-イソインドリル)、インドリル(例、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル)、ベンゾ[b]フラニル(例、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル、4-ベンゾ[b]フラニル、5-ベンゾ[b]フラニル、6-ベンゾ[b]フラニル、7-ベンゾ[b]フラニル)、ベンゾ[c]フラニル(例、1-ベンゾ[c]フラニル、4-ベンゾ[c]フラニル、5-ベンゾ[c]フラニル)、ベンゾ[b]チエニル、(例、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、4-ベンゾ[b]チエニル、5-ベンゾ[b]チエニル、6-ベンゾ[b]チエニル、7-ベンゾ[b]チエニル)、ベンゾ[c]チエニル(例、1-ベンゾ[c]チエニル、4-ベンゾ[c]チエニル、5-ベンゾ[c]チエニル)、インダゾリル(例、1-インダゾリル、2-インダゾリル、3-インダゾリル、4-インダゾリル、5-インダゾリル、6-インダゾリル、7-インダゾリル)、ベンゾイミダゾリル(例、1-ベンゾイミダゾリル、2-ベンゾイミダゾリル、4-ベンゾイミダゾリル、5-ベンゾイミダゾリル)、1, 2-ベンゾイソオキサ

ゾリル（例、1，2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル、1，2-ベンゾイソオキサゾール-4-イル、1，2-ベンゾイソオキサゾール-5-イル、1，2-ベンゾイソオキサゾール-6-イル、1，2-ベンゾイソオキサゾール-7-イル）、ベンゾオキサゾリル（例、2-ベンゾオキサゾリル、4-ベンゾオキサゾリル、5-ベンゾオキサゾリル、6-ベンゾオキサゾリル、7-ベンゾオキサゾリル）、1，2-ベンゾイソチアゾリル（例、1，2-ベンゾイソチアゾール-3-イル、1，2-ベンゾイソチアゾール-4-イル、1，2-ベンゾイソチアゾール-5-イル、1，2-ベンゾイソチアゾール-6-イル、1，2-ベンゾイソチアゾール-7-イル）、ベンゾチアゾリル（例、2-ベンゾチアゾリル、4-ベンゾチアゾリル、5-ベンゾチアゾリル、6-ベンゾチアゾリル、7-ベンゾチアゾリル）、イソキノリル（例、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル）、キノリル（例、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル）、シンノリニル（例、3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル）、フタラジニル（例、1-フタラジニル、4-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニル、7-フタラジニル、8-フタラジニル）、キナゾリニル（例、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル）、キノキサリニル（例、2-キノキサリニル、3-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル、7-キノキサリニル、8-キノキサリニル）、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジル（ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イル）、イミダゾ [1, 2-a] ピリジル（イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル、イミダゾ [1, 2

ーa] ピリジンー6ーイル、イミダゾ [1, 2ーa] ピリジンー7ーイル、イミダゾ [1, 2ーa] ピリジンー8ーイル) などの芳香族複素環基；たとえばオキサゾリジニル (例、イミダゾリニル (例、1ーイミダゾリニル、2ーイミダゾリニル、4ーイミダゾリニル)、アジリジニル (例、1ーアジリジニル、2ーアジリジニル)、アゼチジニル (例、1ーアゼチジニル、2ーアゼチジニル)、ピロリジニル (例、1ーピロリジニル、2ーピロリジニル、3ーピロリジニル)、ピペリジニル (例、1ーピペリジニル、2ーピペリジニル、3ーピペリジニル)、アゼパニル (例、1ーアゼパニル、2ーアゼパニル、3ーアゼパニル、4ーアゼパニル)、アゾカニル (例、1ーアゾカニル、2ーアゾカニル、3ーアゾカニル、4ーアゾカニル)、ピペラジニル (例、1, 4ーピペラジンー1ーイル、1, 4ーピペラジンー2ーイル)、ジアゼパニル (例、1, 4ージアゼパンー1ーイル、1, 4ージアゼパンー2ーイル、1, 4ージアゼパンー5ーイル、1, 4ージアゼパンー6ーイル)、ジアゾカニル (1, 4ージアゾカンー1ーイル、1, 4ージアゾカンー2ーイル、1, 4ージアゾカンー5ーイル、1, 4ージアゾカンー6ーイル、1, 5ージアゾカンー1ーイル、1, 5ージアゾカンー2ーイル、1, 5ージアゾカンー3ーイル)、1ーモルホリニル、4ーチオモルホリニル、2ーオキサゾリジニルなどの非芳香族複素環基；前出の芳香族複素環基の一部が水素化された複素環基、たとえば、インドリル、ジヒドロキノリルなどの複素環基；前出の非芳香族複素環基の一部が脱水素化された複素環基、たとえば、ジヒドロフラニルなどがあげられる。

[0029] 置換基A群の「置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルコキシ」の「低級 (C_{1-6}) アルコキシ」としては、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが用いられる。

[0030] 置換基A群の「置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ」の「 C_{6-14} アリールオキシ」としては、たとえば、フェニルオキシ、1ーナフチルオキシ、2ーナフチルオキシなどが用いられる。

- [0031] 置換基A群の「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ」の「 C_{7-16} アラルキルオキシ」としては、たとえば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなどが用いられる。
- [0032] 置換基A群の「置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルキルーカルボニルオキシ」の「低級 (C_{1-6}) アルキルーカルボニルオキシ」としては、たとえばアセトキシ、プロピオニルオキシなどが用いられる。
- [0033] 置換基A群の「置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルコキシーカルボニルオキシ」の「低級 (C_{1-6}) アルコキシーカルボニルオキシ」としては、たとえばメトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなどが用いられる。
- [0034] 置換基A群の「置換されていてもよいモノー低級 (C_{1-6}) アルキルーカルバモイルオキシ」の「モノー低級 (C_{1-6}) アルキルーカルバモイルオキシ」としては、たとえばメチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなどが用いられる。
- [0035] 置換基A群の「置換されていてもよいジー低級 (C_{1-6}) アルキルーカルバモイルオキシ」の「ジー低級 (C_{1-6}) アルキルーカルバモイルオキシ」としては、たとえばジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなどが用いられる。
- [0036] 置換基A群の「置換されていてもよい C_{6-14} アリールーカルボニルオキシ」の「 C_{6-14} アリールーカルボニルオキシ」としては、たとえば、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシなどが用いられる。
- [0037] 置換基A群の「置換されていてもよいモノー又はジー C_{6-14} アリールーカルバモイルオキシ」の「モノー又はジー C_{6-14} アリールーカルバモイルオキシ」としては、たとえば、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなどが用いられる。
- [0038] 置換基A群の「置換されていてもよい複素環オキシ」の「複素環オキシ」の複素環部分としては、前述の「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」と同様のものが用いられる。具体的には、たとえば、炭素原子以外に

窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 種、1 ないし 5 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 14 員複素環オキシなどが用いられる。

[0039] 置換基 A 群の「置換されていてもよい複素環オキシ」としての「置換されていてもよい芳香族複素環オキシ」の「芳香族複素環オキシ」としては、たとえば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 ないし 3 種、1 ないし 5 個のヘテロ原子を含む 3 ないし 14 員芳香族複素環オキシなどが用いられる。

[0040] 置換基 A 群の「置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルキルチオ」の「低級 (C_{1-6}) アルキルチオ」としては、たとえばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオなどが用いられる。

[0041] 置換基 A 群の「置換されていてもよい C_{6-14} アリールチオ」の「 C_{6-14} アリールチオ」としては、たとえばフェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオなどが用いられる。

[0042] 置換基 A 群の「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルチオ」の「 C_{7-16} アラルキルチオ」としては、たとえばベンジルチオ、フェネチルチオなどが用いられる。

[0043] 置換基 A 群の「置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルキルーカルボニル」の「低級 (C_{1-6}) アルキルーカルボニル」としては、たとえばアセチル、プロピオニル、ピバロイルなどが用いられる。

[0044] 置換基 A 群の「置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルーカルボニル」の「 C_{3-8} シクロアルキルーカルボニル」としては、たとえばシクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなどが用いられる。

[0045] 置換基 A 群の「置換されていてもよい C_{6-14} アリールーカルボニル」の「 C_{6-14} アリールーカルボニル」としては、たとえば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどが用いられる。

[0046] 置換基 A 群の「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルーカルボニル」の

「 C_{7-16} アラルキルカルボニル」としては、たとえば、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニルなどが用いられる。

[0047] 置換基A群の「置換されていてもよい複素環カルボニル」の複素環部分としては、前述した「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」と同様のものが用いられる。具体的には、「置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし3種、1ないし5個のヘテロ原子を含む3ないし14員複素環カルボニル」が用いられ、たとえば、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイル、1-モルホリニルカルボニル、4-チオモルホリニルカルボニル、アジリジン-1-イルカルボニル、アジリジン-2-イルカルボニル、アゼチジン-1-イルカルボニル、アゼチジン-2-イルカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル、ピロリジン-2-イルカルボニル、ピロリジン-3-イルカルボニル、ピペリジン-1-イルカルボニル、ピペリジン-2-イルカルボニル、ピペリジン-3-イルカルボニル、アゼパン-1-イルカルボニル、アゼパン-2-イルカルボニル、アゼパン-3-イルカルボニル、アゼパン-4-イルカルボニル、アゾカン-1-イルカルボニル、アゾカン-2-イルカルボニル、アゾカン-3-イルカルボニル、アゾカン-4-イルカルボニル、1,4-ピペラジン-1-イルカルボニル、1,4-ピペラジン-2-イルカルボニル、1,4-ジアゼパン-1-イルカルボニル、1,4-ジアゼパン-2-イルカルボニル、1,4-ジアゼパン-5-イルカルボニル、1,4-ジアゼパン-6-イルカルボニル、1,4-ジアゾカン-1-イルカルボニル、1,4-ジアゾカン-2-イルカルボニル、1,4-ジアゾカン-5-イルカルボニル、1,4-ジアゾカン-6-イルカルボニル、1,5-ジアゾカン-1-イルカルボニル、1,5-ジアゾカン-2-イルカルボニル、1,5-ジアゾカン-3-イルカルボニルなどが用いられる。

[0048] 置換基A群の「置換されていてもよい低級(C_{1-6})アルキルスルホニル」の「低級(C_{1-6})アルキルスルホニル」としては、たとえば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどが用いられる。

- [0049] 置換基A群の「置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル」の「 C_{6-14} アリールスルホニル」としては、たとえば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなどが用いられる。
- [0050] 置換基A群の「置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルキルスルフィニル」の「低級 (C_{1-6}) アルキルスルフィニル」としては、たとえば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなどが用いられる。
- [0051] 置換基A群の「置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルフィニル」の「 C_{6-14} アリールスルフィニル」としては、たとえば、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニルなどが用いられる。
- [0052] 置換基A群の「置換基を有していてもよいカルバモイル基」としての「置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルキルーカルバモイル」の「低級 (C_{1-6}) アルキルーカルバモイル」としては、たとえばメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイルなどが用いられる。
- [0053] 置換基A群の「置換されていてもよいアミノ基」としての「置換されていてもよいモノー又はジー低級 (C_{1-6}) アルキルアミノ」の「モノー又はジー低級 (C_{1-6}) アルキルアミノ」としては、たとえばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどが用いられる。
- [0054] 置換基A群の「置換されていてもよいアミノ基」としての「置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルキルーカルボニルアミノ」の「低級 (C_{1-6}) アルキルーカルボニルアミノ」としては、たとえばアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ピバロイルアミノなどが用いられる。
- [0055] 置換基A群の「置換されていてもよいアミノ基」としての「置換されていてもよい複素環ーカルボニルアミノ」の「複素環ーカルボニルアミノ」の「複素環ーカルボニル」としては、上記した「置換されていてもよい複素環ーカルボニル」の「複素環ーカルボニル」と同様のものが用いられ、たとえばピリジルーカルボニルアミノなどが用いられる。

- [0056] 置換基A群の「置換されていてもよいアミノ基」としての「置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルコキシカルボニルアミノ」の「低級 (C_{1-6}) アルコキシカルボニルアミノ」としては、たとえばメトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノなどが用いられる。
- [0057] 置換基A群の「置換されていてもよいアミノ基」としての「置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルキルスルホニルアミノ」の「低級 (C_{1-6}) アルキルスルホニルアミノ」としては、たとえばメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなどが用いられる。
- [0058] 置換基A群の「置換されていてもよいアミノ基」としての「置換されていてもよいモノー又はジ- C_{3-8} シクロアルキルアミノ」の「モノー又はジ- C_{3-8} シクロアルキルアミノ」としては、たとえばシクロプロピルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノなどが用いられる。
- [0059] 置換基A群の「置換されていてもよいアミノ基」としての「置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル-カルボニルアミノ」の「 C_{3-8} シクロアルキル-カルボニルアミノ」としては、たとえばシクロプロピルカルボニルアミノ、シクロペンチルカルボニルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノなどが用いられる。
- [0060] 置換基A群の「置換されていてもよいアミノ基」としての「置換されていてもよいモノー又はジ- C_{6-14} アリールアミノ」の「モノー又はジ- C_{6-14} アリールアミノ」としては、たとえばフェニルアミノ、ジフェニルアミノなどが用いられる。
- [0061] 置換基A群の「置換されていてもよいアミノ基」としての「置換されていてもよいモノー又はジ- C_{7-16} アラルキルアミノ」の「モノー又はジ- C_{7-16} アラルキルアミノ」としては、たとえばベンジルアミノなどが用いられる。
- [0062] 置換基A群の「置換されていてもよいアミノ基」としての「置換されていてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ」の「 C_{6-14} アリール-カルボ

ニルアミノ」としては、たとえばベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノなどが用いられる。

[0063] 置換基A群の「置換されていてもよいアミノ基」としての「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニルアミノ」の「C₆₋₁₄アリールスルホニルアミノ」としては、たとえばフェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノなどが用いられる。

[0064] これら「低級（C₁₋₆）アルコキシカルボニル」、「C₆₋₁₄アリールオキシカルボニル」、「C₇₋₁₆アラルキルオキシカルボニル」、「低級（C₁₋₆）アルキル基」、「低級（C₂₋₆）アルケニル」、「低級（C₂₋₆）アルキニル」、「C₃₋₈シクロアルキル」、「C₆₋₁₄アリール」、「C₇₋₁₆アラルキル」、「複素環基」、「低級（C₁₋₆）アルコキシ」、「C₆₋₁₄アリールオキシ」、「C₇₋₁₆アラルキルオキシ」、「低級（C₁₋₆）アルキルーカルボニルオキシ」、「低級（C₁₋₆）アルコキシカルボニルオキシ」、「モノー低級（C₁₋₆）アルキルーカルバモイルオキシ」、「ジー低級（C₁₋₆）アルキルーカルバモイルオキシ」、「C₆₋₁₄アリールーカルボニルオキシ」、「モノー又はジーC₆₋₁₄アリールーカルバモイルオキシ」、「複素環オキシ」、「芳香族複素環オキシ」、「低級（C₁₋₆）アルキルチオ」、「C₆₋₁₄アリールチオ」、「C₇₋₁₆アラルキルチオ」、「低級（C₁₋₆）アルキルーカルボニル」、「C₃₋₈シクロアルキルーカルボニル」、「C₆₋₁₄アリールーカルボニル」、「C₇₋₁₆アラルキルーカルボニル」、「低級（C₁₋₆）アルキルスルホニル」、「C₆₋₁₄アリールスルホニル」、「低級（C₁₋₆）アルキルスルフィニル」、「C₆₋₁₄アリールスルフィニル」、「低級（C₁₋₆）アルキルーカルバモイル」、「モノー又はジー低級（C₁₋₆）アルキルアミノ」、「低級（C₁₋₆）アルキルーカルボニルアミノ」、「低級（C₁₋₆）アルコキシカルボニルアミノ」、「低級（C₁₋₆）アルキルスルホニルアミノ」、「モノー又はジーC₃₋₈シクロアルキルアミノ」、「C₃₋₈シクロアルキルーカルボニルアミノ」、「複素環ーカルボニルアミノ」、「モノー又はジーC₆₋₁₄アリールアミノ」、「モノー又はジーC₇₋₁₆アラルキルアミノ」

、「 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ」、「 C_{6-14} アリールーカルボニルアミノ」、「カルバモイルアミノ」は、たとえば以下のような置換基をそれぞれ置換可能な位置に、1個ないし5個、有していてもよい。これらを置換基B群と呼ぶことにする。

[0065] すなわち、置換基B群は、たとえば、

- (1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）；
- (2) ヒドロキシ；
- (3) ニトロ；
- (4) シアノ；
- (5) C_{1-6} アルキル（該 C_{1-6} アルキルはハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、モノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノー又はジ- C_{6-14} アリールアミノ、モノー又はジ- C_{7-16} アラルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ホルミル、 C_{1-6} アルキルーカルボニル、 C_{3-8} シクロアルキルーカルボニル、 C_{6-14} アリールーカルボニル、 C_{7-16} アラルキルーカルボニル、 C_{1-6} アルコキシーカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシーカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシーカルボニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー又はジ- C_{1-6} アルキルーカルバモイル、モノー又はジ- C_{6-14} アリールーカルバモイルなどで置換されていてもよい）；

[0066] (6) C_{2-6} アルケニル（該 C_{2-6} アルケニルはハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、モノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノー又はジ- C_{6-14} アリールアミノ、モノー又はジ- C_{7-16} アラルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ホルミル、 C_{1-6} アルキルーカルボニル、 C_{3-8} シクロアルキルーカルボニル、 C_{6-14} アリールーカルボニル、 C_{7-16} アラルキルーカルボニル、 C_{1-6} アルコキシーカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシーカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシーカルボニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー又はジ- C_{1-6} アルキルーカルバモイル、モノー又

はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイルなどで置換されていてもよい) ;

[0067] (7) C_{2-6} アルキニル (該 C_{2-6} アルキニルはハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノ-又はジ- C_{6-14} アリールアミノ、モノ-又はジ- C_{7-16} アラルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノ-又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイルなどで置換されていてもよい) ;

[0068] (8) C_{6-14} アリール (該 C_{6-14} アリールはハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノ-又はジ- C_{6-14} アリールアミノ、モノ-又はジ- C_{7-16} アラルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノ-又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイルなどで置換されていてもよい) ;

[0069] (9) C_{6-14} アリールオキシ (該 C_{6-14} アリールオキシはハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノ-又はジ- C_{6-14} アリールアミノ、モノ-又はジ- C_{7-16} アラルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、

C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシカルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシカルボニル、C₁₋₆アルキルチオ、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー又はジ- C₁₋₆アルキル-カルバモイル、モノー又はジ- C₆₋₁₄アリール-カルバモイルなどで置換されていてもよい) ;

[0070] (10) C₇₋₁₆アラルキルオキシ (該C₇₋₁₆アラルキルオキシはハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、モノー又はジ- C₁₋₆アルキルアミノ、モノー又はジ- C₆₋₁₄アリールアミノ、モノー又はジ- C₇₋₁₆アラルキルアミノ、C₃₋₈シクロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、ホルミル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₃₋₈シクロアルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシカルボニル、C₇₋₁₆アラルキルオキシカルボニル、C₁₋₆アルキルチオ、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー又はジ- C₁₋₆アルキル-カルバモイル、モノー又はジ- C₆₋₁₄アリール-カルバモイルなどで置換されていてもよい) ;

[0071] (11) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノー又はジ- 5ないし10員複素環基 (例、フリル、ピリジル、チエニル、ピロリジノ、1-ピペリジニル、4-ピペリジル、ピペラジル、1-モルホリニル、4-チオモルホリニル、アゼパン-1-イル、アゾカン-1-イル、アゾナン-1-イル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-2-イルなど) (該複素環基はハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、モノー又はジ- C₁₋₆アルキルアミノ、モノー又はジ- C₆₋₁₄アリールアミノ、モノー又はジ- C₇₋₁₆アラルキルアミノ、C₃₋₈シクロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、ホルミル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₃₋₈シクロアルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシカルボニル、C₇₋₁₆

アラルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイルなどで置換されていてもよい) ;

[0072] (12) 置換されていてもよいアミノ基〔たとえば、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-16} アラルキル、複素環基および複素環-低級(C_{1-6})アルキルから成る群から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基(該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-16} アラルキル、複素環基および複素環- C_{1-6} アルキルはそれぞれハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル(但し、アルキルおよびアルケニルの置換基ではない)、モノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノー又はジ- C_{6-14} アリールアミノ、モノー又はジ- C_{7-16} アラルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイルなどで置換されていてもよい。なお、「複素環」および「複素環-低級(C_{1-6})アルキル」の「複素環」は前述の「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」と同様のものが用いられる。〕 ;

[0073] (13) C_{3-8} シクロアルキル ;

(14) C_{1-6} アルコキシ(該 C_{1-6} アルコキシはハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、モノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノー又はジ- C_{6-14} アリールアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル

ル、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイルなどで置換されていてもよい) ;

[0074] (15) ホルミル ;

(16) C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル) ;

(17) C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル ;

(18) C_{6-14} アリール-カルボニル ;

(19) C_{7-16} アラルキル-カルボニル ;

(20) C_{1-6} アルコキシカルボニル ;

(21) C_{6-14} アリールオキシカルボニル ;

(22) C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル ;

(23) C_{1-6} アルキルチオ ;

(24) C_{1-6} アルキルスルフィニル ;

(25) C_{1-6} アルキルスルホニル ;

(26) カルバモイル ;

(27) チオカルバモイル ;

(28) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど) ;

(29) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど) ;

[0075] (30) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなど) ; および

(31) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノー又はジ-5ないし7員複素環-カルバモイル (例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル

、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイルなど）が挙げられる。

[0076] また、置換基A群の「置換されていてもよい複素環-カルボニル」の「複素環-カルボニル」は、(i) 上記した置換基B群から選ばれる置換基（ただし、“(8) C_{6-14} アリール基”、および“(11) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノ-又はジ-5ないし10員複素環基”（該 C_{6-14} アリール基および該複素環基はハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノ-又はジ- C_{6-14} アリールアミノ、モノ-又はジ- C_{7-16} アラルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノ-又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイルなどで置換されていてもよい）を除く）、(ii) 上記した置換基B群から選ばれる置換基などを有していてもよい C_{6-14} アリール基、(iii) 前述した置換基A群の「置換されていてもよい複素環基」などから選ばれる1ないし5個の置換基を置換可能な位置に有していてもよい。

[0077] 置換基A群の「置換基を有していてもよいカルバモイル基」としては、上記した置換されていてもよい低級（ C_{1-6} ）アルキル（特に、置換基B群の「置換されていてもよいアミノ基」で置換されていてもよい低級アルキル）、上記した置換されていてもよい低級（ C_{2-6} ）アルケニル、上記した置換されていてもよい低級（ C_{2-6} ）アルキニル、上記した置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル、上記した置換されていてもよい C_{6-14} アリール、上記した置換されていてもよい C_{7-16} アラルキル、上記した置換されていてもよい複

素環基、上記した置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルコキシ、ホルミル、上記した置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルキルカルボニル、上記した置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルカルボニル、上記した置換されていてもよい C_{6-14} アリールカルボニル、上記した置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルカルボニル、上記した置換されていてもよい複素環カルボニル、上記した置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルキルスルホニル、上記した置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルなどから選ばれる 1 または 2 個の置換基を有していてもよいカルバモイル基が用いられ、具体的には、カルバモイル、上記した置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルキルカルバモイル、上記した置換されていてもよい複素環カルボニルなどが好ましく、たとえばカルバモイル、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイルなど)、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、(炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 7 員複素環 C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキル) カルバモイル (例、(チエニルエチル) (エチル) カルバモイルなど)、モノ又はジ (モノ又はジ C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル) カルバモイル (例、(ジメチルアミノエチル) カルバモイル、(ジメチルアミノプロピル) カルバモイル、(ジメチルアミノブチル) カルバモイルなど)、モノ又はジ (炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 7 員複素環 C_{1-6} アルキル) カルバモイル (例、(1-ピペリジニルエチル) カルバモイル、(1-モルホリニルエチル) カルバモイル、(1-モルホリニルプロピル) カルバモイル、(ピリジルメチル) カルバモイルなど)、モノ又はジ (炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 7 員複素環) カルバモイル (例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバ

モイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイルなど）などが用いられる。また、「置換基を有していてもよいカルバモイル基」としては、同様の置換基を有していてもよい5ないし7員の環状アミノカルボニル（例、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル、ヘキサメチレンイミノカルボニル）なども用いられる。

[0078] 置換基A群の「置換されていてもよいアミノ」としては、上記した置換されていてもよい低級（ C_{1-6} ）アルキル、上記した置換されていてもよい低級（ C_{2-6} ）アルケニル、上記した置換されていてもよい低級（ C_{2-6} ）アルキニル、上記した置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル、上記した置換されていてもよい C_{6-14} アリール、上記した置換されていてもよい C_{7-16} アラールキル、上記した置換されていてもよい低級（ C_{1-6} ）アルコキシ、ホルミル、上記した置換されていてもよい低級（ C_{1-6} ）アルキルカルボニル、上記した置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルカルボニル、上記した置換されていてもよい C_{6-14} アリールカルボニル、上記した置換されていてもよい C_{7-16} アラールカルボニル、上記した置換されていてもよい複素環カルボニル、上記した置換されていてもよい低級（ C_{1-6} ）アルキルスルホニル、上記した置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル、上記した置換されていてもよい低級（ C_{1-6} ）アルコキシカルボニル、上記した置換基を有していてもよいカルバモイルなどから選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノが用いられ、なかでもアミノ、上記した置換されていてもよいモノー又はジ低級（ C_{1-6} ）アルキルアミノ、上記した置換されていてもよいモノー又はジ C_{3-8} シクロアルキルアミノ、上記した置換されていてもよいモノー又はジ C_{6-14} アリールアミノ、上記した置換されていてもよいモノー又はジ C_{7-16} アラールアミノ、上記した置換されていてもよい C_{6-14} アリールカルボニルアミノ、ホルミルアミノ、上記した置換されていてもよい低級（ C_{1-6} ）アルキルカルボニルアミノ、上記した置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルカルボニルアミノ、上記した

置換されていてもよい複素環ーカルボニルアミノ、上記した置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルコキシーカルボニルアミノ、上記した置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルキルスルホニルアミノ、上記した置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ、上記した置換基を有していてもよいカルバモイルアミノ基などが好ましく用いられる。

[0079] 環Bとして特に好ましくは、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、臭素）で置換されていてもよいベンゼン環である。

[0080] R^1 は置換されていてもよい炭化水素基を示す。

R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、それぞれ置換基A群の

「置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルキル」の「低級 (C_{1-6}) アルキル」；「置換されていてもよい低級 (C_{2-6}) アルケニル」の「低級 (C_{2-6}) アルケニル」；

「置換されていてもよい低級 (C_{2-6}) アルキニル」の「低級 (C_{2-6}) アルキニル」；

「置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル」の「 C_{3-8} シクロアルキル」；

「置換されていてもよい C_{6-14} アリール」の「 C_{6-14} アリール」；

「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキル」の「 C_{7-16} アラルキル」等があげられる。

R^1 の「置換基を有していてもよい炭化水素基」の炭化水素基に置換してもよい「置換基」とは、置換基A群から選ばれる1ないし3個の置換基があげられる。

その中で、 R^1 としては、置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルキル、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルまたは置換されていてもよい C_{6-14} アリールが好ましく、(1)ハロゲン原子、ヒドロキシ、ハロゲン原子で置換されてよい C_{1-3} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシなど）、モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノ（例、メチルアミ

ノ、ジメチルアミノなど) および C_{1-3} アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニルなど) から選ばれる 1 個ないし 3 個の置換基を有していてもよい C_{1-3} アルキル基 (例、メチル、エチル、 n -プロピルなど)、(2) C_{3-6} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど) または (3) ハロゲン原子、ヒドロキシ、ハロゲン原子で置換されていてよい C_{1-3} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシなど)、モノ-またはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ (例、メチルアミノ、ジメチルアミノなど) および C_{1-3} アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニルなど) から選ばれる 1 個ないし 3 個の置換基を有していてもよいフェニルがより好ましく、 n -プロピル基、メトキシメチル基、シクロプロピル基またはフェニル基がさらに好ましい。

[0081] R^1 の「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、置換基 A 群の「置換されていてよい複素環基」の「複素環基」があげられる。その中で、5 または 6 員複素環基が好ましく、チエニル基またはイミダゾリル基がより好ましく、チエニル基がさらに好ましい。 R^1 の「置換基を有していてもよい複素環基」の複素環基に置換してもよい「置換基」としては、置換基 A 群から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基があげられる。

[0082] R^1 として特に好ましくは、 C_{1-3} アルコキシで置換されていてよい C_{1-6} アルキル、または C_{6-14} アリールである。

[0083] X_1 および X_2 はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい 2 価の C_{1-5} 鎖状炭化水素基を示す。

X_1 および X_2 の「置換基を有していてもよい 2 価の C_{1-5} 鎖状炭化水素基」の「2 価の C_{1-5} 鎖状炭化水素基」としては、メチレン ($-CH_2-$)、エチレン ($-(CH_2)_2-$)、プロピレン ($-(CH_2)_3-$)、ブチレン ($-(CH_2)_4-$)、ペンチレン基 ($-(CH_2)_5-$) 等があげられる。そのなかでも、メチレン ($-CH_2-$) またはエチレン ($-(CH_2)_2-$) が好ましい。 X_1 および X_2 の「置換基を有していてもよい 2 価の C_{1-5} 鎖状炭化水素基」の「置換基」としては、置換基 A 群およびオキソから選ばれる 1 ないし 3 個

の置換基があげられる。無置換が好ましい。

X_1 および X_2 としては、一方がメチレン ($-\text{CH}_2-$) であり、かつ他方がエチレン ($-(\text{CH}_2)_2-$) である態様がより好ましい。

[0084] X_3 は置換基を有していてもよい2価の C_{1-5} 鎖状炭化水素基を示す。

X_3 の「置換基を有する2価の C_{1-5} 鎖状炭化水素基」の「2価の C_{1-5} 鎖状炭化水素基」とは、メチレン ($-\text{CH}_2-$)、エチレン ($-(\text{CH}_2)_2-$)、プロピレン ($-(\text{CH}_2)_3-$)、ブチレン ($-(\text{CH}_2)_4-$)、ペンチレン基 ($-(\text{CH}_2)_5-$) があげられ、メチレン ($-\text{CH}_2-$) が好ましい。 X_3 の「置換基を有していてもよい2価の C_{1-5} 鎖状炭化水素基」の置換基としては、置換基A群およびオキソから選ばれる1ないし6個の置換基があげられる。そのなかでも、置換基としては、ハロゲン原子又はハロゲン原子で置換された低級 (C_{1-6}) アルキルが好ましく、フッ素原子又はフッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基がより好ましい。すなわち、なかでも、 X_3 は(1)フッ素原子および(2)フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基から選ばれる置換基を有していてもよいメチレンが好ましく、メチレン ($-\text{CH}_2-$)、ジフルオロメチレン ($-\text{CF}_2-$)、フルオロメチレン ($-\text{CHF}-$)、ビス(トリフルオロメチル)メチレン ($-\text{C}(\text{CF}_3)_2-$)、(トリフルオロメチル)メチレン ($-\text{CH}(\text{CF}_3)-$) が特に好ましい。

[0085] Yは結合手または置換基を有していてもよいイミノ基を示す。その中で、結合手、イミノ基 (無置換) が好ましい。

Yの「置換基を有していてもよいイミノ基」の置換基は、置換基A群の「置換されていてもよいアミノ」の置換基があげられる。

[0086] Zは置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。

Zの「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、それぞれ置換基A群の

「置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルキル」の「低級 (C_{1-6}) アルキル」；「置換されていてもよい低級 (C_{2-6}) アルケニル」の「低級 (C_{2-6}

) アルケニル」；

「置換されていてもよい低級 (C_{2-6}) アルキニル」の「低級 (C_{2-6}) アルキニル」；

「置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル」の「 C_{3-8} シクロアルキル」；

「置換されていてもよい C_{6-14} アリール」の「 C_{6-14} アリール」；

「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキル」の「 C_{7-16} アラルキル」等があげられる。その中で、低級 (C_{2-6}) アルケニル、低級 (C_{2-6}) アルキニルまたは C_{6-14} アリールが好ましく、エテニル、エチニルまたはフェニルがより好ましく、フェニルがさらに好ましい。

[0087] Zの「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、置換基A群の「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」があげられる。その中で、5ないし10員芳香族複素環基が好ましく、5または6員芳香族単環式複素環基（例、ピラゾリル、ピリジル、ピロリル、チアゾリル、オキサジアゾリルなど）または8ないし10員芳香族縮合複素環基（例、インドリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ピラゾロピリジル、ベンズイミダゾリル、イミダゾピリジルなど）がより好ましく、ピラゾール-3-イル、ピリジン-3-イル、インドール-2-イル、ベンゾ[b]フラン-2-イル、ベンゾ[b]チエン-2-イル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルなどがさらに好ましい。

[0088] Zの「置換基を有していてもよい炭化水素基」または「置換基を有していてもよい複素環基」の炭化水素基または複素環基に置換してもよい「置換基」としては、置換基A群から選ばれる1ないし5個の置換基があげられる。

該置換基としては、好ましくは、(i) ハロゲン原子、(ii) シアノ、(iii) 置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルキル、(iv) 置換されていてもよい C_{6-14} アリール、(v) 置換されていてもよい複素環基、(vi) 置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルコキシ、(vii) 置換されていてもよいアミノ基等か

ら選ばれ、

より好ましくは、(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子等）、(ii) シアノ、(iii) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子等）で置換されていてもよい低級（ C_{1-6} ）アルキル（例、メチル等）、(iv) ハロゲン原子（例、フッ素原子等）、 C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ等）等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール（例、フェニル等）、(v) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル（例、メチル等）で置換されていてもよい複素環基（例、5ないし6員芳香族複素環基（例、ピラゾリル、チアゾリル、ピロリル、ピリジル、オキサジアゾリル等）、5ないし6員非芳香族複素環基（例、ピロリジニル等）等）、(vi) ハロゲン原子（例、フッ素原子等）、 C_{3-8} シクロアルキル（例、シクロプロピル等）等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい低級（ C_{1-6} ）アルコキシ（例、メトキシ等）、(vii) C_{1-6} アルキル（例、メチル等）でモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ基等から選ばれる。

[0089] Jで示されるアルキル基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、およびヘキシル）があげられる。中でも、*t*-ブチル基が好ましい。

Jで示されるアラルキル基としては、例えば、 C_{7-14} アラルキル基（例、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、および3-フェニルプロピル）があげられる。中でも、ベンジル基が好ましい。

[0090] R^2 で示される C_{1-4} アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルがあげられる。

R^2 としては、中でも、水素およびメチルが好ましい。

[0091] 化合物(I)は、たとえば以下の反応式で示される方法またはこれに準じた方法などにより得られる。反応式中では、記載を省略しているが、反応式中の各化合物は、それぞれ記載された構造式の化合物のエナンチオマーを包

含する。

なお、反応式中の各化合物は、塩を形成していてもよい。このような塩としては、たとえば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。金属塩の好適な例としては、たとえばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ピリジンジールアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、たとえば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、たとえばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トールエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、たとえばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、たとえばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。たとえば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など）などの無機塩、アンモニウム塩など、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、たとえば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸など無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トールエンスルホン酸などの有機酸との塩が挙げられる。

また、反応式中の各化合物は水和物および非水和物の何れであってもよい。該水和物としては、例えば、0.5水和物、1水和物、1.5水和物、2

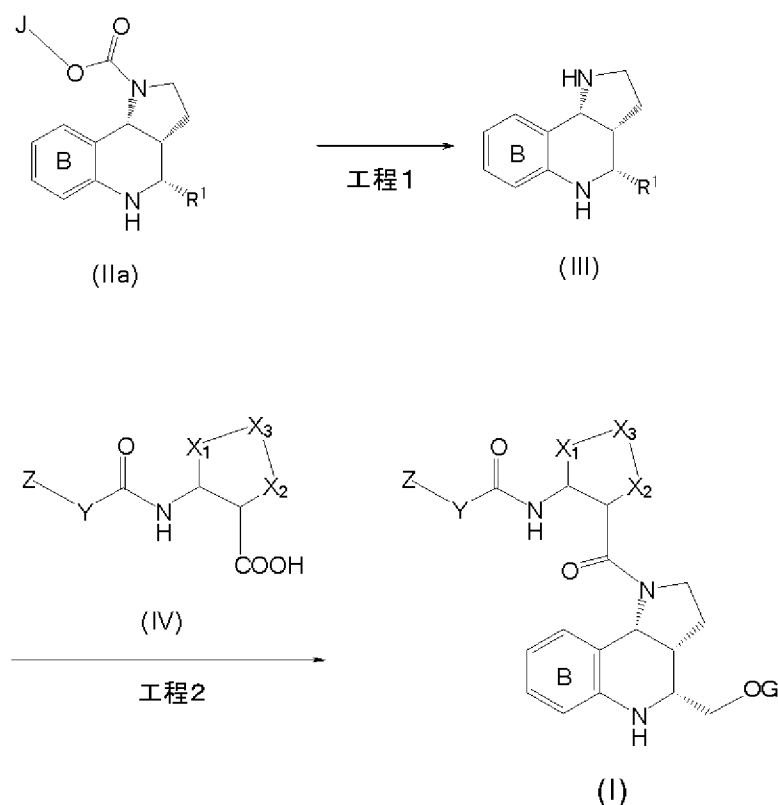
水和物等が挙げられる。

[0092] 各工程で得られた化合物は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、それ自体が公知の手段、たとえば、抽出、濃縮、中和、濾過、蒸留、再結晶、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。あるいは、式中の化合物が市販されている場合には市販品をそのまま用いることもできる。

[0093] 化合物 (I) 又は (I') は、例えば、以下の反応式 1 に示す方法で合成できる。すなわち、化合物 (IIa) を脱保護に付し、化合物 (III) とした後 (工程 1)、化合物 (III) のアミノ基を化合物 (IV) でアシル化することにより (工程 2)、化合物 (I) を製造することができる。化合物 (I') は、化合物 (IIa) のかわりに化合物 (IIb) を用い、前記と同様に反応式 1 に示す方法で製造することができる。

[0094] [反応式 1]

[化11]



[式中、各記号は、前記と同意義を示す。]

[0095] 工程1は、化合物 (I I a) の保護基を脱保護することにより、化合物 (I I I) を合成する方法である。本反応は、例えば、Wiley-Interscience社1999年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著) に記載の方法に準じて実施することができる。

置換基Jがtert-ブチル基の場合、例えば、反応剤として塩酸含有酢酸エチル溶液が用いられる。必要に応じて、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ブチルメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチルなどのエステル類、アセトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類、クロロホルム、ジクロロメタン、エチレンジクロライド、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドをくわえてもよい。好ましくは、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランである。反応温度は通常0℃ないし100℃、好ましくは10℃ないし40℃である。反応時間は通常1時間ないし100時間、好ましくは1時間ないし24時間である。

[0096] 置換基Jがベンジル基の場合、例えば、反応剤として水素雰囲気下、パラジウム炭素が用いられる。本反応の溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ブチルメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチルなどのエステル類、アセトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類、クロロホルム、ジクロロメタン、エチレンジクロライド、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキ

シド、酢酸などが挙げられる。

中でもメタノール、エタノールが好ましい。反応温度は通常0℃ないし60℃、好ましくは10℃ないし40℃である。使用する水素の圧力は1から200気圧の範囲で、好ましくは1気圧から10気圧の範囲である。反応時間は通常1時間ないし100時間、好ましくは1時間ないし24時間である。

[0097] 工程2は化合物(I I I)のアミノ基を適当な縮合剤および必要により塩基の存在下、化合物(I V)でアシル化し化合物(I)を合成する方法である。化合物(I V)の使用量は、化合物(I I I)の使用量1モルに対して、約1モルないし2モル、好ましくは約1モルないし1.2モルである。縮合剤の使用量は、化合物(I I I)の使用量1モルあたり、約1モルないし10モル、好ましくは約1モルないし1.2モルである。縮合剤としては、たとえば、カルボジイミド類(DCC(すなわち、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド)、WSC(すなわち、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)、DIC(すなわち、2-ジメチルアミノイソプロピルクロリド塩酸塩)など)、りん酸誘導体(たとえば、シアノりん酸ジエチル、ジフェニルりん酸アジド、BOP-Cl(すなわち、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスホン酸クロリド)など)などが挙げられる。塩基としては、たとえば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基類、ピリジン、ルチジンなどの芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの3級アミン類、アンモニアまたはこれら二種以上の混合物などが用いられる。本反応の溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ブチルメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチルなどのエステル類、アセトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類、クロロホ

ルム、ジクロロメタン、エチレンジクロライド、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸などが挙げられる。中でもメタノール、エタノールが好ましい。

反応温度は、通常0℃ないし100℃、好ましくは10℃ないし40℃である。反応時間は通常1時間ないし100時間、好ましくは1時間ないし24時間である。また、化合物(I)は、化合物(III)を化合物(IV)の反応性誘導体(たとえば、酸ハライド、酸無水物、活性エステル、エステル、酸イミダゾリド、酸アジドなど)と反応させることによっても得ることができる。かくして得られた化合物(I)は、自体公知の分離精製手段、例えば濃縮、溶媒抽出、晶出、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離してもよい。

[0098] 化合物(I)又は(I')の合成に必要な化合物(IIa)又は(IIb)は、以下の反応式2に示す方法で合成できる。

すなわち、化合物(V)と化合物(VI)の反応により得られる化合物(VII)(工程3)をアニリン化合物(VIII)と脱水縮合することで、化合物(IX)を製造する(工程4)；

化合物(IX)を水素化し、化合物(Xa)および／または(Xb)を製造する(工程5)；

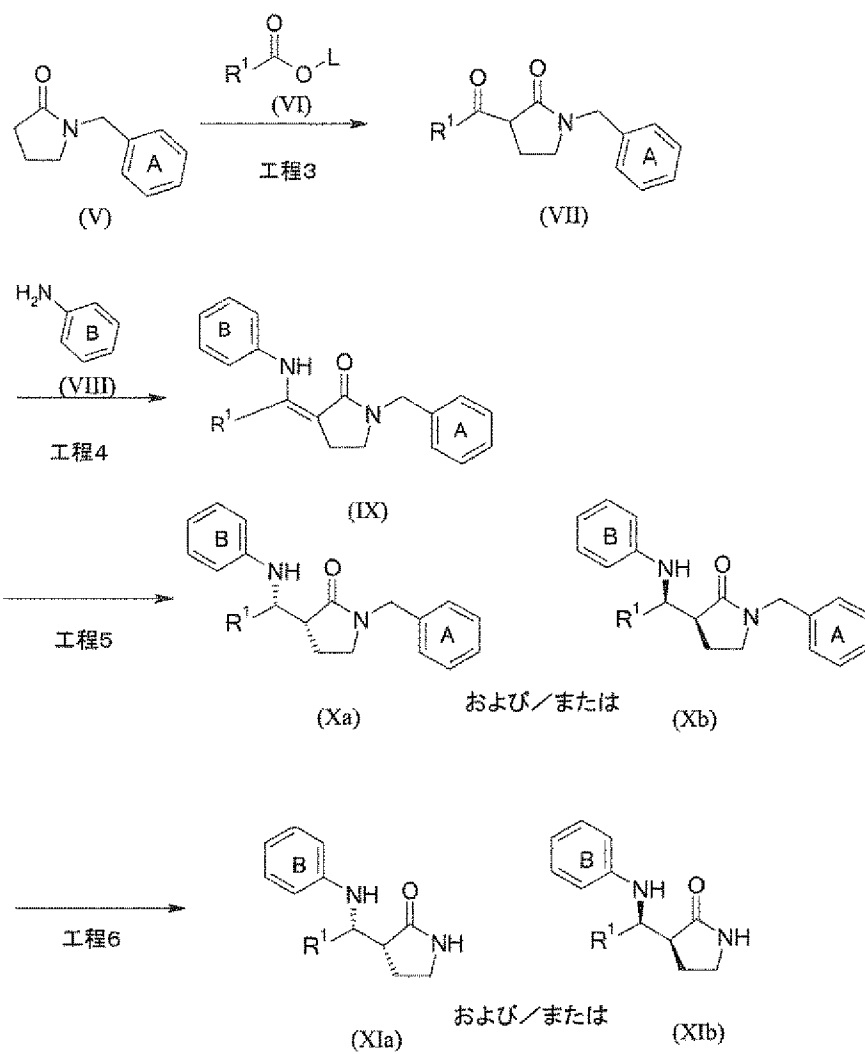
化合物(Xa)および／または(Xb)を脱保護し、化合物(XIa)および／または(XIb)を製造する(工程6)；

化合物(XIa)および／または(XIb)をアシル化反応に付し、(XIIa)および／または(XIIb)を製造する(工程7)；

(XIIa)および／または(XIIb)を還元し、ついで環化させることで化合物(IIa)および／または(IIb)を製造する(工程8)。

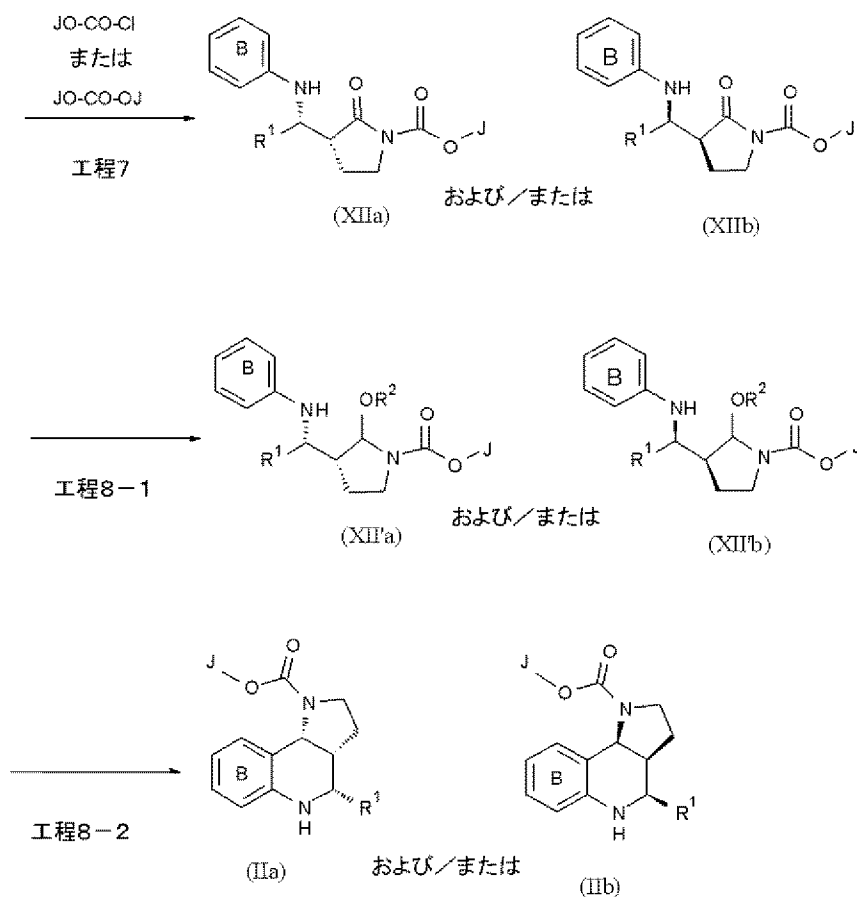
[0099] [反応式2]

[化12]



[反応式2 (つづき)]

[化13]



[式中の記号は前記と同意義である。Lについては、後述する。]

[0100] [工程 3]

工程 3 は適当な塩基の存在下、化合物 (V) と (V I) の反応により、化合物 (V I I) を合成する方法である。式 (V I) 中、L は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、 C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、およびヘキシル) が挙げられる。

化合物 (V I) の使用量は、化合物 (V) の使用量 1 モルに対して、約 1 モルないし 10 モル、好ましくは約 1 モルないし 2 モルである。

本反応の溶媒は反応が進行する限り特に限定はないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロ

ピルエーテル、ブチルメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、クロロホルム、ジクロロメタン、エチレンジクロライド、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸などが挙げられる。中でもテトラヒドロフランなどが好ましい。反応温度は、通常-100℃ないし100℃、好ましくは-100℃ないし40℃である。反応時間は通常1時間ないし100時間、好ましくは1時間ないし24時間である。塩基はカルボニル基の α 位にアルキル基を導入する際に通常用いられる、例えば第四版実験化学講座、21巻、2・10・1項に記載の内容に準じる反応剤、例えば水素化ナトリウム、tert-ブトキシイドカリウム、LDA（リチウムジイソプロピルアミド）を用いることができ、好ましくはLDA（リチウムジイソプロピルアミド）である。

[0101] [工程4]

工程4は化合物(VII)と(VIII)を適当な触媒下、脱水縮合させることでエナミン(IX)を合成する方法である。

化合物(VIII)の使用量は、化合物(VII)の使用量1モルに対して、約1モルないし10モル、好ましくは約1モルないし3モルである。

本反応にはディーン・スターク装置を使用することができる。本反応の溶媒は、反応が進行する限り特に限定はないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ブチルメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチルなどのエステル類、アセトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類、クロロホルム、ジクロロメタン、エチレンジクロライド、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられる。中でもトルエン、シクロヘキサンなどが好ましい。反応温度は通常0℃ないし200℃、好ましくは60℃ないし130℃である。反応時間は通常1時間ないし100時間、好ましくは1時間ない

し24時間である。触媒としては例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸などのプロトン酸が挙げられ、好ましくはp-トルエンスルホン酸が挙げられる。本反応は、モレキュラーシーブ（商品名）共存下に行ってもよい。該モレキュラーシーブは脱水剤として汎用されているものであり、モレキュラーシーブ3A ($K_9Na_3[(AlO_2)_{12}(SiO_2)_{12}] \cdot 27H_2O$)、モレキュラーシーブ4A ($Na_{12}[(AlO_2)_{12}(SiO_2)_{12}] \cdot 27H_2O$)、モレキュラーシーブ5A ($Ca_{4.5}Na_3[(AlO_2)_{12}] \cdot 30H_2O$)、モレキュラーシーブ13X ($Na_{86}[(AlO_2)_{86}(SiO_2)_{106}] \cdot xH_2O$)などが挙げられる。好ましくはモレキュラーシーブ3A、モレキュラーシーブ4Aである。該モレキュラーシーブは、使用前に活性化（焼成）しても、購入品をそのまま用いてもよい。

[0102] [工程5]

工程5は化合物(I X)をモノあるいはビスホスフィンおよび遷移金属からなる錯体の存在下に水素化し、(X a)および/または(X b)を合成する方法である。本反応の溶媒は反応を阻害しないものであればよく、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、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-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒、トルエン、ベンゼンなどの芳香族炭化水素溶媒、酢酸エチル、酢酸イソプロピルなどの脂肪族エステル系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、tert-ブチルメチルエーテルなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トリフルオロエタノールなどのアルコール系溶媒などを用いることができる。これらの溶媒は単独で用いても、また混合して用いても差し支えない。中でもテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミドなどが好ましい。反応温度は、通常0℃ないし100℃、好ましくは10℃ないし60℃である。反応時間は通常1時間ないし100時間、好ましくは1時間な

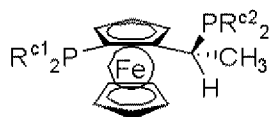
いし48時間である。

使用する水素の圧力は1から200気圧の範囲で、好ましくは1気圧から10気圧の範囲である。

[0103] 本反応における遷移金属錯体の種類としては、例えば、ビス（シクロオクター1, 5-ジエン）ロジウム（I）トリフルオロメタンスルホン酸塩、ジ- μ -クロロビス（シクロオクター1, 5-ジエン）ニロジウム（I）、ジ- μ -クロロビス（ペンタメチルシクロペンタジエン）ニロジウム（I）などの有機ロジウム錯体、ビス（シクロオクター1, 5-ジエン）イリジウム（I）テトラフルオロホウ酸塩などの有機イリジウム錯体などが用いられる。この他、通常水素化反応に用いられる有機金属錯体を挙げることができ、ホスフィンが配位可能、もしくはホスフィンと置換可能な配位子を有する有機金属錯体であれば、特に、上記に限定されるものではない。上記遷移金属錯体の使用量は、反応容器や経済性によっても異なるが反応基質である化合物（IX）に対しモル比で1/10ないし1/100,000用いることができ、好ましくは1/25ないし1/10,000の範囲で使用する事ができる。

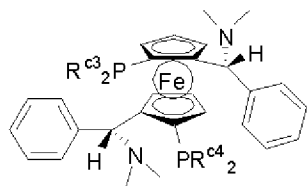
本反応におけるホスフィンの種類としては、例えば、以下に表される光学活性フェロセン化合物、式：

[化14]



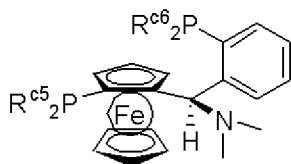
（式中、 R^{c1} 、 R^{c2} は、同一または異なって、置換基を有していてもよいアルキル基（例、メチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基など）、シクロアルキル基（例、シクロヘキシル基、シクロペンチル基など）、アリール基（例、フェニル基、2-トリル基、3, 5-キシリル基、1-ナフチル基、4-フルオロフェニル基など）、複素環基（例、2-フリル基など）を示す。）で表されるフェロセン誘導体またはその立体異性体、式：

[化15]



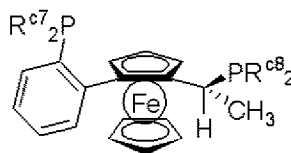
(式中、 R^{c3} 、 R^{c4} は、同一または異なって、置換基を有していてもよいアルキル基（例、メチル基、エチル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基など）、シクロアルキル基（例、シクロヘキシル基、シクロペンチル基など）、アリール基（例、フェニル基、2-トリル基、3, 5-キシリル基、1-ナフチル基、4-フルオロフェニル基など）、複素環基（例、2-フリル基など）を示す。）で表されるフェロセン誘導体またはその立体異性体、式：

[化16]



(式中、 R^{c5} 、 R^{c6} は、同一または異なって、置換基を有していてもよいアルキル基（例、メチル基、エチル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基など）、シクロアルキル基（例、シクロヘキシル基、シクロペンチル基など）、アリール基（例、フェニル基、2-トリル基、3, 5-キシリル基、1-ナフチル基、4-フルオロフェニル基など）、複素環基（例、2-フリル基など）を示す。）で表されるフェロセン誘導体またはその立体異性体、式：

[化17]

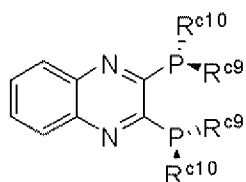


(式中、 R^{c7} 、 R^{c8} は、同一または異なって、置換基を有していてもよいアルキル基（例、メチル基、エチル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基など）、シクロアルキル基（例、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、ノル

ボルニル基など）、アリール基（例、フェニル基、2-トリル基、3, 5-キシリル基、1-ナフチル基、4-フルオロフェニル基など）、複素環基（例、2-フリル基など）を示す。）で表されるフェロセン誘導体またはその立体異性体、

以下に表される光学活性ホスフィン、式：

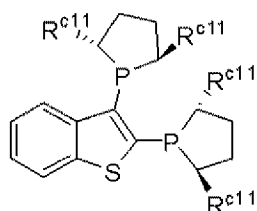
[化18]



（式中、 R^{c9} 、 R^{c10} は、異なって、置換基を有していてもよいアルキル基（例、メチル基、エチル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基など）、シクロアルキル基（例、シクロヘキシル基など）、アリール基（例、フェニル基、2-トリル基、3, 5-キシリル基、1-ナフチル基、4-フルオロフェニル基など）、複素環基（例、2-フリル基など）を示す。）で表される化合物またはその立体異性体、

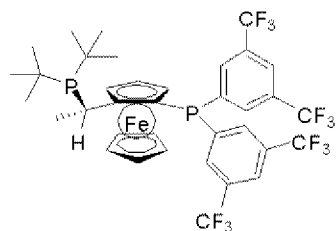
以下に表される光学活性ホスフィン、式：

[化19]



（式中、 R^{c11} は、異なって、置換基を有していてもよいアルキル基（例、メチル基など）、シクロアルキル基（例、シクロヘキシル基、シクロペンチル基など）、アリール基（例、フェニル基、2-トリル基、3, 5-キシリル基、1-ナフチル基、4-フルオロフェニル基など）、複素環基（例、2-フリル基など）を示す。）で表される化合物またはその立体異性体、などを用いることができ、好ましくは、式：

[化20]



で表される化合物である。ホスフィンの使用量は遷移金属錯体に対し、1ないし20当量、好ましくは2ないし5当量である。

[0104] 遷移金属前駆体とホスフィンとの錯体は、遷移金属前駆体とホスフィンとを反応混合物中に順次または同時に添加して反応混合物内で生成させ、単離することなくそのまま反応に用いることができる。また、遷移金属前駆体とホスフィンとの錯体をあらかじめ生成させ自体公知の方法、例えば濃縮、溶媒抽出、晶出、転溶、クロマトグラフィーなどによって単離して、これを用いても差し支えない。

[0105] [工程6]

工程6は(Xa)および/または(Xb)のアラルキル基を除去して化合物(XIa)および/または(XIb)を合成する方法である。本反応は、例えば、Wiley-Interscience社1999年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著)に記載の方法が挙げられる。環Aがp-メトキシフェニル基の場合、例えば酸性条件下、反応剤としてアニソールが用いられる。本反応の溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、トリフルオロ酢酸およびトリフルオロメタンスルホン酸の使用が好ましい。反応温度は通常0℃ないし100℃、好ましくは20℃ないし80℃である。反応時間は通常1時間ないし100時間、好ましくは1時間ないし24時間である。

[0106] [工程7]

工程7は、化合物(XIa)および/または(XIb)をアシル化反応に

付し化合物 (X I I a) および／または (X I I b) を合成する方法である。本反応は置換基 J の種類によるが、例えば、Wiley-Interscience 社 1999 年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著) に記載の方法に準じて実施する事ができる。

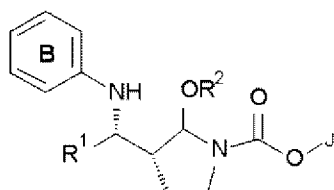
[0107] アシル化剤 J-O-CO-CI または J-O-CO-OJ の使用量は、通常 0.5 当量から 10 当量であり、好ましくは、1 当量から 2 当量であり、さらに好ましくは、1 当量から 1.2 当量である。

置換基 J が tert-ブチル基の場合、反応剤として、たとえば、二炭酸ジ-tert-ブチル、N-(tert-ブトキシカルボニルオキシ) フタルイミドなどが用いられる。塩基として、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基類、ピリジン、ルチジン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの有機塩基類またはこれら二種以上の混合物が用いられる。本反応の溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ブチルメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチルなどのエステル類、アセトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類、クロロホルム、ジクロロメタン、エチレンジクロライド、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられる。なかでもアセトニトリルなどが好ましく、二種類以上の溶媒を混合して用いてもよい。反応温度は、通常 0℃ないし 100℃、好ましくは 10℃ないし 40℃である。反応時間は通常 1 時間ないし

100時間、好ましくは1時間ないし24時間である。

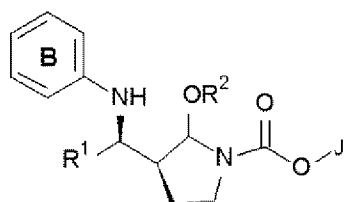
[0108] 本発明は、式：

[化21]



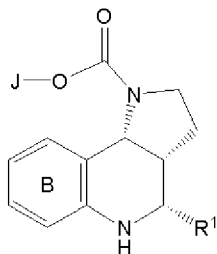
もしくは

[化22]



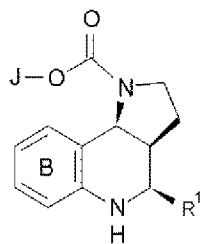
(式中、環Bは、置換基を有していてもよいベンゼン環を、R¹は置換されていてもよい炭化水素基を、R²は水素原子またはC₁₋₄アルキル基を、Jはアルキル基またはアラルキル基を示す。)で表される化合物またはその塩を環化させることを特徴とする式：

[化23]



もしくは

[化24]



(式中の各記号は前記と同意義を示す。) で表される化合物またはその塩の製造法である。

[0109] この製造法は、工程 8-1 と工程 8-2 とに分ける事ができる。

[工程 8-1]

工程 8-1 は化合物 (X I I a) および／または (X I I b) のラクタム部カルボニル基を還元する反応により、化合物 (X I I' a) および／または (X I I' b) を合成する方法である。還元剤としては、例えばリチウムトリエチルボロヒドリドが用いられる。

還元剤の使用量は、通常 0.5 当量から 10 当量であり、好ましくは、1 当量から 2 当量であり、さらに好ましくは、1 当量から 1.2 当量である。反応溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、トルエン、ベンゼンなどの芳香族炭化水素溶媒、酢酸エチル、酢酸イソプロピルなどの脂肪族エステル系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、tert-ブチルメチルエーテルなどのエーテル系溶媒が挙げられ、中でもテトラヒドロフランが好ましい。反応温度は通常 -100℃ないし 100℃、好ましくは -100℃ないし 40℃である。反応時間は通常 1 分間ないし 50 時間、好ましくは 10 分間ないし 10 時間である。

[0110] [工程 8-2]

工程 8-2 は化合物 (X I I' a) および／または (X I I' b) を酸性条件下、好ましくは有機酸、無機酸、ルイス酸などを添加して達成される酸

性条件下、環化させる反応により、化合物 (I I a) および／または (I I b) を合成する方法である。

反応溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、中でもジクロロメタン、メタノール、エタノールが好ましい。反応温度は通常 0℃ないし 100℃、好ましくは 10℃ないし 40℃である。反応時間は通常 1 分間ないし 50 時間、好ましくは 10 分間ないし 10 時間である。酸性条件下とするための酸性添加剤としては、有機酸、無機酸、ルイス酸等が挙げられ各々、有機酸としては酢酸、トリフルオロ酢酸、有機スルホン酸（例、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸）などのプロトン酸が挙げられ、無機酸としては塩酸、臭化水素酸、硫酸が挙げられ、ルイス酸としては、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 、 TiCl_4 、 AlCl_3 、 InCl_3 、 $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{La}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 、 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 、 ZnX_2 (X はハロゲン原子) などが挙げられる。好ましくは有機酸が挙げられ、さらに好ましくは有機スルホン酸が挙げられ、もっとも好ましくは 10-カンファースルホン酸が挙げられる。酸性添加剤の添加量は、通常 0.01 当量から 10 当量であり、好ましくは、0.1 当量から 2 当量である。添加時の温度は通常 -100℃ないし 100℃、好ましくは 0℃ないし 40℃である。酸性添加剤はそのまま、あるいはヘキサン、トルエン、ジクロロメタン、水などの溶媒に溶解して添加する。

[0111] 工程 8-1 から工程 8-2 への工程については、途中段階で、(X I I' a) および／または (X I I' b) は単離することなく次の工程に用いることもできる。

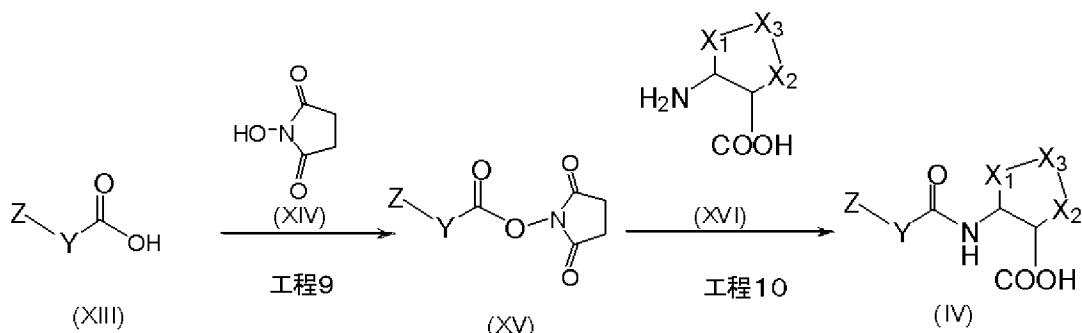
工程 8-2 で得られた化合物 (I I a) および／また化合物 (I I a) は、所望により、常法に従って反応混合物から単離し、それ自体が公知の手段、たとえば、抽出、濃縮、中和、濾過、蒸留、再結晶、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

[0112] 化合物 (I) または (I') を合成するのに必要な化合物 (I V) は以下の方法で合成できる。

すなわち、化合物（X I I I）と化合物（X I V）の反応により得られる化合物（X V）を用い、化合物（X V I）のアミノ基にアシル化し、化合物（I V）が合成できる。

[0113] [工程9]

[化25]



[式中の記号は前記と同意義である。]

[0114] 工程9はカルボン酸（XIII）とヒドロキシこはく酸イミド（XIV）を縮合させて、エステル（XV）を合成する反応である。本反応の縮合剤としては、たとえば、1，3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）や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が用いられる。

ヒドロキシこはく酸イミド (X I V) の使用量は、通常 0.5 当量から 10 当量であり、好ましくは、1 当量から 2 当量であり、さらに好ましくは、1 当量から 1.2 当量である。必要に応じて、塩基を加えてもよく、たとえば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどが用いられる。本反応の溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、なかでもジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが好ましく、二種類以上の溶媒を混合して用いてもよい。反応温度は、通常 0℃ ないし 100℃、好ましくは 10℃ ないし 40℃ である。反応時間は通常 1 時間ないし 100 時間、好ましくは 1 時間ないし 24 時間である。

[0115] [工程 10]

工程 10 は、エステル (XV) とアミノ酸 (XVI) を縮合させて、アミ

ド（V I）を合成する反応である。

アミノ酸（X V I）の使用量は、通常0.5当量から10当量であり、好ましくは、1当量から2当量であり、さらに好ましくは、1当量から1.2当量である。本反応には、塩基として、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基やトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基が用いられる。本反応の溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、なかでも水、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが好ましく、二種類以上の溶媒を混合して用いてもよい。反応温度は、通常0℃ないし100℃、好ましくは10℃ないし40℃である。反応時間は通常1時間ないし100時間、好ましくは1時間ないし24時間である。

化合物（I）及び/又は（I'）は、国際公開W02005-105802号及び国際公開W02008-153027号に準じて、安全で低毒性な（例えば、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、薬物相互作用、癌原性が低い）NK2受容体拮抗薬として使用することができる。

優れたNK2受容体拮抗作用を有する化合物（I）及び/又は（I'）は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど）に対して、例えば、炎症もしくはアレルギー性疾患（例えば、アトピー、皮膚炎、ヘルペス、乾癬、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、喀痰、鼻炎、リウマチ関節炎、変形性関節症、骨粗鬆症、多発性硬化症、結膜炎、膀胱炎など）、疼痛、偏頭痛、神経痛、掻痒、咳、さらに中枢神経系の疾患〔例えば、統合失調症、パーキンソン病、うつ病、不安神経症、強迫神経症、恐慌性障害、認知症（例えば、アルツハイマー病など）など〕、消化器疾患〔例えば、機能性消化管疾患（例えば、過敏性腸症候群、潰瘍のない消化不良など）、潰瘍性大腸炎、クローン病、ウレアーゼ陽性のラセン状グラム陰性菌（例えば、ヘリコバクター・ピロリなど）に起因する異常（例えば、胃炎、胃潰瘍など）など〕、嘔吐、排尿異常（例えば、頻尿、尿失禁など）、循環器疾患（例えば、狭心症、高血圧、心不全、血

栓症など）、免疫異常、癌、HIV感染症、心血管疾患、日光皮膚炎、性的機能不全、運動失調、認知障害または概日リズム障害などの疾患の予防および／または治療剤として有用である。なかでも、機能性消化管疾患（例えば、過敏性腸症候群、潰瘍のない消化不良など）の予防および／または治療剤として有用である。

化合物（I）及び/又は（I'）を医薬として、ヒト等の哺乳動物に投与するにあたって、投与は通常、例えば、錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、散剤、顆粒剤等として経口的、あるいは注射剤、坐剤、ペレット等として非経口的に投与できる。「非経口」には、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位等への投与および直接的な病巣への投与を含む。

化合物（I）及び/又は（I'）の投与量は、投与ルート、症状等によって異なるが、例えば、過敏性腸症候群の患者（成人、体重40ないし80 kg：たとえば60kg）に経口投与する場合、例えば1日0.01～1000 mg/kg体重、好ましくは1日0.01～100 mg/kg体重、さらに好ましくは1日0.5～100 mg/kg体重、特に好ましくは1日0.1～10 mg/kg体重、さらに好ましくは1日1～50 mg/kg体重、特に好ましくは1日1～25 mg/kg体重である。この量を1日1回または2～3回に分けて投与することができる。

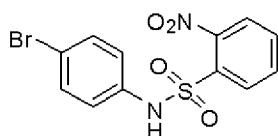
化合物（I）及び/又は（I'）は、薬学的に許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤；またはシロップ剤、注射剤等の液状製剤として経口または非経口的に投与することができる。

実施例

[0116] 以下に、参考例および実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

[0117] 参考例 1 N-(4-ブロモフェニル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド

[化26]

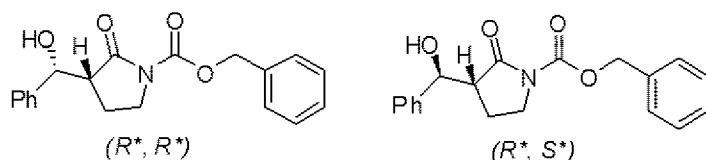


4-ブロモアニリン (5.82 g) と酢酸ナトリウム (5.54 g) を含むエタノール (25 ml)-水 (25 ml) 混合液に、塩化 2-ニトロベンゼンスルホニル (12.3 g) を室温で加えた。反応液を 70℃に昇温し、45分間攪拌した後、室温に冷却した。水 (300 ml) を添加後、濃塩酸を用い反応液の pH を 1-2 とし、沈殿物を濾取した。得られた固体をエタノール (40 ml)-水 (10 ml) から再結晶し、標記化合物 (13.0 g) を淡黄色固体として得た。融点 111 °C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.90-7.29 (6H, m), 7.54-7.58 (1H, m), 7.66-7.70 (1H, m), 7.78-7.86 (2H, m).

[0118] 参考例 2 (3R*)-3-[(R*)-ヒドロキシ(フェニル)メチル]-2-オキソピロリジン-1-カルボン酸ベンジル および (3R*)-3-[(S*)-ヒドロキシ(フェニル)メチル]-2-オキソピロリジン-1-カルボン酸ベンジル

[化27]



リチウムヘキサメチルジシラジド (1.1M, 37 ml) の THF (90 ml) 溶液にアルゴン雰囲気下 78 °Cで、2-オキソピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (7.15 g) の THF (25 ml) 溶液を滴下した。-78 °Cにて 30 分間攪拌後、ベンズアルデヒド (3.97 ml) の THF (25 ml) 溶液を -78℃で滴下し、さらに1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液に対し無水硫酸ナトリウムを用い乾燥後、減圧下に溶媒留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (9:1→1:1 v/v) で溶出して、第一溶出部から (R*, R*) の標記化合物 (3.45 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.71-1.78 (1H, m), 2.13-2.23 (1H, m), 2.48 (1H, br s), 2.90-2.94 (1H, m), 3.54-3.61 (1H, m), 3.78-3.82 (1H, m), 5.28 (2H, m), 5.42 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.27-7.44 (10H, m).

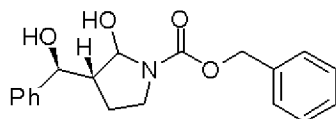
第二溶出部から (R*, S*) の標記化合物 (4.13 g) を無色油状物として得た

。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65–1.72 (2H, m), 2.85–2.92 (1H, m), 3.50–3.57 (1H, m), 3.76–3.78 (1H, m), 4.66 (1H, br s), 4.88 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 5.29 (2H, m), 7.28–7.44 (10H, m).

[0119] 参考例 3 (3R*)-2-ヒドロキシ-3-[(S*)-ヒドロキシ(フェニル)メチル]ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル

[化28]

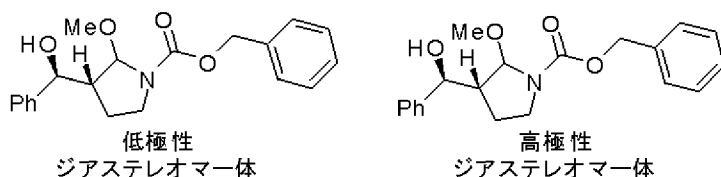


(3R*)-3-[(S*)-ヒドロキシ(フェニル)メチル]-2-オキソピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (1.09 g) のトルエン (35 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下 -78°C で水素化ジイソブチルアルミニウム (0.99M, 7.09 ml) を滴下した。反応液を -78°C にて 1 時間攪拌後、メタノールを加え反応を停止させ、室温で攪拌した。不溶物を濾過操作にて除去後、濾液を濃縮した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:2→2:3 v/v) で溶出し、標記化合物 (160 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.91–2.10 (1H, m), 2.37–2.55 (1H, m), 3.21–3.68 (3H, m), 4.55–4.88 (1H, m), 5.13–5.64 (1H, m), 5.14 (2H, s), 7.29–7.41 (10H, m).

[0120] 参考例 4 (3R*)-3-[(S*)-ヒドロキシ(フェニル)メチル]-2-メトキシピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (高極性ジアステレオマー体、低極性ジアステレオマー体；立体配置は未決定)

[化29]



(3R*)-2-ヒドロキシ-3-[(S*)-ヒドロキシ(フェニル)メチル]ピロリジン-1-カ

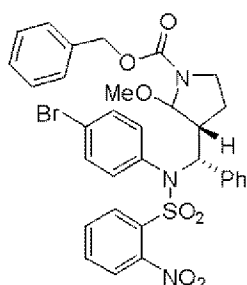
ルボン酸ベンジル (139 mg) のメタノール (4.5 ml) 溶液に、10-カンファースルホン酸 (9.80 mg) を室温で加えた。反応液を 30 分間攪拌後、トリエチルアミン (9.00 μ l) を加え液性を塩基性にした。濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル (9:1 v/v) で溶出し、第一溶出部より標記化合物 (低極性ジアステレオマー, 55.1 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53–2.19 (2H, m), 2.29–2.39 (1H, m), 3.32–3.58 (5H, m), 4.76–4.83 (1H, m), 5.08–5.22 (1H, m), 7.35–7.38 (10H, m).

第二溶出部より標記化合物 (高極性ジアステレオマー, 64.6 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36–1.48 (1H, m), 1.90–2.04 (1H, m), 2.50 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.30–3.47 (5H, m), 4.33 (1H, dd, $J = 42$ Hz, 8.0 Hz), 5.14–5.28 (2H, m), 5.45 (1H, d, $J = 42$ Hz), 7.28–7.42 (10H, m).

[0121] 参考例 5 (3R*)-3-[(R*)-{(4-ブロモフェニル)[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}(フェニル)メチル]-2-メトキシピロリジン-1-カルボン酸ベンジル [化30]



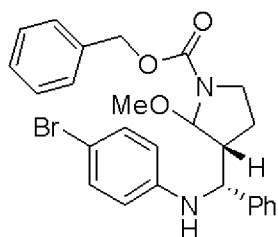
(3R*)-3-[(S*)-ヒドロキシ(フェニル)メチル]-2-メトキシピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (低極性ジアステレオマー体, 10.0 mg, 29.3 μ mol)、N-(4-ブロモフェニル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド (15.7 mg)、トリフェニルホスフィン (23.0 mg) のトルエン溶液 (0.4 ml) に、アルゴン雰囲気下、ジイソプロピル アゾジアルボキシレート (1.9M, 46.0 μ l) を添加した。反応液を 50°C にて 1 時間攪拌後、酢酸エチルを加え濃縮した。濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、(i) クロロホルム、(ii) トルエ

ン-酢酸エチル (20:1 v/v)、(iii) ヘキサン-酢酸エチル (2:1 v/v) で溶出し、標記化合物 (14.6 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.31–2.42 (2H, m), 2.49–2.63 (1H, m), 2.82 and 2.98 (total 3H, s), 3.37–3.68 (2H, m), 4.38–4.52 (1H, m), 4.93–5.22 (2H, m), 5.63 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.16–7.67 (10H, m).

[0122] 参考例 6 (3R*)-3-[(R*)-[(4-ブロモフェニル)アミノ](フェニル)メチル]-2-メトキシピロリジン-1-カルボン酸ベンジル

[化31]



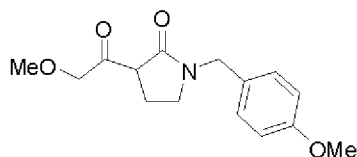
(3R*)-3-[(R*)-[(4-ブロモフェニル) [(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ] (フェニル)メチル]-2-メトキシピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (12.0 mg)、炭酸カリウム (4.40 mg) のアセトニトリル溶液 (0.5 ml) に、チオフェノール (3.30 μl) を室温で添加した。

反応液を 70°C にて 2 時間攪拌後、濾過操作により不溶物を取り除いた。濾液を濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、トルエン-酢酸エチル (20:1 v/v) で溶出し、標記化合物 (7.80 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10–2.32 (3H, m), 3.16–3.62 (5H, m), 4.34 (1H, br s), 4.47–4.74 (2H, m), 4.98–5.22 (2H, m), 6.37–6.45 (2H, m), 7.11–7.42 (12H, m).

[0123] 参考例 7 3-(メトキシアセチル)-1-(4-メトキシベンジル)ピロリジン-2-オン

[化32]

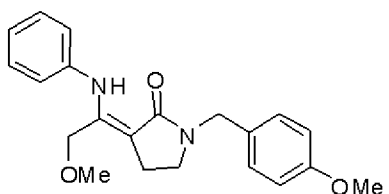


リチウムジイソプロピルアミド（ジイソプロピルアミン（19.2 g）および *n*-ブチルリチウム（1.6M, 110 ml）より調製）の テトラヒドロフラン/*n*-ブチルリチウム（250 ml-110 ml）溶液に、1-(4-メトキシベンジル)ピロリジン-2-オン（23.7 g）のテトラヒドロフラン（75 ml）溶液を窒素雰囲気下 -78°C で加え、30分間攪拌した。メトキシ酢酸メチル（22.8 ml）を滴下した後、反応液を室温まで昇温し、16時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル（9:1 v/v）→酢酸エチルで溶出し、標記化合物（30.1 g）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.96-2.10 (1H, m), 2.45-2.61 (1H, m), 3.16-3.40 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.69 (1H, dd, $J = 9.3, 6.5$ Hz), 3.80 (3H, s), 4.26 (1H, d, $J = 17.9$ Hz), 4.30-4.44 (2H, m), 4.65 (1H, d, $J = 17.9$ Hz), 6.79-6.92 (2H, m), 7.08-7.18 (2H, m).

[0124] 参考例 8 (3Z)-3-(1-アニリノ-2-メトキシエチリデン)-1-(4-メトキシベンジル)ピロリジン-2-オン

[化33]



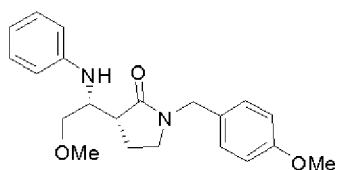
3-(メトキシアセチル)-1-(4-メトキシベンジル)ピロリジン-2-オン（30.1 g）とアニリン（10.1 g）のトルエン/シクロヘキサン（400 ml, 1:3 v/v）溶液に、*p*-トルエンスルホン酸一水和物（0.52 g）を加え、ディーン・スターク装置を用い 2時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧下溶媒留去

した後、残留物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (9:1 v/v)→酢酸エチルで溶出し、標記化合物の粗生成物を淡黄色油状物として得た。得られた粗生成物を 50°Cでジイソプロピルエーテル (200 ml) に溶解し、攪拌した。種結晶を加え、液温を0°Cに下げ得られた結晶を、濾別後、減圧乾燥し、標記化合物 (24.2 g) を淡黄色結晶として得た。濾液を濃縮後、残留物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (9:1 v/v)→酢酸エチルで溶出した後、上記と同様の再結晶法を行なうことで、標記化合物 (2.6 g) を淡黄色結晶として得た。融点 67 °C。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.77 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.23–3.32 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.42 (2H, s), 6.82–6.91 (2H, m), 7.00 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.07 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.15–7.33 (4 H, m), 10.11 (1H, s).

[0125] 参考例 9 (3R)-3-[(1R)-1-アニリノ-2-メトキシエチル]-1-(4-メトキシベンジル)ピロリジン-2-オン

[化34]



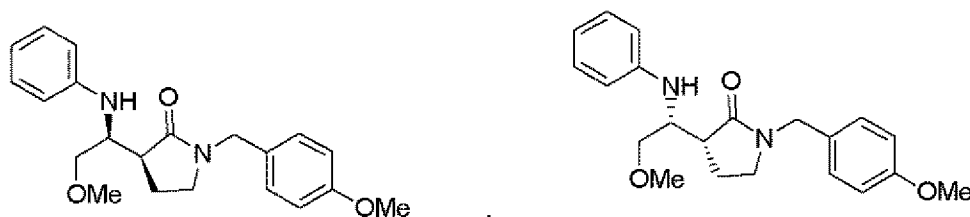
[Rh(COD)₂]OTf (Tfは、トリフルオロメタンスルホニル基を示す) (53.4 mg) と (S)-1-[(R)-2-ジ-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ホスフィノフェロセニル]エチルジ-tert-ブチルホスフィン (101 mg) を含むシュレンク管に、アルゴン雰囲気下、脱気メタノール (10 ml) を加えた。20分間攪拌後、調製した触媒溶液を、(3Z)-3-(1-アニリノ-2-メトキシエチリデン)-1-(4-メトキシベンジル)ピロリジン-2-オン (1.0 g) のメタノール (10 ml) 溶液が入ったガラスオートクレーブ容器に移した。反応液を水素雰囲気下 (1MPa)、50°Cで24時間攪拌した。上記の操作を再度行ない、得られた二つの反応液を併せた後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

に付し、ヘキサン-酢酸エチル (9:1 v/v) → 酢酸エチルで溶出し、標記化合物の粗生成物 (1.76 g) を淡黄色固体として得た。得られた粗生成物を60°Cでジイソプロピルエーテル (40 ml) に溶解し、攪拌した。ヘキサン (20 ml) と種結晶を加え、さらにヘキサン (60 ml) を滴下した。液温を0°Cに下げさらに1時間攪拌後、結晶を濾別、減圧乾燥し、標記化合物 (1.26 g) を淡黄色結晶として得た。融点 56 °C。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.00–2.15 (2H, m), 2.80–2.86 (1H, m), 3.11–3.20 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.48–3.52 (1H, m), 3.61–3.66 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.02–4.08 (1H, m), 4.28 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.41 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.65–6.80 (5H, m), 7.09–7.20 (4H, m).

[0126] 参考例 1 O (3S)-3-[(1S)-1-アニリノ-2-メトキシエチル]-1-(4-メトキシベンジル)ピロリジン-2-オン および/または (3R)-3-[(1R)-1-アニリノ-2-メトキシエチル]-1-(4-メトキシベンジル)ピロリジン-2-オン

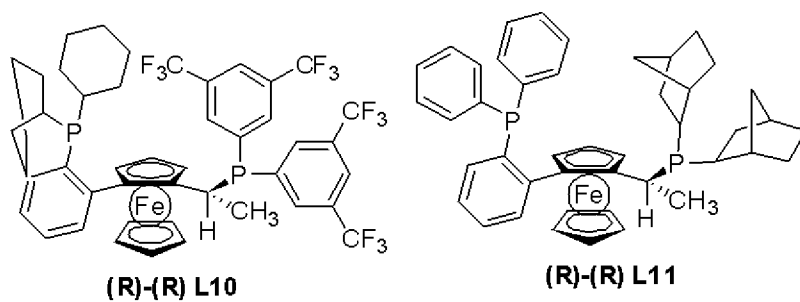
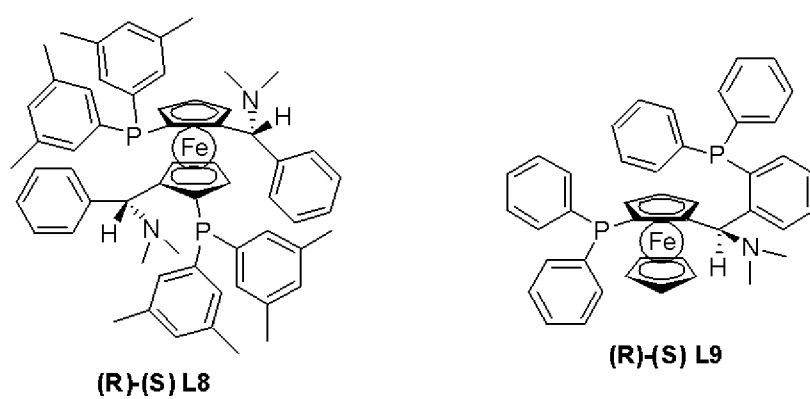
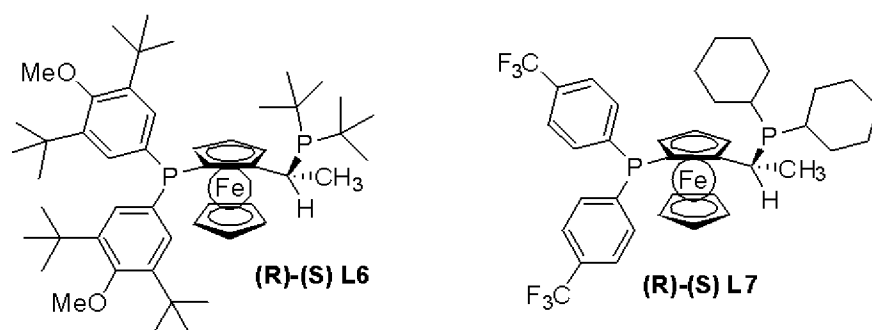
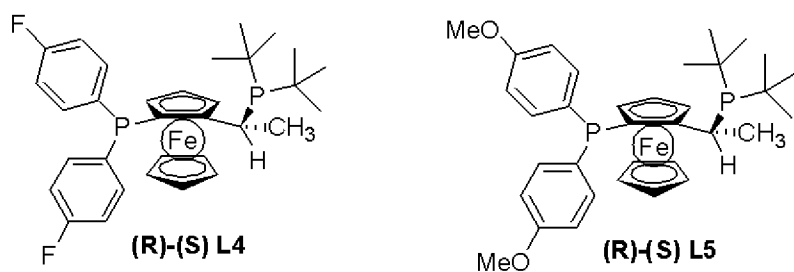
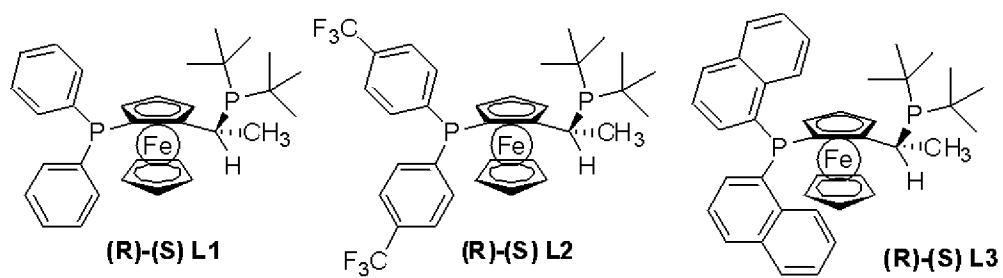
[化35]



(3Z)-3-(1-アニリノ-2-メトキシエチリデン)-1-(4-メトキシベンジル)ピロリジン-2-オン (88 mg)、[Rh(COD)₂]OTf (Tfは、トリフルオロメタンスルホン基を示す) (4.6 mg)、および光学活性ホスフィン (表 1 (表 1-1)) を含むガラスオートクレーブに、脱気メタノール (2.5 ml) を加え、水素雰囲気下 (1MPa)、50°Cで24時間攪拌した。反応液を高速液体クロマトグラフィーにて分析した。収率、鏡像体過剰率を表 1 (表 1-2) に示す。

[0127] [表 1]

[表1-1]

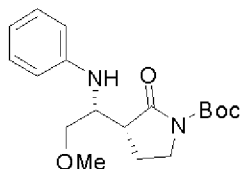


[表1-2]

リガンド	生産物		主なアイソマー	シン／アンチ比
(R)-(S) L1 (5.4 mg)	87%収率	59 %ee	(S,S)	98/2
(R)-(S) L2 (6.8 mg)	>99% 収率	70 %ee	(S,S)	97/3
(R)-(S) L3 (6.4 mg)	71% 収率	62 %ee	(S,S)	92/8
(R)-(S) L4 (5.8 mg)	>99% 収率	69 %ee	(S,S)	98/2
(R)-(S) L5 (6.0 mg)	98% 収率	63 %ee	(S,S)	98/2
(R)-(S) L6 (8.3 mg)	>99%収率	60 %ee	(S,S)	98/2
(R)-(S) L7 (6.1 mg)	79% 収率	56 %ee	(S,S)	92/8
(R)-(S) L8 (9.3 mg)	>99%収率	55 %ee	(S,S)	98/2
(R)-(S) L9 (6.9 mg)	80% 収率	44 %ee	(R,R)	95/5
(R)-(R) L10 (9.4 mg)	90%収率	58 %ee	(R,R)	75/25
(R)-(R) L11 (6.9 mg)	71%収率	65 %ee	(S,S)	79/21

[0128] 参考例 1 1 (3R)-3-[(1R)-1-アニリノ-2-メトキシエチル]-2-オキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

[化36]



(3R)-3-[(1R)-1-アニリノ-2-メトキシエチル]-1-(4-メトキシベンジル)ピロリジン-2-オン (1.0 g) とアニソール (6.1 ml) を含む トリフルオロ酢酸 (9.0 ml) 溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸 (5.0 ml) を加え、反応液を70℃で20時間攪拌した。減圧濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (9:1 v/v) → 酢酸エチル → 酢酸エチル-メタノール (9:1 v/v) で溶出し、(3R)-3-[(1R)-1-アニリノ-2-メトキシエチル]ピロリジン-2-オンの粗生成物を得た。アセトニトリル (25 ml) に溶解後、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.81 ml) とN,N-ジメチル-4-アミノピリ

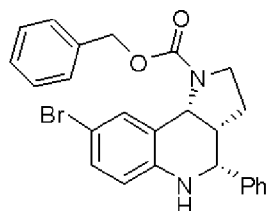
ジン (412 mg) を室温で加え、16時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1 → 1:2 v/v) で溶出し、標記化合物 (686 mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 1.94–2.22 (2H, m), 2.85–2.96 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.48–3.80 (4H, m), 4.01 (1H, br s), 4.23 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.63–6.77 (3H, m), 7.10–7.21 (2H, m).

[0129] 実施例 1

(3aR*, 4R*, 9bR*)-8-ブromo-4-フェニル-2, 3, 3a, 4, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-1-カルボン酸 ベンジル

[化37]



(3R*)-3-[(R*)-[(4-ブromoフェニル)アミノ]](フェニル)メチル]-2-メトキシピロリジン-1-カルボン酸 ベンジル (26.4 mg) のジクロロメタン溶液 (2 ml) に、アルゴン雰囲気下

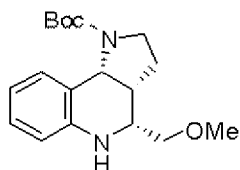
、室温にて 10-カンファースルホン酸 (5.00 mg) を加え、30分間攪拌した。反応液にトリエチルアミンを加え、液性を塩基性にした後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (9:1 → 2:1 v/v) で溶出し、標記化合物 (19.7 mg) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.02–2.21 (1H, m), 2.51–2.59 (1H, m), 3.32–3.49 (1H, m), 3.93 (1H, s), 4.66–4.73 (1H, m), 5.16–5.47 (4H, m), 6.44–6.51 (1H, m), 7.10–7.82 (12H, m).

[0130] 実施例 2

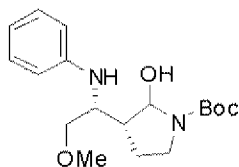
(3aR, 4R, 9bR)-4-(メトキシメチル)-2, 3, 3a, 4, 5, 9b-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-c]-キノリン-1-カルボン酸 t-ブチル

[化38]



(3R)-3-[(1R)-1-アミノ-2-メトキシエチル]-2-オキソピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (350 mg) の乾燥 THF (7.0 ml) 溶液に、水素化トリエチルホウ素リチウム (1M, 1.58 ml) を窒素雰囲気下 -78°C で滴下し、1時間攪拌した。反応液を水で処理し、酢酸エチルで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、(3R)-3-[(1R)-1-アミノ-2-メトキシエチル]-2-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

[化39]



の粗生成物を得た。得られた粗生成物をメタノール (7.0 ml) に溶解した後、室温にて 10-カンファースルホン酸 (293 mg) を加えた。二時間攪拌後、トリエチルアミン (0.29 ml) を加え、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (9:1→1:1 v/v) で溶出して、標記化合物 (313 mg) を無色油状物として得た。

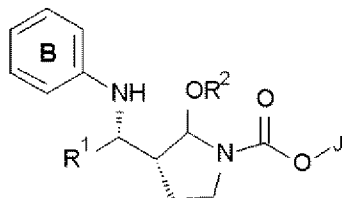
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46–1.63 (9H, m), 1.68–2.44 (3H, m), 3.24–3.55 (4H, m), 3.41 (3H, s), 3.74 (1H, br s), 4.08–4.24 (1H, m), 5.11–5.33 (1H, m), 6.51 (1H, dd, $J = 7.9, 0.9$ Hz), 6.71 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.02 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.41–7.70 (1H, m).

請求の範囲

[請求項1]

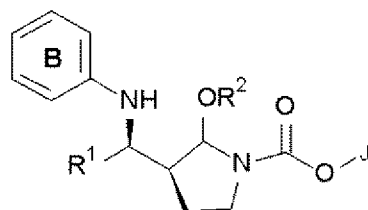
式：

[化1]



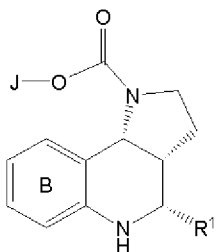
もしくは

[化2]



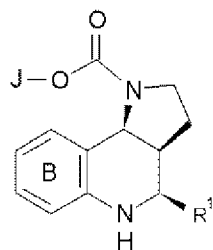
(式中、環Bは、置換基を有していてもよいベンゼン環を、 R^1 は置換されていてもよい炭化水素基を、 R^2 は水素原子または C_{1-4} アルキル基を、Jはアルキル基またはアラルキル基を示す。)で表される化合物またはその塩を環化させることを特徴とする式：

[化3]



もしくは

[化4]



（式中の各記号は前記と同意義を示す。）で表される化合物またはその塩の製造法。

[請求項2] 酸性条件下で環化させることを特徴とする請求項1に記載の化合物またはその塩の製造法。

[請求項3] 有機スルホン酸の存在下で環化させることを特徴とする請求項1に記載の化合物またはその塩の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/005006

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D471/04(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

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)

C07D471/04, C07B61/00

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	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/CASREACT/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2007-534638 A (TAKEDA PHARM. CO., LTD.), 29 November 2007 (29.11.2007), claims 1, 14; paragraphs [0200] to [0210] & WO 2005/105802 A1 & EP 1740584 A1 & US 2008/039452 A1 & EP 1740584 B1 & EP 2080760 A1	1-3
Y	JP 2004-531541 A (PFIZER PROD. INC.), 14 October 2004 (14.10.2004), claims 6, 12; page 15, scheme B; paragraph [0040]; example 8 & WO 2002/88085 A2 & EP 1425270 A2 & EP 1425270 B1	1-3

☒ 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
19 November, 2009 (19.11.09)

Date of mailing of the international search report
01 December, 2009 (01.12.09)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/005006

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2007-532555 A (MILLENNIUM PHARM. INC.), 15 November 2007 (15.11.2007), claim 58; paragraphs [0203] to [0207], [0506] & WO 2005/100321 A1 & US 2005/256158 A1 & EP 1740547 A1 & US 7504508 B2	1-3
P,X	WO 2008/153027 A1 (TAKEDA PHARM. CO., LTD.), 18 December 2008 (18.12.2008), paragraphs [0009] to [0013], [0096] to [0098] (Family: none)	1-3

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））
Int.Cl. C07D471/04 (2006.01)i, C07B61/00 (2006.01)n

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. C07D471/04, C07B61/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	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 9 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 9 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 9 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/CASREACT/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2007-534638 A (TAKEDA PHARM. CO. LTD) 2007.11.29, & WO 2005/105802 A1 & EP 1740584 A1 & US 2008/039452 A1 & EP 1740584 B1 & EP 2080760 A1 請求項1、請求項14、【0200】～【0210】	1-3
Y	JP 2004-531541 A (PFIZER PROD. INC.) 2004.10.14, & WO 2002/88085 A2 & EP 1425270 A2 & EP 1425270 B1 請求項6、請求項12、第15頁スキームB、【0040】、実施例8	1-3

☒ 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 9 . 1 1 . 2 0 0 9

国際調査報告の発送日

0 1 . 1 2 . 2 0 0 9

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100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

鳥居 福代

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4 P

4 6 6 9

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2007-532555 A (MILLENNIUM PHARM. INC.) 2007. 11. 15, & WO 2005/100321 A1 & US 2005/256158 A1 & EP 1740547 A1 & US 7504508 B2 請求項 5 8、【 0 2 0 3 】 ～ 【 0 2 0 7 】、【 0 5 0 6 】	1-3
P, X	WO 2008/153027 A1 (TAKEDA PHARM. CO. LTD) 2008. 12. 18, (ファミリーなし) [0 0 0 9] ～ [0 0 1 3]、[0 0 9 6] ～ [0 0 9 8]	1-3