

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2011 年 4 月 14 日(14.04.2011)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2011/043371 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 413/14 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) A61P 19/06 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2010/067541

(22) 国際出願日: 2010 年 10 月 6 日(06.10.2010)

(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 2009-233048 2009 年 10 月 7 日(07.10.2009) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): アステラス製薬株式会社 (Astellas Pharma Inc.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 井波 寛 (INAMI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 水谷 剛 (MIZUTANI, Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 前田 順子 (MAEDA, Junko) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 臼田 裕之 (USUDA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 永嶋 信也 (NAGASHIMA, Shinya) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1

1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 伊藤 智範 (ITO, Tomonori) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 青山 尚寛 (AOYAMA, Naohiro) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 紺谷 徹 (KON-TANI, Toru) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 林田 久 (HAYASHIDA, Hisashi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 寺澤 武志 (TERASAWA, Takeshi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 瀬尾 竜志 (SEO, Ryushi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 赤松 政彦 (AKAMATSU, Masahiko) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 石川 毅 (ISHIKAWA, Takeshi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 林 一己 (HAYASHI, Kazumi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 森田 拓, 外 (MORITA, Hiroshi et al.); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社 知的財産部内 Tokyo (JP).

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

[続葉有]

(54) Title: OXAZOLE COMPOUND

(54) 発明の名称: オキサゾール化合物

(57) Abstract: Disclosed is a novel and excellent prophylactic and/or therapeutic method for diseases associated with interleukin-1 receptor-associated kinase-4 (IRAK-4), which is based on an interleukin-1 receptor-associated kinase-4 (IRAK-4) inhibitory effect. Specifically disclosed is an oxazole carboxylic acid amide derivative which is characterized in that an oxazole that is substituted with a heteroaryl group at the 2-position is bonded to a heteroaryl ring via a carboxamide. The oxazole carboxylic acid amide derivative has a strong inhibitory effect on IRAK-4, and can serve as a prophylactic and/or therapeutic agent for diseases associated with IRAK-4 such as inflammatory diseases and autoimmune diseases.

(57) 要約: 【課題】 インターロイキン 1 受容体関連キナーゼ 4 (IRAK-4) 阻害作用に基づく、IRAK-4 に関係する疾患の新規かつ優れた予防及び／又は治療方法を提供する。【解決手段】 2 位がヘテロアリアル基で置換されたオキサゾールが、カルボキサミドを介してヘテロアリアル環に結合することを特徴とするオキサゾールカルボン酸アミド誘導体が、IRAK-4 に対する強力な阻害作用を示すこと、そして炎症性疾患、自己免疫疾患等の IRAK-4 の関与する疾患の予防及び／又は治療剤となりうることを知見して本発明を完成した。

WO 2011/043371 A1



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

(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則 5.2(a))

明 細 書

発明の名称： オキサゾール化合物

技術分野

[0001] 本発明は医薬組成物、殊にインターロイキン1受容体関連キナーゼ4（IRAK-4）の関与する疾患の予防及び／又は治療用医薬組成物の有効成分として有用なオキサゾール化合物に関する。

背景技術

[0002] インターロイキン1受容体関連キナーゼ4（IRAK-4）はプロテインキナーゼであるIRAKファミリーの1種である（Molecular cell 2003, 11(2), 293-302）。IRAK-4は、TLR-3を除くすべてのToll-like receptors（TLRs）、インターロイキン1受容体（IL-1R）及びインターロイキン18受容体（IL-18R）の下流にあるキナーゼで、これらの多様な受容体を介したシグナル伝達系（Toll/IL-1 receptorシグナル伝達系、TIRシグナル伝達系）において重要な役割を果たしている。

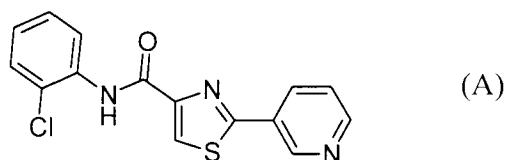
[0003] IRAKファミリーには、IRAK-4の他にIRAK-1、IRAK-2、IRAK-3/Mのメンバーが含まれる。IRAK-1とIRAK-4はキナーゼ活性を有しているが、IRAK-2とIRAK-3/Mは不活性型である。IRAK-4はIRAK-1をリン酸化すると考えられている。IRAK-1リン酸化反応がきっかけとなってNF- κ BやMAPKを含めた下流の分子が活性化され、炎症性サイトカイン（IL-1、IL-6、IL-23、TNF- α など）やケモカイン（IL-8、RANTESなど）、アラキドン酸代謝産物など、炎症反応に寄与するメディエーターの産生が促進される。

[0004] IRAK-4が関わるTIRシグナル伝達系は、炎症メディエーターの産生を制御することによって、病原体に対する防御や、炎症、自然免疫・獲得免疫の制御、細胞生存、増殖といった生理的反応に寄与すると考えられてい

る。またそれだけでなく、急性・慢性炎症性疾患や自己免疫疾患など、炎症に関わりの深い病態への関与も示唆されている。この中には関節リウマチや糸球体腎炎をはじめとした慢性腎疾患など、多くの疾患が含まれる。I R A K-4 ノックアウトマウスや I R A K-4 キナーゼ不活性型ノックインマウス、I R A K-4 欠損細胞等の解析、あるいは I R A K-4 の上流・下流に存在する分子の解析から、I R A K-4 を阻害することが炎症反応の抑制、さらには上記疾患の効果的な治療につながることを推察される。酵素活性を欠いた I R A K-4 の変異体を発現させた動物では、関節炎の炎症反応が抑制されること (Arthritis & Rheumatism 2009, 60(6), 1661-1671)、I R A K-4 直下の分子である I R A K-1 のノックアウトマウスでは腎炎発症が減弱されること (The Journal of Immunology 2006, 176(1), 632-639) が報告されている。また I R A K-4 のノックアウトマウスにおいてはストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルのアルブミン尿が減弱すること (Journal of the American Society of Nephrology 2008, SA-FC476) も報告されている。したがって I R A K-4 阻害剤は急性及び慢性炎症、自己免疫疾患の治療に高い有効性を示す可能性がある。

[0005] 例えば下記式 (A) の化合物が、I R A K-4 阻害作用を有する事が報告されている (非特許文献 1)。

[化1]

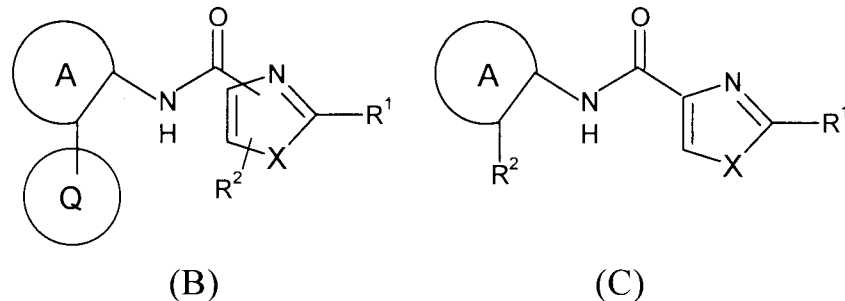


[0006] I R A K-4 阻害剤としては、ベンズイミダゾール誘導体 (特許文献 1)、チエノピリジンなどの二環式複素環誘導体 (特許文献 2)、イミダゾピリジン誘導体 (特許文献 3)、インダゾール側鎖を有するベンズイミダゾール誘導体 (特許文献 4)、イミダゾピリジン誘導体 (非特許文献 2) 等が報告されている。

[0007] 下記式 (B) (特許文献 5) 及び、下記式 (C) (特許文献 6) の化合物

が t r k A 受容体阻害作用を有し、下部尿路疾患及び疼痛への有用性を示すことがそれぞれ報告されている。しかし当該文献には I R A K - 4 に関する活性の開示はなく、本願記載の化合物の開示もない。

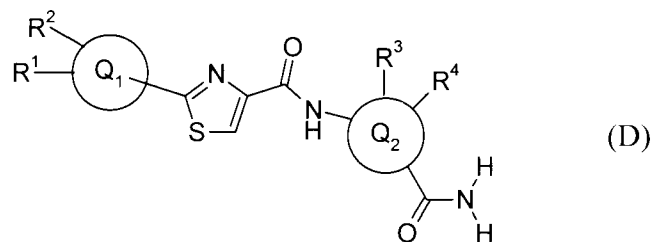
[化2]



(式中の記号は該公報参照。)

[0008] 特許文献 7 ～ 9 では式 (D) の化合物が免疫調節作用を有することが示されている。しかし当該文献には I R A K - 4 に関する活性の開示はなく、本願記載の化合物の開示もない。

[化3]



(式中の記号は該公報参照。)

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：米国特許第 7 1 3 2 4 3 8 号明細書

特許文献2：米国特許第 7 1 9 9 1 1 9 号明細書

特許文献3：国際公開第 2 0 0 8 / 0 3 0 5 7 9 号パンフレット

特許文献4：国際公開第 2 0 0 8 / 0 3 0 5 8 4 号パンフレット

特許文献5：欧州特許出願公開第 2 0 0 9 0 0 5 号明細書

特許文献6：国際公開第 2 0 0 9 / 0 5 4 4 6 8 号パンフレット

特許文献7：国際公開第2009/074234号パンフレット

特許文献8：国際公開第2009/074246号パンフレット

特許文献9：国際公開第2009/074247号パンフレット

非特許文献

[0010] 非特許文献1：Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2008, 18, 3211-3214

非特許文献2：Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2008, 18, 3656-3660

発明の概要

発明が解決しようとする課題

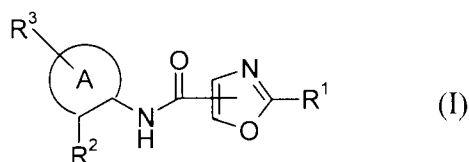
[0011] 本発明の課題は、医薬組成物、例えば I R A K-4 の関与する疾患の治療用医薬組成物の有効成分として有用な化合物の提供である。

課題を解決するための手段

[0012] 本発明者らは I R A K-4 阻害作用を有する化合物について鋭意検討した結果、本発明のオキサゾール化合物が優れた I R A K-4 阻害作用を有することを知見して本発明を完成した。

即ち、本発明は式 (I) の化合物又はその塩、並びに、式 (I) の化合物又はその塩、及び賦形剤を含有する医薬組成物に関する。

[化4]



(式中、

環Aは、単環式のヘテロアリールであり、

R¹は、1～3個のR¹⁰で置換されていてもよい単環又は二環式のヘテロアリールであり、

R²は、-C(O)NH₂、-C(O)NH-R⁰、-C(O)NH-R⁰⁰-OH、-C(O)NH-R⁰⁰-O-R⁰、-C(O)N(R⁰)₂

、 $-C(O)NH$ -シクロアルキル、 $-C(O)NH$ -ヘテロシクロアルキル、 $-C(O)NH$ - (R^0 で置換されていてもよいピラゾリル)、 $-C(O)-R^0$ 、 $-C(O)$ -シクロアルキル、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NH-R^0$ 、 $-S(O)_2NH$ -シクロアルキル、 $-R^{00}-OH$ 、 $-R^{00}-O-R^0$ 、 $-R^{00}$ - (モルホリン-4-イル)、フェニル、オキサジアゾリル又は、 R^0 で置換されていてもよいテトラゾリルであり、

ここで R^2 におけるオキサジアゾリルは、 R^0 、 $R^{00}-OH$ 又は、 $R^{00}-O-R^0$ で置換されていてもよく、

R^3 は、 H 、 R^0 、ハロゲン低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、 $-C(O)N(R^0)_2$ 、 $-R^{00}$ -シクロアルキル、 $-R^{00}$ -ヘテロシクロアルキル、 $-R^{00}$ -フェニル、 $-R^{00}-OH$ 又は、 $-R^{00}-O-R^0$ であり、

ここで R^3 におけるシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニル及び、ピリジルは、 R^0 、ハロゲン、 $-C(O)O-R^0$ 、 $-C(O)-R^0$ 、 $-OH$ 、 $-O-R^0$ 、 $-S(O)_2-R^0$ 、 $-O$ -ハロゲン低級アルキル、 $-O-R^{00}$ - (モルホリン-4-イル)、 $-R^{00}-OH$ 、 $-R^{00}-O-R^0$ 、モルホリン-4-イル又は、 $-R^{00}$ - (モルホリン-4-イル) で置換されていてもよく、

R^{10} は、同一又は互いに異なって、 R^0 、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、シクロアルキル、 $-O-R^0$ 、置換されていてもよいアミノ、 $-O$ -ハロゲン低級アルキル、 $-R^{00}-OH$ 、 $-R^{00}-O-R^0$ 又は、 $-R^{00}$ - (置換されていてもよいアミノ) であり、

R^0 は、同一又は互いに異なって、低級アルキルであり、

R^{00} は、同一又は互いに異なって、低級アルキレンである。))

なお、特に記載がない限り、本明細書中のある化学式中の記号が他の化学式においても用いられる場合、同一の記号は同一の意味を示す。

[0013] また、本発明は、式 (I) の化合物又はその塩を含有する IRAK-4 の関与する疾患の予防用及び／又は治療用医薬組成物、即ち、式 (I) の化合物又はその塩を含有する IRAK-4 の関与する疾患の予防及び／又は治療剤に関する。

また、本発明は、IRAK-4 の関与する疾患の予防用及び／又は治療用医薬組成物の製造のための式 (I) の化合物又はその塩の使用、並びに、I

IRAK-4の関与する疾患の予防及び／又は治療に使用するための式（I）の化合物又はその塩、並びに、式（I）の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することからなるIRAK-4の関与する疾患の予防及び／又は治療方法に関する。

発明の効果

- [0014] 式（I）の化合物はIRAK-4阻害作用を有し、IRAK-4の関与する疾患の予防及び／又は治療剤として使用できる。
- [0015] IRAK-4に関係する疾患としては炎症性疾患又は自己免疫疾患、特に、筋骨格および結合組織疾患（関節リウマチ、変形性骨関節症、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、強皮症、痛風等）、臓器移植における拒絶反応、自己炎症性疾患（Muckle-Wells症候群等）、泌尿生殖器疾患（糖尿病性腎症、IgA腎症等の糸球体腎炎、慢性腎不全）、肝疾患（非アルコール性脂肪肝炎等）、感染症（敗血症等）、消化器系疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病等）、皮膚炎症性疾患（アトピー性皮膚炎、乾癬等）、内分泌疾患（糖尿病等）、心血管疾患（動脈硬化等）、中枢疾患（多発性硬化症等）、呼吸器疾患（喘息、慢性閉塞性肺疾患等）および癌などが挙げられる。

図面の簡単な説明

- [0016] [図1] 図1はラットIRAK-4リコンビナントタンパク質アッセイ系において、IRAK-1ペプチド基質のリン酸化活性を表示したものである。縦軸は450nmにおける吸光度を示す。横軸はラットIRAK-4リコンビナントタンパク質の量を示す。

発明を実施するための形態

- [0017] 本明細書において、「アルキル」とは、直鎖状のアルキル及び分枝状のアルキルを含む。従って、「低級アルキル」とは、直鎖又は分枝状の炭素数が1から6（以下 C_{1-6} と表記する）のアルキルであり、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル基等である。別の態様としては、 C_{1-4} アルキルであり、更に別の態様としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-

-ブチル、イソブチル、tert-ブチルであり、また更に別の態様としては、メチルである。

[0018] 「アルキレン」とは、上記「アルキル」の任意の水素原子1個を除去してなる二価基である。従って、「低級アルキレン」とは、直鎖又は分枝状の炭素数が C_{1-6} のアルキレン、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、プロピレン、メチルメチレン、メチルエチレン、エチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、1,1,2,2-テトラメチルエチレン基等である。別の態様としては、 C_{1-5} アルキレンであり、更に別の態様としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレンである。

[0019] 「ハロゲン」は、F、Cl、Br、Iを意味する。

[0020] 「ハロゲノ低級アルキル」とは、1個以上のハロゲンで置換された低級アルキルである。別の態様としては1～5個のハロゲンで置換された低級アルキルであり、更に別の態様としてはジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチルである。

[0021] 「シクロアルキル」とは、 C_{3-10} の飽和炭化水素環基であり、架橋を有していてもよい。例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、アダマンチル基等である。別の態様としては、 C_{3-6} シクロアルキルであり、更に別の態様としては、 C_{7-10} シクロアルキルであり、更に別の態様としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンチルであり、更に別の態様としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである。

[0022] 「アリール」とは、 C_{6-14} の単環～三環式芳香族炭化水素環基であり、 C_{5-8} シクロアルケンとその二重結合部位で縮合した環基を包含する。例えばフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフタレニル、インダニル、インデニル、フルオレニル基等である。別の態様としては、フェニル、ナフチルであり、更に別の態様としては、フェニルである。

[0023] 「ヘテロ環」基とは、i) 酸素、硫黄及び窒素から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する3～8員の、別の態様としては5～7員の単環ヘテロ環、並びに、ii) 当該単環ヘテロ環が、単環ヘテロ環、ベンゼン環、 C_{5-8} シクロアルカン、及び C_{5-8} シクロアルケンからなる群より選択される1又は2個の環と縮環又はスピロ結合により形成される、酸素、硫黄、及び窒素から選択されるヘテロ原子を1～5個含有する二～三環式ヘテロ環、から選択される環基を意味する。環原子である硫黄又は窒素が酸化されオキシドやジオキシドを形成してもよい。

[0024] 「ヘテロ環」として以下の態様が挙げられる。

(1) 単環式飽和ヘテロ環基

(a) 1～4個の窒素原子を含むもの、例えばアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゾカニル；

(b) 1～3個の窒素原子、並びに1～2個の酸素原子及び／又は1～2個の硫黄原子を含むもの、例えばオキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモモルホリニル、チアゼパニル；

(c) 1～2個の酸素原子を含むもの、例えばオキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソラニル、1,4-ジオキサニル；

(d) 1～2個の硫黄原子を含むもの、例えばテトラヒドロチオフラニル、テトラヒドロチオピラニル；

(e) 1～2個の酸素原子及び1～2個の硫黄原子を含むもの、例えばオキサチオラニル；

[0025] (2) 単環式不飽和ヘテロ環基

(a) 1～4個の窒素原子を含むもの、例えばピロリル、ピロリニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピ

リダジニル、ピリミジニル、ジヒドロピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ジヒドロトリアジニル、アゼピニル；

(b) 1～3個の窒素原子、並びに1～2個の酸素原子及び／又は1～2個の硫黄原子を含むもの、例えばオキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジヒドロチアジニル、オキサジニル；

(c) 1～2個の酸素原子を含むもの、例えばフリル、ジオキソリル、ピラニル、オキセピニル；

(d) 1～2個の硫黄原子を含むもの、例えばチエニル、ジヒドロチオフェニル、ジヒドロジチオピラニル、ジヒドロジチオニル、チエピニル；

(e) 1～2個の酸素原子及び1～2個の硫黄原子を含むもの、例えばジヒドロオキサチオピラニル；

[0026] (3) 縮合多環式飽和ヘテロ環基

(a) 1～5個の窒素原子を含むもの、例えばキヌクリジニル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプテル；

(b) 1～4個の窒素原子、並びに1～3個の酸素原子及び／又は1～3個の硫黄原子を含むもの、例えば2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプテル、トリチアジャザインデニル、ジオキソロイミダゾリジニル；

(c) 1～3個の酸素原子及び／又は1～3個の硫黄原子を含むもの、例えばオキサビシクロ[2.2.1]ヘプテル、2,6-ジオキサビシクロ[3.2.2]オクテル；

[0027] (4) 縮合多環式不飽和ヘテロ環基

(a) 1～5個の窒素原子を含むもの、例えばインドリル、インドリニル、イソインドリル、イソインドリニル、インドリジニル、インダゾリル、ジヒドロインダゾリル、ベンズイミダゾリル、ジヒドロベンズイミダゾリル、テトラヒドロベンズイミダゾリル、ピロロピリジニル、ジヒドロピロロピラジニル、ピラゾロピリジニル、テトラヒドロピラゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、テトラヒドロイミダゾピリジニル、ベンゾトリアゾリル、プリニ

ル、キノリル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キノリジニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ジヒドロキノキサリニル、テトラヒドロキノキサリニル、ナフチリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、テトラゾロピリダジニル；

(b) 1～4個の窒素原子、並びに1～3個の酸素原子及び／又は1～3個の硫黄原子を含むもの、例えばベンズオキサゾリル、ジヒドロベンズオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、チエノピリジニル、ジヒドロベンズオキサジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル；

(c) 1～3個の酸素原子を含むもの、例えばベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾジオキソリル、クロメニル、クロマニル、エチレンジオキシフェニル、キサントニル、ジベンゾ[b, d]フラニル；

(d) 1～3個の硫黄原子を含むもの、例えばベンゾチオフェニル、ベンゾジチオピラニル、ジベンゾ[b, d]チオフェニル；

(e) 1～3個の酸素原子及び1～3個の硫黄原子を含むもの、例えばベンゾオキサチオピラニル；
など。

[0028] 「含窒素ヘテロ環」とは、上記の「ヘテロ環」のうち(1) - (a)、(1) - (b)、(2) - (a)、(2) - (b)、(3) - (a)、(3) - (b)、(4) - (a)、及び(4) - (b)等のように、少なくとも1個の窒素原子を含むものを言う。

[0029] 「ヘテロアリール」とは、上記の「ヘテロ環」の(2)のうち芳香環の環基、若しくは(4)のうち少なくとも一つの芳香環を構成要素に持つヘテロ環基であり、ある態様としては、環を構成する炭素原子に結合手を有する基を意味する。

例えばピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フリル、チエニル等の単環式ヘテロアリール；
インドリル、インドリニル、イソインドリル、イソインドリニル、インドリジニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、ベンゾトリアゾリル、フリニル、ベンゾジオキサソリル、キノリル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キノリジニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、チエノピリジニル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリル、クロメニル、クロマニル、エチレンジオキシフェニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾジチオピラニル、ベンズオキサチオピラニル等の二環式ヘテロアリール；

カルバゾリル、アクリジニル、ジベンゾ [b, d] フラニル、ジベンゾ [b, d] チオフェニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル等の三環式ヘテロアリールであり；

別の態様としては、ピラゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、フリル、チエニル、インドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ピロロピリジニル、イミダゾピリジニル、キノリル、ベンズオキサゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリルであり；

更に別の態様としては、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、フリル、チエニル、インドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ピロロピリジニル、イミダゾピリジニル、キノリル、ベンズオキサゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリルであり；

また更に別の態様としては、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニルである。

[0030] 「ヘテロシクロアルキル」とは、上記の「ヘテロ環」の(1)及び(3)のように、環原子間の結合が単結合のみからなるヘテロ環基であり、ある態様としては、環を構成する炭素原子に結合手を有する基を意味する。例えばアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゾカニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモモルホリニル、チアゼパニル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサラニル、1,4-ジオキサニル、テトラヒドロチオフラニル、テトラヒドロチオピラニル、オキサチオラニル、キヌクリジニル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、トリチアジャザインデニル、ジオキサロイミダゾリジニル、オキサビシクロ[2.2.1]ヘプチル、2,6-ジオキサビシクロ[3.2.2]オクチルであり、別の態様としては、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、アゼパニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサラニル、1,4-ジオキサニル、テトラヒドロチオフラニル、テトラヒドロチオピラニルであり、更に別の態様としては、アゼチジニル、ピペリジル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサラニル、テトラヒドロチオピラニルである。

[0031] 「置換されていてもよいアミノ」とは、 NH_2 、あるいは1又は2個の任意の基で置換されたアミノ基を意味し、環を構成する窒素原子に結合手を有する「ヘテロアリール」及び「ヘテロシクロアルキル」を包含する。ここで「ヘテロアリール」及び「ヘテロシクロアルキル」は置換されていてもよい。

[0032] 上記の「1又は2個の任意の基で置換されたアミノ基」における置換基のある態様としては、 R^0 、ハロゲン低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{ハロゲン低級アルキル}$ 、 $-\text{R}^{00}-\text{シク}$

ロアルキル、 $-R^{00}$ -ヘテロシクロアルキル、 $-R^{00}$ -フェニル、 $-R^{00}$ -ヘテロアリー
ル、 $-R^{00}-C(O)OH$ 、 $-R^{00}-C(O)O-R^0$ 、 $-R^{00}$ -シアノ、 $-R^{00}-OH$ 、 $-R^{00}-O-R^0$ 及び、 $-R^{00}-S$
(O)₂- R^0 からなる群より選択される基であり、ここでシクロアルキルは、ハロ
ゲン、オキソ、 $-OH$ 又は、 $-O-R^0$ で置換されていてもよく、ヘテロシクロアルキ
ルは、 R^0 又は $-OH$ で置換されていてもよく、フェニルはハロゲン又は $-O$ -ハロゲ
ノ低級アルキルで置換されていてもよい。

[0033] 環を構成する窒素原子に結合手を有する「ヘテロアリール」及び「ヘテロ
シクロアルキル」のある態様としては、1-アジリジニル、1-アゼチジニル、1
-ピロリジニル、1-ピラゾリジニル、1-イミダゾリジニル、1-ピペリジル、1-
ピペラジニル、1-アゼパニル、1-ジアゼパニル、1-アゾカニル、3-オキサゾ
リジニル、2-イソオキサゾリジニル、3-チアゾリジニル、2-イソチアゾリジ
ニル、4-モルホリニル、4-チオモルホリニル、4-ホモモルホリニル、4-チア
ゼパニル、1-ピロリル、1-ピラゾリル、1-イミダゾリル、1-トリアゾリル、1
-テトラゾリル、1-インドリル、1-インドリニル、2-イソインドリル、2-イソ
インドリニル、1-インダゾリル、1-ベンズイミダゾリル、1-ベンゾトリアゾ
リル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキ
ノリン-2-イル、9-カルバゾリル、10-フェノキサジニル、10-フェノチアジニ
ルであり、別の態様としては、1-ピロリジニル、1-ピペリジル、1-ピペラジ
ニル、1-アゼパニル、1-ジアゼパニル、4-モルホリニル、4-ホモモルホリニ
ル、1-ピラゾリル、1-イミダゾリル、1-トリアゾリル、1-インドリニル、2-
イソインドリニル、1-ベンズイミダゾリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-
1-イル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルであり、更に別の態様と
しては、1-ピロリジニル、1-ピペリジル、1-ピペラジニル、1-アゼパニル、1
-ジアゼパニル、4-モルホリニル、4-ホモモルホリニルであり、また更に別の
態様としては、1-ピロリジニル、1-ピペリジル又は4-モルホリニルである。

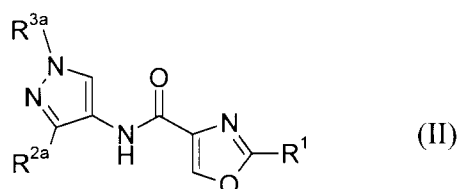
[0034] また、環を構成する窒素原子に結合手を有する「ヘテロアリール」及び「
ヘテロシクロアルキル」における置換基のある態様としては、 R^0 、ハロゲン、
ハロゲノ低級アルキル、 $-OH$ 、 $-O-R^0$ 、 $-R^{00}-OH$ 及び、 $-R^{00}-O-R^0$ からなる群より選

択される基である。

[0035] 本明細書において「置換されていてもよい」とは、無置換又は、置換基を1から5個有していることを意味する。ある態様としては、無置換又は、置換基を1から3個有しており、別の態様としては、無置換又は、置換基を1個有しており、更に別の態様としては、無置換であり、また更に別の態様としては、置換基を1個有している。なお、複数個の置換基を有する場合、それらの置換基は同一であっても、互いに異なってもよい。

[0036] 本発明の式 (I) の化合物のある態様としては、式 (I I)、(I I I) 又は、(I V) の化合物、別の態様としては、式 (I I) の化合物、更に別の態様としては、式 (I I I) の化合物、また更に別の態様としては、式 (I V) の化合物である。

[化5]



(式中、

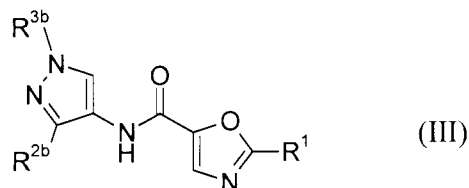
R^{2a}は、-C(O)NH₂、-C(O)NH-R⁰、-C(O)NH-シクロアルキル、-C(O)-R⁰、-C(O)-シクロアルキル、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH-R⁰、オキサジアゾリル又は、R⁰で置換されていてもよいテトラゾリルであり、

ここでR^{2a}におけるオキサジアゾリルは、R⁰、-R⁰⁰-OH又は、-R⁰⁰-O-R⁰で置換されていてもよく、

R^{3a}は、H、R⁰、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニル、ピリジル、-R⁰⁰-シクロアルキル、-R⁰⁰-ヘテロシクロアルキル、-R⁰⁰-OH又は、-R⁰⁰-O-R⁰であり、

ここでR^{3a}におけるシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニル及び、ピリジルは、R⁰、ハロゲン、-C(O)-R⁰、-OH又は、-O-R⁰で置換されていてもよい。))

[化6]



(式中、

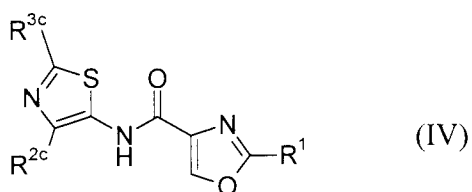
R^{2b}は、-C(O)NH₂、-C(O)NH-R⁰、-C(O)NH-シクロアルキル、-C(O)-R⁰、-C(O)-シクロアルキル、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH-R⁰、オキサジアゾリル又は、R⁰で置換されていてもよいテトラゾリルであり、

ここでR^{2b}におけるオキサジアゾリルは、R⁰、-R⁰⁰-OH又は、-R⁰⁰-O-R⁰で置換されていてもよく、

R^{3b}は、H、R⁰、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニル、ピリジル、-R⁰⁰-シクロアルキル、-R⁰⁰-ヘテロシクロアルキル、-R⁰⁰-OH又は、-R⁰⁰-O-R⁰であり、

ここでR^{3b}におけるシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニル及び、ピリジルは、R⁰、ハロゲン、-C(O)-R⁰、-OH又は、-O-R⁰で置換されていてもよい。))

[化7]



(式中、

R^{2c}は、-C(O)NH₂、-C(O)NH-R⁰、-C(O)NH-シクロアルキル、-C(O)-R⁰、-C(O)-シクロアルキル、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH-R⁰、オキサジアゾリル又は、R⁰で置換されていてもよいテトラゾリルであり、

ここでR^{2c}におけるオキサジアゾリルは、R⁰、-R⁰⁰-OH又は、-R⁰⁰-O-R⁰で置換されていてもよく、

R^{3c}は、H、R⁰、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニル、ピリジル

、 $-R^{00}$ -シクロアルキル、 $-R^{00}$ -ヘテロシクロアルキル、 $-R^{00}$ -OH又は、 $-R^{00}$ -O- R^0 であり、

ここで R^{3c} におけるシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニル及び、ピリジルは、 R^0 、ハロゲン、 $-C(O)-R^0$ 、 $-OH$ 又は、 $-O-R^0$ で置換されていてもよい。))

[0037] 本発明のある態様を以下に示す。

(1) 式(I)中のA環のある態様としては、ピラゾリル又はチアゾリルであり、別の態様としては、ピラゾリルであり、更に別の態様としては、チアゾリルである。

(2) R^1 のある態様としては、それぞれ1~3個の R^{10} で置換されていてもよいピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、フリル、チエニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ピロロピリジニル、イミダゾピリジニル、キノリル又は、ベンズオキサゾリルであり、別の態様としては、それぞれ1~3個の R^{10} で置換されていてもよいピリジル又は、キノリルであり、更に別の態様としては、それぞれ1~3個の R^{10} で置換されていてもよいピリジン-4-イル又は、キノリン-4-イルであり、更に別の態様としては、1~3個の R^{10} で置換されていてもよいピリジン-4-イルであり、更に別の態様としては、2位及び6位が R^{10} で置換されたピリジン-4-イルであり、また更に別の態様としては、2位が R^{10} で置換されたピリジン-4-イルである。

(3) R^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} 及び、 R^{2c} のある態様としては、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-R^0$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 又は、5-(メトキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルであり、別の態様としては、 $-C(O)NH_2$ 又は、 $-C(O)NH-R^0$ であり、更に別の態様としては、 $-C(O)NH_2$ である。

(4) R^3 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及び R^{3c} のある態様としては、 R^0 、ヘテロシクロアルキル、フェニル、ピリジル、 $-R^{00}$ -ヘテロシクロアルキル、 $-R^{00}$ -OH又は、 $-R^{00}$ -O- R^0 であり、ここでヘテロシクロアルキル、フェニル及び、ピリジルは、 R^0 、ハロゲン又は、 $-O-R^0$ からなる群より選択される基で置換されていてもよく、別の態様としては、 R^0 、ヘテロシクロアルキル、ピリジル、 $-R^{00}$ -ヘテロシクロアルキル

又は、 $-R^{00}-O-R^0$ であり、更に別の態様としては、 R^0 であり、更に別の態様としては、 $-R^{00}-O-R^0$ であり、更に別の態様としては、ヘテロシクロアルキルであり、更に別の態様としては、 $-R^{00}$ -ヘテロシクロアルキルであり、更に別の態様としては、 R^0 、ハロゲン又は、 $-O-R^0$ からなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニルであり、更に別の態様としては、 R^0 、ハロゲン又は、 $-O-R^0$ からなる群より選択される基で置換されていてもよいピリジルであり、更に別の態様としては、メチルであり、更に別の態様としては、メトキシエチルであり、更に別の態様としては、テトラヒドロピラニルであり、更に別の態様としては、テトラヒドロフラニルメチルであり、また更に別の態様としては、メトキシ基で置換されていてもよいフェニルである。

(5) R^{10} のある態様としては、 R^0 、ハロゲン、置換されていてもよいアミノ又は、 $-R^{00}$ -(置換されていてもよいアミノ)であり、別の態様としては R^0 であり、更に別の態様としてはハロゲンであり、更に別の態様としては、置換されていてもよいアミノであり、また更に別の態様としては、メチルである。

(6) R^{10} における「置換されていてもよいアミノ」のある態様としては、(i) $-NH_2$ 、(ii) 1若しくは2個の R^0 、ハロゲノ低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $-C(O)-R^0$ 、 $-C(O)$ -ハロゲノ低級アルキル、 $-R^{00}$ -シクロアルキル、 $-R^{00}$ -ヘテロシクロアルキル、 $-R^{00}-OH$ 及び、 $-R^{00}-O-R^0$ からなる群より選択される基で置換されたアミノ又は、(iii) 1-ピロリジニル若しくは、4-モルホリニルであり、別の態様としては、(iv) NH_2 、(v) 1若しくは2個の R^0 、ハロゲノ低級アルキル、シクロアルキル、 $-R^{00}$ -シクロアルキル及び、 $-R^{00}-O-R^0$ からなる群より選択される基で置換されたアミノ又は、(vi) 4-モルホリニルであり、更に別の態様としては、 $-NH_2$ であり、更に別の態様としては、1若しくは2個の R^0 、ハロゲノ低級アルキル、シクロアルキル、 $-R^{00}$ -シクロアルキル及び、 $-R^{00}-O-R^0$ からなる群より選択される基で置換されたアミノであり、更に別の態様としては、4-モルホリニルであり、更に別の態様としては、メトキシエチル、シクロプロピルメチル、2,2,2-トリフルオロエチルからなる群より選択される基で置換されていてもよいアミノであり、更に別の態

様としては、メトキシエチルアミノであり、更に別の態様としては、シクロプロピルメチルアミノであり、また更に別の態様としては、2,2,2-トリフルオロエチルアミノである。

(7) 上記(1)～(6)に記載の基の二以上の組み合わせである化合物又はその塩。

[0038] 本発明の式(I)～(IV)の化合物のある態様としては、上記(7)に記載したように、(1)から(6)に記載の基の二以上の組み合わせからなる化合物又はその塩が挙げられ、具体的には、例えば以下の組み合わせが挙げられる。

(8) R^1 が2位が R^{10} で置換されたピリジン-4-イルであり、 R^{2a} が $-C(=O)NH_2$ であり、 R^{3a} が R^0 、ヘテロシクロアルキル、ピリジル、 $-R^{00}$ -ヘテロシクロアルキル又は、 $-R^{00}-O-R^0$ である式(III)の化合物。

(9) R^1 が2位が R^{10} で置換されたピリジン-4-イルであり、 R^{2b} が $-C(=O)NH_2$ であり、 R^{3b} が R^0 である式(III')の化合物。

(10) R^1 が2位が R^{10} で置換されたピリジン-4-イルであり、 R^{2c} が $-C(=O)NH_2$ であり、 R^{3c} が R^0 である式(IV)の化合物。

[0039] 本発明に包含される具体的化合物の例として、以下の化合物が挙げられる。

2-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-(3-カルバモイル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド、

N-(3-カルバモイル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド、

2-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-[3-カルバモイル-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド、

N-[3-カルバモイル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド、

N-(3-カルバモイル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[2-[(2-メトキシエチル)アミノ]ピリジン-4-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド、

N-(3-カルバモイル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピリジン-4-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド、
N-{3-カルバモイル-1-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド、

N-{3-カルバモイル-1-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-2-[2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピリジン-4-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド、

N-{3-カルバモイル-1-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド、

2-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-[3-カルバモイル-1-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド、

N-[3-カルバモイル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-[2-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]ピリジン-4-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド、

N-{3-カルバモイル-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-2-[2-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]ピリジン-4-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド及び、

N-{3-カルバモイル-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-2-[2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピリジン-4-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド、

並びにこれらの塩。

[0040] 式(I)の化合物には、置換基の種類によって互変異性体や幾何異性体が存在しうる。本明細書中、式(I)の化合物が異性体の一形態のみで記載されることがあるが、本発明はそれ以外の異性体も包含し、異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

また、式(I)の化合物には不斉炭素原子や軸不斉を有する場合があります、

これに基づく光学異性体が存在しうる。本発明は、式（I）の化合物の光学異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

[0041] 更に、本発明は式（I）の化合物の製薬学的に許容されるプロドラッグも包含する。製薬学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で、アミノ基、水酸基、カルボキシル等に変換されうる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、例えばProg. Med., 5, 2157-2161 (1985)や「医薬品の開発」（廣川書店、1990年）第7巻分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

[0042] また、式（I）の化合物の塩とは、式（I）の化合物の製薬学的に許容される塩であり、置換基の種類によって、酸付加塩又は塩基との塩を形成する場合がある。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リシン、オルニチン等の有機塩基との塩、アセチルロイシン等の各種アミノ酸及びアミノ酸誘導体との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

[0043] 更に、本発明は式（I）の化合物及びその塩の各種の水和物や溶媒和物、及び結晶多形の物質も包含する。また、本発明は種々の放射性又は非放射性同位体でラベルされた化合物も包含する。

[0044] （製造法）

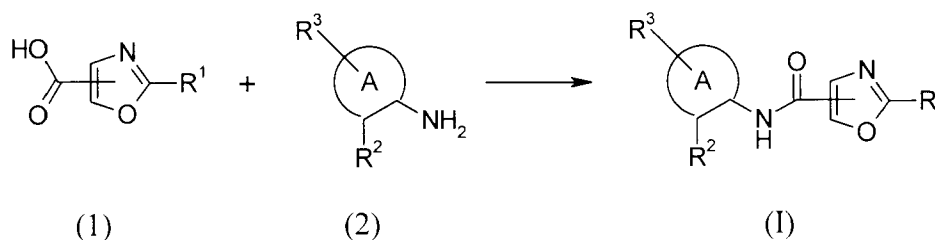
式（I）の化合物及びその塩は、その基本構造あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料から中間体へ至る段階で適当な保護基（容易に当該官能基に転化可能な基）に置き換えておくこと

が製造技術上効果的な場合がある。このような保護基としては、例えばウツツ(P. G. M. Wuts)及びグリーン(T. W. Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (第4版、2006年)」に記載の保護基等を挙げることができ、これらの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行ったあと、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

また、式(I)の化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様、原料から中間体へ至る段階で特定の基を導入、あるいは得られた式(I)の化合物を用いてさらに反応を行うことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、脱水等、当業者に公知の方法を適用することにより行うことができる。

以下、式(I)の化合物の代表的な製造法を説明する。各製法は、当該説明に付した参考文献を参照して行うこともできる。なお、本発明の製造法は以下に示した例には限定されない。

[0045] [化8]



式(I)の化合物は、カルボン酸誘導体(1)とアミノ化合物(2)との反応により得ることができる。

この反応では、カルボン酸誘導体(1)とアミノ化合物(2)とを当量若しくは、一方を過剰量用い、これらの混合物を、縮合剤の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは-20℃～60℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ベンゼン、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン若しくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキ

シエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル又は水、及びこれらの混合物が挙げられる。縮合剤の例としては、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,1'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルリン酸アジド、オキシ塩化リンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の添加剤を用いることが反応に好ましい場合がある。トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン若しくはN-メチルモルホリン等の有機塩基、又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム若しくは水酸化カリウム等の無機塩基の存在下で反応を行うことが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

また、カルボン酸誘導体(1)のカルボキシル基部分を反応性誘導体へ変換した後にアミノ化合物(2)と反応させる方法も用いることができる。カルボン酸の反応性誘導体の例としては、オキシ塩化リン、塩化チオニル、オキサリルクロリド等のハロゲン化剤と反応して得られる酸ハロゲン化物、クロロギ酸イソブチル等と反応して得られる混合酸無水物、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等と縮合して得られる活性エステルが挙げられる。これらの反応性誘導体とアミノ誘導体(2)との反応は、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類等の反応に不活性な溶媒中、冷却下～加熱下、好ましくは、-78℃～60℃で行うことができる。

〔文献〕

S. R. Sandler及びW. Karo著、「Organic Functional Group Preparations」、第2版、第1巻、Academic Press Inc.、1991年、

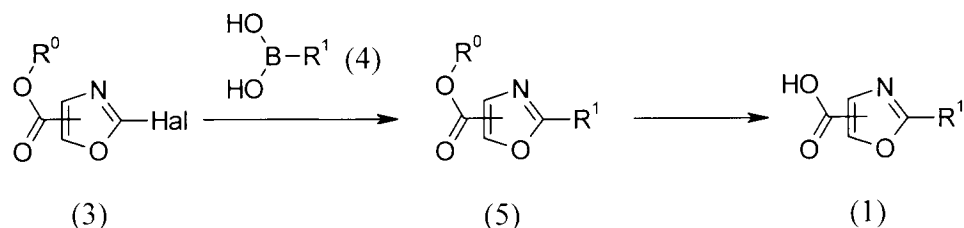
日本化学会編、「第5版 実験化学講座(第16巻)」、丸善、2005年

[0046] 式(I)の化合物における基 R^1 、 R^2 及び、 R^3 上の種々の置換基は、式(I)の化合物を原料として、後述の実施例記載の反応、当業者にとって自明である反応、又はこれらの変法を用いることにより、他の官能基へと容易に変換することができる。例えば、O-アルキル化、N-アルキル化、還元、加水分解

、アミド化等、当業者が通常採用し得る工程を任意に組み合わせて行うことができる。

[0047] (原料合成1)

[化9]



(式中、HalはCl、Br又は、Iを示す。以下同様。)

化合物(5)は、化合物(3)と、化合物(4)若しくは、そのエステル体とのカップリング反応により得ることができる。

この反応では化合物(3)と(4)若しくは、そのエステル体とを当量、あるいは一方を過剰に用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、塩基及びパラジウム触媒の存在下、室温～加熱還流下で、通常0.1時間～5日間攪拌することによって行われる。本反応は不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、及びこれらの混合溶媒が挙げられる。塩基としては炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基が好ましい。パラジウム触媒としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)-1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン等が好ましい。

化合物(1)は、化合物(5)の加水分解反応により得ることができる。ここで、加水分解反応は、グリーン(Greene)及びウッツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版、John Wiley & Sons Inc、1999年を参照して実施することができる。

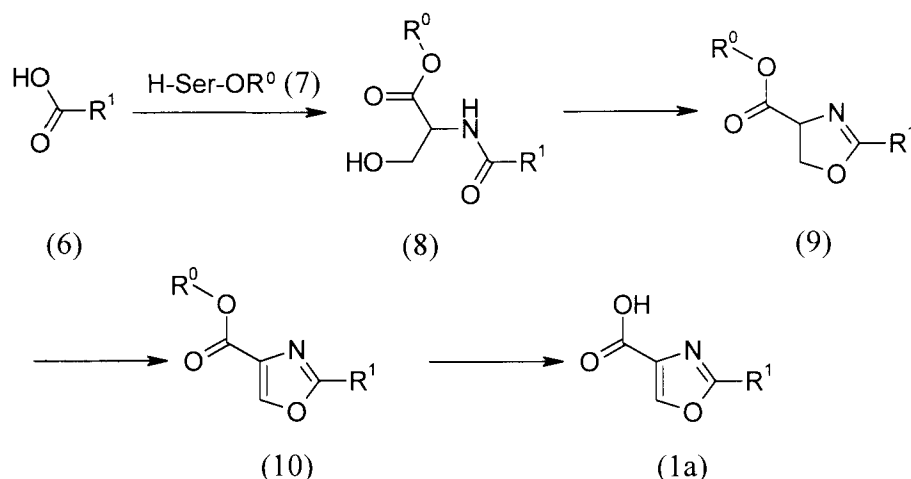
〔文献〕

A. d. Meijere及びF. Diederich編、「Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions」、第1版、VCH Publishers Inc.、1997年

日本化学会編、「第5版 実験化学講座（第13巻）」、丸善、2005年

[0048] (原料合成2)

[化10]



化合物（８）は、化合物（６）と化合物（７）とのアミド化反応によって得ることができる。

化合物（９）は化合物（８）から、化合物（１０）は化合物（９）から例えばOrganic Letters 2000, 2(8), 1165-1168に記載の方法を参考にそれぞれ製造することができる。

化合物（１ａ）は、化合物（１０）から加水分解反応により得ることができる。加水分解反応は、グリーン(Greene)及びウツツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版、John Wiley & Sons Inc、1999年を参照して実施することができる。

[0049] 式（Ⅰ）の化合物は、遊離化合物、その塩、水和物、溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離され、精製される。式（Ⅰ）の化合物の塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等、通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより製造でき、あるいは異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば光学異性体は、ラセミ体の一般的な光学分割法（例えば光学活性な塩基又は酸とのジアステレオマー塩に導く分別結晶化や、キラルカラム等を用いたクロマトグラフィー等）により得られ、また、適当な光学活性な原料化合物から製造することもできる。

[0050] 式（I）の化合物の薬理活性は、以下の試験により確認した。

試験例 1：ラット IRAK-4 阻害試験

1-1：ラット IRAK-4 リコンビナントタンパク質の調製

a) ラット IRAK-4 クローニング

配列番号 5 で示される rat IRAK-4 FLAGF プライマー及び配列番号 6 で示される rat IRAK-4 R プライマーを用いて、ラット脾臓 cDNA ライブラリーより PCR 法によりラット IRAK-4 遺伝子のクローニングを行った。

PCR には Pyrobest（登録商標）DNA Polymerase（TAKARA BIO, #R005A）を使用した。製品に添付の 10× Pyrobest Buffer（5 μL）、dNTP Mixture（4 μL）、Pyrobest（0.25 μL）及び超純水（34.75 μL）を混合した後、template（4 μL）と 40 μM プライマーをフォワード側、リバーズ側各 1 μL 添加し、PCR 溶液とした。PCR 法は、98℃ で 10 秒処理後、98℃（10 秒）／55℃（30 秒）／72℃（2.5 分）を 1 サイクルとして、40 サイクル実施した。クローニングしたラット IRAK-4 塩基配列を配列番号 1 に、推定アミノ酸配列を配列番号 2 に示す。

配列番号 2 で示されるアミノ酸配列、GenBank Reference Sequence（NCBI, RefSeq）データベースに登録のヒト IRAK-4 アミノ酸配列（NM_001114182）及びマウス IRAK-4 アミノ酸配列（NM_029926）について、Clustal W 法によるアライメントを行った。その結果、配列番号 2 で示されるアミノ酸配列はヒト及びマウス IRAK-4 アミノ酸配列とそれぞれ 84.1% 及び 92.6% の相同性を示した。また、GenBank Reference Sequence（NCBI, RefSeq）データベースに登録のラットゲノム配列由来の推定 IRAK-4 アミノ酸配列（NM_001106791）との Clustal W 法によるアライメントを行った結果、配列番号 2 で示されるアミノ酸配

列は98.7%の相同性を示し、クローニングしたcDNAがラットIRAK-4配列であることを強く示唆した。

[0051] b) ラットIRAK-4リコンビナントタンパク質の調製

上記で得られたDNA断片をpFastBac HTベクターにクローニングし、Bac-to-Bacバキュロウイルス発現システム（インビトロジェン社）を用いて、ラットIRAK-4発現バキュロウイルスを調製した。ラットIRAK-4発現バキュロウイルスを感染させたSf9細胞より、Anti-FLAG M2アフィニティーゲル（Sigma社）を用いて、ラットIRAK-4リコンビナントタンパク質を調製した。

ラットIRAK-4発現バキュロウイルスで発現させたラットIRAK-4融合遺伝子の塩基配列を配列番号3に、融合タンパク質の推定アミノ酸配列を配列番号4に示す。この融合タンパク質は、開始コドンMetの下流にpFastBac HTベクター由来のHisタグ及びリコンビナントタンパク質の精製に用いたFLAGタグが融合している。また、終止コドンの前にベクター由来の配列が融合している。

[0052] c) ラットIRAK-4リコンビナントタンパク質の活性確認

IRAK-4活性はIRAK-1ペプチド基質のリン酸化活性で確認することができる（Proceedings of the National Academy of Sciences 2002, 99(8), 5567-5572）。上記で得られたリコンビナントタンパク質を、IRAK-1ペプチド基質の存在下／非存在下、ATPの存在下／非存在下で反応させることによって、リコンビナントタンパク質のIRAK-4活性を検討した。

Neutravidin 500 ng（Sigma社）をプレートに添加し、一晩静置させた。翌日Tris-Buffered Saline Tween-20(TBST) (50mM Tris-Cl (pH7.5), 150 mM NaCl, 0.05% Tween20) で2回洗浄し、0又は12.5pmolのbiotin-IRAK-1ペプチド基質 (biotin-spacer-FGL ARF SRF AGS SPS QSS MVA RTQ TVR GTL A-COOH) (Proceedings of the National Academy of Sciences 2002, 99(8), 5567-5572) を添加し、1時間静置させた。その後TBSTで3回洗浄し、ブロッキング液 (Blocking one (ナカライテスク社) をPhosphate buffered saline(PBS) で5倍希釈したもの) を加え、1時間静置させた。TBSTで3回洗浄後、リコ

ンビナントタンパク質 (0, 3, 10, 30 ng) 及びAdenosine Triphosphate(ATP) (終濃度は0又は5 μ M) を25mM Tris-Cl (pH7.5)、10mM MgCl₂、1mM Dithiothreitol (DTT)、0.1% Bovine serum albuminの反応バッファー中で攪拌し、プレートに添加した。室温で1時間反応させた後、TBSTで4回洗浄し、Phospho-IRAK-1 (Thr387) Antibody (Cell Signaling Technology社) をTBSTで1000倍希釈したものを1次抗体としてプレートに添加し、2時間反応させた。TBSTで4回洗浄後、HRP-anti-rabbit IgG (Cell Signaling Technology社) をTBSTで500倍希釈したものを2次抗体としてプレートに添加し1時間反応させた。プレートをTBSTで4回洗浄後、ペルオキシダーゼ発色キット・ELISA用 (住友ベークライト社) を用いて発色させた。方法はキットに添付の方法に従い、発色反応は20分とした。IRAK-4活性は450nmの吸光度として測定した。取得されたリコンビナントタンパク質は、用量依存的なIRAK-4活性の上昇を示した (図1)。

[0053] 1-2: ラット IRAK-4 阻害活性の測定

Avidin 150ng (Sigma社) をプレートに添加し、一晩静置させた。翌日TBSTで2回洗浄し、biotin-IRAK-1ペプチド基質17.5pmolを添加し、1時間静置させた。その後TBSTで3回洗浄し、ブロッキング液を加え、1時間静置させた。TBSTで3回洗浄後、ラットIRAK-4酵素、被験化合物、ATP (終濃度は80 μ M) を25mM Tris-Cl (pH7.5)、10mM MgCl₂、1mM DTT、0.1% Bovine serum albuminの反応バッファー中で攪拌し、プレートに添加した。室温で1時間インキュベートした後、TBSTで3回洗浄し、Phospho-IRAK-1 (Thr387) AntibodyをTBSTで1000倍希釈したものを1次抗体としてプレートに添加し、2時間反応させた。TBSTで3回洗浄後、HRP-anti-rabbit IgGをTBSTで1000倍希釈したものを2次抗体としてプレートに添加し1時間反応させた。プレートをTBSTで7回洗浄した後、TMB peroxidase substrateとPeroxidase substrate solution B (ともにKirkegaard & Perry Laboratories社) を等量混合したものをプレートに添加した。室温で10分間インキュベートした後、1M硫酸水溶液を添加して反応を停止させた。酵素活性は450nmの吸光度として測定した。被験化合

物のIRAK-4阻害活性は、IRAK-4活性を50%抑制する被験化合物の濃度（ IC_{50} 値）とした。酵素未添加時の抑制率を100%、被験化合物未添加時の抑制率を0%とし、logistic法により化合物の IC_{50} 値を算出した。

[0054] 試験例2：ヒト肺上皮細胞株A549を用いたIL-1 β 刺激IL-6産生阻害試験

A549細胞を 4×10^4 cells/160 μ L/wellで96well plateに播種し（1日目）、一晩培養させた。翌日、被験化合物（20 μ L/well）を添加して1時間インキュベートした後、IL-1 β （R&D Systems, Inc.）を終濃度が1ng/mLになるように（20 μ L/well）添加した。このとき、各プレートに無刺激群としてIL-1 β を添加しないwellを設けた。一晩培養後（3日目）、培養上清を採取し、上清中のIL-6量を測定した。すぐに測定できない場合は、採取した培養上清を-20℃以下で凍結保存後、溶解し測定した。上清中のIL-6量はHuman IL-6 DuoSet Economy Pack（R&D Systems, Inc.）を用いてキットに添付の方法に従い定量し、450nmの吸光度として測定した。被験化合物のIL-6産生阻害活性は、IL-6産生を50%抑制する被験化合物の濃度（ IC_{50} 値）とした。無刺激群の抑制率を100%、被験化合物未添加時の抑制率を0%とし、logistic法により化合物の IC_{50} 値を算出した。

[0055] いくつかの化合物の結果を表1に示す。表中のrIRAK4はラットIRAK-4阻害活性の IC_{50} 値(nM)及び、IL-6はIL-6産生阻害活性の IC_{50} 値(nM)を示し、Exは後記実施例化合物番号を示す。

[0056] [表1]

Ex	rIRAK4	IL-6
2	12	104
4	0.36	26
5	1.2	113
7	21	249
11	61	142

Ex	rIRAK4	IL-6
15	5.9	42
16	11	153
17	1.9	57
18	51	108
19	0.24	54

Ex	rIRAK4	IL-6
25	1.4	24
31	4.1	23
36	12	147
41	26	248
42	NT	80

(表中のNTは、Not Testedを示す)

[0057] 試験例 3 : ラットコラーゲン誘発関節炎モデル

3-1 : ラットコラーゲン関節炎の誘発、薬剤投与

0.1M酢酸水溶液にウシ由来II型コラーゲン(コラーゲン技術研修会)を溶解して2 mg/mLの溶液とし、等量のIncomplete Freund Adjuvant (Difco Laboratories社)と乳濁化することにより、終濃度1mg/mLのコラーゲン乳濁液を作成した。7週齢の雌性Lewis系ラットを、体重を指標に群分け後、無処置群以外のラットに、麻酔下で、上記のコラーゲン乳濁液0.5mLを除毛した背部に10ヶ所以上、尾根部の左右2ヶ所に分けて皮内投与した。この初回免疫日を0日目とした。さらに7日目に上記コラーゲン乳濁液0.1mLを尾根部に2ヶ所に分けて皮内投与し、追加免疫した。無処置群には免疫を行わなかった。被験化合物は、初回免疫日(若しくは初回免疫日翌日)から21日目まで、又は初回免疫日7日目(若しくは8日目)から21日目まで、連続経口投与した。

[0058] 3-2 : コラーゲン関節炎の評価

ラット左右後肢の容量を、ラット足容積測定装置(室町器械)を用いて、水置換法にて7日目、14日目及び21日目に測定した。関節炎の指標とする後肢腫脹は、7日目の足容積値を元に、左右足容積の変化を平均値として表示した。

[0059] いくつかの化合物のラットコラーゲン誘発関節炎による後肢腫脹抑制結果を表2に示す。なお、1日2回、3mg/kgずつ投与した。

[0060] [表2]

Ex	抑制率 (%)
2	82
4	84
7	54
17	86
31	78
42	38

[0061] 試験例 4 : 抗糸球体基底膜抗体誘発糸球体腎炎モデル

ラット抗糸球体基底膜（GBM）抗体はラットGBMをウサギ（日本白色種ヘルシー）に免疫することにより作製した。

WKYラット（日本チャールズリバー）は雄、7週齢、体重約180gを用いた。

抗GBM血清（0.1mL）をWKYラットに尾静脈から注射することにより腎炎を惹起した。

ラットは体重により群分けし、腎炎惹起直後から実験最終日まで被験化合物を1日2回、毎日経口投与した。採尿は腎炎惹起後3、7、14、21日目に行った。実験終了時に腹部大静脈からの採血と採腎を行った。尿サンプルから尿量と蛋白濃度、N-Acetyl- β -D-glucosaminidase（NAG）活性、クレアチニン濃度を測定した。血漿サンプルからBUN、クレアチニン、総コレステロール含量を測定した。また、放血致死後に左腎を摘出し、その湿重量を測定した。

各パラメーターは以下のキットを用いて測定した。

蛋白濃度：マイクロTPテストワコー（ピロガロールレッド法、和光純薬工業）

NAG活性：NAGテストシオノギ（塩野義製薬）

クレアチニン：CRE-ENカイノス（酵素法、カイノス）

BUN：BUNカイノス（カイノス）

コレステロール：デタミナTC555（協和メディックス）

[0062] その結果、後記実施例化合物のうち、実施例7の化合物は投与回数1日2回、最少有効投与量0.3 mg/kgにおいて、糸球体腎炎の抑制効果を示した。

[0063] 試験例5：db/dbマウスアルブミン尿モデル

動物はII型糖尿病自然発症マウスであるdb/dbマウス（雄、体重約30g、日本クレア）及び対照マウスであるdb/mマウス（雄、体重約25g、日本クレア）を用いた。

db/dbマウスは7週齢における尿中アルブミン濃度及び血糖値がほぼ均一になるように群分けし、8週齢から被験化合物を1日2回、毎日経口投与した。

採尿は試験開始後毎週、11週齢目まで行った。実験終了時に腹部大静脈から

の採血と採腎を行った。尿サンプルから尿量、アルブミン濃度、クレアチニン濃度およびMCP-1濃度を測定した。血漿サンプルからクレアチニンおよびグルコース濃度を測定した。

各パラメーターは以下の方法又はキットを用いて測定した。

アルブミン濃度：ELISA法

クレアチニン：CRE-ENカイノス（酵素法、カイノス）

MCP-1：DuoSet mouse MCP-1（R&D Systems）

グルコース：グルコースCII-テストワコー（和光純薬工業）

[0064] その結果、後記実施例化合物のうち、実施例7の化合物は投与回数1日2回、最少有効投与量0.3 mg/kgにおいて糖尿病性腎症の抑制効果を示した。

[0065] 上記の各試験の結果、式（I）の化合物はIRAK-4阻害活性、及び細胞系におけるIL-1刺激IL-6産生を阻害する活性を有することが確認された。また式（I）の化合物は関節炎の炎症反応、糸球体腎炎、及び糖尿病性腎症に対する抑制効果を有することが確認された。したがって式（I）の化合物は、医薬品として、殊に、IRAK-4に関係する疾患、例えば炎症性疾患又は自己免疫疾患、特に、筋骨格および結合組織疾患（関節リウマチ、変形性骨関節症、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、強皮症、痛風等）、臓器移植における拒絶反応、自己炎症性疾患（Muckle-Wells症候群等）、泌尿生殖器疾患（糖尿病性腎症、IgA腎症等の糸球体腎炎、慢性腎不全）、肝疾患（非アルコール性脂肪肝炎等）、感染症（敗血症等）、消化器系疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病等）、皮膚炎症性疾患（アトピー性皮膚炎、乾癬等）、内分泌疾患（糖尿病等）、心血管疾患（動脈硬化等）、中枢疾患（多発性硬化症等）、呼吸器疾患（喘息、慢性閉塞性肺疾患等）及び癌等の治療又は予防薬として有用である。

[0066] 試験例6：チトクロームP450（CYP）3A4酵素阻害試験

6-1：阻害試験I（残存率Iの算出）

96穴プレートを用いて、基質2 μ M（ミダゾラム）、試験化合物5 μ M及び、ヒト肝ミクロソーム（0.1mg protein/mL）を0.1mM EDTA、1mM NADPHを含む10

0mMリン酸緩衝液（pH7.4）、総量150 μ L中で37°Cで20分間インキュベーションした。その後アセトニトリル80%含有水溶液130 μ Lを加えて反応を停止した。その後サンプルをLC/MS/MSで分析し、下記の数式1を用いて残存率 I を算出した。

（数式1）

$$\text{残存率 I (\%)} = A_{i, I} / A_{0, I} \times 100$$

$A_{i, I}$ =阻害試験Iで試験化合物存在下における反応後の代謝物の生成量

$A_{0, I}$ =阻害試験Iで試験化合物非存在下における反応後の代謝物の生成量

6-2：阻害試験 I I（残存率 I I の算出）

96穴プレートを用いて、試験化合物5 μ M及びヒト肝ミクロソーム（0.1mg protein/mL）を0.1mM EDTA、1mM NADPHを含む100mMリン酸緩衝液（pH7.4）総量145 μ L中で、37°Cで30分間インキュベーションした。その後、基質であるミダゾラム2 μ Mを添加して総量を150 μ Lにし、37°Cで20分間インキュベーションした。インキュベーション後、アセトニトリル80%含有水溶液130 μ Lを加えて反応を停止し、サンプルをLC/MS/MSで分析し、下記の式2を用いて残存率 I I を算出した。

（数式2）

$$\text{残存率 II (\%)} = A_{i, II} / A_{0, II} / (A_{i, I} / A_{0, I}) \times 100$$

$A_{i, II}$ =阻害試験IIで試験化合物存在下における反応後の代謝物の生成量

$A_{0, II}$ =阻害試験IIで試験化合物非存在下における反応後の代謝物の生成量

[0067] いくつかの式（I）の化合物は、チトクロームP450等の代謝酵素を阻害しない又はその産生を誘導しない化合物であることを確認した。例えば、後記実施例化合物のうち、実施例7の化合物は可逆阻害試験時におけるCYP3A4残存率99%、時間依存試験時におけるCYP3A4残存率107%を示した。

[0068] 式（I）の化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている賦形剤、即ち薬剤用賦形剤や薬剤用担体等を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

[0069] 経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種又は2種以上の有効成分を、少なくとも1種の不活性な賦形剤と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えば滑沢剤や崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノールを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

[0070] 非経口投与のための注射剤は、無菌の水性若しくは非水性の溶剤、懸濁剤、又は乳濁剤を含有する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばエタノールのようなアルコール類がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合、又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

[0071] 外用剤としては、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等を包含する。一般に用いられる軟膏基剤、ローション基剤、水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含有する。

[0072] 吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ

、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、若しくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えばクロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン、又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

[0073] 通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001~100 mg/kg、好ましくは0.1~30 mg/kg、更に好ましくは0.1~10 mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2回~4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001~10 mg/kgが適当で、1日1回~複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001~100 mg/kgを1日1回~複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

[0074] 式(I)の化合物は、前述の式(I)の化合物が有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療又は予防剤と併用することができる。当該併用は、同時投与、あるいは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔をおいて投与してもよい。同時投与製剤は、別個に製剤化されていても、前述の式(I)の化合物が有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療剤又は予防剤と式(I)の化合物とを含む医薬組成物であってもよい。

(実施例)

[0075] 以下、実施例に基づき式(I)の化合物及びその原料化合物の製造法をさらに詳細に説明する。なお本発明は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また、原料化合物の製法を製造例に示す。また、式(I)

の化合物の製造法は、以下に示される具体的実施例の製造法のみに限定されるものではなく、式 (I) の化合物はこれらの製造法の組み合わせ、あるいは当業者に自明である方法によっても製造されうる。

[0076] 製造例、実施例、及び後記表中において、以下の略号を用いることがある。

PEx: 製造例番号、Ex: 実施例番号、Syn: 製造方法 (当該化合物が、その欄に記載されている実施例番号の化合物と同様の製造法により製造されたことを示す)、PSyn: 製造方法 (当該化合物が、その欄に記載されている製造例番号の化合物と同様の製造法により製造されたことを示す)、No: 化合物番号、Str: 構造式、DAT: 物理化学的データ、EI+: 質量分析における m/z 値 (イオン化法 EI、断りのない場合 (M)⁺ を表す)、ESI+: 質量分析における m/z 値 (イオン化法 ESI、断りのない場合 (M+H)⁺)、ESI-: m/z 値 (イオン化法 ESI、断りのない場合 (M-H)⁻)、NMR1: DMSO- d_6 中の ^1H NMR における δ (ppm)、NMR2: CDCl₃ 中の ^1H NMR における δ (ppm)、s: 一重線 (スペクトル)、d: 二重線 (スペクトル)、t: 三重線 (スペクトル)、q: 四重線 (スペクトル)、br: 幅広線 (スペクトル) (例: br-s)、RT: HPLC での保持時間 (分) を示す。また、次の略号は、tBu: tert-ブチル、MeOH: メタノール、DME: 1,2-ジメトキシエタン、DMF: N,N-ジメチルホルムアミド、TFA: トリフルオロ酢酸、THF: テトラヒドロフラン、DBU: 1,8-ジアザビシクロ [5.4.0]-7-ウンデセン、CDI: 1,1'-カルボニルジイミダゾール、DPPA: ジフェニルホスホリルアジド、HATU: 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ホスファート、WSC: N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド、WSC·HCl: N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド 塩酸塩、HOAT: 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、HOBt: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、DMAP: 4-(ジメチルアミノ)ピリジン、DAST: ジエチルアミノサルファートリフルオリド、BINAP: 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-бинаフタレン、DIBAL: 水素化ジイソブチルアルミニウムを示す。また、PSyn 及び Syn における 3+4 との記載は、実施例

3と同様の方法で製造し、引き続きその生成物を原料として実施例4と同様の方法で製造したことを示す。また、構造式中のHClは塩酸塩であることを示し、HClの前の数字はモル比を示す。例えば2HClは二塩酸塩であることを意味する。

[0077] 製造例 1

メチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]イソニコチナート (3.00 g)、2-ブロモエチルメチルエーテル (1.98 g)、炭酸セシウム (11.6 g) 及び、DMF (30 mL) の混合物を70℃で5時間攪拌した。放冷後、反応混合物を減圧下濃縮し、酢酸エチルと水を加えて抽出操作を行い、得られた有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=100：0-80：20) にて精製し、メチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル) (2-メトキシエチル) アミノ]イソニコチナート (2.95 g) を無色油状物として得た。

[0078] 製造例 2

メチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル) (2-メトキシエチル) アミノ]イソニコチナート (2.95 g) とメタノール (59 mL) の混合物に1M 水酸化ナトリウム水溶液 (11.4 mL) を加え、50℃で2時間攪拌した。放冷後、1M 塩酸を加え、反応混合物を中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、2-[(tert-ブトキシカルボニル) (2-メトキシエチル) アミノ]イソニコチン酸 (2.77 g) を白色固体として得た。

[0079] 製造例 3

2-[(tert-ブトキシカルボニル) (2-メトキシエチル) アミノ]イソニコチン酸 (2.77 g) とDMF (55.4 mL) の混合物に、L-セリンメチルエステル 塩酸塩 (1.60 g)、WSC・HCl (2.69 g)、HOBt (1.90 g) 及び、トリエチルアミン (3.91 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えた。水と飽和食塩水で順次洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(クロロホルム：メタノール=100：0-95：5)にて精製し、メチル N-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)(2-メトキシエチル)アミノ]イソニコチノイル}-L-セリナート(3.71 g)を無色油状物としてを得た。

[0080] 製造例 4

メチル N-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)(2-メトキシエチル)アミノ]イソニコチノイル}-L-セリナート(3.71 g)と塩化メチレン(37.1 mL)の混合物に、-78°CでDAST(1.36 mL)を滴下し、15分間攪拌した。-40°Cまで昇温してDBU(5.10 mL)を加えた後、室温まで昇温してブromo(トリクロロ)メタン(3.34 mL)を加え、終夜攪拌した。水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製し、メチル 2-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)(2-メトキシエチル)アミノ]ピリジン-4-イル}-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート(1.96 g)を淡黄色固体として得た。

[0081] 製造例 5

メチル 2-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)(2-メトキシエチル)アミノ]ピリジン-4-イル}-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート(1.95 g)とメタノール(39 mL)の混合物に1M 水酸化ナトリウム水溶液(5.68 mL)を加え、50°Cで1時間攪拌した。放冷後、1M 塩酸を加えて反応混合物を中和し、減圧下濃縮後、残渣に酢酸エチルを加えた。飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、2-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)(2-メトキシエチル)アミノ]ピリジン-4-イル}-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸(1.51 g)を淡黄色固体として得た。

[0082] 製造例 6

メチル 2-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピリジン-4-イル}-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート(1.50 g)、炭酸セシウム(3.06 g)、DMF(30 mL)の混合物に、2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート(0.948 mL)を0°Cに加えた後、室温で2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリ

ウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル=90：10–70：30）にて精製し、メチル 2-[2-[(*tert*-ブトキシカルボニル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]ピリジン-4-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート(1.74 g)を白色固体として得た。

[0083] 製造例 7

メチル 2-(2-クロロピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート(960 mg)、*m*-クロロ過安息香酸(903 mg)及び、塩化メチレン(20 mL)の混合物を40℃で10時間攪拌した。放冷後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた固体を、酢酸エチルで洗浄後濾取し、減圧下乾燥することにより、メチル 2-(2-クロロ-1-オキシドピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート(780 mg)を白色固体として得た。

[0084] 製造例 8

メチル 2-(2-クロロ-1-オキシドピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート(500 mg)、シクロプロパンアミン(224 mg)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(684 μ L)及び、2-プロパノール(7.5 mL)の混合物を、マイクロウェーブ反応装置を用いて120℃で1時間攪拌した。水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=99：1–95：5）にて精製し、メチル 2-[2-(シクロプロピルアミノ)-1-オキシドピリジン-4-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート(190 mg)を淡黄色固体として得た。

[0085] 製造例 9

メチル 2-[2-(シクロプロピルアミノ)-1-オキシドピリジン-4-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート(510 mg)とTHF(10 mL)の混合物に塩化アン

モニウム(1.98 g)、水(5 mL)及び、亜鉛(1.21 g)を加え、室温で15分間、続いて60°Cで15分間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈して、不溶物を濾別した後、濾液を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=100：0-98：2)にて精製し、メチル 2-[2-(シクロプロピルアミノ)ピリジン-4-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート(70 mg)を淡黄色固体として得た。

[0086] 製造例 10

メチル 2-[2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピリジン-4-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート(2.17 g)と塩化メチレン(33 mL)の混合物に、室温でTFA(5.2 mL)を加え、4時間攪拌した。減圧下濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、生じた固体を濾取し、水洗後、減圧下乾燥することにより、メチル 2-(2-アミノピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート(1.46 g)を得た。

[0087] 製造例 11

メチル 2-(2-アミノピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート(150 mg)とアダマンタン-1-オール(312 mg)の混合物にTFA(684 μ L)を室温に加えた後、100°Cに昇温し10時間攪拌した。反応混合物を放冷後、氷水に注ぎ、濃アンモニア水を加えて中和した。析出した固体を濾取し、減圧下乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=100：0-96：4)にて精製し、メチル 2-[2-(アダマンタン-1-イルアミノ)ピリジン-4-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート(74 mg)を白色固体として得た。

[0088] 製造例 12

メチル 2-(2-クロロキノリン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート(491 mg)、ベンゾフェノンイミン(616 mg)、ナトリウム tert-ブトキシド(245 mg)、BINAP(106 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(78 mg)及び、トルエン(10 mL)の混合物を、窒素雰囲気下80°Cで2時間攪

拌した。放冷後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、不溶物を濾別した。濾液を減圧下濃縮し、残渣にTHFと1M 塩酸の混合液(1 : 1、10 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで洗浄した後、得られた水層に2M 炭酸カリウム水溶液を加えることにより、pHを約10とした。クロロホルムを加えて抽出操作を行った後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた固体を、クロロホルムで洗浄後濾取し、減圧下乾燥することにより、メチル 2-(2-アミノキノリン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート(90 mg)を灰白色固体として得た。

[0089] 製造例 1 3

メチル N-(2-クロロ-6-メチルイソニコチノイル)-L-セリナート(1.12 g)と塩化メチレン(45 mL)の混合物に、-50℃でDAST(0.681 mL)を滴下した後、3時間かけて-10℃まで昇温した。反応混合物に氷水を加えてからクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、メチル 2-(2-クロロ-6-メチルピリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート(1.05 g)を褐色油状物として得た。

[0090] 製造例 1 4

メチル 2-(2-クロロ-6-メチルピリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート(1.05 g)と塩化メチレン(24.3 mL)の混合物に、-5℃でDBU(1.35 mL)とブromo(トリクロロ)メタン(0.886 mL)を順次滴下した後、室温に昇温して2時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈した後、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム : メタノール=100 : 0-98 : 2)にて精製し、メチル 2-(2-クロロ-6-メチルピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート(835 mg)を淡黄色固体として得た。

[0091] 製造例 1 5

メチル 2-(2-クロロ-6-メチルピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート(3.70 g)、ベンゾフェノンイミン(3.98 g)及び、BINAP(1.82

g) をトルエン (100 mL) に懸濁し、窒素を通じて3分間脱気した。トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (1.34 g) とナトリウム tert-ブトキシド (2.11 g) を加えてから、窒素雰囲気下で8時間加熱還流した。トルエンを減圧下留去し、残査をTHF (50mL) と水 (50mL) の混合液に溶解後、酢酸エチル (100 mL) と活性炭 (2g) を加えて20分間攪拌した。活性炭を濾別後、濾液を分液し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル=80 : 20-50 : 50) にて精製し、メチル 2-[2-[(ジフェニルメチレン) アミノ]-6-メチルピリジン-4-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート (3.36 g) を淡黄色固体として得た。

[0092] 製造例 16

メチル 2-[2-[(ジフェニルメチレン) アミノ]-6-メチルピリジン-4-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート (3.35 g) とメタノール (30 mL) の混合物に、5M 水酸化ナトリウム水溶液 (5.06 mL) を加え、50°C で3時間攪拌した。放冷後、メタノールを減圧下留去し、酢酸エチルを加え、更に6M 塩酸を加えることによりpHを約3とした。沈殿物を濾取し、酢酸エチル (50 mL) で洗浄後、減圧下乾燥し、2-(2-アミノ-6-メチルピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸 (1.13 g) を淡褐色固体として得た。

[0093] 製造例 17

4-クロロピリジン-2-カルボン酸 (5.00 g) と tert-ブチルアルコール (128 mL) の混合物にトリエチルアミン (6.64 mL) と DPPA (8.21 mL) を室温に加えた後、2時間加熱還流した。反応混合物を放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル=6 : 1) にて精製し、tert-ブチル (4-クロロピリジン-2-イル) カルバマート (6.52 g) を白色固体として得た。

[0094] 製造例 18

tert-ブチル (4-クロロピリジン-2-イル) カルバマート (1.00 g)、4,4,4',4

, 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ-1, 3, 2-ジオキサボロラン (1.33 g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (100 mg)、酢酸カリウム (644 mg)、トリシクロヘキシルホスフィン (147 mg) 及び、1, 4-ジオキサン (30 mL) の混合物を、窒素雰囲気下 80°C で 4 時間攪拌した。放冷後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 99 : 1-80 : 20) にて精製し、tert-ブチル [4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル]カルバマート (1.40 g) を灰白色固体として得た。

[0095] 製造例 19

エチル 2-クロロ-1, 3-オキサゾール-5-カルボキシラート (0.527 g)、tert-ブチル [4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル]カルバマート (1.15 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.173 g) 及び、DME (15 mL) の混合物に、室温で 2M 炭酸ナトリウム水溶液を加え、脱気した後 2 時間加熱還流した。放冷後、酢酸エチル、水を加え、不溶物を濾別した。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 2-2 : 8) にて精製し、エチル 2-[2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピリジン-4-イル]-1, 3-オキサゾール-5-カルボキシラート (34 mg) を灰白色固体として得た。

[0096] 製造例 20

2-ブロモエチルメチルエーテル (1.80 mL)、メチル 4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート (3.00 g)、炭酸カリウム (7.27 g) 及び、DMF の混合物を 50°C で 1 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0-85 : 15) にて精製し、低極性物質としてメチル 1-(2-メトキシエチル)-4-ニ

トロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート (PEx. 20-1) (790 mg) を、高極性物質としてメチル 1-(2-メトキシエチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート (PEx. 20-2) (2.35 g) を得た。

[0097] 製造例 2 1

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル メタンスルホナート (3.29 g) と DMF (26 mL) の混合物に、メチル 4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート (2.60 g) と炭酸カリウム (4.20 g) を加え、120°C で 8 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、メチル 4-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート (1.10 g) を得た。

[0098] 製造例 2 2

メチル 1-(2-メトキシエチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート (2.33 g) と 8M アンモニア/メタノール溶液 (20 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、1-(2-メトキシエチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (2.17 g) を白色固体として得た。

[0099] 製造例 2 3

メチル 4-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート (2.40 g) とメタノール (21.8 mL) の混合物に 8M アンモニア/メタノール溶液 (4.70 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 9 : 1-4 : 1) にて精製し、4-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (920 mg) を白色固体として得た。

[0100] 製造例 2 4

1-(2-メトキシエチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (2.17 g) とメタノール (21.7 mL) の混合物にパラジウム炭素を加え、水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。パラジウム炭素を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、4-ア

ミノ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (1.85 g) を淡赤色固体として得た。

[0101] 製造例 2 5

4-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (3.00 g) とメタノール (60 mL) の混合物に 10% パラジウム炭素 (50% 含水、900 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。パラジウム炭素を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、4-アミノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (2.59 g) を薄紫色固体として得た。

[0102] 製造例 2 6

tert-ブチル 4-[3-(メトキシカルボニル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (187 mg) とメタノール (2 mL) の混合物に 4M 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 (5 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、メチル 4-ニトロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート 塩酸塩 (253 mg) を淡黄色固体として得た。

[0103] 製造例 2 7

メチル 4-ニトロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート 塩酸塩 (250 mg) のエタノール (8 mL) 混合物に、トリエチルアミン (240 μ L) と 1H-ベンゾトリアゾール-1-イルメタノール (141 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水素化ホウ素ナトリウム (65 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール : 10% アンモニア水 = 100 : 0 : 0-92 : 7.2 : 0.8) にて精製し、メチル 1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (169 mg) を黄色油状物として得た。

[0104] 製造例 2 8

1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (814 mg) とメタノール (15 mL) の混合物に、10% パラジウム炭素 (50% 含水、4

00 mg) と 4M 塩化水素／1, 4-ジオキサン溶液 (1.6 mL) を加え、水素雰囲気下、室温で攪拌した。反応完結後、パラジウム炭素を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、4-アミノ-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド 二塩酸塩 (1.04 g) を淡黄色固体として得た。

[0105] 製造例 29

メチル 4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート (1.80 g)、2-クロロピリジン-5-イルボロン酸 (3.31 g)、酢酸銅(II) (2.87 g)、ピリジン (3.6 mL) 及び、塩化メチレン (36 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。減圧下濃縮後、残渣をクロロホルムに懸濁し、不溶物を濾別した。濾液を減圧下濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=84：16-67：33)、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=84：16-67：33) にて順次精製し、メチル 1-(6-クロロピリジン-3-イル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート (958 mg) を白色固体として得た。

[0106] 製造例 30

1-(6-クロロピリジン-3-イル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (222 mg)、10%パラジウム炭素 (50%含水、177 mg)、ギ酸アンモニウム (262 mg) 及び、メタノール (6.66 mL) の混合物を 70℃ で 1 時間攪拌した。ギ酸アンモニウム (209 mg) を追加した後、70℃ で更に 1 時間攪拌した。放冷後、パラジウム炭素を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=100：0-96：4) にて精製し、4-アミノ-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (157 mg) を白色固体として得た。

[0107] 製造例 31

4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (50.60 g) と DMF (1.01 L) の混合物に炭酸カリウム (133.55 g) を加えて室温で 30 分攪拌した後、ヨウ化メチル (80.21 mL) を滴下し、室温で 8 時間攪拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルと水

を加えて抽出操作を行い、有機層を分離して水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル=3：1-1：3）にて精製し、低極性物質としてメチル 1-メチル-4-ニトロ-1*H*-ピラゾール-5-カルボキシラート (PEx. 31-1) (20.70 g) を、高極性物質としてメチル 1-メチル-4-ニトロ-1*H*-ピラゾール-3-カルボキシラート (PEx. 31-2) (35.90 g) を得た。

[0108] 製造例 3 2

メチル 1-メチル-4-ニトロ-1*H*-ピラゾール-3-カルボキシラート (500 mg) とエチルアミン (40%メタノール溶液、20 mL) の混合物を室温で30分攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=100：0-94：6）にて精製し、*N*-エチル-1-メチル-4-ニトロ-1*H*-ピラゾール-3-カルボキサミド (533 mg) を白色固体として得た。

[0109] 製造例 3 3

メチル 4-アミノ-1-メチル-1*H*-ピラゾール-3-カルボキシラート (1.25 g)、ジ-*tert*-ブチルジカルボナート (2.29 g)、THF (12.5 mL) 及び、エタノール (6.25 mL) の混合物を60°Cで3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル=8：2-5：5）にて精製し、メチル 4-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-メチル-1*H*-ピラゾール-3-カルボキシラート (1.90 g) を白色固体として得た。

[0110] 製造例 3 4

メチル 4-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-メチル-1*H*-ピラゾール-3-カルボキシラート (1.90 g) とメタノール (10 mL) の混合物に1M 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を水に溶解し、1M 塩酸を加えることでpHを約3とした。析出した固体を濾取し、減圧下乾燥し、4-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-メチル-1*H*-ピラゾール-3-カルボン酸 (1.24 g) を白色固体として得た。

[0111] 製造例 3 5

4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(863 mg)とDMF(10 mL)の混合物にCDI(754 mg)を加えて室温で30分間攪拌した。0°Cにまで冷却し、ヒドラジン一水和物(694 μ L)を加え、室温で1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてから、酢酸エチルで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=99:1-90:10)にて精製し、tert-ブチル[3-(ヒドラジノカルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]カルバマート(892 mg)を白色固体として得た。

[0112] 製造例 3 6

tert-ブチル[3-(ヒドラジノカルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]カルバマート(255 mg)、トリエチルアミン(223 μ L)及び、塩化メチレン(3 mL)の混合物にメトキシアセチルクロリド(109 μ L)とDMAP(2 mg)を0°Cに加え、室温で1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてから、クロロホルムで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=8:2-5:5)にて精製し、tert-ブチル(3-{[2-(メトキシアセチル)ヒドラジノ]カルボニル}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルバマート(322 mg)を無色油状物として得た。

[0113] 製造例 3 7

tert-ブチル(3-{[2-(メトキシアセチル)ヒドラジノ]カルボニル}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルバマート(320 mg)とTHF(10 mL)の混合物に、トリエチルアミン(0.818 mL)とp-トルエンスルホニルクロリド(559 mg)を加え、加熱還流下10時間攪拌した。放冷後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=8:2-5:5)にて精製し、tert-ブチル[3-[5-(メトキシメチル)-1,3,

4-オキサジアゾール-2-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}カルバマート (172 mg) を得た。

[0114] 製造例 3 8

tert-ブチル {3-[5-(メトキシメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}カルバマート (172 mg) と塩化メチレン (3 mL) の混合物に TFA (3 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。減圧下濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、3-[5-(メトキシメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン (97 mg) を黄色固体として得た。

[0115] 製造例 3 9

エチル 3-(アミノスルホニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート (1.00 g)、ヘキサン-2, 5-ジオン (734mg) 及び、トルエン (10mL) の混合物に、p-トルエンスルホン酸 一水和物 (82 mg) を室温で加え、Dean-Stark 装置を用いて、4 時間加熱還流した。放冷後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1) にて精製し、エチル 3-[(2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)スルホニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート (819 mg) を淡褐色固体として得た。

[0116] 製造例 4 0

エチル 3-[(2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)スルホニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート (811mg) とエタノール (4 mL) の混合物に 2M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.6 mL) を室温で加えた後、50°C で 3 時間攪拌した。放冷後、反応混合物に 1M 塩酸を加えることで pH を約 3 とした後、減圧下濃縮して生じた固体を濾取した。得られた固体を水洗後、減圧下乾燥し、3-[(2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)スルホニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (684 mg) を淡褐色固体として得た。

[0117] 製造例 4 1

3-[(2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)スルホニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(200 mg)、DPPA(214 mg)、トリエチルアミン(148 μ L)及び、tert-ブチルアルコール(2 mL)の混合物を加熱還流下3時間攪拌した。放冷後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1M 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1) にて精製し、tert-ブチル{3-[(2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)スルホニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}カルバマート(190 mg)を無色油状物として得た。

[0118] 製造例 4 2

tert-ブチル{3-[(2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)スルホニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}カルバマート(184 mg)とエタノール(0.92 mL)の混合物に、4M 塩化水素／1, 4-ジオキサン溶液(1.3 mL)を加え、室温で7時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30 mL)を注意深く加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、3-[(2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)スルホニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン(114 mg)を淡褐色固体として得た。

[0119] 製造例 4 3

エチル 5-アミノ-2-メチル-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート(500 mg)と飽和アンモニアのエタノール溶液(15 mL)の混合物を、封管中、120°Cで4日間攪拌した。放冷後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=99：1-94：6) にて精製し、5-アミノ-2-メチル-1, 3-チアゾール-4-カルボキサミド(77 mg)を得た。

[0120] 製造例 4 4

3-[(2, 5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)スルホニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン(70 mg)、2-[2-[(tert-ブトキシカルボニル)(2, 2, 2-トリフル

オロエチル)アミノ]ピリジン-4-イル}-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸(107 mg)、HATU(126 mg)、HOAT(45 mg)及び、DMF(2.8 mL)の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(115 μ L)を加え、室温で3日間攪拌した。反応混合物に水(2.8 mL)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2.8 mL)を加え、析出した固体を濾取し、水洗後、減圧下乾燥することにより、tert-ブチル[4-[4-({3-[(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)スルホニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}カルバモイル)-1,3-オキサゾール-2-イル]ピリジン-2-イル}(2,2,2-トリフルオロエチル)カルバマート(159 mg)を白色固体として得た。

[0121] 製造例 8 3

(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルメチル 4-メチルベンゼンスルホナート(10.79 g)、メチル 4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート(6.00 g)、炭酸カリウム(7.269 g)及び、DMF(120 mL)の混合物を80°Cで6時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=9：1-7：3)にて精製し、メチル 4-ニトロ-1-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート(4.200 g)を得た。

[0122] 製造例 8 6

メチル 1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート(1.00 g)と塩化メチレン(30 mL)の混合物に、1M DIBALのトルエン溶液(13.5 mL)を-78°Cで滴下した。30分間攪拌した後、1M 塩酸を加え、室温に昇温して1時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサルデヒド(449 mg)を得た。

[0123] 製造例 8 7

1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサルデヒド(445 mg)とTHF(10 mL)の混合物に、0.93M メチルマグネシウムブロミドのTHF溶液(4.63 mL)を0°Cで滴下した。室温で1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を

加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去することにより1-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)エタノール (116 mg)を得た。これを塩化メチレン (5 mL)に溶解し、(1, 1, 1-トリアセトキシ)-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソール-3(1H)-オン (427 mg)を室温に加えて30分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1) にて精製し、1-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)エタノン (48 mg)を白色固体として得た。

[0124] 製造例 89

2-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン (1.00 g)とDMF (10 mL)の混合物に、60% 水素化ナトリウム (166 mg)とヨウ化メチル (258 μ L)を氷冷下に加えた。室温で終夜攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=50：50-0：100) にて精製し、2-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン (370 mg)を得た。これをエタノール (20 mL)に溶解し、ヒドラジン 一水和物 (89 μ L)を加えて加熱還流下1時間攪拌した。放冷後、不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=100：0-95：5)にて精製し、1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-アミン (209 mg)を得た。

[0125] 製造例 90

メチル 4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート (3.00 g)のDMF溶液に氷冷下60% 水素化ナトリウム (841 mg)を加え、10分間攪拌した。ヨウ化シクロペンチル (2.51 mL)を加え、50°Cにて1時間攪拌した。放冷後、水、1M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸

マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル=3：1）にて精製し、メチル 1-シクロペンチル-4-ニトロ-1*H*-ピラゾール-3-カルボキシラート（2.30 g）を得た。

[0126] 製造例 9 4

1-(3, 6-ジヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)-4-ニトロ-1*H*-ピラゾール-3-カルボキسامイド（90 mg）とエタノール（10 mL）の混合物に、塩化鉄(III)（6.1 mg）と活性炭（90 mg）を加えて80°Cに加熱した。ヒドラジン一水和物（75 mg）を加え、80°Cで3時間攪拌した。熱時濾過後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=98：2-90：10）にて精製し、4-アミノ-1-(3, 6-ジヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)-1*H*-ピラゾール-3-カルボキسامイド（75 mg）を得た。

[0127] 製造例 9 6

tert-ブチル 2-(2-ブロモピリジン-4-イル)-1, 3-オキサゾール-4-カルボキシラート（1.00 g）、*exo*-2-アミノノルボルナン（513 mg）、酢酸パラジウム（21 mg）、ジシクロヘキシル(2', 6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン（76 mg）及び、トルエン（12 mL）の混合物に、ナトリウム *tert*-ブトキシド（443 mg）を加え、マイクロウェーブ反応装置を用い、140°Cで4時間反応させた。冷却後、酢酸エチル、水、活性炭を加え、10分間攪拌後固体を濾去した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル=80：20-30：70）にて精製し、*tert*-ブチル *rel*-2-[2-[(1*R*, 2*R*, 4*S*)-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルアミノ]ピリジン-4-イル]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキシラート（120 mg）を得た。

[0128] 製造例 9 9

1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1*H*-ピロロ[2, 3-*b*]ピリジン-4-カルボニトリル（683 mg）と濃塩酸（10 g）の混合物を加熱還流下4時間攪拌した。放冷後、減圧下濃縮することにより得られた固体をDMF（17 mL）に懸濁し、メチ

ル L-セリナート 塩酸塩 (450 mg)、HOBt (488 mg)、トリエチルアミン (1.68 mL) を加え、5°C に冷却してから WSC・HCl (693 mg) を加えて室温にて終夜撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 99 : 1 - 80 : 20) にて精製し、メチル N-([1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]カルボニル)-L-セリナート (265 mg) を得た。

[0129] 製造例 101

メチル 2-[1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート (110 mg)、メタノール (5 mL) 及び、1M 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) の混合物を 40°C で 4 時間撹拌した。減圧下濃縮後、水を加えた。1M 塩酸を加えて中和し、得られた固体を濾取して減圧下乾燥し、2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸 (27 mg) を得た。

[0130] 製造例 103

tert-ブチル (3-カルバモイル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルバマート (300 mg)、トリフルオロ酢酸無水物 (0.53 mL) 及び、1,4-ジオキサン (10 mL) の混合物に、氷冷下ピリジン (0.20 mL) を加え、室温で 1 時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 - 5 : 5) にて精製し、tert-ブチル (3-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルバマート (181 mg) を得た。

[0131] 製造例 104

tert-ブチル (3-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルバマート (22 mg)、アジ化ナトリウム (325 mg)、塩化アンモニウム (267 mg) 及び、DMF (5 mL) の混合物を 100°C で 4 時間撹拌した。放冷後、1M 塩酸を加え、酢酸エ

チルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、tert-ブチル[1-メチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバマート (248 mg) を得た。

[0132] 製造例 105

tert-ブチル[1-メチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバマート (260 mg)、炭酸カリウム (136 mg) 及び、DMF (3 mL) の混合物に、氷冷下ヨウ化メチル (0.183 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=8：2-5：5) にて精製し、tert-ブチル[1-メチル-3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバマート (PEx. 105-1) (56 mg) と tert-ブチル[1-メチル-3-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバマート (PEx. 105-2) (151 mg) を得た。

[0133] 製造例 110

メチル2-[2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピリジン-4-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート (1.000 g)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル メタンスルホナート (2.428 g)、炭酸セシウム (2.041 g) 及び、DMF (10 mL) の混合物を100°Cで終夜攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=8：2-5：5) にて精製し、メチル 2-[2-[(tert-ブトキシカルボニル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ]ピリジン-4-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート (440 mg) を得た。

[0134] 上述の製造例と同様にして、後記表に示す製造例の化合物を製造した。各製造例化合物の構造、製造法、及び物理化学的データを表3～25にそれぞれ示す。

[0135] 実施例 1

4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (250 mg)、2-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)(2-メトキシエチル)アミノ]ピリジン-4-イル}-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸 (713 mg)、WSC・HCl (564 mg)、HOBt (397 mg) 及び、DMF (10 mL) の混合物を、室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=100：0-98：2）にて精製し、tert-ブチル（4-{4-[(3-カルバモイル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル]-1,3-オキサゾール-2-イル}ピリジン-2-イル)(2-メトキシエチル)カルバマート (740 mg) を白色固体として得た。

[0136] 実施例 2

tert-ブチル（4-{4-[(3-カルバモイル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル]-1,3-オキサゾール-2-イル}ピリジン-2-イル)(2-メトキシエチル)カルバマート (740 mg) とメタノール (7.4 mL) の混合物に、4M 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 (7.62 mL) を室温で加えた後、60℃で1時間攪拌した。放冷後、反応混合物を減圧下濃縮して得られた残渣にメタノールを加え、再び減圧下濃縮した。残渣をアセトニトリルで洗浄後、減圧下乾燥し、N-(3-カルバモイル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-{2-[(2-メトキシエチル)アミノ]ピリジン-4-イル}-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩 (570 mg) を白色固体として得た。

[0137] 実施例 3

tert-ブチル[4-(4-{[3-カルバモイル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバモイル}-1,3-オキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル](2,2,2-トリフルオロエチル)カルバマート (229 mg) と塩化メチレン (3.75 mL) の混合物にTFA (925 μ L) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去

し、N-[3-カルバモイル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-[2-[(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ]ピリジン-4-イル]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド(188 mg)を灰白色固体として得た。

[0138] 実施例 4

N-[3-カルバモイル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-[2-[(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ]ピリジン-4-イル]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド(188 mg)とエタノール(2.94 mL)の混合物に4M 塩化水素/1, 4-ジオキサン溶液(498 μ L)を加え、室温で1時間攪拌した。析出した固体を濾取し、エタノールで洗浄後、減圧下乾燥し、N-(3-カルバモイル-1-ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[2-[(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ]ピリジン-4-イル]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド 二塩酸塩(187 mg)を淡黄色固体として得た。

[0139] 実施例 5

tert-ブチル[4-(4-{[3-カルバモイル-1-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバモイル}-1, 3-オキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル](2, 2, 2-トリフルオロエチル)カルバマート(150 mg)と塩化メチレン(3 mL)の混合物にTFA(295 mg)を加え、30°Cで1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を減圧下濃縮した。残渣にメタノール(3 mL)と4M 塩化水素/1, 4-ジオキサン溶液(647 μ L)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄後、濾取して減圧下乾燥し、N-[3-カルバモイル-1-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-[2-[(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ]ピリジン-4-イル]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩(113 mg)を白色固体として得た。

[0140] 実施例 6

4-アミノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(753 mg)、2-(2-メチルピリジン-4-イル)-1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸(731 mg)、HOBt(726 mg)及び、DMF(18.3 mL)の混合物に、氷冷下WSC・HC

l (1.03 g)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水を加え、生じた固体を濾取し、水洗してから減圧下乾燥し、N-[3-カルバモイル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド (1.21 g)を白色固体として得た。

[0141] 実施例 7

N-[3-カルバモイル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド (45 mg)のメタノール (1.8 mL)混合物に、4M 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 (286 μ L)を加えて室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた固体を減圧下乾燥し、N-[3-カルバモイル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩 (45 mg)を白色固体として得た。

[0142] 実施例 8

tert-ブチル {4-[4-(3-[5-(メトキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]カルバモイル)-1,3-オキサゾール-2-イル]ピリジン-2-イル}カルバマート (84 mg)、TFA (1 mL)及び、塩化メチレン (2.2 mL)の混合物を、室温で6時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、生じた固体を濾取した。得られた固体を酢酸エチルで洗浄後、減圧下乾燥し、2-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-[3-[5-(メトキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (48 mg)を淡黄色固体として得た。

[0143] 実施例 9

tert-ブチル {4-[4-(3-[(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)スルホニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]カルバモイル)-1,3-オキサゾール-2-イル]ピリジン-2-イル}(2,2,2-トリフルオロエチル)カルバマート (155 mg)と1,4-ジオキサン (2 mL)の混合物に、6M 塩酸 (7 mL)を室温に加えた後、80°Cに昇温

し、3時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に20% 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた固体を酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒で洗浄し、N-[3-(アミノスルホニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-{2-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]ピリジン-4-イル}-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド(77 mg)を淡褐色固体として得た。

[0144] 実施例 10

2-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピリジン-4-イル}-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸(120 mg)と塩化メチレンの混合物にオキサリルクロリド(41 μ L)を室温に加えた後、DMFを1滴加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に5-アミノ-2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド(62 mg)、トリエチルアミン(110 μ L)及び、塩化メチレンの混合物を氷冷下に加え、1時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、水と飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた固体をメタノールで洗浄後、減圧下乾燥し、tert-ブチル(4-{4-[(4-カルバモイル-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)カルバモイル]-1,3-オキサゾール-2-イル}ピリジン-2-イル)カルバマート(46 mg)を淡黄色固体として得た。

[0145] 実施例 11

tert-ブチル(4-{4-[(4-カルバモイル-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)カルバモイル]-1,3-オキサゾール-2-イル}ピリジン-2-イル)カルバマート(46 mg)をメタノール(3 mL)に懸濁し、4M 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液(600 μ L)を加えて室温で終夜攪拌した。更に、4M 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液(1 mL)を加えて、60°Cで攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して得られた固体を、メタノールで加熱下洗浄後濾取し、減圧下乾燥し、2-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-(4-カルバモイル-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩(28 mg)を乳白色固体として得た。

[0146] 実施例 52

tert-ブチルrel-2-{2-[(1R, 2R, 4S)-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルアミノ]ピリジン-4-イル}-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート (115 mg) を塩化メチレン (2.3 mL) に溶解し、TFA (198 μ L) を加えて室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、rel-2-{2-[(1R, 2R, 4S)-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルアミノ]ピリジン-4-イル}-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩 (130 mg) を得た。これをDMF (4 mL) に懸濁し、4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (44 mg) とHOBt (64 mg) を加え、5°Cに冷却してからWSC・HCl (90 mg) とN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (108 μ L) を加えて室温にて16時間攪拌した。水と塩基性シリカゲルを加え、溶媒を減圧下留去し、カラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=10：0-10：1) にて精製し、rel-2-{2-[(1R, 2R, 4S)-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルアミノ]ピリジン-4-イル}-N-(3-カルバモイル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド (100 mg) を淡黄色固体として得た。

[0147] 実施例 5 3

rel-(1S, 2R, 4R)-7-オキサビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-アミン 塩酸塩 (673 mg)、ベンゾトリフルオリド (11.25 mL)、クロロホルム (22.5 mL) の混合物にN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (1.16 mL) を加え、室温で15分間攪拌した。メチル 2-(1-オキシドピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシラート (495 mg) を加えた後、-10°Cに冷却し、p-トルエンスルホン酸無水物 (1.469 g) を徐々に加えた。室温にて終夜攪拌した後にクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=99：1-90：10) にて精製した後、メタノール (14 mL) と1M 水酸化ナトリウム水溶液 (4.5 mL) を加えて室温にて終夜攪拌した。メタノールを減圧下留去して得られた懸濁液を、1M 塩酸を加えることにより酸性にした。減圧下濃縮することによりrel-2-{2-[(1S, 2R, 4R)-7-オキサビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルアミノ]ピリジン-4-イル}-1,3-オキサゾ

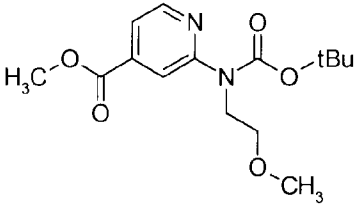
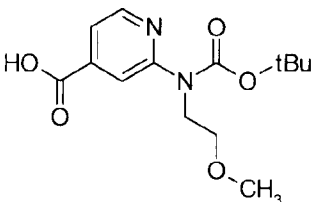
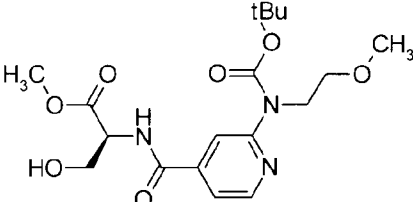
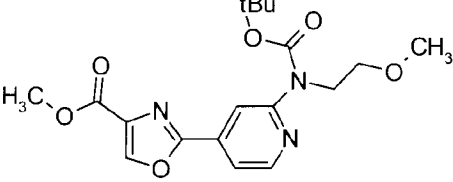
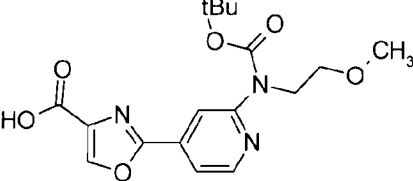
ール-4-カルボン酸 塩酸塩と塩化ナトリウムの混合物 (636 mg) を得た。この混合物 (136 mg) をDMF (2.2 mL) に懸濁し、4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (33 mg) とHOBt (48 mg) を加え、5°Cに冷却してからWSC・HCl (68 mg) とN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (99 μ L) を加えて室温にて終夜撹拌した。DMFを減圧下留去した後、得られた懸濁液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、固体を濾取した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=9：1) にて精製し、rel-N-(3-カルバモイル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[2-[(1R, 2S, 4S)-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルアミノ]ピリジン-4-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド (13 mg) を淡黄色固体として得た。

[0148] 上述の実施例の方法と同様にして、後記表に示す実施例の化合物を製造した。各実施例化合物の構造を表26～38に、製造法及び物理化学的データを表39～45に示す。

[0149] また、表46～67に本発明の別の化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例に記載の方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより、容易に合成することができる。

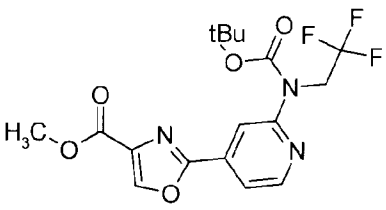
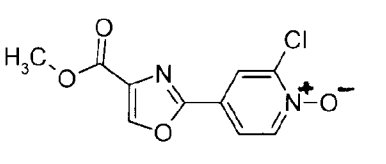
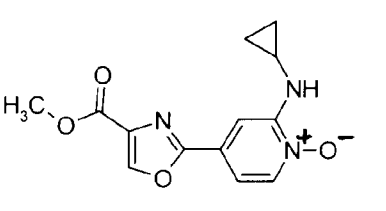
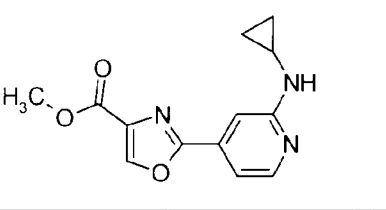
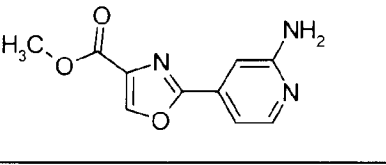
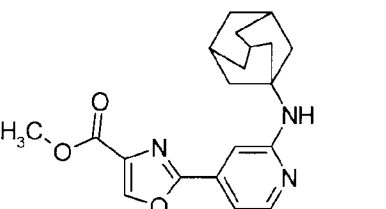
[0150]

[表3]

PEx	PSyn	Str	DAT
1	1		ESI+: 311
2	2		ESI+: 319 [M+Na]
3	3		ESI+: 420 [M+Na]
4	4		ESI+: 400 [M+Na]
5	5		ESI+: 386 [M+Na]

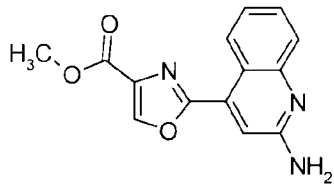
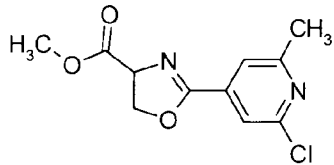
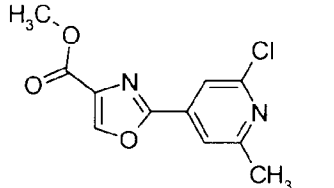
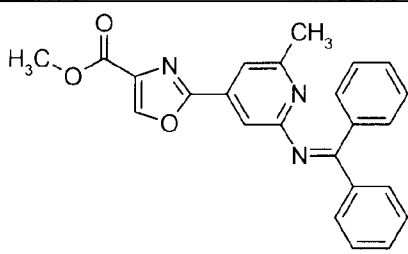
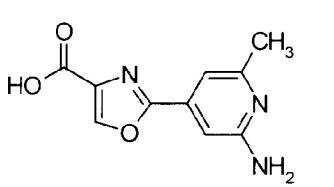
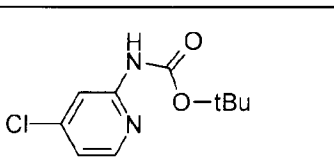
[0151]

[表4]

PEx	PSyn	Str	DAT
6	6		ESI+: 424 [M+Na]
7	7		ESI+: 277 [M+Na]
8	8		ESI+: 298 [M+Na]
9	9		ESI+: 260
10	10		ESI+: 220
11	11		ESI+: 354

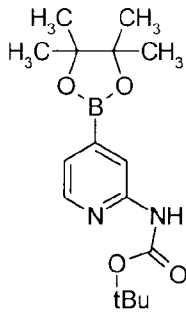
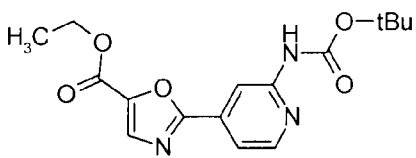
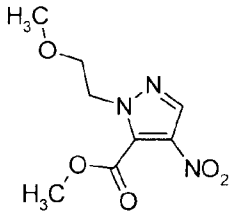
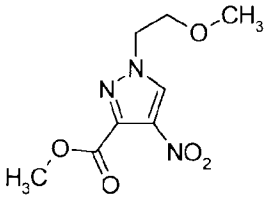
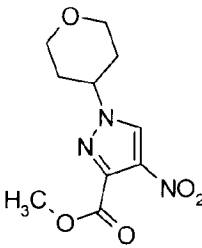
[0152]

[表5]

PEx	PSyn	Str	DAT
12	12		ESI+: 270
13	13		ESI+: 277 [M+Na]
14	14		ESI+: 275 [M+Na]
15	15		ESI+: 398
16	16		ESI+: 220
17	17		ESI+: 251 [M+Na]

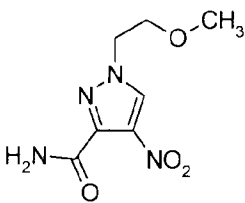
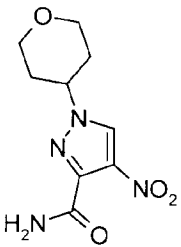
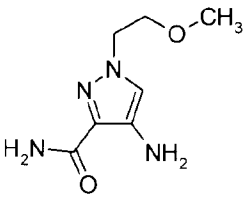
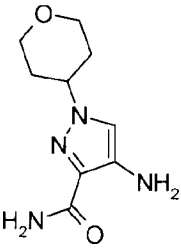
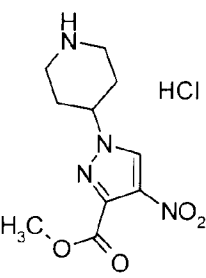
[0153]

[表6]

PEx	PSyn	Str	DAT
18	18		NMR1: 1.16 (9H, s), 1.47 (12H, s), 7.18 (1H, d, J = 4.7 Hz), 8.09 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 4.7 Hz), 9.75 (1H, s)
19	19		ESI+: 334
20-1	20		ESI+: 252 [M+Na] NMR1: 3.18 (3H, s), 3.61-3.67 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.43-4.50 (2H, m), 8.42 (1H, s)
20-2	20		ESI+: 252 [M+Na] NMR1: 3.25 (3H, s), 3.70-3.77 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.36-4.42 (2H, m), 8.97 (1H, s)
21	21		ESI+: 278 [M+Na] NMR1: 1.89-2.11 (4H, m), 3.39-3.49 (2H, m), 3.89 (3H, s), 3.93-4.01 (2H, m), 4.51-4.63 (1H, m), 9.07 (1H, s)

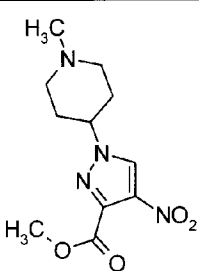
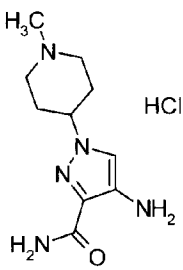
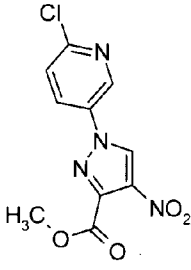
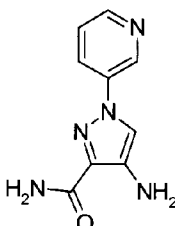
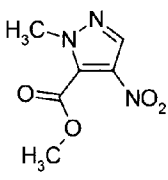
[0154]

[表7]

PEx	PSyn	Str	DAT
22	22		ESI+: 237 [M+Na]
23	23		ESI+: 263 [M+Na]
24	24		ESI+: 207 [M+Na]
25	25		ESI+: 233 [M+Na]
26	26		ESI+: 255

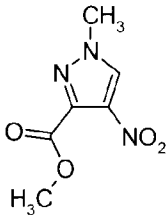
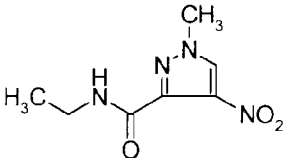
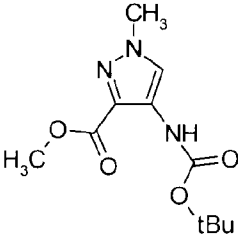
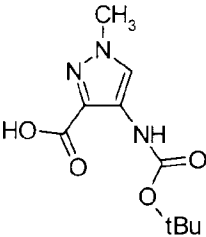
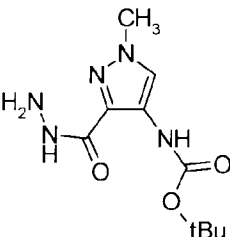
[0155]

[表8]

PEx	PSyn	Str	DAT
27	27		ESI+: 269
28	28		ESI+: 224
29	29		ESI+: 305 [M+Na] NMR1: 3.96 (3H, s), 7.77-7.82 (1H, m), 8.42 (1H, dd, J = 2.9, 8.6 Hz), 9.01-9.05 (1H, m), 9.84 (1H, s)
30	30		ESI+: 226 [M+Na]
31-1	31		ESI+: 208 [M+Na] NMR1: 3.97 (3H, s), 3.99 (3H, s), 8.37 (1H, s)

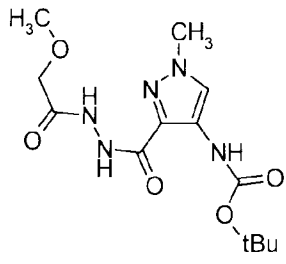
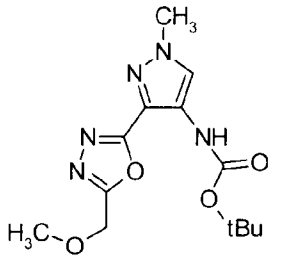
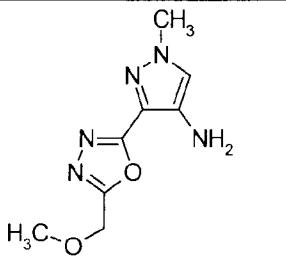
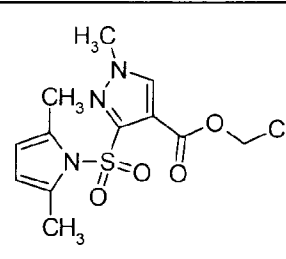
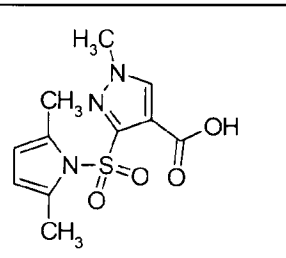
[0156]

[表9]

PEx	PSyn	Str	DAT
31-2	31		ESI+: 208 [M+Na] NMR1: 3.88 (3H, s), 3.94 (3H, s), 8.95 (1H, s)
32	32		ESI+: 199
33	33		ESI+: 278 [M+Na]
34	34		ESI-: 240
35	35		ESI+: 278 [M+Na]

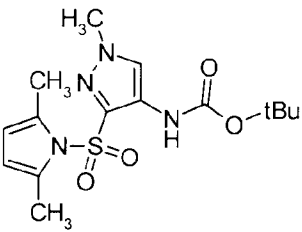
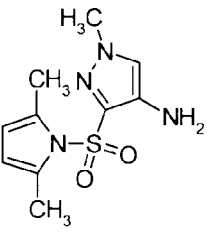
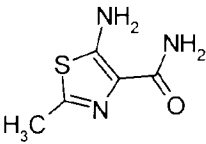
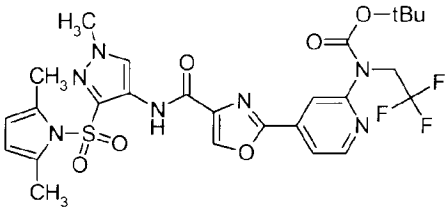
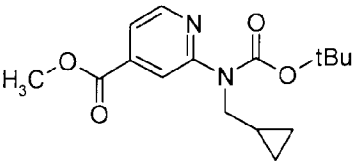
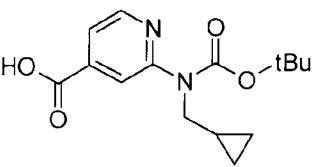
[0157]

[表10]

PEX	PSyn	Str	DAT
36	36		ESI+: 350 [M+Na]
37	37		ESI+: 332 [M+Na]
38	38		ESI+: 232 [M-Na]
39	39		ESI+: 312
40	40		ESI-: 282

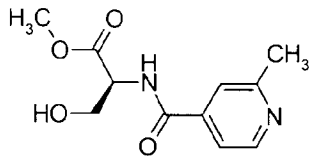
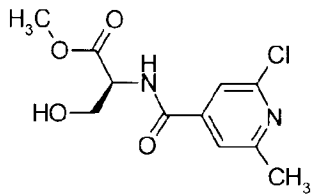
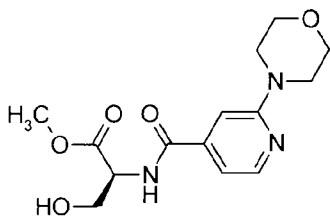
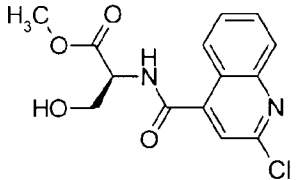
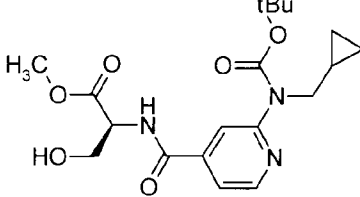
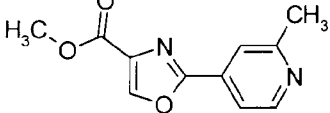
[0158]

[表11]

PEx	PSyn	Str	DAT
41	41		ESI+: 377 [M+Na]
42	42		ESI+: 255
43	43		ESI+: 180 [M+Na]
44	44		ESI+: 646 [M+Na]
45	1		ESI+: 329 [M+Na]
46	2		ESI+: 315 [M+Na]

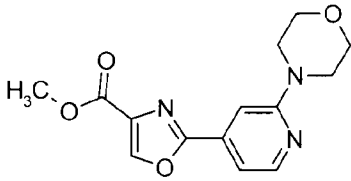
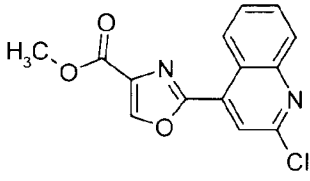
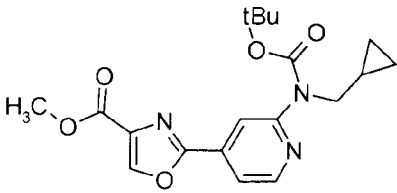
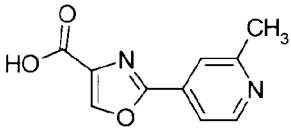
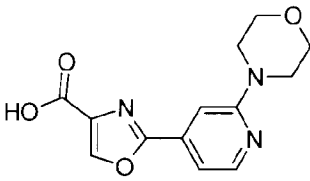
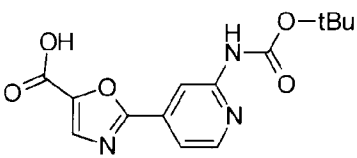
[0159]

[表12]

PEx	PSyn	Str	DAT
47	3		ESI+: 261 [M+Na]
48	3		ESI+: 295 [M+Na]
49	3		ESI+: 332 [M-Na]
50	3		ESI+: 331 [M+Na]
51	3		ESI+: 416 [M+Na]
52	4		ESI+: 241 [M+Na]

[0160]

[表13]

PEx	PSyn	Str	DAT
53	4		ESI-: 312 [M+Na]
54	4		ESI+: 311 [M+Na]
55	4		ESI+: 396 [M+Na]
56	5		ESI+: 205
57	5		ESI-: 274
58	5		ESI-: 304

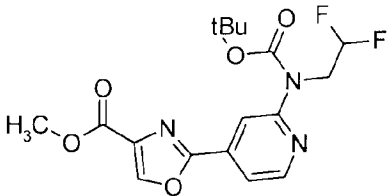
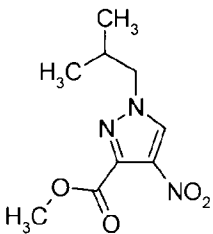
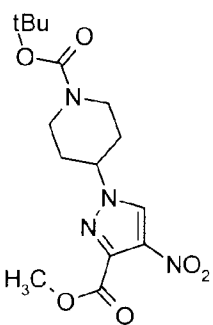
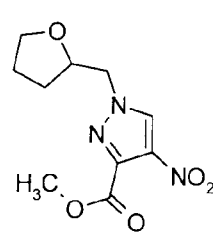
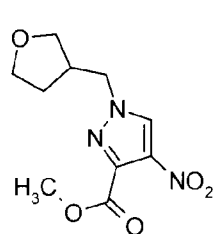
[0161]

[表14]

PEx	PSyn	Str	DAT
59	5		ESI-: 254
60	5		ESI+: 382 [M+Na]
61	5		ESI+: 410 [M+Na]
62	5		ESI-: 244
63	5		ESI+: 392 [M+Na]
64	5		ESI-: 338

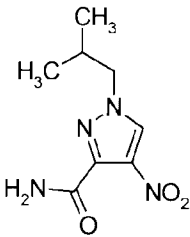
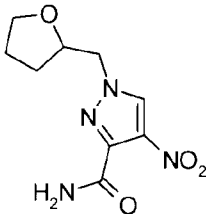
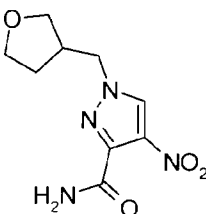
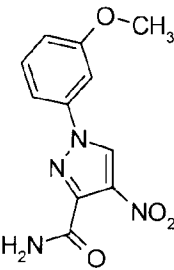
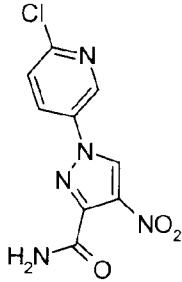
[0162]

[表15]

PEx	PSyn	Str	DAT
65	6		ESI+: 406 [M+Na]
66	20		ESI+: 250 [M+Na] NMR1: 0.87 (6H, d, J = 6.7 Hz), 2.09-2.22 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.04 (2H, d, J = 7.3 Hz), 9.01 (1H, s)
67	20		ESI+: 377 [M+Na] NMR1: 1.42 (9H, s), 1.72-1.89 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.70-3.06 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.96-4.17 (2H, m), 4.45-4.57 (1H, m), 9.07 (1H, s)
68	20		ESI+: 278 [M+Na] NMR1: 1.52-1.63 (1H, m), 1.76-1.85 (2H, m), 1.94-2.03 (1H, m), 3.60-3.69 (1H, m), 3.72-3.80 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.15-4.38 (3H, m), 8.93 (1H, s)
69	21		NMR1: 1.53-1.63 (1H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 2.69-2.81 (1H, m), 3.42-3.50 (1H, m), 3.59-3.80 (3H, m), 3.89 (3H, s), 4.22 (2H, d, J = 7.5 Hz), 9.06 (1H, s)

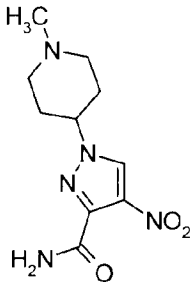
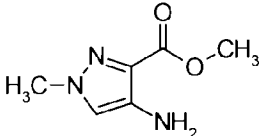
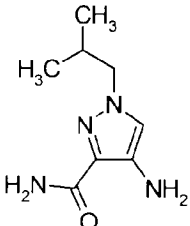
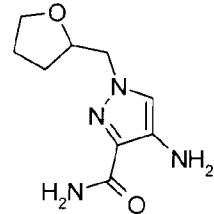
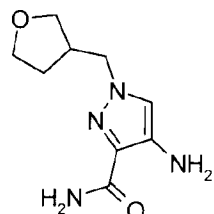
[0163]

[表16]

PEx	PSyn	Str	DAT
70	22		ESI+: 235 [M+Na]
71	22		ESI+: 263 [M+Na]
72	22		ESI+: 263 [M+Na]
73	22		ESI+: 285 [M+Na]
74	22		ESI+: 290 [M+Na]

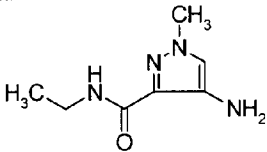
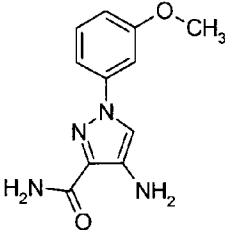
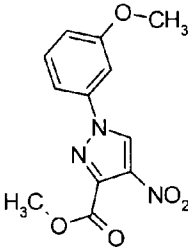
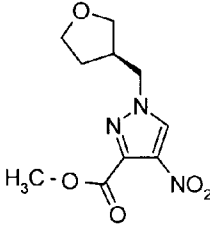
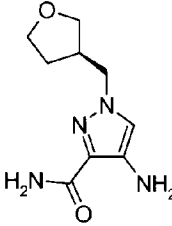
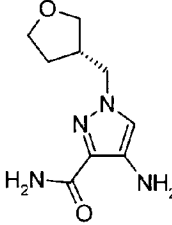
[0164]

[表17]

PEX	PSyn	Str	DAT
75	22		ESI+: 254
76	24		ESI+: 178 [M+Na]
77	24		ESI+: 205 [M+Na]
78	24		ESI+: 233 [M+Na]
79	24		ESI+: 233 [M+Na]

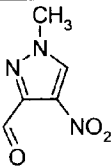
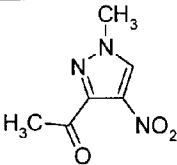
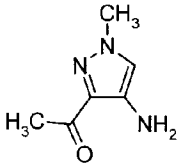
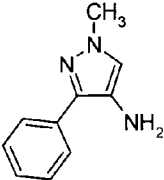
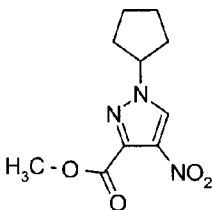
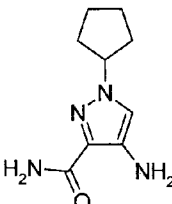
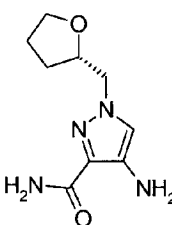
[0165]

[表18]

PEx	PSyn	Str	DAT
80	24		ESI+: 169
81	24		ESI+: 255 [M+Na]
82	29		ESI+: 300 [M+Na] NMR1: 3.86 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.04-7.08 (1H, m), 7.44-7.54 (3H, m), 9.77 (1H, s)
83	83		ESI+: 278 [M+Na]
84	22+ 24		ESI+: 233 [M+Na]
85	83+ 22+ 24		ESI+: 233 [M+Na]

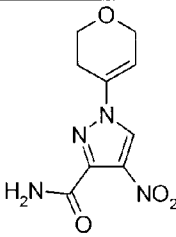
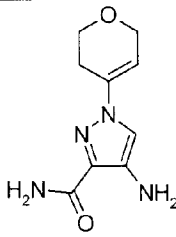
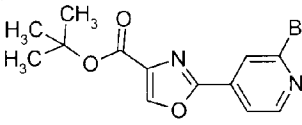
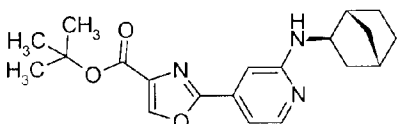
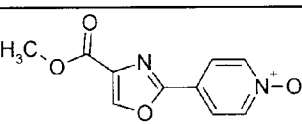
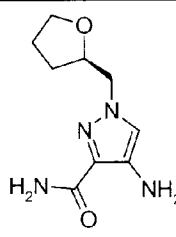
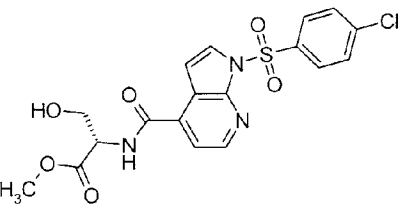
[0166]

[表19]

PEx	PSyn	Str	DAT
86	86		ESI-: 154
87	87		ESI+: 192 [M+Na]
88	24		ESI+: 162 [M+Na]
89	89		ESI+: 174
90	90		ESI+: 262 [M+Na]
91	22 +24		NMR1: 1.50-1.68 (2H, m), 1.70-1.95 (4H, m), 1.96-2.11 (2H, m), 4.51-4.63 (1H, m), 5.14 (2H, br), 6.92-7.14 (2H, m), 7.18 (1H, s)
92	83 +22 +24		ESI+: 233 [M+Na]

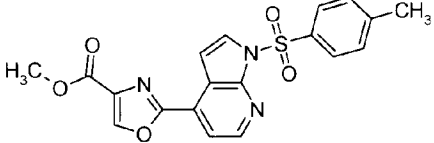
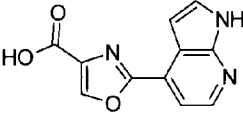
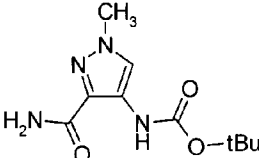
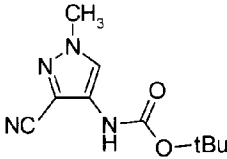
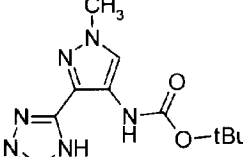
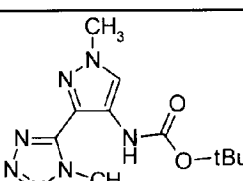
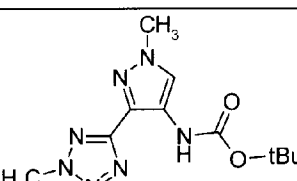
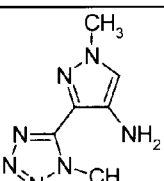
[0167]

[表20]

PEx	PSyn	Str	DAT
93	29 +22		ESI+: 239
94	94		ESI+: 209
95	3 +13 +14		ESI+: 325
96	96		ESI+: 356
97	7		ESI+: 221
98	83 +22 +24		ESI-: 278 [M+Na]
99	99		ESI-: 416

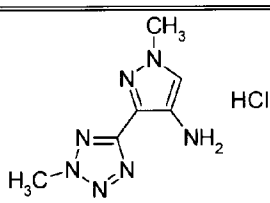
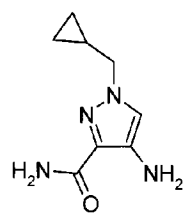
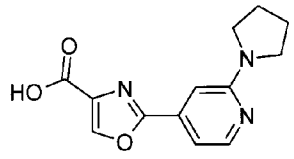
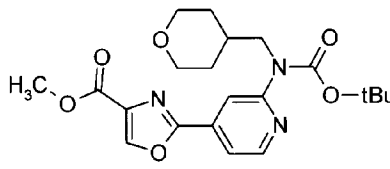
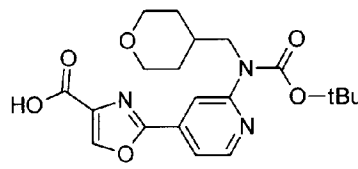
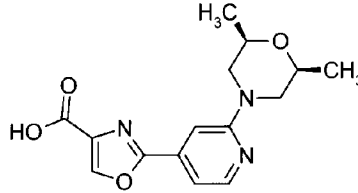
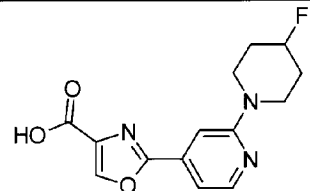
[0168]

[表21]

PEx	PSyn	Str	DAT
100	4		ESI+: 420 [M+Na]
101	101		NMR1: 7.02-7.06 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.70-7.74 (1H, m), 8.39 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.98 (1H, s), 12.06 (1H, br), 13.28 (1H, br)
102	33		ESI+: 263 [M+Na]
103	103		ESI+: 245 [M+Na]
104	104		ESI-: 264
105-1	105		ESI+: 302 [M+Na]
105-2	105		ESI+: 302 [M+Na]
106	42	 HCl	ESI+: 202 [M+Na]

[0169]

[表22]

PEx	PSyn	Str	DAT
107	42		ESI+: 202 [M+Na]
108	20 +22 +24		ESI+: 203 [M+Na]
109	3 +4 +5		ESI+: 260
110	110		ESI+: 440 [M+Na]
111	5		ESI-: 402
112	8 +9 +5		ESI-: 302
113	8 +9 +5		ESI-: 290

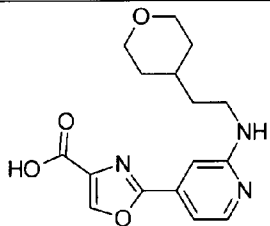
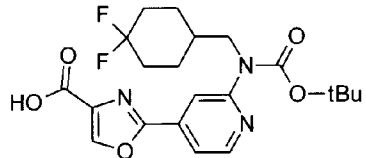
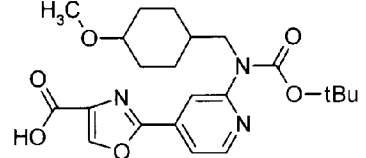
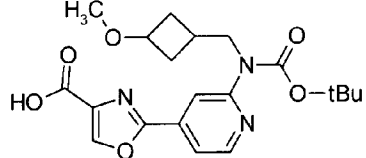
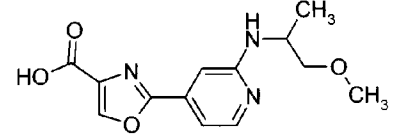
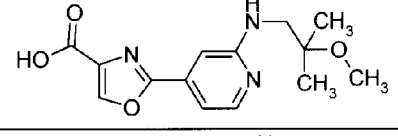
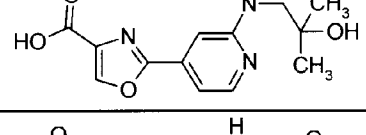
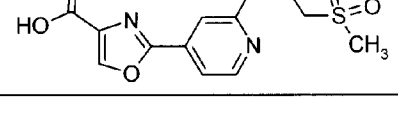
[0170]

[表23]

PEx	PSyn	Str	DAT
114	8 +9 +5		ESI-: 294
115	8 +9 +5		ESI-: 288
116	8 +9 +5		ESI-: 288
117	8 +9 +5		NMR1: 1.75-1.86 (1H, m), 2.13-2.25 (1H, m), 3.51-3.58 (1H, m), 3.68-3.77 (1H, m), 3.80-3.92 (2H, m), 4.37-4.47 (1H, m), 6.99-7.04 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.20 (1H, br), 8.15 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.90 (1H, s), 13.26 (1H, br)
118	8 +9 +5		NMR1: 0.31-0.39 (2H, m), 0.46-0.54 (2H, m), 1.03-1.17 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.55-3.65 (2H, m), 7.15-7.29 (1H, m), 7.30-7.45 (1H, m), 8.20 (1H, d, J = 6.0 Hz), 9.02 (1H, s), 13.40 (1H, br)
119	110 +5		ESI-: 388
120	8 +9 +5		ESI-: 302
121	110 +5		ESI+: 414 [M+Na]

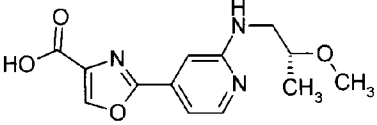
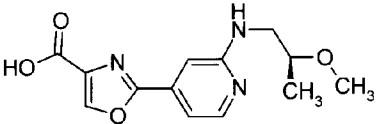
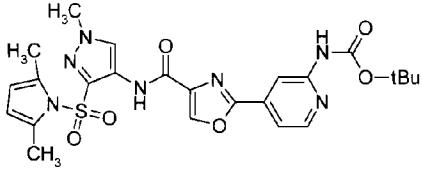
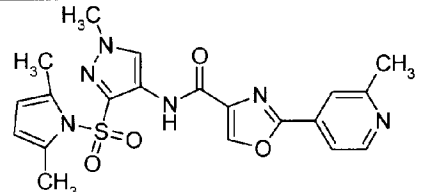
[0171]

[表24]

PEX	PSyn	Str	DAT
122	8 +9 +5		ESI-: 316
123	110 +5		ESI-: 436
124	110 +5		ESI-: 430
125	110 +5		ESI+: 426 [M+Na]
126	8 +9 +5		ESI-: 276
127	8 +9 +5		ESI-: 290
128	8 +9 +5		ESI-: 276
129	8 +9 +5		ESI-: 310

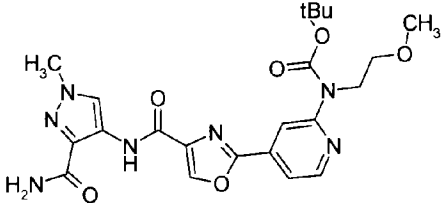
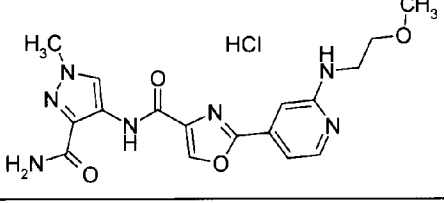
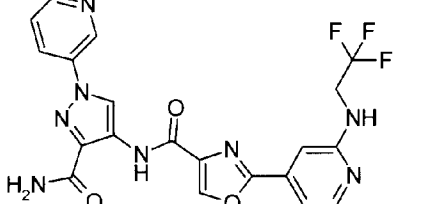
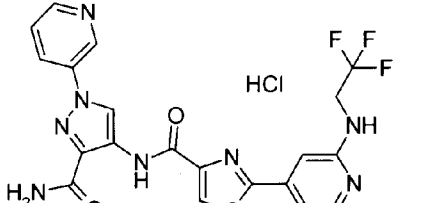
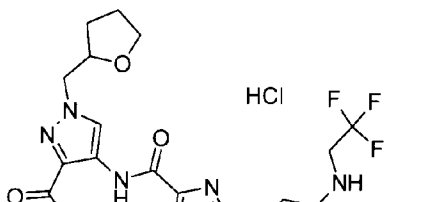
[0172]

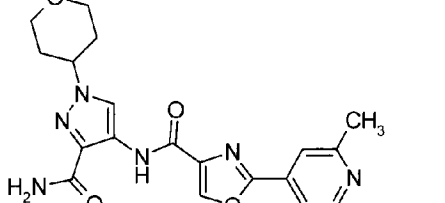
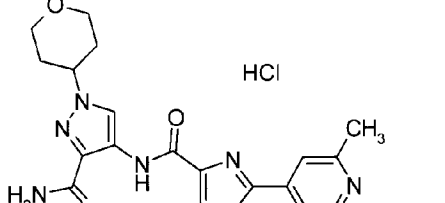
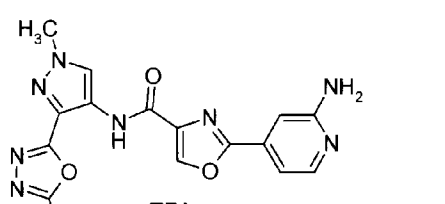
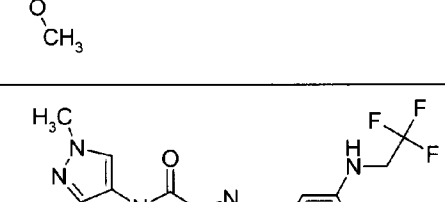
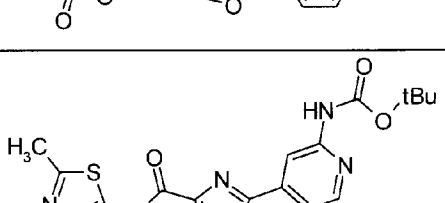
[表25]

PEx	PSyn	Str	DAT
130	8 +9 +5		NMR1: 1.11 (3H, d, J = 6.4 Hz), 3.30-3.52 (3H, m), 3.93 (3H, s), 7.00 (1H, dd, J = 1.6, 5.2 Hz), 7.07 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.16 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 0.8, 5.2 Hz), 8.35 (1H, s)
131	8 +9 +5		NMR1: 1.11 (3H, d, J = 6.4 Hz), 3.30-3.52 (3H, m), 3.93 (3H, s), 7.00 (1H, dd, J = 1.6, 5.2 Hz), 7.07 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.16 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 0.8, 5.2 Hz), 8.35 (1H, s)
132	44		ESI+: 542
133	44		ESI+: 441

[0173]

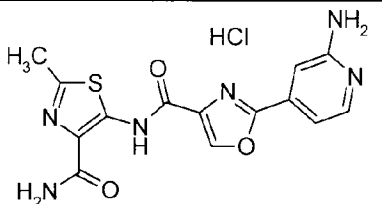
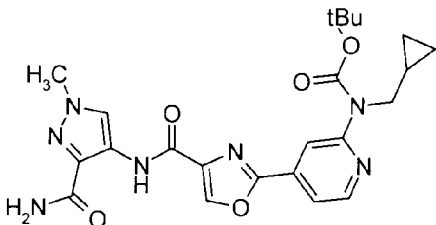
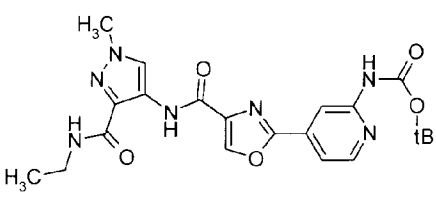
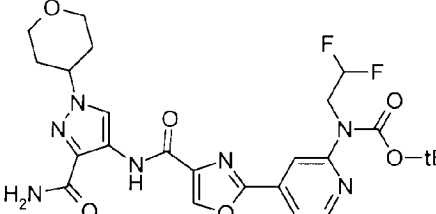
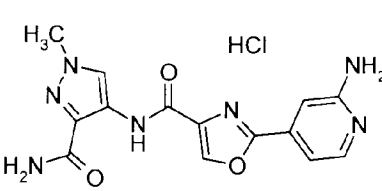
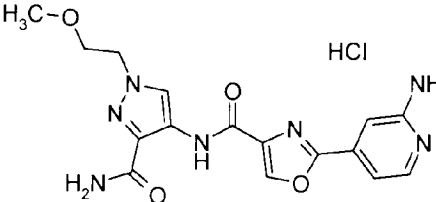
[表26]

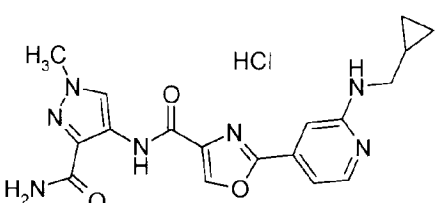
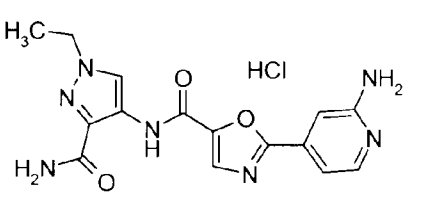
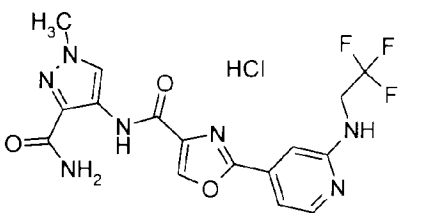
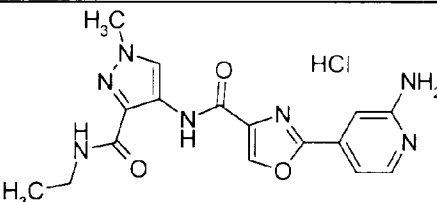
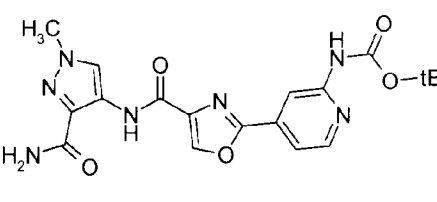
Ex	Str
1	
2	
3	
4	
5	

Ex	Str
6	
7	
8	
9	
10	

[0174]

[表27]

Ex	Str
11	
12	
13	
14	
15	
16	

Ex	Str
17	
18	
19	
20	
21	

[0175]

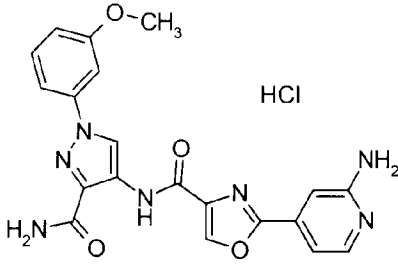
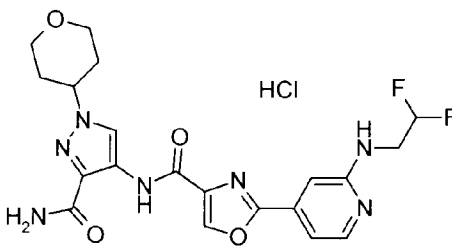
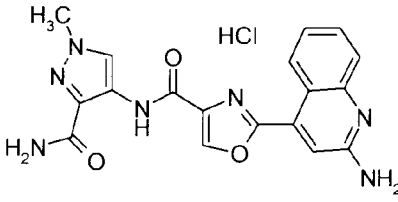
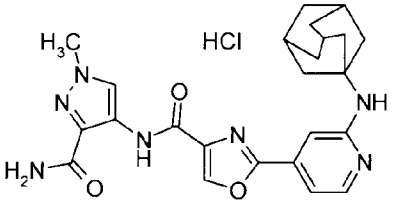
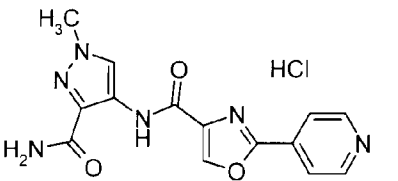
[表28]

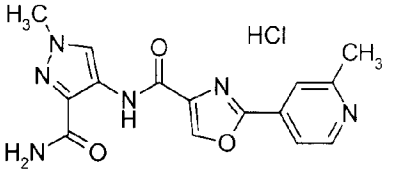
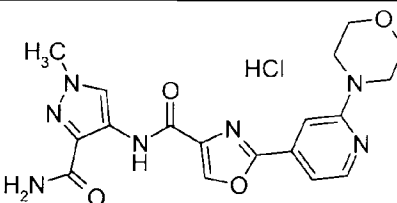
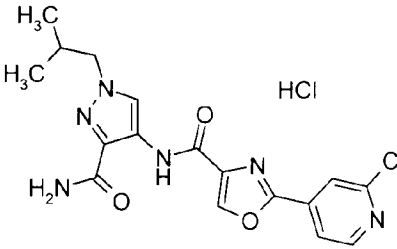
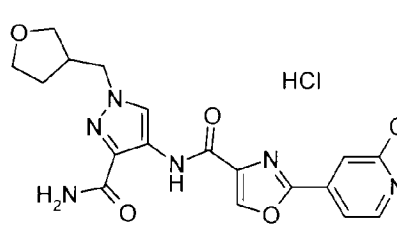
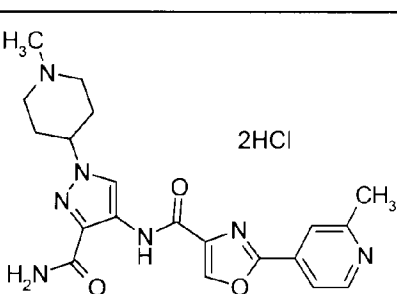
Ex	Str
22	
23	
24	
25	
26	

Ex	Str
27	
28	
29	
30	

[0176]

[表29]

Ex	Str
31	
32	
33	
34	
35	

Ex	Str
36	
37	
38	
39	
40	

[0177]

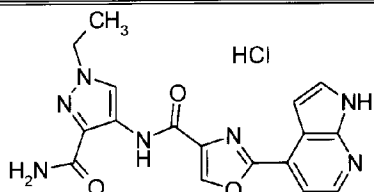
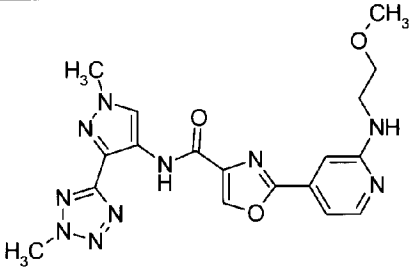
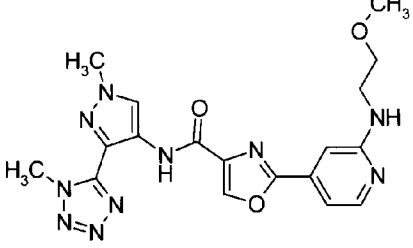
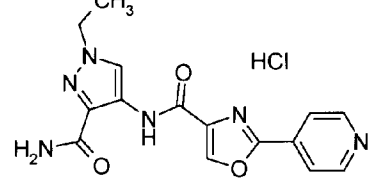
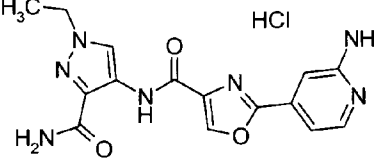
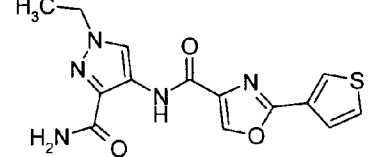
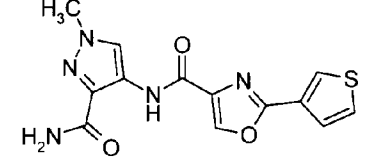
[表30]

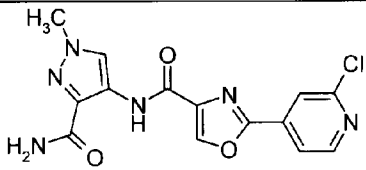
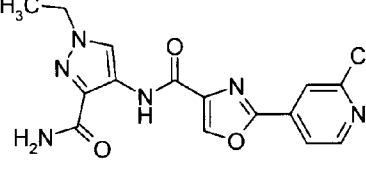
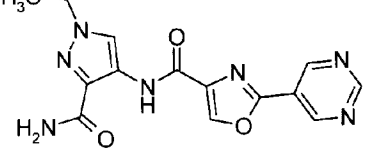
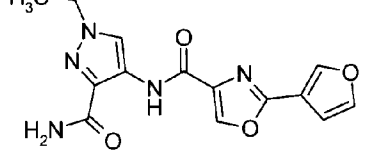
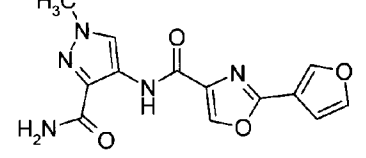
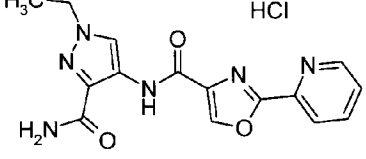
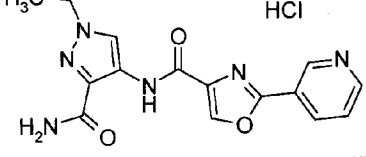
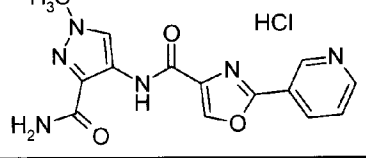
Ex	Str
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	

Ex	Str
48	
49	
50	
51	
52	
53	

[0178]

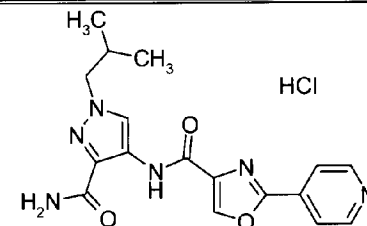
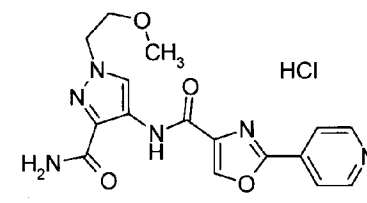
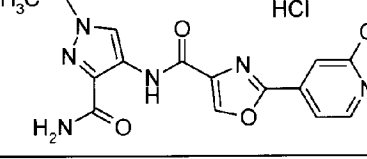
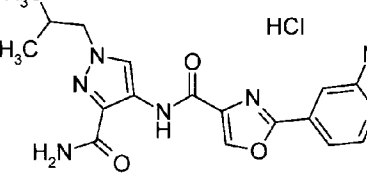
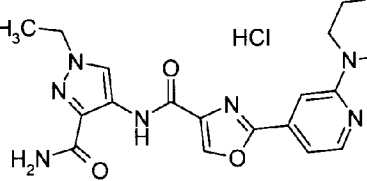
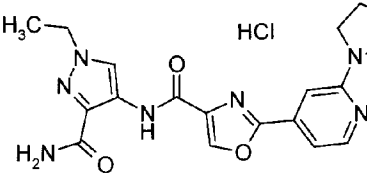
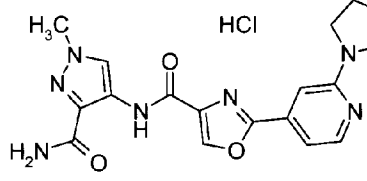
[表31]

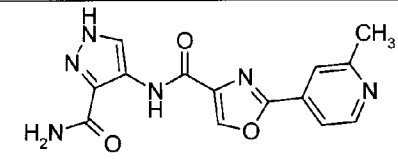
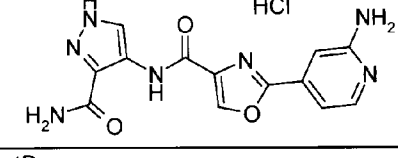
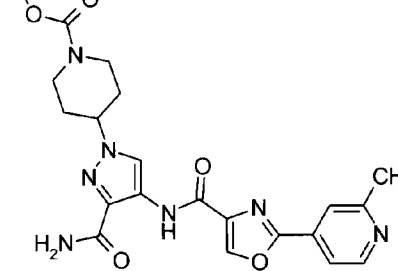
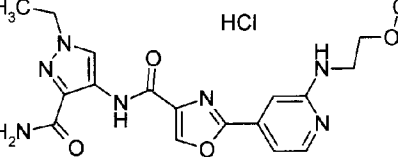
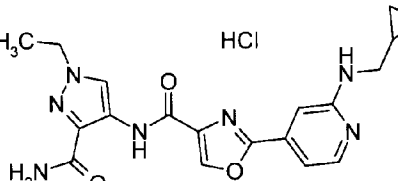
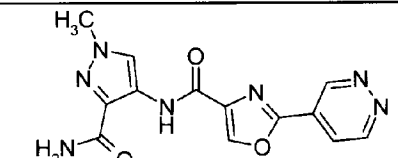
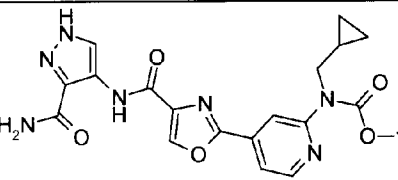
Ex	Str
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	

Ex	Str
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	

[0179]

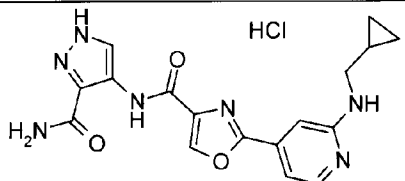
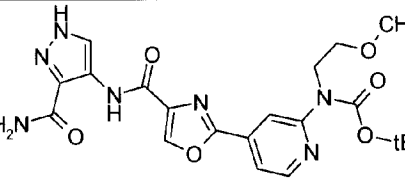
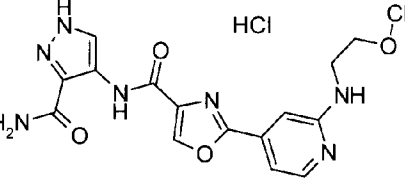
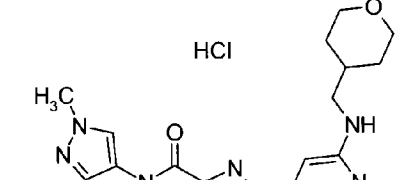
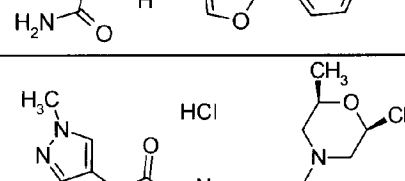
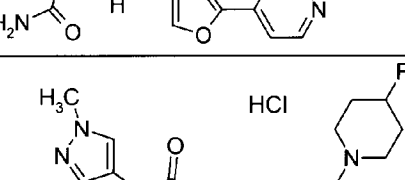
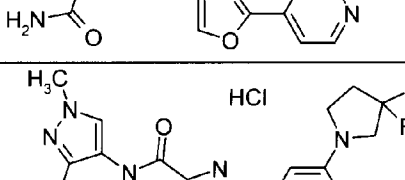
[表32]

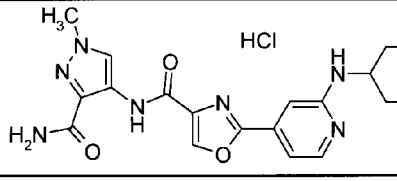
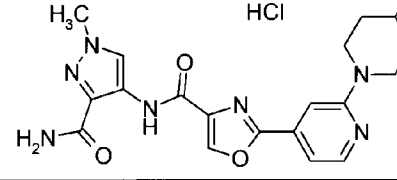
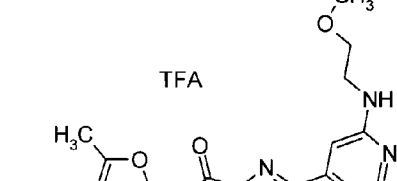
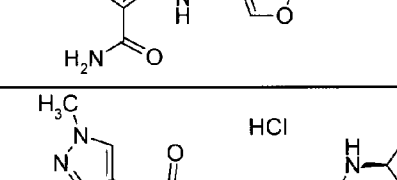
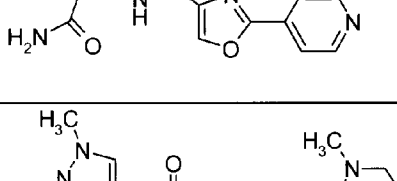
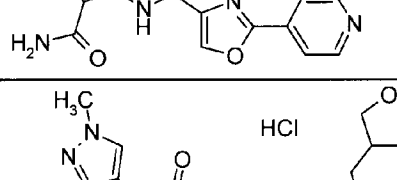
Ex	Str
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	

Ex	Str
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	

[0180]

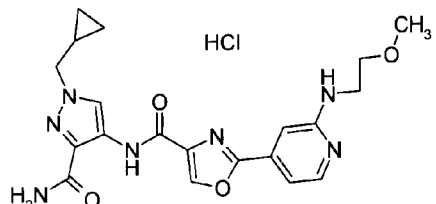
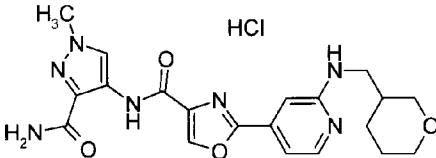
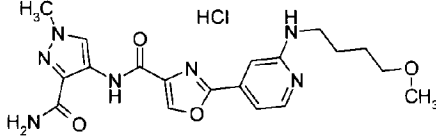
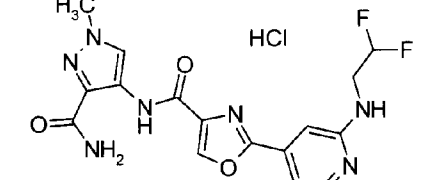
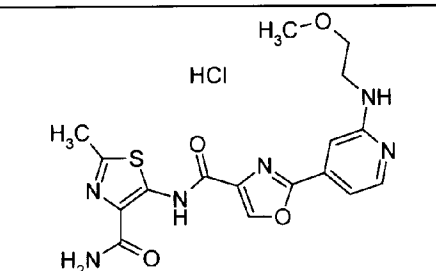
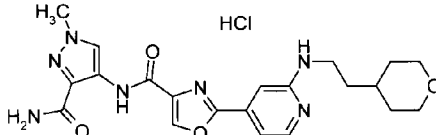
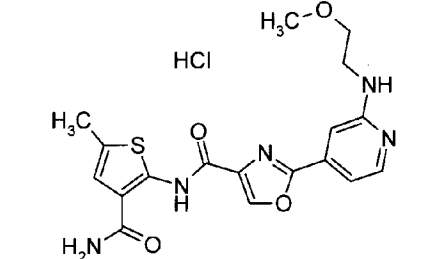
[表33]

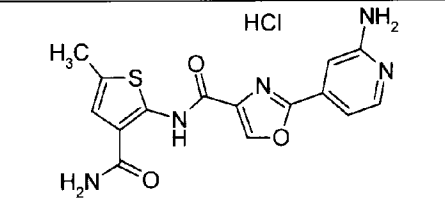
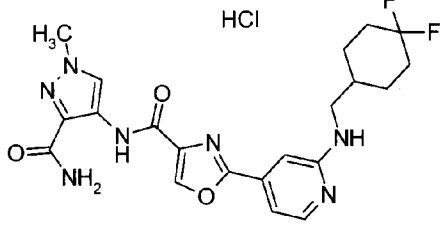
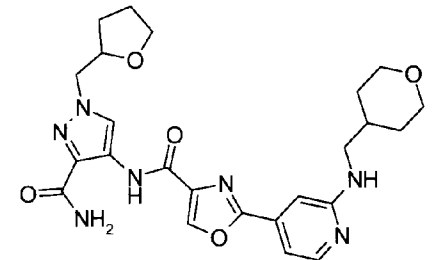
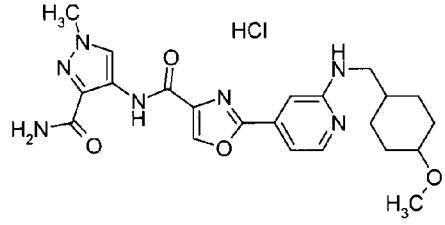
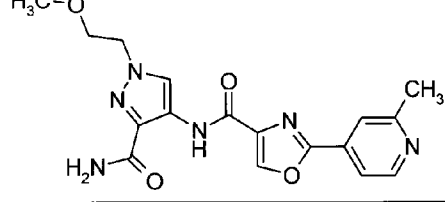
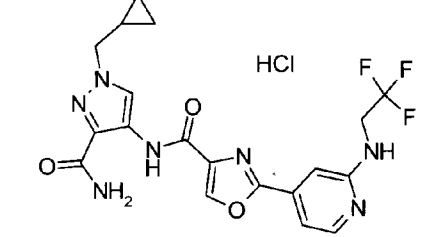
Ex	Str
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	

Ex	Str
90	
91	
92	
93	
94	
95	

[0181]

[表34]

Ex	Str
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	

Ex	Str
103	
104	
105	
106	
107	
108	

[0182]

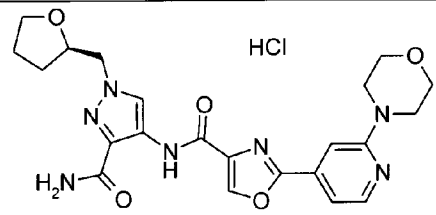
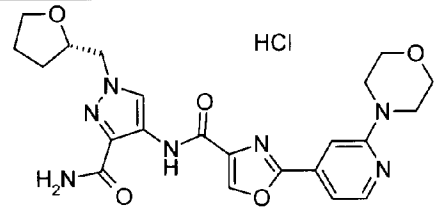
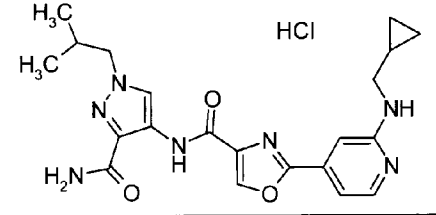
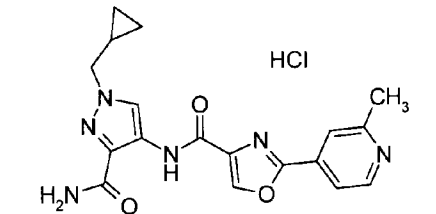
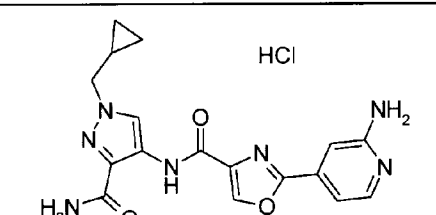
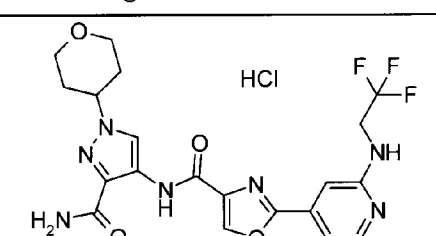
[表35]

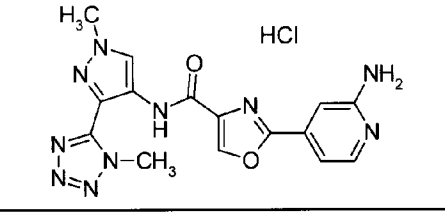
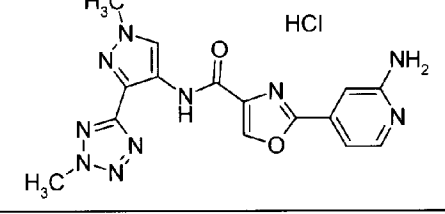
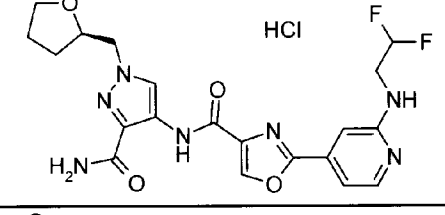
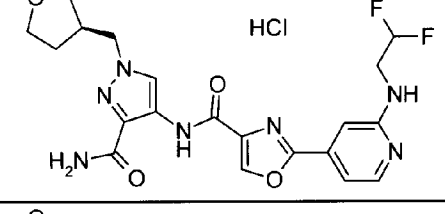
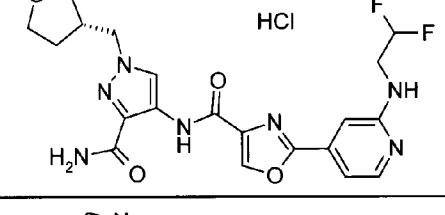
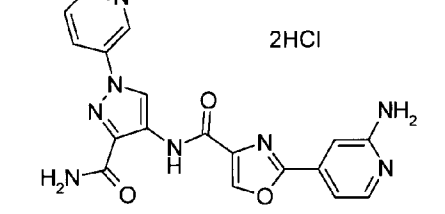
[illegible]

Ex	Str
115	
116	
117	
118	
119	
120	

[0183]

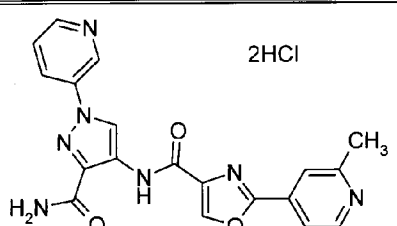
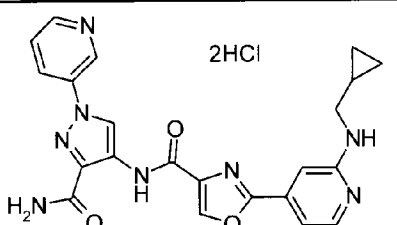
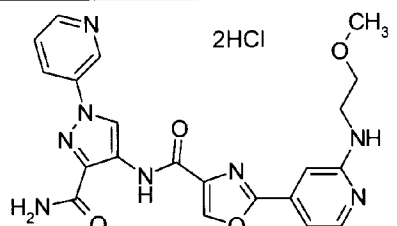
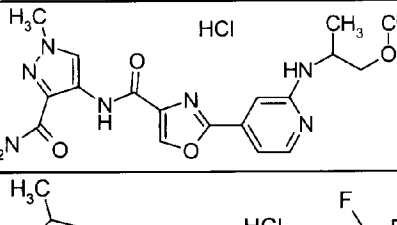
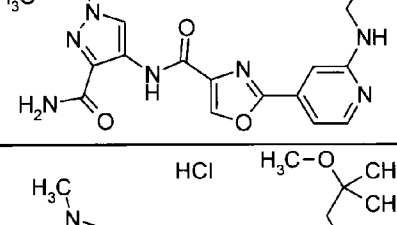
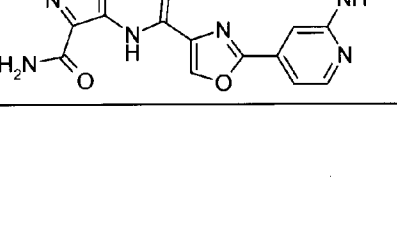
[表36]

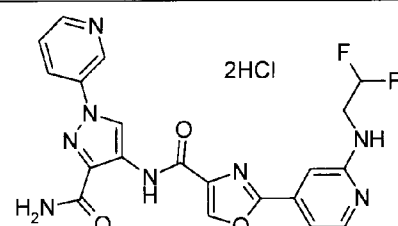
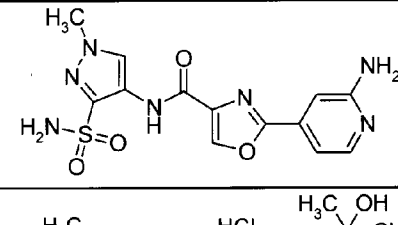
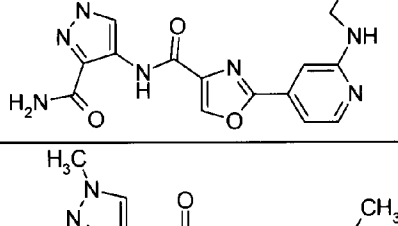
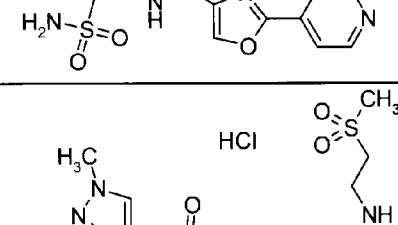
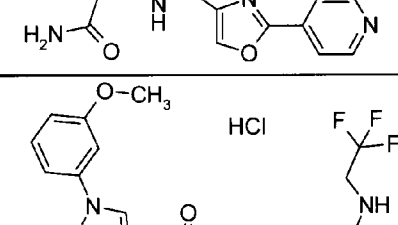
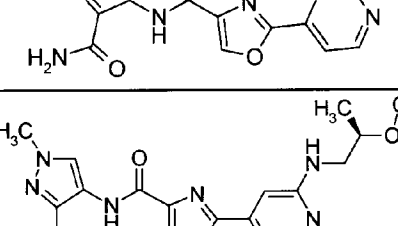
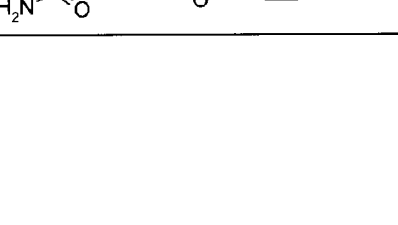
Ex	Str
121	
122	
123	
124	
125	
126	

Ex	Str
127	
128	
129	
130	
131	
132	

[0184]

[表37]

Ex	Str
133	 2HCl
134	 2HCl
135	 2HCl
136	 HCl
137	 HCl
138	 HCl

Ex	Str
139	 2HCl
140	 2HCl
141	 HCl
142	 2HCl
143	 HCl
144	 HCl
145	 HCl

[0185]

[表38]

Ex	Str
146	
147	
148	
149	
150	
151	
152	

Ex	Str
153	
154	
155	
156	
157	
158	
159	

[0186]

[表39]

Ex	Syn	DAT
1	1	ESI+: 508 [M+Na]
2	2	ESI+: 386 NMR1: 3.32 (3H, s), 3.53-3.67 (4H, m), 3.94 (3H, s), 7.18-7.26 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.37 (1H, s), 9.10 (1H, s), 10.99 (1H, s)
3	3	ESI+: 495 [M+Na]
4	4	ESI+: 473 NMR1: 4.10-4.40 (2H, m), 7.21 (1H, dd, J = 1.5, 5.5 Hz), 7.34 (1H, s), 7.69 (1H, dd, J = 4.8, 8.2 Hz), 7.81 (1H, s), 7.95 (1H, br), 8.17 (1H, s), 8.24-8.28 (1H, m), 8.48-8.53 (1H, m), 8.64 (1H, dd, J = 1.4, 4.8 Hz), 9.07 (1H, s), 9.11 (1H, s), 9.31 (1H, d, J = 2.6 Hz), 11.02 (1H, s)
5	5	ESI+: 480 NMR1: 1.56-1.66 (1H, m), 1.75-1.86 (2H, m), 1.91-2.01 (1H, m), 3.66 (1H, q, J = 7.2 Hz), 3.77 (1H, q, J = 7.2 Hz), 4.18-4.38 (5H, m), 7.23 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.38 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.25 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.37 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.98 (1H, s)
6	6	ESI+: 419 [M+Na]
7	7	ESI+: 397 NMR1: 1.97-2.07 (4H, m), 2.69 (3H, s), 3.40-3.54 (2H, m), 3.91-4.05 (2H, m), 4.48-4.61 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.90-7.98 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.79 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.12 (1H, s), 11.03 (1H, s)
8	8	ESI+: 397 NMR1: 3.40 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.78 (2H, s), 7.24 (1H, dd, J = 1.6, 6.2 Hz), 7.39 (1H, s), 7.64-7.90 (1H, br), 8.17 (1H, d, J = 6.2 Hz), 8.53 (1H, s), 9.15 (1H, s), 10.27 (1H, s)
9	9	ESI+: 446 NMR1: 3.95 (3H, s), 4.18-4.30 (2H, m), 7.15 (1H, dd, J = 1.5, 5.3 Hz), 7.21-7.25 (1H, m), 7.71 (1H, t, J = 6.5 Hz), 7.78 (2H, br), 8.23-8.27 (1H, m), 8.44 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.96 (1H, br)
10	10	ESI+: 445
11	11	ESI+: 345 NMR1: 2.64 (3H, s), 7.29 (1H, dd, J = 1.2, 6.7 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.74 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 6.7 Hz), 8.47 (2H, br), 9.28 (1H, s), 12.72 (1H, s)
12	1	ESI+: 504 [M+Na]
13	1	ESI+: 478 [M+Na]
14	1	ESI+: 584 [M+Na]
15	2	ESI+: 328 NMR1: 3.94 (3H, s), 7.25-7.31 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.57-7.62 (1H, m), 7.81 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 6.7 Hz), 8.34-8.80 (3H, m), 9.14 (1H, s), 11.00 (1H, s)
16	2	ESI+: 372 NMR1: 3.26 (3H, s), 3.71-3.77 (2H, m), 4.32-4.40 (2H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.46-7.60 (2H, m), 7.77 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 6.7 Hz), 8.25-8.50 (3H, m), 9.12 (1H, s), 10.99 (1H, s)

[0187]

[表40]

Ex	Syn	DAT
17	2	ESI+: 382 NMR1: 0.29-0.37 (2H, m), 0.53-0.61 (2H, m), 1.09-1.21 (1H, m), 3.28-3.38 (2H, m), 3.94 (3H, s), 7.18-7.26 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 6.6 Hz), 8.37 (1H, s), 9.08-9.45 (2H, m), 11.00 (1H, s)
18	2	ESI+: 342 NMR1: 1.42 (3H, t, J = 7.3 Hz), 4.24 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 1.6, 6.5 Hz), 7.51 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.98-8.24 (2H, br), 8.17 (1H, d, J = 6.5 Hz), 8.19 (1H, s), 8.37 (1H, s), 10.86 (1H, s)
19	2	ESI+: 432 [M+Na] NMR1: 4.29-4.41 (2H, m), 5.45-6.54 (3H, m), 7.23 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.39 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.15-8.30 (2H, m), 8.37 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.98 (1H, s)
20	2	ESI+: 356 NMR1: 1.12 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.28-3.34 (2H, m), 3.84 (3H, s), 7.28 (1H, dd, J = 1.6, 6.6 Hz), 7.56 (1H, s), 8.14-8.17 (1H, m), 8.31-8.45 (4H, m), 9.13 (1H, s), 10.89 (1H, s)
21	6	ESI+: 450 [M+Na]
22	6	ESI+: 494 [M+Na]
23	6	ESI+: 464 [M+Na]
24	6	ESI+: 532 [M+Na]
25	6	ESI+: 368 NMR1: 0.46-0.49 (2H, m), 0.73-0.77 (2H, m), 3.17 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.93 (3H, s), 7.10 (1H, dd, J = 1.4, 5.2 Hz), 7.17 (1H, s), 7.25-7.26 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.21-8.22 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.96 (1H, s), 10.96 (1H, s)
26	6	ESI+: 602 [M+Na]
27	6	ESI+: 519 [M+Na]
28	6	ESI-: 518
29	6	ESI+: 595 [M+Na]
30	6	ESI+: 412 NMR1: 1.98-2.06 (4H, m), 2.34 (3H, s), 3.43-3.51 (2H, m), 3.96-4.02 (2H, m), 4.48-4.58 (1H, m), 6.29 (2H, br-s), 6.87 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.69 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.92 (1H, s), 10.90 (1H, s)
31	3+4	ESI+: 420 NMR1: 3.87 (3H, s), 6.95-7.00 (1H, m), 7.28 (1H, dd, J = 1.6, 6.4 Hz), 7.45 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.52-7.59 (3H, m), 7.73 (1H, s), 8.02-8.34 (4H, m), 8.97 (1H, s), 9.17 (1H, s), 11.02 (1H, s)
32	3+7	ESI+: 462 NMR1: 1.96-2.10 (4H, m), 3.40-3.54 (2H, m), 3.82-4.04 (4H, m), 4.48-4.60 (1H, m), 6.05-6.39 (1H, m), 7.19-7.26 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.71 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.24-8.55 (2H, m), 9.05 (1H, s), 10.96 (1H, s)
33	6+4	ESI+: 378 NMR1: 3.95 (3H, s), 7.54-7.64 (2H, m), 7.76-7.92 (5H, m), 8.38 (1H, s), 9.23 (1H, s), 9.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 11.23 (1H, s), 14.00-14.60 (1H, br)

[表41]

Ex	Syn	DAT
34	6+4	ESI+: 462 NMR1: 1.62-1.72 (3H, m), 1.72-1.82 (3H, m), 2.02-2.16 (9H, m), 3.93 (3H, s), 7.15 (1H, br), 7.40-7.62 (2H, m), 7.80 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 6.3 Hz), 8.37 (1H, s), 9.06 (1H, s), 10.97 (1H, s)
35	6+7	ESI+: 335 [M+Na] NMR1: 3.94 (3H, s), 7.54 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.17-8.22 (2H, m), 8.37 (1H, s), 8.94-9.00 (2H, m), 9.14 (1H, s), 11.08 (1H, s)
36	6+7	ESI+: 327 NMR1: 2.76 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.53 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.16 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.85 (1H, d, J = 5.7 Hz), 9.16 (1H, s), 11.04 (1H, s)
37	6+7	ESI+: 398 NMR1: 3.57-3.64 (4H, m), 3.71-3.78 (4H, m), 3.93 (3H, s), 7.24-7.30 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.36 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.98 (1H, s)
38	6+7	ESI+: 391 [M+Na] NMR1: 0.87 (6H, d, J = 6.4 Hz), 2.10-2.23 (1H, m), 2.70 (3H, s), 3.98-4.05 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.04 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.80 (1H, d, J = 5.6 Hz), 9.11 (1H, s), 11.05 (1H, s)
39	6+7	ESI+: 419 [M+Na] NMR1: 1.58-1.69 (1H, m), 1.88-1.99 (1H, m), 2.70-2.85 (4H, m), 3.47-3.54 (1H, m), 3.61-3.72 (2H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.15-4.27 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.17 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.85 (1H, d, J = 5.7 Hz), 9.17 (1H, s), 11.05 (1H, s)
40	6+7	ESI+: 410
41	6+4	ESI+: 419 [M+Na]
42	6+3+ 7	ESI+: 502 [M+Na] NMR1: 1.58-1.69 (1H, m), 1.88-2.00 (1H, m), 2.71-2.83 (1H, m), 3.50 (1H, dd, J = 5.5, 8.7 Hz), 3.61-3.72 (2H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.15-4.38 (4H, m), 7.19-7.23 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.07 (1H, br), 8.25 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.44 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.97 (1H, s)
43	6+2	ESI+: 327
44	6+2	ESI+: 361
45	6+2	ESI+: 382
46	1+2	ESI+: 325
47	6	ESI+: 327
48	6+4	ESI+: 397
49	6+3+ 4	ESI+: 452
50	1+3+ 7	ESI+: 452

[表42]

Ex	Syn	DAT
51	6	ESI+: 395
52	52	ESI+: 422
53	53	ESI+: 424
54	6+4	ESI+: 388 [M+Na]
55	6+2	ESI+: 425
56	6+2	ESI+: 425
57	6+7	ESI+: 349 [M+Na]
58	6+2	ESI+: 342
59	1	ESI+: 354 [M+Na]
60	1	ESI+: 340 [M+Na]
61	6	ESI+: 369 [M+Na]
62	1	ESI+: 383 [M+Na]
63	6	ESI+: 350 [M+Na]
64	1	ESI+: 338 [M+Na]
65	1	ESI+: 324 [M+Na]
66	1+7	ESI+: 349 [M+Na]
67	1+7	ESI+: 349 [M+Na]
68	6+7	ESI+: 335 [M+Na]
69	6+4	ESI+: 377 [M+Na]
70	1+4	ESI+: 379 [M+Na]
71	1+7	NMR1: 1.42 (3H, t, J = 8.0 Hz), 2.76 (3H, s), 4.24 (2H, q, J = 8.0 Hz), 7.54 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.03-8.10 (1H, m), 8.16 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.85 (1H, d, J = 6.0 Hz), 9.16 (1H, s), 11.1 (1H, s)
72	6+2	ESI+: 370
73	6+7	ESI+: 412
74	6+7	ESI+: 396
75	6+7	ESI+: 382
76	6	ESI+: 313
77	1+2	ESI+: 314
78	1	NMR1: 1.43 (9H, s), 1.80-1.93 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.60 (3H, s), 2.78-3.04 (2H, m), 3.96-4.18 (2H, m), 4.44-4.54 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.68-7.77 (2H, m), 7.80 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.03 (1H, s), 11.00 (1H, s)
79	1+2	ESI+: 400
80	1+2	ESI+: 396
81	6	ESI+: 314

[表43]

Ex	Syn	DAT
82	6	ESI+: 490 [M+Na]
83	2	ESI+: 368
84	6	ESI+: 494 [M+Na]
85	2	ESI+: 372
86	1+2	NMR1: 1.20-1.35 (2H, m), 1.65-1.77 (2H, m), 1.81-1.96 (1H, m), 3.22-3.42 (4H, m), 3.81-3.99 (5H, m), 7.17-7.26 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 6.6 Hz), 8.37 (1H, s), 9.11 (1H, s), 10.99 (1H, s)
87	6+4	ESI+: 426
88	6+4	ESI+: 414
89	6+4	ESI+: 418
90	6+4	ESI+: 412
91	6+4	ESI+: 412
92	10+8	ESI+: 387
93	6+4	ESI+: 420 [M+Na]
94	1	ESI+: 396
95	6+2	ESI+: 434 [M+Na]
96	6+2	ESI+: 426
97	1+4	ESI+: 426
98	1+2	ESI+: 414
99	6+2	ESI+: 392
100	10+2	ESI+: 403
101	6+4	ESI+: 440
102	10+3 +4	ESI+: 402
103	10+2	ESI+: 344
104	6+2	ESI+: 460
105	6+3	ESI+: 518 [M+Na]
106	1+2	ESI+: 454
107	6	ESI+: 393 [M+Na]
108	6+2	ESI+: 472 [M+Na]
109	1+2	ESI+: 426
110	6+4	ESI+: 397
111	6+3+ 4	ESI+: 420 [M+Na]

[表44]

Ex	Syn	DAT
112	6+3+ 4	ESI+: 420 [M+Na]
113	6+2	ESI+: 454 [M+Na]
114	6+3	ESI+: 488 [M+Na]
115	6+2	ESI+: 474 [M+Na]
116	6+2	ESI+: 450 [M+Na]
117	6+3+ 4	ESI+: 452
118	1+2	ESI+: 502 [M+Na]
119	1+2	ESI+: 502 [M+Na]
120	6+4	ESI+: 419 [M+Na]
121	6+4	ESI+: 490 [M+Na]
122	6+4	ESI+: 490 [M+Na]
123	6+3+ 4	ESI+: 424
124	6+7	ESI+: 389 [M+Na]
125	6+2	ESI+: 368
126	6+3+ 4	ESI+: 480
127	6+2	ESI+: 367
128	6+2	ESI+: 367
129	1+3+ 7	ESI+: 462
130	1+3+ 7	ESI+: 462
131	1+3+ 7	ESI+: 462
132	6+3+ 4	ESI+: 391
133	6+4	ESI+: 390
134	6+3+ 4	ESI+: 445
135	6+3+ 4	ESI+: 449

[0192]

[表45]

Ex	Syn	DAT
136	6+4	ESI+: 400
137	1+3+ 7	ESI+: 434
138	6+4	ESI+: 414
139	6+3+ 4	ESI+: 455
140	9	ESI+: 364
141	6+4	ESI+: 400
142	9	ESI+: 363
143	6+4	ESI+: 456 [M+Na]
144	6+3+ 7	ESI+: 502
145	6	ESI+: 400
146	6	ESI+: 400
147	6+7	ESI+: 438
148	6	ESI+: 313
149	1	ESI+: 385
150	6	ESI+: 398
151	53	ESI+: 440
152	53	ESI+: 414
153	53	ESI+: 422
154	53	ESI+: 516
155	53	ESI+: 478
156	53	ESI+: 440
157	53	ESI+: 370
158	53	ESI+: 440
159	53	ESI+: 424

[0193]

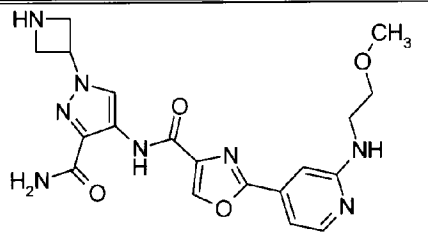
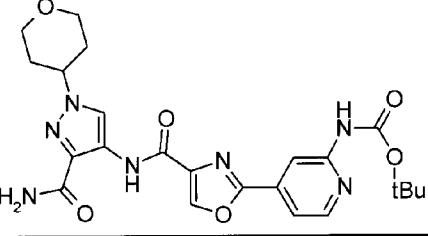
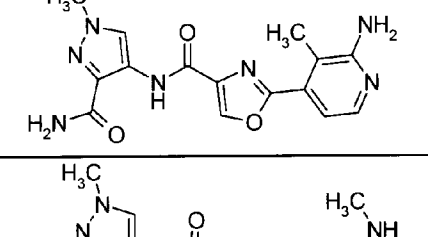
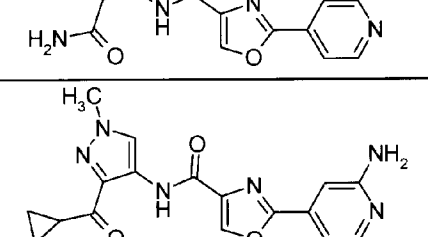
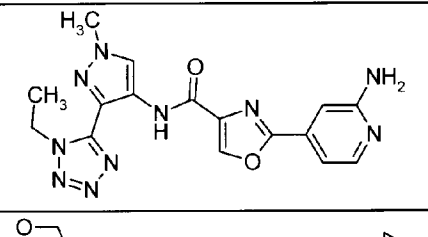
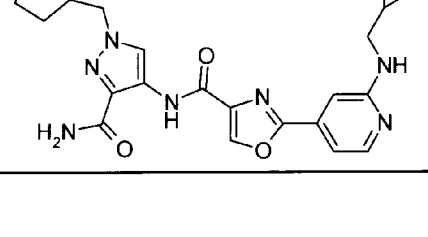
[表46]

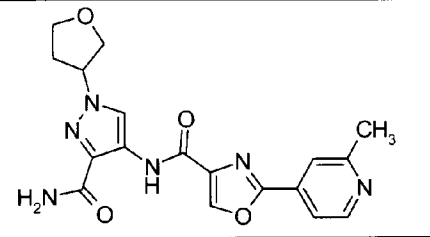
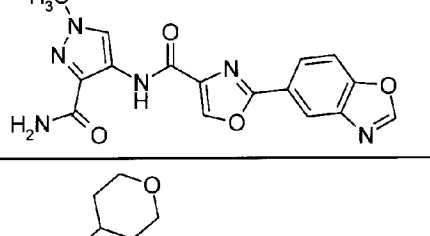
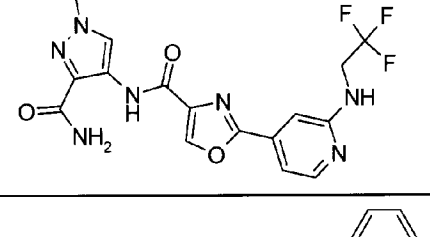
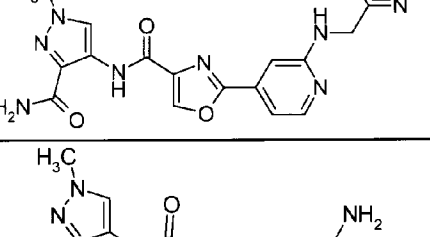
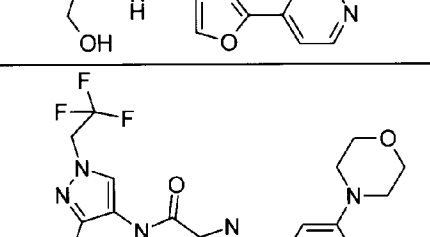
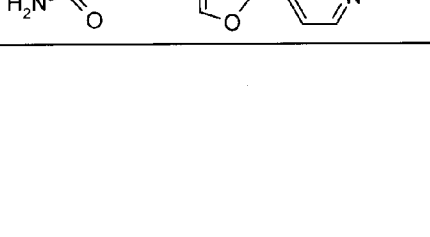
No	Str
1	
2	
3	
4	
5	

No	Str
6	
7	
8	
9	
10	
11	

[0194]

[表47]

No	Str
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	

No	Str
19	
20	
21	
22	
23	
24	

[0195]

[表48]

No	Str
25	
26	
27	
28	
29	
30	

No	Str
31	
32	
33	
34	
35	
36	

[0196]

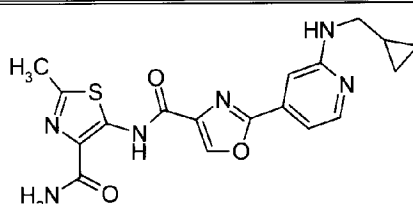
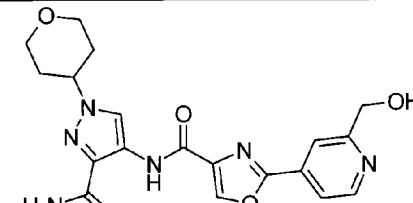
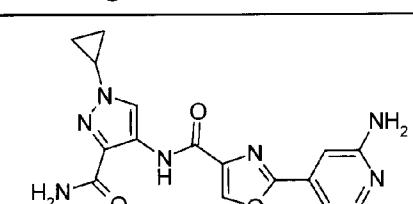
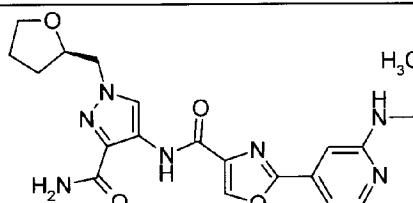
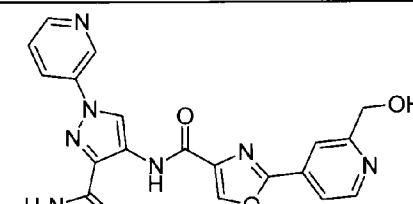
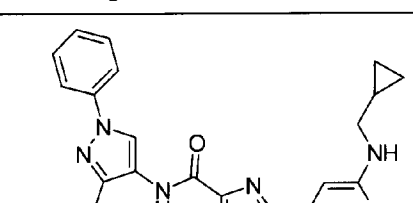
[表49]

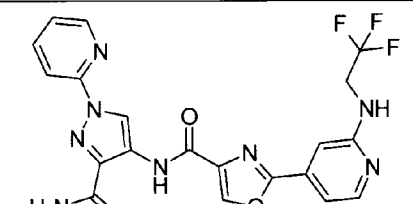
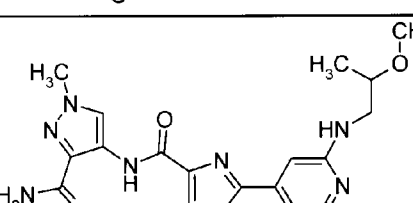
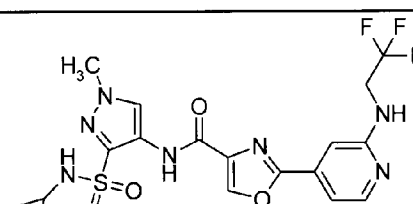
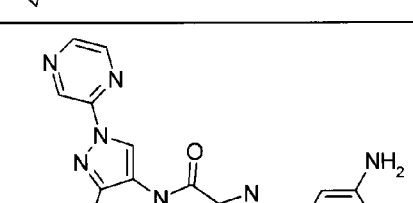
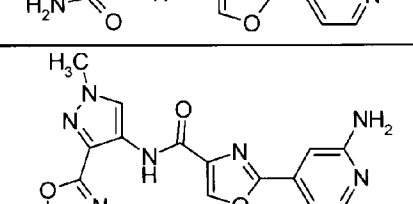
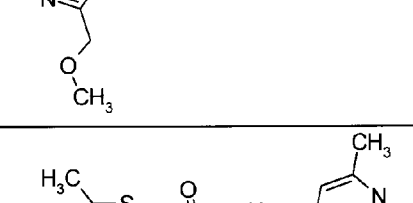
No	Str
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	

No	Str
44	
45	
46	
47	
48	
49	

[0197]

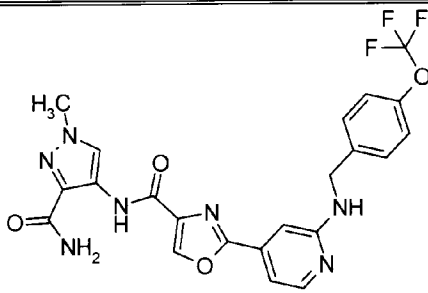
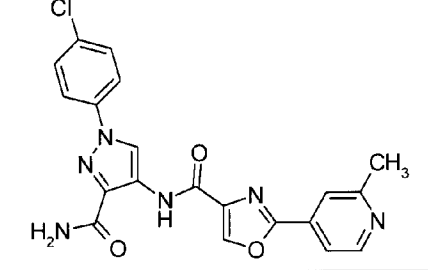
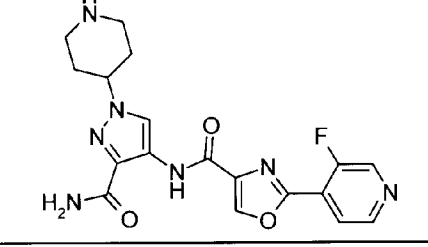
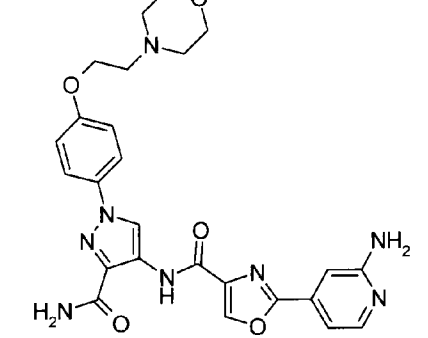
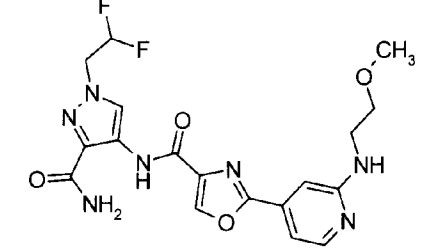
[表50]

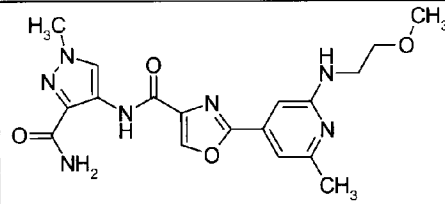
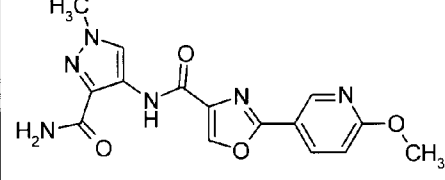
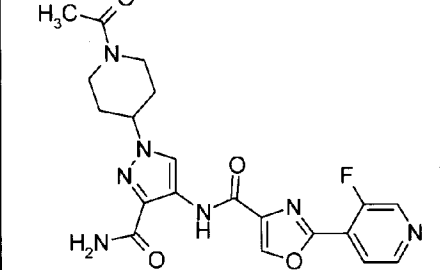
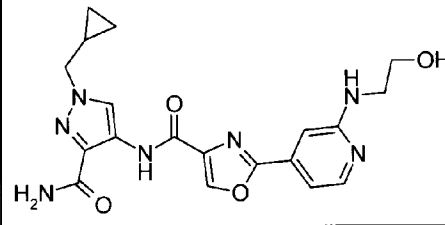
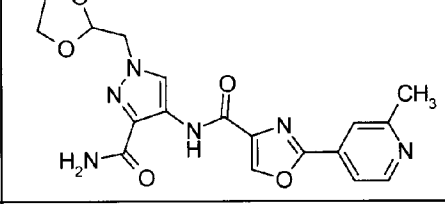
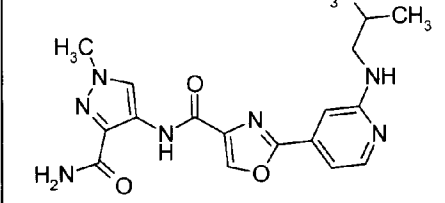
No	Str
50	
51	
52	
53	
54	
55	

No	Str
56	
57	
58	
59	
60	
61	

[0198]

[表51]

No	Str
62	
63	
64	
65	
66	

No	Str
67	
68	
69	
70	
71	
72	

[0199]

[表52]

No	Str
73	
74	
75	
76	
77	
78	

No	Str
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	

[0200]

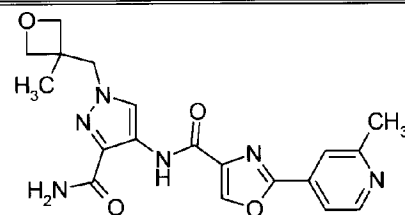
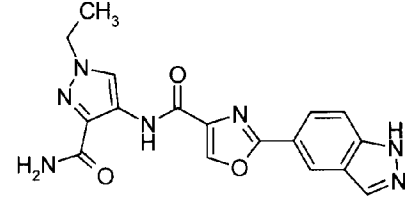
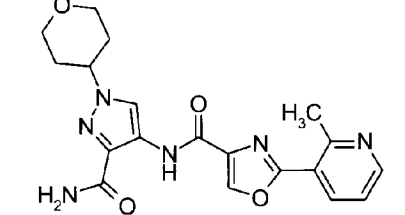
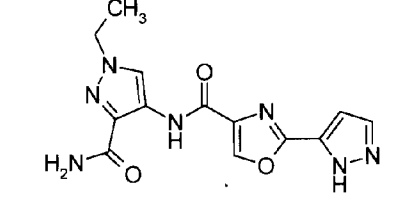
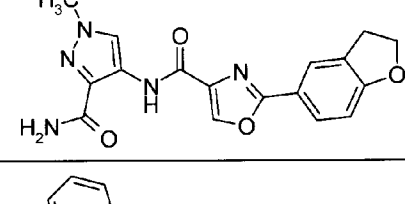
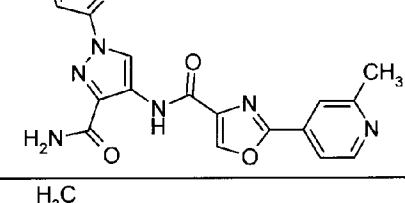
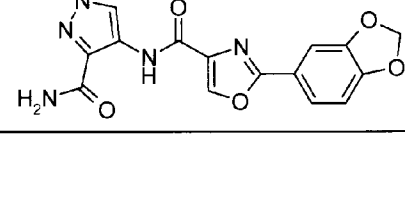
[表53]

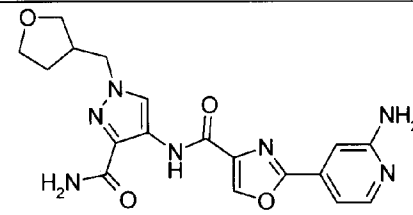
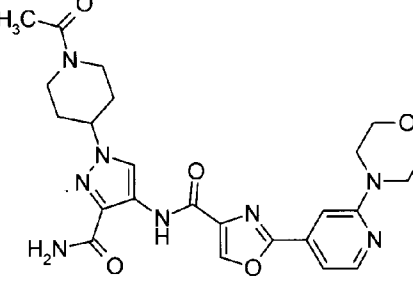
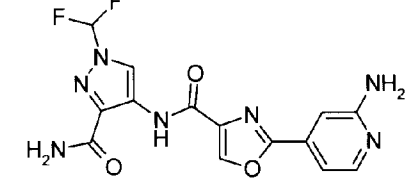
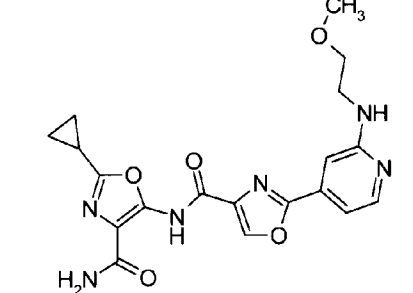
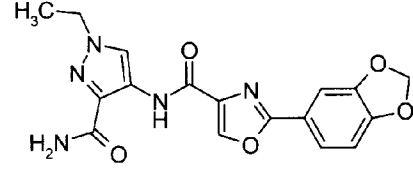
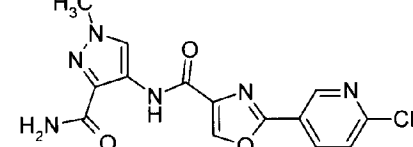
No	Str
86	
87	
88	
89	
90	
91	

No	Str
92	
93	
94	
95	
96	
97	

[0201]

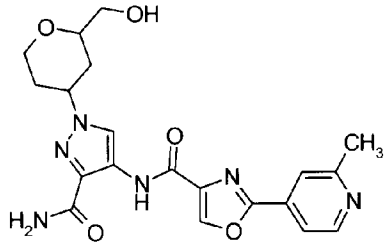
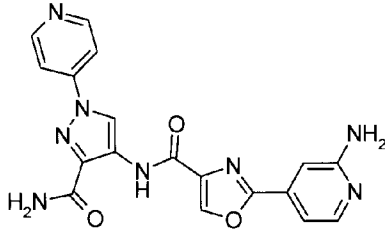
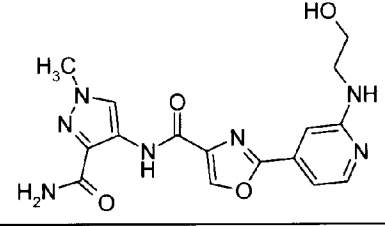
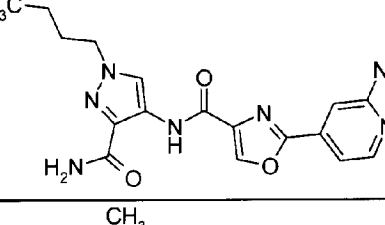
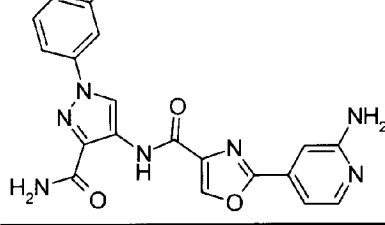
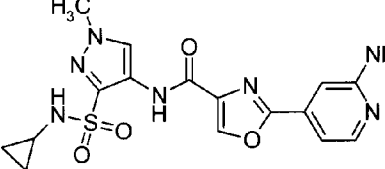
[表54]

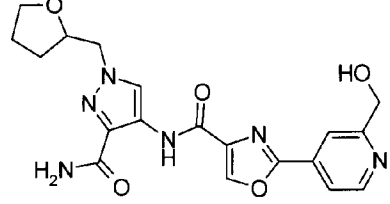
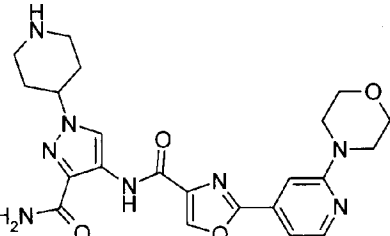
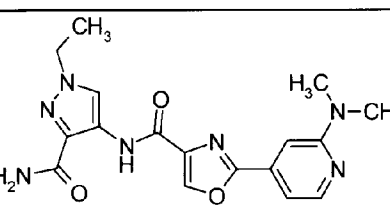
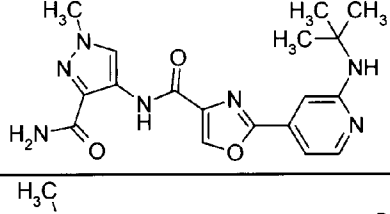
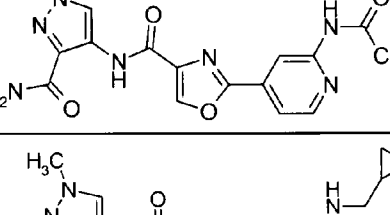
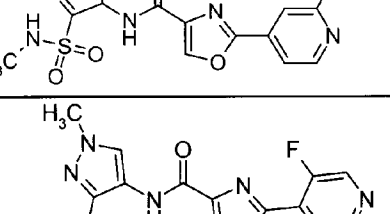
No	Str
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	

No	Str
105	
106	
107	
108	
109	
110	

[0202]

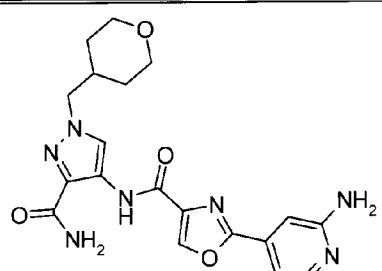
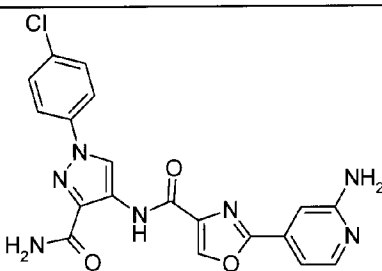
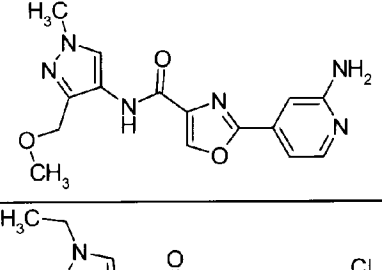
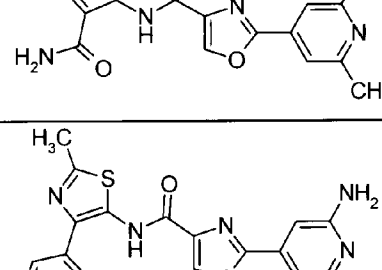
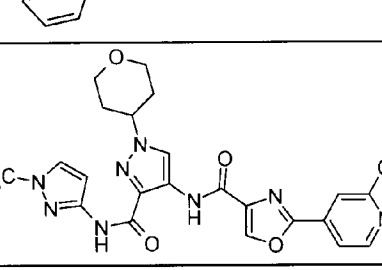
[表55]

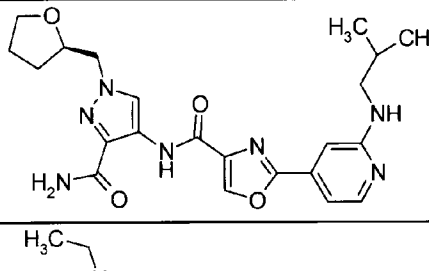
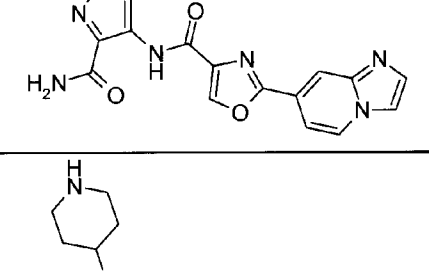
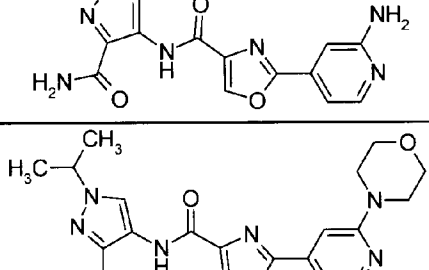
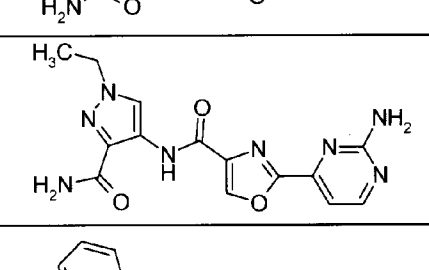
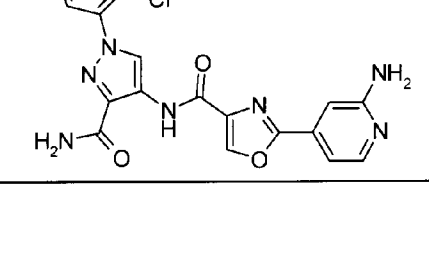
No	Str
111	
112	
113	
114	
115	
116	

No	Str
117	
118	
119	
120	
121	
122	
123	

[0203]

[表56]

No	Str
124	
125	
126	
127	
128	
129	

No	Str
130	
131	
132	
133	
134	
135	

[0204]

[表57]

No	Str
136	
137	
138	
139	
140	
141	

No	Str
142	
143	
144	
145	
146	
147	

[0205]

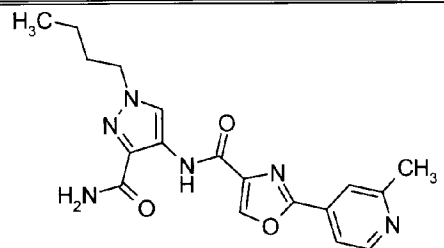
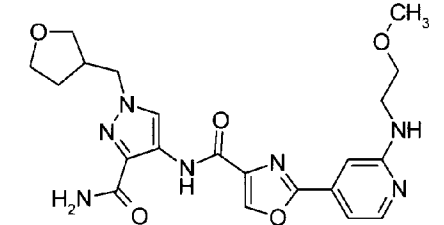
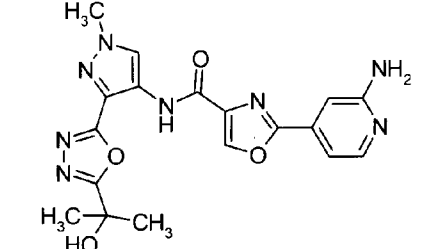
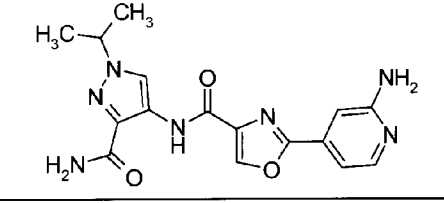
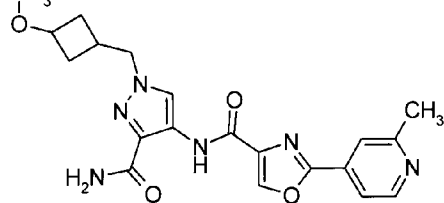
[表58]

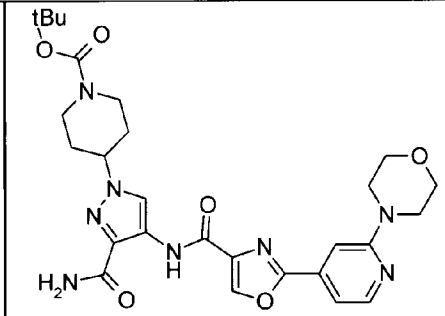
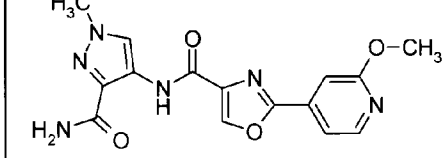
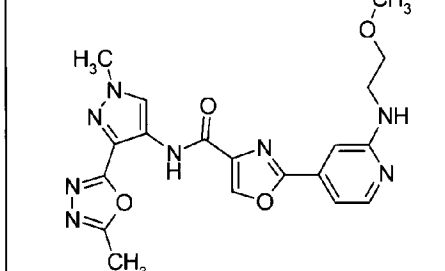
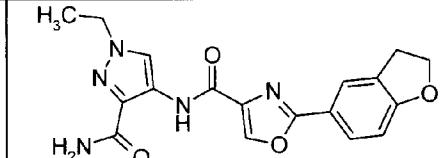
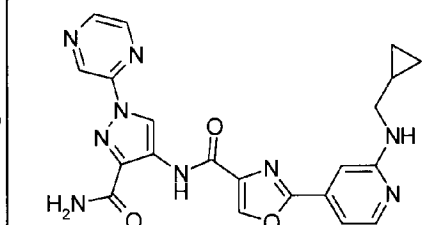
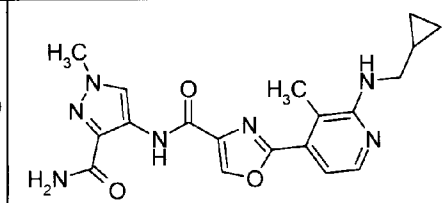
No	Str
148	
149	
150	
151	
152	
153	

No	Str
154	
155	
156	
157	
158	
159	

[0206]

[表59]

No	Str
160	
161	
162	
163	
164	

No	Str
165	
166	
167	
168	
169	
170	

[0207]

[表60]

No	Str
171	
172	
173	
174	
175	
176	

No	Str
177	
178	
179	
180	
181	
182	

[0208]

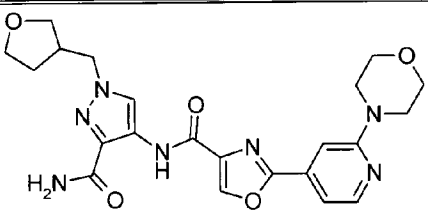
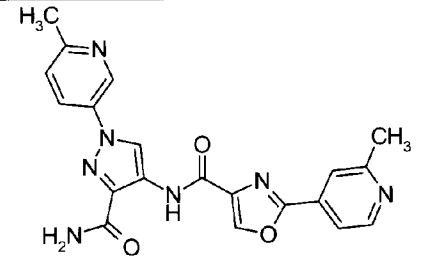
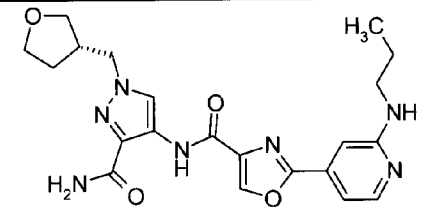
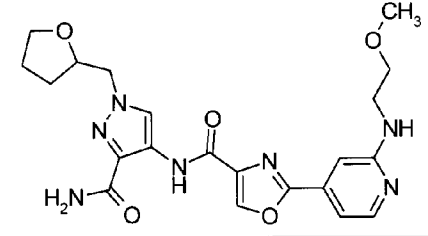
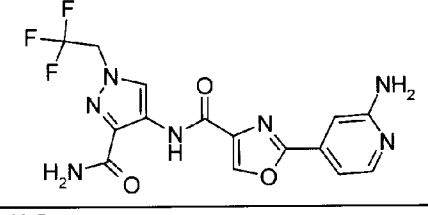
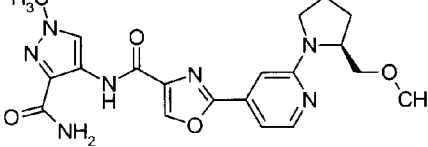
[表61]

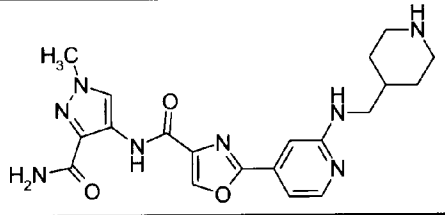
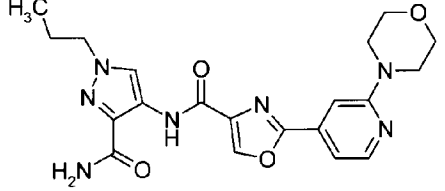
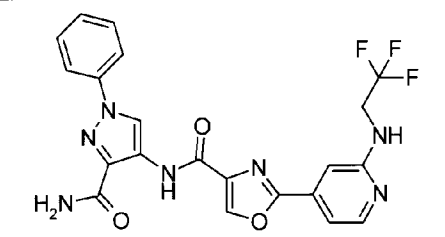
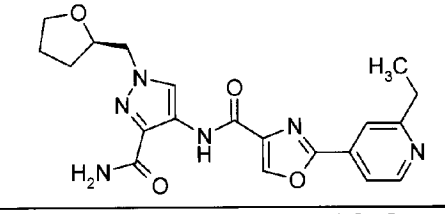
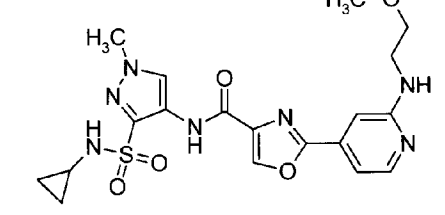
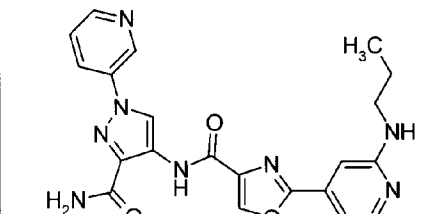
No	Str
183	
184	
185	
186	
187	

No	Str
188	
189	
190	
191	
192	
193	

[0209]

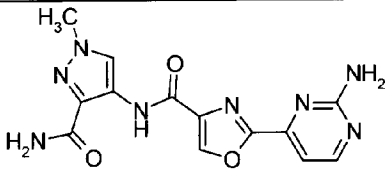
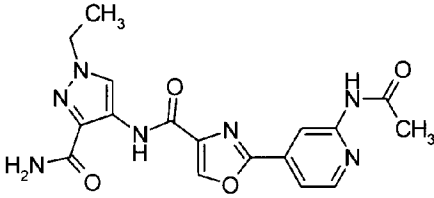
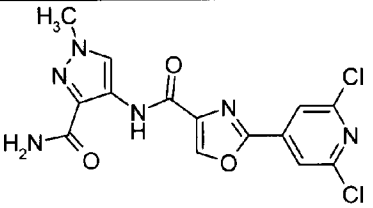
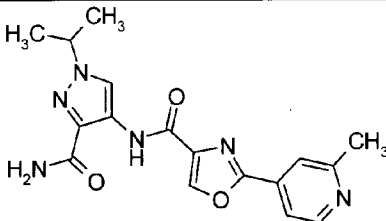
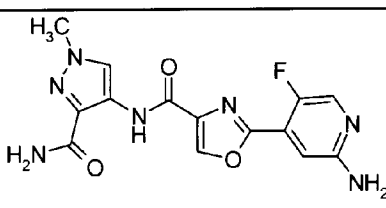
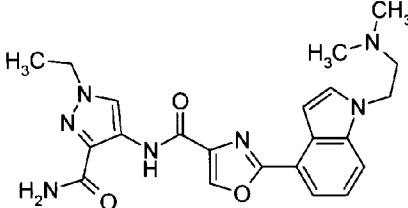
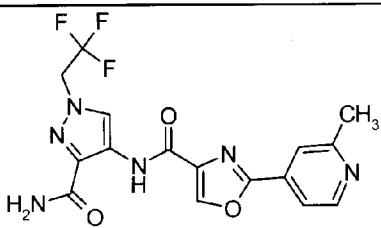
[表62]

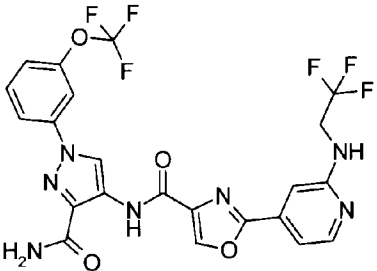
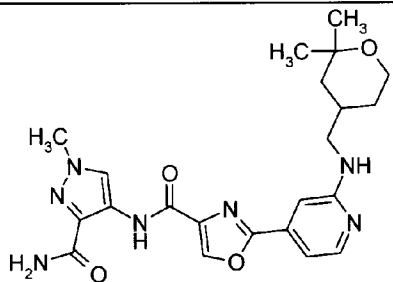
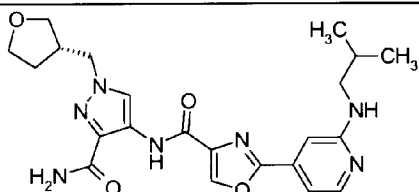
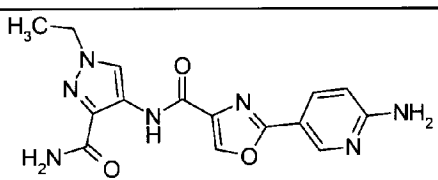
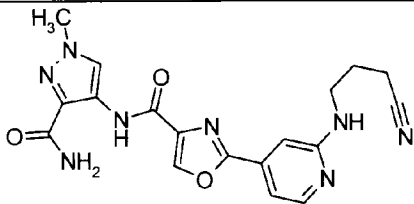
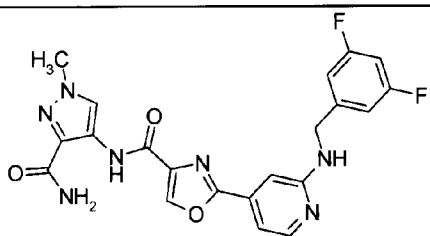
No	Str
194	
195	
196	
197	
198	
199	

No	Str
200	
201	
202	
203	
204	
205	

[0210]

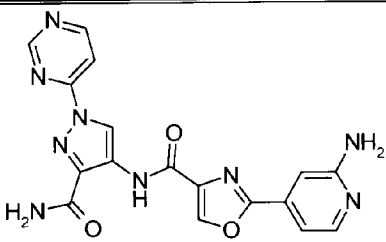
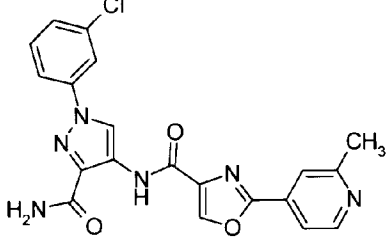
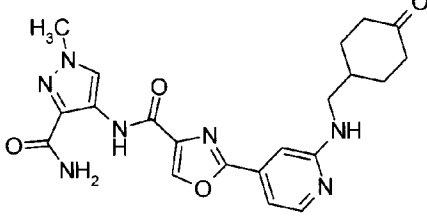
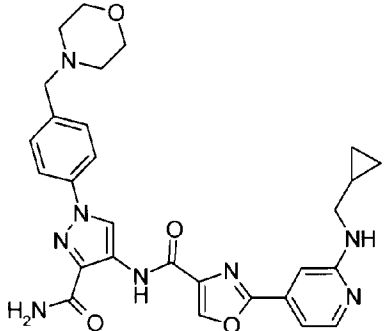
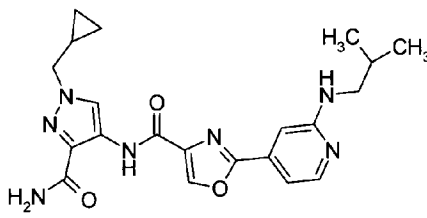
[表63]

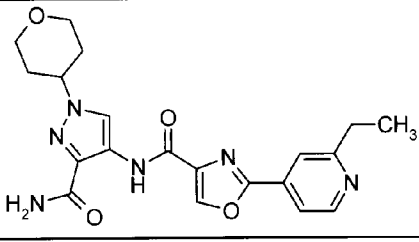
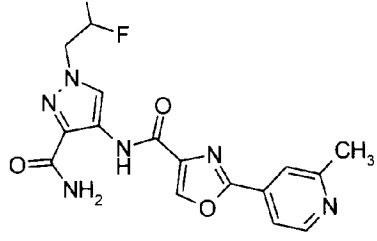
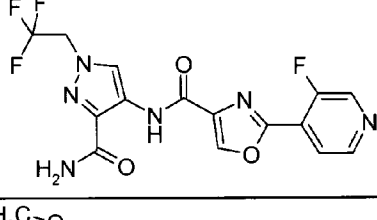
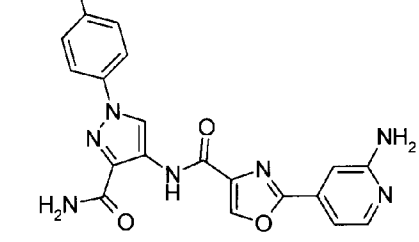
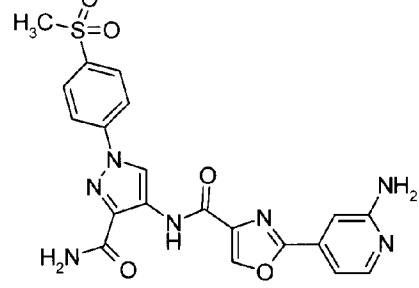
No	Str
206	
207	
208	
209	
210	
211	
212	

No	Str
213	
214	
215	
216	
217	
218	

[0211]

[表64]

No	Str
219	
220	
221	
222	
223	

No	Str
224	
225	
226	
227	
228	

[0212]

[表65]

No	Str
229	
230	
231	
232	
233	
234	

No	Str
235	
236	
237	
238	
239	
240	

[0213]

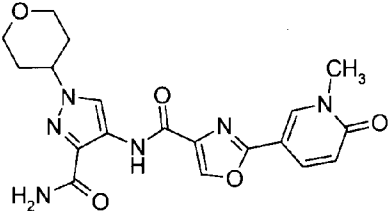
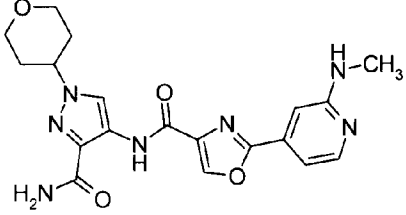
[表66]

No	Str
241	
242	
243	
244	
245	
246	

No	Str
247	
248	
249	
250	
251	
252	

[0214]

[表67]

No	Str
253	
254	

産業上の利用可能性

[0215] 本発明医薬の有効成分である化合物は、I R A K-4に対する強力な阻害作用と、これに基づく良好な薬理作用を有することから、本発明の医薬組成物は、炎症性疾患、自己免疫疾患等のI R A K-4に関係する疾患の予防又は治療剤として使用しうる。

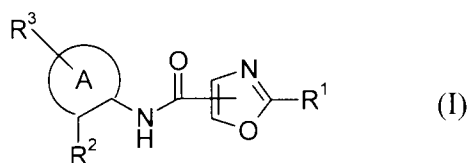
配列表フリーテキスト

[0216] 配列表の数字見出し<223>には、「Artificial Sequence」の説明を記載する。具体的には、配列表の配列番号3の配列で表される塩基配列は、第1-78番及び第1492-1578番が発現ベクター由来、第79-111番が合成プライマー由来、第112-1491番がラットI R A K-4 ORFからなる融合遺伝子である。配列番号4の配列で表されるアミノ酸配列は、配列番号3の配列で表される融合遺伝子でコードされる推定アミノ酸配列である。配列番号5、6の配列で表される塩基配列は、人工的に合成したプライマー配列である。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) の化合物又はその塩。

[化11]



(式中、

環Aは、単環式のヘテロアリールであり、

R¹は、1～3個のR¹⁰で置換されていてもよい単環又は二環式のヘテロアリールであり、

R²は、-C(O)NH₂、-C(O)NH-R⁰、-C(O)NH-R⁰⁰-OH、-C(O)NH-R⁰⁰-O-R⁰、-C(O)N(R⁰)₂、-C(O)NH-シクロアルキル、-C(O)NH-ヘテロシクロアルキル、-C(O)NH-(R⁰で置換されていてもよいピラゾリル)、-C(O)-R⁰、-C(O)-シクロアルキル、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH-R⁰、-S(O)₂NH-シクロアルキル、-R⁰⁰-OH、-R⁰⁰-O-R⁰、-R⁰⁰-(モルホリン-4-イル)、フェニル、オキサジアゾリル又は、R⁰で置換されていてもよいテトラゾリルであり、ここでR²におけるオキサジアゾリルは、R⁰、R⁰⁰-OH又は、R⁰⁰-O-R⁰で置換されていてもよく、

R³は、H、R⁰、ハロゲノ低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、-C(O)N(R⁰)₂、-R⁰⁰-シクロアルキル、-R⁰⁰-ヘテロシクロアルキル、-R⁰⁰-フェニル、-R⁰⁰-OH又は、-R⁰⁰-O-R⁰であり、

ここでR³におけるシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニル及び、ピリジルは、R⁰、ハロゲン、-C(O)O-R⁰、-C(O)-R⁰、-OH、-O-R⁰、-S(O)₂-R⁰、-O-ハロゲノ低級アルキル、-O-R⁰⁰-(モルホリン-4-イル)、-R⁰⁰-OH、-R⁰⁰-O-R⁰、モルホリン-4-イル又は、-R⁰⁰-(モルホリン-4-イル)で置換されていてもよく、

R¹⁰は、同一又は互いに異なって、R⁰、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキ

ル、シクロアルキル、 $-O-R^0$ 、置換されていてもよいアミノ、 $-O$ -ハロゲン低級アルキル、 $-R^{00}-OH$ 、 $-R^{00}-O-R^0$ 又は、 $-R^{00}-$ (置換されていてもよいアミノ)であり、

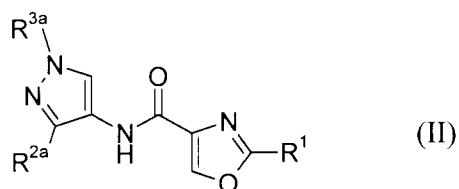
R^0 は、同一又は互いに異なって、低級アルキルであり、

R^{00} は、同一又は互いに異なって、低級アルキレンである。)

[請求項2]

式 (I I) の化合物又はその塩。

[化12]



(式中、

R^1 は、1～3個の R^{10} で置換されていてもよい単環又は二環式のヘテロアリールであり、

R^{2a} は、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-R^0$ 、 $-C(O)NH$ -シクロアルキル、 $-C(O)-R^0$ 、 $-C(O)$ -シクロアルキル、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NH-R^0$ 、オキサジアゾリル又は、 R^0 で置換されていてもよいテトラゾリルであり、

ここで R^{2a} におけるオキサジアゾリルは、 R^0 、 $-R^{00}-OH$ 又は、 $-R^{00}-O-R^0$ で置換されていてもよく、

R^{3a} は、H、 R^0 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニル、ピリジル、 $-R^{00}$ -シクロアルキル、 $-R^{00}$ -ヘテロシクロアルキル、 $-R^{00}-OH$ 又は、 $-R^{00}-O-R^0$ であり、

ここで R^{3a} におけるシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニル及び、ピリジルは、 R^0 、ハロゲン、 $-C(O)-R^0$ 、 $-OH$ 又は、 $-O-R^0$ で置換されていてもよい。)

[請求項3]

R^1 が、それぞれ1～3個の R^{10} で置換されていてもよいピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、フリル、チエニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ピロロピリジニル、イミダゾピリジニル、キノリル又は、ベンゾオキサゾリルである請求項1又は2記載の化合物又はその

塩。

[請求項4] R^2 及び R^{2a} が、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH-R^0$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 又は、5-(メトキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルである請求項5記載の化合物又はその塩。

[請求項5] R^3 及び R^{3a} が、 R^0 、ヘテロシクロアルキル、フェニル、ピリジル、 $-R^{00}-$ ヘテロシクロアルキル、 $-R^{00}-OH$ 又は、 $-R^{00}-O-R^0$ であり、ここでヘテロシクロアルキル、フェニル及び、ピリジルは、 R^0 、ハロゲン又は、 $-O-R^0$ からなる群より選択される基で置換されていてもよい、である請求項5記載の化合物又はその塩。

[請求項6] 2-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-(3-カルバモイル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド、
N-(3-カルバモイル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド、
2-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-[3-カルバモイル-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド、
、
N-[3-カルバモイル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド、
N-(3-カルバモイル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[2-[(2-メトキシエチル)アミノ]ピリジン-4-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド、
N-(3-カルバモイル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピリジン-4-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド、
N-[3-カルバモイル-1-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1H-ピラゾール-4-イル]-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド、

N-[3-カルバモイル-1-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル]-1H-ピラゾール-4-イル]-2-[2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピリジン-4-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド、

N-[3-カルバモイル-1-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-4-イル]-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド、

2-(2-アミノピリジン-4-イル)-N-[3-カルバモイル-1-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド、

N-[3-カルバモイル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-[2-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]ピリジン-4-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド、

N-[3-カルバモイル-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-4-イル]-2-[2-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]ピリジン-4-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド及び、

N-[3-カルバモイル-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-4-イル]-2-[2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピリジン-4-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド、

並びにこれらの塩である、請求項1記載の化合物又はその塩。

[請求項7] 請求項1に記載の化合物又はその塩、及び製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物。

[請求項8] 請求項1に記載の化合物又はその塩を含有するIRAK-4の関与する疾患の予防用若しくは治療用医薬組成物。

[請求項9] IRAK-4の関与する疾患の予防若しくは治療用医薬組成物の製造のための請求項1に記載の化合物又はその塩の使用。

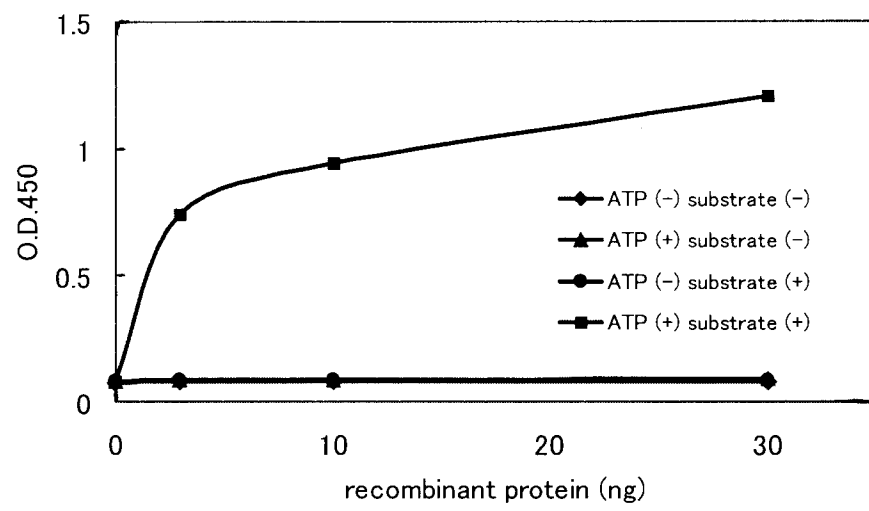
[請求項10] IRAK-4の関与する疾患の予防若しくは治療のための請求項1に記載の化合物又はその塩の使用。

[請求項11] IRAK-4の関与する疾患の予防若しくは治療のための請求項1に

記載の化合物又はその塩。

[請求項12] 請求項1に記載の化合物又はその塩の有効量を患者に投与することからなる I R A K - 4 の関与する疾患の予防若しくは治療方法。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/067541

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)

C07D401/00-421/14, A61K31/33-31/80, A61P1/00-43/00

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 1996-2010

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2010 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2010

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

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/054468 A1 (Astellas Pharma Inc.), 30 April 2009 (30.04.2009), claims 1 to 19; paragraph [0004]; tables 62 to 212 & EP 2206707 A1	1-9, 11
X A	WO 2008/006793 A1 (GLAXO GROUP LTD.), 17 January 2008 (17.01.2008), claims 1 to 11; examples 1 to 56 & EP 2044062 A1 & US 2009/0298866 A1 & JP 2009-543836 A	1, 3, 7-9, 11 2, 4-6
A	US 2009/0149517 A1 (Ulrich Bothe et al.), 11 June 2009 (11.06.2009), & WO 2009/074234 A1 & EP 2070925 A1	1-9, 11

☒ 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
25 October, 2010 (25.10.10)

Date of mailing of the international search report
02 November, 2010 (02.11.10)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/067541

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/009954 A1 (ASTEX THERAPEUTICS LTD.) , 24 January 2008 (24.01.2008) , & EP 2046327 A1 & JP 2009-544602 A	1-9, 11
A	BUCKLEY, G.M. et al, IRAK-4 inhibitors. Part 1: A series of amides, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008, Vol.18, No.11, p.3211-3214	1-9, 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/067541

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,
A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P1/02(2006.01)i,
A61P1/04(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,
A61P9/10(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i,
A61P13/00(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i,
A61P17/06(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P19/06(2006.01)i,
A61P25/00(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i,
A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/067541

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 10, 12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 10 and 12 involve "a method for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy".
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 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. C07D401/00-421/14, A61K31/33-31/80, A61P1/00-43/00

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

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

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2009/054468 A1（アステラス製薬株式会社）2009.04.30, 請求項 1-19, [0004], 表 62-212 & EP 2206707 A1	1-9, 11
X A	WO 2008/006793 A1（GLAXO GROUP LIMITED）2008.01.17, 請求項 1-11, 実施例 1-56 & EP 2044062 A1 & US 2009/0298866 A1 & JP 2009-543836 A	1, 3, 7-9, 11 2, 4-6
A	US 2009/0149517 A1（Ulrich Bothe et al.）2009.06.11, & WO 2009/074234 A1 & EP 2070925 A1	1-9, 11

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 5 . 1 0 . 2 0 1 0

国際調査報告の発送日

0 2 . 1 1 . 2 0 1 0

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）

中西 聡

4 P

3 6 3 8

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

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2008/009954 A1 (ASTEX THERAPEUTICS LIMITED) 2008.01.24, & EP 2046327 A1 & JP 2009-544602 A	1-9, 11
A	BUCKLEY, G.M. et al, IRAK-4 inhibitors. Part 1: A series of amides, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008, Vol.18, No.11, p.3211-3214	1-9, 11

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 10, 12 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項 10、12 は「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

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

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

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

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,
A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P1/02(2006.01)i,
A61P1/04(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i,
A61P11/00(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P13/00(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i,
A61P17/00(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P19/06(2006.01)i,
A61P25/00(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i,
A61P37/02(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D417/14(2006.01)i