

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2017 年 1 月 26 日(26.01.2017)



(10) 国際公開番号
WO 2017/014170 A1

(51) 国際特許分類:

<i>C07D 413/04</i> (2006.01)	<i>A61P 19/08</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4245</i> (2006.01)	<i>A61P 25/00</i> (2006.01)
<i>A61K 31/427</i> (2006.01)	<i>A61P 25/14</i> (2006.01)
<i>A61K 31/437</i> (2006.01)	<i>A61P 25/16</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4439</i> (2006.01)	<i>A61P 25/28</i> (2006.01)
<i>A61K 31/444</i> (2006.01)	<i>A61P 29/00</i> (2006.01)
<i>A61P 1/04</i> (2006.01)	<i>A61P 35/00</i> (2006.01)
<i>A61P 7/00</i> (2006.01)	<i>A61P 35/02</i> (2006.01)
<i>A61P 13/08</i> (2006.01)	<i>A61P 37/02</i> (2006.01)
<i>A61P 15/00</i> (2006.01)	<i>A61P 43/00</i> (2006.01)
<i>A61P 17/00</i> (2006.01)	<i>C07D 413/14</i> (2006.01)
<i>A61P 17/06</i> (2006.01)	<i>C07D 417/14</i> (2006.01)
<i>A61P 19/00</i> (2006.01)	<i>C07D 471/04</i> (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2016/070936

(22) 国際出願日: 2016 年 7 月 15 日(15.07.2016)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2015-143353 2015 年 7 月 17 日(17.07.2015) JP

(71) 出願人: 武田薬品工業株式会社(TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 海江田 啓(KAIEDA, Akira); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田

薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 大仁 将揮(DAINI, Masaki); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 奈良 洋(NARA, Hiroshi); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 吉川 真人(YOSHIKAWA, Masato); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 石井 直樹(ISHII, Naoki); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 豊福 昌志(TOYOFUKU, Masashi); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP). 日▲高▼ 功介(HIDAKA, Kousuke); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内 Kanagawa (JP).

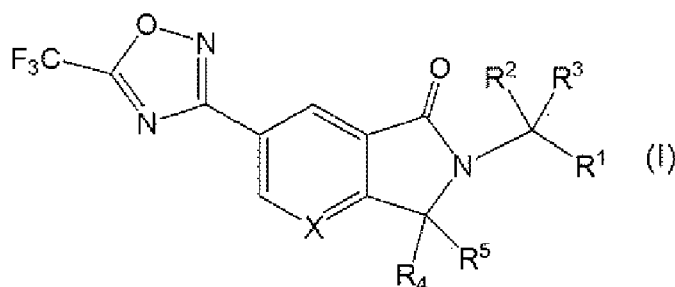
(74) 代理人: 高島 一(TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH,

[続葉有]

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: 複素環化合物



(57) Abstract: Provided are: a heterocyclic compound which has an HDAC-inhibiting activity and is useful for the treatment of autoimmune diseases and/or inflammatory diseases, graft versus host disease, cancer, central nervous system diseases including neurodegenerative disease, Charcot-Marie-Tooth disease and the like; and a medicine containing the heterocyclic compound. The present invention relates to a compound represented by formula (I) [wherein each symbol is as defined in the description] or a salt thereof.

(57) 要約: HDAC阻害作用を有し、自己免疫疾患および／または炎症性疾患、移植片対宿主病、がん、神経変性疾患を含む中枢神経疾患、シャルコー・マリー・トゥース病等の治療に有用な複素環化合物及びそれを含有する医薬を提供する。本発明は、式 (I) : [式中、各記号は明細書中で定義した通りである。] で表される化合物またはその塩に関する。



WO 2017/014170 A1



PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,

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

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：複素環化合物

技術分野

[0001] 本発明は、ヒストン脱アセチル化酵素（本明細書中「HDAC」と略記する場合がある）阻害作用、好ましくはクラスⅠ HDAC阻害作用、さらに好ましくはHDAC6阻害作用を有し、自己免疫疾患および／または炎症性疾患（炎症性腸疾患、関節リウマチ、乾癬、多発性硬化症、シェーグレン症候群、ベーチェット病、全身性エリテマトーデス等）、移植片対宿主病（GvHD）、がん（多発性骨髄腫、白血病、子宮平滑筋肉腫、前立腺がん、悪液質、骨髄線維症等）、神経変性疾患を含む中枢神経疾患（アルツハイマー病、前頭側頭葉型変性症、進行性核上性麻痺、パーキンソン病、ハンチントン病等）、シャルコー・マリー・トゥース病等の治療に有用であり得る複素環化合物、それらを含む医薬組成物などに関する。

[0002] （発明の背景）

HDACは、ヒストンを脱アセチル化するタンパク質の総称で、主に細胞の核内において、遺伝子発現制御を行っている。HDACは、多くの種類があり、免疫、炎症、がん、神経系疾患など病態とも深く関連することが報告されている。HDACによる遺伝子発現調節は、細胞の種類や作用する標的タンパク質、あるいは細胞の環境にも依存している（非特許文献1）。

[0003] ヒストンのアセチル化は遺伝子発現にとって重要な決定因子の一つである。一般的に、アセチル化は転写を亢進し、ヒストンの脱アセチル化は遺伝子発現を抑制する方向に働くことが知られている。HDACは、ヒストンをはじめとする標的タンパク質のリジン残基からアセチル基を除去する酵素の総称である。HDACファミリーは4種類のHDACs（ClassⅠ HDACs（HDAC1、2、3、8）、ClassⅡ HDACs（HDAC4、5、6、7、9、10）、ClassⅢ HDACs（SIRT1-7）、ClassⅣ HDAC（HDAC11））に分類されている。その中で、ClassⅠ HDACsはユビキタスに発現し、

主に核内に局在している。ヒストンに対する高い酵素活性を示し、ヒストンの修飾や転写リプレッサーとしての役割について広く研究されている。Class II HDACはドメイン構造をもとに、IIa (HDAC 4、5、7、9) およびIIb (HDAC 6、10) に分類されている。Class IIa HDACsは転写因子と結合するN末ドメインおよび核輸送シグナルを持ったC末ドメインを有しており、核と細胞質を行き来することが可能である。他のHDACsとは異なり、比較的発現パターンが限局されている。例えば、HDAC 5やHDAC 9は筋肉、心臓、脳に発現している。一方、Class IIb HDACsはClass IIa HDACsとは異なり、脱アセチルドメインのタンデム構造を有しており、HDAC 6は主に細胞質に発現している。HDAC 6の標的分子は細胞骨格系のタンパク質である α -tubulinやcortactinなどが報告されている。低分子のHDAC阻害薬は細胞増殖阻害、分化やアポトーシスといった様々な細胞反応を引き起こすことが知られており、現在、SAHA (vorinostat) やFK228 (romidepsin) といったHDAC阻害薬はT細胞性の悪性リンパ腫を適応として臨床で使用されている。また、HDAC阻害薬は、いくつかの炎症性疾患の動物モデル、例えば、関節炎、炎症性腸疾患、GvHD、セプシスなどのモデルにおいても効果が報告されている（非特許文献1、2および3）。

[0004] HDAC阻害薬であるvorinostatやtrichostatin Aは、関節炎モデル、腸炎モデル、GvHDモデルをはじめとする様々な自己免疫性疾患あるいは炎症性疾患動物モデルなどにおいて、病態の症状改善や保護作用などの作用を示すことが報告されている（非特許文献4ないし7参照）。また、HDAC 6阻害薬であるtubacinは、実験的腸炎モデルにおいて、制御性T細胞の抑制作用を増強し、T細胞依存的な免疫反応を抑制することが報告されている（非特許文献8）。以上のことから、HDAC阻害薬および／またはHDAC 6阻害薬は、炎症性腸疾患、関節リウマチ、乾癬、シェーグレン症候群、ベーチェット病、多発性硬化症、全身性エ

リテマトーデス等の様々な自己免疫疾患および／または炎症性疾患、GvHDなどの治療薬となり得る（非特許文献2および9）。

[0005] また、HDACはtumor suppressor geneやoncogeneの活性を調節することから、腫瘍形成に重要な役割を担っている。例えば、前立腺がん、大腸がん、乳がん、肺がん、肝がんや胃がんなどにおいて、それぞれのHDACの過剰発現は、disease-free survivalやoverall survivalの低下と相関することが報告されている（非特許文献3）。それゆえ、固形がんや血液腫瘍の標的分子として開発が進められている。これまでに、HDAC阻害薬であるvorinostatやromidepsinはT細胞の悪性リンパ腫の治療薬としてFDAから承認されており、複数のHDAC阻害薬が前臨床および臨床試験中である（非特許文献10）。また、HDAC6阻害薬であるACY-1215は、bortezomibと併用することで、多発性骨髄腫モデル動物において腫瘍増殖の抑制あるいは生存延長作用を有することが報告されている（非特許文献11）。よって、HDAC阻害薬および／またはHDAC6阻害薬は多発性骨髄腫、白血病、子宮平滑筋肉腫、前立腺がん、悪液質、骨髄線維症等のがんの治療薬になり得る。

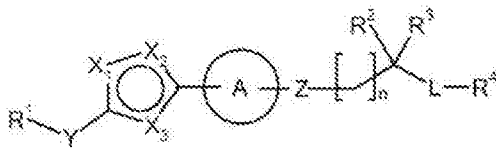
[0006] 一方、HDAC阻害薬であるvorinostatやバルプロ酸は、例えば、アルツハイマー病モデルやハンチントン病モデルなどの動物モデルにおいて、それぞれ、空間記憶の改善や運動機能の亢進などの作用を示すことが報告されている（非特許文献12）。また、HDAC6阻害薬であるACY-738やACY-775は、尾懸垂試験などの行動薬理学的試験において、有意な抗うつ作用を示すことが報告されている（非特許文献13）。HDAC6はアルツハイマー病に深く関連するtauの恒常性維持および微小管の安定性に関与するアミロイドβの調節にも重要な役割を担っていることが報告されており、HDAC6ノックアウトマウスおよびアルツハイマー病マウスモデルであるAPP^{PS1-21}マウスを用いた水迷路試験において、HDAC6の抑制は神経変性マウスモデルにおいて記憶を改善することが報

告されている（非特許文献 14 および 15）。以上のことから HDAC 阻害薬および／または HDAC 6 阻害剤は、神経変性疾患を含む中枢神経系疾患治療薬となり得る。

[0007] 本明細書に記載の化合物と類似の構造を有する化合物としては、例えば、以下が挙げられる。

[0008] (1) 特許文献 1～3 には、HDAC 阻害剤であり、自己免疫疾患、免疫疾患、炎症性疾患等の治療に有効な、下記式：

[0009] [化1]

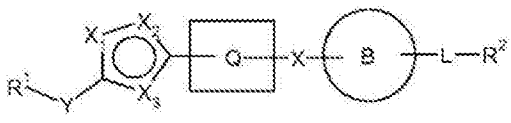


[0010] [式中、各記号は当該文献中に記載のとおりである。]

で示される化合物が開示されている。

[0011] (2) 特許文献 4～5 には、HDAC 阻害剤であり、自己免疫疾患、免疫疾患、炎症性疾患等の治療に有効な、下記式：

[0012] [化2]

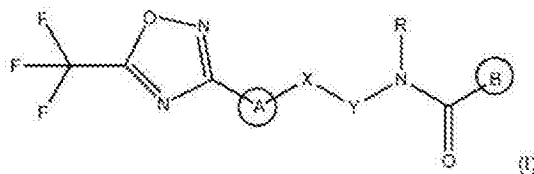


[0013] [式中、各記号は当該文献中に記載のとおりである。]

で示される化合物が開示されている。

[0014] (3) 特許文献 6 には、Class II HDAC (HDAC 4、HDAC 5、HDAC 6、HDAC 7、HDAC 9) 阻害剤であり、自己免疫疾患、免疫疾患、炎症性疾患等の治療に有効な、下記式：

[0015] [化3]

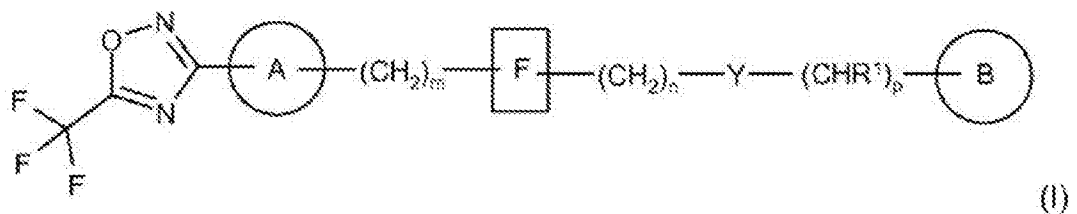


[0016] [式中、各記号は当該文献中に記載のとおりである。]

で示される化合物が開示されている。

[0017] (4) 特許文献7には、Class II HDAC (HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC9) 阻害剤であり、自己免疫疾患、免疫疾患、炎症性疾患等の治療に有効な、下記式：

[0018] [化4]

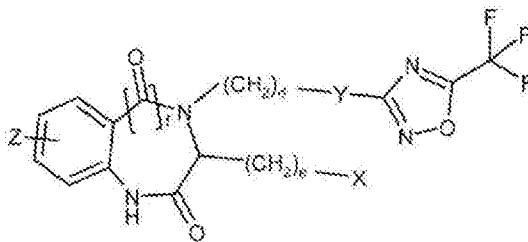


[0019] [式中、各記号は当該文献中に記載のとおりである。]

で示される化合物が開示されている。

[0020] (5) 特許文献8には、Class II HDAC (HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC9) 阻害剤であり、自己免疫疾患、免疫疾患、炎症性疾患等の治療に有効な、下記式：

[0021] [化5]



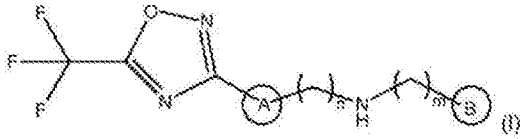
[0022] [式中、各記号は当該文献中に記載のとおりである。]

で示される化合物が開示されている。

[0023] (6) 特許文献9には、Class II HDAC (HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC9) 阻害剤であり、自己免疫疾患、免疫疾患、炎症性疾患等の治療に有効な、下記式：

[0024]

[化6]



[0025] [式中、各記号は当該文献中に記載のとおりである。]

で示される化合物が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0026] 特許文献1：WO 2011/088181

特許文献2：WO 2013/009810

特許文献3：WO 2013/009830

特許文献4：WO 2011/088192

特許文献5：WO 2013/009827

特許文献6：WO 2013/066833

特許文献7：WO 2013/066835

特許文献8：WO 2013/066838

特許文献9：WO 2013/066839

非特許文献

[0027] 非特許文献1：Nature Reviews Genetics 10, 32-42 (2009).

非特許文献2：Trend in Immunology 32, 335-343 (2011).

非特許文献3：J Clin Invest 124, 30-39 (2014).

非特許文献4：Mol Ther 8, 707-717 (2003).

非特許文献5：J Immunol 176, 5015-5022 (2006).

非特許文献6：Br J Pharmacol 150, 862-872 (2007).

非特許文献7：Proc Natl Acad Sci USA 105, 4796-4801 (2008).

非特許文献8：Mol Cell Biol 31, 2066-2078 (2011).

非特許文献9：Ann Rheum Dis 71, i46-i54 (2011).

非特許文献10：Nature Review Clinical Oncology 10, 256-266 (2013).

非特許文献11 : Blood 119, 2579-2589 (2012).

非特許文献12 : Trend in Neuroscience 32, 591-601 (2009).

非特許文献13：Neuropsychopharmacology 39, 389-400 (2014).

非特許文献14 : EMO Mol Med 5, 52-63 (2013).

非特許文献15: Journal of Medicinal Chemistry 56, 6297-6313 (2013).

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0028] 本発明の目的は、H D A C阻害作用を有し、自己免疫疾患および／または炎症性疾患（炎症性腸疾患、関節リウマチ、乾癬、多発性硬化症、シェーグレン症候群、ベーチェット病、全身性エリテマトーデス等）、移植片対宿主病（G v H D）、がん（多発性骨髄腫、白血病、子宮平滑筋肉腫、前立腺がん、悪液質、骨髄線維症等）、神経変性疾患を含む中枢神経疾患（アルツハイマー病、前頭側頭葉型変性症、進行性核上性麻痺、パーキンソン病、ハンチントン病等）、シャルコー・マリー・トゥース病等の治療に有用な複素環化合物、及びそれを含有する医薬組成物を提供することである。

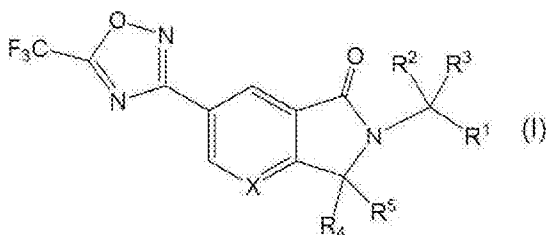
課題を解決するための手段

[0029] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、下記の式（Ⅰ）で示される化合物が、優れたHDAC阻害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、本発明は以下の通りである。

[0030] [1] 式(1)：

[0031] [化7]



[0032] [式中、

Xは、CHまたはNを示し、

R¹は、置換されていてもよい芳香環を示し、
R²、R³、R⁴およびR⁵は、独立して、水素原子または置換基を示す。]
で表される化合物またはその塩（以下、化合物（I）と称する場合がある）
。

[0033] [2]

R¹が、置換されていてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環または置換されていてもよい5ないし6員単環式芳香族複素環であり；

R²およびR³が、独立して、水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基または置換されていてもよいカルバモイル基であり；かつ

R⁴およびR⁵が、独立して、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基である、

上記[1]記載の化合物またはその塩。

[0034] [3]

R¹が、

(a)ハロゲン原子、

(b)シアノ基、

(c)(i)モノーまたはジ- C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、および

(ii)ハロゲン原子

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、

(d)(i)ハロゲン原子、および

(ii)3ないし14員非芳香族複素環基

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アルコキシ基、

(e)C₆₋₁₄アリールオキシ基、

(f)C₁₋₆アルキルスルホニル基、

(g)(C₁₋₆アルキル)(C₁₋₆アルキルスルホニル)アミノ基、

(h)モノーまたはジ- C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、

(i) C_{6-14} アリール基、および

(j) 1 ないし 3 個のオキソ基で置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環または 5 ないし 6 員単環式芳香族複素環であり；

R^2 および R^3 が、独立して、

(1) 水素原子、

(2) (a) C_{1-6} アルコキシ基、

(b) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、および

(c) 1 ないし 3 個のオキソ基で置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環基

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、または

(3) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基

であり；かつ

R^4 および R^5 は、独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基である、
上記 [1] 記載の化合物またはその塩。

[0035] [4]

R^1 が、1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基でそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼンまたは 5 ないし 6 員単環式芳香族複素環であり；

R^2 および R^3 が、独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基であり；かつ

R^4 および R^5 は、共に水素原子である、
上記 [1] 記載の化合物またはその塩。

[0036] [5]

R^1 が、ベンゼンであり；

R^2 および R^3 が、独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基であり；かつ

R^4 および R^5 は、共に水素原子である、
上記 [1] 記載の化合物またはその塩。

[0037] [6] 6-ベンジル-3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン、またはその塩。

[7] 2-ベンジル-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン、またはその塩。

[8] 2-((1S)-1-フェニルエチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン、またはその塩。

[0038] [9] 上記[1]記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

[10] ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤である、上記[9]記載の医薬。

[11] 神経変性疾患の予防または治療剤である、上記[9]記載の医薬。

[12] 神経変性疾患の予防または治療に使用するための、上記[1]記載の化合物またはその塩。

[0039] [13] 上記[1]記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるヒストン脱アセチル化酵素阻害方法。

[14] 上記[1]記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における神経変性疾患の予防または治療方法。

[15] 神経変性疾患の予防または治療剤を製造するための、上記[1]記載の化合物またはその塩の使用。

発明の効果

[0040] 化合物(1)は、HDAC阻害作用を有し、自己免疫疾患および／または炎症性疾患（炎症性腸疾患、関節リウマチ、乾癬、多発性硬化症、シェーグレン症候群、ベーチェット病、全身性エリテマトーデス等）、移植片対宿主病（GVHD）、がん（多発性骨髄腫、白血病、子宮平滑筋肉腫、前立腺がん、悪液質、骨髄線維症等）、神経変性疾患を含む中枢神経疾患（アルツハイマー病、前頭側頭葉型変性症、進行性核上性麻痺、パーキンソン病、ハン

チントン病等)、シャルコー・マリー・トゥース病等の治療に有用であり得る。

図面の簡単な説明

[0041] [図1]図1は、試験例2におけるマウス *in vivo*におけるアセチル化Tubulinの上昇を示す図である。

[0042] (発明の詳細な説明)

以下に、本発明を詳細に説明する。

[0043] 以下、本明細書中で用いられる各置換基の定義について詳述する。特記しない限り各置換基は以下の定義を有する。

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

本明細書中、「C₁₋₆アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁₋₆アルキル基が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、2, 2-ジフルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルが挙げられる。

本明細書中、「C₂₋₆アルケニル基」としては、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、

2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニルが挙げられる。

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

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビスシクロ[2. 2. 2]オクチル、ビスシクロ[3. 2. 1]オクチル、アダマンチルが挙げられる。

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

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

本明細書中、「 C_{6-14} アリール基」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{7-16} アラルキル基」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、フェニルプロピルが挙げられる。

[0044] 本明細書中、「C₁₋₆アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

本明細書中、「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7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基が挙げられる。具体例としては、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

本明細書中、「C₃₋₁₀シクロアルキルオキシ基」としては、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシが挙げられる。

本明細書中、「C₁₋₆アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁₋₆アルキルチオ基が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「C₁₋₆アルキル-カルボニル基」としては、例えば、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、3-メチルブタノイル、2-メチルブタノイル、2, 2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基が挙げられる。具体例としては、アセチル、クロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルが挙げられる。

本明細書中、「C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルが挙げられる。

本明細書中、「C₆₋₁₄アリール-カルボニル基」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルが挙げられる。

本明細書中、「C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル基」としては、例えば、フェニルアセチル、フェニルプロピオニルが挙げられる。

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

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

[0045] 本明細書中、「モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基」としては、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイルが挙げられる。

本明細書中、「モノ-またはジ-C₇₋₁₆アラルキル-カルバモイル基」としては、例えば、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{1-6} アルキルスルホニル基」としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニルが挙げられる。

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

本明細書中、「 C_{6-14} アリールスルホニル基」としては、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルが挙げられる。

[0046] 本明細書中、「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル(SH)基、置換されていてもよいシリル基が挙げられる。

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

[0047] 本明細書中、「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、下記の置換基群Aから選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基が挙げられる。

[置換基群A]

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ニトロ基、
- (3) シアノ基、
- (4) オキソ基、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、
- (7) C₆₋₁₄アリールオキシ基（例、フェノキシ、ナフトキシ）、
- (8) C₇₋₁₆アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）、
- (9) 5ないし14員芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、
- (10) 3ないし14員非芳香族複素環オキシ基（例、モルホリニルオキシ、ピペリジニルオキシ）、
- (11) C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基（例、アセトキシ、プロパノイルオキシ）、
- (12) C₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ基（例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシ）、
- (13) C₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシ基（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ）、
- (14) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ基（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ）、
- (15) C₆₋₁₄アリール-カルバモイルオキシ基（例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ）、
- (16) 5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ニコチノイルオキシ）、
- (17) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、モルホリニルカルボニルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ）、

(18) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基 (例、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、

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

(20) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、

(21) 5 ないし 14 員芳香族複素環基、

(22) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基、

(23) ホルミル基、

(24) カルボキシ基、

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

(26) C_{6-14} アリールーカルボニル基、

(27) 5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、

(28) 3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、

(29) C_{1-6} アルコキシーカルボニル基、

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

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

(32) カルバモイル基、

(33) チオカルバモイル基、

(34) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルーカルバモイル基、

(35) C_{6-14} アリールーカルバモイル基 (例、フェニルカルバモイル)、

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

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

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

- (39) C_{6-14} アリールスルホニル基、
- (40) 5 ないし 14 員芳香族複素環スルホニル基（例、ピリジルスルホニル、チエニルスルホニル）、
- (41) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- (42) C_{6-14} アリールスルフィニル基（例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル）、
- (43) 5 ないし 14 員芳香族複素環スルフィニル基（例、ピリジルスルフィニル、チエニルスルフィニル）、
- (44) アミノ基、
- (45) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ）、
- (46) モノーまたはジ- C_{6-14} アリールアミノ基（例、フェニルアミノ）、
- (47) 5 ないし 14 員芳香族複素環アミノ基（例、ピリジルアミノ）、
- (48) C_{7-16} アラルキルアミノ基（例、ベンジルアミノ）、
- (49) ホルミルアミノ基、
- (50) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ）、
- (51) (C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキル-カルボニル) アミノ基（例、N-アセチル-N-メチルアミノ）、
- (52) C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ基（例、フェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ）、
- (53) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ基（例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ）、
- (54) C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニルアミノ基（例、ベンジルオキ

シカルボニルアミノ)、

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

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

、

(57) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(58) C_{2-6} アルケニル基、

(59) C_{2-6} アルキニル基、

(60) C_{3-10} シクロアルキル基、

(61) C_{3-10} シクロアルケニル基、及び

(62) C_{6-14} アリール基。

[0048] 「置換されていてもよい炭化水素基」における上記置換基の数は、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

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

[0049] 本明細書中、「芳香族複素環基」(「5ないし14員芳香族複素環基」を含む)としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の芳香族複素環基が挙げられる。

該「芳香族複素環基」の好適な例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2

、4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニルなどの5ないし6員単環式芳香族複素環基；
ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリミジニル、チエノピリミジニル、フロピリミジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピラゾロトリアジニル、ナフト[2, 3-b]チエニル、フェノキサチイニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニルなどの8ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）芳香族複素環基が挙げられる。

[0050] 本明細書中、「非芳香族複素環基」（「3ないし14員非芳香族複素環基」を含む）としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する3ないし14員（好ましくは4ないし10員）の非芳香族複素環基が挙げられる。

該「非芳香族複素環基」の好適な例としては、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロフラニル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソオキサゾリル、ペペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル

、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピラジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゼピニル、オキセパニル、アゾカニル、ジアゾカニルなどの3ないし8員単環式非芳香族複素環基；

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

[0051] 本明細書中、「7ないし10員複素架橋環基」の好適な例としては、キヌクリジニル、7－アザビシクロ〔2，2，1〕ヘプタニルが挙げられる。

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

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

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

[0052] 本明細書中、「アシル基」としては、例えば、「ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、5ないし14員芳香族複素環基および3ないし14員非芳香族複素環基から選ばれる1または2個の置換基」をそれぞれ有していてもよい、ホルミル基、カルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルフィノ基、スルホ基、スルファモイル基、ホスホノ基が挙げられる。

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

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

「アシル基」の好適な例としては、ホルミル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルキル－カルボニル基、 C_{2-6} アルケニル－カルボニル基（例、クロトノイル）、 C_{3-10} シクロアルキル－カルボニル基（例、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル）、 C_{3-10} シクロアルケニル－カルボニル基（例、2－シクロヘキセンカルボニル）、 C_{6-14} アリール－カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル－カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ－カルボニル基、 C_{6-14} アリールオキシ－カルボニル基（例、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル）、 C_{7-16} アラルキルオキシ－カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル）、カルバモイル基、モノーま

たはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノ-またはジ- C_{2-6} アルケニル-カルバモイル基（例、ジアリルカルバモイル）、モノ-またはジ- C_{3-10} シクロアルキル-カルバモイル基（例、シクロプロピルカルバモイル）、モノ-またはジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基（例、フェニルカルバモイル）、モノ-またはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基、5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル）、チオカルバモイル基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基（例、メチルチオカルバモイル、N-エチル-N-メチルチオカルバモイル）、モノ-またはジ- C_{2-6} アルケニル-チオカルバモイル基（例、ジアリルチオカルバモイル）、モノ-またはジ- C_{3-10} シクロアルキル-チオカルバモイル基（例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル）、モノ-またはジ- C_{6-14} アリール-チオカルバモイル基（例、フェニルチオカルバモイル）、モノ-またはジ- C_{7-16} アラルキル-チオカルバモイル基（例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル）、5ないし14員芳香族複素環チオカルバモイル基（例、ピリジルチオカルバモイル）、スルフィノ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル）、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{6-14} アリールスルホニル基、ホスホノ基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルホスホノ基（例、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ、ジイソプロピルホスホノ、ジブチルホスホノ）が挙げられる。

[0053] 本明細書中、「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノ-またはジ-

C₇₋₁₆アラルキルーカルバモイル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基およびC₆₋₁₄アリールスルホニル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいアミノ基が挙げられる。

置換されていてもよいアミノ基の好適な例としては、アミノ基、モノーまたはジー（ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル）アミノ基（例、メチルアミノ、トリフルオロメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ）、モノーまたはジーC₂₋₆アルケニルアミノ基（例、ジアリルアミノ）、モノーまたはジーC₃₋₁₀シクロアルキルアミノ基（例、シクロプロピルアミノ、シクロヘキシルアミノ）、モノーまたはジーC₆₋₁₄アリールアミノ基（例、フェニルアミノ）、モノーまたはジーC₇₋₁₆アラルキルアミノ基（例、ベンジルアミノ、ジベンジルアミノ）、モノーまたはジー（ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル）ーカルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）、モノーまたはジーC₆₋₁₄アリールーカルボニルアミノ基（例、ベンゾイルアミノ）、モノーまたはジーC₇₋₁₆アラルキルーカルボニルアミノ基（例、ベンジルカルボニルアミノ）、モノーまたはジー5ないし14員芳香族複素環カルボニルアミノ基（例、ニコチノイルアミノ、イソニコチノイルアミノ）、モノーまたはジー3ないし14員非芳香族複素環カルボニルアミノ基（例、ピペリジニルカルボニルアミノ）、モノーまたはジーC₁₋₆アルコキシーカルボニルアミノ基（例、tert-ブトキシカルボニルアミノ）、5ないし14員芳香族複素環アミノ基（例、ピリジルアミノ）、カルバモイルアミノ基、（モノーまたはジーC₁₋₆アルキルーカルバモイル）アミノ基（例、メチルカルバモイルアミノ）、（モノーまたはジーC₇₋₁₆アラルキルーカルバモイル）アミノ基（例、ベンジルカルバモイルアミノ）、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ）、C₆₋₁₄アリールスルホニルアミノ基（例、フェニルスルホニルアミノ）、（C₁₋₆アルキル）（C₁₋₆アルキルーカルボニル）アミノ基（例、N-アセチル-N-メチルアミノ）、（C₁₋₆アルキル）（C₆₋₁₄アリールーカルボニル）ア

ミノ基（例、N-ベンゾイル-N-メチルアミノ）が挙げられる。

[0054] 本明細書中、「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₆アラルキル基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基、C₆₋₁₄アリール-カルボニル基、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C₁₋₆アルキル-カルバモイル基およびモノーまたはジ- C₇₋₁₆アラルキル-カルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいカルバモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいカルバモイル基の好適な例としては、カルバモイル基、モノーまたはジ- C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- C₂₋₆アルケニル-カルバモイル基（例、ジアリルカルバモイル）、モノーまたはジ- C₃₋₁₀シクロアルキル-カルバモイル基（例、シクロプロピルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル）、モノーまたはジ- C₆₋₁₄アリール-カルバモイル基（例、フェニルカルバモイル）、モノーまたはジ- C₇₋₁₆アラルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- C₁₋₆アルキル-カルボニル-カルバモイル基（例、アセチルカルバモイル、プロピオニルカルバモイル）、モノーまたはジ- C₆₋₁₄アリール-カルボニル-カルバモイル基（例、ベンゾイルカルバモイル）、5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル）が挙げられる。

[0055] 本明細書中、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₆アラルキル基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基、C₆₋₁₄アリール-カルボニル基、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カル

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

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

[0056] 本明細書中、「置換されていてもよいスルファモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{6-14} アリールカルボニル基、 C_{7-16} アラルキルカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基およびモノーまたはジ- C_{7-16} アラルキルカルバモイル基から選ばれる1または2

個の置換基」を有していてもよいスルファモイル基が挙げられる。

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

[0057] 本明細書中、「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基および C_{6-14} アリールスルホニル基から選ばれる置換基」を有していてもよいヒドロキシ基が挙げられる。

置換されていてもよいヒドロキシ基の好適な例としては、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基（例、アリルオキシ、2-ブ

テニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ)、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ基(例、シクロヘキシルオキシ)、 C_{6-14} アリールオキシ基(例、フェノキシ、ナフチルオキシ)、 C_{7-16} アラルキルオキシ基(例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ)、 C_{1-6} アルキルーカルボニルオキシ基(例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ピバロイルオキシ)、 C_{6-14} アリールーカルボニルオキシ基(例、ベンゾイルオキシ)、 C_{7-16} アラルキルーカルボニルオキシ基(例、ベンジルカルボニルオキシ)、5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基(例、ニコチノイルオキシ)、3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基(例、ピペリジニルカルボニルオキシ)、 C_{1-6} アルコキシーカルボニルオキシ基(例、tert-ブトキシカルボニルオキシ)、5ないし14員芳香族複素環オキシ基(例、ピリジルオキシ)、カルバモイルオキシ基、 C_{1-6} アルキルーカルバモイルオキシ基(例、メチルカルバモイルオキシ)、 C_{7-16} アラルキルーカルバモイルオキシ基(例、ベンジルカルバモイルオキシ)、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基(例、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ)、 C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基(例、フェニルスルホニルオキシ)が挙げられる。

[0058] 本明細書中、「置換されていてもよいスルファニル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキルーカルボニル基、 C_{6-14} アリールーカルボニル基および5ないし14員芳香族複素環基から選ばれる置換基」を有していてもよいスルファニル基、ハロゲン化されたスルファニル基が挙げられる。

置換されていてもよいスルファニル基の好適な例としては、スルファニル(−SH)基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{2-6} アルケニルチオ基(例、アリルチオ、2-ブテニルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ)、 C_{3-10} シクロアルキルチオ基(例、シクロヘキシルチオ)、 C_{6-14} アリールチ

オ基（例、フェニルチオ、ナフチルチオ）、 C_{7-16} アラルキルチオ基（例、ベンジルチオ、フェネチルチオ）、 C_{1-6} アルキルーカルボニルチオ基（例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオ、ピバロイルチオ）、 C_{6-14} アリールーカルボニルチオ基（例、ベンゾイルチオ）、5ないし14員芳香族複素環チオ基（例、ピリジルチオ）、ハロゲン化チオ基（例、ペンタフルオロチオ）が挙げられる。

[0059] 本明細書中、「置換されていてもよいシリル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基および C_{7-16} アラルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基」を有していてもよいシリル基が挙げられる。

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

[0060] 本明細書中、「 C_{1-6} アルキレン基」としては、例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 、 $-CH(C_3H_7)-$ 、 $-CH(CH(CH_3)_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ が挙げられる。

本明細書中、「 C_{2-6} アルケニレン基」としては、例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH=CH-$ が挙げられる。

本明細書中、「 C_{2-6} アルキニレン基」としては、例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ 、 $-C\equiv C-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-C\equiv C-$ が挙げられる。

[0061] 本明細書中、「炭化水素環」としては、例えば、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環、 C_{3-10} シクロアルカン、 C_{3-10} シクロアルケンが挙げられる。

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

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルカン」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンが挙げられる。

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

本明細書中、「複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子をそれぞれ含有する、芳香族複素環および非芳香族複素環が挙げられる。

[0062] 本明細書中、「芳香族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の芳香族複素環が挙げられる。該「芳香族複素環」の好適な例としては、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、トリアジンなどの5ないし6員単環式芳香族複素

環；

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

- [0063] 本明細書中、「非芳香族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する3ないし14員（好ましくは4ないし10員）の非芳香族複素環が挙げられる。該「非芳香族複素環」の好適な例としては、アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、チアゾリン、チアゾリジン、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、モルホリン、チオモルホリン、アゼパニン、ジアゼパン、アゼピン、アゾカン、ジアゾカン、オキセパンなどの3ないし8員単環式非芳香族複素環；

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

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

[0064] 以下、式(1)の各記号について説明する。

[0065] Xは、CHまたはNを示す。

Xは、好ましくはCHである。

[0066] R¹は、置換されていてもよい芳香環を示す。

R¹で示される「置換されていてもよい芳香環」の「芳香環」としては、C₆₋₁₄芳香族炭化水素環および芳香族複素環が挙げられる。

R¹で示される「置換されていてもよい芳香環」の「芳香環」は、置換可能な位置において、前記した置換基群Aから選ばれる置換基でさらに置換されていてもよく、置換基の数は、例えば、1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。また、当該置換基群Aは、さらに置換基群Aでから選ばれる置換基でさらに置換されていてもよく、置換基の数は、例えば、1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0067] R¹は、好ましくは、置換されていてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環（好ま

しくはベンゼン、ナフタレン) または置換されていてもよい芳香族複素環 (好ましくは5ないし6員単環式芳香族複素環 (例、ピリジン、チアゾール、ピラゾール)) である。

[0068] R¹は、より好ましくは、

(a)ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) 、

(b)シアノ基、

(c)C₁₋₆アルキル基 (例、メチル) 、

(d)(i)ハロゲン原子 (例、フッ素原子) 、および

(ii)3ないし14員 (好ましくは4ないし10員) 非芳香族複素環基 (好ましくは3ないし8員単環式非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロフリル))

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基 (例、メトキシ) 、

(e)C₆₋₁₄アリールオキシ基 (例、フェノキシ) 、

(f)C₁₋₆アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル) 、および

(g)(C₁₋₆アルキル) (C₁₋₆アルキルスルホニル) アミノ基 (例、N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ)

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、C₆₋₁₄芳香族炭化水素環 (好ましくはベンゼン、ナフタレン) または芳香族複素環 (好ましくは5ないし6員単環式芳香族複素環 (例、ピリジン、チアゾール、ピラゾール)) である。

[0069] 別の態様として、R¹は、より好ましくは、

(a)ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) 、

(b)シアノ基、

(c)(i)モノーまたはジ- C₁₋₆アルキル-カルバモイル基 (例、ジメチルカルバモイル) 、および

(ii)ハロゲン原子 (例、フッ素原子)

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

(例、メチル)、

(d)(i)ハロゲン原子(例、フッ素原子)、および

(ii)3ないし14員(好ましくは4ないし10員)非芳香族複素環基(好ましくは3ないし8員単環式非芳香族複素環基(例、テトラヒドロフリル))

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ)、

(e) C_{6-14} アリールオキシ基(例、フェノキシ)、

(f) C_{1-6} アルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル)、

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

(h)モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基(例、ジメチルカルバモイル)、

(i) C_{6-14} アリール基(例、フェニル)、および

(j)1ないし3個のオキソ基で置換されていてもよい3ないし14員(好ましくは4ないし10員)非芳香族複素環基(好ましくは3ないし8員単環式非芳香族複素環基(例、ピロリジニル))

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環(好ましくはベンゼン、ナフタレン)または芳香族複素環(好ましくは5ないし6員単環式芳香族複素環(例、ピリジン、チアゾール、ピラゾール))である。

[0070] R^1 は、さらに好ましくは、1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ)でそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼンまたは5ないし6員単環式芳香族複素環(例、ピリジン))である。

[0071] R^1 は、さらにより好ましくは、ベンゼンである。

[0072] R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、独立して、水素原子または置換基を示す。

[0073] R^2 および R^3 は、好ましくは、独立して、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル)である。

[0074] R^2 および R^3 は、より好ましくは、独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基（例、メチル）である。

[0075] R^2 および R^3 は、さらに好ましくは、一方が水素原子であり、かつ他方が C_{1-6} アルキル基（例、メチル）である。

[0076] 別の態様として、 R^2 および R^3 は、好ましくは、独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）または置換されていてもよいカルバモイル基である。

[0077] 当該態様において、 R^2 および R^3 は、より好ましくは、独立して、

(1)水素原子、

(2)(a) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、

(b)モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（例、ジメチルカルバモイル）、および

(c)1ないし3個のオキソ基で置換されていてもよい3ないし14員（好ましくは4ないし10員）非芳香族複素環基（好ましくは3ないし8員単環式非芳香族複素環基（例、ピロリジニル））

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、または

(3)モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基（例、ジメチルカルバモイル）

である。

[0078] 当該態様において、 R^2 および R^3 は、さらに好ましくは、独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基（例、メチル）である。

[0079] 当該態様において、 R^2 および R^3 は、さらにより好ましくは、一方が水素原子であり、かつ他方が水素原子または C_{1-6} アルキル基（例、メチル）である。

[0080] R^4 および R^5 は、好ましくは、独立して、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）である。

[0081] R^4 および R^5 は、より好ましくは、独立して、水素原子または C_{1-6} アルキ

ル基（例、メチル）である。

[0082] R^4 および R^5 は、さらに好ましくは、共に水素原子である。

[0083] 化合物（I）の好適な具体例としては、以下が挙げられる：

[0084] [化合物A-1]

Xが、CHまたはNであり；

R^1 が、置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環（好ましくはベンゼン、ナフタレン）または置換されていてもよい芳香族複素環（好ましくは5ないし6員単環式芳香族複素環（例、ピリジン、チアゾール、ピラゾール））であり；

R^2 および R^3 が、独立して、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）であり；かつ

R^4 および R^5 は、共に水素原子である、
化合物（I）。

[0085] [化合物B-1]

Xが、CHまたはNであり；

R^1 が、

(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(b)シアノ基、

(c) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、

(d)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii)3ないし14員（好ましくは4ないし10員）非芳香族複素環基（好ましくは3ないし8員単環式非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル））

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、

(e) C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

(f) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、および

(g) (C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキルスルホニル) アミノ基（例、N-メ

チル-N-メチルスルホニルアミノ)

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環（好ましくはベンゼン、ナフタレン）または芳香族複素環（好ましくは5ないし6員単環式芳香族複素環（例、ピリジン、チアゾール、ピラゾール））であり；

R^2 および R^3 が、独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基（例、メチル）であり；かつ

R^4 および R^5 は、共に水素原子である、
化合物（I）。

[0086] [化合物C-1]

Xが、CHまたはNであり；

R^1 が、1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）でそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼンまたは5ないし6員単環式芳香族複素環（例、ピリジン））であり；

R^2 および R^3 が、独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基（例、メチル）であり；かつ

R^4 および R^5 は、共に水素原子である、
化合物（I）。

[0087] [化合物D-1]

Xが、CHであり；

R^1 が、ベンゼンであり；

R^2 および R^3 が、一方が水素原子であり、かつ他方が C_{1-6} アルキル基（例、メチル）であり；かつ

R^4 および R^5 は、共に水素原子である、
化合物（I）。

[0088] [化合物A-2]

Xが、CHまたはNであり；

R^1 が、置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環（好ましくはベンゼ

ン、ナフタレン) または置換されていてもよい芳香族複素環 (好ましくは5
ないし6員単環式芳香族複素環 (例、ピリジン、チアゾール、ピラゾール)
) であり;

R^2 および R^3 が、独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキ
ル基 (例、メチル) または置換されていてもよいカルバモイル基であり; か
つ

R^4 および R^5 は、独立して、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} ア
ルキル基 (例、メチル) である、
化合物 (I)。

[0089] [化合物 B-2]

X が、C H または N であり;

R^1 が、

(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(b) シアノ基、

(c) (i) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基 (例、ジメチルカル
バモイル)、および

(ii) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)

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
(例、メチル)、

(d) (i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(ii) 3ないし14員 (好ましくは4ないし10員) 非芳香族複素環基 (好
ましくは3ないし8員単環式非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロフリル)
)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ
基 (例、メトキシ)、

(e) C_{6-14} アリールオキシ基 (例、フェノキシ)、

(f) C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル)、

(g) (C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキルスルホニル) アミノ基 (例、N-メ

チル-N-メチルスルホニルアミノ)、

(h)モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基(例、ジメチルカルバモイル)、

(i) C_{6-14} アリール基(例、フェニル)、および

(j)1ないし3個のオキソ基で置換されていてもよい3ないし14員(好ましくは4ないし10員)非芳香族複素環基(好ましくは3ないし8員単環式非芳香族複素環基(例、ピロリジニル))

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環(好ましくはベンゼン、ナフタレン)または芳香族複素環(好ましくは5ないし6員単環式芳香族複素環(例、ピリジン、チアゾール、ピラゾール))であり;

R^2 および R^3 が、独立して、

(1)水素原子、

(2)(a) C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ)、

(b)モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基(例、ジメチルカルバモイル)、および

(c)1ないし3個のオキソ基で置換されていてもよい3ないし14員(好ましくは4ないし10員)非芳香族複素環基(好ましくは3ないし8員単環式非芳香族複素環基(例、ピロリジニル))

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル)、または

(3)モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基(例、ジメチルカルバモイル)

であり;かつ

R^4 および R^5 は、独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基(例、メチル)である、

化合物(1)。

[0090] [化合物C-2]

Xが、CHまたはNであり；

R¹が、1ないし3個のC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）でそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼンまたは5ないし6員単環式芳香族複素環（例、ピリジン））であり；

R²およびR³が、独立して、水素原子またはC₁₋₆アルキル基（例、メチル）であり；かつ

R⁴およびR⁵は、共に水素原子である、
化合物（I）。

[0091] [化合物D-2]

Xが、CHまたはNであり；

R¹が、ベンゼンであり；

R²およびR³が、独立して、水素原子またはC₁₋₆アルキル基（例、メチル）であり；かつ

R⁴およびR⁵は、共に水素原子である、
化合物（I）。

[0092] 化合物（I）が塩である場合、そのような塩としては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ピリジンジールアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等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、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホ

ン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等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、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合には、アルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

[0093] [製造方法]

本発明化合物の製造法について以下に説明する。

[0094] 以下の製造方法における各工程で用いられた原料や試薬、ならびに得られた化合物は、それぞれ塩を形成していてもよい。このような塩としては、例えば、前述の本発明化合物の塩と同様のもの等が挙げられる。

[0095] 各工程で得られた化合物が遊離化合物である場合には、自体公知の方法により、目的とする塩に変換することができる。逆に各工程で得られた化合物が塩である場合には、自体公知の方法により、遊離体または目的とする他の種類の塩に変換することができる。

[0096] 各工程で得られた化合物は反応液のままか、または粗生成物として得た後に、次反応に用いることもできる、あるいは、各工程で得られた化合物を、常法に従って、反応混合物から濃縮、晶出、再結晶、蒸留、溶媒抽出、分溜、クロマトグラフィーなどの分離手段により単離および／または精製することができる。

[0097] 各工程の原料や試薬の化合物が市販されている場合には、市販品をそのまま用いることができる。

- [0098] 各工程の反応において、反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載の無い場合、通常1分～48時間、好ましくは10分～8時間である。
- [0099] 各工程の反応において、反応温度は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載が無い場合、通常 -78°C ～ 300°C 、好ましくは -78°C ～ 150°C である。
- [0100] 各工程の反応において、圧力は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載が無い場合、通常1気圧～20気圧、好ましくは1気圧～3気圧である。
- [0101] 各工程の反応において、例えば、Biotage社製 Initiator などの Microwave 合成装置を用いることがある。反応温度は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載がない場合、通常室温～ 300°C 、好ましくは 50°C ～ 250°C である。反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載の無い場合、通常1分～48時間、好ましくは1分～8時間である。
- [0102] 各工程の反応において、試薬は、特に記載が無い場合、基質に対して0.5当量～20当量、好ましくは0.8当量～5当量が用いられる。試薬を触媒として使用する場合、試薬は基質に対して0.001当量～1当量、好ましくは0.01当量～0.2当量が用いられる。試薬が反応溶媒を兼ねる場合、試薬は溶媒量が用いられる。
- [0103] 各工程の反応において、特に記載が無い場合、これらの反応は、無溶媒、あるいは適当な溶媒に溶解または懸濁して行われる。溶媒の具体例としては、実施例に記載されている溶媒、あるいは以下が挙げられる。
- アルコール類：メタノール、エタノール、tert-ブチルアルコール、2-メトキシエタノールなど；
- エーテル類：ジエチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンなど；
- 芳香族炭化水素類：クロロベンゼン、トルエン、キシレンなど；

飽和炭化水素類：シクロヘキサン、ヘキサンなど；
アミド類：N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリドンなど；
ハロゲン化炭化水素類：ジクロロメタン、四塩化炭素など；
ニトリル類：アセトニトリルなど；
スルホキシド類：ジメチルスルホキシドなど；
芳香族有機塩基類：ピリジンなど；
酸無水物類：無水酢酸など；
有機酸類：ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸など；
無機酸類：塩酸、硫酸など；
エステル類：酢酸エチルなど；
ケトン類：アセトン、メチルエチルケトンなど；
水。

上記溶媒は、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0104] 各工程の反応において塩基を用いる場合、例えば、以下に示す塩基、あるいは実施例に記載されている塩基が用いられる。

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

有機塩基類：トリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン、4－ジメチルアミノピリジン、N，N－ジメチルアニリン、1，4－ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1，8－ジアザビシクロ[5.4.0]－7－ウンデセン、イミダゾール、ピペリジンなど；

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

アルカリ金属水素化物類：水素化ナトリウムなど；

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

有機リチウム類：n－ブチルリチウムなど。

[0105] 各工程の反応において酸または酸性触媒を用いる場合、例えば、以下に示

す酸や酸性触媒、あるいは実施例に記載されている酸や酸性触媒が用いられる。

無機酸類：塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸など；

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

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

[0106] 各工程の反応は、特に記載の無い限り、自体公知の方法、例えば、第5版実験化学講座、13巻～19巻（日本化学会編）；新実験化学講座、14巻～15巻（日本化学会編）；精密有機化学 改訂第2版（L. F. Tieze, Th. Eicher、南江堂）；改訂 有機人名反応 そのしくみとポイント（東郷秀雄著、講談社）；ORGANIC SYNTHESIS Collective Volume I～VII（John Wiley & Sons Inc）；Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures（Jie Jack Li著、OXFORD UNIVERSITY出版）；Comprehensive Heterocyclic Chemistry III、Vol. 1～Vol. 14（エルゼビア・ジャパン株式会社）；人名反応に学ぶ有機合成戦略（富岡清監訳、化学同人発行）；コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ（VCH Publishers Inc.）1989年刊などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法に準じて行われる。

[0107] 各工程において、官能基の保護または脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社2007年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」（Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著）；Thieme社2004年刊「Prote

cting Groups 3rd Ed.」(P. J. Kocienski 著)などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法に準じて行われる。

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

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

保護されたケトンのカルボニル基としては、例えば、ジメチルケタールなどのケタール基；環状1, 3-ジオキサンなどの環状ケタール基；*O*-メチルオキシムなどのオキシム基；*N*, *N*-ジメチルヒドラゾンなどのヒドラゾン基などが挙げられる。

保護されたカルボキシル基としては、例えば、メチルエステルなどのエステル基；*N*, *N*-ジメチルアミドなどのアミド基などが挙げられる。

保護されたチオールとしては、例えば、ベンジルチオエーテルなどのエーテル基；チオ酢酸エステル、チオカルボネート、チオカルバメートなどのエステル基などが挙げられる。

保護されたアミノ基や、イミダゾール、ピロール、インドールなどの芳香族ヘテロ環としては、例えば、ベンジルカルバメートなどのカルバメート基；アセトアミドなどのアミド基；*N*-トリフェニルメチルアミンなどのアルキルアミン基、メタンスルホンアミドなどのスルホンアミド基などが挙げられる。

保護基の除去は、自体公知の方法、例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、*N*-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テト

ラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド（例えば、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミド）を使用する方法や還元法などを用いて行うことができる。

[0108] 各工程において、還元反応を行う場合、使用される還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム（DIBAL-H）、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素テトラメチルアンモニウムなどの金属水素化物類；ボランテトラヒドロフラン錯体などのボラン類；ラネーニッケル；ラネーコバルト；水素；ギ酸などが挙げられる。炭素－炭素二重結合あるいは三重結合を還元する場合は、パラジウム－カーボンやLindlar触媒などの触媒を用いる方法がある。

[0109] 各工程において、酸化反応を行う場合、使用される酸化剤としては、m-クロロ過安息香酸（MCPBA）、過酸化水素、t-ブチルヒドロペルオキシドなどの過酸類；過塩素酸テトラブチルアンモニウムなどの過塩素酸塩類；塩素酸ナトリウムなどの塩素酸塩類；亜塩素酸ナトリウムなどの亜塩素酸塩類；過ヨウ素酸ナトリウムなどの過ヨウ素酸類；ヨードシルベンゼンなどの高原子価ヨウ素試薬；二酸化マンガン、過マンガン酸カリウムなどのマンガンを有する試薬；四酢酸鉛などの鉛類；クロロクロム酸ピリジニウム（PCC）、ニクロム酸ピリジニウム（PDC）、ジョーンズ試薬などのクロムを有する試薬；N-ブロモスクシンイミド（NBS）などのハロゲン化合物類；酸素；オゾン；三酸化硫黄・ピリジン錯体；四酸化オスミウム；二酸化セレン；2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン（DDQ）などが挙げられる。

[0110] 各工程において、ラジカル環化反応を行う場合、使用されるラジカル開始剤としては、アゾビスイソブチロニトリル（AIBN）などのアゾ化合物；4-4'-アゾビス-4-シアノペンタン酸（ACPA）などの水溶性ラジカル開始剤；空気あるいは酸素存在下でのトリエチルホウ素；過酸化ベンゾイルなどが挙げられる。また、使用されるラジカル反応試剤としては、トリ

ブチルスタナン、トリストリメチルシリルシラン、1, 1, 2, 2-テトラフェニルジシラン、ジフェニルシラン、ヨウ化サマリウムなどが挙げられる。

- [0111] 各工程において、Wittig反応を行う場合、使用されるWittig試薬としては、アルキリデンホスホラン類などが挙げられる。アルキリデンホスホラン類は、自体公知の方法、例えば、ホスホニウム塩と強塩基を反応させることで調製することができる。
- [0112] 各工程において、Horner-Emmons反応を行う場合、使用される試薬としては、ジメチルホスホ酢酸メチル、ジエチルホスホ酢酸エチルなどのホスホ酢酸エステル類；アルカリ金属水素化物類、有機リチウム類などの塩基が挙げられる。
- [0113] 各工程において、Friedel-Crafts反応を行う場合、使用される試薬としては、ルイス酸と酸クロリドの組み合わせ、あるいはルイス酸とアルキル化剤（例、ハロゲン化アルキル類、アルコール、オレフィン類など）の組み合わせが挙げられる。あるいは、ルイス酸の代わりに、有機酸や無機酸を用いることもでき、酸クロリドの代わりに、無水酢酸などの酸無水物を用いることもできる。
- [0114] 各工程において、芳香族求核置換反応を行う場合、使用される試薬としては、求核剤（例、アミン類、イミダゾールなど）と塩基（例、有機塩基類など）が挙げられる。
- [0115] 各工程において、カルボアニオンによる求核付加反応、カルボアニオンによる求核1, 4-付加反応（Michael付加反応）、あるいはカルボアニオンによる求核置換反応を行う場合、カルボアニオンを発生するために用いる塩基としては、有機リチウム類、金属アルコキシド類、無機塩基類、有機塩基類などが挙げられる。
- [0116] 各工程において、Grignard反応を行う場合、Grignard試薬としては、フェニルマグネシウムブロミドなどのアリールマグネシウムハライド類；メチルマグネシウムブロミドなどのアルキルマグネシウムハライ

ド類が挙げられる。G r i g n a r d 試薬は、自体公知の方法、例えばエーテルあるいはテトラヒドロフランを溶媒として、ハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アリールと、金属マグネシウムとを反応させることにより調製することができる。

[0117] 各工程において、K n o e v e n a g e l 縮合反応を行う場合、試薬としては、二つの電子求引基に挟まれた活性メチレン化合物（例、マロン酸、マロン酸ジエチル、マロノニトリルなど）および塩基（例、有機塩基類、金属アルコキシド類、無機塩基類）が用いられる。

[0118] 各工程において、V i l s m e i e r - H a a c k 反応を行う場合、試薬としては、塩化ホスホリルとアミド誘導体（例、N, N-ジメチルホルムアミドなど）が用いられる。

[0119] 各工程において、アルコール類、アルキルハライド類、スルホン酸エステル類のアジド化反応を行う場合、使用されるアジド化剤としては、ジフェニルホスホリルアジド（D P P A）、トリメチルシリルアジド、アジ化ナトリウムなどが挙げられる。例えば、アルコール類をアジド化する場合、ジフェニルホスホリルアジドと1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデカ-7-エン（D B U）を用いる方法やトリメチルシリルアジドとルイス酸を用いる方法などがある。

[0120] 各工程において、還元的アミノ化反応を行う場合、使用される還元剤としては、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素、ギ酸などが挙げられる。基質がアミン化合物の場合は、使用されるカルボニル化合物としては、パラホルムアルデヒドの他、アセトアルデヒドなどのアルデヒド類、シクロヘキサノンなどのケトン類が挙げられる。基質がカルボニル化合物の場合は、使用されるアミン類としては、アンモニア、メチルアミンなどの1級アミン；ジメチルアミンなどの2級アミンなどが挙げられる。

[0121] 各工程において、光延反応を行う場合、試薬としては、アゾジカルボン酸エステル類（例、アゾジカルボン酸ジエチル（D E A D）、アゾジカルボン

酸ジイソプロピル（D I A D）など）およびトリフェニルホスフィンが用いられる。

[0122] 各工程において、エステル化反応、アミド化反応、あるいはウレア化反応を行う場合、使用される試薬としては、酸クロリド、酸ブロミドなどのハロゲン化アシル体；酸無水物、活性エステル体、硫酸エステル体など活性化されたカルボン酸類が挙げられる。カルボン酸の活性化剤としては、1－エチル－3－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（WSCD）などのカルボジイミド系縮合剤；4－（4，6－ジメトキシ－1，3，5－トリアジン－2－イル）－4－メチルモルホリニウムクロライド－n－ハイドレート（DMT－MM）などのトリアジン系縮合剤；1，1－カルボニルジイミダゾール（CDI）などの炭酸エステル系縮合剤；ジフェニルリン酸アジド（DPPA）；ベンゾトリアゾール－1－イルオキシトリスジメチルアミノホスホニウム塩（BOP試薬）；ヨウ化2－クロロ－1－メチル－ピリジニウム（向山試薬）；塩化チオニル；クロロギ酸エチルなどのハロギ酸低級アルキル；O－（7－アザベンゾトリアゾール－1－イル）－N，N，N’，N’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（HATU）；硫酸；あるいはこれらの組み合わせなどが挙げられる。カルボジイミド系縮合剤を用いる場合、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）、N－ヒドロキシコハク酸イミド（HOSu）、ジメチルアミノピリジン（DMAP）などの添加剤をさらに反応に加えてもよい。

[0123] 各工程において、カップリング反応を行う場合、使用される金属触媒としては、酢酸パラジウム（I I）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（I I）、ジクロロビス（トリエチルホスフィン）パラジウム（I I）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、塩化1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（I I）、酢酸パラジウム（I I）などのパラジウム化合物；テトラキス（トリフェニルホスフィン）ニッケル（0）などのニッケル化合物；塩化トリス（トリフェニルホスフィン）

ロジウム（I）などのロジウム化合物；コバルト化合物；酸化銅、ヨウ化銅（I）などの銅化合物；白金化合物などが挙げられる。さらに反応に塩基を加えてもよく、このような塩基としては、無機塩基類などが挙げられる。

- [0124] 各工程において、チオカルボニル化反応を行う場合、チオカルボニル化剤としては、代表的には五硫化ニリンが用いられるが、五硫化ニリンの他に、2, 4-ビス（4-メトキシフェニル-1, 3, 2, 4-ジチアジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド（Lawesson試薬）などの1, 3, 2, 4-ジチアジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド構造を持つ試薬を用いてもよい。
- [0125] 各工程において、Wohler-Ziegler反応を行う場合、使用されるハロゲン化剤としては、N-ヨードコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド（NBS）、N-クロロコハク酸イミド（NCS）、臭素、塩化スルフリルなどが挙げられる。さらに、熱、光、過酸化ベンゾイル、アゾビスイソブチロニトリルなどのラジカル開始剤を反応に加えることで、反応を加速させることができる。
- [0126] 各工程において、ヒドロキシ基のハロゲン化反応を行う場合、使用されるハロゲン化剤としては、ハロゲン化水素酸と無機酸の酸ハロゲン化物、具体的には、塩素化では、塩酸、塩化チオニル、オキシ塩化リンなど、臭素化では、48%臭化水素酸などが挙げられる。また、トリフェニルホスフィンと四塩化炭素または四臭化炭素などとの作用により、アルコールからハロゲン化アルキル体を得る方法を用いてもよい。あるいは、アルコールをスルホン酸エステルに変換の後、臭化リチウム、塩化リチウムまたはヨウ化ナトリウムと反応させるような2段階の反応を経てハロゲン化アルキル体を合成する方法を用いてもよい。
- [0127] 各工程において、Arbuzov反応を行う場合、使用される試薬としては、ブロモ酢酸エチルなどのハロゲン化アルキル類；トリエチルフォスファイトやトリ（イソプロピル）ホスファイトなどのホスファイト類が挙げられ

る。

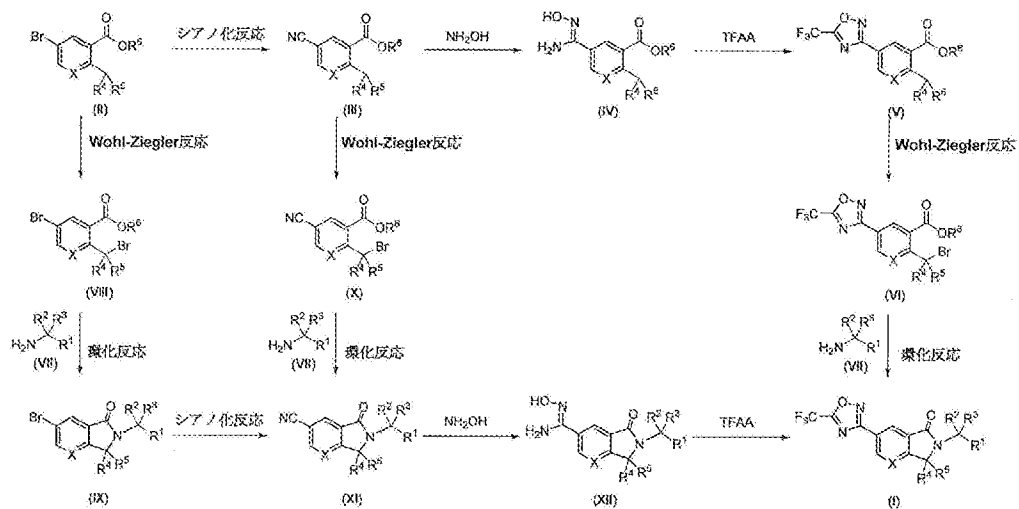
[0128] 各工程において、スルホン酸エステル化反応を行う場合、使用されるスルホン化剤としては、メタンスルホンクロリド、p-トルエンスルホンクロリド、メタンスルホン酸無水物、p-トルエンスルホン酸無水物などが挙げられる。

[0129] 各工程において、加水分解反応を行う場合、試薬としては、酸または塩基が用いられる。また、t-ブチルエステルの酸加水分解反応を行う場合、副生するt-ブチルカチオンを還元的にトラップするためにギ酸やトリエチルシランなどを加えることがある。

[0130] 各工程において、脱水反応を行う場合、使用される脱水剤としては、硫酸、五酸化ニリン、オキシ塩化リン、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、アルミナ、ポリリン酸などが挙げられる。

[0131] 化合物(1)は、化合物(11)より以下の方法で製造することができる。

[0132] [化8]



[0133] [式中、 R^6 はメチル基またはエチル基を示し、その他の記号は前記と同義である。]

[0134] 化合物(1)は、化合物(VI)と化合物(VII)の塩基による環化反応により製造できる。用いる塩基として、例えばジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられる。化合物(VIII)から化合物(IX)を製造する反

応や化合物（X）から化合物（X I）を製造する反応も本反応と同様に行うことができる。

[0135] 化合物（V I）は、化合物（V）のWohler-Ziegler反応により製造できる。化合物（I I）から化合物（V I I I）を製造する反応や化合物（I I I）から化合物（X）を製造する反応も本反応と同様に行うことができる。

[0136] 化合物（V）は、化合物（I I I）のヒドロキシルアミン試薬との反応により化合物（I V）を製造し、化合物（I V）のトリフルオロ酢酸無水物（TFAA）との反応により製造することができる。ヒドロキシルアミン試薬としては、50%ヒドロキシルアミン水溶液、またはヒドロキシルアミン塩酸塩などを用いることができる。化合物（X I）から化合物（X I I）を、続いて化合物（I）を製造する反応も本反応と同様に行うことができる。

[0137] 化合物（I I I）は、化合物（I I）のシアノ化試薬によるシアノ化反応により製造できる。用いるシアノ化試薬として、例えばシアン化亜鉛（II）と塩化1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（II）、およびシアン化銅（I）が挙げられる。

化合物（I X）から化合物（X I）を製造する反応も本反応と同様に行うことができる。

[0138] 化合物（I I）、化合物（V I I）およびその他の原料はいずれも市販品をそのまま用いるか自体公知の方法またはこれに準ずる方法により製造することができる。

[0139] 化合物（I）が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体を含む場合には、これらも化合物（I）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（例えば、濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶等）によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物（I）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化合物（I）に包含される。

[0140] 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。

[0141] 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、ブルシン等）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。

[0142] 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、ENANTIO- OVM（東ソー社製）あるいは、CHIRALシリーズ（ダイセル化学工業社製）等のキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液（例、リン酸緩衝液等）、有機溶媒（例、エタノール、メタノール、2－プロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミン等）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、CP-Chirasil-DeX CB（ジーエルサイエンス社製）等のキラルカラムを使用して分離する。

[0143] 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）等を経て単一物質とした後、加水分解反応等の化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物（I）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、MTPA〔 α －メトキシ－ α －（ト

リフルオロメチル) フェニル酢酸]、(一)ーメントキシ酢酸等)等とを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物(1)がカルボキシ基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解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。

[0144] 化合物(1)は、結晶であってもよい。

化合物(1)の結晶は、化合物(1)に自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

ここで、結晶化法としては、例えば、溶液からの結晶化法、蒸気からの結晶化法、溶融体からの結晶化法等が挙げられる。

[0145] 該「溶液からの結晶化法」としては、化合物の溶解度に関する因子(溶媒組成、pH、温度、イオン強度、酸化還元状態等)または溶媒の量を変化させることによって、飽和していない状態から過飽和状態に移行させる方法が一般的であり、具体的には、例えば、濃縮法、徐冷法、反応法(拡散法、電解法)、水熱育成法、融剤法等が挙げられる。用いられる溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム等)、飽和炭化水素類(例、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等)、エーテル類(例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル等)、ケトン類(例、アセトン等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)、酸アミド類(例、N, Nージメチルホルムアミド等)、エステル類(例、酢酸エチル等)、アルコール類(例、メタノール、エタノール、2ープロパノール等)、水等が挙げられる。これらの溶媒は単独あるいは二種以上を適当な割合(例、1:1ないし1:100(容積比))で混合して用いられる。必要に応じて種晶を使用することもできる。

[0146] 該「蒸気からの結晶化法」としては、例えば、気化法（封管法、気流法）、気相反応法、化学輸送法等が挙げられる。

[0147] 該「溶融体からの結晶化法」としては、例えば、ノルマルフリージング法（引上げ法、温度傾斜法、ブリッジマン法）、帯溶融法（ゾーンレベリング法、フロートゾーン法）、特殊成長法（VLS法、液相エピタキシー法）等が挙げられる。

[0148] 結晶化法の好適な例としては、化合物（１）を２０～１２０℃の温度下において、適当な溶媒（例、メタノール、エタノール等のアルコール類等）に溶解し、得られる溶液を溶解時の温度以下（例えば、０～５０℃、好ましくは０～２０℃）に冷却する方法等が挙げられる。

このようにして得られる本発明の結晶は、例えば、ろ過等によって単離することができる。

得られた結晶の解析方法としては、粉末Ｘ線回折による結晶解析の方法が一般的である。さらに、結晶の方位を決定する方法としては、機械的な方法または光学的な方法等も挙げられる。

[0149] 上記の製造法で得られる化合物（１）の結晶は、高純度、高品質であり、吸湿性が低く、通常条件下で長期間保存しても変質せず、安定性に優れることが期待される。また、生物学的性質（例、体内動態（吸収性、分布、代謝、排泄）、薬効発現等）にも優れ、医薬として有用であり得る。

[0150] 化合物（１）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（１）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（１）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（１）に変化する化合物をいう。化合物（１）のプロドラッグとしては、化合物（１）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物[例、化合物（１）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（５－メチルー２－オキソ－１，３－ジオキサレン－４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert－ブ

チル化された化合物等]；化合物（１）の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物（１）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された化合物等）；化合物（１）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（１）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－ジオキサレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等〕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（１）から製造することができる。

また、化合物（１）のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（１）に変化するものであってもよい。

[0151] 本明細書中、化合物（１）、化合物（１）のプロドラッグを纏めて「本発明化合物」と略記する場合がある。

[0152] 化合物（１）は、水和物、非水和物、溶媒和物、無溶媒和物のいずれであってもよい。

また、化合物（１）は、同位元素（例、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{125}I など）などで標識または置換された化合物であってもよく、同位元素で標識または置換された化合物は、例えば、陽電子断層法（Positron Emission Tomography, PET）において使用するトレーサー（PETトレーサー）として用いることができ、医療診断などの分野において有用であり得る。

^1H を ^2H （D）に変換した重水素変換体も、化合物（１）に包含される。

互変異性体も、化合物（１）に包含される。

化合物（１）は、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩であっても

よい。ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的特性（例えば、構造、融点、融解熱、吸湿性、溶解性および安定性等）を持つ、室温で二種またはそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶または共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造することができる。

化合物（I）は、PETトレーサーとして用いてもよい。

[0153] 本発明化合物は、優れたHDAC阻害作用、好ましくはクラスI HDAC阻害作用、さらに好ましくはHDAC6阻害作用を有することから、この作用に基づく安全な医薬としても有用であり得る。

例えば、本発明化合物を含有してなる本発明の医薬は、毒性（例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、癌原性）が低いことが期待でき、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に対して、HDAC、好ましくはクラスI HDAC、さらに好ましくはHDAC6関連疾患、より具体的には、以下（1）～（7）に記載の疾患の予防または治療剤として用い得る。

[0154] （1）炎症性疾患（例、急性膵炎、慢性膵炎、喘息、成人呼吸困難症候群、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、特発性肺線維症、炎症性骨疾患、炎症性肺疾患、炎症性腸疾患、セリアック病、肝炎、全身性炎症反応症候群（SIRS）、手術または外傷後の炎症、肺炎、腎炎、髄膜炎、膀胱炎、咽喉頭炎、胃粘膜損傷、髄膜炎、脊椎炎、関節炎、皮膚炎、慢性肺炎、気管支炎、肺梗塞、珪肺症、肺サルコイドーシス、糖尿病性腎症、ブドウ膜炎、化膿性汗腺炎等）、

（2）自己免疫疾患（例、関節リウマチ（rheumatoid arthritis）、乾癬（psoriasis）、炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease）（例、クローン病（Crohn's disease）、潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis）等）、シェーグレン症候群（Sjogren's syndrome）、ベーチェット病（Behcet's syndrome）、多発性硬化症（multiple sclerosis）、全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus）、ループス腎炎（lupus nephritis）、円板状紅

班性狼瘡 (discoid lupus erythematosus)、キャッスルマン病 (Castleman's disease)、強直性脊椎炎、多発性筋炎、皮膚筋炎 (DM)、結節性多発性動脈炎 (PN)、混合性結合性組織症 (MCTD)、強皮症、深在性紅斑性狼瘡、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、Ⅰ型糖尿病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、天疱瘡、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、移植片対宿主疾患、アジソン病、異常免疫応答、関節炎、皮膚炎、放射線皮膚炎、原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis) 等)、

(3) 骨・関節変性疾患 (例、関節リウマチ、骨粗鬆症、変形性関節症等)

、

(4) 腫瘍性疾患〔例、悪性腫瘍、血管新生緑内障、幼児性血管腫、多発性骨髄腫 (multiple myeloma)、慢性肉腫、転移黒色腫、カポジ肉腫、血管増殖、悪液質 (cachexia)、乳がんの転移等、がん (例、大腸がん (例、家族性大腸がん、遺伝性非ポリポーシス大腸がん、消化管間質腫瘍など)、肺がん (例、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、悪性中皮腫など)、中皮腫、膵臓がん (例、膵管がんなど)、胃がん (例、乳頭腺がん、粘液性腺がん、腺扁平上皮がんなど)、乳がん (例、浸潤性乳管がん、非浸潤性乳管がん、炎症性乳がんなど)、卵巣がん (例、上皮性卵巣がん、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣性胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍など)、前立腺がん (prostate cancer) (例、ホルモン依存性前立腺がん、ホルモン非依存性前立腺がんなど)、肝臓がん (例、原発性肝がん、肝外胆管がんなど)、甲状腺がん (例、甲状腺髄様がんなど)、腎臓がん (例、腎細胞がん、腎盂と尿管の移行上皮がんなど)、子宮がん、脳腫瘍 (例、松果体星細胞腫瘍、毛様細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、退形成性星細胞腫など)、黒色腫 (メラノーマ)、肉腫、膀胱がん、多発性骨髄腫を含む造血器の腫瘍等、下垂体腺腫、神経膠腫、聴神経鞘腫、網膜肉腫、咽頭がん、喉頭がん、舌がん、胸腺腫、食道がん、十二指腸がん、結腸がん、直腸がん、肝細胞がん、膵内分泌腫瘍、胆管がん、胆嚢がん、陰茎がん、尿管がん、精巣腫瘍、外陰がん、子宮頸部がん、子宮体

部がん、子宮肉腫、絨毛性疾患、膣がん、皮膚がん、菌状息肉症、基底細胞腫、軟部肉腫、悪性リンパ腫、ホジキン病、骨髄異形成症候群、成人T細胞白血病、慢性骨髄増殖性疾患、膵内分泌腫瘍、線維性組織球腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、原発不明がんなど）、白血病（leukemia）（例、急性白血病（例、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病など）、慢性白血病（例、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病など）、骨髄異形成症候群）、子宮肉腫（例、子宮中胚葉性混合腫瘍、子宮平滑筋肉腫（uterine leiomyosarcoma））、子宮内膜間質腫瘍など）、骨髄線維症（myelofibrosis）など〕、

（５）神経変性疾患および/または中枢性疾患

（i）精神疾患〔例、うつ病、大うつ病、双極性うつ病、気分変調障害、情動障害（季節性情動障害など）、再発性うつ病、産後うつ病、ストレス性障害、うつ症状、躁病、不安、全般性不安障害、不安症候群、パニック障害、恐怖症、社会性恐怖症、社会性不安障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス症候群、外傷後ストレス障害、トゥレット症候群、自閉症、自閉症スペクトラム症候群、脆弱X症候群、レット症候群、適応障害、双極性障害、神経症、統合失調症（例、陽性症状、陰性症状、認知症状）、統合失調症に伴う認知機能障害、慢性疲労症候群、不安神経症、強迫神経症、てんかん、不安症状、不快精神状態、情緒異常、感情循環気質、神経過敏症、失神、耽溺、性欲低下、注意欠陥多動性障害（ADHD）、精神病性大うつ病、難治性大うつ病、治療抵抗性うつ病、遺伝性痙性対麻痺〕、

（ii）神経変性疾患〔例、アルツハイマー病、アルツハイマー型認知症、アルツハイマー型老人性認知症、パーキンソン病、筋ジストロフィー、認知症を伴うパーキンソン病、ハンチントン病、多発脳梗塞性認知症、前頭側頭葉型認知症、パーキンソン型認知症、進行性核上性麻痺、ピック症候群、ニーマン・ピック症候群、大脳皮質基底核変性症、ダウン症、血管性認知症、脳炎後のパーキンソン病、レヴィー小体型認知症、Rubinstein-Taybi症候群、シャルコー・マリー・トゥース病（Charcot-Marie-Tooth病）、HIV性認知症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、運動神経原性疾患（MND）、クロイ

ツフェルト・ヤコブ病又はプリオン病、脳性麻痺、多発性硬化症、家族性自律神経失調症〕、

(iii) 加齢に伴う認知・記憶障害〔例、加齢性記憶障害、老人性認知症〕、

(iv) 睡眠障害〔例、内在因性睡眠障害（例、精神生理性不眠など）、外在因性睡眠障害、概日リズム障害（例、時間帯域変化症候群（時差ボケ）、交代勤務睡眠障害、不規則型睡眠覚醒パターン、睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群、非24時間睡眠覚醒など）、睡眠時随伴症、内科又は精神科障害（例、慢性閉塞性肺疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳血管性認知症、統合失調症、うつ病、不安神経症）に伴う睡眠障害、ストレス性不眠症、不眠症、不眠性神経症、睡眠時無呼吸症候群〕、

(v) 麻酔薬、外傷性疾患又は神経変性疾患などに起因する呼吸抑制、

(vi) 外傷性脳損傷、脳卒中、神経性食欲不振、摂食障害、神経性無食欲症、過食症、その他の摂食障害、アルコール依存症、アルコール乱用、アルコール性健忘症、アルコール妄想症、アルコール嗜好性、アルコール離脱、アルコール性精神病、アルコール中毒、アルコール性嫉妬、アルコール性躁病、アルコール依存性精神障害、アルコール精神病、薬物嗜好、薬物恐怖症、薬物狂、薬物離脱、偏頭痛、ストレス性頭痛、緊張性頭痛、糖尿病性ニューロパシー、肥満、糖尿病、筋肉痙攣、メニエール病、自律神経失調症、脱毛症、緑内障、高血圧、心臓病、頻脈、うっ血性心不全、過呼吸、気管支喘息、無呼吸、乳幼児突然死症候群、炎症性疾患、アレルギー疾患、インポテンズ、更年期障害、不妊症、癌、HIV感染による免疫不全症候群、ストレスによる免疫不全症候群、脳脊髄膜炎、末端肥大症、失禁、メタボリック・シンドローム、骨粗しょう症、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、ストレス性胃腸障害、神経性嘔吐、消化性潰瘍、下痢、便秘、術後イレウス、

(vii) 痛み、

(6) 慢性心不全(chronic heart failure)または急性心不全(acute heart failure)や急性非代償性心不全(acute decompensated heart failure)、虚

血性心疾患 (Ischemic Heart Disease)、心筋症(Cardiomyopathy)、心筋炎(myocarditis)、弁膜症 (valvular disease) 、

(7) 末梢神経障害等

[0155] 本発明の医薬は、好ましくは、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨・関節変性疾患、神経変性疾患、中枢性疾患、腫瘍性疾患、または末梢神経障害、さらに好ましくは、炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease) (好ましくは、クローン病 (Crohn's disease) または潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis))、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus)、関節リウマチ (rheumatoid arthritis)、乾癬 (psoriasis)、シェーグレン症候群 (Sjogren's syndrome)、ベーチェット病 (Behcet's syndrome)、多発性硬化症 (multiple sclerosis)、移植片対宿主疾患、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease) (好ましくは、アルツハイマー型認知症 (dementia of Alzheimer type))、統合失調症 (schizophrenia)、レビー小体型認知症 (dementia with Lewy Bodies)、前頭側頭葉型認知症 (frontotemporal dementia)、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy)、大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration)、パーキンソン病 (Parkinson's disease)、ハンチントン病 (Huntington's disease)、Rubinstein-Taybi症候群 (Rubinstein-Taybi Syndrome)、筋ジストロフィー (Muscular Dystrophy)、レット症候群 (Rett Syndrome)、筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis)、シャルコー・マリー・トゥース病 (Charcot-Marie-Tooth disease)、うつ病 (depression)、遺伝性痙攣性対麻痺 (Hereditary Spastic Paraplegia)、家族性自律神経失調症 (Riley-Day syndrome)、キャッスルマン病 (Castleman's disease)、白血病 (leukemia)、子宮平滑筋肉腫 (uterine leiomyosarcoma)、前立腺がん (prostate cancer)、大腸がん (colon cancer)、多発性骨髄腫 (multiple myeloma)、悪液質 (cachexia)、または骨髄線維症 (myelofibrosis)、慢性心不全(chronic heart failure)または急性心不全(acute heart failure)や急性非代償性心不全 (acute decompensated heart failure)、虚血性心疾患 (Ischemic Heart Disease)、心筋

症(Cardiomyopathy)、心筋炎(myocarditis)、弁膜症 (valvular disease)、末梢神経障害等の予防または治療剤として用い得る。

[0156] ここで、上記疾患の「予防」とは、例えば、当該疾患に関連する何らかの因子により、発症の危険性が高いと予想される当該疾患を発症していない患者あるいは発症しているが自覚症状のない患者に対し、本発明の化合物を含む医薬を投与すること、あるいは当該疾患治療後、当該疾患の再発が懸念される患者に対し、本発明の化合物を含む医薬を投与することを意味する。

[0157] 本発明の化合物を含有する医薬は、医薬製剤の製造法として自体公知の方法（例、日本薬局方記載の方法等）に従って、本発明化合物を単独で、または本発明化合物と薬理的に許容される担体とを混合した医薬組成物として使用し得る。本発明の化合物を含有する医薬は、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バッカル錠等を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、放出制御製剤（例、速放性製剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル剤）、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤）、点滴剤、経皮吸収型製剤、クリーム剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例、肛門坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等として、経口的または非経口的（例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位、病巣等）に安全に投与し得る。

本発明化合物の、本発明の医薬中の含有量は、医薬全体の約0.01重量%～約100重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等により異なるが、例えば、乾癬、関節リウマチ、炎症性腸疾患、シェーグレン症候群、ベーチェット病、多発性硬化症または全身性エリテマトーデスの患者（体重約60kg）に対し、経口剤として、1日当たり、有効成分（化合物（I））として約0.01mg/kg体重～約500mg/kg体重、好

ましくは約0.1 mg/kg体重～約50 mg/kg体重、さらに好ましくは約1 mg/kg体重～約30 mg/kg体重を、1日1回～数回に分けて投与し得る。

本発明の医薬の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、医薬素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤および崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤および無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、通常防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用い得る。

本発明の医薬組成物が徐放性製剤である場合の投与量は、化合物(1)の種類と含量、剤形、薬物放出の持続時間、投与対象動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、サル、ヒト等の哺乳動物）、投与目的により種々異なるが、例えば、非経口投与により適用する場合には、1週間に約0.1から約100 mgの化合物(1)が投与製剤から放出されるようにすればよい。

[0158] 賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

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

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

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

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

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

[0159] 等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

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

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。

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

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

[0160] 各種疾患の予防・治療に際し、本発明化合物は、他の薬剤と共に用い得る。以下、本発明化合物と他の薬物の併用時に使用する医薬を「本発明の併用剤」と称する。

[0161] 例えば、本発明化合物がHDAC阻害薬、好ましくはクラスII HDAC阻害薬、さらに好ましくはHDAC6阻害薬として用いられる場合、以下の薬物と併用し得る。

(1) 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)

(i) C l a s s i c a l N S A I D s

アルコフェナク、アセクロフェナク、スリンダク、トルメチン、エトドラク、フェノプロフェン、チアプロフェン酸、メクロフェナム酸、メロキシカム、テオキシカム、ロルノキシカム、ナブメトン、アセトアミノフェン、フェナセチン、エテンザミド、スルピリン、アンチピリン、ミグレニン、アスピリン、メフェナム酸、フルフェナム酸、ジクロフェナクナトリウム、ケトフェニルブタゾン、ロキソプロフェンナトリウム、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、フルルビプロフェン、フェンブフェン、プラノプロフェン、フロクタフェニン、ピロキシカム、テノキシカム、エピリゾール、塩酸チアラミド、ザルトプロフェン、メシル酸ガベキサート、メシル酸カモスタット、ウリナスタチン、コルヒチン、プロベネシド、スルフィンピラゾン、ブコローム、ベンズブロマロン、アロプリノール、金チオリンゴ酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸、アトロピン、スコポラミン、レボルファノール、オキシモルフォンまたはその塩等。

(ii) シクロオキシゲナーゼ抑制薬 (C O X - 1 選択的阻害薬、C O X - 2 選択的阻害薬等)

サリチル酸誘導体 (例、セレコキシブ、アスピリン)、エトリコキシブ、バルデコキシブ、ジクロフェナクナトリウム、インドメタシン、ロキソプロフェン等。

(iii) N i t r i c o x i d e 遊離型 N S A I D s

(iv) J A K 阻害薬

トファシチニブ (T o f a c i t i n i b)、ルキソリチニブ (R u x o l i t i n i b) 等。

[0162] (2) 疾患修飾性抗リウマチ薬 (D M A R D s)

(i) 金製剤

オーラノフィン、金チオリンゴ酸ナトリウム等。

(ii) ペニシラミン

D-ペニシラミン等。

(iii) アミノサルチル酸製剤

スルファサラジン、メサラジン、オルサラジン、バルサラジド等。

(iv) 抗マラリア薬

クロロキン等。

(v) ピリミジン合成阻害薬

レフルノマイド等。

(vi) プログラフ

[0163] (3) 抗サイトカイン薬

(I) タンパク質製剤

(i) TNF阻害薬

エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ、ペ
ゴール、ゴリムマブ、PASSTNF- α 、可溶性TNF- α 受容体、TNF- α 結合蛋白、
抗TNF- α 抗体等。

(ii) インターロイキン-1阻害薬

アナキンラ(インターロイキン-1受容体拮抗薬)、可溶性インターロイキン-
1受容体等。

(iii) インターロイキン-6阻害薬

トシリズマブ(抗インターロイキン-6受容体抗体)、抗インターロイキン-6
抗体等。

(iv) インターロイキン-10薬

インターロイキン-10等。

(v) インターロイキン-12/23阻害薬

ウステキヌマブ、ブリアキヌマブ(抗インターロイキン-12/23抗体)等。

(II) 非タンパク質製剤

(i) MAPK阻害薬

BMS-582949等。

(ii) 遺伝子調節薬

NF- κ , NF- κ B, IKK-1, IKK-2, AP-1等シグナル伝達に関係する分子の阻害薬等。

(iii) サイトカイン産生抑制薬

イグラチモド、テトミラスト等。

(iv) TNF- α 変換酵素阻害薬

(v) インターロイキン-1 β 変換酵素阻害薬

VX-765等。

(vi) インターロイキン-6拮抗薬

HMPL-004等。

(vii) インターロイキン-8阻害薬

IL-8拮抗薬、CXCR1 & CXCR2拮抗薬、レパレキシン等。

(viii) ケモカイン拮抗薬

CCR9拮抗薬 (CCX-282, CCX-025)、MCP-1拮抗薬等。

(ix) インターロイキン-2受容体拮抗薬

デニロイキン、ディフチトックス等。

(x) Therapeutic vaccines

TNF- α ワクチン等。

(xi) 遺伝子治療薬

インターロイキン-4、インターロイキン-10、可溶性インターロイキン-1受容体、可溶性TNF- α 受容体等抗炎症作用を有する遺伝子の発現を亢進させることを目的とした遺伝子治療薬。

(xii) アンチセンス化合物

ISIS-104838等。

[0164] (4) インテグリン阻害薬

ナタリズマブ、ベドリズマブ、AJM300、TRK-170、E-6007等。

(5) 免疫調節薬 (免疫抑制薬)

メトトレキサート、シクロフォスファミド、MX-68、アチプリモド、ディハイドロクロライド、BMS-188667、CKD-461、リメクソロン、シクロスポリン、

タクロリムス、グスペリムス、アザチオプリン、抗リンパ血清、乾燥スルホ化免疫グロブリン、エリスロポイエチン、コロニー刺激因子、インターロイキン、インターフェロン等。

(6) ステロイド薬

デキサメサゾン、ヘキサストロール、メチマゾール、ベタメサゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、フルオロメトロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、エストリオール、酢酸パラメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、ジフルプレドナード、プロピオン酸ベタメタゾン、プデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、ピバル酸フルメタゾン、酪酸クロベタゾン、酢酸デキサメタゾン等。

(7) アンジオテンシン変換酵素阻害薬

エナラプリル、カプトプリル、ラミプリル、リシノプリル、シラザプリル、ペリンドプリル等。

[0165] (8) アンジオテンシンII受容体拮抗薬

カンデサルタン シレキセチル (TCV-116)、バルサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、エプロサルタン等。

(9) 利尿薬

ヒドロクロチアジド、スピロノラクトン、フロセミド、インダパミド、ベンドロフルアジド、シクロペンチアジド、ブメタニド、エタクリン酸等。

(10) 強心薬

ジゴキシン、ドブタミン等。

(11) β 受容体拮抗薬

カルベジロール、メトプロロール、アテノロール等。

(12) Ca感受性増強薬

MCC-135等。

(13) Caチャネル拮抗薬

ニフェジピン、ジルチアゼム、ベラパミル、塩酸ロメリジン、ベシル酸アムロジピン等。

(14) 抗血小板薬、抗凝固薬

ヘパリン、アスピリン、ワルファリン、ダビガトラン、リバロキサバン、アピキサバン、エドキサバン等。

(15) HMG-CoA還元酵素阻害薬

アトロバスタチン、シンバスタチン等。

(16) 血管拡張薬

リラキシン等。

(17) アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬

LCZ696等。

(18) 心拍数低下薬

イバブラジン等。

(19) 尿酸低下薬

プロベネシド、アロプリノール、フェブキソスタット等。

(20) 抗アルドステロン薬

スピロノラクトン、エプレレノン等。

(21) レニン阻害薬

アリスキレン等。

(22) アルファ遮断薬

ドキサゾシン等。

(23) 経口吸着薬

クレメジン等。

(24) 高カリウム血症治療薬

カルチコール等。

(25) 高リン血症治療薬

セベラマー、炭酸ランタン等。

(26) 代謝アシドーシス改善薬

重炭酸ナトリウム等。

(27) 活性型ビタミン

(28) カルシウム受容体作動薬

シナカルセト等。

(29) 静注強心薬

h-ANP等。

[0166] (30) 避妊薬

(i) 性ホルモンまたはその誘導体

黄体ホルモンまたはその誘導体（プロゲステロン、 17α -ヒドロキシプロゲステロン、メドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ノルエチステロン、ノルエチステロンエナンタート、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン、ノルエチノドレル、レボノルゲストレル、ノルゲストレル、二酢酸エチノジオール、デソゲストレル、ノルゲスチメート、ゲストデン、プロゲスチン、エトノゲストレル、ドロスピレノン、ジエノゲスト、トリメゲストン、ネストロン、酢酸クロマジノン、ミフェプリストン、酢酸ノメゲストロル、Org-30659、TX-525、EMM-310525）あるいは黄体ホルモンまたはその誘導体と卵胞ホルモンまたはその誘導体（エストラジオール、安息香酸エストラジオール、エストラジオールシピオネート、エストラジオールジプロピオナート、エストラジオールエナンタート、エストラジオールヘキサヒドロベンゾアート、エストラジオールフェニルプロピオナート、エストラジオールウンデカノアート、吉草酸エストラジオール、エストロン、エチニルエストラジオール、メストラノール）との合剤等。

(ii) 抗卵胞ホルモン薬

オルメロキシフェン、ミフェプリストン、Org-33628等。

(iii) 殺精子薬

ウシエルセル等。

[0167] (31) その他

(i) T細胞阻害薬

(ii) イノシンーリン酸脱水素酵素 (IMP DH) 阻害薬
マイコフェノレート モフェチル等。

(iii) 接着分子阻害薬

ISIS-2302、セレクトリン阻害薬、ELAM-1、VCAM-1、ICAM-1等。

(iv) サリドマイド

(v) カテプシン阻害薬

(vi) マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP s) 阻害薬
V-85546等。

(vii) グルコースー6ーリン酸脱水素酵素阻害薬

(viii) Dihydroorotate脱水素酵素 (DHODH) 阻害薬

(ix) ホスホジエステラーゼIV (PDE IV) 阻害薬
ロフルミラスト、CG-1088等。

(x) ホスホリパーゼA₂阻害薬

(xi) iNOS阻害薬
VAS-203等。

(xii) Microtubule刺激薬

パクリタキセル、ドセタキセル水和物等。

(xiii) Microtubule阻害薬

リユーマコン等。

(xiv) MHCクラスII拮抗薬

(xv) Prostacyclin作働薬
イロプロスト等。

(xvi) CD4拮抗薬

ザノリムマブ等。

(xvii) CD23拮抗薬

(xviii) LT B4受容体拮抗薬

DW-1305等。

(xix) 5-リボキシゲナーゼ阻害薬

ジリユートン等。

(xx) アセチルコリンエステラーゼ阻害薬

塩酸ドネペジル、ガラントミン、リバスチグミン、臭化ネオスチグミン、臭化ピリドスチグミン、塩化アンベノニウム、塩化エドロホニウム等。

(xxi) チロシンキナーゼ阻害薬

Tyk2阻害薬 (W02010142752) 等。

(xxii) カテプシンB阻害薬

(xxiii) Adenosine deaminase阻害薬

ペントスタチン等。

(xxiv) 骨形成刺激薬

(xxv) ジペプチジルペプチダーゼ阻害薬

(xxvi) コラーゲン作働薬

(xxvii) Capsaicinクリーム

(xxviii) ヒアルロン酸誘導体

シンビスク(hylan G-F 20)、オルソビスク等。

(xxix) 硫酸グルコサミン

(xxx) アミプリローゼ

(xxxi) CD-20阻害薬

リツキシマブ、イブリツモマブ、トシツモマブ、オフアツマブ等。

(xxxii) BAFF阻害薬

ベリムマブ、タバルマブ、アタシセプト、A-623等。

(xxxiii) CD52阻害薬

アレムツズマブ等。

(xxxiv) IL-17阻害薬

セクキヌマブ (AIN-457)、LY-2439821、AMG827等。

(xxxv) PDE4阻害薬

ロフルミラスト(Roflumilast)、アプレミラスト(Apremilast)等。

(xxxvi) アルツハイマー病治療薬

メマンチン等。

(xxxvii) パーキンソン病治療薬

レボドパ、ドロキシドパ、塩酸アマンタジン、メシル酸ブロモクリプチン、塩酸トリヘキシフェニジル、塩酸セレギレン等。

(xxxviii) ALS 治療薬

リルゾール、神経栄養因子等。

(xxxix) 不眠症治療薬

エチゾラム、ゾピクロン、トリアゾラム、ゾルピデム、ラメルテオン、インジプロン等。

(xxxx) 抗ADHD薬

塩酸メチルフェニデート、塩酸メタンフェタミン等。

[0168] 上記以外の併用薬物としては、例えば、抗菌薬、抗真菌薬、抗原虫薬、抗生物質、鎮咳・去たん薬、鎮静薬、麻酔薬、抗潰瘍薬、不整脈治療薬、降圧利尿薬、抗凝血薬、精神安定薬、抗精神病薬、抗腫瘍薬、抗高脂血症薬や動脈硬化治療薬、筋弛緩薬、抗てんかん薬、抗うつ薬および躁病治療薬、抗アレルギー薬、強心薬、不整脈治療薬、血管拡張薬、血管収縮薬、降圧利尿薬、糖尿病治療薬、抗肥満薬、麻薬拮抗薬、ビタミン薬、ビタミン誘導体、喘息薬、頻尿・尿失禁治療薬、止痒薬、アトピー性皮膚炎治療薬、アレルギー性鼻炎治療薬、昇圧薬、麻薬性鎮痛薬、非麻薬性鎮痛薬、眼疾患治療薬、嘔気・嘔吐治療薬、便秘・下痢治療薬、骨粗鬆症治療薬、甲状腺機能異常症治療薬、エンドトキシン拮抗薬あるいは抗体、シグナル伝達阻害薬、炎症性メディエーター作用抑制薬、炎症性メディエーター作用抑制抗体、抗炎症性メディエーター作用抑制薬、抗炎症性メディエーター作用抑制抗体等が挙げられる。具体的には、以下のものが挙げられる。

[0169] (1) 抗菌薬

(i)サルファ剤

スルファメチゾール、スルフィソキサゾール、スルファモノメトキシ、サラゾスルファピリジン、スルファジアジン銀等。

(ii)キノリン系抗菌薬

ナリジクス酸、ピペミド酸三水和物、エノキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、スパルフロキサシン、フレロキサシン等。

(iii)抗結核薬

イソニアジド、エタンブトール（塩酸エタンブトール）、パラアミノサリチル酸（パラアミノサリチル酸カルシウム）、ピラジナミド、エチオナミド、プロチオナミド、リファンピシン、硫酸ストレプトマイシン、硫酸カナマイシン、サイクロセリン等。

(iv)抗酸菌薬

ジアフェニルスルホン、リファンピシン等。

(v)抗ウイルス薬

イドクスウリジン、アシクロビル、ビタラビン、ガンシクロビル、ホスカルネットナトリウム、インフルエンザHAワクチン、ザナミビル、リン酸オセルタミビル、塩酸アマンタジン等。

[0170] (vi)抗HIV薬

ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、硫酸インジナビルエタノール付加物、リトナビル、ラミブジン、硫酸アバカビル、ネビラピン、エファビレンツ、メシル酸サキナビル、メシル酸ネルフィナビル、アンプレナビル等。

(vii)抗スピロヘータ薬

(viii)抗生物質

塩酸テトラサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、ゲンタマイシン、ジベカシン、カネンドマイシン、リビドマイシン、トブラマイシン、アミカシン、フラジオマイシン、シソマイシン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ロリテトラサイクリン、ドキシサイクリン、チカルシリン、セ

ファロチン、セファピリン、セファロリジン、セファクロル、セファレキシン、セフロキサジン、セファドロキシル、セファマンドール、セフォトアム、セフロキシム、セフォチアム、セフォチアムヘキセチル、セフロキシムアキセチル、セフジニル、セフジトレンピボキシル、セフタジジム、セフピラミド、セフスロジン、セフメノキシム、セフポドキシムプロキセチル、セフピロム、セファゾプラン、セフェピム、セフスロジン、セフメノキシム、セフメタゾール、セフミノクス、セフォキシチン、セフブペラゾン、ラタモキナセフ、フロモキセフ、セファゾリン、セフォタキシム、セフォペラゾン、セフチゾキシム、モキサラクタム、チエナマイシン、スルファゼシン、アズスレオナムまたはそれらの塩、グリセオフルビン、ランカシジン類〔ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス (J. Antibiotics) , 38, 877-885 (1985)〕、アゾール系化合物〔2-〔(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシー-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル〕-4-〔4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル〕-3-(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン、フルコナゾール、イトラコナゾール等〕、セフトリアキソンナトリウム、塩酸バンコマイシン、ベンジルペニシリンカリウム、クロラムフェニコール、アモキシシリン、アモキシシリン・クラブラン酸カリウム、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、エリスロマイシン、ノルフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、イミペネム・シラスタチンナトリウム、アンピシリン・クロキサシリン、セフォキシチンナトリウム、セフォテタンナトリウム、塩酸クリンダマイシン、クラリスロマイシン、硫酸ネチルマイシン、スルベニシリンナトリウム、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム、セフロキシムナトリウム、アズトレオナム等。

[0171] (2) 抗真菌薬

(i) ポリエチレン系抗生物質 (例、アムホテリシンB、ナイスタチン、トリコマイシン)

(ii) グリセオフルビン、ピロールニトリン等

(iii) シトシン代謝拮抗薬（例、フルシトシン）

(iv) イミダゾール誘導体（例、エコナゾール、クロトリマゾール、硝酸ミコナゾール、ビホナゾール、クロコナゾール）

(v) トリアゾール誘導体（例、フルコナゾール、イトラコナゾール）

(vi) チオカルバミン酸誘導体（例、トリナフトール）等。

（３）抗原虫薬

メトロニダゾール、チニダゾール、クエン酸ジエチルカルバマジン、塩酸キニーネ、硫酸キニーネ等。

[0172] （４）鎮咳・去たん薬

塩酸エフェドリン、塩酸ノスカピン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸イソプロテレノール、塩酸メチルエフェドリン、アロクラマイド、クロルフェジアノール、ピコペリダミン、クロペラスチン、プロトキロール、イソプロテレノール、サルブタモール、テルブタリン、オキシメテバノール、塩酸モルヒネ、臭化水素酸デキストロメトルファン、塩酸オキシコドン、リン酸ジメモルファン、ヒベンズ酸チペピジン、クエン酸ペントキシベリン、塩酸クロフェダノール、ベンゾナテート、グアイフェネシン、塩酸ブロムヘキシシン、塩酸アンブロキシソール、アセチルシステイン、塩酸エチルシステイン、カルボシステイン等。

（５）鎮静薬

塩酸クロルプロマジン、硫酸アトロピン、フェノバルビタール、バルビタール、アモバルビタール、ペントバルビタール、チオペンタールナトリウム、チアミラルナトリウム、ニトラゼパム、エスタゾラム、フルラザパム、ハロキサゾラム、トリアゾラム、フルニトラゼパム、ブロムワレリル尿素、抱水クロラル、トリクロホスナトリウム等。

[0173] （６）麻酔薬

（６－１）局所麻酔薬

塩酸コカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸メピバカイン、塩酸ブピバカイン、塩酸オキシブプロカイン

、アミノ安息香酸エチル、オキセサゼイン等。

(6-2) 全身麻酔薬

(i) 吸入麻酔薬 (例、エーテル、ハロタン、亜酸化窒素、インフルラン、エンフルラン)、

(ii) 静脈麻酔薬 (例、塩酸ケタミン、ドロペリドール、チオペンタールナトリウム、チアミラルナトリウム、ペントバルビタール) 等。

(7) 抗潰瘍薬

塩酸ヒスチジン、ランソプラゾール、メトクロプラミド、ピレンゼピン、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ウロガストロン、オキセサゼイン、プログルミド、オメプラゾール、スクラルファート、スルピリド、セトラキサート、ゲファルナート、アルジオキサ、テプレノン、プロスタグランジン、臭化プロパンテリン、ミソプロストール、オルノプロスチル等。

(8) 不整脈治療薬

(i) ナトリウムチャンネル遮断薬 (例、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、アジマリン、リドカイン、メキシレチン、フェニトイン、酢酸フレカイニド、塩酸プロパフェノン)、

(ii) β 遮断薬 (例、プロプラノロール、アルプレノロール、塩酸ブフェトロール、オクスプレノロール、アテノロール、アセブトロール、メトプロロール、ビソプロロール、ピンドロール、カルテオロール、塩酸アロチノロール)、

(iii) カリウムチャンネル遮断薬 (例、アミオダロン、塩酸ソタロール)、

(iv) カルシウムチャンネル遮断薬 (例、ベラパミル、ジルチアゼム)、

(v) 硝酸薬 (例、ニトログリセリン、硝酸イソソルビド) 等。

[0174] (9) 降圧利尿薬

ヘキサメトニウムブロミド、塩酸クロニジン、ヒドロクロロチアジド、トリクロルメチアジド、フロセミド、エタクリン酸、ブメタニド、メフルシド、アゾセミド、スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリウムテレン、アミロリド、アセタゾラミド、D-マンニトール、イソソルビド、アミノフ

ィリン、グリセリン、カルペリチド、トラセニド等。

(10) 抗凝血薬

ヘパリンナトリウム、クエン酸ナトリウム、活性化プロテインC、組織因子経路阻害剤、アンチトロンビンIII、ダルテパリンナトリウム、ワルファリンカリウム、アルガトロバン、ガベキサート、オザグレルナトリウム、イコサペンタ酸エチル、ベラプロストナトリウム、アルプロスタジル、塩酸チクロピジン、ペントキシフィリン、ジピリダモール、チソキナーゼ、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ、アルテプラナーゼ等。

(11) 精神安定薬

ジアゼパム、ロラゼパム、クロラゼブ酸カリウム、オキサゼパム、クロルジアゼポキシド、メダゼパム、オキサゾラム、クロキサゾラム、クロチアゼパム、ブロマゼパム、エチゾラム、フルジアゼパム、ヒドロキシジン、ニトラゼパム、トリアゾラム、アルプラゾラム等。

(12) 抗精神病薬

塩酸クロルプロマジン、プロクロルペラジン、トリフロペラジン、塩酸チオリダジン、マレイン酸ペルフェナジン、エナント酸フルフェナジン、マレイン酸プロクロルペラジン、マレイン酸レボメプロマジン、塩酸プロメタジン、ハロペリドール、クロザピン、塩酸トリフルオペラジン、塩酸フルフェナジン、オランザピン、フマル酸クエチアピン、リスペリドン、アリピプラゾール、ブロムペリドール、スピペロン、レセルピン、塩酸クロカプラミン、スルピリド、ゾテピン、チオチキセン等。

[0175] (13) 抗腫瘍薬

(i) 殺細胞性抗がん剤

6-O-(N-クロロアセチルカルバモイル)フマギロール、ブレオマイシン、メトトレキサート、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、ダウノルビシン、アドリアマイシン、ネオカルチノスタチン、シトシンアラビノシド、フルオロウラシル、テトラヒドロフリル-5-フルオロウラシル、ピシバニール、レンチナン、レバミゾール、ベスタチン、アジメキソン、グリチル

リチン、塩酸ドキシソルビシン、塩酸アクリルビシン、硫酸ヘプロマイシン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンブラスチン、塩酸イリノテカン、シクロフォスファミド、メルファラン、チオテパ、塩酸プロカルバジン、シスプラチン、アザチオプリン、メルカプトプリン、テガフル、カルモフル、シタラビン、メチルテストステロン、プロピオン酸テストステロン、エナント酸テストステロン、メピチオスタン、ホスフェストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸リユープロレリン、酢酸ブセレリン、イフォスファミド、ブスルファン、ラニムスチン、ダカルバシン、ネダプラチン、カルボプラチン、塩酸ゲムシタビン、塩酸フルダラビン、酒石酸ビノレルビン、エトポシド、L-アスパラギナーゼ等。

(ii) ホルモン治療薬

クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、塩酸ファドロゾール水和物、フルタミド、ビカルタミド等。

(14) 抗高脂血症薬や動脈硬化治療薬

クロフィブラート、2-クロロ-3-[4-(2-メチル-2-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピオン酸エチル〔Chem. Pharm. Bull., 38, 2792-2796 (1990)〕、プラバスタチン、シンバスタチン、プロブコール、ベザフィブラート、クリノフィブラート、ニコモール、コレスチラミン、デキストラン硫酸ナトリウム、フルバスタチンナトリウム、セリバスタチンナトリウム、コレスチミド、ニコチン酸、ニセリトロール、クロフィブラート、フェノフィブラート等。

(15) 筋弛緩薬

プリジノール、ツボクラリン、パンクロニウム、塩酸トルペリゾン、カルバミン酸クロルフェネシン、バクロフェン、クロルメザノン、メフェネシン、クロゾキサゾン、エペリゾン、チザニジン等。

(16) 抗てんかん薬

フェニトイン、エトスクシミド、アセタゾラミド、クロルジアゼポキシド、トリメタジオン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、ス

ルチアム、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、ジアゼパム、ニトラゼパム等。

[0176] (17) 抗うつ薬および躁病治療薬

イミプラミン、クロミプラミン、塩酸デシプラミン、ノキシプチリン、フェネルジン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、塩酸ミアンセリン、塩酸マプロチリン、スルピリド、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドン、塩酸パロキセチン水和物、炭酸リチウム、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（マレイン酸フルボキサミン、塩酸フロキセチン、臭酸シタロプラム、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、シュウ酸エスシタロプラム等）、セロトニン－ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（塩酸ベンラファキシン、塩酸デュロキセチン、塩酸デスベンラファキシン等）、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（メシル酸レボキセチン等）、ノルアドレナリン－ドパミン再取り込み阻害薬（塩酸ブプロピオン等）、ミルタザピン、塩酸トラゾドン、塩酸ネファゾドン、塩酸ブプロピオン、マレイン酸セチプチリン、5-HT_{1A}作動薬（塩酸ブスピロン、クエン酸タンドスピロン、塩酸オセモゾタン）等。

(18) 抗アレルギー薬

ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、トリペレナミン、メトジラミン、クレミゾール、ジフェニルピラリン、メトキシフェナミン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノクス、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、エピナスチン、塩酸オザグレル、برانルカスト水和物、セラトロダスト等。

(19) 強心薬

トランスバイオキソカンファー、テレフィロール、アミノフィリン、エチレフリン、ドパミン、ドブタミン、デノパミン、アムリノン、ピモベンダン、ユビデカレノン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、G－ストロファンチン、ミルリノン、ベスナリノン、ドカルパミン

等。

(20) 血管拡張薬

オキシフェドリン、ジルチアゼム、トラゾリン、ヘキサベンジン、バメタン、クロニジン、メチルドパ、グアナベンズ、塩酸ヒドララジン等。

(21) 血管収縮薬

ドパミン、ドブタミンデノパミン等。

(22) 降圧利尿薬

ヘキサメトニウムブロミド、ペントリニウム、メカミルアミン、エカラジン、クロニジン、ジルチアゼム、ニフェジピン等。

(23) 糖尿病治療薬

トルブタミド、クロルプロパミド、アセトヘキサミド、グリベンクラミド、トラザミド、アカルボース、エパルレスタット、トログリタゾン、グルカゴン、グリミジン、グリピジド、フェンフォルミン、ブフォルミン、メトフォルミン、グリクラジド、ナテグリニド、ボグリボース、インスリン等。

(24) 抗肥満薬

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 製剤等

[0177] (25) 麻薬拮抗薬

レバロルファン、ナロルフィン、ナロキソンまたはその塩等。

(26) 脂溶性ビタミン薬

(i) ビタミンA類：ビタミンA₁、ビタミンA₂およびパルミチン酸レチノール

(ii) ビタミンD類：アルファカルシドール、カルシトリオール、ビタミンD₁、D₂、D₃、D₄およびD₅

(iii) ビタミンE類： α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール、ニコチン酸dl- α -トコフェロール

(iv) ビタミンK類：メナテトレノン、ビタミンK₁、K₂、K₃およびK₄

(v) 葉酸（ビタミンM）等。

(27) ビタミン誘導体

ビタミンの各種誘導体、例えば、5, 6-トランス-コレカルシフェロー

ル、2, 5-ヒドロキシコレカルシフェロール、1- α -ヒドロキシコレカルシフェロール等のビタミンD₃誘導体、5, 6-トランス-エルゴカルシフェロール等のビタミンD₂誘導体等。

(28) 抗喘息薬

塩酸イソプレナリン、硫酸サルブタモール、塩酸プロカテロール、硫酸テルブタリン、塩酸トリメトキノール、塩酸ツロブテロール、硫酸オルシプレナリン、臭化水素酸フェノテロール、塩酸エフェドリン、臭化イプロトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、テオフィリン、アミノフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノン、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、アゼラスチン、エピナスチン、塩酸オザグレル、プラシルカスト水和物、セラトロダスト、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、プロピオン酸ベクロメタゾン、エピネフリン、プロピオン酸フルチカゾン、ザフィルルカスト等。

(29) 頻尿・尿失禁治療薬

塩酸フラボキサート等。

(30) アトピー性皮膚炎治療薬

クロモグリク酸ナトリウム等。

[0178] (31) アレルギー性鼻炎治療薬

クロモグリク酸ナトリウム、マレイン酸クロルフェニラミン、酒石酸アリメマジン、フマル酸クレマスチン、塩酸ホモクロルシクリジン、フェキソフェナジン、メキタジン等。

(32) 昇圧薬

ドパミン、ドブタミン、デノパミン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、G-ストロファンチン等。

(33) 麻薬性鎮痛薬

塩酸モルヒネ、硫酸モルヒネ徐放錠、モルヒネ・アトロピン、塩酸ペチジン、クエン酸フェンタニル等。

(34) 非麻薬性鎮痛薬

ペンタゾシン、塩酸ブプレノルフィン等。

(35) 眼疾患治療薬

塩酸ピロカルピン、臭化ジスチグミン、ヨウ化エコチオパート、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、塩酸フェニレフリン、エピネフリン、ドルゾラミド、イソプロピルウノプロストン、ラタノプラスト等。

(36) 嘔吐・嘔気治療薬

ドンペリドン、プロクロルペラジン、クロルプロマジン、塩酸プロメタジン、塩酸ジフェンヒドラミン・ジプロフィリン配合剤、臭化ブチルスコポラミン、塩酸グラニセトロン、塩酸オンダンセトロン、塩酸アザセトロン、塩酸ラモセトロン等。

(37) 便秘・下痢治療薬

カルメロースナトリウム、ラクツロース、D-ソルビトール、クエン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、センナエキス、センノシド、ピコスルファートナトリウム、ピサコジル、シサプリド、塩酸イトプリド、塩酸ロペラミド等。

(38) 骨粗鬆症治療薬

アルファカルシドール、カルシトリオール、エストリオール、エルカトニン、サケカルシトニン、エチドロン酸二ナトリウム、パミドロン酸二ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物等。

(39) 甲状腺機能異常症治療薬

リオチロニンナトリウム、プロピルチオウラシル、チアマゾール、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、レボチロキシンナトリウム等。

(40) その他

ダイアセリン、メゲストロール酢酸、ニセロゴリン、プロスタグランジン類。

(41) 中枢疾患治療薬など

ベンゾジアゼピン（クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、クロラゼブ酸カ

リウム、ロラゼパム、クロナゼパム、アルプラゾラム等)、L-型カルシウムチャネル阻害薬(プレガバリン等)、三環性又は四環性抗うつ薬(塩酸イミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸デシプラミン、塩酸クロミプラミン等)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(マレイン酸フルボキサミン、塩酸フロキセチン、臭酸シタロプラム、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、シュウ酸エスシタロプラム等)、セロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(塩酸ベンラファキシン、塩酸デュロキセチン、塩酸デスベンラファキシン等)、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(メシル酸レボキセチン等)、ノルアドレナリン-ドパミン再取り込み阻害薬(塩酸ブプロピオン等)、ミルタザピン、塩酸トラゾドン、塩酸ネファゾドン、塩酸ブプロピオン、マレイン酸セチプチリン、5-HT_{1A}作動薬(塩酸ブスピロン、クエン酸タンドスピロン、塩酸オセモゾタン等)、5-HT₃拮抗薬(シアメマジン等)、心臓選択的ではないβ阻害薬(塩酸プロプラノロール、塩酸オキシプレノロール等)、ヒスタミンH₁拮抗薬(塩酸ヒドロキシジン等)、統合失調症治療薬(クロルプロマジン、ハロペリドール、スルピリド、クロザピン、塩酸トリフルオペラジン、塩酸フルフェナジン、オランザピン、フマル酸クエチアピン、リスペリドン、アリピプラゾール等)、CRF拮抗薬、その他の抗不安薬(メプロバメート等)、タキキニン拮抗薬(MK-869、サレデュタント等)、代謝型グルタミン酸受容体に作用する薬剤、CCK拮抗薬、β3アドレナリン拮抗薬(塩酸アミベグロン等)、GAT-1阻害薬(塩酸チアガビン等)、N-型カルシウムチャネル阻害薬、2型炭酸脱水素酵素阻害薬、NMDAグリシン部位作動薬、NMDA拮抗薬(メマンチン等)、末梢性ベンゾジアゼピン受容体作動薬、バソプレッシン拮抗薬、バソプレッシンV1b拮抗薬、バソプレッシンV1a拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、オピオイド拮抗薬、オピオイド作動薬、ウリジン、ニコチン酸受容体作動薬、チロイドホルモン(T3、T4)、TSH、TRH、MAO阻害薬(硫酸フェネルジン、硫酸トラニルシプロミン、モクロベミド等)、5-HT_{2A}拮抗薬、5-HT_{2A}逆作動薬、COMT阻害薬(エンタカポン等)、双

極性障害治療薬（炭酸リチウム、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリジン、リルゾール、フェルバメート等）、カンナビノイドCB1拮抗薬（リモナバン
ト等）、FAAH阻害薬、ナトリウムチャンネル阻害薬、抗ADHD薬（塩酸
メチルフェニデート、塩酸メタンフェタミン等）、アルコール依存症治療薬
、自閉症治療薬、慢性疲労症候群治療薬、痙攣治療薬、線維筋痛症治療薬、
頭痛治療薬、不眠症治療薬（エチゾラム、ゾピクロン、トリアゾラム、ゾル
ピデム、ラメルテオン、インジプロン等）、禁煙のための治療薬、重症筋無
力症治療薬、脳梗塞治療薬、躁病治療薬、過眠症治療薬、疼痛治療薬、気分
変動症治療薬、自律神経失調症治療薬、男性及び女性の性機能障害治療薬、
偏頭痛治療薬、病的賭博治療薬、下肢静止不能症候群治療薬、物質依存症治
療薬、アルコール関連症の治療薬、過敏性腸症候群治療薬、アルツハイマー
病治療薬（ドネペジル、ガランタミン、メマンチン、リバスチグミン等）、
パーキンソン病治療薬（レボドパ、カルビドパ、ベンセラジド、セレギリン
、ラサギリン、ゾニサミド、エンタカポン、アマンタジン、タリペキソール
、プラミペキソール、ロピニロール、ロチゴチン、アポモルフィン、カベル
ゴリン、ペルゴリド、ブロモクリプチン、イストラデフィリン、トリヘキシ
フェニジル、ビペリテン、ピロヘプチン、プロフェナミン、プロメタジン、
ドロキシドパ、これらの薬剤の組み合わせ等）、認知症を伴うパーキンソン
病治療薬（リバスチグミン）、レヴィー小体型認知症治療薬（ドネペジル）
、ALS治療薬（リルゾール、神経栄養因子等）、コレステロール低下薬の
ような脂質異常症治療薬（スタチンシリーズ（プラバスタチンナトリウム、
アトルバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン等）、フィブレート（
クロフィブレート等）、スクワレン合成阻害薬）、異常行動又は認知症によ
る放浪癖の治療薬（鎮静薬、抗不安薬等）、アポトーシス阻害薬、抗肥満薬
、糖尿病治療薬、高血圧治療薬、低血圧治療薬、リウマチ治療薬（DMA
RD）、抗癌剤、副甲状腺機能低下症治療薬（PTH）、カルシウム受容体
拮抗薬、性ホルモン又はその誘導体（プロゲステロン、エストラジオール、
安息香酸エストラジオール等）、神経分化促進薬、神経再生促進薬、非ステ

ロイド系抗炎症薬（メロキシカム、テノキシカム、インドメタシン、イブプロフェン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン等）、ステロイド（デキサメタゾン、酢酸コルチゾン等）、抗サイトカイン薬（TNF阻害薬、MAPカインース阻害薬等）、抗体医薬、核酸又は核酸誘導体、アプタマー薬等。

[0179] 併用に際しては、本発明化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明化合物および併用薬物を、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

併用の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明化合物と併用薬物とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、（１）本発明化合物および併用薬物を同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（２）本発明化合物および併用薬物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）本発明化合物および併用薬物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）本発明化合物および併用薬物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）本発明化合物および併用薬物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、本発明化合物を投与した後の併用薬物の投与、またはその逆の順序での投与）等が挙げられる。

本発明の併用剤における本発明化合物および併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤における本発明化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約０．０１～約１００重量％、好ましくは約０．１～約５０重量％、さらに好ましくは約０．５～約２０重量％程度である。

[0180] 本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違す

るが、通常製剤全体に対して約0.01～約100重量%、好ましくは約0.1～約50重量%、さらに好ましくは約0.5～約20重量%程度である。

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

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

[0181] 併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。併用薬物としての1日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類等によって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、例えば、経口投与で哺乳動物1kg体重あたり約0.001～約2000mg、好ましくは約0.01～約500mg、さらに好ましくは、約0.1～約100mg程度であり、これを通常1日1～4回に分けて投与する。

本発明の併用剤を投与するに際しては、本発明化合物と併用薬物とを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。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分～3日以内、好ましくは10分～1日以内、より好ましくは15分～1時間以内に本発明化合物を投与する方法が挙げられる。本発明化合物を先に投与する場合、本発明化合物を投与した後、1分～1日以内、好ましくは10分～6時間以内、より好ましくは15分～1時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

実施例

[0182] 本発明は、更に以下の参考例、実施例、試験例および製剤例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範

囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

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

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、塩基性と記載した場合は、アミノプロピルシラン結合シリカゲルを用いた。溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。

[0183] 以下の参考例および実施例においては下記の略号を使用する。

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

THF : テトラヒドロフラン

EDCI : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

HOBt : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

HATU : O - (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N', N', -テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸

TEA : トリエチルアミン

DIEA : N, N-ジイソプロピルエチルアミン

N : 規定

M : モル濃度

[0184] ¹H NMR (プロトン核磁気共鳴スペクトル) はフーリエ変換型 NMR で測定した。解析には ACD/SpecManager (商品名) などを用いた。水酸基やアミノ基などのプロトンが非常に緩やかなピークについては記載していない。

¹H NMR の測定結果の表記には以下の略号を使用する。

s : シングレット (singlet)、d : ダブルット (doublet)、dd : ダブルダブルット (double doublet)、dt : ダブルトリプレット (double triplet)、t : トリプレット (triplet)、q : カルテット (quartet)、m : マルチプレット (multiple t)、brs : ブロードシングレット (broad singlet)、quin : クインテット (quintet)、J : カップリング定数 (coupling constant)、Hz : ヘルツ (Hertz)。

[0185] MS(マスペクトル)は、LC/MS(液体クロマトグラフ質量分析計)により測定した。イオン化法としては、ESI(ElectroSpray Ionization、エレクトロスプレーイオン化)法、または、APCI(Atomospheric Pressure Cheimcal Ionization、大気圧化学イオン化)法を用いた。データは実測値(found)を記載した。

[0186] 実施例 1

6-ベンジル-3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

[0187] A) メチル 5-ブロモ-2-メチルニコチナート

5-ブロモ-2-メチルニコチン酸 (1.00 g)、ヨードメタン (0.579 mL) およびDMF (10 mL) の混合物に炭酸カリウム (1.92 g) を40 °Cで加えた後、反応混合物を室温で3日間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (0.738 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.79 (3H, s), 3.93 (3H, s), 8.33 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[0188] B) メチル 5-ブロモ-2-(ブロモメチル)ニコチナート

メチル 5-ブロモ-2-メチルニコチナート (730 mg) およびN-ブロモスクシンイミド (565 mg)、2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (52.1 mg)、(トリフルオロメチル)ベンゼン (12 mL) の混合物を窒素雰囲気下80 °Cで7時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル-ヘキサンの混合物で希釈し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (944 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.99 (3H, s), 4.99 (2H, s), 8.41 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.75 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[0189] C) 6-ベンジル-3-ブロモ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

メチル 5-ブromo-2-(ブromoメチル)ニコチナート (320 mg)、ベンジルアミン (0.136 mL)、DIEA (0.217 mL)、THF (20 mL) の混合物を窒素雰囲気下室温で終夜攪拌した後、50 °Cで4時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、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、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (166 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.29 (2H, s), 4.82 (2H, s), 7.28–7.40 (5H, m), 8.27 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.76 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

[0190] D) 6-ベンジル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボニトリル

6-ベンジル-3-ブromo-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン (166 mg)、シアン化亜鉛(II) (129 mg)、亜鉛粉末 (18 mg)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II) (28 mg) およびDMF (5 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下140 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライトろ過で除去し、減圧下濃縮した。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、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (128 mg) を得た。

MS (API+), found: 250.2.

[0191] E) 6-ベンジル-3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

6-ベンジル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボニトリル (128 mg)、メタノール (3 mL) およびエタノール (3 mL) の混合物に50%ヒドロキシルアミン水溶液 (0.157 mL) を加え、窒素雰囲気下50 °Cで2時間攪拌した。反応混合物に0 °Cで水を加え、生じた固体をろ取り、水で洗浄した後、減圧下乾燥した。得られた固体とTHF (15 mL) の混合物にトリ

フルオロ酢酸無水物 (0.185 mL) を加え、窒素雰囲気下 50 °C で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (107 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.60 (2H, s), 4.81 (2H, s), 7.24–7.43 (5H, m), 8.57 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.39 (1H, d, J = 1.9 Hz).

[0192] 実施例 2

6-(1-フェニルエチル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-*b*]ピリジン-5-オン

[0193] A) メチル 5-ブロモ-2-メチルニコチナート

5-ブロモ-2-メチルニコチン酸 (5.00 g) とメタノール (40 mL) の混合物に硫酸 (2.47 mL) を室温に加え、60 °C で終夜撹拌した。反応混合物を 1N 水酸化ナトリウム水溶液で 0 °C にて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標題化合物 (2.35 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.67 (3H, s), 3.87 (3H, s), 8.33 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.77 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[0194] B) メチル 5-ブロモ-2-(ブロモメチル)ニコチナート

メチル 5-ブロモ-2-メチルニコチナート (2.30 g) とトリフルオロメチルベンゼン (40 mL) の混合物に、N-ブロモスクシンイミド (1.78 g) と 2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (164 mg) を室温にて加えた。混合物を窒素雰囲気下、80 °C で 18 時間加熱撹拌した後、室温まで冷却した。不溶物をろ過し、得られたろ液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標題化合物 (2.94 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.91 (3H, s), 4.94 (2H, s), 8.45 (1H, d,

J = 2.6 Hz), 8.91 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[0195] C) 3-ブromo-6-(1-フェニルエチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

メチル 5-ブromo-2-(ブromoメチル)ニコチナート (300 mg) とTHF (20 mL) の混合物に、DIEA (0.204 mL) と1-フェニルエタンアミン (0.147 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物 (179 mg) を得た。

MS: [M+H]⁺ 317.1.

[0196] D) 5-オキソ-6-(1-フェニルエチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボニトリル

3-ブromo-6-(1-フェニルエチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン (176 mg)、シアン化亜鉛(II) (98.0 mg)、亜鉛粉末 (18.1 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (321 mg)、無水DMF (20 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、窒素雰囲気下140 °Cで30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトろ過を行った。ろ液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物 (95.8 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.66 (3H, d, J = 7.2 Hz), 4.25-4.83 (2H, m), 5.56 (1H, q, J = 7.2 Hz), 7.25-7.41 (5H, m), 8.68 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.20 (1H, d, J = 1.9 Hz).

[0197] E) N'-ヒドロキシ-5-オキソ-6-(1-フェニルエチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキシイミドアミド

5-オキソ-6-(1-フェニルエチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボニトリル (92.8 mg) とエタノール (10 mL) の混合物にヒドロキシルアミン塩酸塩 (49.0 mg) と水 (1 mL) の混合物、炭酸ナトリウム (59.8 mg)

g) と水 (2 mL) の混合物を加え、5時間加熱還流した。反応混合物の溶媒を留去し、酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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 (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (78.9 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.67 (3H, d, J = 7.2 Hz), 4.13–4.72 (2H, m), 5.57 (1H, q, J = 6.9 Hz), 6.12 (2H, s), 7.25–7.33 (1H, m), 7.37 (4H, d, J = 4.5 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.04 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.97 (1H, s).

[0198] F) 6-(1-フェニルエチル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

N'-ヒドロキシ-5-オキソ-6-(1-フェニルエチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキシイミドアミド (75.8 mg) と THF (10 mL) の混合物に、トリフルオロ酢酸無水物 (0.108 mL) を 0 °C にて加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物の溶媒を留去し、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (62.8 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.69 (3H, d, J = 7.2 Hz), 4.27–4.86 (2H, m), 5.59 (1H, q, J = 6.9 Hz), 7.26–7.33 (1H, m), 7.33–7.44 (4H, m), 8.55 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.38 (1H, d, J = 1.9 Hz).

[0199] 実施例 3

6-(2-フェニルプロパン-2-イル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

[0200] A) メチル 5-ブromo-2-(((2-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)メチル)ニコチナート

メチル 5-ブromo-2-(ブromoメチル)ニコチナート (500 mg) と THF (30 mL

）の混合物に、DIEA (0.339 mL) と2-フェニルプロパン-2-アミン (0.279 mL) を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物 (312 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.36 (6H, s), 2.75–2.90 (1H, m), 3.76 (2H, s), 3.82 (3H, s), 7.13–7.22 (1H, m), 7.24–7.33 (2H, m), 7.40–7.47 (2H, m), 8.25 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.79 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[0201] B) 5-ブromo-2-(((2-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)メチル)ニコチン酸

メチル 5-ブromo-2-(((2-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)メチル)ニコチナート (310 mg) とメタノール (2 mL)、THF (2 mL)、水 (2 mL) の混合物に8N水酸化ナトリウム水溶液 (0.267 mL) を0 °Cにて加え、90 °Cで1時間撹拌した。反応混合物を1N塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去し、標題化合物 (161 mg) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349.2.

[0202] C) 3-ブromo-6-(2-フェニルプロパン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

5-ブromo-2-(((2-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)メチル)ニコチン酸 (161 mg) とN,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) の混合物に、DIEA (0.121 mL)、続いてHATU (263 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物 (124 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.80 (6H, s), 4.82 (2H, s), 7.15–7.23 (1H, m), 7.24–7.36 (4H, m), 8.19 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.91 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[0203] D) 5-オキソ-6-(2-フェニルプロパン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボニトリル

3-ブロモ-6-(2-フェニルプロパン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン (120 mg)、シアン化亜鉛(II) (63.8 mg)、亜鉛粉末 (11.8 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (209 mg)、無水DMF (20 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、窒素雰囲気下140 °Cで30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトろ過を行った。ろ液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物 (71.6 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.81 (6H, s), 4.97 (2H, s), 7.16–7.24 (1H, m), 7.25–7.38 (4H, m), 8.53 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.22 (1H, d, J = 1.9 Hz).

[0204] E) N'-ヒドロキシ-5-オキソ-6-(2-フェニルプロパン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキシイミドアミド

5-オキソ-6-(2-フェニルプロパン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボニトリル (68.6 mg) とエタノール (5 mL) の混合物にヒドロキシルアミン塩酸塩 (34.4 mg) と水 (1 mL) の混合物、炭酸ナトリウム (41.9 mg) と水 (2 mL) の混合物を加え、5時間加熱還流した。反応混合物の溶媒を留去し、酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物 (52.2 mg) を得た。

MS: [M+H]⁺ 311.3.

[0205] F) 6-(2-フェニルプロパン-2-イル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

N'-ヒドロキシ-5-オキソ-6-(2-フェニルプロパン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキシイミドアミド (52.2 mg) とTHF (4 mL)

L) の混合物に、トリフルオロ酢酸無水物 (0.071 mL) を 0 °C にて加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物の溶媒を留去し、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物 (56.9 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.84 (6H, s), 5.01 (2H, s), 7.17–7.24 (1H, m), 7.27–7.33 (2H, m), 7.35–7.41 (2H, m), 8.43 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.41 (1H, d, J = 2.2 Hz).

[0206] 実施例 4

6-(ピリジン-3-イルメチル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

[0207] A) 3-ブromo-6-(ピリジン-3-イルメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

メチル 5-ブromo-2-(ブromoメチル)ニコチナート (300 mg) と THF (20 mL) の混合物に、DIEA (0.204 mL) およびピリジン-3-イルメタンアミン (0.118 mL) を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物 (116 mg) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 304.1.

[0208] B) 5-オキソ-6-(ピリジン-3-イルメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボニトリル

3-ブromo-6-(ピリジン-3-イルメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン (115 mg)、シアン化亜鉛(II) (66.6 mg)、亜鉛粉末 (12.4 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (218 mg)、無水DMF (15 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、窒素雰囲気下 140 °C で 30 分

間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトろ過を行った。ろ液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)で精製し、標題化合物 (52.7 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 251.2.

[0209] C) N'-ヒドロキシ-5-オキソ-6-(ピリジン-3-イルメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキシイミドアミド

5-オキソ-6-(ピリジン-3-イルメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボニトリル (52.7 mg) とエタノール (5 mL) の混合物にヒドロキシルアミン塩酸塩 (29.3 mg) と水 (1 mL) の混合物、炭酸ナトリウム (35.7 mg) と水 (2 mL) の混合物を加え、4時間加熱還流した。反応混合物の溶媒を留去し、酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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(酢酸エチル/メタノール)で精製し、標題化合物 (32.6 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 284.2.

[0210] D) 6-(ピリジン-3-イルメチル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

N'-ヒドロキシ-5-オキソ-6-(ピリジン-3-イルメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキシイミドアミド (32.6 mg) とTHF (3 mL) の混合物に、トリフルオロ酢酸無水物 (0.049 mL) を0 °Cにて加え、50 °Cで3時間攪拌した。反応混合物の溶媒を留去し、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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(酢酸エチル/メタノール)で精製し、標題化合物 (32.5 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.66 (2H, s), 4.84 (2H, s), 7.35–7.43 (1H, m), 7.78 (1H, dt, J = 7.8, 1.9 Hz), 8.49–8.64 (3H, m), 9.39 (1H, d,

$J = 1.9 \text{ Hz}$).

[0211] 実施例 5

6-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

[0212] A) 3-ブロモ-6-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

メチル 5-ブロモ-2-(ブロモメチル)ニコチナート (300 mg) と THF (20 mL) の混合物に、DIEA (0.204 mL) および 1-(ピリジン-3-イル)エタンアミン (142 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物の溶媒を留去し、水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物 (82.0 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 318.1.

[0213] B) 5-オキソ-6-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボニトリル

3-ブロモ-6-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン (82.0 mg)、シアン化亜鉛(II) (45.4 mg)、亜鉛粉末 (8.43 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (149 mg)、無水DMF (10 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、窒素雰囲気下 140 °C で 30 分間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトろ過を行った。ろ液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)で精製し、標題化合物 (61.3 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 265.2.

[0214] C) N'-ヒドロキシ-5-オキソ-6-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキシイミドアミド

5-オキソ-6-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]

]ピリジン-3-カルボニトリル (61.3 mg) とエタノール (10 mL) の混合物にヒドロキシルアミン塩酸塩 (32.2 mg) と水 (1 mL) の混合物、炭酸ナトリウム (39.3 mg) と水 (2 mL) の混合物を加え、4時間加熱還流した。反応混合物の溶媒を留去し、酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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(酢酸エチル/メタノール)で精製し、標題化合物 (25.9 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 298.2.

[0215] D) 6-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

N'-ヒドロキシ-5-オキソ-6-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボキシイミド (25.9 mg) と THF (3 mL) の混合物に、トリフルオロ酢酸無水物 (0.037 mL) を 0 °C にて加え、50 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物の溶媒を留去し、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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(酢酸エチル/メタノール)で精製し、標題化合物 (12.7 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.73 (3H, d, J = 7.2 Hz), 4.45–4.89 (2H, m), 5.60 (1H, q, J = 7.2 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 7.9, 4.9 Hz), 7.85 (1H, dt, J = 7.9, 1.7 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.39 (1H, d, J = 1.9 Hz).

[0216] 実施例 6

2-ベンジル-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン

[0217] A) メチル 5-ブromo-2-(ブromoメチル)ベンゾアート

メチル 5-ブromo-2-メチルベンゾアート (3.5 g)、N-ブromosクシンイミド (3.0 g)、2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (0.251 g)、(トリフル

オロメチル)ベンゼン (40 mL) の混合物を窒素雰囲気下80 °Cで5時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル-ヘキサンの混合物で希釈し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (3.88 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.95 (3H, s), 4.90 (2H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[0218] B) 2-ベンジル-6-ブロモイソインドリン-1-オン

メチル 5-ブロモ-2-(プロモメチル)ベンゾアート (300 mg)、ベンジルアミン (0.128 mL)、DIEA (0.204 mL)、THF (20 mL) の混合物を窒素雰囲気下50 °Cで終夜撹拌し、反応混合物を減圧下濃縮した。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、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (193 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.35 (2H, s), 4.73 (2H, s), 7.24–7.44 (5H, m), 7.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 7.9, 1.9 Hz), 7.85 (1H, d, J = 1.9 Hz).

[0219] C) 2-ベンジル-3-オキソイソインドリン-5-カルボニトリル

2-ベンジル-6-ブロモイソインドリン-1-オン (190 mg)、シアン化亜鉛(II) (111 mg)、亜鉛粉末 (21 mg)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II) (32 mg) およびDMF (10 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下140 °Cで1時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライトろ過で除去し、減圧下濃縮した。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、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (124 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.48 (2H, s), 4.75 (2H, s), 7.24–7.40 (5H, m), 7.78 (1H, dd, J = 7.9, 0.8 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz),

8.18 (1H, s).

[0220] D) 2-ベンジル-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン

2-ベンジル-3-オキソイソインドリン-5-カルボニトリル (124 mg)、メタノール (3 mL) およびエタノール (3 mL) の混合物に50%ヒドロキシルアミン水溶液 (0.153 mL) を加え、窒素雰囲気下50 °Cで90分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、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、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣とTHF (10 mL) の混合物にトリフルオロ酢酸無水物 (0.176 mL) を加え、窒素雰囲気下50 °Cで終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、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、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、減圧下濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (54.8 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.51 (2H, s), 4.77 (2H, s), 7.23–7.44 (5H, m), 7.75–7.89 (1H, m), 8.20–8.35 (2H, m).

[0221] 実施例 7

2-((1R)-1-フェニルエチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン

[0222] A) 3-オキソ-2-((1R)-1-フェニルエチル)イソインドリン-5-カルボニトリル

メチル 5-ブromo-2-(ブromoメチル)ベンゾアート (300 mg)、(1R)-1-フェニルエタンアミン (0.149 mL)、DIEA (0.204 mL)、THF (20 mL) の混合物を窒素雰囲気下50 °Cで終夜攪拌し、反応混合物を減圧下濃縮した。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、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣と、シアン化亜鉛(II) (172 mg)、亜鉛粉末 (32 mg)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II) (36 mg) およびDMF (5 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下140 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、

不溶物をセライトろ過で除去し、減圧下濃縮した。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、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物（183 mg）を得た。

MS (API+), found: 263.2.

[0223] B) 2-((1R)-1-フェニルエチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン

3-オキソ-2-((1R)-1-フェニルエチル)イソインドリン-5-カルボニトリル（183 mg）、メタノール（3 mL）およびエタノール（3 mL）の混合物に50%ヒドロキシルアミン水溶液（0.214 mL）を加え、窒素雰囲気下50 °Cで2時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、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、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣とTHF（15 mL）の混合物にトリフルオロ酢酸無水物（0.246 mL）を加え、窒素雰囲気下50 °Cで終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、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、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、減圧下濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテル/酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物（127 mg）を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.72 (3H, d, J = 7.2 Hz), 4.02–4.48 (2H, m), 5.85 (1H, q, J = 7.2 Hz), 7.28–7.43 (5H, m), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 8.64 (1H, s).

[0224] 実施例 8

2-((1S)-1-フェニルエチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン

[0225] A) 3-オキソ-2-((1S)-1-フェニルエチル)イソインドリン-5-カルボニトリル
メチル 5-ブromo-2-(ブromoメチル)ベンゾアート（300 mg）、(1S)-1-フェニルエタンアミン（0.149 mL）、DIEA（0.204 mL）、THF（20 mL）の混合物

を窒素雰囲気下50 °Cで終夜撹拌し、反応混合物を減圧下濃縮した。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、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣と、シアン化亜鉛(II) (172 mg)、亜鉛粉末 (32 mg)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II) (36 mg) およびDMF (5 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下140 °Cで1時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライトろ過で除去し、減圧下濃縮した。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、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (173 mg) を得た。

MS (API+), found: 263.2.

[0226] B) 2-((1S)-1-フェニルエチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン

3-オキソ-2-((1S)-1-フェニルエチル)イソインドリン-5-カルボニトリル (173 mg)、メタノール (3 mL) およびエタノール (3 mL) の混合物に50%ヒドロキシルアミン水溶液 (0.202 mL) を加え、窒素雰囲気下50 °Cで2時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、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、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣とTHF (15 mL) の混合物にトリフルオロ酢酸無水物 (0.233 mL) を加え、窒素雰囲気下50 °Cで終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、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、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、減圧下濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (76 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.72 (3H, d, J = 7.2 Hz), 4.02–4.49 (2H, m), 5.85 (1H, q, J = 6.9 Hz), 7.28–7.42 (5H, m), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 8.64 (1H, s).

[0227] 実施例 9

2-(3-メトキシベンジル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン

[0228] A) 2-(3-メトキシベンジル)-3-オキソイソインドリン-5-カルボニトリル

メチル 5-ブromo-2-(ブromoメチル)ベンゾアート (250 mg)、1-(3-メトキシフェニル)メタンアミン (0.125 mL)、DIEA (0.170 mL)、THF (20 mL) の混合物を窒素雰囲気下 50 °C で終夜攪拌し、反応混合物を減圧下濃縮した。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、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、減圧下濃縮した。得られた残渣、シアン化亜鉛(II) (191 mg)、亜鉛粉末 (27 mg)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II) (42 mg) および DMF (5 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下 140 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライトろ過で除去し、減圧下濃縮した。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、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (149 mg) を得た。

MS (API+), found: 279.2.

[0229] B) 2-(3-メトキシベンジル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン

2-(3-メトキシベンジル)-3-オキソイソインドリン-5-カルボニトリル (148 mg)、メタノール (3 mL) およびエタノール (3 mL) の混合物に 50% ヒドロキシルアミン水溶液 (0.163 mL) を加え、窒素雰囲気下 50 °C で 3 時間攪拌した後、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、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、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣と THF (5 mL) の混合物にトリフルオロ酢酸無水物 (0.159 mL) を加え、窒素雰囲気下室温で終夜攪拌した後、50 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、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、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物（124 mg）を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.74 (3H, s), 4.51 (2H, s), 4.74 (2H, s), 6.78–6.95 (3H, m), 7.24–7.35 (1H, m), 7.77–7.90 (1H, m), 8.23–8.33 (2H, m).

[0230] 実施例 1 O

2-(3-フェノキシベンジル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン

[0231] A) メチル 5-シアノ-2-メチルベンゾアート

メチル 5-ブロモ-2-メチルベンゾアート (14.4 g)、シアン化銅 (I) (8.45 g)、DMF (60 mL) の混合物を窒素雰囲気下 150 °C で終夜撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて室温で 30 分間撹拌した。不溶物をろ別し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 (9.0 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.68 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.37 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 7.9, 1.9 Hz), 8.22 (1H, d, J = 1.9 Hz).

[0232] B) メチル 2-(ブロモメチル)-5-シアノベンゾアート

メチル 5-シアノ-2-メチルベンゾアート (8.9 g)、N-ブロモスクシンイミド (9.5 g)、2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (0.83 g)、(トリフルオロメチル)ベンゼン (200 mL) の混合物を窒素雰囲気下 80 °C で 6 時間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 (8.05 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.98 (3H, s), 4.96 (2H, s), 7.61 (1H, d, J

= 7.9 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 7.9, 1.9 Hz), 8.27 (1H, d, J = 1.9 Hz).

[0233] C) 3-オキソ-2-(3-フェノキシベンジル)イソインドリン-5-カルボニトリル

メチル 2-(ブロモメチル)-5-シアノベンゾアート (100 mg)、1-(3-フェノキシフェニル)メタンアミン (94 mg)、DIEA (0.082 mL)、THF (7 mL) の混合物を窒素雰囲気下50 °Cで6時間撹拌した後、室温で終夜撹拌し、反応混合物を減圧下濃縮した。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、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (123 mg) を得た。

MS (API+), found: 341.2 (M+1)

[0234] D) 2-(3-フェノキシベンジル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン

3-オキソ-2-(3-フェノキシベンジル)イソインドリン-5-カルボニトリル (123 mg)、メタノール (2 mL) およびエタノール (2 mL) の混合物に50%ヒドロキシルアミン水溶液 (0.111 mL) を加え、窒素雰囲気下50 °Cで2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、生じた固体をろ取して減圧下乾燥した。得られた固体とTHF (5 mL) の混合物にトリフルオロ酢酸無水物 (0.098 mL) を加え、窒素雰囲気下50 °Cで4時間撹拌した後、室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、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、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標題化合物 (100 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.38 (2H, s), 4.81 (2H, s), 6.85–7.16 (6H, m), 7.27–7.38 (3H, m), 7.57 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.30 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.65 (1H, s).

[0235] 実施例 1 1

2-(2-フェノキシベンジル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾ

ール-3-イル)イソインドリン-1-オン

1-(2-フェノキシフェニル)メタンアミンを用いて、実施例10と同様の方法により標題化合物を得た。

[0236] 実施例 1 2

2-(2-メトキシベンジル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン

[0237] A) 2-(2-メトキシベンジル)-3-オキソイソインドリン-5-カルボニトリル

メチル 2-(ブromoメチル)-5-シアノベンゾアート (100 mg)、1-(2-メトキシフェニル)メタンアミン (0.057 mL)、DIEA (0.082 mL)、THF (7 mL) の混合物を窒素雰囲気下50 °Cで3時間攪拌し、反応混合物を減圧下濃縮した。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、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (70 mg) を得た。

MS (API+), found: 279.2.

[0238] B) 2-(2-メトキシベンジル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン

2-(2-メトキシベンジル)-3-オキソイソインドリン-5-カルボニトリル (70 mg)、メタノール (2 mL) およびエタノール (2 mL) の混合物に50%ヒドロキシルアミン水溶液 (0.077 mL) を加え、窒素雰囲気下50 °Cで2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、生じた固体をろ取して減圧下乾燥した。得られた固体とTHF (4 mL) の混合物にトリフルオロ酢酸無水物 (0.088 mL) を加え、窒素雰囲気下50 °Cで終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (75 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.88 (3H, s), 4.39 (2H, s), 4.87 (2H, s), 6.86-7.00 (2H, m), 7.28-7.33 (2H, m), 7.55 (1H, dd, $J = 7.9, 0.8$ Hz), 8.27 (1H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz), 8.63 (1H, d, $J = 0.8$ Hz).

[0239] 実施例 1 3

2-((1S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン

[0240] A) メチル 5-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)-2-メチルベンゾアート

メチル 5-シアノ-2-メチルベンゾアート (1.08 g)、メタノール (20 mL) の混合物に50%ヒドロキシルアミン水溶液 (1.89 mL) を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチル-THFの混合物で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して標題化合物 (1.25 g) を得た。

MS (API+), found: 209.2.

[0241] B) メチル 2-メチル-5-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾアート

メチル 5-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)-2-メチルベンゾアート (250 mg)、THF (15 mL) の混合物にトリフルオロ酢酸無水物 (0.424 mL) を加え、窒素雰囲気下50 °Cで終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、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、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (228 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.69 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.42 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.9 Hz), 8.65 (1H, d, J = 1.9 Hz).

[0242] C) メチル 2-(ブromoメチル)-5-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾアート

メチル 2-メチル-5-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾアート (2.91 g)、N-ブromosクシンイミド (1.90 g)、2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (0.167 g)、(トリフルオロメチル)ベンゼン (60 mL) の混合物を窒素雰囲気下80 °Cで2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキ

サン/酢酸エチル)で精製して標題化合物 (3.62 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.00 (3H, s), 5.01 (2H, s), 7.66 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.24 (1H, dd, J = 7.9, 1.9 Hz), 8.71 (1H, d, J = 1.9 Hz).

[0243] D) 2-((1S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン

メチル 2-(ブロモメチル)-5-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾアート (29 mg)、(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エタンアミン (22 mg)、DIEA (0.021 mL)、N,N-ジメチルアセトアミド (1 mL)の混合物をマイクロウェーブ照射下100 °Cで2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水を加えて2分間攪拌した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層の溶媒を60 °Cに加温しながら空気を吹き付けて蒸発させた。残渣を分取HPLC (カラム: YMC Triart C18, 移動相: アセトニトリル/10 mM 炭酸アンモニウム水溶液)で精製した。得られた画分の溶媒を60 °Cに加温しながら空気を吹き付けて蒸発させ、標題化合物 (15 mg)を得た。

[0244] 実施例 14-38

対応するアミンを用いて、実施例 13と同様の方法により実施例 14-38の化合物を製造した。

[0245] 実施例 39

6-((1R)-1-フェニルエチル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

[0246] A) メチル 5-シアノ-2-メチルニコチナート

メチル 5-ブromo-2-メチルニコチナート (3.33 g) およびシアン化銅 (I) (1.945 g)、DMF (15 mL)の反応混合物を窒素雰囲気下150 °Cで終夜攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、セライトろ過した。ろ液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、30分攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサ

ン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(980 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.92 (3H, s), 3.97 (3H, s), 8.47 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.87 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[0247] B) メチル 5-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)-2-メチルニコチナート

メチル 5-シアノ-2-メチルニコチナート (980 mg) およびメタノール (20 mL) の反応混合物に50%ヒドロキシルアミン水溶液 (1.704 mL) を加え、窒素雰囲気下室温で5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣にトルエンを加え、再び減圧下溶媒を留去して標題化合物を得た。本化合物はこれ以上の精製をせずに工程Cで用いた。

[0248] C) メチル 2-メチル-5-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ニコチナート

メチル 5-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)-2-メチルニコチナートおよびTHF (56 mL) の混合物にトリフルオロ酢酸無水物 (2.336 g) を加え、窒素雰囲気下50 °Cで終夜攪拌した後、トリフルオロ酢酸無水物 (0.584 g) を加え4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (1.440 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.00 (3H, s), 4.01 (3H, s), 9.01 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.40 (1H, d, J = 1.9 Hz).

[0249] D) メチル 2-(ブromoメチル)-5-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ニコチナート

メチル 2-メチル-5-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ニコチナート (300 mg) および1-ブromoピロリジン-2,5-ジオン (195 mg)、2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (17.15 mg)、(トリフルオロメチル)ベンゼン (10 mL) の混合物を窒素雰囲気下80 °Cで3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物（103.9 mg）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.04 (3H, s), 5.10 (2H, s), 8.96 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.40 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[0250] E) 6-((1R)-1-フェニルエチル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

メチル 2-(ブromoメチル)-5-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ニコチナート (80 mg) および(1R)-1-フェニルエタンアミン (31.8 mg)、DIEA (33.9 mg)、THF (4.4 mL) の反応混合物を窒素雰囲気下 50 °Cで3日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標題化合物（25 mg）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.75 (3H, d, J = 7.2 Hz), 4.17 (1H, d, J = 18.5 Hz), 4.50 (1H, d, J = 18.5 Hz), 5.88 (1H, q, J = 7.2 Hz), 7.28–7.44 (5H, m), 8.82 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.42 (1H, d, J = 1.9 Hz).

[0251] 実施例 4 O

6-((1S)-1-フェニルエチル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

メチル 2-(ブromoメチル)-5-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ニコチナート (80 mg) および(1S)-1-フェニルエタンアミン (31.8 mg)、DIEA (33.9 mg)、THF (4.4 mL) の反応混合物を窒素雰囲気下 50 °Cで3日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標題化合物（28 mg）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.75 (3H, d, J = 6.8 Hz), 4.17 (1H, d, J = 18.5 Hz), 4.50 (1H, d, J = 18.5 Hz), 5.88 (1H, q, J = 7.1 Hz), 7.29–7

.46 (5H, m), 8.83 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.42 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[0252] 実施例 4 1 – 6 0

対応するアミンを用いて、実施例 1 3 の工程 D と同様の方法により実施例 4 1 – 6 0 の化合物を製造した。

[0253] 実施例 6 1

2-ベンジル-3,3-ジメチル-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン

[0254] A) 3-オキソイソインドリン-5-カルボニトリル

メチル 2-(ブROMOMETHYL)-5-シアノベンゾアート (5.7 g) のメタノール (100 mL) 溶液に28%アンモニア水 (109 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣に水を加え、得られた固体を濾取した。エタノールで洗浄して標題化合物 (3.12 g) を得た。

MS (API+), found: 159.1 (M+1)

[0255] B) tert-ブチル 6-シアノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボキシラート

3-オキソイソインドリン-5-カルボニトリル (1 g) のアセトニトリル (20 mL) 溶液に二炭酸ジtert-ブチル (1.6 mL) と4-ジメチルアミノピリジン (39 mg) を加えた。混合物を室温で3時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (1.6 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.53 (9H, s), 4.88 (2H, s), 7.82–7.92 (1H, m), 8.15 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 8.25 (1H, s).

[0256] C) tert-ブチル 5-シアノ-1,1-ジメチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボキシラート

tert-ブチル 6-シアノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボキシラート (500 mg) のTHF (8 mL) 溶液にナトリウムヘキサメチルジシラザンのTHF溶液 (1.07 mL) を-78℃で加え、同温度で15分攪拌した。ヨウ化メチル (302 mg) を加え、0℃までゆっくりと昇温し、同温度で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗

浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物（30.4 mg）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.62 (9H, s), 1.76 (6H, s), 7.55 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 8.16 (1H, s).

[0257] D) 1,1-ジメチル-3-オキソイソインドリン-5-カルボニトリル

tert-ブチル 5-シアノ-1,1-ジメチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボキシレート (28 mg) の酢酸エチル (3 mL) 溶液に4N塩化水素の酢酸エチル溶液 (2.4 mL) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (17 mg) を得た。

MS (API+), found: 187.1 (M+1)

[0258] E) 2-ベンジル-1,1-ジメチル-3-オキソイソインドリン-5-カルボニトリル

1,1-ジメチル-3-オキソイソインドリン-5-カルボニトリル (15 mg) のTHF (3 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性、4.5mg) を0°Cで加えた。同温度で30分間攪拌した後、(ブromoメチル) ベンゼン (16.5 mg) を加えた。反応混合物を室温で15時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で精製して標題化合物 (18 mg) を得た。

MS (API+), found: 277.0 (M+1)

[0259] F) 2-ベンジル-3,3-ジメチル-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン

2-ベンジル-1,1-ジメチル-3-オキソイソインドリン-5-カルボニトリルを用いて、実施例10の工程Dと同様の方法により標題化合物を製造した。

[0260] 実施例62-64

対応するアミンを用いて、実施例13と同様の方法により実施例62-64の化合物を製造した。

[0261] 実施例化合物を以下の表に示す。表中のMSは実測値を示す。

[0262] [表1-1]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	MS
1	6-(ベンジル-3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン		381.1
2	6-(1-フェニルエチル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン		375.0
3	6-(2-フェニルプロパン-2-イル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン		389.0
4	6-(ピリジン-3-イルメチル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン		380.0
5	6-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン		376.1
6	2-(ベンジル-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		380.1
7	2-((1R)-1-フェニルエチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		374.1

[0263]

[表1-2]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	MS
8	2-((1S)-1-フェニルエチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		374.1
9	2-(3-メトキシベンジル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		390.1
10	2-(3-フェノキシベンジル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		451.9
11	2-(2-フェノキシベンジル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		452.0
12	2-(2-メトキシベンジル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		390.0
13	2-((1S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		392.0
14	2-((1S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		407.9

[0264]

[表1-3]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	MS
15	2-((1S)-1-(2-フルオロフェニル)エチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		392.0
16	2-((1S)-1-(3-フルオロフェニル)エチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		392.0
17	2-((1S)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		410.0
18	2-((1S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		403.9
19	2-((1S)-1-(3-メトキシフェニル)エチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		404.0
20	2-((1S)-1-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)エチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		422.0
21	2-((1S)-1-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)エチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		457.9

[0265]

[表1-4]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	MS
22	2-((1S)-1-(1-ナフチル)エチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		424.0
23	2-((1R)-1-(1-ナフチル)エチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		424.0
24	2-(2-フルオロベンジル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		378.0
25	2-(2-クロロベンジル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		393.9
26	2-(2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		444.0
27	2-(2,6-ジフルオロベンジル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		396.0
28	3-((1-オキシ-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)ベンソニトリル		383.0

[0266]

[表1-5]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	MS
29	4-((1-オキソ-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)ベンズニトリル		383.0
30	2-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		437.9
31	2-(3-メトキシ-4-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)ベンジル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		490.0
32	2-(ピリジン-2-イルメチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		361.0
33	2-((2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		391.0
34	2-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		375.0
35	N-メチル-N-(3-((1-オキソ-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド		469.0

[0267]

[表1-6]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	MS
36	2-((1,3-チアゾール-2-イル)メチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		386.9
37	2-((4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		380.9
38	2-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン		378.0
39	6-((1R)-1-フェニルエチル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン		375.0
40	6-((1S)-1-フェニルエチル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン		375.0

[0268]

[表1-7]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
41	N,N-ジメチル-3-(1-オキソ-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-3-フェニルプロパンアミド			445.1
42	N,N-ジメチル-2-(1-オキソ-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-2-フェニルアセトアミド			431.0
43	2-(2-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-フェニルエチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン			457.2
44	2-(2-(2-メトキシ-1-フェニルエチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン			404.1
45	N,N-ジメチル-3-((1-オキソ-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)ベンズアミド			431.0
46	N,N-ジメチル-2-(2-((1-オキソ-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)フェニル)アセトアミド			445.1
47	2-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン			428.1

[0269]

[表1-8]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
48	2-(2-(ジフルオロメトキシ)ベンジル)- 6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキ サジアゾール-3-イル)イソインドリン- 1-オン			426.1
49	2-(2-(メチルスルホニル)ベンジル)- 6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキ サジアゾール-3-イル)イソインドリン- 1-オン			438.1
50	2-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)- 6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキ サジアゾール-3-イル)イソインドリン- 1-オン			426.1
51	2-(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジ ル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4- オキサジアゾール-3-イル)イソインド リン-1-オン			444.1
52	2-(3-(ジフルオロメトキシ)ベンジル)- 6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキ サジアゾール-3-イル)イソインドリン- 1-オン			424.0
53	2-(3-(メチルスルホニル)ベンジル)- 6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキ サジアゾール-3-イル)イソインドリン- 1-オン			438.1
54	2-(3-(ジフルオロメチル)ベンジル)- 6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキ サジアゾール-3-イル)イソインドリン- 1-オン			410.1

[0270]

[表1-9]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
55	6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)イソインドリン-1-オン			429.1
56	2-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン			379.2
57	2-((6-メトキシピリジン-2-イル)メチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン			391.1
58	2-((4-メトキシピリジン-2-イル)メチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン			391.1
59	2-((5-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン			391.1
60	2-((2-メトキシピリジン-4-イル)メチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン			391.1
61	2-ベンジル-3,3-ジメチル-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン			388.2

[0271] [表1-10]

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
62	2-((1S)-1-(4-メチルフェニル)エチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン			388.0
63	2-(ビフェニル-2-イルメチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン			436.0
64	2-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン			443.2

[0272] 試験例 1

HDAC1/6 酵素阻害アッセイ

全長 HDAC1 および HDAC6 遺伝子を各々 Sf-9 昆虫細胞に形質導入し、GST アフィニティカラムによって精製した HDAC1 酵素および HDAC6 酵素を SignalChem 社より購入した。これらの酵素を用いて本発明化合物の HDAC1 および／または HDAC6 の酵素阻害活性評価を実施した。酵素は -70 °C で保存した上で使用した。本発明化合物の HDAC1 または HDAC6 酵素阻害活性は、HDAC-Glo™ I/II Assay キット (Promega 社製) を用い以下の実験法で測定した。アッセイバッファー (24 mM Tris-HCl (pH 7.5)、1 mM MgCl₂、0.35 mM KCl、135 mM NaCl、0.6 mM Glutathione、0.01% Tween-20) で希釈した被検化合物を、384 ウェルプレートに 2 μL ずつ添加した。次に、アッセイバッファーで希釈した HDAC1 または HDAC6 酵素溶液を 4 μL ずつ添加し、室温にて 60 分間インキュベーションした。インキュベーション後、アッセイキットに添付の Promega 社プロトコールに従い調製した HDAC 基質-Developer 溶液を、384 ウェルプレートに 2 μL ずつ添加し酵素反応を開始した。室温にて 20 分間反応させた後、プレートリーダー Envision (PerkinElmer 社製) にて発光強度を測定した。各化合物の阻害活性は、酵素なしのウェルの発光強度を 100 % 阻害とする相対活性値として算出した。結果を表 2 に示す。

[0273] HDAC9 酵素阻害アッセイ

全長 HDAC9 遺伝子を Sf-9 昆虫細胞に形質導入し、Ni-NTA アフィニティカラムによって精製して酵素を調製し、HDAC9 酵素阻害活性評価を実施した。酵素は -70 °C で保存した上で使用した。被検化合物の HDAC9 酵素阻害活性は HDAC-Glo Class IIa (Promega 社製) を用い以下の実験法で測定した。アッセイバッファー (24 mM Tris-HCl (pH 7.5)、1 mM MgCl₂、0.35 mM KCl、135 mM NaCl、0.6 mM Glutathione、0.01% Tween-20) で希釈した被検化合物を 384 ウェルプレートに 2 μL ずつ添加した。次に、アッセイバッファーで希釈した HDAC9 酵素溶液を 2 μL ずつ添加し、室温にて 60 分間インキュベーションした。インキュベーション後、Promega 社プロトコールに従い調製した HDAC 基

質-Developer 溶液を384ウェルプレートに4 μ Lずつ添加し酵素反応を開始した。室温にて20分間反応させた後、プレートリーダーEnvision (PerkinElmer 社製) にて発光強度を測定した。各化合物の阻害活性は、酵素なしのウェルの発光強度を100 %阻害とする相対活性値として算出した。結果を表2に示す。

[0274]

[表2]

実施例番号	HDAC6 %阻害 (1 μ M)	HDAC1 %阻害 (1 μ M)	HDAC9 %阻害 (1 μ M)
1	101	61	94
2	100	57	92
3	98	36	89
4	93	43	93
5	97	43	93
6	102	24	82
7	95	17	78
8	99	19	87
9	98	31	81
10	28	15	52
11	68	4	5
12	96	23	76
13	90	14	79
14	88	9	76
15	95	15	79
16	95	20	85
17	95	12	74
18	91	27	89
19	99	29	87
20	95	16	66
21	96	18	73
22	92	3	82
23	99	4	28
24	97	17	75
25	94	11	64
26	95	8	58
27	96	21	76
28	95	26	82
29	94	23	74
30	94	30	83
31	94	40	92
32	99	13	77
33	98	19	77
34	97	16	79
35	97	6	61
36	98	15	81
37	96	20	84
38	97	23	85
39	99	55	90
40	97	52	93

[0275] 試験例2 マウス *in vivo*におけるアセチル化Tubulinの上昇

投薬とサンプルの回収: BALB/cマウス（雌性、日本チャールスリバー、使用時9週齢）を使用した。化合物は、0.5% メチルセルロース（以後、MC）/蒸留水（以後、DW）に懸濁し、30 mg/kg（10 mL/kg）で経口投与した。1、4、8、24時間後に動物をイソフルラン麻酔下にて頸椎脱臼し死亡を確認後、開腹して脾臓を摘出した。脾臓を約20 mg切り取り、ビーズ入りチューブ回収し、直ちに液体窒素に浸けて凍結し、使用まで-80℃にて凍結保存した。Lysing Matrix Iチューブに入れた脾臓に、protease inhibitor (Nacalai tesque) を添加した0.5 mL RIPA bufferを加え、専用の機械にて粉碎した。サンプルチューブを遠心（15,000 rpm、4℃、5分）し、上清を別チューブに移し、再度遠心操作をし、上清を96 well plateに分注し、Western blotting測定まで-80℃にて保存した。サンプルのタンパク量は、Pierce BCA protein assay kit を用いて測定した。各投与群は、1群3例で実施し、データは平均値±標準誤差で示した。

Western blotting: 1 M DTT溶液（Sigma）をsample buffer（BioRAD）で10倍に希釈した0.1 M DTT/sample buffer溶液を脾臓サンプルと1:1で混合し、100℃で3分間boilした。15 % 28 well gel（DRC）にサンプルをタンパク量が5～10 μ g/laneとなるようにアプライし、42 mA/gelで40分間電気泳動した。電気泳動後ゲル中のタンパクをセミドライブロットティング（2 mA/cm²、60分）によりPVDFメンブレンへ移した。メンブレンは、blocking reagent（Can Get Signal）中に室温で1時間浸したのち洗浄し、Ac-tubulinに対する1次抗体（Anti-mouse Ac-tubulin mAb、Cat#T7451、Sigma）と4℃で一晩反応させた。洗浄後2次抗体（Anti-mouse IgG-HRP、Cat#7076、CST）と室温で1時間反応させた後、ECL prime検出液（GE）に浸し、ルミノイメーリアナライザー（LAS3000、Fuji Photo Film）で化学発光を検出した。Ac-tubulinの蛋白発現量は、52kDa付近に検出されたバンドの濃さをLAS3000によって定量化し、Vehicle投与群に対する倍率（fold increase）で示した。結果を図1に示す。

[0276] 製剤例 1（カプセルの製造）

1) 実施例 1 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

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。

[0277] 製剤例 2 (錠剤の製造)

1) 実施例 1 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

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。この整粒末に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1の化合物30mgを含有する錠剤1000錠を得る。

産業上の利用可能性

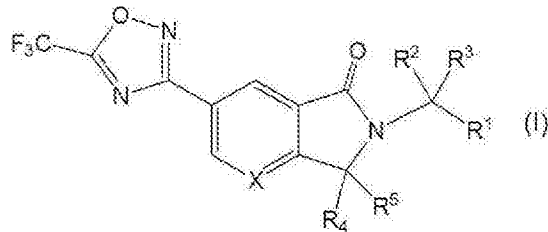
[0278] 本発明化合物は、HDAC阻害作用を有し、自己免疫疾患および／または炎症性疾患（炎症性腸疾患、関節リウマチ、乾癬、多発性硬化症、シェーグレン症候群、ベーチェット病、全身性エリテマトーデス等）、移植片対宿主病（GVHD）、がん（多発性骨髄腫、白血病、子宮平滑筋肉腫、前立腺がん、悪液質、骨髄線維症等）、神経変性疾患を含む中枢神経疾患（アルツハイマー病、前頭側頭葉型変性症、進行性核上性麻痺、パーキンソン病、ハンチントン病等）、シャルコー・マリー・トゥース病等の治療に有用であり得る。

[0279] 本出願は、日本で2015年7月17日に出願された特願2015-143353号を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含される。

請求の範囲

[請求項1] 式：

[化1]



[式中、

Xは、CHまたはNを示し、

R¹は、置換されていてもよい芳香環を示し、

R²、R³、R⁴およびR⁵は、独立して、水素原子または置換基を示す。]

で表される化合物またはその塩。

[請求項2] R¹が、置換されていてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環または置換されていてもよい5ないし6員単環式芳香族複素環であり；

R²およびR³が、独立して、水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基または置換されていてもよいカルバモイル基であり；
かつ

R⁴およびR⁵が、独立して、水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基である、

請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項3] R¹が、

(a)ハロゲン原子、

(b)シアノ基、

(c)(i)モノーまたはジーC₁₋₆アルキルカルバモイル基、および

(ii)ハロゲン原子

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、

(d)(i)ハロゲン原子、および

(ii) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基

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} アルコキシ基、

(e) C_{6-14} アリールオキシ基、

(f) C_{1-6} アルキルスルホニル基、

(g) (C_{1-6} アルキル) (C_{1-6} アルキルスルホニル) アミノ基、

(h) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルーカルバモイル基、

(i) C_{6-14} アリール基、および

(j) 1 ないし 3 個のオキソ基で置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環または 5 ないし 6 員単環式芳香族複素環であり；

R^2 および R^3 が、独立して、

(1) 水素原子、

(2)(a) C_{1-6} アルコキシ基、

(b) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルーカルバモイル基、および

(c) 1 ないし 3 個のオキソ基で置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環基

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、または

(3) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルーカルバモイル基

であり；かつ

R^4 および R^5 は、独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基である、

請求項 1 記載の化合物またはその塩。

[請求項 4] R^1 が、1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基でそれぞれ置換されて

いてもよい、ベンゼンまたは5ないし6員単環式芳香族複素環であり；

R^2 および R^3 が、独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基であり；かつ

R^4 および R^5 は、共に水素原子である、
請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項5] R^1 が、ベンゼンであり；

R^2 および R^3 が、独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基であり；かつ

R^4 および R^5 は、共に水素原子である、
請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項6] 6-ベンジル-3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン、またはその塩。

[請求項7] 2-ベンジル-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン、またはその塩。

[請求項8] 2-((1S)-1-フェニルエチル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)イソインドリン-1-オン、またはその塩。

[請求項9] 請求項1記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

[請求項10] ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤である、請求項9記載の医薬。

[請求項11] 神経変性疾患の予防または治療剤である、請求項9記載の医薬。

[請求項12] 神経変性疾患の予防または治療に使用するための、請求項1記載の化合物またはその塩。

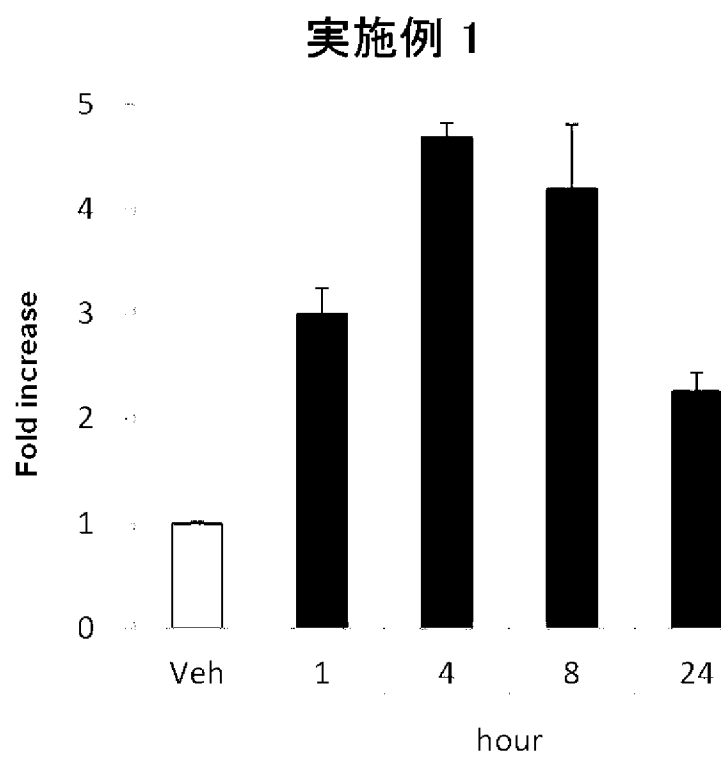
[請求項13] 請求項1記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるヒストン脱アセチル化酵素阻害方法。

[請求項14] 請求項1記載の化合物またはその塩を哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における神経変性疾患の予防または治療

方法。

[請求項15] 神経変性疾患の予防または治療剤を製造するための、請求項1記載の化合物またはその塩の使用。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/070936

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D413/04, A61K31/4245, A61K31/427, A61K31/437, A61K31/4439, A61K31/444, A61P1/04, A61P7/00, A61P13/08, A61P15/00, A61P17/00, A61P17/06, A61P19/00, A61P19/08, A61P25/00, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/28,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2016

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2013-517278 A (Tempero Pharmaceuticals, Inc.), 16 May 2013 (16.05.2013), claims; examples	1-15
A	JP 2013-517281 A (Tempero Pharmaceuticals, Inc.), 16 May 2013 (16.05.2013), claims; examples	1-15
A	JP 2014-520794 A (Novartis AG.), 25 August 2014 (25.08.2014), claims; examples	1-15
A	JP 2014-533721 A (Novartis AG.), 15 December 2014 (15.12.2014), claims; examples	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
06 October 2016 (06.10.16)

Date of mailing of the international search report
18 October 2016 (18.10.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/070936

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/006408 A1 (Tempero Pharmaceuticals, Inc.), 10 January 2013 (10.01.2013), claims; examples	1-15
A	WO 2013/066831 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC), 10 May 2013 (10.05.2013), claims; examples	1-15
A	WO 2013/066833 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC), 10 May 2013 (10.05.2013), claims; examples	1-15
A	WO 2013/066835 A2 (GLAXOSMITHKLINE LLC), 10 May 2013 (10.05.2013), claims; examples	1-15
A	WO 2013/066838 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC), 10 May 2013 (10.05.2013), claims; examples	1-15
A	WO 2013/066839 A2 (GLAXOSMITHKLINE LLC), 10 May 2013 (10.05.2013), claims; examples	1-15
A	JP 2014-524922 A (The General Hospital Corp.), 25 September 2014 (25.09.2014), paragraph [0002]; table 2J	1-15
P, A	WO 2016/031815 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 03 March 2016 (03.03.2016), claims; examples	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2016/070936

Cited Documents	Publication Date	Patent Family
JP 2013-517278 A	2013.05.16	US 2013/0059883 A1 claims; examples WO 2011/088181 A1 EP 2533783 A1 AU 2011205283 A1 CA 2787018 A1 SG 182401 A1 IL 220939 D EA 201290638 A1 MX 2012008280 A KR 10-2013-0036093 A CN 103221047 A ES 2560627 T ZA 201205125 B
JP 2013-517281 A	2013.05.16	US 2012/0289495 A1 claims; examples WO 2011/088192 A1 EP 2523664 A1
JP 2014-520794 A	2014.08.25	US 9056843 B2 claims; examples WO 2013/008162 A1 EP 2729454 A1 CA 2841113 A1 AU 2012282107 A1 CN 103764635 A KR 10-2014-0048235 A MX 2014000341 A EA 201490228 A1 ES 2556822 T
JP 2014-533721 A	2014.12.15	US 2014/0329825 A1 claims; examples WO 2013/080120 A1 EP 2785713 A1 CA 2856334 A1 AU 2012345557 A1 CN 103998446 A EA 201491060 A1 KR 10-2014-0097459 A
WO 2013/006408 A1	2013.01.10	(Family: none)
WO 2013/066831 A1	2013.05.10	(Family: none)
WO 2013/066833 A1	2013.05.10	(Family: none)
WO 2013/066835 A2	2013.05.10	(Family: none)
WO 2013/066838 A1	2013.05.10	(Family: none)
WO 2013/066839 A2	2013.05.10	(Family: none)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2016/070936

JP 2014-524922 A	2014.09.25	US 2014/0378385 A1 paragraph [0002]; page 32 WO 2013/013113 A2 EP 2734500 A1
WO 2016/031815 A1	2016.03.03	(Family: none)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/070936

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (International Patent Classification (IPC))

C07D413/04(2006.01)i, A61K31/4245(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i,
A61K31/437(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i,
A61P1/04(2006.01)i, A61P7/00(2006.01)i, A61P13/08(2006.01)i,
A61P15/00(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i,
A61P19/00(2006.01)i, A61P19/08(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i,
A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i,
A61P29/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i,
A61P37/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i,
C07D417/14(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61P29/00, A61P35/00, A61P35/02, A61P37/02, A61P43/00, C07D413/14,
C07D417/14, C07D471/04

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D413/04, A61K31/4245, A61K31/427, A61K31/437, A61K31/4439, A61K31/444, A61P1/04, A61P7/00, A61P13/08, A61P15/00, A61P17/00, A61P17/06, A61P19/00, A61P19/08, A61P25/00, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/28, A61P29/00, A61P35/00, A61P35/02, A61P37/02, A61P43/00, C07D413/14, C07D417/14, C07D471/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2013-517278 A (テンペロ、ファーマシューティカルズ、インコーポレイテッド) 2013.05.16, 特許請求の範囲, 実施例	1-15
A	JP 2013-517281 A (テンペロ、ファーマシューティカルズ、インコーポレイテッド) 2013.05.16, 特許請求の範囲, 実施例	1-15

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.10.2016

国際調査報告の発送日

18.10.2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

新留 素子

4 P

6287

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2014-520794 A (ノバルティス アーゲー) 2014.08.25, 特許請求の範囲, 実施例	1-15
A	JP 2014-533721 A (ノバルティス アーゲー) 2014.12.15, 特許請求の範囲, 実施例	1-15
A	WO 2013/006408 A1 (TEMPERO PHARMACEUTICALS, INC.) 2013.01.10, claims, Examples	1-15
A	WO 2013/066831 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC) 2013.05.10, claims, Examples	1-15
A	WO 2013/066833 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC) 2013.05.10, claims, Examples	1-15
A	WO 2013/066835 A2 (GLAXOSMITHKLINE LLC) 2013.05.10, claims, Examples	1-15
A	WO 2013/066838 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC) 2013.05.10, claims, Examples	1-15
A	WO 2013/066839 A2 (GLAXOSMITHKLINE LLC) 2013.05.10, claims, Examples	1-15
A	JP 2014-524922 A (ザ ジェネラル ホスピタル コーポレイション) 2014.09.25, 段落[0002], 表 2J	1-15
P, A	WO 2016/031815 A1 (武田薬品工業株式会社) 2016.03.03, 請求の範囲, 実施例	1-15

引用文献	公表日	パテントファミリー文献
JP 2013-517278 A	2013. 05. 16	US 2013/0059883 A1, claims, Examples WO 2011/088181 A1 EP 2533783 A1 AU 2011205283 A1 CA 2787018 A1 SG 182401 A1 IL 220939 D EA 201290638 A1 MX 2012008280 A KR 10-2013-0036093 A CN 103221047 A ES 2560627 T ZA 201205125 B
JP 2013-517281 A	2013. 05. 16	US 2012/0289495 A1, claims, Examples WO 2011/088192 A1 EP 2523664 A1
JP 2014-520794 A	2014. 08. 25	US 9056843 B2, claims, Examples WO 2013/008162 A1 EP 2729454 A1 CA 2841113 A1 AU 2012282107 A1 CN 103764635 A KR 10-2014-0048235 A MX 2014000341 A EA 201490228 A1 ES 2556822 T
JP 2014-533721 A	2014. 12. 15	US 2014/0329825 A1, claims, Examples WO 2013/080120 A1 EP 2785713 A1 CA 2856334 A1 AU 2012345557 A1 CN 103998446 A EA 201491060 A1 KR 10-2014-0097459 A

WO 2013/006408 A1	2013. 01. 10	ファミリーなし
WO 2013/066831 A1	2013. 05. 10	ファミリーなし
WO 2013/066833 A1	2013. 05. 10	ファミリーなし
WO 2013/066835 A2	2013. 05. 10	ファミリーなし
WO 2013/066838 A1	2013. 05. 10	ファミリーなし
WO 2013/066839 A2	2013. 05. 10	ファミリーなし
JP 2014-524922 A	2014. 09. 25	US 2014/0378385 A1, paragraph [0002], p. 32 WO 2013/013113 A2 EP 2734500 A1
WO 2016/031815 A1	2016. 03. 03	ファミリーなし

発明の属する分野の分類

C07D413/04(2006.01)i, A61K31/4245(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i,
A61K31/437(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i,
A61P1/04(2006.01)i, A61P7/00(2006.01)i, A61P13/08(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i,
A61P17/00(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i, A61P19/00(2006.01)i, A61P19/08(2006.01)i,
A61P25/00(2006.01)i, A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i,
A61P29/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i,
C07D471/04(2006.01)i