

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5113210号
(P5113210)

(45) 発行日 平成25年1月9日 (2013.1.9)

(24) 登録日 平成24年10月19日 (2012.10.19)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 C 271/24 (2006.01)

C O 7 C 271/24

C O 7 C 55/06 (2006.01)

C O 7 C 55/06

C O 7 B 57/00 (2006.01)

C O 7 B 57/00 3 6 0

C O 7 B 61/00 (2006.01)

C O 7 B 61/00 3 0 0

請求項の数 2 (全 72 頁)

(21) 出願番号 特願2010-86096 (P2010-86096)
 (22) 出願日 平成22年4月2日 (2010.4.2)
 (62) 分割の表示 特願2007-535570 (P2007-535570)
 の分割
 原出願日 平成18年9月15日 (2006.9.15)
 (65) 公開番号 特開2010-150295 (P2010-150295A)
 (43) 公開日 平成22年7月8日 (2010.7.8)
 審査請求日 平成22年4月15日 (2010.4.15)
 (31) 優先権主張番号 特願2005-269642 (P2005-269642)
 (32) 優先日 平成17年9月16日 (2005.9.16)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 307010166
 第一三共株式会社
 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号
 (74) 代理人 110000084
 特許業務法人アルガ特許事務所
 (74) 代理人 100068700
 弁理士 有賀 三幸
 (74) 代理人 100077562
 弁理士 高野 登志雄
 (74) 代理人 100096736
 弁理士 中嶋 俊夫
 (74) 代理人 100117156
 弁理士 村田 正樹
 (74) 代理人 100111028
 弁理士 山本 博人

最終頁に続く

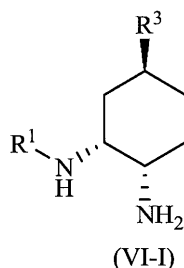
(54) 【発明の名称】 光学活性なジアミン誘導体およびその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (VI-I)

【化 1】



(式中、 R^1 は炭素数2～7のアルコキシカルボニル基を示し、 R^3 はジメチルカルバモイル基を示す。)

で表される化合物のシュウ酸塩。

【請求項 2】

 R^1 がtert-ブトキシカルボニル基である請求項1記載の化合物のシュウ酸塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、活性化血液凝固第Ⅹa因子の阻害作用を示し、血栓性疾患の予防・治療薬として有用な化合物の中間体の製造法に関する。

【背景技術】

【0002】

後記化合物(ⅤⅠ-Ⅰ)は、特許文献1などに開示されているように、活性化血液凝固第Ⅹ因子の阻害作用を示し、血栓性疾患の予防・治療薬として有用な化合物の製造における重要な中間体である。ここに開示された化合物(ⅤⅠ-Ⅰ)の製造方法は、化合物(Ⅰ)から化合物(ⅠⅠ)を得る工程で毒性の高いアジ化ナトリウムを用い、更に得られたアジド体を水素化分解しなければならず、工業的な製造方法としては不利であった。また、化合物(ⅠⅤ)を製造するには、ジクロロメタンを溶媒として使用しているため、グリーンケミストリーの観点からは、環境に優しい製造法とは言い難く、-30~-78の超低温に対応可能な製造設備を必要とし、工業的な製造方法としても不利であった。更には、化合物(Ⅴ)の製造においては、収率が30~40%程度と著しく低く、工業的な観点から収率の向上が必須であった。更にまた、化合物(ⅤⅠ-Ⅰ)を得るためには、水素圧を必要とする水素化分解反応を実施しなければならず、オートクレーブ等の密閉加圧装置を必要としていた。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】国際公開第01/74774号パンフレット

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的は、国際公開第01/74774号パンフレットに開示されているプロセス問題点を解決し、化合物(ⅤⅠ-Ⅰ)の工業的製造方法を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者らは鋭意検討した結果、溶媒中、アンモニア水等と化合物(Ⅰ)を処理することにより、位置選択的にアミンの求核攻撃が進行し、アミンをジアルキルジカルボネートにて保護することにより、化合物(ⅠⅠ)が得られることを見出した。また、化合物(ⅠⅠ)を溶媒中、塩基の存在下、化合物(ⅠⅠⅠ)と処理することにより、化合物(ⅠⅤ)が効率良く得られることを見出し、グリーンケミストリーの観点からも環境に優しい製造方法とすることに成功した。更に、溶媒中、アジ化物と処理することによって、化合物(Ⅴ)が高収率かつ高選択的に得られることを見出した。更にまた、金属触媒および水素源の存在下、水素化分解を行うことにより、常圧の条件下で化合物(Ⅴ)の還元反応が進行することを見出し、通常の反応装置にて簡便かつ効率良く化合物(ⅤⅠ-Ⅰ)を得られることを見出した。

30

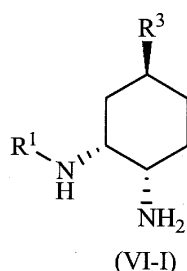
【0006】

すなわち、本発明は、式(ⅤⅠ-Ⅰ)

【0007】

40

【化1】



【0008】

50

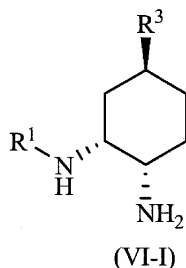
(式中、 R^1 は炭素数2～7のアルコキシカルボニル基を示し、 R^3 はジメチルカルバモイル基を示す。)

で表される化合物のマレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩又はトシル酸塩を提供するものである。

また、本発明は、式(VI-I)

【0009】

【化2】



10

【0010】

(式中、 R^1 は炭素数2～7のアルコキシカルボニル基を示し、 R^3 はジメチルカルバモイル基を示す。)

で表される化合物のシュウ酸塩を提供するものである。

【発明の効果】

20

【0011】

本発明によれば、高収率かつ高選択的に *t*-ブチル{(1*R*, 2*S*, 5*S*)-2-アミノ-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}カルバメートを得ることができる。また、本発明の製造方法では、国際公開第01/74774号パンフレットに開示されているプロセスと比較して、危険な試薬の使用が低減され、ハロゲン系溶媒の使用も回避され、かつ収率も向上し、工業的にも十分可能な製法となった。従って、本発明の製造方法は、活性化血液凝固第X因子の阻害作用を示し、血栓性疾患の予防・治療薬として有用な化合物の合成原料である *t*-ブチル{(1*R*, 2*S*, 5*S*)-2-アミノ-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}カルバメートの製造方法として工業的に有用である。

30

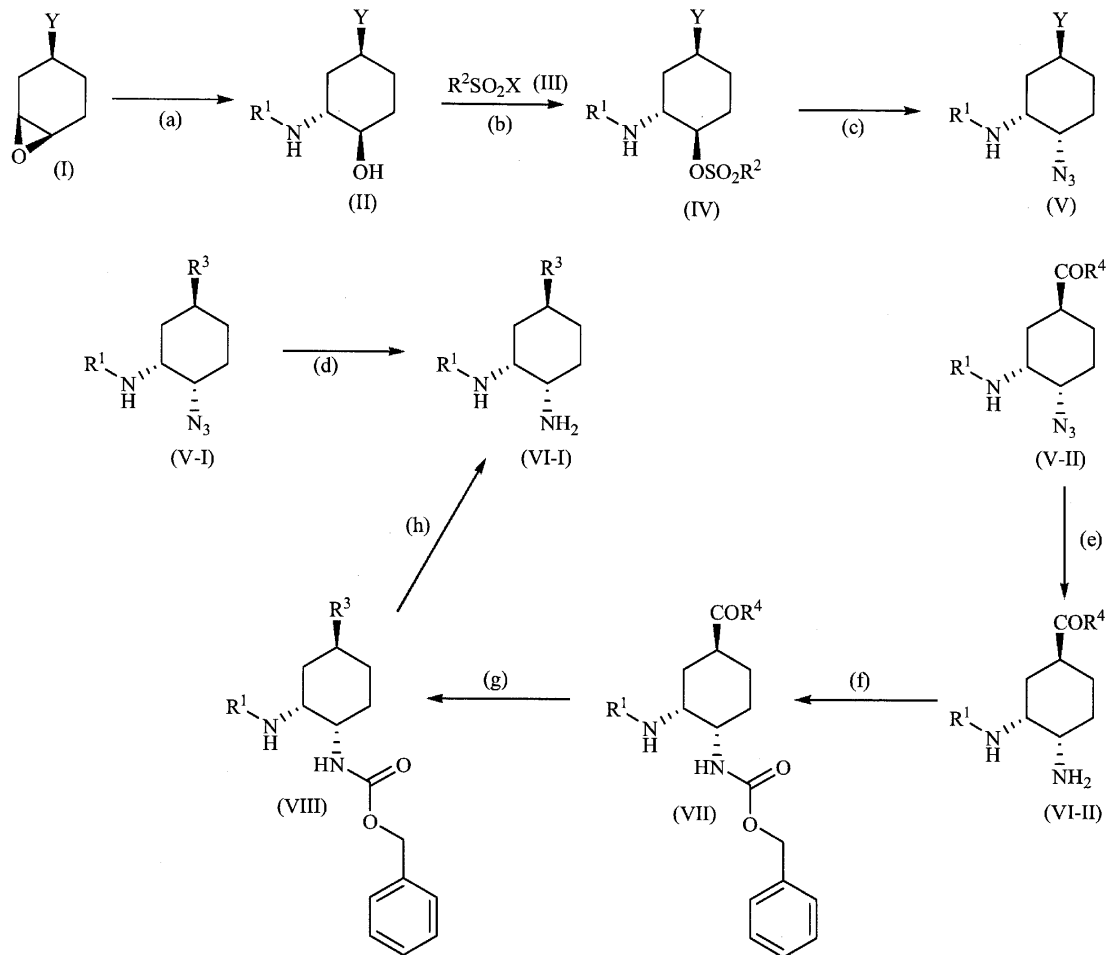
【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明に係る製造方法の工程を下図に示す。次に各工程に関し、詳細に説明する。

【0013】

【化 3】



【 0 0 1 4 】

(式中、Yは-CORを示し、ここでRは炭素数1～8のアルコキシ基、炭素数6～14のアリールオキシ基、炭素数2～8のアルケニルオキシ基、炭素数7～26のアラルキルオキシ基またはジ(炭素数1～6のアルキル)アミノ基を示し；R¹は炭素数2～7のアルコキシカルボニル基を示し；R²は炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のハロゲンアルキル基、またはハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のハロゲンアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、ニトロ基、カルバモイル基もしくはシアノ基を有することもあるフェニル基を示し；R³はジ(炭素数1～6のアルキル)カルバモイル基またはオキサジアゾリル基を示し；R⁴は炭素数1～8のアルコキシ基、炭素数6～14のアリールオキシ基、炭素数2～8のアルケニルオキシ基または炭素数7～26のアラルキルオキシ基を示し；Xはハロゲン原子を示す。)

以下、反応工程中の置換基について説明する。

【 0 0 1 5 】

Yは-CORを示し、ここでRは、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、シクロプロピルオキシ基などの直鎖状、分枝状または環状の炭素数1～8のアルコキシ基；フェノキシ基、ナフトキシ基などの炭素数6～14のアリールオキシ基；ビニルオキシ基、アリルオキシ基、プロベニルオキシ基などの直鎖状または分枝状の炭素数2～8のアルケニルオキシ基；ベンジルオキシ基などの炭素数1～12のアルコキシ基に炭素数6～14のアリール基が置換した炭素数7～26のアラルキルオキシ基；エチルメチルアミノ基、ジメチルアミノ基などの直鎖状、分枝状または環状の同一または異なった炭素数1～6のアルキル基がアミノ基に置換したジ(炭素数1～6のアルキル)アミノ基を意味する。

直鎖状、分枝状または環状の炭素数1～6のアルキル基としては、例えばメチル基、エ

チル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、*n*-ヘキシル基、イソヘキシル基などを挙げることができる。

本発明において、*R*としては、炭素数1~8のアルコキシ基またはジ(炭素数1~6のアルキル)アミノ基が好ましい。アルコキシ基としては、炭素数1~6のアルコキシ基が好ましく、特にエトキシ基が好ましい。またジ(炭素数1~6のアルキル)アミノ基としては、ジ(炭素数1~4のアルキル)アミノ基が好ましく、特にジメチルアミノ基が好ましい。

【0016】

*R*¹は、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基などの直鎖状、分枝状または環状の炭素数2~7のアルコキシカルボニル基を意味する。本発明において、*R*¹としては、炭素数2~5のアルコキシカルボニル基が好ましく、特に*tert*-ブトキシカルボニル基が好ましい。

【0017】

*R*²は、*R*と同様の直鎖状、分枝状または環状の炭素数1~6のアルキル基；クロロメチル基、トリフルオロエチル基などのフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子1~3個が炭素数1~6のアルキル基に置換した炭素数1~6のハロゲノアルキル基；またはハロゲン原子、炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のハロゲノアルキル基、炭素数1~6のアルコキシ基、ニトロ基、カルバモイル基もしくはシアノ基を有することもあるフェニル基を意味する。本発明において、*R*²としては、炭素数1~6のアルキル基が好ましく、特にメチル基が好ましい。

【0018】

*R*³はジ(炭素数1~6のアルキル)カルバモイル基またはオキサジアゾリル基を意味する。炭素数1~6のアルキルとしては、*R*と同様であり、同一または異なってもよい。本発明において、*R*³がオキサジアゾリル基である場合、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル基、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル基が好ましく、特に1,3,4-オキサジアゾール-2-イル基が好ましい。また、*R*³がジ(炭素数1~6のアルキル)カルバモイル基である場合、ジ(炭素数1~4のアルキル)アミノ基が好ましく、特にジメチルアミノ基が好ましい。

【0019】

*R*⁴は*R*と同様の炭素数1~8のアルコキシ基、炭素数6~14のアリールオキシ基、炭素数2~8のアルケニルオキシ基または炭素数7~26のアラルキルオキシ基を意味する。本発明において、*R*⁴としては、炭素数1~8のアルコキシ基が好ましく、炭素数1~6のアルコキシ基がより好ましく、特にエトキシ基が好ましい。

【0020】

*X*はハロゲン原子を意味する。本発明において、*X*としては、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子が好ましく、特に塩素原子が好ましい。

以下に、本発明にかかる製造方法における各工程について詳細に述べる。

【0021】

<工程(a)>

工程(a)は、化合物(II)を得る工程である。化合物(II)は、化合物(I)を、溶媒中、アンモニア水またはアンモニアの炭素数1~4のアルコール溶液にて処理した後、次いで、ジ(炭素数1~6のアルキル)ジカルボネートにて処理することにより得ることができる。

【0022】

溶媒は各種溶媒を使用することができ、例えば、炭化水素系溶媒、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、環状ウレア系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒などを挙げることができる。これらのうちで炭化水素系溶媒としては、*n*-ヘキサン、*n*-ペンタン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどを挙げることができる。アルコール系溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール(IPA)、*n*-ブタノ

10

20

30

40

50

ール、*t*-ブタノールなどの炭素数1～4のものを挙げることができる。エーテル系溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル（IPE）、メチル*t*-ブチルエーテル（MTBE）、テトラヒドロフラン（THF）、シクロペンチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどを挙げることができる。アミド系溶媒としては、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド（DMAc）、*N*-メチル-2-ピロリドン（NMP）などを挙げることができる。環状ウレア系溶媒としては、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン（DMI）、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1*H*)-ピリミジノン（DMPU）などを挙げることができる。ハロゲン化炭化水素系溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン（EDC）などを挙げることができる。この他に、水、ジメチルスルホキシド（DMSO）、スルホラン、アセトニトリル、酢酸エチルエステルなどの酢酸（炭素数1～4のアルキル）エステル類、アセトンなどを挙げることができる。これらの溶媒は単独でもよいし、複数種を組み合わせてもよい。

10

これら溶媒のうち、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール（IPA）、*n*-ブタノール、*t*-ブタノールなどの炭素数1～4のアルコール系溶媒が好ましく、エタノールが特に好ましい。

処理に用いるアンモニア水またはアンモニアの炭素数1～4のアルコール溶液において、アンモニアの炭素数1～4のアルコール溶液は、炭素数1～4のアルコールにアンモニアガスを吹き込むことで調整可能である。また、市販品を用いてもよい。

反応温度は使用する溶媒により異なるが、-78～溶媒の沸点で、好ましくは室温～75である。また、反応時間は、通常12～96時間で、好ましくは24～72時間である。

20

用いるジ（炭素数1～6のアルキル）ジカルボネートとしては、ジメチルジカーボネート、ジエチルジカーボネート、ジイソプロピルジカーボネート、ジ*tert*-ブチルジカーボネートなどを挙げることができる。ジ*tert*-ブチルジカーボネートが特に好ましい。ジ（炭素数1～6のアルキル）ジカルボネートの使用量は、化合物（I）に対して、通常、1～5倍量（モル比）が好ましく、1～2倍量（モル比）が特に好ましい。

【0023】

<工程（b）>

工程（b）は、化合物（IV）を得る工程である。化合物（IV）は、化合物（II）に、溶媒中、塩基存在下、化合物（III）を反応させることにより得ることができる。

30

【0024】

溶媒は各種溶媒を使用することができ、例えば、炭化水素系溶媒、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、環状ウレア系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒などを挙げることができる。これらのうちで炭化水素系溶媒としては、*n*-ヘキサン、*n*-ペンタン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどを挙げることができる。アルコール系溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール（IPA）、*n*-ブタノール、*t*-ブタノールなどの炭素数1～4のものを挙げることができる。エーテル系溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル（IPE）、メチル*t*-ブチルエーテル（MTBE）、テトラヒドロフラン（THF）、シクロペンチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどを挙げることができる。アミド系溶媒としては、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド（DMAc）、*N*-メチル-2-ピロリドン（NMP）などを挙げることができる。環状ウレア系溶媒としては、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン（DMI）、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1*H*)-ピリミジノン（DMPU）などを挙げることができる。ハロゲン化炭化水素系溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン（EDC）などを挙げることができる。この他に、水、ジメチルスルホキシド（DMSO）、スルホラン、アセトニトリル、4-メチル-2-ペンタノン（MIBK）、酢酸エチルエステルなどの酢酸（炭素数1～4のアルキル）エステル類、アセトンなどを挙げることができる。これらの溶媒は単独でもよいし、複数種を組み合わせてもよい。

40

50

これら溶媒のうち、炭化水素系溶媒、4 - メチル - 2 - ペンタノン (M I B K)、酢酸 (炭素数 1 ~ 4 のアルキル) エステル類が好ましく、4 - メチル - 2 - ペンタノン (M I B K) および酢酸エチルエステルが特に好ましい。

反応温度は、使用する溶媒により異なるが、- 7 8 ~ 溶媒の沸点で、好ましくは 0 ~ 3 0 である。また、反応時間は、通常 3 0 分間 ~ 5 時間、好ましくは通常 1 時間 ~ 3 時間である。

塩基としては、有機塩基または無機塩基のいずれであってもよく、アルカリ金属またはアルカリ土類金属、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、マグネシウム、カルシウムなどの水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩やアルコキサイド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウムなどの金属水素化物、n - ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドなどのアルキルリチウム試薬、トリエチルアミン、N , N - ジイソプロピルエチルアミンなどの 3 級アミン類、その他、1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデク - 7 - エン (D B U)、1 , 8 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノン - 5 - エン (D B N)、ジメチルアニリン、N - メチルモルフォリンなどの複素環化合物を用いることができる。また、反応を促進させるために、テトラブチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリドなどの四級アンモニウム塩やヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属のヨウ化物、クラウンエーテルなどの存在下で行うことも可能である。

本発明においては、これらの塩基のうち、トリエチルアミン、N , N - ジイソプロピルエチルアミンなどの 3 級アミン類が好ましく、トリエチルアミンが特に好ましい。

塩基の使用量は、通常、化合物 (I I) に対して 0 . 1 ~ 1 5 倍量 (モル比) の範囲でよく、好ましくは 1 ~ 5 倍量 (モル比) 程度である。

化合物 (I I I) 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が好ましく、メタンスルホニルクロリドが特に好ましい。

化合物 (I I I) の使用量は、通常、化合物 (I I) に対して 1 ~ 1 5 倍量 (モル比) の範囲でよく、好ましくは 1 ~ 5 倍量 (モル比) 程度である。

【 0 0 2 5 】

< 工程 (c) >

工程 (c) は、化合物 (V) を得る工程である。化合物 (V) は、化合物 (I V) に、溶媒中、相関移動触媒の存在下または非存在下、アジ化物を反応させることにより得ることができる。

【 0 0 2 6 】

溶媒は各種溶媒を使用することができ、例えば、炭化水素系溶媒、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、環状ウレア系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒などを挙げることができる。これらのうちで炭化水素系溶媒としては、n - ヘキサン、n - ペンタン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどを挙げることができる。アルコール系溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール (I P A)、n - ブタノール、t - ブタノールなどの炭素数 1 ~ 4 のものを挙げることができる。エーテル系溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル (I P E)、メチル t - ブチルエーテル (M T B E)、テトラヒドロフラン (T H F)、シクロペンチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、1 , 4 - ジオキサンなどを挙げることができる。アミド系溶媒としては、ジメチルホルムアミド (D M F)、ジメチルアセトアミド (D M A c)、N - メチル - 2 - ピロリドン (N M P) などを挙げることができる。環状ウレア系溶媒としては、1 , 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン (D M I)、1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 (1 H) - ピリミジノン (D M P U) などを挙げることができる。ハロゲン化炭化水素系溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、1 , 2 - ジクロロエタン (E D C) などを挙げることができる。この他に、水、ジメチルスルホキシド (D M S O)、スルホラン、アセトニトリル、酢酸エチルエステルなどの酢酸 (炭素数 1 ~ 4 のアルキル) エステル類、アセトンなどを挙げることができる。これらの溶媒は単独でもよいが複数種を組み合わせてもよい。

これら溶媒のうち、N - メチル - 2 - ピロリドン (N M P)、ジメチルアセトアミド (D M A c) などのアミド系溶媒、1, 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン (D M I)、1, 3 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 (1 H) - ピリミジノン (D M P U) などの環状ウレア系溶媒、ジメチルスルホキシドおよび酢酸エチルエステルが好ましく、N - メチル - 2 - ピロリドン (N M P)、ジメチルアセトアミド (D M A c) などのアミド系溶媒が特に好ましい。

反応温度は、使用する溶媒により異なるが、- 7 8 ~ 溶媒の沸点で、好ましくは5 0 ~ 9 0 である。また、反応時間は、通常2 4 時間 ~ 9 6 時間、好ましくは通常6 0 ~ 7 5 時間である。

相間移動触媒としては、テトラメチルアンモニウムクロリド、テトラエチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムプロミド、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムヨージド、テトラブチルアンモニウムサルフェート、トリオクチルメチルアンモニウムクロリドなどの4 級アンモニウム塩、テトラブチルホスホニウムクロリドなどの4 級ホスホニウム塩、ドデシルピリジニウムクロリドなどのピリジニウム化合物、クラウンエーテルなどを挙げることができる。これらのうちで、トリオクチルメチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラヘキシルアンモニウムクロリド、テトラメチルアンモニウムクロリド、テトラエチルアンモニウムクロリド、ドデシルピリジニウムクロリドが好ましく、テトラブチルアンモニウムクロリドおよびドデシルピリジニウムクロリドが特に好ましい。また、用いる量は、通常、化合物 (I V) に対して、0 . 0 5 ~ 3 当量 (モル比) の範囲が好ましく、0 . 1 ~ 0 . 5 倍量 (モル比) が特に好ましい。

アジ化物としては、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属アジ化物、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属アジ化物、テトラブチルアンモニウムなどの4 級アンモニウムアジ化物などを挙げることができる。これらのうちで、アルカリ金属アジ化物および4 級アンモニウムアジ化物が好ましく、アジ化ナトリウムが特に好ましい。また、アジ化物の使用量は、通常、化合物 (I V) に対して、1 ~ 1 0 倍量 (モル比) の範囲が好ましく、1 ~ 3 倍量 (モル比) が特に好ましい。

【 0 0 2 7 】

< 工程 (d) >

工程 (d) は、化合物 (V I - I) を得る工程である。化合物 (V I - I) は、化合物 (V - I) を、溶媒中、金属触媒および水素源の存在下、水素化分解を行なうことにより得ることができる。

【 0 0 2 8 】

溶媒は各種溶媒を使用することができ、例えば、炭化水素系溶媒、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、環状ウレア系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒などを挙げることができる。これらのうちで炭化水素系溶媒としては、n - ヘキサン、n - ペンタン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどを挙げることができる。アルコール系溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール (I P A)、n - ブタノール、t - ブタノールなどの炭素数 1 ~ 4 のものを挙げることができる。エーテル系溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル (I P E)、メチル t - ブチルエーテル (M T B E)、テトラヒドロフラン (T H F)、シクロペンチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、1, 4 - ジオキサンなどを挙げることができる。アミド系溶媒としてはジメチルホルムアミド (D M F)、ジメチルアセトアミド (D M A c)、N - メチル - 2 - ピロリドン (N M P) などを挙げることができる。環状ウレア系溶媒としては、1, 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン (D M I)、1, 3 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 (1 H) - ピリミジノン (D M P U) などを挙げることができる。ハロゲン化炭化水素系溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、1, 2 - ジクロロエタン (E D C) などを挙げることができる。この他に、水、ジメチルスルホキシド (D M S O)、スルホラン、アセトニトリル、酢酸エチルエステル等の酢酸 (炭素数 1 ~ 4 のアルキル) エステル類、アセトンなどを挙げることができる。これらの溶媒は単独でもよいが複

数種を組み合わせてもよい。

これら溶媒のうち、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール（IPA）、*n*-ブタノール、*t*-ブタノールなどの炭素数1～4のアルコール系溶媒が好ましく、メタノール、エタノールが特に好ましい。

反応温度は、使用する溶媒により異なるが、-78～溶媒の沸点で、好ましくは室温～70である。

この製法にて用いる水素源としては、ヒドラジン、ヒドラジンヒドレート、ギ酸、ギ酸ナトリウムやギ酸アンモニウムなどのギ酸塩、シクロヘキセン、テトラヒドロナフタレンなどが挙げられる。これらのうち、ギ酸、ギ酸塩が好ましく、ギ酸アンモニウムが特に好ましい。ギ酸アンモニウムは、化合物（V-I）に対して5～10倍量（モル比）程度の範囲で使用すればよい。

10

この製法に用いることのできる触媒としては、この種の水素化分解にて通常使用する金属触媒でよく、例えば、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ラネーコバルトなどを挙げることができる。パラジウム-炭素が好ましい。

【0029】

また、化合物（VI-I）は酸と塩を形成していてもよい。酸としては、有機酸または無機酸のいずれであってもよく、塩酸、硫酸などの無機酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マロン酸、安息香酸、リンゴ酸などのカルボン酸、トシル酸などのスルホン酸などを挙げることができる。これらのうち、マレイン酸、フマル酸、シュウ酸、トシル酸が好ましく、シュウ酸が特に好ましい。

20

酸との塩の形成の際に使用する溶媒としては、各種溶媒を使用することができ、例えば、炭化水素系溶媒、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、環状ウレア系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒などを挙げることができる。これらのうちで炭化水素系溶媒としては、*n*-ヘキサン、*n*-ペンタン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどを挙げることができる。アルコール系溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール（IPA）、*n*-ブタノール、*t*-ブタノールなどの炭素数1～4のものなどを挙げることができる。エーテル系溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル（IPE）、メチル*t*-ブチルエーテル（MTBE）、テトラヒドロフラン（THF）、シクロペンチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどを挙げることができる。アミド系溶媒としては、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド（DMAc）、*N*-メチル-2-ピロリドン（NMP）などを挙げることができる。環状ウレア系溶媒としては、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン（DMI）、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1*H*)-ピリミジノン（DMPU）などを挙げることができる。ハロゲン化炭化水素系溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン（EDC）などを挙げることができる。この他に、水、ジメチルスルホキシド（DMSO）、スルホラン、アセトニトリル、酢酸（炭素数1～6のアルキル）エステル類、アセトンなどを挙げることができる。これらの溶媒は単独でもよいが複数種を組み合わせてもよい。

30

これら溶媒のうち、アセトニトリル、酢酸エチルエステルが好ましく、アセトニトリルが特に好ましい。

40

塩を形成する温度は使用する溶媒により異なるが、-78～溶媒の沸点で、好ましくは10～50である。

酸は、化合物（VI-I）に対して1～3倍量（モル比）程度の範囲で使用すればよい。

【0030】

<工程（e）>

工程（e）は、化合物（VI-II）を得る工程である。化合物（VI-II）は、化合物（V-II）を、溶媒中、金属触媒および水素源の存在下、水素化分解を行なうことにより得ることができる。

【0031】

50

溶媒は各種溶媒を使用することができ、例えば、炭化水素系溶媒、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、環状ウレア系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒などを挙げることができる。これらのうちで炭化水素系溶媒としては、*n*-ヘキサン、*n*-ペンタン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどを挙げることができる。アルコール系としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール（IPA）、*n*-ブタノール、*t*-ブタノールなどの炭素数1～4のものを挙げることができる。エーテル系溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル（IPE）、メチル*t*-ブチルエーテル（MTBE）、テトラヒドロフラン（THF）、シクロペンチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどを挙げることができる。アミド系溶媒としては、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド（DMAc）、*N*-メチル-2-ピロリドン（NMP）などを挙げることができる。環状ウレア系溶媒としては、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン（DMI）、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1*H*)-ピリミジノン（DMPU）などを挙げることができる。ハロゲン化炭化水素系溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン（EDC）などを挙げることができる。この他に、水、ジメチルスルホキシド（DMSO）、スルホラン、アセトニトリル、酢酸エチルエステル等の酢酸（炭素数1～4のアルキル）エステル類、アセトンなどを挙げることができる。これらの溶媒は単独でもよいが複数種を組み合わせてもよい。

10

これら溶媒のうち、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール（IPA）、*n*-ブタノール、*t*-ブタノールなどの炭素数1～4のアルコール系溶媒が好ましく、エタノールが特に好ましい。

20

反応温度は、使用する溶媒により異なるが、-78～溶媒の沸点で、好ましくは室温～70である。

この製法にて用いる水素源としては、ヒドラジン、ヒドラジンヒドレート、ギ酸、ギ酸ナトリウムやギ酸アンモニウムなどのギ酸塩、シクロヘキセン、テトラヒドロナフタレンなどを挙げることができる。これらのうち、ギ酸、ギ酸塩が好ましく、ギ酸アンモニウムが特に好ましい。ギ酸アンモニウムは、化合物（V-I）に対して5～10倍量（モル比）程度の範囲で使用すればよい。

この製法に用いることのできる触媒としては、この種の水素化分解にて通常使用する金属触媒でよく、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ラネーコバルトなどを挙げることができる。パラジウム-炭素が好ましい。

30

【0032】

また、化合物（VI-II）は、酸と塩を形成していてもよい。酸としては、有機酸または無機酸のいずれであってもよく、塩酸、硫酸などの無機酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マロン酸、安息香酸、リンゴ酸などのカルボン酸、トシル酸などのスルホン酸を使用すればよい。このうちマレイン酸、フマル酸、シュウ酸、トシル酸が好ましく、シュウ酸が特に好ましい。

酸との塩の形成の際に使用する溶媒としては、各種溶媒を使用することができ、例えば、炭化水素系溶媒、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、環状ウレア系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒などを挙げることができる。これらのうちで炭化水素系溶媒としては、*n*-ヘキサン、*n*-ペンタン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどを挙げることができる。アルコール系溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール（IPA）、*n*-ブタノール、*t*-ブタノールなどの炭素数1～4のものを挙げることができる。エーテル系溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル（IPE）、メチル*t*-ブチルエーテル（MTBE）、テトラヒドロフラン（THF）、シクロペンチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどを挙げることができる。アミド系溶媒としては、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド（DMAc）、*N*-メチル-2-ピロリドン（NMP）などを挙げることができる。環状ウレア系溶媒としては、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン（DMI）、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1*H*)-ピリミジノン（D

40

50

M P U)などを挙げることができる。ハロゲン化炭化水素系溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、1, 2 - ジクロロエタン (E D C)などを挙げることができる。この他に、水、ジメチルスルホキシド (D M S O)、スルホラン、アセトニトリル、酢酸 (炭素数 1 ~ 4 のアルキル) エステル類、アセトンなどを挙げることができる。これらの溶媒は単独でもよいが複数種を組み合わせてもよい。

これら溶媒のうち、アセトニトリル、酢酸エチルエステルが好ましく、酢酸エチルエステルが特に好ましい。

塩を形成する温度は使用する溶媒により異なるが、- 7 8 ~ 溶媒の沸点で、好ましくは 1 0 ~ 5 0 である。

酸は、化合物 (V I - I I) に対して 1 ~ 3 倍量 (モル比) 程度の範囲で使用すればよい。

【 0 0 3 3 】

< 工程 (f) >

工程 (f) は、化合物 (V I I) を得る工程である。化合物 (V I I) は、化合物 (V I - I I) またはその塩を、溶媒中、塩基存在下、ベンジロキシカルボニルハライドと処理することにより得ることができる。

【 0 0 3 4 】

溶媒は各種溶媒を使用することができ、例えば、炭化水素系溶媒、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、環状ウレア系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒などを挙げることができる。これらのうちで炭化水素系溶媒としては、n - ヘキサン、n - ペンタン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどを挙げることができる。アルコール系溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール (I P A)、n - ブタノール、t - ブタノールなどの炭素数 1 ~ 4 のものを挙げることができる。エーテル系溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル (I P E)、メチル t - ブチルエーテル (M T B E)、テトラヒドロフラン (T H F)、シクロペンチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、1, 4 - ジオキサンなどを挙げることができる。アミド系溶媒としては、ジメチルホルムアミド (D M F)、ジメチルアセトアミド (D M A c)、N - メチル - 2 - ピロリドン (N M P)などを挙げることができる。環状ウレア系溶媒としては、1, 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン (D M I)、1, 3 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 (1 H) - プリミジノン (D M P U)などを挙げることができる。ハロゲン化炭化水素系溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、1, 2 - ジクロロエタン (E D C)などを挙げることができる。この他に、水、ジメチルスルホキシド (D M S O)、スルホラン、アセトニトリル、酢酸エチルエステル等の酢酸 (炭素数 1 ~ 4 のアルキル) エステル類、アセトンなどを挙げることができる。これらの溶媒は単独でもよいが複数種を組み合わせてもよい。

これら溶媒のうち、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール (I P A)、n - ブタノール、t - ブタノールなどの炭素数 1 ~ 4 のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、酢酸エチルエステルが好ましく、テトラヒドロフラン、酢酸エチルエステルが特に好ましい。

反応温度は、使用する溶媒により異なるが、- 7 8 ~ 溶媒の沸点で、好ましくは 0 ~ 室温である。また、反応時間としては、1 5 分 ~ 2 4 時間で、好ましくは 3 0 分 ~ 3 時間である。

塩基としては、有機塩基または無機塩基のいずれであってもよく、アルカリ金属またはアルカリ土類金属、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、マグネシウム、カルシウムなどの水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩やアルコキサイド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウムなどの金属水素化物、n - ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドなどのアルキルリチウム試薬、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミンなどの 3 級アミン類、その他、1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデク - 7 - エン (D B U)、1, 8 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノン - 5 - エン (D B N)、ジメチルアニリン、N - メチルモルフォリンなどの複素環化合物

などを挙げることができる。

これらの塩基のうち、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩、炭酸カリウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化カリウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物が好ましい。これらの塩基は水溶液としても用いることができる。

塩基の使用量は、通常、化合物(VI-III)またはその塩に対して1~30倍量(モル比)の範囲でよく、好ましくは1~5倍量(モル比)程度である。

ベンジロキシカルボニルハライドとしては、ベンジロキシカルボニルクロリドが好ましい。また、ベンジロキシカルボニルハライドの使用量は、通常、化合物(VI-III)またはその塩に対して、1~10倍量(モル比)の範囲が好ましく、1~2倍量(モル比)が特に好ましい。

10

【0035】

<工程(g)>

工程(g)は、化合物(VIII)を得る工程である。化合物(VIII)は、化合物(VII)を、溶媒中、塩基にて処理した後、(1)ジ(C₁-C₆アルキル)アミンと縮合するか、(2)ヒドラジンと縮合後、得られたカルボヒドラジドを酸の存在下または非存在下、アシル化剤によりアシル等価体へ誘導後、脱水剤の存在下または非存在下、処理するか、(3)アンモニアと縮合後、得られたカルボアミドを脱水剤と処理しニトリルへ誘導後、ヒドロキシアミンと処理し、アミドキシムへ誘導後、脱水剤または酸の存在下または非存在下、アシル化剤と処理することにより得ることができる。

20

【0036】

ジメチルアミン、ヒドラジン、アンモニアと縮合する場合の溶媒は各種溶媒を使用することができ、例えば、炭化水素系溶媒、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、環状ウレア系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒などを挙げることができる。これらのうちで炭化水素系溶媒としては、n-ヘキサン、n-ペンタン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどを挙げることができる。アルコール系溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール(IPA)、n-ブタノール、t-ブタノールなどの炭素数1~4のものを挙げることができる。エーテル系溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル(IPE)、メチルt-ブチルエーテル(MTBE)、テトラヒドロフラン(THF)、シクロペンチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどを挙げることができる。アミド系溶媒としては、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド(DMAC)、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)などを挙げることができる。環状ウレア系溶媒としては、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(DMI)、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン(DMPU)などを挙げることができる。ハロゲン化炭化水素系溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン(EDC)などを挙げることができる。この他に、水、ジメチルスルホキシド(DMSO)、スルホラン、アセトニトリル、酢酸エチルエステル等の酢酸(炭素数1~4のアルキル)エステル類、アセトンなどを挙げることができる。これらの溶媒は単独でもよいが複数種を組み合わせてもよい。

30

40

これら溶媒のうち、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール(IPA)、n-ブタノール、t-ブタノールなどの炭素数1~4のアルコール系溶媒、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド(DMAC)、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)などのアミド系溶媒、アセトニトリルが好ましく、イソプロパノール、ジメチルアセトアミドが特に好ましい。

【0037】

カルボヒドラジドをアシル等価体へ誘導する場合は、溶媒は各種溶媒を使用することができ、例えば、上記と同様の炭化水素系溶媒、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、環状ウレア系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒などを挙げることができる。この他に、水、ジメチルスルホキシド(DMSO)、スルホラン、アセトニトリル、酢酸エ

50

チルエステル等の酢酸（炭素数 1 ～ 4 のアルキル）エステル類、アセトンなどを挙げることができる。これらの溶媒は単独でもよいが複数種を組み合わせてもよい。また、無溶媒でも構わない。

これら溶媒のうち、ジメチルホルムアミド（DMF）、無溶媒が特に好ましい。

【0038】

アシル等価体をオキサジアゾールへ誘導する場合、カルボアミドをニトリルへ誘導する場合、またはアミドキシムをオキサジアゾールへ誘導する場合は、溶媒は各種溶媒を使用することができ、例えば、上記と同様の炭化水素系溶媒、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、環状ウレア系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒などを挙げることができる。この他に、水、ジメチルスルホキシド（DMSO）、スルホラン、アセトニトリル、酢酸エチルエステル等の酢酸（炭素数 1 ～ 4 のアルキル）エステル類、アセトンなどを挙げることができる。これらの溶媒は単独でもよいが複数種を組み合わせてもよい。また、無溶媒でも構わない。

10

これら溶媒のうち、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド（DMAc）、N - メチル - 2 - ピロリドン（NMP）などのアミド系溶媒、無溶媒が好ましく、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド（DMF）、無溶媒が特に好ましい。

【0039】

ニトリルをアミドキシムへ誘導する場合は、溶媒は各種溶媒を使用することができ、例えば、上記と同様の炭化水素系溶媒、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、環状ウレア系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒などを挙げることができる。この他に、水、ジメチルスルホキシド（DMSO）、スルホラン、アセトニトリル、酢酸エチルエステル等の酢酸（炭素数 1 ～ 4 のアルキル）エステル類、アセトンなどを挙げることができる。これらの溶媒は単独でもよいが複数種を組み合わせてもよい。

20

これら溶媒のうち、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール（IPA）、n - ブタノール、t - ブタノールなどの炭素数 1 ～ 4 のアルコール系溶媒が好ましく、メタノール、エタノールが特に好ましい。

【0040】

反応温度は、ジメチルアミン、ヒドラジン、アンモニア水と縮合する場合、カルボアミドをニトリルへ誘導する場合またはニトリルをアミドキシムへ誘導する場合は、使用する溶媒により異なるが、- 78 ～ 溶媒の沸点で、好ましくは 0 ～ 室温である。カルボヒドラジドをアシル等価体へ誘導する場合、アシル等価体をオキサジアゾールへ誘導する場合、またはアミドキシムをオキサジアゾールへ誘導する場合は、使用する溶媒により異なるが、- 78 ～ 溶媒の沸点で、好ましくは 100 ～ 溶媒の沸点である。また、反応時間としては、15 分～ 48 時間で、好ましくは 30 分～ 24 時間である。

30

塩基としては、有機塩基または無機塩基のいずれであってもよく、アルカリ金属またはアルカリ土類金属、例えば、ナトリウム塩、カリウム、リチウム、マグネシウム、カルシウムなどの水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩やアルコキサイド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウムなどの金属水素化物、n - ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドなどのアルキルリチウム試薬、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミンなどの 3 級アミン類、その他、1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデク - 7 - エン（DBU）、1, 8 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノン - 5 - エン（DBN）、ジメチルアニリン、N - メチルモルフォリンなどの複素環化合物などを挙げることができる。

40

これらの塩基のうち、水素化リチウムなどの金属水素化物が好ましい。これらの塩基は水溶液としても用いることができる。塩基の使用量は、通常化合物（VII）のモル数に対して 1 ～ 10 倍量（モル比）の範囲でよく、好ましくは 1 ～ 3 倍量（モル比）程度である。

【0041】

縮合剤としては、1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド、イソブチルクロロホルメ

50

ート、ピバリン酸クロリド、イソ吉草酸クロリド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-モルホリノエチルカルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボキシイミド、N,N'-カルボニルジイミダゾール、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウムクロリド、クロロギ酸イソブチルなどを挙げることができる。中でも、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-モルホリノエチルカルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボキシイミドが好ましく、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が特に好ましい。

縮合においては、反応の促進や収率向上のために添加剤を共存させることが好ましい。添加剤としては、p-ニトロフェノール、ヒドロキシコハク酸イミド、ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボン酸イミド、2-ヒドロキシイミノ-2-シアノ酢酸エチルエステルなどを挙げることができ、中でもヒドロキシコハク酸イミド、1-ヒドロキシ-1,2,3-ベンゾトリアゾールが好ましく、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールが特に好ましい。添加剤は、通常、化合物(VII)のモル数に対して0.1~3倍量(モル比)の範囲でよく、好ましくは0.2~2倍量(モル比)程度である。また、用いる添加剤は水和物であってもよい。

さらに、用いるジメチルアミンが塩酸塩である場合には、生成する塩化水素を除いて反応を促進するために塩基性添加物を共存させることが好ましい。塩基性添加物は、上記添加剤とともに用いることができ、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどを挙げることができるが、トリエチルアミンが特に好ましい。

【0042】

酸としては、有機酸、無機酸のいずれであってもよく、塩酸、硫酸などの無機酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マロン酸、安息香酸、リンゴ酸などのカルボン酸、トシル酸などのスルホン酸、マグネシウム、アルミニウム、シラン、ホウ素、スカンジウム、チタン(IV)、クロム(II、III又はIV)、マンガン、鉄(II又はIII)、コバルト、ニッケル、銅(I又はII)、亜鉛、ガリウム、ゲルマニウム、イットリウム、ジルコニウム、銀、カドミウム、インジウム、スズ(II又はIV)、アンチモン(III又はIV)、ハフニウム、鉛、ビスマス、ランタナム、セリウム及びイットリビウムから選ばれる金属原子のハロゲン化物、及びこれらのトリフルオロメタンスルホン酸エステル(トリフラート)などのルイス酸などを使用すればよい。このうち、酢酸、トシル酸、塩化亜鉛、塩化マグネシウム、塩化アルミニウム、トリフルオロホウ素が好ましく、トシル酸、トリフルオロホウ素が特に好ましい。これらの酸は水和物でも構わない。また、これらの酸は溶媒と錯体を形成してもよい。

アシル化剤としては、オルトギ酸メチル、オルトギ酸エチル、オルト酢酸メチル、オルト酢酸エチル、ギ酸、ジメチルホルムアミド、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール、ジメチルホルムアミドジエチルアセタール、ギ酸アセチル、無水酢酸などを挙げることができる。中でもオルトギ酸メチル、オルトギ酸エチル、ギ酸、ジメチルホルムアミドが特に好ましい。アシル化剤は、通常、化合物(VII)のモル数に対して1~100倍量(モル比)の範囲でよく、好ましくは1.2~10倍量(モル比)程度である。

脱水剤としては、五酸化リン、オキシ塩化リン、チオニルクロリド、無水トリフルオロ酢酸などを挙げることができる。中でもオキシ塩化リン、チオニルクロリドが特に好ましい。脱水剤は、通常、化合物(VII)のモル数に対して1~10倍量(モル比)の範囲でよく、好ましくは1.2~3倍量(モル比)程度である。

用いるジ(C₁-C₆アルキル)アミンとしては、ジメチルアミン、ジエチルアミンなどを挙げることができ、ジメチルアミンが特に好ましい。また、ジ(C₁-C₆アルキル)アミンの使用量は、通常、化合物(VII)に対して、1~10倍量(モル比)の範囲が好

ましく、1～2倍量（モル比）が特に好ましい。

【0043】

<工程(h)>

工程(h)は、化合物(VI-I)を得る工程である。化合物(VI-I)は、化合物(VIII)を、溶媒中、金属触媒の存在下、水素化分解を行なうことにより得られる。

【0044】

溶媒は各種溶媒を使用することができ、例えば、炭化水素系溶媒、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、環状ウレア系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒などを挙げることができる。これらのうちで炭化水素系溶媒としては、n-ヘキサン、n-ペンタン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどを挙げることができる。アルコール系溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール(IPA)、n-ブタノール、t-ブタノールなどの炭素数1～4のものを挙げることができる。エーテル系溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル(IPE)、メチルト-ブチルエーテル(MTB)、テトラヒドロフラン(THF)、シクロペンチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどを挙げることができる。アミド系溶媒としては、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド(DMAC)、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)などを挙げることができる。環状ウレア系溶媒としては、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(DMI)、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン(DMPU)などを挙げることができる。ハロゲン化炭化水素系溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン(EDC)などを挙げることができる。この他に、水、ジメチルスルホキシド(DMSO)、スルホラン、アセトニトリル、酢酸エチルエステル等の酢酸（炭素数1～4のアルキル）エステル類、アセトンなどを挙げることができる。これらの溶媒は単独でもよいが複数種を組み合わせてもよい。

これら溶媒のうち、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール(IPA)、n-ブタノール、t-ブタノールなどの炭素数1～4のアルコール系溶媒が好ましく、イソプロパノールが特に好ましい。

反応温度は使用する溶媒により異なるが、-78～溶媒の沸点で、好ましくは室温～70である。

この製法にて用いる水素源としては、水素ガス、ヒドラジン、ヒドラジンヒドレート、ギ酸、ギ酸ナトリウムやギ酸アンモニウムなどのギ酸塩、シクロヘキセン、テトラヒドロナフタレンなどを挙げることができる。これらのうち、水素ガスが好ましい。水素ガス圧は、1～50気圧程度の範囲で使用すればよく、1～10気圧が好ましい。

この製法に用いる金属触媒としては、この種の水素化分解にて通常使用するものでよく、例えば、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ラネーコバルトなどを挙げることができ、パラジウム-炭素が特に好ましい。

また、化合物(VI-I)は、酸と塩を形成していてもよい。酸としては、有機酸、無機酸のいずれであってもよく、塩酸、硫酸などの無機酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マロン酸、安息香酸、リンゴ酸などのカルボン酸、トシル酸などのスルホン酸などを使用すればよい。このうちマレイン酸、フマル酸、シュウ酸、トシル酸が好ましく、シュウ酸が特に好ましい。

酸との塩の形成の際に使用する溶媒としては、各種溶媒を使用することができ、例えば、炭化水素系溶媒、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、環状ウレア系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒などを挙げることができる。これらのうちで炭化水素系溶媒としては、n-ヘキサン、n-ペンタン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどを挙げることができる。アルコール系溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール(IPA)、n-ブタノール、t-ブタノールなどの炭素数1～4のものを挙げることができる。エーテル系溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル(IPE)、メチルト-ブチルエーテル(MTB)、テトラヒドロフラン(THF)、シクロペンチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどを挙

げることができる。アミド系溶媒としては、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド（DMAc）、N-メチル-2-ピロリドン（NMP）などを挙げることができる。環状ウレア系溶媒としては、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン（DMI）、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン（DMPU）などを挙げることができる。ハロゲン化炭化水素系溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン（EDC）などを挙げることができる。この他に、水、ジメチルスルホキシド（DMSO）、スルホラン、アセトニトリル、酢酸（炭素数1～4のアルキル）エステル類、アセトンなどを挙げることができる。これらの溶媒は単独でもよいが複数種を組み合わせてもよい。

これら溶媒のうち、アセトニトリル、酢酸エチルエステルが好ましく、アセトニトリルが特に好ましい。

塩を形成する温度は、使用する溶媒により異なるが、-78～溶媒の沸点で、好ましくは10～50である。

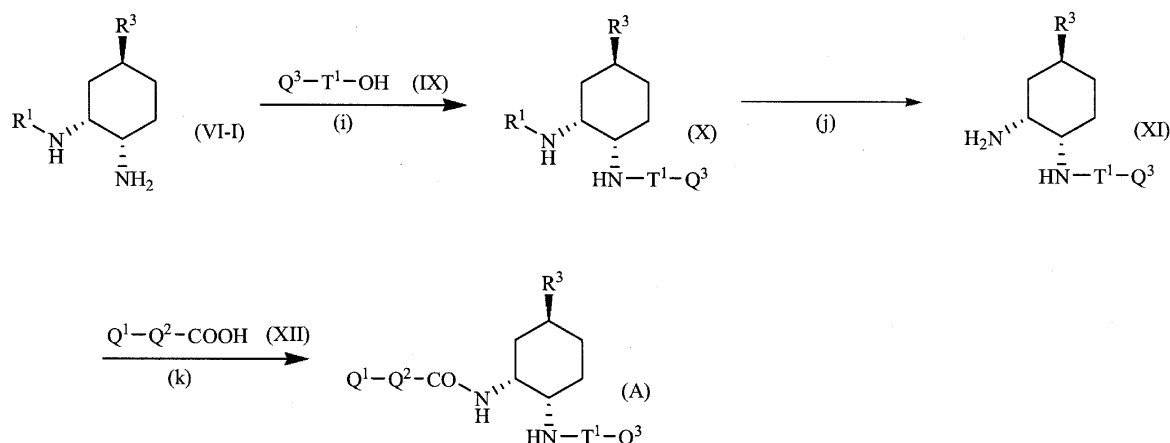
酸は、化合物（VI-I）に対して1～3倍量（モル比）程度の範囲で使用すればよい。

【0045】

特許文献1などに記載の活性化血液凝固第X因子の阻害作用を示し、血栓性疾患の予防・治療薬として有用な化合物（A）は、本発明の化合物（VI-I）を中間体として、例えばWO2004/058715に記載の方法に準じ、以下の方法により製造することができる。

【0046】

【化4】



【0047】

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

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

Q^3 は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるアリールアルキニル基、置換基を有することもある

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

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

R^1 および R^3 は前記と同じ。)

【0048】

すなわち、本発明の中間体化合物(VI-I)に化合物(IX)またはその塩を反応させ、次いで得られた化合物(X)の保護基を脱保護した後、カルボン酸(XII)またはその塩を同様な条件で反応させることにより、化合物(A)を製造することができる。

以下、反応工程中の置換基について説明する。

【0049】

基 Q^3 において、アリール基としては、炭素数6~14のアリール基、例えばフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等を挙げることができる。アリールアルケニル基とは、炭素数6~14のアリール基と炭素数2~6のアルケニレン基とで構成する基を意味し、例えばスチリル基等を挙げることができる。アリールアルキニル基としては、炭素数6~14のアリール基と炭素数2~6のアルキニレン基で構成する基を意味し、例えばフェニルエチニル基等を挙げることができる。

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

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基は、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素が1価の基となったものを示し、その飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素とは、同種もしくは異種の飽和または不飽和の5~6員の環状炭化水素が2~3個縮合して形成された2環性または3環性の縮合炭化水素を示す。その場合の飽和もしくは不飽和の5~6員の環状炭化水素とは、例えばシクロ

10

20

30

40

50

ペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、ベンゼン等を挙げることができる。飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基の具体的な例としては、インデニル基、インダニル基、テトラヒドロナフチル基、ナフチル基等を挙げることができる。なお、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基がT¹と結合する位置は特に限定されない。

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

リル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾピリジル基、テトラヒドロイミダゾピリジル基、ピラジノピリダジニル基、ベンズイソキノリル基、フロシンノリル基、ピラゾロチアゾロピリダジニル基、テトラヒドロピラゾロチアゾロピリダジニル基、ヘキサヒドロチアゾロピリダジノピリダジニル基、イミダゾトリアジニル基、オキサゾロピリジル基、ベンゾオキセピニル基、ベンゾアゼピニル基、テトラヒドロベンゾアゼピニル基、ベンゾジアゼピニル基、ベンゾトリアゼピニル基、チエノアゼピニル基、テトラヒドロチエノアゼピニル基、チエノジアゼピニル基、チエノトリアゼピニル基、チアゾロアゼピニル基、テトラヒドロチアゾロアゼピニル基、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 5, 6 - テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、5, 6 - トリメチレン - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロピリダジニル基等を挙げることができる。

10

【 0 0 5 0 】

上記の縮合複素環式基の縮合形式には特に制限はなく、例えばナフチリジニル基では、1, 5 -、1, 6 -、1, 7 -、1, 8 -、2, 6 - または 2, 7 - ナフチリジニル基のいずれでもよく、チエノピリジル基では、チエノ [2, 3 - b] ピリジル基、チエノ [2, 3 - c] ピリジル基、チエノ [3, 2 - b] ピリジル基、チエノ [3, 2 - c] ピリジル基、チエノ [3, 4 - b] ピリジル基、チエノ [3, 4 - c] ピリジル基のいずれでもよく、チエノピロリル基では、チエノ [2, 3 - b] ピロリル基、チエノ [2, 3 - b] ピロリル基のいずれでもよく、チアゾロピリジル基では、チアゾロ [4, 5 - b] ピリジル基、チアゾロ [4, 5 - c] ピリジル基、チアゾロ [5, 4 - b] ピリジル基、チアゾロ [5, 4 - c] ピリジル基、チアゾロ [3, 4 - a] ピリジル基、チアゾロ [3, 2 - a] ピリジル基のいずれでもよく、チアゾロピリダジニル基では、チアゾロ [4, 5 - c] ピリダジニル基、チアゾロ [4, 5 - d] ピリダジニル基、チアゾロ [5, 4 - c] ピリダジニル基、チアゾロ [3, 2 - b] ピリダジニル基のいずれでもよく、ピロロピリジル基では、ピロロ [2, 3 - b] ピリジル基、ピロロ [2, 3 - c] ピリジル基、ピロロ [3, 2 - b] ピリジル基、ピロロ [3, 2 - c] ピリジル基、ピロロ [3, 4 - b] ピリジル基、ピロロ [3, 4 - c] ピリジル基のいずれでもよく、ピリドピリミジニル基では、ピリド [2, 3 - d] ピリミジニル基、ピリド [3, 2 - d] ピリミジニル基、ピリド [3, 4 - d] ピリミジニル基、ピリド [4, 3 - d] ピリミジニル基、ピリド [1, 2 - c] ピリミジニル基、ピリド [1, 2 - a] ピリミジニル基のいずれでもよく、ピラノチアゾリル基では、ピラノ [2, 3 - d] チアゾリル基、ピラノ [4, 3 - d] チアゾリル基、ピラノ [3, 4 - d] チアゾリル基、ピラノ [3, 2 - d] チアゾリル基のいずれでもよく、フロピリジル基では、フロ [2, 3 - b] ピリジル基、フロ [2, 3 - c] ピリジル基、フロ [3, 2 - b] ピリジル基、フロ [3, 2 - c] ピリジル基、フロ [3, 4 - b] ピリジル基、フロ [3, 4 - c] ピリジル基のいずれでもよく、オキサゾロピリジル基では、オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジル基、オキサゾロ [4, 5 - c] ピリジル基、オキサゾロ [5, 4 - b] ピリジル基、オキサゾロ [5, 4 - c] ピリジル基、オキサゾロ [3, 4 - a] ピリジル基、オキサゾロ [3, 2 - a] ピリジル基のいずれでもよく、オキサゾロピリダジニル基では、オキサゾロ [4, 5 - c] ピリダジニル基、オキサゾロ [4, 5 - d] ピリダジニル基、オキサゾロ [5, 4 - c] ピリダジニル基、オキサゾロ [3, 4 - b] ピリダジニル基のいずれでもよく、ピロロチアゾリル基では、ピロロ [2, 1 - b] チアゾリル基、ピロロ [1, 2 - c] チアゾリル基、ピロロ [2, 3 - d] チアゾリル基、ピロロ [3, 2 - d] チアゾリル基、ピロロ [3, 4 - d] チアゾリル基のいずれでもよく、ピロロオキサゾリル基では、ピロロ [2, 1 - b] オキサゾリル基、ピロロ [1, 2 - c] オキサゾリル基、ピロロ [2, 3 - d] オキサゾリル基、ピロロ [3, 2 - d] オキサゾリル基、ピロロ [3, 4 - d] オキサゾリル基のいずれでもよく、ベンゾアゼピニル基では、1 H - 1 - ベンゾアゼピニル基、1 H - 2 - ベンゾアゼピニル基、1 H - 3 - ベンゾアゼピニル基のいずれでもよく、また 4, 5 - ジヒドロ - 1 - オキソ - 1 H - 2 - ベンゾアゼピニル基のごとくジヒドロ - オキソ誘導体型のベンゾアゼピニル基でもよく、ベンゾジアゼピニル基では、1 H - 1, 3 - ベンゾジアゼピニル基、1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピニル基、1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピニル基のいずれで

20

30

40

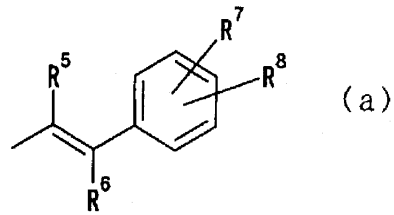
50

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

【 0 0 5 1 】

上記のアリール基、ヘテロアリール基、アリールアルケニル基、ヘテロアリールアルケニル基、飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基および飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基は、それぞれ 1 ~ 3 個の置換基を有することもあり、置換基としては、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のハロゲン原子、ハロゲン原子が 1 個 ~ 3 個置換した炭素数 1 ~ 6 のハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミノアルキル基、ニトロ基、ヒドロキシアルキル基（例えば、ヒドロキシメチル基、2 - ヒドロキシエチル基など）、アルコキシアルキル基（例えば、メトキシメチル基、2 - メトキシエチル基など）、カルボキシル基、カルボキシアルキル基（例えば、カルボキシメチル基、2 - カルボキシエチル基など）、アルコキシカルボニルアルキル基（例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基など）、アシル基（例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基などのアルカノイル基）、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基（アミノ（ヒドロキシイミノ）メチル基）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基が置換したアミジノ基（例えば、イミノ（メチルアミノ）メチル基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基が置換したアミジノ基（例えば、アミノ（メトキシイミノ）メチル基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 2 ~ 7 のアルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基（例えば、アミノ（メトキシカルボニルイミノ）メチル基、アミノ（エトキシカルボニルイミノ）メチル基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 2 ~ 6 のアルケニル基（例えば、ビニル基、アリル基など）、直鎖状もしくは分枝状の炭素数 2 ~ 6 のアルキニル基（例えば、エチニル基、プロピニル基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 2 ~ 6 のアルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基など）、カルバモイル基、窒素原子上に直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基が置換したモノまたはジアルキルカルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基で置換されたモノまたはジアルキルアミノ基（例えば、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基）および 5 ~ 6 員の含窒素複素環式基（例えば、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基など）等を挙げることができる。

基 Q^3 は、上記の基の中でも下記の 12 種の基 (a) ~ (l) が好ましい。すなわち、
 【 0 0 5 2 】
 【 化 5 】



10

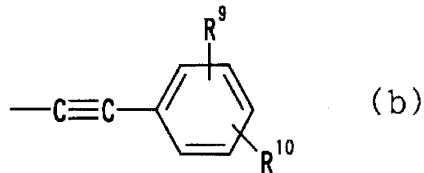
【 0 0 5 3 】

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

20

【 0 0 5 4 】

【 化 6 】



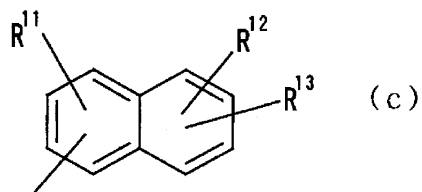
【 0 0 5 5 】

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

30

【 0 0 5 6 】

【 化 7 】



40

【 0 0 5 7 】

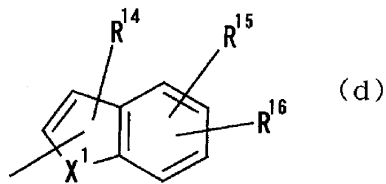
[基中、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N - アルキルカルバモイル基、N, N

50

- ジアルキルカルバモイル基、アルコシカルボニル基、アミジノ基またはアルコシカルボニルアルキル基を示す。]、

【 0 0 5 8 】

【 化 8 】



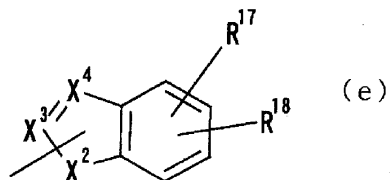
10

【 0 0 5 9 】

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

【 0 0 6 0 】

【 化 9 】



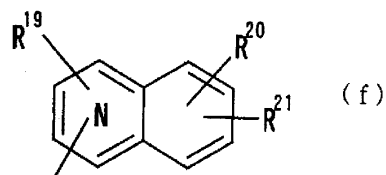
20

【 0 0 6 1 】

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

【 0 0 6 2 】

【 化 1 0 】



40

【 0 0 6 3 】

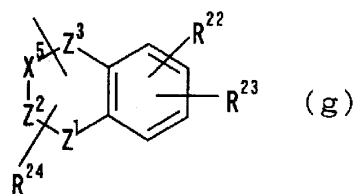
[基中、 N は R^{19} が置換する環の炭素原子の1個または2個が窒素原子に置換されていることを示し、 R^{19} 、 R^{20} および R^{21} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコシアルキル基、カルボキシル基

50

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

【 0 0 6 4 】

【 化 1 1 】



10

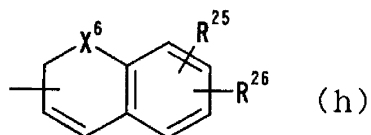
【 0 0 6 5 】

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

20

【 0 0 6 6 】

【 化 1 2 】



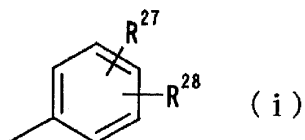
【 0 0 6 7 】

[基中、X⁶はOまたはSを示し、R²⁵およびR²⁶は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N - アルキルカルバモイル基、N , N - ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

30

【 0 0 6 8 】

【 化 1 3 】



40

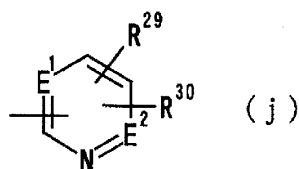
【 0 0 6 9 】

[基中、R²⁷およびR²⁸は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N - アルキルカルバモイル基、N , N - ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

【 0 0 7 0 】

50

【化 1 4】



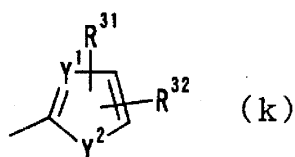
【 0 0 7 1】

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

10

【 0 0 7 2】

【化 1 5】



20

【 0 0 7 3】

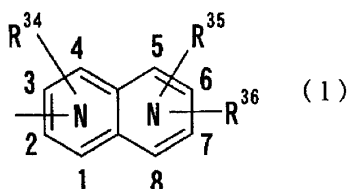
[基中、 Y^1 はCHまたはNを示し、 Y^2 は、 $-N(R^{33})-$ (基中、 R^{33} は水素原子または炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を示す。)、OまたはSを示し、 R^{31} および R^{32} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N - アルキルカルバモイル基、N , N - ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

30

および、下記の基

【 0 0 7 4】

【化 1 6】



40

【 0 0 7 5】

[基中、1 ~ 8 の数字は位置を示し、それぞれのNは1 ~ 4 の炭素原子のいずれか 1 個および5 ~ 8 の炭素原子のいずれか 1 個がそれぞれ窒素原子 1 個で置換されていることを示し、 R^{34} 、 R^{35} および R^{36} は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N - アルキルカルバモイル基、N , N - ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。] が好ましい基として挙げられる。

以下に、これらの基について説明を加える。

50

上記の基中の $R^5 \sim R^{36}$ の説明にあるハロゲン原子はフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示し、アルキル基は直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1 ~ 6 のものを示し、アルケニル基は直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 2 ~ 6 のものを示し、アルキニル基は直鎖状もしくは分枝状の炭素数 2 ~ 6 のものを示し、ヒドロキシアルキル基は上記の $C_1 - C_6$ アルキル基に水酸基 1 個が置換したものを示し、アルコキシ基は直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1 ~ 6 のものを示し、アルコキシアルキル基は上記の $C_1 - C_6$ アルキル基に上記の $C_1 - C_6$ アルコキシ基 1 個が置換したものを示し、カルボキシアルキル基は上記の $C_1 - C_6$ アルキル基にカルボキシル基 1 個が置換したものを示し、アシル基は炭素数 1 ~ 6 のアルカノイル基（ホルミルを含む）、ベンゾイル基やナフトイル基等のアロイル基、または上記の $C_1 - C_6$ アルカノイル基に前記の $C_6 - C_{14}$ アリール基が置換したアリールアルカノイル基を示し、N - アルキルカルバモイル基は、上記の $C_1 - C_6$ アルキル基が窒素原子上に置換したカルバモイル基を示し、N, N - ジアルキルカルバモイル基は、上記の $C_1 - C_6$ アルキル基が窒素原子上に 2 個置換したカルバモイル基を示し、アルコキシカルボニル基は上記の $C_1 - C_6$ アルコキシ基とカルボニル基からなるものを示し、アルコキシカルボニルアルキル基は、上記の $C_1 - C_6$ アルキル基に上記の $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル基 1 個が置換したものを示し、ハロゲノアルキル基は上記の $C_1 - C_6$ アルキル基に 1 ~ 3 個のハロゲン原子が置換したものを示す。なお、上記の説明において、置換位置は特に限定されない。

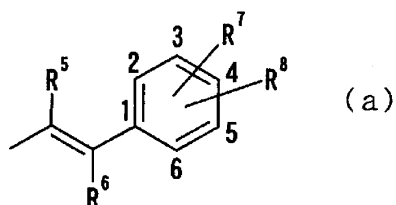
10

下記の基

【 0 0 7 6 】

20

【 化 1 7 】



【 0 0 7 7 】

[基中、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、前記と同じものを示し、1 ~ 6 の数字は位置を示す。] において、 R^5 および R^6 は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 R^5 および R^6 としては、水素原子またはアルキル基がさらに好ましく、アルキル基の場合にはメチル基が好ましい。さらに、 R^7 および R^8 としては、一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、クロロスチリル基、フルオロスチリル基、ブロモスチリル基、エチニルスチリル基等を好ましい例として挙げる事ができ、それらの基におけるハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の 4 位が特に好ましい。具体的には、4 - クロロスチリル基、4 - フルオロスチリル基、4 - ブロモスチリル基、4 - エチニルスチリル基等を好ましい例として挙げる事ができる。

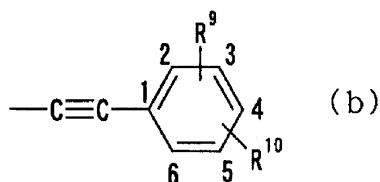
30

40

下記の基

【 0 0 7 8 】

【化 18】



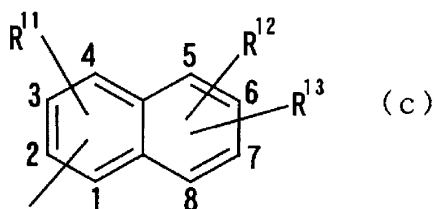
【0079】

[基中、 R^9 および R^{10} は、前記と同じものを示し、1～6の数字は位置を示す。]において、 R^9 および R^{10} は各々独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が好ましい。さらに、 R^9 が水素原子であり、 R^{10} が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、クロロフェニルエチニル基、フルオロフェニルエチニル基、ブromoフェニルエチニル基、エチニルフェニルエチニル基等を好ましい例として挙げることができ、それらの基におけるハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の4位が特に好ましい。具体的には、4-クロロフェニルエチニル基、4-フルオロフェニルエチニル基、4-ブromoフェニルエチニル基、4-エチニルフェニルエチニル基等を好ましい例として挙げることができる。

下記の基

【0080】

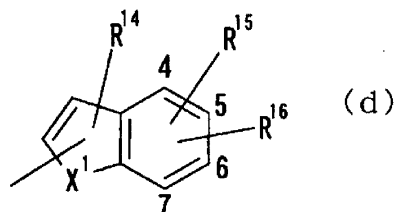
【化 19】



【0081】

[基中、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は、前記と同じものを示し、1～8の数字は位置を示す。]において、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 R^{11} としては、水素原子、アルキル基、ハロゲン原子および水酸基が好ましく、特に水素原子が好ましい。 R^{12} および R^{13} としては、一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。上記のナフチル基は、1-ナフチル基よりも2-ナフチル基の方が好ましく、2-ナフチル基の場合にはハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の6位または7位が好ましく、6位が最も好ましい。さらに、これらのナフチル基に塩素原子、フッ素原子、臭素原子、アルキニル基等が置換したものがより好ましく、さらには塩素原子、フッ素原子、臭素原子、アルキニル基等が置換したものが特に好ましい。具体的には、6-クロロ-2-ナフチル基、6-フルオロ-2-ナフチル基、6-ブromo-2-ナフチル基、6-エチニル-2-ナフチル基、7-クロロ-2-ナフチル基、7-フルオロ-2-ナフチル基、7-ブromo-2-ナフチル基、7-エチニル-2-ナフチル基等を好ましい例として挙げることができる。

下記の基
 【 0 0 8 2 】
 【 化 2 0 】



【 0 0 8 3 】

[基中、 X^1 、 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} は、前記と同じものを示し、4～7の数字は位置を示す。]において、 X^1 はNH、NOH、N、OおよびSが好ましく、NH、OおよびSがより好ましい。 R^{14} は好ましくは水素原子、ハロゲン原子、アシル基、N-アルキルカルバモイル基、N,N-ジアルキルカルバモイル基、アルキル基であり、 R^{15} および R^{16} は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 R^{15} および R^{16} としては、一方が水素原子もしくはハロゲン原子、好ましくはフッ素原子または塩素原子であり、他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の4位、5位または6位が好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、5-クロロインドリル基、5-フルオロインドリル基、5-プロモインドリル基、5-エチニルインドリル基、5-メチルインドリル基、5-クロロ-4-フルオロインドリル基、5-クロロ-3-フルオロインドリル基、5-フルオロ-3-クロロインドリル基、5-エチニル-3-フルオロインドリル基、5-クロロ-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドリル基、5-フルオロ-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドリル基、5-クロロ-3-ホルミルインドリル基、5-フルオロ-3-ホルミルインドリル基、6-クロロインドリル基、6-フルオロインドリル基、6-プロモインドリル基、6-エチニルインドリル基、6-メチルインドリル基、5-クロロベンゾチエニル基、5-フルオロベンゾチエニル基、5-プロモベンゾチエニル基、5-エチニルベンゾチエニル基、5-メチルベンゾチエニル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾチエニル基、6-クロロベンゾチエニル基、6-フルオロベンゾチエニル基、6-プロモベンゾチエニル基、6-エチニルベンゾチエニル基、6-メチルベンゾチエニル基、5-クロロベンゾフリル基、5-フルオロベンゾフリル基、5-プロモベンゾフリル基、5-エチニルベンゾフリル基、5-メチルベンゾフリル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾフリル基、6-クロロベンゾフリル基、6-フルオロベンゾフリル基、6-プロモベンゾフリル基、6-エチニルベンゾフリル基、6-メチルベンゾフリル基等を好ましい例として挙げる事ができる。これらの置換基がT¹と結合する位置は、特に限定されるものではないが、上記の式(d)中の2位または3位が好ましく、具体的には5-クロロインドール-2-イル基、5-フルオロインドール-2-イル基、5-プロモインドール-2-イル基、5-エチニルインドール-2-イル基、5-メチルインドール-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-フルオロインドール-2-イル基、3-プロモ-5-クロロインドール-2-イル基、3-クロロ-5-フルオロインドール-2-イル基、3-プロモ-5-フルオロインドール-2-イル基、5-プロモ-3-クロロインドール-2-イル基、5-プロモ-3-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-フルオロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-プロモ-

10

20

30

40

50

50

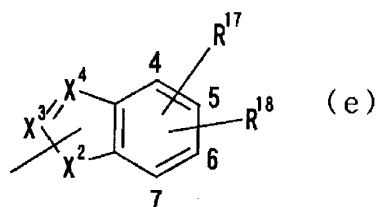
- 2 - イル基、5 - エチニルベンゾチオフェン - 2 - イル基、5 - メチルベンゾチオフェン - 2 - イル基、5 - クロロ - 4 - フルオロベンゾチオフェン - 2 - イル基、6 - クロロベンゾチオフェン - 2 - イル基、6 - フルオロベンゾチオフェン - 2 - イル基、6 - ブロモベンゾチオフェン - 2 - イル基、6 - エチニルベンゾチオフェン - 2 - イル基、6 - メチルベンゾチオフェン - 2 - イル基、5 - クロロベンゾフラン - 2 - イル基、5 - フルオロベンゾフラン - 2 - イル基、5 - ブロモベンゾフラン - 2 - イル基、5 - エチニルベンゾフラン - 2 - イル基、5 - メチルベンゾフラン - 2 - イル基、5 - クロロ - 4 - フルオロベンゾフラン - 2 - イル基、6 - クロロベンゾフラン - 2 - イル基、6 - フルオロベンゾフラン - 2 - イル基、6 - ブロモベンゾフラン - 2 - イル基、6 - エチニルベンゾフラン - 2 - イル基、6 - メチルベンゾフラン - 2 - イル基が特に好ましい。

10

下記の基

【0084】

【化21】



20

【0085】

[基中、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^{17} および R^{18} は、前記と同じものを示し、4～7の数字は位置を示す。]において、 X^2 は、NH、OまたはSであることが好ましく、 X^3 および X^4 は、いずれか一方がCHまたはCであることが好ましく、特に一方がCであることが好ましい。 R^{17} および R^{18} は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 R^{17} および R^{18} としては、一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の5位または6位が好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、5 - クロロインダゾリル基、5 - フルオロインダゾリル基、5 - ブロモインダゾリル基、5 - エチニルインダゾリル基、6 - クロロインダゾリル基、6 - フルオロインダゾリル基、6 - ブロモインダゾリル基、6 - エチニルインダゾリル基、5 - クロロベンゾイミダゾリル基、5 - フルオロベンゾイミダゾリル基、5 - ブロモベンゾイミダゾリル基、5 - エチニルベンゾイミダゾリル基、6 - クロロベンゾイミダゾリル基、6 - フルオロベンゾイミダゾリル基、6 - ブロモベンゾイミダゾリル基、6 - エチニルベンゾイミダゾリル基、5 - クロロベンゾチアゾリル基、5 - フルオロベンゾチアゾリル基、5 - ブロモベンゾチアゾリル基、5 - エチニルベンゾチアゾリル基、6 - クロロベンゾチアゾリル基、6 - フルオロベンゾチアゾリル基、6 - ブロモベンゾチアゾリル基、6 - エチニルベンゾチアゾリル基、5 - クロロベンゾオキサゾリル基、5 - フルオロベンゾオキサゾリル基、5 - ブロモベンゾオキサゾリル基、5 - エチニルベンゾオキサゾリル基、6 - クロロベンゾオキサゾリル基、6 - フルオロベンゾオキサゾリル基、6 - ブロモベンゾオキサゾリル基、6 - エチニルベンゾオキサゾリル基、5 - クロロベンゾイソチアゾリル基、5 - フルオロベンゾイソチアゾリル基、5 - ブロモベンゾイソチアゾリル基、5 - エチニルベンゾイソチアゾリル基、6 - クロロベンゾイソチアゾリル基、6 - フルオロベンゾイソチアゾリル基、6 - ブロモベンゾイソチアゾリル基、6 - エチニルベンゾイソチアゾリル基、5 - クロロベンゾイソキサゾリル基、5 - フルオロベンゾイソキサゾリル基、5

30

40

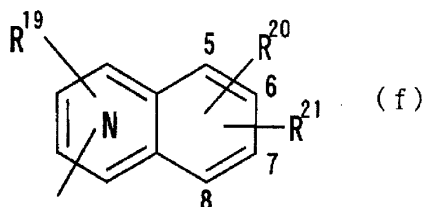
50

- ブロモベンゾイソキサゾリル基、5 - エチニルベンゾイソキサゾリル基、6 - クロロベンゾイソキサゾリル基、6 - フルオロベンゾイソキサゾリル基、6 - ブロモベンゾイソキサゾリル基、6 - エチニルベンゾイソキサゾリル基等を好ましい例として挙げることができ、これらの置換基がT¹と結合する位置は、特に限定されるものではないが、5 - クロロインダゾール - 3 - イル基、5 - フルオロインダゾール - 3 - イル基、5 - プロモインダゾール - 3 - イル基、5 - エチニルインダゾール - 3 - イル基、6 - クロロインダゾール - 3 - イル基、6 - フルオロインダゾール - 3 - イル基、6 - プロモインダゾール - 3 - イル基、6 - エチニルインダゾール - 3 - イル基、5 - クロロベンゾイミダゾール - 2 - イル基、5 - フルオロベンゾイミダゾール - 2 - イル基、5 - プロモベンゾイミダゾール - 2 - イル基、5 - エチニルベンゾイミダゾール - 2 - イル基、6 - クロロベンゾイミダゾール - 2 - イル基、6 - フルオロベンゾイミダゾール - 2 - イル基、6 - プロモベンゾイミダゾール - 2 - イル基、6 - エチニルベンゾイミダゾール - 2 - イル基、5 - クロロベンゾチアゾール - 2 - イル基、5 - フルオロベンゾチアゾール - 2 - イル基、5 - プロモベンゾチアゾール - 2 - イル基、5 - エチニルベンゾチアゾール - 2 - イル基、6 - クロロベンゾチアゾール - 2 - イル基、6 - フルオロベンゾチアゾール - 2 - イル基、6 - プロモベンゾチアゾール - 2 - イル基、6 - エチニルベンゾチアゾール - 2 - イル基、5 - クロロベンゾオキサゾール - 2 - イル基、5 - フルオロベンゾオキサゾール - 2 - イル基、5 - プロモベンゾオキサゾール - 2 - イル基、5 - エチニルベンゾオキサゾール - 2 - イル基、6 - クロロベンゾオキサゾール - 2 - イル基、6 - フルオロベンゾオキサゾール - 2 - イル基、6 - プロモベンゾオキサゾール - 2 - イル基、6 - エチニルベンゾオキサゾール - 2 - イル基、5 - クロロベンゾイソチアゾール - 3 - イル基、5 - フルオロベンゾイソチアゾール - 3 - イル基、5 - エチニルベンゾイソチアゾール - 3 - イル基、6 - クロロベンゾイソチアゾール - 3 - イル基、6 - フルオロベンゾイソチアゾール - 3 - イル基、6 - プロモベンゾイソチアゾール - 3 - イル基、6 - エチニルベンゾイソチアゾール - 3 - イル基、5 - クロロベンゾイソキサゾール - 3 - イル基、5 - フルオロベンゾイソキサゾール - 3 - イル基、5 - プロモベンゾイソキサゾール - 3 - イル基、5 - エチニルベンゾイソキサゾール - 3 - イル基、6 - クロロベンゾイソキサゾール - 3 - イル基、6 - フルオロベンゾイソキサゾール - 3 - イル基、6 - プロモベンゾイソキサゾール - 3 - イル基、6 - エチニルベンゾイソキサゾール - 3 - イル基、5 - クロロベンゾイミダゾール - 2 - イル基、5 - フルオロベンゾイミダゾール - 2 - イル基、5 - プロモベンゾイミダゾール - 2 - イル基、5 - エチニルベンゾイミダゾール - 2 - イル基、6 - クロロベンゾイミダゾール - 2 - イル基、6 - フルオロベンゾイミダゾール - 2 - イル基、6 - プロモベンゾイミダゾール - 2 - イル基、6 - エチニルベンゾイミダゾール - 2 - イル基、5 - クロロベンゾチアゾール - 2 - イル基、5 - フルオロベンゾチアゾール - 2 - イル基、5 - プロモベンゾチアゾール - 2 - イル基、5 - エチニルベンゾチアゾール - 2 - イル基、6 - クロロベンゾチアゾール - 2 - イル基、6 - フルオロベンゾチアゾール - 2 - イル基、6 - プロモベンゾチアゾール - 2 - イル基、6 - エチニルベンゾチアゾール - 2 - イル基、5 - クロロベンゾオキサゾール - 2 - イル基、5 - フルオロベンゾオキサゾール - 2 - イル基、5 - プロモベンゾオキサゾール - 2 - イル基、5 - エチニルベンゾオキサゾール - 2 - イル基、6 - クロロベンゾオキサゾール - 2 - イル基、6 - フルオロベンゾオキサゾール - 2 - イル基、6 - プロモベンゾオキサゾール - 2 - イル基、6 - エチニルベンゾオキサゾール - 2 - イル基が特に好ましく、5 - クロロベンゾイミダゾール - 2 - イル基、5 - フルオロベンゾイミダゾール - 2 - イル基、5 - プロモベンゾイミダゾール - 2 - イル基、5 - エチニルベンゾイミダゾール - 2 - イル基が中でもさらに好ましい。

下記の基

【 0 0 8 6 】

【化 2 2】



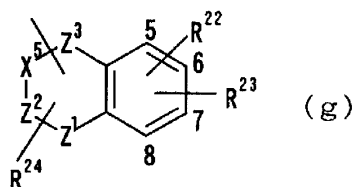
【 0 0 8 7】

[基中、N は R^{19} が置換する環の炭素原子の 1 個または 2 個が窒素原子に置換されていることを示し、 R^{19} 、 R^{20} および R^{21} は、前記と同じものを示し、5 ~ 8 の数字は位置を示す。] において、 R^{19} 、 R^{20} および R^{21} は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 R^{19} は水素原子が特に好ましく、 R^{20} および R^{21} は、それらの一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の 6 位または 7 位が好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、キノリニル基、イソキノリニル基、シンキノリニル基が挙げられ、6 - クロロキノリニル基、6 - フルオロキノリニル基、6 - ブロモキノリニル基、6 - エチニルキノリニル基、6 - クロロイソキノリニル基、6 - フルオロイソキノリニル基、6 - ブロモイソキノリニル基、6 - エチニルイソキノリニル基、7 - クロロシンキノリニル基、7 - フルオロシンキノリニル基、7 - ブロモシンキノリニル基、7 - エチニルシンキノリニル基等が好ましい。6 - クロロキノリン - 2 - イル基、6 - フルオロキノリン - 2 - イル基、6 - ブロモキノリン - 2 - イル基、6 - エチニルキノリン - 2 - イル基、6 - クロロキノリン - 3 - イル基、6 - フルオロキノリン - 3 - イル基、6 - ブロモキノリン - 3 - イル基、6 - エチニルキノリン - 3 - イル基、7 - クロロキノリン - 2 - イル基、7 - フルオロキノリン - 2 - イル基、7 - ブロモキノリン - 2 - イル基、7 - エチニルキノリン - 2 - イル基、7 - クロロキノリン - 3 - イル基、7 - フルオロキノリン - 3 - イル基、7 - ブロモキノリン - 3 - イル基、7 - エチニルキノリン - 3 - イル基、6 - クロロイソキノリン - 3 - イル基、6 - フルオロイソキノリン - 3 - イル基、6 - ブロモイソキノリン - 3 - イル基、6 - エチニルイソキノリン - 3 - イル基、7 - クロロイソキノリン - 3 - イル基、7 - フルオロイソキノリン - 3 - イル基、7 - ブロモイソキノリン - 3 - イル基、7 - エチニルイソキノリン - 3 - イル基、7 - クロロシンキノリン - 3 - イル基、7 - フルオロシンキノリン - 3 - イル基、7 - ブロモシンキノリン - 3 - イル基、7 - エチニルシンキノリン - 3 - イル基等が特に好ましい。6 - クロロキノリン - 2 - イル基、6 - フルオロキノリン - 2 - イル基、6 - ブロモキノリン - 2 - イル基、6 - エチニルキノリン - 2 - イル基、7 - クロロキノリン - 3 - イル基、7 - フルオロキノリン - 3 - イル基、7 - ブロモキノリン - 3 - イル基、7 - エチニルキノリン - 3 - イル基、7 - クロロイソキノリン - 3 - イル基、7 - フルオロイソキノリン - 3 - イル基、7 - ブロモイソキノリン - 3 - イル基、7 - エチニルイソキノリン - 3 - イル基、7 - クロロシンキノリン - 3 - イル基、7 - フルオロシンキノリン - 3 - イル基、7 - ブロモシンキノリン - 3 - イル基、7 - エチニルシンキノリン - 3 - イル基が中でもさらに好ましい。

下記の基

【 0 0 8 8】

【化 2 3】



【 0 0 8 9 】

[基中、5 ~ 8 の数字は位置を示し、 X^5 は CH_2 、 CH 、 N または NH を示し、 Z^1 は N 、 NH または O を示し、 Z^2 は CH_2 、 CH 、 C または N を示し、 Z^3 は CH_2 、 CH 、 S 、 SO_2 または $C=O$ を示し、 $X^5 - Z^2$ は X^5 と Z^2 が単結合または二重結合で結合していることを示し、 R^{22} 、 R^{23} および R^{24} は前記と同じものを示す。]において、 R^{22} および R^{23} は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 R^{22} および R^{23} は、それらの一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の6位または7位が好ましい。 R^{24} としては、水素原子またはアルキル基が好ましく、アルキル基としては、メチル基が好ましい。 R^{24} としては、水素原子が特に好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、4 - オキシジヒドロキノリニル基、テトラヒドロキノリニル基、4 - オキシジヒドロキナゾリン - 2 - イル基、4 - オキシテトラヒドロシンノリニル基、4 - オキシベンゾピラニル基、4 - オキシベンゾチアジアジニル基、1, 1 - ジオキシ - 4 - オキシベンゾチアジアジニル基、ベンズオキサジアジニル基等を挙げることができる。より具体的な基としては、6 - クロロ - 4 - オキシジヒドロキノリニル基、6 - フルオロ - 4 - オキシジヒドロキノリニル基、6 - ブロモ - 4 - オキシジヒドロキノリニル基、6 - エチニル - 4 - オキシジヒドロキノリニル基、7 - クロロ - 4 - オキシジヒドロキノリニル基、7 - フルオロ - 4 - オキシジヒドロキノリニル基、7 - ブロモ - 4 - オキシジヒドロキノリニル基、7 - エチニル - 4 - オキシジヒドロキノリニル基、6 - クロロ - 4 - オキシ - 1, 4 - ジヒドロキナゾリニル基、6 - フルオロ - 4 - オキシ - 1, 4 - ジヒドロキナゾリニル基、6 - ブロモ - 4 - オキシ - 1, 4 - ジヒドロキナゾリニル基、6 - エチニル - 4 - オキシ - 1, 4 - ジヒドロキナゾリニル基、7 - クロロ - 4 - オキシ - 1, 4 - ジヒドロキナゾリニル基、7 - フルオロ - 4 - オキシ - 1, 4 - ジヒドロキナゾリニル基、7 - ブロモ - 4 - オキシ - 1, 4 - ジヒドロキナゾリニル基、7 - エチニル - 4 - オキシ - 1, 4 - ジヒドロキナゾリニル基、6 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル基、6 - フルオロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル基、6 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル基、6 - エチニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル基、7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル基、7 - フルオロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル基、7 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル基、7 - エチニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル基、6 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 4 - オキシシンノリニル基、6 - フルオロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 4 - オキシシンノリニル基、6 - エチニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 4 - オキシシンノリニル基、7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 4 - オキシシンノリニル基、7 - フルオロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 4 - オキシシンノリニル基、7 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 4 - オキシシンノリニル基、7 - エチニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 4 - オ

10

20

30

40

50

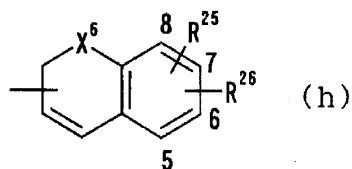
50

ゾチアジアジン - 3 - イル基、6 - エチニル - 1, 1 - ジオキシ - 2 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル基、7 - クロロ - 1, 1 - ジオキシ - 2 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル基、7 - フルオロ - 1, 1 - ジオキシ - 2 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル基、7 - プロモ - 1, 1 - ジオキシ - 2 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル基、7 - エチニル - 1, 1 - ジオキシ - 2 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル基、6 - クロロ - 2 H - 1, 2, 4 - ベンズオキサジアジン - 3 - イル基、6 - フルオロ - 2 H - 1, 2, 4 - ベンズオキサジアジン - 3 - イル基、6 - プロモ - 2 H - 1, 2, 4 - ベンズオキサジアジン - 3 - イル基、6 - エチニル - 2 H - 1, 2, 4 - ベンズオキサジアジン - 3 - イル基、7 - クロロ - 2 H - 1, 2, 4 - ベンズオキサジアジン - 3 - イル基、7 - フルオロ - 2 H - 1, 2, 4 - ベンズオキサジアジン - 3 - イル基、7 - プロモ - 2 H - 1, 2, 4 - ベンズオキサジアジン - 3 - イル基、7 - エチニル - 2 H - 1, 2, 4 - ベンズオキサジアジン - 3 - イル基等が好ましい。6 - クロロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 2 - イル基、6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 2 - イル基、6 - プロモ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 2 - イル基、6 - エチニル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 2 - イル基、6 - クロロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル基、6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル基、6 - プロモ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル基、6 - エチニル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル基が中でもさらに好ましい。

下記の基

【0090】

【化24】



【0091】

[基中、X⁶はOまたはSを示し、R²⁵およびR²⁶は前記と同じものを示し、5～8の数字は位置を示す。]において、X⁶はOが好ましく、R²⁵およびR²⁶は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲンアルキル基が好ましい。R²⁵およびR²⁶は、それらの一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲンアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の6位または7位が好ましい。具体的な基としては、6 - クロロ - 2 H - クロメン - 3 - イル基、6 - フルオロ - 2 H - クロメン - 3 - イル基、6 - プロモ - 2 H - クロメン - 3 - イル基、6 - エチニル - 2 H - クロメン - 3 - イル基、7 - クロロ - 2 H - クロメン - 3 - イル基、7 - フルオロ - 2 H - クロメン - 3 - イル基、7 - プロモ - 2 H - クロメン - 3 - イル基、7 - エチニル - 2 H - クロメン - 3 - イル基を挙げることができる。7 - クロロ - 2 H - クロメン - 3 - イル基、7 - フルオロ - 2 H - クロメン - 3 - イル基、7 - プロモ - 2 H - クロメン - 3 - イル基、7 - エチニル - 2 H - クロメン - 3 - イル基が特に好ましい。

下記の基

【0092】

10

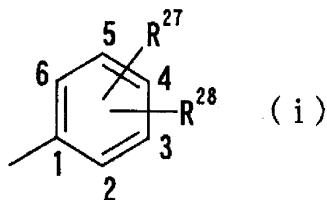
20

30

40

50

【化 2 5】

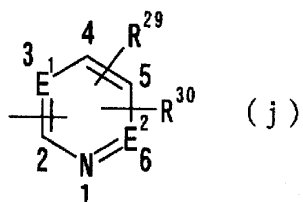


【 0 0 9 3】

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

【 0 0 9 4】

【化 2 6】



【 0 0 9 5】

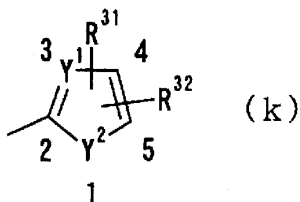
[基中、 E^1 、 E^2 、 R^{29} および R^{30} は、前記と同じものを示し、1～6の数字は位置を示す。]において、 R^{29} および R^{30} としては、一方が水素原子またはハロゲン原子であり、他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。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

定されるべきものではないが、基 T^1 との結合が上記の式中の2位である場合、上記の式
 中の4位及び5位が特に好ましい。具体的には、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-
 ピリジル基、4-クロロ-2-ピリジル基、4-フルオロ-2-ピリジル基、4-プロモ
 -2-ピリジル基、4-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-3-ピリジル基、4-
 フルオロ-3-ピリジル基、4-プロモ-3-ピリジル基、4-エチニル-3-ピリジル
 基、5-クロロ-2-ピリジル基、5-フルオロ-2-ピリジル基、5-プロモ-2-ピ
 リジル基、5-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-5-フルオロ-2-ピリジル基
 、5-クロロ-4-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-3-ピリジル基、5-フル
 オロ-3-ピリジル基、5-プロモ-3-ピリジル基、5-エチニル-3-ピリジル基、
 5-クロロ-2-ピリミジル基、5-フルオロ-2-ピリミジル基、5-プロモ-2-ピ
 リミジル基、5-エチニル-2-ピリミジル基、4-クロロ-3-ピリダジニル基、4-
 フルオロ-3-ピリダジニル基、4-プロモ-3-ピリダジニル基、4-エチニル-3-
 ピリダジニル基、6-クロロ-3-ピリダジニル基、6-フルオロ-3-ピリダジニル基
 、6-プロモ-3-ピリダジニル基、6-エチニル-3-ピリダジニル基等を好ましい例
 として挙げる事ができる。特に、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、
 4-クロロ-2-ピリジル基、4-フルオロ-2-ピリジル基、4-プロモ-2-ピリジ
 ル基、4-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-3-ピリジル基、4-フルオロ-3
 -ピリジル基、4-プロモ-3-ピリジル基、4-エチニル-3-ピリジル基、5-クロ
 ロ-2-ピリジル基、5-フルオロ-2-ピリジル基、5-プロモ-2-ピリジル基、5
 -エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-5-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ
 -4-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-3-ピリジル基、5-フルオロ-3-ピ
 リジル基、5-プロモ-3-ピリジル基、5-エチニル-3-ピリジル基、6-クロロ-
 3-ピリダジニル基、6-フルオロ-3-ピリダジニル基、6-プロモ-3-ピリダジ
 ニル基、6-エチニル-3-ピリダジニル基、4-クロロ-3-ピリダジニル基、4-フル
 オロ-3-ピリダジニル基、4-プロモ-3-ピリダジニル基、4-エチニル-3-ピリ
 ダジニル基が好ましい。中でも、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、5
 -クロロ-2-ピリジル基、5-フルオロ-2-ピリジル基、5-プロモ-2-ピリジ
 ル基、5-エチニル-2-ピリジル基、5-クロロ-4-フルオロ-2-ピリジル基、4-
 クロロ-5-フルオロ-2-ピリジル基、4-クロロ-3-ピリダジニル基、4-フルオ
 ロ-3-ピリダジニル基、4-プロモ-3-ピリダジニル基、4-エチニル-3-ピリダ
 ジニル基がさらに好ましい。

また、下記の基

【0096】

【化27】



【0097】

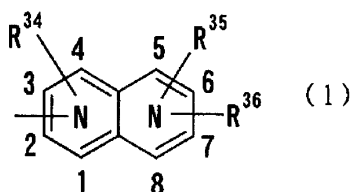
[基中、 Y^1 、 Y^2 、 R^{31} および R^{32} は、前記と同じものを示し、1~5の数字は位置を示す。]において、 R^{31} および R^{32} としては、一方が水素原子またはハロゲン原子であり、他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、チエニル基、ピロリル基、フリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基等

が挙げられ、それらの基におけるハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の 4 位及び 5 位が特に好ましい。具体的には、4 - クロロ - 2 - チエニル基、4 - フルオロ - 2 - チエニル基、4 - ブロモ - 2 - チエニル基、4 - エチニル - 2 - チエニル基、4 - クロロ - 2 - ピロリル基、4 - フルオロ - 2 - ピロリル基、4 - ブロモ - 2 - ピロリル基、4 - エチニル - 2 - ピロリル基、4 - クロロ - 2 - フリル基、4 - フルオロ - 2 - フリル基、4 - ブロモ - 2 - フリル基、4 - エチニル - 2 - フリル基、5 - クロロ - 2 - チエニル基、5 - フルオロ - 2 - チエニル基、5 - ブロモ - 2 - チエニル基、5 - エチニル - 2 - チエニル基、5 - クロロ - 2 - チアゾリル基、5 - フルオロ - 2 - チアゾリル基、5 - ブロモ - 2 - チアゾリル基、5 - エチニル - 2 - チアゾリル基、5 - クロロ - 2 - オキサゾリル基、5 - フルオロ - 2 - オキサゾリル基、5 - ブロモ - 2 - オキサゾリル基、5 - エチニル - 2 - オキサゾリル基等を挙げることができる。特に 5 - クロロ - 2 - チアゾリル基、5 - フルオロ - 2 - チアゾリル基、5 - ブロモ - 2 - チアゾリル基、5 - エチニル - 2 - チアゾリル基が好ましい。

さらには、下記の基

【 0 0 9 8 】

【 化 2 8 】



【 0 0 9 9 】

[基中、1 ~ 8 の数字は位置を示し、それぞれの N は 1 ~ 4 の炭素原子のいずれか 1 個および 5 ~ 8 の炭素原子のいずれか 1 個がそれぞれ窒素原子 1 個で置換されていることを示し、 $R^{34} \sim R^{36}$ は前記と同じものを示す。]において、それぞれの窒素原子の位置はいずれの位置関係でもよく、 R^{34} は水素原子またはハロゲン原子が好ましく、 R^{35} および R^{36} は一方が水素原子またはハロゲン原子であり、他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式で表される具体的な基としては、6 - クロロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 - イル基、6 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 - イル基、6 - ブロモ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 - イル基、6 - エチニル - 1, 5 - ナフチリジン - 2 - イル基、7 - クロロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 - イル基、7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 - イル基、7 - ブロモ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 - イル基、7 - エチニル - 1, 5 - ナフチリジン - 2 - イル基、6 - クロロ - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - イル基、6 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - イル基、6 - ブロモ - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - イル基、6 - エチニル - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - イル基、7 - クロロ - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - イル基、7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - イル基、7 - ブロモ - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - イル基、7 - エチニル - 1, 5 - ナフチリジン - 3 - イル基、6 - クロロ - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル基、6 - フルオロ - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル基、6 - ブロモ - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル基、6 - エチニル - 1, 7 - ナフチリジン - 2 - イル基、6 - クロロ - 1, 7 - ナフチリジン - 3 - イル基、6 - フルオロ - 1, 7 - ナフチリジン - 3 - イル基、6 - ブロモ - 1, 7 - ナフチリジン - 3 - イル基、6 - エチニル - 1, 7 - ナフチリジン - 3 - イル基、6 -

クロロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル基、6 - フルオロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル基、6 - ブロモ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル基、6 - エチニル - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル基、7 - クロロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル基、7 - フルオロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル基、7 - ブロモ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル基、7 - エチニル - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル基、6 - クロロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル基、6 - フルオロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル基、6 - ブロモ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル基、6 - エチニル - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル基、7 - クロロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル基、7 - フルオロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル基、7 - ブロモ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル基、7 - エチニル - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル基、6 - クロロ - 2 , 5 - ナフチリジン - 3 - イル基、6 - フルオロ - 2 , 5 - ナフチリジン - 3 - イル基、6 - ブロモ - 2 , 5 - ナフチリジン - 3 - イル基、6 - エチニル - 2 , 5 - ナフチリジン - 3 - イル基、7 - クロロ - 2 , 5 - ナフチリジン - 3 - イル基、7 - フルオロ - 2 , 5 - ナフチリジン - 3 - イル基、7 - ブロモ - 2 , 5 - ナフチリジン - 3 - イル基、7 - エチニル - 2 , 5 - ナフチリジン - 3 - イル基、7 - クロロ - 2 , 6 - ナフチリジン - 3 - イル基、7 - フルオロ - 2 , 6 - ナフチリジン - 3 - イル基、7 - ブロモ - 2 , 6 - ナフチリジン - 3 - イル基、7 - エチニル - 2 , 6 - ナフチリジン - 3 - イル基、6 - クロロ - 2 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル基、6 - フルオロ - 2 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル基、6 - ブロモ - 2 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル基、6 - エチニル - 2 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル基、7 - クロロ - 2 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル基、7 - フルオロ - 2 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル基、7 - ブロモ - 2 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル基、7 - エチニル - 2 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル基、等が挙げられる。特に好ましいものとしては、7 - クロロ - 2 , 5 - ナフチリジン - 3 - イル基、7 - フルオロ - 2 , 5 - ナフチリジン - 3 - イル基、7 - ブロモ - 2 , 5 - ナフチリジン - 3 - イル基、7 - エチニル - 2 , 5 - ナフチリジン - 3 - イル基等が挙げられる。

【 0 1 0 0 】

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

【 0 1 0 1 】

基 Q¹において、飽和もしくは不飽和の 5 ~ 6 員の環状炭化水素基としては、例えばシクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、フェニル基等を挙げることができ、シクロペンチル基、シクロヘキシル基およびフェニル基が好ましく、フェニル基がより好ましい。

【 0 1 0 2 】

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

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

【 0 1 0 3 】

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基としては、基Q³の説明において記載した飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基と同じものを意味し、具体的な例としては、インデニル基、インダニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等を挙げることができ、インデニル基、インダニル基、ナフチル基およびテトラヒドロナフチル基が好ましい。

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基としては、基Q³の説明において記載した飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基と同じものを意味し、具体的な例としては、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、インドリニル基、イソインドリル基、イソインドリニル基、インダゾリル基、キノリル基、ジヒドロキノリル基、4 - オキソ - ジヒドロキノリル基 (ジヒドロキノリン - 4 - オン)、テトラヒドロキノリル基、イソキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、4H - 4 - オキソベンゾピラニル基、3, 4 - ジヒドロ - 4H - 4 - オキソベンゾピラニル基、4H - キノリジニル基、キナゾリニル基、ジヒドロキナゾリニル基、テトラヒドロキナゾリニル基、キノキサリニル基、テトラヒドロキノキサリニル基、シンノリニル基、テトラヒドロシンノリニル基、インドリジニル基、テトラヒドロインドリジニル基、ベンゾチアゾリル基、テトラヒドロベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ナフチリジニル基、テトラヒドロナフチリジニル基、チエノピリジル基、テトラヒドロチエノピリジル基、チアゾロピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、チアゾロピリダジニル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、テトラヒドロピロロピリジル基、ピロロピリミジニル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、ピリドキナゾリニル基、ジヒドロピリドキナゾリニル基、ピリドピリミジニル基、テトラヒドロピリドピリミジニル基、ピラノチアゾリル基、ジヒドロピラノチアゾリル基、フロピリジル基、テトラヒドロフロピリジル基、オキサゾロピリジル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基、オキサゾロピリダジニル基、テトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、ピロロチアゾリル基、ジヒドロピロロチアゾリル基、ピロロオキサゾリル基、ジヒドロピロロオキサゾリル基、チエノピロリル基、チアゾロピリミジニル基、ジヒドロチアゾロピリミジニル基、4 - オキソ - テトラヒドロシンノリニル基、1, 2, 4 - ベンゾチアジニル基、1, 1 - ジオキシ - 2H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジニル基、1, 2, 4 - ベンゾオキサジニル基、シクロペンタピラニル基、チエノフラニル基、フロピラニル基、ピリドオキサジニル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾピリジル基、テトラヒドロイミダゾピリジル基、ピラジノピリダジニル基、ベンズイソキノリル基、フロシンノリル基、ピラゾロチアゾロピリダジニル基、テトラヒドロピラゾロチアゾロピリダジニル基、ヘキサヒドロチアゾロピリダジノピリダジニル基、イミダゾトリアジニル基、オキサゾロピリジル基、ベンゾオキセピニル基、ベンゾアゼピニル基、テトラヒドロベンゾアゼピニル基、ベンゾジアゼピニル基、ベンゾトリアゼピニル基、チエノアゼピニル基、テトラヒドロチエノアゼピニル基、チエノジアゼピニル基、チエノトリアゼピニル基、チアゾロアゼピニル基、テトラヒドロチアゾロアゼピニル基、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 5, 6 - テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、5, 6 - トリメチレン - 4, 5, 6, 7 - テト

10

20

30

40

50

ラヒドロチアゾロピリダジニル基等を挙げることができる。このうち、ベンゾチアゾリル基、テトラヒドロベンゾチアゾリル基、チエノピリジル基、テトラヒドロチエノピリジル基、チエノピロリル基、チアゾロピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、チアゾロピリダジニル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニル基、ピロロピリミジニル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、ピラノチアゾリル基、ジヒドロピラノチアゾリル基、フロピリジル基、テトラヒドロフロピリジル基、オキサゾロピリジル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、テトラヒドロピロロピリジル基、オキサゾロピリダジニル基、テトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、ピロロチアゾリル基、ジヒドロピロロチアゾリル基、ピロロオキサゾリル基、ジヒドロピロロオキサゾリル基、チアゾロピリミジニル基、ジヒドロチアゾロピリミジニル基、ベンゾアゼピニル基、テトラヒドロベンゾアゼピニル基、チアゾロアゼピニル基、テトラヒドロチアゾロアゼピニル基、チエノアゼピニル基、テトラヒドロチエノアゼピニル基、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 5, 6 - テトラメチレンチアゾロピリダジニル基および 5, 6 - トリメチレン - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロピリダジニル基が好ましい。特にテトラヒドロベンゾチアゾリル基、テトラヒドロチエノピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、ジヒドロピラノチアゾリル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基、ジヒドロピロロチアゾリル基、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 5, 6 - テトラメチレンチアゾロピリダジニル基および 5, 6 - トリメチレン - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロピリダジニル基が好ましい。

【0104】

上記の縮合複素環式基における縮合の形式には特に制限はなく、例えばチエノピリジンでは、チエノ[2, 3 - b]ピリジン、チエノ[2, 3 - c]ピリジン、チエノ[3, 2 - b]ピリジン、チエノ[3, 2 - c]ピリジン、チエノ[3, 4 - b]ピリジン、チエノ[3, 4 - c]ピリジンのいずれでもよいが、チエノ[2, 3 - c]ピリジンおよびチエノ[3, 2 - c]ピリジンが好ましい。チエノピロリル基では、チエノ[2, 3 - b]ピロリル、チエノ[3, 2 - b]ピロリル基のいずれでもよい。チアゾロピリジンでは、チアゾロ[4, 5 - b]ピリジン、チアゾロ[4, 5 - c]ピリジン、チアゾロ[5, 4 - b]ピリジン、チアゾロ[5, 4 - c]ピリジン、チアゾロ[3, 4 - a]ピリジン、チアゾロ[3, 2 - a]ピリジンのいずれでもよいが、チアゾロ[4, 5 - c]ピリジンおよびチアゾロ[5, 4 - c]ピリジンが好ましい。チアゾロピリダジンでは、チアゾロ[4, 5 - c]ピリダジン、チアゾロ[4, 5 - d]ピリダジン、チアゾロ[5, 4 - c]ピリダジン、チアゾロ[3, 2 - b]ピリダジンのいずれでもよいが、チアゾロ[4, 5 - d]ピリダジンが好ましい。ピロロピリジンでは、ピロロ[2, 3 - b]ピリジン、ピロロ[2, 3 - c]ピリジン、ピロロ[3, 2 - b]ピリジン、ピロロ[3, 2 - c]ピリジン、ピロロ[3, 4 - b]ピリジン、ピロロ[3, 4 - c]ピリジンのいずれでもよいが、ピロロ[2, 3 - c]ピリジンおよびピロロ[3, 2 - c]ピリジンが好ましい。ピロロピリミジンでは、ピロロ[3, 4 - d]ピリミジン、ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン、ピロロ[2, 3 - d]ピリミジンのいずれでもよいが、ピロロ[3, 4 - d]ピリミジンが好ましい。ピリドピリミジンでは、ピリド[2, 3 - d]ピリミジン、ピリド[3, 2 - d]ピリミジン、ピリド[3, 4 - d]ピリミジン、ピリド[4, 3 - d]ピリミジン、ピリド[1, 2 - c]ピリミジン、ピリド[1, 2 - a]ピリミジンのいずれでもよいが、ピリド[3, 4 - d]ピリミジンおよびピリド[4, 3 - d]ピリミジンが好ましい。ピラノチアゾールでは、ピラノ[2, 3 - d]チアゾール、ピラノ[4, 3 - d]チアゾール、ピラノ[3, 4 - d]チアゾール、ピラノ[3, 2 - d]チアゾールのいずれでもよいが、ピラノ[4, 3 - d]チアゾールおよびピラノ[3, 4 - d]チアゾールが好ましい。フロピリジンでは、フロ[2, 3 - b]ピリジン、フロ[2, 3 - c]ピリジン、フロ[3, 2 - b]ピリジン、フロ[3, 2 - c]ピリジン、フロ[3, 4 - b]ピリジン、フロ[3, 4 - c]ピリジンのいずれでもよいが、フロ[2, 3 - c]ピリジンおよびフロ[3, 2 - c]ピリジンが好ましい。オキサゾロピリジンでは、オキサ

10

20

30

40

50

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

【 0 1 0 5 】

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

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

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

【0106】

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

10

20

30

40

50

ヒドロオキサゾール - 2 - イル) - N - メチルアミノメチル]チオフエン - 2 - イル基、
4 - [N - (4, 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル) - N - メチルアミノメチル] -
3 - クロロチオフエン - 2 - イル基、5 - (N - メチルアミノメチル)チアゾール - 2 -
イル基、5 - (N - メチルアミノメチル)チオフエン - 2 - イル基、5 - (N, N - ジメ
チルアミノメチル)チアゾール - 2 - イル基、5 - (N, N - ジメチルアミノメチル)チ
オフエン - 2 - イル基、5 - (N, N - ジメチルアミノメチル)ピリジン - 2 - イル基等
の5 ~ 6員の複素環式基を挙げることができる。

【0107】

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

10

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

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

2価の飽和もしくは不飽和の5 ~ 6員の環状炭化水素基とは、基 Q^3 の説明において記
載した飽和もしくは不飽和の5 ~ 6員の環状炭化水素が2価の基となったものを意味し、
具体的な例としては、シクロヘキシレン基、シクロヘキセニレン基、フェニレン基等を挙
げることができる、シクロヘキシレン基およびフェニレン基が好ましい。

20

【0108】

2価の飽和もしくは不飽和の5 ~ 7員の複素環式基とは、基 Q^3 の説明において記載し
た飽和もしくは不飽和の5 ~ 7員の複素環が2価の基となったものを意味し、具体的な例
としては、フラン、ピロール、チオフエン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、
オキサゾリジン、チアゾール、チアジアゾール、フラザン、ピラン、ピリジン、ピリミジ
ン、ピリダジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、オキサジン、オキサジアジン、
モルホリン、チアジン、チアジアジン、チオモルホリン、テトラゾール、トリアゾール、
トリアジン、アゼピン、ジアゼピン、トリアゼピン等が2価の基となったものを挙げるこ
とができ、中でもピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、チアジアゾール
、フラザン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジ
ン、トリアゾール、トリアジン、アゼピン、ジアゼピンおよびトリアゼピンが2価の基と
なったものを好ましい例として挙げることができる。

30

【0109】

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

40

2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基としては、基 Q^3 の
説明において記載した飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環が2価の基
となったものを意味し、具体的な例としては、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、インド
ール、イソインドール、インダゾール、キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン
、テトラヒドロイソキノリン、キナゾリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリ
ン、キノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、シンノリン、テトラヒドロシンノリン、
インドリジン、テトラヒドロインドリジン、ベンゾチアゾール、テトラヒドロベンゾチア
ゾール、ナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、チエノピリジン、テトラヒドロチエ
ノピリジン、チアゾロピリジン、テトラヒドロチアゾロピリジン、チアゾロピリダジン、
テトラヒドロチアゾロピリダジン、ピロロピリジン、ジヒドロピロロピリジン、テトラヒ

50

ドロピロロピリジン、ピロロピリミジン、ジヒドロピロロピリミジン、ジヒドロピリドキ
 ナゾリン、ピラノチアゾール、ジヒドロピラノチアゾール、フロピリジン、テトラヒドロ
 フロピリジン、オキサゾロピリジン、テトラヒドロオキサゾロピリジン、オキサゾロピリ
 ダジン、テトラヒドロオキサゾロピリダジン、ピロロチアゾール、ジヒドロピロロチアゾ
 ール、ピロロオキサゾール、ジヒドロピロロオキサゾール、ベンゾアゼピン等が2価の基
 となったものを挙げる事ができ、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、インドール、イン
 ダゾール、キノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾチアゾール、ナ
 フチリジン、チエノピリジン、チアゾロピリジン、テトラヒドロチアゾロピリジン、チア
 ザロピリダジン、ピロロピリジン、テトラヒドロピロロピリジン、ピリドピリミジン、ピ
 ラノチアゾール、ジヒドロピラノチアゾール、フロピリジン、オキサゾロピリジン、オキ
 サゾロピリダジン、ピロロチアゾール、ジヒドロピロロチアゾール、ピロロオキサゾール
 およびジヒドロピロロオキサゾールが2価の基となったものを好ましい例として挙げるこ
 とができる。上記の縮合複素環式基における縮合の形式には特に制限はなく、例えばナフ
 チリジンでは、1, 5 -、1, 6 -、1, 7 -、1, 8 -、2, 6 -、2, 7 - ナフチリ
 ジンのいずれでもよく、チエノピリジンでは、チエノ[2, 3 - b]ピリジン、チエノ[
 2, 3 - c]ピリジン、チエノ[3, 2 - b]ピリジン、チエノ[3, 2 - c]ピリジン
 、チエノ[3, 4 - b]ピリジン、チエノ[3, 4 - c]ピリジンのいずれでもよく、チ
 アゾロピリジンでは、チアゾロ[4, 5 - b]ピリジン、チアゾロ[4, 5 - c]ピリジ
 ン、チアゾロ[5, 4 - b]ピリジン、チアゾロ[5, 4 - c]ピリジン、チアゾロ[3
 , 4 - a]ピリジン、チアゾロ[3, 2 - a]ピリジンのいずれでもよく、チアゾロピリ
 ダジンでは、チアゾロ[4, 5 - c]ピリダジン、チアゾロ[4, 5 - d]ピリダジン、
 チアゾロ[5, 4 - c]ピリダジン、チアゾロ[3, 2 - b]ピリダジンのいずれでもよ
 く、ピロロピリジンでは、ピロロ[2, 3 - b]ピリジン、ピロロ[2, 3 - c]ピリジ
 ン、ピロロ[3, 2 - b]ピリジン、ピロロ[3, 2 - c]ピリジン、ピロロ[3, 4 -
 b]ピリジン、ピロロ[3, 4 - c]ピリジンのいずれでもよく、ピロロピリミジンでは
 、ピロロ[3, 4 - d]ピリミジン、ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン、ピロロ[2, 3
 - d]ピリミジンのいずれでもよく、ピリドピリミジンでは、ピリド[2, 3 - d]ピリ
 ミジン、ピリド[3, 2 - d]ピリミジン、ピリド[3, 4 - d]ピリミジンのいずれで
 もよく、ピラノチアゾールでは、ピラノ[2, 3 - d]チアゾール、ピラノ[4, 3 - d
]チアゾール、ピラノ[3, 4 - d]チアゾール、ピラノ[3, 2 - d]チアゾールのい
 ずれでもよく、フロピリジンでは、フロ[2, 3 - b]ピリジン、フロ[2, 3 - c]ピ
 リジン、フロ[3, 2 - b]ピリジン、フロ[3, 2 - c]ピリジン、フロ[3, 4 - b
]ピリジン、フロ[3, 4 - c]ピリジンのいずれでもよく、オキサゾロピリジンでは、
 オキサゾロ[4, 5 - b]ピリジン、オキサゾロ[4, 5 - c]ピリジン、オキサゾロ[
 5, 4 - b]ピリジン、オキサゾロ[5, 4 - c]ピリジン、オキサゾロ[3, 4 - a]
 ピリジン、オキサゾロ[3, 2 - a]ピリジンのいずれでもよく、オキサゾロピリダジン
 では、オキサゾロ[4, 5 - c]ピリダジン、オキサゾロ[4, 5 - d]ピリダジン、オ
 キサゾロ[5, 4 - c]ピリダジン、オキサゾロ[3, 4 - b]ピリダジンのいずれでも
 よく、ピロロチアゾールでは、ピロロ[2, 1 - b]チアゾール、ピロロ[1, 2 - c]
 チアゾール、ピロロ[3, 2 - d]チアゾール、ピロロ[3, 4 - d]チアゾールのい
 ずれでもよく、ピロロオキサゾールでは、ピロロ[2, 1 - b]オキサゾール、ピロロ[1
 , 2 - c]オキサゾール、ピロロ[2, 3 - d]オキサゾール、ピロロ[3, 2 - d]オ
 キサゾール、ピロロ[3, 4 - d]オキサゾールのいずれでもよく、またこれらの縮合形
 式以外のものでもよい。

【0110】

上記の2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、2価の飽和もしくは不
 飽和の5～7員の複素環式基、2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭
 化水素基、および2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基は、
 それぞれ1～3個の置換基を有することもあり、その置換基としては、水酸基、フッ素原
 子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のハロゲン原子、ハロゲン原子が1個から3個置換

10

20

30

40

50

したハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミノアルキル基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 2 ~ 7 のアルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基（例えば、メトキシカルボニルアミジノ基、エトキシカルボニルアミジノ基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 2 ~ 6 のアルケニル基（例えば、ビニル基、アリル基など）、直鎖状もしくは分枝状の炭素数 2 ~ 6 のアルキニル基（例えば、エチニル基、プロピニル基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 2 ~ 6 のアルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基など）およびカルバモイル基等を挙げることができる。

10

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

【0111】

さらに、基 Q^1 が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基である場合には、基 Q^2 は単結合が好ましい。

20

さらに、基 Q^1 が、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリジル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノアゼピニル基、置換基を有することもある 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 5, 6 - テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、または置換基を有することもある 5, 6 - トリメチレン - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロピリダジニル基であり、基 Q^2 が単結合であるものがより好ましい。

30

40

【0112】

また、基 Q^1 が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5 ~ 6 員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5 ~ 7 員の複素環式基である場合には、基 Q^2 が、置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 5 ~ 6 員の環状炭化水素基または置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 5 ~ 7 員

50

の複素環式基であるものが好ましく、基 $Q^1 - Q^2$ - としては、4 - (4 - ピリジル) フェニル基、4 - (2 - ピリジル) フェニル基、5 - (4 - ピリジル) チアゾリル基、1 - (4 - ピリジル) ピペリジル基、4 - (4 - ピリジル) ピペリジル基、4 - ヒドロキシ - 1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イル基、ピフェニル基、4 - (2 - アミノスルフォニルフェニル) フェニル基、4 - (2 - アミジノフェニル) フェニル基、4 - (2 - メチルスルフォニルフェニル) フェニル基、4 - (2 - アミノメチルフェニル) フェニル基、4 - (2 - カルバモイルフェニル) フェニル基、4 - (2 - イミダゾリル) フェニル基、4 - (1 - メチル - 2 - イミダゾリル) フェニル基、4 - (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) フェニル基、4 - (1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) フェニル基、4 - (5 - テトラゾリル) フェニル基、1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イル基、3 - (4 - ピペリジル) イソオキサゾリン - 5 - イル基、3 - (4 - アミジノフェニル) イソオキサゾリン - 5 - イル基、3 - (4 - ピペリジル) イソオキサゾリジン - 5 - イル基、3 - (4 - アミジノフェニル) イソオキサゾリジン - 5 - イル基、2 - (4 - ピペリジル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 5 - イル基、2 - (4 - アミノフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル基、4 - (4 - ピペリジル) ピペリジン - 1 - イル基、4 - (4 - ピペリジル) ピペラジン - 1 - イル基、4 - (4 - ピペラジニル) ピペラジン - 1 - イル基、1 - (4 - プリミジニル) ピペリジン - 1 - イル基、1 - (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル基、1 - (4 - プリミジニル) ピロリジン - 3 - イル基、1 - (4 - メチルピリミジン - 6 - イル) ピペラジン - 4 - イル基、1 - (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 4 - イル基、1 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル基、5 - (4 - クロロフェニル) チオフェン - 2 - イル基、2 - (4 - クロロフェニル) チアゾール - 4 - イル基、3 - (4 - クロロフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル基、4 - (4 - プリミジニル) フェニル基、4 - (4 - イミダゾリル) フェニル基、5 - (ピリジン - 4 - イル) プリミジン - 2 - イル基、2' - [(ジメチルアミノ)メチル][1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル基、4 - [2 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 4 - イル] フェニル基、4 - [2 - (アミノメチル)ピリジン - 4 - イル] フェニル基、2' - (アミノスルホニル)[1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル基、4 - (3 - オキソモルホリン - 4 - イル) フェニル基などを好ましい例として挙げる事ができる。

【0113】

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

-、基 - C (= N C N) - N H - C (= O) -、基 - C (= S) - C (= O) - またはチオカルボニル基を示す。

【 0 1 1 4 】

上記基中、 A^1 、 A^2 および A^3 における炭素数 1 ~ 5 のアルキレン基としては、炭素数 1 ~ 5 の直鎖状、分枝状または環状のアルキレン基を意味し、例えば、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、シクロプロピレン基、1, 3 - シクロペンチレン基などが挙げられる。 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 において、アルキル基としては、炭素数 1 ~ 6 の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基などが挙げられる。アルコキシ基としては、炭素数 1 ~ 6 の直鎖状、分枝状または環状のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基などが挙げられる。

10

【 0 1 1 5 】

R^4 、 R^5 および R^6 において、アルカノイル基としては、直鎖状、分枝状または環状の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基とカルボニル基とから構成される基を意味し、例えば、アセチル基、プロピオニル基などが挙げられる。

【 0 1 1 6 】

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

20

【 0 1 1 7 】

基 T^1 としてはカルボニル基、基 - C (= O) - C (= O) - N (R^1) -、基 - C (= S) - C (= O) - N (R^1) -、基 - C (= O) - C (= S) - N (R^1) -、基 - C (= S) - C (= S) - N (R^1) - および基 - C (= O) - C H₂ - N (R^2) - が好ましく、特にカルボニル基、基 - C (= O) - C (= O) - N (R^1) -、基 - C (= S) - C (= O) - N (R^1) -、基 - C (= O) - C (= S) - N (R^1) - および基 - C (= S) - C (= S) - N (R^1) - が好ましい。

【 0 1 1 8 】

T^1 がカルボニル基またはスルホニル基であって、基 Q^3 が前記の 12 種の基のうち、(b)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k) および (l) (ただし、基 (f) 中、N は R^{19} が置換する環の炭素原子の 2 個が窒素原子に置換されている) である場合が好ましい。

30

T^1 が基 - C (= O) - C (= O) - N (R^1) -、基 - C (= S) - C (= O) - N (R^1) -、基 - C (= O) - C (= S) - N (R^1) - または基 - C (= S) - C (= S) - N (R^1) - であって、基 Q^3 が前記の 12 種の基のうち、(i)、(j) および (k) である場合が好ましい。

【 0 1 1 9 】

以下に各工程について詳細に述べる。

< 工程 (i) >

工程 (i) は、化合物 (X) を得る工程である。

40

化合物 (V I - I) と化合物 (I X) またはその塩を適当な塩基存在下に不活性の溶媒中で - 78 ~ 150 で反応させることにより化合物 (X) を製造することができる。化合物 (I X) の塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などを挙げることができる。

【 0 1 2 0 】

上記の各工程に用いる具体的な塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルカリ金属アルコキシド、アルカリ金属水酸化物もしくは水素化物；または n - プ

50

チルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基、またはピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げることができる。

【0121】

本反応に用いる不活性の溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒；テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オンなどのアミド系溶媒が挙げられ、これらに加えて場合によってはジメチルスルホキシド、スルホランなどのスルホキシド系溶媒；アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン系溶媒、アセトニトリル、酢酸(炭素数1~4のアルキル)エステル類、アセトンなどを使用することも可能である。

また、化合物(IX)は、必要に応じて混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステル等に誘導してから反応させてもよい。この反応においては、ペプチド合成に通常使用される反応試薬や条件を準用すればよい。上記の混合酸無水物は、例えばクロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等のクロロギ酸エステル類を塩基存在下に化合物(IX)と反応させることにより製造できる。酸ハロゲン化物は、化合物(IX)を塩化チオニル、オキザリルクロリド等の酸ハロゲン化物で処理することにより製造できる。活性エステルには各種のものがあるが、例えばp-ニトロフェノール等のフェノール類、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールあるいはN-ヒドロキシスクシンイミドなどと化合物(IX)をN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドあるいは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩などの縮合剤を用いて反応させることにより製造できる。また、活性エステルは、化合物(IX)とペンタフルオロフェニルトリフルオロアセテートなどとの反応、化合物(IX)と1-ベンゾトリアゾリルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファイトとの反応、化合物(IX)とシアノホスホン酸ジエチルとの反応(塩入法)、化合物(IX)とトリフェニルホスフィンおよび2,2'-ジピリジルジスルフィドとの反応(向山法)などによっても製造することができる。その様にして得た化合物(IX)の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルを化合物(VI-I)と適当な塩基存在下に不活性の溶媒中で-78~-150で反応させることにより化合物(A)を製造することができる。

上記の各工程に用いる具体的な塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルカリ金属アルコキシド、アルカリ金属水酸化物もしくは水素化物；またはn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基、またはピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げることができる。

本反応に用いる不活性の溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒；テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オンなどのアミド系溶媒が挙げられ、これらに加えて場合によってはジメチルスルホキシド、スルホランなどのスルホキシド系溶媒；アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン系溶媒、アセトニトリル、酢酸(炭素数1~4のアルキル)エステル類、アセトンなどを使用する

ことも可能である。

【 0 1 2 2 】

< 工程 (j) >

工程 (j) は、化合物 (X) またはその塩から保護基 (R¹) を脱離させて化合物 (X I) 又はその塩を得る工程である。

当該脱保護反応は、保護基の種類等に応じて、通常使用される試薬や条件を選択すればよい。例えば、保護基が *tert*-ブトキシカルボニル基の場合には、- 20 ~ 70 でトリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、*p*-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の酸で処理すればよい。

【 0 1 2 3 】

< 工程 (k) >

工程 (k) は、化合物 (A) を得る工程である。カルボン酸 (X I I) またはその塩は、必要に応じて混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステル等に誘導してから反応させてもよい。この反応においては、ペプチド合成に通常使用される反応試薬や条件を準用すればよい。上記の混合酸無水物は、例えばクロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等のクロロギ酸エステル類を塩基存在下にカルボン酸 (X I I) と反応させることにより製造できる。酸ハロゲン化物は、カルボン酸 (X I I) を塩化チオニル、オキザリルクロリド等の酸ハロゲン化物で処理することにより製造できる。活性エステルには各種のものがあるが、例えば *p*-ニトロフェノール等のフェノール類、*N*-ヒドロキシベンゾトリアゾールあるいは *N*-ヒドロキシスクシンイミドなどとカルボン酸 (X I I) を *N*, *N*'-ジシクロヘキシルカルボジイミドあるいは 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩などの縮合剤を用いて反応させることにより製造できる。また、活性エステルは、カルボン酸 (X I I) とペンタフルオロフェニル トリフルオロアセテートなどとの反応、カルボン酸 (X I I) と 1-ベンゾトリアゾリルオキシトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスファイトとの反応、カルボン酸 (X I I) とシアノホスホン酸ジエチルとの反応 (塩入法)、カルボン酸 (X I I) とトリフェニルホスフィンおよび 2, 2'-ジピリジルジスルフィドとの反応 (向山法) などによっても製造することができる。その様にして得たカルボン酸 (X I I) の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルを化合物 (X - I) と適当な塩基存在下に不活性の溶媒中で - 78 ~ 150 で反応させることにより化合物 (A) を製造することができる。

上記の各工程に用いる具体的な塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルカリ金属アルコキシド、アルカリ金属水酸化物もしくは水素化物；または *n*-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基、またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン (DBU) のような有機塩基などを挙げることもできる。

本反応に用いる不活性の溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒；テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒；*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリジン-2-オンなどのアミド系溶媒が挙げられ、これらに加えて場合によってはジメチルスルホキシド、スルホランなどのスルホキシド系溶媒；アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン系溶媒、アセトニトリル、酢酸 (炭素数 1 ~ 4 のアルキル) エステル類、アセトンなどを使用することも可能である。

カルボン酸 (X I I) の塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などを挙げるこ

10

20

30

40

50

とができる。

【 0 1 2 4 】

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

化合物 (A) の塩としては、医薬的に許容し得る塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩及び硫酸塩等の鉱酸塩類、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩及び p - トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩類、並びに酢酸塩、プロパン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩及びマンデル酸塩等の有機カルボン酸塩類等を挙げることができる。

10

【 0 1 2 5 】

また、化合物 (A) が酸性基を有する場合には、アルカリ金属イオン又はアルカリ土類金属イオンの塩となってもよい。化合物 (A) 又はその塩は溶媒和物となってもよく、溶媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、エタノール和物等を挙げることができる。また、化合物 (A) 中に窒素原子が存在する場合には N - オキシド体となってもよい。

化合物 (A) としては、下記の化合物やその塩、それらの溶媒和物などが特に好ましいものとして挙げることができる。

【 0 1 2 6 】

20

N - { (1 R^{*}, 2 S^{*}, 5 S^{*}) - 2 - { [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - { [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N - { (1 R^{*}, 2 S^{*}, 4 S^{*}) - 2 - { [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

30

6 - クロロ - N - ((1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) - 2 - キノリンカルボキサミド 塩酸塩、

N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - { [(5 - クロロ - 4 - フルオロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

40

7 - クロロ - N - ((1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) イソキノリン - 3 - カルボキサミド 塩酸塩、

N¹ - (4 - クロロフェニル) - N² - ((1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩、

N¹ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N² - ((1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチ

50

N¹ - (3 - クロロフェニル) - N² - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド塩酸塩、

10

N¹ - (4 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - N² - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩、

20

N¹ - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - N² - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジ
アミド 塩酸塩

30

N¹ - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - N² - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド、

40

50

N^1 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - N^2 - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) - N^2 - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) - N^2 - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [3 , 4 - d] チアゾール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩、

N - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - { [2 - (4 - クロロアニリノ) アセチル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - { [2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロアニリノ) アセチル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - { [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - { [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - (4 , 5 - ジヒドロ - オキサゾール - 2 - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - { [(5 - クロロ - 4 - フルオロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - { [(5 - クロロ - 3 - フルオロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - { [(3 - ブロモ - 5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - { [(3 - クロロ - 5 - フルオロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - { [(5 - クロロ - 3 - ホルミルインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

10

20

30

40

50

5 - クロロ - N² - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) - N³ , N³ - ジメチルインドール - 2 , 3 - ジカルボキサミド 塩酸塩、

N - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - [(6 - クロロ - 2 - ナフトイル) アミノ] - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

7 - クロロ - N - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) シンノリン - 3 - カルボキサミド 塩酸塩、

10

N - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - { [(5 - クロロベンズイミダゾール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) - 7 - フルオロイソキノリン - 3 - カルボキサミド 塩酸塩、

N - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - { [(7 - クロロ - 2 H - クロメン - 3 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

20

N - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - { [(E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - プロペノイル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

6 - クロロ - N - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

30

2 - [({ (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - { [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } アミノ) カルボニル] - 4 , 6 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] チアゾール - 5 - カルボン酸 tert - ブチル エステル、

5 - クロロ - N - { (1 S , 2 R , 4 S) - 2 - [[(5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [3 , 4 - d] チアゾール - 2 - イル) カルボニル] アミノ] - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } インドール - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

5 - クロロ - N - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [3 , 4 - d] チアゾール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) インドール - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

40

2 - { [((1 R , 2 S , 5 S) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - フルオロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) アミノ] カルボニル } - 4 , 6 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] チアゾール - 5 - カルボン酸 tert - ブチル エステル、

N - { (1 S , 2 R , 4 S) - 2 - [[(5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [3 , 4 - d] チアゾール - 2 - イル) カルボニル] アミノ] - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - フルオロインドール - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5

50

- メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [3 , 4 - d] チアゾール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) - 5 - フルオロインドール - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - [(6 - クロロ - 2 - ナフトイル) アミノ] - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [3 , 4 - d] チアゾール - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

7 - クロロ - N - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [3 , 4 - d] チアゾール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) シンノリン - 3 - カルボキサミド 塩酸塩および 7 - クロロ - N - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] チアゾール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) シンノリン - 3 - カルボキサミド、

10

7 - クロロ - N - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [3 , 4 - d] チアゾール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) イソキノリン - 3 - カルボキサミド 塩酸塩、

2 - [({ (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - { [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } アミノ) カルボニル] - 6 , 6 - ジメチル - 6 , 7 - ジヒドロチアゾロ [4 , 5 - c] ピリジン - 5 (4 H) - カルボン酸 tert - ブチル エステル、

20

N - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - { [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 6 , 6 - ジメチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

2 - [({ (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - { [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } アミノ) カルボニル] - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸 tert - ブチル エステル、

N - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - { [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 6 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

30

7 - クロロ - N - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(6 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロチアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) イソキノリン - 3 - カルボキサミド 塩酸塩、

7 - クロロ - N - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - { [エチル (メチル) アミノ] カルボニル } - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) イソキノリン - 3 - カルボキサミド 塩酸塩、

N - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - { [(2 - クロロ - 6 H - チエノ [2 , 3 - b] ピロール - 5 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

40

6 - クロロ - N - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - { [2 - (4 - クロロアニリノ) - 2 - オキソエタンチオイル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキ

50

サミド、

N - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - ({ 2 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソエタンチオイル } アミノ) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - ({ 2 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - チオキソアセチル } アミノ) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

N¹ - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - N² - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩、

10

N - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - { [(4 - クロロアニリノ) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N¹ - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) - N² - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エタンジアミド 塩酸塩、

20

N¹ - (4 - クロロフェニル) - N² - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [3 , 4 - d] チアゾール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩、

N¹ - [4 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - N² - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩、

N¹ - { 4 - クロロ - 2 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] フェニル } - N² - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩、

30

N¹ - [4 - クロロ - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - N² - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩、

N¹ - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - N² - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩、

40

N - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - { [2 - (4 - クロロアニリノ) - 2 - (ヒドロキシイミノ) アセチル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N¹ - (4 - クロロフェニル) - N³ - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) マロンアミド 塩酸塩、

N¹ - (3 - クロロフェニル) - N³ - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5

50

, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) マロンアミド
塩酸塩、

N^1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - { [エチル (メチル) アミノ] カルボニル } - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - (4 - クロロフェニル) - N^2 - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - { [エチル (メチル) アミノ] カルボニル } - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩、

10

N^1 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N^2 - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - { [エチル (メチル) アミノ] カルボニル } - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - N^2 - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩、

N - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - { [3 - (4 - クロロフェニル) - 3 - オキソプロパノイル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

20

N^1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - ((1 R , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] チアゾール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド、

N^1 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ] - N^2 - ((1 R , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - (4 - クロロフェニル) - N^2 - ((1 R , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド、

30

N^1 - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - { [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - N^2 - (ピリジン - 4 - イル) エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - { [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - N^2 - (ピリジン - 3 - イル) エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - { [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - N^2 - (ピペリジン - 4 - イル) エタンジアミド 塩酸塩、

40

N^1 - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - { [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - N^2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) - N 1 - メチルエタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) - N^2 - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(

50

ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ[5, 4 - c]ピリジン - 2 - イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - (4 - クロロフェニル) - N^2 - ((1S, 2R, 4S) - 4 - { [エチル(メチル)アミノ]カルボニル} - 2 - { [(5 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - ピロロ[3, 4 - d]チアゾール - 2 - イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N^2 - ((1S, 2R, 4S) - 4 - { [エチル(メチル)アミノ]カルボニル} - 2 - { [(5 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - ピロロ[3, 4 - d]チアゾール - 2 - イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩、

10

N^1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - ((1S, 2R, 4S) - 4 - { [エチル(メチル)アミノ]カルボニル} - 2 - { [(5 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - ピロロ[3, 4 - d]チアゾール - 2 - イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - (4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - N^2 - ((1S, 2R, 4S) - 4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ[5, 4 - c]ピリジン - 2 - イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - ((1S, 2R, 4S) - 4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ[5, 4 - c]ピリジン - 2 - イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル) - N^2 - (4 - エチルフェニル)エタンジアミド、

20

N^1 - (5 - クロロピラジン - 2 - イル) - N^2 - ((1S, 2R, 4S) - 4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ[5, 4 - c]ピリジン - 2 - イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) - N^2 - ((1S, 2R, 4S) - 4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ[5, 4 - c]ピリジン - 2 - イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩、

30

N^1 - (4 - クロロ - 2 - ニトロフェニル) - N^2 - ((1S, 2R, 4S) - 4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ[5, 4 - c]ピリジン - 2 - イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - N^2 - ((1S, 2R, 4S) - 4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ[5, 4 - c]ピリジン - 2 - イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - (2 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - N^2 - ((1S, 2R, 4S) - 4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ[5, 4 - c]ピリジン - 2 - イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩、

40

N^1 - (6 - クロロ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) - N^2 - ((1S, 2R, 4S) - 4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ[5, 4 - c]ピリジン - 2 - イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩、

N - { ((1R, 2S, 5S) - 2 - ({ [(E) - 2 - (4 - クロロフェニル)ジアゼニル]カルボニル}アミノ) - 5 - [(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル} - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ[5, 4 - c]ピリジン - 2 - カ

50

ルボキサミド 塩酸塩、

N - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) ヒドラジノ] カルボニル } アミノ) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N¹ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N² - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩、

N - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - { [2 - (4 - クロロフェノキシ) アセチル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

7 - クロロ - N - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] チアゾール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) - 3 - イソキノリンカルボキサミド 塩酸塩、

N - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - { [(6 - クロロ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N¹ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N² - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩、

N¹ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N² - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - イソプロピル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩、

N - ((1 R , 2 S , 5 S) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [2 - (4 - フルオロアニリノ) - 2 - オキソエタンチオイル] アミノ } シクロヘキシル) - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N - [(1 R , 2 S , 5 S) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - ({ 2 - [(5 - フルオロピリジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソエタンチオイル } アミノ) シクロヘキシル] - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - ({ 2 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソエタンチオイル } アミノ) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 5 H - ピロロ [3 , 4 - d] チアゾール - 2 - カルボキサミド、

N - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - ({ 2 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソエタンチオイル } アミノ) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [3 , 4 - d] チアゾール - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N¹ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N² - [(1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - ({ [6 - (ジメチルアミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾチアゾール - 2 - イル] カルボニル } アミノ) シクロヘキシル] エタンジアミド、

N - { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - [({ [(4 - クロロフェニル) スルホニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - カル

10

20

30

40

50

ボキサミド 塩酸塩、

N^1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - ((1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - {[(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド、

N^1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - ((1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - {[(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド p - トルエンスルホン酸塩 1 水和物、

N - {(1 R, 2 S, 5 S) - 5 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - ({2 - [(5 - メチルピリジン - 2 - イル)アミノ] - 2 - オキソエタンチオイル}アミノ)シクロヘキシル} - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N - {(1 R, 2 S, 5 S) - 2 - {[2 - (4 - クロロアニリノ) - 1 - メトキシイミノ - 2 - オキソエチル]アミノ} - 5 - [(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル} - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N^1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - [(1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - ({[1 - (ピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 4 - イル]カルボニル}アミノ)シクロヘキシル]エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - ((1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - {[(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル) - N^2 - (5 - エチルピリジン - 2 - イル)エタンジアミド、

N^1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - ((1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - {[(5 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2, 3 - c] ピロール - 2 - イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド、

N - {(1 R, 2 S, 5 S) - 2 - ({2 - [(6 - クロロピリダジン - 3 - イル)アミノ] - 2 - オキソエタンチオイル}アミノ) - 5 - [(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル} - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N - {(1 R, 2 S, 5 S) - 2 - ({2 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル)アミノ] - 2 - オキソエタンチオイル}アミノ) - 5 - [(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル} - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N^1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - {(1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - [(チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 2 - イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル}エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - ((1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - {[(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル) - N^2 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル)エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - ((1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - {[(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル) - N^2 - (4 - メチルフェニル)エタンジアミド 塩酸塩、

{4 - クロロ - 5 - [((1 R, 2 S, 5 S) - 2 - ({2 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル)アミノ] - 2 - オキソアセチル}アミノ) - 5 - [(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}アミノ)カルボニル] - 3 - チエニル}メチル(メチル)カ

10

20

30

40

50

ルバミン酸 tert - ブチル エステル、

N^1 - { (1 S , 2 R , 4 S) - 2 - [({ 3 - クロロ - 4 - [(メチルアミノ) メチル] - 2 - チエニル } カルボニル) アミノ] - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - N^2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) エタンジアミド、

N^1 - { (1 S , 2 R , 4 S) - 2 - { [(3 - クロロ - 4 - { [4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル (メチル) アミノ] メチル } - 2 - チエニル) カルボニル] アミノ } - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - N^2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - ((1 R , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 4 H - チアゾロ [5 , 4 - c] アゼピン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(4 , 4 , 5 - トリメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [3 , 4 - d] チアゾール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩、

6 - [({ (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - ({ 2 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキサセチル } アミノ) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } アミノ) カルボニル] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル エステル、

N^1 - (5 - クロロ - 2 - ピリジニル) - N^2 - { (1 S , 2 R , 4 S) - 2 - [(2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イルカルボニル) アミノ] - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - (5 - クロロ - 2 - ピリジニル) - N^2 - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - { (1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - [(5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 6] ナフチリジン - 2 - イルカルボニル) アミノ] シクロヘキシル } エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 6] ナフチリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - [(1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - ({ [5 - (ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル] カルボニル } アミノ) シクロヘキシル] エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - { (1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - [({ 2' - [(ジメチルアミノ) メチル] [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - イル } カルボニル) アミノ] シクロヘキシル } エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - [(1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - ({ 4 - [2 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - イル] ベンゾイル } アミノ) シクロヘキシル] エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - { (1 S , 2 R , 4 S) - 2 - ({ 4 - [2 - (アミノメチル) ピリジン - 4 - イル] ベンゾイル } アミノ) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - N^2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - [(1 S , 2 R , 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - ({ [1 - (フェニルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) シクロヘキシル] エタンジアミド、

10

20

30

40

50

N^1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - [(1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - ({ [1 - (4 - フルオロベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) シクロヘキシル] エタンジアミド D 2 2 - 5 7 9 2、

N^1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - ((1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) ベンゾイル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド、

N^1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - ((1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ベンゾイル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩、

N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - { [(4 - クロロアニリノ) スルフォニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - ({ 2 - [(5 - クロロピリミジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソエタンチオイル } アミノ) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - { [2 - (4 - クロロ - 3 - ニトロアニリノ) - 2 - オキソエタンチオイル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - { [2 - (3 - アミノ - 4 - クロロアニリノ) - 2 - オキソエタンチオイル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

6 - [({ (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - ({ 2 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソアセチル } アミノ) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } アミノ) カルボニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル エステル、

N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - ({ 2 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソエタンチオイル } アミノ) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - カルボキサミド 塩酸塩、

N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - ({ 2 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソエタンチオイル } アミノ) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 1 - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - ピペリジんカルボキサミド 塩酸塩、

N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - { [(7 - クロロシンノリン - 3 - イル) カルボチオイル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - ({ [(4 - クロロベンゾイル) アミノ] カルボニル } アミノ) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - { [(E) - 3 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) アクリロイル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - { [(Z) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - フルオロアクリロイル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル

10

20

30

40

50

} - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N - [(1 R, 2 S, 5 S) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - ({ 2 - [(5 - フルオロピリジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソエタンチオイル } アミノ) シクロヘキシル] - 5 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4 H - チアゾロ [5, 4 - c] アゼピン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

(3 - { [((1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) アミノ] カルボニル } フェニル) (イミノ) メチルカルバミン酸 tert - ブチル エステル、

10

N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - ({ 3 - [アミノ (イミノ) メチル] ベンゾイル } アミノ) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - [(3 - シアノベンゾイル) アミノ] - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - ({ 3 - [アミノ (ヒドロキシイミノ) メチル] ベンゾイル } アミノ) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

20

(3 - { [((1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) アミノ] カルボニル } フェニル) (イミノ) メチルカルバミン酸 エチル エステル、

N - [(1 R, 2 S, 5 S) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - ({ 3 - [イミノ (メチルアミノ) メチル] ベンゾイル } アミノ) シクロヘキシル] - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド ギ酸塩 D 2 2 - 9 2 2 6、

N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - ({ 3 - [アミノ (メトキシイミノ) メチル] ベンゾイル } アミノ) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

30

N^1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - ((1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [4 - (3 - オキソモルホリン - 4 - イル) ベンゾイル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド、

N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - { [(Z) - 3 - (5 - クロロチエン - 2 - イル) - 2 - フルオロ - 2 - プロペノイル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

40

N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - ({ 2 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソエタンチオイル } アミノ) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4 H - チアゾロ [5, 4 - d] アゼピン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩、

N^1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - { (1 S, 2 R, 4 S) - 2 - [(6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラノ [4, 3 - d] チアゾール - 2 - イルカルボニル) アミノ] - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } エタンジアミド、

N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - ({ 2 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソエタンチオイル } アミノ) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ [1, 6] ナフチリジン -

50

2 - カルボキサミド、

N^1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - ((1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩、

N^1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - [(1 S, 2 R, 4 S) - 2 - { [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 4 - (1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) シクロヘキシル] エタンジアミド 塩酸塩、

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

N - [(1 R, 2 S, 5 S) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - ({ 2 - [(5 - フルオロピリジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソエタンチオイル } アミノ) シクロヘキシル] - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [(1 R, 2 S, 5 S) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - ({ 2 - [(5 - フルオロピリジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソエタンチオイル } アミノ) シクロヘキシル] - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド クエン酸 1 水和物、

N^1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N^2 - [(1 S, 2 R, 4 S) - 2 - { [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 4 - (1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) シクロヘキシル] エタンジアミド 塩酸塩。

【実施例】

【0127】

以下、実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

【0128】

実施例 1 : エチル (1 S, 3 R, 4 R) - 3 - [(t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - ヒドロキシシクロヘキサカルボキシレート

エチル (1 S, 3 S, 6 S) - 7 - オキサビシクロ [4.1.0] ヘプタン - 3 - カルボキシレート (5 g) をエタノール (25 ml) に溶解後、28% アンモニア水 (50 ml) を室温下加えた。40 にて24時間攪拌した後、溶媒を減圧濃縮し、エチル (1 S, 3 R, 4 R) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシシクロヘキサカルボキシレートの粗体 5.25 g を得た。得られた粗体をエタノール (10 ml) に溶解後、ジ - tert - ブチルジカルボネート (7.69 g) のエタノール溶液 (5 ml) を氷冷下、加えた。室温下、1 時間攪拌後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチルエステル = 1 : 1) に附し、標題化合物を 5.42 g 得た。

^1H - NMR (CDCl₃) δ : 1.28 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.45 (9 H, s), 1.38 - 1.57 (2 H, m), 1.86 - 1.95 (1 H, m), 2.05 - 2.17 (1 H, m), 2.29 - 2.39 (2 H, m), 2.61 - 2.68 (1 H, m), 3.25 - 3.66 (3 H, m), 4.17 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 4.53 (1 H, br. s).

$[\alpha]_D^{25} = +25^\circ$ (c = 1.0, クロロホルム)。

【0129】

実施例 2 : エチル (1 S, 3 R, 4 R) - 3 - [(t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - ヒドロキシシクロヘキサカルボキシレート

エチル(1S, 3S, 6S) - 7 - オクサビシクロ[4.1.0]ヘプタン - 3 - カルボキシレート(8g)に2Nアンモニア - エタノール溶液(80ml)を室温下加えた。オートクレーブ中、75℃にて72時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧濃縮し、エチル(1S, 3R, 4R) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレートの粗体9.13gを得た。得られた粗体をエタノール(40ml)に溶解後、ジ - tert - ブチルジカルボネート(11.28g)のエタノール溶液(6ml)を氷冷下、加えた。室温にて、15時間攪拌後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n - ヘキサン：酢酸エチルエステル = 1 : 1)に附し、標題化合物を9.95g得た。各種スペクトルデータは、実施例1と一致した。

【0130】

10

実施例3：エチル(1S, 3R, 4R) - 3 - [(t - ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレート

エチル(1S, 3S, 6S) - 7 - オクサビシクロ[4.1.0]ヘプタン - 3 - カルボキシレート(1g)に飽和アンモニア - エタノール溶液(20ml)を室温下加えた。オートクレーブ中、50℃にて72時間攪拌後、溶媒を減圧濃縮し、エチル(1S, 3R, 4R) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレートの粗体1.21gを得た。得られた粗体をエタノール(5ml)に溶解後、ジ - tert - ブチルジカルボネート(1.28g)のエタノール溶液(2ml)を氷冷下、加えた。室温にて、1時間攪拌後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n - ヘキサン：酢酸エチルエステル = 1 : 1)に附し、標題化合物を1.46g得た。各種

20

【0131】

実施例4：エチル(1S, 3R, 4R) - 3 - [(t - ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - メタンスルホニロキシシクロヘキサンカルボキシレート

エチル(1S, 3R, 4R) - 3 - [(t - ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレート(1.09g)の酢酸エチルエステル溶液(16.4ml)にメタンスルホンクロライド(0.42ml)を室温にて加えた。室温下、反応液にトリエチルアミン(0.90ml)を加え、そのままの温度にて1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、有機層を分取し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮後、濃縮残渣にジイソプロピルエーテル - イソプロピルアルコール(2 : 1)の混合溶媒(10.2ml)を加え、室温下、3時間攪拌した。結晶を濾取し、標題化合物を1.15g得た。

30

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta : 1.24 (3\text{H}, \text{t}, J = 7.3\text{Hz}), 1.45 (9\text{H}, \text{s}), 1.65 - 1.80 (2\text{H}, \text{m}), 1.87 - 2.07 (3\text{H}, \text{m}), 2.25 - 2.32 (1\text{H}, \text{m}), 2.52 - 2.61 (1\text{H}, \text{m}), 3.06 (3\text{H}, \text{s}), 3.80 - 3.86 (1\text{H}, \text{m}), 4.16 (2\text{H}, \text{q}, J = 7.3\text{Hz}), 4.60 - 4.70 (1\text{H}, \text{m}), 4.72 (1\text{H}, \text{br. s}).$

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -10^\circ (c = 1.0, \text{クロロホルム}).$

【0132】

実施例5：エチル(1S, 3R, 4S) - 4 - アジド - 3 - [(t - ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボキシレート

40

エチル(1S, 3R, 4R) - 3 - [(t - ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - メタンスルホニロキシシクロヘキサンカルボキシレート(1.01g)のN - メチル - 2 - ピロリドン溶液(2ml)に室温にて、アジ化ナトリウム(357.6mg)およびテトラブチルアンモニウムクロリド(229.3mg)を加えた。60℃にて、74時間攪拌後、反応液に水、酢酸エチルエステルを加え、有機層を飽和重層水、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n - ヘキサン：酢酸エチルエステル = 4 : 1)に附し、標題化合物を734.7mg得た。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta : 1.26 (3\text{H}, \text{t}, J = 7.1\text{Hz}), 1.45 (9\text{H},$

50

, s), 1.38 - 2.33 (6H, m), 2.57 - 2.68 (1H, m), 3.77 - 4.20 (4H, m), 4.63 (1H, br. s).

$[\alpha]_D^{25} = +62^\circ$ (c = 1.0, クロロホルム).

【0133】

実施例6：エチル(1S, 3R, 4S) - 4 - アジド - 3 - [(t - ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボキシレート

エチル(1S, 3R, 4R) - 3 - [(t - ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - メタン
スルホニロキシシクロヘキサンカルボキシレート(1.01g)のN - メチル - 2 - ピ
ロリドン溶液(2ml)に室温にて、アジ化ナトリウム(357.6mg)を加えた。6
0 にて、74時間攪拌後、反応液に水、酢酸エチルエステルを加え、有機層を飽和重層
水、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n - ヘキサン：酢酸エチルエステル = 4 : 1
)に附し、標題化合物を601.7mg得た。各種スペクトルデータは、実施例5と一致
した。

10

【0134】

実施例7：エチル(1S, 3R, 4S) - 4 - アジド - 3 - [(t - ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボキシレート

エチル(1S, 3R, 4R) - 3 - [(t - ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - メタ
ンスルホニロキシシクロヘキサンカルボキシレート(1.01g)のN - メチル - 2 - ピ
ロリドン溶液(2ml)に室温にて、アジ化ナトリウム(357.6mg)およびテトラ
メチルアンモニウムクロリド(91.0mg)を加えた。60 にて、74時間攪拌後、
反応液に水、酢酸エチルエステルを加え、有機層を飽和重層水、水にて洗浄後、無水硫酸
マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー(n - ヘキサン：酢酸エチルエステル = 4 : 1)に附し、標題化合物を64
8.3mg得た。各種スペクトルデータは、実施例5と一致した。

20

【0135】

実施例8：エチル(1S, 3R, 4S) - 4 - アジド - 3 - [(t - ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボキシレート

エチル(1S, 3R, 4R) - 3 - [(t - ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - メタ
ンスルホニロキシシクロヘキサンカルボキシレート(1.01g)のN - メチル - 2 - ピ
ロリドン溶液(2ml)に室温にて、アジ化ナトリウム(357.6mg)およびベンジ
ルトリエチルアンモニウムクロリド(189.1mg)を加えた。60 にて、74時間
攪拌後、反応液に水、酢酸エチルエステルを加え、有機層を飽和重層水、水にて洗浄後、
無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラム
クロマトグラフィー(n - ヘキサン：酢酸エチルエステル = 4 : 1)に附し、標題化合
物を655.2mg得た。各種スペクトルデータは、実施例5と一致した。

30

【0136】

実施例9：エチル(1S, 3R, 4S) - 4 - アジド - 3 - [(t - ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボキシレート

エチル(1S, 3R, 4R) - 3 - [(t - ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - メタ
ンスルホニロキシシクロヘキサンカルボキシレート(1.01g)のN - メチル - 2 - ピ
ロリドン溶液(2ml)に室温にて、アジ化ナトリウム(357.6mg)およびテトラ
エチルアンモニウムクロリド(137.5mg)を加えた。60 にて、74時間攪拌後、
反応液に水、酢酸エチルエステルを加え、有機層を飽和重層水、水にて洗浄後、無水硫
酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロ
マトグラフィー(n - ヘキサン：酢酸エチルエステル = 4 : 1)に附し、標題化合物を6
75.1mg得た。各種スペクトルデータは、実施例5と一致した。

40

【0137】

実施例10：エチル(1S, 3R, 4S) - 4 - アジド - 3 - [(t - ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボキシレート

50

エチル(1S, 3R, 4R) - 3 - [(t-ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - メタンスルホニオキシシクロヘキサンカルボキシレート(1.01g)のN-メチル-2-ピロリドン溶液(2ml)に室温にて、アジ化ナトリウム(357.6mg)およびトリオクチルメチルアンモニウムクロリド(335.5mg)を加えた。60 にて、74時間攪拌後、反応液に水、酢酸エチルエステルを加え、有機層を飽和重層水、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチルエステル=4：1)に附し、標題化合物を706.2mg得た。各種スペクトルデータは、実施例5と一致した。

【0138】

実施例11：エチル(1S, 3R, 4S) - 4 - アジド - 3 - [(t-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボキシレート

10

エチル(1S, 3R, 4R) - 3 - [(t-ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - メタンスルホニオキシシクロヘキサンカルボキシレート(1.01g)のN-メチル-2-ピロリドン溶液(2ml)に室温にて、アジ化ナトリウム(357.6mg)およびテトラヘキシルアンモニウムクロリド(323.8mg)を加えた。60 にて、74時間攪拌後、反応液に水、酢酸エチルエステルを加え、有機層を飽和重層水、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチルエステル=4：1)に附し、標題化合物を712.2mg得た。各種スペクトルデータは、実施例5と一致した。

【0139】

20

実施例12：t-ブチル{(1R, 2R, 5S) - 5 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - ヒドロキシシクロカルボニル}カルバメート

(1S, 3S, 6R) - N, N - ジメチル - 7 - オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン - 3 - カルボキサミド(1g)に28%アンモニア水溶液(5ml)を室温下加えた。40 にて5時間攪拌後、溶媒を減圧濃縮し、(1S, 3R, 4R) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチルシクロヘキサンカルボキサミドの粗体1.18gを得た。得られた粗体を水(5ml)に溶解後、ジ-tert-ブチルジカルボネート(1.93g)、10N水酸化ナトリウム水溶液(1.5ml)を室温下、加えた。40 にて、2時間攪拌後、4-メチル-2-ペンタノン(MIBK)(5ml)で3回抽出し、抽出溶媒を減圧留去して、残渣へ4-メチル-2-ペンタノン(MIBK)(3ml)を加え、室温下、攪拌した。結晶を濾取後、乾燥し、標題化合物を1.26g得た

30

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.44(9H, s), 1.48 - 1.59(2H, m), 1.77 - 1.78(2H, m), 1.86 - 1.97(1H, m), 2.11 - 2.17(1H, m), 2.78 - 2.83(1H, m), 2.92(3H, s), 3.02(3H, s), 3.53 - 3.60(1H, m), 3.94(1H, br. s), 4.52 - 4.68(1H, m)

【0140】

実施例13：(1R, 2R, 4S) - 2 - [(t-ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルメタンスルホネート

40

t-ブチル{(1R, 2R, 5S) - 5 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - ヒドロキシシクロヘキシルカルバメート(214.59g)の4-メチル-2-ペンタノン(MIBK)溶液(1875ml)にメタンスルホニルクロライド(159.07g)を室温にて加えた。室温下、反応液にトリエチルアミン(170.62g)を加え、そのままの温度にて1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、有機層を分取した。溶媒を減圧濃縮後、濃縮残渣にMIBK(750ml)を加え、室温下、3時間攪拌した。結晶を濾取・乾燥し、標題化合物を242.57g得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.45(9H, s), 1.58 - 1.66(1H, m), 1.67 - 1.76(1H, m), 1.84 - 1.96(2H, m), 2.04 - 2.15(1H, m), 2.17 - 2.26(1H, m), 2.75 - 2.81(1H, m), 2.94(3H, s), 3.04(3H, s), 3.07(3H, s), 4.00 - 4

50

. 08 (1H, m), 4.69 - 4.82 (2H, m)

【0141】

実施例14: t-ブチル{(1R, 2R, 5S)-2-アジド-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}カルバメート

(1R, 2R, 4S)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルメタンスルホネート(20.0g)のN,N-ジメチルアセトアミド(DMAC)溶液(40ml)に室温にて、アジ化ナトリウム(7.14g)およびドデシルピリジニウムクロリド(7.80g)を加えた。60℃にて、72時間攪拌後、反応液に水、酢酸エチルエステルを加え、有機層を飽和重層水、水にて洗浄後、溶媒を減圧濃縮した。濃縮残渣にn-ヘキサン-酢酸エチルエステル(5:1)の混合溶媒(300ml)を加え、室温下、1時間攪拌した。結晶を濾取した。得られた結晶をn-ヘキサン-酢酸エチルエステル(5:1)の混合溶媒(300ml)を加えて攪拌・結晶濾過の操作を2回繰り返し、標題化合物を4.6g得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.46 (9H, s), 1.55 - 1.74 (3H, m), 1.75 - 1.82 (1H, m), 2.02 - 2.12 (2H, m), 2.74 - 2.83 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.72 - 3.78 (1H, m), 4.07 - 4.13 (1H, m), 4.61 - 4.66 (1H, m)

【0142】

実施例15: t-ブチル{(1R, 2S, 5S)-2-アミノ-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}カルバメート オキサレート

(1R, 2R, 4S)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルメタンスルホネート(20.0g)のトルエン溶液(100ml)に室温にて、アジ化ナトリウム(7.14g)およびドデシルピリジニウムクロリド(7.80g)を加えた。60℃にて、72時間攪拌後、反応液に水を加え、有機層を飽和重層水、水にて洗浄後、有機層にメタノールを加え、7.5% Pd-Cおよびギ酸アンモニウムを加えて40℃で1時間攪拌した。Pd-Cをろ過除去後、溶媒を減圧濃縮し、これに含水アセトニトリル(200ml)および無水シュウ酸(4.94g)を加え、室温下17時間攪拌し、結晶を濾取した。得られた結晶をアセトニトリル(200ml)に加えて、40℃にて24時間攪拌した。得られた結晶を濾取・乾燥し、標題化合物12.7gを得た。

¹H-NMR(D₂O) δ: 1.30 (9H, s), 1.37 - 1.49 (2H, m), 1.63 (1H, t, J = 2.7 Hz), 1.72 - 1.83 (3H, m), 2.77 (3H, s), 2.80 (1H, t, J = 12.4 Hz), 2.96 (3H, m), 3.32 (1H, d, J = 12.2 Hz), 4.10 (1H, br)

元素分析: Calcd. C; 50.70%, H; 7.75%, N; 10.96%

Obsd. C; 51.19%, H; 7.79%, N; 11.19%

【0143】

実施例16: エチル(1S, 3R, 4S)-4-アミノ-3-t-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキサンカルボキシレート オキサレート

エチル(1S, 3R, 4S)-4-アジド-3-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボキシレート(1.0g)のエタノール溶液(10ml)に室温にて、7.5% Pd-C(100mg)およびギ酸アンモニウム(444.1mg)を加えた。50℃にて、1時間攪拌した後、触媒を濾去後、濾液を濃縮し、エチル(1S, 3R, 4S)-4-アミノ-3-t-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキサンカルボキシレート911.0mgを得た。得られた粗体を酢酸エチルエステル20mlに溶解し、無水シュウ酸(286.4mg)を加え、室温にて16時間攪拌した。得られた結晶を濾取・乾燥し、標題化合物1.16gを得た。

¹H-NMR(CD₃OD) δ: 1.24 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.47 (9H, s), 1.53 - 1.90 (4H, m), 1.98 - 2.10 (2H, m), 2.58 - 2.72 (1H, m), 3.25 - 3.35 (1H, m), 4.12 (2H, q, J =

7.1 Hz), 4.18 (1H, m).

元素分析 (1/3水和物として): Calc. C; 50.25%, H; 7.56%, N; 7.33%

Obsd. C; 50.29%, H; 7.45%, N;

7.29%

【0144】

実施例17: エチル (1S, 3R, 4S) - 4 - { [(ベンジロキシ)カルボニル]アミノ} - 3 - [(t-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボキシレート

エチル (1S, 3R, 4S) - 4 - アミノ - 3 - t-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキサンカルボキシレート オキサレート (1.2 g) を酢酸エチルエステル 20 ml に溶解し、水 10 ml および炭酸水素ナトリウム (1.48 g) を加え、氷冷下、ベンジルクロロホルメート (737.3 mg) を滴下した。反応液を室温にて、3時間攪拌後、反応液に水を加え、水層を酢酸エチルエステルにて抽出した。有機層を合わせ、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣ヘジソプロピルエーテル (20 ml) を加え、室温下、攪拌した。結晶を濾取後、乾燥し、標題化合物 1.09 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.29 - 1.44 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.51 - 1.64 (1H, m), 1.72 - 2.10 (4H, m), 2.27 - 2.43 (1H, m), 3.60 - 3.73 (1H, m), 4.00 - 4.18 (3H, m), 4.62 (1H, br. s), 5.01 - 5.13 (2H, m), 5.26 (1H, br. s), 7.27 - 7.38 (5H, m). [α]_D²⁵ = -22° (c = 1.0, クロロホルム).

【0145】

実施例18: ベンジル t-ブチル {(1S, 2R, 4S) - 4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキサン - 1, 2 - ジイル}ビスカルバメート

エチル (1S, 3R, 4S) - 4 - { [(ベンジロキシ)カルボニル]アミノ} - 3 - [(t-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボキシレート (3.2 g) をエタノール 32 ml に溶解した後、室温にて反応液に 2 M 水酸化リチウム水溶液 (11.4 ml) を加え、3時間攪拌した。反応液に 6 N 塩酸 (2.6 ml) を加え pH 7 に調整し、反応液をそのまま留去した。得られた残渣を DMF (32 ml) を加え、ジメチルアミン・塩酸塩 (2.48 g) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.54 g) を加えた攪拌した。溶解後、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 (2.19 g) を加え、室温にて16時間攪拌した。反応液に酢酸エチルエステルおよび水を加えて抽出し、水層に酢酸エチルエステルを加え抽出した。有機層をあわせ、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに附し、標題化合物 2.94 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20 - 1.50 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50 - 2.10 (4H, m), 2.60 (1H, br. t, J = 11.6 Hz), 2.93 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.70 (1H, br. s), 4.14 (1H, br. s), 4.65 (1H, br. s), 5.00 - 5.30 (3H, m), 7.26 - 7.40 (5H, m).

【0146】

実施例19: t-ブチル {(1R, 2S, 5S) - 2 - アミノ - 5 - [(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}カルバメート オキサレート

ベンジル t-ブチル {(1S, 2R, 4S) - 4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキサン - 1, 2 - ジイル}ビスカルバメート (2.3 g) のエタノール溶液 (35 ml) に、7.5% Pd-C (230 mg) を加え、水素雰囲気下、16時間攪拌した。Pd-C を濾去後、得られた濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルエステル (20 ml) および無水シュウ酸 (493.6 mg) を加え、室温下17時間攪拌した後、結晶を濾取し、標題化合物 1.93 g を得た。各種スペクトルデータは実施例15

10

20

30

40

50

に一致した。

【0147】

参考例1: t - ブチル [(1 R , 2 S , 5 S) - 2 - ({ [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ] (オクソ) アセチル } アミノ) - 5 - (ジメチルアミノカルボニル) シクロヘキシル] カルバメート

t - ブチル { (1 R , 2 S , 5 S) - 2 - アミノ - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } カルバメート オキサレート (100 . 1 g) のアセトニトリル懸濁液 (550 ml) に、60 にてトリエチルアミン (169 ml) を加えた。そのままの温度にて、エチル [5 - クロロピリジン - 2 - イル] アミノ] (オクソ) アセテート・塩酸塩 (84 . 2 g) を加え、6時間攪拌後、室温にて16時間攪拌した。反応液に水を

10

加え、10 にて1時間30分攪拌後、結晶を濾取し、標題化合物 106 . 6 g を得た。
¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1 . 25 - 1 . 55 (2 H , m) , 1 . 45 (9 H , s) , 1 . 60 - 2 . 15 (5 H , m) , 2 . 56 - 2 . 74 (1 H , br . s) , 2 . 95 (3 H , s) , 3 . 06 (3 H , s) , 3 . 90 - 4 . 01 (1 H , m) , 4 . 18 - 4 . 27 (1 H , m) , 4 . 70 - 4 . 85 (0 . 7 H , br) , 5 . 70 - 6 . 00 (0 . 3 H , br . s) , 7 . 70 (1 H , dd , J = 8 . 8 , 2 . 4 Hz) , 7 . 75 - 8 . 00 (1 H , br) , 8 . 16 (1 H , br . d , J = 8 . 8 Hz) , 8 . 30 (1 H , d , J = 2 . 4 Hz) , 9 . 73 (1 H , s) .

【0148】

参考例2: N - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N ' - [(1 S , 2 R , 4 S) - 4 - (ジメチルカルバモイル) - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 3] チアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル] エタンジアミド

20

t - ブチル [(1 R , 2 S , 5 S) - 2 - ({ [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ] (オクソ) アセチル } アミノ) - 5 - (ジメチルアミノカルボニル) シクロヘキシル] カルバメート (95 . 1 g) のアセトニトリル (1900 ml) 懸濁液に、室温下、メタンスルホン酸 (66 ml) を加え、そのままの温度にて2時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミン (155 ml) 、 5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 3] チアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸・塩酸塩 (52 . 5 g) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (33 . 0 g) 、 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 (46 . 8 g) を加え、室温にて16時間攪拌した。トリエチルアミン、水を加え、氷冷下、1時間攪拌後、結晶を濾取し、標題化合物 103 . 2 g を得た。

30

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1 . 60 - 1 . 98 (3 H , m) , 2 . 00 - 2 . 16 (3 H , m) , 2 . 52 (3 H , s) , 2 . 78 - 2 . 90 (3 H , m) , 2 . 92 - 2 . 98 (2 H , m) , 2 . 95 (3 H , s) , 3 . 06 (3 H , s) , 3 . 69 (1 H , d , J = 15 . 4 Hz) , 3 . 75 (1 H , d , J = 15 . 4 Hz) , 4 . 07 - 4 . 15 (1 H , m) , 4 . 66 - 4 . 72 (1 H , m) , 7 . 40 (1 H , dd , J = 8 . 8 , 0 . 6 Hz) , 7 . 68 (1 H , dd , J = 8 . 8 , 2 . 4 Hz) , 8 . 03 (1 H , d , J = 7 . 8 Hz) , 8 . 16 (1 H , dd , J = 8 . 8 , 0 . 6 Hz) , 8 . 30 (1 H , dd , J = 2 . 4 , 0 . 6 Hz) , 9 . 72 (1 H , s) .

40

【0149】

参考例3: N - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N ' - [(1 S , 2 R , 4 S) - 4 - (ジメチルカルバモイル) - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 3] チアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル] エタンジアミド p - トルエンスルホン酸 一水和物

N - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N ' - [(1 S , 2 R , 4 S) - 4 - (ジメチルカルバモイル) - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 3] チアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル] エタンジアミド p - トルエンスルホン酸 (86 . 8 g) を60 にて、30%含水エタノ

50

ール (418 ml) に溶解後、p - トルエンスルホン酸一水和物 (29.0 g) の 30 % 含水エタノール溶液 (167 ml) を加えた。70 °C にて 1 時間攪拌後、徐冷し、室温下、エタノールを加え、16 時間攪拌した。反応液を氷冷下、1 時間攪拌後、結晶を濾取し、標題化合物 102.9 g を得た。

^1H - NMR (DMSO - d_6) δ : 1.45 - 1.54 (1H, m), 1.66 - 1.78 (3H, m), 2.03 - 2.10 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.91 - 3.02 (1H, m), 2.93 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.13 - 3.24 (2H, m), 3.46 - 3.82 (2H, m), 3.98 - 4.04 (1H, m), 4.43 - 4.80 (3H, m), 7.11 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.01 (2H, d, J = 1.8 Hz), 8.46 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.75 (1H, d, J = 6.9 Hz), 9.10 - 9.28 (1H, br. s), 10.18 (1H, br. s), 10.29 (1H, s).

元素分析: Calc. C; 50.43%, H; 5.46%, N; 13.28%

Obsd. C; 50.25%, H; 5.36%, N; 13.32%

【0150】

参考例 4: ベンジル t - ブチル [(1R, 2S, 4S) - 4 - (1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) シクロヘキサン - 1, 2 - ジイル] ビスカルバメート

エチル (1S, 3R, 4S) - 4 - { [(ベンジロキシ) カルボニル] アミノ } - 3 - [(t - ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボキシレート (5.0 g) をイソプロパノール (50 ml) に溶解した後、室温にて反応液に 2 M 水酸化リチウム水溶液 (11.4 ml) を加え、3 時間攪拌した。氷冷下、反応液に 6 N 塩酸を加え pH 2.5 に調整し、そのままの温度にて 2 時間攪拌後、結晶を濾取し、粗 (1S, 3R, 4S) - 4 - { [(ベンジロキシ) カルボニル] アミノ } - 3 - [(t - ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸 4.3 g を得た。得られた粗体 (4.0 g) を N, N - ジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解し、ヒドラジン一水和物 (765 mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (33.0 g)、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 (46.8 g) を加え、室温にて 16 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥・濾去後、得られた濾液にシリカゲルおよびメタノールを加え、不溶物を濾去した。得られた濾液を減圧濃縮し、粗ベンジル t - ブチル [(1S, 2R, 4S) - 4 - (ヒドラジノカルボニル) シクロヘキサン - 1, 2 - ジイル] ビスカルバメート 3.71 g を得た。得られた粗体 (1.73 g) にオルトギ酸メチル (10 ml) および三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (2 滴) を加えて、70 °C にて 16 時間攪拌した。室温まで冷却後、減圧濃縮し、得られた残渣に塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン = 1:19) に附し、標題化合物を 1.89 g 得た。

^1H - NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s), 1.71 - 2.30 (6H, m), 3.04 - 3.15 (1H, m), 3.80 (1H, br. s), 4.17 (1H, br. s), 4.75 (1H, br. s), 5.05 - 5.15 (2H, m), 5.25 (1H, s), 7.30 - 7.38 (5H, m), 8.35 (1H, s).

【0151】

参考例 5: t - ブチル [(1R, 2S, 5S) - 2 - ([(5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ] (オクソ) アセチル) アミノ] - 5 - (1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) シクロヘキシル] カルバメート

ベンジル t - ブチル [(1R, 2S, 4S) - 4 - (1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) シクロヘキサン - 1, 2 - ジイル] ビスカルバメート (4.11 g) のメタノール溶液 (200 ml)、10% Pd - C (1.2 g) を加え、水素雰囲気下、室温にて 1 時間攪拌した。Pd - C を濾去後、得られた濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣を N

10

20

30

40

50

、N - ジメチルホルムアミド (2 0 0 m l) に溶解した。この溶液に、2 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソ酢酸 リチウム塩 (2 . 4 5 g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (1 . 4 7 g) および 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 (3 . 1 2 g) を加え、室温にて 1 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に酢酸エチルエステルおよび 1 0 % クエン酸水溶液を加えた。有機層を飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物を 3 . 3 5 g 得た。

^1H - NMR (CDCl_3) δ : 1 . 4 7 (9 H , s) , 1 . 5 9 - 1 . 9 2 (2 H , m) , 2 . 0 0 - 2 . 3 3 (4 H , m) , 3 . 0 2 - 3 . 2 2 (1 H , m) , 3 . 9 4 - 4 . 1 0 (1 H , m) , 4 . 2 7 (1 H , br . s) , 4 . 8 3 (1 H , br . s) , 7 . 7 1 (1 H , dd , $J = 8 . 9$, 2 . 6 Hz) , 8 . 0 0 (1 H , d , $J = 8 . 9$ Hz) , 8 . 3 2 (1 H , d , $J = 2 . 6$ Hz) , 8 . 3 7 (1 H , br . s) , 9 . 7 2 (1 H , s) .

【 0 1 5 2 】

参考例 6 : N - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N ' - [(1 S , 2 R , 4 S) - 2 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 3] チアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 4 - (1 , 3 , 4 - オキサゾール - 2 - イル) シクロヘキシル] エタンジアミド

t - ブチル [(1 R , 2 S , 5 S) - 2 - ({ [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ] (オクソ) アセチル } アミノ) - 5 - (1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) シクロヘキシル] カルバメート (2 4 1 . 7 m g) の塩化メチレン溶液 (6 0 m l) に 4 N 塩酸 - ジオキサン溶液 (1 . 3 m l) を加え、室温にて 5 時間 3 0 分間攪拌した。さらに 4 N 塩酸 - ジオキサン溶液 (0 . 6 5 m l) を加え、そのままの温度にて 1 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣に塩化メチレン (1 0 m l) を加え、減圧濃縮する操作を 3 回繰り返した。得られた残渣を N , N - ジメチルホルムアミド (5 0 m l) に溶解し、5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 3] チアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸・塩酸塩 (1 6 0 m g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1 2 0 m g)、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 (1 5 0 m g) を加え、室温にて 1 8 時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去後、残渣に酢酸エチルエステル、水を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : 塩化メチレン = 2 : 2 3 $\rightarrow$ 1 : 9) に附し、標題化合物を 1 8 1 . 3 m g 得た。

^1H - NMR (CDCl_3) δ : 1 . 7 2 - 2 . 0 0 (2 H , m) , 2 . 1 3 - 2 . 2 3 (2 H , m) , 2 . 2 8 - 2 . 3 6 (1 H , m) , 2 . 3 9 - 2 . 4 6 (1 H , m) , 2 . 5 3 (3 H , s) , 2 . 8 0 - 2 . 9 1 (2 H , m) , 2 . 9 3 - 3 . 0 0 (2 H , m) , 3 . 2 8 - 3 . 3 8 (1 H , m) , 3 . 6 9 - 3 . 7 9 (2 H , m) , 4 . 1 4 - 4 . 2 4 (1 H , m) , 4 . 6 8 - 4 . 7 7 (1 H , m) , 4 . 6 8 - 4 . 7 7 (1 H , m) , 7 . 5 1 (1 H , d , $J = 8 . 3$ Hz) , 7 . 7 0 (1 H , dd , $J = 8 . 8$, 2 . 5 Hz) , 8 . 1 4 (1 H , d , $J = 7 . 8$ Hz) , 8 . 1 8 (1 H , d , $J = 8 . 8$ Hz) , 8 . 3 1 (1 H , d , $J = 2 . 5$ Hz) , 9 . 7 2 (1 H , s) .

フロントページの続き

- (72)発明者 佐藤 耕司
東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 川波 光太郎
東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 八木 努
東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一三共株式会社内

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 特開2003-183286(JP, A)
国際公開第2001/074774(WO, A1)
国際公開第2004/058715(WO, A1)
国際公開第2003/016302(WO, A1)
国際公開第2003/000680(WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07C 271/00
C07C 55/00
CA/REGISTRY(STN)