

(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
2011 年 9 月 1 日(01.09.2011)

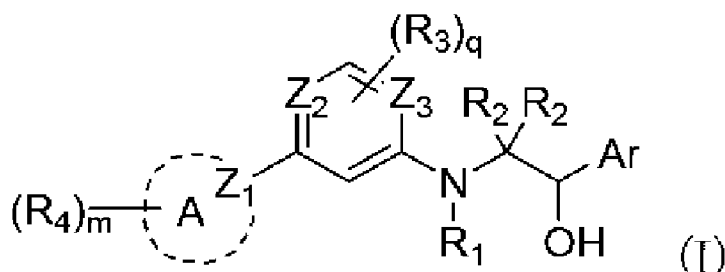


(10) 国際公開番号
WO 2011/105572 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 239/48 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/054366
- (22) 国際出願日: 2011 年 2 月 25 日(25.02.2011)
- (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 2010-041455 2010 年 2 月 26 日(26.02.2010) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 持田製薬株式会社(MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1608515 東京都新宿区四谷一丁目 7 番地 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 神野 智之 (KAMINO Tomoyuki) [JP/JP]; 〒1608515 東京都新宿区四谷一丁目 7 番地 持田製薬株式会社内 Tokyo (JP). 永末 央(NAGASUE Hiroshi) [JP/JP]; 〒1608515 東京都新宿区四谷一丁目 7 番地 持田製薬株式会社内 Tokyo (JP). 水野 貴志 (MIZUNO Takashi) [JP/JP]; 〒1608515 東京都新宿区四谷一丁目 7 番地 持田製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 小林 浩, 外(KOBAYASHI Hiroshi et al.); 〒1040028 東京都中央区八重洲二丁目 8 番 7 号 福岡ビル 9 階 阿部・井窪・片山法律事務所 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, RO, RS, RU, 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, 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).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: NOVEL HETEROARYL DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 新規ヘテロアリアル誘導体



(57) Abstract: A highly effective FAAH inhibitor, and especially a prophylactic or drug for severe pain, which can be administered orally, are needed. Provided is a pharmaceutical composition having as an active ingredient a novel heteroaryl derivative or salt as represented by formula (I) below and a solvate thereof. Said pharmaceutical composition can be used especially as an FAAH inhibitor or as a prophylactic or drug for severe pain.

(57) 要約: 経口投与が可能であり、有効性に優れた F A A H 阻害剤、とりわけ、疼痛の予防または治療剤が求められている。本発明は、下記式 (I) で表される新規ヘテロアリアル誘導体または塩、それらの溶媒和物、これらを有効成分とする医薬組成物を提供する。当該医薬組成物は、とりわけ F A A H 阻害剤、あるいは疼痛の予防または治療剤に用いられるものである。

明 細 書

発明の名称：新規ヘテロアリアル誘導体

技術分野

- [0001] 本発明は、医薬、とりわけ脂肪酸アミド加水分解酵素（F a t t y A c i d A m i d e H y d r o l a s e、以下、「FAAH」と記する）の機能の阻害に有用な化合物、とりわけ、式（I）で表されるヘテロアリアル誘導体、当該誘導体を有効成分として含有する医薬組成物、あるいは疼痛を含むFAAHが関与する疾患の予防または治療剤などに関する。

背景技術

- [0002] FAAHは、内因性カンナビノイドを加水分解する内在性膜結合酵素で、その異化作用により活性を消失させることが知られている（Nature、384巻、83－87頁、1996年）。

内因性カンナビノイドとは、アナンダマイド、パルミトイルエタノールアミン、オレアミドまたは2-アラキドン酸グリセロールなど、カンナビノイド受容体に作用する生体内物質の総称である。これらの内因性カンナビノイドは鎮痛（Nature、394巻、277頁－281頁、1998年）、摂食の調整（Nature、414巻、209頁－212頁、2001年）、睡眠の促進（Science、268巻、1506頁－1509頁、1995年）などの多様な生理活性を有していることが知られている。

- [0003] 内因性カンナビノイドの受容体はCB1受容体（Nature、346巻、561－567頁、1990年）、CB2受容体（Eur. J. Biochem.、232巻、54－61頁、1995年）ならびにGPR55（Br. J. Pharmacol.、152巻、1092－1101頁、2007年）が現在のところ知られている。大麻の活性成分である Δ^9 -テトラヒドロカンナビノールはCB1受容体の作動剤であるが、鎮痛作用など有用な薬理作用を有している一方で、体温低下やカタレプシーなどの望ましくない中枢性の副作用を併せ持っており、臨床への応用は限られている。

- [0004] 遺伝的にFAAH遺伝子を欠損させたマウス（Proc. Natl. Acad. Sci.、98巻、9371頁－9376頁、2001年）では脳内のアナンダマイドの含量が10倍以上に上昇しているが、運動量や体温の異常およびカタレプシーというCB1受容体を介した変化は認められていない。一方で、テイルイマルジョンテストやホットプレートテストにおける反応閾値の上昇ならびにホルマリンテストにおける疼痛行動持続時間の減少という鎮痛作用が確認されている。
- [0005] また、FAAH阻害剤についても多くの報告がある。Lichtmanらは α -ケトーヘテロサイクルであるOL-135について報告している（J. Pharmacol. Exp. Ther. 311巻、441－448頁、2004年）。マウステイルイマルジョンテストおよびホットプレートテストにおける疼痛閾値の上昇ならびにホルマリンテストにおける疼痛行動持続時間の減少が示されている。カルバメート型の阻害剤URB-597については、自発運動量に影響を与えず、CFA（Complete Freund's Adjuvant）投与により炎症性疼痛が惹起されたラットの機械性アロディニアおよび熱性痛覚過敏を改善している（J. Pharmacol. Exp. Ther.、322巻、236－242頁、2007年）。さらにSit SYらは同じくカルバメート型の阻害剤について、ラットホルマリンテストおよび神経因性モデルでの有効性を示している（Bioorg. Med. Chem. Lett.、17巻、3287－3291頁、2007年）。
- [0006] これらのことはFAAHを選択的に阻害することは、副作用の少ない鎮痛治療薬の創生につながることを示唆するものであり、FAAH阻害剤の有用性が期待される。

国際疼痛学会は1981年に「痛み」を「組織の実質的または潜在的な障害に伴う不快な感覚と情動体験あるいはこのような障害を言い表す言葉を使って述べられる同様な体験である。」と定義した。その存在は患者にとっては深刻で、QOLを著しく低下させる要因となるため、積極的な鎮痛療法が推

奨される。

医療現場において、慢性疼痛の疼痛緩和の目的には、非ステロイド抗炎症薬、モルヒネ等の麻薬性鎮痛薬、アミトリプチリン等の抗うつ薬、ガバペンチン、プレガバリン、カルバマゼピン、フェニトイン等の抗癲癇薬、非選択的なナトリウムチャネルブロッカーであるメキシレチン等の抗不整脈薬が転用、処方されている。しかしながら、非ステロイド抗炎症薬において、鎮痛効果は完全に満足されておらず、さらに胃腸障害、腎臓障害等の副作用の問題を有する。また、モルヒネ等の麻薬性鎮痛薬は主に侵害受容性疼痛に対する効果は高いが、消化器系、呼吸器系、中枢神経系への副作用の問題が大きく、一般的にこれらの薬剤は神経因性疼痛に対して効果が弱い。アミトリプチリンには口渇、眠気、鎮静、便秘、排尿困難などが、カルバマゼピン、フェニトインにはふらつき、発疹、消化器症状、心毒性などが、ガバペンチンには傾眠やめまいが、メキシレチンにはめまいや消化器症状などの副作用が知られている。

[0007] 上記したこれら薬物は、薬効と副作用の乖離が悪く、治療の満足度は低い。従って、経口投与でより高い有効性を示し、副作用の少ない慢性疼痛治療剤が求められている。

以上のことから近年、心血管系、消化管系、中枢神経系などに対する副作用が少ない慢性疼痛治療薬としてFAAH阻害剤への期待が高まっている。

[0008] 近年、FAAH阻害作用を有する化合物の研究が進められている。国際公開第2006/054652号パンフレット（特許文献1）、国際公開第2006/074025号パンフレット（特許文献2）、国際公開第2007/005510号パンフレット（特許文献3）、国際公開第2009/105220号パンフレット（特許文献4）、国際公開第2009/127943号パンフレット（特許文献5）、国際公開第2009/127944号パンフレット（特許文献6）、国際公開第2009/127946号パンフレット（特許文献7）、国際公開第2009/127948号パンフレット（特許文献8）、国際公開第2009/127949号パンフレット（特許文

献 9)、国際公開第 2010/049841 号パンフレット (特許文献 10)、国際公開第 2010/053120 号パンフレット (特許文献 11)、国際公開第 2010/058318 号パンフレット (特許文献 12)、国際公開第 2010/068452 号パンフレット (特許文献 13)、国際公開第 2010/068453 号パンフレット (特許文献 14)、国際公開第 2010/117014 号パンフレット (特許文献 15)、国際公開第 2010/141809 号パンフレット (特許文献 16)、国際公開第 2010/141817 号パンフレット (特許文献 17)、国際公開第 2011/022348 号パンフレット (特許文献 18) などが知られている。しかしながら、これらの特許文献には、本願発明に開示されるヘテロアリアル環にヘテロ脂環基及びアリアルアルキルアミノ基が結合した化合物の開示はない。

[0009] ピリミジン環にモルホリン環及びアリアルアルキルアミノ基が結合した構造を有する化合物を開示した従来技術として、米国特許 US 3624084 号パンフレット (特許文献 19) が挙げられる。特許文献 19 には、低血圧、利尿薬、鎮痙剤、気付け薬としてピリミジン環にモルホリン環及びアリアルアルキルアミノ基が結合した構造を有する化合物が開示されているが、当該モルホリン環に置換基を有する化合物の開示はなく、また本願発明のような強い FAAH 阻害作用を有する化合物の開示はない。

[0010] 医薬品開発においては、目的とする薬理活性のみでなく、吸収、分布、代謝、排泄等の各種の面で良好な特性を有することが要求される。例えば、薬物相互作用、薬物耐性、経口投与時の消化管吸収、小腸内への移行速度、吸収速度と初回通過効果、臓器バリアー、蛋白結合、薬物代謝酵素の誘導や阻害、排泄経路や体内クリアランス、適用方法 (適用部位、方法、目的) 等において種々の検討課題が要求され、これらを満たすものはなかなか見出されない。

FAAH 阻害剤についてもこれらの医薬品開発上の総合的課題は常にあり、いまだ上市されるには至っていない。より具体的には、FAAH 阻害作用を有する化合物についても、例えば、溶解性がよくないこと、代謝安定性が

低く経口投与による全身曝露が困難であること、吸収性や持続性等の薬物動態が良好ではないこと、あるいは不整脈を起こす危険性があるhERG (human ether-a-go-go related gene) チャネルの阻害活性を示すこと、薬物代謝酵素（例えば、シトクロムP450等）の誘導あるいは阻害活性を示すことや高い蛋白結合率を示すなど、有用性や安全性の課題がある。また臨床試験の段階で分かる課題もある。そしてこれらの問題を可能な限り多く解決し、且つ有効性の高い化合物を見出すことが求められているのである。

[0011] 加えて、先述した現在使用されている炎症性疼痛および神経因性疼痛を含めた疼痛の治療に使用されている従来の薬物より、前出のような副作用の少ない化合物が求められているのである。

先行技術文献

特許文献

- [0012] 特許文献1：国際公開第2006/054652号パンフレット
特許文献2：国際公開第2006/074025号パンフレット
特許文献3：国際公開第2007/005510号パンフレット
特許文献4：国際公開第2009/105220号パンフレット
特許文献5：国際公開第2009/127943号パンフレット
特許文献6：国際公開第2009/127944号パンフレット
特許文献7：国際公開第2009/127946号パンフレット
特許文献8：国際公開第2009/127948号パンフレット
特許文献9：国際公開第2009/127949号パンフレット
特許文献10：国際公開第2010/049841号パンフレット
特許文献11：国際公開第2010/053120号パンフレット
特許文献12：国際公開第2010/058318号パンフレット
特許文献13：国際公開第2010/068452号パンフレット
特許文献14：国際公開第2010/068453号パンフレット
特許文献15：国際公開第2010/117014号パンフレット

特許文献16：国際公開第2010/141809号パンフレット

特許文献17：国際公開第2010/141817号パンフレット

特許文献18：国際公開第2011/022348号パンフレット

特許文献19：米国特許US3624084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

[0013] 上述した鎮痛薬に対する医療事情に鑑み、経口投与が可能であり、安全性が高く、および／または有効性に優れたFAAH阻害剤、とりわけ、FAAHが関与する疾患の予防または治療剤（とりわけ疼痛の予防または治療剤）が求められている。

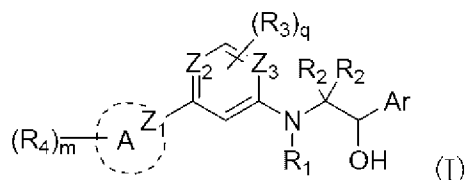
特に、前述のような従来技術における問題点、より具体的に言えば、非ステロイド抗炎症薬の副作用である胃腸障害、腎臓障害など；モルヒネ等の麻薬性鎮痛薬の副作用である消化器系、呼吸器系、中枢神経系への障害など；アミトリプチリンの副作用である口渇、眠気、鎮静、便秘、排尿困難など；カルバマゼピン、フェニトインの副作用である、ふらつき、発疹、消化器症状、心毒性など；ガバペンチンの副作用である傾眠やめまいなど；メキシレチンの副作用であるめまいや消化器症状など；あるいはCOX2阻害剤の副作用である心不全など、取り組むべき課題がある。さらに、溶解性、代謝安定性の改善、吸収性の向上、薬物動態の改善、HERG電流の抑制作用の低減、薬物代謝酵素（例えば、シトクロムP450等）の誘導あるいは阻害作用の低減などの取り組むべき課題がある。そして、これらの課題の少なくとも1つ以上を克服し、ヒトを含む哺乳動物に対して経口投与可能な薬剤、FAAHが関与する疾患の予防または治療剤（とりわけ疼痛の予防または治療剤）に有用な化合物が望まれている。

課題を解決するための手段

[0014] 本発明者は、上記課題を解決すべく、安全性が高く、および／または有効性に優れた高選択的なFAAHの機能を遮断可能な化合物を得るべく、鋭意研究を重ねてきた結果、式（I）で表されるヘテロアリール環にヘテロ脂環

基及びアリールアルキルアミノ基が結合した構造を有する化合物またはそれらの製薬学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物が、優れたFAAH阻害作用を有していることなどを見出し、本発明を完成した。

[化1]



本発明は、式（I）で表される新規ヘテロアリール化合物またはそれらの製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物、および当該誘導体を有効成分として含有する医薬組成物である。当該医薬組成物は、とりわけFAAH阻害剤、あるいは疼痛の予防または治療剤、とりわけ炎症性疼痛の予防または治療剤、および／または神経因性疼痛の予防または治療剤などに用いられるものである。

発明の効果

[0015] 本発明は、式（I）で表される、ヘテロアリール環にヘテロ脂環基及びアリールアルキルアミノ基が結合した構造を有する新規化合物またはそれらの製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物、および当該誘導体を有効成分として含有する医薬組成物を提供する。本発明の好ましい態様の化合物は、FAAH阻害剤である。

[0016] 本発明の化合物を有効成分として含有する医薬組成物は、経口投与可能な疼痛の予防または治療剤、とりわけ神経因性疼痛、線維筋痛症の予防または治療剤、炎症性疼痛の予防または治療剤として期待される。本発明の特に好ましい化合物群は、高選択的なFAAH阻害活性を有する特徴も有することから上記疾患の予防・治療薬として有用性が高い。

発明を実施するための形態

[0017] 本発明は、以下の態様に示される式 (I) で表される新規ヘテロアリール誘導体またはその塩、それらの溶媒和物、それらを有効成分とする医薬組成物、並びに当該誘導体またはその塩の医薬用途である。

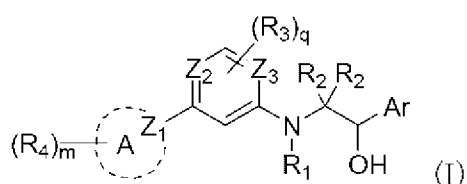
[0018] [本発明の態様]

[1] 本発明の態様 1

本発明の第 1 の態様は、

下記式 (I)

[化2]



(式中、

Z₁、Z₂及びZ₃は、各々独立に窒素原子又はC Hを表し、

Z₁がC Hの場合には当該水素原子はR₄で置換されていてもよく、

Z₂及びZ₃は同時にC Hではなく、

mは0-4の整数を表し、

qは0-3の整数を表し、

A rは置換基群Tから任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよい(6-10員環)アリール又は(5-12員環)ヘテロアリールを表し、

置換基群Tは以下の基、すなわち

- 1) $-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 2) $-OH$
- 3) $-O-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 4) $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 5) $-CHO$ 、
- 6) $-CO-(C_1-C_6)-$ アルキル、

- 7) $-\text{CO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ 、
- 8) $-\text{CO}_2\text{H}$ 、
- 9) $-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、
- 10) $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、
- 11) $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、
- 12) $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{CO}-\text{R}_6$ 、
- 13) $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{SO}_2-\text{R}_6$ 、
- 14) $-\text{CN}$ 、
- 15) $-(6-10\text{員環})\text{アリール}$ 、
- 16) $-(5-12\text{員環})\text{ヘテロアリール}$ 、
- 17) ハロゲン、及び
- 18) $-\text{NO}_2$

からなり、

[0019] 置換基群 T における 1) $-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ 、3) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ 、4) $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ 、6) $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ 、7) $-\text{CO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ における $-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ は、それぞれ置換基群 A、即ち「ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(6-10\text{員環})\text{アリール}$ 、 $-(5-12\text{員環})\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、 $-\text{CO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{CO}-\text{R}_6$ 、及び $\text{N}(\text{R}_5)-\text{SO}_2-\text{R}_6$ 」から任意に選ばれる基で 1 ないし 4 個置換されていてもよく、

[0020] 置換基群 T における 15) $-(6-10\text{員環})\text{アリール}$ 、16) $-(5-12\text{員環})\text{ヘテロアリール}$ は、それぞれ置換基群 B、即ち「 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、 $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{CO}-\text{R}_6$ 、 $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{SO}_2-\text{R}_6$ 、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ 」から任意に選ばれる基で 1 ないし 4 個置換されていてもよく、

[0021] 置換基群Bにおける当該 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、及び $-O-(C_1-C_6)$ -アルキルはそれぞれ更に置換基群C、即ち「ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、及び $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されているもよく、

[0022] 上記式 (I) の化合物において、下記式 (II)

[化3]



で表わされるA環の部分は、(3-12員環)非芳香族ヘテロ脂環基であり、

[0023] R_1 は水素原子、及び $-(C_1-C_6)$ -アルキルから選ばれ、

R_2 は各々独立に水素原子、及び $-(C_1-C_6)$ -アルキルから選ばれ、

R_2 は互いに結合して3-6員炭素環を形成してもよく、当該3-6員炭素環は置換基群Uから任意に選ばれる基で1ないし2個置換されているもよく、

置換基群Uは以下の基、すなわち

- 1) $-(C_1-C_6)$ -アルキル、
- 2) $-OH$
- 3) $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル、
- 4) $=O$ (オキソ)
- 5) $-CO_2-(C_1-C_6)$ -アルキル、
- 6) $-CO_2H$ 、
- 7) $-N(R_5)(R_6)$ 、
- 8) $-CO-N(R_5)(R_6)$ 、
- 9) $-N(R_5)-CO-R_6$ 、
- 10) $-N(R_5)-SO_2-R_6$ 、
- 11) (6-10員環)アリール、
- 12) (5-12員環)ヘテロアリール、及び

13) ハロゲン

からなり、

R_3 は以下の基、すなわち、

- 1) $-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 2) $-O-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 3) $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 4) $-CN$ 、
- 5) $-N(R_5)(R_6)$ 、
- 6) ハロゲン、
- 7) $-CO-N(R_5)(R_6)$ 、及び
- 8) $-SO_2-N(R_5)(R_6)$ 、

から任意に選ばれる基を表し、

R_3 における1) $-(C_1-C_6)-$ アルキル、2) $-O-(C_1-C_6)-$ アルキル、及び3) $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)-$ アルキルにおける当該 $-(C_1-C_6)-$ アルキルはハロゲンで1ないし4個置換されていてもよく、

[0024] R_4 は以下の基、すなわち

- 1) $-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 2) $-OH$
- 3) $-O-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 4) $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 5) $-CHO$ 、
- 6) $-CO-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 7) $-CO-(6-10員環)$ アリール、
- 8) $-CO-(5-12員環)$ ヘテロアリール、
- 9) $-S(O)_{0-2}-(6-10員環)$ アリール、
- 10) $-S(O)_{0-2}-(5-12員環)$ ヘテロアリール、
- 11) $-CO_2-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 12) $-CO_2H$ 、

- 13) $-N(R_5)(R_6)$ 、
- 14) $-N(R_5)-CO-R_6$ 、
- 15) $-N(R_5)-SO_2-R_6$ 、
- 16) $-CO-N(R_5)(R_6)$ 、
- 17) $-SO_2-N(R_5)(R_6)$ 、
- 18) $-N(R_5)-CO-N(R_5)(R_6)$ 、
- 19) $-N(R_5)-SO_2-N(R_5)(R_6)$ 、
- 20) $-CN$ 、
- 21) $-(6-10員環)アリール$ 、
- 22) $-(5-12員環)ヘテロアリール$ 、
- 23) ハロゲン、
- 24) $=O$ (オキソ)
- 25) $-O-(6-10員環)アリール$ 、
- 26) $-O-(5-12員環)ヘテロアリール$ 、及び
- 27) $-NO_2$ 、

から任意に選ばれる基を表し、又は2つの R_4 、即ち1) $-(C_1-C_6)$ -アルキル及び3) $-O-(C_1-C_6)$ -アルキルから選ばれる2つの R_4 が互いに結合して、A環と共に3ないし6員環のスピロ環を形成してもよく、

[0025] R_4 における1) $-(C_1-C_6)$ -アルキル、3) $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル、4) $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)$ -アルキル、6) $-CO-(C_1-C_6)$ -アルキル、及び11) $-CO_2-(C_1-C_6)$ -アルキルにおける $-(C_1-C_6)$ -アルキルは、それぞれ置換基群D、即ち「ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-(6-10員環)アリール$ 、 $-(5-12員環)ヘテロアリール$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-N(R_5)(R_6)$ 、 $-CO_2-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-CO-N(R_5)(R_6)$ 、 $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-N(R_5)-CO-R_6$ 、 $=O$ (オキソ)、及び $-N(R_5)-SO_2-R_6$ 」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

[0026] 当該置換基群Dにおける $-(6-10員環)アリール$ 及び $-(5-12員環)ヘテロア$

リールは、それぞれ更に置換基群E、即ち「 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-SO_2-N(R_5)(R_6)$ 、 $-N(R_5)(R_6)$ 、 $-CO_2-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-CO-N(R_5)(R_6)$ 、 $-SO_2-N(R_5)(R_6)$ 、 $=O$ （オキソ）、及び $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)$ -アルキル」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

[0027] 置換基群Eにおける $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-CO_2-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)$ -アルキルにおける $-(C_1-C_6)$ -アルキルは、それぞれ更に置換基群F、即ち「ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、及び $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

[0028] R_4 における7) $-CO-$ (6-10員環) アリール、8) $-CO-$ (5-12員環) ヘテロアリール、9) $-S(O)_{0-2}-(6-10員環)$ アリール、10) $-S(O)_{0-2}-(5-12員環)$ ヘテロアリール、21) $-(6-10員環)$ アリール、22) $-(5-12員環)$ ヘテロアリール、25) $-O-(6-10員環)$ アリール、及び26) $-O-(5-12員環)$ ヘテロアリール、における(6-10員環)アリール又は(5-12員環)ヘテロアリールは、それぞれ置換基群G、即ち「 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-N(R_5)(R_6)$ 、 $-CO-N(R_5)(R_6)$ 、 $-SO_2-N(R_5)(R_6)$ 、 $-N(R_5)-CO-R_6$ 、 $-N(R_5)-SO_2-R_6$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル、及び $=O$ （オキソ）」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

[0029] 置換基群Gにおける当該 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、及び $-O-(C_1-C_6)$ -アルキルは、それぞれ更に置換基群H、即ち「 $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-N(R_5)(R_6)$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-CO-N(R_5)(R_6)$ 、 $-SO_2-N(R_5)(R_6)$ 、 $-N(R_5)-CO-R_6$ 、 $=O$ （オキソ）、及び $-N(R_5)-SO_2-R_6$ 」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

[0030] 置換基群T、置換基群U、 R_3 、 R_4 、置換基群A、置換基群B、置換基群

D、置換基群E、置換基群G、置換基群H、における R_5 及び R_6 はそれぞれ独立して水素原子、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-(6-10員環)$ アリール、及び $-(5-12員環)$ ヘテロアリールから選ばれ、

R_5 及び R_6 における $-(C_1-C_6)$ -アルキルは置換基群I、即ち「ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-(6-10員環)$ アリール、 $-(5-12員環)$ ヘテロアリール、 $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-N(R_5')(R_6')$ 、 $-CO_2-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-CO-N(R_5')(R_6')$ 、 $-SO_2-N(R_5')(R_6')$ 、又は $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)$ -アルキル」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

R_5' 、 R_6' はそれぞれ独立して水素原子、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-(6-10員環)$ アリール、及び $-(5-12員環)$ ヘテロアリールから選ばれ、

置換基群Iにおける当該 $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-CO_2-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)$ -アルキルにおける $-(C_1-C_6)$ -アルキルは、更に置換基群J、即ち「ハロゲン、 $-OH$ 、又は $-CN$ 」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

R_5 及び R_6 における $-(6-10員環)$ アリール及び $-(5-12員環)$ ヘテロアリールは、それぞれ更に置換基群K、即ち「 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-N(R_5')(R_6')$ 、 $-CO_2-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-CO-N(R_5')(R_6')$ 、 $-SO_2-N(R_5')(R_6')$ 、及び $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)$ -アルキル」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

R_5' 、 R_6' はそれぞれ独立して水素原子、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-(6-10員環)$ アリール、及び $-(5-12員環)$ ヘテロアリールから選ばれ、

R_5 及び R_6 は互いに結合して $-N(R_5)(R_6)$ 、 $-N(R_5)-SO_2-R_6$ 又は $-N(R_5)-CO-R_6$ として(3-12員環)ヘテロ脂環を形成してもよい。
)で表される化合物、または製薬学的に許容されるその塩またはそれらの溶媒和物である。

[0031] 以下に、上記態様[1]の上記式(I)中の各基について具体的に説明す

る。

本発明の化合物に関する説明において、例えば「C₁－C₆」とは、構成炭素原子数が1から6であることを示し、特に断らない限り、直鎖、分枝鎖または環状の基を表し、環状の基で置換した直鎖もしくは分枝鎖の基、または直鎖もしくは分枝鎖の基で置換した環状の基を含む。

[0032] 「－(6-10員環)アリール」とは、単環式もしくは縮環式の(6-10員環)アリール基、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等、或いはインダニル、インデニル、テトラヒドロナフチル等の部分的に水素化された縮合アリール等が挙げられる。ここで部分的に水素化されたアリール基とは、部分的水素化された縮合環から任意の水素原子を除いてできる1価の基を意味し、縮合環の芳香族部分の水素原子あるいは水素化された部分の水素原子のどちらが除かれてもよい。例えば、テトラヒドロナフチルであれば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン(－1-イル、－2-イル、－3-イル、－4-イル、－5-イル、－6-イル、－7-イル、－8-イル)などが含まれる。

[0033] 「－(5-12員環)ヘテロアリール」としては、単環式もしくは縮環式のものがあるが、単環式のヘテロアリール基としては、環員数5～7のものが好ましく、特に環員数5～6のものがより好ましく、例えば、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、2H-1, 2, 3-チアジアジニル、4H-1, 2, 4-チアジアジニル、6H-1, 3, 4-チアジアジニル、1, 4-ジアゼピニル、1, 4-オキサゼピニル等が挙げられる。

[0034] また、縮環式のヘテロアリアル基としては、環員数8-10のものが好ましく、これには上記の5-7員のヘテロ環が単環のアリアル基（例えばベンゼン環等）もしくは単環のヘテロアリアル基と縮合して形成された縮合環から任意の水素原子を除いてできる1価の基などが含まれる。当該任意の水素原子は縮合したいずれの環から除かれてもよい。

[0035] 具体的には、インドリル（-7-イル）、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、（1H-）ベンズイミダゾリル、1H-インダゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、2, 1, 3-ベンゾチアジアジニル、クロメニル（2H-クロメニル）、イソクロメニル（1H-イソクロメニル）、4H-1, 4-ベンゾオキサジニル、4H-1, 4-ベンゾチアジニル、キノリル（-8-イル）、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ベンゾオキサゼピニル、ベンゾアゼピニル、ベンゾジアゼピニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアンスレニル、フェナンスリジニル、フェナンスロリニル、インドリジニル、チエノ〔3, 2-c〕ピリジル、チアゾロ〔5, 4-c〕ピリジル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニル、1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリミジニル等が挙げられる（括弧内の記載は好ましい態様を示している）。

[0036] また、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾオキサゾニル、ジヒドロベンゾチアゾリル、クロマニル、イソクロマニル、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4

ーベンゾチアジニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノキサリニル、1, 4-ベンゾジオキサニル、1, 3-ベンゾジオキサリル（-4-イル）、テトラヒドロベンゾオキサゼピニル、テトラヒドロベンゾアゼピニル、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [b]ピリジル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ（4, 3-a）ピラジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ（1, 5-a）ピラジニルなどの部分的に水素化された縮環式ヘテロアリール基等も挙げられる。ここで部分的に水素化された縮環式ヘテロアリール基等とは、環員数8-10のものが好ましく、これは5-7員のヘテロ環が単環のアリール基（例えばベンゼン環等）もしくは単環のヘテロアリール基と縮合して形成された縮合環が部分的に水素化された環から、任意の水素原子を除いてできる1価の基を意味し、アリール基、ヘテロ環部分の水素原子あるいは水素化された部分の水素原子のどちらが除かれてもよい。例えば、テトラヒドロキノリルであれば、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリルあるいは1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリルなどが含まれる。これらの基には、任意の水素原子を除く位置により、例えば、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリルであれば、-2-イル、-3-イル、-4-イル、-5-イル、-6-イル、-7-イル、-8-イルなどが例示され、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリルであれば、例えば、-1-イル、-2-イル、-3-イル、-4-イル、-5-イル、-6-イル、-7-イル、-8-イルなどが例示される。

- [0037] 「-(C₁-C₆)-アルキル」とは、C₁-C₆の直鎖、分枝鎖もしくは環状のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1, 2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブ

チル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1, 1, 2-トリメチルプロピル、1, 2, 2-トリメチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、2-シクロブチルエチル、2-メチルシクロプロピル等が挙げられる。

[0038] 「 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ 」とは、 C_1-C_6 の直鎖、分枝鎖もしくは環状のアルコキシル基を表す。例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、*tert*-ペンチルオキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、1, 2-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロプロピルメトキシ、1-シクロプロピルエトキシ、2-シクロプロピルエトキシ、シクロブチルメトキシ、2-シクロブチルエトキシ、シクロペンチルメトキシ、2-メチルシクロプロピルオキシ等が挙げられる。

[0039] 「 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ 」とは、上述した $-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ がS、SO又は SO_2 基に結合した基を表す。例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、*tert*-ペンチルチオ、ネオペンチルチオ、1-メチルブチルチオ、2-メチルブチルチオ、1, 2-ジメチルプロピルチオ、1-エチルプロピルチオ、ヘキシルチオ、イソヘキシルチオ、3, 3-ジメチルブチルチオ、シクロプロピルチオ、シクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ、シクロプロピルメチルチオ、1-シクロプロピルエチルチオ

、2-シクロプロピルエチルチオ、シクロブチルメチルチオ、2-シクロブチルエチルチオ、シクロペンチルメチルチオ、2-メチルシクロプロピルチオ、トリフルオロメタンスルホニル、トリフルオロエタンスルホニル等が挙げられる。

[0040] 「 $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 」とは、上述した「 $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 」がカルボニル基に結合した基を表す。例えばメチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、*sec*-ブチルカルボニル、*tert*-ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、イソペンチルカルボニル、*tert*-ペンチルカルボニル、ネオペンチルカルボニル、1-メチルブチルカルボニル、2-メチルブチルカルボニル、1, 2-ジメチルプロピルカルボニル、1-エチルプロピルカルボニル、ヘキシルカルボニル、イソヘキシルカルボニル、3, 3-ジメチルブチルカルボニル、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロプロピルメチルカルボニル、1-シクロプロピルエチルカルボニル、2-シクロプロピルエチルカルボニル、シクロブチルメチルカルボニル、2-シクロブチルエチルカルボニル、シクロペンチルメチルカルボニル、2-メチルシクロプロピルカルボニル等が挙げられる。

[0041] 「 $-\text{CO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 」とは、上述した「 $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 」がカルボニルオキシ基に結合した基を表す。例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル、*tert*-ペンチルオキシカルボニル、1-メチルブトキシカルボニル、2-メチルブトキシカルボニル、1, 2-ジメチルプロポキシカルボニル、1-エチルプロポキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、イソヘキシルオキシカルボニル、3, 3-ジメチルブトキシカルボニル、シクロプロピルオキシカルボニル

ル、シクロブチルオキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、シクロプロピルメトキシカルボニル、1-シクロプロピリエトキシカルボニル、2-シクロプロピリエトキシカルボニル、シクロブチルメトキシカルボニル、2-シクロブチリエトキシカルボニル、シクロペンチルメトキシカルボニル、2-メチルシクロプロピルオキシカルボニル等が挙げられる。

[0042] 「 $-N(R_5)(R_6)$ 」において、 R_5 及び R_6 はそれぞれ独立して水素原子、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-(6-10員環)$ アリール、及び $-(5-12員環)$ ヘテロアリールから選ばれ、

R_5 及び R_6 における $-(C_1-C_6)$ -アルキルは置換基群I、即ち「ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-(6-10員環)$ アリール、 $-(5-12員環)$ ヘテロアリール、 $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-N(R_5')(R_6')$ 、 $-CO_2-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-CO-N(R_5')(R_6')$ 、 $-SO_2-N(R_5')(R_6')$ 、又は $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)$ -アルキル」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

R_5' 、 R_6' はそれぞれ独立して水素原子、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-(6-10員環)$ アリール、及び $-(5-12員環)$ ヘテロアリールから選ばれ、

置換基群Iにおける当該 $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-CO_2-(C_1-C_6)$ -アルキル、及び $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)$ -アルキルにおける $-(C_1-C_6)$ -アルキルは、それぞれ更に置換基群J、即ち「ハロゲン、 $-OH$ 、又は $-CN$ 」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

[0043] R_5 及び R_6 における $-(6-10員環)$ アリール、 $-(5-12員環)$ ヘテロアリールは、それぞれ更に置換基群K、即ち「 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-N(R_5')(R_6')$ 、 $-CO_2-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-CO-N(R_5')(R_6')$ 、 $-SO_2-N(R_5')(R_6')$ 、及び $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)$ -アルキル」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

[0044] R_5' 、 R_6' はそれぞれ独立して水素原子、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-(6-10員環)$ アリール、及び $-(5-12員環)$ ヘテロアリールから選ばれ、

6-10員環)アリール、及び(5-12員環)ヘテロアリールから選ばれ、

R_5 及び R_6 は互いに結合して $-N(R_5)(R_6)$ 、 $-N(R_5)-SO_2-R_6$ 又は $-N(R_5)-CO-R_6$ として(3-12員環)ヘテロ脂環を形成してもよく、

具体的にはアミノ、「モノ/ジー(C_1-C_6)-アルキルアミノ」、「ハロゲン化モノ/ジー(C_1-C_6)-アルキルアミノ」、「ピロリジン-2-オン」、「プロパン-4-スルタム」等が挙げられる。

[0045] 「 $-CO-N(R_5)(R_6)$ 」とは、上述した $-N(R_5)(R_6)$ にカルボニル基が結合した基を表す。例えば、ジメチルアミノカルボニル基等が挙げられる。

[0046] 「 $-SO_2-N(R_5)(R_6)$ 」とは、上述した $N(R_5)(R_6)$ 基がスルホニル基に結合した基を表す。例えばジメチルアミノスルホニル基が挙げられる。

[0047] 「 $-N(R_5)-CO-R_6$ 」とは、アミノ基の水素原子が「 R_5 」および「 $-CO-R_6$ 」、例えば「 R_5 」として「水素原子」および「 $-CO-R_6$ 」として「 $-CO-(C_1-C_6)$ -アルキル」で置換されたアミノ基を意味する。具体的には、アセトアミド、プロピオンアミド、ブチルアミド、イソブチルアミド、バレルアミド、イソバレルアミド、ピバルアミド、ヘキサンアミド、ヘプタンアミド、シクロプロパンカルボキサミド、シクロブタンカルボキサミド、シクロペンタンカルボキサミド、シクロヘキサンカルボキサミド、4-メチルシクロヘキサンカルボキサミド等が挙げられる。

[0048] 「 $-N(R_5)-SO_2-R_6$ 」とは、アミノ基の水素原子が「 R_5 」および「 $-SO_2-R_6$ 」、例えば「 R_5 」として「水素原子」および「 $-SO_2-R_6$ 」として「 $-SO_2-(C_1-C_6)$ -アルキル」で置換されたアミノ基を意味する。具体的には、アセトスルホンアミド、プロピオンスルホンアミド、ブチルスルホンアミド、イソブチルスルホンアミド、バレルスルホンアミド、イソバレルスルホンアミド、ピバルスルホンアミド、ヘキサンスルホンアミド、ヘプタンスルホンアミド、シクロプロパンスルホンアミド、シクロブタンスルホンアミド、シクロペンタンスルホンアミド、シクロヘキサンスルホンアミド、4-メチルシクロヘキサンスルホンアミド等が挙げられる。

[0049] 「ハロゲン」の例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

[0050] 本明細書における「(3-12員環)非芳香族ヘテロ脂環基」とは、(3-12員環)非芳香族ヘテロ脂環、すなわち3～12員環の飽和または部分的に不飽和の単環もしくは縮合のヘテロ環、及び当該環にベンゼン環もしくは5～7員環状のヘテロアリール環が縮合した総員環数が12以内の環から任意の水素原子を除いてできる1価の基を表す。当該ヘテロ脂環には、炭素原子以外にN、O、Sから任意に選ばれる少なくとも1つのヘテロ原子（好ましくは1～4個）が含まれる。

本願明細書の「式(I I)の環A」として「(3-12員環)非芳香族ヘテロ脂環基」とは、飽和または部分的に不飽和の単環もしくは縮合の4-10員のヘテロ環から任意の水素原子を除いてできる1価の基であり、例えば、アジリジニル、アゼチジニル、オキシラニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキサゾリニル、チアゾリニル、チオモルホリニル、キヌクリジニル、オキセパニル、アゼピニル、ジアゼパニル、ジアゼピニル、ヘキサヒドロオキサゾロピラジニル、オクタヒドロピラジニル、3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタニル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタニル、1-オキサ-8-アザスピロ[4,5]デカニル、1,2,3,6-テトラヒドロピラジニル、1,2,3,4-テトラヒドロピラジニル、等が挙げられる。また、これらの基に加えて、当該基にベンゼン環もしくは5～7員環状のヘテロアリール環が縮合した総員環数が12以内の環状基として、例えば、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノキサリル、テトラヒドロイミダゾピリジニル、テトラヒドロトリアゾロピラジニル、イソクロマニル、クロマニル等が挙げられ、より具体的には、3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル、インドリン-2-オン-1-イル、イソインドリン-2-イル、3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル、5,6-ジヒ

ドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 7 (8 H) - イル、
5, 6 - ジヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 7 (8
H) - イル等が挙げられる。

[0051] 「-CO-(6-10員環)アリール」とは、前記アリール基にカルボニル基が結合した基を表す。例えば、ベンゾイル、ナフチルカルボニル等の(6-10員環)アリールカルボニルが挙げられる。

[0052] 「-CO-(5-12員環)ヘテロアリール」とは、前記ヘテロアリール基にカルボニル基が結合した基を表す。例えば、ピロリルカルボニル、フリルカルボニル、チエニルカルボニル、イミダゾリルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、オキサゾリルカルボニル、イソオキサゾリルカルボニル、チアゾリルカルボニル、イソチアゾリルカルボニル、1, 2, 3-トリアゾリルカルボニル、1, 2, 4-トリアゾリルカルボニル、1, 2, 3-オキサジアゾリルカルボニル、1, 2, 4-オキサジアゾリルカルボニル、1, 3, 4-オキサジアゾリルカルボニル、フラザニルカルボニル、1, 2, 3-チアジアゾリルカルボニル、1, 2, 4-チアジアゾリルカルボニル、1, 3, 4-チアジアゾリルカルボニル、テトラゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル、ピリダジニルカルボニル、ピリミジニルカルボニル、ピラジニルカルボニル、1, 2, 3-トリアジニルカルボニル、1, 2, 4-トリアジニルカルボニル、1, 3, 5-トリアジニルカルボニル、2 H-1, 2, 3-チアジアジニルカルボニル、4 H-1, 2, 4-チアジアジニルカルボニル、6 H-1, 3, 4-チアジアジニルカルボニル、1, 4-ジアゼピニルカルボニル、1, 4-オキサゼピニルカルボニル等の「単環式ヘテロアリール基」が結合したカルボニル基；

[0053] インドリルカルボニル、イソインドリルカルボニル、ベンゾフラニルカルボニル、イソベンゾフラニルカルボニル、ベンゾチエニルカルボニル、イソベンゾチエニルカルボニル、ベンゾオキサゾリルカルボニル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリルカルボニル、ベンゾチアゾリルカルボニル、1, 2-ベンゾイソチアゾリルカルボニル、(1 H-)ベンズイミダゾリルカルボニル

、1H-インダゾリルカルボニル、1H-ベンゾトリアゾリルカルボニル、2, 1, 3-ベンゾチアジニルカルボニル、クロメニルカルボニル、イソクロメニルカルボニル、4H-1, 4-ベンゾオキサジニルカルボニル、4H-1, 4-ベンゾチアジニルカルボニル、キノリルカルボニル、イソキノリルカルボニル、シンノリニルカルボニル、キナゾリニルカルボニル、キノキサリニルカルボニル、フタラジニルカルボニル、ベンゾオキサゼピニルカルボニル、ベンゾアゼピニルカルボニル、ベンゾジアゼピニルカルボニル、ナフチリジニルカルボニル、プリニルカルボニル、プテリジニルカルボニル、カルバゾリルカルボニル、カルボリニルカルボニル、アクリジニルカルボニル、フェノキサジニルカルボニル、フェノチアジニルカルボニル、フェナジニルカルボニル、フェノキサチイニルカルボニル、チアンスレニルカルボニル、フェナンスリジニルカルボニル、フェナンスロリニルカルボニル、インドリジニルカルボニル、チエノ [3, 2-c] ピリジルカルボニル、チアゾロ [5, 4-c] ピリジルカルボニル、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニルカルボニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジルカルボニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジルカルボニル、イミダゾ [1, 5-a] ピリジルカルボニル、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジニルカルボニル、イミダゾ [1, 5-a] ピリミジニルカルボニル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジルカルボニル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジニルカルボニル、1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジルカルボニル、1, 2, 4-トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジニルカルボニル、インドリニルカルボニル、ジヒドロベンゾオキサゾリルカルボニル、クロマニルカルボニル、テトラヒドロキノリルカルボニル、1, 4-ベンゾジオキサニルカルボニル、1, 3-ベンゾジオキサリルカルボニル等の一部水素化されていてもよい「縮環式ヘテロアリール基」が結合したカルボニル基等が挙げられる。

[0054] 「 $-S(O)_{0-2}-(6-10\text{員環})\text{アリール}$ 」とは、上述した(6-10員環)アリールがS、SO又はSO₂基に結合した基を表す。例えばベンゼンスルホニル基等が挙げられる。

「 $-S(O)_{0-2}-(5-12\text{員環})$ ヘテロアリール」とは、上述した(5-12員環)ヘテロアリールがS、SO又はSO₂基に結合した基を表す。例えばピリジンスルホニル基等が挙げられる。

[0055] 「 $-N(R_5)-CO-N(R_5)(R_6)$ 」とは、Nに結合したR₅はそれぞれ独立しており、上述したN(R₅)(R₆)基がカルボニル基を介して $-N(R_5)(R_6)$ に結合した基を表す。例えばジメチルアミノカルボニルアミノ基等が挙げられる。

[0056] 「 $-N(R_5)-SO_2-N(R_5)(R_6)$ 」とは、Nに結合したR₅はそれぞれ独立しており、上述したN(R₅)(R₆)基がスルホニル基を介して $-N(R_5)$ に結合した基を表す。例えばジメチルアミノスルホニルアミノ基等が挙げられる。

[0057] 「 $-O-(6-10\text{員環})$ アリール」とは、前記「アリール基」が酸素原子に置換した基であり、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ、2-アンスリルオキシ、フェナンスリルオキシ、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン(8-イルオキシ)等が挙げられる。

[0058] 「 $-O-(5-12\text{員環})$ ヘテロアリール」とは、前記「ヘテロアリール基」が酸素原子に置換した基であり、例えば、ピロリルオキシ、フリルオキシ、チエニルオキシ、イミダゾリルオキシ、ピラゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、イソオキサゾリルオキシ、チアゾリルオキシ、イソチアゾリルオキシ、ピリジルオキシ、ピリダジニルオキシ、ピリミジニルオキシ、ピラジニルオキシ、インドリルオキシ、キノリルオキシ、イソキノリルオキシ、インドリニルオキシ、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリルオキシ、1, 3-ベンゾジオキサリルオキシ等が挙げられる。

[0059] [1-2-1] 上記態様[1]の化合物に用いられる上記式(I)において、Z₁はCH又はNを表す。

[1-2-2] 上記態様[1]の化合物に用いられる上記式(I)において、Z₂はCH又はNを表し、好ましくはNを表す。

[1-2-3] 上記態様[1]の化合物に用いられる上記式(I)において

、 Z_3 はCH又はNを表し、好ましくはNを表す。

[0060] [1-3-1] 上記態様 [1] の化合物に用いられる上記式 (I) において、 m は0-4の整数を表し、好ましくは1-3の整数を表す。

[1-3-2] 上記態様 [1] の化合物に用いられる上記式 (I) において、 q は0-3の整数を表し、好ましくは0を表す。

[0061] [1-4] 上記態様 [1] の化合物に用いられる上記式 (I) の化合物において、 R_1 は水素原子、及び $-(C_1-C_6)-$ アルキルから選ばれ、好ましくは水素原子またはメチルを表す。

[0062] [1-5] 上記態様 [1] の化合物に用いられる上記式 (I) の化合物において、 R_2 は各々独立に水素原子、及び $-(C_1-C_6)-$ アルキルから選ばれ、 R_2 は互いに結合して3-6員炭素環を形成してもよく、当該3-6員炭素環は置換基群Uから任意に選ばれる基で1ないし2個置換されていてもよく、

置換基群Uは以下の基、すなわち

- 1) $-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 2) $-OH$
- 3) $-O-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 4) $=O$ (オキソ)
- 5) $-CO_2-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 6) $-CO_2H$ 、
- 7) $-N(R_5)(R_6)$ 、
- 8) $-CO-N(R_5)(R_6)$ 、
- 9) $-N(R_5)-CO-R_6$ 、
- 10) $-N(R_5)-SO_2-R_6$ 、
- 11) $-(6-10員環)アリール$ 、
- 12) $-(5-12員環)ヘテロアリール$ 、及び
- 13) ハロゲン

からなる。

[1-5-1] 上記態様 [1] の化合物に用いられる上記式 (I) の化合物

において、 R_2 は好ましくは各々独立に水素原子、又は $-(C_1-C_6)-$ アルキルから選ばれ、 R_2 は互いに結合して3-6員炭素環を形成してもよく、 R_2 は好ましくは水素原子を表す。

[0063] [1-6] 上記態様 [1] の化合物に用いられる上記式 (I) の化合物において、

R_3 は以下の基、すなわち、

- 1) $-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 2) $-O-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 3) $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 4) $-CN$ 、
- 5) $-N(R_5)(R_6)$ 、
- 6) ハロゲン、
- 7) $-CO-N(R_5)(R_6)$ 、及び
- 8) $-SO_2-N(R_5)(R_6)$ 、

から任意に選ばれる基を表し、

R_3 における1) $-(C_1-C_6)-$ アルキル、2) $-O-(C_1-C_6)-$ アルキル、及び3) $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)-$ アルキルにおける当該 $-(C_1-C_6)-$ アルキルはハロゲンで1ないし4個置換されていてもよく、

R_3 は好ましくは以下の基、すなわち、

- 2) $-O-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 5) $-N(R_5)(R_6)$ 、

から任意に選ばれる基を表す。

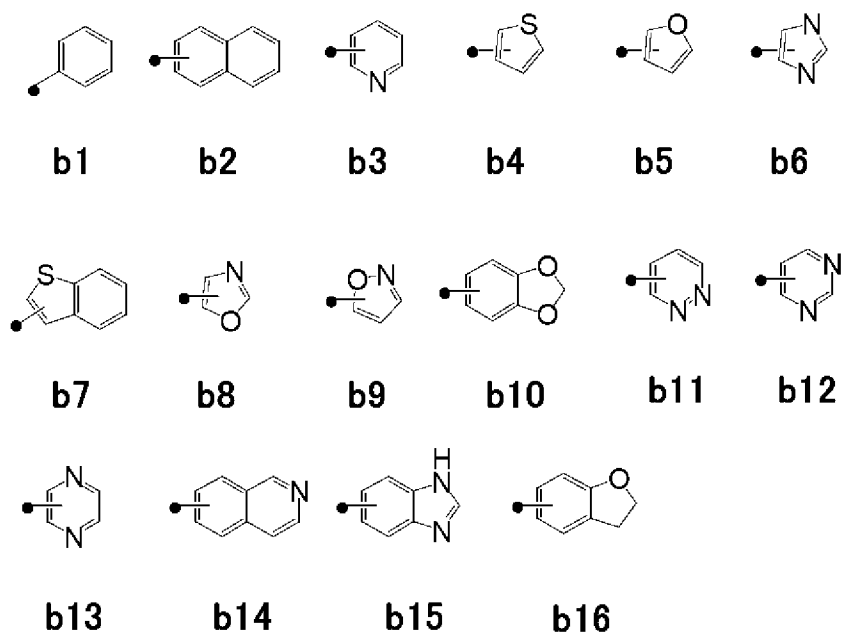
[0064] [1-7-1] 上記態様 [1] の化合物に用いられる上記式 (I) の化合物において、 A_r は置換基群Tから任意に選ばれる基で1ないし4個(好ましくは1~2個)置換されていてもよい(6-10員環)アリール又は(5-12員環)ヘテロアリールを表し、好ましくは置換基群Tから任意に選ばれる基で1ないし4個(好ましくは1~2個)置換されていてもよい(6-10員環)アリールを表し、更に好ましくは置換基群Tから任意に選ばれる基で1ないし2個置換されて

いてもよいフェニル基を表す。

[0065] [1-7-2] 上記態様 [1] の化合物に用いられる上記式 (I) の化合物において、 A_r とは、置換基群 T から任意に選ばれる基で 1 ないし 4 個 (好ましくは 1~2 個) 置換されていてよい (6-10 員環) アリール又は (5-12 員環) ヘテロアリールを表し、 A_r 環状基の部分としてより具体的には、以下の群 b、即ち式 (b1) ~ (b16) が挙げられ、

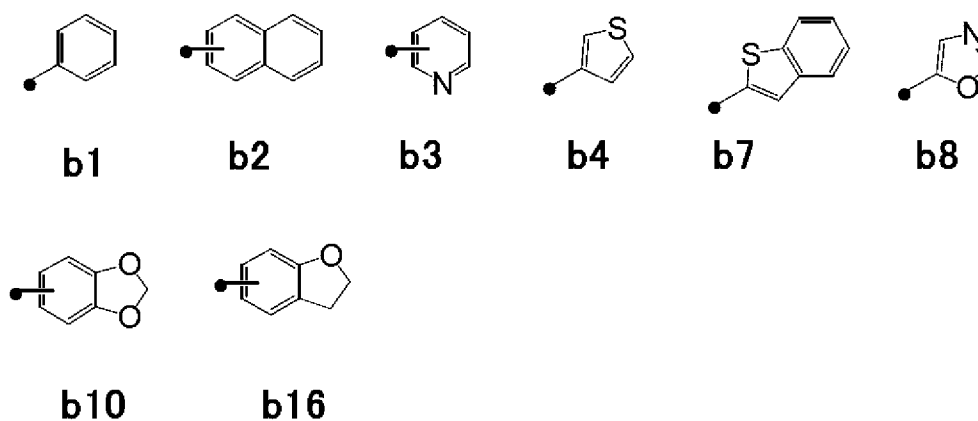
[0066] 群 b

[化4]



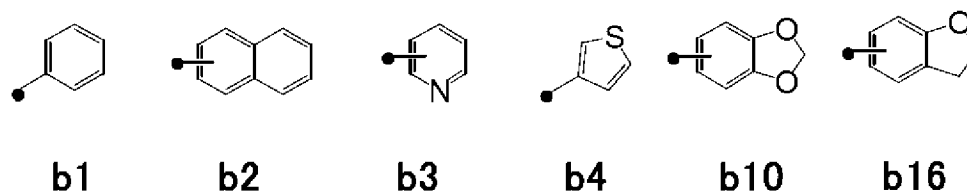
[0067] 更に好ましくは、以下の b-1 群、即ち
群 b-1

[化5]



が挙げられ、最も好ましくは

[化6]



が挙げられる。

[0068] [1-8] 上記態様 [1] の化合物に用いられる上記式 (I) の化合物において、置換基群 T は以下の基、すなわち

- 1) $-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 2) $-OH$
- 3) $-O-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 4) $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 5) $-CHO$ 、
- 6) $-CO-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 7) $-CO_2-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 8) $-CO_2H$ 、

- 9) $-N(R_5)(R_6)$ 、
- 10) $-CO-N(R_5)(R_6)$ 、
- 11) $-SO_2-N(R_5)(R_6)$ 、
- 12) $-N(R_5)-CO-R_6$ 、
- 13) $-N(R_5)-SO_2-R_6$ 、
- 14) $-CN$ 、
- 15) $-(6-10\text{員環})\text{アリール}$ 、
- 16) $-(5-12\text{員環})\text{ヘテロアリール}$ 、
- 17) ハロゲン、及び
- 18) $-NO_2$

からなり、

好ましくは

- 1) $-(C_1-C_6)\text{-アルキル}$ 、
- 2) $-OH$
- 3) $-O-(C_1-C_6)\text{-アルキル}$ 、
- 4) $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)\text{-アルキル}$ 、
- 14) $-CN$ 、
- 15) $-(6-10\text{員環})\text{アリール}$ 、
- 16) $-(5-12\text{員環})\text{ヘテロアリール}$ 、及び
- 17) ハロゲン、

からなり、

[0069] 置換基群 T における 1) $-(C_1-C_6)\text{-アルキル}$ 、3) $-O-(C_1-C_6)\text{-アルキル}$ 、4) $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)\text{-アルキル}$ 、6) $-CO-(C_1-C_6)\text{-アルキル}$ 、7) $-CO_2-(C_1-C_6)\text{-アルキル}$ における $-(C_1-C_6)\text{-アルキル}$ は、それぞれ置換基群 A、即ち「ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-(6-10\text{員環})\text{アリール}$ 、 $-(5-12\text{員環})\text{ヘテロアリール}$ 、 $-O-(C_1-C_6)\text{-アルキル}$ 、 $-N(R_5)(R_6)$ 、 $-CO_2-(C_1-C_6)\text{-アルキル}$ 、 $-CO-N(R_5)(R_6)$ 、 $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)\text{-アルキル}$ 、 $-N(R_5)-CO-R_6$ 、及び $-N($

$R_5) - SO_2 - R_6$ 」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

[0070] 置換基群Tにおける15) -(6-10員環)アリール、及び16) -(5-12員環)ヘテロアリールは、それぞれ置換基群B、即ち「 $-(C_1 - C_6) -$ アルキル、 $-N(R_5)(R_6)$ 、 $-CO - N(R_5)(R_6)$ 、 $-SO_2 - N(R_5)(R_6)$ 、 $-N(R_5) - CO - R_6$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、-(5-12員環)ヘテロアリール及び $-O - (C_1 - C_6) -$ アルキル」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

[0071] 置換基群Bにおける当該 $-(C_1 - C_6) -$ アルキル、及び $-O - (C_1 - C_6) -$ アルキルは、それぞれ更に置換基群C、即ち「ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、及び $-O - (C_1 - C_6) -$ アルキル」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよい。

[1-8-1] 上記態様[1]の化合物に用いられる上記式(I)の化合物において、置換基群Tは好ましくは以下の基、すなわち

- 1) $-(C_1 - C_6) -$ アルキル、
- 2) $-OH$
- 3) $-O - (C_1 - C_6) -$ アルキル、
- 4) $-S(O)_{0-2} - (C_1 - C_6) -$ アルキル、
- 14) $-CN$ 、
- 15) -(6-10員環)アリール、
- 16) -(5-12員環)ヘテロアリール、及び
- 17) ハロゲン、

からなり、

置換基群Tにおける1) $-(C_1 - C_6) -$ アルキル、3) $-O - (C_1 - C_6) -$ アルキル、4) $-S(O)_{0-2} - (C_1 - C_6) -$ アルキルにおける $-(C_1 - C_6) -$ アルキルは、それぞれハロゲンで1ないし3個置換されていてもよく、

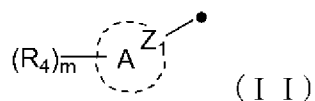
[0072] 置換基群Tにおける15) -(6-10員環)アリール、及び16) -(5-12員環)ヘテロアリールは、それぞれハロゲン、又は-(5-12員環)ヘテロアリールで1な

いし3個置換されていてもよい。

[0073] [1-8-2] 上記態様[1]の化合物に用いられる上記式(I)の化合物において、置換基群Tとしてより好ましくは「 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-OCH_2$ フェニル、 $-OCHF_2$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-SMe$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OMe$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、又は2-ピリジル」である。

[0074] [1-9-1] 上記態様[1]化合物に用いられる上記式(I)の化合物において、下記式(II)

[化7]

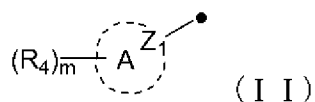


で表わされるA環の部分は、3-12員単環又は縮環の非芳香族ヘテロ脂環基であり、好ましくはA環は単環又は縮環の4-10員の非芳香族ヘテロ環基であり、更に好ましくは飽和の4-7員の非芳香族ヘテロ環基である。

[0075] [1-9-2]

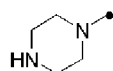
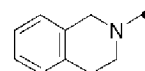
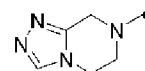
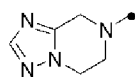
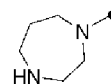
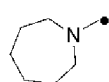
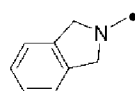
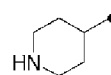
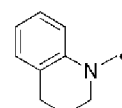
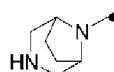
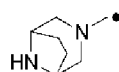
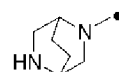
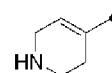
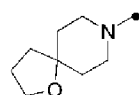
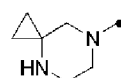
上記態様[1]化合物に用いられる上記式(I)の化合物において、下記式(II)

[化8]



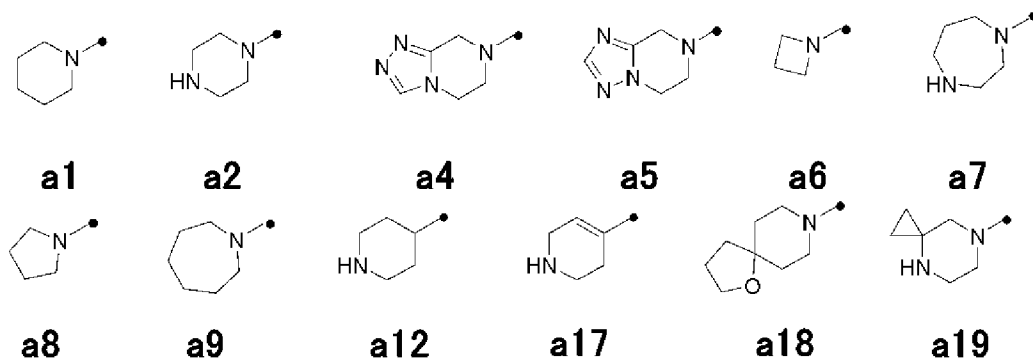
で表わされる基は、好ましくは、下記式(III)

[化11]

**a1****a2****a3****a4****a5****a6****a7****a8****a9****a10****a12****a13****a14****a15****a16****a17****a18****a19**

[0077] 更に好ましくは、以下の群 a-1、即ち
群 a-1

[化12]



が挙げられる。

[0078] [1-10-1]

上記態様[1]化合物に用いられる上記式(I)の化合物において、 R_4 は以下の基、すなわち

- 1) $-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 2) $-OH$
- 3) $-O-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 4) $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 5) $-CHO$ 、
- 6) $-CO-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 7) $-CO-(6-10員環)$ アリール、
- 8) $-CO-(5-12員環)$ ヘテロアリール、
- 9) $-S(O)_{0-2}-(6-10員環)$ アリール、
- 10) $-S(O)_{0-2}-(5-12員環)$ ヘテロアリール、
- 11) $-CO_2-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 12) $-CO_2H$ 、
- 13) $-N(R_5)(R_6)$ 、
- 14) $-N(R_5)-CO-R_6$ 、
- 15) $-N(R_5)-SO_2-R_6$ 、

- 16) $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、
- 17) $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、
- 18) $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、
- 19) $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、
- 20) $-\text{CN}$ 、
- 21) $-(6\text{-}10\text{員環})\text{アリール}$ 、
- 22) $-(5\text{-}12\text{員環})\text{ヘテロアリール}$ 、
- 23) ハロゲン、
- 24) $=\text{O}$ (オキソ)
- 25) $-\text{O}-(6\text{-}10\text{員環})\text{アリール}$ 、
- 26) $-\text{O}-(5\text{-}12\text{員環})\text{ヘテロアリール}$ 、及び
- 27) $-\text{NO}_2$ 、

から任意に選ばれる基を表し、又は2つの R_4 、即ち1) $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 及び3) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ から選ばれる2つの R_4 が互いに結合して、A環と共に3ないし6員環のスピロ環を形成してもよく、

[0079] R_4 における1) $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 、3) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 、4) $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 、6) $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 、及び11) $-\text{CO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ における $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ は、それぞれ置換基群D、即ち「ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(6\text{-}10\text{員環})\text{アリール}$ 、 $-(5\text{-}12\text{員環})\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、 $-\text{CO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{CO}-\text{R}_6$ 、 $=\text{O}$ (オキソ)、及び $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{SO}_2-\text{R}_6$ 」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

[0080] 当該置換基群Dにおける $-(6\text{-}10\text{員環})\text{アリール}$ 又は $-(5\text{-}12\text{員環})\text{ヘテロアリール}$ は、それぞれ更に置換基群E、即ち「 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、 $-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、 $-\text{CO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_5)($

R_6)、 $-\text{SO}_2-\text{N}(R_5)(R_6)$ 、 $=\text{O}$ (オキソ)、及び $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ 」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

置換基群Eにおける $-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ 、 $-\text{CO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ 、及び $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ における $-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ は、それぞれ更に置換基群F、即ち「ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、及び $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ 」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

[0081] R_4 における7) $-\text{CO}-(6-10\text{員環})$ アリール、8) $-\text{CO}-(5-12\text{員環})$ ヘテロアリール、9) $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(6-10\text{員環})$ アリール、10) $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(5-12\text{員環})$ ヘテロアリール、21) $-(6-10\text{員環})$ アリール、22) $-(5-12\text{員環})$ ヘテロアリール、25) $-\text{O}-(6-10\text{員環})$ アリール、及び26) $-\text{O}-(5-12\text{員環})$ ヘテロアリール、における(6-10員環)アリール又は(5-12員環)ヘテロアリールは、それぞれ置換基群G、即ち「 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(R_5)(R_6)$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(R_5)(R_6)$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}(R_5)(R_6)$ 、 $-\text{N}(R_5)-\text{CO}-R_6$ 、 $-\text{N}(R_5)-\text{SO}_2-R_6$ 、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ 及び $=\text{O}$ (オキソ)」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

[0082] 置換基群Gにおける当該 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ 、及び $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ はそれぞれ更に置換基群H、即ち「 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(R_5)(R_6)$ 、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(R_5)(R_6)$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}(R_5)(R_6)$ 、 $-\text{N}(R_5)-\text{CO}-R_6$ 、 $=\text{O}$ (オキソ)、及び $-\text{N}(R_5)-\text{SO}_2-R_6$ 」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

R_4 における15) $-\text{N}(R_5)-\text{SO}_2-R_6$ 、の R_5 及び R_6 は互いに結合して $-\text{N}(R_5)-\text{SO}_2-R_6$ として4-6員環のスルタム環を形成していてもよい。

[0083] [1-10-2]

上記態様〔1〕化合物に用いられる上記式（I）の化合物において、 R_4 は好ましくは、

- 1) $-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 2) $-OH$ 、
- 3) $-O-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 4) $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 6) $-CO-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 9) $-S(O)_2$ (6-10員環) アリール、
- 11) $-CO_2-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 14) $-N(R_5)-CO-R_6$ 、
- 15) $-N(R_5)-SO_2-R_6$ 、
- 19) $-N(R_5)-SO_2-N(R_5)(R_6)$ 、
- 20) $-CN$ 、
- 21) $-(6-10員環)$ アリール、
- 22) $-(5-12員環)$ ヘテロアリール、
- 23) ハロゲン、
- 24) $=O$ (オキソ)、及び
- 25) $-O-(6-10員環)$ アリール、

から任意に選ばれる基を表し、又は2つの R_4 、即ち1) $-(C_1-C_6)-$ アルキル及び3) $-O-(C_1-C_6)-$ アルキルから選ばれる2つの R_4 が互いに結合して、A環と共に3ないし6員環のスピロ環を形成してもよく、

[0084] R_4 における1) $-(C_1-C_6)-$ アルキル、3) $-O-(C_1-C_6)-$ アルキル、4) $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)-$ アルキル、6) $-CO-(C_1-C_6)-$ アルキル、11) $-CO_2-(C_1-C_6)-$ アルキルにおける $-(C_1-C_6)-$ アルキルは、それぞれ置換基群D、即ち「ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-(6-10員環)$ アリール、 $-(5-12員環)$ ヘテロアリール、 $-O-(C_1-C_6)-$ アルキル、 $-N(R_5)(R_6)$ 、 $-CO_2-(C_1-C_6)-$ アルキル、 $-CO-N(R_5)(R_6)$ 、 $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)-$ アルキル、 $-N(R_5)-CO-R_6$ 、 $=O$ (オキソ)

、及び $-N(R_5)-SO_2-R_6$ 」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

[0085] 当該置換基群Dにおける $-(6-10員環)$ アリール又は $-(5-12員環)$ ヘテロアリールは、それぞれ更に置換基群E、即ち「 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-SO_2-N(R_5)(R_6)$ 、 $-N(R_5)(R_6)$ 、 $-CO_2-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-CO-N(R_5)(R_6)$ 、 $-SO_2-N(R_5)(R_6)$ 、 $=O$ （オキソ）、及び $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)$ -アルキル」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

置換基群Eにおける $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-CO_2-(C_1-C_6)$ -アルキル、及び $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)$ -アルキルにおける $-(C_1-C_6)$ -アルキルは、それぞれ更に置換基群F、即ち「ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、及び $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

[0086] R_4 における9) $-S(O)_{0-2}-(6-10員環)$ アリール、21) $-(6-10員環)$ アリール、22) $-(5-12員環)$ ヘテロアリール、及び25) $-O-(6-10員環)$ アリールにおける $(6-10員環)$ アリール又は $(5-12員環)$ ヘテロアリールは、それぞれ置換基群G、即ち「 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-N(R_5)(R_6)$ 、 $-CO-N(R_5)(R_6)$ 、 $-SO_2-N(R_5)(R_6)$ 、 $-N(R_5)-CO-R_6$ 、 $-N(R_5)-SO_2-R_6$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル及び $=O$ （オキソ）」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

[0087] 置換基群Gにおける当該 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、及び $-O-(C_1-C_6)$ -アルキルはそれぞれ更に置換基群H、即ち「 $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-N(R_5)(R_6)$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-CO-N(R_5)(R_6)$ 、 $-SO_2-N(R_5)(R_6)$ 、 $-N(R_5)-CO-R_6$ 、 $=O$ （オキソ）、及び $-N(R_5)-SO_2-R_6$ 」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよい。

[0088] [1-10-3]

上記態様 [1] 化合物に用いられる上記式 (I) の化合物において、 R_4 は、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル基、 $-OH$ 基、 $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル基、 $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)$ -アルキル基、 $-CO-(C_1-C_6)$ -アルキル基、 $-SO_2$ (6-10員環) アリール基、 $-CO_2-(C_1-C_6)$ -アルキル基、 $-N(R_5)-CO-R_6$ 基、 $-N(R_5)-SO_2-R_6$ 基、 $-CN$ 基、 $-CO-N(R_5)(R_6)$ 基、 $-SO_2-N(R_5)(R_6)$ 基、 $-N(R_5)(R_6)$ 基、 $-N(R_5)-CO-N(R_5)(R_6)$ 基、 $-N(R_5)-SO_2-N(R_5)(R_6)$ 基、 $-(6-10$ 員環) アリール基、 $-(5-12$ 員環) ヘテロアリール基、ハロゲン基、オキソ基、及び $-O-(6-10$ 員環) アリール基が挙げられ、

[0089] R_4 における $-(C_1-C_6)$ -アルキル基は置換基群 L、即ち「 $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-N(R_5)(R_6)$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-CO-N(R_5)(R_6)$ 、 $-SO_2-N(R_5)(R_6)$ 、 $-N(R_5)-CO-R_6$ 、 $=O$ (オキソ)、及び $-N(R_5)-SO_2-R_6$ 」から任意に選ばれる基で 1 ないし 4 個置換されていてもよく、

R_4 における (6-10員環) アリール又は (5-12員環) ヘテロアリールは置換基群 G、即ち「 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-N(R_5)(R_6)$ 、 $-CO-N(R_5)(R_6)$ 、 $-SO_2-N(R_5)(R_6)$ 、 $-N(R_5)-CO-R_6$ 、 $-N(R_5)-SO_2-R_6$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル、及び $=O$ (オキソ)」から任意に選ばれる基で 1 ないし 4 個置換されていてもよく、

R_5 、 R_6 はそれぞれ独立して水素原子、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-(6-10$ 員環) アリール、及び $-(5-12$ 員環) ヘテロアリールから選ばれる。

[0090] [1-10-4]

上記態様 [1] 化合物に用いられる上記式 (I) の化合物において、 R_4 は、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-OH$ 基、 $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-CO-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-SO_2-(6-10$ 員環) アリール、 $-CO_2-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-N(R_5)-CO-R_6$ 、 $-N(R_5)-SO_2-R_6$ 、 $-CN$ 、 $-CO-N(R_5)(R_6)$ 、 $-SO_2-N$

$(R_5)(R_6)$ 、 $-N(R_5)(R_6)$ 、 $-N(R_5)-CO-N(R_5)(R_6)$ 、 $-N(R_5)-SO_2-N(R_5)(R_6)$ 、 $-(6-10員環)アリール$ 、 $-(5-12員環)ヘテロアリール$ 、ハロゲン、オキソ、 $-SO_2-(6-10員環)アリール$ 又は $-O-(6-10員環)アリール$ から選ばれ、

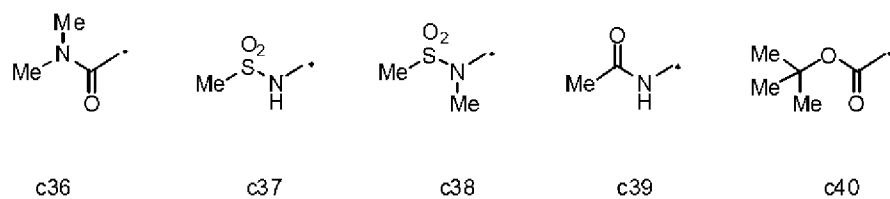
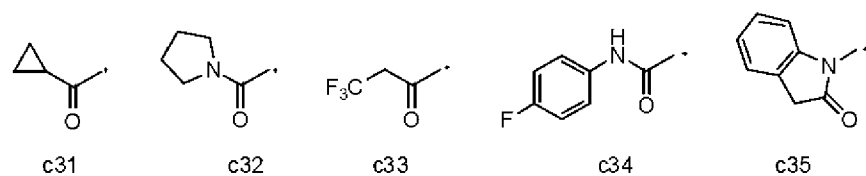
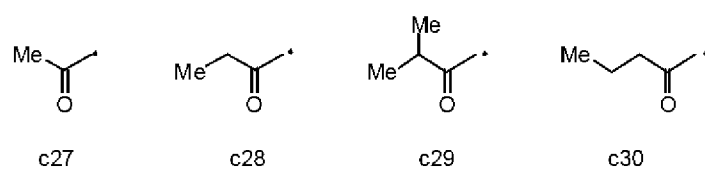
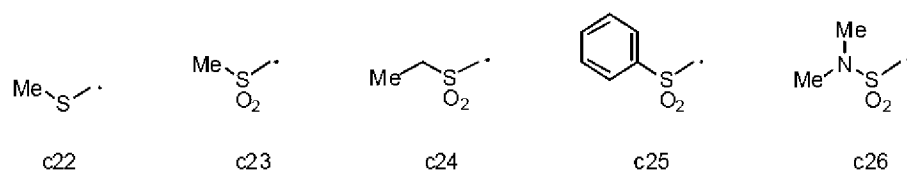
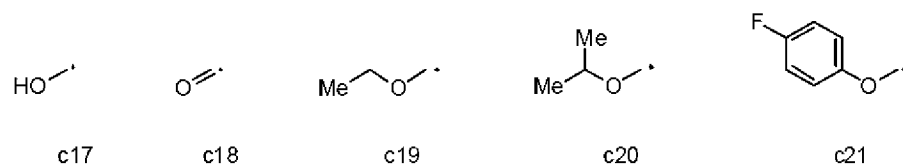
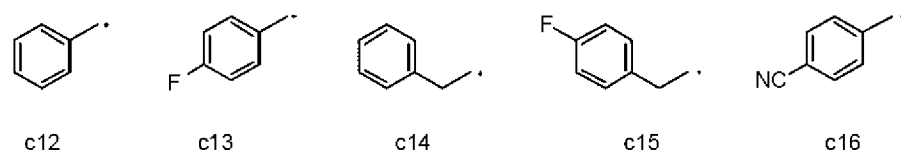
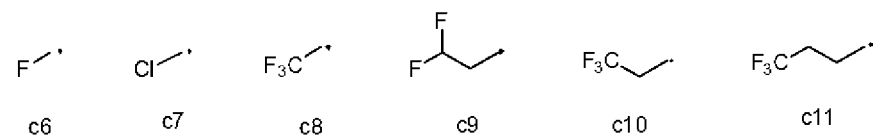
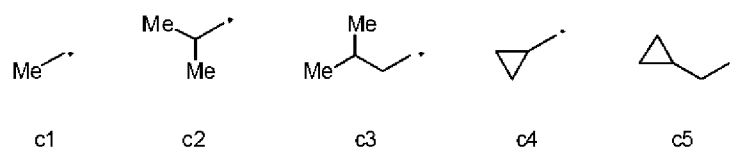
R_4 における $-(C_1-C_6)-$ アルキル基は、ハロゲン、 $-O-(C_1-C_6)-$ アルキル、 $-(6-10員環)アリール$ 、及び $=O$ （オキソ）から任意に選ばれる基で1ないし3個置換されていてもよく、

R_4 における $(6-10員環)アリール$ 、 $(5-12員環)ヘテロアリール$ 、 $-O-(6-10員環)アリール$ はハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ で1-3個置換されていてもよく、 R_4 における R_5 及び R_6 は各々独立に水素原子、 $-(6-10員環)アリール$ 、又は $-(C_1-C_6)-$ アルキルを表し、又は R_4 における $-N(R_5)-SO_2-R_6$ 、の R_5 及び R_6 は互いに結合して $-N(R_5)-SO_2-R_6$ として4-6員環のスルタム環を形成していてもよく、

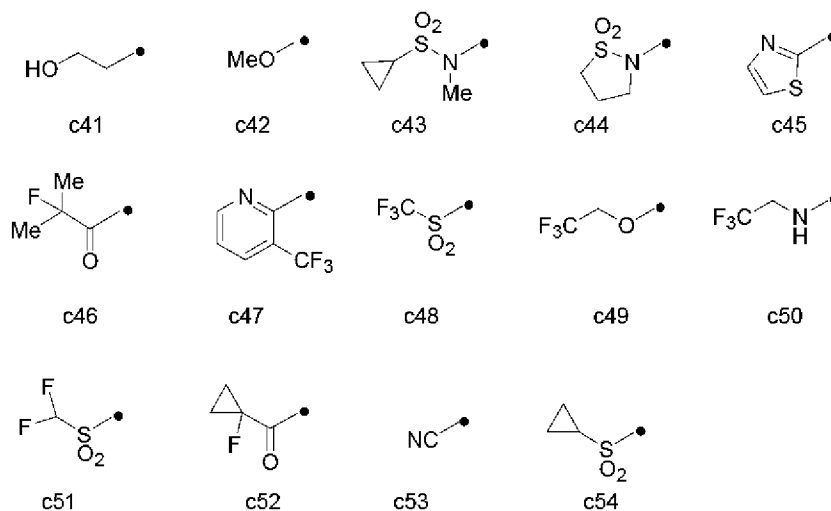
より具体的には R_4 は以下の群c、即ち式(c1)~(c54)が挙げられる。

群c

[化13-1]



[化13-2]



[0091] [1-11] 以上の各態様における置換基群T、置換基群U、 R_3 、 R_4 、置換基群A、置換基群B、置換基群D、置換基群E、置換基群G、置換基群H、における R_5 及び R_6 はそれぞれ独立して水素原子、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-(6-10員環)$ アリール、及び $-(5-12員環)$ ヘテロアリールから選ばれ、

[0092] R_5 及び R_6 における $-(C_1-C_6)$ -アルキルは置換基群I、即ち「ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-(6-10員環)$ アリール、 $-(5-12員環)$ ヘテロアリール、 $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-N(R_5')(R_6')$ 、 $-CO_2-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-CO-N(R_5')(R_6')$ 、 $-SO_2-N(R_5')(R_6')$ 、又は $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)$ -アルキル」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

R_5' 、 R_6' はそれぞれ独立して水素原子、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-(6-10員環)$ アリール、及び $-(5-12員環)$ ヘテロアリールから選ばれ、

置換基群Iにおける当該 $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-CO_2-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)$ -アルキルにおける $-(C_1-C_6)$ -アルキルは、更に置換基群J、即ち「ハロゲン、 $-OH$ 、及び $-CN$ 」か

ら任意に選ばれる基で 1 ないし 4 個置換されていてもよく、

[0093] R_5 及び R_6 における $-(6-10\text{員環})$ アリール、 $-(5-12\text{員環})$ ヘテロアリールは更に置換基群 K、即ち「 $-(C_1-C_6)$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-N(R_5')(R_6')$ 、 $-CO_2-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-CO-N(R_5')(R_6')$ 、 $-SO_2-N(R_5')(R_6')$ 」、又は「 $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)$ アルキル」から任意に選ばれる基で 1 ないし 4 個置換されていてもよく、

R_5' 、 R_6' はそれぞれ独立して水素原子、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(6-10\text{員環})$ アリール、及び $-(5-12\text{員環})$ ヘテロアリールから選ばれ、

R_5 及び R_6 は互いに結合して $-N(R_5)(R_6)$ 、 $-N(R_5)-SO_2-R_6$ 又は $-N(R_5)-CO-R_6$ として $(3-12\text{員環})$ ヘテロ脂環を形成してもよい。

[1-11-1]

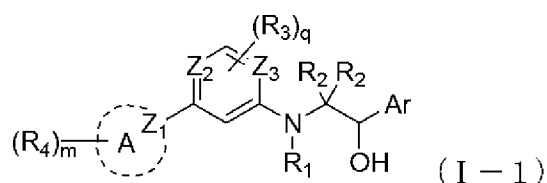
以上の各態様における置換基群 T、置換基群 U、 R_3 、 R_4 、置換基群 A、置換基群 B、置換基群 D、置換基群 E、置換基群 G、置換基群 H、における R_5 及び R_6 は、好ましくは $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-SO_2-(C_1-C_6)$ アルキルから選ばれ、当該 $-(C_1-C_6)$ アルキル又は $-SO_2-(C_1-C_6)$ アルキルにおける $-(C_1-C_6)$ アルキルは、ハロゲンで 1 ないし 3 個置換されていてもよく、

又は R_5 及び R_6 は互いに結合して $-N(R_5)-SO_2-R_6$ として $(3-12\text{員環})$ ヘテロ脂環を形成してもよい。

[1-11-2]

下記式 (I-1)

[化14]



(式中、

Z_1 及び Z_2 は、各々独立に窒素原子又は C H を表し、 Z_1 が C H の場合には当該水素原子は R_4 で置換されていてもよく、 Z_3 は窒素原子を表し、

m は 1-3 の整数を表し、

q は 0-1 の整数を表し、

A_r は置換基群 T から任意に選ばれる基で 1 ないし 2 個置換されていてもよい (6-10 員環) アリール若しくは (5-12 員環) ヘテロアリールを表し、

式 (I I)

[化15]



で表わされる A 環の部分は、(3-12 員環) 非芳香族ヘテロ脂環基であり、

R_1 は水素原子、及び $-(C_1-C_6)-$ アルキルから選ばれ、

R_2 は各々独立に水素原子、及び $-(C_1-C_6)-$ アルキルから選ばれ、

R_2 は互いに結合して 3-6 員炭素環を形成してもよく、

R_3 は以下の基、すなわち、

2) $-O-(C_1-C_6)-$ アルキル、

5) $-N(R_5)(R_6)$ 、

から任意に選ばれる基を表し、

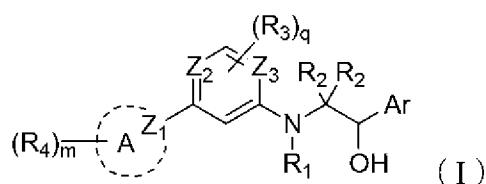
R_3 における R_5 及び R_6 は、水素原子又は $-(C_1-C_6)-$ アルキルを表し、 A_r における置換基群 T は「 $-(C_1-C_6)-$ アルキル、 $-OCH_2$ フェニル、 $-OCHF_2$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-SMe$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OMe$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、又は 2-ピリジル」から任意に選ばれる基を表し、

R_4 は、 $-(C_1-C_6)-$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6)-$ アルキル、 $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)-$ アルキル、 $-CO-(C_1-C_6)-$ アルキル、 $-$

SO_2 -(6-10員環)アリール、 $-\text{CO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -アルキル、 $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{CO}-\text{R}_6$ 、 $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{SO}_2-\text{R}_6$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、 $-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、 $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、 $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、 $-(6-10\text{員環})$ アリール、 $-(5-12\text{員環})$ ヘテロアリール、ハロゲノ、オキソ、 $-\text{SO}_2-(6-10\text{員環})$ アリール又は $-\text{O}-(6-10\text{員環})$ アリールから選ばれ、 R_4 における $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -アルキル基は、ハロゲン、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -アルキル、 $-(6-10\text{員環})$ アリール、及び $=\text{O}$ (オキソ) から任意に選ばれる基で1ないし3個置換されていてもよく、 R_4 における(6-10員環)アリール、(5-12員環)ヘテロアリール、 $-\text{O}-(6-10\text{員環})$ アリールはハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ で1-3個置換されていてもよく、 R_4 における R_5 及び R_6 は各々独立に水素原子、 $-(6-10\text{員環})$ アリール、又は $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -アルキルを表し、又は R_4 における $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{SO}_2-\text{R}_6$ 、の R_5 及び R_6 は互いに結合して $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{SO}_2-\text{R}_6$ として4-6員環のスルタム環を形成していてもよい。)で表される化合物、または製薬学的に許容されるその塩またはそれらの溶媒和物。

[1-12-1] 上記態様[1]の化合物に用いられる上記式(I)の化合物において、上記の群a、群b、群cに挙げられる各基を適宜組み合わせられて得られる化合物は、適宜製造することが可能であり、下記式(I)

[化16]



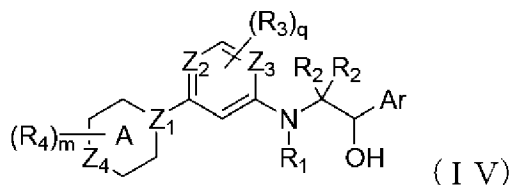
(式中、 Z_2 、 Z_3 、 m 、 q 、 R_1 、 R_2 、 R_3 はそれぞれ前記態様[1-2-2]、[1-2-3]、[1-3-1]、[1-3-2]、[1-4]、[1-5]、[1-6]に記載されたのと同様の定義であり、 Ar は前記態様[

１－７－２］に具体例として記載された式（b １）～式（b １６）から任意に選ばれる基を表し、A環は前記態様［１－９－３］に具体例として示された群式（a １）～式（a １９）から任意に選ばれる基を表し、R₄は［１－１０－２］に具体例として記載された式（c １）～式（c ５４）から任意に選ばれる基を表す）として表すことができ、本発明の式（I）で表される化合物の一部を構成する。

[0094] [１－１２－２]

上記態様［１］の化合物に用いられる上記式（I）の化合物において、上記の群a、群b、群cに挙げられる各基を適宜組み合わせられて得られる化合物は、適宜製造することが可能であり、

[化17]



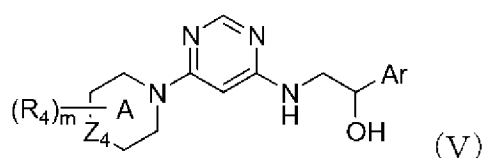
（式中、Z₄は、NHまたはCH₂を表し、Z₄が該NH又はCH₂の場合の当該水素原子は各々独立にR₄で置換されていてもよく、Z₁、Z₂、Z₃、m、q、R₁、R₂、R₃はそれぞれ前記態様［１－２－２］、［１－２－３］、［１－３－１］、［１－３－２］、［１－４］、［１－５－２］、［１－６］に記載されたのと同様の定義であり、Arは前記態様［１－７－２］に具体例として記載された群b－１に挙げられた群bの式（b １）～式（b ４）、式（b ７）、式（b ８）、式（b １０）、式（b １６）から任意に選ばれる基を表し、Arにおける置換基群Tは前記態様［１－８－２］に記載されたのと同様の定義であり、A環は前記態様［１－９－３］に具体例として示された群a－１に挙げられた群aの式（a １）、式（a ２）、式（a ４）～式（a ９）、式（a １２）、式（a １７）～式（a １９）から任意に選ばれる基を表し、R₄は［１－１０－４］に具体例として記載された群cに挙げられ

た式（c 1）～式（c 5 4）から任意に選ばれる基を表す）として表すことができ、本発明の式（I）で表される化合物の一部を構成する。

[0095] [1-12-3]

上記態様[1]の化合物に用いられる上記式（I）の化合物において、上記の群a、群b、群cに挙げられる各基を適宜組み合わせられて得られる化合物は、適宜製造することが可能であり、

[化18]

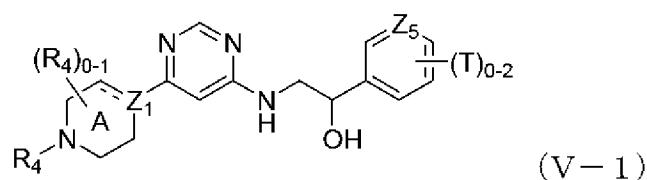


（式中、 Z_4 は、NHまたは CH_2 を表し、 m は1-3の整数を表し、 Ar は前記態様[1-7-2]に具体例として記載された群bの式から任意に選ばれる基を表し、 Ar における置換基群Tは前記態様[1-8-2]に記載されたのと同様の定義であり、A環は前記態様[1-9-3]に具体例として示された群aの式から任意に選ばれる基を表し、 R_4 は[1-10-4]に具体例として示された群cの式から任意に選ばれる基を表す）として表すことができ、本発明の式（I）で表される化合物の一部を構成する。

[0096] [1-12-4]

上記態様[1]の化合物に用いられる上記式（I）の化合物において、上記の群a、群b、群cに挙げられる各基を適宜組み合わせられて得られる化合物は、適宜製造することが可能であり、

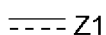
[化19]



(式中、

A環においてZ₁に隣接する以下の結合は、

[化20]

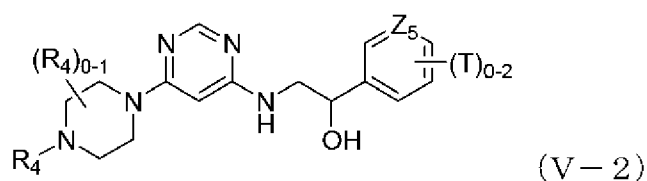


として、C=C、又はC-Nを表し、Z₅は、NまたはCHを表し、置換基群Tはそれぞれ独立して「-(C₁-C₆)-アルキル、ハロゲン、-O-(C₁-C₆)-アルキル」から任意に選ばれる基を表し、当該-(C₁-C₆)-アルキル、-O-(C₁-C₆)-アルキルにおける-(C₁-C₆)-アルキルはそれぞれ1-4個のハロゲンで置換されていてもよく、R₄は「-(C₁-C₆)-アルキル、-SO₂-(C₁-C₆)-アルキル、-CO-(C₁-C₆)-アルキル」から任意に選ばれる基を表し、当該-(C₁-C₆)-アルキル、-SO₂-(C₁-C₆)-アルキル、-CO-(C₁-C₆)-アルキルにおける-(C₁-C₆)-アルキルは1-4個のハロゲンで置換されていてもよい)として表すことができ、本発明の式(I)で表される化合物の一部を構成する。

[1-12-5]

上記態様[1]の化合物に用いられる上記式(I)の化合物において、上記の群a、群b、群cに挙げられる各基を適宜組み合わせられて得られる化合物は、適宜製造することが可能であり、

[化21]



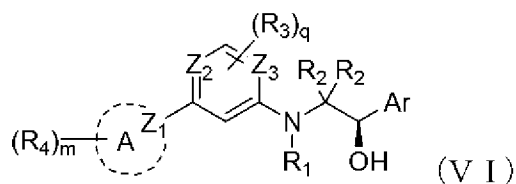
(式中、Z₅は、NまたはCHを表し、置換基群Tはそれぞれ独立して「-(

C_1-C_6)-アルキル、ハロゲン、 $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル」から任意に選ばれる基を表し、当該 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-O-(C_1-C_6)$ -アルキルにおける $-(C_1-C_6)$ -アルキルはそれぞれ1-4個のハロゲンで置換されていてもよく、 R_4 は「 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-SO_2-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-CO-(C_1-C_6)$ -アルキル」から任意に選ばれる基を表し、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-SO_2-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-CO-(C_1-C_6)$ -アルキルにおける $-(C_1-C_6)$ -アルキルは1-4個のハロゲンで置換されていてもよい)として表すことができ、本発明の式(I)で表される化合物の一部を構成する。

[0097] [1-13]

上記態様[1]～[1-12-3]の化合物に用いられる上記式(I)の化合物において、好ましくは、二級水酸基が、下記式(VI)の立体配置の化合物である。

[化22]



[0098] [1-14]

以上、本発明の態様[1-1]～[1-13]までの各々及びその好ましい態様を、更には置換基の定義を適宜組み合わせることにより、上記態様[1]の化合物における上記式(I)で表される化合物の好ましい態様を任意に形成しうる。

[0099] [1-14-1]

上記態様[1]の化合物に用いられる上記式(I)の化合物において、また、好ましい化合物として、以下のものが例示される。

(実施例1) (R)-1-フェニル-2-(6-(4-(トリフルオロメチ

ル) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノール;

(実施例 2) (R) - (一) - 1 - フェニル - 2 - (6 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノール;

(実施例 3) (R) - 2 - (6 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール;

(実施例 4) (R) - 2 - (6 - (4 - (2, 2 - ジフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール;

(実施例 5) (R) - 2 - (6 - (4 - イソブチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール;

(実施例 6) (R) - 2 - (6 - (4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール;

(実施例 7) (R) - 2 - (6 - (4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール;

(実施例 8) (R) - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 2 - オン;

(実施例 9) (R) - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 - イソプロピルピペラジン - 2 - オン;

[0100] (実施例 10) (R) - 2 - (6 - (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール;

(実施例 11) (R) - 2 - (6 - (4 - (エチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール;

(実施例 12) (R) - 2 - (6 - (6 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール;

(実施例 13) (R) - 2 - (6 - (4 - エトキシピペリジン - 1 - イル)

ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール ;

(実施例 14) (R) - 2 - (6 - (4 - イソプロポキシピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール ;

(実施例 15) (R) - 2 - (6 - (4 - (4 - フルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール ;

(実施例 16) (R) - 1 - (1 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) インドリン - 2 - オン ;

(実施例 17) (R) - 1 - フェニル - 2 - (6 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 7 (8H) - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノール ;

(実施例 18) (R) - 1 - フェニル - 2 - (6 - (2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 7 (8H) - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノール ;

(実施例 19) (R) - 2 - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) アゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール ;

[0101] (実施例 20) (R) - 1 - フェニル - 2 - (6 - (4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノール ;

(実施例 21) (R) - 2 - (6 - (4 - シクロプロピルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール ;

(実施例 22) (R) - 2 - (6 - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール ;

(実施例 23) (R) - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 - フェニルピペラジン - 2 - オン ;

(実施例 24) 1 - ベンジル - 4 - (6 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 2 - オン ;

(実施例 25) (R) - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - N, N - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(実施例 26) (R) - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - N, N - ジメチルピペラジン - 1 - スルホンアミド ;

(実施例 27) (R) - (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (ピロリジン - 1 - イル) メタノン ;

(実施例 28) (R) - 1 - フェニル - 2 - (6 - (4 - (フェニルスルホン) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノール ;

(実施例 29) (R) - 2 - (6 - (4 - (4 - フルオロフェニル) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール ;

[0102] (実施例 30) (R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - オール ;

(実施例 31) (1R) - 2 - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール ;

(実施例 32) (1R) - 1 - フェニル - 2 - (6 - (4 - フェニルアゼパン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノール ;

(実施例 33) (R) - 2 - (6 - (4 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール ;

(実施例 34) (R) - 4 - (4 - フルオロ - 1 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル ;

(実施例 35) (R) - 2 - (6 - (5 - フルオロイソインドリン - 2 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール ;

(実施例 36) (R) - 1 - フェニル - 2 - (6 - (5 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノール ;

(実施例 37) (R) - 1 - フェニル - 2 - (6 - (6 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノール ;

(実施例 38) (R) - N - (4 - フルオフォフェニル) - 1 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド ;

(実施例 39) (R) - 2 - (6 - (4 - (メチルチオ) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール ;

[0103] (実施例 40) (R) - 2 - (6 - (3, 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール ;

(実施例 41) (R) - 2 - (6 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール ;

(実施例 42) (R) - N - (1 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド ;

(実施例 43) (R) - 2 - (6 - (3 - (4 - フルオロフェノキシ) アゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール ;

(実施例 44) (R) - N - (1 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタンスル

ホンアミド；

(実施例 45) (R) - N - (1 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - N - メチルメタンスルホンアミド；

(実施例 46) (R) - 1 - (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エタノン；

(実施例 47) (R) - 1 - (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン；

(実施例 48) (R) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 1 - (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン；

(実施例 49) (R) - 1 - (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン；

[0104] (実施例 50) (R) - シクロプロピル (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メタノン；

(実施例 51) (R) - 1 - (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブタン - 1 - オン；

(実施例 52) 1 - (4 - (6 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) エタノン；

(実施例 53) (R) - tert - ブチル 4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート；

(実施例 54) (R) - 1 - (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル

エチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)
エタノン ;

(実施例 55) 1 - (3 - (6 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル
エチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3. 2.
1]オクタン - 8 - イル) プロパン - 1 - オン ;

(実施例 56) (R) - 1 - (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル
エチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロパン -
1 - オン ;

(実施例 57) (R) - 2 - (6 - (6 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロキノ
リン - 1 (2H) - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエ
タノール ;

(実施例 58) (一) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (6 - (4 -
(2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン -
4 - イルアミノ) エタノール ;

(実施例 59) 2 - (6 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペ
ラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - (4 - (トリフル
オロメチル) フェニル) エタノール ;

[0105] (実施例 60) (R) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (6 - (4 - (2,
2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4
- イルアミノ) エタノール ;

(実施例 61) 2 - (メチル (6 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチ
ル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 - フェニ
ルエタノール ;

(実施例 62) 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 2 - (6 - (4 - (2, 2,
2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル
アミノ) エタノール ;

(実施例 63) 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - (4 - (2, 2,
2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルア

ミノ) エタノール ;

(実施例 6 4) 1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - (6 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノール ;

(実施例 6 5) 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - (6 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノール ;

(実施例 6 6) 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2 - (6 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノール ;

が挙げられる。

[0106] (実施例 6 7) 2 - (6 - (4 - (エチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタノール ;

(実施例 6 8) (1 R) - 2 - (6 - (4 - (エチルスルホニル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール ;

(実施例 6 9) (R) - 2 - (6 - (4 - (エチルスルホニル) - 3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール ;

[0107] (実施例 7 0) 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - (4 - (エチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノール ;

(実施例 7 1) 2 - (6 - (4 - (エチルスルホニル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタノール ;

(実施例 7 2) 2 - (6 - (4 - (エチルスルホニル) - 3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - (4 - フルオロ

フェニル) エタノール ;

(実施例 73) 2 - (6 - (4 - (エチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エタノール ;

(実施例 74) 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - (4 - (エチルスルホニル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノール ;

(実施例 75) 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - (4 - (エチルスルホニル) - 3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノール ;

(実施例 76) 2 - (6 - (4 - (エチルスルホニル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エタノール ;

(実施例 77) 2 - (6 - (4 - (エチルスルホニル) - 3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エタノール ;

(実施例 78) (R) - 2 - (6 - (3, 3 - ジメチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール ;

(実施例 79)

1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - ((3R) - 3 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノール ;

[0108] (実施例 80) (1R) - 2 - (6 - ((3R) - 3 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール ;

(実施例 81) 2 - (6 - (3, 3 - ジメチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1

- (4 - フルオロフェニル) エタノール ;

(実施例 8 2)

2 - (6 - ((3 R) - 3 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エタノール ;

(実施例 8 3) 2 - (6 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタノール ;

(実施例 8 4) 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - (3, 3 - ジメチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノール ;

(実施例 8 5) 2 - (6 - (3, 3 - ジメチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エタノール ;

(実施例 8 6) シクロプロピル (4 - (6 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - (2 R) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン ;

(実施例 8 7) (R) - シクロプロピル (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メタノン ;

(実施例 8 8) シクロプロピル (4 - (6 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メタノン ;

(実施例 8 9) シクロプロピル (4 - (6 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン ;

[0109] (実施例 9 0) シクロプロピル (4 - (6 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチル

ルピペラジン - 1 - イル) メタノン ;

(実施例 9 1) (4 - (6 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (シクロプロピル) メタノン ;

(実施例 9 2) (4 - (6 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - (2 R) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) (シクロプロピル) メタノン ;

(実施例 9 3) (4 - (6 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) (シクロプロピル) メタノン ;

(実施例 9 4) シクロプロピル (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メタノン ;

(実施例 9 5) シクロプロピル (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - (2 R) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン ;

(実施例 9 6) シクロプロピル (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メタノン ;

(実施例 9 7) 1 - (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン ;

(実施例 9 8) 1 - (4 - (6 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - (2 S) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン ;

(実施例 9 9) (R) - 1 - (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン ;

[0110] (実施例100) 1 - (4 - (6 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン ;

(実施例101) 1 - (4 - (6 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン ;

(実施例102) 1 - (4 - (6 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン ;

(実施例103) 1 - (4 - (6 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン ;

(実施例104) 1 - (4 - (6 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - (2R) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン ;

(実施例105) 1 - (4 - (6 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン ;

(実施例106) 1 - (4 - (6 - ((2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((トリフルオロメチル) フェニル) エチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン ;

(実施例107) 1 - (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((トリフルオロメチル) フェニル) エチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - (2R) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン ;

が挙げられる。

[0111] (実施例108) 1 - [4 - [6 - [[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] プロパン - 1 - オン ;

(実施例 109) 1- [5- [6- [[(2R) -2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル] アミノ] ピリミジン-4-イル] -5, 8-ジアザスピロ [2. 5] オクタン-8-イル] プロパン-1-オン;

(実施例 110) 1- [8- [6- [[(2R) -2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル] アミノ] ピリミジン-4-イル] -3, 8-ジアザビスクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] プロパン-1-オン;

(実施例 111) (1R) -2- [[6- (4-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) ピリミジン-4-イル] アミノ] -1-フェニルエタノール;

(実施例 112) (1R) -2- [[6- (3, 3-ジメチルピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル] アミノ] -1-フェニルエタノール;

(実施例 113) (1R) -2- [[6- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-1-イル] ピリミジン-4-イル] アミノ] -1-フェニルエタノール;

(実施例 114) N- [1- [6- [[(2R) -2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル] アミノ] ピリミジン-4-イル] ピペリジン-4-イル] -N-メチルシクロプロパンスルホンアミド;

(実施例 115) (1R) -2- [[6- [4- (1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゾリジン-2-イル) ピペリジン-1-イル] ピリミジン-4-イル] アミノ] -1-フェニルエタノール;

(実施例 116) (1R) -1-フェニル-2- [[6- [4- (1, 3-チアゾル-2-イル) ピペラジン-1-イル] ピリミジン-4-イル] アミノ] エタノール;

(実施例 117) (1R) -1-フェニル-2- [[6- [4- [3- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] -1, 4-ジアゼパン-1-イル] ピリミジン-4-イル] アミノ] エタノール;

(実施例 118) 2- [[6- (4-エチルスルホニルピペラジン-1-イル) ピリミジン-4-イル] アミノ] -1- [4- (トリフルオロメトキシ

) フェニル] エタノール ;

(実施例 119) 1 - [4 - [6 - [[(2R) - 2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル] アミノ] - 2-メチルピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] プロパン-1-オン ;

(実施例 120) 1 - [4 - [6 - [[(2R) - 2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル] アミノ] - 2-メトキシピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] プロパン-1-オン ;

(実施例 121) 1 - [4 - [2-アミノ-6 - [[(2R) - 2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル] アミノ] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] プロパン-1-オン ;

(実施例 122) 1 - [4 - [6 - [[(2R) - 2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル] アミノ] - 5-メチルピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] プロパン-1-オン ;

(実施例 123) 4 - [6 - [[(2R) - 2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル] アミノ] ピリミジン-4-イル] - 1 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペリジン-4-オール ;

(実施例 124) (1R) - 2 - [[6 - [4-メトキシ-1 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペリジン-4-イル] ピリミジン-4-イル] アミノ] - 1-フェニルエタノール ;

(実施例 125) 4 - [6 - [[(2R) - 2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル] アミノ] ピリミジン-4-イル] - 1 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペリジン-4-カルボニトリル ;

(実施例 126) 1 - (4-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - [[6 - [1 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル] ピリミジン-4-イル] アミノ] エタノール ;

(実施例 127) 1 - (4-クロロ-2-メチルフェニル) - 2 - [[6 - [1 - (トリフルオロメチルスルホニル) ピペリジン-4-イル] ピリミジン-4-イル] アミノ] エタノール ;

(実施例 128) (1R) - 1 - フェニル - 2 - [[4 - [1 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 4 - イル] ピリジン - 2 - イル] アミノ] エタノール ;

(実施例 129) 1 - (5 - ピリジン - 2 - イルチオフェン - 2 - イル) - 2 - [[6 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル] ピリミジン - 4 - イル] アミノ] エタノール ;

(実施例 130) 4 - [1 - ヒドロキシ - 2 - [[6 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル] ピリミジン - 4 - イル] アミノ] エチル] ベンゾニトリル ;

(実施例 131) 2 - [[6 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル] ピリミジン - 4 - イル] アミノ] - 1 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] エタノール ;

(実施例 132) 1 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - [[6 - (4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ] エタノール ;

(実施例 133) 1 - [4 - [6 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メチルフェニル) エチル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] プロパン - 1 - オン ;

(実施例 134) 2 - フルオロ - 1 - [4 - [6 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メトキシフェニル) エチル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - メチルプロパン - 1 - オン ;

(実施例 135) 2 - フルオロ - 1 - [4 - [6 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (2 - フェニルメトキシフェニル) エチル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - メチルプロパン - 1 - オン ;

(実施例 136) 2 - フルオロ - 1 - [4 - [6 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (2 - ヒドロキシフェニル) エチル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - メチルプロパン - 1 - オン ;

(実施例 137) 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル]

ー 2 ー [[6 ー [4 ー (トリフルオロメチルスルホニル) ピペラジンー 1 ー
イル] ピリミジンー 4 ーイル] アミノ] エタノール ;

(実施例 1 3 8) [4 ー [6 ー [[2 ー [6 ー (ジフルオロメトキシ) ー 2
ーメチルピリジンー 3 ーイル] ー 2 ーヒドロキシエチル] アミノ] ピリミジ
ンー 4 ーイル] ピペラジンー 1 ーイル] ー (1 ーフルオロシクロプロピル)
メタノン ;

(実施例 1 3 9) 3 ー [1 ーヒドロキシー 2 ー [[6 ー [4 ー (トリフルオ
ロメチルスルホニル) ピペラジンー 1 ーイル] ピリミジンー 4 ーイル] アミ
ノ] エチル] ベンゾニトリル ;

(実施例 1 4 0) 1 ー [4 ー [6 ー [[2 ー (2 ーシクロプロピルフェニル
) ー 2 ーヒドロキシエチル] アミノ] ピリミジンー 4 ーイル] ピペラジンー
1 ーイル] ー 2 ーフルオロー 2 ーメチルプロパンー 1 ーオン ;

(実施例 1 4 1) 1 ー [4 ー [6 ー [[2 ー (1, 3 ーベンゾジオキソルー
5 ーイル) ー 2 ーヒドロキシエチル] アミノ] ピリミジンー 4 ーイル] ピペ
ラジンー 1 ーイル] ー 2 ーフルオロー 2 ーメチルプロパンー 1 ーオン ;

(実施例 1 4 2) 1 ーチオフェンー 2 ーイルー 2 ー [[6 ー [4 ー (トリフ
ルオロメチルスルホニル) ピペラジンー 1 ーイル] ピリミジンー 4 ーイル]
アミノ] エタノール ;

(実施例 1 4 3) 1 ー [4 ー [6 ー [[2 ー [4 ー (ジフルオロメトキシ)
フェニル] ー 2 ーヒドロキシエチル] アミノ] ピリミジンー 4 ーイル] ピペ
ラジンー 1 ーイル] ー 2 ーフルオロー 2 ーメチルプロパンー 1 ーオン ;

(実施例 1 4 4) 1 ー [4 ー [6 ー [[2 ー (2, 3 ージヒドロー 1 ーベン
ゾフランー 5 ーイル) ー 2 ーヒドロキシエチル] アミノ] ピリミジンー 4 ー
イル] ピペラジンー 1 ーイル] ー 2 ーフルオロー 2 ーメチルプロパンー 1 ー
オン ;

(実施例 1 4 5) (4 ークロロフェニル) ー [1 ー [[6 ー (4 ーエチルス
ルホニルピペラジンー 1 ーイル) ピリミジンー 4 ーイル] アミノ] シクロプロ
ピル] メタノール ;

(実施例 1 4 6) 1 - [(2 R) - 4 - [6 - [[1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル] - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル] プロパン - 1 - オン;

(実施例 1 4 7) 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - [[6 - (4 - エチルスルホニルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ] プロパン - 1 - オール;

(実施例 1 4 8) 1 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - [[6 - [3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) アゼチジン - 1 - イル] ピリミジン - 4 - イル] アミノ] エタノール;

(実施例 1 4 9) 1 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - [[6 - [3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミノ) アゼチジン - 1 - イル] ピリミジン - 4 - イル] アミノ] エタノール;

(実施例 1 5 0) 2 - フルオロ - 1 - [4 - [6 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - メチルプロパン - 1 - オン;

(実施例 1 5 1) 2 - [[6 - (4 - シクロプロピルスルホニルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ] - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エタノール;

(実施例 1 5 2) (1 R) - 2 - [[6 - [4 - (ジフルオロメチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル] ピリミジン - 4 - イル] アミノ] - 1 - フェニルエタノール;

(実施例 1 5 3) 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - [[6 - [(2 S) - 2 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル] ピリミジン - 4 - イル] アミノ] エタノール;

(実施例 1 5 4) 1 - [6 - [[(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル] - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 2 - オン;

(実施例 1 5 5) 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - [[6 - [4 - メトキ

シー４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル］ピリミジン－４－イル］アミノ］エタノール；

（実施例１５６）２－［メチル－［６－［４－（トリフルオロメチルスルホニル）ピペラジン－１－イル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－１－フェニルエタノール；

（実施例１５７）（１－フルオロシクロプロピル）－［４－［６－［［２－ヒドロキシ－２－［２－メチル－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］エチル］アミノ］ピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－イル］メタノン；

（実施例１５８）［４－［６－［［２－（４－クロロ－２－メチルフェニル）－２－ヒドロキシエチル］アミノ］ピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－イル］－（１－フルオロシクロプロピル）メタノン；

（実施例１５９）１－［４－［６－［［２－（４－クロロ－２－メチルフェニル）－２－ヒドロキシエチル］アミノ］ピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－イル］－２－フルオロ－２－メチルプロパン－１－オン；

（実施例１６０）２－［［６－［４－（シクロプロピルスルホニル）ピペラジン－１－イル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－１－［２－メチル－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］エタノール；

（実施例１６１）４－［６－［［２－ヒドロキシ－２－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］エチル］アミノ］ピリミジン－４－イル］－N, N－ジメチルピペラジン－１－スルホンアミド；

（実施例１６２）１－（４－クロロ－２－メチルフェニル）－２－［［６－［４－（ジフルオロメチルスルホニル）ピペラジン－１－イル］ピリミジン－４－イル］アミノ］エタノール；

（実施例１６３）１－（４－クロロ－２－メチルフェニル）－２－［［６－［４－（トリフルオロメチルスルホニル）ピペラジン－１－イル］ピリミジン－４－イル］アミノ］エタノール；

（実施例１６４）２－［［６－［４－（ジフルオロメチルスルホニル）ピペ

ラジン-1-イル] ピリミジン-4-イル] アミノ] -1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル) エタノール;

(実施例 165) 1-[6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチルピリジン-3-イル]-2-[[6-[4-(トリフルオロメチルスルホニル) ピペラジン-1-イル] ピリミジン-4-イル] アミノ] エタノール;

(実施例 166) 1-[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ) フェニル]-2-[[6-(1-[(トリフルオロメチルスルホニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル] ピリミジン-4-イル) アミノ] エタノール;

(実施例 167) (R)-1-フェニル-2-[[6-[4-(トリフルオロメチルスルホニル) ピペラジン-1-イル] ピリミジン-4-イル] アミノ] エタノール

が挙げられる。

[0112] [1-14-2]

[1-14-1]に示された化合物の、製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[0113] より具体的には、 m 、 q 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 A_r 、及びA環の定義及びそれらの好ましい態様は、前記態様[1]及び[1-1]～[1-13]のいずれかに記載の定義及び態様と同じである。

[0114] 上記本発明の[1]～[1-14]のそれぞれに記載の各態様において、FAAH阻害活性(例えば、後述する薬理実験例1: *in vitro*化合物評価)であれば、 IC_{50} 値で、 $1\ \mu M$ 以下、好ましくは $100\ nM$ 以下、より好ましくは $30\ nM$ 以下、もっとも好ましくは $5\ nM$ 以下である化合物を用いることが好ましい。

[0115] [2] 本発明の第2の態様は、前記式(I)で表される化合物、または製薬学的に許容されるその塩またはそれらの溶媒和物の少なくとも1つを有効成分として含有することを特徴とする、医薬組成物である。

[0116] [3] 本発明の第3の態様は、前記式(I)で表される化合物、または製薬

学的に許容されるその塩またはそれらの溶媒和物の少なくとも 1 つを有効成分として含有することを特徴とする、F A A H 阻害剤である。

[0117] 本明細書中、とりわけ本発明の第 3 の態様において、「F A A H 阻害剤」とは、F A A H に結合し、内因性カンナビノイドの異化作用を阻害することで、内因性カンナビノイドの生理活性を持続して発揮させることが可能な化合物を含有する剤（医薬組成物）を意味する。

[0118] 本発明の F A A H 阻害剤は、以下の各種の疾患に対して有望な予防、あるいは治療効果を示すことが期待され、具体的には、炎症性疾患や侵害受容性の起因による急性または慢性疼痛、すなわち、浮腫、火傷、捻挫、骨折などによる痛み、手術後疼痛、肩関節周囲炎、変形性関節症、関節炎、リウマチ性関節炎痛、偏頭痛、頭痛、歯痛、神経痛、筋肉痛、痛風、痛覚過敏、知覚過敏、狭心症や月経による疼痛；神経性の起因による急性または慢性疼痛、すなわち、炎症性疼痛、神経因性疼痛、線維筋痛症、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、腰痛、脊髄損傷後疼痛、下肢痛、カウザルギー、糖尿病性神経痛；癌、癌性疼痛、主に化学療法に起因する目まい、嘔吐、吐き気；頻尿、尿失禁、切迫性尿失禁、過活動膀胱；睡眠時無呼吸をふくめた睡眠障害、すなわち、内または外在因性睡眠障害、概日リズム障害、睡眠異常；急性または慢性神経変性疾患、すなわち、アルツハイマー病、パーキンソン病、老年性認知症、脳血管性痴呆、統合失調症、ハンチントン舞蹈病；精神神経疾患、すなわち、不安、鬱、癲癇；外傷後ストレス障害；慢性閉塞性肺疾患（COPD）；喘息、気道過敏、喘鳴、咳、鼻炎、目などの粘膜の炎症；神経性皮膚疾患、すなわち、乾癬や湿疹などの炎症性皮膚疾患、浮腫；アレルギー疾患；胃十二指腸潰瘍；潰瘍性大腸炎、過敏性大腸、クローン病；膀胱炎、腎炎、膵炎、ブドウ膜炎；内臓障害；虚血；卒中；高血圧；肥満；寄生虫性、ウィルス性または細菌性感染症、敗血症；そう痒症；摂食障害；低血糖；糖尿病；薬物中毒、薬物離脱症状の症候、ガス中毒；骨粗しょう症；性機能障害からなる群から選択される少なくとも 1 つの疾患の治療のために使用できる。本発明のいくつかの態様の化合物は、神経因性疼痛、線維筋痛症、炎症

性疼痛、癌性疼痛、糖尿病性神経痛および尿失禁からなる群から選択される少なくとも1つの疾患に対して有望な治療効果が期待できる。

[0119] [4] 本発明の第4の態様は、前記式（I）で表される化合物、または製薬学的に許容されるその塩またはそれらの溶媒和物の少なくとも1つを有効成分として含有することを特徴とする、疼痛の予防及び／または治療剤である。

[0120] [5] 本発明の第5の態様は、前記式（I）で表される化合物、または製薬学的に許容されるその塩またはそれらの溶媒和物の少なくとも1つを有効成分として含有することを特徴とする、神経因性疼痛の予防及び／または治療剤である。

[0121] [6] 本発明の第6の態様は、前記式（I）で表される化合物、または製薬学的に許容されるその塩またはそれらの溶媒和物の少なくとも1つを有効成分として含有することを特徴とする、炎症性疼痛の予防及び／または治療剤である。

[0122] 第2ないし第6の態様、並びにそれらの好ましい態様において、より好ましい置換基またはそれらの組み合わせは、第1の態様に記載されている。

[0123] 前記本発明の態様において、「治療剤」とは疾患もしくは症状の治療だけでなく、疾患もしくは症状の改善も含むものとする。

[0124] 以上の全ての態様において、「化合物」の文言を用いるとき、「その製薬学的に許容される塩」についても言及するものとする。また、本発明化合物は不斉炭素を有する場合があります、本発明化合物には、幾何異性体、互変異性体、光学異性体などの各種の立体異性体の混合物や単離されたものが含まれる。かかる立体異性体の単離、精製は、優先晶出やカラムクロマトグラフィーを用いた光学分割あるいは不斉合成を通じて当業者が通常の技術により為し得ることができる。

[0125] 本発明の式（I）で表される化合物は、置換基の種類によって、酸付加塩を形成する場合や塩基との塩を形成する場合がある。かかる塩としては、製薬学的に許容しうる塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸、臭

化水素酸、よう化水素酸、硫酸、硝酸、りん酸等の鉱酸類；蟻酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、エナント酸、カプリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、乳酸、ソルビン酸、マンデル酸等の脂肪族モノカルボン酸、安息香酸、サリチル酸等の芳香族モノカルボン酸、しゅう酸、マロン酸、こはく酸、フマル酸、マレイン酸、りんご酸、酒石酸等の脂肪族ジカルボン酸、くえん酸等の脂肪族トリカルボン酸、桂皮酸、グリコール酸、ピルビン酸、オキシル酸、サリチル酸、N-アセチルシステインなどの有機カルボン酸類；メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸等の脂肪族スルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の芳香族スルホン酸などの有機スルホン酸類；アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸類等との酸付加塩、及びリチウム、ナトリウム、カリウム、セシウムなどのアルカリ金属、マグネシウム、カルシウム、バリウム等のアルカリ土類金属等の金属との塩（例えば、モノ塩の他、二ナトリウム塩、二カリウム塩も含む）、アルミニウム、鉄、銅、ニッケル、コバルト、亜鉛などの金属との塩、メチルアミン、エチルアミン、t-ブチルアミン、t-オクチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、シクロヘキシルアミン、ジベンジルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ピペリジン、モルホリン、ピリジン、リシン、アルギニン、オルニチン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、グルコサミン、フェニルグリシンアルキルエステル、グアニジン、等の有機塩基との塩や、グリシン塩、ヒスチジン塩、コリン塩、またはアンモニウム塩等が挙げられる。

[0126] これらの塩は常法、例えば、適当量の本発明化合物と所望の酸あるいは塩基等を含む溶液を混合し、所望の塩をろ取するか溶媒を留去して集めることにより得ることができる。また、本発明化合物またはその塩は、水、エタノール、グリセロールなどの溶媒と溶媒和物を形成しうる。

[0127] また、本発明化合物の塩には、モノ塩、ジ塩及びトリ塩が含まれる。或いは本発明化合物は側鎖の置換基によっては、酸付加塩と塩基の塩の両方を同

時に形成しうる。更に本発明は、本発明の式（I）で表される化合物の水和物、製薬学的に許容可能な各種溶媒和物や結晶多形のもの等も含まれる。尚、当然ながら本発明は、後述実施例に記載された化合物に限定されるものではなく、本発明の式（I）で示される化合物または製薬学的に許容される塩の全てを包含するものである。

[0128] 以下に本発明の式（I）で表される化合物の製造方法を示す。

[本発明化合物の製造方法]

本発明に用いられる式（I）で表される化合物ならびに関連化合物は、以下に示される製造法により得ることができる。以下、各反応工程について説明する。

製造法中の反応条件については、特に断らない限り、以下の如きとする。反応温度は、 -78°C から 250°C の範囲であり、反応時間は、反応が十分進行する時間である。また、反応に不活性な溶媒とは、例えばトルエン、キシレン、ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、メタノールおよびエタノール等のアルコール、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、水等の極性溶媒、トリエチルアミン、ピリジンなどの塩基性溶媒、酢酸等の有機酸溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン、1，2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、もしくはこれらの混合溶媒であり、反応条件により適宜選択される。塩基とは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、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、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはトリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン、N，N-ジアアルキルアニリン、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド等の有機塩基であり、酸とは、塩酸、硫酸等の無機酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸である。ただし、上記に記載したものに必ずしも限定されるものではない。

[0129] 本発明化合物である式（I）で表される化合物およびその塩は、市販化合

物または市販化合物から文献公知の方法等により容易に製造することが可能であり、以下に示す製造方法に従い製造することができる。

また、本発明は以下に説明する製造方法に、何ら限定されるものではない。

[0130] 以下、製造法を詳細に説明する。

以下の説明中の式 (I)、式 (A-I)、式 (A-III)、式 (A-IIII)、式 (B-I)、式 (B-I-1)、式 (B-II)、式 (B-II-1)、式 (B-IIII)、式 (B-IIII-1)、式 (B-IV)、式 (B-IV-1)、式 (B-V)、式 (B-V-1)、式 (C-I)、式 (C-II)、式 (C-IIII)、式 (C-IV)、式 (C-V)、式 (D-I)、式 (D-II)、式 (D-IIII)、式 (D-IV)、式 (D-V)、式 (D-VI)、式 (D-VII)、式 (D-VIIII)、式 (E-I)、式 (E-II)、式 (E-IIII)、式 (E-IV)、式 (E-V)、式 (E-VI)、式 (E-VII)、式 (F-I)、式 (F-II)、式 (F-IIII)、式 (F-IV)、式 (F-V)、式 (G-I)、式 (G-II)、式 (G-IIII)、式 (H-I)、式 (H-II)、式 (J-I)、式 (J-II)、式 (J-IIII)、式 (K-I)、式 (K-II)、式 (L-I)、式 (L-II)、式 (L-IIII)、式 (L-IV)、式 (L-V)、式 (L-VI)、式 (L-VII)、式 (L-VIIII)、式 (L-IX)、式 (L-X)、式 (L-XI)、式 (M-I)、式 (M-II)、式 (M-IIII)、式 (M-IV)、式 (M-V)、式 (N-I)、式 (N-II)、式 (N-IIII)、式 (N-IV)、式 (N-V)、式 (O-I)、式 (O-II)、式 (O-IIII)、式 (O-IV)、式 (O-V)、式 (O-VI)、式 (O-VII)、式 (O-VIIII)、式 (P-I)、式 (P-II)、式 (P-IIII)、式 (P-IV)、式 (P-V)、式 (P-VI) で表される化合物中の、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 A_r 、A環、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 m 、 q は、特に断らない限り、式 (I) に記載された先の定義と同一である。 R_7 は $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-(5-12員環)$ ヘテロアリール

、及び(6-10員環)アリール、 $-N(R_5)(R_6)$ から選ばれ、 R_8 は水素原子、 $-(C_1-C_6)-$ アルキル、 $-(5-12員環)$ ヘテロアリール、及び(6-10員環)アリールから選ばれる。Lは、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、スルホン酸エステル、フェノキシ基、2, 2, 2-トリクロロエトキシ基等の脱離性置換基、Mはリチウム(Li)、マグネシウムハライド(MgX、Xはハロゲン原子)、ボロン酸、ボロン酸エステル等を表わす。

[0131] 製造方法中におけるP、 P_1 、および P_2 の定義は、特に断らない限り、水酸基($-OH$)、およびイミノ基($-NH-$)の保護基を表す。当該水酸基の保護基の例としては、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基のごときアルコキシアルキル基；ベンジル基、トリフェニルメチル基のごときアリールメチル基；トリエチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基のごときシリル基；アセチル基のごときアルカノイル基；ベンゾイル基のごときアロイル基；メトキシカルボニル基のごときアルキルカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基のごときアリールメチルカルボニル基である。当該イミノ基の保護基の例としては、アセチル基のごときアルカノイル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基のごときアルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基のごときアリールメトキシカルボニル基；ベンジル基、トリフェニルメチル基のごときアリールメチル基；またはベンゾイル基のごときアロイル基である。

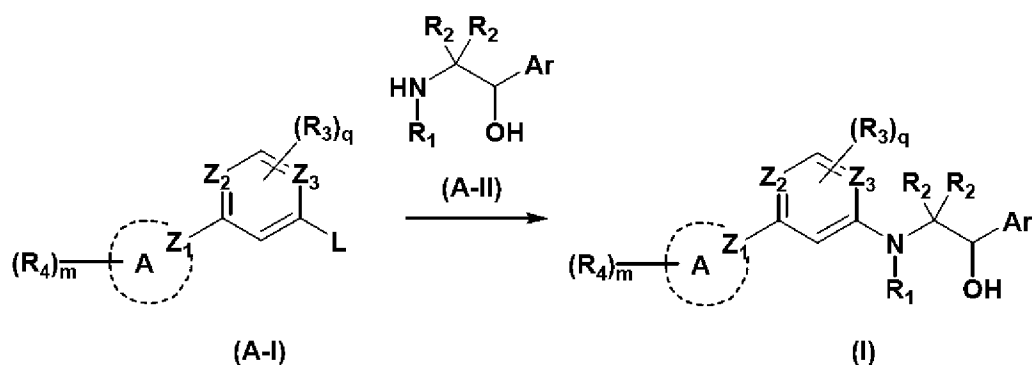
[0132] なお、本発明の式(I)で表される化合物を製造する際に、水酸基、アミノ基、カルボキシ基等の反応性基がある場合には、各反応工程においてこれらの基を適宜保護し、適当な段階で当該保護基を除去することもできる。こうした保護基の導入・除去の方法は、保護される基あるいは保護基の種類により適宜行われる。例えば、グリーン(Greene)らの「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版

、2007年、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons)] の成書に記載の方法により、当業者が適宜選択出来る方法で行うことができる。

[0133] (製造法A)

前記式 (I) で表わされる化合物は、以下の製造法により製造できる。

[化23]



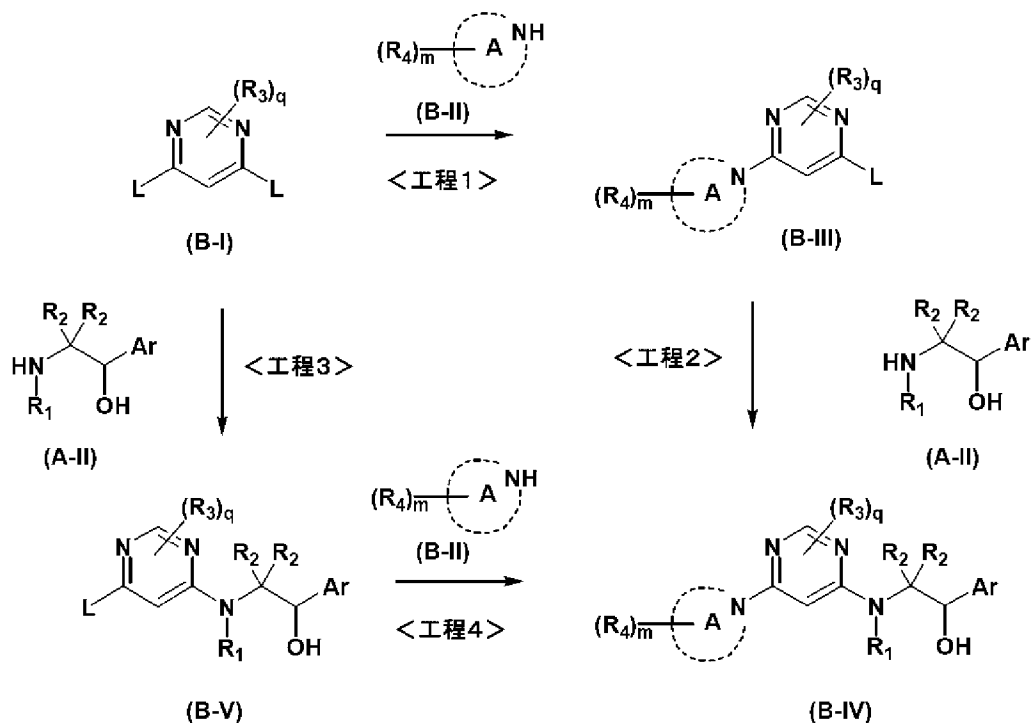
式 (A-I) で表される化合物と式 (A-II) で表される化合物の置換反応を行う。

式 (A-I) で表わされる化合物、および式 (A-II) で表わされる化合物を用い、文献公知の方法、例えば [テトラヘドロン (Tetrahedron)、63 (25)、5394-5405、2007年] に記載された方法に準じて、トリエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン、炭酸ナトリウム等の塩基の存在下または非存在下、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒等の反応に関与しない溶媒中、0℃から250℃で反応させることにより、式 (I) の化合物を製造することができる。

[0134] (製造法B)

前記式 (I) において、 $Z_1 = N$ 、 $Z_2 = N$ 及び $Z_3 = N$ である式 (B-I V) で表わされる化合物は以下の製造法により製造できる。

[化24]



<工程1>

式 (B-I) で表される化合物と式 (B-III) で表される化合物の置換反応を行う。

式 (B-I) で表わされる化合物、および式 (B-III) で表わされる化合物を用い、製造法Aと同様の方法により、式 (B-III) で表わされる化合物を製造することができる。

<工程2>

式 (B-III) で表される化合物と式 (A-II) で表される化合物の置換反応を行う。

式 (B-III) で表わされる化合物、および式 (A-II) で表わされる化合物を用い、製造法Aと同様の方法により、式 (B-IV) の化合物を

製造することができる。

<工程 3>

式 (B-I) で表される化合物と式 (A-III) で表される化合物の置換反応を行う。

式 (B-I) で表わされる化合物、および式 (A-III) で表わされる化合物を用い、製造法 A と同様の方法により、式 (B-V) の化合物を製造することができる。

<工程 4>

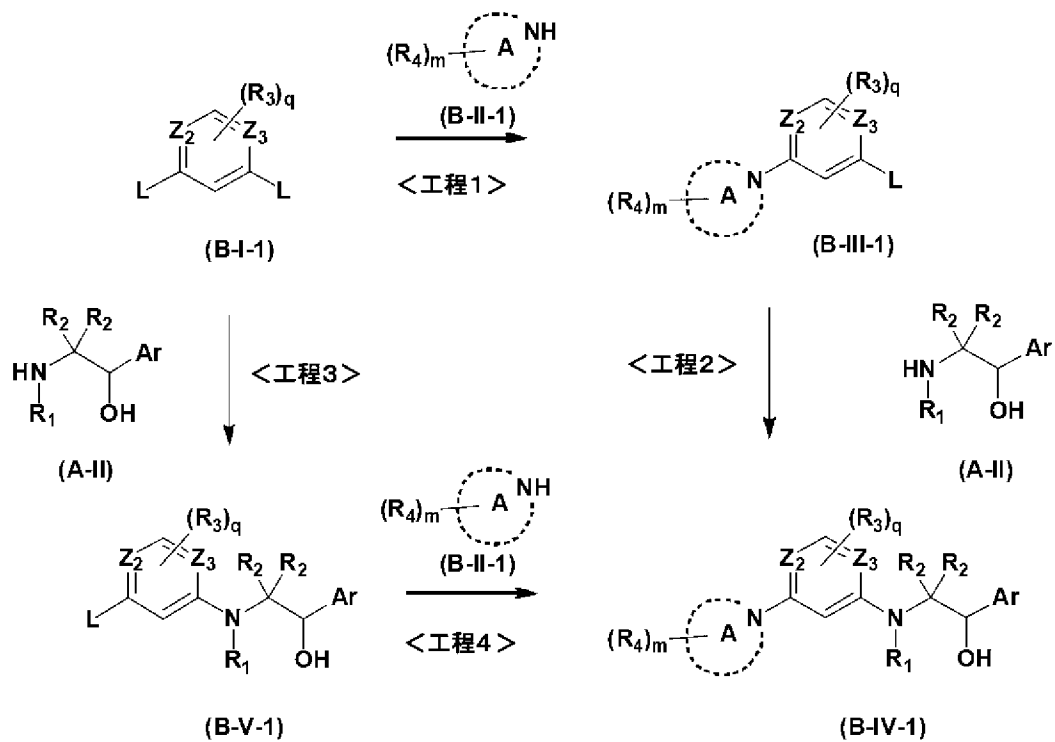
式 (B-V) で表される化合物と式 (B-III) で表される化合物の置換反応を行う。

式 (B-V) で表わされる化合物、および式 (B-III) で表わされる化合物を用い、製造法 A と同様の方法により、式 (B-IV) の化合物を製造することができる。

[0135] (製造法 B-1)

前記式 (I) において、 $Z_1=N$ である式 (B-IV-1) で表わされる化合物は以下の製造法により製造できる。

[化25]



<工程1>

式 (B-I-1) で表される化合物と式 (B-III-1) で表される化合物の置換反応を行う。

式 (B-I-1) で表わされる化合物、および式 (B-III-1) で表わされる化合物を用い、製造法 A と同様の方法により、式 (B-III-1) で表わされる化合物を製造することができる。

<工程2>

式 (B-III-1) で表される化合物と式 (A-II) で表される化合物の置換反応を行う。

式 (B-III-1) で表わされる化合物、および式 (A-II) で表わされる化合物を用い、製造法 A と同様の方法により、式 (B-IV-1) の化合物を製造することができる。

<工程3>

式（B-I-1）で表される化合物と式（A-I I）で表される化合物の置換反応を行う。

式（B-I-1）で表わされる化合物、および式（A-I I）で表わされる化合物を用い、製造法Aと同様の方法により、式（B-V-1）の化合物を製造することができる。

<工程4>

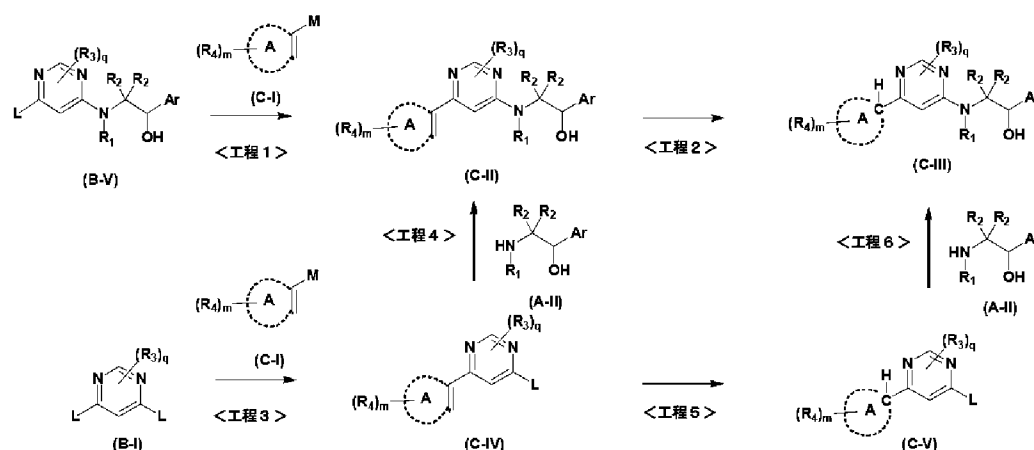
式（B-V-1）で表される化合物と式（B-I I-1）で表される化合物の置換反応を行う。

式（B-V-1）で表わされる化合物、および式（B-I I-1）で表わされる化合物を用い、製造法Aと同様の方法により、式（B-I V-1）の化合物を製造することができる。又は以下に記した製造法C<工程1>と同様の方法により、式（B-I V-1）の化合物を製造することができる。

[0136]（製造法C）

前記式（I）において、 $Z_1 = CH$ 、 $Z_2 = N$ 及び $Z_3 = N$ である式（C-I I）で表わされる化合物は以下の製造法により製造できる。

[化26]



<工程1>

式（B-V）で表される化合物と式（C-I）で表される化合物の置換反

応を行う。

式（B－V）で表される化合物を用い、文献公知の方法、例えば〔実験化学講座 第5版 18 有機化合物の合成 VI－金属を用いる有機合成－、327 - 352頁、2004年、丸善〕、および〔ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（Journal of Medicinal Chemistry）、48（20）、6326 - 6339、2005年〕に記載された方法に準じて、式（C－I）で表される化合物の存在下、酢酸パラジウム（II）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、〔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（II）などのパラジウム触媒存在下、トリフェニルホスフィン、トリス（tert－ブチル）ホスフィン、トリス（オートリル）ホスフィン、2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2', 6'－ジメトキシビフェニル等のホスフィン系試薬の存在下または非存在下、およびトリエチルアミン、N, N－ジイソプロピルエチルアミン、リン酸カリウム等の有機または無機塩基存在下、またはホスフィン系試薬の代わりにテトラメチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムクロリド等存在下または非存在下、トルエン、キシレン、N, N－ジメチルホルムアミド、N, N－ジメチルアセトアミド等の反応に関与しない溶媒、もしくはこれらの混合溶媒を用いて、0℃から溶媒が還流する温度で反応を行い、式（C－II）で表される化合物を製造することができる。

[0137] <工程2>

式（C－II）で表される化合物の還元反応を行う。

式（C－II）で表される化合物を用い、文献公知の方法、例えば〔実験化学講座 第4版 26 有機化合物の合成 III－不斉合成・還元・糖・標識化合物－、159 - 266頁、1992年、丸善〕に記載された方法に準じて、パラジウム－炭素（Pd－C）、ラネーニッケル（Raney－Ni）等の触媒存在下、水素ガス雰囲気下において、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエ

ーテル系溶液、酢酸エチル、酢酸メチル等の極性溶媒で反応に関与しない溶媒、もしくはこれらの混合溶媒を用いて、0℃から溶媒が還流する温度で反応を行い、式（C-I I I）で表される化合物を製造することができる。

<工程3>

式（B-I）で表される化合物と式（C-I）で表される化合物の置換反応を行う。

式（B-I）で表わされる化合物、および式（C-I）で表わされる化合物を用い、製造法C<工程1>と同様の方法により、式（C-I V）の化合物を製造することができる。

[0138] <工程4>

式（C-I V）で表される化合物と式（A-I I）で表される化合物の置換反応を行う。

式（C-I V）で表わされる化合物、および式（A-I I）で表わされる化合物を用い、製造法Aと同様の方法により、式（C-I I）の化合物を製造することができる。

<工程5>

式（C-I V）で表される化合物の還元反応を行う。

式（C-I V）で表わされる化合物を用い、製造法C<工程2>と同様の方法により、式（C-V）の化合物を製造することができる。

<工程6>

式（C-V）で表される化合物と式（A-I I）で表される化合物の置換反応を行う。

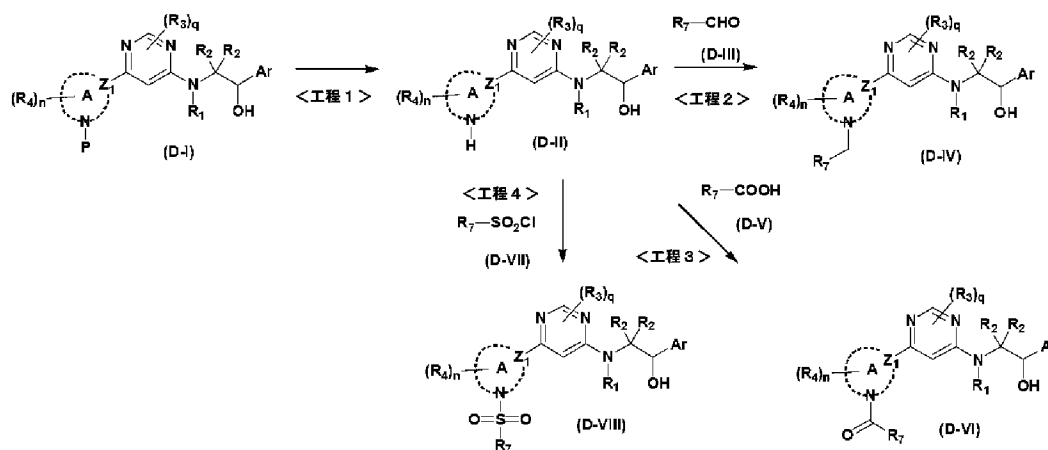
式（C-V）で表わされる化合物、および式（A-I I）で表わされる化合物を用い、製造法Aと同様の方法により、式（C-I I I）の化合物を製造することができる。

[0139] （製造法D）

前記式（I）において、mをnに置き換えかつA環内にR₇CH₂-で置換された窒素原子を含む式（D-I V）で表わされる化合物、mをnに置き換

えかつA環内に R_7CO- で置換された窒素原子を含む式(D-VI)で表わされる化合物、mをnに置き換えかつA環内に R_7SO_2- で置換された窒素原子を含む式(D-VIII)で表わされる化合物は以下の製造法により製造できる。

[化27]



<工程 1>

式(D-I)で表される化合物の保護基Pの脱保護反応を行う。

式(D-I)で表される化合物を用い、保護基Pを保護基の種類に応じた方法で脱保護することにより、式(D-II)で表される化合物を製造することができる。

[0140] <工程 2>

式(D-II)で表される化合物の還元的アミノ化反応を行う。

式(D-II)で表される化合物、および式(D-III)で表わされるアルデヒドを用い、文献公知の方法、例えば[実験化学講座 第4版 2000-302頁、1992年、丸善]に記載された方法に準じて、酢酸等の酸存在下または非存在下、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム等の還元剤存在下、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、メタ

ノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶液、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の極性溶媒中、もしくはこれらの混合溶媒を用いて、0℃から溶媒が還流する温度で反応を行い、式(D-I V)で表される化合物を製造することができる。

[0141] <工程3>

式(D-I I)で表される化合物の縮合反応を行う。

式(D-I I)で表される化合物、および式(D-V)で表わされる化合物を用い、文献公知の方法、例えば[実験化学講座 第4版 22 有機合成 I V 酸・アミノ酸・ペプチド、191-309頁、1992年、丸善]等に記載された方法に準じて、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、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(WSC・HCl)、ベンゾトリアゾール-1-イロキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェイト(BOP試薬)、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド(BOP-Cl)、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリニウムヘキサフルオロホスフェイト(CIP)、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(DMTMM)等の縮合剤の存在下、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒等の反応に関与しない溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下または非存在下、0℃から溶媒が還流する温度で反応させることにより、式(D-V I)で表される化合物を製造することができる。また、式(D-V)で表される化合物を酸クロライドに変換した場合は、[実験化学講座 第4版 22 有機合成 I V 酸・アミノ酸・ペプチド、144-146頁、1992年、丸善]等に記載された方法に準じて、トリエチルアミン、ピ

リジン等の塩基の存在下、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中、0℃から溶媒が還流する温度で反応させることにより、式(D-VI)で表される化合物を製造することができる。

[0142] <工程4>

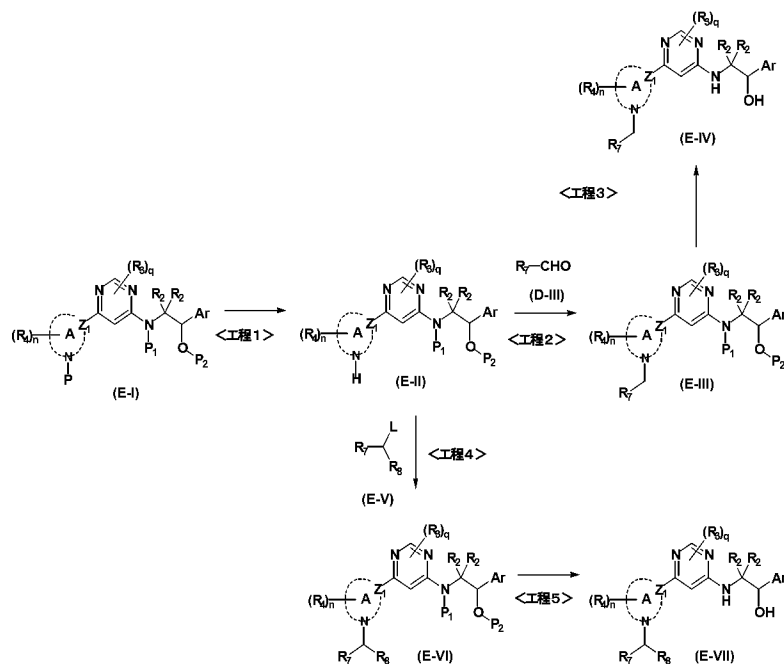
式(D-III)で表される化合物のアミド化反応を行う。

式(D-III)で表される化合物、および式(D-VII)で表わされる化合物を用い、文献公知の方法、例えば[ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry)、50(3)、566-584、2007年]に記載された方法に準じて、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶液、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中、もしくはこれらの混合溶媒を用いて、-78℃から溶媒が還流する温度で反応を行い、式(D-VIII)で表される化合物を製造することができる。

[0143] (製造法E)

前記式(I)において、mをnに置き換えかつA環内にR₇(R₈)CH-で置換された窒素原子を含む式(E-VI)で表わされる化合物、および前記式(D-VI)において、R₁をHに置き換えたものである式(E-IV)で表わされる化合物は以下の製造法により製造できる。

[化28]



<工程 1>

式 (E-I) で表される化合物の保護基 P の脱保護反応を行う。

式 (E-I) で表される化合物を用い、保護基 P を保護基の種類に応じた方法で脱保護することにより、式 (E-II) で表される化合物を製造することができる。

[0144] <工程 2>

式 (E-II) で表される化合物の還元的アミノ化反応を行う。

式 (E-II) で表される化合物、および (D-III) を用い、製造法 D<工程 2>と同様の方法により、式 (E-III) の化合物を製造することができる。

<工程 3>

式 (E-III) で表される化合物の保護基 P_1 及び P_2 の脱保護反応を行う。

式 (E-III) で表される化合物を用い、保護基 P_1 及び P_2 を、保護基の種類に応じた方法で脱保護することにより、式 (E-IV) で表される化

化合物を製造することができる。

[0145] <工程 4>

式 (E-I I) で表される化合物の置換反応を行う。

式 (E-I I) で表される化合物、及び式 (E-V) で表わされる化合物を用い、文献公知の方法、例えば、[実験化学講座 第4版 20 有機合成 I I アルコール・アミン、187 - 200 頁および 284 - 292 頁、1992 年、丸善] および [実験化学講座 第4版 20 有機合成 V I ヘテロ元素・典型金属元素化合物、319 - 350 頁、1992 年、丸善] に記載された方法に準じて、トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下または非存在下、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、N, N - ジメチルホルムアミド等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中、0℃から溶媒が還流する温度で置換反応を行い、式 (E-V I) で表される化合物を製造することができる。

<工程 5>

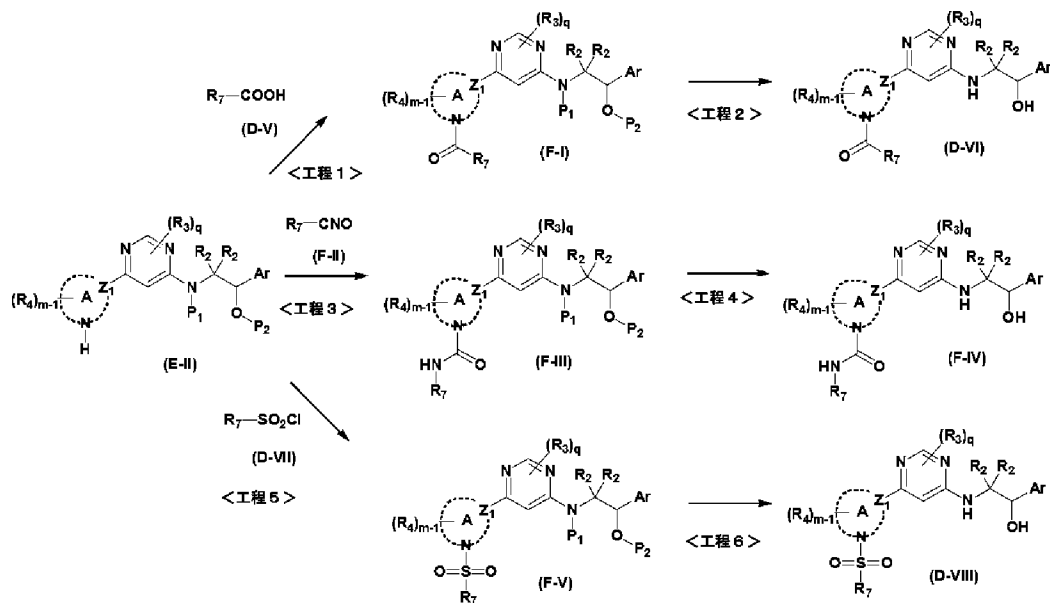
式 (E-V I) で表される化合物の保護基 P_1 及び P_2 の脱保護反応を行う。

式 (E-V I) で表される化合物を用い、保護基 P_1 及び P_2 を保護基の種類に応じた方法で脱保護することにより、式 (E-V I I) で表される化合物を製造することができる。

[0146] (製造法 F)

前記式 (I) において、 $R_1 = H$ であり、A 環内に R_7NHCO- で置換された窒素原子を含む式 (F-I V) で表わされる化合物、前記式 (D-V I) で表わされる化合物、および前記式 (D-V I I I) で表わされる化合物は以下の製造法により製造できる。

[化29]



<工程 1>

式（E-I）で表される化合物の縮合反応を行う。

式（E-I）で表わされる化合物、および（D-V）で表わされる化合物を用い、製造法D<工程 3>と同様の方法により、式（F-I）の化合物を製造することができる。

[0147] <工程 2>

式（F-I）で表される化合物の保護基 P_1 及び P_2 の脱保護反応を行う。

式（F-I）で表される化合物を用い、保護基 P_1 及び P_2 を保護基の種類に応じた方法で脱保護することにより、式（D-VI）で表される化合物を製造することができる。

<工程 3>

式（E-I）で表される化合物の縮合反応を行う。

式（E-I）で表される化合物、および式（F-II）で表わされる化合物を用い、文献公知の方法、例えば「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（Journal of Medicinal Chemistry）」

t r y)、48(6)、1857-1872、2005年]に記載された方法に準じて、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下または非存在下、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶液、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中、もしくはこれらの混合溶媒を用いて、 -78°C から溶媒が還流する温度で反応を行い、式(F-I I I)で表される化合物を製造することができる。

[0148] <工程4>

式(F-I I I)で表される化合物の保護基 P_1 及び P_2 の脱保護反応を行う。

式(F-I I I)で表される化合物を用い、保護基 P_1 及び P_2 を保護基の種類に応じた方法で脱保護することにより、式(F-I V)で表される化合物を製造することができる。

<工程5>

式(E-I I)で表される化合物のアミド化反応を行う。

式(E-I I)で表わされる化合物、および(D-V I I)を用い、製造法D<工程4>と同様の方法により、式(F-V)の化合物を製造することができる。

<工程6>

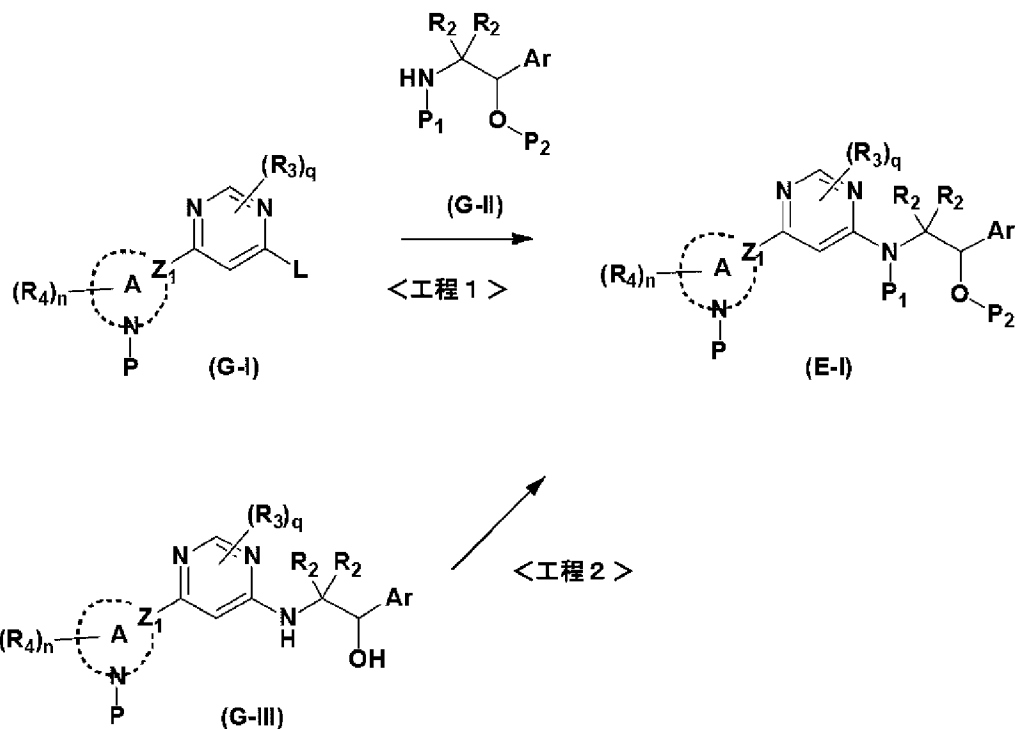
式(F-V)で表される化合物の保護基 P_1 及び P_2 の脱保護反応を行う。

式(F-V)で表される化合物を用い、保護基 P_1 及び P_2 を保護基の種類に応じた方法で脱保護することにより、式(D-V I I I)で表される化合物を製造することができる。

[0149] (製造法G)

前記式(E-I)で表わされる化合物は以下の製造法により製造できる。

[化30]



<工程 1>

式 (G-I) で表される化合物の置換反応を行う。

式 (G-I) で表わされる化合物、および (G-II) で表わされる化合物を用い、製造法 A と同様の方法により、式 (E-I) の化合物を製造することができる。

<工程 2>

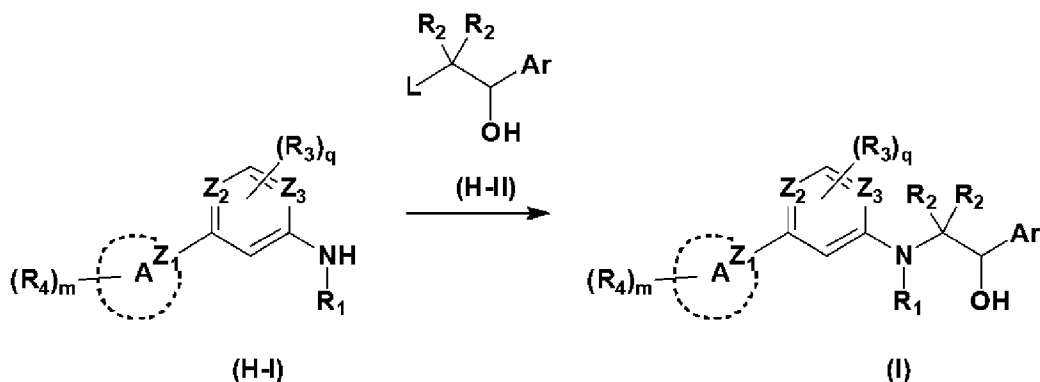
式 (G-III) で表される化合物の保護基 P_1 、および P_2 による保護反応を行う。

式 (G-III) で表される化合物を、保護基 P_1 、および P_2 を保護基の種類に応じた方法で反応させることにより、式 (E-I) で表される化合物を製造することができる。

[0150] (製造法 H)

前記式 (I) は以下の製造法により製造できる。

[化31]



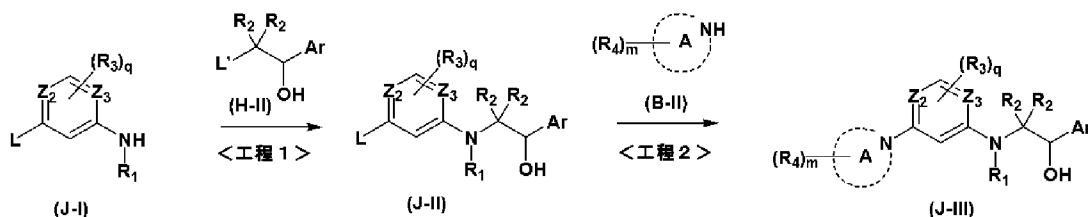
式（H-I）で表される化合物と式（H-II）で表される化合物の置換反応を行う。

式（H-I）で表わされる化合物、および式（H-II）で表わされる化合物を用い、文献公知の方法、[バイオオーガニック・＆・メディシナル・ケミストリー（Bioorganic & Medicinal Chemistry）、14（19）、6525-6538、2006年]に記載された方法に準じて、トリエチルアミン、水素化ナトリウム、炭酸カリウム等の有機または無機塩基存在下、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶液、N，N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中、もしくはこれらの混合溶媒を用いて、0℃から溶媒が還流する温度で反応を行い、式（I）で表される化合物を製造することができる。

[0151]（製造法J）

前記式（I）において、 $Z_1 = N$ である式（J-III）で表わされる化合物は以下の製造法により製造できる。

[化32]



<工程 1>

式 (J-I) で表される化合物と式 (H-I I) で表される化合物の置換反応を行う。

式 (J-I) で表わされる化合物、および式 (H-I I) で表わされる化合物を用い、製造法 H と同様の方法により、式 (J-I I) で表わされる化合物を製造することができる。

[0152] <工程 2>

式 (J-I I) で表される化合物と式 (B-I I) で表される化合物の置換反応を行う。

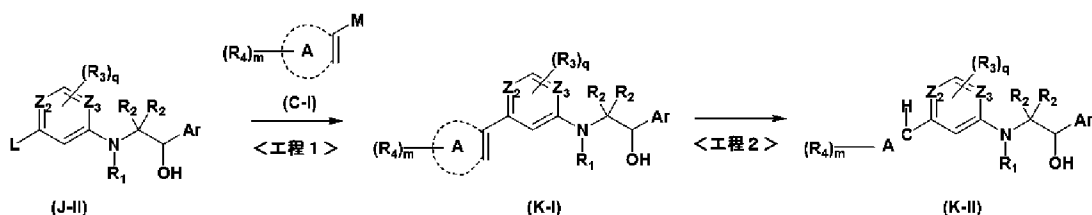
式 (J-I I) で表される化合物を用い、文献公知の方法、例えば〔実験化学講座 第5版 18 有機化合物の合成 V I ー金属を用いる有機合成、327 - 352 頁、2004 年、丸善〕に記載された方法に準じて、式 (B-I I) で表される化合物の存在下、酢酸パラジウム (I I)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム、[1, 1' ービス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) などのパラジウム触媒存在下、2, 2' ービス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1' ービナフチル、トリフェニルホスフィン、トリス (t e r t ーブチル) ホスフィン、トリス (o ートリル) ホスフィン、2 ージシクロヘキシルホスフィノ ー2', 6' ージメトキシビフェニル等のホスフィン系試薬の存在下、およびトリエチルアミン、N, N ージイソプロピルエチルアミン、炭酸セシウム、リン酸カリウム等の有機または無機塩基存在下、またはホスフィン系試薬の代わりにテトラメチルアンモニウ

ムクロリド、テトラブチルアンモニウムクロリド等存在下または非存在下、テトラヒドロフラン、トルエン、キシレン、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド等の反応に関与しない溶媒、もしくはこれらの混合溶媒を用いて、0℃から溶媒が還流する温度で反応を行い、式（J－I I I）で表される化合物を製造することができる。

[0153] （製造法K）

前記式（I）において、 $Z_1 = C$ である式（K－I）で表わされる化合物、及び $Z_1 = CH$ である式（K－I I）で表わされる化合物は、以下の製造法により製造できる。

[化33]



<工程 1>

式（J－I I）で表される化合物と式（C－I）で表される化合物の置換反応を行う。

式（J－I I）で表わされる化合物、および式（C－I）で表わされる化合物を用い、製造法C<工程 1>と同様の方法により、式（K－I）の化合物を製造することができる。

<工程 2>

式（K－I）で表される化合物の還元反応を行う。

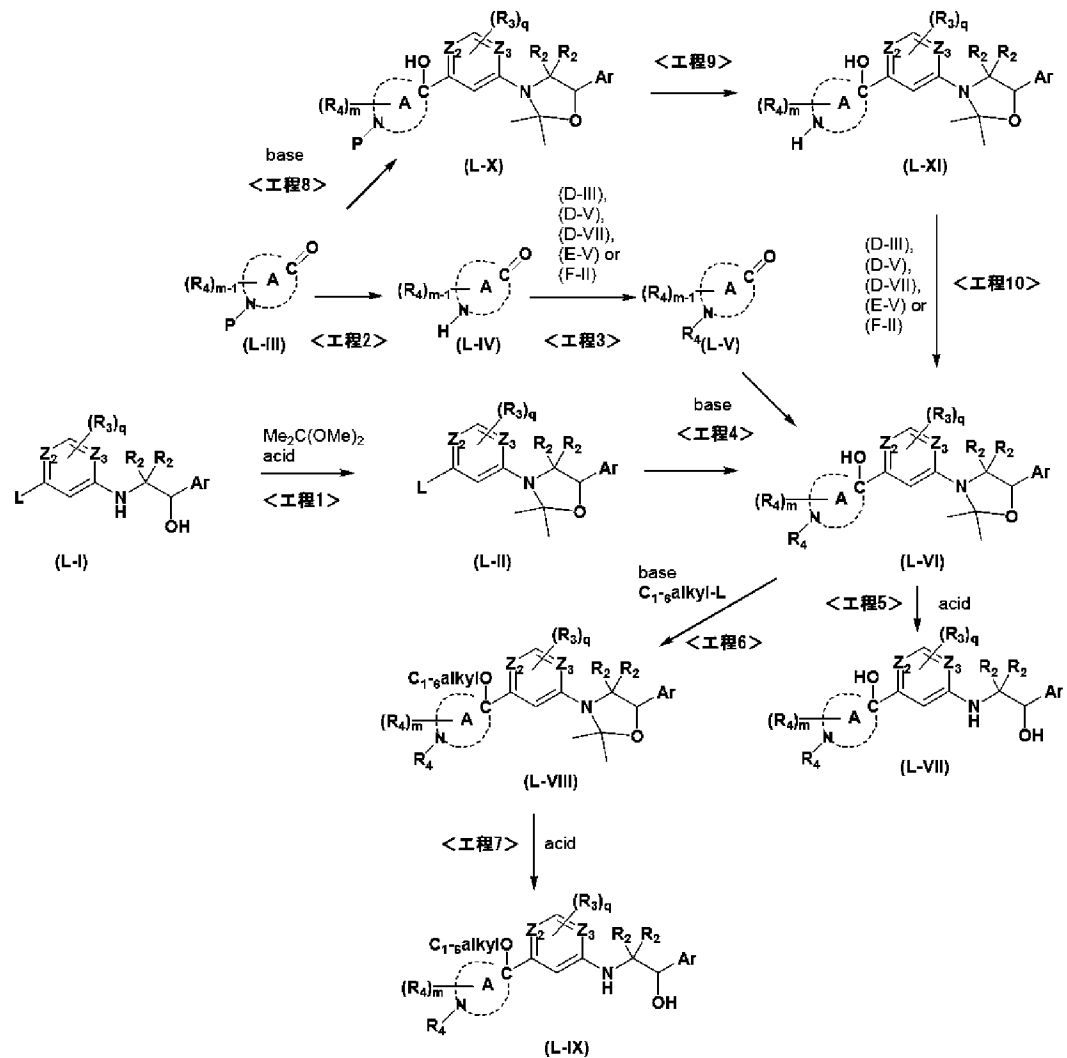
式（K－I）で表わされる化合物を用い、製造法C<工程 2>と同様の方法により、式（K－I I）の化合物を製造することができる。

[0154] （製造法L）

前記式（I）において、 $Z_1 = C - OH$ である式（L－V I I）で表わされ

る化合物、及び $Z_1 = C - O(C_1 - C_6)$ アルキルである式(L-I X)で表わされる化合物は、以下の製造法により製造できる。

[化34]



<工程 1>

式(L-I)で表される化合物のアセトニド保護を行う。

式(L-I)で表わされる化合物と2,2-ジメトキシプロパンを用い、プロテクトブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)第4版、2007年、ジョン ウィリー アンド サンズ(John Wi

ley & Sons) の300ページから353ページ (Protection for the hydroxyl group, including 1, 2- and 1, 3-diols) に記載の方法に準じて、PPTS (ピリジニウムパラトルエンスルホン酸)、トシル酸などの酸存在下、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒等の反応に関与しない溶媒、アセトニトリル等の極性溶媒等の中、0℃から溶媒が還流する温度で保護反応を行い、式 (L-III) で表される化合物を製造することができる。

式 (L-I) で表される化合物における水酸基 ($-OH$)、およびイミノ基 ($-NH-$) の当該保護は、グリーン (Greene) らの [プロテクトイブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、2007年、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons)] の成書に記載の方法により、上記に示したアセトニド保護に限らず、当業者が適宜選択出来る方法で行うことができる。

[0155] <工程2>

式 (L-III) で表される化合物の保護基Pの脱保護反応を行う。

式 (L-III) で表される化合物を用い、保護基Pを保護基の種類に応じた方法で脱保護することにより、式 (L-V) で表される化合物を製造することができる。

<工程3>

式 (L-V) で表される化合物の置換反応を行う。本工程は、 R_4 の種類により適宜選択される。

式 (L-V) で表わされる化合物を原料とし、製造法Dに記載の式 (D-III)、(D-V)、又は (D-VII) で表わされる化合物、製造法Eに記載の式 (E-V) で表わされる化合物、又は製造法Fに記載の式 (F-I) で表わされる化合物を用い、それぞれの製造法に記載された製造法

D<工程2>、製造法D<工程3>、製造法D<工程4>、製造法E<工程4>、製造法F<工程3>と同様の方法により、式(L-V)の化合物を製造することができる。

<工程4>

式(L-V)で表される化合物と式(L-III)で表される化合物の置換反応を行う。

文献公知の方法、例えば、[実験化学講座 第5版 18 有機合成VI 金属を用いる有機合成、7-59頁、2006年、丸善]に記載された方法に準じて、リチウム金属試薬であるブチルリチウムなどの存在下、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒などの反応に関与しない溶媒中、-78℃から室温で置換反応を行い、式(L-VI)で表される化合物を製造することができる。

[0156] <工程5>

式(L-VI)で表される化合物の脱保護反応を行う。

式(L-VI)で表される化合物は塩酸、酢酸等の酸の存在下、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール性溶媒中、0℃から室温で置換反応を行い、式(L-VII)で表される化合物を製造することができる。

また式(L-VI)で表される化合物における、アセトニド保護で表されている水酸基(-OH)、およびイミノ基(-NH-)の当該保護は、グリーン(Greene)らの[プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、2007年、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ(John Wiley & Sons)]の成書に記載の方法により、上記に示したアセトニド保護に限らず適宜選択することが出来る。また当業者が適宜選択出来る方法で、保護基の種類に応じた方法で脱保護

することにより、式（L-V I I）で表される化合物を製造することができる。

[0157] <工程 6>

式（L-V I）で表される化合物のアルキル化反応を行う。

式（L-V I）で表される化合物を用い、文献公知の方法、例えば、[実験化学講座 第5版 14 有機合成 I I アルコール・アミン、239 - 262 頁、2006 年、丸善] に記載された方法に準じて、NaH等の塩基の存在下、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒、N, N - ジメチルホルムアミド等の極性溶媒等の反応に関与しない溶媒中、0℃から室温で置換反応を行い、式（L-V I I I）で表される化合物を製造することができる。

<工程 7>

式（L-V I I I）で表される化合物の脱保護反応を行う。

式（L-V I I I）で表される化合物を用い、製造法 L<工程 5>と同様の方法により、式（L-I X）の化合物を製造することができる。

<工程 8>

式（L-I I I）で表される化合物と式（L-I I）で表される化合物の置換反応を行う。

式（L-I I I）で表される化合物を用い、製造法 L<工程 4>と同様の方法により、式（L-X）の化合物を製造することができる。

<工程 9>

式（L-X）で表される化合物の脱保護反応を行う。

式（L-X）で表される化合物を用い、製造法 L<工程 2>と同様の方法により、式（L-X I）の化合物を製造することができる。

<工程 10>

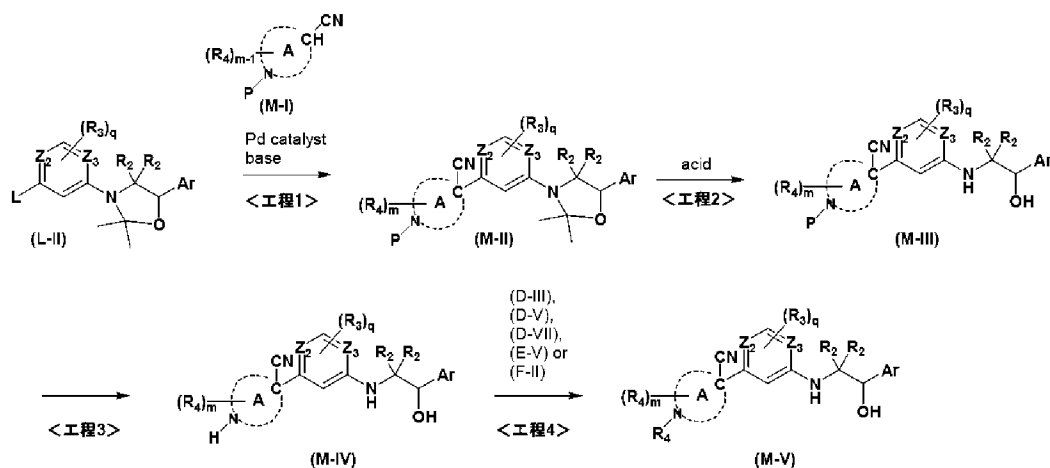
式（L-X I）で表される化合物の置換反応を行う。本工程は、R₄の種類により適宜選択される。

式（ $L-XI$ ）で表される化合物を用い、製造法 $L<工程3>$ と同様の方法により、式（ $L-VI$ ）の化合物を製造することができる。

[0158]（製造法M）

前記式（ I ）において、 $Z_1=C-CN$ である式（ $M-V$ ）で表わされる化合物は以下の製造法により製造できる。

[化35]



<工程1>

式（ $L-II$ ）で表される化合物の置換反応を行う。

式（ $L-II$ ）で表わされる化合物、および式（ $M-II$ ）で表わされる化合物を用い、文献公知の方法、例えば、[Tetrahedron Letters, 2009, 50, 6303-6306]に記載された方法に準じて、ビス（トリブチルホスフィン）パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、酢酸パラジウム（ II ）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、[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（ II ）などのパラジウム触媒存在下、及びブチルリチウム、KHMDs、LHMDs、NHMDs、LDA等の塩基の存在下、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、又はトルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒等の

反応に関与しない溶媒中、 -78°C から室温で置換反応を行い、式 (M-I I) で表される化合物を製造することができる。

[0159] <工程 2>

式 (M-I I) で表される化合物の脱保護反応を行う。

式 (M-I I) で表わされる化合物を用い、製造法 L<工程 5>と同様の方法により、式 (M-I I I) の化合物を製造することができる。

<工程 3>

式 (M-I I I) で表される化合物の保護基 P の脱保護反応を行う。

式 (M-I I I) で表される化合物を用い、保護基 P を保護基の種類に応じた方法で脱保護することにより、式 (M-I V) で表される化合物を製造することができる。

<工程 4>

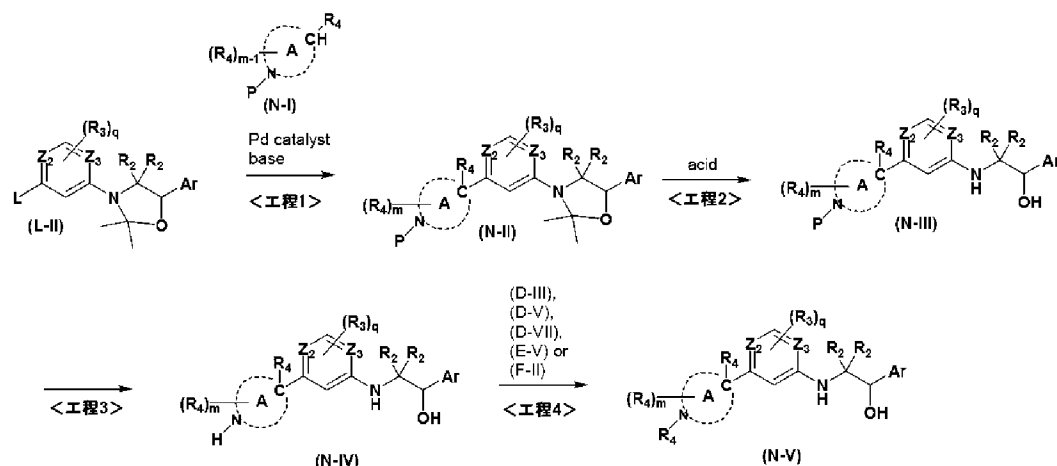
式 (M-I V) で表される化合物の置換反応を行う。本工程は、 R_4 の種類により適宜選択される。

式 (M-I V) で表わされる化合物を原料とし、製造法 D に記載の式 (D-I I I)、(D-V)、又は (D-V I I) で表わされる化合物、製造法 E に記載の式 (E-V) で表わされる化合物、又は製造法 F に記載の式 (F-I I) で表わされる化合物を用い、それぞれの製造法に記載された製造法 D<工程 2>、製造法 D<工程 3>、製造法 D<工程 4>、製造法 E<工程 4>、製造法 F<工程 3>と同様の方法により、式 (M-V) の化合物を製造することができる。

[0160] (製造法 N)

前記式 (I) において、 $Z_1 = C - R_4$ (R_4 は $-SO_2(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $-SO_2$ (6-10員環) アリール、 $-SO_2$ (5-12員環) ヘテロアリール、 $-CO_2 - (C_1 - C_6)$ -アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO - N(R_5)(R_6)$ 、 $-SO_2 - N(R_5)(R_6) - NO_2$) である式 (N-V) で表わされる化合物は、以下の製造法により製造できる。

[化36]



<工程1>

式 (L-I I) で表される化合物の置換反応を行う。

式 (L-I I) で表わされる化合物、及び式 (N-I) で表わされる化合物を用い、製造法M<工程1>と同様の方法により、式 (N-I I I) の化合物を製造することができる。

<工程2>

式 (N-I I) で表わされる化合物を用い、製造法L<工程5>と同様の方法により、式 (N-I I I) の化合物を製造することができる。

<工程3>

式 (N-I I I) で表わされる化合物を用い、製造法M<工程3>と同様の方法により、式 (N-I V) の化合物を製造することができる。

<工程4>

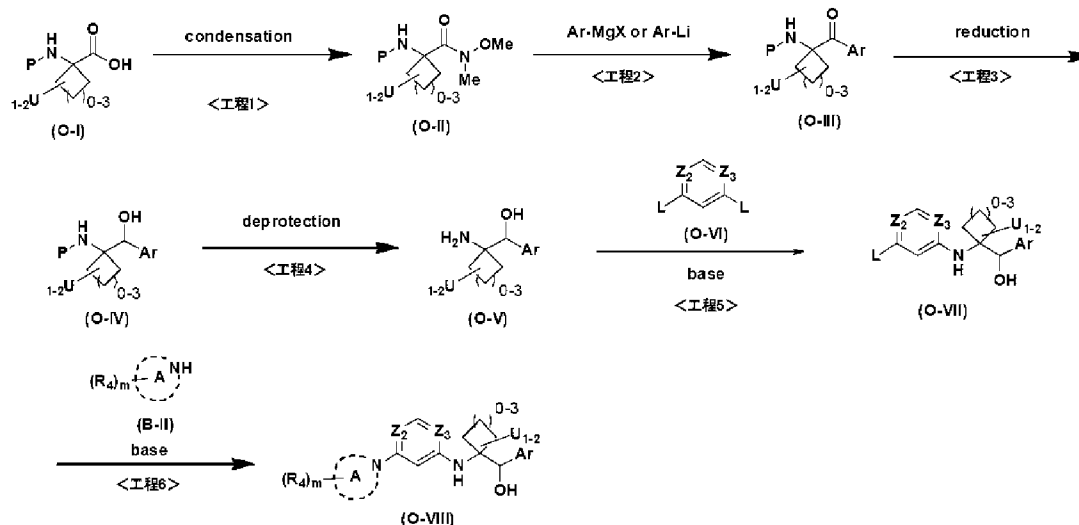
式 (N-I V) で表わされる化合物を用い、製造法M<工程4>と同様の方法により、式 (N-V) の化合物を製造することができる。

[0161] (製造法O)

前記式 (I) において、 R_2 が互いに結合して3-6員炭素環を形成する場合である式 (O-V I I I) で表わされる化合物は、以下の製造法により製造

できる。

[化37]



以下の工程 1、工程 2 は〔実験化学講座 第 5 版 15 有機化合物の合成 I I I アルデヒド・ケトン・キノン 244-261 頁、2006 年、丸善〕に記載された方法に準じた。

<工程 1>

式 (O-I) で表される化合物の縮合反応を行う。

式 (O-I) で表わされる化合物を用い、製造法 D<工程 3>と同様の方法により、式 (O-II) の化合物を製造することができる。

<工程 2>

式 (O-II) で表される化合物のアリール化反応を行う。

式 (O-II) で表わされる化合物とグリニャール試薬 (Ar-Mg-X) のエーテル溶液 (ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)、又は Ar-X と Bu-Li から調整された Ar-Li を用い、当業者が適宜選択出来る方法で、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒等の反応に関与しない溶媒中、 0°C から室温で反応を行い、その

後の酸加水分解処理を経ることで、式（O-I-I-I）で表される化合物を製造することができる。

<工程 3>

式（O-I-I-I）で表される化合物の還元反応を行う。

式（O-I-I-I）で表わされる化合物と NaBH_4 などの還元試薬を用い、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒メタノール、エタノール等のアルコール性溶媒中、 0°C から室温で反応を行い、式（O-I-V）で表される化合物を製造することができる。

<工程 4>

式（O-I-V）で表わされる化合物を用い、製造法 M<工程 3>と同様の方法により、式（O-V）の化合物を製造することができる。

<工程 5>

式（O-V-I）で表される化合物の置換反応を行う。

式（O-V-I）で表わされる化合物、および（O-V）で表わされる化合物を用い、製造法 A と同様の方法により、式（O-V-I-I）の化合物を製造することができる。

<工程 6>

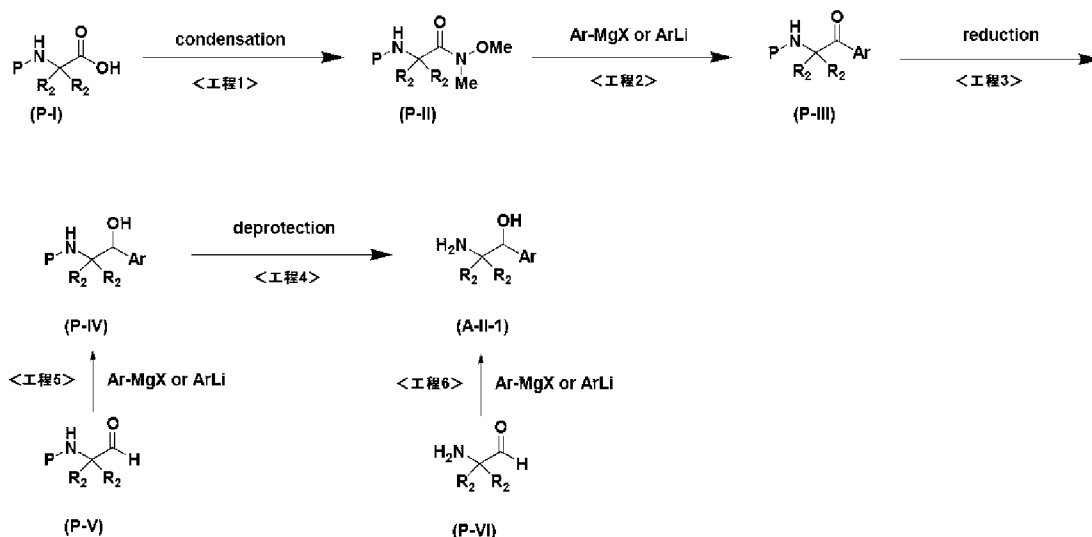
式（O-V-I-I）で表される化合物の置換反応を行う。

式（O-V-I-I）で表わされる化合物、および（B-I-I）で表わされる化合物を用い、製造法 A と同様の方法により、式（O-V-I-I-I）の化合物を製造することができる。

[0162] （製造法 P）

製造法 A、製造法 B、製造法 C の式（A-I-I-1）で表わされる化合物は、製造法 O の工程 1 ～ 工程 4 と同様の方法により製造できる。

[化38]



<工程 1>

式 (P-I) で表わされる化合物を用い、製造法 O<工程 1>と同様の方法により、式 (P-II) の化合物を製造することができる。

<工程 2>

式 (P-II) で表わされる化合物を用い、製造法 O<工程 2>と同様の方法により、式 (P-III) の化合物を製造することができる。

<工程 3>

式 (P-III) で表わされる化合物を用い、製造法 O<工程 3>と同様の方法により、式 (P-IV) の化合物を製造することができる。

<工程 4>

式 (P-IV) で表わされる化合物を用い、製造法 O<工程 4>と同様の方法により、 R_1 が水素原子である式 (A-II) の化合物を製造することができる。

<工程 5>

式 (P-V) で表わされる化合物を用い、製造法 O<工程 2>と同様の方法により、式 (P-IV) の化合物を製造することができる。式 (P-IV)

）の化合物は、式（P-V）で表わされる化合物を用い、〔実験化学講座 第5版 14 有機化合物の合成 I I -アルコール・アミン-、151-159頁、2006年、丸善〕に記載された方法に準じて、同様に製造することができる。

<工程6>

式（P-V I）で表わされる化合物を用い、上記<工程5>と同様の方法により、式（A-I I）の化合物を製造することができる。

[0163] 本発明化合物や医薬組成物は、医療現場で行われている一般的な方法で、他の薬物もしくは薬剤と併用することも可能である。併用可能な他の薬物もしくは薬剤としては、例えば、鎮痛薬としては、アセトアミノフェン、アスピリン、オピオイド作動薬（具体的には、モルヒネ、フェンタニル、オキシコドン、メサドン、コデイン、コカイン、ペチジン、アヘン、トコンなど）、非麻薬性鎮痛薬（ペンタジン、ブプレノルフィン、ナロルフィン、シクラゾシン、ブトファノールなど）抗うつ薬（デュロキセチン、アミトリプチリン、イミプラミン、クロミプラミン、トリミプラミン、ロフェプラミン、ドスレピン、デシプラミン、アモキサピン、ノルトリプチリン、フルオキセチン、フルボキサミン、マプロチリン、ミアンセリン、セチプチリン、トラゾドンなど）、抗癲癇薬もしくは抗痙攣薬（カルバマゼピン、フェニトイン、ガバペンチン、プレガバリン、フェノバルビタール、プリミドン、メフェニトイン、ニルバノール、エトトイン、トリメタジオン、エトスクシミド、アセチルフェネトリド、ゾニサミド、アセタゾラミド、ジアゼパム、クロナゼパム、ニトラゼパム、ジフェニールヒダントイン、バルプロ酸、バクロフェンなど）、抗不整脈薬（神経因性疼痛に転用し処方されているメキシレチンその他、キニジン、ジソピラミド、プロカインアミド、アジマリン、プラジマリウム、シベンゾリン、リドカイン、アプリンジン、トニカイド、フェニトイン、フレカイニド、ピルシカイニド、プロパフェノン、プロプラノロール、アミオダロン、ベラパミル、ベプリジルなど）や、NSAIDs（エトドラク、メロキシカム、ニメスリド、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム

酸、ザルトプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、スリンダク、ナブメトン、ジフルニサル、ピロキシカム、イブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、アセチルサリチル酸、トルメチン、インドメタシン、フルルビプロフェン、オキサプロジン、ケトプロフェン、モフェゾラク、アセトアミノフェン、ケトロラック、ゾメピラク、ニトロアスピリン、チアプロフェン、アンピロキシカム、チアラミド、エピリゾールなど）、COX-2阻害薬（セレコキシブ、ロフェコキシブなど）等の抗炎症薬、NR2Bアンタゴニスト、ブラジキニンアンタゴニスト、抗片頭痛剤が挙げられる。

[0164] その他、局所麻酔薬（キニジン、ジソピラミド、プロカインアミド、アジマリン、プラジマリウム、シベンゾリン、リドカイン、メキシレチン、アプリンジン、トニカイド、フェニトイン、フレカイニド、ピルシカイニド、プロパフェノン、プロプラノロール、アミオダロン、ベラパミル、ベプリジルなどが）、麻酔薬（具体的には、ベンゾジアゼピン、ジアゼパム、ミダゾラム、チオペンタール、チアミラール、プロポフォール、バクロフェン、ドロペリロール、スフェンタニルなどが挙げられる）、NMDAアンタゴニスト（具体的には、ケタミン、デキストロメトルファン、メマンチン、アマンタジンなど）が挙げられる。

[0165] その他、 $\alpha 2$ アドレナリン受容体作動薬（クロニジン、デクスメトミジン、チザニジン、グアンファシン、グアナベンズなど）、カルシウムチャネル拮抗薬、カリウムチャネルオープナーなどとの併用、外用薬（カプサイシンクリーム）との併用、或いはまた、

抗ウィルス剤（ビダラビン、アシクロビル、ガンシクロビル、ジドブジン、ジダノシン、アマンタジン、イドクスウリジン、 α もしくは β インターフェロンなど）、が挙げられる。

併用可能な他の薬物もしくは薬剤は、好ましくは、モルヒネ、ガバペンチン、プレガバリン、ジクロフェナク、セレコキシブなどである。

[0166] 他の薬物と併用して用いるだけではなく、他の治療法と合わせて治療を行うことも可能である。例えば刺激鎮痛法としては、具体的には、鍼治療、経

皮的電気鍼刺激療法、経皮的電気神経刺激療法、silver spike point (SSP) 療法、末梢神経刺激、脊髄電気刺激、電気痙攣療法、レーザー治療、低周波療法、神経ブロック（具体的には、星状神経節ブロック、硬膜外ブロック、腕神経叢ブロック、神経根ブロック、胸部・腰部交感神経節ブロック、トリガーポイントブロック、くも膜下ブロック、三叉神経ブロック、交感神経ブロック、局所浸潤ブロック、末梢神経ブロック、など）などが挙げられる。

[0167] 上記疾患に対して既存薬と併用することにより、既存薬の投薬量を下げることが可能であり、既存薬の副作用を軽減することが可能となる。もちろん、当該薬物を用いた併用方法は、上記疾患に限定されるものではなく、且つ併用される薬物は上記に例示した化合物に限定されない。

[0168] 本発明化合物と併用される薬物とを組み合わせる場合は、別々の製剤であっても、合剤であっても良い。また、別々の製剤においては、両者を同時に服用することも、時間をずらして投与することも可能である。

[0169] [本発明の予防・治療剤の製剤化]

本発明の医薬は、医薬組成物の形態で投与される。

本発明の医薬組成物は、本発明の式 (I) で表される化合物の少なくとも一つ以上を含んでいればよく、医薬上許容される添加剤と組み合わせでつくられる。より詳細には、賦形剤（例；乳糖、白糖、マンニット、結晶セルロース、ケイ酸、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン）、結合剤（例；セルロース類（ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC））、結晶セルロース、糖類（乳糖、マンニット、白糖、ソルビトール、エリスリトール、キシリトール、）、デンプン類（トウモロコシデンプン、バレイショデンプン）、 α 化デンプン、デキストリン、ポリビニルピロリドン（PVP）、マクロゴール、ポリビニルアルコール（PVA））、滑沢剤（例；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、カルボキシメチルセルロース）、崩壊剤（例；デンプン類（トウモロコシデンプン、バレイショデンプン）、カルボキシメ

チルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポピドン）、被膜剤（例；セルロース類（ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、メタクリル酸コポリマーLD）、可塑剤（例；クエン酸トリエチル、マクロゴール）、隠蔽剤（例；酸化チタン）、着色剤、香味剤、防腐剤（例；塩化ベンザルコニウム、パラオキシ安息香酸エステル）、等張化剤（例；グリセリン、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、マンニトール、ブドウ糖）、pH調節剤（例；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、塩酸、硫酸、リン酸緩衝液などの緩衝液）、安定化剤（例；糖、糖アルコール、キサントガム）、分散剤、酸化防止剤（例；アスコルビン酸、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、没食子酸プロピル、d l- α -トコフェロール）、緩衝剤、保存剤（例；パラベン、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム）、芳香剤（例；バニリン、l-メントール、ローズ油）、溶解補助剤（例；ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ポリエチレングリコール、リン脂質コレステロール、トリエタノールアミン）、吸収促進剤（例；グリコール酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、カプリン酸ナトリウム、アシルカルニチン類、リモネン）、ゲル化剤、懸濁化剤、または乳化剤、一般的に用いられる適当な添加剤または溶媒の類を、本発明の化合物と適宜組み合わせて種々の剤形とすることが出来る。

[0170] 種々の剤形とは、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、エアゾール剤、吸入剤、軟膏剤、貼付剤、坐剤、注射剤、トローチ剤、液剤、酒精剤、懸濁剤、エキス剤、エリキシル剤等があげられる。また、経口、皮下投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、経皮投与、静脈内投与、動脈内投与、神経周囲投与、硬膜外投与、硬膜下腔内投与、脳室内投与、直腸内投与、吸入等により患者に投与し得る。

[0171] 本発明化合物の投与量は、通常成人1日当たり0.005mg～3.0g、好ましくは0.05mg～2.5g、より好ましくは0.1mg～1.5

gであるが、症状あるいは投与経路に応じて適宜増減できる。

[0172] 全量を1回あるいは2－6回に分割して経口または非経口投与することや、点滴静注等、連続投与することも可能である。

[0173] なお、本明細書において引用された全ての刊行物、例えば先行技術文献、及び公開公報、特許公報その他の特許文献は、その全体が参照として本明細書に組み入れられる。また、本明細書は、本願の優先権主張の基礎となる日本国特許出願である特願2010-041455号（出願日：2010年2月26日）の特許請求の範囲、明細書及び図面の開示内容を包含する。

[0174] [薬理実験例]

以下に実験例を挙げて、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

[0175] 薬理実験例1：in vitro化合物評価

ヒト由来単球性白血球細胞株（U-937）のミクロソーム画分の調製

培養中のU-937細胞を回収し0.33倍容の緩衝液（50mmol/L HEPES-NaOH（pH 7.4）、1mmol/L EDTA、Complete EDTA-free（ロッシュ・ダイアグノスティクス））を加え懸濁し、ホモジナイズした。超音波破碎の後、さらにホモジナイズし、遠心分離（600g、10分間、4℃）後の上清を回収した。回収した上清を再度遠心（12000g、20分間、4℃）し、その上清を超遠心（100000g、60分間、4℃）し沈殿を回収した。沈殿湿重量の5倍容の緩衝液（50mmol/L HEPES-NaOH（pH 7.4）、1mmol/L EDTA）で懸濁し、BCA protein assay（PIERCE）により蛋白質濃度の定量を行った。

[0176] ラット脳ミクロソーム画分の調製

10週令の雄性スプラグー・ドーリーラット（Sprague-Dawley：SDラット）を断頭し大脳を摘出した。脳湿重量の5倍容の緩衝液（50mmol/L HEPES（pH 8.0）、1mmol/L EDTA、0.32mol/L sucrose、Complete EDTA

ーfree（ロッシュ・ダイアグノスティクス））を添加し、ポッターホモジナイザーにより摩砕した。摩砕液を遠心分離（9000g、10分間、4℃）し、上清を回収した。上清をさらに超遠心（105000g、60分間、4℃）し沈殿を回収した。沈殿湿重量の1/4倍容の緩衝液（50mmol/L HEPES（pH 8.0）、1mmol/L EDTA）で懸濁し、BCA protein assay（PIERCE）により蛋白質濃度の定量を行った。

[0177] ミクロソーム画分を用いたin vitro化合物評価

384ウェルプレート（Corning）に緩衝液（50mmol/L HEPES（pH 7.4）、1mmol/L EDTA、0.1% Bovine Serum Albumin）30μLで希釈した各濃度の被検化合物および（1）で調製したU-937のミクロソーム画分（終濃度6μg/ウェル）または（2）で調製したラット脳ミクロソーム画分（終濃度4μg/ウェル）を加え、5分間室温にてプレインキュベーションした。基質としてAAMCA（SIGMA、終濃度4μmol/L）を添加し、U-937ミクロソーム画分については120分間、ラット脳ミクロソーム画分については30分間室温でインキュベーションした。インキュベーションの前後でEnVision2000（PerkinElmer）にて励起波長355nm、発光波長460nmで蛍光カウントを測定し、その差を算出した。被検化合物の代わりに溶媒を添加したウェルのカウントを0%、ミクロソームを加えていないウェルのカウントを100%として各被検化合物の阻害活性を算出した。

被検化合物のFAAH阻害活性はIC₅₀値で表し、IC₅₀値が0.1μmol/L未満の本発明の化合物を+++として、IC₅₀値が0.1μmol/L以上かつ1μmol/L未満の化合物を++として、また、IC₅₀値1μmol/L以上の化合物を+として、表1に示した。

[0178]

[表1]

F A A H阻害活性

実施例	F A A H阻害活性 I C ₅₀		実施例	F A A H阻害活性 I C ₅₀	
	U-937 ミクロソーム	ラット脳 ミクロソーム		U-937 ミクロソーム	ラット脳 ミクロソーム
1	+++	+++	30	+++	++
5	+++	+++	38	++	+
12	+++	++	39	+++	+++
14	+++	++	40	++	+
19	+++	++	44	++	++
27	++	+	46	++	++
28	+++	++	54	++	+

[0179] 薬理実験例2：i n v i v o化合物評価

本発明に関する化合物の各種疼痛における作用の評価は、以下のような方法で実施可能である。

(1) ラットホルマリンテスト

6～7週令の雄性SDラットを実験に用いる。溶媒または被検化合物の各用量を10mL/kgの容量にてラットに経口投与する。対照薬としてはガバペンチン50mg/kgを用いる。その後、ラットの左下肢の足裏に0.5%ホルムアルデヒド溶液50μLを皮下注入し、45分間行動を観察する。行動観察として、ホルマリンを注入された足に対する疼痛行動（なめる、咬む）の持続時間を5分ごとに計測する。ホルマリン刺激による疼痛反応は、二相性に発現する（J. Pharmacol. Exp. Ther. 263巻、136～146頁、1992年）が、ホルマリン投与10分後までを第一相反応、10分から45分までを第二相反応とし、第二相反応において計測される各ラットの疼痛行動持続時間の積算値を疼痛性行動の指標とする。

[0180] (2) 神経因性疼痛モデル（CCIモデル）

絞扼神経損傷モデルの作製はBennettらの報告（Pain、33巻、87～107頁、1988年）に準じて行う。ペントバルビタール麻酔下において、雄性7週齢SDラットの左大腿骨下の皮膚を切開後、左大腿部

二頭筋を鈍性切開する。坐骨神経を周辺組織から剥離し、医療用ブレードシルク糸4-0（松田医科工業）にて約1mm間隔で緩く4箇所絞扼し縫合する。

鎮痛作用の評価法はS e l t z e rらの報告（P a i n、43巻、205-218頁、1990年）に準じて行う。すなわち、絞扼神経損傷モデル作製2週間後のラットの後肢の足底にv o n F r e y f i l a m e n t s（S t o e l t i n g）を弱い方から順に1秒間に2回の頻度で3秒間押しあてることにより機械刺激を与える。ラットが素早く後肢を引いた際の加圧値を反応閾値とする。

被検化合物をに経口投与することにより反応閾値の低下が抑制されて、すなわち神経因性疼痛治療薬としての有効性が証明される。

[0181] （3）炎症性疼痛モデル（CFA誘発ラット）

CFA誘発ラット炎症性疼痛モデルは一般的な方法、例えばP o m o n i s J Dらの方法（The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 306巻、387-393頁、2003年）に準じて作製する。具体的には、Complete Freund's Adjuvant（SIGMA）と生理食塩水を等量ずつ混ぜ合わせてエマルジョンを調製し、ラットの右足の足底に100 μ Lの容量で注入する。

被検化合物をCFA投与1日後、2日後あるいは5日後にラットに経口投与することにより疼痛閾値の低下が抑制されて、すなわち炎症性疼痛治療薬としての有効性が証明される。

[0182] （4）マウスPQライジング

マウスPQ（P h e n y l - p - q u i n o n e）ライジングはM u s t a f a A Aらの方法（General Pharmacology、23巻、1177-1182頁、1992年）で作製する。具体的には、マウス腹腔内に生理食塩水で希釈したP h e n y l - p - q u i n o n eを投与した後に、マウスが体を伸ばす、よじる、丸める等の行動を示した回数を一定時間

記録する。

被検化合物を *Phenyl-p-quinone* 投与前にマウスに投与することにより、*Phenyl-p-quinone* 投与後の伸ばす、よじる、丸める等の行動を示した回数が減少して有効性が示される。

[0183] 薬理実験例 3：溶解性試験

(1) DMSO 析出溶解性 (Kinetic Solubility)

本発明の化合物の 10 mM の DMSO 溶液を最終濃度 100 μ M となるように 50 mM リン酸緩衝液 (pH 7.4) に添加する。その溶液を室温で 1.5 時間、600 rpm にて攪拌しながらインキュベーションした後、フィルタープレート (4 μ m、MultiScreen Solubility フィルタープレート (Millipore)) でろ過し、プレートリーダー (Powerscan HT (大日本製薬)) を用いて、ろ液の吸光度を最大吸収波長で測定する。同時に、既知濃度 (1、3、10、30、100 μ M) の試験化合物を含む溶液を検量線標準溶液として各々の標準溶液吸光度を測定し、検量線を作成する。ろ液および標準溶液の吸光度値より化合物の溶解度 (μ M) を算出する。

[0184] (2) 結晶溶解性 (Thermodynamic Solubility)

本発明の化合物を 1 mg/mL となるように水に添加する。その溶液を 37°C で 24 時間静置した後、遠心分離する。得られた上清を HPLC を用いて、最大吸収波長においてピークを検出し、ピーク面積を測定する。同様に既知濃度 (0.03、0.1、0.3、1、3、10 μ g/mL) の試験化合物を含む溶液を検量線標準溶液として各々のピーク面積を測定し、検量線のピーク面積より化合物の溶解度 (μ g/mL) を算出する。

[0185] 薬理実験例 4：代謝安定性試験

本発明の化合物の 10 mM の DMSO 溶液を最終濃度 1 μ M となるように肝ミクロソーム溶液 (ヒト、ラット; Xenotech)、NADPH 生成溶液 (β -NADP、Glucose-6-Phosphate、G-6-P DH (Y)、MgCl₂ を含む水) に添加する。その溶液を 37°C で 10 分ま

たは20分間インキュベートした後、アセトニトリルで反応停止する。反応液をフィルタープレート（MultiScreen HTS-HVプレート（Millipore））で遠心ろ過し、高速液体クロマトグラム/マススペクトロメトリーを用いて、ろ液中の試験化合物を測定する。同様に反応時間0分のサンプルをコントロールとして測定し、ミクロソーム反応サンプルとコントロールの比より、代謝速度および分解率（%）を算出する。

[0186] 薬理実験例5：パッチクランプ法によるhERG阻害試験

hERG（human ether-a-go-go related gene）チャネルに対する作用を全自動パッチクランプシステム（Patchliner（Nanon））を用いて測定する。細胞（hERG-HEK（Upstate））のhERG I_{Kr} 電流を確認するため、膜電位を-80mVに保持して定期的に脱分極パルスを加える。発生した電流が安定した後、試験化合物を添加する。試験化合物のhERGチャネルに対する作用は、40mV、0.5秒間の脱分極パルスに続く-40mV、0.5秒間の再分極パルスによって誘導されるテール電流の変化によって確認する。刺激は10秒に1回の頻度で行う。測定は室温で行う。hERGチャネル阻害率は、試験化合物適用前の最大テール電流に対する適用2分後のテール電流の減少率（抑制率）として算出する。

この抑制率を算出することにより、薬物によるQT延長とそれに続く致死的な副作用（心室頻拍や突然死など）を誘発する可能性が示される。

[0187] 薬理実験例6：蛋白結合率試験

本発明の化合物の10mMのDMSO溶液を最終濃度10 μ Mとなるように正常血漿（ヒト、ラット）に添加する。簡易平衡透析装置（RED Device（Linden Bioscience））にて37°Cで4時間透析した後、透析膜の内側（血漿側）溶液と外側（PBS側）溶液を、高速液体クロマトグラム/マススペクトロメトリーを用いて、試料中の試験化合物を測定する。PBS側と血漿側の比から非結合分率（%）を算出し、100-非結合分率（%）より蛋白結合率（%）を算出する。

[0188] 薬理実験例 7 : ファーマコキネティクス試験 (ラットカセット PK)

本発明の化合物を 7 あるいは 8 週齢の雄性 S l c : S D に 1 mg/kg (投与溶媒は、DMSO : Tween 80 : 超純水 = 1 : 1 : 8、 10 mL/kg) で経口単回投与した後、0.5、1、2、4 時間後に頸静脈より採血する。血液を遠心分離 (3000 rpm 、15 分間、 4°C) して得られた血漿を用いて、高速液体クロマトグラム/マススペクトロメトリーにて、血漿中の試験化合物を測定する。同様に既知濃度 (0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5、 $1 \mu\text{g/mL}$) の試験化合物を含む標準溶液を用いて作成した検量線より血漿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$) を算出し、最高血漿中濃度を C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) とする。

[0189] 以上の結果より、本発明の化合物は、優れた FAAH 阻害剤遮断活性を有していることが示される。また、*in vivo* の疼痛モデルでの鎮痛効果を示す。

[0190] 更に、本発明の好ましい化合物は、hERG (human ether-a-go-go related gene) チャネルの 50% 阻害活性が $10 \mu\text{M}$ を下回らない。

[0191] 従って、本発明の化合物は、選択的な FAAH 阻害剤として、疼痛の予防または治療剤、とりわけ神経因性疼痛、線維筋痛症、炎症性疼痛、癌性疼痛もしくは糖尿病性神経痛の予防または治療剤に用いることが期待される。

実施例

[0192] 次に、本発明をさらに詳細に説明するために実施例をあげるが、本発明はこれに限定されるものではない。

核磁気共鳴スペクトル (NMR) の測定には、ジェオール JNM-ECX 300 (JEOL JNM-ECX 300) FT-NMR (日本電子 (株) 製)、ジェオール JNM-ECX 400 (JEOL JNM-ECX 400) FT-NMR (日本電子 (株) 製) を用いた。マイクロウェーブ反応装置は、Discover S class マイクロ波合成装置 (CEM (株) 製) を用いた。比旋光度 ($[\alpha]_D$) の測定には、DIP-1000 型デジタル旋光計 (日本分光 (株) 製) を用いた。高速液体クロマトグラフィー質量分

析計（LC/MS）はWaters FractionLynx MSシステム（Waters製）を用いた。カラムは分析系にはSunFire™（4.6×50mm, 5μm）を分取系にはSunFire™（19×50mm, 5μm）を用いた。移動相は分析系にはメタノール：0.05%酢酸水溶液または0.05%トリフルオロ酢酸水溶液＝1：9（0分）～9：1（5分）～9：1（7分）のグラジエント条件を、分取系には化合物により適宜変更したグラジエント条件を用いた。

[0193] （実施例1）

（R）-1-フェニル-2-（6-（4-（トリフルオロメチル）ピペリジン-1-イル）ピリミジン-4-イルアミノ）エタノールの合成

（R）-2-（6-クロロピリミジン-4-イルアミノ）-1-フェニルエタノール（50mg）の1,4-ジオキサン（2mL）溶液にトリエチルアミン（70μL）及び4-（トリフルオロメチル）ピペリジン 塩酸塩（38mg）を加え、80℃で16時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、粗生成物29.5mgを得た。この粗生成物をメタノール（3.0mL）に溶解し、溶液の1.0mLをLC/MS分取により精製して標記化合物（7.7mg）を白色固体として得た。

[0194] （実施例2）

（R）-（-）-1-フェニル-2-（6-（4-（2,2,2-トリフルオロエチル）ピペラジン-1-イル）ピリミジン-4-イルアミノ）エタノールの合成

<工程1>（R）-2-（6-ヨードピリミジン-4-イルアミノ）-1-フェニルエタノールの合成

4,6-ジヨードピリミジン（3.0g）及び（R）-2-アミノ-1-フェニルエタノール（1.3g）を1,4-ジオキサン（3.0mL）に溶解し、炭酸水素ナトリウム（4.6g）を加え、7時間加熱還流した。水及び酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナ

トリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を塩化メチレンで洗浄して、標記化合物（2.6 g）を白色固体として得た。

<工程2> (R) - (1) - 1 - フェニル - 2 - (6 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノールの合成

(実施例2) <工程1>で得られた化合物（600 mg）のエタノール（5.0 mL）溶液に、1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン（1.1 g）及びトリエチルアミン（2.5 mL）を加え、マイクロウェーブ反応装置にて120℃で2時間加熱した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝20：80）により精製して、標記化合物（430 mg、 $[\alpha]^{29}_D = -81.2$ （c 0.13、クロロホルム）を黄色固体として得た。

[0195] (実施例2) <工程2>に準ずる方法にて（実施例3）～（実施例16）の化合物を得た。

(実施例3)

(R) - 2 - (6 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール

(実施例4)

(R) - 2 - (6 - (4 - (2, 2 - ジフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール

(実施例5)

(R) - 2 - (6 - (4 - イソブチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール

(実施例6)

(R) - 2 - (6 - (4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール

(実施例7)

(R) - 2 - (6 - (4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル

) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール

(実施例 8)

(R) - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 2 - オン

[0196] (実施例 9)

(R) - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 - イソプロピルピペラジン - 2 - オン

(実施例 10)

(R) - 2 - (6 - (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール

(実施例 11)

(R) - 2 - (6 - (4 - (エチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール

(実施例 12)

(R) - 2 - (6 - (6 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール

(実施例 13)

(R) - 2 - (6 - (4 - エトキシピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール

(実施例 14)

(R) - 2 - (6 - (4 - イソプロポキシピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール

(実施例 15)

(R) - 2 - (6 - (4 - (4 - フルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール

(実施例 16)

(R) - 1 - (1 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ)

ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) インドリン - 2 - オン

[0197] (実施例 17)

(R) - 1 - フェニル - 2 - (6 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 7 (8H) - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノールの合成

(実施例 2) <工程 1>で得られた化合物 (30 mg) 及び 3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン 塩酸塩 (41 mg) の n - ブタノール (0.5 mL) 溶液に、1, 8 - ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ - 7 - エン (DBU) (0.11 mL) を加え、マイクロウェーブ反応装置にて 150°C で 2 時間加熱した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 95 : 5 ~ 85 : 15) により精製して、標記化合物 (5.6 mg) を白色固体として得た。

[0198] (実施例 18)

(R) - 1 - フェニル - 2 - (6 - (2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 7 (8H) - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノールの合成

(実施例 17) に準ずる方法にて、(実施例 2) <工程 1>で得られた化合物 (30 mg) 及び 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピラジン (35 mg) を用い、標記化合物 (2.5 mg) を白色固体として得た。

[0199] (実施例 19)

(R) - 2 - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) アゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノールの合成

(実施例 2) <工程 1>で得られた化合物 (50 mg) 及び 3 - (4 - フルオロフェニル) アゼチジン 塩酸塩 (41 mg) の n - ブタノール (0.50 mL) 溶液に、1, 8 - ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ - 7 - エン (DBU) (0.11 mL) を加え、14 時間加熱還流した。反応液にジ

メチルスルホキシド（1.0 mL）を加え、LC /MS分取にて精製し、標記化合物（23 mg）を淡黄色固体として得た。

[0200] （実施例19）に準ずる方法にて、（実施例20）～（実施例43）の化合物を得た。

（実施例20）

（R）-1-フェニル-2-（6-（4-（3,3,3-トリフルオロプロピル）ピペラジン-1-イル）ピリミジン-4-イルアミノ）エタノール
トリフルオロ酢酸塩

（実施例21）

（R）-2-（6-（4-シクロプロピルピペラジン-1-イル）ピリミジン-4-イルアミノ）-1-フェニルエタノール トリフルオロ酢酸塩

（実施例22）

（R）-2-（6-（4-（4-フルオロフェニル）-1,4-ジアゼパン-1-イル）ピリミジン-4-イルアミノ）-1-フェニルエタノール

（実施例23）

（R）-4-（6-（2-ヒドロキシ-2-フェニルエチルアミノ）ピリミジン-4-イル）-1-フェニルピペラジン-2-オン

[0201] （実施例24）

1-ベンジル-4-（6-（（R）-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチルアミノ）ピリミジン-4-イル）-3-メチルピペラジン-2-オン

（実施例25）

（R）-4-（6-（2-ヒドロキシ-2-フェニルエチルアミノ）ピリミジン-4-イル）-N,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

（実施例26）

（R）-4-（6-（2-ヒドロキシ-2-フェニルエチルアミノ）ピリミジン-4-イル）-N,N-ジメチルピペラジン-1-スルホンアミド

（実施例27）

（R）-（4-（6-（2-ヒドロキシ-2-フェニルエチルアミノ）ピリ

ミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (ピロリジン - 1 - イル) メタ
ノン

(実施例 28)

(R) - 1 - フェニル - 2 - (6 - (4 - (フェニルスルホニル) ピペラジ
ン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノール

(実施例 29)

(R) - 2 - (6 - (4 - (4 - フルオロフェニル) ピペリジン - 1 - イル
) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール

[0202] (実施例 30)

(R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2
- フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - オール

(実施例 31)

(1R) - 2 - (6 - (3 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イ
ル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール

(実施例 32)

(1R) - 1 - フェニル - 2 - (6 - (4 - フェニルアゼパン - 1 - イル)
ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノール

(実施例 33)

(R) - 2 - (6 - (4 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 4 - ジアゼパン
- 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール ト
リフルオロ酢酸塩

(実施例 34)

(R) - 4 - (4 - フルオロ - 1 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル
エチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニト
リル

(実施例 35)

(R) - 2 - (6 - (5 - フルオロイソインドリン - 2 - イル) ピリミジン
- 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール

(実施例 36)

(R) - 1 - フェニル - 2 - (6 - (5 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノール

[0203] (実施例 37)

(R) - 1 - フェニル - 2 - (6 - (6 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノール

(実施例 38)

(R) - N - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

[0204] (実施例 39)

(R) - 2 - (6 - (4 - (メチルチオ) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール

(実施例 40)

(R) - 2 - (6 - (3, 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール

(実施例 41)

(R) - 2 - (6 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール

(実施例 42)

(R) - N - (1 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド

(実施例 43)

(R) - 2 - (6 - (3 - (4 - フルオロフェノキシ) アゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール

[0205] (実施例 44)

(R) - N - (1 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタンスルホンアミドの合成

(実施例 2) <工程 1> で得られた化合物 (100 mg) 及び N - (ピペリジン - 4 - イル) メタンスルホンアミド (52 mg) の n - ブタノール (2.0 mL) 溶液に、炭酸ナトリウム (160 mg) を加え、10 時間加熱還流した。反応液を濾過し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 50 : 50 ~ 0 : 100) により精製して、標記化合物 (61 mg) を白色固体として得た。

[0206] (実施例 45) (R) - N - (1 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - N - メチルメタンスルホンアミドの合成

(実施例 44) で得られた化合物 (26 mg) のトルエン (1.0 mL) - DMF (1.0 mL) 溶液に、ヨードメタン (4.1 μ L)、炭酸セシウム (23 mg) 及びテトラ - n - ブチルアンモニウム ブロミド (5.0 mg) を加え、110°C で 6 時間加熱した。酢酸エチル及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 100 : 0 ~ 98 : 2) により精製して、標記化合物 (9.0 mg) を白色固体として得た。

[0207] (実施例 46) (R) - 1 - (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エタノールの合成

<工程 1> (R) - tert - ブチル 4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの合成

(実施例 2) <工程 2> に準ずる方法にて、(実施例 2) <工程 1> で得

られた化合物（1.0 g）と *tert*-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート（600 mg）から、標記化合物（660 mg）を白色固体として得た。

<工程2> (R)-1-フェニル-2-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イルアミノ)エタノールの合成

(実施例46) <工程1>で得られた化合物（330 mg）の塩化メチレン（3.0 mL）溶液に、トリフルオロ酢酸（1.5 mL）を加え、室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を塩化メチレンで希釈し、1規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した。水層を塩化メチレンで抽出し、有機層を併せて、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して標記化合物（220 mg）を無色アモルファスとして得た。

<工程3> (R)-1-(4-(6-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノールの合成

(実施例46) <工程2>で得られた化合物（20 mg）を塩化メチレン（2.0 mL）に溶解し、トリエチルアミン（28 μ L）及び塩化アセチル（6.3 mg）を加えた後、室温で5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；塩化メチレン：メタノール=90：10～85：15）により精製して、標記化合物（20 mg）を白色固体として得た。

[0208] (実施例47)

(R)-1-(4-(6-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オンの合成

(実施例46) <工程2>で得られた化合物（30 mg）の塩化メチレン（2.0 mL）溶液に、トリエチルアミン（42 μ L）及びプロピオン酸無水物（16 mg）を加え、室温で3日間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；塩化メチレン：メタノール=95：5～90：10）により精製して、標記化合物（17 mg）を白色固体として得た。

[0209] (実施例 4 8)

(R) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 1 - (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オンの合成

(実施例 4 6) <工程 2> で得られた化合物 (30 mg) 及び 3, 3, 3 - トリフルオロプロピオン酸 (15 mg) のメタノール (2.0 mL) 溶液に、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 (DMTMM) (42 mg) を加え、室温で 2 日間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 塩化メチレン: メタノール = 95 : 5 ~ 90 : 10) により精製して、標記化合物 (15 mg) を白色固体として得た。

[0210] (実施例 4 8) に準ずる方法にて、(実施例 4 9) ~ (実施例 5 1) の化合物を得た。

(実施例 4 9)

(R) - 1 - (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン

(実施例 5 0)

(R) - シクロプロピル (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メタノン

(実施例 5 1)

(R) - 1 - (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブタン - 1 - オン

[0211] (実施例 5 2)

1 - (4 - (6 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) エタノンの合成

<工程 1> t e r t - ブチル 4 - (6 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フ

フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレートの合成

(実施例 2) <工程 2>に準ずる方法にて、(実施例 2) <工程 1>で得られた化合物 (1.0 g) 及び *tert*-ブチル 2-メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (1.0 g) から、標記化合物 (860 mg) を黄色固体として得た。

<工程 2> (1R) - 2 - (6 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノールの合成

(実施例 46) <工程 2>に準ずる方法にて、(実施例 52) <工程 1>で得られた化合物 (430 mg) から、標記化合物 (260 mg) を無色アモルファスとして得た。

<工程 3> 1 - (4 - (6 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) エタノンの合成

(実施例 48) に準ずる方法にて、(実施例 52) <工程 2>で得られた化合物 (30 mg) から、標記化合物 (25 mg) を白色固体として得た。

[0212] (実施例 53)

(R) - *tert*-ブチル 4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレートの合成

(実施例 2) <工程 2>に準ずる方法にて、(実施例 2) <工程 1>で得られた化合物 (200 mg) 及び *tert*-ブチル 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート (0.14 mL) から、標記化合物 (228 mg) を褐色油状物として得た。

[0213] (実施例 54)

(R) - 1 - (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) エタノンの合成
<工程 1> (R) - 2 - (6 - (1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ピリミジ

ン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール 塩酸塩の合成

(実施例 53) で得られた化合物 (190 mg) を酢酸エチル (3.0 mL) に溶解し、4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液 (3.0 mL) を加え、室温で 18 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して標記化合物 (193 mg) を黄色油状物として得た。

<工程 2>

(実施例 48) に準ずる方法にて、(実施例 54) <工程 1> で得られた化合物 (30 mg) 及び酢酸 (6 μ L) から、標記化合物 (8.5 mg) を無色油状物として得た。

[0214] (実施例 55)

1 - (3 - (6 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) プロパン - 1 - オンの合成

<工程 1> tert - ブチル 3 - (6 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - カルボキシレートの合成

(実施例 44) に準ずる方法にて、(実施例 2) <工程 1> の化合物 (100 mg) 及び tert - ブチル 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - カルボキシレート (62 mg) から、標記化合物 (57 mg) を黄色油状物として得た。

<工程 2> (1R) - 2 - (6 - (3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール 塩酸塩の合成

(実施例 54) <工程 1> に準ずる方法にて、(実施例 55) <工程 1> で得られた化合物 (55 mg) から、標記化合物 (46 mg) を淡黄色固体として得た。

<工程 3> 1 - (3 - (6 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]

オクタン - 8 - イル) プロパン - 1 - オンの合成

(実施例 48) に準ずる方法にて、(実施例 55) <工程 2> で得られた化合物 (46 mg) 及びプロピオン酸 (12 μ L) から、標記化合物 (32 mg) を黄色油状物として得た。

[0215] (実施例 56)

(R) - 1 - (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オンの合成
<工程 1> (R) - tert - ブチル 4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボキシレートの合成

(実施例 2) <工程 1> で得られた化合物 (220 mg) 及び N - tert - ブトキシカルボニル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - ボロン酸 ピナコールエステル (220 mg) の 1, 4 - ジオキサン (5.0 mL) 溶液に、炭酸ナトリウム (82 mg)、水 (40 μ L) 及びビストリフェニルホスフィンパラジウム (II) ジクロリド (45 mg) を加え、110°C で 12 時間加熱した。酢酸エチル及び水を加え分液した後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 50:50 ~ 0:100) により精製して、標記化合物の粗生成物 (95 mg) を黄色油状物として得た。

<工程 2> (R) - tert - ブチル 4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの合成

(実施例 56) <工程 1> で得られた化合物 (95 mg) を酢酸エチル (5.0 mL) に溶解し、10%パラジウム - 炭素 (Pd/C) (10 mg) を加え、水素ガス雰囲気下、室温にて 2 日間攪拌した。反応液をセライト濾過した後、減圧下溶媒を留去して標記化合物の粗生成物 (84 mg) を淡黄色油状物として得た。

<工程3> (R) - 1 - フェニル - 2 - (6 - (ピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノール 塩酸塩の合成

(実施例54) <工程1>に準ずる方法にて、(実施例56) <工程2>で得られた化合物(84 mg)から、標記化合物の粗生成物(75 mg)を橙色固体として得た。

<工程4> (R) - 1 - (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オンの合成

(実施例48)に準ずる方法にて、(実施例56) <工程3>で得られた化合物(34 mg)及びプロピオン酸(9.0 μ L)から、標記化合物(14 mg)を白色固体として得た。

[0216] (実施例57)

(R) - 2 - (6 - (6 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノールの合成

(実施例2) <工程1>で得られた化合物(100 mg)及び6 - フルオロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン(52 mg)のジメチルホルムアミド(2 mL)溶液に、カリウム *tert* - ブトキシド(52 mg)及びPEPPSI™-IPr(シグマ アルドリッチ ジャパン(株)製)(21 mg)を加え、窒素雰囲気下、マイクロウェーブ反応装置にて100°Cで15分加熱した。酢酸エチル及び水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル: メタノール=100:0~90:10)により精製して、標記化合物(5 mg)を淡褐色固体として得た。

[0217] (実施例58)

(一) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (6 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノールの合成

<工程1> 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (6 - ヨードピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノールの合成

(実施例2) <工程1>に準ずる方法にて、4, 6 - ジヨードピリミジン (1.0 g) 及び2 - アミノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタノール (500 mg) から、標記化合物 (800 mg) を無色アモルファスとして得た。

<工程2> (一) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (6 - ヨードピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノールの合成

(実施例58) <工程1>で得られた化合物 (480 mg) を、分取クロマトグラフィー (カラム: (株) ダイセル化学工業製 CHIRALPAK AS (2 cmΦ × 25 cmL)、溶出液; n-ヘキサン: 2-プロパノール: ジエチルアミン = 70 : 30 : 0.1、40°C、流速: 15 mL/分、UV: 280 nm検出) を用いて第一分画を分取することで、標記化合物 (234 mg、>99% ee、リテンションタイム2.6分、 $[\alpha]^{29}_D = -51.2$ (c0.16、クロロホルム)) を淡褐色固体として得た。光学純度はキラルカラムで決定した。(カラム: (株) ダイセル化学工業製 CHIRALPAK AS-H (0.46 cmΦ × 15 cmL)、溶出液; n-ヘキサン: 2-プロパノール: ジエチルアミン = 70 : 30 : 0.1、流速: 1.6 mL/分、UV: 280 nm検出)

<工程3> (一) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (6 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノールの合成

(実施例2) <工程2>に準ずる方法にて、(実施例58) <工程2>で得られた化合物 (120 mg) から、標記化合物 (129 mg、 $[\alpha]^{29}_D = -53.5$ (c0.12、クロロホルム)) を白色固体として得た。

[0218] (実施例59)

2 - (6 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フ

ェニル) エタノールの合成

<工程 1> 2 - (6 - ヨードピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エタノールの合成

(実施例 2) <工程 1>に準ずる方法にて、4, 6 - ジヨードピリミジン (1. 0 g) 及び 2 - アミノ - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エタノール (650 mg) から、標記化合物 (1. 2 g) を褐色固体として得た。

<工程 2> 2 - (6 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エタノールの合成

(実施例 2) <工程 2>に準ずる方法にて、(実施例 59) <工程 1>で得られた化合物 (30 mg) から、標記化合物 (12 mg) を白色固体として得た。

[0219] (実施例 60)

(R) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (6 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノールの合成

<工程 1> 4 - ヨード - 6 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジンの合成

(実施例 2) <工程 1>に準ずる方法にて、4, 6 - ジヨードピリミジン (1. 0 g) 及び 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン ニトリフルオロ酢酸塩 (1. 4 g) から、標記化合物 (1. 1 g) を無色油状物として得た。

<工程 2> (R) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (6 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノールの合成

(実施例 17) に準ずる方法にて、(実施例 60) <工程 1>で得られた化合物 (50 mg) 及び (R) - 2 - アミノ - 1 - (4 - クロロフェニル)

エタノール 塩酸塩（34 mg）から、標記化合物（25 mg）を白色固体として得た。

[0220] （実施例60）に準ずる方法にて、（実施例61）～（実施例65）の化合物を得た。

（実施例61）

2 - （メチル（6 - （4 - （2, 2, 2 - トリフルオロエチル）ピペラジン - 1 - イル）ピリミジン - 4 - イル）アミノ） - 1 - フェニルエタノール

（実施例62）

1 - （ナフタレン - 2 - イル） - 2 - （6 - （4 - （2, 2, 2 - トリフルオロエチル）ピペラジン - 1 - イル）ピリミジン - 4 - イルアミノ）エタノール

（実施例63）

1 - （4 - クロロフェニル） - 2 - （6 - （4 - （2, 2, 2 - トリフルオロエチル）ピペラジン - 1 - イル）ピリミジン - 4 - イルアミノ）エタノール

（実施例64）

1 - （3, 4 - ジフルオロフェニル） - 2 - （6 - （4 - （2, 2, 2 - トリフルオロエチル）ピペラジン - 1 - イル）ピリミジン - 4 - イルアミノ）エタノール

（実施例65）

1 - （2 - フルオロフェニル） - 2 - （6 - （4 - （2, 2, 2 - トリフルオロエチル）ピペラジン - 1 - イル）ピリミジン - 4 - イルアミノ）エタノール

（実施例66）

1 - （3, 5 - ジクロロフェニル） - 2 - （6 - （4 - （2, 2, 2 - トリフルオロエチル）ピペラジン - 1 - イル）ピリミジン - 4 - イルアミノ）エタノール

[0221] また以下に示す化合物も、本明細書に記載された製造方法を適宜選択する

ことにより同様に合成されうる。

(実施例 67)

2 - (6 - (4 - (エチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタノール

(実施例 68)

(1R) - 2 - (6 - (4 - (エチルスルホニル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール

(実施例 69)

(R) - 2 - (6 - (4 - (エチルスルホニル) - 3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール

[0222] (実施例 70)

1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - (4 - (エチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノール

(実施例 71)

2 - (6 - (4 - (エチルスルホニル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタノール

(実施例 72)

2 - (6 - (4 - (エチルスルホニル) - 3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタノール

(実施例 73)

2 - (6 - (4 - (エチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エタノール

(実施例 74)

1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - (4 - (エチルスルホニル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノール

(実施例 75)

1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - (4 - (エチルスルホニル) - 3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノール

(実施例 76)

2 - (6 - (4 - (エチルスルホニル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - (4 - (トリフルオメチル) フェニル) エタノール

(実施例 77)

2 - (6 - (4 - (エチルスルホニル) - 3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エタノール

(実施例 78)

(R) - 2 - (6 - (3, 3 - ジメチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール

(実施例 79)

1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - ((3R) - 3 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノール

[0223] (実施例 80)

(1R) - 2 - (6 - ((3R) - 3 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - フェニルエタノール

(実施例 81)

2 - (6 - (3, 3 - ジメチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタノール

(実施例 8 2)

2 - (6 - ((3 R) - 3 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エタノール

(実施例 8 3)

2 - (6 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタノール

(実施例 8 4)

1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - (3, 3 - ジメチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) エタノール

(実施例 8 5)

2 - (6 - (3, 3 - ジメチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エタノール

(実施例 8 6)

シクロプロピル (4 - (6 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - (2 R) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン

(実施例 8 7)

(R) - シクロプロピル (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メタノン

(実施例 8 8)

シクロプロピル (4 - (6 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メタノン

(実施例 89)

シクロプロピル (4 - (6 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン

[0224] (実施例 90)

シクロプロピル (4 - (6 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メタノン

(実施例 91)

(4 - (6 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (シクロプロピル) メタノン

(実施例 92)

(4 - (6 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - (2R) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) (シクロプロピル) メタノン

(実施例 93)

(4 - (6 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) (シクロプロピル) メタノン

(実施例 94)

シクロプロピル (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メタノン

(実施例 95)

シクロプロピル (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - (2R) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン

(実施例 96)

シクロプロピル (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メタノン

(実施例 97)

1 - (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン

(実施例 98)

1 - (4 - (6 - ((2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - (2S) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン

(実施例 99)

(R) - 1 - (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン

[0225] (実施例 100)

1 - (4 - (6 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン

(実施例 101)

1 - (4 - (6 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン

(実施例 102)

1 - (4 - (6 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン

(実施例 103)

1 - (4 - (6 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン

(実施例 104)

1 - (4 - (6 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - (2R) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン

(実施例 105)

1 - (4 - (6 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 2, 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン

(実施例 106)

1 - (4 - (6 - ((2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((トリフルオロメチル) フェニル) エチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン

(実施例 107)

1 - (4 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ((トリフルオロメチル) フェニル) エチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - (2R) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン

[0226] (実施例 108)

1 - [4 - [6 - [[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] プロパン - 1 - オン

<工程 1> (1R) - 1 - フェニル - 2 - [[6 - [3 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] ピリミジン - 4 - イル] アミノ] エタノール塩酸塩の合成

(実施例 2) <工程 1> で得られた化合物 (1.00 g) 及び 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン (0.68 g) の n - ブタノール (7.0 mL

）溶液に、炭酸ナトリウム（1.55 g）を加え、150℃で12時間撹拌した。水（40 mL）を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に4規定塩化水素－酢酸エチル溶液を加えた。析出した固体をろ別し、標記化合物（1.6 g）を橙色固体として得た。

<工程2>（5R）－2，2－ジメチル－5－フェニル－3－[6－[3－（トリフルオロメチル）ピペラジン－1－イル]ピリミジン－4－イル]－1，3－オキサゾリジンの合成

（実施例108）<工程1>で得られた化合物（1.0 g）のジクロロエタン（5.0 mL）溶液に、トリエチルアミン（0.38 mL）及びジメトキシプロパン（1.52 mL）及びパラトルエンスルホン酸ピリジニウム（0.31 g）を加え、80℃で20時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10 mL）を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝85：15～50：50）により精製して、標記化合物（262.6 mg）を橙色アモルファスとして得た。

<工程3>1－[4－[6－[[（2R）－2－ヒドロキシ－2－フェニルエチル]アミノ]ピリミジン－4－イル]－2－（トリフルオロメチル）ピペラジン－1－イル]プロパン－1－オンの合成

（実施例108）<工程2>で得られた化合物（30.0 mg）のジクロロメタン（2.0 mL）溶液に、N，N－ジイソプロピルエチルアミン（38.4 μL）及び塩化プロピオニル（19.2 μL）を加え、室温で3時間撹拌した。続いて4規定塩化水素－酢酸エチルを加え、室温で12時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル：メタノール＝50：50：0～0：100：0～0：98：2）により精製して、標記化合物（17.4 mg）を無色アモルファスとして得た。

[0227] (実施例 109)

1 - [5 - [6 - [[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル] - 5, 8 - ジアザスピロ [2, 5] オクタン - 8 - イル] プロパン - 1 - オン

<工程 1> 5 - (6 - ヨードピリミジン - 4 - イル) - 5, 8 - ジアザスピロ [2, 5] オクタンの合成

(実施例 2) <工程 1> に準ずる方法にて、4, 6 - ジヨードピリミジン (1.0 g) 及び 4, 7 - ジアザスピロ [2, 5] オクタン (0.51 g) から、標記化合物 (434 mg) を黄色油状物として得た。

<工程 2> 1 - [5 - (6 - ヨードピリミジン - 4 - イル) - 5, 8 - ジアザスピロ [2, 5] オクタン - 8 - イル] プロパン - 1 - オンの合成

プロピオン酸 (0.12 g) のテトラヒドロフラン (5.0 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.53 mL) 及びベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリスジメチルアミノホスホニウム塩 (0.62 g) を加え、室温で 30 分攪拌後、(実施例 109) <工程 1> で得られた化合物 (0.20 g) のテトラヒドロフラン溶液を加え、終夜攪拌した。反応液を減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 60:40) により精製して、標記化合物 (240 mg) を黄色油状物として得た。

<工程 3> 1 - [5 - [6 - [[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル] - 5, 8 - ジアザスピロ [2, 5] オクタン - 8 - イル] プロパン - 1 - オンの合成

(実施例 17) に準ずる方法にて、(実施例 109) <工程 2> で得られた化合物 (50.0 mg) と (R) - 2 - アミノ - 1 - フェニルエタノール (27.6 mg) から、標記化合物 (23 mg) を無色油状物として得た。

[0228] (実施例 17) もしくは (実施例 44) に準ずる方法により (実施例 110) ~ (実施例 117) の化合物を得た。

(実施例 110)

1- [8- [6- [[(2R) -2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル] アミノ] ピリミジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] プロパン-1-オン

(実施例 1 1 1)

(1R) -2- [[6- (4-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) ピリミジン-4-イル] アミノ] -1-フェニルエタノール

(実施例 1 1 2)

(1R) -2- [[6- (3, 3-ジメチルピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル] アミノ] -1-フェニルエタノール

(実施例 1 1 3)

(1R) -2- [[6- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-1-イル] ピリミジン-4-イル] アミノ] -1-フェニルエタノール

(実施例 1 1 4)

N- [1- [6- [[(2R) -2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル] アミノ] ピリミジン-4-イル] ピペリジン-4-イル] -N-メチルシクロプロパンスルホンアミド

(実施例 1 1 5)

(1R) -2- [[6- [4- (1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゾリジン-2-イル) ピペリジン-1-イル] ピリミジン-4-イル] アミノ] -1-フェニルエタノール

(実施例 1 1 6)

(1R) -1-フェニル-2- [[6- [4- (1, 3-チアゾル-2-イル) ピペラジン-1-イル] ピリミジン-4-イル] アミノ] エタノール

(実施例 1 1 7)

(1R) -1-フェニル-2- [[6- [4- [3- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] -1, 4-ジアゼパン-1-イル] ピリミジン-4-イル] アミノ] エタノール

[0229] (実施例 1 1 8)

2- [[6- (4-エチルスルホニルピペラジン-1-イル) ピリミジン-4-イル] アミノ] -1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エタノール

<工程1> 4-ヨード-6- (4-メチルスルホニルピペラジン-1-イル) ピリミジンの合成

(実施例2) <工程1>に準ずる方法にて、4, 6-ジヨードピリミジン (2.0 g) と1- (エチルスルフォニル) ピペラジン (1.13 g) から、標記化合物 (2.17 g) を白色固体として得た。

<工程2> 2- [[6- (4-エチルスルホニルピペラジン-1-イル) ピリミジン-4-イル] アミノ] -1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エタノールの合成

(実施例17) に準ずる方法にて、(実施例118) <工程1>で得られた化合物 (34.0 mg) と2-アミノ-1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エタノール (38.9 mg) から、標記化合物 (4.6 mg) を得た。

[0230] (実施例119)

1- [4- [6- [[(2R) -2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル] アミノ] -2-メチルピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] プロパン-1-オン

<工程1> (1R) -2- [(6-クロロ-2-メチルピリミジン-4-イル) アミノ] -1-フェニルエタノールの合成

(実施例2) <工程1>に準ずる方法にて、4, 6-ジクロロ-2-メチルピリミジン (0.20 g) と(R) -2-アミノ-1-フェニルエタノール (0.18 g) から、標記化合物 (319 mg) を無色アモルファスとして得た。

<工程2> 1- [4- [6- [[(2R) -2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル] アミノ] -2-メチルピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] プロパン-1-オンの合成

(実施例 17) に準ずる方法にて、(実施例 119) <工程 1> で得られた化合物 (50.0 mg) と 1 - (プロピオニル) ピペラジン (53.9 mg) から、標記化合物 (41 mg) を無色アモルファスとして得た。

[0231] (実施例 120)

1 - [4 - [6 - [[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] プロパン - 1 - オン

<工程 1> (1R) - 2 - [(6 - クロロ - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1 - フェニルエタノールの合成

(実施例 2) <工程 1> に準ずる方法にて、4, 6 - ジクロロ - 2 - メトキシピリミジン (0.20 g) と (R) - 2 - アミノ - 1 - フェニルエタノール (0.16 g) から、標記化合物 (254 mg) を無色アモルファスとして得た。

<工程 2> 1 - [4 - [6 - [[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] プロパン - 1 - オンの合成

(実施例 17) に準ずる方法にて、(実施例 120) <工程 1> で得られた化合物 (50.0 mg) と 1 - (プロピオニル) ピペラジン (50.8 mg) から、標記化合物 (43 mg) を淡黄色アモルファスとして得た。

[0232] (実施例 121)

1 - [4 - [2 - アミノ - 6 - [[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] プロパン - 1 - オン

<工程 1> (1R) - 2 - [(2 - アミノ - 6 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1 - フェニルエタノールの合成

(実施例 2) <工程 1> に準ずる方法にて、2 - アミノ - 4, 6 - ジクロロ - 2 - ピリミジン (0.20 g) と (R) - 2 - アミノ - 1 - フェニルエタノール (0.18 g) から、標記化合物 (45 mg) を白色固体として得

た。

<工程2> 1-[4-[2-アミノ-6-[[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]アミノ]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]プロパン-1-オンの合成

(実施例17)に準ずる方法にて、(実施例121)<工程1>で得られた化合物(45.0mg)と1-(プロピオニル)ピペラジン(48.4mg)から、標記化合物(25mg)を白色固体として得た。

[0233] (実施例122)

1-[4-[6-[[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]アミノ]-5-メチルピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]プロパン-1-オン

<工程1> (1R)-2-[(6-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)アミノ]-1-フェニルエタノールの合成

(実施例2)<工程1>に準ずる方法にて、4,6-ジクロロ-5-メチル-2-ピリミジン(0.20g)と(R)-2-アミノ-1-フェニルエタノール(0.18g)から、標記化合物(292mg)を白色固体として得た。

<工程2> 1-[4-[6-[[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]アミノ]-5-メチルピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]プロパン-1-オンの合成

(実施例17)に準ずる方法にて、(実施例122)<工程1>で得られた化合物(0.10g)と1-(プロピオニル)ピペラジン(80.8mg)から、標記化合物(40mg)を無色アモルファスとして得た。

[0234] (実施例123)

4-[6-[[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]アミノ]ピリミジン-4-イル]-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-4-オール

<工程1> (5R)-3-(6-ヨードピリミジン-4-イル)-2,2-

ジメチルー５－フェニルー１，３－オキサゾリジンの合成

（実施例１０８）＜工程２＞に準ずる方法にて、（実施例２）＜工程１＞で得られた化合物（５．００ｇ）から、標記化合物（２．１２ｇ）を橙色固体として得た。

＜工程２＞４－〔６－〔（５Ｒ）－２，２－ジメチルー５－フェニルー１，３－オキサゾリジン－３－イル〕ピリミジン－４－イル〕－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－オールの合成

（実施例１２３）＜工程１＞で得られた化合物（０．５５ｇ）のテトラヒドロフラン（２．０ｍＬ）溶液に、－７８℃にてｎ－ブチルリチウム－ヘキサン溶液（１．５７Ｍ、０．９２ｍＬ）を加え、１時間攪拌した。１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－オン（０．２６ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（３．０ｍＬ）を加え、１時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（５ｍＬ）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝９５：５～９０：１０～８５：１５～６７：３３）により精製して、標記化合物（９４．３ｍｇ）を淡黄色油状物質として得た。

＜工程３＞４－〔６－〔〔（２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル〕アミノ〕ピリミジン－４－イル〕－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－オールの合成

（実施例１２３）＜工程２＞で得られた化合物（２０ｍｇ）に１規定塩酸（１ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（１ｍＬ）を加え、５０℃で８時間攪拌した。反応液をＬＣ／ＭＳにより精製して、標記化合物（２．１ｍｇ）を白色固体として得た。

[0235]（実施例１２４）

（１Ｒ）－２－〔〔６－〔４－メトキシ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－イル〕ピリミジン－４－イル〕アミノ〕－１－フェニルエタノール

<工程1> (5R) - 3 - [6 - [4 - メトキシ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル] ピリミジン - 4 - イル] - 2, 2 - ジメチル - 5 - フェニル - 1, 3 - オキサゾリジンの合成

(実施例123) <工程2> で得られた化合物 (50 mg) のテトラヒドロフラン (3.0 mL) 溶液に、氷冷下にて60%水素化ナトリウム (6.87 mg) を加えた後に、ヨウ素化メタン (16.3 μ L) を加え、4時間攪拌した。水 (5 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 90 : 10 ~ 85 : 15 ~ 75 : 25) により精製して、標記化合物 (35.7 mg) を橙色固体として得た。

<工程2> (1R) - 2 - [[6 - [4 - メトキシ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル] ピリミジン - 4 - イル] アミノ] - 1 - フェニルエタノールの合成

(実施例123) <工程3> に準ずる方法にて、(実施例124) <工程3> で得られた化合物 (35 mg) から、標記化合物 (14.9 mg) をアモルファスとして得た。

[0236] (実施例125) 4 - [6 - [[(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル

<工程1> *tert*-ブチル 4 - シアノ - 4 - [6 - [(5R) - 2, 2 - ジメチル - 5 - フェニル - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシラートの合成

(実施例123) <工程1> で得られた化合物 (50 mg) のテトラヒドロフラン (3.0 mL) 溶液に、*tert*-ブチル 4 - シアノピペリジン - 1 - カルボキシレート (52.7 μ L)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (6.0 mg)、トリ (*tert*-ブチル) ホスフィン (3.2 μ L) を加えた後に、リチウムヘキサメチルジシラザン - テト

ラヒドロフラン溶液（1 M、0. 26 mL）を加え、20時間撹拌した。水（3 mL）を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝90：10、85：15、75：25）により精製して、標記化合物（23. 5 mg）を混合物として得た。

<工程2> tert-ブチル 4-シアノ-4-[6-[[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル] アミノ] ピリミジン-4-イル] ピペリジン-1-カルボキシラートの合成

（実施例123）<工程3>に準ずる方法にて、（実施例125）<工程1>で得られた化合物（23. 5 mg）から、標記化合物（21. 2 mg）を無色油状物として得た。

<工程3> 4-[6-[[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル] アミノ] ピリミジン-4-イル] ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩の合成

（実施例54）<工程1>に準ずる方法にて、（実施例125）<工程2>で得られた化合物（21. 2 mg）から、標記化合物（18. 0 mg）を得た。

<工程4> 4-[6-[[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル] アミノ] ピリミジン-4-イル]-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

（実施例125）<工程3>で得られた化合物（18. 0 mg）のアセトニトリル（3. 0 mL）溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（43. 5 μ L）及び2, 2, 2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート（21. 6 μ L）を加えた後に、室温で5時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝75：25～50：50～0：100）により精製して、標記化合物（6. 7 mg）を無色アモルファスとして得た。

[0237] （実施例126）1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[6-

[1- (トリフルオロメチルスルホニル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル] ピリミジン-4-イル] アミノ] エタノール

<工程1> 1- (トリフルオロメチルスルホニル) ピペリジン-4-オンの合成

4-ピペリドン塩酸塩 (5.0 g) のジクロロメタン (50.0 mL) 溶液に、トリエチルアミン (12.9 mL) を加え、-78℃にてトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (6.8 mL) を加え、-78℃にて30分撹拌した。室温まで昇温し、1時間撹拌後、水 (10 mL) を加え、ジクロロメタンで抽出した。減圧下溶媒を留去して、標記化合物 (6.4 g) を褐色固体として得た。

<工程2> [1- (トリフルオロメチルスルホニル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル] トリフルオロメタンスルホナートの合成

(実施例126) <工程1>で得られた化合物 (4.9 g) のテトラヒドロフラン (20.0 mL) 溶液に、-78℃にてリチウム ヘキサメチルジシラジド-テトラヒドロフラン溶液 (1M、27.6 mL) を加え、30分撹拌した。N-フェニルビス (トリフルオロメタンスルホンイミド) (9.09 g) のテトラヒドロフラン溶液を加えた後に、0℃で3時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=85:15~67:33) により精製して、標記化合物 (8.1 g) を黄色固体として得た。

<工程3> 4- (4, 4, 5, 5-テトラメチルー1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1- (トリフルオロメチルスルホニル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジンの合成

(実施例126) <工程2>で得られた化合物 (7.5 g) のジオキサン (20.0 mL) 溶液に、ビス (ピナコレート) ジボロン (6.3 g)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (0.23 g)、酢酸カリウム (2.0 g)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン-パラジウム (II) ジクロリド-ジクロロメタン錯体 (0.30 g) を加

え、80℃で20時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝100：0、90：10、85：15）により精製して、標記化合物（3.6g）を黄色固体として得た。

<工程4> tert-ブチル N-[2-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-オキソエチル]カルバメートの合成

N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン N'-メトキシ-N'-メチルアミド（2.2g）のテトラヒドロフラン（20.0mL）溶液に、氷冷下、2-メチル-4-クロロフェニルマグネシウムブロマイド-テトラヒドロフラン溶液（0.5M、50.4mL）を加え、10分攪拌後、室温で3時間攪拌した。水、酢酸エチル、0.2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝95：5、85：15）により精製して、標記化合物（2.2g）を無色油状物として得た。

<工程5> tert-ブチル N-[2-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-ヒドロキシエチル]カルバマートの合成

（実施例126）<工程4>で得られた化合物（0.40g）のエタノール（4.0mL）溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（56.0mg）を加え、室温で90分間攪拌した。酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、標記化合物（0.35g）を白色固体として得た。

<工程6> 2-アミノ-1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)エタノール塩酸塩の合成

（実施例54）<工程1>に準ずる方法にて、（実施例126）<工程5>で得られた化合物（9.80g）から、標記化合物（6.70g）を白色固体として得た。

<工程7> 1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[[6-ヨードピリミジン-4-イル)アミノ]エタノールの合成

(実施例2) <工程1>に準ずる方法にて、(実施例126) <工程6>で得られた化合物(0.72 g)から、標記化合物(1.04 g)を黄色固体として得た。

<工程8> 1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[[6-[1-(トリフルオロメチルスルホニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]ピリミジン-4-イル]アミノ]エタノールの合成

(実施例56) <工程1>に準ずる方法にて、(実施例126) <工程3>で得られた化合物(0.11 g)及び(実施例126) <工程7>で得られた化合物(0.10 g)から、標記化合物(8.1 mg)をアモルファスとして得た。

[0238] (実施例127) 1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[[6-[1-(トリフルオロメチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]ピリミジン-4-イル]アミノ]エタノール

(実施例126)で得られた化合物(17.0 mg)のメタノール溶液(2.0 mL)に、酸化白金(IV)(5.0 mg)を加え、水素雰囲気下にて20時間撹拌した。セライト濾過した後に減圧下溶媒を留去して、LC-MSにて精製し標記化合物(3.2 mg)をアモルファスとして得た。

[0239] (実施例128) (1R)-1-フェニル-2-[[4-[1-(トリフルオロメチルスルホニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]ピリジン-2-イル]アミノ]エタノール

<工程1> (1R)-2-[(4-ブロモピリジン-2-イル)アミノ]-1-フェニルエタノールの合成

2-クロロ-4-ブロモピリジン(1.0 g)の1,4-ジオキサン(10.0 mL)溶液に、(1R)-2-アミノ-1-フェニルエタノール(0.71 g)及びトリエチルアミン(0.80 mL)を加え、110℃で5日間撹拌した。同時に2-クロロ-4-ブロモピリジン(0.50 g)の t e

tert-ブタノール (5.0 mL) 溶液に、(R)-2-アミノ-1-フェニルエタノール (0.36 g) 及び 1,8-ジアザビスクロ [5.4.0] ウンデカー-7-エン (DBU) (0.28 mL) を加え、110°C で4日間攪拌した。両反応を合わせて、水 (30 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で有機層を洗い、傍証乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 80:20 ~ 70:30) により精製して、標記化合物 (0.1 g) を淡黄色固体として得た。

<工程2> (1R)-1-フェニル-2-[[4-[1-(トリフルオロメチルスルホニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]ピリジン-2-イル]アミノ]エタノールの合成

(実施例56) <工程1>に準ずる方法にて、(実施例126) <工程3>で得られた化合物 (34.9 mg) 及び (実施例128) <工程1>で得られた化合物 (20.0 mg) から、標記化合物 (4 mg) を白色固体として得た。

[0240] (実施例129) 1-(5-ピリジン-2-イルチオフェン-2-イル)-2-[[6-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]アミノ]エタノール

<工程1> tert-ブチル N-[2-ヒドロキシ-2-(5-ピリジン-2-イルチオフェン-2-イル)エチル]カルバメートの合成

2-(5-ブロモチエン-2-イル)ピリジン (0.10 g) のテトラヒドロフラン (1.5 mL) 溶液に、-78°C にて n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (1.57 M, 0.4 mL) を加え、1時間攪拌した。tert-ブチル N-(2-オキソエチル)カーバメート (0.13 g) のテトラヒドロフラン溶液 (1.5 mL) を加え、1時間攪拌後、氷冷下で5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液、水、酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー

ー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０～９５：５～５０：５０～４０：６０）及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０～７０：３０～６５：３５～６０：４０）により精製して、標記化合物（２９．４ｍｇ）を無色油状物として得た。

<工程２> ２－アミノ－１－（５－ピリジン－２－イルチオフェン－２－イル）エタノール塩酸塩の合成

（実施例５４）<工程１>に準ずる方法にて、（実施例１２９）<工程１>で得られた化合物（２５．１ｍｇ）から、標記化合物（２２．５ｍｇ）を褐色固体として得た。

<工程３> ２－〔（６－ヨードピリミジン－４－イル）アミノ〕－１－（５－ピリジン－２－イルチオフェン－２－イル）エタノールの合成

（実施例２）<工程１>に準ずる方法にて、（実施例１２９）<工程２>で得られた化合物（２１．０ｍｇ）から、標記化合物（１２．２ｍｇ）を無色油状物として得た。

<工程４> １－（５－ピリジン－２－イルチオフェン－２－イル）－２－〔〔６－〔４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル〕ピリミジン－４－イル〕アミノ〕エタノールの合成

（実施例２）<工程２>に準ずる方法にて、（実施例１２９）<工程３>で得られた化合物（１２．０ｍｇ）から、標記化合物（４．７ｍｇ）を白色固体として得た。

[0241] （実施例１３０） ４－〔１－ヒドロキシ－２－〔〔６－〔４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル〕ピリミジン－４－イル〕アミノ〕エチル〕ベンゾニトリル

<工程１> *tert*-ブチル *N*-〔２－（４－シアノフェニル）－２－オキソエチル〕カルバマートの合成

４－ヨードベンゾニトリル（１．４７ｇ）のテトラヒドロフラン（９ｍＬ）溶液に、－４５℃にてイソプロピルマグネシウムブロミド－ジエチルエーテル溶液（２．０Ｍ、３．４４ｍＬ）を加え、２時間攪拌した。*N*-（*tert*-

tert-ブトキシカルボニル) グリシン N'-メトキシ-N'-メチルアミド (1.0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (14 mL) を加え、室温に昇温後、室温で4時間および50℃で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。4-ヨードベンゾニトリル (3.53 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、-45℃にてイソプロピルマグネシウムブロミド-ジエチルエーテル溶液 (2.0 M、9.3 mL) を加え、1時間攪拌した。N-(tert-ブトキシカルボニル) グリシン N'-メトキシ-N'-メチルアミド (3.71 g) のテトラヒドロフラン溶液 (47 mL) を加え、室温に昇温後、50℃で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。両反応を合わせて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 100:0、75:25、67:33、50:50) により精製して、標記化合物 (435 mg) を黄色固体として得た。

<工程2> tert-ブチル N-[2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル] カルバマートの合成

(実施例126) <工程5>に準ずる方法にて、(実施例130) <工程1>で得られた化合物 (0.42 g) から、標記化合物 (0.36 g) を白色固体として得た。

<工程3> 4-(2-アミノ-1-ヒドロキシエチル) ベンゾニトリル塩酸塩の合成

(実施例54) <工程1>に準ずる方法にて、(実施例130) <工程2>で得られた化合物 (0.39 g) から、標記化合物 (278 mg) を白色固体として得た。

<工程4> 4-[1-ヒドロキシ-2-[(6-ヨードピリミジン-4-イル) アミノ] エチル] ベンゾニトリルの合成

(実施例2) <工程1>に準ずる方法にて、(実施例130) <工程3>で得られた化合物 (0.28 g) から、標記化合物 (254 mg) を黄色ア

モルファスとして得た。

<工程5> 4- [1-ヒドロキシ-2- [[6- [4- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペラジーン-1-イル] ピリミジン-4-イル] アミノ] エチル] ベンゾニトリルの合成

(実施例17) に準ずる方法にて、(実施例130) <工程4> で得られた化合物 (30.0 mg) から、標記化合物 (6.5 mg) を褐色固体として得た。

[0242] (実施例131) 2- [[6- [4- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペラジーン-1-イル] ピリミジン-4-イル] アミノ] -1- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] エタノール

<工程1> tert-ブチル N- [2-オキソ-2- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル] カルバマートの合成

2-ブロモベンゾトリフルオライド (2.99 mL) のテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液に、-78℃にてブチルリチウム-ヘキサン溶液 (1.57 M、14.2 mL) を加え、40分撹拌した。N- (tert-ブトキシカルボニル) グリシン N'-メトキシ-N'-メチルアミド (2.02 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) を加え、室温に昇温後、室温で4時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液および水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (797 mg) を無色油状物として得た。

<工程2> tert-ブチル N- [2-ヒドロキシ-2- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル] カルバマートの合成

(実施例126) <工程5> に準ずる方法にて、(実施例131) <工程1> で得られた化合物 (0.80 g) から、標記化合物 (0.77 g) を黄色油状物として得た。

<工程3> 2-アミノ-1- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] エタノール塩酸塩の合成

(実施例 54) <工程 1>に準ずる方法にて、(実施例 131) <工程 2>で得られた化合物 (0.75 g) から、標記化合物 (0.49 g) を白色固体として得た。

<工程 4> 2-[[6-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジーン-1-イル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エタノールの合成

(実施例 17)に準ずる方法にて、(実施例 131) <工程 3>で得られた化合物 (26.0 mg) と (実施例 60) <工程 1>で得られた化合物 (20.0 mg) から、標記化合物 (5.7 mg) を無色アモルファスとして得た。

[0243] (実施例 132) 1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[[6-(4-メチルスルホニルピペラジーン-1-イル)ピリミジン-4-イル]アミノ]エタノール

<工程 1> 4-ヨード-6-(4-メチルスルホニルピペラジーン-1-イル)ピリミジンの合成

(実施例 2) <工程 1>に準ずる方法にて、4,6-ジヨードピリミジン (2.2 g) 及び 1-メチルスルフォニルピペラジン (1.1 g) から、標記化合物 (2.1 g) を淡黄色固体として得た。

<工程 2> 1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[[6-(4-メチルスルホニルピペラジーン-1-イル)ピリミジン-4-イル]アミノ]エタノールの合成

(実施例 17)に準ずる方法にて、(実施例 132) <工程 1>で得られた化合物 (0.10 g) と (実施例 126) <工程 6>で得られた化合物 (0.12 g) から、標記化合物 (84 mg) を白色固体として得た。

[0244] (実施例 133) 1-[4-[6-[[2-ヒドロキシ-2-(2-メチルフェニル)エチル]アミノ]ピリミジン-4-イル]ピペラジーン-1-イル]プロパン-1-オン

<工程 1> tert-ブチル N-[2-(2-メチルフェニル)-2-オ

キソエチル] カルバマートの合成

(実施例 126) <工程 4>に準ずる方法にて、N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン N'-メトキシ-N'-メチルアミド (2.00 g) と 2-メチルフェニルマグネシウムブロミド-ジエチルエーテル溶液 (2.0 M、11.0 mL) から、標記化合物 (1.78 g) を黄色固体として得た。

<工程 2> tert-ブチル N-[2-ヒドロキシ-2-(2-メチルフェニル)エチル]カルバマートの合成

(実施例 126) <工程 5>に準ずる方法にて、(実施例 133) <工程 1>で得られた化合物 (1.59 g) から、標記化合物 (1.64 g) を白色固体として得た。

<工程 3> 2-アミノ-1-(2-メチルフェニル)エタノール塩酸塩の合成

(実施例 54) <工程 1>に準ずる方法にて、(実施例 133) <工程 2>で得られた化合物 (1.62 g) から、標記化合物 (1.07 g) を白色固体として得た。

<工程 4> 2-[(6-ヨードピリミジン-4-イル) アミノ] -1-(2-メチルフェニル)エタノールの合成

(実施例 2) <工程 1>に準ずる方法にて、(実施例 133) <工程 3>で得られた化合物 (0.50 g) から、標記化合物 (0.67 g) を淡黄色固体として得た。

<工程 5> 1-[4-[6-[[2-ヒドロキシ-2-(2-メチルフェニル)エチル] アミノ] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] プロパン-1-オンの合成

(実施例 19) に準ずる方法にて、(実施例 133) <工程 4>で得られた化合物 (30.0 mg) から、標記化合物 (28.4 mg) を得た。

[0245] (実施例 134) 2-フルオロ-1-[4-[6-[[2-ヒドロキシ-2-(2-メトキシフェニル)エチル] アミノ] ピリミジン-4-イル] ピペ

ラジン-1-イル]-2-メチルプロパン-1-オン

<工程1> tert-ブチル 4-(2-フルオロ-2-メチルプロパノイル)ピペラジン-1-カルボキシラートの合成

tert-ブチル 1-ピペラジンカルボキシレート (2.49 g) 及び 2-フルオロイソブチル酸 (1.18 g) のメタノール溶液 (20 mL) に 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 (4.61 g) を加えて、終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=70:30) により精製して、標記化合物 (2.3 g) を白色固体として得た。

<工程2> 2-フルオロ-2-メチル-1-ピペラジン-1-イルプロパン-1-オン塩酸塩の合成

(実施例54) <工程1>に準ずる方法にて、(実施例134) <工程1>で得られた化合物 (1.00 g) から、標記化合物 (714 mg) を白色固体として得た。

<工程3> 2-フルオロ-1-[4-(6-ヨードピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]-2-メチルプロパン-1-オンの合成

(実施例2) <工程1>に準ずる方法にて、(実施例134) <工程2>で得られた化合物 (5.00 g) から、標記化合物 (3 g) を淡黄色固体として得た。

<工程4> tert-ブチル N-[2-(2-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]カルバマートの合成

(実施例126) <工程4>に準ずる方法にて、N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン N'-メトキシ-N'-メチルアミド (2.00 g) と 2-メトキシフェニルマグネシウムブロミド-テトラヒドロフラン溶液 (1.0 M、22.0 mL) から、標記化合物 (2.5 g) を白色固体として得た。

<工程5> tert-ブチル N-[2-ヒドロキシ-2-(2-メトキシ

フェニル) エチル] カルバマートの合成

(実施例 1 2 6) <工程 5>に準ずる方法にて、(実施例 1 3 4) <工程 4>で得られた化合物 (2. 4 0 g) から、標記化合物 (2. 3 3 g) を白色固体として得た。

<工程 6> 2-アミノ-1-(2-メトキシフェニル) エタノール塩酸塩の合成

(実施例 5 4) <工程 1>に準ずる方法にて、(実施例 1 3 4) <工程 5>で得られた化合物 (2. 2 9 g) から、標記化合物 (1. 4 7 g) を白色固体として得た。

<工程 7> 2-フルオロ-1-[4-[6-[[2-ヒドロキシ-2-(2-メトキシフェニル) エチル] アミノ] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] -2-メチルプロパン-1-オンの合成

(実施例 1 7) に準ずる方法にて、(実施例 1 3 4) <工程 6>で得られた化合物 (5 3. 9 m g) 及び(実施例 1 3 4) <工程 3>で得られた化合物 (5 0. 0 m g) から、標記化合物 (2 2. 3 m g) を無色アモルファス得た。

[0246] (実施例 1 3 5) 2-フルオロ-1-[4-[6-[[2-ヒドロキシ-2-(2-フェニルメトキシフェニル) エチル] アミノ] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] -2-メチルプロパン-1-オン

<工程 1> t e r t -ブチル N-[2-オキソ-2-(2-フェニルメトキシフェニル) エチル] カルバマートの合成

(実施例 1 2 6) <工程 4>に準ずる方法にて、N-(t e r t -ブトキシカルボニル) グリシン N'-メトキシ-N'-メチルアミド (0. 3 0 g) と 2-ベンジルオキシフェニルマグネシウムブロミド-テトラヒドロフラン溶液 (1. 0 M、4. 1 m L) から、標記化合物 (4 7 0 m g) を黄色油状物として得た

<工程 2> t e r t -ブチル N-[2-ヒドロキシ-2-(2-フェニルメトキシフェニル) エチル] カルバマートの合成

(実施例 1 2 6) <工程 5>に準ずる方法にて、(実施例 1 3 5) <工程 1>で得られた化合物 (0. 4 7 g) から、標記化合物 (4 7 0 m g) を黄色固体として得た。

<工程 3> 2-アミノ-1-(2-フェニルメトキシフェニル) エタノール塩酸塩の合成

(実施例 5 4) <工程 1>に準ずる方法にて、(実施例 1 3 5) <工程 2>で得られた化合物 (0. 4 7 g) から、標記化合物 (3 8 0 m g) を白色固体として得た。

<工程 4> 2-フルオロ-1-[4-[6-[[2-ヒドロキシ-2-(2-フェニルメトキシフェニル) エチル] アミノ] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル]-2-メチルプロパン-1-オンの合成

(実施例 1 7) に準ずる方法にて、(実施例 1 3 5) <工程 3>で得られた化合物 (0. 1 3 g) 及び(実施例 1 3 4) <工程 3>で得られた化合物 (6 0. 0 m g) から、標記化合物 (4 7. 3 m g) を無色アモルファスとして得た。

[0247] (実施例 1 3 6) 2-フルオロ-1-[4-[6-[[2-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシフェニル) エチル] アミノ] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル]-2-メチルプロパン-1-オン

(実施例 1 3 5) <工程 4>で得られた化合物 (3 0. 0 m g) のメタノール溶液 (2. 0 m L) に 1 0 %パラジウム-活性炭 (5. 0 m g) を加えて、水素雰囲気下 1 8 時間攪拌した。セライト濾過後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル: ジクロロメタン: メタノール=5 0 : 5 0 : 0 : 0 ~ 0 : 1 0 0 : 0 : 0 ~ 0 : 0 : 1 0 : 9 0) により精製して、標記化合物 (2 3. 1 m g) を白色固体として得た。

[0248] (実施例 1 3 7) 1-[6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル]-2-[[6-[4-(トリフルオロメチルスルホニル) ピペラジン-1-イル] ピリミジン-4-イル] アミノ] エタノール

＜工程１＞*tert*-ブチル 4-（トリフルオロメチルスルホニル）ピペラジン-1-カルボキシラートの合成

tert-ブチル 1-ピペラジンカルボキシレート（3.00 g）及びトリエチルアミン（3.40 mL）のジクロロメタン溶液（32.0 mL）に-78℃にてトリフルオロメタンスルホン酸無水物（2.98 mL）を加えて、30分攪拌後、室温まで昇温し1時間攪拌した。水及び1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。減圧下溶媒を留去して、標記化合物（5.09 g）を褐色固体として得た。

＜工程２＞1-（トリフルオロメチルスルホニル）ピペラジン塩酸の合成

（実施例54）＜工程１＞に準ずる方法にて、（実施例137）＜工程１＞で得られた化合物（5.00 g）から、標記化合物（4.02 g）を白色固体として得た。

＜工程３＞4-ヨード-6-[4-（トリフルオロメチルスルホニル）ピペラジン-1-イル]ピリミジンの合成

（実施例2）＜工程１＞に準ずる方法にて、（実施例137）＜工程２＞で得られた化合物（0.84 g）から、標記化合物（1.35 g）を褐色固体として得た。

＜工程４＞*tert*-ブチル N-[2-オキソ-2-[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]エチル]カルバマートの合成

（実施例130）＜工程１＞に準ずる方法にて、N-（*tert*-ブトキシカルボニル）グリシン N'-メトキシ-N'-メチルアミド（0.40 g）と5-ブロモ-2-トリフルオロメチルピリジン（2.07 g）から、標記化合物（0.38 g）を白色固体として得た。

＜工程５＞*tert*-ブチル N-[2-ヒドロキシ-2-[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]エチル]カルバマートの合成

（実施例126）＜工程５＞に準ずる方法にて、（実施例137）＜工程４＞で得られた化合物（0.40 g）から、標記化合物（0.4 g）を白色固体として得た。

<工程6> 2-アミノ-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]エタノール二塩酸塩の合成

(実施例54) <工程1>に準ずる方法にて、(実施例137) <工程5>で得られた化合物(0.40 g)から、標記化合物(0.36 g)を淡黄色固体として得た。

<工程7> 1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-2-[[6-[4-(トリフルオロメチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]アミノ]エタノールの合成

(実施例17)に準ずる方法にて、(実施例137) <工程6>で得られた化合物(66.1 mg)及び(実施例137) <工程3>で得られた化合物(50.0 mg)から、標記化合物(20 mg)を白色固体として得た。

[0249] (実施例138) [4-[6-[2-[6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチルピリジン-3-イル]-2-ヒドロキシエチル]アミノ]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル)-(1-フルオロシクロプロピル)メタノン

<工程1> ベンジル 4-(1-フルオロシクロプロパンカルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレータの合成

4-クロロフェニル 1-フルオロシクロプロパンカルボキシレート(0.50 g)のアセトニトリル溶液(2.50 mL)に氷冷下、ベンジル 1-ピペラジンカルボキシレート(1.03 g)を加え、30分撹拌した。さらにベンジル 1-ピペラジンカルボキシレート(0.51 g)を加えて、1.5時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(0.46 g)を褐色油状物として得た。

<工程2> (1-フルオロシクロプロピル)-ピペラジン-1-イルメタノンの合成

(実施例136)に準ずる方法にて、(実施例138) <工程1>で得られた化合物(0.90 g)から、標記化合物(0.61 g)を褐色油状物と

して得た。

<工程3> 3-ブロモ-6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチルピリジンの合成

3-ブロモ-6-ハイドロキシ-2-メチルピリジン (2.00 g) のアセトニトリル溶液 (50.0 mL) に硫酸ナトリウム (0.15 g) 及び2-(フルオロスルフォニル)ジフルオロ酢酸 (1.32 mL) を加え、4時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。減圧下溶媒を留去して、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (1.77 g) を無色油状物として得た。

<工程4> 6-(ジフルオロメトキシ)-3-エテニル-2-メチルピリジンの合成

(実施例56) <工程1>に準ずる方法にて、(実施例138) <工程3>で得られた化合物 (1.46 g) 及びビニルボロン酸ピナコールエステル (5.20 mL) から、標記化合物 (0.46 g) を黄色油状物として得た。

<工程5> 6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3-(オキシラン-2-イル)ピリジンの合成

(実施例138) <工程4>で得られた化合物 (0.24 g) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) に0℃でm-クロロ過安息香酸 (0.35 g) を加え、室温で2時間攪拌した。さらにm-クロロ過安息香酸 (0.18 g) を加え、1時間攪拌後、m-クロロ過安息香酸 (0.088 g) を加え、30分攪拌した。1規定水酸化ナトリウム溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗った。減圧下溶媒を留去して、標記化合物 (0.25 g) を黄色油状物として得た。

<工程6> 2-アミノ-1-[6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチルピリジン-3-イル]エタノールの合成

(実施例138) <工程5>で得られた化合物 (0.24 g) に27%アンモニア水 (24 mL) を加え、マイクロウェーブ反応装置で5分反応した。

。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、標記化合物（0.22 g）を褐色油状物として得た。

<工程7> 1- [6- (ジフルオロメトキシ) -2-メチルピリジン-3-イル] -2- [(6-ヨードピリミジン-4-イル) アミノ] エタノールの合成

（実施例2）<工程1>に準ずる方法にて、（実施例138）<工程6>で得られた化合物（0.13 g）から、標記化合物（116.4 mg）を無色アモルファスとして得た。

<工程8> [4- [6- [[2- [6- (ジフルオロメトキシ) -2-メチルピリジン-3-イル] -2-ヒドロキシエチル] アミノ] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] - (1-フルオロシクロプロピル) メタノールの合成

（実施例19）に準ずる方法にて、（実施例138）<工程7>で得られた化合物（15.0 mg）及び（実施例138）<工程2>で得られた化合物（24.5 mg）から、標記化合物（8.8 mg）を黄色固体として得た。

[0250] （実施例139） 3- [1-ヒドロキシ-2- [[6- [4- (トリフルオロメチルスルホニル) ピペラジン-1-イル] ピリミジン-4-イル] アミノ] エチル] ベンゾニトリル

<工程1> tert-ブチル N- [2- (3-シアノフェニル) -2-オキソエチル] カルバマートの合成

（実施例130）<工程1>に準ずる方法にて、N- (tert-ブトキシカルボニル) グリシン N'-メトキシ-N'-メチルアミド（0.50 g）と3-ブロモベンゾニトリル（1.0 g）から、標記化合物（0.19 g）を淡黄色固体物として得た

<工程2> tert-ブチル N- [2- (3-シアノフェニル) -2-ヒドロキシエチル] カルバマートの合成

(実施例 1 2 6) <工程 5>に準ずる方法にて、(実施例 1 3 9) <工程 1>で得られた化合物 (0. 1 8 g) から、標記化合物 (0. 1 6 g) を黄色固体として得た。

<工程 3> 3 - (2 - アミノ - 1 - ヒドロキシエチル) ベンゾニトリル塩酸塩の合成

(実施例 5 4) <工程 1>に準ずる方法にて、(実施例 1 3 5) <工程 2>で得られた化合物 (0. 1 6 g) から、標記化合物 (0. 1 1 g) を白色固体として得た。

<工程 4> 3 - [1 - ヒドロキシ - 2 - [[6 - [4 - (トリフルオロメチルスルホニル) ピペラジーン - 1 - イル] ピリミジン - 4 - イル] アミノ] エチル] ベンゾニトリル

の合成

(実施例 1 7) に準ずる方法にて、(実施例 1 3 9) <工程 3>で得られた化合物 (4 7. 1 m g) 及び(実施例 1 3 7) <工程 3>で得られた化合物 (5 0. 0 m g) から、標記化合物 (1 9 m g) を淡黄色固体として得た。

[0251] (実施例 1 4 0) 1 - [4 - [6 - [[2 - (2 - シクロプロピルフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジーン - 1 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロパン - 1 - オン

<工程 1> t e r t - ブチル N - [2 - (2 - シクロプロピルフェニル) - 2 - オキシエチル] カルバマートの合成

マグネシウムに 1 M メチルマグネシウムブロミド - テトラヒドロフラン溶液を加え 7 0 °C で 5 分攪拌した。溶液部分を取り除き、1 - ブロモ - 2 - シクロプロピルベンゼン (1. 0 0 g) のテトラヒドロフラン (5 m L) 溶液を 7 0 °C で加え、5 分攪拌した。反応液を N - (t e r t - ブトキシカルボニル) グリシン N' - メトキシ - N' - メチルアミド (0. 3 7 g) のテトラヒドロフラン溶液 (5 m L) に滴下し、室温で 4 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和

食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物（0.25 g）を無色油状物として得た。

<工程2> tert-ブチル N- [2- (2-シクロプロピルフェニル) -2-ヒドロキシエチル] カルバマートの合成

（実施例126）<工程5>に準ずる方法にて、（実施例140）<工程1>で得られた化合物（0.22 g）から、標記化合物（209 mg）を白色固体として得た。

<工程3> 2-アミノ-1- (2-シクロプロピルフェニル) エタノール塩酸塩の合成

（実施例54）<工程1>に準ずる方法にて、（実施例140）<工程2>で得られた化合物（0.20 g）から、標記化合物（139 mg）を白色固体として得た。

<工程4> 1- [4- [6- [[2- (2-シクロプロピルフェニル) -2-ヒドロキシエチル] アミノ] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] -2-フルオロ-2-メチルプロパン-1-オンの合成

（実施例17）に準ずる方法にて、（実施例140）<工程3>で得られた化合物（67.8 mg）と（実施例134）<工程3>で得られた化合物（40.0 mg）から、標記化合物（32 mg）を無色アモルファスとして得た。

[0252] （実施例141）1- [4- [6- [[2- (1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) -2-ヒドロキシエチル] アミノ] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル] -2-フルオロ-2-メチルプロパン-1-オン

（実施例17）に準ずる方法にて、2-アミノ-1-ベンゾ [1, 3] ジオキサール-5-イルエタノール（34 mg）と（実施例134）<工程3>で得られた化合物（30.0 mg）から、標記化合物（11.5 mg）を得た。

[0253] （実施例142）1-チオフエン-2-イル-2- [[6- [4- (トリフ

ルオロメチルスルホニル) ピペラジーン-1-イル] ピリミジン-4-イル]
アミノ] エタノール

(実施例 17) に準ずる方法にて、(実施例 137) <工程 3> で得られた化合物 (33 mg) と 2-アミノ-1-(チオフェン-2-イル) エタン-1-オール (43 mg) から、標記化合物 (20.6 mg) を無色アモルファスとして得た。

[0254] (実施例 143) 1-[4-[6-[[2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-ヒドロキシエチル] アミノ] ピリミジン-4-イル] ピペラジーン-1-イル]-2-フルオロ-2-メチルプロパン-1-オン
<工程 1> tert-ブチル N-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-オキソエチル] カルバマートの合成

(実施例 126) <工程 4> に準ずる方法にて、4-ベンジルオキシフェニルマグネシウムブロマイド-テトラヒドロフラン溶液 (1M、21.99 mL) から、標記化合物 (2.49 g) を黄色固体として得た。

<工程 2> tert-ブチル N-[2-(2-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル] カルバマートの合成

(実施例 143) <工程 1> で得られた化合物 (1.32 g) のメタノール溶液 (20.0 mL) に 10% パラジウム-活性炭 (0.13 g) を加えて、水素雰囲気下 3.5 時間攪拌した。セライト濾過後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をジクロロメタンによりトリチュレートして、標記化合物 (567 mg) を白色固体として得た。

<工程 3> tert-ブチル 5-(4-ヒドロキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサゾリドン-3-カルボキシレートの合成

(実施例 108) <工程 2> に準ずる方法にて、(実施例 143) <工程 2> で得られた化合物 (50.0 mg) から、標記化合物 (40.6 mg) を白色固体として得た。

<工程 4> tert-ブチル 5-[(4-ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,2-ジメチルオキサゾリドン-3-カルボキシレートの合成

(実施例 1 4 3) <工程 3>で得られた化合物 (3 3. 0 m g) の N, N-ジメチルホルムアミド (1. 0 0 m L) - 水 (0. 1 0 m L) 溶液に炭酸カリウム (6 2. 2 m g)、2-クロロ-2, 2-ジフルオロ酢酸ナトリウム (1 8. 9 m g) を加え、1 2 0 °C で 1 時間攪拌した。さらに 2-クロロ-2, 2-ジフルオロ酢酸ナトリウム (1 7. 2 m g) を加えて、一晩攪拌した。再度、2-クロロ-2, 2-ジフルオロ酢酸ナトリウム (3 4. 3 m g) 及び炭酸カリウム (3 1. 1 m g) を加えて一晩攪拌した。酢酸エチルおよび水を加え、抽出操作を行い、有機層を飽和食塩水で洗った。硫酸ナトリウムで乾燥後、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にて精製し、標記化合物 (8. 9 m g) を無色油状物として得た。

<工程 5> 2-アミノ-1-[(4-ジフルオロメトキシ)フェニル]エタノール塩酸塩

(実施例 1 4 3) <工程 4>で得られた化合物 (7 2. 0 m g) のメタノール溶液 (1. 5 0 m L) に 4 規定塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液 (1. 5 0 m L) を加えて、1 時間攪拌した。反応液を濃縮して、標記化合物 (5 4. 1 m g) をベージュ色固体として得た。

<工程 6> 1-[4-[6-[2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-ヒドロキシエチル]アミノ]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]-2-フルオロ-2-メチルプロパン-1-オンの合成

(実施例 1 7) に準ずる方法にて、(実施例 1 4 3) <工程 5> の化合物 (4 4. 4 m g) 及び (実施例 1 3 4) <工程 3> で得られた化合物 (3 5. 0 m g) から標記化合物 (9. 9 m g) を無色油状物として得た。

[0255] (実施例 1 4 4) 1-[4-[6-[2-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]-2-フルオロ-2-メチルプロパン-1-オン

<工程 1> t e r t-ブチル (2-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-

イル) - 2 - ヒドロキシエチル) カルバメートの合成

5 - ブロモ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン (2. 2 g) のテトラヒドロフラン (11 mL) に、- 78 °C にて *n*-ブチルリチウム - ヘキサン溶液 (1. 67 M、6. 58 mL) を加え、1. 5 h 攪拌した。tert-ブチル N - (2 - (メトキシ (メチル) アミノ) - 2 - オキシエチル) カルバメート (1. 0 g) のテトラヒドロフラン溶液を加えた後、室温まで徐々に昇温し 2 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルを加え、濃縮した後、酢酸エチル、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 90 : 10 ~ 60 : 40) にて精製し、粗生成物 (2. 15 g) を得た。得られた粗生成物をエタノール (20 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (0. 44 g) を加え、室温で 2 時間攪拌した。水を加え、濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 90 : 10 ~ 50 : 50 ~ 20 : 80) にて精製して、標記化合物 (0. 69 g) を得た。

<工程 2> 1 - [4 - [6 - [[2 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロパン - 1 - オンの合成

(実施例 144) <工程 1> で得られた化合物 (44. 3 mg) を、酢酸エチル (0. 5 mL) に溶解し、4 規定塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (0. 5 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して粗生成物 (40 mg) を黄色油状物として得た。この粗生成物及び (実施例 134) <工程 3> で得られた化合物 (30 mg) の *n* - ブタノール (0. 5 mL) 溶液に、1, 8 - ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ - 7 - エン (DBU) (59 µL) を加え、マイクロウェーブ反応装置にて 150 °C で 2 時間加熱し

た。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：メタノール＝20：1～85：15）により精製して、標記化合物（4.5 mg）を得た。

[0256]（実施例145）（4-クロロフェニル）－[1－[[6－（4-エチルスルホニルピペラジン－1-イル）ピリミジン－4-イル]アミノ]シクロプロピル]メタノール

<工程1>tert-ブチル N－[1－[メトキシ（メチル）カルバモイル]シクロプロピル]カルバマートの合成

（実施例134）<工程1>に準ずる方法にて、1－[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロプロパンカルボキシル酸（3.00 g）とN，O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（1.53 g）から、標記化合物（2.7 g）を白色固体物として得た

<工程2>tert-ブチル N－[1－（4-クロロベンゾイル）シクロプロピル]カルバマートの合成

（実施例126）<工程4>に準ずる方法にて、（実施例145）<工程1>で得られた化合物（1.00 g）及び4-クロロフェニルマグネシウムブロマイド－ジエチルエーテル溶液（1M、12.3 mL）から、標記化合物（1.17 g）を白色固体として得た。

<工程3>tert-ブチル N－[1－[(4-クロロフェニル)－ヒドロキシメチル]シクロプロピル]カルバマートの合成

（実施例126）<工程5>に準ずる方法にて、（実施例145）<工程2>で得られた化合物（1.10 g）から、標記化合物（1.1 g）を白色固体として得た。

<工程4>（1-アミノシクロプロピル）－（4-クロロフェニル）メタノール塩酸塩の合成

（実施例54）<工程1>に準ずる方法にて、（実施例145）<工程3>で得られた化合物（1.10 g）から、標記化合物（0.86 g）を白色固体として得た。

<工程5> (4-クロロフェニル) - [1 - [(6-ヨードピリミジン-4-イル) アミノ] シクロプロピル] メタノールの合成

(実施例2) <工程1>に準ずる方法にて、(実施例145) <工程4>で得られた化合物 (0.35 g) から、標記化合物 (0.15 g) を黄色固体として得た。

<工程6> (4-クロロフェニル) - [1 - [[6 - (4-エチルスルホニルピペラジン-1-イル) ピリミジン-4-イル] アミノ] シクロプロピル] メタノールの合成

(実施例19) に準ずる方法にて (実施例145) <工程5>で得られた化合物 (50.0 mg) から、標記化合物 (13 mg) を得た。

[0257] (実施例146) 1 - [(2R) - 4 - [6 - [[1 - (4-クロロフェニル) - 1-ヒドロキシプロパン-2-イル] アミノ] ピリミジン-4-イル] - 2-メチルピペラジン-1-イル] プロパン-1-オン

<工程1> tert-ブチル (3R) - 3-メチル-4-プロパノイルピペラジン-1-カルボキシラートの合成

tert-ブチル (3R) - 3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (3.00 g) 及びトリエチルアミン (6.32 mL) のジクロロメタン溶液 (30 mL) にプロピオン酸無水物 (1.18 g) を加えて、終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、標記化合物 (3.8 g) を黄色油状物として得た。

<工程2> 1 - [(2R) - 2-メチルピペラジン-1-イル] プロパン-1-オン塩酸の合成

(実施例54) <工程1>に準ずる方法にて、(実施例146) <工程1>で得られた化合物 (3.8 g) から、標記化合物 (2.45 g) を黄色アモルファスとして得た。

<工程3> 1 - (4-クロロフェニル) - 2 - [(6-ヨードピリミジン-4-イル) アミノ] プロパン-1-オール

(実施例 2) <工程 1>に準ずる方法にて、2-アミノ-1-(4'-クロロフェニル)プロパン-1-オール (0.18 g) から、標記化合物 (170 mg) を黄色固体として得た。

<工程 4> 1-[(2R)-4-[6-[1-(4-クロロフェニル)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]アミノ]ピリミジン-4-イル]-2-メチルピペラジン-1-イル]プロパン-1-オンの合成

(実施例 2) <工程 2>に準ずる方法にて、(実施例 146) <工程 2>で得られた化合物 (27.2 mg) 及び(実施例 146) <工程 3>で得られた化合物 (50.0 mg) から、標記化合物 (18.8 mg) を白色固体として得た。

[0258] (実施例 147) 1-(4-クロロフェニル)-2-[[6-(4-エチルスルホニルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イル]アミノ]プロパン-1-オール

<工程 1> 4-(4-エチルスルホニルピペラジン-1-イル)-6-ヨードピリミジンの合成

(実施例 2) <工程 1>に準ずる方法にて、1-(エチルスルフォニル)ピペラジン (1.13 g) から、標記化合物 (2.17 g) を白色固体として得た。

<工程 2> 1-(4-クロロフェニル)-2-[[6-(4-エチルスルホニルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イル]アミノ]プロパン-1-オールの合成

(実施例 17) に準ずる方法にて、(実施例 147) <工程 1>で得られた化合物 (50.0 mg) 及び2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)プロパン-1-オール (48.6 mg) から、標記化合物 (1.9 mg) を無色油状物として得た。

[0259] (実施例 148) 1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[[6-[3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]アミノ]エタノール

<工程1> 1-ベンズヒドリル-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)アゼチジンの合成

(実施例124) <工程1>に準ずる方法にて1-(ジフェニルメチル)-3-ヒドロキシアゼチジン(2.00g)及び2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルフォネート(2.24mL)から、標記化合物(0.8g)を無色油状物として得た。

<工程2> 3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン塩酸塩の合成

実施例148<工程1>で得られた化合物(0.75g)のジクロロメタン溶液(4.0mL)に1-クロロエチルクロロフォルメート(0.39mL)を加えて、加熱還流下、3時間攪拌した。反応液を濃縮後、メタノール(4.0mL)を加え、加熱還流下、3時間攪拌した。反応液を濃縮後、ジエチルエーテルで洗い、標記化合物(0.51g)を白色固体として得た。

<工程3> 1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[[6-[3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]アミノ]エタノールの合成

(実施例19)に準ずる方法にて、(実施例126)<工程7>で得られた化合物(50.0mg)及び(実施例148)<工程2>で得られた化合物(49.2mg)から、標記化合物(39mg)を黄色アモルファスとして得た。

[0260] (実施例149) 1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[[6-[3-(2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]アミノ]エタノール

<工程1> 1-ベンズヒドリル-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アゼチジン-3-アミンの合成

1-(ジフェニルメチル)-4-アゼチジンオン(1.60g)のジクロロエタン溶液(20.0mL)に2, 2, 2-トリフルオロエチルアミン(

0. 80 mL)、酢酸 (0. 46 mL) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2. 14 g) を加えて、室温で終夜撹拌した。ジクロロメタンおよび水を加え、抽出操作を行い、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗った。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=90: 10~85: 15) により精製して、標記化合物 (1. 4 g) を黄色油状物として得た。

<工程2> N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アゼチジン-3-アミン トリフルオロ酢酸塩の合成

実施例149<工程1>で得られた化合物 (0. 10 g)、水酸化パラジウム (I I) -活性炭 (33. 0 mg) 及び2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (0. 30 mL) のメタノール溶液 (2. 0 mL) を、水素雰囲気下で一晩撹拌した。セライト濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジエチルエーテルで洗い、標記化合物 (60 mg) を白色固体として得た。

<工程3> 1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-[[6-[3-(2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ) アゼチジン-1-イル] ピリミジン-4-イル] アミノ] エタノールの合成

(実施例19) に準ずる方法にて、(実施例126) <工程7>で得られた化合物 (25. 0 mg) 及び(実施例149) <工程2>で得られた化合物 (49. 1 mg) から、標記化合物 (22 mg) を白色固体として得た。

[0261] (実施例150) 2-フルオロ-1-[4-[6-[[2-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル] アミノ] ピリミジン-4-イル] ピペラジン-1-イル]-2-メチルプロパン-1-オン
<工程1> 2-[(6-ヨードピリミジン-4-イル) アミノ]-1-[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] エタノールの合成

(実施例2) <工程1>に準ずる方法にて、2-アミノ-1-[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] エタン-1-オール (0. 53 g) から、標記化合物 (770 mg) を淡黄色アモルファスとして得た。

<工程2> 2-フルオロ-1-[4-[6-[[2-ヒドロキシ-2-[4-

ー（トリフルオロメトキシ）フェニル] エチル] アミノ] ピリミジン－４－イル] ピペラジン－１－イル] －２－メチルプロパン－１－オンの合成

（実施例１９）に準ずる方法にて、（実施例１５０）＜工程１＞で得られた化合物（４３．０ｍｇ）及び（実施例１３４）＜工程２＞で得られた化合物（２１．０ｍｇ）から、標記化合物（１７．２ｍｇ）として得た。

[0262] （実施例１５１）２－[[６－（４－シクロプロピルスルホニルピペラジン－１－イル）ピリミジン－４－イル] アミノ] －１－[４－（トリフルオロメチル）フェニル] エタノール

＜工程１＞２－[[（６－ヨードピリミジン－４－イル）アミノ] －１－[４－（トリフルオロメチル）フェニル] エタノールの合成

（実施例２）＜工程１＞に準ずる方法にて、２－アミノ－１－[４－（トリフルオロメチル）フェニル] エタン－１－オール（０．７７ｇ）から、標記化合物（１．２３ｇ）を褐色固体として得た。

＜工程２＞２－[[６－（４－シクロプロピルスルホニルピペラジン－１－イル）ピリミジン－４－イル] アミノ] －１－[４－（トリフルオロメチル）フェニル] エタノールの合成

（実施例１９）に準ずる方法にて、（実施例１５１）＜工程１＞で得られた化合物（５０．０ｍｇ）及び１－（シクロプロパンスルフォニル）ピペラジン塩酸塩（５５．４ｍｇ）から、標記化合物（２６ｍｇ）として得た。

[0263] （実施例１５２）（１Ｒ）－２－[[６－[４－（ジフルオロメチルスルホニル）ピペラジン－１－イル] ピリミジン－４－イル] アミノ] －１－フェニルエタノール

＜工程１＞*tert*－ブチル ４－（ジフルオロメチルスルホニル）ピペラジン－１－カルボキシラートの合成

tert－ブチル ピペラジン－１－カルボキシレート（６２．０ｍｇ）のジクロロメタン溶液に氷冷下、ピリジン（５３．６μＬ）及びジフルオロメタンスルフォニル クロリド（０．１０ｇ）を加えて、終夜攪拌した。０．１規定塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を半飽和食塩水で

洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、標記化合物（0.1 g）を黄色油状物として得た。

＜工程2＞ 1-（ジフルオロメチルスルホニル）ピペラジン塩酸塩の合成

（実施例54）＜工程1＞に準ずる方法にて、（実施例152）＜工程1＞で得られた化合物（0.10 g）から、標記化合物（80 mg）を黄色固体として得た。

＜工程3＞（1R）-2-[[6-[[4-（ジフルオロメチルスルホニル）ピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]アミノ]-1-フェニルエタノールの合成

（実施例2）＜工程1＞で得られた化合物（50.0 mg）のn-ブチルエーテル溶液（1.0 mL）に、（実施例152）＜工程2＞で得られた化合物（69.4 mg）及び炭酸水素ナトリウム（73.9 mg）を加えて、125℃で一晩撹拌した。酢酸エチルおよび水を加え、抽出操作を行い、有機層を水および飽和食塩水で洗った。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝30：70～0：100）により精製して、標記化合物（25 mg）を薄茶色固体として得た。

[0264]（実施例153）1-（4-クロロフェニル）-2-[[6-[(2S)-2-メチル-4-（2,2,2-トリフルオロエチル）ピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]アミノ]エタノール

＜工程1＞4-ヨード-6-[(2S)-2-メチル-4-（2,2,2-トリフルオロエチル）ピペラジン-1-イル]ピリミジンの合成

（2S）-2-メチルピペラジン（50.0 mg）のテトラヒドロフラン溶液（2 mL）に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.34 mL）及び2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルフォネート（0.46 g）を加え、加熱還流下、24時間撹拌した。続いて4,6-ジヨードピリミジン（0.50 g）、炭酸水素ナトリウム（0.76 g）及びジオキサン（3 mL）を加えて、加熱還流下、二日間撹拌した。濾過後、減

圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝80：20）により精製して、標記化合物（430 mg）を黄色油状物として得た。

<工程2> 1-（4-クロロフェニル）-2-[[6-[(2S)-2-メチル-4-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）ピペラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]アミノ]エタノールの合成

（実施例17）に準ずる方法にて、（実施例153）<工程1>で得られた化合物（30.0 mg）及び2-アミノ-1-（4-クロロフェニル）エタノール（27 mg）から、標記化合物（22.8 mg）として得た。

[0265]（実施例154）1-[[6-[[（2R）-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]アミノ]ピリミジン-4-イル]-4-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）ピペラジン-2-オン

<工程1> 4-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）ピペラジン-2-オンの合成

（実施例125）<工程4>に準ずる方法にて、ピペラジン-2-オン（1.2 g）から、標記化合物（950 mg）を得た。

<工程2> 1-[[6-[[（2R）-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]アミノ]ピリミジン-4-イル]-4-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）ピペラジン-2-オン

（実施例2）<工程1>で得られた化合物（20.0 mg）のトルエン溶液（1.0 mL）に、（実施例154）<工程1>で得られた化合物（32.0 mg）、酢酸パラジウム（II）（3.95 mg）、キサントフォス（15.3 mg）、炭酸セシウム（21.0 mg）を加え、室温で15時間撹拌した。さらに120℃で4時間撹拌後、濾過した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝100：0～80：20）により精製して、標記化合物（8 mg）を淡黄色油状物として得た。

[0266]（実施例155）1-（4-クロロフェニル）-2-[[6-[[4-メトキ

シー４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル］ピリミジン－４－イル］アミノ］エタノール

<工程１> ２－〔（６－ヨードピリミジン－４－イル）アミノ〕－１－（４－クロロフェニル）エタノール

（実施例２）<工程１>に準ずる方法にて、２－アミノ－１－（４－クロロフェニル）エタノール（０．３２ｇ）から、標記化合物（５５６ｍｇ）を無色アモルファスとして得た。

<工程２> ベンジル ４－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－カルボキシラート

N－ベンジルオキシカルボニル－４－ピペリドン（３．０ｇ）及び（トリフルオロメチル）トリメチルシラン（２．８ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（１０．０ｍＬ）に、氷冷下、テトラブチルアンモニウム フルオライド－テトラヒドロフラン溶液（１．０Ｍ、１３．５ｍＬ）を加え、室温で３時間撹拌した。１規定塩酸を加えた後、酢酸エチルを加え、抽出し、有機層を飽和食塩水で洗った。減圧下溶媒を留去して、得られた残渣をヘキサン－酢酸エチルで洗い、標記化合物（２．２４ｇ）を白色固体として得た。

<工程３> ベンジル ４－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－カルボキシラートの合成

（実施例１２４）<工程１>に準ずる方法にて、（実施例１５２）<工程２>で得られた化合物（１．０ｇ）から、標記化合物（４００ｍｇ）を無色油状物として得た。

<工程４> １－（４－クロロフェニル）－２－〔〔６－〔４－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル］ピリミジン－４－イル］アミノ］エタノール

（実施例１５５）<工程３>で得られた化合物（０．１０ｇ）のエタノール溶液に１０％パラジウム－炭素を加え、水素雰囲気下、４０℃で２時間撹拌した。さらに室温で１５時間撹拌した。セライト濾過後、塩化水素－メタノール溶液を加え、減圧下溶媒を留去して、黄色油状物（９０ｍｇ）を得た

。この黄色油状物（32.9 mg）と（実施例155）＜工程1＞で得られた化合物（37.6 mg）から、（実施例19）に準ずる方法により標記化合物（9.6 mg）を得た。

[0267] （実施例156）2- [メチルー [6- [4- (トリフルオロメチルスルホニル) ピペラジーン-1-イル] ピリミジン-4-イル] アミノ] -1-フェニルエタノール

（実施例17）に準ずる方法にて、（実施例137）＜工程3＞で得られた化合物（33 mg）と α -（メチルアミノエチル）ベンジルアルコール（24 mg）から、標記化合物（27.4 mg）を得た。

[0268] （実施例157）（1-フルオロシクロプロピル）- [4- [6- [[2-ヒドロキシ-2- [2-メチルー4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル] アミノ] ピリミジン-4-イル] ピペラジーン-1-イル] メタノン
＜工程1＞tert-ブチル N- [2- [2-メチルー4- (トリフルオロメトキシ) フェニル]-2-オキソエチル] カルバマートの合成

（実施例140）＜工程1＞に準ずる方法にて、2-メチルー4- (トリフルオロメトキシ) ブロモベンゼン（3.51 g）から、標記化合物（1.04 g）を黄色油状物として得た。

＜工程2＞tert-ブチル N- [2- [2-メチルー4- (トリフルオロメトキシ) フェニル]-2-ヒドロキシエチル] カルバマートの合成

（実施例126）＜工程5＞に準ずる方法にて、（実施例157）＜工程1＞で得られた化合物（1.00 g）から、標記化合物（1.0 g）を黄色固体として得た。

＜工程3＞2-アミノ-1- [2-メチルー4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エタノール塩酸塩の合成

（実施例54）＜工程1＞に準ずる方法にて、（実施例157）＜工程2＞で得られた化合物（0.21 g）から、標記化合物（170 mg）を白色固体として得た。

＜工程4＞2- [(6-ヨードピリミジン-4-イル) アミノ] -1- [2

ーメチルー４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］エタノールの合成

（実施例２）＜工程１＞に準ずる方法にて、（実施例１５７）＜工程３＞で得られた化合物（０．７７ｇ）から、標記化合物（８５０ｍｇ）を淡黄色アモルファスとして得た。

＜工程５＞（１－フルオロシクロプロピル）－〔４－〔６－〔〔２－ヒドロキシー２－〔２－メチルー４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］エチル〕アミノ〕ピリミジン－４－イル〕ピペラジン－１－イル〕メタノンの合成

（実施例１９）に準ずる方法にて、（実施例１５７）＜工程４＞で得られた化合物（４３．９ｍｇ）及び（実施例１３８）＜工程２＞で得られた化合物（３５．０ｍｇ）から、標記化合物（４８．４ｍｇ）を得た。

[0269] （実施例１５８）〔４－〔６－〔〔２－（４－クロロ－２－メチルフェニル）－２－ヒドロキシエチル〕アミノ〕ピリミジン－４－イル〕ピペラジン－１－イル〕－（１－フルオロシクロプロピル）メタノン

（実施例１９）に準ずる方法にて、（実施例１２６）＜工程７＞で得られた化合物（３９．０ｍｇ）及び（実施例１３８）＜工程２＞で得られた化合物（３５．０ｍｇ）から、標記化合物（４３．４ｍｇ）を得た。

[0270] （実施例１５９）１－〔４－〔６－〔〔２－（４－クロロ－２－メチルフェニル）－２－ヒドロキシエチル〕アミノ〕ピリミジン－４－イル〕ピペラジン－１－イル〕－２－フルオロ－２－メチルプロパン－１－オン

（実施例１９）に準ずる方法にて、（実施例１２６）＜工程７＞で得られた化合物（３０．０ｍｇ）及び（実施例１３４）＜工程２＞で得られた化合物（３２．４ｍｇ）から、標記化合物（３４．９ｍｇ）を得た。

[0271] （実施例１６０）２－〔〔６－〔４－（シクロプロピルスルホニル）ピペラジン－１－イル〕ピリミジン－４－イル〕アミノ〕－１－〔２－メチルー４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］エタノール

（実施例１９）に準ずる方法にて、（実施例１５７）＜工程４＞で得られた化合物（３９．５ｍｇ）と１－（シクロプロピルスルホニル）ピペラジン塩酸塩（４０．０ｍｇ）から、標記化合物（４５．１ｍｇ）を得た。

[0272] (実施例 161) 4- [6- [[2-ヒドロキシ-2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル] アミノ] ピリミジン-4-イル] -N, N-ジメチルピペラジン-1-スルホンアミド

(実施例 19) に準ずる方法にて、(実施例 150) <工程 1> で得られた化合物 (43 mg) とピペラジン-1-スルホン酸ジメチルアミド (19 mg) から、標記化合物 (20.5 mg) を得た。

[0273] (実施例 162) 1- (4-クロロ-2-メチルフェニル) -2- [[6- [4- (ジフルオロメチルスルホニル) ピペラジン-1-イル] ピリミジン-4-イル] アミノ] エタノール

<工程 1> 2- [(6-クロロピリミジン-4-イル) アミノ] -1- (4-クロロ-2-メチルフェニル) エタノールの合成

(実施例 2) <工程 1> に準ずる方法にて、(実施例 126) <工程 6> で得られた化合物 (0.91 g) と 4, 6-ジクロロピリミジン (0.73 g) から、標記化合物 (0.49 g) を白色固体として得た。

<工程 2> 1- (4-クロロ-2-メチルフェニル) -2- [[6- [4- (ジフルオロメチルスルホニル) ピペラジン-1-イル] ピリミジン-4-イル] アミノ] エタノールの合成

(実施例 152) <工程 3> に準ずる方法にて、(実施例 152) <工程 2> で得られた化合物 (60.7 mg) と (実施例 162) <工程 1> で得られた化合物 (38.0 mg) から、標記化合物 (8 mg) を淡黄色アモルファスとして得た。

[0274] (実施例 163) 1- (4-クロロ-2-メチルフェニル) -2- [[6- [4- (トリフルオロメチルスルホニル) ピペラジン-1-イル] ピリミジン-4-イル] アミノ] エタノール

(実施例 19) に準ずる方法にて、(実施例 126) <工程 7> で得られた化合物 (50.0 mg) と (実施例 137) <工程 2> で得られた化合物 (49.2 mg) から、標記化合物 (31 mg) を得た。

[0275] (実施例 164) 2- [[6- [4- (ジフルオロメチルスルホニル) ピペ

ラジン-1-イル] ピリミジン-4-イル] アミノ]-1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル) エタノール

<工程1> tert-ブチル N-[2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-2-オキソエチル] カルバマートの合成

(実施例140) <工程1>に準ずる方法にて、2-ブロモ-5-フルオロトルエン (2.60 g) から、標記化合物 (1.1 g) を淡黄色油状物として得た。

<工程2> tert-ブチル N-[2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-2-ヒドロキシエチル] カルバマートの合成

(実施例126) <工程5>に準ずる方法にて、(実施例164) <工程1>で得られた化合物 (1.10 g) から、標記化合物 (1.1 g) を得た。

<工程3> 2-アミノ-1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル) エタノール塩酸塩の合成

(実施例54) <工程1>に準ずる方法にて、(実施例164) <工程2>で得られた化合物 (1.10 g) から、標記化合物を白色固体として得た。

<工程4> 2-[(6-ヨードピリミジン-4-イル) アミノ]-1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル) エタノールの合成

(実施例2) <工程1>に準ずる方法にて、(実施例164) <工程3>で得られた化合物 (0.78 g) から、標記化合物 (1.0 g) をアモルファスとして得た。

<工程5> 2-[[6-[4-(ジフルオロメチルスルホニル) ピペラジン-1-イル] ピリミジン-4-イル] アミノ]-1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル) エタノールの合成

(実施例152) <工程3>に準ずる方法にて、(実施例164) <工程4>で得られた化合物 (50.0 mg) と (実施例152) <工程2>で得られた化合物 () <工程3>に準ずる方法にて、(実施例164) <工程4

>で得られた化合物（50.0 mg）と（実施例152）<工程2>で得られた化合物（63.4 mg）から、標記化合物（35 mg）を得た。

[0276]（実施例165）1-〔6-（ジフルオロメトキシ）-2-メチルピリジン-3-イル〕-2-〔〔6-〔4-（トリフルオロメチルスルホニル）ピペラジン-1-イル〕ピリミジン-4-イル〕アミノ〕エタノール

（実施例17）に準ずる方法にて、（実施例137）<工程3>で得られた化合物（35.0 mg）と（実施例138）<工程6>で得られた化合物（36.2 mg）から、標記化合物（7.9 mg）を黄色アモルファスとして得た。

[0277]（実施例166）1-〔2-メチル-4-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕-2-〔〔6-（1-〔（トリフルオロメチルスルホニル）-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル〕ピリミジン-4-イル）アミノ〕エタノール

（実施例56）<工程1>に準ずる方法にて、（実施例157）<工程4>で得られた化合物（0.10 g）と（実施例126）<工程3>で得られた化合物（93.2 mg）から、標記化合物（43.3 mg）をアモルファスとして得た。

[0278]（実施例167）（R）-1-フェニル-2-〔〔6-〔4-（トリフルオロメチルスルホニル）ピペラジン-1-イル〕ピリミジン-4-イル〕アミノ〕エタノール

<工程1>（5R）-2, 2-ジメチル-5-フェニル-3-〔6-（ピペラジン-1-イル）ピリミジン-4-イル〕-1, 3-オキサゾリジンの合成

（実施例108）<工程2>に準ずる方法にて、（実施例46）<工程2>で得られた化合物（0.45 g）から、標記化合物（80.1 mg）を無色油状物として得た。

<工程2>（R）-1-フェニル-2-〔〔6-〔4-（トリフルオロメチルスルホニル）ピペラジン-1-イル〕ピリミジン-4-イル〕アミノ〕エ

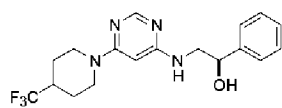
タノールの合成

(実施例 167) <工程 1>で得られた化合物 (30.0 mg) 及びトリエチルアミン (18.5 μ L) のジクロロメタン溶液 (3.00 mL) に -78°C にてトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (16.3 μ L) を加え、1 時間攪拌後、室温で 15 分攪拌した。反応液に 4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液を加え、30 分攪拌後、減圧下溶媒を留去した。ジクロロメタン及び酢酸エチルでトリチュレートし、標記化合物 (3.6 mg) を白色固体として得た。

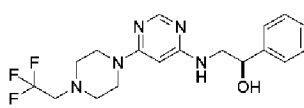
[0279] 上記の実施例 1 から実施例 66 で合成した化合物の構造を [化合物一覧表 1~3] に示す。また上記の実施例 67 から実施例 107 の化合物の構造を [化合物一覧表 4, 5] に示す。さらに、上記の実施例 108 から実施例 167 の化合物の構造を [化合物一覧表 6~8] に示す。また、これら実施例の LC/MS データを表 2-1~表 2-3 に、代表化合物の NMR データを表 3 に示す。中間体化合物の構造を [化合物一覧表 9~15] に示す。また、これら中間体化合物の LC/MS データを表 4-1~表 4-3 に、代表化合物の NMR データを表 5-1~表 5-2 に示す。NMR データ表中、測定装置は以下のように示す; (*) : 400 MHz、(無印) : 300 MHz。LC/MS データ表中、移動相は以下のように示す; (A) メタノール : 0.05% 酢酸水溶液、(B) メタノール : 0.05% トリフルオロ酢酸水溶液。

[0280] [化合物一覧表 1]

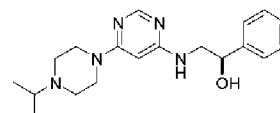
[化39]



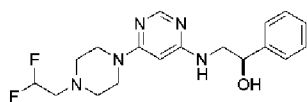
实施例1



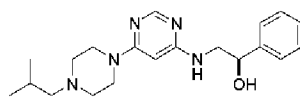
实施例2



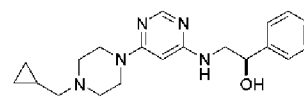
实施例3



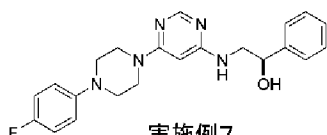
实施例4



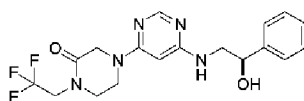
实施例5



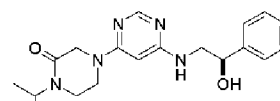
实施例6



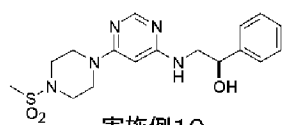
实施例7



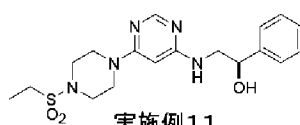
实施例8



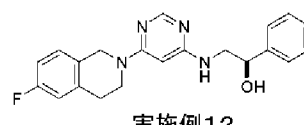
实施例9



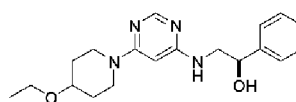
实施例10



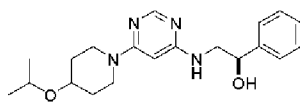
实施例11



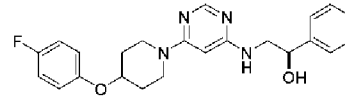
实施例12



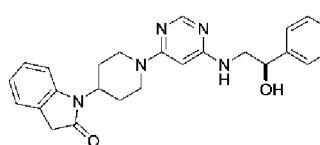
实施例13



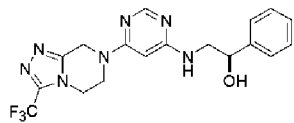
实施例14



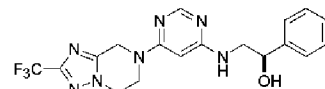
实施例15



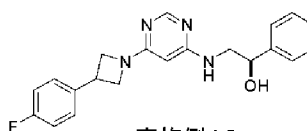
实施例16



实施例17



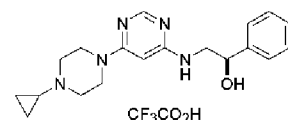
实施例18



实施例19



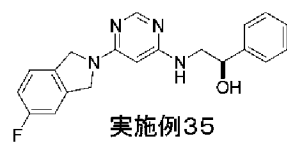
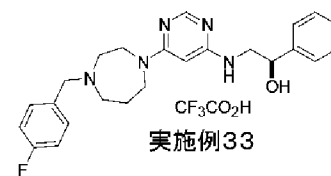
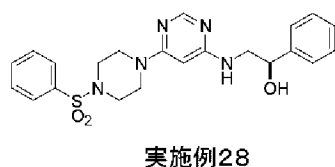
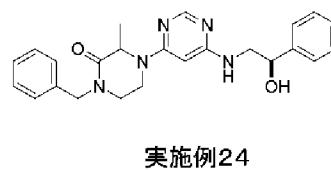
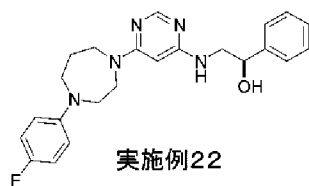
实施例20



实施例21

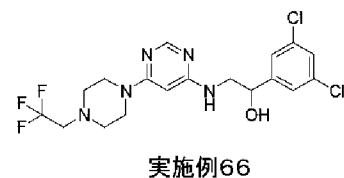
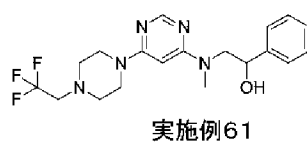
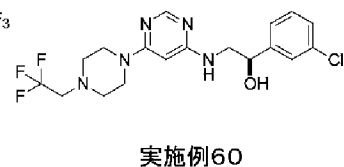
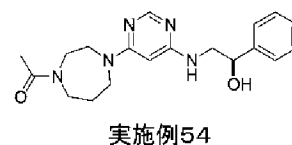
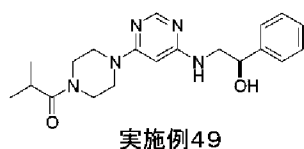
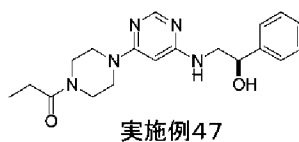
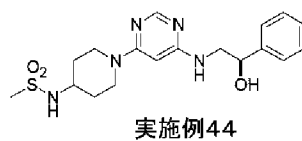
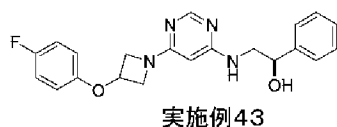
[化合物一覧表2]

[化40]



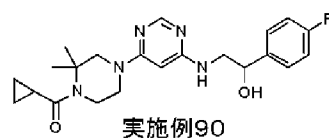
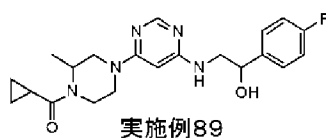
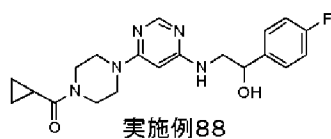
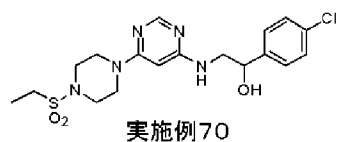
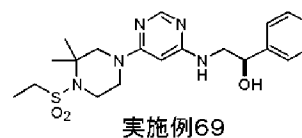
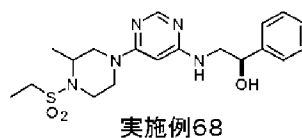
[化合物一覧表 3]

[化41]



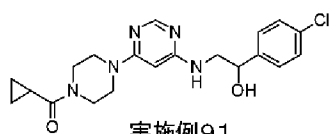
[化合物一覽表 4]

[化42]

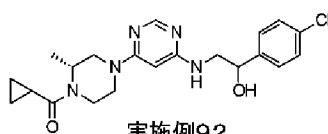


[化合物一覧表5]

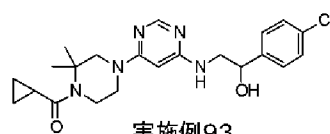
[化43]



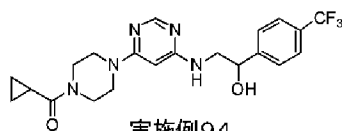
実施例91



実施例92



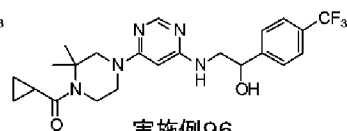
実施例93



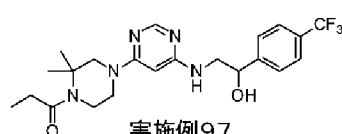
実施例94



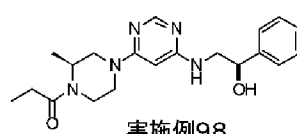
実施例95



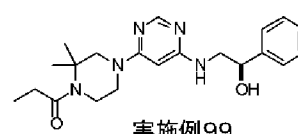
実施例96



実施例97



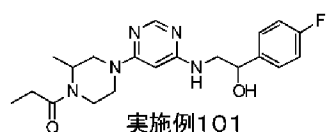
実施例98



実施例99



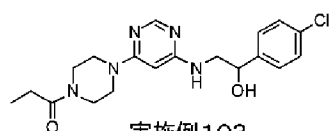
実施例100



実施例101



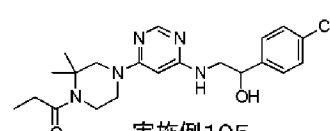
実施例102



実施例103



実施例104



実施例105



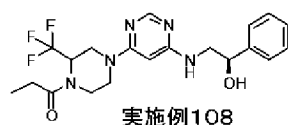
実施例106



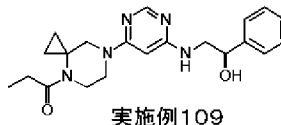
実施例107

[化合物一覧表 6]

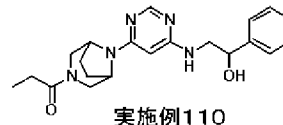
[化44]



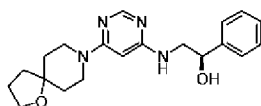
实施例108



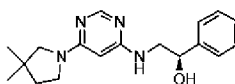
实施例109



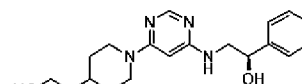
实施例110



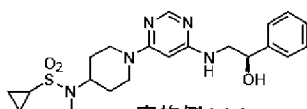
实施例111



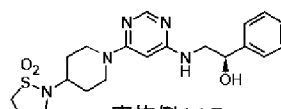
实施例112



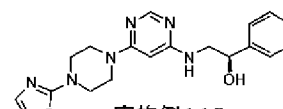
实施例113



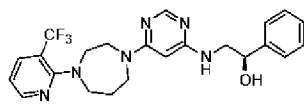
实施例114



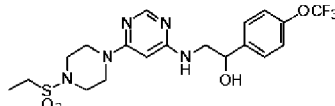
实施例115



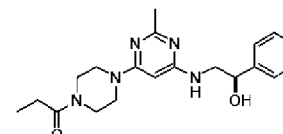
实施例116



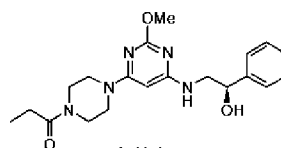
实施例117



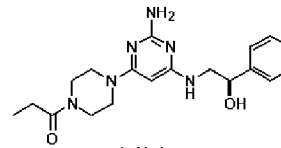
实施例118



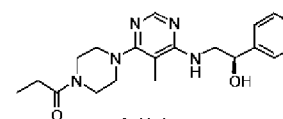
实施例119



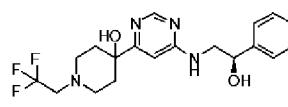
实施例120



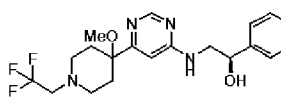
实施例121



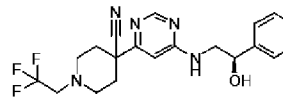
实施例122



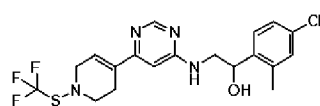
实施例123



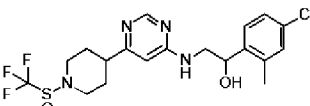
实施例124



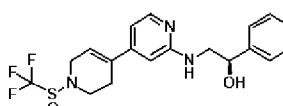
实施例125



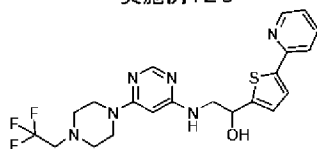
实施例126



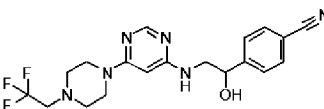
实施例127



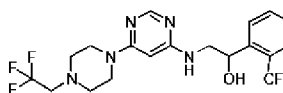
实施例128



实施例129



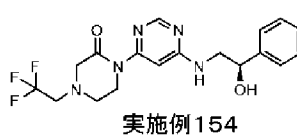
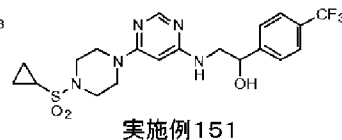
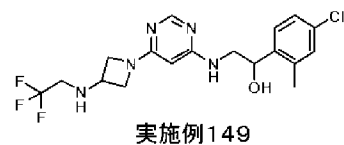
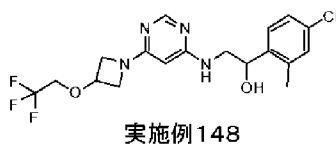
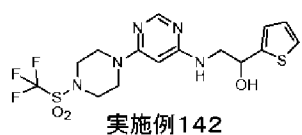
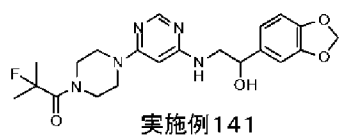
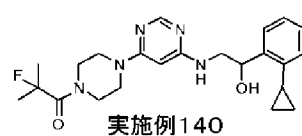
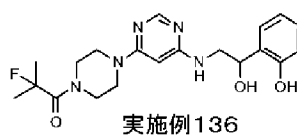
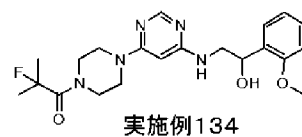
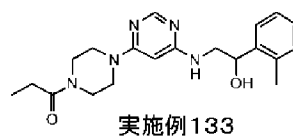
实施例130



实施例131

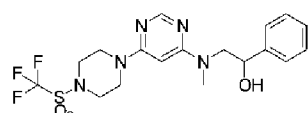
[化合物一覧表 7]

[化45]

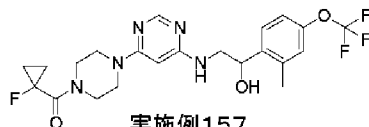


[化合物一覧表 8]

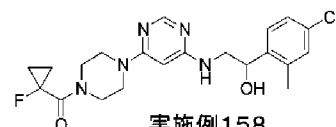
[化46]



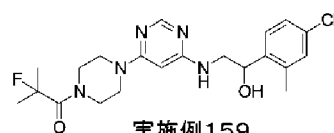
实施例156



实施例157



实施例158



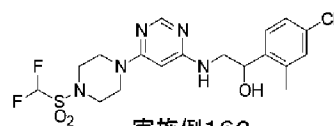
实施例159



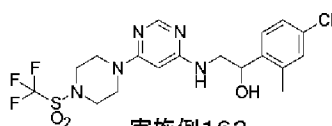
实施例160



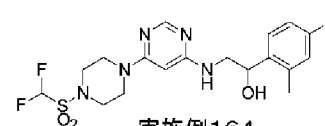
实施例161



实施例162



实施例163



实施例164



实施例165



实施例166



实施例167

[表2-1]

実施例 番号	LC/MS			実施例 番号	LC/MS		
	m/z (M+1) ⁺	RT (分)	移動相		m/z (M+1) ⁺	RT (分)	移動相
1	367	425	A	34	418	4.57	A
2	382	3.93	A	35	351	4.45	A
3	342	0.23	B	36	415	5.13	A
4	364	3.37	A	37	415	5.15	A
5	356	2.50	B	38	436	4.00	A
6	354	0.58	A	39	345	3.72	A
7	394	4.55	A	40	335	3.68	A
8	396	3.90	A	41	335	3.77	A
9	356	3.48	A	42	356	2.62	A
10	378	3.02	A	43	381	4.80	A
11	392	3.37	A	44	392	3.03	A
12	365	4.47	A	45	406	3.27	A
13	343	3.55	A	46	342	2.83	A
14	357	3.80	A	47	356	3.20	A
15	409	4.72	A	48	410	3.45	A
16	430	4.00	A	49	370	3.52	A
17	406	3.97	A	50	368	3.43	A
18	406	4.60	A	51	370	3.57	A
19	365	4.48	A	52	356	2.95	A
20	396	3.28	A	53	414	4.13	A
21	340	2.32	B	54	356	3.22	B
22	408	4.33	A	55	382	3.42	A
23	390	4.05	A	56	355	3.25	A
24	418	4.43	A	57	365	5.10	A
25	371	3.30	A	58	400	4.05	A
26	407	3.62	A	59	450	4.85	A
27	397	3.62	A	60	416	4.93	A
28	440	4.08	A	61	396	4.47	A
29	393	4.83	A	62	432	4.60	A
30	409	4.22	A	63	416	4.52	A
31	379	4.50	A	64	418	4.43	A
32	389	4.80	A	65	400	4.15	A
33	422	3.22	B	66	450	5.28	A

[表2-2]

実施例 番号	LC/MS			実施例 番号	LC/MS		
	m/z ([M+1] ⁺)	RT (分)	移動相		m/z ([M+1] ⁺)	RT (分)	移動相
67	410	3.55	B	92	416	4.03	B
69	420	3.55	A	94	436	4.18	B
73	460	4.28	A	95	450	4.25	B
78	410	4.50	A	98	370	3.27	A
79	430	4.95	A	99	384	3.43	A
80	396	4.15	A	103	390	3.83	B
82	464	5.13	A	104	404	4.00	B
86	382	3.63	B	106	424	4.10	B
91	402	3.93	B	107	438	4.28	A

[表2-3]

実施例 番号	LC/MS			実施例 番号	LC/MS		
	m/z ([M+1] ⁺)	RT (分)	移動相		m/z ([M+1] ⁺)	RT (分)	移動相
108	424	4.05	A	138	467	4.40	A
109	382	3.58	A	139	457	4.72	A
110	382	3.38	A	140	428	4.68	A
111	355	3.50	A	141	432	3.92	B
112	313	3.62	A	142	438	4.23	B
113	343	3.62	A	143	468	4.78	A
114	432	3.52	A	144	430	3.75	A
115	418	2.90	A	145	452	3.83	A
116	383	3.22	A	146	418	3.95	A
117	459	4.68	A	147	440	3.95	A
118	476	4.42	A	148	417	4.83	A
119	370	3.63	A	149	416	4.17	A
120	386	4.00	A	150	472	4.55	A
121	371	2.67	A	151	472	4.25	A
122	370	4.17	A	152	414	3.75	A
123	397	3.55	A	153	430	4.77	B
124	411	4.18	A	154	396	4.90	A
125	406	5.25	A	155	431	4.75	A
126	477	5.72	A	156	446	4.35	A
127	479	5.38	A	157	484	5.08	A
128	428	3.93	A	158	434	4.68	A
129	465	4.15	A	159	436	4.90	A
130	407	3.77	A	160	502	4.45	A
131	450	4.78	A	161	491	4.32	A
132	426	4.08	A	162	462	4.80	A
133	370	3.58	A	163	480	4.82	B
134	418	4.03	A	164	446	4.42	A
135	494	4.92	A	165	513	5.32	A
136	404	3.68	A	166	527	5.07	A
137	501	5.10	A	167	432	4.70	A

[表3-1]

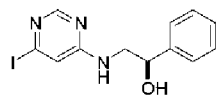
実施例番号	NMR data (δ :ppm) <* : 400MHz, なし : 300MHz>
1	(CDCl ₃) 8.15 (1H, s), 7.43-7.26 (5H, m), 5.80-5.56 (1H, m), 5.43 (1H, s), 4.94 (1H, dd, J=3, 8 Hz), 4.41 (2H, d, J=14 Hz), 3.77-3.56 (1H, m), 3.52-3.41 (1H, m), 2.82 (2H, dt, J=2, 13 Hz), 2.40-2.20 (1H, m), 1.94 (2H, d, J=11 Hz), 1.64-1.47 (2H, m).
7*	(CDCl ₃) 8.22 (1H, s), 7.41-7.26 (5H, m), 7.01-6.95 (2H, m), 6.93-6.87 (2H, m), 5.48 (1H, s), 4.92 (1H, dd, J=3, 7 Hz), 4.90-4.82 (1H, m), 3.75-3.65 (1H, m), 3.69 (4H, t, J=5 Hz), 3.55-3.48 (1H, m), 3.15 (4H, t, J=5 Hz).
8*	(CDCl ₃) 8.21 (1H, s), 7.42-7.33 (4H, m), 7.31-7.25 (1H, m), 5.36 (1H, s), 5.00-4.90 (1H, m), 4.93 (1H, dd, J=3, 7 Hz), 4.10 (2H, s), 4.10 (2H, q, J=9 Hz), 3.98 (2H, t, J=5 Hz), 3.75-3.66 (1H, m), 3.60 (2H, t, J=5 Hz), 3.55-3.48 (1H, m).
11	(CDCl ₃) 8.19 (1H, s), 7.41-7.23 (5H, m), 5.45 (1H, s), 4.97-4.88 (2H, m), 3.75-3.62 (1H, m), 3.65 (4H, t, J=5 Hz), 3.55-3.45 (1H, m), 3.34 (4H, t, J=5 Hz), 2.97 (2H, q, J=7 Hz), 1.39 (3H, t, J=7 Hz).
14*	(CDCl ₃) 8.10 (1H, s), 7.41-7.32 (4H, m), 7.30-7.25 (1H, m), 5.43 (1H, s), 5.37-5.22 (1H, m), 4.91 (1H, dd, J=3, 7 Hz), 3.96-3.87 (2H, m), 3.76-3.68 (1H, m), 3.64-3.55 (2H, m), 3.49-3.40 (1H, m), 3.26-3.17 (2H, m), 1.88-1.80 (2H, m), 1.59-1.50 (2H, m), 1.16 (6H, d, J=6 Hz).
15*	(CDCl ₃) 8.17 (1H, s), 7.41-7.33 (4H, m), 7.31-7.25 (1H, m), 7.00-6.94 (2H, m), 6.88-6.84 (2H, m), 5.47 (1H, s), 4.97-4.89 (2H, m), 4.49-4.42 (1H, m), 3.87-3.78 (2H, m), 3.70-3.62 (1H, m), 3.52-3.43 (2H, m), 2.00-1.91 (2H, m), 1.85-1.75 (2H, m).
17*	(CDCl ₃) 8.24 (1H, s), 7.41-7.33 (4H, m), 7.31-7.23 (1H, m), 5.57 (1H, s), 5.15-5.06 (1H, m), 4.94 (1H, dd, J=3, 7 Hz), 4.85 (2H, s), 4.28-4.19 (4H, m), 3.78-3.70 (1H, m), 3.59-3.50 (1H, m).
19	(CDCl ₃) 8.19 (1H, s), 7.42-7.25 (7H, m), 7.08-7.00 (2H, m), 5.16 (1H, d, J=1 Hz), 5.10-4.96 (1H, m), 4.92 (1H, dd, J=3, 7 Hz), 4.42 (2H, dd, J=8, 8 Hz), 4.05-3.85 (3H, m), 3.66 (1H, ddd, J=3, 7, 14 Hz), 3.53-3.42 (1H, m).
47*	(CDCl ₃) 8.09 (1H, s), 7.43-7.25 (5H, m), 6.66-6.35 (1H, m), 5.36 (1H, s), 4.93 (1H, dd, J=3, 8 Hz), 3.73-3.38 (10H, m), 2.37 (2H, q, J=7 Hz), 1.16 (3H, t, J=7 Hz).
54	(CDCl ₃) 8.14 (1H, s), 7.44-7.25 (5H, m), 5.36 (1H, s), 5.12-4.98 (1H, m), 4.95-4.88 (1H, m), 3.96-3.77 (1H, m), 3.76-3.56 (5H, m), 3.54-3.37 (4H, m), 2.19-1.98 (3H, m), 1.98-1.87 (2H, m).
56	(CDCl ₃) 8.49 (1H, s), 7.43-7.25 (5H, m), 6.18 (1H, s), 5.52-5.38 (1H, m), 4.95 (1H, dd, J=3, 8 Hz), 4.82-4.70 (1H, m), 4.04-3.91 (1H, m), 3.85-3.69 (1H, m), 3.60-3.48 (1H, m), 3.15-3.05 (1H, m), 2.75-2.56 (2H, m), 2.37 (2H, q, J=8 Hz), 2.04-1.85 (2H, m), 1.70-1.53 (2H, m), 1.16 (3H, t, J=8 Hz).
57*	(CDCl ₃) 8.29 (1H, s), 7.41-7.24 (6H, m), 6.89-6.80 (2H, m), 5.87 (1H, s), 4.90 (1H, dd, J=3, 7 Hz), 4.90-4.82 (1H, m), 3.95-3.85 (2H, m), 3.68-3.60 (1H, m), 3.53-3.43 (1H, m), 2.74 (2H, t, J=6 Hz), 1.94 (2H, t, J=6 Hz).
58*	(CDCl ₃) 8.09 (1H, s), 7.40-7.34 (2H, m), 7.07-7.01 (2H, m), 5.35 (1H, s), 4.98 (1H, dd, J=3, 8 Hz), 3.64 (4H, t, J=5 Hz), 3.55-3.45 (1H, m), 3.43-3.33 (1H, m), 3.03 (2H, q, J=9 Hz), 2.74 (4H, t, J=5 Hz).
59*	(CDCl ₃) 8.17 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8 Hz), 7.49 (2H, d, J=8 Hz), 5.42 (1H, s), 4.96 (1H, d, J=6 Hz), 4.91-4.80 (1H, m), 3.72 (1H, dd, J=5, 14 Hz), 3.56 (4H, t, J=5 Hz), 3.52-3.43 (1H, m), 3.01 (2H, q, J=9 Hz), 2.71 (4H, t, J=5 Hz).

[表3-2]

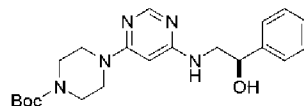
実施例番号	NMR data (δ : ppm) <*: 400MHz, δ : 300MHz>
114	(CDCl ₃) 8.10 (1H, s), 7.42-7.24 (5H, m), 5.44 (1H, s), 5.23-5.12 (1H, m), 4.89 (1H, dd, J=8, 3 Hz), 4.45-4.32 (2H, m), 4.04-3.90 (1H, m), 3.65-3.53 (1H, m), 3.50-3.37 (1H, m), 2.92-2.74 (5H, m), 2.35-2.24 (1H, m), 1.86-1.61 (4H, m), 1.28-1.13 (2H, m), 1.02-0.93 (2H, m).
124	(CDCl ₃) 8.54 (1H, s), 7.43-7.27 (5H, m), 6.48 (1H, d, J=1 Hz), 5.53-5.31 (1H, m), 4.96 (1H, dd, J=8, 3 Hz), 3.85-3.70 (1H, m), 3.62-3.49 (1H, m), 3.08 (3H, s), 3.00 (2H, q, J=10 Hz), 2.87-2.66 (4H, m), 2.22-2.07 (2H, m), 1.92-1.81 (2H, m).
128*	(CDCl ₃) 8.05 (1H, d, J=5 Hz), 7.44-7.33 (4H, m), 7.31-7.26 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=5, 1 Hz), 6.34 (1H, s), 6.20-6.15 (1H, m), 4.97 (1H, dd, J=7, 3 Hz), 4.86-4.78 (1H, m), 4.27-4.13 (2H, m), 3.83-3.65 (3H, m), 3.64-3.54 (1H, m), 2.64-2.56 (2H, m).
132*	(CDCl ₃) 8.22 (1H, s), 7.48 (1H, d, J=8 Hz), 7.20 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 7.14 (1H, d, J=2 Hz), 5.48 (1H, s), 5.10 (1H, dd, J=7, 3 Hz), 4.93-4.87 (1H, m), 3.73-3.63 (5H, m), 3.48-3.39 (1H, m), 3.33-3.27 (4H, m), 2.82 (3H, s), 2.34 (3H, s).
137*	(CDCl ₃) 8.69 (1H, d, J=1 Hz), 8.25 (1H, s), 7.93 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.68 (1H, d, J=8 Hz), 5.50 (1H, s), 5.11-5.07 (1H, m), 4.80-4.73 (1H, m), 3.94-3.46 (10H, m).
148	(CDCl ₃) 8.20 (1H, s), 7.48 (1H, d, J=8 Hz), 7.20 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 7.14 (1H, d, J=1 Hz), 5.16 (1H, s), 5.13-5.06 (1H, m), 4.94-4.83 (1H, m), 4.62-4.52 (1H, m), 4.30-4.20 (2H, m), 4.01-3.93 (2H, m), 3.87 (2H, q, J=9 Hz), 3.69-3.58 (1H, m), 3.47-3.35 (1H, m), 2.34 (3H, s).
152*	(CDCl ₃) 8.21 (1H, s), 7.42-7.34 (4H, m), 7.33-7.26 (1H, m), 6.25 (1H, t, J=54 Hz), 5.46 (1H, s), 5.00-4.91 (2H, m), 3.77-3.47 (10H, m).

[化合物一覧表 9]

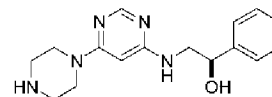
[化47]



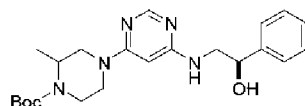
実施例2-1



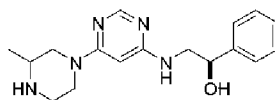
実施例46-1



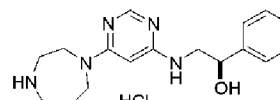
実施例46-2



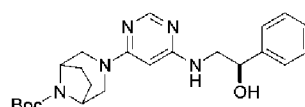
実施例52-1



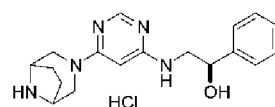
実施例52-2



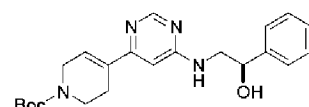
実施例54-1



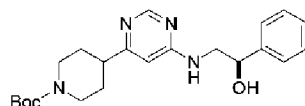
実施例55-1



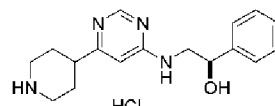
実施例55-2



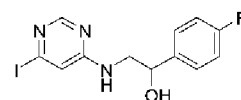
実施例56-1



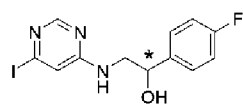
実施例56-2



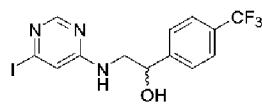
実施例56-3



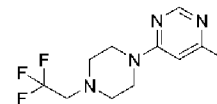
実施例58-1



実施例58-2



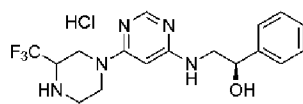
実施例59-1



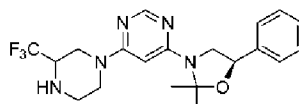
実施例60-1

[化合物一覧表 10]

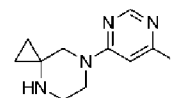
[化48]



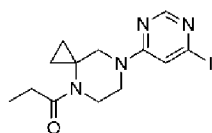
実施例108-1



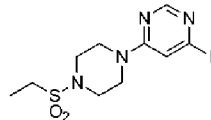
実施例108-2



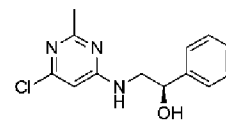
実施例109-1



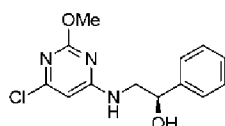
実施例109-2



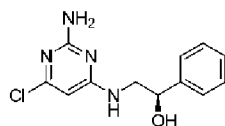
実施例118-1



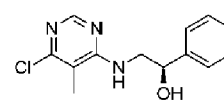
実施例119-1



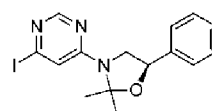
実施例120-1



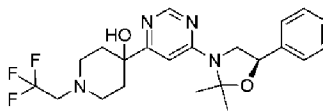
実施例121-1



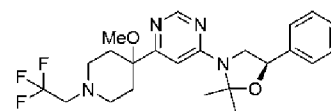
実施例122-1



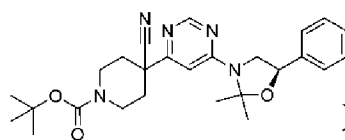
実施例123-1



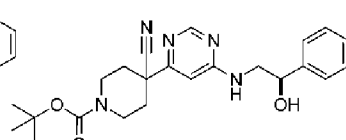
実施例123-2



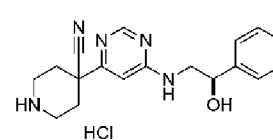
実施例124-1



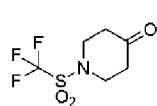
実施例125-1



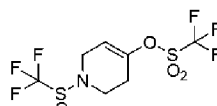
実施例125-2



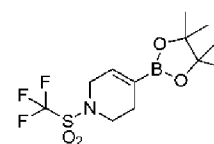
実施例125-3



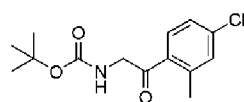
実施例126-1



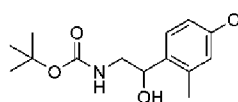
実施例126-2



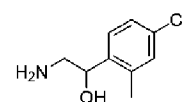
実施例126-3



実施例126-4



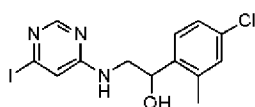
実施例126-5



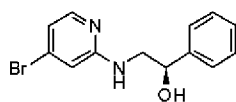
実施例126-6

[化合物一覧表 1 1]

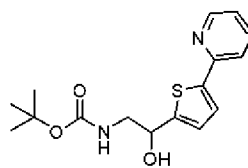
[化49]



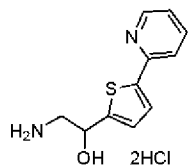
实施例126-7



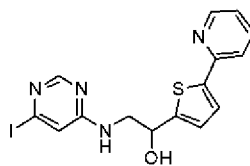
实施例128-1



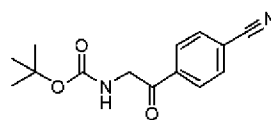
实施例129-1



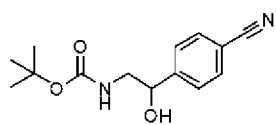
实施例129-2



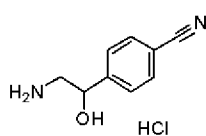
实施例129-3



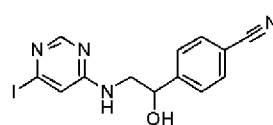
实施例130-1



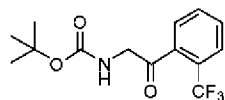
实施例130-2



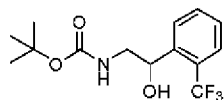
实施例130-3



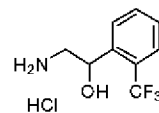
实施例130-4



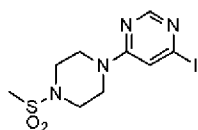
实施例131-1



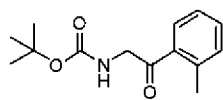
实施例131-2



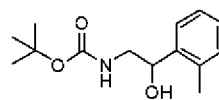
实施例131-3



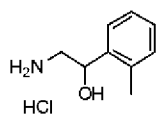
实施例132-1



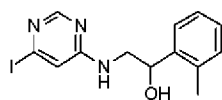
实施例133-1



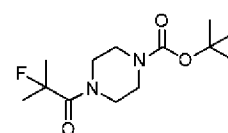
实施例133-2



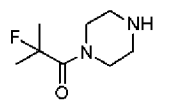
实施例133-3



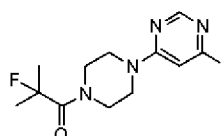
实施例133-4



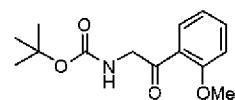
实施例134-1



实施例134-2



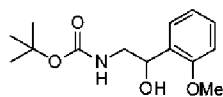
实施例134-3



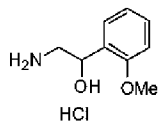
实施例134-4

[化合物一覧表 1 2]

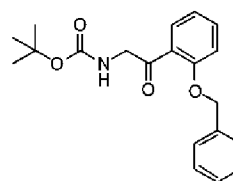
[化50]



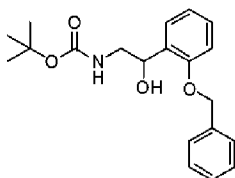
実施例 134-5



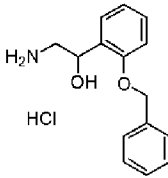
実施例 134-6



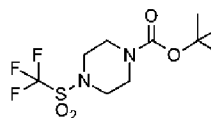
実施例 135-1



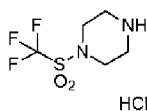
実施例 135-2



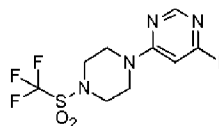
実施例 135-3



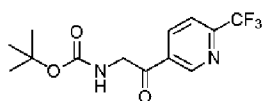
実施例 137-1



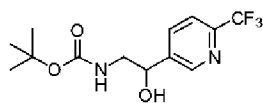
実施例 137-2



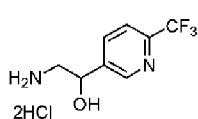
実施例 137-3



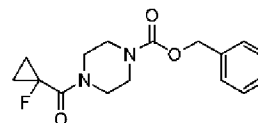
実施例 137-4



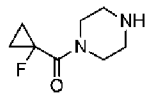
実施例 137-5



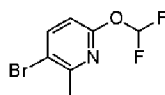
実施例 137-6



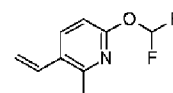
実施例 138-1



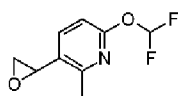
実施例 138-2



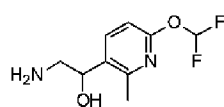
実施例 138-3



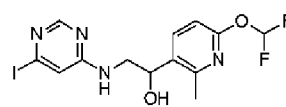
実施例 138-4



実施例 138-5



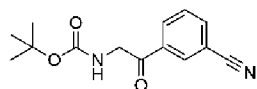
実施例 138-6



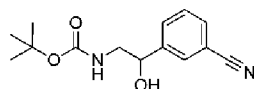
実施例 138-7

[化合物一覽表 1 3]

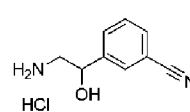
[化51]



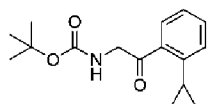
実施例139-1



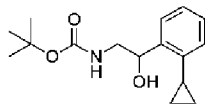
実施例139-2



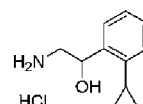
実施例139-3



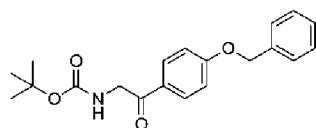
実施例140-1



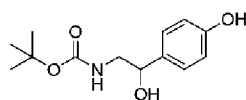
実施例140-2



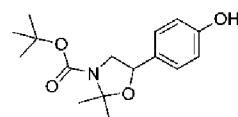
実施例140-3



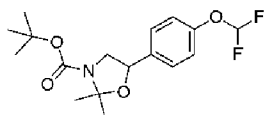
実施例143-1



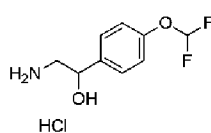
実施例143-2



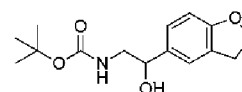
実施例143-3



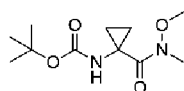
実施例143-4



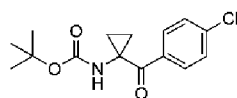
実施例143-5



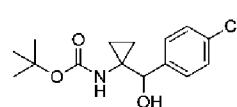
実施例144-1



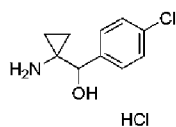
実施例145-1



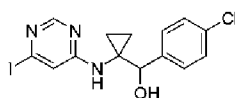
実施例145-2



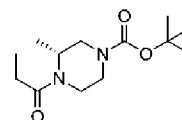
実施例145-3



実施例145-4



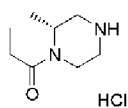
実施例145-5



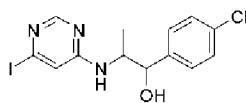
実施例146-1

[化合物一覽表 1 4]

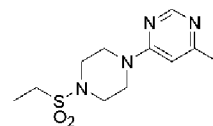
[化52]



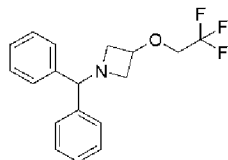
実施例146-2



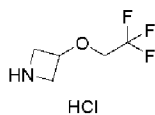
実施例146-3



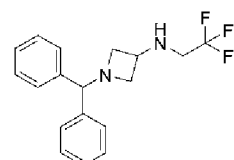
実施例147-1



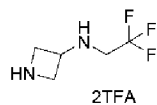
実施例148-1



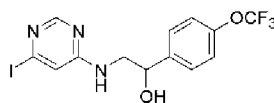
実施例148-2



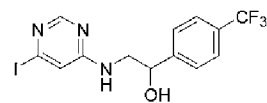
実施例149-1



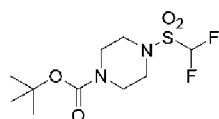
実施例149-2



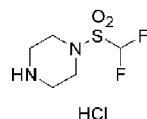
実施例150-1



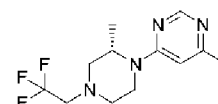
実施例151-1



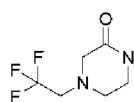
実施例152-1



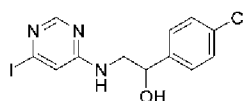
実施例152-2



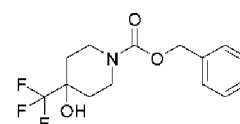
実施例153-1



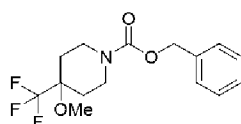
実施例154-1



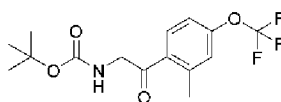
実施例155-1



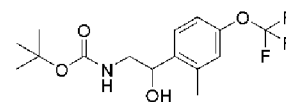
実施例155-2



実施例155-3



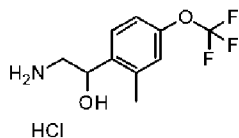
実施例157-1



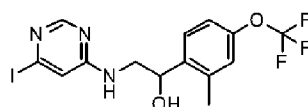
実施例157-2

[化合物一覽表 1 5]

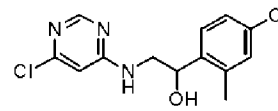
[化53]



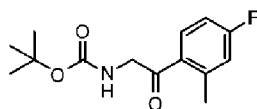
実施例157-3



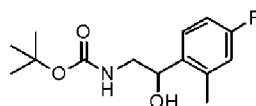
実施例157-4



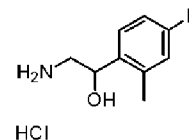
実施例162-1



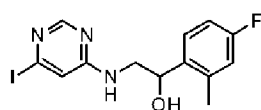
実施例164-1



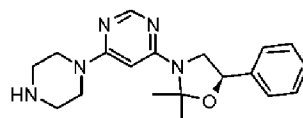
実施例164-2



実施例164-3



実施例164-4



実施例167-1

[表4-1]

実施例 番号	LC/MS			実施例 番号	LC/MS		
	m/z ([M+1] ⁺)	RT (分)	移動相		m/z ([M+1] ⁺)	RT (分)	移動相
2-1	342	4.60	A	56-1	397	4.77	A
46-1	400	4.53	A	56-2	399	4.30	A
46-2	300	0.22	B	56-3	299	0.23	A
52-1	414	4.72	A	58-1	360	4.77	A
52-2	314	0.28	A	58-2	360	4.77	A
54-1	314	0.25	A	59-1	410	5.38	A
55-1	426	5.17	A	60-1	373	5.52	A
55-2	326	0.35	A				

[表4-2]

実施例 番号	LC/MS			実施例 番号	LC/MS		
	m/z ([M+1] ⁺)	RT (分)	移動相		m/z ([M+1] ⁺)	RT (分)	移動相
108-1	368	3.17	A	135-3	226([M- H ₂ O+1] ⁺)	3.03	A
108-2	408	5.75	A	137-4	305	5.05	A
109-2	373	4.55	A	137-5	307	4.90	A
118-1	383	4.05	A	137-6	207	0.27	A
119-1	264	4.78	A	138-1	329*	5.13	A
120-1	280	4.92	A	138-2	173	0.28	A
121-1	265	4.23	A	138-5	202	4.83	A
122-1	264	4.80	A	138-6	219	0.30	A
123-1	382	6.08	A	138-7	423	5.07	A
123-2	437	5.55	A	139-1	283	4.80	A
124-1	451	6.07	A	139-2	285*	4.65	A
125-1	464	6.43	A	139-3	145([M- H ₂ O+1] ⁺)	0.28	A
125-2	446*	5.52	A	140-1	298*	5.57	A
125-3	324	1.35	A	140-2	300*	5.52	A
126-4	306*	5.72	A	140-3	160([M- H ₂ O+1] ⁺)	0.50	A
126-5	308*	5.63	A	143-1	364*	5.97	A
126-6	168([M- H ₂ O+1] ⁺)	0.63	A	143-2	276*	4.15	A
126-7	372([M- H ₂ O+1] ⁺)	5.48	A	143-3	316*	5.52	A
128-1	275([M- H ₂ O+1] ⁺)	4.40	A	143-4	366*	6.07	A
129-1	343*	4.98	A	145-2	318*	5.50	A
129-2	203([M- H ₂ O+1] ⁺)	0.27	A	145-3	320*	5.62	A

[表4-3]

130-1	283*	483	A	145-4	180([M-H ₂ O+1] ⁺)	050	A
130-2	285*	462	A	145-5	402	520	A
130-3	145([M-H ₂ O+1] ⁺)	028	A	146-3	390	540	A
130-4	367	438	A	147-1	383	405	A
131-1	326*	530	A	150-1	426	547	A
131-2	328*	540	A	151-1	410	538	A
131-3	188([M-H ₂ O+1] ⁺)	028	A	153-1	387	563	A
132-1	369	380	A	155-1	376	520	A
133-1	272*	537	A	155-2	326*	540	A
133-2	274*	527	A	155-3	340*	584	A
133-3	134([M-H ₂ O+1] ⁺)	030	A	157-1	356*	587	A
133-4	356	503	A	157-2	358*	575	A
134-1	297*	517	A	157-3	218([M-H ₂ O+1] ⁺)	132	A
134-2	175	028	A	157-4	440	568	A
134-3	379	473	A	162-1	280([M-H ₂ O+1] ⁺)	540	A
134-4	288*	522	A	164-1	290*	545	A
134-5	290*	500	A	164-2	292*	528	A
134-6	150([M-H ₂ O+1] ⁺)	030	A	164-3	152([M-H ₂ O+1] ⁺)	027	A
135-1	364*	580	A	164-4	374	513	A
135-2	366*	575	A	167-1	340	318	A

*: [M+Na]⁺

[表5-1]

実施例番号	NMR data (δ: ppm) <*: 400MHz、なし: 300MHz>
2-1	(CDCl ₃) 8.20 (1H, s), 7.42-7.27 (5H, m), 6.83 (1H, s), 5.40-5.13 (1H, m), 4.93 (1H, ddd, J=4, 4, 8 Hz), 3.90-3.63 (1H, m), 3.54-3.40 (1H, m).
46-1	(CDCl ₃) 8.19 (1H, s), 7.41-7.27 (5H, m), 5.42 (1H, s), 4.92 (1H, dd, J=3, 7 Hz), 4.89-4.82 (1H, m), 3.70 (1H, ddd, J=3, 7, 14 Hz), 3.60-3.43 (9H, m), 1.48 (9H, s).
46-2	(CDCl ₃) 8.17 (1H, s), 7.41-7.25 (5H, m), 5.42 (1H, s), 5.05-4.94 (1H, m), 4.92 (1H, dd, J=3, 7 Hz), 3.67 (1H, ddd, J=3, 7, 14 Hz), 3.58-3.42 (5H, m), 2.92 (4H, t, J=5 Hz).
56-1	(CDCl ₃) 8.46 (1H, s), 7.66-7.23 (5H, m), 6.94-6.65 (1H, m), 6.26 (1H, s), 5.75-5.50 (1H, m), 4.92 (1H, dd, J=3, 8 Hz), 4.12-4.06 (2H, m), 3.87-3.67 (1H, m), 3.67-3.46 (3H, m), 2.48-2.36 (2H, m), 1.47 (9H, s).
58-1	(CDCl ₃) 8.21 (1H, s), 7.39-7.31 (2H, m), 7.10-7.02 (2H, m), 6.84 (1H, d, J=1 Hz), 5.35-5.15 (1H, m), 4.95-4.88 (1H, m), 3.83-3.62 (1H, m), 3.50-3.40 (1H, m).
58-2*	(CDCl ₃) 8.23 (1H, s), 7.40-7.32 (2H, m), 7.11-7.02 (2H, m), 6.85 (1H, s), 5.34-5.15 (1H, m), 4.93 (1H, dd, J=4, 8 Hz), 3.83-3.65 (1H, m), 3.50-3.40 (1H, m).
59-1	(CDCl ₃) 8.25 (1H, s), 7.63 (2H, d, J=8 Hz), 7.51 (2H, d, J=8 Hz), 6.87 (1H, s), 5.34-5.05 (1H, m), 5.03 (1H, dd, J=3, 7 Hz), 3.93-3.73 (1H, m), 3.56-3.43 (1H, m).
60-1*	(CDCl ₃) 8.23 (1H, s), 6.95 (1H, d, J=1 Hz), 3.70-3.60 (4H, m), 3.03 (2H, q, J=9 Hz), 2.74 (4H, t, J=5 Hz).

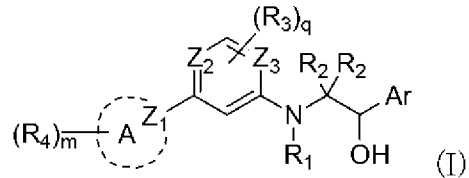
[表5-2]

実施例番号	NMR data (δ : ppm) <* : 400MHz, なし : 300MHz>
109-1*	(CDCl ₃) 8.19 (1H, s), 6.90 (1H, s), 3.60-3.45 (4H, m), 3.04-3.00 (2H, m), 0.67-0.58 (4H, m).
126-1	(CDCl ₃) 3.91-3.74 (4H, m), 2.61 (4H, t, J=6 Hz).
126-2	(CDCl ₃) 5.87-5.83 (1H, m), 4.21-4.14 (2H, m), 3.80-3.71 (2H, m), 2.66-2.53 (2H, m).
126-3	(CDCl ₃) 6.47-6.42 (1H, m), 4.08-4.00 (2H, m), 3.60-3.47 (2H, m), 2.40-2.32 (2H, m), 1.26 (12H, s).
129-3	(CDCl ₃) 8.55-8.52 (1H, m), 8.21 (1H, s), 7.69 (1H, td, J=8, 2 Hz), 7.64-7.60 (1H, m), 7.43 (1H, d, J=4 Hz), 7.15 (1H, ddd, J=7, 5, 1 Hz), 7.01 (1H, d, J=4 Hz), 6.86 (1H, d, J=1 Hz), 5.51-5.33 (1H, m), 5.20-5.13 (1H, m), 3.99-3.76 (1H, m), 3.68-3.56 (1H, m).
137-1	(CDCl ₃) 3.70-3.35 (8H, m), 1.49 (9H, s).
137-2	(DMSO-d ₆) 9.78-9.64 (2H, m), 3.80-3.69 (4H, m), 3.22 (4H, t, J=5 Hz).
137-3	(CDCl ₃) 8.30 (1H, d, J=1 Hz), 7.02 (1H, d, J=1 Hz), 3.95-3.43 (8H, m).
138-3	(CDCl ₃) 7.81-7.74 (1H, m), 7.44 (1H, t, J=73 Hz), 6.64-6.60 (1H, m), 2.56 (3H, s).
138-4	(CDCl ₃) 7.80-7.75 (1H, m), 7.50 (1H, t, J=73 Hz), 6.82 (1H, dd, J=17, 11 Hz), 6.73-6.69 (1H, m), 5.59 (1H, dd, J=17, 1 Hz), 5.34 (1H, dd, J=11, 1 Hz), 2.48 (3H, s).
143-5	(DMSO-d ₆) 8.11-7.95 (3H, m), 7.44 (2H, d, J=9 Hz), 7.23 (1H, t, J=74 Hz), 7.18 (2H, d, J=9 Hz), 6.35-5.82 (1H, m), 4.82 (1H, dd, J=10, 3 Hz), 3.09-2.95 (1H, m), 2.90-2.75 (1H, m).
144-1	(CDCl ₃) 7.19 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=8 Hz), 6.73 (1H, d, J=8 Hz), 5.08-4.95 (1H, m), 4.77-4.67 (1H, m), 4.55 (2H, t, J=9 Hz), 3.46-3.34 (1H, m), 3.28-3.13 (4H, m), 1.44 (9H, s).
145-1*	(CDCl ₃) 5.35-5.08 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.19 (3H, s), 1.49-1.43 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.08-1.01 (2H, m).
146-1	(DMSO-d ₆ , 100 °C) 4.41-4.29 (1H, m), 3.94-3.81 (2H, m), 3.72 (1H, d, J=13 Hz), 3.10-2.94 (2H, m), 2.90-2.77 (1H, m), 2.52-2.48 (1H, m), 2.36-2.25 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.09 (3H, d, J=7 Hz), 1.03 (3H, t, J=7 Hz).
146-2*	(DMSO-d ₆ , 100 °C) 9.94-9.13 (2H, m), 4.60-4.51 (1H, m), 4.18-4.05 (1H, m), 3.30-3.17 (2H, m), 3.11 (1H, d, J=13 Hz), 3.06-2.98 (1H, m), 2.89-2.79 (1H, m), 2.39-2.27 (2H, m), 1.30 (3H, d, J=7 Hz), 1.02 (3H, t, J=8 Hz).
148-1	(CDCl ₃) 7.42-7.37 (4H, m), 7.31-7.24 (4H, m), 7.22-7.16 (2H, m), 4.37 (1H, s), 4.31-4.22 (1H, m), 3.76 (2H, q, J=9 Hz), 3.57-3.50 (2H, m), 3.00-2.94 (2H, m).
148-2	(DMSO-d ₆) 9.38-9.09 (2H, m), 4.60-4.50 (1H, m), 4.19-4.06 (2H, m), 4.16 (2H, q, J=9 Hz), 3.91-3.78 (2H, m).
149-1*	(CDCl ₃) 7.42-7.37 (4H, m), 7.31-7.25 (4H, m), 7.22-7.16 (2H, m), 4.31 (1H, s), 3.59-3.48 (3H, m), 3.16 (2H, q, J=10 Hz), 2.77-2.71 (2H, m).
149-2*	(DMSO-d ₆) 8.76-8.36 (2H, m), 4.04-3.95 (2H, m), 3.85-3.67 (3H, m), 3.32 (2H, q, J=10 Hz).
152-1*	(CDCl ₃) 6.23 (1H, t, J=54 Hz), 3.57-3.47 (8H, m), 1.48 (9H, s).
152-2*	(DMSO-d ₆) 9.66-9.34 (2H, m), 7.24 (1H, t, J=52 Hz), 3.67-3.62 (4H, m), 3.19-3.14 (4H, m).
154-1	(CDCl ₃) 6.04-5.87 (1H, m), 3.44-3.38 (2H, m), 3.41 (2H, s), 3.09 (2H, q, J=9 Hz), 2.92 (2H, t, J=5 Hz).

請求の範囲

[請求項1] 下記式 (I)

[化54]



(式中、

Z_1 、 Z_2 及び Z_3 は、各々独立に窒素原子又はCHを表し、 Z_1 がCHの場合には当該水素原子は R_4 で置換されていてもよく、

Z_2 及び Z_3 は同時にCHではなく、

m は0-4の整数を表し、

q は0-3の整数を表し、

Arは置換基群Tから任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよい(6-10員環)アリール又は(5-12員環)ヘテロアリールを表し、

置換基群Tは以下の基、すなわち

- 1) $-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 2) $-OH$
- 3) $-O-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 4) $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 5) $-CHO$ 、
- 6) $-CO-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 7) $-CO_2-(C_1-C_6)-$ アルキル、
- 8) $-CO_2H$ 、
- 9) $-N(R_5)(R_6)$ 、

- 10) $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、
- 11) $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、
- 12) $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{CO}-\text{R}_6$ 、
- 13) $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{SO}_2-\text{R}_6$ 、
- 14) $-\text{CN}$ 、
- 15) $-(6-10\text{員環})\text{アリール}$ 、
- 16) $-(5-12\text{員環})\text{ヘテロアリール}$ 、
- 17) ハロゲン、及び
- 18) $-\text{NO}_2$

からなり、

置換基群 T における 1) $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 、3) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 、4) $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 、6) $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 、7) $-\text{CO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ における $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ は、それぞれ置換基群 A、即ち「ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(6-10\text{員環})\text{アリール}$ 、 $-(5-12\text{員環})\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、 $-\text{CO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{CO}-\text{R}_6$ 、及び $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{SO}_2-\text{R}_6$ 」から任意に選ばれる基で 1 ないし 4 個置換されていてもよく、

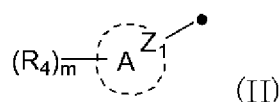
置換基群 T における 15) $-(6-10\text{員環})\text{アリール}$ 、16) $-(5-12\text{員環})\text{ヘテロアリール}$ は、それぞれ置換基群 B、即ち「 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、 $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{CO}-\text{R}_6$ 、 $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{SO}_2-\text{R}_6$ 、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、及び $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 」から任意に選ばれる基で 1 ないし 4 個置換されていてもよく、

置換基群 B における当該 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 、及び $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ はそれぞれ更に置換基群 C、即ち「ハロゲン、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 」から任意に選ばれる基で 1 ないし 4 個置換されていてもよく、

OH、—CN、及び—O—(C₁—C₆)—アルキル」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

上記式 (I) の化合物において、下記式 (II)

[化55]



で表わされるA環の部分は、(3-12員環)非芳香族ヘテロ脂環基であり、

、

R₁は水素原子、及び—(C₁—C₆)—アルキルから選ばれ、

R₂は各々独立に水素原子、及び—(C₁—C₆)—アルキルから選ばれ、

R₂は互いに結合して3-6員炭素環を形成してもよく、当該3-6員炭素環は置換基群Uから任意に選ばれる基で1ないし2個置換されていてもよく、

置換基群Uは以下の基、すなわち

- 1) —(C₁—C₆)—アルキル、
- 2) —OH
- 3) —O—(C₁—C₆)—アルキル、
- 4) =O (オキソ)
- 5) —CO₂—(C₁—C₆)—アルキル、
- 6) —CO₂H、
- 7) —N(R₅)(R₆)、
- 8) —CO—N(R₅)(R₆)、
- 9) —N(R₅)—CO—R₆、
- 10) —N(R₅)—SO₂—R₆、
- 11) —(6-10員環)アリール、

- 12) $-(5-12\text{員環})$ ヘテロアリール、及び
- 13) ハロゲン

からなり、

R_3 は以下の基、すなわち、

- 1) $-(C_1-C_6)$ -アルキル、
- 2) $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル、
- 3) $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)$ -アルキル、
- 4) $-CN$ 、
- 5) $-N(R_5)(R_6)$ 、
- 6) ハロゲン、
- 7) $-CO-N(R_5)(R_6)$ 、及び
- 8) $-SO_2-N(R_5)(R_6)$ 、

から任意に選ばれる基を表し、

R_3 における1) $-(C_1-C_6)$ -アルキル、2) $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル、及び3) $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)$ -アルキルにおける当該 $-(C_1-C_6)$ -アルキルはハロゲンで1ないし4個置換されていてもよく、

R_4 は以下の基、すなわち

- 1) $-(C_1-C_6)$ -アルキル、
- 2) $-OH$
- 3) $-O-(C_1-C_6)$ -アルキル、
- 4) $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)$ -アルキル、
- 5) $-CHO$ 、
- 6) $-CO-(C_1-C_6)$ -アルキル、
- 7) $-CO-(6-10\text{員環})$ アリール、
- 8) $-CO-(5-12\text{員環})$ ヘテロアリール、
- 9) $-S(O)_{0-2}-(6-10\text{員環})$ アリール、
- 10) $-S(O)_{0-2}-(5-12\text{員環})$ ヘテロアリール、

- 11) $-\text{CO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 、
- 12) $-\text{CO}_2\text{H}$ 、
- 13) $-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、
- 14) $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{CO}-\text{R}_6$ 、
- 15) $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{SO}_2-\text{R}_6$ 、
- 16) $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、
- 17) $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、
- 18) $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、
- 19) $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、
- 20) $-\text{CN}$ 、
- 21) $-(6\text{-}10\text{員環})\text{アリール}$ 、
- 22) $-(5\text{-}12\text{員環})\text{ヘテロアリール}$ 、
- 23) ハロゲン、
- 24) $=\text{O}$ (オキソ)
- 25) $-\text{O}-(6\text{-}10\text{員環})\text{アリール}$
- 26) $-\text{O}-(5\text{-}12\text{員環})\text{ヘテロアリール}$ 、及び
- 27) $-\text{NO}_2$ 、

から任意に選ばれる基を表し、又は2つの R_4 、即ち1) $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 及び3) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ から選ばれる2つの R_4 が互いに結合して、A環と共に3ないし6員環のスピロ環を形成してもよく、

R_4 における1) $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 、3) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 、4) $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 、6) $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 、及び11) $-\text{CO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ における $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ は、それぞれ置換基群D、即ち「ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(6\text{-}10\text{員環})\text{アリール}$ 、 $-(5\text{-}12\text{員環})\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、 $-\text{CO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-アルキル}$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1$

—C₆)—アルキル、—N(R₅)—CO—R₆、=O（オキソ）、及び—N(R₅)—SO₂—R₆」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

当該置換基群Dにおける—(6-10員環)アリール及び—(5-12員環)ヘテロアリールは、それぞれ更に置換基群E、即ち「—(C₁—C₆)—アルキル、ハロゲン、—OH、—CN、—O—(C₁—C₆)—アルキル、—SO₂—N(R₅)(R₆)、—N(R₅)(R₆)、—CO₂—(C₁—C₆)—アルキル、—CO—N(R₅)(R₆)、—SO₂—N(R₅)(R₆)、=O（オキソ）、及び—S(O)₀₋₂—(C₁—C₆)—アルキル」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

置換基群Eにおける—(C₁—C₆)—アルキル、—O—(C₁—C₆)—アルキル、—CO₂—(C₁—C₆)—アルキル、及び—S(O)₀₋₂—(C₁—C₆)—アルキルにおける—(C₁—C₆)—アルキルは、それぞれ更に置換基群F、即ち「ハロゲン、—OH、—CN、及び—O—(C₁—C₆)—アルキル」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

R₄における7) —CO—(6-10員環)アリール、8) —CO—(5-12員環)ヘテロアリール、9) —S(O)₀₋₂—(6-10員環)アリール、10) —S(O)₀₋₂—(5-12員環)ヘテロアリール、21) —(6-10員環)アリール、22) —(5-12員環)ヘテロアリール、25) —O—(6-10員環)アリール、及び26) —O—(5-12員環)ヘテロアリール、における(6-10員環)アリール又は(5-12員環)ヘテロアリールは、それぞれ置換基群G、即ち「—(C₁—C₆)—アルキル、—N(R₅)(R₆)、—CO—N(R₅)(R₆)、—SO₂—N(R₅)(R₆)、—N(R₅)—CO—R₆、—N(R₅)—SO₂—R₆、ハロゲン、—OH、—CN、—O—(C₁—C₆)—アルキル、及び=O（オキソ）」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

置換基群Gにおける当該—(C₁—C₆)—アルキル、及び—O—(C

$_1-C_6)$ −アルキルは更に置換基群H、即ち「 $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)$ −アルキル、 $-N(R_5)(R_6)$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ −アルキル、 $-CO-N(R_5)(R_6)$ 、 $-SO_2-N(R_5)(R_6)$ 、 $-N(R_5)-CO-R_6$ 、 $=O$ （オキソ）、及び $-N(R_5)-SO_2-R_6$ 」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

置換基群T、置換基群U、 R_3 、 R_4 、置換基群A、置換基群B、置換基群D、置換基群E、置換基群G、置換基群H、における R_5 及び R_6 はそれぞれ独立して水素原子、 $-(C_1-C_6)$ −アルキル、 $-(6-10員環)$ アリール、及び $-(5-12員環)$ ヘテロアリールから選ばれ、 R_5 及び R_6 における $-(C_1-C_6)$ −アルキルは置換基群I、即ち「ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-(6-10員環)$ アリール、 $-(5-12員環)$ ヘテロアリール、 $-O-(C_1-C_6)$ −アルキル、 $-N(R_5')(R_6')$ 、 $-CO_2-(C_1-C_6)$ −アルキル、 $-CO-N(R_5')(R_6')$ 、 $-SO_2-N(R_5')(R_6')$ 、及び $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)$ −アルキル」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、 R_5' 、 R_6' はそれぞれ独立して水素原子、 $-(C_1-C_6)$ −アルキル、 $-(6-10員環)$ アリール、及び $-(5-12員環)$ ヘテロアリールから選ばれ、

置換基群Iにおける当該 $-O-(C_1-C_6)$ −アルキル、 $-CO_2-(C_1-C_6)$ −アルキル、及び $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)$ −アルキルにおける $-(C_1-C_6)$ −アルキルは、それぞれ更に置換基群J、即ち「ハロゲン、 $-OH$ 、及び $-CN$ 」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されていてもよく、

R_5 及び R_6 における $-(6-10員環)$ アリール、及び $-(5-12員環)$ ヘテロアリールは、それぞれ更に置換基群K、即ち「 $-(C_1-C_6)$ −アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ −アルキル、 $-N(R_5')(R_6')$ 、 $-CO_2-(C_1-C_6)$ −アルキル、 $-CO$

—N(R₅′)(R₆′)、—SO₂—N(R₅′)(R₆′)、及び—S(O)₀₋₂—(C₁—C₆)—アルキル」から任意に選ばれる基で1ないし4個置換されているとしてもよく、

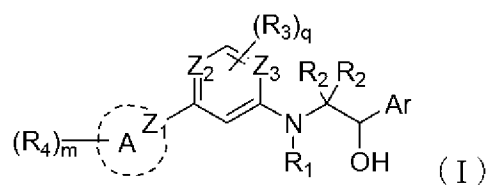
R₅′、R₆′はそれぞれ独立して水素原子、—(C₁—C₆)—アルキル、—(6-10員環)アリール、及び—(5-12員環)ヘテロアリールから選ばれ、

R₅及びR₆は互いに結合して—N(R₅)(R₆)、—N(R₅)—SO₂—R₆又は—N(R₅)—CO—R₆として(3-12員環)ヘテロ脂環を形成してもよい。)で表される化合物、または製薬学的に許容されるその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項2]

下記式(I)

[化56]



(式中、

Z₁及びZ₂は、各々独立に窒素原子又はCHを表し、Z₁がCHの場合には当該水素原子はR₄で置換されているとしてもよく、Z₃は窒素原子を表し、

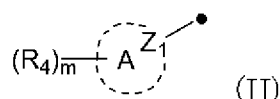
mは0-2の整数を表し、

qは0-1の整数を表し、

Arは置換基群Tから任意に選ばれる基で1ないし2個置換されているともよい(6-10員環)アリール若しくは(5-12員環)ヘテロアリールを表し、

式(I I)

[化57]



で表わされるA環の部分は、(3-12員環)非芳香族ヘテロ脂環基であり、

、

R_1 は水素原子、及び $-(C_1-C_6)-$ アルキルから選ばれ、

R_2 は各々独立に水素原子、及び $-(C_1-C_6)-$ アルキルから選ばれ、

R_2 は互いに結合して3-6員炭素環を形成してもよく、

R_3 は以下の基、すなわち、

2) $-O-(C_1-C_6)-$ アルキル、

5) $-N(R_5)(R_6)$ 、

から任意に選ばれる基を表し、

R_3 における R_5 及び R_6 は、水素原子又は $-(C_1-C_6)-$ アルキルを表し、

A_r における置換基群Tは「 $-(C_1-C_6)-$ アルキル、 $-OCH_2$ フェニル、 $-OCHF_2$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-SMe$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OMe$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OH$ 、又は2-ピリジル」から任意に選ばれる基を表し、

R_4 は、 $-(C_1-C_6)-$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6)-$ アルキル、 $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6)-$ アルキル、 $-CO-(C_1-C_6)-$ アルキル、 $-SO_2-(6-10員環)アリール$ 、 $-CO_2-(C_1-C_6)-$ アルキル、 $-N(R_5)-CO-R_6$ 、 $-N(R_5)-SO_2-R_6$ 、 $-CN$ 、 $-CO-N(R_5)(R_6)$ 、 $-SO_2-N(R_5)(R_6)$ 、 $-N(R_5)(R_6)$ 、 $-N(R_5)-CO-N(R_5)(R_6)$ 、 $-N(R_5)-SO_2-N(R_5)(R_6)$ 、 $-(6-10員環)アリール$ 、 $-(5-12員環)ヘテロアリール$ 、ハロゲン

ノ、オキソ、 $-\text{SO}_2-$ (6-10員環) アリール又は $-\text{O}-$ (6-10員環) アリールから選ばれ、 R_4 における $-(\text{C}_1-\text{C}_6)-$ アルキル基は、ハロゲン、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)-$ アルキル、 $-(6-10\text{員環})$ アリール、及び $=\text{O}$ (オキソ) から任意に選ばれる基で1ないし3個置換されていてもよく、 R_4 における(6-10員環)アリール、(5-12員環)ヘテロアリール、 $-\text{O}-$ (6-10員環)アリールはハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ で1-3個置換されていてもよく、 R_4 における R_5 及び R_6 は各々独立に水素原子、 $-(6-10\text{員環})$ アリール、又は $-(\text{C}_1-\text{C}_6)-$ アルキルを表し、又は R_4 における $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{SO}_2-\text{R}_6$ 、の R_5 及び R_6 は互いに結合して $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{SO}_2-\text{R}_6$ として4-6員環のスルタム環を形成していてもよい。) で表される化合物、または製薬学的に許容されるその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項3] 請求項1又は請求項2に記載された化合物、または製薬学的に許容されるその塩またはそれらの溶媒和物の少なくともひとつを有効成分として含有することを特徴とする、医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/054366

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D239/48(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/551(2006.01)i, A61P21/00(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i, C07D403/04(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)

C07D239/48, A61K31/506, A61K31/551, A61P21/00, A61P25/04, A61P29/00,
A61P43/00, C07D401/04, C07D401/14, C07D403/04, C07D487/04

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	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

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

CAPLUS/REGISTRY (STN), JSTPLUS/JMEDPLUS (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/02865 A1 (MONASH UNIVERSITY), 20 January 2000 (20.01.2000), abstract; claims; table 1; Cpd No.3, 7, 11, 15, 19, 23, 31, 35 & JP 2003-524595 A & US 2005/0159437 A1 & US 6881740 B1 & EP 1095026 A & AU PP458098 D & AU PQ070099 D & AU 4762599 A & CA 2337795 A & AU 740813 B & AU PP458098 D0	1-3
X	GB 1143167 A (UCB (UNION CHIMIQUE- CHEMISCHE BEDRIJVEN) S.A.), 24 January 1968 (24.01.1968), claims; page 8, left column, lines 7 to 10 & US 3624084 A & DE 1695975 A & FR 7383 M & FR 1555900 A & BE 709787 A	1-3

☒ 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
22 March, 2011 (22.03.11)

Date of mailing of the international search report
29 March, 2011 (29.03.11)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/054366

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PAPANIKOS, A. et al, Cyclic voltammetry as an indicator of antioxidant activity, Australian Journal of Chemistry, 2002, Vol.55, No.3, p.205-212, Abstract; p.207, scheme 4, Cpd No.20	1-3
A	WO 2009/105220 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 27 August 2009 (27.08.2009), & CA 2714743 A & UY 31664 A & PA 8816301 A & PE 15702009 A & AR 70442 A	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/054366

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

C07D487/04(2006.01) i

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

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D239/48(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/551(2006.01)i, A61P21/00(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i, C07D403/04(2006.01)i, C07D487/04(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. C07D239/48, A61K31/506, A61K31/551, A61P21/00, A61P25/04, A61P29/00, A61P43/00, C07D401/04, C07D401/14, C07D403/04, C07D487/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	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 1 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 1 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 1 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)

CAplus/REGISTRY (STN), JSTPlus/JMEDPlus (JDreamII)

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
X	WO 00/02865 A1 (MONASH UNIVERSITY) 2000.01.20, Abstract; CLAIMS; TABLE 1, Cpd No.3,7,11,15,19,23,31 and 35 & JP 2003-524595 A & US 2005/0159437 A1 & US 6881740 B1 & EP 1095026 A & AU PP458098 D & AU PQ070099 D & AU 4762599 A & CA 2337795 A & AU 740813 B & AU PP458098 D0	1 - 3

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 2 . 0 3 . 2 0 1 1

国際調査報告の発送日

2 9 . 0 3 . 2 0 1 1

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)

瀬下 浩一

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

9 2 8 4

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
X	GB 1143167 A (UCB(UNION CHIMIQUE-CHEMISCHE BEDRIJVEN) SOCIÉTÉ ANONYME) 1968.01.24, CLAIMS; 第 8 ページ左欄第 7-10 行 & US 3624084 A & DE 1695975 A & FR 7383 M & FR 1555900 A & BE 709787 A	1 - 3
X	PAPANIKOS,A. et al, Cyclic voltammetry as an indicator of antioxidant activity, Australian Journal of Chemistry, 2002, Vol.55, No.3, p.205-212 Abstract; p.207,scheme 4, Cpd No.20	1 - 3
A	WO 2009/105220 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 2009.08.27, & CA 2714743 A & UY 31664 A & PA 8816301 A & PE 15702009 A & AR 70442 A	1 - 3