

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 7 月 22 日 (22.07.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/060892 A1(51) 国際特許分類: C07D 471/04, A61K 31/437,
31/444, 45/00, A61P 19/02, 29/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/017067

(22) 国際出願日: 2003 年 12 月 26 日 (26.12.2003)

(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 2002-382573
2002 年 12 月 27 日 (27.12.2002) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本たばこ産業株式会社 (JAPAN TOBACCO INC.) [JP/JP];
〒105-8422 東京都港区虎ノ門二丁目 2 番 1 号 Tokyo (JP).

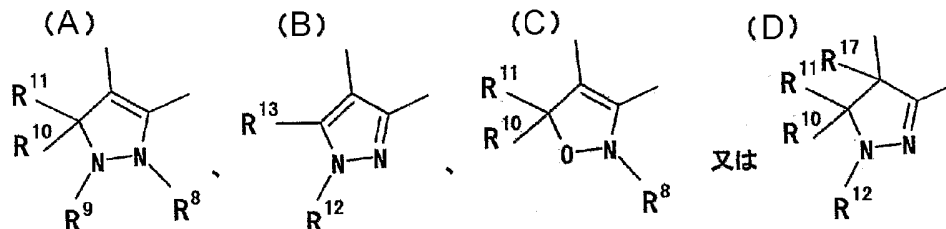
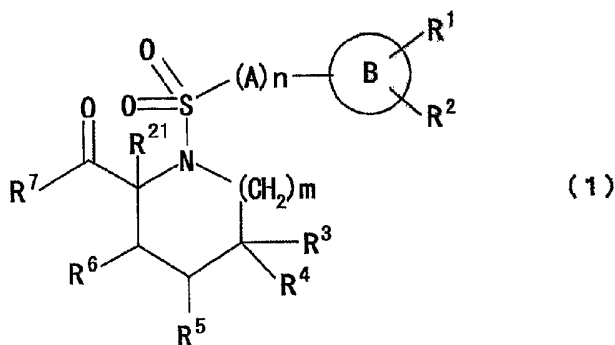
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 塩崎 真 (SH-IOZAKI, Makoto) [JP/JP]; 〒569-1125 大阪府 高槻市 紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 須磨 陽 (SUMA, Akira) [JP/JP]; 〒569-1125 大阪府 高槻市 紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 安江 克尚 (YASUE, Katsutaka) [JP/JP]; 〒569-1125 大阪府 高槻市 紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 酒井 敦史 (SAKAI, Atsushi) [JP/JP]; 〒569-1125 大阪府 高槻市 紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 松尾 貴文 (MATSUO, Takafumi) [JP/JP]; 〒569-1125 大阪府 高槻市 紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 田中正浩 (TANAKA, Masahiro) [JP/JP]; 〒569-1125 大阪府 高槻市 紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 篠崎 雄一 (SHINOZAKI, Yuichi) [JP/JP]; 〒569-1125 大阪府 高槻市 紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP).

[続葉有]

(54) Title: FUSED N-CONTAINING HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 発明の名称: 縮合 N 含有ヘテロ環化合物及びその医薬用途



(57) Abstract: It is intended to provide a compound which has an aggrecanase inhibitory effect or an MMP-13 inhibitory effect and is useful as a remedy for arthritis deformans, rheumatoid arthritis and so on, more specifically speaking, a fused N-containing heterocyclic compound represented by the following general formula (1), its prodrug or pharmaceutically acceptable salts thereof: (1) wherein R¹ and R² represent each hydrogen, etc.; R³ and R⁴ represent each hydrogen etc.; R⁵ represents, together with R⁶, R³ or R⁴, a group represented by any of the following general formulae: (A) (B) (C) (D) (wherein R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁷ represent each hydrogen, etc.); R⁷ represents hydrogen, etc.; R²¹ represents hydrogen, etc.; A represents alkylene, etc.; the ring B represents aryl, etc.; m is 1, etc.; and n is 0, etc.

[続葉有]



府 高槻市 紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP).

HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044 大阪府 大阪市 中央区伏見町四丁目 2 番 1 4 号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, 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,

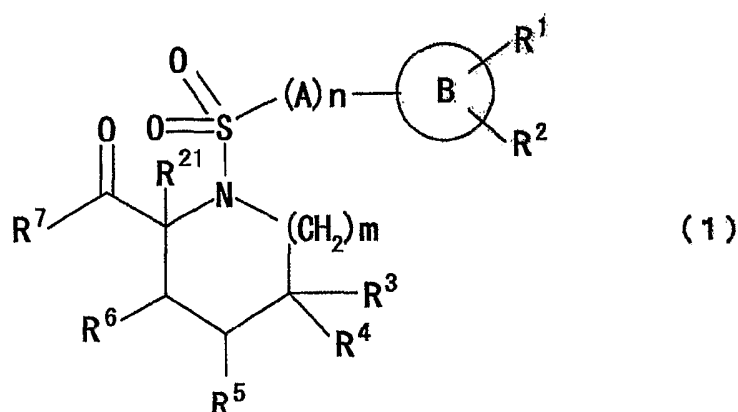
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

/ 続葉有 /

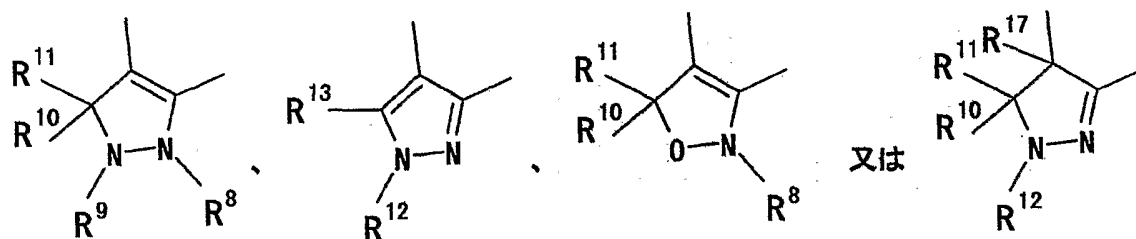
(57) 要約:

本発明は、アグリカナーゼ阻害作用又はMMP-13阻害作用を有し、変形性関節炎、慢性関節リウマチ等の治療薬として有用な化合物、詳細には一般式

(1)



〔式中、 R^1 及び R^2 はH等； R^3 及び R^4 は水素原子等； R^5 は、 R^6 或いは R^3 及び R^4 と一緒になって、



〔式中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{17} は水素原子等〕等； R^7 は水素原子等； R^{21} は水素原子等；Aはアルキレン基等；環Bはアリール基等；mは1等；nは0等〕で示される縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を提供する。



FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

明細書

縮合N含有ヘテロ環化合物及びその医薬用途

技術分野

本発明は、新規な縮合N含有ヘテロ環化合物に関するものであり、更に詳しくはアグリカナゼ（Aggrecanase）阻害活性又はMMP-13阻害活性を有する縮合N含有ヘテロ環化合物又はその医薬上許容し得る塩、それを含有する医薬組成物及びその医薬用途に関する。

背景技術

アグリカン（aggrecan）は軟骨中の主要なプロテオグリカンで、そのコアタンパクのプロテアーゼによる分解が慢性関節リウマチや変形性関節症のような関節軟骨破壊を伴う関節疾患の初期徴候の一つである。軟骨破壊につながるこの分解のプロセスでは、軟骨表面のアグリカンの消失にはじまり、I型コラーゲン線維の分解へと続く。このアグリカンの分解に関与する酵素としては、Asn341-Phe342を切断するMMPs（Matrix metalloproteinases）とGlu373-Ala374を切断するアグリカナゼの存在が知られており、両者共に触媒活性中心に亜鉛を有する金属プロテアーゼである。後者は1999年になって、ADAMTS（A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs）であることが確定された。ADAMTSは1～13までが同定されているが、ADAMTS 4、5がアグリカナゼ-1と-2に相当する。従来、MMPが軟骨破壊の中心であると考えられていたが、変形性関節炎（OA）患者の関節中に認められるアグリカン断片は、アグリカナゼによって切断された断片の検出が顕著であるという研究報告が多く、アグリカナゼは病態において重要な悪性因子であると考えられる。

現在、OAの治療には、保存的治療と外科的治療がある。保存的療法には、リスクファクターを軽減するための減量、運動療法、理学療法、薬物療法（抗炎症剤の投与）、温熱などがある。これら療法の過程で、関節の動きをなめらかにするためにヒアルロン酸を関節に注入するといった方法が一般的に行われている。

しかし、薬物療法や理学療法などの保存的治療で改善が困難な場合、外科的治療を行うことになる。これには、いくつか種類があるが、関節が高度に変形し、

且つ痛みが強い場合には、最終的に人口関節を埋め込むなどの関節形成術を行うことになる。しかし、人工関節は、15年から20年程しか持たなく、その後の患者のQOL (Quality of Life) は低下する。

現在、OAの治療領域には原因となる軟骨破壊を抑制する薬剤は存在しない。

- 5 保存的治療で改善が認められない場合は、軟骨破壊が進行し、外科的治療を考慮する必要があることになる。従って、外科的治療に至る前に軟骨破壊を阻止することは重要であり、その破壊に関与するアグリカナーゼを阻害する薬剤は十分に軟骨破壊抑制作用を有する抗OA薬として位置付けられ、外科的治療を必要としないことで患者のQOL上昇に期待される。

- 10 アグリカナーゼ阻害剤の開発としては、DuPont (国際公開第99/0900号パンフレット)、Pfizer (特開2001-114765号公報) 等での報告があるが、一般的に経口吸収性に乏しいという問題点が懸念されている。

- また、開発されているMMP阻害剤の中には、非選択的コラゲナーゼ阻害による全身的な結合組織毒性を生ずる化合物があり、その原因は、コラゲナーゼ-1
15 (MMP-1) による正常結合組織コラーゲンのターンオーバー抑制が原因であることが提唱されている。このように従来の開発品は、効果や副作用の発現という面では十分満足できるものではなかった。

- 本発明化合物は、経口吸収性を改善し、且つ強いアグリカナーゼ阻害活性を有している。更にMMP-1の阻害作用を持たない一方で、アグリカナーゼ阻害作用のみならずMMP-13といった関節破壊に関与する他のMMPの選択的な阻
20 害作用も有していることから、副作用を発症することなく関節症進行を抑制することが期待される。

- 更には、神経膠腫 (glioma) がアグリカナーゼを発現していることから、アグリカナーゼもMMPと同様に腫瘍細胞の転移や組織浸潤に関わっていることが示
25 唆されており、MMP阻害剤が抗転移薬として開発されている現状を考えると、アグリカナーゼとMMPの阻害作用を合わせ持つ本発明化合物は、より有効性の高い制癌剤として期待される。

また、骨代謝においては、MMPは骨基質の分解を制御し、骨吸収において重要な役割を担っている。呼吸器疾患においては、肺構造の破壊、リモデリングの

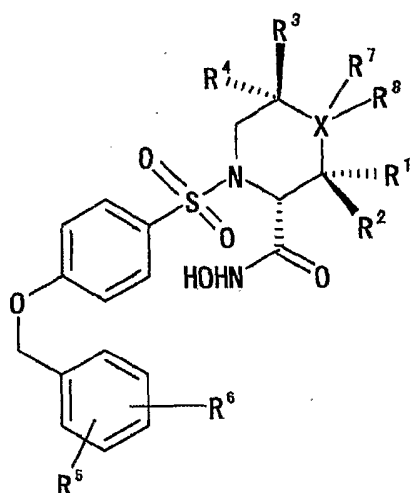
過程で重要な役割を果たしているのはプロテアーゼであり、その構築成分である細胞外マトリックス (ECM) をその基質とするMMPは重要な因子であると考えられている。したがって、MMP阻害作用を有する本発明化合物は、MMPが関わる骨吸収疾患や肺疾患に応用できると考えられる。

- 5 最近、アグリカナーゼを阻害することでOA、慢性関節リウマチ等の疾患の治療を行うことを目的とした化合物について種々の報告がなされている。

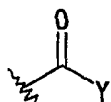
例えば、特開2002-284686号公報にはMMP-13阻害作用、アグリカナーゼ阻害作用を有するスルホンアミド誘導体が開示されている。しかしながら、同公報には本発明化合物のごとき構造を有する化合物の開示は勿論、それ

10 を示唆する旨の記載も見当たらない。

また、特開2001-114765号公報には、一般式



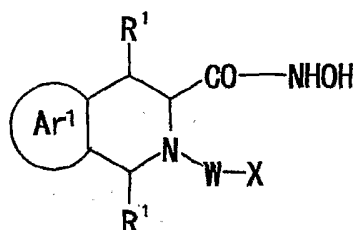
- [式中、Xは、炭素又は窒素であり；R¹及びR²は、水素、ヒドロキシ、及びメチルからなる群から独立して選ばれ、R¹及びR²の少なくとも一つはメチルであり；R³及びR⁴は、水素、ヒドロキシ、及びメチルからなる群から独立して選ばれるか、又はR³及びR⁴は一緒になってカルボニル基を形成してもよく；R⁵及びR⁶は、水素、ハロゲン、シアノ、メチル、及びエチルからなる群から独立して選ばれ；ただし、Xが炭素の場合、R⁷及びR⁸はどちらも水素で、R¹、R²、R³、及びR⁴の少なくとも一つはヒドロキシであり；Xが炭素でR⁵がパラハロの場合、R⁶、R³、及びR⁴の少なくとも一つは水素ではなく；Xが窒素の場合、R⁸は存在せず、R⁷は水素又は式：
- 15
- 20



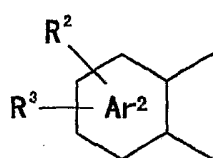
の基（式中、Yは $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 又は $-\text{NH}-\text{CH}_3$ ）であり；Xが窒素で R^7 が水素の場合、 R^3 及び R^4 は一緒になってカルボニル基を形成する」で表されるヒドロキサム酸誘導体が、アグリカナーゼ阻害作用を有するとして開示されている。

- 5 しかしながら、同公報の化合物は、置換基を有するピペリジン環又はピペラジン環を骨格構造とするものであり、本発明化合物のごとき縮合ヘテロ環構造を有する化合物の開示もそれを示唆する旨の記載も見当たらない。

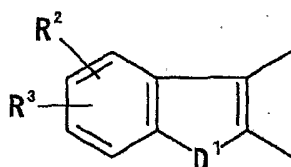
国際公開第01/70269号パンフレットには、一般式



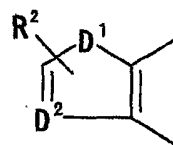
- 10 〔式中、 Ar^1 は、下式（A）～（C）



(A)



(B)



(C)

- より選択されるいずれかの環状構造を表し、ここで Ar^2 は窒素原子1～2個を包含することもある6員芳香環を、 D^1 は $-(\text{CH}_2)_n-$ （ n は1～3の整数）、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 又は $-\text{NR}^4-$ （ R^4 は水素原子、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル基又は $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アシル基を示す）を表し、 D^2 は $-(\text{CH})-$ 或いは窒素原子を表し、 R^2 及び R^3 は、水素原子、水酸基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基等を表し； R^1 は水素原子又はメチル基を表し；Wは $-\text{SO}_2-$ 等を表し；Xは置換されてもよいベンゼン環又は酸素原子1個、硫黄原子1個若しくは窒素原子1～2個を含む5又は6員複素芳香環を表す〕で表されるヒドロキサム誘導体が記載されている。しかしながら、同公報には、本発明化合物のごとき構造を有する化合物の開示はなく、それを示唆する旨の記載も見当たらない。また、同公報の化合物は、ヘパリン結合性上皮増殖因子様増殖因子の可溶化酵素の阻害剤とし
- 15
- 20

て有用なものであり、アグリカナゼ阻害剤としての有用性についての開示は勿論、それを示唆する記載も見当たらない。

発明の開示

本発明の目的は、優れたアグリカナゼ阻害作用又はMMP-13阻害作用を有し、変形性関節炎の予防又は治療薬、慢性関節リウマチの予防又は治療薬、関節損傷、反応性関節炎、癌、喘息、アレルギー性反応、慢性肺気腫、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、肺感染症、間質性肺炎、骨吸収疾患等の疾患の予防又は治療薬として有用な化合物を提供することである。

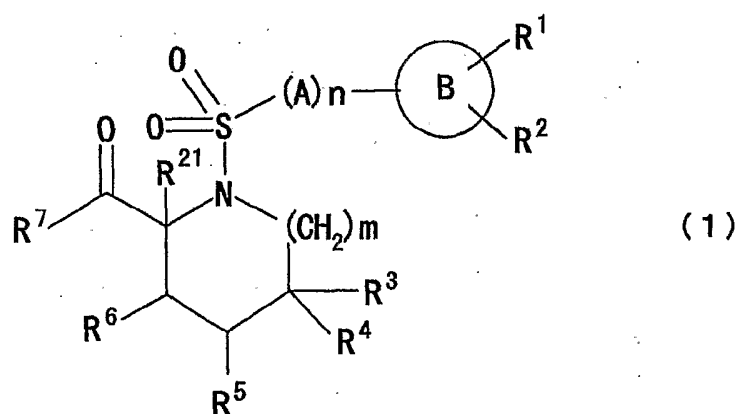
また、本発明の目的は、アグリカナゼ阻害剤、MMP-13阻害剤、変形性関節炎の予防又は治療薬及び慢性関節リウマチの予防又は治療薬を提供することである。

本発明者らは、上記目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、下記一般式（1）で示される縮合N含有ヘテロ環化合物が優れたアグリカナゼ阻害作用又はMMP-13阻害作用を有し、アグリカナゼ阻害剤、又はMMP-13阻害剤、変形性関節炎の予防又は治療薬及び慢性関節リウマチの予防又は治療薬として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明は下記〔1〕乃至〔38〕に示す化合物及びその医薬用途に関する。

すなわち、本発明は、以下の通りである。

〔1〕 一般式（1）



〔式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子、

(3) 水酸基、

(4) C_{1-6} アルキル基、

(5) C_{1-6} アルコキシ基、

(6) ハロ C_{1-6} アルキル基、

5 (7) ハロ C_{1-6} アルコキシ基

又は

(8) $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q-A^1$

(式中、 p 及び q は、同一又は異なつて、0 又は 1 乃至 4 の整数を示し、

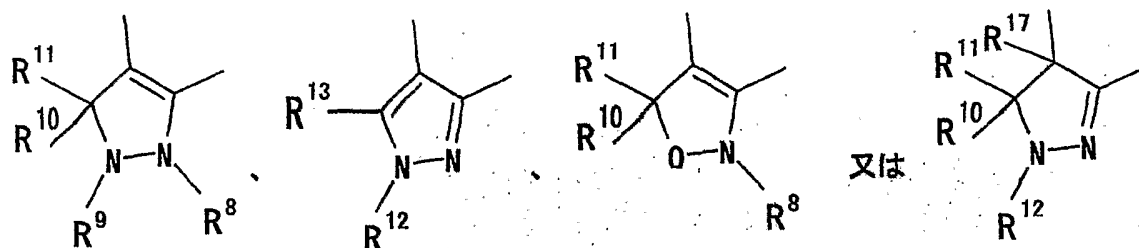
10 X は、単結合、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基、 $-O-$ 、 $-N(R^{22})-$ 、 $-S(O)_r-$ 、 $-CO-$ 、 $-CON(R^{22})-$ 、 $-N(R^{22})CO-$ 、 $-SO_2N(R^{22})-$ 、 $-N(R^{22})SO_2-$ 、 $-N(R^{22})CON(R^{23})-$ 、 $-N(R^{22})SO_2N(R^{23})-$ 、 $-OCON(R^{22})-$ 又は $-N(R^{22})COO-$ を示し、

15 ここで R^{22} 及び R^{23} は同一又は異なつて、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{3-14} 炭化水素環基、置換されてもよい縮合 C_{6-14} 炭化水素環基、置換されてもよいヘテロ環基又は置換されてもよい縮合ヘテロ環基を示し、

r は、0 又は 1 乃至 2 の整数を示し、

20 A^1 は、置換されてもよい C_{3-14} 炭化水素環基、置換されてもよい縮合 C_{6-14} 炭化水素環基、置換されてもよいヘテロ環基又は置換されてもよい縮合ヘテロ環基を示す) を示し；

25 R^3 及び R^4 が、それぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、アミド基、置換されてもよい C_{3-14} 炭化水素環基、置換されてもよい縮合 C_{6-14} 炭化水素環基、置換されてもよいヘテロ環基又は置換されてもよい縮合ヘテロ環基を示す場合か、又は R^3 及び R^4 が結合する炭素原子と一緒になつてカルボニル基を形成する場合か、或いは R^3 及び R^4 が結合する炭素原子と一緒になつて C_{3-7} シクロアルキル基又はヘテロ環基を形成する場合、 R^6 は R^6 と一緒になつて、



(式中、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) C_{1-10} アルキル基、
- 5 (3) ハロ C_{1-6} アルキル基、
- (4) 置換されてもよい C_{3-14} 炭化水素環基、
- (5) 置換されてもよい縮合 C_{6-14} 炭化水素環基、
- (6) 置換されてもよいヘテロ環基、
- (7) 置換されてもよい縮合ヘテロ環基、
- 10 (8) 置換されてもよい C_{3-14} 炭化水素環- C_{1-6} アルキル基、
- (9) 置換されてもよい縮合 C_{6-14} 炭化水素環- C_{1-6} アルキル基、
- (10) 置換されてもよいヘテロ環- C_{1-6} アルキル基。

又は

- (11) 置換されてもよい縮合ヘテロ環- C_{1-6} アルキル基を示し、
- 15 R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、

(1) 水素原子

又は

(2) C_{1-6} アルキル基を示すか、或いは、

結合する炭素原子と一緒になってカルボニル基を形成してもよく、

- 20 R^{12} は、

- (1) 水素原子、
- (2) C_{1-10} アルキル基、
- (3) ハロ C_{1-6} アルキル基、
- (4) 置換されてもよい C_{3-14} 炭化水素環基、
- 25 (5) 置換されてもよい縮合 C_{6-14} 炭化水素環基、

- (6) 置換されてもよいヘテロ環基、
- (7) 置換されてもよい縮合ヘテロ環基、
- (8) 置換されてもよい C_{3-14} 炭化水素環- C_{1-6} アルキル基、
- (9) 置換されてもよい縮合 C_{6-14} 炭化水素環- C_{1-6} アルキル基、

5 (10) 置換されてもよいヘテロ環- C_{1-6} アルキル基

又は

(11) 置換されてもよい縮合ヘテロ環- C_{1-6} アルキル基を示し、
 R^{13} は、

(1) 水素原子、

10 (2) C_{1-6} アルキル基、

(3) 水酸基、

(4) C_{1-6} アルコキシ基、

(5) $-N(R^{26})(R^{27})$ 、

(6) $-N(R^{28})-CO-R^{29}$ 、

15 (7) $-N(R^{28})-SO_2-R^{29}$ 、

又は

(8) $-CO-NH-R^{28}$ 、

を示し、

ここで R^{26} 及び R^{27} は、それぞれ独立して、

20 (1) 水素原子、

(2) C_{1-6} アルキル基、

(3) ハロ C_{1-6} アルキル基、

(4) 置換されてもよい C_{3-14} 炭化水素環基、

(5) 置換されてもよい縮合 C_{6-14} 炭化水素環基、

25 (6) 置換されてもよいヘテロ環基

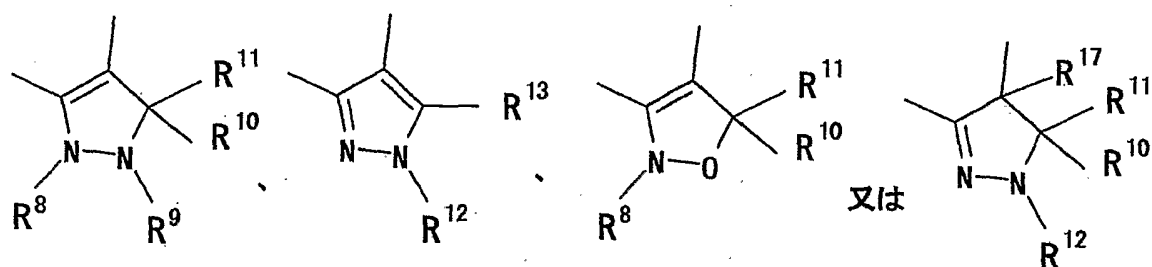
又は

(7) 置換されてもよい縮合ヘテロ環基を示し、

R^{28} 及び R^{29} は、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

- (2) C_{1-10} アルキル基、
 (3) ハロ C_{1-6} アルキル基、
 (4) 置換されてもよい C_{3-14} 炭化水素環基、
 (5) 置換されてもよい縮合 C_{6-14} 炭化水素環基、
 5 (6) 置換されてもよいヘテロ環基、
 (7) 置換されてもよい縮合ヘテロ環基、
 (8) 置換されてもよい C_{3-14} 炭化水素環- C_{1-6} アルキル基、
 (9) 置換されてもよい縮合 C_{6-14} 炭化水素環- C_{1-6} アルキル基、
 (10) 置換されてもよいヘテロ環- C_{1-6} アルキル基
 10 又は
 (11) 置換されてもよい縮合ヘテロ環- C_{1-6} アルキル基を示し、
 R^{17} は、
 (1) 水素原子、
 (2) 水酸基、
 15 (3) C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、水酸基又はアミノ基で置換されてもよい)、
 (4) ハロ C_{1-6} アルキル基、
 (5) C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、
 又は
 20 (6) C_{1-6} アルコキシ基を示す) を形成し；
 R^3 及び R^4 が、 R^5 と一緒に、



(式中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{17} は上記と同義である) を形成する場合、 R^6 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示し；

- 25 R^7 は、

(1) $-OR^{14}$ 基 (式中、 R^{14} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示す)、

(2) $-N(R^{15})(R^{16})$ 基 (式中、 R^{15} 及び R^{16} は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示す)

又は

5 (3) ヒドロキシアミノ基を示し;

R^{21} は、

(1) 水素原子、

(2) C_{1-6} アルキル基、

(3) ハロ C_{1-6} アルキル基、

10 (4) 置換されてもよい C_{3-14} 炭化水素環基、

(5) 置換されてもよい縮合 C_{6-14} 炭化水素環基、

(6) 置換されてもよいヘテロ環基、

(7) 置換されてもよい縮合ヘテロ環基、

(8) 置換されてもよい C_{3-14} 炭化水素環- C_{1-6} アルキル基、

15 (9) 置換されてもよい縮合 C_{6-14} 炭化水素環- C_{1-6} アルキル基、

(10) 置換されてもよいヘテロ環- C_{1-6} アルキル基

又は

(11) 置換されてもよい縮合ヘテロ環- C_{1-6} アルキル基を示し;

Aは、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基又は C_{2-6} アルキニレン基を示し;

20 環Bは、

(1) 置換されてもよい C_{3-14} 炭化水素環基、

(2) 置換されてもよい縮合 C_{6-14} 炭化水素環基、

(3) 置換されてもよいヘテロ環基

又は

25 (4) 置換されてもよい縮合ヘテロ環基を示し;

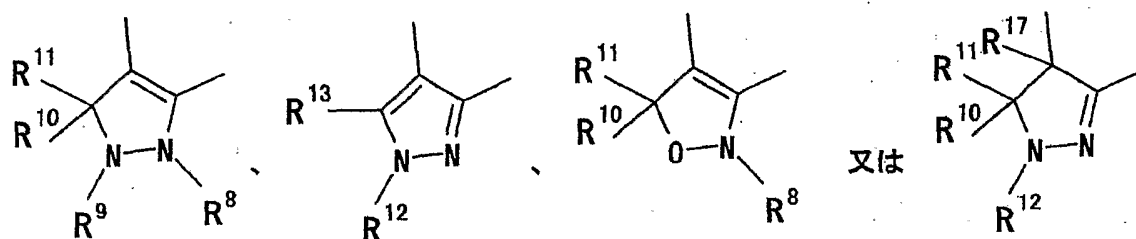
mは、1、2又は3を示し;

nは、0、1、2又は3を示す]

で示される縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩〔以下、「化合物(1)」とも称する〕。

[2] 一般式(1)において、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
 - (2) ハロゲン原子、
 - (3) 水酸基、
 - 5 (4) C_{1-6} アルキル基、
 - (5) ハロ C_{1-6} アルキル基、
 - (6) C_{1-6} アルコキシ基、
 - (7) ハロ C_{1-6} アルコキシ基、
 - (8) 置換されてもよい C_{6-14} アリール基、
 - 10 (9) 置換されてもよい C_{6-14} アリールオキシ基、
 - (10) 置換されてもよい C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基、
 - (11) 置換されてもよい C_{6-14} アリール C_{1-6} アルコキシ基、
 - (12) 置換されてもよい C_{6-14} アリールオキシ C_{1-6} アルキル基、
 - (13) 置換されてもよいヘテロ環基、
 - 15 (14) 置換されてもよいヘテロ環オキシ基、
 - (15) 置換されてもよい縮合ヘテロ環 C_{1-6} アルコキシ基
- 又は
- (16) 置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルコキシ基を示し；
- R^3 及び R^4 が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示す場合か、
- 20 R^3 及び R^4 が結合する炭素原子と一緒になって C_{3-7} シクロアルキル基又はヘテロ環基を形成する場合、 R^5 は R^6 と一緒に、



(式中、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- 25 (2) C_{1-10} アルキル基、

- (3) 置換されもよいC₆₋₁₄アリール基、
(4) 置換されもよいC₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキル基、
(5) 置換されてもよいC₃₋₇シクロアルキル基、
(6) 置換されてもよいC₃₋₇シクロアルキルC₁₋₆アルキル基、
5 (7) 置換されてもよいヘテロ環基、
(8) 置換されてもよい縮合C₆₋₁₄炭化水素環基
又は
(9) 置換されてもよい縮合ヘテロ環基を示し、
R¹⁰及びR¹¹は、それぞれ独立して、
10 (1) 水素原子
又は
(2) C₁₋₆アルキル基を示すか、或いは結合する炭素原子と一緒になってカルボニル基を形成してもよく、
R¹²は、
15 (1) 水素原子、
(2) C₁₋₁₀アルキル基、
(3) ハロC₁₋₆アルキル基、
(4) 置換されてもよいC₆₋₁₄アリール基、
(5) 置換されてもよいC₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキル基、
20 (6) 置換されてもよいヘテロ環基、
(7) 置換されてもよいC₃₋₇シクロアルキル基
又は
(8) 置換されてもよいC₃₋₇シクロアルキルC₁₋₆アルキル基を示し、
R¹³は、
25 (1) 水素原子、
(2) C₁₋₆アルキル基、
(3) 水酸基、
(4) C₁₋₆アルコキシ基
又は

(5) $-N(R^{26})(R^{27})$ [ここで R^{26} 及び R^{27} は、上記と同義である]を示し、 R^{17} は、

(1) 水素原子、

(2) 水酸基、

5 (3) C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、水酸基又はアミノ基で置換されてもよい)、

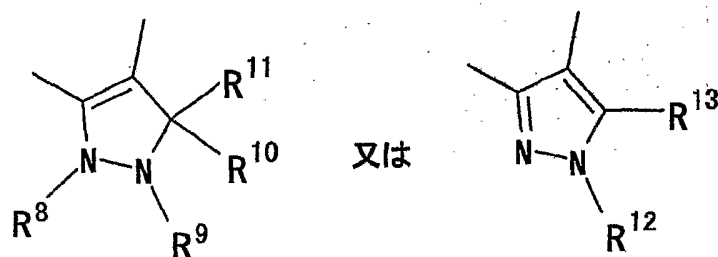
(4) ハロ C_{1-6} アルキル基、

(5) C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基

又は

10 (6) C_{1-6} アルコキシ基を示す)を形成し;

R^3 及び R^4 が、 R^5 と一緒にあって、



(式中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は上記と同義である)を形成する場合、 R^6 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示し;

15 環Bは、

(1) C_{6-14} アリール基、

(2) C_{3-7} シクロアルキル基

(3) C_{3-10} シクロアルケニル基

(4) 縮合 C_{6-14} 炭化水素環基、

20 又は

(5) ヘテロ環基を示す、

上記[1]記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

[3] 一般式(1)において、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、

25 (1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) 水酸基、

(4) C_{1-6} アルキル基、

(5) C_{1-6} アルコキシ基、

5 (6) 置換されてもよい C_{6-14} アリール基、

(7) 置換されてもよい C_{6-14} アリールオキシ基、

(8) 置換されてもよい C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基、

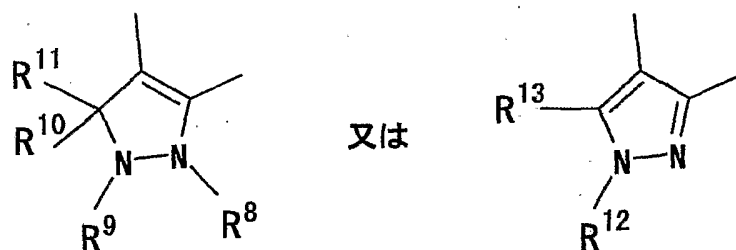
(9) 置換されてもよい C_{6-14} アリール C_{1-6} アルコキシ基、

(10) 置換されてもよいヘテロ環基

10 又は

(11) 置換されてもよいヘテロ環オキシ基を示し；

R^3 及び R^4 が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示す場合、 R^5 は R^6 と一緒に、



15 (式中、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) C_{1-6} アルキル基、

(3) 置換されてもよい C_{6-14} アリール基、

(4) 置換されてもよい C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基、

20 (5) 置換されてもよいヘテロ環基、

(6) 置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基

又は

(7) 置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基を示し、

R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、

25 (1) 水素原子、

又は

(2) C_{1-6} アルキル基を示すか、或いは
結合する炭素原子と一緒になってカルボニル基を形成してもよく、
 R^{12} は、

- 5 (1) 水素原子、
(2) C_{1-6} アルキル基、
(3) 置換されてもよい C_{6-14} アリール基、
(4) 置換されてもよい C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基、
(5) 置換されてもよいヘテロ環基、
10 (6) 置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基

又は

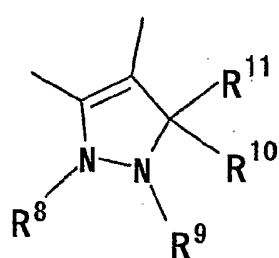
(7) 置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基を示し、
 R^{13} は、

- (1) 水素原子、
15 (2) C_{1-6} アルキル基、
(3) 水酸基

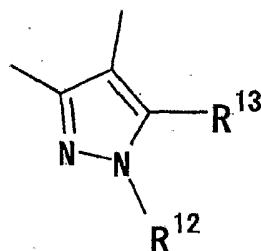
又は

(4) C_{1-6} アルコキシ基を示す)を形成し；

R^3 及び R^4 が、 R^5 と一緒に、



又は



(式中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は上記と同義である)を形成する場合、 R^6 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示し；

R^{21} は、水素原子を示し；

環Bは、

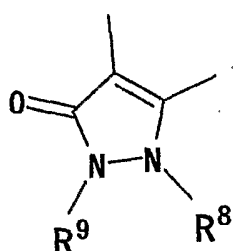
- 25 (1) C_{6-14} アリール基、

- (2) C_{3-7} シクロアルキル基、
 (3) C_{3-10} シクロアルケニル基

又は

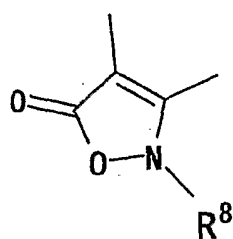
- (4) ヘテロ環基を示す、
 5 上記〔2〕記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

〔4〕 一般式(1)において、
 R^5 が R^6 と一緒にあって、



- 10 (式中、 R^8 及び R^9 は上記〔1〕と同義である)である、上記〔1〕乃至〔3〕のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

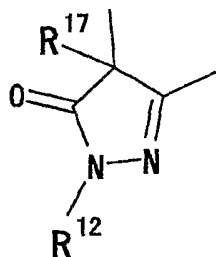
〔5〕 一般式(1)において、
 R^5 が R^6 と一緒にあって、



15

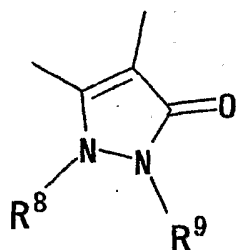
(式中、 R^8 は上記〔1〕と同義である)を形成する、上記〔1〕又は〔2〕記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

- 〔6〕 一般式(1)において、
 20 R^5 が R^6 と一緒にあって、



(式中、 R^{12} 及び R^{17} は上記〔1〕と同義である)を形成する、上記〔1〕又は〔2〕記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

- 5 〔7〕 一般式(1)において、
 R^3 及び R^4 が R^5 と一緒にあって、



- (式中、 R^8 及び R^9 は上記〔1〕と同義である)を形成する、上記〔1〕乃至〔3〕のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、
10 又はそれらの医薬上許容し得る塩。

〔8〕 一般式(1)において、 R^7 が $-OR^{14}$ 基(式中、 R^{14} は上記〔1〕と同義である)又はヒドロキシアミノ基である、上記〔1〕乃至〔7〕のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

- 15 〔9〕 m が1である、上記〔1〕乃至〔8〕のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

〔10〕 n が0である、上記〔1〕乃至〔9〕のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

- 〔11〕 R^1 が $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q-A^1$ (式中、各記号は上記
20 〔1〕と同義である)であり、 R^2 が水素原子である、上記〔1〕乃至〔10〕のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又は

それらの医薬上許容し得る塩。

[1 2] p 及び q が、それぞれ独立して 0 又は 1 であり、X が単結合又は—O—である、上記 [1 1] 記載の縮合 N 含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

- 5 [1 3] R⁷が水酸基である、上記 [1] 乃至 [1 2] のいずれかに記載の縮合 N 含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

- [1 4] R⁷がヒドロキシアミノ基である、上記 [1] 乃至 [1 2] のいずれかに記載の縮合 N 含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの
10 医薬上許容し得る塩。

[1 5] 以下の群から選択される上記 [1] 記載の化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩：

- 5-[4-(3, 5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(4-フルオロ-フェニル)-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カル
15 ボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-1)、
(R)-2-ベンジル-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド (実施例1-2)、
5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2-メチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘ
20 キサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実
施例1-3)、
2-ベンジル-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-1-メチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド (実施例1-4)、
25 5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2-tert-ブチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド (実施例1-5)、
5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒド
ロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-6)、

5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2-ブチル-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-7) 、

2-シクロヘキシル-5-[4-(3,5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-8) 、

5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-9) 、

10 5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-3-オキソ-2-フェネチル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-10) 、

5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-1-ブチル-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-11) 、

2-ベンジル-3-オキソ-5-(4-フェノキシ-ベンゼンスルホニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-12) 、

2-ベンジル-5-(ビフェニル-4-スルホニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-13) 、

2-ベンジル-5-(4-ヒドロキシ-ベンゼンスルホニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-14) 、

25 2-ベンジル-5-[4-(3,5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-15) 、

2-ベンジル-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-7,7-ジメチル-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒド

- ロキシアミド（実施例1-16）、
- 5-（4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル）-2-（3-クロロ-ベンジル）-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド（実施例1-17）、
- 5 2-ベンジル-3-オキソ-5-（4-メチル-ベンゼンスルホニル）-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド（実施例1-18）、
- 5-[4-（2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ）-ベンゼンスルホニル]-2-（3-ペンチル）-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸
- 10 ヒドロキシアミド（実施例1-19）、
- 5-[2-（4'-ビフェニル-4-イル）-エタンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド（実施例1-20）、
- 5-（4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル）-2-（4-クロロ-フェニル）-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
- 15 キシアミド（実施例1-21）、
- 5-（4-メトキシ-ベンゼンスルホニル）-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド（実施例1-22）、
- 20 2-ベンジル-5-（ビフェニル-3-スルホニル）-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド（実施例1-23）、
- 2-ベンジル-5-（ビフェニル-2-スルホニル）-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド（実施例1-
- 25 24）、
- 2-ベンジル-3-オキソ-5-（3-フェノキシ-ベンゼンスルホニル）-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド（実施例1-25）、
- 3-オキソ-5-（4-フェノキシ-ベンゼンスルホニル）-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキ

サヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-26) 、

5- (ビフェニル-4-スルホニル)-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-27) 、

2-ベンジル-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-3-メトキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-28) 、

2-ベンジル-5-[2-(4-フルオロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-29) 、

5-[2-(4-フルオロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-30) 、

15 5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(2,5-ジメチル-フェニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-31) 、

5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(2,5-ジクロロ-フェニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-32) 、

3-オキソ-5-(3-フェノキシ-ベンゼンスルホニル)-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-33) 、

2-(4-クロロ-フェニル)-3-オキソ-5-(4-フェノキシ-ベンゼンスルホニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-34) 、

5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2-(4-tert-ブチル-フェニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-35) 、

- 5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-36)、
- 2-ベンジル-5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-37)、
- 5-(4-ブトキシ-ベンゼンスルホニル)-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-38)、
- 10 2-(3-クロロ-フェニル)-3-オキソ-5-(4-フェノキシ-ベンゼンスルホニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-39)、
- 2-ベンジル-5-[4-(2-メチル-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-40)、
- 15 2-ベンジル-5-[4-(3-メチル-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-41)、
- 2-ベンジル-5-[4-(4-メチル-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-42)、
- 20 5-[4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-43)、
- 25 2-ナフタレン-1-イル-3-オキソ-5-(4-フェノキシ-ベンゼンスルホニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-44)、
- 5-[4-(2-メチル-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ

キシアミド (実施例1-45) 、

5-[4-(3-メチル-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-
2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド (実施例1-46) 、

5 5-[4-(4-メチル-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-
2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド (実施例1-47) 、

5-[4-(2-シアノ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-
2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ

10 キシアミド (実施例1-48) 、

2-ベンジル-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-
ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド
(実施例1-49) 、

(R)-2-ベンジル-5-[4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オ

15 キソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒ
ドロキシアミド (実施例1-50) 、

3-オキソ-2-フェニル-5-[4-(2-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-
2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド (実施例1-51) 、

20 2-ベンジル-3-オキソ-5-[4-(2-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-
2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド (実施例1-52) 、

3-オキソ-2-フェニル-5-[4-(4-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-
2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ

25 キシアミド (実施例1-53) 、

2-ベンジル-3-オキソ-5-[4-(4-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-
2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド (実施例1-54) 、

3-オキソ-2-フェニル-5-[4-(2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-ベンゼン

スルホニル]-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-55) 、

2-(2-クロロ-フェニル)-3-オキソ-5-(4-フェノキシ-ベンゼンスルホニル)-
2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
5 キシアミド (実施例1-56) 、

5-[4-(3, 4-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-
2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド (実施例1-57) 、

5-[4-(4-メトキシ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-
10 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド (実施例1-58) 、

5-[4-(4-クロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-
2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド (実施例1-59) 、

15 5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2-ナフタレン-1-イル-3-オキソ-
2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド (実施例1-60) 、

5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2-(2-クロロ-フェニル)-3-オキソ-
2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
20 キシアミド (実施例1-61) 、

5-[4-(3, 5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-
2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド (実施例1-62) 、

5-[4-(2-クロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-
25 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド (実施例1-63) 、

3-オキソ-2-フェニル-5-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-
2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド (実施例1-64) 、

- 5-[4-(2-メトキシ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-65) 、
- 5-[4-(2-クロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-66) 、
- 2-ベンジル-5-[4-(2-メトキシ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-67) 、
- 10 2-ベンジル-5-[4-(2-クロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-68) 、
- 5-[4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-69) 、
- 15 5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(5-フルオロ-2-メチル-フェニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-70) 、
- 5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-7,7-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-71) 、
- 20 5-[4-(2,5-ジメチル-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-72) 、
- 25 2-ベンジル-3-オキソ-5-[4-(2-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-73) 、
- 5-[4-(2,6-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒド

ロキシアミド (実施例1-74) 、

5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(2,5-ジフルオロ-フェニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-75) 、

5 5-[4-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-76) 、

5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-3-メチル-2-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-77) 、

5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-3-オキソ-2-フェニル-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロ-1,2,5-トリアザ-アズレン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-78) 、

2-(2,5-ジクロロ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-79) 、

5-(4-ベンジル-ベンゼンスルホニル)-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-80) 、

20 3-オキソ-5-(4-フェネチル-ベンゼンスルホニル)-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-81) 、

5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2-シクロヘキシル-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-82) 、

3-オキソ-2-フェニル-5-[4-(3-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-83) 、

5-[4-(3,5-ジメチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-

2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-84) 、

5-[4-(2-クロロ-6-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-85) 、

5-[4-(3, 5-ジクロロ-フェノキシ)-3-フルオロ-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-86) 、

5-[4-(2, 3-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-87) 、

5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-7, 7-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-88) 、

5-[4-(2-クロロ-4-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-89) 、

5-[4-(3-イソプロピル-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-90) 、

5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-91) 、

2-(3-クロロ-フェニル)-5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-92) 、

2-シクロヘキシル-5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-93) 、

- 2-シクロヘキシルメチル-5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-94)、
- 5-[4-(2,3-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-
5 2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド (実施例1-95)、
- 5-[4-(2,5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-
2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド (実施例1-96)、
- 10 3-オキソ-5-(4-フェノキシメチル-ベンゼンスルホニル)-2-フェニル-
2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド (実施例1-97)、
- 2-(2,5-ジフルオロ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼ
ンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジ
15 ン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-98)、
- 5-[4-(3,5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-
2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド (実施例1-99)、
- 3-オキソ-2-フェニル-5-[4-(2,4,5-トリフルオロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンス
20 ルホニル]-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン
酸 ヒドロキシアミド (実施例1-100)、
- 5-[4-(3,5-ジフルオロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニ
ル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒド
ロキシアミド (実施例1-101)、
- 25 5-[4-(2-フルオロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-
2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド (実施例1-102)、
- 5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-(4-ヘ
プチル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸

ヒドロキシアミド (実施例1-103) 、

5-[4-(2-エチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-104) 、

5 5-[4-(6-クロロ-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメトキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-105) 、

5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(2-エチル-ブチル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-106) 、

5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-107) 、

(R)-5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-108) 、

5-[4-(4-フルオロ-2-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-109) 、

20 5-[4-(2,3-ジメチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-110) 、

5-[4-(2,5-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-111) 、

5-[4-(2,4-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-112) 、

5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(2-フルオロ-フ

- エニル)-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-113) 、
- 5-[4-(2, 5-ジメチル-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(2-フルオロ-フェニル)-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-114) 、
- 2-シクロペンチル-5-[4-(3, 5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-115) 、
- 5-[4-(3, 5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(2-フルオロ-フェニル)-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-116) 、
- 5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-(2-メチル-フェニル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-117) 、
- 5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-(3-メチル-フェニル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-118) 、
- 5-[4-(3, 5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(2-メトキシ-フェニル)-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-119) 、
- 5-[4-(2, 5-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-120) 、
- 5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(3-フルオロ-フェニル)-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-121) 、
- 5-[4-(2, 5-ジメチル-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(3-フルオロ-フェニル)-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-122) 、

- 5-(4-シクロヘキシルメトキシ-ベンゼンスルホニル)-3-オキソ-2-フェニル-
2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド (実施例1-123) 、
- 5-[4-(3,5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-(3-メチル-
5 フェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン
酸 ヒドロキシアミド (実施例1-124) 、
- 5-[4-(3,5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(3,5-ジメチル-フェ
ニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カ
ルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-125) 、
- 10 5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(2-エチル-フェ
ニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カ
ルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-126) 、
- 5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-(2-ト
リフルオロメチル-フェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピ
15 リジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-127) 、
- 2-(3-クロロ-フェニル)-5-[4-(2,5-ジメチル-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホ
ニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カ
ルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-128) 、
- 5-[4-(3,5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(3-フルオロ-フェニ
20 ル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カル
ボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-129) 、
- 2-(3-クロロ-フェニル)-5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホ
ニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カ
ルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-130) 、
- 25 2-(3-クロロ-フェニル)-5-[4-(3,5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニ
ル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カル
ボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-131) 、
- 5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(3-メトキシ-フ
ェニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-

カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-132) 、

2-シクロペンチル-5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-
3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン
酸 ヒドロキシアミド (実施例1-133) 、

5 5-[4-(3,5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(3-メトキシ-フェニ
ル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カル
ボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-134) 、

2-シクロペンチル-5-[4-(2,4-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニ
ル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カル

10 ボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-135) 、

5-[4-(3,5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(3,5-ジクロロ-フェ
ニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カ
ルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-136) 、

5-[4-(3,5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-(3-トリフ
15 ルオロメチル-フェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジ
ン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-137) 、

5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(3,5-ジクロロ-
フェニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-
4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-138) 、

20 5-[4-(2,4-ジクロロ-5-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキ
ソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カル
ボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-139) 、

(R)-5-[4-(2,5-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フ
ェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸

25 ヒドロキシアミド (実施例1-140) 、

5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-(3-ト
リフルオロメチル-フェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピ
リジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-141) 、

(R)-5-[4-(2,4-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-

フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-142)、

(R)-5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-143)、

(R)-2-シクロペンチル-5-[4-(3, 5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-144)、

(R)-2-シクロペンチル-5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-145)、

(R)-2-シクロペンチル-5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-146)、

(R)-2-シクロブチル-5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-147)、

(R)-2-シクロプロピル-5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-148)、

(R)-2-(3-クロロ-フェニル)-5-[4-(2, 5-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-149)、

(S)-2-シクロペンチル-5-[4-(3, 5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-150)、

(R)-5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-ピリジン-2-イル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-151)、

(R)-5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-ピリジン-2-イル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-152)、

5 (4R)-5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-インダン-1-イル-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-153)、

(R)-2-(3-クロロ-ピリジン-2-イル)-5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-154)、

10 (R)-5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-キノリン-2-イル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-155)、

(R)-2-tert-ブチル-5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-156)、

(R)-5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-1,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-イソオキサゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-157)、

20 (R)-5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-7,7-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-158)、

(R)-5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-スピロ[シクロヘキサン-7,1'-(3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン)]-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-159)、

25 (R)-5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-スピロ[シクロプロパン-7,1'-(3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン)]-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-160)、

(R)-5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-スピロ[シクロブタン-7,1'-(3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ

- [4, 3-c]ピリジン)]-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-161) 、
- (R)-5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-スピロ[4'-テ
トラヒドロピラン-7, 1'-(3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-
ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン)]-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-162) 、
- 5 (R)-5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-スピロ[シ
クロプロパン-7, 1'-(3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラ
ゾロ[4, 3-c]ピリジン)]-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-163) 、
- (R)-5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-スピロ[シ
クロヘキサン-7, 1'-(3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラ
10 ゾロ[4, 3-c]ピリジン)]-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-164) 、
- (R)-2-tert-ブチル-5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニ
ル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カル
ボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-165) 、
- (R)-5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-スピロ[シ
15 クロブタン-7, 1'-(3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾ
ロ[4, 3-c]ピリジン)]-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-166) 、
- (R)-5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-7, 7-ジメチ
ル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジ
ン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-167) 、
- 20 (R)-5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-スピロ[4'-
テトラヒドロピラン-7, 1'-(3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-
1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン)]-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例1-
168) 、
- (R)-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2-tert-ブチル-3-オキソ-
25 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド (実施例2-1) 、
- (R)-2-ベンジル-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-3-オキソ-
2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド (実施例2-2) 、

(R)-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2-メチル-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例2-3)、

5 (R)-2-ベンジル-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-1-メチル-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例2-4)、

(R)-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2-ブチル-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例2-5)、

10 (R)-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例2-6)、

(R)-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-1-ブチル-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例2-7)、

(3aR, 4R)-5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例3-1)、

20 (3aR*, 4R*)-5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例3-2)、

(3aR*, 4R*)-5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-エチル-3-オキソ-2-フェニル-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例3-3)、

25 (3aR*, 4R*)-5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例3-4)、

(3aR, 4R)-5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピ

リジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例3-5) 、

(3aR*, 4R*)-5-[4-(3, 5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例3-6) 、

5 (3aR*, 4R*)-5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-エチル-3-オキソ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例3-7) 、

(3aR*, 4R*)-3a-エチル-5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]

10 ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (実施例3-8) 、

(3aR*, 4R*)-5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 (実施例3-9) 、

(3aR, 4R)-5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 (実施例3-10) 、

15 (3aR*, 4R*)-5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 (実施例3-11) 、

20 (3aR*, 4R*)-5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-エチル-3-オキソ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 (実施例3-12) 、

(3aR*, 4R*)-5-(4'-クロロ-ビフェニル-4-スルホニル)-3a-エチル-3-オキソ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 (実施例3-13) 、

25 (3aR*, 4R*)-5-[4-(3, 5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 (実施例3-14) 、

(3aR*, 4R*)-3a-エチル-3-オキソ-2-フェニル-5-([1, 1'; 4', 1'']テルフェニル-4-

スルホニル)-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 (実施例3-15)、

(3aR*, 4R*)-5-[5-(4-クロロ-フェニル)-チオフェン-2-スルホニル]-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 (実施例3-16) 及び

(3aR*, 4R*)-5-(7-ブromo-9H-フルオレン-2-スルホニル)-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 (実施例3-17)。

[16] 上記[1]乃至[15]のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩、及び医薬上許容し得る担体を含む医薬組成物。

[17] 上記[1]乃至[15]のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を有効成分として含有するアグリカナーゼ阻害剤。

[18] 上記[1]乃至[15]のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を有効成分として含有するMMP-13阻害剤。

[19] 上記[1]乃至[15]のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を有効成分として含有する変形性関節炎の予防又は治療薬。

[20] 上記[1]乃至[15]のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を有効成分として含有する慢性関節リウマチの予防又は治療薬。

[21] アグリカナーゼ阻害作用を有する化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を有効成分として含有する変形性関節炎の予防又は治療薬。

[22] MMP-13阻害作用を有する化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を有効成分として含有する変形性関節炎の予防又は治療薬。

〔23〕 アグリカナーゼ阻害作用を有する化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を有効成分として含有する慢性関節リウマチの予防又は治療薬。

〔24〕 MMP-13 阻害作用を有する化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を有効成分として含有する慢性関節リウマチの予防又は治療薬。

〔25〕 上記〔1〕乃至〔15〕のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与することを特徴とする、アグリカナーゼ阻害方法。

10 〔26〕 上記〔1〕乃至〔15〕のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与することを特徴とする、MMP-13 阻害方法。

〔27〕 上記〔1〕乃至〔15〕のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与することを特徴とする、変形性関節炎の予防又は治療方法。

〔28〕 上記〔1〕乃至〔15〕のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与することを特徴とする、慢性関節リウマチの予防又は治療方法。

〔29〕 アグリカナーゼ阻害作用を有する化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与することを特徴とする、変形性関節炎の予防又は治療方法。

〔30〕 MMP-13 阻害作用を有する化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与することを特徴とする、変形性関節炎の予防又は治療方法。

25 〔31〕 アグリカナーゼ阻害作用を有する化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与することを特徴とする、慢性関節リウマチの予防又は治療方法。

〔32〕 MMP-13 阻害作用を有する化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与することを特徴とする、慢性関

節リウマチの予防又は治療方法。

〔33〕 他の変形性関節炎治療薬との併用のための上記〔16〕記載の医薬組成物。

〔34〕 他の慢性関節リウマチ治療薬との併用のための上記〔16〕記載の医薬組成物。

〔35〕 上記〔1〕乃至〔15〕のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩と、他の変形性関節炎治療薬を併用することを特徴とする、上記〔27〕記載の変形性関節炎の予防又は治療方法。

〔36〕 上記〔1〕乃至〔15〕のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩と、他の慢性関節リウマチ治療薬を併用することを特徴とする、上記〔28〕記載の慢性関節リウマチの予防又は治療方法。

〔37〕 上記〔16〕記載の医薬組成物と、該医薬組成物を変形性関節炎の予防又は治療用途に使用することができる、或いは使用すべきであることを記載した、該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

〔38〕 上記〔16〕記載の医薬組成物と、該医薬組成物を慢性関節リウマチの予防又は治療用途に使用することができる、或いは使用すべきであることを記載した、該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

20 発明の詳細な説明

本明細書において使用する各置換基及び各部位の定義は、次の通りである。

本明細書において、「C₁₋₆」は炭素数が1乃至6個であることを示す。

本明細書において、「単結合」とは、直接的な接続を意味し、例えば—(CH₂)_p—X—(CH₂)_q—A¹において、Xが「単結合」であるとき、—(CH₂)_p—(CH₂)_q—A¹であることを意味する。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好ましくはフッ素原子又は塩素原子である。

R¹、R²において好ましくはフッ素原子である。

「C₁₋₁₀アルキル基」とは、炭素数1乃至10の直鎖又は分岐鎖アルキル基を

表し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル
5 基、3, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等が挙げられる。

R⁹において好ましくはメチル基、ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基である。

「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数1乃至6の直鎖又は分岐鎖アルキル基を表し、
10 具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基等が挙げられる。好ましくは炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルキル基である。

15 R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶において好ましくはメチル基であり、R⁸において好ましくはメチル基、ブチル基であり、R¹⁷において好ましくはメチル基、エチル基である。

「ハロC₁₋₆アルキル基」とは、上記定義の「C₁₋₆アルキル基」が上記定義の「ハロゲン原子」で置換されたものであり、具体的には、フルオロメチル基、ジ
20 フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ブロモメチル基、クロロメチル基、1, 2-ジクロロメチル基、2, 2-ジクロロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基等が挙げられる。好ましくはそのアルキル部位が炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖のアルキル基であるハロC₁₋₄アルキル基であり、より好ましくはトリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基であ
25 る。

「C₁₋₆アルキレン基」とは、炭素数1乃至6の直鎖又は分岐鎖アルキレン基を表し、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等が挙げられる。好ましくは炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルキレン基であり、特に好ましくはメチレン基、エチレン基である。

Aにおいて好ましくはエチレン基である。

「 C_{2-6} アルケニレン基」とは、上記「 C_{1-6} アルキレン基」の「 C_{2-6} アルキレン基」の任意の位置に二重結合を有する直鎖又は分枝鎖の炭素数2乃至6のアルケニレン基である。二重結合の位置及び数は特に限定されない。具体的にはエテニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基、ヘキセニレン基等が
5 挙げられる。好ましくは炭素数2乃至4の直鎖又は分岐鎖アルケニレン基であり、特に好ましくはエテニレン基である。

Aにおいて好ましくはエテニレン基である。

「 C_{2-6} アルキニレン基」とは、上記「 C_{1-6} アルキレン基」の「 C_{2-6} アルキレン基」の任意の位置に三重結合を有する直鎖又は分枝鎖の炭素数2乃至6のアルキニレン基である。三重結合の位置及び数は特に限定されない。好ましくは炭素数2乃至4の直鎖又は分岐鎖アルキニレン基であり、特に好ましくはエチニレン基である。

Aにおいて好ましくはエチニレン基である。

「 C_{1-6} アルコキシ基」とは、炭素数1乃至6の直鎖又は分岐鎖アルコキシ基を表し、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。好ましくは炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルコキシ基である。

20 R^1 、 R^2 において好ましくはメトキシ基、ブトキシ基であり、 R^{13} において好ましくはメトキシ基である。

「ハロ C_{1-6} アルコキシ基」とは、上記定義の「 C_{1-6} アルコキシ基」が上記定義の「ハロゲン原子」で置換されたものであり、具体的には、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、プロモメトキシ基、クロロメ
25 トキシ基、1, 2-ジクロロエトキシ基、2, 2-ジクロロエトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基等が挙げられる。好ましくはそのアルコキシ部位が炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖のアルコキシ基であるハロ C_{1-4} アルコキシ基である。

「 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基」とは、上記定義の「 C_{1-6} アルキル基」が上

記定義の「 C_{1-6} アルコキシ基」で置換されたものであり、具体的には、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブトキシメチル、*sec*-ブトキシメチル、*tert*-ブトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、プロポキシエチル、ブトキシエチル、*sec*-ブトキシエチル、*tert*-ブトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシプロピル、プロポキシプロピル、ブトキシプロピル、*sec*-ブトキシプロピル、*tert*-ブトキシプロピル等が挙げられる。好ましくはそのアルキル部位が炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖のアルキル基である C_{1-6} アルコキシ C_{1-4} アルキル基である。

「 C_{3-14} 炭化水素環基」とは、炭素数3乃至14の飽和若しくは不飽和の環状炭化水素基であり、例えば、 C_{6-14} アリール基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基が挙げられる。

「 C_{6-14} アリール基」とは、炭素数6乃至14の芳香族炭化水素基を表し、具体的にはフェニル基、ナフチル基、ビフェニル基（例、2-ビフェニル基、3-ビフェニル基、4-ビフェニル基等）、アントリル基等が挙げられる。好ましくはフェニル基、ナフチル基、ビフェニル基であり、より好ましくはフェニル基である。

R^1 、 R^2 、 R^8 、 R^{12} において好ましくはフェニル基であり、 R^9 において好ましくはフェニル基、ナフチル基であり、環Bにおいて好ましくはフェニル基、ビフェニル基である。

「 C_{3-7} シクロアルキル基」とは、炭素数3乃至7のシクロアルキル基であり、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基及びシクロヘプチル基である。好ましくは炭素数5乃至7のシクロアルキル基であり、特に好ましくはシクロヘキシル基である。

R^8 、 R^{12} 、 A^1 において好ましくはシクロヘキシル基であり、 R^9 において好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基である。

「 C_{3-10} シクロアルケニル基」とは、炭素数3乃至10のシクロアルケニル基であり、具体的には2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル等が挙げ

られる。好ましくは炭素数5乃至7のシクロアルケニル基であり、特に好ましくは2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルである。

「C₃₋₁₄炭化水素環-オキシ基」とは、「炭化水素環」部分として前記定義の「C₃₋₁₄炭化水素環基」を有する炭化水素環オキシ基であり、例えば、C₆₋₁₄アリールオキシ基、C₃₋₇シクロアルキルオキシ基及びC₃₋₁₀シクロアルケニルオキシ基が挙げられる。

「C₃₋₁₄炭化水素環-C₁₋₆アルキル基」とは、「炭化水素環」部分として前記定義の「C₃₋₁₄炭化水素環基」を有し、「アルキル」部分として前記定義の「C₁₋₆アルキル基」を有する炭化水素環アルキル基であり、例えば、C₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキル基、C₃₋₇シクロアルキルC₁₋₆アルキル基及びC₃₋₁₀シクロアルケニルC₁₋₆アルキル基が挙げられる。

「C₆₋₁₄アリールオキシ基」とは、「アリール」部分として前記定義の「C₆₋₁₄アリール基」を有するアリールオキシ基であり、具体的にはフェノキシ基、ナフチルオキシ基、ビフェニリルオキシ基（例、2-ビフェニリルオキシ基、3-ビフェニリルオキシ基、4-ビフェニリルオキシ基）、アントリルオキシ基等が挙げられる。好ましくはフェノキシ基、ビフェニリルオキシ基であり、より好ましくはフェノキシ基である。

R¹、R²において好ましくはフェノキシ基である。

「C₆₋₁₄アリールオキシC₁₋₆アルキル基」とは、「アリール」部分として前記定義の「C₆₋₁₄アリール基」を有し、「アルキル」部分として前記定義の「C₁₋₆アルキル基」を有するアリールオキシアルキル基であり、具体的にはフェノキシメチル基、ナフチルオキシメチル基、ビフェニリルオキシメチル基（例、2-ビフェニリルオキシメチル基、3-ビフェニリルオキシメチル基、4-ビフェニリルオキシメチル基）、アントリルオキシメチル基等が挙げられる。好ましくはフェノキシメチル基である。

「C₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキル基」とは、「アリール」部分として前記定義の「C₆₋₁₄アリール基」を、「アルキル」部分として前記定義の「C₁₋₆アルキル基」を有するアルキル基であり、具体的にはベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基等が挙げられる。好ましくはC₆₋₁₄アリールC₁₋₄アルキル基

であり、特に好ましくはベンジル基、フェネチル基である。

R^1 、 R^2 、 R^8 、 R^9 において好ましくはベンジル基、フェネチル基であり、 R^{12} において好ましくはベンジル基である。

「 C_{6-14} アリール C_{1-6} アルコキシ基」とは、「アリール」部分として前記定義の「 C_{6-14} アリール基」を、「アルコキシ」部分として前記定義の「 C_{1-6} アルコキシ基」を有するアラルキルオキシ基であり、具体的にはベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基等が挙げられる。好ましくは C_{6-14} アリール C_{1-4} アルコキシ基であり、特に好ましくはベンジルオキシ基である。

10 R^1 、 R^2 において好ましくはベンジルオキシ基である。

「 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基」とは、「シクロアルキル」部分として前記定義の「 C_{3-7} シクロアルキル基」を有し、「アルキル」部分として前記定義の「 C_{1-6} アルキル基」を有するシクロアルキルアルキル基であり、具体的には、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、2-シクロプロピルエチル基、2-シクロブチルエチル基、2-シクロペンチルエチル基、2-シクロヘキシルエチル基、2-シクロヘプチルエチル基、3-シクロヘキシルプロピル基、4-シクロヘキシルブチル基等が挙げられる。好ましくは C_{3-7} シクロアルキル C_{1-4} アルキル基であり、より好ましくは C_{5-7} シクロアルキル C_{1-4} アルキル基であり、特に好ましくは、シクロヘキシルメチル基である。

R^9 において好ましくはシクロヘキシルメチル基である。

「縮合 C_{6-14} 炭化水素環基」とは、上記定義の C_{3-14} 炭化水素環同士が縮合した、炭素数6乃至14個の飽和又は不飽和（部分的な不飽和及び完全不飽和を含む）の縮合炭化水素環基である。具体的には、インデニル基、インダニル基、1,4-ジヒドロナフチル基、フルオレニル基、9-オキソフルオレニル基、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基（1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル基、5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル基等）、ペルヒドロナフチル基等が挙げられる。好ましくはフェニル基とその他の環の縮合環であり、例えば、インダニル基、フルオレニル基、9-オキソフルオレニル基等が挙げられ

る。

R⁹において好ましくは、インダニル基であり、環Bにおいて好ましくはフルオレニル基である。

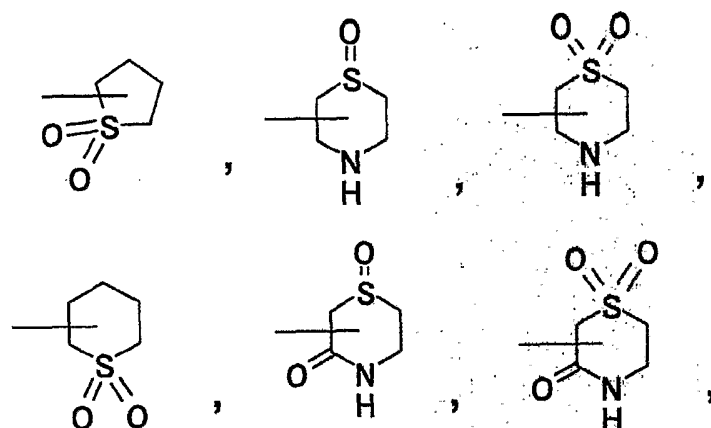
「縮合C₆₋₁₄炭化水素環-オキシ基」とは、「縮合炭化水素環」部分として前
5 記定義の「縮合C₆₋₁₄炭化水素環基」を有する縮合炭化水素環オキシ基である。

「縮合C₆₋₁₄炭化水素環-C₁₋₆アルキル基」とは、「縮合炭化水素環」部分として前記定義の「縮合C₆₋₁₄炭化水素環基」を有し、「アルキル」部分として前記定義の「C₁₋₆アルキル基」を有する縮合炭化水素環アルキル基である。

「ヘテロ環基」とは、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から
10 選ばれる少なくとも一つ、好ましくは1乃至4個のヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和（部分的な飽和及び完全な飽和を含む）の単環の5員乃至7員のヘテロ環を意味する。

「飽和の単環であるヘテロ環基」としては、ピロリジニル基（例、ピロリジン-2-イル基等）、2-オキソ-ピロリジニル基、テトラヒドロフリル基（例、
15 テトラヒドロフラン-2-イル基等）、テトラヒドロチエニル基（例、テトラヒドロチオフェン-2-イル基等）、イミダゾリジニル基（例、イミダゾリジン-1-イル基等）、2-オキソ-イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基（例、ピラゾリジン-2-イル基等）、1,3-ジオキサニル基、1,3-オキサチオラニル基、オキサゾリジニル基（例、オキサゾリジン-2-イル基等）、2-オ
20 キソ-オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基（例、チアゾリジン-2-イル基等）、2-オキソ-チアゾリジニル基、ピペリジニル基（例、ピペリジン-2-イル基等）、2-オキソピペリジニル基、ピペラジニル基（例、ピペラジン-2-イル基等）、2,5-ジオキソピペラジニル基、ヘキサヒドロピリダジニル基、3-オキソテトラヒドロピリダジニル基、2-オキソテトラヒドロピリミジニル
25 基、テトラヒドロピラニル基（例、テトラヒドロピラン-3-イル基等）、テトラヒドロチオピラニル基、ジオキサニル基（例、ジオキサン-2-イル基等）、モルホリニル基（例、モルホリン-2-イル基等）、3-オキソモルホリニル基、チオモルホリニル基、3-オキソチオモルホリニル基、2-オキソピロリジニル基、2-オキソピペリジニル基、4-オキソピペリジニル基、2,6-ジオキソ

ピペリジニル基、2-オキソ-1, 3-オキサジナニル基、2-オキソ-1, 3-チアジナニル基、



等が挙げられる。

5 好ましくは、テトラヒドロピラニル基が挙げられる。

- 「不飽和の単環であるヘテロ環基」としては、ピロリル基（例、ピロール-1-イル基等）、1, 5-ジヒドロ-2-オキソピロリル基、フリル基（例、フラン-2-イル基等）、チエニル基（例、チオフェン-2-イル基等）、イミダゾリル基（例、イミダゾール-1-イル基等）、1, 2-ジヒドロ-2-オキソイミダゾリル基、1, 3-ジヒドロ-2-オキソイミダゾリル基、ピラゾリル基（例、ピラゾール-1-イル基等）、オキサゾリル基（例、オキサゾール-2-イル基等）、2-オキソ-オキサゾリル基、イソオキサゾリル基（例、イソオキサゾール-3-イル基等）、チアゾリル基（例、チアゾール-2-イル基等）、2-オキソチアゾリル基、イソチアゾリル基（例、イソチアゾール-3-イル基等）、1, 2, 4-トリアゾリル基、1, 2, 3-トリアゾリル基、テトラゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾリル基、1, 2, 4-オキサジアゾリル基、3-オキソ-1, 4-オキサジニル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、1, 2, 4-チアジアゾリル基、フラザニル基、ピリジル基（例、ピリジン-2-イル基、ピリジル-4-イル等）、2-オキソピリジル基、ピリミジニル基（例、ピリミジン-2-イル基等）、2-オキソピリミジニル基、3, 4-ジヒドロ-4-オキソピリミジニル基、ピリダジニル基（例、ピリダジン-3-イル基等）、3-オキソピリダジニル基、ピラジニル基、1, 3, 5-トリアジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、オキサゾリニル基（2-オキサゾリニル基、3-オ

キサゾリニル基、4-オキサゾリニル基)、イソオキサゾリニル基、チアゾリニル基、イソチアゾリニル基、ピラニル基、2-オキソピラニル基等が挙げられる。

好ましくは不飽和の5乃至7員のヘテロ環基であり、特に好ましくはチエニル基、ピリジル基である。

- 5 R^1 、 R^2 、 R^9 において好ましくはピリジル基であり、環Bにおいて好ましくはチエニル基である。

- 「ヘテロ環オキシ基」とは、「ヘテロ環」部分として前記定義の「ヘテロ環基」を有するヘテロ環オキシ基であり、具体的にはフリルオキシ基(例、フラン-2-イルオキシ基等)、チエニルオキシ基(例、チオフェン-2-イルオキシ基等)、
- 10 ピロリルオキシ基(例、ピロール-1-イルオキシ基等)、オキサゾリルオキシ基(例、オキサゾール-2-イルオキシ基等)、イソオキサゾリルオキシ基(例、イソオキサゾール-3-イルオキシ基等)、チアゾリルオキシ基(例、チアゾール-2-イルオキシ基等)、イソチアゾリルオキシ基(例、イソチアゾール-3-イルオキシ基等)、イミダゾリルオキシ基(例、イミダゾール-1-イルオキシ基等)、
- 15 ピラゾリルオキシ基(例、ピラゾール-1-イルオキシ基等)、ピリジルオキシ基(例、ピリジン-4-イルオキシ基等)、ピリダジニルオキシ基(例、ピリダジン-3-イルオキシ基等)、ピリミジニルオキシ基(例、ピリミジン-2-イルオキシ基等)、ピラジニルオキシ基、テトラヒドロフリルオキシ基(例、テトラヒドロフラン-2-イルオキシ基等)、テトラヒドロチエニルオキシ基(例、テトラヒドロチオフェン-2-イルオキシ基等)、
- 20 ピロリジニルオキシ基(例、ピロリジン-2-イルオキシ基等)、ピラゾリジニルオキシ基(例、ピラゾリジン-2-イルオキシ基等)、イミダゾリジニルオキシ基(例、イミダゾリジン-1-イルオキシ基等)、オキサゾリジニルオキシ基(例、オキサゾリジン-2-イルオキシ基等)、チアゾリジニルオキシ基(例、チアゾリジン-2-イルオキシ基等)、
- 25 テトラヒドロピラニルオキシ基(例、テトラヒドロピラン-3-イルオキシ基等)、ジオキサニルオキシ基(例、ジオキサネ-2-イルオキシ基等)、ピペリジニルオキシ基(例、ピペリジン-2-イルオキシ基等)、ピペラジニルオキシ基(例、ピペラジン-2-イルオキシ基等)、モルホリニルオキシ基(例、モルホリン-2-イルオキシ基等)等が挙げられる。好ま

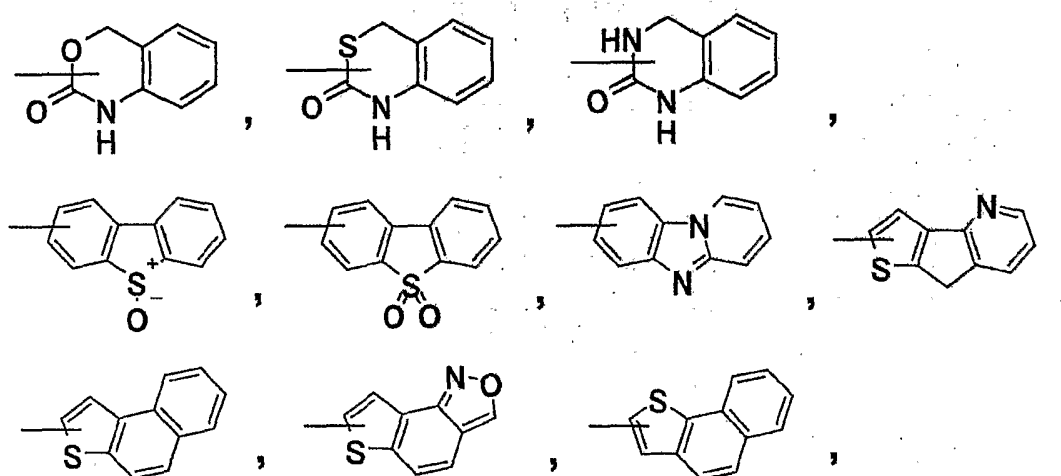
しくはピリジルオキシ基であり、より好ましくはピリジン-4-イルオキシ基である。

R^1 、 R^2 において好ましくはピリジン-4-イルオキシ基である。

「ヘテロ環- C_{1-6} アルキル基」とは、「ヘテロ環」部分として前記定義の「ヘテロ環基」を有し、「アルキル」部分として前記定義の「 C_{1-6} アルキル基」を有するヘテロ環アルキル基である。

「縮合ヘテロ環基」とは、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも一つ、好ましくは1乃至4個のヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和（部分的な飽和及び完全な飽和を含む）の6乃至14員の飽和又は不飽和の縮合ヘテロ環を意味し、上記定義の飽和又は不飽和のヘテロ環と、上記定義の C_{3-14} 炭化水素環との縮合環であっても、上記定義の飽和又は不飽和のヘテロ環同士の縮合環であってもよい。具体的には、インドリル基、イソインドリル基、2,3-ジヒドロインドリル基、2,3-ジヒドロイソインドリル基、1,3-ジヒドロ-2-オキソイソインドリル基、2,3-ジヒドロ-1-オキソイソインドリル基、1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソイソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、インダゾリル基、4,5,6,7-テトラヒドロインダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾイソチアゾリル基、2-オキソベンゾチアゾリル基、ベンゾチオフェニル基、ジベンゾチオフェニル基、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチオフェニル基、ベンゾフラニル基、ジベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラニル基、4,5,6,7-テトラヒドロイソベンゾフラニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、2-オキソベンゾオキサゾリル基、4,5,6,7-テトラヒドロイソベンゾオキサゾリル基、インドリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、1,2-ジヒドロ-2-オキソキノリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キノリジニル基、カルバゾリル基、プリル基、プテリジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、4,5,6,7-テトラヒドロインドリル基、4,5,6,7-テトラヒドロイソインドリル基、5,6,7,8-テトラヒドロキノリル基、1,2,3,4-テト

- ラヒドロキノリル基、2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、
 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基、2-オキソ-1, 2, 3, 4-
 テトラヒドロイソキノリル基、1, 3-ベンゾジオキサリル基、3, 4-メチレ
 ンジオキシピリジリル基、4, 5-エチレンジオキシピリミジニル基、クロメニル
 5 基、クロマニル基、イソクロマニル基、1, 2, 4-ベンゾトリアジニル基、6,
 7-ジヒドロピリンジニル基、6, 7-ジヒドロシクロペンタピラジニル基、6,
 7-ジヒドロシクロペンタピリダジニル基、6, 7-ジヒドロシクロペンタピリ
 ミジニル基、2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾアゼピニル基、



- 10 等が挙げられる。

A¹において好ましくは1, 3-ベンゾジオキサリル基である。

「縮合ヘテロ環-C₁₋₆アルキル基」とは、「縮合ヘテロ環」部分として前記定義の「縮合ヘテロ環基」を有し、「アルキル」部分として前記定義の「C₁₋₆アルキル基」を有する縮合ヘテロ環アルキル基である。

- 15 「縮合ヘテロ環-C₁₋₆アルコキシ基」とは、「縮合ヘテロ環」部分として前記定義の「縮合ヘテロ環基」を有し、「アルコキシ」部分として前記定義の「C₁₋₆アルコキシ基」を有する縮合ヘテロ環アルコキシ基である。例えば、1, 3-ベンゾジオキサリルメトキシ基等が挙げられる。

- 上記「C₃₋₁₄炭化水素環基」、「C₆₋₁₄アリール基」、「C₃₋₇シクロアルキル
 20 基」、「縮合C₆₋₁₄炭化水素環基」、「ヘテロ環基」及び「縮合ヘテロ環基」
 (それらを部分として含有する基も含む)は、以下の群から選択される1乃至5
 個(好ましくは1乃至3個)の置換基で置換されていてもよい。

- (a) ハロゲン原子、
 - (b) シアノ基、
 - (c) C_{1-4} アルキル基、
 - (d) ハロ C_{1-4} アルキル基、
 - 5 (e) C_{1-4} アルコキシ基、
 - (f) 水酸基、
 - (g) アミノ基、
 - (h) C_{1-6} アルキルアミノ基、
 - (i) ジ(C_{1-6})アルキルアミノ基、
 - 10 (j) カルボキシル基
- 及び
- (k) C_{2-7} アルコキシカルボキシル基。

上記置換基のなかでも

- (i) ハロゲン原子、
 - 15 (ii) シアノ基、
 - (iii) C_{1-4} アルキル基、
 - (iv) ハロ C_{1-4} アルキル基、
- 及び
- (v) C_{1-4} アルコキシ基が好ましい。

- 20 上記置換されてもよい基の置換基である「ハロゲン原子」は、上記定義の「ハロゲン原子」が挙げられ、好ましくはフッ素原子又は塩素原子である。

- 上記置換されてもよい基の置換基である「 C_{1-4} アルキル基」は、炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルキル基であり、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基が挙げられ、好ましくはメチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基である。
- 25

上記置換されてもよい基の置換基である「ハロ C_{1-4} アルキル基」は、炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルキル基が上記定義の「ハロゲン原子」で置換されたハロアルキル基であり、具体的にはフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ト

リフルオロメチル基、ブロモメチル基、クロロメチル基、1, 2-ジクロロエチル基、2, 2-ジクロロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル等が挙げられ、好ましくはトリフルオロエチル基である。

上記置換されてもよい基の置換基である「C₁₋₄アルコキシ基」は、炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルコキシ基であり、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基が挙げられ、好ましくはメトキシ基である。

上記置換されてもよい基の置換基である「C₁₋₆アルキルアミノ基」とは、炭素数1乃至6個の直鎖又は分岐鎖アルキル基で一置換されたアミノ基であり、具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、tert-ペンチルアミノ基、1-エチルプロピルアミノ基、ヘキシルアミノ基等が挙げられ、好ましくはC₁₋₄アルキルアミノ基である。

上記置換されてもよい基の置換基である「ジ(C₁₋₆)アルキルアミノ基」とは、炭素数1乃至6個の直鎖又は分岐鎖アルキル基で二置換されたアミノ基であり、具体的には、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基等が挙げられ、好ましくはジ(C₁₋₄)アルキルアミノ基である。

上記置換されてもよい基の置換基である「C₂₋₇アルコキシカルボニル基」とは、炭素数1乃至6個の直鎖又は分岐鎖アルコキシ基で置換されたカルボニル基であり、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられ、好ましくはC₂₋₅アルコキシカルボニル基である。

一般式(1)において、好ましい置換基は次のとおりである。

R¹及びR²は、好ましくは一方が水酸基、ハロゲン原子(例、臭素原子)、C₁₋₆アルキル基(例、メチル基)、C₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ、ブトキシ

基) 又は $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q-A^1$ (式中、各記号は上記と同義である) であり、他方が水素原子又ハロゲン原子 (好ましくはフッ素原子) であり、より好ましくは一方が $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q-A^1$ であり、他方が水素原子である。

- 5 上記 $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q-A^1$ において、 p 及び q は、それぞれ独立して 0 又は 1 が好ましい。

X としては、単結合又は $-O-$ が好ましい。

A^1 としては、

- (1) 置換されてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル基)、
 10 (2) 置換されてもよいヘテロ環基、
 (3) 置換されてもよい縮合ヘテロ環基 (例、1, 3-ベンゾジオキソリル基)
 又は
 (4) 置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基 (例、シクロヘキシル基) が好ましい。

- 15 A^1 の置換基としては、

- (i) ハロゲン原子 (例、塩素原子、フッ素原子)、
 (ii) シアノ基、
 (iii) C_{1-4} アルキル基 (例、メチル、エチル、イソプロピル)、
 (iv) ハロ C_{1-4} アルキル基 (例、トリフルオロメチル)、

- 20 又は

- (v) C_{1-4} アルコキシ基 (例、メトキシ)

が好ましく、また、置換基の数は、1 乃至 3 個が好ましい。

上記 $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q-A^1$ として好ましくは、

- (1) 置換されてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル基)、
 25 (2) 置換されてもよい C_{6-14} アリールオキシ基 (例、フェノキシ基)、
 (3) 置換されてもよい C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基 (例、ベンジル基)、
 (4) 置換されてもよい C_{6-14} アリール C_{1-6} アルコキシ基 (例、ベンジルオキシ基)、
 (5) 置換されてもよい C_{6-14} アリールオキシ C_{1-6} アルキル基 (例、フェノキシメ

チル基)、

(6) 置換されてもよいヘテロ環基、

(7) 置換されてもよいヘテロ環オキシ基 (例、ピリジルオキシ基)

(8) 置換されてもよい縮合ヘテロ環 C_{1-6} アルコキシ基 (例、1, 3-ベンゾジオ
5 キソリルメトキシ基)

及び

(9) 置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルコキシ基 (例、シクロヘキシル
メトキシ基)

が挙げられ、その置換基として好ましくは

10 (i) ハロゲン原子 (例、塩素原子、フッ素原子)、

(ii) シアノ基、

(iii) C_{1-4} アルキル基 (例、メチル、エチル、イソプロピル)、

(iv) ハロ C_{1-4} アルキル基 (例、トリフルオロメチル)、

及び

15 (v) C_{1-4} アルコキシ基 (例、メトキシ)

が挙げられる。また、置換基の数は、好ましくは1乃至3個である。

好ましい— $(CH_2)_p-X-(CH_2)_q-A^1$ として具体的には、

(1) 少なくとも1個のハロゲン原子で置換されてもよい C_{6-14} アリール基 (例、
フェニル、4-クロロフェニル等) ;

20 (2) ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、ハロ C_{1-4} アルキル基及び C_{1-4} アルコキシ基
からなる群から選ばれる1又は2個の置換基で置換されてもよい C_{6-14} アリール
オキシ基 (例、フェノキシ、2-クロロフェノキシ、4-クロロフェノキシ、2-
フルオロフェノキシ、4-フルオロフェノキシ、2, 3-ジクロロフェノキシ、
2, 5-ジクロロフェノキシ、3, 5-ジクロロフェノキシ、3, 4-ジクロロ
25 フェノキシ、3, 5-ジフルオロフェノキシ、4-フルオロ-2-メチルフェノ
キシ、2-メチルフェノキシ、3-メチルフェノキシ、4-メチルフェノキシ、
2-エチルフェノキシ、2, 3-ジメチルフェノキシ、3, 5-ジメチルフェノ
キシ、3-イソプロピル-5-メチルフェノキシ、2-メトキシフェノキシ、4-
メトキシフェノキシ、3-メトキシ-5-メチルフェノキシ、2-トリフルオ

ロメチルフェノキシ、3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェノキシ等) ;

(3) 置換されてもよいC₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキル基 (例、ベンジル、フェネチル等) ;

(4) ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₄アルキル基、ハロC₁₋₄アルキル基及びC₁₋₄アルコキシ基からなる群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルコキシ基 (例、ベンジロキシ、2-クロロベンジロキシ、2-フルオロベンジロキシ、4-フルオロベンジロキシ、2, 3-ジクロロベンジロキシ、2, 4-ジクロロベンジロキシ、2, 5-ジクロロベンジロキシ、2, 6-ジクロロベンジロキシ、2, 4-ジフルオロベンジロキシ、2, 5-ジフルオロベンジロキシ、2-クロロ-4-フルオロベンジロキシ、2-クロロ-6-フルオロベンジロキシ、2, 4-ジクロロ-5-フルオロベンジロキシ、2-メチルベンジロキシ、3-メチルベンジロキシ、4-メチルベンジロキシ、2, 5-ジメチルベンジロキシ、2-トリフルオロメチルベンジロキシ、2-シアノベンジロキシ、2-メトキシベンジロキシ、2, 4, 5-トリフルオロベンジロキシ等) ;

(5) 置換されてもよいC₆₋₁₄アリールオキシC₁₋₆アルキル基 (例、フェノキシメチル基等) ;

(6) 置換されてもよいヘテロ環オキシ基 (例、ピリジン-4-イルオキシ等) ;

(8) 少なくとも1個のハロゲン原子で置換されてもよい縮合ヘテロ環C₁₋₆アルコキシ基 (例、6-クロロベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメトキシ等) ;

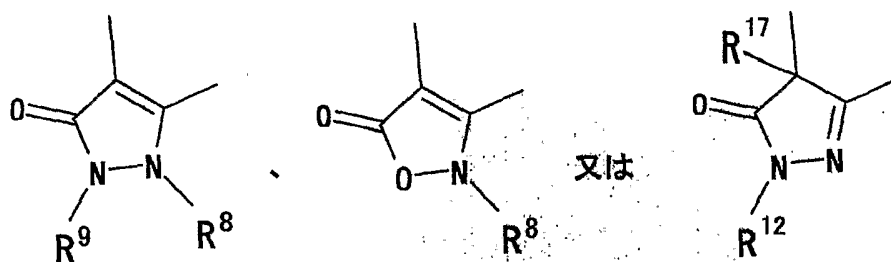
及び

(9) 置換されてもよいC₃₋₇シクロアルキルC₁₋₆アルコキシ基 (例、シクロヘキシルメトキシ基)

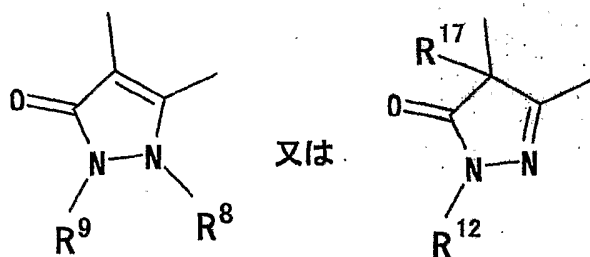
25 が挙げられる。

R³及びR⁴は、好ましくはそれぞれ水素原子又はC₁₋₆アルキル基 (例、メチル) であるか、結合する炭素原子と一緒になってC₃₋₇シクロアルキル基 (例、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロヘキシル基) 又はヘテロ環基 (例、テトラヒドロピラニル基) を形成する。より好ましくはそれぞれ水素原子である。

R^5 が R^6 と一緒に形成する基としては、好ましくは

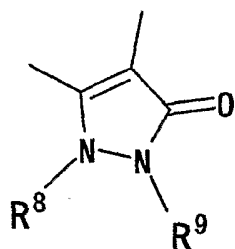


(式中、 R^8 、 R^9 、 R^{12} 及び R^{17} は前記と同義である)であり、より好ましくは



5 (式中、 R^8 、 R^9 、 R^{12} 及び R^{17} は前記と同義である)である。

R^3 及び R^4 が、 R^5 と一緒に形成する基は、好ましくは



(式中、 R^8 及び R^9 は前記と同義である)である。

R^6 は、好ましくは水素原子である。

10 R^7 は、好ましくは水酸基又はヒドロキシアミノ基である。

R^8 は、好ましくは水素原子又は C_{1-6} アルキル基(例、メチル基、ブチル基)であり、より好ましくは水素原子である。

R^9 は、好ましくは

(1) 水素原子、

15 (2) C_{1-10} アルキル基(例、メチル基、ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基)、

(3) 置換されもよい C_{6-14} アリール基(例、フェニル基)、

- (4) 置換されもよい C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基 (例、ベンジル基)、
- (5) 置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基 (例、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)、
- (6) 置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基 (例、シクロヘキシルメチル基)、
- (7) 置換されてもよいヘテロ環基 (例、ピリジル基)、
- (8) 置換されてもよい縮合 C_{6-14} 炭化水素環基 (例、インダニル基)、及び
- (9) 置換されてもよい縮合ヘテロ環基 (例、キノリル基) が挙げられる。
- 10 上記 R^9 の置換されてもよい基における置換基として好ましくは
- (i) ハロゲン原子 (例、塩素原子、フッ素原子)、
- (ii) C_{1-4} アルキル基 (例、メチル基、エチル基、tert-ブチル基)、
- (iii) ハロ C_{1-4} アルキル基 (例、トリフルオロメチル基)、及び
- 15 (iv) C_{1-4} アルコキシ基 (例、メトキシ基)、
- が挙げられる。また、置換基の数は、好ましくは1乃至3個である。
- より好ましい R^9 としては、
- (1) C_{1-10} アルキル基 (例、メチル、ブチル、tert-ブチル、3-ペンチル、2-エチルブチル、4-ヘプチル等) ;
- 20 (2) ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、ハロ C_{1-4} アルキル基及び C_{1-4} アルコキシ基からなる群から選ばれる1又は2個の置換基で置換されもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2, 5-ジクロロフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2, 5-ジフルオロフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、2-エチルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、2, 5-ジメチルフェニル、3, 5-ジメチルフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、5-フルオロ-2-メチルフェニル、ナフタレン-1-イル等) ;
- 25

- (3) 少なくとも1個のハロゲン原子で置換されもよい C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基 (例、ベンジル、フェネチル、3-クロロベンジル等) ;
- (4) 置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等) ;
- 5 (5) 置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基 (例、シクロヘキシルメチル等) ;
- (6) 少なくとも1個のハロゲン原子で置換されてもよいヘテロ環基 (例、ピリジン-2-イル、3-クロロピリジン-2-イル等) ;
- (7) 置換されてもよい縮合 C_{6-14} 炭化水素環基 (例、インダン-1-イル等) ;
- 10 及び
- (8) 置換されてもよい縮合ヘテロ環基 (例、キノリン-2-イル等) が挙げられる。

R^{10} 及び R^{11} は、好ましくは結合する炭素原子と一緒になってカルボニル基を形成する。

- 15 R^{12} は、好ましくは置換されてもよい C_{6-14} アリール基 (例、フェニル基)、置換されてもよい C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基 (例、ベンジル基) である。

R^{13} は、好ましくは C_{1-6} アルキル基 (例、メチル基) 又は C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ基) である。

R^{14} は、好ましくは水素原子である。

- 20 R^{15} 及び R^{16} は、好ましくはそれぞれ水素原子である。

R^{17} は、好ましくは C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル等) である。

R^{21} は、好ましくは水素原子である。

Aは、好ましくは C_{1-6} アルキレン基 (例、エチレン基) である。

- 25 環Bは、好ましくは C_{6-14} アリール基 (例、フェニル基等)、縮合 C_{6-14} 炭化水素環基 (例、フルオレニル基等) 又はヘテロ環基 (例、チエニル基等) である。環Bがフェニル基である場合、その置換位置は、3位及び4位が好ましく、4位が特に好ましい。環Bがフルオレニル基である場合、その置換位置は7位が好ましい。環Bがチエニル基である場合、その置換位置は5位が好ましい。

mは、好ましくは1又は2であり、より好ましくは1である。

n は、好ましくは0又は2であり、より好ましくは0である。

「医薬上許容し得る塩」とは、上記一般式(1)で示される化合物と無毒の塩を形成するものであればいかなる塩でもよく、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸；又はシュウ酸、マロン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、グルコン酸、アスコルビン酸、メチルスルホン酸、ベンジルスルホン酸等の有機酸；又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アンモニウム等の無機塩基；又はメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、グアニジン、コリン、シンコニン、N-メチル-D-グルカミン等の有機塩基；又はリジン、ヒスチジン、アルギニン、アラニン等のアミノ酸と反応させることにより得ることができる。なお、本発明においては各化合物の含水物或いは水和物及び溶媒和物も包含される。

また、上記一般式(1)で示される化合物においては、種々の異性体が存在する。例えば、幾何異性体としてE体及びZ体が存在し、また、不斉炭素原子が存在する場合は、これらに基づく立体異性体としての鏡像異性体及びジアステレオマーが存在する。場合によっては互変異性体が存在し得る。従って、本発明の範囲にはこれらすべての異性体及びそれらの混合物が包含される。

なお、本発明においては一般式(1)で示される化合物のプロドラッグ及び代謝物も包含される。

「プロドラッグ」とは、薬物分子を化学的に修飾した誘導体でそれ自体は生理活性を示さず、投与後体内で、もとの薬物分子に復元薬効を示すものをいう。本発明における「プロドラッグ」とは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、加水分解や加溶媒分解によって、又は生理的条件下での分解によって、医薬的に活性を示す縮合N含有ヘテロ環化合物(1)の誘導体である。例えば、化合物の水酸基に対して、 $-CO-$ アルキル、 $-CO_2-$ アルキル、 $-CONH-$ アルキル、 $-CO-$ アルケニル、 $-CO_2-$ アルケニル、 $-CONH-$ アルケニル、 $-CO-$ アリール、 $-CO_2-$ アリール、 $-CONH-$ アリール、 $-CO-$ 複素環、 $-CO_2-$ 複素環、 $-CONH-$ 複素環(該アルキル、アルケニル、アリール、

複素環はハロゲン原子、アルキル基、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、アミノ基、アミノ酸残基、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OPO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 等で置換されてもよい。) や $-\text{CO}-$ ポリエチレングリコール残基、 $-\text{CO}_2-$ ポリエチレングリコール残基、 $-\text{CO}-$ ポリエチレングリコールモノアルキルエーテル残基、 $-\text{CO}_2-$ ポリエチレングリコールモノアルキルエーテル残基、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、糖類 (例えばグルコース)、又はその他のプロドラッグ用として知られた高分子等が置換したもの;

化合物のアミノ基に対して、 $-\text{CO}-$ アルキル、 $-\text{CO}_2-$ アルキル、 $-\text{CO}-$ アルケニル、 $-\text{CO}_2-$ アルケニル、 $-\text{CO}_2-$ アリール、 $-\text{CO}-$ アリール、 $-\text{CO}-$ 複素環、 $-\text{CO}_2-$ 複素環 (該アルキル、アルケニル、アリール、複素環は、ハロゲン原子、アルキル基、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、アミノ基、アミノ酸残基、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OPO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 等で置換されてもよい。) や $-\text{CO}-$ ポリエチレングリコール残基、 $-\text{CO}_2-$ ポリエチレングリコール残基、 $-\text{CO}-$ ポリエチレングリコールモノアルキルエーテル残基、 $-\text{CO}_2-$ ポリエチレングリコールモノアルキルエーテル残基、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、糖類 (例えばグルコース)、又はその他のプロドラッグ用として知られた高分子等が置換したもの;あるいは

化合物のカルボキシ基に対して、アルコキシ基、アリールオキシ基 (該アルコキシ基、アリールオキシ基はハロゲン原子、アルキル基、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、アミノ基、アミノ酸残基、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OPO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 等で置換されてもよい。) やポリエチレングリコール残基、ポリエチレングリコールモノアルキルエーテル残基、糖類 (例えばグルコース)、又はその他のプロドラッグ用として知られた高分子等が置換したものが挙げられる。

これらのプロドラッグは当該分野で用いられている自体公知の手段、例えばエステル化、アシル化、アルコキシカルボニル化等により製造することができる。

本発明化合物を医薬製剤として用いる場合、通常それ自体公知の製薬上許容される担体、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他添加剤、具体的には水、植物油、エタノール又はベンジルアルコール等のアルコール、ポリエチ

レングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、ラクトース、デンプン等の炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等と混合して、常法により錠剤、丸剤、散剤、顆粒、坐剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態となすことにより、全身的或いは局所的に、経口若しくは非経口で投与することができる。

本発明化合物の投与量は年齢、体重、症状、治療すべき疾患、投与方法等により異なるが、通常、成人ひとり当たり、1回に1mg乃至1000mgの範囲で、1日1回乃至数回が投与される。

10 本発明の化合物(1)は、アグリカナゼ阻害剤、MMP-13阻害剤、変形性関節炎(OA)の予防又は治療薬、慢性関節リウマチ(RA)の予防又は治療薬、関節損傷、反応性関節炎、癌、喘息、アレルギー性反応、慢性肺気腫、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、肺感染症、間質性肺炎、骨吸収疾患等のアグリカナゼ又はMMP-13の介在する疾患の予防又は治療薬として、
15 哺乳動物(ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、サル等)に投与することができる。

本明細書において「予防」とは、例えば、疾患の再発及び疾患の発生を防ぐことの両方が含まれる。

本発明の化合物(1)は、変形性関節炎の予防又は治療の目的で、他の変形性
20 関節炎治療薬と共に哺乳動物に併用投与することができる。また、本発明の化合物(1)は、慢性関節リウマチの予防又は治療の目的で、他の慢性関節リウマチ治療薬と共に哺乳動物に併用投与することができる。

併用投与の場合、本発明の化合物は、他の変形性関節炎治療薬又は他の慢性関節リウマチ治療薬(以下、併用医薬という)と同時に投与しても、時間間隔をお
25 いて投与してもよい。併用投与の場合、本発明の化合物と併用医薬を含有する医薬組成物として投与することができる。又は、本発明の化合物を含有する医薬組成物と、併用医薬を含有する医薬組成物を、別々に投与してもよい。各医薬組成物の投与経路は同一であっても異なってもよい。

併用投与の場合、本発明の化合物は、1回に1mg乃至1000mgの範囲の

投与量で、1日1回乃至数回投与することができ、又は、より少ない投与量で投与してもよい。併用医薬は、それらが変形性関節炎の予防若しくは治療、又は慢性関節リウマチの予防若しくは治療に使用される場合の通常の投与量で投与することができ、又は、より少ない投与量で投与してもよい。

- 5 また、本発明の化合物（１）のようなアグリカナーゼ阻害作用又はMMP-13阻害作用を有する化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩は、変形性関節炎、慢性関節リウマチ等のアグリカナーゼ又はMMP-13の介在する疾患の予防又は治療薬として使用することができる。

- 10 また、本発明は、化合物（１）及び医薬上許容し得る担体を含有する医薬組成物と、該医薬組成物を変形性関節炎又は慢性関節リウマチの予防又は治療用途に使用することができる、或いは使用すべきであることを記載した、該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージを提供する。

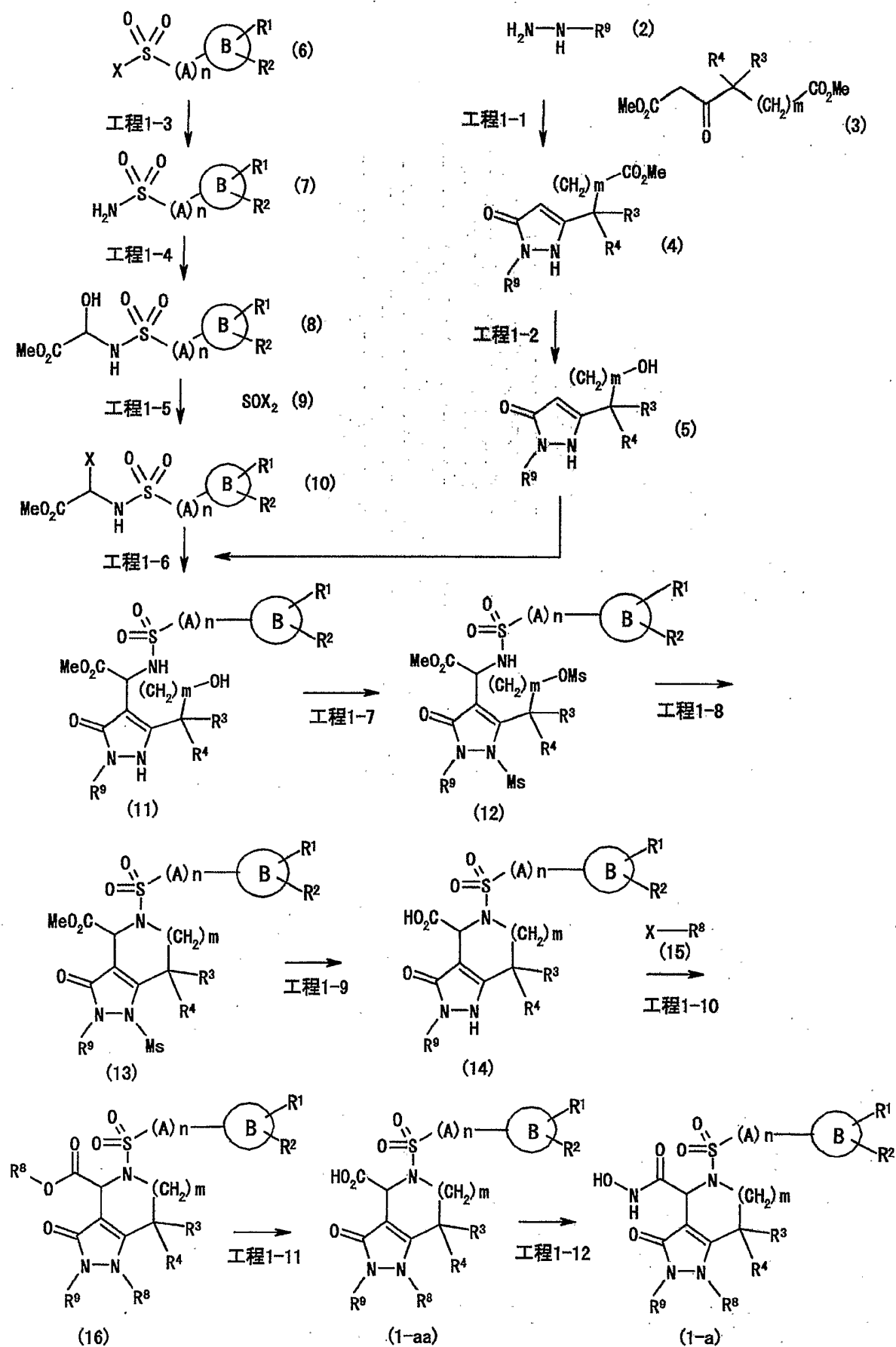
次に、本発明の化合物（１）の製造方法の一例を説明するが、本発明の製造方法はこれに限定されるものではない。

- 15 また、後述の反応を行う際に、当該部位以外の官能基については必要に応じてあらかじめ保護しておき、適当な段階においてこれを脱保護してもよい。

更に、各工程において、反応は通常行われる方法で行えばよく、単離精製は結晶化、再結晶化、カラムクロマトグラフィー、分取HPLC等の慣用される方法を適宜選択し、或いは組み合わせて行えばよい。

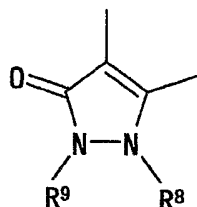
- 20 また、以下の製造方法の出発原料である化合物（２）〔（２２）、（２２'）〕、（３）、（６）〔（２９）〕、（１８）、（３４）及び（３５）は、市販されているか、或いは従来公知の方法により容易に合成することができるものである。

〔製造方法１〕



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 、 R^9 、 A 、 B 、 m 、 n は前記と同義であり、 X はハロゲン原子である。)

本製法はR⁵及びR⁶が一緒になって下記の場合の化合物(1)の製法である。



5 工程 1-1

一般式(2)で表される化合物を溶媒中、塩基の存在下若しくは非存在下、一般式(3)で表される化合物と反応させることにより一般式(4)で表される化合物を得ることができる。

反応に用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属；カリウム *tert*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；リチウムジイソプロピルアミド等のアルカリ金属アミド；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸アルカリ金属；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のカルボン酸アルカリ金属；リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属；トリエチルアミン、ピリジン、*N*-メチルモルホリン等の有機塩基が挙げられ、好ましくはナトリウムメトキシドである。

溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン、1，2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、N，N-ジメチルホルムアミド、水等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、メタノールである。

反応温度は、通常 0℃乃至 60℃で、好ましくは室温である。

反応時間は、通常 1 時間乃至 4 8 時間で、好ましくは 2 時間乃至 2 4 時間である。

工程 1-2

一般的な還元反応である。一般式 (4) で表される化合物を溶媒中、還元剤の存在下で反応させることにより一般式 (5) で表される化合物を得ることができる。

溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、水である。

反応に用いる還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム等が挙げられ、本反応における好ましい還元剤は、水素化ホウ素ナトリウムである。

反応温度は通常 -30℃乃至 50℃で、好ましくは 0℃乃至室温である。

反応時間は通常 30 分間乃至 2 4 時間で、好ましくは 3 時間乃至 1 2 時間である。

工程 1-3

一般的なスルホンアミド化反応である。一般式 (6) で表される化合物を溶媒中、アンモニア水を用いて反応させることにより、一般式 (7) で表される化合物を得ることができる。

溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、水である。

ル系溶媒；アセトン、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

反応温度は通常-30℃乃至100℃で、好ましくは0℃乃至室温である。

- 5 反応時間は通常1時間乃至24時間で、好ましくは2時間乃至14時間である。

工程1-4

一般式(7)で表される化合物を溶媒中、2-ヒドロキシ-2-メトキシ酢酸メチルと反応させることにより、一般式(8)で表される化合物を得ることができる。

- 10 溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、N，N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、ジクロロメタンである。

反応温度は通常0℃乃至100℃で、好ましくは室温である。

反応時間は通常1時間乃至24時間で、好ましくは2時間乃至12時間である。

- 20 また本反応は、2-ヒドロキシ-2-メトキシ酢酸の代わりにメチルグリオキサレートを用いても同様な目的化合物(8)を得ることができる。

工程1-5

一般的なハロ化反応である。一般式(8)で表される化合物を溶媒中、一般式(9)で表されるハロゲン化チオニル化合物と反応させることにより、一般式(10)で表される化合物を得ることができる。

- 25 溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、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等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、ジクロロメタン若しくは無溶媒である。

反応温度は通常 0℃乃至 100℃で、好ましくは室温乃至 40℃である。

- 5 反応時間は通常 1 時間乃至 24 時間で、好ましくは 2 時間乃至 10 時間である。

工程 1-6

一般的なカップリング反応である。一般式 (10) で表される化合物を溶媒中、塩基若しくはルイス酸の存在下、一般式 (5) で表される化合物と反応させることにより一般式 (11) で表される化合物を得ることができる。

- 10 反応に用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属；カリウム *tert*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；リチウムジイソプロピルアミド等のアルカリ金属アミド；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸アルカリ金属；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属；
- 15 酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のカルボン酸アルカリ金属；リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属；トリエチルアミン、ピリジン、*N*-メチルモルホリン等の有機塩基が挙げられ、好ましくは *N*-メチルモルホリンである。

- ルイス酸としては、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、四塩化チタン等である。
- 20

- 溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。
- 25

反応温度は通常 0℃乃至 60℃で、好ましくは室温である。

反応時間は通常 1 時間乃至 24 時間で、好ましくは 2 時間乃至 10 時間である。

工程 1-7

一般的なメシル化反応である。一般式 (11) で表される化合物を溶媒中、塩基の存在下、メシル化試薬を用いて反応させることにより一般式 (12) で表される化合物を得ることができる。

- 5 反応に用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属；カリウム *tert*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；リチウムジイソプロピルアミド等のアルカリ金属アミド；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸アルカリ金属；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のカルボン酸アルカリ金属；リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、*N*-メチルモルホリン等の有機塩基が挙げられ、好ましくはジイソプロピルエチルアミンである。

- 10 溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

- 20 反応に用いるメシル化試薬としては、塩化メタンスルホニル、メタンスルホン酸無水物等が挙げられ、好ましくは、塩化メタンスルホニルである。

反応温度は通常 0℃乃至 60℃で、好ましくは室温である。

反応時間は通常 1 時間乃至 24 時間で、好ましくは 2 時間乃至 10 時間である。

工程 1-8

- 25 一般的な環化反応である。一般式 (12) で表される化合物を溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより一般式 (13) で表される化合物を得ることができる。

反応に用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属；カリウム *tert*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキ

シド；リチウムジイソプロピルアミド等のアルカリ金属アミド；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸アルカリ金属；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のカルボン酸アルカリ金属；リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基が挙げられ、好ましくは炭酸セシウムである。

溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、ジオキサンである。

反応温度は通常0℃乃至60℃で、好ましくは室温である。

反応時間は通常2時間乃至48時間で、好ましくは10時間乃至24時間である。

工程1-9

一般的な加水分解反応である。一般式(13)で表される化合物を溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより一般式(14)で表される化合物を得ることができる。

反応に用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属；カリウムtert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；リチウムジイソプロピルアミド等のアルカリ金属アミド；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸アルカリ金属；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属等が挙げられ、好ましくは水酸化ナトリウムである。

溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロ

ロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒；水等の極性溶媒が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、テトラヒドロフラン（THF）、メタノールである。

反応温度は通常0℃乃至60℃で、好ましくは室温である。

反応時間は通常1時間乃至24時間で、好ましくは2時間乃至12時間である。

工程1-10

一般的なアルキル化反応である。一般式(14)で表される化合物を溶媒中、塩基の存在下、一般式(15)で表されるアルキル化試薬と反応させることにより、一般式(16)で表される化合物を得ることができる。

溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、N, N-ジメチルホルムアミドである。

塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属；カリウムtert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；リチウムジイソプロピルアミド等のアルカリ金属アミド；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸アルカリ金属；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウムである。

反応温度は通常0℃乃至60℃で、好ましくは室温である。

反応時間は通常1時間乃至24時間で、好ましくは2時間乃至10時間である。

工程1-11

一般的な加水分解反応である。一般式(16)で表される化合物を溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより、一般式(1-a a)で表される化合物を得

ることができる。

反応に用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属；カリウム *tert*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；リチウムジイソプロピルアミド等のアルカリ金属アミド；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸アルカリ金属；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属等が挙げられ、好ましくは水酸化ナトリウムである。

溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*tert*-ブタノール等のアルコール系溶媒；水等の極性溶媒が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、テトラヒドロフラン (THF)、メタノールである。

反応温度は通常 0℃乃至 60℃で、好ましくは室温である。

反応時間は通常 1 時間乃至 24 時間で、好ましくは 2 時間乃至 12 時間である。

尚、本反応で得られた化合物は単離することなく、次反応で用いることができる。

20 工程 1-12

一般的なアミド化反応である。一般式 (1-a a) で表される化合物を溶媒中、塩基の存在下、縮合剤を用い、ヒドロキシアミン誘導体で反応させることにより目的化合物の一つである一般式 (1-a) で表される化合物を得ることができる。

反応に用いる塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸アルカリ金属；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のカルボン酸アルカリ金属；リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基が挙げられ、好ましくは N-メチルモルホリンである。

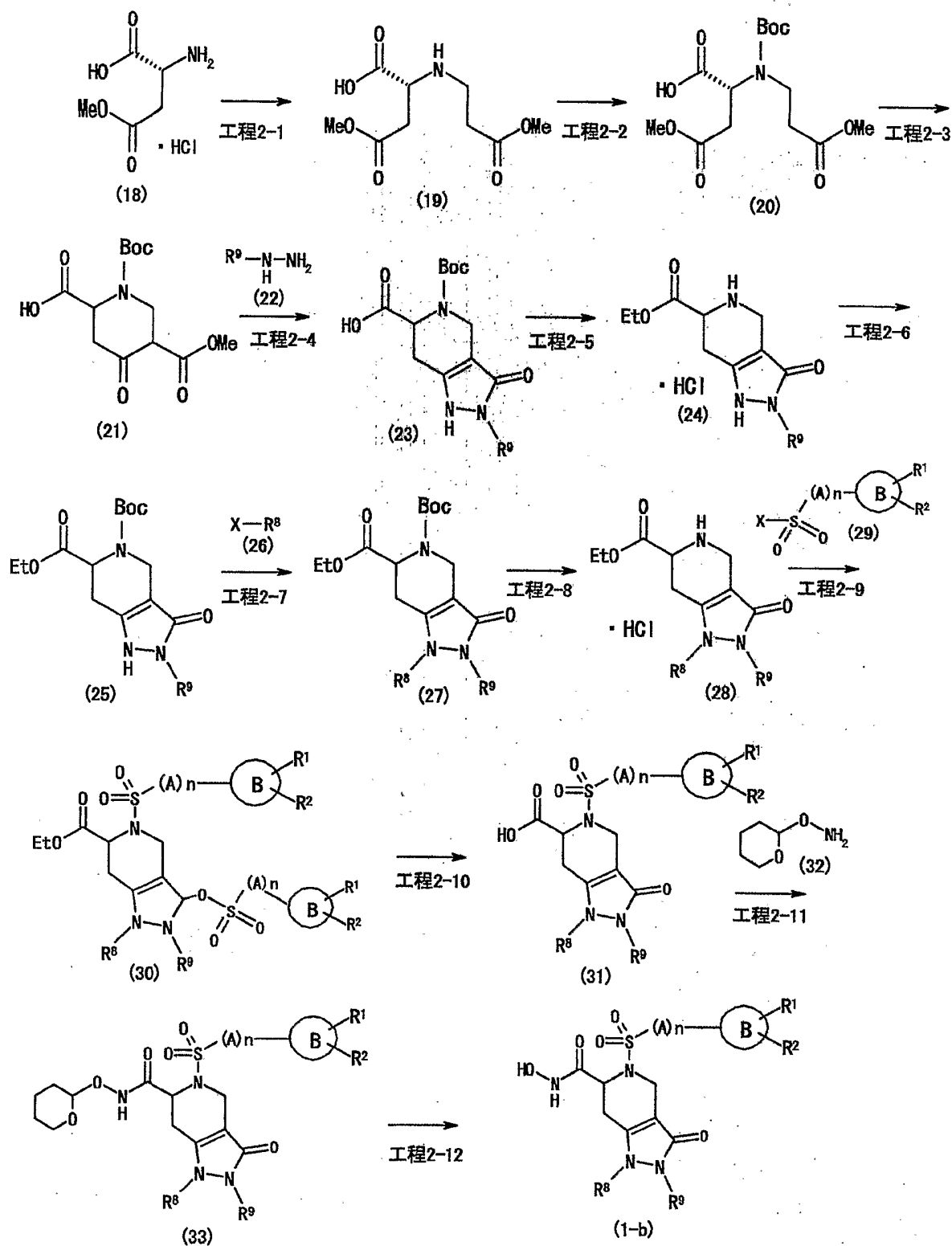
溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド；アセトニトリル等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

縮合剤としては、通常のペプチド縮合法（例えば、酸クロリド法、混合酸無水物法等）で用いる縮合剤でよく、そのなかでもクロロ炭酸エチルとN-メチルモルホリンとの組合せが好ましい。

反応に用いるヒドロキシアミン誘導体としては、例えばO-（トリメチルシリル）ヒドロキシルアミン等が挙げられる。

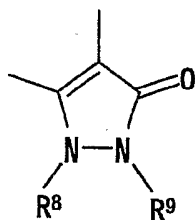
反応温度は通常0℃乃至100℃で、好ましくは室温乃至60℃である。

15 反応時間は通常1時間乃至24時間で、好ましくは2時間乃至12時間である。
〔製造方法2〕



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^8 、 R^9 、 A 、 B 、 n は前記と同義であり、 X はハロゲン原子である。)

本製法は R^3 及び R^4 と R^5 が一緒になって下記式であり、且つ m が0の場合の化合物(1)の製法である。



工程 2-1

一般式 (18) で表される化合物を溶媒中、塩基の存在下、アクリル酸誘導体と反応させることにより一般式 (19) で表される化合物を得ることができる。

- 5 反応に用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属；カリウム *tert*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；リチウムジイソプロピルアミド等のアルカリ金属アミド；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸アルカリ金属；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属；
- 10 酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のカルボン酸アルカリ金属；リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属；トリエチルアミン、ピリジン、*N*-メチルモルホリン等の有機塩基が挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。

- 溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*tert*-ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド；水等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、メタノール、*N*, *N*-ジメチルホルムアミドである。
- 15
- 20

反応に用いるアクリル酸誘導体としては、例えばアクリル酸メチル等が挙げられる。

反応温度は、通常 -30°C 乃至 100°C で、好ましくは 0°C 乃至室温である。

- 25 反応時間は、通常 1 時間乃至 48 時間で、好ましくは 2 時間乃至 24 時間である。

尚、化合物 (19) は単離することなく次反応に用いることもできる。

工程 2-2

一般的な *tert*-ブトキシカルボニル化 (以下 *Boc* 化) 反応である。一般式 (19) で表される化合物を溶媒中、塩基の存在下、ジ-*tert*-ブチルカーボネイトと反応させることにより一般式 (20) で表される化合物を得ることができる。

溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*tert*-ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、ジオキサン及び水の混合溶媒である。

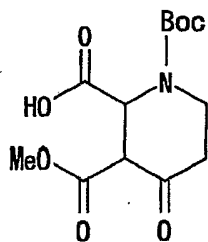
反応に用いる塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸アルカリ金属；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のカルボン酸アルカリ金属；リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属；トリエチルアミン、ピリジン、*N*-メチルモルホリン等の有機塩基が挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。

反応温度は通常 -30℃乃至60℃で、好ましくは0℃乃至室温である。

反応時間は通常5分間乃至60時間で、好ましくは10時間乃至50時間である。

25 工程 2-3

一般的な環化反応である。一般式 (20) で表される化合物を溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより、一般式 (21) で表される化合物を得ることができる。尚、本反応では、下記、位置異性体が得られる。



反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、テトラヒドロフラン及びメタノールである。

塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属；カリウムtert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；リチウムジイソプロピルアミド等のアルカリ金属アミド；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸アルカリ金属；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のカルボン酸アルカリ金属；リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属；トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基が挙げられ、好ましくはナトリウムメトキシドである。

反応温度は通常-30℃乃至100℃で、好ましくは0℃乃至60℃である。

反応時間は通常1時間乃至24時間で、好ましくは2時間乃至12時間である。

工程2-4

一般的な環化反応である。一般式(21)で表される化合物を溶媒中、一般式(22)で表されるヒドラジン化合物と反応させることにより、一般式(23)で表される化合物を得ることができる。

溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノー

ル、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒；N，N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、メタノールである。

- 5 反応温度は通常80℃乃至150℃で、好ましくは100℃乃至120℃である。

反応時間は通常10時間乃至48時間で、好ましくは12時間乃至24時間である。

- 10 尚、本反応で得られた化合物(22)は、単離することなく次反応で用いることができる。

工程2-5

一般的なエステル化反応である。一般式(23)で表される化合物を溶媒中、カルボン酸の活性化剤若しくは酸触媒を用いて反応させることにより、一般式(24)で表される化合物を得ることができる。

- 15 溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、メタノールである。

カルボン酸の活性化剤としては、例えば塩化チオニル等が挙げられる。

酸触媒としては、硫酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられる。

- 25 反応温度は通常80℃乃至150℃で、好ましくは100℃乃至120℃である。

反応時間は通常10時間乃至48時間で、好ましくは12時間乃至24時間である。

尚、本反応で得られた化合物(24)は、単離することなく次反応で用いるこ

とができる。

工程 2-6

一般的なBoc化反応である。一般式(24)で表される化合物を溶媒中、塩基の存在下、ジ-tert-ブチルジカルボネートを用いて反応させることにより、一般式(25)で表される化合物を得ることができる。

反応に用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属；カリウムtert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸アルカリ金属；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のカルボン酸アルカリ金属；リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属；トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基が挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。

溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド；ジメチルスルホキシド；水等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、ジオキサン及び水の混合溶媒である。

反応温度は通常-30℃乃至60℃で、好ましくは0℃乃至室温である。

反応時間は通常1時間乃至36時間で、好ましくは2時間乃至24時間である。

工程 2-7

一般式(25)で表される化合物を溶媒中、塩基の存在下、一般式(26)で表される化合物と反応させることにより、一般式(27)で表される化合物を得ることができる。

溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン

ン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド、水等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、N, N-ジメチルホルムアミドである。

塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属；カリウム *tert*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；リチウムジイソプロピルアミド等のアルカリ金属アミド；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸アルカリ金属；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウムである。

反応温度は通常0℃乃至60℃で、好ましくは室温である。

反応時間は通常1時間乃至24時間で、好ましくは2時間乃至10時間である。

工程 2-8

15 一般的な脱Boc化反応である。一般式(27)で表される化合物を溶媒中、酸の存在下で反応させることにより一般式(28)で表される化合物を得ることができる。

溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、ジオキサンである。

25 反応に用いる酸としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸；トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸が挙げられ、好ましくは塩酸である。

反応温度は通常-30℃乃至60℃で、好ましくは0℃乃至室温である。

反応時間は通常1時間乃至24時間で、好ましくは2時間乃至12時間である。

尚、得られた化合物(28)は単離することなく次反応で用いることができる。
工程2-9

一般的なスルホニル化反応である。一般式(28)で表される化合物を溶媒中、
塩基の存在下、一般式(29)で表される化合物と反応させることにより、一般
5 式(30)で表される化合物を得ることができる。

反応に用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の
水素化アルカリ金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素
ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸アルカリ金属；酢酸ナトリウム、酢酸カ
リウム等のカルボン酸アルカリ金属；リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のリ
10 ン酸アルカリ金属；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、
N-メチルモルホリン等の有機塩基が挙げられ、好ましくはトリエチルアミンで
ある。

溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、
ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼ
15 ン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロ
ロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチ
ル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、N,N-ジメチル
ホルムアミド等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができ
る。本反応における好ましい溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミドである。

20 反応温度は通常-30℃乃至60℃で、好ましくは0℃乃至室温である。

反応時間は通常2時間乃至24時間で、好ましくは4時間乃至12時間である。

工程2-10

一般的な加水分解反応である。一般式(30)で表される化合物を溶媒中、塩
基の存在下で反応させることにより、一般式(31)で表される化合物を得るこ
25 とができる。

反応に用いる塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水
酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属等が挙げられ、好ましくは水酸化カリウム
である。

溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、

ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒；アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、メタノール及びテトラヒドロフランである。

反応温度は通常0℃乃至60℃で、好ましくは室温である。

反応時間は通常1時間乃至24時間で、好ましくは2時間乃至12時間である。

10 尚、本反応で得られた化合物(31)は単離することなく、次反応で用いることができる。

工程2-11

一般的なアミド化反応である。一般式(31)で表される化合物を溶媒中、塩基の存在下、縮合剤を用いて、一般式(32)で表される化合物と反応させることにより、一般式(33)で表される化合物を得ることができる。

15 反応に用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸アルカリ金属；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のカルボン酸アルカリ金属；リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基が挙げられ、好ましくはN-メチルモルホリンである。

25 溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができ

る。本反応における好ましい溶媒は、N，N-ジメチルホルムアミドである。

縮合剤としては、通常のペプチド縮合法（例えば、酸クロリド法、混合酸無水物法等）で用いる縮合剤であればよく、その中でも、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物と1-（3-（ジメチルアミノ）プロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩との組み合わせが好ましい。

反応温度は通常-30℃乃至60℃で、好ましくは0℃乃至室温である。

反応時間は通常1時間乃至24時間で、好ましくは2時間乃至12時間である。

工程2-12

一般的な脱保護反応である。一般式(3.3)で表される化合物を溶媒中、酸の存在下に反応させることにより、目的化合物の一つである、一般式(1-b)で表される化合物を得ることができる。

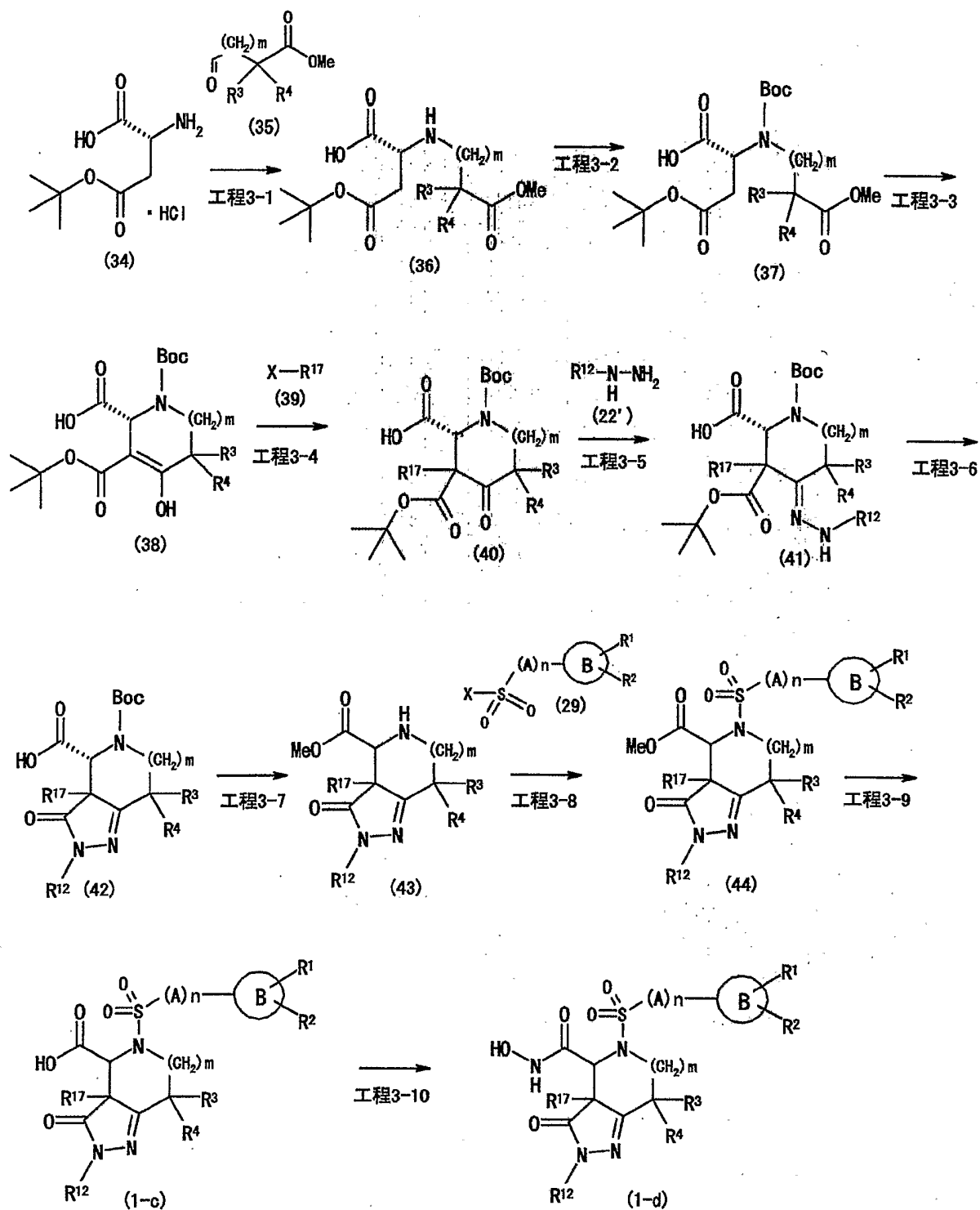
溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン、1，2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、N，N-ジメチルホルムアミド、水等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、メタノールである。

反応に用いる酸としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸；トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸が挙げられ、好ましくは塩酸である。

反応温度は通常-30℃乃至60℃で、好ましくは0℃乃至室温である。

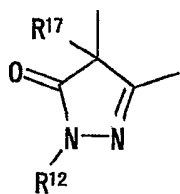
反応時間は通常1時間乃至24時間で、好ましくは2時間乃至12時間である。

〔製造方法3〕



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{12} 、 R^{17} 、A、B、m、n 及び X は前記と同義である。)

本製法は R^5 と R^6 が一緒になって下記式の場合の化合物(1)の製法である。



工程 3-1

一般式 (34) で表される化合物を、溶媒中、一般式 (35) で表される化合物と還元的アミノ化反応に付すことにより、一般式 (36) で表される化合物を得ることができる。

反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒が挙げられる。

反応に用いる還元剤としては、例えば、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム等が挙げられ、本反応における好ましい還元剤は、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムである。

反応温度は通常 -30°C 乃至 50°C で、好ましくは 0°C 乃至室温である。

反応時間は通常 30 分間乃至 24 時間で、好ましくは 3 時間乃至 12 時間である。

尚、一般式 (1) で表される化合物において R^3 及び R^4 が水素原子である化合物を所望の場合は、工程 2-1 と同様にアクリル酸誘導体を用いればよい。

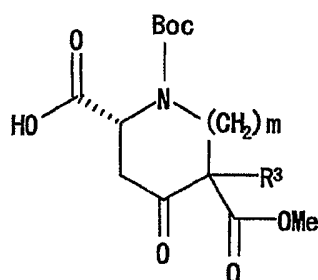
工程 3-2

製造方法 2 の工程 2-2 と同様にして、一般式 (36) で表される化合物から一般式 (37) で表される化合物を得ることができる。

工程 3-3

一般的な環化反応である。一般式 (37) で表される化合物を溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより、一般式 (38) で表される化合物を得ることができる。尚、 R^3 又は R^4 の一方が水素原子である場合、本反応では、下記、位置

異性体が得られる。



反応に用いる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系
 5 溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応
 10 における好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属；カリウムtert-ブトキシド、リチウムヘキサメチルジシラジド等のアルカリ金属アルコキシド；リチウムジイソプロピルアミド等のアルカリ金属アミド等が挙げられ、好ましくはリチウムヘキサメチルジシラジドである。

15 反応温度は通常 -100°C 乃至 60°C で、好ましくは -80°C 乃至室温である。

反応時間は通常2時間乃至24時間で、好ましくは2時間乃至12時間である。

工程 3-4

一般式(38)で表される化合物を溶媒中、塩基の存在下、一般式(39)で表される化合物と反応させることにより、一般式(40)で表される化合物を得
 20 ることができる。

溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、N, N-ジメチル
 25

ホルムアミド、水等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属；カリウム *tert*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；リチウムジイソプロピルアミド等のアルカリ金属アミド；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸アルカリ金属；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のカルボン酸アルカリ金属；リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属；トリエチルアミン、ピリジン、*N*-メチルモルホリン等の有機塩基が挙げられ、好ましくは水素化ナトリウムである。

10 反応温度は通常 -30°C 乃至 60°C で、好ましくは -10°C 乃至室温である。

反応時間は通常 1 時間乃至 24 時間で、好ましくは 2 時間乃至 15 時間である。

工程 3-5

一般式 (40) で表される化合物を溶媒中、一般式 (22') で表される化合物と反応させることにより、一般式 (41) で表される化合物を得ることができる。

溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*tert*-ブタノール等のアルコール系溶媒；*N*, *N*-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、エタノールである。

反応温度は通常 -30°C 乃至 60°C で、好ましくは 0°C 乃至室温である。

25 反応時間は通常 1 時間乃至 24 時間で、好ましくは 2 時間乃至 12 時間である。

工程 3-6

一般的な環化反応である。一般式 (41) で表される化合物を溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより、一般式 (42) で表される化合物を得ることができる。

溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブタノール、2-メトキシエタノール等のアルコール系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、2-メトキシエタノールである。

塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属；カリウムtert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；リチウムジイソプロピルアミド等のアルカリ金属アミド；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸アルカリ金属；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のカルボン酸アルカリ金属；リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属；トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基が挙げられ、好ましくは水素化ナトリウムである。

反応温度は通常-30℃乃至200℃で、好ましくは-10℃乃至150℃である。

反応時間は通常2時間乃至48時間で、好ましくは6時間乃至24時間である。

工程3-7

一般的なエステル化反応である。一般式(42)で表される化合物を溶媒中、酸の存在下で反応させることにより一般式(43)で表される化合物を得ることができる。

溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブタノール、2-メトキシエタノール等のアルコール系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ま

しい溶媒は、メタノールである。

反応に用いる酸としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸；トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、塩化チオニル等の有機酸が挙げられ、好ましくは塩化チオニルである。

- 5 尚、反応の際、同時に脱Boc化が起こる。

反応温度は通常-20℃乃至60℃で、好ましくは0℃乃至室温である。

反応時間は通常6時間乃至48時間で、好ましくは12時間乃至24時間である。

工程3-8

- 10 製造方法2の工程2-9と同様にして、一般式(43)で表される化合物と一般式(29)で表される化合物を反応させることにより、一般式(44)で表される化合物を得ることができる。

- 15 反応に用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸アルカリ金属；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のカルボン酸アルカリ金属；リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基が挙げられ、好ましくはピリジンである。

- 20 溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒；又はピリジン等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、ピリジンである。

- 25 反応温度は通常-30℃乃至60℃で、好ましくは0℃乃至室温である。

反応時間は通常6時間乃至72時間で、好ましくは12時間乃至48時間である。

工程3-9

一般的な加水分解反応である。一般式(44)で表される化合物を溶媒中、塩

基の存在下で反応させることにより、一般式 (1-c) で表される化合物を得ることができる。

反応に用いる塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属等が挙げられ、好ましくは水酸化ナトリウムである。

溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒；アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、メタノール及びテトラヒドロフランである。

反応温度は通常 0℃乃至 60℃で、好ましくは室温である。

反応時間は通常 1 時間乃至 24 時間で、好ましくは 2 時間乃至 12 時間である。尚、本反応で得られた化合物 (1-c) を一般的な光学分割法を行うことにより、目的化合物の一つである光学活性化合物を得ることができる。

反応に用いる光学活性アミンとしては、フェネチルアミン、キニン、キニジン、シンコニン、シンコニジン又はアミノ酸由来の光学活性アミン等が挙げられる。

好ましい光学活性アミンとしては、キニン、キニジン、シンコニン、シンコニジンである。

工程 3-10

製造方法 1 の工程 1-12 と同様にして、一般式 (1-c) で表される化合物を溶媒中、塩基の存在下、縮合剤を用い、ヒドロキシアミン誘導体で反応させることにより目的化合物の一つである一般式 (1-d) で表される化合物を得ることができる。

反応に用いる塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸アルカリ金属；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のカルボン酸アルカリ金属；リン酸ナトリウム、リン

酸カリウム等のリン酸アルカリ金属；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基が挙げられ、好ましくはN-メチルモルホリンである。

- 5 溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド；アセトニトリル等の極性溶媒等が挙げられ、これらは単独又は併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、N, N-ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランである。
- 10

縮合剤としては、通常のペプチド縮合法（例えば、酸クロリド法、混合酸無水物法等）で用いる縮合剤でよく、そのなかでもクロロ炭酸エチルとN-メチルモルホリン又は塩化オキザリルとN-メチルモルホリンとの組合せが好ましい。

- 15 反応に用いるヒドロキシアミン誘導体としては、例えばO-（トリメチルシリル）ヒドロキシルアミン等が挙げられる。

反応温度は通常0℃乃至100℃で、好ましくは室温乃至60℃である。

反応時間は通常1時間乃至24時間で、好ましくは2時間乃至12時間である。

- 20 なお、本明細書で記載した製造方法は、本発明化合物の製造方法の一例であり、有機合成化学の分野で公知の常法を組み合わせることにより、上記で説明した以外の化合物についても製造することができる。

実施例

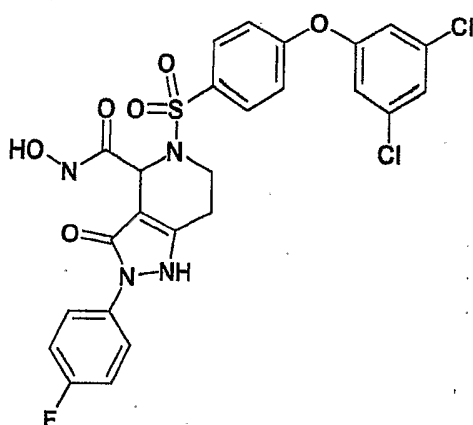
- 次に本発明に係る一般式（1）で示される化合物及びその製造方法を実施例によって具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。
- 25

実施例 1

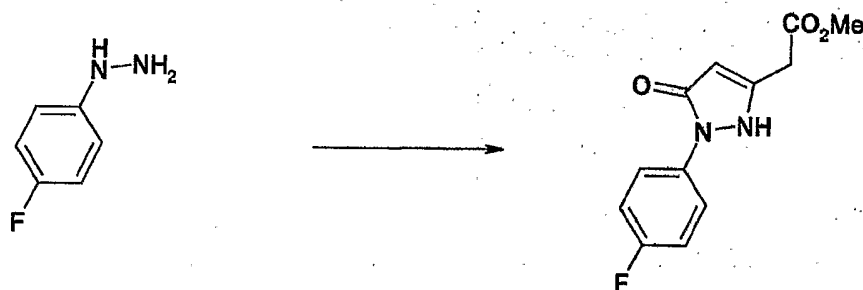
（実施例 1-1）

5-[4-(3, 5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(4-フルオロ-フェニル)-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カル

ボン酸 ヒドロキシアミド



a) メチル [1-(4-フルオロフェニル)-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル]アセテート (工程1-1)

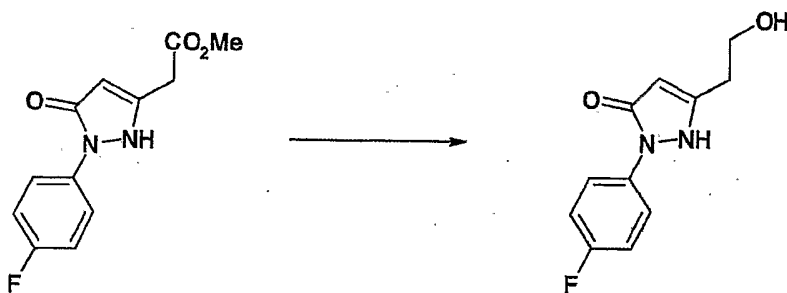


5

窒素雰囲気下、氷冷したナトリウムメトキシド (28%のメタノール溶液 3.6 g, 18 mmol) のメタノール (30 mL, 10 v/w) 溶液に4-フルオロベンゼンヒドラジン1塩酸塩 (3.0 g, 18 mmol)、1,3-アセトンジカルボン酸ジメチルを順次加えた。室温にて20時間攪拌後、除媒した。水 (30 mL, 10 v/w)、メタノール (3 mL, 1 v/w) を加え室温で30分攪拌し生じた結晶を濾過し、水 (30 mL, 10 v/w) で洗浄後、減圧乾燥して白色固体の標題化合物 (3.9 g, 収率85%) を得た。

10

b) 2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシエチル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン (工程1-2)

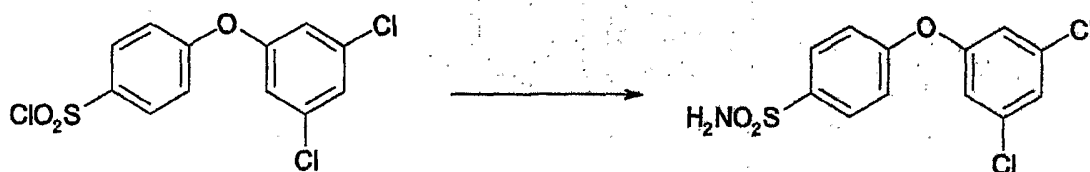


15

氷冷した水素化ホウ素ナトリウム (1.5 g, 40 mmol) の水 (30 mL, 10 v/w) 懸濁液に実施例 1-1 の a) で得られたメチル [1-(4-フルオロフェニル)-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル]アセテート (3.9 g, 16 mmol) を加え氷冷下 30 分攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム (1.5 g, 40 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を氷冷後、6 N-塩酸 (55 mL, 330 mmol) を注意深く注入した (pH=1)。

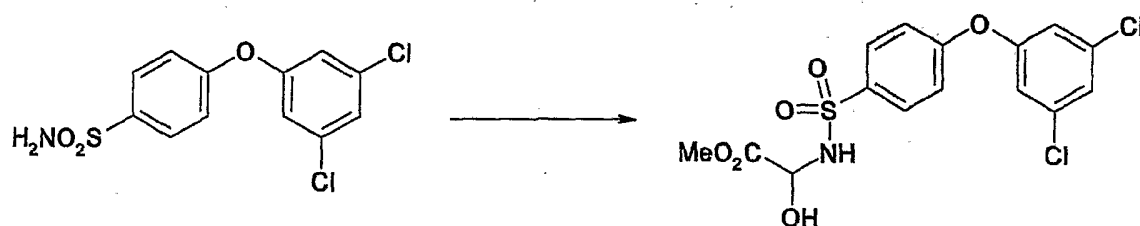
クロロホルム (40 mL, 10 v/w) で 2 回抽出した後、硫酸マグネシウム (2 g) で乾燥した。ろ過、除媒後、ジイソプロピルエーテル (40 mL, 10 v/w) を加え室温で 10 分攪拌し生じた結晶を濾過し、ジイソプロピルエーテル (40 mL, 10 v/w) で洗浄後、減圧乾燥して白色固体の標題化合物 (2.7 g, 収率 78%) を得た。

c) 4-(3,5-ジクロロフェノキシ)ベンゼンスルホンアミド (工程 1-3)



氷冷した 4-(3,5-ジクロロフェノキシ)ベンゼンスルホン酸クロライド (5.0 g, 15 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL, 2 v/w) 溶液に、アンモニア水 (28% 溶液 5.0 mL, 74 mmol) を加え氷冷下 30 分攪拌した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を除媒後、生じた結晶を濾過し、n-ヘキサン (25 mL, 5 v/w)、水 (25 mL, 5 v/w) で順次洗浄した後、減圧乾燥して白色固体の標題化合物 (4.5 g, 収率 95%) を得た。

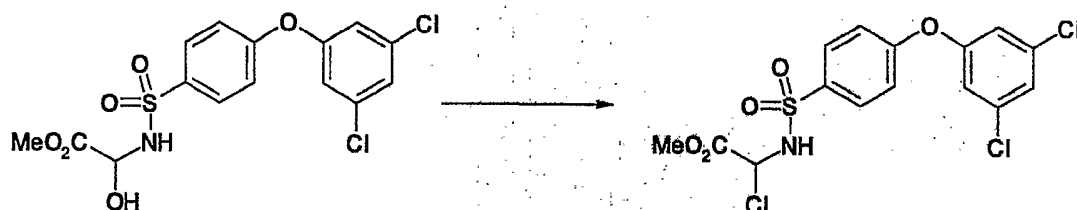
d) メチル ([4-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニル]スルホニル)アミノ(ヒドロキシ)アセテート (工程 1-4)



アルゴン雰囲気下、実施例 1-1 の c) で得られた 4-(3,5-ジクロロフェノキシ)ベンゼンスルホンアミド (0.95 g, 3.0 mmol) のジクロロメタン

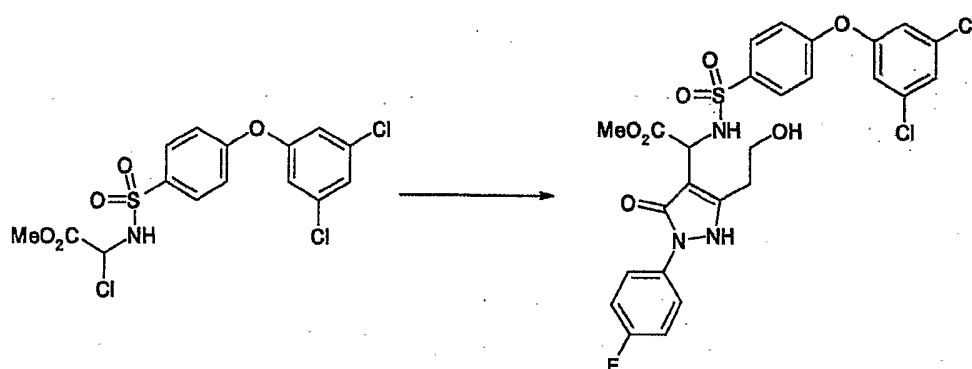
(7 mL, 7 v/w) 溶液に、2-ヒドロキシ-2-メトキシ酢酸メチル (0.40 g, 3.3 mmol) のジクロロメタン (3 mL, 3 v/w) 溶液を加え、還流下12時間攪拌しメタノールを留去した。除媒して得られた標題化合物の粗精製物 (白色固体 1.3 g) をそのまま次反応に用いた。

- 5 e) メチル クロロ ([4-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニル]スルホニル)アミノ)アセテート (工程1-5)



- 実施例1-1のd)で得られたメチル ([4-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニル]スルホニル)アミノ)(ヒドロキシ)アセテート (0.97 g, 2.3 mmol) に塩化チオニル (3 mL, 3 v/w) 溶液を加え40-45℃で2時間攪拌した。除媒後トルエン (10 mL, 10 v/w) を加え、さらに除媒、減圧乾燥して得られた標題化合物の粗精製物 (白色固体 0.98 g) をそのまま次反応に用いた。

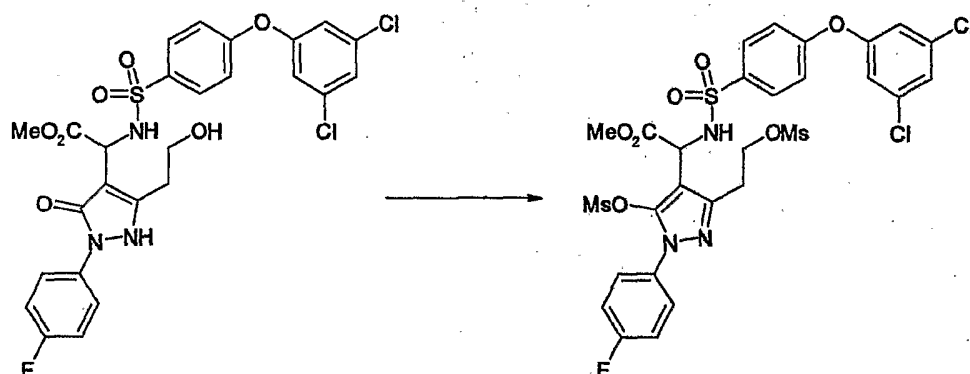
- 10 f) メチル ([4-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニル]スルホニル)アミノ)[2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシエチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アセテート (工程1-6)



- アルゴン雰囲気下、実施例1-1のe)で得られたメチル クロロ ([4-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニル]スルホニル)アミノ)アセテート (0.41 g, 0.96 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL, 5 v/w) 溶液に、実施例1-1のb)で得られた2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシエチル)-1,2-ジヒ

ドロ-3H-ピラゾール-3-オン (0.21 g, 0.96 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL, 10 v/w) 溶液、N-メチルモルホリン (0.20 g, 1.9 mmol) を加え室温で12時間攪拌した後、1N-塩酸 (2 mL) を加えた (pH=1)。室温攪拌10分後、水 (5 mL) を加え、酢酸エチル (10 mL) で2回抽出し、有機層を水 (5 mL)、飽和食塩水 (5 mL) で順次洗浄後、硫酸ナトリウム (2 g) で乾燥した。ろ過、除媒後、得られた粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=40：1～15：1) で精製し黄色ガム状固体の標題化合物 (0.31 g, 収率53%) を得た。

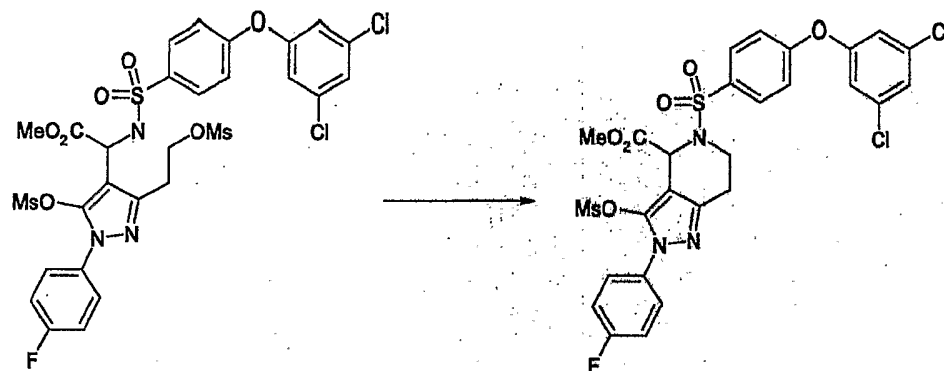
g) メチル ({[4-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニル]スルホニル}アミノ)[2-(4-フルオロフェニル)-5-{2-[(メチルスルホニル)オキシ]エチル}-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アセテート (工程1-7)



アルゴン雰囲気下、実施例1-1のf) で得られたメチル ({[4-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニル]スルホニル}アミノ)[2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシエチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]アセテート (0.31 g, 0.51 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL, 10 v/w) 溶液に、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン (0.17 g, 1.3 mmol)、塩化メタンスルホニル (0.14 g, 1.2 mmol) を順次加えた後、室温で2時間攪拌した。1N-塩酸 (0.22 mL)、水 (5 mL) を加え、酢酸エチル (10 mL) で2回抽出し、有機層を水 (5 mL)、飽和食塩水 (5 mL) で順次洗浄後、硫酸ナトリウム (2 g) で乾燥した。ろ過、除媒後、減圧乾燥して得られた標題化合物の粗精製物 (黄色油状 0.42 g) をそのまま次反応に用いた。

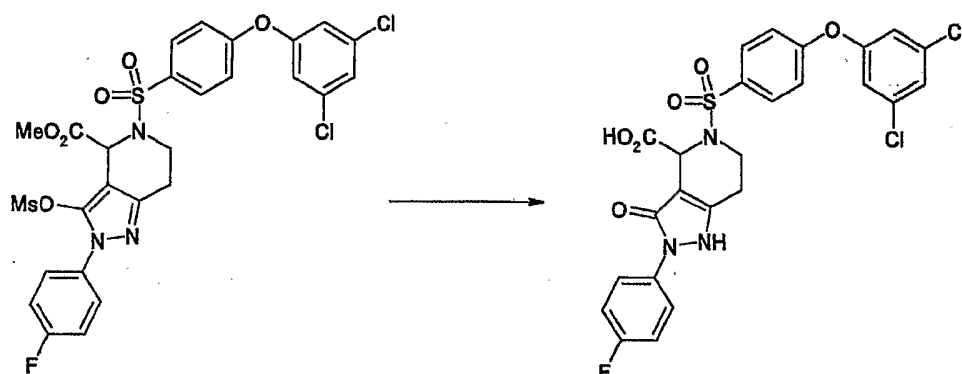
h) 5-[4-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニル]スルホニル-2-(4-フルオロフェ

ニル)-3-[(メチルスルホニル) オキシ]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ
[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸メチル (工程 1-8)



アルゴン雰囲気下、実施例 1-1 の g) で得られたメチル (5-[4-(3, 5-ジクロ
ロフェノキシ)フェニル]スルホニル)アミノ[2-(4-フルオロフェニル)-5-{2-
[(メチルスルホニル)オキシ]エチル}-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-
イル]アセテート (0. 42 g, 0. 51 mmol) に、炭酸セシウム (0. 3
7 g, 1. 1 mmol)、ジオキサン (3. 5 mL, 8 v/w) を順次加えた後、
室温で 12 時間攪拌した。1 N-塩酸 (1. 7 mL)、水 (5 mL) を加え、酢
酸エチル (10 mL) で 2 回抽出し、有機層を水 (5 mL)、飽和食塩水 (5 m
L) で順次洗浄後、硫酸ナトリウム (2 g) で乾燥した。ろ過、除媒後、減圧乾
燥して黄色固体の標題化合物 (0. 31 g, 収率 89%) を得た。

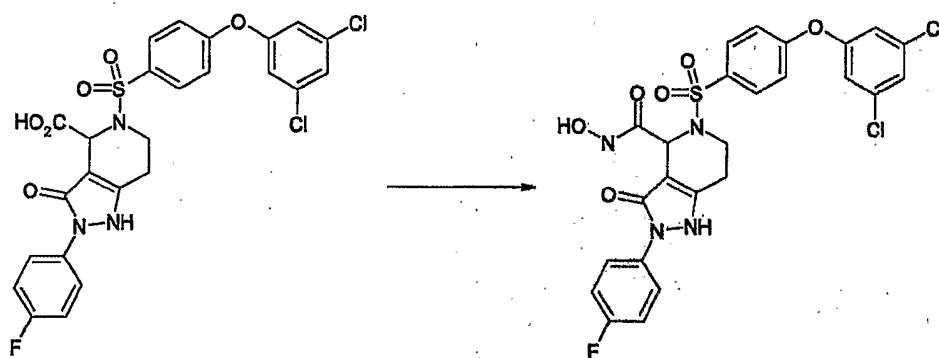
i) 5-[4-(3, 5-ジクロロフェノキシ)フェニル]スルホニル-2-(4-フルオロフェ
ニル)-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カ
ルボン酸 (工程 1-9)



アルゴン雰囲気下、実施例 1-1 の h) で得られた 5-[4-(3, 5-ジクロロフェノ
キシ)フェニル]スルホニル-2-(4-フルオロフェニル)-3-[(メチルスルホニル)オ
キシ]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸メチル

(0.31 g, 0.46 mmol) のテトラヒドロフラン (1.5 mL, 5 v/w) 溶液に、メタノール (1.5 mL, 5 v/w)、4N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.57 mL, 2.3 mmol) を加え室温で3時間攪拌した。除媒後、2N-塩酸 (1.2 mL) を加え、クロロホルム (10 mL) で3回抽出し、有機層を水 (5 mL) で洗浄した。除媒後、トルエン (3 mL, 10 v/w) を加えさらに除媒し、減圧乾燥して黄色固体の標題化合物 (0.24 g, 収率 92%) を得た。

j) 5-[4-(3,5-ジクロロフェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド (工程1-10)



アルゴン雰囲気下、実施例1-1のi) で得られた5-[4-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニル]スルホニル-2-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 (0.22 g, 0.39 mmol) のテトラヒドロフラン (2.5 mL, 11 v/w) 溶液に、氷冷下N-メチルモルホリン (0.16 g, 1.6 mmol)、クロロギ酸エチル (0.13 g, 1.2 mmol) を順次加え30分攪拌した後、0-(トリメチルシリル)ヒドロキシルアミン (0.25 g, 2.3 mmol) を加え10分攪拌した。さらに室温で1時間攪拌した後、メタノール (0.2 mL, 1 v/w) を加え室温で30分攪拌した。除媒後、水 (1 mL) を加え、酢酸エチル (10 mL) で2回抽出し、有機層を水 (5 mL) で3回洗浄した。除媒後、得られた粗精製物を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=10：1) で精製し、除媒後得られた褐色油状物に酢酸エチル (0.2 mL)、ジイソプロピルエーテル (1 mL)、n-ヘキサン (2 mL) を徐々に加え、室温で20分攪拌

後析出した結晶をろ過、n-ヘキサン、ジイソプロピルアミンで順次洗浄後、減圧乾燥して淡褐色固体の標題化合物（72 mg，収率31%）を得た。

融点 138–140°C（分解）

（実施例1–2乃至実施例1–168）

- 5 実施例1–1と同様にして、実施例1–2乃至実施例1–168の化合物を得た。

実施例1–1乃至実施例1–168の化合物の構造式及びNMRデータを表1乃至表34に示す。

表 1

EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-1		MeOH-d4-300 2.47-2.63(m, 2H), 3.55-3.71(m, 1H), 4.11-4.25(m, 1H), 5.37(s, 1H), 7.01- 7.35(m, 7H), 7.61(d, J=6.0Hz, 1H), 7.64(d, J=6.0Hz, 1H), 7.93(d, J=9.0Hz, 2H)
1-2		MeOH-d4-400 2.21-2.43(m, 2H), 3.50-3.63(m, 1H), 4.01-4.15(m, 1H), 4.91(d, J=15.6Hz, 1H), 5.02(d, J=15.6Hz, 1H), 5.10(s, 2H), 5.34(s, 1H), 7.06(d, J=9.2Hz, 2H), 7.15(d, J=7.6Hz, 2H), 7.23(t, J=6.6Hz, 1H), 7.27-7.44(m, 7H), 7.77(d, J=9.2Hz, 2H)
1-3		DMSO-d6-400 2.20-2.45(m, 2H), 3.38(s, 3H), 3.85- 4.05(m, 2H), 5.17(s, 2H), 7.14(d, J=12.0Hz, 2H), 7.33-7.49(m, 5H), 7.75(d, J=12.0Hz, 2H), 10.09(s, 1H), 10.80(brs, 1H)
1-4		MeOH-d4-400 2.20-2.34(m, 1H), 2.46(dd, J=4.0, 16.8Hz, 1H), 3.10(s, 3H), 3.59-3.73(m, 1H), 4.10(dd, J=6.0, 14.8Hz, 1H), 5.04(d, J=16.8Hz, 1H), 5.11(d, J=16.8Hz, 1H), 5.12(s, 1H), 5.28(d, J=0.0Hz, 2H), 7.07(d, J=8.8Hz, 2H), 7.12(d, J=6.8Hz, 2H), 7.24(t, J=7.4Hz, 1H), 7.29-7.45(m, 7H), 7.77(d, J=9.2Hz, 2H)
1-5		MeOH-d4-400 1.46(s, 9H), 2.41(dd, J=7.1, 16.8Hz, 1H), 2.96(d, J=16.8Hz, 1H), 4.08(d, J=15.8Hz, 1H), 4.51(d, J=16.3Hz, 1H), 4.95(d, J=6.6Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 7.08(d, J=8.6Hz, 2H), 7.31-7.42(m, 5H), 7.76(d, J=8.6Hz, 2H)

表 2

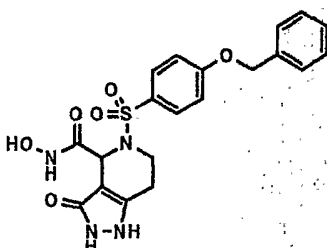
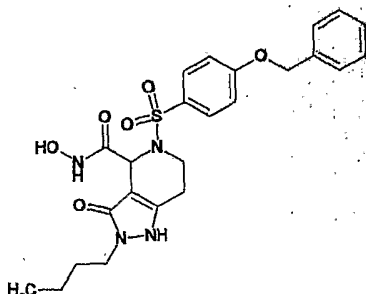
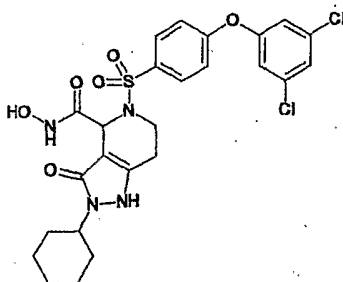
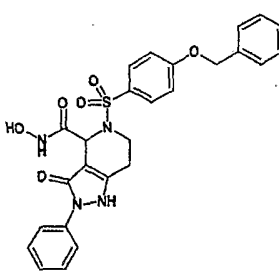
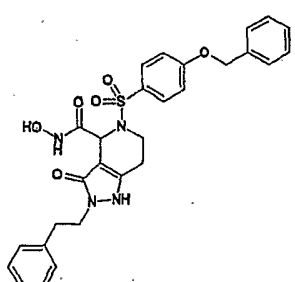
EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-6		MeOH-d4-400 2.23-2.49(m, 2H), 3.42-3.55(m, 1H), 4.02-4.12(m, 1H), 5.13(s, 2H), 5.34(s, 1H), 7.08(d, J=8.0Hz, 2H), 7.26-7.46(m, 5H), 7.77(d, J=8.0Hz, 2H)
1-7		MeOH-d4-400 0.91(t, J=8.0Hz, 3H), 1.21-1.33(m, 2H), 1.60-1.67(m, 2H), 2.25-2.50(m, 2H), 3.50-3.62(m, 1H), 3.71-3.87(m, 2H), 4.05-4.13(m, 1H), 5.13(s, 2H), 5.28(s, 1H), 7.08(d, J=8.0Hz, 2H), 7.28-7.44(m, 5H), 7.77(d, J=8.0Hz, 2H)
1-8		MeOH-d4-300 1.04-1.94(m, 10H), 2.38-2.58(m, 2H), 3.52-3.69(m, 1H), 4.06-4.24(m, 2H), 5.26(s, 1H), 7.04-7.17(m, 4H), 7.30(s, 1H), 7.88(d, J=9.0Hz, 2H)
1-9		MeOH-d4-400 2.38-2.61(m, 2H), 3.56-3.66(m, 1H), 4.12-4.19(m, 1H), 5.11(s, 2H), 5.35(s, 1H), 7.10(d, J=12.0Hz, 2H), 7.27-7.47(m, 8H), 7.58(d, J=8.0Hz, 2H), 7.81(d, J=12.0Hz, 2H)
1-10		MeOH-d4-400 2.31-2.41(m, 2H), 2.92(t, J=8.0Hz, 2H), 3.49-3.57(m, 1H), 3.89-4.10(m, 3H), 5.12(s, 2H), 5.28(s, 1H), 7.08(d, J=8.0Hz, 2H), 7.13-7.26(m, 5H), 7.29- 7.40(m, 5H), 7.77(d, J=8.0Hz, 2H)

表 3

EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-11		DMSO-d ₆ -400 0.80(t, J=6.0Hz, 3H), 0.97-1.06(m, 2H), 1.40-1.53(m, 2H), 2.10-2.22(m, 1H), 2.47-2.54(m, 1H), 3.62(t, J=6.0Hz, 2H), 3.65-3.77(m, 1H), 3.96(dd, J=4.0, 12.0Hz, 1H), 5.10(s, 1H), 5.14(s, 2H), 7.11(d, J=12.0Hz, 2H), 7.31-7.47(m, 5H), 7.69(d, J=8.0Hz, 2H), 8.97(s, 1H), 9.74(br, 1H), 10.78(s, 1H)
1-12		MeOH-d ₄ -400 2.31-2.49(m, 2H), 3.54-3.61(m, 1H), 4.07-4.11(m, 1H), 4.93(d, J=16.0Hz, 1H), 5.02(d, J=16.0Hz, 1H), 5.35(s, 1H), 6.99(d, J=12.0Hz, 2H), 7.03(d, J=8.0Hz, 2H), 7.16(d, J=4.0Hz, 2H), 7.16-7.32(m, 3H), 7.41(t, J=8.0Hz, 1H), 7.80(d, J=8.0Hz, 2H)
1-13		MeOH-d ₄ -300 2.25-2.45(m, 2H), 3.53-3.68(m, 1H), 4.15(dd, J=3.0, 12.0Hz, 1H), 4.88(d, J=15.0Hz, 1H), 5.02(d, J=15.0Hz, 1H), 5.41(s, 1H), 7.11-7.27(m, 5H), 7.38- 7.50(m, 3H), 7.61(d, J=6.0Hz, 2H), 7.72(d, J=6.0Hz, 2H), 7.91(d, J=9.0Hz, 2H)
1-14		MeOH-d ₄ -300 2.27-2.46(m, 2H), 3.52-3.65(m, 1H), 4.05-4.15(m, 1H), 4.96(d, J=12.0Hz, 1H), 5.04(d, J=12.0Hz, 1H), 5.35(s, 1H), 6.85(d, J=8.0Hz, 2H), 7.16(d, J=8.0Hz, 2H), 7.25-7.41(m, 3H), 7.70(d, J=8.0Hz, 2H)
1-15		MeOH-d ₄ -400 2.33-2.49(m, 2H), 3.57-3.68(m, 1H), 4.13(dd, J=4.0, 12.0Hz, 1H), 4.93(d, J=16.0Hz, 1H), 5.03(d, J=16.0Hz, 1H), 5.33(s, 1H), 7.03-7.32(m, 8H), 7.09(d, J=8.0Hz, 2H), 7.87(d, J=8.0Hz, 2H)

表 4

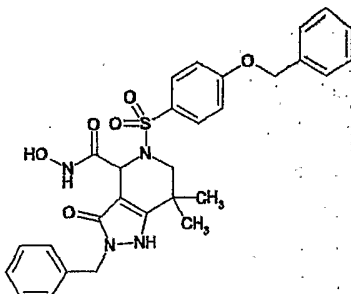
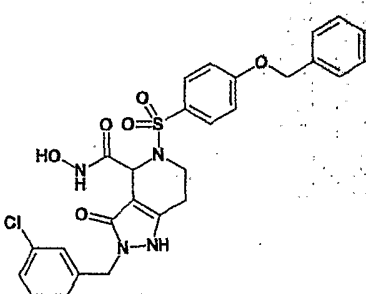
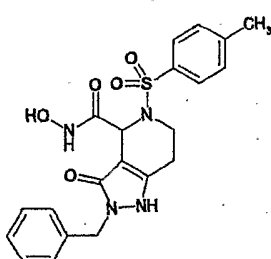
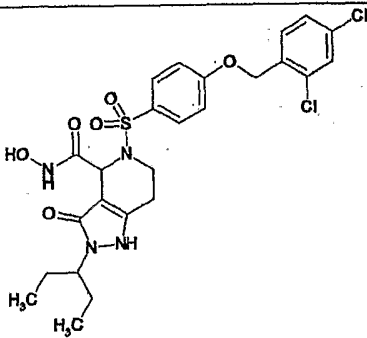
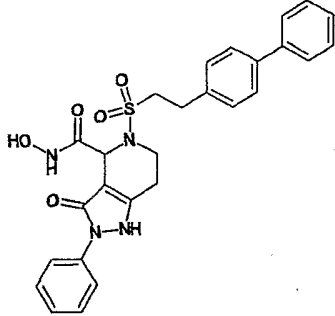
EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-16		MeOH-d4-300 1.11(s, 3H), 1.18(s, 3H), 3.43-3.71(m, 2H), 5.02(s, 2H), 5.15(s, 2H), 5.19(s, 1H), 7.06-7.49(m, 14H), 7.79(d, J=8.7Hz, 2H)
1-17		MeOH-d4-400 2.22-2.44(m, 2H), 3.51-3.73(m, 1H), 4.04-4.17(m, 1H), 4.92-5.03(m, 2H), 5.10(s, 2H), 5.36(s, 1H), 7.04-7.10(m, 3H), 7.23-7.47(m, 8H), 7.74-7.85(m, 2H)
1-18		MeOH-d4-300 2.18-2.45(m, 5H), 3.49-3.69(m, 1H), 4.01-4.17(m, 1H), 4.91(d, J=15.6Hz, 1H), 5.01(d, J=15.6Hz, 1H), 5.35(s, 1H), 7.17(d, J=7.2Hz, 2H), 7.23-7.37(m, 5H), 7.71(d, J=8.4Hz, 2H)
1-19		MeOH-d4-400 0.69(t, J=7.4Hz, 3H), 0.76(t, J=7.4Hz, 3H), 1.56-1.73(m, 4H), 2.32-2.51(m, 2H), 3.54-3.67(m, 1H), 4.02-4.10(m, 1H), 4.14(dd, J=4.0, 13.2Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 5.30(s, 1H), 7.08(d, J=8.8Hz, 2H), 7.37(dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 7.53(d, J=8.4Hz, 1H), 7.53(d, J=2.4Hz, 1H), 7.81(d, J=8.8Hz, 2H)
1-20		MeOH-d4-300 2.57-2.90(m, 2H), 3.11-3.20(m, 2H), 3.36-3.72(m, 3H), 4.09-4.22(m, 1H), 5.26(s, 1H), 7.24-7.49(m, 8H), 7.50-7.64(m, 6H)

表 5

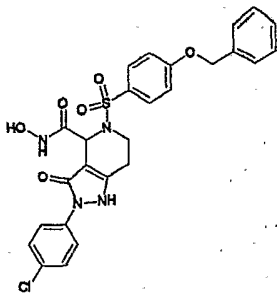
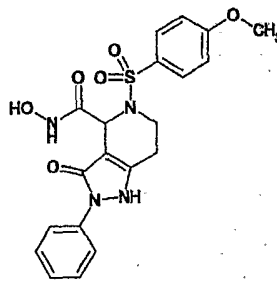
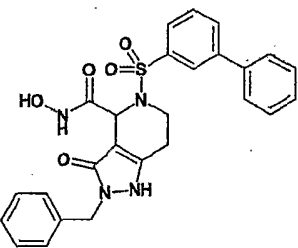
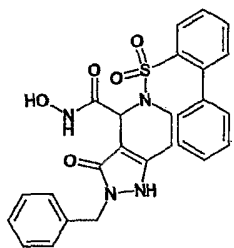
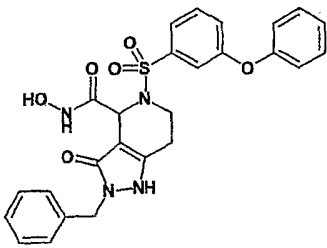
EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-21		MeOH-d4-300 2.34-2.60(m, 2H), 3.51-3.67(m, 1H), 4.10-4.20(m, 1H), 5.11(s, 2H), 5.35(s, 1H), 7.09(d, J=9.0Hz, 2H), 7.26-7.46(m, 7H), 7.60(d, J=9.0Hz, 2H), 7.81(d, J=9.0Hz, 2H)
1-22		MeOH-d4-300 2.39-2.57(m, 2H), 3.53-3.70(m, 1H), 3.82(s, 3H), 4.10-4.18(m, 1H), 5.35(s, 1H), 7.02(d, J=9.0Hz, 2H), 7.28(t, J=9.0Hz, 1H), 7.45(t, J=7.5Hz, 2H), 7.59(d, J=9.0Hz, 2H), 7.81(d, J=9.0Hz, 2H)
1-23		MeOH-d4-300 2.33-2.51(m, 2H), 3.59-3.70(m, 1H), 4.18(dd, J=6.0, 15.0Hz, 1H), 4.94(s, 2H), 5.45(s, 1H), 7.11-7.20(m, 2H), 7.22-7.30(m, 3H), 7.36-7.51(m, 3H), 7.53-7.64(m, 3H), 7.82-7.87(m, 1H), 8.03-8.06(m, 1H)
1-24		MeOH-d4-300 1.97-2.18(m, 1H), 2.20-2.34(m, 1H), 3.32-3.45(m, 1H), 3.47-3.59(m, 1H), 4.37(s, 1H), 4.93(d, J=15.0Hz, 1H), 5.04(d, J=15.0Hz, 1H), 7.06-7.42(m, 11H), 7.55(dt, J=9.0, 1.5Hz, 1H), 7.64(dt, J=9.0, 1.5Hz, 1H), 8.21(dd, J=3.0, 9.0Hz, 1H)
1-25		MeOH-d4-300 2.28-2.42(m, 2H), 3.54-3.66(m, 1H), 4.11(dd, J=3.0, 12.0Hz, 1H), 4.95(d, J=15.0Hz, 1H), 5.02(d, J=18.0Hz, 1H), 5.27(s, 1H), 6.96(d, J=9.0Hz, 2H), 7.14- 7.21(m, 4H), 7.25-7.31(m, 3H), 7.32- 7.42(m, 3H), 7.46(t, J=7.5Hz, 1H), 7.57(d, J=9.0Hz, 1H)

表 6

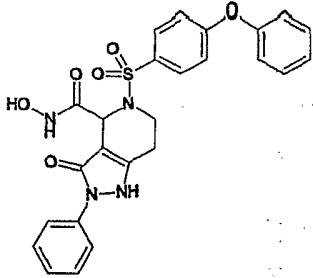
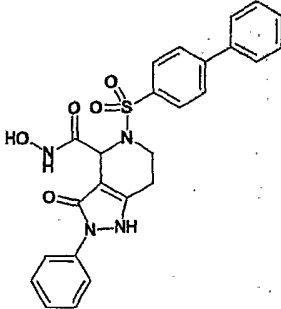
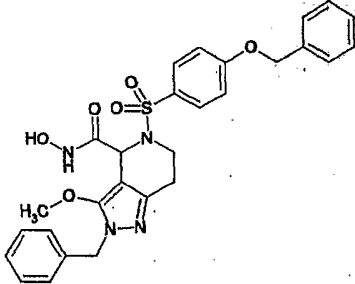
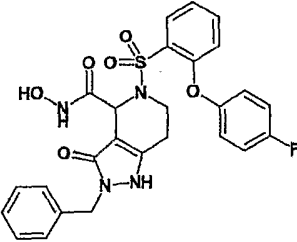
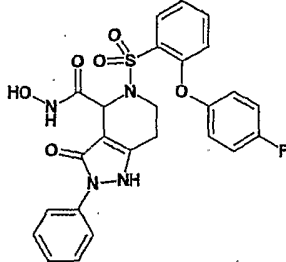
EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-26		MeOH-d4-300 2.42-2.56(m, 2H), 3.56-3.68(m, 1H), 4.09-4.18(m, 1H), 5.35(s, 1H), 6.97- 7.04(m, 4H), 7.15-7.45(m, 6H), 7.61(d, J=6.0Hz, 2H), 7.83(d, J=9.0Hz, 2H)
1-27		MeOH-d4-300 2.44-2.63(m, 2H), 3.62-3.76(m, 1H), 4.16-4.28(m, 1H), 5.41(s, 1H), 7.27(t, J=6.0Hz, 1H), 7.35-7.49(m, 5H), 7.54(d, J=6.0Hz, 2H), 7.64(d, J=9.0Hz, 2H), 7.78(d, J=9.0Hz, 2H), 7.95(d, J=9.0Hz, 2H)
1-28		MeOH-d4-300 2.30-2.53(m, 2H), 3.56-3.74(m, 1H), 3.88-4.15(m, 1H), 3.91(s, 3H), 4.97- 5.19(m, 4H), 5.52(s, 1H), 7.00-7.50(m, 12H), 7.75(d, J=9.0Hz, 2H)
1-29		MeOH-d4-300 2.14-2.42(m, 2H), 3.64(dt, J=3.0, 12.0Hz, 1H), 4.13(dd, J=3.0, 12.0Hz, 1H), 4.95(s, 2H), 5.44(s, 1H), 6.75(d, J=9.0Hz, 1H), 6.79-6.91(m, 2H), 6.95- 7.05(m, 2H), 7.14-7.35(m, 6H), 7.14- 7.35(m, 6H), 7.49(dt, J=3.0, 7.5Hz, 1H), 8.01(dd, J=3.0, 9.0Hz, 1H)
1-30		MeOH-d4-300 2.24-2.54(m, 2H), 3.70(t, J=13.5Hz, 1H), 4.19(dd, J=6.0, 15.0Hz, 1H), 5.52(s, 1H), 6.81(d, J=9.0Hz, 1H), 6.87-7.06(m, 4H), 7.22(t, J=7.5Hz, 1H), 7.29(t, J=7.5Hz, 1H), 7.41-7.55(m, 3H), 7.60(d, J=9.0Hz, 2H), 8.06(dd, J=3.0, 9.0Hz, 1H)

表 7

EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-31		MeOH-d4-300 2.07(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.40-2.62(m, 2H), 3.59-3.78(m, 1H), 4.09-4.24(m, 1H), 5.22(s, 2H), 5.35(s, 1H), 7.03-7.26(m, 5H), 7.38(dd, J=3.0, 6.0Hz, 1H), 7.52-7.59(m, 2H), 7.86(d, J=9.0Hz, 2H)
1-32		MeOH-d4-400 2.40-2.59(m, 2H), 3.58-3.75(m, 1H), 4.13-4.21(m, 1H), 5.21(s, 2H), 5.36(s, 1H), 7.12(d, J=8.0Hz, 2H), 7.12(d, J=8.0Hz, 2H), 7.36(dd, J=4.0, 8.0Hz, 1H), 7.46-7.60(m, 5H), 7.84(d, J=8.0Hz, 2H)
1-33		MeOH-d4-400 2.34-2.42(m, 1H), 1.24(dd, J=4.0, 16.0Hz, 1H), 3.62-3.70(m, 1H), 2.07(dd, J=4.0, 12.0Hz, 1H), 5.32(s, 1H), 6.93-6.97(m, 2H), 7.11-7.21(m, 2H), 7.27-7.35(m, 4H), 7.42-7.51(m, 3H), 7.58-7.62(m, 3H)
1-34		MeOH-d4-300 2.41-2.65(m, 2H), 3.54-3.70(m, 1H), 4.10-4.23(m, 1H), 5.35(s, 1H), 6.97-7.06(m, 4H), 7.20(t, J=6.0Hz, 1H), 7.32-7.41(m, 2H), 7.46(d, J=9.0Hz, 2H), 7.62(d, J=9.0Hz, 2H), 7.84(d, J=9.0Hz, 2H)
1-35		MeOH-d4-400 1.32(s, 9H), 2.39-2.51(m, 2H), 3.57-3.68(m, 1H), 4.11-4.19(m, 1H), 5.10(s, 2H), 5.33(s, 1H), 7.09(d, J=12.0Hz, 2H), 7.26-7.42(m, 5H), 7.46-7.50(m, 4H), 7.80(d, J=12.0Hz, 2H)

表 8

EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-36		MeOH-d4-300 2.40-2.57(m, 2H), 3.55-3.70(m, 1H), 4.09-4.21(m, 1H), 5.18(s, 2H), 5.35(s, 1H), 7.12(d, J=9.0Hz, 2H), 7.27(t, J=7.3Hz, 1H), 7.35(d, J=8.1Hz, 1H), 7.43(t, J=7.9Hz, 2H), 7.51(t, J=4.2Hz, 2H), 7.59(d, J=8.7Hz, 2H), 7.84(d, J=9.0Hz, 2H)
1-37		MeOH-d4-300 2.12-2.48(m, 2H), 3.44-3.73(m, 1H), 3.98-4.22(m, 1H), 4.89-5.08(m, 2H), 5.17(s, 2H), 5.27-5.50(m, 1H), 7.01- 7.60(m, 10H), 7.68-7.94(m, 2H)
1-38		MeOH-d4-400 0.97(t, J=6.0Hz, 3H), 1.41-1.54(m, 2H), 1.70-1.80(m, 2H), 2.36-2.57(m, 2H), 3.56-3.68(m, 1H), 3.96-4.04(m, 2H), 4.14(dd, J=8.0, 16.0Hz, 1H), 5.34(s, 1H), 6.99(d, J=8.0Hz, 2H), 7.28(t, J=8.0Hz, 1H), 7.44(t, J=8.0Hz, 2H), 7.57(d, J=12.0Hz, 2H), 7.78(d, J=12.0Hz, 2H)
1-39		MeOH-d4-300 2.29-2.55(m, 2H), 3.49-3.63(m, 1H), 4.10(d, J=12.0Hz, 1H), 5.30(s, 1H), 6.88-7.03(m, 4H), 7.09-7.24(m, 2H), 7.26-7.41(m, 3H), 7.53(d, J=6.0Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.78(d, J=9.0Hz, 2H)
1-40		MeOH-d4-300 2.27-2.56(m, 2H), 2.36(s, 3H), 3.45- 3.64(m, 1H), 4.01-4.13(m, 1H), 4.95(d, J=15.0Hz, 1H), 5.04(d, J=15.0Hz, 1H), 5.10(s, 2H), 5.38(s, 1H), 7.07(d, J=9.0Hz, 2H), 7.15-7.40(m, 8H), 7.69(s, 1H), 7.81(d, J=9.0Hz, 2H)

表 9

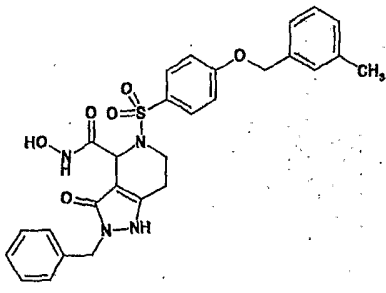
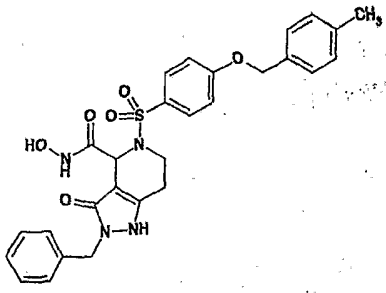
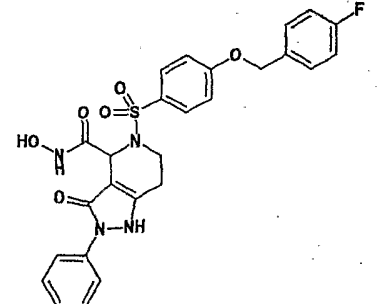
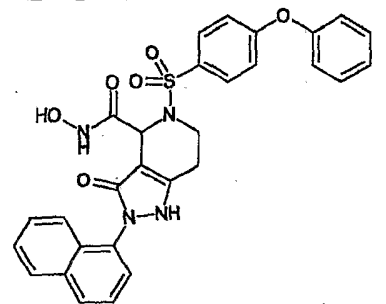
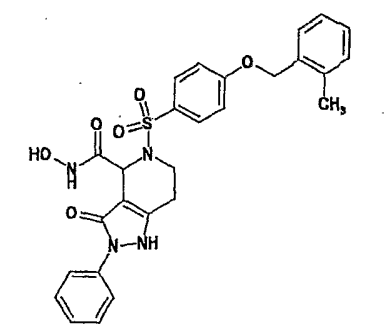
EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-41		MeOH-d4-400 2.31-2.47(m, 2H), 2.36(s, 3H), 3.52-3.66(m, 1H), 4.03-4.12(m, 1H), 4.92(d, J=12.0Hz, 1H), 5.02(d, J=12.0Hz, 1H), 5.06(s, 2H), 5.36(s, 1H), 7.04(d, J=9.0Hz, 2H), 7.12-7.21(m, 4H), 7.21-7.28(m, 3H), 7.28-7.34(m, 2H), 7.75(s, 1H), 7.77(d, J=9.0Hz, 2H)
1-42		MeOH-d4-300 2.27-2.55(m, 2H), 2.36(s, 3H), 3.50-3.61(m, 1H), 4.03-4.11(m, 1H), 4.90-5.03(m, 2H), 5.06(s, 2H), 5.37(s, 1H), 7.04(d, J=9.0Hz, 2H), 7.16-7.24(m, 4H), 7.25-7.36(m, 5H), 7.71(s, 1H), 7.78(d, J=9.0Hz, 2H)
1-43		MeOH-d4-400 2.38-2.61(m, 2H), 3.54-3.66(m, 1H), 4.10-4.22(m, 1H), 5.09(s, 2H), 5.35(s, 1H), 7.04-7.15(m, 4H), 7.30(t, J=6.0Hz, 1H), 7.38-7.51(m, 4H), 7.58(d, J=8.0Hz, 2H), 7.81(d, J=8.0Hz, 2H)
1-44		MeOH-d4-400 2.51-2.56(m, 2H), 3.70-3.81(m, 1H), 4.18-4.26(m, 1H), 5.43(s, 1H), 7.05-7.10(m, 4H), 7.18-7.24(m, 1H), 7.36-7.40(m, 2H), 7.45-7.60(m, 5H), 7.88-7.91(m, 2H), 7.95-8.03(m, 2H)
1-45		MeOH-d4-300 2.34(s, 3H), 2.45-2.56(m, 2H), 3.52-3.70(m, 1H), 4.07-4.21(m, 1H), 5.11(s, 2H), 5.39(s, 1H), 7.11(d, J=9.0Hz, 2H), 7.14-7.38(m, 5H), 7.39-7.49(m, 2H), 7.60(d, J=9.0Hz, 2H), 7.84(d, J=9.0Hz, 2H)

表 10

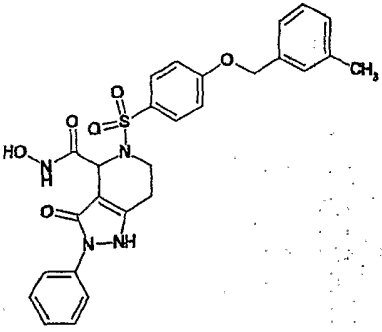
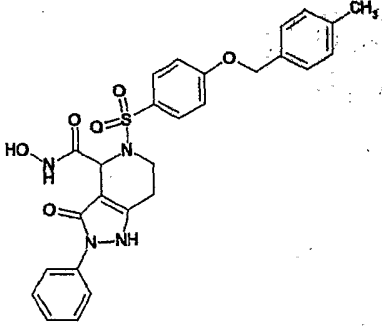
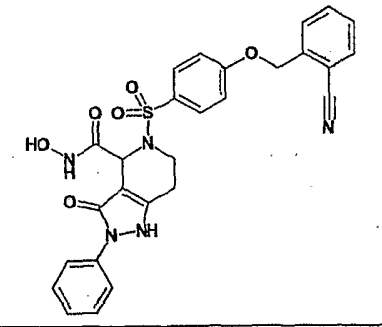
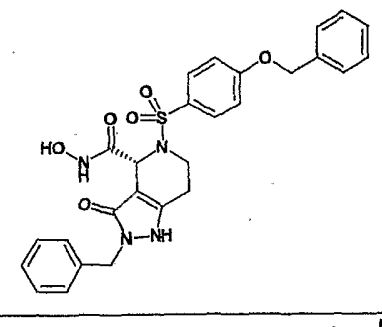
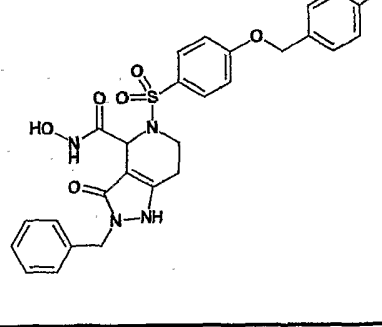
EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-46		MeOH-d4-300 2.33(s, 3H), 2.36-2.59(m, 2H), 3.50-3.70(m, 1H), 4.09-4.20(m, 1H), 5.07(s, 2H), 5.35(s, 1H), 7.03-7.33(m, 7H), 7.44(t, J=7.5Hz, 2H), 7.58(d, J=9.0Hz, 2H), 7.81(d, J=9.0Hz, 2H)
1-47		MeOH-d4-300 2.32(s, 3H), 2.35-2.60(m, 2H), 3.49-3.71(m, 1H), 4.07-4.20(m, 1H), 5.06(s, 2H), 5.35(s, 1H), 7.08(d, J=9.0Hz, 2H), 7.17(d, J=9.0Hz, 2H), 7.23-7.33(m, 3H), 7.44(t, J=7.5Hz, 2H), 7.58(d, J=9.0Hz, 2H), 7.80(d, J=9.0Hz, 2H)
1-48		MeOH-d4-400 2.40-2.57(m, 2H), 3.57-3.68(m, 1H), 4.10-4.20(m, 1H), 5.27(s, 2H), 5.35(s, 1H), 7.14(d, J=8.0Hz, 2H), 7.28(t, J=6.0Hz, 1H), 7.39-7.45(m, 2H), 7.48-7.53(m, 1H), 7.55-7.59(m, 2H), 7.64-7.70(m, 2H), 7.77(d, J=8.0Hz, 1H), 7.84(d, J=8.0Hz, 1H)
1-49		MeOH-d4-400 2.21-2.42(m, 2H), 3.52-3.61(m, 1H), 4.08(dd, J=4.0, 16.0Hz, 1H), 4.90(d, J=16.0Hz, 1H), 5.01(d, J=16.0Hz, 1H), 5.09(s, 2H), 5.34(s, 1H), 7.02-7.08(m, 2H), 7.12-7.24(m, 3H), 7.26-7.41(m, 7H), 7.73-7.78(m, 2H)
1-50		MeOH-d4-300 2.22-2.43(m, 2H), 3.49-3.65(m, 1H), 4.08(dd, J=6.0, 15.0Hz, 1H), 4.74-5.11(m, 4H), 5.34(s, 1H), 7.01-7.35(m, 9H), 7.45(dd, J=6.0, 9.0Hz, 2H), 7.78(d, J=9.0Hz, 2H)

表 11

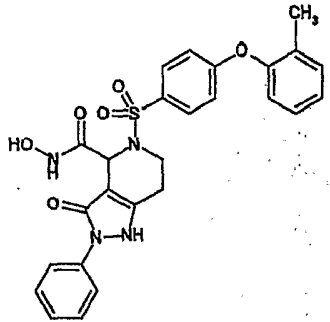
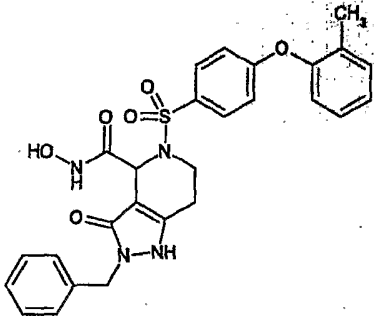
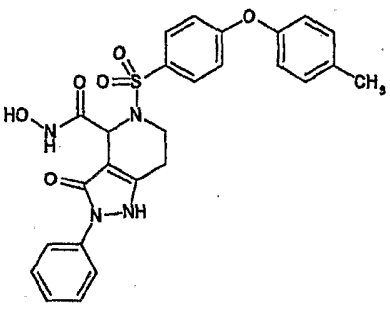
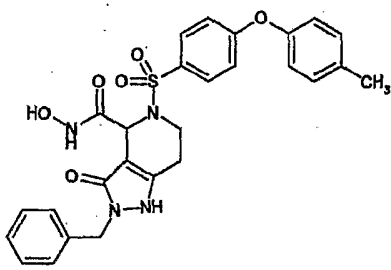
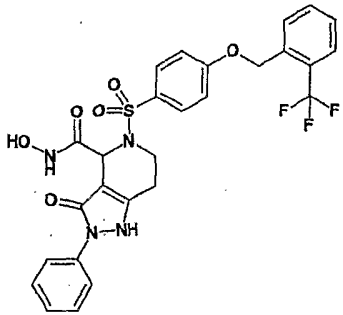
EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-51		MeOH-d4-400 2.44-2.63(m, 2H), 3.59-3.70(m, 1H), 4.12-4.21(m, 1H), 5.34(s, 1H), 6.88- 6.95(m, 3H), 7.11-7.21(m, 2H), 7.30(dd, J=4.0, 12.0Hz, 2H), 7.45(t, J=8.0Hz, 2H), 7.58(d, J=8.0Hz, 2H), 7.81(d, J=8.0Hz, 2H)
1-52		MeOH-d4-300 2.10(s, 3H), 2.29-2.48(m, 2H), 3.48- 3.65(m, 1H), 4.03-4.16(m, 1H), 4.94(d, J=15.0Hz, 1H), 5.03(d, J=15.0Hz, 1H), 5.35(s, 1H), 6.87-6.97(m, 3H), 7.14- 7.35(m, 8H), 7.79(d, J=9.0Hz, 2H)
1-53		MeOH-d4-300 2.32(s, 3H), 2.44-2.61(m, 2H), 3.56- 3.71(m, 1H), 4.11-4.21(m, 1H), 5.34(s, 1H), 6.90(d, J=9.0Hz, 2H), 6.99(d, J=9.0Hz, 2H), 7.17(d, J=9.0Hz, 2H), 7.31(t, J=7.5Hz, 1H), 7.46(t, J=9.0Hz, 2H), 7.59(d, J=9.0Hz, 2H), 7.82(d, J=9.0Hz, 2H)
1-54		MeOH-d4-300 2.28-2.50(m, 2H), 2.35(s, 3H), 3.51- 3.66(m, 1H), 4.09(dd, J=3.0, 12.0Hz, 1H), 4.94(d, J=15.0Hz, 1H), 5.03(d, J=15.0Hz, 1H), 5.34(s, 1H), 6.88-7.01(m, 4H), 7.12-7.34(m, 7H), 7.79(d, J=9.0Hz, 2H)
1-55		MeOH-d4-300 2.33-2.58(m, 2H), 3.48-3.72(m, 1H), 4.05-4.23(m, 1H), 5.29(s, 2H), 5.37(s, 1H), 7.00-7.93(m, 13H)

表 12

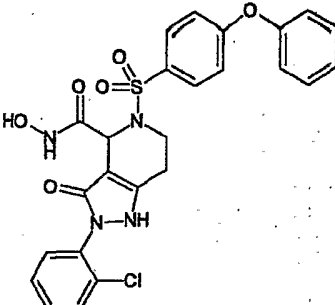
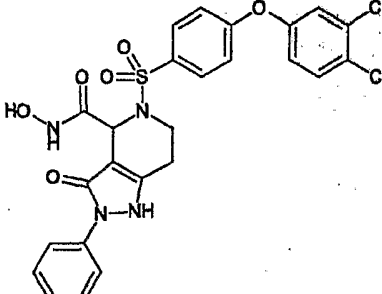
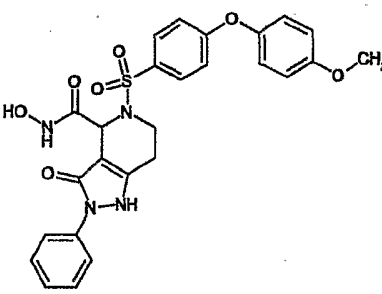
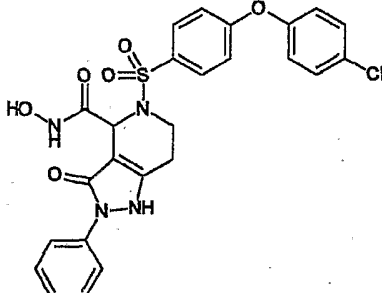
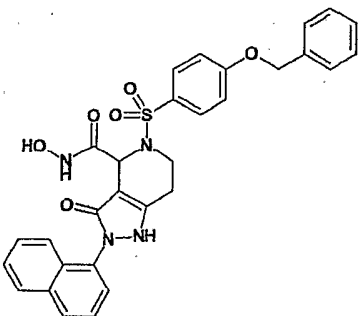
EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-56		MeOH-d4-300 2.37-2.55(m, 2H), 3.57-3.72(m, 1H), 4.08-4.19(m, 1H), 5.32(s, 1H), 6.94- 7.06(m, 4H), 7.18(t, J=7.5Hz, 1H), 7.32- 7.49(m, 5H), 7.55(d, J=9.0Hz, 1H), 7.81(d, J=9.0Hz, 2H)
1-57		MeOH-d4-400 2.49-2.66(m, 2H), 3.61-3.71(m, 1H), 4.15-4.22(m, 1H), 5.33(s, 1H), 6.96(dd, J=4.0, 8.0Hz, 1H), 7.10(d, J=12.0Hz, 2H), 7.27(d, J=4.0Hz, 1H), 7.30(t, J=6.0Hz, 1H), 7.42-7.48(m, 3H), 7.59(d, J=8.0Hz, 2H), 7.89(d, J=12.0Hz, 2H)
1-58		MeOH-d4-300 2.41-2.62(m, 2H), 3.56-3.70(m, 1H), 4.11-4.23(m, 1H), 5.34(s, 1H), 6.85- 7.02(m, 6H), 7.31(t, J=7.5Hz, 1H), 7.46(t, J=9.0Hz, 2H), 7.60(d, J=9.0Hz, 2H), 7.81(d, J=9.0Hz, 2H)
1-59		MeOH-d4-300 2.47-2.60(m, 2H), 3.59-3.72(m, 1H), 4.13-4.23(m, 1H), 5.34(s, 1H), 7.01(d, J=6.0Hz, 2H), 7.06(d, J=9.0Hz, 2H), 7.27-7.39(m, 3H), 7.47(t, J=7.5Hz, 2H), 7.60(d, J=9.0Hz, 2H), 7.87(d, J=9.0Hz, 2H)
1-60		MeOH-d4-400 2.50-2.53(m, 2H), 3.71-3.80(m, 1H), 4.18-4.23(m, 1H), 5.15(s, 2H), 5.41(s, 1H), 7.16(d, J=8.0Hz, 2H), 7.29-7.44(m, 6H), 7.48-7.57(m, 4H), 7.86(d, J=8.0Hz, 2H), 7.93-8.03(m, 2H)

表 13

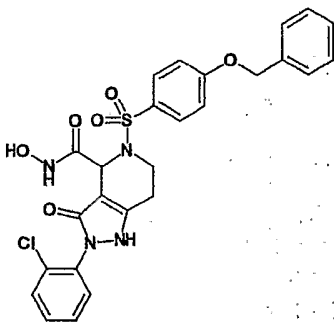
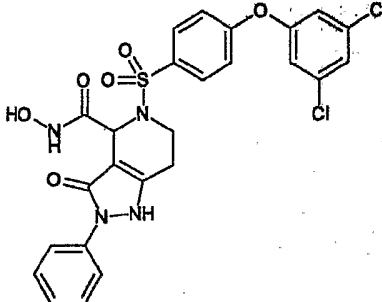
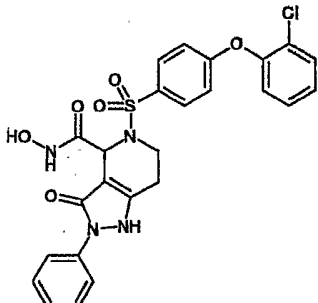
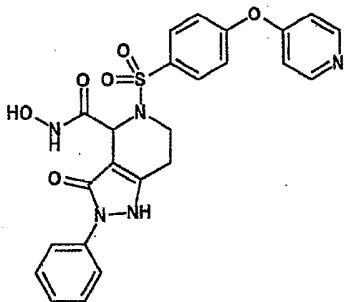
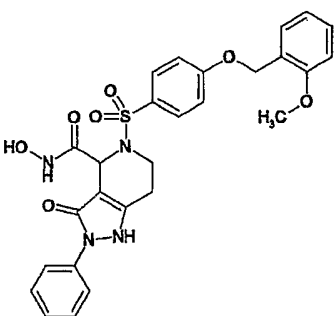
EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-61		MeOH-d4-400 2.43-2.54(m, 2H), 3.64-3.73(m, 1H), 4.13-4.20(m, 1H), 5.14(s, 2H), 5.35(s, 1H), 7.10(d, J=8.0Hz, 2H), 7.29-7.49(m, 8H), 7.57(d, J=10.0Hz, 1H), 7.81(d, J=8.0Hz, 2H)
1-62		MeOH-d4-300 2.50-2.66(m, 2H), 3.60-3.74(m, 1H), 4.13-4.24(m, 1H), 5.34(s, 1H), 7.06(d, J=3.0Hz, 2H), 7.14(d, J=9.0Hz, 2H), 7.25-7.34(m, 2H), 7.45(t, J=9.0Hz, 2H), 7.60(d, J=9.0Hz, 2H), 7.92(d, J=9.0Hz, 2H)
1-63		MeOH-d4-400 2.41-2.60(m, 2H), 3.59-3.69(m, 1H), 4.16(dd, J=8.0, 16.0Hz, 1H), 5.35(s, 1H), 6.95(d, J=8.0Hz, 2H), 7.13(dd, J=4.0, 8.0Hz, 1H), 7.21-7.35(m, 3H), 7.45(t, J=8.0Hz, 2H), 7.51(dd, J=4.0, 8.0Hz, 1H), 7.58(d, J=8.0Hz, 2H), 7.84(d, J=8.0Hz, 2H)
1-64		MeOH-d4-300 2.49-2.65(m, 2H), 3.64-3.77(m, 1H), 4.16-4.27(m, 1H), 5.38(s, 1H), 7.00(d, J=9.0Hz, 2H), 7.24-7.32(m, 3H), 7.45(t, J=7.5Hz, 2H), 7.63(d, J=9.0Hz, 2H), 8.00(d, J=9.0Hz, 2H), 8.37(d, J=9.0Hz, 2H)
1-65		MeOH-d4-300 2.41-2.59(m, 2H), 3.57-3.68(m, 1H), 4.10-4.20(m, 1H), 5.12(s, 2H), 5.35(s, 1H), 6.88-7.09(m, 4H), 7.23-7.35(m, 3H), 7.40-7.46(m, 2H), 7.56-7.58(m, 2H), 7.76-7.84(m, 2H)

表 14

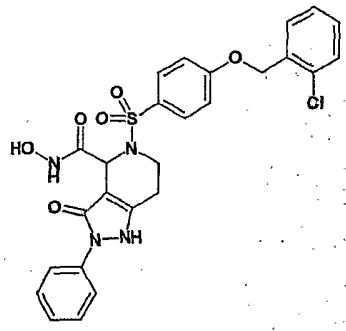
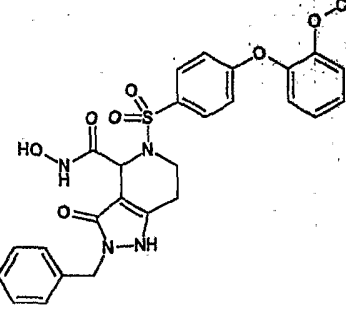
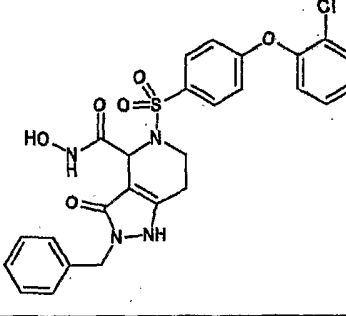
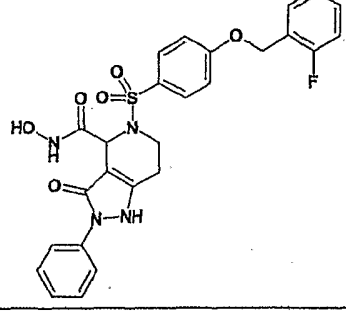
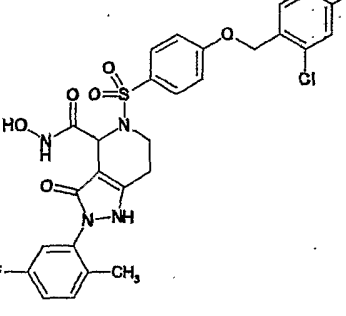
EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-66		MeOH-d4-300 2.40-2.62(m, 2H), 3.57-3.69(m, 1H), 4.11-4.21(m, 1H), 5.21(s, 2H), 5.36(s, 1H), 7.12(d, J=9.0Hz, 2H), 7.25-7.36(m, 3H), 7.40-7.47(m, 3H), 7.49-7.54(m, 1H), 7.58(dd, J=3.0, 9.0Hz, 2H), 7.84(d, J=9.0Hz, 2H)
1-67		MeOH-d4-300 2.24-2.45(m, 2H), 3.52-3.64(m, 1H), 3.68(s, 3H), 4.08(dd, J=8.0, 12.0Hz, 1H), 4.94(d, J=15.0Hz, 1H), 5.03(d, J=15.0Hz, 1H), 5.35(s, 1H), 6.87(d, J=9.0Hz, 2H), 6.95-7.07(m, 2H), 7.11- 7.19(m, 3H), 7.22-7.34(m, 4H), 7.76(d, J=9.0Hz, 2H)
1-68		MeOH-d4-400 2.26-2.47(m, 2H), 3.54-3.64(m, 1H), 4.10(dd, J=4.0, 12.0Hz, 1H), 4.94(d, J=16.0Hz, 1H), 5.01(d, J=16.0Hz, 1H), 5.35(s, 1H), 6.93(d, J=8.0Hz, 2H), 7.11- 7.20(m, 3H), 7.22-7.39(m, 5H), 7.54(dd, J=4.0, 8.0Hz, 1H), 7.81(d, J=8.0Hz, 2H)
1-69		MeOH-d4-400 2.39-2.61(m, 2H), 3.57-3.70(m, 1H), 4.16(dd, J=4.0, 12.0Hz, 1H), 5.16(d, J=12.0Hz, 1H), 5.19(d, J=12.0Hz, 1H), 5.36(s, 1H), 7.12(d, J=8.0Hz, 2H), 7.14- 7.21(m, 2H), 7.29(t, J=8.0Hz, 1H), 7.33- 7.51(m, 4H), 7.58(d, J=8.0Hz, 2H), 7.83(d, J=8.0Hz, 2H)
1-70		MeOH-d4-400 2.10(s, 3H), 2.43-2.60(m, 2H), 3.60- 3.73(m, 1H), 4.13-4.22(m, 1H), 5.21(s, 2H), 5.35(s, 1H), 7.03(dd, J=4.0, 8.0Hz, 1H), 7.08-7.19(m, 3H), 7.30-7.40(m, 2H), 7.50-7.58(m, 2H), 7.84(d, J=8.0Hz, 2H)

表 15

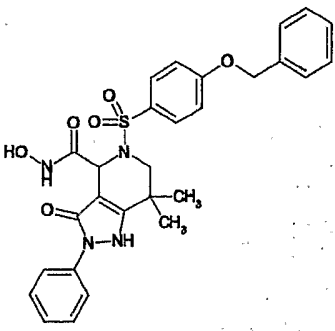
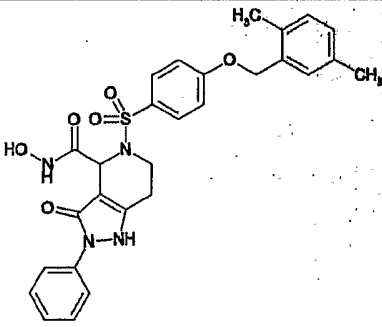
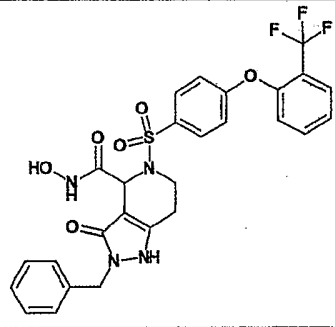
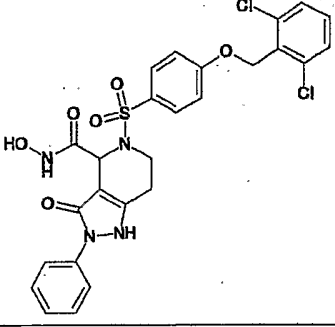
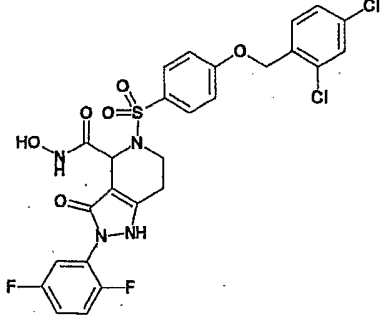
EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-71		MeOH-d4-300 2.26(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.42-2.54(m, 2H), 3.52-3.68(m, 1H), 4.09-4.20(m, 1H), 5.06(s, 2H), 5.36(s, 1H), 7.00-7.21(m, 7H), 7.27(t, J=7.5Hz, 1H), 7.42(t, J=7.9Hz, 2H), 7.59(d, J=7.5Hz, 2H), 7.82(d, J=9.0Hz, 2H)
1-72		MeOH-d4-300 2.26(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.40-2.55(m, 2H), 3.53-3.67(m, 1H), 4.09-4.19(m, 1H), 5.05(s, 2H), 5.36(s, 1H), 7.00-7.19(m, 5H), 7.26(t, J=7.5Hz, 1H), 7.42(t, J=9.0Hz, 2H), 7.60(d, J=9.0Hz, 2H), 7.82(d, J=6.0Hz, 2H)
1-73		MeOH-d4-300 2.28-2.50(m, 2H), 3.50-3.71(m, 1H), 4.06-4.16(m, 1H), 4.95(d, J=15.0Hz, 1H), 5.02(d, J=15.0Hz, 1H), 5.36(s, 1H), 7.01-7.11(m, 3H), 7.13-7.33(m, 5H), 7.34-7.41(m, 1H), 7.58-7.67(m, 1H), 7.78(d, J=9.0Hz, 1H), 7.87(d, J=9.0Hz, 2H)
1-74		MeOH-d4-300 2.41-2.61(m, 2H), 3.52-3.68(m, 1H), 4.06-4.20(m, 1H), 5.32(s, 2H), 5.35-5.41(m, 1H), 7.08-7.15(m, 2H), 7.19-7.46(m, 6H), 7.55-7.61(m, 2H), 7.80-7.86(m, 2H)
1-75		MeOH-d4-400 2.39-2.59(m, 2H), 3.58-3.73(m, 1H), 4.09-4.19(m, 1H), 5.20(s, 2H), 5.36(s, 1H), 7.12(d, J=8.0Hz, 2H), 7.18-7.33(m, 3H), 7.36(dd, J=4.0, 8.0Hz, 1H), 7.50-7.55(m, 2H), 7.83(d, J=8.0Hz, 2H)

表 16

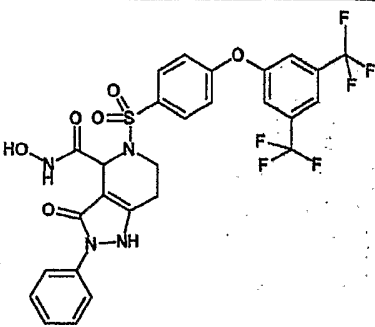
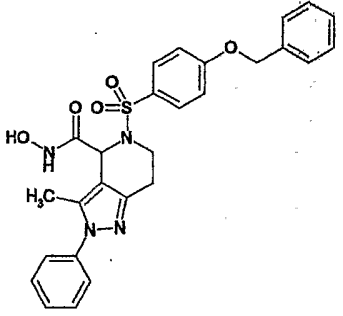
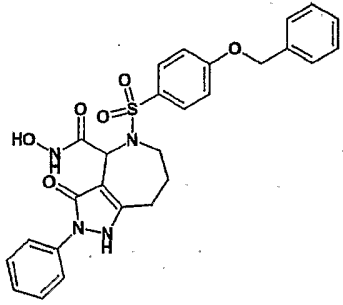
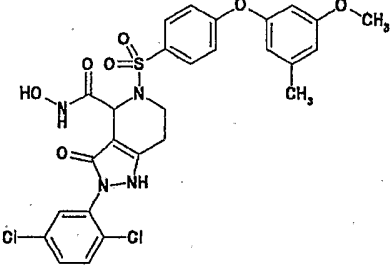
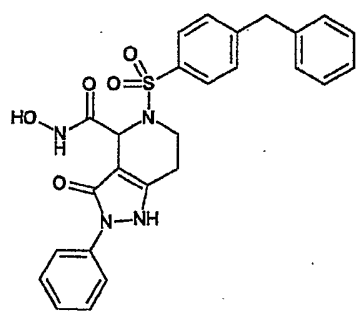
EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-76		MeOH-d4-300 2.53-2.69(m, 2H), 3.61-3.74(m, 1H), 4.15-4.24(m, 1H), 5.34(s, 1H), 7.20(d, J=9.0Hz, 2H), 7.30(t, J=7.5Hz, 1H), 7.46(t, J=7.5Hz, 2H), 7.60(d, J=9.0Hz, 2H), 7.66(s, 2H), 7.80(s, 1H), 7.96(d, J=9.0Hz, 2H)
1-77		MeOH-d4-300 2.24(s, 3H), 2.50-2.70(m, 2H), 3.70- 3.85(m, 1H), 4.04-4.14(m, 1H), 5.12(s, 2H), 5.39(s, 1H), 7.08(d, J=9.0Hz, 2H), 7.28-7.54(m, 10H), 7.78(d, J=9.0Hz, 2H)
1-78		MeOH-d4-300 1.57-1.86(m, 2H), 2.41-2.55(m, 1H), 2.72-2.88(m, 1H), 3.54-3.66(m, 1H), 4.03-4.14(m, 1H), 4.98(d, J=12.0Hz, 1H), 5.04(d, J=12.0Hz, 1H), 5.65(s, 1H), 6.99(d, J=9.0Hz, 2H), 7.24-7.39(m, 6H), 7.45(t, J=7.5Hz, 2H), 7.57-7.63(m, 2H), 7.75(d, J=9.0Hz, 2H)
1-79		MeOH-d4-400 2.28(s, 3H), 2.35-2.52(m, 2H), 3.53- 3.65(m, 1H), 3.72(s, 3H), 4.13(dd, J=4.0, 12.0Hz, 1H), 5.38(s, 1H), 6.43(d, J=16.0Hz, 2H), 6.62(s, 1H), 7.00(d, J=12.0Hz, 2H), 7.38-7.47(m, 2H), 7.52(t, J=8.0Hz, 1H), 7.82(d, J=8.0Hz, 2H)
1-80		MeOH-d4-300 2.34-2.57(m, 2H), 3.52-3.67(m, 1H), 4.02(s, 2H), 4.11-4.20(m, 1H), 5.37(s, 1H), 7.11-7.31(m, 5H), 7.35(d, J=9.0Hz, 2H), 7.45(t, J=7.5Hz, 2H), 7.59(d, J=9.0Hz, 2H), 7.80(d, J=9.0Hz, 2H)

表 17

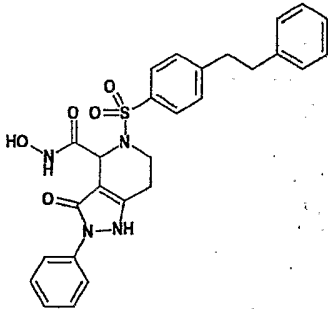
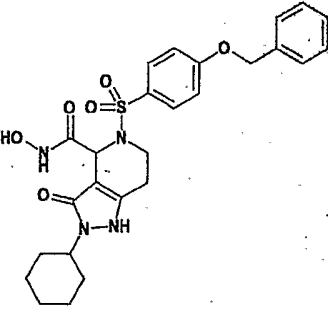
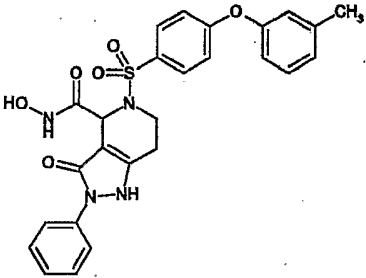
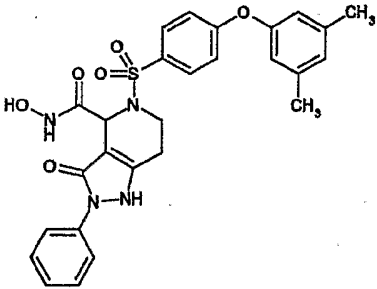
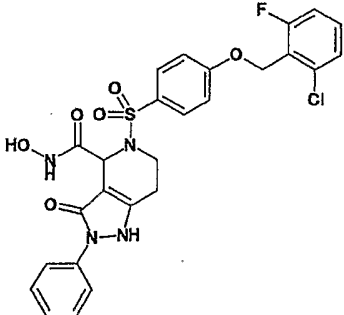
EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-81		MeOH-d4-300 2.34-2.51(m, 2H), 2.82-2.99(m, 4H), 3.52-3.68(m, 1H), 4.09-4.19(m, 1H), 5.37(s, 1H), 7.04-7.14(m, 3H), 7.15- 7.33(m, 5H), 7.42(t, J=7.5Hz, 2H), 7.62(d, J=9.0Hz, 2H), 7.75(d, J=9.0Hz, 2H)
1-82		MeOH-d4-300 1.30-1.91(m, 10H), 2.34-2.51(m, 2H), 3.51-3.67(m, 1H), 4.04-4.20(m, 2H), 5.12(s, 2H), 5.25(s, 1H), 7.07(dd, J=3.0, 9.0Hz, 2H), 7.29-7.44(m, 5H), 7.77(dd, J=3.0, 9.0Hz, 2H)
1-83		MeOH-d4-300 2.30(s, 3H), 2.46-2.60(m, 2H), 3.57- 3.72(m, 1H), 4.11-4.22(m, 1H), 5.34(s, 1H), 6.81(d, J=9.0Hz, 1H), 6.86(s, 1H), 6.97-7.07(m, 3H), 7.23(t, J=6.0Hz, 1H), 7.30(t, J=6.0Hz, 1H), 7.46(t, J=7.5Hz, 2H), 7.60(d, J=9.0Hz, 2H), 7.84(d, J=9.0Hz, 2H)
1-84		MeOH-d4-300 2.19(s, 3H), 2.21(s, 3H), 2.38-2.58(m, 2H), 3.50-3.68(m, 1H), 4.03-4.17(m, 1H), 5.28(s, 1H), 6.56-6.63(m, 2H), 6.80(s, 1H), 6.89-6.98(m, 2H), 7.19-7.29(m, 1H), 7.34-7.45(m, 2H), 7.49-7.57(m, 2H), 7.73- 7.81(m, 2H)
1-85		MeOH-d4-300 2.32-2.62(m, 2H), 3.56-3.71(m, 1H), 4.16(dd, J=3.0, 12.0Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 5.37(s, 1H), 7.08-7.19(m, 3H), 7.24-7.35(m, 2H), 7.36-7.49(m, 3H), 7.58(d, J=6.0Hz, 2H), 7.85(d, J=9.0Hz, 2H)

表 18

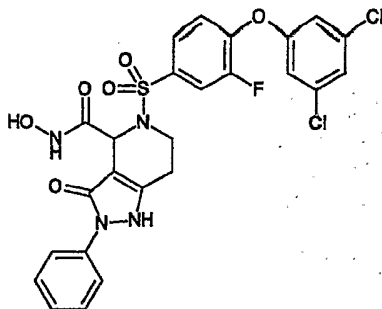
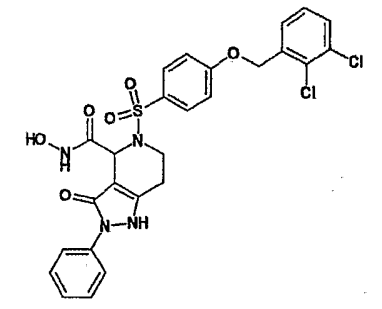
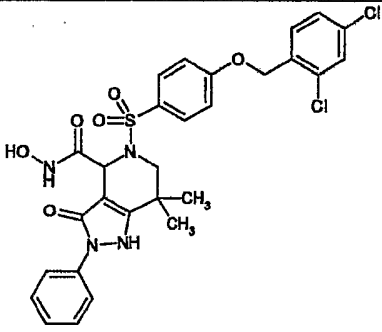
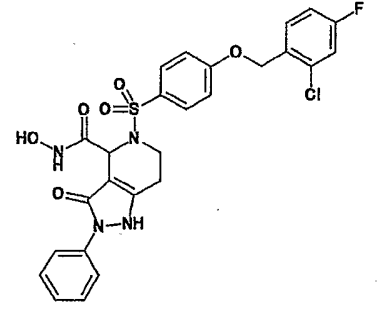
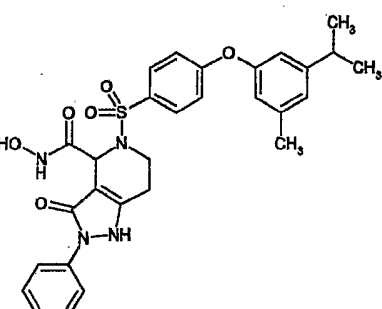
EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-86		MeOH-d4-300 2.56-2.66 (m, 2H), 3.60-3.76 (m, 1H), 4.16-4.26 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 7.05 (d, J=3.0Hz, 2H), 7.22-7.32 (m, 3H), 7.45 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.63 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.86 (dd, J=3.0, 12.0Hz, 1H)
1-87		MeOH-d4-300 2.36-2.65 (m, 2H), 3.56-3.71 (m, 1H), 4.10-4.23 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 7.13 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.23-7.34 (m, 2H), 7.38-7.54 (m, 4H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.84 (d, J=9.0Hz, 2H)
1-88		MeOH-d4-300 1.12-1.44 (m, 6H), 3.50-3.89 (m, 2H), 5.11-5.37 (m, 3H), 7.02-7.23 (m, 2H), 7.27-7.75 (m, 8H), 7.79-7.98 (m, 2H)
1-89		MeOH-d4-400 2.39-2.59 (m, 2H), 3.58-3.69 (m, 1H), 4.16 (dd, J=4.0, 12.0Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 7.07-7.15 (m, 3H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.43 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.52-7.61 (m, 3H), 7.83 (d, J=8.0Hz, 2H)
1-90		MeOH-d4-300 1.19 (d, J=6.0Hz, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.47- 2.55 (m, 2H), 2.76-2.87 (m, 1H), 3.57- 3.72 (m, 1H), 4.11-4.22 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 6.69 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.99 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.30 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.46 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.60 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.83 (d, J=9.0Hz, 2H)

表 19

EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-91		MeOH-d4-300 2.26(s, 3H), 2.46-2.57(m, 2H), 3.63-3.74(m, 1H), 3.71(s, 3H), 4.11-4.22(m, 1H), 5.34(s, 1H), 6.42(d, J=9.0Hz, 2H), 6.61(s, 1H), 7.02(d, J=9.0Hz, 2H), 7.30(t, J=7.5Hz, 1H), 7.46(t, J=7.5Hz, 2H), 7.59(d, J=9.0Hz, 2H), 7.84(d, J=9.0Hz, 2H)
1-92		MeOH-d4-400 2.39-2.55(m, 2H), 3.53-3.64(m, 1H), 4.08-4.13(m, 1H), 5.15(s, 2H), 5.37(s, 1H), 7.08(d, J=12.0Hz, 2H), 7.21(d, J=8.0Hz, 1H), 7.30-7.38(m, 2H), 7.47-7.49(m, 2H), 7.57(d, J=8.0Hz, 1H), 7.73(brs, 1H), 7.81(d, J=8.0Hz, 2H)
1-93		MeOH-d4-400 1.14-1.88(m, 10H), 2.37-2.50(m, 2H), 3.54-3.65(m, 1H), 4.07-4.18(m, 2H), 5.19(s, 2H), 5.26(s, 1H), 7.10(d, J=8.8Hz, 2H), 7.37(dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.54(d, J=6.8Hz, 1H), 7.80(d, J=8.8Hz, 2H)
1-94		MeOH-d4-400 0.89-1.00(m, 2H), 1.14-1.25(m, 3H), 1.48-1.76(m, 6H), 2.28-2.49(m, 2H), 3.54-3.68(m, 3H), 4.11(dd, J=4.8, 13.6Hz, 1H), 5.20(s, 2H), 5.30(s, 1H), 7.09(d, J=9.2Hz, 2H), 7.37(dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 7.52-7.54(m, 2H), 7.80(d, J=8.8Hz, 2H)
1-95		MeOH-d4-300 2.38-2.62(m, 2H), 3.58-3.70(m, 1H), 4.17(dd, J=6.0, 15.0Hz, 1H), 5.35(s, 1H), 7.00(d, J=9.0Hz, 2H), 7.09(dd, J=0.3, 9.0Hz, 1H), 7.26-7.34(m, 2H), 7.41-7.49(m, 3H), 7.59(d, J=6.0Hz, 2H), 7.87(d, J=6.0Hz, 2H)

表 20

EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-96		MeOH-d4-400 2.43-2.61(m, 2H), 3.60-3.70(m, 1H), 4.18(dd, J=4.0, 16.0Hz, 1H), 5.35(s, 1H), 7.01(d, J=8.0Hz, 2H), 7.24(d, J=4.0Hz, 1H), 7.30(dt, J=4.0, 8.0Hz, 2H), 7.45(t, J=8.0Hz, 2H), 7.51(d, J=8.0Hz, 1H), 7.58(d, J=8.0Hz, 2H), 7.88(d, J=8.0Hz, 2H)
1-97		MeOH-d4-300 2.39-2.51(m, 2H), 3.57-3.70(m, 1H), 4.12-4.22(m, 1H), 5.13(s, 2H), 5.38(s, 1H), 6.88-6.99(m, 3H), 7.21-7.30(m, 3H), 7.41(t, J=7.5Hz, 2H), 7.60(d, J=9.0Hz, 4H), 7.90(d, J=9.0Hz, 2H)
1-98		MeOH-d4-400 2.28(s, 3H), 2.42-2.59(m, 2H), 3.59- 3.70(m, 1H), 3.72(s, 3H), 4.11-4.20(m, 1H), 5.35(s, 1H), 6.39-6.50(m, 2H), 6.61(s, 1H), 7.01(d, J=8.0Hz, 2H), 7.15- 7.35(m, 3H), 7.82(d, J=8.0Hz, 2H)
1-99		MeOH-d4-400 2.46-2.63(m, 2H), 3.61-3.72(m, 1H), 4.13-4.23(m, 1H), 5.34(s, 1H), 7.06(d, J=4.0Hz, 2H), 7.12(d, J=8.0Hz, 2H), 7.24-7.30(m, 2H), 7.44(t, J=8.0Hz, 2H), 7.60(d, J=8.0Hz, 2H), 7.90(d, J=8.0Hz, 2H)
1-100		MeOH-d4-400 2.41-2.63(m, 2H), 3.55-3.72(m, 1H), 4.16(dd, J=4.0, 8.0Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 5.34(s, 1H), 7.12(d, J=8.0Hz, 2H), 7.22(dt, J=4.0, 10.0Hz, 1H), 7.29(t, J=6.0Hz, 1H), 7.40-7.51(m, 3H), 7.57(dd, J=4.0, 12.0Hz, 1H), 7.83(d, J=8.0Hz, 2H)

表 21

EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-101		MeOH-d4-300 2.48-2.65(m, 2H), 3.61-3.73(m, 1H), 4.13-4.23(m, 1H), 5.33(s, 1H), 6.68(dd, J=3.0, 9.0Hz, 1H), 6.79(tt, J=3.0, 9.0Hz, 1H), 7.15(d, J=9.0Hz, 2H), 7.29(t, J=7.5Hz, 1H), 7.44(t, J=9.0Hz, 2H), 7.58(d, J=6.0Hz, 2H), 7.91(d, J=9.0Hz, 2H)
1-102		MeOH-d4-300 2.43-2.63(m, 2H), 3.57-3.72(m, 1H), 4.11-4.21(m, 1H), 5.36(s, 1H), 7.01(d, J=9.0Hz, 2H), 7.14-7.35(m, 5H), 7.46(t, J=9.0Hz, 2H), 7.59(d, J=9.0Hz, 2H), 7.86(d, J=9.0Hz, 2H)
1-103		MeOH-d4-300 0.78-0.90(m, 6H), 0.98-1.28(m, 4H), 1.47-1.78(m, 4H), 2.25-2.51(m, 2H), 3.50-3.67(m, 1H), 4.07-4.19(m, 1H), 4.21-4.36(m, 1H), 5.19(s, 2H), 5.31(s, 1H), 7.09(d, J=9.0Hz, 2H), 7.37(d, J=10.2Hz, 1H), 7.49-7.58(m, 2H), 7.81(d, J=9.0Hz, 2H)
1-104		MeOH-d4-300 1.10(t, J=7.5Hz, 3H), 2.40-2.59(m, 4H), 3.53-3.71(m, 1H), 4.10-4.20(m, 1H), 5.35(s, 1H), 6.88-6.98(m, 3H), 7.18(dd, J=3.0, 6.0Hz, 2H), 7.22-7.35(m, 2H), 7.44(t, J=7.5Hz, 2H), 7.61(d, J=6.0Hz, 2H), 7.83(d, J=9.0Hz, 2H)
1-105		MeOH-d4-300 2.40-2.59(m, 2H), 3.54-3.71(m, 1H), 4.10-4.22(m, 1H), 5.09(s, 2H), 5.36(s, 1H), 5.99(s, 2H), 6.93(s, 1H), 6.98(s, 1H), 7.10(d, J=9.0Hz, 2H), 7.28(t, J=6.0Hz, 1H), 7.44(t, J=7.5Hz, 2H), 7.58(d, J=6.0Hz, 2H), 7.83(d, J=9.0Hz, 2H)

表 22

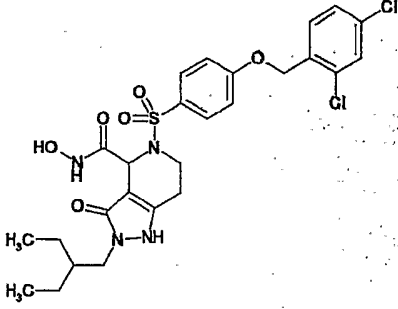
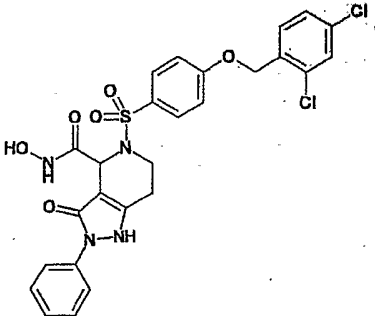
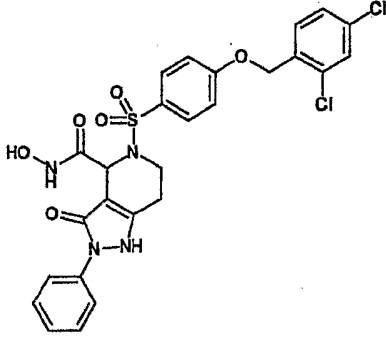
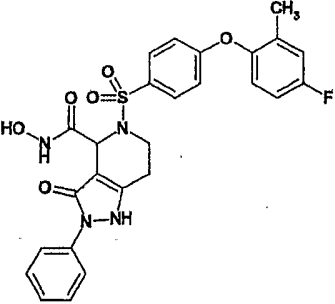
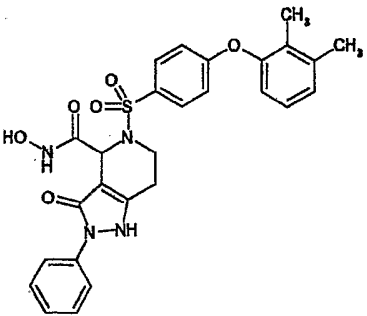
EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-106		MeOH-d4-400 0.85(t, J=3.8Hz, 3H), 0.88(t, J=3.6Hz, 3H), 1.21-1.31(m, 4H), 1.65-1.73(m, 1H), 2.31-2.49(m, 2H), 3.59-3.75(m, 3H), 4.09-4.15(m, 1H), 5.19(s, 2H), 5.30(s, 1H), 7.09(d, J=8.8Hz, 2H), 7.37(dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 7.53(d, J=2.4Hz, 1H), 7.53(d, J=8.0Hz, 1H), 7.81(d, J=8.8Hz, 2H)
1-107		MeOH-d4-300 2.39-2.56(m, 2H), 3.53-3.71(m, 1H), 4.09-4.23(m, 1H), 5.18(s, 2H), 5.35(s, 1H), 7.12(d, J=9.0Hz, 2H), 7.23-7.38(m, 2H), 7.43(t, J=7.8Hz, 2H), 7.48-7.54(m, 2H), 7.58(d, J=9.6Hz, 2H), 7.84(d, J=9.0Hz, 2H)
1-108		MeOH-d4-300 2.39-2.59(m, 2H), 3.55-3.70(m, 1H), 4.09-4.21(m, 1H), 5.18(s, 2H), 5.35(s, 1H), 7.12(d, J=9.0Hz, 2H), 7.28(t, J=7.2Hz, 1H), 7.34(dd, J=2.1, 8.1Hz, 1H), 7.43(t, J=7.9Hz, 2H), 7.48-7.54(m, 2H), 7.58(d, J=8.4Hz, 2H), 7.84(d, J=8.7Hz, 2H)
1-109		MeOH-d4-300 2.07(s, 3H), 2.41-2.58(m, 2H), 3.55-3.68(m, 1H), 4.10-4.21(m, 1H), 5.33(s, 1H), 6.87-6.98(m, 4H), 7.03(dd, J=3.0, 9.0Hz, 1H), 7.29(t, J=7.5Hz, 1H), 7.45(t, J=7.5Hz, 2H), 7.59(d, J=9.0Hz, 2H), 7.82(d, J=9.0Hz, 2H)
1-110		MeOH-d4-300 1.98(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.40-2.58(m, 2H), 3.56-3.69(m, 1H), 4.15(dd, J=6.0, 12.0Hz, 1H), 5.33(s, 1H), 6.77(dd, J=3.0, 6.0Hz, 1H), 6.88(d, J=9.0Hz, 2H), 7.01-7.11(m, 2H), 7.29(t, J=6.0Hz, 1H), 7.45(t, J=7.5Hz, 2H), 7.58(d, J=9.0Hz, 2H), 7.80(d, J=9.0Hz, 2H)

表 23

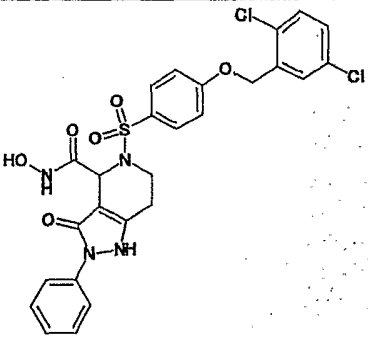
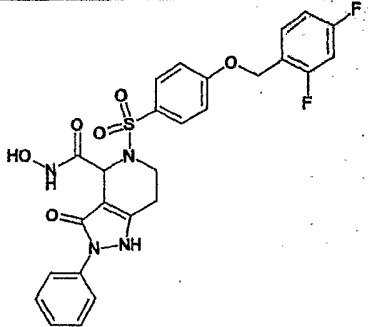
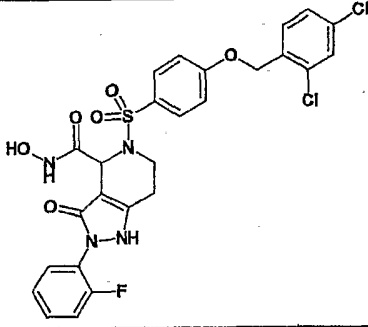
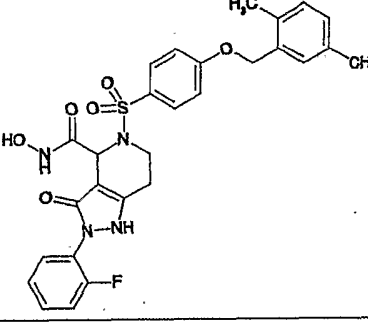
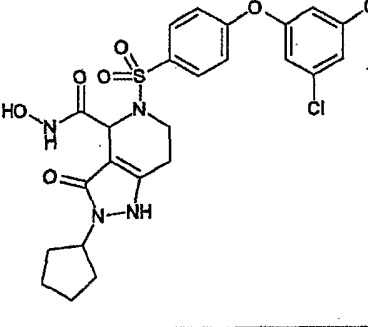
EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-111		MeOH-d4-300 2.36-2.60(m, 2H), 3.55-3.72(m, 1H), 4.08-4.22(m, 1H), 5.17(s, 2H), 5.36(s, 1H), 7.14(d, J=9.0Hz, 2H), 7.21-7.30(m, 1H), 7.31-7.47(m, 4H), 7.53-7.64(m, 3H), 7.85(d, J=9.0Hz, 2H)
1-112		MeOH-d4-300 2.33-2.63(m, 2H), 3.55-3.72(m, 1H), 4.06-4.24(m, 1H), 5.13(s, 2H), 5.36(s, 1H), 6.91-7.06(m, 2H), 7.11(d, J=9.0Hz, 2H), 7.23-7.34(m, 1H), 7.38-7.63(m, 5H), 7.83(d, J=9.0Hz, 2H)
1-113		MeOH-d4-300 2.38-2.52(m, 2H), 3.56-3.72(m, 1H), 4.07-4.19(m, 1H), 5.21(s, 2H), 5.37(s, 1H), 7.12(d, J=9.0Hz, 2H), 7.22-7.31(m, 2H), 7.32-7.47(m, 3H), 7.51-7.59(m, 2H), 7.84(d, J=9.3Hz, 2H)
1-114		MeOH-d4-300 2.28(s, 6H), 2.41-2.58(m, 2H), 3.55- 3.74(m, 1H), 4.08-4.20(m, 1H), 5.08(s, 2H), 5.36(s, 1H), 7.01-7.20(m, 5H), 7.23-7.35(m, 2H), 7.38-7.52(m, 2H), 7.82(d, J=8.7Hz, 2H)
1-115		MeOH-d4-300 1.57-1.89(m, 6H), 1.94-2.08(m, 2H), 2.42-2.59(m, 2H), 3.50-3.74(m, 1H), 4.07-4.20(m, 1H), 4.61-4.74(m, 1H), 5.26(s, 1H), 7.05-7.15(m, 4H), 7.30(s, 1H), 7.88(d, J=6.0Hz, 2H)

表 24

EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-116		MeOH-d4-300 2.50-2.60(m, 2H), 3.63-3.77(m, 1H), 4.13-4.24(m, 1H), 5.35(s, 1H), 7.05- 7.09(m, 2H), 7.14(d, J=9.0Hz, 2H), 7.25- 7.35(m, 3H), 7.42-7.53(m, 2H), 7.91(dd, J=3.0, 9.0Hz, 2H)
1-117		MeOH-d4-400 2.10(s, 3H), 2.44-2.55(m, 2H), 3.63- 3.71(m, 1H), 4.12-4.19(m, 1H), 5.21(s, 2H), 5.34(s, 1H), 7.12(d, J=9.2Hz, 2H), 7.20-7.29(m, 4H), 7.33-7.38(m, 3H), 7.53(d, J=1.6Hz, 1H), 7.54(d, J=10.0Hz, 1H), 7.84(d, J=9.2Hz, 2H)
1-118		MeOH-d4-300 2.35(s, 3H), 2.43-2.58(m, 2H), 3.53- 3.71(m, 1H), 4.09-4.19(m, 1H), 5.17(s, 2H), 5.34(s, 1H), 7.05-7.15(m, 3H), 7.26-7.39(m, 3H), 7.41-7.45(m, 1H), 7.48-7.53(m, 2H), 7.84(d, J=9.0Hz, 2H)
1-119		MeOH-d4-300 2.48-2.68(m, 2H), 3.64-3.84(m, 1H), 3.81(s, 3H), 4.09-4.21(m, 1H), 5.32(s, 1H), 6.97-7.22(m, 6H), 7.29(s, 1H), 7.34(d, J=9.0Hz, 1H), 7.45(t, J=9.0Hz, 1H), 7.93(d, J=9.0Hz, 2H)
1-120		MeOH-d4-300 2.33-2.61(m, 2H), 3.54-3.70(m, 1H), 4.10-4.21(m, 1H), 5.16(s, 2H), 5.35(s, 1H), 7.03-7.20(m, 4H), 7.21-7.35(m, 2H), 7.44(t, J=7.5Hz, 2H), 7.54-7.61(m, 2H), 7.84(d, J=9.0Hz, 2H)

表 25

EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-121		MeOH-d4-400 2.40-2.57(m, 2H), 3.56-3.65(m, 1H), 4.16(dd, J=5.2, 15.2Hz, 1H), 5.16(s, 2H), 5.35(s, 1H), 6.96-7.01(m, 1H), 7.10(d, J=9.2Hz, 2H), 7.33(dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 7.40-7.52(m, 5H), 7.82(d, J=9.2Hz, 2H)
1-122		MeOH-d4-300 2.26(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.38-2.57(m, 2H), 3.50-3.68(m, 1H), 4.05-4.21(m, 1H), 5.05(s, 2H), 5.36(s, 1H), 6.94-7.20(m, 6H), 7.36-7.52(m, 3H), 7.82(d, J=8.7Hz, 2H)
1-123		MeOH-d4-300 0.96-1.41(m, 5H), 1.63-1.90(m, 6H), 2.31-2.60(m, 2H), 3.53-3.69(m, 1H), 3.75-3.85(m, 2H), 4.08-4.21(m, 1H), 5.35(s, 1H), 6.99(d, J=9.0Hz, 2H), 7.30(t, J=7.5Hz, 1H), 7.45(t, J=7.5Hz, 2H), 7.53-7.61(m, 2H), 7.78(d, J=9.0Hz, 2H)
1-124		MeOH-d4-400 2.38(s, 3H), 2.50-2.67(m, 2H), 3.61- 3.75(m, 1H), 4.14-4.23(m, 1H), 5.33(s, 1H), 7.06(d, J=4.0Hz, 2H), 7.09-7.16(m, 3H), 7.28(t, J=4.0Hz, 1H), 7.32(t, J=8.0Hz, 1H), 7.37(d, J=8.0Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 7.90(d, J=8.0Hz, 2H)
1-125		MeOH-d4-300 2.32(s, 6H), 2.48-2.64(m, 2H), 3.60- 3.74(m, 1H), 4.14-4.23(m, 1H), 5.32(s, 1H), 6.95(s, 1H), 7.05(s, 2H), 7.13(d, J=9.0Hz, 2H), 7.20(s, 2H), 7.28(s, 1H), 7.91(d, J=9.0Hz, 2H)

表 26

EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-126		MeOH-d ₄ -300 1.09(t, J=7.5Hz, 3H), 2.39-2.58(m, 4H), 3.61-3.74(m, 1H), 4.12-4.22(m, 1H), 5.22(s, 2H), 5.36(s, 1H), 7.08-7.46(m, 7H), 7.50-7.58(m, 2H), 7.80-7.89(m, 2H)
1-127		MeOH-d ₄ -400 2.34-2.55(m, 2H), 3.62-3.72(m, 1H), 4.17(dd, J=5.2, 14.4Hz, 1H), 5.22(s, 2H), 5.37(s, 1H), 7.13(d, J=8.8Hz, 2H), 7.37(dd, J=2.2, 8.4Hz, 1H), 7.45(d, J=8.0Hz, 1H), 7.53(d, J=2.2Hz, 1H), 7.55(d, J=8.4Hz, 1H), 7.66-7.77(m, 2H), 7.84(d, J=8.8Hz, 2H), 7.83-7.86(m, 1H)
1-128		MeOH-d ₄ -300 2.26(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.40-2.58(m, 2H), 3.49-3.68(m, 1H), 4.07-4.21(m, 1H), 5.05(s, 2H), 5.36(s, 1H), 6.99-7.19(m, 5H), 7.25(d, J=10.2Hz, 1H), 7.40(t, J=8.1Hz, 1H), 7.57(d, J=9.3Hz, 1H), 7.68-7.76(m, 1H), 7.82(d, J=9.0Hz, 2H)
1-129		MeOH-d ₄ -300 2.48-2.64(m, 2H), 3.58-3.71(m, 1H), 4.14-4.25(m, 1H), 5.35(s, 1H), 6.96-7.08(m, 3H), 7.13(d, J=9.0Hz, 2H), 7.29(t, J=3.0Hz, 1H), 7.39-7.53(m, 3H), 7.92(d, J=9.0Hz, 2H)
1-130		MeOH-d ₄ -300 2.40-2.58(m, 2H), 3.56-3.67(m, 1H), 4.13-4.22(m, 1H), 5.20(s, 2H), 5.39(s, 1H), 7.14(d, J=9.0Hz, 2H), 7.27(d, J=7.7Hz, 1H), 7.35-7.45(m, 2H), 7.53(d, J=4.8Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 7.74-7.77(m, 1H), 7.86(d, J=9.0Hz, 2H)

表 27

EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-131		MeOH-d4-300 2.49-2.61(m, 2H), 3.57-3.73(m, 1H), 4.14-4.24(m, 1H), 5.35(s, 1H), 7.02- 7.17(m, 4H), 7.21-7.30(m, 2H), 7.41(t, J=9.0Hz, 1H), 7.59(d, J=6.0Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.91(d, J=9.0Hz, 2H)
1-132		MeOH-d4-300 2.38-2.65(m, 2H), 3.54-3.70(m, 1H), 4.09-4.19(m, 1H), 5.17(s, 2H), 5.35(s, 1H), 6.82(dd, J=3.0, 6.0Hz, 1H), 7.11(d, J=9.0Hz, 2H), 7.19(d, J=9.0Hz, 2H), 7.22-7.33(m, 2H), 7.35(dd, J=3.0, 6.0Hz, 1H), 7.49-7.54(m, 2H), 7.84(d, J=9.0Hz, 2H)
1-133		MeOH-d4-300 1.53-1.87(m, 6H), 1.89-2.07(m, 2H), 2.25-2.55(m, 2H), 3.46-3.69(m, 1H), 4.04-4.18(m, 1H), 4.61-4.74(m, 1H), 5.20(s, 2H), 5.27(s, 1H), 7.11(d, J=9.0Hz, 2H), 7.34-7.40(m, 1H), 7.50- 7.57(m, 2H), 7.81(d, J=9.0Hz, 2H)
1-134		MeOH-d4-300 2.49-2.63(m, 2H), 3.60-3.73(m, 1H), 3.81(s, 3H), 4.14-4.23(m, 1H), 5.33(s, 1H), 6.84(dd, J=3.0, 6.0Hz, 1H), 7.06(d, J=3.0Hz, 2H), 7.12(d, J=6.0Hz, 2H), 7.17(dd, J=3.0, 6.0Hz, 1H), 7.24(t, J=1.5Hz, 1H), 7.29(t, J=1.5Hz, 1H), 7.33(t, J=6.0Hz, 1H), 7.90(d, J=6.0Hz, 2H)
1-135		MeOH-d4-300 1.16-2.04(m, 8H), 2.24-2.55(m, 2H), 3.45-3.71(m, 1H), 4.00-4.19(m, 1H), 4.54-4.74(m, 1H), 5.14(s, 2H), 5.27(s, 1H), 6.91-7.04(m, 2H), 7.09(d, J=8.7Hz, 2H), 7.53(q, J=8.3Hz, 1H), 7.79(d, J=8.7Hz, 2H)

表 28

EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-136		MeOH-d4-400 2.48-2.63(m, 2H), 3.59-3.70(m, 1H), 4.16-4.24(m, 1H), 5.34(s, 1H), 7.04(d, J=4.0Hz, 2H), 7.10-7.14(m, 2H), 7.28(t, J=4.0Hz, 1H), 7.31(t, J=4.0Hz, 1H), 7.71(d, J=4.0Hz, 2H), 7.88-7.92(m, 2H)
1-137		MeOH-d4-300 2.49-2.65(m, 2H), 3.60-3.74(m, 1H), 4.15-4.27(m, 1H), 5.37(s, 1H), 7.00- 7.09(m, 2H), 7.14(d, J=9.0Hz, 2H), 7.28(t, J=3.0Hz, 1H), 7.56(d, J=6.0Hz, 1H), 7.65(t, J=7.5Hz, 1H), 7.87-7.96(m, 3H), 8.01(s, 1H)
1-138		MeOH-d4-300 2.29-2.60(m, 2H), 3.42-3.65(m, 1H), 4.03-4.18(m, 1H), 5.14(s, 2H), 5.37(s, 1H), 7.00-7.11(m, 2H), 7.14-7.23(m, 1H), 7.25-7.34(m, 1H), 7.39-7.52(m, 2H), 7.69-7.83(m, 4H)
1-139		MeOH-d4-300 2.43-2.52(m, 2H), 3.57-3.69(m, 1H), 4.11-4.20(m, 1H), 5.16(s, 2H), 5.35(s, 1H), 7.14(d, J=9.0Hz, 2H), 7.25-7.30(m, 1H), 7.40-7.51(m, 3H), 7.55-7.65(m, 3H), 7.85(d, J=9.3Hz, 2H)
1-140		MeOH-d4-300 2.39-2.55(m, 2H), 3.52-3.69(m, 1H), 4.06-4.18(m, 1H), 5.16(s, 2H), 5.37(s, 1H), 7.12(d, J=9.0Hz, 2H), 7.19-7.25(m, 1H), 7.31-7.45(m, 4H), 7.55-7.64(m, 3H), 7.84(d, J=9.3Hz, 2H)

表 29

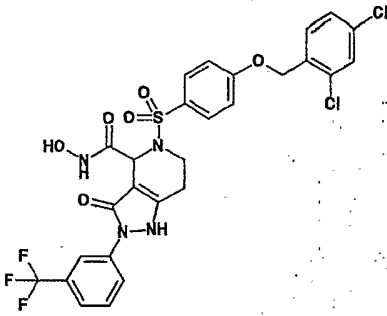
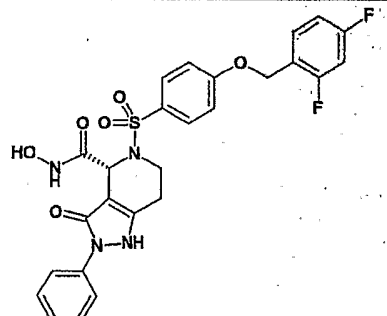
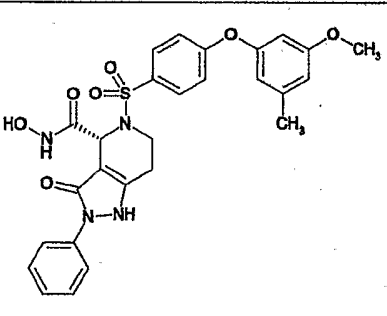
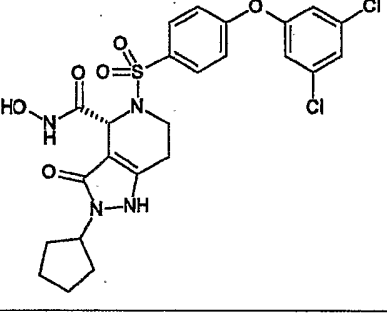
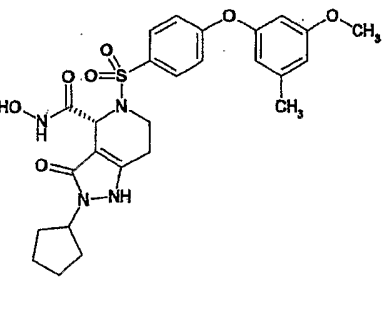
EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-141		MeOH-d4-300 2.32-2.64(m, 2H), 3.50-3.68(m, 1H), 4.10-4.23(m, 1H), 5.17(s, 2H), 5.38(s, 1H), 7.12(d, J=9.0Hz, 2H), 7.29-7.37(m, 1H), 7.42-7.67(m, 4H), 7.77-7.93(m, 3H), 8.00(s, 1H)
1-142		MeOH-d4-300 2.39-2.58(m, 2H), 3.52-3.70(m, 1H), 4.06-4.23(m, 1H), 5.13(s, 2H), 5.36(s, 1H), 7.01(t, J=8.7Hz, 2H), 7.11(d, J=8.4Hz, 2H), 7.28(t, J=7.3Hz, 1H), 7.44(t, J=7.9Hz, 2H), 7.53(t, J=7.3Hz, 1H), 7.60(d, J=8.4Hz, 2H), 7.83(d, J=9.0Hz, 2H)
1-143		MeOH-d4-400 2.26(s, 3H), 2.44-2.61(m, 2H), 3.56- 3.68(m, 1H), 3.71(s, 3H), 4.12-4.20(m, 1H), 5.34(s, 1H), 6.42(d, J=12.0Hz, 2H), 6.61(s, 1H), 7.01(d, J=8.0Hz, 2H), 7.28(t, J=8.0Hz, 1H), 7.44(t, J=8.0Hz, 2H), 7.59(d, J=8.0Hz, 2H), 7.83(d, J=12.0Hz, 2H)
1-144		MeOH-d4-400 1.61-1.90(m, 6H), 1.94-2.06(m, 2H), 2.42-2.58(m, 2H), 3.55-3.68(m, 1H), 4.09-4.17(m, 1H), 4.63-4.73(m, 1H), 5.26(s, 1H), 7.08(d, J=4.0Hz, 2H), 7.11(d, J=8.0Hz, 2H), 7.30(t, J=4.0Hz, 1H), 7.87(d, J=8.0Hz, 2H)
1-145		MeOH-d4-300 1.56-1.89(m, 6H), 1.91-2.09(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.33-2.57(m, 2H), 3.56- 3.79(m, 1H), 3.75(s, 3H), 4.04-4.18(m, 1H), 4.60-4.76(m, 1H), 5.25(s, 1H), 6.42(s, 1H), 6.46(s, 1H), 6.63(s, 1H), 7.00(d, J=9.0Hz, 2H), 7.80(d, J=9.0Hz, 2H)

表 30

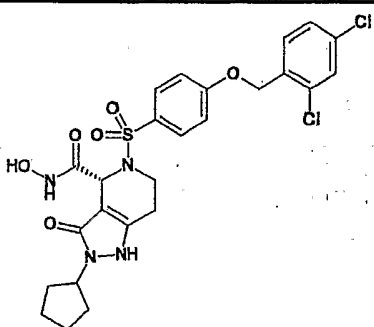
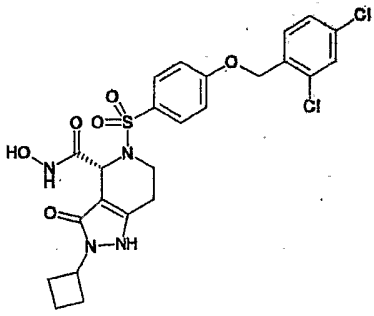
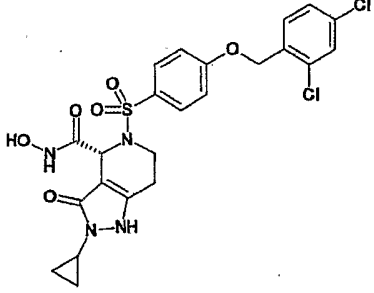
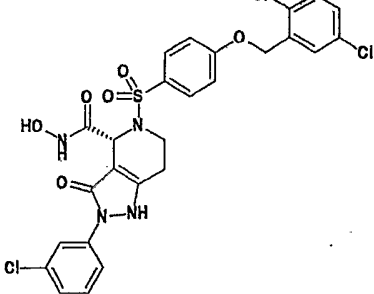
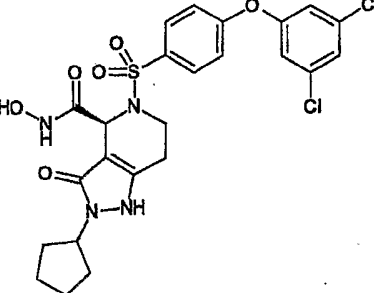
EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-146		MeOH-d4-300 1.54-1.87(m, 6H), 1.90-2.07(m, 2H), 2.27-2.56(m, 2H), 3.48-3.66(m, 1H), 4.04-4.16(m, 1H), 4.60-4.74(m, 1H), 5.20(s, 2H), 5.27(s, 1H), 7.11(d, J=9.0Hz, 2H), 7.35-7.40(m, 1H), 7.51- 7.58(m, 2H), 7.81(d, J=9.0Hz, 2H)
1-147		MeOH-d4-300 1.69-1.87(m, 2H), 2.21-2.54(m, 6H), 3.49-3.69(m, 1H), 4.03-4.17(m, 1H), 4.76-4.89(m, 1H), 5.20(s, 2H), 5.26(s, 1H), 7.10(d, J=9.0Hz, 2H), 7.37(d, J=10.5Hz, 1H), 7.51-7.58(m, 2H), 7.80(d, J=9.0Hz, 2H)
1-148		MeOH-d4-400 0.85-0.98(m, 4H), 2.33-2.45(m, 2H), 2.96-3.02(m, 1H), 3.50-3.60(m, 1H), 4.04-4.12(m, 1H), 5.20(s, 2H), 5.24(s, 1H), 7.09(d, J=8.8Hz, 2H), 7.37(dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 7.53(d, J=2.0Hz, 1H), 7.54(d, J=8.0Hz, 1H), 7.79(d, J=9.2Hz, 2H)
1-149		MeOH-d4-300 2.40-2.64(m, 2H), 3.53-3.71(m, 1H), 4.12-4.22(m, 1H), 5.17(s, 2H), 5.36(s, 1H), 7.14(d, J=9.0Hz, 2H), 7.23-7.28(m, 1H), 7.35-7.38(m, 1H), 7.39-7.46(m, 2H), 7.52-7.59(m, 2H), 7.71(t, J=1.5Hz, 1H), 7.85(d, J=9.0Hz, 2H)
1-150		MeOH-d4-300 1.59-1.89(m, 6H), 1.92-2.06(m, 2H), 2.40-2.53(m, 2H), 3.52-3.75(m, 1H), 4.07-4.20(m, 1H), 4.62-4.77(m, 1H), 5.26(s, 1H), 7.08(d, J=3.0Hz, 2H), 7.12(d, J=9.0Hz, 2H), 7.30(t, J=3.0Hz, 1H), 7.89(d, J=9.0Hz, 2H)

表 31

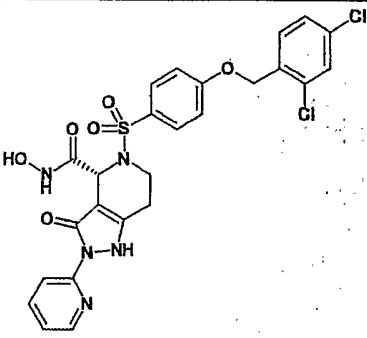
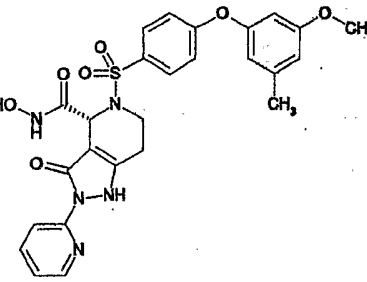
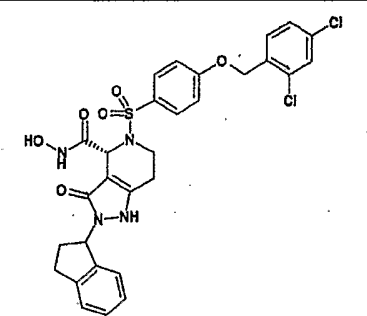
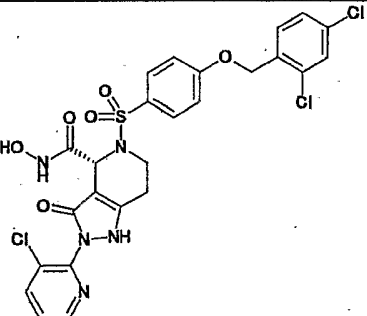
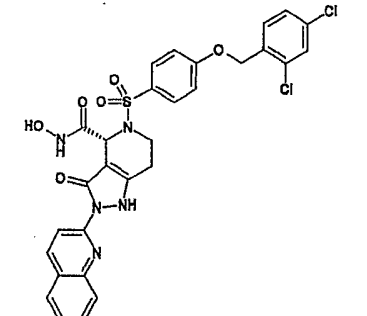
EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-151		CDCL3-300 2.52-2.92(m, 2H), 3.37-3.55(m, 1H), 4.01-4.24(m, 1H), 5.13(s, 2H), 5.59(s, 1H), 6.94-7.08(m, 2H), 7.12-7.21(m, 1H), 7.23-7.33(m, 2H), 7.39-7.49(m, 2H), 7.75-7.90(m, 3H), 8.21-8.34(m, 1H)
1-152		CDCL3-300 2.31(s, 3H), 2.57-2.71(m, 2H), 3.55- 3.72(m, 1H), 3.77(s, 3H), 4.01-4.13(m, 1H), 5.47(s, 1H), 6.41(s, 1H), 6.46(s, 1H), 6.57(s, 1H), 7.01(d, J=9.0Hz, 2H), 7.17-7.24(m, 1H), 7.78-7.92(m, 3H), 8.28-8.37(m, 1H)
1-153		MeOH-d4-300 2.00-2.41(m, 3H), 2.47-2.63(m, 1H), 2.86-3.16(m, 2H), 3.52-3.68(m, 1H), 4.02-4.15(m, 1H), 5.18(s, 1H), 5.21(s, 1H), 5.31(s, 1/2H), 5.35(s, 1/2H), 5.93(t, J=7.5Hz, 1H), 6.90(d, J=6.0Hz, 1/2H), 7.01(d, J=6.0Hz, 1/2H), 7.06- 7.32(m, 5H), 7.38(m, 1H), 7.50-7.58(m, 2H), 7.82(d, J=9.0Hz, 2H)
1-154		CDCL3-300 2.43-2.61(m, 2H), 3.92-4.03(m, 1H), 4.15-4.26(m, 1H), 5.17(s, 2H), 5.54(s, 1H), 7.05(d, J=9.0Hz, 2H), 7.28-7.32(m, 1H), 7.37(dd, J=3.6, 8.4Hz, 1H), 7.45(d, J=2.1Hz, 1H), 7.81(d, J=8.4Hz, 2H), 7.92(dd, J=0.9, 7.8Hz, 1H), 8.46-8.48(m, 1H)
1-155		CDCL3-300 2.58-2.94(m, 2H), 3.41-3.57(m, 1H), 4.05-4.20(m, 1H), 5.14(s, 2H), 5.64(s, 1H), 7.03(d, J=9.0Hz, 2H), 7.38-7.50(m, 2H), 7.52-7.65(m, 1H), 7.67-8.07(m, 7H), 8.27-8.40(m, 1H)

表 32

EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-156		MeOH-d4-300 1.52(s, 9H), 2.30(s, 3H), 2.34-2.53(m, 2H), 3.42-3.66(m, 1H), 3.75(s, 3H), 4.03-4.19(m, 1H), 5.13-5.36(m, 1H), 6.40-6.44(m, 1H), 6.46(s, 1H), 6.63(s, 1H), 7.00(d, J=9.0Hz, 2H), 7.81(d, J=9.0Hz, 2H)
1-157		DMSO-d6-300 2.01-2.35(m, 2H), 3.40-3.61(m, 1H), 3.72-3.89(m, 1H), 5.22(s, 2H), 5.42(brs, 1H), 7.08-7.24(m, 2H), 7.49(dd, J=3.0, 9.0Hz, 1H), 7.57-7.87(m, 4H)
1-158		MeOH-d4-300 1.25(s, 3H), 1.31(s, 3H), 3.60(d, J=13.2Hz, 1H), 3.69(d, J=13.2Hz, 1H), 5.17(s, 1H), 5.24(s, 2H), 7.15(d, J=9.0Hz, 2H), 7.29-7.39(m, 2H), 7.45-7.62(m, 6H), 7.84(d, J=9.0Hz, 2H)
1-159		MeOH-d4-300 0.82-0.95(m, 2H), 1.19-2.02(m, 10H), 3.38-3.49(m, 1H), 4.21-4.31(m, 1H), 5.18(s, 1H), 5.24(s, 2H), 7.15(d, J=12.0Hz, 2H), 7.22-7.63(m, 8H), 7.86(d, J=9.0Hz, 2H)
1-160		MeOH-d4-300 0.74-1.07(m, 4H), 1.20-1.36(m, 2H), 3.41-3.52(m, 1H), 3.92-4.04(m, 1H), 5.14-5.23(m, 2H), 5.39(s, 1H), 7.09(d, J=8.7Hz, 2H), 7.26(t, J=7.7Hz, 1H), 7.32-7.45(m, 3H), 7.48-7.59(m, 4H), 7.82(d, J=8.4Hz, 2H)

表 33

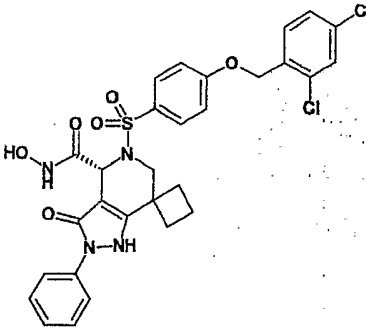
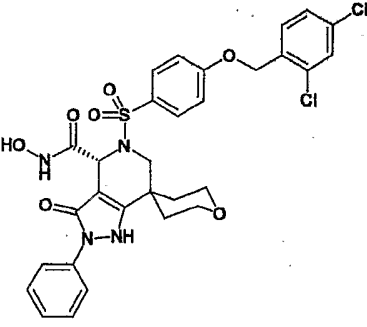
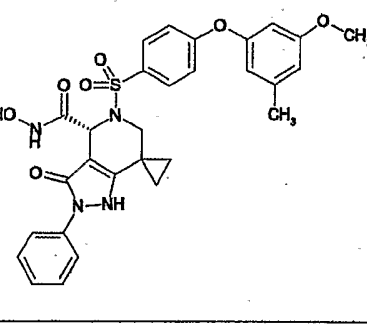
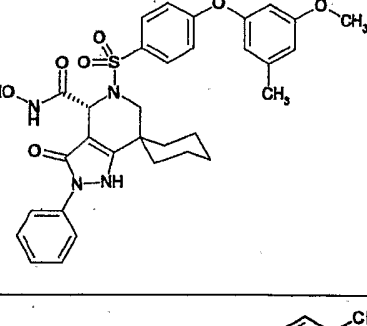
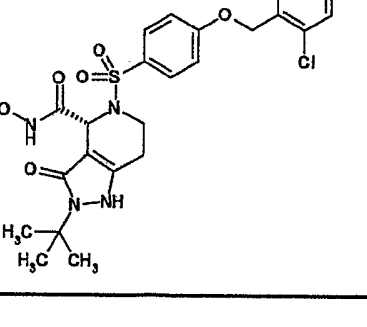
EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-161		MeOH-d4-300 1.81-2.18(m, 5H), 2.45-2.60(m, 1H), 3.60(d, J=15.0Hz, 1H), 4.11(d, J=15.0Hz, 1H), 5.08(s, 1H), 5.16(s, 2H), 7.08(d, J=9.0Hz, 2H), 7.22-7.33(m, 2H), 7.36- 7.58(m, 6H), 7.79(d, J=9.0Hz, 2H)
1-162		MeOH-d4-300 1.48-1.61(m, 1H), 1.64-1.88(m, 2H), 2.19-2.35(m, 1H), 3.53(d, J=15.0Hz, 1H), 3.58-3.97(m, 4H), 4.38(d, J=15.0Hz, 1H), 5.21(s, 1H), 5.24(s, 2H), 7.16(d, J=9.0Hz, 2H), 7.25-7.65(m, 8H), 7.88(d, J=9.0Hz, 2H)
1-163		MeOH-d4-300 0.74-1.12(m, 4H), 1.20-1.37(m, 2H), 2.26(s, 3H), 3.49(d, J=15.0Hz, 1H), 3.72(s, 3H), 4.01(d, J=15.0Hz, 1H), 5.39(s, 1H), 6.40(d, J=6.0Hz, 2H), 6.61(s, 1H), 7.01(d, J=9.0Hz, 2H), 7.29(t, J=9.0Hz, 1H), 7.44(t, J=7.5Hz, 2H), 7.53(d, J=6.0Hz, 2H), 7.82(d, J=9.0Hz, 2H)
1-164		MeOH-d4-300 1.26-1.97(m, 10H), 2.30(s, 3H), 3.48(d, J=13.5Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 4.31(d, J=13.5Hz, 1H), 5.15(s, 1H), 6.45-6.51(m, 2H), 7.06(d, J=8.4Hz, 2H), 7.33(t, J=7.4Hz, 1H), 7.48(t, J=7.8Hz, 2H), 7.57(d, J=8.4Hz, 2H), 7.85(d, J=9.0Hz, 2H)
1-165		MeOH-d4-300 1.51(s, 9H), 2.23-2.54(m, 2H), 3.41- 3.65(m, 1H), 4.04-4.19(m, 1H), 5.20(s, 2H), 5.16-5.29(m, 1H), 7.11(d, J=9.0Hz, 2H), 7.35-7.41(m, 1H), 7.51-7.57(m, 2H), 7.81(d, J=9.0Hz, 2H)

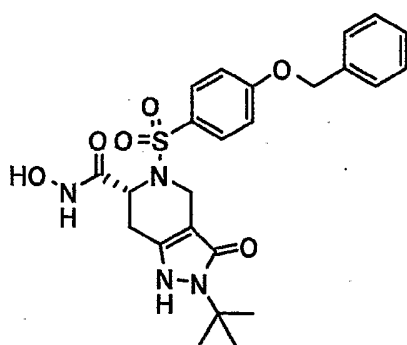
表 34

EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
1-166		MeOH-d4-300 1.88-2.27(m, 6H), 2.30(s, 3H), 3.70(d, J=15.0Hz, 1H), 3.75(s, 3H), 4.20(d, J=12.0Hz, 1H), 5.15(s, 1H), 6.46(s, 1H), 6.49(s, 1H), 6.62(s, 1H), 7.06(d, J=9.0Hz, 2H), 7.34(t, J=7.5Hz, 1H), 7.49(t, J=7.5Hz, 2H), 7.62(d, J=9.0Hz, 2H), 7.85(d, J=9.0Hz, 2H)
1-167		MeOH-d4-300 1.27(s, 3H), 1.31(s, 3H), 2.30(s, 3H), 3.61(d, J=12.6Hz, 1H), 3.71(d, J=12.6Hz, 1H), 3.75(s, 3H), 5.18(s, 1H), 6.46(brs, 1H), 6.50(brs, 1H), 6.62(brs, 1H), 7.05(d, J=9.0Hz, 2H), 7.32(t, J=7.4Hz, 1H), 7.47(t, J=7.7Hz, 2H), 7.59(d, J=7.5Hz, 2H), 7.83(d, J=9.0Hz, 2H)
1-168		MeOH-d4-300 1.59(d, J=15.0Hz, 1H), 1.71-1.90(m, 2H), 2.21-2.34(m, 1H), 2.30(s, 3H), 3.52-3.96(m, 5H), 3.75(s, 3H), 4.43(d, J=15.0Hz, 1H), 5.20(s, 1H), 6.49(d, J=9.0Hz, 2H), 6.62(s, 1H), 7.07(d, J=9.0Hz, 2H), 7.33(t, J=7.5Hz, 1H), 7.48(t, J=7.5Hz, 2H), 7.61(d, J=9.0Hz, 2H), 7.87(d, J=9.0Hz, 2H)

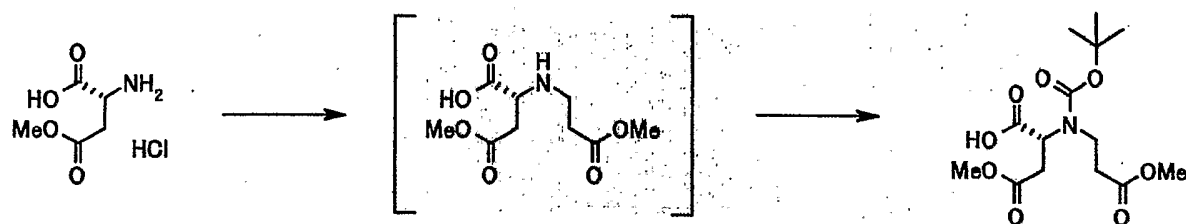
実施例 2

(実施例 2-1)

- 5 (R)-5-(4-ベンジルオキシベンゼンスルホニル)-2-tert-ブチル-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボン酸 ヒドロキシアミド



a) (R)-2-[tert-ブトキシカルボニル-(2-メトキシカルボニル-エチル)-アミノ]-コハク酸 4-メチルエステル (工程 2-1)

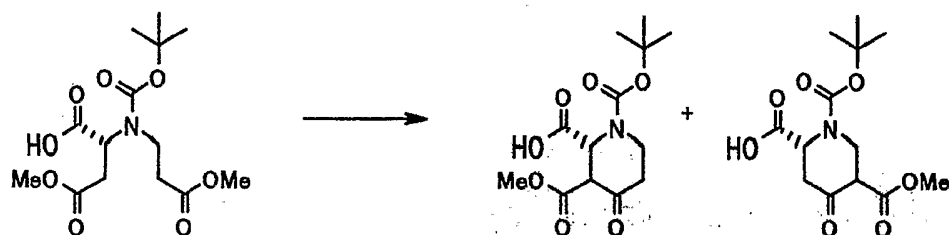


アルゴン雰囲気下、D-アスパラギン酸βメチルエステル塩酸塩 (71 g, 0.39 mol) のメタノール:N,N-ジメチルホルムアミド=1:1 (700 mL, 10 v/w) の混合溶液にトリエチルアミン (160 mL, 1.2 mol)、アクリル酸メチル (100 mL, 1.2 mol) を0℃で順次滴下した。室温にて12時間攪拌後、減圧濃縮を行なった。残渣にジエチルエーテル (400 mL) を加え、室温で30分攪拌した後生じた結晶を濾過し、結晶をジエチルエーテル (100 mL) で洗浄後、減圧乾燥することにより(R)-2-(2-メトキシカルボニル-エチルアミノ)-コハク酸 4-メチルエステルをトリエチルアミン塩酸塩を含む粗精製物 (91 g) として得た。

この粗精製物 (91 g) を1,4-ジオキサン:水=1:1 (900 mL, 10 v/w) 溶液にけん濁させ、トリエチルアミン (61 mL, 0.26 mol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (58 g, 0.26 mol) を0℃で順次添加した。室温にて48時間攪拌後、溶媒を減圧下留去し、5%硫酸水素カリウム水溶液をpHが約3に達するまで注意深く滴下した。酢酸エチル (900 mL x 2) で抽出した後、硫酸ナトリウム (50 g) で乾燥した。濾過、除媒し無色オイルの(R)-2-[tert-ブトキシカルボニル-(2-メトキシカルボニル-エチル)-アミノ]-コハク酸 4-メチルエステル (61 g, 収率47%) を得た。

b) (R)-4-オキソ-ピペリジン-1,2,3-トリカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル;

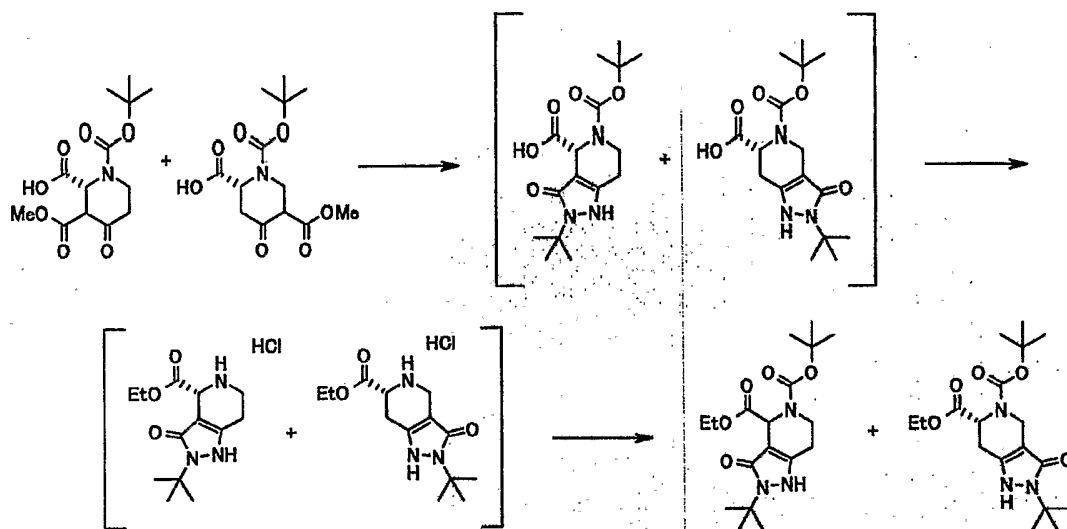
(R)-4-オキソ-ピペリジン-1,2,5-トリカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 5-メチルエステル (工程 2-2)



アルゴン雰囲気下、実施例 2-1 の a) で得られた (R)-2-[tert-ブトキシカルボニル-(2-メトキシカルボニル-エチル)-アミノ]-コハク酸 4-メチルエステル (37 g, 0.11 mol) のテトラヒドロフラン (370 mL, 10 v/w)

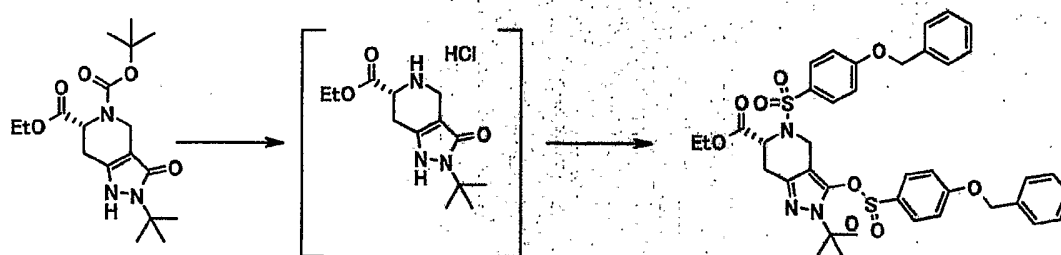
- 5 溶液に 28% ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (64 mL, 0.33 mol) を 0℃ で滴下し、50℃ に昇温後 2 時間攪拌を行なった。反応液を 0℃ に冷却し、pH が約 3 に達するまで 5% 硫酸水素カリウム水溶液を注入した後、有機層を酢酸エチル (500 mL x 2) で抽出し、飽和食塩水 (500 mL) で洗浄した。硫酸マグネシウム (50 g) で乾燥を行ない、濾過後除媒し (R)-4-オキソ-ピペリジン-1,2,3-トリカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル及び (R)-4-オキソ-ピペリジン-1,2,5-トリカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 5-メチルエステルを 1:1 の混合物として 26 g (収率 76%) の黄色オイルとして得た。

- c) 2-tert-ブチル-3-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4,5-ジカルボン酸 5-tert-ブチルエステル 4-エチルエステル;
 15 (R)-2-tert-ブチル-3-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5,6-ジカルボン酸 5-tert-ブチルエステル 6-エチルエステル (工程 2-3)

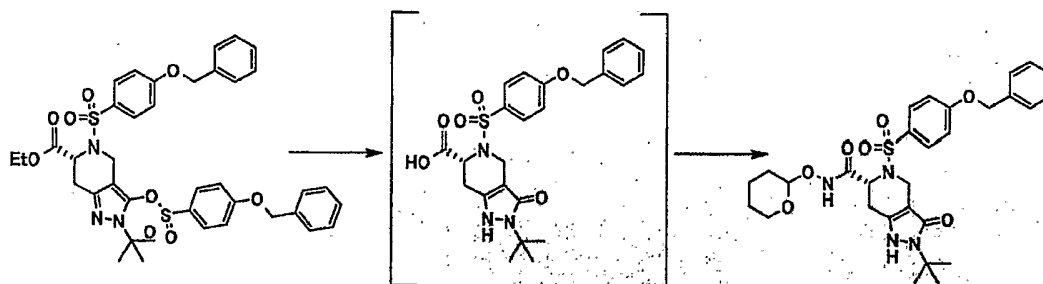


- 実施例 2-1 の b) で得られた (R)-4-オキソ-ピペリジン-1,2,3-トリカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-メチルエステル : (R)-4-オキソ-ピペリジン-1,2,5-トリカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 5-メチルエステル = 1 : 1 混合物 (2.2 g, 7.2 mmol) のエタノール (20 mL, 10 v/w) 溶液に tert-ブチルヒドラジン塩酸塩 (0.98 g, 7.9 mmol) を加え、100℃で12時間攪拌を行なった。減圧濃縮後、得られた残渣をエタノール (20 mL, 10 v/w) 溶液とし、塩化チオニル (1.2 mL, 16 mmol) を滴下した後、アルゴン雰囲気下、100℃で2時間攪拌を行なった。再び減圧下溶媒を留去し、残渣に1,4-ジオキサン : 水 = 1 : 1 (20 mL, 10 v/w) を滴下した後、トリエチルアミン (4.0 mL, 29 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (1.7 g, 7.9 mmol) を順次0℃で添加した。室温で12時間攪拌後、溶媒を減圧下留去し、5%硫酸水素カリウム水溶液を pH が約 4 に達するまで注意深く滴下した。酢酸エチル (200 mL) で2回抽出した後、硫酸マグネシウム (5.0 g) で乾燥した。濾過、除媒後得られた粗精製物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 30 : 1) で分離精製し、2-tert-ブチル-3-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4,5-ジカルボン酸 5-tert-ブチルエステル 4-エチルエステル (0.24 g, 収率 9.4%) と (R)-2-tert-ブチル-3-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5,6-ジカルボン酸 5-tert-ブチルエステル 6-エチルエステル (0.36 g, 収率 14%) をそれぞれ無色オイルとして得た。

d) (R)-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-3-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニルオキシ)-2-tert-ブチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (工程2-4)



- 5 実施例2-1のc)で得られた(R)-2-tert-ブチル-3-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5,6-ジカルボン酸 5-tert-ブチルエステル 6-エチルエステル (180mg, 0.5mmol) に4N塩酸-1,4-ジオキサン溶液 (2.0mL, 10v/w) を0℃で滴下し、室温で2時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド (1.5mL, 8v/w) に溶解し、トリエチルアミン (0.27mL, 2.0mmol)、4-ベンジルオキシベンゼンスルホニルクロリド (0.31g, 1.1mmol) を0℃で順次添加した。室温にて2時間攪拌後、水 (10mL) を加え、酢酸エチル (50mL x 2) で抽出を行った後、硫酸ナトリウム (1.0g) で乾燥した。濾過、除媒後得られた粗精製物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) で分離精製し、(R)-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-3-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニルオキシ)-2-tert-ブチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (0.19g, 収率52%) を黄色オイルとして得た。
- 10 e) (R)-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2-tert-ブチル-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボン酸 (テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-アミド (工程2-5)
- 15
- 20

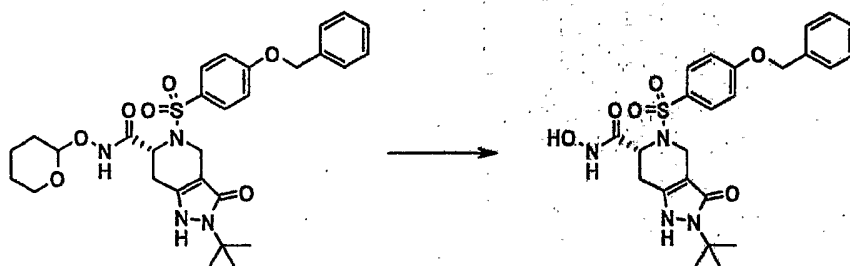


アルゴン雰囲気下、実施例 2-1 の d) で得られた (R)-5-(4-ベンジルオキシ-
ベンゼンスルホニル)-3-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニルオキシ)-2-
tert-ブチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボン酸
5 エチルエステル (0.19 g, 0.25 mmol) のメタノール：テトラヒドロ
フラン=1:1 (2.0 mL, 10 v/w) の混合溶液に 6 N 水酸化カリウム水
溶液 (0.50 mL, 3.0 mmol) を滴下し、室温にて 2 時間攪拌後、減圧
濃縮を行なった。残渣に水 (2.0 mL) を加えた後、pH が約 1 に達するまで
6 N 塩酸水溶液を注意深く滴下し生じた結晶を濾過し、結晶を水 (2.0 mL)
10 で洗浄後、減圧乾燥することにより (R)-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニ
ル)-2-tert-ブチル-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピ
リジン-6-カルボン酸を 4-ベンジルオキシベンゼンスルホン酸を含む粗精製物
(0.14 g) として得た。

この粗精製物 (0.14 g) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (1.5 mL,
15 10 v/w) に 0℃ で N-メチルモルホリン (0.035 mL, 0.32 mmol)
1)、0-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-ヒドロキシルアミン (37 mg, 0.
32 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールヒドレート (49 mg, 0.
32 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸
塩 (61 mg, 0.32 mmol) を順次添加した。室温にて 6 時間攪拌後、水
20 (2.0 mL) を加え有機層を酢酸エチル (50 mL x 2) で抽出し、飽和炭酸
水素ナトリウム水溶液 (2.0 mL)、水 (2.0 mL)、飽和食塩水 (2.0
mL) で順次洗浄し硫酸ナトリウム (1.0 g) で乾燥した。濾過、除媒後得ら
れた粗精製物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=5
0:1) で分離精製し (R)-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2-tert-
25 ブチル-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カ

ルボン酸(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-アミドをジアステレオ混合物
(0.12 g, 収率69%) 黄色オイルとして得た。

f) (R)-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2-tert-ブチル-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボン酸ヒドロキシアミド (工程2-6)



アルゴン雰囲気下、実施例2-1のe) で得られた(R)-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2-tert-ブチル-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボン酸(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-アミドのジアステレオ混合物(0.12 mg, 0.20 mmol)のメタノール
(2.0 mL, 20 v/w) 溶液に2N塩酸水溶液(0.5 mL, 0.99 mmol)を室温で滴下し、1.5時間攪拌を行なった。反応溶液を減圧濃縮後、得られた残渣をトルエン(0.5 mL)で共沸し、得られた粗精製物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=30:1)で分離精製した。

除媒後、得られた黄色油状物に酢酸エチル(0.2 mL)、ジイソプロピルエーテル(1 mL)を徐々に加え析出した結晶を濾過しジイソプロピルエーテル(1.0 mL)で洗浄後、減圧乾燥して白黄色固体の(R)-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2-tert-ブチル-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボン酸ヒドロキシアミド(47 mg, 収率48%)を得た。

融点 155.0°C (分解)

(実施例2-2乃至実施例2-7)

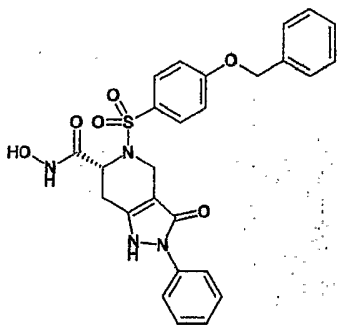
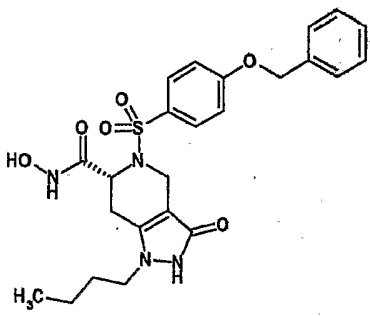
実施例2-1と同様にして、実施例2-2乃至実施例2-7の化合物を得た。

実施例2-1乃至実施例2-7の化合物の構造式及びNMRデータを表35及び表36に示す。

表 35

EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
2-1		MeOH-d4-400 1.51(s, 9H), 2.29-2.46(m, 2H), 3.45-3.58(m, 1H), 4.06-4.11(m, 1H), 5.13(s, 2H), 5.22-5.26(m, 1H), 7.08(d, J=12.0Hz, 2H), 7.29-7.45(m, 5H), 7.78(d, J=12.0Hz, 2H)
2-2		DMSO-d6-400 2.73(d, J=16.0Hz, 1H), 4.23(d, J=10.4Hz, 1H), 4.40(d, J=14.8Hz, 1H), 4.76(d, J=6.8Hz, 1H), 4.87(d, J=16.0Hz, 1H), 4.94(d, J=15.2Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 7.11(d, J=6.8Hz, 2H), 7.14(d, J=8.4Hz, 2H), 7.23(t, J=7.4Hz, 1H), 7.30(t, J=7.4Hz, 2H), 7.35(t, J=6.8Hz, 1H), 7.41(t, J=7.0Hz, 2H), 7.46(d, J=6.8Hz, 2H), 7.71(d, J=8.4Hz, 2H), 10.66(brs, 1H)
2-3		DMSO-d6-400 1.04(d, J=4.0Hz, 2H), 2.54-2.62(m, 1H), 2.71-2.81(m, 1H), 3.36(s, 3H), 4.21(d, J=12.0Hz, 1H), 4.36(d, J=12.0Hz, 1H), 4.75-4.80(m, 1H), 5.18(s, 2H), 7.16(d, J=12.0Hz, 2H), 7.33-7.47(m, 5H), 7.72(d, J=12.0Hz, 2H), 7.72(d, J=12.0Hz, 2H), 10.67(brs, 1H)
2-4		MeOH-d4-400 2.27(dd, J=8.8, 19.6Hz, 1H), 2.96(d, J=17.2Hz, 1H), 3.00(s, 3H), 4.10(d, J=16.4Hz, 1H), 4.63(d, J=16.0Hz, 1H), 4.96(d, J=16.4Hz, 1H), 5.04(d, J=16.0Hz, 1H), 5.11(s, 2H), 7.04-7.11(m, 4H), 7.22(t, J=7.2Hz, 1H), 7.27-7.43(m, 7H), 7.77(d, J=8.8Hz, 2H)
2-5		MeOH-d4-400 0.90(t, J=6.0Hz, 3H), 1.19-1.31(m, 2H), 1.55-1.62(m, 2H), 2.43(dd, J=4.0, 16.0Hz, 1H), 2.95(d, J=16.0Hz, 1H), 3.63-3.79(m, 2H), 4.13(d, J=16.0Hz, 1H), 4.57(d, J=16.0Hz, 1H), 4.97(d, J=4.0Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 7.08(d, J=8.0Hz, 2H), 7.28-7.43(m, 5H), 7.76(d, J=8.0Hz, 2H)

表 36

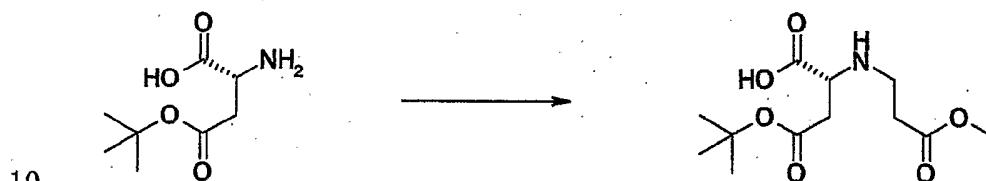
EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
2-6		MeOH-d4-400 2.55(dd, J=8.0, 17.6Hz, 1H), 3.02(d, J=16.8Hz, 1H), 4.19(d, J=16.0Hz, 1H), 4.61(d, J=16.0Hz, 1H), 5.00(d, J=7.2Hz, 1H), 5.07(d, J=11.6Hz, 1H), 5.10(d, J=12.0Hz, 1H), 7.09(d, J=8.8Hz, 2H), 7.25(t, J=7.4Hz, 1H), 7.28-7.44(m, 7H), 7.55(d, J=7.6Hz, 2H), 7.79(d, J=8.8Hz, 2H)
2-7		DMSO-d6-400 0.79(t, J=8.0Hz, 3H), 0.99-1.08(m, 2H), 1.40-1.53(m, 2H), 2.42(dd, J=4.0, 20.0Hz, 1H), 2.92(d, J=16.0Hz, 1H), 3.58-3.74(m, 2H), 4.15(d, J=16.0Hz, 1H), 4.43(d, J=16.0Hz, 1H), 4.82(d, J=8.0Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 7.12(d, J=8.0Hz, 2H), 7.32-7.45(m, 5H), 7.70(d, J=8.0Hz, 2H), 10.75(br, 1H)

実施例 3

(実施例 3-1)

- 5 (3aR, 4R)-5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド

a) 2-(2-メトキシカルボニルエチルアミノ)-コハク酸 4-tert-ブチルエステル (工程 3-1)

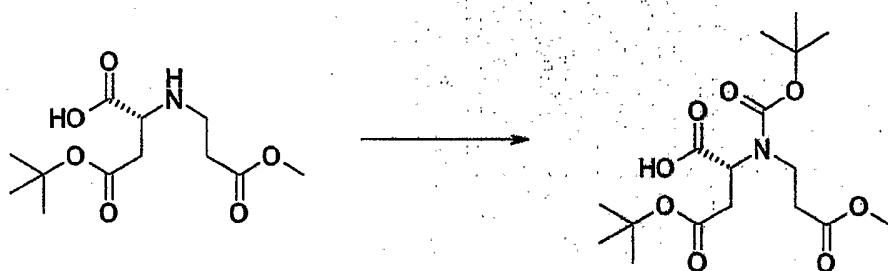


アルゴン雰囲気下、D-アスパラギン酸- β -tert-ブチルエステル (50 g, 0.26 mol) のメタノール : N, N-ジメチルホルムアミド = 5 : 3 (400 mL, 8 v/w) の混合溶液にトリエチルアミン (110 mL, 0.79 mol)、アクリル酸メチル (71 mL, 0.79 mol) を 0°C で順次滴下した。室温にて 4 時間攪拌後、減圧濃縮を行なった。残渣にジエチルエーテル (500 mL)

15

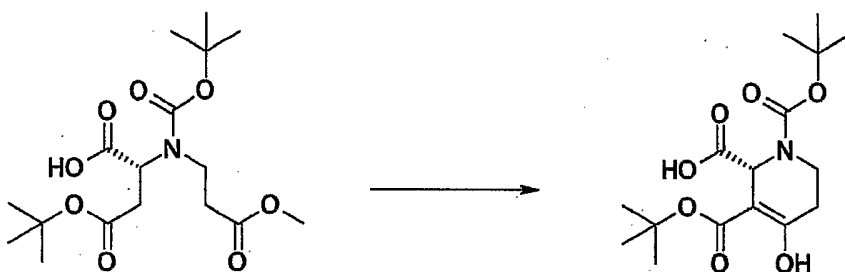
を加え、室温で30分攪拌した後生じた結晶を濾過し、結晶をジエチルエーテル(100 mL)で洗浄後、減圧乾燥して白色固体の標題化合物(61 g, 収率84%)を得た。

b) 2-[tert-ブトキシカルボニル-(2-メトキシカルボニル-エチル)-アミノ]コハク酸 4-tert-ブチルエステル (工程3-2)



アルゴン雰囲気下、実施例3-1のa)で得られた2-(2-メトキシカルボニルエチルアミノ)-コハク酸 4-tert-ブチルエステル(41 g, 0.15 mol)を1,4-ジオキサン:水=1:1(410 mL, 10 v/w)溶液にけん濁させ、トリエチルアミン(62 mL, 0.44 mol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(39 g, 0.18 mol)を0℃で順次添加した。室温にて24時間攪拌後、溶媒を減圧下留去し、6N塩酸水溶液をpHが約3に達するまで0℃で注意深く滴下した。酢酸エチル(700 mL x 2)で抽出した後、硫酸ナトリウム(40 g)で乾燥した。濾過、除媒し白色固体の標題化合物(55 g, 収率99%)を得た。

c) 4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1,2,3-トリカルボン酸 1,3-ジ-tert-ブチルエステル (工程3-3)

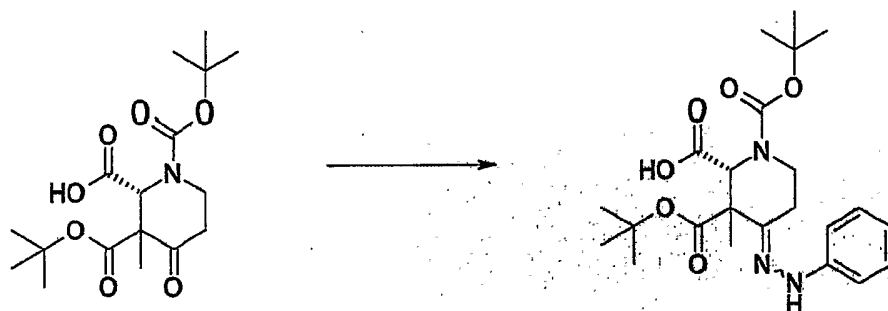


アルゴン雰囲気下、実施例3-1のb)で得られた2-[tert-ブトキシカルボニル-(2-メトキシカルボニルエチル)アミノ]-コハク酸 4-tert-ブチルエステル(55 g, 0.15 mol)のテトラヒドロフラン(500 mL, 9 v/w)溶

- 液に 1.0 M リチウムヘキサメチルジシラジドテトラヒドロフラン溶液 (320 mL, 0.32 mol) を -70°C で 2 時間半かけて滴下した。 -70°C で 1 時間攪拌後、2 N 塩酸水溶液を pH が約 3 に達するまで 0°C で注意深く滴下した。溶媒を減圧下留去し、酢酸エチル (500 mL x 2) で抽出した後、硫酸マグネシウム (40 g) で乾燥した。濾過、除媒後残渣に n-ヘキサン (500 mL) を加えることにより白色固体の標題化合物 (14 g, 収率 28%) を得た。
- d) 3-メチル-4-オキソ-ピペリジン-1,2,3-トリカルボン酸 1,3-ジ-tert-ブチルエステル (工程 3-4)

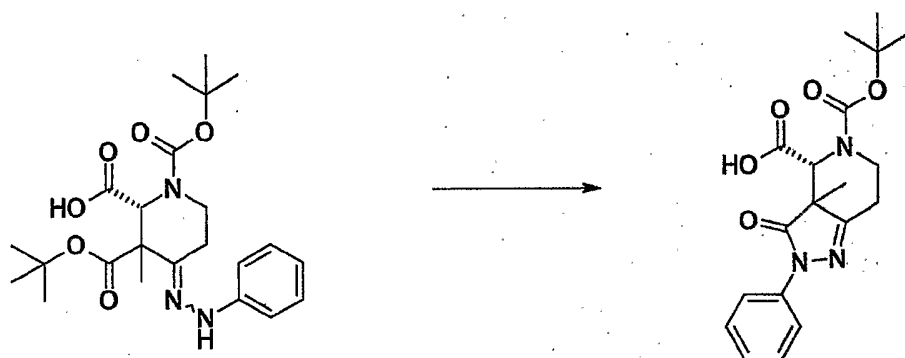


- アルゴン雰囲気下、実施例 3-1 の c) で得られた 4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1,2,3-トリカルボン酸 1,3-ジ-tert-ブチルエステル (1.7 g, 5.0 mmol) のテトラヒドロフラン (80 mL, 40 v/w) 溶液に水素化ナトリウム (0.40 g, 10 mmol) を 0°C で加え、30 分攪拌を行なった。さらに反応液にヨードメタン (0.69 mL, 11 mmol) を 0°C で滴下し、室温で 12 時間攪拌した。pH が約 3 に達するまで 2 N 塩酸水溶液を注入した後、有機層を酢酸エチル (200 mL x 2) で抽出し、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄した。硫酸マグネシウム (20 g) で乾燥を行い、濾過、除媒後得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 40 : 1) で分離精製し標題化合物 (1.8 g, 収率 100%) を白色アモルファスとして得た。
- e) 3-メチル-4-(フェニルヒドラゾノ)-ピペリジン-1,2,3-トリカルボン酸 1,3-ジ-tert-ブチルエステル (工程 3-5)



アルゴン雰囲気下、実施例 3-1 の d) で得られた 3-メチル-4-オキソ-ピペリジン-1,2,3-トリカルボン酸 1,3-ジ-tert-ブチルエステル (1.8 g, 5.0 mmol) のエタノール (18 mL, 10 v/w) 溶液にフェニルヒドラジン (0.49 mL, 5.0 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌を行なった。反応溶液を減圧濃縮後、得られた残渣にイソプロピルエーテル (10 mL) 及び n-ヘキサン (10 mL) を加え 10 分攪拌し生じた結晶を濾過し、n-ヘキサン (10 mL) で洗浄後、減圧乾燥して白色固体の標題化合物 (1.7 g, 収率 76%) を得た。

- 10 f) 3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ [4,3-c]ピリジン-4,5-ジカルボン酸 5-tert-ブチルエステル (工程 3-6)



- 15 アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (0.28 g, 7.1 mmol) の 2-メトキシエタノール (16 mL, 10 v/w) 溶液に実施例 3 の e) で得られた 3-メチル-4-(フェニル-ヒドラゾノ)-ピペリジン-1,2,3-トリカルボン酸 1,3-ジ-tert-ブチルエステル (1.6 g, 3.4 mmol) を 0℃ で加え、120℃ に昇温させ、12 時間攪拌を行なった。反応溶液を減圧濃縮後、得られた残渣に 1 N 塩酸水溶液を pH が約 3 に達するまで加え、有機層を酢酸エチル (50 mL x

2) で抽出し、飽和食塩水 (10 mL) で洗浄した。硫酸マグネシウム (10 g) で乾燥を行い、濾過、除媒後、標題化合物の粗生成物 (1.5 g) を得た。

g) 3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸メチルエステル塩酸塩 (工程3-7)



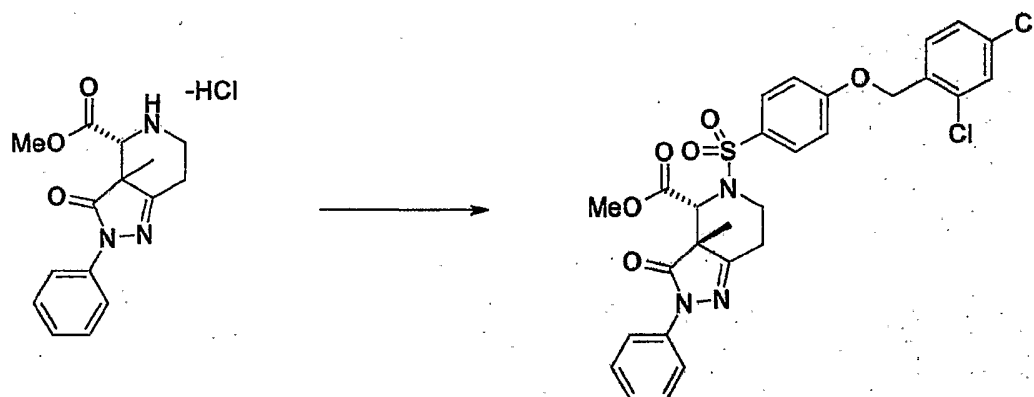
5

氷冷下、実施例3-1のf) で得られた粗生成物 3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4,5-ジカルボン酸 5-tert-ブチルエステル (1.54 g) のメタノール溶液 (15 mL, 10 v/w) に塩化チオニル (1.5 mL, 1 v/w) を滴下し、室温にて12時間攪拌した。さらに塩化チオニル (3.0 mL, 2 v/w) を氷冷下滴下し、室温で12時間攪拌した。次いで、反応溶液をトルエン共沸しながら減圧濃縮し、標題化合物の粗生成物 3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸メチルエステル塩酸塩を得た。

10

h) (3aR*,4R*)-5-[4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸メチルエステル (工程3-8)

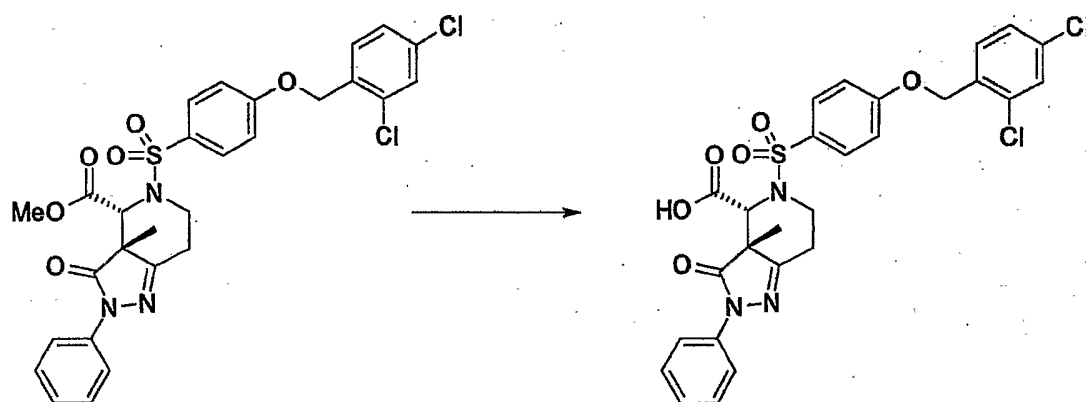
15



氷冷下、実施例3-1のg) で得られた粗生成物 3a-メチル-3-オキソ-2-フェ

ニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸メチルエステル塩酸塩のピリジン (10 mL) 溶液に、4-(2, 4-ジクロロベンジルオキシ)-ベンゼンスルホン酸クロライド (1.2 g, 3.4 mmol) を加え、室温にて二日間攪拌した。次いで、氷冷下メタノール (7 mL)、炭酸カリウム (2.3 g, 17 mmol) を反応溶液中に順次加え、室温にて6時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル (50 mL) および1 N塩酸水溶液 (50 mL) を加え、水層を酢酸エチル (50 mL x 2) で抽出し硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、除媒して得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=10：1～2：1) で分離精製し標題化合物 (3aR*, 4R*)-5-[4-(2, 4-ジクロロベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸メチルエステル (1.19 g, 2工程収率5.9%) を黄色固体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) 1.62(s, 3H), 2.68-2.89(m, 2H), 3.00(dt, J=6.0, 10.5Hz, 1H), 3.35(s, 3H), 4.14(dd, J=6.0, 12.0Hz, 1H), 5.06(s, 1H), 5.18(s, 2H), 7.06(d, J=9.0Hz, 2H), 7.18(t, J=9.0Hz, 1H), 7.29-7.32(m, 1H), 7.39(t, J=9.0Hz, 2H), 7.45(dd, J=3.0, 3.0Hz, 2H), 7.76-7.89(m, 4H)
i) (3aR*, 4R*)-5-[4-(2, 4-ジクロロベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 (工程3-9)

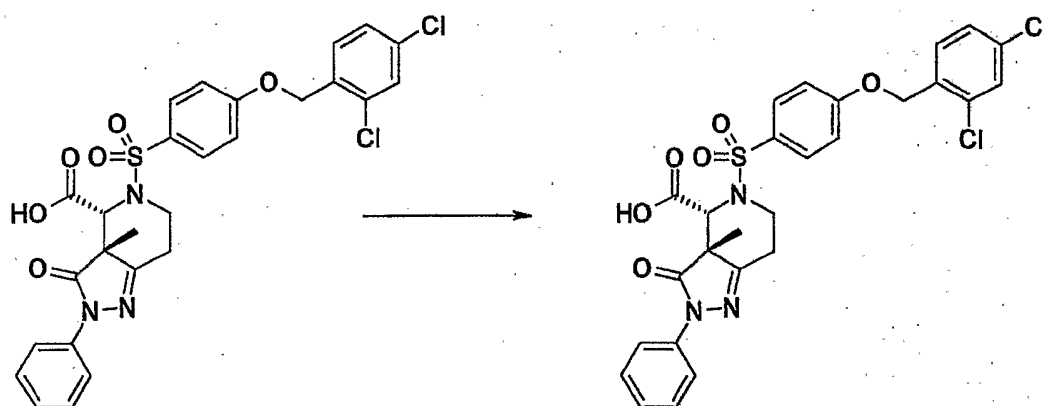


実施例3-1のg)で得られた(3aR*, 4R*)-5-[4-(2, 4-ジクロロベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 (工程3-9)

サヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸メチルエステル (1.0 g, 1.7 mmol) のテトラヒドロフラン:メタノール=1:1 (24 mL, 24 v/w) 混合溶液中に 4 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.28 mL, 5.13 mmol) を加え室温で 2 時間攪拌した後、有機溶媒を減圧濃縮した。残渣に pH が約 3 に達するまで 1 N 塩酸水溶液を加え水層を酢酸エチル (30 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を水洗 (20 mL x 1) し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、除媒して標題化合物 (3aR*, 4R*)-5-[4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸の粗生成物 (1.0 g, 収率 100%) を褐色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz) 1.43 (s, 3H), 2.62-2.82 (m, 2H), 2.88-3.03 (m, 1H), 4.05 (dd, J=6.0, 12.0Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.15-7.28 (m, 3H), 7.42 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.50 (dd, J=3.0, 9.0Hz, 1H), 7.65 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.72 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.77 (d, J=6.0Hz, 2H), 7.86 (d, J=9.0Hz, 2H)

j) (3aR, 4R)-5-[4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 (工程 3-10)

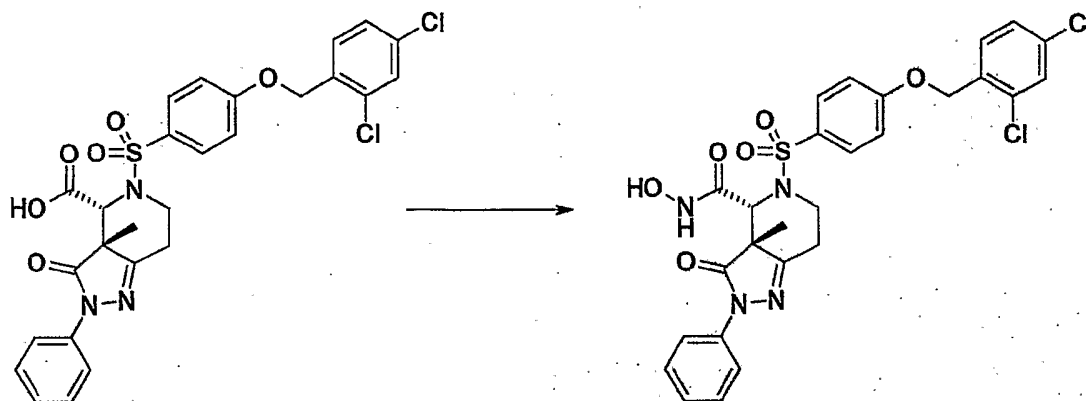


実施例 3-1 の i) で得られた (3aR*, 4R*)-5-[4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 (740 mg, 1.26 mmol) の 2-プロパノール (30 mL, 40 v/w) 溶液中に、キニン (409 mg, 1.26 mmol) を室温に加え、50-55℃にて 1 時間攪拌した後、

さらに室温で1時間攪拌を行った。生じた結晶を濾過し、結晶を2-プロパノール(15 mL)で洗浄し白色固体としてキニン塩を得た。このキニン塩に1 N塩酸水溶液(20 mL)および酢酸エチル(20 mL)を加え、水層を酢酸エチル(20 mL x 2)で抽出した後、合わせた有機層を1 N塩酸水溶液(10 mL x 1)、水(10 mL x 1)で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、除媒し減圧乾燥することにより(3aR, 4R)-5-[4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸(313 mg, 収率36%, 光学純度83% ee)を得た。上記の操作を再度繰り返すことにより、上記化合物(313 mg, 光学純度83% ee)より標題化合物(3aR, 4R)-5-[4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸(242 mg, 収率73%, 光学純度>99% ee)を白色アモルファスとして得た。融点 190-193°C (dec.)

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) 1.57(s, 3H), 2.48-2.88(m, 2H), 3.00(dt, J=6.0, 10.5Hz, 1H), 4.06(dd, J=6.0, 12.0Hz, 1H), 5.13(s, 1H), 5.16(s, 2H), 7.03(d, J=9.0Hz, 2H), 7.17(t, J=7.5Hz, 1H), 7.23-7.32(m, 1H), 7.36(t, J=7.5Hz, 2H), 7.41-7.48(m, 2H), 7.80(d, J=9.0Hz, 2H), 7.85(d, J=9.0Hz, 2H)

k) (3aR, 4R)-5-[4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸ヒドロキシアミド(工程3-11)



アルゴン雰囲気下、実施例 3-1 の j) で得られた (3aR, 4R)-5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 (116 mg, 0.197 mmol) のテトラヒドロフラン (2.3 mL, 20 v/w) 溶液に塩化オキサリル (2.0 M ジクロロメタン溶液, 0.138 mL, 0.276 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (0.010 mL, 0.129 mmol) を -20℃ で順次添加した。-20℃ から 0℃ へ 1 時間かけて昇温し、さらに 0℃ で 30 分攪拌した。再び -20℃ に冷却し、N-メチルモルホリン (0.065 mL, 0.591 mmol)、0-トリメチルシリルヒドロキシルアミン (0.121 mL, 0.985 mmol) を順次滴下した。-20℃ から 0℃ へ 30 分かけて昇温し、さらに 0℃ で 1 時間攪拌後、反応溶液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル (20 mL) に希釈し、水 (5 mL x 3) で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、除媒して得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 50:1 ~ 15:1) で分離精製し、ジエチルエーテル / n-ヘキサンで結晶化させることにより標題化合物 (3aR, 4R)-5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸ヒドロキシアミド (76 mg, 収率 64%, 光学純度 > 99% ee) を白色固体として得た。

20 (実施例 3-2 乃至実施例 3-17)

実施例 3-1 と同様にして、実施例 3-2 乃至実施例 3-17 の化合物を得た。

実施例 3-1 乃至実施例 3-17 の化合物の構造式及び NMR データを表 3.7 乃至表 4.0 に示す。

表 37

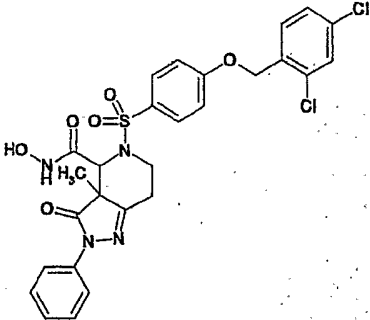
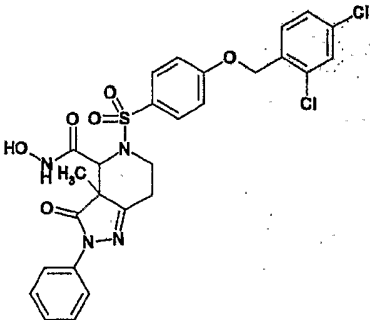
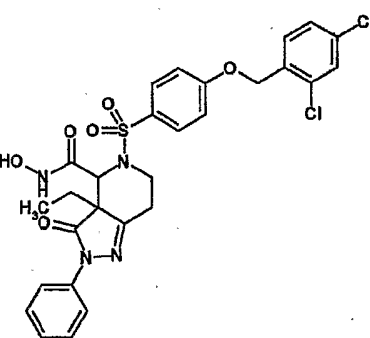
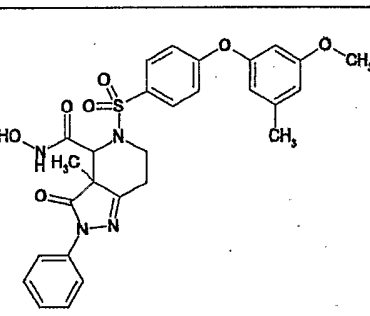
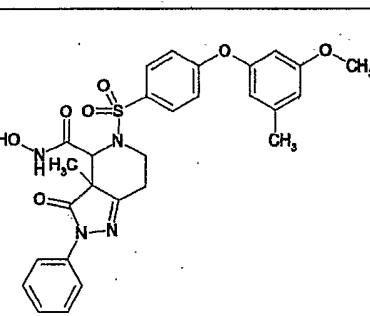
EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
3-1		MeOH-d4-300 1.49(s, 3H), 2.71-2.86(m, 2H), 3.50-3.65(m, 1H), 4.05-4.16(m, 1H), 4.65(s, 1H), 5.23(s, 2H), 7.11-7.21(m, 3H), 7.30-7.41(m, 3H), 7.48-7.58(m, 2H), 7.78(d, J=9.0Hz, 2H), 7.84(d, J=9.0Hz, 2H)
3-2		MeOH-d4-300 1.49(s, 3H), 2.71-2.84(m, 2H), 3.50-3.63(m, 1H), 4.05-4.15(m, 1H), 4.65(s, 1H), 5.23(s, 2H), 7.12-7.20(m, 3H), 7.31-7.40(m, 3H), 7.49-7.57(m, 2H), 7.78(d, J=9.0Hz, 2H), 7.84(d, J=9.0Hz, 2H)
3-3		DMSO-d6-300 0.72(t, J=7.4Hz, 3H), 1.80-1.99(m, 2H), 2.60-2.80(m, 2H), 3.38-3.49(m, 1H), 3.97(dd, J=8.4, 15.9Hz, 1H), 4.60(s, 1H), 5.24(s, 2H), 7.15-7.21(m, 1H), 7.22(d, J=9.0Hz, 2H), 7.41(t, J=7.9Hz, 2H), 7.49(dd, J=2.1, 8.1Hz, 1H), 7.64(d, J=8.4Hz, 1H), 7.72(d, J=2.1Hz, 1H), 7.77(d, J=7.5Hz, 2H), 7.83(d, J=9.0Hz, 2H), 9.02(s, 1H), 11.14(s, 1H)
3-4		DMSO-d6-300 1.40(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.71-2.78(m, 2H), 3.41-3.53(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.94-4.03(m, 1H), 4.53(s, 1H), 6.53(s, 1H), 6.66(brs, 1H), 7.10(d, J=8.7Hz, 2H), 7.18(t, J=7.2Hz, 1H), 7.41(t, J=8.1Hz, 2H), 7.78(d, J=7.5Hz, 2H), 7.86(d, J=9.0Hz, 2H), 9.05(brs, 1H), 11.08(s, 1H)
3-5		DMSO-d6-300 1.40(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.71-2.78(m, 2H), 3.41-3.53(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.94-4.03(m, 1H), 4.53(s, 1H), 6.53(s, 1H), 6.66(brs, 1H), 7.10(d, J=8.7Hz, 2H), 7.18(t, J=7.2Hz, 1H), 7.41(t, J=8.1Hz, 2H), 7.78(d, J=7.5Hz, 2H), 7.86(d, J=9.0Hz, 2H), 9.05(brs, 1H), 11.08(s, 1H)

表 38

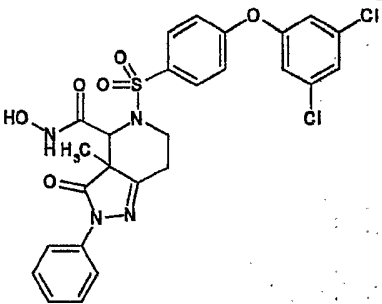
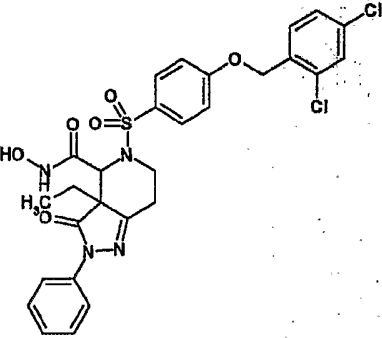
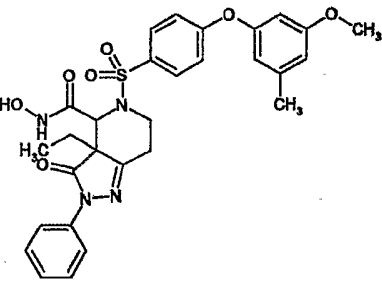
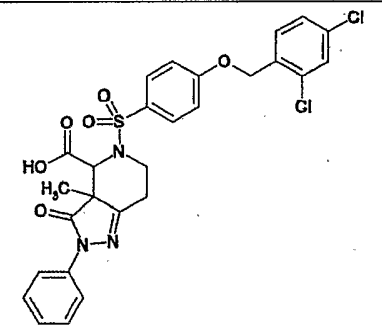
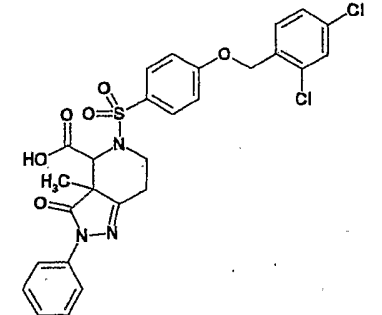
EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
3-6		MeOH-d4-300 1.52(s, 3H), 2.73-2.90(m, 2H), 3.60-3.70(m, 1H), 4.19(dd, J=6.0, 12.0Hz, 1H), 4.60(s, 1H), 7.07-7.21(m, 5H), 7.26-7.30(m, 1H), 7.36(t, J=7.5Hz, 2H), 7.78(d, J=9.0Hz, 2H), 7.90(d, J=9.0Hz, 2H)
3-7		DMSO-d6-300 0.71(t, J=7.5Hz, 3H), 1.83(dd, J=9.0, 15.0Hz, 1H), 1.93(dd, J=9.0, 15.0Hz, 1H), 2.58-2.81(m, 2H), 3.35-3.51(m, 1H), 3.92-4.03(m, 1H), 4.58(s, 1H), 5.23(s, 2H), 7.15-7.24(m, 3H), 7.40(t, J=9.0Hz, 2H), 7.48(dd, J=3.0, 9.0Hz, 1H), 7.63(d, J=6.0Hz, 1H), 7.71(d, J=3.0Hz, 1H), 7.76(d, J=6.0Hz, 2H), 7.82(d, J=9.0Hz, 2H), 9.00(brs, 1H), 11.13(brs, 1H)
3-8		DMSO-d6-300 0.73(t, J=7.5Hz, 3H), 1.82-2.00(m, 2H), 2.25(s, 3H), 2.64-2.81(m, 2H), 3.42-3.55(m, 1H), 4.00(dd, J=5.7, 12.0Hz, 1H), 4.57(s, 1H), 6.53(s, 1H), 6.53(s, 1H), 6.66(s, 1H), 7.10(d, J=9.0Hz, 2H), 7.19(t, J=7.3Hz, 1H), 7.41(t, J=7.8Hz, 2H), 7.77(d, J=8.7Hz, 2H), 7.84(d, J=9.0Hz, 2H), 9.03(s, 1H), 11.09(s, 1H)
3-9		DMSO-d6-300 1.43(s, 3H), 2.62-2.82(m, 2H), 2.88-3.03(m, 1H), 4.05(dd, J=6.0, 12.0Hz, 1H), 4.78(s, 1H), 5.24(s, 2H), 7.15-7.28(m, 3H), 7.42(t, J=7.5Hz, 2H), 7.50(dd, J=3.0, 9.0Hz, 1H), 7.65(d, J=9.0Hz, 1H), 7.72(d, J=3.0Hz, 1H), 7.77(d, J=6.0Hz, 2H), 7.86(d, J=9.0Hz, 2H)
3-10		MeOH-d4-300 1.54(s, 3H), 2.65-2.71(m, 1H), 2.75-2.86(m, 1H), 3.00(dt, J=6.0, 15.0Hz, 1H), 4.13(dd, J=6.0, 15.0Hz, 1H), 5.00(s, 1H), 5.22(s, 2H), 7.12-7.22(m, 3H), 7.32-7.42(m, 3H), 7.50-7.58(m, 2H), 7.78(d, J=9.0Hz, 2H), 7.89(d, J=9.0Hz, 2H)

表 39

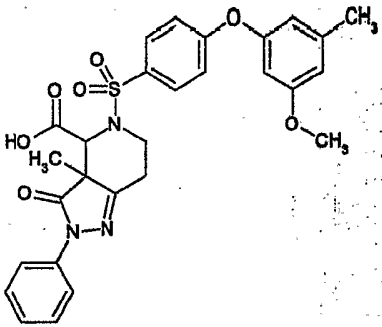
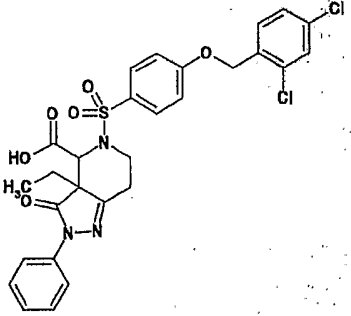
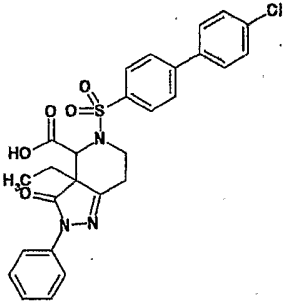
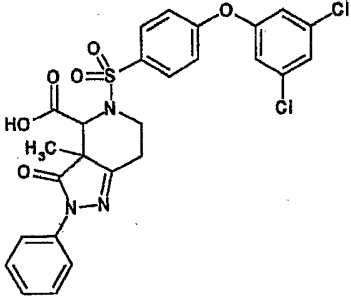
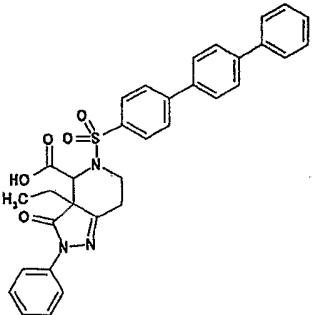
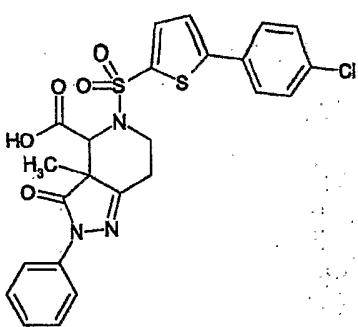
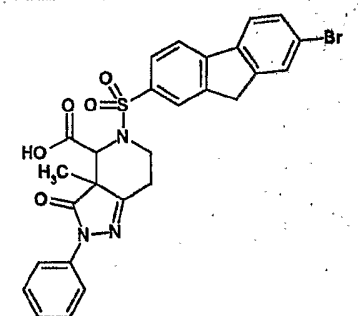
EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
3-11		MeOH-d4-300 1.51(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.63(dd, J=3.9, 12.3Hz, 1H), 2.71-2.83(m, 1H), 3.14(dd, J=4.2, 12.0Hz, 1H), 3.74(s, 3H), 3.91(dd, J=6.6, 12.9Hz, 1H), 4.88(s, 1H), 6.42-6.48(m, 2H), 6.61(brs, 1H), 7.02(d, J=9.0Hz, 2H), 7.14(t, J=7.3Hz, 1H), 7.35(t, J=8.1Hz, 2H), 7.81(d, J=7.5Hz, 2H), 7.99(d, J=9.0Hz, 2H)
3-12		MeOH-d4-300 0.82(t, J=7.5Hz, 3H), 1.97-2.21(m, 2H), 2.68-2.75(m, 2H), 2.98-3.10(m, 1H), 4.13(d, J=12.9Hz, 2H), 5.01(s, 1H), 5.21(s, 2H), 7.12-7.22(m, 3H), 7.33-7.42(m, 3H), 7.53(s, 1H), 7.55(d, J=9.0Hz, 1H), 7.76(dd, J=0.9, 8.4Hz, 1H), 7.88(d, J=9.0Hz, 2H)
3-13		MeOH-d4-300 0.83(t, J=7.5Hz, 3H), 2.01-2.22(m, 2H), 2.72-2.79(m, 2H), 3.01-3.12(m, 1H), 4.18-4.26(m, 1H), 5.05(s, 1H), 7.19(t, J=7.5Hz, 1H), 7.38(t, J=7.8Hz, 2H), 7.48(d, J=8.7Hz, 2H), 7.67(d, J=8.7Hz, 2H), 7.74-7.83(m, 4H), 7.98(d, J=8.7Hz, 2H)
3-14		MeOH-d4-300 1.55(s, 3H), 2.64-2.93(m, 2H), 2.94-3.10(m, 1H), 4.09-4.21(m, 1H), 4.98(s, 1H), 7.09(d, J=3.0Hz, 2H), 7.12-7.22(m, 3H), 7.30(t, J=3.0Hz, 1H), 7.37(t, J=9.0Hz, 2H), 7.79(d, J=9.0Hz, 2H), 7.98(d, J=9.0Hz, 2H)
3-15		MeOH-d4-300 0.76(t, J=7.4Hz, 3H), 1.91-2.07(m, 2H), 2.71-2.76(m, 2H), 2.96-3.08(m, 1H), 4.08-4.22(m, 1H), 4.84(s, 1H), 7.20(t, J=7.4Hz, 1H), 7.36-7.54(m, 5H), 7.72-7.78(m, 4H), 7.81-7.90(m, 4H), 7.98(brs, 4H)

表 40

EX.	Structure	NMR(solvent, δ)
3-16		DMSO-d ₆ -300 1.29(s, 3H), 2.94-3.09(m, 2H), 3.70-3.82(m, 1H), 4.42(s, 1H), 7.09(t, J=6.0Hz, 1H), 7.36(t, J=7.5Hz, 2H), 7.51(d, J=6.0Hz, 2H), 7.58(d, J=3.0Hz, 1H), 7.75(d, J=9.0Hz, 2H), 7.81(d, J=6.0Hz, 2H), 8.17(d, J=3.0Hz, 1H)
3-17		DMSO-d ₆ -300 1.34(s, 3H), 2.53-2.70(m, 1H), 2.86-3.03(m, 1H), 3.57-3.73(m, 1H), 3.97-4.13(m, 3H), 4.51(s, 1H), 7.10(t, J=7.5Hz, 1H), 7.36(t, J=7.5Hz, 2H), 7.63(d, J=9.0Hz, 1H), 7.82(d, J=9.0Hz, 2H), 7.86(s, 1H), 7.98(d, J=9.0Hz, 1H), 8.06(d, J=9.0Hz, 1H), 8.21(d, J=9.0Hz, 1H), 8.34(s, 1H)

次に本発明の化合物のアグリカナーゼ-1 阻害作用及びマトリックスメタロプロテイナーゼ-1 (MMP-1) 阻害作用について行った試験の結果を示す。

5 (薬理試験)

試験例 1 : アグリカナーゼ-1 阻害作用

アグリカナーゼ活性測定には Particle Assay を用いた。

すなわち、酵素アグリカナーゼ-1 とジメチルスルホキシド (DMSO) で希釈した試験化合物を 96 ウェルプレートに添加し、さらに基質としてアグリカンを含むポリアクリルアミドゲルパーティクルを加え、37℃、15時間インキュベーションを行った。酵素反応にはトリス-塩酸バッファーを用いた。

インキュベーション終了後、上清を別のプレートに移し、1, 9-ジメチルメチレンブルーを添加し、595nmの吸光度を測定することで、反応上清中に放出されたグリコサミノグリカン (GAG) 量を定量した。阻害% (IC₅₀) は酵素添加および非添加ウェルの値を基準に算出した。スタンダードとしてクジラ・コンドロイチン硫酸塩を用いた。

試験例 2 : MMP-1 阻害作用

MMP-1 アッセイには Type I collagen Activity Measurement kit (YAGAI YU-72013) を 96 ウェルプレートフォーマットに変更して使用した。

5 キットの原理は、非変性コラーゲンと MMP-1 によって切断された変性コラーゲンのエタノールへの可溶性が異なることに基づいている。

酵素 MMP-1 と DMSO で希釈した試験化合物を 96 ウェルプレートに添加し、さらに基質として Fluorescein isothiocyanate (FITC) 標識タイプ I コラーゲンを加え、37℃、3 時間インキュベーションを行った。

10 インキュベーション後にエタノールを含むトリス-塩酸バッファーを添加することで反応を止め、遠心を行い、上清を別のプレートに回収することでエタノール可溶性の変性コラーゲンを分離した。

蛍光ラベルしたタイプ I コラーゲンが MMP-1 によって切断されると変性し、エタノールへの溶解性を示すようになることから、MMP-1 のコラゲナーゼ活性は溶解したタイプ I コラーゲンの FITC 蛍光強度 (励起波長 485 nm 吸収波長 530 nm) を測定することで測定した。阻害% (IC₅₀) は酵素添加および非添加ウェルの値を基準に算出した。

上記試験例 1 及び 2 の結果を表 4 1 及び 4 2 に示した。なお、表中、+ は 1 μ M 未満、++ は 0.1 μ M 未満、- は 1 μ M 以上、-- は 10 μ M 以上を示す。

表 4 1

実施例番号	試験例 1 IC ₅₀ AG1	試験例 2 IC ₅₀ MMP1	実施例番号	試験例 1 IC ₅₀ AG1	試験例 2 IC ₅₀ MMP1
1-1	+	-	1-65	+	
1-2	++	-	1-66	++	
1-5	+		1-67	+	--
1-7	++		1-68	++	
1-8	++	-	1-69	++	-
1-9	++	-	1-70	++	--
1-10	+		1-71	++	-
1-12	++		1-72	++	-
1-13	+		1-73	+	--
1-15	++	-	1-75	++	--
1-16	++		1-76	+	--
1-17	++		1-77	+	--
1-19	++	-	1-79	++	--
1-21	+		1-82	++	--
1-26	++		1-83	++	
1-27	+		1-84	++	-
1-31	++	--	1-85	+	-
1-32	++	--	1-86	+	--
1-34	++		1-87	++	--
1-36	++	-	1-88	++	-
1-37	++	-	1-89	++	--
1-38	+		1-90	+	--
1-39	++		1-91	++	-
1-40	++	-	1-92	++	--
1-41	++	-	1-93	++	--
1-42	++	-	1-94	++	-
1-43	+		1-95	++	-
1-44	++		1-96	+	--
1-45	++		1-98	++	-
1-46	++		1-99	++	-
1-47	+		1-100	++	-
1-48	+		1-101	++	
1-49	++	-	1-102	++	
1-50	++	-	1-103	++	-
1-51	++		1-104	+	--
1-52	++		1-105	++	--
1-53	+		1-106	++	--
1-54	++		1-107	++	-
1-55	+	-	1-108	++	--
1-56	++		1-109	+	-
1-57	++		1-110	+	--
1-58	+		1-111	++	--
1-59	++		1-112	++	-
1-60	++	--	1-113	++	-
1-61	++	-	1-114	++	--
1-62	++	-	1-115	++	-
1-63	+		1-116	++	-
1-64	+	-	1-117	++	--

表 4 2

実施例番号	試験例 1 IC ₅₀ AG1	試験例 2 IC ₅₀ MMP1	実施例番号	試験例 1 IC ₅₀ AG1	試験例 2 IC ₅₀ MMP1
1-118	++	--	1-154	++	-
1-119	++	-	1-155	+	--
1-120	++	--	1-156	++	--
1-121	++	--	1-157	++	
1-122	++	--	1-158	++	
1-123	+	-	1-159	+	-
1-124	++	-	1-160	++	--
1-125	++	--	1-161	++	-
1-126	++	--	1-162	++	
1-127	++	--	1-163	++	--
1-128	++	--	1-164	++	-
1-129	++	-	1-165	++	-
1-130	++	--	1-166	++	-
1-131	++	--	1-167	++	
1-132	++	--	1-168	++	--
1-133	++		2-1	+	
1-134	+	--	2-2	+	
1-135	++	-	2-3	+	
1-136	+	--	2-5	+	
1-137	+	--	2-6	+	
1-138	+	--	2-7	+	
1-139	++	--	3-1	++	-
1-140	++	-	3-2	++	
1-141	++	--	3-3	++	
1-142	++		3-4	++	
1-143	++	-	3-5	+	--
1-144	++	-	3-6	++	
1-145	++	-	3-7	++	
1-146	++	-	3-8	++	
1-147	++	-	3-9	+	--
1-148	++	-	3-10	+	--
1-149	++		3-12	+	--
1-150	+	--	3-13	+	-
1-151	++	-	3-14	+	--
1-152	++	-	3-16	++	-
1-153	++		3-17	++	-

次に本発明の化合物のマトリックスメタロプロテイナーゼー 1 3 (MMP-1 3) 阻害作用について行った試験の結果を示す。

5 試験例 3 : MMP-1 3 酵素アッセイ (蛍光合成基質法)

化合物の MMP-1 3 阻害活性は、消光性蛍光基質を用いた酵素アッセイにより求めた。このアッセイは、蛍光物質と消光物質を両端に有した合成ペプチド基質を MMP-1 3 で切断すると、酵素反応量に比例して蛍光が増加することを原

理としている。

96 ウェルプレートに試験化合物溶液 (含 10% DMSO) を $4\ \mu\text{l}$ / ウェル
添加し、さらに酵素 MMP-13 溶液 ($100\ \text{ng/ml}$) を $16\ \mu\text{l}$ / ウェル
添加した。25℃で15分間プレインキュベーションした後に基質溶液 ($10\ \mu\text{M}$)
5 $20\ \mu\text{l}$ / ウェル添加して25℃で60分間反応を行なった。3%酢酸を
 $260\ \mu\text{l}$ / ウェル添加して反応を停止し、10分間静置後に各ウェルの蛍光強
度 (励起波長 $325\ \text{nm}$ 、放出波長 $405\ \text{nm}$) を測定することで、化合物のM
MP-13 阻害活性 (IC_{50} 又は阻害%) を算出した。

上記試験例3の結果を表43に示した。なお、表中、+は $1\ \mu\text{M}$ 未満、++は
10 0. $1\ \mu\text{M}$ 未満を示す。

表 4 3

実施例番号	試験例 3	実施例番号	試験例 3
	IC ₅₀ MMP13		IC ₅₀ MMP13
1-2	++	1-85	++
1-8	++	1-86	++
1-9	++	1-87	++
1-13	++	1-88	++
1-15	++	1-89	++
1-19	++	1-91	++
1-26	++	1-92	++
1-27	++	1-93	++
1-31	+	1-94	++
1-34	++	1-95	++
1-36	++	1-96	++
1-39	++	1-101	++
1-40	++	1-102	++
1-44	++	1-103	++
1-45	++	1-106	++
1-51	++	1-107	++
1-52	++	1-108	++
1-53	++	1-111	++
1-56	++	1-112	++
1-57	++	1-113	++
1-59	++	1-114	++
1-60	++	1-115	++
1-61	++	1-116	++
1-62	++	1-117	++
1-63	++	1-118	++
1-65	++	1-119	++
1-66	++	1-120	++
1-68	++	1-121	++
1-69	++	1-122	+
1-71	++	1-124	++
1-72	++	1-125	++
1-76	++	1-126	++
1-77	++	1-127	++
1-80	++	1-128	+
1-81	++	1-129	++
1-82	++	1-130	++
1-83	++	2-2	++
1-84	++		

以上の試験結果等より、本発明に係る化合物（１）は優れたアグリカナーゼ阻害作用又はMMP-13阻害作用を有し、且つ、MMP-1の活性に比較すると

5 アグリカナーゼに対して高い選択性を有することが示された。

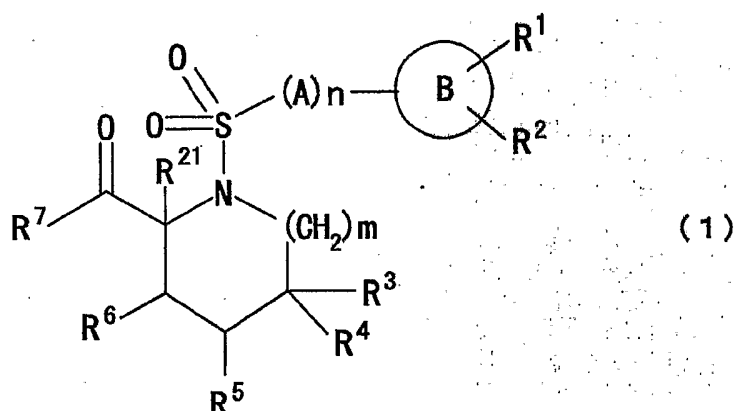
産業上の利用可能性

本発明によれば、変形性関節炎（OA）、慢性関節リウマチ（RA）、関節損傷、反応性関節炎、癌、喘息、アレルギー性反応、慢性肺気腫、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、肺感染症、間質性肺炎、骨吸収疾患等のアグリカ
5 ナーゼ又はMMP-13の介在する疾患の予防又は治療薬として有用な化合物を提供することができる。

本出願は、日本で出願された特願2002-382573号を基礎としており、その内容は本明細書中に全て包含されるものである。

請求の範囲

1. 一般式 (1)



〔式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、

- 5 (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) 水酸基、
- (4) C_{1-6} アルキル基、
- (5) C_{1-6} アルコキシ基、
- 10 (6) ハロ C_{1-6} アルキル基、
- (7) ハロ C_{1-6} アルコキシ基

又は

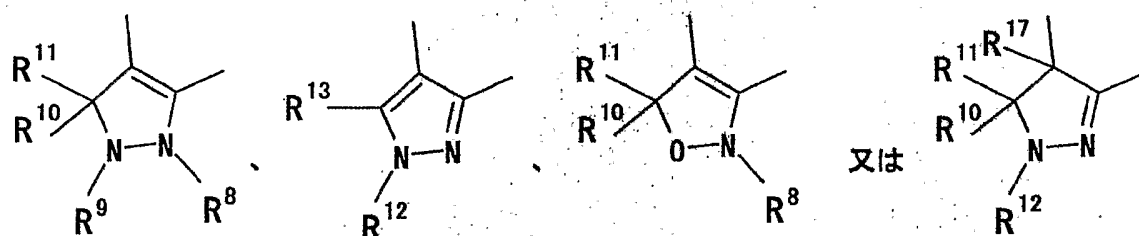
- (8) $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q-A^1$

〔式中、 p 及び q は、同一又は異なって、0 又は 1 乃至 4 の整数を示し、

- 15 X は、単結合、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基、 $-O-$ 、 $-N(R^{22})-$ 、 $-S(O)_r-$ 、 $-CO-$ 、 $-CON(R^{22})-$ 、 $-N(R^{22})CO-$ 、 $-SO_2N(R^{22})-$ 、 $-N(R^{22})SO_2-$ 、 $-N(R^{22})CON(R^{23})-$ 、 $-N(R^{22})SO_2N(R^{23})-$ 、 $-OCON(R^{22})-$ 又は $-N(R^{22})COO-$ を示し、
- 20 ここで R^{22} 及び R^{23} は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{3-14} 炭化水素環基、置換されてもよい縮合 C_{6-14} 炭化水素環基、置換されてもよいヘテロ環基又は置換されてもよい縮合ヘテロ環基を示し、
- r は、0 又は 1 乃至 2 の整数を示し、

A¹ は、置換されてもよい C₃₋₁₄ 炭化水素環基、置換されてもよい縮合 C₆₋₁₄ 炭化水素環基、置換されてもよいヘテロ環基又は置換されてもよい縮合ヘテロ環基を示す) を示し;

- R³ 及び R⁴ が、それぞれ独立して、水素原子、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、アミノ基、アミド基、置換されてもよい C₃₋₁₄ 炭化水素環基、置換されてもよい縮合 C₆₋₁₄ 炭化水素環基、置換されてもよいヘテロ環基又は置換されてもよい縮合ヘテロ環基を示す場合か、又は R³ 及び R⁴ が結合する炭素原子と一緒に becoming カルボニル基を形成する場合か、或いは R³ 及び R⁴ が結合する炭素原子と一緒に becoming C₃₋₇ シクロアルキル基又はヘテロ環基を形成する場合、R⁵ は R⁶ と一緒に becoming、



(式中、R⁸ 及び R⁹ は、それぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) C₁₋₁₀ アルキル基、
- 15 (3) ハロ C₁₋₆ アルキル基、
- (4) 置換されてもよい C₃₋₁₄ 炭化水素環基、
- (5) 置換されてもよい縮合 C₆₋₁₄ 炭化水素環基、
- (6) 置換されてもよいヘテロ環基、
- (7) 置換されてもよい縮合ヘテロ環基、
- 20 (8) 置換されてもよい C₃₋₁₄ 炭化水素環-C₁₋₆ アルキル基、
- (9) 置換されてもよい縮合 C₆₋₁₄ 炭化水素環-C₁₋₆ アルキル基、
- (10) 置換されてもよいヘテロ環-C₁₋₆ アルキル基

又は

- (11) 置換されてもよい縮合ヘテロ環-C₁₋₆ アルキル基を示し、
- 25 R¹⁰ 及び R¹¹ は、それぞれ独立して、

(1) 水素原子

又は

(2) C_{1-6} アルキル基を示すか、或いは、

結合する炭素原子と一緒になってカルボニル基を形成してもよく、

5 R^{12} は、

(1) 水素原子、

(2) C_{1-10} アルキル基、

(3) ハロ C_{1-6} アルキル基、

(4) 置換されてもよい C_{3-14} 炭化水素環基、

10 (5) 置換されてもよい縮合 C_{6-14} 炭化水素環基、

(6) 置換されてもよいヘテロ環基、

(7) 置換されてもよい縮合ヘテロ環基、

(8) 置換されてもよい C_{3-14} 炭化水素環- C_{1-6} アルキル基、

(9) 置換されてもよい縮合 C_{6-14} 炭化水素環- C_{1-6} アルキル基、

15 (10) 置換されてもよいヘテロ環- C_{1-6} アルキル基

又は

(11) 置換されてもよい縮合ヘテロ環- C_{1-6} アルキル基を示し、

R^{13} は、

(1) 水素原子、

20 (2) C_{1-6} アルキル基、

(3) 水酸基、

(4) C_{1-6} アルコキシ基、

(5) $-N(R^{26})(R^{27})$ 、

(6) $-N(R^{28})-CO-R^{29}$ 、

25 (7) $-N(R^{28})-SO_2-R^{29}$

又は

(8) $-CO-NH-R^{28}$ 、

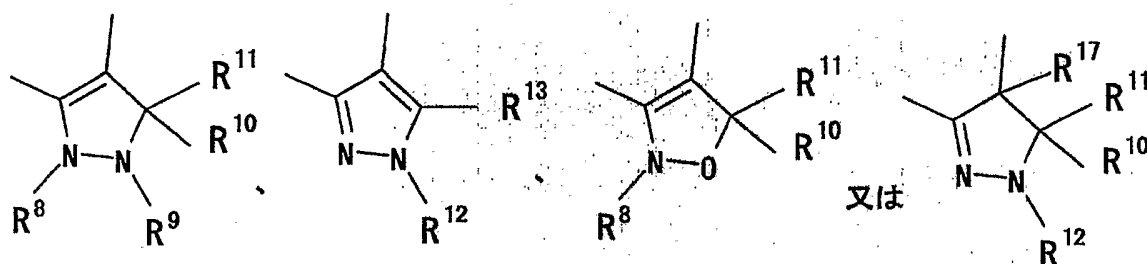
を示し、

ここで R^{26} 及び R^{27} は、それぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
 - (2) C_{1-6} アルキル基、
 - (3) ハロ C_{1-6} アルキル基、
 - (4) 置換されてもよい C_{3-14} 炭化水素環基、
 - 5 (5) 置換されてもよい縮合 C_{6-14} 炭化水素環基、
 - (6) 置換されてもよいヘテロ環基
- 又は
- (7) 置換されてもよい縮合ヘテロ環基を示し、
- R^{28} 及び R^{29} は、それぞれ独立して、
- 10 (1) 水素原子、
 - (2) C_{1-10} アルキル基、
 - (3) ハロ C_{1-6} アルキル基、
 - (4) 置換されてもよい C_{3-14} 炭化水素環基、
 - (5) 置換されてもよい縮合 C_{6-14} 炭化水素環基、
 - 15 (6) 置換されてもよいヘテロ環基、
 - (7) 置換されてもよい縮合ヘテロ環基、
 - (8) 置換されてもよい C_{3-14} 炭化水素環- C_{1-6} アルキル基、
 - (9) 置換されてもよい縮合 C_{6-14} 炭化水素環- C_{1-6} アルキル基、
 - (10) 置換されてもよいヘテロ環- C_{1-6} アルキル基
- 20 又は
- (11) 置換されてもよい縮合ヘテロ環- C_{1-6} アルキル基を示し、
- R^{17} は、
- (1) 水素原子、
 - (2) 水酸基、
 - 25 (3) C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、水酸基又はアミノ基で置換されてもよい)、
 - (4) ハロ C_{1-6} アルキル基、
 - (5) C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基
- 又は

(6) C_{1-6} アルコキシ基を示す) を形成し;

R^3 及び R^4 が、 R^5 と一緒になって、



(式中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{17} は上記と同義である) を形成する場合、 R^6 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示し;

R^7 は、

- (1) $-OR^{14}$ 基 (式中、 R^{14} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示す)、
- (2) $-N(R^{15})(R^{16})$ 基 (式中、 R^{15} 及び R^{16} は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示す)

10 又は

- (3) ヒドロキシアミノ基を示し;

R^{21} は、

- (1) 水素原子、
- (2) C_{1-6} アルキル基、
- 15 (3) ハロ C_{1-6} アルキル基、
- (4) 置換されてもよい C_{3-14} 炭化水素環基、
- (5) 置換されてもよい縮合 C_{6-14} 炭化水素環基、
- (6) 置換されてもよいヘテロ環基、
- (7) 置換されてもよい縮合ヘテロ環基、
- 20 (8) 置換されてもよい C_{3-14} 炭化水素環- C_{1-6} アルキル基、
- (9) 置換されてもよい縮合 C_{6-14} 炭化水素環- C_{1-6} アルキル基、
- (10) 置換されてもよいヘテロ環- C_{1-6} アルキル基

又は

- (11) 置換されてもよい縮合ヘテロ環- C_{1-6} アルキル基を示し;

25 A は、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基又は C_{2-6} アルキニレン基を示

し；

環Bは、

(1) 置換されてもよいC₃₋₁₄炭化水素環基、

(2) 置換されてもよい縮合C₆₋₁₄炭化水素環基、

5 (3) 置換されてもよいヘテロ環基

又は

(4) 置換されてもよい縮合ヘテロ環基を示し；

mは、1、2又は3を示し；

nは、0、1、2又は3を示す]

10 で示される縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

2. 一般式(1)において、R¹及びR²は、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

15 (2) ハロゲン原子、

(3) 水酸基、

(4) C₁₋₆アルキル基、

(5) ハロC₁₋₆アルキル基、

(6) C₁₋₆アルコキシ基、

20 (7) ハロC₁₋₆アルコキシ基、

(8) 置換されてもよいC₆₋₁₄アリール基、

(9) 置換されてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ基、

(10) 置換されてもよいC₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルキル基、

(11) 置換されてもよいC₆₋₁₄アリールC₁₋₆アルコキシ基、

25 (12) 置換されてもよいC₆₋₁₄アリールオキシC₁₋₆アルキル基、

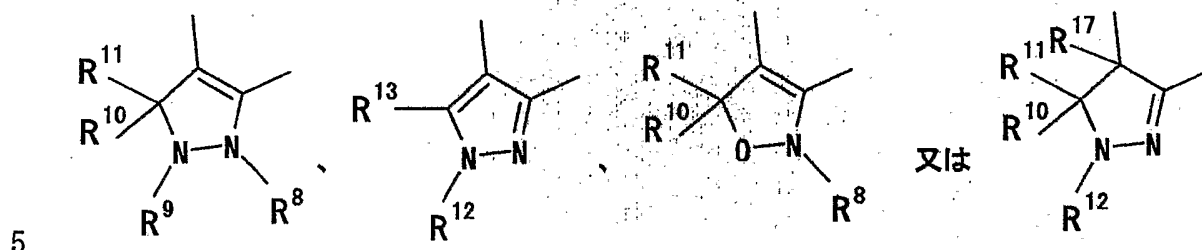
(13) 置換されてもよいヘテロ環基、

(14) 置換されてもよいヘテロ環オキシ基、

(15) 置換されてもよい縮合ヘテロ環-C₁₋₆アルコキシ基

又は

(16) 置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルコキシ基を示し；
 R^3 及び R^4 が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示す場合か、
 R^3 及び R^4 が結合する炭素原子と一緒になって C_{3-7} シクロアルキル基又はヘテロ
 環基を形成する場合、 R^5 は R^6 と一緒になって、



(式中、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) C_{1-10} アルキル基、
- (3) 置換されもよい C_{6-14} アリール基、
- 10 (4) 置換されもよい C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基、
- (5) 置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基、
- (6) 置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、
- (7) 置換されてもよいヘテロ環基、
- (8) 置換されてもよい縮合 C_{6-14} 炭化水素環基

15 又は

(9) 置換されてもよい縮合ヘテロ環基を示し、
 R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、

(1) 水素原子

又は

- 20 (2) C_{1-6} アルキル基を示すか、或いは結合する炭素原子と一緒になってカルボ
 ニル基を形成してもよく、

R^{12} は、

- (1) 水素原子、
- (2) C_{1-10} アルキル基、
- 25 (3) ハロ C_{1-6} アルキル基、

- (4) 置換されてもよい C_{6-14} アリール基、
- (5) 置換されてもよい C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基、
- (6) 置換されてもよいヘテロ環基、
- (7) 置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基

5 又は

- (8) 置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基を示し、
 R^{13} は、

- (1) 水素原子、
- (2) C_{1-6} アルキル基、

10 (3) 水酸基、

- (4) C_{1-6} アルコキシ基

又は

- (5) $-N(R^{26})(R^{27})$ [ここで R^{26} 及び R^{27} は、上記と同義である] を示し、
 R^{17} は、

15 (1) 水素原子、

- (2) 水酸基、

- (3) C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、水酸基又はアミノ基で置換されてもよい)、

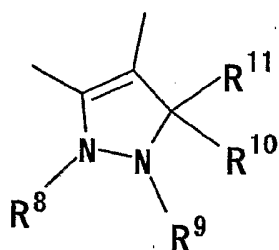
- (4) ハロ C_{1-6} アルキル基、

20 (5) C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基

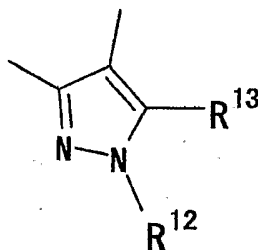
又は

- (6) C_{1-6} アルコキシ基を示す) を形成し;

R^3 及び R^4 が、 R^5 と一緒になって、



又は



25 (式中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は上記と同義である) を形成する場合

合、 R^6 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示し；

環Bは、

(1) C_{6-14} アリール基、

(2) C_{3-7} シクロアルキル基

5 (3) C_{3-10} シクロアルケニル基

(4) 縮合 C_{6-14} 炭化水素環基

又は

(5) ヘテロ環基を示す、

請求項1記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれ

10 らの医薬上許容し得る塩。

3. 一般式(1)において、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

15 (3) 水酸基、

(4) C_{1-6} アルキル基、

(5) C_{1-6} アルコキシ基、

(6) 置換されてもよい C_{6-14} アリール基、

(7) 置換されてもよい C_{6-14} アリールオキシ基、

20 (8) 置換されてもよい C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基、

(9) 置換されてもよい C_{6-14} アリール C_{1-6} アルコキシ基、

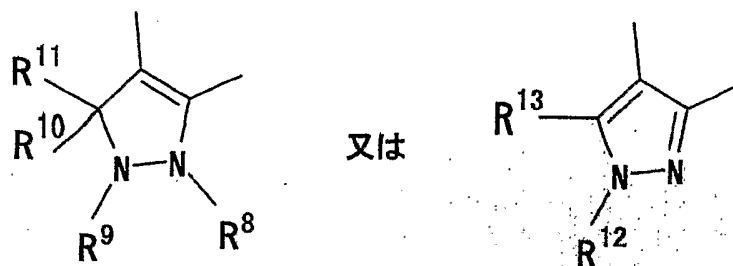
(10) 置換されてもよいヘテロ環基

又は

(11) 置換されてもよいヘテロ環オキシ基を示し；

25 R^3 及び R^4 が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示す場合、 R^5

は R^6 と一緒にあって、



(式中、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) C_{1-6} アルキル基、
- 5 (3) 置換されてもよい C_{6-14} アリール基、
- (4) 置換されてもよい C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基、
- (5) 置換されてもよいヘテロ環基、
- (6) 置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基

又は

- 10 (7) 置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基を示し、
 R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、

(1) 水素原子

又は

(2) C_{1-6} アルキル基を示すか、或いは

- 15 結合する炭素原子と一緒にカルボニル基を形成してもよく、
 R^{12} は、

(1) 水素原子、

(2) C_{1-6} アルキル基、

(3) 置換されてもよい C_{6-14} アリール基、

- 20 (4) 置換されてもよい C_{6-14} アリール C_{1-6} アルキル基、

(5) 置換されてもよいヘテロ環基、

(6) 置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基

又は

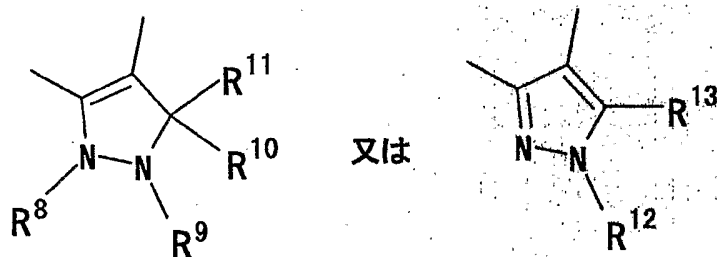
(7) 置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基を示し、

- 25 R^{13} は、

- (1) 水素原子、
- (2) C_{1-6} アルキル基、
- (3) 水酸基

又は

- 5 (4) C_{1-6} アルコキシ基を示す) を形成し;
 R^3 及び R^4 が、 R^5 と一緒になって、



(式中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は上記と同義である) を形成する場合、 R^6 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示し;

- 10 R^{21} は、水素原子を示し;

環Bは、

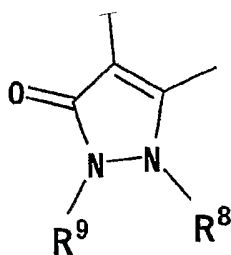
- (1) C_{6-14} アリール基、
- (2) C_{3-7} シクロアルキル基、
- (3) C_{3-10} シクロアルケニル基

- 15 又は

- (4) ヘテロ環基を示す、

請求項2記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

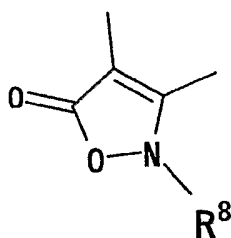
- 20 4. 一般式(1)において、
 R^5 が R^6 と一緒になって、



(式中、 R^8 及び R^9 は請求項 1 と同義である) である、請求項 1 乃至 3 のいずれかに記載の縮合 N 含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

5

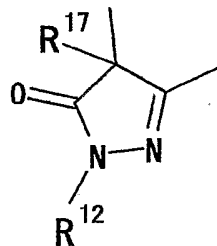
5. 一般式 (1) において、
 R^5 が R^6 と一緒になって、



(式中、 R^8 は請求項 1 と同義である) を形成する、請求項 1 又は 2 記載の縮合 N 含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

10

6. 一般式 (1) において、
 R^5 が R^6 と一緒になって、



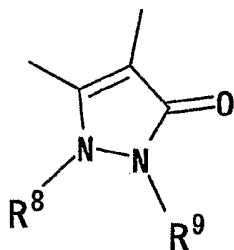
15

(式中、 R^{12} 及び R^{17} は請求項 1 と同義である) を形成する、請求項 1 又は 2 記載の縮合 N 含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上

許容し得る塩。

7. 一般式(1)において、

R^3 及び R^4 が R^5 と一緒になって、



5

(式中、 R^8 及び R^9 は請求項1と同義である)を形成する、請求項1乃至3のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

10 8. 一般式(1)において、 R^7 が $-OR^{14}$ 基(式中、 R^{14} は請求項1と同義である)又はヒドロキシアミノ基である、請求項1乃至7のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

15 9. m が1である、請求項1乃至8のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

10. n が0である、請求項1乃至9のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

20

11. R^1 が $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q-A^1$ (式中、各記号は請求項1と同義である)であり、 R^2 が水素原子である、請求項1乃至10のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

25

1 2. p 及び q が、それぞれ独立して 0 又は 1 であり、X が単結合又は -O- である、請求項 1 記載の縮合 N 含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

5 1 3. R⁷ が水酸基である、請求項 1 乃至 1 2 のいずれかに記載の縮合 N 含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

1 4. R⁷ がヒドロキシアミノ基である、請求項 1 乃至 1 2 のいずれかに記載の縮合 N 含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許
10 容し得る塩。

1 5. 以下の群から選択される請求項 1 記載の化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩：

5-[4-(3,5-ジクロロフェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(4-フルオロフェニ
15 ル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

(R)-2-ベンジル-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-3-オキソ-
2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド、

20 5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2-メチル-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

2-ベンジル-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-1-メチル-3-オキソ-
2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド、

25 5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2-tert-ブチル-3-オキソ-
2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド、

5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒド
ロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

- 5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2-ブチル-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、
- 2-シクロヘキシル-5-[4-(3,5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒ
- 5 ドロキシアミド、
- 5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、
- 5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-3-オキソ-2-フェネチル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
- 10 キシアミド、
- 5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-1-ブチル-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、
- 2-ベンジル-3-オキソ-5-(4-フェノキシ-ベンゼンスルホニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、
- 15 2-ベンジル-5-(ビフェニル-4-スルホニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、
- 2-ベンジル-5-(4-ヒドロキシ-ベンゼンスルホニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、
- 2-ベンジル-5-[4-(3,5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-
- 20 2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、
- 2-ベンジル-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-7,7-ジメチル-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、
- 25 5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2-(3-クロロ-ベンジル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、
- 2-ベンジル-3-オキソ-5-(4-メチル-ベンゼンスルホニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(3-ペンチル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[2-(4'-ビフェニル-4-イル)-エタンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

10 5-(4-メトキシ-ベンゼンスルホニル)-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

2-ベンジル-5-(ビフェニル-3-スルホニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

15 2-ベンジル-5-(ビフェニル-2-スルホニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

2-ベンジル-3-オキソ-5-(3-フェノキシ-ベンゼンスルホニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

3-オキソ-5-(4-フェノキシ-ベンゼンスルホニル)-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

20 5-(ビフェニル-4-スルホニル)-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

2-ベンジル-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-3-メトキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

25 2-ベンジル-5-[2-(4-フルオロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[2-(4-フルオロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(2,5-ジメチル-フェニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(2,5-ジクロロ-フェニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

3-オキソ-5-(3-フェノキシ-ベンゼンスルホニル)-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

2-(4-クロロ-フェニル)-3-オキソ-5-(4-フェノキシ-ベンゼンスルホニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2-(4-tert-ブチル-フェニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

2-ベンジル-5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-(4-ブトキシ-ベンゼンスルホニル)-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

2-(3-クロロ-フェニル)-3-オキソ-5-(4-フェノキシ-ベンゼンスルホニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

2-ベンジル-5-[4-(2-メチル-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

2-ベンジル-5-[4-(3-メチル-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-

2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

2-ベンジル-5-[4-(4-メチル-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

2-ナフタレン-1-イル-3-オキソ-5-(4-フェノキシ-ベンゼンスルホニル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(2-メチル-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(3-メチル-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(4-メチル-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(2-シアノ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

2-ベンジル-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

(R)-2-ベンジル-5-[4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

3-オキソ-2-フェニル-5-[4-(2-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-

2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

2-ベンジル-3-オキソ-5-[4-(2-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-

2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ

5 キシアミド、

3-オキソ-2-フェニル-5-[4-(4-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-

2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ

キシアミド、

2-ベンジル-3-オキソ-5-[4-(4-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-

10 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ

キシアミド、

3-オキソ-2-フェニル-5-[4-(2-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-ベンゼン

スルホニル]-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボ

ン酸 ヒドロキシアミド、

15 2-(2-クロロ-フェニル)-3-オキソ-5-(4-フェノキシ-ベンゼンスルホニル)-

2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ

キシアミド、

5-[4-(3, 4-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-

2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ

20 キシアミド、

5-[4-(4-メトキシ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-

2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ

キシアミド、

5-[4-(4-クロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-

25 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ

キシアミド、

5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2-ナフタレン-1-イル-3-オキソ-

2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ

キシアミド、

5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2-(2-クロロ-フェニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(3,5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(2-クロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

10 3-オキソ-2-フェニル-5-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(2-メトキシ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(2-クロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

20 2-ベンジル-5-[4-(2-メトキシ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

2-ベンジル-5-[4-(2-クロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

25 5-[4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(5-フルオロ-2-メチル-フェニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピ

リジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-7,7-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5 5-[4-(2,5-ジメチル-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

2-ベンジル-3-オキソ-5-[4-(2-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸
10 ヒドロキシアミド、

5-[4-(2,6-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(2,5-ジフルオロ-フェニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、
15

5-[4-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

20 5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-3-メチル-2-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-3-オキソ-2-フェニル-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロ-1,2,5-トリアザ-アズレン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

25 2-(2,5-ジクロロ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-(4-ベンジル-ベンゼンスルホニル)-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

3-オキソ-5-(4-フェネチル-ベンゼンスルホニル)-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2-シクロヘキシル-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
5 キシアミド、

3-オキソ-2-フェニル-5-[4-(3-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド、

5-[4-(3, 5-ジメチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-
10 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド、

5-[4-(2-クロロ-6-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボ
ン酸 ヒドロキシアミド、

15 5-[4-(3, 5-ジクロロ-フェノキシ)-3-フルオロ-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボ
ン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(2, 3-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニ
ル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒド
20 ロキシアミド、

5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-7, 7-ジメチル-3-オ
キソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カ
ルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(2-クロロ-4-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-
25 2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボ
ン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(3-イソプロピル-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボ
ン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸ヒドロキシアミド、

2-(3-クロロ-フェニル)-5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸ヒドロキシアミド、

2-シクロヘキシル-5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸ヒドロキシアミド、

10 2-シクロヘキシルメチル-5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸ヒドロキシアミド、

5-[4-(2, 3-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸ヒドロキシアミド、

5-[4-(2, 5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸ヒドロキシアミド、

3-オキソ-5-(4-フェノキシメチル-ベンゼンスルホニル)-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸ヒドロキシアミド、

2-(2, 5-ジフルオロ-フェニル)-5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸ヒドロキシアミド、

5-[4-(3, 5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸ヒドロキシアミド、

3-オキソ-2-フェニル-5-[4-(2, 4, 5-トリフルオロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン

酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(3,5-ジフルオロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5 5-[4-(2-フルオロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-(4-ヘプチル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸
10 ヒドロキシアミド、

5-[4-(2-エチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(6-クロロ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメトキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、
15

5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(2-エチル-ブチル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

20 5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

(R)-5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸
25 ヒドロキシアミド、

5-[4-(4-フルオロ-2-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸
ヒドロキシアミド、

5-[4-(2,3-ジメチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-

2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(2, 5-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(2, 4-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(2-フルオロ-フェニル)-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(2, 5-ジメチル-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(2-フルオロ-フェニル)-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

2-シクロペンチル-5-[4-(3, 5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(3, 5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(2-フルオロ-フェニル)-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-(2-メチル-フェニル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-(3-メチル-フェニル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(3, 5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(2-メトキシ-フェニル)-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(2,5-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(3-フルオロ-フェニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(2,5-ジメチル-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(3-フルオロ-フェニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

10 5-(4-シクロヘキシルメトキシ-ベンゼンスルホニル)-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

15 5-[4-(3,5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-(3-メチル-フェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(3,5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(3,5-ジメチル-フェニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

20 5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(2-エチル-フェニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

25 2-(3-クロロ-フェニル)-5-[4-(2,5-ジメチル-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(3,5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(3-フルオロ-フェニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カル

ボン酸 ヒドロキシアミド、

2-(3-クロロ-フェニル)-5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5 2-(3-クロロ-フェニル)-5-[4-(3,5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(3-メトキシ-フェニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

10 2-シクロペンチル-5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(3,5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(3-メトキシ-フェニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

15 2-シクロペンチル-5-[4-(2,4-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

20 5-[4-(3,5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(3,5-ジクロロ-フェニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(3,5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

25 5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-(3,5-ジクロロ-フェニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5-[4-(2,4-ジクロロ-5-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキ

ソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

(R)-5-[4-(2, 5-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸
5 ヒドロキシアミド、

5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

(R)-5-[4-(2, 4-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸
10 ヒドロキシアミド、

(R)-5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

(R)-2-シクロペンチル-5-[4-(3, 5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸
15 ヒドロキシアミド、

(R)-2-シクロペンチル-5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸
20 ヒドロキシアミド、

(R)-2-シクロペンチル-5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸
25 ヒドロキシアミド、

(R)-2-シクロブチル-5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸
30 ヒドロキシアミド、

(R)-2-シクロプロピル-5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸
35 ヒドロキシアミド、

(R)-2-(3-クロロフェニル)-5-[4-(2,5-ジクロロベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5 (S)-2-シクロペンチル-5-[4-(3,5-ジクロロフェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

(R)-5-[4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-ピリジン-2-イル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

10 (R)-5-[4-(3-メトキシ-5-メチルフェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-ピリジン-2-イル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

(4R)-5-[4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-2-インダン-1-イル-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

(R)-2-(3-クロロピリジン-2-イル)-5-[4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

20 (R)-5-[4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-キノリン-2-イル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

(R)-2-tert-ブチル-5-[4-(3-メトキシ-5-メチルフェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

25 (R)-5-[4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-1,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-イソオキサゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

(R)-5-[4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-7,7-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-

4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

(R)-5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-スピロ[シクロヘキサン-7,1'-(3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン)]-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5 (R)-5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-スピロ[シクロプロパン-7,1'-(3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン)]-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

(R)-5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-スピロ[シクロブタン-7,1'-(3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン)]-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

10 (R)-5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-スピロ[4'-テトラヒドロピラン-7,1'-(3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン)]-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

(R)-5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-スピロ[シクロプロパン-7,1'-(3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン)]-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

15 (R)-5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-スピロ[シクロヘキサン-7,1'-(3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン)]-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

20 (R)-2-tert-ブチル-5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

(R)-5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-スピロ[シクロブタン-7,1'-(3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン)]-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

25 (R)-5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-7,7-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

(R)-5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-スピロ[4'-

テトラヒドロピラン-7,1'- (3-オキソ-2-フェニル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン)]-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

(R)-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2-tert-ブチル-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボン酸 ヒドロ
5 キシアミド、

(R)-2-ベンジル-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-3-オキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド、

(R)-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2-メチル-3-オキソ-
10 2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド、

(R)-2-ベンジル-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-1-メチル-3-オキ
ソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボン酸 ヒド
ロキシアミド、

(R)-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2-ブチル-3-オキソ-
15 2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド、

(R)-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-3-オキソ-2-フェニル-
2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボン酸 ヒドロ
20 キシアミド、

(R)-5-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-1-ブチル-3-オキソ-
2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルボン酸 ヒドロ
キシアミド、

(3aR, 4R)-5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチ
25 ル-3-オキソ-2-フェニル-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリ
ジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

(3aR*, 4R*)-5-[4-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メ
チル-3-オキソ-2-フェニル-3,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピ
リジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

(3aR*, 4R*)-5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-エチル-3-オキソ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

5 (3aR*, 4R*)-5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

(3aR, 4R)-5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

10 (3aR*, 4R*)-5-[4-(3, 5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

(3aR*, 4R*)-5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-エチル-3-オキソ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

15 (3aR*, 4R*)-3a-エチル-5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3-オキソ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸 ヒドロキシアミド、

(3aR*, 4R*)-5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸、

(3aR, 4R)-5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸、

25 (3aR*, 4R*)-5-[4-(3-メトキシ-5-メチル-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチル-3-オキソ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸、

(3aR*, 4R*)-5-[4-(2, 4-ジクロロ-ベンジルオキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-エチル-3-オキソ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸、

リジン-4-カルボン酸、

(3aR*, 4R*)-5-(4'-クロロ-ビフェニル-4-スルホニル)-3a-エチル-3-オキシ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸、

(3aR*, 4R*)-5-[4-(3, 5-ジクロロ-フェノキシ)-ベンゼンスルホニル]-3a-メチル-
5 3-オキシ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸、

(3aR*, 4R*)-3a-エチル-3-オキシ-2-フェニル-5-([1, 1'; 4', 1'']テルフェニル-4-スルホニル)-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸、

10 (3aR*, 4R*)-5-[5-(4-クロロ-フェニル)-チオフェン-2-スルホニル]-3a-メチル-3-オキシ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン酸及び

(3aR*, 4R*)-5-(7-ブロモ-9H-フルオレン-2-スルホニル)-3a-メチル-3-オキシ-2-フェニル-3, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-カルボン
15 酸。

16. 請求項1乃至15のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩、及び医薬上許容し得る担体を含有する医薬組成物。

20

17. 請求項1乃至15のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を有効成分として含有するアグリカナーゼ阻害剤。

25 18. 請求項1乃至15のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を有効成分として含有するMMP-13阻害剤。

19. 請求項1乃至15のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくは

はそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を有効成分として含有する変形性関節炎の予防又は治療薬。

20. 請求項1乃至15のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくは
5 はそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を有効成分として含有する慢性関節リウマチの予防又は治療薬。

21. アグリカナーゼ阻害作用を有する化合物若しくはそのプロドラッグ、又は
10 はそれらの医薬上許容し得る塩を有効成分として含有する変形性関節炎の予防又は治療薬。

22. MMP-13阻害作用を有する化合物若しくはそのプロドラッグ、又は
それらの医薬上許容し得る塩を有効成分として含有する変形性関節炎の予防又は
15 治療薬。

23. アグリカナーゼ阻害作用を有する化合物若しくはそのプロドラッグ、又は
はそれらの医薬上許容し得る塩を有効成分として含有する慢性関節リウマチの予
防又は治療薬。

20 24. MMP-13阻害作用を有する化合物若しくはそのプロドラッグ、又は
それらの医薬上許容し得る塩を有効成分として含有する慢性関節リウマチの予防
又は治療薬。

25 25. 請求項1乃至15のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくは
はそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与するこ
とを特徴とする、アグリカナーゼ阻害方法。

26. 請求項1乃至15のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくは
はそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与するこ

とを特徴とする、MMP-13 阻害方法。

27. 請求項1乃至15のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与することを特徴とする、変形性関節炎の予防又は治療方法。

28. 請求項1乃至15のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与することを特徴とする、慢性関節リウマチの予防又は治療方法。

10

29. アグリカナーゼ阻害作用を有する化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与することを特徴とする、変形性関節炎の予防又は治療方法。

- 15 30. MMP-13 阻害作用を有する化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与することを特徴とする、変形性関節炎の予防又は治療方法。

- 20 31. アグリカナーゼ阻害作用を有する化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与することを特徴とする、慢性関節リウマチの予防又は治療方法。

- 25 32. MMP-13 阻害作用を有する化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与することを特徴とする、慢性関節リウマチの予防又は治療方法。

33. 他の変形性関節炎治療薬との併用のための請求項16記載の医薬組成物。

34. 他の慢性関節リウマチ治療薬との併用のための請求項16記載の医薬組

成物。

35. 請求項1乃至15のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩と、他の変形性関節炎治療薬を併用することを特徴とする、請求項27記載の変形性関節炎の予防又は治療方法。

36. 請求項1乃至15のいずれかに記載の縮合N含有ヘテロ環化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩と、他の慢性関節リウマチ治療薬を併用することを特徴とする、請求項28記載の慢性関節リウマチの予防又は治療方法。

37. 請求項16記載の医薬組成物と、該医薬組成物を変形性関節炎の予防又は治療用途に使用することができる、或いは使用すべきであることを記載した、該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

38. 請求項16記載の医薬組成物と、該医薬組成物を慢性関節リウマチの予防又は治療用途に使用することができる、或いは使用すべきであることを記載した、該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/17067

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D471/04, A61K31/437, 31/444, 45/00, A61P19/02,
29/00, 43/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D471/04, A61K31/437, 31/444, 45/00

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

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

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2000-500145 A (Hoechst AG.), 11 January, 2000 (11.01.00), Full text & EP 861236 A	1-24, 33, 34, 37, 38

☐ 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 document 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
01 March, 2004 (01.03.04)

Date of mailing of the international search report
16 March, 2004 (16.03.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/17067

<Subject of search>

Although the statement in the description is discussed, it is not clear how far structures are involved in the scope of the word "prodrug" as used in claims, which makes the scopes of the compounds, drugs and commercial packages according to the invention unclear.

Thus, claims 1 to 24, 33, 34, 37 and 38 and the description do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out.

In the present international search report, therefore, prior art documents were searched based on the compounds specifically cited in the description.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/17067

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.: 25-32, 35, 36

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions according to claims 25 to 32, 35 and 36 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D471/04, A61K31/437, 31/444, 45/00, A61P19/02, 29/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D471/04, A61K31/437, 31/444, 45/00

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

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

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2000-500145 A (ヘキスト・アクチエンゲゼル シヤフト) 2000. 01. 11, 文献全体 & EP 8612 36 A	1-24, 33, 34, 37, 38

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01. 03. 2004

国際調査報告の発送日

16. 3. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4 P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

<調査の対象について>

請求の範囲に記載された「プロドラッグ」なる文言は、明細書の記載を検討しても、いかなる構造のものまでを包含するものなのか明確であるとはいえないから、本願発明化合物、医薬及び商業パッケージの範囲を不明確にするものである。

したがって、請求の範囲1-24, 33, 34, 37, 38及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、この国際調査報告では、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて先行技術文献調査を行った。

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

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

1. ☒ 請求の範囲 25-32, 35, 36 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 25-32, 35, 36 の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

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

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。