

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012 年 8 月 30 日(30.08.2012)

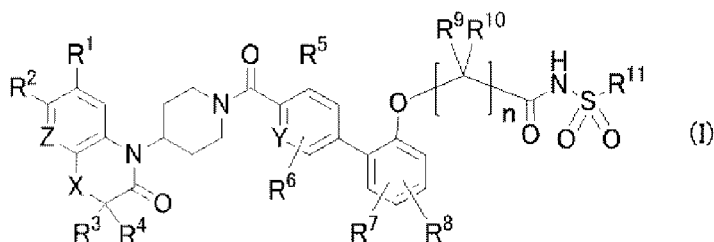


(10) 国際公開番号
WO 2012/115177 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 401/04 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) *C07D 413/04* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01) *C07D 498/04* (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/054350
- (22) 国際出願日: 2012 年 2 月 23 日(23.02.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2011-039580 2011 年 2 月 25 日(25.02.2011) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 第一三共株式会社 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 西 達矢 添付公開書類:
(NISHI, Tatsuya). 有田 健(ARITA, Tsuyoshi) — 国際調査報告(条約第 21 条(3))
- (74) 代理人: 石橋 公樹, 外(ISHIBASHI Koki et al.); 〒1400005 東京都品川区広町一丁目 2 番 5 8 号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(54) Title: N-[(BIARYLOXY)ALKYLCARBONYL]SULFONAMIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: N-[(ビアリーロキシ)アルキルカルボニル]スルホンアミド誘導体



(57) Abstract: The present invention provides a compound which has excellent anti-platelet aggregation activity and is useful for prophylaxis and/or treatment of thromboembolic diseases. A compound represented by general formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof. (In general formula (I), n represents 1 or 2; R¹ represents a halogen atom, a cyano group, an amino group, a C₁₋₄ alkyl group, a halogenated C₁₋₄ alkyl group or a C₁₋₄ alkoxy group; R² represents a hydrogen atom, a halogen atom, a cyano group or a C₁₋₄ alkyl group; R³ and R⁴ each represents a hydrogen atom, a C₁₋₄ alkyl group, a halogenated C₁₋₄ alkyl group, a C₁₋₄ alkoxy C₁₋₄ alkyl group or a group that forms a C₃₋₅ cycloalkyl group; R⁵ represents a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxyl group, a nitro group, a C₁₋₄ alkyl group or an amino group; R⁶ represents a hydrogen atom, a halogen atom or a C₁₋₄ alkyl group; R⁷ and R⁸ each represents a hydrogen atom, a halogen atom or a C₁₋₄ alkyl group; R⁹ and R¹⁰ each represents a hydrogen atom or a C₁₋₄ alkyl group; R¹¹ represents a C₁₋₄ alkyl group or a phenyl group; X represents an oxygen atom, a sulfur atom or -CH₂-; Y represents a nitrogen atom or =C(Ra)-; Ra represents a hydrogen atom, a halogen atom or a C₁₋₄ alkyl group; and Z represents a nitrogen atom or =CH-.)

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2012/115177 A1



本発明は、優れた血小板凝集抑制作用を有し、血栓塞栓性疾患の予防及び／又は治療に有用な化合物を提供する。一般式（I）：[n：1、2；R¹：ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル基、ハロゲン化C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基；R²：水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₄アルキル基；R³、R⁴：水素原子、C₁₋₄アルキル基、ハロゲン化C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシC₁₋₄アルキル基、C₃₋₆シクロアルキルを形成する基；R⁵：水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、C₁₋₄アルキル基、アミノ基；R⁶：水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基；R⁷、R⁸：水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基；R⁹、R¹⁰：水素原子、C₁₋₄アルキル基；R¹¹：C₁₋₄アルキル基、フェニル基；X：酸素原子、硫黄原子、-CH₂-；Y：窒素原子、=C(R_a)-；R_a：水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基；Z：窒素原子、=CH-]で表される化合物又はその薬理上許容される塩。

明 細 書

発明の名称：

N－〔（ビアリールオキシ）アルキルカルボニル〕スルホンアミド誘導体 技術分野

[0001] 本発明は、医薬品として有用なN－〔（ビアリールオキシ）アルキルカルボニル〕スルホンアミド誘導体又はその薬理上許容される塩に関する。さらに詳しくは、血小板凝集抑制作用を有するN－〔（ビアリールオキシ）アルキルカルボニル〕スルホンアミド誘導体又はその薬理上許容される塩に関する。

背景技術

[0002] 近年、人口の高齢化や、食習慣、生活様式の変化に伴う循環器疾患の増加が目立っている。その中でも、脳梗塞、心筋梗塞、末梢循環障害などの血栓性疾患は、死亡率が高いばかりでなく、予後の悪さ、生活に対する制限など、患者は個人的、社会的負担を多く強いられる。これらの疾患の直接的な発症原因としては、血小板の活性化（血管傷害部位への接着、生理活性物質の放出、凝集塊の形成など）によって生じる血栓に起因する血管狭窄及び狭窄に伴う虚血が知られている。血小板の活性化を抑制する血小板凝集抑制作用を有する薬物は、これらの疾患の発症予防、再発防止又は治療において重要な役割を果たしており、血栓性疾患の増加に伴って、今後、ますますその重要性が増すと考えられる。

[0003] ところで、血小板凝集に関与する生体内物質として、アデノシン 5'－ジホスフェート（adenosine 5'-diphosphate、ADP）、トロンボキサン A_2 （ TXA_2 ）、コラーゲン、セロトニン（5-hydroxytryptamine、5-HT）等が挙げられる。このうちADPに関しては、その受容体として、 $P2Y_1$ 受容体及び $P2Y_{12}$ 受容体等が見出されており、幾つかの既存の抗血栓薬はこれらの受容体拮抗作用によって効果を発揮する。そのような抗血栓薬としてチクロピジンやクロピドグレルが挙げられ、これら化合物は共通してチエノピリジン

構造を有することが知られているが、より安全性が高く、優れた薬効を有する薬物が求められている。

[0004] 一方、ADP受容体に対して、非チエノピリジン構造を有する薬物としては、ADP誘導体（特許文献1、2参照）、ニコチン酸エステル誘導体（特許文献3参照）、チエノピリミジン誘導体（特許文献4、5参照）、スルホニルウレア誘導体（特許文献6参照）、ピペラジン誘導体（特許文献7、8参照）、キノリン誘導体（特許文献9）、キノロン誘導体（特許文献10、11参照）、キナゾリンジオン誘導体（特許文献12参照）等が知られている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開1999/002542号パンフレット
特許文献2：国際公開2007/140333号パンフレット
特許文献3：国際公開2008/002247号パンフレット
特許文献4：国際公開2003/022214号パンフレット
特許文献5：国際公開2006/100591号パンフレット
特許文献6：国際公開2007/056167号パンフレット
特許文献7：国際公開2002/098856号パンフレット
特許文献8：国際公開2006/114774号パンフレット
特許文献9：国際公開2008/128647号パンフレット
特許文献10：国際公開2008/062770号パンフレット
特許文献11：国際公開2007/105751号パンフレット
特許文献12：国際公開2008/133155号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明者らは、新たな抗血栓薬を創製するため、より安全性が高く、優れた血小板凝集抑制作用を有する化合物を探索した結果、本発明の一般式（I

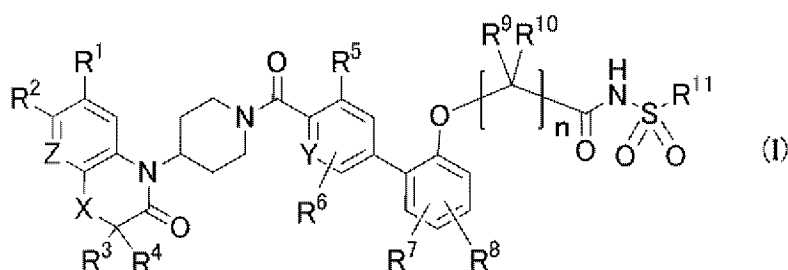
）を有する化合物、又はその薬理上許容される塩が、優れた血小板凝集抑制作用を有することを見出し、本発明を完成させた。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明は、

〔1〕 一般式（I）：

[0008] [化1]



[0009] [式中、

n は、1 又は 2 を示し、

R^1 は、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基を示し、

R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、又は C_{1-4} アルキル基を示し、

R^3 及び R^4 は、各々独立に、水素原子、 C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-4} アルキル基若しくは C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル基を示し、又は R^3 及び R^4 がそれらが結合する炭素原子と一体となって C_{3-5} シクロアルキルを形成する基を示し、

R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、 C_{1-4} アルキル基、又はアミノ基を示し、

R^6 は、水素原子、ハロゲン原子、又は C_{1-4} アルキル基を示し、

R^7 及び R^8 は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、又は C_{1-4} アルキル基を示し、

R^9 及び R^{10} は、各々独立に、水素原子、又は C_{1-4} アルキル基を示し、

R^{11} は、 C_{1-4} アルキル基又はフェニル基を示し、

X は、酸素原子、硫黄原子、又は $-CH_2-$ で表される基を示し、

Yは、窒素原子、又は=C(R_a)-で表される基を示し、

R_aは、水素原子、ハロゲン原子、又はC₁₋₄アルキル基を示し、

Zは、窒素原子、又は=CH-で表される基を示す。]

で表される化合物又はその薬理上許容される塩、

[2] R¹が、フッ素原子、塩素原子、シアノ基、メチル基、エチル基、又はトリフルオロメチル基を示す上記[1]に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

[3] R¹が、塩素原子を示す上記[1]に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

[4] R²が、水素原子、塩素原子、又はメチル基を示す上記[1]～[3]のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

[5] R²が、水素原子を示す上記[1]～[3]のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

[6] R³及びR⁴が、各々独立に、水素原子、若しくはメチル基を示し、又はR³及びR⁴がそれらが結合する炭素原子と一体となってシクロプロピルを形成する基を示す上記[1]～[5]のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

[7] R³がメチル基を示し、R⁴が水素原子又はメチル基を示す上記[1]～[5]のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

[8] R⁵が、水素原子、塩素原子、フッ素原子、水酸基、ニトロ基、メチル基、又はアミノ基を示す上記[1]～[7]のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

[9] R⁵が、フッ素原子、メチル基、又はアミノ基を示す上記[1]～[7]のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

[10] R⁶が、水素原子、フッ素原子、塩素原子、又はメチル基を示す上記[1]～[9]のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

[11] R⁶が、水素原子、又はフッ素原子を示す上記[1]～[9]のい

れか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

〔12〕 R^7 及び R^8 が、各々独立に、水素原子、フッ素原子、塩素原子、又はメチル基を示す上記〔1〕～〔11〕のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

〔13〕 R^7 及び R^8 が、各々独立に、水素原子、又はフッ素原子を示す上記〔1〕～〔11〕のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

〔14〕 R^9 及び R^{10} が、各々独立に、水素原子、メチル基、エチル基、又は n -プロピル基を示す上記〔1〕～〔13〕のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

〔15〕 R^9 が水素原子を示し、 R^{10} が、水素原子、メチル基、又はエチル基を示す上記〔1〕～〔13〕のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

〔16〕 R^{11} が、 C_{1-4} アルキル基を示す上記〔1〕～〔15〕のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

〔17〕 R^{11} が、フェニル基を示す上記〔1〕～〔15〕のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

〔18〕 X が、酸素原子を示す上記〔1〕～〔17〕のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

〔19〕 X が、 $-CH_2-$ で表される基を示す上記〔1〕～〔17〕のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

〔20〕 Y が、窒素原子、又は $=C(R_a)-$ で表される基を示し、 R_a が水素原子を示す上記〔1〕～〔19〕のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

〔21〕 Z が、窒素原子を示す上記〔1〕～〔20〕のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

〔22〕 Z が、 $=CH-$ で表される基を示す上記〔1〕～〔20〕のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

〔23〕 nが、1を示す上記〔1〕～〔22〕のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

〔24〕 nが、2を示す上記〔1〕～〔22〕のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

〔25〕 上記〔1〕において、下記から選ばれる化合物又はその薬理上許容される塩、

(2R) - 2 - [(4' - { [4 - (6 - クロロ - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 4 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル] カルボニル} - 3' - フルオロビフェニル - 2 - イル) オキシ] - N - (メチルスルホニル) ブタンアミド、

(2R) - 2 - [(4' - { [4 - (7 - クロロ - 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル] カルボニル} - 3' - フルオロビフェニル - 2 - イル) オキシ] - N - (メチルスルホニル) ブタンアミド、

(2R) - 2 - [(3' - フルオロ - 4' - { [4 - (2, 2, 6 - トリメチル - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 4 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル] カルボニル} ビフェニル - 2 - イル) オキシ] - N - (メチルスルホニル) ブタンアミド、

(2R) - 2 - [(4' - { [4 - (6 - クロロ - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 4 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル] カルボニル} - 3' - メチルビフェニル - 2 - イル) オキシ] - N - (メチルスルホニル) ブタンアミド、

(2R) - 2 - [(4' - { [4 - (7 - クロロ - 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル] カルボニル} - 3' - メチルビフェニル - 2 - イル) オキシ] - N - (メチルスルホニル) ブタンアミド、

(2R) - 2 - [(4' - { [4 - (7 - クロロ - 3, 3 - ジメチル - 2

ーオキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 5-ナフチリジン-1 (2H)-イル)
ピペリジン-1-イル] カルボニル} -3'-メチルビフェニル-2-イル
) オキシ] -N-(メチルスルホニル) ブタンアミド、

(2R)-2-[(4'-{ [4-(7-クロロ-3, 3-ジメチル-2-
ーオキソ-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-イル) ピペリジン-1
-イル] カルボニル} -3'-フルオロビフェニル-2-イル) オキシ] -
N-(メチルスルホニル) ブタンアミド、

(2R)-2-[(4'-{ [4-(6-クロロ-2, 2-ジメチル-3-
ーオキソ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル
) ピペリジン-1-イル] カルボニル} -3', 5-ジフルオロビフェニル
-2-イル) オキシ] -N-(メチルスルホニル) ブタンアミド、

(2R)-2-[(4'-{ [4-(6-クロロ-2, 2-ジメチル-3-
ーオキソ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル
) ピペリジン-1-イル] カルボニル} -3', 4-ジフルオロビフェニル
-2-イル) オキシ] -N-(メチルスルホニル) ブタンアミド、

(2R)-2-[(4'-{ [4-(7-クロロ-3, 3-ジメチル-2-
ーオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキ
サジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル} -3', 5-ジフ
フルオロビフェニル-2-イル) オキシ] -N-(メチルスルホニル) ブタン
アミド、又は、

(2R)-2-[(4'-{ [4-(7-クロロ-3, 3-ジメチル-2-
ーオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキ
サジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル} -3'-フルオロ
ビフェニル-2-イル) オキシ] -N-(フェニルスルホニル) ブタンアミ
ド、

[26] 上記 [1] ~ [25] から選ばれるいずれか1項に記載の化合物又
はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬、

[27] 上記 [1] ~ [25] から選ばれるいずれか1項に記載の化合物又

はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する抗血小板剤、

〔28〕上記〔1〕～〔25〕から選ばれるいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、血栓塞栓性疾患の予防及び／又は治療のための医薬、

〔29〕上記〔1〕～〔25〕から選ばれるいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、虚血性脳血管障害、急性冠症候群、又は冠動脈バイパス手術（CABG）若しくは経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される急性冠症候群の再狭窄若しくは再閉塞の予防及び／又は治療のための医薬、

〔30〕医薬を製造するための、上記〔1〕～〔25〕から選ばれるいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の使用、

〔31〕医薬が、血栓塞栓性疾患の予防及び／又は治療のための医薬である、上記〔30〕に記載の使用、

〔32〕血栓塞栓性疾患が、虚血性脳血管障害、急性冠症候群、又は冠動脈バイパス手術（CABG）若しくは経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される急性冠症候群の再狭窄若しくは再閉塞である、上記〔31〕に記載の使用、

〔33〕上記〔1〕～〔25〕から選ばれるいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の有効量を、哺乳類に投与することからなる、血栓塞栓性疾患の予防及び／又は治療方法、

〔34〕上記〔1〕～〔25〕から選ばれるいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の有効量を、ヒトに投与することからなる、血栓塞栓性疾患の予防及び／又は治療方法、

〔35〕血栓塞栓性疾患の予防及び／又は治療における使用のための上記〔1〕～〔25〕から選ばれるいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、又は、

〔36〕血栓塞栓性疾患が、虚血性脳血管障害、急性冠症候群、又は冠動脈バイパス手術（CABG）若しくは経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用さ

れる急性冠症候群の再狭窄若しくは再閉塞である、上記〔35〕に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、である。

[0010] さらに、上記〔1〕～〔25〕から選ばれるいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の有効量を、哺乳類（好適には、ヒト）に経口又は非経口的に投与することを特徴とする、虚血性脳血管障害、急性冠症候群、冠動脈バイパス手術（CABG）若しくは経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される急性冠症候群の再狭窄若しくは再閉塞、血管手術及び血液体外循環に伴う血栓塞栓症、又は慢性動脈閉塞症を予防及び／又は治療する方法である。

[0011] 以下に、本発明の化合物（I）にかかる置換基の定義について説明する。

[0012] 本発明の化合物（I）において、 R^1 、 R^2 、 $R^5 \sim R^8$ 、及び R^a の定義における「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を示す。

[0013] 本発明の化合物（I）において、 $R^1 \sim R^{11}$ 、及び R^a の定義における「 C_{1-4} アルキル基」とは、炭素数1～4個の直鎖又は分枝鎖アルキル基を示す。例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等を挙げることができる。

[0014] 本発明の化合物（I）において、 R^3 及び R^4 の定義における「 R^3 及び R^4 がそれらが結合する炭素原子と一体となって C_{3-5} シクロアルキルを形成する基」とは、 R^3 及び R^4 と結合する炭素原子とともに炭素数3～5個の（スピロ）シクロアルキルを形成する基を示す。具体的には、（スピロ）シクロプロピル基、（スピロ）シクロブチル基、（スピロ）シクロペンチル基を挙げることができる。

[0015] 本発明の化合物（I）において、 R^1 、 R^3 、及び R^4 の定義における「ハロゲン化 C_{1-4} アルキル基」とは、上記「 C_{1-4} アルキル基」の1個又は2個以上の水素原子が、上記「ハロゲン原子」に置換された基を示す。例えば、フルオロメチル基、クロロメチル基、ブromoメチル基、ジフルオロメチル基、

ジクロロメチル基、ジブロモメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基等を挙げることができる。

[0016] 本発明の化合物(1)において、 R^1 の定義における「 C_{1-4} アルコキシ基」とは、上記「 C_{1-4} アルキル基」に酸素原子が結合した基を示す。例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基等を挙げることができる。

[0017] 本発明の化合物(1)において、 R^3 及び R^4 の定義における「 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル基」とは、上記「 C_{1-4} アルコキシ基」が上記「 C_{1-4} アルキル基」に結合した基を示す。例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、メトキシプロピル基、メトキシブチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基等を挙げることができる。

[0018] 本発明の化合物(1)における R^1 は、好ましくは、フッ素原子、塩素原子、シアノ基、メチル基、エチル基、又はトリフルオロメチル基を示し、より好ましくは、 R^1 は、塩素原子、又はシアノ基を示し、更により好ましくは、 R^1 は、塩素原子を示す。

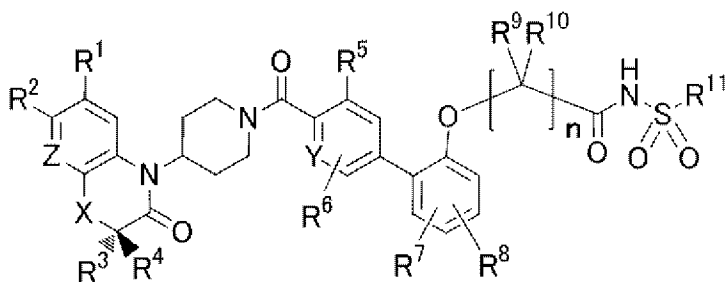
[0019] 本発明の化合物(1)における R^2 は、好ましくは、水素原子、塩素原子、又はメチル基を示し、より好ましくは、 R^2 は、水素原子を示す。

[0020] 本発明の化合物における R^3 及び R^4 は、好ましくは、各々独立に、水素原子、若しくはメチル基を示し、又は R^3 及び R^4 がそれらが結合する炭素原子と一体となってシクロプロピルを形成する基を示し、より好ましくは、 R^3 及び R^4 が、各々独立に、水素原子、若しくはメチル基であり、さらに好ましくは、 R^3 がメチル基を示し、 R^4 が水素原子、又はメチル基を示す。

[0021] なお、Xが酸素原子を示し、 R^3 がメチル基を示し、 R^4 が水素原子を示す場合、 R^3 及び R^4 が結合する炭素原子は不斉炭素となるが、 R^3 及び R^4 の立体配置は以下のような配置(S配置)をとることが好ましい。

[0022]

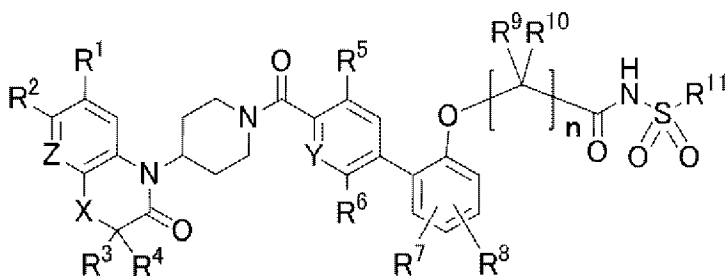
[化2]



[0023] 本発明の化合物（I）における R^5 は、好ましくは、水素原子、塩素原子、フッ素原子、水酸基、ニトロ基、メチル基、又はアミノ基を示し、より好ましくは、 R^5 が、フッ素原子、メチル基、又はアミノ基を示し、更により好ましくは、 R^5 が、フッ素原子を示す。

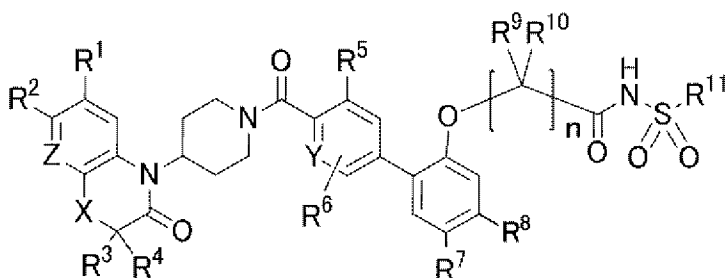
[0024] 本発明の化合物（I）における R^6 は、好ましくは、水素原子、フッ素原子、塩素原子、又はメチル基を示し、より好ましくは、 R^6 が、水素原子、又はフッ素原子を示す。なお、 R^6 は、下記の位置に置換されることが好ましい。

[0025] [化3]



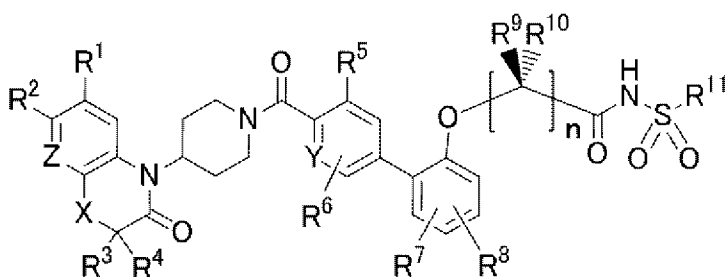
[0026] 本発明の化合物（I）における R^7 及び R^8 は、好ましくは、各々独立に、水素原子、フッ素原子、塩素原子、又はメチル基を示し、より好ましくは、 R^7 及び R^8 が、各々独立に、水素原子、又はフッ素原子を示す。なお、 R^7 及び R^8 は、下記の位置に置換されることが好ましい。

[0027] [化4]



[0028] 本発明の化合物（I）における R^9 及び R^{10} は、好ましくは、各々独立に、水素原子、メチル基、エチル基、又は n -プロピル基を示し、より好ましくは、 R^9 が、水素原子を示し、 R^{10} が、水素原子、メチル基、又はエチル基を示し、更により好ましくは、 R^9 が、水素原子を示し、 R^{10} が、メチル基、又はエチル基を示す。なお、 R^9 が、水素原子を示し、 R^{10} が、メチル基、又はエチル基を示す場合、 R^9 及び R^{10} が結合する炭素原子は不斉炭素となるが、例えば n が1のとき、 R^9 及び R^{10} の立体配置は次のような配置（R配置）をとることが好ましい。

[0029] [化5]



[0030] 本発明の化合物（I）における R^{11} は、好ましくは、メチル基、エチル基、若しくはフェニル基を示し、より好ましくは、メチル基又はフェニル基を示す。

[0031] 本発明の化合物（I）における X は、好ましくは、酸素原子、又は $-CH_2-$ で表される基を示す。

[0032] 本発明の化合物（I）における Y は、好ましくは、窒素原子、又は $=C(R^a)-$ で表される基を示し、 R^a が水素原子を示し、より好ましくは、又は $=C(R^a)-$ で表される基を示し、 R^a が水素原子を示す。

[0033] 本発明の化合物（I）における Z は、好ましくは、窒素原子を示す、又は、 $=CH-$ で表される基を示す。

[0034] 本発明の化合物（I）において、好ましくは、 R^1 が、フッ素原子、塩素原子、シアノ基、メチル基、エチル基、又はトリフルオロメチル基を示し、 R^2 が、水素原子、塩素原子、又はメチル基を示し、 R^3 及び R^4 が、各々独立に

、水素原子、若しくはメチル基を示し、又は R^3 及び R^4 がそれらが結合する炭素原子と一体となってシクロプロピルを形成する基を示し、 R^5 が、水素原子、塩素原子、フッ素原子、水酸基、ニトロ基、メチル基、又はアミノ基を示し、 R^6 が、水素原子、フッ素原子、塩素原子、又はメチル基を示し、 R^7 及び R^8 が、各々独立に、水素原子、フッ素原子、塩素原子、又はメチル基を示し、 R^9 及び R^{10} が、各々独立に、水素原子、メチル基、エチル基、又は n -プロピル基を示し、 R^{11} が、メチル基、エチル基、又はフェニル基を示し、 X が、酸素原子を示し、 Y が、窒素原子、又は $=C(R^a)-$ で表される基を示し、 R^a が水素原子を示し、 Z が、窒素原子を示し； R^1 が、フッ素原子、塩素原子、シアノ基、メチル基、エチル基、又はトリフルオロメチル基を示し、 R^2 が、水素原子、塩素原子、又はメチル基を示し、 R^3 及び R^4 が、各々独立に、水素原子、若しくはメチル基を示し、又は R^3 及び R^4 がそれらが結合する炭素原子と一体となってシクロプロピルを形成する基を示し、 R^5 が、水素原子、塩素原子、フッ素原子、水酸基、ニトロ基、メチル基、又はアミノ基を示し、 R^6 が、水素原子、フッ素原子、塩素原子、又はメチル基を示し、 R^7 及び R^8 が、各々独立に、水素原子、フッ素原子、塩素原子、又はメチル基を示し、 R^9 及び R^{10} が、各々独立に、水素原子、メチル基、エチル基、又は n -プロピル基を示し、 R^{11} が、メチル基、エチル基、又はフェニル基を示し、 X が、酸素原子を示し、 Y が、窒素原子、又は $=C(R^a)-$ で表される基を示し、 R^a が水素原子を示し、 Z が、 $=CH-$ で表される基を示し； R^1 が、フッ素原子、塩素原子、シアノ基、メチル基、エチル基、又はトリフルオロメチル基を示し、 R^2 が、水素原子、塩素原子、又はメチル基を示し、 R^3 及び R^4 が、各々独立に、水素原子、若しくはメチル基を示し、又は R^3 及び R^4 がそれらが結合する炭素原子と一体となってシクロプロピルを形成する基を示し、 R^5 が、水素原子、塩素原子、フッ素原子、水酸基、ニトロ基、メチル基、又はアミノ基を示し、 R^6 が、水素原子、フッ素原子、塩素原子、又はメチル基を示し、 R^7 及び R^8 が、各々独立に、水素原子、フッ素原子、塩素原子、又はメチル基を示し、 R^9 及び R^{10} が、各々独立に、水素

原子、メチル基、エチル基、又は n -プロピル基を示し、 R^{11} が、メチル基、エチル基、又はフェニル基を示し、 X が、 $-CH_2-$ で表される基を示し、 Y が、窒素原子、又は $=C(R_a)-$ で表される基を示し、 R_a が水素原子を示し、 Z が、窒素原子を示し；或いは、 R^1 が、フッ素原子、塩素原子、シアノ基、メチル基、エチル基、又はトリフルオロメチル基を示し、 R^2 が、水素原子、塩素原子、又はメチル基を示し、 R^3 及び R^4 が、各々独立に、水素原子、若しくはメチル基を示し、又は R^3 及び R^4 がそれらが結合する炭素原子と一体となってシクロプロピルを形成する基を示し、 R^5 が、水素原子、塩素原子、フッ素原子、水酸基、ニトロ基、メチル基、又はアミノ基を示し、 R^6 が、水素原子、フッ素原子、塩素原子、又はメチル基を示し、 R^7 及び R^8 が、各々独立に、水素原子、フッ素原子、塩素原子、又はメチル基を示し、 R^9 及び R^{10} が、各々独立に、水素原子、メチル基、エチル基、又は n -プロピル基を示し、 R^{11} が、メチル基、エチル基、又はフェニル基を示し、 X が、 $-CH_2-$ で表される基を示し、 Y が、窒素原子、又は $=C(R_a)-$ で表される基を示し、 R_a が水素原子を示し、 Z が、 $CH-$ で表される基を示し、より好ましくは、 R^1 が、塩素原子を示し、 R^2 が、水素原子を示し、 R^3 がメチル基を示し、 R^4 が水素原子、又はメチル基を示し、 R^5 が、フッ素原子、メチル基、又はアミノ基を示し、 R^6 が、水素原子、又はフッ素原子を示し、 R^7 及び R^8 が、各々独立に、水素原子、又はフッ素原子を示し、 R^9 が、水素原子を示し、 R^{10} が、水素原子、メチル基、又はエチル基を示し、 R^{11} が、メチル基、又はエチル基を示し、 X が、酸素原子を示し、 Y が、窒素原子、又は $=C(R_a)-$ で表される基を示し、 R_a が水素原子を示し、 Z が、窒素原子を示し； R^1 が、塩素原子を示し、 R^2 が、水素原子を示し、 R^3 がメチル基を示し、 R^4 が水素原子、又はメチル基を示し、 R^5 が、フッ素原子、メチル基、又はアミノ基を示し、 R^6 が、水素原子、又はフッ素原子を示し、 R^7 及び R^8 が、各々独立に、水素原子、又はフッ素原子を示し、 R^9 が、水素原子を示し、 R^{10} が、水素原子、メチル基、又はエチル基を示し、 R^{11} が、メチル基、又はエチル基を示し、 X が、酸素原子を示し、 Y が、窒素原子、

又は $\text{=C(R}^a\text{)-}$ で表される基を示し、 R^a が水素原子を示し、 Z が、 =CH- で表される基を示し； R^1 が、塩素原子を示し、 R^2 が、水素原子を示し、 R^3 がメチル基を示し、 R^4 が水素原子、又はメチル基を示し、 R^5 が、フッ素原子、メチル基、又はアミノ基を示し、 R^6 が、水素原子、又はフッ素原子を示し、 R^7 及び R^8 が、各々独立に、水素原子、又はフッ素原子を示し、 R^9 が、水素原子を示し、 R^{10} が、水素原子、メチル基、又はエチル基を示し、 R^{11} が、メチル基、又はエチル基を示し、 X が、 $\text{-CH}_2\text{-}$ で表される基を示し、 Y が、窒素原子、又は $\text{=C(R}^a\text{)-}$ で表される基を示し、 R^a が水素原子を示し、 Z が、窒素原子を示し；或いは、 R^1 が、塩素原子を示し、 R^2 が、水素原子を示し、 R^3 がメチル基を示し、 R^4 が水素原子、又はメチル基を示し、 R^5 が、フッ素原子、メチル基、又はアミノ基を示し、 R^6 が、水素原子、又はフッ素原子を示し、 R^7 及び R^8 が、各々独立に、水素原子、又はフッ素原子を示し、 R^9 が、水素原子を示し、 R^{10} が、水素原子、メチル基、又はエチル基を示し、 R^{11} が、メチル基、又はエチル基を示し、 X が、 $\text{-CH}_2\text{-}$ で表される基を示し、 Y が、窒素原子、又は $\text{=C(R}^a\text{)-}$ で表される基を示し、 R^a が水素原子を示し、 Z が、 =CH- で表される基を示す。

[0035] 本発明において「その薬理上許容される塩」とは、本発明の化合物(1)が、アミノ基のような塩基性の基を有する場合には、酸と反応させることにより、又はカルボキシル基のような酸性の基を有する場合は、塩基と反応させることにより、塩とすることができるので、その塩を示す。

[0036] 塩基性基に基づく塩としては、例えば、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩のようなアリースルホン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びグリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパ

ラギン酸塩のようなアミノ酸塩等を挙げることができ、好ましくは、メタン
スルホン酸塩である。

[0037] 一方、酸性基に基づく塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、
リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のよう
なアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩
のような無機塩；*tert*-オクチルアミン塩、ジベンジル塩、モルホリン
塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジア
ミン塩、*N*-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリ
エチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、*N, N'*-ジベンジルエチレ
ンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩
、*N*-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニ
ウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機塩等のア
ミン塩；及びグリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルチニン塩、グルタ
ミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩等を挙げることができ、好
ましくは、ナトリウム塩又はカリウム塩である。

[0038] 本発明の化合物（*I*）又はその薬理上許容される塩は、大気中に放置され
ることにより水分を吸収し、水和物になる場合があり、そのような水和物も
本発明に包含される。

[0039] また、本発明の化合物（*I*）又はその薬理上許容される塩は、溶媒中に放
置されることにより、溶媒和物になる場合があり、そのような溶媒和物も本
発明に包含される。

[0040] 本発明の化合物（*I*）には、分子内の不斉中心に基づく光学異性体が存在
する場合がある。本発明の化合物においては、これらの異性体及びこれらの
異性体の混合物が全て単一の式、すなわち一般式（*I*）で示されている。従
って、本発明はこれらの異性体及びこれらの異性体の混合物をも全て含むも
のとする。

[0041] 本発明の化合物（*I*）には、ベンゼン環の置換基の種類によっては、ビフ
ェニル基の2つのベンゼン環を結ぶ結合の回転が立体障害により制限される

ことにより生ずる軸不斉由来のアトロプ異性体が存在する場合がある。本発明はこれらの異性体及びこれらの異性体の混合物をも含むものとする。

[0042] また、本発明の化合物（I）は、化合物を構成する原子の1以上に、原子同位体の非天然割合も含有し得る。原子同位体としては、例えば、重水素（ ^2H ）、トリチウム（ ^3H ）、ヨウ素-125（ ^{125}I ）、又は炭素-14（ ^{14}C ）等が挙げられる。また、前記化合物は、例えば、トリチウム（ ^3H ）、ヨウ素-125（ ^{125}I ）、又は炭素-14（ ^{14}C ）等の放射性同位体で放射性標識され得る。放射性標識された化合物は、治療又は予防剤、研究試薬、例えば、アッセイ試薬、及び診断剤、例えば、インビボ画像診断剤として有用である。本発明の化合物の全ての同位体変異種は、放射性であると否とを問わず、本発明の範囲に包含されるものとする。

[0043] 本発明の一般式（I）で表される化合物の中で、代表的な化合物としては、例えば、以下の化合物を挙げることができるが、本発明はこれらの化合物に限定されるものではない。

[0044] 例えば、

(2R) - 2 - [(4' - { [4 - (6-クロロ-2, 2-ジメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル} - 3' -フルオロビフェニル-2-イル) オキシ] - N - (メチルスルホニル) ブタンアミド、

(2R) - 2 - [(4' - { [4 - (7-クロロ-3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル} - 3' -フルオロビフェニル-2-イル) オキシ] - N - (メチルスルホニル) ブタンアミド、

(2R) - 2 - [(3' -フルオロ-4' - { [4 - (2, 2, 6-トリメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル} ビフェニル-2-イル) オキシ] - N - (メチルスルホニル) ブタンアミド、

(2R) - 2 - [(4' - { [4 - (6-クロロ-2, 2-ジメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル} - 3' - メチルビフェニル-2-イル) オキシ] - N - (メチルスルホニル) ブタンアミド、

(2R) - 2 - [(4' - { [4 - (7-クロロ-3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル} - 3' - メチルビフェニル-2-イル) オキシ] - N - (メチルスルホニル) ブタンアミド、

(2R) - 2 - [(4' - { [4 - (7-クロロ-3, 3-ジメチル-2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 5-ナフチリジン-1 (2H)-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル} - 3' - メチルビフェニル-2-イル) オキシ] - N - (メチルスルホニル) ブタンアミド、

(2R) - 2 - [(4' - { [4 - (7-クロロ-3, 3-ジメチル-2-オキソ-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル} - 3' - フルオロビフェニル-2-イル) オキシ] - N - (メチルスルホニル) ブタンアミド、

(2R) - 2 - [(4' - { [4 - (6-クロロ-2, 2-ジメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル} - 3' , 5-ジフルオロビフェニル-2-イル) オキシ] - N - (メチルスルホニル) ブタンアミド、

(2R) - 2 - [(4' - { [4 - (6-クロロ-2, 2-ジメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル} - 3' , 4-ジフルオロビフェニル-2-イル) オキシ] - N - (メチルスルホニル) ブタンアミド、

(2R) - 2 - [(4' - { [4 - (7-クロロ-3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル} - 3' , 5-ジフルオロビフェニル-2-イル) オキシ] - N - (メチルスルホニル) ブタン

アミド、又は、

(2R) - 2 - [(4' - { [4 - (7 - クロロ - 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル] カルボニル} - 3' - フルオロビフェニル - 2 - イル) オキシ] - N - (フェニルスルホニル) ブタンアミドである。

発明の効果

[0045] 本発明の一般式 (I) で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、優れた血小板凝集抑制作用を有するので、医薬、特に、抗血小板剤の有効成分として有用であり、血栓塞栓性疾患の予防及び／又は治療剤の有効成分として有用である。本発明の一般式 (I) で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、具体的には、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作 (TIA)、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞）の予防及び／又は治療剤、急性冠症候群（不安定狭心症、急性心筋梗塞）の予防及び／又は治療剤、冠動脈バイパス手術 (CABG) 又は経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される急性冠症候群の再狭窄又は再閉塞の予防剤の有効成分として有用である。また、血管手術及び血液体外循環に伴う血栓・塞栓症の治療並びに血流障害の改善、慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感等の阻血性諸症状の改善、クモ膜下出血後の脳血管攣縮に伴う血流障害の改善にも使用可能である。

発明を実施するための形態

[0046] 本発明の化合物又はその薬理上許容される塩は、その基本骨格或いは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基（容易に当該官能基に転化可能な基）に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような官能基として例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等であり、それらの保護基としては例えばグリーン (Greene) 及びウッツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第3

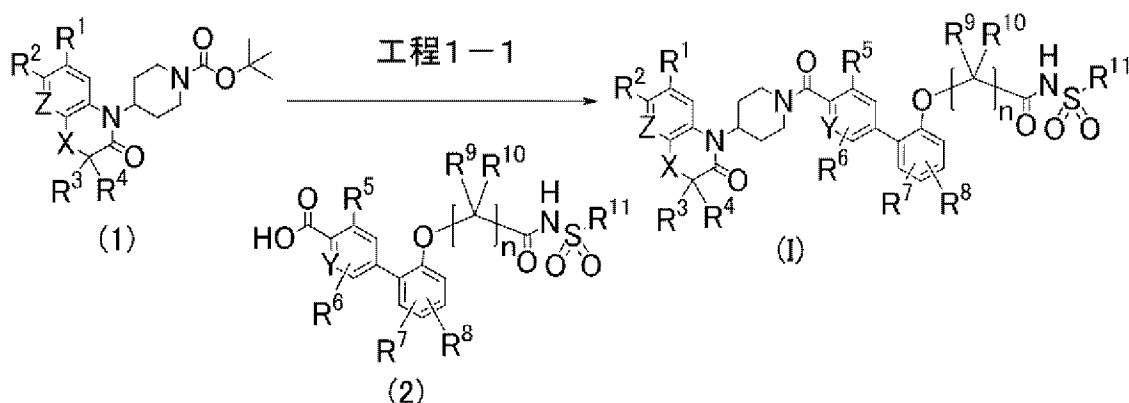
版、１９９９年）」に記載の保護基等を挙げることができ、これらの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

[0047] 以下、本発明の化合物（１）及び本発明の化合物（１）の製造に使用する原料化合物の代表的な製造法を説明する。なお、本発明の製造法は以下に示した例には限定されず、下記の方法、公知の方法、又はそれらの変法を用いることができる。

[0048] 製造法 1

製造法 1 は、後述する製造法で得られる化合物（１）及び化合物（２）から本発明の化合物（１）を製造する方法である。

[0049] [化6]



[0050] 式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 X 、 Y 及び Z は、前述したものと同意義を示す。

[0051] (工程1-1)

本工程は、化合物（１）におけるtert-ブチルオキシカルボニル基を酸で除去した後、反応に不活性な溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、化合物（２）と反応させることにより、化合物（３）を製造する工程である。

[0052] 化合物（１）におけるtert-ブチルオキシカルボニル基の除去に使用される酸としては、グリーン（Greene）及びウツツ（Wuts）著、「Protective Groups in Organic Synt

h e s i s (第3版、1999年)」等に記載されている酸が挙げられ、好ましくは、トリフルオロ酢酸又は塩酸の1,4-ジオキサン溶液である。溶媒としては、ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、若しくはシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、若しくはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、若しくは炭酸ジエチルのようなエステル類；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、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくは *t e r t*-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t e r t*-ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、2-メトキシエタノール、ジエチレングリコール、若しくはグリセリンのようなアルコール類；水；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、ハロゲン化炭化水素類又はエーテル類であり、より好ましくは、ジクロロメタン又は1,4-ジオキサンである。通常、反応温度は-50℃乃至100℃であり、好ましくは、0℃乃至50℃である。反応時間は15分間乃至48時間であり、好ましくは、30分間乃至24時間である。

[0053] 化合物(2)との反応に使用される溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、若しくはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；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、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくは *t e r t*-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t e r t*-ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、2-メトキシエタノール、ジエチレングリコール、若しくはグリセリンのようなアルコール類；*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチル-2-ピロリ

ジノン、若しくはヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；水；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、ハロゲン化炭化水素類、アミド類、又はこれらの混合溶媒であり、より好ましくは、ジクロロメタン、N，N-ジメチルホルムアミド、又はこれらの混合溶媒である。縮合剤としては、1，1'-カルボニルジイミダゾール、N，N'-ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1，1，3，3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート、(1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート、若しくは4-(4，6-ジメトキシー-1，3，5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド等が挙げられ、好ましくは、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩である。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、若しくはピリジン等の有機塩基；又は炭酸カリウム、炭酸セシウム、若しくは炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が挙げられ、好ましくは、有機塩基であり、より好ましくは、ジイソプロピルエチルアミンである。反応を円滑に進行させるために、添加剤として、4-(N，N-ジメチルアミノ)ピリジンを用いてもよい。通常、反応温度は0℃乃至100℃であり、好ましくは、20℃乃至50℃である。反応時間は2時間乃至48時間であり、好ましくは、4時間乃至24時間である。

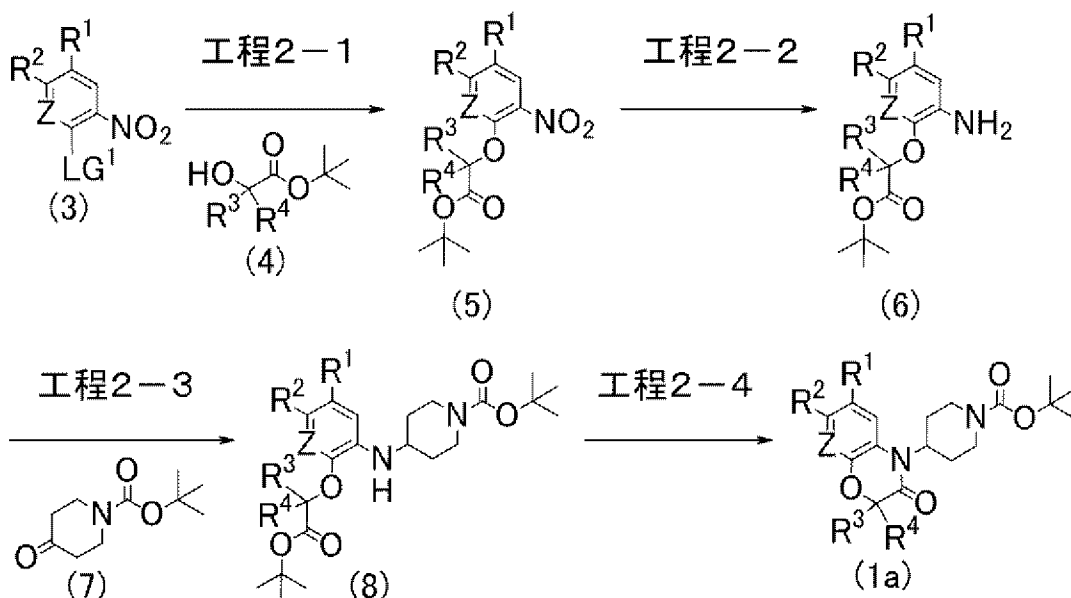
[0054]

製造法2

製造法2は、化合物(1)において、Xが酸素原子である化合物(1a)を製造する方法である。

[0055]

[化7]



[0056] 式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は前述したものと同意義を示す。 LG^1 は脱離基を示し、塩素原子若しくは臭素原子である。

[0057] (工程2-1)

本工程は、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下、化合物(3)を化合物(4)と反応させることにより、化合物(5)を製造する工程である。化合物(4)は、市販化合物又は公知化合物から公知の方法、例えば、グリーン(Greene)及びウツツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版、1999年)」若しくはC. P. Deciccoらの「Journal of Organic Chemistry, 1995, 60, 4782-4785」等に記載の方法を準じて製造することができる。

溶媒としては、ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、若しくはシクロヘキサンのような炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、若しくはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；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、ジメトキシエタン、若しくはtert-ブチルメチルエーテルのよ

うなエーテル類；N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチル－2－ピロリジノン、若しくはヘキサメチルホスホトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド若しくはスルホランのようなスルホキシド類；アセトニトリルのようなニトリル類；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、芳香族炭化水素類、エーテル類、又はアミド類であり、より好ましくは、トルエン、テトラヒドロフラン、又はN，N－ジメチルホルムアミドである。塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム、ナトリウム *tert*－ブトキシド、若しくはカリウム *tert*－ブトキシド等が挙げられ、好ましくは、水素化ナトリウムである。通常、反応温度は－50℃乃至100℃であり、好ましくは、0℃乃至50℃である。反応時間は30分間乃至24時間であり、好ましくは、1時間乃至12時間である。

[0058] (工程2－2)

本工程は、反応に不活性な溶媒中、金属触媒の存在下、化合物(5)を反応させることにより、化合物(6)を製造する工程である。

[0059] 溶媒としては、メタノール、エタノール、*n*－プロパノール、イソプロパノール、*n*－ブタノール、イソブタノール、*tert*－ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、2－メトキシエタノール、ジエチレングリコール、若しくはグリセリンのようなアルコール類；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、ジメトキシエタン、若しくは *tert*－ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；水；酢酸；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、アルコール類、水、酢酸又はこれらの混合溶媒であり、より好ましくは、酢酸又はエタノール－水混合溶媒である。金属触媒としては、鉄、亜鉛、アルミニウム、スズ、インジウム、又はラネーニッケル等が挙げられ、好ましくは、鉄である。エタノール－水混合溶媒中で反応を行う場合には、塩化アンモニウム若しくは塩化カルシウムを同時に用いることが、反応を円滑に進行させる上で有用である。通常、反応温度は0℃乃至150℃であり、好ま

しくは、20℃乃至100℃である。反応時間は30分間乃至24時間であり、好ましくは、1時間乃至12時間である。

[0060] (工程2-3)

本工程は、反応に不活性な溶媒中、還元剤及び酸の存在下、化合物(6)を化合物(7)と反応させることにより、化合物(8)を製造する工程である。

[0061] 溶媒としては、ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、若しくはシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、若しくはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；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、ジメトキシエタン、若しくはtert-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、2-メトキシエタノール、ジエチレングリコール、若しくはグリセリンのようなアルコール類；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、又はこれらの混合溶媒であり、より好ましくは、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、又はこれらの混合溶媒である。還元剤としては、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、若しくは水素化ホウ素ナトリウムが挙げられ、好ましくは、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムである。酸としては、トリフルオロ酢酸、酢酸、塩酸、若しくはリン酸等が挙げられ、好ましくは、トリフルオロ酢酸若しくは酢酸である。通常、反応温度は-50℃乃至加熱還流下であり、好ましくは、室温乃至80℃である。反応時間は30分間乃至48時間であり、好ましくは、1時間乃至24時間である。

[0062] (工程2-4)

本工程は、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下、化合物(8)を反応さ

せることにより、化合物（１ a）を製造する工程である。

[0063] 溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくは *tert*-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、２-メトキシエタノール、ジエチレングリコール、若しくはグリセリンのようなアルコール類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、若しくはヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、アミド類であり、より好ましくは、N，N-ジメチルホルムアミドである。塩基としては、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、若しくは炭酸セシウム等が挙げられ、好ましくは、炭酸セシウムである。通常、反応温度は 20℃乃至 200℃であり、好ましくは、40℃乃至 150℃である。反応時間は 2 時間乃至 48 時間であり、好ましくは、4 時間乃至 24 時間である。

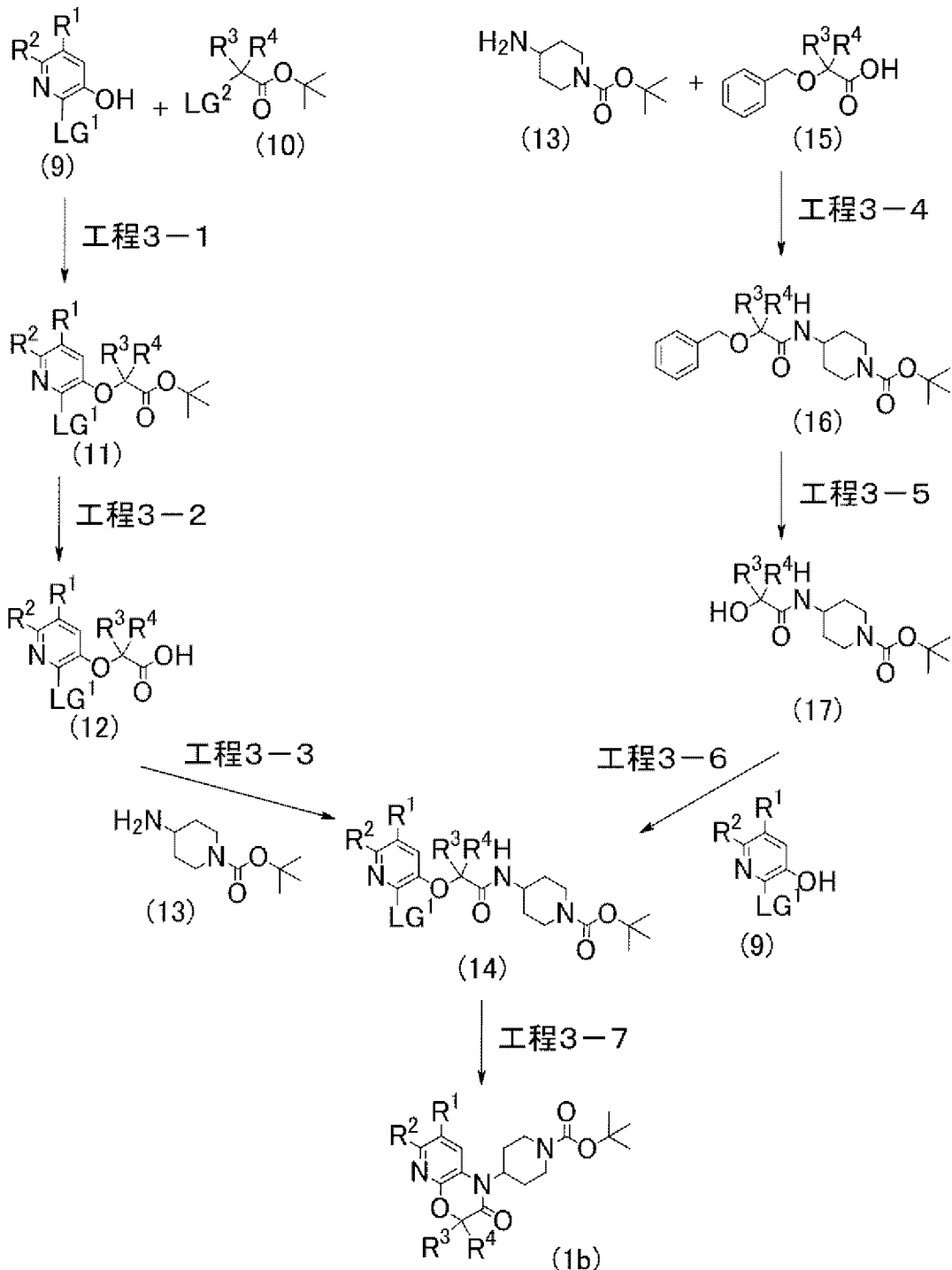
[0064]

製造法 3

製造法 3 は、化合物（１）において、X が酸素原子であり、かつ、Z が窒素原子である化合物（１ b）を製造する方法である。

[0065]

[化8]



[0066] 式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び LG^1 は前述したものと同意義を示す。 LG^2 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、若しくはp-トルエンスルホニルオキシ基のような脱離基、又は水酸基を示す。

[0067] (工程3-1)

本工程は、化合物（９）及び化合物（１０）から、化合物（１１）を製造する工程であり、（工程３－１ a）又は（工程３－１ b）が挙げられる。化合物（１０）は、市販化合物又は公知化合物から公知の方法、例えば、グリーン（Greene）及びウツツ（Wuts）著、「Protective Groups in Organic Synthesis（第３版、１９９９年）」若しくはC. P. Deciccoらの「Journal of Organic Chemistry, 1995, 60, 4782-4785」等に記載の方法を準じて製造することができる。

[0068] （工程３－１ a）

本工程は、化合物（１０）のLG²が脱離基である場合に用いることができ、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下、化合物（９）を化合物（１０）と反応させることにより、化合物（１１）を製造する工程である。

[0069] 溶媒としては、ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；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、ジメトキシエタン、若しくはtert-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、2-メトキシエタノール、ジエチレングリコール、若しくはグリセリンのようなアルコール類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、若しくはヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド若しくはスルホランのようなスルホキシド類；アセトンのようなケトン類；アセトニトリルのようなニトリル類；又はこれらの混合溶媒が挙げられ、好ましくは、アミド類又はニトリル類であり、より好ましくは、N, N-ジメチルホルムアミド又はアセトニトリルである。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムtert-ブトキシド、若しくはカリウムtert-ブトキシド等の無機塩基

；又はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、若しくは2,6-ルチジン等の有機塩基が挙げられ、好ましくは、無機塩基であり、より好ましくは、炭酸セシウム若しくは炭酸カリウムである。反応によっては、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、若しくはヨウ化テトラn-ブチルアンモニウム等を添加剤として使用することが、反応を円滑に進行させる上で有用な場合がある。通常、反応温度は0℃乃至150℃であり、好ましくは、50℃乃至100℃である。反応時間は30分間乃至100時間であり、好ましくは、1時間乃至48時間である。

[0070] (工程3-1b)

本工程は、化合物(10)のLG²が水酸基である場合に用いることができ、反応に不活性な溶媒中、光延反応に使用される試薬の存在下、化合物(9)を化合物(10)と反応させることにより、化合物(11)を製造する工程である。

[0071] 溶媒としては、ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、若しくはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；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、ジメトキシエタン、若しくはtert-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、エーテル類であり、より好ましくは、テトラヒドロフランである。光延反応に使用される試薬としては、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル、若しくはアゾジカルボン酸ジピペリジンアミド等のアゾジカルボン酸誘導体及びトリフェニルホスフィン、トリ(2-トリル)ホスフィン、若しくはトリ-n-ブチルホスフィン等のホスフィン化合物の組み合わせが挙げられ、好ましくは、アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル及びトリフェニルホスフィンの組み合わせである。通常、反応温度は0℃乃至100℃であり、好ましくは、20℃乃至70℃である。反応時間は30分間乃至48時間であり、好ましくは、1時間乃至24時間である。

[0072] (工程 3-2)

本工程は、反応に不活性な溶媒中、酸の存在下、化合物(11)における *tert*-ブチル基を除去することにより、化合物(12)を製造する工程である。

[0073] 溶媒としては、ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、若しくはシクロヘキサンのような炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、若しくはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、若しくは炭酸ジエチルのようなエステル類；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、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくは *tert*-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；水；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、ハロゲン化炭化水素類であり、より好ましくは、ジクロロメタンである。酸としては、グリーン (Greene) 及びウッツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版、1999年)」などに記載されている酸が挙げられ、好ましくは、トリフルオロ酢酸である。通常、反応温度は-50℃乃至100℃であり、好ましくは、0℃乃至50℃である。反応時間は15分間乃至48時間であり、好ましくは、30分間乃至24時間である。

[0074] (工程 3-3)

本工程は、反応に不活性な溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、化合物(12)を化合物(13)と反応させることにより、化合物(14)を製造する工程である。

[0075] 溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、若しくはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；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、ジメトキシエタン、若しくは *tert*-ブチルメチル

ルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、2-メトキシエタノール、ジエチレングリコール、若しくはグリセリンのようなアルコール類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、若しくはヘキサメチルホスホトリアミドのようなアミド類；水；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、メタノール、N，N-ジメチルホルムアミド、又はこれらの混合溶媒である。縮合剤としては、1，1-カルボニルジイミダゾール、N，N'-ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1，1，3，3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート、(1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート、若しくは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リド等が挙げられ、好ましくは、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、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1，1，3，3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート、若しくは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リドである。縮合剤によっては、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを同時に用いることができる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、若しくは4-(N，N-ジメチルアミノ)ピリジン等の有機塩基；又は炭酸カリウム、炭酸セシウム、若しくは炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が挙げられ、好ましくは、有機塩基であり、より好ましくは、ジイソプロピルエチルアミン若しくはN-メチルモルホリンである。通常、反応温度は0℃乃至100℃であり、好ましくは、20℃乃至50℃である。反応時間は2時間乃至48時間で

あり、好ましくは、4時間乃至24時間である。

[0076] (工程3-4)

本工程は、工程3-3と同様にして、化合物(13)を化合物(15)と反応させることにより、化合物(16)を製造する工程である。

[0077] (工程3-5)

本工程は、反応に不活性な溶媒中、遷移金属触媒の存在下、水素雰囲気下で、化合物(16)を反応させることにより、化合物(17)を製造する工程である。

[0078] 溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくはtert-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、若しくは炭酸ジエチルのようなエステル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、2-メトキシエタノール、ジエチレングリコール、若しくはグリセリンのようなアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、若しくはヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；酢酸；水；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、アルコール類、エーテル類、水、又はこれらの混合溶媒であり、より好ましくは、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、又はこれらの混合溶媒である。遷移金属触媒としては、酸化白金、白金炭素、白金黒、パラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム炭素、若しくはラネーニッケルが挙げられ、好ましくは、パラジウム炭素若しくは水酸化パラジウム炭素である。通常、反応温度は0℃乃至80℃であり、好ましくは、20℃乃至60℃である。反応圧力は水素雰囲気下で常圧乃至加圧であり、好ましくは、常圧である。反応時間は1時間乃至48時間であり、好ましくは、3時間乃至24時間である。

[0079] (工程3-6)

本工程は、工程 3-1 b と同様にして、化合物 (17) を化合物 (9) と反応させることにより、化合物 (14) を製造する工程である。

[0080] (工程 3-7)

本工程は、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下、化合物 (14) を反応させることにより、化合物 (1 b) を製造する工程である。

[0081] 溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくは *tert*-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、若しくはヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；アセトニトリルのようなニトリル類；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、エーテル類又はアミド類であり、より好ましくは、テトラヒドロフラン又はN, N-ジメチルホルムアミドである。塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、若しくは炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が挙げられ、好ましくは、水素化ナトリウム若しくは炭酸セシウムである。通常、反応温度は0℃乃至150℃であり、好ましくは、10℃乃至100℃である。反応時間は30分間乃至24時間であり、好ましくは、1時間乃至12時間である。

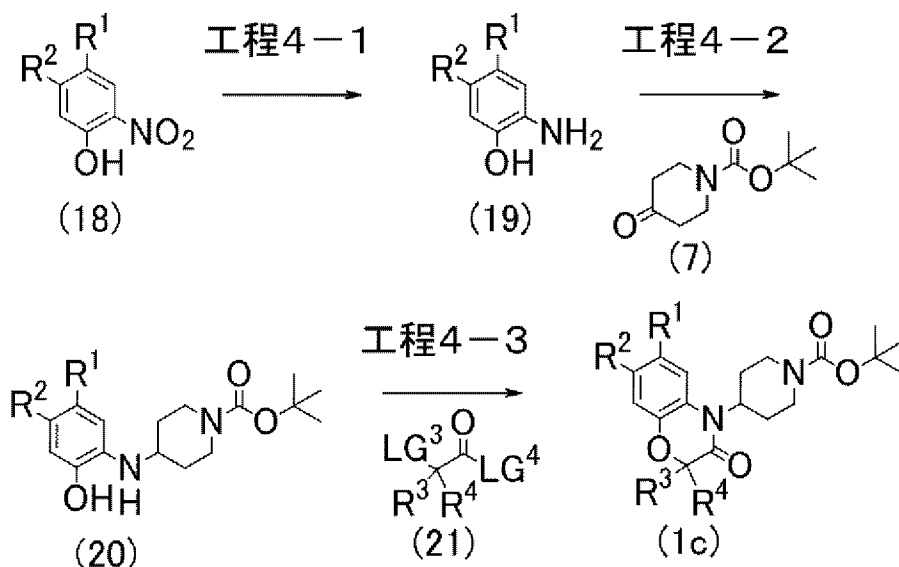
[0082]

製造法 4

製造法 4 は、化合物 (1) において、X が酸素原子であり、かつ、Z が =CH- で表される基である化合物 (1 c) を製造する方法である。

[0083]

[化9]



[0084] 式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は前述したものと同意義を示す。 LG^3 は、塩素原子若しくは臭素原子である。 LG^4 は、メトキシ基、エトキシ基、若しくはtert-ブトキシ基である。

[0085] (工程4-1)

本工程は、工程2-2と同様にして、化合物(18)から化合物(19)を製造する工程である。

[0086] (工程4-2)

本工程は、工程2-3と同様にして、化合物(19)を化合物(7)と反応させることにより、化合物(20)を製造する工程である。

[0087] (工程4-3)

本工程は、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下、化合物(20)を化合物(21)と反応させることにより、化合物(1c)を製造する工程である。

[0088] 溶媒としては、ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、若しくはシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、若しくはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；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

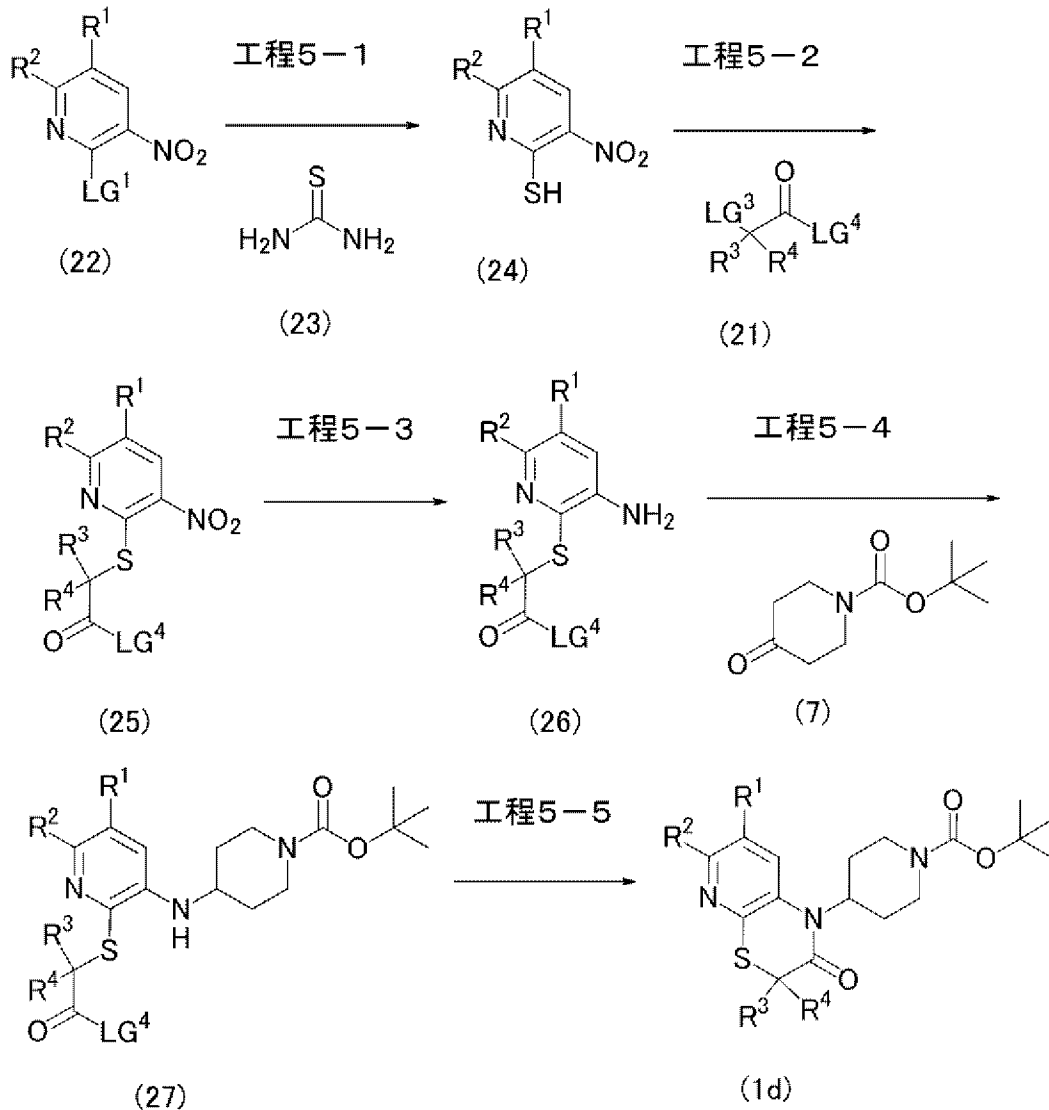
ン、ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくは *tert*-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、若しくはヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド若しくはスルホランのようなスルホキシド類；アセトニトリルのようなニトリル類；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、アミド類であり、より好ましくは、N，N-ジメチルホルムアミドである。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウム *tert*-ブトキシド、若しくはカリウム *tert*-ブトキシド等の無機塩基、又はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、若しくは2，6-ルチジン等の有機塩基が挙げられ、好ましくは、無機塩基であり、より好ましくは、炭酸セシウムである。通常、反応温度は20℃乃至200℃であり、好ましくは、60℃乃至160℃である。反応時間は30分間乃至48時間であり、好ましくは、1時間乃至24時間である。

[0089] 製造法5

製造法5は、化合物(1)において、Xが硫黄原子であり、かつ、Zが窒素原子である化合物(1d)を製造する方法である。

[0090]

[化10]



[0091] 式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 LG^1 、 LG^3 、及び LG^4 は前述したものと同意義を示す。

[0092] (工程5-1)

本工程は、反応に不活性な溶媒中、化合物(22)をチオ尿素(23)と反応させた後、塩基を作用させることにより、化合物(24)を製造する工程である。

[0093] チオ尿素(23)との反応において使用される溶媒としては、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノー

ル、シクロヘキサノール、2-メトキシエタノール、ジエチレングリコール、若しくはグリセリンのようなアルコール類が挙げられ、好ましくは、メタノール若しくはエタノールである。通常、反応温度は、20℃乃至100℃であり、好ましくは、40℃乃至80℃である。反応時間は1時間乃至24時間であり、好ましくは、3時間乃至12時間である。

[0094] 塩基を作用させる溶媒としては、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、2-メトキシエタノール、ジエチレングリコール、若しくはグリセリンのようなアルコール類；水；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、アルコール類-水混合溶媒であり、より好ましくは、メタノール-水混合溶媒、若しくはエタノール-水混合溶媒である。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、若しくは水酸化カリウムが挙げられ、好ましくは、水酸化カリウム若しくは水酸化ナトリウムである。通常、反応温度は、0℃乃至80℃であり、好ましくは、0℃乃至40℃である。反応時間は、10分間乃至12時間であり、好ましくは、30分間乃至6時間である。

[0095] (工程5-2)

本工程は、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下、化合物(24)を化合物(21)と反応させることにより、化合物(25)を製造する工程である。

[0096] 溶媒としては、ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、若しくはシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、若しくはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；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、ジメトキシエタン、若しくは*tert*-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチ

ルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、若しくはヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド若しくはスルホランのようなスルホキシド類；アセトニトリルのようなニトリル類；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、アミド類であり、より好ましくは、N，N-ジメチルホルムアミドである。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウム *tert*-ブトキシド、若しくはカリウム *tert*-ブトキシド等の無機塩基；又はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、若しくは2，6-ルチジン等の有機塩基が挙げられ、好ましくは、無機塩基であり、より好ましくは、炭酸カリウムである。通常、反応温度は0℃乃至100℃であり、好ましくは、20℃乃至80℃である。反応時間は30分間乃至48時間であり、好ましくは、1時間乃至24時間である。

[0097] (工程5-3)

本工程は、工程2-2と同様にして、化合物(25)から化合物(26)を製造する工程である。

[0098] (工程5-4)

本工程は、工程2-3と同様にして、化合物(26)を化合物(7)と反応させることにより、化合物(27)を製造する工程である。

[0099] (工程5-5)

本工程は、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下、化合物(27)を反応させることにより、化合物(1d)を製造する工程である。

[0100] 溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくは *tert*-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、2-メトキシエタノール、ジエチレングリコール、若しくはグリセリンのようなアルコール類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトア

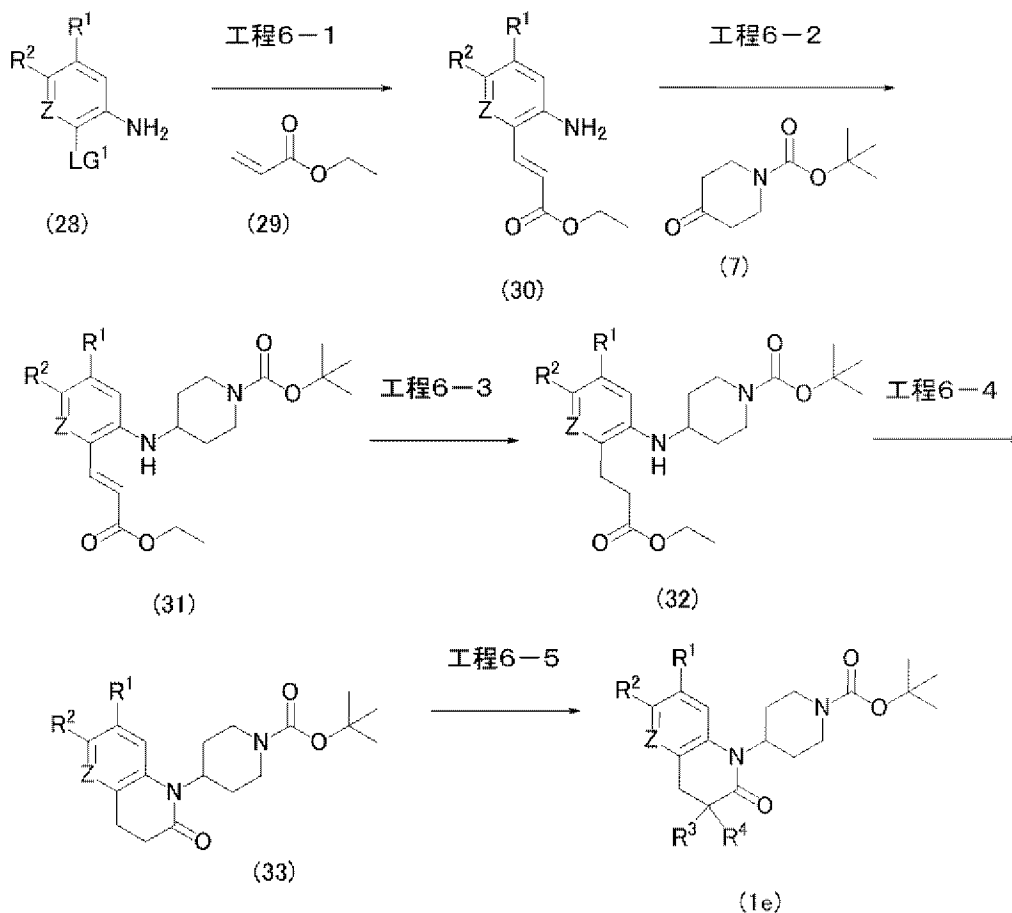
ミド、N-メチル-2-ピロリジノン、若しくはヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、アミド類であり、より好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミドである。塩基としては、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、若しくは炭酸セシウム等が挙げられ、好ましくは、炭酸セシウムである。通常、反応温度は20℃乃至200℃であり、好ましくは、40℃乃至150℃である。反応時間は2時間乃至48時間であり、好ましくは、4時間乃至24時間である。

[0101]

製造法6

製造法6は、化合物(1)において、Xが $-CH_2-$ で表される基である化合物(1e)を製造する方法である。

[0102] [化11]



[0103] 式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Z 、及び LG^1 は前述したものと同意義を示す。

[0104] (工程6-1)

本工程は、反応に不活性な溶媒中、パラジウム触媒及び塩基の存在下、化合物(28)を化合物(29)と反応させることにより、化合物(30)を製造する工程である。

[0105] 溶媒としては、ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；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、ジメトキシエタン、若しくは $tert$ -ブチルメチルエーテルのようなエーテル類； N 、 N -ジメチルホルムアミド、 N 、 N -ジメチルアセトアミド、 N -メチル-2-ピロリジノン、若しくはヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；水；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、アミド類であり、より好ましくは、 N 、 N -ジメチルホルムアミド、 N 、 N -ジメチルアセトアミド、若しくは N -メチル-2-ピロリジノンである。パラジウム触媒としては、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)ジクロロパラジウム、酢酸パラジウム、トリフルオロ酢酸パラジウム、若しくはパラジウム炭素等が挙げられ、好ましくは、酢酸パラジウムである。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、若しくはリン酸三カリウム等の無機塩基；又はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリ- n -ブチルアミン、若しくは1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン等の有機塩基が挙げられ、好ましくは、有機塩基であり、より好ましくは、ジイソプロピルエチルアミン若しくはトリエチルアミンである。1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン及び臭化テトラ- n -ブチルアンモニウムを添加剤として加えることが、反応を円滑に進行させる上で有用である。通常、反応温度は60℃乃至200℃であり、好ましくは、100℃乃至140℃である。反応時間は12時間乃至48時間であり、好ましくは、20

時間乃至30時間である。

[0106] (工程6-2)

本工程は、工程2-3と同様にして、化合物(30)を化合物(7)と反応させることにより、化合物(31)を製造する工程である。

[0107] (工程6-3)

本工程は、反応に不活性な溶媒中、遷移金属触媒の存在下、水素雰囲気下で、化合物(31)を反応させることにより、化合物(32)を製造する工程である。

[0108] 溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、若しくはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；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、ジメトキシエタン、若しくはtert-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、若しくは炭酸ジエチルのようなエステル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、2-メトキシエタノール、ジエチレングリコール、若しくはグリセリンのようなアルコール類；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、アルコール類であり、より好ましくは、メタノール若しくはエタノールである。遷移金属触媒としては、酸化白金、白金炭素、白金黒、パラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム炭素、パラジウムフィブロイン、若しくはラネーニッケルが挙げられ、好ましくは、パラジウムフィブロインである。通常、反応温度は0℃乃至80℃であり、好ましくは、20℃乃至50℃である。反応圧力は水素雰囲気下で常圧乃至加圧であり、好ましくは、常圧である。反応時間は3時間乃至100時間であり、好ましくは、18時間乃至48時間である。

[0109] (工程6-4)

本工程は、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下、化合物(32)を反応

させることにより、化合物（33）を製造する工程である。

[0110] 溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくはtert-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、2-メトキシエタノール、ジエチレングリコール、若しくはグリセリンのようなアルコール類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、若しくはヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、エーテル類であり、より好ましくは、テトラヒドロフランである。塩基としては、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、若しくは炭酸セシウム等が挙げられ、好ましくは、カリウムtert-ブトキシドである。通常、反応温度は-50℃乃至100℃であり、好ましくは、-20℃乃至30℃である。反応時間は1分間乃至12時間であり、好ましくは、10分間乃至6時間である。

[0111] （工程6-5）

本工程は、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下、化合物（33）を求電子剤と反応させることにより、化合物（1e）を製造する工程である。化合物（33）のR³及びR⁴が共に水素原子である場合、この工程は行われない。

[0112] 溶媒としては、ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；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、ジメトキシエタン、若しくはtert-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、若しくはヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、

好ましくは、エーテル類であり、より好ましくは、テトラヒドロフランである。塩基としては、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムジイソプロピルアミド、水素化ナトリウム、ナトリウム *tert*-ブトキシド、若しくはカリウム *tert*-ブトキシド等が挙げられ、好ましくは、リチウムヘキサメチルジシラジドである。求電子剤としては、ハロゲン化アルキル、メチルスルホン酸アルキルエステル、若しくは *p*-トルエンスルホン酸アルキルエステル等（当該アルキル基は、ハロゲン原子、アルコキシ基又は保護された水酸基が置換していてもよい。水酸基の保護基は、必要に応じて脱保護することができる。）が用いられる。通常、反応温度は -100°C 乃至 80°C であり、好ましくは、 -78°C 乃至 50°C である。反応時間は5分間乃至24時間であり、好ましくは、10分間乃至12時間である。

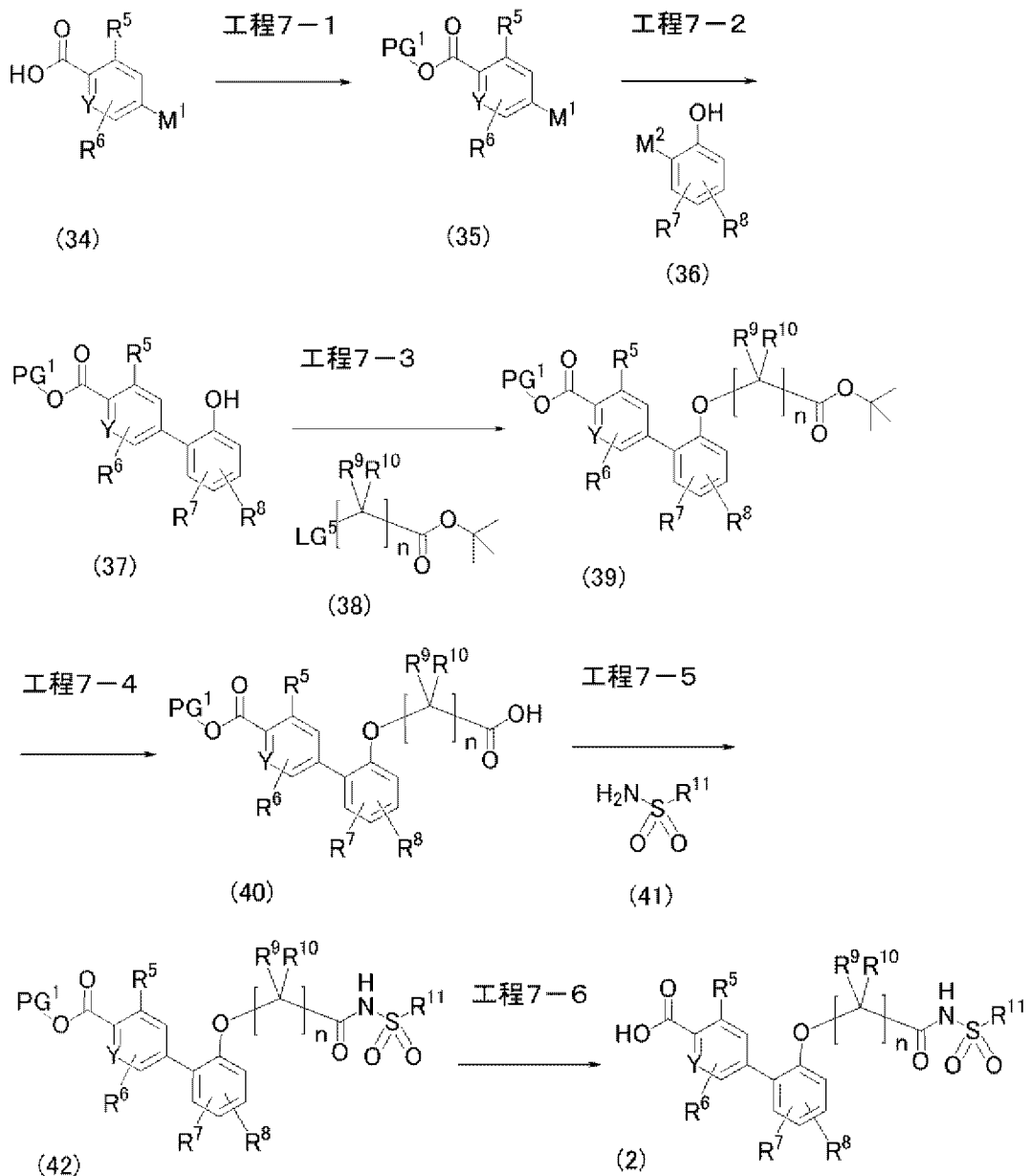
[0113]

製造法 7

製造法 7 は、製造法 1 における化合物（2）を製造する方法である。

[0114]

[化12]



[0115] 式中、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、及びYは前述したものと同意義を示す。PG¹はカルボン酸の保護基を示し、グリーン (Greene) 及びウツツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版、1999年)」に記載の保護基等が挙げられ、好ましくは、メチル基、エチル基、若しくはベンジル基である。M¹は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、若しくはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示し、M²はボロン酸若しくはボロン酸エステルを示す。又は、M¹及びM²が逆の組み合わせも許容される。LG²は塩素原子

、臭素原子、若しくはヨウ素原子のような脱離基、又は水酸基を示す。

[0116] (工程 7-1)

本工程は、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下、化合物 (34) をアルキル化剤と反応させることにより、化合物 (35) を製造する工程である。

[0117] 溶媒としては、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、2-メトキシエタノール、ジエチレングリコール、若しくはグリセリンのようなアルコール類；*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチル-2-ピロリジノン、若しくはヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；アセトニトリルのようなニトリル類；又はアセトンのようなケトン類等が挙げられ、好ましくは、アミド類、ニトリル類、又はケトン類であり、より好ましくは、*N,N*-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、又はアセトンである。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、ナトリウム *tert*-ブトキシド、若しくはカリウム *tert*-ブトキシド等の無機塩基；又はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ピリジン、若しくは2,6-ルチジン等の有機塩基が挙げられ、好ましくは、無機塩基であり、より好ましくは、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、若しくは炭酸水素カリウムである。アルキル化剤としては、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、若しくは臭化ベンジルが用いられる。通常、反応温度は0℃乃至100℃であり、好ましくは20℃乃至80℃である。反応時間は1時間乃至24時間であり、好ましくは、2時間乃至12時間である。

[0118] (工程 7-2)

本工程は、反応に不活性な溶媒中、パラジウム触媒及び塩基の存在下、化合物 (35) を化合物 (36) と反応させることにより、化合物 (37) を製造する工程である。

[0119] 溶媒としては、ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；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、ジメトキシエタン、若しくは *tert*-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、若しくはヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；水；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、アミド類、エーテル類、水、又はこれらの混合溶媒であり、より好ましくは、N，N-ジメチルホルムアミド、1，4-ジオキサン、又はジメトキシエタン-水混合溶媒である。パラジウム触媒としては、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ビス（トリフェニルホスフィン）ジクロロパラジウム、〔1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウム、ビス（2，4-ペンタンジオナート）パラジウム、若しくは酢酸パラジウム等が挙げられ、好ましくは、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム若しくは〔1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウムである。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、酢酸ナトリウム、リン酸三カリウム、ナトリウム *tert*-ブトキシド、若しくはカリウム *tert*-ブトキシド等が挙げられ、好ましくは、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、若しくはリン酸三カリウムである。トリフェニルホスフィン、トリ（2-トリル）ホスフィン、1，4-ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタン、1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、若しくは2，2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1，1'-ビナフチル等を添加剤として加えることが、反応を円滑に進行させる上で有用な場合がある。通常、反応温度は20℃乃至150℃であり、好ましくは、80℃乃至100℃である。反応時間は30分間乃至24時間であり、好ましくは、1時間乃至12時間である。

[0120] （工程7-3）

本工程は、工程 3-1 a 又は工程 3-1 b と同様にして、化合物 (37) を化合物 (38) と反応させることにより、化合物 (39) を製造する工程である。化合物 (38) は、市販化合物又は公知化合物から公知の方法、例えば、グリーン (Greene) 及びウッツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版、1999年)」若しくは C. P. Decicco らの「Journal of Organic Chemistry, 1995, 60, 4782-4785」等に記載の方法に準じて製造することができる。

[0121] (工程 7-4)

本工程は、反応に不活性な溶媒中、酸の存在下、化合物 (39) における *tert*-ブチル基を除去することにより、化合物 (40) を製造する工程である。

[0122] 溶媒としては、ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、若しくはシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、若しくはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、若しくは炭酸ジエチルのようなエステル類；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、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくは *tert*-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；水；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、ハロゲン化炭化水素類又はエーテル類であり、より好ましくは、ジクロロメタン又は 1, 4-ジオキサンである。酸としては、グリーン (Greene) 及びウッツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版、1999年)」などに記載されている酸が挙げられ、好ましくは、トリフルオロ酢酸又は塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液である。通常、反応温度は -50℃ 乃至 100℃ であり、好ましくは、0℃ 乃至 50℃ である。反応時間は 15 分間乃至 100 時間であり、好ましくは、30 分間乃至

至 7 2 時間である。

[0123] (工程 7-5)

本工程は、反応に不活性な溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、化合物 (40) を化合物 (41) と反応させることにより、化合物 (42) を製造する工程である。

[0124] 溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、若しくはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；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、ジメトキシエタン、若しくは *tert*-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、2-メトキシエタノール、ジエチレングリコール、若しくはグリセリンのようなアルコール類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、若しくはヘキサメチルホスホトリアミドのようなアミド類；水；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アミド類、又はこれらの混合溶媒であり、より好ましくは、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、又はこれらの混合溶媒である。縮合剤としては、1, 1-カルボニルジイミダゾール、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート、若しくは(1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート等が挙げられ、好ましくは、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩である。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、若しくは4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン等の有機塩

基；又は炭酸カリウム、炭酸セシウム、若しくは炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が挙げられ、好ましくは、有機塩基であり、より好ましくは、ジイソプロピルエチルアミンである。4-（ジメチルアミノ）ピリジンを同時に用いることが反応に有利である。通常、反応温度は0℃乃至100℃であり、好ましくは、20℃乃至50℃である。反応時間は2時間乃至48時間であり、好ましくは、4時間乃至24時間である。

[0125] (工程7-6)

本工程は、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下、化合物(42)を反応させることにより、化合物(2)を製造する工程である。

[0126] 溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくはtert-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、2-メトキシエタノール、ジエチレングリコール、若しくはグリセリンのようなアルコール類；水；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、テトラヒドロフラン、エタノール、メタノール、水、又はこれらの混合溶媒である。塩基としては、グリーン(Greene)及びウツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版、1999年)」等に記載されている塩基が挙げられ、好ましくは、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、若しくはカリウムトリメチルシラノレートである。通常、反応温度は0℃乃至100℃であり、好ましくは、20℃乃至60℃である。反応時間は30分間乃至24時間であり、好ましくは、1時間乃至12時間である。

[0127] PG¹がベンジル基の場合、反応に不活性な溶媒中、遷移金属触媒の存在下、化合物(42)を水素と反応させることにより、化合物(2)を製造することもできる。

[0128] 溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒド

ロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくはtert-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、若しくは炭酸ジエチルのようなエステル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、2-メトキシエタノール、ジエチレングリコール、若しくはグリセリンのようなアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、若しくはヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；酢酸；水；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、アルコール類、エーテル類、水、又はこれらの混合溶媒であり、より好ましくは、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、又はこれらの混合溶媒である。遷移金属触媒としては、酸化白金、白金炭素、白金黒、パラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム炭素、若しくはラネーニッケルが挙げられ、好ましくは、パラジウム炭素若しくは水酸化パラジウム炭素である。通常、反応温度は10℃乃至60℃であり、好ましくは、20℃乃至35℃である。反応圧力は水素雰囲気下で常圧乃至加圧であり、好ましくは、常圧である。反応時間は1時間乃至48時間であり、好ましくは、3時間乃至24時間である。

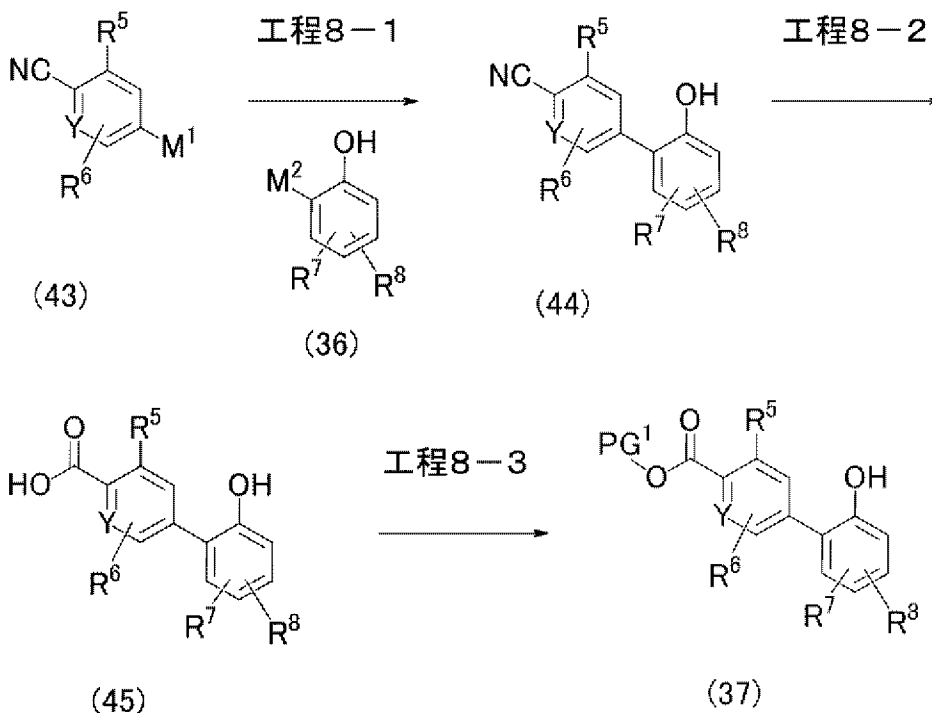
[0129]

製造法8

製造法8は、製造法7における化合物(37)を製造する別法である。

[0130]

[化13]



[0131] 式中、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、Y、PG¹、M¹、及びM²は前述したものと同意義を示す。

[0132] (工程8-1)

本工程は、工程7-2と同様にして、化合物(43)を化合物(36)と反応させることにより、化合物(44)を製造する工程である。

[0133] (工程8-2)

本工程は、水中で、化合物(44)を酸又は塩基と反応させることにより、化合物(45)を製造する工程である。

[0134] 酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、若しくはリン酸等の無機酸；又は酢酸、ギ酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、若しくはトリフルオロメタンスルホン酸等の有機酸が挙げられ、或いは塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム若しくは水酸化リチウム等の無機塩基が挙げられる。好ましくは、無機酸であり、更に好ましくは、硫酸若しくは塩酸である。通常、反応温度は20℃乃至150℃であり、好ましくは、80℃乃至100℃である。反応時間は1時間乃至24時間であり、好ましくは、4時間乃至

1 2 時間である。

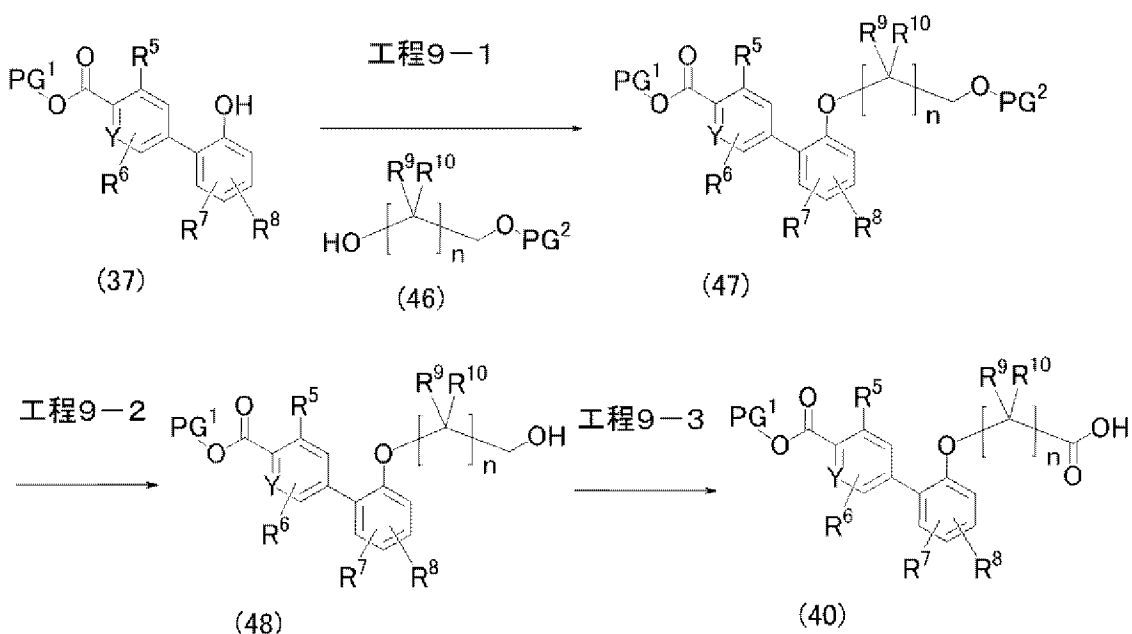
[0135] (工程 8-3)

本工程は、工程 7-1 と同様にして、化合物 (41) をアルキル化剤と反応させることにより、化合物 (37) を製造する工程である。

[0136] 製造法 9

製造法 9 は、製造法 7 における化合物 (40) を製造する別法である。

[0137] [化14]



[0138] 式中、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、Y、及びPG¹は前述したものと同意義を示す。PG²は水酸基の保護基を示し、グリーン (Green e) 及びウッツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版、1999年)」に記載の保護基等が挙げられ、好ましくは、tert-ブチルジメチルシリル基若しくはtert-ブチルジフェニルシリル基、又はテトラヒドロピラニル基である。

[0139] (工程 9-1)

本工程は、工程 3-1 b と同様にして、化合物 (37) を化合物 (46) と反応させることにより、化合物 (47) を製造する工程である。化合物 (46) は、市販化合物又は公知化合物から公知の方法、例えば、グリーン (

Greene) 及びウッツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版、1999年)」等に記載の方法に準じて、製造することができる。

[0140] (工程9-2)

本工程は、化合物(47)のPG²がtert-ブチルジメチルシリル基若しくはtert-ブチルジフェニルシリル基のようなシリル基の場合に用いることができ、反応に不活性な溶媒中、化合物(47)を塩基と反応させることにより、化合物(48)を製造する工程である。

[0141] 溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくはtert-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、2-メトキシエタノール、ジエチレングリコール、若しくはグリセリンのようなアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、若しくはヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；アセトニトリルのようなニトリル類；水；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、エーテル類であり、より好ましくは、テトラヒドロフランである。塩基としては、グリーン (Greene) 及びウッツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版、1999年)」等に記載されている塩基が挙げられ、好ましくは、フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウムである。化合物によっては、酢酸を添加剤として使用することが有用な場合がある。通常、反応温度は0℃乃至80℃であり、好ましくは、20℃乃至40℃である。反応時間は30分間乃至48時間であり、好ましくは、3時間乃至24時間である。

[0142] 化合物(47)のPG²がテトラヒドロピラニル基のような環状エーテル基の場合、反応に不活性な溶媒中、化合物(47)を酸と反応させることによ

り、化合物（４８）を製造することができる。

- [0143] 溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくは *tert*-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、２-メトキシエタノール、ジエチレングリコール、若しくはグリセリンのようなアルコール類；水；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、アルコール類であり、より好ましくは、メタノール若しくはエタノールである。酸としては、グリーン（Greene）及びウッツ（Wuts）著、「Protective Groups in Organic Synthesis」（第３版、１９９９年）等に記載されている酸が挙げられ、好ましくは、*p*-トルエンスルホン酸である。通常、反応温度は０℃乃至７０℃であり、好ましくは、２０℃乃至４０℃である。反応時間は３０分間乃至１２時間であり、好ましくは、１時間乃至６時間である。

- [0144] （工程９－３）

本工程は、反応に不活性な溶媒中、化合物（４８）を酸化剤と反応させることにより、化合物（４０）を製造する工程である。

- [0145] 溶媒としては、ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、若しくはシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２-ジクロロエタン、クロロベンゼン、若しくはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、若しくは炭酸ジエチルのようなエステル類；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、ジメトキシエタン、若しくは *tert*-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；*tert*-ブタノールのようなアルコール類；アセトニトリルのようなニトリル類；アセトンのようなケトン類；水；又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、エステ

ル類、ニトリル、水、又はこれらの混合溶媒であり、より好ましくは、アセトニトリル又は酢酸エチルー水混合溶媒である。酸化剤としては、酸化クロム（Ⅴ）／硫酸の組み合わせ、塩化ルテニウム（Ⅳ）／オルト過ヨウ素酸の組み合わせ、又は2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジルオキシラジカル／次亜塩素酸ナトリウム／亜塩素酸ナトリウムの組み合わせ等が挙げられ、好ましくは、2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジルオキシラジカル／次亜塩素酸ナトリウム／亜塩素酸ナトリウムの組み合わせである。中性リン酸塩 pH 標準液（pH は 6. 5 - 7. 0 に保たれる）又は臭化カリウム／塩酸を同時に用いることが、反応を円滑に進行させる上で有用である。通常、反応温度は 0℃ 乃至 80℃ であり、好ましくは、20℃ 乃至 60℃ である。反応時間は 1 時間乃至 48 時間で、好ましくは、4 時間乃至 24 時間である。

[0146]

製造法 10

製造法 10 は、化合物（43）において、R⁵ がニトロ基であり、かつ、Y が窒素原子である化合物（49）から、R³ がフッ素原子であり、かつ、Y が窒素原子である化合物（50）を製造する方法である。

[0147] [化15]

[0148] 式中、R⁶、及び M¹ は前述したものと同意義を示す。

[0149] (工程 10-1)

本工程は、Organic Letters, 2005, 7 (4), 577-579 に記載の方法に準じて、化合物（49）から化合物（50）を製造する工程である。

[0150] 製造法 11

さらに、一般式（I）で表される本発明の化合物の幾つかの官能基は、上述した製造法の最終或いは途中の何れかの工程で得られる化合物に、公知の置換反応、還元反応、酸化反応、或いはアルキル化反応等、当業者が通常採用し得る工程を適用することにより導入することもできる。

[0151] 例えば、R¹の臭素原子はシアノ基、エチル基又はメトキシ基に変換することができる。シアノ基への変換は、Tetrahedron Letters, 2000, 41 (18), 3271-3273に記載の方法を用いることができる。N, N-ジメチルホルムアミド中、R¹が臭素原子である化合物に、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム及びシアン化亜鉛を作用させることにより、R¹がシアノ基である化合物を製造することができる。添加剤として、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン及び亜鉛を用いることが、反応を円滑に進行させる上で有用である。通常、反応温度は100℃乃至150℃であり、好ましくは、120℃乃至140℃である。反応時間は15分間乃至12時間であり、好ましくは、45分間乃至6時間である。

[0152] R¹がエチル基である化合物は、1, 4-ジオキサン中、R¹が臭素原子である化合物に、〔1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウム及びジエチル亜鉛を作用させることにより、製造することができる。通常、反応温度は0℃乃至100℃であり、好ましくは、20℃乃至80℃である。反応時間は1時間乃至48時間であり、好ましくは、3時間乃至24時間である。

[0153] R¹がメトキシ基である化合物は、トルエン中、R¹が臭素原子である化合物及びメタノールに、触媒及び塩基を作用させることにより、製造することができる。触媒としては、ヨウ化銅を用いることができる。塩基としては、炭酸セシウムを用いることができる。3, 4, 7, 8-テトラメチル-1, 10-フェナントロリンを添加剤として加えることが、反応を円滑に進行させる上で有用である。通常、反応温度は60℃乃至110℃である。反応時間は15時間乃至30時間である。

[0154] R^5 がアミノ基である化合物は、工程2-2と同様にして、 R^5 がニトロ基である化合物から製造することができる。

[0155] 上記各工程の生成物は、遊離化合物又はその塩として、反応終了後、必要に応じて、常法、例えば、(1) 反応液をそのまま濃縮する方法、(2) 触媒等の不溶物をろ過により除去し、ろ液を濃縮する方法、(3) 反応液に水及び水と混和しない溶媒（例えば、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、トルエン等）を加え、生成物を抽出する方法、(4) 結晶化した又は沈殿した生成物をろ取する方法等により、反応混合物から単離することができる。単離された生成物は、必要に応じて、常法、例えば、再結晶、再沈殿、各種クロマトグラフィー等により、精製することができる。又は、各工程の生成物は、単離又は精製することなく次の工程に用いることもできる。

[0156] 本発明の化合物(1)は、遊離化合物、その薬理上許容される塩、水和物、或いは溶媒和物の物質として単離され、精製される。本発明の化合物(1)の薬理上許容される塩は、常法の造塩反応に付すことにより、製造することができる。単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、ろ過、再結晶、又は各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

[0157] 各種の異性体は、異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、ラセミ混合物は、光学活性な塩基又は酸とのジアステレオマー塩に導く分別結晶化或いはキラルカラムを用いたクロマトグラフィー等により、光学的に純粋な異性体に導くことができる。又、ジアステレオ混合物は、分別結晶化又は各種クロマトグラフィー等により分離できる。又、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

[0158] 本発明の一般式(1)を有する化合物又はその薬理上許容される塩の投与形態としては、例えば、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤若しくはシロップ剤等による経口投与、又は注射剤若しくは坐剤等による非経口投与を挙げることができる。全身的又は局所的に投与することができる。

[0159] 本発明の一般式（I）を有する化合物又はその薬理上許容される塩の経口用の医薬の形態としては、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等が挙げられる。非経口用の医薬の形態としては、注射剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、貼付剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、坐剤等が挙げられる。これらの形態の医薬は、賦形剤、結合剤、希釈剤、安定化剤、防腐剤、着色剤、溶解補助剤、懸濁化剤、緩衝剤、湿潤化剤等の薬学的に許容される添加剤から、必要に応じて適宜選択した添加剤を用いて、常法に従って調製することができる。

[0160] 本発明の一般式（I）を有する化合物又はその薬理上許容される塩の投与する際の投与量は、その投与される者（温血動物、例えばヒト）の症状、体重、年齢、投与方法等により異なる。例えば、経口投与の場合には、1回当たり、下限として0.001mg/kg体重（好ましくは、0.01mg/kg体重）、上限として、500mg/kg体重（好ましくは、50mg/kg体重）を、1日当たり1乃至数回、症状に応じて投与することが望ましい。また、静脈内投与の場合には、1回当たり、下限として0.0005mg/kg体重（好ましくは、0.05mg/kg体重）、上限として、50mg/kg体重（好ましくは、5mg/kg体重）を1日あたり1乃至数回、症状に応じて投与することが望ましい。

実施例

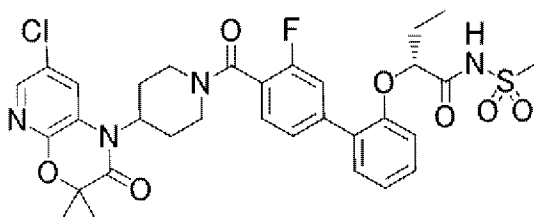
[0161] 以下、実施例、製剤例、及び試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

[0162] 実施例1

(2R)-2-[(4'-{ [4-(6-クロロ-2,2-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-3'-フルオロビフェニル-2-イル)オキシ]-N-(メチルスルホニル)ブタンアミド

[0163]

[化16]



[0164] (実施例 1 - 1)

4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸 (50.3 g) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (400 ml) に、炭酸カリウム (63.5 g) 及び臭化ベンジル (27.3 ml) を室温に加え、60℃で3時間撹拌した。沈殿物をろ去し、ろ液を100 ml まで濃縮した後、酢酸エチルで希釈した。これを飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮し、4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸ベンジル (70.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.37 (s, 2H), 7.33-7.46 (m, 7H), 7.84 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz)。

[0165] (実施例 1 - 2)

実施例 1 - 1 で得られた 4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸ベンジル (67.0 g) 及び 2-ヒドロキシフェニルボロン酸 (31.3 g) の 1, 2-ジメトキシエタン (750 ml) 及び水 (250 ml) の混合溶液に、炭酸ナトリウム (68.7 g) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (12.5 g) を加え、加熱還流下で5時間撹拌した。反応液を室温に戻した後、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらにヘキサンで洗浄することにより、3-フルオロ-2'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸ベンジル (62.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.07 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 6.95 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.03 (td, 1H, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.34-7

.42 (m, 5H), 7.48-7.49 (m, 2H), 8.06 (t, 1H, J = 8.0 Hz)。

[0166] (実施例 1-3)

実施例 1-2 で得られた 3-フルオロ-2'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸ベンジル (1.43 g)、(2S)-2-ヒドロキシブタン酸 tert-ブチル (746 mg) 及びトリフェニルホスフィン (1.22 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に、氷浴下でアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル (1.07 g) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2'-{[(1R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)プロピル]オキシ}-3-フルオロビフェニル-4-カルボン酸ベンジル (1.91 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.95 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.41 (s, 9H), 1.89 (dq, 2H, J = 5.9, 7.4 Hz), 4.54 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 5.41 (s, 2H), 6.82 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.04 (td, 1H, J = 7.4, 0.8 Hz), 7.27-7.42 (m, 5H), 7.45-7.51 (m, 4H), 7.98 (t, 1H, J = 7.8 Hz)。

[0167] (実施例 1-4)

室温で、実施例 1-3 で得られた 2'-{[(1R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)プロピル]オキシ}-3-フルオロビフェニル-4-カルボン酸ベンジル (607 mg) に塩酸の 1,4-ジオキサン溶液 (4 M、5 ml) を加え、63 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、トルエンを加え、再度減圧下濃縮した。得られた残渣にヘキサンを加えた。生じた析出物を粉碎し、ろ取することにより、(2R)-2-({4'-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-3'-フルオロビフェニル-2-イル}オキシ)ブタン酸 (515 mg) を得た。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.97 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.93-1.99 (m, 2H), 4.70 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 5.40 (s, 2H), 6.87 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.09 (td, 1H, J = 7.3, 1.0 Hz), 7.31-7.49 (m, 9H), 7.99 (t, 1H, J = 7.8 Hz)。

[0168] (実施例 1-5)

室温で、実施例 1-4 で得られた (2R)-2-({4'-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-3'-フルオロビフェニル-2-イル}オキシ)ブタン酸 (1.42 g) の塩化メチレン溶液 (15 ml) に、メタンスルホンアミド (397 mg)、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン (467 mg) 及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (733 mg) を加え、16 時間攪拌した。反応液を 0.5 規定塩酸に加え、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させ、減圧下濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテルと 3% 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分液した。水層に 1 規定塩酸を加え、生じた析出物をろ取乾燥することにより、3-フルオロ-2'-({(1R)-1-[(メチルスルホニル)カルバモイル]プロピル}オキシ)ビフェニル-4-カルボン酸ベンジル (1.48 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz), 1.93-1.99 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 4.62 (t, 1H, $J = 5.5$ Hz), 5.42 (s, 2H), 6.93 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.17 (td, 1H, $J = 7.4, 0.8$ Hz), 7.28-7.42 (m, 7H), 7.48-7.50 (m, 2H), 8.07 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.32 (br s, 1H)。

[0169] (実施例 1-6)

実施例 1-5 で得られた 3-フルオロ-2'-({(1R)-1-[(メチルスルホニル)カルバモイル]プロピル}オキシ)ビフェニル-4-カルボン酸ベンジル (1.48 g) のエタノール溶液 (30 ml) に、10% パラジウム炭素 (300 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮することにより、3-フルオロ-2'-({(1R)-1-[(メチルスルホニル)カルバモイル]プロピル}オキシ)ビフェニル-4-カルボン酸 (1.19 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.98 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 2.00 (dq, 2H, $J = 5.9, 7.3$ Hz), 3.23 (s, 3H), 4.65 (t, 1H, $J = 5.9$ Hz), 6.95 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.19 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.34-7.42 (m, 4H), 8.09 (t, 1H

, $J = 7.8$ Hz), 8.62 (br s, 1H)。

[0170] (実施例 1-7)

室温で、2-アミノ-4-クロロフェノール (5.00 g) のジクロロメタン溶液 (100 ml) に、トリフルオロ酢酸 (2.69 ml)、4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (8.50 g) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (11.7 g) を加え、1時間加熱還流した。室温に戻した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。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し、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルから再結晶することにより、4-[(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (4.60 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.22-1.32 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.83-1.87 (m, 2H), 2.76-2.98 (br m, 2H), 3.36-3.46 (m, 1H), 3.88-3.91 (m, 2H), 4.62 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 6.39 (dd, 1H, $J = 8.2, 2.7$ Hz), 6.54 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz), 6.62 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 9.52 (s, 1H)。

[0171] (実施例 1-8)

実施例 1-7 で得られた 4-[(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.15 g) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (23 ml) に、室温で炭酸セシウム (5.73 g) 及び 2-ブロモ-2-メチルプロパン酸メチル (1.27 g) を加え、140°C で 2 時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、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、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(6-クロロ-2, 2-ジメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (s, 6H), 1.49 (s, 9H), 1.68-1.71 (m, 2H), 2.46-2.56 (m, 2H), 2.77-2.83 (m, 2H), 4.18-4.39 (br m, 1H), 4.34

(tt, 1H, J = 12.3, 3.9 Hz), 6.90 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 6.96 (dd, 1H, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.05 (d, 1H, J = 2.3 Hz)。

[0172] (実施例 1-9)

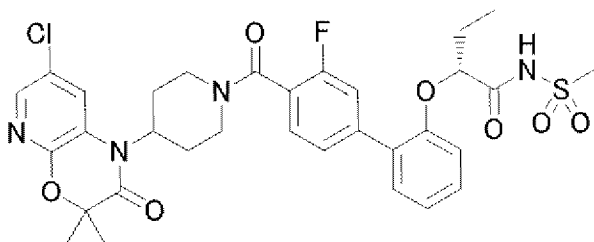
室温で、実施例 1-8 で得られた 4-(6-クロロ-2, 2-ジメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (198 mg) に、塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (4 M、1.25 ml) を加えた。反応液を 1 時間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣のジクロロメタン溶液 (4 ml) に、実施例 1-6 で得られた 3-フルオロ-2'-({(1R)-1-[(メチルスルホニル) カルバモイル] プロピル} オキシ) ビフェニル-4-カルボン酸 (198 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (0.35 ml)、4-(N, N-ジメチルアミノ) ピリジン (67.2 mg) 及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 (106 mg) を室温で加えた。反応液を 18 時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈した。この希釈液を 1 規定塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(2R)-2-[(4'-{ [4-(6-クロロ-2, 2-ジメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル} -3'-フルオロビフェニル-2-イル) オキシ] -N-(メチルスルホニル) ブタンアミド (304 mg) を得た。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.00 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (s, 6H), 1.74-1.76 (m, 1H), 1.88-1.91 (m, 1H), 2.00-2.06 (m, 2H), 2.63-2.71 (m, 2H), 2.86-2.92 (m, 1H), 3.17-3.24 (m, 4H), 3.86-3.91 (m, 1H), 4.30-4.55 (br m, 1H), 4.68 (t, 1H, J = 5.1 Hz), 4.97-5.01 (m, 1H), 6.91 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.94 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.98 (dd, 1H, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.09 (br s, 1H), 7.17 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 3H), 7.52-7.57 (br m, 1H), 8.38 (s, 1H)。

[0173] 実施例 2

(2R)-2-[(4'-{ [4-(7-クロロ-3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-3'-フルオロビフェニル-2-イル)オキシ]-N-(メチルスルホニル)ブタンアミド

[0174] [化17]



[0175] (実施例 2-1)

2,5-ジクロロピリジン-3-オール (20.0 g) (Synthesis, 1990, 6, 499-501) 及び 2-ブロモ-2-メチルプロピオン酸 tert-ブチル (54.4 g) のアセトニトリル溶液 (400 ml) に、室温で炭酸カリウム (30.3 g) を加え、加熱還流下で 12 時間撹拌した。不溶物をろ去し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、2-[(2,5-ジクロロピリジン-3-イル)オキシ]-2-メチルプロピオン酸 tert-ブチル (31.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 1.63 (s, 6H), 7.19 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 8.00 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz)。

[0176] (実施例 2-2)

実施例 2-1 で得られた 2-[(2,5-ジクロロピリジン-3-イル)オキシ]-2-メチルプロピオン酸 tert-ブチル (79.1 g) のジクロロメタン溶液 (157 ml) に、0℃でトリフルオロ酢酸 (157 ml) を加えた。反応液を室温に戻し一晩撹拌した後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで溶解し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣をトルエンで共沸させ、2-[(2,5-ジ

クロロピリジン-3-イル) オキシ] -2-メチルプロピオン酸 (81.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.71 (s, 6H), 7.39 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 8.12 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz)。

[0177] (実施例2-3)

実施例2-2で得られた2-[(2,5-ジクロロピリジン-3-イル) オキシ] -2-メチルプロピオン酸 (81.1 g) 及び4-アミノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (67.3 g) のジクロロメタン溶液 (1500 ml) に、氷冷下でジイソプロピルエチルアミン (161 ml) 及び2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル) -1,1,3,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (127 g) を加えた。反応液を室温に戻し一晩攪拌した後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した後、ヘキサン-酢酸エチル混合溶媒中で加熱攪拌し、ろ取することで、4-({2-[(2,5-ジクロロピリジン-3-イル) オキシ] -2-メチルプロパノイル} アミノ) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (97.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32-1.44 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.62 (s, 6H), 1.89-1.99 (m, 2H), 2.84-2.98 (m, 2H), 3.90-4.17 (m, 3H), 6.91 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 8.13 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz)。

[0178] (実施例2-4)

室温で、実施例2-3で得られた4-({2-[(2,5-ジクロロピリジン-3-イル) オキシ] -2-メチルプロパノイル} アミノ) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (97.1 g) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (1000 ml) に炭酸セシウム (146 g) を加え、100℃で4時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮

した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、4-(7-クロロ-3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジンを1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (74.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (s, 9H), 1.53 (s, 6H), 1.65-1.79 (m, 2H), 2.36-2.52 (m, 2H), 2.74-2.91 (m, 2H), 4.19-4.50 (m, 3H), 7.37 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.91 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz)。

[0179] (実施例 2-5)

実施例 1-9 の方法に準じ、実施例 1-8 の化合物の代わりに実施例 2-4 の化合物を用い、(2R)-2-[(4'-{[4-(7-クロロ-3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジンを1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-3'-フルオロビフェニル-2-イル)オキシ]-N-(メチルスルホニル)ブタンアミドを得た。

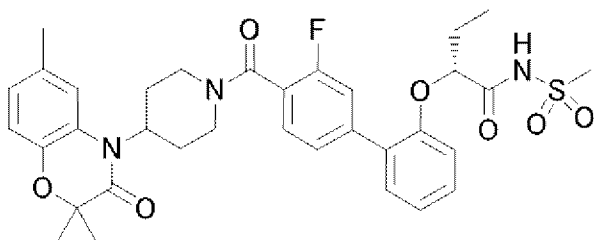
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.03 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.57 (s, 6H), 1.77-1.79 (m, 1H), 1.91-1.93 (m, 1H), 2.03-2.10 (m, 2H), 2.61-2.64 (m, 2H), 2.91-2.94 (m, 1H), 3.22-3.24 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.92-3.95 (m, 1H), 4.55 (br s, 1H), 4.73 (q, 1H, $J = 4.8$ Hz), 5.04 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 6.97 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.20 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.58 (br s, 1H), 7.94 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.39 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz)。

[0180] 実施例 3

(2R)-2-[(3'-フルオロ-4'-{[4-(2,2,6-トリメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}ビフェニル-2-イル)オキシ]-N-(メチルスルホニル)ブタンアミド

[0181]

[化18]



[0182] (実施例 3-1)

実施例 1-7 及び 1-8 の方法に準じ、2-アミノ-4-クロロフェノールの代わりに 2-アミノ-4-メチルフェノールを用い、4-(2, 2, 6-トリメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (s, 6H), 1.49 (s, 9H), 1.66-1.75 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.49-2.59 (m, 2H), 2.74-2.86 (m, 2H), 4.15-4.43 (m, 3H), 6.79 (dd, 1H, $J = 8.2, 1.2$ Hz), 6.84-6.87 (m, 2H)。

[0183] (実施例 3-2)

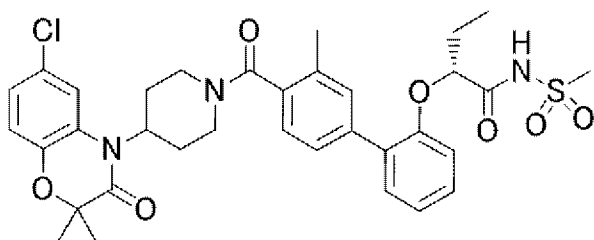
実施例 1-9 の方法に準じ、実施例 1-8 の化合物の代わりに実施例 3-1 の化合物を用い、(2R)-2-[(3'-フルオロ-4' - { [4-(2, 2, 6-トリメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル} ビフェニル-2-イル) オキシ] -N-(メチルスルホニル) ブタンアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.97-1.01 (m, 3H), 1.43 (s, 6H), 1.71-1.78 (m, 1H), 1.86-1.94 (m, 1H), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.63-2.76 (m, 2H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.14-3.28 (m, 4H), 3.82-3.91 (m, 1H), 4.45-4.60 (br m, 1H), 4.68 (t, 1H, $J = 5.3$ Hz), 4.95-5.02 (m, 1H), 6.81 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.86 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.89-6.95 (m, 2H), 7.17 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.34-7.41 (m, 3H), 7.50-7.57 (m, 1H), 8.42 (br s, 1H)。

[0184] 実施例 4

(2R)-2-[(4'-{ [4-(6-クロロ-2,2-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-3'-メチルビフェニル-2-イル)オキシ]-N-(メチルスルホニル)ブタンアミド

[0185] [化19]



[0186] (実施例4-1)

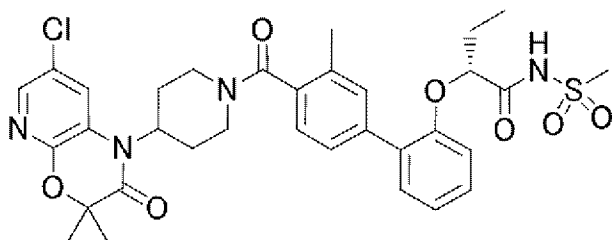
実施例1の方法に準じ、4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸の代わりに4-ブロモ-2-メチル安息香酸を用い、(2R)-2-[(4'-{ [4-(6-クロロ-2,2-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-3'-メチルビフェニル-2-イル)オキシ]-N-(メチルスルホニル)ブタンアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.95-1.00 (m, 3H), 1.44-1.45 (m, 6H), 1.66-1.73 (m, 1H), 1.87-1.94 (m, 1H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.37 (s, 1.5H), 2.54 (s, 1.5H), 2.54-2.75 (br m, 2H), 2.83-2.91 (m, 1H), 3.08-3.25 (m, 4H), 3.73-3.86 (m, 1H), 4.27-4.47 (br m, 1H), 4.67-4.70 (m, 1H), 4.98-5.07 (m, 1H), 6.92 (t, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.98 (dd, 1H, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 7.07 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.15 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.24-7.43 (m, 5H), 8.47 (br s, 1H)。

[0187] 実施例5

(2R)-2-[(4'-{ [4-(7-クロロ-3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-3'-メチルビフェニル-2-イル)オキシ]-N-(メチルスルホニル)ブタンアミド

[0188] [化20]



[0189] (実施例 5-1)

実施例 1 の方法に準じ、4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸の代わりに 4-ブロモ-2-メチル安息香酸を用い、実施例 1-8 の化合物の代わりに実施例 2-4 の化合物を用い、(2R)-2-[(4'-{ [4-(7-クロロ-3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル} -3'-メチルビフェニル-2-イル) オキシ] -N-(メチルスルホニル) ブタンアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.95-1.00 (m, 3H), 1.54 (s, 6H), 1.66-1.74 (m, 1H), 1.86-1.94 (m, 1H), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.37 (s, 1.5H), 2.53 (s, 1.5H), 2.53-2.69 (br m, 2H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.09-3.21 (m, 4H), 3.74-3.89 (br m, 1H), 4.32-4.49 (br m, 1H), 4.70 (t, 1H, $J = 5.1$ Hz), 5.00-5.09 (m, 1H), 6.94 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.15 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.21-7.44 (m, 6H), 7.91 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.47 (br s, 1H)。

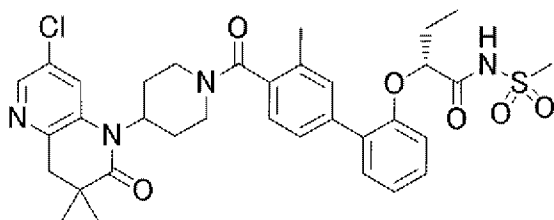
[0190]

実施例 6

(2R)-2-[(4'-{ [4-(7-クロロ-3,3-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル} -3'-メチルビフェニル-2-イル) オキシ] -N-(メチルスルホニル) ブタンアミド

[0191]

[化21]



[0192] (实施例 6-1)

2, 5-ジクロロピリジン-3-アミン (81.2 g)、酢酸パラジウム (11.2 g)、1, 4-ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタン (42.5 g)、アクリル酸エチル (109 ml)、ジイソプロピルエチルアミン (174 ml) 及び臭化テトラブチルアンモニウム (161 g) のN, N-ジメチルホルムアミド懸濁液 (406 ml) を、140℃で30時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、酢酸エチル及び水を加え分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣に50%酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒を加え、攪拌した。不溶物をろ去し、酢酸エチルで洗浄し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(2E)-3-(3-アミノ-5-クロロピリジン-2-イル) アクリル酸エチル (50.6 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.33 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 4.04 (br s, 2H), 4.27 q, 2H, J = 7.0 Hz), 6.90 (d, 1H, J = 15.3 Hz), 7.01 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.71 (d, 1H, J = 15.3 Hz), 8.00 (d, 1H, J = 2.0 Hz)。

[0193] (实施例 6-2)

実施例 6-1 で得られた (2E)-3-(3-アミノ-5-クロロピリジン-2-イル) アクリル酸エチル (37.7 g) 及びトリフルオロ酢酸 (12.7 ml) のジクロロメタン (377 ml) 溶液に、4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (49.7 g) を加えた。室温で 15 分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (70.5 g) を加え、40℃で 1.5 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、ジクロロメタン及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、水層をジクロロメタンで

抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣をメタノール（2 ml）に溶解し、1.7%パラジウム-フィブロイン（10 g）を加え、水素雰囲気下、室温にて18時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4- { [5-クロロ-2- (3-エトキシ-3-オキソプロピル) ピリジン-3-イル] アミノ} ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（55.3 g）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.25 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 1.41-1.45 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.99-2.04 (m, 2H), 2.79-2.88 (m, 4H), 2.95-3.01 (m, 2H), 3.33-3.41 (m, 1H), 4.01-4.09 (m, 2H), 4.14 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 4.24 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 2.0 Hz)。

[0194] (実施例6-3)

氷冷下、実施例6-2で得られた4- { [5-クロロ-2- (3-エトキシ-3-オキソプロピル) ピリジン-3-イル] アミノ} ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（54.7 g）のテトラヒドロフラン溶液（500 ml）にカリウム tert-ブトキシドのテトラヒドロフラン溶液（1 M、159 ml）を15分間掛けて滴下した。同温にて15分間攪拌した後、反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。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させ、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4- (7-クロロ-2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 5-ナフチリジン-1 (2H)-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（31.2 g）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.49 (s, 9H), 1.68-1.72 (m, 2H), 2.38-2.48 (m, 2H), 2.67-2.71 (m, 2H), 2.78-2.84 (m, 2H), 3.02-3.06 (m, 2H), 4.26-4.37 (m, 3H), 7.35 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.16 (d, 1H, J = 2.0 Hz)。

[0195] (実施例6-4)

実施例6-3で得られた4- (7-クロロ-2-オキソ-3, 4-ジヒド

ロー 1, 5-ナフチリジン-1 (2H) -イル) ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (13.0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (195 ml) に、-78℃でリチウムヘキサメチルジシラジドのテトラヒドロフラン溶液 (1 M、39.1 ml) を滴下した。同温にて30分間攪拌した後、ヨウ化メチル (2.65 ml) のテトラヒドロフラン溶液 (65 ml) を滴下した。同温にて10分間、氷冷下で1時間攪拌した後、反応液に酢酸エチル及び水を加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(7-クロロ-3-メチル-2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 5-ナフチリジン-1 (2H) -イル) ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (12.2 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.25 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 1.49 (s, 9H), 1.61-1.76 (m, 2H), 2.36-2.48 (m, 2H), 2.58-2.67 (m, 1H), 2.77-2.86 (m, 2H), 2.82 (dd, 1H, J = 15.6, 11.7 Hz), 3.07 (dd, 1H, J = 15.6, 5.5 Hz), 4.23-4.38 (m, 3H), 7.34 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.16 (d, 1H, J = 2.0 Hz)。

[0196] (実施例 6-5)

実施例 6-4 で得られた 4-(7-クロロ-3-メチル-2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 5-ナフチリジン-1 (2H) -イル) ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (10.7 g) のテトラヒドロフラン溶液 (161 ml) に、-78℃でリチウムヘキサメチルジシラジド (1.0 M テトラヒドロフラン溶液、31.0 ml) を滴下した。同温にて15分間、氷冷下で20分間攪拌した後、ヨウ化メチル (2.10 ml) のテトラヒドロフラン溶液 (54 ml) を滴下した。同温にて10分間、室温にて30分間攪拌した後、反応液に酢酸エチル及び水を加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(7-クロロ-3, 3-ジメチル-2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 5-ナフチリジン-1 (2H) -イル

) ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (9.31 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.13 (s, 6H), 1.49 (s, 9H), 1.65-1.68 (m, 2H), 2.38-2.49 (m, 2H), 2.78-2.84 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 4.27-4.39 (m, 3H), 7.33 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.17 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz)。

[0197] (実施例 6-6)

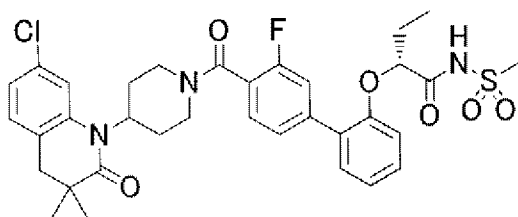
実施例 1 の方法に準じ、4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸の代わりに 4-ブロモ-2-メチル安息香酸を用い、実施例 1-8 の化合物の代わりに実施例 6-5 の化合物を用い、(2R)-2-[(4'-{ [4-(7-クロロ-3,3-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル} -3'-メチルビフェニル-2-イル) オキシ] -N-(メチルスルホニル) ブタンアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.95-1.00 (m, 3H), 1.14 (s, 6H), 1.64-1.71 (m, 1H), 1.83-1.90 (m, 1H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.36 (s, 1.5H), 2.53 (s, 1.5H), 2.53-2.70 (br m, 2H), 2.82-2.92 (m, 3H), 3.08-3.20 (m, 4H), 3.72-3.85 (m, 1H), 4.22-4.45 (br m, 1H), 4.67-4.71 (m, 1H), 4.98-5.07 (m, 1H), 6.93 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.15 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.21-7.43 (m, 6H), 8.18 (s, 1H), 8.47 (br s, 1H)。

[0198] 実施例 7

(2R)-2-[(4'-{ [4-(7-クロロ-3,3-ジメチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル} -3'-フルオロビフェニル-2-イル) オキシ] -N-(メチルスルホニル) ブタンアミド

[0199] [化22]



[0200] (実施例 7-1)

実施例 6-2、6-3、6-4 及び 6-5 の方法に準じ、実施例 6-1 の化合物の代わりに (2E)-3-(2-アミノ-4-クロロフェニル) アクリル酸エチル (Journal of Organic Chemistry, 2003, 68 (10), 4104-4107) を用い、4-(7-クロロ-3, 3-ジメチル-2-オキソ-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.09 (s, 6H), 1.49 (s, 9H), 1.65-1.68 (m, 2H), 2.48-2.58 (m, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.73-2.85 (br m, 2H), 4.14-4.42 (br m, 2H), 4.28 (tt, 1H, $J = 12.1, 3.9$ Hz), 6.99 (dd, 1H, $J = 7.8, 2.0$ Hz), 7.04 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.06 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz)。

[0201] (実施例 7-2)

実施例 1-9 の方法に準じ、実施例 1-8 の化合物の代わりに実施例 7-1 の化合物を用い、(2R)-2-[(4'-{ [4-(7-クロロ-3, 3-ジメチル-2-オキソ-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル} -3'-フルオロビフェニル-2-イル) オキシ] -N-(メチルスルホニル) ブタンアミドを得た。

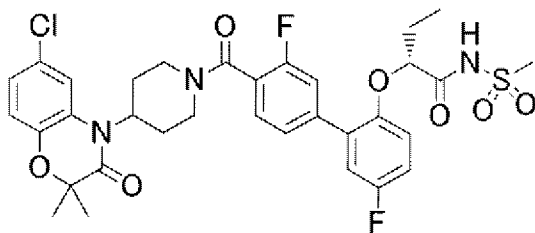
^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.99 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.09-1.10 (m, 6H), 1.71-1.73 (m, 1H), 1.85-1.87 (m, 1H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.67-2.73 (m, 4H), 2.86-2.91 (m, 1H), 3.16-3.25 (m, 4H), 3.85-3.88 (m, 1H), 4.19-4.55 (br m, 1H), 4.68 (t, 1H, $J = 5.4$ Hz), 4.96-4.98 (m, 1H), 6.93 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.00 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 7.06-7.08 (m, 2H), 7.17 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.35-7.39 (m, 3H), 7.50-7.58 (br m, 1H), 8.41 (s, 1H)。

[0202] 実施例 8

(2R)-2-[(4'-{ [4-(6-クロロ-2, 2-ジメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル} -3', 5-ジフルオロビフェニル

－２－イル）オキシ］－Ｎ－（メチルスルホニル）ブタンアミド

[0203] [化23]



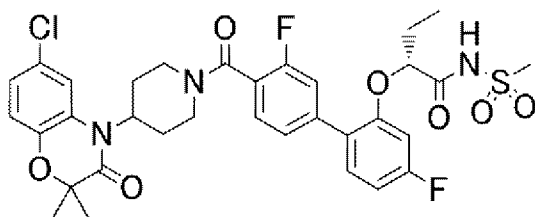
[0204] 実施例１の方法に準じ、２－ヒドロキシフェニルボロン酸の代わりに５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニルボロン酸を用い、（２Ｒ）－２－〔（４’－〔４－（６－クロロ－２，２－ジメチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－４Ｈ－１，４－ベンゾオキサジン－４－イル）ピペリジン－１－イル〕カルボニル〕－３’，５－ジフルオロビフェニル－２－イル）オキシ］－Ｎ－（メチルスルホニル）ブタンアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.97 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz), 1.45 (s, 6H), 1.71-1.79 (m, 1H), 1.86-1.94 (m, 1H), 1.94-2.02 (m, 2H), 2.61-2.74 (m, 2H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.16-3.27 (m, 4H), 3.81-3.89 (m, 1H), 4.35-4.50 (br m, 1H), 4.57 (t, 1H, $J = 5.1$ Hz), 4.95-5.02 (m, 1H), 6.88-6.93 (m, 2H), 6.98 (dd, 1H, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 7.05-7.10 (m, 3H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 1H), 8.39 (s, 1H)。

[0205] 実施例９

（２Ｒ）－２－〔（４’－〔４－（６－クロロ－２，２－ジメチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－４Ｈ－１，４－ベンゾオキサジン－４－イル）ピペリジン－１－イル〕カルボニル〕－３’，４－ジフルオロビフェニル－２－イル）オキシ］－Ｎ－（メチルスルホニル）ブタンアミド

[0206] [化24]



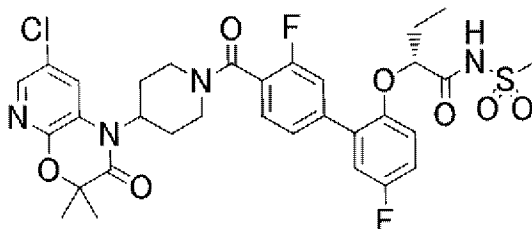
[0207] 実施例 1 の方法に準じ、2-ヒドロキシフェニルボロン酸の代わりに 4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニルボロン酸を用い、(2R)-2-[(4'-{ [4-(6-クロロ-2,2-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル} -3', 4-ジフルオロビフェニル-2-イル) オキシ] -N-(メチルスルホニル) ブタンアミドを得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.01 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.45 (s, 6H), 1.71-1.78 (m, 1H), 1.86-1.93 (m, 1H), 2.01-2.08 (m, 2H), 2.60-2.73 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.16-3.26 (m, 4H), 3.82-3.91 (m, 1H), 4.32-4.55 (br m, 1H), 4.66 (t, 1H, J = 5.3 Hz), 4.94-5.02 (m, 1H), 6.68 (dd, 1H, J = 10.2, 2.3 Hz), 6.86-6.92 (m, 2H), 6.98 (dd, 1H, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.09 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 1H), 8.36 (br s, 1H)。

[0208] 実施例 10

(2R)-2-[(4'-{ [4-(7-クロロ-3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル} -3', 5-ジフルオロビフェニル-2-イル) オキシ] -N-(メチルスルホニル) ブタンアミド

[0209] [化25]



[0210] 実施例 1 の方法に準じ、2-ヒドロキシフェニルボロン酸の代わりに 5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニルボロン酸を用い、実施例 1-8 の化合物の代わりに実施例 2-4 の化合物を用い、(2R)-2-[(4'-{ [4-(7-クロロ-3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H

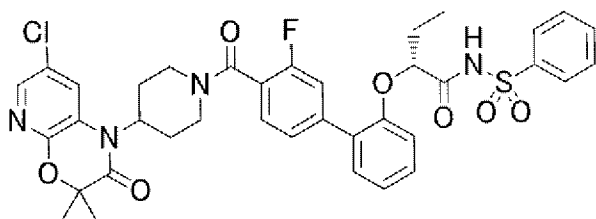
ーピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル} -3', 5-ジフルオロビフェニル-2-イル) オキシ] -N-(メチルスルホニル) ブタンアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.00 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.54 (s, 6H), 1.76-1.79 (m, 1H), 1.90-1.93 (m, 1H), 2.00-2.03 (m, 2H), 2.62-2.64 (m, 2H), 2.91-2.94 (m, 1H), 3.23-3.25 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.88-3.91 (m, 1H), 4.52-4.63 (m, 2H), 5.01-5.04 (m, 1H), 6.92-6.95 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.41-7.43 (m, 2H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.94 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 8.49 (br s, 1H)。

[0211] 実施例 11

(2R)-2-[(4'-{ [4-(7-クロロ-3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル} -3'-フルオロビフェニル-2-イル) オキシ] -N-(フェニルスルホニル) ブタンアミド

[0212] [化26]



[0213] 実施例 1 の方法に準じ、メタンスルホンアミドの代わりにベンゼンスルホンアミドを用い、実施例 1-8 の化合物の代わりに実施例 2-4 の化合物を用い、(2R)-2-[(4'-{ [4-(7-クロロ-3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル} -3'-フルオロビフェニル-2-イル) オキシ] -N-(フェニルスルホニル) ブタンアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.81 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz), 1.52 (s, 3H), 1.

53 (s, 3H), 1.74–1.77 (m, 1H), 1.88–1.94 (m, 3H), 2.57–2.68 (m, 2H), 2.88–2.96 (m, 1H), 3.20–3.34 (br m, 1H), 3.96–4.03 (m, 1H), 4.40–4.60 (br m, 1H), 4.57 (t, 1H, $J = 5.1$ Hz), 5.01–5.05 (m, 1H), 6.79 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.14 (td, 1H, $J = 7.4, 0.8$ Hz), 7.27–7.41 (m, 5H), 7.50–7.66 (m, 4H), 7.89–7.93 (m, 3H), 8.57 (br s, 1H)。

[0214] (製剤例 1) 散剤

本発明の化合物 5 g、乳糖 895 g 及びトウモロコシデンプン 100 g をブレンダーで混合することにより、散剤を得ることができる。

[0215] (製剤例 2) 錠剤

本発明の化合物 5 g、乳糖 90 g、トウモロコシデンプン 34 g、結晶セルロース 20 g 及びステアリン酸マグネシウム 1 g をブレンダーで混合した後、打錠機で打錠し、錠剤を得ることができる。

[0216] (製剤例 3) 顆粒剤

本発明の化合物 5 g、乳糖 895 g 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 100 g をブレンダーで混合した後、10%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 300 g を加えて練合する。これを押し出し造粒機で造粒し、乾燥すると顆粒剤を得ることができる。

[0217] (製剤例 4) 注射剤

1. 5 重量%の本発明の化合物を 10 容量%のプロピレングリコール中で攪拌し、次いで注射用水で一定容量に調整し、滅菌した後、シリンジに充填し、注射剤を得ることができる。

[0218] (試験例 1) ヒト血小板凝集阻害活性測定方法

1 / 10 容の 3.8%クエン酸ナトリウム溶液を入れた採血用シリンジを用いて、健常人の橈骨静脈より採血した。採取した血液を室温で $180 \times g$ で 10 分間遠心し、上清 (多血小板血漿; PRP) を分離した。PRP を分取後、残りの血液を $1,600 \times g$ で 10 分間遠心して上層の乏血小板血漿 (PPP) を分取した。PRP は 16°C で 30 分静置した後、測定に用いた。

[0219] 分取したPRPを凝集試験用キュベットに200 μ L分注し、ジメチルスルホキシド（対照）又はジメチルスルホキシドで希釈した被験化合物溶液を1 μ L添加し、37 $^{\circ}$ Cで2分間インキュベート後、2mM ADPを2 μ L添加（終濃度20 μ M）して血小板凝集を誘起した。

[0220] 血小板凝集は血小板凝集計（MCM HEMA TRACER 313M；エム・シー・メディカル社）を用いて8分間測定した。PPPの光透過率を100%凝集値とし、被験化合物の各濃度における最大凝集率を求め、 IC_{50} 値を算出した。

[0221] （表1）

被験化合物	IC_{50}
実施例1	8
実施例2	7.3
実施例3	17.1
実施例4	20.4
実施例5	7.4
実施例6	8
実施例7	7.2
実施例8	11.6
実施例9	11.7
実施例10	4.4
実施例11	6.7

一。

[0222] （試験例2）ラット経口投与時の血小板凝集阻害活性測定方法

3 mg / 10 mL / kg 又は 1 mg / 10 mL / kg の被験化合物を、一晚絶食した雄性ラット（S l c : W i s t a r、8～9週齢）にゾンデを用いて経口投与した。投与4時間後に1 / 10容の3.13%クエン酸ナトリウム溶液を入れたシリンジを用いて麻酔下のラット腹大動脈より採血した。採取した血液はヒト血小板凝集阻害活性測定方法に記載した方法と同様にし、多血小板血漿（P R P）、乏血小板血漿（P P P）を調製した。P R Pは16℃で30分静置した後、測定に用いた。

[0223] 分取したP R Pを凝集試験用キュベットに200 μ L分注し、37℃で2分間インキュベート後、0.3 mM A D Pを2 μ L添加（終濃度3 μ M）して血小板凝集を誘起した。

[0224] 血小板凝集は血小板凝集計（M C M H E M A T R A C E R 313 M；エム・シー・メディカル社）を用いて8分間測定した。P P Pの光透過率を100%凝集値とし、P R Pの最大凝集率を求め、対照P R P（溶媒のみを投与したラット）の最大凝集率と比較して阻害率を算出した。

[0225] （表2）

被験化合物	阻害率（%）	
	3 m g	1 m g
実施例 1	8 2	6 2
実施例 2	8 6	
実施例 3		7 3
実施例 4		5 7
実施例 5		5 7
実施例 6		5 8
実施例 7	8 0	6 4

実施例 8	8 3
実施例 9	6 8
実施例 1 0	4 5
実施例 1 1	7 1

—

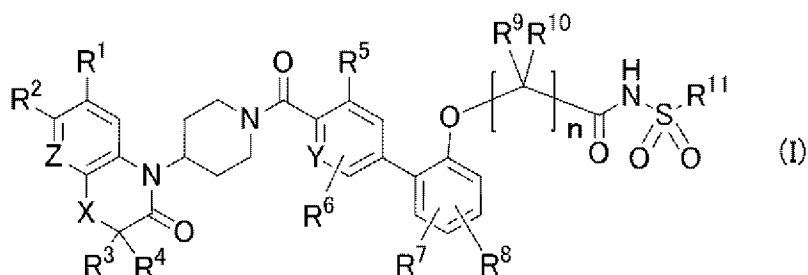
産業上の利用可能性

[0226] 本発明の化合物（I）又はその薬理上許容される塩は、優れた血小板凝集抑制作用を有する。従って、本発明により、新たな虚血性脳血管障害や急性冠症候群等の血栓塞栓性疾患の予防及び／又は治療剤を提供することができるので有用である。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I) :

[化1]



[式中、

n は、1 又は 2 を示し、

R¹は、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、C₁₋₄アルキル基、ハロゲン化C₁₋₄アルキル基又はC₁₋₄アルコキシ基を示し、

R²は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、又はC₁₋₄アルキル基を示し、

R³及びR⁴は、各々独立に、水素原子、C₁₋₄アルキル基、ハロゲン化C₁₋₄アルキル基若しくはC₁₋₄アルコキシC₁₋₄アルキル基を示し、又はR³及びR⁴がそれらが結合する炭素原子と一体となってC₃₋₅シクロアルキルを形成する基を示し、

R⁵は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、C₁₋₄アルキル基、又はアミノ基を示し、

R⁶は、水素原子、ハロゲン原子、又はC₁₋₄アルキル基を示し、

R⁷及びR⁸は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、又はC₁₋₄アルキル基を示し、

R⁹及びR¹⁰は、各々独立に、水素原子、又はC₁₋₄アルキル基を示し、

R¹¹は、C₁₋₄アルキル基又はフェニル基を示し、

Xは、酸素原子、硫黄原子、又は-CH₂-で表される基を示し、

Yは、窒素原子、又は=C(R_a)-で表される基を示し、

R^aは、水素原子、ハロゲン原子、又はC₁₋₄アルキル基を示し、
Zは、窒素原子、又は=C_H-で表される基を示す。]
で表される化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項2] R¹が、フッ素原子、塩素原子、シアノ基、メチル基、エチル基、
又はトリフルオロメチル基を示す請求項1に記載の化合物又はその薬
理上許容される塩。

[請求項3] R¹が、塩素原子を示す請求項1に記載の化合物又はその薬理上許
容される塩。

[請求項4] R²が、水素原子、塩素原子、又はメチル基を示す請求項1乃至3
のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項5] R²が、水素原子を示す請求項1乃至3のいずれか1項に記載の化
合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項6] R³及びR⁴が、各々独立に、水素原子、若しくはメチル基を示し
、又はR³及びR⁴がそれらが結合する炭素原子と一体となってシク
ロプロピルを形成する基を示す請求項1乃至5のいずれか1項に記載
の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項7] R³がメチル基を示し、R⁴が水素原子又はメチル基を示す請求項
1乃至5のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩
。

[請求項8] R⁵が、水素原子、塩素原子、フッ素原子、水酸基、ニトロ基、メ
チル基、又はアミノ基を示す請求項1乃至7のいずれか1項に記載の
化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項9] R⁵が、フッ素原子、メチル基、又はアミノ基を示す請求項1乃至
7のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項10] R⁶が、水素原子、フッ素原子、塩素原子、又はメチル基を示す請
求項1乃至9のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容され
る塩。

[請求項11] R⁶が、水素原子、又はフッ素原子を示す請求項1乃至9のいずれ

か1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項12] R^7 及び R^8 が、各々独立に、水素原子、フッ素原子、塩素原子、又はメチル基を示す請求項1乃至11のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項13] R^7 及び R^8 が、各々独立に、水素原子、又はフッ素原子を示す請求項1乃至11のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項14] R^9 及び R^{10} が、各々独立に、水素原子、メチル基、エチル基、又はn-プロピル基を示す請求項1乃至13のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項15] R^9 が水素原子を示し、 R^{10} が、水素原子、メチル基、又はエチル基を示す請求項1乃至13のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項16] R^{11} が、 C_{1-4} アルキル基を示す請求項1乃至15のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項17] R^{11} が、フェニル基を示す請求項1乃至15のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項18] Xが、酸素原子を示す請求項1乃至17のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項19] Xが、 $-CH_2-$ で表される基を示す請求項1乃至17のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項20] Yが、窒素原子、又は $=C(R_a)-$ で表される基を示し、 R_a が水素原子を示す請求項1乃至19のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項21] Zが、窒素原子を示す請求項1乃至20のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項22] Zが、 $=CH-$ で表される基を示す請求項1乃至20のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項23] nが、1を示す請求項1乃至22のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項24] nが、2を示す請求項1乃至22のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項25] 請求項1において、下記から選ばれる化合物又はその薬理上許容される塩。

(2R) - 2 - [(4' - { [4 - (6 - クロロ - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 4 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル] カルボニル} - 3' - フルオロビフェニル - 2 - イル) オキシ] - N - (メチルスルホニル) ブタンアミド、

(2R) - 2 - [(4' - { [4 - (7 - クロロ - 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル] カルボニル} - 3' - フルオロビフェニル - 2 - イル) オキシ] - N - (メチルスルホニル) ブタンアミド、

(2R) - 2 - [(3' - フルオロ - 4' - { [4 - (2, 2, 6 - トリメチル - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 4 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル] カルボニル} ビフェニル - 2 - イル) オキシ] - N - (メチルスルホニル) ブタンアミド、

(2R) - 2 - [(4' - { [4 - (6 - クロロ - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 4 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル] カルボニル} - 3' - メチルビフェニル - 2 - イル) オキシ] - N - (メチルスルホニル) ブタンアミド、

(2R) - 2 - [(4' - { [4 - (7 - クロロ - 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2, 3 - b] [

1, 4] オキサジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル
}-3'-メチルビフェニル-2-イル) オキシ]-N-(メチルスル
ホニル) ブタンアミド、

(2R)-2-[(4'-{ [4-(7-クロロ-3, 3-ジメチ
ル-2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 5-ナフチリジン-1 (2
H)-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル}-3'-メチルビ
フェニル-2-イル) オキシ]-N-(メチルスルホニル) ブタンア
ミド、

(2R)-2-[(4'-{ [4-(7-クロロ-3, 3-ジメチ
ル-2-オキソ-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-イル) ピ
ペリジン-1-イル] カルボニル}-3'-フルオロビフェニル-2
-イル) オキシ]-N-(メチルスルホニル) ブタンアミド、

(2R)-2-[(4'-{ [4-(6-クロロ-2, 2-ジメチ
ル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジ
ン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル}-3', 5-ジ
フルオロビフェニル-2-イル) オキシ]-N-(メチルスルホニル
) ブタンアミド、

(2R)-2-[(4'-{ [4-(6-クロロ-2, 2-ジメチ
ル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジ
ン-4-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル}-3', 4-ジ
フルオロビフェニル-2-イル) オキシ]-N-(メチルスルホニル
) ブタンアミド、

(2R)-2-[(4'-{ [4-(7-クロロ-3, 3-ジメチ
ル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1,
4] オキサジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル
}-3', 5-ジフルオロビフェニル-2-イル) オキシ]-N-(
メチルスルホニル) ブタンアミド、又は、

(2R)-2-[(4'-{ [4-(7-クロロ-3, 3-ジメチ

ル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] オキサジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル } -3'-フルオロビフェニル-2-イル) オキシ] -N-(フェニルスルホニル) ブタンアミド。

[請求項26] 請求項1乃至25から選ばれるいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

[請求項27] 請求項1乃至25から選ばれるいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する抗血小板剤。

[請求項28] 請求項1乃至25から選ばれるいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、血栓塞栓性疾患の予防及び／又は治療のための医薬。

[請求項29] 請求項1乃至25から選ばれるいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、虚血性脳血管障害、急性冠症候群、又は冠動脈バイパス手術(CABG)若しくは経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される急性冠症候群の再狭窄若しくは再閉塞の予防及び／又は治療のための医薬。

[請求項30] 医薬を製造するための、請求項1乃至25から選ばれるいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の使用。

[請求項31] 医薬が、血栓塞栓性疾患の予防及び／又は治療のための医薬である、請求項30に記載の使用。

[請求項32] 血栓塞栓性疾患が、虚血性脳血管障害、急性冠症候群、又は冠動脈バイパス手術(CABG)若しくは経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される急性冠症候群の再狭窄若しくは再閉塞である、請求項31に記載の使用。

[請求項33] 請求項1乃至25から選ばれるいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の有効量を、哺乳類に投与することからなる、血栓塞栓性疾患の予防及び／又は治療方法。

[請求項34] 請求項1乃至25から選ばれるいずれか1項に記載の化合物又はそ

の薬理上許容される塩の有効量を、ヒトに投与することからなる、血栓塞栓性疾患の予防及び／又は治療方法。

[請求項35] 血栓塞栓性疾患の予防及び／又は治療における使用のための請求項1乃至25から選ばれるいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項36] 血栓塞栓性疾患が、虚血性脳血管障害、急性冠症候群、又は冠動脈バイパス手術（CABG）若しくは経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される急性冠症候群の再狭窄若しくは再閉塞である、請求項35に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/054350

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/04(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61K31/5383(2006.01)i, A61P7/02(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, C07D413/04
(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i, C07D498/04(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D401/04, A61K31/4545, A61K31/5377, A61K31/5383, A61P7/02, A61P9/10,
C07D413/04, C07D471/04, C07D498/04

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

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

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 2011/024933 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 03 March 2011 (03.03.2011), (Family: none)	1-32, 35, 36
A	JP 3-173870 A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 July 1991 (29.07.1991), & EP 382185 A2 & ES 2056259 T & KR 10-1997-0011153 B & CN 1046529 A & US 5225402 A	1-32, 35, 36



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
18 April, 2012 (18.04.12)

Date of mailing of the international search report
01 May, 2012 (01.05.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/054350

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 4-334351 A (Dr. Karl Thomae GmbH), 20 November 1992 (20.11.1992), & US 5597825 A & EP 496378 A1 & DE 4102024 A & NO 920320 A & AT 128120 E & ES 2079694 T & ZA 9200464 A & AU 1040392 A & HU 60462 A	1-32, 35, 36
A	WO 03/022214 A2 (Millennium Pharmaceuticals, Inc.), 20 March 2003 (20.03.2003), & AU 2002336462 A & US 2003/153556 A1	1-32, 35, 36
A	JP 9-500134 A (Merck & Co., Inc.), 07 January 1997 (07.01.1997), & EP 714299 A1 & WO 1995/002405 A1 & AU 7513294 A & AT 216580 T & CA 2166975 A	1-32, 35, 36
A	US 5356904 A (Merck & Co., Inc.), 18 October 1994 (18.10.1994), & WO 1995/019773 A1	1-32, 35, 36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/054350

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 33, 34
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions set forth in claims 33 and 34 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. C07D401/04(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/5383(2006.01)i, A61P7/02(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, C07D413/04(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i, C07D498/04(2006.01)i											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. C07D401/04, A61K31/4545, A61K31/5377, A61K31/5383, A61P7/02, A61P9/10, C07D413/04, C07D471/04, C07D498/04											
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 <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;">日本国実用新案公報</td> <td>1 9 2 2 - 1 9 9 6 年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1 9 7 1 - 2 0 1 2 年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1 9 9 6 - 2 0 1 2 年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1 9 9 4 - 2 0 1 2 年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年	日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 2 年	日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 2 年	日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 2 年
日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年										
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 2 年										
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 2 年										
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 2 年										
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CApplus(STN), REGISTRY(STN)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号									
PA	WO 2011/024933 A1（第一三共株式会社）2011.03.03,（ファミリーなし）	1-32, 35, 36									
A	JP 3-173870 A（大塚製薬株式会社）1991.07.29, & EP 382185 A2 & ES 2056259 T & KR 10-1997-0011153 B & CN 1046529 A & US 5225402 A	1-32, 35, 36									
☒ 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。											
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> * 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 </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> 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 </td> </tr> </table>				* 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						
* 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 1 8 . 0 4 . 2 0 1 2		国際調査報告の発送日 0 1 . 0 5 . 2 0 1 2									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（I S A / J P） 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官（権限のある職員） 富 永 保	4 P 9 1 5 9								
電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2											

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 4-334351 A (ドクトル カルル トーマエ ゲゼルシャフト ミ ツト ベシユレンクテル ハフツング) 1992. 11. 20, & US 5597825 A & EP 496378 A1 & DE 4102024 A & NO 920320 A & AT 128120 E & ES 2079694 T & ZA 9200464 A & AU 1040392 A & HU 60462 A	1-32, 35, 36
A	WO 03/022214 A2 (Millennium Pharmaceuticals, Inc.) 2003. 03. 20, & AU 2002336462 A & US 2003/153556 A1	1-32, 35, 36
A	JP 9-500134 A (メルク エンド カンパニー インコーポレーテッ ド) 1997. 01. 07, & EP 714299 A1 & WO 1995/002405 A1 & AU 7513294 A & AT 216580 T & CA 2166975 A	1-32, 35, 36
A	US 5356904 A (Merck & Co., Inc.) 1994. 10. 18, & WO 1995/019773 A1	1-32, 35, 36

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 3 3, 3 4 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項 3 3、3 4に記載の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

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