

(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
2012 年 9 月 20 日(20.09.2012)



(10) 国際公開番号
WO 2012/124782 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *C07D 471/14* (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01) *C07D 519/00* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/056769
- (22) 国際出願日: 2012 年 3 月 15 日(15.03.2012)
- (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 2011-058562 2011 年 3 月 16 日(16.03.2011) 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).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 谷口 孝彦(TANIGUCHI, Takahiko) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 國友 潤(KUNITOMO, Jun) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 吉川 真人(YOSHIKAWA, Masato) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 蓮井 智章(HASUI, Tomoaki) [JP/JP];

〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 本多 栄治(HONDA, Eiji) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 今村 圭佑(IM-AMURA, Keisuke) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 上▲崎▼ 春陽(KAMI-SAKI, Haruhi) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 鈴木 新吉(SUZUKI, Shinkichi) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 三浦 佳世(MIURA, Kasei) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP).

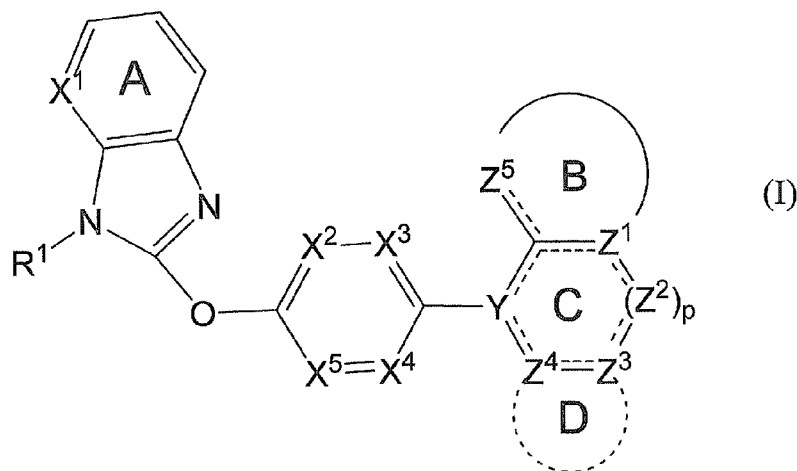
(74) 代理人: 高島 一(TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST,

[続葉有]

(54) Title: CONDENSED HETEROCYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: 縮合複素環化合物



(57) Abstract: The present invention provides: a compound which has an excellent PDE10A inhibitory effect; and a use of the compound. The compound is a compound represented by formula (I) (wherein the symbols are as defined in the description) or a salt thereof.

(57) 要約: 本発明は、優れた PDE10A 阻害作用を有する化合物およびその用途を提供する。当該化合物は、下式 (I): (式中、各記号は本明細書中で定義した通りである) で表される化合物又はその塩である。



SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,

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

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：縮合複素環化合物

技術分野

[0001] 本発明は、優れたホスホジエステラーゼ 10A 阻害作用を有し、統合失調症などの治療または予防剤等として有用な縮合複素環化合物に関する。

[0002] (発明の背景)

ホスホジエステラーゼ (PDE) は、21 個の遺伝子によってコードされる酵素のスーパーファミリーであり、構造および機能特性により、独立した 11 ファミリーに細分される。PDE は、3' - エステル結合の加水分解を選択的に触媒して、不活性な 5' - モノリン酸塩を形成するため、これらの酵素は、普遍的な細胞内二次メッセンジャーである、環状アデノシンリン酸 (cAMP) および環状グアノシンリン酸 (cGMP) を代謝的に不活性化する。PDE ファミリーは、基質特異性に基づき、さらに 3 つの群：i) cAMP-PDE (PDE 4、PDE 7、PDE 8)、ii) cGMP-PDE (PDE 5、PDE 6 および PDE 9)、並びに iii) 二重基質 PDE (PDE 1、PDE 2、PDE 3、PDE 10 および PDE 11) に分類することができる。

[0003] cAMP および cGMP は、前炎症性メディエーター産生および作用、イオンチャネル機能、筋肉弛緩、学習および記憶形成、分化アポトーシス、脂質生成、グリコーゲン分解、糖新生などの生理学的な各工程の制御に関与する。特に、これらの二次メッセンジャーは、神経細胞において、シナプス伝達の制御、並びに、神経細胞分化および神経生存に重要な役割を果たす（非特許文献 1）。cAMP および cGMP によるこれらの工程の制御は、プロテインキナーゼ A (PKA) およびプロテインキナーゼ G (PKG) を活性化し、その結果、様々な基質（例えば、転写因子、イオンチャネル、様々な生理学的工程を制御する受容体）をリン酸化することにより成される。細胞内 cAMP および cGMP 濃度は、細胞外シグナル伝達に応じたアデニルシクラーゼおよびグアニルシクラーゼの制御および PDE によるそれらの分解

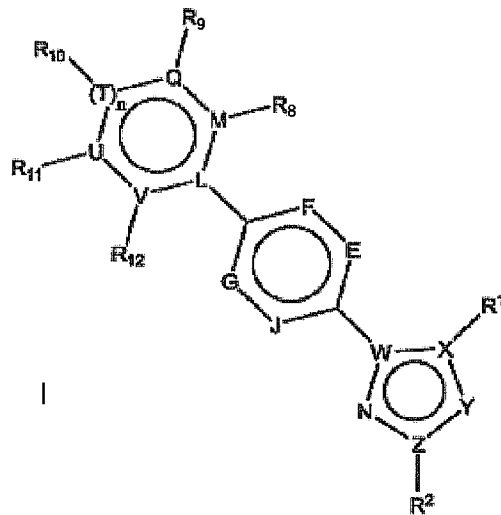
により、一時的、空間的および機能的に区分化される（非特許文献2）。PDEは、細胞中の環状ヌクレオチドであるcAMPおよびcGMPを分解する唯一の手段を提供するため、PDEは、環状ヌクレオチドシグナル伝達において重要な役割を担う。従って、PDEは、様々な治療薬のターゲットとなり得ることが期待される。

[0004] ホスホジエステラーゼ10A（PDE10A）は、1999年に発見された（非特許文献3～5）。その発現研究により、PDE10Aは、公知のPDEファミリーに最も限定的に分配されること、およびPDE10AのmRNAは脳および精巣においてのみ高発現することが報告された（非特許文献6および7）。PDE10AのmRNAおよびタンパク質は、脳においては、線条体の中型有棘神経細胞（MSN）に高濃度に存在する（非特許文献8および9）。MSNは、2つの群：直接（線条体黒質系）路に関与するD₁ドーパミン受容体を発現するMSN、および間接（線条体淡蒼球系）路に関与するD₂ドーパミン受容体を発現するMSNに分類される。直接路の機能は、計画して実行するものであり、一方、間接路は、行動活性化のブレーキとして作用するものである。PDE10Aは両方のMSNで発現するため、PDE10A阻害剤はこれらの経路の両方を活性化し得る。現行の薬物療法であるD₂またはD₂/5-HT_{2A}アンタゴニストの抗精神病的効果は、主に、線条体における間接路の活性化に由来する。PDE10A阻害剤はこの経路を活性化し得る。従って、PDE10A阻害剤は抗精神病薬として有望である。D₂アンタゴニストによる脳における過剰なD₂受容体拮抗は、錐体外路副作用および高プロラクチン血症という問題を引き起こす。しかしながら、PDE10Aの発現は、脳におけるこれらの線条体経路に限定されるため、現行のD₂アンタゴニストと比べ、PDE10A阻害剤による副作用は弱いと予測される。また、高プロラクチン血症の問題については、PDE10A阻害剤では、下垂体においてD₂受容体拮抗が起こらないため、プロラクチンは増加しないであろうと予測される。さらに、直接路におけるPDE10Aの存在は、PDE10A阻害剤が現行のD₂アンタゴニストに勝るいくつかの利点

を有する可能性を強める。例えば、直接路は、所望の作用を促進すると考えられ、PDE10A阻害剤によるこの経路の活性化は、過剰なD₂受容体拮抗により誘導される錐体外路症状を妨げ得る。また、この経路の活性化は、線条体－視床流出を促進し、手順的戦略を遂行させ得る。さらに、ドーパミンおよび／または他の神経伝達物質受容体を遮断することなく、二次メッセンジャーの濃度を高めることにより、現行の抗精神病薬と比べ、副作用（例、高プロラクチン血症、体重増加）が少ないという治療上の利点をも奏し得る。脳におけるこの特有の分布および機能により、PDE10Aは、神経障害および精神障害、特に統合失調症などの精神異常の治療のための重要な新規ターゲットとなり得る。

[0005] 特許文献1には、ホスホジエステラーゼ（PDE）10阻害剤として、式：

[0006] [化1]

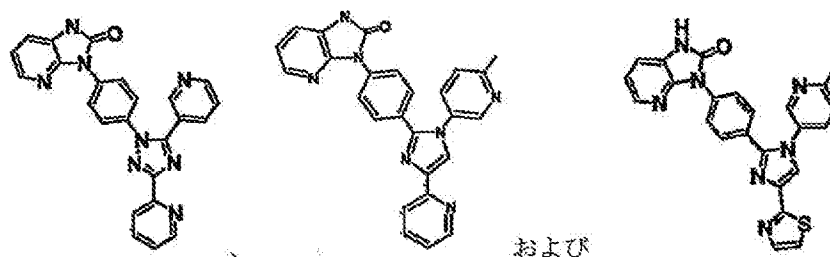


[0007] （式中、各記号は特許文献1で定義される通りである。）

で表される化合物、および下記化合物が記載されている。

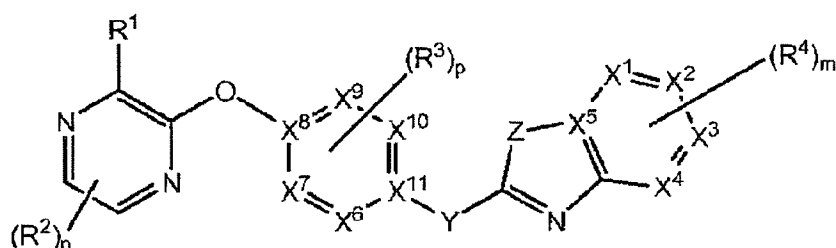
[0008]

[化2]



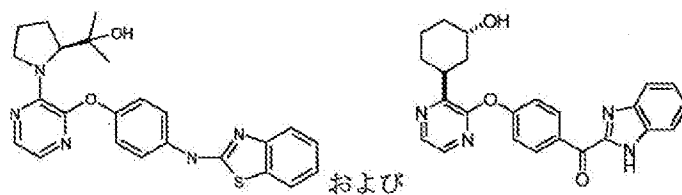
[0009] 特許文献2には、ホスホジエステラーゼ（PDE）10阻害剤として、式
:

[0010] [化3]



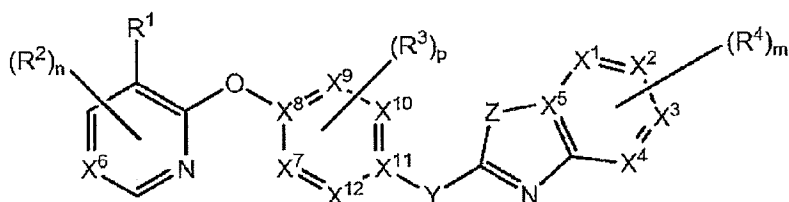
[0011] (式中、各記号は特許文献2で定義される通りである。)
で表される化合物、および下記化合物が記載されている。

[0012] [化4]



[0013] 特許文献3には、ホスホジエステラーゼ（PDE）10阻害剤として、式
:

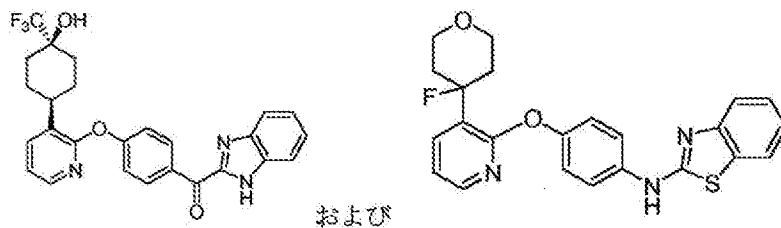
[0014] [化5]



[0015] (式中、各記号は特許文献3で定義される通りである。)

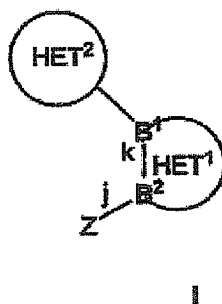
で表される化合物、および下記化合物が記載されている。

[0016] [化6]

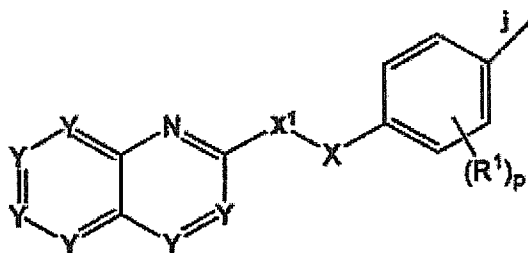


[0017] 特許文献4には、ホスホジエステラーゼ（PDE）10阻害剤として、式
:

[0018] [化7]



(式中、Zは



[0019] を示す。)

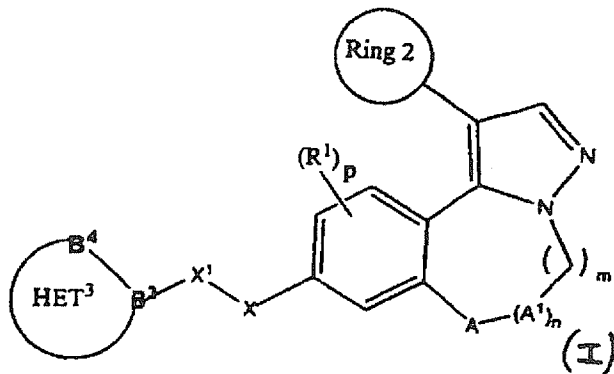
[0020] (式中、各記号は特許文献4で定義される通りである。)

で表される化合物が記載されている。

[0021] 特許文献5には、ホスホジエステラーゼ（PDE）10阻害剤として、式
:

[0022]

[化8]



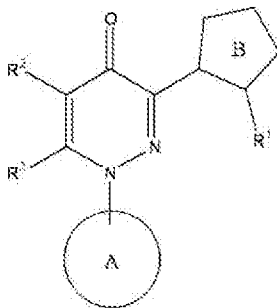
[0023] (式中、各記号は特許文献5で定義される通りである。)

で表される化合物が記載されている。

[0024] 特許文献6には、ホスホジエステラーゼ(PDE)10阻害剤として、式

:

[0025] [化9]



[0026] (式中、各記号は特許文献6で定義される通りである。)

で表される化合物が記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0027] 特許文献1：国際公開第2008/004117号パンフレット

特許文献2：国際公開第2010/057121号パンフレット

特許文献3：国際公開第2010/057126号パンフレット

特許文献4：国際公開第2006/072828号パンフレット

特許文献5：国際公開第2008/001182号パンフレット

特許文献6：国際公開第2010/090737号パンフレット

非特許文献

- [0028] 非特許文献1 : Nat. Rev. Drug Discov., 2006年、vol. 5、p. 660-670
非特許文献2 : Circ. Res. 2007年、vol. 100(7)、p. 950-966
非特許文献3 : Proc. Natl. Acad. Sci. USA、1999年、vol. 96、p. 8991-8996
非特許文献4 : J. Biol. Chem., 1999年、vol. 274、p. 18438-18445
非特許文献5 : Gene、1999年、vol. 234、p. 109-117
非特許文献6 : Eur. J. Biochem., 1999年、vol. 266、p. 1118-1127
非特許文献7 : J. Biol. Chem., 1999年、vol. 274、p. 18438-18445
非特許文献8 : Eur. J. Biochem., 1999年、vol. 266、p. 1118-1127
非特許文献9 : Brain Res., 2003年、vol. 985、p. 113-126

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0029] 優れたPDE10A阻害作用を有し、統合失調症等の治療または予防剤等として有用であり、かつ、薬効、低毒性、安定性、体内動態等の点で優れた性質を有する化合物の開発が望まれている。

本発明は、公知化合物（前記の化合物を含む）とは化学構造が異なる、PDE10A阻害作用を有する縮合複素環化合物、及び当該縮合複素環化合物を含む統合失調症等の疾患の予防薬または治療薬を提供することを目的とする。

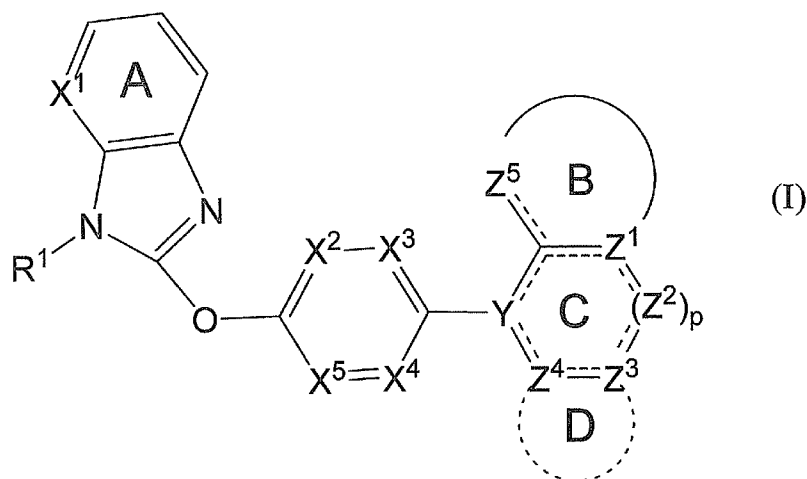
課題を解決するための手段

- [0030] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究した結果、以下の式（I）で表される化合物〔以下の式（I-i）、（I-ii）および式（I-iii）で表される化合物を含む〕又はその塩が、優れたPDE10A阻害作用を有することを見出し、さらなる研究により、本発明を完成するに至った。

- [0031] すなわち、本発明は、

[1'] 式 (I) :

[0032] [化10]



[0033] [式中、

R^1 は、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、

X^1 は、CHまたは窒素原子を示し、

環Aは、置換基を有していてもよく、

X^2 は、 CR^2 または窒素原子を示し、

X^3 は、 CR^3 または窒素原子を示し、

X^4 は、 CR^4 または窒素原子を示し、

X^5 は、 CR^5 または窒素原子を示し、

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示し、

環Bは、置換されていてもよい5または6員含窒素複素環（該含窒素複素環は、環C以外にさらに他の環と縮合環を形成していてもよい。）を示し、

Z^5 は、 $=N-$ または $-N=$ を示し、

環Cは、置換されていてもよい5または6員環を示し、

Yは、炭素原子および窒素原子から選択される環Cの構成原子を示し、

Z^1 は、炭素原子および窒素原子から選択される環Cの構成原子を示し、

Z^2 、 Z^3 および Z^4 は、それぞれ独立して、炭素原子、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選択される環Cの構成原子を示し、あるいは、

Z^3 および Z^4 は、一緒になって、環Dを形成してもよく、
環Dは、置換されていてもよい5または6員環を示し、
 p は0または1を示し、

[0034] [化11]

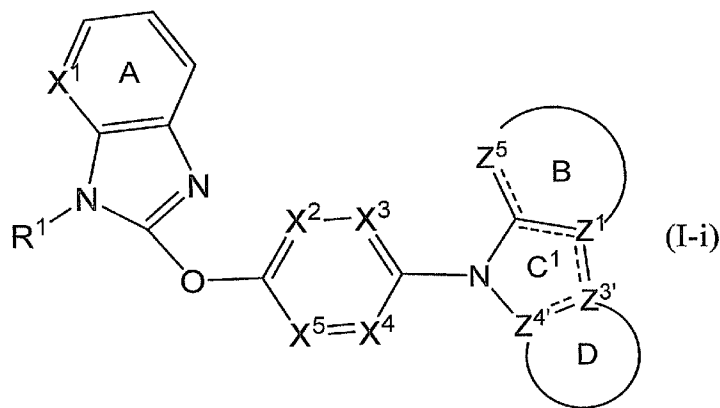
[0035] は、単結合または二重結合を示す。

(ただし、 p が0の場合、 Y と Z^4 との間の結合は単結合である。)

で表される化合物またはその塩；

[1] 式 (I-i)：

[0036] [化12]



[0037] [式中、

R^1 は、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、

X^1 は、 CH または窒素原子を示し、

環Aは、置換基を有していてもよく、

X^2 は、 CR^2 または窒素原子を示し、

X^3 は、 CR^3 または窒素原子を示し、

X^4 は、 CR^4 または窒素原子を示し、

X^5 は、 CR^5 または窒素原子を示し、

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示し、

環Bは、置換されていてもよい5または6員含窒素複素環（該含窒素複素環

は、環C¹以外にさらに他の環と縮合環を形成していてもよい。)を示し、

Z⁵は、=N—または—N=を示し、

環C¹は、置換されていてもよい5員環を示し、

Z¹、Z^{3'} およびZ^{4'} は、それぞれ独立して、炭素原子および窒素原子から選択される環C¹の構成原子を示し、

環Dは、置換されていてもよい5または6員環を示し、

[0038] [化13]

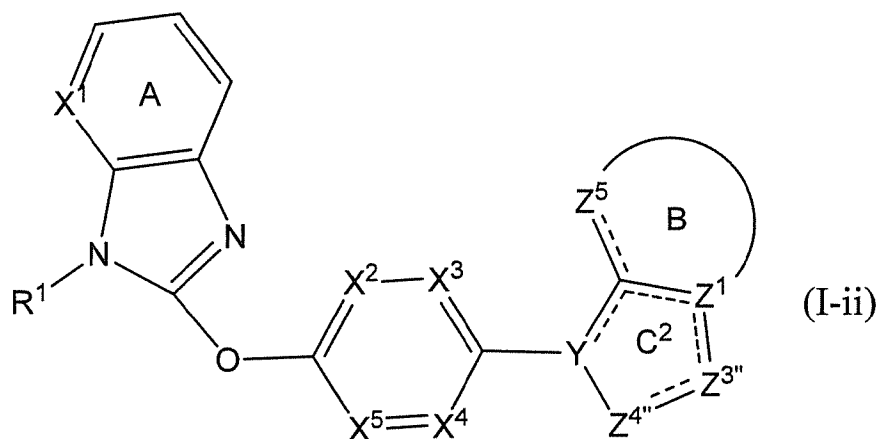
~~~~~

[0039] は、単結合または二重結合を示す。]

で表される化合物またはその塩；

[2] 式 (I-ii)：

[0040] [化14]



[0041] [式中、

R<sup>1</sup>は、水素原子または置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し、

X<sup>1</sup>は、CHまたは窒素原子を示し、

環Aは、置換基を有していてもよく、

X<sup>2</sup>は、CR<sup>2</sup>または窒素原子を示し、

X<sup>3</sup>は、CR<sup>3</sup>または窒素原子を示し、

X<sup>4</sup>は、CR<sup>4</sup>または窒素原子を示し、

X<sup>5</sup>は、CR<sup>5</sup>または窒素原子を示し、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示

し、

環Bは、置換されていてもよい5または6員含窒素複素環（該含窒素複素環は、環C<sup>2</sup>以外に、さらに他の環と縮合環を形成していてもよい。）を示し、

Z<sup>5</sup>は、=N－または－N＝を示し、

環C<sup>2</sup>は、置換されていてもよい5員環を示し、

Yは、炭素原子および窒素原子から選択される環C<sup>2</sup>の構成原子を示し、

Z<sup>1</sup>は、炭素原子および窒素原子から選択される環C<sup>2</sup>の構成原子を示し、

Z<sup>3' ' 3</sup>は、炭素原子、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選択される環C<sup>2</sup>の構成原子を示し、

Z<sup>4' ' 4</sup>は、－O－、－S－、－N＝、－NR<sup>6' 6</sup>－、－CR<sup>7' 7</sup>＝、－SO－、－SO<sub>2</sub>－、または置換されていてもよいメチレン基（ただし、カルボニル基を除く。）を示し、

R<sup>6' 6</sup>およびR<sup>7' 7</sup>は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示し、

[0042] [化15]

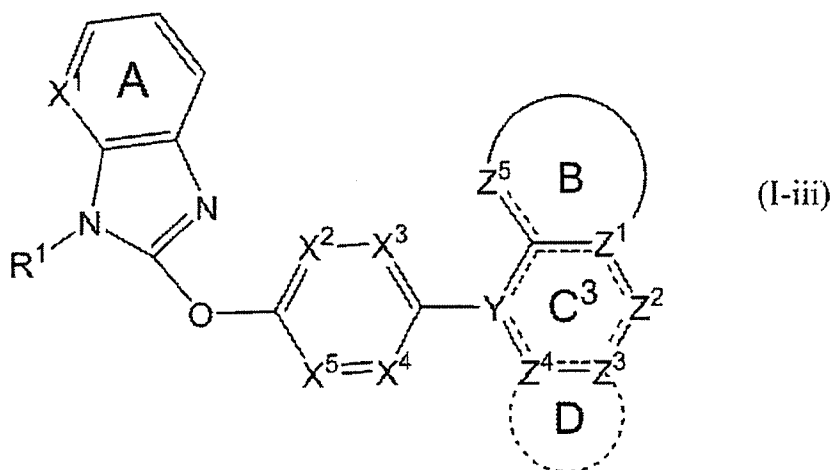
-----

[0043] は、単結合または二重結合を示す。]

で表される化合物またはその塩；

[3] 式（I－i i i）：

[0044] [化16]



[0045] [式中、

$R^1$ は、水素原子または置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を示し、

$X^1$ は、 $CH$ または窒素原子を示し、

環Aは、置換基を有していてもよく、

$X^2$ は、 $CR^2$ または窒素原子を示し、

$X^3$ は、 $CR^3$ または窒素原子を示し、

$X^4$ は、 $CR^4$ または窒素原子を示し、

$X^5$ は、 $CR^5$ または窒素原子を示し、

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示し、

環Bは、置換されていてもよい5または6員含窒素複素環（該含窒素複素環は、環 $C^3$ 以外に、さらに他の環と縮合環を形成していてもよい。）を示し、

$Z^5$ は、 $=N-$ または $-N=$ を示し、

環 $C^3$ は、置換されていてもよい6員環を示し、

$Y$ は、炭素原子および窒素原子から選択される環 $C^3$ の構成原子を示し、

$Z^1$ は、炭素原子および窒素原子から選択される環 $C^3$ の構成原子を示し、

$Z^2$ 、 $Z^3$ および $Z^4$ は、それぞれ独立して、炭素原子、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選択される環 $C^3$ の構成原子を示し、

[0046] [化17]

~~~~~

[0047] は、単結合または二重結合を示す。

また、 Z^3 および Z^4 は、一緒になって、環Dを形成してもよく、

環Dは、置換されていてもよい5または6員環を示す。]

で表される化合物またはその塩；

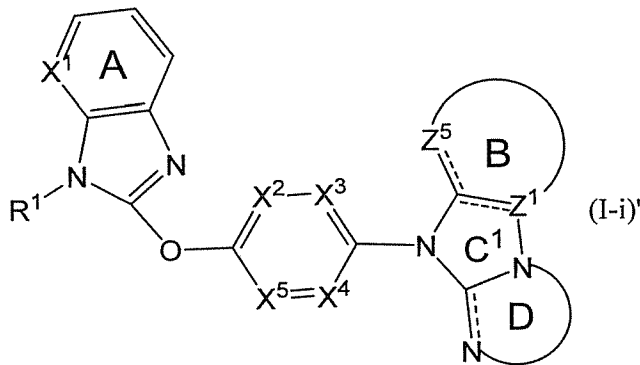
[4] $Z^{4'}$ が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-NR^{6'}$ 、 $-CR^{7'}$ 、 $=$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-CR^8R^9-$ （式中、 R^8 および R^9 は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示す。）である、上記[2]記載の化合物またはその塩；

[5] X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 が、それぞれ CH である、上記[1]～[3]

] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその塩；

[6] 式 (I - i) の化合物が、式 (I - i) '：

[0048] [化18]



[0049] (式中、各記号は上記 [1] と同意義を示す。)

で表される、上記 [1] 記載の化合物またはその塩；

[7] 9-(4-{[3-(2-メトキシエチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]オキシ}フェニル)-9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジンまたはその塩；

[8] 5-メチル-9-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジンまたはその塩；

[9] 上記 [1] ～ [3] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその塩を含有する医薬；

[1 0] ホスホジエステラーゼ 1 0 A 阻害薬である、上記 [9] 記載の医薬；

[1 1] 統合失調症の予防または治療薬である、上記 [9] 記載の医薬；

[1 2] 上記 [1] ～ [3] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、当該哺乳動物における統合失調症の予防または治療方法；

[1 3] 統合失調症の予防または治療薬の製造のための、上記 [1] ～ [3] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその塩の使用；

[1 4] 統合失調症の予防または治療における使用のための、上記 [1] ～

[3] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその塩；
等に関する。

発明の効果

[0050] 式 (I) で表される化合物 (以下、化合物 (I) と称する場合がある) またはその塩は、PDE10A 阻害作用を有し、統合失調症などの予防または治療薬として有用である。また、化合物 (I) またはその塩は、優れた PDE10A 阻害作用を示すとともに、光毒性が低く、代謝安定性に優れ、高い溶解性を示すことが特徴である。

化合物 (I) は、 $X^2 \sim X^5$ を有する 6 員環がパラ位で酸素原子および縮合環 BC (D) と結合する上記の構造をとることにより、環 B の構成原子である Z^5 、および環 A と縮合するイミダゾール環上の $=N-$ などと、PDE10A タンパク質のアミノ酸残基との相互作用を可能とし、PDE10A を選択的に阻害するものである。

図面の簡単な説明

[0051] [図1]ラットにおけるMK-801により誘発される自発運動量亢進に対する実施例 14 による抑制作用を示す。

発明を実施するための形態

[0052] (発明の詳細な説明)

以下に、本発明について詳細に説明する。

本明細書中、特に断りのない限り、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子が挙げられる。

[0053] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{1-6} 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、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

[0054] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{2-6} アルケニル (基)」としては、例えば、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-イル等が挙げられる。

[0055] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{2-6} アルキニル（基）」としては、例えば、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-イル等が挙げられる。

[0056] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{3-7} シクロアルキル（基）」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

[0057] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{6-14} アリール（基）」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等が挙げられる。

[0058] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{7-16} アラルキル（基）」としては、例えば、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-ビフェニリルメチル、3-ビフェニリルメチル、4-ビフェニリルメチル等が挙げられる。

[0059] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{6-14} アリール- C_{2-6} アルケニル（基）」とは、上記「 C_{6-14} アリール（基）」で置換された上記「 C_{2-6} アルケニル（基）」を意味し、例えば、スチリル等が挙げられる。

[0060] 本明細書中、特に断りのない限り、「炭素数5または6の炭素環」としては、例えば、 C_{5-6} シクロアルカン（例、シクロペンタン、シクロヘキサン）、 C_{5-6} シクロアルケン（例、シクロペンテン、シクロヘキセン）、 C_{5-6} シクロアルカジエン（例、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン）、ベンゼン等が挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{3-6} シクロアルカン」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン等が挙げられる。

[0061] 本明細書中、特に断りのない限り、「5または6員複素環」としては、例えば、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ヘテロ

原子を 1～4 個含有する 5 または 6 員の複素環が挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「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ヘテロ原子を 1～4 個含有する 5 または 6 員の複素環」としては、例えば、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、フラザン、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等が挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「複素環基」（及び置換基中の複素環部分）とは、非芳香族複素環基、及び芳香族複素環基を含み、例えば、窒素原子、硫黄原子、及び酸素原子から選ばれる 1～5 個のヘテロ原子を有する 3～14 員複素環基等が挙げられる。当該「複素環基」は、単環、2 環、又は 3 環性であってよい。

本明細書中、特に断りのない限り、「3～14 員複素環基」としては、例えば、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（例、1,2,3-トリアゾール-4-イル、1,2,4-トリアゾール-3

ール)、オキサジアゾリル(例、1, 2, 4-オキサジアゾール-3-ール、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-ール)、チアジアゾリル(例、1, 2, 4-チアジアゾール-3-ール、1, 2, 4-チアジアゾール-5-ール)、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、5-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-ール、1, 2-ベンゾイソオキサゾール-4-ール、1, 2-ベンゾイソオキサゾール-5-ール、1, 2-ベンゾイソオキサゾール-6-ール、1, 2-ベンゾイソオキサゾール-7-ール)、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、5-フタラジニル、6-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、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル)、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル(例、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(例、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-a]ピリジン-6-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)などの、窒素原子、硫黄原子、及び酸素原子から選ばれる1~5個のヘテロ原子を有する3~14員芳香族複素環基；及び

例えば、テトラヒドロフリル、オキサゾリジニル、イミダゾリニル(例、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル)、アジリジ

ニル（例、1-アジリジニル、2-アジリジニル）、アゼチジニル（例、1-アゼチジニル、2-アゼチジニル）、ピロリジニル（例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル）、ピペリジル（例、1-ピペリジル、2-ピペリジル、3-ピペリジル）、アゼパニル（例、1-アゼパニル、2-アゼパニル、3-アゼパニル、4-アゼパニル）、アゾカニル（例、1-アゾカニル、2-アゾカニル、3-アゾカニル、4-アゾカニル）、アゾナニル（例、1-アゾナニル、2-アゾナニル、3-アゾナニル、4-アゾナニル、5-アゾナニル）、ピペラジニル（例、1, 4-ピペラジニル-1-イル、1, 4-ピペラジニル-2-イル）、ジアゼピニル（例、1, 4-ジアゼピニル-1-イル、1, 4-ジアゼピニル-2-イル、1, 4-ジアゼピニル-5-イル、1, 4-ジアゼピニル-6-イル）、ジアゾカニル（例、1, 4-ジアゾカン-1-イル、1, 4-ジアゾカン-2-イル、1, 4-ジアゾカン-5-イル、1, 4-ジアゾカン-6-イル、1, 5-ジアゾカン-1-イル、1, 5-ジアゾカン-2-イル、1, 5-ジアゾカン-3-イル）、テトラヒドロピラニル（例、テトラヒドロピラニル-4-イル）、モルホリニル（例、4-モルホリニル）、チオモルホリニル（例、4-チオモルホリニル）、2-オキサゾリジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、ジヒドロキノリル、ジヒドロイソキノリル（例、3, 4-ジヒドロイソキノリン-2-イル）などの、窒素原子、硫黄原子、及び酸素原子から選ばれる1～5個のヘテロ原子を有する、飽和、又は部分不飽和の、3～14員非芳香族複素環基が挙げられる。

[0062] 本明細書中、特に断りのない限り、「窒素原子、硫黄原子、及び酸素原子から選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する5～7員複素環基」としては、例えば、上記「複素環基」について例示した「窒素原子、硫黄原子、及び酸素原子から選ばれる1～5個のヘテロ原子を有する3～14員芳香族複素環基」のうち、窒素原子、硫黄原子、及び酸素原子から選ばれる1～4個のヘテロ原子を有する5～7員のものが挙げられる。

[0063] 本明細書中、特に限定しない限り、「5または6員環」としては、例えば

、ベンゼン、「5 または 6 員の非芳香族炭化水素環」、「5 または 6 員の芳香族複素環」、及び「5 または 6 員の非芳香族複素環」が挙げられる。

ここで、「5 または 6 員の非芳香族炭化水素環」としては、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、1, 3-シクロペンタジエン、1, 3-シクロヘキサジエン、1, 4-シクロヘキサジエン、シクロペンチン、シクロヘキシン等が挙げられる。

ここで、「5 または 6 員の芳香族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子（該硫黄原子は、酸化されていてもよい）および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1～4 個含有する 5 または 6 員の単環式芳香族複素環が挙げられる。

このような 5 または 6 員の単環式芳香族複素環の好適な例としては、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール（例、1, 2, 5-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール）、チアジアゾール（例、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール）、トリアゾール（例、1, 2, 4-トリアゾール、1, 2, 3-トリアゾール）、テトラゾール、トリアジン（例、1, 2, 4-トリアジン）等が挙げられる。

ここで、5 または 6 員の非芳香族複素環としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子（該硫黄原子は、酸化されていてもよい）および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1～4 個含有する 5 または 6 員の単環式非芳香族複素環が挙げられる。

このような 5 または 6 員の単環式非芳香族複素環の好適な例としては、ピロリジン、ピペリジン、ホモピペリジン、テトラヒドロピリジン（例、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン）、ジヒドロピリジン（例、1, 2-ジヒドロピリジン、2, 3-ジヒドロピリジン）、モルホリン、チオモルホリン、1, 1-ジオキシドチオモルホリン、ピペラジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イミダゾリジン、2-オキソイミダゾリジン、オキサゾリン、

チアゾリン、イミダゾリン、ジオキソール（例、1, 3-ジオキソール）、ジオキソラン（例、1, 3-ジオキソラン）、ジヒドロオキサジアゾール（例、4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール）、ピラン、テトラヒドロピラン、チオピラン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロフラン、ピラゾリジン、ピラゾリン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロトリアゾール（例、2, 3-ジヒドロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール）、テトラヒドロトリアゾール（例、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール）、ジヒドロオキサジアゾール（例、4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール）、チアジン（例、1, 4-チアジン）、ジヒドロピリダジン（例、1, 6-ジヒドロピリダジン）、テトラヒドロピリダジン（例、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン）、ジヒドロチオキサジン（例、2, 3-ジヒドロ-1, 4-チオキサジン）、ジヒドロチアジン（例、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン）等が挙げられる。

[0064] 本明細書中、特に限定しない限り、「5員環」としては、例えば、前記「5または6員環」のうち、5員のものが挙げられる。

[0065] 本明細書中、特に限定しない限り、「6員環」としては、例えば、前記「5または6員環」のうち、6員のものが挙げられる。

[0066] 本明細書中、特に断りのない限り、「C₁₋₆アルコキシ（基）」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

[0067] 本明細書中、特に断りのない限り、「C₃₋₇シクロアルキルオキシ（基）」としては、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。

[0068] 本明細書中、特に断りのない限り、「C₆₋₁₄アリールオキシ（基）」としては、例えば、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ等が挙げられる。

[0069] 本明細書中、特に断りのない限り、「C₇₋₁₆アラルキルオキシ（基）」と

しては、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等が挙げられる。

[0070] 本明細書中、特に断りのない限り、「複素環ーオキシ（基）」の複素環部分としては、例えば、前述の「複素環基」と同様のものが挙げられる。「複素環ーオキシ（基）」として、具体的には、例えば、窒素原子、硫黄原子、及び酸素原子から選ばれる1～5個のヘテロ原子を有する3～14員複素環ーオキシ（基）等が挙げられる。

[0071] 本明細書中、特に断りのない限り、「芳香族複素環ーオキシ（基）」の芳香族複素環部分としては、例えば、前述の「複素環基」の例としての「芳香族複素環基」と同様のものが挙げられる。「芳香族複素環ーオキシ（基）」として、具体的には、例えば、窒素原子、硫黄原子、及び酸素原子から選ばれる1～5個のヘテロ原子を有する3～14員芳香族複素環ーオキシ（基）等が挙げられる。

[0072] 本明細書中、特に断りのない限り、「C₁₋₆アルキルーカルボニルオキシ（基）」としては、例えば、アセトキシ、プロピオニルオキシ等が挙げられる。

[0073] 本明細書中、特に断りのない限り、「C₁₋₆アルコキシーカルボニルオキシ（基）」としては、例えば、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等が挙げられる。

[0074] 本明細書中、特に断りのない限り、「C₃₋₇シクロアルキルーカルボニルオキシ（基）」としては、例えば、シクロプロピルカルボニルオキシ、シクロブチルカルボニルオキシ、シクロペンチルカルボニルオキシ、シクロヘキシルカルボニルオキシ等が挙げられる。

[0075] 本明細書中、特に断りのない限り、「C₆₋₁₄アリールーカルボニルオキシ（基）」としては、例えば、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等が挙げられる。

[0076] 本明細書中、特に断りのない限り、「複素環ーカルボニルオキシ（基）」の複素環部分としては、例えば、前述の「複素環基」と同様のものが挙げら

れる。「複素環ーカルボニルオキシ（基）」として、具体的には、例えば、窒素原子、硫黄原子、及び酸素原子から選ばれる1～5個のヘテロ原子を有する3～14員複素環ーカルボニルオキシ（基）等が挙げられる。

[0077] 本明細書中、特に断りのない限り、「モノー、又はジーC₁₋₆アルキルーカルバモイル（基）」としては、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等のモノーC₁₋₆アルキルーカルバモイル（基）；ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のジーC₁₋₆アルキルーカルバモイル（基）などが挙げられる。

[0078] 本明細書中、特に断りのない限り、「モノー、又はジーC₃₋₇シクロアルキルーカルバモイル（基）」としては、例えば、シクロプロピルカルバモイル、シクロブチルカルバモイル、シクロペンチルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル等が挙げられる。

[0079] 本明細書中、特に断りのない限り、「モノー、又はジーC₆₋₁₄アリールーカルバモイル（基）」としては、例えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル等が挙げられる。

[0080] 本明細書中、特に断りのない限り、「複素環ーカルバモイル（基）」の複素環部分としては、例えば、前述の「複素環基」と同様のものが挙げられる。「複素環ーカルバモイル（基）」として、具体的には、例えば、窒素原子、硫黄原子、及び酸素原子から選ばれる1～5個のヘテロ原子を有する3～14員複素環ーカルバモイル（基）等が挙げられる。

[0081] 本明細書中、特に断りのない限り、「モノー、又はジーC₁₋₆アルキルーカルバモイルオキシ（基）」としては、例えば、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等のモノーC₁₋₆アルキルーカルバモイルオキシ（基）；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等のジーC₁₋₆アルキルーカルバモイルオキシ（基）などが挙げられる。

[0082] 本明細書中、特に断りのない限り、「モノー、又はジーC₆₋₁₄アリールーカルバモイルオキシ（基）」としては、例えば、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等が挙げられる。

- [0083] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基」としては、例えば、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ等が挙げられる。
- [0084] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{1-6} アルキルスルファニル（基）」としては、例えば、メチルスルファニル、エチルスルファニル、プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、ブチルスルファニル、*sec*-ブチルスルファニル、*tert*-ブチルスルファニル等が挙げられる。
- [0085] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{3-7} シクロアルキルスルファニル（基）」としては、例えば、シクロプロピルスルファニル、シクロブチルスルファニル、シクロペンチルスルファニル、シクロヘキシルスルファニル等が挙げられる。
- [0086] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{6-14} アリールスルファニル（基）」としては、例えば、フェニルスルファニル、1-ナフチルスルファニル、2-ナフチルスルファニル等が挙げられる。
- [0087] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{7-16} アラルキルスルファニル（基）」としては、例えば、ベンジルスルファニル、フェネチルスルファニル等が挙げられる。
- [0088] 本明細書中、特に断りのない限り、「複素環-スルファニル（基）」の複素環部分としては、例えば、前述の「複素環基」と同様のものが挙げられる。「複素環-スルファニル（基）」として、具体的には、例えば、窒素原子、硫黄原子、及び酸素原子から選ばれる1～5個のヘテロ原子を有する3～14員複素環-スルファニル（基）が挙げられる。
- [0089] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{1-6} アルキルーカルボニル（基）」としては、例えば、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等が挙げられる。
- [0090] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{3-7} シクロアルキルーカルボニル（基）」としては、例えば、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等が挙げられる。
- [0091] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{6-14} アリール-カルボニル（基）」

」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等が挙げられる。

[0092] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{7-16} アラルキルーカルボニル（基）」としては、例えば、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル等が挙げられる。

[0093] 本明細書中、特に断りのない限り、「複素環ーカルボニル（基）」の複素環部分としては、例えば、上記の「複素環基」と同様のものが挙げられる。具体的には、「窒素原子、硫黄原子、及び酸素原子から選ばれる1～5個のヘテロ原子を有する3～14員複素環ーカルボニル（基）」が挙げられ、より具体的には、例えば、ピコリノイル、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-テノイル、2-フロイル、3-フロイル、4-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、アジリジンー1-イルカルボニル、アジリジンー2-イルカルボニル、アゼチジンー1-イルカルボニル、アゼチジンー2-イルカルボニル、ピロリジンー1-イルカルボニル、ピロリジンー2-イルカルボニル、ピロリジンー3-イルカルボニル、ピペリジンー1-イルカルボニル、ピペリジンー2-イルカルボニル、ピペリジンー3-イルカルボニル、アゼパンー1-イルカルボニル、アゼパンー2-イルカルボニル、アゼパンー3-イルカルボニル、アゼパンー4-イルカルボニル、アゾカンー1-イルカルボニル、アゾカンー2-イルカルボニル、アゾカンー3-イルカルボニル、アゾカンー4-イルカルボニル、1,4-ピペラジンー1-イルカルボニル、1,4-ピペラジンー2-イルカルボニル、1,4-ジアゼパンー1-イルカルボニル、1,4-ジアゼパンー2-イルカルボニル、1,4-ジアゼパンー5-イルカルボニル、1,4-ジアゼパンー6-イルカルボニル、1,4-ジアゾカンー1-イルカルボニル、1,4-ジアゾカンー2-イルカルボニル、1,4-ジアゾカンー5-イルカルボニル、1,4-ジアゾカンー6-イルカルボニル、1,5-ジアゾカンー1-イルカルボニル、1,5-ジアゾカンー2-イルカルボニル、1,5-ジアゾカンー3-イルカルボニル等が挙げられる。

- [0094] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{1-6} アルキルスルホニル（基）」としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等が挙げられる。
- [0095] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{3-7} シクロアルキルスルホニル（基）」としては、例えば、シクロプロピルスルホニル、シクロブチルスルホニル、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル等が挙げられる。
- [0096] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{6-14} アリールスルホニル（基）」としては、例えば、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等が挙げられる。
- [0097] 本明細書中、特に断りのない限り、「複素環-スルホニル（基）」の複素環部分としては、例えば、前述の「複素環基」と同様のものが挙げられる。
「複素環-スルホニル（基）」として、具体的には、例えば、窒素原子、硫黄原子、及び酸素原子から選ばれる1～5個のヘテロ原子を有する3～14員複素環-スルホニル（基）が挙げられる。
- [0098] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{1-6} アルキルスルフィニル（基）」としては、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等が挙げられる。
- [0099] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{3-7} シクロアルキルスルフィニル（基）」としては、例えば、シクロプロピルスルフィニル、シクロブチルスルフィニル、シクロペンチルスルフィニル、シクロヘキシルスルフィニル等が挙げられる。
- [0100] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{6-14} アリールスルフィニル（基）」としては、例えば、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等が挙げられる。
- [0101] 本明細書中、特に断りのない限り、「複素環-スルフィニル（基）」の複素環部分としては、例えば、前述の「複素環基」と同様のものが挙げられる。
「複素環-スルフィニル（基）」として、具体的には、例えば、窒素原子、硫黄原子、及び酸素原子から選ばれる1～5個のヘテロ原子を有する3～

14員複素環－スルフィニル（基）が挙げられる。

[0102] 本明細書中、特に断りのない限り、「モノー、又はジ－C₁₋₆アルキルーアミノ（基）」としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノーC₁₋₆アルキルーアミノ（基）；ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ－C₁₋₆アルキルーアミノ（基）などが挙げられる。

[0103] 本明細書中、特に断りのない限り、「モノー、又はジ－C₃₋₇シクロアルキルーアミノ（基）」としては、例えば、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等が挙げられる。

[0104] 本明細書中、特に断りのない限り、「モノー、又はジ－C₆₋₁₄アリールーアミノ（基）」としては、例えば、フェニルアミノ、ジフェニルアミノ等が挙げられる。

[0105] 本明細書中、特に断りのない限り、「モノー、又はジ－C₇₋₁₆アラルキルーアミノ（基）」としては、例えば、ベンジルアミノ等が挙げられる。

[0106] 本明細書中、特に断りのない限り、「モノー、又はジ－複素環－アミノ（基）」の複素環部分としては、例えば、上記の「複素環基」と同様のものが挙げられる。具体的には、「モノー、又はジ－窒素原子、硫黄原子、及び酸素原子から選ばれる1～5個のヘテロ原子を有する3～14員複素環－アミノ（基）」が挙げられ、より具体的には、例えば、（ピリジル－2－イル）アミノ等が挙げられる。

[0107] 本明細書中、特に断りのない限り、「モノー、又はジ－（C₁₋₆アルキルーカルボニル）アミノ（基）」としては、例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ピバロイルアミノ等が挙げられる。

[0108] 本明細書中、特に断りのない限り、「モノー、又はジ－（C₃₋₇シクロアルキルーカルボニル）アミノ（基）」としては、例えば、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等が挙げられる。

[0109] 本明細書中、特に断りのない限り、「モノー、又はジ－（C₆₋₁₄アリールーカルボニル）アミノ（基）」としては、例えば、ベンゾイルアミノ、ナフ

トイルアミノ等が挙げられる。

[0110] 本明細書中、特に断りのない限り、「モノー、又はジー（複素環ーカルボニル）アミノ（基）」の複素環部分としては、例えば、上記の「複素環基」と同様のものが挙げられる。具体的には、「モノー、又はジー（窒素原子、硫黄原子、及び酸素原子から選ばれる1～5個のヘテロ原子を有する3～14員複素環ーカルボニル）アミノ（基）」が挙げられ、より具体的には、例えば、（ピリジルー2ーイルカルボニル）アミノ等が挙げられる。

[0111] 本明細書中、特に断りのない限り、「モノー、又はジー（C₁₋₆アルコキシーカルボニル）アミノ（基）」としては、例えば、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等が挙げられる。

[0112] 本明細書中、特に断りのない限り、「モノー、又はジー（C₃₋₈シクロアルコキシーカルボニル）アミノ（基）」としては、例えば、シクロプロポキシカルボニルアミノ、シクロペンチルオキシカルボニルアミノ、シクロヘキシルオキシカルボニルアミノ等が挙げられる。

[0113] 本明細書中、特に断りのない限り、「モノー、又はジー（複素環ーオキシカルボニル）アミノ（基）」の複素環部分としては、例えば、上記の「複素環基」と同様のものが挙げられる。具体的には、「モノー、又はジー（窒素原子、硫黄原子、及び酸素原子から選ばれる1～5個のヘテロ原子を有する3～14員複素環ーオキシカルボニル）アミノ（基）」が挙げられ、より具体的には、例えば、（ピリジルー2ーイルオキシカルボニル）アミノ等が挙げられる。

[0114] 本明細書中、特に断りのない限り、「モノー、又はジー（C₁₋₆アルキルスルホニル）アミノ（基）」としては、例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等が挙げられる。

[0115] 本明細書中、特に断りのない限り、「モノー、又はジー（C₃₋₈シクロアルキルスルホニル）アミノ（基）」としては、例えば、シクロプロピルスルホニルアミノ、シクロペンチルスルホニルアミノ、シクロヘキシルスルホニル

アミノ等が挙げられる。

[0116] 本明細書中、特に断りのない限り、「モノー、又はジー (C_{6-14} アリールスルホニル) アミノ (基)」としては、例えば、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等が挙げられる。

[0117] 本明細書中、特に断りのない限り、「モノー、又はジー (複素環-スルホニル) アミノ (基)」の「複素環 (基)」としては、例えば、上記した「複素環基」と同様のものが挙げられる。具体的には、「モノー、又はジー (窒素原子、硫黄原子、及び酸素原子から選ばれる 1~5 個のヘテロ原子を有する 3~14 員複素環-スルホニル) アミノ (基)」が挙げられ、より具体的には、例えば、(ピリジル-2-イルスルホニル) アミノ等が挙げられる。

[0118] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{1-6} アルコキシカルボニル (基)」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。

[0119] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{6-14} アリールオキシカルボニル (基)」としては、例えば、フェノキシカルボニル等が挙げられる。

[0120] 本明細書中、特に断りのない限り、「 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル (基)」としては、例えば、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等が挙げられる。

[0121] 本明細書中、特に断りのない限り、「置換されていてもよいシリルオキシカルボニル (基)」としては、例えば、トリメチルシリルオキシカルボニル (TMS-O-CO-)、トリエチルシリルオキシカルボニル (TES-O-CO-)、tert-ブチルジメチルシリルオキシカルボニル (TBS-O-CO-)、トリイソプロピルシリルオキシカルボニル (TIPS-O-CO-)、tert-ブチルジフェニルシリルオキシカルボニル (TBDPS-O-CO-) 等が挙げられる。

[0122] 本明細書中、特に断りのない限り、「複素環- C_{1-6} アルキル (基)」の複素環部分としては、例えば、上記の「複素環基」と同様のものが挙げられる。

。具体的には、「窒素原子、硫黄原子、及び酸素原子から選ばれる 1～5 個のヘテロ原子を有する 3～14 員複素環-C₁₋₆アルキル(基)」が挙げられる。

[0123] 本明細書中、「置換基 A 群」は、

- (1) ハロゲン原子；
- (2) ニトロ基；
- (3) シアノ基；
- (4) 置換されていてもよい C₁₋₆アルキル基；
- (5) 置換されていてもよい C₂₋₆アルケニル基；
- (6) 置換されていてもよい C₂₋₆アルキニル基；
- (7) 置換されていてもよい C₃₋₇シクロアルキル基；
- (8) 置換されていてもよい C₆₋₁₄アリール基；
- (9) 置換されていてもよい C₇₋₁₆アラルキル基；
- (10) 置換されていてもよい C₆₋₁₄アリール-C₂₋₆アルケニル基；
- (11) 置換されていてもよい複素環基；
- (12) ヒドロキシ基；
- (13) 置換されていてもよい C₁₋₆アルコキシ基；
- (14) 置換されていてもよい C₃₋₇シクロアルキルオキシ基；
- (15) 置換されていてもよい C₆₋₁₄アリールオキシ基；
- (16) 置換されていてもよい C₇₋₁₆アラルキルオキシ基；
- (17) 置換されていてもよい複素環-オキシ基；
- (18) 置換されていてもよい C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基；
- (19) 置換されていてもよい C₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシ基；
- (20) 置換されていてもよい C₃₋₇シクロアルキル-カルボニルオキシ基；
- (21) 置換されていてもよい C₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ基；
- (22) 置換されていてもよい複素環-カルボニルオキシ基；
- (23) 置換されていてもよいカルバモイル基

[例、

カルバモイル基、

置換されていてもよいモノー、又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、

置換されていてもよいモノー、又はジ- C_{3-7} シクロアルキル-カルバモイル基、

置換されていてもよいモノー、又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、

置換されていてもよいモノー、又はジ-複素環-カルバモイル基など]；

(24) 置換されていてもよいモノー、又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ基；

(25) 置換されていてもよいモノー、又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ基；

(26) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、

(27) メルカプト基；

(28) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルファニル基；

(29) 置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキルスルファニル基；

(30) 置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルファニル基；

(31) 置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルスルファニル基；

(32) 置換されていてもよい複素環-スルファニル基；

(33) ホルミル基；

(34) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基；

(35) 置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル-カルボニル基；

(36) 置換されていてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル基；

(37) 置換されていてもよい C_{7-16} アラルキル-カルボニル基；

(38) 置換されていてもよい複素環-カルボニル基；

(39) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基；

(40) 置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキルスルホニル基；

(41) 置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基；

(42) 置換されていてもよい複素環-スルホニル基；

(43) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基；

(44) 置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキルスルフィニル基；

(45) 置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールスルフィニル基；

(46) 置換されていてもよい複素環－スルフィニル基；

(47) スルホ基；

(48) スルファモイル基；

(49) スルフィナモイル基；

(50) スルフェナモイル基；

(51) チオカルバモイル基；

(52) 置換されていてもよいアミノ基

[例、

アミノ基、

置換されていてもよいモノー、又はジ－C₁₋₆アルキルーアミノ基、

置換されていてもよいモノー、又はジ－C₃₋₇シクロアルキルーアミノ基、

置換されていてもよいモノー、又はジ－C₆₋₁₄アリール－アミノ基、

置換されていてもよいモノー、又はジ－C₇₋₁₆アラルキルーアミノ基、

置換されていてもよいモノー、又はジ－複素環－アミノ基、

置換されていてもよいモノー、又はジ－C₆₋₁₄アリール－カルボニルアミノ基、

ホルミルアミノ基、

置換されていてもよいモノー、又はジ－(C₁₋₆アルキルーカルボニル)アミノ基、

置換されていてもよいモノー、又はジ－(C₃₋₇シクロアルキルーカルボニル)アミノ基、

置換されていてもよいモノー、又はジ－(複素環－カルボニル)アミノ基、

置換されていてもよいモノー、又はジ－(C₁₋₆アルコキシ－カルボニル)アミノ基、

置換されていてもよいモノー、又はジ－(C₃₋₈シクロアルコキシ－カルボニル)アミノ基、

置換されていてもよいモノー、又はジー（複素環ーオキシカルボニル）アミノ基、

置換されていてもよいモノー、又はジー（ C_{1-6} アルキルスルホニル）アミノ基、

置換されていてもよいモノー、又はジー（ C_{3-8} シクロアルキルスルホニル）アミノ基、

置換されていてもよいモノー、又はジー（ C_{6-14} アリールスルホニル）アミノ基、

置換されていてもよい複素環ースルホニルアミノ基など」；

（53）置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基；

（54）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基；

（55）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基；及び

（56）置換されていてもよいシリルオキシカルボニル基からなる。

[0124] 置換基A群中の

「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」、

「置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基」、

「置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基」、

「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」、

「置換されていてもよい C_{1-6} アルキルーカルボニルオキシ基」、

「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ基」、

「置換されていてもよいモノー、又はジー C_{1-6} アルキルーカルバモイル基」

、

「置換されていてもよいモノー、又はジー C_{1-6} アルキルーカルバモイルオキシ基」、

「置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基」、

「置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルファニル基」、

「置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基」、
「置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基」、
「置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル基」、
「置換されていてもよいモノ-、又はジ-C₁₋₆アルキル-アミノ基」、
「置換されていてもよいモノ-、又はジ-(C₁₋₆アルキル-カルボニル)アミノ基」、
「置換されていてもよいモノ-、又はジ-(C₁₋₆アルコキシ-カルボニル)アミノ基」、
「置換されていてもよいモノ-、又はジ-(C₁₋₆アルキルスルホニル)アミノ基」、
「置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基」、及び
「置換されていてもよいシリルオキシ-カルボニル基」の置換基としては、
例えば、下記の置換基B群から選択される置換基が挙げられる。当該置換基の数は、1個～置換可能な最大数、より好ましくは1～3個である。

[0125] また、置換基A群中の

「置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキル基」、
「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基」、
「置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキル基」、
「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール-C₂₋₆アルケニル基」、
「置換されていてもよい複素環基」、
「置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキルオキシ基」、
「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ基」、
「置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキルオキシ基」、
「置換されていてもよい複素環-オキシ基」、
「置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキル-カルボニルオキシ基」、
「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ基」、
「置換されていてもよい複素環-カルボニルオキシ基」、
「置換されていてもよいモノ-、又はジ-C₃₋₇シクロアルキル-カルバモイ

ル基」、

「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基」、

「置換されていてもよいモノー、又はジー複素環ーカルバモイル基」、

「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基」、

「置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキルスルファニル基」、

「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリアルスルファニル基」、

「置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキルスルファニル基」、

「置換されていてもよい複素環ースルファニル基」、

「置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキルーカルボニル基」、

「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールーカルボニル基」、

「置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキルーカルボニル基」、

「置換されていてもよい複素環ーカルボニル基」、

「置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキルスルホニル基」、

「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリアルスルホニル基」、

「置換されていてもよい複素環ースルホニル基」、

「置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキルスルフィニル基」、

「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリアルスルフィニル基」、

「置換されていてもよい複素環ースルフィニル基」、

「置換されていてもよいモノー、又はジーC₃₋₇シクロアルキルーアミノ基」

、

「置換されていてもよいモノー、又はジーC₆₋₁₄アリールーアミノ基」、

「置換されていてもよいモノー、又はジーC₇₋₁₆アラルキルーアミノ基」、

「置換されていてもよいモノー、又はジー複素環ーアミノ基」、

「置換されていてもよいモノー、又はジーC₆₋₁₄アリールーカルボニルアミノ基」、

「置換されていてもよいモノー、又はジー（C₃₋₇シクロアルキルーカルボニ

ル) アミノ基」、

「置換されていてもよいモノー、又はジー（複素環ーカルボニル）アミノ基」、

「置換されていてもよいモノー、又はジー（C₃₋₈シクロアルコキシーカルボニル）アミノ基」、

「置換されていてもよいモノー、又はジー（複素環ーオキシカルボニル）アミノ基」、

「置換されていてもよいモノー、又はジー（C₃₋₈シクロアルキルスルホニル）アミノ基」、

「置換されていてもよいモノー、又はジー（C₆₋₁₄アリールスルホニル）アミノ基」、

「置換されていてもよい複素環ースルホニルアミノ基」、

「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールオキシカルボニル基」、及び

「置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキルオキシカルボニル基」の置換基としては、例えば、下記の置換基B群、及び下記の置換基B'群から選択される置換基が挙げられる。当該置換基の数は、1個～置換可能な最大数、より好ましくは1～3個、更に好ましくは1個である。

[0126] 本明細書中、置換基B群は、

(a) ハロゲン原子；

(b) ヒドロキシ基；

(c) ニトロ基；

(d) シアノ基；

(e) 置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基（該C₆₋₁₄アリール基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、モノー、又はジーC₁₋₆アルキルーアミノ基、モノー、又はジーC₆₋₁₄アリールーアミノ基、モノー、又はジーC₇₋₁₆アラルキルーアミノ基、C₃₋₇シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ホルミル基、C₁₋₆アルキルーカルボニル基、C₃₋₇シクロアルキルーカル

ボニル基、 C_{6-14} アリールーカルボニル基、 C_{7-16} アラルキルーカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{6-14} アリーロキシカルボニル基、 C_{7-16} アラルキロキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー、又はジー C_{1-6} アルキルーカルバモイル基、モノー、又はジー C_{6-14} アリールーカルバモイル基等から選択される1～5個（好ましくは1～3個、より好ましくは1個）の置換基で置換されている）；

(f) 置換されているもよい C_{6-14} アリーロキシ基（該 C_{6-14} アリーロキシ基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、1～3個のハロゲン原子で置換されているもよい C_{1-6} アルキル基、モノー、又はジー C_{1-6} アルキルーアミノ基、モノー、又はジー C_{6-14} アリールーアミノ基、モノー、又はジー C_{7-16} アラルキルーアミノ基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキルーカルボニル基、 C_{3-7} シクロアルキルーカルボニル基、 C_{6-14} アリールーカルボニル基、 C_{7-16} アラルキルーカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{6-14} アリーロキシカルボニル基、 C_{7-16} アラルキロキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー、又はジー C_{1-6} アルキルーカルバモイル基、モノー、又はジー C_{6-14} アリールーカルバモイル基等から選択される1～5個（好ましくは1～3個、より好ましくは1個）の置換基で置換されているもよい）；

(g) 置換されているもよい C_{7-16} アラルキロキシ基（該 C_{7-16} アラルキロキシ基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、1～3個のハロゲン原子で置換されているもよい C_{1-6} アルキル基、モノー、又はジー C_{1-6} アルキルーアミノ基、モノー、又はジー C_{6-14} アリールーアミノ基、モノー、又はジー C_{7-16} アラルキルーアミノ基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキルーカルボニル基、 C_{3-7} シ

クロアルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラ
ルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、 C_{6-14} アリール
オキシ-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル基、 C_{1-6} ア
ルキルスルファニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスル
ホニル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ-、又はジ- C_{1-6} ア
ルキル-カルバモイル基、モノ-、又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル
基等から選択される1~5個（好ましくは1~3個、より好ましくは1個）
の置換基で置換されていてもよい）；

(h) 置換されていてもよい、窒素原子、硫黄原子、及び酸素原子から選ばれ
る1~5個のヘテロ原子を有する3~14員複素環基（該複素環基は、ハロ
ゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、1~3個のハロゲン原子で
置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノ-、又はジ- C_{1-6} アルキル-
アミノ基、モノ-、又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、モノ-、又はジ-
 C_{7-16} アラルキル-アミノ基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基
、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{3-7} シクロアルキル-カル
ボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル
基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル
基、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルファニル
基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、カルバモ
イル基、チオカルバモイル基、モノ-、又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイ
ル基、モノ-、又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基等から選択される
1~5個（好ましくは1~3個、より好ましくは1個）の置換基で置換され
ていてもよい）；

(i) 置換されていてもよいアミノ基 {例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アル
ケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、複素環基、及び複素環
- C_{1-6} アルキル基からなる群から選択される置換基でモノまたはジ置換され
ていてもよいアミノ基 [該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{6-14} ア
リール基、 C_{7-16} アラルキル基、複素環基、及び複素環- C_{1-6} アルキル基

は、それぞれハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（但し、該「1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」は、 C_{1-6} アルキル基、及び C_{2-6} アルケニル基の置換基ではない）、モノー、又はジー C_{1-6} アルキルーアミノ基、モノー、又はジー C_{6-14} アリールーアミノ基、モノー、又はジー C_{7-16} アラルキルーアミノ基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキルーカルボニル基、 C_{3-7} シクロアルキルーカルボニル基、 C_{6-14} アリールーカルボニル基、 C_{7-16} アラルキルーカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシーカルボニル基、 C_{3-7} シクロアルキルオキシーカルボニル基、 C_{6-14} アリールオキシーカルボニル基、 C_{7-16} アラルキルオキシーカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基、 C_{3-7} シクロアルキルスルファニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{3-7} シクロアルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{3-7} シクロアルキルスルホニル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー、又はジー C_{1-6} アルキルーカルバモイル基、モノー、又はジー C_{6-14} アリールーカルバモイル基等から選択される1～5個（好ましくは1～3個、より好ましくは1個）の置換基で置換されていてもよい] } ;

(j) C_{3-7} シクロアルキル基 ;

(k) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 [該 C_{1-6} アルコキシ基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、モノー、又はジー C_{1-6} アルキルーアミノ基、モノー、又はジー C_{6-14} アリールーアミノ基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキルーカルボニル基、 C_{3-7} シクロアルキルーカルボニル基、 C_{6-14} アリールーカルボニル基、 C_{7-16} アラルキルーカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシーカルボニル基、 C_{6-14} アリールオキシーカルボニル基、 C_{7-16} アラルキルオキシーカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー、又はジー C_{1-6} アルキルーカルバモイル基、モノー、又はジー C_{6-14} アリールーカルバモ

イル基、トリメチルシリル (TMS) 基等から選択される 1～5 個 (好ましくは 1～3 個、より好ましくは 1 個) の置換基で置換されていてもよい] ;

(l) ホルミル基 ;

(m) C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、アセチル) ;

(n) C_{3-7} シクロアルキル-カルボニル基 ;

(o) C_{6-14} アリール-カルボニル基 ;

(p) C_{7-16} アラルキル-カルボニル基 ;

(q) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 ;

(r) C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル基 ;

(s) C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル基 ;

(t) C_{1-6} アルキルスルファニル基 ;

(u) C_{1-6} アルキルスルフィニル基 ;

(v) C_{1-6} アルキルスルホニル基 ;

(w) カルバモイル基 ;

(x) チオカルバモイル基 ;

(y) モノー、又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基 (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、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) ;

(z) モノー、又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基 (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) ;

及び

(aa) モノー、又はジ (窒素原子、硫黄原子、及び酸素原子から選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～7 員複素環) -カルバモイル基 (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)

からなる。

[0127] 本明細書中、置換基 B' 群は、

(a) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、ハロゲ

ン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、モノー、又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、モノー、又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、モノー、又はジ- C_{7-16} アラルキル-アミノ基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{3-7} シクロアルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー、又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノー、又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基等から選択される1～5個（好ましくは1～3個、より好ましくは1個）の置換基で置換されていてもよい）；

(b) 置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基（該 C_{2-6} アルケニル基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、モノー、又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、モノー、又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、モノー、又はジ- C_{7-16} アラルキル-アミノ基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{3-7} シクロアルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー、又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノー、又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基等から選択される1～5個（好ましくは1～3個、より好ましくは1個）の置換基で置換されていてもよい）；及び

(c) 置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基〔該 C_{2-6} アルキニル基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、モノー、又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、モノー、又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、モノー、

又はジ- C_{7-16} アラルキルーアミノ基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキルーカルボニル基、 C_{3-7} シクロアルキルーカルボニル基、 C_{6-14} アリールーカルボニル基、 C_{7-16} アラルキルーカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル基、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー、又はジ- C_{1-6} アルキルーカルバモイル基、モノー、又はジ- C_{6-14} アリールーカルバモイル基等から選択される1～5個（好ましくは1～3個、より好ましくは1個）の置換基で置換されていてもよい]

からなる。

[0128] 以下に式(1)中の各記号について説明する。

[0129] R^1 は、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。

R^1 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」の「 C_{1-6} アルキル基」は、好ましくは、メチル、エチル、イソブチル等である。

該「 C_{1-6} アルキル基」は、置換可能な任意の位置に1個以上（好ましくは、1～3個、より好ましくは1個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、上記の置換基B群から選択される置換基が挙げられる。該置換基の数が2個以上である場合、これらの置換基は同一でも異なってもよい。

[0130] R^1 は、好ましくは、水素原子；ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）、及び C_{1-6} アルキルーカルボニル基（好ましくは、アセチル）から選択される1～3個（好ましくは、1個）の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、イソブチル）である。

[0131] X^1 は、CHまたは窒素原子を示す。

X^1 は、好ましくは、窒素原子である。

別の態様において、 X^1 は、好ましくは、CHである。

[0132] 環Aは、置換基を有していてもよい。

環Aが有していてもよい「置換基」としては、上記の置換基A群から選択される置換基が挙げられる。環Aは、このような置換基を、置換可能な任意の位置に1個以上（好ましくは、1～3個、より好ましくは1個）有することができる。X¹がCHである場合、置換基はX¹上に位置していてもよい。

該置換基の数が2個以上である場合、これらの置換基は同一でも異なってもよい。

環Aの置換基の数は、好ましくは0個（すなわち、無置換）である。

[0133] X²は、CR²または窒素原子を示す。

X³は、CR³または窒素原子を示す。

X⁴は、CR⁴または窒素原子を示す。

X⁵は、CR⁵または窒素原子を示す。

R²、R³、R⁴およびR⁵は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示す。

[0134] R²、R³、R⁴またはR⁵で示される「置換基」としては、上記の置換基A群から選択される置換基が挙げられる。

R²は、好ましくは、水素原子である。

R³は、好ましくは、水素原子である。

R⁴は、好ましくは、水素原子である。

R⁵は、好ましくは、水素原子である。

[0135] X²は、好ましくは、CR²（式中、R²は前記と同意義を示す。）であり、より好ましくは、CHである。

X³は、好ましくは、CR³（式中、R³は前記と同意義を示す。）であり、より好ましくは、CHである。

X⁴は、好ましくは、CR⁴（式中、R⁴は前記と同意義を示す。）であり、より好ましくは、CHである。

X⁵は、好ましくは、CR⁵（式中、R⁵は前記と同意義を示す。）であり、より好ましくは、CHである。

[0136] 環Bは、置換されていてもよい5または6員含窒素複素環（該含窒素複素環は、環C以外にさらに他の環と縮合環を形成していてもよい。）を示す。

Z^5 は、 $=N-$ または $-N=$ を示す。

[0137] 環Bで示される「置換されていてもよい5または6員含窒素複素環」の「5または6員含窒素複素環」としては、 Z^5 が $=N-$ または $-N=$ である限り特に制限されず、「5または6員の単環式含窒素芳香族複素環」及び「5または6員の単環式含窒素非芳香族複素環」が挙げられる。

[0138] ここで、「5または6員の単環式含窒素芳香族複素環」としては、例えば、 Z^5 で示される $=N-$ または $-N=$ を含み、さらに酸素原子、硫黄原子（該硫黄原子は、酸化されていてもよい）および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～3個含有していてもよい5または6員の単環式含窒素芳香族複素環が挙げられる。

このような「5または6員の単環式含窒素芳香族複素環」の好適な例としては、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール（例、1, 2, 5-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール）、チアジアゾール（例、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール）、トリアゾール（例、1, 2, 4-トリアゾール、1, 2, 3-トリアゾール）、テトラゾール、トリアジン（例、1, 2, 4-トリアジン）等が挙げられる。

[0139] ここで、「5または6員の単環式含窒素非芳香族複素環」としては、例えば、 Z^5 で示される $=N-$ または $-N=$ を含み、さらに酸素原子、硫黄原子（該硫黄原子は、酸化されていてもよい）および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～3個含有していてもよい5または6員の単環式含窒素非芳香族複素環が挙げられる。

このような「5または6員の単環式含窒素非芳香族複素環」の好適な例としては、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、オキサゾリン、チアゾリン、イミダゾリン、ジヒドロオキサジアゾール、ピラゾリン、テトラヒド

ロピリミジン、ジヒドロトリアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、チアジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロチオキサジン、ジヒドロチアジン等が挙げられる。

環Bとしては、ピリジン、ピラジン、イミダゾールなどの5または6員の単環式含窒素芳香族複素環が好ましく、中でもピリジンまたはイミダゾールが好ましい。

[0140] 該「5または6員含窒素複素環」は、環C以外にさらに他の環と縮合環を形成していてもよい。このような縮合環としては、例えば、上記の「5または6員の単環式含窒素芳香族複素環」または「5または6員の単環式含窒素非芳香族複素環」と、芳香族複素環（例、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリジン、ピリミジン、チオフェン）、非芳香族複素環（例、ピロリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、テトラヒドロピリダジン、ジオキソール）、ベンゼン、シクロアルカン（例、シクロプロパン、シクロヘキサン、シクロペンタン）等とが1または2個縮合した環等が挙げられる。

このような縮合環の好適な例としては、 Z^5 が $=N-$ または $-N=$ である限り特に制限されず、例えば、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾトリアゾール、インドール、インダゾール、ピロロピラジン、イミダゾピリジン、イミダゾピラジン、ピラゾロピリジン、チエノピラゾール、ピラゾロトリアジン、トリアゾロピリミジン、フタラジニン、ジヒドロインドール（例、2, 3-ジヒドロ-1H-インドール）、ジヒドロイソインドール（例、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール、1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール）、ジヒドロキノリン（例、1, 2-ジヒドロキノリン、3, 4-ジヒドロキノリン）、テトラヒドロキノリン（例、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン）、ジヒドロイソキノリン（例、1, 2-ジヒドロイソキノリン）、テトラヒドロイソキノリン（例、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン）、ジヒドロフタラジン（例

、3,4-ジヒドロフタラジン、1,4-ジヒドロフタラジン)、ベンゾチアジン(例、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン)等が挙げられる。

[0141] 環Bで示される「置換されていてもよい5または6員含窒素複素環」の「5または6員含窒素複素環」は、置換可能な任意の位置に1個以上(好ましくは、1~3個、より好ましくは1個)の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、上記の置換基A群から選択される置換基が挙げられる。該置換基の数が2個以上である場合、これらの置換基は同一でも異なってもよい。

[0142] 環Bは、好ましくは、1~3個(好ましくは、1個)のC₁₋₆アルキル基(好ましくは、メチル)で置換されていてもよい5または6員含窒素複素環(好ましくは、ピリジン、ピラジン、イミダゾールなどの5または6員の単環式含窒素芳香族複素環)であり、特に好ましくは、1~3個(好ましくは1個)のC₁₋₆アルキル基(好ましくは、メチル)で置換されていてもよい、ピリジンまたはイミダゾールなどの5または6員の単環式含窒素芳香族複素環である。

[0143] 環Cは、置換されていてもよい5または6員環を示す。

Yは、炭素原子および窒素原子から選択される環Cの構成原子を示す。

Z¹は、炭素原子および窒素原子から選択される環Cの構成原子を示す。

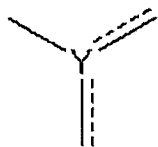
Z²、Z³およびZ⁴は、それぞれ独立して、炭素原子、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選択される環Cの構成原子を示す。

[0144] 環Cで示される「置換されていてもよい5または6員環」の「5または6員環」は、好ましくは、ピリジン、ジヒドロピリジン、ピラゾール、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラゾール、イミダゾール、ジヒドロイミダゾールなどである。

[0145] YまたはZ¹で示される「炭素原子および窒素原子から選択される環Cの構成原子」としては、例えば、

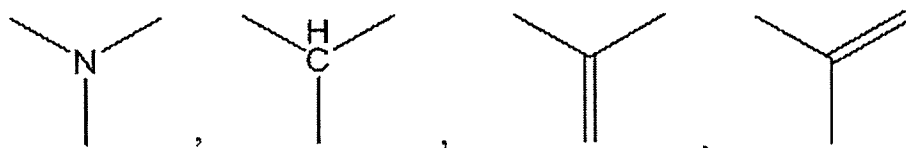
[0146]

[化19]



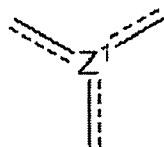
[0147] について、

[0148] [化20]



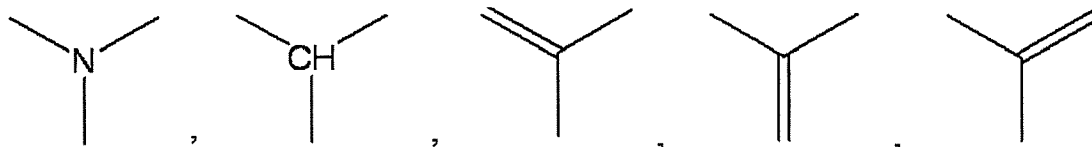
[0149] 等が、または、

[0150] [化21]



[0151] について、

[0152] [化22]



[0153] 等が挙げられる（ただし、 p が0の場合、 Y と Z^4 との間の結合は単結合である）。

[0154] Z^2 、 Z^3 または Z^4 で示される「炭素原子、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選択される環Cの構成原子」としては、例えば、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $=N-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-CR^7=$ 、 $=CR^7-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、または置換されていてもよいメチレン基等が挙げられる（ただし、 p が0の場合、 Y と Z^4 との間の結合は単結合である）。

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示す。

R^6 または R^7 で示される「置換基」としては、上記の置換基A群から選択される置換基が挙げられる。

[0155] 該「置換されていてもよいメチレン基」の「メチレン基」は、1または2個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、上記の置換基A群から選択される置換基およびオキソ基が挙げられる。該置換基の数が2個である場合、これらの置換基は同一でも異なってもよい。

該「置換されていてもよいメチレン基」は、好ましくは、メチレン基である。

[0156] Z^2 は、好ましくは、 $-CR^7=$ 、 $=CR^7-$ （式中、 R^7 は前記と同意義を示す。）、置換されていてもよいメチレン基であり、より好ましくは、 $-CH=$ 、 $=CH-$ 、メチレン基である。

Z^3 は、好ましくは、 $-N=$ 、 $=N-$ 、 $-NR^6-$ （式中、 R^6 は前記と同意義を示す。）、 $-CR^7=$ 、 $=CR^7-$ （式中、 R^7 は前記と同意義を示す。）、置換されていてもよいメチレン基であり、より好ましくは、 $-N=$ 、 $=N-$ 、 $-NR^6-$ （式中、 R^6 は、好ましくは、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル）を示す。）、 $-CR^7=$ 、 $=CR^7-$ （式中、 R^7 は、好ましくは、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、エチル）、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）を示す。）、オキソ基で置換されていてもよいメチレン基である。

Z^4 は、好ましくは、 $-N=$ 、 $-NR^6-$ （式中、 R^6 は前記と同意義を示す。）、 $-CR^7=$ 、 $=CR^7-$ （式中、 R^7 は前記と同意義を示す。）、置換されていてもよいメチレン基であり、より好ましくは、 $-N=$ 、 $-NR^6-$ （式中、 R^6 は、好ましくは、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル）を示す。）、 $-CH=$ 、 $=CH-$ 、メチレン基である（ただし、 p が0の場合、 Y と Z^4 との間の結合は単結合である）。

[0157] Z^3 および Z^4 は、一緒になって、環Dを形成してもよい。

環Dは、置換されていてもよい5または6員環を示す。

[0158] 環Dで示される「置換されていてもよい5または6員環」の「5または6員環」は、好ましくは、ピリジン、イミダゾールである。

該「5 または 6 員環」は、置換可能な任意の位置に 1 個以上（好ましくは、1～3 個、より好ましくは 1 個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、上記の置換基 A 群から選択される置換基が挙げられる。該置換基の数が 2 個以上である場合、これらの置換基は同一でも異なってもよい。

[0159] 環 D は、好ましくは、1～3 個（好ましくは、1 個）の C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）で置換されていてもよい 5 または 6 員環（好ましくは、ピリジン、イミダゾール）である。

[0160] 式 (I) で表される化合物としては、式 (I-i)、式 (I-ii) または式 (I-iii) で表される化合物が好ましい。

[0161] 以下に式 (I-i) 中の各記号について説明する。

[0162] R^1 、 X^1 、環 A、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、環 B、 Z^5 は、上記式 (I) 中における各記号と同意義を示す。

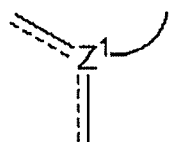
[0163] 環 C^1 は、置換されていてもよい 5 員環を示す。

Z^1 、 $Z^{3'}$ および $Z^{4'}$ は、それぞれ独立して、炭素原子および窒素原子から選択される環 C^1 の構成原子を示す。

[0164] 環 C^1 で示される「置換されていてもよい 5 員環」の「5 員環」としては、前記「5 または 6 員の非芳香族炭化水素環」、前記「5 または 6 員の芳香族複素環」、及び前記「5 または 6 員の非芳香族複素環」のうち、5 員環であるものが挙げられる。該「5 員環」が有していてもよい置換基としては、上記の置換基 A 群から選択される 1 個以上（好ましくは、1～3 個、より好ましくは 1 個）の置換基が挙げられる。

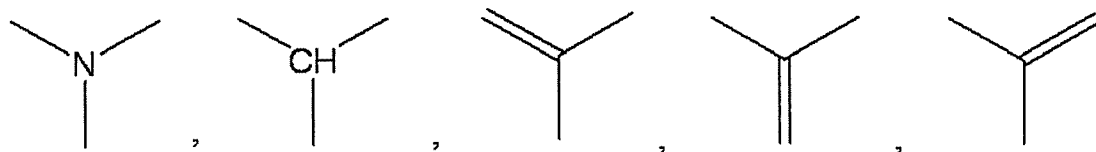
Z^1 、 $Z^{3'}$ および $Z^{4'}$ で示される「炭素原子および窒素原子から選択される環 C^1 の構成原子」としては、例えば、

[0165] [化23]



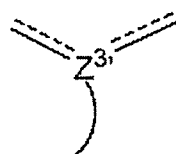
[0166] について、

[0167] [化24]



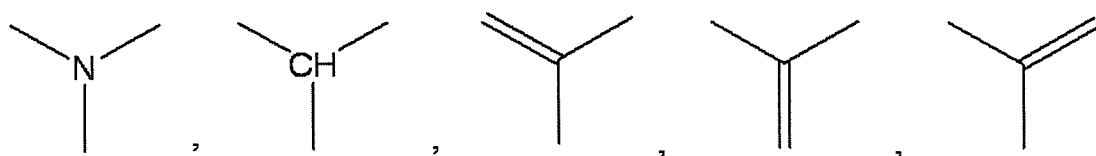
[0168] 等が挙げられ、

[0169] [化25]



[0170] について、

[0171] [化26]



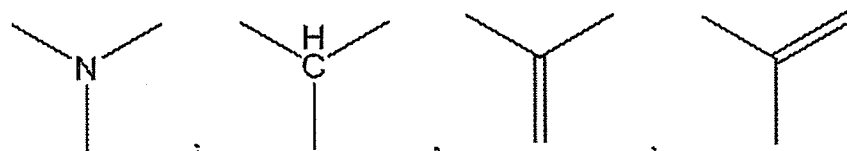
[0172] 等が挙げられ、

[0173] [化27]



[0174] について、

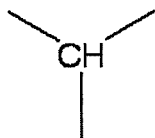
[0175] [化28]



[0176] 等が挙げられる。

[0177] 環C¹で示される「5員環」は、置換可能な任意の位置に1個以上（好ましくは、1～3個、より好ましくは1個）の置換基を有していてもよい。Z¹、Z^{3'} またはZ^{4'} が

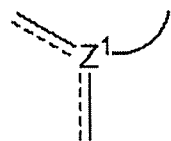
[0178] [化29]



[0179] である場合、置換基は、 Z^1 、 $Z^{3'}$ または $Z^{4'}$ 上に位置していてもよい。このような置換基としては、上記の置換基A群から選択される置換基が挙げられる。該置換基の数が2個以上である場合、これらの置換基は同一でも異なってもよい。

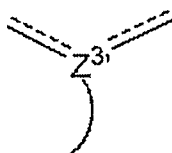
[0180] Z^1 および $Z^{3'}$ は、それぞれ

[0181] [化30]



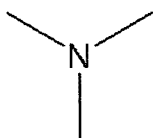
[0182] および

[0183] [化31]



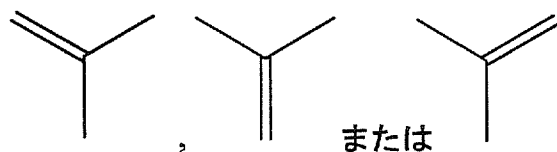
[0184] で示され、好ましくは、一方が

[0185] [化32]



[0186] であり、他方が

[0187] [化33]



[0188] である。

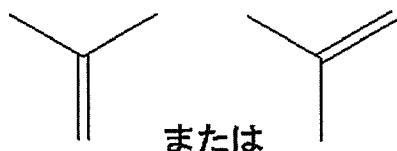
[0189] $Z^{4'}$ は、

[0190] [化34]



[0191] で示され、好ましくは、

[0192] [化35]



[0193] である。

[0194] 環C¹で示される「置換されていてもよい5員環」の「5員環」は、好ましくは、5員の含窒素複素環（例、イミダゾリジン、ジヒドロピロール、ピロリジン、ジヒドロイミダゾール）であり、さらに好ましくは、5員の非芳香含窒素複素環（例、イミダゾリジン）である。

環C¹の置換基の数は、好ましくは0個（すなわち、無置換）である。

[0195] 環Dは、置換されていてもよい5または6員環を示す。

環Dで示される「置換されていてもよい5または6員環」の「5または6員環」としては、ベンゼン、前記「5または6員の非芳香族炭化水素環」、「5または6員の芳香族複素環」、及び「5または6員の非芳香族炭化水素環」が挙げられる。環Dは、好ましくは、ピリジン、イミダゾールである。

該「5または6員環」は、置換可能な任意の位置に1個以上（好ましくは、1～3個、より好ましくは1個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、上記の置換基A群から選択される置換基が挙げられる。該置換基の数が2個以上である場合、これらの置換基は同一でも異なってもよい。

当該「5または6員環」が有していてもよい置換基として、好ましくは、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（好ましくは、メチル）である。該「

置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」の「 C_{1-6} アルキル基」が有していてもよい置換基としては、上記の置換基B群から選択される1～3個の置換基が挙げられる。

[0196] 式(Ⅰ-i)において、環Dは、好ましくは、1～3個（好ましくは、1個）の C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）で置換されていてもよい5または6員環（好ましくは、ピリジン、イミダゾール）である。環Dとして、より好ましくは、無置換の5員環（例、イミダゾール）である。

式(Ⅰ-i)において、環Bは、好ましくは、1～3個（好ましくは、1個）の C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）で置換されていてもよい5または6員環（好ましくは、ピリジン、イミダゾール）である。環Bとして、より好ましくは、1～3個（好ましくは、1個）の C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）で置換されていてもよい6員環（好ましくは、ピリジン）である。

式(Ⅰ-i)において、 R^1 の好ましい態様は、式(Ⅰ)において対応する好ましい態様に準ずる。

式(Ⅰ-i)において、 X^1 は、好ましくは、CHまたは窒素原子である。

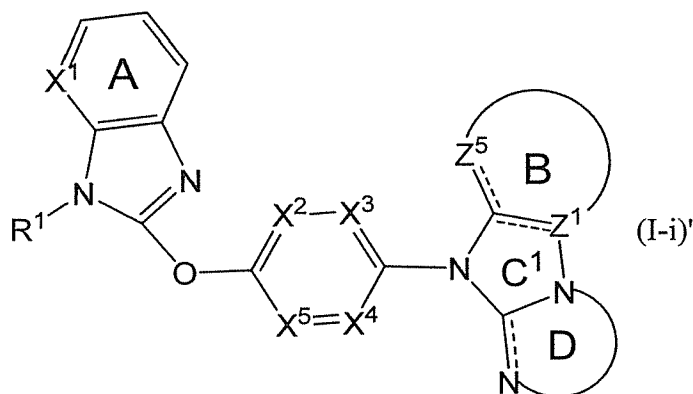
式(Ⅰ-i)において、環Aの置換基の数は、好ましくは0個（すなわち、無置換）である。

式(Ⅰ-i)において、 X^2 、 X^3 、 X^4 、および X^5 は、好ましくは、それぞれCHである。

[0197] 式(Ⅰ-i)の化合物の特に好ましい態様としては、下記式(Ⅰ-i)'で表される化合物またはその塩が挙げられる。

[0198]

[化36]



[0199] (式中、各記号は上記式 (I) 中における各記号と同意義を示す。)

ここで式 (I-i)' における各置換基の好ましい態様は、式 (I-i) において対応する各置換基の好ましい態様に準ずる。

[0200] 式 (I-i)' で表される化合物またはその塩 (以下、化合物 (I-i)' と称する場合がある) の好ましい例としては、具体的には、以下の化合物が挙げられる。

[0201] [化合物 (I-i)']

Z¹が、炭素原子であり、

Z⁵が、=N-または-N=であり、

X¹が、CHまたは窒素原子であり、

環Aの置換基の数が、0個 (すなわち、無置換) であり、

X²、X³、X⁴、およびX⁵が、いずれもCHであり、

環Bが、1~3個 (好ましくは、1個) のC₁₋₆アルキル基 (好ましくは、メチル) で置換されていてもよい6員環 (好ましくは、ピリジン) であり、

環Dが、無置換の5員環 (例、イミダゾール) であり、かつ

R¹が、水素原子、またはヒドロキシ基、C₁₋₆アルコキシ基 (好ましくは、メトキシ)、及びC₁₋₆アルキル-カルボニル基 (好ましくは、アセチル) から選択される1~3個 (好ましくは、1個) の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基 (好ましくは、メチル、エチル、イソブチル) である化合物 (I-i)' 。

[0202] 以下に式 (I-i) 中の各記号について説明する。

R^1 、 X^1 、環 A、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、環 B、 Z^5 は、上記式 (I) 中における各記号と同意義を示す。

[0203] 環 C^2 は、置換されていてもよい 5 員環を示す。

Y は、炭素原子および窒素原子から選択される環 C^2 の構成原子を示す。

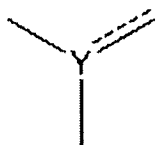
Z^1 は、炭素原子および窒素原子から選択される環 C^2 の構成原子を示す。

$Z^{3'}$ は、炭素原子、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選択される環 C^2 の構成原子を示す。

[0204] 環 C^2 で示される「置換されていてもよい 5 員環」の「5 員環」としては、前記「5 または 6 員の非芳香族炭化水素環」、前記「5 または 6 員の芳香族複素環」、及び前記「5 または 6 員の非芳香族複素環」のうち、5 員環であるものが挙げられる。該「5 員環」が有していてもよい置換基としては、上記の置換基 A 群から選択される 1 個以上（好ましくは、1～3 個、より好ましくは 1 個）の置換基が挙げられる。

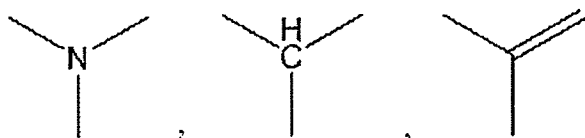
Y および Z^1 で示される「炭素原子および窒素原子から選択される環 C^2 の構成原子」とは、例えば、

[0205] [化37]



[0206] について、

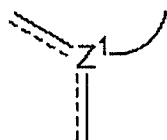
[0207] [化38]



[0208] 等が挙げられ、

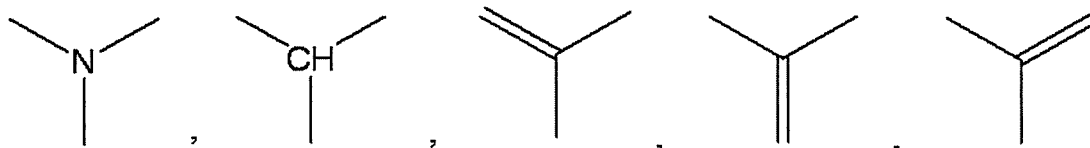
[0209]

[化39]



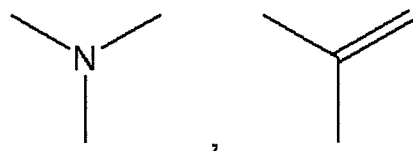
[0210] について、

[0211] [化40]

[0212] 等が挙げられる（ただし、YとZ^{4'}との間の結合は単結合である）。

[0213] Yは、好ましくは、

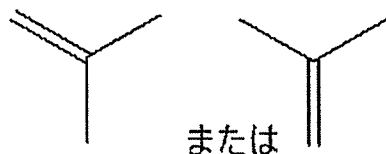
[0214] [化41]

[0215] （ただし、YとZ^{4'}との間の結合は単結合である）

である。

[0216] Z¹は、好ましくは、

[0217] [化42]



[0218] である。

[0219] Z^{3'}で示される「炭素原子、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選択される環C²の構成原子」とは、例えば、—O—、—S—、—N=、=N—、—NR⁶—、—CR⁷=、=CR⁷—、—SO—、—SO₂—、または置換されていてもよいメチレン基等が挙げられる。

R⁶およびR⁷は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示す。

R⁶またはR⁷で示される「置換基」としては、上記の置換基A群から選択

される置換基が挙げられる。

R^6 は、好ましくは、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル）である。

R^7 は、好ましくは、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、エチル）、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）である。

[0220] 該「置換されていてもよいメチレン基」の「メチレン基」は、1または2個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、上記の置換基A群から選択される置換基およびオキソ基が挙げられる。該置換基の数が2個である場合、これらの置換基は同一でも異なってもよい。

該「置換されていてもよいメチレン基」は、好ましくは、カルボニル基である。

[0221] $Z^{3'}$ は、好ましくは、 $-N=$ 、 $=CR^7-$ （式中、 R^7 は前記と同意義を示す。）、置換されていてもよいメチレン基であり、より好ましくは、 $-N=$ 、 $=CR^7-$ [式中、 R^7 は、 C_{1-6} アルキル基（好ましくは、エチル）または C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）を示す。]、オキソ基で置換されていてもよいメチレン基である。

[0222] $Z^{4'}$ は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-NR^{6'}$ 、 $-CR^{7'}=$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、または置換されていてもよいメチレン基（ただし、カルボニル基を除く。）を示す。

$Z^{4'}$ で示される「置換されていてもよいメチレン基」の「メチレン基」は、1または2個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、上記の置換基A群から選択される置換基が挙げられる。該置換基の数が2個である場合、これらの置換基は同一でも異なってもよい。

別の態様として、 $Z^{4'}$ は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-NR^{6'}$ 、 $-CR^{7'}=$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-CR^8R^9-$ を示す。

[0223] $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 R^8 および R^9 は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示す。

[0224] $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 R^8 または R^9 で示される「置換基」としては、上記の置換基A群から選択される置換基が挙げられる。

$R^{6'}$ は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル）である。

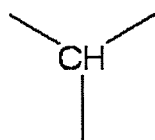
$R^{7'}$ 、 R^8 および R^9 は、好ましくは、水素原子である。

[0225] $Z^{4'}$ は、好ましくは、 $-N=$ 、 $-NR^{6'}$ （式中、 $R^{6'}$ は前記と同意義を示す。）であり、より好ましくは、 $-N=$ 、 $-NR^{6'}$ 〔式中、 $R^{6'}$ は、 C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル）を示す。〕である。

[0226] 環 C^2 で示される「置換されていてもよい5員環」の「5員環」は、好ましくは、ピラゾールまたはピラズリンである。

該「5員環」は、置換可能な任意の位置に1個以上（好ましくは、1～3個、より好ましくは1個）の置換基を有していてもよく、 $Z^{3'}$ または $Z^{4'}$ 上に1個以上（好ましくは1～3個、より好ましくは1個）の置換基を有しているのが好ましい。 Y または Z^1 が

[0227] [化43]



[0228] である場合、置換基は Y または Z^1 上に位置していてもよい。このような置換基としては、上記の置換基A群から選択される置換基が挙げられる。該置換基の数が2個以上である場合、これらの置換基は同一でも異なってもよい。

[0229] 式(Ⅰ-iii)において、 R^1 の好ましい態様は、式(Ⅰ)において対応する好ましい態様に準ずる。 R^1 として、より好ましくは、水素原子；メチルである。

[0230] 式(Ⅰ-iii)において、 X^1 は、好ましくは、 CH または窒素原子である。 X^1 は、より好ましくは、窒素原子である。

[0231] 式(Ⅰ-iii)において、環Aの置換基の数は、好ましくは0個（すなわ

ち、無置換)である。

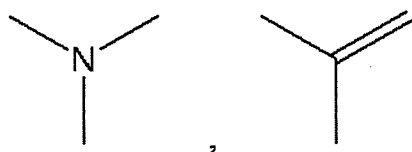
[0232] 式 (I-i i) において、 X^2 、 X^3 、 X^4 、および X^5 は、好ましくは、それぞれCHである。

[0233] 式 (I-i i) で表される化合物またはその塩 (以下、化合物 (I-i i)) と称する場合がある) の好ましい例としては、具体的には、以下の化合物が挙げられる。

[0234] [化合物 (I-i i)]

Yが、

[0235] [化44]

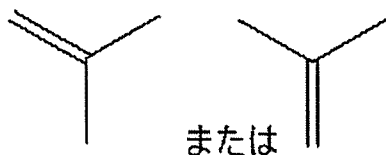


[0236] (ただし、Yと $Z^{4'}$ 'との間の結合は単結合である)

であり、

Z^1 が、

[0237] [化45]



[0238] であり、

$Z^{3'}$ ' が、 $-N=$ 、 $=CR^7-$ [式中、 R^7 は、 C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、エチル) または C_{1-6} アルコキシ基 (好ましくは、メトキシ) を示す。]

またはオキシ基で置換されていてもよいメチレン基であり、

$Z^{4'}$ ' が、 $-N=$ または $-NR^{6'}$ - [式中、 $R^{6'}$ は、 C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、メチル、エチル) を示す。] であり、

Z^5 が、 $=N-$ または $-N=$ であり、

X^1 が、CHまたは窒素原子であり、

環Aの置換基の数が、0個 (すなわち、無置換) であり、

X^2 、 X^3 、 X^4 、および X^5 が、いずれもCHであり、
 環Bが、1～3個（好ましくは、1個）の C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）で置換されていてもよい6員環（好ましくは、ピリジン）であり、かつ
 R^1 が、水素原子、またはヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）、及び C_{1-6} アルキルカルボニル基（好ましくは、アセチル）から選択される1～3個（好ましくは、1個）の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、イソブチル）である化合物（I-iii）。

[0239] 以下に式（I-iii）中の各記号について説明する。

R^1 、 X^1 、環A、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、環B、 Z^5 は、上記式（I）中における各記号と同意義を示す。

[0240] 環 C^3 は、置換されていてもよい6員環を示す。

Yは、炭素原子および窒素原子から選択される環 C^3 の構成原子を示す。

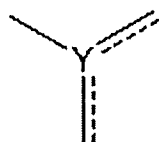
Z^1 は、炭素原子および窒素原子から選択される環 C^3 の構成原子を示す。

Z^2 、 Z^3 および Z^4 は、それぞれ独立して、炭素原子、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選択される環 C^3 の構成原子を示す。

[0241] 環 C^3 で示される「置換されていてもよい6員環」の「6員環」としては、前記「5または6員の非芳香族炭化水素環」、前記「5または6員の芳香族複素環」、及び前記「5または6員の非芳香族複素環」のうち、6員環であるものが挙げられる。該「6員環」が有していてもよい置換基としては、上記の置換基A群から選択される1個以上（好ましくは、1～3個、より好ましくは1個）の置換基が挙げられる。

Yおよび Z^1 で示される「炭素原子および窒素原子から選択される環 C^3 の構成原子」とは、例えば、

[0242] [化46]



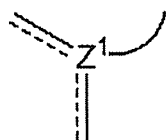
[0243] について、

[0244] [化47]



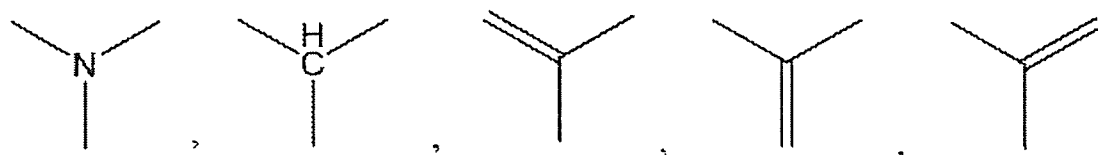
[0245] 等が挙げられ、

[0246] [化48]



[0247] について、

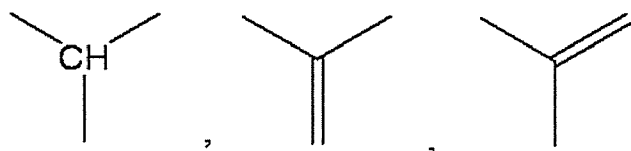
[0248] [化49]



[0249] 等が挙げられる。

[0250] Yは、好ましくは、

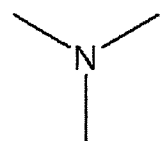
[0251] [化50]



[0252] である。

[0253] Z¹は、好ましくは、

[0254] [化51]



[0255] である。

[0256] Z²、Z³またはZ⁴で示される「炭素原子、窒素原子、硫黄原子および酸素

原子から選択される環 C^3 の構成原子」とは、例えば、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $=N-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-CR^7=$ 、 $=CR^7-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、または置換されていてもよいメチレン基等が挙げられる。

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示す。

[0257] R^6 または R^7 で示される「置換基」としては、上記の置換基A群から選択される置換基が挙げられる。

R^6 または R^7 は、好ましくは、水素原子である。

[0258] 該「置換されていてもよいメチレン基」の「メチレン基」は、1または2個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、上記の置換基A群から選択される置換基およびオキソ基が挙げられる。該置換基の数が2個である場合、これらの置換基は同一でも異なってもよい。

該「置換されていてもよいメチレン基」は、好ましくは、メチレン基である。

[0259] Z^2 、 Z^3 および Z^4 は、好ましくは、 $-CR^7=$ 、 $=CR^7-$ （式中、 R^7 は前記と同意義を示す。）、置換されていてもよいメチレン基であり、より好ましくは、 $-CH=$ 、 $=CH-$ 、メチレン基である。

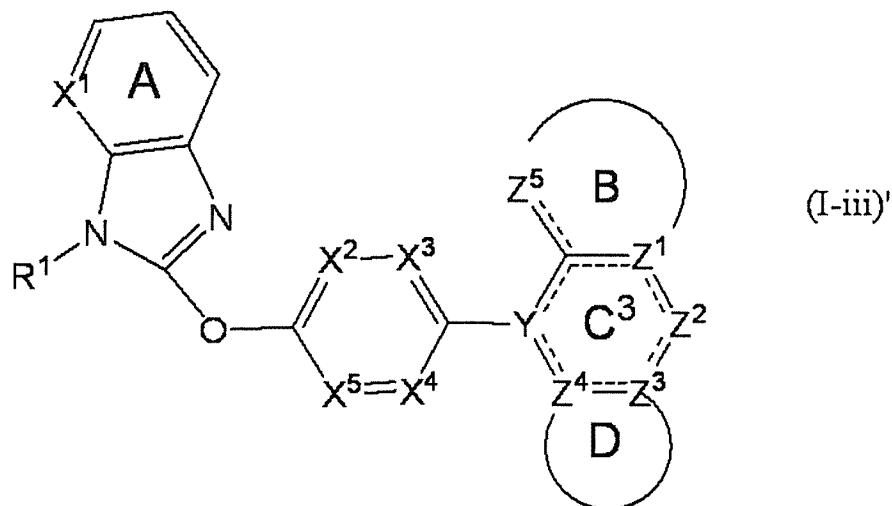
[0260] Z^3 および Z^4 は、一緒になって、環Dを形成してもよい。

環Dは、置換されていてもよい5または6員環を示す。

[0261] Z^3 および Z^4 が、一緒になって、環Dを形成する場合、式(1-iii)は、式(1-iii)' :

[0262]

[化52]



[0263] (式中、各記号は前記と同意義を示す。)

で表される。

[0264] 環Dで示される「置換されていてもよい5または6員環」の「5または6員環」は、置換可能な任意の位置に1個以上（好ましくは、1～3個、より好ましくは1個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、上記の置換基A群から選択される置換基が挙げられる。該置換基の数が2個以上である場合、これらの置換基は同一でも異なってもよい。

式(1-iii)における各置換基の好ましい態様は、式(1)において対応する各置換基の好ましい態様に準ずる。

式(1-iii)において、R¹は、より好ましくは、水素原子である。

式(1-iii)において、X¹は、より好ましくは、CHである。

式(1-iii)において、環Aの置換基の数は、好ましくは0個（すなわち、無置換）である。

式(1-iii)において、X²、X³、X⁴、およびX⁵は、好ましくは、それぞれCHである。

式(1-iii)において、環Bは、好ましくは、1～3個（好ましくは、1個）のC₁₋₆アルキル基（好ましくは、メチル）で置換されていてもよい5または6員環（好ましくは、ピリジン、イミダゾール）である。環Bとして、より好ましくは、1～3個（好ましくは、1個）のC₁₋₆アルキル基（好

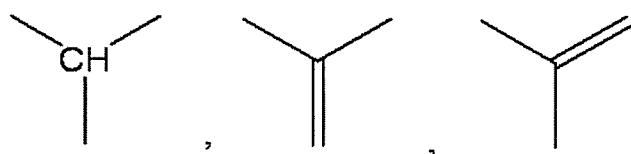
ましくは、メチル)で置換されていてもよい5員環(好ましくは、イミダゾール)である。

[0265] 式(1-iii)で表される化合物またはその塩(以下、化合物(1-iii)と称する場合がある)の好ましい例としては、具体的には、以下の化合物が挙げられる。

[0266] [化合物(1-iii)]

Yが、

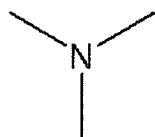
[0267] [化53]



[0268] であり、

Z¹が、

[0269] [化54]



[0270] であり、

Z²、Z³およびZ⁴が、-CH=、=CH-またはメチレン基であり、

Z⁵が、=N-または-N=であり、

X¹が、CHであり、

環Aの置換基の数が、0個(すなわち、無置換)であり、

X²、X³、X⁴、およびX⁵が、いずれもCHであり、

環Bが、1~3個(好ましくは、1個)のC₁₋₆アルキル基(好ましくは、メチル)で置換されていてもよい5員環(好ましくは、イミダゾール)であり、かつ

R¹が、水素原子、またはヒドロキシ基、C₁₋₆アルコキシ基(好ましくは、メトキシ)、及びC₁₋₆アルキル-カルボニル基(好ましくは、アセチル)か

ら選択される1～3個（好ましくは、1個）の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、イソブチル）である化合物（I-iii）。

[0271] 最も好ましい化合物（I）は、実施例14および15に記載の化合物またはその塩である。

[0272] 化合物（I）が塩である場合、このような塩としては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性、又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、例えば、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、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ピリジンジールアミン、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、例えば、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、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-ト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、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸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。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合には、アルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩など）、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、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸など

の無機酸との塩、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-トルエンスルホン酸などの有機酸との塩が挙げられる。

以下、化合物（I）およびその塩を総称して本発明化合物とも称する。

[0273] 化合物（I）が、互変異性体、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体などの異性体を有する場合には、いずれか一方の異性体も混合物も本発明の化合物に包含される。さらに、化合物（I）に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も化合物（I）に包含される。

化合物（I）は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても化合物（I）に包含される。

[0274] 化合物（I）は、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩であってもよい。ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的特性（例えば、構造、融点、融解熱、吸湿性、溶解性、安定性等）を持つ、室温で二種またはそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶または共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造することができる。

[0275] 化合物（I）は、溶媒和物（例えば、水和物など）であっても、無溶媒和物であってもよく、いずれも化合物（I）に包含される。

同位元素（例、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{125}I など）などで標識、または置換された化合物も、化合物（I）に包含される。同位元素で標識または置換された化合物（I）は、例えば、陽電子断層法（Positron Emission Tomography : PET）において使用するトレーサー（PETトレーサー）として用いることができ、医療診断などの分野において有用である。

化合物（I）または化合物（I）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸などによる反応により化合物（I）または化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解などを起こして化合物（I）または化合物（I）に変化する化合物、胃酸などにより加水分解などを起こして化合物（I）または化合物（I）に変化する化合物をいう。

。

[0276] 化合物（１）または化合物（１）のプロドラッグとしては、化合物（１）または化合物（１）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例えば、化合物（１）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（５－メチルー２－オキソー１，３－ジオキソレンー４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、*tert*-ブチル化された化合物など）；化合物（１）または化合物（１）のヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、化合物（１）または化合物（１）のヒドロキシ基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；化合物（１）または化合物（１）のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、化合物（１）のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチルー２－オキソー１，３－ジオキソレンー４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；などが挙げられる。これらの化合物は公知の方法によって化合物（１）または化合物（１）から製造することができる。また、化合物（１）または化合物（１）のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような生理的条件下で化合物（１）または化合物（１）に変化するものであってもよい。

[0277] [製造方法]

以下、本発明の化合物の製造法について述べる。

化合物（１）またはその塩は、自体公知の方法、例えば以下に詳述する製造法Ａおよび製造法Ｂで示される製造法またはこれらに準じた方法に従って

製造することができる。

以下の各製造法において、化合物（I）の製造に用いられる各原料化合物は、塩を形成していてもよく、このような塩としては、上述した化合物（I）の塩と同様のものが挙げられる。

[0278] また、化合物（I）の製造に用いられる各原料化合物は、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、自体公知の手段、例えば、抽出、濃縮、中和、ろ過、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。

上記再結晶に用いる溶媒としては、例えば、水、アルコール類、エーテル類、炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、ケトン類、エステル類、スルホキシド類、有機酸類等が挙げられる。これらの溶媒は、単独で用いることもできるし、二種以上の溶媒を適当な割合、例えば、1：1～1：10の割合で混合して用いてもよい。また、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、自体公知の方法、またはそれに準じた方法にて製造したものをを用いることもできる。

[0279] 化合物（I）が有する置換基に、変換可能な官能基（例、カルボキシ基、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボニル基、メルカプト基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル基、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル基、スルホ基、ハロゲン原子等）が含まれる場合、これらの官能基を自体公知の方法またはそれに準ずる方法によって変換することにより種々の化合物を製造することができる。

[0280] 該置換基がカルボキシ基の場合、例えば、エステル化、還元、アミド化、保護されていてもよいアミノ基への変換反応等の反応により変換可能である。

該置換基がアミノ基の場合、例えば、アミド化、スルホニル化、ニトロソ化、アルキル化、アリール化、イミド化等の反応により変換可能である。

該置換基がヒドロキシ基の場合、例えば、エステル化、カルバモイル化、

スルホニル化、アルキル化、アリール化、酸化、ハロゲン化等の反応により変換可能である。

該置換基がカルボニル基の場合、例えば、還元、酸化、イミノ化（オキシム化、ヒドラゾン化を含む）、（チオ）ケタール化、アルキリデン化、チオカルボニル化等の反応により変換可能である。

該置換基がメルカプト基の場合、例えば、アルキル化、酸化等の反応により変換可能である。

該置換基が C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル基、または C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル基の場合、例えば、還元、加水分解等の反応により変換可能である。

該置換基がスルホ基の場合、例えば、スルホンアミド化、還元等の反応により変換可能である。

該置換基がハロゲン原子の場合、例えば、各種求核置換反応、各種カップリング反応等により変換可能である。

[0281] 前記の各反応において、化合物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体またはその他の塩に変換することもできる。

これらの官能基の変換は、自体公知の方法、例えば、Wiley-VCH社、1999年刊、「Comprehensive Organic Transformations」(Richard C. Larock著)に記載の方法等に準じて行えばよい。

[0282] また、化合物(1)の製造法の各反応および原料化合物合成の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基または複素環基を有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

[0283] アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基、それぞれ置換基を有していてもよい、 C_{1-6} アルキルカルボニル基（例、アセチル、エチルカルボニル等）、フェニルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基（例

、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル (Boc) 等)、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、フェニルオキシカルボニル基、フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc) 基、 C_{7-10} アルキル-カルボニル基 (例、ベンジルカルボニル等)、 C_{7-10} アラルキル-オキシカルボニル基 (例、ベンジルオキシカルボニル (Z) 等)、 C_{7-10} アラルキル基 (例、ベンジル等)、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル (SEM) 基、トリチル基、フタロイル基、N,N-ジメチルアミノメチレン基等が用いられる。これらの置換基としては、フェニル基、ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等)、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等)、ニトロ基等が用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

[0284] カルボキシ基の保護基としては、例えば、それぞれ置換基を有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル等)、アリル基、ベンジル基、フェニル基、トリチル基、トリアルキルシリル基等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等)、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、アセチル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等)、ニトロ基等が用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

[0285] ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、それぞれ置換基を有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル等)、 C_{7-10} アラルキル基 (例、ベンジル等)、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、アセチル、エチルカルボニル等)、ベンゾイル基、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基 (例、ベンジルカルボニル等)、テトラヒドロピラニル基、フラニル基、シリル基等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等)、 C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、*n*-プロピル等)、フェニル基、 C_{7-10} アラルキル基 (例、ベンジル等)

、 C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ等）、ニトロ基等が用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

[0286] これらの保護基の導入あるいは除去は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社、1999年刊、「Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.」（Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著）に記載の方法等に準じて行えばよい。

[0287] 化合物（I）がコンフィギュレーションアルアイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、公知の手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物（I）が光学活性体である場合には、ラセミ体を通常の光学分割手段により（+）体、（-）体に分離することができる。

[0288] 化合物（I）が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体、互変異性体を含有する場合には、これらも化合物（I）として含有されとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。

例えば、光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物（例、（+）-マンデル酸、（-）-マンデル酸、（+）-酒石酸、（-）-酒石酸、（+）-1-フェネチルアミン、（-）-1-フェネチルアミン、シンコニン、（-）-シンコニジン、ブルシン等）の塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム（キラルカラム）にかけて分離する方法。例えば、液体クロマトグラフィーの場合、ENALTI O- OVM（トーソー社製）、ダイセル社製CHIRALシリーズ等のキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液（例、リン酸緩衝

液)、有機溶媒(例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミン)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、C P - C h i r a s i l - D e X C B (ジーエルサイエンス社製)等のキラルカラムを使用して分離する。

3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬との化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段(例、分別再結晶、クロマトグラフィー法等)等を経て単一物質とした後、加水分解反応等の化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物(1)が分子内にヒドロキシ基、または1級もしくは2級アミノ基を有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例、M T P A [α-メトキシ-α-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、(-)-メントキシ酢酸等)等とを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物(1)がカルボキシ基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解または塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

[0289] 化合物(1)の塩は、自体公知の手段に従い、例えば、化合物(1)が塩基性化合物である場合には無機酸または有機酸を加えることによって、あるいは化合物(1)が酸性化合物である場合には有機塩基または無機塩基を加えることによって製造することができる。

[0290] 本発明の化合物の製造法で用いられる溶媒、酸および塩基を以下に説明する。

「アルコール類」としては、例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコール等が用いられる。

「エーテル類」としては、例えば、ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等が用いられる。

「炭化水素類」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等が用いられる。

「アミド類」としては、例えば、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、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等が用いられる。

「ハロゲン化炭化水素類」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等が用いられる。

「ニトリル類」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル等が用いられる。

「ケトン類」としては、例えば、アセトン、エチルメチルケトン等が用いられる。

「エステル類」としては、例えば、酢酸エチル等が用いられる。

「スルホキシド類」としては、例えば、ジメチルスルホキシド等が用いられる。

「有機酸類」としては、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等が用いられる。

「無機塩基類」としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム等が用いられる。

「有機塩基類」としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。

「塩基性塩類」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウム等が用いられる。

「第3級アミン類」としては、例えば、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、ジイソプロピルエチルアミン、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、1，8-ジアザビシクロ[5，4，0]ウンデカー7-エン等が用いられる。

「アルカリ金属水素化物類」としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等が用いられる。

「金属アミド類」としては、例えば、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等が用いられる。

「アルキル金属類」としては、例えば、ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等が用いられる。

「アリール金属類」としては、例えば、フェニルリチウム等が用いられる。

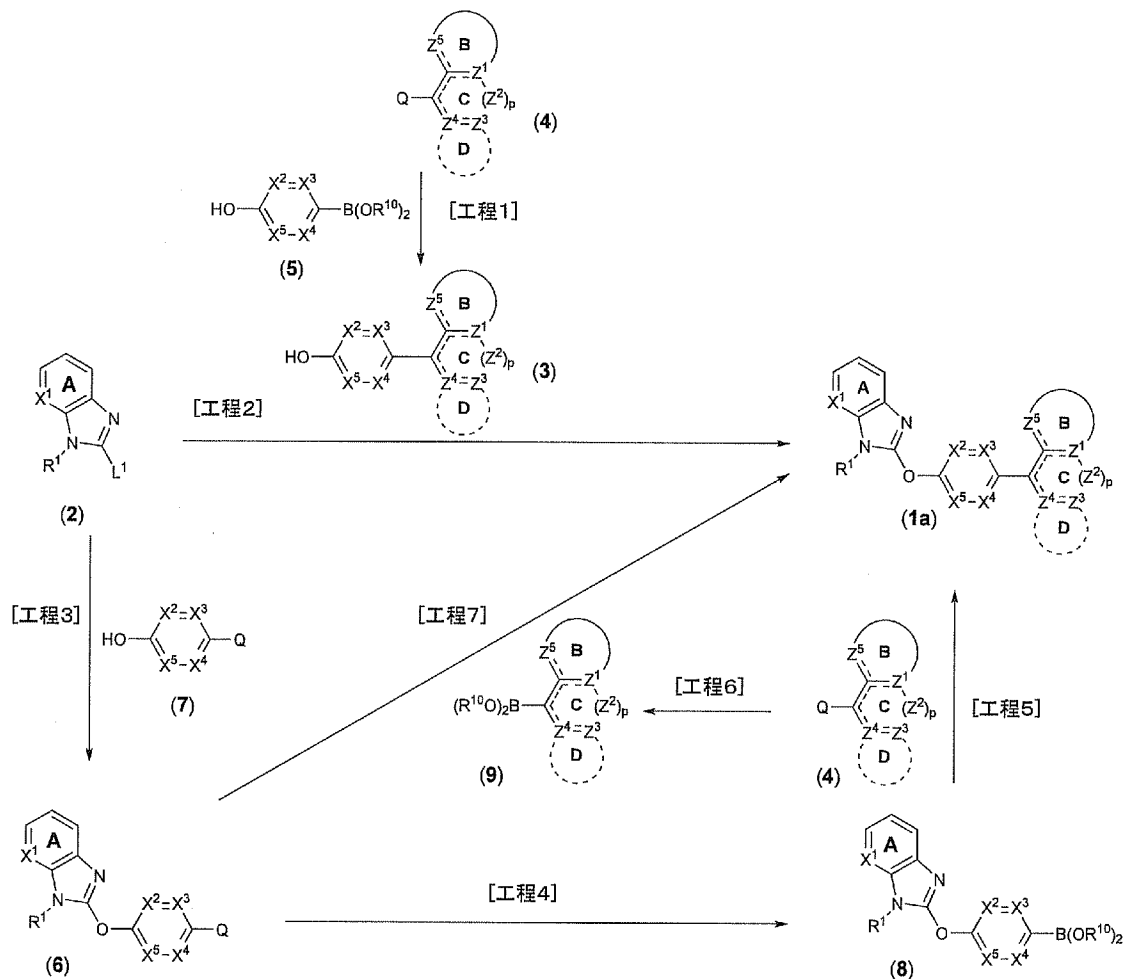
「金属アルコキシド類」としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド等が用いられる。

[0291] [製造法A]

化合物(1)中、Yが炭素原子である化合物(以下、化合物(1a)と称する)は、例えば、以下の反応式で示される方法またはこれに準ずる方法により製造することができる。

[0292]

[化55]



[0293] [式中、 L^1 は脱離基を示し； R^{10} は水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、あるいは、2つの R^{10} はそれらが隣接する2つの酸素原子、さらにホウ素原子と共に、4, 4, 5, 5-テトラメチルー1, 3, 2-ジオキサボラン環を形成していてもよく；Qはハロゲン原子またはトリフルオロメチルスルホニル基を示し；その他の記号は前記と同意義を示す。]

[0294] L^1 で表される脱離基としては、例えば、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）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メタンスルホニル、2, 2, 2-トリフルオロエチルスルホニル）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基（例、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、トリフルオ

ロメチルスルホニルオキシ)、 C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-10} アリアルスルホニルオキシ基(例、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ)等が挙げられ、好ましくは、ハロゲン原子、メタン
スルホニル基である。

化合物(2)、(4)、(5)および(7)は、市販品として入手できる。あるいは、自体公知の方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

[0295] [工程1]

化合物(3)は、化合物(4)と化合物(5)を反応させることにより製造することができる。化合物(5)は化合物(4)1モルに対して、通常約0.1~10モル、好ましくは0.2~5モル用いる。

本反応は、通常、パラジウム触媒および塩基の存在下で行われる。パラジウム触媒としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)等が挙げられる。これらのパラジウム触媒は、化合物(4)1モルに対して、通常約0.001~1モル、好ましくは0.01~0.1モル用いる。塩基としては、例えば、無機塩基類、塩基性塩類、金属アルコキシド類等が挙げられる。これらの塩基は、化合物(4)1モルに対して、通常約1~10モル、好ましくは2~5モル用いる。

本反応は、所望により、ホスフィン配位子を加えて行うことができる。ホスフィン配位子としては、例えば、トリーtert-ブチルホスフィン、2-(ジtert-ブチルホスフィン)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、トリフェニルホスフィン等が挙げられる。これらのホスフィン配位子は、パラジウム触媒1モルに対して、通常約2モル用いる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、エーテル類、炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリ

ル類、ケトン類、エステル類、スルホキシド類、水等の溶媒もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.5～72時間、好ましくは1～24時間である。反応温度は、通常-20～300℃、好ましくは0～150℃である。また、反応を促進させる目的で、マイクロ波を照射してもよい。

[0296] [工程2]

化合物(1a)は、化合物(2)と化合物(3)とを反応させることによって製造することができる。化合物(3)は、化合物(2)1モルに対し通常約0.2～20モル、好ましくは1.0～5モル用いる。

本反応は、通常、塩基の存在下で行われる。塩基としては、例えば、無機塩基類、塩基性塩類、有機塩基類、金属アルコキシド類、アルカリ金属水素化物類、金属アミド類、アルキル金属類、第3級アミン類等が挙げられる。塩基は、化合物(2)1モルに対し通常約0.1～20モル、好ましくは1.0～3モル用いる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、エーテル類、炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、ケトン類、エステル類、スルホキシド類、水等の溶媒もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常0.5～72時間、好ましくは1～24時間である。反応温度は、通常0～300℃、好ましくは0～150℃である。また、反応を促進させる目的で、マイクロ波を照射してもよい。

[0297] [工程3]

化合物(6)は、化合物(2)と化合物(7)とを反応させることによって製造することができる。本反応は、工程2と同様に行うことが出来る。

[0298] [工程4]

化合物（８）は、化合物（６）とビス（ピナコラト）ジボロンあるいはボロン酸エステルとを反応させることによって製造することができる。

ビス（ピナコラト）ジボロンあるいはボロン酸エステルは、化合物（６）１モルに対して、通常約１～１０モル、好ましくは１～５モル用いられる。

ビス（ピナコラト）ジボロンを用いる場合、本反応は、通常パラジウム触媒および塩基の存在下で行われる。パラジウム触媒としては、例えば、〔１，１′-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウム（Ⅱ）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（Ⅱ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（Ⅱ）、酢酸パラジウム（Ⅱ）等が挙げられる。これらのパラジウム触媒は、化合物（６）１モルに対して、通常約０．００１～１モル、好ましくは０．０１～０．１モル用いる。塩基としては、例えば、無機塩基類、塩基性塩類、金属アルコキシド類等が挙げられる。これらの塩基は、化合物（６）１モルに対して、通常約１～１０モル、好ましくは２～５モル用いる。

本反応は、所望により、ホスフィン配位子を加えて行うことができる。ホスフィン配位子としては、例えば、トリーtertブチルホスフィン、２-（ジtertブチルホスフィン）ビフェニル、２-（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル、トリフェニルホスフィン等が挙げられる。これらのホスフィン配位子は、パラジウム触媒１モルに対して、通常約２モル用いる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、エーテル類、炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、ケトン類、エステル類、スルホキシド類、水等の溶媒もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常０．５～７２時間、好ましくは１～２４時間である。反応温度は、通常０～２００℃、好ましくは２０～１００℃である。

[0299] ボロン酸エステルを用いる場合、本反応は、通常アルキル金属類またはアリール金属類の存在下で行われる。これらのアルキル金属類は、化合物（６）１モルに対して、通常約１～１０モル、好ましくは１～５モル用いる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、炭化水素類等の溶媒もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常０．５～２４時間、好ましくは０．５～４時間である。反応温度は、通常－１００～１００℃、好ましくは－８０～４０℃である。

[0300] [工程５]

化合物（１ａ）は、化合物（８）と化合物（４）とを反応させることによっても製造できる。本反応は、工程１と同様に行うことができる。

[0301] [工程６]

化合物（９）は、化合物（４）とビス（ピナコラト）ジボロンあるいはボロン酸エステルとを反応させることによって製造することができる。本反応は、工程４と同様に行うことができる。

[0302] [工程７]

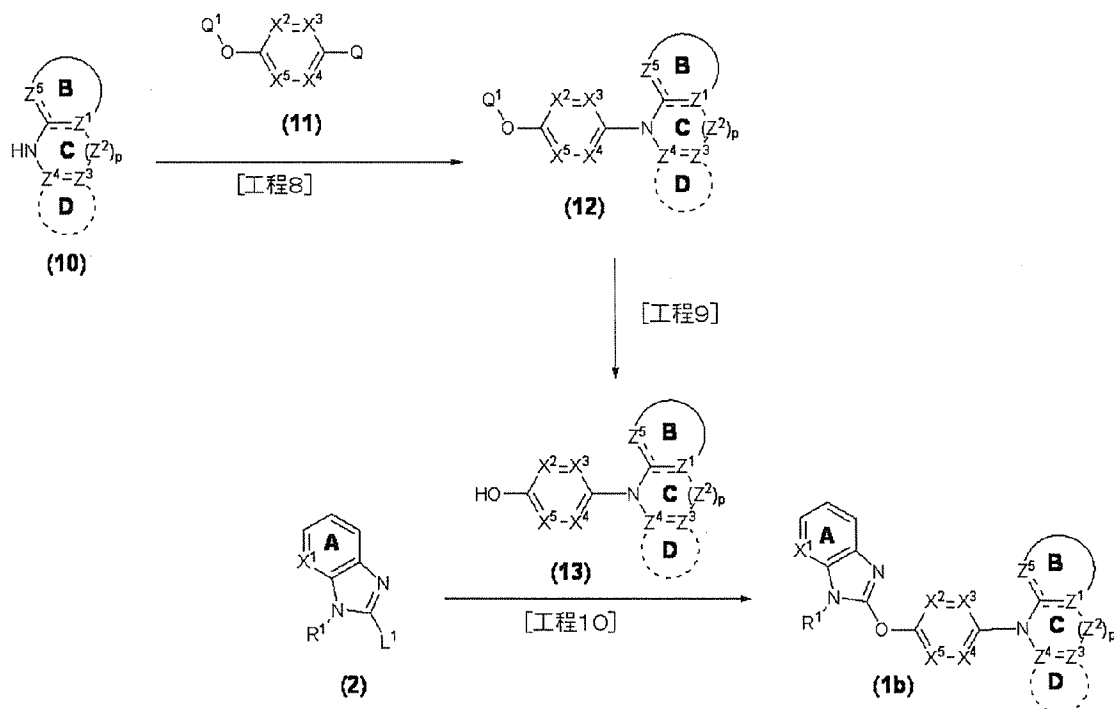
化合物（１ａ）は、化合物（９）と化合物（６）とを反応させることによっても製造できる。本反応は、工程１と同様に行うことができる。

[0303] [製造法Ｂ]

化合物（１）中、Ｙが窒素原子である化合物（以下、化合物（１ｂ）と称する）は、例えば、以下の反応式で示される方法またはこれに準ずる方法により製造することができる。

[0304]

[化56]



[0305] [式中、Q¹は保護基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

Q¹で示される保護基としては、通常用いられるヒドロキシ基の保護基が挙げられ、特にベンジル基、メチル基が好ましい。

化合物(2)、(10)、(11)および(12)は、市販品として入手できる。あるいは、自体公知の方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

[0306] [工程8]

化合物(12)は、化合物(10)と化合物(11)とを反応させることにより、製造することができる。化合物(11)は化合物(10)1モルに対して、通常約0.1~10モル、好ましくは0.2~5モル用いる。

本反応は、通常、パラジウム触媒および塩基の存在下で行われる。パラジウム触媒としては、例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)等が挙げられる。これらのパラジウム触媒は、化合物(10)1モルに対して、通常約0.001~1モル、好ましくは0.01~0.1モル用いる。塩基としては、例えば、無機塩基類、塩基性塩類、

金属アルコキシド類等が挙げられる。これらの塩基は、化合物（１０）１モルに対して、通常約１～１０モル、好ましくは２～５モル用いる。

本反応は、所望により、ホスフィン配位子を加えて行うことができる。ホスフィン配位子としては、例えば、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン、ジシクロヘキシル〔２′，４′，６′－トリス（１－メチルエチル）ビフェニルー２－イル〕ホスファン等が挙げられる。これらのホスフィン配位子は、パラジウム触媒１モルに対して、通常約２モル用いる。例えば、パラジウム触媒としてトリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（０）を用いる場合、パラジウム触媒１モルに対して、ホスフィン配位子は通常約４モル用いる。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、エーテル類、炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、ケトン類、エステル類、スルホキシド類、水等の溶媒もしくはそれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常０．５～７２時間、好ましくは１～２４時間である。反応温度は、通常－２０～３００℃、好ましくは０～１５０℃である。また、反応を促進させる目的で、マイクロ波を照射してもよい。

[0307] [工程 9]

化合物（１３）は、化合物（１２）の保護基を除去することにより、製造することができる。保護基の除去は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社、1999年刊、「Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed .」（Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著）に記載の方法等に準じて行うことができる。

[0308] [工程 10]

化合物（１ｂ）は、化合物（２）と化合物（１３）とを反応させることによって製造できる。本反応は、工程２と同様に行うことが出来る。

[0309] 本発明の化合物は、優れたPDE10A阻害作用を有し、また毒性（例、光毒性、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、癌原性等、特に光毒性）が低く、安定性（特に、代謝安定性）および体内動態（吸収性、分布、代謝、排泄等）にも優れており、さらに高い溶解性を示すので、医薬品として有用である。本発明の化合物は、哺乳動物（例、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル、ヒト等）に対して、PDE10A阻害作用を有し、以下の疾患および症状：

- （１）精神病性障害（例、短期精神病性障害、共有精神病性障害）、
- （２）アルコール、アンフェタミン、大麻、コカイン、幻覚剤、肥満症、吸入薬、オピオイドまたはフェンシクリジンにより誘発される精神病、
- （３）妄想性障害、
- （４）不安障害、
- （５）運動障害、
- （６）気分障害、
- （７）大うつ病性障害、
- （８）精神病（妄想性障害および統合失調症を含む）に併発する大うつ病性障害、
- （９）軽度、中等度または重度の大うつ病エピソード、
- （１０）躁病または混合気分エピソード、
- （１１）軽躁気分エピソード、
- （１２）非定型な特徴を伴ううつ病エピソード、
- （１３）憂鬱な特徴を伴ううつ病エピソード、
- （１４）緊張性の特徴を伴ううつ病エピソード、
- （１５）産後発症の気分エピソード、
- （１６）脳卒中後のうつ、
- （１７）気分変調性障害、
- （１８）小うつ病性障害、

- (19) 自閉症、
- (20) 薬物依存、
- (21) 神経変性疾患、
- (22) 脳外傷に付随する神経変性、
- (23) 脳卒中に付随する神経変性、
- (24) 脳梗塞に付随する神経変性、
- (25) てんかん発作に付随する神経変性、
- (26) 神経毒中毒症に付随する神経変性、
- (27) 多系統萎縮症、
- (28) アルツハイマー病、
- (29) 認知症、
- (30) 多発脳梗塞性認知症、
- (31) アルコール性認知症または他の薬物関連認知症、
- (32) 頭蓋内腫瘍または脳外傷に付随する認知症、
- (33) ハンチントン病またはパーキンソン病に付随する認知症、
- (34) エイズ関連認知症、
- (35) 前頭側頭型認知症、
- (36) せん妄、
- (37) 健忘障害、
- (38) 外傷後ストレス障害、
- (39) 精神遅滞、
- (40) 学習障害（例、読字障害、算数障害、書字表出障害）、
- (41) 注意欠陥障害／多動性障害、
- (42) 加齢性認知機能低下、
- (43) 月経前不快気分障害、
- (44) 統合失調症の精神病後うつ病性障害、
- (45) 双極性傷害（Ⅰ型双極性障害およびⅡ型双極性障害を含む）、
- (46) 気分循環性障害、

- (47) パーキンソン病、
- (48) ハンチントン病、
- (49) 偏執傾向、
- (50) 統合失調症（例、妄想型統合失調症、解体型統合失調症、緊張型統合失調症、未分化統合失調症、残遺型統合失調症）、
- (51) 統合失調症様障害、
- (52) 妄想型の統合失調感情障害、
- (53) 妄想型の人格障害、
- (54) 統合失調型の人格障害、
- (55) 肥満症、
- (56) メタボリック症候群、
- (57) インスリン非依存性糖尿病（NIDDM）、
- (58) 耐糖能障害

の予防または治療薬として使用できる。

特に、本発明の化合物は、統合失調症の予防または治療に有用である。

[0310] 本発明の化合物は代謝安定性に優れるため、低用量であっても、上記疾患に対して優れた治療効果を示すことが予期される。

[0311] 本発明の化合物は毒性が低いため、本発明の化合物を含有する医薬組成物（以下、「本発明の医薬」と称する）は、医薬製剤の製造法として自体公知の方法（例、日本薬局方記載の方法等）に従って、本発明化合物を単独で、あるいは薬理学的に許容される担体と混合して、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バッカル錠等を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、放出制御製剤（例、速放性製剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル剤）、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤）、点滴剤、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例、肛門坐剤、膣坐

剤)、ペレット、経鼻剤、経肺剤(吸入剤)、点眼剤等として調製し、経口的または非経口的(例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、腔内、腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位、病巣等)に安全に投与することができる。

[0312] 上記「薬理学的に許容される担体」としては、製剤素材として慣用の各種有機又は無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、又は液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、通常防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

[0313] 賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 α -デンプン、コーンスターチ、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば α -デンプン、結晶セルロース、白糖、アラビアゴム、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えば乳糖、ショ糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば注射用水、生理食塩水、リンガー液、アルコール、

プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油等が挙げられる。

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

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

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等が挙げられる。

着色剤としては、例えば水溶性の食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号）、水不溶性のレーキ色素（例、上記水溶性の食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、 β -カロテン、クロロフィル、ベンガラ）等が挙げられる。

甘味剤としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン酸ジカリウム、アスパルテーム、ステビア等が挙げられる。

[0314] 本発明の医薬中の本発明の化合物の含有量は、剤形、本発明の化合物の投与量等により異なるが、例えば、医薬全体の約0.01～100重量%、好ましくは約0.1～95重量%である。

本発明の化合物の投与量は、投与対象、投与経路、対象疾患、症状等により異なるが、例えば統合失調症の患者（成人、約60kg体重）に経口投与する場合、通常約0.1～約20mg/kg体重、好ましくは約0.2～約10mg/kg体重、さらに好ましくは約0.5～約10mg/kg体重であり、これらの服用量を症状に応じて1日約1～数回（例、1～3回）投与するのが望ましい。

[0315] 本発明の化合物は、単独の活性物質として投与してもよく、あるいは、例えば、精神病（特に、統合失調症および双極性障害）、強迫性障害、大うつ病、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知障害、記憶喪失等の治療に使用される他の薬剤等の他の医薬品（以下、「併用薬物」と称する場合がある）と併用して投与してもよい。

以下、本発明の化合物と併用薬物を併用して使用することを「本発明の併用剤」と称する。

[0316] 併用薬物としては、例えば、ニコチン性 $\alpha 7$ アゴニスト、ニコチン性 $\alpha 7$ 部分アゴニスト、ニコチン性 $\alpha 7$ 陽性アロステリックモジュレーター、PDE2阻害剤、PDE4阻害剤、PDE5阻害剤、他のPDE阻害剤、カルシウムチャネル遮断薬、ムスカリン性m1およびm2モジュレーター、アデノシン受容体モジュレーター、アンパカイン、グリシン輸送体1阻害剤、NMDA-Rモジュレーター、mGluRモジュレーター、ドーパミンモジュレーター、セロトニンモジュレーター、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリンおよびドーパミン再取り込み阻害剤、三重再取り込み阻害剤、カンナビノイドモジュレーター、コリンエステラーゼ阻害剤（例、ドネペジル、リバスチ

グミン、ガランタミン）等が挙げられる。

[0317] また、併用薬物としては、これらに限定されないが、例えば、他の好適な統合失調症薬（例、ハロペリドール、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、アリピプラゾール、ジプラシドン、パリペリドン、クエチアピンフマル酸塩等）、双極性障害薬（例、リチウム、オランザピン、アリピプラゾール、バルプロ酸等）、パーキンソン病薬（例、レボドパ、ブロモクリプチン、ペルゴリド、プラミペキソール、トルカポン、プロシクリジン、トリヘキシフェニジル、ベンズトロピン等）、大うつ病の治療に使用される薬剤（例、アミトリプチリン、プロトリプチリン、デシプラミン、ノルトリプチリン、パロキセチン、フルオキセチン、セルトラリン、ブプロピオン、エシタロプラム、ミルタザピン、ベンラファクシン、デュロキセチン等）、アルツハイマー病の治療に使用される薬剤（例、ガランタミン、タクリン、ドネペジル、リバスチグミン、メマンチン、ネオトロピン、セレギリン、エストロゲン、ヨードキノール等）、認知症の治療に使用される薬剤（例、チオリダジン、ハロペリドール、リスペリドン、タクリン、ドネペジル、リバスチグミン等）、てんかんの治療に使用される薬剤（例、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、バルプロ酸、エトスクシミド、ガバペンチン、フェノバルビタール、ソルフェトン、フェルバトール等）、多発性硬化症の治療薬（例、トルテロジン、オキシブチニン、オキシコドン、インターフェロン β -1 b、インターフェロン β -1 a、アザチオプリン、メトトレキサート、ガラティラメル等）、ハンチントン病の治療薬（例、アミトリプチリン、プロトリプチリン、デシプラミン、ノルトリプチリン、パロキセチン、フルオキセチン、セルトラリン、テトラベナジン、ハロペリドール、クロルプロマジン、チオリダジン、スルピリド、クエチアピン、クロザピン、リスペリドン等）、糖尿病の治療薬〔例えば、PPARリガンド（例、ロシグリタゾン、トログリタゾンなどのアゴニスト、アンタゴニスト等）、インスリン分泌促進剤（例、グリブリド、グリメピリド、クロルプロパミド、トルブタミド、グリピジドなどのスルホニルウレア剤；非スルホニル分泌促進剤等

）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、アカルボース、ミグリトール、ボグリボース等）、インスリン増感剤（例、グリタゾンなどのPPAR- γ アゴニスト；ビグアニド、PTP-1B阻害剤、DPP-IV阻害剤、11 β -HSD阻害剤等）、肝臓でのグルコース生産低下化合物（例、グルカゴンアンタゴニスト；グルコファージ、グルコファージXRなどのメトホルミン）、インスリンおよびインスリン誘導体（長時間作用型および短時間作用型のインスリンおよびインスリン製剤を含む）、抗肥満薬〔例えば、 β -3アゴニスト、CB-1アゴニスト、神経ペプチドY5阻害剤、毛様体神経栄養因子および誘導体（例、アキソキン）、食欲抑制剤（例、シブトラミン）、リパーゼ阻害剤（例、オルリスタット）等〕等が挙げられる。

[0318] 本発明の併用剤の使用に際しては、本発明化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明化合物またはその医薬組成物と、併用薬物またはその医薬組成物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

[0319] 本発明の併用剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬物とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、

（１）本発明の化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、

（２）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、

（３）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、

（４）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、

（５）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤

の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例、本発明の化合物、併用薬物の順序での投与、または逆の順序での投与等）等が挙げられる。

[0320] 例えば、併用薬物またはその医薬組成物を先に投与する場合、本発明の化合物またはその医薬組成物を、併用薬物またはその医薬組成物の投与後1分～3日、好ましくは10分～1日、より好ましくは15分～1時間以内に投与することができる。また、本発明の化合物またはその医薬組成物を先に投与する場合、併用薬物またはその医薬組成物は、本発明の化合物またはその医薬組成物の投与後1分～1日、好ましくは10分～6時間、より好ましくは15分～1時間以内に投与することができる。

[0321] 併用薬物の副作用が問題とならない場合、任意の投与量を設定することができる。併用薬物としての投与量は、剤形、投与対象、投与経路、対象疾患、症状等により異なるが、例えば統合失調症の患者（成人、約60kg体重）に経口投与する場合、通常約0.1～約20mg/kg体重、好ましくは約0.2～約10mg/kg体重、さらに好ましくは約0.5～約10mg/kg体重であり、これらの服用量を症状に応じて1日約1～数回（例、1～3回）投与するのが望ましい。

[0322] 本発明の化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、

（1）本発明の化合物、または併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、

（2）患者の症状（軽症、重症等）に応じて、併用薬物を選択することができる、

（3）本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療期間を長く設定することができる、

（4）本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、

（5）本発明の化合物と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、等の優れた効果を得ることができる。

[0323] 本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、本発明化合物、または（および

）上記併用薬物を自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠等も含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、坐剤、徐放剤（例、舌下錠、マイクロカプセル等）、貼布剤、口腔内崩壊錠、口腔内崩壊フィルム等として調製し、経口的または非経口的（例、皮下、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。

本発明の併用剤の製造に用いてもよい「薬理学的に許容される担体」としては、本発明の医薬の製造に用いてもよい「薬理学的に許容される担体」として前記したものが挙げられる。

[0324] 本発明の併用剤における本発明の化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与経路、対象疾患等により適宜選択することができる。

本発明の併用剤における併用薬物は、必要により、2種以上を適宜組み合わせ用いてもよい。

例えば、本発明の併用剤における本発明の化合物の含有量は、製剤の形態によって異なるが、通常製剤全体に対して約0.01～99.9重量%、好ましくは約0.1～50重量%、さらに好ましくは約0.5～20重量%である。

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって異なるが、通常製剤全体に対して約0.01～99.9重量%、好ましくは約0.1～50重量%、さらに好ましくは約0.5～20重量%である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1～99.99重量%、好ましくは約10～90重量%である。

また、本発明の化合物および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

実施例

[0325] 本発明は、以下の参考例、実施例、製剤例、及び実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は、本発明を限定するものではなく、また本発明の

範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約10℃～約35℃を示す。％は、収率についてはmol/mol％を、クロマトグラフィーで用いられる溶媒については体積％を、その他については重量％を示す。プロトンNMRスペクトルで、OHやNHプロトン等ブロードで確認できないものについてはデータに記載していない。シリカゲルクロマトグラフィーにおいては、メルク社製Kieselgel 60を用い、塩基性シリカゲルクロマトグラフィーには、富士シリシア化学社製Chromatorex NHを使用した。HPLC（高速液体クロマトグラフィー）において、C18と記載した場合は、オクタデシル結合シリカゲルを用いた。溶出溶媒は、特に断らない限り容量比を示す。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

DIAD：ジイソプロピル アゾジカルボキシラート

DME：ジメトキシエタン

DMA：ジメチルアセトアミド

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド

THF：テトラヒドロフラン

DMSO：ジメチルスルホキシド

HOBt：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

EDCI：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

LC-MS：液体クロマトグラフィー-質量分析スペクトル

ESI：エレクトロスプレーイオン化法

API：大気圧化学イオン化法

[0326] 実施例 1

2-[4-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)フェノキシ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0327] A) 2-クロロ-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ベンゾイミダゾール

2-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール (3.8 g) のDMF (25 ml) 溶液に0℃で水

素化ナトリウム（60%油性，1.1 g）を数回に分けて加えた。反応混合物を0℃で30分間攪拌した後、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド（4.7 ml）を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を塩基性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）にて精製した後、標題化合物（6.3 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -0.05 (9H, s), 0.87-0.95 (2H, m), 3.55-3.61 (2H, m), 5.57 (2H, s), 7.27-7.36 (2H, m), 7.42-7.50 (1H, m), 7.66-7.74 (1H, m).

[0328] B) 4-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)フェノール

4-ヒドロキシフェニルボロン酸（1.1 g）、8-ブromo-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン（1.7 g）、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)（0.28 g）、炭酸ナトリウム（3.0 g）、DME（35 ml）および水（7 ml）の混合物をアルゴン雰囲気下、終夜加熱還流した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）にて精製した後、酢酸エチルから再結晶して、標題化合物（0.46 g）を得た。

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 225.2.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.35 (3H, s), 6.81-6.92 (3H, m), 7.29 (1H, dd, $J = 7.2, 1.1$ Hz), 7.68-7.75 (1H, m), 7.94-8.03 (2H, m), 8.38 (1H, dd, $J = 6.6, 1.3$ Hz), 9.60 (1H, s).

[0329] C) 2-[4-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)フェノキシ]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ベンゾイミダゾール

4-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)フェノール（0.40 g）のDMF（5 ml）溶液に水素化ナトリウム（60%油性，0.086 g）を加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物に2-クロロ-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ベンゾイミダゾール（0.50 g）を加え、マイクロウェーブ照射下、15

0℃で1時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を塩基性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）にて精製して、標題化合物（0.57 g）を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 471.4.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -0.02 (9H, s), 0.91-1.02 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.64-3.74 (2H, m), 5.58 (2H, s), 6.77-6.85 (1H, m), 7.19-7.25 (3H, m), 7.38-7.45 (2H, m), 7.45-7.51 (2H, m), 7.56-7.62 (1H, m), 8.04 (1H, dd, $J = 6.6, 1.3$ Hz), 8.06-8.13 (2H, m).

[0330] D) 2-[4-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)フェノキシ]-1H-ベンゾイミダゾール

2-[4-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)フェノキシ]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ベンゾイミダゾール (0.57 g) および 4 M塩化水素-酢酸エチル溶液 (20 ml) の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶して、標題化合物 (0.35 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 341.0.

^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 2.38 (3H, s), 6.91-6.98 (1H, m), 7.07-7.15 (2H, m), 7.33-7.41 (2H, m), 7.43 (1H, dd, $J = 7.2, 1.1$ Hz), 7.47-7.54 (2H, m), 7.76-7.80 (1H, m), 8.17-8.24 (2H, m), 8.48 (1H, dd, $J = 6.4, 1.1$ Hz), 12.39 (1H, brs).

[0331] 実施例 2

2-[4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)フェノキシ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0332] A) 4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)フェノール

4-ヒドロキシフェニルボロン酸 (0.77 g)、8-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.1 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.19

g)、炭酸ナトリウム (2.1 g)、DME (30 ml) および水 (6 ml) の混合物をアルゴン雰囲気下、終夜加熱還流した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) にて精製した後、酢酸エチルから再結晶して、標題化合物 (0.88 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 211.1.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.64–6.72 (2H, m), 6.85–6.92 (1H, m), 7.18 (1H, dd, $J = 7.0, 1.3$ Hz), 7.42–7.50 (2H, m), 7.66 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 8.10 (1H, dd, $J = 6.8, 1.1$ Hz).

[0333] B) 2-[4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)フェノキシ]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ベンゾイミダゾール

4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)フェノール (0.68 g) のDMF (10 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性、0.13 g) を加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物に実施例1の工程A) で得た2-クロロ-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ベンゾイミダゾール (0.53 g) を加え、マイクロウェーブ照射下、150°Cで1.5時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) にて精製して、標題化合物 (0.53 g) を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 457.5.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -0.02 (9H, s), 0.92–1.01 (2H, m), 3.64–3.73 (2H, m), 5.58 (2H, s), 6.85–6.93 (1H, m), 7.19–7.25 (2H, m), 7.29 (1H, dd, $J = 6.8, 1.1$ Hz), 7.37–7.45 (1H, m), 7.46–7.53 (2H, m), 7.55–7.62 (1H, m), 7.69 (2H, dd, $J = 13.0, 1.3$ Hz), 8.07–8.17 (3H, m).

[0334] C) 2-[4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)フェノキシ]-1H-ベンゾイミダゾール

2-[4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)フェノキシ]-1-[[2-(トリメチル

シリル)エトキシ]メチル}-1H-ベンゾイミダゾール (0.53 g)、4 M塩化水素-酢酸エチル溶液 (20 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶して、標題化合物 (0.29 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 327.1.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.98–7.06 (1H, m), 7.07–7.17 (2H, m), 7.34–7.42 (2H, m), 7.47–7.55 (3H, m), 7.65 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 8.21–8.30 (2H, m), 8.59 (1H, dd, $J = 6.8, 1.1$ Hz), 12.41 (1H, brs).

[0335] 実施例 3

3-[4-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)フェニル]-2-エチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

[0336] A) 3-ブromo-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

3-フルオロピリジン-2-カルバルデヒド (5 g) およびヒドラジン-水和物 (15 ml) の混合物を還流下、12時間攪拌した。室温に放冷後、溶媒を減圧下留去した。残渣をDMF (15 ml) に溶解させ、氷冷下、N-ブロモスクシンイミド (7.47 g) を加えた。反応混合物を室温で2日間攪拌後、N-ブロモスクシンイミド (7.47 g) を室温で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をエタノールおよびジイソプロピルエーテルの混合溶媒で懸濁し、固体をろ取して標題化合物 (1.2 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.48 (1H, dd, $J = 8.5, 4.3$ Hz), 8.07 (1H, dt, $J = 8.5, 1.3$ Hz), 8.59 (1H, dd, $J = 4.3, 1.3$ Hz), 13.69 (1H, brs).

[0337] B) 3-ブromo-2-エチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

エタノール (0.118 ml) およびトリフェニルホスフィン (530 mg) のTHF (

3 ml) 溶液に3-ブromo-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (200 mg) を加え、50°C に加熱した。DIADのトルエン溶液 (1.9 M, 1.06 ml) を50°Cで滴下し、30分間攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (71 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 226.1.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.49 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.55 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 8.9, 4.0$ Hz), 8.13 (1H, dd, $J = 8.9, 1.5$ Hz), 8.49–8.61 (1H, m).

[0338] C) 2-(4-ブromoフェノキシ)-1H-ベンゾイミダゾール

2-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール (5.6 g)、4-ブromoフェノール (9.87 g) およびトリエチルアミン (19.89 ml) の混合物を120°Cで15時間攪拌し、酢酸エチルを加えた。反応混合物を1 M水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣から析出した固体をろ取り、標題化合物 (5.77 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 289.0.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.15–7.23 (2H, m), 7.27–7.40 (3H, m), 7.48–7.66 (3H, m), 8.60 (1H, brs).

[0339] D) 2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]-1H-ベンゾイミダゾール

2-(4-ブromoフェノキシ)-1H-ベンゾイミダゾール (6.69 g)、ビス(ピナコラト)ジボロン (8.81 g)、酢酸カリウム (6.81 g)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加体 (0.945 g) およびTHF/DMSO (20/1, 189 ml) の混合物をアルゴン雰囲気下、80°Cで15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (THF/ヘキサン) で精製し、

標題化合物 (1.32 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 337.1.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (12H, s), 7.07–7.16 (2H, m), 7.33–7.43 (4H, m), 7.76 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 12.41 (1H, brs).

[0340] E) 3-[4-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)フェニル]-2-エチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]-1H-ベンゾイミダゾール (116 mg)、3-ブromo-2-エチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (71 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (36.3 mg)、炭酸セシウム (153 mg) およびDME/水 (3/1, 4 ml) の混合物を120°Cで40分間マイクロウェーブ照射した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、標題化合物 (66.0 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 356.2.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.53 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.57 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.05–7.23 (2H, m), 7.28–7.48 (3H, m), 7.59–7.67 (2H, m), 7.78–7.88 (2H, m), 8.14 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.48–8.64 (1H, m), 12.47 (1H, s).

[0341] 実施例 4

2-エチル-3-{4-[(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)オキシ]フェニル}-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

実施例 3 で得た3-[4-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)フェニル]-2-エチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン (25 mg)、ヨードメタン (5.72 μl)、炭酸セシウム (34.4 mg) およびDMF (1 ml) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、酢酸エチル／ヘキサンから再結晶して標題化合物（24.0 mg）を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 370.9.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.53 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.78 (3H, s), 4.57 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.11–7.26 (2H, m), 7.30–7.37 (1H, m), 7.42–7.55 (2H, m), 7.63–7.74 (2H, m), 7.80–7.90 (2H, m), 8.14 (1H, dd, $J = 8.7, 1.5$ Hz), 8.50–8.59 (1H, m).

[0342] 実施例 5

2-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)フェノキシ]-1H-ベンゾイミダゾール

[0343] A) 4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)フェノール 4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)フェノール (0.22 g)、10%パラジウム炭素 (50%含水, 0.10 g) およびメタノール (15 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で5日間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた固体を酢酸エチルで洗浄して、標題化合物 (0.14 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 215.2.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.75–1.97 (3H, m), 2.03–2.20 (1H, m), 3.93–4.08 (3H, m), 6.65 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 9.19 (1H, brs).

[0344] B) 2-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)フェノキシ]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ベンゾイミダゾール

4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)フェノール (0.13 g) のDMF (10 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 0.024 g) を加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物に実施例 1 の工程 A) で得た2-クロロ-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ベンゾイミダゾール (0.17 g) を加え、マイクロウェーブ照射下、150°Cで1.5時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を塩基性シリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）にて精製して、標題化合物（0.19 g）を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 461.3.

[0345] C) 2-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)フェノキシ]-1H-ベンゾイミダゾール

2-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)フェノキシ]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ベンゾイミダゾール（0.19 g）、1.0 Mテトラブチルアンモニウムフルオリド-THF溶液（1.7 ml）およびTHF（3 ml）をマイクロウェーブ照射下、100℃で3時間攪拌した。反応混合物を80℃で終夜攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を塩基性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）にて精製した後、メタノール／酢酸エチルから再結晶して、標題化合物（0.071 g）を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 331.1.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.83-2.08 (3H, m), 2.14-2.31 (1H, m), 3.99-4.12 (2H, m), 4.14-4.26 (1H, m), 6.83 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.05-7.12 (3H, m), 7.15-7.21 (2H, m), 7.24-7.39 (4H, m), 12.31 (1H, brs).

[0346] 実施例 6

1-[4-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)フェニル]-3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

[0347] A) N'-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-クロロピリジン-3-カルボヒドラジド

2-クロロピリジン-3-カルボン酸（3.30 g）のDMF（50 ml）溶液に[4-(ベンジルオキシ)フェニル]ヒドラジン（5.0 g）、HOBt（3.7 g）、EDCI（4.6 g）およびジイソプロピルエチルアミン（9.0 g）を加え、室温にて12時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、得られた残留

物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して、標題化合物（5.0 g）を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.01 (2H, s), 6.90–6.94 (4H, brs), 7.31–7.43 (7H, m), 8.11 (1H, dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz), 8.32–8.40 (1H, brs), 8.50 (1H, dd, $J = 4.6, 1.6$ Hz)

[0348] B) 1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-オン

N'-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-クロロピリジン-3-カルボヒドラジド（5.0 g）を無溶媒にて170°Cで30分間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、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）にて精製して標題化合物（2.0 g）を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.25–1.95 (1H, brs), 5.13 (2H, s), 7.12–7.15 (3H, m), 7.35–7.38 (1H, m), 7.39–7.43 (2H, m), 7.46–7.50 (2H, m), 7.84–7.86 (2H, m), 8.17 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 8.60 (1H, dd, $J = 6.4, 2.0$ Hz).

[0349] C) 1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

D) 1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-オン

1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-オン（1.4 g）のDMF（50 ml）溶液に、炭酸カリウム（0.73 g）およびヨードメタン（0.75 g）を室温にて加えた。反応混合物を室温にて2時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して、1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン（1.1 g）および1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-オン（0.28 g）をそれぞれ得た。

1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.35 (3H, s), 5.10 (2H, s), 7.08–7.10 (2H, m), 7.15 (1H, dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz), 7.26–7.29 (2H, m), 7.35–7.45 (5H, m), 8.22 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 8.53 (1H, dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz).

1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-オン

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.16 (3H, s), 5.12 (2H, s), 7.07–7.11 (3H, m), 7.33–7.47 (5H, m), 8.02–8.08 (3H, m), 8.55 (1H, dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz).

[0350] E) 4-(3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)フェノール

1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (1.1 g) および10%パラジウム炭素 (50%含水、0.10 g) のメタノール (50 ml) 懸濁液を水素雰囲気下、室温にて3時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過した後、ろ液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) にて精製して、標題化合物 (0.50 g) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 242.1.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.16 (3H, s), 5.59 (1H, brs), 6.89–6.91 (2H, m), 7.11 (1H, dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz), 7.90–7.92 (2H, m), 8.06 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 8.56 (1H, dd, $J = 4.4, 1.2$ Hz).

[0351] F) 1-[4-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)フェニル]-3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

2-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール (0.23 g)、4-(3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)フェノール (0.24 g) およびトリエチルアミン (1.0 ml) の混合物を窒素雰囲気下160°Cにて7時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、反応混合物にメタノールを加えた。析出した固体をろ去し、ろ液にシリカゲルを加えて、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製した。次にHPLC (C18) (移動相: 水/アセトニトリル (0.1%TFA含有系)) で精製して、標題化合物

(0.047 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 358.3.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.16 (3H, s), 7.07–7.19 (2H, m), 7.25–7.43 (3H, m), 7.47–7.63 (2H, m), 8.19–8.45 (3H, m), 8.68 (1H, dd, $J = 4.9, 1.9$ Hz), 12.38 (1H, brs).

[0352] 実施例 7

1-[4-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)フェニル]-2-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-オン

[0353] A) 1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-オン

実施例 6 の工程 D) で得た 1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-オン (0.28 g) および濃硫酸 (5.0 ml) の混合物を室温にて 10 分間攪拌した。得られた反応混合物を水 (10 ml) で希釈し、pH 10 になるまで固体の水酸化ナトリウムを加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (0.15 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 242.1.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.67 (3H, s), 6.91–6.93 (2H, m), 7.17–7.19 (2H, m), 7.26 (1H, dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz), 8.25 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 8.48 (1H, dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz).

[0354] B) 1-[4-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)フェニル]-2-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-オン

2-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール (0.057 g)、1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-オン (0.060 g) およびトリエチルアミン (3.5 ml) の混合物を窒素雰囲気下 160°C にて 16 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、メタノールで希釈し、シリカゲルを加えて溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘ

キサン／酢酸エチル)で精製して標題化合物 (0.012 g)を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 358.3.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.19-3.32 (3H, m), 6.55 (2H, s), 6.82-6.94 (1H, m), 7.06-7.43 (4H, m), 7.49-7.81 (2H, m), 8.17-8.34 (1H, m), 8.48-8.67 (2H, m).

[0355] 実施例 8

3-エチル-1-{4-[(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)オキシ]フェニル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

[0356] A) 2-クロロ-N-メトキシ-N-メチルピリジン-3-カルボキサミド

2-クロロピリジン-3-カルボン酸 (13 g)、N,0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (8.85 g)、HOBt (5.57 g)、EDCI (15.37 g) およびトリエチルアミン (34.5 ml) をDMF (150 ml) に溶解し、室温にて終夜攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル) で精製して、標題化合物 (10.5 g)を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 201.0.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.33 (3H, s), 3.47 (3H, s), 7.45-7.63 (1H, m), 7.98-8.08 (1H, m), 8.44-8.55 (1H, m).

[0357] B) 1-(2-クロロピリジン-3-イル)プロパン-1-オン

2-クロロ-N-メトキシ-N-メチルピリジン-3-カルボキサミド (1.0 g) をTHF (30 ml) に溶解し、3 Mエチルマグネシウムブロミド・ジエチルエーテル溶液 (2.0 ml) を室温にて滴下した後、50℃で1時間攪拌した。反応液を1 M塩酸にて希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル) で精製して、標題化合物 (630 mg)を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 170.2.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.17–1.31 (3H, m), 2.93–3.09 (2H, m), 7.29–7.38 (1H, m), 7.75–7.88 (1H, m), 8.41–8.55 (1H, m).

[0358] C) 1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

1-(2-クロロピリジン-3-イル)プロパン-1-オン (600 mg) および[4-(ベンジルオキシ)フェニル]ヒドラジン塩酸塩 (976 mg) をエタノール (10 ml) に溶解し、マイクロウェーブ照射下、170°Cで3時間攪拌した後、反応液を濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して、標題化合物 (300 mg) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330.1.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41–1.50 (3H, m), 3.01–3.12 (2H, m), 5.13 (2H, s), 7.05–7.19 (3H, m), 7.28–7.52 (5H, m), 7.94–8.16 (3H, m), 8.52–8.68 (1H, m).

[0359] D) 4-(3-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)フェノール

1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (300 mg)、10%パラジウム炭素 (50%含水、97 mg) およびエタノール (10 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温にて5時間激しく攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を濃縮して、標題化合物 (200 mg) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 240.1.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.33–1.44 (3H, m), 2.94–3.09 (2H, m), 6.88–6.97 (2H, m), 7.23–7.34 (1H, m), 7.90–8.01 (2H, m), 8.30–8.41 (1H, m), 8.56–8.64 (1H, m), 9.58 (1H, s).

[0360] E) 3-エチル-1-{4-[(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)オキシ]フェニル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

4-(3-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)フェノール (120 mg)、水素化ナトリウム (60%油性、21.0 mg) およびDMF (5.0 ml) の混合物に2-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール (84 mg) を加え、マイクロウェーブ照射下、180°Cで1時間攪拌した。反応液をメタノールで希釈した後、減圧

下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製して、標題化合物（100 mg）を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 370.2.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.31–1.48 (3H, m), 3.01–3.15 (2H, m), 3.77 (3H, s), 7.08–7.26 (2H, m), 7.29–7.52 (3H, m), 7.55–7.72 (2H, m), 8.27–8.52 (3H, m), 8.56–8.76 (1H, m).

[0361] 実施例 9

9-{4-[(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)オキシ]フェニル}-9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン

[0362] A) 3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-アミン

N^2 -[4-(ベンジルオキシ)フェニル]ピリジン-2,3-ジアミン (3.96 g)、臭化シアン (2.88 g)、THF (60 mL) および水 (15 mL) の混合物を室温で48時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／テトラヒドロフラン）で精製し、活性炭で処理した後、メタノール／水から再結晶して、標題化合物 (1.16 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 317.2.

[0363] B) 9-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン

3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-アミン (1.58 g) および6.1 Mクロロアセトアルデヒド水溶液 (1.64 mL) のDMA (20 mL) 溶液を90°Cで1.5時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製した後、ヘキサン／THFから再結晶して、標題化合物 (0.665 g) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 341.2.

[0364] C) 4-(9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン-9-イル)フェノール

9-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン (2.48 g)、10%パラジウム炭素 (50%含水, 2.48 g)、THF (50 mL) およびメタノール (50 mL) の混合物を水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/THF) で精製した後、エタノールから再結晶して、標題化合物 (1.38 g) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 251.0.

[0365] D) 9-{4-[(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)オキシ]フェニル}-9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン

4-(9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン-9-イル)フェノール (150 mg) のDMF (2 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 28 mg) を室温で少しずつ加えた。10分間攪拌後、2-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール (117 mg) のDMF (1.5 mL) 溶液を加え、得られた混合物をマイクロ波照射下、180°Cで30分間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/THF) で精製した後、メタノールから再結晶して、標題化合物 (194 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 381.2.

mp 232-234°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.77 (3H, s), 7.17-7.26 (4H, m), 7.28 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.46 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.55-7.62 (3H, m), 7.85 (1H, dd, J = 7.9, 1.1 Hz), 8.36 (1H, dd, J = 4.9, 1.1 Hz), 8.48-8.53 (2H, m).

Anal. Calcd for C₂₂H₁₆N₆O: C, 69.46; H, 4.24; N, 22.09. Found: C, 69.41;

H, 4.30; N, 21.97.

[0366] 実施例 1 O

1-{2-[4-(9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン-9-イル)フェノキシ]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}プロパン-2-オン

[0367] A) 1-(2-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)プロパン-2-オン

2-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール (1.53 g) のDMF (20 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 0.480 g) を0℃で少しずつ加えた。10分間攪拌後、クロロアセトン (1.19 mL) を加え、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製した後、酢酸エチルから再結晶して、標題化合物 (1.73 g) を得た。

MS (API+), found: 209.0, 211.0.

[0368] B) 1-{2-[4-(9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン-9-イル)フェノキシ]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}プロパン-2-オン

実施例 9 の工程 C) で得た 4-(9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン-9-イル)フェノール (1.13 g) のDMF (10 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 0.200 g) を室温で少しずつ加えた。10分間攪拌後、1-(2-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)プロパン-2-オン (1.25 g) のDMF (5 mL) 溶液を加え、得られた混合物をマイクロ波照射下、180℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製した後、メタノールから再結晶して、標題化合物 (0.371 g) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 423.2.

mp 189-192℃.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.28 (3H, s), 4.91 (2H, s), 7.06-7.13 (1H,

m), 7.18–7.28 (4H, m), 7.46 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.54–7.64 (3H, m), 7.85 (1H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz), 8.36 (1H, dd, $J = 5.3, 1.5$ Hz), 8.49–8.55 (2H, m).

Anal. Calcd for $C_{24}H_{18}N_6O_2$: C, 68.24; H, 4.29; N, 19.89. Found: C, 68.10; H, 4.46; N, 19.70.

[0369] 実施例 1 1

1-{2-[4-(9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン-9-イル)フェノキシ]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-2-メチルプロパン-2-オール

塩化セリウム(III) (296 mg) のTHF (4 ml) 懸濁液に1 M臭化メチルマグネシウム-THF溶液 (1.2 ml) を -78°C で滴下した。10分間攪拌後、実施例 1 0 で得た1-{2-[4-(9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン-9-イル)フェノキシ]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}プロパン-2-オン (338 mg) のTHF (20 ml) 溶液を -78°C で滴下し、得られた混合物を室温に昇温した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を塩基性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) に付した後、HPLC (L-Column 2 ODS, 10 mM炭酸水素アンモニウム含有アセトニトリル水溶液) で精製し、メタノール/水から再結晶して、標題化合物 (44.0 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 439.1.

mp $208-211^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (6H, s), 1.67 (1H, s), 4.18 (2H, s), 7.17–7.28 (4H, m), 7.41–7.48 (2H, m), 7.55–7.61 (3H, m), 7.85 (1H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz), 8.36 (1H, dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz), 8.47–8.53 (2H, m).

Anal. Calcd for $C_{25}H_{22}N_6O_2 \cdot 0.2\text{CH}_3\text{OH}$: C, 68.03; H, 5.17; N, 18.89. Found: C, 68.07; H, 5.19; N, 18.97.

[0370] 実施例 1 2

3-エチル-1-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フ

エニル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

実施例8の工程D)で得た4-(3-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)フェノール (120 mg)、水素化ナトリウム (60%油性, 20.1 mg) およびDMF (5.0 ml) の混合物に3-メチル-2-(メチルスルホニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (106 mg) を加え、マイクロウェーブ照射下、180℃で1時間攪拌した。反応液をメタノールで希釈した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して、標題化合物 (120 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 371.2.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.34-1.49 (3H, m), 2.98-3.16 (2H, m), 3.33 (3H, s), 7.13-7.27 (1H, m), 7.32-7.43 (1H, m), 7.60-7.70 (2H, m), 7.76-7.85 (1H, m), 8.16-8.26 (1H, m), 8.34-8.48 (3H, m), 8.63-8.73 (1H, m).

[0371] 実施例 13

9-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン

実施例9の工程C)で得た4-(9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン-9-イル)フェノール (175 mg) のDMF (2 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 32 mg) を室温で少しずつ加えた。10分間攪拌後、3-メチル-2-(メチルスルホニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (169 mg) のDMF (1.5 ml) 溶液を加え、得られた混合物をマイクロ波照射下、180℃で30分間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (THF) で精製した後、メタノール/水から再結晶して、標題化合物 (179 mg) を得た。

MS (API+): [M+H]⁺ 382.1.

mp 228-231℃.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.79 (3H, s), 7.18-7.23 (2H, m), 7.41 (1H

, dd, $J = 7.9, 5.3$ Hz), 7.67–7.72 (2H, m), 7.80 (1H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.22 (1H, dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz), 8.32 (1H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz), 8.37 (1H, dd, $J = 5.3, 1.5$ Hz), 8.51–8.56 (2H, m).

Anal. Calcd for $C_{21}H_{15}N_7O \cdot 0.25H_2O$: C, 65.36; H, 4.05; N, 25.41. Found: C, 65.75; H, 4.18; N, 25.12.

[0372] 実施例 14

9-(4-{[3-(2-メトキシエチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]オキシ}フェニル)-9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン

実施例 9 の工程 C) で得た 4-(9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン-9-イル)フェノール (175 mg) の DMF (2 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 30 mg) を室温で少しずつ加えた。10 分間攪拌後、3-(2-メトキシエチル)-2-(メチルスルホニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (191 mg) の DMF (2 ml) 溶液を加え、得られた混合物をマイクロ波照射下、180°C で 30 分間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/THF) で精製した後、エタノールから再結晶して、標題化合物 (198 mg) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 426.4.

mp 178–182°C.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.38 (3H, s), 3.88 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.51 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 7.9, 5.3$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.56–7.61 (2H, m), 7.79 (1H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz), 8.23 (1H, dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz), 8.36 (1H, dd, $J = 5.3, 1.5$ Hz), 8.53–8.58 (2H, m).

Anal. Calcd for $C_{23}H_{19}N_7O_2$: C, 64.93; H, 4.50; N, 23.05. Found: C, 65.08; H, 4.43; N, 22.96.

[0373] 実施例 1 5

5-メチル-9-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン

[0374] A) N-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-メチル-3-ニトロピリジン-2-アミン
2-クロロ-4-メチル-3-ニトロピリジン (8.63 g)、4-ベンジルオキシアニリン塩酸塩 (13.0 g) およびトリエチルアミン (20.9 ml) のDMSO (150 ml) 懸濁液を120℃で終夜攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン／酢酸エチルから再結晶して、標題化合物 (10.7 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.57 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.61 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 6.96–7.01 (2H, m), 7.29–7.46 (7H, m), 8.15 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 9.10 (1H, s).

[0375] B) N^2 -[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-メチルピリジン-2,3-ジアミン

亜鉛 (40.2 g)、THF (50 ml) および酢酸 (100 ml) の混合物にN-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-メチル-3-ニトロピリジン-2-アミン (13.75 g) のTHF (150 ml) 溶液をゆっくりと加え、得られた混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、1 M水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル) で精製した後、ヘキサン／酢酸エチルから再結晶して、標題化合物 (8.77 g) を得た。

MS (API+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306.1.

[0376] C) 3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-アミン

N^2 -[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-メチルピリジン-2,3-ジアミン (8.70 g)、臭化シアン (6.04 g)、THF (80 ml) および水 (20 ml) の混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、

酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルで洗浄し、活性炭で処理した後、メタノールから再結晶して、標題化合物 (5.60 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 331.3.

[0377] D) 9-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-メチル-9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン

3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-アミン (4.96 g) および 6.1 M クロロアセトアルデヒド水溶液 (4.92 ml) の DMA (50 ml) 溶液を 100°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/THF) で精製した後、ヘキサン/THF から再結晶して、標題化合物 (1.39 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 355.4.

[0378] E) 4-(5-メチル-9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン-9-イル)フェノール

9-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-メチル-9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン (1.35 g)、10%パラジウム炭素 (50%含水, 0.675 g)、THF (50 ml) およびメタノール (50 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/THF) で精製した後、ヘキサン/THF から再結晶して、標題化合物 (0.950 g) を得た。

MS (API+): $[M+H]^+$ 265.3.

[0379] F) 5-メチル-9-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン

4-(5-メチル-9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン-9-イル)フェノール (238 mg) の DMA (4 ml) 溶液にカリウムtert-ブトキシド (112 mg) を室温に加えた。10 分間攪拌後、3-メチル-2-(メチルスルホニル)-3H-イミ

ダゾ[4,5-b]ピリジン (211 mg) を加え、得られた混合物を150℃で1時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (THF) で精製した後、ヘキサン/THFから再結晶して、標題化合物 (229 mg) を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 396.1.

mp 236–239℃.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.74 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.06 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.30 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.57–7.61 (2H, m), 7.79 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 8.22–8.25 (2H, m), 8.52–8.56 (2H, m).

Anal. Calcd for C₂₂H₁₇N₃O: C, 66.82; H, 4.33; N, 24.80. Found: C, 66.53; H, 4.46; N, 24.56.

[0380] 実施例 16

9-(4-{[3-(2-メトキシエチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]オキシ}フェニル)-5-メチル-9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン

実施例 15 の工程 E) で得た 4-(5-メチル-9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン-9-イル)フェノール (370 mg) の DMA (3 ml) 溶液にカリウム tert-ブトキシド (168 mg) を室温に加えた。10 分間攪拌後、3-(2-メトキシエチル)-2-(メチルスルホニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (383 mg) の DMA (3 ml) 溶液を加え、得られた混合物を150℃で1時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/THF) で精製した後、アセトンから再結晶して、標題化合物 (531 mg) を得た。

MS (API⁺): [M+H]⁺ 440.3.

mp 190–192℃.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.74 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.88 (2H, t, J

= 5.7 Hz), 4.51 (2H, t, J = 5.7 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 5.3, 0.8 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 7.9, 5.3 Hz), 7.29 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.55–7.60 (2H, m), 7.78 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 8.22–8.24 (2H, m), 8.50–8.56 (2H, m).

Anal. Calcd for $C_{24}H_{21}N_7O_2$: C, 65.59; H, 4.82; N, 22.31. Found: C, 65.52; H, 4.87; N, 22.16.

[0381] 上記の実例化合物の構造式を以下の表に示す。表中のMSは実測値を示す。

[0382]

[表1-1]

実施例 番号	化合物名	構造式	塩	MS
1	2-[4-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)フェノキシ]-1H-ベンゾイミダゾール		—	341.0
2	2-[4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)フェノキシ]-1H-ベンゾイミダゾール		—	327.1
3	3-[4-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)フェニル]-2-エチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン		—	356.2
4	2-エチル-3-[4-[(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)オキシ]フェニル]-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン		—	370.9
5	2-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)フェノキシ]-1H-ベンゾイミダゾール		—	331.1
6	1-[4-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)フェニル]-3-メトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン		—	358.3

[0383]

[表1-2]

実施例 番号	化合物名	構造式	塩	MS
7	1-[4-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルオキシ)フェニル]-2-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-オン		—	358.3
8	3-エチル-1-[4-[(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)オキシ]フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン		—	370.2
9	9-[4-[(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)オキシ]フェニル]-9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン		—	381.2
10	1-[2-[4-(9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン-9-イル)フェノキシ]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]プロパン-2-オン		—	423.2
11	1-[2-[4-(9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン-9-イル)フェノキシ]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オール		—	439.1
12	3-エチル-1-[4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン		—	371.2

[0384]

[表1-3]

実施例 番号	化合物名	構造式	塩	MS
13	9-[4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル]-9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン		—	382.1
14	9-(4-[3-(2-メトキシエチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]オキシ)フェニル)-9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン		—	426.4
15	5-メチル-9-[4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル]-9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン		—	396.1
16	9-(4-[3-(2-メトキシエチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]オキシ)フェニル)-5-メチル-9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジン		—	440.3

[0385] 製剤例 1

- | | |
|------------------|--------|
| (1) 実施例 1 の化合物 | 10.0 g |
| (2) 乳糖 | 70.0 g |
| (3) コーンスターチ | 50.0 g |
| (4) 可溶性デンプン | 7.0 g |
| (5) ステアリン酸マグネシウム | 3.0 g |

実施例 1 の化合物 (10.0 g) 及びステアリン酸マグネシウム (3.0 g) を可溶性デンプンの水溶液 (70 mL) (可溶性デンプンとして 7.0 g) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 (70.0 g) 及びコーンスターチ (5

0.0 g) と混合する (乳糖、コーンスターチ、可溶性デンプン、及びステアリン酸マグネシウムはいずれも日本薬局方適合品)。混合物を圧縮して錠剤を得る。

[0386] 試験例 1 PDE10A 酵素活性阻害試験

ヒト PDE10A 全長遺伝子を Sf9 もしくは COS-7 細胞に形質導入した後、その細胞を破碎し、遠心後の沈渣からヒト PDE10A 酵素を得た。Sf9 細胞から抽出した酵素については、ヒスタグアフィニティカラムを用いて部分的に精製した。酵素は -70°C で保存した上で使用した。

シンチレーション近接アッセイ (Scintillation Proximity Assay : SPA) (GE Healthcare) を用いて PDE10A の酵素活性を測定した。被験化合物の阻害活性を測定する為、10 μ L の段階希釈した被験化合物と 20 μ L の PDE10A 酵素とを室温で 30 分間、アッセイバッファー (50 mM HEPES-NaOH, 8.3 mM MgCl₂, 1.7 mM EGTA, 0.1 % BSA (pH 7.4)) 中で反応させた。反応液中の DMSO の終濃度は 1 % であった。

化合物評価は 96 ウェルハーフエリアプレート (Corning) を用い、2 回ずつ行った。基質 [³H] cGMP (25 又は 50 nM ; それぞれ GE Healthcare 又は PerkinElmer) を 10 μ L 添加し、総計 40 μ L とすることで反応を開始させた。60 分間の室温での反応の後、反応停止の為に硫酸亜鉛を含んだイットリウム SPA ビーズ (6 mg/mL, 20 μ L) を添加した。更に 1 時間の静置後、シンチレーションカウンター (PerkinElmer) を用いた測定を行い、阻害率を計算した。阻害率は、化合物未添加時 (コントロール) の値を 0%、化合物および酵素未添加時の値を 100% とした。これらの結果を表 2 に示す。

[0387]

[表2]

実施例番号	阻害率 (%) (10 μ M)	阻害率 (%) (0.1 μ M)
1	98	63
2	98	62
3	102	91
4	102	93
5	51	2
6	—	99
7	—	59
8	104	93
9	96	93
10	109	104
11	106	104
12	101	99
13	106	97
14	105	96
15	95	97
16	105	98

[0388] 試験例 2

動物

雄性SDラットを日本チャールス・リバー株式会社（神奈川、日本）から購入し、8週齢で実験に使用した。飼育施設に到着後、動物を最低限1週間馴化させた。動物は、温度と湿度をコントロールした実験室で12:12時間の明暗サイクル下で飼育し、食餌と水を自由摂取させた。

[0389] 薬物投与

実施例 14 は、0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液に懸濁し、経口投与(p.o.)した。(+)—MK-801 hydrogen maleate (MK-801、シグマアルドリッチ、セントルイス、ミズーリ州) は、生理食塩水に溶解し、皮下投与 (s.c.) した

。全ての薬物を、ラットに対して2 mL/kg体重の容量で投与した。

[0390] MK-801により誘発される自発運動量亢進に対する抑制作用の検討

げっ歯動物において精神刺激薬（例、アンフェタミン、コカイン、メタンフェタミン、MK-801及びフェンシクリジン）で誘発される自発運動量の亢進が、精神病の動物モデルとして広く使われている（Psychopharmacology 1999, vol. 145: 237-250）。ラットを用いてMK-801により誘発される自発運動量亢進に対する抑制作用について、化合物（実施例14）を試験した。試験開始まで、雄性SDラット（8週齢）を、赤外線センサーを上部に設置した運動チャンバー（室町機械株式会社、東京、日本）内に馴化させた。馴化後、動物を投与媒体（0.5%（w/v）メチルセルロース水溶液）、または実施例14（1 mg/kg, p.o.）のいずれかで処置し、60分後にMK-801（塩として0.3 mg/kg, s.c.）を投与した。1分毎の自発運動量を測定し、MK-801の投与から120分間の累計カウントを各処置群について計算した。全てのデータは、平均値と平均値の標準誤差（n = 5）として表し、Studentのt 検定（P < 0.05で有意差あり）を用いて統計解析を行った。

[0391] その結果、実施例14（1 mg/kg, p.o.）は、MK-801処置（0.3 mg/kg, s.c.）の60分前に投与することにより、MK-801誘発の自発運動量の亢進（0-120 min）を有意に抑制した（図1）。

産業上の利用可能性

[0392] 本発明の化合物は、優れたPDE10A阻害作用を示すので、統合失調症等の疾患の臨床上有用な予防薬または治療薬を提供することができる。また、本発明の化合物は、薬効、低毒性、安定性、体内動態等の点で優れているので、医薬として有用である。

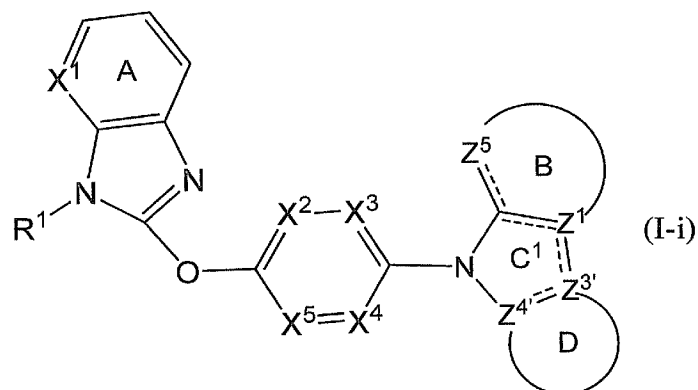
[0393] 以上、本発明の具体的な態様のいくつかを詳細に説明したが、当業者であれば示された特定の態様には、本発明の教示と利点から実質的に逸脱しない範囲で様々な修正と変更をなすことは可能である。従って、そのような修正及び変更も、すべて後記の請求の範囲で請求される本発明の精神と範囲内に含まれるものである。

[0394] 本出願は、特願２０１１－０５８５６２を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I-i) :

[化1]



[式中、

R^1 は、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、

X^1 は、CH または窒素原子を示し、

環 A は、置換基を有していてもよく、

X^2 は、 CR^2 または窒素原子を示し、

X^3 は、 CR^3 または窒素原子を示し、

X^4 は、 CR^4 または窒素原子を示し、

X^5 は、 CR^5 または窒素原子を示し、

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示し、

環 B は、置換されていてもよい 5 または 6 員含窒素複素環（該含窒素複素環は、環 C^1 以外にさらに他の環と縮合環を形成していてもよい。）を示し、

Z^5 は、 $=N-$ または $-N=$ を示し、

環 C^1 は、置換されていてもよい 5 員環を示し、

Z^1 、 $Z^{3'}$ および $Z^{4'}$ は、それぞれ独立して、炭素原子および窒素原子から選択される環 C^1 の構成原子を示し、

環Dは、置換されていてもよい5または6員環を示し、

[化2]

~~~~~

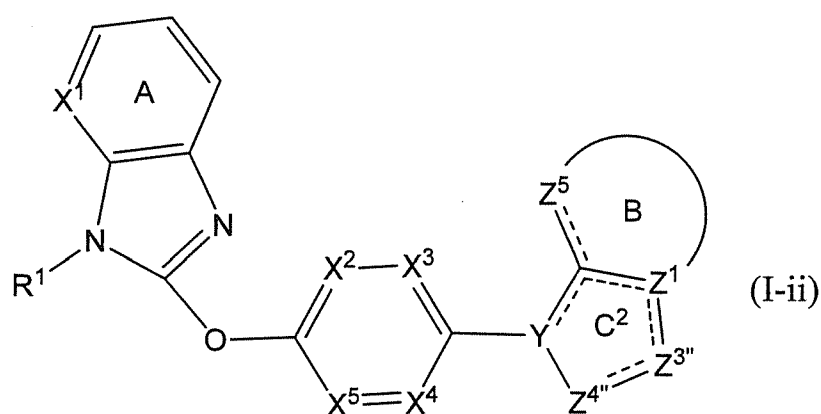
は、単結合または二重結合を示す。]

で表される化合物またはその塩。

[請求項2]

式 (I-ii) :

[化3]



[式中、

R<sup>1</sup>は、水素原子または置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し、

X<sup>1</sup>は、CHまたは窒素原子を示し、

環Aは、置換基を有していてもよく、

X<sup>2</sup>は、CR<sup>2</sup>または窒素原子を示し、

X<sup>3</sup>は、CR<sup>3</sup>または窒素原子を示し、

X<sup>4</sup>は、CR<sup>4</sup>または窒素原子を示し、

X<sup>5</sup>は、CR<sup>5</sup>または窒素原子を示し、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示し、

環Bは、置換されていてもよい5または6員含窒素複素環（該含窒素複素環は、環C<sup>2</sup>以外に、さらに他の環と縮合環を形成していてもよ

い。)を示し、

$Z^5$ は、 $=N-$ または $-N=$ を示し、

環 $C^2$ は、置換されていてもよい5員環を示し、

Yは、炭素原子および窒素原子から選択される環 $C^2$ の構成原子を示し、

$Z^1$ は、炭素原子および窒素原子から選択される環 $C^2$ の構成原子を示し、

$Z^{3'}$ は、炭素原子、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選択される環 $C^2$ の構成原子を示し、

$Z^{4'}$ は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-NR^{6'}$ 、 $-CR^{7'}=$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、または置換されていてもよいメチレン基（ただし、カルボニル基を除く。）を示し、

$R^{6'}$  および  $R^{7'}$  は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示し、

[化4]

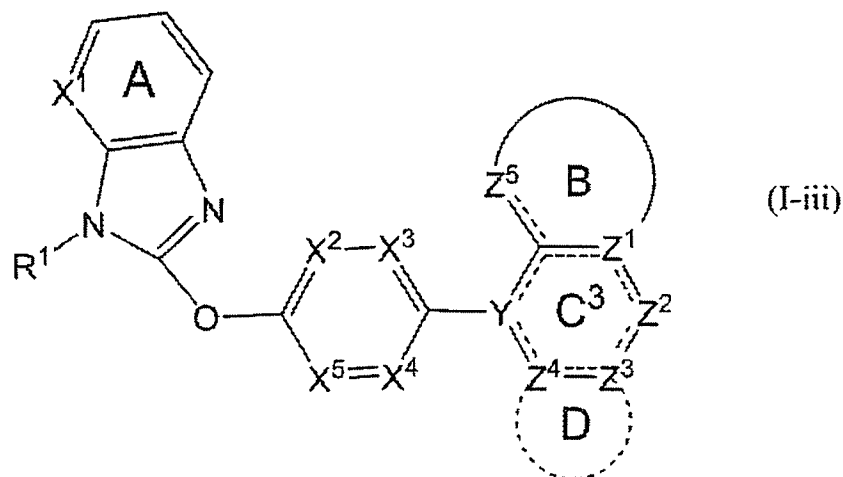
~~~~~

は、単結合または二重結合を示す。]

で表される化合物またはその塩。

[請求項3] 式 (I-iii) :

[化5]



[式中、

R^1 は、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、

X^1 は、 CH または窒素原子を示し、

環Aは、置換基を有していてもよく、

X^2 は、 CR^2 または窒素原子を示し、

X^3 は、 CR^3 または窒素原子を示し、

X^4 は、 CR^4 または窒素原子を示し、

X^5 は、 CR^5 または窒素原子を示し、

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示し、

環Bは、置換されていてもよい5または6員含窒素複素環（該含窒素複素環は、環C³以外に、さらに他の環と縮合環を形成していてもよい。）を示し、

Z^5 は、 $=N-$ または $-N=$ を示し、

環C³は、置換されていてもよい6員環を示し、

Y は、炭素原子および窒素原子から選択される環C³の構成原子を示し、

Z^1 は、炭素原子および窒素原子から選択される環 C^3 の構成原子を示し、

Z^2 、 Z^3 および Z^4 は、それぞれ独立して、炭素原子、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選択される環 C^3 の構成原子を示し、

[化6]

は、単結合または二重結合を示す。

また、 Z^3 および Z^4 は、一緒になって、環Dを形成してもよく、環Dは、置換されていてもよい5または6員環を示す。]

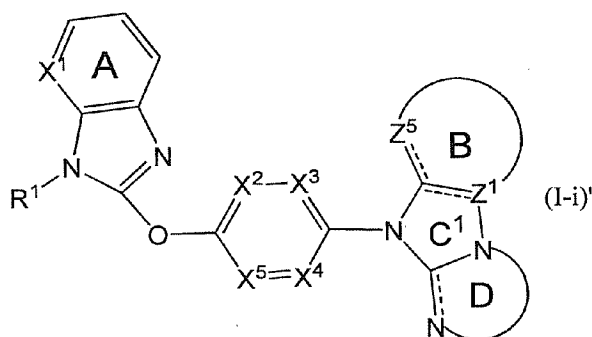
で表される化合物またはその塩。

[請求項4] $Z^{4'}$ が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-NR^{6'}-$ 、 $-CR^{7'}=$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-CR^8R^9-$ （式中、 R^8 および R^9 は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示す。）である、請求項2記載の化合物またはその塩。

[請求項5] X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 が、それぞれCHである、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

[請求項6] 式(1-i)' :

[化7]



（式中、各記号は請求項1と同意義を示す。）

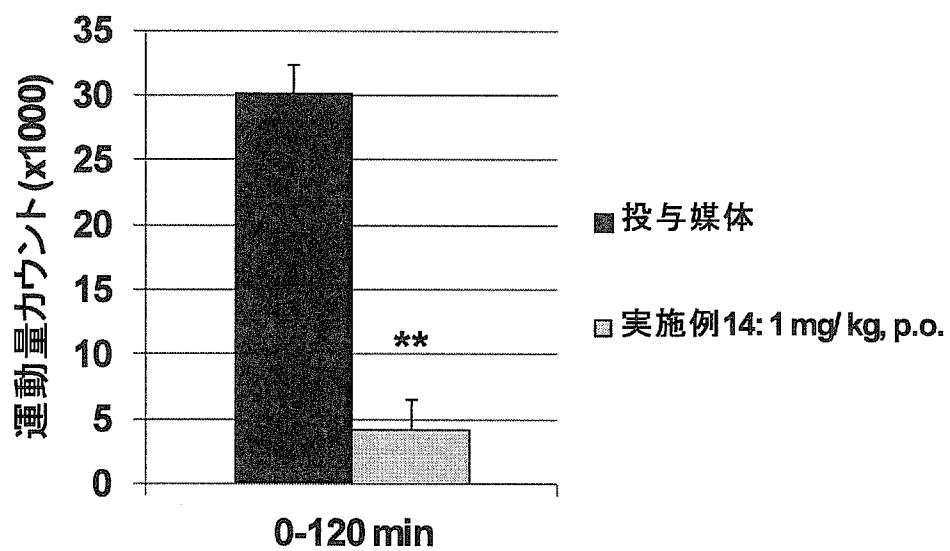
で表される、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項7] 9-(4-{[3-(2-メトキシエチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]オキシ}フェニル)-9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリ

ジンまたはその塩。

- [請求項8] 5-メチル-9-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-9H-イミダゾ[1',2':1,2]イミダゾ[4,5-b]ピリジンまたはその塩。
- [請求項9] 請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を含有する医薬。
- [請求項10] ホスホジエステラーゼ10A阻害薬である、請求項9記載の医薬。
- [請求項11] 統合失調症の予防または治療薬である、請求項9記載の医薬。
- [請求項12] 請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、当該哺乳動物における統合失調症の予防または治療方法。
- [請求項13] 統合失調症の予防または治療薬の製造のための、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物またはその塩の使用。
- [請求項14] 統合失調症の予防または治療における使用のための、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

[図1]



**P ≤ 0.01 (Studentのt 検定)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/056769

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D471/04(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D471/14(2006.01)i, C07D519/00(2006.01)i

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, A61K31/437, A61P25/18, A61P43/00, C07D471/14, C07D519/00

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	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

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.
A	WO 2008/004117 A1 (PFIZER INC., US), 10 January 2008 (10.01.2008), entire text & US 2008/090834 A1	1-11, 13-14
A	WO 2010/057121 A1 (AMGEN INC., US), 20 May 2010 (20.05.2010), entire text & US 2010/137278 A1	1-11, 13-14
A	WO 2010/057126 A1 (AMGEN INC., US), 20 May 2010 (20.05.2010), entire text & US 2010/125062 A1	1-11, 13-14

☒ 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
01 June, 2012 (01.06.12)

Date of mailing of the international search report
12 June, 2012 (12.06.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/056769

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2010/190832 A1 (NATIONAL INST. IMMUNOLOGY), 29 July 2010 (29.07.2010), entire text (Family: none)	1-11, 13-14
A	JP 2010-507664 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 11 March 2010 (11.03.2010), entire text & WO 2008/051533 A2 & EP 2088861 A2 & US 2010/056515 A1	1-11, 13-14
A	WO 2007/091570 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 August 2007 (16.08.2007), entire text & EP 1988081 A1 & CN 101415687 A & US 2009/182144 A1	1-11, 13-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/056769

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.: 12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 12 involves "a method for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy" and thus relates to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out a search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D471/04(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D471/14(2006.01)i, C07D519/00(2006.01)i

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, A61K31/437, A61P25/18, A61P43/00, C07D471/14, C07D519/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	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 1 2 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 2 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 2 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 請求項の番号
A	WO 2008/004117 A1 (PFIZER INC,US) 2008.01.10, 全文 & US 2008/090834 A1	1-11, 13-14
A	WO 2010/057121 A1 (AMGEN INC,US) 2010.05.20, 全文 & US 2010/137278 A1	1-11, 13-14
A	WO 2010/057126 A1 (AMGEN INC,US) 2010.05.20, 全文 & US 2010/125062 A1	1-11, 13-14

☒ 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

0 1 . 0 6 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

1 2 . 0 6 . 2 0 1 2

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)

早川 裕之

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

4 5 0 0

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	US 2010/190832 A1 (NATIONAL INST. IMMUNOLOGY) 2010.07.29, 全文 (ファミリーなし)	1-11, 13-14
A	JP 2010-507664 A (武田薬品工業株式会社) 2010.03.11, 全文 & WO 2008/051533 A2 & EP 2088861 A2 & US 2010/056515 A1	1-11, 13-14
A	WO 2007/091570 A1 (大正製薬株式会社) 2007.08.16, 全文 & EP 1988081 A1 & CN 101415687 A & US 2009/182144 A1	1-11, 13-14

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. ☒ 請求項 12 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

請求項 1 2 は、「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものであり、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求項 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求項 は、従属請求の範囲であって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。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。