

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2021-183587

(P2021-183587A)

(43) 公開日 令和3年12月2日 (2021. 12. 2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14 C S P	4 C O 6 3
C O 7 D 413/14 (2006.01)	C O 7 D 413/14	4 C O 8 6
C O 7 D 405/14 (2006.01)	C O 7 D 405/14	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 75 頁) 最終頁に続く		

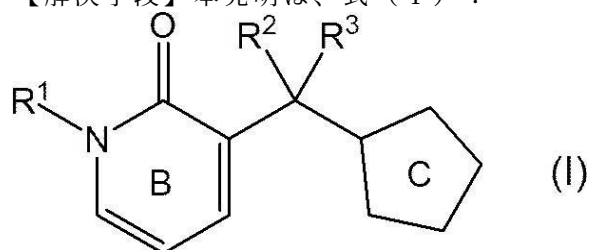
(21) 出願番号	特願2020-90111 (P2020-90111)	(71) 出願人	000002934
(22) 出願日	令和2年5月22日 (2020. 5. 22)		武田薬品工業株式会社
			大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
		(74) 代理人	100080791
			弁理士 高島 一
		(74) 代理人	100136629
			弁理士 鎌田 光宜
		(74) 代理人	100125070
			弁理士 土井 京子
		(74) 代理人	100121212
			弁理士 田村 弥栄子
		(74) 代理人	100174296
			弁理士 當麻 博文
		(74) 代理人	100137729
			弁理士 赤井 厚子
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 複素環化合物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 G P R 1 3 9 受容体拮抗作用を有し、うつ病、アルツハイマー病、統合失調症、薬物依存症、睡眠障害、疼痛、注意欠陥多動性障害等の予防または治療剤として有用であると期待される化合物を提供する。

【解決手段】 本発明は、式 (I) :



で表される化合物またはその塩に関する。

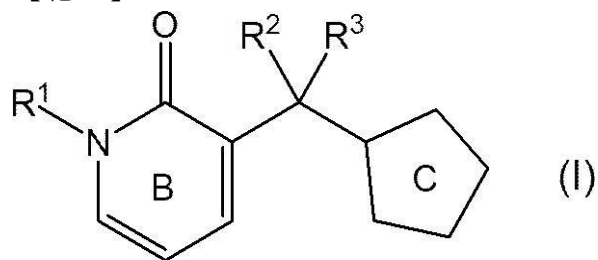
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

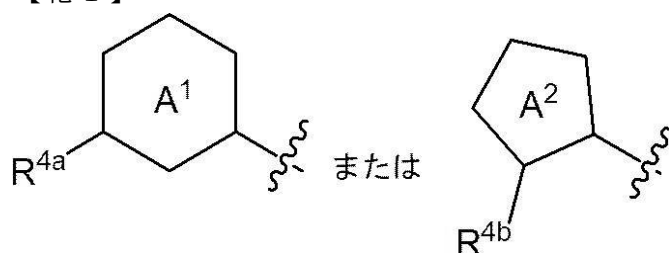
【化 1】



10

〔式中、
R¹ は、

【化 1】



20

で表される基を；

環 A¹ は、さらに置換されていてもよい 6 員芳香環を；

環 A² は、さらに置換されていてもよい 5 員単環式芳香族複素環を；

環 B は、

(1) ハロゲン原子、および

(2) 置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基

から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいピリドン環を；

R² および R³ は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を；

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、置換基を；

環 C は、さらに置換されていてもよい 5 員単環式芳香族複素環を示す。]

で表される化合物またはその塩。

【請求項 2】

請求項 1 記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

【請求項 3】

GPR139 受容体拮抗薬である、請求項 2 記載の医薬。

【請求項 4】

うつ病、アルツハイマー病、統合失調症、薬物依存症、睡眠障害、疼痛、または注意欠陥多動性障害の予防または治療剤である、請求項 2 記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、GPR (G protein-coupled receptor) 139 受容体拮抗作用を有し、うつ病、アルツハイマー病、統合失調症、薬物依存症、睡眠障害、疼痛、注意欠陥多動性障害等の予防または治療剤として有用であると期待される複素環化合物、それを含有する医薬などに関する。

【0002】

(発明の背景)

50

GPR139 は、GsおよびGqタンパクと共役しているオーファンGタンパク質結合受容体である（非特許文献1および2）。GPR139のタンパク質配列は、異なる種の間で高度に保存されている。例えば、ヒト、マウス、及びラットGPR139は、アミノ酸レベルにおいて94%超の同一性を有する。また、GPR139の発現は、中枢神経系、特に線条体、中隔野、視床下部および手綱核において高く、末梢組織では低い。脳における異なる種にわたる高度の配列相同性及び優勢な発現は、GPR139が生理学において重要な役割を有することを示唆している。

【0003】

中枢神経系におけるGPR139の関連として、GPR139遺伝子の変異が統合失調症や自閉症スペクトラム障害、注意欠陥・多動性障害の不注意の症状の症例などの精神疾患で報告される（非特許文献3～5）。また、GPR139が高く発現する脳部位の1つである手綱核は、ストレス応答および学習を調節することが知られており、うつ病患者の手綱核が過剰活性化していると考えられている。治療抵抗性の精神病症状を併発するうつ病患者の症例では、手綱核を脳深部刺激法（DBS）を用いて強い刺激をおこなうことにより、うつ病症状を評価するHAMD21のスコアが改善した（非特許文献6）。また、20名の治療抵抗性うつ患者において、ケタミン投与後に神経活動が変化する脳領域をPositron emission tomography（PET）で調べたところ、手綱核などの脳領域において神経活動を反映するグルコース代謝が抑制され、うつ病症状が改善した（非特許文献7）。動物試験では、先天性学習性無力ラット（cLH rat）において、ケタミンを手綱核に直接投与することにより、手綱核の神経活動が抑制され、無快楽症様行動の改善が認められた（非特許文献8）。これらのことから

10

20

【0004】

したがってGPR139受容体のアンタゴニスト（インバースアゴニストを含む）は、うつ病、アルツハイマー病、統合失調症、薬物依存症、睡眠障害、疼痛、注意欠陥多動性障害等のCNS障害を治療するために有用であることが期待される。

【0005】

また、複素環化合物として、以下の化合物が知られている。

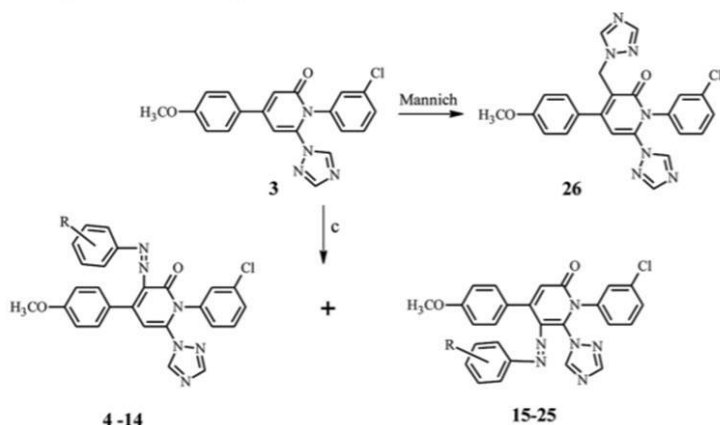
非特許文献9には、以下に示す6-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)-2(1H)-pyridinones誘導体の合成方法が記載されている。

30

【0006】

【化1】

GRAPHICAL ABSTRACT



40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Journal of Biomolecular Screen 2009 14:789-797

【非特許文献2】Biochemical and Biophysical Research Communications 331 (2005) 3

50

63-369

【非特許文献 3】Twin Research and Human Genetics 2014 Apr;17(2):108-120

【非特許文献 4】Nature Genetics 2011 Jun;43(6):585-589

【非特許文献 5】Twin Research and Human Genetics 2013 Apr;16(2):560-574

【非特許文献 6】Biol Psychiatry 2010 67:e9-e11

【非特許文献 7】Biol Psychiatry 2013 73(12):1213-1221

【非特許文献 8】Nature 2018 554(7692):317-322

【非特許文献 9】Synthetic Communication 43:9, 1250-1262, 2013

【0008】

GPR139 受容体拮抗作用を有する新規化合物の開発が望まれている。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的は、GPR139 受容体拮抗作用を有し、うつ病、アルツハイマー病、統合失調症、薬物依存症、睡眠障害、疼痛、注意欠陥多動性障害等の予防または治療剤として有用であると期待される化合物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、下記式 (I) で表わされる化合物が、GPR139 受容体拮抗作用を有し、従って、うつ病、アルツハイマー病、統合失調症、薬物依存症、睡眠障害、疼痛、注意欠陥多動性障害等の予防または治療剤として有用であると期待されることを見出し、本発明を完成した。

20

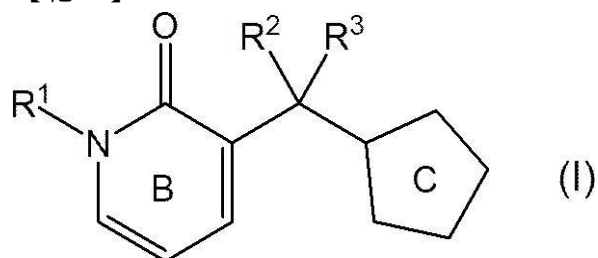
【0011】

すなわち、本発明は、以下の通りである。

[1] 式 (I) :

【0012】

【化 2】



30

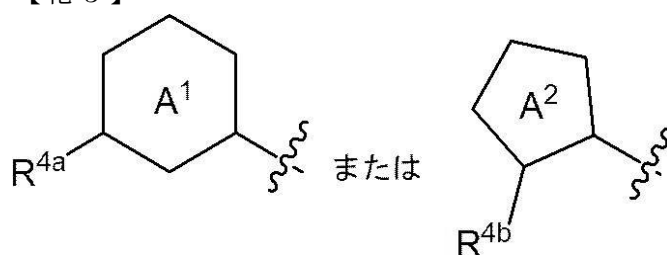
【0013】

[式中、

R¹ は、

【0014】

【化 3】



40

【0015】

で表される基を；

環 A¹ は、さらに置換されていてもよい 6 員芳香環を；環 A² は、さらに置換されていてもよい 5 員単環式芳香族複素環を；

50

環 B は、

(1) ハロゲン原子、および

(2) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

から選ばれる 1～3 個の置換基でさらに置換されていてもよいピリドン環を；

R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を；

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、置換基を；

環 C は、さらに置換されていてもよい 5 員単環式芳香族複素環を示す。]

で表される化合物またはその塩（以下、化合物（I）ともいう。）。

[2] 上記 [1] 記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

[3] GPR139 受容体拮抗薬である、上記 [2] 記載の医薬。

[4] うつ病、アルツハイマー病、統合失調症、薬物依存症、睡眠障害、疼痛、または注意欠陥多動性障害の予防または治療剤である、上記 [2] 記載の医薬。

【発明の効果】

【0016】

本発明によれば、優れた GPR139 受容体拮抗作用を有し、従って、うつ病、アルツハイマー病、統合失調症、薬物依存症、睡眠障害、疼痛、注意欠陥多動性障害等の予防または治療剤として有用であると期待される化合物を提供できる。

【0017】

（発明の詳細な説明）

以下に、本発明を詳細に説明する。

【0018】

以下、本明細書中で用いられる各置換基の定義について詳述する。特記しない限り各置換基は以下の定義を有する。

本明細書中、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

本明細書中、「 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、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基」としては、例えば、1 ないし 7 個、好ましくは 1 ないし 5 個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキル基が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、2, 2-ジフルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、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、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{2-6} アルケニル基」としては、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{2-6} アルキニル基」としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シ

10

20

30

40

50

クロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプチル、ビシクロ〔2. 2. 2〕オクチル、ビシクロ〔3. 2. 1〕オクチル、アダマンチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい C_{3-10} シクロアルキル基が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、2, 2-ジフルオロシクロプロピル、2, 3-ジフルオロシクロプロピル、シクロブチル、ジフルオロシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルケニル基」としては、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルが挙げられる。

本明細書中、「 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、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリルが挙げられる。

本明細書中、「 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、ナフチルメチル、フェニルプロピルが挙げられる。

【0019】

本明細書中、「 C_{1-6} 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、ヘキシルオキシが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基が挙げられる。具体例としては、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

本明細書中、「 C_{3-10} 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、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシが挙げられる。

本明細書中、「 C_{1-6} アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「 C_{1-6} アルキル-カルボニル基」としては、例えば、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、3-メチルブタノイル、2-メチルブタノイル、2, 2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基が挙げられる。具体例としては、アセチル、クロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基」としては、例えば、メトシカルボニル、エトシカルボニル、プロポシカルボニル、イソプロポシカルボニル、ブトシカルボニル、イソブトシカルボニル、sec-ブトシカルボニル、tert-ブトシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルが挙げられる。

。

本明細書中、「 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-ナフトイルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基」としては、例えば、フェニルアセチル、フェニルプロピオニルが挙げられる。

本明細書中、「5ないし14員芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイルが挙げられる。

本明細書中、「3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、モルホリニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピロリジニルカルボニルが挙げられる。

【0020】

本明細書中、「モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-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、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイルが挙げられる。

本明細書中、「モノ-またはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基」としては、例えば、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイルが挙げられる。

本明細書中、「 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、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「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」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基が挙げられる。具体例としては、メチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4,4,4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「 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が挙げられる。

【0021】

本明細書中、「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル(SH)基、置換されていてもよいシリル基が挙げられる。

本明細書中、「炭化水素基」(「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」を含む)としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基が挙げられる。

【0022】

本明細書中、「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、下記の置換基群Aから選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基が挙げられる。

[置換基群A]

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ニトロ基、
- (3) シアノ基、
- (4) オキシ基、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (7) C_{6-14} アリールオキシ基(例、フェノキシ、ナフトキシ)、
- (8) C_{7-16} アラルキルオキシ基(例、ベンジルオキシ)、
- (9) 5ないし14員芳香族複素環オキシ基(例、ピリジルオキシ)、

10

20

30

40

50

(10) 3ないし14員非芳香族複素環オキシ基(例、モルホリニルオキシ、ピペリジニルオキシ)、

(11) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基(例、アセトキシ、プロパノイルオキシ)、

(12) C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ基(例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシ)、

(13) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ基(例、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)、

(14) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ基(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、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)、

(15) C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ基(例、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)、

(16) 5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基(例、ニコチノイルオキシ)、

(17) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基(例、モルホリニルカルボニルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ)、

(18) 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、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、

(19) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基(例、フェニルスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ)、

(20) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、

(21) 5ないし14員芳香族複素環基、

(22) 3ないし14員非芳香族複素環基、

(23) ホルミル基、

(24) カルボキシ基、

(25) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、

(26) C_{6-14} アリール-カルボニル基、

(27) 5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、

(28) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、

(29) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(30) C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル基(例、フェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル)、

(31) C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル基(例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル)、

(32) カルバモイル基、

(33) チオカルバモイル基、

(34) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、

(35) 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)、

(36) 5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基(例、ピリジルカルバモイル、チエニルカルバモイル)、

(37) 3ないし14員非芳香族複素環カルバモイル基(例、モルホリニルカルバモイル、ピペリジニルカルバモイル)、

(38) 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、

(39) C_{6-14} アリールスルホニル基、

(40) 5ないし14員芳香族複素環スルホニル基(例、ピリジルスルホニル、チエニルスルホニル)、

(41) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基、

(42) C_{6-14} アリールスルフィニル基(例、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)、

(43) 5ないし14員芳香族複素環スルフィニル基(例、ピリジルスルフィニル、チエ

10

20

30

40

50

ニルスルフィニル)、

(44) アミノ基、

(45) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基 (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ)、

(46) モノーまたはジ- C_{6-14} アリールアミノ基 (例、フェニルアミノ)、

(47) 5ないし14員芳香族複素環アミノ基 (例、ピリジルアミノ)、

(48) C_{7-16} アラルキルアミノ基 (例、ベンジルアミノ)、

(49) ホルミルアミノ基、

(50) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ)、

(51) (C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキル-カルボニル) アミノ基 (例、N-アセチル-N-メチルアミノ)、

(52) C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ基 (例、フェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ)、

(53) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基 (例、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、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、

(54) C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニルアミノ基 (例、ベンジルオキシカルボニルアミノ)、

(55) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、

(56) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基 (例、フェニルスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ)、

(57) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(58) C_{2-6} アルケニル基、

(59) C_{2-6} アルキニル基、

(60) C_{3-10} シクロアルキル基、

(61) C_{3-10} シクロアルケニル基、及び

(62) C_{6-14} アリール基。

【0023】

「置換されていてもよい炭化水素基」における上記置換基の数は、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

本明細書中、「複素環基」(「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」を含む)としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子をそれぞれ含有する、(i)芳香族複素環基、(ii)非芳香族複素環基および(iii)7ないし10員複素架橋環基が挙げられる。

【0024】

本明細書中、「芳香族複素環基」(「5ないし14員芳香族複素環基」を含む)としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の芳香族複素環基が挙げられる。

該「芳香族複素環基」の好適な例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニルなどの5ないし6員単環式芳香族複素環基；

ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベン

ゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリミジニル、チエノピリミジニル、フロピリミジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピラゾロトリアジニル、ナフト〔2, 3-b〕チエニル、フェノキサチイニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニルなどの8ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）芳香族複素環基が挙げられる。

10

【0025】

本明細書中、「非芳香族複素環基」（「3ないし14員非芳香族複素環基」を含む）としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する3ないし14員（好ましくは4ないし10員）の非芳香族複素環基が挙げられる。

該「非芳香族複素環基」の好適な例としては、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロフラニル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソオキサゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゼピニル、オキセパニル、アゾカニル、ジアゾカニルなどの3ないし8員単環式非芳香族複素環基；

20

ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾイソチアゾリル、ジヒドロナフト〔2, 3-b〕チエニル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、4H-キノリジニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ピリジニル、テトラヒドロベンゾアゼピニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロフェナントリジニル、ヘキサヒドロフェノチアジニル、ヘキサヒドロフェノキサジニル、テトラヒドロフタラジニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロキナゾリニル、テトラヒドロシンノリニル、テトラヒドロカルバゾリル、テトラヒドロ β -カルボリニル、テトラヒドロアクリジニル、テトラヒドロフェナジニル、テトラヒドロチオキサンテニル、オクタヒドロイソキノリルなどの9ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）非芳香族複素環基が挙げられる。

30

【0026】

本明細書中、「7ないし10員複素架橋環基」の好適な例としては、キヌクリジニル、7-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタニルが挙げられる。

40

本明細書中、「含窒素複素環基」としては、「複素環基」のうち、環構成原子として少なくとも1個以上の窒素原子を含有するものが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、前記した置換基群Aから選ばれる置換基を有していてもよい複素環基が挙げられる。

「置換されていてもよい複素環基」における置換基の数は、例えば、1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0027】

本明細書中、「アシル基」としては、例えば、「ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁-6アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁-6ア

50

ルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、5ないし14員芳香族複素環基および3ないし14員非芳香族複素環基から選ばれる1または2個の置換基」をそれぞれ有していてもよい、ホルミル基、カルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルフィノ基、スルホ基、スルファモイル基、ホスホノ基が挙げられる。

また、「アシル基」としては、炭化水素－スルホニル基、複素環－スルホニル基、炭化水素－スルフィニル基、複素環－スルフィニル基も挙げられる。

ここで、炭化水素－スルホニル基とは、炭化水素基が結合したスルホニル基を、複素環－スルホニル基とは、複素環基が結合したスルホニル基を、炭化水素－スルフィニル基とは、炭化水素基が結合したスルフィニル基を、複素環－スルフィニル基とは、複素環基が結合したスルフィニル基を、それぞれ意味する。

「アシル基」の好適な例としては、ホルミル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルキルーカルボニル基、 C_{2-6} アルケニルーカルボニル基（例、クロトノイル）、 C_{3-10} シクロアルキルーカルボニル基（例、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル）、 C_{3-10} シクロアルケニルーカルボニル基（例、2－シクロヘキセンカルボニル）、 C_{6-14} アリール－カルボニル基、 C_{7-16} アラルキルーカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 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（例、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル）、 C_{7-16} アラルキルオキシ－カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル）、カルバモイル基、モノーまたはジ－ C_{1-6} アルキルーカルバモイル基、モノーまたはジ－ C_{2-6} アルケニルーカルバモイル基（例、ジアリルカルバモイル）、モノーまたはジ－ C_{3-10} シクロアルキルーカルバモイル基（例、シクロプロピルカルバモイル）、モノーまたはジ－ 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）、モノーまたはジ－ C_{7-16} アラルキルーカルバモイル基、5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル）、チオカルバモイル基、モノーまたはジ－ C_{1-6} アルキルーチオカルバモイル基（例、メチルチオカルバモイル、N－エチル－N－メチルチオカルバモイル）、モノーまたはジ－ C_{2-6} アルケニルーチオカルバモイル基（例、ジアリルチオカルバモイル）、モノーまたはジ－ C_{3-10} シクロアルキルーチオカルバモイル基（例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル）、モノーまたはジ－ C_{6-14} アリール－チオカルバモイル基（例、フェニルチオカルバモイル）、モノーまたはジ－ C_{7-16} アラルキルーチオカルバモイル基（例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル）、5ないし14員芳香族複素環チオカルバモイル基（例、ピリジルチオカルバモイル）、スルフィノ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル）、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{6-14} アリールスルホニル基、ホスホノ基、モノーまたはジ－ C_{1-6} アルキルホスホノ基（例、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ、ジイソプロピルホスホノ、ジブチルホスホノ）が挙げられる。

【0028】

本明細書中、「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキルーカルボニル基、 C_{6-14} アリール－カルボニル基、 C_{7-16} アラルキルーカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ－カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ－ C_{1-6} アルキルーカルバモイル基、モノーまたはジ－ C_{7-16} アラルキルーカルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基および C_{6-14} アリールスルホニル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいアミノ基が挙げられる。

10

20

30

40

50

置換されていてもよいアミノ基の好適な例としては、アミノ基、モノーまたはジー（ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル）アミノ基（例、メチルアミノ、トリフルオロメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ）、モノーまたはジー C_{2-6} アルケニルアミノ基（例、ジアリルアミノ）、モノーまたはジー C_{3-10} シクロアルキルアミノ基（例、シクロプロピルアミノ、シクロヘキシルアミノ）、モノーまたはジー C_{6-14} アリールアミノ基（例、フェニルアミノ）、モノーまたはジー C_{7-16} アラルキルアミノ基（例、ベンジルアミノ、ジベンジルアミノ）、モノーまたはジー（ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル）-カルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）、モノーまたはジー C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ基（例、ベンゾイルアミノ）、モノーまたはジー C_{7-16} アラルキル-カルボニルアミノ基（例、ベンジルカルボニルアミノ）、モノーまたはジー5ないし14員芳香族複素環カルボニルアミノ基（例、ニコチノイルアミノ、イソニコチノイルアミノ）、モノーまたはジー3ないし14員非芳香族複素環カルボニルアミノ基（例、ピペリジニルカルボニルアミノ）、モノーまたはジー C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基（例、tert-ブトキシカルボニルアミノ）、5ないし14員芳香族複素環アミノ基（例、ピリジルアミノ）、カルバモイルアミノ基、（モノーまたはジー C_{1-6} アルキル-カルバモイル）アミノ基（例、メチルカルバモイルアミノ）、（モノーまたはジー C_{7-16} アラルキル-カルバモイル）アミノ基（例、ベンジルカルバモイルアミノ）、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ）、 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基（例、フェニルスルホニルアミノ）、（ C_{1-6} アルキル）（ C_{1-6} アルキル-カルボニル）アミノ基（例、N-アセチル-N-メチルアミノ）、（ C_{1-6} アルキル）（ C_{6-14} アリール-カルボニル）アミノ基（例、N-ベンゾイル-N-メチルアミノ）が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0029】

本明細書中、「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} 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、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジー C_{1-6} アルキル-カルバモイル基およびモノーまたはジー C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいカルバモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいカルバモイル基の好適な例としては、カルバモイル基、モノーまたはジー C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジー C_{2-6} アルケニル-カルバモイル基（例、ジアリルカルバモイル）、モノーまたはジー C_{3-10} シクロアルキル-カルバモイル基（例、シクロプロピルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル）、モノーまたはジー 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）、モノーまたはジー C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基、モノーまたはジー C_{1-6} アルキル-カルボニル-カルバモイル基（例、アセチルカルバモイル、プロピオニルカルバモイル）、モノーまたはジー C_{6-14} アリール-カルボニル-カルバモイル基（例、ベンゾイルカルバモイル）、5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル）が挙げられる。

【0030】

本明細書中、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} 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、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基およびモノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいチオカルバモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいチオカルバモイル基の好適な例としては、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基（例、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル、N-エチル-N-メチルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニル-チオカルバモイル基（例、ジアリルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキル-チオカルバモイル基（例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル基（例、フェニルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-チオカルバモイル基（例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニル-チオカルバモイル基（例、アセチルチオカルバモイル、プロピオニルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-カルボニル-チオカルバモイル基（例、ベンゾイルチオカルバモイル）、5ないし14員芳香族複素環チオカルバモイル基（例、ピリジルチオカルバモイル）が挙げられる。

10

【0031】

本明細書中、「置換されていてもよいスルファモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} 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、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基およびモノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいスルファモイル基が挙げられる。

20

置換されていてもよいスルファモイル基の好適な例としては、スルファモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基（例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、N-エチル-N-メチルスルファモイル）、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニル-スルファモイル基（例、ジアリルスルファモイル）、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキル-スルファモイル基（例、シクロプロピルスルファモイル、シクロヘキシルスルファモイル）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基（例、フェニルスルファモイル）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-スルファモイル基（例、ベンジルスルファモイル、フェネチルスルファモイル）、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニル-スルファモイル基（例、アセチルスルファモイル、プロピオニルスルファモイル）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-カルボニル-スルファモイル基（例、ベンゾイルスルファモイル）、5ないし14員芳香族複素環スルファモイル基（例、ピリジルスルファモイル）が挙げられる。

30

【0032】

本明細書中、「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} 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、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基および C_{6-14} アリールスルホニル基から選ばれる置換基」を有していてもよいヒドロキシ基が挙げられる。

40

50

置換されていてもよいヒドロキシ基の好適な例としては、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基（例、アリルオキシ、2-ブテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ）、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ基（例、シクロヘキシルオキシ）、 C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェノキシ、ナフチルオキシ）、 C_{7-16} アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ）、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ピバロイルオキシ）、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ基（例、ベンゾイルオキシ）、 C_{7-16} アラルキル-カルボニルオキシ基（例、ベンジルカルボニルオキシ）、5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ニコチノイルオキシ）、3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ピペリジニルカルボニルオキシ）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ基（例、tert-ブトキシカルボニルオキシ）、5ないし14員芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、カルバモイルオキシ基、 C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ基（例、メチルカルバモイルオキシ）、 C_{7-16} アラルキル-カルバモイルオキシ基（例、ベンジルカルバモイルオキシ）、 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）、 C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基（例、フェニルスルホニルオキシ）が挙げられる。

10

【0033】

本明細書中、「置換されていてもよいスルファニル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基および5ないし14員芳香族複素環基から選ばれる置換基」を有していてもよいスルファニル基、ハロゲン化されたスルファニル基が挙げられる。

20

置換されていてもよいスルファニル基の好適な例としては、スルファニル（-SH）基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{2-6} アルケニルチオ基（例、アリルチオ、2-ブテニルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ）、 C_{3-10} シクロアルキルチオ基（例、シクロヘキシルチオ）、 C_{6-14} アリールチオ基（例、フェニルチオ、ナフチルチオ）、 C_{7-16} アラルキルチオ基（例、ベンジルチオ、フェネチルチオ）、 C_{1-6} アルキル-カルボニルチオ基（例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオ、ピバロイルチオ）、 C_{6-14} アリール-カルボニルチオ基（例、ベンゾイルチオ）、5ないし14員芳香族複素環チオ基（例、ピリジルチオ）、ハロゲン化チオ基（例、ペンタフルオロチオ）が挙げられる。

30

【0034】

本明細書中、「置換されていてもよいシリル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基および C_{7-16} アラルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基」を有していてもよいシリル基が挙げられる。

40

置換されていてもよいシリル基の好適な例としては、トリ- C_{1-6} アルキルシリル基（例、トリメチルシリル、tert-ブチル（ジメチル）シリル）が挙げられる。

【0035】

本明細書中、「炭化水素環」としては、例えば、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環、 C_{3-10} シクロアルカン、 C_{3-10} シクロアルケンが挙げられる。

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

本明細書中、「 C_{3-10} 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、シクロヘプタン、シクロオクタンが挙げられる。

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルケン」としては、例えば、シクロプロペン、シク

50

ロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンが挙げられる。

本明細書中、「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窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子をそれぞれ含有する、芳香族複素環および非芳香族複素環が挙げられる。

【0036】

本明細書中、「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窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含有する 5 ないし 14 員（好ましくは 5 ないし 10 員）の芳香族複素環が挙げられる。該「芳香族複素環」の好適な例としては、チオフエン、フラン、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、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、トリアジンなどの 5 ないし 6 員単環式芳香族複素環；

ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、ベンゾイミダゾール、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、ベンゾイソチアゾール、ベンゾトリアゾール、イミダゾピリジン、チエノピリジン、フロピリジン、ピロロピリジン、ピラゾロピリジン、オキサゾロピリジン、チアゾロピリジン、イミダゾピラジン、イミダゾピリミジン、チエノピリミジン、フロピリミジン、ピロロピリミジン、ピラゾロピリミジン、オキサゾロピリミジン、チアゾロピリミジン、ピラゾロピリミジン、ピラゾロトリアジン、ナフト〔2, 3-b〕チオフエン、フェノキサチン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジンなどの 8 ないし 14 員縮合多環式（好ましくは 2 または 3 環式）芳香族複素環が挙げられる。

【0037】

本明細書中、「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窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含有する 3 ないし 14 員（好ましくは 4 ないし 10 員）の非芳香族複素環が挙げられる。該「非芳香族複素環」の好適な例としては、アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、テトラヒドロチオフエン、テトラヒドロフラン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、チアゾリン、チアゾリジン、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ペペリジン、ペペラジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、モルホリン、チオモルホリン、アゼパン、ジアゼパン、アゼピン、アゾカン、ジアゾカン、オキセパンなどの 3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環；

ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイソチアゾール、ジヒドロナフト〔2, 3-b〕チオフエン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、4H-キノリジン、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ピリジン、テトラヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロフェナントリジン、ヘキサヒドロフェノチアジン、ヘキサヒドロフェノキサジン、テトラヒドロフタラジン、テトラヒドロナフチリジン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロシンノリン、テトラヒドロカルバゾール、テトラヒドロ β -カルボリン、テトラヒドロアクリジン、テトラヒドロフェナジン、テトラヒドロチオキサンテン、オクタヒドロイソキノリンなどの 9 ないし 14 員縮合多環式（好ましくは 2 または 3 環式）非芳香族複素環が挙げられる。

本明細書中、「含窒素複素環」としては、「複素環」のうち、環構成原子として少なくとも 1 個以上の窒素原子を含有するものが挙げられる。

【0038】

本明細書中、「6員芳香環」としては、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジンおよびトリアジンが挙げられる。

本明細書中、「5員単環式芳香族複素環」としては、チオフェン、フラン、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、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール等が挙げられる。

【0039】

以下に、式 (I) 中の各記号の定義について詳述する。

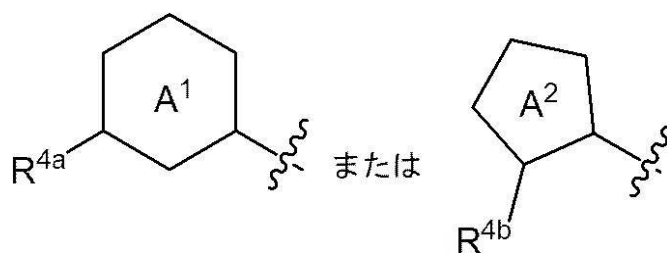
10

【0040】

R^1 は、

【0041】

【化4】



20

【0042】

で表される基を示し、

環 A^1 は、さらに置換されていてもよい6員芳香環を示し、

環 A^2 は、さらに置換されていてもよい5員単環式芳香族複素環を示し、

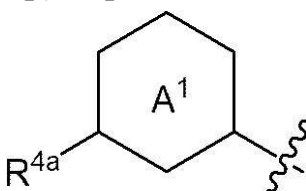
R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立して、置換基を示す。

【0043】

R^1 は、好ましくは、

【0044】

【化5】



30

【0045】

で表される基である。

【0046】

環 A^1 で示される「さらに置換されていてもよい6員芳香環」の「6員芳香環」は、好ましくは、ベンゼン、ピリジン、ピリミジンであり、より好ましくは、ベンゼンである。

40

【0047】

環 A^1 で示される「さらに置換されていてもよい6員芳香環」における置換基としては、置換基群Aから選択される置換基が挙げられる。これら置換基の数は、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0048】

環 A^1 は、好ましくは、

(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、臭素原子)、

(b) シアノ基、

(c) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、イソプロピル、

50

ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル)、

(d) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)、および

(e) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい 6 員芳香環 (例、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン)

である。

【0049】

環 A^1 は、より好ましくは、

10

(1)(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、臭素原子)、

(b) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、イソプロピル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル)、

(c) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、トリフルオロメトキシ)、および

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、

(2)(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(b) シアノ基、

20

(c) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル)、および

(d) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいピリジン環、または

(3) 1 または 2 個のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、トリフルオロメチル) でさらに置換されていてもよいピリミジン環

である。

【0050】

環 A^1 は、さらに好ましくは、

30

(1)(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、臭素原子)、

(b) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、イソプロピル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル)、

(c) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、トリフルオロメトキシ)、および

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、

(2)(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(b) シアノ基、

40

(c) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル)、および

(d) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいピリジン環、または

(3) 1 または 2 個のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、トリフルオロメチル) でさらに置換されていてもよいピリミジン環

である。

【0051】

環 A^1 は、さらにより好ましくは、

50

- (a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、
- (b) C_{1-6} アルキル基（例、イソプロピル）、および
- (c) C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 または 2 個の置換基でさらに置換されたベンゼン環である。

【0052】

環 A^1 は、特に好ましくは、

- (a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および
- (b) C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 または 2 個の置換基でさらに置換されたベンゼン環である。

【0053】

別の実施態様として、環 A^1 は、好ましくは、それぞれさらに置換されていてもよい、ベンゼン環、ピリジン環またはピリミジン環である。

当該実施態様において、環 A^1 は、より好ましくは、さらに置換されていてもよいベンゼン環である。

当該実施態様において、環 A^1 は、さらに好ましくは、さらに置換されたベンゼン環である。

【0054】

R^{4a} は、好ましくは、

- (1) 置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、
- (2) 置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環基（好ましくは、3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環基（例、モルホリニル、ピペリジル））、
- (3) $-NR^9R^{10}$

（式中、

R^9 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

であり、かつ、

R^{10} は、

(A) 水素原子、または

(B) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

である。）、または

- (4) $-OR^{11}$

（式中、 R^{11} は、置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環基（好ましくは、3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環基（例、テトラヒドロピラニル））である。）

である。

【0055】

上記「置換されていてもよい C_{6-14} アリール基」、「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」および「置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環基」における置換基としては、置換基群 A から選択される置換基が挙げられる。これら置換基の数は、好ましくは 1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

上記「置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環基」の「3 ないし 14 員非芳香族複素環基」には、「6 ないし 9 員非芳香族スピロ複素環基」が含まれる。

【0056】

R^{4a} は、より好ましくは、

- (1) 置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、
- (2) 置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環基（好ましくは、3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環基（例、モルホリニル、ピペリジル））、
- (3) 置換されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ）、または
- (4) 置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環オキシ基（好ましくは、3 ない

10

20

30

40

50

し 8 員単環式非芳香族複素環オキシ基（例、テトラヒドロピラニルオキシ））である。

【0057】

R^{4a} は、さらに好ましくは、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、

(2)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(b) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、ジフルオロメチル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環基（好ましくは、3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環基（例、モルホリニル、ピペリジル））、

(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい 1 ないし 3 個の C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロブチル）で置換されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ）、または

(4) 3 ないし 14 員非芳香族複素環オキシ基（好ましくは、3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環オキシ基（例、テトラヒドロピラニルオキシ））

である。

【0058】

R^{4a} は、さらにより好ましくは、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいフェニル基、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、ジフルオロメチル）で置換されていてもよいモルホリニル基、

(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいピペリジル基、

(4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい 1 ないし 3 個の C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロブチル）で置換されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ）、または

(5) テトラヒドロピラニルオキシ基

である。

【0059】

R^{4a} は、さらに一層好ましくは、1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよいモルホリニル基である。

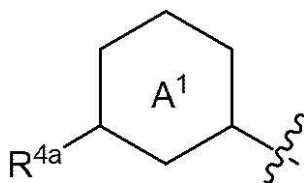
R^{4a} は、特に好ましくは、1 個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されたモルホリニル基である。

【0060】

式：

【0061】

【化 6】



【0062】

で表される基は、好ましくは、式：

【0063】

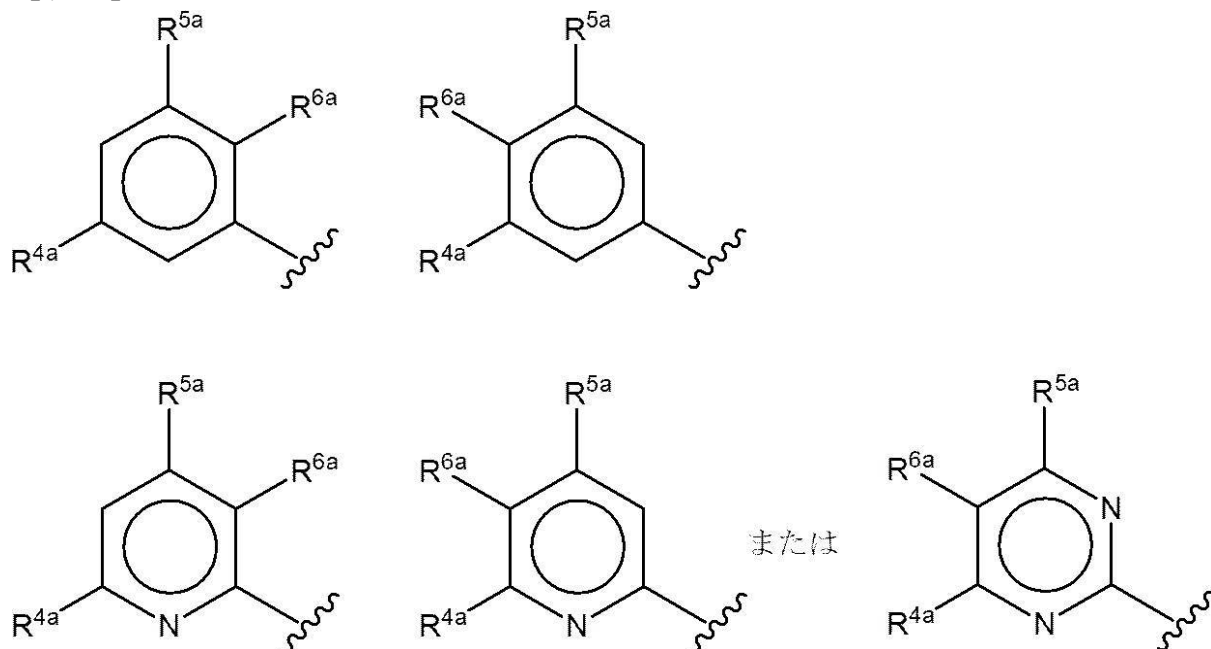
10

20

30

40

【化 7】



10

【0064】

(式中、 R^{5a} および R^{6a} は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示し、その他の記号は前記と同義である。) 20

で表される基である。

【0065】

R^{5a} は、好ましくは、独立して、

- (a) ハロゲン原子 (例、臭素原子)、
- (b) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、イソプロピル)、
- (c) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、または

(d) 置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル) である。 30

【0066】

R^{5a} は、より好ましくは、独立して、

- (a) ハロゲン原子 (例、臭素原子)、
- (b) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、イソプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル)、
- (c) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)、または
- (d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル) である。 40

【0067】

R^{5a} は、さらに好ましくは、独立して、

- (a) ハロゲン原子 (例、臭素原子)、
- (b) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、イソプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル)、
- (c) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)、または
- (d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル) 50

である。

【0068】

R^{5a} は、さらにより好ましくは、独立して、

(a) C_{1-6} アルキル基 (例、イソプロピル)、または

(b) C_{3-6} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

である。

R^{5a} は、さらに一層好ましくは、独立して、 C_{3-6} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル) である。

R^{5a} は、特に好ましくは、シクロプロピル基である。

【0069】

R^{6a} は、好ましくは、独立して、

(a) 水素原子、

(b) シアノ基、

(c) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、または

(d) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)

である。

【0070】

R^{6a} は、より好ましくは、独立して、

(a) 水素原子、

(b) シアノ基、

(c) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、または

(d) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)

である。

【0071】

R^{6a} は、さらに好ましくは、独立して、ハロゲン原子 (例、フッ素原子) である。

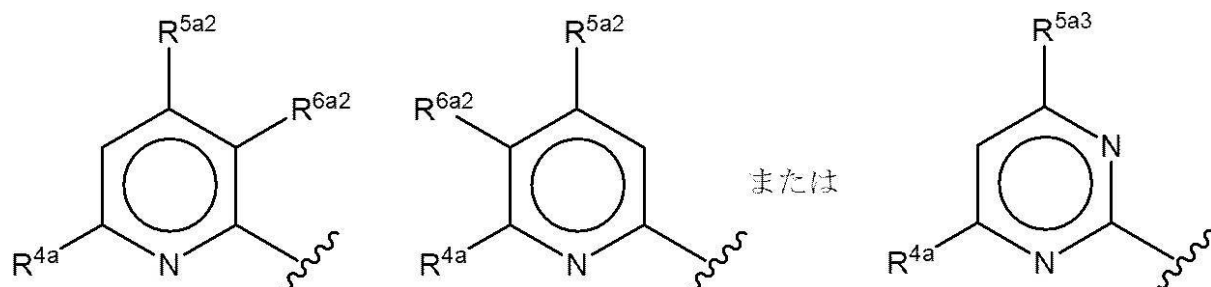
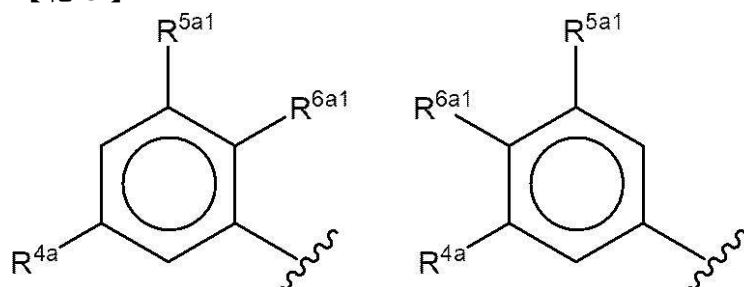
R^{6a} は、特に好ましくは、フッ素原子である。

【0072】

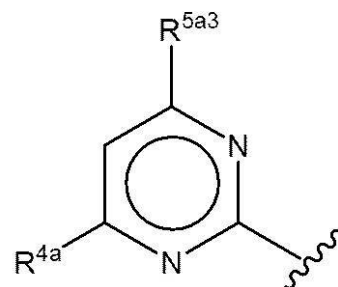
当該実施態様において、上記基は、より好ましくは、式：

【0073】

【化8】



または



【0074】

(式中、 R^{5a1} 、 R^{5a2} 、 R^{5a3} 、 R^{6a1} および R^{6a2} は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示し、その他の記号は前記と同義である。)

で表される基である。

【0075】

R^{5a1} は、好ましくは、独立して、

- (a) ハロゲン原子（例、臭素原子）、
 - (b) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、イソプロピル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル）、
 - (c) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、トリフルオロメトキシ）、または
 - (d) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）
- である。

10

【0076】

R^{5a1} は、より好ましくは、独立して、

- (a) ハロゲン原子（例、臭素原子）、
 - (b) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、イソプロピル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル）、
 - (c) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、トリフルオロメトキシ）、または
 - (d) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）
- である。

20

【0077】

R^{5a1} は、さらにより好ましくは、独立して、

- (a) C_{1-6} アルキル基（例、イソプロピル）、または
 - (b) C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）
- である。

R^{5a1} は、さらに一層好ましくは、独立して、 C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）である。

R^{5a1} は、特に好ましくは、シクロプロピル基である。

【0078】

R^{5a2} は、好ましくは、独立して、

- (a) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル）、または
 - (b) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）
- である。

30

【0079】

R^{5a3} は、好ましくは、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、トリフルオロメチル）である。

【0080】

R^{6a1} は、好ましくは、独立して、水素原子またはハロゲン原子（例、フッ素原子）である。

40

R^{6a1} は、より好ましくは、独立して、ハロゲン原子（例、フッ素原子）である。

R^{6a1} は、特に好ましくは、フッ素原子である。

【0081】

R^{6a2} は、好ましくは、独立して、

- (a) 水素原子、
- (b) シアノ基、
- (c) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、または
- (d) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

50

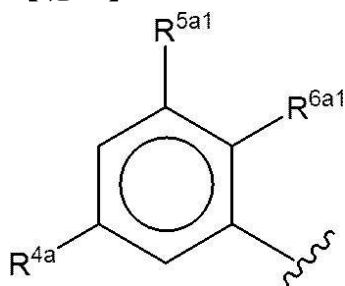
である。

【0082】

当該実施態様において、上記基は、さらに好ましくは、式：

【0083】

【化9】



10

【0084】

(式中の各記号は前記と同義である。)

で表される基である。

【0085】

R^{5a1}は、好ましくは、

(a) C₁ - 6 アルキル基 (例、イソプロピル)、または

(b) C₃ - 6 シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

である。

20

R^{5a1}は、より好ましくは、C₃ - 6 シクロアルキル基 (例、シクロプロピル) である。

R^{5a1}は、特に好ましくは、シクロプロピル基である。

【0086】

R^{6a1}は、好ましくは、ハロゲン原子 (例、フッ素原子) である。

R^{6a1}は、特に好ましくは、フッ素原子である。

【0087】

環A²で示される「さらに置換されていてもよい5員単環式芳香族複素環」における置換基としては、置換基群Aから選択される置換基が挙げられる。これら置換基の数は、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっているいてもよい。

30

【0088】

環Bは、

(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(2) 置換されていてもよいC₁ - 6 アルキル基 (例、メチル)

から選ばれる1~3個の置換基でさらに置換されていてもよいピリドン環を示す。

【0089】

上記「置換されていてもよいC₁ - 6 アルキル基」における置換基としては、置換基群Aから選択される置換基が挙げられる。これら置換基の数は、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっているいてもよい。

40

【0090】

環Bは、好ましくは、

(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(2) C₁ - 6 アルキル基 (例、メチル)

から選ばれる1~3個の置換基でさらに置換されていてもよいピリドン環である。

【0091】

環Bは、より好ましくは、

(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(2) C₁ - 6 アルキル基 (例、メチル)

50

から選ばれる 1 個の置換基でさらに置換されていてもよいピリドン環である。

【0092】

環 B は、特に好ましくは、さらなる置換基を有しないピリドン環である。

【0093】

R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示す。

R^2 および R^3 は、好ましくは、共に水素原子である。

【0094】

環 C は、さらに置換されていてもよい 5 員単環式芳香族複素環を示す。

環 C で示される「さらに置換されていてもよい 5 員単環式芳香族複素環」の「5 員単環式芳香族複素環」は、好ましくは、ピラゾール（例、1H-ピラゾール-4-イル）である。

10

【0095】

環 C で示される「さらに置換されていてもよい 5 員単環式芳香族複素環」における置換基としては、置換基群 A から選択される置換基が挙げられる。これら置換基の数は、好ましくは 1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっている。

【0096】

環 C は、好ましくは、1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（例、エチル、イソプロピル）でさらに置換されていてもよい 5 員単環式芳香族複素環（例、ピラゾール）である。

環 C は、より好ましくは、1 ないし 3 個（好ましくは 1 個）の C_{1-6} アルキル基（例、エチル、イソプロピル）でさらに置換されていてもよいピラゾール環（例、1H-ピラゾール-4-イル）である。

20

環 C は、さらに好ましくは、1 個の C_{1-6} アルキル基（例、エチル）でさらに置換されたピラゾール環（例、1H-ピラゾール-4-イル）である。

【0097】

別の実施態様として、環 C は、好ましくは、さらに置換されていてもよいピラゾール環である。

当該実施態様において、環 C は、より好ましくは、さらに置換されたピラゾール環である。

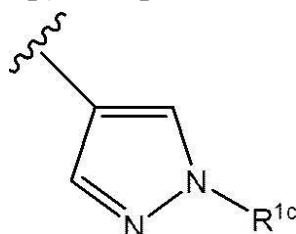
【0098】

30

当該実施態様において、環 C は、さらに好ましくは、式：

【0099】

【化 10】



【0100】

40

（式中、 R^{1c} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基（例、エチル、イソプロピル、好ましくはエチル）を示す。）

で表される環状基である。 R^{1c} は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基（例、エチル、イソプロピル、好ましくはエチル）である。

【0101】

化合物（I）の好ましい態様としては、以下の化合物が挙げられる。

【0102】

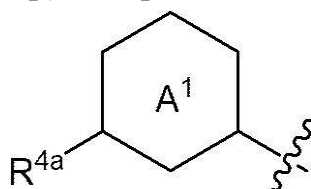
[化合物 A]

R^1 が、

【0103】

50

【化 1 1】



【0 1 0 4】

で表される基であり；

環 A^1 が、さらに置換されていてもよい 6 員芳香環（例、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン）であり；

R^{4a} が、

- (1) 置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、
- (2) 置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環基（好ましくは、3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環基（例、モルホリニル、ピペリジル））、
- (3) 置換されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ）、または
- (4) 置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環オキシ基（好ましくは、3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環オキシ基（例、テトラヒドロピラニルオキシ））

であり；

環 B が、

- (1) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

- (2) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選ばれる 1～3 個の置換基でさらに置換されていてもよいピリドン環であり；

R^2 および R^3 が、それぞれ独立して、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（例、メチル）であり；かつ

環 C が、さらに置換されていてもよい 5 員単環式芳香族複素環（例、ピラゾール）である、

化合物（I）。

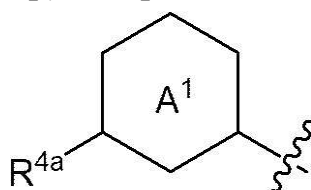
【0 1 0 5】

[化合物 B]

R^1 が、

【0 1 0 6】

【化 1 2】



【0 1 0 7】

で表される基であり；

環 A^1 が、

- (a) ハロゲン原子（例、フッ素原子、臭素原子）、
- (b) シアノ基、
- (c) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、イソプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル）、
- (d) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）、および
- (e) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい 6 員芳香環（例、ベン

10

20

30

40

50

ゼン、ピリジン、ピリミジン)

であり；

R^{4a} が、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、

(2)(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(b) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、ジフルオロメチル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環基 (好ましくは、3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環基 (例、モルホリニル、ピペリジル))、

(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい 1 ないし 3 個の C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロブチル) で置換されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基 (例、メチルアミノ、ジメチルアミノ)、または

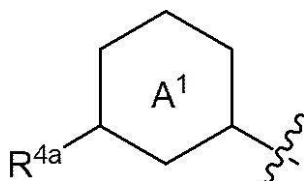
(4) 3 ないし 14 員非芳香族複素環オキシ基 (好ましくは、3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環オキシ基 (例、テトラヒドロピラニルオキシ))

であり

[好ましくは、式：

【0108】

【化13】

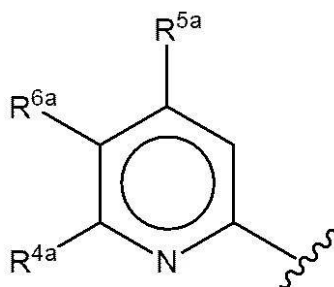
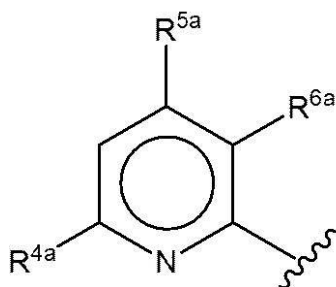
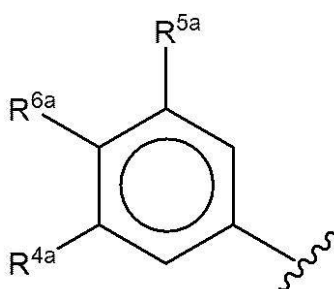
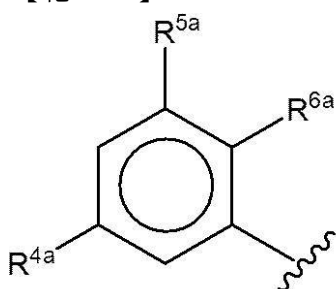


【0109】

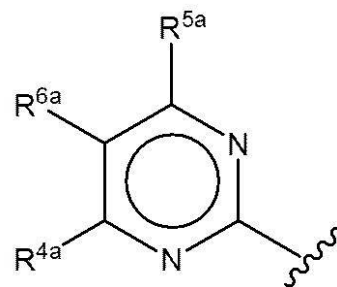
で表される基が、式：

【0110】

【化14】



または



【0111】

(式中、

R^{4a} が前記と同義であり；

R^{5a} が、独立して、

(a) ハロゲン原子（例、臭素原子）、
 (b) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、イソプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル）、
 (c) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）、または
 (d) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）
 であり；かつ
 R^{6a} が、独立して、

(a) 水素原子、
 (b) シアノ基、
 (c) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、または
 (d) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）
 である。）

で表される基である。]；

環 B が、

(1) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および
 (2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選ばれる1～3個の置換基でさらに置換されていてもよいピリドン環であり；

R^2 および R^3 が、共に水素原子であり；かつ

環 C が、1ないし3個の C_{1-6} アルキル基（例、エチル、イソプロピル）でさらに置換されていてもよい5員単環式芳香族複素環（例、ピラゾール）である、
 化合物 (I)。

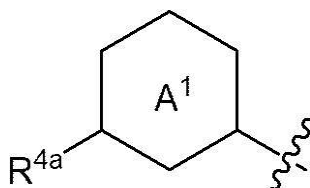
【0112】

[化合物 C]

R^1 が、

【0113】

【化15】



【0114】

で表される基であり；

環 A^1 が、

(1)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子、臭素原子）、

(b) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、イソプロピル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル）、

(c) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、トリフルオロメトキシ）、および

(d) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、

(2)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b) シアノ基、

(c) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル）、および

(d) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいピリジン環、または
(3) 1 または 2 個のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、トリフルオロ
メチル）でさらに置換されていてもよいピリミジン環
であり；

R^{4a} が、

(1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{6-14}
アリール基（例、フェニル）、

(2)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(b) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、ジフルオロメチ
ル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素
環基（好ましくは、3 ないし 8 員単環式非芳香族複素環基（例、モルホリニル、ピペリジ
ル））、

(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい 1 ないし 3
個の C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロブチル）で置換されていてもよいモノーま
たはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ）、または

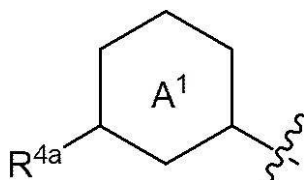
(4) 3 ないし 14 員非芳香族複素環オキシ基（好ましくは、3 ないし 8 員単環式非芳香族
複素環オキシ基（例、テトラヒドロピラニルオキシ））

であり

〔好ましくは、式：

【0115】

【化16】

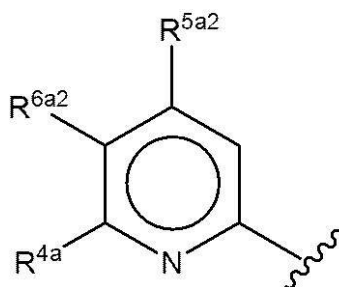
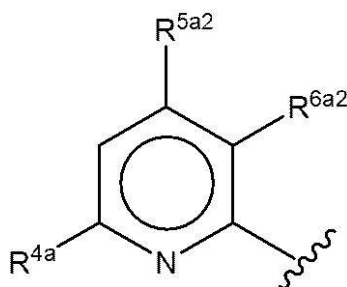
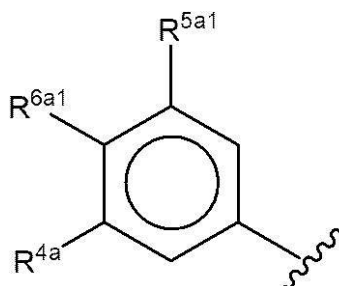
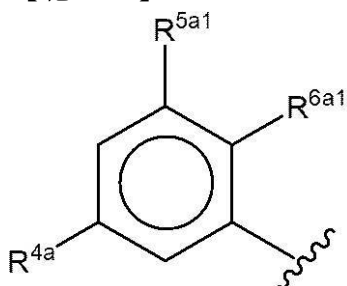


【0116】

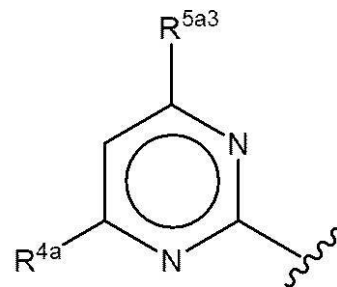
で表される基が、式：

【0117】

【化17】



または



【0118】

（式中、

10

20

30

40

50

R^{4a} が前記と同義であり；

R^{5a1} が、独立して、

(a) ハロゲン原子（例、臭素原子）、

(b) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、イソプロピル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル）、

(c) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、トリフルオロメトキシ）、または

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

であり；

10

R^{5a2} が、独立して、

(a) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル）、または

(b) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）

であり；

R^{5a3} が、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、トリフルオロメチル）であり；

R^{6a1} が、独立して、水素原子またはハロゲン原子（例、フッ素原子）であり；かつ

20

R^{6a2} が、独立して、

(a) 水素原子、

(b) シアノ基、

(c) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、または

(d) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

である。）

で表される基である。】；

環 B が、

(1) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選ばれる 1～3 個の置換基でさらに置換されていてもよいピリドン環であり；

30

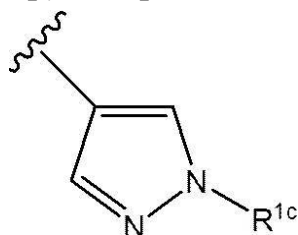
R^2 および R^3 が、共に水素原子であり；かつ

環 C が、1 ないし 3 個（好ましくは 1 個）の C_{1-6} アルキル基（例、エチル、イソプロピル）でさらに置換されていてもよいピラゾール環（例、1H-ピラゾール-4-イル）である

〔好ましくは、式：

【0119】

【化18】



40

【0120】

（式中、 R^{1c} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基（例、エチル、イソプロピル）を示す。）

で表される環状基である。】、

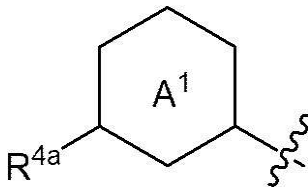
化合物（I）。

【0121】

〔化合物D〕

50

R¹ が、
 【0122】
 【化19】



【0123】
 で表される基であり；
 環 A¹ が、

- (1)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子、臭素原子）、
 (b) ハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルキル基（例、イソプロピル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル）、
 (c) ハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルコキシ基（例、トリフルオロメトキシ）、および

(d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C₃ - 6 シクロアルキル基（例、シクロプロピル）
 から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、

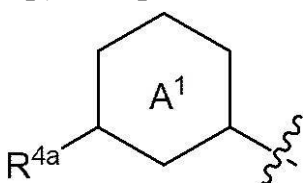
- (2)(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、
 (b) シアノ基、
 (c) ハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルキル基（例、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル）、および
 (d) ハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルコキシ基（例、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）
 から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいピリジン環、または
 (3) 1 または 2 個のハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルキル基（例、トリフルオロメチル）でさらに置換されていてもよいピリミジン環

であり；

- R^{4a} が、
 (1) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいフェニル基、
 (2) 1 ないし 3 個のハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルキル基（例、メチル、ジフルオロメチル）で置換されていてもよいホルホルニル基、
 (3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいピペリジル基、
 (4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい 1 ないし 3 個の C₃ - 6 シクロアルキル基（例、シクロブチル）で置換されていてもよいモノーまたはジ- C₁ - 6 アルキルアミノ基（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ）、または
 (5) テトラヒドロピラニルオキシ基

であり
 [好ましくは、式：

【0124】
 【化20】

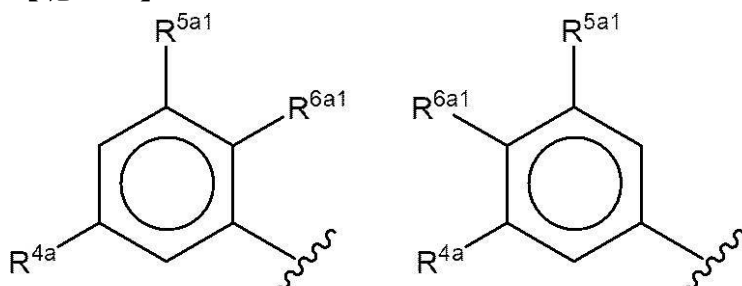


【0125】

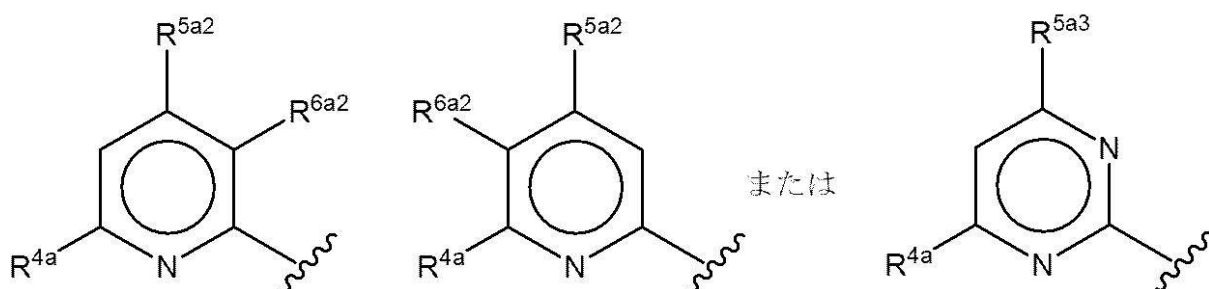
で表される基が、式：

【0126】

【化21】



10



20

【0127】

(式中、

R^{4a}が前記と同義であり；

R^{5a1}が、独立して、

(a) ハロゲン原子（例、臭素原子）、

(b) ハロゲン化されていてもよいC₁ - 6アルキル基（例、イソプロピル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル）、

(c) ハロゲン化されていてもよいC₁ - 6アルコキシ基（例、トリフルオロメトキシ）、または

(d) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいC₃ - 6シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

であり；

R^{5a2}が、独立して、

(a) ハロゲン化されていてもよいC₁ - 6アルキル基（例、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル）、または

(b) ハロゲン化されていてもよいC₁ - 6アルコキシ基（例、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）

であり；

R^{5a3}が、ハロゲン化されていてもよいC₁ - 6アルキル基（例、トリフルオロメチル）であり；

R^{6a1}が、独立して、水素原子またはハロゲン原子（例、フッ素原子）であり；かつ

R^{6a2}が、独立して、

(a) 水素原子、

(b) シアノ基、

(c) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、または

(d) C₁ - 6アルキル基（例、メチル）

である。）

で表される基である。】；

環Bが、

(1) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

30

40

50

(2) $C_1 - 6$ アルキル基 (例、メチル)

から選ばれる 1 個の置換基でさらに置換されていてもよいピリドン環であり；

R^2 および R^3 が、共に水素原子であり；かつ

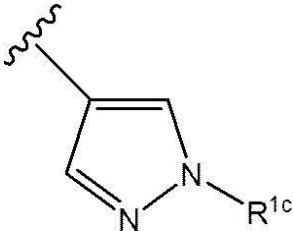
環 C が、1 ないし 3 個 (好ましくは 1 個) の $C_1 - 6$ アルキル基 (例、エチル、イソプロピル) でさらに置換されていてもよいピラゾール環 (例、1H-ピラゾール-4-イル)

である

[好ましくは、式：

【0128】

【化22】



10

【0129】

(式中、 R^{1c} は、水素原子または $C_1 - 6$ アルキル基 (例、エチル、イソプロピル) を示す。)

で表される環状基である。]、

化合物 (I)。

20

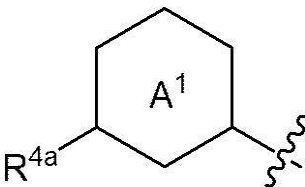
【0130】

[化合物 E]

R^1 が、

【0131】

【化23】



30

【0132】

で表される基であり；

環 A^1 が、

(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(b) $C_1 - 6$ アルキル基 (例、イソプロピル)、および

(c) $C_3 - 6$ シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

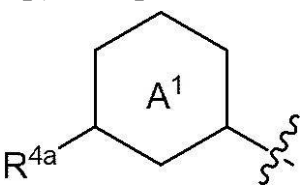
から選ばれる 1 または 2 個の置換基でさらに置換されたベンゼン環であり；

R^{4a} が、1 ないし 3 個の $C_1 - 6$ アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよいモルホリニル基であり

[好ましくは、式：

【0133】

【化24】



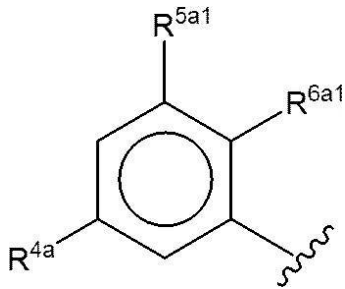
【0134】

で表される基が、式：

【0135】

50

【化 2 5】



【0 1 3 6】

10

(式中、

R^{4a}が前記と同義であり；R^{5a1}が、(a) C₁ - 6 アルキル基 (例、イソプロピル)、または(b) C₃ - 6 シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

であり；かつ

R^{6a1}が、ハロゲン原子 (例、フッ素原子) である。)] ；

で表される基である。】 ；

環 B が、さらなる置換基を有しないピリドン環であり；

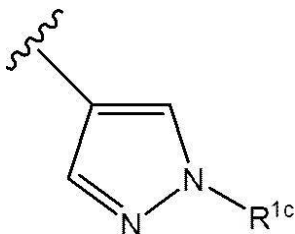
R² および R³ が、共に水素原子であり；かつ環 C が、1 個の C₁ - 6 アルキル基 (例、エチル) でさらに置換されたピラゾール環 (例、1H-ピラゾール-4-イル) である

20

[好ましくは、式：

【0 1 3 7】

【化 2 6】



30

【0 1 3 8】

(式中、R^{1c}は、C₁ - 6 アルキル基 (例、エチル) を示す。)

で表される環状基である。】、

化合物 (I)。

【0 1 3 9】

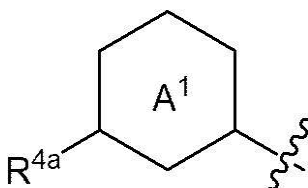
[化合物 F]

R¹が、

【0 1 4 0】

【化 2 7】

40



【0 1 4 1】

で表される基であり；

環 A¹が、

(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(b) C₃ - 6 シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

50

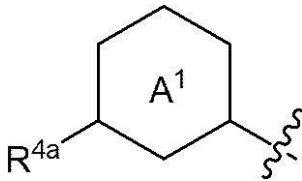
から選ばれる 1 または 2 個の置換基でさらに置換されたベンゼン環であり；

R^{4a} が、1 個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されたホルホルニル基であり

〔好ましくは、式：

【0142】

【化28】



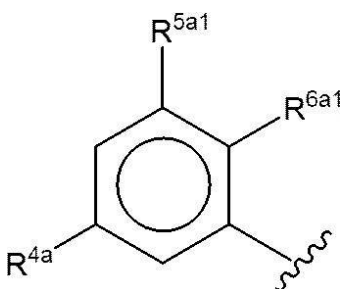
10

【0143】

で表される基が、式：

【0144】

【化29】



20

【0145】

（式中、

R^{4a} が前記と同義であり；

R^{5a1} が、 C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）であり；かつ

R^{6a1} が、ハロゲン原子（例、フッ素原子）である。）

で表される基である。〕；

環 B が、さらなる置換基を有しないピリドン環であり；

R^2 および R^3 が、共に水素原子であり；かつ

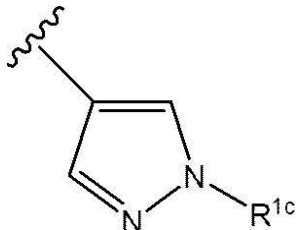
環 C が、1 個の C_{1-6} アルキル基（例、エチル）でさらに置換されたピラゾール環（例、1H-ピラゾール-4-イル）である

30

〔好ましくは、式：

【0146】

【化30】



40

【0147】

（式中、 R^{1c} は、 C_{1-6} アルキル基（例、エチル）を示す。）

で表される環状基である。〕、

化合物（I）。

【0148】

化合物（I）の具体例としては、例えば、実施例 1～33 の化合物が挙げられる。

【0149】

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、または酸性アミノ酸との塩

50

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、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、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、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、リン酸など無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸との塩が挙げられる。

10

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化合物（I）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。

20

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。

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

30

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、これらはいずれも化合物（I）に包含される。

同位元素（例、 ^2H , ^3H , ^{13}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ことが期待される。

【0150】

本発明化合物の製造法について以下に説明する。

【0151】

以下の製造方法における各工程で用いられた原料や試薬、ならびに得られた化合物は、それぞれ塩を形成していてもよい。このような塩としては、例えば、前述の本発明化合物の塩と同様のもの等が挙げられる。

40

【0152】

各工程で得られた化合物が遊離化合物である場合には、自体公知の方法により、目的とする塩に変換することができる。逆に各工程で得られた化合物が塩である場合には、自体公知の方法により、遊離体または目的とする他の種類の塩に変換することができる。

【0153】

各工程で得られた化合物は反応液のままか、または粗生成物として得た後に、次反応に用いることもできる、あるいは、各工程で得られた化合物を、常法に従って、反応混合物

50

から濃縮、晶出、再結晶、蒸留、溶媒抽出、分溜、クロマトグラフィーなどの分離手段により単離および／または精製することができる。

【0154】

各工程の原料や試薬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ができる。

【0155】

各工程の反応において、反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載の無い場合、通常1分～48時間、好ましくは10分～8時間である。

【0156】

各工程の反応において、反応温度は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載が無い場合、通常-78℃～300℃、好ましくは-78℃～150℃である。

10

【0157】

各工程の反応において、圧力は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載が無い場合、通常1気圧～20気圧、好ましくは1気圧～3気圧である。

【0158】

各工程の反応において、例えば、Biotage社製InitiatorなどのMicrowave合成装置を用いることがある。反応温度は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載がない場合、通常室温～300℃、好ましくは50℃～250℃である。反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載の無い場合、通常1分～48時間、好ましくは1分～8時間である。

20

【0159】

各工程の反応において、試薬は、特に記載が無い場合、基質に対して0.5当量～20当量、好ましくは0.8当量～5当量が用いられる。試薬を触媒として使用する場合、試薬は基質に対して0.001当量～1当量、好ましくは0.01当量～0.2当量が用いられる。試薬が反応溶媒を兼ねる場合、試薬は溶媒量が用いられる。

【0160】

各工程の反応において、特に記載が無い場合、これらの反応は、無溶媒、あるいは適当な溶媒に溶解または懸濁して行われる。溶媒の具体例としては、実施例に記載されている溶媒、あるいは以下が挙げられる。

アルコール類：メタノール、エタノール、tert-ブチルアルコール、2-メトキシエタノールなど；

30

エーテル類：ジエチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンなど；

芳香族炭化水素類：クロロベンゼン、トルエン、キシレンなど；

飽和炭化水素類：シクロヘキサン、ヘキサンなど；

アミド類：N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなど；

ハロゲン化炭化水素類：ジクロロメタン、四塩化炭素など；

ニトリル類：アセトニトリルなど；

スルホキシド類：ジメチルスルホキシドなど；

40

芳香族有機塩基類：ピリジンなど；

酸無水物類：無水酢酸など；

有機酸類：ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸など；

無機酸類：塩酸、硫酸など；

エステル類：酢酸エチルなど；

ケトン類：アセトン、メチルエチルケトンなど；

水。

上記溶媒は、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

【0161】

各工程の反応において塩基を用いる場合、例えば、以下に示す塩基、あるいは実施例に記載されている塩基が用いられる。

50

無機塩基類：水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウムなど；

有機塩基類：トリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、イミダゾール、ピペリジンなど；

金属アルコキシド類：ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなど；

アルカリ金属水素化物類：水素化ナトリウムなど；

金属アミド類：ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなど；

有機リチウム類：n-ブチルリチウムなど。

10

【0162】

各工程の反応において酸または酸性触媒を用いる場合、例えば、以下に示す酸や酸性触媒、あるいは実施例に記載されている酸や酸性触媒が用いられる。

無機酸類：塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸など；

有機酸類：酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸など；

ルイス酸：三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、ヨウ化亜鉛、無水塩化アルミニウム、無水塩化亜鉛、無水塩化鉄など。

【0163】

各工程の反応は、特に記載の無い限り、自体公知の方法、例えば、第5版実験化学講座、13巻～19巻（日本化学会編）；新実験化学講座、14巻～15巻（日本化学会編）；精密有機化学 改訂第2版（L. F. Fieser, Th. Fieser、南江堂）；改訂 有機人名反応 そのしくみとポイント（東郷秀雄著、講談社）；ORGANIC SYNTHESIS Collective Volume I～VII（John Wiley & Sons Inc.）；Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures（Jie Jack Li著、OXFORD UNIVERSITY出版）；Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1～Vol. 14（エルゼビア・ジャパン株式会社）；人名反応に学ぶ有機合成戦略（富岡清監訳、化学同人発行）；コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ（VCH Publishers Inc.）1989年刊などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法に準じて行われる。

20

30

【0164】

各工程において、官能基の保護または脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社2007年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」（Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著）；Thieme社2004年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」（P. J. Kocienski著）などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法に準じて行われる。

40

アルコールなどの水酸基やフェノール性水酸基の保護基としては、例えば、メトキシメチルエーテル、ベンジルエーテル、tert-ブチルジメチルシリルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテルなどのエーテル型保護基；酢酸エステルなどのカルボン酸エステル型保護基；メタンスルホン酸エステルなどのスルホン酸エステル型保護基；tert-ブチルカルボネートなどの炭酸エステル型保護基などが挙げられる。

アルデヒドのカルボニル基の保護基としては、例えば、ジメチルアセタールなどのアセタール型保護基；1, 3-ジオキサンなどの環状アセタール型保護基などが挙げられる。

ケトンのカルボニル基の保護基としては、例えば、ジメチルケタールなどのケタール型保護基；1, 3-ジオキサンなどの環状ケタール型保護基；O-メチルオキシムなどのオ

50

キシム型保護基；N，N－ジメチルヒドラゾンなどのヒドラゾン型保護基などが挙げられる。

カルボキシ基の保護基としては、例えば、メチルエステルなどのエステル型保護基；N，N－ジメチルアミドなどのアミド型保護基などが挙げられる。

チオールの保護基としては、例えば、ベンジルチオエーテルなどのエーテル型保護基；チオ酢酸エステル、チオカルボネート、チオカルバメートなどのエステル型保護基などが挙げられる。

アミノ基や、イミダゾール、ピロール、インドールなどの芳香族ヘテロ環の保護基としては、例えば、ベンジルカルバメートなどのカルバメート型保護基；アセトアミドなどのアミド型保護基；N－トリフェニルメチルアミンなどのアルキルアミン型保護基、メタン

10

スルホンアミドなどのスルホンアミド型保護基などが挙げられる。

保護基の除去は、自体公知の方法、例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N－メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド（例えば、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミド）を使用する方法や還元法などを用いて行うことができる。

【0165】

各工程において、還元反応を行う場合、使用される還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム（DIBAL－H）、水素化ホウ素ナトリウム、水素化

20

【0166】

各工程において、酸化反応を行う場合、使用される酸化剤としては、m－クロロ過安息香酸（mCPBA）、過酸化水素、tert－ブチルヒドロペルオキシドなどの過酸類；過塩素酸テトラブチルアンモニウムなどの過塩素酸塩類；塩素酸ナトリウムなどの塩素酸塩類；亜塩素酸ナトリウムなどの亜塩素酸塩類；過ヨウ素酸ナトリウムなどの過ヨウ素酸塩類；ヨードシルベンゼンなどの高原子価ヨウ素試薬；二酸化マンガン、過マンガン酸カリウムなどのマンガンを含む試薬；四酢酸鉛などの鉛類；クロロクロム酸ピリジニウム（PCC）、二クロム酸ピリジニウム（PDC）、ジョーンズ試薬などのクロムを含む試薬；N－ブロモスクシンイミド（NBS）などのハロゲン化合物類；酸素；オゾン；三酸化硫黄・ピリジン錯体；四酸化オスミウム；二酸化セレン；2，3－ジクロロ－5，6－ジシアノ－1，4－ベンゾキノン（DDQ）などが挙げられる。

30

【0167】

各工程において、ラジカル環化反応を行う場合、使用されるラジカル開始剤としては、アゾビスイソブチロニトリル（AIBN）などのアゾ化合物；4－4’－アゾビス－4－シアノペンタン酸（ACPA）などの水溶性ラジカル開始剤；空気あるいは酸素存在下でのトリエチルホウ素；過酸化ベンゾイルなどが挙げられる。また、使用されるラジカル反

40

【0168】

各工程において、Wittig反応を行う場合、使用されるWittig試薬としては、アルキリデンホスホラン類などが挙げられる。アルキリデンホスホラン類は、自体公知の方法、例えば、ホスホニウム塩と強塩基を反応させることで調製することができる。

【0169】

各工程において、Horner－Emmons反応を行う場合、使用される試薬としては、ジメチルホスホ酢酸メチル、ジエチルホスホ酢酸エチルなどのホスホ酢酸エステル類；アルカリ金属水素化物類、有機リチウム類などの塩基が挙げられる。

50

【0170】

各工程において、Friedel-Crafts反応を行う場合、使用される試薬としては、ルイス酸と酸クロリドとの組み合わせ、あるいはルイス酸とアルキル化剤（例、ハロゲン化アルキル類、アルコール、オレフィン類など）との組み合わせが挙げられる。あるいは、ルイス酸の代わりに、有機酸や無機酸を用いることもでき、酸クロリドの代わりに、無水酢酸などの酸無水物を用いることもできる。

【0171】

各工程において、芳香族求核置換反応を行う場合、試薬としては、求核剤（例、アミン類、2-ピリドン、イミダゾールなど）と塩基（例、有機あるいは無機塩基類など）が用いられる。

10

【0172】

各工程において、カルボアニオンによる求核付加反応、カルボアニオンによる求核1,4-付加反応（Michael付加反応）、あるいはカルボアニオンによる求核置換反応を行う場合、カルボアニオンを発生するために用いる塩基としては、有機リチウム類、金属アルコキシド類、無機塩基類、有機塩基類などが挙げられる。

【0173】

各工程において、Grignard反応を行う場合、Grignard試薬としては、フェニルマグネシウムブロミドなどのアリールマグネシウムハライド類；メチルマグネシウムブロミドなどのアルキルマグネシウムハライド類が挙げられる。Grignard試薬は、自体公知の方法、例えばエーテルあるいはテトラヒドロフランを溶媒として、ハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アリールと、金属マグネシウムとを反応させることにより調製することができる。

20

【0174】

各工程において、Knoevenagel縮合反応を行う場合、試薬としては、二つの電子求引基に挟まれた活性メチレン化合物（例、マロン酸、マロン酸ジエチル、マロノニトリルなど）および塩基（例、有機塩基類、金属アルコキシド類、無機塩基類）が用いられる。

【0175】

各工程において、Vilsmeier-Haack反応を行う場合、試薬としては、塩化ホスホリルとアミド誘導体（例、N,N-ジメチルホルムアミドなど）が用いられる。

30

【0176】

各工程において、アルコール類、アルキルハライド類、スルホン酸エステル類のアジド化反応を行う場合、使用されるアジド化剤としては、ジフェニルホスホリルアジド（DPPA）、トリメチルシリルアジド、アジ化ナトリウムなどが挙げられる。例えば、アルコール類をアジド化する場合、ジフェニルホスホリルアジドと1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU）を用いる方法やトリメチルシリルアジドとルイス酸を用いる方法などがある。

【0177】

各工程において、還元的アミノ化反応を行う場合、使用される還元剤としては、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素、ギ酸などが挙げられる。基質がアミン化合物の場合は、使用されるカルボニル化合物としては、パラホルムアルデヒドの他、アセトアルデヒドなどのアルデヒド類、シクロヘキサノンなどのケトン類が挙げられる。基質がカルボニル化合物の場合は、使用されるアミン類としては、アンモニア、メチルアミンなどの1級アミン；ジメチルアミンなどの2級アミンなどが挙げられる。

40

【0178】

各工程において、光延反応を行う場合、試薬としては、アゾジカルボン酸エステル類（例、アゾジカルボン酸ジエチル（DEAD）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（DIAD）など）およびトリフェニルホスフィンが用いられる。その他、試薬として（シアノメチレン）トリブチルホスホラン（CMBP）や（シアノメチレン）トリメチルホスホラン

50

(C M M P) などを用いてもよい。

【0179】

各工程において、エステル化反応、アミド化反応、あるいはウレア化反応を行う場合、使用される試薬としては、酸クロリド、酸ブロミドなどのハロゲン化アシル体；酸無水物、活性エステル体、硫酸エステル体など活性化されたカルボン酸類が挙げられる。カルボン酸の活性化剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(W S C D)などのカルボジイミド系縮合剤；4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド-n-ハイドレート(D M T-MM)などのトリアジン系縮合剤；1, 1-カルボニルジイミダゾール(C D I)などの炭酸エステル系縮合剤；ジフェニルリン酸アジド(D P P A)；ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリスジメチルアミノホスホニウム塩(B O P 試薬)；ヨウ化2-クロロ-1-メチル-ピリジニウム(向山試薬)；塩化チオニル；クロロギ酸エチルなどのハロギ酸低級アルキル；O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(H A T U)；硫酸；あるいはこれらの組み合わせなどが挙げられる。カルボジイミド系縮合剤を用いる場合、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(H O B t)、N-ヒドロキシコハク酸イミド(H O S u)、ジメチルアミノピリジン(D M A P)などの添加剤をさらに反応に加えてもよい。

10

【0180】

各工程において、カップリング反応を行う場合、使用される金属触媒としては、酢酸パラジウム(I I)、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(I I)、ジクロロビス(トリエチルホスフィン)パラジウム(I I)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、塩化1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(I I)などのパラジウム化合物；テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(0)などのニッケル化合物；塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I I I)などのロジウム化合物；コバルト化合物；酸化銅、ヨウ化銅(I)などの銅化合物；白金化合物などが挙げられる。さらに反応に塩基を加えてもよく、このような塩基としては、無機塩基類などが挙げられる。

20

【0181】

各工程において、チオカルボニル化反応を行う場合、チオカルボニル化剤としては、代表的には五硫化二リンが用いられるが、五硫化二リンの他に、2, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 3, 2, 4-ジチアジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド(L a w e s s o n 試薬)などの1, 3, 2, 4-ジチアジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド構造を持つ試薬を用いてもよい。

30

【0182】

各工程において、W o h l-Z i e g l e r 反応を行う場合、使用されるハロゲン化剤としては、N-ヨードコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド(N B S)、N-クロロコハク酸イミド(N C S)、臭素、塩化スルフリルなどが挙げられる。さらに、熱、光、過酸化ベンゾイル、アゾビスイソブチロニトリルなどのラジカル開始剤を反応に加えることで、反応を加速させることができる。

40

【0183】

各工程において、ヒドロキシ基のハロゲン化反応を行う場合、使用されるハロゲン化剤としては、ハロゲン化水素酸と無機酸の酸ハロゲン化物、具体的には、塩素化では、塩酸、塩化チオニル、オキシ塩化リンなど、臭素化では、48%臭化水素酸などが挙げられる。また、トリフェニルホスフィンと四塩化炭素または四臭化炭素などとの作用により、アルコールからハロゲン化アルキル体を得る方法を用いてもよい。あるいは、アルコールをスルホン酸エステルに変換の後、臭化リチウム、塩化リチウムまたはヨウ化ナトリウムと反応させるような2段階の反応を経てハロゲン化アルキル体を合成する方法を用いてもよい。

50

【0184】

各工程において、Arbuzov反応を行う場合、使用される試薬としては、プロモ酢酸エチルなどのハロゲン化アルキル類；トリエチルホスファイトやトリ（イソプロピル）ホスファイトなどのホスファイト類が挙げられる。

【0185】

各工程において、スルホン酸エステル化反応を行う場合、使用されるスルホニル化剤としては、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホン酸無水物、p-トルエンスルホン酸無水物などが挙げられる。

【0186】

各工程において、加水分解反応を行う場合、試薬としては、酸または塩基が用いられる。また、tert-ブチルエステルの酸加水分解反応を行う場合、副生するtert-ブチルカチオンを還元的にトラップするためにギ酸やトリエチルシランなどを加えることがある。

10

【0187】

各工程において、脱水反応を行う場合、使用される脱水剤としては、硫酸、五酸化ニリン、オキシ塩化リン、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、アルミナ、ポリリン酸などが挙げられる。

【0188】

化合物（I）は、以下に示す反応式あるいはこれらに準ずる方法に従い製造することができる。化合物（I）の原料は、市販品であってもよく、あるいは自体公知の方法により製造してもよい。反応式中の各一般式における略号は、特に記載の無い限り、それぞれ上記と同義である。

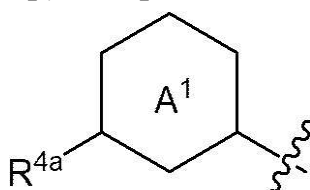
20

【0189】

化合物（I）における R^1 が、

【0190】

【化31】



30

【0191】

で表される基である化合物（Ia）は、化合物（1）より以下の方法で製造することができる。式中、 L^1 および L^2 は、それぞれ独立して、脱離基を、 R^{101} 、 R^{12} および R^{13} は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示し、その他の記号は前記と同義である。

【0192】

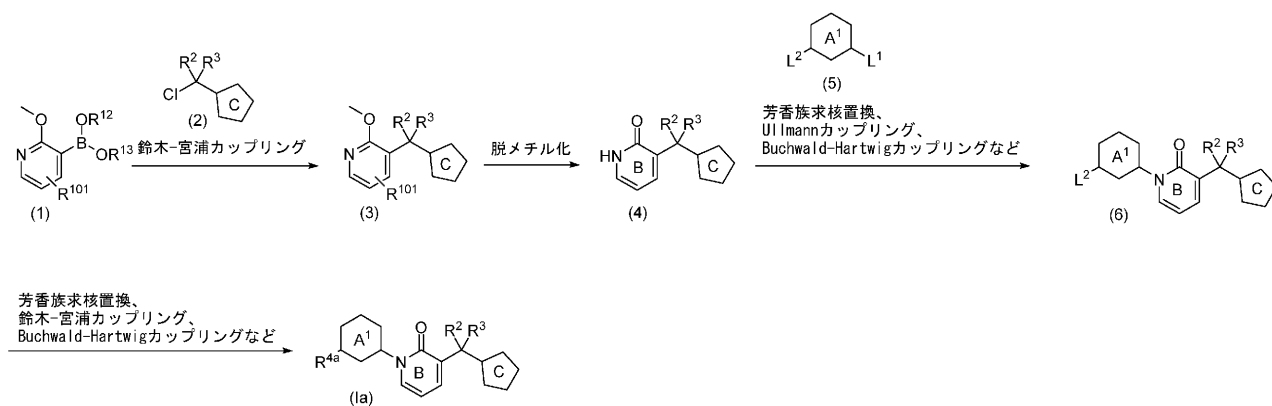
L^1 または L^2 で示される「脱離基」としては、ハロゲン原子、ニトロ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基（例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ）、 C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基（例えば、ベンゼンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ）等が挙げられる。

40

R^{101} で示される「置換基」としては、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基等が挙げられる。 R^{12} または R^{13} で示される「置換基」としては、 C_{1-6} アルキル基等が挙げられ、 R^{12} および R^{13} は、隣接するホウ素原子とともに、さらに置換されていてもよい環を形成してもよい（例えば、BOR¹²OR¹³がジメトキシボラン、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル）。

【0193】

【化 3 2】



10

【0194】

化合物(3)は、化合物(1)と化合物(2)の鈴木-宮浦カップリング反応により製造することができる。

化合物(4)は、化合物(3)の脱メチル化反応により製造することができる。脱メチル化試薬としては、ピリジン塩酸塩、塩化トリメチルシリルとヨウ化ナトリウムの組み合わせなどが挙げられる。また上記「保護基の除去」に記載されたものが挙げられる。

化合物(6)は、化合物(4)と化合物(5)の芳香族求核置換反応、Ullmannカップリング反応、Buchwald-Hartwigカップリング反応など各種カップリング反応により製造することができる。

20

化合物(1a)は、化合物(6)の芳香族求核置換反応、鈴木-宮浦カップリング反応、Buchwald-Hartwigカップリング反応など各種カップリング反応により製造することができる。

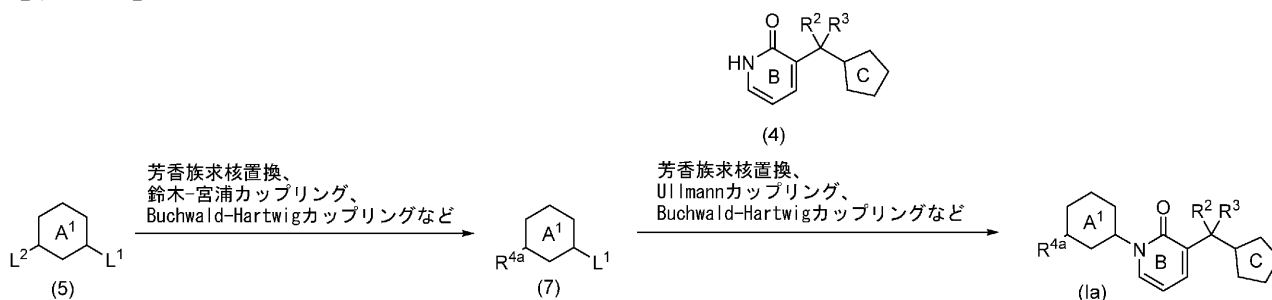
化合物(1a)は、自体公知の方法に従ってさらに変換することもできる。

【0195】

化合物(1a)は、化合物(5)より以下の方法でも製造することができる。各記号は前記と同義である。

【0196】

【化 3 3】



30

【0197】

化合物(7)は、化合物(5)の芳香族求核置換反応、鈴木-宮浦カップリング反応、Buchwald-Hartwigカップリング反応など各種カップリング反応により製造することができる。

40

化合物(1a)は、化合物(7)と化合物(4)の芳香族求核置換反応、Ullmannカップリング反応、Buchwald-Hartwigカップリング反応など各種カップリング反応により製造することができる。

【0198】

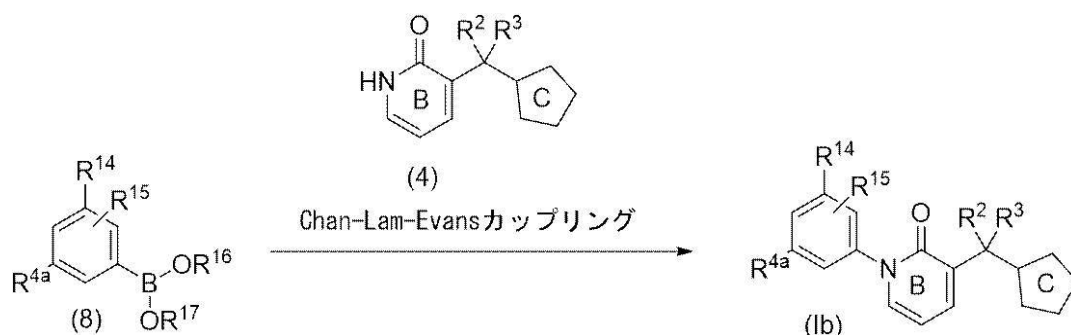
化合物(1a)における環A¹が置換基R¹⁴およびR¹⁵を有するベンゼン環である化合物(1b)は、化合物(8)と化合物(4)のChan-Lam-Evansカップリング反応により製造することができる。式中、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷は、それぞれ独立して、水素原子または置換基を示し、その他の記号は前記と同義である。

50

R^{14} または R^{15} で示される「置換基」としては、環 A^1 の「置換基」として例示したものが挙げられる。 R^{16} または R^{17} で示される「置換基」としては、 C_{1-6} アルキル基等が挙げられ、 R^{16} および R^{17} は、隣接するホウ素原子とともに、さらに置換されていてもよい環を形成してもよい（例えば、 $BOR^{16}OR^{17}$ がジメトキシボラン、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）。

【0199】

【化34】



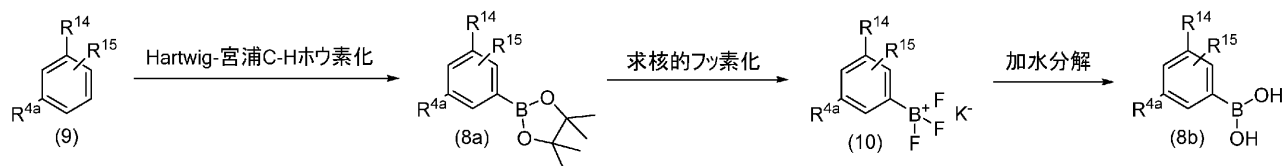
10

【0200】

化合物(8)のうち、化合物(8a)および化合物(8b)は、化合物(9)より以下の方法で製造することができる。各記号は前記と同義である。

【0201】

【化35】



20

【0202】

化合物(8a)は、化合物(9)のHartwig-宮浦C-Hホウ素化反応により製造することができる。使用される金属触媒としては、ジ-μ-メトキシビス(1,5-シクロオクタジエン)ジイリジウム(I)などが挙げられる。

30

化合物(10)は、化合物(8a)の求核的フッ素化反応により製造することができる。求核的フッ素化反応の試薬としては、フッ化水素カリウムなどが挙げられる。

化合物(8b)は、化合物(10)の加水分解反応により製造することができる。加水分解反応の試薬としては、塩化トリメチルシリル、水酸化リチウムなどが挙げられる。

【0203】

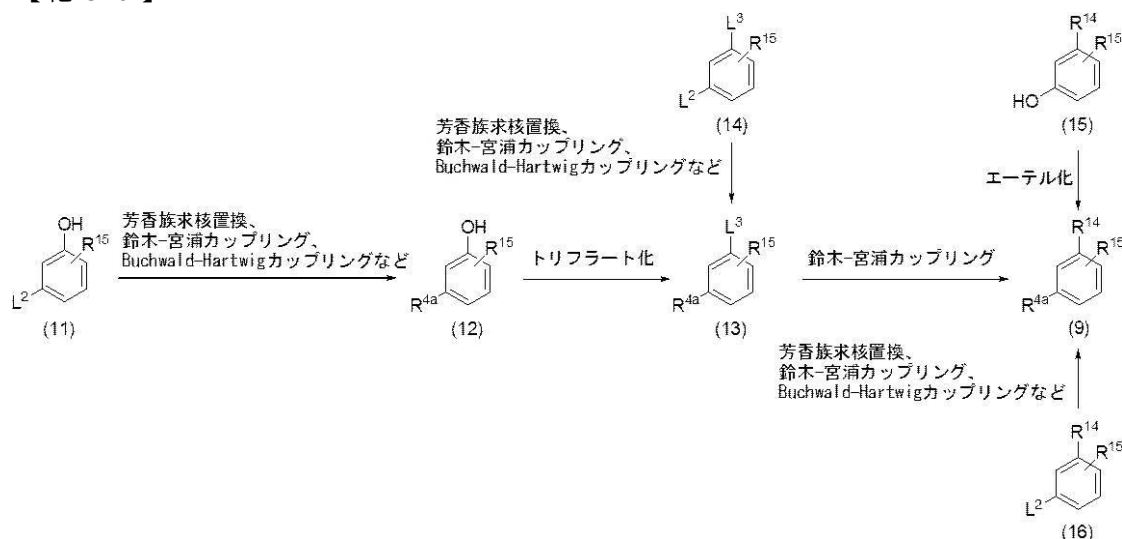
化合物(9)は、化合物(11)、化合物(14)、化合物(15)または化合物(16)より以下の方法で製造することができる。式中、 L^3 は脱離基を示し、その他の記号は前記と同義である。

L^3 で示される「脱離基」としては、上記 L^1 または L^2 で示される「脱離基」として例示したものが挙げられる。

40

【0204】

【化 3 6】



10

【0205】

化合物(12)は、化合物(11)の芳香族求核置換反応、鈴木-宮浦カップリング反応、Buchwald-Hartwigカップリング反応など各種カップリング反応により製造することができる。

化合物(13)は、化合物(12)のトリフラート化反応により製造することができる(L^3 はトルフルオロメタンスルホニルオキシ基)。

20

化合物(13)は、化合物(14)の芳香族求核置換反応、鈴木-宮浦カップリング反応、Buchwald-Hartwigカップリング反応など各種カップリング反応によっても製造することができる。

化合物(9)は、化合物(13)の鈴木-宮浦カップリング反応により製造することができる。

化合物(9)は、化合物(15)のエーテル化反応によっても製造することができる。

化合物(9)は、化合物(16)の芳香族求核置換反応、鈴木-宮浦カップリング反応、Buchwald-Hartwigカップリング反応など各種カップリング反応によっても製造することができる。

30

化合物(9)は、自体公知の方法に従ってさらに変換することもできる。

【0206】

化合物(5)における環 A^1 が、置換基 OR^{16} を有するピリジン環である化合物(5a)は、化合物(17)とアルコール： $R^{16}OH$ との芳香族求核置換反応により製造することができる。式中、 R^{16} は置換基を示し、その他の記号は前記と同義である。

R^{16} で示される「置換基」としては、ベンジル基などが挙げられる。

【0207】

【化 3 7】



40

【0208】

化合物(1)、(4)、(5)、(11)および(14)～(17)は、市販品として入手できるか、あるいは自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って、もしくは実施例記載の方法で製造することができる。

【0209】

このようにして得られた化合物(I)において、分子内の官能基は、自体公知の化学反応を組み合わせることにより目的の官能基に変換することもできる。ここで、化学反応の

50

例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、アシル化反応、ウレア化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、脱保護反応等が挙げられる。

【0210】

上記製造法において、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、カルボニル基またはメルカプト基を有する場合、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。

【0211】

化合物（I）の配置異性体（E，Z体）については異性化が生じた時点で、例えば、抽出、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの通常の分離手段により単離、精製することができ、純粋な化合物を製造することができる。また、新実験化学講座14（日本化学会編）、第251ないし253頁、第4版実験化学講座19（日本化学会編）、第273ないし274頁記載の方法およびそれに準じる方法に従って、加熱、酸触媒、遷移金属錯体、金属触媒、ラジカル種触媒、光照射あるいは強塩基触媒などにより二重結合の異性化を進行させ、対応する純粋な異性体を得ることもできる。

【0212】

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

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

なお、化合物（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、コンフォーマーなどとして存在する場合には、所望により、前記分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物（I）がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりd体およびl体、あるいはS体およびR体に分離することができる。

【0213】

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

【0214】

塩である化合物（I）は、それ自体公知の手段に従い、例えば化合物（I）が塩基性化合物である場合には無機酸又は有機酸を加えることによって、あるいは化合物（I）が酸性化合物である場合には有機塩基または無機塩基を加えることによって製造することができる。

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

【0215】

本明細中、GPR139受容体拮抗作用は、GPR139受容体逆作動作用を含む。GPR139受容体拮抗作用を有する化合物は、好ましくは、GPR139受容体逆作動作用を有する化合物である。

GPR139受容体逆作動作用は、例えば、後述の試験例で詳述するように、イノシトールリン酸（本明細書中、IP₁と略記することがある）（GPR139におけるシグナル伝達下流のセカンドメッセンジャーであるイノシトール三リン酸（本明細書中、IP₃と

10

20

30

40

50

略記することがある)の代謝産物)の産生量低下あるいは産生量阻害によっても確認することが期待される。

【0216】

化合物(I)は、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど)に対して、後述する各種疾患の予防または治療剤、または診断薬として用いることができ得る。化合物(I)は、例えば、

(1)精神疾患[例、うつ病、大うつ病、抑うつエピソード、小うつ病性障害、双極性うつ病、気分変調性障害、持続性抑うつ障害、情動障害(例、季節性情動障害等)、再発性うつ病、産後うつ病、ストレス性障害、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、躁病または混合気分エピソード、軽躁気分エピソード、非定型な特徴を伴ううつ病エピソード、憂鬱な特徴を伴ううつ病エピソード、緊張性の特徴を伴ううつ病エピソード、脳卒中後のうつエピソード、無快楽症(anhedonia)を伴ううつ病、無快楽症を伴う大うつ病、無快楽症を伴う小うつ病性障害、無快楽症を伴う双極性うつ病、無快楽症を伴う気分変調性障害、無快楽症を伴う持続性抑うつ障害、無快楽症を伴う情動障害、無快楽症を伴う再発性うつ病、無快楽症を伴う産後うつ病、無快楽症を伴うストレス性障害、無快楽症を伴う双極性障害、無快楽症を伴う統合失調症、無快楽症を伴う不安障害、無快楽症を伴う気分障害、無快楽症を伴うアルツハイマー病、無快楽症を伴うレビー小体型認知症、無快楽症を伴うパーキンソン病、無快楽症を伴うハンチントン病、無快楽症を伴う無快楽症を伴う治療抵抗性大うつ病、無快楽症を伴う治療抵抗性双極性障害、うつ症状、躁病、躁病エピソード、軽躁病エピソード、躁病様エピソード、軽躁病様エピソード、せん妄、認知症周辺症状(精神症状もしくは行動異常)、不安、全般性不安障害、不安症候群、気分障害、気分循環性障害、月経前不快気分障害、全般性不安障害、不安症候群、パニック障害、恐怖症、社会性恐怖症、社会性不安障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス症候群、心的外傷後ストレス障害、統合失調感情障害、妄想型またはうつ病型の統合失調感情障害、妄想型の人格障害、トゥレット症候群、自閉症スペクトラム障害、脆弱X症候群、レット症候群、適応障害、双極性障害(I型双極性障害およびII型双極性障害を含む)、神経症、薬物依存症、統合失調症(例、陽性症状、陰性症状、認知機能障害、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)、統合失調症スペクトラム障害、運動障害、精神遅滞、偏執傾向、統合失調症様障害、緊張症、神経症、疲労感、慢性疲労症候群、気力の減退、不安神経症、強迫神経症、恐慌性障害、てんかん、不安症状、不快精神状態、情緒異常、感情循環気質、神経過敏症、失神、耽溺、性欲低下、注意欠陥多動性障害(ADHD)、精神病性大うつ病、難治性大うつ病、治療抵抗性うつ病、治療抵抗性大うつ病、大うつ病における認知機能障害、治療抵抗性双極性障害、抑うつ症候群、かんしゃく、体重増加、体重減少、精神運動焦燥、精神運動制止、無価値観、罪責感、思考力や集中力の減退、自殺念慮、自殺企図、メランコリア、精神病性障害(例、短期精神病性障害、共有精神病性障害)、肥満症により誘発される精神病、妄想性障害、ヌーナン症候群、アンジェルマン症候群、プラダー・ウィリー症候群、ベックウィズ・ヴィーディマン症候群、シルバー・ラッセル症候群、結節性硬化症、ウィリアムズ症候群、カルマン症候群、ルビンスタイン・タイビー症候群、食行動障害および摂食障害群、摂食障害、異食症、反芻症、回避・制御性食物摂取症、無食欲症、神経性無食欲症(神経性やせ症、拒食症)、心因性食思不振、非定型神経性無食欲症、過食症、神経性過食症(神経性大食症)、神経性食欲亢進、非定型神経性過食症、過食性障害、心因性過食、心因性妊娠嘔吐、心因性嘔吐]

(2)神経変性疾患[例、アルツハイマー病、アルツハイマー型老人性認知症、パーキンソン病、ハンチントン病、ハンチントン病に付随する認知症、多発脳梗塞性認知症、前頭側頭型認知症、パーキンソン型認知症、パーキンソン型前頭側頭認知症、アルコール性認知症または他の薬物関連認知症、頭蓋内腫瘍または脳外傷に付随する認知症、脳外傷に付随する神経変性、脳卒中に付随する神経変性、脳梗塞に付随する神経変性、低血糖に付随する神経変性、てんかん発作に付随する神経変性、神経毒中毒症に付随する神経変性、多系統萎縮症、脊髄損傷、エイズ関連認知症、進行性核上麻痺、ピック症候群、ニーマン-

10

20

30

40

50

ピック症候群、大脳皮質基底核変性症、ダウン症、血管性認知症（VaD）（例、多発脳梗塞性認知症、戦略的な部位の単一病変によるVaD、小血管病変性認知症、低灌流性VaD、脳出血性VaD、慢性硬膜下血腫等）、脳炎後パーキンソン症候群、レヴィー小体型認知症、H I V性認知症、筋萎縮性脊髄側索硬化症（A L S）、運動神経原性疾患（M N D）、クロイツフェルト・ヤコブ病又はプリオン病、脳性麻痺、多発性硬化症、ニューロミオパチー]

（３）健忘障害、軽度認知障害、学習障害〔例、読字障害、算数障害、書字表出障害〕、または加齢に伴う認知・記憶障害〔例、加齢性記憶障害、老人性認知症〕

（４）睡眠障害〔例、内在因性睡眠障害（例、精神生理性不眠等）、外在因性睡眠障害、概日リズム障害（例、時間帯域変化症候群（時差ボケ）、交代勤務睡眠障害、不規則型睡眠覚醒パターン、睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群、非２４時間睡眠覚醒等）、睡眠時随伴症（例、ノンレム睡眠からの覚醒障害（例、睡眠時遊行症型、睡眠時驚愕症型等））、悪夢障害、レム睡眠障害、レストレスレッグス症候群等）、内科又は精神科障害（例、慢性閉塞性肺疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳血管性痴呆、統合失調症、うつ病、不安神経症）に伴う睡眠障害、ストレス性不眠症、不眠症、不眠性神経症、睡眠時無呼吸症候群（例、閉塞性睡眠時無呼吸、中枢性睡眠時無呼吸等）、睡眠時関連低換気（例、原発性肺泡低換気症候群、先天性中枢性低換気症候群等）、ナルコレプシー、カタプレキシー、過眠障害〕

（５）薬物依存症（物質関連障害、物質依存症）〔例、物質使用障害（例、アルコール依存、大麻（合成カンナビノイドを含む）依存、幻覚薬（例、ケタミン、フェンシクリジン等）依存、吸入剤依存、オピオイド依存、鎮痛薬依存、睡眠薬依存、抗不安薬依存、精神刺激薬（例、アンフェタミン型物質、コカイン、カチノン、合成カチノン、NMDA、NMDA関連薬（例、MDA等）等）依存、カフェイン依存、タバコ依存、ニコチン依存、アルコール使用障害、大麻（合成カンナビノイドを含む）使用障害、幻覚薬使用障害、吸入剤使用障害、オピオイド使用障害、鎮痛薬使用障害、睡眠薬使用障害、抗不安薬使用障害、精神刺激薬使用障害、カフェイン使用障害、タバコ使用障害、ニコチン使用障害等）、物質誘発性障害（例、アルコール中毒、アルコール離脱、カフェイン中毒、カフェイン離脱、大麻（合成カンナビノイドを含む）中毒、大麻（合成カンナビノイドを含む）離脱、幻覚薬中毒、幻覚薬持続性知覚障害、吸入剤中毒、オピオイド中毒、オピオイド離脱、鎮痛薬中毒、睡眠薬中毒、抗不安薬中毒、鎮痛薬離脱、睡眠薬離脱、抗不安薬離脱、精神刺激薬中毒、精神刺激薬離脱、カフェイン離脱、タバコ離脱、ニコチン離脱、物質（例、アルコール、カフェイン、大麻（合成カンナビノイドを含む）、幻覚剤、吸入剤、オピオイド、鎮痛剤、睡眠薬、抗不安薬、精神刺激薬、カフェイン、タバコ、ニコチン等）誘発性精神疾患（例、精神病性障害、双極性障害および関連障害、抑うつ障害、不安症、脅迫症および関連症、睡眠障害、性機能不全、せん妄、神経認知障害等）、急性中毒、有害な使用（例、抗うつ薬乱用、薬物誤用、薬物乱用等）、依存症候群（例、薬物依存、非麻薬性鎮痛剤依存症等）、離脱状態（例、薬物禁断症候群等）、せん妄を伴う離脱状態、精神病性障害（例、中毒性精神病、ステロイド精神病等）、健忘症候群、残遺性及び遅発性の精神病性障害（例、薬物嗜癖抑うつ状態等）、向精神薬副作用、中毒性精神障害、薬物性精神障害、薬物嗜好、薬物恐怖症、薬物狂、薬物離脱〕

（６）麻酔薬、外傷性疾患、又は神経変性疾患等に起因する呼吸抑制

（７）疼痛〔例、心因性疼痛（身体表現性障害、疼痛性障害、身体化障害、心気症、転換性障害、うつを伴う慢性痛、心因性舌痛症、心因性頭痛、心因性背部痛、心因性腹痛、神経性耳痛、身体型疼痛障害、精神痛、心因性性交疼痛症）、炎症性疼痛、急性疼痛、癌性持続痛、癌性突出痛、癌性疼痛、持続痛、身体痛、突出痛、慢性疼痛（例、難治性疼痛、開胸術後疼痛症候群、末梢神経障害性疼痛、末梢性神経障害性疼痛、神経障害性疼痛、中枢神経障害性疼痛、中枢性神経障害性疼痛、中枢性脳卒中後疼痛等）、圧痛、全身痛、鈍痛、皮膚疼痛症、放散痛、頭痛（例、炎症性頭痛、顔面痛、後頭部痛、歯性顔面痛、習慣性頭痛、神経痛性頭痛、前頭部痛、側頭部痛、頭頸部痛、頭重感、頭頂部痛、発作性頭痛、頬部痛、牽引性頭痛、口腔内灼熱症候群、一次性頭痛、精神疾患による頭痛、片頭痛、

10

20

30

40

50

慢性群発頭痛、群発頭痛、三叉神経・自律神経性頭痛、反復性群発頭痛、発作性片側頭痛、反復性発作性片側頭痛、慢性発作性片側頭痛、短時間持続性片側神経痛様頭痛発作、血管性頭痛、筋収縮性頭痛、緊張型頭痛、反復性緊張型頭痛、慢性緊張型頭痛、外傷性頭痛、慢性外傷後頭痛、薬物乱用頭痛、スルーダー神経痛、トロサ・ハント症候群、眼性頭痛、混合性頭痛、持続性片側頭痛、一次性咳嗽性頭痛、一次性運動時頭痛、性行為に伴う一次性頭痛、寒冷刺激による頭痛、一次性雷鳴頭痛、一次性穿刺様頭痛、貨幣状頭痛、睡眠時頭痛、新規発症持続性連日性頭痛、てんかん発作による頭痛、高血圧性頭痛、鼻・副鼻腔疾患による頭痛、緊張性頭痛等）、三叉神経障害（例、三叉神経痛、非定型顔面痛、三叉神経過敏症、三叉神経ニューロパチー等）、舌咽神経障害（例、舌咽神経痛等）、迷走神経障害（例、上喉頭神経痛、迷走神経痛等）、舌下神経障害、多発性脳神経障害、帯状疱疹後神経痛、帯状疱疹後三叉神経痛、帯状疱疹後多発性ニューロパシー、神経痛性筋萎縮症、幻肢痛、断端神経痛、求心路遮断痛、腰椎坐骨神経痛、上肢の単ニューロパシー（例、正中神経神経痛、尺骨神経痛等）、下肢の単ニューロパシー（例、異常感覚性大腿痛等）、肋骨ニューロパシー（例、肋間神経痛等）、神経障害性疼痛、糖尿病性神経障害性疼痛、糖尿病性神経痛（例、1型糖尿病性神経痛、2型糖尿病性神経痛等）、心臓神経痛、持続性身体表現性疼痛障、流行性胸膜痛、自律神経反射性疼痛、脊髄痛、腰椎穿刺後頭痛、眼痛、耳痛、視床痛、咽頭痛、鼻痛、歯痛、顎痛、舌痛症、直腸痛、関節痛、腰痛、脊椎痛、筋肉痛、神経痛」、

（8）外傷性脳損傷およびそれに伴う障害あるいは合併症、脳震盪後症候群、乳児のゆさぶられ症候群、脳卒中、加齢黄斑変性、眼球口蓋振戦、痙攣、脳梗塞、脳出血、難聴、放射線性嗜眠症候群、神経性食欲不振、摂食障害、神経性無食欲症、過食症、その他の摂食障害、ギャンブル依存症、ゲーム依存症、肥満、糖尿病、筋肉痙攣、メニエール病、自律神経失調症、脱毛症、緑内障、高血圧、心臓病、頻脈、心不全、過呼吸、気管支喘息、無呼吸、乳幼児突然死症候群、炎症性疾患、アレルギー疾患、インポテンス、更年期障害、不妊症、癌、H I V感染による免疫不全症候群、自己免疫性脳炎（例、自己免疫性辺縁系脳炎）、ストレスによる免疫不全症候群、脳脊髄膜炎、末端肥大症、失禁、メタボリック・シンドローム、骨粗しょう症、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、ストレス性胃腸障害、嘔吐、消化性潰瘍、下痢、便秘、術後イレウス等の疾患の予防または治療剤として有用であることが期待される。

【0217】

化合物（I）は、優れたG P R 1 3 9受容体拮抗作用（好ましくは、G P R 1 3 9受容体逆作動作用）を有するので、上記疾患に対して優れた予防・治療効果が期待できる。特に、うつ病、アルツハイマー病、統合失調症、薬物依存症、睡眠障害、疼痛、注意欠陥多動性障害等に対して優れた予防・治療効果が期待できる。

【0218】

化合物（I）は、プロドラッグとして用いてもよい。

【0219】

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）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）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）に変化する化合物をいう。

【0220】

化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）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（I）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-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；化合物（I）のヒドロキシル基がアシル化、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（I）のヒドロキシル基がアセチル化、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(I)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(I)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-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)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(I)から製造することができる。また、化合物(I)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(I)に変化するものであってもよい。

10

【0221】

化合物(I)は、体内動態(例、血中薬物半減期、脳内移行性、代謝安定性)に優れ、毒性が低く(例えば、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、薬物相互作用、癌原性等の点から医薬として、より優れている)、そのまま医薬として、又は薬学的に許容される担体等と混合された医薬組成物として、哺乳動物(例えば、ヒト、サル、ウシ、ウマ、ブタ、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ヒツジ、ヤギ等)に対して、経口的、又は非経口的に安全に投与できる。「非経口」には、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、腔内、腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位などへの投与及び直接的な病巣への投与を含む。

【0222】

化合物(I)の投与量は、投与ルート、症状などによって異なるが、例えば、うつ病の患者(成人、体重40~80kg、例えば60kg)に経口投与する場合、例えば1日0.001~1000mg/kg体重、好ましくは1日0.01~100mg/kg体重、さらに好ましくは1日0.1~10mg/kg体重である。この量を1日1回~3回に分けて投与することができる。

20

【0223】

化合物(I)を含有する医薬は、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、化合物(I)を単独で、又は化合物(I)と薬学的に許容される担体とを混合した医薬組成物として使用することができる。化合物(I)を含有する医薬は、例えば錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、パッカル錠等を含む)、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)、トロッチ剤、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、腔坐剤)、ペレット、経鼻剤、経肺剤(吸入剤)、点眼剤等として、経口的又は非経口的(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、病巣等)に安全に投与することができる。

30

【0224】

前記の「薬学的に許容される担体」としては、製剤素材(starting material)として慣用されている各種の有機あるいは無機担体がいられる。例えば、固形製剤においては、賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤等がいられ、液状製剤においては、溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、及び無痛化剤等がいられる。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることもできる。

40

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

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、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、

50

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ナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、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、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-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、アルコール、プロピレングリコール、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、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等が挙げられる。

10

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。

20

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、フェニルエチルアルコール、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。

【0225】

医薬組成物は、剤型、投与方法、担体などにより異なるが、化合物(I)を製剤全量に対して通常0.01~100% (w/w)、好ましくは0.1~95% (w/w)の割合で添加することにより、常法に従って製造することができる。

30

【0226】

化合物(I)は、他の活性成分(以下、併用薬物と略記する)と併用してもよい。

【0227】

併用薬物としては、例えば、以下が挙げられる。アセチルコリンエステラーゼ阻害剤(例、ドネベジル、リバスチグミン、ガランタミン、ザナベジル)、 β アミロイド蛋白産生、分泌、蓄積、凝集および/または沈着抑制剤、 β セクレターゼ阻害剤(例、6-(4-ビフェニル)メトキシ-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]テトラリン、6-(4-ビフェニル)メトキシ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン、6-(4-ビフェニル)メトキシ-2-(N,N-ジプロピルアミノ)メチルテトラリン、2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)メトキシテトラリン、6-(4-ビフェニル)メトキシ-2-[2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル]テトラリン、2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-(4'-メチルビフェニル-4-イル)メトキシテトラリン、2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)メトキシテトラリン、6-(2',4'-ジメトキシビフェニル-4-イル)メトキシ-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]テトラリン、6-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)フェニル]メトキシ-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]テトラリン、6-(3',4'-ジメトキシビフェニル-4-イル)メトキシ-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]テトラリン、その光学活性体、その塩およびその水和物、OM99-2(国際公開01/00663)、 γ セクレターゼ阻害作用剤、 β

40

50

アミロイド蛋白凝集阻害作用剤（例、PTI-00703、Tramiprosate、PPI-368（特表平11-514333）、PPI-558（特表2001-500852）、SKF-74652（2-(4-Methoxyphenyl)-3-[4-[3-(diethylamino)propoxy]benzoyl]-5-chlorobenzofuran, Biochem. J. (1999), 340(1), 283-289））、βアミロイドワクチン、βアミロイド分解酵素等、脳機能賦活薬（例、アニラセタム、ニセルゴリン）、他のパーキンソン病治療薬〔（例、ドーパミン受容体作動薬（例、L-ドーパ、プロモクリプチン、パーゴライド、タリベキソール、プラミベキソール、カベルゴリン、アマンタジン）、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬（例、デプレニル、セルジリン（セレギリン）、レマセミド、リルゾール）、抗コリン剤（例、トリヘキシフェニジル、ビペリデン）、COMT阻害剤（例、エンタカボン）〕、筋萎縮性側索硬化症治療薬（例、リルゾール等、神経栄養因子）、痴呆の進行に伴う異常行動、徘徊等の治療薬（例、鎮静剤、抗不安剤）、アポトーシス阻害薬（例、CPI-1189、Emricasan、CEP-1347）、神経分化・再生促進剤（例、レテプリニム、キサリプローデン（Xaliproden; SR-57746-A）、SB-216763、Y-128、VX-853、prosaptide、5, 6-ジメトキシ-2-[2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル] イソインドリン、5, 6-ジメトキシ-2-[3-(4-イソプロピルフェニル)-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル] イソインドリン、6-[3-(4-イソプロピルフェニル)-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-6, 7-ジヒドロ-5H-[1, 3] ジオキソロ[4, 5-f] イソインドールおよびその光学活性体、塩、水和物）、非ステロイド系抗炎症薬（メロキシカム、テノキシカム、インドメタシン、イブプロフェン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン、インドメタシン等）、ステロイド薬（デキサメサゾン、ヘキセストロール、酢酸コルチゾン等）、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）、抗サイトカイン薬（例、TNF阻害薬、MAPキナーゼ阻害薬）、尿失禁・頻尿治療剤（例、塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、塩酸プロピペリン）、ホスホジエステラーゼ阻害薬（例、（クエン酸）シルデナフィル）、ドーパミン作動薬（例、アポモルフィン）、抗不整脈薬（例、メキシレチン）、性ホルモンまたはその誘導体（例、プロゲステロン、エストラジオール、安息香酸エストラジオール）、骨粗鬆症治療剤（例、アルファカルシドール、カルシトリオール、エルカトニン、サケカルシトニン、エストリオール、イブリフラボン、パミドロン酸二ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、インカドロン酸二ナトリウム）、副甲状腺ホルモン（PTH）、カルシウム受容体拮抗薬、不眠症治療薬（例、ベンゾジアゼピン系薬剤、非ベンゾジアゼピン系薬剤、メラトニン作動薬、オレキシン受容体拮抗薬）、統合失調症治療薬（例、ハロペリドールなどの定型抗精神病薬；クロザピン、オランザピン、リスペリドン、アリピプラゾールなどの非定型抗精神病薬；代謝型グルタミン酸受容体またはイオンチャネル共役型グルタミン酸受容体に作用する薬剤；ホスホジエステラーゼ阻害薬）、ベンゾジアゼピン系薬剤（クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、クロラゼパ酸カリウム、ロラゼパム、クロナゼパム、アルプラゾラム等）、L-型カルシウムチャネル阻害薬（プレガバリン等）、三環性又は四環性抗うつ薬（塩酸イミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸デシプラミン、塩酸クロミプラミン等）、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（マレイン酸フルボキサミン、塩酸フロキセチン、臭酸シタロプラム、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、シウ酸エスシタロプラム等）、セロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（塩酸ベンラファキシン、塩酸デュロキセチン、塩酸デスベンラファキシン等）、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（メシル酸レボキセチン等）、ミルタザピン、塩酸トラゾドン、塩酸ネファゾドン、塩酸ブプロピオン、マレイン酸セチプチリン、5-HT_{1A}作動薬（塩酸ブスピロン、クエン酸タンドスピロン、塩酸オセモゾタン等）、5-HT_{2A}拮抗薬（例、酒石酸ピバマンセリン）、5-HT_{2A}逆作動薬、5-HT₃拮抗薬（シアメマジン等）、心臓選択的ではないβ阻害薬（塩酸プロプラノロール、塩酸オキシプレノロール等）、ヒスタミンH₁拮抗薬（塩酸ヒドロキシジン等）、統合失調症治療薬（クロルプロマジ

10

20

30

40

50

ン、ハロペリドール、スルプリド、クロザピン、塩酸トリフルオペラジン、塩酸フルフェナジン、オランザピン、フマル酸クエチアピン、リスペリドン、アリピプラゾール等)、C R F拮抗薬、その他の抗不安薬(メプロバメート等)、タキキニン拮抗薬(アプレピタント、サレデュタント等)、代謝型グルタミン酸受容体に作用する薬剤、G A B A受容体に作用する薬剤、アセチルコリン受容体に作用する薬剤、C C K拮抗薬、 β 3アドレナリン拮抗薬(塩酸アミベグロン等)、G A T-1阻害薬(塩酸チアガビン等)、N-型カルシウムチャネル阻害薬、2型炭酸脱水素酵素阻害薬、N M D Aグリシン部位作動薬、N M D A拮抗薬(ケタミン、S-ケタミン、R-ケタミン、ケタミン代謝物(例、(2S,6S;2R,6R)-ヒドロキシノルケタミン、(2R,6R)-ヒドロキシノルケタミン等)、メマンチン等)、末梢性ベンゾジアゼピン受容体作動薬、バソプレッシン拮抗薬、バソプレッシンV 1 b拮抗薬、バソプレッシンV 1 a拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、オピオイド拮抗薬、オピオイド作動薬、ウリジン、ニコチン酸受容体作動薬、チロイドホルモン(T 3、T 4)、T S H、T R H、M A O阻害薬(硫酸フェネルジン、硫酸トラニルシプロミン、モクロベミド等)、双極性障害治療薬(炭酸リチウム、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリジン、リルゾール、フェルバメート等)、カンナビノイドC B 1拮抗薬(リモナバント等)、F A A H阻害薬、ナトリウムチャネル阻害薬、抗A D H D薬(塩酸メチルフェニデート、塩酸メタンフェタミン等)、アルコール依存症治療薬、自閉症治療薬、慢性疲労症候群治療薬、痙攣治療薬、線維筋痛症治療薬、頭痛治療薬、禁煙のための治療薬、重症筋無力症治療薬、脳梗塞治療薬、躁病治療薬、過眠症治療薬、疼痛治療薬、気分変調症治療薬、自律神経失調症治療薬、男性及び女性の性機能障害治療薬、片頭痛治療薬、病的賭博治療薬、下肢静止不能症候群治療薬、物質依存症治療薬、アルコール関連症の治療薬、過敏性腸症候群治療薬、コレステロール低下薬のような脂質異常症治療薬(スタチンシリーズ(プラバスタチンナトリウム、アトロバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン等)、フィブレート(クロフィブレート等)、スクワレン合成阻害薬)、異常行動治療薬又は痴呆症による放浪癖の抑制薬(鎮静薬、抗不安薬等)、抗肥満薬、糖尿病治療薬、糖尿病性合併症治療薬、高血圧治療薬、低血圧治療薬、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗血栓剤、抗癌剤など。

【0228】

上記併用薬物は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

さらに、本発明化合物を上記各疾患に適用する際に、生物製剤(例、抗体医薬、核酸(例、アンチセンスオリゴヌクレオチド、siRNA、デコイ等)又は核酸誘導体、アプタマー薬、ペプチド薬、ワクチン製剤)と併用することも可能であり、また、遺伝子治療法等と併用すること、薬剤を用いない精神科領域での治療法と併用することも可能である。

抗体医薬およびワクチン製剤としては、例えば、アンジオテンシンI Iに対するワクチン製剤、C E T Pに対するワクチン製剤、C E T P抗体、T N F α 抗体や他のサイトカインに対する抗体、アミロイド β ワクチン製剤、1型糖尿病ワクチン(例、P e p t o r社のD I A P E P-277)、抗H I V抗体やH I Vワクチン製剤等の他、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中の凝固・線溶系に関与する酵素や蛋白に関する抗体あるいはワクチン、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤等が挙げられる。その他、G HやI G F等の成長因子に関わる生物製剤との併用も可能である。

遺伝子治療法としては、例えば、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物、G蛋白、G蛋白共役型受容体およびそのリン酸化酵素に関連する遺伝子を用いた治療法、N F κ Bデコイ等のD N Aデコイを用いる治療方法、アンチセンスを用いる治療方法、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に関連する遺伝子(例、コレステロールまたはトリグリセリドまたはH D L-コレステロールまたは血中リン脂質の代謝、排泄、吸収に関連する遺伝子)を用いた治療法、末梢血管閉塞症等を対象とした血管新生療法に関連する酵素や蛋白(例、H G F、V E G F等の増殖因子)に関連する遺伝子を用いた治療法、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に関連する遺伝子を用いた治療法、T N F

等のサイトカインに対するアンチセンス、ウイルスベクター（例、アデノウイルス、レンチウイルス、アデノ随伴ウイルス、レトロウイルス、ワクシニアウイルス、ヘルペスウイルス、ヒトパピローマウイルス、センドイウイルス等）または非ウイルスベクター（例、プラスミド、脂質粒子等）を用いた遺伝子治療法等が挙げられる。

薬剤を用いない精神科領域での治療法としては、修正電気痙攣療法、脳深部刺激療法、反復経頭蓋磁気刺激療法、認知行動療法を含む心理療法等が挙げられる。

また、本発明化合物は、それぞれ自家又は他家細胞（遺伝子改変を含む）を用いた、心臓再生、腎再生、膵再生、血管再生等各種臓器再生法や骨髄細胞（骨髄単核細胞、骨髄幹細胞）を利用した細胞移植療法、組織工学を利用した人工臓器（例、人工血管、心筋細胞シート）と併用し得る。

10

【0229】

化合物（I）と併用薬物とを組み合わせることにより、

（1）化合物（I）又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、重症など）に応じて、化合物（I）と併用する薬物を選択することができる、

（3）化合物（I）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）化合物（I）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、

20

（5）化合物（I）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。

【0230】

以下、化合物（I）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。

本発明の併用剤の使用に際しては、化合物（I）と併用薬物の投与時期は限定されず、化合物（I）又はその医薬組成物と併用薬物又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。

30

本発明の併用剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、化合物（I）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）化合物（I）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）化合物（I）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）化合物（I）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）化合物（I）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）化合物（I）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（例えば、化合物（I）；併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

【0231】

40

本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、化合物（I）又は（及び）上記併用薬物を公知の方法に従って、薬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を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等として、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下又は臓器内投与あるいは直接病巣に投与することができる。

本発明の併用剤の製造に用いられてもよい薬学的に許容される担体としては、前記と同様のものがあげられる。

【0232】

本発明の併用剤における化合物（I）と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート

50

、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤における化合物（I）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0.01～100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%程度である。

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相違するが、通常製剤全体に対して約0.01～100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%程度である。

【実施例】

【0233】

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

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

【0234】

実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出は、特に言及しない限り、TLC（Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー）による観察下に行った。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク（Merck）社製の60 F₂₅₄を用い、展開溶媒として、カラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いた溶媒を用いた。また、検出にはUV検出器を採用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、NHと記載した場合はアミノプロピルシラン結合シリカゲルを、Diolと記載した場合は3-（2,3-ジヒドロキシプロポキシ）プロピルシラン結合シリカゲルを用いた。分取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。溶出溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。

¹H NMRの解析にはACD/SpecManager（商品名）ソフトウェアなどを用いた。水酸基やアミノ基などのプロトンピークが非常に緩やかなピークについては記載していないことがある。

MSは、LC/MSにより測定した。イオン化法としては、ESI法、または、APCI法を用いた。データは実測値（found）を示す。通常、分子イオンピークが観測されるがフラグメントイオンとして観測されることがある。塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークもしくはフラグメントイオンピークが観測される。

【0235】

旋光度（[α]_D）における試料濃度（c）の単位はg/100 mLである。

元素分析値（Anal.）は計算値（Calcd）と実測値（Found）として示す。

実施例の粉末X線回折によるピークは、線源としてCu Kα線を用い、Ultima IV（Rigaku Corporation, Japan）を使って室温において測定されるピークを意味する。測定条件は以下のとおりである。

Electric pressure/Electric current:40 kV/50 mA

Scan speed:6 degree/min

Scan range of 2 Theta:2-35 degree

実施例の粉末X線回折による結晶化度はHermans法により算出した。

【0236】

以下の実施例においては下記の略号を使用する。

mp：融点

MS：マスマスペクトル

M：モル濃度

N：規定度

CDCl₃：重クロロホルム

DMSO-d₆：重ジメチルスルホキシド

DMSO：ジメチルスルホキシド

^1H NMR: プロトン核磁気共鳴

LC/MS: 液体クロマトグラフ質量分析計

ESI: electrospray ionization、エレクトロスプレーイオン化

APCI: atomospheric pressure chemical ionization、大気圧化学イオン化

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)

TFA: トリフルオロ酢酸

DIPEA: N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン

PdCl_2 : 塩化パラジウム(II)

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$: ジクロロ(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム

$\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$: ジクロロ(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム ジクロロメタン付加体

n-BuLi: ブチルリチウム

DMF: N,N-ジメチルホルムアミド

THF: テトラヒドロフラン

DME: 1,2-ジメトキシエタン

EtOH: エタノール

AcOH: 酢酸

HMPA: ヘキサメチルリン酸トリアミド

NBS: 1-ブロモピロリジン-2,5-ジオン

XPhos: 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル

Xantphos: 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

RuPhos: ジシクロヘキシル(2',6'-ジイソプロポキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン

SPhos: 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル

dbbpy: 4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ビピリジン

IPE: ジイソプロピルエーテル

BINAP: 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル

【0237】

実施例1

3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6'-(4-フルオロフェニル)-4'-(トリフルオロメチル)-2H-[1,2'-ビピリジン]-2-オン

【0238】

A) エチル 1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

炭酸カリウム (197 g)、エチル 1H-ピラゾール-4-カルボキシラート (100 g)、ヨウ化エチル (122 g)、およびDMF (200 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を室温で水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、標題化合物 (121 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.37 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.12-4.27 (4H, dq, J = 11.5, 7.2 Hz), 7.84 (1H, s), 8.33 (1H, s).

【0239】

B) (1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール

水素化アルミニウムリチウム (16.3 g)、およびTHF (400 mL) の混合物にエチル 1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート (48.0 g) とTHF (100 mL) の混合物を0-10 °Cで滴下し、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をTHF (150 mL) で希釈し、0 °Cに冷却後、0-10 °Cで硫酸ナトリウム十水和物 (110 g) を加え、室温で1時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下留去し、標題化合物 (29.9 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.33 (3H, t, J = 7.3 Hz), 4.07 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.32 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.77 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.32 (1H, s), 7.59 (1H, s)

【0240】

C) 4-(クロロメチル)-1-エチル-1H-ピラゾール 塩酸塩

10

20

30

40

50

(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール (2.33 g) とアセトニトリル (20 mL) の混合物に塩化チオニル (4.39 g) を室温に加え、混合物を同じ温度で終夜撹拌した。混合物を濃縮し、標題化合物 (3.23 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.34 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.69 (2H, s), 7.50 (1H, s), 7.85 (1H, s), 12.32 (1H, m).

【0241】

D) 3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-2-メトキシピリジン

4-(クロロメチル)-1-エチル-1H-ピラゾール 塩酸塩 (2.87 g)、炭酸セシウム (20.7 g)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2.32 g)、(2-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸 (3.15 g)、DME (25 mL)、および水 (2.5 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下110 °Cで1時間撹拌した。混合物を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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 (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (2.88 g) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 218.0.

【0242】

E) 3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピリジン-2(1H)-オン

3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-2-メトキシピリジン (302 mg) のDMF (3 mL) 溶液に、ピリジン塩酸塩 (1.61 g) を加えた。混合物を90 °Cで16時間撹拌した。混合物を減圧下濃縮した後、残渣をHPLC (C18、移動相：水/アセトニトリル (10 mM 重炭酸アンモニウム系)) で精製した。得られた画分を減圧下濃縮し、標題化合物 (194 mg) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 204.0.

【0243】

F) 2-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン

2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (10 g) のDMF (150 mL) 溶液に、4-(フルオロフェニル)ボロン酸 (6.8 g)、炭酸カリウム (19.2 g)、水(50 mL)、ビス(トリフルオロフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (3.25 g)、およびトリ-*o*-トリルホスフィン (1.41 g) を加え、混合物をアルゴン雰囲気下、室温で終夜撹拌した。混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) で精製し、標題化合物 (10.6 g) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 276.3.

【0244】

G) 3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6'-(4-フルオロフェニル)-4'-(トリフルオロメチル)-2H-[1,2'-ビピリジン]-2-オン

2-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (27.1 mg)、3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピリジン-2(1H)-オン (20 mg)、炭酸セシウム (96 mg)、Xantphos (11.4 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9.01 mg) およびトルエン (0.5 mL) の混合物を、アルゴン雰囲気下100 °Cで3時間撹拌した。混合物を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (11.1 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.33 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.57-3.66 (2H, m), 4.02-4.12 (2H, m), 6.40 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.30-7.43 (4H, m), 7.57 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J = 7.0, 2.1 Hz), 8.18 (1H, s), 8.27-8.34 (2H, m), 8.42 (1H, s).

【0245】

実施例3

3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6'-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4'-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2H-[1,2'-ビピリジン]-3'-カルボニトリル

【0246】

A) 4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジクロロピリジン-3-カルボニトリル

10

20

30

40

50

水素化ナトリウム (60%含有、31.7 mg) のDMF (1 mL) 溶液にベンジルアルコール (79 mg) を0 °Cで加えた。混合物を0 °Cで10分間攪拌した。混合物に2,4,6-トリクロロピリジン-3-カルボニトリル (137 mg) のDMF (1 mL) 溶液を0 °Cで加えた。混合物を0 °Cで4時間攪拌した。混合物に0 °Cで水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (62.4 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.29 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.37-7.46 (5H, m).

【0247】

B) 4-(ベンジルオキシ)-2-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-カルボニトリル
4-(ベンジルオキシ)-2,6-ジクロロピリジン-3-カルボニトリル (1.56 g)、(4-フルオロフェニル)ボロン酸 (0.938 g)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.204 g)、炭酸セシウム (3.28 g)、THF (20 mL) および水 (20 mL) の混合物を窒素雰囲気下、80 °Cで3時間攪拌後、反応液を濃縮した。得られた残渣に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (1.70 g) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339.0.

【0248】

C) 4'-(ベンジルオキシ)-3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6'-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-2H-[1,2'-ビピリジン]-3'-カルボニトリル
4-(ベンジルオキシ)-2-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-カルボニトリル (60.8 mg)、3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピリジン-2(1H)-オン (36.5 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16.4 mg)、Xantphos (20.8 mg)、炭酸セシウム (175 mg) およびトルエン (1.5 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下、封管中100 °Cで1時間攪拌した。さらに混合物を100 °Cで1時間マイクロウェーブ照射した。混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (34.3 mg) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 506.2.

【0249】

D) 3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6'-(4-フルオロフェニル)-4'-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-[1,2'-ビピリジン]-3'-カルボニトリル
4'-(ベンジルオキシ)-3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6'-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-2H-[1,2'-ビピリジン]-3'-カルボニトリル (34.3 mg)、10%パラジウム-炭素 (2.89 mg)、THF (1 mL) およびメタノール (0.5 mL) の混合物を常圧の水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧下濃縮し、標題化合物 (26.4 mg) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416.1.

【0250】

E) 3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6'-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4'-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2H-[1,2'-ビピリジン]-3'-カルボニトリル
3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6'-(4-フルオロフェニル)-4'-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-[1,2'-ビピリジン]-3'-カルボニトリル (26.4 mg)、炭酸カリウム (17.6 mg)、およびDMF (1 mL) の混合物に2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (27.4 mg) を室温で加えた。混合物を80 °Cで1時間攪拌した。混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をHPLC (C18, 移動相: 水/アセトニトリル (10 mM 重炭酸アンモニウム系)) で精製した。得られた画分を減圧下濃縮し、標題化合物 (9.3 mg) を得た。

10

20

30

40

50

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.33 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.60 (2H, s), 4.05 (2H, q, J = 7.3 Hz), 5.37 (2H, q, J = 8.7 Hz), 6.39 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.29-7.32 (1H, m), 7.36-7.47 (3H, m), 7.55-7.58 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.9, 2.0 Hz), 8.09-8.13 (1H, m), 8.24-8.32 (2H, m).

【0251】

実施例7

3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-3'-フルオロ-6'-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]-4'-(トリフルオロメチル)-2H-[1,2'-ビピリジン]-2-オン

【0252】

A) 3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-3',6'-ジフルオロ-4'-(トリフルオロメチル)-2H-[1,2'-ビピリジン]-2-オン

10

2,3,6-トリフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (500 mg) のN,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液に3-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピリジン-2(1H)-オン (657 mg) を加えた。混合物に水素化ナトリウム (60%含有、90 mg) を-20 °C以下を保ったまま少しずつ加え、0 °Cまで昇温し0 °Cで1時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (373 mg) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385.1.

20

【0253】

B) 3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-3'-フルオロ-6'-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]-4'-(トリフルオロメチル)-2H-[1,2'-ビピリジン]-2-オン

3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-3',6'-ジフルオロ-4'-(トリフルオロメチル)-2H-[1,2'-ビピリジン]-2-オン (100 mg)、(2R)-2-メチルモルホリン塩酸塩 (39.4 mg)、炭酸セシウム (93 mg)、およびDMSO (1 mL) の混合物を100 °Cで1時間攪拌した。混合物を水に加え酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) でさらに精製し、標題化合物 (119 mg) を得た。

30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.24-1.28 (3H, m), 1.47 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.64 (1H, dd, J = 12.4, 10.5 Hz), 3.00 (1H, td, J = 12.3, 3.6 Hz), 3.56-3.79 (4H, m), 3.88-4.07 (3H, m), 4.09-4.17 (2H, m), 6.22 (1H, t, J = 7.0 Hz), 6.82 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.17-7.24 (1H, m), 7.27-7.41 (3H, m).

【0254】

実施例9

3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1-{2-フルオロ-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}ピリジン-2(1H)-オン

【0255】

A) 5-ブロモ-2-フルオロ-1-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン

40

2-フルオロ-1-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン (4.90 g)、NBS (5.01 g)、TFA (20 mL) と濃硫酸 (30 mL) の混合物を60 °Cで終夜攪拌した。混合物を氷水に加えた後、この混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (6.50 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (1H, dd, J = 5.3, 2.3 Hz), 8.70 (1H, dd, J = 6.4, 2.3 Hz).

【0256】

B) (2R)-4-[4-フルオロ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチルモルホリン

50

ン

5-プロモ-2-フルオロ-1-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン (1.00 g)、(2R)-2-メチルモルホリン塩酸塩 (0.717 g)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.318 g)、ナトリウム tert-ブトキシド (1.67 g)、XPhos (0.331 g)、およびトルエン (13 mL) の混合物を、マイクロウェーブ照射下110 °Cで2時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄後、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 (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (530 mg) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309.1.

【0257】

C) 2-フルオロ-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]-3-(トリフルオロメチル)アニリン (2R)-4-[4-フルオロ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチルモルホリン (1.85 g)、10%パラジウム-炭素 (0.319 g) およびEtOH (60 mL) の混合物を常圧の水素雰囲気下、室温で2時間撹拌した。触媒を濾去し、濾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 (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (1.67 g) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279.2.

【0258】

D) (2R)-4-[4-フルオロ-3-ヨード-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチルモルホリン

10

2-フルオロ-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]-3-(トリフルオロメチル)アニリン (3.1 g) と水 (50 mL) の混合物に濃硫酸 (15 mL) と水 (15 mL) を加えた。混合物に亜硝酸ナトリウム (1.32 g) との水 (10 mL) 溶液を0 °Cで滴下した。混合物を0 °Cで1時間撹拌した後、混合物にヨウ化カリウム (6.36 g) の水 (10 mL) 溶液を0 °Cで滴下した。混合物を室温まで昇温し、室温で終夜撹拌した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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 (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (2.37 g) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.0.

【0259】

E) 3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1-{2-フルオロ-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}ピリジン-2(1H)-オン

20

30

3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピリジン-2(1H)-オン (102 mg)、(2R)-4-[4-フルオロ-3-ヨード-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチルモルホリン (292 mg)、ヨウ化銅(I) (28.6 mg)、キノリン-8-オール (21.8 mg)、炭酸セシウム (326 mg)、およびDMSO (4 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下120 °Cで3時間加熱した。混合物に酢酸エチルと水を加え、有機層を分離した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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 (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (4.5 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.47 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.53 (1H, dd, J = 11.5, 10.4 Hz), 2.88 (1H, td, J = 11.7, 3.8 Hz), 3.31-3.44 (2H, m), 3.67-3.82 (4H, m), 3.97-4.06 (1H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.20 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 5.7, 3.0 Hz), 7.09-7.17 (2H, m), 7.21 (1H, dt, J = 6.8, 0.9 Hz), 7.34 (1H, s), 7.39 (1H, s).

40

【0260】

実施例20

1-{3-シクロプロピル-2-フルオロ-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]フェニル}-3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピリジン-2(1H)-オン

【0261】

A) エチル 1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

炭酸カリウム (197 g)、エチル 1H-ピラゾール-4-カルボキシラート (100 g)、ヨウ化

50

エチル (122 g)、およびDMF (200 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を室温で水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、標題化合物 (121 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.37 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.12-4.27 (4H, m), 7.84 (1H, s), 8.33 (1H, s).

【0262】

B) (1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール

水素化アルミニウムリチウム (16.3 g)、およびTHF (400 mL) の混合物にエチル 1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (48.0 g) とTHF (100 mL) の混合物を0-10 °Cで滴下し、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をTHF (150 mL) で希釈し、0 °Cに冷却後、0-10°Cで硫酸ナトリウム十水和物 (110 g) を加え、室温で1時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下留去し、標題化合物 (29.9 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.33 (3H, t, J = 7.3 Hz), 4.07 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.32 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.77 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.32 (1H, s), 7.59 (1H, s)

【0263】

C) 4-(クロロメチル)-1-エチル-1H-ピラゾール 塩酸塩

(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール (2.33 g) とアセトニトリル(20 mL) の混合物に塩化チオニル (4.39 g) を室温に加え、混合物を同じ温度で終夜攪拌した。混合物を濃縮し、標題化合物 (3.23 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.34 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.69 (2H, s), 7.50 (1H, s), 7.85 (1H, s), 12.32 (1H, m).

【0264】

D) 3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-2-メトキシピリジン

4-(クロロメチル)-1-エチル-1H-ピラゾール 塩酸塩 (2.87 g)、炭酸セシウム (20.7 g)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2.32 g)、(2-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸 (3.15 g)、DME (25 mL)、および水 (2.5 mL) の混合物を110 °Cでアルゴン雰囲気下1時間攪拌した。混合物を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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 (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (2.88 g) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 218.0.

【0265】

E) 3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピリジン-2(1H)-オン

3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-2-メトキシピリジン (302 mg) のDMF (3 mL) 溶液に、ピリジン塩酸塩 (1.61 g) を加えた。混合物を90 °Cで16時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮した後、残渣をHPLC (C18、移動相：水/アセトニトリル (10 mM 重炭酸アンモニウム系)) で精製した。得られた画分を減圧下濃縮し、標題化合物 (194 mg) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 204.0.

【0266】

F) 2-ブロモ-1-フルオロ-4-ヨードベンゼン

3-ブロモ-4-フルオロアニリン (5 g) と濃塩酸 (16.5 mL) の混合物に亜硝酸ナトリウム (2.00 g) の水 (20 mL) 溶液を0 °Cでゆっくり加えた。混合物を0 °Cで30分攪拌した後、ヨウ化カリウム (13.1 g) の水 (20 mL) 溶液を0 °Cに加え、室温で3時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリ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 (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (6.90 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.21 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.77 (1H, ddd, J = 8.7, 4.7, 2.1 Hz), 8.02-8.13 (1H, m).

【0267】

G) (2R)-4-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-2-メチルモルホリン

2-ブロモ-1-フルオロ-4-ヨードベンゼン (1 g)、(2R)-2-メチルモルホリン塩酸塩 (0.457 g)、酢酸パラジウム(II) (0.0750 g)、BINAP (0.207 g)、炭酸セシウム (3.25 g)、およびトルエン (30 mL) の混合物を120 °Cで1時間攪拌した。混合物をセライトを用いて濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (0.56 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 274.1.

【0268】

H) (2R)-4-(3-シクロプロピル-4-フルオロフェニル)-2-メチルモルホリン

(2R)-4-(3-プロモ-4-フルオロフェニル)-2-メチルモルホリン (250 mg)、シクロプロピルボロン酸 (157 mg)、SPhos (74.9 mg)、炭酸ナトリウム (193 mg)、およびDME (1 mL) の混合物にPd₂(dba)₃ (84 mg) をアルゴン雰囲気下室温で加えた。混合物を封管中、アルゴン雰囲気下120 °Cで1時間攪拌した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (177 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 236.2.

【0269】

I) (2R)-4-[3-シクロプロピル-4-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-2-メチルモルホリン

(2R)-4-(3-シクロプロピル-4-フルオロフェニル)-2-メチルモルホリン (343 mg)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン (407 mg)、ジ-μ-メトキシビス(1,5-シクロオクタジエン)ジイリジウム(I) (19.3 mg)、dbbpy (15.7 mg)、および2-メトキシ-2-メチルプロパン (3 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下80 °Cで1時間加熱した。混合物をセライトを用いて濾過し、濾液を減圧下留去し、標題化合物 (527 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 362.3.

【0270】

J) 1-{3-シクロプロピル-2-フルオロ-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]フェニル}-3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピリジン-2(1H)-オン

(2R)-4-[3-シクロプロピル-4-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-2-メチルモルホリン (711 mg)、3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピリジン-2(1H)-オン (200 mg)、酢酸銅(II) (357 mg)、ピリジン (311 mg)、およびアセトニトリル (10 mL) の混合物を40 °Cで12時間、60 °Cで10時間攪拌した。混合物に(2R)-4-[3-シクロプロピル-4-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-2-メチルモルホリン (527 mg) を加え、混合物を60 °Cで13時間攪拌した。混合物をセライトを用いて濾過し、濾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 (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。得られた画分を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化し、標題化合物 (131 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.75-0.88 (2H, m), 0.92-1.03 (2H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.98-2.07 (1H, m), 2.26 (1H, t, J = 11.3 Hz), 2.53-2.64 (1H, m), 3.47 (1H, br d, J = 11.3 Hz), 3.52-3.63 (5H, m), 3.87 (1H, dd, J = 11.3, 2.3 Hz), 4.06 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.24 (1H, t, J = 6.8 Hz), 6.54 (1H, dd, J = 5.8, 2.8 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 6.0, 3.0 Hz), 7.22-7.29 (2H, m), 7.47 (1H, dd, J = 6.8, 1.9 Hz), 7.54 (1H, s).

【0271】

実施例23

1-{3-プロモ-2-フルオロ-5-[(オキササン-4-イル)オキシ]フェニル}-3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピリジン-2(1H)-オン

【0272】

A) 4-(3-プロモ-4-フルオロフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (1.07 g)、4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フ

ェノール (2 g)、トリフェニルホスフィン (3.30 g)、およびTHF (20 mL) の混合物にアゾジカルボン酸エチル (5.74 ml) を室温で滴下した後、混合物を終夜攪拌した。混合物を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (2.3 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.55 (2H, dtd, $J = 13.3, 9.0, 4.1$ Hz), 1.89-1.97 (2H, m), 3.46 (2H, ddd, $J = 11.9, 9.4, 2.8$ Hz), 3.83 (2H, dt, $J = 11.7, 4.5$ Hz), 4.57 (1H, tt, $J = 8.6, 4.2$ Hz), 6.99-7.06 (1H, m), 7.23-7.38 (2H, m).

【0273】

B) 1-{3-プロモ-2-フルオロ-5-[(オキサン-4-イル)オキシ]フェニル}-3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピリジン-2(1H)-オン

10

4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (9.64 mg) の脱気したTHF (2 mL) 溶液にジ- μ -メトキソビス(1,5-シクロオクタジエン)ジイリジウム(I) (185 mg) をアルゴン雰囲気下、室温で加えた。混合物にdbbpy (7.8 mg) をアルゴン雰囲気下、室温で加えた。混合物に4-(3-プロモ-4-フルオロフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (200 mg) とTHF (1 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で加え、混合物をアルゴン雰囲気下、40 °Cで3時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣 (292 mg)、3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピリジン-2(1H)-オン (59.2 mg)、酢酸銅(II) (79 mg)、ピリジン (0.047 mL)、およびアセトニトリル (3 mL) の混合物を80 °Cで12時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (5.60 mg) を得た。

20

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.33 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.50-1.62 (2H, m), 1.89-1.98 (2H, m), 3.38-3.56 (4H, m), 3.84 (2H, dt, $J = 11.6, 4.2$ Hz), 4.02-4.10 (2H, m), 4.64 (1H, dt, $J = 8.8, 4.6$ Hz), 6.28 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.15-7.32 (3H, m), 7.46 (1H, dd, $J = 5.3, 3.0$ Hz), 7.52-7.56 (2H, m).

【0274】

実施例27

3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1-{2-フルオロ-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]}-3-(プロパン-2-イル)フェニル}ピリジン-2(1H)-オン

【0275】

A) 2-フルオロ-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]フェノール

30

5-プロモ-2-フルオロフェノール (5.00 g)、(2R)-2-メチルモルホリン塩酸塩 (5.40 g)、酢酸パラジウム(II) (0.588 g)、BINAP (1.63 g)、ナトリウム tert-ブトキシド (10.1 g)、およびトルエン (250 mL) の混合物を窒素雰囲気下、120 °Cで4時間攪拌した。混合物をセライトを用いて濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (1.10 g) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 212.1

【0276】

B) 2-フルオロ-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]フェニル トリフルオロメタンスルホンナート

40

2-フルオロ-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]フェノール (1.08 g) とピリジン (8 mL) の混合物にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.12 mL) のトルエン (4 mL) 溶液を0 °Cで5分かけて滴下した。混合物を室温に昇温し、同温で終夜攪拌した後、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 (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (1.30 g) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344.0

【0277】

C) (2R)-4-[4-フルオロ-3-(プロパ-1-エン-2-イル)フェニル]-2-メチルモルホリン

2-フルオロ-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]フェニル トリフルオロメタンスルホンナート (1.00 g)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロパ-1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (0.979 g)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.238 g)、炭酸ナトリウム (0.617 g)、DME (

50

10 mL)、および水 (3 mL) の混合物を窒素雰囲気下、120 °Cで12時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、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 (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (0.145 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 236.1

【0278】

D) (2R)-4-[4-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)フェニル]-2-メチルモルホリン

(2R)-4-[4-フルオロ-3-(プロパン-1-エン-2-イル)フェニル]-2-メチルモルホリン (145 mg)、10%パラジウム-炭素 (30 mg)、およびEtOH (8 mL) の混合物を常圧の水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧下濃縮し標題化合物 (144 mg) を得た。

10

MS: $[M+H]^+$ 238.2

【0279】

E) 3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1-{2-フルオロ-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]-3-(プロパン-2-イル)フェニル}ピリジン-2(1H)-オン

(2R)-4-[4-フルオロ-3-(プロパン-2-イル)フェニル]-2-メチルモルホリン (144 mg)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン (169 mg)、ジ-μ-メトキシビス(1,5-シクロオクタジエン)ジイリジウム(I) (8.04 mg)、dbbpy (6.51 mg)、および2-メトキシ-2-メチルプロパン (2 mL) の混合物を80 °Cで1時間マイクロウェーブ照射した。混合物をセライトを用いて濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣にアセトニトリル (2 mL) を加えた (溶液A)。溶液A (1 mL)、3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピリジン-2(1H)-オン (62.0 mg)、酢酸銅(II) (111 mg)、およびピリジン (97.0 mg) の混合物を60 °Cで12時間攪拌した。混合物に溶液A (1 mL) をさらに加え、60 °Cでさらに12時間攪拌した。混合物を濾過し、濾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 (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) でさらに精製し、標題化合物 (19.0 mg) を得た。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22-1.25 (3H, m), 1.28 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.47 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.48 (1H, t, $J = 10.9$ Hz), 2.78-2.86 (1H, m), 3.21-3.39, (3H, m), 3.69-3.81 (4H, m), 3.95-4.03 (1H, m), 4.13 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 6.16 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 5.6, 2.9$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 5.3, 2.9$ Hz), 7.17 (2H, br t, $J = 8.1$ Hz), 7.35 (1H, s), 7.40 (1H, s).

30

【0280】

実施例31

1-{3-シクロプロピル-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]フェニル}-3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6-フルオロピリジン-2(1H)-オン

【0281】

A) 3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6-フルオロ-2-メトキシピリジン

2,6-ジフルオロ-3-ヨードピリジン (4.0 g) とメタノール (40 mL) の混合物に、ナトリウム メトキシド/メタノール溶液 (28%含有、3.2 g) を0 °Cで加えた。混合物を室温で12時間攪拌し、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 (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、6-フルオロ-3-ヨード-2-メトキシピリジンと2-フルオロ-3-ヨード-6-メトキシピリジンの混合物 (4.0 g) を得た。得られた混合物 (4.0 g)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン (6.0 g)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.65 g)、酢酸カリウム (4.65 g) およびDME (80 mL) の混合物を窒素雰囲気下、100 °Cで36時間攪拌した。混合物をセライトを用いて濾過し、濾液を減圧下濃縮し、6-フルオロ-2-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンと2-フルオロ-6-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンの混合物を得た。得られた混合物、4-(クロロメチル)-1-エチル-1H-ピラゾール塩酸塩 (4.3 g)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.3 g)、炭酸セシウム (25.7 g)、DME (70 mL)、

40

50

および水 (15 mL) の混合物を窒素雰囲気下、90 °Cで4時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、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 (NH, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物と3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-2-フルオロ-6-メトキシピリジンの混合物 (2.3 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 236.1

【0282】

B) 3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6-フルオロピリジン-2(1H)-オン

工程A)で得られた3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6-フルオロ-2-メトキシピリジンと3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-2-フルオロ-6-メトキシピリジンの混合物 (1.0 g)、トリメチルシリルクロリド (2.31 g)、ヨウ化ナトリウム (0.64 g)、およびアセトニトリル (15 mL) の混合物を180 °Cで4時間マイクロウェーブ照射した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、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 (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物と5-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6-フルオロピリジン-2(1H)-オンの混合物 (0.25 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 222.1

【0283】

C) (2R)-4-(3-クロロフェニル)-2-メチルモルホリン

1-クロロ-3-ヨードベンゼン (5 g)、(2R)-2-メチルモルホリン塩酸塩 (3.2 g)、酢酸パラジウム(II) (0.47 g)、BINAP (1.3 g)、ナトリウム tert-ブトキシド (8.1 g)、およびトルエン (250 mL) の混合物を窒素雰囲気下、120 °Cで4時間攪拌した。混合物をセライトを用いて濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (1.8 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 212.1

【0284】

D) (2R)-4-(3-シクロプロピルフェニル)-2-メチルモルホリン

(2R)-4-(3-クロロフェニル)-2-メチルモルホリン (1.80 g)、シクロプロピルボロン酸 (2.19 g)、酢酸パラジウム(II) (0.19 g)、トリシクロヘキシルホスフィン/トルエン溶液 (20%含有、2.98 g)、りん酸三カリウム (8.1 g)、トルエン (75 mL)、および水 (15 mL) の混合物を窒素雰囲気下、120 °Cで12時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製後、HPLC (C18, 移動相: 水/アセトニトリル (10 mM 重炭酸アンモニウム系)) でさらに精製した。得られた画分を減圧下濃縮し、標題化合物 (0.83 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 218.2

【0285】

E) 1-{3-シクロプロピル-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]フェニル}-3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6-フルオロピリジン-2(1H)-オン

(2R)-4-(3-シクロプロピルフェニル)-2-メチルモルホリン (0.83 g)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン (1.07 g)、ジ-μ-メトキシビス(1,5-シクロオクタジエン)ジイリジウム(I) (50.6 mg)、dbbpy (41.0 mg)、および2-メトキシ-2-メチルプロパン (12 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下80 °Cで1時間加熱した。混合物に4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン (0.5 g)、ジ-μ-メトキシビス(1,5-シクロオクタジエン)ジイリジウム(I) (50.6 mg)、およびdbbpy (41.0 mg) を加え、窒素雰囲気下、40 °Cで12時間攪拌した。混合物をセライトを用いて濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣、工程B)で得られた3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6-フルオロピリジン-2(1H)-オンと5-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6-フルオロピリジン-2(1H)-オンの混合物 (0.21 g)、ピリジン (0.31 mL)、およびアセトニトリル (2 mL) の混合物に酢酸銅(II) (0.52 g) を室温に加えた。混合物を40 °Cで48時間攪拌した後、室温で72時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を

10

20

30

40

50

減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製した後、HPLC（C18，移動相：水/アセトニトリル（0.1% TFA含有系））で精製した。得られた画分を減圧下濃縮し、標題化合物（4.8 mg）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.70-0.73 (2H, m), 0.92-0.98 (2H, m), 1.23 (3H, d, J = 6.24 Hz), 1.47 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.84-1.93 (1H, m), 2.52 (1H, t, J = 10.9 Hz), 2.86 (1H, td, J = 11.9, 3.4 Hz), 3.42 (2H, br t, J = 12.8 Hz), 3.66 (2H, s), 3.68-3.80 (2H, m), 3.93-4.03 (1H, m), 4.08-4.18 (2H, m), 5.82 (1H, dd, J = 7.7, 4.3 Hz), 6.42-6.45 (1H, m), 6.53 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.70-6.73 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J = 8.5, 7.7 Hz), 7.35 (1H, s), 7.39 (1H, s).

【0286】

10

実施例化合物を以下の表に示す。表中のMSは実測値を示す。上記の実施例に示した方法またはそれらに準じた方法に従って、以下の表中の実施例の化合物を製造した。

【0287】

【表 1 - 1】

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
1	3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6'-(4-フルオロフェニル)-4'-(トリフルオロメチル)-2H-[1,2'-ビピリジン]-2-オン			443.2
2	3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6'-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4'-(トリフルオロメチル)-2H-[1,2'-ビピリジン]-3'-カルボニトリル			468.2
3	3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6'-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4'-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2H-[1,2'-ビピリジン]-3'-カルボニトリル			498.1
4	4'-(2,2-ジフルオロエトキシ)-3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6'-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-2H-[1,2'-ビピリジン]-3'-カルボニトリル			480.1
5	3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6'-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-4'-(トリフルオロメチル)-2H-[1,2'-ビピリジン]-3'-カルボニトリル			482.1
6	4'-(ジフルオロメチル)-3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6'-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-2H-[1,2'-ビピリジン]-3'-カルボニトリル			450.2
7	3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-3'-フルオロ-6'-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]-4'-(トリフルオロメチル)-2H-[1,2'-ビピリジン]-2-オン			466.2
8	3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-5'-メチル-6'-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]-4'-(トリフルオロメチル)-2H-[1,2'-ビピリジン]-2-オン			462.2
9	3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1-{2-フルオロ-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}ピリジン-2(1H)-オン			465.2
10	6'-[2-(ジフルオロメチル)モルホリン-4-イル]-3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-3'-フルオロ-4'-(トリフルオロメチル)-2H-[1,2'-ビピリジン]-2-オン			502.2

10

20

30

40

【表 1 - 2】

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
11	3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-3'-フルオロ-4-メチル-6'-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]-4'-(トリフルオロメチル)-2H-[1,2'-ビピリジン]-2-オン			479.9
12	3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-3'-フルオロ-5-メチル-6'-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]-4'-(トリフルオロメチル)-2H-[1,2'-ビピリジン]-2-オン			480.2
13	6'-[2-(ジフルオロメチル)モルホリン-4-イル]-3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-3'-フルオロ-4'-(トリフルオロメチル)-2H-[1,2'-ビピリジン]-2-オン (光学異性体)			501.9
14	6'-[2-(ジフルオロメチル)モルホリン-4-イル]-3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-3'-フルオロ-4'-(トリフルオロメチル)-2H-[1,2'-ビピリジン]-2-オン (光学異性体)			501.9
15	3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-3'-フルオロ-6'-[(オキサン-4-イル)オキシ]-4'-(トリフルオロメチル)-2H-[1,2'-ビピリジン]-2-オン			467.1
16	3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1-[4-[[[(1-フルオロシクロブチル)メチル]アミノ]-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ピリジン-2(1H)-オン			451.1
17	1-[4-[[[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル]アミノ]-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピリジン-2(1H)-オン			469.0
18	1-[4-[[[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル](メチル)アミノ]-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピリジン-2(1H)-オン			483.1
19	3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1-[4-[[[(1-フルオロシクロブチル)メチル](メチル)アミノ]-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ピリジン-2(1H)-オン			465.1
20	1-[3-シクロプロピル-2-フルオロ-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]フェニル]-3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピリジン-2(1H)-オン			437.3

【表 1 - 3】

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
21	1-[3-シクロプロピル-5-(2,2-ジメチルモルホリン-4-イル)-2-フルオロフェニル]-3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピリジン-2(1H)-オン			451.2
22	1-[3-シクロプロピル-2-フルオロ-5-[(オキサン-4-イル)オキシ]フェニル]-3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピリジン-2(1H)-オン			438.3
23	1-[3-ブromo-2-フルオロ-5-[(オキサン-4-イル)オキシ]フェニル]-3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピリジン-2(1H)-オン			476.2
24	3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1-[2-フルオロ-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2(1H)-オン			481.3
25	1-[3-シクロプロピル-2-フルオロ-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]フェニル]-3-[[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル]ピリジン-2(1H)-オン			451.3
26	1-[3-シクロプロピル-2-フルオロ-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]フェニル]-3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-フルオロピリジン-2(1H)-オン			455.2
27	3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1-[2-フルオロ-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]-3-(プロパン-2-イル)フェニル]ピリジン-2(1H)-オン			439.3
28	3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1-[2-フルオロ-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル]ピリジン-2(1H)-オン			479.3
29	1-[3-シクロプロピル-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]フェニル]-3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6-メチルピリジン-2(1H)-オン			433.3
30	1-[3-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-フルオロフェニル]-3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピリジン-2(1H)-オン			493.3

10

20

30

40

【表 1 - 4】

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
31	1-{3-シクロプロピル-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]フェニル}-3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6-フルオロピリジン-2(1H)-オン			437.2
32	1-{3-シクロプロピル-2-フルオロ-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]フェニル}-3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-5-メチルピリジン-2(1H)-オン			451.3
33	1-{3-シクロプロピル-2-フルオロ-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]フェニル}-3-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-メチルピリジン-2(1H)-オン			451.3

10

【0291】

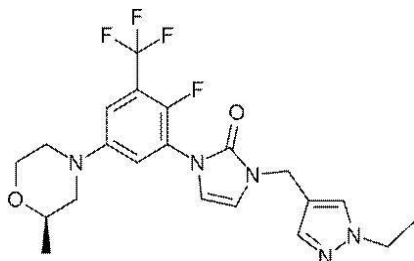
20

参考例 1

1-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-3-{2-フルオロ-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン

【0292】

【化38】



30

【0293】

A) (2R)-4-[4-フルオロ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチルモルホリン

5-ブromo-2-フルオロ-1-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン (5.00 g)、(2R)-2-メチルモルホリン 塩酸塩 (2.39 g)、BINAP (1.08 g)、酢酸パラジウム (II) (0.390 g)、炭酸セシウム (17.0 g) およびトルエン (40 mL) の混合物を窒素雰囲気下、100 °Cで16時間攪拌した。不溶物をセライトで濾去し、濾液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (1.85 g) を得た。

40

MS: $[M+H]^+$ 309.2.

【0294】

B) 2-フルオロ-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]-3-(トリフルオロメチル)アニリン (1.85 g) および10%パラジウム-炭素 (0.319 g) およびEtOH (60 mL) の混合物を常圧の水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (1.67 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 279.2.

50

【0295】

C) N-(2,2-ジメトキシエチル)-N'-{2-フルオロ-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}尿素

2-フルオロ-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]-3-(トリフルオロメチル)アニリン (1.07 g) と THF (30 mL) の混合物に炭酸ビス(トリクロロメチル) (0.571 g) を 0 °C で加え、混合物を室温で4時間攪拌した。混合物に2,2-ジメトキシエタンアミン (0.404 g) と TEA (0.389 g) を加え、室温で終夜攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (1.25 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 410.1.

10

【0296】

D) 1-{2-フルオロ-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン

N-(2,2-ジメトキシエチル)-N'-{2-フルオロ-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}尿素 (1.25 g) と CH₃CN (20 mL)、水 (4 mL) の混合物に TFA (15.4 g) を加えた。混合物を 60 °C で3時間攪拌後、反応液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (722 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 346.2.

20

【0297】

E) エチル 1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

炭酸カリウム (197 g)、エチル 1H-ピラゾール-4-カルボキシラート (100 g)、ヨウ化エチル (122 g)、および DMF (250 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を室温で水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、標題化合物 (121 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.37 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.19 (4H, m), 7.84 (1H, s), 8.33 (1H, s).

【0298】

F) (1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール

水素化アルミニウムリチウム (16.3 g) と THF (400 mL) の混合物にエチル 1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート (48.0 g) と THF (100 mL) の混合物を 0-10 °C で加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を THF (150 mL) で希釈し、0 °C に冷却後、0-10 °C で硫酸ナトリウム十水和物 (110 g) を加え、室温で1時間攪拌した。不純物を濾去し、濾液を減圧下留去し標題化合物 (29.9 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.33 (3H, t, J = 7.3 Hz), 4.07 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.32 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.77 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.32 (1H, s), 7.59 (1H, s)

30

【0299】

G) 4-(クロロメチル)-1-エチル-1H-ピラゾール 塩酸塩

(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール (2.33 g) と CH₃CN (20 mL) の混合物に塩化チオニル (4.39 g) を室温で加え、混合物を同じ温度で終夜攪拌した。混合物を濃縮し、標題化合物 (3.23 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.34 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.69 (2H, s), 7.50 (1H, s), 7.85 (1H, s), 12.32 (1H, bs).

40

【0300】

H) 1-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-3-{2-フルオロ-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン

水素化ナトリウム (60% 含有、29.0 mg) と DMF (3 mL) の混合物に 1-{2-フルオロ-5-[(2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-

50

イミダゾール-2-オン (100 mg) を室温で加えた。混合物を室温で30分間攪拌した後、4-(クロロメチル)-1-エチル-1H-ピラゾール 塩酸塩 (79 mg) とDMF (2 mL) の混合物およびヨウ化ナトリウム (43.4 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (70.0 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.14 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.34 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.27-2.47 (1H, m), 2.63-2.74 (1H, m), 3.52-3.73 (4H, m), 3.86-3.95 (1H, m), 4.09 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.61 (2H, s), 6.74-6.79 (2H, m), 7.19 (1H, dd, $J = 4.9, 3.4$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 6.0, 3.0$ Hz), 7.43 (1H, s), 7.73 (1H, s).

10

【0301】

試験例1 GPR139発現CHO細胞における参考例1の化合物30 μM における IP_1 量の阻害率の測定

GPR139を介した化合物の活性を評価するためにGPR139発現CHO細胞における IP_1 量変化を測定した。GPR139は細胞内カルシウムを変動させるGq共役型受容体であることから (Liu C et al., Mol Pharmacol. 2015 Nov;88(5):911-25)、GPR139の活性調節によりセカンドメッセンジャーである IP_3 の安定な代謝産物である IP_1 量が増加する。GPR139は、哺乳類細胞中で組換え的に発現されるとき、構成的に活性があるとみなされることから、GPR139受容体逆作動作用を有する化合物は IP_1 産生量を低下させることが期待される。

IP_1 の測定はIP-ONE HTRF アッセイキット (cis-bio) と、安定的にGPR139がトランスフェクトされたCHO-TREx (Life Technologies) 細胞を用いて行った。CHO-TREx細胞はテトラサイクリン誘導要素によってヒト型GPR139を発現した。F12K、10%のテトラサイクリンなしのFBSを含有する培地中で培養し、アッセイ前日に増殖培地中2 $\mu\text{g/mL}$ のドキシサイクリン (Clontech, 631311) 存在下、37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 の条件で17時間にわたりヒト型GPR139の発現を誘導させた。試験当日、細胞を10 mLのPBSで洗浄後、TrypLE Express (Life Technologies) で剥離させ、1,000 rpm で遠心してペレットにしてから、stimulation buffer (cis-bio, IP-ONE HTRFアッセイキット付属) を用いて細胞懸濁液を調製した。

20

化合物をstimulation bufferで希釈し、384ウェル白色アッセイプレート (greiner) に4 μL 添加した。細胞懸濁液を各ウェル当たり2000細胞になるように添加し、アッセイプレートを37 $^{\circ}\text{C}$ で40分間静置した。Lysis buffer (cis-bio, IP-ONE HTRFアッセイキット付属) で調製した IP_1 -d2およびAb-Cryp溶液 (いずれもcis-bio, IP-ONE HTRFアッセイキット付属) を等量ずつ混合し、アッセイプレートに4 μL 添加して室温で1時間静置した。Envision (PerkinElmer) のHTRF用設定により2波長の蛍光強度を測定したのち、 $\text{Ratio} = \{(\text{Signal } 665 \text{ nm}) / (\text{Signal } 615 \text{ nm})\} \times 10000$ を算出した。Vehicleを0%、 IP_1 濃度が0の値を100%としたとき、参考例1の化合物30 μM における IP_1 量の阻害率は84%であった。

30

参考例1の化合物は、GPR139発現CHO細胞において、GPR139におけるシグナル伝達下流のセカンドメッセンジャーである IP_3 の安定な代謝産物である IP_1 量を阻害した。すなわち、参考例1の化合物はGPR139受容体逆作動作用を有する。

【0302】

試験例2 GPR139発現CHO細胞における IP_1 量阻害率の測定 (インバースアゴニストアッセイ)

40

実施例20~33の化合物の活性を試験例1と同様の方法で IP_1 量阻害率を測定し、試験例1における参考例1の化合物の IP_1 量阻害率を100%として、相対値として表2に表した。

【0303】

【表 2】

実施例番号	30 μ M における IP ₁ 量阻害率
20	96%
21	96%
22	98%
23	100%
24	98%
25	95%
26	97%
27	96%
28	100%
29	102%
30	97%
31	100%
32	99%
33	96%

10

20

【0304】

表 2 に示されるように、本発明の化合物は、GPR139発現CHO細胞において、GPR139におけるシグナル伝達下流のセカンドメッセンジャーである IP₃ の安定な代謝産物である IP₁ 量を阻害した。すなわち、本発明化合物はGPR139受容体拮抗作用（逆作動作用を含む）を有する。

【0305】

30

製剤例

本発明化合物を有効成分として含有する医薬は、例えば、次のような処方によって製造することができる。

1. カプセル剤

(1) 実施例 1 で得られた化合物	1 0 m g
(2) ラクトース	9 0 m g
(3) 微結晶セルロース	7 0 m g
(4) ステアリン酸マグネシウム	1 0 m g
1 カプセル	1 8 0 m g

上記 (1)、(2) および (3) の全量と 5 m g の (4) を混和した後、顆粒化し、これに残りの (4) を 5 m g 加えて、全体をゼラチンカプセルに封入する。

40

【0306】

2. 錠剤

(1) 実施例 1 で得られた化合物	1 0 m g
(2) ラクトース	3 5 m g
(3) コーンスターチ	1 5 0 m g
(4) 微結晶セルロース	3 0 m g
(5) ステアリン酸マグネシウム	5 m g
1 錠	2 3 0 m g

上記 (1)、(2) および (3) の全量と 2 0 m g の (4) および 2 . 5 m g の (5)

50

を混和した後、顆粒化し、この顆粒に残りの（４）を１０ｍｇおよび（５）を２．５ｍｇ加えて加圧成型し、錠剤とする。

【産業上の利用可能性】

【０３０７】

本発明によれば、優れたＧＰＲ１３９受容体拮抗作用を有し、従って、うつ病、アルツハイマー病、統合失調症、薬物依存症、睡眠障害、疼痛、注意欠陥多動性障害等の予防または治療剤として有用であると期待される化合物を提供できる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	

- (74)代理人 100151301
弁理士 戸崎 富哉
- (72)発明者 蓮井 智章
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 味上 達
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 山下 徹
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 中村 信二
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 森本 真二
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 今枝 稔博
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 ▲高▼見 和明
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 大仁 将揮
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 笥 広行
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 中村 実
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 山口 扶美恵
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 王 春翔
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 ▲高▼嶋 幸恵
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 鎌田 信
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 大黒 裕哉
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 池田 周平
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内

Fターム(参考) 4C063 AA03 AA05 BB02 BB03 BB06 BB08 CC22 CC29 CC54 CC78
DD12 EE01

4C086	AA01	AA02	AA03	BC36	BC42	BC73	GA02	GA07	GA08	GA09
	GA16	MA01	MA04	MA35	MA37	MA52	NA14	ZA02	ZA05	ZA08
	ZA12	ZA16	ZA18	ZC39	ZC42					