

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2006-56881

(P2006-56881A)

(43) 公開日 平成18年3月2日(2006.3.2)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 2 1	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/4353 (2006.01)	C O 7 D 471/04 C S P	4 C O 7 2
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/4353	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/553 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
審査請求 未請求 請求項の数 15 O L (全 129 頁) 最終頁に続く		

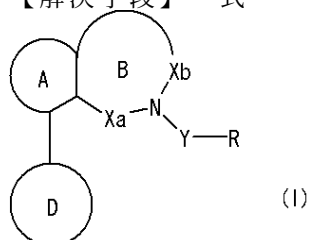
(21) 出願番号	特願2005-210382 (P2005-210382)	(71) 出願人	000002934
(22) 出願日	平成17年7月20日 (2005.7.20)		武田薬品工業株式会社
(31) 優先権主張番号	特願2004-213523 (P2004-213523)		大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(32) 優先日	平成16年7月21日 (2004.7.21)	(74) 代理人	100080791
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 高島 一
		(72) 発明者	伊藤 文雄
			茨城県つくば市和台10番地 武田薬品工業株式会社内
		(72) 発明者	俵石 泰輔
			茨城県つくば市和台10番地 武田薬品工業株式会社内
		(72) 発明者	廣橋 真理子
			山口県周南市城ヶ丘5丁目8-12
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 縮合環化合物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 T G R 5 受容体作動作用を有し、T G R 5 が関与する病態または疾患の予防・治療剤などの医薬として有用な新規化合物を提供する。

【解決手段】 式



〔式中、環 A は置換されていてもよい芳香族複素環；環 B は置換されていてもよい含窒素 6 ないし 9 員環；X a は置換されていてもよいメチレン基（ただし、 $-C(=O)-$ を除く）；X b は置換されていてもよいメチレン基；Y は置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基、 $-CONH-$ 、 $-SO_2NH-$ または $-SO_2-$ ；R は置換されていてもよい芳香族基；環 D は置換されていてもよい芳香環または置換されていてもよい非芳香族複素環を示す。〕で表される縮合環化合物。

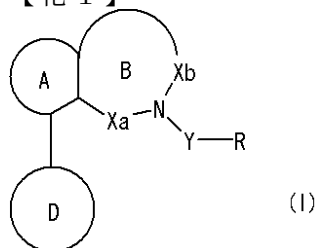
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 1】



10

〔式中、環 A はさらに置換されていてもよい芳香族複素環を；

環 B はさらに置換されていてもよい含窒素 6 ないし 9 員環を；

X a は置換されていてもよいメチレン基（ただし、 $-C(=O)-$ を除く）を；

X b は置換されていてもよいメチレン基を；

Y は置換されていてもよい $C_1 - 3$ アルキレン基、 $-CONH-$ 、 $-SO_2NH-$ または
 $-SO_2-$ を；

R は置換されていてもよい芳香族基を；

環 D は置換されていてもよい芳香環または置換されていてもよい非芳香族複素環を示す。
 ただし、環 D が置換されていてもよいベンゼン環である場合、該ベンゼン環が環 A との結
 合に対してオルト位に置換基を有するか、X b が置換されたメチレン基を示す。〕で表さ
 れる化合物またはその塩。

20

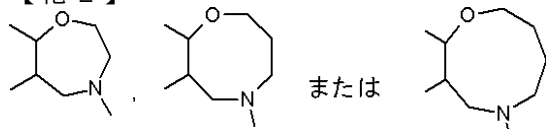
【請求項 2】

環 A がさらに置換されていてもよいピリジン環である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

環 B で示される含窒素 6 ないし 9 員環が

【化 2】



30

である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

X a がメチレン基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

X b がメチレン基または $-C(=O)-$ である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

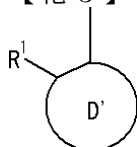
R が置換されていてもよいフェニル基である請求項 1 記載の化合物。

40

【請求項 7】

環 D が式

【化 3】



（式中、環 D' はさらに置換されていてもよい芳香環を；

R¹ は水素原子または置換基を示す。）で表される環であり、

50

ただし、環 D' が置換されていてもよいベンゼン環である場合、 R^1 が置換基であるか、X b が置換されたメチレン基を示す、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

環 D' がさらに置換されていてもよいベンゼン環である請求項 7 記載の化合物。

【請求項 9】

請求項 1 記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項 10】

請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる TGR5 受容体作動剤。

【請求項 11】

GLP-1 分泌促進剤、インスリン分泌促進剤、血糖低下剤、食欲抑制剤、膵臓の再生剤、膵β細胞分化促進剤、膵β細胞増殖促進剤、インスリン抵抗性改善剤またはサイトカイン産生抑制剤である請求項 10 記載の剤。 10

【請求項 12】

請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

【請求項 13】

心不全、心筋梗塞、急性腎不全、狭心症、不整脈、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患、動脈硬化症、慢性関節リウマチ、糖尿病、肥満、インスリン分泌不全、膵疲弊、胃潰瘍、潰瘍性大腸炎、アレルギー、変形性関節症、エリテマトーデス、移植医療後の過剰免疫反応または感染症の予防・治療剤または免疫抑制剤である請求項 12 記載の医薬。 20

【請求項 14】

哺乳動物に対して、請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における TGR5 受容体の作動方法。

【請求項 15】

TGR5 受容体作動剤の製造のための請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、TGR5 受容体作動作用を有する新規な縮合環化合物、および当該縮合環化合物を含有してなる TGR5 受容体作動剤および医薬に関する。 30

【背景技術】

【0002】

TGR5 は G タンパク質共役型レセプタータンパク質であり、そのアゴニストまたはアンタゴニストは、中枢疾患、炎症性疾患などの治療に有用であると報告されている（特許文献 1、2 参照）。しかしながら、TGR5 アゴニストまたはアンタゴニストとして有用な低分子合成化合物は報告されていない。

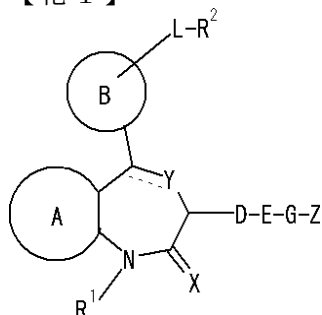
【0003】

一方、縮合環化合物としては、以下の化合物が報告されている。

1) ソマトスタチン受容体作動作用を有する、式

【0004】

【化 1】



【0005】

40

50

〔式中、A環は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素又は置換基を有していてもよい芳香族複素環；B環は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素又は置換基を有していてもよい芳香族複素環；Zは置換基を有していてもよい環状基又は置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基； R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基； R^2 は置換されていてもよいアミノ基；Dは結合手又は置換基を有していてもよい2価の炭化水素基；Eは結合手、 $-\text{CON}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}-$ 等（ R^a は水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）；Gは結合手又は置換基を有していてもよい2価の炭化水素基；Lは2価の基；B環は R^2 と結合して置換基を有していてもよい非芳香族縮合含窒素複素環を形成していてもよく；Xは2個の水素原子、あるいは酸素原子又は硫黄原子；Yは窒素原子、酸素原子、 $-\text{N}(\text{R}^4)-$ （ R^4 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す）又は $\text{S}(\text{O})_n$ （ n は0、1又は2を示す）を示す〕で表される化合物又はその塩（特許文献3参照）。

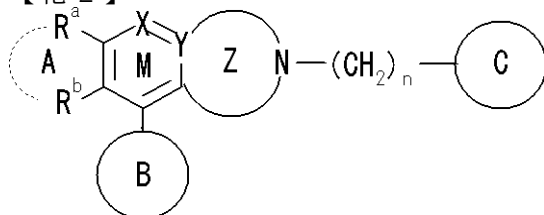
10

【0006】

2) タキキニン拮抗作用を有し、炎症もしくはアレルギー性疾患などに有用な、式

【0007】

【化2】



20

【0008】

〔式中、M環は部分構造： $-\text{X}=\text{Y}<$ として $-\text{N}=\text{C}<$ 、 $-\text{CO}-\text{N}<$ または $-\text{CS}-\text{N}<$ を有する複素環を示し； R^a および R^b は、両者でA環を形成するか、同一または異なって、独立して、水素原子またはM環における置換基を；A環およびB環は、独立して、置換されていてもよい同素又は複素環を示し、少なくとも一方が置換されていてもよい複素環であり；C環は置換されていてもよい同素又は複素環を；Z環は置換されていてもよい環を； n は1-6の整数を示す〕で表される化合物またはその塩（特許文献4参照）。

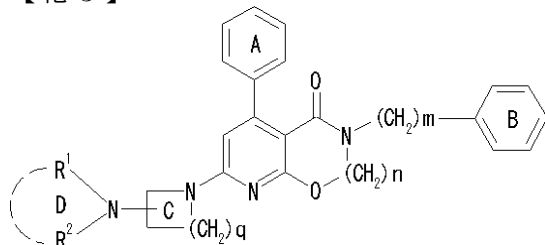
30

【0009】

3) タキキニン受容体拮抗作用を有し、頻尿、炎症またはアレルギー性疾患などに有用な、式

【0010】

【化3】



40

【0011】

〔式中、A環およびB環は1-3個の置換基を有していてもよいベンゼン環を；C環は窒素原子で置換されている含窒素環を； R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基等を、または R^1 および R^2 が互いに結合してD環を形成し、D環は3-7員の芳香族複素環を； m は1または2を； n は2または3を； q は1-4の整数を示す〕で表される化合物またはその塩（特許文献5参照）。

【0012】

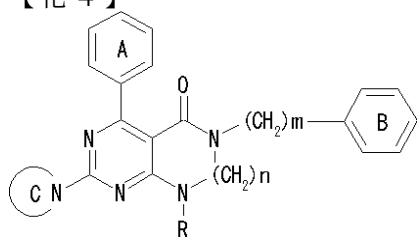
4) タキキニン受容体拮抗作用を有し、頻尿、炎症またはアレルギー性疾患などに有用な

50

、式

【0013】

【化4】



【0014】

10

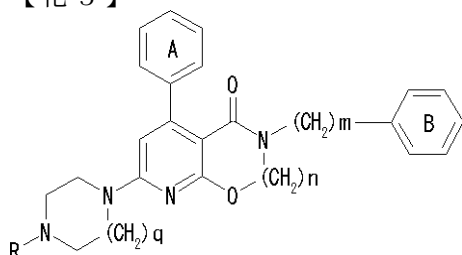
〔式中、A環およびB環は1－3個の置換基を有していてもよいベンゼン環を；C環は含窒素環を；Rは水素原子、C₁－6アルキル基等を、mは1または2を；nは2または3を示す〕で表される化合物またはその塩（特許文献6参照）。

【0015】

5）タキニン受容体拮抗作用を有し、頻尿、炎症またはアレルギー性疾患などに有用な、式

【0016】

【化5】



20

【0017】

〔式中、A環およびB環は1－3個の置換基を有していてもよいベンゼン環を；RはC₁－6アルキルスルホニル基等を、mは1または2を；nは2または3を；qは1または2を示す〕で表される化合物またはその塩（特許文献7参照）。

【0018】

30

【特許文献1】国際公開第WO01／77325号パンフレット

【特許文献2】国際公開第WO02／84286号パンフレット

【特許文献3】国際公開第WO98／47882号パンフレット

【特許文献4】欧州特許出願公開第733632号明細書

【特許文献5】国際公開第WO03／050123号パンフレット

【特許文献6】国際公開第WO03／080619号パンフレット

【特許文献7】国際公開第WO03／080626号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0019】

40

本発明の目的は、優れたTGR5受容体作動作用を有し、TGR5が関与する病態または疾患の予防・治療剤などの医薬として有用な新規化合物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0020】

本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究した結果、下記式（I）で表される化合物またはその塩が優れたTGR5受容体作動作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

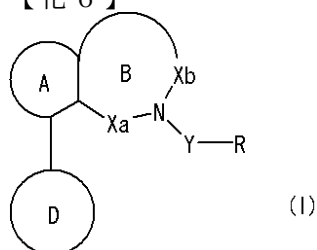
すなわち、本発明は、

（1）式

【0021】

50

【化 6】



【0022】

〔式中、環 A はさらに置換されていてもよい芳香族複素環を；
 環 B はさらに置換されていてもよい含窒素 6 ないし 9 員環を；
 X a は置換されていてもよいメチレン基（ただし、 $-\text{C}(=\text{O})-$ を除く）を；
 X b は置換されていてもよいメチレン基を；
 Y は置換されていてもよい $\text{C}_1 - 3$ アルキレン基、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ または
 $-\text{SO}_2-$ を；
 R は置換されていてもよい芳香族基を；
 環 D は置換されていてもよい芳香環または置換されていてもよい非芳香族複素環を示す。
 ただし、環 D が置換されていてもよいベンゼン環である場合、該ベンゼン環が環 A との結
 合に対してオルト位に置換基を有するか、X b が置換されたメチレン基を示す。〕で表さ
 れる化合物またはその塩〔以下、化合物（I）と略記することがある〕；

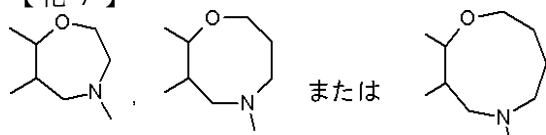
10

20

- （2） 環 A がさらに置換されていてもよいピリジン環である前記（1）記載の化合物；
 （3） 環 B で示される含窒素 6 ないし 9 員環が

【0023】

【化 7】



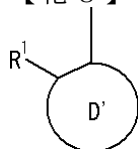
【0024】

である前記（1）記載の化合物；
 （4） X a がメチレン基である前記（1）記載の化合物；
 （5） X b がメチレン基または $-\text{C}(=\text{O})-$ である前記（1）記載の化合物；
 （6） R が置換されていてもよいフェニル基である前記（1）記載の化合物；
 （7） 環 D が式

30

【0025】

【化 8】



40

【0026】

（式中、環 D' はさらに置換されていてもよい芳香環を；
 R^1 は水素原子または置換基を示す。）で表される環であり、
 ただし、環 D' が置換されていてもよいベンゼン環である場合、 R^1 が置換基であるか、
 X b が置換されたメチレン基を示す、前記（1）記載の化合物。
 （8） 環 D' がさらに置換されていてもよいベンゼン環である前記（7）記載の化合物
 ；
 （9） 前記（1）記載の化合物のプロドラッグ；
 （10） 前記（1）記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる TGR5 受容
 体作動剤；

50

(11) GLP-1 分泌促進剤、インスリン分泌促進剤、血糖低下剤、食欲抑制剤、膵臓の再生剤、膵β細胞分化促進剤、膵β細胞増殖促進剤、インスリン抵抗性改善剤またはサイトカイン産生抑制剤である前記(10)記載の剤；

(12) 前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬；

(13) 心不全、心筋梗塞、急性腎不全、狭心症、不整脈、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患、動脈硬化症、慢性関節リウマチ、糖尿病、肥満、インスリン分泌不全、膵疲弊、胃潰瘍、潰瘍性大腸炎、アレルギー、変形性関節症、エリテマトーデス、移植医療後の過剰免疫反応または感染症の予防・治療剤または免疫抑制剤である前記(12)記載の医薬；

(14) 哺乳動物に対して、前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるTGR5受容体の作動方法；

10

(15) TGR5受容体作動剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの使用等に関する。

【発明の効果】

【0027】

本発明の化合物(I)は、優れたTGR5受容体作動作用を有するため、TGR5受容体作動剤として各種疾患の予防または治療に有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0028】

以下、各置換基の定義について詳述する。

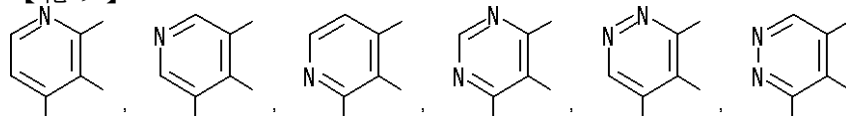
環Aで示される「芳香族複素環」としては、例えば環構成原子として、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する5または6員の単環式芳香族複素環が挙げられる。「芳香族複素環」の具体例としては、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、イソチアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジンなどが挙げられる。

20

環Aで示される芳香族複素環は、好ましくは環構成原子として、炭素原子以外に窒素原子を1個または2個含む6員の芳香族複素環、さらに好ましくはピリジン環またはピリミジン環、特に好ましくはピリジン環である。例えば、以下のような芳香族複素環が挙げられる。

【0029】

【化9】



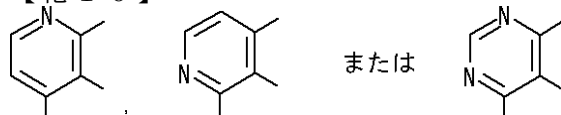
30

【0030】

好ましくは

【0031】

【化10】



40

【0032】

である。

【0033】

環Aで示される芳香族複素環は、置換可能な位置にさらに1または2個（好ましくは1個）の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ハロゲン化されていてもよいC₁-6アルキル基、ヒドロキシ-C₁-6アルキル基（例、ヒドロキシメチル）、アミノ-C₁-6アルキル基（例、アミノメチル）、C₁-6アルコキシカルボニルアミノ-C₁-6アルキル基（例、tert-ブトキシカルボニルアミノメチル）、C₂-6アルケニル基（例、ビニル、プロペニル）、C₂-6アルキニル基（例、エチニル、プロパルギル）、C₃-8シク

50

ロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、置換されていてもよい複素環基、 C_{7-14} アラルキル基（例、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェノキシ）、複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、 C_{7-14} アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ）、ホルミルオキシ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル）、ヒドロキシ基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ホルミル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、アセチル、プロピオニル、トリフルオロアセチル）、 C_{6-14} アリール-カルボニル基（例、ベンゾイル）、複素環-カルボニル基（例、ニコチノイル、イソニコチノイル、ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、ピペラジノカルボニル）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル）、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル基（例、フェノキシカルボニル）、アミノ基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ）、ホルミルアミノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基でモノー又はジ-置換されたアミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、ジアセチルアミノ）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基（例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、*tert*-ブトキシカルボニルアミノ）、ウレイド基、モノー又はジ-あるいはトリ- C_{1-6} アルキル-ウレイド基（例、1-メチルウレイド、3-メチルウレイド、3,3-ジメチルウレイド、1,3-ジメチルウレイド、1,3,3-トリメチルウレイド）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-スルホニルアミノ基（例、メチルスルホニルアミノ、トリフルオロメタンスルホニルアミノ）、カルバモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（例、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル）、スルホ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル）、 C_{6-14} アリールスルホニル基（例、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル）、複素環-スルホニル基（例、ピリジルスルホニル、チエニルスルホニル、ピロリジノスルホニル、ピペリジノスルホニル、モルホリノスルホニル、ピペラジノスルホニル）、スルファモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基（例、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイル）、 C_{6-14} アリール-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ基（例、ベンゾイルメトキシ）、ヒドロキシ- C_{1-6} アルコキシ基（例、ヒドロキシエトキシ）、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシエトキシ）、カルボキシ- C_{1-6} アルコキシ基（例、カルボキシメトキシ）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシカルボニルメトキシ、*tert*-ブトキシカルボニルメトキシ）、 C_{3-14} シクロアルキル- C_{1-6} アルコキシ基（例、シクロヘキシルメトキシ）、複素環- C_{1-6} アルコキシ基（例、イミダゾール-1-イルプロポキシ）、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ基（例、ベンジルオキシカルボニルメトキシ）、ヒドロキシフェニル- C_{1-6} アルコキシ基（例、〔3-（4-ヒドロキシフェニル）プロピル〕オキシ）、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル）、モノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルコキシ基（例、メチルアミノエトキシ、エチルアミノエトキシ、ジメチルアミノエトキシ）、モノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ-カルボニルオキシ基（例、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ）、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、カルバモイル- C_{1-6} アルコキシ基（例、カルバモイルメト

キシ)、アミノ-C₁₋₆アルコキシ基(例、アミノメトキシ)、C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ-C₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシカルボニルアミノメトキシ、tert-ブトキシカルボニルアミノメトキシ)等が挙げられる。また、環Aがピリジン環の場合、N-オキシド化されていてもよい。

【0034】

前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)を有していてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル)が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。

10

【0035】

前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ)などが挙げられる。具体例としては、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

20

【0036】

前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)を有していてもよいC₁₋₆アルキルチオ基(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ)などが挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。

30

【0037】

前記「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基」における「C₆₋₁₄アリール基」としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等が挙げられる。該「C₆₋₁₄アリール基」は、置換可能な位置に1ないし4個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチル)、C₁₋₆アルキル基でモノ-又はジ-置換されていてもよいアミノ基(例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ)、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ)、カルボキシ基などが挙げられる。

40

【0038】

前記「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば環構成原子として、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし5個のヘテロ原子を有する単環式または多環式(好ましくは2または3環式)複素環基が挙げられる。該「複素環基」の具体例としては、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリ

50

ル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、チオラニル、1, 3-ジオキサソラニル、1, 3-ジオキサニル、1, 4-ジオキサニル、1, 3-ジチアニル、1, 4-ジチアニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の単環式複素環基；

ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾ [b] チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジル、イミダゾ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-a] ピリダジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジニル、イソクロマニル、クロマニル、インドリニル、イソインドリニル等の2または3環式縮合複素環基またはその還元体などが挙げられる。

該「複素環基」は、置換可能な位置に1ないし4個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、前記「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基」における置換基として例示したものが挙げられる。

【0039】

環Aは、好ましくはさらに置換されていてもよいピリジン環、さらに好ましくはハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基でさらに置換されていてもよく、N-オキシド化されていてもよいピリジン環、特に好ましくはピリジン環である。

【0040】

環Bで示される「含窒素6ないし9員環」としては、環構成原子として、炭素原子以外に1個の窒素原子を含み、さらに窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい6ないし9員非芳香族複素環が挙げられる。

環Bで示される「含窒素6ないし9員環」としては、以下のような含窒素6ないし9員環（好ましくは7ないし9員環、さらに好ましくは7または8員環）が挙げられる。

【0041】

10

20

30

10



30

40

アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル）、 $C_1 - 6$ アルコキシカルボニル- $C_1 - 6$ アルキル基（例、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル）、 $C_7 - 14$ アラルキルオキシカルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル）、カルバモイル、カルバモイル- $C_1 - 6$ アルキル基（例、カルバモイルメチル、カルバモイルエチル）、モノー又はジ- $C_1 - 6$ アルキル-カルバモイル基（例、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル）などが挙げられる。該置換基は、好ましくはハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基および $C_1 - 6$ アルキル-カルボニル基から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基であり、具体例としては、メチル、トリフルオロメチル、アセチルなどが挙げられる。より好ましくは、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基である。

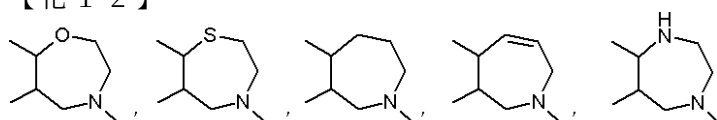
10

【0043】

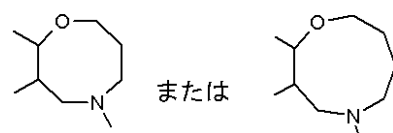
環 B で示される「含窒素 6 ないし 9 員環」は、好ましくは

【0044】

【化 1 2】



20

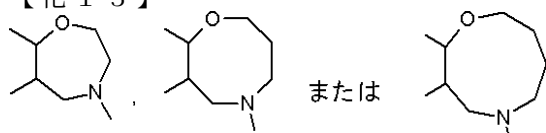


【0045】

であり、さらに好ましくは

【0046】

【化 1 3】



30

【0047】

である。

【0048】

X a で示されるメチレン基は、1 または 2 個の置換基（ただし、オキソ基を除く）を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基、 $C_3 - 8$ シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキリデン基（例、メチリデン、エチリデン、プロピリデン）、 $C_6 - 14$ アリール基（例、フェニル）、複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル）、カルボキシ基、 $C_1 - 6$ アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル）、カルバモイル基、モノー又はジ- $C_1 - 6$ アルキル-カルバモイル基（例、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル）などが挙げられる。

40

【0049】

前記「置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基」は、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ニトロ基、シアノ基、 $C_1 - 6$ アルキル基でモノー又はジ置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ）、ヒドロキシ基、 $C_1 - 6$ アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ）、 $C_1 - 6$ アルキルチオ基（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イ

50

ソプロピルチオ)、カルボキシ基、 $C_1 - 6$ アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル)、カルバモイル基、モノー又はジ- $C_1 - 6$ アルキルカルバモイル基(例、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル)などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基である。好ましくはハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基であり、具体例としては、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピルなどが挙げられる。

【0050】

X aは、好ましくは置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基で置換されていてもよいメチレン基であり、さらに好ましくはメチレン基または $-CH(CH_3)-$ である。 10

【0051】

X bで示されるメチレン基は、1または2個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えばニトロ基、シアノ基、置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基、 $C_2 - 6$ アルケニル基(例、ビニル、プロペニル)、 $C_2 - 6$ アルキニル基(例、エチニル、プロパルギル)、 $C_3 - 8$ シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル)、 $C_6 - 14$ アリール基(例、フェニル)、複素環基(例、チエニル、フリル、ピリジル)、カルボキシ基、 $C_1 - 6$ アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル)、 $C_6 - 14$ アリールオキシカルボニル基(例、フェノキシカルボニル)、カルバモイル基、モノー又はジ- $C_1 - 6$ アルキルカルバモイル基(例、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル)、オキソ基、チオキソ基などが挙げられる。 20

【0052】

前記「置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基」としては、X aにおけるメチレン基の置換基として例示したものが挙げられる。

【0053】

X bは、好ましくはオキソ基および置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいメチレン基であり、さらに好ましくはメチレン基または $-C(=O)-$ である。 30

【0054】

環Dまたは環D'で示される芳香環としては、例えば芳香族炭化水素および芳香族複素環が挙げられる。

【0055】

該「芳香族炭化水素」としては、例えば $C_6 - 14$ 芳香族炭化水素(例、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン)が挙げられる。なかでもベンゼンが好ましい。

【0056】

該「芳香族複素環」としては、例えば環構成原子として、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有する5または6員の単環式芳香族複素環および該単環式芳香族複素環とベンゼン環との縮合環などが挙げられる。「芳香族複素環」の具体例としては、フラン、チオフエン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1, 2, 4-トリアジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾ[b]チオフエン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、1, 2-ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、1, 2-ベンゾイソチアゾール、1H-ベンゾトリアゾール、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、ナフチリジンなどが挙げられる。 40 50

【0057】

環Dまたは環D'で示される芳香環は、好ましくは単環式芳香環、より好ましくはベンゼン環、フラン環、チオフェン環、ピリジン環またはチアゾール環、さらに好ましくはベンゼン環、フラン環またはチオフェン環、特に好ましくはベンゼン環である。

【0058】

環Dで示される「非芳香族複素環」としては、例えば環構成原子として、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1ないし4個（好ましくは1または2個）のヘテロ原子を有する5ないし9員（好ましくは5ないし7員）の非芳香族複素環が挙げられる。「非芳香族複素環」の具体例としては、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、ヘキサヒドロ-1H-アゼピン、ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン、ヘキサヒドロ-1,4-オキサゼピン、ヘキサヒドロ-1,4-チアゼピン、オクタヒドロアゾシン、オクタヒドロ-1H-アゾニンなどが挙げられる。

10

環Dで示される非芳香族複素環は、好ましくは、環構成原子として、炭素原子以外に1個の窒素原子を含み、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員非芳香族含窒素複素環であり、さらに好ましくは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンまたはヘキサヒドロ-1H-アゼピンであり、特に好ましくは、ピロリジン、ピペリジン、モルホリンまたはヘキサヒドロ-1H-アゼピンである。

20

【0059】

環Dで示される芳香環および非芳香族複素環は、置換可能な位置に1ないし5個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えば環Aで示される芳香族複素環の置換基として例示した置換基が挙げられる。該置換基は、好ましくはハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル基（例、ヒドロキシメチル）、アミノ- C_{1-6} アルキル基（例、アミノメチル）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ- C_{1-6} アルキル基（例、tert-ブトキシカルボニルアミノメチル）、 C_{1-6} アルキル基でモノー又はジ-置換されていてもよいアミノ基（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ）、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチルオキシ）、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシエトキシ）、カルボキシ- C_{1-6} アルコキシ基（例、カルボキシメトキシ）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシカルボニルメトキシ、tert-ブトキシカルボニルメトキシ）、 C_{7-14} アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）、カルボキシ基、ホルミル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例、アセチル、プロピオニル、トリフルオロアセチル）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基（例、メチルチオ）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基でモノー又はジ-置換されたアミノ基（例、アセチルアミノ、ジアセチルアミノ）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基（例、メトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ）、カルバモイル基、カルバモイル- C_{1-6} アルコキシ基（例、カルバモイルメトキシ）、アミノ- C_{1-6} アルコキシ基（例、アミノメトキシ）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ- C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシカルボニルアミノメトキシ、tert-ブトキシカルボニルアミノメトキシ）などから選ばれ、より好ましくはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル基でモノー又はジ-置換されていてもよいアミノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-

30

40

50

C₁ - 6 アルコキシ基、カルボキシ-C₁ - 6 アルコキシ基、C₁ - 6 アルコキシ-カルボニル-C₁ - 6 アルコキシ基、C₇ - 1₄ アラルキルオキシ基、ハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルキルチオ基、ハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルキルスルホニル基、ハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルキル-カルボニル基でモノー又はジ-置換されたアミノ基、C₁ - 6 アルコキシ-カルボニルアミノ基、カルバモイル基、カルバモイル-C₁ - 6 アルコキシ基、アミノ-C₁ - 6 アルコキシ基、C₁ - 6 アルコキシ-カルボニルアミノ-C₁ - 6 アルコキシ基などから選ばれ、さらに好ましくはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルキル基およびハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルコキシ基から選ばれる。ただし、環 D がベンゼン環であり、X_b が無置換のメチレン基である場合、該ベンゼン環は環 A との結合に対してオルト位に置換基を有する

10

【0060】

環 D' で示される芳香環は、R¹ 以外に、置換可能な位置にさらに 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えば環 A で示される芳香族複素環の置換基として例示した置換基が挙げられる。該置換基の好ましい例としては、環 D で示される芳香環および非芳香族複素環の置換基の好ましい例として例示した置換基が挙げられる。

【0061】

環 D' は、好ましくはそれぞれ置換されていてもよい C₆ - 1₄ 芳香族炭化水素または単環式芳香族複素環、さらに好ましくはそれぞれ置換されていてもよいベンゼン環、フラン環、チオフエン環、ピリジン環またはチアゾール環、さらにより好ましくはそれぞれハロゲン原子、ヒドロキシ基、およびハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環、フラン環またはチオフエン環、特に好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン環である。

20

【0062】

R¹ で示される「置換基」としては、例えば環 A で示される芳香族複素環の置換基として例示した置換基が挙げられる。該置換基は、好ましくはハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルキル基（例、メチル、エチル、トリフルオロメチル）、ヒドロキシ-C₁ - 6 アルキル基（例、ヒドロキシメチル）、アミノ-C₁ - 6 アルキル基（例、アミノメチル）、C₁ - 6 アルコキシ-カルボニルアミノ-C₁ - 6 アルキル基（例、tert-ブトキシカルボニルアミノメチル）、C₁ - 6 アルキル基でモノー又はジ-置換されていてもよいアミノ基（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ）、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチルオキシ）、C₁ - 6 アルコキシ-C₁ - 6 アルコキシ基（例、メトキシエトキシ）、カルボキシ-C₁ - 6 アルコキシ基（例、カルボキシメトキシ）、C₁ - 6 アルコキシ-カルボニル-C₁ - 6 アルコキシ基（例、メトキシカルボニルメトキシ、tert-ブトキシカルボニルメトキシ）、C₇ - 1₄ アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）、カルボキシル基、ホルミル基、ハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルキル-カルボニル基（例、アセチル、プロピオニル、トリフルオロアセチル）、C₁ - 6 アルコキシ-カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル）、ハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルキルチオ基（例、メチルチオ）、ハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、ハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルキル-カルボニル基でモノー又はジ-置換されたアミノ基（例、アセチルアミノ、ジアセチルアミノ）、C₁ - 6 アルコキシ-カルボニルアミノ基（例、メトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ）、カルバモイル基、カルバモイル-C₁ - 6 アルコキシ基（例、カルバモイルメトキシ）、アミノ-C₁ - 6 アルコキシ基（例、アミノメトキシ）、C₁ - 6 アルコキシ-カルボニルアミノ-C₁ - 6 アルコキシ基（例、メトキシカルボニルアミノメトキシ、tert-

30

40

50

tert-ブトキシカルボニルアミノメトキシ) などから選ばれる。

【0063】

R^1 は、好ましくは水素原子、またはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル基でモノー又はジ-置換されていてもよいアミノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{7-14} アラルキルオキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基でモノー又はジ-置換されたアミノ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基、カルバモイル基、カルバモイル- C_{1-6} アルコキシ基、アミノ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ- C_{1-6} アルコキシ基などから選ばれる置換基である。

R^1 は、さらに好ましくは水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基であり、特に好ましくは水素原子、ハロゲン原子またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基である。

【0064】

Rで示される「置換されていてもよい芳香族基」において、芳香族基としては、 C_{6-14} アリール基および芳香族複素環基が挙げられる。

【0065】

該「 C_{6-14} アリール基」としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリルが挙げられる。なかでもフェニルが好ましい。

【0066】

該「芳香族複素環基」としては、例えば環構成原子として、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有する5または6員の単環式芳香族複素環基および該単環式芳香族複素環とベンゼン環との縮合環基などが挙げられる。「芳香族複素環基」の具体例としては、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1, 2, 4-トリアジニル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、ベンゾジオキサソリルなどが挙げられる。

【0067】

該芳香族基は、好ましくはフェニル、ナフチル（好ましくは1-ナフチル基）、インダニル、ピリジル、ベンゾ[b]チエニル、ベンゾフリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾジオキサソリルなどであり、より好ましくは、フェニルである。

Rで示される芳香族基は、置換可能な位置に1ないし5個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えば環Aで示される芳香族複素環の置換基として例示した置換基および C_{1-3} アルキレンジオキシ基（例、メチレンジオキシ）が挙げられる。

該芳香族基における置換基は、好ましくはハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、トリフルオロメチル）、アミノ- C_{1-6} アルキル基（例、アミノメチル）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ- C_{1-6} アルキル基（例、tert-ブトキシカルボニルアミノメチル）、 C_{1-6} アルキル基でモノー又はジ-置換されていてもよいアミノ基（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ）、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ

、イソプロポキシ、トリフルオロメチルオキシ)、置換されていてもよい複素環基(例、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基で置換されていてもよいテトラゾリル基)、 $C_1 - 3$ アルキレンジオキシ基(例、メチレンジオキシ)などである。

【0068】

Rは、好ましくは置換されていてもよいフェニル基であり、さらに好ましくはハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基(例、メチル、エチル、トリフルオロメチル)、アミノ- $C_1 - 6$ アルキル基(例、アミノメチル)、 $C_1 - 6$ アルコキシ-カルボニルアミノ- $C_1 - 6$ アルキル基(例、tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)、 $C_1 - 6$ アルキル基でモノー又はジ-置換されていてもよいアミノ基(例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ)、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメチルオキシ)、置換されていてもよい複素環基(例、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基で置換されていてもよいテトラゾリル基)、 $C_1 - 3$ アルキレンジオキシ基(例、メチレンジオキシ)などから選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよいフェニル基である。Rは、さらに好ましくはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基およびハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルコキシ基から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよいフェニル基である。Rは、特に好ましくは3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基である。

10

【0069】

Yで示される「置換されていてもよい $C_1 - 3$ アルキレン基」における「 $C_1 - 3$ アルキレン基」としては、例えば $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ などが挙げられる。なかでもメチレン基が好ましい。該「 $C_1 - 3$ アルキレン基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基(例、メチル、エチル、トリフルオロメチル)、 $C_2 - 6$ アルケニル基(例、ビニル、プロペニル)、 $C_2 - 6$ アルキニル基(例、エチニル、プロパルギル)、 $C_1 - 6$ アルキル基でモノー又はジ-置換されていてもよいアミノ基(例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ)、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ)、カルボキシ基、 $C_1 - 6$ アルコキシ-カルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル)、カルバモイル基、モノー又はジ- $C_1 - 6$ アルキル-カルバモイル基(例、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル)、オキソ基、チオキソ基、 $C_6 - 14$ アリール基(例、フェニル)、複素環基(例、チエニル、フリル、ピリジル)などが挙げられる。Yは、好ましくはオキソ基および $C_1 - 6$ アルキル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい $C_1 - 3$ アルキレン基または $-SO_2-$ であり；さらに好ましくは $-CH_2-$ (メチレン基)、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CO-$ 、 $-COCH_2-$ または $-SO_2-$ であり；特に好ましくは $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ または $-SO_2-$ である。

20

30

40

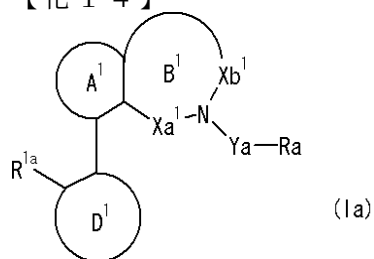
【0070】

化合物(I)としては、以下の化合物が好ましい。

式(Ia)

【0071】

【化 1 4】



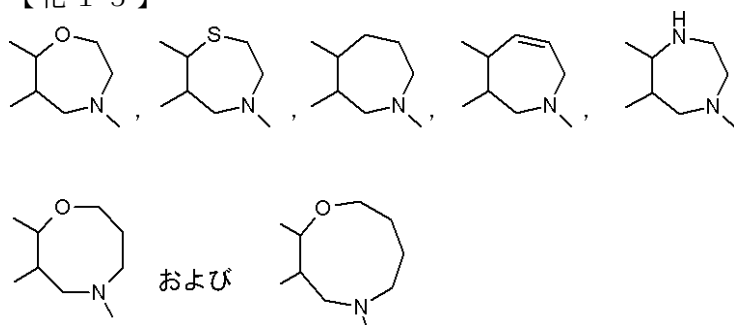
【0072】

〔式中、環 A¹ が置換されていてもよいピリジン環またはピリミジン環；
環 B¹ が

10

【0073】

【化 1 5】



20

【0074】

から選られ、さらに置換されていてもよい含窒素 7 ないし 9 員環；

X a¹ が置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基で置換されていてもよいメチレン基；

X b¹ がオキシ基および置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいメチレン基；

Y a がオキシ基および C₁ - 6 アルキル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい C₁ - 3 アルキレン基または - S O₂ - ；

R a がハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルキル基、アミノ - C₁ - 6 アルキル基、C₁ - 6 アルコキシ - カルボニルアミノ - C₁ - 6 アルキル基、C₁ - 6 アルキル基でモノー又はジー置換されていてもよいアミノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルコキシ基などから選ばれる 1 ないし 4 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基；

環 D¹ がそれぞれハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁ - 6 アルキル基でモノー又はジー置換されていてもよいアミノ基、ハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルキル基、カルボキシ - C₁ - 6 アルコキシ基、C₁ - 6 アルコキシ - カルボニル - C₁ - 6 アルコキシ基および C₇ - 14 アラルキルオキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、フラン環またはチオフェン環；

R^{1 a} が水素原子、またはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルキル基、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルコキシ基、C₁ - 6 アルコキシ - C₁ - 6 アルコキシ基および C₇ - 14 アラルキルオキシ基から選ばれる置換基を示す。

40

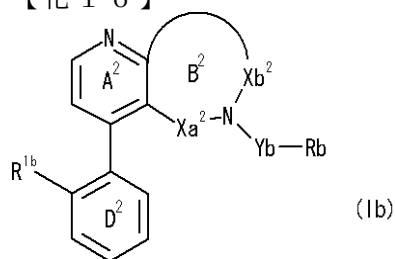
ただし、環 D¹ が置換されていてもよいベンゼン環である場合、R^{1 a} が置換基であるか、X b¹ が置換されたメチレン基を示す。〕で表される化合物またはその塩。

【0075】

式 (I b)

【0076】

【化 1 6】



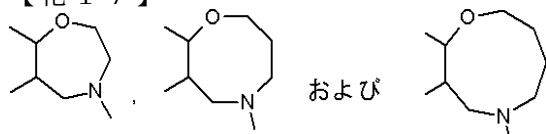
【0077】

〔式中、環 A^2 がハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基で置換されていてもよく、N-オキシド化されていてもよいピリジン環；

環 B^2 が

【0078】

【化 1 7】



【0079】

から選ばれ、1 ないし 4 個のハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基でさらに置換されていてもよい含窒素 7 ないし 9 員環；

Xa^2 がメチレン基；

Xb^2 がメチレン基または $-C(=O)-$ ；

Yb が $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ または $-SO_2-$ ；

Rb が 1 ないし 4 個のハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基で置換されていてもよいフェニル基 (Rb は、特に好ましくは 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基)；

環 D^2 が 1 ないし 3 個のハロゲン原子でさらに置換されていてもよいベンゼン環；

R^{1b} が水素原子、またはハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルコキシ基から選ばれる置換基を示す。

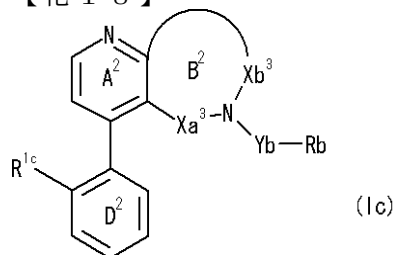
ただし、 Xb^2 がメチレン基である場合、 R^{1b} は置換基を示す。〕で表される化合物またはその塩。

【0080】

式 (I c)

【0081】

【化 1 8】



【0082】

〔式中、 Xa^3 がメチレン基；

Xb^3 が $-C(=O)-$ ；

R^{1c} が水素原子、ハロゲン原子またはハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルコキシ基を示し；

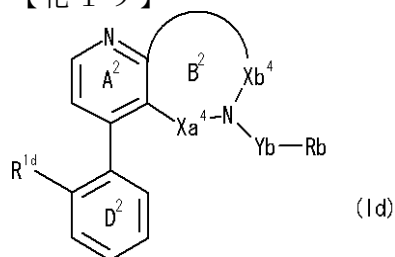
その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩。

【0083】

式 (I d)

【0084】

【化19】



10

【0085】

〔式中、X a ⁴ がメチレン基；X b ⁴ がメチレン基；R ^{1 d} がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C ₁ - 6 アルキル基またはハロゲン化されていてもよい C ₁ - 6 アルコキシ基を示し；

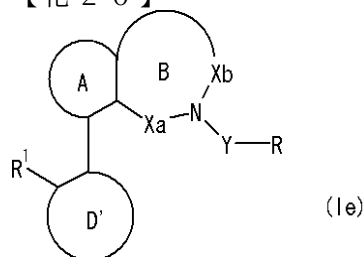
その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩。

【0086】

式 (I e)

【0087】

【化20】



20

【0088】

〔式中、環 A はさらに置換されていてもよい芳香族複素環を；

環 B はさらに置換されていてもよい含窒素 6 ないし 9 員環を；

X a は置換されていてもよいメチレン基（ただし、- C (= O) - を除く）を；

X b は置換されていてもよいメチレン基を；

Y は置換されていてもよい C ₁ - 3 アルキレン基、- C O N H -、- S O ₂ N H - または - S O ₂ - を；

R は置換されていてもよい芳香族基を；

環 D ' はさらに置換されていてもよい芳香環を；

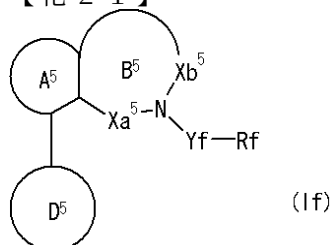
R ¹ は水素原子または置換基を示す。ただし、環 D ' が置換されていてもよいベンゼン環である場合、R ¹ が置換基であるか、X b が置換されたメチレン基を示す。〕で表される化合物またはその塩。

【0089】

式 (I f)

【0090】

【化21】



40

50

【0091】

〔式中、環 A⁵ が

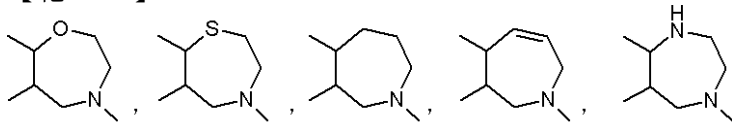
(1)ハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルキル基でさらに置換されていてもよく、N-オキシド化されていてもよいピリジン環または

(2)ピリミジン環；

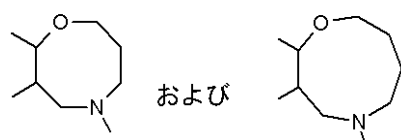
環 B⁵ が

【0092】

【化22】



10



【0093】

から選ばれ、

(1)ハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルキル基および

20

(2)C₁ - 6 アルキル-カルボニル基から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基でさらに置換されていてもよい含窒素 7 ないし 9 員環；

X a⁵ がハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基で置換されていてもよいメチレン基；

X b⁵ が

(1)オキシ基および

(2)ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基

から選ばれる置換基で置換されていてもよいメチレン基；

Y f が

30

(1)オキシ基および C₁ - 6 アルキル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい C₁ - 3 アルキレン基または

(2)-SO₂-；

R f が

(1)ハロゲン原子、

(2)ニトロ基、

(3)シアノ基、

(4)ハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルキル基、

(5)アミノ-C₁ - 6 アルキル基、

(6)C₁ - 6 アルコキシ-カルボニルアミノ-C₁ - 6 アルキル基、

40

(7)C₁ - 6 アルキル基でモノ-又はジ-置換されていてもよいアミノ基、

(8)ヒドロキシ基、

(9)ハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルコキシ基、

(10)ハロゲン化されていてもよい C₁ - 6 アルキル基で置換されていてもよいテトラゾリル基および

(11)C₁ - 3 アルキレンジオキシ基から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基またはピリジル基；

環 D⁵ が

(1)置換されていてもよいベンゼン環、

(2)置換されていてもよい、環構成原子として、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び

50

硫黄原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を有する 5 または 6 員の単環式芳香族複素環（好ましくはフラン環、チオフェン環、ピリジン環またはチアゾール環）、または (3) 置換されていてもよい、環構成原子として、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を有する 5 ないし 9 員の非芳香族複素環（好ましくはピロリジン、ピペリジン、モルホリンまたはヘキサヒドロ-1H-アゼピン）を示す。

前記ベンゼン環、単環式芳香族複素環および非芳香族複素環は、それぞれ、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (3) ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル基、
- (4) C_{1-6} アルキル基でモノー又はジー置換されていてもよいアミノ基、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (7) C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、
- (8) カルボキシ- C_{1-6} アルコキシ基、
- (9) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ基、
- (10) C_{7-14} アラルキルオキシ基、
- (11) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、
- (12) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (13) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基でモノー又はジー置換されたアミノ基、
- (14) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基、
- (15) カルバモイル基、
- (16) カルバモイル- C_{1-6} アルコキシ基、
- (17) アミノ- C_{1-6} アルコキシ基および
- (18) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ- C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよい。

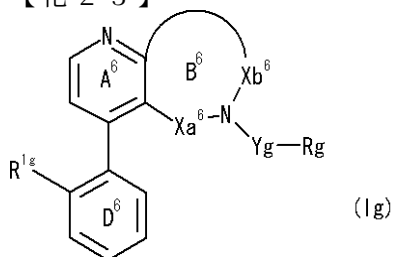
ただし、環 D^5 が置換されていてもよいベンゼン環である場合、該ベンゼン環が環 A^5 との結合に対してオルト位に置換基を有するか、 Xb^5 が置換されたメチレン基を示す。]

【0094】

式 (I g)

【0095】

【化 23】



【0096】

〔式中、環 A^6 がハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基でさらに置換されていてもよく、N-オキシド化されていてもよいピリジン環；

環 B^6 が

【0097】

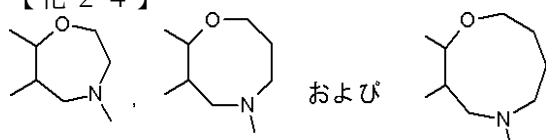
10

20

30

40

【化 2 4】



【0098】

から選ばれ、1ないし4個のハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基でさらに置換されていてもよい含窒素7ないし9員環；

Xa^6 がメチレン基；

Xb^6 がメチレン基または $-C(=O)-$ ；

Yg が $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ または $-SO_2-$ ；

Rg が

- (1)ハロゲン原子、
- (2)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基および
- (3)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルコキシ基から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよいフェニル基；

環 D^6 が

- (1)ハロゲン原子、
 - (2)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基、
 - (3)ヒドロキシ $-C_1 - 6$ アルキル基、
 - (4) $C_1 - 6$ アルキル基でモノー又はジー置換されていてもよいアミノ基、
 - (5)ヒドロキシ基、
 - (6)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルコキシ基、
 - (7) $C_1 - 6$ アルコキシ $-C_1 - 6$ アルコキシ基、
 - (8)カルボキシ $-C_1 - 6$ アルコキシ基、
 - (9) $C_1 - 6$ アルコキシ $-$ カルボニル $-C_1 - 6$ アルコキシ基、
 - (10) $C_7 - 14$ アラルキルオキシ基、
 - (11)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキルチオ基、
 - (12)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキルスルホニル基、
 - (13)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル $-$ カルボニル基でモノー又はジー置換されたアミノ基、
 - (14) $C_1 - 6$ アルコキシ $-$ カルボニルアミノ基、
 - (15)カルバモイル基、
 - (16)カルバモイル $-C_1 - 6$ アルコキシ基、
 - (17)アミノ $-C_1 - 6$ アルコキシ基および
 - (18) $C_1 - 6$ アルコキシ $-$ カルボニルアミノ $-C_1 - 6$ アルコキシ基から選ばれる1ないし4個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環；
- R^1g が水素原子、または次の(1)ないし(18)から選ばれる置換基を示す。

- (1)ハロゲン原子、
- (2)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基、
- (3)ヒドロキシ $-C_1 - 6$ アルキル基、
- (4) $C_1 - 6$ アルキル基でモノー又はジー置換されていてもよいアミノ基、
- (5)ヒドロキシ基、
- (6)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルコキシ基、
- (7) $C_1 - 6$ アルコキシ $-C_1 - 6$ アルコキシ基、
- (8)カルボキシ $-C_1 - 6$ アルコキシ基、
- (9) $C_1 - 6$ アルコキシ $-$ カルボニル $-C_1 - 6$ アルコキシ基、
- (10) $C_7 - 14$ アラルキルオキシ基、
- (11)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキルチオ基、
- (12)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキルスルホニル基、

- (13)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル-カルボニル基でモノー又はジ-置換されたアミノ基、
 (14) $C_1 - 6$ アルコキシ-カルボニルアミノ基、
 (15)カルバモイル基、
 (16)カルバモイル- $C_1 - 6$ アルコキシ基、
 (17)アミノ- $C_1 - 6$ アルコキシ基および
 (18) $C_1 - 6$ アルコキシ-カルボニルアミノ- $C_1 - 6$ アルコキシ基。
 ただし、 Xb^6 がメチレン基である場合、 R^{1g} は置換基を示す。〕で表される化合物またはその塩。

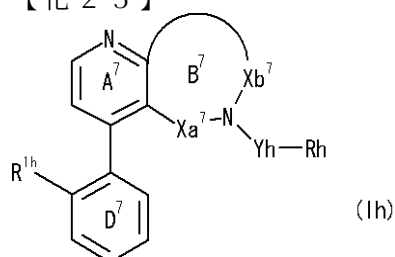
【0099】

10

式 (Ih)

【0100】

【化25】



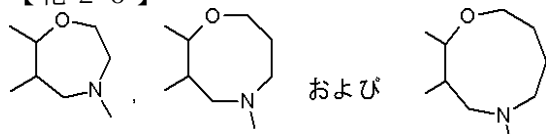
20

【0101】

〔式中、環 A^7 がハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基でさらに置換されていてもよく、N-オキシド化されていてもよいピリジン環；
 環 B^7 が

【0102】

【化26】



30

【0103】

から選ばれ、1ないし4個のハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基でさらに置換されていてもよい含窒素7ないし9員環；

Xa^7 がメチレン基；

Xb^7 が $-C(=O)-$ ；

Yh が $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ または $-SO_2-$ ；

Rh が

(1)ハロゲン原子、

(2)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基および

(3)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルコキシ基から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよいフェニル基；

40

環 D^7 が

(1)ハロゲン原子、

(2)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基、

(3)ヒドロキシ- $C_1 - 6$ アルキル基、

(4) $C_1 - 6$ アルキル基でモノー又はジ-置換されていてもよいアミノ基、

(5)ヒドロキシ基、

(6)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルコキシ基、

(7) $C_1 - 6$ アルコキシ- $C_1 - 6$ アルコキシ基、

(8)カルボキシ- $C_1 - 6$ アルコキシ基、

50

- (9) C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルコキシ基、
 (10) C_{7-14} アラルキルオキシ基、
 (11) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、
 (12) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、
 (13) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基でモノー又はジ置換されたアミノ基、
 (14) C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基、
 (15) カルバモイル基、
 (16) カルバモイル- C_{1-6} アルコキシ基、
 (17) アミノ- C_{1-6} アルコキシ基および
 (18) C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ- C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環；
 R^{1h} が水素原子、または次の (1) ないし (18) から選ばれる置換基を示す。

10

- (1) ハロゲン原子、
 (2) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 (3) ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル基、
 (4) C_{1-6} アルキル基でモノー又はジ置換されていてもよいアミノ基、
 (5) ヒドロキシ基、
 (6) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
 (7) C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、
 (8) カルボキシ- C_{1-6} アルコキシ基、
 (9) C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルコキシ基、
 (10) C_{7-14} アラルキルオキシ基、
 (11) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、
 (12) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、
 (13) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基でモノー又はジ置換されたアミノ基、
 (14) C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基、
 (15) カルバモイル基、
 (16) カルバモイル- C_{1-6} アルコキシ基、
 (17) アミノ- C_{1-6} アルコキシ基および
 (18) C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ- C_{1-6} アルコキシ基。} で表される化合物またはその塩。

20

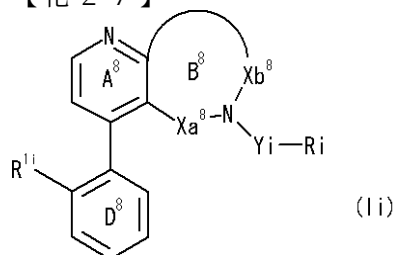
30

【0104】

式 (I i)

【0105】

【化 27】



40

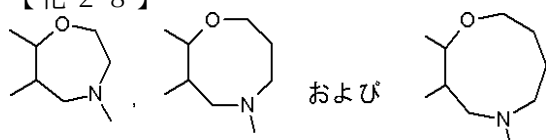
【0106】

〔式中、環 A^8 がハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基でさらに置換されていてもよく、N-オキシド化されていてもよいピリジン環；

環 B^8 が

【0107】

【化 28】



【0108】

から選ばれ、1ないし4個のハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基でさらに置換されていてもよい含窒素7ないし9員環；

Xa^8 がメチレン基；

Xb^8 がメチレン基；

Yi が $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ または $-SO_2-$ ；

Ri が

- (1)ハロゲン原子、
- (2)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基および
- (3)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルコキシ基から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよいフェニル基；

環 D^8 が

- (1)ハロゲン原子、
- (2)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基、
- (3)ヒドロキシ- $C_1 - 6$ アルキル基、
- (4) $C_1 - 6$ アルキル基でモノー又はジー置換されていてもよいアミノ基、
- (5)ヒドロキシ基、
- (6)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルコキシ基、
- (7) $C_1 - 6$ アルコキシ- $C_1 - 6$ アルコキシ基、
- (8)カルボキシ- $C_1 - 6$ アルコキシ基、
- (9) $C_1 - 6$ アルコキシ-カルボニル- $C_1 - 6$ アルコキシ基、
- (10) $C_7 - 14$ アラルキルオキシ基、
- (11)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキルチオ基、
- (12)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキルスルホニル基、
- (13)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル-カルボニル基でモノー又はジー置換されたアミノ基、
- (14) $C_1 - 6$ アルコキシ-カルボニルアミノ基、
- (15)カルバモイル基、
- (16)カルバモイル- $C_1 - 6$ アルコキシ基、
- (17)アミノ- $C_1 - 6$ アルコキシ基および
- (18) $C_1 - 6$ アルコキシ-カルボニルアミノ- $C_1 - 6$ アルコキシ基から選ばれる1ないし4個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環；

R^{1i} が

- (1)ハロゲン原子、
- (2)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基、
- (3)ヒドロキシ- $C_1 - 6$ アルキル基、
- (4) $C_1 - 6$ アルキル基でモノー又はジー置換されていてもよいアミノ基、
- (5)ヒドロキシ基、
- (6)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルコキシ基、
- (7) $C_1 - 6$ アルコキシ- $C_1 - 6$ アルコキシ基、
- (8)カルボキシ- $C_1 - 6$ アルコキシ基、
- (9) $C_1 - 6$ アルコキシ-カルボニル- $C_1 - 6$ アルコキシ基、
- (10) $C_7 - 14$ アラルキルオキシ基、
- (11)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキルチオ基、
- (12)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキルスルホニル基、

- (13)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル-カルボニル基でモノー又はジ-置換されたアミノ基、
 (14) $C_1 - 6$ アルコキシ-カルボニルアミノ基、
 (15)カルバモイル基、
 (16)カルバモイル- $C_1 - 6$ アルコキシ基、
 (17)アミノ- $C_1 - 6$ アルコキシ基および
 (18) $C_1 - 6$ アルコキシ-カルボニルアミノ- $C_1 - 6$ アルコキシ基から選ばれる置換基を示す。〕で表される化合物またはその塩。

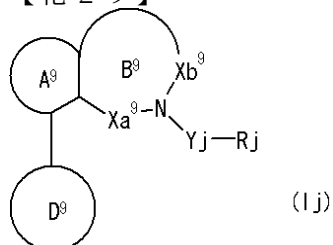
【0109】

式 (I j)

10

【0110】

【化29】



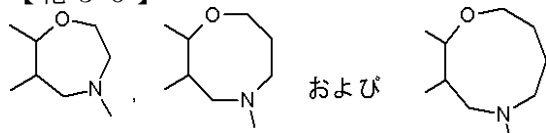
【0111】

20

〔式中、環 A^9 がハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基でさらに置換されていてもよく、N-オキシド化されていてもよいピリジン環；
 環 B^9 が

【0112】

【化30】



【0113】

30

から選ばれ、1ないし4個のハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基でさらに置換されていてもよい含窒素7ないし9員環；

Xa^9 がメチレン基；

Xb^9 がメチレン基または $-C(=O)-$ ；

Yj が $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ または $-SO_2-$ ；

Rj が

(1)ハロゲン原子、

(2)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基および

(3)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルコキシ基から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよいフェニル基；

40

環 D^9 が

(1)環構成原子として、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有する5または6員の単環式芳香族複素環（好ましくはフラン環、チオフェン環、ピリジン環またはチアゾール環）、または

(2)環構成原子として、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1または4個のヘテロ原子を有する5ないし9員の非芳香族複素環（好ましくはピロリジン、ペペリジン、モルホリンまたはヘキサヒドロ-1H-アゼピン）を示す。〕で表される化合物またはその塩。

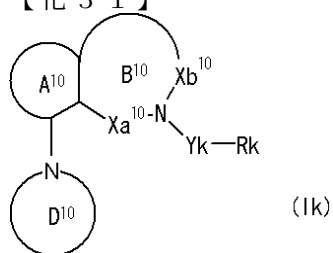
【0114】

式 (I k)

50

【0115】

【化31】



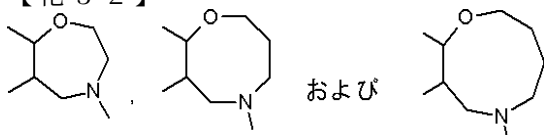
【0116】

〔式中、環 A^{10} がハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基でさらに置換されていてもよく、N-オキシド化されていてもよいピリジン環；

環 B^{10} が

【0117】

【化32】



【0118】

から選ばれ、1ないし4個のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基でさらに置換されていてもよい含窒素7ないし9員環；

Xa^{10} がメチレン基；

Xb^{10} がメチレン基または $-C(=O)-$ ；

Yk が $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ または $-SO_2-$ ；

Rk が

(1)ハロゲン原子、

(2)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基および

(3)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよいフェニル基；

環 D^{10} が

環構成原子として、炭素原子以外に1個の窒素原子を含み、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員の非芳香族含窒素複素環（好ましくはピロリジン、ピペリジン、モルホリンまたはヘキサヒドロ-1H-アゼピン）を示す。〕で表される化合物またはその塩。

【0119】

式(I)で表される化合物〔式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)および(Ik)で表される化合物を含む〕の塩としては、薬理的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、

10

20

30

40

50

シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

【0120】

以下に、化合物(I)の製造法について詳述する。

なお、以下の各製造法において、アルキル化反応、アミド化反応、エステル化反応、還元反応、還元的アミノ化反応などを行う場合、これらの反応は、自体公知の方法にしたがって行われる。このような方法としては、例えばオーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS) 第2版、アカデミックプレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.) 1989年刊; コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション (Comprehensive Organic Transformations) VCH Publishers Inc., 1989年刊等に記載の方法などが挙げられる。

また、以下の各製造法において、原料化合物が塩を形成し得る場合、該化合物を塩として用いてもよい。このような塩としては、化合物(I)の塩として例示したものが用いられる。

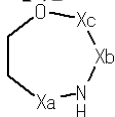
【0121】

化合物(I)は、例えば以下に示す[A法]~[W法]、あるいはこれらに準ずる方法により製造することができる。

化合物(I)のうち、環Bが、

【0122】

【化33】



【0123】

[式中、Xcは結合手または置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]である化合物(IA)は、例えば以下に示す[A法]、[B法]、[F法]、[K法]および[L法]により製造することができる。

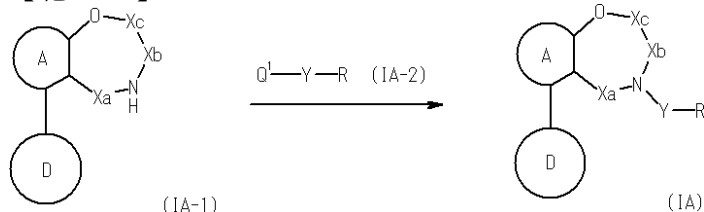
【0124】

化合物(IA)は、例えば化合物(IA-1)を化合物(IA-2)と反応させることにより製造することができる。

[A法]

【0125】

【化34】



【0126】

[式中、Q¹は脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

Q¹で示される脱離基としては、例えば、ハロゲン原子(例、塩素、臭素、ヨウ素)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ(例、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニルオキシ(例、ベンゼンスルホニルオ

キシ、トルエンスルホニルオキシ)、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ(例、アセトキシ)、イミダゾール-1-イルなどが挙げられる。なかでも、ハロゲン原子(例、塩素、臭素、ヨウ素)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ(例、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)などが好ましい。

本反応は、必要により、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行うことができる。このような溶媒としては、例えば炭化水素系溶媒(例、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン)、アルコール系溶媒(例、メタノール、エタノール、プロパノール)、エーテル系溶媒(例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン)、ハロゲン化炭化水素系溶媒(例、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素)、ニトリル系溶媒(例、アセトニトリル)、アミド系溶媒(例、ジメチルホルムアミド)、ケトン系溶媒(例、アセトン)、スルホキシド系溶媒(例、ジメチルスルホキシド)、カルボン酸系溶媒(例、酢酸)、エステル系溶媒(例、酢酸メチル、酢酸エチル)、水などが挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アルコール系溶媒(例、エタノール)、エーテル系溶媒(例、テトラヒドロフラン)、ニトリル系溶媒(例、アセトニトリル)、炭化水素系溶媒(例、トルエン)、アミド系溶媒(例、ジメチルホルムアミド)などが好ましい。

また、化合物(I A-1)および/または化合物(I A-2)を溶媒として用いてもよい。

【0127】

本反応は、必要により塩基の存在下に行ってもよく、該塩基を溶媒として用いてもよい。このような塩基としては例えば、

1) 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物(例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類(例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級(C_{1-6})アルコキシド(例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド)などの強塩基;

2) 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム)、アルカリ金属炭酸水素塩(例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム)などの無機塩基;および

3) 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のアミン類;例えばDBU(1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデス-7-エン)、DBN(1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン)などのアミジン類;例えばピリジン、ジメチルアミノピリジン、イミダゾール、2, 6-ルチジンなどの塩基性複素環化合物などの有機塩基などが挙げられる。

これらのなかでも、アルカリ金属炭酸塩(例、炭酸カリウム)、アルカリ金属炭酸水素塩(例、炭酸水素ナトリウム)、アミン類(例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン)などが好ましい。塩基の使用量は、化合物(I A-1)1モルに対して、通常0. 1~10モル当量、好ましくは0. 1~5モル当量である。

本反応は、必要により添加剤の存在下に行ってもよい。このような添加剤としては例えば、よう化ナトリウム、よう化カリウムなどが好ましい。添加剤の使用量は、化合物(I A-1)1モルに対して、通常0. 1~10モル当量、好ましくは0. 1~2モル当量である。

化合物(I A-2)の使用量は、化合物(I A-1)1モルに対して、通常1~10モル当量、好ましくは1~3モル当量である。

反応温度は、通常、-100~200℃、好ましくは0~150℃である。

反応時間は、例えば0. 1~100時間である。

10

20

30

40

50

このようにして得られる化合物（I A）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

本法において原料化合物として用いられる化合物（I A-2）は、自体公知の方法により製造することができる。

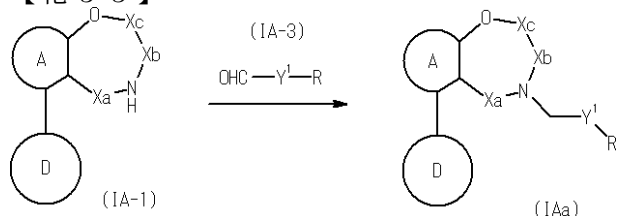
【0128】

化合物（I A）のうち、Yが置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン基である化合物（I A a）は、例えば以下に示す方法により製造することができる。

〔B法〕

【0129】

【化35】



10

【0130】

〔式中、Y¹は置換されていてもよいC₁₋₂アルキレン基または結合手を、その他の記号は前記と同意義を示す〕

20

ここで、Y¹で示される置換されていてもよいC₁₋₂アルキレン基としては、前記Yで示される置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン基のうち、アルキレン部分の炭素数が1または2のものが挙げられる。

本法では、化合物（I A-1）を（I A-3）との還元的アルキル化反応に付すことにより、（I A a）を製造することができる。

本反応は、必要により、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行うことができる。このような溶媒としては、前記〔A法〕において例示したものが用いられる。なかでも、アルコール系溶媒（例、メタノール、エタノール）、エーテル系溶媒（例、テトラヒドロフラン）、炭化水素系溶媒（例、トルエン）、カルボン酸系溶媒（例、酢酸）などが好ましい。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

30

また、化合物（I A-1）および／または化合物（I A-3）を溶媒として用いてもよい。

【0131】

本反応は、還元剤を用いる還元；あるいはパラジウム、白金などを触媒として用いる接触還元などによって行われる。

ここで、還元剤としては、例えば、リチウムアルミニウムヒドリド（LiAlH₄）、ジイソブチルアルミニウムヒドリド（DIBALH）、ビス（2-メトキシエトキシ）アルミニウムヒドリド（Red-Al）、アラン（AlH₃）などのアルミニウム試薬；テトラヒドロほう酸ナトリウム（NaBH₄）、シアノ水素化ほう素ナトリウム（NaBH₃CN）、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム（NaBH（OAc）₃）、9-ボラビシクロ〔3.3.1〕ノナン（9-BBN）、ボラン（BH₃）などのほう素試薬などが挙げられる。なかでも、テトラヒドロほう酸ナトリウム、シアノ水素化ほう素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウムなどのほう素試薬が好ましい。還元剤の使用量は、化合物（I A-1）1モルに対して、通常0.1～10モル当量、好ましくは0.1～2モル当量である。

40

本反応は、好ましくは、テトラヒドロほう酸ナトリウム、シアノ水素化ほう素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウムなどのほう素試薬を還元剤として用いる還元；あるいはパラジウム、白金などを触媒にした接触還元によって行われる。

化合物（I A-3）の使用量は、化合物（I A-1）1モルに対して、通常0.5～10モル当量、好ましくは1～3モル当量である。

50

反応温度は、通常、 $-100 \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、例えば $0.1 \sim 100$ 時間である。

このようにして得られる化合物 (IAa) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

本法において原料化合物として用いられる化合物 (IA-3) は、自体公知の方法により製造することができる。

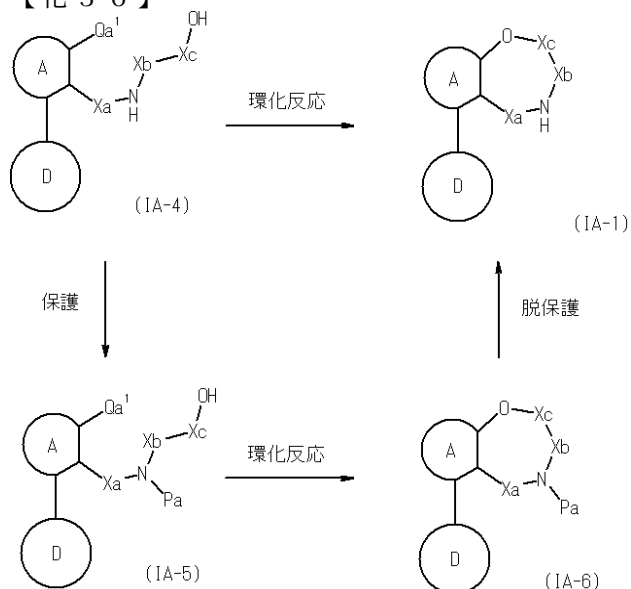
【0132】

前記[A法]および[B法]において原料化合物として用いられる化合物 (IA-1) は、例えば以下に示す方法により製造することができる。

[C法]

【0133】

【化36】



【0134】

[式中、Qa¹は脱離基を、Paはアミノ基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

Qa¹で示される脱離基としては、前記Q¹として例示したものが用いられる。なかでも、ハロゲン原子 (例、塩素、臭素、ヨウ素)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ (例、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニルオキシ (例、トルエンスルホニルオキシ)、メトキシ、ヒドロキシなどが好ましい。

Paで示されるアミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、C₁₋₆アルキルカルボニル (例、アセチル、プロピオニルなど)、C₁₋₆アルコキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル)、ベンゾイル、C₇₋₁₃アラルキルカルボニル (例、ベンジルカルボニル)、C₇₋₁₃アラルキルオキシカルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイル、N, N-ジメチルアミノメチレン、シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、C₇₋₁₃アラルキル (例、ベンジル)、C₂₋₆アルケニル (例、1-アリル) などが挙げられる。これらの基は、1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、C₁₋₆アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ) またはニトロなどで置換されていてもよい。Paは好ましくは、C₁₋₆アルコキシカルボニルまたはC₇₋₁₃アラルキルオキシカルボニルであり、さらに好ましくはtert-ブトキシカルボニルである。

【0135】

本法では、化合物（I A-4）を環化反応に付すことにより、化合物（I A-1）を製造することができる。

また、本法では、化合物（I A-4）をアミノ基の保護反応に付して、化合物（I A-5）を製造し、化合物（I A-5）を環化反応に付すことにより、化合物（I A-6）を製造し、化合物（I A-6）をアミノ基の脱保護反応に付して、化合物（I A-1）を製造することができる。

化合物（I A-4）および（I A-5）の環化反応は、必要により、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。このような溶媒としては、前記〔A法〕において例示したものが用いられる。なかでも、エーテル系溶媒（例、テトラヒドロフラン）、炭化水素系溶媒（例、トルエン）、アミド系溶媒（例、ジメチルホルムアミド）、アルコール系溶媒（例、メタノール、エタノール）、水などが好ましい。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

本反応は、必要により塩基の存在下に行ってもよい。このような塩基としては例えば、前記〔A法〕において例示したものが用いられる。なかでも、アルカリ金属水素化物（例、水素化ナトリウム）、アルカリ金属低級（ C_{1-6} ）アルコキシド（例、カリウム *tert*-ブトキシド）、アミン類（例、DBU、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムなど）などが好ましい。塩基の使用量は、化合物（I A-4）または（I A-5）1モルに対して、通常0.1～10モル当量、好ましくは0.1～2モル当量である。

反応温度は、通常、 $-100\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 150^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、例えば0.1～100時間である。

【0136】

保護反応および脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法により行われる。

例えば、Paが *tert*-ブトキシカルボニルである場合、保護反応は、化合物（I A-4）と二炭酸ジ *tert*-ブチルとを反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で反応させることによって行われる。

ここで、反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばエーテル系溶媒（例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン）、ハロゲン化炭化水素系溶媒（例、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素）、炭化水素系溶媒（例、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン）、アミド系溶媒（例、ジメチルホルムアミド）、ニトリル系溶媒（例、アセトニトリル）、アミン系溶媒（例、ピリジン）、エステル系溶媒（例、酢酸メチル、酢酸エチル）などが挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

本反応は、必要により水および／または塩基（例、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミンなどのアミン類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属塩）の存在下に行ってもよい。塩基の使用量は、化合物（I A-4）1モルに対して、通常0.1～5モル当量、好ましくは1～1.5モル当量である。

二炭酸ジ *tert*-ブチルの使用量は、化合物（I A-4）1モルに対して、通常1～10モル当量、好ましくは1～3モル当量である。

反応温度は、通常、 $-50\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常1～48時間、好ましくは1～20時間である。

【0137】

Paが *tert*-ブトキシカルボニル基の場合、脱保護反応は、例えば化合物（I A-6）と酸（例、塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、塩化水素の酢酸エチル溶液など）とを反応させることによって行われる。

10

20

30

40

50

反応温度は、通常 $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 程度である。

反応時間は、通常 $0.1 \sim 24$ 時間、好ましくは $1 \sim 10$ 時間程度である。

このようにして得られる化合物 (IA-1) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

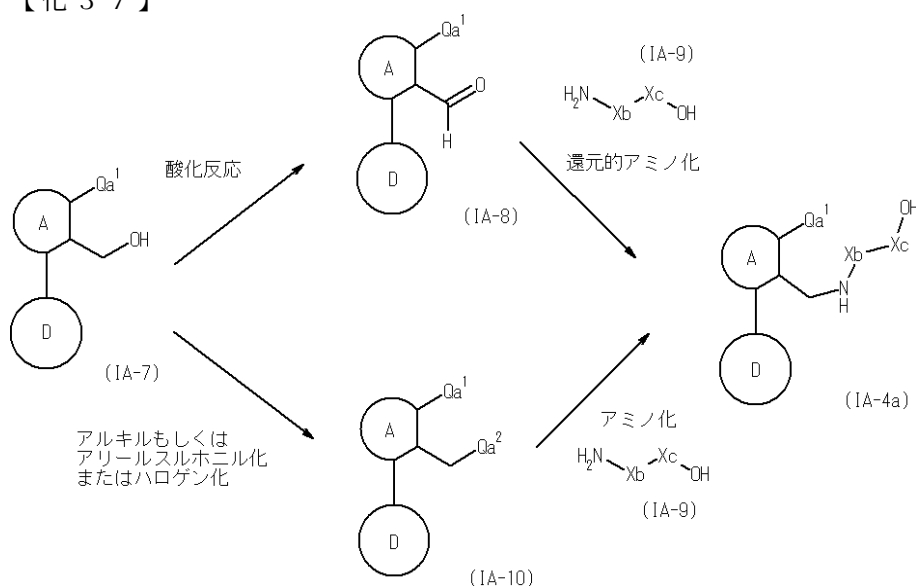
【0138】

前記[C法]において原料化合物として用いられる化合物 (IA-4) のうち、Xaがメチレン基である化合物 (IA-4a) は、例えば以下に示す方法により製造することができる。

[D法]

【0139】

【化37】



【0140】

[式中、Qa²は脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

Qa²で示される脱離基としては、前記Q¹として例示したものが用いられる。なかでも、ハロゲン原子 (例、塩素、臭素、ヨウ素)、C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ (例、メチルスルホニルオキシ)、C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₆₋₁₀アリースルホニルオキシ (例、トルエンスルホニルオキシ) などが好ましい。

本法では、化合物 (IA-7) を酸化反応に付して、化合物 (IA-8) を製造し、化合物 (IA-8) を化合物 (IA-9) との還元的アミノ化反応に付すことにより、化合物 (IA-4a) を製造することができる。

さらに、本法では、化合物 (IA-7) をアルキルもしくはアリースルホニル化反応、またはハロゲン化反応に付して、化合物 (IA-10) を製造し、化合物 (IA-10) を化合物 (IA-9) との反応に付すことにより、化合物 (IA-4a) を製造することができる。

【0141】

化合物 (IA-7) の酸化反応は、必要により、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行うことができる。このような溶媒としては、前記[A法]において例示したものが用いられる。なかでも、ハロゲン化炭化水素系溶媒 (例、ジクロロメタン) などが好ましい。

本反応は、酸化剤を用いる酸化、あるいはオキサリルクロリドとジメチルスルホキシドを用いたSwern酸化反応、ピリジンとクロム酸を用いたJones酸化反応などによって行われる。

ここで、酸化剤としては、例えば、二酸化マンガン、クロロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウムなどが挙げられる。酸化剤の使用量は、化合物 (IA-7) 1モルに対して、通常 $0.5 \sim 10$ モル当量、好ましくは $1 \sim 2$ モル当量である。

本反応は、好ましくは、S w e r n酸化反応によって行われる。

オキサリルクロリドの使用量は、化合物（I A - 7）1モルに対して、通常1～5モル当量、好ましくは1～1.5モル当量である。

ジメチルスルホキシドの使用量は、化合物（I A - 7）1モルに対して、通常1～10モル当量、好ましくは1～5モル当量である。

反応温度は、通常、-100～100℃、好ましくは-100～50℃である。

反応時間は、例えば0.1～100時間である。

【0142】

化合物（I A - 8）と化合物（I A - 9）の還元的アミノ化反応は、前記[B法]と同様にして行われる。

化合物（I A - 7）のアルキルもしくはアリアルスルホニル化反応は、例えば、ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) 39, 1036 (1974); シンセシス (Synthesis) 665 (1974) などに記載の方法、あるいはこれらに準ずる方法によって行われる。

また、化合物（I A - 7）のハロゲン化反応は、例えば、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.) 78, 653 (1956); 同誌75, 2053 (1953); アンゲバンテ ヘミー インタナショナル エディション イン イングリッシュ (Angew. Chem. Int. Ed.) 14, 801 (1975)などに記載の方法、あるいはこれらに準ずる方法によって行われる。

【0143】

化合物（I A - 10）と化合物（I A - 9）の反応は、前記[A法]と同様にして行われる。なお、用いられる溶媒としては、エーテル系溶媒（例、テトラヒドロフラン）、炭化水素系溶媒（例、トルエン）などが好ましい。

また、塩基としては、アルカリ金属炭酸塩（例、炭酸カリウム）、アミン類（例、トリエチルアミン）などが好ましい。

このようにして得られる化合物（I A - 4 a）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

本法において原料化合物として用いられる化合物（I A - 9）は、自体公知の方法により製造することができる。

【0144】

前記[D法]において原料化合物として用いられる化合物（I A - 7）は、例えば以下に示す方法により製造することができる。

[E法]

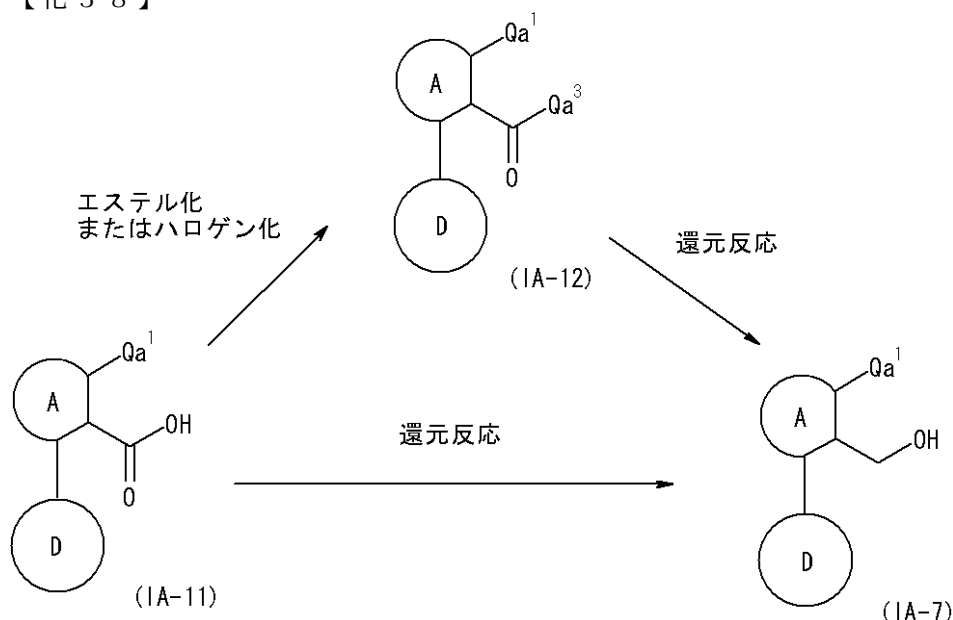
【0145】

10

20

30

【化 3 8】



10

【0146】

[式中、 Qa^3 は脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

Qa^3 で示される脱離基としては、前記 Q^1 として例示したものが用いられる。なかでも、 C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ）、ハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素）などが好ましい。

20

本法では、化合物（IA-11）を還元反応に付すことにより、化合物（IA-7）を製造することができる。

さらに、本法では、化合物（IA-11）をエステル化またはハロゲン化反応に付して、化合物（IA-12）を製造し、化合物（IA-12）を還元反応に付すことにより、化合物（IA-7）を製造することができる。

化合物（IA-11）および（IA-12）の還元反応は、還元剤を用いて、必要により、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行うことができる。このような溶媒としては、前記「A法」において例示したものが用いられる。なかでも、エーテル系溶媒（例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル）、炭化水素系溶媒（例、トルエン）などが好ましい。

30

還元剤としては、前記「B法」において例示したものが用いられる。なかでも、リチウムアルミニウムヒドリド、ジイソブチルアルミニウムヒドリド、テトラヒドロほう酸ナトリウム、シアノ水素化ほう素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウムなどが好ましい。

反応温度は、通常、 $-100 \sim 200^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 100^\circ\text{C}$ である。

反応時間は、例えば0.1～100時間である。

【0147】

化合物（IA-11）のエステル化反応は、例えばオーガニック シンセシス(Org. Syn.) Coll. Vol. 1, 241 (1941); シンセシス(Synthesis) 961 (1979); オーガニック シンセシス(Org. Syn.) Coll. Vol. 2, 165 (1943) などに記載の方法、あるいはこれらに準ずる方法によって行われる。

40

また、化合物（IA-11）のハロゲン化反応は、例えばオーガニック シンセシス(Org. Syn.) Coll. Vol. 1, 12 (1941); ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー(J. Am. Chem. Soc.) 42, 599 (1920) などに記載の方法、あるいはこれらに準ずる方法によって行われる。

このようにして得られる化合物（IA-7）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

本法において原料化合物として用いられる化合物（IA-11）は、自体公知の方法、

50

例えばオーストラリアン ジャーナル オブ ケミストリー (Aust. J. Chem.) 36, 1455 (1983); 特開平 6-41116 などに記載の方法、あるいはこれらに準ずる方法により製造することができる。

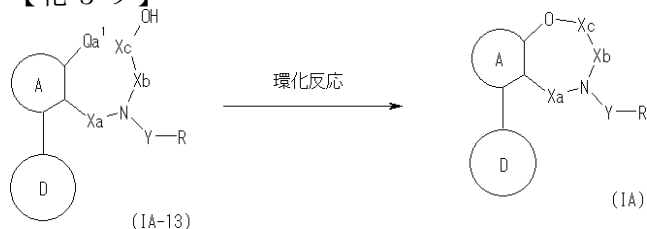
【0148】

化合物 (IA) は、例えば化合物 (IA-13) を環化反応に付すことによっても製造することができる。

[F 法]

【0149】

【化39】



10

【0150】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本反応は、前記[C法]の環化反応と同様にして行われる。

このようにして得られる化合物 (IA) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

20

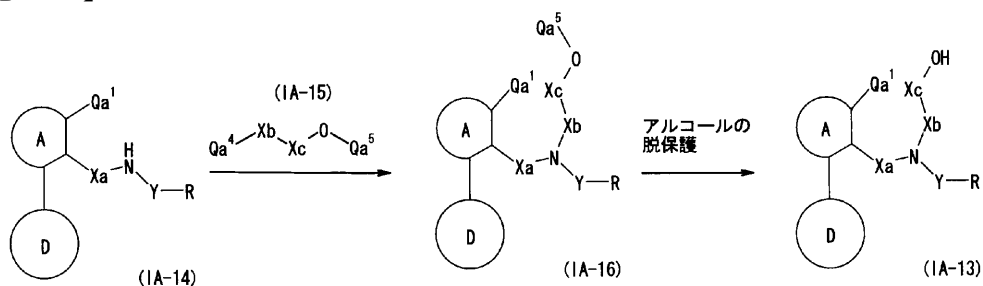
【0151】

前記[F法]において原料化合物として用いられる化合物 (IA-13) は、例えば以下に示す方法により製造することができる。

[G 法]

【0152】

【化40】



30

【0153】

[式中、Qa⁴ は脱離基を、Qa⁵ は水素またはアルコールの保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

Qa⁴ で示される脱離基としては、前記 Q¹ として例示したものが用いられる。なかでも、ハロゲン原子 (例、塩素、臭素、ヨウ素)、ヒドロキシなどが好ましい。

40

Qa⁵ で示されるアルコールの保護基としては、C₁₋₆アルキルカルボニル (例、アセチル)、ベンジル、tert-ブチルジメチルシリル基などが好ましい。

【0154】

本法では、化合物 (IA-14) を化合物 (IA-15) と反応させることにより、化合物 (IA-16) を製造し、化合物 (IA-16) をアルコールの脱保護反応に付すことにより、化合物 (IA-13) を製造することができる。

化合物 (IA-14) と化合物 (IA-15) の反応は、前記[A法]と同様にして行われる。また、化合物 (IA-15) 中、Qa⁴ がヒドロキシであり、Xb が-C(=O)-である場合、本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、必要であれば塩基の存在下、縮合剤を用いることにより行うことができる。

50

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタンなど）、ハロゲン化炭化水素系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素など）、アセトニトリル、ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミンなどが挙げられる。

縮合剤としては、例えばペプチド合成に用いられる縮合剤などが挙げられ、具体的には、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノりん酸ジエチル、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドなどが用いられる。

10

化合物（IA-15）の使用量は、化合物（IA-14）1モルに対し、通常0.5～5モル当量、好ましくは1～2モル当量である。

縮合剤の使用量は、化合物（IA-14）1モルに対し、通常0.5～10モル当量、好ましくは1～2モル当量である。

塩基の使用量は、化合物（IA-14）1モルに対し、通常1～10モル当量、好ましくは1～5モル当量である。

反応温度は、通常0～100℃、好ましくは20～50℃である。

反応時間は、通常0.5～100時間、好ましくは1～48時間である。

【0155】

アルコールの脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法により行われる。

20

例えば、Qa⁵がC₁₋₆アルキル-カルボニルである場合、化合物（IA-16）を例えば酸あるいは塩基の水溶液中で加水分解反応させることによって行われる。

酸としては、例えば鉱酸（例、硝酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、硫酸）が、塩基としては、例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウム）などが挙げられる。

酸及び塩基の強さは、好ましくは1～10規定前後、さらに好ましくは1～5規定である。

反応温度は、通常0～150℃、好ましくは0～60℃である。

30

反応時間は、通常0.1～24時間、好ましくは0.1～10時間程度である。

このようにして得られる化合物（IA-13）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

本法において原料化合物として用いられる化合物（IA-15）は、自体公知の方法により製造することができる。

【0156】

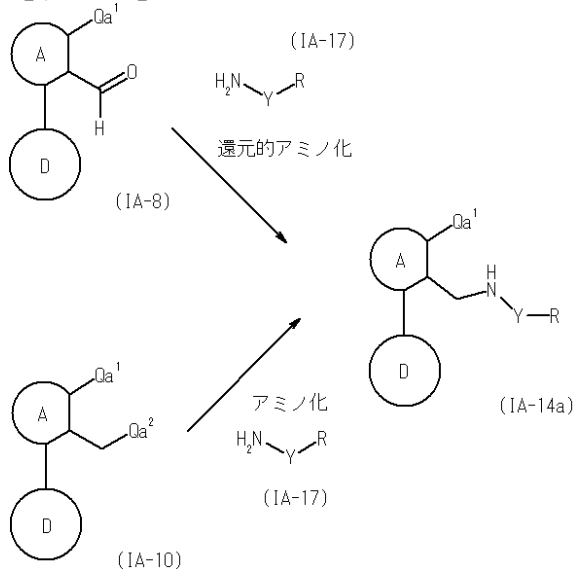
前記[G法]において原料化合物として用いられる化合物（IA-14）のうち、Xaがメチレン基である化合物（IA-14a）は、例えば以下に示す方法により製造することができる。

40

[H法]

【0157】

【化 4 1】



10

【0158】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (IA-8) を化合物 (IA-17) との還元的アミノ化反応に付すことにより、化合物 (IA-14a) を製造することができる。

20

さらに、本法では、化合物 (IA-10) を化合物 (IA-17) と反応させることにより、化合物 (IA-14a) を製造することができる。

化合物 (IA-8) と化合物 (IA-17) の還元的アミノ化反応は、前記 [B法] と同様に行われる。

化合物 (IA-10) と化合物 (IA-17) の反応は、前記 [A法] と同様に行われる。

このようにして得られる化合物 (IA-14a) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

本法において原料化合物として用いられる化合物 (IA-17) は、自体公知の方法により製造することができる。

30

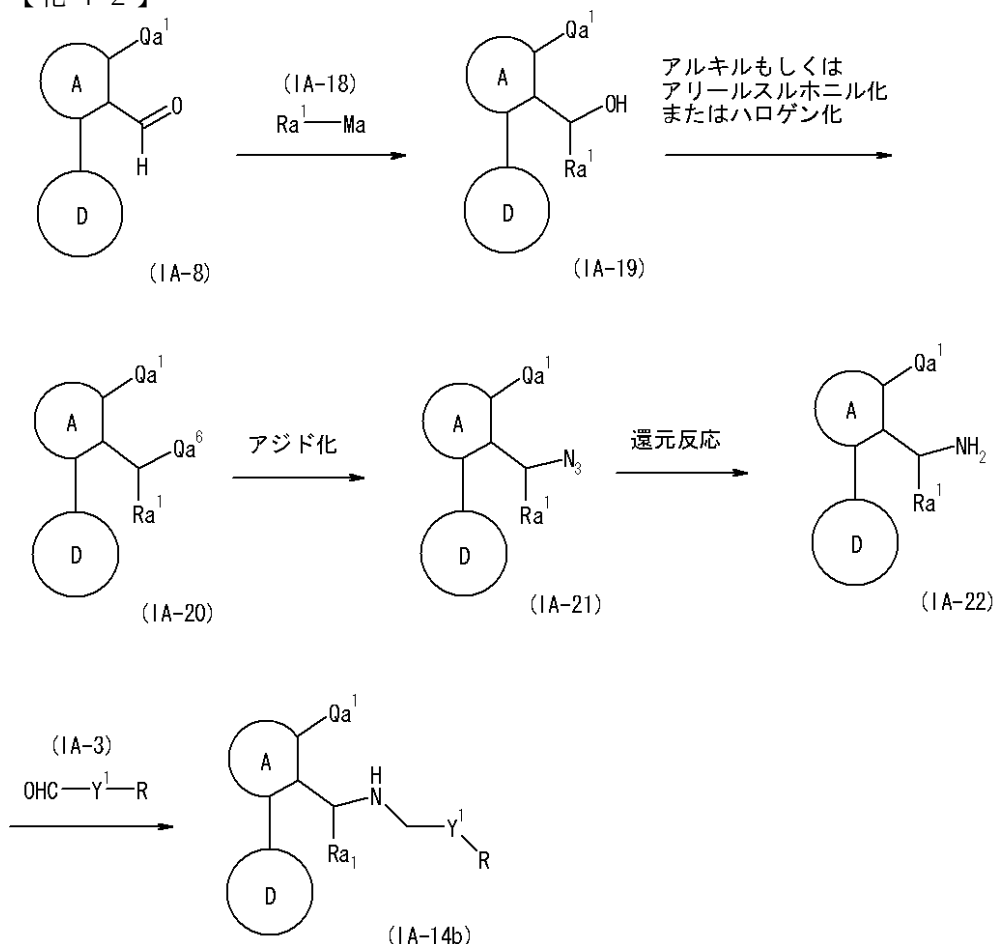
【0159】

前記 [G法] において原料化合物として用いられる化合物 (IA-14) のうち、Xa が置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基で置換されたメチレン基、Y が置換されていてもよい C₁₋₃ アルキレン基である化合物 (IA-14b) は、例えば以下に示す方法により製造することができる。

[I法]

【0160】

【化 4 2】



10

20

30

40

50

【0161】

[式中、 Qa^6 は脱離基を、 Ra^1 は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を、 Ma は Li 、 MgBr 、 MgCl などの有機リチウム試薬またはグリニャール試薬の金属部分を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

Qa^6 で示される脱離基としては、前記 Q^1 として例示したものが用いられる。なかでも、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ（例、アセトキシ）、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ（例、メチルスルホニルオキシ）、 C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ（例、トルエンスルホニルオキシ）またはハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素）などが好ましい。

化合物 (IA-8) を化合物 (IA-18) と反応させることにより、化合物 (IA-19) を製造することができる。

本反応は、自体公知のカルボニル基への有機リチウム試薬またはグリニャール試薬の付加反応により行われる。

本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。このような溶媒としては、例えば非プロトン性溶媒（例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、ヘキサン）などが挙げられる。

化合物 (IA-18) の使用量は、化合物 (IA-8) 1 モルに対して、通常 0.5 ～ 5 モル当量、好ましくは 1 ～ 1.5 モル当量である。

反応温度は、通常 $-78 \sim 20^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-78 \sim 0^\circ\text{C}$ である。

反応時間は、通常 0.1 ～ 24 時間、好ましくは 0.1 ～ 10 時間程度である。

【0162】

化合物 (IA-19) をアルキルもしくはアリールスルホニル化反応またはハロゲン化反応に付すことにより、化合物 (IA-20) を製造することができる。

本反応は、前記 [D 法] のアルキルもしくはアリールスルホニル化反応またはハロゲン化

反応と同様にして行われる。

化合物 (I A-20) をアジド化反応に付すことにより、化合物 (I A-21) を製造することができる。

本反応は、アジド化試薬を用いて、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。このような溶媒としては、例えばエーテル系溶媒 (例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン)、ハロゲン化炭化水素系溶媒 (例、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム)、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、トルエンなどが挙げられる。

アジド化試薬としては、アジ化ナトリウムなどが挙げられる。

アジド化試薬の使用量は、化合物 (I A-20) 1 モルに対し、通常 1 ~ 10 モル当量、好ましくは 1 ~ 3 モル当量である。

反応温度は、通常 0 ~ 150 °C、好ましくは 20 ~ 80 °C である。

反応時間は、通常 0.1 ~ 24 時間、好ましくは 0.5 ~ 10 時間である。

10

【0163】

化合物 (I A-21) を還元反応に付すことにより、化合物 (I A-22) を製造することができる。

本反応は、前記[E法]の還元反応と同様にして行われる。

化合物 (I A-22) と化合物 (I A-3) を反応させることにより、化合物 (I A-14b) を製造することができる。

本反応は、前記[B法]と同様にして行われる。

このようにして得られる化合物 (I A-14b) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

20

本法において原料化合物として用いられる化合物 (I A-18) は、自体公知の方法により製造することができる。

【0164】

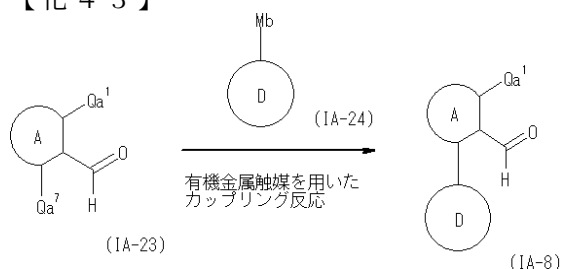
前記[H法]および[I法]において原料化合物として用いられる化合物 (I A-8) は、例えば以下に示す方法によっても製造することができる。

[J法]

【0165】

【化43】

30



【0166】

[式中、Q a⁷ は脱離基を、M b は有機ボロン酸または有機ボロン酸エステルのホウ素原子もしくは有機スズ試薬のトリアルキル金属部分を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

40

Q a⁷ で示される脱離基としては、前記 Q¹ として例示したものが用いられる。なかでも、ハロゲン原子 (例、塩素、臭素、ヨウ素)、トリフルオロメチルスルホニルオキシなどが好ましい。

化合物 (I A-24) が有機ボロン酸または有機ボロン酸エステルである場合、M b としては、ジヒドロキシボラニル基、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル基などが好ましい。

また、化合物 (I A-24) が有機スズ試薬である場合、M b としては、トリメチルスズ基、トリブチルスズ基などが好ましい。

【0167】

50

本法では、化合物（I A-23）を化合物（I A-24）との有機金属触媒を用いたカップリング反応（Suzuki Reaction、Stille Reaction）に付すことにより、化合物（I A-8）を製造することができる。

本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行うことができる。このような溶媒としては、例えば炭化水素系溶媒（例、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン）、アルコール系溶媒（例、メタノール、エタノール、プロパノール）、エーテル系溶媒（例、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン）、水などが挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アルコール系溶媒（例、エタノール）、炭化水素系溶媒（例、トルエン）、エーテル系溶媒（例、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン）、水などが好ましい。

10

【0168】

本反応は、必要により塩基の存在下に行ってもよい。このような塩基としては例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム）などの無機塩基が挙げられる。塩基の使用量は、化合物（I A-23）1モルに対して、通常0.1～10モル当量、好ましくは0.5～2モル当量である。

有機金属触媒としては、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0)、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)などのパラジウム触媒が好ましい。有機金属触媒の使用量は、化合物（I A-23）1モルに対して、通常0.01～1モル当量、好ましくは0.03～0.1モル当量である。化合物（I A-24）の使用量は、化合物（I A-23）1モルに対して、通常0.5～10モル当量、好ましくは1～2モル当量である。

20

反応温度は、通常、0～200℃、好ましくは50～150℃である。

反応時間は、通常、0.5～48時間、好ましくは1～24時間である。

このようにして得られる化合物（I A-8）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

本法において原料化合物として用いられる化合物（I A-24）は、自体公知の方法により製造することができる。

本法において原料化合物として用いられる化合物（I A-23）は、自体公知の方法、例えばジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー（J. Org. Chem.） 58, 7832（1993）；モナッシュ（Monatsch） 96, 1567（1965）などに記載の方法、あるいはこれらに準ずる方法により製造することができる。

30

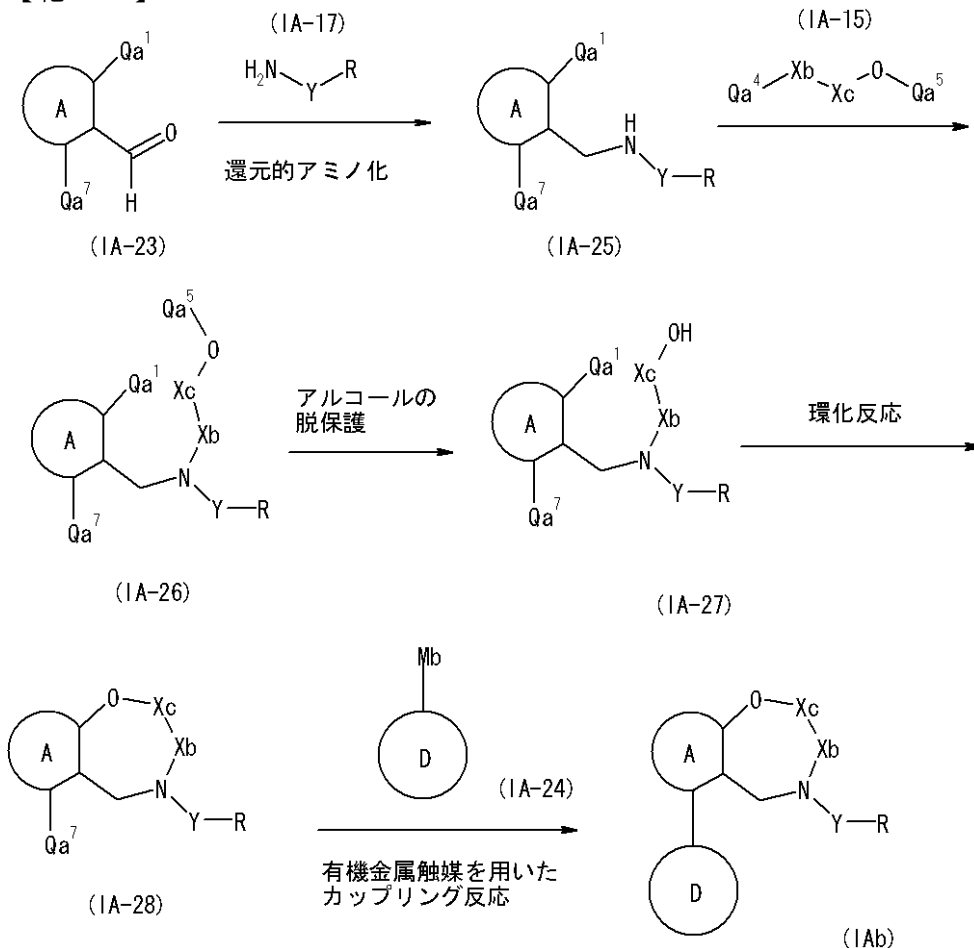
【0169】

化合物（I A）のうち、X aがメチレン基である化合物（I A b）は、例えば以下に示す方法により製造することができる。

[K法]

【0170】

【化 4 4】



10

20

【0171】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

化合物 (IA-23) を化合物 (IA-17) との還元的アミノ化反応に付すことにより、化合物 (IA-25) を製造することができる。本反応は、前記 [B 法] と同様にして行われる。 30

化合物 (IA-25) を化合物 (IA-15) と反応させることにより、化合物 (IA-26) を製造することができる。本反応は、前記 [G 法] における化合物 (IA-14) と化合物 (IA-15) との反応と同様にして行われる。

化合物 (IA-26) をアルコールの脱保護反応に付すことにより、化合物 (IA-27) を製造することができる。本反応は、前記 [G 法] におけるアルコールの脱保護反応と同様にして行われる。

化合物 (IA-27) を環化反応に付すことにより、化合物 (IA-28) を製造することができる。本反応は、前記 [C 法] における環化反応と同様にして行われる。

化合物 (IA-28) を有機金属触媒を用いたカップリング反応に付すことにより、化合物 (IA-b) を製造することができる。本反応は、前記 [J 法] と同様にして行われる。 40

このようにして得られる化合物 (IA-b) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0172】

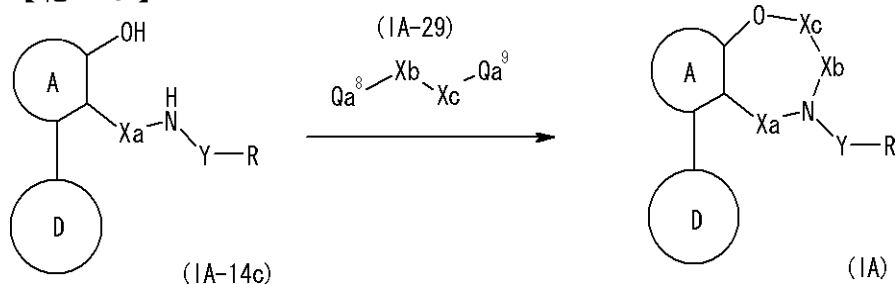
化合物 (IA) は、例えば前記化合物 (IA-14) のうち Qa^1 がヒドロキシ基である化合物 (IA-14c) と化合物 (IA-29) とを反応させることによって製造することができる。

[L 法]

【0173】

50

【化 4 5】



【0174】

10

[式中、Qa⁸ および Qa⁹ は脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

Qa⁸ および Qa⁹ で示される脱離基としては、前記 Q¹ として例示したものが用いられる。なかでもハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素）、C₁₋₆アルコキシ、イミダゾール-1-イルなどが好ましい。

化合物 (IA-14c) と化合物 (IA-29) の反応は、前記 [A 法] と同様にして行われる。

このようにして得られる化合物 (IA) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

本法において原料化合物として用いられる化合物 (IA-29) は、自体公知の方法により製造することができる。

20

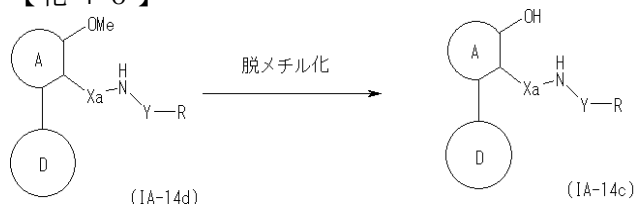
【0175】

前記 [L 法] において原料化合物として用いられる化合物 (IA-14c) は、例えば以下に示す方法により製造することができる。

[M 法]

【0176】

【化 4 6】



30

【0177】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (IA-14d) を脱メチル化反応に付すことにより、化合物 (IA-14c) を製造することができる。

脱メチル化反応は、例えば化合物 (IA-14d) と酸（例、臭化水素酸）あるいは三臭化ほう素を反応させることによって行われる。

本反応は、必要により、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行うことができる。このような溶媒としては、例えばハロゲン化炭化水素系溶媒（例、ジクロロメタン）、カルボン酸系溶媒（例、酢酸）、水などが好ましい。これらの溶媒は 2 種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

40

反応温度は、通常、 $-100 \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-80 \sim 120^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常、0.5～48 時間、好ましくは 1～24 時間である。

このようにして得られる化合物 (IA-14c) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

本法において原料化合物として用いられる化合物 (IA-14d) は、前記 [H 法] または [I 法]、あるいはこれらに準ずる方法により製造することができる。

50

【0178】

化合物（I）のうち、環Bが、

【0179】

【化47】



【0180】

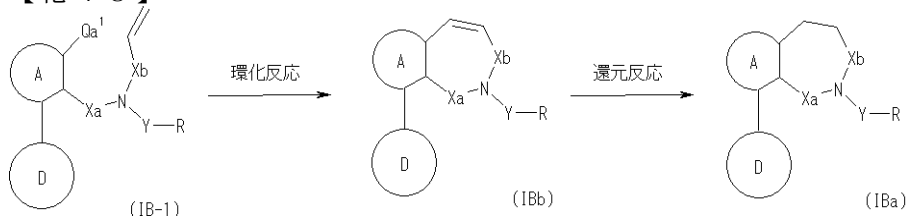
[式中の記号は前記と同意義を示す。]である化合物（IBa）および化合物（IBb）は、例えば以下に示す[N法]により製造することができる。

10

[N法]

【0181】

【化48】



【0182】

20

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

化合物（IB-1）を環化反応（H e c k R e a c t i o n）に付して、化合物（IBb）を製造することができる。

本反応は、有機金属触媒を用いて、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行うことができる。このような溶媒としては、例えばニトリル系溶媒（例、アセトニトリル、プロピオニトリル）、アミド系溶媒（例、ジメチルホルムアミド）などが好ましい。

本反応は、必要により塩基の存在下に行ってもよい。このような塩基としては例えば、アミン類（例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム）、アルカリ金属炭酸水素塩（例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム）などが好ましい。塩基の使用量は、化合物（IB-1）1モルに対して、通常0.5～10モル当量、好ましくは1～2モル当量である。

30

本反応は、必要により添加剤の存在下に行ってもよい。このような添加剤としては例えば、トリアリールホスフィン（例、トリフェニルホスフィン、トリーオートリルホスフィン）、テトラブチルアンモニウムクロリドなどが好ましい。添加剤の使用量は、化合物（IB-1）1モルに対して、通常0.1～10モル当量、好ましくは0.1～2モル当量である。

有機金属触媒としては、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0)、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)などのパラジウム触媒が好ましい。有機金属触媒の使用量は、化合物（IB-1）1モルに対して、通常0.01～1モル当量、好ましくは0.05～0.5モル当量である。

40

反応温度は、通常、0～200℃、好ましくは50～150℃である。

反応時間は、通常、0.5～48時間、好ましくは1～24時間である。

【0183】

化合物（IBb）を還元反応に付すことにより、化合物（IBa）を製造することができる。

本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行うことができる。このような溶媒としては、例えばアルコール系溶媒（例、メタノール、エタノール、プロパノール）などが好ましい。

50

本反応は、パラジウム、白金などを触媒として用いる接触還元によって行われる。

本反応は、必要により水素源として添加剤の存在下に行ってもよい。このような添加剤としては例えば、ギ酸アンモニウムなどが好ましい。添加剤の使用量は、化合物（I B b）1モルに対して、通常1～20モル当量、好ましくは1～5モル当量である。

反応温度は、通常、 $-100 \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

このようにして得られる化合物（I B a）および化合物（I B b）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

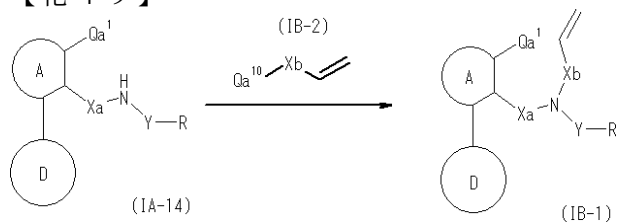
【0184】

前記[N法]において原料化合物として用いられる化合物（I B-1）は、例えば以下に示す方法により製造することができる。 10

[O法]

【0185】

【化49】



20

【0186】

[式中、 Qa^{10} は脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

Qa^{10} で示される脱離基としては、前記 Q^1 として例示したものが用いられる。なかでも、ハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素）、ヒドロキシなどが好ましい。

化合物（I A-14）を化合物（I B-2）と反応させることにより、化合物（I B-1）を製造することができる。本反応は、前記[G法]における化合物（I A-14）と化合物（I A-15）との反応と同様にして行われる。

このようにして得られる化合物（I B-1）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。 30

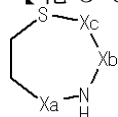
本法において原料化合物として用いられる化合物（I B-2）は、自体公知の方法により製造することができる。

【0187】

化合物（I）のうち、環Bが、

【0188】

【化50】



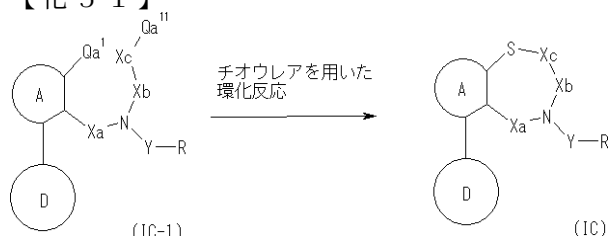
【0189】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]である化合物（I C）は、例えば以下に示す[P法]により製造することができる。 40

[P法]

【0190】

【化 5 1】



【0191】

[式中、 Qa^{11} は脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

Qa^{11} で示される脱離基としては、前記 Q^1 として例示したものが用いられる。なかでも、ハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素）などが好ましい。 10

本法では、化合物（IC-1）をチオウレアを用いた環化反応に付することにより、化合物（IC）を製造することができる。

本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行うことができる。このような溶媒としては、例えばアルコール系溶媒（例、メタノール、エタノール、プロパノール）などが好ましい。

本反応は、必要により塩基の存在下に行ってもよい。このような塩基としては例えば、アミン類（例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム）、アルカリ金属炭酸水素塩（例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム）などが好ましい。塩基の使用量は、化合物（IC-1）1モルに対して、通常0.5～10モル当量、好ましくは1～5モル当量である。 20

チオウレアの使用量は、化合物（IC-1）1モルに対して、通常1～10モル当量、好ましくは1～3モル当量である。

反応温度は、通常、0～200℃、好ましくは50～120℃である。

反応時間は、通常、0.5～48時間、好ましくは1～24時間である。

このようにして得られる化合物（IC）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

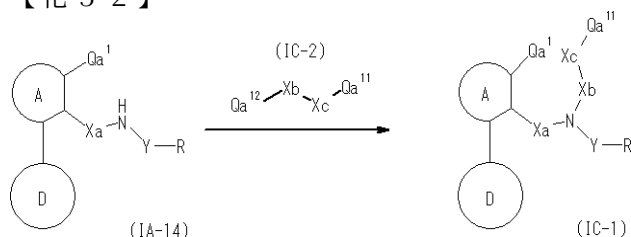
【0192】

前記[P法]において原料化合物として用いられる化合物（IC-1）は、例えば以下に示す方法により製造することができる。

[Q法]

【0193】

【化 5 2】



【0194】

[式中、 Qa^{12} は脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

Qa^{12} で示される脱離基としては、前記 Q^1 として例示したものが用いられる。なかでも、ハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素）、ヒドロキシなどが好ましい。

化合物（IA-14）を化合物（IC-2）と反応させることにより、化合物（IC-1）を製造することができる。本反応は、前記[G法]における化合物（IA-14）と化合物（IA-15）との反応と同様にして行われる。

このようにして得られる化合物（IC-1）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製するこ 30

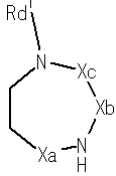
とができる。

本法において原料化合物として用いられる化合物 (IC-2) は、自体公知の方法により製造することができる。

化合物 (I) のうち、環 B が、

【0195】

【化53】



10

【0196】

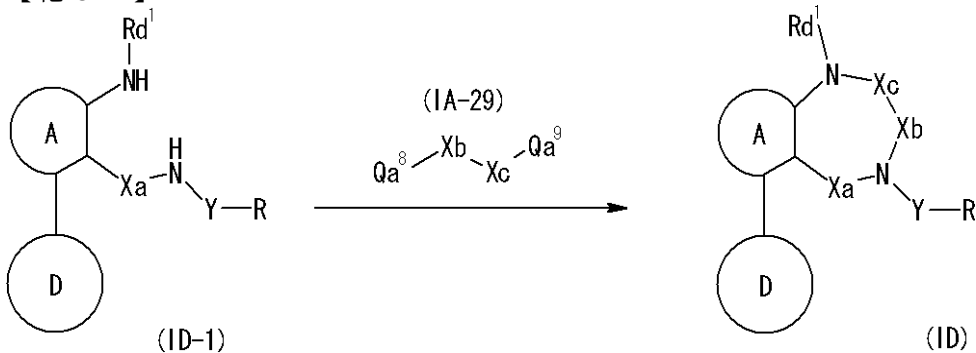
[式中、 Rd^1 は水素原子または炭化水素基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]である化合物 (ID) は、例えば以下に示す[R法]により製造することができる。

ここで、 Rd^1 で示される炭化水素基としては、前記環 B における置換基として例示した C_{1-6} アルキル基などが挙げられる。

[R法]

【0197】

【化54】



20

【0198】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

化合物 (ID-1) を化合物 (IA-29) と反応させることにより、化合物 (ID) を製造することができる。化合物 (ID-1) と化合物 (IA-29) の反応は、前記[A法]と同様にして行われる。

このようにして得られる化合物 (ID) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0199】

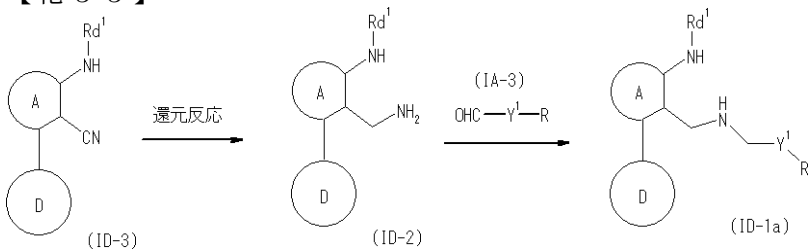
前記[R法]において原料化合物として用いられる化合物 (ID-1) のうち、 Xa がメチレン基、 Y が置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基である化合物 (ID-1a) は、例えば以下に示す方法により製造することができる。

40

[S法]

【0200】

【化55】



50

【0201】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物(I D-3)を還元反応に付すことにより、化合物(I D-2)を製造することができる。本反応は、前記[E法]の還元反応と同様に行われる。

化合物(I D-2)を化合物(I A-3)と反応させることにより、化合物(I D-1 a)を製造することができる。本反応は、前記[B法]と同様に行われる。

このようにして得られる化合物(I D-1 a)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

本法において原料化合物として用いられる化合物(I D-3)は、自体公知の方法、例えばシンセシス(Synthesis) 366 (1980) ; ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー (J. Heterocyclic. Chem.) 24, 1169 (1987)などに記載の方法、あるいはこれらに準ずる方法により製造することができる。

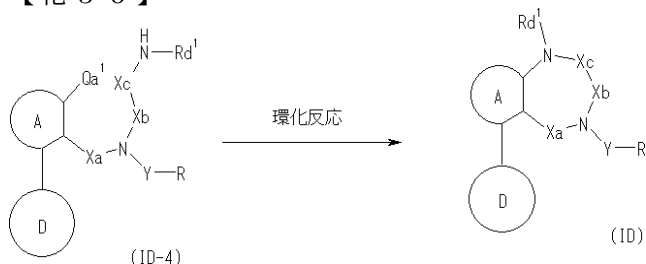
【0202】

化合物(I D)は、例えば化合物(I D-4)を環化反応に付すことによっても製造することができる。

[T法]

【0203】

【化56】



20

【0204】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本反応は、前記[C法]の環化反応と同様に行われる。

このようにして得られる化合物(I D)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

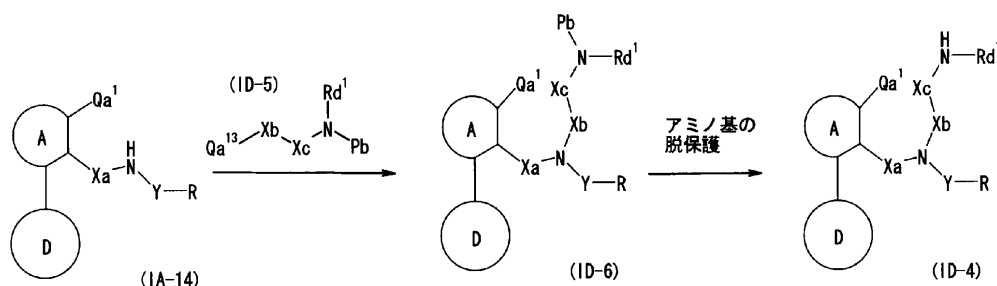
【0205】

前記[T法]において原料化合物として用いられる化合物(I D-4)は、例えば以下に示す方法により製造することができる。

[U法]

【0206】

【化57】



40

【0207】

[式中、Qa¹³は脱離基を、Pbはアミノ基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

Qa¹³で示される脱離基としては、前記Q¹として例示したものが用いられる。なか

50

でも、ハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素）、ヒドロキシなどが好ましい。

P bで示されるアミノ基の保護基としては、前記P aとして例示したものが用いられる。P bは好ましくは、C₁₋₆アルコキシカルボニルまたはC₇₋₁₃アラルキルオキシカルボニルであり、さらに好ましくはtert-ブトキシカルボニルである。

【0208】

本法では、化合物（IA-14）を化合物（ID-5）と反応させることにより、化合物（ID-6）を製造し、化合物（ID-6）をアミノ基の脱保護反応に付することにより、化合物（ID-4）を製造することができる。

化合物（IA-14）と化合物（ID-5）の反応は、前記[G法]における化合物（IA-14）と化合物（IA-15）の反応と同様にして行われる。

化合物（ID-6）のアミノ基の脱保護反応は、前記[C法]におけるアミノ基の脱保護反応と同様にして行われる。

このようにして得られる化合物（ID-4）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

本法において原料化合物として用いられる化合物（ID-5）は、自体公知の方法により製造することができる。

【0209】

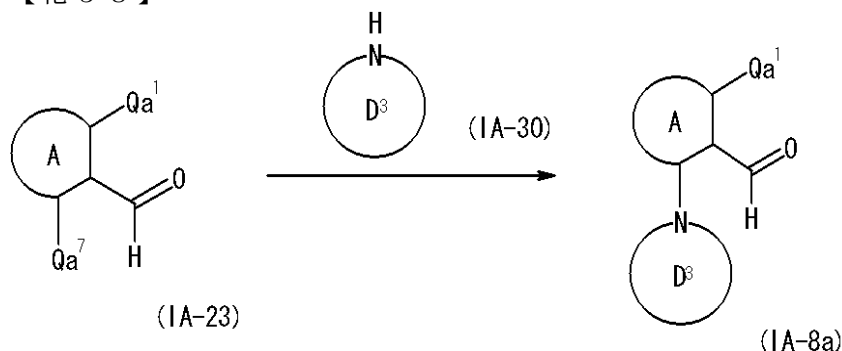
前記[H法]および[I法]において原料化合物として用いられる化合物（IA-8）のうち、環Dが環D³（環D³は置換されていてもよい非芳香族含窒素複素環を示す）である化合物（IA-8a）は、例えば以下に示す方法により製造することができる。

環D³で示される「置換されていてもよい非芳香族含窒素複素環」としては、環Dとして例示した「置換されていてもよい非芳香族複素環」のうち、非芳香族複素環が少なくとも1個の窒素原子を含み、該窒素原子を介して環Aに結合する環（好ましくはピロリジン、ピペリジン、モルホリンまたはヘキサヒドロ-1H-アゼピン）が挙げられる。

[V法]

【0210】

【化58】



【0211】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物（IA-23）を化合物（IA-30）と反応させることにより、化合物（IA-8a）を製造することができる。

本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行うことができる。このような溶媒としては、例えば炭化水素系溶媒（例、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン）、アルコール系溶媒（例、メタノール、エタノール、プロパノール）、エーテル系溶媒（例、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン）、水などが挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アルコール系溶媒（例、エタノール）、炭化水素系溶媒（例、トルエン）、エーテル系溶媒（例、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン）などが好ましい。

【0212】

本反応は、必要により塩基の存在下に行ってもよい。このような塩基としては例えば、

アミン類（例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム）、アルカリ金属炭酸水素塩（例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム）などが好ましい。塩基の使用量は、化合物（I A-23）1モルに対して、通常0.5～10モル当量、好ましくは1～5モル当量である。塩基の使用量は、化合物（I A-23）1モルに対して、通常0.1～10モル当量、好ましくは0.5～2モル当量である。

化合物（I A-30）の使用量は、化合物（I A-23）1モルに対して、通常0.5～10モル当量、好ましくは1～3モル当量である。

反応温度は、通常、0～200℃、好ましくは50～150℃である。

反応時間は、通常、0.5～48時間、好ましくは1～24時間である。

10

このようにして得られる化合物（I A-8a）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

本法において原料化合物として用いられる化合物（I A-30）は、自体公知の方法により製造することができる。

【0213】

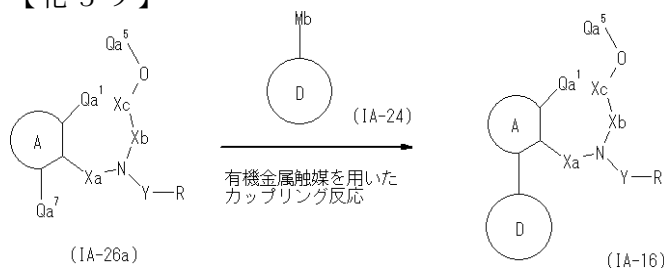
前記[G法]において原料化合物として用いられる化合物（I A-16）は、例えば以下に示す方法によっても製造することができる。

[W法]

【0214】

20

【化59】



【0215】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

30

化合物（I A-26a）を化合物（I A-24）との有機金属触媒を用いたカップリング反応に付すことにより、化合物（I A-16）を製造することができる。本反応は、前記[J法]と同様に行われる。

このようにして得られる化合物（I A-16）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0216】

化合物（I）のR、Y、環A、環Bおよび環Dが有する置換基において、その置換基に変換可能な官能基（例えば、カルボキシル基、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボニル基、チオール基、エステル基、スルホ基、ハロゲン原子など）を有する場合、自体公知の方法またはそれに準ずる方法によって官能基を変換することにより種々の化合物を製造することができる。

40

【0217】

例えば、カルボキシル基の場合、例えばエステル化、還元、アミド化、保護されていてもよいアミノ基への変換等の反応により変換可能である。アミノ基の場合、例えばアミド化、スルホニル化、ニトロソ化、アルキル化、アリール化、イミド化等の反応により変換可能である。ヒドロキシ基の場合、エステル化、カルバモイル化、スルホニル化、アルキル化、アリール化、酸化、ハロゲン化等の反応により変換可能である。カルボニル基の場合、還元、酸化、イミノ化（オキシム化、ヒドラゾン化を含む）、（チオ）ケタール化、アルキリデン化、チオカルボニル化等の反応により変換可能である。チオール基の場合、

50

アルキル化、酸化等の反応により変換可能である。エステル基の場合、還元、加水分解等の反応により変換可能である。スルホ基の場合、スルホンアミド化、還元等の反応により変換可能である。ハロゲン原子の場合、各種求核置換反応、各種カップリング反応等により変換可能である。

【0218】

また、前記した化合物（I）の製造法の各反応および原料化合物合成の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

10

【0219】

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル；置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、エチルカルボニルなど）、フェニルカルボニル、 C_{1-6} アルキル-オキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル（Boc）など）、アリルオキシカルボニル（Alloc）、フェニルオキシカルボニル、フルオレニルメチルオキシカルボニル（Fmoc）、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル（例えば、ベンジルカルボニルなど）、 C_{7-10} アラルキル-オキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル（Z）など）、 C_{7-10} アラルキル（例えば、ベンジルなど）、トリチル、フタロイルまたはN，N-ジメチルアミノメチレンなどが用いられる。これらの置換基としては、フェニル、ハロ

20

【0220】

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

30

【0221】

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど）、 C_{7-10} アラルキル（例えば、ベンジルなど）、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、エチルカルボニルなど）、ベンゾイル、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル（例えば、ベンジルカルボニルなど）、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピルなど）、フェニル、 C_{7-10} アラルキル（例えば、ベンジルなど）、 C_{1-6} アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）、ニトロなどが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

40

【0222】

また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じた方法が用いられ、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

【0223】

本発明化合物が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含む場合には、これらも本発明化合物として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法に

50

よりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、本発明化合物に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も本発明化合物に包含される。

光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

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

1) 分別再結晶法

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

2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム（キラルカラム）にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィーの場合、E N A N T I O－O V M（トーソー社製）あるいは、ダイセル社製 C H I R A L シリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液（例、リン酸緩衝液）、有機溶媒（例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど）を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えばガスクロマトグラフィーの場合、C P－C h i r a s i l－D e X C B（ジエールサイエンス社製）などのキラルカラムを使用して分離する。

3) ジアステレオマー法

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

【0224】

化合物（I）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5－メチル－2－オキソ－1，3－ジオキサレン－4－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、テトラヒドロピラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert－ブチル化された化合物など）；化合物（I）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物（I）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化、テトラヒドロピラニル化された化合物など）；化合物（I）のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、化合物（I）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチル

エステル化、フタリジルエステル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（Ⅰ）から製造することができる。

また、化合物（Ⅰ）のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（Ⅰ）に変化するものであってもよい。

また、化合物（Ⅰ）は、同位元素（例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I など）などで標識されていてもよい。

さらに、化合物（Ⅰ）は、無水物であっても、水和物であってもよい。

10

【０２２５】

化合物（Ⅰ）またはそのプロドラッグ（以下、本発明化合物と略記することがある）は、毒性（例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、薬物相互作用、癌ogenic性）が低く、そのまま、または薬理学的に許容し得る担体などと混合して医薬組成物とした後に、TGR5受容体作動剤として安全に用いることができる。

【０２２６】

ここにおいて、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用

20

いることもできる。

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

滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

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

30

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

【０２２７】

溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。

40

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

懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセル

50

ロースなどの親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

【0228】

等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。

緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。 10

抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

着色剤の好適な例としては、例えば水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩など）、天然色素（例、β-カロチン、クロロフィル、ベンガラなど）などが挙げられる。

甘味剤の好適な例としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテム、ステビアなどが挙げられる。

【0229】

上記医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方（例えば第13改正）に記載の方法にしたがって製造することができる。該医薬組成物中の本発明化合物の含量は、例えば組成物全体の0.1～100重量％である。 20

医薬組成物の剤型としては、例えば錠剤（舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、散剤、顆粒剤、トローチ剤、シロップ剤等の経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤等）、外用剤（例、経皮製剤、軟膏剤等）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤等）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等の非経口剤が挙げられる。これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤などの放出制御製剤（例、徐放性マイクロカプセルなど）であってもよい。

【0230】

本発明化合物はTGR5受容体作動作用を有し、TGR5が関与する生理機能の調節剤、TGR5が関与する病態または疾患の予防・治療剤などとして有用である。 30

ここで、「TGR5が関与する生理機能の調節剤」における生理機能としては、サイトカイン産生、免疫反応、GLP（グルカゴン様ペプチド）-1分泌、インスリン分泌、食欲、膵臓の再生、膵β細胞分化、膵β細胞増殖、インスリン抵抗性などが挙げられ、該生理機能の調節剤（亢進または抑制剤）としては、例えばサイトカイン産生抑制剤、免疫抑制剤、GLP-1分泌促進剤、インスリン分泌促進剤、血糖低下剤、食欲抑制剤、膵臓の再生剤、膵β細胞分化促進剤、膵β細胞増殖促進剤、インスリン抵抗性改善剤などが挙げられる。前記サイトカインとしては、例えば腫瘍壊死因子（TNF）α、インターロイキン（IL）6などが挙げられる。 40

また、「TGR5が関与する病態または疾患」としては、例えば心不全、心筋梗塞、急性腎不全、狭心症、不整脈、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患、動脈硬化症、慢性関節リウマチ、糖尿病（1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病を含む）、肥満、インスリン分泌不全、膵疲弊、胃潰瘍、潰瘍性大腸炎、アレルギー、変形性関節症、エリテマトーデス、移植医療後の過剰免疫反応、感染症などが挙げられる。

【0231】

糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl以上、75g経口ブドウ糖負荷試験（75gOGTT）2時間値（静脈 50

血漿におけるグルコース濃度)が200mg/dl以上、随時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が200mg/dl以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が110mg/dl未満または75g経口ブドウ糖負荷試験(75gOGTT)2時間値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が140mg/dl未満を示す状態」(正常型)でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA(米国糖尿病学会)から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が126mg/dl以上であり、かつ、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が200mg/dl以上を示す状態である。 10

また、上記報告によれば、耐糖能異常とは、空腹時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が126mg/dl未満であり、かつ、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が140mg/dl以上200mg/dl未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が110mg/dl以上126mg/dl未満の状態をIFG(Impaired Fasting Glucose)と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG(Impaired Fasting Glucose)のうち、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が140mg/dl未満である状態をIFG(Impaired Fasting Glycemia)と呼ぶ。 20

本発明化合物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能異常、IFG(Impaired Fasting Glucose)およびIFG(Impaired Fasting Glycemia)の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明化合物は、境界型、耐糖能異常、IFG(Impaired Fasting Glucose)またはIFG(Impaired Fasting Glycemia)から糖尿病への進展を防止することもできる。

【0232】

さらに、「TGR5が関与する病態または疾患」としては、例えばアルツハイマー病、痴呆、摂食障害、高血圧症、心肥大、非小細胞肺癌、卵巣癌、前立腺癌、胃癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸部癌、結腸癌、直腸癌、肺炎、気管支炎、肺線維症、クローン病、アトピー性皮膚炎、免疫不全、白血病、肝硬変、肝炎、肝不全、胆汁うっ滞症、結石、消化管潰瘍、腸炎なども挙げられる。 30

【0233】

本発明化合物は、哺乳動物(例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、ハムスター、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等)に対し、安全に投与することができる。

本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患などにより異なるが、例えば、該化合物を免疫抑制剤または糖尿病の予防・治療剤として成人(体重:約60kg)に経口投与する場合の投与量は、有効成分である本発明化合物として、一日あたり、約0.1~100mg、好ましくは約1.0~50mg、より好ましくは約1.0~20mgである。これらの量は1~数回に分けて投与することができる。また、本発明化合物を免疫抑制剤または糖尿病の予防・治療剤として成人(体重:約60kg)に非経口投与(例えば静脈注射)する場合の投与量は、有効成分である本発明化合物として、一日あたり、約0.01~30mg、好ましくは約0.1~20mg、より好ましくは約0.1~10mgである。これらの量は1~数回に分けて投与することができる。 40

【0234】

本発明化合物は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗炎症薬、抗血栓剤、骨粗鬆症治療剤、ビタミン薬、抗痴呆薬、頻尿・尿失禁治療薬、排尿困難治療剤などの薬剤(以下、薬物Xと略記する場合がある)と組み合わせて用いることができる。

【0235】

上記糖尿病治療剤としては、インスリン製剤(例:ウシ、ブタの膵臓から抽出された動 50

物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例：INS-1等）、経口インスリン製剤など）、インスリン感受性増強剤（例：ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、レグリキサ（Reglixane）（JT T-501）、ネトグリタゾン（Netoglitazone）（MC C-555）、FK-614、リボグリタゾン（Rivoglitazone）（CS-011）、W099/58510に記載の化合物（例えば(E)-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸）、W001/38325に記載の化合物、テサグリタザール（Tesaglitazar）（AZ-242）、エダグリタゾン（Edaglitazone）（BM-13-1258）、MBX-102、ナベグリタザール（Naveglitazar）（LY-519818）、MX-6054、LY-510929、バラグリタゾン（Balaglitazone）（NN-2344）、T-131またはその塩、THR-0921、ムラグリタザール（Muraglitazar））、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例：ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ピグアナイド剤（例：フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩（例：塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩）等）、インスリン分泌促進剤〔スルホニルウレア剤（例：トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド等）、レバグリニド、セナグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、ナテグリニド等〕、GLP-1受容体アゴニスト〔例：GLP-1、GLP-1MR剤、NN-2211、AC-2993(exendin-4)、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131等〕、ジペプチジルペプチダーゼI/V阻害剤（例：NVP-DPP-278、PT-100、P32/98、P93/01、NVP-DPP-728、LAF237、TS-021等）、 β 3アゴニスト（例：CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140等）、アミリンアゴニスト（例：プラムリンチド等）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例：バナジン酸ナトリウム等）、糖新生阻害剤（例：グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等）、SGLT（sodium-glucose cotransporter）阻害剤（例：T-1095等）、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例：BVT-3498等）、アジポネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬（例：AS-2868等）、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬（W001/25228、W003/42204、W098/44921、W098/45285、W099/22735に記載の化合物等）、グルコキナーゼ活性化薬（例：Ro-28-1675）等が挙げられる。

10

20

30

【0236】

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤（例：トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、フィダレスタット（SNK-860）、AS-3201、ミナルレスタット（ARI-509）、CT-112等）、神経栄養因子およびその増加薬（例：NGF、NT-3、BDNF、W001/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤（例えば4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾールなど）等）、プロテインキナーゼC（PKC）阻害薬（例：ルボキシスタウリン メシレート（Ruboxistaurin mesylate、LY-333531）等）、AGE阻害剤（例：ALT-945、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムブロミド（ALT-766）、EXO-226、ALT-711、ピリドリ（Pyridorin）、ピリドキサミン等）、活性酸素消去薬（例：チオクト酸等）、脳血管拡張剤（例：チオプリド等）、ソマトスタチン受容体作動薬（BIM23190）、アポトーシスシグナルレギュレーションキナーゼ-1（ASK-1）阻害薬等が挙げられる。

40

【0237】

高脂血症治療剤としては、HMG-CoA還元酵素阻害剤（例：プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンまたはそれらの塩（例：ナトリウム塩等）等）、スクアレン合成酵素阻害剤（例：W097/10224に記載の化合物、例えばN-[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-

50

ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸など)、フィブラート系化合物(例:ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート等)、抗酸化剤(例:リボ酸、プロブコール)、ニコチン酸製剤(例:ニコチン酸、アシピモックス)等が挙げられる。

【0238】

降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例:カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等)、アンジオテンシンII拮抗剤(例:ロサルタン、カンデサルタン シレキセチル、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン メドキシミル、タソサルタン、1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]-2-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸等)、カルシウム拮抗剤(例:マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等)、クロニジン等が挙げられる。

【0239】

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬(例:デキスフェンフルアミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス;MCH受容体拮抗薬(例:SB-568849;SNAP-7941;W001/82925およびW001/87834に記載の化合物等);ニューロペプチドY拮抗薬(例:CP-422935等);カンナビノイド受容体拮抗薬(例:SR-141716、SR-147778等);グレリン拮抗薬;11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬(例:BVT-3498等)等)、腭リパーゼ阻害薬(例:オルリスタット、ATL-962等)、 β 3アゴニスト(例:CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140等)、ペプチド性食欲抑制薬(例:レプチン、CNTF(毛様体神経栄養因子)等)、コレシストキニンアゴニスト(例:リンチトリプト、FPL-15849等)、摂食抑制薬(例:P-57等)等が挙げられる。

【0240】

利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体(例:サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等)、チアジド系製剤(例:エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等)、抗アルドステロン製剤(例:スピロノラクトン、トリアムテレン等)、炭酸脱水酵素阻害剤(例:アセタゾラミド等)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤(例:クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

【0241】

化学療法剤としては、例えばアルキル化剤(例:サイクロフォスファミド、イフォスファミド等)、代謝拮抗剤(例:メソトレキセート、5-フルオロウラシルおよびその誘導体等)、抗癌性抗生物質(例:マイトマイシン、アドリアマイシン等)、植物由来抗癌剤(例:ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等)、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシドなどが挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。

【0242】

免疫療法剤としては、例えば微生物または細菌成分(例:ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等)、免疫増強活性のある多糖類(例:レンチナン、シゾフィラン、クレクチン等)、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン(例:インターフェロン、インターロイキン(IL)等)、コロニー刺激因子(例:顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等)などが挙げられ、なかでもIL-1、IL-2、IL-12などのインターロイキンが好ましい。

【0243】

抗炎症薬としては、例えばアスピリン、アセトアミノフェン、インドメタシンなどの非ステロイド抗炎症薬等が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0244】

抗血栓剤としては、例えばヘパリン（例：ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)など）、ワルファリン（例：ワルファリンカリウムなど）、抗トロンビン薬（例：アルガトロバン(aragatroban)など）、活性化血液凝固第X因子阻害薬（例：DX-9065aなど）、活性化血液凝固第VII因子阻害薬、血栓溶解薬（例：ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(monteplase)、パミテプラーゼ(pamiteplase)など）、血小板凝集抑制薬（例：塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート(sarpogrelate hydrochloride)など）
10

【0245】

骨粗鬆症治療剤としては、例えばアルファカルシドール(alfacalcidol)、カルシトリオール(calcitriol)、エルカトニン(elcatonin)、サケカルシトニン(calcitonin salmon)、エストリオール(estriol)、イプリフラボン(ipriflavone)、パミドロン酸二ナトリウム(pamidronate disodium)、アレンドロン酸ナトリウム水和物(alendronate sodium hydrate)、インカドロン酸二ナトリウム(incadronate disodium)、リセドロン酸二ナトリウム(risedronate disodium)等が挙げられる。

【0246】

ビタミン薬としては、例えばビタミンB1、ビタミンB12等が挙げられる。
20

【0247】

抗痴呆剤としては、例えばタクリン(tacrine)、ドネペジル(donepezil)、リバスチグミン(rivastigmine)、ガランタミン(galantamine)等が挙げられる。

【0248】

頻尿・尿失禁治療薬としては、例えば塩酸フラボキサート(flavoxate hydrochloride)、塩酸オキシブチニン(oxybutynin hydrochloride)、塩酸プロピペリン(propiverine hydrochloride)等が挙げられる。

【0249】

排尿困難治療剤としては、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例：ジスチグミン）等が挙げられる。
30

上記薬物Xは、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

【0250】

本発明化合物と薬物Xとを組み合わせることにより、

(1) 本発明化合物または薬物Xを単独で投与する場合に比べて、本発明化合物および／または薬物Xの投与量を低減することができる、

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

本発明化合物と薬物Xを組み合わせる際、本発明化合物と薬物Xの投与時期は限定されず、本発明化合物と薬物Xとを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。薬物Xの投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。
40

また、本発明化合物と薬物Xの投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明化合物と薬物Xとが組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、(1) 本発明化合物と薬物Xとを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) 本発明化合物と薬物Xとを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) 本発明化合物と薬物Xとを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) 本発明化合物と薬物Xとを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) 本発明化合物と薬物Xとを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明化合物；薬物Xの順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。
50

【実施例】

【0251】

本明細書中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s: シングレット (singlet)

d: ダブルレット (doublet)

t: トリプレット (triplet)

q: カルテット (quartet)

dd: ダブルダブルレット (double doublet)

ddd: ダブルダブルダブルレット (double double doublet)

dt: ダブルトリプレット (double triplet)

br: ブロード (broad)

brs: ブロードシングレット (broad singlet)

J: カップリング定数 (coupling constant)

Hz: ヘルツ (Hertz)

CDCl_3 : 重クロロホルム

DMSO-d_6 : ジメチルスルホキシド- d_6

$^1\text{H-NMR}$: プロトン核磁気共鳴

10

【0252】

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

20

なお、参考例、実施例および試験例中、室温とは $1 \sim 30^\circ\text{C}$ を意味し、% は特記しない限り重量% を示す。

以下の参考例および実施例において、 $^1\text{H-NMR}$ の測定および Microwave を用いた反応は、下記の機器を用いて行った。

$^1\text{H-NMR}$: Bruker 社 DPX300 (300 MHz)

Microwave: Biotage 社 Initiator

【0253】

参考例 1

(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メタノール

30

2-クロロ-4-フェニルニコチン酸 (30.0 g) のテトラヒドロフラン (250 ml) 溶液に塩化チオニル (30 ml) を加え、5 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をテトラヒドロフラン (200 ml) に溶解した。このテトラヒドロフラン溶液を、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (17.0 g) の水 (300 ml) 溶液に攪拌下にて滴下した。滴下終了後、反応液を室温で 15 時間攪拌した。反応液に水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た。得られた油状物を、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルおよびヘキサンより結晶化することにより、表題化合物を無色結晶 (22.4 g) として得た。

40

表題化合物は次の方法で製造することもできる。2-クロロ-4-フェニルニコチン酸 (22.4 g) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に塩化チオニル (21 ml) を加え、3 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、析出した固体をろ取し、ヘキサンで洗浄した。得られた粉末状固体をテトラヒドロフラン (200 ml) に溶解し、ドライアイス-アセトンバスで冷却しつつ、リチウムアルミニウムヒドリド (4.5 g) を少量ずつ加えた。冷却下 5 分間攪拌した後、水を加えて反応混合物をクエンチした。析出した固体をろ去した後、ろ液を濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、表題化合物を無色油状物 (15.1 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 3.15-3.45 (1H, br), 4.67 (2H, s), 7.20 (1H, d, J = 5.

50

2Hz), 7.35-7.60 (5H, m), 8.30 (1H, dd, J = 5.2, 1.0Hz).

【0254】

参考例 2

2-クロロ-3-(クロロメチル)-4-フェニルピリジン 塩酸塩

参考例 1 で得た (2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メタノール (15.1 g) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に塩化チオニル (10 ml) を加え、30 分間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を淡黄色粉末 (12.6 g) として得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 4.65 (2H, s), 7.40-7.70 (5H, m), 7.67 (1H, d, J = 4.2 Hz), 8.71 (1H, d, J = 4.2Hz).

10

【0255】

参考例 3

[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メタノール

2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ニコチン酸 (8.4 g) を用い、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色結晶 (6.25 g) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.33 (1H, t, J= 6.6 Hz), 4.67 (2H, d, J= 6.6 Hz), 7.07-7.25 (3H, m), 7.39-7.56 (2H, m), 8.36 (1H, d, J= 5.1 Hz).

【0256】

参考例 4

[2-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メタノール

2-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)ニコチン酸 (8.5 g) を用い、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色結晶 (6.38 g) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.17-2.25 (1H, m), 4.51-4.75 (2H, br), 7.16-7.53 (5H, m), 8.40 (1H, d, J= 5.0 Hz).

20

【0257】

参考例 5

(2-クロロ-6-メチル-4-フェニルピリジン-3-イル)メタノール

2-クロロ-6-メチル-4-フェニルニコチン酸 (3.3 g) を用い、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物 (2.45 g) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.20 (1H, t, J= 6.7 Hz), 2.57 (3H, s), 4.65 (2H, d, J= 6.7 Hz), 7.07 (1H, s), 7.41-7.55 (5H, m).

30

【0258】

参考例 6

[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]アミン 二塩酸塩

参考例 2 で得た 2-クロロ-3-(クロロメチル)-4-フェニルピリジン 塩酸塩 (1.5 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に 3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミン (1.84 g) および炭酸カリウム (0.96 g) を加え、80°C で 7 時間攪拌した。反応溶液を冷却後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、表題化合物のフリー塩基体を無色油状物として得た。さらに、塩化水素の 4 規定酢酸エチル溶液 (30 ml) を加え、エタノール-酢酸エチルから析出させることにより、表題化合物を白色粉末 (1.20 g) として得た。

¹H-NMR (フリー塩基; CDCl₃) δ: 3.82 (4H, s), 7.17 (1H, d, J= 5.0 Hz), 7.39 (5H, s), 7.72 (3H, brs), 8.34 (1H, d, J= 5.0 Hz).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 4.12-4.32 (4H, br), 7.38 (1H, d, J= 5.0 Hz), 7.42 (5H, s), 8.13 (1H, s), 8.22 (2H, s), 8.50 (1H, d, J= 5.0 Hz).

40

【0259】

参考例 7

酢酸 2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イ

50

ル)メチル]アミノ}-2-オキシエチル

参考例 6 で得た [3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]アミン 二塩酸塩 (0.40 g) のアセトニトリル (8 ml) 懸濁液にアセトキシアセチルクロリド (0.17 g) および トリエチルアミン (0.35 ml) を加え、室温で 7 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより、表題化合物を無色結晶 (0.38 g) として得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.06-2.27 (3H, br), 4.09-4.23 (2H×1/4, br), 4.30-4.45 (2H×3/4, br), 4.52 (2H, s), 4.65-4.83 (2H×3/4, br), 4.91-5.08 (2H×1/4, br), 6.94-7.16 (3H, m), 7.34 (3H, brs), 7.35-7.52 (2H, br), 7.59-7.78 (1H, br), 8.23-8.41 (1H, br).

【0260】

参考例 8

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]-2-ヒドロキシアセトアミド

参考例 7 で得た酢酸 2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]アミノ}-2-オキシエチル (0.35 g) のテトラヒドロフラン (2 ml)-エタノール (3 ml) 溶液に 4M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を冷却後、1 規定塩酸水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルから再結晶することにより、表題化合物を無色結晶 (0.24 g) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.97 (2H, s), 4.04 (2H×1/3, s), 4.44 (2H×2/3, s), 4.59 (2H×2/3, s), 5.06 (2H×1/3, s), 6.92-7.19 (3H, m), 7.20-7.55 (5H, m), 7.62-7.81 (1H, m), 8.23-8.43 (1H, m).

【0261】

参考例 9

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-クロロ-N-[(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]アセトアミド

参考例 6 で得た [3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]アミン 二塩酸塩 (0.35 g) および 2-クロロアセチルクロリド (0.11 ml) を用い、参考例 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色結晶 (0.30 g) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.76 (2H×3/4, s), 3.91 (2H×1/4, brs), 4.34 (2H×1/4, brs), 4.40 (2H×3/4, s), 4.81 (2H×3/4, s), 4.99 (2H×1/4, brs), 6.93-7.15 (3H, m), 7.21-7.52 (5H, m), 7.61-7.77 (1H, br), 8.27-8.42 (1H, m).

【0262】

参考例 10

[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]{[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン

参考例 3 で得た [2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メタノール (2.5 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に塩化チオニル (1.5 ml) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を冷却後、減圧下濃縮した。得られた残渣をジメチルホルムアミド (30 ml) に溶かし、3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミン (3.84 g) のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液および炭酸カリウム (2.18 g) を加えた後、80 °C で 6 時間攪拌した。反応液を冷却後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、ジイソプロピルエーテルおよびヘキサンから結晶化することにより、表題化合物を無色結晶 (3.37 g) と

して得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.95 (1H, brs), 3.77 (2H, s), 3.86 (2H, s), 7.04-7.12 (2H, m), 7.15 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 7.38-7.45 (2H, m), 7.73-7.77 (3H, m), 8.34 (1H, d, $J=5.0$ Hz).

【0263】

参考例 1 1

酢酸 2-([3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]{[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)-2-オキソエチル

参考例 1 0 で得た [3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]{[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン (0.71 g) を用い、参考例 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色結晶 (0.75 g) として得た。 10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.08-2.27 (3H, br), 4.14-5.04 (6H, m), 6.88-7.20 (5H, m), 7.34 (2H, brs), 7.60-7.82 (1H, br), 8.25-8.40 (1H, br).

【0264】

参考例 1 2

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2-ヒドロキシアセトアミド

参考例 1 1 で得た酢酸 2-([3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]{[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)-2-オキソエチル (0.74 g) を用い、参考例 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色結晶 (0.51 g) として得た。 20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.03 (2H $\times$ 2/5, s), 4.11 (2H, s), 4.43 (2H $\times$ 3/5, s), 4.58 (2H $\times$ 3/5, s), 5.03 (2H $\times$ 2/5, s), 6.88-7.20 (5H, m), 7.25 (2H $\times$ 2/5, s), 7.32 (2H $\times$ 3/5, s), 7.69 (1H $\times$ 3/5, s), 7.76 (1H $\times$ 2/5, s), 8.31 (1H $\times$ 3/5, d, $J=4.8$ Hz), 8.37 (1H $\times$ 2/5, d, $J=4.3$ Hz).

【0265】

参考例 1 3

2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ニコチンアルデヒド

オキサリルクロリド (2.5 ml) のジクロロメタン (15 ml) 溶液を -78°C に冷却し、ジメチルスルホキシド (4.0 ml) のジクロロメタン (20 ml) 溶液を滴下した後、 -78°C で 10 分攪拌した。次いで、反応液に参考例 3 で得た [2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メタノール (4.5 g) のジクロロメタン (80 ml) 溶液を滴下し、 -78°C で 15 分攪拌した後、 -50°C に昇温して 45 分攪拌した。反応混合物にトリエチルアミン (16 ml) を加え、室温まで昇温した後、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧留去して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶することにより、表題化合物を無色結晶 (4.15 g) として得た。 30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.12-7.42 (5H, m), 8.54 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 10.25 (1H, s).

【0266】

参考例 1 4

{1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン 40

{1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}アミン 塩酸塩 (0.50 g) のメタノール (15 ml) 懸濁液にトリエチルアミン (0.35 ml) を加えた後、参考例 1 3 で得た 2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ニコチンアルデヒド (0.40 g) および酢酸 (0.50 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム (0.21 g) を加え、室温でさらに 1 時間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することにより、表題化合物を無色油状物 (0.71 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 3.53-3.70 (2H, m), 3.80-3.89 (1H, m) 50

, 7.01-7.10 (2H, m), 7.13 (1H, d, J= 5.0 Hz), 7.33-7.41 (2H, m), 7.73 (3H, s), 8.32 (1H, d, J= 5.0 Hz).

【0267】

参考例 15

酢酸 2-({1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)-2-オキソエチル

参考例 14 で得た {1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン (0.70 g) を用い、参考例 7 と同様の操作をすることにより、表題化合物を無色油状物 (0.84 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, d, J= 7.1 Hz), 2.17 (3H, s), 4.51-4.91 (5H, m), 7.08 (1H, d, J= 4.9 Hz), 7.12-7.24 (4H, m), 7.41 (2H, s), 7.64 (1H, s), 8.29 (1H, d, J= 4.9 Hz).

【0268】

参考例 16

N-{1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-N-{[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2-ヒドロキシアセトアミド

参考例 15 で得た酢酸 2-({1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)-2-オキソエチル (0.83 g) を用い、参考例 8 と同様の操作をすることにより、表題化合物を無色結晶 (0.19 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, d, J= 7.1 Hz), 3.37-3.50 (1H, br), 3.89-5.02 (5H, m), 6.97-7.28 (5H, m), 7.40 (2H, s), 7.66 (1H, s), 8.29 (1H, d, J= 4.3 Hz).

【0269】

参考例 17

[2-クロロ-4-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メタノール

2-クロロ-4-(3-フルオロフェニル)ニコチン酸を用い、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.26 (1H, t, J= 6.7Hz), 4.68 (2H, d, J= 6.6Hz), 7.10-7.38 (4H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 8.38 (1H, d, J= 5.0 Hz).

【0270】

参考例 18

[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][(2-クロロ-6-メチル-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]アミン

参考例 5 で得た (2-クロロ-6-メチル-4-フェニルピリジン-3-イル)メタノール (0.7 g) を用い、参考例 10 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物 (0.51 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55 (3H, s), 3.78 (2H, s), 3.79 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.37 (5H, s), 7.71 (3H, br).

【0271】

参考例 19

酢酸 2-{{3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル}[(2-クロロ-6-メチル-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]アミノ}-2-オキソエチル

参考例 18 で得た [3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][(2-クロロ-6-メチル-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]アミン (0.5 g) を用い、参考例 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物 (0.50 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.17-2.23 (3H, br), 2.48 (3H, brs), 4.10-5.04 (6H, m), 6.90 (1H, s), 6.95-7.02 (2H, m), 7.20-7.51 (5H, m), 7.66 (1H, s).

【0272】

参考例 20

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[(2-クロロ-6-メチル-4-フェニルピリジ

10

20

30

40

50

ン-3-イル)メチル]-2-ヒドロキシアセトアミド

参考例 19 で得た酢酸 2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][(2-クロロ-6-メチル-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]アミノ}-2-オキソエチル(0.5 g)を用い、参考例 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色結晶(0.34 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.48 (3H $\times$ 3/4, s), 2.54 (3H $\times$ 1/4, s), 3.32-3.39 (1H, m), 3.89-3.99 (2H, m), 4.04 (2H $\times$ 1/4, s), 4.45 (2H $\times$ 3/4, s), 4.54 (2H $\times$ 3/4, s), 5.02 (2H $\times$ 1/4, s), 6.90 (1H, s), 6.91-7.06 (2H, m), 7.15-7.54 (5H, m), 7.69 (1H $\times$ 3/4, s), 7.72 (1H $\times$ 1/4, s).

【0273】

参考例 21

10

2-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)ニコチンアルデヒド

参考例 4 で得た[2-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メタノール(5.3 g)を用い、参考例 13 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色結晶(4.90 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.09-7.35 (4H, m), 7.36-7.57 (1H, m), 8.58 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 10.37 (1H, s).

【0274】

参考例 22

{[2-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}(2-ヒドロキシエチル)カルバミン酸 tert-ブチル

20

参考例 21 で得た2-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)ニコチンアルデヒド(0.5 g)のメタノール溶液(20 ml)に、氷冷下、エタノールアミン(0.20 ml)および酢酸(0.65 ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(0.27 g)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 ml)および二炭酸ジ-tert-ブチル(0.79 g)の酢酸エチル(20 ml)溶液を加え、室温で2時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することにより、表題化合物を無色油状物(0.68 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (9H, s), 2.93-2.99 (2H $\times$ 5/6, m), 3.26-3.35 (2H $\times$ 1/6, m), 3.36-3.47 (2H $\times$ 5/6, m), 3.66-3.78 (2H $\times$ 1/6, m), 4.58-4.77 (2H, br), 7.12 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 7.15-7.31 (3H, m), 7.35-7.52 (1H, m), 8.39 (1H, d, $J=4.9$ Hz).

30

【0275】

参考例 23

6-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボン酸 tert-ブチル

参考例 22 で得た{[2-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}(2-ヒドロキシエチル)カルバミン酸 tert-ブチル(0.67 g)のテトラヒドロフラン(30 ml)溶液に水素化ナトリウム(60% in oil)(0.10 g)を加え、1時間加熱還流した。反応液を冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより、表題化合物を無色結晶(0.45 g)として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01-1.50 (9H, br), 3.44-4.71 (6H, m), 6.94 (1H, d, $J=4.7$ Hz), 7.09-7.55 (4H, m), 8.17-8.46 (1H, m).

【0276】

参考例 24

6-(2-フルオロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン

参考例 23 で得た6-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボン酸 tert-ブチル(0.43 g)の酢酸エチル(5 ml)溶液に塩化水素の4規定酢酸エチル溶液(5 ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧留去し、得ら

50

れた残渣をエーテルから析出させることにより、表題化合物の塩酸塩を白色粉末(0.38 g)として得た。得られた塩酸塩(0.38 g)を酢酸エチル(10 ml)に懸濁し、2 M水酸化ナトリウム水溶液中で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、表題化合物を無色油状物(0.26 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.26 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.70-3.92 (2H, br), 4.12-4.41 (2H, br), 6.95 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.12-7.32 (3H, m), 7.36-7.49 (1H, m), 8.19 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

【0277】

参考例 2 5

[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][2-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン

参考例 2 1 で得た 2-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)ニコチンアルデヒド(0.50 g)および 3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(0.52 g)を用い、参考例 1 4 と同様の操作をすることにより、表題化合物を淡黄色油状物(0.50 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.73 (2H, s), 3.79 (2H, brs), 7.05-7.47 (5H, m), 7.66 (2H, s), 7.70 (1H, s), 8.37 (1H, d, $J = 4.9$ Hz).

【0278】

参考例 2 6

酢酸 2-([3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][2-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)-2-オキソエチル

参考例 2 5 で得た [3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][2-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン(0.49 g)を用い、参考例 7 と同様の操作をすることにより、表題化合物を無色結晶(0.48 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.03-2.30 (3H, br), 4.12-5.02 (6H, m), 6.85-7.56 (7H, m), 7.58-7.81 (1H, br), 8.27-8.47 (1H, br).

【0279】

参考例 2 7

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2-ヒドロキシアセトアミド

参考例 2 6 で得た 酢酸 2-([3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][2-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)-2-オキソエチル(0.44 g)を用い、参考例 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色結晶(0.30 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.26-3.49 (1H, m), 3.94-5.09 (6H, m), 6.88-7.60 (7H, m), 7.64-7.85 (1H, br), 8.32-8.44 (1H, m).

【0280】

参考例 2 8

[2-クロロ-4-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-イル]メタノール

2-クロロ-4-(4-クロロフェニル)ニコチン酸(2.4 g)のテトラヒドロフラン(60 ml)溶液に塩化チオニル(3.2 g)を加え、3 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残留物をテトラヒドロフラン(60 ml)に溶解し、0°Cにおいてテトラヒドロホウ酸ナトリウム(1.5 g)を少量ずつ加えた後、徐々に昇温して室温において2時間攪拌した。水を加えて反応混合物をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することにより、表題化合物を無色油状物(1.9 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.27 (1H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 4.66 (2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$), 7.41-7.48 (4H, m), 8.37 (1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$).

【0281】

参考例 2 9

10

20

30

40

50

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2-クロロ-4-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2-ヒドロキシアセトアミド

参考例 28 で得た [2-クロロ-4-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-イル]メタノールを原料として参考例 2 および参考例 6～8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.39 (1H, m), 4.03 (2H $\times$ 2/5, d, J = 3.7 Hz), 4.09 (2H $\times$ 2/5, s), 4.14 (2H $\times$ 3/5, d, J = 4.3 Hz), 4.42 (2H $\times$ 3/5, s), 4.57 (2H $\times$ 3/5, s), 5.01 (2H $\times$ 2/5, s), 6.92-6.97 (2H, m), 7.02-7.08 (1H, m), 7.24-7.30 (3H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.69 (1H $\times$ 3/5, s), 7.77 (1H $\times$ 2/5, s), 8.30 (1H $\times$ 3/5, d, J = 4.7 Hz), 8.37 (1H $\times$ 2/5, d, J = 4.4 Hz).

【0282】

10

参考例 30

[2-クロロ-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メタノール

2-クロロ-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸を原料として参考例 28 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.23 (1H, t, J = 6.7Hz), 2.42 (3H, s), 4.69 (2H, d, J = 6.7Hz), 7.20 (1H, d, J = 4.9Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.1Hz), 8.34 (1H, d, J = 4.9Hz).

【0283】

参考例 31

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2-クロロ-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2-ヒドロキシアセトアミド 20

参考例 30 で得た [2-クロロ-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メタノールを原料として参考例 2 および参考例 6～8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30 (3H $\times$ 1/3, s), 2.40 (3H $\times$ 2/3, s), 3.38 (1H, m), 4.00-4.08 (2H + 2H $\times$ 1/3, m), 4.41 (2H $\times$ 2/3, m), 4.59 (2H $\times$ 2/3, m), 5.07 (2H $\times$ 1/3, s), 6.87-6.90 (2H, m), 7.03-7.05 (1H + 1H $\times$ 2/3, m), 7.20-7.31 (3H + 1H $\times$ 1/3, m), 7.66 (1H $\times$ 2/3, s), 7.71 (1H $\times$ 1/3, s), 8.27 (1H $\times$ 2/3, m), 8.35 (1H $\times$ 1/3, m).

【0284】

参考例 32

1-[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]エタノール

30

参考例 13 で得た 2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ニコチンアルデヒド (1.8 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に、0℃においてメチルマグネシウムブロミドの 1 mol/l テトラヒドロフラン溶液 (10 ml) を加え、0℃において 20 分間攪拌した。水を加えて反応混合物をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、表題化合物を無色結晶 (1.9 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.68 (1H, d, J = 10.0 Hz), 5.05 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.12-7.19 (2H, m), 7.22-7.28 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 4.9 Hz).

【0285】

40

参考例 33

1-[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]エチル メタンスルホネート

参考例 32 で得た 1-[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]エタノール (1.9 g) およびトリエチルアミン (1.4 g) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に、0℃においてメタンスルホンクロリド (1.5 g) のジクロロメタン (10 ml) 溶液を加え、徐々に室温に昇温し 30 分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残留物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、表題化合物を無色結晶 (2.5 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.87 (3H, s), 5.94 (1H, q, J = 6.8 50

Hz), 7.10 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.14-7.20 (2H, m), 7.25-7.29 (2H, m), 8.38 (1H, d, J = 4.9 Hz).

【0286】

参考例 3 4

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]エタンアミン

参考例 3 3 で得た 1-[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]エチル メタン
スルホネート (1.2 g) および アジ化ナトリウム (0.47 g) のジメチルホルムアミド (10 ml)
溶液を、60℃において2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、
有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、3-(1-アジ
ドエチル)-2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジンを無色油状物 (1.0 g) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.56 (3H, d, J = 7.0 Hz), 5.03 (1H, q, J = 7.0 Hz), 7.08 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.14-7.24 (4H, m), 8.34 (1H, d, J = 4.9 Hz).

【0287】

上記で得た 3-(1-アジドエチル)-2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン (0.67 g) お
よび リチウムアルミニウムヒドリド (0.18 g) のジエチルエーテル (15 ml) 懸濁液を、0℃
において4時間撹拌した。水を加えて反応混合物をクエンチし、1規定水酸化ナトリウム
水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マ
グネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をメタノール (20 ml) に溶解し
、3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (0.68 g) および酢酸 (0.5 ml) を加え
、室温で1時間撹拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.35 g) を加え、室温
でさらに2時間撹拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水およ
び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得ら
れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することにより、表題化合物
を無色油状物 (0.81 g) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.58 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.58 (1H, brs), 3.42 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.69 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.01 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.99-7.01 (4H, m), 7.05 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.60 (2H, s), 7.69 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 4.9 Hz).

【0288】

参考例 3 5

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{1-[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピ
リジン-3-イル]エチル}-2-ヒドロキシアセトアミド

参考例 3 4 で得た [3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-{1-[2-クロロ-4-(4-フル
オロフェニル)ピリジン-3-イル]エチル}アミンを原料として参考例 7 および 8 と同様の操
作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, brs), 3.23 (1H, m), 3.73 (2H×2/5, m), 4.14 (2H×3/5, m), 4.42 (2H×3/5, d, J = 18.0 Hz), 4.77 (2H×2/5, d, J = 18.0 Hz), 5.54 (1H, m), 7.05 (1H, m), 7.20-7.44 (4H, m), 7.45 (2H, s), 7.79 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 4.8 Hz).

【0289】

参考例 3 6

[2-クロロ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メタノール

2-クロロ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)ニコチン酸を原料として参考例 2 8 と同様の操
作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.62 (2H, s), 7.01-7.09 (2H, m), 7.19 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.44 (1H, m), 8.43 (1H, d, J = 5.0 Hz).

【0290】

参考例 3 7

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2-クロロ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)
ピリジン-3-イル]メチル}-2-ヒドロキシアセトアミド

参考例 3 6 で得た [2-クロロ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メタノールを原料として参考例 1 3、1 4、7 および 8 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.26 (1H $\times$ 2/5, m), 3.45 (1H $\times$ 3/5, m), 4.01 (2H $\times$ 2/5, d, J = 4.0 Hz), 4.17 (2H $\times$ 2/5, s), 4.31 (2H $\times$ 3/5, d, J = 4.0 Hz), 4.38 (2H $\times$ 3/5, s), 4.42 (2H $\times$ 3/5, s), 4.93 (2H $\times$ 2/5, s), 6.87 (2H $\times$ 2/5, m), 7.03 (2H $\times$ 3/5, m), 7.18 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.30-7.50 (3H, m), 7.67 (1H $\times$ 3/5, s), 7.77 (1H $\times$ 2/5, s), 8.36 (1H $\times$ 3/5, d, J = 4.7 Hz), 8.46 (1H $\times$ 2/5, d, J = 4.5 Hz).

【0 2 9 1】

参考例 3 8

10

6-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン

参考例 3 6 で得た [2-クロロ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メタノールを原料として参考例 1 3 および 2 2 ~ 2 4 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.25 (2H, m), 3.78 (2H, s), 4.24 (2H, m), 6.96-7.05 (3H, m), 7.39 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 4.9 Hz).

【0 2 9 2】

参考例 3 9

[2-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メタノール

2-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニル)ニコチン酸を原料として参考例 2 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.19 (1H, t, J = 6.8 Hz), 4.62 (2H, d, J = 6.8 Hz), 6.93-7.05 (2H, m), 7.19 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.40 (1H, m), 8.39 (1H, d, J = 5.0 Hz).

【0 2 9 3】

参考例 4 0

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2-ヒドロキシアセトアミド

参考例 3 9 で得た [2-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メタノールを原料として参考例 1 3、1 4、7 および 8 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.03 (1H, s), 4.11-4.13 (2H, m), 4.32-4.65 (2H, m), 4.93 (1H, brs), 6.74-7.00 (3H, m), 7.10 (1H, m), 7.33 (2H, s), 7.69 (1H $\times$ 1/2, s), 7.78 (1H $\times$ 1/2, s), 8.33-8.42 (1H, m).

【0 2 9 4】

参考例 4 1

酢酸4-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]アミノ}-4-オキソブチル

参考例 6 で得た [3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]アミンのフリー塩基体 (1.54 g) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に 4-アセトキシブタノイルクロリド (0.84 g) およびトリエチルアミン (1.05 g) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、表題化合物を無色油状物 (1.03 g) として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.88-1.94 (3H, m), 2.04-2.06 (2H, m), 2.17-2.22 (2H, m), 4.04-4.08 (2H, m), 4.21 (2H $\times$ 1/6, s), 4.36 (2H $\times$ 5/6, s), 4.79 (2H $\times$ 5/6, s), 5.02 (2H $\times$ 1/6, s), 7.00-7.07 (3H, m), 7.26-7.43 (5H, m), 7.64-7.70 (1H, m), 8.27-8.35 (1H, m).

【0 2 9 5】

参考例 4 2

50

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]-4-ヒドロキシブタンアミド

参考例 4 1 で得た酢酸 4-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]アミノ}-4-オキソブチルを原料として参考例 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79-1.96 (2H, m), 2.05 (1H $\times$ 2/5, brs), 2.22 (1H $\times$ 3/5, brs), 2.30 (2H, m), 3.62-3.64 (2H, m), 4.24 (2H $\times$ 2/5, s), 4.37 (2H $\times$ 3/5, s), 4.82 (2H $\times$ 3/5, s), 5.02 (2H $\times$ 2/5, s), 7.00-7.08 (3H, m), 7.28-7.43 (5H, m), 7.64 (1H $\times$ 3/5, s), 7.69 (1H $\times$ 2/5, s), 8.27 (1H $\times$ 3/5, d, J = 4.8 Hz), 8.33 (1H $\times$ 2/5, d, J = 4.7 Hz).

10

【0296】

参考例 4 3

酢酸 4-([3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]{[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)-4-オキソブチル

参考例 1 0 で得た [3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]{[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミンを原料として参考例 4 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90-1.95 (3H, m), 2.04-2.05 (2H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 4.05-4.10 (2H, m), 4.26 (2H $\times$ 2/5, s), 4.37 (2H $\times$ 3/5, s), 4.78 (2H $\times$ 3/5, s), 4.99 (2H $\times$ 2/5, s), 7.01-7.12 (5H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 7.65 (1H $\times$ 1/2, s), 7.71 (1H $\times$ 1/2, s), 8.26-8.30 (1H, m).

20

【0297】

参考例 4 4

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-4-ヒドロキシブタンアミド

参考例 4 3 で得た酢酸 4-([3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]{[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)-4-オキソブチルを原料として参考例 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.83-2.00 (3H, m), 2.34 (2H, m), 3.65 (2H, m), 4.29 (2H $\times$ 2/5, s), 4.38 (2H $\times$ 3/5, s), 4.80 (2H $\times$ 3/5, s), 4.99 (2H $\times$ 2/5, s), 6.97-7.14 (5H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 7.65 (1H $\times$ 3/5, s), 7.73 (1H $\times$ 2/5, s), 8.29 (1H $\times$ 3/5, d, J = 4.8 Hz), 8.33 (1H $\times$ 2/5, d, J = 4.6 Hz).

30

【0298】

参考例 4 5

2-クロロ-4-ヨードニコチンアルデヒド

ジイソプロピルアミン (7.2 g) のテトラヒドロフラン (120 ml) 溶液を -78°C で攪拌下、n-ブチルリチウムの 1.6 M ヘキサン溶液 (36 ml) をゆっくり滴下した。反応溶液を -78°C で 30 分間攪拌した後、同温度で 2-クロロ-4-ヨードピリジン (11.5 g) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液をゆっくり滴下した。反応溶液を -78°C で 3 時間攪拌した後、同温度でギ酸エチル (4.2 g) を加え、反応混合物を -78°C で 3 時間攪拌し、さらに室温まで昇温して 1 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、表題化合物を黄色結晶 (6.2 g) として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.94 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.08 (1H, d, J = 5.1 Hz), 10.21 (1H, s).

【0299】

参考例 4 6

酢酸 2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][(2-クロロ-4-ヨードピリジン-3-イル)メチル]アミノ}-2-オキソエチル

50

参考例 4 5 で得た 2-クロロ-4-ヨードニコチンアルデヒドを原料として、参考例 1 4 および 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20-2.26 (3H, m), 4.50-4.64 (2H, m), 4.74-4.85 (2H, m), 5.13 (2H, m), 7.41-7.77 (5H, m).

【0300】

参考例 4 7

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-クロロ-4,5-ジヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 4 6 で得た酢酸 2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][(2-クロロ-4-ヨードピリジン-3-イル)メチル]アミノ}-2-オキソエチル(0.50 g)のテトラヒドロフラン(10 ml)およびエタノール(10 ml)溶液に、2M 水酸化ナトリウム水溶液(0.45 ml)を加え、0 °C で 20 分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、硫酸水素カリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、表題化合物を無色非結晶性固体(0.26 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.77 (2H, s), 4.84 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.84 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.68 (2H, s), 7.80 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J = 5.5$ Hz).

【0301】

参考例 4 8

[2-クロロ-4-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メタノール

2-クロロ-4-(2-メトキシフェニル)ニコチン酸を原料として参考例 2 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.43 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.79 (3H, s), 4.54 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.01-7.19 (4H, m), 7.44 (1H, m), 8.35 (1H, d, $J = 4.9$ Hz).

【0302】

参考例 4 9

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2-クロロ-4-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2-ヒドロキシアセトアミド

参考例 4 8 で得た [2-クロロ-4-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メタノールを原料として参考例 2 および参考例 6 ~ 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.36 (1H, m), 3.71 (3H $\times$ 1/4, s), 3.78 (3H $\times$ 3/4, s), 3.88-4.13 (3H + 1H $\times$ 1/4, m), 4.36 (1H $\times$ 3/4, d, $J = 14.4$ Hz), 4.50 (1H $\times$ 3/4, d, $J = 14.4$ Hz), 4.65 (1H $\times$ 3/4, d, $J = 15.4$ Hz), 4.79 (1H $\times$ 1/4, d), 5.09 (1H $\times$ 1/4, d), 6.82-7.08 (4H, m), 7.26 (1H, m), 7.41-7.48 (2H, m), 7.68 (1H $\times$ 3/4, s), 7.73 (1H $\times$ 1/4, s), 8.27 (1H $\times$ 3/4, d, $J = 4.8$ Hz), 8.35 (1H $\times$ 1/4, d, $J = 4.8$ Hz).

【0303】

参考例 5 0

7-(2-メトキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン工程 1

参考例 4 8 で得た [2-クロロ-4-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メタノール(1.50 g)のテトラヒドロフラン(40 ml)溶液に塩化チオニル(1.42 g)を加え、2 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮して得られた残留物にテトラヒドロフラン(60 ml)と 3-アミノ-1-プロパノール(2.28 g)を加え、28 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、3-([2-クロロ-4-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)アミノ)プロパン-1-オールを黄色油状物(1.86 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (2H, m), 2.60 (2H, m), 3.62-3.82 (7H, m), 6.98-7.15 (4H, m), 7.43 (1H, m), 8.31 (1H, d, $J = 4.9$ Hz).

【0304】

20

30

40

50

工程 2

工程 1 で得た 3-([2-クロロ-4-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)プロパン-1-オール (1.86 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% in oil) (0.47 g) を加え、24 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をテトラヒドロフラン (40 ml) に溶かし、二炭酸ジ-tert-ブチル (1.70 g) を加え、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することにより、7-(2-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [2,3-b][1,5]オキサゾシン-5(6H)-カルボン酸 tert-ブチルを非結晶性固体 (1.21 g) として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (9H $\times$ 2/3, s), 1.36 (9H $\times$ 1/3, s), 1.93 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.74 (3H, s), 4.20-4.50 (4H, m), 6.94-7.06 (3H, m), 7.16 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.39 (1H, m), 8.25 (1H, m).

【0305】

工程 3

工程 2 で得た 7-(2-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [2,3-b][1,5]オキサゾシン-5(6H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.20 g) の酢酸エチル (10 ml) 溶液に塩化水素の 4 規定酢酸エチル溶液 (10 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧留去し、得られた残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、7-(2-メトキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリド [2,3-b][1,5]オキサゾシンを無色結晶 (0.82 g) として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70 (2H, m), 3.04-3.11 (2H, m), 3.72 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.41 (2H, m), 6.94-7.05 (3H, m), 7.12 (1H, m), 7.38 (1H, m), 8.26 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

【0306】

参考例 5 1

6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド [3,2-f][1,4]オキサゼピン

参考例 39 で得た [2-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メタノールを原料として参考例 13 および 22~24 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.26 (2H, m), 3.80 (2H, s), 4.25 (2H, m), 6.90-7.02 (3H, m), 7.27 (1H, m), 8.19 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

【0307】

参考例 5 2

2-クロロ-4-(3-チエニル)ニコチンアルデヒド

参考例 45 で得た 2-クロロ-4-ヨードニコチンアルデヒド (1.20 g) のトルエン (30 ml)、エタノール (15 ml) および水 (15 ml) の混合液に、3-チオフェンボロン酸 (0.60 g) と炭酸カリウム (1.42 g) を加え、減圧下で 20 分間脱気した。反応系をアルゴンで置換した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.23 g) を加え、アルゴン雰囲気下で 6 時間加熱還流した。反応液を冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶することにより表題化合物を淡黄色結晶 (752 mg) として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.15 (1H, dd, $J = 1.4, 4.9$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.43-7.47 (2H, m), 8.50 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 10.24 (1H, s).

【0308】

参考例 5 3

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2-クロロ-4-(3-チエニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2-ヒドロキシアセトアミド

50

参考例 5 2 で得た 2-クロロ-4-(3-チエニル)ニコチンアルデヒドを原料として参考例 1 4、7 および 8 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.44 (1H, m), 4.05 (2H $\times$ 1/3, m), 4.09 (2H $\times$ 1/3, s), 4.18 (2H $\times$ 2/3, d, J = 4.2 Hz), 4.45 (2H $\times$ 2/3, s), 4.64 (2H $\times$ 2/3, s), 5.10 (2H $\times$ 1/3, s), 6.88 (1H, m), 7.07-7.12 (2H, m), 7.26 (1H, m), 7.32 (2H $\times$ 2/3, s), 7.48 (2H $\times$ 1/3, m), 7.66 (1H $\times$ 2/3, s), 7.74 (1H $\times$ 1/3, s), 8.25 (1H $\times$ 2/3, d, J = 4.8 Hz), 8.32 (1H $\times$ 1/3, d).

【0309】

参考例 5 4

7-(3-チエニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン

10

参考例 5 2 で得た 2-クロロ-4-(3-チエニル)ニコチンアルデヒドを原料として参考例 2 2～2 4 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.97 (2H, s), 4.37 (2H, t, J = 5.7 Hz), 7.11 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.26 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.57 (1H, m), 8.25 (1H, d, J = 5.1 Hz).

【0310】

参考例 5 5

2-クロロ-4-(3-フリル)ニコチンアルデヒド

参考例 4 5 で得た 2-クロロ-4-ヨードニコチンアルデヒドを原料として参考例 5 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.57 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.34 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.53 (1H, m), 7.77 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 5.1 Hz), 10.35 (1H, s).

【0311】

参考例 5 6

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2-クロロ-4-(3-フリル)ピリジン-3-イル]メチル}-2-ヒドロキシアセトアミド

参考例 5 5 で得た 2-クロロ-4-(3-フリル)ニコチンアルデヒドを原料として参考例 1 4、7 および 8 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.49 (1H, brs), 4.15 (2H $\times$ 1/3, s), 4.19 (2H $\times$ 1/3, s), 4.37 (2H $\times$ 2/3, s), 4.48 (2H $\times$ 2/3, s), 4.67 (2H $\times$ 2/3, s), 5.11 (2H $\times$ 1/3, s), 6.32 (1H, s), 6.95-6.97 (1H, m), 7.30 (2H, s), 7.40 (2H $\times$ 2/3, s), 7.55 (2H $\times$ 1/3, s), 7.65 (1H $\times$ 2/3, s), 7.75 (1H $\times$ 1/3, s), 8.24 (1H $\times$ 2/3, d, J = 4.8 Hz), 8.30 (1H $\times$ 1/3, d, J = 4.6 Hz).

30

【0312】

参考例 5 7

{1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{[2-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン

参考例 2 1 で得た 2-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)ニコチンアルデヒド (0.60 g) を用い、参考例 1 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物 (1.01 g) として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.33-3.88 (3H, m), 6.94-7.46 (5H, m), 7.65 (2H, s), 7.67 (1H, s), 8.35 (1H, d, J = 5.0 Hz).

【0313】

参考例 5 8

酢酸 2-({1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{[2-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)-2-オキソエチル

参考例 5 7 で得た {1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{[2-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン (1.0 g) を用い、参考例 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物 (1.17 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.17 (3H, s), 4.29-5.09 (5H, m), 7.02-

50

7.60 (5H, m), 7.42 (2H, brs), 7.62 (1H, s), 8.20-8.42 (1H, br).

【0314】

参考例 59

N-{1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-N-{[2-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2-ヒドロキシアセトアミド

参考例 58 で得た酢酸 2-({1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{[2-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)-2-オキソエチル(1.17 g)を用い、参考例 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物(0.51 g)として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (3H, d, J= 7.1Hz), 3.33-3.56 (1H, m), 3.88-5.09 (5H, m), 6.98-7.70 (5H, m), 7.43 (2H, brs), 7.66 (1H, s), 8.20-8.50 (1H, br). 10

【0315】

参考例 60

{[2-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}(3-ヒドロキシプロピル)カルバミン酸 tert-ブチル

参考例 21 で得た 2-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)ニコチンアルデヒド(1.5 g)および 3-アミノ-1-プロパノール(0.72 g)を用い、参考例 22 と同様の操作をすることにより、表題化合物を黄色油状物(2.72 g)として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.13-1.77 (11H, m), 2.79-4.92 (6H, m), 7.04-7.58 (5H, m), 8.39 (1H, d, J= 4.9Hz). 20

【0316】

参考例 61

7-(2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン-5(6H)-カルボン酸 tert-ブチル

参考例 60 で得た {[2-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}(3-ヒドロキシプロピル)カルバミン酸 tert-ブチル(2.72 g)を用い、参考例 23 と同様の操作をすることにより、表題化合物を無色油状物(1.17 g)として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.01-1.47 (9H, m), 1.78-2.11 (2H, m), 3.38-3.72 (2H, br), 4.37 (2H, t, J= 5.9Hz), 4.47 (2H, brs), 6.92-7.51 (5H, m), 8.18-8.38 (1H, br). 30

【0317】

参考例 62

7-(2-フルオロフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン

参考例 61 で得た 7-(2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン-5(6H)-カルボン酸 tert-ブチル(1.15 g)を用い、参考例 24 と同様の操作をすることにより、表題化合物を淡黄色粉末(0.59 g)として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.67-1.77 (2H, m), 3.06-3.12 (2H, m), 3.80 (2H, s), 4.42 (2H, t, J= 5.8Hz), 7.00 (1H, d, J= 5.1Hz), 7.09-7.49 (4H, m), 8.30 (1H, d, J= 5.1Hz). 40

【0318】

参考例 63

{[2-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}(4-ヒドロキシブチル)カルバミン酸 tert-ブチル 40

参考例 21 で得た 2-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)ニコチンアルデヒド(1.4 g)および 4-アミノ-1-ブタノール(0.79 g)を用い、参考例 22 と同様の操作をすることにより、表題化合物を黄色油状物(1.99 g)として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.16-1.30 (4H×3/4, m), 1.34 (9H×3/4, s), 1.44 (9H×1/4, s), 1.51-1.69 (4H×1/4, m), 2.62-2.84 (2H×3/4, br), 3.08-3.22 (2H×1/4, br), 3.42-3.76 (2H, m), 4.41-4.78 (2H, br), 7.12 (1H, d, J= 4.9Hz), 7.11-7.31 (3H, m), 7.33-7.50 (1H, m), 8.37 (1H, d, J= 4.9Hz). 50

【0319】

参考例 64

8-(2-フルオロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-b][1,5]オキサゾニン-6(7H)-カルボン酸 tert-ブチル

参考例 6 3 で得た{[2-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}(4-ヒドロキシブチル)カルバミン酸 tert-ブチル(1.98 g)を用い、参考例 2 3 と同様の操作をすることにより、表題化合物を淡黄色粉末(0.71 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (9H $\times$ 3/7, s), 1.31 (9H $\times$ 4/7, s), 1.45-2.12 (4H, m), 3.32-3.78 (2H, m), 4.01-4.94 (4H, m), 6.86 (1H $\times$ 4/7, d, J = 5.1Hz), 6.94 (1H $\times$ 3/7, d, J = 5.0Hz), 7.06-7.44 (4H, m), 8.16-8.23 (1H, m).

【0 3 2 0】

参考例 6 5

8-(2-フルオロフェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリド[2,3-b][1,5]オキサゾニン

参考例 6 4 で得た8-(2-フルオロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-b][1,5]オキサゾニン-6(7H)-カルボン酸 tert-ブチル(680 mg)を用い、参考例 2 4 と同様の操作をすることにより、表題化合物を淡黄色粉末(458 mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56-1.71 (4H, m), 3.01-3.08 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.61-4.67 (2H, m), 6.88 (1H, d, J = 5.1Hz), 7.08-7.30 (3H, m), 7.31-7.48 (1H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.1Hz).

【0 3 2 1】

参考例 6 6

[2-クロロ-4-(2-クロロフェニル)ピリジン-3-イル]メタノール

2-クロロ-4-(2-クロロフェニル)ニコチン酸(10.0 g)を用い、参考例 1 と同様の操作をすることにより、表題化合物を無色結晶(5.19 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.07-2.13 (1H, m), 4.38-4.46 (1H, m), 4.66-4.73 (1H, m), 7.14 (1H, d, J = 5.0Hz), 7.25-7.61 (4H, m), 8.39 (1H, d, J = 5.0Hz).

【0 3 2 2】

参考例 6 7

[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]{[2-クロロ-4-(2-クロロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン

参考例 6 6 で得た[2-クロロ-4-(2-クロロフェニル)ピリジン-3-イル]メタノール(0.8 g)および塩化チオニル(0.46 ml)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液を、1時間加熱還流した。反応液を冷却後、減圧下濃縮した。得られた残渣をジメチルホルムアミド(15 ml)に溶かし、3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(1.15 g)および炭酸カリウム(0.52 g)を加えた後、80℃で15時間攪拌した。反応液を冷却後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、表題化合物を淡黄色油状物(0.66 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.58-3.88 (4H, m), 7.11 (1H, d, J = 4.9Hz), 7.15-7.49 (4H, m), 7.65 (2H, s), 7.70 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 5.0Hz).

【0 3 2 3】

参考例 6 8

酢酸2-([3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]{[2-クロロ-4-(2-クロロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)-2-オキソエチル

参考例 6 7 で得た[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]{[2-クロロ-4-(2-クロロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン(650 mg)を用い、参考例 7 と同様の操作をすることにより、表題化合物を無色油状物(707 mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.00-2.28 (3H, m), 4.08-5.13 (6H, m), 6.83-7.58 (7H, m), 7.61-7.84 (1H, m), 8.40 (1H, d, J = 4.9Hz).

【0 3 2 4】

参考例 6 9

10

20

30

40

50

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2-クロロ-4-(2-クロロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2-ヒドロキシアセトアミド

参考例 68 で得た酢酸 2-([3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]{[2-クロロ-4-(2-クロロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)-2-オキソエチル(700 mg)を用い、参考例 8 と同様の操作をすることにより、表題化合物を無色結晶(486 mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.15-3.38 (1H, m), 3.62-5.20 (6H, m), 6.72-7.59 (7H, m), 7.62-7.82 (1H, m), 8.30-8.50 (1H, m).

【0325】

参考例 70

{[2-クロロ-4-(2-クロロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}(2-ヒドロキシエチル)カルバミン酸 tert-ブチル 10

工程 1

参考例 66 で得た[2-クロロ-4-(2-クロロフェニル)ピリジン-3-イル]メタノール(1.0 g)および塩化チオニル(0.57 ml)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液を、1時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣をテトラヒドロフラン(15 ml)に溶かし、エタノールアミン(0.95 ml)を加えて4時間加熱還流した。反応液を冷却後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、2-([2-クロロ-4-(2-クロロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)エタノールを黄色油状物(1.15 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.51-2.66 (2H, m), 3.40 (2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 3.57-3.88 (2H, m), 7.10 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 7.20-7.31 (1H, m), 7.32-7.55 (2H, m), 7.57-7.67 (1H, m), 8.36 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$). 20

【0326】

工程 2

工程 1 で得られた2-([2-クロロ-4-(2-クロロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)エタノール(1.15 g)および二炭酸ジ-tert-ブチル(1.68 g)の酢酸エチル(50 ml)溶液にトリエチルアミン(1.0 ml)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、表題化合物を無色油状物(1.26 g)として得た。 30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (9H, s), 2.81-3.11 (2H, br), 3.33-3.52 (2H, m), 4.44-4.80 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 7.12-7.23 (1H, m), 7.31-7.57 (3H, m), 8.39 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$).

【0327】

参考例 71

6-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボン酸 tert-ブチル

参考例 70 で得た{[2-クロロ-4-(2-クロロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}(2-ヒドロキシエチル)カルバミン酸 tert-ブチル(1.25 g)を用い、参考例 23 と同様の操作をすることにより、表題化合物を無色油状物(0.93 g)として得た。 40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (9H $\times$ 2/3, brs), 1.38 (9H $\times$ 1/3, brs), 3.45-3.83 (1H, m), 3.99-4.67 (5H, m), 6.87 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 7.20-7.58 (4H, m), 8.20 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$).

【0328】

参考例 72

6-(2-クロロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン

参考例 71 で得た6-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボン酸 tert-ブチル(930 mg)を用い、参考例 24 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物(583 mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.15-3.33 (2H, m), 3.72 (2H, dd, $J=13.4, 15.3\text{Hz}$), 4.12-4.38 (50

2H, m), 6.87 (1H, d, J= 5.1Hz), 7.15-7.56 (4H, m), 8.19 (1H, d, J= 5.0Hz).

【0329】

参考例 7 3

2-[(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]アミノ}プロパン-1,3-ジオール

参考例 1 で得た (2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メタノール (2.0 g) および塩化チオニル (1.3 ml) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を、1 時間加熱還流した。反応液を冷却後、減圧下濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン (25 ml) に溶かし、2-アミノプロパン-1,3-ジオール (2.07 g) のジメチルホルムアミド (7 ml) 溶液を加えて 80 °C で 18 時間攪拌した。反応液を冷却後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジエチルエーテルおよびジイソプロピルエーテルから結晶化することにより、表題化合物を無色結晶 (2.03 g) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.59-2.68 (1H, m), 3.45-3.62 (4H, m), 3.83 (2H, s), 7.17 (1H, d, J= 5.0Hz), 7.33-7.59 (5H, m), 8.33 (1H, d, J= 5.0Hz).

【0330】

参考例 7 4

3-(ヒドロキシメチル)-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボン酸 tert-ブチル

参考例 7 3 で得た 2-[(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]アミノ}プロパン-1,3-ジオール (2.02 g) のテトラヒドロフラン (140 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% in oil) (0.55 g) を加え、8 時間加熱還流した。反応液を冷却して水でクエンチした後、二炭酸ジ-tert-ブチル (2.26 g) およびトリエチルアミン (1.4 ml) を加えて室温で 15 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルおよびジエチルエーテルから再結晶することにより、表題化合物を無色結晶 (0.84 g) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.01-1.50 (9H, m), 2.34-2.60 (1H, br), 3.61-3.90 (2H, m), 4.31-5.04 (5H, m), 6.90 (1H, d, J= 4.8Hz), 7.20-7.59 (5H, m), 8.13 (1H, d, J= 4.5Hz).

【0331】

参考例 7 5

(6-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3-イル)メタノール

参考例 7 4 で得た 3-(ヒドロキシメチル)-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボン酸 tert-ブチル (280 mg) を用い、参考例 2 4 と同様の操作をすることにより、表題化合物を無色結晶 (121 mg) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.26-3.57 (1H, m), 3.58-3.90 (3H, m), 3.95-4.20 (2H, m), 4.37-4.60 (1H, m), 6.96 (1H, d, J= 5.0Hz), 7.23-7.59 (5H, m), 8.14 (1H, d, J= 5.0Hz).

【0332】

参考例 7 6

[(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル][3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミン

参考例 1 で得た (2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メタノール (400 mg) および 3-(トリフルオロメトキシ)ベンジルアミン (500 mg) を用い、参考例 6 7 と同様の操作をすることにより、表題化合物を無色油状物 (634 mg) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.74 (2H, s), 3.78 (2H, s), 7.02-7.58 (10H, m), 8.32 (1H, d, J= 5.0Hz).

【0333】

参考例 7 7

酢酸 2-[(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル][3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}-2-オキソエチル

10

20

30

40

50

参考例 76 で得た [(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル][3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミン(620 mg)を用い、参考例 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物(792 mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.02-2.33 (3H, m), 3.90-5.11 (6H, m), 6.63-7.61 (10H, m), 8.22-8.51 (1H, br).

【0334】

参考例 78

N-[(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]-2-ヒドロキシ-N-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アセトアミド

参考例 77 で得た酢酸 2-{[(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル][3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}-2-オキソエチル(780 mg)を用い、参考例 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物(535 mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.26-3.49 (1H, m), 3.91 (2H, brs), 3.92 (2H $\times$ 5/9, s), 4.35 (3H $\times$ 4/9, s), 4.53 (2H $\times$ 4/9, s), 4.98 (2H $\times$ 5/9, s), 6.62-7.57 (10H, m), 8.26-8.45 (1H, m).

【0335】

参考例 79

2-{[(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]アミノ}プロパン-1-オール

参考例 1 で得た (2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メタノール(1.0 g)および 2-アミノプロパン-1-オール(0.97 ml)を用い、参考例 70 の工程 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色固体(1.32 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (3H, d, J= 6.5Hz), 2.62-2.73 (1H, m), 3.14-3.21 (1H, m), 3.42-3.49 (1H, m), 3.66-3.94 (2H, m), 7.16 (1H, d, J= 5.0Hz), 7.34-7.58 (5H, m), 8.32 (1H, d, J= 5.0Hz).

【0336】

参考例 80

3-メチル-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボン酸 tert-ブチル

参考例 79 で得た 2-{[(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]アミノ}プロパン-1-オール(1.32 g)のテトラヒドロフラン(50 ml)溶液に水素化ナトリウム(60% in oil)(273 mg)を加え、18 時間加熱還流した。反応液を冷却後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル(50 ml)に溶かした後、二炭酸ジ-tert-ブチル(1.19 g)およびトリエチルアミン(0.76 ml)を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、表題化合物を無色油状物(1.21 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89-1.60 (12H, m), 4.02-4.45 (3H, m), 4.47-5.00 (2H, br), 6.88 (1H, d, J= 4.9Hz), 7.15-7.58 (5H, m), 8.12 (1H, d, J= 4.8Hz).

【0337】

参考例 81

3-メチル-6-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン

参考例 80 で得た 3-メチル-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボン酸 tert-ブチル(1.15 g)を用い、参考例 24 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を白色粉末(0.78 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (3H, d, J= 6.6Hz), 3.27-3.48 (1H, m), 3.58-3.88 (2H, m), 3.92-4.15 (1H, m), 4.31-4.52 (1H, m), 6.96 (1H, d, J= 5.1Hz), 7.21-7.53 (5H, m), 8.15 (1H, d, J= 5.0Hz).

【0338】

参考例 82

10

20

30

40

50

2-[[(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]アミノ}-2-メチルプロパン-1-オール
 参考例 1 で得た (2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メタノール (1.6 g) および 2-ア
 ミノ-2-メチルプロパン-1-オール (1.59 g) を用い、参考例 70 の工程 1 と同様の操作を行
 うことにより、表題化合物を淡黄色油状物 (2.17 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (6H, s), 3.23 (2H, s), 3.68 (2H, s), 7.17 (1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 7.38-7.55 (5H, m), 8.32 (1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$).

【0339】

参考例 83

3,3-ジメチル-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリド [3,2-f] [1,4] オキサゼピン-4(5H)-カルボ
 ン酸 tert-ブチル

10

参考例 82 で得た 2-[[(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]アミノ}-2-メチ
 ルプロパン-1-オール (2.17 g) を用い、参考例 80 と同様の操作を行うことにより、表題
 化合物を無色結晶 (2.03 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (9H, s), 1.53 (6H, s), 4.30 (2H, s), 4.68 (2H, s), 6.85 (1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$), 7.24-7.51 (5H, m), 8.12 (1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$).

【0340】

参考例 84

3,3-ジメチル-6-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド [3,2-f] [1,4] オキサゼピン

参考例 83 で得た 3,3-ジメチル-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリド [3,2-f] [1,4] オキサゼ
 ピン-4(5H)-カルボン酸 tert-ブチル (2.0 g) を用い、参考例 24 と同様の操作を行うこと
 により、表題化合物を淡黄色粉末 (1.21 g) として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, s), 3.87 (2H, s), 4.12 (2H, s), 6.88 (1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$), 7.19-7.52 (5H, m), 8.11 (1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$).

【0341】

参考例 85

4,6-ジクロロピリミジン-5-カルバルデヒド

氷冷下、オキシ塩化リン (86 ml) にジメチルホルムアミド (28.0 g) を加え、室温で 1 時間
 攪拌し、この溶液に 4,6-ジヒドロキシピリミジン (20.0 g) を少量ずつ加えた。発熱が止ま
 った後、室温で 30 分攪拌し、さらに 3 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残
 渣に水 (400 g) を徐々に加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリ
 ウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、表題化合物
 を黄色結晶 (17.3 g) として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.89 (1H, s), 10.46 (1H, s).

【0342】

参考例 86

4-クロロ-6-メトキシピリミジン-5-カルバルデヒド

参考例 85 で得た 4,6-ジクロロピリミジン-5-カルバルデヒド (17.3 g) のメタノール (30
 0 ml) 溶液に、ナトリウムメトキシド (5.50 g) を加え、室温で 24 時間攪拌した。溶媒を減
 圧留去して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウ
 ムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで
 分離精製して、表題化合物を白色結晶 (6.01 g) として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.15 (3H, s), 8.66 (1H, s), 10.42 (1H, s).

【0343】

参考例 87

4-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリミジン-5-カルバルデヒド

参考例 86 で得た 4-クロロ-6-メトキシピリミジン-5-カルバルデヒド (5.39 g) のジメト
 キシエタン (90 ml) 溶液に、4-フルオロフェニルボロン酸 (4.62 g)、飽和炭酸ナトリウム (
 9.92 g) 水溶液およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1.80 g) を加え
 、5 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に水を加え、ジクロロメタンで
 抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシ

50

リカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製して表題化合物を白色結晶(3.18 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.16 (3H, s), 7.12-7.26 (2H, m), 7.55-7.68 (2H, m), 8.90 (1H, s), 10.11 (1H, s).

【0344】

参考例 88

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[4-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリミジン-5-イル]メチル}アミン 塩酸塩

参考例 87 で得た 4-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリミジン-5-カルバルデヒド (0.30 g) のメタノール (10 ml) 溶液に、3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミン (0.38 g) および酢酸 (0.2 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.20 g) を加え、さらに 18 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製して得られた無色油状物を酢酸エチル (5 ml) に溶かし、塩化水素の 4 規定酢酸エチル溶液 (0.35 ml) を加えた。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をメタノールから析出させることにより、表題化合物を白色粉末 (0.31 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (塩酸塩; CDCl_3) δ : 3.95 (2H, brs), 4.10 (3H, s), 4.17 (2H, s), 7.14 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.88 (1H, s), 8.09 (2H, s), 8.72 (1H, s), 10.58 (1H, s).

【0345】

参考例 89

5-([3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}メチル)-6-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オール

参考例 88 で得た N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[4-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシピリミジン-5-イル]メチル}アミン 塩酸塩 (0.29 g) に、臭化水素酸 (48%; 10 ml) および酢酸 (1 ml) を加え、100°C で 1.5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和し、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、表題化合物を白色粉末 (0.22 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.69 (2H, s), 3.93 (2H, s), 7.07 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.81 (2H, s), 8.17 (1H, s).

【0346】

参考例 90

2-クロロ-4-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]ニコチンアルデヒド

参考例 45 で得た 2-クロロ-4-ヨードニコチンアルデヒドを原料として参考例 52 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.04 (6H, s), 6.75 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.31 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 10.05 (1H, s).

【0347】

参考例 91

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-([2-クロロ-4-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]ピリジン-3-イル]メチル)-2-ヒドロキシアセトアミド

参考例 90 で得た 2-クロロ-4-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]ニコチンアルデヒドを原料として参考例 14、7 および 8 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.18 (1H $\times$ 1/3, s), 2.94 (6H $\times$ 1/3, s), 3.01 (6H $\times$ 2/3, s), 3.45 (1H $\times$ 2/3, s), 4.00 (2H $\times$ 1/3, s), 4.03 (2H $\times$ 1/3, s), 4.24 (2H $\times$ 2/3, s), 4.38 (2H $\times$ 2/3, s), 4.66 (2H $\times$ 2/3, s), 5.15 (2H $\times$ 1/3, s), 6.49 (2H $\times$ 1/3, d, $J = 8.4$ Hz), 6.68 (2H $\times$ 2/3, d, $J = 8.6$ Hz), 6.83 (2H $\times$ 1/3, d, $J = 8.4$ Hz), 6.91 (2H $\times$ 2/3, d, $J =$

8.6 Hz), 7.02 (1H, m), 7.18 (2H×1/3, s), 7.29 (2H×2/3, s), 7.63 (1H, m), 8.18-8.30 (1H, m).

【0348】

参考例 9 2

4-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-クロロニコチンアルデヒド

参考例 4 5 で得た 2-クロロ-4-ヨードニコチンアルデヒドを原料として参考例 5 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5.09 (2H, s), 6.87-6.92 (2H, m), 7.08 (1H, m), 7.29 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.36-7.45 (6H, m), 8.52 (1H, d, J = 5.0 Hz), 10.14 (1H, s).

【0349】

参考例 9 3

N-({4-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-クロロピリジン-3-イル}メチル)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-ヒドロキシアセトアミド

参考例 9 2 で得た 4-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-クロロニコチンアルデヒドを原料として参考例 1 4、7 および 8 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.93 (2H×1/3, s), 3.97 (2H×1/3, s), 4.04 (2H×2/3, s), 4.35 (2H×2/3, s), 4.50 (2H×2/3, s), 5.02-5.09 (2H + 2H×1/3, m), 6.57-6.63 (2H, m), 6.90-7.08 (2H, m), 7.18-7.43 (8H, m), 7.66 (1H×2/3, s), 7.73 (1H×1/3, s), 8.26 (1H×2/3, d), 8.34 (1H×1/3, d).

【0350】

参考例 9 4

4-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-クロロニコチンアルデヒド

参考例 4 5 で得た 2-クロロ-4-ヨードニコチンアルデヒドを原料として参考例 5 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5.02 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.10 (1H, m), 7.18-7.33 (7H, m), 7.39 (1H, m), 8.52 (1H, d, J = 4.9 Hz), 10.08 (1H, s).

【0351】

参考例 9 5

N-({4-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-クロロピリジン-3-イル}メチル)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-ヒドロキシアセトアミド

参考例 9 4 で得た 4-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-クロロニコチンアルデヒドを原料として参考例 1 4、7 および 8 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.35 (1H, m), 3.72-4.00 (2H + 2H×1/2, m), 4.13 (1H, m), 4.34 (1H + 1H×1/2, m), 4.47 (1H×1/2, m), 4.96-5.03 (2H + 1H×1/2, m), 6.87-6.90 (2H, m), 7.04-7.18 (5H, m), 7.28-7.31 (4H, m), 7.43 (1H, m), 7.65 (1H×2/3, s), 7.72 (1H×1/3, s), 8.30 (1H×2/3, d), 8.36 (1H×1/3, d).

【0352】

参考例 9 6

2-クロロ-4-フェニルニコチンアルデヒド

参考例 1 で得た (2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メタノールを原料として参考例 1 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.24-7.35 (3H, m), 7.44-7.51 (3H, m), 8.54 (1H, d, J = 5.0 Hz), 10.19 (1H, s).

【0353】

参考例 9 7

7-(2-クロロフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン
工程 1

参考例 6 6 で得た [2-クロロ-4-(2-クロロフェニル)ピリジン-3-イル]メタノール (0.51

10

20

30

40

50

g)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に、塩化チオニル(0.29 ml)を加え、1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をテトラヒドロフラン(15 ml)に溶解し、3-アミノ-1-プロパノール(0.46 ml)を加えて、15時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル(20 ml)に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル(0.88 g)およびトリエチルアミン(0.56 ml)を加えて、室温で5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色油状物(0.65 g)を得た。得られた油状物をテトラヒドロフラン(30 ml)に溶解し、水素化ナトリウム(0.19 g)を加えて、5時間

10

加熱還流した。反応液を冷却後、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、7-(2-クロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン-5(6H)-カルボン酸 tert-ブチルを無色油状物(0.52 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.35 (9H, m), 1.91 (2H, m), 3.44 (1H, m), 3.68 (1H, m), 4.20-4.45 (4H, m), 6.94 (1H, m), 7.20-7.46 (4H, m), 8.29 (1H, m).

【0354】

工程 2

工程1で得た7-(2-クロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン-5(6H)-カルボン酸 tert-ブチル(0.52 g)の酢酸エチル(5 ml)溶液に塩化水素の4規定酢酸エチル溶液(5 ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧留去し、得られた残渣を水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、7-(2-クロロフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシンを淡黄色結晶(0.31 g)として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70 (2H, m), 2.91-3.19 (2H, m), 3.73 (2H, s), 4.41 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.21-7.50 (4H, m), 8.30 (1H, d, $J = 5.1$ Hz).

【0355】

参考例 98

30

(2'-クロロ-3,4'-ビピリジン-3'-イル)メタノール

2'-クロロ-3,4'-ビピリジン-3'-カルボン酸エチル(3.75 g)のジエチルエーテル(140 ml)溶液に、リチウムアルミニウムヒドリド(0.81 g)を少量ずつ加え、室温で18時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてクエンチし、さらに1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することにより、表題化合物を無色結晶(1.61 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.56 (1H, t, $J = 6.5$ Hz), 4.67 (2H, d, $J = 6.5$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.36-7.52 (1H, m), 7.82-7.98 (1H, m), 8.42 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.63-8.80 (2H, m).

40

【0356】

参考例 99

7-ピリジン-3-イル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン

参考例98で得た(2'-クロロ-3,4'-ビピリジン-3'-イル)メタノールを原料として参考例13および22~24と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.74 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.86 (2H, s), 4.41 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.40 (1H, m), 7.85 (1H, m), 8.33 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.67 (1H, m), 8.72 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

【0357】

50

参考例 100

[2-([3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]{[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)-2-オキソエチル]カルバミン酸 tert-ブチル

Boc-グリシン(0.31 g)およびトリエチルアミン(0.25 ml)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に、 -10°C においてクロロギ酸イソブチル(0.24 g)のテトラヒドロフラン(5 ml)溶液を加え、 -10°C において30分間攪拌した。反応液に、 -10°C において参考例10で得た[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]{[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン(0.70 g)のテトラヒドロフラン(15 ml)溶液を加え、徐々に室温に昇温し48時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、表題化合物を無色油状物(0.76 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41-1.46 (9H, m), 3.80-3.87 (2H, m), 4.22 (2H $\times$ 1/3, s), 4.38 (2H $\times$ 2/3, s), 4.71 (2H $\times$ 2/3, s), 4.97 (2H $\times$ 1/3, s), 5.37 (1H, m), 6.91-7.15 (5H, m), 7.31 (2H, s), 7.67-7.74 (1H, m), 8.29-8.36 (1H, m).

【0358】

参考例 101

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}グリシンアミド

参考例100で得た[2-([3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]{[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)-2-オキソエチル]カルバミン酸 tert-ブチル(0.73 g)の酢酸エチル(4 ml)溶液に、塩化水素の4規定酢酸エチル溶液(4 ml)を加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣に水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジエチルエーテルから析出させることにより、表題化合物を無色結晶(0.47 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (2H, brs), 3.30-3.46 (2H, m), 4.20 (2H $\times$ 1/3, s), 4.39 (2H $\times$ 2/3, s), 4.69 (2H $\times$ 2/3, s), 5.00 (2H $\times$ 1/3, s), 6.91-7.17 (5H, m), 7.35 (2H, s), 7.67-7.74 (1H, m), 8.29-8.34 (1H, m).

【0359】

参考例 102

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]グリシンアミド

参考例6で得た[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]アミンを原料として参考例100および101と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (2H, brs), 3.20 (2H, m), 4.13 (2H $\times$ 1/3, s), 4.40 (2H $\times$ 2/3, s), 4.70 (2H $\times$ 2/3, s), 5.03 (2H $\times$ 1/3, s), 7.01-7.08 (3H, m), 7.26-7.44 (5H, m), 7.66-7.70 (1H, m), 8.28-8.34 (1H, m).

【0360】

参考例 103

(2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]アミノ}-2-オキソエチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル

参考例6で得た[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]アミンおよびBoc-サルコシンを原料として参考例100と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26-1.46 (9H, m), 2.85 (3H, m), 3.88-4.00 (2H+2H $\times$ 1/3, m), 4.31-4.36 (2H $\times$ 2/3, m), 4.73-4.98 (2H, m), 7.00-7.07 (3H, m), 7.26-7.45 (5H, m), 7.64-7.68 (1H, m), 8.27-8.33 (1H, m).

【0361】

10

20

30

40

50

参考例 104

4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-クロロニコチンアルデヒド

参考例 45 で得た 2-クロロ-4-ヨードニコチンアルデヒドを原料として参考例 52 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.12 (2H, s), 7.06 (2H, m), 7.26-7.30 (3H, m), 7.33-7.47 (5H, m), 8.49 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 10.15 (1H, s).

【0362】

参考例 105

N-({4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-クロロピリジン-3-イル}メチル)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-ヒドロキシアセトアミド

10

参考例 104 で得た 4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-クロロニコチンアルデヒドを原料として参考例 14、7 および 8 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.42 (1H, m), 4.03 ($2\text{H} \times 1/3$, s), 4.03 ($2\text{H} \times 1/3$, s), 4.14 ($2\text{H} \times 2/3$, s), 4.41 ($2\text{H} \times 2/3$, s), 4.61 ($2\text{H} \times 2/3$, s), 4.98-5.10 ($2\text{H} + 2\text{H} \times 1/3$, m), 6.83-7.08 (5H, m), 7.22-7.44 (7H, m), 7.66-7.71 (1H, m), 8.25 ($1\text{H} \times 2/3$, d, $J = 4.8$ Hz), 8.34 ($1\text{H} \times 1/3$, d, $J = 4.2$ Hz).

【0363】

参考例 106

2-クロロ-4-[2-(メチルチオ)フェニル]ニコチンアルデヒド

20

参考例 45 で得た 2-クロロ-4-ヨードニコチンアルデヒドを原料として参考例 52 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.37 (3H, s), 7.10 (1H, dd, $J = 1.2, 7.5$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.43 (1H, m), 8.56 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 10.19 (1H, s).

【0364】

参考例 107

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-({2-クロロ-4-[2-(メチルチオ)フェニル]ピリジン-3-イル}メチル)-2-ヒドロキシアセトアミド

30

参考例 106 で得た 2-クロロ-4-[2-(メチルチオ)フェニル]ニコチンアルデヒドを原料として参考例 14、7 および 8 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.35 ($3\text{H} \times 1/3$, s), 2.40 ($3\text{H} \times 2/3$, s), 3.25 (1H, m), 3.59-4.60 (5H, m), 4.73-5.11 (1H, m), 6.69-6.90 (1H, m), 7.05-7.45 (6H, m), 7.71-7.76 (1H, m), 8.29-8.39 (1H, m).

【0365】

参考例 108

2-クロロ-4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ニコチンアルデヒド

参考例 45 で得た 2-クロロ-4-ヨードニコチンアルデヒドを原料として参考例 52 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.13 (3H, s), 7.24 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.47 (2H, m), 8.03 (2H, m), 8.61 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 10.40 (1H, s).

【0366】

参考例 109

酢酸 2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][(4-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル}-2-クロロピリジン-3-イル)メチル]アミノ}-2-オキソエチル

参考例 46 で得た酢酸 2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][(2-クロロ-4-ヨードピリジン-3-イル)メチル]アミノ}-2-オキソエチル (0.60 g) の 1,2-ジメトキシエタン (15 ml) 混合液に、tert-ブチル N-[2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]カルバメート (0.35 g) と 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、減圧下で 5 分間脱気した。反応系をアルゴンで置換した後、テトラキス(トリフェニルホスフィ

50

ン)パラジウム(0)(0.11 g)を加え、アルゴン雰囲気下で3時間加熱還流した。反応液を冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、表題化合物を非結晶性固体(0.65 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 2.09-2.14 (3H, m), 4.02 (1H $\times$ 3/5, m), 4.22-4.69 (5H, m), 5.00 (1H $\times$ 2/5, m), 5.71 (1H $\times$ 3/5, s), 6.23 (1H $\times$ 2/5, s), 6.81-6.86 (1H, m), 7.05-7.19 (2H, m), 7.35-7.44 (3H, m), 7.69-7.77 (1H, m), 7.86 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.40 (1H, d, J = 4.8 Hz).

【0367】

参考例110

10

[4-(2-クロロ-3-ホルミルピリジン-4-イル)フェニル]カルバミン酸 tert-ブチル

参考例45で得た2-クロロ-4-ヨードニコチンアルデヒド(0.45 g)の1,2-ジメトキシエタン(20 ml)混合液に、4-(N-Boc-アミノ)フェニル硼酸(0.43 g)と2M炭酸ナトリウム水溶液(1.2 ml)を加え、減圧下で5分間脱気した。反応系をアルゴンで置換した後、トリラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.19 g)を加え、アルゴン雰囲気下で60時間加熱還流した。反応液を冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、表題化合物を淡黄色結晶(0.43 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (9H, s), 6.62 (1H, s), 7.24-7.31 (3H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.50 (1H, d, J = 5.1 Hz), 10.16 (1H, s).

20

【0368】

参考例111

酢酸2-([3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]{[2-クロロ-4-(2-ホルミルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)-2-オキソエチル

参考例46で得た酢酸2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][(2-クロロ-4-ヨードピリジン-3-イル)メチル]アミノ}-2-オキソエチルを原料として参考例109と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.07-2.13 (3H, m), 4.20-4.50 (4H, m), 4.60-5.00 (2H, m), 7.02 (1H, m), 7.03 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.42 (2H, s), 7.55-8.00 (4H, m), 8.39 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.80 (1H, s).

30

【0369】

参考例112

4-アゼパン-1-イル-2-クロロニコチンアルデヒド

参考例45で得た2-クロロ-4-ヨードニコチンアルデヒドを原料として参考例123と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58 (4H, m), 1.83 (4H, m), 3.29 (4H, m), 6.74 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.95 (1H, d, J = 6.3 Hz), 10.39 (1H, s).

【0370】

参考例113

40

2-クロロ-4-(2-メチルフェニル)ニコチンアルデヒド

2-クロロ-4-(2-メチルフェニル)ニコチン酸を原料として参考例1および13と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.08 (3H, s), 7.02-7.07 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.24-7.41 (3H, m), 8.55 (1H, d, J = 4.8 Hz), 10.17 (1H, s).

【0371】

参考例114

7-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン

参考例94で得た4-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-クロロニコチンアルデヒドを原

50

料として参考例 2 2～2 4 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.74 (2H, m), 2.82 (2H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 4.23 (1H, m), 4.36 (1H, m), 5.02 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.03-7.15 (3H, m), 7.20-7.41 (6H, m), 8.26 (1H, d, $J = 4.9$ Hz).

【0 3 7 2】

参考例 1 1 5

(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル メタンスルホネート

参考例 1 で得た(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メタノールを原料として参考例 3 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.02 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.26 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.37-7.40 (2H, m), 7.49-7.53 (3H, m), 8.46 (1H, d, $J = 4.9$ Hz). 10

【0 3 7 3】

参考例 1 1 6

[(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]アミン

参考例 1 1 5 で得た(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル メタンスルホネート(1.50 g)およびアジ化ナトリウム(0.67 g) のジメチルホルムアミド(20 ml)溶液を、60 °Cにおいて2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、3-(アジドメチル)-2-クロロ-4-フェニルピリジンを無色結晶(1.23 g)として得た。

上記で得た3-(アジドメチル)-2-クロロ-4-フェニルピリジン(1.23 g)およびリチウムアルミニウムヒドリド(0.39 g) のジエチルエーテル(100 ml)懸濁液を、0 °Cにおいて4時間攪拌した。水を加えて反応混合物をクエンチし、1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、表題化合物を淡黄色固体(0.95 g)として得た。 20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (2H, s), 3.86 (2H, s), 7.14 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.36-7.39 (2H, m), 7.44-7.48 (3H, m), 8.54 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

【0 3 7 4】

参考例 1 1 7

[(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル][2-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミン 30

参考例 1 1 6 で得た[(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]アミン(0.35 g)のメタノール(20 ml)に溶液に、2-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (0.37 g)および酢酸(1.0 ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.22 g)を加え、室温でさらに1時間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することにより、表題化合物を無色油状物(0.43 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.07 (1H, s), 3.68 (2H, s), 3.76 (2H, s), 3.81 (3H, s), 6.79 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.03-7.08 (2H, m), 7.16 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.41-7.48 (5H, m), 8.31 (1H, d, $J = 5.0$ Hz). 40

【0 3 7 5】

参考例 1 1 8

[(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]{2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]ベンジル}アミン

参考例 1 1 6 で得た[(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]アミンおよび2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]ベンズアルデヒドを原料として参考例 1 1 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.02 (1H, s), 3.76 (2H, s), 3.78 (2H, s), 3.92 (3H, s), 6.99 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.25 (1H, m), 7.31-7.44 (6H, m), 8. 50

32 (1H, d, J= 5.0 Hz).

【0376】

参考例 119

酢酸 2-{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][(2'-クロロ-3,4'-ビピリジン-3'-イル)メチル]アミノ}-2-オキソエチル

参考例 46 で得た酢酸 2-{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][(2-クロロ-4-ヨードピリジン-3-イル)メチル]アミノ}-2-オキソエチルを原料として参考例 109 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.17 (3H, m), 4.33 (2H, m), 4.42-4.96 (4H, m), 7.08 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.32-7.76 (5H, m), 8.36-8.42 (2H, m), 8.69 (1H, m). 10

【0377】

参考例 120

酢酸 2-{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][(2'-クロロ-2,4'-ビピリジン-3'-イル)メチル]アミノ}-2-オキソエチル

参考例 46 で得た酢酸 2-{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][(2-クロロ-4-ヨードピリジン-3-イル)メチル]アミノ}-2-オキソエチル (0.58 g) の 1,2-ジメトキシエタン (15 ml) 混合液に、トリメチル(2-ピリジル)スズ (1.60 g) を加え、減圧下で 5 分間脱気した。反応系をアルゴンで置換した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.11 g) を加え、アルゴン雰囲気下で 32 時間加熱還流した。反応液を冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、表題化合物を非結晶性固体 (0.16 g) として得た。 20

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.04-2.21 (3H, m), 4.51-5.05 (6H, m), 7.13-7.15 (2H, m), 7.35-7.79 (5H, m), 8.30-8.66 (2H, m).

【0378】

参考例 121

酢酸 2-([3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]{[2-クロロ-4-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)-2-オキソエチル

参考例 46 で得た酢酸 2-{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][(2-クロロ-4-ヨードピリジン-3-イル)メチル]アミノ}-2-オキソエチルおよび 2-トリブチルスタニルチアゾールを原料として参考例 120 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。 30

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.04-2.26 (3H, m), 4.54-4.64 (2H+2H×1/6, m), 5.15 (2H×5/6, s), 5.27-5.35 (2H, m), 7.23-8.30 (7H, m).

【0379】

参考例 122

酢酸 2-({[4-[2-(アミノカルボニル)フェニル]-2-クロロピリジン-3-イル]メチル}[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)-2-オキソエチル

参考例 46 で得た酢酸 2-{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][(2-クロロ-4-ヨードピリジン-3-イル)メチル]アミノ}-2-オキソエチルおよび 2-シアノフェニルボロン酸を原料として参考例 109 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。 40

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.04-2.14 (3H, m), 4.20-5.00 (6H, m), 5.47 (1H, m), 6.00-6.60 (1H, m), 6.90-7.70 (8H, m), 8.34 (1H, m).

【0380】

参考例 123

2-クロロ-4-ピペリジン-1-イルニコチンアルデヒド

参考例 45 で得た 2-クロロ-4-ヨードニコチンアルデヒド (0.50 g) のエタノール (15 ml) 溶液に、ピペリジン (0.20 g) とトリエチルアミン (0.39 g) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を冷却後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、表題化合物を淡黄色油 50

状物 (0.30 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69-1.78 (6H, m), 3.27 (4H, m), 6.77 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 10.31 (1H, s).

【0381】

参考例 124

2-クロロ-4-モルホリン-4-イルニコチンアルデヒド

参考例 45 で得た 2-クロロ-4-ヨードニコチンアルデヒドを原料として参考例 123 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.28 (4H, t, $J = 4.7$ Hz), 3.91 (4H, t, $J = 4.7$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 10.39 (1H, s).

10

【0382】

参考例 125

2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルニコチンアルデヒド

参考例 45 で得た 2-クロロ-4-ヨードニコチンアルデヒドを原料として参考例 123 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.01 (4H, m), 3.21 (4H, m), 6.60 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 10.44 (1H, s).

【0383】

実施例 1

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-フェニル-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン 20

参考例 8 で得た N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]-2-ヒドロキシアセトアミド (210 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に水素化ナトリウム (35 mg) を加え、5 時間加熱還流した。反応液を冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより、表題化合物を無色結晶 (75 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.43 (2H, s), 4.61 (2H, s), 4.99 (2H, s), 6.96-7.01 (3H, m), 7.31-7.46 (5H, m), 7.74 (1H, s), 8.29 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

30

【0384】

実施例 2

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-フェニル-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]チアゼピン-3(2H)-オン

参考例 9 で得た N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-クロロ-N-[(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]アセトアミド (280 mg) のエタノール (10 ml) 溶液にチオ尿素 (82 mg) を加え、5 時間加熱還流した。反応液に炭酸カリウム (230 mg) を加え、さらに 12 時間加熱還流した。反応液を冷却後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより、表題化合物を無色結晶 (140 mg) として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.05 (2H, s), 4.39 (2H, s), 4.43 (2H, s), 6.85 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.04-7.09 (2H, m), 7.20 (2H, s), 7.40-7.52 (3H, m), 7.70 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J = 4.9$ Hz).

【0385】

実施例 3

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 12 で得た N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2-クロロ-4-(4-フ

50

ルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2-ヒドロキシアセトアミド(510 mg)を用い、実施例 1 と同様にして、表題化合物を無色結晶(246 mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.43 (2H, s), 4.64 (2H, s), 4.99 (2H, s), 6.91-7.09 (5H, m), 7.40 (2H, s), 7.76 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 5.1 Hz).

【0386】

実施例 4

4-{1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-6-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 16 で得た N-{1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-N-{[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2-ヒドロキシアセトアミド(150 mg)を用い、実施例 1 と同様にして、表題化合物を無色結晶(47 mg)として得た。 10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, d, J = 7.0 Hz), 4.03-4.42 (2H, m), 4.94-5.07 (2H, m), 6.00 (1H, q, J = 7.0 Hz), 6.86 (1H, d, J = 5.0 Hz), 6.87-6.92 (2H, m), 7.02-7.09 (2H, m), 7.38 (2H, s), 7.73 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 5.1 Hz).

【0387】

実施例 5

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8-メチル-6-フェニル-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 20 で得た N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[(2-クロロ-6-メチル-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]-2-ヒドロキシアセトアミド(300 mg)を用い、実施例 1 と同様にして、表題化合物を無色結晶(21 mg)として得た。 20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.51 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.60 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.83 (1H, s), 6.92-6.98 (2H, m), 7.28-7.43 (3H, m), 7.37 (2H, s), 7.74 (1H, s).

【0388】

実施例 6

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(4-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

工程 1

参考例 10 で得た [3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]{[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン(0.60 g)のジクロロメタン(20 ml)溶液にトリエチルアミン(0.14 g)を加え、さらに2-アセトキシイソブチルクロリド(1.07 g)のジクロロメタン(10 ml)溶液を滴下し、室温で8時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製して酢酸 2-([3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]{[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)-1,1-ジメチル-2-オキソエチルを無色結晶(0.37 g)として得た。 30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.59 (3H, s), 1.65 (3H, s), 2.04 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.99 (2H, s), 6.70-6.90 (4H, m), 7.00 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.20-7.30 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 5.0 Hz). 40

【0389】

工程 2

工程1で得た化合物(0.29 g)のエタノール(3 ml)/テトラヒドロフラン(2 ml)混合溶液に、4N水酸化ナトリウム水溶液(1.25 ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮して得られた残留物に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチルから結晶化させることにより、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミドを無色結晶(0.18 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (6H, s), 2.86 (1H, s), 4.60 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.90-6 50

.95 (3H, m), 7.05 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.22-7.27 (3H, m), 7.69 (1H, s), 8.35 (1H, d, J = 5.0 Hz).

【0390】

工程 3

工程 2 で得た化合物 (0.20 g) を用い、実施例 1 と同様の方法で表題化合物を無色結晶 (0.06 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.76 (6H, s), 4.44 (2H, s), 4.60 (2H, s), 6.89-7.17 (5H, m), 7.35 (2H, s), 7.74 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 4.9 Hz).

【0391】

実施例 7

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(3-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

工程 1

参考例 17 で得た [2-クロロ-4-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メタノール (1.41 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に塩化チオニル (1.42 g) を加え、2 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮して得られた残留物のジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に、3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミン (1.44 g) および炭酸カリウム (1.64 g) を加え、110°C で 12 時間攪拌した。反応溶液を冷却後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することにより、[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]{[2-クロロ-4-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミンを無色油状物 (0.68 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.93 (1H, brs), 3.79 (2H, s), 3.86 (2H, s), 7.04-7.44 (5H, m), 7.75 (3H, s), 8.35 (1H, d, J = 5.0 Hz).

【0392】

工程 2

工程 1 で得た [3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]{[2-クロロ-4-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン (0.68 g) のジクロロメタン (35 ml) 溶液に、アセトキシアセチルクロリド (0.26 g) およびトリエチルアミン (0.19 g) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 規定の水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、酢酸エチルから再結晶することにより、酢酸 2-([3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]{[2-クロロ-4-(3-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]メチル}アミノ)-2-オキソエチルを白色粉末 (0.79 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.93-2.18 (3H, m), 4.11-4.40 (2H, m), 4.60 (1H, s), 4.64-4.88 (2H, m), 4.99 (1H, s), 6.89-7.67 (7H, m), 7.71-7.94 (1H, m), 8.35 (1H, d, J = 4.7 Hz).

【0393】

工程 3

工程 2 で得た酢酸 2-([3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]{[2-クロロ-4-(3-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]メチル}アミノ)-2-オキソエチル (0.45 g) のテトラヒドロフラン (3 ml)-エタノール (5 ml) 溶液に 4 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、酢酸エチルから再結晶することにより、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2-クロロ-4-(3-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]メチル}-2-ヒドロキシアセトアミドを白色粉末 (0.27 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.40 (1H, brs), 3.95-4.18 (2.6H, m), 4.44 (1.3H, s), 4.58 (1.3H, s), 5.02 (0.8H, s), 6.63-6.75 (1H, m), 6.80 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.95-7.48 (5

10

20

30

40

50

H, m), 7.69 (0.6H, s), 7.76 (0.4H, s), 8.32 (0.6H, d, J = 4.8 Hz), 8.39 (0.4H, d, J = 4.6 Hz).

【0394】

工程 4

工程 3 で得た N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2-クロロ-4-(3-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]メチル}-2-ヒドロキシアセトアミド (0.27 g) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% in oil) (0.06 g) を加え、6 時間加熱還流した。反応液を冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、酢酸エチルから再結晶することにより、表題化合物を白色粉末 (0.15 g) として得た。 10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.43 (2H, s), 4.65 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.61-6.78 (2H, m), 6.95 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.04-7.16 (1H, m), 7.22-7.44 (3H, m), 7.76 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 5.1 Hz).

【0395】

実施例 8

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロピリド [3,2-f] [1,4] オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 35 で得た N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{1-[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]エチル}-2-ヒドロキシアセトアミドを用い、実施例 1 と同様にして、表題化合物を得た。 20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75 (3H, d, J = 6.8 Hz), 3.97 (1H, d, J = 15.1 Hz), 4.33 (1H, q, J = 6.8 Hz), 4.71 (1H, d, J = 17.2 Hz), 5.05 (1H, d, J = 17.2 Hz), 5.41 (1H, d, J = 15.1 Hz), 6.78 (2H, m), 6.88 (2H, m), 6.95 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.42 (2H, s), 7.75 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 5.0 Hz).

【0396】

実施例 9

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(4-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロピリド [3,2-f] [1,4] オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 29 で得た N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2-クロロ-4-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2-ヒドロキシアセトアミドを用い、実施例 1 と同様にして、表題化合物を得た。 30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.43 (2H, s), 4.64 (2H, s), 4.99 (2H, s), 6.88-6.93 (3H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.41 (2H, s), 7.76 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 5.0 Hz).

【0397】

実施例 10

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(4-メチルフェニル)-4,5-ジヒドロピリド [3,2-f] [1,4] オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 31 で得た N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2-クロロ-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2-ヒドロキシアセトアミドを用い、実施例 1 と同様にして、表題化合物を得た。 40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.61 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.96 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.38 (2H, s), 7.74 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 5.0 Hz).

【0398】

実施例 11

6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロ-7H-ピリド [3,2-c] アゼピン-7-オン

工程 1

参考例 10 で得た [3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]{[2-クロロ-4-(4-フルオロ 50

フェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン(0.60 g)のジクロロメタン(30 ml)溶液に、アクリロイルクロリド(0.54 g)およびトリエチルアミン(0.25 g)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定の水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、酢酸エチルから再結晶することにより、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アクリルアミドを白色粉末(0.40 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.39 (2H, brs), 4.94 (2H, brs), 5.65-5.72 (1H, m), 6.20-6.55 (2H, m), 6.90-7.20 (5H, m), 7.33 (2H, brs), 7.69 (1H, brs), 8.30 (1H, d, $J = 4.7$ Hz).

10

【0399】

工程 2

工程 1 で得た N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アクリルアミド(0.3 g)のプロピオニトリル(7 ml)溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.06 g)と N-エチルジイソプロピルアミン(0.15 ml)を加え、120°C で4時間攪拌した。反応液を冷却後、飽和食塩水を加え、酢酸エチル-ジエチルエーテル混合溶液(2:1)で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することにより、表題化合物を白色粉末(0.04 g)として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.24 (2H, s), 4.47 (2H, brs), 6.72 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 7.03-7.22 (7H, m), 7.42 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 7.75 (1H, s), 8.67 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

【0400】

実施例 1 2

6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-(4-フルオロフェニル)-5,6,8,9-テトラヒドロ-7H-ピリド[3,2-c]アゼピン-7-オン

実施例 1 1 で得た 6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロ-7H-ピリド[3,2-c]アゼピン-7-オン(0.10 g)のエタノール(10 ml)溶液に、10%パラジウム炭素(0.15 g)とギ酸アンモニウム(0.27 g)を加え、3時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈し、ろ過した。ろ液を10%水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することにより、表題化合物を無色非晶性固体(0.07 g)として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.11(2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.40 (2H, s), 4.50 (2H, s), 6.88-6.94 (3H, m), 7.04-7.13 (3H, m), 7.71 (1H, s), 8.47 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

【0401】

実施例 1 3

6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロピリミド[5,4-f]オキサゼピン-7(8H)-オン

40

参考例 8 9 で得た 5-([3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}メチル)-6-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オール(0.20 g)のジクロロエタン(30 ml)に、トリエチルアミン(0.046 g)およびプロモアセチルクロリド(0.071 g)を加え、室温で7時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製して白色固体を得た。この固体をジイソプロピルエーテルから再結晶させることにより、表題化合物を白色粉末(0.041 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.54 (2H, s), 4.62 (2H, s), 5.15 (2H, s), 7.06-7.18 (4H, m), 7.33 (2H, s), 7.74 (1H, s), 8.75 (1H, s).

【0402】

50

実施例 1 4

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(2-フルオロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン

参考例 2 4 で得た 6-(2-フルオロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン (170 mg)、3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド (280 mg) および炭酸カリウム (97 mg) のジメチルホルムアミド (10 ml) 懸濁液を、80℃で5時間加熱撹拌した。反応液を冷却後、水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、ヘキサンから再結晶することにより、表題化合物を無色結晶 (190 mg) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.12 (2H, t, J= 4.6Hz), 3.43-3.75 (4H, m), 4.16-4.44 (2H, m), 6.82-7.02 (4H, m), 7.13-7.29 (1H, m), 7.61 (2H, s), 7.66 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 5.0Hz).

【0403】

実施例 1 5

4-{1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-6-(2-フルオロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン

参考例 2 4 で得た 6-(2-フルオロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン (250 mg)、炭酸カリウム (0.14 g) およびヨウ化カリウム (68 mg) のジメチルホルムアミド (20 ml) 懸濁液に、メタンスルホン酸 1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル (0.52 g) を加え、80℃で5時間撹拌した。反応溶液を冷却後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、ジイソプロピルエーテルおよびヘキサンから再結晶することにより、表題化合物を無色結晶 (140 mg) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.12-1.36 (3H, m), 2.88-3.92 (5H, m), 4.18-4.53 (2H, m), 6.85 (1H, d, J= 5.0 Hz), 6.87-7.08 (3H, m), 7.19-7.29 (1H, m), 7.59 (2H, brs), 7.62 (1H, s), 8.18 (1H, d, J= 5.0 Hz).

【0404】

実施例 1 6

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(2-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 2 7 で得た N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2-ヒドロキシアセトアミド (280 mg) を用い、実施例 1 と同様にして表題化合物を無色結晶 (170 mg) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.95-5.28 (6H, m), 6.84-6.93 (1H, m), 6.94 (1H, d, J= 5.0 Hz), 7.03-7.18 (2H, m), 7.37-7.50 (1H, m), 7.38 (2H, s), 7.74 (1H, s), 8.31 (1H, d, J= 5.0 Hz).

【0405】

実施例 1 7

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 3 7 で得た N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2-クロロ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2-ヒドロキシアセトアミドを用い、実施例 1 と同様にして、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.28 (2H, s), 4.66 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.90-6.96 (3H, m), 7.34-7.44 (3H, m), 7.74 (1H, s), 8.33 (1H, d, J= 5.0 Hz).

【0406】

実施例 1 8

4-{1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-6-(2-フルオロフェニル)-4,5-ジ

10

20

30

40

50

ヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 59 で得た N-{1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-N-{[2-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2-ヒドロキシアセトアミド (510 mg) を用い、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色結晶 (346 mg) とし

て得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.04-1.52 (3H, m), 3.59-3.98 (1H, m), 4.20-5.31 (3H, m), 5.87-6.10 (1H, br), 6.41-7.87 (8H, m), 8.15-8.39 (1H, br).

【0407】

実施例 19

5-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-7-(2-フルオロフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン 10

参考例 62 で得た 7-(2-フルオロフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン (260 mg) および 3,5-(ビストリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロリド (410 mg) のアセトニトリル (10 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.19 ml) を加えて室温で 6 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、ジイソプロピルエーテルおよびヘキサンから再結晶することにより、表題化合物を無色結晶 (414 mg) とし得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.95-2.06 (2H, m), 3.48-3.87 (2H, br), 4.32 (2H, s), 4.46 (2H, t, J = 6.2 Hz), 7.10 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.13-7.59 (4H, m), 7.80 (2H, s), 8.00 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 5.1 Hz). 20

【0408】

実施例 20

6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8-(2-フルオロフェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリド[2,3-b][1,5]オキサゾニン

参考例 65 で得た 8-(2-フルオロフェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリド[2,3-b][1,5]オキサゾニン (190 mg) を用い、実施例 14 と同様の操作をすることにより、表題化合物を淡黄色結晶 (151 mg) とし得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.46-1.84 (4H, m), 3.13-3.35 (2H, br), 3.57 (2H, s), 3.41-4.05 (2H, br), 4.45-4.88 (2H, br), 6.61-6.81 (2H, m), 6.90-7.07 (2H, m), 7.14-7.36 (3H, m), 7.63 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 5.1 Hz). 30

【0409】

実施例 21

6-{1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-8-(2-フルオロフェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリド[2,3-b][1,5]オキサゾニン

参考例 65 で得た 8-(2-フルオロフェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロピリド[2,3-b][1,5]オキサゾニン (200 mg) を用い、実施例 15 と同様の操作をすることにより、表題化合物を淡黄色結晶 (45 mg) とし得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.94-1.27 (3H, br), 1.48-1.93 (4H, m), 3.02-3.88 (5H, m), 4.40-5.01 (2H, br), 6.61-6.83 (1H, br), 6.91-7.15 (2H, m), 7.18-7.41 (4H, m), 7.64 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 5.1 Hz). 40

【0410】

実施例 22

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン

参考例 38 で得た 6-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン (0.43 g)、ヨウ化カリウム (0.14 g) および炭酸カリウム (0.24 g) のジメチルホルムアミド (25 ml) 溶液に 3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド (0.78 g) を加え、80℃で 15 時間攪拌した。得られた反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し 50

た。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶することにより表題化合物を無色結晶(99 mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.18 (2H, m), 3.60 (2H, s), 3.63 (2H, s), 4.32 (2H, m), 6.71 (2H, m), 6.90 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.16 (1H, m), 7.62 (2H, s), 7.65 (1H, s), 8.23 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

【0411】

実施例 2 3

4-{1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-6-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン 二塩酸塩

10

参考例 3 8 で得た 6-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン(234 mg)、ヨウ化カリウム(140 mg)および炭酸カリウム(698 mg)のジメチルホルムアミド(10 ml)混合液にメタンスルホン酸 1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチルエステル(1.84 g)を加え、80°Cで24時間加熱攪拌した。得られた反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製した後、得られた表題化合物のフリー塩基体を酢酸エチル(2 ml)に溶かし、塩化水素の4規定酢酸エチル溶液(2 ml)を加えた。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をメタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶することにより表題化合物を無色結晶(44 mg)として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.52 (3H, brs), 3.55 (2H, m), 4.00-4.90 (5H, m), 6.98-7.44 (5H, m), 8.03-8.30 (4H, m), 11.90 (1H, brs).

【0412】

実施例 2 4

4-{1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-6-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン

参考例 3 8 で得た 6-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン(1.04 g)、ヨウ化カリウム(268 mg)および炭酸カリウム(555 mg)のジメチルホルムアミド(50 ml)混合液にメタンスルホン酸 1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチルエステル(2.17 g)を加え、80°Cで9時間加熱攪拌した。得られた反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶することにより表題化合物を無色結晶(564 mg)として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.09 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.51 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 3.62 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 3.77 (1H, q, $J = 6.7$ Hz), 4.34 (2H, m), 6.72-6.81 (2H, m), 6.88 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.20 (1H, m), 7.61 (3H, m), 8.20 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

【0413】

実施例 2 5

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

40

参考例 4 0 で得た N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2-ヒドロキシアセトアミドを用い、実施例 1 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.08 (1H, m), 4.42 (1H, m), 4.60 (1H, m), 4.90-4.95 (2H, m), 5.10 (1H, m), 6.83-6.90 (4H, m), 7.41 (2H, s), 7.75 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

【0414】

実施例 2 6

50

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(2-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 6 9 で得た N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2-クロロ-4-(2-クロロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2-ヒドロキシアセトアミド (450 mg) を用い、実施例 1 と同様の操作をすることにより、表題化合物を無色結晶 (249 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.95 (1H, d, J = 15.8Hz), 4.43 (2H, dd, J = 15.4, 27.4Hz), 4.86 (1H, d, J = 15.2Hz), 5.01 (2H, dd, J = 15.4, 42.8Hz), 6.83 (1H, dd, J = 1.6, 6.0Hz), 6.90 (1H, d, J = 5.0Hz), 7.16-7.51 (3H, m), 7.39 (2H, s), 7.75 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 5.0Hz).

【0 4 1 5】

10

実施例 2 7

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(2-クロロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン

参考例 7 2 で得た 6-(2-クロロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン (140 mg) を用い、実施例 1 4 と同様の操作をすることにより、表題化合物を無色結晶 (93 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.00-3.22 (2H, m), 3.33-3.73 (4H, m), 4.15-4.48 (2H, m), 6.84 (1H, d, J = 5.0Hz), 6.85-6.95 (1H, m), 6.98-7.34 (3H, m), 7.60 (2H, s), 7.67 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 5.0Hz).

【0 4 1 6】

20

実施例 2 8

4-{1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-6-(2-クロロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン

参考例 7 2 で得た 6-(2-クロロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン (230 mg) を用い、実施例 1 5 と同様の操作をすることにより、表題化合物を無色結晶 (113 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18-1.27 (3H, m), 2.80-3.46 (3H, m), 3.50-3.90 (2H, m), 4.12-4.52 (2H, m), 6.71-6.95 (2H, m), 6.98-7.37 (3H, m), 7.50-7.72 (3H, m), 8.09-8.28 (1H, m).

【0 4 1 7】

30

実施例 2 9

6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8-フェニル-3,4,6,7-テトラヒドロピリド[2,3-b][1,5]オキサゾニン-5(2H)-オン

参考例 4 2 で得た N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]-4-ヒドロキシブタンアミドを用い、実施例 1 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.43 (2H, m), 2.60 (1H, brs), 3.33 (2H, brs), 3.90 (1H, brs), 4.40 (2H, brs), 5.00 (2H, brs), 7.04-7.06 (3H, m), 7.27-7.30 (2H, m), 7.44-7.46 (3H, m), 7.62 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 5.1 Hz).

【0 4 1 8】

40

実施例 3 0

6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8-(4-フルオロフェニル)-3,4,6,7-テトラヒドロピリド[2,3-b][1,5]オキサゾニン-5(2H)-オン

参考例 4 4 で得た N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-4-ヒドロキシブタンアミドを用い、実施例 1 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.35 (2H, m), 2.55 (1H, brs), 3.33 (2H, brs), 3.90 (1H, brs), 4.45 (2H, brs), 5.00 (2H, brs), 7.01 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.10-7.18 (4H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.65 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 5.1 Hz).

【0 4 1 9】

50

実施例 3 1

{4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3-イル}メタノール

参考例 7 5 で得た (6-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3-イル)メタノール (110 mg) を用い、実施例 1 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色結晶 (136 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.18-2.34 (1H, m), 3.19-3.38 (1H, m), 3.55-3.97 (5H, m), 4.24 (1H, d, J = 16.7 Hz), 4.42-4.59 (2H, m), 6.91 (1H, d, J = 5.0 Hz), 6.91-7.07 (2H, m), 7.18-7.39 (3H, m), 7.47 (2H, s), 7.66 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 5.0 Hz).

【0 4 2 0】

10

実施例 3 2

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 4 7 で得た 4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-クロロ-4,5-ジヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン (0.26 g) のトルエン (10 ml)、エタノール (5 ml) および水 (5 ml) の混合液に、4-フルオロフェニルボロン酸 (0.12 g) と炭酸カリウム (0.21 g) を加え、減圧下で 20 分間脱気した。反応系をアルゴンで置換した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.035 g) を加え、アルゴン雰囲気下で 2 時間加熱還流した。反応液を冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することにより、表題化合物を無色非結晶性固体 (0.10 g) として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.51 (2H, s), 4.62 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.02-7.10 (4H, m), 7.35 (2H, s), 7.74 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 5.5 Hz).

【0 4 2 1】

実施例 3 3

6-フェニル-4-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 7 8 で得た N-[(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]-2-ヒドロキシ-N-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アセトアミド (520 mg) を用い、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色結晶 (430 mg) として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.41 (2H, s), 4.53 (2H, s), 4.96 (2H, s), 6.79 (1H, brs), 6.85-7.53 (9H, m), 8.26 (1H, d, J = 5.1 Hz).

【0 4 2 2】

実施例 3 4

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(2-メトキシフェニル)-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 4 9 で得た N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2-クロロ-4-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2-ヒドロキシアセトアミドを用い、実施例 1 と同様にして、表題化合物を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.70 (3H, s), 3.89 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.39 (1H, d, J = 15.0 Hz), 4.59 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.69 (1H, d, J = 15.0 Hz), 4.84 (1H, d, J = 15.4 Hz), 5.15 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 1.7, 7.6 Hz), 6.89-6.96 (3H, m), 7.34 (2H, s), 7.40 (1H, m), 7.73 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 5.0 Hz).

【0 4 2 3】

実施例 3 5

5-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-7-(2-メトキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン

参考例 5 0 で得た 7-(2-メトキシフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン (363 mg) およびトリエチルアミン (275 mg) のテトラヒドロフラン (15 ml

50

)溶液に、3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロリド(553 mg)を加え、室温で5時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶することにより表題化合物を無色結晶(362 mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.98 (2H, m), 3.48 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.76 (1H, m), 4.24 (2H, s), 4.42 (2H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.10 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.82 (2H, s), 7.99 (1H, s), 8.32 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

【0424】

10

実施例36

4-{1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン

参考例51で得た6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピンを用い、実施例24と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, m), 2.95-3.30 (2H, m), 3.43 (1H, m), 3.58-3.85 (2H, m), 4.25-4.50 (2H, m), 6.72 (2H, m), 6.81 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 6.86 (1H, m), 7.60 (2H, s), 7.65 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

【0425】

実施例37

20

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(3-チエニル)-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例53で得たN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2-クロロ-4-(3-チエニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2-ヒドロキシアセトアミドを用い、実施例1と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.51 (2H, s), 4.66 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.78 (1H, dd, $J = 1.2, 4.9$ Hz), 6.99-7.02 (2H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 2.9, 4.9$ Hz), 7.44 (2H, s), 7.75 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J = 4.9$ Hz).

【0426】

実施例38

30

5-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-7-(3-チエニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン

参考例54で得た7-(3-チエニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシンを用い、実施例35と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.92 (2H, m), 3.66 (2H, t, $J = 3.8$ Hz), 4.40 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.51 (2H, s), 7.14 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.48 (1H, m), 7.96 (2H, s), 8.04 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J = 4.9$ Hz).

【0427】

実施例39

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(3-フリル)-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン 40

参考例56で得たN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2-クロロ-4-(3-フリル)ピリジン-3-イル]メチル}-2-ヒドロキシアセトアミドを用い、実施例1と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.59 (2H, s), 4.72 (2H, s), 4.97 (2H, s), 6.17 (1H, dd, $J = 0.9, 1.7$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.23 (1H, m), 7.43 (1H, m), 7.49 (2H, s), 7.76 (1H, s), 8.24 (1H, d, $J = 5.1$ Hz).

【0428】

実施例40

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-メチル-6-フェニル-2,3,4,5-テトラヒド 50

ロピリド [3,2-f][1,4]オキサゼピン

参考例 8 1 で得た 3-メチル-6-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド [3,2-f][1,4]オキサゼピン (180 mg) を用い、実施例 1 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色結晶 (148 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (3H, d, $J = 6.7\text{Hz}$), 3.18-3.38 (1H, m), 3.57 (1H, d, $J = 16.3\text{Hz}$), 3.75 (2H, dd, $J = 14.7, 35.2\text{Hz}$), 4.11 (1H, d, $J = 16.2\text{Hz}$), 4.20-4.42 (2H, m), 6.87 (1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$), 6.95-7.00 (2H, m), 7.12-7.33 (3H, m), 7.54 (2H, s), 7.64 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$).

【0429】

実施例 4 1

10

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-メチル-6-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド [3,2-f][1,4]オキサゼピン

参考例 8 1 で得た 3-メチル-6-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド [3,2-f][1,4]オキサゼピン (120 mg) および 3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (180 mg) を用い、実施例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色結晶 (195 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15-1.41 (3H, m), 3.96-4.70 (4H, m), 5.01-5.32 (1H, m), 6.70-8.01 (9H, m), 8.11-8.29 (1H, m).

【0430】

実施例 4 2

20

4-{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-3-メチル-6-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド [3,2-f][1,4]オキサゼピン

参考例 8 1 で得た 3-メチル-6-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド [3,2-f][1,4]オキサゼピン (120 mg) を用い、実施例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色結晶 (229 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, d, $J = 6.5\text{Hz}$), 4.06-4.83 (5H, m), 6.84 (1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$), 7.20-7.36 (2H, m), 7.41-7.61 (3H, m), 7.76-7.97 (4H, m).

【0431】

実施例 4 3

4-{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-3,3-ジメチル-6-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド [3,2-f][1,4]オキサゼピン 30

参考例 8 4 で得た 3,3-ジメチル-6-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド [3,2-f][1,4]オキサゼピン (125 mg) および 3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロリド (200 mg) のアセトニトリル (8 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.09 ml) を加えて室温で 18 時間攪拌した。反応液に、3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロリド (185 mg)、トリエチルアミン (0.09 ml) およびアセトニトリル (2 ml) を追加し、60℃で 4 時間、さらに 70℃で 2 時間攪拌した。反応液を冷却後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、ジイソプロピルエーテルおよびヘキサンから再結晶することにより、表題化合物を無色結晶 (140 mg) として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56 (3H, s), 1.57 (3H, s), 4.28 (2H, brs), 4.88 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$), 7.14-7.36 (2H, m), 7.42-7.60 (3H, m), 7.73 (2H, s), 7.90 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$).

【0432】

実施例 4 4

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-4,5-ジヒドロピリド [3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 9 1 で得た N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-({2-クロロ-4-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]ピリジン-3-イル}メチル)-2-ヒドロキシアセトアミドを用い、実 50

実施例 1 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.00 (6H, s), 4.52 (2H, s), 4.65 (2H, s), 4.97 (2H, s), 6.63 (2H, m), 6.88 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.43 (2H, s), 7.73 (1H, s), 8.21 (1H, d, $J=5.1$ Hz).

【0433】

実施例 4 5

6-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 9 3 で得た N-({4-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-クロロピリジン-3-イル}メチル)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-ヒドロキシアセトアミドを用い、
実施例 1 と同様にして、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.32 (2H, s), 4.55 (2H, s), 4.97 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 6.64 (1H, m), 6.96 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 7.01 (1H, m), 7.22-7.40 (8H, m), 7.72 (1H, s), 8.27 (1H, d, $J=5.0$ Hz).

【0434】

実施例 4 6

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(3-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

実施例 4 5 で得た 6-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン (0.32 g) のメタノール (20 ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (0.04 g) を加え、水素雰囲気下において室温で 9 時間攪拌した。パラジウム炭素をろ別した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶することにより表題化合物を無色結晶 (0.27 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.43 (2H, s), 4.67 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.42 (1H, d), 6.57 (1H, s), 6.90 (1H, m), 6.98 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 7.16 (1H, m), 7.45 (2H, s), 7.75 (1H, s), 8.24 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 9.03 (1H, s).

【0435】

実施例 4 7

(3-{4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-6-イル}フェノキシ)酢酸 tert-ブチル

実施例 4 6 で得た 4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(3-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン (0.20 g) および炭酸カリウム (0.11 g) のジメチルホルムアミド (8 ml) 混合液に、ブromo酢酸 tert-ブチル (0.25 g) を加え、室温で 8 時間攪拌した。得られた反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶することにより表題化合物を無色結晶 (0.21 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 4.41 (2H, s), 4.52 (2H, s), 4.64 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.57 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 6.63 (1H, m), 6.88 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.26 (1H, m), 7.42 (2H, s), 7.74 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J=5.1$ Hz).

【0436】

実施例 4 8

(3-{4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-6-イル}フェノキシ)酢酸 0.5トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 7 で得た (3-{4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-6-イル}フェノキシ)酢酸 tert-ブチル (0.15 g) を、トリフルオロ酢酸 (6 ml) に溶かし、0°C で 2 時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去し、得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルより再結晶することにより表題化合物を無色結晶 (0.13 g) として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 4.54 (2H, s), 4.64 (2H, s), 4.66 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.43 (1H, d, J= 7.5 Hz), 6.60 (1H, s), 6.85 (1H, d, J= 4.9 Hz), 6.92 (1H, m), 7.22 (1H, s), 7.52 (2H, s), 7.94 (1H, s), 8.13 (1H, d, J= 4.9 Hz), 13.00 (1H, brs).

【0437】

実施例 49

6-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 95 で得た N-({4-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-クロロピリジン-3-イル}メチル)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-ヒドロキシアセトアミドを用い、実施例 1 と同様にして、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.82 (1H, d, J= 15.9 Hz), 4.33 (1H, d, J= 15.0 Hz), 4.55 (1H, d, J= 15.9 Hz), 4.69 (1H, d, J= 15.0 Hz), 4.77 (1H, d, J= 15.1 Hz), 4.96 (2H, m), 5.02 (1H, d, J= 15.1 Hz), 6.82 (1H, m), 6.90 (1H, d, J= 5.1 Hz), 6.93-7.10 (4H, m), 7.26-7.41 (6H, m), 7.72 (1H, s), 8.26 (1H, d, J= 5.1 Hz).

【0438】

実施例 50

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

実施例 49 で得た 6-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オンを用い、実施例 4

10

20

6 と同様にして、表題化合物を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.07 (1H, d, J= 15.6 Hz), 4.45 (1H, d, J= 15.0 Hz), 4.57 (1H, d, J= 15.6 Hz), 4.77 (1H, d, J= 15.0 Hz), 4.89 (1H, d, J= 15.3 Hz), 5.09 (1H, d, J= 15.3 Hz), 5.35 (1H, s), 6.80 (1H, m), 6.81-6.92 (2H, m), 6.96 (1H, d, J= 5.1 Hz), 7.31 (1H, m), 7.38 (2H, s), 7.73 (1H, s), 8.26 (1H, d, J= 5.1 Hz).

【0439】

実施例 51

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-[2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

実施例 50 で得た 4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン (0.15 g) および炭酸カリウム (0.12 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 混合液に、2-クロロエチルメチルエーテル (0.15 g) を加え、60℃で 22 時間加熱攪拌した。得られた反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶することにより表題化合物を無色結晶 (0.12 g) として得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.26 (3H, s), 3.53 (2H, m), 3.77 (1H, d, J= 16.0 Hz), 3.97 (2H, m), 4.34 (1H, d, J= 15.0 Hz), 4.79 (1H, d, J= 15.0 Hz), 4.80 (1H, d, J= 15.0 Hz), 4.87 (1H, d, J= 16.0 Hz), 5.19 (1H, d, J= 15.0 Hz), 6.79 (1H, dd, J= 1.8, 7.5 Hz), 6.86-6.96 (3H, m), 7.34 (2H, s), 7.37 (1H, m), 7.71 (1H, s), 8.24 (1H, d, J= 5.1 Hz).

40

【0440】

実施例 52

4-(3,5-ジクロロベンジル)-6-フェニル-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 96 で得た 2-クロロ-4-フェニルニコチンアルデヒドを原料として参考例 14、7、8 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.41 (2H, s), 4.45 (2H, s), 4.96 (2H, s), 6.81 (2H, d, J= 1.7 Hz), 7.00 (1H, d, J= 5.1 Hz), 7.02-7.11 (2H, m), 7.16-7.24 (1H, m), 7.35-7.54 (3H, m), 8.28 (1H, d, J= 5.1 Hz).

50

【0441】

実施例 53

4-(3,5-ジフルオロベンジル)-6-フェニル-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 96 で得た 2-クロロ-4-フェニルニコチンアルデヒドを原料として参考例 14、7、8 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.43 (2H, s), 4.48 (2H, s), 4.95 (2H, s), 6.40-6.55 (2H, m), 6.59-6.73 (1H, m), 7.00 (1H, d, J= 5.1 Hz), 7.02-7.11 (2H, m), 7.33-7.53 (3H, m), 8.28 (1H, d, J= 5.1 Hz).

【0442】

実施例 54

4-(3,5-ジメトキシベンジル)-6-フェニル-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 96 で得た 2-クロロ-4-フェニルニコチンアルデヒドを原料として参考例 14、7、8 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.66 (6H, s), 4.39 (2H, s), 4.47 (2H, s), 4.96 (2H, s), 6.10 (2H, d, J= 2.2 Hz), 6.28-6.33 (1H, m), 6.93 (1H, d, J= 5.1 Hz), 6.96-7.06 (2H, m), 7.32-7.48 (3H, m), 8.23 (1H, d, J= 5.1 Hz).

【0443】

実施例 55

6-フェニル-4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 96 で得た 2-クロロ-4-フェニルニコチンアルデヒドを原料として参考例 14、7、8 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.64 (6H, s), 3.81 (3H, s), 4.40 (2H, s), 4.45 (2H, s), 4.99 (2H, s), 6.10 (2H, s), 6.88 (1H, d, J= 5.1 Hz), 6.92-6.95 (2H, m), 7.35-7.40 (3H, m), 8.21 (1H, d, J= 5.1 Hz).

【0444】

実施例 56

4-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)-6-フェニル-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 96 で得た 2-クロロ-4-フェニルニコチンアルデヒドを原料として参考例 14、7、8 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.39 (2H, s), 4.42 (2H, s), 4.92 (2H, s), 5.93 (2H, s), 6.34 (1H, dd, J= 1.6, 7.8 Hz), 6.48 (1H, d, J= 1.6 Hz), 6.57 (1H, d, J= 7.8 Hz), 6.97 (1H, d, J= 5.1 Hz), 7.06-7.09 (2H, m), 7.42-7.45 (3H, m), 8.25 (1H, d, J= 5.1 Hz).

【0445】

実施例 57

5-{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-7-(2-クロロフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン

参考例 97 で得た 7-(2-クロロフェニル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシンを原料として実施例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.03 (2H, m), 3.33-3.53 (1H, m), 3.72-3.91 (1H, m), 4.15-4.32 (2H, m), 4.34-4.56 (2H, m), 7.03 (1H, d, J= 5.1 Hz), 7.37-7.48 (4H, m), 7.84 (2H, s), 8.01 (1H, s), 8.37 (1H, d, J= 5.1 Hz).

【0446】

実施例 58

{3-[(3-オキソ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)}

10

20

30

40

50

メチル]ベンジル}カルバミン酸 tert-ブチル

参考例 96 で得た 2-クロロ-4-フェニルニコチンアルデヒドを原料として参考例 14、7、8 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 4.19 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 4.37 (2H, s), 4.51 (2H, s), 4.72 (1H, m), 4.95 (2H, s), 6.84 (2H, m), 6.95 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.00-7.03 (2H, m), 7.12-7.16 (2H, m), 7.36-7.47 (3H, m), 8.24 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

【0447】

実施例 59

5-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-7-ピリジン-3-イル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン

10

参考例 99 で得た 7-ピリジン-3-イル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシンを原料として実施例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.98 (2H, m), 3.65 (2H, m), 4.40 (2H, s), 4.47 (2H, m), 7.10 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.47 (1H, m), 7.75 (1H, m), 7.83 (2H, s), 8.02 (1H, s), 8.38 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.56 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.75 (1H, m).

【0448】

実施例 60

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(4-フルオロフェニル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-3-オン 塩酸塩

参考例 101 で得た N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}グリシンアミド (0.30 g) のエタノール (2 ml) およびトルエン (3 ml) の混合溶液を、Microwave を用いて 180°C において 90 分間加熱した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をジエチルエーテル-エタノールより再結晶することにより表題化合物を無色結晶 (0.10 g) として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.45 (2H, s), 4.47-4.54 (2H, m), 4.52 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.96-7.03 (2H, m), 7.12-7.21 (2H, m), 7.29 (2H, s), 7.75-7.81 (2H, m), 8.59 (1H, m).

【0449】

実施例 61

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-フェニル-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-3-オン

30

参考例 102 で得た N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]グリシンアミド (0.35 g) のエタノール (10 ml) 混合液に、トリエチルアミン (1 ml) を加え、ステンレス容器中に封管し、160°C において 15 時間加熱した。室温に冷却後、得られた反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジエチルエーテルから析出させることにより表題化合物を無色結晶 (0.21 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.32-4.39 (4H, m), 4.49 (2H, s), 4.41 (1H, m), 6.45 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 6.99-7.05 (2H, m), 7.27 (2H, s), 7.31-7.48 (3H, m), 7.72 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J = 5.1$ Hz).

40

【0450】

実施例 62

1-アセチル-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-フェニル-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-3-オン

実施例 61 で得た 4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-フェニル-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-3-オン (0.10 g) の無水酢酸 (5 ml) 混合液を、70°C において 3 時間加熱した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジエチルエーテル-酢酸エチルより再結晶することにより

50

より表題化合物を無色結晶(0.08 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.08 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.49 (2H, s), 4.84 (2H, s), 7.05-7.17 (2H, m), 7.22-7.32 (3H, m), 7.35-7.54 (3H, m), 7.75 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 5.1 Hz).

【0451】

実施例 6 3

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-メチル-6-フェニル-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-3-オン

参考例 103 で得た(2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]アミノ}-2-オキソエチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチルを原料として参考例 101 および実施例 61 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.33 (3H, s), 4.33 (2H, s), 4.36 (2H, s), 4.50 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 5.0 Hz), 6.90-7.03 (2H, m), 7.30 (2H, s), 7.30-7.47 (3H, m), 7.71 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 5.0 Hz).

【0452】

実施例 6 4

(2-{4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-6-イル}フェノキシ)酢酸 tert-ブチル

実施例 50 で得た4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オンを用い、実施例 47 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 4.16 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.35 (1H, d, J = 15.0 Hz), 4.37 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.45 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.79 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.82 (1H, d, J = 15.4 Hz), 4.91 (1H, d, J = 15.0 Hz), 5.17 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 1.6, 7.3 Hz), 6.87-6.92 (2H, m), 7.31 (1H, m), 7.40 (2H, s), 7.66 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 5.1 Hz).

【0453】

実施例 6 5

(2-{4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-6-イル}フェノキシ)酢酸

実施例 64 で得た(2-{4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-6-イル}フェノキシ)酢酸 tert-ブチルを用い、実施例 48 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.07 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.31 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.39 (1H, d, J = 15.9 Hz), 4.51 (1H, d, J = 15.9 Hz), 4.77 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.92-5.04 (2H, m), 5.25 (1H, d, J = 13.9 Hz), 6.56 (1H, m), 6.80-8.89 (3H, m), 7.29 (1H, m), 7.50 (2H, s), 7.92 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 4.8 Hz).

【0454】

実施例 6 6

2-(2-{4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-6-イル}フェノキシ)アセトアミド

実施例 50 で得た4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン(0.14 g)および炭酸カリウム(0.12 g)のジメチルホルムアミド(8 ml)混合液に、2-クロロアセトアミド(0.05 g)を加え、室温で14時間攪拌した。得られた反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶することにより表題化合物を無色結晶(0.06 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.89 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.39 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.41 (2H, 50

s), 4.65 (1H, d, J= 15.3 Hz), 4.76 (1H, d, J= 15.3 Hz), 4.86 (1H, d, J= 15.3 Hz), 5.15 (1H, d, J= 15.3 Hz), 5.36 (1H, brs), 5.70 (1H, brs), 6.81 (1H, dd, J= 1.8, 7.5 Hz), 6.90-7.04 (3H, m), 7.35 (2H, s), 7.44 (1H, m), 7.74 (1H, s), 8.32 (1H, d, J= 5.1 Hz).

【0455】

実施例 67

6-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 105 で得た N-({4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-クロロピリジン-3-イル}メチル)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-ヒドロキシアセトアミドを用い、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.47 (2H, s), 4.64 (2H, s), 4.98 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.90-6.97 (5H, m), 7.35-7.47 (7H, m), 7.75 (1H, s), 8.25 (1H, d, J= 5.1 Hz).

【0456】

実施例 68

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(4-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

実施例 67 で得た 6-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オンを用い、実施例 46 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.47 (2H, s), 4.64 (2H, s), 4.98 (2H, s), 5.26 (1H, s), 6.81 (2H, d, J= 8.6 Hz), 6.87 (2H, d, J= 8.6 Hz), 6.95 (1H, d, J= 5.1 Hz), 7.41 (2H, s), 7.75 (1H, s), 8.25 (1H, d, J= 5.1 Hz).

【0457】

実施例 69

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-[2-(メチルチオ)フェニル]-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 107 で得た N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-({2-クロロ-4-[2-(メチルチオ)フェニル]ピリジン-3-イル}メチル)-2-ヒドロキシアセトアミドを用い、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.35 (3H, s), 3.90 (1H, d, J= 15.9 Hz), 4.42 (1H, d, J= 15.0 Hz), 4.47 (1H, d, J= 15.9 Hz), 4.75 (1H, d, J= 15.0 Hz), 4.91 (1H, d, J= 15.3 Hz), 5.10 (1H, d, J= 15.3 Hz), 6.72 (1H, m), 6.90 (1H, d, J= 5.1 Hz), 7.10 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.37-7.43 (3H, m), 7.75 (1H, s), 8.30 (1H, d, J= 5.1 Hz).

【0458】

実施例 70

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-[2-(メチルスルホニル)フェニル]-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

実施例 69 で得た 4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-[2-(メチルチオ)フェニル]-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン (0.13 g) のクロロホルム (8 ml) 溶液に、m-クロロ過安息香酸 (77% 含; 0.14 g) を加え、室温で 5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、表題化合物を無色結晶 (0.07 g) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.82 (3H, s), 3.64 (1H, d, J= 16.5 Hz), 4.29 (1H, d, J= 15.1 Hz), 4.68 (1H, d, J= 16.5 Hz), 4.85 (1H, d, J= 14.7 Hz), 4.96 (1H, d, J= 15.1 Hz), 5.19 (1H, d, J= 14.7 Hz), 6.69 (1H, d, J= 7.6 Hz), 6.81 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.41 (2H, s), 7.50 (1H, m), 7.63 (1H, m), 7.76 (1H, s), 8.18 (1H, d, J= 7.6 Hz), 8.30 (1H, d, J= 4.8 Hz).

【0459】

実施例 71

10

20

30

40

50

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 108 で得た 2-クロロ-4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ニコチンアルデヒドを原料として参考例 14、7、8 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.18 (3H, s), 4.44 (2H, s), 4.67 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.91 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.43 (2H, s), 7.78 (1H, s), 7.96 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

【0460】

実施例 72

(2-{4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-6-イル}フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル

参考例 109 で得た酢酸 2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][(4-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル}-2-クロロピリジン-3-イル)メチル]アミノ}-2-オキソエチルを原料として参考例 8 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 4.01 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 4.29 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.40 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 4.87 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.95 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 5.07 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 5.79 (1H, s), 6.73 (1H, dd, $J = 1.5, 7.5$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.04 (1H, m), 7.38-7.42 (3H, m), 7.75 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 5.1$ Hz).

【0461】

実施例 73

6-(2-アミノフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

実施例 72 で得た (2-{4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-6-イル}フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル (0.32 g) を、トリフルオロ酢酸 (10 ml) に溶かし、 0°C で 1 時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去し、得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルより再結晶することにより表題化合物を無色結晶 (0.25 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.40 (2H, s), 4.11 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.45 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.54 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 4.73 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 4.95 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.68-6.78 (3H, m), 6.98 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.23 (1H, m), 7.42 (2H, s), 7.74 (1H, s), 8.32 (1H, d, $J = 4.9$ Hz).

【0462】

実施例 74

N-アセチル-N-(2-{4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-6-イル}フェニル)アセトアミド

実施例 73 で得た 6-(2-アミノフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン (0.12 g) および 4-ジメチルアミノピリジン (0.10 g) のピリジン (8 ml) 溶液に、無水酢酸 (0.56 g) を加え、室温で 45 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶することにより表題化合物を無色結晶 (0.07 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10 (3H, s), 2.26 (3H, s), 4.08 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 4.27 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 4.51 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 4.94 (2H, s), 4.98 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.28-7.36 (2H, m), 7.52-7.56 (3H, m), 7.76 (1H, s), 8.25 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

【0463】

10

20

30

40

50

実施例 7 5

(4-{4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-6-イル}フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル

参考例 1 1 0 で得た[4-(2-クロロ-3-ホルミルピリジン-4-イル)フェニル]カルバミン酸 tert-ブチルを原料として参考例 1 4、7、8 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55 (9H, s), 4.45 (2H, s), 4.63 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.57 (1H, s), 6.90-6.95 (3H, m), 7.35-7.38 (4H, m), 7.73 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 5.1 Hz).

【0 4 6 4】

10

実施例 7 6

6-(4-アミノフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

実施例 7 5 で得た(4-{4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-6-イル}フェニル)カルバミン酸 tert-ブチルを原料として実施例 7 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.84 (2H, s), 4.49 (2H, s), 4.64 (2H, s), 4.96 (2H, s), 6.62 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.95 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.43 (2H, s), 7.75 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 5.1 Hz).

【0 4 6 5】

20

実施例 7 7

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

実施例 9 8 で得た2-{4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-6-イル}ベンズアルデヒド(78 mg)のメタノール(10 ml)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(11 mg)を加え、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することにより、表題化合物を無色結晶(45 mg)として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (1H, s), 3.97 (1H, d, J = 15.9 Hz), 4.29-4.39 (3H, m), 4.45 (1H, d, J = 15.0 Hz), 4.71 (1H, d, J = 15.0 Hz), 4.92 (1H, d, J = 15.3 Hz), 5.05 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.77 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.93 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.27 (1H, m), 7.40 (2H, s), 7.45 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.75 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 5.1 Hz).

【0 4 6 6】

実施例 7 8

6-[2-(ベンジルオキシ)-6-フルオロフェニル]-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

ベンジルアルコール(125 mg)のテトラヒドロフラン(30 ml)溶液に水素化ナトリウム(30 mg)を加え、20分間加熱還流した。この反応液に、実施例 1 7 で得られた4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン(250 mg)のテトラヒドロフラン(15 ml)溶液を加えて、さらに20時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することにより表題化合物を無色非結晶性固体(151 mg)として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.12 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.25 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.73 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.87 (1H, d, J = 15.4 Hz), 4.99 (1H, d, J = 15.4 Hz), 5.12 (1H, d, J = 14.4 Hz), 5.19 (1H, d, J = 11.5 Hz), 5.39 (1H, d, J = 11.5 Hz), 6.94-7.01 (3H, m), 7.27 (1H, m), 7.40 (2H, s), 7.45 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.75 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 5.1 Hz).

50

, m), 7.21 (2H, s), 7.35 (5H, m), 7.45 (1H, m), 7.66 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 5.1 Hz).

【0467】

実施例 79

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

実施例 78 で得た 6-[2-(ベンジルオキシ)-6-フルオロフェニル]-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オンを用い、実施例 46 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.82 (1H, d, J = 15.4 Hz), 4.32 (1H, d, J = 15.4 Hz), 4.72 (1H, d, J = 14.2 Hz), 5.16 (1H, d, J = 14.2 Hz), 5.42 (1H, d, J = 15.1 Hz), 5.49 (1H, d, J = 15.1 Hz), 6.35 (1H, m), 6.94-6.99 (2H, m), 7.23 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.44 (1H, m), 7.73 (1H, s), 7.87 (2H, s), 11.74 (1H, brs). 10

【0468】

実施例 80

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(2-メチルフェニル)-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 113 で得た 2-クロロ-4-(2-メチルフェニル)ニコチンアルデヒドを原料として参考例 14、7、8 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。 20

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.02 (3H, s), 3.96 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.38 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.54 (2H, s), 4.91 (1H, d, J = 15.6 Hz), 5.08 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.77 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.13-7.36 (5H, m), 7.76 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 5.1 Hz).

【0469】

実施例 81

N-(4-{4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-6-イル}フェニル)アセトアミド

実施例 76 で得た 6-(4-アミノフェニル)-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オンを用い、実施例 74 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。 30

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.23 (3H, s), 4.45 (2H, s), 4.63 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.92-6.95 (3H, m), 7.28 (1H, s), 7.38 (2H, s), 7.51 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.73 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 5.1 Hz).

【0470】

実施例 82

7-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン

参考例 114 で得た 7-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシンを用い、実施例 35 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。 40

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.94 (2H, m), 3.39 (1H, m), 3.72 (1H, m), 4.15 (1H, d, J = 14.7 Hz), 4.29 (1H, d, J = 14.7 Hz), 4.33-4.43 (2H, m), 4.98 (2H, s), 7.03-7.15 (5H, m), 7.23-7.31 (4H, m), 7.44 (1H, m), 7.81 (2H, s), 7.98 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 5.1 Hz).

【0471】

実施例 83

2-(5-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン-7-イル)フェノール

実施例 82 で得た 7-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル 50

)フェニル]スルホニル}-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシンを用い、実施例 4 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.07 (2H, m), 3.67-3.74 (2H, m), 4.27 (2H, m), 4.48 (2H, m), 5.04 (1H, s), 7.02-7.10 (3H, m), 7.12 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.39 (1H, m), 7.79 (2H, s), 7.99 (1H, s), 8.34 (1H, d, $J = 5.1$ Hz).

【0472】

実施例 8 4

5-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-7-[2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン

実施例 8 3 で得た 2-(5-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン-7-イル)フェノール (0.15 g)、ヨウ化ナトリウム (0.02 g) および炭酸カリウム (0.11 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 混合液に、2-クロロエチルメチルエーテル (0.14 g) を加え、80℃で 20 時間攪拌した。得られた反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶することにより表題化合物を無色結晶 (0.12 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.00 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.40-3.52 (3H, m), 3.81 (1H, m), 4.00 (2H, m), 4.27 (2H, m), 4.44 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.13 (1H, m), 7.31 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.44 (1H, m), 7.81 (2H, s), 7.98 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J = 4.9$ Hz).

【0473】

実施例 8 5

{2-[2-(5-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン-7-イル)フェノキシ]エチル}カルバミン酸 tert-ブチル

実施例 8 3 で得た 2-(5-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン-7-イル)フェノール (0.27 g) および炭酸カリウム (0.21 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 混合液に、2-(Boc-アミノ)エチルブロミド (0.23 g) を加え、60℃で 4 時間攪拌した。得られた反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、ヘキサン-ジエチルエーテルより再結晶することにより表題化合物を無色結晶 (0.33 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (9H, s), 2.00 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.57 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.97 (2H, m), 4.17-4.31 (2H, m), 4.43 (2H, m), 4.65 (1H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.12 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.80 (2H, s), 7.99 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J = 5.1$ Hz).

【0474】

実施例 8 6

{2-[2-(5-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン-7-イル)フェノキシ]エチル}アミン 二塩酸塩

実施例 8 5 で得た {2-[2-(5-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン-7-イル)フェノキシ]エチル}カルバミン酸 tert-ブチル (0.20 g) の酢酸エチル (4 ml) 溶液に、塩化水素の 4 規定酢酸エチル溶液 (4 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をメタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶することにより表題化合物を無色結晶 (0.18 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.81-1.88 (2H, m), 3.02 (2H, m), 3.55 (1H, m), 3.80 (1H, m), 4.05-4.16 (3H, m), 4.31-4.35 (3H, m), 7.10-7.25 (4H, m), 7.48 (1H, m), 7.89 (2

H, s), 7.99 (3H, s), 8.28 (1H, d, J= 5.1 Hz), 8.46 (1H, s).

【0475】

実施例 87

4-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-6-フェニル-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 117 で得た [(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル][2-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミンを原料として参考例 7、8 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.56 (3H, s), 4.45 (2H, s), 4.56 (2H, s), 4.94 (2H, s), 6.67 (1H, d, J= 8.9 Hz), 6.89 (1H, d, J= 2.6 Hz), 6.93 (1H, d, J= 5.0 Hz), 7.03-7.08 (3H, m), 7.40-7.44 (3H, m), 8.23 (1H, d, J= 5.0 Hz). 10

【0476】

実施例 88

4-{2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]ベンジル}-6-フェニル-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 118 で得た [(2-クロロ-4-フェニルピリジン-3-イル)メチル]{2-メトキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-テトラゾール-1-イル]ベンジル}アミンを原料として参考例 7、8 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.70 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.62 (2H, s), 4.92 (2H, s), 6.89 (1H, d, J= 8.8 Hz), 6.98 (1H, d, J= 5.1 Hz), 7.12-7.16 (3H, m), 7.33 (1H, dd, J= 2.7, 8.2 Hz), 7.40-7.42 (3H, m), 8.25 (1H, d, J= 5.1 Hz). 20

【0477】

実施例 89

6-(2-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 21 で得た 2-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)ニコチンアルデヒドを原料として参考例 14、7、8 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.38 (1H, m), 4.58-4.72 (3H, m), 4.97 (2H, m), 6.95 (1H, d, J= 5.0 Hz), 7.00 (1H, m), 7.08-7.21 (4H, m), 7.42 (1H, m), 7.53 (1H, m), 8.28 (1H, d, J= 5.0 Hz), 8.33 (1H, d, J= 4.5 Hz). 30

【0478】

実施例 90

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 119 で得た 酢酸 2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][(2'-クロロ-3,4'-ビピリジン-3'-イル)メチル]アミノ}-2-オキソエチルを原料として参考例 8 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.43 (2H, s), 4.66 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.97 (1H, d, J= 5.1 Hz), 7.25 (2H, m), 7.39 (2H, s), 7.76 (1H, s), 8.33-8.35 (2H, m), 8.65 (1H, m). 40

【0479】

実施例 91

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-ピリジン-2-イル-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 120 で得た 酢酸 2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][(2'-クロロ-2,4'-ビピリジン-3'-イル)メチル]アミノ}-2-オキソエチルを原料として参考例 8 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.76 (2H, s), 4.89 (2H, s), 5.00 (2H, s), 7.15 (1H, d, J= 5.1 Hz), 7.33-7.36 (2H, m), 7.54 (2H, s), 7.71 (1H, s), 7.77 (1H, m), 8.36 (1H, d, J= 5.1 Hz), 8.64 (1H, m). 50

【0480】

実施例 9 2

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(1,3-チアゾール-2-イル)-4,5-ジヒドロ
ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 1 2 1 で得た酢酸 2-([3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]{[2-クロロ-4-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)-2-オキソエチルを原料として参考例 8 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.98 (2H, s), 5.00 (2H, s), 5.16 (2H, s), 7.36 (1H, d, J= 5.4 Hz), 7.52 (1H, d, J= 3.3 Hz), 7.70 (2H, s), 7.73 (1H, s), 7.90 (1H, d, J= 3.3 Hz), 8.37 (1H, d, J= 5.4 Hz).

10

【0481】

実施例 9 3

2-{4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-6-イル}ベンズアミド

参考例 1 2 2 で得た酢酸 2-({4-[2-(アミノカルボニル)フェニル]-2-クロロピリジン-3-イル}メチル)[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}-2-オキソエチルを原料として参考例 8 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.95 (1H, d, J= 16.2 Hz), 4.32 (1H, d, J= 15.0 Hz), 4.47 (1H, d, J= 16.2 Hz), 4.92 (1H, d, J= 15.0 Hz), 4.94 (1H, d, J= 15.0 Hz), 5.09 (1H, d, J= 15.0 Hz), 5.52 (2H, m), 6.80 (1H, d, J= 7.8 Hz), 6.84 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.36 (1H, m), 7.41 (2H, s), 7.48 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.73 (1H, s), 8.24 (1H, d, J= 4.8 Hz).

20

【0482】

実施例 9 4

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-ピペリジン-1-イル-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 1 2 3 で得た 2-クロロ-4-ピペリジン-1-イルニコチンアルデヒドを原料として参考例 1 4、7、8 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.53 (6H, m), 2.73 (4H, m), 4.49 (2H, s), 4.82 (2H, s), 4.94 (2H, s), 6.60 (1H, d, J= 5.5 Hz), 7.67 (2H, s), 7.79 (1H, s), 8.08 (1H, d, J= 5.5 Hz).

30

【0483】

実施例 9 5

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-モルホリン-4-イル-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 1 2 4 で得た 2-クロロ-4-モルホリン-4-イルニコチンアルデヒドを原料として参考例 1 4、7、8 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.74 (4H, t, J= 4.5 Hz), 3.63 (4H, t, J= 4.5 Hz), 4.53 (2H, s), 4.82 (2H, s), 4.95 (2H, s), 6.61 (1H, d, J= 5.5 Hz), 7.65 (2H, s), 7.78 (1H, s), 8.14 (1H, d, J= 5.5 Hz).

40

【0484】

実施例 9 6

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-ピロリジン-1-イル-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 1 2 5 で得た 2-クロロ-4-ピロリジン-1-イルニコチンアルデヒドを原料として参考例 1 4、7、8 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.80 (4H, m), 3.11 (4H, m), 4.61 (2H, s), 4.84 (2H, s), 4.88

50

(2H, s), 6.38 (1H, d, J= 6.0 Hz), 7.66 (2H, s), 7.80 (1H, s), 7.92 (1H, d, J= 6.0 Hz).

【0485】

実施例 97

6-アゼパン-1-イル-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4,5-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-3(2H)-オン

参考例 112 で得た 4-アゼパン-1-イル-2-クロロニコチンアルデヒドを原料として参考例 14、7、8 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.58 (8H, m), 3.05 (4H, m), 4.51 (2H, s), 4.84 (2H, s), 4.90 (2H, s), 6.61 (1H, d, J= 5.7 Hz), 7.66 (2H, s), 7.79 (1H, s), 7.99 (1H, d, J= 5.7 Hz). 10

実施例 98

2-{4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-6-イル}ベンズアルデヒド

参考例 111 で得た 酢酸 2-([3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]{[2-クロロ-4-(2-ホルミルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)-2-オキソエチルを原料として参考例 8 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

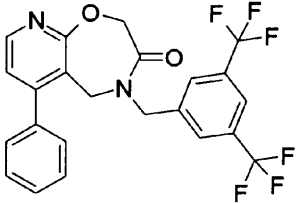
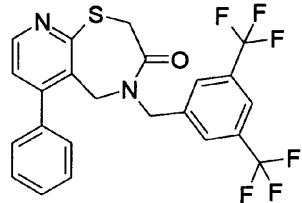
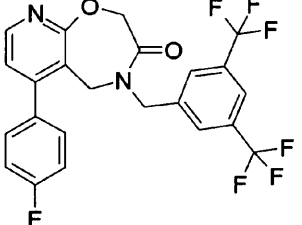
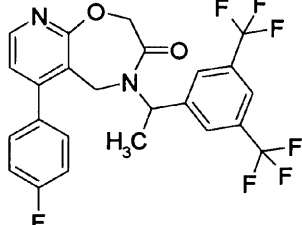
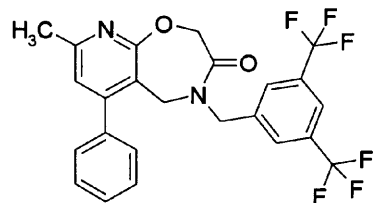
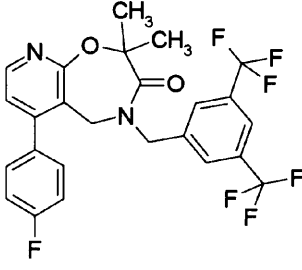
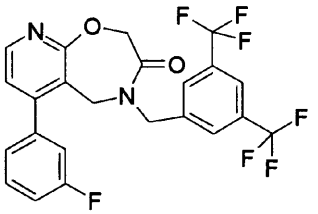
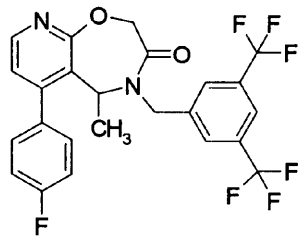
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.91 (1H, d, J= 15.6 Hz), 4.34 (1H, d, J= 15.1 Hz), 4.41 (1H, d, J= 15.6 Hz), 4.76 (1H, d, J= 15.1 Hz), 4.92 (1H, d, J= 15.6 Hz), 5.11 (1H, d, J= 15.6 Hz), 6.86 (1H, d, J= 7.3 Hz), 6.91 (1H, d, J= 5.0 Hz), 7.35 (2H, s), 7.51-7.63 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.94 (1H, dd, J= 1.3, 7.6 Hz), 8.32 (1H, d, J= 5.0 Hz), 9.71 (1H, s). 20

【0486】

以下に前記実施例で得られた化合物の構造式を示す。

【0487】

【表 1 - 1】

実施例	構造式	実施例	構造式
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

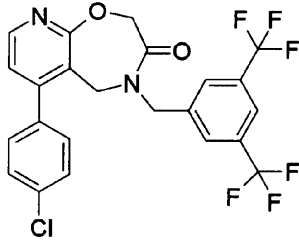
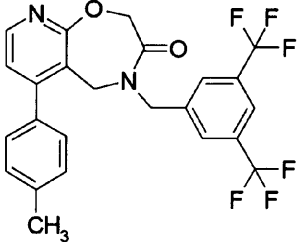
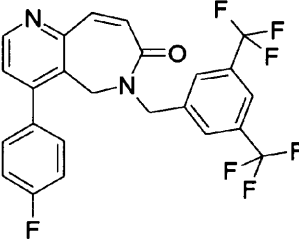
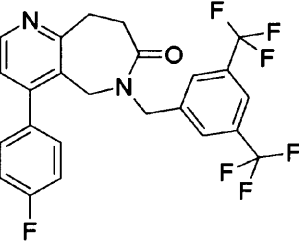
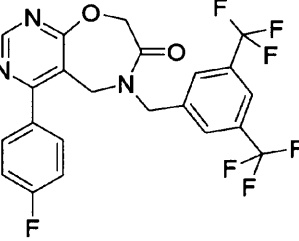
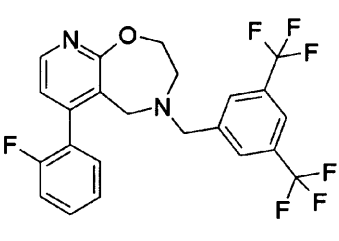
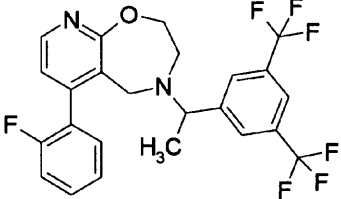
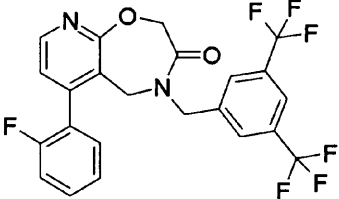
10

20

30

【 0 4 8 8 】

【表 1 - 2】

実施例	構造式	実施例	構造式
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

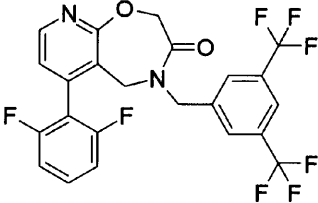
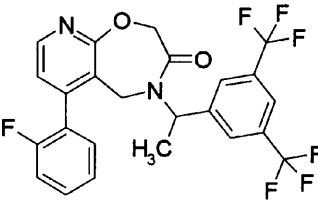
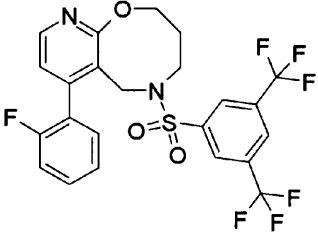
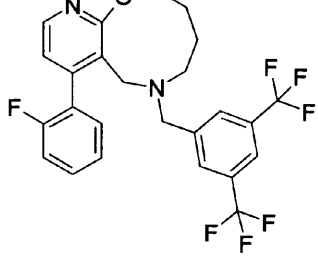
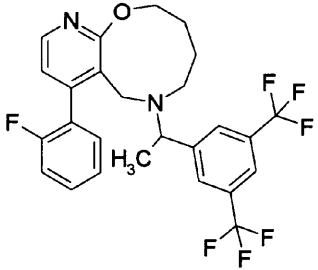
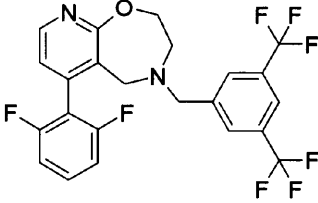
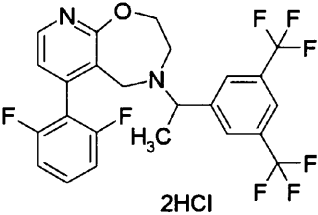
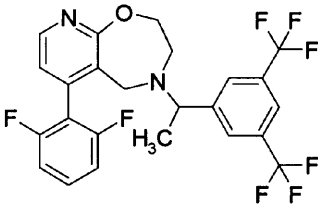
10

20

30

【 0 4 8 9 】

【表 1 - 3】

実施例	構造式	実施例	構造式
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

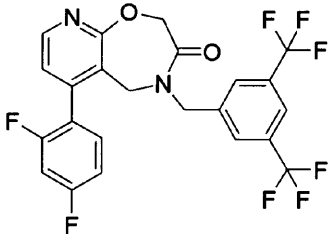
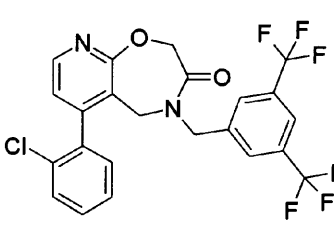
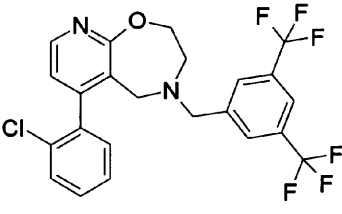
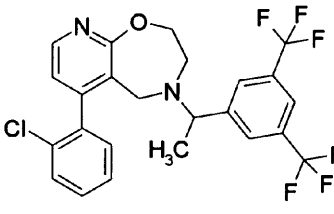
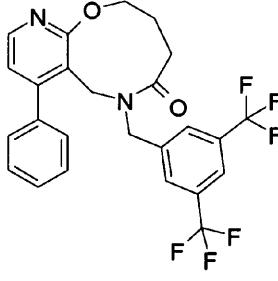
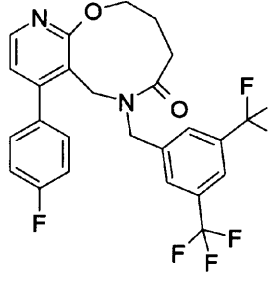
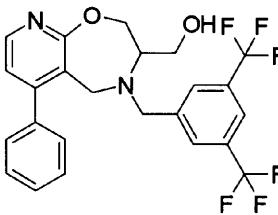
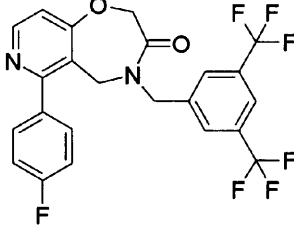
10

20

30

【 0 4 9 0 】

【表 1 - 4】

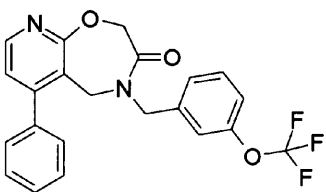
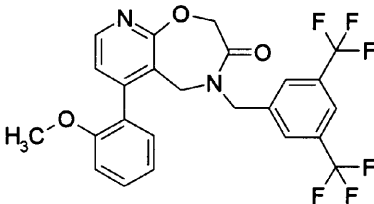
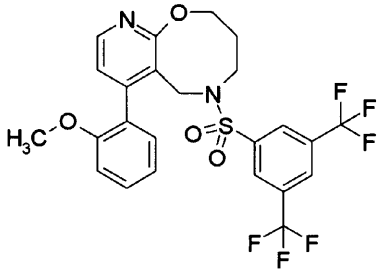
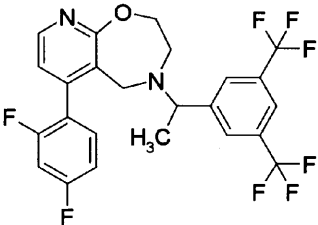
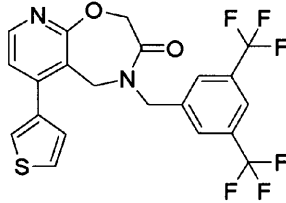
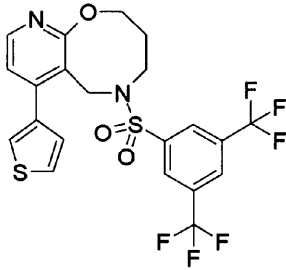
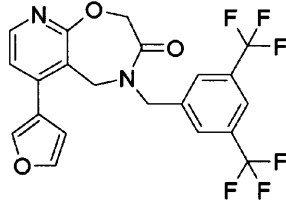
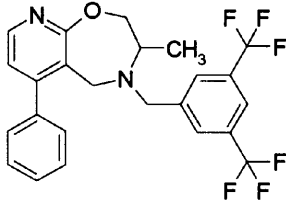
実施例	構造式	実施例	構造式
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

10

20

30

【表 1 - 5】

実施例	構造式	実施例	構造式
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

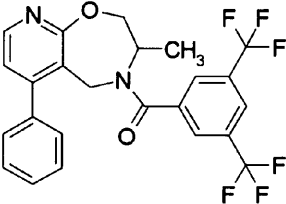
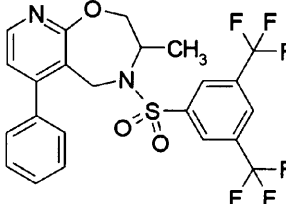
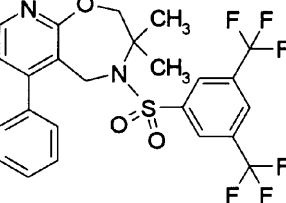
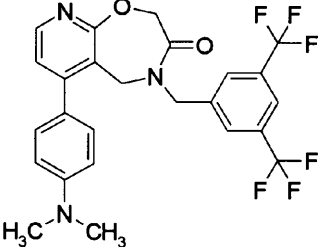
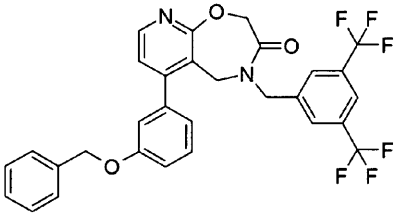
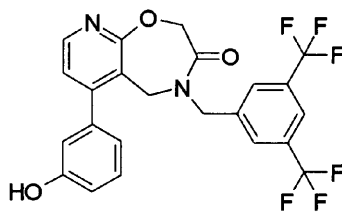
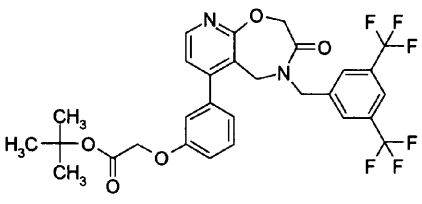
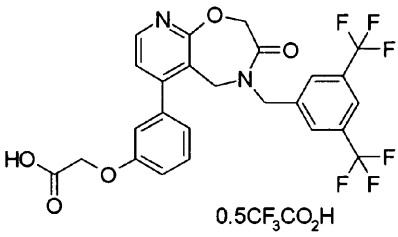
10

20

30

【 0 4 9 2 】

【表 1 - 6】

実施例	構造式	実施例	構造式
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

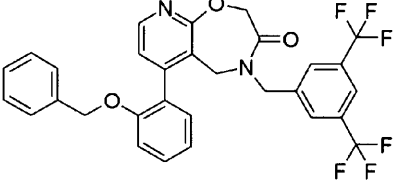
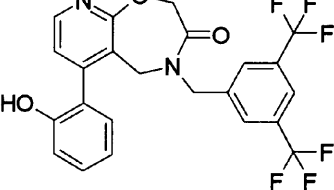
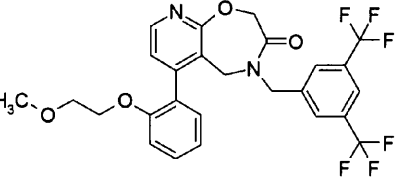
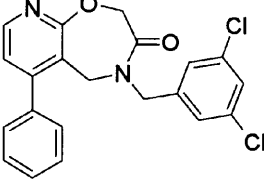
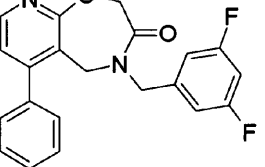
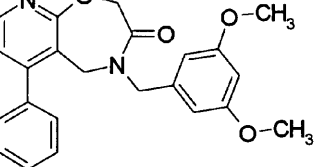
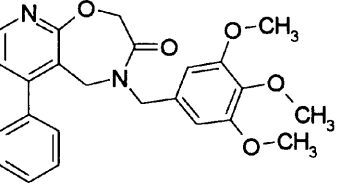
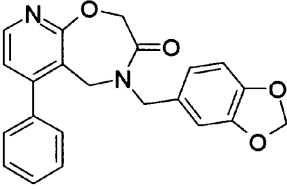
10

20

30

【 0 4 9 3 】

【表 1 - 7】

実施例	構造式	実施例	構造式
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	

10

20

30

【 0 4 9 4 】

【表 1 - 8】

実施例	構造式	実施例	構造式
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	

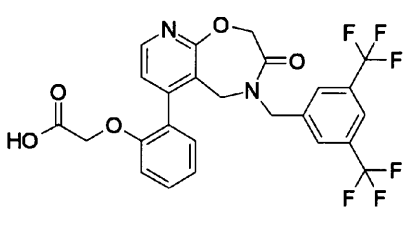
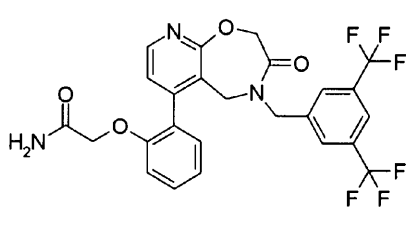
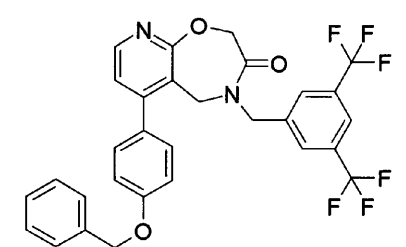
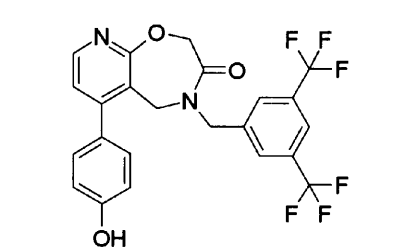
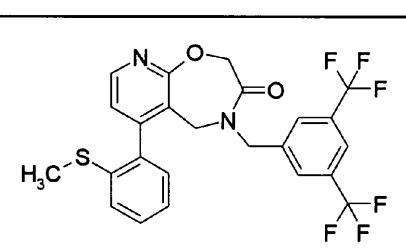
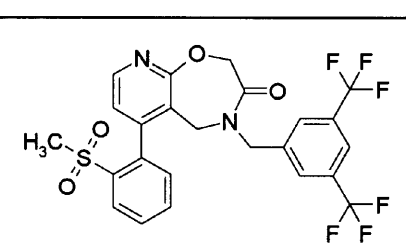
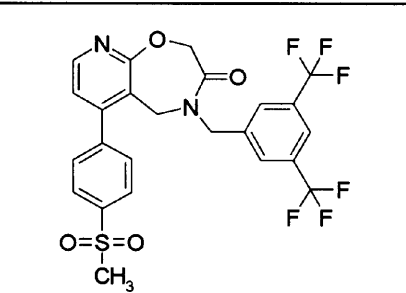
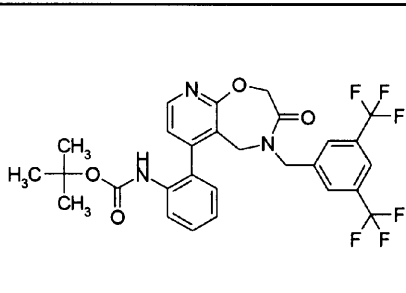
10

20

30

【 0 4 9 5 】

【表 1 - 9】

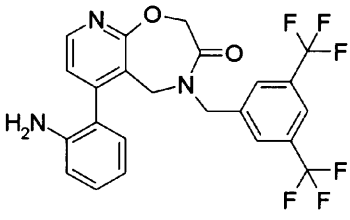
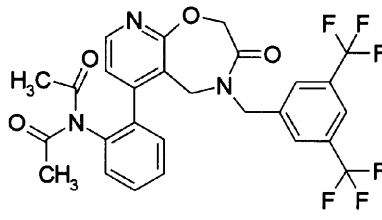
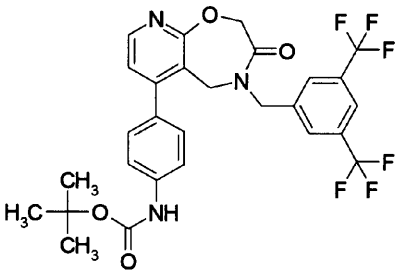
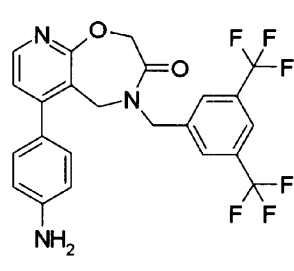
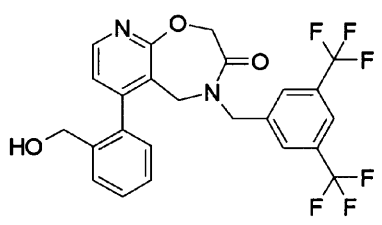
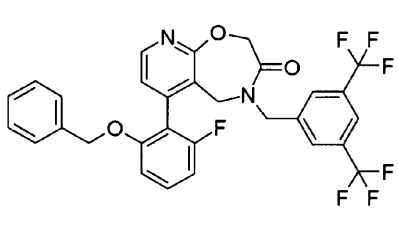
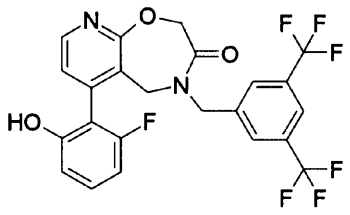
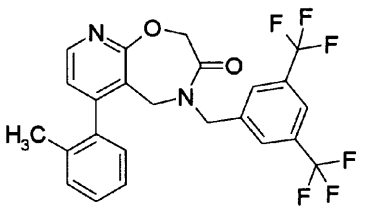
実施例	構造式	実施例	構造式
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	

10

20

30

【表 1 - 1 0】

実施例	構造式	実施例	構造式
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	

10

20

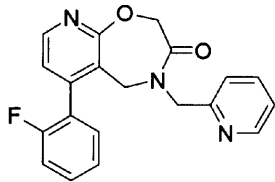
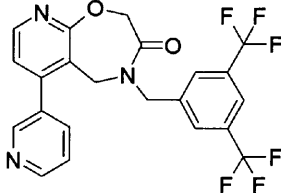
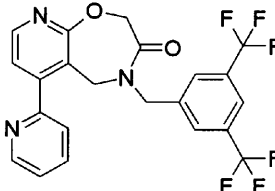
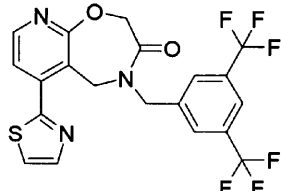
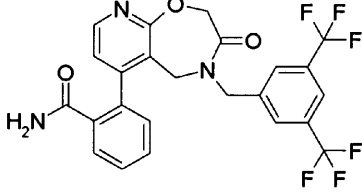
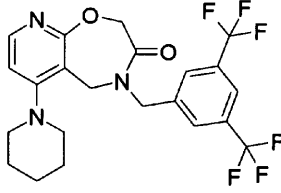
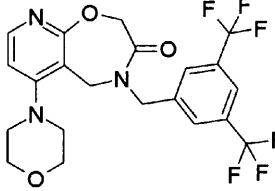
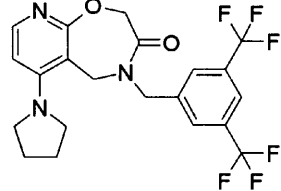
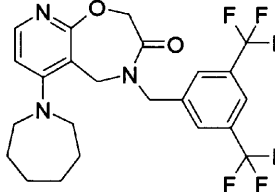
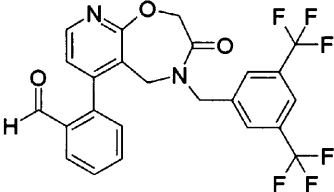
30

10

20

30

【表 1 - 1 2】

実施例	構造式	実施例	構造式
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	

【0499】

製剤例 1

1) 実施例 16 記載の化合物	30 mg
2) 微粉末セルロース	10 mg
3) 乳糖	19 mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
計 60 mg	

上記 1)、2)、3) および 4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。このようにして、実施例 16 記載の化合物 30 mg を含有するカプセル剤を得る。

【0500】

製剤例 2

1) 実施例 16 記載の化合物	30 g
------------------	------

2) 乳糖	50 g
3) トウモロコシデンプン	15 g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44 g
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g
1000錠 計 140 g	

上記1)、2)、3)の全量および30gの4)を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。得られる整粒末に14gの4)および1gの5)を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例16記載の化合物 30mgを含有する錠剤1000錠を得る。

【0501】

試験例1 ヒトTGR5発現CHO細胞における本発明化合物のcAMP産生上昇活性

WO 02/84286に記載の方法にて作製したヒトTGR5発現CHO細胞を 4×10^4 細胞/wellの濃度で96ウェルプレートに撒いて37℃で一晩培養後、cAMP産生量の測定に用いた。アッセイバッファーとしては、Hank's balanced salt solution (HBSS, Invitrogen社)に0.1%ウシ血清アルブミン(BSA, Sigma社)および0.5mM 3-Isobutyl-1-methylxanthine (IBMX, Sigma社)を添加したものをを用いた。アッセイバッファーで希釈した試験化合物を細胞に添加後、37℃で30分間インキュベーションし、上清を吸引した。試験化合物の刺激により上昇した細胞内cAMP量をHitHunterTM EFC Cyclic AMP Chemiluminescence Assay Kit (ABI社)キットを用いて定量した。

TGR5の内因性アゴニストであるリトコール酸(LCA)を1μMとなるように添加した場合のcAMP産生量を100%とした相対値(コントロール%)として試験化合物によるcAMPの産生量を算出し、さらに、試験化合物のcAMP産生量が50%となる濃度(EC₅₀値)を算出した。その結果、EC₅₀値(nM)は、リトコール酸が300~600であり、実施例1、実施例15、実施例16、実施例17、実施例18、実施例19、実施例22、実施例24、実施例31、実施例37、実施例39、実施例57、実施例59、実施例68、実施例69、実施例76、実施例80、実施例90、実施例91、実施例92および実施例94の化合物が100未満であった。

すなわち、本発明化合物が優れたcAMP産生上昇活性を有し、ヒトTGR5に対する優れたアゴニストであることが確認された。

【0502】

試験例2 NC1-H716細胞株からのGLP-1分泌上昇作用

ヒト大腸がん由来細胞株NC1-H716細胞(ATCC)はGlucagon-like peptide-1(GLP-1)を分泌する細胞である。GLP-1は膵臓に作用してインスリンを分泌させるなど血糖値コントロールに有用なペプチドである。NC1-H716細胞を培地(Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM, Invitrogen社)に10%ウシ胎児血清(Invitrogen社)、100U/mlペニシリン、100μg/mlストレプトマイシンを添加したもの)に懸濁して96ウェルプレートに撒いて2日培養した後、以下の実験に使用した。また、実験バッファーとしては、改変したKrebs-Ringer bicarbonate buffer (KRBH、116mM NaCl、4.7mM KCl、1.2mM KH₂PO₄、1.2mM MgSO₄、2.5mM CaCl₂、25mM NaHCO₃、24mM HEPES pH7.3)にグルコースを5.5mM、BSAを0.1%になるよう添加したものをを用いた。

まず、実験バッファーにて細胞を1回洗浄した後、37℃、5%CO₂条件下でプレインキュベーションしたのち、実験バッファーにて希釈した試験化合物を添加し、37℃、5%CO₂条件下で2時間培養した。細胞の培養上清を回収し、凍結保存したのち、GLP-1測定用ELISAキット(Linco社)にてGLP-1含量を測定した。

ついで、試験化合物を用いずに上記実験を行った場合のGLP-1含量を100%とし

10

20

30

40

50

、試験化合物添加時のGLP-1含量を相対値（コントロール%）として算出した。結果を表2に示す。

表2に示す通り、TGR5の内因性アゴニストである胆汁酸〔TLCA（タウロリトコール酸）、LCA（リトコール酸）〕および本発明化合物によるNCI-H716細胞からのGLP-1分泌上昇が確認された。

【0503】

【表2】

試験化合物によるNCI-H716細胞株からのGLP-1分泌上昇作用

試験化合物		GLP-1分泌上昇 (%)
実施例3	30 μ M	237
実施例15	30 μ M	252
実施例16	30 μ M	249
実施例23	30 μ M	189
TLCA	100 μ M	124
LCA	100 μ M	121

10

20

【0504】

試験例3 ラット腸管初代培養細胞からのGLP-1分泌上昇作用

ラット（Wistar、オス、日本チャールズリバー）の回腸末端部と結腸の粘膜を採取し、以下の方法で酵素処理により細胞に分解した。

酵素液としては、5mg/ml Collagenase（Sigma社）、5mg/ml Hyaluronidase（Sigma社）、0.5mg/ml DNase I（Sigma社）を培地に溶かしたものをを用いた。該培地としては、Dulbecco's Modified Eagle Medium（DMEM、Invitrogen社）に4.5g/l Glucose、5% FBS（Invitrogen社）、100 units/ml Penicillin（Invitrogen社）、100 μ g/ml Streptomycin（Invitrogen社）、50 μ g/ml Gentamicin（Invitrogen社）、20mM HEPES（pH7.3）を添加したものをを用いた。

ラットの回腸末端部と結腸の粘膜を、37℃で酵素液による消化反応に付した後、ピペットに通過させて細胞に分解する操作を7回行った。細胞を回収し、改変したKrebs-Ringer bicarbonate buffer（KRBH、116mM NaCl、4.7mM KCl、1.2mM KH_2PO_4 、1.2mM MgSO_4 、2.5mM CaCl_2 、25mM NaHCO_3 、24mM HEPES pH7.3）に5.5mM Glucose、0.1% BSAを添加した緩衝液（インキュベーションバッファー）で洗浄した後、37℃、5% CO_2 条件下で30分間プレインキュベーションした。上記のインキュベーションバッファーに、0.1 μ M ホルボールエステル（Wako）、1% DPP-IV阻害剤（Lincoc社）および試験化合物を添加して得られる緩衝液を、前記プレインキュベーション後の細胞に添加し、150分間インキュベートした。細胞の培養上清を回収し、凍結保存したのち、GLP-1測定用ELISAキット（Lincoc社）にてGLP-1含量を測定した。

ついで、試験化合物を用いずに上記実験を行った場合のGLP-1含量を100%とし、試験化合物添加時のGLP-1含量を相対値（コントロール%）として算出した。結果を表3に示す。

表3に示す通り、TGR5の内因性アゴニストである胆汁酸〔TDCA（タウロデオキシコール酸）、LCA（リトコール酸）〕および本発明化合物によるラット腸管初代培養

50

細胞からのGLP-1分泌促進活性が確認された。

【0505】

【表3】

試験化合物によるラット腸管初代培養細胞からのGLP-1分泌上昇作用		
試験化合物		GLP-1分泌上昇 (%)
実施例3	25 μ M	183
実施例16	30 μ M	360
実施例19	30 μ M	302
実施例24	30 μ M	251
実施例37	30 μ M	209
TDCA	100 μ M	290
LCA	100 μ M	219

10

【0506】

試験例4 ラットにおけるGLP-1ならびにインスリン分泌促進作用

まず、被験ラットに対して自由行動下採血用の手術を行った。すなわち、成熟雄性F344/DuCrjラット（日本チャールズリバー社、体重230～250 g）をペントバルビタール50 mg/kgの腹腔内投与にて麻酔した。解剖用パッドの上に該ラットの背位を固定し、左側の頸静脈を露出させた。ポリエチレンチューブSP35(内径0.5 mm、外径0.9 mm、夏目製作所)を約30 cmの長さに切り、200単位/mlのヘパリン含有生理食塩水で満たした後、頸静脈に約3.2 cm挿入し固定した。該チューブのもう一端はラットの背側の皮下を通して頸部（背側）より露出させた。術後、ラットを18-24時間絶食させ、以下の実験に用いた。

20

なお、採血を行う場合、容量1 mlのツベルクリン用注射筒と25ゲージ注射針（いずれもテルモ社）を用いて、血液凝固防止剤として3 mg/ml EDTAを含む300 KIU/ml アプロチニン（aprotinin）溶液（3 μ l）を含む採血用チューブに、300 μ lの血液を採取した。

化合物投与群には、実施例16の化合物を6 mg/mlまたは20 mg/mlの濃度で溶解した0.5 %メトロース（信越化学工業）水溶液5 ml/kg体重(化合物投与量：30または100 mg/kg体重)を経口投与した。対照群には、0.5%メトロース水溶液5 ml/kg体重を経口投与した。

30

化合物投与1時間後、ラットに40%グルコース溶液（大塚製薬）5 ml/kg体重を経口投与し、経口糖負荷の開始時点から-60、0、10、30、60、120分後にラット頸静脈より300 μ lずつ採血した。得られる血液を微量高速冷却遠心機(MR-150、トミー精工)を用いて遠心(13,000 rpm、5分間)し、上清（血漿）中のGLP-1およびインスリン濃度を測定した。なお、血中GLP-1濃度は、アクティブGLP-1測定ELISAキット（LINCO社）を用いて測定した。血中インスリン濃度は、ラットインスリン^[125I]アッセイシステム（Amersham社）を用いて測定した。

また、対照群においても、化合物投与群と同様に経口糖負荷を行い、血中GLP-1およびインスリン濃度を測定した。結果を図1および図2に示す。

40

【0507】

図1は、無麻酔下のラットに実施例16の化合物を経口投与し、その1時間後に経口糖負荷した際の血中GLP-1濃度の変動を調べた結果を示す。図中、（-○-）、（-●-）および（-▲-）は、それぞれ対照群、化合物30 mg/kg体重投与群および化合物100 mg/kg体重投与群の血中GLP-1濃度を表す。縦軸は血中GLP-1濃度（平均値±標準偏差（mean±SE）（n=8-10））を、横軸は経口糖負荷の開始時点をもととした場合の経過時間を示す。＊は対照群に比べてP値が0.05以下であることを示す。

【0508】

図2は、無麻酔下のラットに実施例16の化合物を経口投与し、その1時間後に経口糖

50

負荷した際の血中インスリン濃度の変動を調べた結果を示す。図中、(—○—)、(—●—) および (—▲—) は、それぞれ対照群、化合物30 mg/kg体重投与群および化合物100 mg/kg体重投与群の血中インスリン濃度を表す。縦軸は血中インスリン濃度(平均値±標準偏差(mean±SE)(n=6))を、横軸は経口糖負荷の開始時点を0とした場合の経過時間を示す。*は対照群に比べてP値が0.05以下、**は対照群に比べて、P値が0.01以下であることを示す。

【0509】

図1に示す通り、化合物投与群では対照群に比し血中GLP-1濃度の上昇が確認され、化合物100 mg/kg体重投与群では糖負荷10分後に有意な上昇が確認された。また、図2に示す通り、化合物投与群では対照群に比し糖負荷10分後および30分後に有意な血中インスリン濃度の上昇が確認された。

10

【産業上の利用可能性】

【0510】

本発明化合物は、優れたTGR5受容体作動作用を有するため、TGR5受容体作動剤、TGR5が関与する生理機能の調節剤、およびTGR5が関与する病態または疾患の予防・治療剤として有用である。

【図面の簡単な説明】

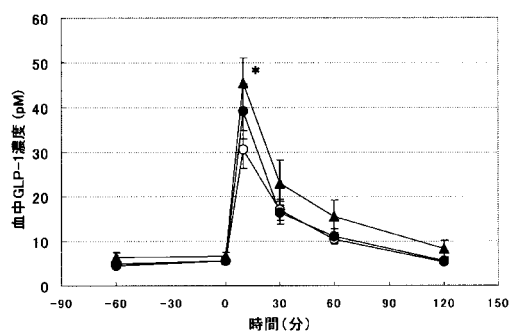
【0511】

【図1】試験例4において血中GLP-1濃度の変動を調べた結果を示すグラフである。

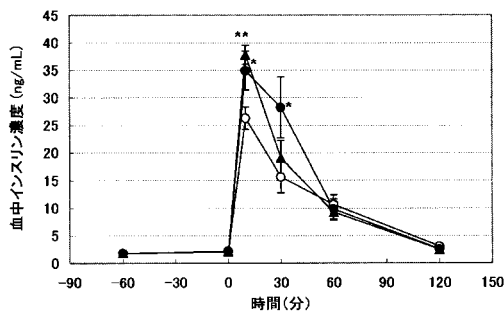
【図2】試験例4において血中インスリン濃度の変動を調べた結果を示すグラフである。

20

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/554	(2006.01)	A 6 1 K	31/553	
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 K	31/554	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	5/50	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	5/50	
A 6 1 P	9/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/06	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
C 0 7 D	498/04	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
C 0 7 D	513/04	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
			C 0 7 D	498/04	1 1 6
			C 0 7 D	513/04	3 4 3

(72)発明者 松本 寛和

茨城県つくば市和台 1 0 番地 武田薬品工業株式会社内

F ターム(参考) 4C065 AA01 AA04 BB14 BB15 CC01 DD02 DD03 EE02 HH02 HH03
 JJ01 KK09 LL04 PP03
 4C072 AA01 BB02 CC02 CC03 CC11 CC16 DD07 EE09 EE19 FF07
 FF09 GG07 HH02 HH05 HH06 HH07
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB11 CB22 CB30 MA01 MA04 NA14 ZA36
 ZA45 ZA59 ZA66 ZA68 ZA70 ZA81 ZA96 ZB07 ZB08 ZB13
 ZB15 ZB32 ZC02 ZC33 ZC35