

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2013 年 8 月 1 日(01.08.2013)



(10) 国際公開番号
WO 2013/111796 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 413/14 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 25/20 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 25/30 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2013/051381

(22) 国際出願日: 2013 年 1 月 24 日(24.01.2013)

(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 2012-012635 2012 年 1 月 25 日(25.01.2012) JP

(71) 出願人: 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 Tokyo (JP).

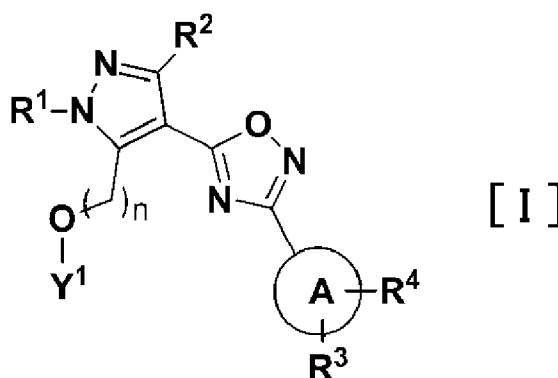
(72) 発明者: 小西 一豪 (KONISHI Kazuhide); 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 鹿沼 幸祐

(KANUMA Kosuke); 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 中村 年男 (NAKAMURA Toshio); 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 天田 英明 (AMADA Hideaki); 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 山本 修資 (YAMAMOTO Shuji); 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 柏 修平 (KASHIWA Shuhei); 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 増田 誠治 (MASUDA Seiji); 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 岡田 久美子 (OKADA Kumiko); 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 孫 相敏 (SUN Xiang-Min); 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 下野 梨絵 (SHIMONO Rie); 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 川元 博 (KAWAMOTO Hiroshi); 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: N-SUBSTITUTED PYRAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: N-置換ピラゾール誘導体



(57) Abstract: Provided is a novel compound represented by formula [I] or a pharmaceutically acceptable salt thereof which has an antagonistic action on a group II metabotropic glutamate (mGlu) receptor, and which is useful for the prevention of or production of a novel therapeutic agent for diseases such as mood disorder (depressive disorder, bipolar disorder, etc.), anxiety disorder (generalized anxiety disorder, panic disorder, obsessive-compulsive disorder, social anxiety disorder, post traumatic stress disorder, specific phobia, acute stress disorder, etc.), schizophrenia, Alzheimer's disease, cognitive dysfunction, dementia, drug dependence, spasticity, tremor, pain and sleep disorder.

(57) 要約: 式 [I] で表される化合物又はその医薬上許容される塩は、グループ II 代謝型グルタミン酸 (mGlu) 受容体に対して拮抗作用を有する新規な化合物又はその医薬上許容される塩であり、新規な気分障害 (うつ病性障害、双極性障害等)、不安障害 (全般性不安障害、パニック障害、強迫性障害、社会不安障害、外傷後ストレス障害、特定の恐怖症、急性ストレス障害等)、統合失調症、アルツハイマー病、認知機能障害、認知症、薬物依存、痙攣、振戦、疼痛、及び睡眠障害等の疾患の予防又は治療剤の製造のために有用である。



WO 2013/111796 A1



(74) 代理人：特許業務法人浅村特許事務所
(ASAMURA PATENT OFFICE, P.C.); 〒1408776 東
京都品川区東品川2丁目2番24号 天王洲
セントラルタワー Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,
MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE,
PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,
MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラ
シア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッ
パ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK,
MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称： N－置換ピラゾール誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、グループII代謝型グルタミン酸（mGlu）受容体に対して拮抗作用を有する新規な化合物又はその医薬上許容される塩、並びにそれらを有効成分として含有する気分障害（うつ病性障害、双極性障害等）、不安障害（全般性不安障害、パニック障害、強迫性障害、社会不安障害、外傷後ストレス障害、特定の恐怖症、急性ストレス障害等）、統合失調症、アルツハイマー病、認知機能障害、認知症、薬物依存、痙攣、振戦、疼痛、及び睡眠障害等の疾患の予防又は治療剤に関する。

背景技術

[0002] グルタミン酸は哺乳類の中樞神経系において記憶・学習などの高次機能を調節する主要な興奮性神経伝達物質の1つとして知られている。グルタミン酸受容体は、イオンチャネル型受容体（ionotropic glutamate receptor：iGlu受容体）と、Gタンパク質共役型受容体（G-protein coupled receptor：GPCR）である代謝型受容体（metabotropic glutamate receptor：mGlu受容体）の2つに大別される。iGlu受容体はそのアゴニスト特異性に基づいてN-メチル-D-アスパラギン酸（N-methyl-D-aspartate：NMDA）受容体、 α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソオキサゾールプロピオン酸（ α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid：AMPA）受容体及びカイニン酸受容体の3つに分類される。一方、mGlu受容体は8つのサブタイプ（mGlu1～8）が存在し、共役する情報伝達系及び薬理学的特性によりグループI（mGlu1、mGlu5）、グループII（mGlu2、mGlu3）及びグループIII（mGlu4、mGlu6、mGlu7、mGlu8）に分類さ

れる。グループII及びグループIII $mGlu$ 受容体は主に神経終末で自己受容体或いはヘテロ受容体として発現し、 G_i タンパク質を介してアデニル酸シクラーゼを抑制し、特定の K^+ あるいは Ca^{2+} チャネル活性を調節している。

[0003] 近年、気分障害、不安障害及び統合失調症等の精神疾患患者の脳脊髄液中及び血漿中グルタミン酸濃度が変化していることが報告され、精神疾患におけるグルタミン酸神経機能異常が示唆されている。グルタミン酸受容体の中でも、グループII $mGlu$ 受容体の拮抗剤は、種々の動物モデルに於いて抗うつ作用・抗不安作用を示すことから（非特許文献1）、グループII $mGlu$ 受容体拮抗剤は新規抗うつ薬・抗不安薬になる可能性が示唆されている。さらに、グループII $mGlu$ 受容体拮抗剤の認知機能増強剤（認知症、アルツハイマー病）としての効能も示唆されている（非特許文献2）。

[0004] 最近、グループII $mGlu$ 受容体拮抗作用を有する化合物が特許文献1～5等において報告されている。しかしながら、これらの特許文献にはヘテロアリールーピラゾール骨格を有する化合物についてはなんら開示も示唆もない。

先行技術文献

特許文献

- [0005] 特許文献1：WO2008/128889 国際公開公報
特許文献2：WO2008/119689 国際公開公報
特許文献3：WO2007/039439 国際公開公報
特許文献4：WO2006/084634 国際公開公報
特許文献5：WO2001/029012 国際公開公報

非特許文献

- [0006] 非特許文献1：Biochemical Pharmacology 2008 75 997-1006
非特許文献2：Neuropharmacology 2004 46 907-917

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の課題は、グループII m G l u 受容体を拮抗する新規な化合物を見出し、気分障害（うつ病性障害、双極性障害等）、不安障害（全般性不安障害、パニック障害、強迫性障害、社会不安障害、外傷後ストレス障害、特定の恐怖症、急性ストレス障害等）、統合失調症、アルツハイマー病、認知機能障害、認知症、薬物依存、痙攣、振戦、疼痛、及び睡眠障害等の疾患のための有用な予防又は治療剤を提供することにある。

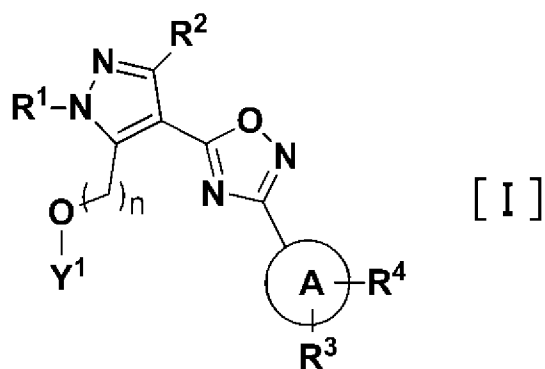
課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、下記式 [I] で表される化合物又はその医薬上許容される塩が上記課題を解決することを見出し、本発明を完結した。

すなわち、本発明は、

(1) 式 [I]

[0009] [化1]



[式 [I] 中、

R¹は、C₁₋₆アルキル基又はC₃₋₈シクロアルキル基（ここで該C₁₋₆アルキル基又はC₃₋₈シクロアルキル基は1から3個のハロゲン原子で置換されてもよい。）を示し、

R²は、水素原子又はC₁₋₆アルキル基（ここで該C₁₋₆アルキル基は1から3個のハロゲン原子で置換されてもよい。）を示し、

nは、1から3の整数を示し、

Y¹は、フェニル基又はヘテロアリール基 {ここで該フェニル基又はヘテロアリール基は、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基 (ここで該C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基又はC₁₋₆アルコキシ基は、1 から3個のハロゲン原子で置換されてもよい。)、シアノ基及びハロゲン原子からなる群より選択される1 から3個の置換基で置換されてもよい。} を示し、

環Aは、フェニル基、ヘテロアリール基又はピリドニル基を示し、

環Aがピリドニル基のとき、

R³は、水素原子を示し、R⁴は、C₁₋₆アルキル基を示し、

環Aがフェニル基又はヘテロアリール基のとき、

R³は、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基又はC₁₋₆アルキル基 (ここで該C₁₋₆アルコキシ基又はC₁₋₆アルキル基は1 から3個のハロゲン原子で置換されてもよい。) を示し、

R⁴は、

C₁₋₆アルキル基

{ここで該C₁₋₆アルキル基は、

—N R^aR^b、

—S O₂R^c、

1, 2, 4-トリアゾルー3-イル基、

テトラゾルー5-イル基又は

テトラゾルー5-イル-アミノ基

(ここで該1, 2, 4-トリアゾルー3-イル基、テトラゾルー5-イル基又はテトラゾルー5-イル-アミノ基は、1 から2個のC₁₋₆アルキル基で置換されてもよい。) で置換されている。}、

1, 2, 4-トリアゾルー3-イル基又は

テトラゾルー5-イル基を示し、

R^a及びR^bは、同一又は異なって、水素原子、C₁₋₆アルキル基、—C O R^c又は—S O₂R^cを示し、

又は、 R^a 及び R^b は、それらが結合する窒素原子と共に一緒になって形成され、さらに窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1つ以上含んでもよい飽和又は不飽和の5又は6員環（ここで該飽和又は不飽和の5又は6員環は、 C_{1-6} アルキル基及びオキソ基から選択される1から2個の置換基で置換されてもよい。）を形成してもよく、

R^c は、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基を示す。]

で表される化合物又はその医薬上許容される塩、

(2) n が1であり、 Y^1 が、フェニル基又はピリジル基 {ここで該フェニル基又はピリジル基は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基（ここで該 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基又は C_{1-6} アルコキシ基は、1から3個のハロゲン原子で置換されてもよい。）、シアノ基及びハロゲン原子からなる群より選択される1から3個の置換基で置換されてもよい。} である、(1)に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、

(3) 環Aが、フェニル基又は6員ヘテロアリール基である、(1)又は(2)に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、

(4) 環Aが、フェニル基又はピリジル基である、(1)～(3)のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩、

(5) R^3 が、水素原子である、(1)～(4)のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩、

[0010] (6) R^4 が、

C_{1-3} アルキル基

{ここで該 C_{1-3} アルキル基は、

— $N R^a R^b$ 、

— $S O_2 R^c$ 、

1, 2, 4-トリアゾルー3-イル基、

テトラゾルー5-イル基又は

テトラゾルー5-イル-アミノ基

(ここで該 1, 2, 4-トリアゾルー 3-イル基、テトラゾルー 5-イル基又はテトラゾルー 5-イル-アミノ基は、1 から 2 個のメチル基で置換されてもよい。) で置換されている。}、

1, 2, 4-トリアゾルー 3-イル基又は
テトラゾルー 5-イル基であり、

R^a 及び R^b は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 $-COR^c$ 又は
 $-SO_2R^c$ であり、

又は、 R^a 及び R^b は、それらが結合する窒素原子と共に一緒になって、

ピロリジン-2-オン-1-イル基、

ピペリジン-2-オン-1-イル基、

モルホリン-3-オン-4-イル基、

ピリジン-2-オン-1-イル基、

イミダゾリジン-2-オン-1-イル基、

オキサゾリジン-2-オン-3-イル基、

ピラゾルー 1-イル基、

1, 2, 3-トリアゾルー 1-イル基、

1, 2, 3-トリアゾルー 2-イル基、

1, 2, 4-トリアゾルー 1-イル基、

1, 2, 4-トリアゾルー 5-オン-4-イル基、

テトラゾルー 1-イル基又は

テトラゾルー 2-イル基

を形成し

(ここで該ピロリジン-2-オン-1-イル基、ピペリジン-2-オン-1-イル基、モルホリン-3-オン-4-イル基、ピリジン-2-オン-1-イル基、イミダゾリジン-2-オン-1-イル基、オキサゾリジン-2-オン-3-イル基、ピラゾルー 1-イル基、1, 2, 3-トリアゾルー 1-イル基、1, 2, 3-トリアゾルー 2-イル基、1, 2, 4-トリアゾルー 1-イル基、1, 2, 4-トリアゾルー 5-オン-4-イル基、テトラゾルー

1-イル基又はテトラゾル-2-イル基は、1から2個のメチル基で置換されてもよい。）、

R^oは、ヒドロキシ基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₃アルキル基、アミノ基、モノ-C₁₋₃アルキルアミノ基又はジ-C₁₋₃アルキルアミノ基である、(1)～(5)のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩、

(7) (1)～(6)のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬、

(8) 有効成分がグループII代謝型グルタミン酸受容体拮抗物質である、(7)に記載の医薬、及び

(9) (1)～(6)のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分とする、気分障害、不安障害、統合失調症、アルツハイマー病、認知機能障害、認知症、薬物依存、痙攣、振戦、疼痛、又は睡眠障害の予防又は治療剤である。

発明の効果

[0011] 本発明化合物及びその医薬上許容される塩は、強いグループII mGlu受容体拮抗作用を有することを見出した。

発明を実施するための形態

[0012] 以下、更に詳細に本発明を説明する。

[0013] 本明細書で用いられている語句について説明する。

[0014] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子である。

[0015] 「C₁₋₆アルキル基」とは、直鎖状又は分枝鎖状の炭素原子数1から6個のアルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1,2-ジメチルプロピル基等が挙げられる。

[0016] 「C₁₋₃アルキル基」とは、直鎖状又は分枝鎖状の炭素原子数1から3個のアルキル基であり、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基が挙げ

られる。

[0017] 「C₃₋₈シクロアルキル基」とは、環状の炭素原子数3から8個のシクロアルキル基であり、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。

[0018] 「C₁₋₆アルコキシ基」とは、直鎖状又は分枝鎖状の炭素原子数1から6個のアルコキシ基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基等が挙げられる。

[0019] 「モノーC₁₋₆アルキルアミノ基」とは、1個のC₁₋₆アルキル基で置換されたアミノ基であり、例えば、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、ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、イソプロピルアミノ基、イソブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、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, 2-ジメチルプロピルアミノ基等が挙げられる。

[0020] 「モノーC₁₋₃アルキルアミノ基」とは、1個のC₁₋₃アルキル基で置換されたアミノ基であり、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、が挙げられる。

[0021] 「ジーC₁₋₆アルキルアミノ基」とは、それぞれ独立した2個のC₁₋₆アルキル基で置換されたアミノ基であり、例えば、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、ジイソプロピルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジ-tert-ブチルアミノ基、ジ-sec-ブチルアミノ基、ジ-イソペンチルアミノ基、ジ-ネオペンチルアミノ基、ジ-tert-ペンチルアミノ基、ジ-1, 2-ジメチルプロピルアミノ基、エチルメチルアミノ基、イソプロピルメチルアミノ基、イソブチルイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

- [0022] 「ジ- C_{1-3} アルキルアミノ基」とは、それぞれ独立した2個の C_{1-3} アルキル基で置換されたアミノ基であり、例えば、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、ジイソプロピルアミノ基、エチルメチルアミノ基、イソプロピルメチルアミノ基等が挙げられる。
- [0023] 「ヘテロアリール基」とは、単環式又は縮合環式芳香族複素環基を意味し、例えば、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、ピロリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、1, 2, 3-トリアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キナゾリニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、1H-インダゾリル基、2H-インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、インドリジニル基、ベンゾフラザニル基、チエノピリジル基、ピラゾロピリジル基、イミダゾピリジル基、イミダゾピラジニル基、ピラゾロピリミジニル基、トリアゾロピリミジニル基、チエノチエニル基、イミダゾチアゾリル基等が挙げられる。
- [0024] 「6員ヘテロアリール基」とは、6員環式芳香族複素環基を意味し、例えば、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基等が挙げられる。
- [0025] 「 C_{1-6} アルキレン」とは、前記の「 C_{1-6} アルキル基」から更に任意の1個の水素原子を除いてできる2価基を意味する。
- [0026] 「それらが結合する窒素原子と共に一緒になって形成され、さらに窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1つ以上含んでもよい飽和又は不飽和の5又は6員環」とは、例えば、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル基、イミダゾリジン-2-オン-1-イル基、ピロリジン-2-オン

ー1-イル基、ピペリジン-2-オン-1-イル基、オキサゾリジン-2-オン-3-イル基、モルホリン-3-オン-4-イル基、1, 2, 4-トリアゾル-5-オン-4-イル基、ピリジン-2-オン-1-イル基、ピラゾル-1-イル基、1, 2, 3-トリアゾル-1-イル基、1, 2, 3-トリアゾル-2-イル基、1, 2, 4-トリアゾル-1-イル基、テトラゾル-1-イル基、テトラゾル-2-イル基等が挙げられる。

[0027] 本発明化合物の好ましい形態は以下の通りである。

式[1]において、

好ましい R^1 は、 C_{1-3} アルキル基又は C_{3-8} シクロアルキル基（ここで該 C_{1-3} アルキル基又は C_{3-8} シクロアルキル基は1から3個のハロゲン原子で置換されてもよい。）である。

好ましい R^2 は、水素原子である。

好ましい n は、1である。

好ましい Y^1 は、フェニル基又はピリジル基 {ここで該フェニル基又はピリジル基は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基（ここで該 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基又は C_{1-6} アルコキシ基は、1から3個のハロゲン原子で置換されてもよい。）、シアノ基及びハロゲン原子からなる群より選択される1から3個の置換基で置換されてもよい。} であり、さらに好ましい Y^1 は、フェニル基又はピリジル基 {ここで該フェニル基又はピリジル基は、メチル基、シクロプロピル基、メトキシ基（ここで該メチル基、シクロプロピル基又はメトキシ基は、1から3個のハロゲン原子で置換されてもよい。）、シアノ基及びハロゲン原子からなる群より選択される1から3個の置換基で置換されている。} である。

好ましい環Aは、フェニル基又は6員ヘテロアリアル基であり、さらに好ましい環Aは、フェニル基又はピリジル基である。

上記好ましい環Aにおいて、

好ましい R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、メトキシ基であり、さらに好ましい R^3 は、水素原子である。

上記好ましい環 A において、

好ましい R^4 は、

C_{1-3} アルキル基

{ここで該 C_{1-3} アルキル基は、

$-NR^aR^b$ 、

$-SO_2R^c$ 、

1, 2, 4-トリアゾルー3-イル基、

テトラゾルー5-イル基又は

テトラゾルー5-イル-アミノ基

(ここで該 1, 2, 4-トリアゾルー3-イル基、テトラゾルー5-イル基
又はテトラゾルー5-イル-アミノ基は、1 から 2 個のメチル基で置換され
てもよい。) で置換されている。}、

1, 2, 4-トリアゾルー3-イル基又は、

テトラゾルー5-イル基であり、

R^a 及び R^b は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 $-COR^c$ 又は
 $-SO_2R^c$ であり、

又は、 R^a 及び R^b は、それらが結合する窒素原子と共に一緒になって、

ピロリジン-2-オン-1-イル基、

ピペリジン-2-オン-1-イル基、

モルホリン-3-オン-4-イル基、

ピリジン-2-オン-1-イル基、

イミダゾリジン-2-オン-1-イル基、

オキサゾリジン-2-オン-3-イル基、

ピラゾルー1-イル基、

1, 2, 3-トリアゾルー1-イル基、

1, 2, 3-トリアゾルー2-イル基、

1, 2, 4-トリアゾルー1-イル基、

1, 2, 4-トリアゾルー5-オン-4-イル基、

テトラゾルー１－イル基又は
テトラゾルー２－イル基
を形成し

(ここで該ピロリジン－２－オン－１－イル基、ピペリジン－２－オン－１－イル基、モルホリン－３－オン－４－イル基、ピリジン－２－オン－１－イル基、イミダゾリジン－２－オン－１－イル基、オキサゾリジン－２－オン－３－イル基、ピラゾルー１－イル基、１，２，３－トリアゾルー１－イル基、１，２，３－トリアゾルー２－イル基、１，２，４－トリアゾルー１－イル基、１，２，４－トリアゾルー５－オン－４－イル基、テトラゾルー１－イル基又はテトラゾルー２－イル基は、１から２個のメチル基で置換されてもよい。)、

R^oは、ヒドロキシ基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₃アルキル基、アミノ基、モノ-C₁₋₃アルキルアミノ基又はジ-C₁₋₃アルキルアミノ基である。

[0028] 本発明化合物には互変異性体、幾何異性体等の立体異性体及び光学異性体が存在しうるが、本発明はそれらも包含する。また、発明化合物及びその塩の各種水和物、溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。さらに、本発明化合物〔Ⅰ〕は同位元素（例えば、D、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、¹²⁵I等）で標識されていてもよい。

[0029] 本発明において、医薬上許容される塩とは、薬剂的に許容することのできる塩を意味する。それらは例えば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、ステアリン酸、コハク酸、エチルコハク酸、マロン酸、ラクトビオン酸、グルコン酸、グルコヘプトン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸（トシル酸）、ラウリル硫酸、リンゴ酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、アジピン酸、システイン、N－アセチルシステイン、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、ヨウ化水素酸、ニコチン酸、シュウ酸、ピクリン酸、チオシアン酸、ウンデカン酸、アクリル酸ポリマー及びカルボキシビニルポリマー等の酸との塩、

リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩及びカルシウム塩等の無機塩基との塩、モルホリン及びピペリジン等の有機アミン、並びにアミノ酸との塩を挙げることができる。

[0030] 本発明化合物〔I〕又は医薬上許容される塩は、そのまま或いは医薬上許容される担体とともに、自体公知の手段に従って製剤化することができる。医薬上許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機或いは無機担体物質、例えば、固形製剤における賦形剤（例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等）、滑沢剤（例えば、ステアリング酸マグネシウム、ステアリング酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等）、結合剤（例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等）、崩壊剤（例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等）、又は液状製剤における溶剤（例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油等）、溶解補助剤（例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等）、懸濁化剤（例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤、若しくは例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等）、等張化剤（例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール

ル等)、緩衝剤(例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等)、無痛化剤(例えば、ベンジルアルコール等)等が挙げられる。また、製剤化の際に、必要に応じて、防腐剤(例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等)、抗酸化剤(例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸等)、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等を用いることもできる。

[0031] 本発明化合物[Ⅰ]又は医薬上許容される塩は、経口的又は非経口的(例えば、静脈、局所、直腸投与等)に投与することができる。その投与剤型は、例えば、錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、粉剤、トローチ剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤、注射剤(例えば、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤等)、外用剤(例えば、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤、クリーム剤等)、坐剤(例えば、直腸坐剤、膣坐剤等)、徐放剤(例えば、徐放性マイクロカプセル等)、ペレット、点滴剤等であり、いずれも慣用の製剤技術(例えば、第15改正日本薬局方に記載する方法等)によって製造することができる。

[0032] 本発明化合物[Ⅰ]又は医薬上許容される塩は、投与対象、投与経路、疾患、患者の年齢、体重及び症状によって適宜選択される。例えば、成人患者を治療する場合、その投与量は1日1～2000 mgであり、この量を1日1回又は数回に分けて投与する。

[0033] グループII mGlu受容体拮抗物質を医薬の活性成分として使用する場合、それはヒトだけに使用することを意図するのではなく、ヒト以外のその他の動物(ネコ、イヌ、ウシ、ニワトリ、魚等)にも使用することが可能である。

[0034] 本発明化合物及びその医薬上許容される塩は、例えば、以下に示す方法によって合成することができるが、本発明の化合物の製造方法はこれらに限定されるものではない。

[0035] 「不活性溶媒」とは例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン等の芳香族系溶媒；ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒

；ジクロロメタン、クロロホルム、1，2-ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1，2-ジメトキシエタン、1，4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、ギ酸エチル等のエステル系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*tert*-ブチルアルコール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、N，N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒及び水であり、並びにこれらの均一系及び不均一系混合溶媒等である。これらの不活性溶媒は当業者に公知である種々の反応条件に応じて適宜選択される。

[0036] 「塩基」とは例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素化物；リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属のアミド；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の低級アルコキシド；ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、メチルリチウム等のアルキルリチウム；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の炭酸水素塩；トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、N，N-ジメチルアニリン等のアミン；フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム、ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシド等の4級アンモニウム塩；ピリジン、イミダゾール、2，6-ルチジン、1，8-ジ

アザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー 7-エン (DBU)、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノン-5-エン (DBN) 等の塩基性複素環化合物等である。これらの塩基は当業者に公知である種々の反応条件に応じて適宜選択される。

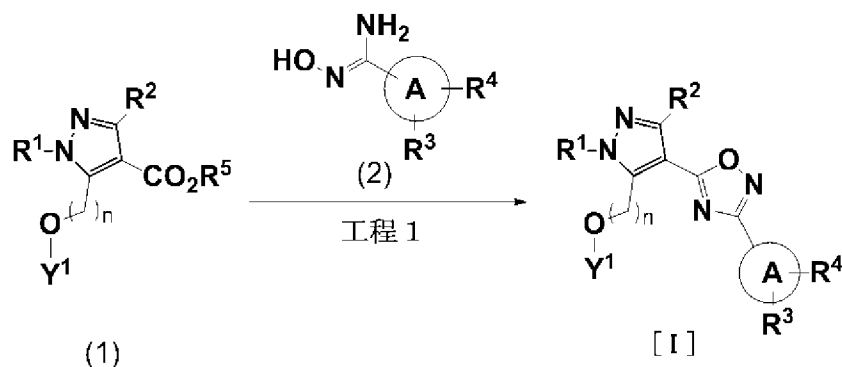
[0037] 「酸」とは例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、塩化アンモニウム等の無機酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、蟻酸、酢酸等の有機酸及び塩化アルミニウム、臭化亜鉛等のルイス酸である。これらの酸は当業者に公知である種々の反応条件に応じて適宜選択される。

[0038] [製造法1]

本発明化合物 [I] は以下の方法にて製造することができる。

[0039] [化2]

<スキーム1>



[0040] 式中、環A、R¹、R²、R³、R⁴、Y¹及びnは前記と同義である。R⁵は、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、ベンジル基等のカルボキシ基の保護基 {プロテクティブ グループズ イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照} 又は水素原子を示す。

工程1：本発明化合物 [I] は不活性溶媒中、塩基存在下、R⁵がカルボキシ基の保護基である化合物 (1) と化合物 (2) の当業者に公知である縮合反応、続く分子内環化反応により製造することができる {コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ セカンド エディション

(Comprehensive Organic Transformations Second Edition) 1999年、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照}。或いは、本発明化合物 [1] は不活性溶媒中、R⁵が水素原子である化合物 (1) と化合物 (2) の当業者に公知であるアミド化反応後、続く分子内環化反応により製造することができる {Comprehensive Organic Transformations Second Edition} 1999年、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照}。ここで化合物 (1) 及び化合物 (2) は、市販化合物、公知化合物或いは当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。ここでアミド化反応とは、例えば、不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在下、O- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸 (HATU)、O- (ベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸 (HBTU)、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (EDC · HCl)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) 又はカルボニルジイミダゾール (CDI) 等の縮合剤を用いた縮合反応、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル又はトリメチルアセチルクロリド等を用いた混合酸無水物経由の縮合反応、塩化チオニル、塩化オキサリル、1-クロロ-N, N, 2-トリメチル-1-プロペニルアミン等を用いた酸ハロゲン化物経由の縮合反応等である。またここで、縮合剤を用いたアミド化反応の際、必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、ヒドロキスクシンイミド (HOSu) 等の添加剤を使用することができる。

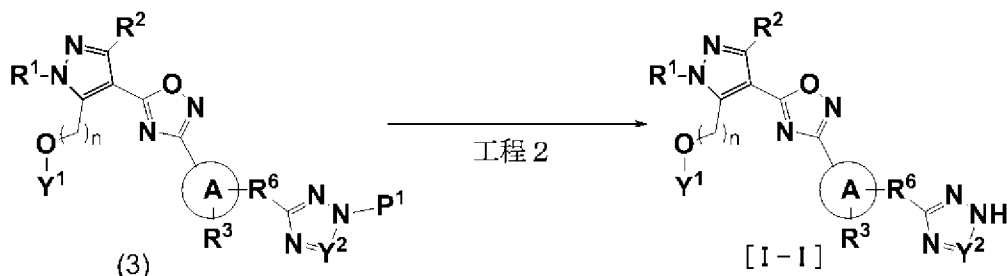
ここで分子内環化反応とは、例えば、不活性溶媒中、加熱または非加熱条件下、必要に応じて酸又は塩基を用いたアミド化合物の環化反応である。

[0041] [製造法2]

本発明化合物 [I-I] は以下の方法にて製造することができる。

[0042] [化3]

<スキーム2>



[0043] 式中、環A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Y^1 及びnは前記と同義である。 R^6 は結合手又は C_{1-6} アルキレンを示し、 Y^2 は窒素原子又は式CHを示し、 P^1 はアセチル基、メタンスルホニル基、p-メトキシフェニルスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、ベンジルオキシカルボニル基、t-ブチルオキシカルボニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、トリチル基等のトリアゾール又はテトラゾール環上の窒素原子の保護基 {プロテクティブ グループズ イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照} を示す。

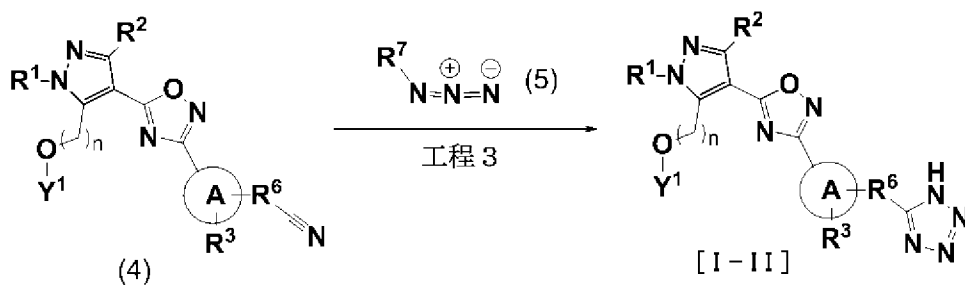
工程2：本発明化合物 [I-I] は不活性溶媒中、化合物 (3) の保護基 P^1 を当業者に公知である種々の有機合成手法 {プロテクティブ グループズ イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照} を用いて除去することにより製造することができる。ここで化合物 (3) は、市販化合物、公知化合物或いは当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。

[0044] [製造法3]

本発明化合物 [I-I] は以下の方法にて製造することができる。

[0045] [化4]

<スキーム3>



[0046] 式中、環A、R¹、R²、R³、R⁶、Y¹及びnは前記と同義である。R⁷はナトリウム、トリメチルシリル基又はジフェニルホスホリル基等を示す。

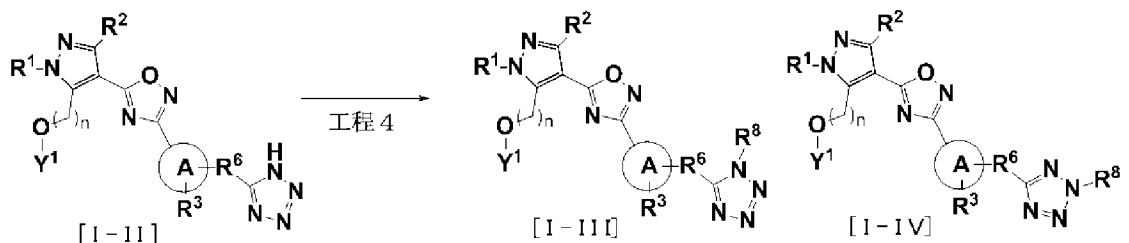
工程3：本発明化合物[I-II]は不活性溶媒中、酸存在下又は非存在下、化合物(4)と化合物(5)の当業者に公知である環化反応により製造することができる。ここで化合物(4)及び化合物(5)は、市販化合物、公知化合物或いは当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。

[0047] [製造法4]

本発明化合物[I-III]及び[I-IV]は以下の方法にて製造することができる。

[0048] [化5]

<スキーム4>



[0049] 式中、環A、R¹、R²、R³、R⁶、Y¹及びnは前記と同義である。R⁸はC₁₋₆アルキル基を示す。

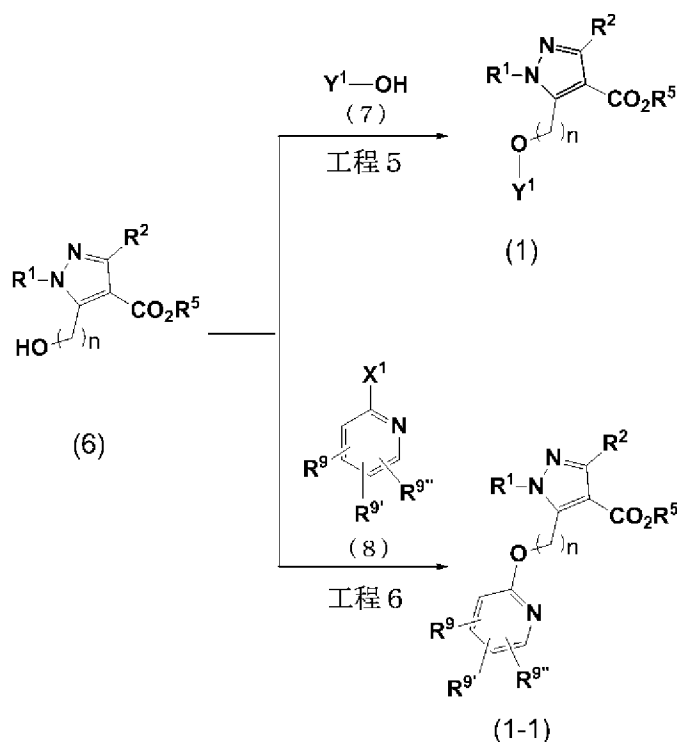
工程4：本発明化合物[I-III]及び[I-IV]は不活性溶媒中、

塩基存在下又は非存在下、本発明化合物〔Ⅰ-Ⅰ〕と当業者に公知であるアルキル化反応により製造することができる。ここでアルキル化反応に用いるアルキル化剤とは、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、トリメチルシリルジアゾメタン等が挙げられる。

[0050] 例えば、化合物（１）及び化合物（１-１）は以下の方法にて製造することができる。

[0051] [化6]

<スキーム5>



[0052] 式中、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^5 及び Y^1 は前記と同義である。 R^9 、 $R^{9'}$ 及び $R^{9''}$ は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基（ここで該 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基又は C_{1-6} アルコキシ基は、1から3個のハロゲン原子で置換されてもよい。）、シアノ基及びハロゲン原子を示し、 X^1 は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、フッ素原子を示す。

工程 5：化合物（１）は不活性溶媒中、化合物（６）と化合物（７）の光延反応により製造することができる。ここで化合物（６）及び化合物（７）

は、市販化合物、公知化合物或いは当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。光延反応とは、例えば、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等の有機リン化合物とアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジ *tert*-ブチル等のアゾ化合物を用いる方法、或いはシアノメチルトリブチルホスホラン等のリンイリド試薬を用いる方法が挙げられる (Chem. Rev. 2009, 109, 2551-2651 参照)。

工程6：化合物(1-1)は不活性溶媒中、塩基存在下、パラジウム触媒存在下又は非存在下、パラジウム触媒配位子の存在下又は非存在下、化合物(6)と化合物(8)を反応させることにより製造することができる {コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ セカンド エディション (Comprehensive Organic Transformations Second Edition)

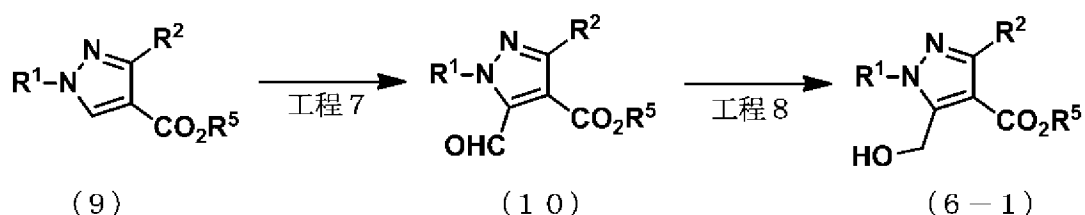
1999年、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照}。ここで化合物(6)及び化合物(8)は、市販化合物、公知化合物或いは当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。ここで塩基とは例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、メチルリチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等が挙げられる。パラジウム触媒とは例えば、酢酸パラジウム(II)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等が挙げられる。配位子とは例えば *rac*-2-(*tert*-ブチルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、トリフェニルホ

スフィン、トリブチルホスフィン、2, 2-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1-ビナフチル (BINAP)、2- (ジ-tert-ブチルホスフィノ) ビフェニル、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (dppf)、1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (dppp) 等が挙げられる。

[0053] 例えば、化合物 (6) が式 (6-1) で表される化合物は以下の方法にて製造することができる。

[0054] [化7]

<スキーム6>



[0055] 式中、R¹、R²及びR⁵は前記と同義である。

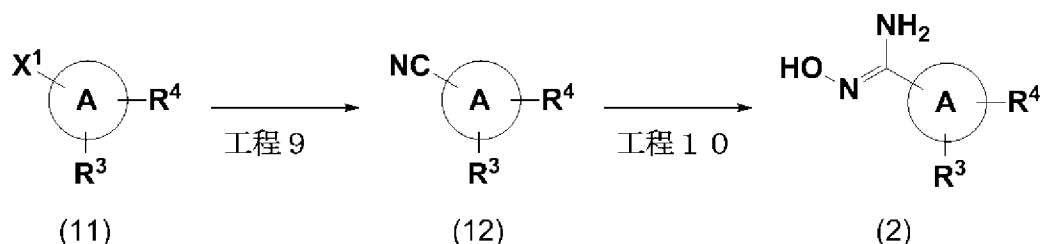
工程7：化合物 (10) は不活性溶媒中、塩基存在下、化合物 (9) をN, N-ジメチルホルムアミド等を用いたホルミル化反応により製造することができる。化合物 (9) は市販化合物、公知化合物或いは当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。

工程8：化合物 (6-1) は不活性溶媒中、化合物 (10) に対し、還元剤を反応させることにより製造することができる。{コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ セカンド エディション (Comprehensive Organic Transformations Second Edition) 1999年、ジョン ウィリー アンド サンズ (John Wiley & Sons, INC.) 参照}。ここで還元剤とは、ホルミル基を還元して水酸基に変換することができる試薬であり、例えば、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カルシウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等が挙げられる。

[0056] 例えば、化合物（２）は、以下の方法にて製造することができる。

[0057] [化8]

<スキーム7>



[0058] 式中、環 A、X¹、R³及びR⁴は前記と同義である。

工程 9：化合物（１２）は不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在下、パラジウム触媒存在下又は非存在下、パラジウム触媒配位子の存在下又は非存在下、化合物（１１）と適当なシアノ化剤との反応により製造することができる。化合物（１１）は市販化合物、公知化合物或いは当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。ここで、適当なシアノ化剤とは、例えば、シアン化亜鉛、シアン化銅、シアン化カリウム又はシアン化ナトリウムなどが挙げられる。

工程 10：化合物（２）は不活性溶媒中、塩基存在下又は非存在下、化合物（１２）とヒドロキシアミン又はその塩の付加反応により製造することができる。化合物（１２）は化合物（１１）から合成する他に、市販化合物、公知化合物或いは当業者に公知である種々の有機合成手法を用いて市販化合物又は公知化合物より合成した化合物を用いることができる。

実施例

[0059] 次に、製造例、実施例及び試験例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの製造例、実施例及び試験例に限定されるものではなく、また、本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

[0060] 製造例及び実施例中で、カラムクロマトグラフィーを使用して精製した際の「NHシリカゲルカートリッジ」にはバイオタージ社製 B i o t a g e（

登録商標) SNAPCartridge KP-NH、「シリカゲルカートリッジ」にはバイオタージ社製Biotage (登録商標) SNAPCartridge KP-Sil及びHP-Sil、「シリカゲル 60 N」には関東化学社製シリカゲル 60 N、「クロマトレックスNH」には富士シリシア化学社製クロマトレックス (登録商標) NHをそれぞれ市販されているものを使用した。逆相カラムクロマトグラフィーを使用して精製した際の「CAPCELL PAK」には資生堂社製のCAPCELL PAK (登録商標) C18 TYPE MGIIを使用した。TLCを使用して精製した際のTLC (シリカゲルプレート) にはSilica gel 60F254 (メルク)、TLC (NHシリカゲルプレート) にはTLCプレートNH (Fuji Silysia) を使用した。

[0061] 製造例及び実施例中記載の各機器データは以下の測定機器で測定した。

マイクロウェーブ反応装置: Initiator (Biotage AB)

LCMSスペクトル: 島津LCMS-IT-TOF、島津LCMS-2010EV、micromass Platform LC、micromass GCT、Agilent 6150、Agilent 1290 Infinity及びAgilent 1100

NMRスペクトル: [^1H -NMR] 600MHz: JNM-ECA600 (日本電子)、500MHz: JNM-ECA500 (日本電子)、300MHz: UNITYNOVA300 (Varian Inc.)、200MHz: GEMINI 2000/200 (Varian Inc.)

製造例及び実施例中の化合物名はACD/Name (ACD/Labs 12.0, Advanced Chemistry Development Inc.) により命名した。

[0062] 製造例及び実施例中のLCMSのRT (保持時間) は以下に示す何れかの条件で測定した値を用いた。

Condition A

測定機械：Agilent社 Agilent 1290 Infinity
及びAgilent 6150

カラム：Waters社 Acquity CSH C18, 1.7 μ m,
 ϕ 2.1 x 50 mm

溶媒：A液；0.1%ギ酸含有水、B液；0.1%ギ酸含有アセトニトリル

グラジエント：0分（A液／B液＝80／20）、1.2－1.4分（A液
／B液＝1／99）

流速：0.8 mL/min、検出法：254 nm

Condition B

測定機械：Shimadzu社 LCMS-2010EV

カラム：Shimpack XR-ODS, 2.2 μ m, ϕ 2.0 x 30 mm

溶媒：A液；0.1%ギ酸含有水、B液；0.1%ギ酸含有アセトニトリル

グラジエント：0分（A液／B液＝90／10）、3分（A液／B液＝0／
100）

流速：0.6 mL/min、検出法：254 nm

Condition C

測定機器：Agilent社 Agilent 1100及びmicrom
ass社 Platform LC

カラム：Waters社 SunFire C18, 2.5 μ m, ϕ 4.6
x 50 mm

溶媒：A液；0.1%トリフルオロ酢酸含有水、B液；0.1%トリフルオ
ロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエント：0分（A液／B液＝90／10）、0.5分（A液／B液＝
90／10）、5.5分（A液／B液＝20／80）、6.0分（A液／B
液＝1／99）、6.3分（A液／B液＝1／99）

流速：1 mL/min、検出法：254 nm

[0063] 製造例及び実施例中で使用した核磁気共鳴（NMR）スペクトルに於ける

略語を以下に示す。

s: シングレット (singlet)、d: ダブルット (doublet)、
t: トリプレット (triplet)、q: カルテット (quartet)、d
d: ダブルダブルット (double doublet)、dt: ダブルトリ
プレット (double triplet)、dq: ダブルカルテット (do
uble quartet)、ddd: ダブルダブルダブルット (doubl
e double doublet)、m: マルチプレット (multip
let)、br: ブロード (broad)、J: カップリング定数、Hz:
ヘルツ、DMSO-d₆: 重水素化ジメチルスルホキシド

[0064] 製造例 1 エチル 5-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボ
キシラート

(1) エチル 5-ホルミル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン (27.6 g) のテトラヒドロフ
ラン (400 mL) 溶液に、氷浴冷却下にて *n*-ブチルリチウム (105
mL、2.60 M ヘキサン溶液) を滴下し、1 時間攪拌した。反応液を
-78℃ に冷却後、エチル 1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート (20.0 g) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液を滴下し、2 時
間攪拌した。反応液に -78℃ にて *N,N*-ジメチルホルムアミド (79.
7 g) を滴下し 1 時間攪拌した後、2 M 塩化水素水溶液を加えた。反応
液を 5 M 塩化水素水溶液にて酸性とした後、酢酸エチルにて 3 回抽出した。
。合わせた有機層を水にて 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後
、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリ
ッジ、ヘキサン: 酢酸エチル = 90:10 ~ 50:50) にて精製し、表題化
合物 (17.0 g) を淡黄色固体として得た。

(2) エチル 5-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシ
ラート

氷浴冷却下、エチル 5-ホルミル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラ
ート (23.0 g) のメタノール (300 mL) 溶液に、水素化ホウ素

ナトリウム (5.25 g) を加え、1 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、水にて希釈した後、酢酸エチルにて 3 回抽出した。合わせた有機層を水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧下濃縮して表題化合物 (22.8 g) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.27 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.21 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 4.81 (d, J=5.7 Hz, 2 H) 5.26 – 5.41 (m, 1 H) 7.75 (s, 1 H)

[0065] 製造例 2 エチル 1-メチル-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

エチル 5-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート (5.00 g)、4-ヒドロキシベンゾトリフルオリド (6.60 g) 及びトリフェニルホスフィン (9.61 g) のテトラヒドロフラン (250 mL) 溶液に、室温にてアゾジカルボン酸ジイソプロピル (7.60 mL) を滴下し、3 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、酢酸エチルにて希釈し、食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー {(NHシリカゲルカートリッジ、ヘキサン：酢酸エチル=90：10～75：25) 及び (シリカゲルカートリッジ、ヘキサン：酢酸エチル=80：20)} にて精製し、表題化合物 (7.36 g) を無色固体として得た。

¹H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.35 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 3.97 (s, 3 H) 4.32 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 5.54 (s, 2 H) 7.10 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.56 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.88 (s, 1 H); MS (ESI neg.) m/z: 327 [M-H]⁻

[0066] 同様にして以下の化合物を合成した。

エチル 5-[(3,4-ジフルオロフェノキシ)メチル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 297 [M+H]⁺

エチル 5-[(6-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]メチル}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 280 [M+H]⁺

エチル 5-[(3-メトキシフェノキシ)メチル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

MS (ESI pos.) m/z: 291 [M+H]⁺

[0067] 製造例3 エチル 5-{[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]メチル}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

窒素雰囲気下、エチル 5-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート (300 mg)、2-クロロ-5-フルオロピリジン (322 mg)、酢酸パラジウム (II) (37 mg)、炭酸セシウム (797 mg)、rac-2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (65 mg) 及び1,4-ジオキサン (16 mL) の混合物を100℃にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、セライト濾過後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、ヘキサン：酢酸エチル=90：10～50：50) にて精製し、表題化合物 (149 mg) を無色固体として得た。

¹H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.26 - 1.38 (m, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 4.29 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 5.68 (s, 2 H) 6.75 (dd, J=9.7, 3.52 Hz, 1 H) 7.36 (ddd, J=9.1, 7.6, 3.1 Hz, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 8.01 (d, J=3.1 Hz, 1 H); MS (ESI pos.) m/z: 280 [M+H]⁺

[0068] 同様にして以下の化合物を合成した。

エチル 1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

MS (ESI pos.) m/z: 330 [M+H]⁺

エチル 1-メチル-5-{[(5-メチルピリジン-2-イル)オキシ]メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 276 [M+H]⁺

エチル 5-{[(2-クロロピリジン-4-イル)オキシ]メチル}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 296 [M+H]⁺

エチル 5-{[(5-シアノピリジン-2-イル)オキシ]メチル}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 287 [M+H]⁺

エチル 5-{[(4-メトキシピリジン-2-イル)オキシ]メチル}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 292 [M+H]⁺

エチル 1-メチル-5-{[(6-メチルピリダジン-3-イル)オキシ]メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 277 [M+H]⁺

エチル 1-メチル-5-{[(5-メチルピラジン-2-イル)オキシ]メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 277 [M+H]⁺

エチル 1-メチル-5-{[(2-メチルピリミジン-4-イル)オキシ]メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 277 [M+H]⁺

エチル 1-メチル-5-{[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 276 [M+H]⁺

エチル 5-{[(4-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]メチル}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 280 [M+H]⁺

[0069] 製造例4 エチル 5-({[5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

製造例1で得られたエチル 5-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート (1.69 g) 及び2-クロロ-5-(ジフルオロメチル)ピリジン (1.32 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、氷浴冷却下、水素化ナトリウム (60%、387 mg) を少しずつ

加えた後、同温にて10分間、室温にて18時間攪拌した。反応液に水（100 mL）を加え、析出した結晶をろ取し、表題化合物（1.99 g）を無色固体として得た。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 312 [M+H]⁺

[0070] 同様にして以下の化合物を合成した。

エチル 5-{[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]メチル}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

エチル 5-{[(5-ヨードピリジン-2-イル)オキシ]メチル}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 388 [M+H]⁺

エチル 1-メチル-5-[(ピリジン-2-イルオキシ)メチル]-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

エチル 1-メチル-5-{[(4-メチルピリジン-2-イル)オキシ]メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 276 [M+H]⁺

エチル 5-{[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]メチル}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 280 [M+H]⁺

エチル 1-エチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 344 [M+H]⁺

エチル 1-エチル-5-{[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 294 [M+H]⁺

エチル 1-エチル-5-[(ピリジン-2-イルオキシ)メチル]-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 276 [M+H]⁺

エチル 1-プロピル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}

メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

MS (ES pos.) m/z: 358 [M+H]⁺

エチル 1-(フルオロメチル)-5-([5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

MS (ES pos.) m/z: 348 [M+H]⁺

エチル 5-([5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ)メチル)-1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 326 [M+H]⁺

エチル 5-([5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ)メチル)-1-(フルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 330 [M+H]⁺

エチル 1-(フルオロメチル)-5-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 298 [M+H]⁺

エチル 1-シクロプロピル-5-([5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

MS (ES pos.) m/z: 356 [M+H]⁺

エチル 1-(プロパン-2-イル)-5-([5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

MS (ES pos.) m/z: 358 [M+H]⁺

エチル 5-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]メチル)-1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 310 [M+H]⁺

[0071] 製造例 5 メチル 5-[(6-メトキシピリジン-3-イル)オキシ]メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

[0072] 製造例 2 で得られたエチル 5-[(6-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート (266 mg)、ナトリウムメトキシド (28%/メタノール、550 μL) 及びメタノール (2.

0 mL) の混合物を、マイクロウェーブ照射下 150℃にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲルカートリッジ、クロロホルム：メタノール＝95：5～90：10）にて精製し、表題化合物（150 mg）を無色固体として得た。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 278 [M+H]⁺

[0073] 製造例 6 エチル 5-[[(5-シクロプロピルピリジン-2-イル) オキシ] メチル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

製造例 4 で得られたエチル 5-[[(5-ヨードピリジン-2-イル) オキシ] メチル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート (2.00 g)、シクロプロピルジンク(II) ブロミド (0.5 M/テトラヒドロフラン, 15.5 mL)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (497 mg) 及びテトラヒドロフラン (20 mL) の混合物を、窒素雰囲気下、60℃にて 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、反応液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲルカートリッジ、ヘキサン：酢酸エチル＝90：10～50：50）にて精製し、表題化合物 (510 mg) を黄色固体として得た。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 302 [M+H]⁺

[0074] 製造例 7 エチル 5-[[(2-メトキシピリジン-4-イル) オキシ] メチル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

窒素雰囲気下、エチル 5-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート (1.00 g)、4-ブromo-2-メトキシピリジン (1.12 g)、ヨウ化銅 (22 mg)、炭酸セシウム (3.89 g)、テトラメチルフェナントロリン (128 mg) 及びトルエン (10 mL) の混合物を 100℃にて 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲルカートリッジ、ヘキサン：酢酸エチル＝90：10～50：50）にて精製し、表題化合物 (1.10 g) を無色固体として得た。

MS (ESIpos.) m/z: 292 [M+H]⁺

[0075] 製造例 8 1-メチル-5-([5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

エチル 1-メチル-5-([5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート (249 mg)、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.13 mL)、テトラヒドロフラン (4.0 mL) 及びメタノール (2.0 mL) の混合物を 1 時間加熱還流した。クエン酸水溶液にて約 pH 6 に調整した後、クロロホルムにて 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧下濃縮して表題化合物 (188 mg) を無色固体として得た。

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 3.97 (s, 3 H) 5.74 (s, 2 H) 6.87 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H) 7.82 (dd, $J=8.7, 2.5$ Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.46 (s, 1 H); MS (ESI neg.) m/z : 300 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0076] 同様にして以下の化合物を合成した。

1-メチル-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

MS (ESI pos.) m/z : 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-{[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]メチル}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

MS (ESI pos.) m/z : 252 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-{[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]メチル}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 290 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

5-[(3,4-ジフルオロフェノキシ)メチル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5-{[(6-メトキシピリジン-3-イル)オキシ]メチル}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

MS (ESI/APCI Dual neg.) m/z : 262 $[\text{M}-\text{H}]^-$

5-([5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

MS (ESI/APCI Dual neg.) m/z: 282 [M-H]⁻

1-メチル-5-{[(5-メチルピリジン-2-イル)オキシ]メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.19 - 2.25 (m, 3 H) 3.86 - 3.90 (m, 3 H) 5.60 (s, 2 H) 6.79 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.57 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 8.02 (dd, J=1.7, 0.8 Hz, 1 H) 12.42 - 12.57 (m, 1 H)

5-{[(5-シクロプロピルピリジン-2-イル)オキシ]メチル}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 274 [M+H]⁺

5-{[(2-クロロピリジン-4-イル)オキシ]メチル}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 268 [M+H]⁺

5-[(3-メトキシフェノキシ)メチル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

5-{[(5-シアノピリジン-2-イル)オキシ]メチル}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

MS (ESI/APCI Dual neg.) m/z: 257 [M-H]⁻

5-{[(2-メトキシピリジン-4-イル)オキシ]メチル}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

MS (ESI pos.) m/z: 264 [M+H]⁺

1-メチル-5-[(ピリジン-2-イルオキシ)メチル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

1-メチル-5-{[(4-メチルピリジン-2-イル)オキシ]メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

MS (ESI/APCI Dual neg.) m/z: 246 [M-H]⁻

5-{[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]メチル}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

MS (ESI/APCI Dual neg.) m/z: 250 [M-H]-

5-{[(4-メトキシピリジン-2-イル)オキシ]メチル}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

MS (ESI/APCI Dual neg.) m/z: 262 [M-H]-

1-メチル-5-{[(6-メチルピリダジン-3-イル)オキシ]メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

MS (ESI/APCI Dual neg.) m/z: 247 [M-H]-

1-メチル-5-{[(5-メチルピラジン-2-イル)オキシ]メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

MS (ESI/APCI Dual neg.) m/z: 247 [M-H]-

1-メチル-5-{[(2-メチルピリミジン-4-イル)オキシ]メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

MS (ESI/APCI Dual neg.) m/z: 247 [M-H]-

1-メチル-5-{[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

MS (ESI/APCI Dual neg.) m/z: 246 [M-H]-

5-{[(4-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]メチル}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

MS (ESI/APCI Dual neg.) m/z: 250 [M-H]-

1-エチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

MS (ESI/APCI Dual neg.) m/z: 314 [M-H]-

1-エチル-5-{[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]メチル}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

MS (ESI/APCI Dual neg.) m/z: 264 [M-H]-

1-エチル-5-[(ピリジン-2-イルオキシ)メチル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

MS (ESI/APCI Dual neg.) m/z: 246 [M-H]-

1-プロピル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-

1H-ピラゾール-4-カルボン酸

MS (ESI pos.) m/z: 330 [M+H]⁺

1-(フルオロメチル)-5-([5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ)
メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

MS (ESI pos.) m/z: 320 [M+H]⁺

5-([5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ)メチル)-1-エチル-1H-
ピラゾール-4-カルボン酸

MS (ESI/APCI Dual neg.) m/z: 296 [M-H]⁻

5-([5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ)メチル)-1-(フルオロメ
チル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

MS (ESI/APCI Dual neg.) m/z: 300 [M-H]⁻

1-(フルオロメチル)-5-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]メチル)-1H-
ピラゾール-4-カルボン酸

MS (ESI/APCI Dual neg.) m/z: 268 [M-H]⁻

1-シクロプロピル-5-([5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ)メ
チル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

MS (ESI/APCI Dual neg.) m/z: 326 [M-H]⁻

1-(プロパン-2-イル)-5-([5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ
メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

5-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]メチル)-1-エチル-1H-ピラゾール-4-
カルボン酸

MS (ESI/APCI Dual neg.) m/z: 280 [M-H]⁻

[0077] 製造例 9 N'-ヒドロキシ-3-(1H-テトラゾル-5-イルメチル)ベンゼンカルボ
キシミドアミド

(1) 5-(3-ブromoベンジル)-1H-テトラゾール

2-(3-ブromoフェニル)アセトニトリル (1.00 g)、アジ化ナトリウ
ム (1.00 g)、塩化アンモニウム (1.09 g) 及び N, N-ジメ
チルホルムアミド (10 mL) を、マイクロウェーブ照射下 150℃にて

45分間撹拌した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチル（100 mL）で希釈し、1 M 塩酸水溶液（50 mL）、水（70 mL）、飽和食塩水（70 mL）で順次洗浄した。有機層にISOLUTE HM-Nを加え、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲルカートリッジ、ヘキサン：酢酸エチル=30：70～0：100）にて精製して、表題化合物（1.04 g）を無色固体として得た。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 239 [M+H]⁺、241 [M+2+H]⁺

(2) 3-[(1H-テトラゾル-5-イル)メチル]ベンゾニトリル

5-(3-ブロモベンジル)-1H-テトラゾール（500 mg）、シアン化亜鉛（60%、819 mg）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（242 mg）及びN,N-ジメチルホルムアミド（2.0 mL）の混合物を、マイクロウェーブ照射下150℃にて30分間撹拌した。室温まで放冷し、反応液をセライト濾過後、濾液を減圧下濃縮した。残渣に水を加え、析出物をろ取り、得られた固体を酢酸エチルで洗浄して、表題化合物（340 mg）を無色固体として得た。

MS (ESI/APCI Dual neg.) m/z: 184 [M-H]⁻

(3) N'-ヒドロキシ-3-(1H-テトラゾル-5-イルメチル)ベンゼンカルボキシミドアミド

3-[(1H-テトラゾル-5-イル)メチル]ベンゾニトリル（336 mg）、50%ヒドロキシアミン水溶液（130 μL）及びエタノール（5.0 mL）の混合物を4時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮して表題化合物（357 mg）を無色固体として得た。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 219 [M+H]⁺

[0078] 同様に以下化合物を合成した。

N'-ヒドロキシ-4-(1H-テトラゾル-5-イルメチル)ベンゼンカルボキシミドアミド

N'-ヒドロキシ-4-(1H-テトラゾル-5-イル)ベンゼンカルボキシミドアミド

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 205 [M+H]⁺

N'-ヒドロキシ-3-(1H-テトラゾル-5-イル)ベンゼンカルボキシミドアミド

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 205 [M+H]⁺

[0079] 製造例 10 N'-ヒドロキシ-6-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン-2-カルボキシミドアミド

(1) (6-ブロモピリジン-2-イル)メタノール

エチル 6-ブロモピリジン-2-カルボキシラート (5.00 g) のテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液に、-45℃以下でジイソブチルアルミニウムヒドリド (1.00 M/トルエン、54.0 mL) を滴下し、氷冷下、1時間攪拌した。15%クエン酸水溶液を反応液に滴下し、室温にて30分間攪拌した。酢酸エチル (300 mL、100 mL) で抽出し、有機層にISOLUTE HM-Nを加え、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、ヘキサン:酢酸エチル=50:50~0:100) にて精製して、表題化合物 (4.02 g) を無色オイルとして得た。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 188 [M+H]⁺、190 [M+2+H]⁺

(2) 2-ブロモ-6-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン

(6-ブロモピリジン-2-イル)メタノール (4.01 g)、トリエチルアミン (4.50 mL) 及びクロロホルム (20 mL) 溶液に、氷冷下、メシルクロリド (2.47 mL) を滴下し、室温にて15分間攪拌した。反応液に水 (50 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和後、クロロホルム (250 mL、100 mL) で抽出した。有機層をフェーズセパレーター (バイオタージ社製) に通し、水分を除去後、減圧下濃縮した。残渣、炭酸セシウム (10.4 g) 及びのN,N-ジメチルホルムアミド (25 mL) 懸濁液に、氷冷下、1H-テトラゾール (1.79 g) を少しずつ加え、室温にて13時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (250 mL) で希釈し、水 (50 mL) - 飽和食塩水 (100 mL)、飽和食塩水 (150 mL × 2) で順次洗浄した。有機層にISOLUTE HM-Nを加え、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル

カートリッジ、ヘキサン：酢酸エチル＝５５：４５～０：１００）にて精製して、表題化合物（２．５７ ｇ）を無色固体として得た。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 262 [M+Na]⁺、264 [M+2+Na]⁺

(３) 6-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン-2-カルボニトリル

2-ブロモ-6-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン（２．５６ ｇ）、シアン化亜鉛（６０％、２．５１ ｇ）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（１．２４ ｇ）及びN，N-ジメチルホルムアミド（３０ mL）の混合物を、マイクロウェーブ照射下１５０℃にて１．５時間撹拌した。室温まで放冷し、反応液をセライト濾過後、濾液にISOLUTE HMe-Nを加え、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲルカートリッジ、ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０～０：１００）にて精製して、表題化合物（６４６ mg）を茶色固体として得た。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 187 [M+H]⁺

(４) N'-ヒドロキシ-6-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン-2-カルボキシミドアミド

6-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン-2-カルボニトリル（６４０ mg）、５０％ヒドロキシアミン水溶液（２５０ μL）及びエタノール（８．０ mL）の混合物を２時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮して表題化合物（６８４ mg）を橙色固体として得た。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 242 [M+Na]⁺

[0080] 同様にして以下の化合物を合成した。

N'-ヒドロキシ-4-[(5-メチル-1H-テトラゾル-1-イル)メチル]ベンゼンカルボキシミドアミド

N'-ヒドロキシ-4-[(5-メチル-2H-テトラゾル-2-イル)メチル]ベンゼンカルボキシミドアミド

N'-ヒドロキシ-4-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)ベンゼンカルボキシミドアミド

N'-ヒドロキシ-4-(1H-1,2,3-トリアゾル-1-イルメチル)ベンゼンカルボキシ

ミドアミド

N'-ヒドロキシ-4-(2H-1,2,3-トリアゾル-2-イルメチル)ベンゼンカルボキシ

ミドアミド

N'-ヒドロキシ-3-[(5-メチル-1H-テトラゾル-1-イル)メチル]ベンゼンカルボキシミドアミド

N'-ヒドロキシ-3-[(5-メチル-2H-テトラゾル-2-イル)メチル]ベンゼンカルボキシミドアミド

N'-ヒドロキシ-4-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ベンゼンカルボキシミドアミド

N'-ヒドロキシ-4-(2H-テトラゾル-2-イルメチル)ベンゼンカルボキシミドアミド

N'-ヒドロキシ-3-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ベンゼンカルボキシミドアミド

N'-ヒドロキシ-3-(2H-テトラゾル-2-イルメチル)ベンゼンカルボキシミドアミド

N'-ヒドロキシ-4-(1H-ピラゾル-1-イルメチル)ベンゼンカルボキシミドアミド

N'-ヒドロキシ-4-[(3-オキソモルホリン-4-イル)メチル]ベンゼンカルボキシミドアミド

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 250 [M+H]⁺

N'-ヒドロキシ-3-[(3-オキソモルホリン-4-イル)メチル]ベンゼンカルボキシミドアミド

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 250 [M+H]⁺

N'-ヒドロキシ-3-[(6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル]ベンゼンカルボキシミドアミド

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 258 [M+H]⁺

N'-ヒドロキシ-3-[(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル]ベンゼンカルボキシミドアミド

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 244 [M+H]⁺

N'-ヒドロキシ-3-[(2-オキソピペリジン-1-イル)メチル]ベンゼンカルボキシ
ミドアミド

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 248 [M+H]⁺

N'-ヒドロキシ-3-[(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル]ベンゼンカルボキシ
ミドアミド

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 234 [M+H]⁺

N'-ヒドロキシ-4-[2-(1H-テトラゾル-1-イル)エチル]ベンゼンカルボキシミ
ドアミド

N'-ヒドロキシ-4-[2-(2H-テトラゾル-2-イル)エチル]ベンゼンカルボキシミ
ドアミド

N'-ヒドロキシ-3-[(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)メチル]ベンゼン
カルボキシミドアミド

N'-ヒドロキシ-3-[(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)メチル]ベンゼンカルボ
キシミドアミド

N'-ヒドロキシ-4-[(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)メチル]ベンゼン
カルボキシミドアミド

N'-ヒドロキシ-3-{[(1-メチル-1H-テトラゾル-5-イル)アミノ]メチル}ベンゼ
ンカルボキシミドアミド

N'-ヒドロキシ-3-{[(2-メチル-2H-テトラゾル-5-イル)アミノ]メチル}ベンゼ
ンカルボキシミドアミド

N'-ヒドロキシ-2-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン-4-カルボキシミド
アミド

N'-ヒドロキシ-4-[(5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾル-4-イル)メ
チル]ベンゼンカルボキシミドアミド

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 234 [M+H]⁺

N'-ヒドロキシ-2-(2H-テトラゾル-2-イルメチル)ピリジン-4-カルボキシミド
アミド

N'-ヒドロキシ-2-メトキシ-5-(2H-テトラゾル-2-イルメチル)ベンゼンカルボキシミドアミド

3-フルオロ-N'-ヒドロキシ-4-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ベンゼンカルボキシミドアミド

N'-ヒドロキシ-5-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン-3-カルボキシミドアミド

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 242 [M+Na]⁺

N'-ヒドロキシ-6-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン-3-カルボキシミドアミド

N'-ヒドロキシ-5-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン-2-カルボキシミドアミド

N'-ヒドロキシ-4-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン-2-カルボキシミドアミド

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 220 [M+H]⁺

N'-ヒドロキシ-4-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリミジン-2-カルボキシミドアミド

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 243 [M+Na]⁺

N'-ヒドロキシ-2-[(5-メチル-1H-テトラゾル-1-イル)メチル]ピリジン-4-カルボキシミドアミド

N'-ヒドロキシ-2-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリミジン-4-カルボキシミドアミド

MS (ESI/APCI Dual neg.) m/z: 219 [M-H]⁻

N'-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-1H-テトラゾル-5-イル)メチル]ベンゼンカルボキシミドアミド

MS (ESI/APCI Dual neg.) m/z: 231 [M-H]⁻

N'-ヒドロキシ-4-[(1-メチル-1H-テトラゾル-5-イル)メチル]ベンゼンカルボキシミドアミド

[0081] 製造例 1 1 N'-ヒドロキシ-3-(スルファモイルメチル)ベンゼンカルボキシ

ミドアミド

(1) ナトリウム (3-シアノフェニル)メタンサルホナート

3-(ブロモメチル)ベンゾニトリル (2.07 g)、亜硫酸ナトリウム (1.73 g) のアセトン (10 mL) - 水 (20 mL) の混合液を 1.5 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をエタノールで洗浄して、表題化合物 (2.90 g) を無色固体として得た。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 242 [M+Na]⁺

(2) 1-(3-シアノフェニル)メタンサルホンアミド

ナトリウム (3-シアノフェニル)メタンサルホナート (1.00 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、氷冷下、塩化チオニル (1.35 mL) を滴下し、室温にて 12 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、飽和食塩水 (50 mL × 3) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、氷冷下、28% アンモニア水 (1.0 mL) を加え、室温にて 66 時間攪拌した。反応液に ISOLUTE HM-N を加え、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、クロロホルム: メタノール = 97:3 ~ 90:10) にて精製して、表題化合物 (187 mg) を無色固体として得た。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 219 [M+Na]⁺

(3) N'-ヒドロキシ-3-(スルファモイルメチル)ベンゼンカルボキシミドアミド

1-(3-シアノフェニル)メタンサルホンアミド (184 mg)、50% ヒドロキシアミン水溶液 (70 μL) 及びエタノール (2.0 mL) の混合物を 3 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮して表題化合物 (213 mg) を無色固体として得た。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 230 [M+H]⁺

[0082] 同様にして以下の化合物を合成した。

N'-ヒドロキシ-4-(スルファモイルメチル)ベンゼンカルボキシミドアミド

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 252 [M+Na]⁺

[4-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル]メタンスルホン酸

N'-ヒドロキシ-4-[(メチルスルファモイル)メチル]ベンゼンカルボキシミド
アミド

[0083] 製造例 1 2 N-[4-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)ベンジル]アセトアミ
ド

4-(アミノメチル)ベンゾニトリル (1.00 g)、無水酢酸 (0.93 g) 及びピリジン (5.0 mL) 溶液を、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、1 M 塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して、N-(4-シアノベンジル)アセトアミド (0.52 g) を薄黄色固体として得た。N-(4-シアノベンジル)アセトアミド (0.52 g)、50%ヒドロキシアミン水溶液 (220 μL) 及びエタノール (5.0 mL) の混合物を3時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮して表題化合物 (0.58 g) を薄黄色固体として得た。

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.87 (s, 3 H) 4.25 (d, J=6.2 Hz, 2 H) 5.77 (s, 2 H) 7.23 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.63 (s, 2 H) 8.34 (t, J=5.5 Hz, 1 H) 9.57 (s, 1 H)

[0084] 同様にして以下の化合物を合成した。

N'-ヒドロキシ-4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]エチル}ベンゼンカルボキシ
シミドアミド

N'-ヒドロキシ-4-{[(メチルスルホニル)アミノ]メチル}ベンゼンカルボキシ
ミドアミド

tert-ブチル [4-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)ベンジル]カルバマート
N-{2-[4-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル]エチル}アセトアミド

[0085] 製造例 1 3 N'-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-カ
ルボキシミドアミド

(1) 1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-カルボニトリル

2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-カルボニトリル (1.00 g)、メタノール (410 μ L) 及びテトラヒドロフラン (10 mL) 懸濁液に、氷冷下、(シアノメチレン)トリブチルホスホラン (2.44 g) を滴下し、室温にて15時間攪拌した。反応液にISOLUTE HM-Nを加え、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲルカートリッジ、ヘキサン：酢酸エチル=75：25～0：100)にて精製後、得られた固体をイソプロピルエーテルにて洗浄して、表題化合物 (771 mg) を薄茶色固体として得た。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 135 [M+H]⁺

(2) N'-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-カルボキシミド

1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-カルボニトリル (302 mg)、50%ヒドロキシアミン水溶液 (160 μ L) 及びエタノール (2.0 mL) の混合物を3時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮して表題化合物 (366 mg) を無色固体として得た。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 168 [M+H]⁺

[0086] 同様にして以下の化合物を合成した。

N'-ヒドロキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシミド

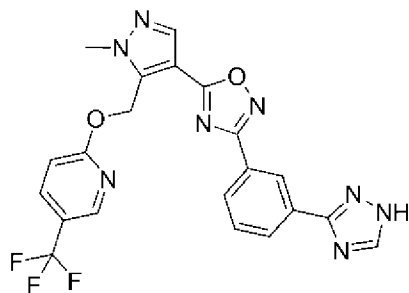
N'-ヒドロキシ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-カルボキシミド

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 190 [M+Na]⁺

[0087] 実施例1 2-[(1-メチル-4-{3-[3-(1H-1,2,4-トリアゾル-3-イル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

[0088]

[化9]



(1) 3-(1-トリチル-1H-1,2,4-トリアゾル-3-イル)ベンゾニトリル

3-ヨード-1-トリチル-1H-1,2,4-トリアゾール (300 mg)、3-シアノフェニルボロン酸 (101 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (79 mg)、2M 炭酸ナトリウム水溶液 (1.5 mL) のエタノール (1.0 mL) - トルエン (1.5 mL) 混合溶液を 100℃ にて 4 時間攪拌した。室温まで放冷後、両層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、一緒にした有機層を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、ヘキサン：酢酸エチル = 88 : 12 ~ 50 : 50) にて精製し、表題化合物 (227 mg) を無色固体として得た。

(2) N'-ヒドロキシ-3-(1-トリチル-1H-1,2,4-トリアゾル-3-イル)ベンゼンカルボキシミドアミド

3-(1-トリチル-1H-1,2,4-トリアゾル-3-イル)ベンゾニトリル (227 mg)、50% ヒドロキシアミン水溶液 (67 mg) 及びエタノール (2.0 mL) の混合物を 100℃ にて 3 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮して表題化合物 (245 mg) を無色アモルファスとして得た。

(3) 2-[(1-メチル-4-{3-[3-(1-トリチル-1H-1,2,4-トリアゾル-3-イル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

1-メチル-5-([5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (154 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液に室温にて 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (108 mg) を加え 1 時間攪拌した。反応液に N'-ヒドロキシ-3-(1-トリ

チル-1H-1,2,4-トリアゾル-3-イル)ベンゼンカルボキシミドアミド (245 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液を加え、室温にて1時間、100℃にて16時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、ヘキサン：酢酸エチル=88：12～0：100) にて精製して表題化合物 (200 mg) を無色アモルファスとして得た。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 733 [M+Na]⁺

(4) 2-[(1-メチル-4-{3-[3-(1H-1,2,4-トリアゾル-3-イル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

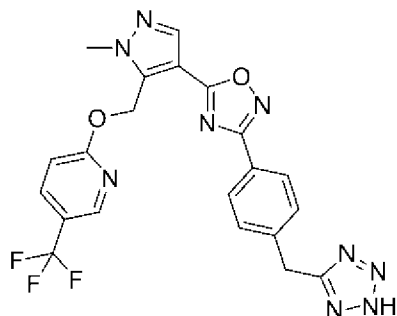
2-[(1-メチル-4-{3-[3-(1-トリチル-1H-1,2,4-トリアゾル-3-イル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (150 mg) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) -メタノール (1.0 mL) 混合溶液に、氷冷下、4M 塩酸/ジオキサン (0.21 mL) を加え、室温にて2.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (0.5 mL) 及びメタノール (1.0 mL) を加えた後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、ヘキサン：酢酸エチル=88：12～0：100) にて精製後、酢酸エチル-イソプロピルエーテルにて再結晶し表題化合物 (56 mg) を無色粉末として得た。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 4.06 (s, 3 H) 5.99 (s, 2 H) 6.88 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.53 - 7.62 (m, 1 H) 7.76 - 7.85 (m, 1 H) 8.15 (s, 2 H) 8.20 - 8.36 (m, 2 H) 8.52 (s, 1 H) 8.72 - 8.90 (m, 1 H); MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 469 [M+H]⁺

[0089] 実施例2 2-[(1-メチル-4-{3-[4-(2H-テトラゾル-5-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

[0090]

[化10]



(1) 2-(4-シアノフェニル)アセトアミド

窒素雰囲気下、(4-シアノフェニル)酢酸 (500 mg) のクロロホルム (6.0 mL) 溶液に、氷浴冷却下、塩化オキサリル (620 mg) 及びN, N-ジメチルホルムアミド (1滴) を加えた後、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。残渣のテトラヒドロフラン (7.0 mL) 懸濁液に氷浴冷却下、28%アンモニア水 (3.00 mL) を加えた後、室温にて1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた固体をジイソプロピルエーテルにて洗浄し、表題化合物 (350 mg) を淡黄色固体として得た。

(2) 2-[4-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル]アセトアミド

2-(4-シアノフェニル)アセトアミド (350 mg)、50%ヒドロキシアミン水溶液 (160 μ L) 及びエタノール (1.5 mL) の混合物を12時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮して表題化合物 (400 mg) を無色固体として得た。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5.72 (s, 2 H) 6.85 (br. s., 1 H) 7.22 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.43 (br. s., 1 H) 7.56 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 9.53 (s, 1 H)

(3) 2-(4-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}フェニル)アセトアミド

窒素雰囲気下、製造例 8 で得られた 1-メチル-5-([5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (100 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 溶液に室温にて 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (108 mg) を加え 3 時間攪拌した。反応液に、2-[4-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル]アセトアミド (128 mg) を加え、80℃にて 2 時間攪拌した後、酢酸 (2.0 mL) を加え 80℃にて 12 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を加えた後、クロロホルム/メタノール (9/1) にて 3 回抽出した。合わせた有機層を水にて洗浄した後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、クロロホルム:メタノール=90:10) にて精製した。得られた固体をクロロホルム、水及びヘキサンにて洗浄して表題化合物 (49 mg) を無色固体として得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.38 (s, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 5.85 (s, 2 H) 6.85 (br. s., 1 H) 7.02 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.44 (br. s., 1 H) 7.76 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 8.04 (dd, J=9.1, 2.5 Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.61 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 459 [M+H]⁺
(4) (4-{5-[1-メチル-5-([5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)アセトニトリル

2-(4-{5-[1-メチル-5-([5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)アセトアミド (100 mg) のピリジン (2.0 mL) 溶液に、氷冷下、オキシ塩化リン (40 μL) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を氷-水に注ぎ、析出した固体をろ取した。得られた固体を水、イソプロピルエーテル及びヘキサンで洗浄し、表題化合物 (98 mg) を黄色固体として得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.01 (s, 3 H) 4.06 - 4.19 (m, 2 H) 5.91 (s, 2 H) 7.07 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.82 -

7.99 (m, 2 H) 8.09 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H); MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 441 [M+H]⁺

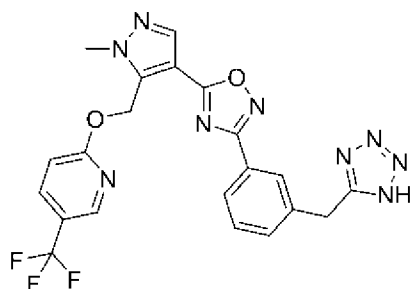
(5) 2-[(1-メチル-4-{3-[4-(2H-テトラゾル-5-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

(4-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}フェニル)アセトニトリル (52 mg)、アジ化ナトリウム (38 mg)、塩化アンモニウム (19 mg) 及びN, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) を、マイクロウェーブ照射下 150℃にて1時間攪拌した。μ加えた後、室温にて1時間攪拌した。室温まで放冷し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (CAPCELL PAK MG II、0.1%トリフルオロ酢酸含有水：0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル=90：10～10：90) にて精製して、表題化合物 (12 mg) を薄黄色固体として得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.00 (s, 3 H) 4.32 (s, 2 H) 5.89 (s, 2 H) 7.06 (d, J=9.1 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.84 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 8.08 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H); MS (ESI/APCI dual pos.) m/z: 484 [M+H]⁺

[0091] 実施例3 2-[(1-メチル-4-{3-[3-(1H-テトラゾル-5-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

[0092] [化11]



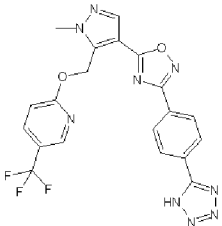
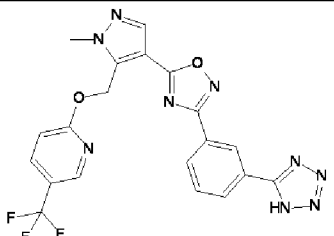
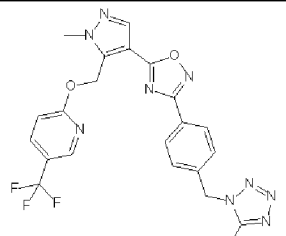
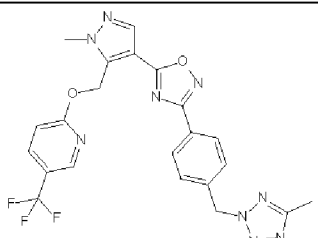
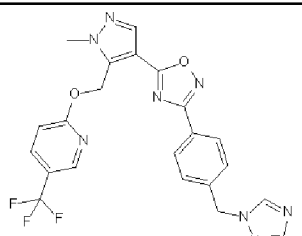
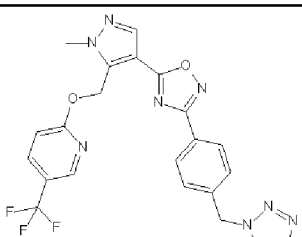
製造例 8 で得られた 1-メチル-5-([5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (300 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) 溶液に、室温にて 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (260 mg) を加え 1 時間攪拌した。反応液に、製造例 9 で得られた N'-ヒドロキシ-3-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)ベンゼンカルボキシミドアミド (350 mg) を加え、室温にて 30 分間、110℃にて 20 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、水を加えた後、析出物をろ取した。クロロホルムを加え、2 M 塩酸水溶液で洗浄した。有機層に ISOLUTE HM-N を加え、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、クロロホルム：メタノール=95：5～80：20) にて精製して、表題化合物 (52 mg) を薄黄色固体として得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.04 (s, 3 H) 4.37 (s, 2 H) 5.94 (s, 2 H) 7.11 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.46 - 7.51 (m, 2 H) 7.77 - 7.83 (m, 2 H) 7.92 (s, 1 H) 8.13 (dd, J=8.9, 2.7 Hz, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 8.69 (s, 1 H); MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 484 [M+H]⁺

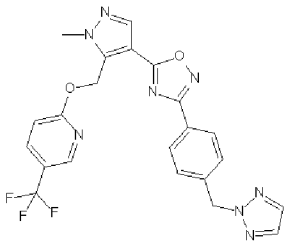
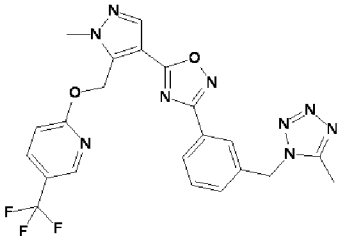
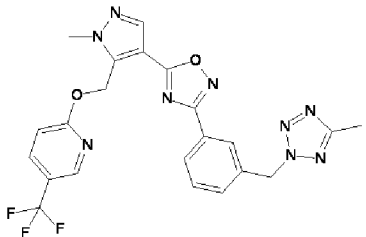
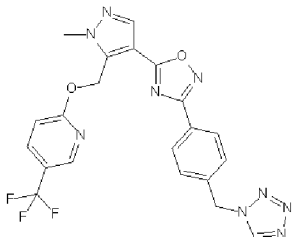
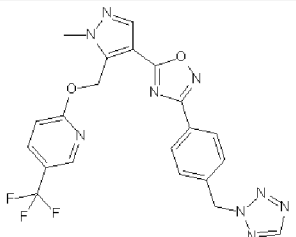
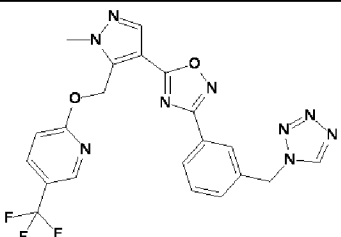
[0093] 実施例 3 と同様の手法を用いて、表 1-1 から表 1-25 に記載した実施例 4 から実施例 152 の化合物を得た。

[0094]

[表1-1]

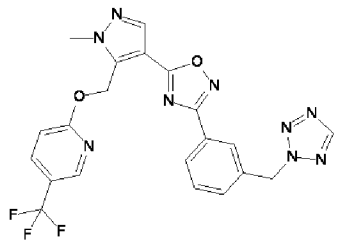
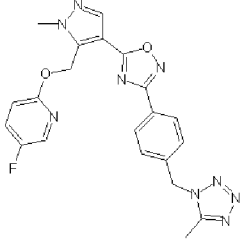
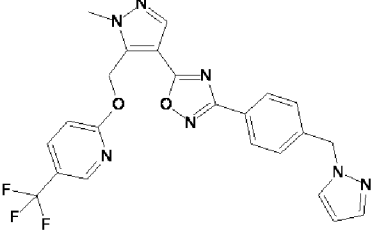
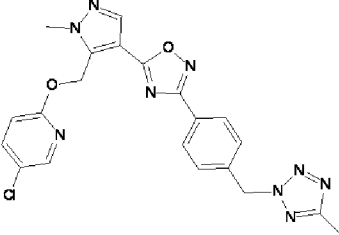
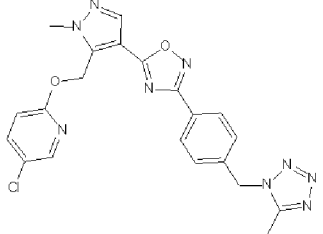
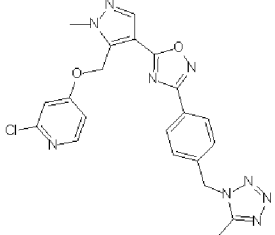
実施例	構造式	機器データ
4		MS (ESI pos.) m/z: 470 [M+H] ⁺ RT=1.049 (Condition A)
5		MS (ESI pos.) m/z: 470 [M+H] ⁺ RT=1.048 (Condition A)
6		MS (ESI pos.) m/z: 498 [M+H] ⁺ RT=1.02 (Condition A)
7		MS (ESI pos.) m/z: 498 [M+H] ⁺ RT=1.13 (Condition A)
8		MS (ESI pos.) m/z: 483 [M+H] ⁺ RT=0.991 (Condition A)
9		MS (ESI pos.) m/z: 483 [M+H] ⁺ RT=1.02 (Condition A)

[0095] [表1-2]

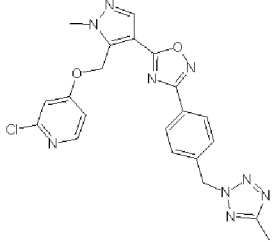
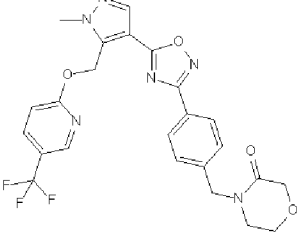
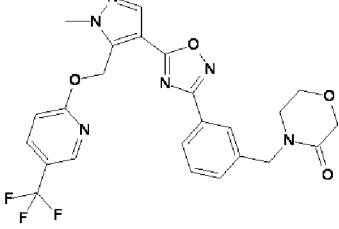
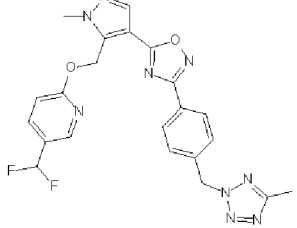
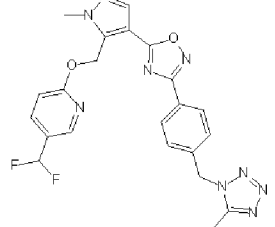
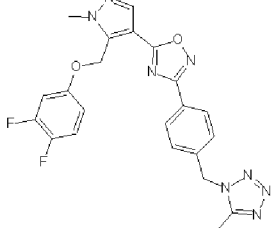
10		MS (ESI pos.) m/z: 483 [M+H] ⁺ RT=1.14 (Condition A)
11		MS (ESI pos.) m/z: 498 [M+H] ⁺ RT=1.04 (Condition A)
12		MS (ESI pos.) m/z: 498 [M+H] ⁺ RT=1.14 (Condition A)
13		MS (ESI pos.) m/z: 484 [M+H] ⁺ RT=1.02 (Condition A)
14		MS (ESI pos.) m/z: 484 [M+H] ⁺ RT=1.10 (Condition A)
15		MS (ESI pos.) m/z: 484 [M+H] ⁺ RT=1.03 (Condition A)

[0096]

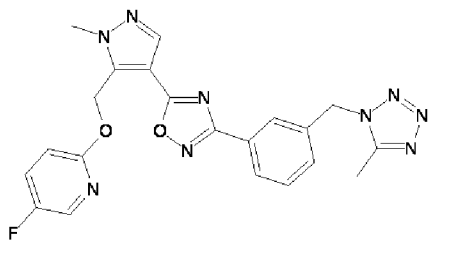
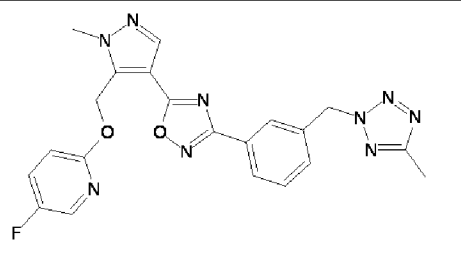
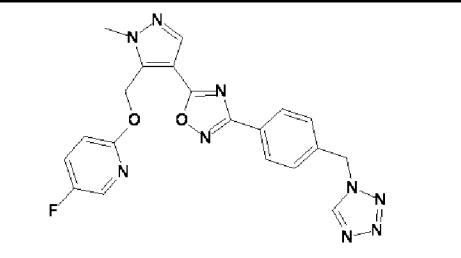
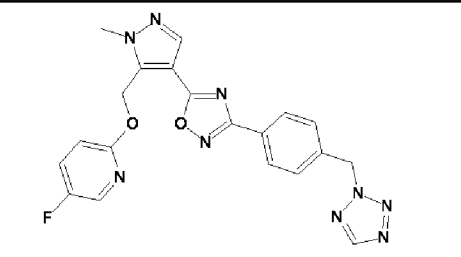
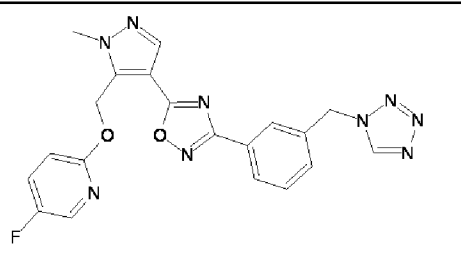
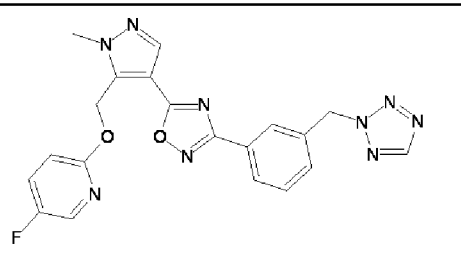
[表1-3]

16		MS (ESI pos.) m/z: 484 [M+H] ⁺ RT=1.14 (Condition A)
17		MS (ESI pos.) m/z: 448 [M+H] ⁺ RT=0.932 (Condition A)
18		MS (ESI pos.) m/z: 482 [M+2H] ⁺ RT=1.15 (Condition A)
19		MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 464 [M+H] ⁺ RT=1.98 (Condition B)
20		MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 464 [M+H] ⁺ RT=1.84 (Condition B)
21		MS (ESI pos.) m/z: 464 [M+H] ⁺ RT=0.875 (Condition A)

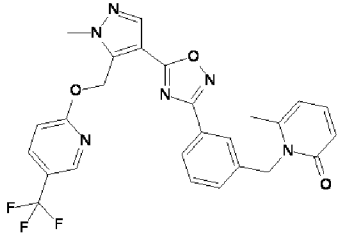
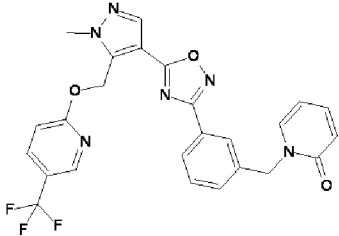
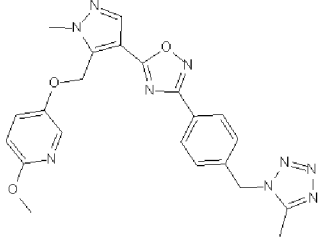
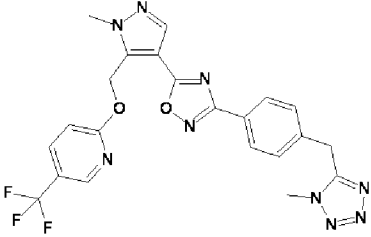
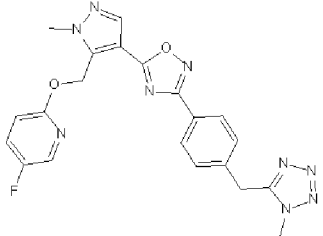
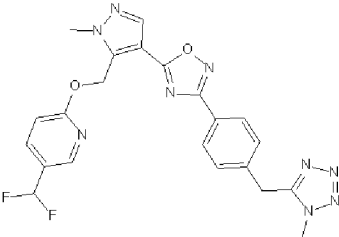
[表1-4]

22		MS (ESI pos.) m/z: 464 [M+H] ⁺ RT=0.976 (Condition A)
23		MS (ESI pos.) m/z: 515 [M+H] ⁺ RT=1.007 (Condition A)
24		MS (ESI pos.) m/z: 515 [M+H] ⁺ RT=1.022 (Condition A)
25		MS (ESI pos.) m/z: 480 [M+H] ⁺ RT=1.05 (Condition A)
26		MS (ESI pos.) m/z: 480 [M+H] ⁺ RT=0.95 (Condition A)
27		MS (ESI pos.) m/z: 465 [M+H] ⁺ RT=0.997 (Condition A)

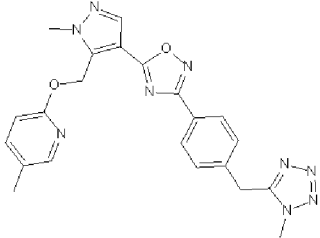
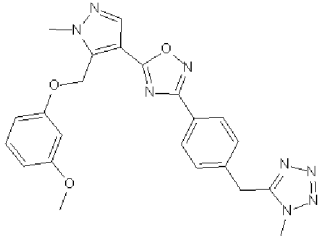
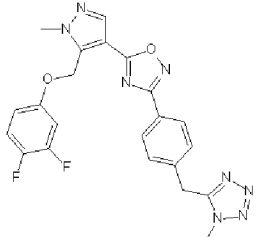
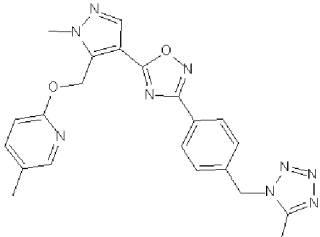
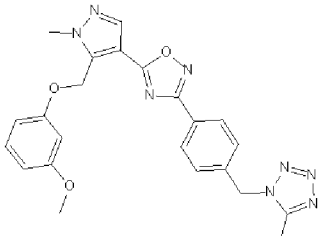
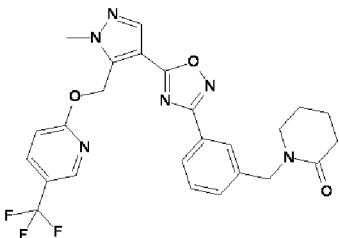
[表1-5]

28		MS (ESI pos.) m/z: 448 [M+H] ⁺ RT=0.932 (Condition A)
29		MS (ESI pos.) m/z: 448 [M+H] ⁺ RT=1.04 (Condition A)
30		MS (ESI pos.) m/z: 434 [M+H] ⁺ RT=0.918 (Condition A)
31		MS (ESI pos.) m/z: 434 [M+H] ⁺ RT=1.00 (Condition A)
32		MS (ESI pos.) m/z: 434 [M+H] ⁺ RT=0.92 (Condition A)
33		MS (ESI pos.) m/z: 434 [M+H] ⁺ RT=1.20 (Condition A)

[表1-6]

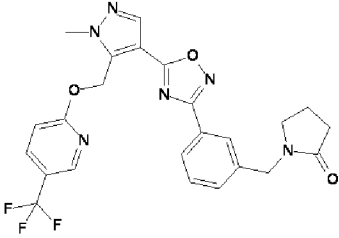
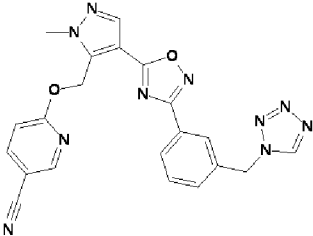
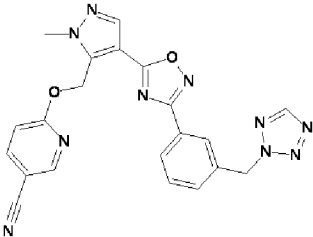
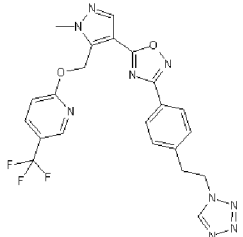
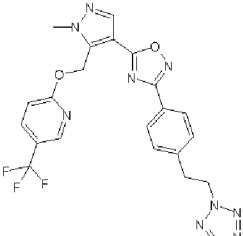
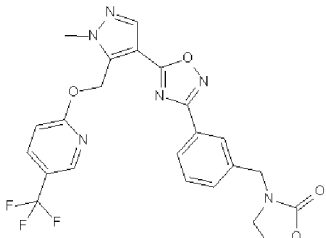
34		MS (ESI pos.) m/z: 523 [M+H] ⁺ RT=1.073 (Condition A)
35		MS (ESI pos.) m/z: 509 [M+H] ⁺ RT=1.030 (Condition A)
36		MS (ESI pos.) m/z: 460 [M+H] ⁺ RT=0.874 (Condition A)
37		MS (ESI pos.) m/z: 498 [M+H] ⁺ RT=1.03 (Condition A)
38		MS (ESI pos.) m/z: 448 [M+H] ⁺ RT=0.924 (Condition A)
39		MS (ESI pos.) m/z: 480 [M+H] ⁺ RT=1.42 (Condition A)

[表1-7]

40		MS (ESI pos.) m/z : 444 $[M+H]^+$ RT=0.940 (Condition A)
41		MS (ESI pos.) m/z : 459 $[M+H]^+$ RT=0.962 (Condition A)
42		MS (ESI pos.) m/z : 465 $[M+H]^+$ RT=0.996 (Condition A)
43		MS (ESI pos.) m/z : 444 $[M+H]^+$ RT=0.956 (Condition A)
44		MS (ESI pos.) m/z : 459 $[M+H]^+$ RT=0.974 (Condition A)
45		MS (ESI pos.) m/z : 513 $[M+H]^+$ RT=1.102 (Condition A)

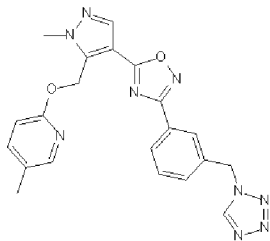
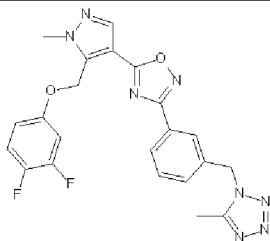
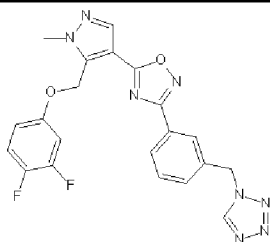
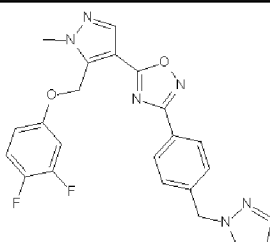
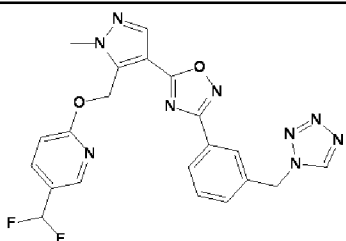
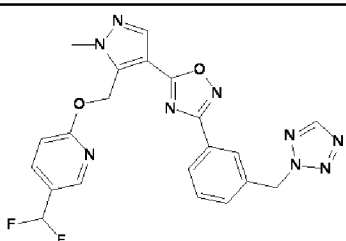
[0101]

[表1-8]

46		MS (ESI pos.) m/z: 499 [M+H] ⁺ RT=1.058 (Condition A)
47		MS (ESI pos.) m/z: 441 [M+H] ⁺ RT=0.876 (Condition A)
48		MS (ESI pos.) m/z: 441 [M+H] ⁺ RT=0.957 (Condition A)
49		MS (ESI pos.) m/z: 498 [M+H] ⁺ RT=1.04 (Condition A)
50		MS (ESI pos.) m/z: 498 [M+H] ⁺ RT=1.12 (Condition A)
51		MS (ESI pos.) m/z: 501 [M+H] ⁺ RT=1.04 (Condition A)

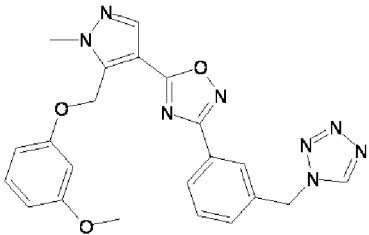
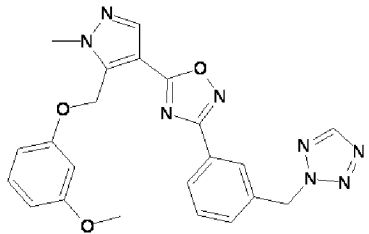
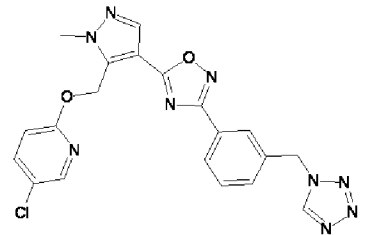
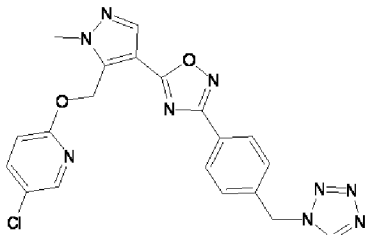
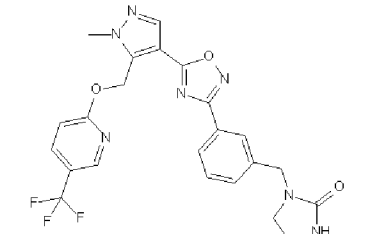
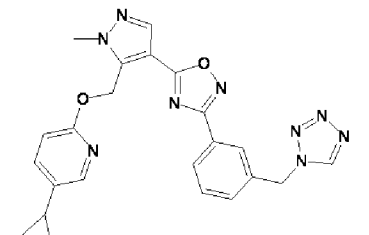
[0102]

[表1-9]

52		MS (ESI pos.) m/z: 430 [M+H] ⁺ RT=0.947 (Condition A)
53		MS (ESI pos.) m/z: 465 [M+H] ⁺ RT=1.01 (Condition A)
54		MS (ESI pos.) m/z: 451 [M+H] ⁺ RT=1.00 (Condition A)
55		MS (ESI pos.) m/z: 449 [M+H] ⁺ RT=1.09 (Condition A)
56		MS (ESI pos.) m/z: 466 [M+H] ⁺ RT=0.947 (Condition A)
57		MS (ESI pos.) m/z: 466 [M+H] ⁺ RT=1.025 (Condition A)

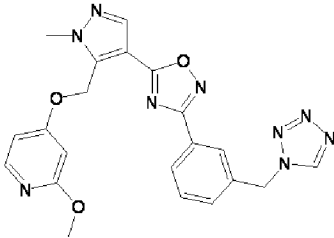
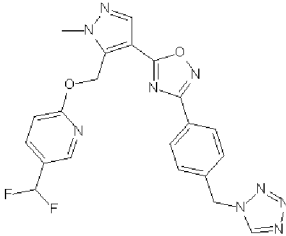
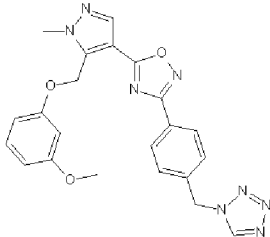
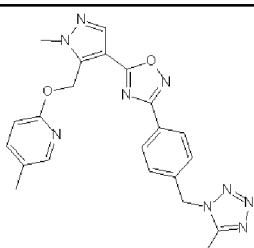
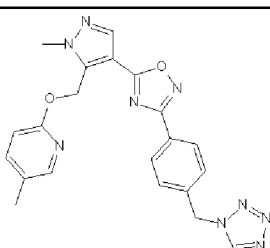
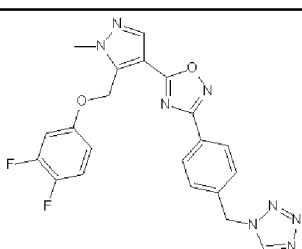
[0103]

[表1-10]

58		MS (ESI pos.) m/z: 445 [M+H] ⁺ RT=0.966 (Condition A)
59		MS (ESI pos.) m/z: 445 [M+H] ⁺ RT=1.047 (Condition A)
60		MS (ESI pos.) m/z: 450 [M+H] ⁺ RT=0.996 (Condition A)
61		MS (ESI pos.) m/z: 450 [M+H] ⁺ RT=0.985 (Condition A)
62		MS (ESI pos.) m/z: 500 [M+H] ⁺ RT=0.992 (Condition A)
63		MS (ESI pos.) m/z: 456 [M+H] ⁺ RT=1.02 (Condition A)

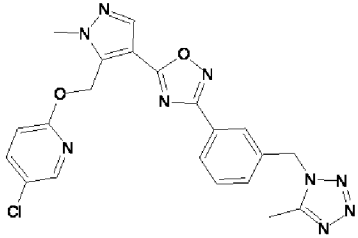
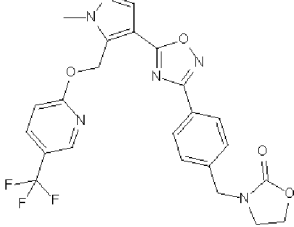
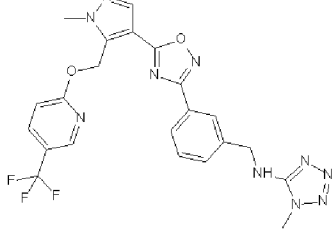
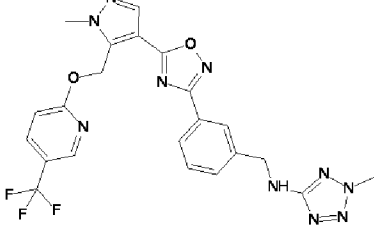
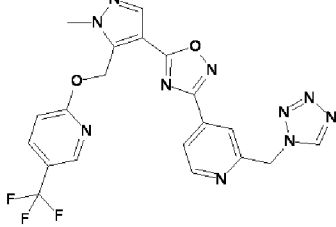
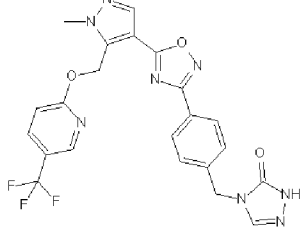
[0104]

[表1-11]

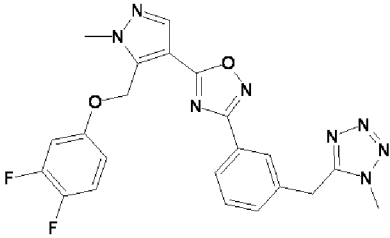
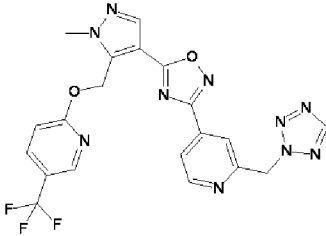
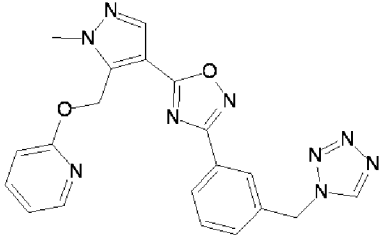
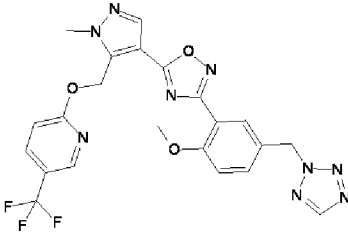
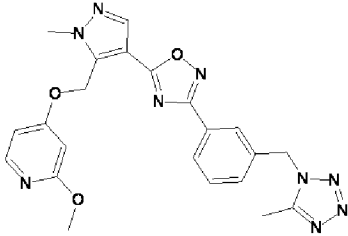
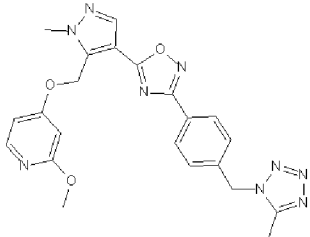
64		MS (ESI pos.) m/z: 446 [M+H] ⁺ RT=0.78 (Condition A)
65		MS (ESI pos.) m/z: 466 [M+H] ⁺ RT=0.936 (Condition A)
66		MS (ESI pos.) m/z: 445 [M+H] ⁺ RT=0.956 (Condition A)
67		MS (ESI pos.) m/z: 444 [M+H] ⁺ RT=0.946 (Condition A)
68		MS (ESI pos.) m/z: 430 [M+H] ⁺ RT=0.936 (Condition A)
69		MS (ESI pos.) m/z: 451 [M+H] ⁺ RT=0.991 (Condition A)

[0105]

[表1-12]

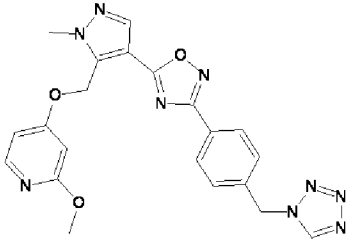
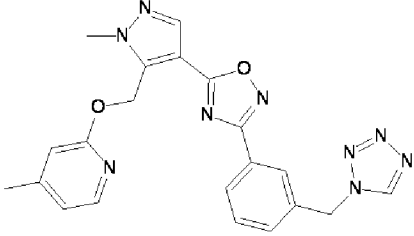
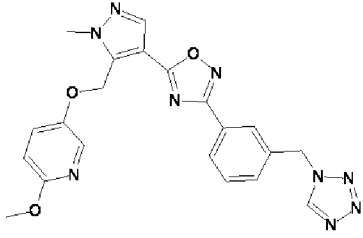
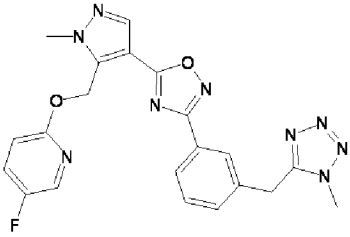
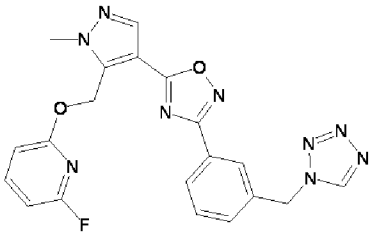
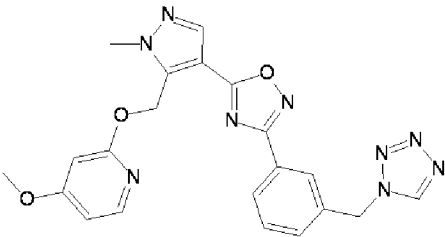
70		MS (ESI pos.) m/z: 464 [M+H] ⁺ RT=1.012 (Condition A)
71		MS (ESI pos.) m/z: 501 [M+H] ⁺ RT=1.03 (Condition A)
72		MS (ESI pos.) m/z: 513 [M+H] ⁺ RT=0.986 (Condition A)
73		MS (ESI pos.) m/z: 513 [M+H] ⁺ RT=1.07 (Condition A)
74		MS (ESI pos.) m/z: 485 [M+H] ⁺ RT=0.951 (Condition A)
75		MS (ESI pos.) m/z: 499 [M+H] ⁺ RT=0.901 (Condition A)

[表1-13]

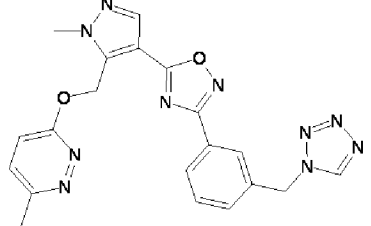
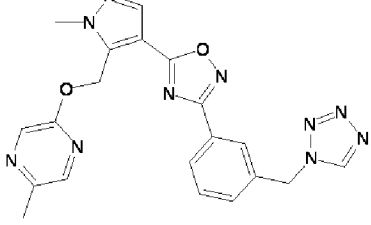
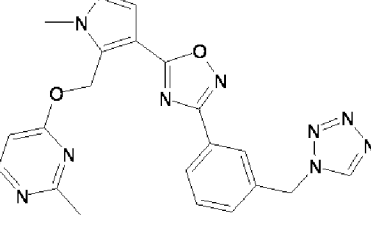
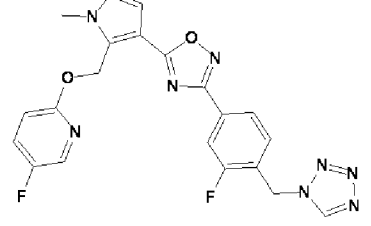
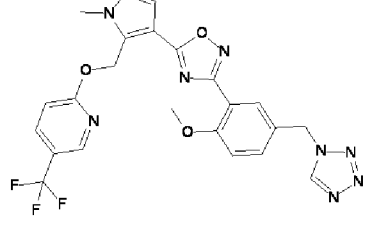
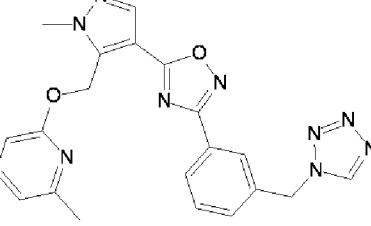
76		MS (ESI pos.) m/z: 465 [M+H] ⁺ RT=1.012 (Condition A)
77		MS (ESI pos.) m/z: 485 [M+H] ⁺ RT=1.01 (Condition A)
78		MS (ESI pos.) m/z: 416 [M+H] ⁺ RT=0.893 (Condition A)
79		MS (ESI pos.) m/z: 514 [M+H] ⁺ RT=1.03 (Condition A)
80		MS (ESI pos.) m/z: 460 [M+H] ⁺ RT=0.79 (Condition A)
81		MS (ESI pos.) m/z: 460 [M+H] ⁺ RT=0.78 (Condition A)

[0107]

[表1-14]

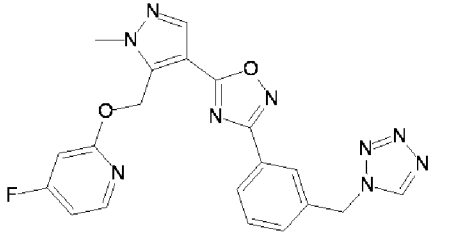
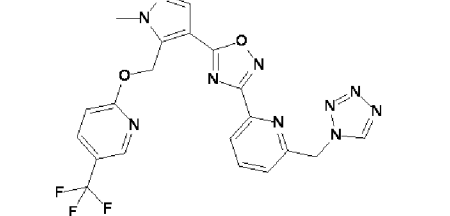
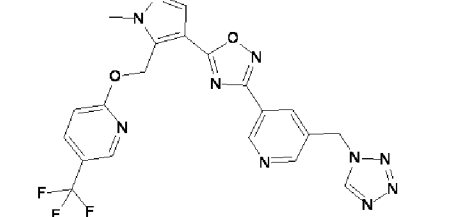
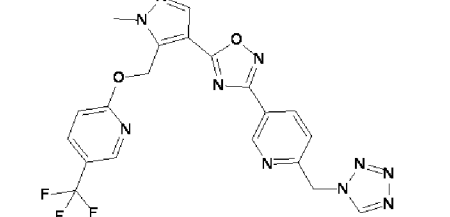
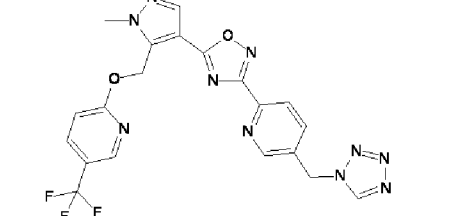
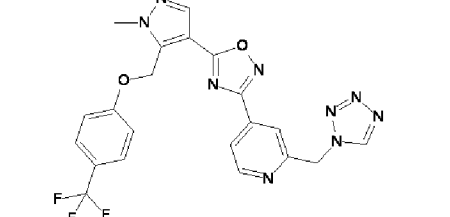
82		MS (ESI pos.) m/z: 446 [M+H] ⁺ RT=0.77 (Condition A)
83		MS (ESI pos.) m/z: 430 [M+H] ⁺ RT=0.943 (Condition A)
84		MS (ESI pos.) m/z: 446 [M+H] ⁺ RT=0.879 (Condition A)
85		MS (ESI pos.) m/z: 448 [M+H] ⁺ RT=0.932 (Condition A)
86		MS (ESI pos.) m/z: 434 [M+H] ⁺ RT=0.928 (Condition A)
87		MS (ESI pos.) m/z: 446 [M+H] ⁺ RT=0.870 (Condition A)

[表1-15]

88		MS (ESI pos.) m/z: 431 [M+H] ⁺ RT=0.712 (Condition A)
89		MS (ESI pos.) m/z: 431 [M+H] ⁺ RT=0.834 (Condition A)
90		MS (ESI pos.) m/z: 431 [M+H] ⁺ RT=0.690 (Condition A)
91		MS (ESI pos.) m/z: 452 [M+H] ⁺ RT=0.913 (Condition A)
92		MS (ESI pos.) m/z: 514 [M+H] ⁺ RT=0.96 (Condition A)
93		MS (ESI pos.) m/z: 430 [M+H] ⁺ RT=0.953 (Condition A)

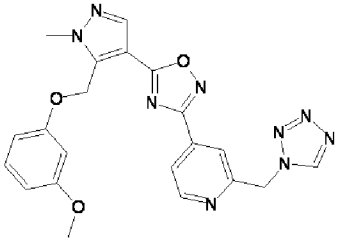
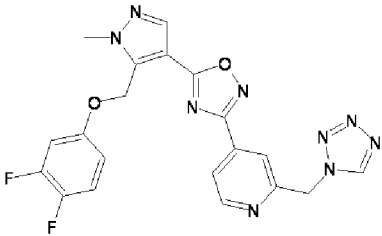
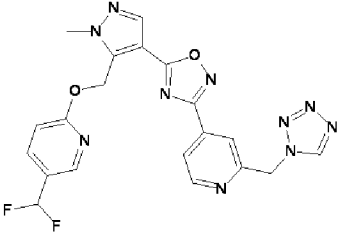
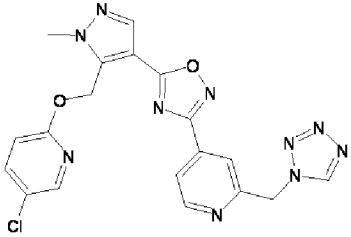
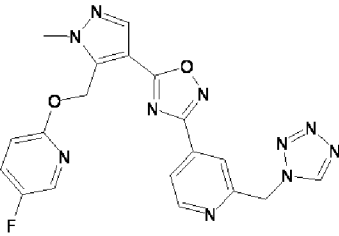
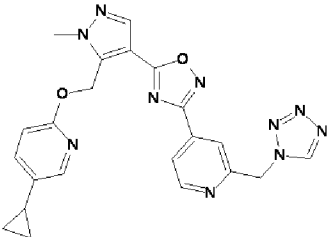
[0109]

[表1-16]

94		MS (ESI pos.) m/z: 434 [M+H] ⁺ RT=0.931 (Condition A)
95		MS (ESI pos.) m/z: 485 [M+H] ⁺ RT=0.939 (Condition A)
96		MS (ESI pos.) m/z: 485 [M+H] ⁺ RT=0.910 (Condition A)
97		MS (ESI pos.) m/z: 485 [M+H] ⁺ RT=0.95 (Condition A)
98		MS (ESI pos.) m/z: 485 [M+H] ⁺ RT=0.89 (Condition A)
99		MS (ESI pos.) m/z: 484 [M+H] ⁺ RT=0.998 (Condition A)

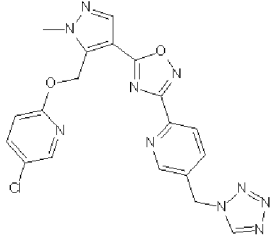
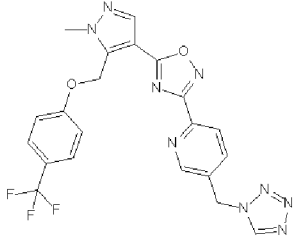
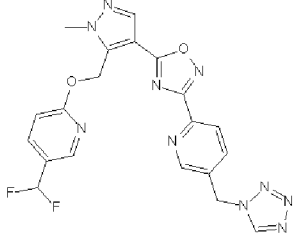
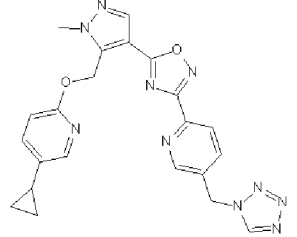
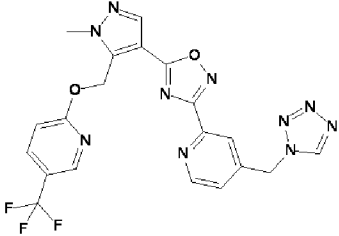
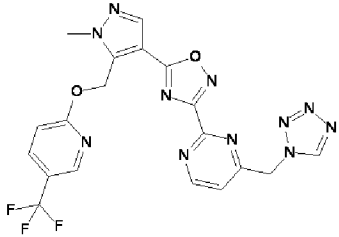
[0110]

[表1-17]

100		MS (ESI pos.) m/z: 446 [M+H] ⁺ RT=0.886 (Condition A)
101		MS (ESI pos.) m/z: 452 [M+H] ⁺ RT=0.924 (Condition A)
102		MS (ESI pos.) m/z: 467 [M+H] ⁺ RT=0.87 (Condition A)
103		MS (ESI pos.) m/z: 451 [M+H] ⁺ RT=0.919 (Condition A)
104		MS (ESI pos.) m/z: 435 [M+H] ⁺ RT=0.845 (Condition A)
105		MS (ESI pos.) m/z: 457 [M+H] ⁺ RT=0.941 (Condition A)

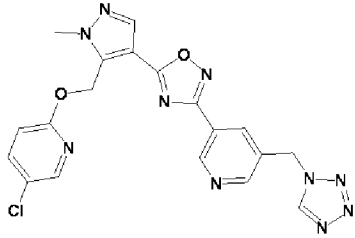
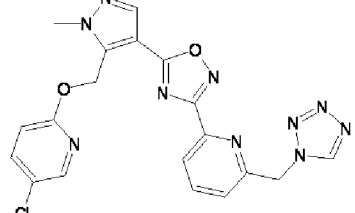
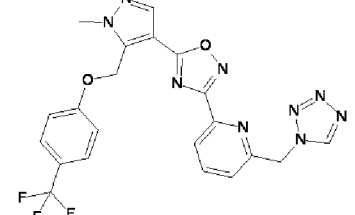
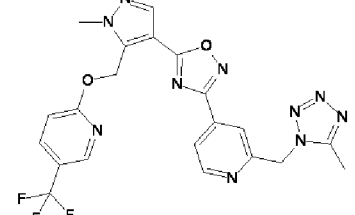
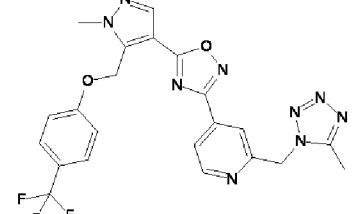
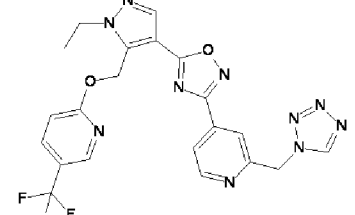
[0111]

[表1-18]

106		MS (ESI pos.) m/z: 451 [M+H] ⁺ RT=0.85 (Condition A)
107		MS (ESI pos.) m/z: 484 [M+H] ⁺ RT=0.94 (Condition A)
108		MS (ESI pos.) m/z: 467 [M+H] ⁺ RT=0.81 (Condition A)
109		MS (ESI pos.) m/z: 457 [M+H] ⁺ RT=0.88 (Condition A)
110		MS (ESI pos.) m/z: 485 [M+H] ⁺ RT=0.883 (Condition A)
111		MS (ESI pos.) m/z: 486 [M+H] ⁺ RT=0.847 (Condition A)

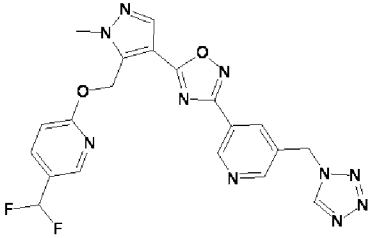
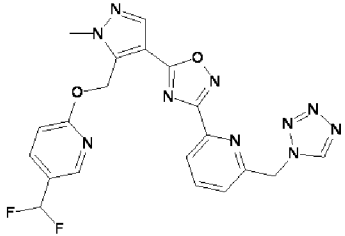
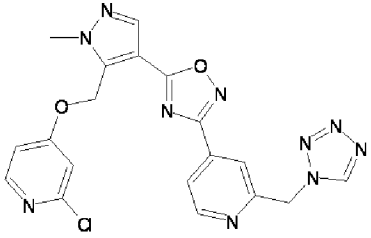
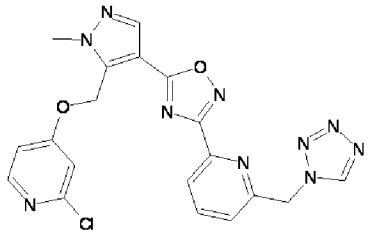
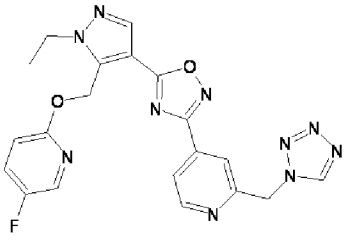
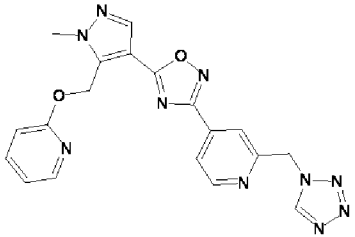
[0112]

[表1-19]

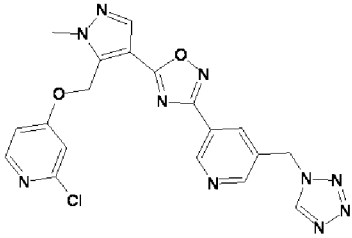
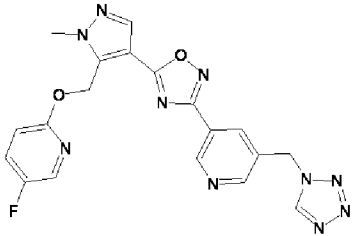
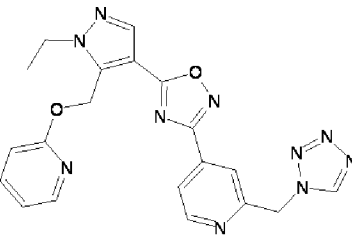
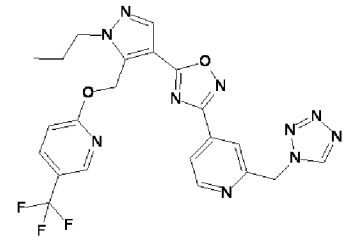
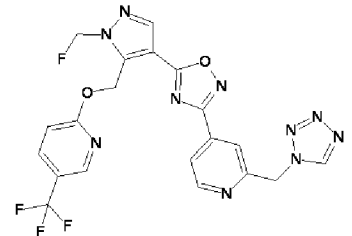
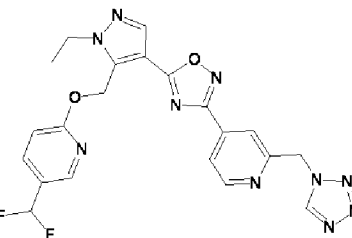
112		MS (ESI pos.) m/z: 451 [M+H] ⁺ RT=0.863 (Condition A)
113		MS (ESI pos.) m/z: 451 [M+H] ⁺ RT=0.901 (Condition A)
114		MS (ESI pos.) m/z: 484 [M+H] ⁺ RT=0.988 (Condition A)
115		MS (ESI pos.) m/z: 499 [M+H] ⁺ RT=0.971 (Condition A)
116		MS (ESI pos.) m/z: 498 [M+H] ⁺ RT=1.02 (Condition A)
117		MS (ESI pos.) m/z: 499 [M+H] ⁺ RT=1.028 (Condition A)

[0113]

[表1-20]

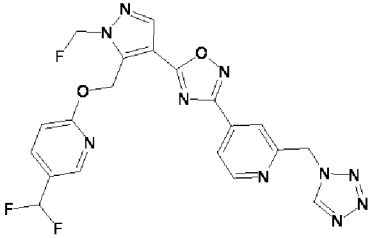
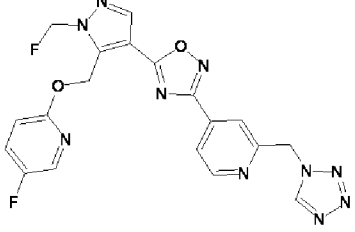
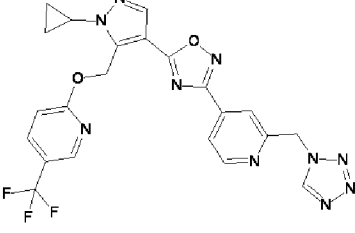
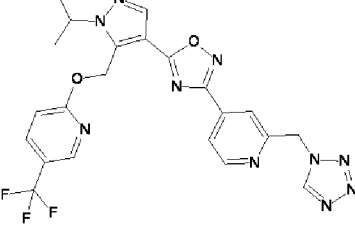
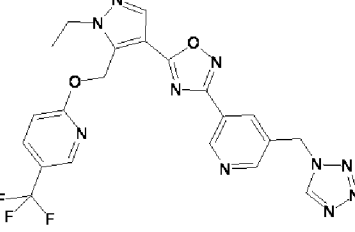
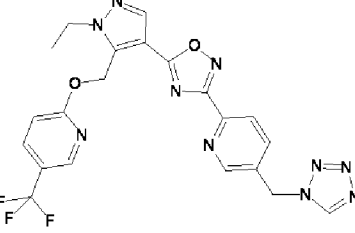
118		MS (ESI pos.) m/z: 467 [M+H] ⁺ RT=0.827 (Condition A)
119		MS (ESI pos.) m/z: 467 [M+H] ⁺ RT=0.858 (Condition A)
120		MS (ESI pos.) m/z: 451 [M+H] ⁺ RT=0.786 (Condition A)
121		MS (ESI pos.) m/z: 451 [M+H] ⁺ RT=0.766 (Condition A)
122		MS (ESI pos.) m/z: 449 [M+H] ⁺ RT=0.920 (Condition A)
123		MS (ESI pos.) m/z: 417 [M+H] ⁺ RT=0.805 (Condition A)

[表1-21]

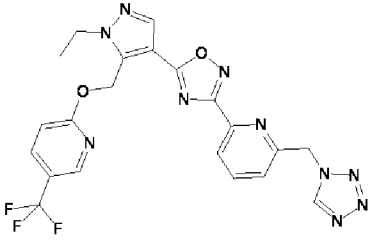
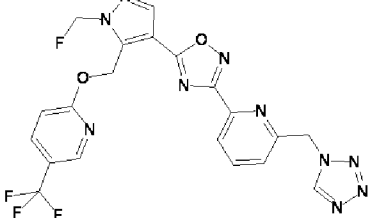
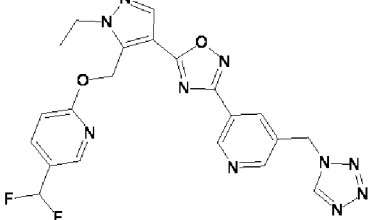
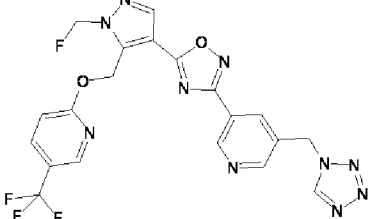
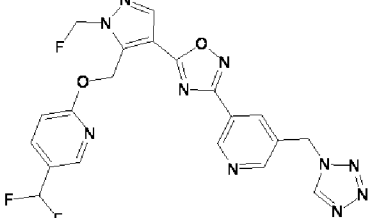
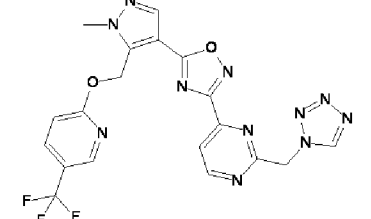
124		MS (ESI pos.) m/z: 451 [M+H] ⁺ RT=0.737 (Condition A)
125		MS (ESI pos.) m/z: 435 [M+H] ⁺ RT=0.793 (Condition A)
126		MS (ESI pos.) m/z: 431 [M+H] ⁺ RT=0.879 (Condition A)
127		MS (ESI pos.) m/z: 513 [M+H] ⁺ RT=1.088 (Condition A)
128		MS (ESI pos.) m/z: 503 [M+H] ⁺ RT=0.987 (Condition A)
129		MS (ESI pos.) m/z: 481 [M+H] ⁺ RT=0.936 (Condition A)

[0115]

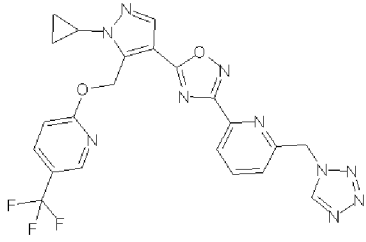
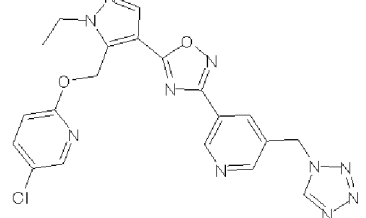
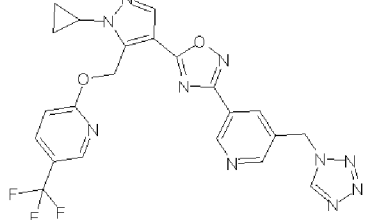
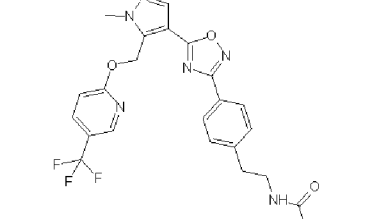
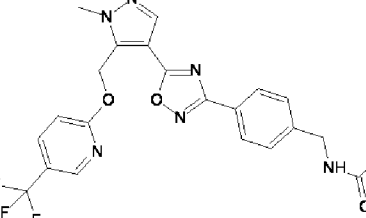
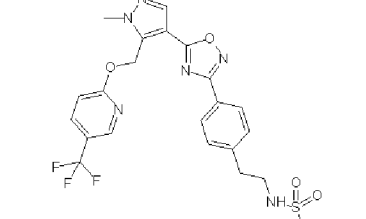
[表1-22]

130		MS (ESI pos.) m/z : 485 $[M+H]^+$ RT=0.900 (Condition A)
131		MS (ESI pos.) m/z : 453 $[M+H]^+$ RT=0.875 (Condition A)
132		MS (ESI pos.) m/z : 511 $[M+H]^+$ RT=1.047 (Condition A)
133		MS (ESI pos.) m/z : 513 $[M+H]^+$ RT=1.089 (Condition A)
134		MS (ESI pos.) m/z : 499 $[M+H]^+$ RT=0.972 (Condition A)
135		MS (ESI pos.) m/z : 499 $[M+H]^+$ RT=0.956 (Condition A)

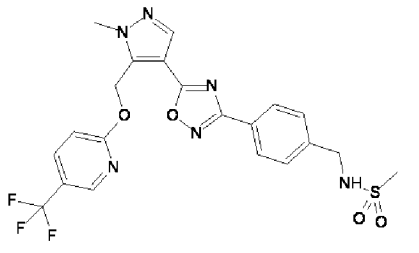
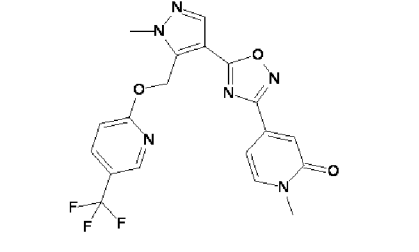
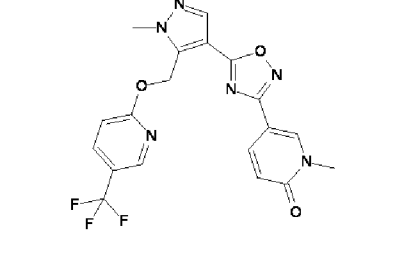
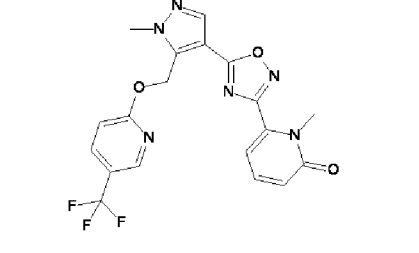
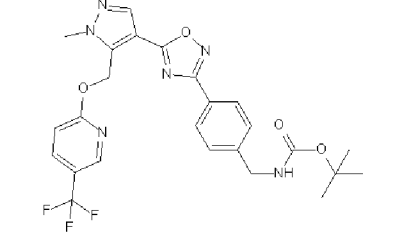
[表1-23]

136		MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 499 $[M+H]^+$ RT=2.09 (Condition B)
137		MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 503 $[M+H]^+$ RT=2.06 (Condition B)
138		MS (ESI pos.) m/z : 481 $[M+H]^+$ RT=0.895 (Condition A)
139		MS (ESI pos.) m/z : 503 $[M+H]^+$ RT=0.935 (Condition A)
140		MS (ESI pos.) m/z : 485 $[M+H]^+$ RT=0.861 (Condition A)
141		MS (ESI pos.) m/z : 486 $[M+H]^+$ RT=0.904 (Condition A)

[表1-24]

142		MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 533 $[M+Na]^+$ RT=2.13 (Condition B)
143		MS (ESI pos.) m/z : 465 $[M+H]^+$ RT=0.935 (Condition A)
144		MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 511 $[M+H]^+$ RT=2.09 (Condition B)
145		1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.74 (s, 3 H) 2.64 – 2.84 (m, 2 H) 3.21 – 3.26 (m, 2 H) 4.01 (s, 3 H) 5.91 (s, 2 H) 7.07 (d, J =8.7 Hz, 1 H) 7.32 (s, 2 H) 7.79 (s, 2 H) 7.87 (s, 1 H) 8.09 (dd, J =8.7, 2.5 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H)
146		MS (ESI pos.) m/z : 473 $[M+H]^+$ RT=0.963 (Condition A)
147		1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.75 – 2.91 (m, 5 H) 3.21 (t, J =7.2 Hz, 2 H) 3.92 – 4.23 (m, 3 H) 5.94 (s, 2 H) 7.11 (d, J =8.7 Hz, 2 H) 7.40 (d, J =8.3 Hz, 2 H) 7.86 (s, 2 H) 8.13 (dd, J =8.9, 2.7 Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.69 (s, 1 H)

[表1-25]

148		MS (ESI pos.) m/z: 509 [M+H] ⁺ RT=1.02 (Condition A)
149		MS (ESI pos.) m/z: 433 [M+H] ⁺ RT=0.908 (Condition A)
150		MS (ESI pos.) m/z: 433 [M+H] ⁺ RT=0.915 (Condition A)
151		MS (ESI pos.) m/z: 433 [M+H] ⁺ RT=0.933 (Condition A)
152		MS (ESI pos.) m/z: 531 [M+H] ⁺ RT=2.84 (Condition C)

[0119] 実施例 4 2-[(1-メチル-4-{3-[4-(1H-テトラゾル-5-イル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

実施例 5 2-[(1-メチル-4-{3-[3-(1H-テトラゾル-5-イル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメ

チル)ピリジン

実施例 6 2-{[1-メチル-4-(3-{4-[(5-メチル-1H-テトラゾル-1-イル)メチル]
フェニル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イル]メトキシ}-
5-(トリフルオロメチル)ピリジン

実施例 7 2-{[1-メチル-4-(3-{4-[(5-メチル-2H-テトラゾル-2-イル)メチル]
フェニル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イル]メトキシ}-
5-(トリフルオロメチル)ピリジン

実施例 8 2-[(1-メチル-4-{3-[4-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)フェ
ニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(ト
リフルオロメチル)ピリジン

実施例 9 2-[(1-メチル-4-{3-[4-(1H-1,2,3-トリアゾル-1-イルメチル)フェ
ニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(ト
リフルオロメチル)ピリジン

実施例 10 2-[(1-メチル-4-{3-[4-(2H-1,2,3-トリアゾル-2-イルメチル)フ
ェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(
トリフルオロメチル)ピリジン

実施例 11 2-{[1-メチル-4-(3-{3-[(5-メチル-1H-テトラゾル-1-イル)メチ
ル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イル]メトキシ
}-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

実施例 12 2-{[1-メチル-4-(3-{3-[(5-メチル-2H-テトラゾル-2-イル)メチ
ル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イル]メトキシ
}-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

実施例 13 2-[(1-メチル-4-{3-[4-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)フェニル]
]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(トリフ
ルオロメチル)ピリジン

実施例 14 2-[(1-メチル-4-{3-[4-(2H-テトラゾル-2-イルメチル)フェニル]
]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(トリフ
ルオロメチル)ピリジン

実施例 15 2-[(1-メチル-4-{3-[3-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

実施例 16 2-[(1-メチル-4-{3-[3-(2H-テトラゾル-2-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

実施例 17 5-フルオロ-2-[[1-メチル-4-(3-{4-[(5-メチル-1H-テトラゾル-1-イル)メチル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イル]メトキシ}ピリジン

実施例 18 2-[(1-メチル-4-{3-[4-(1H-ピラゾル-1-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

実施例 19 5-クロロ-2-[[1-メチル-4-(3-{4-[(5-メチル-2H-テトラゾル-2-イル)メチル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イル]メトキシ}ピリジン

実施例 20 5-クロロ-2-[[1-メチル-4-(3-{4-[(5-メチル-1H-テトラゾル-1-イル)メチル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イル]メトキシ}ピリジン

実施例 21 2-クロロ-4-[[1-メチル-4-(3-{4-[(5-メチル-1H-テトラゾル-1-イル)メチル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イル]メトキシ}ピリジン

実施例 22 2-クロロ-4-[[1-メチル-4-(3-{4-[(5-メチル-2H-テトラゾル-2-イル)メチル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イル]メトキシ}ピリジン

実施例 23 4-(4-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}ベンジル)モルホリン-3-オン

実施例 24 4-(3-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-

イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}
ベンジル)モルホリン-3-オン

実施例 25 5-(ジフルオロメチル)-2-[[1-メチル-4-(3-{4-[(5-メチル-2H-
テトラゾル-2-イル)メチル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピ
ラゾル-5-イル]メトキシ}ピリジン

実施例 26 5-(ジフルオロメチル)-2-[[1-メチル-4-(3-{4-[(5-メチル-1H-
テトラゾル-1-イル)メチル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピ
ラゾル-5-イル]メトキシ}ピリジン

実施例 27 1-[4-(5-{5-[(3,4-ジフルオロフェノキシ)メチル]-1-メチル-1H-
-ピラゾル-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル)ベンジル]-5-メチル-1H-
テトラゾール

実施例 28 5-フルオロ-2-[[1-メチル-4-(3-{3-[(5-メチル-1H-テトラゾル-
1-イル)メチル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イ
ル]メトキシ}ピリジン

実施例 29 5-フルオロ-2-[[1-メチル-4-(3-{3-[(5-メチル-2H-テトラゾル-
2-イル)メチル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イ
ル]メトキシ}ピリジン

実施例 30 5-フルオロ-2-[(1-メチル-4-{3-[4-(1H-テトラゾル-1-イルメチ
ル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ
]ピリジン

[0120] 実施例 31 5-フルオロ-2-[(1-メチル-4-{3-[4-(2H-テトラゾル-2-イルメチ
ル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ
]ピリジン

実施例 32 5-フルオロ-2-[(1-メチル-4-{3-[3-(1H-テトラゾル-1-イルメチ
ル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ
]ピリジン

実施例 33 5-フルオロ-2-[(1-メチル-4-{3-[3-(2H-テトラゾル-2-イルメチ
ル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ

]ピリジン

実施例 3 4 6-メチル-1-(3-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}ベンジル)ピリジン-2(1H)-オン

実施例 3 5 1-(3-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}ベンジル)ピリジン-2(1H)-オン

実施例 3 6 2-メトキシ-5-{[1-メチル-4-(3-{4-[(5-メチル-1H-テトラゾル-1-イル)メチル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イル]メトキシ}ピリジン

実施例 3 7 2-{[1-メチル-4-(3-{4-[(1-メチル-1H-テトラゾル-5-イル)メチル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

実施例 3 8 5-フルオロ-2-{[1-メチル-4-(3-{4-[(1-メチル-1H-テトラゾル-5-イル)メチル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イル]メトキシ}ピリジン

実施例 3 9 5-(ジフルオロメチル)-2-{[1-メチル-4-(3-{4-[(1-メチル-1H-テトラゾル-5-イル)メチル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イル]メトキシ}ピリジン

実施例 4 0 5-メチル-2-{[1-メチル-4-(3-{4-[(1-メチル-1H-テトラゾル-5-イル)メチル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イル]メトキシ}ピリジン

実施例 4 1 5-[4-(5-{5-[(3-メトキシフェノキシ)メチル]-1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル)ベンジル]-1-メチル-1H-テトラゾール

実施例 4 2 5-[4-(5-{5-[(3,4-ジフルオロフェノキシ)メチル]-1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル)ベンジル]-1-メチル-1H-テトラゾール

実施例 4 3 5-メチル-2-[[1-メチル-4-(3-{4-[(5-メチル-1H-テトラゾル-1-イル)メチル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イル]メトキシ}ピリジン

実施例 4 4 1-[4-(5-{5-[(3-メトキシフェノキシ)メチル]-1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル)ベンジル]-5-メチル-1H-テトラゾール

実施例 4 5 1-(3-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}ベンジル)ピペリジン-2-オン

実施例 4 6 1-(3-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}ベンジル)ピロリジン-2-オン

実施例 4 7 6-[(1-メチル-4-{3-[3-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]ピリジン-3-カルボニトリル

実施例 4 8 6-[(1-メチル-4-{3-[3-(2H-テトラゾル-2-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]ピリジン-3-カルボニトリル

実施例 4 9 2-[[1-メチル-4-(3-{4-[2-(1H-テトラゾル-1-イル)エチル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イル]メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

実施例 5 0 2-[[1-メチル-4-(3-{4-[2-(2H-テトラゾル-2-イル)エチル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イル]メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

実施例 5 1 3-(3-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}ベンジル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

実施例 5 2 5-メチル-2-[(1-メチル-4-{3-[3-(1H-テトラゾル-1-イルメチル

)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]
ピリジン

実施例 5 3 1-[3-(5-{5-[(3,4-ジフルオロフェノキシ)メチル]-1-メチル-1H-
-ピラゾル-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル)ベンジル]-5-メチル-1H-
テトラゾール

実施例 5 4 1-[3-(5-{5-[(3,4-ジフルオロフェノキシ)メチル]-1-メチル-1H-
-ピラゾル-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル)ベンジル]-1H-テトラゾー
ル

実施例 5 5 5-{5-[(3,4-ジフルオロフェノキシ)メチル]-1-メチル-1H-ピラ
ゾル-4-イル}-3-[4-(1H-ピラゾル-1-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジ
アゾール

実施例 5 6 5-(ジフルオロメチル)-2-[(1-メチル-4-{3-[3-(1H-テトラゾール
1-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イ
ル)メトキシ]ピリジン

実施例 5 7 5-(ジフルオロメチル)-2-[(1-メチル-4-{3-[3-(2H-テトラゾール
2-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イ
ル)メトキシ]ピリジン

実施例 5 8 1-[3-(5-{5-[(3-メトキシフェノキシ)メチル]-1-メチル-1H-ピ
ラゾル-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル)ベンジル]-1H-テトラゾール

実施例 5 9 2-[3-(5-{5-[(3-メトキシフェノキシ)メチル]-1-メチル-1H-ピ
ラゾル-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル)ベンジル]-2H-テトラゾール

実施例 6 0 5-クロロ-2-[(1-メチル-4-{3-[3-(1H-テトラゾール-1-イルメチル
)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]
ピリジン

[0121] 実施例 6 1 5-クロロ-2-[(1-メチル-4-{3-[4-(1H-テトラゾール-1-イルメチル
)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]
ピリジン

実施例 6 2 1-(3-{5-[1-メチル-5-({5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-

イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}
ベンジル)イミダゾリジン-2-オン

実施例 6 3 5-シクロプロピル-2-[(1-メチル-4-{3-[3-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]ピリジン

実施例 6 4 2-メトキシ-4-[(1-メチル-4-{3-[3-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]ピリジン

実施例 6 5 5-(ジフルオロメチル)-2-[(1-メチル-4-{3-[4-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]ピリジン

実施例 6 6 1-[4-(5-{5-[(3-メトキシフェノキシ)メチル]-1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル)ベンジル]-1H-テトラゾール

実施例 6 7 5-メチル-2-[(1-メチル-4-{3-[4-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]ピリジン

実施例 6 8 5-メチル-2-[(1-メチル-4-{3-[4-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]ピリジン

実施例 6 9 1-[4-(5-{5-[(3,4-ジフルオロフェノキシ)メチル]-1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル)ベンジル]-1H-テトラゾール

実施例 7 0 5-クロロ-2-[[1-メチル-4-(3-{3-[(5-メチル-1H-テトラゾル-1-イル)メチル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イル]メトキシ}ピリジン

実施例 7 1 3-(4-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}ベンジル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

実施例 7 2 1-メチル-N-(3-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}ベンジル)-1H-テトラゾル-5-アミン

実施例 7 3 2-メチル-N-(3-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}ベンジル)-2H-テトラゾル-5-アミン

実施例 7 4 4-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}-2-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン

実施例 7 5 4-(4-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}ベンジル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾル-3-オン

実施例 7 6 5-[3-(5-{5-[(3,4-ジフルオロフェノキシ)メチル]-1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル)ベンジル]-1-メチル-1H-テトラゾール

実施例 7 7 4-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}-2-(2H-テトラゾル-2-イルメチル)ピリジン

実施例 7 8 2-[(1-メチル-4-{3-[3-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]ピリジン

実施例 7 9 2-[(4-{3-[2-メトキシ-5-(2H-テトラゾル-2-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

実施例 8 0 2-メトキシ-4-[[1-メチル-4-(3-{3-[(5-メチル-1H-テトラゾル-1-イル)メチル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イル]メトキシ}ピリジン

実施例 8 1 2-メトキシ-4-[[1-メチル-4-(3-{4-[(5-メチル-1H-テトラゾル-1-イル)メチル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イ

ル]メトキシ}ピリジン

実施例 8 2 2-メトキシ-4-[(1-メチル-4-{3-[4-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]ピリジン

実施例 8 3 4-メチル-2-[(1-メチル-4-{3-[3-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]ピリジン

実施例 8 4 2-メトキシ-5-[(1-メチル-4-{3-[3-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]ピリジン

実施例 8 5 5-フルオロ-2-[[1-メチル-4-(3-{3-[(1-メチル-1H-テトラゾル-5-イル)メチル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イル]メトキシ}ピリジン

実施例 8 6 2-フルオロ-6-[(1-メチル-4-{3-[3-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]ピリジン

実施例 8 7 4-メトキシ-2-[(1-メチル-4-{3-[3-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]ピリジン

実施例 8 8 3-メチル-6-[(1-メチル-4-{3-[3-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]ピリダジン

実施例 8 9 2-メチル-5-[(1-メチル-4-{3-[3-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]ピラジン

実施例 9 0 2-メチル-4-[(1-メチル-4-{3-[3-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]ピリミジン

[0122] 実施例 9 1 5-フルオロ-2-[(4-{3-[3-フルオロ-4-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]ピリジン

実施例 9 2 2-[(4-{3-[2-メトキシ-5-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

実施例 9 3 2-メチル-6-[(1-メチル-4-{3-[3-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]ピリジン

実施例 9 4 4-フルオロ-2-[(1-メチル-4-{3-[3-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]ピリジン

実施例 9 5 2-[(1-メチル-4-{3-[6-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

実施例 9 6 2-[(1-メチル-4-{3-[5-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン-3-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

実施例 9 7 2-[(1-メチル-4-{3-[6-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン-3-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

実施例 9 8 2-[(1-メチル-4-{3-[5-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

実施例 9 9 4-[5-(1-メチル-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]メチル}-1H-ピラゾル-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル]-2-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン

実施例 1 0 0 4-(5-{5-[(3-メトキシフェノキシ)メチル]-1-メチル-1H-ピラ

ゾル-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル)-2-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン

実施例 101 4-(5-{5-[(3,4-ジフルオロフェノキシ)メチル]-1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル)-2-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン

実施例 102 4-{5-[5-({5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル}オキシ)メチル]-1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}-2-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン

実施例 103 4-[5-(5-{[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]メチル}-1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル]-2-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン

実施例 104 4-[5-(5-{[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]メチル}-1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル]-2-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン

実施例 105 4-[5-(5-{[(5-シクロプロピルピリジン-2-イル)オキシ]メチル}-1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル]-2-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン

実施例 106 5-クロロ-2-[(1-メチル-4-{3-[5-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]ピリジン

実施例 107 2-[5-(1-メチル-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]メチル}-1H-ピラゾル-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル]-5-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン

実施例 108 5-(ジフルオロメチル)-2-[(1-メチル-4-{3-[5-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]ピリジン

実施例 109 5-シクロプロピル-2-[(1-メチル-4-{3-[5-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-

5-イル)メトキシ]ピリジン

実施例 1 1 0 2-{5-[1-メチル-5-([5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ)メチル]-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}-4-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン

実施例 1 1 1 2-{5-[1-メチル-5-([5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ)メチル]-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}-4-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリミジン

実施例 1 1 2 5-クロロ-2-[(1-メチル-4-{3-[5-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン-3-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]ピリジン

実施例 1 1 3 5-クロロ-2-[(1-メチル-4-{3-[6-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]ピリジン

実施例 1 1 4 2-[5-(1-メチル-5-{4-(トリフルオロメチル)フェノキシ}メチル}-1H-ピラゾル-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル]-6-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン

実施例 1 1 5 2-[(5-メチル-1H-テトラゾル-1-イル)メチル]-4-{5-[1-メチル-5-([5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ)メチル]-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}ピリジン

実施例 1 1 6 2-[(5-メチル-1H-テトラゾル-1-イル)メチル]-4-[5-(1-メチル-5-{4-(トリフルオロメチル)フェノキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル]ピリジン

実施例 1 1 7 4-{5-[1-エチル-5-([5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ)メチル]-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}-2-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン

実施例 1 1 8 5-(ジフルオロメチル)-2-[(1-メチル-4-{3-[5-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン-3-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]ピリジン

実施例 1 1 9 5-(ジフルオロメチル)-2-[(1-メチル-4-{3-[6-(1H-テトラゾール-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ]ピリジン

実施例 1 2 0 2-クロロ-4-[(1-メチル-4-{3-[2-(1H-テトラゾール-1-イルメチル)ピリジン-4-イル]}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ]ピリジン

[0123] 実施例 1 2 1 2-クロロ-4-[(1-メチル-4-{3-[6-(1H-テトラゾール-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ]ピリジン

実施例 1 2 2 4-[5-(1-エチル-5-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]メチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-2-(1H-テトラゾール-1-イルメチル)ピリジン

実施例 1 2 3 4-(5-{1-メチル-5-[(ピリジン-2-イルオキシ)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(1H-テトラゾール-1-イルメチル)ピリジン

実施例 1 2 4 2-クロロ-4-[(1-メチル-4-{3-[5-(1H-テトラゾール-1-イルメチル)ピリジン-3-イル]}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ]ピリジン

実施例 1 2 5 5-フルオロ-2-[(1-メチル-4-{3-[5-(1H-テトラゾール-1-イルメチル)ピリジン-3-イル]}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ]ピリジン

実施例 1 2 6 4-(5-{1-エチル-5-[(ピリジン-2-イルオキシ)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(1H-テトラゾール-1-イルメチル)ピリジン

実施例 1 2 7 4-{5-[1-プロピル-5-({5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル}オキシ)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-2-(1H-テトラゾール-1-イルメチル)ピリジン

実施例 1 2 8 4-{5-[1-(フルオロメチル)-5-({5-(トリフルオロメチル)ピ

リジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}-2-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン

実施例 1 2 9 4-{5-[5-({[5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1-エチル-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}-2-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン

実施例 1 3 0 4-{5-[5-({[5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1-(フルオロメチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}-2-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン

実施例 1 3 1 4-{5-[1-(フルオロメチル)-5-{{[5-(フルオロピリジン-2-イル)オキシ]メチル}}-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}-2-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン

実施例 1 3 2 4-{5-[1-シクロプロピル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}-2-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン

実施例 1 3 3 4-{5-[1-(プロパン-2-イル)-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}-2-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン

実施例 1 3 4 2-[(1-エチル-4-{3-[5-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン-3-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

実施例 1 3 5 2-[(1-エチル-4-{3-[5-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

実施例 1 3 6 2-[(1-エチル-4-{3-[6-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

実施例 1 3 7 2-{{[1-(フルオロメチル)-4-{3-[6-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル

]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

実施例 1 3 8 5-(ジフルオロメチル)-2-[(1-エチル-4-{3-[5-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン-3-イル]}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]ピリジン

実施例 1 3 9 2-{[1-(フルオロメチル)-4-{3-[5-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン-3-イル]}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル]-1H-ピラゾル-5-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

実施例 1 4 0 5-(ジフルオロメチル)-2-{[1-(フルオロメチル)-4-{3-[5-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン-3-イル]}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル]-1H-ピラゾル-5-イル]メトキシ}ピリジン

実施例 1 4 1 4-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}-2-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリミジン

実施例 1 4 2 2-[(1-シクロプロピル-4-{3-[6-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

実施例 1 4 3 5-クロロ-2-[(1-エチル-4-{3-[5-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン-3-イル]}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]ピリジン

実施例 1 4 4 2-[(1-シクロプロピル-4-{3-[5-(1H-テトラゾル-1-イルメチル)ピリジン-3-イル]}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

実施例 1 4 5 N-[2-(4-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}フェニル)エチル]アセトアミド

実施例 1 4 6 N-(4-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}ベンジル)アセトアミド

実施例 1 4 7 N-[2-(4-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}フェニル)エチル]メタンスルホンアミド

実施例 1 4 8 N-(4-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}ベンジル)メタンスルホンアミド

実施例 1 4 9 1-メチル-4-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}ピリジン-2(1H)-オン

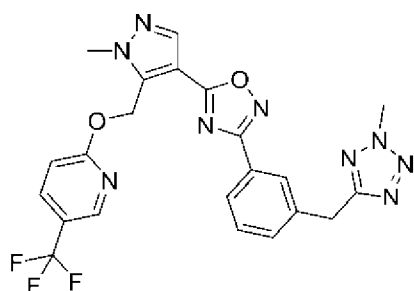
実施例 1 5 0 1-メチル-5-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}ピリジン-2(1H)-オン

実施例 1 5 1 1-メチル-6-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}ピリジン-2(1H)-オン

実施例 1 5 2 tert-ブチル (4-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}ベンジル)カルバマート

[0124] 実施例 1 5 3 2-{[1-メチル-4-(3-{3-[(2-メチル-2H-テトラゾル-5-イル)メチル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イル]メトキシ}-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

[0125] [化12]



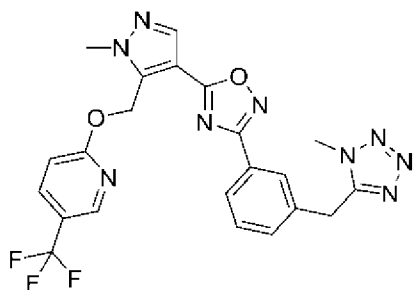
実施例 3 で得られた 2-[(1-メチル-4-{3-[3-(1H-テトラゾル-5-イルメチル)

フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (267 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (5.0 mL) 溶液に、室温にて少しずつ水素化ナトリウム (60%, 33 mg) を加え、15分間攪拌した。ヨウ化メチル (50 μ L) を加え、室温にて72時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (70 mL) で希釈し、飽和食塩水 (30 mL) で2回洗浄した。有機層にISOLUTE HM-Nを加え、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、ヘキサン:酢酸エチル=65:35~0:100) にて精製して、表題化合物 (60 mg) を無色固体として得た。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 4.06 (s, 3 H) 4.30 (s, 3 H) 4.30 (s, 2 H) 5.96 (s, 2 H) 6.88 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.40 – 7.44 (m, 1 H) 7.45 – 7.48 (m, 1 H) 7.83 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H) 7.93 – 7.98 (m, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.47 – 8.51 (m, 1 H); MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 498 [M+H]⁺

[0126] 実施例 154 2-[[1-メチル-4-(3-{3-[(1-メチル-1H-テトラゾル-5-イル)メチル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イル]メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

[0127] [化13]



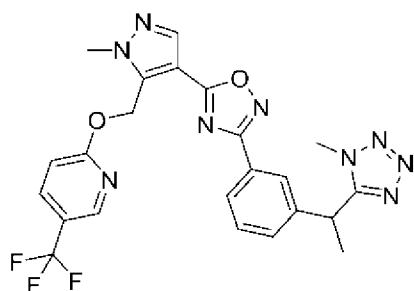
実施例 153 の同一反応において、実施例 153 の構造異性体である表題化合物 (14 mg) を無色固体として得た。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 3.89 (s, 3 H) 4.06 (s, 3 H) 4.37 (s, 2 H) 5.94 (s, 2 H) 6.88 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.46 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.83 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H) 7.98 – 8.0

3 (m, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H); MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 498 [M+H]⁺

[0128] 実施例 1 5 5 2-[[1-メチル-4-(3-{3-[1-(1-メチル-1H-テトラゾル-5-イル)エチル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イル]メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

[0129] [化14]



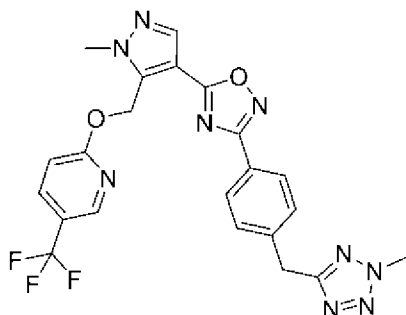
実施例 3 で得られた 2-[[1-メチル-4-{3-[3-(1H-テトラゾル-5-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル]メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (180 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) 溶液に、氷冷下、少しずつ水素化ナトリウム (60%, 30 mg) を加え、室温にて 30 分間攪拌した。再び氷冷し、ヨウ化メチル (40 μL) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、析出物をろ取した。これを逆相カラムクロマトグラフィー (CAPCELL PAK MG II、0.1%トリフルオロ酢酸含有水:0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル=90:10~10:90) にて精製して、表題化合物 (15 mg) を無色固体として得た。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.89 (d, J=7.0 Hz, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 4.07 (s, 3 H) 4.34 (q, J=7.0 Hz, 1 H) 5.91 - 5.98 (m, 2 H) 6.88 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.25 - 7.28 (m, 1 H) 7.45 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.82 - 7.85 (m, 1 H) 7.97 - 8.02 (m, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H); MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 512 [M+H]⁺

[0130] 実施例 1 5 6 2-[[1-メチル-4-(3-{4-[(2-メチル-2H-テトラゾル-5-イル)メチル]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-イル]メトキシ]

シ}-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

[0131] [化15]



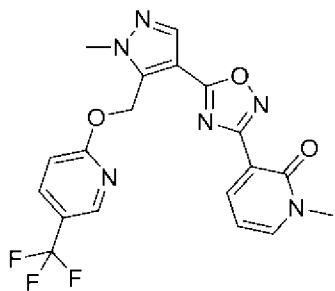
実施例2で得られた2-[(1-メチル-4-{3-[4-(2H-テトラゾル-5-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (160 mg) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) -メタノール (1.0 mL) の混合液に、氷冷下、トリメチルシリルジアゾメタン (2Mエーテル溶液、331 μ L) を滴下し、室温にて3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (CAPCELL PAK MG II、0.1%トリフルオロ酢酸含有水：0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル=90：10～10：90) にて精製して、表題化合物 (36 mg) を薄黄色固体として得た。

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 4.00 - 4.06 (m, 3 H) 4.26 - 4.33 (m, 5 H) 5.72 - 6.09 (m, 2 H) 6.86 (d, J =8.7 Hz, 1 H) 7.41 (d, J =7.4 Hz, 2 H) 7.81 (d, J =8.3 Hz, 1 H) 8.01 (d, J =7.0 Hz, 2 H) 8.11 - 8.14 (m, 1 H) 8.47 (s, 1 H); MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 498 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0132] 実施例157 1-メチル-3-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}ピリジン-2(1H)-オン

[0133]

[化16]



(1) N'-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシミドアミド

2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル (1.00 g)、50%ヒドロキシアミン水溶液 (600 μ L) 及びエタノール (10 mL) の混合物を3時間加熱還流した。析出物をろ取して、表題化合物 (1.06 g) を薄茶色固体として得た。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 154 [M+H]⁺

(2) 3-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}ピリジン-2(1H)-オン

製造例8で得られた1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (300 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) 溶液に、室温にて1, 1'-カルボニルジイミダゾール (196 mg) を加え1時間攪拌した。反応液に、N'-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシミドアミド (184 mg) を加え、室温にて30分間、110℃にて17時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、水を加えた後、析出物をろ取した。これを酢酸エチル-メタノールより再結晶して、表題化合物 (185 mg) を無色固体として得た。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 419 [M+H]⁺

(3) 1-メチル-3-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}

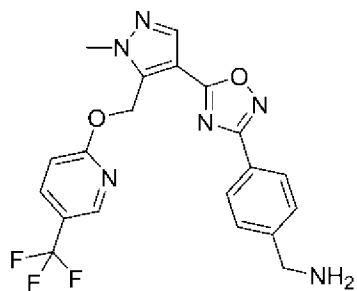
ピリジン-2(1H)-オン

3-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}ピリジン-2(1H)-オン (200 mg)、ヨウ化メチル (50 μ L)、炭酸カリウム (108 mg) 及びN, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 懸濁液を、室温にて18時間攪拌した。酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水 (30 mL $\times$ 2)、飽和食塩水 (30 mL) で順次洗浄した。有機層にISOLUTE HM-Nを加え、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、ヘキサン：酢酸エチル=60：40 $\sim$ 0：100 $\sim$ クロロホルム：メタノール=90：10) にて精製して、表題化合物 (17 mg) を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 3.67 (s, 3 H) 4.05 (s, 3 H) 5.92 (s, 2 H) 6.28 (t, $J=6.8$ Hz, 1 H) 6.87 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H) 7.49 (dd, $J=6.6, 2.1$ Hz, 1 H) 7.81 (dd, $J=8.7, 2.5$ Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.22 (dd, $J=7.2, 2.3$ Hz, 1 H) 8.47 (d, $J=0.8$ Hz, 1 H); MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0134] 実施例 158 1-(4-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}フェニル)メタンアミン

[0135] [化17]



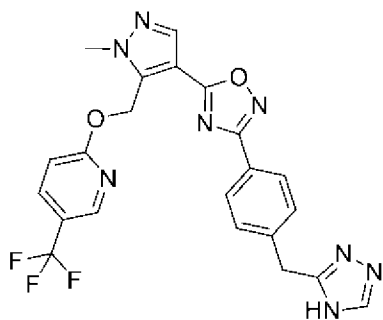
実施例 152 で得られたtert-ブチル (4-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}ベンジル)カルバマート (100 mg) の酢酸エチ

ル (2.0 mL) 溶液に、室温にて 4 M 塩酸/酢酸エチル (0.24 mL) を加え、30 分間攪拌した。反応液にメタノール (2.0 mL) 及び 4 M 塩酸/酢酸エチル (0.50 mL) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (NH シリカゲルカートリッジ、ヘキサン：酢酸エチル = 88 : 12 ~ 0 : 100) にて精製後、薄層クロマトグラフィー (OH、クロロホルム：メタノール = 90 : 10) にて精製して、表題化合物 (48 mg) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHCl_3 -d) δ ppm 3.87 – 3.97 (m, 2 H) 3.99 – 4.08 (m, 3 H) 5.94 (s, 2 H) 6.86 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H) 7.35 – 7.50 (m, 2 H) 7.81 (dd, $J=8.7, 2.5$ Hz, 1 H) 7.94 – 8.18 (m, 3 H) 8.48 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0136] 実施例 159 2-[(1-メチル-4-{3-[4-(4H-1,2,4-トリアゾル-3-イルメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-1H-ピラゾル-5-イル)メトキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

[0137] [化18]



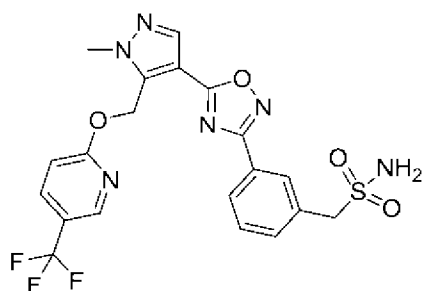
実施例 2 – (3) で得られた 2-(4-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}フェニル)アセトアミド (1.50 g) の N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (30 mL) 懸濁液を 5 時間加熱還流し、室温まで放冷しながら 13 時間攪拌し、3 時間加熱還流した。反応液を 60 °C にて減圧下濃縮し、酢酸 (15 mL) とヒドラジン・一水和物 (3.0 mL) を加えた。混合物を 90 °C にて 6 時間攪拌し、室温まで放冷し

ながら2.5日間攪拌した。反応液に氷冷下、水(27 mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。混合物の母液を捨て、残渣を水(3.0 mL)で3回洗浄した。残渣のクロロホルム：メタノール=1：1懸濁液にISOLUTE HM-Nを加え、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲルカートリッジ、クロロホルム：メタノール=100：0～90：10)にて精製し、得られた生成物の酢酸エチル(1.5 mL)懸濁液を室温にて1.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(1.5 mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。析出物をろ取し、酢酸エチル(3.0 mL)で洗浄し、表題化合物(190 mg)を淡橙色固体として得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.04 (s, 3 H) 4.06 (br. s, 1 H) 4.17 (br. s, 1 H) 5.93 (s, 2 H) 7.08 – 7.12 (m, 1 H) 7.39 – 7.43 (m, 2 H) 7.80 – 7.84 (m, 1 H) 7.84 – 8.47 (m, 4 H) 8.68 (br. s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z: 483 [M+H]⁺

[0138] 実施例160 1-(3-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)メタンスルホンアミド

[0139] [化19]



製造例8で得られた1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(85 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)溶液に室温にて1, 1'-カルボニルジイミダゾール(55 mg)を加え1時間攪拌した。反応液に、製造例11で得られたN'-ヒドロキシ-3-(スルファモイルメチル)ベンゼンカルボキシミドアミド(65 mg)を加え、室温にて30分間、110℃にて2

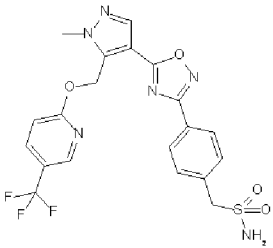
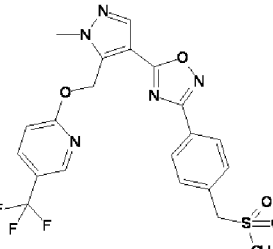
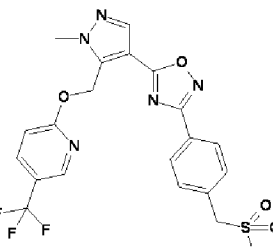
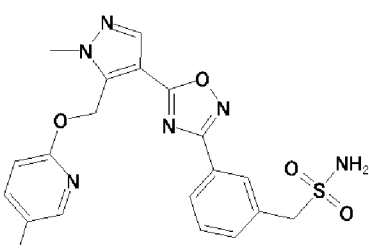
0時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、水を加えた後、析出物をろ取した。これを酢酸エチルーヘキサンより再結晶して、表題化合物（65 mg）を無色固体として得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.04 (s, 3 H) 4.38 (s, 2 H) 5.95 (s, 2 H) 6.90 (s, 2 H) 7.11 (d, J=9.1 Hz, 1 H) 7.53 (t, J=7.4 Hz, 1 H) 7.56 – 7.60 (m, 1 H) 7.86 – 7.88 (m, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.12 – 8.15 (m, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 8.67 – 8.70 (m, 1 H); MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 517 [M+Na]⁺

[0140] 実施例160と同様の手法を用いて、表2に記載した実施例161から実施例164の化合物を得た。

[0141]

[表2]

実施例	構造式	機器データ
161		¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 4.01 (s, 3 H) 4.32 (s, 2 H) 5.90 (s, 2 H) 6.87 (s, 2 H) 7.08 (d, J=8.67 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=8.26 Hz, 2 H) 7.89 (d, J=8.26 Hz, 2 H) 8.10 (dd, J=8.67, 2.48 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z: 495 [M+H] ⁺
162		¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 4.03 (s, 3 H) 5.90 (s, 2 H) 6.47 (s, 2 H) 7.07 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.77 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.99 – 8.12 (m, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z: 496 [M+H] ⁺
163		¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.04 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 4.39 (s, 2 H) 5.91 (s, 2 H) 6.94 (br. s., 1 H) 7.08 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.89 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 8.10 (dd, J=8.9, 2.7 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z: 509 [M+H] ⁺
164		¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 4.02 (s, 3 H) 4.38 (s, 2 H) 5.83 (s, 2 H) 6.90 (s, 2 H) 6.94 – 6.99 (m, 1 H) 7.54 – 7.60 (m, 2 H) 7.71 – 7.77 (m, 1 H) 7.91 – 7.95 (m, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.22 (d, J=3.3 Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H); MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 467 [M+Na] ⁺

[0142] 実施例 161 1-(4-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}フェニル)メタンスルホンアミド

実施例 162 (4-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル}フェニル)メタンスルホン酸

実施例 163 N-メチル-1-(4-{5-[1-メチル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}メチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾ

ル-3-イル}フェニル)メタンスルホンアミド

実施例 164 1-{3-[5-(5-{[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]メチル}-1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル]フェニル}メタンスルホンアミド

[0143] 試験例 1

(ヒト型代謝型グルタミン酸受容体 (mGlu2) 安定発現 CHO 細胞の粗膜画分調製)

ヒト型 mGlu2 受容体安定発現 CHO 細胞を、10% 透析牛胎児血清含有ダルベッコ改変イーグル培地 [1% proline、50 units/mL penicillin、50 μ g/mL streptomycin、400 μ g/mL Hygromycin B、2 mM L-glutamine (用時添加)] を用いて、37°C、5% CO₂ 下で培養した。コンフルエント状態の細胞を PBS (−) で 2 回洗浄した後、セルスクレーパーで剥離し、4°C、1000 rpm、5 分間遠心分離を行って細胞を回収した。得られた沈さを、20 mM HEPES 緩衝液 (pH 7.4) に懸濁し、当該懸濁液をテフロン (登録商標) ホモジナイザーでホモジナイズした後、4°C、48,000 $\times$ g、20 分間遠心分離することにより、再び沈さを得た。さらに得られた沈さを 2 回遠心洗浄した後に、上記緩衝液でホモジナイズすることにより粗膜画分を得た。得られた粗膜画分は、−80°C で保存した。

[0144] ([³⁵S]GTP γ S 結合試験)

上記で調製した凍結膜画分を用時融解して、結合試験用緩衝液 (終濃度; 20 mM HEPES、100 mM NaCl、10 mM MgCl₂、8.4 μ M GDP、10 μ g/mL saponin、0.1% BSA) にて希釈した。膜タンパク質 10 μ g/assay の膜画分に実施例化合物を添加して、30°C で 20 分間インキュベーションを行った。その後、グルタミン酸 (終濃度 20 μ M) と [³⁵S]GTP γ S (終濃度 0.15 nM) を添加して、30°C で 1 時間インキュベーションを行った。インキュベーションの後、上記反応液を 20 mM HEPES 緩衝液 (pH 7.4) に予め浸した

Whatman GF/Cフィルター上に吸引濾過し、上記フィルターを氷冷20mM HEPES緩衝液(pH7.4)300 μ Lで3回洗浄した。得られたフィルターにシンチレーションカクテルを添加して、液体シンチレーションカウンターで膜結合放射活性を測定した。

グルタミン酸非存在下で上記反応を行った場合における $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合量を非特異的結合とし、グルタミン酸存在下で得られた $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合量との差を特異的結合とした。各実施例化合物の様々な濃度における特異的結合阻害率より、非線形解析を用いて阻害曲線を得た。特異的 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合量が50%抑制される各実施例化合物の濃度(IC_{50} 値)を阻害曲線より算出した。

上記試験の結果、本発明化合物の IC_{50} 値は10 μM 以下であった。本発明化合物中、 IC_{50} 値が0.1 μM 以下の化合物をA、0.1 μM ~1 μM の化合物をB、1 μM ~10 μM の化合物をCと表記し、表3に示す。更に本発明化合物の幾つかについて、 IC_{50} 値を表4に例示する。

[0145]

[表3]

実施例	IC ₅₀	実施例	IC ₅₀	実施例	IC ₅₀	実施例	IC ₅₀
1	B	42	A	83	A	124	B
2	A	43	A	84	A	125	B
3	A	44	A	85	A	126	B
4	B	45	A	86	A	127	A
5	A	46	A	87	A	128	A
6	A	47	A	88	C	129	A
7	B	48	C	89	B	130	A
8	A	49	A	90	B	131	A
9	A	50	A	91	A	132	A
10	A	51	A	92	B	133	A
11	A	52	A	93	A	134	A
12	A	53	A	94	A	135	A
13	A	54	A	95	A	136	A
14	B	55	B	96	A	137	A
15	A	56	A	97	A	138	A
16	A	57	B	98	A	139	A
17	A	58	A	99	A	140	A
18	A	59	C	100	B	141	A
19	B	60	A	101	B	142	A
20	A	61	A	102	A	143	A
21	A	62	A	103	A	144	A
22	C	63	A	104	B	145	B
23	A	64	A	105	A	146	A
24	A	65	A	106	B	147	A
25	B	66	A	107	A	148	A
26	A	67	A	108	B	149	B
27	A	68	A	109	B	150	B
28	A	69	A	110	A	151	B
29	B	70	A	111	B	152	A
30	A	71	A	112	A	153	B
31	B	72	A	113	A	154	A
32	A	73	A	114	A	155	A
33	C	74	A	115	A	156	B
34	A	75	A	116	A	157	C
35	A	76	A	117	A	158	B
36	B	77	B	118	A	159	A
37	A	78	A	119	A	160	A
38	A	79	B	120	B	161	A
39	A	80	A	121	C	162	A
40	B	81	B	122	A	163	A
41	A	82	B	123	B	164	A

[0146] [表4]

実施例	IC50 nM
1	221
2	1.64
3	5.87
6	1.63
11	1.90
15	1.39
17	23.8
26	6.64
37	4.08
46	28.9
50	39.0
59	1020
74	5.54
89	101
96	6.60
98	4.58
109	285
117	2.86
131	41.3
137	6.44
141	40.1
148	18.3
153	103
154	1.68
159	17.1
160	1.95
161	4.66
162	48.4
163	20.4
164	29.9

産業上の利用可能性

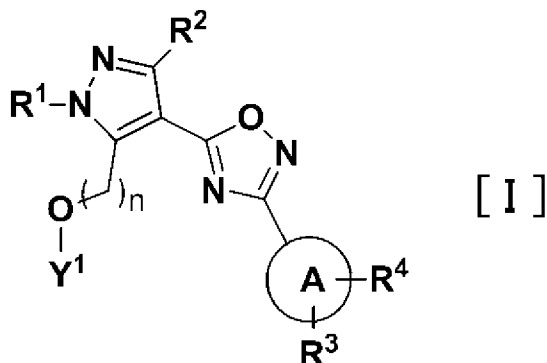
[0147] 本発明化合物は、グループII mGlu受容体に対して拮抗作用を有し、グループII mGlu受容体に関連する疾患の予防薬及び治療薬、具体的には、気分障害（うつ病性障害、双極性障害等）、不安障害（全般性不安障害、パニック障害、強迫性障害、社会不安障害、外傷後ストレス障害、特定の恐怖症、急性ストレス障害等）、統合失調症、アルツハイマー病、認知機能障害、認知症、薬物依存、痙攣、振戦、疼痛、及び睡眠障害等の予防薬又は

治療薬として利用できる。

請求の範囲

[請求項1] 式 [I]

[化1]



[式 [I] 中、

R^1 は、 C_{1-6} アルキル基又は C_{3-8} シクロアルキル基（ここで該 C_{1-6} アルキル基又は C_{3-8} シクロアルキル基は1から3個のハロゲン原子で置換されてもよい。）を示し、

R^2 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基（ここで該 C_{1-6} アルキル基は1から3個のハロゲン原子で置換されてもよい。）を示し、

n は、1から3の整数を示し、

Y^1 は、フェニル基又はヘテロアリール基 {ここで該フェニル基又はヘテロアリール基は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基（ここで該 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基又は C_{1-6} アルコキシ基は、1から3個のハロゲン原子で置換されてもよい。））、シアノ基及びハロゲン原子からなる群より選択される1から3個の置換基で置換されてもよい。} を示し、

環Aは、フェニル基、ヘテロアリール基又はピリドニル基を示し、

環Aがピリドニル基のとき、

R^3 は、水素原子を示し、 R^4 は、 C_{1-6} アルキル基を示し、

環Aがフェニル基又はヘテロアリール基のとき、

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基又は C_{1-6} アルキル基（ここで該 C_{1-6} アルコキシ基又は C_{1-6} アルキル基は1から3個のハ

ロゲン原子で置換されてもよい。)を示し、

R^4 は、

C_{1-6} アルキル基

{ここで該 C_{1-6} アルキル基は、

$-NR^aR^b$ 、

$-SO_2R^c$ 、

1, 2, 4-トリアゾルー3-イル基、

テトラゾルー5-イル基又は

テトラゾルー5-イル-アミノ基

(ここで該 1, 2, 4-トリアゾルー3-イル基、テトラゾルー5-イル基又はテトラゾルー5-イル-アミノ基は、1から2個の C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい。)で置換されている。}、

1, 2, 4-トリアゾルー3-イル基又は

テトラゾルー5-イル基を示し、

R^a 及び R^b は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 $-COR^c$ 又は $-SO_2R^c$ を示し、

又は、 R^a 及び R^b は、それらが結合する窒素原子と共に一緒になって形成され、さらに窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を1つ以上含んでもよい飽和又は不飽和の5又は6員環(ここで該飽和又は不飽和の5又は6員環は、 C_{1-6} アルキル基及びオキソ基から選択される1から2個の置換基で置換されてもよい。)を形成してもよく、

R^c は、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基を示す。
。]

で表される化合物又はその医薬上許容される塩。

[請求項2]

n が1であり、 Y^1 が、フェニル基又はピリジル基 {ここで該フェニル基又はピリジル基は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基(ここで該 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基又

はC₁₋₆アルコキシ基は、1から3個のハロゲン原子で置換されてもよい。)、シアノ基及びハロゲン原子からなる群より選択される1から3個の置換基で置換されてもよい。}である、請求項1に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[請求項3] 環Aが、フェニル基又は6員ヘテロアリール基である、請求項1又は2に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[請求項4] 環Aが、フェニル基又はピリジル基である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[請求項5] R³が、水素原子である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[請求項6] R⁴が、
C₁₋₃アルキル基
{ここで該C₁₋₃アルキル基は、
-NR^aR^b、
-SO₂R^c、
1, 2, 4-トリアゾルー3-イル基、
テトラゾルー5-イル基又は
テトラゾルー5-イル-アミノ基
(ここで該1, 2, 4-トリアゾルー3-イル基、テトラゾルー5-イル基又はテトラゾルー5-イル-アミノ基は、1から2個のメチル基で置換されてもよい。)で置換されている。}、
1, 2, 4-トリアゾルー3-イル基又は
テトラゾルー5-イル基であり、
R^a及びR^bは、同一又は異なって、水素原子、C₁₋₆アルキル基、-COR^c又は-SO₂R^cであり、
又は、R^a及びR^bは、それらが結合する窒素原子と共に一緒になって、
ピロリジン-2-オン-1-イル基、

ピペリジン-2-オン-1-イル基、
 モルホリン-3-オン-4-イル基、
 ピリジン-2-オン-1-イル基、
 イミダゾリジン-2-オン-1-イル基、
 オキサゾリジン-2-オン-3-イル基、
 ピラゾル-1-イル基、
 1, 2, 3-トリアゾル-1-イル基、
 1, 2, 3-トリアゾル-2-イル基、
 1, 2, 4-トリアゾル-1-イル基、
 1, 2, 4-トリアゾル-5-オン-4-イル基、
 テトラゾル-1-イル基又は
 テトラゾル-2-イル基
 を形成し

（ここで該ピロリジン-2-オン-1-イル基、ピペリジン-2-オン-1-イル基、モルホリン-3-オン-4-イル基、ピリジン-2-オン-1-イル基、イミダゾリジン-2-オン-1-イル基、オキサゾリジン-2-オン-3-イル基、ピラゾル-1-イル基、1, 2, 3-トリアゾル-1-イル基、1, 2, 3-トリアゾル-2-イル基、1, 2, 4-トリアゾル-1-イル基、1, 2, 4-トリアゾル-5-オン-4-イル基、テトラゾル-1-イル基又はテトラゾル-2-イル基は、1 から2 個のメチル基で置換されてもよい。）
 R^6 は、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-3} アルキル基、アミノ基、モノ- C_{1-3} アルキルアミノ基又はジ- C_{1-3} アルキルアミノ基である、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[請求項7] 請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

[請求項8] 有効成分がグループII代謝型グルタミン酸受容体拮抗物質である、請

求項 7 に記載の医薬。

[請求項9] 請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分とする、気分障害、不安障害、統合失調症、アルツハイマー病、認知機能障害、認知症、薬物依存、痙攣、振戦、疼痛、又は睡眠障害の予防又は治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/051381

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D413/14, A61K31/4439, A61K31/444, A61K31/4545, A61K31/506, A61K31/5377, A61P25/04, A61P25/18, A61P25/20, A61P25/22, A61P25/28, A61P25/30, A61P43/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/142628 A1 (MERCK SERONO INTERNATIONAL S.A.), 16 December 2010 (16.12.2010), entire text & EP 2440554 A1 & JP 2012-529459 A	1-9
A	CN 1188764 A (Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu), 29 July 1998 (29.07.1998), entire text (Family: none)	1-9
A	Journal of the American Chemical Society, 1982, Vol.104 (14), p.4013-4014	1-9

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

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 February, 2013 (12.02.13)

Date of mailing of the international search report
19 February, 2013 (19.02.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/051381

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2012/020820 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 February 2012 (16.02.2012), entire text (Family: none)	1-9
P,X	WO 2012/099200 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 July 2012 (26.07.2012), entire text (Family: none)	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/051381

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

*C07D413/14(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i,
A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61P25/04(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, A61P25/20(2006.01)i,
A61P25/22(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P25/30(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i*

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

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D413/14, A61K31/4439, A61K31/444, A61K31/4545, A61K31/506, A61K31/5377, A61P25/04, A61P25/18, A61P25/20, A61P25/22, A61P25/28, A61P25/30, A61P43/00

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

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 3 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 年

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

CA/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2010/142628 A1 (MERCK SERONO INTERNATIONAL S. A.) 2010. 12. 16, 全文 & EP 2440554 A1 & JP 2012-529459 A	1-9
A	CN 1188764 A (Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu) 1998. 07. 29, 全文 (ファミリーなし)	1-9
A	Journal of the American Chemical Society, 1982, Vol.104(14), p. 4013-4014	1-9

☒ 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

1 2 . 0 2 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

1 9 . 0 2 . 2 0 1 3

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

三木 寛

4 P

4 1 5 1

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
P, X	WO 2012/020820 A1 (大正製薬株式会社) 2012. 02. 16, 全文 (ファミリーなし)	1-9
P, X	WO 2012/099200 A1 (大正製薬株式会社) 2012. 07. 26, 全文 (ファミリーなし)	1-9

発明の属する分野の分類

C07D413/14(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i,
A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61P25/04(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, A61P25/20(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i,
A61P25/28(2006.01)i, A61P25/30(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i