

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2007年11月29日 (29.11.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/135969 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 233/64 (2006.01) C07D 249/06 (2006.01)
 A61K 31/4164 (2006.01) C07D 249/08 (2006.01)
 A61K 31/4178 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
 A61K 31/454 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
 A61K 31/513 (2006.01) C07D 403/10 (2006.01)
 A61P 25/28 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/060187

(22) 国際出願日: 2007年5月18日 (18.05.2007)

(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2006-140479 2006年5月19日 (19.05.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社 (EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 木村 禎治 (KIMURA, Teiji) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 川野 弘毅 (KAWANO, Koki) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 土井 江梨子 (DOI, Eriko) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 北澤 則孝 (KITAZAWA, Noritaka) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 宮川 武彦 (MIYAGAWA, Takehiko) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 佐藤 信明 (SATO, Nobuaki) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 金子 敏彦 (KANEKO, Toshihiko) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3

エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 慎 光玉 (SHIN, Kogyoku) [CN/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 伊藤 康一 (ITO, Koichi) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 高石 守 (TAKAISHI, Mamoru) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 佐々木 健雄 (SASAKI, Takeo) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 萩原 博昭 (HAGIWARA, Hiroaki) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 浅村 皓, 外 (ASAMURA, Kiyoshi et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル331 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

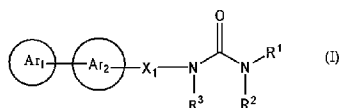
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: UREA TYPE CINNAMIDE DERIVATIVE

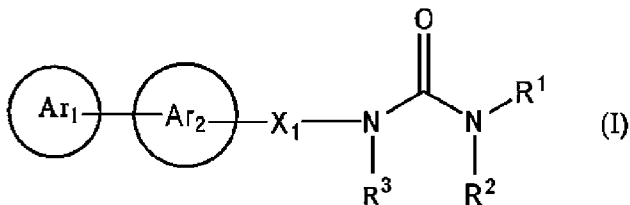
(54) 発明の名称: ウレア系—シンナミド誘導体

and R² respectively represent a C₁₋₆ alkyl group or the like which may be substituted with a substituent such as a 5- to 14-membered aromatic heterocyclic group; and R³ represents a hydrogen atom or the like.)(57) Abstract: Disclosed is a compound represented by the formula (I) below or a pharmacologically acceptable salt thereof. Also disclosed is a use of the compound or salt as a pharmaceutical product. (I) (In the formula, Ar₁ represents an imidazolyl group which may be substituted with a C₁₋₆ alkyl group; Ar₂ represents a phenyl group which may be substituted with a C₁₋₆ alkoxy group; X₁ represents a single bond; R¹



(57) 要約:

本発明は、式(I)



[式中、

Ar₁は、C1-6アルキル基置換されてもよいイミダゾリル基を、Ar₂は、C1-6アルコキシ基で置換されてもよいフェニル基を、X₁は、単結合を、R¹およびR²は、5ないし14員芳香族複素環基などの置換基で置換されてもよい、C1-6アルキル基などを、R³は、水素原子などを示す]で表される化合物または薬理的に許容される塩およびその医薬としての用途に関する。

明 細 書

ウレア系－シンナミド誘導體

技術分野

[0001] 本発明は、医薬品、特にアルツハイマー病、ダウン症等のアミロイドベータ(以下A β という)が原因となる神経変性疾患の治療に有効なA β 産生低下剤に関する。

背景技術

[0002] アルツハイマー病は、神経細胞の変性や、脱落とともに、老人斑の形成および神経原繊維変化を特徴とする疾患である。現在、アルツハイマー病の治療は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤に代表される症状改善剤による対症療法に限られていて、病気の進行を抑制する根本療法剤は開発されていない。アルツハイマー病の根本療法剤の創出には、病態の発症原因を制御する方法の開発が必要である。

アミロイド前駆体タンパク(以下、APPという。)の代謝産物であるA β タンパクは、神経細胞の変性・脱落、さらには痴呆症状の発現に大きくかかわると考えられている(例えば、非特許文献1、2参照)。A β タンパクの主成分は、アミノ酸40個からなるA β 40とC末が2アミノ酸増えたA β 42である。これらのA β 40および42は、凝集性が高く(例えば、非特許文献3参照)、老人斑の主要構成成分であり(例えば、非特許文献3、4、5参照)、さらに、家族性アルツハイマー病で見られるAPPおよびプレセネリン遺伝子の変異は、これらのA β 40および42を増加させることが知られている(例えば、非特許文献6、7、8参照)。したがって、A β 40および42の産生を低下させる化合物は、アルツハイマー病の進行抑制剤または予防薬として期待されている。

A β は、APPがベータセクレターゼにより切断され、続いてガンマセクレターゼにより切り出されることにより産生する。このことより、A β 産生低下を目的として、ガンマセクレターゼおよびベータセクレターゼの阻害剤の創出が試みられている。既に知られているこれらのセクレターゼ阻害剤の多くは、例えばL-685, 458(例えば、非特許文献9参照)、LY-411575(例えば、非特許文献10、11、12参照)等、ペプチドまたはペプチドミメティックである。

非特許文献1: Klein WL, 外7名, Alzheimer's disease-affected brain: Pre

sence of oligomeric A β ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss, *Proceeding National Academy of Science USA* 2003, Sep 2; 100(18), p. 10417–10422.

非特許文献2: Nitsch RM, 外16名, Antibodies against β -amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease, *Neuron*, 2003, May 22; 38, p. 547–554.

非特許文献3: Jarrett JT, 外2名, The carboxy terminus of the β amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease, *Biochemistry*, 1993, 32(18), p. 4693–4697.

非特許文献4: Glenner GG, 外1名, Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein, *Biochemical and biophysical research communications*, 1984, May 16, 120(3), p. 885–890.

非特許文献5: Masters CL, 外5名, Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome, *Proceeding National Academy of Science USA*, 1985, Jun, 82(12), p. 4245–4249.

非特許文献6: Gouras GK, 外11名, Intraneuronal A β 42 accumulation in human brain, *American Journal of Pathology*, 2000, Jan, 156(1), p. 15–20.

非特許文献7: Scheuner D, 外20名, Secreted amyloid β -protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease, *Nature Medicine*, 1996, Aug, 2(8), p. 864–870.

非特許文献8: Forman MS, 外4名, Differential effects of the Swedish mutant amyloid precursor protein on β -amyloid accumulation and secretion in neurons and nonneuronal cells, *The Journal of Biolog*

ical Chemistry, 1997, Dec 19, 272(51), p. 32247–32253.

非特許文献9:Shearman MS, 外9名, L-685, 458, an Aspartyl Protease Transition State Mimic, Is a Potent Inhibitor of Amyloid β -Protein Precursor γ -Secretase Activity, Biochemistry, 2000, Aug 1, 39(30), p. 8698–8704.

非特許文献10:Shearman MS, 外6名, Catalytic Site-Directed γ -Secretase Complex Inhibitors Do Not Discriminate Pharmacologically between Notch S3 and β -APP Cleavages, Biochemistry, 2003, Jun 24, 42(24), p. 7580–7586.

非特許文献11:Lanz TA, 外3名, Studies of A β pharmacodynamics in the brain, cerebrospinal fluid, and plasma in young (plaque-free) Tg2576 mice using the γ -secretase inhibitor N2-[(2S)-2-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxyethanoyl]-N1-[(7S)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl]-L-alaninamide (LY-411575), The journal of pharmacology and experimental therapeutics, 2004, Apr, 309(1), p. 49–55.

非特許文献12:Wong GT, 外12名, Chronic treatment with the γ -secretase inhibitor LY-411, 575 inhibits β -amyloid peptide production and alters lymphopoiesis and intestinal cell differentiation, The journal of biological chemistry, 2004, Mar 26, 279(13), p. 12876–12882.

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0003] 上述の如く、APPからA β 40および42の産生を抑制する化合物は、アルツハイマー病に代表されるA β に起因する疾患の治療剤または予防剤として期待されているが、優れた薬効を有するA β 40および42の産生を抑制する非ペプチド性化合物は未だ知られていない。したがって、A β 40および42の産生を抑制する新規な低分子化合物が求められている。

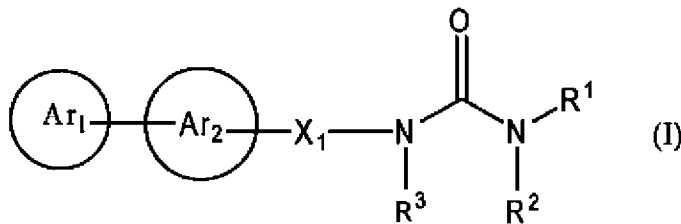
課題を解決するための手段

[0004] 本発明者らは、鋭意検討を行い、APPからA β 40および42の産生を抑制する非ペプチド性のシンナミド化合物を初めて見出し、アルツハイマー病に代表されるA β に起因する疾患の予防剤または治療剤を見出すことにより、本発明を完成した。

[0005] すなわち、本発明は、

1) 式(I)

[化1]



[式中、

Ar₁ は、下記置換基群A1から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、イミダゾリル基またはトリアゾリル基を示し、

Ar₂ は、下記置換基群A2から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、ピリジニル基またはフェニル基を示し、

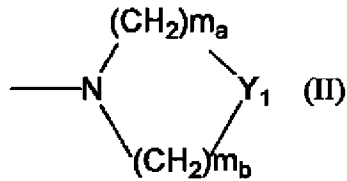
X₁ は、単結合、下記置換基群A3から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいC1-6アルキレン基または下記置換基群A3から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいC2-6アルケニレン基、

R¹およびR²は、

(1) 同一または異なって、下記置換基群A4から選択される基を示すか、

(2) 結合する窒素原子と一緒にあって、置換基群A4から選択される1ないし4の置換基で置換されてもよい式(II)

[化2]



[式中、 Y_1 は、(1) ---NH--- 、(2) ---O--- 、(3) ---S--- 、(4) ---SO--- 、(5) $\text{---SO}_2\text{---}$ 、(6) $\text{---CH}_2\text{---}$ 、(7) ---CO--- 、(8) ---CONH--- 、(9) ---NHCO--- 、(10) $\text{---CR}^5\text{=CR}^6\text{---}$ (ここにおいて、 R^5 および R^6 は、同一または異なって、下記置換基群A4から選択される置換基を示す)、(11) 単結合または(12) $\text{>C=CR}^{13}\text{R}^{14}$ (ここにおいて、 R^{13} および R^{14} は、同一または異なって、下記置換基群A4から選択される置換基を示す)を示し、

m_a および m_b は、0ないし4の整数を示す]で表される5ないし11員複素環基を示し、 R^3 は、

下記置換基群A4から選択される基を示すか、

$\text{---N---CO---N---R}^2$ と一緒になって5ないし8員環基を示す]で表される化合物または薬理的に許容される塩；

置換基群A1: (1) 水素原子、(2) ハロゲン原子および(3) C1-6アルキル基 (該C1-6アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C1-6アルコキシ基、C3-8シクロアルキル基およびC1-6アルキルカルボニル基からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい)。

置換基群A2: (1) 水素原子、(2) ハロゲン原子、(3) シアノ基および(4) C1-6アルコキシ基 (該C1-6アルコキシ基は、ハロゲン原子、シアノ基、C1-6アルコキシ基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基およびC3-8シクロアルキル基からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい)。

置換基群A3: (1) 水素原子および(2) C1-6アルキル基 (該C1-6アルキル基は、ホルミル基、ハロゲン原子、水酸基、保護基を有する水酸基、シアノ基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基、C3-8シクロアルキル基、C1-6アルコキシ基、C1-6アルキルチオ基、C1-6アルキルスルフィニル基、C1-6アルキルスルホニル基、C1-6アルキルカルボニル基、アミノ基 (該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原

子を適宜有するC1-6アルキル基で置換されてもよい)、置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員非芳香族炭化水素環基、置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基および-X-A(ここにおいて、Xは、イミノ基、-O-または-S-を示し、Aは、置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基または5ないし14員芳香族複素環基を示す)からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい)。

置換基群A4: (1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)シアノ基、(5)ニトロ基、(6)C3-8シクロアルキル基、(7)C2-6アルケニル基、(8)C2-6アルキニル基、(9)C3-8シクロアルコキシ基、(10)C3-8シクロアルキルチオ基、(11)ホルミル基、(12)C1-6アルキルカルボニル基、(13)C1-6アルキルチオ基、(14)C1-6アルキルスルフィニル基、(15)C1-6アルキルスルホニル基、(16)ヒドロキシイミノ基、(17)C1-6アルコキシイミノ基、(18)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいC1-6アルキル基、(19)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいC1-6アルコキシ基、(20)置換基群A4から選択される1または2の置換基で置換されてもよいアミノ基、(21)置換基群A4から選択される1または2の置換基で置換されてもよいカルバモイル基、(22)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(23)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(24)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員非芳香族炭化水素環基、(25)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基、(26)C2-6アルケニルオキシ基、(27)C2-6アルキニルオキシ基、(28)C3-8シクロアルキルスルフィニル基、(29)C3-8シクロアルキルスルホニル基、(30)-X-A(ここにおいて、Xは、イミノ基、-O-または-S-を示し、Aは、置換基群A4から選択さ

れる1ないし3の置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基または5ないし14員芳香族複素環基を示す)、(31) $-\text{CO}-\text{A}$ (ここにおいて、Aは、前記の意味を有する) および(32) $=\text{CH}-\text{A}$ (ここにおいて、Aは、前記の意味を有する)。

2) Ar_1 が、(1)水素原子および(2)C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、1ないし3のハロゲン原子で置換されてもよい)からなる群から選択される1もしくは2の置換基で置換されてもよい、イミダゾリル基もしくはトリアゾリル基である、上記1)記載の化合物または薬理的に許容される塩;

3) Ar_1 が、C1-6アルキル基で置換されてもよいイミダゾリル基である、上記2)記載の化合物または薬理的に許容される塩;

4) Ar_1 が、メチル基で置換されてもよいイミダゾリル基である、上記3)記載の化合物または薬理的に許容される塩;

5) Ar_2 が、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)シアノ基、(4)C1-6アルコキシ基(該C1-6アルコキシ基は、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基およびC3-8シクロアルキル基からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい)、(5)C2-6アルケニルオキシ基および(6)C2-6アルキニルオキシ基からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいフェニル基である、上記1)記載の化合物または薬理的に許容される塩;

6) Ar_2 が、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)シアノ基および(4)C1-6アルコキシ基からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいフェニル基である、上記5)記載の化合物または薬理的に許容される塩;

7) Ar_2 が、C1-6アルコキシ基で置換されてもよいフェニル基である、上記6)記載の化合物または薬理的に許容される塩;

8) Ar_2 が、メキシ基で置換されてもよいフェニル基である、上記7)記載の化合物または薬理的に許容される塩;

9) X_1 が、C1-6アルキレン基である、上記1)記載の化合物または薬理的に許容される塩;

10) X_1 が、C2-6アルケニレン基である、上記1)記載の化合物または薬理的に

許容される塩；

11) X_1 が、単結合である、上記1)記載の化合物または薬理的に許容される塩；

12) R^1 および R^2 が、同一または異なって、下記置換基群A4から選択される基である、上記1)記載の化合物または薬理的に許容される塩；

置換基群A4: (1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)シアノ基、(5)ニトロ基、(6)C3-8シクロアルキル基、(7)C2-6アルケニル基、(8)C2-6アルキニル基、(9)C3-8シクロアルコキシ基、(10)C3-8シクロアルキルチオ基、(11)ホルミル基、(12)C1-6アルキルカルボニル基、(13)C1-6アルキルチオ基、(14)C1-6アルキルスルフィニル基、(15)C1-6アルキルスルホニル基、(16)ヒドロキシイミノ基、(17)C1-6アルコキシイミノ基、(18)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいC1-6アルキル基、(19)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいC1-6アルコキシ基、(20)置換基群A4から選択される1または2の置換基で置換されてもよいアミノ基、(21)置換基群A4から選択される1または2の置換基で置換されてもよいカルバモイル基、(22)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(23)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(24)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員非芳香族炭化水素環基、(25)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基、(26)C2-6アルケニルオキシ基、(27)C2-6アルキニルオキシ基、(28)C3-8シクロアルキルスルフィニル基、(29)C3-8シクロアルキルスルホニル基)、(30) -X-A (ここにおいて、Xは、イミノ基、-O-または-S-を示し、Aは、置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基または5ないし14員芳香族複素環基を示す)、(31) -CO-A (ここにおいて、Aは、前記の意味を有する)および(32) =CH-A (ここにおいて、Aは、前記の意味を有する)。

13) R^1 および R^2 が、同一または異なって、下記置換基群A5から選択される基である、上記12)記載の化合物または薬理的に許容される塩；

置換基群A5: (1) 水素原子、(2) C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C3-8シクロアルキル基、C3-8シクロアルコキシ基、ホルミル基、C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、C1-6アルキレン基上の同一炭素原子に1または2個置換することができ、2つの該C1-6アルキル基は結合する炭素原子と共に環状基(該環状基の環上メチレン基が1の酸素原子で置換されてもよい)を形成することができる)を形成してもよい)、C1-6アルコキシ基、アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1-6アルキル基で置換されてもよい)、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基および-X-A²(ここにおいて、Xは、イミノ基、-O-または-S-を示し、A²は、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基または置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基を示す)からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい)、(3) 置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(4) 置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基および(5) -X-A²(ここにおいて、XおよびA²は、前記の意味を有する)。

置換基群A6: (1) 水素原子、(2) ハロゲン原子、(3) 水酸基、(4) シアノ基、(5) C3-8シクロアルキル基、(6) C3-8シクロアルコキシ基、(7) C1-6アルキルカルボニル基、(8) C1-6アルキルチオ基、(9) C1-6アルキルスルフィニル基、(10) C1-6アルキルスルホニル基、(11) C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、6ないし14員芳香族炭化水素環基、5ないし14員芳香族複素環基および-O-A³(ここにおいて、A³は、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基または5ないし14員芳香族複素環基を示す)からなる群から選択される1ないし5の置換基で置換されてもよい)、(12) C1-6アルコキシ基(該C1-6アルコキシ基は1ないし5のハロ

ゲン原子で置換されてもよくまたは隣接する該1-6アルコキシ基が結合する炭素原子と一緒に環状基を形成してもよい)、(13)アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1-6アルキル基で置換されてもよい)、(14)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(15)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(16)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基および(17) $-CO-A^3$ (ここにおいて、 A^3 は、前記の意味を有する)。

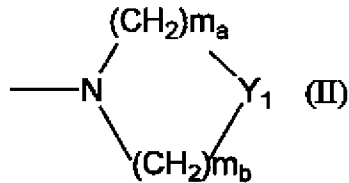
14) R^1 および R^2 が、同一または異なって、(1)水素原子または(2)C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、水素原子、C3-8シクロアルキル基、C3-8シクロアルコキシ基、C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、C1-6アルキレン基上の同一炭素原子に1または2個置換することができ、2つの該C1-6アルキル基は結合する炭素原子と共に環状基(該環状基の環上メチレン基が1の酸素原子で置換されてもよい)を形成することができる)を形成してもよい)、C1-6アルコキシ基、置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基または $-O-A^4$ (ここにおいて、 A^4 は、置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基または置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基を示す)である、13)記載の化合物または薬理的に許容される塩；

置換基群A7: (1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)C3-8シクロアルキル基、(4)C3-8シクロアルコキシ基、(5)C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、ハロゲン原子およびC1-6アルキル基からなる群から選択される1ないし5の置換基で置換されてもよい)、(6)C1-6アルコキシ基(該C1-6アルコキシ基は1ないし5のハロゲン原子で置換されてもよくまたは隣接する該1-6アルコキシ基が結合する炭素原子と一緒に環状基を形成してもよい)、(7)アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1-6アルキル基で置換されてもよい)、(8)置換基群A7

から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基、(9) $-\text{CO}-\text{A}^3$ (ここにおいて、 A^3 は、置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基を示す)、(10) 置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基および(11) 置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基。

15) R^1 および R^2 が、結合する窒素原子と一緒にあって、下記置換基群A4から選択される1ないし4の置換基で置換されてもよい式(II)

[化3]



[式中、 Y_1 は、(1) $-\text{NH}-$ 、(2) $-\text{O}-$ 、(3) $-\text{S}-$ 、(4) $-\text{SO}-$ 、(5) $-\text{SO}_2-$ 、(6) $-\text{CH}_2-$ 、(7) $-\text{CO}-$ 、(8) $-\text{CONH}-$ 、(9) $-\text{NHCO}-$ 、(10) $-\text{CR}^5=\text{CR}^6-$ (ここにおいて、 R^5 および R^6 は、下記置換基群A4から選択される置換基を示す)、(11) 単結合または(12) $>\text{C}=\text{CR}^{13}\text{R}^{14}$ (ここにおいて、 R^{13} および R^{14} は、同一または異なって、下記置換基群A4から選択される置換基を示す)を示し、 m_a および m_b は、同一または異なって、0ないし4の整数を示す]で表される5ないし11員複素環基である、上記1)記載の化合物または薬理的に許容される塩；

置換基群A4: (1) 水素原子、(2) ハロゲン原子、(3) 水酸基、(4) シアノ基、(5) ニトロ基、(6) C3-8シクロアルキル基、(7) C2-6アルケニル基、(8) C2-6アルキニル基、(9) C3-8シクロアルコキシ基、(10) C3-8シクロアルキルチオ基、(11) ホルミル基、(12) C1-6アルキルカルボニル基、(13) C1-6アルキルチオ基、(14) C1-6アルキルスルフィニル基、(15) C1-6アルキルスルホニル基、(16) ヒドロキシイミノ基、(17) C1-6アルコキシイミノ基、(18) 置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいC1-6アルキル基、(19) 置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいC1-6アルコキシ基、(20) 置換基群A4から選

択される1または2の置換基で置換されてもよいアミノ基、(21)置換基群A4から選択される1または2の置換基で置換されてもよいカルバモイル基、(22)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(23)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(24)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員非芳香族炭化水素環基、(25)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基、(26)C2-6アルケニルオキシ基、(27)C2-6アルキニルオキシ基、(28)C3-8シクロアルキルスルフィニル基、(29)C3-8シクロアルキルスルホニル基、(30)-X-A(ここにおいて、Xは、イミノ基、-O-または-S-を示し、Aは、置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基または5ないし14員芳香族複素環基を示す)、(31)-CO-A(ここにおいて、Aは、前記の意味を有する)および(32)=CH-A(ここにおいて、Aは、前記の意味を有する)。

16)5ないし11員複素環基が、ピペリジニル基、ピロリジニル基、アゼピニル基、アゾカニル基、ピペラジニル基、1,4-ジアゼパニル基、モルホリニル基もしくはチオモルホリニル基である、上記15)記載の化合物または薬理的に許容される塩；

17)R¹およびR²が、結合する窒素原子と一緒にあって、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)ホルミル基、(5)ヒドロキシイミノ基、(6)C1-6アルコキシイミノ基、(7)C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、1ないし3の水酸基、下記置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基および下記置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい)、(8)下記置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(9)下記置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(10)-O-A²(ここにおいて、A²は、下記置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基または下記置換基群A6か

ら選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基を示す)、(11) $-\text{CO}-\text{A}^2$ (ここにおいて、 A^2 は、前記の意味を有する) および(12) $-\text{CH}-\text{A}^2$ (ここにおいて、 A^2 は、前記の意味を有する) からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、ピペリジニル基、ピロリジニル基、アゼピニル基、アゾカニル基、ピペラジニル基、1, 4-ジアゼパニル基、モルホリニル基もしくはチオモルホリニル基を形成する、上記16)記載の化合物または薬理的に許容される塩；

置換基群A6: (1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)シアノ基、(5)C3-8シクロアルキル基、(6)C3-8シクロアルコキシ基、(7)C1-6アルキルカルボニル基、(8)C1-6アルキルチオ基、(9)C1-6アルキルスルフィニル基、(10)C1-6アルキルスルホニル基、(11)C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、6ないし14員芳香族炭化水素環基、5ないし14員芳香族複素環基および $-\text{O}-\text{A}^3$ (ここにおいて、 A^3 は、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基または5ないし14員芳香族複素環基を示す) からなる群から選択される1ないし5の置換基で置換されてもよい)、(12)C1-6アルコキシ基(該C1-6アルコキシ基は1ないし5のハロゲン原子で置換されてもよくまたは隣接する該1-6アルコキシ基が結合する炭素原子と一緒にあって環状基を形成してもよい)、(13)アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1-6アルキル基で置換されてもよい)、(14)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(15)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(16)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基および(17) $-\text{CO}-\text{A}^3$ (ここにおいて、 A^3 は、前記の意味を有する)。

18) R^1 および R^2 が、結合する窒素原子と一緒にあって、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、1ないし3の、水酸基または下記置換基群A8から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基で置換されてもよい)、(5)下記置換基群A8か

ら選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(6)下記置換基群A8から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(7) $-O-A^6$ (ここにおいて、 A^6 は、下記置換基群A8から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基を示す) および(8) $=CH-A^6$ (ここにおいて、 A^6 は、前記の意味を有する) からなる群から選択される1ないし4の置換基で置換されてもよい、ピペリジニル基、ピロリジニル基、アゼピニル基、アゾカニル基、ピペラジニル基、1,4-ジアゼパニル基、モルホリニル基もしくはチオモルホリニル基を形成する、上記17)記載の化合物または薬理的に許容される塩;

置換基群A8: (1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、1ないし5のハロゲン原子で置換されてもよい)、(4)C1-6アルコキシ基および(5)6ないし14員芳香族炭化水素環基。

19) R^1 が、 $-X_{21}-X_{22}-Ar_3$
 [式中、 X_{21} は、1)C1-6アルキレン基(該C1-6アルキレン基は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C3-8シクロアルキル基、C3-8シクロアルコキシ基、ホルミル基、C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、C1-6アルキレン基上の同一炭素原子に1または2個置換することができ、2つの該C1-6アルキル基は結合する炭素原子と共に環状基(該環状基の環上メチレン基が1の酸素原子で置換されてもよい)を形成することができる)を形成してもよい)、C1-6アルコキシ基、アミノ基(該アミノ基は、C1-6アルキル基で置換されてもよい)および置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい)または2)単結合を示し、 X_2 は、単結合、置換基群A6から選択される置換基で置換されてもよいイミノ基、 $-O-$ または $-S-$ を示し、 Ar_3 は、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員環芳香族炭化水素または置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員環芳香族複素環基を示す]である、上記12)記載の化合物または薬理的に許容される塩;

置換基群A6: (1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)シアノ基、(5)C3

−8シクロアルキル基、(6)C3−8シクロアルコキシ基、(7)C1−6アルキルカルボニル基、(8)C1−6アルキルチオ基、(9)C1−6アルキルスルフィニル基、(10)C1−6アルキルスルホニル基、(11)C1−6アルキル基(該C1−6アルキル基は、ハロゲン原子、C1−6アルキル基、6ないし14員芳香族炭化水素環基、5ないし14員芳香族複素環基および−O−A³(ここにおいて、A³は、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基または5ないし14員芳香族複素環基を示す)からなる群から選択される1ないし5の置換基で置換されてもよい)、(12)C1−6アルコキシ基(該C1−6アルコキシ基は1ないし5のハロゲン原子で置換されてもよくまたは隣接する該1−6アルコキシ基が結合する炭素原子と一緒になって環状基を形成してもよい)、(13)アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1−6アルキル基で置換されてもよい)、(14)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(15)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(16)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基および(17)−CO−A³(ここにおいて、A³は、前記の意味を有する)。

20)R¹が、 $-\text{X}_{21a}-\text{X}_{22a}-\text{Ar}_{3a}$
 [式中、X_{21a}は、C1−6アルキレン基(該C1−6アルキレン基は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C3−8シクロアルキル基、C3−8シクロアルコキシ基、ホルミル基、C1−6アルキル基(該C1−6アルキル基は、C1−6アルキレン基上の同一炭素原子に1または2個置換することができ、2つの該C1−6アルキル基は結合する炭素原子と共に環状基(該環状基の環上メチレン基が1の酸素原子で置換されてもよい)を形成することができる)を形成してもよい)、C1−6アルコキシ基、アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1−6アルキル基で置換されてもよい)および置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい)を示し、X_{22a}は、単結合または酸素原子を示し、Ar_{3a}は、置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員環芳香族炭化水素

基または置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員環芳香族複素環基を示す]である、上記19)記載の化合物または薬理的に許容される塩；

置換基群A7: (1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)C3-8シクロアルキル基、(4)C3-8シクロアルコキシ基、(5)C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、ハロゲン原子およびC1-6アルキル基からなる群から選択される1ないし5の置換基で置換されてもよい)、(6)C1-6アルコキシ基(該C1-6アルコキシ基は1ないし5のハロゲン原子で置換されてもよくまたは隣接する該1-6アルコキシ基が結合する炭素原子と一緒にあって環状基を形成してもよい)、(7)アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1-6アルキル基で置換されてもよい)、(8)置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基、(9)-CO-A³(ここにおいて、A³は、置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基を示す)、(10)置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基および(11)置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基。

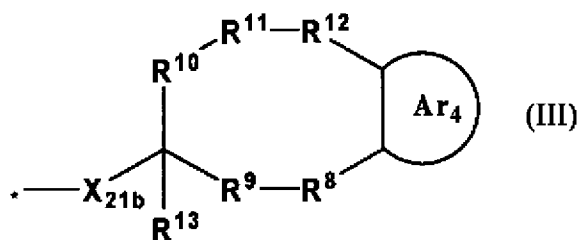
21) Ar_{3a} が、置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、フェニル基、ナフチル基およびフルオレニル基からなる群から選択される6ないし14員芳香族炭化水素基またはチエニル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基およびフリル基からなる群から選択される5ないし14員芳香族複素環基である、上記20)記載の化合物または薬理的に許容される塩。

置換基群A7: (1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)C3-8シクロアルキル基、(4)C3-8シクロアルコキシ基、(5)C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、ハロゲン原子およびC1-6アルキル基からなる群から選択される1ないし5の置換基で置換されてもよい)、(6)C1-6アルコキシ基(該C1-6アルコキシ基は1ないし5のハロゲン原子で置換されてもよくまたは隣接する該1-6アルコキシ基が結合する炭素原子と一緒にあって環状基を形成してもよい)、(7)アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハ

ロゲン原子を適宜有するC1-6アルキル基で置換されてもよい)、(8)置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基、(9) $-\text{CO}-\text{A}^3$ (ここにおいて、 A^3 は、置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基を示す)、(10)置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基および(11)置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基。

22) R^1 が、式(III)

[化4]



[式中、 R^8 ないし R^{12} は、同一または異なって、1)単結合、2) $-\text{CO}-$ 、3)置換基群A4から選択される1もしくは2の置換基で置換されてもよいメチレン基、4) $-\text{O}-$ 、5)置換基群A4から選択される置換基を有してもよいイミノ基または6) $-\text{S}-$ を示し、 R^1 は、下記置換基群A9から選択される置換基を示し、 Ar_4 は、下記置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基または下記置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基を示し、 X_{21b} は、C1-6アルキレン基を示す]で表される6ないし14員非芳香族炭化水素環基もしくは5ないし14員非芳香族複素環基である、上記1)記載の化合物または薬理的に許容される塩；

置換基群A4: (1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)シアノ基、(5)ニトロ基、(6)C3-8シクロアルキル基、(7)C2-6アルケニル基、(8)C2-6アルキニル基、(9)C3-8シクロアルコキシ基、(10)C3-8シクロアルキルチオ基、(11)ホルミル基、(12)C1-6アルキルカルボニル基、(13)C1-6アルキルチオ基、(14)C1-6アルキルスルフィニル基、(15)C1-6アルキルスルホニル基、(16)ヒドロキシイ

ミノ基、(17)C1-6アルコキシイミノ基、(18)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいC1-6アルキル基、(19)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいC1-6アルコキシ基、(20)置換基群A4から選択される1または2の置換基で置換されてもよいアミノ基、(21)置換基群A4から選択される1または2の置換基で置換されてもよいカルバモイル基、(22)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(23)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(24)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員非芳香族炭化水素環基、(25)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基、(26)C2-6アルケニルオキシ基、(27)C2-6アルキニルオキシ基、(28)C3-8シクロアルキルスルフィニル基、(29)C3-8シクロアルキルスルホニル基、(30)-X-A(ここにおいて、Xは、イミノ基、-O-または-S-を示し、Aは、置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基または5ないし14員芳香族複素環基を示す)、(31)-CO-A(ここにおいて、Aは、前記の意味を有する)および(32)=CH-A(ここにおいて、Aは、前記の意味を有する)。

置換基群A9: (1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)シアノ基、(5)C3-8シクロアルキル基、(6)C2-6アルケニル基、(7)C2-6アルキニル基、(8)C2-6アルケニルオキシ基、(9)C2-6アルキニルオキシ基、(10)C3-8シクロアルコキシ基、(11)C3-8シクロアルキルチオ基、(12)C1-6アルキルカルボニル基、(13)C1-6アルキルチオ基、(14)C1-6アルキルスルフィニル基、(15)C3-8シクロアルキルスルフィニル基、(16)C1-6アルキルスルホニル基、(17)C3-8シクロアルキルスルホニル基、(18)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいC1-6アルキル基、(19)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいC1-6アルコキシ基、(20)置換基群A4から選択される1または2の置換基で置換されてもよいアミノ基、(21)置換基群A4から選択される1または2の置換基で置換されてもよいカルバモイル基、(22)置換基群A4から選択される1な

いし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(23)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(24)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員非芳香族炭化水素環基および(25)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基。

23) Ar₄が、ハロゲン原子、C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、ハロゲン原子およびC1-6アルキル基からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい)、C1-6アルコキシ基(該C1-6アルコキシ基は1ないし3のハロゲン原子で置換されてもよい)、アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1-6アルキル基で置換されてもよい)、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員環芳香族炭化水素基、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員環芳香族複素環基、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基および-CO-A²(ここにおいて、A²は、下記置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基または下記置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基を示す)からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいフェニル基またはピリジル基、ピリジニル基、ピラジニル基、チエニル基、オキサゾリル基、ピロリニル基、チアゾリジニル基およびフリル基からなる群から選択される5ないし14員芳香族複素環基である、上記22)記載の化合物または薬理的に許容される塩。

置換基群A6: (1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)シアノ基、(5)C3-8シクロアルキル基、(6)C3-8シクロアルコキシ基、(7)C1-6アルキルカルボニル基、(8)C1-6アルキルチオ基、(9)C1-6アルキルスルフィニル基、(10)C1-6アルキルスルホニル基、(11)C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、6ないし14員芳香族炭化水素環基、5ないし14員芳香族複素環基および-O-A³(ここにおいて、A³は、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基または5ない

し14員芳香族複素環基を示す)からなる群から選択される1ないし5の置換基で置換されてもよい)、(12)C1-6アルコキシ基(該C1-6アルコキシ基は1ないし5のハロゲン原子で置換されてもよくまたは隣接する該1-6アルコキシ基が結合する炭素原子と一緒にあって環状基を形成してもよい)、(13)アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1-6アルキル基で置換されてもよい)、(14)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(15)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(16)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基および(17) $-CO-A^3$ (ここにおいて、 A^3 は、前記の意味を有する)。

24) R^{13} が、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、フェニル基もしくはピリジニル基である、上記23)記載の化合物または薬理的に許容される塩;

置換基群A6: (1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)シアノ基、(5)C3-8シクロアルキル基、(6)C3-8シクロアルコキシ基、(7)C1-6アルキルカルボニル基、(8)C1-6アルキルチオ基、(9)C1-6アルキルスルフィニル基、(10)C1-6アルキルスルホニル基、(11)C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、6ないし14員芳香族炭化水素環基、5ないし14員芳香族複素環基および $-O-A^3$ (ここにおいて、 A^3 は、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基または5ないし14員芳香族複素環基を示す)からなる群から選択される1ないし5の置換基で置換されてもよい)、(12)C1-6アルコキシ基(該C1-6アルコキシ基は1ないし5のハロゲン原子で置換されてもよくまたは隣接する該1-6アルコキシ基が結合する炭素原子と一緒にあって環状基を形成してもよい)、(13)アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1-6アルキル基で置換されてもよい)、(14)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(15)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(16)置換基群A6から選択される1ないし3の置換

基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基および(17) $-CO-A^3$ (ここにおいて、 A^3 は、前記の意味を有する)。

25) R^1 が、(1)ハロゲン原子、(2)水酸基、(3)シアノ基、(4)C3-8シクロアルキル基、(5)C3-8シクロアルコキシ基、(6)C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、1ないし3の、ハロゲン原子またはC1-6のアルキル基で置換されてもよい)、(7)C1-6アルコキシ基(該C1-6アルコキシ基は、1ないし3のハロゲン原子で置換されてもよい)、(8)アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1-6アルキル基で置換されてもよい)および(9)5ないし14員非芳香族複素環基からなる群から選択される、1ないし3の置換基で置換されてもよい、インダニル基、アザインダニル基、テトラヒドロナフチル基、アザテトラヒドロナフチル基、クロマニル基、アザクロマニル基、テトラヒドロベンゾフラニル基もしくはテトラヒドロベンゾチエニル基である、上記24)記載の化合物または薬理的に許容される塩；

26) R^3 が、置換基群A4から選択される置換基である、上記1)記載の化合物または薬理的に許容される塩；

27) R^3 が、(1)水素原子もしくは(2)C1-6アルキル(該C1-6アルキル基は、置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基で置換されてもよい)である、上記26)記載の化合物または薬理的に許容される塩。

28) R^3 が、(1)水素原子もしくは(2)C1-6アルキルである、上記27)の化合物または薬理的に許容される塩；

29) 上記1)から28)のいずれか記載の化合物または薬理的に許容される塩を有効成分とする、医薬；

30) 上記1)から28)のいずれか記載の化合物または薬理的に許容される塩を有効成分とする、アミロイドベータに起因する疾患の予防剤または治療剤；

31) アミロイドベータに起因する疾患が、アルツハイマー病、認知症、ダウン症またはアミロイドーシス症である、上記30)記載の予防剤または治療剤に関する。

[0006] 本発明の一般式(I)の化合物または薬理的に許容される塩およびそのAβに起

因する疾患の予防剤または治療剤は文献未記載の新規な発明である。

[0007] 以下に、本願明細書において記載する記号、用語等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

[0008] 本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明は化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。したがって、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。さらに結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの単一結晶形またはそれらの混合物であってもよく、無水物以外に水和物であってもよい。

[0009] 「A β に起因する疾患」とは、アルツハイマー病(例えば、Klein WL, 外7名, Alzheimer's disease—affected brain: Presence of oligomeric A β ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss, Proceeding National Academy of Science USA, 2003, Sep 2, 100(18), p. 10417—10422; Nitsch RM, 外16名, Antibodies against β —amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease, Neuron, 2003, May 22, 38(4), p. 547—554; Jarrett JT, 外2名, The carboxy terminus of the β amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: Implications for the pathogenesis of Alzheimers' disease, Biochemistry, 1993, May 11, 32(18), p. 4693—4697; Glenner GG, 外1名, Alzheimer's disease; initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein, Biochemical and biophysical research communications, 1984, May 16, 120(3), p. 885—890; Masters CL, 外6名, Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome, Proceeding National Academy of Science USA, 1985, June, 82(12), p. 4245—4249; Gouras GK, 外11名, Intraneuronal A β 42 accumulation in human brain, American journal of

pathology, 2000, Jan, 156(1), p. 15–20; Scheuner D, 外20名, Secreted amyloid β -protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease, Nature Medicine, 1996, Aug, 2(8), p. 864–870; Forman MS, 外4名, Differential effects of the swedish mutant amyloid precursor protein on β -amyloid accumulation and secretion in neurons and nonneuronal cells, The journal of biological chemistry, 1997, Dec 19, 272(51), p. 32247–32253参照)、老年性痴呆(例えば、Blass JP, Brain metabolism and brain disease: Is metabolic deficiency the proximate cause of Alzheimer dementia? Journal of Neuroscience Research, 2001, Dec 1, 66(5), p. 851–856参照)、前頭側頭型痴呆(例えば、Evin G, 他11名, Alternative transcripts of presenilin-1 associated with frontotemporal dementia, Neuroreport, 2002, Apr 16, 13(5), p. 719–723参照)、ピック病(例えば、Yasuhara O, 外3名, Accumulation of amyloid precursor protein in brain lesions of patients with Pick disease, Neuroscience Letters, 1994, Apr 25, 171(1–2), p. 63–66参照)、ダウン症(例えば、Teller JK, 外10名, Presence of soluble amyloid β -peptide precedes amyloid plaque formation in Down's syndrome, Nature Medicine, 1996, Jan, 2(1), p. 93–95; Tokuda T, 他6名, Plasma levels of amyloid β proteins A β 1–40 and A β 1–42(43) are elevated in Down's syndrome, Annals of Neurology, 1997, Feb, 41(2), p. 271–273参照)、脳血管アンギオパチー(例えば、Hayashi Y, 他9名, Evidence for presenilin-1 involvement in amyloid angiopathy in the Alzheimer's disease-affected brain, Brain Research, 1998, Apr 13, 789(2), p. 307–314; Barel li H, 外15名, Characterization of new polyclonal antibodies specific for 40 and 42 amino acid-long amyloid β peptides: their use to examine the cell biology of presenilins and the immunohistochemis

try of sporadic Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy cases, *Molecular Medicine*, 1997, Oct, 3(10), p. 695–707; Calhoun ME, 外10名, Neuronal overexpression of mutant amyloid precursor protein results in prominent deposition of cerebrovascular amyloid, *Proceeding National Academy of Science USA*, 1999, Nov 23, 96(24), p. 14088–14093; Dermaut B, 外10名, Cerebral amyloid angiopathy is a pathogenic lesion in Alzheimer's Disease due to a novel presenilin-1 mutation, *Brain*, 2001, Dec, 124(12), p. 2383–2392参照)、遺伝性アミロイド性脳出血(オランダ型)(例えば、Cras P, 他9名, Presenile Alzheimer dementia characterized by amyloid angiopathy and large amyloid core type senile plaques in the APP 692Ala→Gly mutation, *Acta Neuropathologica(Berl)*, 1998, Sep, 96(3), p. 253–260; Herzog MC, 外14名, A β is targeted to the vasculature in a mouse model of hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, *Nature Neuroscience*, 2004, Sep, 7(9), p. 954–960; van Duinen SG, 外5名, Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis in patients of Dutch origin is related to Alzheimer disease, *Proceeding National Academy of Science USA*, 1987, Aug, 84(16), p. 5991–5994; Levy E, 外8名, Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type, *Science*, 1990, Jun 1, 248(4959), p. 1124–1126参照)、認知障害(例えば、Laws SM, 他7名, Association between the presenilin-1 mutation Glu318Gly and complaints of memory impairment, *Neurobiology of Aging*, 2002, Jan–Feb, 23(1), p. 55–58参照)、記憶障害・学習障害(例えば、Vaucher E, 他5名, Object recognition memory and cholinergic parameters in mice expressing human presenilin 1 transgenes, *Experimental Neurology*, 2002 Jun, 175(2), p. 398–406; Morgan D, 外14名, A β peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease, *Nature*,

2000 Dec 21–28, 408(6815), p. 982–985; Moran PM, 外3名, Age-related learning deficits in transgenic mice expressing the 751-amino acid isoform of human β -amyloid precursor protein, *Proceeding National Academy of Science USA*, 1995, June 6, 92(12), p. 5341–5345参照)、類澱粉症(アミロイドーシス)、脳虚血(例えば、Laws SM, 他7名, Association between the presenilin-1 mutation Glu318Gly and complaints of memory impairment, *Neurobiology of Aging*, 2002, Jan–Feb, 23(1), p. 55–58; Koistinaho M, 外10名, β -amyloid precursor protein transgenic mice that harbor diffuse $A\beta$ deposits but do not form plaques show increased ischemic vulnerability: Role of inflammation, *Proceeding National Academy of Science USA*, 2002, Feb 5, 99(3), p. 1610–1615; Zhang F, 外4名, Increased susceptibility to ischemic brain damage in transgenic mice overexpressing the amyloid precursor protein, *The journal of neuroscience*, 1997, Oct 15, 17(20), p. 7655–7661参照)、脳血管性痴呆(例えば、Sadowski M, 外6名, Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia, *Neurochemical Research*, 2004, Jun, 29(6), p. 1257–1266参照)、眼筋麻痺(例えば、O'Riordan S, 他7名, Presenilin-1 mutation(E280G), spastic paraparesis, and cranial MRI white-matter abnormalities, *Neurology*, 2002, Oct 8, 59(7), p. 1108–1110参照)、多発性硬化症(例えば、Gehrmann J, 他4名, Amyloid precursor protein(APP)expression in multiple sclerosis lesions, *Glia*, 1995, Oct, 15(2), p. 141–51; Reynolds WF, 外6名, Myeloperoxidase polymorphism is associated with gender specific risk for Alzheimer's disease, *Experimental Neurology*, 1999, Jan, 155(1), p. 31–41参照)、頭部外傷、頭蓋損傷(例えば、Smith DH, 他4名, Protein accumulation in traumatic brain injury, *NeuroMolecular Medicine*, 2003, 4(1–2), p. 59–72参照)、失行症(例えば、Matsubara-Tsutsui M, 他7

名, Molecular evidence of presenilin 1 mutation in familial early onset dementia, American journal of Medical Genetics, 2002, Apr 8, 114(3), p. 292-298参照)、プリオン病、家族性アミロイドニューロパチー、トリプレットリピート病(例えば、Kirkitadze MD, 他2名, Paradigm shifts in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders: the emerging role of oligomeric assemblies, Journal of Neuroscience Research, 2002, Sep 1, 69(5), p. 567-577; Evert BO, 他8名, Inflammatory genes are upregulated in expanded ataxin-3-expressing cell lines and spinocerebellar ataxia type 3 brains, The Journal of Neuroscience, 2001, Aug 1, 21(15), p. 5389-5396; Mann DM, 他1名, Deposition of amyloid(A4) protein within the brains of persons with dementing disorders other than Alzheimer's disease and Down's syndrome, Neuroscience Letters, 1990, Feb 5, 109(1-2), p. 68-75参照)、パーキンソン病(例えば、Primavera J, 外4名, Brain accumulation of amyloid- β in Non-Alzheimer Neurodegeneration, Journal of Alzheimer's Disease, 1999, Oct, 1(3), p. 183-193参照)、レビー小体型痴呆(例えば、Giasson BI, 他2名, Interactions of amyloidogenic proteins. NeuroMolecular Medicine, 2003, 4(1-2), p. 49-58; Masliah E, 外6名, β -amyloid peptides enhance α -synuclein accumulation and neuronal deficits in a transgenic mouse model linking Alzheimer's disease and Parkinson's disease, Proceeding National Academy of Science USA, 2001, Oct 9, 98(21), p. 12245-12250; Barrachina M, 外6名, Amyloid- β deposition in the cerebral cortex in Dementia with Lewy bodies is accompanied by a relative increase in A β PP mRNA isoforms containing the Kunitz protease inhibitor, Neurochemistry International, 2005, Feb, 46(3), p. 253-260; Primavera J, 外4名, Brain accumulation of amyloid- β in Non-Alzheimer Neurodegeneration, Journal of Alzheimer's Disease, 1999, Oct, 1(3), p. 183-193参照)、パーキンソニズ

ム・痴呆コンプレックス(例えば、Schmidt ML, 外6名, Amyloid plaques in Guam amyotrophic lateral sclerosis/ parkinsonism-dementia complex contain species of $A\beta$ similar to those found in the amyloid plaques of Alzheimer's disease and pathological aging, *Acta Neuropathologica* (Berl), 1998, Feb, 95(2), p. 117-122; Ito H, 外3名, Demonstration of β amyloid protein-containing neurofibrillary tangles in parkinsonism-dementia complex on Guam, *Neuropathology and applied neurobiology*, 1991, Oct, 17(5), p. 365-373参照)、第17番目染色体に連鎖する前側頭型痴呆・パーキンソニズム(例えば、Rosso SM, 外3名, Coexistent tau and amyloid pathology in hereditary frontotemporal dementia with tau mutations, *Annals of the New York academy of sciences*, 2000, 920, p. 115-119参照)、嗜銀性グレイン型痴呆(例えば、Tolnay M, 外4名, Low amyloid ($A\beta$) plaque load and relative predominance of diffuse plaques distinguish argyrophilic grain disease from Alzheimer's disease, *Neuropathology and applied neurobiology*, 1999, Aug, 25(4), p. 295-305参照)、ニーマン・ピック病(例えば、Jin LW, 他3名, Intracellular accumulation of amyloidogenic fragments of amyloid- β precursor protein in neurons with Niemann-Pick type C defects is associated with endosomal abnormalities, *American Journal of Pathology*, 2004, Mar, 164(3), p. 975-985参照)、筋萎縮性側索硬化症(例えば、Sasaki S, 他1名, Immunoreactivity of β -amyloid precursor protein in amyotrophic lateral sclerosis, *Acta Neuropathologica* (Berl), 1999, May, 97(5), p. 463-468; Tamaoka A, 他4名, Increased amyloid β protein in the skin of patients with amyotrophic lateral sclerosis, *Journal of neurology*, 2000, Aug, 247(8), p. 633-635; Hamilton RL, 他1名, Alzheimer disease pathology in amyotrophic lateral sclerosis, *Acta Neuropathologica*, 2004, Jun, 107(6), p. 515-522; Turner BJ, 他6名, Brain β -amyloid accumulation in transgenic mice expressing m

utant superoxide dismutase 1, *Neurochemical Research*, 2004, Dec, 29(12), p. 2281–2286参照)、水頭症(例えば、Weller RO, Pathology of cerebrospinal fluid and interstitial fluid of the CNS:Significance for Alzheimer disease, prion disorders and multiple sclerosis, *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 1998, Oct, 57(10), p. 885–894; Silverberg GD, 外4名, Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology:a hypothesis, *Lancet neurology*, 2003, Aug, 2(8), p. 506–511; Weller RO, 外3名, Cerebral amyloid angiopathy:Accumulation of A β in interstitial fluid drainage pathways in Alzheimer's disease, *Annals of the New York academy of sciences*, 2000, Apr, 903, p. 110–117; Yow HY, 外1名, A role for cerebrovascular disease in determining the pattern of β -amyloid deposition in Alzheimer's disease, *Neurology and applied neurobiology*, 2002, 28, p. 149; Weller RO, 外4名, Cerebrovascular disease is a major factor in the failure of elimination of A β from the aging human brain, *Annals of the New York academy of sciences*, 2002, Nov, 977, p. 162–168参照)、対不全麻痺(例えば、O'Riordan S, 他7名, Presenilin-1 mutation(E280G), spastic paraparesis, and cranial MRI white-matter abnormalities, *Neurology*, 2002, Oct 8, 59(7), p. 1108–1110; Matsubara-Tsutsui M, 他7名, Molecular evidence of presenilin 1 mutation in familial early onset dementia, *American journal of Medical Genetics*, 2002, Apr 8, 114(3), p. 292–298; Smith MJ, 他11名, Variable phenotype of Alzheimer's disease with spastic paraparesis, *Annals of Neurology*, 2001, 49(1), p. 125–129; Crook R, 外17名, A variant of Alzheimer's disease with spastic paraparesis and unusual plaques due to deletion of exon 9 of presenilin 1, *Nature Medicine*, 1998, Apr; 4(4), p. 452–455参照)、進行性核上性麻痺(例えば、Barrachi

na M, 外6名, Amyloid- β deposition in the cerebral cortex in Dementia with Lewy bodies is accompanied by a relative increase in A β PP mRNA isoforms containing the Kunitz protease inhibitor, *Neurochemistry International*, 2005, Feb, 46(3), p. 253-260; Primavera J, 外4名, Brain accumulation of amyloid- β in Non-Alzheimer Neurodegeneration, *Journal of Alzheimer's Disease*, 1999, Oct, 1(3), p. 183-193参照)、脳出血(例えば、Atwood CS, 他3名, Cerebrovascular requirement for sealant, anti-coagulant and remodeling molecules that allow for the maintenance of vascular integrity and blood supply, *Brain Research Reviews*, 2003, Sep, 43(1), p. 164-78; Lowenson J D, 外2名, Protein aging: Extracellular amyloid formation and intracellular repair, *Trends in cardiovascular medicine*, 1994, 4(1), p. 3-8参照)、痙攣(例えば、Singleton AB, 他13名, Pathology of early-onset Alzheimer's disease cases bearing the Thr113-114ins presenilin-1 mutation, *Brain*, 2000, Dec, 123(Pt12), p. 2467-2474参照)、軽度認知障害(例えば、Gattaz WF, 他4名, Platelet phospholipase A2 activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment, *Journal of Neural Transmission*, 2004, May, 111(5), p. 591-601; Assini A, 外14名, Plasma levels of amyloid β -protein 42 are increased in women with mild cognitive impairment, *Neurology*, 2004, Sep 14, 63(5), p. 828-831参照)、動脈硬化(例えば、De Meyer GR, 外8名, Platelet phagocytosis and processing of β -amyloid precursor protein as a mechanism of macrophage activation in atherosclerosis, *Circulation Research*, 2002, Jun 14, 90(11), p. 1197-1204参照)等多岐に渡る。

[0010] 本発明にかかるA β に起因する疾患の治療剤または予防剤に含有される前記式(I)における、「6ないし14員環式芳香族炭化水素環基」、「5ないし14員芳香族複素環基」、「6ないし14員非芳香族炭化水素環基」、「5ないし14員非芳香族複素環基」とは以下の意味を有する。

- [0011] 「6ないし14員環式芳香族炭化水素環基」とは、炭素数6ないし14の単環式、二環式または三環式芳香族炭化水素環基を示し、当該基における好ましい基としては、例えばフェニル基、インデニル基、ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基等の単環式、二環式または三環式の6ないし14員環式芳香族炭化水素環基が挙げられる
- [0012] 「5ないし14員芳香族複素環基」とは、炭素数5ないし14の単環式、二環式または三環式芳香族複素環基を示し、当該基における好ましい基としては、例えば(1)ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピラゾリニル基、イミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシル基等の含窒素芳香族複素環基、(2)チエニル基、ベンゾチエニル基等の含硫黄芳香族複素環基、(3)フリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基等の含酸素芳香族複素環基、(4)チアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンズチアゾリニル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフリル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基等の如く窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる2個以上の異種原子を含んでなる芳香族複素環基が挙げられる。
- [0013] 「6ないし14員非芳香族炭化水素環基」とは、6ないしは14個の環状の脂肪族炭化水素基を示し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、スピロ[3.4]オクタニル基、デカンニル基、インダニル基、1-アセナフテニル基、シクロペンタシクロオクテニル基、ベンゾシクロオクテニル基、インデニル基、テトラヒドロナフチル基、6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテニル基、1,4-ジヒドロナフタレニル基等、6ないし1

4個の炭素原子からなる環状の脂肪族炭化水素基を意味する。

- [0014] 「5ないし14員非芳香族複素環基」とは、1)環を構成する原子の数が5ないし14であり、2)環を構成する原子中に1ないし5個の、例えば窒素原子、 $-O-$ または $-S-$ 等のヘテロ原子を含有し、3)環中に、一つまたは複数個の、カルボニル基、二重結合または三重結合を含んでいてもよく、5ないし14員非芳香族複素単環基のみならず、芳香族炭化水素環基と縮合する飽和複素環基、または芳香族複素環基と縮合する飽和炭化水素環基もしくは飽和複素環基を示す。5ないし14員非芳香族複素環基として具体的には例えばアゼチジニル環、ピロリジニル環、ピペリジニル環、アゼパニル環、アゾカニル環、テトラヒドロフラニル環、テトラヒドロピラニル環、モルホリニル環、チオモルホリニル環、ピペラジニル環、チアゾリジニル環、ジオキサニル環、イミダゾリニル環、チアゾリニル環、1, 2-ベンゾピラニル環、イソクロマニル環、クロマニル環、インドリニル環、イソインドリニル環、アザインダニル基、アザテトラヒドロナフチル基、アザクロマニル基、テトラヒドロベンゾフラニル基、テトラヒドロベンゾチエニル基、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[b]チエニル基、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]ジオキセピニル基、インダン-1-オンイル基、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピラジニル基、6, 7-ジヒドロ-5H-[1]ピリジニル基、6, 7-ジヒドロ-5H-[1]ピリジニル基、5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チエニル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンゾ[b]チエニル基、3, 4-ジヒドロ-2H-ナフタレ-1-オンイル基、2, 3-ジヒドロ-イソインドール-1-オンイル基、3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オンイル基、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサピニル基等を意味する。

- [0015] 置換基群A1、置換基群A2、置換基群A3、置換基群A4、置換基群A5、置換基群A6、置換基群A7、置換基群A8および置換基群A9とは以下の基を示す。

- [0016] 置換基群A1は、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子または(3)C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C1-6アルコキシ基、C3-8シクロアルキル基およびC1-6アルキルカルボニル基からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい)を示す。

- [0017] 置換基群A2は、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子または(3)シアノ基および(4)C1

−6アルコキシ基(該C1−6アルコキシ基は、ハロゲン原子、シアノ基、C1−6アルコキシ基、C2−6アルケニル基、C2−6アルキニル基およびC3−8シクロアルキル基からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい)を示す。

[0018] 置換基群A3は、(1)水素原子または(2)C1−6アルキル基(該C1−6アルキル基は、ホルミル基、ハロゲン原子、水酸基、保護基を有する水酸基、シアノ基、C2−6アルケニル基、C2−6アルキニル基、C3−8シクロアルキル基、C1−6アルコキシ基、C1−6アルキルチオ基、C1−6アルキルスルフィニル基、C1−6アルキルスルホニル基、C1−6アルキルカルボニル基、アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1−6アルキル基で置換されてもよい)、置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員非芳香族炭化水素環基、置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基および−X−A(ここにおいて、Xは、イミノ基、−O−または−S−を示し、Aは、置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基または5ないし14員芳香族複素環基を示す)からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい)を示す。

[0019] 置換基群A4は、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)シアノ基、(5)ニトロ基、(6)C3−8シクロアルキル基、(7)C2−6アルケニル基、(8)C2−6アルキニル基、(9)C3−8シクロアルコキシ基、(10)C3−8シクロアルキルチオ基、(11)ホルミル基、(12)C1−6アルキルカルボニル基、(13)C1−6アルキルチオ基、(14)C1−6アルキルスルフィニル基、(15)C1−6アルキルスルホニル基、(16)ヒドロキシイミノ基、(17)C1−6アルコキシイミノ基、(18)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいC1−6アルキル基、(19)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいC1−6アルコキシ基、(20)置換基群A4から選択される1または2の置換基で置換されてもよいアミノ基、(21)置換基群A4から選択される1または2の置換基で置換されてもよいカルバモイル基、(22)置換基群A

4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(23)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(24)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員非芳香族炭化水素環基、(25)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基、(26)C2-6アルケニルオキシ基、(27)C2-6アルキニルオキシ基、(28)C3-8シクロアルキルスルフィニル基、(29)C3-8シクロアルキルスルホニル基、(30)-X-A(ここにおいて、Xは、イミノ基、-O-または-S-を示し、Aは、置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基または5ないし14員芳香族複素環基を示す)、(31)-CO-A(ここにおいて、Aは、前記の意味を有する)または(32)=CH-A(ここにおいて、Aは、前記の意味を有する)を示す。

[0020] 置換基群A5は、(1)水素原子、(2)C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C3-8シクロアルキル基、C3-8シクロアルコキシ基、ホルミル基、C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、C1-6アルキレン基上の同一炭素原子に1または2個置換することができ、2つの該C1-6アルキル基は結合する炭素原子と共に環状基(該環状基の環上メチレン基が1の酸素原子で置換されてもよい)を形成することができる)を形成してもよい)、C1-6アルコキシ基、アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1-6アルキル基で置換されてもよい)、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基および-X-A²(ここにおいて、Xは、イミノ基、-O-または-S-を示し、A²は、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基または置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基を示す)からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい)、(3)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されても

よい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(4)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基または(5) $-X-A^2$ (ここにおいて、Xおよび A^2 は、前記の意味を有する)を示す。

[0021] 置換基群A6は、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)シアノ基、(5) C3-8シクロアルキル基、(6) C3-8シクロアルコキシ基、(7) C1-6アルキルカルボニル基、(8) C1-6アルキルチオ基、(9) C1-6アルキルスルフィニル基、(10) C1-6アルキルスルホニル基、(11) C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、6ないし14員芳香族炭化水素環基、5ないし14員芳香族複素環基および $-O-A^3$ (ここにおいて、 A^3 は、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基または5ないし14員芳香族複素環基を示す)からなる群から選択される1ないし5の置換基で置換されてもよい)、(12) C1-6アルコキシ基(該C1-6アルコキシ基は1ないし5のハロゲン原子で置換されてもよくまたは隣接する該1-6アルコキシ基が結合する炭素原子と一緒になって環状基を形成してもよい)、(13) アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1-6アルキル基で置換されてもよい)、(14) 置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(15) 置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(16) 置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基または(17) $-CO-A^3$ (ここにおいて、 A^3 は、前記の意味を有する)を示す。

[0022] 置換基群A7は、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3) C3-8シクロアルキル基、(4) C3-8シクロアルコキシ基、(5) C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、ハロゲン原子およびC1-6アルキル基からなる群から選択される1ないし5の置換基で置換されてもよい)、(6) C1-6アルコキシ基(該C1-6アルコキシ基は1ないし5のハロゲン原子で置換されてもよくまたは隣接する該1-6アルコキシ基が結合する炭素原子と一緒になって環状基を形成してもよい)、(7) アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1-6アルキル基で置換されてもよい)、(8) 置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素

環基、(9) $-\text{CO}-\text{A}^3$ (ここにおいて、 A^3 は、置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基を示す)、(10) 置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基または(11) 置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基を示す。

[0023] 置換基群A8は、(1) 水素原子、(2) ハロゲン原子、(3) C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、1ないし5のハロゲン原子で置換されてもよい)、(4) C1-6アルコキシ基または(5) 6ないし14員芳香族炭化水素環基を示す。

[0024] 置換基群A9は、(1) 水素原子、(2) ハロゲン原子、(3) 水酸基、(4) シアノ基、(5) C3-8シクロアルキル基、(6) C2-6アルケニル基、(7) C2-6アルキニル基、(8) C2-6アルケニルオキシ基、(9) C2-6アルキニルオキシ基、(10) C3-8シクロアルコキシ基、(11) C3-8シクロアルキルチオ基、(12) C1-6アルキルカルボニル基、(13) C1-6アルキルチオ基、(14) C1-6アルキルスルフィニル基、(15) C3-8シクロアルキルスルフィニル基、(16) C1-6アルキルスルホニル基、(17) C3-8シクロアルキルスルホニル基、(18) 置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいC1-6アルキル基、(19) 置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいC1-6アルコキシ基、(20) 置換基群A4から選択される1または2の置換基で置換されてもよいアミノ基、(21) 置換基群A4から選択される1または2の置換基で置換されてもよいカルバモイル基、(22) 置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(23) 置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(24) 置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員非芳香族炭化水素環基または(25) 置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基を示す。

[0025] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を示し、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子である。

[0026] 「C1-6アルキル基」とは、炭素数が1ないし6個のアルキル基を示し、好ましい基としては、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-

ーブチル基、ターシャリーブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基、1-メチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基等の直鎖または分枝状アルキル基が挙げられる。

[0027] 「C1-6アルコキシ基」とは、炭素数1ないしは6個のアルキル基の、水素原子が酸素原子に置換された基を示し、好ましい基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、ターシャリーブトキシ基、n-ペントキシ基、i-ペントキシ基、sec-ペントキシ基、ターシャリーブントキシ基、n-ヘキソキシ基、i-ヘキソキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

[0028] 「C1-6アルキルスルホニル基」とは、炭素数1ないしは6個のアルキル基において一つの水素原子がスルホニル基で置換された基を示し、好ましい基としては、例えばメタンスルホニル基、エタンスルホニル基等が挙げられる。

[0029] 「C1-6アルキル基で置換されてもよいアミノ基」とは炭素数1ないしは6個のアルキル基が置換してもよいアミノ基を示し、好ましい基としては、例えばアミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジメチルアミノ基等が挙げられる。

[0030] 「C2-6アルケニル基」とは、炭素数が2ないし6個のアルケニル基を示し、好ましい基としては、例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基等の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基が挙げられる。

- [0031] 「C2-6アルキニル基」とは、炭素数が2ないし6個のアルキニル基を示し、好ましい基としては、例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等の直鎖状または分子鎖状のアルキニル基が挙げられる。
- [0032] 「C3-8シクロアルキル基」とは、炭素数3ないし8の環状アルキル基を示し、当該基における好ましい基としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。
- [0033] 「C1-6アルキルチオ基」とは、炭素数1ないしは6のアルキル基において、1つの水素原子が硫黄原子に置換された基を示し、好ましい基としては、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、i-プロピルチオ基、n-ブチルチオ基、i-ブチルチオ基、ターシャリーブチルチオ基、n-ペンチルチオ基、i-ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、n-ヘキシルチオ基、1-メチルプロピルチオ基等が挙げられる。
- [0034] 「C1-6アルキルスルフィニル基」とは、炭素数1ないしは6のアルキル基において、1つの水素原子がスルフィニル基に置換された基を示し、好ましい基としては、例えばメチルスルフィニル基、エチルメチルスルフィニル基、n-プロピルスルフィニル基、i-プロピルスルフィニル基、n-ブチルスルフィニル基、i-ブチルスルフィニル基、ターシャリーブチルスルフィニル基、n-ペンチルスルフィニル基、i-ペンチルスルフィニル基、ネオペンチルスルフィニル基、n-ヘキシルスルフィニル基、1-メチルプロピルスルフィニル基等が挙げられる。
- [0035] 「C1-6アルキルカルボニル基」とは、炭素数1ないしは6個のアルキル基において一つの水素原子がカルボニル基で置換された基を示し、好ましい基としては、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等が挙げられる。
- [0036] 「C3-8シクロアルコキシ基」とは、炭素数3ないし8の環状アルキル基において、一つの水素原子が酸素原子に置換された基を示し、当該基における好ましい基としては、例えばシクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペントキシ基、シクロヘキソキシ基、シクロヘプトキシ基、シクロオクトキシ基等が挙げられる。
- [0037] 「C3-8シクロアルキルチオ基」とは、炭素数3ないし8の環状アルキル基において

、一つの水素原子が硫黄原子に置換された基を示し、当該基における好ましい基としては、例えばシクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、シクロヘプチルチオ基、シクロオクチルチオ基等が挙げられる。

[0038] 「C1-6アルコキシイミノ基」とは、イミノ基の水素原子がC1-6アルコキシ基で置換された基を示し、好ましい基としては、例えばメトキシイミノ基、エトキシイミノ基等が挙げられる。

[0039] 「C2-6アルケニルオキシ基」とは、炭素数が2ないし6個のアルケニル基において、一つの水素原子が酸素原子に置換された基を示し、好ましい基としては、例えばビニルオキシ基、アリルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、1-ブテン-1-イルオキシ基、1-ブテン-2-イルオキシ基、1-ブテン-3-イルオキシ基、2-ブテン-1-イルオキシ基、2-ブテン-2-イルオキシ基等の直鎖状または分枝鎖状のアルケニルオキシ基が挙げられる。

[0040] 「C2-6アルキニルオキシ基」とは、炭素数2ないし6のアルキニル基において、一つの水素原子が酸素原子に置換された基を示し、当該基における好ましい基としては、エチニルオキシ基、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、ブチニルオキシ基、ペンチニルオキシ基、ヘキシニルオキシ基等の直鎖状または分岐状アルキニルオキシ基等が挙げられる。

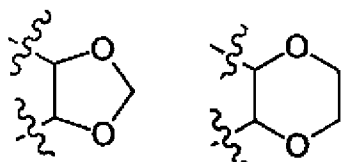
[0041] 「C3-8シクロアルキルスルフィニル基」とは、炭素数3ないし8の環状アルキル基において、一つの水素原子がスルフィニル基に置換された基を示し、当該基における好ましい基としては、例えばシクロプロピルスルフィニル基、シクロブチルスルフィニル基、シクロペンチルスルフィニル基、シクロヘキシルスルフィニル基、シクロヘプチルスルフィニル基、シクロオクチルスルフィニル基等が挙げられる。

[0042] 「C3-8シクロアルキルスルホニル基」とは、炭素数3ないし8の環状アルキル基において、一つの水素原子がスルホニル基に置換された基を示し、当該基における好ましい基としては、例えばシクロプロピルスルホニル基、シクロブチルスルホニル基、シクロペンチルスルホニル基、シクロヘキシルスルホニル基、シクロヘプチルスルホニル基、シクロオクチルスルホニル基等が挙げられる。

[0043] 「保護基を有する水酸基」における好ましい基としては、例えばメキシメチルエーテル基、テトラヒドロピラニルエーテル基、ターシャリーブチルエーテル基、アリルエーテル基、ベンゾエート基、アセテート基、ホルメート基、クロトネート基、p-フェニルベンゾエート基、ピバロエート基、ターシャリーブチルジメチルシリル基、ターシャリーブチルジフェニルシリル基、トリチル基、ベンジル基等が挙げられる。

[0044] 「C1-6アルコキシ基(該C1-6アルコキシ基は1ないし5のハロゲン原子で置換されてもよくまたは隣接する該1-6アルコキシ基が結合する炭素原子と一緒にになって環状基を形成してもよい)」における、C1-6アルコキシ基の好ましい例としては、1ないし5のハロゲン原子が挙げられ、または隣接する該1-6アルコキシ基が結合する炭素原子と一緒にになって環状基を形成してもよい。「隣接する該1-6アルコキシ基が結合する炭素原子と一緒にになって環状基を形成してもよい」とは、例えばメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基等を意味し、具体的に図示すると、例えば式

[0045] [化5]



等で表される。

[0046] 次に、本発明の式(I)の化合物について説明する。

式(I)の化合物においては、

Ar_1 が、置換基群A1から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、イミダゾリル基またはトリアゾリル基である化合物または薬理的に許容される塩が好ましく、

Ar_1 が、水素原子およびC1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、1ないし3のハロゲン原子で置換されてもよい)からなる群から選択される1もしくは2の置換基で置換されてもよい、イミダゾリル基もしくはトリアゾリル基である化合物または薬理的に許容される塩がより好ましく、

Ar_1 が、C1-6アルキル基で置換されてもよいイミダゾリル基である化合物または薬

理学的に許容される塩が更に好ましく、

Ar_1 が、メチル基で置換されてもよいイミダゾリル基である化合物または薬理的に許容される塩が、最も好ましい。

[0047] 式(I)の化合物においては、

Ar_2 が、 Ar_2 は、下記置換基群A2から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、ピリジニル基またはフェニル基である化合物または薬理的に許容される塩が好ましく、

Ar_2 が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C1-6アルコキシ基(該C1-6アルコキシ基は、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基およびC3-8シクロアルキル基からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい)、C2-6アルケニルオキシ基およびC2-6アルキニルオキシ基からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいフェニル基である化合物または薬理的に許容される塩がより好ましく、

Ar_2 が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基およびC1-6アルコキシ基からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいフェニル基である化合物または薬理的に許容される塩がより一層好ましく、

Ar_2 が、C1-6アルコキシ基で置換されてもよいフェニル基である化合物または薬理的に許容される塩が更に好ましく、

Ar_2 が、メトキシ基で置換されてもよいフェニル基である化合物または薬理的に許容される塩が最も好ましい。

[0048] 式(I)の化合物においては、

X_1 が、C1-6アルキレン基、C2-6アルケニレン基または単結合である化合物または薬理的に許容される塩が好ましく、

X_1 が、単結合である化合物または薬理的に許容される塩がより好ましい。

[0049] 式(I)の化合物においては、

R^1 および R^2 が、同一または異なって、置換基群A4から選択される基である化合物または薬理的に許容される塩が好ましく、

R^1 および R^2 が、同一または異なって、置換基群A5から選択される基である化合物

または薬理的に許容される塩がより好ましく、

R^1 および R^2 が、同一または異なって、水素原子またはC1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、水素原子、C3-8シクロアルキル基、C3-8シクロアルコキシ基、C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、C1-6アルキレン基上の同一炭素原子に1または2個置換することができ、2つの該C1-6アルキル基は結合する炭素原子と共に環状基(該環状基の環上メチレン基が1の酸素原子で置換されてもよい)を形成することができる)を形成してもよい)、C1-6アルコキシ基、置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基または $-O-A^4$ (ここにおいて、 A^4 は、置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基または置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基を示す)である化合物または薬理的に許容される塩が最も好ましい。

[0050] 式(I)の化合物においては、

R^1 および R^2 が、結合する窒素原子と一緒にあって、式(II)で表される5ないし11員複素環基である化合物または薬理的に許容される塩が好ましく、

当該5ないし11員複素環基が、ピペリジニル基、ピロリジニル基、アゼピニル基、アゾカニル基、ピペラジニル基、1,4-ジアゼパニル基、モルホリニル基もしくはチオモルホリニル基である化合物または薬理的に許容される塩がより好ましい。

[0051] 式(I)の化合物においては、

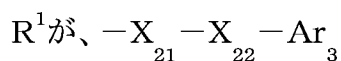
R^1 および R^2 が、結合する窒素原子と一緒にあって形成する、式(II)で表される5ないし11員複素環基の置換基としては、置換基群A4から選択される1ないし4の置換基が好ましく、

R^1 および R^2 が、結合する窒素原子と一緒にあって形成する、式(II)で表される5ないし11員複素環基の置換基としては、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ホルミル基、ヒドロキシイミノ基、C1-6アルコキシイミノ基、C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、1ないし3の水酸基、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基および置換基群A6から選択される1

ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい)、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、 $-O-A^2$ (ここにおいて、 A^2 は、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基または置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基を示す)、 $-CO-A^2$ (ここにおいて、 A^2 は、前記の意味を有する)および $=CH-A^2$ (ここにおいて、 A^2 は、前記の意味を有する)からなる群から選択される、1ないし4の置換基がより好ましく、

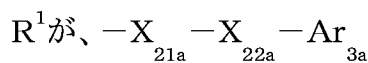
R^1 および R^2 が、結合する窒素原子と一緒に形成する、式(II)で表される5ないし11員複素環基の置換基としては、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、1ないし3の、水酸基または置換基群A8から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基で置換されてもよい)、置換基群A8から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、置換基群A8から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、 $-O-A^6$ (ここにおいて、 A^6 は、置換基群A8から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基を示す)および $=CH-A^6$ (ここにおいて、 A^6 は、前記の意味を有する)からなる群から選択される1ないし4の置換基が最も好ましい。

[0052] 式(I)の化合物においては、



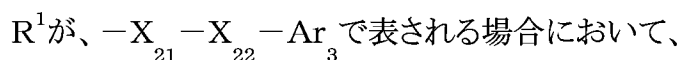
[式中、 X_{21} は、1)C1-6アルキレン基(該C1-6アルキレン基は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C3-8シクロアルキル基、C3-8シクロアルコキシ基、ホルミル基、C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、C1-6アルキレン基上の同一炭素原子に1または2個置換することができ、2つの該C1-6アルキル基は結合する炭素原子と共に環状基(該環状基の環上メチレン基が1の酸素原子で置換されてもよい)を形成することができる)を形成してもよい)、C1-6アルコキシ基、アミノ基(

該アミノ基は、C1-6アルキル基で置換されてもよい)および置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい)または2) 単結合を示し、 X_2 は、単結合、置換基群A6から選択される置換基で置換されてもよいイミノ基、 $-O-$ または $-S-$ を示し、 Ar_3 は、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員環芳香族炭化水素または置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員環芳香族複素環基を示す]である化合物または薬理的に許容される塩が好ましく、



[式中、 X_{21a} は、C1-6アルキレン基(該C1-6アルキレン基は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C3-8シクロアルキル基、C3-8シクロアルコキシ基、ホルミル基、C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、C1-6アルキレン基上の同一炭素原子に1または2個置換することができ、2つの該C1-6アルキル基は結合する炭素原子と共に環状基(該環状基の環上メチレン基が1の酸素原子で置換されてもよい)を形成することができる)を形成してもよい)、C1-6アルコキシ基、アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1-6アルキル基で置換されてもよい)および置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい)を示し、 X_{22a} は、単結合または酸素原子を示し、 Ar_{3a} は、置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員環芳香族炭化水素基または置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員環芳香族複素環基を示す]である化合物または薬理的に許容される塩がより好ましい。

[0053] 式(I)の化合物においては、



Ar_3 が、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員環芳香族炭化水素または置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員環芳香族複素環基である化合物または薬理的に許容

される塩が好ましく、

R^1 が、 $-X_{21a} - X_{22a} - Ar_{3a}$ で表される場合において、

Ar_{3a} が、置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員環芳香族炭化水素基または置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員環芳香族複素環基である化合物または薬理的に許容される塩がより好ましく、

R^1 が、 $-X_{21a} - X_{22a} - Ar_{3a}$ で表される場合において、

Ar_{3a} が、置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、フェニル基、ナフチル基およびフルオレニル基からなる群から選択される6ないし14員芳香族炭化水素基またはチエニル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基およびフリル基からなる群から選択される5ないし14員芳香族複素環基である化合物または薬理的に許容される塩が最も好ましい。

[0054] 式(I)の化合物においては、

R^1 が、式(III)で表される6ないし14員非芳香族炭化水素環基もしくは5ないし14員非芳香族複素環基である場合において、

Ar_4 が、置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基または置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基である化合物または薬理的に許容される塩が好ましく、

Ar_4 が、ハロゲン原子、C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、ハロゲン原子およびC1-6アルキル基からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい)、C1-6アルコキシ基(該C1-6アルコキシ基は1ないし3のハロゲン原子で置換されてもよい)、アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1-6アルキル基で置換されてもよい)、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員環芳香族炭化水素基、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員環芳香族複素環基、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族

複素環基および $-\text{CO}-\text{A}^2$ (ここにおいて、 A^2 は、下記置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基または下記置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基を示す)からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいフェニル基またはピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、オキサゾリル基、ピロリニル基、チアゾリジニル基およびフリル基からなる群から選択される5ないし14員芳香族複素環基である化合物または薬理的に許容される塩がより好ましい。

[0055] 式(I)の化合物においては、

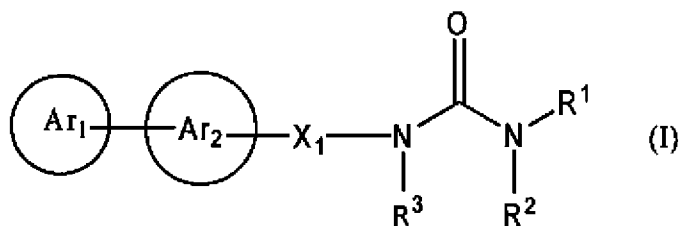
R^1 が、式(III)で表されるで表される6ないし14員非芳香族炭化水素環基もしくは5ないし14員非芳香族複素環基である化合物または薬理的に許容される塩が好ましく、

R^1 が、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C3-8シクロアルキル基、C3-8シクロアルコキシ基、C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、1ないし3の、ハロゲン原子またはC1-6のアルキル基で置換されてもよい)、C1-6アルコキシ基(該C1-6アルコキシ基は、1ないし3のハロゲン原子で置換されてもよい)、アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1-6アルキル基で置換されてもよい)および5ないし14員非芳香族複素環基からなる群から選択される、1ないし3の置換基で置換されてもよい、インダニル基、アザインダニル基、テトラヒドロナフチル基、アザテトラヒドロナフチル基、クロマニル基、アザクロマニル基、テトラヒドロベンゾフラニル基もしくはテトラヒドロベンゾチエニル基である化合物または薬理的に許容される塩がより好ましい。

[0056] 以下に本発明の一般式(I)の化合物の製造方法について説明する。

一般式(I)

[0057] [化6]

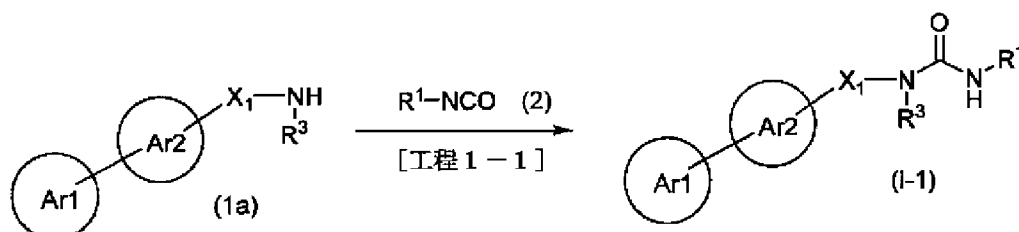


[式中、 Ar_1 、 Ar_2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 および X_1 は前記と同じ意味を示す]で表される化合物は、例えば以下の一般的製造法1ないし一般的製造法4等の方法に従って合成される。

[0058] [一般的製造法1]

本発明に係る一般式(I)の化合物の代表的な[一般的製造法-1]について以下に説明する。

[0059] [化7]



[式中、 Ar_1 、 Ar_2 、 R^1 および X_1 は、前記と同じ意味を有し、 R^3 は、前記置換基群A4から選択される基を示す]

[0060] 上記[一般的製造法1]は、アミン化合物(1a)とイソシアナート化合物(2)とを、[工程1-1]で付加反応させることにより、一般式(I-1)の化合物を製造する方法の一例である。

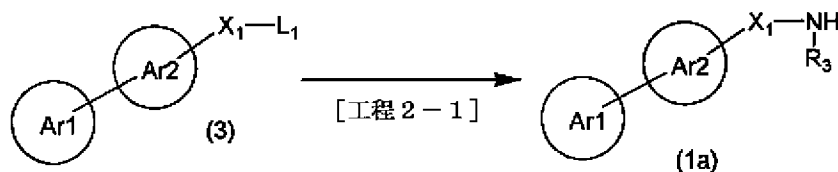
[0061] [一般式(I-1)の化合物の調製]

一般式(I-1)の化合物は、アミン化合物(1a)を[工程1-1]に従い、イソシアナート化合物(2)と反応させることにより調整することができる。すなわち、[工程1-1]は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法を用いることができる(例えば、日本化学会編新実験化学講座(第14巻)有機合成[II]、丸善株式会社、2005年8月、428-429頁に記

載)。好ましくは、例えば、アミン化合物(1a)に対して、1.0~100.0当量の塩基存在下もしくは非存在下、アミン化合物(1a)に対して、1.0~10.0当量のイソシアナート化合物(2)を通常不活性溶媒中で攪拌する。使用する塩基としては、出発原料によって異なり、特に限定されないが無機塩基、有機塩基ともに有効である。好ましくは、例えば無機塩としてはアルカリ金属やアルカリ土類金属の水酸化物、水素化物、炭酸塩、炭酸水素塩などがあげられ、中でも炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどが好ましい。有機塩基としてはトリエチルアミンなどの3級アミン類が好ましい。使用する溶媒としては、反応を阻害せず出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、トルエン、クロロベンゼン、キシレンなどの芳香族系溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルスルホキシド、水などを単独あるいはそれらを混合して用いることができる。中でもトルエン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、-20℃から200℃である。好ましい反応条件では、この反応は1時間から24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または/および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

[0062] [アミン化合物(1a)の調製]

[0063] [化8]



[式中、Ar₁、Ar₂、X₁は前記の意味を有し、L₁は水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、ニトリル基、オキシム基、アジド基、アミド基またはカルボニル基を意味し、R³は、前記置

換基群A4から選択される基を意味する。]

[0064] アミン化合物(1a)は、化合物(3)から[工程2-1]に従って調製することもできる。すなわち、[工程2-1]は出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定はされず、当業者に公知の手法を用いることができる。例えば、i)化合物(3) (ここでは、 L_1 は水酸基、ハロゲン原子を示す)から公知の技術でアミン化合物に変換する方法、ii)化合物(3) (ここでは、 L_1 はニトロ基、ニトリル基、オキシム基、アジド基またはアミド基を示す)から公知の還元反応で変換する方法、iii)化合物(3) (ここでは、 L_1 はカルボニル基を示す)から公知の還元的アミノ化反応で変換する方法等が挙げられる。

[0065] i)の場合、多くの公知の文献に記載されている方法で変換でき、例えば、対応するアルコール化合物(3)からは光延法(例えばO. Mitsunobu、「Synthesis」、1981年、p. 1を参照)またはハロゲン化アルキル化合物(3)からはGabriel法(例えばM. M. S. Gibsonら、「Angew. Chem. 」、1968年、80巻、p. 986を参照)でアミン化合物(1a)を得る方法が好ましい。光延法の場合、アルコール化合物(3)に対して、好ましくは、例えば1.0~3.0当量のトリフェニルホスフィンおよび1.0~3.0当量のジアルキルアゾジカルボキシラートの共存下、アルコール化合物(3)に対して、好ましくは、例えば1.0~3.0当量のフタルイミド等のイミド化合物を化合物(3)と縮合した後、1.0~3.0当量のヒドラジンで処理する二段階の反応等で所望のアミン化合物(1a)を効率よく得ることができる。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、第一段階のイミド化合物との縮合は、好ましくは、例えば氷冷~100℃、第二段階のヒドラジン処理は、好ましくは、例えば50~100℃である。本反応に用いる溶媒は、出発原料、使用する縮合剤により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、第一段階の反応は、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等が好ましく、第二段階の反応は、例えばメタノール、エタノール等が好ましい。好ましい反応条件では、この反応は1~24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術または/および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。Gabriel法の場合

、好ましくは対応するハロゲン化アルキル化合物(3)を当業者に公知の技術でイミド化合物と縮合後、好ましくは、例えば1.0~3.0当量のヒドラジンで処理する二段階の反応で所望のアミン化合物(1a)を効率よく得ることができる。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、第一段階のイミド化合物との縮合は、好ましくは、例えば氷冷~100℃、第二段階のヒドラジン処理は、好ましくは、例えば50~100℃である。本反応に用いる溶媒は、出発原料、使用する縮合剤により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、第一段階の反応は、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等が好ましく、第二段階の反応は、例えばメタノール、エタノール等が好ましい。好ましい反応条件では、この反応は1~24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術または/および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

[0066] ii) の場合、多くの公知の文献に記載されている還元反応を用いることができ(例えば「日本化学会編新実験化学講座(第14巻)有機化合物の合成と反応[III]」、丸善株式会社、1978年2月、p. 1333-1341に記載)、好ましくは、例えば金属触媒を使用した接触還元法、金属水素化物を用いた還元法等で効率よく所望のアミン化合物が得られる。

接触還元法は、例えば常圧~100気圧の水素雰囲気下で行うことが好ましい。本反応で使用する金属触媒は、好ましくは、例えば白金、酸化白金、白金黒、ラネーニッケル、パラジウム-炭素等である。金属触媒は、化合物(3)に対して、重量比で例えば1~100%の範囲、好ましくは、例えば1~50%の範囲であり、適宜増減して使用することができる。

本反応に用いる溶媒としては、出発原料により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル等が好ましい。効率よく反応を進行させるのに、酢酸または塩酸等の酸性物質を適宜添加してもよい。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反

応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば室温～100℃であり、より好ましくは、例えば室温～50℃である。好ましい反応条件では、当該還元反応は1～24時間で完了する。

金属水素化物を使用する還元法は、好ましくは水素化アルミニウムリチウムまたはジボランを用いると効率よく所望のアミン化合物(1a)が得られる。金属水素化物は、化合物(3)に対して、好ましくは、例えば1.0～100.0当量、より好ましくは、例えば1.0～10.0当量用いることができ、適宜増減して使用することができる。

本反応に用いる溶媒としては、出発原料により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等が好ましい。金属水素化物を使用する還元法の還元反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは氷冷～100℃である。好ましい反応条件では、この反応は1～24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

[0067] iii)の場合、当業者に公知の還元的アミノ化反応(例えば「日本化学会編新実験化学講座(第14巻)有機化合物の合成と反応[III]」、丸善株式会社、1978年2月、p. 1380-1384に記載)を用いることができ、対応するカルボニル化合物(3)とアミン化合物との、酸(好適には例えば塩酸もしくは硫酸等の無機酸、例えば酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等の有機酸または例えばピリジニウムp-トルエンスルホネート等の有機酸塩類、チタン(IV)イソプロポキシド等のルイス酸等)触媒による脱水反応で得られるイミン化合物を、好ましくは、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム、シアノ水素化ほう素ナトリウム等の金属水素化物等で還元する方法、あるいはイミン化合物をパラジウム触媒、例えばPd-C、酸化白金などの金属触媒存在下、水素添加する方法により、所望のアミン化合物(1a)を得る手法が好ましい。

アミン化合物は、カルボニル化合物(3)に対して、好ましくは例えば0.5～50.0当量、より好ましくは1.0～10.0当量用いることができる。酸触媒は、カルボニル化合

物(3)に対して、好ましくは例えば0.01~10.0当量、より好ましくは0.1~5.0当量用いることができる。

中間体であるイミン化合物は、アミン化合物と、カルボニル化合物(3)とを、好ましくは例えばトルエン、キシレン、ベンゼン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル等のエーテル類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、より好ましくは、例えばベンゼン、トルエンなどの溶媒中、好ましくは、例えば-78℃~150℃、より好ましくは、例えば室温~100℃において、好ましくは、例えば1~24時間、より好ましくは、例えば1~10時間反応させることにより得ることができる。

得られたイミン化合物は、精製することなくそのまま、あるいは一旦溶媒を留去し、還元剤に適した溶媒に置換することにより、還元反応を行うことができる。

金属水素化物を還元剤として使用する場合は、カルボニル化合物(3)に対して、好ましくは、例えば1.0~10.0当量用いることができる。また金属触媒を使用する場合は、重量比で、カルボニル化合物(3)に対して、好ましくは例えば1~100%、より好ましくは1~10%の範囲で用いることができる。

本反応に用いる溶媒としては、出発原料により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、金属水素化物を還元剤として使用する場合は、好ましくは、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等を、より好ましくは、例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル系の溶媒を使用することができる。また、金属触媒を用いた水素添加の場合には、好ましくは、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等を、より好ましくは、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール系の溶媒を使用することができる。

当該還元反応は、金属水素化物を還元剤として使用する場合は、好ましくは、例えば-20~100℃、より好ましくは、例えば0~60℃において、好ましくは、例えば1~24時間、より好ましくは、例えば1~10時間反応させることにより、アミン化合物(1a)を得ることができる。

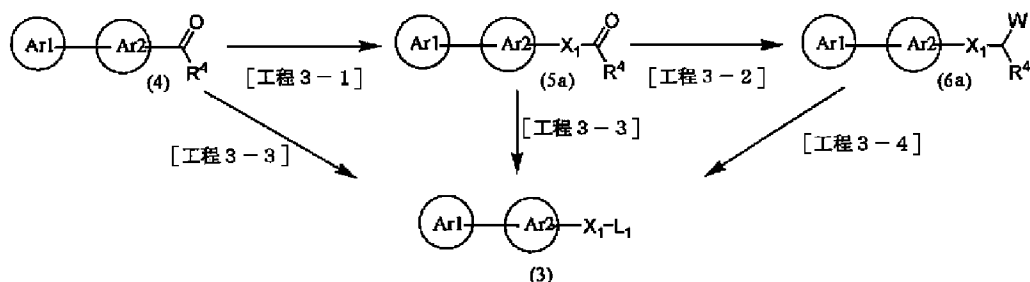
当該還元反応において、金属触媒を用いた水素添加の場合には、例えば室温~100℃、より好ましくは、例えば室温~50℃において、好ましくは、例えば1~24時間、より好ましくは、例えば1~10時間反応させることにより、アミン化合物(1a)を得るこ

とができる。

iii)の還元的アミノ化反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

[0068] [化合物(3)の調製]

[0069] [化9]



[式中[[Ar₁、Ar₂、X₁は前記と同じ意味を、L₁は水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、ニトリル基、オキシム基、アジド基、アミド基またはカルボニル基を、R⁴は前記置換基群A3から選択される基を、Wは水酸基、メタンスルホン酸エステル基、パラトルエンスルホン酸エステル基等のスルホン酸エステル基、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子を示す]

[0070] 化合物(3)は例えば、上記に示すように調製できるが、これに限定されるものではなく、化合物(3)は、X₁、L₁の示す意味によりそれぞれ異なった調製法が挙げられる。例えば化合物(3) (ここでは、X₁が前記置換基群A3から1ないし2の置換基で置換されてもよい、C=1のアルキレン基を、L₁は水酸基、オキシム基を示す。)は、i)カルボニル化合物(4)から[工程3-3]に従い調製することができる。または、化合物(3) (ここではL₁は水酸基、オキシム基を示す。)は前述の[工程3-3]に従い、化合物(5a)から調製することができる。あるいは、化合物(3) (ここでは、L₁はハロゲン原子、アジド基、ニトリル基を示す)は、ii)化合物(6a)から[工程3-4]に従い調製することができる。

[0071] i)の場合、[工程3-3]は還元反応もしくはオキシム化反応を示し、還元反応の場合、[工程3-3]は出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定

されず、多くの文献に記載されている公知の手法(例えば、日本化学会編新実験化学講座(第14巻)有機合成[II]、丸善株式会社、2005年8月、1-49頁に記載)を用いることができる。

また、オキシム化反応の場合、[工程3-3]は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法(例えば、日本化学会編新実験化学講座(第14巻)有機合成[II]、丸善株式会社、2005年8月、417-419頁に記載)を用いることができる。カルボニル化合物(4)もしくは(5a)に対し、好ましくは、例えば、1.0~100当量の塩基存在下、もしくは酸存在下、好ましくは、例えば、1.0~100当量のヒドロキシルアミン(もしくはその一塩酸塩)を溶媒中攪拌する。使用する塩基としては、出発原料により異なり特に限定されるものではないが、好ましくは、例えば、酢酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等での無機塩基類、トリエチルアミン、ピリジン、アンモニア水などの有機塩基類である。使用する酸としては、出発原料により異なり特に限定されるものではないが、好ましくは、例えば、酢酸などである。使用する溶媒としては、出発原料によって異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、メタノール、エタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、水、またはこれらの混合溶媒である。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば、 -20°C ~ 100°C である。好ましい反応条件では、この反応は1~24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術または/および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

[0072] ii) の場合、[工程3-4]はハロゲン化反応、アジド化反応を示し、ハロゲン化反応の場合、[工程3-4]は出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法(例えば、日本化学会編新実験化学講座(第19巻)有機合成[I]、丸善株式会社、1992年6月、438-446頁に記載)を用いることができる。また、アジド化反応の場合、[工程3-4]は出発原料に

よって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法(例えば、日本化学会編新実験化学講座(第14巻)有機合成[II]、丸善株式会社、2005年8月、480-487頁に記載)を用いることができる。

[0073] [化合物(6a)の合成]

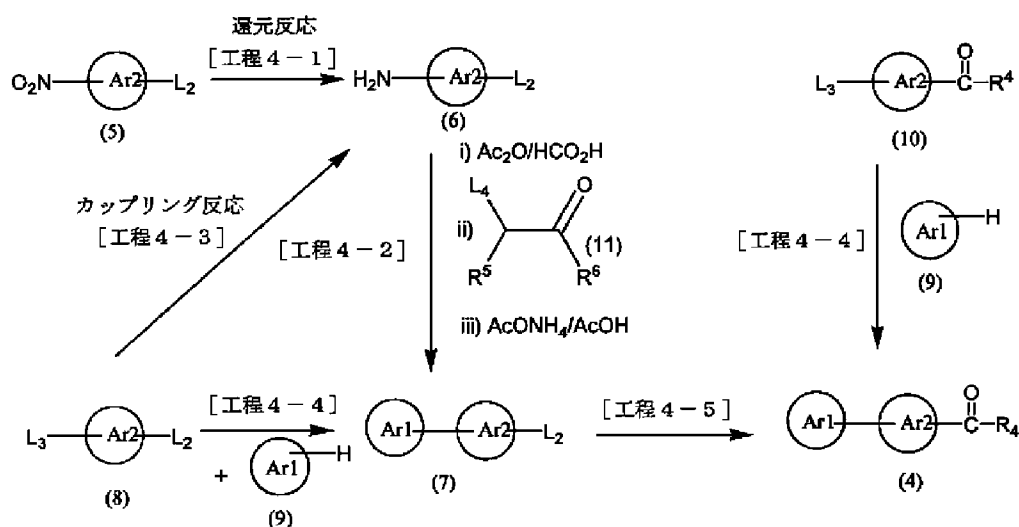
化合物(6a)は、例えば[工程3-2]に従って、化合物(5a)の還元反応、もしくはそれに続く脱離基への変換を経て調製することができる。すなわち、[工程3-2]は出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法(例えば、日本化学会編新実験化学講座(第14巻)有機合成[II]、丸善株式会社、2005年8月、1-49頁に記載、Bailey, W.、Org. Synth. 81巻、204年、121頁に記載。)を用いることができる。

[0074] [カルボニル化合物(5a)の調製]

カルボニル化合物(5a)はカルボニル化合物(4)から[工程3-1]に従って調製することができる。[工程3-1]は X_1 の示す意味により異なった調製法が挙げられるが、カルボニル化合物(4)から当業者に公知の手法を用いて調製することができる。

[0075] [カルボニル化合物(4)の調製(Ar_1 がイミダゾリル基の場合)]

[0076] [化10]



[式中 Ar_2 は前記と同じ意味を、 Ar_1 は、イミダゾリル基を、 L_2 は、アルデヒド基ないしはアセチル基等のカルボニル基、メチルエステル基等のアルコシカルボニル基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、トリフルオロメタンス

ルホン酸エステル等のスルホン酸エステル基、トリアルキルすず基、ボロン酸もしくはボロン酸エステル基またはニトロ基を、 L_3 は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子等のハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル基、トリアルキルすず基またはボロン酸もしくはボロン酸エステル基等の脱離基を、 L_4 は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子等のハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル基を、 R^4 は、前記置換基群A3から選択される基を、 R^5 、 R^6 は、それぞれ前記置換基群A1から選択される基を示す。]

[0077] カルボニル化合物(4)は、例えば化合物(10)を出発原料として、[工程4-4]に従い、調製することができる。すなわち、[工程4-4]は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定はされず、当業者に公知の手法を用いることができる。例えば、化合物(10)と、化合物(10)に対して、1.0~5.0当量の化合物(9)とを、化合物(10)に対して、1.0~5.0当量の塩基存在下あるいは非存在下、溶媒中攪拌する(例えばD. D. Daveyら、「J. Med. Chem.」、1991年、39巻、p. 2671-2677を参照)。使用する塩基としては、好ましくは、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸バリウム等がある。使用する溶媒としては、出発原料によって異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジン等である。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温~150°Cである。好ましい反応条件では、この反応は1~24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術または/および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

[0078] また、カルボニル化合物(4)は、例えば化合物(7)を出発原料とし、[工程4-5]に従い、調製することができる。すなわち、[工程4-5]は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定はされず、当業者に公知の手法を用いることが

できる。例えば、化合物(7) (ここにおいて、 L_2 は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはトリフルオロメタンスルホン酸エステル基等のスルホン酸エステル基を示す)とビニルすず化合物のStilleカップリング反応でビニル化合物へと変換後、オゾン酸化反応に付する二段階の手法(例えばS. S. Chandranら、「Bioorg. Med. Chem. Lett.」、2001年、11巻、p. 1493–1496を参照)を用いることもできる。あるいは遷移金属触媒を用いた一酸化炭素挿入反応(例えばT. Okanoら、「Bull. Chem. Soc. Jpn.」、1994年、67巻、p. 2329–2332を参照)も用いることもできる。

[0079] [化合物(10)の調製]

本工程で用いる化合物(10)は、市販されているかまたは当業者に公知の技術で得ることができる。市販されていない場合、好ましい化合物(10) (ここにおいて、 L_3 がフッ素原子、塩素原子または臭素原子を示す)は、対応するアルコール体を当業者に公知の酸化反応で得ることもできるし(例えば、日本化学会編新実験化学講座(第21巻)有機合成[III]、丸善株式会社、1991年2月、2–23頁、196–240頁に記載)、エステル体を公知の還元反応に付しカルボニル化合物を得ることもできる。(例えば、日本化学会編新実験化学講座(第21巻)有機合成[III]、丸善株式会社、1991年2月、83–85頁、289–298頁に記載)

[0080] [化合物(7)の調製(Ar_1 がイミダゾリル基の場合)]

化合物(7)は、当業者に公知の技術で得ることができる。好ましくは、例えば、i)化合物(8)を出発原料として[工程4–4]を経て調製するか、またはii)アミン化合物(6)を出発原料として[工程4–2]に従い調製することもできる。

[0081] i)の場合、前述の[工程4–4]に従い、化合物(7)を得ることができる。

ii)の場合、例えば[工程4–2]は、第一段階で無水酢酸とギ酸の混合溶媒で処理後、第二段階で塩基性条件下、化合物(11)と縮合させ、第三段階で酢酸アンモニウムと酢酸で加熱処理することで効率よく化合物(7)に変換できる。

第一段階は、化合物(6)に対して、好ましくは、例えば2.0~10.0当量の無水酢酸および10.0~20.0当量のギ酸の混合溶媒中にて、好ましくは、例えば氷冷~50℃の温度で処理することが好ましい。第二段階で使用する塩基は、化合物(6)に対して、好ましくは、例えば1.0~5.0当量を用い、好ましくは、例えば水素化ナトリウム

ム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、*n*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ビス(トリメチルシリル)アミドリチウム、ビス(トリメチルシリル)アミドナトリウム等である。本反応に用いる溶媒は、出発原料により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、*N,N*-ジメチルホルムアミド等である。効率よく反応を進行させるために、好ましくは、例えば、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等を添加する場合もある。これらの添加剤は、化合物(6)に対して、好ましくは、例えば0.1~10.0当量用いる。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温~100°Cである。

第三段階は、化合物(6)に対して、好ましくは、例えば、5.0~10.0当量の酢酸アンモニウムおよび10.0~20.0当量の酢酸の混合物中で、好ましくは、例えば50~100°Cの温度で処理することが好ましい。好ましい反応条件では、この反応は、好ましくは、例えば1~24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術または/および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

[0082] 本工程の第二段階で使用するは、化合物(11)は、市販されているかまたは当業者に公知の技術で得ることができる。市販されていない場合、好ましい化合物(11)は、対応するカルボニル化合物を当業者に公知のハロゲン化反応で得ることもできる(例えば、日本化学会編新実験化学講座(第19巻)有機合成[I]、丸善株式会社、1992年6月、p. 363-482に記載)。

[0083] [アミン化合物(6)の調製]

アミン化合物(6)は、市販されているかまたは当業者に公知の技術で得ることができる。好ましくは、例えばニトロ化合物(5) (ここでは L_2 は、アルコキシカルボニル基を示す)を出発原料として、[工程4-1]に従い調製することができる。すなわち、[工程4-1]の還元反応は、前述の[工程2-1]のii)と同様の方法が挙げられる。

[0084] また、好ましいアミン化合物(6)は、市販されているかまたは当業者に公知の技術で得ることができる化合物(8)を出発原料として、[工程4-3]のカップリング反応に

従い調製することもできる。すなわち、[工程4-3]のカップリング反応は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定はされず、当業者に公知の手法を用いることができる。好ましくは、例えば、遷移金属触媒を用いたベンゾフェノンイミンのカップリング反応後、公知の脱ベンゾフェノン反応処理をする二段階の手法を用いることができる(例えばS. L. Buchwaldら、「Tetrahedron Lett.」、1997年、38巻、p. 6367-6370またはJ. F. Hartwigら、「J. Am. Chem. Soc.」、1998年、120巻、p. 827-828を参照)。

ベンゾフェノンイミンのカップリング反応は、好ましくは、例えば0.01~0.2当量の触媒下、化合物(8)と、化合物(8)に対して、1.0から10.0当量のベンゾフェノンイミンを溶媒中攪拌する。使用する触媒としては、好ましくは、例えば、酢酸パラジウム(II)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)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(0)もしくはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等の公知のパラジウム錯体または(1,5-シクロオクタジエン)ニッケル(0)等の公知のニッケル触媒等を用いることができる。また、効率よく反応を進行させるために、好ましくは、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トリールホスフィン、トリ-ターシャリーブチルホスフィン、2-(ジ-ターシャリーブチルホスフィン)ビフェニル、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィン)-1,1'-ビナフチル、1,2-ビス(ジフェニルホスフィン)エタンまたは1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン等の隣配位子を適宜添加することもある。また、塩基の存在下で好ましい結果を与えることもあり、使用する塩基としては、本反応様のカップリング反応で使用されるものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、ナトリウムターシャリーブトキシド等である。使用する溶媒は、出発原料、使用する遷移金属触媒により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、1-メチル-2-ピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド等である。反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温~100°Cである。本反応は不活性ガ

ス雰囲気下で行うことが好ましく、より好ましくは、例えば窒素またはアルゴン雰囲気下で行う。第二段階の後処理は当業者に公知の手法を用いることができる(例えばT. W. Green, 「Protective Groups in Organic Synthesis」、John Wiley & Sons, Inc.、1981年を参照)。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィ技術または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

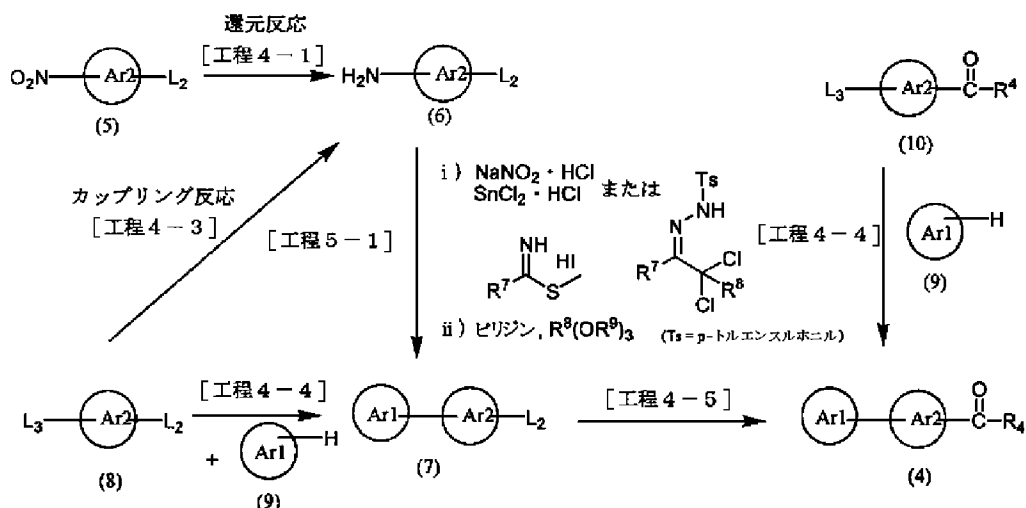
[0085] また、好ましいアミン化合物(6)は、当業者に公知の手法で、 L_2 の修飾を行うことができ、好ましくは、例えば L_2 が水素原子からハロゲン置換基への変換が可能である(例えば「日本化学会編新実験化学講座(第14巻)有機化合物の合成と反応[I]」、丸善株式会社、1977年11月、p. 354-360に記載)。

[0086] [ニトロ化合物(5)の調製]

ニトロ化合物(5)は市販されているかまたは当業者に公知の技術で得ることができる。市販されていない場合、好ましい化合物(5)(ここにおいて、 L_2 は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素を示す)は、対応する前駆体を当業者に公知のニトロ化反応で効率よく得ることができる(例えば「日本化学会編新実験化学講座(第14巻)有機化合物の合成と反応[III]」、丸善株式会社、1978年2月、p. 1261-1300に記載)。

[0087] [カルボニル化合物(4)の調製(Ar_1 がトリアゾリル基の場合)]

[0088] [化11]



[式中 Ar_2 は、前記と同じ意味を、 Ar_1 は、トリアゾリル基を、 L_2 は、アルデヒド基もしくは

はアセチル基等のカルボニル基、メチルエステル基等のアルコキシカルボニル基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子等のハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル基、トリアルキルすず基、ボロン酸もしくはボロン酸エステル基またはニトロ基を、 L_3 は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子等のハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル基、トリアルキルすず基またはボロン酸もしくはボロン酸エステル基等の脱離基を、 R^4 は、前記置換基群A3から選択される基を、 R^7 、 R^8 は、それぞれ前記置換基群A1から選択される基を、 R^9 は、C1-6のアルキル基を示す。]

[0089] カルボニル化合物(4)は、前述の[工程4-4]および[工程4-5]に従い、調製することができる。

[0090] [化合物(7)の調製(Ar_1 がトリアゾリル基の場合)]

化合物(7)は、当業者に公知の技術で得ることができる。好ましくは、例えば、i)化合物(8)を出発原料として[工程4-4]を経て調製するか、またはii)アミン化合物(6)を出発原料として[工程5-1]に従い調製することもできる。

[0091] i)の場合、前述の[工程4-4]に従い、化合物(7)を得ることができる。

ii)の場合、例えば[工程5-1]は、化合物(7)は、当業者に公知の技術で得ることができる。好ましくは、例えばアミン化合物(6)を出発原料として[工程5-1]に従い調製することもできる。すなわち[工程5-1]は、i) Ar_1 が[1, 2, 4]トリアゾールの場合、第一段階で亜硝酸ナトリウムを用いて発生させたジアゾニウム塩を、塩化第2錫でヒドラジンへと処理した後、第二段階でチオイミデートと縮合させ、第三段階では塩基存在下に、オルトエステルで閉環することで効率よく化合物(7)に変換できる。第一段階は、好ましくは、例えば塩酸溶媒中で、好ましくは、例えば -20°C ~ 0°C 下に、化合物(6)に対して、好ましくは、例えば1.0~1.1当量の亜硝酸ナトリウムを反応させジアゾニウム塩とした後、同温度にて、化合物(6)に対して、好ましくは、例えば3.5~4.0当量の塩化錫で処理することが好ましい。第二段階で使用するチオイミデートは、エーテル系溶媒中で対応するチオアミド化合物を、化合物(6)に対して、好ましくは、例えば、1.0~10.0当量の沃化メチルを室温で反応させることで容易に得られる。チオイミデートは、化合物(6)に対して、好ましくは、例えば、1.0~1.1

当量を用いることが好ましく、反応溶媒は、例えばメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒が好ましく、反応温度は氷冷から室温が好ましい。第三段階では、化合物(6)に対して、好ましくは、例えば5~15等量のオルトエステルを、化合物(6)に対して、好ましくは、例えば1.0~3.0等量の塩基存在下に反応させることが好ましい。用いられる塩基としては、好ましくは、例えば炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジン等を用いる事ができるが、ピリジンがより好ましい。本反応に用いる溶媒は、出発原料により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えばトルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等が好ましい。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば室温~溶媒の還流温度である。好ましい反応条件では、この反応は、好ましくは、例えば1~24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術または/および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。ii) Ar₁が[1, 2, 3]トリアゾールの場合、公知の方法で(例えばK. Sakaiら、「Bull. Chem. Soc. Jpn.」、1986年、59巻、p. 179-183を参照)、p-トルエンスルホンヒドラジンと α 、 α -ジクロロケトンから得られるトシルヒドラゾンを、アルコール系溶媒中で化合物(6)と処理することで、得ることができる。

[0092] [イソシアナート(2)の調製]

イソシアナート(2)は市販されているか、当業者に公知の手法(例えば、日本化学会編新実験化学講座(第14巻)有機合成[II]、丸善株式会社、2005年8月、537-542頁に記載)により調製することができる。例えばi)対応するカルボン酸化合物や酸塩化物類から公知の手法により変換する方法、ii)対応するアミン化合物から公知の手法により変換する方法等が挙げられる。

[0093] i)の場合、多くの公知の文献に記載されている方法で変換でき、例えば対応するカルボン酸化合物や酸塩化物、またはその酸とハロゲン酸C1-6アルキルエステルから得られる混合酸無水物を塩基存在下もしくは非存在下、アジド化剤と反応させ、次いで得られた酸アジド化合物を溶媒中で加熱することでイソシアナート化合物を得るCurtius転位(例えば、K. Ninomiyaら、Tetrahedron、30巻、1974年、2151

頁に記載)が好ましい。使用されるアジ化剤は、出発原料により異なり、特に限定されるものではないが、好ましくは、例えば、ジメチルホスホリルアジド、ジエチルホスホリルアジド、ジブチルホスホリルアジドなどのジC₁-C₄アルキルホスホリルアジド、ジフェニルホスホリルアジド、ジトリルホスホリルアジドなどのジC₆-C₁₀アリアルホスホリルアジド、アジ化水素、アジ化ナトリウム、アジ化カリウムなどのアルカリ金属アジド、トリメチルシリルアジド、トリエチルシリルアジド、トリターシャリーブチルシリルアジドなどのトリC₁-C₄アルキルシリルアジドであり、さらに好ましくは、ジC₆-C₁₀アリアルホスホリルアジドもしくはアルカリ金属アジドであり、特に好ましくは、ジフェニルホスホリルアジドもしくはアジ化ナトリウムである。

[0094] ジC₁-C₄アルキルホスホリルアジドもしくはジC₆-C₁₀アリアルホスホリルアジドは、塩基の存在下、カルボン酸化合物と反応することができ、アジ化水素は、塩基の存在下、酸塩化物類(例えば、酸クロリド、酸ブロミド又は酸ヨーダイド、好ましくは、酸クロリド)もしくはカルボン酸化合物とハロゲノギ酸C₁-C₆アルキルエステル(例えば、クロルギ酸メチル、クロルギ酸エチル、ブロムギ酸エチル、クロルギ酸プロピル、クロルギ酸ブチル、クロルギ酸イソブチル、ブロムギ酸イソブチル又はクロルギ酸ヘキシル、好適には、クロルギ酸エチル又はクロルギ酸イソブチル)から得られる混合酸無水物と反応することができ、アルカリ金属アジドもしくはトリC₁-C₄アルキルシリルアジドは、酸塩化物類又はカルボン酸化合物とハロゲノギ酸C₁-C₆アルキルエステルから得られる混合酸無水物と反応することができる。

[0095] 使用される塩基は、好ましくは、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムなどのアルカリ金属重炭酸塩、リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムターシャリーブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、又はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1,5-ジアザビスクロ[4.3.0]-5-ノネン、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなどの有機アミン類であり、ホスホリルアジド類を反応させる場合は、好ましくは、例えば有機アミン類であり、アジ化水素を反応させる場合は、好ましくは、例えばアルカ

リ金属水酸化物又はアルカリ金属炭酸塩であり、さらに好ましくは、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムである。使用する溶媒としては、出発原料、使用する塩基によって異なり、また反応を阻害せず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、ジクロルメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロルエタンなどのハロゲン化炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、2-ブタノンなどのケトン類、アセトニトリルなどのニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノンなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、又はこれらの混合溶媒であり、ホスホリルアジド類を反応させる場合は、好ましくは、例えば炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類又はエーテル類であり、アジ化水素又はアルカリ金属アジドを反応させる場合は、好ましくは、例えばハロゲン化炭化水素類、エーテル類又はアミド類であり、トリアルキルシリルアジド類を反応させる場合は、好適には、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類又はエーテル類であり、さらに好ましくは、炭化水素類又はエーテル類である。反応温度は、好ましくない副生成物の形成を促進することなく、反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば-10℃~100℃である。また、好ましい反応条件ではこの反応は、好ましくは、例えば30分間~24時間で完了する。

[0096] 得られた酸アジド化合物を加熱する反応は、好ましくは、不活性溶剤中で行われ、使用される不活性溶媒は、上記の溶媒と同様であり、より好ましくは、例えば芳香族炭化水素類、アミド類、エーテル類であり、更に好ましくは、例えば芳香族炭化水素類、エーテル類である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、好ましくは、例えば室温~150℃である。反応時間は、反応温度等により異なるが、好ましくは、例えば30分間~24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または/および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

[0097] ii) の場合、多くの公知の文献に記載されている方法で変換でき、例えば対応するアミン化合物とトリホスゲンやクロロギ酸トリクロロメチル、ジーターシャリーブチルジカ

ルボナート等を塩基存在下、もしくは非存在下、縮合させイソシアナート化合物へと変換する方法(例えば、HANESSIAN、S. ら、Tetrahedron Letters、41巻、2000年、4999–5003頁に記載、K. Kuritaら、Org. Synth.、VI、1988年、715頁に記載、Knoelker、H. –J. ら、Synlett、8巻、1997年、925–928頁に記載)等が好ましい。

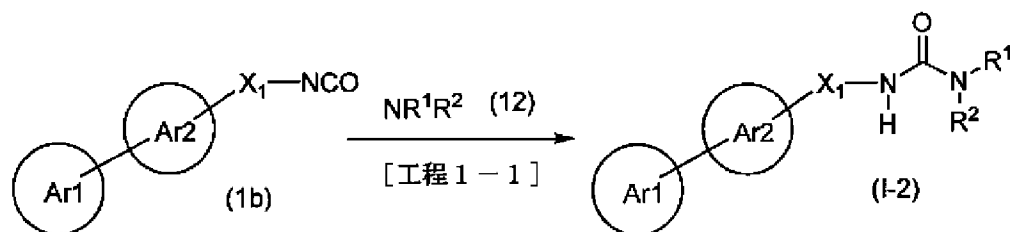
[0098] 本反応では、好ましくは不活性溶媒を使用し、出発原料、使用する塩基により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば石油エーテルのような炭化水素類、ホルムアミド、N、N–ジメチルホルムアミド、N、N–ジメチルアセトアミド、N–メチル–2–ピロリドン、N–メチルピロリジノン、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどのアミド類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルなどのエーテル類、ジメチルスルホキシド、スルホランなどのスルホキシド類、アセトニトリル、イソブチロニトリルなどのニトリル類、蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルなどのエステル類、アセトン、メチルエチルケトン、4–メチル–2–ペンタノン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンなどのケトン類、ニトロエタン、ニトロベンゼンなどのニトロ化合物類、ジクロロメタン、1, 2–ジクロロエタン、ジクロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、又は、これらの混合溶媒である。使用される塩基は、好ましくは、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムなどのアルカリ金属炭酸塩類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩類、又は、N–メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N–メチルピペリジン、ピリジン、4–ピロリジノピリジン、ピコリン、4–(N, N–ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6–ジ(t–ブチル)–4–メチルピリジン、キノリン、N, N–ジメチルアニリン、N, N–ジエチルアニリン、1, 5–ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ–5–エン(DBN)、1, 4–ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8–ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ–7–エン(DBU)などの有機塩基類であり、より好ましくは、例えば有機塩基類である。反応温度は

、出発原料、使用される不活性溶媒等により異なるが、好ましくない副生成物の形成を促進することなく、反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば -20°C ～ 150°C である。反応時間は、出発原料、使用される不活性溶媒、反応温度等により異なるが、好ましくは、例えば0.5時間～24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

[0099] [一般的製造法2]

本発明に係る一般式(I)の化合物の代表的な[一般的製造法-2]について以下に説明する。

[0100] [化12]



[式中、Ar₁、Ar₂、R¹、R²およびX₁は前記と同じ意味を示す。]

上記[一般的製造法2]は、イソシアナート化合物(1b)とアミン化合物(12)を前述の[工程1-1]で付加反応させることにより、一般式(I-2)の化合物を製造する方法の一例である。

[0101] [一般式(I-2)の化合物の調製]

一般式(I-2)の化合物は、イソシアナート化合物(1b)を前述の[工程1-1]に従い、アミン化合物(12)と反応させることにより調整することができる。

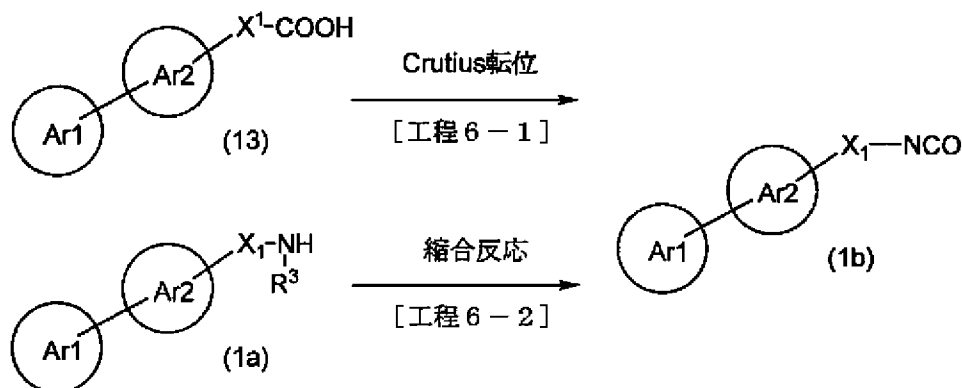
[0102] [アミン化合物(12)の調製]

アミン化合物(12)は市販されているかまたは当業者に公知の技術で得ることができる。市販されていない場合は、アミン化合物(12)は、例えば対応するアルコール化合物、ハロゲン化アルキル化合物、ニトロ化合物、ニトリル化合物、オキシム化合物、アジド化合物、アミド化合物等から前述の[工程2-1]に従って当業者に公知の手法

を用いて得ることができる。

[0103] [イソシアナート化合物(1b)の調製]

[0104] [化13]



[式中、Ar₁、Ar₂、R¹、X₁は前記と同じ意味を、R³は水素原子の意味を示す。]

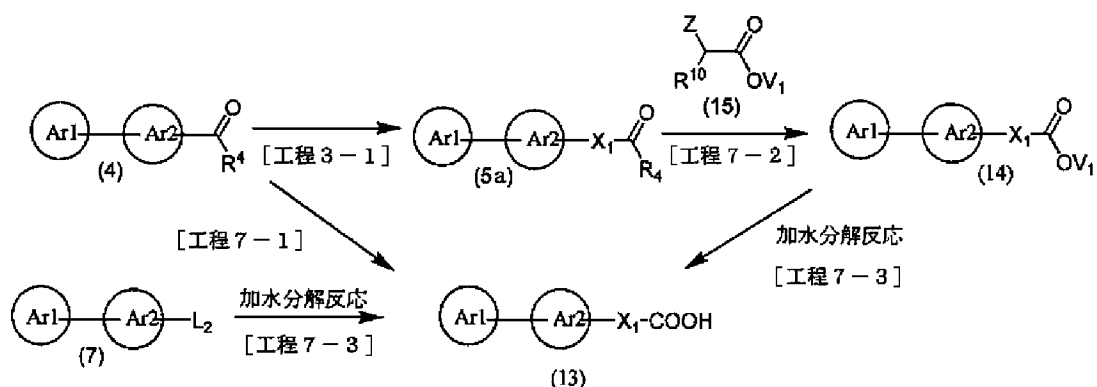
[0105] イソシアナート化合物(1b)は例えば前述の[イソシアナート化合物(2)の調製]に記載の方法で多くの当業者に公知の手法を用いて得ることができる。上記に示す反応はその一例であるが、好ましくは例えばイソシアナート化合物(1b)はカルボン酸化合物(13)から[工程6-1]に従って調製することができる。すなわち、[工程6-1]は出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法を用いることができる。(例えば、K. Ninomiyaら、Tetrahedron、30巻、1974年、2151頁に記載)好ましくは、例えば、カルボン酸化合物(13)に対して、1.0~100.0当量の塩基存在下、もしくは非存在下、1.0~100.0当量のアジド化剤と反応させ、次いで得られた酸アジド化合物を溶媒中で加熱することでイソシアナート化合物(1b)を得ることができる。本反応で使用する塩基、溶媒、反応温度、反応時間、精製方法は前述の[イソシアナート(2)の調製]のi)と同様の方法が挙げられる。

[0106] また、イソシアナート化合物(1b)はアミン化合物(1a)から[工程6-2]に従って調製することができる。すなわち、[工程6-2]は出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法を用いることができる。例えば前述の[イソシアナート(2)の調製]のii)と同様の方法が挙げら

れ、好ましくは例えばアミン化合物(1a)とトリホスゲンを縮合反応させることで調製することができる。(例えば、HANESSIAN、S. ら、Tetrahedron Letters、41巻、2000年、4999-5003頁に記載)好ましくは例えば、アミン化合物(1a)に対して1.0~100.0当量の塩基存在下もしくは非存在下、1.0~100.0当量のトリホスゲンを溶媒中攪拌することでイソシアナート化合物(1b)を得ることができる。本反応で使用する塩基、溶媒、反応温度、反応時間、精製方法は前述の[イソシアナート(2)の調製]のii)と同様の方法が挙げられる。

[0107] [カルボン酸化合物(13)の調製]

[0108] [化14]



[式中Ar₁、Ar₂、X₁は前記と同じ意味を、L₂は、メチルエステル等のアルコキシカルボニル基を、R⁴およびR¹⁰は、前記置換基群A3から選択される基を、V₁は、メチル基、エチル基、ベンジル基、アリル基、トリフェニルメチル基、ターシャリーブチル基またはターシャリーブチルジメチルシリル基等のカルボキシ基の保護基を、Zは、ジエチルホスホニル基、ジフェニルホスホニル基またはビス(2,2,2-トリフルオロエチル)ホスホニル基等のリン酸エステル基、あるいはトリフェニルホスホニウムブロミド等のホスホニウム塩、あるいはトリメチルシリル基等のシリル基を示す]

[0109] カルボン酸化合物(13)は[工程7-3]に従い、エステル化合物(14)を加水分解することにより調整される。すなわち、[工程7-3]は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法(例えば、日本化学会編新実験化学講座(第22巻)有機合成[IV]、丸善株式会社、1992年11月、p. 6-11に記載)を用いることができる。好ましくは、例えば、エステ

ル化合物(14)に対し、1.0~100.0当量の塩基あるいは酸存在下、溶媒中で攪拌する。使用する塩基としては、出発原料により異なり特に限定されるものではないが、好ましくは、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸バリウム等である。使用する酸としては、出発原料により異なり特に限定されるものではないが、好ましくは、例えば、塩酸、硫酸等の無機酸、トリフルオロ酢酸、パラトルエンスルホン酸等の有機酸または三塩化ホウ素等のルイス酸等である。使用する溶媒としては、出発原料によって異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、メタノール、エタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等である。また、酸加水分解の場合、酢酸、ギ酸等の有機酸を溶媒として用いることもできる。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは、例えば、室温~100°Cである。好ましい反応条件では、この反応は1~24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術または/および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

[0110] また、カルボン酸化合物(13)は X_1 が単結合の場合、カルボニル化合物(4) (ここでは R^4 は水素原子の意味を示す。)から[工程7-1]に従って酸化反応を行うことで調製することができる。すなわち、[工程7-1]は出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法(例えば、日本化学会編新実験化学講座(第22巻)有機合成[IV]、丸善株式会社、1992年11月、1-5頁に記載)を用いることができる。また化合物(7) (ここでは L_2 はメチルエステル基等のエステル基を示す。)から前述の[工程7-3]に従って、エステルの加水分解を行い調製することができる。

[0111] [エステル化合物(14)の調製]

エステル化合物(14)は、[工程7-2]に従い、カルボニル化合物(5a)と化合物(15)から調製することができる。すなわち、[工程7-2]のカップリング反応は、出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定はされず、当業者に公知の

手法を用いることができ、Wittig反応、Horner—Emmons反応、Peterson反応(例えば、「日本化学会編新実験化学講座(第19巻)有機合成[I]」、丸善株式会社、1992年6月、p. 57—85に記載)等が好ましい。

[0112] Wittig反応の場合、好ましくは、例えば、化合物(15)(ここでは、Zはホスホニウム塩)を、化合物(15)に対して、1.0—5.0当量の塩基存在下、化合物(15)に対して、0.5—2.0当量のカルボニル化合物(5a)と溶媒中攪拌する。本反応では、化合物(15)と塩基をまず処理し、リンイリドを形成させた後、カルボニル化合物(5a)を加える方法、あるいは、化合物(15)とカルボニル化合物(5a)の共存下、塩基を加える方法がある。本反応は、操作性・攪拌効率の観点から溶媒の存在下に行うことが好ましく、使用する溶媒としては、出発原料、使用する塩基により異なり、また反応を阻害せず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、ニトロメタン、アセトニトリル、1—メチル—2—ピロリドン、N, N—ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4—ジオキサン、1, 2—ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の無極性溶媒、エタノール、メタノール等のアルコール系溶媒、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン系溶媒もしくは水等またはこれらの混合溶媒である。使用する塩基としては、出発原料、溶媒により異なるが、好ましくは、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、ナトリウムメトキシド、カリウムターシャリブトキシド等のアルコールのアルカリ金属塩、トリエチルアミン、ピリジン、ジアザビシクロノネン等の有機塩基、ブチルリチウム、リチウムジイソブチルアミド等の有機金属、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属等が挙げられる。反応温度は、好ましくない副生成物の形成を促進することなく、反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、−78~150℃である。好ましい反応条件では、この反応は、好ましくは、例えば、1時間から24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

[0113] Horner—Emmons反応の場合、好ましくは、例えば、化合物(15)(ここにおいて

、Wは亜リン酸エステル基)を、化合物(15)に対して、1.0–5.0当量の塩基存在下、化合物(15)に対して、0.5–2.0当量のカルボニル化合物(5a)を溶媒中攪拌する。本反応では、化合物(15)と塩基をまず処理し、カルバニオンを形成させた後、カルボニル体(5a)を加える方法、あるいは、化合物(15)とカルボニル化合物(5a)の共存下、塩基を加える方法がある。本反応は、操作性・攪拌効率の観点から溶媒の存在下に行うことが好ましく、用いる溶媒としては、出発原料、使用する塩基により異なり、また反応を阻害せず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、1-メチル-2-ピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の無極性溶媒、エタノール、メタノール等のアルコール系溶媒もしくは水等またはこれらの混合溶媒である。使用する塩基としては、出発原料、溶媒により異なるが、好ましくは、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、ナトリウムメトキシド、カリウムターシャリブトキシド等のアルコールのアルカリ金属塩、トリエチルアミン、ピリジン、ジアザビスクロノネン等の有機塩基、ブチルリチウム、リチウムジイソブチルアミド等の有機金属、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属またはナトリウムアミド等のアルカリ金属アンモニア塩等である。反応温度は、好ましくない副生成物の形成を促進することなく、反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、-78~150℃である。好ましい反応条件では、この反応は、好ましくは、例えば1時間から24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

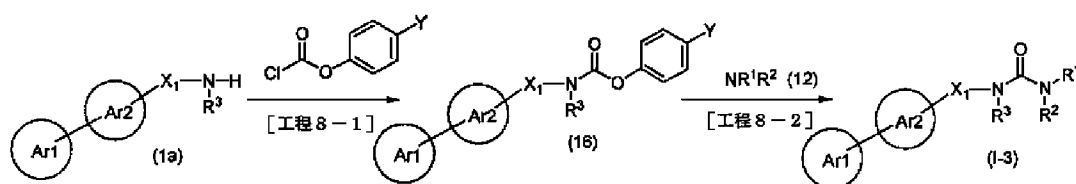
[0114] Peterson反応は、好ましくは、例えば、化合物(15) (ここでは、Wはシリル基)を、化合物(15)に対して、好ましくは、例えば1.0–5.0当量の塩基存在下、化合物(15)に対して、好ましくは、例えば0.5–2.0当量のカルボニル化合物(5a)を溶媒中攪拌する。本反応では、化合物(15)と塩基をまず処理し、カルバニオンを形成させた後、カルボニル体(5a)を加える方法、あるいは、化合物(15)とカルボニル化合物

(5a)の共存下、塩基を加える方法がある。本反応は、操作性・攪拌効率の観点から溶媒の存在下に行うことが好ましく、使用する溶媒としては、出発原料、使用する塩基により異なり、また反応を阻害せず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、1-メチル-2-ピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の無極性溶媒、エタノール、メタノール等のアルコール系溶媒もしくは水等またはこれらの混合溶媒である。使用する塩基としては、出発原料、溶媒により異なるが、好ましくは、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、ナトリウムメトキシド、カリウムターシャリブトキシド等のアルコールのアルカリ金属塩、トリエチルアミン、ピリジン、ジアザビシクロノネン等の有機塩基、ブチルリチウム、リチウムジイソブチルアミド等の有機金属、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属またはナトリウムアミド等のアルカリ金属アンモニア塩等である。反応温度は、好ましくない副生成物の形成を促進することなく、反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、 $-78\sim 150^{\circ}\text{C}$ である。好ましい反応条件では、この反応は、好ましくは、例えば1時間から24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または／および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

[0115] [一般的製造法3]

本発明に係る一般式(I)の化合物の代表的な[一般的製造法-3]について以下に説明する。

[0116] [化15]



[式中、Ar₁、Ar₂、R¹、R²およびX₁は前記と同じ意味を、R³は、前記置換基群A4か

ら選択される基を、Yは、水素原子、ニトロ基を示す]

[0117] 上記[一般的製造法3]は、アミン化合物(1a)とクロロギ酸フェニルもしくはクロロギ酸パラニトロフェニルを[工程8-1]に従いカルバメート化合物(16)へ変換後、[工程8-2]に従い、アミン化合物(12)との求核置換反応を行うことにより一般式(I-3)の化合物を製造する方法の一例である。

[0118] [一般式(I-3)の化合物の調製]

一般式(I-3)の化合物は、カルバメート化合物(16)を[工程8-2]に従い、アミン化合物(12)と反応させることにより調製することができる。すなわち、[工程8-2]は出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法を用いることができる。(例えば、Thavonekham, B. ら、Synthesis、10巻、1997年、1189-1194頁に記載、Raju, B. ら、Bioorg. Med. Chem. Lett.、8巻、3043-3048頁に記載)本反応は、好ましくは不活性溶媒中、カルバメート化合物(16)に対して、1.0~100.0当量の塩基存在下、もしくは非存在下、カルバメート化合物(16)に対して、1.0~10.0当量のアミン化合物(12)を反応させることにより行われる。使用する不活性溶媒としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好ましくは、例えば、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロインなどの炭化水素類、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどのアミド類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルなどのエーテル類;ジメチルスルホキシド、スルホランなどのスルホキシド類、アセトニトリル、イソブチロニトリルなどのニトリル類、蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルなどのエステル類、アセトン、メチルエチルケトン、4-メチル-2-ペンタノン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンなどのケトン類、ニトロエタン、ニトロベンゼンなどのニトロ化合物類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ジクロロベンゼン、クロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、又は、これらの混合溶媒であり、より好ましくは、例えばN,N

ージメチルホルムアミド、テトラヒドロフランである。使用される塩基は、好ましくは例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムなどのアルカリ金属炭酸塩類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩類、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムなどのアルカリ金属水酸化物類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム-*t*-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシド、リチウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド類、ナトリウムトリメチルシロキシド、カリウムトリメチルシロキシド、リチウムトリメチルシロキシドなどのアルカリ金属トリアルキルシロキシド類、メチルメルカプタンナトリウム、エチルメルカプタンナトリウムなどのメルカプタンアルカリ金属類、*N*-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、*N*-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(*N*, *N*-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(*t*-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、*N*, *N*-ジメチルアニリン、*N*, *N*-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)などの有機塩基類、又は、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)アミドなどの有機金属塩基類であり、より好ましくは、例えばトリエチルアミンである。反応温度は、好ましくない副生成物の形成を促進することなく、反応を完結させるに足る温度であり、出発原料、使用される不活性溶媒等により異なるが、好ましくは、例えば0°C~100°Cである。反応時間は、好ましい反応条件では、好ましくは、例えば0.5時間~24時間であり、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または/および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

[0119] [カルバメート化合物(16)の調製]

カルバメート化合物(16)の化合物は、アミン化合物(1a)を[工程8-1]に従い、クロロギ酸フェニルまたはクロロギ酸パラニトロフェニルと反応させることにより調製することができる。すなわち、[工程8-1]は出発原料によって異なるが、本反応様の条

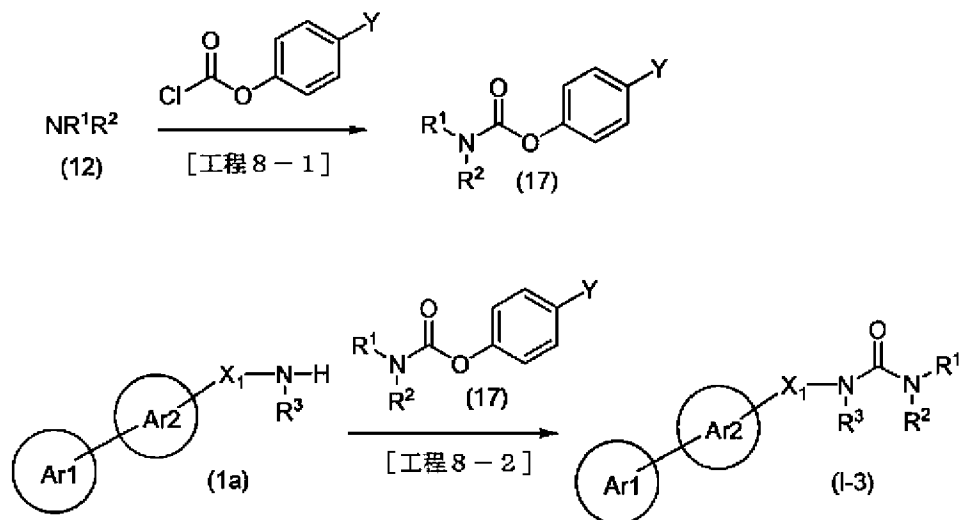
件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法を用いることができる。(例えば、Atwal, K. S. ら、J. Med. Chem.、39巻、1996年、304-313頁に記載)本反応は、好ましくは不活性溶媒中、アミン化合物(1a)に対して、好ましくは、例えば1.0~100.0当量の塩基存在下、好ましくは、例えば1.0~10.0当量のクロロギ酸フェニルまたはクロロギ酸パラニトロフェニルを反応させることにより行われる。使用する不活性溶媒としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好ましくは、例えばペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロインなどの炭化水素類、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジン、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどのアミド類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルなどのエーテル類、ジメチルスルホキシド、スルホランなどのスルホキシド類、アセトニトリル、イソブチロニトリルなどのニトリル類、蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルなどのエステル類、アセトン、メチルエチルケトン、4-メチル-2-ペンタノン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンなどのケトン類、ニトロエタン、ニトロベンゼンなどのニトロ化合物類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ジクロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、又は、これらの混合溶媒であり、より好ましくは、例えばN,N-ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフランである。使用される塩基は、好ましくは、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムなどのアルカリ金属炭酸塩類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩類、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムなどのアルカリ金属水酸化物、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム-*t*-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシド、リチウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド類、ナトリウムトリメチルシロキシド、カリウムトリメチルシロキシド、リチウムトリメチルシロキシドなどのアルカリ金属トリアルキルシロキシド類、メチルメルカプタンナトリウム、エチルメル

カプタンナトリウムなどのメルカプタンアルカリ金属類、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類、又は、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)アミドなどの有機金属塩基類であり、より好ましくは、例えばトリエチルアミンなどである。反応温度は、好ましくない副生成物の形成を促進することなく、反応を完結させるに足る温度であり、出発原料、使用される不活性溶媒等により異なるが、好ましくは、例えば-20℃~100℃である。反応時間は、好ましい反応条件では、例えば0.5時間~24時間であり、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または/および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

[0120] [一般的製造法4]

本発明に係る一般式(I)の化合物の代表的な[一般的製造法-4]について以下に説明する。

[0121] [化16]



[式中、 Ar_1 、 Ar_2 、 R^1 、 R^2 および X_1 は前記と同じ意味を、 R^3 は、前記置換基群A4から選択される基の意味を、Yは、水素原子、ニトロ基の意味を示す。]

[0122] 上記[一般的製造法4]は、アミン化合物(12)とクロロギ酸フェニルもしくはクロロギ酸パラニトロフェニルを前述の[工程8-1]に従いカルバメート化合物(17)へ変換後、前述の[工程8-2]に従い、アミン化合物(12)との求核置換反応を行うことにより一般式(I-3)の化合物を製造する方法の一例である。

[0123] [化合物(I-3)の調製]

化合物(I-3)はアミン化合物(1a)とカルバメート化合物(17)から前述の[工程8-2]に従い、当業者に公知の手法で調製することができる。

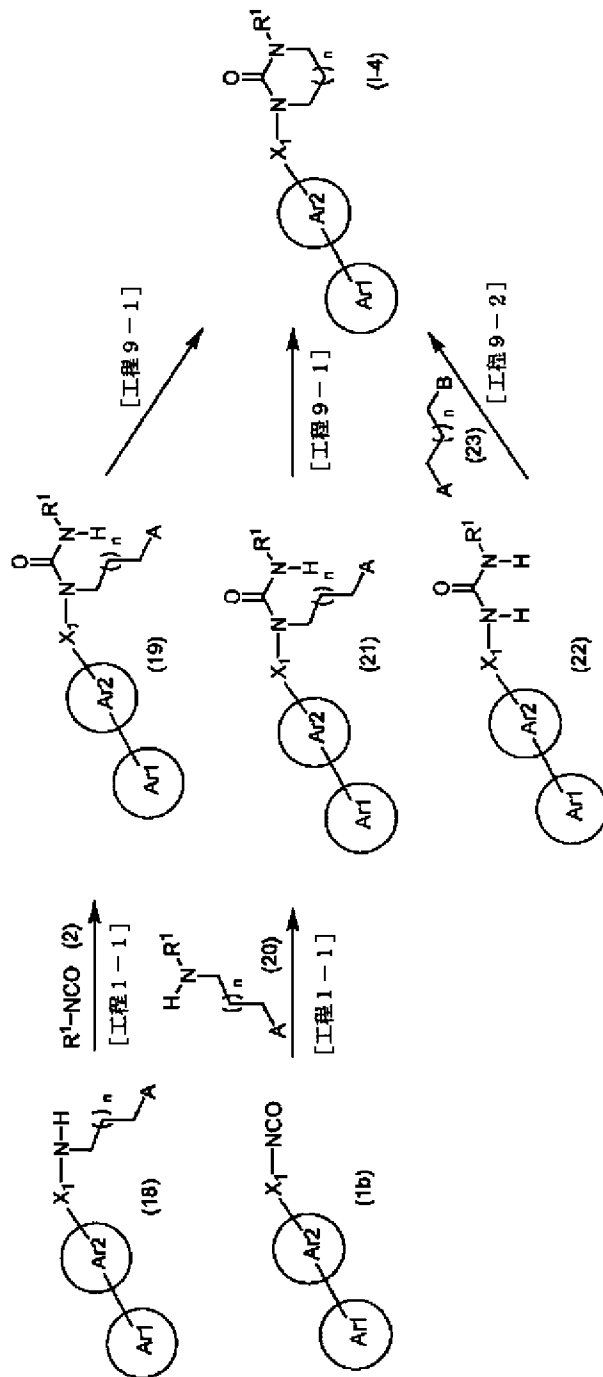
[0124] [カルバメート化合物(17)の調製]

カルバメート化合物(17)はアミン化合物(12)から前述の[工程8-1]に従い、当業者に公知の手法で調製することができる。

[0125] [一般的製造法5]

本発明に係る一般式(I)の化合物の代表的な[一般的製造法-5]について以下に説明する。

[0126] [化17]



[式中、Ar₁、Ar₂、R¹およびX₁は、前記と同じ意味を、AおよびBは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、メタンスルホン酸エステル基、パラトルエンスルホン酸エステル基、トリフルオロメタンスルホン酸エステル基等のスルホン酸エステル基を、nは0-3の整数の意味を示す。]

[0127] 上記[一般的製造法5]は、アミン化合物(18)とイソシアナート化合物(2)を、または

イソシアナート化合物(1b)とアミン化合物(20)をそれぞれ前述の[工程1-1]に従い、ウレア化合物(19)または(21)へ変換後、[工程9-1]に従い分子内環化反応により、またウレア化合物(22)と化合物(23)を[工程9-2]に従い反応させることにより一般式(I-4)の化合物を製造する方法の一例である。

[0128] [一般式(I-4)の化合物の調製]

一般式(I-4)の化合物は、ウレア化合物(19)または(21)を[工程9-1]に従い、分子内環化反応を行うことにより調製することができる。すなわち、[工程9-1]は出発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法(Santilli, A. , J. Org. Chem. , 31巻、1966年、4268頁に記載)を用いることができる。好ましくは、例えば、ウレア化合物(19)または(21)に対して、1.0~10.0当量の塩基存在下、溶媒中で攪拌する方法が挙げられる。本反応で使用される塩基としては、出発原料により異なり特に限定されるものではないが、好ましくは、例えば、水素化ナトリウム、水素化リチウム等の水素化アルカリ金属、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等のアルカリ金属塩、ナトリウムメキシド、ターシャリブチルカリウム等の金属アルコキシド等である。本反応で使用する溶媒としては、出発原料により異なり特に限定されるものではないが、反応を阻害せず出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等の極性溶媒、トルエン、ベンゼン等の非極性溶媒またはそれらの混合物である。反応温度は、好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、0℃から200℃である。好ましい反応条件では、この反応は、好ましくは、例えば、1時間から24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または/および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

[0129] または、一般式(I-4)の化合物は、ウレア化合物(22)を[工程9-2]に従い、化合物(23)と反応させることにより調製することができる。すなわち、[工程9-2]は出

発原料によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定されず、多くの文献に記載されている公知の手法(Santilli, A. , J. Org. Chem. , 31巻、1966年、4268頁に記載)を用いることができる。好ましくは、例えば、ウレア化合物(22)に対して、1.0~10.0当量の塩基存在下、1.0~10.0当量の化合物(23)を溶媒中で攪拌する方法が挙げられる。本反応で使用される塩基としては、出発原料により異なり特に限定されるものではないが、好ましくは、例えば、水素化ナトリウム、水素化リチウム等の水素化アルカリ金属、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等のアルカリ金属塩、ナトリウムメキシド、ターシャリブチルカリウム等の金属アルコキシド等である。本反応で使用する溶媒としては、出発原料により異なり特に限定されるものではないが、反応を阻害せず出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好ましくは、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンまたはジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等の極性溶媒、トルエン、ベンゼン等の非極性溶媒またはそれらの混合物である。反応温度は、好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは、例えば、0℃から200℃である。好ましい反応条件では、この反応は、好ましくは、例えば、1時間から24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術、抽出操作または/および結晶化等当業者に公知の技術で除くことができる。

[0130] [アミン化合物(18)の調整]

アミン化合物(18)は前述の[工程2-1]に従い化合物(3)から、当業者に公知の手法で調製することができる。

[0131] [アミン化合物(20)の調整]

[0132] アミン化合物(20)は市販されているか、前述の[工程2-1]と同様の方法で対応する出発原料から当業者に公知の手法で調製することができる。

発明の効果

[0133] 本発明者らは、本発明の一般式(I)の化合物の有用性を示すために、以下の試験を行った。

[0134] 試験例1 [ラット胎仔脳由来神経細胞培養におけるA β ペプチド定量](1) ラット初代神経細胞培養

胎生18日齢のWistar系ラット(Charles River Japan, Yokohama, Japan)より大脳皮質を単離し培養に供した。具体的には、エーテル麻酔下、妊娠ラットより無菌的に胎仔を摘出した。胎仔より脳を摘出し、氷冷L-15 medium(Invitrogen Corp. Cat #11415-064, Carlsbad, CA USAあるいはSIGMA L1518等)に浸した。その摘出脳から、実体顕微鏡下で大脳皮質を採取した。採取した大脳皮質断片を、0.25%trypsin(Invitrogen Corp. Cat #15050-065, Carlsbad, CA USA)および0.01% DNase(Sigma D5025, St. Louis, MO, USA)を含有した酵素溶液中、37℃下30分間の酵素処理することにより、細胞を分散させた。この際、酵素反応は非働化済みウマ血清を加えることで停止させた。この酵素処理溶液を1500rpmにて5分間遠心分離し、上清を除いた。得られた細胞塊に培地を5~10ml加えた。培地にはNeurobasal medium(Invitrogen Corp. Cat #21103-049, Carlsbad, CA USA)に、2% B27 supplement(Invitrogen Corp. Cat #17504-044, Carlsbad, CA USA)と25 μ M 2-mercapto ethanol(2-ME、WAKO Cat #139-06861, Osaka, Japan)と0.5mM L-glutamine(Invitrogen Corp. Cat #25030-081, Carlsbad, CA USA)およびAntibiotics-Antimycotics(Invitrogen Corp. Cat #15240-062, Carlsbad, CA USA)を添加したもの(Neurobasal/B27/2-ME)を用いた。但し、アッセイの際は、2-MEのみを添加しない培地(Neurobasal/B27)を用いた。培地が加えられた細胞塊を、緩やかなピペッティング操作により細胞を再分散させた。この細胞分散液を、40 μ mナイロンメッシュ(セルストレーナー、Cat #.35-2340、Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA)でろ過し、細胞塊を除くことにより、神経細胞懸濁液を得た。この神経細胞懸濁液を培地にて希釈し、予めpoly-LあるいはD-lysineにてコーティングされた96well ポリスチレン製培養器(Falcon Cat #.35-3075, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USAを以下の方法でpoly-L-lysineコートをしたもの、あるいはBIOCOATTM cell environments Poly-D-lysine cell ware 96-w

ell plate, Cat #. 35-6461, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA)に初期細胞密度が 5×10^5 cells/cm²になるように100 μ l/wellにて播種した。Poly-L-lysineコーティングは以下のように行った。0.15M Borate buffer (pH8.5)を用いて100 μ g/mlのpoly-L-lysine (SIGMA P2636, St. Louis, MO, USA)溶液を無菌的に調製した。その溶液を100 μ g/wellにて96wellポリスチレン製培養器に添加し、室温1時間以上、あるいは4°C一晩以上、インキュベートした。その後、コーティングした96wellポリスチレン製培養器は、滅菌水を用いて4回以上洗浄した後、乾燥させるか、あるいは無菌PBSあるいは培地等を用いてすすいだ後に、細胞播種に用いた。播種した細胞は、5%CO₂-95%air下、37°Cインキュベーター中にて一日培養した後、培地全量を新鮮なNeurobasal/B27/2-ME培地と交換し、引き続き3日間培養した。

[0135] 化合物添加

培養4日目に薬物添加を以下の通りに行った。培地全量を抜き取り、2-MEを含まない、2% B-27を含有するNeurobasal medium (Neurobasal/B27)を180 μ l/well加えた。試験化合物のジメチルスルホキシド(以下DMSOと略す)溶液をNeurobasal/B27にて最終濃度の10倍になるように希釈した。この希釈液を20 μ l/well添加し、よく混和した。最終DMSO濃度は1%以下とした。また対照群にはDMSOのみを添加した。

[0136] サンプリング

化合物添加後3日間培養し、培地全量を回収した。得られた培地は、ELISAサンプルとした。A β x-42測定には希釈せずに、A β x-40測定にはELISAキット付属の希釈液にて5倍希釈して各ELISAに供した。

[0137] 細胞生存の評価

細胞生存は以下の方法でMTTアッセイにより評価した。培地回収後のwellに温めた培地を100 μ l/well加え、さらにD-PBS(-) (DULBECCO'S PHOSPHATE BUFFERED SALINE, SIGMA D8537, St. Louis, MO, USA)に溶解した8mg/mlのMTT (SIGMA M2128, St. Louis, MO, USA)溶液を8 μ l/wellにて添加した。この96wellポリスチレン製培養器を、5%CO₂-95%air下、3

7°Cインキュベーター中にて20分間インキュベートした。そこへMTT溶解バッファーを100 μ l/well加え、5%CO₂-95%air下、37°Cインキュベーター中にてMTTフォルマザン結晶をよく溶解させた後、各Wellの550nmの吸光度を測定した。MTT溶解バッファーは以下の通りに調製した。N, N'-ジメチルホルムアミド(WAKO 045-02916, Osaka, Japan)と蒸留水を250mLずつ混合した溶液に、100gSDS(ドデシル硫酸ナトリウム(ラウリル硫酸ナトリウム)、WAKO 191-07145, Osaka, Japan)を溶解した。さらに、この溶液に濃塩酸および酢酸を各350 μ l添加することにより、溶液の最終pHを4.7程度にした。

測定の際、細胞を播種しないwellに培地とMTT溶液のみを加えたものをバックグラウンド(bkg)として設定した。各測定値は、以下の数式に従い、bkgを差し引き、対照群(薬物処理しなかった群、CTRL)に対する比率(% of CTRL)を算出し、細胞生存活性を比較・評価した。

$$\% \text{ of CTRL} = (A550_sample - A550_bkg) / (A550_CTRL - bkg) \times 100$$

(A550_sample: サンプルwellの550nm吸光度、A550_bkg: バックグラウンドwellの550nm吸光度、A550_CTRL: 対照群wellの550nm吸光度)

[0138] A β ELISA

A β ELISAは、和光純薬工業株式会社(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)のヒト/ラット β アミロイド(42)ELISAキットワコー(#290-62601)、およびヒト/ラット β アミロイド(40)ELISAキットワコー(#294-62501)、または免疫生物研究所(IBM Co., Ltd.)のHuman Amyloid beta(1-42) Assay Kit(#27711)、およびHuman Amyloid beta(1-40) Assay Kit(#27713)を用いた。方法はメーカー推奨のプロトコール(添付文書に記載の方法)にて行った。但しA β 検量線は、beta-amyloid peptide 1-42, ratおよびbeta-amyloid peptide 1-40, rat(Calbiochem. #171596[A β_{42}], 171593[A β_{40}])を用いて作製した。結果は、対照群の培地中A β 濃度に対する百分率(% of CTRL)にて表1に示した。

(2)その結果、本発明化合物は、A β 42産生低下作用が確認された。

[0139] したがって、一般式(I)の化合物またはその薬理的に許容される塩は、A β 42産生低下作用を有するので、本発明によれば、特にアルツハイマー病、ダウン症等のA β が原因となる神経変性疾患の治療剤または予防剤を提供することができる。

[0140] [表1]

試験化合物	A β 42産生低下作用 IC50 (μ M)
実施例6	5.2
実施例8	1.71
実施例10	1.22
実施例11	0.97
実施例14	0.86
実施例15	0.16
実施例16	1.42
実施例17	0.56
実施例18	0.86
実施例19	2.07
実施例20	1.61
実施例21	1.66
実施例23	1.05
実施例24	0.22
実施例25	0.19
実施例26	0.23
実施例27	0.54
実施例29	3.84

[0141] なお、「塩」とは、薬理的に許容される塩を示し、A β に起因する疾患の予防剤または治療剤となる一般式(I)の化合物と薬理的に許容される塩を形成するものであれば特に限定されない。具体的には、例えば好ましくはハロゲン化水素酸塩(例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等)、無機酸塩(例えば硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩等)、有機カルボン酸塩(例えば酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等)、有機スルホン酸塩(例えばメタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン

酸塩等)、アミノ酸塩(例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等)、四級アミン塩、アルカリ金属塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩(例えばマグネシウム塩、カルシウム塩等)等が挙げられる。

[0142] 本発明にかかる $A\beta$ に起因する疾患の予防剤は、慣用される方法により製剤化することが可能で、好ましい剤形としては、例えば錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、点眼剤、眼軟膏剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等が挙げられる。製剤化には、通常用いられる例えば賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調製剤、防腐剤、抗酸化剤等を使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化可能である。これらの成分としては例えば大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油;例えば流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素;例えばミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油;例えばセトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール;シリコン樹脂;例えばシリコン油;ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤;例えばヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース等の水溶性高分子;例えばエタノール、イソプロパノール等の低級アルコール;例えばグリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトール等の多価アルコール;グルコース、ショ糖等の糖;例えば無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウム等の無機粉体、精製水等が挙げられる。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等が、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン

等が、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。

[0143] 例えば経口製剤は、有効成分である化合物もしくはその塩またはこれらの水和物と賦形剤、さらに必要に応じて例えば結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等を加えた後、常法により例えば散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。錠剤・顆粒剤の場合には、例えば糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。シロップ剤や注射用製剤等の場合は、例えばpH調製剤、溶解剤、等張化剤等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤等を加えて、常法により製剤化する。また、外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水等の原料が挙げられ、必要に応じ、pH調製剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料等を添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、例えば血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。本発明にかかる治療剤・予防剤の投与量は、例えば症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて異なるが、通常、成人の場合は1日あたり経口投与で約30 μ gないし10g、好ましくは100 μ gないし5g、さらに好ましくは100 μ gないし100mgを、注射投与で約30 μ gないし1g、好ましくは100 μ gないし500mg、さらに好ましくは100 μ gないし30mgをそれぞれ1回または数回に分けて投与する。

発明を実施するための最良の形態

[0144] 以下に、実施例をあげて、本発明をより詳細に説明するが、これらは例示的なもの

であって、本発明にかかるAβに起因する疾患の予防剤または治療剤は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。当業者は、以下の参考例および実施例のみならず本願明細書にかかる特許請求の範囲に様々な変更を加えて本発明を最大限に実施することができ、かかる変更は本願明細書にかかる特許請求の範囲に含まれるものである。

[0145] 以下の実施例においては下記の略号を使用する。

DMF:ジメチルホルムアミド

THF:テトラヒドロフラン

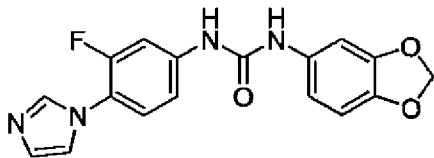
IPEA:ジイソプロピルエチルアミン

DPPA:ジフェニルリン酸アジド

[0146] 実施例 1

1-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-3-[3-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]ウレアの合成

[0147] [化18]



1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾールの合成

3, 4-ジフルオロニトロベンゼン(1.00mL)のDMF(15mL)溶液にイミダゾール(613mg)および炭酸カリウム(1.90g)を加え反応液を80°Cで5時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、粗イミダゾール体を1.80g得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.29(s, 1H), 7.36-7.38(m, 1H), 7.61-7.66(m, 1H), 8.01(d, $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 8.21-8.24(m, 1H).

[0148] 3-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニルアミンの合成

1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール(698mg)と塩化ニッ

ケル六水和物(40.0mg)のジクロロメタン-メタノール(1:1, 10mL)溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(255mg)をゆっくりと加え反応液を2時間半攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(担体:クロマトレックスNH; 溶出溶媒:ヘプタン-酢酸エチル系→酢酸エチル)で精製することにより表題化合物を377mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.95 (brs, 2H), 6.48–6.54 (m, 2H), 7.10–7.17 (m, 3H), 7.68 (s, 1H).

[0149] 1-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-3-[3-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]ウレアの合成

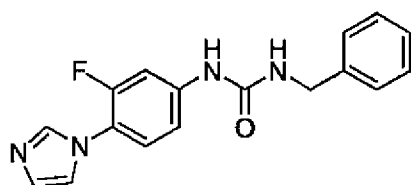
3-フルオロ-4-(1H-4-イミダゾール-1-イル)フェニルアミン(62.0mg)のトルエン(7.0mL)溶液に3,4-メチレンジオキシフェニル イソシアナート(57.0mg)を加え反応液を4時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷した後、析出した固体を濾取し表題化合物を107mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 5.98 (s, 2H), 6.79 (dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.10–7.11 (m, 1H), 7.19–7.20 (m, 1H), 7.25 (dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.49 (t, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.70 (dd, $J=2.0, 14\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.05 (s, 1H).

[0150] 実施例 2

1-ベンジル-3-[3-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]ウレアの合成

[0151] [化19]



実施例1と同様の方法で3-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニルアミン(62.0mg)とベンジル イソシアナート(48.0 μL)から表題化合物を93.0m

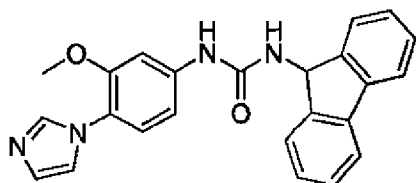
g得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 4.40 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 6.08 (brs, 1H), 7.09–7.10 (m, 1H), 7.17–7.18 (m, 1H), 7.20–7.31 (m, 7H), 7.53 (dd, $J=2.0, 14\text{Hz}$, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.30 (brs, 1H).

[0152] 実施例 3

1-(9H-フルオレン-9-イル)-3-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メトキシフェニル]ウレアの合成

[0153] [化20]



4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メトキシベンズアルデヒドの合成

4-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒド(100mg)のDMF(2.0mL)溶液に、1H-イミダゾール(42.0mg)、炭酸カリウム(180mg)を加え、80°Cで一晩攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘプタン:酢酸エチル系→酢酸エチル-メタノール系)で精製し、表題化合物を36.2mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.98 (s, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.48 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.56–7.60 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 10.0 (s, 1H).

[0154] 4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メトキシ安息香酸の合成

4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メトキシベンズアルデヒド(2g)を含む、水(10mL)、ターシャリーブタノール(30mL)溶液に2-メチル-2-ブテン(5.0mL)、リン酸二水素ナトリウム・2水和物(1.55g)、亜塩素酸ナトリウム(3.14g)を加え、2時間攪拌した。生じた固体を濾取し、表題化合物(745mg)を得た。このものの物性

値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3. 89 (s, 3H), 7. 09 (s, 1H), 7. 54 (m, 2 H), 7. 63 (dd, $J=8. 0, 1. 6\text{Hz}$, 1H), 7. 69 (d, $J=1. 6\text{Hz}$, 1H), 8. 05 (s, 1 H).

[0155] 1-(9H-フルオレン-9-イル)-3-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-
-メキシフェニル]ウレアの合成

4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メキシ安息香酸(51mg)を含むTHF(2 mL)懸濁液にトリエチルアミン(34 μL)ジフェニルホスホリルアジド(50 μL)を加え、その反応液を溶液になるまで加熱還流した。更に反応液を30分加熱還流し、加熱還流下、反応液に9-アミノフルオレン塩酸塩(51mg)を加え、更に反応液を20時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、水と酢酸エチルを加え、有機層を分配した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。残渣をLC-MSで精製後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、表題化合物(30mg)を得た。このものの物性値は以下の通りである。

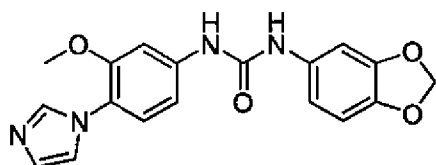
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 3. 88 (s, 3H), 6. 00 (s, 1H), 6. 99 (dd, $J=8. 4, 2. 0\text{Hz}$, 1H), 7. 07 (s, 1H), 7. 43-7. 25 (m, 6H), 7. 64-7. 62 (m, 3 H), 7. 77 (m, 2H), 7. 82 (s, 1H).

ESI-MS; m/z 397 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

[0156] 実施例 4

1-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル-3-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)-
-3-メキシフェニル]ウレアの合成

[0157] [化21]



実施例3と同様にして、4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メキシ安息香酸(51. mg)と3, 4-メチレンジオキシアニリン(28. 0mg)から、表題化合物(20. 0mg

)を得た。このものの物性値は以下の通りである。

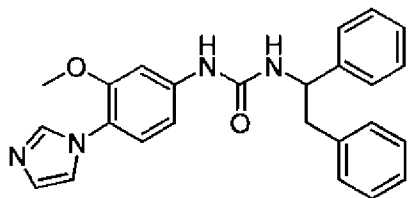
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 3. 86(s, 3H), 5. 92(s, 2H), 6. 75(m, 2H), 6. 99–6. 95(m, 1H), 7. 06(dd, $J=1. 2, 1. 2\text{Hz}$, 1H), 7. 12(dd, $J=1. 6, 1. 2\text{Hz}$, 1H), 7. 28–7. 25(m, 2H), 7. 55(d, $J=2. 4\text{Hz}$, 1H), 7. 81(dd, $J=0. 8, 0. 8\text{Hz}$, 1H).

ESI-MS; m/z 353 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

[0158] 実施例 5

1-(1, 2-ジフェニルエチル)-3-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メトキシフェニル]ウレアの合成

[0159] [化22]



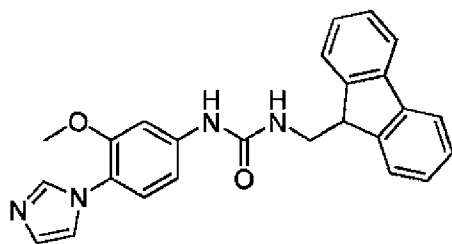
実施例3と同様にして、4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メトキシ安息香酸(38. 0mg)と1, 2-ジフェニルエチルアミン(40. 0 μL)から、表題化合物(13. 0mg)を得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 3. 08(m, 2H), 3. 78(s, 3H), 5. 08(m, 1H), 6. 80(m, 1H), 7. 03(dd, $J=1. 2, 1. 2\text{Hz}$, 1H), 7. 25–7. 13(m, 8H), 7. 31–7. 28(m, 4H), 7. 42(d, $J=2. 0\text{Hz}$, 1H), 7. 77(dd, $J=0. 8, 0. 8\text{Hz}$, 1H).

[0160] 実施例 6

1-(9H-フルオレン-9-イルメチル)-3-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メトキシフェニル]ウレアの合成

[0161] [化23]



[4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メトキシフェニル]カルバミン酸ターシャリーブチルエステルの合成

4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メトキシ安息香酸(633mg)を含むトルエン(15mL)、ターシャリーブチルアルコール(15mL)溶液にトリエチルアミン(0.31mL)、ジフェニルホスホリルアジド(0.66mL)を加え、20時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、有機層を分配した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘプタン-酢酸エチル系)にて精製し、表題化合物(136mg)を得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.54(s, 9H), 3.85(s, 3H), 6.60(s, 1H), 6.77(m, 1H), 7.17-7.14(m, 3H), 7.44(s, 1H), 7.74(s, 1H).

[0162] 4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メトキシフェニルアミンの合成

[4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メトキシフェニル]カルバミン酸ターシャリーブチルエステル(135mg)をジクロロメタン(5.0mL)に溶解させ、反応液にトリフルオロ酢酸(5.0mL)を加え4時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に1規定水酸化ナトリウム水溶液とジクロロメタンを加え、有機層を分配した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(担体:クロマトレックスNH、溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル系)にて精製し、表題化合物(82.0mg)を得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 3.76(s, 3H), 6.32(dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.49(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.02-7.00(m, 2H), 7.16(dd, $J=1.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.68(dd, $J=1.2, 1.2\text{Hz}$, 1H).

[0163] 1-(9H-フルオレン-9-イルメチル)-3-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)]

3-メトキシフェニル]ウレアの合成

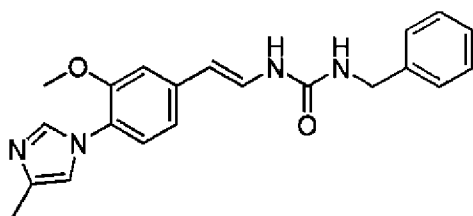
実施例3と同様にして、9-フルオレン酢酸(40.0mg)と4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メトキシフェニルアミン(30.0mg)から、表題化合物(10.0mg)を得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 3.77 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.17 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.08 (m, 1H), 7.04 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 5H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.81-7.76 (m, 3H).

[0164] 実施例 7

1-ベンジル-3-[(E)-2-[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]ビニル]ウレアの合成

[0165] [化24]

3-メトキシ-4-ニトロ安息香酸 メチルエステルの合成

3-ヒドロキシ-4-ニトロ安息香酸(199g)と炭酸カリウム(450g)のDMF(1L)混合物に、ヨウ化メチル(463g)を室温で滴下した。その反応液を室温で終夜攪拌した後、反応液にヨウ化メチル(230g)を追加し、さらに、反応液を6時間室温で攪拌した。反応液を氷水に加え、析出した固体を濾取した。得られた固体を50°Cで終夜乾燥することにより、表題化合物を178g得た。物性値は報告値(CAS # 5081-37-8)と一致した。

[0166] 4-アミノ-3-メトキシ安息香酸 メチルエステルの合成

3-メトキシ-4-ニトロ安息香酸 メチルエステル(150g)のメタノール(600mL)とTHF(300mL)の溶液に、10%パラジウム-炭素(50%含水品15g)を加え、その反応液を0.9MPaの水素圧力下50°C~64°Cで6.5時間攪拌した。反応液を室温

まで放冷した後、反応液をセライト上で濾過し、得られた濾液を減圧下濃縮することにより、表題化合物を134g得た。物性値は報告値(CAS # 41608-64-4)と一致した。

[0167] 4-ホルミルアミノ-3-メトキシ安息香酸 メチルエステルの合成

ギ酸(401mL)に無水酢酸(268mL)を室温で滴下し、その反応液を室温で40分間攪拌した。この反応液に、4-アミノ-3-メトキシ安息香酸 メチルエステル(134g)のTHF(600mL)溶液を室温で滴下し、反応液を1時間攪拌した。反応液に氷水3.8Lを加え、析出した固体を濾取し、さらに水(2L)で洗浄した。得られた固体を50℃で終夜乾燥することにより、表題化合物を111g得た。物性値は報告値(CAS # 700834-18-0)と一致した。

[0168] 4-[ホルミル-(2-オキソプロピル)アミノ]-3-メトキシ安息香酸 メチルエステルの合成

4-ホルミルアミノ-3-メトキシ安息香酸 メチルエステル(111g)と炭酸セシウム(346g)およびヨウ化カリウム(8.78g)のDMF(497mL)混合物に、クロロアセトン(84.5mL)を室温で滴下し、その反応液を3時間攪拌した。反応液に炭酸セシウム(173g)およびクロロアセトン(42mL)を追加し、その反応液を室温で2時間攪拌した。反応液に氷水及び酢酸エチルを加え、有機層を分配した。水層に酢酸エチルを加え、有機層を分配した。有機層を合わせて、水および飽和食塩水の順で洗浄し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をトルエンで希釈し、その溶液を減圧下濃縮した。得られた残渣にターシャリーブチルメチルエーテルとヘプタンを加え、析出した固体を濾取し、50%ターシャリーブチルメチルエーテルのヘプタン溶液で洗浄した。得られた固体を終夜風乾することにより、表題化合物を118g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.19(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.94(s, 3H), 4.49(s, 2H), 7.31(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.63(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.69(dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.33(s, 1H).

[0169] 3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イダゾール-1-イル)安息香酸 メチルエステルの合成

4-[ホルミル-(2-オキソプロピル)アミノ]-3-メキシ安息香酸メチルエステル(118g)と酢酸アンモニウム(172g)の酢酸(255mL)溶液を140°Cで1時間加熱攪拌した。反応完結後、反応液を氷冷下アンモニア水で中和した。その反応液に酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルパッド上で濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣にターシャリーブチルメチルエーテルとヘプタンを加え、析出した固体を濾取し、50%ターシャリーブチルメチルエーテルのヘプタン溶液で洗浄した。得られた固体を終夜風乾することにより、表題化合物を68.4g得た。更に、結晶化母液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘプタン-酢酸エチル系)で精製し、表題化合物22.3gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.98 (brs, 1H), 7.32 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.73 (m, 2H), 7.79 (brs, 1H).

[0170] 3-メキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンズアルデヒドの合成

ナトリウム水素化ビス(2-メキシエトキシ)アルミニウム(65% トルエン溶液、56mL)のTHF(60mL)溶液に、-5°C以下でピロリジン(18mL)のTHF(45mL)溶液を15分間で滴下した。反応液を室温で1時間攪拌後、反応液にカリウムターシャリーブトキシド(2.10g)のTHF(15mL)懸濁液を室温で滴下し、その反応液を15分間攪拌した。3-メキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)安息香酸メチルエステル(20.0g)のTHF(50mL)溶液に、前述の反応液を氷冷下で30分間かけて滴下した。その反応液を室温で2時間攪拌した後、反応液に5N水酸化ナトリウム水溶液(150mL)を滴下した。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルパッド上で濾過後、濾液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、析出した固体を濾取した。得られた個体を終夜風乾することにより、表題化合物7.10gを得た。更に、結晶化母液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘプタン-酢酸エチル-2-プロ

パノール系)で精製し、表題化合物2.65gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.31 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.02 (brs, 1H), 7.44 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.55 (dd, $J=1.6\text{Hz}$, 8.0Hz, 1H), 7.58 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.84 (brs, 1H), 10.00 (s, 1H).

[0171] (E)-3-[3-メキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]アクリル酸の合成

3-メキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンズアルデヒド(5.00g)のTHF(20mL)とエタノール(5.0mL)混合溶液に、ジエチルホスホ酢酸エチルエステル(5.70g)および水酸化リチウム水和物(1.30g)を順次加え、反応液を室温で9時間攪拌した。その反応液に2規定水酸化ナトリウム水溶液(20mL)を加え、その反応液を室温で12時間攪拌した。反応液を 0°C に冷却し、反応液に2規定塩酸を(20mL)を加え、その結果析出した沈殿物を濾取した。得られた沈殿物を水および酢酸エチルで洗浄し、表題化合物を5.10g得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.81 (s, 1H), 7.60 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.66 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

[0172] 1-ベンジル-3-{(E)-2-[3-メキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]ビニル}ウレアの合成

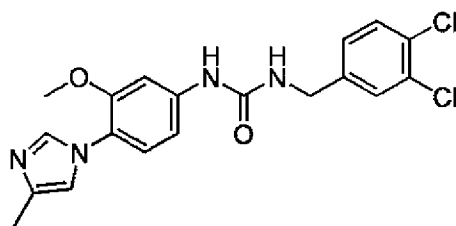
(E)-3-[3-メキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]アクリル酸(450mg)とIPEA(0.61mL)のTHF(5.0mL)溶液に、DPPA(0.57mL)を加え、その反応液を室温で3時間攪拌し、さらに4時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷した後、減圧下濃縮した。残渣のTHF(2.0mL)溶液に、ベンジルアミン(0.13mL)を加え、その反応液を室温で17時間攪拌した。反応液に、酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(担体:クロマトレックスNH;溶出溶媒:酢酸エチル \rightarrow 酢酸エチル:メタノール10:1)で精製することにより、標題化合物を14.0mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

ESI-MS; m/z 363 [$M^+ + H$]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.27 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.46 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 5.21 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 5.83 (d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 6.85 (dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.92 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.28–7.38 (m, 6H), 7.51 (dd, $J=14.4, 10.8\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H).

[0173] 実施例 8

1-(3,4-ジクロロベンジル)-3-[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]ウレアの合成

[0174] [化25]



1-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-メチル-1H-イミダゾールの合成

2-ブロモ-5-ニトロアニソール(3.00g)および4-メチル-1H-イミダゾール(1.27g)のDMF(20mL)溶液に氷冷下、水素化ナトリウム(743mg)を加え反応液を70°Cで3時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘプタン:酢酸エチル系→酢酸エチル-メタノール系)で精製し、表題化合物を477.0mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.31 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.99–7.00 (m, 1H), 7.42 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.93–7.98 (m, 2H).

[0175] 3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニルアミンの合成

1-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-メチル-1H-イミダゾール(477mg)、鉄(458mg)、塩化アンモニウム(877mg)のエタノール-水(2:1, 30mL)溶液を

1時間半加熱還流した。反応液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(担体:クロマトレックスNH; 溶出溶媒:ヘプタン-酢酸エチル系→酢酸エチル:メタノール系)で精製することにより表題化合物を397mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.28 (dd, $J=2.4, 8.4$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.00 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H).

[0176] 1-(3,4-ジクロロベンジル)-3-[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]ウレアの合成

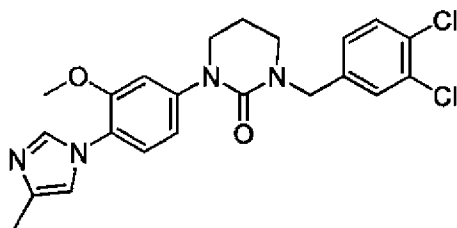
実施例1と同様の方法で3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニルアミン(39.0mg)と3,4-ジクロロベンジル イソシアナート(33.8 μL)から表題化合物を46.1mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.27 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.41 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.02 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.94 (brs, 1H).

[0177] 実施例 9

1-(3,4-ジクロロベンジル)-3-[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]テトラヒドロピリミジン-2-オンの合成

[0178] [化26]



実施例8記載の1-(3,4-ジクロロベンジル)-3-[3-メトキシ-4-(4-メチル

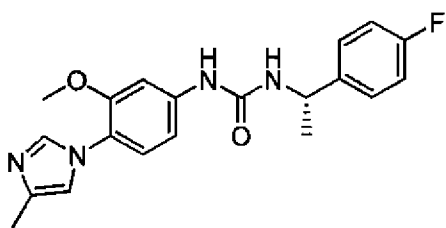
−1H−イミダゾール−1−イル)フェニル]ウレア(37.0mg)のTHF(3.0mL)溶液に氷冷下、1,3−ジブロモプロパン(11.2 μ L)を加え、1時間半加熱還流した。原料を消失させるため、さらに1,3−ジブロモプロパン(0.5mL)を加え、1時間加熱還流した。反応液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(担体:クロマトレックスNH;溶出溶媒:ヘプタン−酢酸エチル系→酢酸エチル)で精製することにより表題化合物を5.6mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.12−2.18(m, 2H), 2.30(s, 3H), 3.35−3.38(m, 2H), 3.74−3.78(m, 2H), 3.85(s, 3H), 4.57(s, 2H), 6.86−6.92(m, 2H), 7.09(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.18−7.24(m, 2H), 7.39−7.43(m, 2H), 7.67(s, 1H).

[0179] 実施例 10

1−[(S)−1−(4−フルオロフェニル)エチル]−3−[3−メキシ−4−(4−メチル−1H−イミダゾール−1−イル)フェニル]ウレアの合成

[0180] [化27]



N−[3−メキシ−4−(4−メチル−1H−イミダゾール−1−イル)フェニル]−N−(フェノキシカルボニル)カルバミン酸 フェニルエステルの合成

実施例8記載の3−メキシ−4−(4−メチル−1H−イミダゾール−1−イル)フェニルアミン(220mg)のTHF−DMF(100:1, 20.1mL)溶液に氷冷下、トリエチルアミン(602 μ L)、クロロギ酸フェニル(406 μ L)を加えた。反応液を室温で一晩攪拌した後、反応液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得ら

れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘプタン:酢酸エチル系→酢酸エチル-メタノール系)で精製し、表題化合物を86.0mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.94 (s, 1H), 7.12–7.18 (m, 6H), 7.23–7.28 (m, 2H), 7.34–7.41 (m, 5H), 7.73 (s, 1H).

[0181] 1-[(S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]ウレアの合成

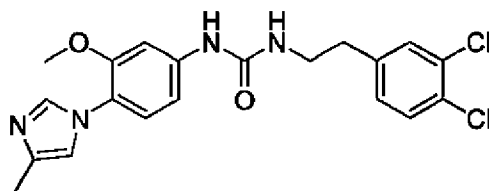
(S)-1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン(31.5mg)およびN-[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミン酸 フェニルエステル(43.0mg)のDMF(1.0mL)溶液にトリエチルアミン(0.3mL)加え、室温で5時間半攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘプタン:酢酸エチル系→酢酸エチル-メタノール系)で精製し、表題化合物を24.9mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.44–1.45 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.95–5.02 (m, 1H), 6.07 (brs, 1H), 6.57–6.60 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.87–7.04 (m, 3H), 7.26–7.29 (m, 2H), 7.52–7.58 (m, 2H), 8.11 (brs, 1H).

[0182] 実施例 11

1-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-3-[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]ウレアの合成

[0183] [化28]



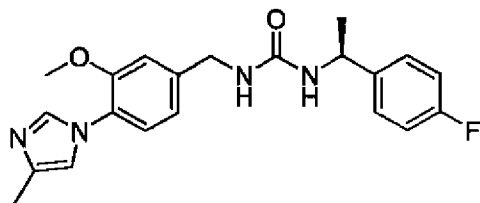
実施例10と同様の方法で、3, 4-ジクロロフェネチルアミン(36.9mg)およびN-[3-メキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-N-(フェノキシカルボニル)カルバミン酸 フェニルエステル(43.0mg)から表題化合物を29.8mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.23(s, 3H), 2.79-2.86(m, 2H), 3.46-3.56(m, 2H), 3.79(d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 5.80(brs, 1H), 6.62-6.64(m, 1H), 6.86(s, 1H), 7.02(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.26-7.34(m, 2H), 7.53-7.55(m, 2H), 8.24(brs, 1H).

[0184] 実施例 12

1-[(S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-[3-メキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]ウレアの合成

[0185] [化29]



3-メキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジルアミンの合成

実施例7記載の3-メキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンズアルデヒド(300mg)およびヒドロキシルアミン-塩酸塩(145mg)のエタノール(5.0mL)溶液を2時間加熱還流した。反応液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し粗オキシム体を得た。得られた粗オキシム体のメタノール(20mL)溶液に10%パラジウム-炭素(50%含水量, 100mg)を加え、その反応液を0.4MPaの水素圧力下、室温にて4時間半攪拌した。反応液をセライト上で濾過し、得られた濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(担体:クロマトレックスNH、溶出溶媒:ヘプタン-酢酸エチル系→酢酸エチル-メタノール系)で精製し、表題化合物を110mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.30(s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.93(s, 2H), 6

. 90(s, 1H), 6. 94–6. 98(m, 1H), 7. 04–7. 08(m, 2H), 7. 66(d, J=1. 2Hz, 1H).

[0186] [(S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバミン酸 フェニルエステルの合成

(S)-1-(4-フルオロフェニル)エチルアミン(100mg)のTHF-DMF(100:1, 10. 1mL)溶液を0°Cに冷却し、反応液にトリエチルアミン(401 μ L)、クロロギ酸フェニル(271 μ L)を加えた。反応液を室温で一晩攪拌した後、反応液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘプタン:酢酸エチル系→酢酸エチル-メタノール系)で精製し、表題化合物を225mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1. 55(d, J=7. 2Hz, 3H), 4. 90(qd, J=7. 2, 1. 4Hz, 1H), 5. 31(brs, 1H), 7. 01–7. 08(m, 2H), 7. 08–7. 14(m, 2H), 7. 15–7. 20(m, 1H), 7. 30–7. 37(m, 4H).

[0187] 1-[(S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-[3-メキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]ウレアの合成

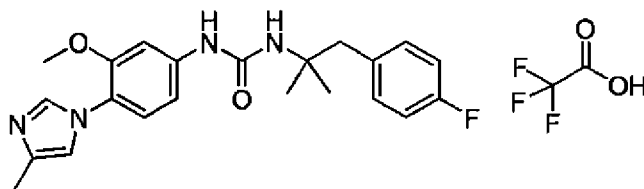
3-メキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジルアミン(90. 0mg)および[(S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]カルバミン酸フェニルエステル(158mg)のDMF(2. 0mL)溶液にトリエチルアミン(0. 5mL)を加え反応液を室温で一晩攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘプタン:酢酸エチル系→酢酸エチル-メタノール系)で精製し、表題化合物を89. 0mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1. 44(d, J=6. 8Hz, 3H), 2. 26(s, 3H), 3. 75(d, J=3. 6Hz, 3H), 4. 28–4. 42(m, 2H), 4. 82–4. 92(m, 1H), 5. 10–5. 36(m, 2H), 6. 81(d, J=8. 0Hz, 1H), 6. 87(d, J=18Hz, 2H), 6. 97–7. 02(m, 2H), 7. 05–7. 10(m, 1H), 7. 25–7. 32(m, 2H), 7. 38–7. 44(m, 1H).

[0188] 実施例 13

1-[2-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジメチル-エチル]-3-[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]ウレア トリフルオロ酢酸塩の合成

[0189] [化30]



[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]カルバミン酸 フェニルエステルの合成

実施例8記載の3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニルアミン(397mg)のTHF-DMF(100:1, 20.11mL)溶液に氷冷下、トリエチルアミン(544 μ L)、クロロギ酸フェニル(245 μ L)を加えた。反応液を室温で一晩攪拌した後、反応液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘプタン:酢酸エチル系→酢酸エチル-メタノール系)で精製し、表題化合物を531mg得た。このものの物性は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.31 (s, 3H), 3.84 (s, 3H) 6.86-6.88 (m, 2H), 7.16-7.24 (m, 4H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.58 (brs, 1H), 7.69 (s, 1H).

[0190] 1-[2-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジメチル-エチル]-3-[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]ウレア トリフルオロ酢酸塩の合成

2-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミン(7.8mg)および[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]カルバミン酸フェニルエステル(10.0mg)のTHF(0.5mL)溶液にトリエチルアミン(0.2mL)を加え

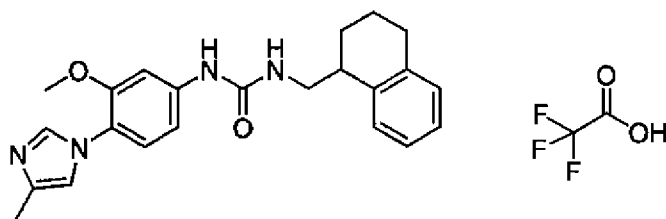
反応液を室温で5時間攪拌した。原料を消失させるため反応液にDMF (0.2mL)を加え反応液を50°Cで2時間半攪拌した。反応液をLC-MSにて分取し表題化合物を4.7mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.32 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.06 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.72–6.78 (m, 1H), 6.86–6.94 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 7.12–7.16 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.25 (brs, 1H), 8.38 (brs, 1H).

[0191] 実施例 14

1-[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-3-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチル)ウレア ートリフルオロ酢酸塩の合成

[0192] [化31]



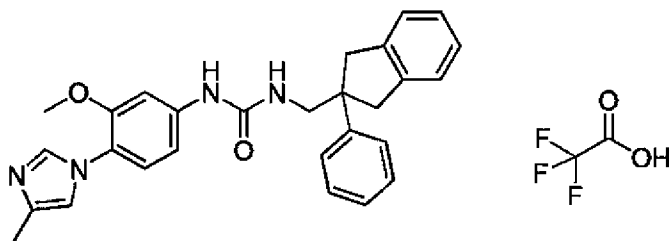
実施例13と同様の方法で、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレン-メタンアミン (7.5mg) および[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]カルバミン酸 フェニルエステル (10.0mg) から表題化合物を10.8mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.70–1.90 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.71–2.80 (m, 3H), 2.98–3.06 (m, 1H), 3.32–3.37 (m, 1H), 3.58–3.62 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.74–6.76 (m, 1H), 6.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.04–7.16 (m, 4H), 7.73 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.70 (brs, 1H).

[0193] 実施例 15

1-[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-3-(2-フェニル-インダン-2-イルメチル)ウレア ートリフルオロ酢酸塩の合成

[0194] [化32]



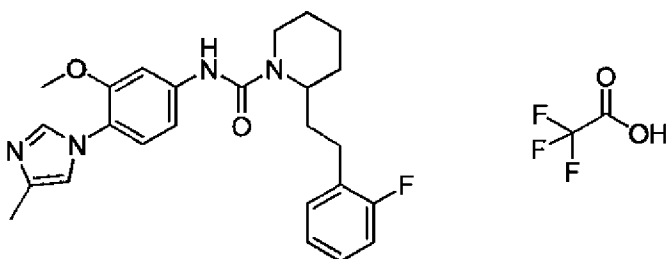
実施例13と同様の方法で、C-(2-フェニルーインダン-2-イル)-メチルアミン (10.0mg) および [3-メキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]カルバミン酸 フェニルエステル (10.0mg) から表題化合物を11.3mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.38 (s, 3H), 3.32 (s, 4H), 3.45 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 5.47 (brs, 1H), 6.34 (brd, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 6.85 (brd, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.30-7.40 (m, 4H), 7.48 (s, 1H), 8.10 (brs, 1H), 8.17 (s, 1H).

[0195] 実施例 16

2-[2-(2-(2-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-1-カルボン酸 [3-メキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]アミド トリフルオロ酢酸塩の合成

[0196] [化33]



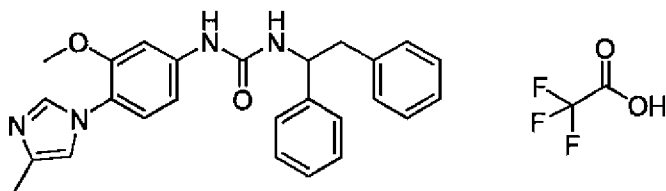
実施例13と同様の方法で、2-[2-(2-(2-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン (9.6mg) および [3-メキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]カルバミン酸 フェニルエステル (10.0mg) から表題化合物を11.1mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.42–1.60 (m, 1H), 1.62–1.80 (m, 5H), 1.88–2.00 (m, 1H), 2.04–2.16 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.60–2.76 (m, 2H), 2.98–3.08 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.01 (brd, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 4.24 (brs, 1H), 6.71 (brd, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.00–7.12 (m, 4H), 7.16–7.26 (m, 2H), 7.59 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.49 (brs, 1H).

[0197] 実施例 17

1-(1,2-ジフェニル-エチル)-[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]ウレア ートリフルオロ酢酸塩の合成

[0198] [化34]



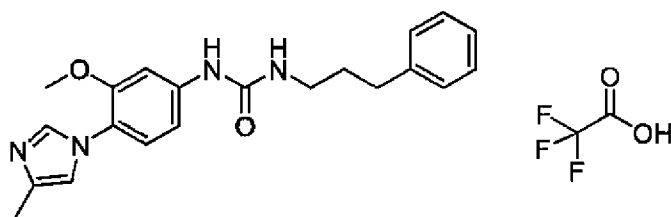
実施例13と同様の方法で、1,2-ジフェニル-エチルアミン(9.2mg)および[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]カルバミン酸フェニルエステル(10.0mg)から表題化合物を8.90mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.33 (s, 3H), 3.03–3.05 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 5.05–5.09 (m, 1H), 6.49–6.53 (m, 1H), 6.63 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.11–7.24 (m, 8H), 7.24–7.32 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.17 (brs, $J=1\text{H}$), 8.74 (brs, 1H).

[0199] 実施例 18

1-[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-3-(3-フェニルプロピル)ウレア ートリフルオロ酢酸塩の合成

[0200] [化35]



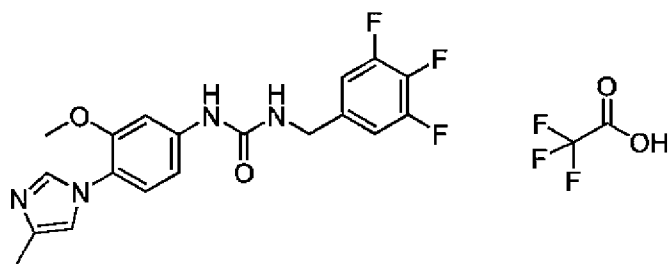
実施例13と同様の方法で、3-フェニルプロピルアミン(6.0mg)および[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]カルバミン酸 フェニルエステル(10.0mg)から表題化合物を8.9mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.82–1.90(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.65–2.69(m, 2H), 3.26–3.29(m, 2H), 3.77(s, 3H), 6.74(brd, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.86(brd, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.96(s, 1H), 7.14–7.20(m, 3H), 7.22–7.30(m, 2H), 7.74(brs, 1H), 8.22(brs, 1H), 8.71(brs, 1H).

[0201] 実施例 19

1-[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-3-(3,4,5-トリフルオロベンジル)ウレア ートリフルオロ酢酸塩の合成

[0202] [化36]



実施例13と同様の方法で、3,4,5-トリフルオロベンジルアミン(7.5mg)および[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]カルバミン酸 フェニルエステル(10.0mg)から表題化合物を9.0mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

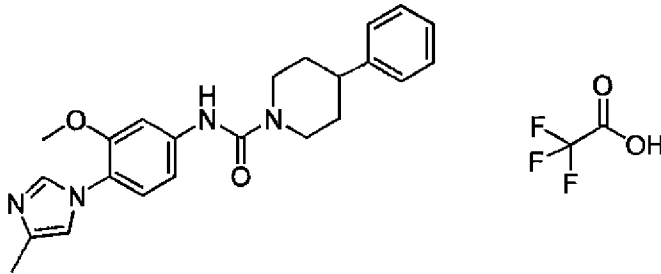
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.43(s, 3H), 3.78(s, 3H), 4.36(s, 2H), 6.77–6.80(m, 1H), 6.87–6.89(m, 1H), 6.93–6.96(m, 2H), 7.02(

s, 1H), 7. 75(d, J=2. 0Hz, 1H), 8. 19(s, 1H), 9. 04(s, 1H).

[0203] 実施例 20

4-フェニル-ピペリジン-1-カルボン酸 [3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]アミド トリフルオロ酢酸塩の合成

[0204] [化37]



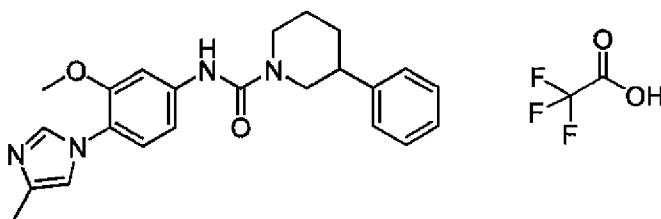
実施例13と同様の方法で、4-フェニル-ピペリジン(7. 5mg)および[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]カルバミン酸 フェニルエステル(10. 0mg)から表題化合物を8. 0mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1. 71-1. 80(m, 2H), 1. 96-2. 00(m, 2H), 2. 45(s, 3H), 2. 74-2. 80(m, 1H), 3. 02-3. 09(m, 2H), 3. 88(s, 3H), 4. 27(brd, J=12. 8Hz, 2H), 6. 90(brd, J=7. 6Hz, 1H), 6. 99-7. 04(m, 2H), 7. 14-7. 16(m, 1H), 7. 20-7. 28(m, 3H), 7. 30-7. 36(m, 2H), 7. 67(brs, 1H), 8. 47(brs, 1H).

[0205] 実施例 21

3-フェニル-ピペリジン-1-カルボン酸 [3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]アミド トリフルオロ酢酸塩の合成

[0206] [化38]



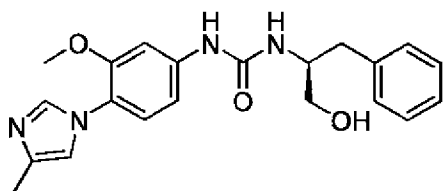
実施例13と同様の方法で、3-フェニル-ピペリジン(7.5mg)および[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]カルバミン酸 フェニルエステル(10.0mg)から表題化合物を8.5mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.68–1.80(m, 1H), 1.86–1.96(m, 1H), 2.06–2.16(m, 1H), 2.44(s, 3H), 2.76–2.86(m, 1H), 2.74–3.03(m, 2H), 3.86(s, 3H), 4.18(brd, $J=13.6\text{Hz}$, 2H), 6.87(brd, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.93–7.02(m, 2H), 7.14(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.24–7.30(m, 3H), 7.32–7.38(m, 2H), 7.60(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.50(brs, 1H).

[0207] 実施例 22

1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-フェニルエチル)-3-[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]ウレアの合成

[0208] [化39]



L-フェニルアラニノール(14.0mg)および[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]カルバミン酸 フェニルエステル(20.0mg)のDMF(2.0mL)溶液にトリエチルアミン(0.5mL)を加え室温で40分間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘプタン:酢酸エチル系→酢酸エチル-メタノール系)で精製し、表題化合物を11.0mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

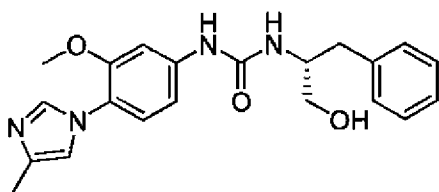
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.19(brs, 1H), 2.23–2.27(m, 3H), 2.87–2.88(m, 2H), 3.59(dd, $J=5.6, 13.2\text{Hz}$, 1H), 3.68(s, 3H), 3.71–3.78(m, 1H), 4.08–4.16(m, 1H), 5.91(brd, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.61(d

d, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 6.79(brs, 1H), 6.90(d, J=8.4Hz, 1H), 7.14-7.28(m, 5H), 7.36(d, J=2.0Hz, 1H), 7.51(brs, 1H), 8.17(s, 1H)

[0209] 実施例 23

1-((R)-1-ヒドロキシメチル-2-フェニルエチル)-3-[3-メキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]ウレアの合成

[0210] [化40]



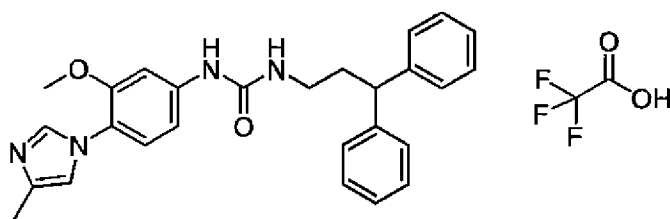
実施例22と同様の方法でD-フェニルアラニノール(14.0mg)および[3-メキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]カルバミン酸 フェニルエステル(20.0mg)から表題化合物を13.0mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.19(brs, 1H), 2.23-2.27(m, 3H), 2.87-2.88(m, 2H), 3.59(dd, J=5.6, 13.2Hz, 1H), 3.68(s, 3H), 3.71-3.78(m, 1H), 4.08-4.16(m, 1H), 5.91(brd, J=7.6Hz, 1H), 6.61(d, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 6.79(brs, 1H), 6.90(d, J=8.4Hz, 1H), 7.14-7.28(m, 5H), 7.36(d, J=2.0Hz, 1H), 7.51(brs, 1H), 8.17(s, 1H)

[0211] 実施例 24

1-(3,3-ジフェニルプロピル)-3-[3-メキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]ウレア トリフルオロ酢酸塩の合成

[0212] [化41]



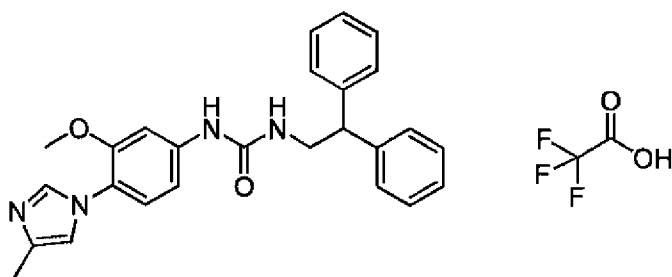
実施例13と同様の方法で、3, 3-ジフェニルプロピルアミン(9. 8mg)および[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]カルバミン酸フェニルエステル(10. 0mg)から表題化合物を8. 1mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2. 27-2. 33(m, 2H), 2. 39(s, 3H), 3. 17-3. 20(m, 2H), 3. 75(s, 3H), 3. 98-4. 03(m, 1H), 6. 68(brd, $J=7. 2\text{Hz}$, 1H), 6. 81(brd, $J=6. 4$, 1H), 6. 93(s, 1H), 7. 14-7. 17(m, 2H), 7. 20-7. 30(m, 8H), 7. 72(s, 1H), 8. 17(brs, 1H), 8. 66(brs, 1H).

[0213] 実施例 25

1-(2, 2-ジフェニルエチル)-3-[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]ウレア トリフルオロ酢酸塩の合成

[0214] [化42]



実施例13と同様の方法で、2, 2-ジフェニルエチルアミン(9. 2mg)および[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]カルバミン酸フェニルエステル(10. 0mg)から表題化合物を7. 2mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

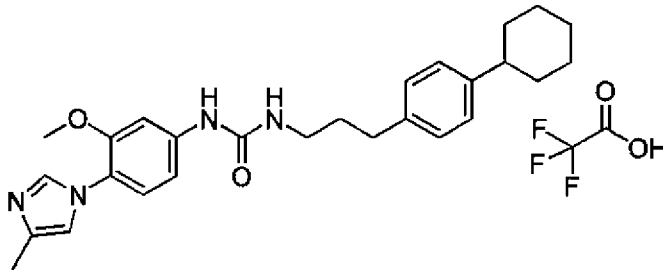
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2. 36(s, 3H), 3. 74(s, 3H), 3. 88(d, $J=7. 6\text{Hz}$, 2H), 4. 25(t, $J=7. 6\text{Hz}$, 1H), 6. 61(brd, $J=7. 6\text{Hz}$, 1H), 6. 79(brd

, J=7.6Hz, 1H), 6.92(s, 1H), 7.17–7.24(m, 2H), 7.24–7.32(m, 8H), 7.64(s, 1H), 8.18(brs, 1H), 8.35(brs, 1H).

[0215] 実施例 26

1-[3-(4-シクロヘキシルフェニル)プロピル]-3-[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]ウレア トリフルオロ酢酸塩の合成

[0216] [化43]



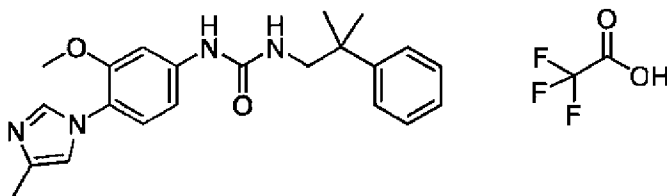
実施例13と同様の方法で、2-(4-シクロヘキシルフェニル)プロピルアミンートリフルオロ酢酸塩(15.0mg)および[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]カルバミン酸 フェニルエステル(10.0mg)から表題化合物を5.0mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.20–1.45(m, 4H), 1.70–1.90(m, 6H), 2.41(s, 3H), 2.41–2.50(m, 1H), 2.62–2.66(m, 2H), 3.26–3.29(m, 2H), 3.78(s, 3H), 6.70(brd, J=7.6Hz, 1H), 6.84(brd, J=7.6Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 7.08–7.15(m, 4H), 7.77(s, 1H), 8.21(brs, 1H), 8.60(brs, 1H).

[0217] 実施例 27

1-[3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-3-(2-メチル-2-フェニルプロピル)ウレア トリフルオロ酢酸塩の合成

[0218] [化44]



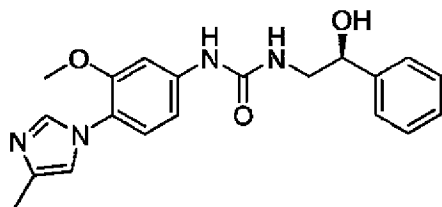
実施例13と同様の方法で、2-メチル-2-フェニル-プロピルアミン(6.9mg)および[3-メキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]カルバミン酸フェニルエステル(10.0mg)から表題化合物を5.2mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.37(s, 6H), 2.39(s, 3H), 3.46(s, 2H), 3.76(s, 3H), 5.59(brs, 3H), 6.66(brd, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.84(brd, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.93(s, 1H), 7.18-7.23(m, 1H), 7.30-7.35(m, 2H), 7.38-7.42(m, 2H), 7.67(s, 1H), 8.18(brs, 1H), 8.37(brs, 1H).

[0219] 実施例 28

1-(S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル-3-[3-メキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]ウレアの合成

[0220] [化45]



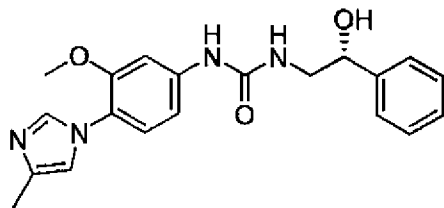
実施例22と同様の方法で、(S)-2-アミノ-1-フェニル-エタノール(6.4mg)および[3-メキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-フェニル]カルバミン酸 フェニルエステル(10.0mg)から表題化合物を3.2mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.30(s, 3H), 3.34-3.42(m, 1H), 3.60-3.68(m, 1H), 3.77(s, 3H), 4.89(dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.01(brs, 1H), 6.80(dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.88(s, 1H), 7.02(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.42(m, 5H), 7.48(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.85(brs, 1H), 8.03(brs, 1H).

[0221] 実施例 29

1-(R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル-3-[3-メキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]ウレアの合成

[0222] [化46]



実施例22と同様の方法で、(R)-2-アミノ-1-フェニル-エタノール(6.4mg)および[3-メキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-フェニル]カルバミン酸フェニルエステル(10.0mg)から表題化合物を1.8mg得た。このものの物性値は以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.34–3.42 (m, 1H), 3.60–3.68 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.89 (dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.01 (brs, 1H), 6.80 (dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.02 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.30–7.42 (m, 5H), 7.48 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.85 (brs, 1H), 8.03 (brs, 1H).

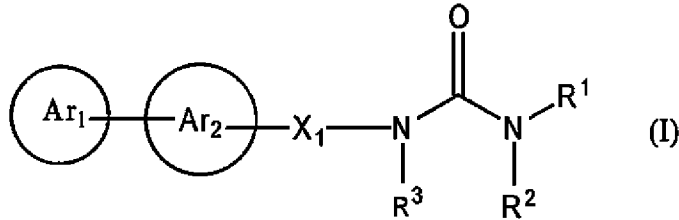
産業上の利用可能性

[0223] 本発明の一般式(I)の化合物またはその薬理的に許容される塩は、 $\text{A}\beta 42$ 産生低下作用を有するので、本発明によれば、特にアルツハイマー病、ダウン症等の $\text{A}\beta$ が原因となる神経変性疾患の治療剤または予防剤を提供することができる。

請求の範囲

[1] 式(I)

[化1]



[式中、

Ar_1 は、下記置換基群A1から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、イミダゾリル基またはトリアゾリル基を示し、

Ar_2 は、下記置換基群A2から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、ピリジニル基またはフェニル基を示し、

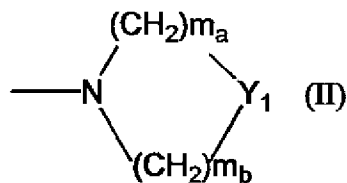
X_1 は、単結合、下記置換基群A3から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいC1-6アルキレン基または下記置換基群A3から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいC2-6アルケニレン基、

R^1 および R^2 は、

(1) 同一または異なって、下記置換基群A4から選択される基を示すか、

(2) 結合する窒素原子と一緒にあって、置換基群A4から選択される1ないし4の置換基で置換されてもよい式(II)

[化2]



[式中、 Y_1 は、(1) ---NH--- 、(2) ---O--- 、(3) ---S--- 、(4) ---SO--- 、(5) $\text{---SO}_2\text{---}$ 、(6) $\text{---CH}_2\text{---}$ 、(7) ---CO--- 、(8) ---CONH--- 、(9) ---NHCO--- 、(10) $\text{---CR}^5=\text{CR}^6\text{---}$ (ここにおいて、 R^5 および R^6 は、同一または異なって、下記置換基群A4から選択

される置換基を示す)、(11)単結合または(12) $>C=CR^{13}R^{14}$ (ここにおいて、 R^{13} および R^{14} は、同一または異なって、下記置換基群A4から選択される置換基を示す)を示し、

m_a および m_b は、0ないし4の整数を示す]で表される5ないし11員複素環基を示し、 R^3 は、

下記置換基群A4から選択される基を示すか、

$-N-CO-N-R^2$ と一緒に5ないし8員環基を示す]で表される化合物または薬理的に許容される塩。

置換基群A1: (1)水素原子、(2)ハロゲン原子および(3)C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C1-6アルコキシ基、C3-8シクロアルキル基およびC1-6アルキルカルボニル基からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい)。

置換基群A2: (1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)シアノ基および(4)C1-6アルコキシ基(該C1-6アルコキシ基は、ハロゲン原子、シアノ基、C1-6アルコキシ基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基およびC3-8シクロアルキル基からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい)。

置換基群A3: (1)水素原子および(2)C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、ホルミル基、ハロゲン原子、水酸基、保護基を有する水酸基、シアノ基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基、C3-8シクロアルキル基、C1-6アルコキシ基、C1-6アルキルチオ基、C1-6アルキルスルフィニル基、C1-6アルキルスルホニル基、C1-6アルキルカルボニル基、アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1-6アルキル基で置換されてもよい)、置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員非芳香族炭化水素環基、置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基および $-X-A$ (ここにおいて、Xは、イミノ基、 $-O-$ または $-S-$ を示し、Aは、置換基群A4から選択される1ないし3の

置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基または5ないし14員芳香族複素環基を示す)からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい)。

置換基群A4: (1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)シアノ基、(5)ニトロ基、(6)C3-8シクロアルキル基、(7)C2-6アルケニル基、(8)C2-6アルキニル基、(9)C3-8シクロアルコキシ基、(10)C3-8シクロアルキルチオ基、(11)ホルミル基、(12)C1-6アルキルカルボニル基、(13)C1-6アルキルチオ基、(14)C1-6アルキルスルフィニル基、(15)C1-6アルキルスルホニル基、(16)ヒドロキシイミノ基、(17)C1-6アルコキシイミノ基、(18)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいC1-6アルキル基、(19)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいC1-6アルコキシ基、(20)置換基群A4から選択される1または2の置換基で置換されてもよいアミノ基、(21)置換基群A4から選択される1または2の置換基で置換されてもよいカルバモイル基、(22)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(23)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(24)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員非芳香族炭化水素環基、(25)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基、(26)C2-6アルケニルオキシ基、(27)C2-6アルキニルオキシ基、(28)C3-8シクロアルキルスルフィニル基、(29)C3-8シクロアルキルスルホニル基、(30)-X-A(ここにおいて、Xは、イミノ基、-O-または-S-を示し、Aは、置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基または5ないし14員芳香族複素環基を示す)、(31)-CO-A(ここにおいて、Aは、前記の意味を有する)および(32)=CH-A(ここにおいて、Aは、前記の意味を有する)。

- [2] Ar₁が、(1)水素原子および(2)C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、1ないし3のハロゲン原子で置換されてもよい)からなる群から選択される1もしくは2の置換基で置換されてもよい、イミダゾリル基もしくはトリアゾリル基である、請求項1記載

の化合物または薬理的に許容される塩。

- [3] Ar_1 が、C1-6アルキル基で置換されてもよいイミダゾリル基である、請求項2記載の化合物または薬理的に許容される塩。
- [4] Ar_1 が、メチル基で置換されてもよいイミダゾリル基である、請求項3記載の化合物または薬理的に許容される塩。
- [5] Ar_2 が、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)シアノ基、(4)C1-6アルコキシ基(該C1-6アルコキシ基は、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基およびC3-8シクロアルキル基からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい)、(5)C2-6アルケニルオキシ基および(6)C2-6アルキニルオキシ基からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいフェニル基である、請求項1記載の化合物または薬理的に許容される塩。
- [6] Ar_2 が、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)シアノ基および(4)C1-6アルコキシ基からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいフェニル基である、請求項5記載の化合物または薬理的に許容される塩。
- [7] Ar_2 が、C1-6アルコキシ基で置換されてもよいフェニル基である、請求項6記載の化合物または薬理的に許容される塩。
- [8] Ar_2 が、メトキシ基で置換されてもよいフェニル基である、請求項7記載の化合物または薬理的に許容される塩。
- [9] X_1 が、C1-6アルキレン基である、請求項1記載の化合物または薬理的に許容される塩。
- [10] X_1 が、C2-6アルケニレン基である、請求項1記載の化合物または薬理的に許容される塩。
- [11] X_1 が、単結合である、請求項1記載の化合物または薬理的に許容される塩。
- [12] R^1 および R^2 が、同一または異なって、下記置換基群A4から選択される基である、請求項1記載の化合物または薬理的に許容される塩。

置換基群A4: (1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)シアノ基、(5)ニトロ基、(6)C3-8シクロアルキル基、(7)C2-6アルケニル基、(8)C2-6アルキニル基、(9)C3-8シクロアルコキシ基、(10)C3-8シクロアルキルチオ基、(11)ホル

ミル基、(12)C1-6アルキルカルボニル基、(13)C1-6アルキルチオ基、(14)C1-6アルキルスルフィニル基、(15)C1-6アルキルスルホニル基、(16)ヒドロキシイミノ基、(17)C1-6アルコキシイミノ基、(18)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいC1-6アルキル基、(19)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいC1-6アルコキシ基、(20)置換基群A4から選択される1または2の置換基で置換されてもよいアミノ基、(21)置換基群A4から選択される1または2の置換基で置換されてもよいカルバモイル基、(22)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(23)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(24)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員非芳香族炭化水素環基、(25)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基、(26)C2-6アルケニルオキシ基、(27)C2-6アルキニルオキシ基、(28)C3-8シクロアルキルスルフィニル基、(29)C3-8シクロアルキルスルホニル基)、(30)-X-A(ここにおいて、Xは、イミノ基、-O-または-S-を示し、Aは、置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基または5ないし14員芳香族複素環基を示す)、(31)-CO-A(ここにおいて、Aは、前記の意味を有する)および(32)=CH-A(ここにおいて、Aは、前記の意味を有する)。

- [13] R¹およびR²が、同一または異なって、下記置換基群A5から選択される基である、請求項12記載の化合物または薬理的に許容される塩。

置換基群A5: (1)水素原子、(2)C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C3-8シクロアルキル基、C3-8シクロアルコキシ基、ホルミル基、C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、C1-6アルキレン基上の同一炭素原子に1または2個置換することができ、2つの該C1-6アルキル基は結合する炭素原子と共に環状基(該環状基の環上メチレン基が1の酸素原子で置換されてもよい)を形成することができる)を形成してもよい)、C1-6アルコキシ基、アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1-6アルキル基

で置換されてもよい)、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基および $-X-A^2$ (ここにおいて、Xは、イミノ基、 $-O-$ または $-S-$ を示し、 A^2 は、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基または置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基を示す)からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい)、(3)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(4)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基および(5) $-X-A^2$ (ここにおいて、Xおよび A^2 は、前記の意味を有する)。

置換基群A6: (1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)シアノ基、(5)C3-8シクロアルキル基、(6)C3-8シクロアルコキシ基、(7)C1-6アルキルカルボニル基、(8)C1-6アルキルチオ基、(9)C1-6アルキルスルフィニル基、(10)C1-6アルキルスルホニル基、(11)C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、6ないし14員芳香族炭化水素環基、5ないし14員芳香族複素環基および $-O-A^3$ (ここにおいて、 A^3 は、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基または5ないし14員芳香族複素環基を示す)からなる群から選択される1ないし5の置換基で置換されてもよい)、(12)C1-6アルコキシ基(該C1-6アルコキシ基は1ないし5のハロゲン原子で置換されてもよくまたは隣接する該1-6アルコキシ基が結合する炭素原子と一緒に環状基を形成してもよい)、(13)アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1-6アルキル基で置換されてもよい)、(14)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(15)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(16)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基および(17) $-CO-A^3$ (ここ

において、 A^3 は、前記の意味を有する)。

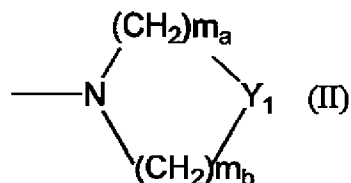
- [14] R^1 および R^2 が、同一または異なって、(1)水素原子または(2)C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、水素原子、C3-8シクロアルキル基、C3-8シクロアルコキシ基、C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、C1-6アルキレン基上の同一炭素原子に1または2個置換することができ、2つの該C1-6アルキル基は結合する炭素原子と共に環状基(該環状基の環上メチレン基が1の酸素原子で置換されてもよい)を形成することができる)を形成してもよい)、C1-6アルコキシ基、置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基または $-O-A^4$ (ここにおいて、 A^4 は、置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基または置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基を示す)である、請求項13記載の化合物または薬理的に許容される塩。

置換基群A7: (1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)C3-8シクロアルキル基、(4)C3-8シクロアルコキシ基、(5)C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、ハロゲン原子およびC1-6アルキル基からなる群から選択される1ないし5の置換基で置換されてもよい)、(6)C1-6アルコキシ基(該C1-6アルコキシ基は1ないし5のハロゲン原子で置換されてもよくまたは隣接する該1-6アルコキシ基が結合する炭素原子と一緒に環状基を形成してもよい)、(7)アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1-6アルキル基で置換されてもよい)、(8)置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基、(9) $-CO-A^3$ (ここにおいて、 A^3 は、置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基を示す)、(10)置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基および(11)置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基。

- [15] R^1 および R^2 が、結合する窒素原子と一緒に環状基を形成して、下記置換基群A4から選択され

る1ないし4の置換基で置換されてもよい式(II)

[化3]



[式中、 Y_1 は、(1) $-NH-$ 、(2) $-O-$ 、(3) $-S-$ 、(4) $-SO-$ 、(5) $-SO_2-$ 、(6) $-CH_2-$ 、(7) $-CO-$ 、(8) $-CONH-$ 、(9) $-NHCO-$ 、(10) $-CR^5=CR^6-$ (ここにおいて、 R^5 および R^6 は、下記置換基群A4から選択される置換基を示す)、(11) 単結合または(12) $>C=CR^{13}R^{14}$ (ここにおいて、 R^{13} および R^{14} は、同一または異なって、下記置換基群A4から選択される置換基を示す)を示し、 m_a および m_b は、同一または異なって、0ないし4の整数を示す]で表される5ないし11員複素環基である、請求項1記載の化合物または薬理的に許容される塩。

置換基群A4: (1) 水素原子、(2) ハロゲン原子、(3) 水酸基、(4) シアノ基、(5) ニトロ基、(6) C3-8シクロアルキル基、(7) C2-6アルケニル基、(8) C2-6アルキニル基、(9) C3-8シクロアルコキシ基、(10) C3-8シクロアルキルチオ基、(11) ホルミル基、(12) C1-6アルキルカルボニル基、(13) C1-6アルキルチオ基、(14) C1-6アルキルスルフィニル基、(15) C1-6アルキルスルホニル基、(16) ヒドロキシイミノ基、(17) C1-6アルコキシイミノ基、(18) 置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいC1-6アルキル基、(19) 置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいC1-6アルコキシ基、(20) 置換基群A4から選択される1または2の置換基で置換されてもよいアミノ基、(21) 置換基群A4から選択される1または2の置換基で置換されてもよいカルバモイル基、(22) 置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(23) 置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(24) 置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員非芳香族炭化水素環基、(25) 置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基、(26) C2

−6アルケニルオキシ基、(27)C2−6アルキニルオキシ基、(28)C3−8シクロアルキルスルフィニル基、(29)C3−8シクロアルキルスルホニル基、(30)−X−A(ここにおいて、Xは、イミノ基、−O−または−S−を示し、Aは、置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基または5ないし14員芳香族複素環基を示す)、(31)−CO−A(ここにおいて、Aは、前記の意味を有する)および(32)=CH−A(ここにおいて、Aは、前記の意味を有する)。

[16] 5ないし11員複素環基が、ピペリジニル基、ピロリジニル基、アゼピニル基、アゾカニル基、ピペラジニル基、1,4−ジアゼパニル基、モルホリニル基もしくはチオモルホリニル基である、請求項15記載の化合物または薬理的に許容される塩。

[17] R^1 および R^2 が、結合する窒素原子と一緒にあって、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)ホルミル基、(5)ヒドロキシイミノ基、(6)C1−6アルコキシイミノ基、(7)C1−6アルキル基(該C1−6アルキル基は、1ないし3の水酸基、下記置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基および下記置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい)、(8)下記置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(9)下記置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(10)−O− A^2 (ここにおいて、 A^2 は、下記置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基または下記置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基を示す)、(11)−CO− A^2 (ここにおいて、 A^2 は、前記の意味を有する)および(12)=CH− A^2 (ここにおいて、 A^2 は、前記の意味を有する)からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、ピペリジニル基、ピロリジニル基、アゼピニル基、アゾカニル基、ピペラジニル基、1,4−ジアゼパニル基、モルホリニル基もしくはチオモルホリニル基を形成する、請求項16記載の化合物または薬理的に許容される塩。

置換基群A6: (1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)シアノ基、(5)C3

−8シクロアルキル基、(6)C3−8シクロアルコキシ基、(7)C1−6アルキルカルボニル基、(8)C1−6アルキルチオ基、(9)C1−6アルキルスルフィニル基、(10)C1−6アルキルスルホニル基、(11)C1−6アルキル基(該C1−6アルキル基は、ハロゲン原子、C1−6アルキル基、6ないし14員芳香族炭化水素環基、5ないし14員芳香族複素環基および−O−A³(ここにおいて、A³は、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基または5ないし14員芳香族複素環基を示す)からなる群から選択される1ないし5の置換基で置換されてもよい)、(12)C1−6アルコキシ基(該C1−6アルコキシ基は1ないし5のハロゲン原子で置換されてもよくまたは隣接する該1−6アルコキシ基が結合する炭素原子と一緒にあって環状基を形成してもよい)、(13)アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1−6アルキル基で置換されてもよい)、(14)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(15)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(16)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基および(17)−CO−A³(ここにおいて、A³は、前記の意味を有する)。

- [18] R¹およびR²が、結合する窒素原子と一緒にあって、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)C1−6アルキル基(該C1−6アルキル基は、1ないし3の、水酸基または下記置換基群A8から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基で置換されてもよい)、(5)下記置換基群A8から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(6)下記置換基群A8から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(7)−O−A⁶(ここにおいて、A⁶は、下記置換基群A8から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基を示す)および(8)=CH−A⁶(ここにおいて、A⁶は、前記の意味を有する)からなる群から選択される1ないし4の置換基で置換されてもよい、ピペリジニル基、ピロリジニル基、アゼピニル基、アゾカニル基、ピペラジニル基、1,4−ジアゼパニル基、モルホリニル基もしくはチオモルホリニル基を形成する、請求項17記載の化合物または薬理

学的に許容される塩。

置換基群A8: (1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、1ないし5のハロゲン原子で置換されてもよい)、(4)C1-6アルコキシ基および(5)6ないし14員芳香族炭化水素環基。

[19] R^1 が、 $-X_{21}-X_{22}-Ar_3$

[式中、 X_{21} は、1)C1-6アルキレン基(該C1-6アルキレン基は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C3-8シクロアルキル基、C3-8シクロアルコキシ基、ホルミル基、C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、C1-6アルキレン基上の同一炭素原子に1または2個置換することができ、2つの該C1-6アルキル基は結合する炭素原子と共に環状基(該環状基の環上メチレン基が1の酸素原子で置換されてもよい)を形成することができる)を形成してもよい)、C1-6アルコキシ基、アミノ基(該アミノ基は、C1-6アルキル基で置換されてもよい)および置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい)または2)単結合を示し、 X_{22} は、単結合、置換基群A6から選択される置換基で置換されてもよいイミノ基、 $-O-$ または $-S-$ を示し、 Ar_3 は、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員環芳香族炭化水素または置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員環芳香族複素環基を示す]である、請求項12記載の化合物または薬理的に許容される塩。

置換基群A6: (1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)シアノ基、(5)C3-8シクロアルキル基、(6)C3-8シクロアルコキシ基、(7)C1-6アルキルカルボニル基、(8)C1-6アルキルチオ基、(9)C1-6アルキルスルフィニル基、(10)C1-6アルキルスルホニル基、(11)C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、6ないし14員芳香族炭化水素環基、5ないし14員芳香族複素環基および $-O-A^3$ (ここにおいて、 A^3 は、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基または5ないし14員芳香族複素環基を示す)からなる群から選択される1ないし5の置換基で置換されてもよい)、(12)C1-6アルコキシ基(該C1-6アルコキシ基は1ないし5のハロ

ゲン原子で置換されてもよくまたは隣接する該1-6アルコキシ基が結合する炭素原子と一緒に環状基を形成してもよい)、(13)アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1-6アルキル基で置換されてもよい)、(14)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(15)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(16)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基および(17) $-CO-A^3$ (ここにおいて、 A^3 は、前記の意味を有する)。

[20] R^1 が、 $-X_{21a} - X_{22a} - Ar_{3a}$

[式中、 X_{21a} は、C1-6アルキレン基(該C1-6アルキレン基は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C3-8シクロアルキル基、C3-8シクロアルコキシ基、ホルミル基、C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、C1-6アルキレン基上の同一炭素原子に1または2個置換することができ、2つの該C1-6アルキル基は結合する炭素原子と共に環状基(該環状基の環上メチレン基が1の酸素原子で置換されてもよい)を形成することができる)を形成してもよい)、C1-6アルコキシ基、アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1-6アルキル基で置換されてもよい)および置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい)を示し、 X_{22a} は、単結合または酸素原子を示し、 Ar_{3a} は、置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員環芳香族炭化水素基または置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員環芳香族複素環基を示す]である、請求項19記載の化合物または薬理的に許容される塩。

置換基群A7: (1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)C3-8シクロアルキル基、(4)C3-8シクロアルコキシ基、(5)C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、ハロゲン原子およびC1-6アルキル基からなる群から選択される1ないし5の置換基で置換されてもよい)、(6)C1-6アルコキシ基(該C1-6アルコキシ基は1ないし5のハロゲン原子で置換されてもよくまたは隣接する該1-6アルコキシ基が結合する炭素原子

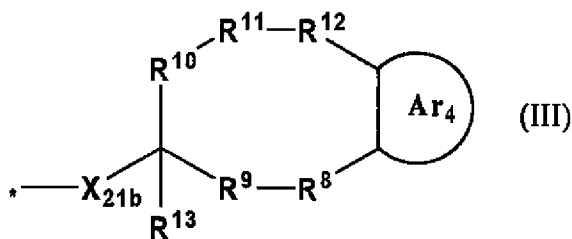
と一緒に環状基を形成してもよい)、(7)アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1-6アルキル基で置換されてもよい)、(8)置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基、(9) $-\text{CO}-\text{A}^3$ (ここにおいて、 A^3 は、置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基を示す)、(10)置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基および(11)置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基。

- [21] Ar_{3a} が、置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、フェニル基、ナフチル基およびフルオレニル基からなる群から選択される6ないし14員芳香族炭化水素基またはチエニル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基およびフリル基からなる群から選択される5ないし14員芳香族複素環基である、請求項20記載の化合物または薬理的に許容される塩。

置換基群A7: (1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)C3-8シクロアルキル基、(4)C3-8シクロアルコキシ基、(5)C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、ハロゲン原子およびC1-6アルキル基からなる群から選択される1ないし5の置換基で置換されてもよい)、(6)C1-6アルコキシ基(該C1-6アルコキシ基は1ないし5のハロゲン原子で置換されてもよくまたは隣接する該1-6アルコキシ基が結合する炭素原子と一緒に環状基を形成してもよい)、(7)アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1-6アルキル基で置換されてもよい)、(8)置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基、(9) $-\text{CO}-\text{A}^3$ (ここにおいて、 A^3 は、置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基を示す)、(10)置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基および(11)置換基群A7から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基。

- [22] R^1 が、式(III)

[化4]



[式中、 R^8 ないし R^{12} は、同一または異なって、1)単結合、2) $-\text{CO}-$ 、3)置換基群A4から選択される1もしくは2の置換基で置換されてもよいメチレン基、4) $-\text{O}-$ 、5)置換基群A4から選択される置換基を有してもよいイミノ基または6) $-\text{S}-$ を示し、 R^{13} は、下記置換基群A9から選択される置換基を示し、 Ar_4 は、下記置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基または下記置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基を示し、 X_{21b} は、C1-6アルキレン基を示す]で表される6ないし14員非芳香族炭化水素環基もしくは5ないし14員非芳香族複素環基である、請求項1記載の化合物または薬理的に許容される塩。

置換基群A4: (1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)シアノ基、(5)ニトロ基、(6)C3-8シクロアルキル基、(7)C2-6アルケニル基、(8)C2-6アルキニル基、(9)C3-8シクロアルコキシ基、(10)C3-8シクロアルキルチオ基、(11)ホルミル基、(12)C1-6アルキルカルボニル基、(13)C1-6アルキルチオ基、(14)C1-6アルキルスルフィニル基、(15)C1-6アルキルスルホニル基、(16)ヒドロキシイミノ基、(17)C1-6アルコキシイミノ基、(18)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいC1-6アルキル基、(19)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいC1-6アルコキシ基、(20)置換基群A4から選択される1または2の置換基で置換されてもよいアミノ基、(21)置換基群A4から選択される1または2の置換基で置換されてもよいカルバモイル基、(22)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(23)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(24)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換

されてもよい6ないし14員非芳香族炭化水素環基、(25)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基、(26)C2-6アルケニルオキシ基、(27)C2-6アルキニルオキシ基、(28)C3-8シクロアルキルスルフィニル基、(29)C3-8シクロアルキルスルホニル基、(30)-X-A(ここにおいて、Xは、イミノ基、-O-または-S-を示し、Aは、置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基または5ないし14員芳香族複素環基を示す)、(31)-CO-A(ここにおいて、Aは、前記の意味を有する)および(32)=CH-A(ここにおいて、Aは、前記の意味を有する)。

置換基群A9: (1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)シアノ基、(5)C3-8シクロアルキル基、(6)C2-6アルケニル基、(7)C2-6アルキニル基、(8)C2-6アルケニルオキシ基、(9)C2-6アルキニルオキシ基、(10)C3-8シクロアルコキシ基、(11)C3-8シクロアルキルチオ基、(12)C1-6アルキルカルボニル基、(13)C1-6アルキルチオ基、(14)C1-6アルキルスルフィニル基、(15)C3-8シクロアルキルスルフィニル基、(16)C1-6アルキルスルホニル基、(17)C3-8シクロアルキルスルホニル基、(18)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいC1-6アルキル基、(19)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいC1-6アルコキシ基、(20)置換基群A4から選択される1または2の置換基で置換されてもよいアミノ基、(21)置換基群A4から選択される1または2の置換基で置換されてもよいカルバモイル基、(22)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(23)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(24)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員非芳香族炭化水素環基および(25)置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基。

[23] Ar₄が、ハロゲン原子、C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、ハロゲン原子およびC1-6アルキル基からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい)、C1-6アルコキシ基(該C1-6アルコキシ基は1ないし3のハロゲン原子で

置換されてもよい)、アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1-6アルキル基で置換されてもよい)、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員環芳香族炭化水素基、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員環芳香族複素環基、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基および $-CO-A^2$ (ここにおいて、 A^2 は、下記置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基または下記置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基を示す)からなる群から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよいフェニル基またはピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、オキサゾリル基、ピロリニル基、チアゾリジニル基およびフリル基からなる群から選択される5ないし14員芳香族複素環基である、請求項22記載の化合物または薬理的に許容される塩。

置換基群A6: (1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)シアノ基、(5)C3-8シクロアルキル基、(6)C3-8シクロアルコキシ基、(7)C1-6アルキルカルボニル基、(8)C1-6アルキルチオ基、(9)C1-6アルキルスルフィニル基、(10)C1-6アルキルスルホニル基、(11)C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、6ないし14員芳香族炭化水素環基、5ないし14員芳香族複素環基および $-O-A^3$ (ここにおいて、 A^3 は、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基または5ないし14員芳香族複素環基を示す)からなる群から選択される1ないし5の置換基で置換されてもよい)、(12)C1-6アルコキシ基(該C1-6アルコキシ基は1ないし5のハロゲン原子で置換されてもよくまたは隣接する該1-6アルコキシ基が結合する炭素原子と一緒に環状基を形成してもよい)、(13)アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1-6アルキル基で置換されてもよい)、(14)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(15)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(16)置換基群A6から選択される1ないし3の置換

基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基および(17) $-\text{CO}-\text{A}^3$ (ここにおいて、 A^3 は、前記の意味を有する)。

- [24] R^{13} が、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、フェニル基もしくはピリジニル基である、請求項23記載の化合物または薬理的に許容される塩。

置換基群A6: (1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)シアノ基、(5)C3-8シクロアルキル基、(6)C3-8シクロアルコキシ基、(7)C1-6アルキルカルボニル基、(8)C1-6アルキルチオ基、(9)C1-6アルキルスルフィニル基、(10)C1-6アルキルスルホニル基、(11)C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、6ないし14員芳香族炭化水素環基、5ないし14員芳香族複素環基および $-\text{O}-\text{A}^3$ (ここにおいて、 A^3 は、置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい、6ないし14員芳香族炭化水素環基または5ないし14員芳香族複素環基を示す)からなる群から選択される1ないし5の置換基で置換されてもよい)、(12)C1-6アルコキシ基(該C1-6アルコキシ基は1ないし5のハロゲン原子で置換されてもよくまたは隣接する該1-6アルコキシ基が結合する炭素原子と一緒になって環状基を形成してもよい)、(13)アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1-6アルキル基で置換されてもよい)、(14)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、(15)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基、(16)置換基群A6から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員非芳香族複素環基および(17) $-\text{CO}-\text{A}^3$ (ここにおいて、 A^3 は、前記の意味を有する)。

- [25] R^1 が、(1)ハロゲン原子、(2)水酸基、(3)シアノ基、(4)C3-8シクロアルキル基、(5)C3-8シクロアルコキシ基、(6)C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、1ないし3の、ハロゲン原子またはC1-6のアルキル基で置換されてもよい)、(7)C1-6アルコキシ基(該C1-6アルコキシ基は、1ないし3のハロゲン原子で置換されてもよい)、(8)アミノ基(該アミノ基は、1ないし5のハロゲン原子を適宜有するC1-6アルキル基で置換されてもよい)および(9)5ないし14員非芳香族複素環基からなる群か

ら選択される、1ないし3の置換基で置換されてもよい、インダニル基、アザインダニル基、テトラヒドロナフチル基、アザテトラヒドロナフチル基、クロマニル基、アザクロマニル基、テトラヒドロベンゾフラニル基もしくはテトラヒドロベンゾチエニル基である、請求項24記載の化合物または薬理的に許容される塩。

- [26] R^3 が、置換基群A4から選択される置換基である、請求項1記載の化合物または薬理的に許容される塩。
- [27] R^3 が、(1)水素原子もしくは(2)C1-6アルキル(該C1-6アルキル基は、置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい6ないし14員芳香族炭化水素環基、置換基群A4から選択される1ないし3の置換基で置換されてもよい5ないし14員芳香族複素環基で置換されてもよい)である、請求項26記載の化合物または薬理的に許容される塩。
- [28] R^3 が、(1)水素原子もしくは(2)C1-6アルキルである、請求項27記載の化合物または薬理的に許容される塩。
- [29] 請求項1から28のいずれかに記載の化合物または薬理的に許容される塩を有効成分とする、医薬。
- [30] 請求項1から28のいずれかに記載の化合物または薬理的に許容される塩を有効成分とする、アミロイドベータに起因する疾患の予防剤または治療剤。
- [31] アミロイドベータに起因する疾患が、アルツハイマー病、認知症、ダウン症またはアミロイドーシス症である、請求項30記載の予防剤または治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/060187

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 C07D233/64(2006.01)i, A61K31/4164(2006.01)i, A61K31/4178(2006.01)i,
 A61K31/454(2006.01)i, A61K31/513(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i,
 C07D249/06
 (2006.01)i, C07D249/08(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i,

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C07D233/64-C07D233/95, C07D249/06-C07D249/14, C07D401/04-C07D421/14,
 A61K31/4164-A61K31/554

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 1996-2007
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 REGISTRY/CAplus (STN), WPI

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2001-508767 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 July, 2001 (03.07.01), Full text; particularly, Claims 1 to 3, 5 to 7; examples 4, 15, 18, 21, 37, 39 & WO 98/24785 A1	1-31
X	JP 2005-526807 A (Glaxo Group Ltd.), 08 September, 2005 (08.09.05), Full text; particularly, Claims 1 to 9, 22, 26; Par. Nos. [0124] to [0126]; example 22 & WO 03/082292 A1 & EP 1487455 A1	1-31

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 24 July, 2007 (24.07.07)	Date of mailing of the international search report 07 August, 2007 (07.08.07)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/060187

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2006-502247 A (Sanofi Aventis Deutschland GmbH), 19 January, 2006 (19.01.06), Full text; particularly, Claims 1 to 3, 6; examples 1 to 6 & WO 2004/007455 A1 & EP 1523475 A1 & US 2004/0152743 A1 & US 2007/0021474 A1 & US 7138414 B2 & CN 1668593 A	1-29 30,31
X A	JP 10-510512 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 13 October, 1998 (13.10.98), Full text; particularly, Claims 1 to 4, 10, 11; examples 22, 23 & WO 96/10559 A1 & EP 784612 A1	1-29 30,31
X A	Varnes, J. G. et al. Discovery of N-propylurea 3-benzylpiperidines as selective CC chemokine receptor-3 (CCR3) antagonists. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, Vol.14, No.7, pp.1645-1649.	1-29 30,31
X A	Stark, H. et al. Search for novel leads for histamine H3-receptor antagonists: amine derivatives. Pharmazie 1997, Vol.52, No.6, pp.419-423.	1-29 30,31
X A	Kajbaf, M. et al. Rapid and efficient purification of cimetropium bromide and mifentidine drug metabolite mixtures derived from microsomal incubates for analysis by mass spectrometry. J. Chromatogr: Biomedical Applications, 1992, Vol.575, No.1, pp.75-85.	1-28 29-31
X A	Marcus, S. L. et al. Stimulation of Rauscher leukemia virus DNA polymerase DNA-directed DNA synthesis by cationic trypanocides and polyamines. Cancer Res. 1985, Vol.45, No.1, pp.112-115.	1-29 30,31
X A	Yale, H. L. et al. Substituted s-triazoles and related compounds. J. Med. Chem. 1966, Vol.9, No.1, pp.42-46.	1-29 30,31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/060187

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

C07D401/12(2006.01)i, C07D403/10(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i

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

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07D233/64(2006.01)i, A61K31/4164(2006.01)i, A61K31/4178(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61K31/513(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, C07D249/06(2006.01)i, C07D249/08(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i, C07D403/10(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i</p>											
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07D233/64 - C07D233/95, C07D249/06 - C07D249/14, C07D401/04 - C07D421/14, A61K31/4164 - A61K31/554</p>											
<p>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</p> <p>日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2007年 日本国実用新案登録公報 1996-2007年 日本国登録実用新案公報 1994-2007年</p>											
<p>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)</p> <p>REGISTRY/CAplus(STN), WPI</p>											
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>JP 2001-508767 A (藤沢薬品工業株式会社) 2001.07.03, 文献全体、特に請求項1~3及び5~7、実施例4、15、18、21、37 及び39 & WO 98/24785 A1</td> <td>1~31</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 2005-526807 A (グラクソ グループ リミテッド) 2005.09.08, 文献全体、特に請求項1~9、22及び26、段落[0124]~[0126]、 実施例22 & WO 03/082292 A1 & EP 1487455 A1</td> <td>1~31</td> </tr> </tbody> </table>			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 請求の範囲の番号	X	JP 2001-508767 A (藤沢薬品工業株式会社) 2001.07.03, 文献全体、特に請求項1~3及び5~7、実施例4、15、18、21、37 及び39 & WO 98/24785 A1	1~31	X	JP 2005-526807 A (グラクソ グループ リミテッド) 2005.09.08, 文献全体、特に請求項1~9、22及び26、段落[0124]~[0126]、 実施例22 & WO 03/082292 A1 & EP 1487455 A1	1~31
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 請求の範囲の番号									
X	JP 2001-508767 A (藤沢薬品工業株式会社) 2001.07.03, 文献全体、特に請求項1~3及び5~7、実施例4、15、18、21、37 及び39 & WO 98/24785 A1	1~31									
X	JP 2005-526807 A (グラクソ グループ リミテッド) 2005.09.08, 文献全体、特に請求項1~9、22及び26、段落[0124]~[0126]、 実施例22 & WO 03/082292 A1 & EP 1487455 A1	1~31									
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>											
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p>											
<p>国際調査を完了した日</p> <p>24.07.2007</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>07.08.2007</p>										
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>大宅 郁治</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>	<p>4C 8829</p>									

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 請求の範囲の番号
X	JP 2006-502247 A (サノフィ-アベンティス・トイチュラント・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク テル・ハフツング) 2006.01.19,	1~29
A	文献全体、特に請求項 1~3 及び 6、実施例 1~6 & WO 2004/007455 A1 & EP 1523475 A1 & US 2004/0152743 A1 & US 2007/0021474 A1 & US 7138414 B2 & CN 1668593 A	30、31
X	JP 10-510512 A (藤沢薬品工業株式会社) 1998.10.13,	1~29
A	文献全体、特に請求項 1~4、10 及び 11、実施例 22 及び 23 & WO 96/10559 A1 & EP 784612 A1	30、31
X	Varnes, J. G. et al. Discovery of N-propylurea 3-benzyl- piperidines as selective CC chemokine receptor-3 (CCR3)	1~29
A	antagonists. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, Vol.14, No.7, pp.1645-1649.	30、31
X	Stark, H. et al. Search for novel leads for histamine H3-receptor antagonists: amine derivatives.	1~29
A	Pharmazie 1997, Vol.52, No.6, pp.419-423.	30、31
X	Kajbaf, M. et al. Rapid and efficient purification of cimetropium bromide and mifentidine drug metabolite mixtures derived from	1~28
A	microsomal incubates for analysis by mass spectrometry. J. Chromatogr: Biomedical Applications, 1992, Vol.575, No.1, pp.75-85.	29~31
X	Marcus, S. L. et al. Stimulation of Rauscher leukemia virus DNA polymerase DNA-directed DNA synthesis by cationic trypanocides	1~29
A	and polyamines. Cancer Res. 1985, Vol.45, No.1, pp.112-115.	30、31
X	Yale, H. L. et al. Substituted s-triazoles and related compounds.	1~29
A	J. Med. Chem. 1966, Vol.9, No.1, pp.42-46.	30、31